膵神経内分泌腫瘍の 診断と治療の最前線

伊藤 鉄英
植田 圭二郎

李 倫學
藤山 隆

三木 正美
河邊 顕

高岡 雄大
五十嵐 久人

立花 雄一
小川 佳宏

要 旨

日本ではここ数年で膵神経内分泌腫瘍の診断治療に関して多くの新たな展開があった。まず、診断および治療効果判定のバイオマーカーとして、クロモグラニンAの有用性が日本でも示された。一方、膵神経内分泌腫瘍に対する診断および治療においては、WHO (World Health Organization) 分類2010によるgradingおよび正確な組織診断が重要であり、腫瘍の機能性の有無、進達度、転移の有無を正確に評価して治療戦略を立てることが重要である。組織診断において超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: EUS-FNA) が普及し、正確な病理診断および組織に見合った治療が可能となった。さらには、遺伝子変異の有無の評価もできるようになった。一方、Ki-67指数が20%を超える高分化型NET (neuroendocrine tumor) 症例も確認され、治療反応性も低分化型NEC (neuroendocrine carcinoma) と異なるため、新たにNET G3という概念が提唱された。多くの神経内分泌腫瘍にはソマトスタチン受容体2が発現しているが、それを利用したソマトスタチン受容体シンチグラフィが承認され、局在診断、遠隔転移の検索、治療効果判定などに貢献し始めた。最後に、治療戦略においては肝転移をいかに制御できるかである。新規分子標的薬の登場により、進行性膵神経内分泌腫瘍の予後が飛躍的に向上している。

〔日内会誌 106: 611~618, 2017〕

Key words 膵神経内分泌腫瘍, WHO分類, 新規分子標的薬, 内科的保存治療

はじめに

日本では膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine neoplasm: PNEN) に関して多くの新たな進歩があったが、本稿では日本における診断と治療の最前線について総説する。まず、欧米ではPNEN診断および治療効果のモニタリングにクロモグラニンA (CgA) の有用性が示されているが、日本では保険未収載である。最近、日本に於けるCgAの有用性が示され¹⁾、その有用

性とピットフォールに注目した。次に、超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography: EUS) の普及により、今まで経過観察していた膵腫瘍に対して超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: EUS-FNA) が行われるようになり、正確な病理診断および組織に見合った治療が可能となった²⁾。さらに、WHO (World Health Organization) 分類2010でKi-67指数が20%を超えるものはneuroendocrine carcinoma (NEC) として分類さ

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

The Cutting-edge of Medicine ; Cutting edge in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms.

Tetsuhide Ito, Lingaku Lee, Masami Miki, Takehiro Takaoka, Yuichi Tachibana, Keiji Ueda, Takashi Fujiyama, Ken Kawabe, Hisato Igarashi and Yoshihiro Ogawa : Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

れるが、最近well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) で20%を超える症例も確認されており、NECと治療の反応性も違う。そこで、NET G3という新たなカテゴリーが提唱されている。さらに、多くのNETにはソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor : SSTR) 2が発現しているが、それを利用したソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy : SRS)³⁾が日本でも承認された。NEN (neuroendocrine neoplasm) の局在診断、遠隔転移の検索、治療効果判定などにおいて貢献することは間違いないと思われる。治療においては肝転移を有するPNENの治療戦略は変わりつつある⁴⁾。肝転移があっても治癒切除が可能ならば外科的治療が標準治療である。しかし、最近登場した分子標的薬 (エベロリムスおよびスニチニブ)、新たにストレプトゾシン (streptozocin : STZ) が日本で保険適用となり、患者の状態、腫瘍の分化度、腫瘍量、増殖の進行速度を考えた集学的治療が必要である⁵⁾。分子標的薬の登場前のPNENの予後因子として肝転移が最も重要視されていたが、現在ではいかに肝転移を制御できるかがPNEN患者の生命予後に関わっていることが判明した⁴⁾。最近、PNENに対する日本での疫学調査⁶⁾が行われ、その実態が明らかとなってきた。さらにPNENにおける腫瘍増殖メカニズムの解明も進み、PNENの治療方針を決定するための重要な情報となっている。さらに、PNET (pancreatic neuroendocrine tumor) の新規癌抑制遺伝子 $PHLDA3$ が報告され⁷⁾、個別化治療の確立につながる可能性が出てきた。

1. PNENにおける CgAの有用性および問題点

CgAは439のアミノ酸から構成される酸性の糖蛋白である。CgAは神経内分泌細胞の分泌顆粒内に様々なホルモンとともに蓄えられてお

り、刺激により共放出される。CgAはPNENの免疫組織化学的なマーカーとして広く普及している。しかし、日本では血中CgAの測定は保険未収載である。欧米では、CgAのPNENに対する血中バイオマーカーの有用性は確立されており、臨床で活用されている。近年、日本のPNEN患者でのCgAの有用性が明らかにされた¹⁾(図1)。免疫組織学的には、CgAの陽性率はNET G1/G2で高く、NECで低下する。免疫組織学的な傾向と同様に、NET G1/G2に比べてNECで血中CgAが低いと報告されている。また、機能性腫瘍は非機能性腫瘍と比べて血中CgAの感度が高いという報告がある。さらに、腫瘍量が多いほど血中CgAは上昇する¹⁾。すなわち、腫瘍サイズが大きい症例や遠隔転移を有する症例ほど血中CgAは上昇しやすいため、血中CgAは治療効果判定や再発予測に有用である¹⁾。CgA測定値に影響を与える薬剤として、制酸薬やステロイドが報告されており、最も注意すべきなのはプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) である。PPIは腸クロム親和性細胞の増殖を介して血中CgAを上昇させる。PPI内服により血中CgAは約2.5倍に上昇する。そのため、休薬が可能な症例では内服を2週間中止して血中CgAを測定することが望ましい。しかし、ガストリノーマで多発潰瘍などZollinger-Ellison症候群を認める症例では、PPI内服中止により病態が急激に悪化する場合もあるため、必ずしも内服を中止する必要はない。その他、血清CgAを上昇させる病態は様々だが、特に注意すべきものとして腎機能障害であり、クレアチニンクリアランス低下に伴って血中CgAが上昇する。時にPNENとの鑑別に難渋する慢性膵炎や膵癌でもCgAが上昇するという報告がある。しかし、我々の検討では、慢性膵炎や膵癌患者では、PPI内服のない症例に限定すると、血中CgAは健常者と同程度である¹⁾(図1)。

図1 膵神経内分泌腫瘍および各種膵疾患における血中クロモグラニンA値 (文献1より改変)

2. PNENに対するEUS-FNA

PNEN診断におけるEUS-FNAの役割は大きく2つに分けられる。1番目はEUSを用い、膵腫瘍を指摘し、正確にPNENと診断する。PNENは典型的な像を呈すれば、他のモダリティでも間接的に診断可能と考えられるが、非典型像を呈することもあり、細胞診、組織診による病理学的な診断が必要となる。2番目はPNENと診断したうえで、Ki-67 indexやmitotic indexによりWHO分類2010の悪性度診断を行い、治療方針の一助にすることである²⁾。

日本ではEUS-FNAが2010年に保険収載され、以降、急速に普及し、広く施行されている。組織診断に関しては、細胞診とCgA、シナプトフィジンなどの免疫染色まで加味した組織診で最終診断される。その感度は82.6~100%、正診率は83.3~93%と報告されている。

WHO分類2010による悪性度分類とEUS-FNAとの悪性度診断能に関してはいくつかの論文が

あり、近年のsystematic reviewでの一致率は83%と決して高くはない。Ki-67測定法に関しては、ホルマリン固定の問題、免疫染色方法の問題、細胞カウント方法の問題など算定に影響を及ぼす因子が多数あるが、最も問題となるのはKi-67の腫瘍内不均一性である。腫瘍の不均一性により、EUS-FNAにてhot spot (Ki-67が最も高いspot) が採取できていないことが原因として考えられる。少しでも正診率を上げるには最低、500個以上の腫瘍細胞を必要とするが、ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) では2,000個以上の腫瘍細胞を採取することを推奨している。

3. 高分化型NET G3の概念

WHO分類が2010年に改訂されて6年が経過し、新分類はおおむね定着してきた。一方で、極めて簡便なWHO分類2010が必ずしも包括しきれない問題点も次第に明らかになってきた。

表1 膵神経内分泌腫瘍におけるWHO分類の改訂案

1. Well differentiated NENs	(Ki-67 index)	(Mitotic index)
Neuroendocrine tumor (NET) G1	<3%	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumor (NET) G2	3~20%	2~20/10 HPF
Neuroendocrine tumor (NET) G3	>20%	>20/10 HPF
2. Poorly differentiated NENs	(Ki-67 index)	(Mitotic index)
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20%	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		
3. Mixed endocrine-nonendocrine neoplasm (MENEN)		

NET G1, NET G2, NEC G3に加え, 新たな細分類の検討がなされている, 特に細胞増殖能が高いもののKi-67 indexが20%を超える高分化型のNET G3である. WHO2010分類ではpoorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PDNEC) はNECに相当し, 高分化型のNET G1/G2に比べ, 極めて予後不良である. また, NECは分子生物学的にも遺伝子変異がNET G1/G2と異なり, NECは小細胞肺癌と似ているため, 治療も小細胞肺癌に準じてプラチナベースの化学療法が標準治療である. 一方, NET G3はNECに比して増殖能が低い点や, 予後が良好であるなどの臨床的特性の違いも明らかになった. さらに, NET G3はNECに比してプラチナ製剤に対する奏効率が低いことが報告され, 治療戦略上NET G3とNECと区別する必要性が生じている. 2016年のENETSガイドラインではKi-67 indexが20%を超えるものをNEN G3と総称し, さらにNEN G3をNET G3とNEC G3に明確に細分類して治療アルゴリズムを作成している. また, 新たにWHO分類の改訂がなされる予定で, 現在, PNENにおいては表1のような案が提唱されているが, 今後の正式な改訂版を待たなければならない.

4. PNENにおけるSRS

NETの全身分布の診断にはSRSが有用であり, 日本でも2016年より使用可能となった. ソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドを放射性インジウム (^{111}In) で標識したオクトレオチドを静脈内投与すると, SSTR2に特異的に結合および集積し, NETを描出する方法である. また, 断層画像 (single photon emission computed tomography : SPECT) の併用が病巣の検出率向上に有効である. 最近では, ^{68}Ga -DOTA-TOCや ^{68}Ga -DOTATATEも用いられ, その有用性も報告されている. SRSの診断能は, 感度, 特異度, 正診率においてCT (computed tomography) とMRI (magnetic resonance imaging) の組み合わせに優る. さらに, SRSはCTとMRIの組み合わせにより, 術後再発を15.5カ月早期に検出できたと報告されている. PNENにおいてSRSは局在および転移診断, SSTR2発現の確認, フォローアップ, stagingの確認などの目的で使用される. PNENの原発巣や転移巣の検索はCT単独では不十分であり, さらにFDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) はNET G1/G2では糖代謝が亢進していない病変も多く必ずしも検出が容易でない. 一方, NEC G3ではFDG-PETでは取り込みを認める症例が多く, SRSとの組み合わせによりNEC G3とNET G3との鑑

図2 新規分子標的薬エベロリムスおよびスニチニブの日本人における有用性
(文献8, 9より改変, 同一試験の比較ではない)
PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease

別に有用である可能性があるが、今後の課題である。ただし、SRSの検出能には制限がある。特にインスリノーマではSSTR2の発現は約20～50%と少なく、SRSで描出できない場合がある。それを受けて、最近、インスリノーマに対して glucagon-like peptide-1 analogue (exendin-4) receptor imagingの有用性が報告されており、感度は約95%と高率である。

5. 肝転移を有するPNENの治療戦略

肝転移を有するPNENに対して新規分子標的薬が登場するまでは有効な治療法が存在しなかった。これらの分子標的薬は日本人PNET症例においても有効であることが報告されている(図2)^{8,9)}が、日本人PNENの長期予後に関してはいまだ明らかにされていなかった。最近、我々は日本人の進行性PNENにおける長期予後と予後予測因子の確立を目的としてretrospective研究を行った⁴⁾。対象は進行性PNEN 78例で、74%

が非機能性PNENであった。17%の13例に遺伝性疾患を合併しており、11例は多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia) 1型(MEN type1)であった。肝転移は83%に認め、54例で多発であった。様々な臨床的・組織学的な因子の、進行性PNEN症例における予後予測因子としての有用性を検討するための単変量解析を行ったところ、骨転移を有する症例でoverall survival (OS) が有意に短かった。さらに、分子標的薬の登場以前と以後の2群に分けたところ、新規分子標的薬登場以後に治療した症例で予後が有意に良好であった(図3)。単変量解析でP値が0.20以下であった因子をもとに行った多変量解析では、Ki-67指数カットオフ値10%、骨転移および分子標的薬登場前後での治療時期が独立した因子であった。なお、有意差はなかったものの、機能性腫瘍の方が非機能性腫瘍と比較してOSが短い傾向であった。このように、分子標的薬の登場により進行性PNENの予後が飛躍的に向上したことが明らかになった。つま

図3 新規分子標的薬登場前後でのoverall survival (OS) の比較 (文献4より改変)

表2 膵神経内分泌腫瘍の疫学の推移 (文献6より改変)

2005 年	1 年間の受療者数	有病患者数 (人口 10 万人あたり)	1 年間の新規発症率 (人口 10 万人あたり)
機能性腫瘍	1,627 人	1.27 人	0.50 人
非機能性腫瘍	1,218 人	0.95 人	0.51 人
全体	2,845 人	2.23 人	1.01 人
2010 年	1 年間の受療者数	有病患者数 (人口 10 万人あたり)	1 年間の新規発症率 (人口 10 万人あたり)
機能性腫瘍	1,105 人	0.88 人	0.40 人
非機能性腫瘍	2,274 人	1.81 人	0.87 人
全体	3,379 人	2.69 人	1.27 人

り、エベロリムスやスニチニブの登場が日本人の進行性PNENの予後を飛躍的に改善し、寄与しているものと考えられた。さらに、分子標的薬により今まで予後予測因子とされていた肝転移などが良好に制御し得るようになったことで、進行性PNETの予後予測因子そのものも大きく変わってきており、最も重要なのは肝転移を制御できるかである。さらに、最近登場したSTZに関しては今後の症例の集積が必要で、今後、どのような症例に用いるのが有用かの検討が必要である。

6. 日本におけるPNENの疫学

日本におけるPNENの疫学調査が施行され、その実態が解明されてきた⁶⁾。近年、第2回全国疫学調査の結果が報告され、PNENの2010年の年間受療者数は3,379人と推定され、2005年の約1.2倍に増加していた。興味あることに、2010年では非機能性PNENは全体で65.5%を占め、2005年と比較して非機能性PNENの割合が増えたのも特徴である(表2)。理由として、EUS-FNAが普及し組織診断の向上によるものが大きい。一方、2010年にWHO分類が改訂され、従来の病理組織学分化度や生物学的悪性度分類とは異

表3 膵神経内分泌腫瘍におけるNECの割合
(文献6から改変)

	NECの割合 (%)
患者全体	7.5
機能性腫瘍	3.2
インスリノーマ	1.9
ガストリノーマ	5.8
グルカゴノーマ	2.4
VIPオーマ	0
ソマトスタチノーマ	0
その他	11.8
非機能性腫瘍	9.7

VIP : vasoactive intestinal peptide

なり、Ki-67指数が重要とされている。第2回調査では2010年WHO分類に基づくNECの割合が日本で初めて報告され、PNEC (pancreatic neuroendocrine carcinoma) はPNEN全体の7.5%を占めていた(表3)⁶⁾。また、遠隔転移をPNEN診断時にPNET G1/G2では12.9%に認めたのに対し、PNECでは46.3%と高率であった。

7. PNENの新規癌抑制遺伝子PHLDA3

最近、OhkiらはPNENの新規癌抑制遺伝子PHLDA3を発見した⁷⁾。PHLDA3は当初p53蛋白のゲノムへの結合およびヒストン修飾をChIP-chipおよびChIP-seq法により解析し、新たに発見されたp53標的遺伝子である。ほとんどのPNENでは癌遺伝子Aktの活性化を伴っており、PHLDA3はAktの細胞膜移行を阻害することでAkt活性を抑制することを明らかにした。また、PHLDA3遺伝子のLOH (loss of heterozygosity) が認められたPNENでは、悪性度が高く予後も悪

い。PHLDA3遺伝子のLOHはAktの活性化を引き起こすため、PHLDA3遺伝子のLOHが認められたPNET症例では、Akt経路のmTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬のエベロリムスが有効である可能性、さらには臓器個別化治療の確立につながる可能性も期待される。

おわりに

PNENに関する最新の進歩について総説した。今後の展望として、最近、Ki-67指数が10%未満で中-高分化型と診断され、SRSで陽性を示した非機能性のPNETおよび消化管NETを対象に施行されたSSA (somatostatin analog) であるランレオチドのランダム化比較試験 (CLARINET試験) が実施され、無増悪生存期間を有意に延長し、腫瘍増殖抑制効果が示された。これを受けて、日本でもランレオチドの国内第II相が進行中であり、今後、切除不能高分化PNETに対する治療選択薬が増えることが期待できる。また、2015年に日本神経内分泌腫瘍研究会 (Japan Neuroendocrine Tumor Society : JNETS) より、「膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン」¹⁰⁾ が発刊され、診断と治療の標準化を目指している。一方、JNETSではNEN患者の悉皆登録制度 (NET registry) を開始している。さらに、我々が中心となって治癒切除不能膵消化器NEN患者の前向き予後調査 (PROP-UP2 study) も開始している。それらから得られる情報はさらにこの領域の進歩をもたらすと思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Hijioka M, et al : Serum chromogranin A is a useful marker for Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Sci* 105 : 1464–1471, 2014.
- 2) Hasegawa T, et al : Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 46 : 32–38, 2014.
- 3) Ito T, Jensen RT : Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1 : recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *Int J Endocr Oncol* 3 : 53–66, 2016.
- 4) Lee L, et al : Long-term outcomes and prognostic factors in 78 Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms : a single-center retrospective study. *Jpn J Clin Oncol* 45 : 1131–1138, 2015.
- 5) Ito T, et al : Pancreatic neuroendocrine tumors : clinical features, diagnosis and medical treatment : advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26 : 737–753, 2012.
- 6) Ito T, et al : Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan : a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 50 : 58–64, 2015.
- 7) Ohki R, et al : PHLDA3 is a novel tumor suppressor of pancreatic neuroendocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : E2404–2413, 2014.
- 8) Ito T, et al : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours : a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. *Jpn J Clin Oncol* 42 : 903–911, 2012.
- 9) Ito T, et al : Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest New Drugs* 31 : 1265–1274, 2013.
- 10) 日本神経内分泌腫瘍研究会編：膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン．金原出版，東京，2015.