

## 神経内分泌腫瘍の核医学診断と治療～今後の展開～



高野 祥子

Takano Shoko

(横浜市立大学大学院医学研究科  
放射線医学)



金田 朋洋

Kaneta Tomohiro

(横浜市立大学大学院医学研究科  
放射線医学)



小林 規俊

Kobayashi Noritoshi

(横浜市立大学大学院医学研究科  
がん総合医科学)



市川 靖史

Ichikawa Yasushi

(横浜市立大学大学院医学研究科  
がん総合医科学)



井上登美夫

Inoue Tomio

(横浜市立大学大学院  
医学研究科放射線医学)

### 1 はじめに

2016年1月、長らく承認が待ち望まれた核医学診断薬オクトレオスキャン®の本邦での発売が開始され、その対象疾患である神経内分泌腫瘍の画像診断は大きく進歩したといえる。しかし欧米では20年以上前から承認され日常診療で当たり前で使用されていたものである。本邦では、対象が希少疾患であることや、RIに対する複雑な法規制などが障壁となり、薬事の承認申請が進まなかった経緯がある。それではなぜ、今になって承認されたのだろうか。

そもそも神経内分泌腫瘍は、希少疾患ではあるが、今核医学会を中心に世界的に注目を集めている。なぜだろうか。

本稿では神経内分泌腫瘍と、それに対する核医学診断と治療、そして今なぜオクトレオスキャン®が承認されたのか、なぜこの疾患が注目されているのかを概説し、更に今後の展望、日本の核医学が抱える問題点についても触れていきたい。

### 2 神経内分泌腫瘍とは

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine Neoplasms, NEN) とは、神経内分泌系統の細胞から発生し、異常増殖を示すようになった腫瘍の総称である<sup>1,2)</sup>。神経内分泌系統は全身に分布するため、神経内分泌腫瘍も

全身臓器のどこにでも発生し得るといわれる。特に膵・消化管と肺の発生率が高い<sup>3,4)</sup>。

進行は比較的緩徐なことが多いため、一昔前は俗称“がんもどき”などと呼ばれたこともあったが、今では、浸潤・転移を来し死に至る、悪性の腫瘍であることが分かっている。発生頻度は、10万人あたり約5人と比較的稀な疾患で、“希少がん”とされてきたが、近年診断技術の向上等に伴いその増加が指摘されている(図1)。

臨床的には、腫瘍のホルモン産生能により特異的な症状を呈する機能的NENと、ホルモン特異的な症状は呈さない非機能的NENに分類される。また病理学的には、分裂能の指標 (Ki-67 index) をもと

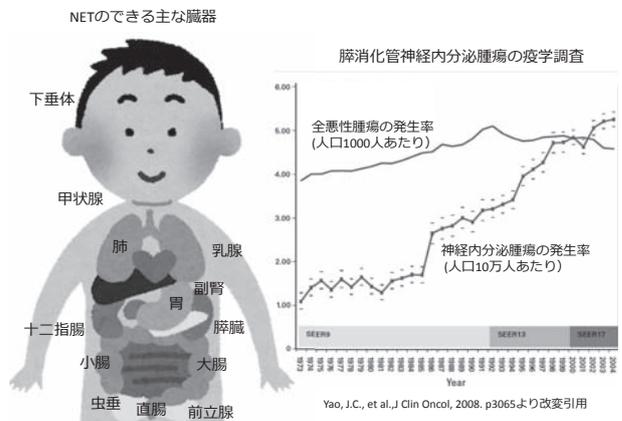


図1 神経内分泌腫瘍とは

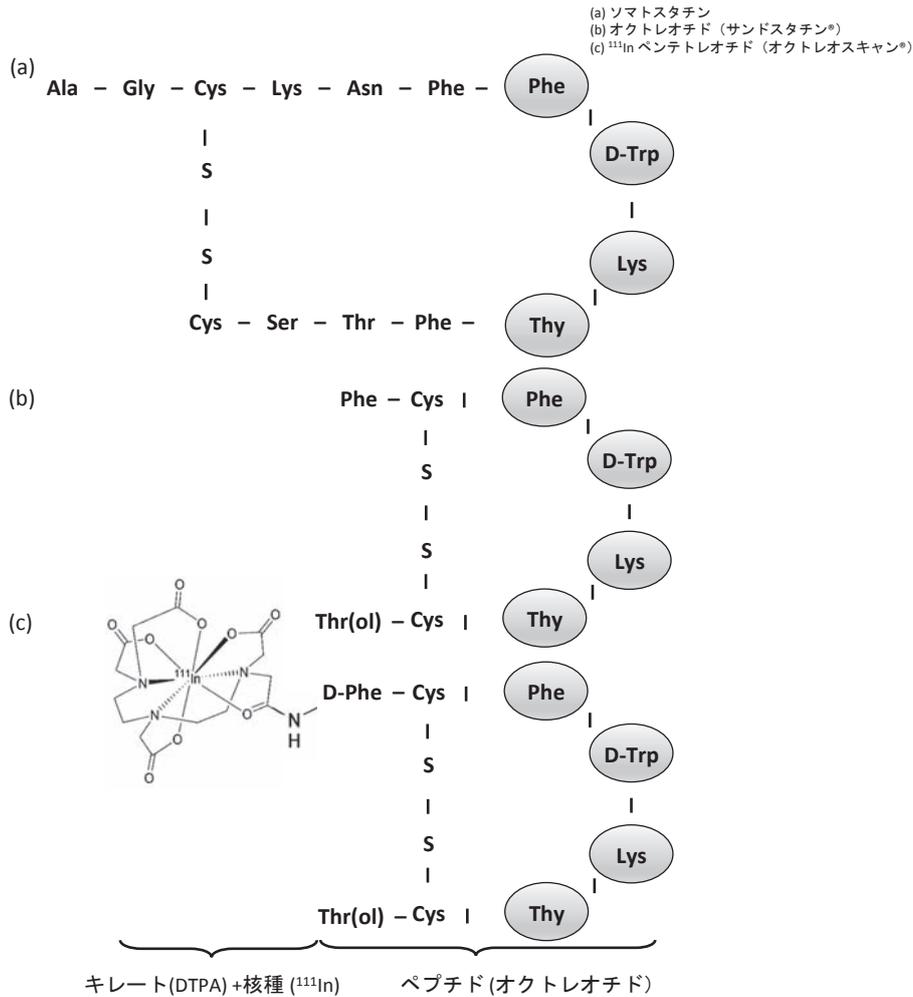


図2 ソマトスタチンとその類似体

にした2010年WHO分類では3段階のグレードに分けられる。分裂能の低いGrade 1,2はNeuroendocrine Tumor (以下NET), 高分裂能を呈するGrade 3はNeuroendocrine Carcinoma (NEC)とされ、大きく線引きがされている<sup>2,5,6)</sup>。NETとNECでは臨床的な予後や治療法が異なるが、本稿では主にNETについて述べることにする。

多くのNETでは、細胞膜上にソマトスタチン受容体(SSTR)が発現しており、この疾患の特徴の1つと捉えられてきた。ソマトスタチンは、14個のアミノ酸よりなるペプチドホルモンで、成長ホルモンや消化管ホルモンなど多くの二次ホルモンの分泌抑制や細胞増殖制御の一端を担っている<sup>7)</sup>。また、神経内分泌腫瘍においては、ホルモン症状や腫瘍増殖、腫瘍血管の新生に深く関与していることが知られており、診断や治療の標的として検討されてきた<sup>8-10)</sup>。

### 3 ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

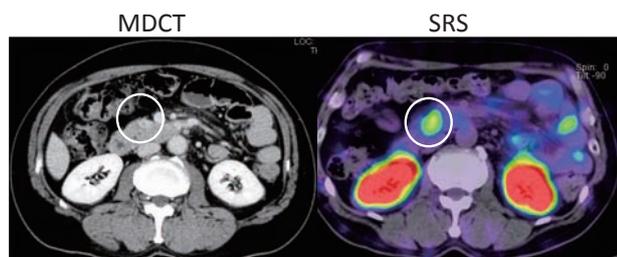
このソマトスタチン受容体に、ソマトスタチンやその類似物質が結合することを利用して腫瘍を可視化し、世界で最初に商業ベースで実用化された核医学検査薬が、オクトレオスキャン®である<sup>8)</sup>。

そもそもソマトスタチンは、生体内での半減期が2~3分と非常に短く不安定なため、1980年代に生体内安定的なソマトスタチン類似物質(アナログ)としてオクトレオチド(サンドスタチン®)が開発された<sup>11,12)</sup>。このオクトレオチドのN末端に、キレート剤であるジエチルトリアミン五酢酸(DTPA)を付加し、γ核種である<sup>111</sup>Inで標識したのが、<sup>111</sup>Inペンテトレオチド、即ちオクトレオスキャン®である。核種から放出される単一光子をγカメラで捉えることで薬剤の分布が撮影でき、Somatostatin Receptor Scintigraphy (以下SRS)と呼ばれる(図2)。

NETの診断に関してSRSは従来行われていたCT、MRI、腹部エコーなどと比較して、より高い感度・特異度を示した<sup>13-15)</sup>。その有用性から1994年にはチェコ及び米国で薬事承認され、NETの存在診断、病期診断、治療後の経過観察における世界標準の検査となった。当初は平面撮像のみが標準であったが、次第に断層撮影法であるSPECT技術が導入され、更にCTやMRIとの合成画像が作成できるようになり、臨床的なインパクトは一層向上したといえる<sup>16)</sup>。現在のSRSのNET診断の感度は、80~90%といわれている<sup>17)</sup>。また、肝転移のあるNET症例にSRSを行ったところ、54%に従来検査では指摘できなかったリンパ節転移や骨転移等が同定されたとの報告や<sup>18)</sup>、術後の経過観察にSRSを用いたところ、従来検査のみの場合に比較して、再発巣の同定が15.5か月早まったとの報告もある<sup>19)</sup>。

更にSRSはソマトスタチン受容体を発現しているという、腫瘍の質的診断が行えるという点でも画期的であった。通常、腫瘍の質的診断は生検を必要とし、病理学的検査の結果なしにはその確証を得ることは難しい。しかし、SRSを使えばソマトスタチン受容体の存在が一目瞭然である。更にこのことは後述する、内用療法の適応判断としても非常に重要である。

当院での実際の施行例を1例提示する(図3)。原発不明多発肝転移の神経内分泌腫瘍として紹介を受けた症例である。SRSを施行したところ、既知の多発肝転移の他、新たに骨転移及び膵頭部の集積が確認された。病理学的検査は本人の希望により行われていないが、膵原発の可能性が高く、その後の治療方針を決定する上で非常に重要な結果をもたらした。



SRSで著明な集積を認めた。後方視的に確認すると膵体部にごく淡い結節上の造影効果を認め、膵臓が原発であると特定できた。

図3 原発不明NET多発肝転移としてSRSを施行した症例

## 4 ソマトスタチン受容体PET

世界ではその後も、ソマトスタチン受容体を可視化する技術は更に進歩を遂げている。ソマトスタチン類似物質(アナログ)に付加するキレートをDTPAからDOTAに改良したことで、陽電子核種である<sup>68</sup>Ga(半減期)を安定的に結合させることができるようになった。陽電子核種を使った断層撮像(PET)が、単一光子核種を使った断層撮像(SPECT)に比較して、空間分解能や定量性に優れているのは周知の通りである。また臨床的には、SRSがその体内動態から4時間後と24時間後の2回撮影を必要とするのに比較し、ソマトスタチン受容体PETは、1時間後には撮影可能で当日中に検査が終了するというメリットもある。

現在キレート付加後のソマトスタチン類似物質としては、図4に示すようにDOTATOCやDOTATATE、DOTANOCなど、分子構造に若干の違いがある何種類かのトレーサーが臨床使用されているが、いずれもSRSと比較すると非常に高い検出感度・特異度が報告されている<sup>20-22)</sup>。

また、この検査薬の広まりは、<sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Gaジェネレーターの開発によるところも大きい。それまでのPET検査薬は、加速器等で合成された<sup>18</sup>Fや<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Nなどを、有機化学的な合成方法を駆使して短時間で合成する必要があった。一方、<sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Gaジェネレーターは小型装置で、必要時に<sup>68</sup>Gaの抽出ができる。また、合成はキレートの中に核種を結合させるだけなので、通常100℃程度の加熱処理のみで完了し比較的簡便である。これらの理由により今世界では、この<sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Gaジェネレーターとペプチドを組み合わせた利用が爆発的に広まりつつある(図5)。

## 5 ペプチド受容体核医学内用療法(PRRT)

キレート中に、<sup>68</sup>Gaではなく、β核種である<sup>90</sup>Yや<sup>177</sup>Luを結合させると、集積した腫瘍内部でβ線を放出し、腫瘍を中から照射することができる。Peptide Receptor Radionuclide Therapyと名付けられており、その頭文字をとってPRRTと呼ばれている。

近年注目されるTheranosticsという言葉は、治療(Therapeutics)と診断(Diagnostics)を融合して作られた造語で、`診断的検査により患者が治療の恩

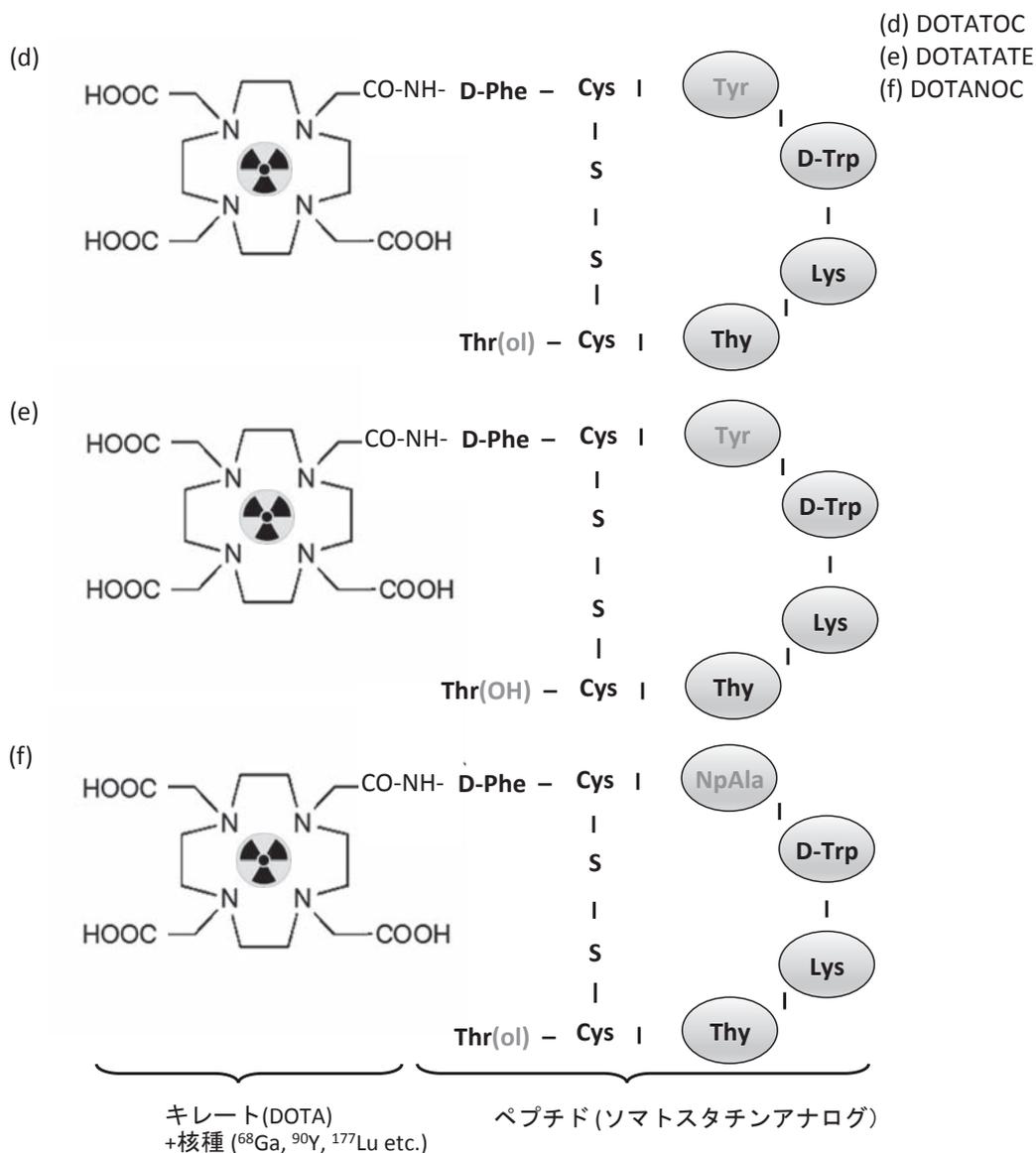
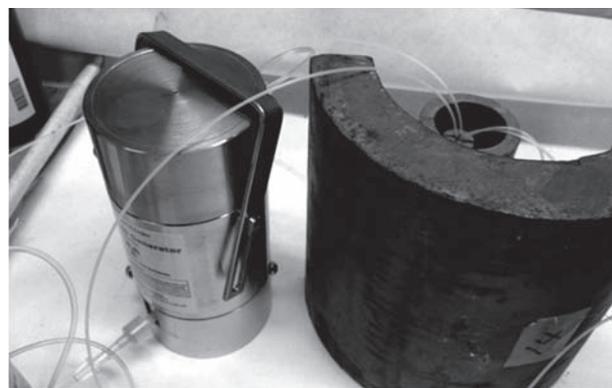


図4 主なソマトスタチン受容体PETのトレーサー

恵を受けられるかが分かり、治療の適応判断に役立たせることで、個別化医療に対応していく、といった概念を指す。NETの核医学診断からPRRTの流れは、まさにこの言葉が当てはまるといえる。

SRSやソマトスタチン受容体PETにより、事前に病巣の薬剤集積があること、正常臓器への異常集積がないことを画像で確認できるので、治療効果と副作用の予測が可能である。また治療用核種である $^{90}\text{Y}$ や $^{177}\text{Lu}$ は飛程が短いため、周辺正常臓器の被ばくを限りなく低く抑えつつ、腫瘍への高線量投与が可能である。これにより高い治療効果と少ない副作用の両立が実現できる(図6)。



京都大学放射線科 中本裕士先生のご厚意により提供

図5  $^{68}\text{Ge}$  -  $^{68}\text{Ga}$  ジェネレーター

PRRTは1990年代にスイス・バーゼル大学病院で始まり、ヨーロッパを中心に高い治療成績を挙げた<sup>23, 24)</sup>。2010年ごろ、元Apple社CEOの故スティーブ・ジョブズ氏が、当時アメリカでもあまり行われていなかったこの治療を求めて、スイスまで渡航していたことは海外のメディアでも取り上げられた。実はPRRTに関しては、当時より欧州のガイドラインに記載され広く行われていた割には、最近まで世界的に薬事承認が遅れていたのである。原因として、対象疾患が希少がんであることや、欧州と米国での考え方の違い、保険制度が日本とは異なることといった背景があったようだ。

長らく待ちわびられていた承認申請だが、2012年に米国を中心にPRRT用の薬剤である<sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera<sup>®</sup>)の第Ⅲ相臨床治験 (NETTER1

study) が開始され、2015年9月の欧州癌学会で非常に高い治療成績が報告された<sup>25)</sup>。治療開始20か月後の無病生存率の予測値は、対象群 (サンドスタチン<sup>®</sup>高容量投与群) 10.8% (95% CI, 3.5 to 23.0) に対し、Lutathera<sup>®</sup>投与患者群 65.2% (95% CI, 50.0 to 76.8) と、その差は歴然としていた。また副作用も一時的な嘔気やわずかな骨髄抑制など、非常に少ないものであった。この第Ⅲ相治験の結果を受けて、FDAは間もなくこの薬剤を承認する予定とのことである。

## 6 日本の現状

さて日本はというと、冒頭で述べた通り、SRSが2015年やっと承認されたばかりである。ソマトスタチン受容体PETは京都大学で研究的に実施されているのみ、PRRTにいたっては複雑なRIの規制法令が障害となり国内に輸入することすらできない状況が続いている。

当院は2011年に初めて、患者さんからの強い希望があり、この治療を受けるためにスイス・バーゼル大学に紹介を行った。その後2012年からはスムーズにPRRTを施行していただけるように、バーゼル大学と協体制を整えると同時に、PRRTを国内で行うことを目指した院内チームを結成し、活動を行ってきた。国立国際医療センター核医学科元部長の窪田和雄先生にご指導いただき、2013年に個人輸入によるSRSの導入と検査を開始した。これまでに、40例以上の症例にSRSを施行し、27例が実際にバーゼル大学でPRRTを受けている。

下の症例は、54歳女性、膵NET多発肝転移の症例である。膵頭十二指腸切除+肝部分切除術を受けたが、その後肝転移再発を繰り返し、肝臓切除や血管内治療、分子標的薬など、国内でできるほぼすべての治療をやりつくした後、PRRTを希望されて当院に紹介受診された。当院でSRSの集積を確認後、バーゼル大学にて1回160mCiの<sup>177</sup>Luまたは<sup>90</sup>Y-DOTATOCの投与を2~3か月おきに合計3回行った。治療前、肝に多発していた腫瘍に薬剤が集積し、その後の画像検査で著明に縮小している(図7)。

現行使用できる抗癌剤や分子標的薬が、倦怠感や口内炎などの副作用を許容しながら使用し続けなければ効果の持続が期待できないのに対し、PRRTは投与後数年間腫瘍縮小効果が持続することもある。

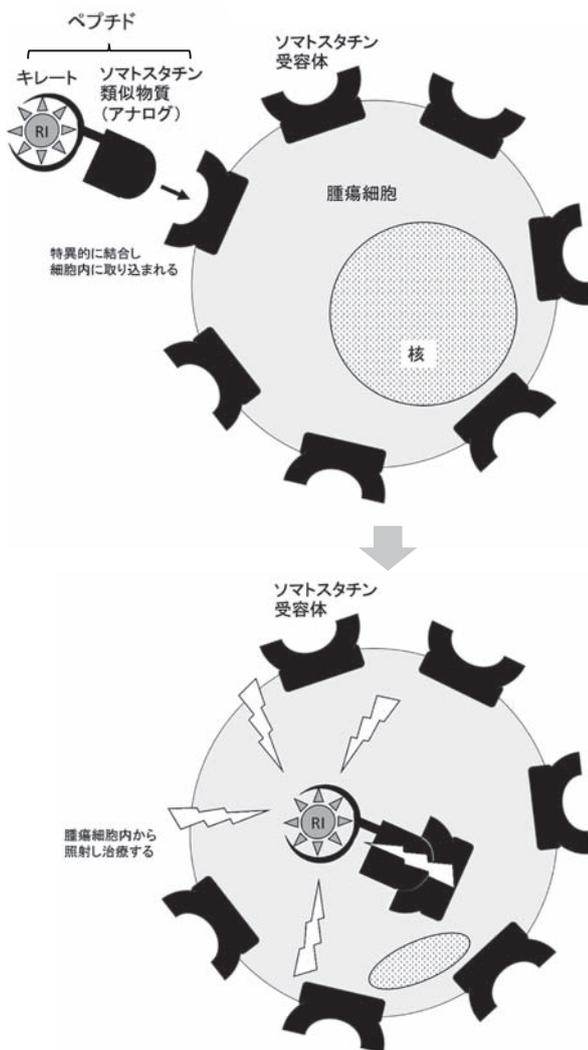


図6 PRRTの模式図

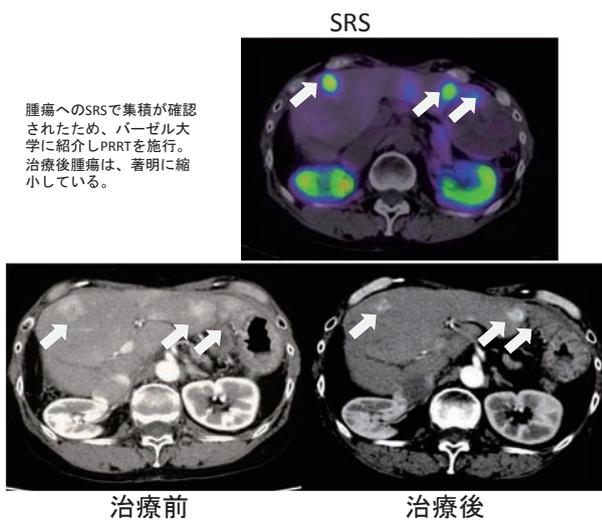


図7 54歳女性膵NETの症例

無治療の期間ができるというのはQOLの観点から非常に重要である。この治療を受けた患者さんからは、「PRRTのおかげで病気を忘れられる、もしも病気が大きくなってでもできる限り何度でもこの治療を受けたい、といった声が聞かれる。

ここでは詳細に触れないが当院からPRRTを受けに行かれた方のデータをまとめると、海外で報告されている成績と遜色ない治療効果を挙げている。当院にPRRTを求めて来院される患者さんの大部分が、国内でできる治療のほぼすべてをやりつくしてから当院に紹介されているという背景を考えると、この治療成績は非常に良好といえる。

しかし、海外での治療にかかる費用は全額自費のため、計3~4回の渡航費を含め約500万円と、誰にでも選択肢のある治療ではない。また、スイス・バーゼル大学病院までの移動は、飛行機の乗り継ぎを含め14時間以上であり、体力的に長時間のフライトに耐えられない、持続点滴を必要としている等の理由から、希望があっても渡航できない患者さんも少なくなかった。

こうした状況に対し、次第に国内でも声が集まるようになった。2015年5月には患者会から3万人を超える署名とともに新薬の承認を求める要望書が当時の厚生労働大臣に手渡しされ、6月には国会答弁でも、『わが国の放射性同位元素内用療法（RI内用療法）の現状及び今後の国の施策に関する質問主意書』が提出された。同月、富士フイルムRIファーマ(株)が、Advanced Accelerator Applications International

社と『治療用放射性医薬品「ルテチウムドータオクトレオテート ( $^{177}\text{Lu}$ )」の国内開発・販売等に関するライセンス契約』を締結し、11月にはついにオクトレオスキャン®の薬事承認を取得した。昨年5月には、日本核医学会より『Lu-177-DOTA-TATE注射液の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル（第2版）』の公開がなされ、PRRT開始に対する準備も着実に進んでいる。

このように、患者会の方々が政府に声を届けてくださったこと、企業や学会、日本アイソトープ協会の皆様の多大な努力があり、今少しずつ日本の核医学分野が、遅れていた進化をはじめようとしている。オクトレオスキャン®の薬事承認は、日本にとっては本当に大きな第一歩である。そしてPRRTも、間もなく国内治験が始まる予定である。

## 7 今後の展望

なぜ今オクトレオスキャン®が承認されたのか。それはもちろん、その先にPRRTが見据えられているからであろう。ではなぜ今世界で神経内分泌腫瘍が、PRRTが注目されているのか。それはこのPRRTの原理が、Theranosticsを具現化する重要な1分野として、今後の核医学、ひいてはがん治療の未来を大きく革新する、1つのルールになるからである。生体には様々な受容体や酵素が存在しており、生物学的に結合する性質をもつ低分子化合物とキレートを使えば、今後同様の治療が次々と世に出てくる可能性が高い。

実際、無数のリガンドによる同様の内用療法の報告が増えつつあり、特に前立腺癌の膜特異的抗原とそれに結合するリガンドを利用した同様の治療薬は、もうすでにヨーロッパを中心に劇的な臨床効果を報告し始めている。

ここでは紙面の都合で書ききれないが、このような院内合成を必要とする核医学薬剤に対して、日本のRI規制のハードルは未だ恐ろしく高い。しかし、それを理由にまたPRRTと同じようなドラッグラグを繰り返すのか。それは許されないと、筆者らは考えている。

## 8 結語

日本は核医学治療の分野において、法規制などの問題が障壁となり、海外に比べて20年以上の遅れをとってきた。しかし、関係する多くの方々のご尽力により、今必死で遅れを取り戻そうとしている。治療を待つ患者さんのために一刻も早く、安全により多くの核医学治療ができる環境を整えていく必要がある。

### 参考文献

- 1) Pearse, A.G., *J Histochem Cytochem*, **17** (5), 303-313 (1969)
- 2) Scoazec, J.Y., *et al., pour le reseau, Ann Pathol*, **31** (2), 88-92 (2011)
- 3) Yao, J.C., *et al., J Clin Oncol*, **26** (18), 3063-3072 (2008)
- 4) Ito, T., *et al., J Gastroenterol*, **50** (1), 58-64 (2015)
- 5) Polak, J.M. *et al., J Histochem Cytochem*, **27** (10), 1398-1400 (1979)
- 6) Travis, W.D., *Pathologie*, **35 Suppl 2**, 188 (2014)
- 7) Patel, Y.C., *J Endocrinol Invest*, **20** (6), 348-367 (1997)
- 8) Krenning, E.P., *et al., Lancet*, **1** (8632), 242-244 (1989)
- 9) Lee, D.Y. *et al., AJR Am J Roentgenol*, **197** (2), 318-324 (2011)
- 10) Reubi, J.C. *et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **30** (5), 781-793 (2003)
- 11) Bauer, W., *et al., Life Sci*, **31** (11), 1133-1140 (1982)
- 12) Kvols, L.K., *et al., N Engl J Med*, **315** (11), 663-666 (1986)
- 13) Krenning, E.P., *et al., Eur J Nucl Med*, **20** (8), 716-731 (1993)
- 14) Lebtahi, R., *et al., J Nucl Med*, **38** (6) 853-858 (1997)
- 15) Termanini, B., *et al., Gastroenterology*, **112** (2), 335-347 (1997)
- 16) Schillaci, O., *et al., J Nucl Med*, **37** (9), 1452-1456 (1996)
- 17) Tan, E.H. *et al., World J Clin Oncol*, **2** (1), 28-43 (2011)
- 18) Frilling, A., *et al., Surgery*, **124** (6), 1000-1004 (1998)
- 19) Scigliano, S., *et al., Endocr Relat Cancer*, **16** (3), 977-990 (2009)
- 20) Hofmann, M., *et al., Eur J Nucl Med*, **28** (12), 1751-1757 (2001)
- 21) Kayani, I., *et al., Cancer*, **112** (11), 2447-2455 (2008)
- 22) Ambrosini, V., *et al., Nucl Med Commun*, **30** (4), 281-286 (2009)
- 23) Imhof, A., *et al., J Clin Oncol*, **29** (17), 2416-2423 (2011)
- 24) Otte, A., *et al., Eur J Nucl Med*, **24** (7), 792-795 (1997)
- 25) Strosberg, J., *et al., N Engl J Med*, **376** (2), 125-135 (2017)