



# 神経内分泌腫瘍の核医学

国立国際医療研究センター病院 放射線核医学科 窪田和雄

## 1. はじめに

2011年5月末、当院医師から、“胸腺カルチノイドの患者さんが海外で核医学治療を受けたいと言っている、適応判定のためのオクトレオスキャンという検査はできませんか”という相談を受け、神経内分泌腫瘍 (NET: Neuroendocrine tumor) とのかかわりが始まった。倫理委員会の承認を取り、手探りで未承認薬を個人輸入し、検査できたのは9月中旬だった。その後、患者会などで情報を得た方からの問い合わせが相次いだ。どうすれば患者さんの切実な声に適切に答えられるか、考えた末当科のホームページに詳細を公開し (Google検索オクトレオスキャン参照)、医師個人輸入によるNETの検査を臨床研究として再開・継続し実施件数は2年半で20数例に達した。2013年の第53回日本核医学会会長桑原康雄先生の目にとまり、同会で教育講演をさせていただいた。本稿はこれを元にした内容である。教育講演に際し、金沢大学絹谷清剛先生、京都大学中本祐士先生、横浜市立大学高野祥子先生、スイス・バーゼル大学Damian Wild先生にご教示いただいた。深く感謝いたします。

## 2. 神経内分泌腫瘍とは

神経内分泌腫瘍 (NET) とは、神経外胚葉に由来する APUD 系細胞から発生する腫瘍で、特徴的なのはペプチドホルモンの産生である。ペプチドホルモンを作るため、前駆体を取り込み脱炭酸によりアミン類を合成する能力を有する。これを the APUD neuroendocrine concept という (APUD: amine precursor uptake and decarboxylation)。腫瘍により産生される物質はペプチドホルモンまたは神経伝達物質で、セクレチン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン、VIP (Vasoactive Intestinal Peptide 血管作動性腸管ペプチド)、サブスタンス P、ソマトスタチン、セロトニンなど多種にわたる。なお、通常一つの腫瘍は一種類の物質を産生する。腫瘍

の産生する物質により特有な臨床症状を示す場合を機能性 NET といい、腹痛など非特異的な症状のみでホルモンなどを分泌しない場合を非機能性 NET と言い区別する。機能性腫瘍は分泌するホルモンの名前をつけた、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP オーマ、カルチノイド腫瘍 (セロトニン産生腫瘍) などがある。特徴的な臨床症状から病巣検索・診断にいたる例が多く、特にインスリノーマは有名で症状・画像所見などの記載も豊富であり詳細は成書を参照されたい。

発生臓器と腫瘍の種類であるが、下垂体腺腫、膵臓、膵ラ氏島、肺:小細胞癌/大細胞癌、副腎髄質では神経芽細胞腫あるいは褐色細胞腫、胃腸管ではカルチノイド、活性化白血球由来として肉芽腫やリンパ腫、傍神経節からは傍神経節腫瘍、甲状腺 C 細胞からは髄様癌などが代表的である。

NET の診断の病理学的指標として、クロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56 などの免疫染色陽性が根拠とされており、非機能性腫瘍の診断の場合は特に重要である。ソマトスタチン受容体は、機能性・非機能性の NET に高率に発現しており大きな特徴である。

クロモグラニン A (Chromogranin A; CgA) は NET の患者の血清や血漿中で濃度上昇することがよく知られ、腫瘍マーカーとしても NET 診断に大変有用な血液検査である。残念なことに、これも日本では保険未承認である。

## 3. NET の 2010 年 WHO 分類

消化管の NET は、カルチノイドと呼ばれ、良性腫瘍と考えられる時代が長く続いたが、現在では高分化の悪性腫瘍と認識されている。2010 年 WHO 分類では、腫瘍の増殖動態つまり核分裂像数および Ki-67 index (MIB-1 index) を中心とした分類により、NET は G1 (Grade 1) および G2 に分類された。NET は高分化型腫瘍であり、悪性度は比較的低い。一方、NEC (neuroendocrine carcinoma) 神経内分泌癌は低分化であり、増殖能および悪性度が高く予後不良であり、G3 とされた。これは臓器や腫瘍の種類を越えた大変わかりやすい一元的なグレード分類で、NET の予後予測や治療法の選択に重要である (表 1)。Grade 分類と共に、原発巣別の TNM 分類 (staging) が提唱され、ENETS および AJCC/UICC の 2 種類の分類があるが省略する。

表 1 2010 年 NET の WHO 分類と FDG 集積、SRS 集積の関係

NET のグレードと、SRS の集積、FDG の集積の関係についての模式図を左に追記する。FDG は腫瘍の悪性度を反映して集積する。SRS は腫瘍の分化度を反映して集積する。

WHO Classification of Tumours of the Digestive System Eds: Bosman FT, et al. 4th Edition, 2010, IARC Press, Lyons France

FDG 集積	SRS 集積	2010 年 WHO 分類	核分裂像数	Ki-67 指数	特徴
▲	▲	神経内分泌腫瘍 (NET) NET G1	< 2	≤ 2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高分化型</li> <li>・腫瘍細胞は、正常細胞に似ている</li> <li>・増殖能は低く、低～中悪性度</li> <li>・カルチノイド腫瘍と呼ばれる場合もある</li> </ul>
		NET G2	2~20	3~20%	
▲	▲	神経内分泌癌 (NEC) (大細胞癌あるいは小細胞癌) G3	> 20	> 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低分化型</li> <li>・腫瘍細胞は正常細胞の機能をほとんど持たず、未熟で、増殖能が高い</li> <li>・増殖能は高く、高悪性度</li> <li>・小細胞癌、大細胞癌に分けられる</li> </ul>
		4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)			
		5. Hyperplastic and preneoplastic lesions			

#### 4. NETの疫学：まれな腫瘍か？

NETという大変まれな腫瘍と言う先入観があった。2005年一年間のNETの患者についての全国疫学調査が施行され日本の現状が判明した。人口10万人あたりの有病患者数は膵神経内分泌腫瘍 (PNET) 2.23人、消化管NET (GNET) が3.45人、年間新規発症数 (罹患率) はPNET1.01人、GNET2.10人と報告された<sup>1)</sup>。これを同程度の罹患率の良く知られた悪性腫瘍と比較すると、脳腫瘍3.1人、多発性骨髄腫2.3人、喉頭癌2.3人などがあり、決してまれな腫瘍ではないことが理解できる。また、NETの発症率は年々上昇しており、他の悪性腫瘍の増加率をはるかに上回っていることが報告されている。この理由として、疾患への理解が深まりNETを疑い発見される例が増加しているためと言われている。特に日本では、がん検診で発見される例が、PNETの24%、GNETの44%と非常に多い。

#### 5. NETの診断と治療の概要：なぜ今NETか

NET診断のEUのガイドラインで推奨されている重要な腫瘍マーカーのクロモグラニンA (CgA)も、定番の画像診断であるソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS; オクトレオスキャン<sup>®</sup>)も日本では保険未承認という困難な状況にある。一方、動脈に選択的に刺激剤 (セクレチンまたはカルシウム) を注入し、肝静脈から採血しガストリンまたはインスリンの経時変化を測定することにより腫瘍局在を診断する選択的動脈刺激剤注入法 (通称SASI テスト) が京都大学で開発され、日本では術前診断として局在診断精度が高いとされる。侵襲的検査で、術前診断以外への利用は限られる。これをガラパゴス化と言ったら叱られるだろう。

昔はCarcinomaではないCarcinoidは悪性度が低いとされ、経過観察になり忘れられたところに多発転移で発見され、完治可能な治療時期を逃してしまう例が少なくなかった。現在は、NETは高分化であっても悪性腫瘍と考え見つけ次第積極的に治療するのが原則である。原発巣の手術だけでなく、肝転移に対しても日本では積極的な手術やカテーテル治療が行われ、良好な成績が報告されている。薬剤ではサンドスタチンなど以前からのオクトレチド製剤に加え、新しい分子標的治療薬2種 (エベロリムス、スニチニブ) が最近日本でも承認され、治療戦略は大きく変わりつつある。しかし、ストレプトゾシンは未承認で治験中である。核医学治療 (PRRT) は日本では実施されていない (後述)。

2010年のWHO分類による疾患概念の明確化、日本の詳細な疫学データの集積、新しい分子標的治療薬の相次ぐ登場により、NETは系統的な診断治療の対象として組織的な取り組みが行われるようになってきた。以前は製薬企業主催のNETの研究会しかなかったが、2013年には日本神経内分泌腫瘍研究会が学術団体として発足し、はじめての日本の診療ガイドラインも公表された<sup>3)</sup>。ステイーブ・ジョブス (2011年PNETにて死去) など著名人が膵NETとの闘病記を公表したのも本疾患が知られるきっかけの一つになった。NETの診療はこのように大きな変革期にあり、画像診断の精度向上への期待は大きい。ところが、日本では核医学診療に大きな問題を抱えている。

#### 6. NETの核医学診断

核医学診断として、ソマトスタチン受容体をターゲットとしたシンチグラフィーや<sup>68</sup>Ga-PETが行われている。その他に、MIBGおよびFDGが使用されている。FDGPETは悪性度診断や予後予測に有用である。海外では核医学治療も盛んに行われており、NETの診断治療のカギとなるのはソマトスタチン受容体である。

##### 6.1 ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS)

ソマトスタチンは14個のアミノ酸からなる環状ペプチドで、脳・膵・消化管など全身に分布し、神経伝達物質としてホルモン分泌抑制や細胞増殖抑制などの作用を有している。ソマトスタチンは、受容体により細胞内に取り込まれ作用を発揮するが、受容体には5種類のサブタイプがある (SSTR1~5)。膵や消化管などの神経内分泌腫瘍 (NET) の細胞膜にはSSTR2と5が発現増加しており、これが診断・治療に応用されている。ソマトスタチン自体は血液中の生物学的半減期が2~3分と、短時間で分解され薬剤としての利用が困難なため、様々な類似体が開発されている (図1)<sup>1)</sup>。生物活性に重要な4つのアミノ酸を挟んで8個のアミノ酸からなるオクトレチドはSSTR2と5に強い親和性を持ち、機能的NETのホルモン分泌抑制 (下垂体GH産生腫瘍、ガストリノーマ、インスリノーマ、カルチノイドなど) や、NETの増殖抑制を図る治療薬として開発されると共に (サンドスタチン<sup>®</sup>など)、DTPAなどのキレート剤を介してガンマ線放出核種であるインジウム111やテクネチウム99mで標識され、核医学診断薬として開発された (図2)。標識ペプチドは免疫原性がなく、投与後に急速に拡散し標的分子に到達しやすく、排泄も速やかである。インジウム111標識ペンテトレチド (オクトレオスキャン<sup>®</sup>: マリンクロット社) によるソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SRS) は、膵・消化管NETにおいて高い検出感度と臨床的有用性を示し、1994年に米国FDAで承認されると共に全世界に普及し、NET画像診断の世界の標準となっている<sup>2)</sup>。

テクネチウム99m標識製剤 (<sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd (HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide))はポーランドで開発製造され (POLATOM)、東欧・南欧・アフリカ・アジアの一部

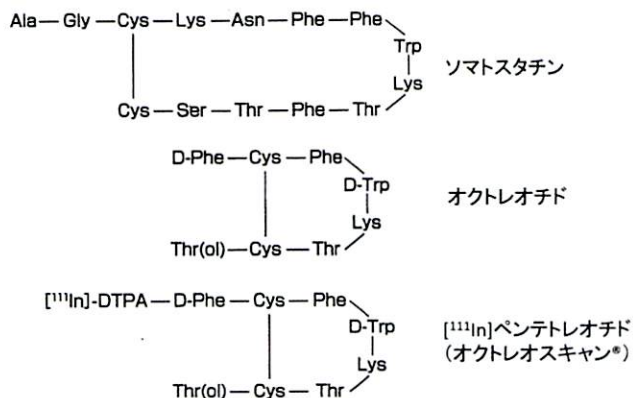


図1 ソマトスタチンと類似体 (ペプチド) (文献4を改変)

ソマトスタチンは14個のアミノ酸から構成される環状ペプチドである。安定な類似体としてオクトレチドが開発され、これにキレート剤DTPAを介してインジウム111を結合させたのが<sup>111</sup>In-ペンテトレチドである。

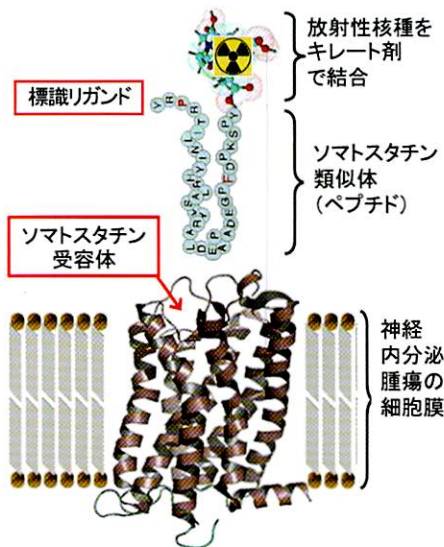


図2 ソマトスタチン受容体と標識薬剤によるNETの診断・治療(文献4を改変)

診断用の放射性核種には、<sup>99m</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>68</sup>Ga、治療用の核種には<sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y, <sup>213</sup>Bi、キレート剤にはDTPA, DOTA, HYNIC が用いられる。

で使用されている。テクネチウム99m標識用のキットのため簡便で使いやすく、半減期が<sup>111</sup>Inより短い(6h vs 67h)投与量を増やすこともでき、学会発表などを見る限り画像も大変美しい。残念ながら、普及していないため報告されている臨床データは乏しく、エビデンスが十分ではない。インジウム111の標識キットであるオクトレオスキャン®の迅速な輸送供給に問題のある地域では、長期保存が可能なコールド体のテクネチウム標識キットと、テクネチウム・ジェネレーターの組み合わせが推奨される。

日本ではインジウム111標識ペントレオチドは1994年に“シンチグラフィによるSSTRを有する消化管ホルモン産生腫瘍の診断”の効果・効能で希少疾患用医薬品の指定を受け、治験を経て1999年に承認申請が行われたが未承認のままである。2010年には厚労省により“医療上の必要性の高い未承認薬”と認定された。最近、企業による新たな申請が準備中とのことである。

### 6.2 SRSの診断精度とガイドライン

膵・消化管NETとくにガストリノーマ、非機能性NET、カルチノイド、パラガングリオーマ、他に下垂体腫瘍、肺小細胞癌、髄膜腫などがSRSによる検出感度が高い腫瘍(>75%)と言われている。インスリノーマ、他に甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、乳癌、リンパ腫、褐色細胞腫、星状細胞腫などが中等度の検出感度の腫瘍(40~75%)として知られている。ただし、SSTR2を強く発現しているNET以外の腫瘍や、サルコイドーシスなどの肉芽腫、関節リウマチなどの炎症性疾患でも陽性となり、NET特異的ではない<sup>9)</sup>。

SRSの診断能についてのSystematic reviewでは、腹部のNETの感度は46%~100%、膵NETの感度は67%(46~93%)と報告されたが、これは様々な臨床状況および様々な撮影プロトコルが混在したものである。また、小腸NETの感度(78%)よりも膵NETの感度(67%)

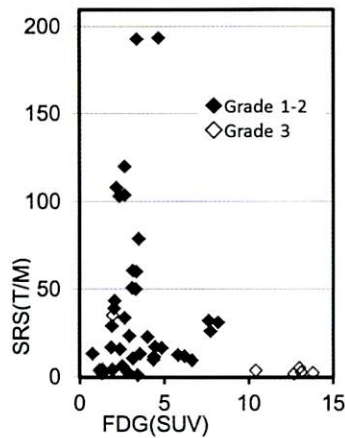


図3 NETの転移病巣へのSRS集積とFDG集積の相関(文献10より)

15人のNET患者の45個の転移病巣へのSRS集積とFDG集積の関係をプロットした。SRS集積は1.9から192.7まで広範囲に分布しFDG集積は0.7から13.8までの狭い範囲の分布であった。病巣単位で両者の分布は逆相関を示しNETの病巣は非常に不均一である。

の方が、さらにインスリノーマの感度(~60%)の方が低いと言われている。撮影方法についてもプランナー像(平面撮像)よりSPECT(断層撮像)の方が精度が高く、さらに最近のSPECT-CTでは、CTとの融合画像による診断精度の向上、CTによる吸収補正による感度の向上によりクリニカルインパクトの向上に貢献したと報告されている。

欧米のガイドラインでは、胃・小腸・直腸・膵などのNETの診断に際し、CTやMRIと共にSRSによる病巣診断、リンパ節転移や肝転移の診断が推奨されており、SRSにより新たな病変の発見も少なくない。術前評価として、転移病巣の診断のためにCTやMRIにSRSを追加すべきであるとされている。また、ソマトスタチン受容体の評価により、オクトレオチド製剤への治療反応性が予測できることが報告されている<sup>7)</sup>。

2013年11月に公表された初めての日本の膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインでは、クリニカルクエストン1-5.に「NETの転移の検索に推奨される画像検査は何か?」が取り上げられている。ここでは、「CT, MRI, US, FDG-PETが推奨される(グレードB)」とし、さらに「肝転移の検索には動脈相を含む造影CTが推奨される(グレードB)」と従来の検査を評価した。一方、SRSについても、「ガストリノーマにおいて、SRS単独での肝転移の同定率は、MRI, CTなど他の検査単独よりも高く、他の検査の組み合わせと同程度であった。また、SRSは他の画像診断で同定できなかった転移巣を同定できた。再発巣同定の感度、特異度、精度すべてでSRSがCTとMRIの組み合わせよりも良好であった。このように単独検査ではSRSの高い転移巣同定率が報告されているが、本邦では保険適応が認められていない。」ときわめて高い評価を記載している<sup>3)</sup>。

### 6.3 FDG-PET、<sup>123</sup>I-MIBGとの比較

FDG-PETの陽性率は、高分化のNETにおいては一般的に低く(13-53%)、増殖の速い腫瘍においては陽性率が高くなり、増殖の指標であるKi67インデックスと相関し、SRSが陰性になるような神経内分泌癌(NEC; Grade3)の診断に有用と報告されている。これは2010年のNETのWHO分類を参照すると理解しやすい(表1)。グレード1~2の高分化なNETにおいて、SRSの陽性率が高く、グレード3の増殖能の高い、より未分化な神経内分泌癌(NEC)においては、SRSよりもFDGPETの陽性率が高くなる。Binderupらの96例のNET(消化管51、膵29、肺その他16)の比較では、全体の検出感度はSRS:89%、FDGPET:58%、MIBG:52%とSRSの検出感度が最も高い。これを、Ki67 indexで分けてみると、2%未満のグレード1ではSRS:87%、FDG:41%、MIBG:48%。Ki67 index 2-15%のおよそグレード2相当はSRS:96%と最も高くなりこの時FDG:73%、MIBG:73%であった。15%より高値のおよそグレード3相当ではSRS:69%に対しFDG:92%とFDGが最も高くなり、MIBGは46%であった。SRSやFDGと比べて、MIBGにはNETの検出について格

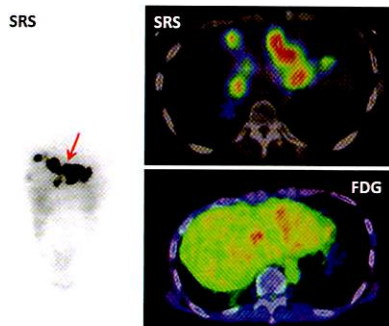


図4 Grade 2、膵ガストリノーマ術後肝転移症例  
肝転移巣にはSRSで高い集積があり、海外でPRRTが施行された。FDGの病巣集積はめだたない。

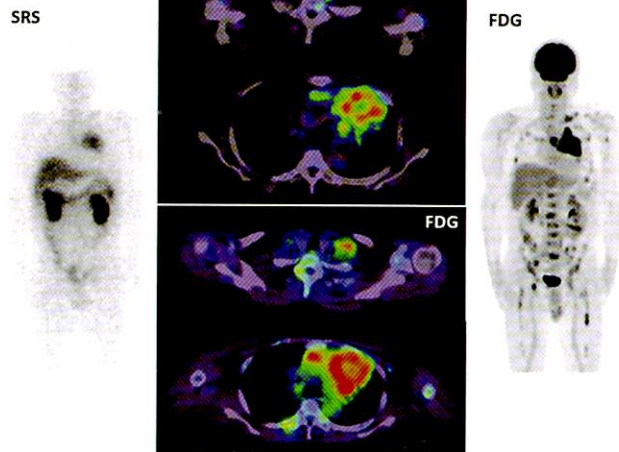


図5 Grade 2症例、胸腺原発カルチノイド、多発骨転移、鎖骨上窩・腋窩・縦隔リンパ節転移  
G2であるが、SRSよりもFDGPET/CTが病巣検出に有用。PRRTも施行された。

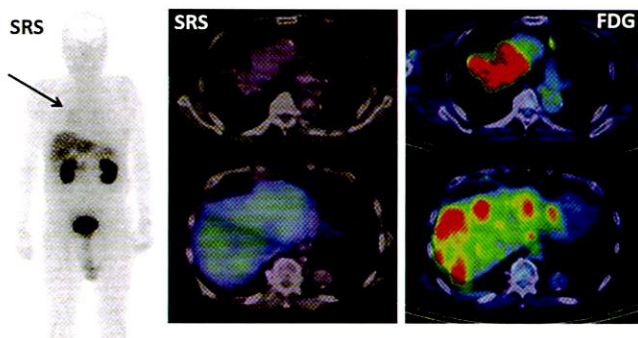


図6 Grade 3 NEC、肺大細胞がん症例  
SRSではわずかに肺原発巣への集積がみられるのみ。FDGPET/CTでは肺、肝、リンパ節、骨などの多発転移が明瞭。

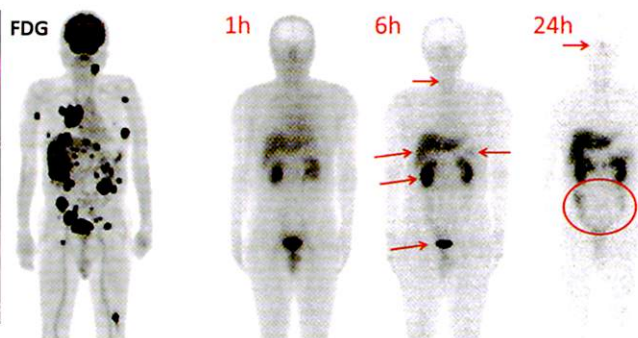


図7 オクトレオスキャンの正常所見  
胃のG1NETの切除後、病巣がないことが確認できた症例。生理的集積が、甲状腺、脾、肝、下垂体、腎、膀胱、腸管(24h像、排泄経路)に観察される。

別のメリットがないという結果である<sup>8)</sup>。

Garinらの38例の転移性のNET(膵9、消化管14、原発不明他15)の予後予測についての報告では、SRS陽性の無増悪生存率(PFS)は12ヵ月で70±9%、SRS陰性は18±12%と明らかな差があり、逆にFDGPET陽性は7±6%、陰性は87±7%であった。つまり、NETにおいてSRS陽性は予後良好、FDG陽性は予後不良を示唆する所見と考えられる<sup>9)</sup>。

前記の日本のガイドラインでFDG-PETは、「NETのように発育が遅い腫瘍の同定には向いておらず、肝転移巣を含む再発巣の同定率は低い、未分化で増殖能力の著しいNECの再発検索には有用である。FDG-PETで陽性の腫瘍は急速に発育する可能性が高く、そのような腫瘍のSRSやCTによる検出率はPETよりも劣る。」と記載されている。

これらは患者単位の報告であるが、我々のNETの病変ごとの解析でも、転移病巣へのSRSの集積とFDG集積は逆相関関係にあった。更に、多発転移の患者では病巣毎に非常に不均一な集積であることが示され、進行したNETの特徴のひとつとして多発病巣におけるHeterogeneityが顕著であること、これはオクトレオチドによる単独治療の限界を示唆するものと考えられた

(図3)<sup>10)</sup>。

実際に20数例のSRSとFDGPETを経験した印象として、病理診断のGrade2には非常に幅があり、さまざまな程度の分化度の大変不均一な腫瘍が含まれている。このためGrade2と言われながらSRSでは集積せず、FDGが集積し病変が検出された患者が何人もいた。特に、最初の生検ないし手術から長い時間が経過し、再発診断のために検査する際、古い病理診断には注意が必要である。NECでなくNETだからFDGPETは有用でない、という画一的な判断は、私は推奨できない。我々の経験した症例を図4~6に示す。

FDGPETとSRSの相補的な役割については、“Dual-tracer imaging (SRSとFDGPET/CTの併用)はNETの不均一な病巣の生物学的な評価に有用で、患者の病態に即した治療方針の個別化・最適化に必須である”、と最近のEuropean J Nucl Med Mol ImagingのEditorialでも述べられている<sup>11)</sup>。

#### 6.4 <sup>68</sup>Ga-PET

最近、オクトレオチドをDTPAではなく、DOTAなど別のキレート剤を介してポジトロン核種であるガリウム68で標識した、<sup>68</sup>Ga-DOTATOCなどによるPET/CTが注目されている。Tregliaらによる消化管・膵・肺の

NET567例のメタ解析では、感度93% (91-95%)、特異度91% (82-97%)と報告され、<sup>68</sup>Ga-PETの高い診断精度が明らかとなった<sup>12)</sup>。PET/CT画像によりSRSよりも精度の高い診断が可能になり、欧米の先進的な施設で徐々に広がりつつある。<sup>68</sup>Gaはサイクロトロンで製造するのではなく、<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Gaジェネレーターにより製造する核種である。親核種の<sup>68</sup>Geの半減期は271日と長く比較的長期間使用できるが、ジェネレーターは高価であり、製造した<sup>68</sup>Gaによる標識・精製技術が必要になる。

### 6.5 SRSの実際

SRSは現在未承認であり、これを実施するには医師個人輸入によるほかない。状況にもよるが、倫理委員会承認を取得するのが望ましい。実際には輸入通関・輸送を日通などの業者に依頼し、委任状と共に担当者に書類を送付し業務代行を依頼する。発注は、サインした発注書と共に、メール添付PDFとしてオランダのマリンクロット社に送る。費用はユーロの円相場により変動するが、海外分で10万円弱、国内分で5万数千円、合計15万円前後である。個人輸入は、医師の個人名ですべて手続きする必要がある。

インジウム111標識ペンテトレオチドは、標識用薬剤+インジウム111のキットとして製薬会社から供給され、自施設での標識後、薄層クロマトグラフィーによる検定にて標識率95%以上で投与可とされる。SRSの実施前には、短時間作用型のオクトレオチド製剤は1日、長時間作用型の場合は3-6週間前に中止し、NETのソマトスタチン受容体への放射性薬剤の結合を妨げないようにする、とされている。投与前に絶食は不要である。内分泌症状を有する患者では、注意して投与する。投与後、6時間で50%、24時間で85%が腎から排泄され、排泄の促進による被曝の低下と画質の向上のために、多量の水分の摂取が推奨される。胆道から腸管への排泄も2%程度あり、24時間以降の撮像では胆嚢、腸管が描出される。投与後、4時間、24時間、48時間後の撮像が推奨されている。また24時間以降の撮像前には緩下剤の使用が推奨されている<sup>13)</sup>。

SRSの画像では、下垂体、甲状腺、脾臓、肝臓、腎臓・膀胱、胆嚢、腸管に生理的な集積ないし排泄が観察される(図7)。NETへのSRS集積は4時間前後がピークで以降は低下する。投与後、肝を含めたバックグラウンドの低下がNETの腫瘍集積の低下よりも早いため、24時間・48時間では腫瘍のコントラストが上昇する<sup>10)</sup>。しかし、腸管への排泄も増加しまぎらわしくなる。24時間で見えた病巣はすべて4ないし6時間のSPECT-CTで見えていた。経験的には、4ないし6時間と24時の撮像で十分であった。理論的には、ソマトスタチン受容体へのリガンドの結合は、血中濃度と平衡状態になる時にピークとなり受容体濃度を反映することから、画像診断機器の精度が高くなれば24時間までの早期像で十分ではないかと考える。G68標識ソマトスタチン受容体PETでは、投与1時間以内の撮像が標準であることとも合致する。

### 7. NETの核医学治療

オクトレオチドを、治療用の核種ルテチウム177やイットリウム90で標識して注射し、NETの病巣に集積させ体内から放射線治療するPRRT(Peptide receptor

radionuclide therapy)がヨーロッパを中心に盛んに行われている。<sup>177</sup>Luは半減期6.7日、0.49MeVのβ線(組織浸達力2mm)により内部照射にて治療し、同時に208keVおよび113keVのガンマ線を放出し撮像が可能で、腫瘍集積状況をSPECTでモニターできる。90Yは半減期2.7日、2.27MeVのβ線(組織浸達力12mm)により治療する、しかしガンマ線は放出せず、PRRTの際は<sup>111</sup>In標識薬剤と同時に投与し、腫瘍集積状況を確認することが行われている。スイス・バーゼルからの<sup>90</sup>Y-DOTATOCによる千人を超える患者の複数回治療後の予後評価の研究では、治療前の<sup>111</sup>In-DOTATOC全身スキャンで腫瘍集積が肝臓よりも低いグレード1の患者ではMedian Survivalは1.7年に対し、腫瘍集積が肝臓よりも高いグレード3の患者は3.0年で、0.001の危険率で有意の差があり、治療前のSRSによりPRRTの治療効果(腫瘍集積が高いほど治療効果も高い)ならびに腎障害の発生(腎集積が高いほど腎障害が起きやすい)が予測できると報告されている<sup>14)</sup>。最近では、<sup>177</sup>Luと90Yを組み合わせた治療プロトコルが提唱され、更にイメージングデータに基づくDosimetryも研究され、様々な核医学治療の研究が報告されている。

PRRTは多発転移など進行したNETの患者に対し良好な治療成績が報告され、欧州の大学を中心に多数の症例で実施されているが、すべて臨床研究ないし自由診療である。規制当局に承認されたものはない。これは、他の抗がん剤治療と比較したランダム化比較試験が無いことが理由とされている。現在、NETTER-1というニックネームの<sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr-OctreotateとOctreotide LARの治療効果を比較するはじめてのランダム化比較試験が、ヨーロッパとアメリカの国際共同治験として進められている。2012年にスタートし、2014年末で280例の登録は完了し、試験の終了予定は2019年と公表されている。この結果が公表され、承認されれば製薬企業による薬剤供給や、治療の規格化と普及が可能になると期待されている。日本でもこのタイミングを狙って、PRRTが実施できるようになると理想的であり関係諸氏のご高配を期待したい。

(注:本稿は原著的総説ではなく解説記事です。解説の一部は「肝胆脾」誌4月号にて公表の記事と重複することをおこわりいたします。)

### 文献

- 1) Ito T, et al: J Gastroenterol 45: 234-243, 2010
- 2) Ramage J K, et al: Gut 61: 6-32, 2012
- 3) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン 第1版 (2013年11月) 同作成委員会編 [inetsumin.jp/pdf/guideline001sp.pdf](http://inetsumin.jp/pdf/guideline001sp.pdf)
- 4) Reubi JC: Endocrine Reviews 24(4): 389-427, 2003
- 5) Krenning EP, et al: J Nucl Med 33: 652-658, 1992
- 6) Kwekkeboom DJ, et al: Neuroendocrinology 90(2): 184-189, 2009
- 7) van Essen M, et al: Nat Rev Endocrinol 10(2): 102-114, 2014
- 8) Binderup T, et al: J Nucl Med 51: 704-712, 2010
- 9) Garin E, et al: J Nucl Med 50: 858-864, 2009
- 10) Kubota K, et al: Ann Nucl Med 28: 1004-1010, 2014
- 11) Basu S, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging 41: 1492-1496, 2014
- 12) Treglia G, et al: Endocrine 42: 80-87, 2012
- 13) Bombardieri E, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging 37: 1441-1448, 2010
- 14) Imhof A, et al: J Clin Oncol 29: 2416-2423, 2011