



ザノサーによる治療を受けられる 患者さまへ

監修：**脇岡 範** 先生

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長



神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine Neoplasm: NEN) は、ホルモンを分泌する神経内分泌細胞から発生する腫瘍です。細胞増殖に関連する Ki-67 や核分裂像の比率により神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) と神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma: NEC) に分けられます¹⁾。神経内分泌細胞は全身に分布するため、NET は全身の臓器から発生する可能性があります。中でも消化器での発生が最も多く約 63% を占めます²⁾。

NET のうち、膵・消化管 NET の患者数は、画像診断の進歩に伴う診断精度の向上により年々増加傾向にあります。全身に多発し、1cm 以下の小さい腫瘍でも QOL 低下につながるさまざまな症状が現れることが知られており、その早期診断、早期治療はますます重要になっています。

ザノサーは膵・消化管 NET の治療に用いられます。この冊子は、膵・消化管 NET のことや、ザノサーによる治療とその副作用について理解していただくためのものです。

この冊子が、ご自身の病気や、使用している薬剤について正しく理解するための一助となれば幸いです。

監修: 脇岡 範 先生
国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 医長

目 次

膵・消化管NETとは	4
------------------	---

膵・消化管NETの分類

①発生部位	6
②悪性度	6
③進行度(ステージ)	8
④ホルモンによる影響の有無	10
⑤遺伝子変異の有無	12

膵・消化管NETの治療

NETの治療法	14
手術／局所療法	16
薬物療法	18

ザノサーとは	20
--------------	----

ザノサーによる治療	21
-----------------	----

ザノサーで起こる可能性のある副作用	22
-------------------------	----

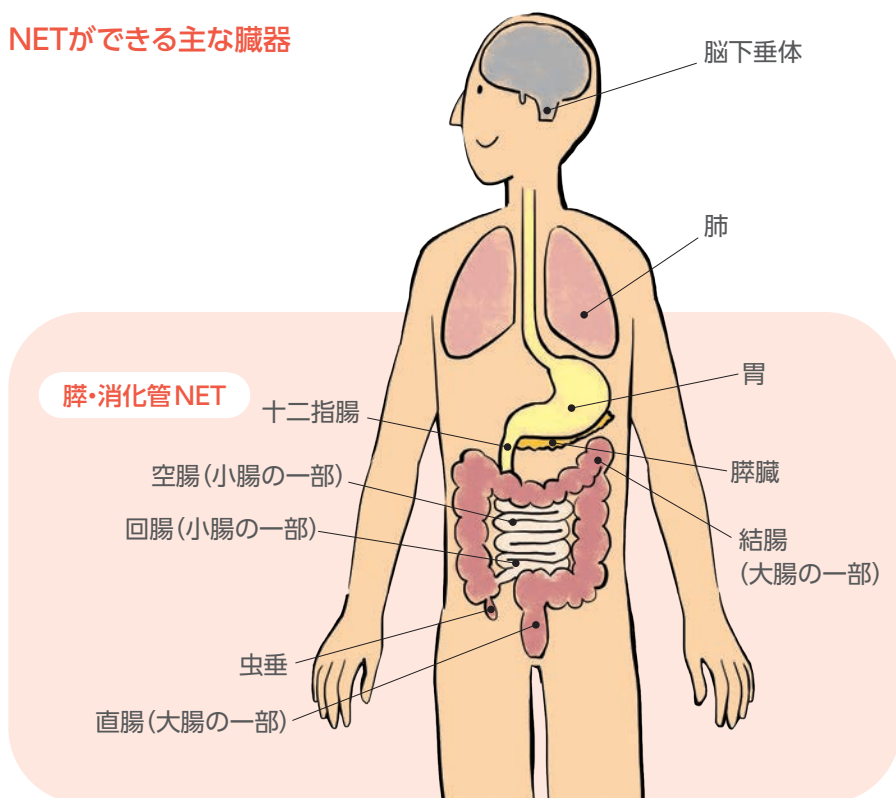
緊急連絡先	30
-------------	----

膵・消化管NETとは

膵・消化管NETとは、消化器の神経内分泌細胞から発生するNETのうち、最も発生頻度の高い膵臓と消化管(特に直腸と胃)にできるNETをいいます。日本では2005年と2010年に膵・消化管NETの全国疫学調査が行われており、2005年と比較して、2010年の膵NETおよび消化管NETの患者数はそれぞれ約1.2倍、約1.8倍に増加しています^{3,4)}。

また、2016年に行われた日本のがん登録患者でのデータによると、膵・消化管NETの年間の新規発症患者は6,735人と報告されています⁵⁾。

NETができる主な臓器



3) Ito T et al. J Gastroenterol 2010; 45: 234-243

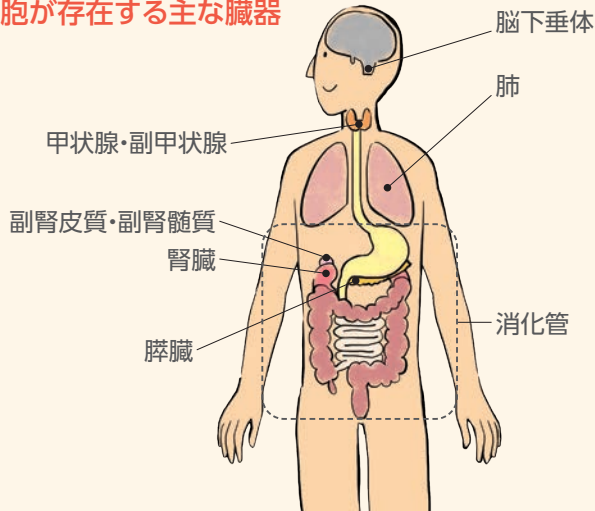
4) Ito T et al. J Gastroenterol 2015; 50: 58-64

5) Masui T et al. BMC Cancer. 2020; 20(1): 1104.

神経内分泌細胞とは

ホルモンを分泌する内分泌臓器だけでなく全身の臓器に存在します。

神経内分泌細胞が存在する主な臓器



脳下垂体	複数のホルモンが出て全身の臓器に作用するホルモンの司令塔
甲状腺	全身の代謝を調節する
副甲状腺	カルシウム代謝を調節する
副腎皮質	血圧維持やストレス時に必要なホルモンが出る
膵臓	インスリンやグルカゴン、ソマトスタチンといったホルモンを出し、糖代謝などを調節する
胃・腸	消化管ホルモンがつくられ、消化吸收や消化管の運動調節、血糖調節を行う
腎臓	赤血球を増やすエリスロポエチン、血圧を調節するレニンというホルモンが出る

膵・消化管NETの分類

膵・消化管NETは、さまざまな観点から分類がなされています。これは、治療方針を決めるうえで考慮されます。

① 腫瘍の発生部位による分類

腫瘍ができる部位により、NETの性質や現れる症状が異なります。2016年の疫学調査における膵・消化管NET発生部位別の患者数とその割合は右頁をご参照ください。

② 悪性度の違いによる分類(WHO分類)

細胞増殖に関連するKi-67指数や核分裂像の比率から悪性度を分類します。

Ki-67指数とは

Ki-67指数は、増殖している腫瘍細胞の割合のことです。患者さんの体から採取した組織や細胞を染色して顕微鏡で観察して調べます。この数字が大きいほど増殖スピードが速いことを意味します。

核分裂像数とは

核分裂を起こしている腫瘍細胞の数の比率を顕微鏡で調べた値です。腫瘍細胞は増殖時に核分裂を起こすため、数字が大きいほど、増殖スピードが速いことを意味します。

腫瘍の発生部位による分類

日本における全国疫学調査(2016年)

発生部位	患者数	割合*
膵臓	1,336人	19.8%
消化管NEN	5,399人	80.2%
食道	262人	3.9%
胃	1,042人	15.5%
十二指腸	442人	6.6%
空腸／回腸	97人	1.4%
虫垂	105人	1.6%
結腸	278人	4.1%
直腸	3,173人	47.1%

* 全ての膵・消化管NENに対する割合

Toshihiko Masui, et al.BMC Cancer. (2020) 20(1)より改変

悪性度の違いによる分類(WHO分類)

WHO分類(2019)

分類	分化	悪性度	Ki-67指数
NET, G1	高分化型	低い	<3%
NET, G2		中間	3～20%
NET, G3		高め	>20%
NEC	低分化型	高い	通常>55%
MINEN	高～低分化型	高いことが多い	>20%

NET: 神経内分泌腫瘍 NEC: 神経内分泌癌 MINEN: 混合型神経内分泌・非神経内分泌腫瘍

(WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumours, 5th ed, Vol.1, Digestive System Tumours. World Health Organization, 2019, より改変)

③ 進行度(ステージ)の違いによる分類(TNM分類)

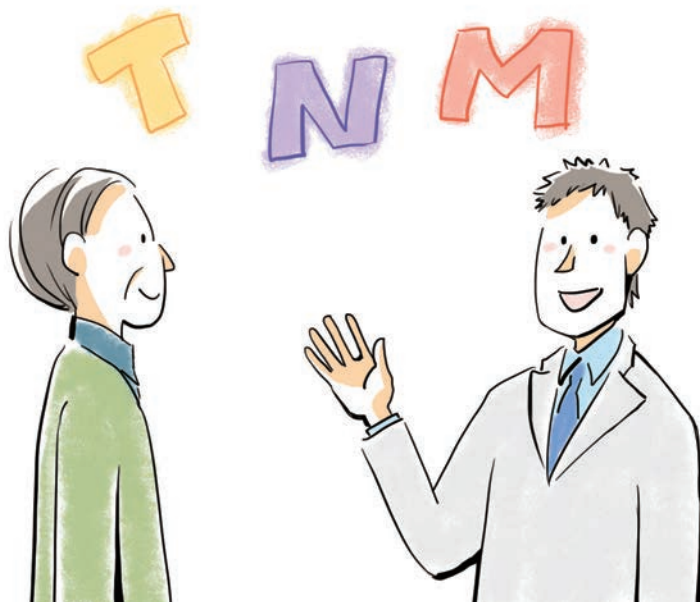
腫瘍の進行をあらわすものにTNM分類があり、以下の3つの要素から進行度を調査し分類します。

T：腫瘍の大きさ

N：リンパ節への転移の有無や程度

M：他の臓器への転移の有無

消化管NET(盲腸、小腸、胃、大腸)においても膵NETと同様のTNM分類があります⁶⁾。



膵NETに対するTNM分類

T：腫瘍(原発巣^a)の大きさと進展度

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	膵臓に限局し ^b 、最大径が2cm以下の腫瘍
T2	膵臓に限局し ^b 、最大径が2cmをこえるが4cm以下の腫瘍
T3	膵臓に限局し ^b 、最大径が4cmをこえる腫瘍、または十二指腸もしくは胆管に浸潤する腫瘍
T4	隣接する臓器(胃、脾、結腸、副腎)または大血管(腹腔動脈または上腸間膜動脈)の血管壁に浸潤する腫瘍

N：領域リンパ節

NX	領域リンパ節の評価が不可能
N0	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり

M：遠隔転移

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

病期

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2,T3	N0	M0
III 期	T4	N0	M0
	Tに関係なく	N1	M0
IV 期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

a：Tに関係なく、多発腫瘍には(m)を表記する。

b：隣接する膵周囲脂肪組織への浸潤は含まれるが、隣接する臓器への浸潤は除外される。

UICC日本委員会 TNM委員会訳. TNM 悪性腫瘍の分類 第8版 日本語訳. 金原出版, 2017.

④ ホルモンによる影響の有無による分類

神経内分泌細胞はホルモンを分泌します(p5参照)。神経内分泌細胞が体に過剰のホルモンを分泌し、何らかの症状を呈するNETを「機能性NET」、分泌しないNETを「非機能性NET」といいます。

● 機能性NET

腫瘍細胞から分泌されるホルモンの違いにより、さまざまな種類があります。体にホルモン症状が出現するため早期に発見されやすいのが特徴です(右頁参照)。

● 非機能性NET

ホルモン過剰分泌による異常な症状が現れないため、ある程度腫瘍が大きくなってから、健診や画像診断で偶然発見されることがほとんどです。発見時に肝臓などに転移していることもあります。

機能性NETの種類

機能性NET	主な発生部位	関連ホルモンと働き	現れる症状
インスリノーマ	膵臓	インスリン 【血糖値を下げる】	低血糖症状（冷や汗、空腹感、ふるえ、記憶力低下、意識障害など）
グルカゴノーマ		グルカゴン 【血糖値を上げる】	痛みやかゆみを伴う赤い斑点、体重減少、貧血、糖尿病など
ガストリノーマ	膵臓 十二指腸 胃	ガストリン 【胃酸の分泌を促進する】	再発性の消化性潰瘍、逆流性食道炎（胸やけ、腹痛など）
VIPオーマ	膵臓 十二指腸	VIP(血管作用性腸ペプチド) 【消化管からの水や電解質の分泌を強力に促す】	水様性下痢による脱水症状、疲労感、筋力低下、息切れなど
ソマトスタチノーマ		ソマトスタチン 【インスリンやグルカゴン、ガストリンの分泌を抑える】	糖尿病、胆石症、腹痛、体重減少、下痢または脂肪便など
セロトニン産生腫瘍	肺 気管支 小腸	セロトニン、アミンなど 【生体リズム、睡眠、体温調節などに関与】	皮膚が赤みをおびる皮膚潮紅、下痢、腹痛、心疾患、喘息など

⑤ 遺伝子変異の有無による分類

膵・消化管NETの中には、遺伝子の変異に伴って発生するものがあります。変異する遺伝子の種類により、NETを生じうる遺伝性の病気には、さまざまなものがあります。

- 多発性内分泌腫瘍症1型

(Multiple Endocrine Neoplasia type 1: **MEN-1**)

- フォンヒッペル・リンドウ病

(von Hippel-Lindau disease: **VHL**)

- 神経線維腫症1型

(type 1 neurofibromatosis: **NF1**)

- 結節性硬化症

(tuberous sclerosis complex: **TSC**)

このうち、MEN-1が最も多い頻度でNETを発症します(MEN-1の約50%)。

— 膵・消化管 NETを生じうる遺伝子変異による病気とその特徴 —

	特徴	発生頻度	NET 以外に生じうる病気
MEN-1	MEN-1の変異によって起こる	ガストリノーマの16～25%にMEN-1を伴う。MEN-1のインスリノーマでは24%が20歳未満で診断されている ^{※7)} ※診断時年齢の記載のある症例のうち	原発性副甲状腺機能亢進症、下垂体腫瘍など
VHL	VHL の変異によって起こる	VHL 患者の8～17%に膵NETが認められている ⁸⁾	腎がんや褐色細胞腫、網膜の疾患、脳腫瘍など
NF1	皮膚の結節、カフェオレ斑を特徴とする	正確には不明だが5%未満に認められる	神経線維種、骨や神経の異常など
TSC	顔面の血管線維腫や皮膚の白斑などを特徴とする	TSC 患者の1.5%程度に消化管 NET が認められている ⁹⁾	脳腫瘍、腎腫瘍、肺腫瘍など

7) 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)編集. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年 第2版.

8) Lonser RR et al. Lancet 2003; 361: 2059-2067

9) Larson AM et al. Clin Genet 2012; 82: 558-563

膵・消化管NETの治療

NETの治療には、手術(根治的治療法)、局所療法、薬物療法があります。まず、NETを手術ですべて取り除くことができるかどうかを診断します。他の臓器への転移などがなく、手術が可能な場合は手術を行います。手術でNETをすべて取り除くことができない場合、または手術後に再発したなどの場合は、NETを直接治療する局所療法や、お薬を使った薬物療法を組み合わせた治療を中心に行います。また、転移の状況などによっては手術が行われることがあります。

NETの治療法

● 手術(根治的治療法)

- 内視鏡切除
- 外科的切除

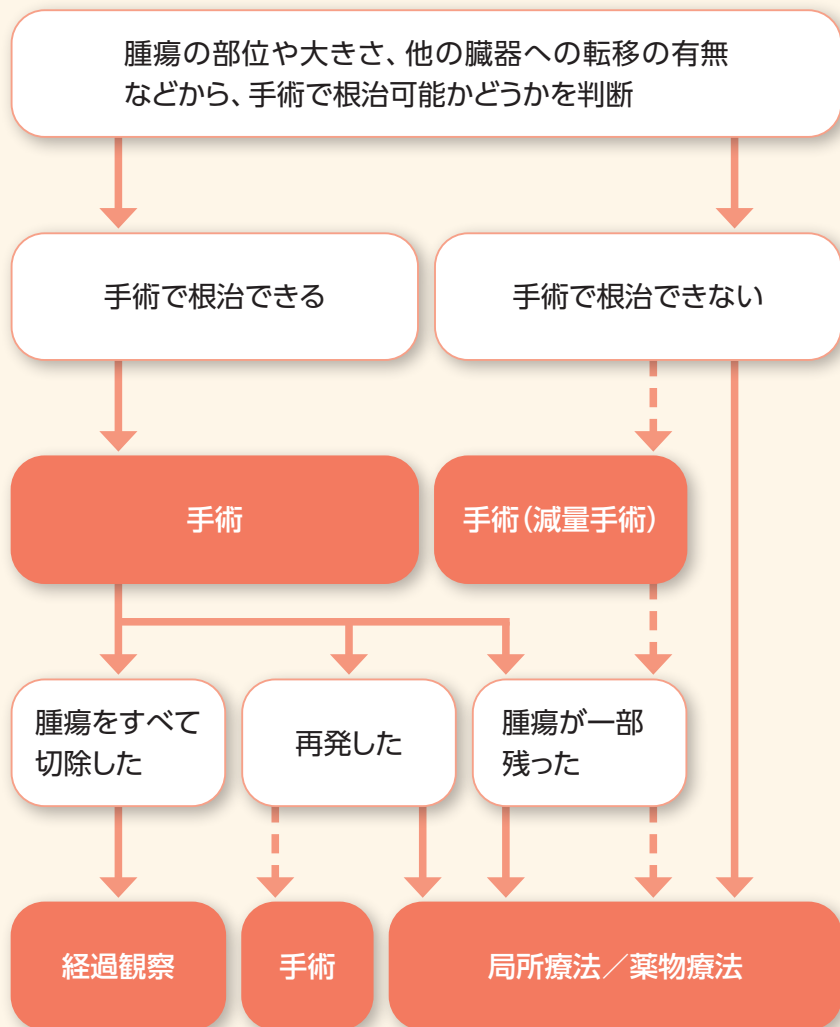
● 局所療法

- 肝動脈化学塞栓術(Transcatheter arterial chemoembolization: TACE)
- ラジオ波焼灼術(Radiofrequency ablation: RFA)
- 放射線療法

● 薬物療法

- 化学療法剤(抗がん剤)
- 分子標的薬
- ソマトスタチンアナログ製剤

NETの治療の流れ



手術

手術は根治を望むことのできる治療法です。

NETをすべて取り除くことができなかった場合や、肝臓など他の臓器に転移した場合でも、減量手術を行い可能な限り腫瘍を取り除くことで、症状の緩和や良好な予後が期待できる場合があります。

手術には、お腹を切って行う外科的切除以外に、お腹に数カ所の小さな孔をあけて内視鏡(小型カメラ)などを挿入して行う腹腔鏡手術や、胃や大腸などの小型の病変に対して行う内視鏡手術などがあります。

局所療法

NETでは腫瘍が肝臓に転移することが多く、肝臓に転移した腫瘍はすべて切除できないことがあります。その場合は、カテーテルを使って動脈からお薬を流し入れ、肝臓の腫瘍細胞を死滅させるTACEや、針を用いて腫瘍を焼くRFAなどの局所療法を行います(右頁参照)。

また、NETが骨に転移した場合には、痛みをやわらげる、骨折や麻痺を予防することなどを目的に放射線療法が行われます。NETに有効といわれている放射性核種標識ペプチド治療(Peptide receptor radionuclide therapy ; PRRT)が行われています。

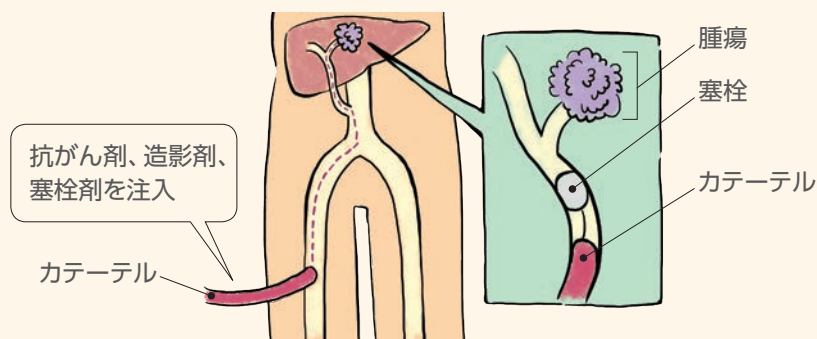
PRRTとは

NETにあるソマトスタチン受容体に親和性の高いペプチドに放射性物質(ラジオアイソトープ)を結合させたお薬を患者さんに注射し、体の中から放射線を照射することで腫瘍だけを攻撃する治療法。

肝転移に対する局所療法

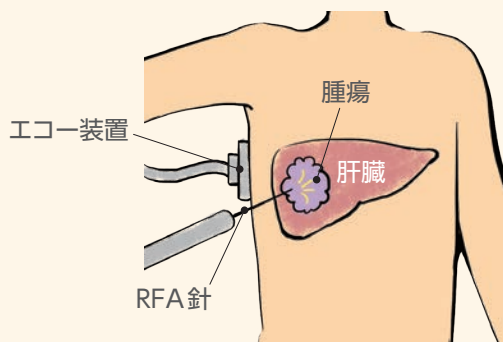
肝動脈化学塞栓術(TACE)

肝動脈にカテーテル(細い管)を挿入し、血液の流れを止める塞栓剤を注入して、腫瘍細胞への酸素や栄養の供給を遮断する治療法です。TACEでは、塞栓剤と抗がん剤を一緒に注入します。



ラジオ波焼灼術(RFA)

腹部超音波(エコー)検査で腫瘍の場所を確認し、皮膚の上から腫瘍に針(電極)を刺し込んでラジオ波を流し、発生する熱で腫瘍を焼く治療法です。



薬物療法

薬物療法は、腫瘍が大きくなるのを抑える、症状を改善する、などの目的で行われます。

腫瘍が大きくなるのを抑えたり腫瘍を小さくしたりするために用いるお薬には、化学療法剤(抗がん剤)、分子標的薬、ソマトスタチンアナログ製剤があります。ホルモン症状の改善を目的に用いられるお薬には、ソマトスタチンアナログ製剤や対症療法薬があります。

薬物療法と併せて、局所療法や放射線療法などを行うこともあります。
詳しくは医師にお問い合わせください。



膵・消化管 NET に用いられるお薬

腫瘍を小さくするお薬

ホルモン症状の改善を目指すお薬

化学療法剤	血液を介して全身に作用し、体内の腫瘍細胞を死滅させます。 ザノサーなどのアルキル化剤が使われます。
分子標的薬	分子レベルで腫瘍細胞の特徴を認識し、腫瘍細胞のみを狙い撃ちします。
PRRT	NETにあるソマトスタチン受容体に親和性の高いペプチドに放射性物質(ラジオアイソトープ)を結合させたお薬を患者さんに注射し、体の中から放射線を照射することで腫瘍だけを攻撃する治療法です。
ソマトスタチンアナログ製剤	腫瘍から分泌される過剰なホルモンの働きを抑え、ホルモンによる異常な症状を改善するとともに、抗腫瘍作用も認められています。
対症療法薬	機能性 NET の症状を改善するために、さまざまなお薬が使用されます。 【例】 ●インスリノーマの低血糖の症状 高インスリン血性低血糖症治療薬 ●ガストリノーマの消化性潰瘍 プロトンポンプ阻害薬

膵・消化管 NEC に用いられるお薬

化学療法剤	血液を介して全身に作用し、体内の腫瘍細胞を死滅させます。 小細胞肺癌の治療に準じた併用療法が行われます。病態に応じて、ザノサーなどのアルキル化剤の使用も検討されます。
-------	--

ザノサーとは

ザノサーは、膵・消化管NETの治療に点滴で使用される「アルキル化剤」という種類の抗がん剤です。

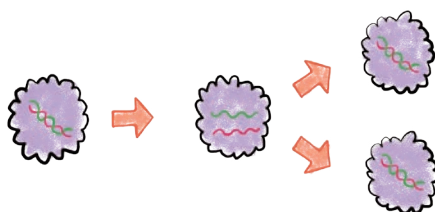
すべての腫瘍を手術で取り除くことができない場合や、手術ができない場合に使用します。

ザノサーの作用

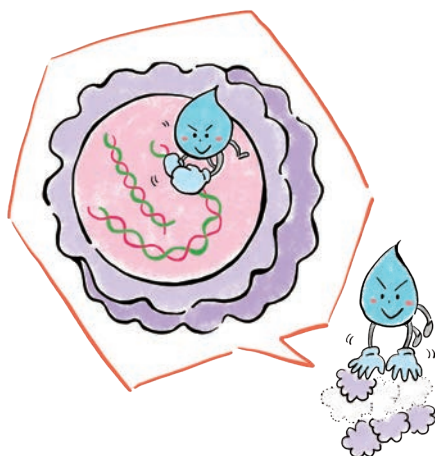
腫瘍細胞が分裂・増殖するときは、遺伝情報を担うDNA(デオキシリボ核酸)の2本の鎖が1本ずつに分かれます。

ザノサーは、この2本の鎖が分かれるのを阻止することで、腫瘍細胞の増殖を阻止し、腫瘍細胞を死滅させ、腫瘍を小さくする作用が認められているお薬です。

腫瘍細胞の増殖



ザノサーはDNAが
ほどけるのを阻止して
腫瘍細胞を死滅させる



ザノサーによる治療

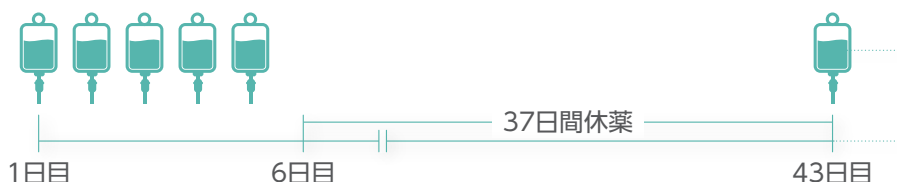
ザノサーによる治療は、点滴静脈内注射(点滴)で行います。治療の方法には以下の2種類があり、医師と相談のうえ、患者さんに適した方法を選びます。

- 5日間連続して投与し、その後37日間休薬する(Daily投与)
- 毎週1回投与する(Weekly投与)

● 5日間連続して投与する場合(Daily投与)

1日1回、 $500\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を、30分～2時間かけて5日間連続で点滴します。その後、37日間休薬します。この42日間(6週間)を1サイクルとして、繰り返し治療を行います。

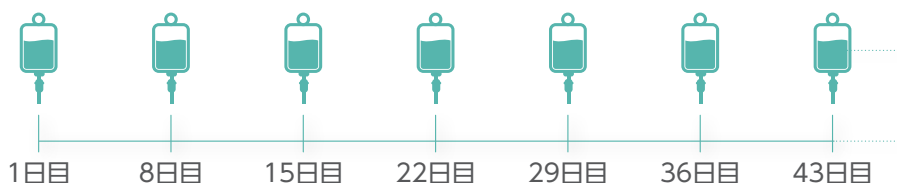
治療スケジュール



● 毎週1回投与する場合(Weekly投与)

毎週1回、 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を、30分～2時間かけて点滴します。

治療スケジュール



- ザノサーは他の抗がん剤(注射薬または内服薬)と一緒に投与されることがあります。

ザノサーで起こる可能性のある副作用

ザノサー投与により起こる可能性のある副作用にはさまざまなものがあります。早期に適切な処置を行う必要があるため、「何かおかしいな」と感じたら、医師や看護師または薬剤師に連絡してください。

ザノサーの主な副作用と発現頻度(%)

主な副作用	発現頻度% (グレード3の 発現頻度%)	主な副作用	発現頻度% (グレード3の 発現頻度%)
骨髄抑制		精神障害	
リンパ球数減少	13.6(9.1)	不眠症	13.6(0)
好中球数減少	13.6(0)	神経系障害	
腎障害		味覚異常	22.7(0)
血中クレアチニン増加	13.6(0)	胃腸障害	
耐糖能異常(糖尿病の悪化)		便秘	45.5(0)
高血糖	13.6(4.5)	下痢	13.6(0)
尿中ブドウ糖陽性	22.7(0)	悪心	45.5(4.5)
肝障害		口内炎	18.2(0)
γ-GTP 増加	31.8(13.6)	嘔吐	18.2(0)
ALT(GPT) 増加	18.2(4.5)	全身障害	
AST(GOT) 増加	18.2(4.5)	倦怠感	22.7(0)
血管障害		栄養障害	
血管痛	59.1(0)	食欲減退	13.6(0)

グレード3：重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

症状に気づいたり、長引く場合には、必ず医師や看護師または薬剤師にご相談ください。

骨髄抑制

骨髄は血液の成分をつくる重要な器官です。骨髄の働きが低下すると、白血球、リンパ球、好中球の数が減少し、感染症にかかりやすくなったり、貧血や出血といったさまざまな症状が現れます。



発熱



鼻血・歯ぐきからの出血



血が止まりにくい

対策

定期的に血液検査をします。異常が認められた場合は、医師がお薬の量を減らしたりします。そのほか感染症を予防するために以下を心がけてください。

- ・日頃から手洗い、うがいを心がける
- ・口の中を傷つけないよう歯ブラシは柔らかいものを使う
- ・体を清潔に保つ
- ・人ごみを避け、外出時はマスクなどを着用する

腎障害

ザノサーは腎機能を低下させることが知られています。



対策

治療期間中は定期的に腎機能検査が行われます。異常が認められた場合は、医師がお薬の量を減らしたり、利尿剤を用いて尿量を増やすなどの処置を行うことがあります。腎機能障害のある患者さんでは大量の生理食塩水などを事前に投与して、腎臓への影響を最小限にとどめます。

耐糖能異常(糖尿病の悪化)

血糖値を正常に保つ働き(耐糖能)が弱まり、血糖値が上昇します。
もともと糖尿病の方は、特に注意が必要です。



対策

治療期間中は医師が定期的に血液検査をし、異常がある場合には必要に応じて血糖をコントロールするお薬を使ったり、治療を中止するなどの処置がなされます。

肝障害

肝臓の機能が障害されて肝機能の指標となる γ -GTP、ALT (GPT)、AST (GOT) が上昇することがあります。



体がだるい



かゆみ



白目が黄色くなる



皮膚・尿が黄色くなる

対策

治療開始前や治療中に肝機能の検査をします。
異常がある場合には治療を中止するなどの適切な処置が
なされます。

点滴部分の痛み(血管痛)

点滴の針を刺している皮膚に、赤み、痛み、違和感、腫れなどや、血管がつっぱるような感じが現れることがあります。



対策

血管痛は一過性とされていますが、ホットパック(ジェル状のパックを温めたもの)を注射部位にあて、血管を温めて拡げることで、痛みを緩和する方法もあります。

その他の副作用

便秘

便秘が現れることがあります。

治療中は1日1.5～2Lの十分な水分をとる、食物繊維の多いものを食べる、乳酸菌食品を食べる、などを心がけましょう。お薬を使って排便をコントロールすることも可能です。

悪心・嘔吐

悪心・嘔吐が続くと、脱水症状や栄養状態の低下、体重の減少が起こります。悪心・嘔吐をやわらげるお薬を投与するなどして予防しますが、それでも症状が治まらない場合は医師に相談してください。

予防として食事は無理に一度に食べず少量ずつ分けて食べ、脱水症状を防ぐために、こまめに水分をとりましょう。

倦怠感

体がだるい、疲れやすい、やる気が出ないといった症状が現れることがあります。対処法として、水分を十分にとる、マッサージや入浴で血流をよくする、散歩や音楽鑑賞などでリラックスする、などがあります。

味覚異常

抗がん剤の使用により味覚障害が起こると「金属のような味」、「砂を嚙んでいるような感じ」、「味がわかりにくい」、「味が強く感じられる」などの症状が現れます。塩分を控えめにする、ゴマやレモンなどの香りを利用するなど、食事内容を工夫しましょう。

口内炎

口内炎が現れることがあります。

うがいをごまめに行なって予防します。喫煙は口内炎を重症化するリスクがあるため、禁煙しましょう。

食欲減退

食欲がわからない、好きな物を前にしても食べたい気持ちが起こらない、といった症状が起こることがあります。食べたいと思ったときにすぐに食べられるものを用意しておく、食事量は少なめにして小さな食器に盛り付ける、など工夫しましょう。

不眠症

眠れなくなることがあります。

規則正しい生活を心がけ、無理のない範囲で適度に体を動かすように心がけましょう。昼寝をする場合は夜の睡眠に影響しないよう、1時間以内を目安にしましょう。

下痢

下痢が現れることがあります。

腹部を締め付けすぎないように注意し、香辛料や脂肪の多い食事、乳製品、アルコール、炭酸飲料など腸を刺激する作用のある食べ物は避けるようにしましょう。

意識障害や思考の錯乱

会話や考えが混乱することがあります。

投与期間中は自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際に注意してください。

ザノサーでの治療中に気になる症状が現れた場合には、
次の診療まで我慢せず、すぐに緊急連絡先にご連絡ください。

緊急連絡先

病 院 名

.....

電話番号 ()

.....

科 名

.....

主 治 医

先生

.....

