

治癒切除不能進行性消化器・膵神経内分泌腫瘍の予後に関する後向き観察研究 (PROP-UP study I)

(Prospective observational study I on the prognosis of patients with unresectable advanced gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors in Japan)

1. はじめに

神経内分泌腫瘍 (NET : Neuroendocrine Tumor) は、ホルモン産生能を有する神経内分泌細胞から発生する腫瘍であり、全身のあらゆる臓器に発生することが知られています。NET は比較的稀な疾患とされていますが、アメリカでの調査によると、1973 年の年間発症率が 1.09/100,000 人であったのに対し、2004 年のデータでは年間発症率は 5.25/100,000 人と、その患者数は約 5 倍に増加しています。

一方、日本でも 2005 年の NET を対象とした疫学調査が初めて行われ、膵神経内分泌腫瘍 (pNET : Pancreatic Neuroendocrine Tumor) の年間発症率は 1.01/100,000 人、消化管神経内分泌腫瘍 (GI-NET : Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor) の年間発症率は 2.10/100,000 人という結果でした。2010 年の患者を対象とした第 2 回の調査も実施されており、新たな結果の報告が期待されていますが、未だ日本における NET の現状、特にその生命予後に関しては十分に明らかとなっていません。

NET は、その組織学的な特徴 (腫瘍細胞の増殖度の指標 ; Ki-67 指数) により、2010 年の WHO 分類 (表 1) に基づいて、高分化型の NET G1、NET G2、および低分化型の NEC (Neuroendocrine carcinoma) に大別されています。海外の報告では、NET G1、NET G2、NEC と増殖度が増すとともに

予後が悪くなると報告されていますが、最近、この分類 (特に Ki-67 指数) は見直すべきとする意見も出ており、そもそも、この WHO 分類が我が国の NET の実情を反映しているかどうかについても明らかになっていません。

Grade	Ki-67 指数 (%)	特徴
NET G1	≤ 2	高分化型
NET G2	3 ~ 20	高分化型
NEC	> 20	低分化型

表 1. 2010年のWHO分類

NETの治療に関して、切除可能な病変に対しては外科的な治療が第一選択となりますが、進行性（切除不能または再発性）のNETについては薬物中心の治療が推奨されています。

最近、GI-NETに対して2011年11月にオクトレオチド（サンドスタチンLAR）が、pNETに対しては2011年12月にエベロリムス（アフィニートル）が、2012年8月にはスニチニブ（スーテント）が保険適応となりました。長年にわたり有効な治療薬が存在しなかった我が国のNET治療は今まさに新たな局面を迎えており、今後のNET患者さんの治療成績の大幅な改善が期待されています。

そこで、2012年1月以降2013年12月までの間に、膵あるいは消化器を原発部位とする治癒切除不能または治癒切除後再発と診断された、NET患者さんの生命予後の調査を通して、未だ不明な点の多い現在の日本におけるNETの実態を明らかにし、今後のNET患者の更なる予後の改善のための礎を築くことを目的に、本研究を立案しました。

2. 研究の対象、研究期間

この研究は、治癒切除が不能な進行性の消化器・膵神経内分泌腫瘍と診断された患者さん（100例）を対象としています。

この研究への登録期間は、2014年1月1日～2015年12月31日までです。登録終了後の追跡期間を含めると、総研究期間は5年（2018年12月31日まで）になります。

※上記期間をこえて研究が継続される場合には、再度当院の臨床研究審査委員会の承認を得て行われます。

九州大学病院における症例数：15症例

3. 研究内容

この研究への参加に同意されますと、担当医が本研究へ登録した後に観察が始まります（図1）。担当医は毎年、その1年間の患者さんの治療内容などの情報をTRIデータセンター（公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター）に報告します。なお、この研究はNET患者さんの「予後」を調べるための観察研究であるため、治療内容に関しては特に規定していません。NET診療ガイドラインに従って治療することを推奨はしていますが、主治医の先生とよく相談して話し合った上で、患者さんそれぞれの病状に合った最適な治療法を選択してください。

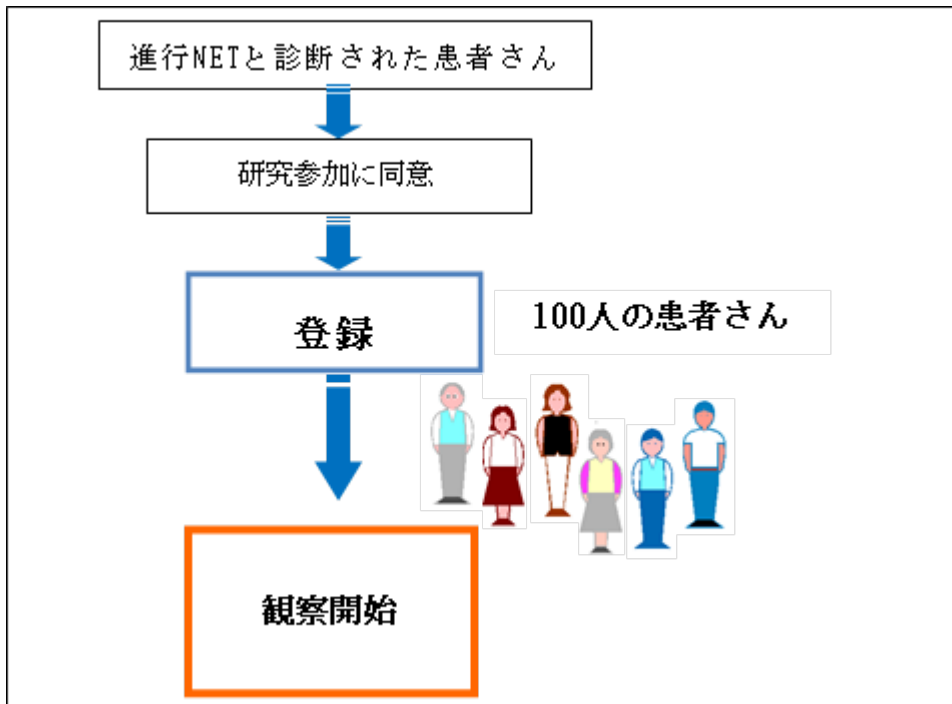


図1 登録から研究開始までの流れ

4. 個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、研究責任医師、および研究分担医師においては、症例登録及び症例報告を行う際には、患者個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者に個人情報を閲覧できないようにしております。また、TRI データセンター（公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター）では、患者識別コードや登録番号を用いて患者の特定を行い、医療機関への照会を行います。

本研究の実施過程および結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんが特定できないように十分に配慮して行います。

なお、データのうち、あらかじめ文書で同意を得られたものについては、将来別の医学研究に二次利用する目的で、前述の保存期間を超えて保存します。二次利用するデータ等は将来新たに計画・実施される医学研究が倫理審査委員会で承認された後に利用します。

5. 医学上の貢献

本研究により、日本における治癒切除不能進行性消化器・膵神経内分泌腫瘍患者さんの現状が明らかとなり、今後の更なる NET 患者の予後改善のための礎を築くことができます。

6. 研究機関

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野

准教授 伊藤 鉄英 (主任研究者)

九州大学病院 医学研究院 病態制御内科学分野

助教 河邊 顕 (副主任研究者)

連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 膵臓研究室

電話番号：092-642-5285 (膵臓研究室) (平日 8:30~17:00)

: 092-642-5294 (肝臓・膵臓・胆道内科病棟) (夜間・休日)

当センターの研究責任者

奥坂 拓志

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

TEL: 03-3542-2511

別添 参加予定施設一覧

施設名	診療科名	研究責任医師
九州大学病院	肝臓・膵臓・胆道内科	伊藤 鉄英
九州大学病院	臨床・腫瘍外科	田中 雅夫
東北大学病院	肝胆膵外科・胃腸外科	海野 倫明
東北大学病院	消化器内科	下瀬川 徹
東北大学病院	消化器内科	廣田 衛久
千葉大学医学部附属病院	肝胆膵外科	吉留 博之
独立行政法人国立がん研究センター中央病院	肝胆膵内科	奥坂 拓志
独立行政法人国立がん研究センター東病院	肝胆膵内科	池田 公史
地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター	消化器内科（肝胆膵）	大川 伸一
静岡県立 静岡がんセンター	消化器内科	福富 晃
愛知県がんセンター 中央病院	消化器内科	山雄 健次
京都大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科	増井 俊彦
地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター	消化器検診科	井岡 達也
関西電力病院	消化器外科・膵臓外科・内分泌外科	河本 泉
日本赤十字社大津赤十字病院	外科	土井 隆一郎
東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	高野 幸路
東京大学医学部附属病院	肝胆膵外科	青木 琢
東京医科大学病院	消化器内科	糸井 隆夫
東京医科歯科大学医学部附属病院	肝胆膵外科	田中 真二
三重大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科	伊佐地 秀司
山形大学医学部附属病院	消化器・一般外科	木村 理
学校法人 聖マリアンナ医科大学病院	腫瘍内科	朴 成和
東京女子医科大学病院消化器病センター	消化器外科	羽鳥 隆
東京女子医科大学病院消化器病センター	消化器内科	清水 京子

施設名	診療科名	研究責任医師
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター	消化器・肝胆膵内科	古川 正幸
独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター	消化器科	河邊 顕
がん研有明病院	消化器センター・消化器外科	山口 俊晴
がん研有明病院	消化器センター・消化器内科	水沼 信之
北海道大学病院	腫瘍センター	小松 嘉人
札幌医科大学附属病院	第一外科	平田 公一
札幌医科大学附属病院	第四内科	加藤 淳二
社会医療法人 恵佑会札幌病院	腫瘍内科	奥田 博介
KKR 札幌医療センター斗南病院	腫瘍内科	辻 靖
JA 北海道厚生連 北海道厚生農業協同組合連合会 札幌厚生病院	外科	益子 博幸
JA 北海道厚生連 北海道厚生農業協同組合連合会 札幌厚生病院	第2消化器内科(胆膵科)	宮川 宏之
東北大学病院	腫瘍内科	石岡 千加史
筑波大学附属病院	消化器内科	兵頭 一之介
自治医科大学附属病院	消化器センター内科部門(消化器・肝臓内科)	菅野 健太郎
栃木県立がんセンター	化学療法部 腫瘍内科	山中 康弘
群馬県立がんセンター	消化器外科	尾嶋 仁
群馬大学医学部附属病院	第一外科	桑野 博行
群馬大学医学部附属病院	第一内科	森 昌朋
茨城県立中央病院 茨城県地域がんセンター	腫瘍内科	小島 寛
埼玉県立がんセンター	消化器内科	山口 研成
千葉県がんセンター	消化器内科	山口 武人
杏林大学医学部附属病院	腫瘍内科	古瀬 純司
慶應義塾大学病院	消化器内科	浜本 康夫
国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院	消化管内科	島田 安博

施設名	診療科名	研究責任医師
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院	消化器内視鏡／消化管内科	大津 敦
東京医科歯科大学医学部附属病院	大腸・肛門外科	杉原 健一
日本赤十字社医療センター	肝胆膵・移植外科	幕内 雅敏
東京大学医学部附属病院	消化器内科	小池 和彦
横浜市立大学附属病院	臨床腫瘍科・乳腺外科	市川 靖史
横浜市立市民病院	消化器内科	小松 弘一
学校法人北里研究所 北里大学病院 北里大学東病院	消化器内科	木田 光広
新潟県立がんセンター新潟病院	胃外科	梨本 篤
富山大学附属病院	第三内科診療部門 消化器内科	杉山 敏郎
富山県立中央病院	外来化学療法科	堀田 洋介
金沢大学附属病院	がん高度先進治療センター	安本 和生
福井県立病院	外科・がん医療センター	橋爪 泰夫
JA 長野厚生連 佐久総合病院	胃腸科	小山 恒男
地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院	消化器センター	菊山 正隆
国立大学法人 浜松医科大学医学部附属病院	上部消化管外科	今野 弘之
社会福祉法人 聖隷福祉事業団 総合病院 聖隷浜松病院	消化器内科	室久 剛
名古屋市立大学病院	消化器内科	片岡 洋望
名古屋大学医学部附属病院	消化器外科 2	小寺 泰弘
藤田保健衛生大学病院	消化管内科	平田 一郎
京都大学医学部附属病院	消化器内科	千葉 勉
京都府立医科大学附属病院	消化器内科	内藤 裕二
大阪市立総合医療センター	臨床腫瘍科	平良 高一
公立大学法人大阪市立大学 大阪市立大学医学部附属病院	消化器内科	荒川 哲男
(一財) 大阪府警察協会 大阪警察病院	一般外科	鳥 正幸

施設名	診療科名	研究責任医師
大阪大学医学部附属病院	消化器癌先進化学療法開発学	坂井 大介
近畿大学医学部附属病院	腫瘍内科	上田 眞也
近畿大学医学部附属病院	消化器内科	北野 雅之
独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター	外科/消化器外科	中森 正二
大阪医科大学附属病院	消化器内科(化学療法)	後藤 昌弘
関西医科大学附属枚方病院	消化器外科	里井 壮平
奈良県立医科大学附属病院	消化器・総合外科	庄 雅之
和歌山県立医科大学附属病院	第2外科	谷 眞至
神戸大学医学部附属病院	消化器内科	東 健
神戸大学医学部附属病院	肝胆膵外科	具 英成
地方独立行政法人 神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院	腫瘍内科	辻 晃仁
兵庫県立がんセンター	消化器内科	西崎 朗
岡山大学病院	肝・胆・膵外科	藤原 俊義
岡山大学病院	消化器内科	岡田 裕之
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院	外科	伊藤 雅
独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター	消化器科	山下 晴弘
川崎医科大学附属病院	臨床腫瘍科	山口 佳之
広島大学病院	消化器・代謝内科	茶山 一彰
徳島大学病院	消化器内科	高山 哲治
香川大学医学部附属病院	腫瘍センター	合田 文則
独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター	消化器内科	井口 東郎
国家公務員共済組合連合会 浜の町病院	腫瘍内科/腫瘍センター	三ツ木 健二
福岡大学病院	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫
産業医科大学病院	消化器・内分泌外科	山口 幸二

施設名	診療科名	研究責任医師
佐賀大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	木村 晋也
長崎大学病院	消化器内科	中尾 一彦
熊本大学医学部附属病院	消化器外科	馬場 秀夫
社会福祉法人 恩賜財団 済生会熊本病院	腫瘍内科	境 健爾
大分大学医学部附属病院	腫瘍内科	白尾 国昭
宮崎大学医学部附属病院	第一内科	稲津 東彦