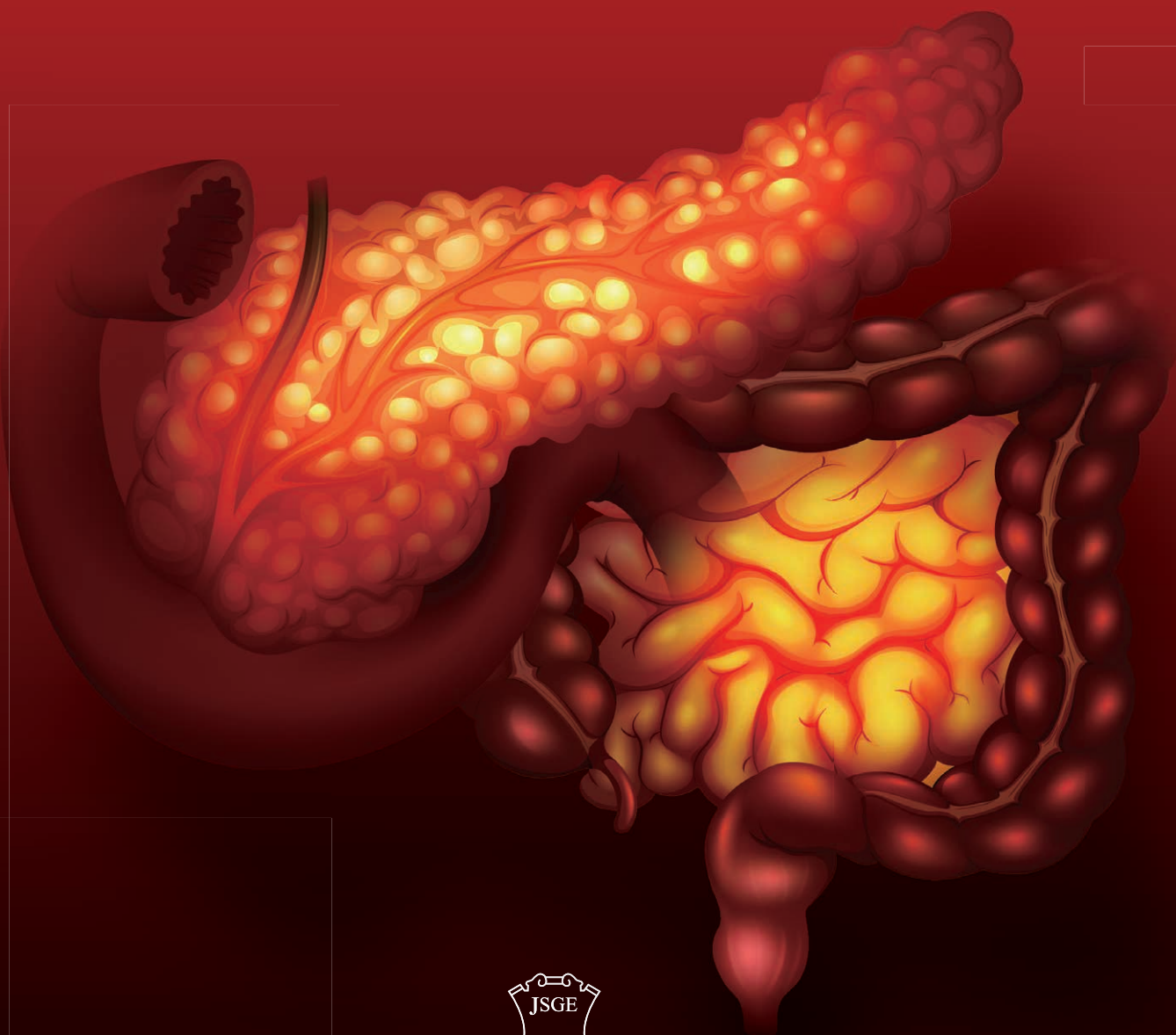


消化器難治癌シリーズ Ⅳ

神経内分泌腫瘍 (NET NEC)



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

本シリーズは、消化器系の難治癌診療の最先端を知ってもらい、これを克服しようということで企画されたものである。これまで、膵癌、胆道癌、食道癌を対象として取り上げてきた。いずれも予後が不良で知られており、克服が難しい癌として知られている。今回は対象を神経内分泌腫瘍としている。これまでとは少し異なった見地から選択がなされたと考える。難治癌かつ希少癌である。

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasm : NEN)は全身にある神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称である。神経内分泌細胞はペプチドホルモン産生能を有し、全身に分布しており、腫瘍も全身の臓器に発生する。肺、上部消化管、下部消化管、膵臓のほか下垂体、副甲状腺、胸腺、副腎などにも生じ、多発性内分泌腫瘍1型などに伴い発生することも知られている。上部消化管の中では胃、十二指腸の順であり、下部消化管では直腸が多いとされる。

さまざまな臓器に発生が認められるため、例えばがんデータで捜しても詳しいデータを探すのに少し手間取る。がん情報サービス(ganjoho.jp)では、「神経内分泌腫瘍のうち、消化管神経内分泌腫瘍は、新たに診断される人が10万人あたり4人、膵神経内分泌腫瘍は、新たに診断される人が10万人あたり1人と少ないがんです」とされている。臓器の多様性をもつ希少癌である。

(<https://ganjoho.jp/public/cancer/net/index.html#anchor6>)

悪性度の違いによる分類(WHO分類)では、NET(neuroendocrine tumor)-G1, -G2, -G3, NEC(neuroendocrine carcinoma)に分類され、外科切除、薬物治療、放射線治療などが推奨されるが、癌の場合には増殖速度が速く、完全な切除は難しいともされる。薬物療法では、EP療法、IP療法の有効性が確認され、ソマトスタチンアナログなどの薬物療法も開発されてきているが、さらなる開発も期待されるところである。

神経内分泌腫瘍をきっちりと診断、治療していきたいと熱く思う消化器病の専門医たちがこの冊子を作りあげた。この多臓器にわたる希少難治癌に、日本消化器病学会会員が立ち向かっていくための道標となることを期待している。



消化器難治癌シリーズ Ⅳ

神経内分泌腫瘍 (NET NEC)

目次

巻頭言	小池 和彦	1
I 総論	伊藤 鉄英	4
II 病理診断	大池 信之, 野呂瀬朋子, 柳澤 信之	7
III 内視鏡		
①診断	肝胆膵 菅野 敦	16
②診断・治療	上部消化管 平澤 俊明	21
③診断・治療	下部消化管(大腸NET) 関口 正宇	27
IV 放射線		
①診断	舘岡 範	31
②治療	小林 規俊	36
コラム	MEN1型, VHLにおけるNETの特徴 工藤 篤	42
V 外科治療		
①肝胆膵	青木 琢	44
②消化管	田中 俊道, 内藤 剛	50
VI 薬物療法		
①NET	池田 公史	54
②NEC	森實 千種	57
おわりに	海野 倫明	60

総論 神経内分泌腫瘍における診断と治療の新たな動向

福岡山王病院 膵臓内科・神経内分泌腫瘍センター／
国際医療福祉大学医学部 消化器内科学

伊藤 鉄英

ポイント

- 神経内分泌腫瘍 (NEN) は内分泌細胞や神経細胞から発症する腫瘍の総称である。以前はカルチノイドと呼ばれてきたが、2010年のWHO分類により、NENはすべて悪性と定義されている。
- 膵消化管NENの診断・治療においては、最新のWHO分類2017/2019によるgradingおよび正確な組織診断が重要である。
- NENでは腫瘍の機能性の有無、進達度、転移の有無を正確に評価し、腫瘍の分化度および悪性度に合わせた治療が必要である。

① はじめに

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm: NEN) は内分泌細胞や神経細胞から発症する腫瘍である。外科的切除による治癒を目指すのが標準であるが、切除不能例では、腫瘍増殖を抑制し生命予後を改善させることと、臨床症状の改善の両方を目的とした集学的治療が必要である。

日本において膵・消化管NENの診断および治療の標準化を目指し、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 (NEN) 診療ガイドライン』が発刊された¹⁾。その後、NENに関して多くの新

たな動向があり、診療ガイドラインの改訂が必要となり、2019年9月に『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』の出版となった²⁾。現在、このガイドライン改訂版は英文化し、その概要を世界へ発信している³⁾。

② 日本におけるNENに関する新たな動向 (表1)

1) 診断

診断部門における新たな動向として、2015年9月に神経内分泌腫瘍全般にソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS) が保険収載になった。さらに、膵NEN

表1 日本における膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) に関する新たな動向

年月	対象	内容
2015年9月	NENの全般	ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS) 保険収載
2016年8月	肺・消化管 NET	エベロリムス、効能追加承認
2017年6月	膵・消化管 NEN	WHO分類が2017年および2019年に改訂、新たにNET G3のカテゴリー新設
2017年7月	膵・消化管 NET	ソマトスタチンアナログのランレオチドが保険収載
2017年8月	膵・消化管 NET	わが国にてPRRT治験開始、2021年6月にNET全般で保険収載

NET: 高分化型神経内分泌腫瘍

PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy (ペプチド受容体放射性核種療法)

においては2017年に、消化管NENにおいては2019年にWHO分類が改訂となった。ここでは、組織が高分化型の神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)でKi-67指数が20%を超すNET G3という新たなカテゴリーが加わった。一方、低分化型は神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma : NEC) (G3)で表記される。NET G3はときにNEC G3との鑑別が困難な場合がある。ともにKi-67指数は20%を超えるが、NECでは通常50%を超え高頻度に広い壊死巣がみられるのに対し、NET G3では50%を超えることはまれで、壊死巣もまれである。ソマトスタチン受容体の発現に関して、NET G3では陽性である場合が多いが、NECでは弱陽性あるいは陰性である。NECには悪性度の極めて高い腫瘍にみられる遺伝子変異、p53過剰発現やRb-1の欠失が認められ、これらの免疫染色は鑑別に有用である⁴⁾。

2) 外科治療

非機能性膵NETにおいて、初版のガイドラインでは腫瘍サイズが1cmから2cmのものに対する明確な推奨はなかったが、第2版では手術適応と推奨される術式を明確にし、とくにサイズの小さな腫瘍の扱いについて幅広い観点から検討が加えられた。改訂版では腫瘍サイズ1cm以上ではリンパ節郭清を伴う膵切除を行うことを推奨した²⁾。ただし、腫瘍サイズ1cm未満の無症状で偶然発見された腫瘍で、画像検査にて転移や浸潤所見(肝やリンパ節への転移、膵管狭窄、胆管狭窄など)を認めない症例では、経過観察(6~12カ月ごと)できる選択肢も設定されている。

3) 薬物療法

薬物療法に関しては肺・消化管NETに分子標的薬のエベロリムスが効能追加承認となった⁵⁾。さらに、ソマトスタチンアナログのランレオチドが膵・消化管NETに保険収載となり^{6,7)}、治療の選択肢は大幅に増えた。薬物療法に関してもっとも考慮に入れるべきは増殖能(Ki-67指数)、肝転移量および増殖スピードである⁸⁾。膵NET G1で肝転移量が少なければ、年齢・患者のPerformance Status・増殖スピードにより第一選択薬はソマトスタチンアナログのランレオチドまたは分子標的薬(エベロリムスまたはスニチニブ)を選択する。ランレオチドを選択して増悪した場合は第二選択薬として分子標的薬(エベロリムスまたはスニチニブ)を選択する。さらに増悪した場合は分子標的薬をシークエンスする。NET G2以上で肝転移量が大きければ、第一選択薬は分子標的薬(エベロリムスまたはスニチニブ)を選択する。最近、わが国から後ろ

向きではあるが、多施設共同研究によりストレプトゾシンはKi-67指数5%以上の症例でより有効性を認めたとの報告がある⁹⁾。一方、NECにおいては小細胞肺癌の治療に準じ、白金製剤をベースとする併用療法が推奨されている²⁾。

4) 遺伝性疾患

さらに、初版では多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia : MEN) 1型に合併するNENの診断と治療を記載していたが、改訂版ではVHL(von Hippel-Lindau病)に伴う膵NETも追加した。MEN1患者の約60%には膵・消化管NETが発生し、一方、全膵NET患者の10%では背景にMEN1が存在する。

膵・消化管NET患者の中からMEN1患者を診断する重要性として、①MEN1では散発例とは異なる診断法や異なる治療方針が求められる、②MEN1と診断した場合には、副甲状腺や下垂体など他の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行う必要がある、③MEN1は常染色体優性遺伝性疾患であり、1人の患者をMEN1と診断することで、まだ診断されていない、あるいはまだ発症していない血縁者に対して関連病変の早期発見・早期治療を可能にすることがある。

一方、膵NETはMEN1以外にも遺伝性疾患を伴うことが多く、とくにVHLには約17%に膵NETを伴う。VHLに伴う膵NETの手術適応は慎重に検討する必要がある、術式は可能なかぎり膵機能を温存する術式を推奨している²⁾。

5) ペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)

最新の動向として、2021年6月にペプチド受容体放射性核種療法(peptide receptor radionuclide therapy : PRRT)がNET全般において保険収載となった。PRRTは腫瘍細胞表面に発現しているソマトスタチン受容体を標的とし、体内に放射性同位元素である¹⁷⁷Lu(ルテチウム)を投与し腫瘍を破壊する治療法である。現在、準備が整った施設より開始されているが、膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン改訂委員会の内科・集学的治療チームとJNETSのRI関連委員会でのその適応などを議論し、2021年7月に放射線治療のCQ9を改訂しJNETSのホームページにannual reportとして改訂・更新した(図1)。PRRTはソマトスタチン受容体(somatostatin receptor : SSTR)陽性の膵・消化管NETに対して、二次治療以降の他剤無効例に対する代替治療として推奨されるとした。施行できる施設に限られており、診療ネットワークを作成し、必要な患者から開始すべきである。また、日本におけるPRRT治療の提言として英文でも発信している¹⁰⁾。

CQ 9

膵・消化管NENに対して放射線治療は推奨されるか？

推奨の抜粋

放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) はソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管NETに対して、二次治療以降の他剤無効例に対する代替治療として推奨される (グレードA, 合意率100%)。

CQ 9 解説の抜粋

放射線内用療法の一つである放射性核種標識ペプチド治療 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) に使用される、ルテチウムオキシドトロオチド (^{177}Lu) は、投与の際に使用されるアミノ酸輸液とともに国内外の臨床試験の結果をもとに承認された。

PRRTの適応は、転移性または局所進行性で根治切除不能であり、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー等の画像検査にて、ソマトスタチン受容体が陽性と判定された膵・消化管を含めたすべてのNETの症例であり、NECに対する有効性は示されていない。

オクトレオチドLAR 30mg/月にて増悪を認めた中腸NETに対しては、 ^{177}Lu -DotatateとオクトレオチドLAR 60mg/月を比較したⅢ相試験で有意に良好な無増悪生存期間が示されているが、その他のNETに対してはランダム化比較試験の結果は示されていない。しかし、膵を含むその他のNETの他剤無効例に対して良好な抗腫瘍効果が示されており、中腸NETに限定せず、あらゆる部位のNETに対して保険適用となった。したがって、海外のガイドラインでも、中腸NETに対しては、ソマトスタチンアナログにて増悪を認めた二次治療以降の治療として、膵を含むその他のNETに対しては既承認薬に無効例に対する代替治療として推奨されている。

PRRTは、急性期には、嘔気や食思不振などの副作用がみられるが、比較的軽微で一過性であることが多い。一方、中長期的には、白血病や骨髄異形成症候群等の血液系二次発がんや腎機能障害に関する報告が散見される。治療前の骨髄機能、肝機能、腎機能等、十分な臓器機能を有することが必要である。

図1 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン (第2版) 内科・集学的治療 CQ 9 改訂

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. 金原出版, 東京, 2019. より引用

③ おわりに

日本におけるNENの動向について総説した。その他、現在分子標的薬のスルファチニブが高分化型進行性NENに対して二次治療以降の有効性を目的に日本で臨床試験が始まった。スルファチニブは新規低分子キナーゼ阻害剤で、主に血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR) 1, VEGFR2, VEGFR3, 線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor: FGFR) -1 およびコロニー刺激因子-1受容体 (colony stimulating factor -1 receptor: CSF-1R) キナーゼを強力に阻害する。今後、日本での有効性が示されれば、新たな薬物治療選択肢として期待される。

●参考文献

- 1) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編: 膵・神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2015.
- 2) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編: 膵・神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 3) Ito T, et al: J Gastroenterol. 2021; 56: 1033-1044.
- 4) Hijioaka S, et al: Clin Cancer Res. 2017; 23: 4625-4632.
- 5) Yao JC, et al: Lancet. 2016; 387: 968-977.
- 6) Ito T, et al: Invest New Drugs. 2017; 35: 499-508.
- 7) Ito T, et al: Asia Pac J Clin Oncol. 2021; 17: e153-e161.
- 8) Ikeda M, et al: Pancreatology. 2020; 20: 944-950.
- 9) Shibuya H, et al: Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 82: 661-668.
- 10) Ito T, et al: Japanese J Gastroenterol Res. 2021; 2(5): 1070-1071.

⚠️ ピットフォール

- NEN診療ではNETとNECに対する薬物療法は異なっている。とくに高分化型のNET G3と低分化型のNEC (G3) との鑑別は重要である。
- MEN1の約60%に膵・消化管NETが発症する。治療はMEN1非合併の患者と異なるので、MEN1の精査を行う必要がある。
- VHLは約17%に膵NETを伴う。VHLに伴う膵NETの進行は緩慢であることより、手術適応は慎重に検討する必要がある。さらに、膵機能を可能なかぎり温存する術式が推奨されている。

II 病理診断

聖マリアンナ医科大学 病理学講座(分子病理分野) 大池 信之, 野呂瀬朋子, 柳澤 信之

ポイント

- 神経内分泌新生物(NEN)の分類の中で, 神経内分泌腫瘍(NET)と神経内分泌癌(NEC)は同一線上のスペクトラムに位置づけられるようにみえてしまうが, 両者の組織発生や分子生物学的振る舞いは大きく異なり, 基本的にまったく別の病態として認識し, 適切な病理診断を心掛けるべきである。
- しかしながら, 本稿では触れないが, 腫瘍総論的に多くの上皮性腫瘍が, 超高悪性なNECに形質転換する可能性を秘めており, 例外的にNETがNECに転化したとみなされる症例, あるいはその中間的腫瘍(たとえば, NET G3と大細胞型NECの判別が難しい症例)に遭遇する可能性も完全には否定できず, 柔軟な対応が求められる。

① はじめに

神経内分泌分化を主体とする腫瘍は, 神経内分泌新生物(neuroendocrine neoplasm: NEN)と総称され, 主に神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor: NET), 神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma: NEC)および混合型神経内分泌・非神経内分泌腫瘍(mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm: MiNEN)に分類される。それぞれ多彩な病態を含むが,

本稿では実臨床での診断や治療に繋がる病理像および病理診断について概説する。

② 神経内分泌新生物の分類

NETは比較的緩徐で限局的な発育を示す低異型度・高分化な腫瘍であるが, 腫瘍の大きさ・進展度や細胞増殖能グレード(G1~G3) (表1)によって, 転移リスクや予後が異なる(低~高悪性度腫瘍)。このグレード分類や

表1 消化管・肝胆膵に発生するNENの分類

組織学的分化度	分類	細胞増殖指標		悪性度
		Ki-67指数 (%)	核分裂像指数 (/10HPFs)	
高分化	NET G1	< 3	< 2	低悪性~
高分化	NET G2	3~20	2~20	
高分化 (~中分化)	NET G3	> 20	> 20	~高悪性
低分化	NEC 小細胞型/大細胞型	> 20	> 20	“超”高悪性
高分化/低分化	MiNEN	Variable		

表2 消化管・膵NETのTNM分類(AJCC/UICC第8版)²⁾

胃NET		虫垂NET	
T1	粘膜固有層/粘膜下層かつ最大径≤1cm	T1	最大径<2cm
T2	固有筋層または1cm<最大径	T2	2cm<最大径≤4cm
T3	漿膜下層	T3	4cm<最大径または漿膜下層もしくは虫垂間膜
T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤	T4	腹膜を貫通または隣接臓器浸潤もしくは構造浸潤(腹壁など)
十二指腸, 膵大部NET		大腸NET	
T1	十二指腸:粘膜固有層または粘膜下層かつ最大径≤1cm 膵大部:Oddi筋内かつ最大径≤1cm	T1a	粘膜固有層または粘膜下層かつ最大径<1cm
T2	十二指腸:固有筋層または1cm<最大径 膵大部:粘膜下層または固有筋層または1cm<最大径	T1b	粘膜固有層または粘膜下層かつ1cm≤最大径≤2cm
T3	膵臓または膵周囲脂肪組織	T2	固有筋層または2cm<最大径
T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤	T3	漿膜下層または結腸直腸周囲組織
		T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤
空腸, 回腸NET		膵NET	
T1	粘膜固有層または粘膜下層かつ最大径≤1cm	T1	膵に限局かつ最大径≤2cm
T2	固有筋層または1cm<最大径	T2	膵内に限局かつ2cm<最大径≤4cm
T3	漿膜下層	T3	膵に限局かつ4cm<最大径または十二指腸/胆管に浸潤
T4	漿膜を貫通または隣接臓器浸潤	T4	隣接臓器浸潤/腹腔動脈浸潤/上腸間膜動脈浸潤
領域リンパ節転移		遠隔転移	
N0	転移なし	M0	転移なし
N1	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

表3 消化管・肝胆膵NET G3とNECの病理診断上の鑑別ポイント

		NET G3	NEC
組織学的分化度		高分化(～中分化)	低分化
生物学的悪性度		高い	極めて高い
細胞増殖能	腫瘍壊死	まれ	有り
	核分裂像 指数	20/10HPF 以上(通常 20～40)	20/10HPF 以上(通常 40<)
	Ki-67指数	20%<(通常 20～50%)	20%<(通常70%<)
機能性(ホルモン産生性)		有り	まれ
遺伝性腫瘍症候群(MEN1, VHLなど)の合併		有り	まれ
随伴成分(または先行病変)	NET G1/2成分	有り	まれ
	癌腫(腺癌, 扁平上皮癌など)	まれ	有り
免疫染色	Rb1発現欠失	なし	有り
	p16過剰発現	まれ	有り
	p53過剰発現/欠失	まれ	有り
	SSTR2発現(膜)	有り	まれ
	TTF1発現	なし	有り
	ATRX/DAXX発現消失(膵)	有り	まれ
遺伝子変異	MEN1, ATRX/DAXX(膵), mTOR経路関連遺伝子(TSC1/2, PTEN, DEPDC5, PIK3CA)など	TP53, Rb1, CDKN2A(p16), KRAS, APC, BRAF, EGFR, SMAD4など	

NETに特化した病期分類(表2)は、治療方針を決定する際の重要な指標となる^{1,2)}。NECは急速に発育する極めて予後不良な高異型度・低分化な癌腫で、診断時、多くは進行癌でしばしば周囲臓器への浸潤や遠隔転移を合併している(“超”高悪性度の癌腫)。細胞形態から小細胞型と大細胞型に分類される。組織発生点から、通常

型癌腫の一亜型として位置づけられ、病期分類も各臓器の通常型癌腫のそれに準ずる。NETの大多数はG1かG2であり、NET G3は数%であるが、NEC(大細胞型)との鑑別が問題となりやすい。治療戦略の観点からも両者の判別は重要であり、免疫組織化学染色(以下、免疫染色)などを加味した慎重な鑑別が求められる(表3)。

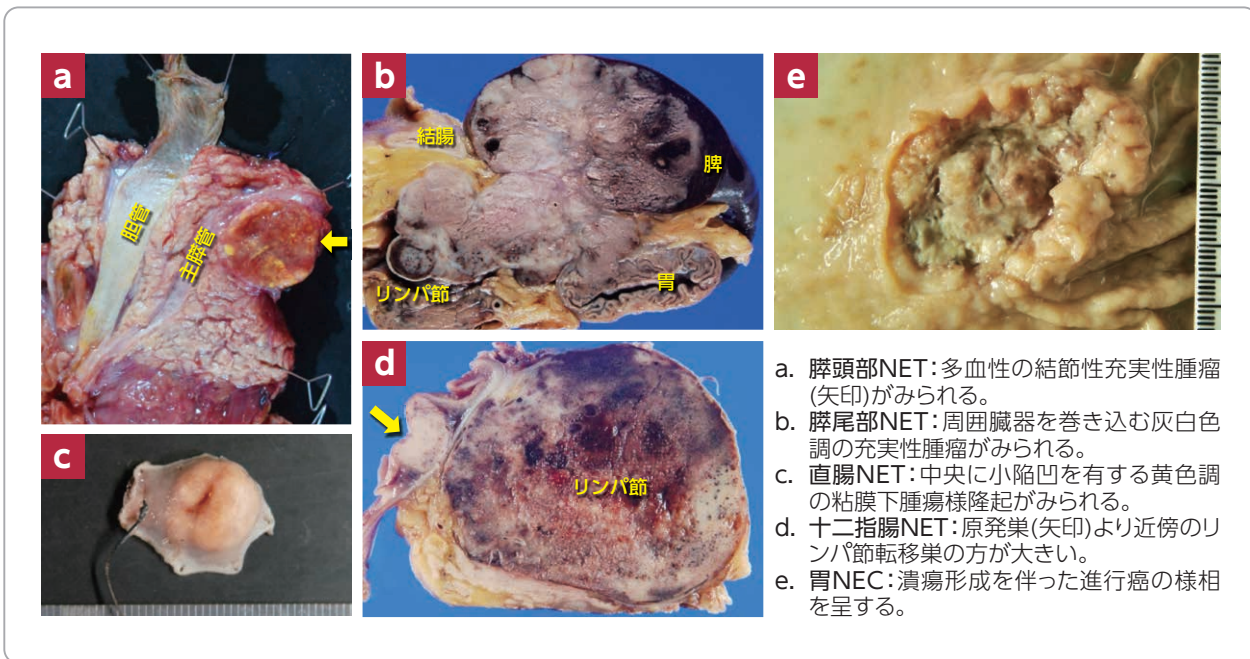


図1 NENの肉眼像

- a. 膵頭部NET: 多血性の結節性充実性腫瘍(矢印)がみられる。
- b. 膵尾部NET: 周囲臓器を巻き込む灰白色調の充実性腫瘍がみられる。
- c. 直腸NET: 中央に小陥凹を有する黄色調の粘膜下腫瘍様隆起がみられる。
- d. 十二指腸NET: 原発巣(矢印)より近傍のリンパ節転移巣の方が大きい。
- e. 胃NET: 潰瘍形成を伴った進行癌の様相を呈する。

一方，MiNENは総称であって，診断時には腺癌＋NEC/NET G1-3(全般)，扁平上皮癌＋NEC(食道，肛門管)，腺房細胞癌＋NEC/NET G1-3(膵)，浸潤性膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)/胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)/胆嚢内乳頭状腫瘍(ICPN)/膨大部内乳頭状管状腫瘍(IAPN)＋NEC(膵胆道)，肝細胞癌/胆管細胞癌＋NEC/NET G1-3(肝)などと具体的に表す。浸潤部において各成分が有意な割合(目安として30%以上)で存在し，治療標的として両方の成分を考慮する必要性を強いられるのがMiNENの本質である。なお，NEC成分はその悪性度の高さから30%未満でも第1標的になる可能性があり，その成分の存在を診断書に必ず明記すべきである。

③ 神経内分泌腫瘍NETの病理像

1) 肉眼像

境界明瞭な単結節状～多結節・分葉状の充実性腫瘍を形成する。多血性・髄様性の軟らかい腫瘍(図1a)であるが，腫瘍細胞密度，血液量や線維化などの二次変性の程度により，色調や硬さは異なる。嚢胞化もみられる。腫瘍の増大・進展や線維化などとともに，周囲臓器や主要血管を巻き込む浸潤を示し，辺縁不整となる(図1b)。膵では主膵管内進展もみられる。消化管・胆道では，粘膜下腫瘍様の形態をとり(図1c)，平坦状～無茎性隆起性，ときにポリープ状の病変として認められる。中央に小陥凹を有する。原発巣より近傍のリンパ節転移巣の方が大きいこともある(図1d)。腫瘍が増大・進行すると腫瘤状(ボールマン1型)や潰瘍型(2・3型)を示す

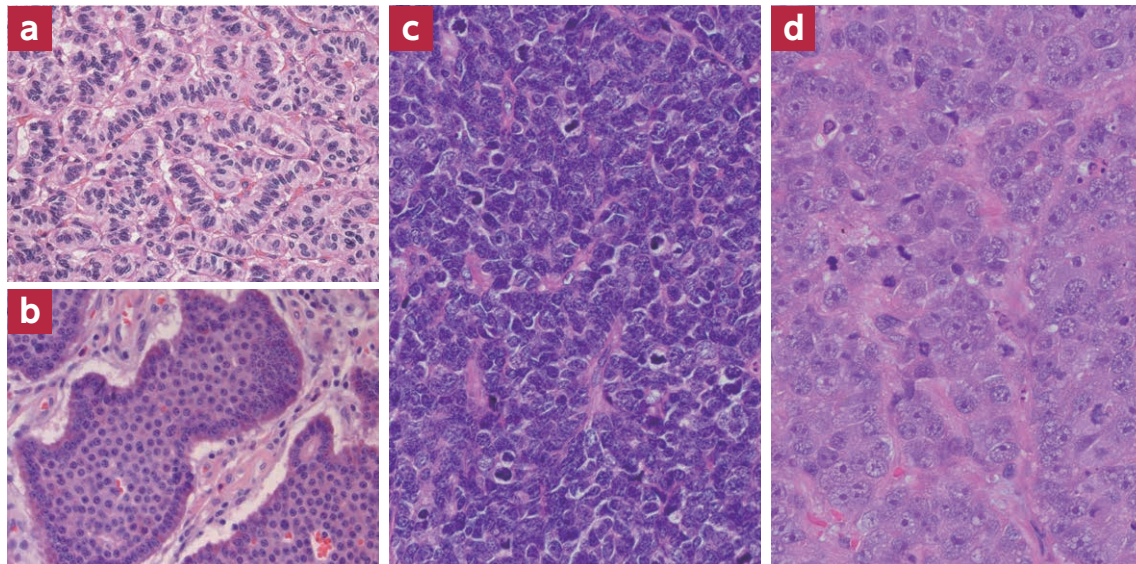
ほか，びまん性全周性に広がり，壁の肥厚や狭窄(4型)を呈することもある。

2) 組織像・細胞像

富細胞性腫瘍で，毛細血管網のほか，線維化，嚢胞化などの二次変性を種々の程度に伴っている。腫瘍細胞は，類円形～楕円形の核(クロマチンは顆粒状，核小体不明瞭)と広めの淡好酸性～顆粒状の胞体を有し，策状-網目状，策状-脳回状，策状-嚢胞状，胞巣状，島状，Zellballen状(パラングリオーマ様)，腺様(小型腺管状，ロゼット状)，偽腺管状などの緻密な配列を示しながら増殖する(図2a, b)。これらの組織構築は，いわゆるcarcinoidパターンとして，あるいは，膵ランゲルハンス島(膵島)を模倣する類器官構造(オルガノイド構造)として，“高分化”なNETを示唆する所見とみなされる。ときに核の多形化(大型奇怪な核を含む)や紡錘形化，細胞質のオンコサイト化(豊富なミトコンドリアの含有)，微小空胞状/淡明化(脂質やグリコーゲンの含有)，粘液産生，ラブドイド化(中間径フィラメントの蓄積)などの変性所見(組織亜型)が，腫瘍全体に，あるいは部分的にみられる。

3) 免疫染色

上皮性マーカー(サイトケラチン)および神経内分泌マーカー[クロモグラニンA(CgA)，シナプトフィジン(SYP)，CD56，INSM1]が陽性となる。Ki-67指数はhot spotを選択し，絶対値を算出する。なお，Ki-67陽性細胞の腫瘍内不均一性から，生検に比べ切除材料でKi-67指数が3倍ほど増加する(グレードが上がる)ことを想定しておく必要がある³⁾。さらに，原発巣に比べ転移巣



- a. NET: 類円形～楕円形の核と淡好酸性の胞体を有する腫瘍細胞の緻密な索状-網目状配列がみられる。毛細血管網を伴っている。
- b. NET: 島状の腫瘍胞巣が好酸性顆粒状細胞に柵状に縁取られている所見(peripheral palisading)がみられる。辺縁の小腺管構造もみられる。セロトニン産生性の中腸型NETに特徴的な所見である。
- c. NEC(小細胞型): N/C比が高く、微細顆粒状のクロマチンを有する異型細胞の密なびまん性～充実性の増殖がみられる。核分裂像が散見される。
- d. NEC(大細胞型): 明瞭な核小体を含む大型類円形の核を伴った腫瘍細胞の胞巣状～充実性の増殖がみられる。核分裂像が散見される。

図2 NENの組織像

でKi-67指数が増加するといった報告が広く受け入れられている。われわれは厳密に原発巣のhot spotを計測した場合、総じて原発巣・転移巣間に有意差はみられないと考えている³⁾が、とくに異時性転移巣ではKi-67指数が上昇している可能性を考慮する必要性はあると思われる。そのほか、必要に応じ、種々の内分泌ホルモンやソマトスタチン受容体(とくにSSTR2)の免疫染色を追加する。

臓器別のマーカーとしては、CDX2、セロトニンは小腸や虫垂NET(中腸型NET)、islet-1(isl1)、PAX6/PAX8、PDX1/ARX、膵島ホルモン、ガストリンは膵や十二指腸NET、SATB2は直腸や虫垂NET、TTF-1は肺気管支NETのマーカーとして知られ、原発巣の同定に有用である。ただし、必ずしも特異的ではなく、例えば、isl1やPAX6/PAX8は直腸NETでも高頻度に陽性であり、注意を要する。

4) 遺伝子異常

膵NETでは、*MEN1*(ドライバー遺伝子)を中心にクロマチンリモデリング、DNA損傷修復、テロメアの維持およびmTORシグナル活性化に関わる体細胞変異がみられるほか、DNA修復遺伝子を不活化する生殖細胞系列変異がみられる。一方、小腸NETでは体細胞変異の関与は少なく、染色体異常(18番染色体のLOHなど)や

エピジェネティックな変化(CpGアイランドメチル化形質など)の関与が大きいなど、臓器によって分子遺伝学的な相違がみられる。また、グレード別、非転移例・転移例別での相違も報告されている^{4,5)}。

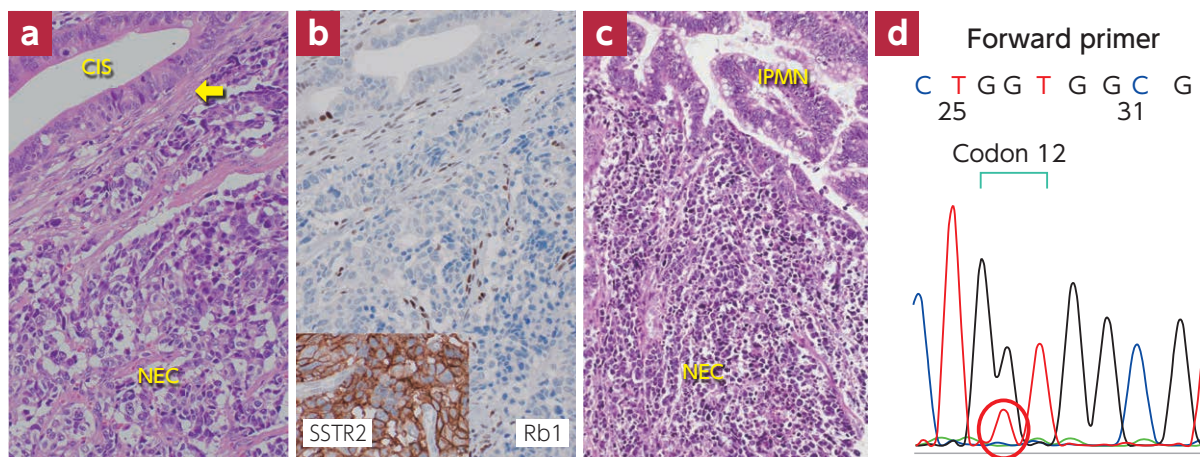
④ 機能性NETの病理診断

特定のホルモンの過剰産生・分泌のため、特有の症状を示すものは機能性(症候性)NETに分類され、“ホルモン名-oma”(インスリノーマ、ガストリノーマ、VIPomaなど)と呼ばれる⁶⁾。注意すべきは、腫瘍の進展・転移や再発に伴い、非機能性NETが機能性NETに転化したり、産生ホルモンの種類や症状が変化したり、重複することもある[例、ACTHoma(Cushing症候群)+ガストリノーマ(Zollinger-Ellison症候群)]ことで、とくに複数のホルモン症状を呈する多機能性(多ホルモン分泌性)NETは予後不良であることが多い。

機能性NETの生検や切除材料では、該当するホルモン染色を追加し、責任病巣が生検・切除されていることを確認することが望ましい。なお、産生ホルモンの種類に対する特異的な病理像は見出しにくい、いくつか特徴があげられる(表4)。

表4 臓器別NETの臨床病理学的特徴

食道	<ul style="list-style-type: none"> NETはまれで、NECやMiNEN(扁平上皮癌+NEC, 腺癌+NEC/NET(食道下部))が多い。 下部食道に好発し、しばしばバレット食道に合併する。異所性胃粘膜に発生することもある。
胃	<ul style="list-style-type: none"> ヒスタミン産生性・VMAT2陽性のECL細胞NETは3型に分類される(Rindi分類⁷⁾) (1型)A型胃炎(自己免疫性胃炎)に伴う高ガストリン血症により萎縮性の胃底腺領域に生じる。多発性。内分泌細胞微小胞巣(ECM)の増生を伴う。胃NETの中で最も多い。 (2型)MEN1合併ガストリノーマに伴う高ガストリン血症により胃底腺領域に生じる。多発性。ECMの増生を伴う。 (3型)散発性で、胃底腺領域に好発する。単発性が多い。ガストリン非依存性である。1型や2型に比べ、発見が遅れ転移率が高いとの報告がある。 (4型)壁細胞機能不全に伴う高ガストリン血症により胃底腺領域に生じる。多発性。ECMの増生を伴う。 そのほか、H.pylori感染胃炎やPPI長期使用との関連、慢性腎不全、種々の自己免疫性疾患との合併が、高ガストリン血症との関連を含め考慮される。 ソマトスタチン産生性のD細胞性NETやガストリン産生性のG細胞性NETが、幽門腺領域に好発する。 セロトニン産生性のEC細胞性NETはあらゆる部位に発生し、CDX2陽性を示す。 MEN1ではガストリン非依存性にあらゆる部位にNETを合併する。
十二指腸	<ul style="list-style-type: none"> ガストリン産生性のG細胞性NETがみられる。大多数は“gastrinoma triangle”の中に存在する。MEN1合併ガストリノーマ例と散発例がある。 MEN1合併ガストリノーマでは、粘膜や粘膜下層にガストリン(やソマトスタチン, PP)を産生する過形成病変やNETがみられる。 散発例は、球部に好発し、H.pylori感染やその薬物治療との関連が指摘されている。 まれにVIPomaが発生し、腫瘍細胞がラブドイド様を呈することがある。
Vater乳頭(および副乳頭や近傍)	<ul style="list-style-type: none"> ソマトスタチン産生性のD細胞性NETがみられる。砂粒体を含む腺管状配列を示す。神経線維腫症1型(NF1)に合併する。Oddi筋の増生が混在する。 ソマトスタチン産生性のcomposite ganglioneuroma-neuroendocrine tumor(CoGNET)がみられる。転移巣ではNET成分のみがみられることが多い。神経線維腫症1型(NF1)に合併する。 膵頭十二指腸切除材料で微小なNET(PP, ソマトスタチン, ガストリンなどの発現がみられる)が偶発的にみつかると報告されている。
小腸	<ul style="list-style-type: none"> 回腸遠位部に好発する。メッケル憩室や重複小腸にもみられる。 EC細胞性NET(中腸型NET)が好発する。充実島状の腫瘍胞巣(solid islets)が好酸性顆粒の胞体をもつ細胞に柵状に縁取られた(peripheral palisading)所見が特徴である(図2b)。セロトニン産生性で、CDX2, VMAT1陽性を示す。 10%前後にカルチノイド症候群がみられる(とくに肝転移例)。 約1/3は多発性であるが、遺伝性が証明されることは少ない。 腸間膜にNETがみられた場合、小腸原発を考慮した検索を要する。
虫垂	<ul style="list-style-type: none"> 先端部に多い。虫垂炎を契機にみつかると報告されている。小児にもみられる。 EC細胞性NETが多く、胞巣状で、セロトニン産生、CDX2陽性を示す。淡明細胞型あり。 L細胞性NETは索状や腺管状で、enteroglucagon, PYYなどの発現がみられる。Chromogranin Aの発現は乏しい。 杯細胞カルチノイド(goblet cell carcinoid)は、appendiceal goblet cell adenocarcinoma(虫垂杯細胞腺癌)として腺癌の垂型に含まれる。
大腸(主に直腸)	<ul style="list-style-type: none"> L細胞性NETが多い。索状や腺管状を示し、enteroglucagon(GLP-1,2), PYY, PP, PAP, glicentinなどの発現がみられる。Chromogranin Aの発現は乏しい。 EC細胞性NETは胞巣状、セロトニン産生性で、chromogranin A陽性、CDX2陽性を示す。L細胞型に比べ、転移率が高い。 炎症性腸疾患、Peutz-Jeghers症候群、びまん性神経節神経腫症、神経線維腫症1型(NF1)との合併あり。多発性。まれにECMの増生を伴う。
肛門管	<ul style="list-style-type: none"> NETはまれで、NECやMiNEN(腺癌+NEC/NET, 扁平上皮癌+NEC)が多い。
膵	<ul style="list-style-type: none"> インスリノーマはしばしば硝子様間質を伴い、アミロイド(islet amyloid polypeptideまたはamylin)の沈着が証明されることもある。 セロトニン産生腫瘍は主膵管近傍に発生し、線維硬化性の間質を形成し、主膵管を狭窄する病態が知られている。 ソマトスタチン産生腫瘍は、パラガングリオーマにみられるZellballen配列を示す傾向があるといわれている。 MEN1に合併する無数の小型NET, 進行の乏しい嚢胞性NET, 切除膵や剖検膵に偶発的にみられる微小NETはグルカゴン産生がみられることが多い。 VHL病に合併するNETは、泡沫状・微小空胞状の淡明化を示すことが多い。
胆管・胆嚢	<ul style="list-style-type: none"> NETはまれで、NECやMiNEN(腺癌+NEC/NET)が多い。 胆嚢の方が多い。VHL病やMEN1に合併する。胆石症との合併あり。
肝	<ul style="list-style-type: none"> 転移の除外が大切。 NETはまれで、MiNEN(肝細胞癌/胆管細胞癌+NEC/NET)が多い。 いずれの部位にも発生するが、肝門部付近の胆管に発生する場合もある。 ウイルス肝炎との合併あり。



a, b. 腫瘍のほとんどがNEC (大細胞型)の増殖で占められていたが、一部に上皮内癌(CIS)成分(a, 矢印)がみられた。NEC成分およびCIS成分とも、Rb1の欠失(b)やp53の過剰発現がみられ、また、遺伝子検査でKRAS変異(G12V)が確認された。NEC成分にはSSTR2の膜発現がみられた(b 挿入図)
 c, d. 腫瘍の8割ほどがNEC(小細胞型)の増殖で占められていたが、腸型IPMN成分(c, 上側)が混じてみられた。IPMN成分およびNEC成分のそれぞれから同型のKRAS変異(G12V)が同定され、同一起源の腫瘍と考えられた。

図3 膵NET切除例(2例)

⑤ 遺伝性NETの病理診断

NETの多くは散発性であるが、一部はMEN1, VHL (von Hippel-Lindau) 病, 神経線維腫症1型(NF1)などの遺伝性腫瘍症候群の部分症として発生する⁶⁾(コラム参照)。一般的に、若年発生、多発性、複数臓器の病変の存在などの特徴を有するが、20歳以下などの若年発生は、単発・単独であっても遺伝性腫瘍症候群の可能性を探ることが大切である。原因遺伝子の多くは腫瘍抑制遺伝子であり、その生殖細胞系列の機能喪失型変異による腫瘍発生の機序として、Knudsonの2ヒット仮説が広く受け入れられている。なお、遺伝性腫瘍症候群にみられる遺伝子異常は散発性腫瘍の体細胞変異としてもみられるので注意する。

⑥ 臓器別NETの臨床病理学的特徴

臓器別NETにおける特徴的な臨床病理学的所見を表4に示す。

⑦ 神経内分泌癌(NEC)の病理像

1) 肉眼像

腫瘍は髄様浸潤性の広がりを示し、周囲臓器を巻き込み、境界不明瞭な黄白色調の充実性腫瘍を形成する。腫瘍内部には出血や壊死がみられる。消化管では潰瘍形成

性の浸潤性腫瘍(Ⅱ型やⅢ型)を示すことが多い(図1e)。

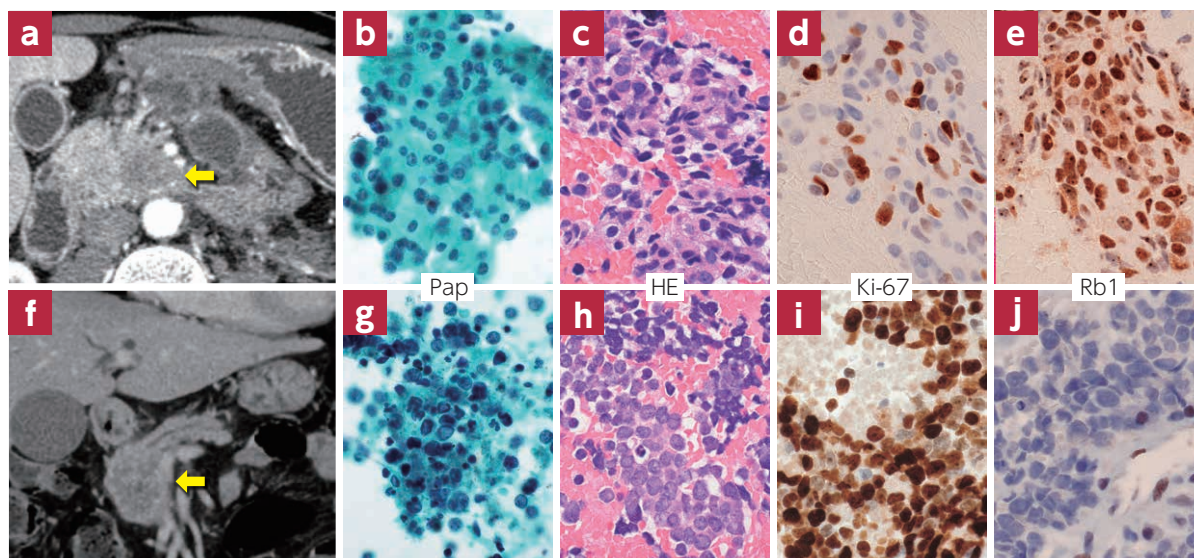
2) 組織像・細胞像

小細胞型と大細胞型に分類される。小細胞型は肺の小細胞癌に類似し、N/C比の高い比較的小型(リンパ球の3倍未満が目安)な異型細胞(核は類円形～紡錘形、クロマチン濃染性・微細顆粒状、核小体不明瞭、細胞膜不明瞭)の索状・充実性～びまん性浸潤からなり、ロゼット様構造や核の相互圧排像を含む。類器官構造は不明瞭となる(図2c)。大細胞型は肺の大細胞神経内分泌癌に類似し、大型な類円形の核(均一な核膜を有し、クロマチンは粗く明調で、しばしば明瞭な核小体を有する)と広めの両好性～淡好酸性の細胞質をもった類円形～多角形細胞の増殖からなる(図2d)。毛細血管を伴った類器官構造様の所見もみられるが、たいてい大型胞巣状(辺縁に核の柵状配列がみられることもある)～シート状で、腫瘍全体が緻密な構築を示す高分化なNETとは異なる。

どちらのタイプも壊死がみられ、核分裂像が容易に観察される。脈管侵襲(とくに静脈侵襲)も著明である。消化管や胆道ではしばしば粘膜にNECの先行病変と考えられる腺癌成分(IPNB/ICPN/IAPNやMCNを含む)や扁平上皮癌成分が確認できるが、膵NETも切除材料などで腺癌成分(IPMNやMCNを含む)が観察できる(図3)。

3) 免疫染色

上皮性マーカー(サイトケラチン)および神経内分



a~e. 局所進展を示す膵頭部腫瘍(a, 矢印)に対するEUS-FNA。類円形の核と広めの胞体を有する細胞集塊がみられた(b, c)。上皮系マーカー(サイトケラチン)や神経内分泌マーカーが陽性であったのに加え、Ki-67指数は38%(50/132)と比較的高値(G3)であった(d)が、Rb1の欠失はみられず(e)、p53の異常発現もみられず、一方、SSTR2発現がみられた。以上より、NET G3と診断された。
 f~j. 局所進展や肝転移を伴った膵頭部腫瘍(f, 矢印)に対するEUS-FNA。N/C比の高い類円形の核を有する細胞集塊がみられた(g, h)。壊死もみられた(g)。上皮系マーカー(サイトケラチン)や神経内分泌マーカーが陽性であったのに加え、Ki-67指数は90%を超える異常高値を示し(i)、Rb1のびまん性欠失(j)やp53の過剰発現がみられた。以上より、NEC(小細胞型)と診断された。

図4 膵NET G3(上段)および膵NEC(下段)のEUS-FNA診断

泌マーカー(クロモグラニンA, シナプトフィジン, CD56, INSM1)が陽性となる。とくに生検での組織診や細胞診ではNETとの鑑別が問題となるが、NECでは壊死や核分裂像のほか、Ki-67指数が通常70~100%に近い異常高値を示し、鑑別ポイントになる。さらに、p53, Rb1, p16, SSTR2, TTF1などの免疫染色も大いに参考になる(図4, 表3)。

4) 遺伝子異常⁴⁾

膵NECでは、多くはTP53/RB1の異常、KRASの活性化変異、およびSOX2などの転写因子の活性化がみられる(腺管型)(図3)が、一部WNT/ β -cateninシグナルの異常を含むサブグループ(腺房型、RB1は正常)の存在も指摘されている。一方、非膵NECではTP53/RB1の異常、または、TP53異常/CCNE1増幅/MYC増幅およびSOX2などさまざまな転写因子の活性化がみられ、さらに、大腸NECではAPC変異、胆道NECではELF3変異といった臓器特異的な遺伝子変異がみられる。また、非膵NECは膵NECに比べ、構造異常が多く、NOTCH familyの異常が多いことや融合遺伝子が同定されることが特徴である。RB1の機能喪失に関しては、小細胞型ではRB1の変異により、大細胞型ではRB1領域における構造異型によるといった違いがみられる。また、これらのドライバー遺伝子異常が認められない場合は

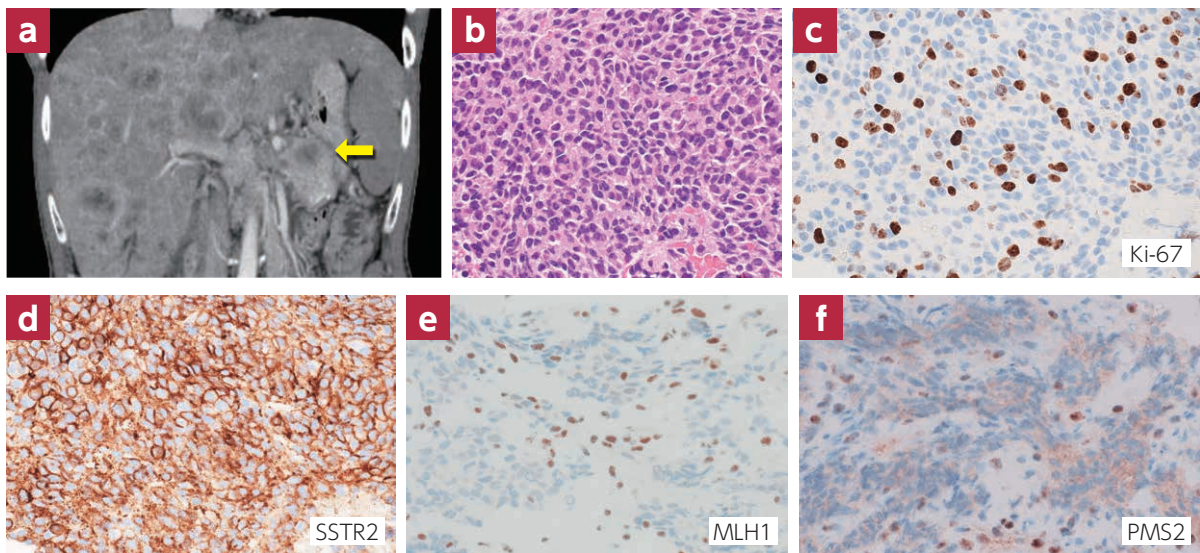
ウイルス感染の関与も指摘されている。

⑧ NET/NECの鑑別診断

NET/NECの組織診断においては、特徴的なHE組織像に加え、汎サイトケラチン、複数の神経内分泌マーカー(CgA, SYP, CD56, INSM1), Ki-67の免疫染色を行うことで、生検でも切除材料でも、殆どの症例で診断可能である。しかしながら、いくつか除外しておくべき疾患(例、膵ではsolid-pseudopapillary neoplasmや腺房細胞癌、胃では胃底腺型腺癌)があり、また、組織亜型の症例や免疫染色の結果が一致しない症例では、さらに多数の免疫染色を追加し、多種多様な疾患との鑑別が必要となる(ピットフォール参照)。ただし、がん遺伝子パネル検査などが行われる予定の症例で、検体が生検のみの場合では、臨床情報を収集し、免疫染色を必要最小限に絞り込む必要がある。

⑨ NET/NECの病理学的予後予測因子

病理診断に必須なTNM病期分類(UICC/AJCC)に含まれる因子(腫瘍径, 局所進展, リンパ節転移, 遠隔転移)やグレード分類が予後予測に有用であることは勿論の



a～f. 多発肝転移を伴った膵尾部腫瘍(a, 矢印)に対するEUS-FNABで神経内分泌マーカー陽性の細胞集塊がみられ(bはHE染色), Ki-67指数は26.3%(209/796)(c), Rb1の欠失なし, p53の過剰発現なし, SSTR2の膜発現あり(d)で, NET G3と診断された。MSI検査で陽性と判定され, MMR免疫染色で, MLH1の欠損(e)とPMS2の欠損(f)が証明された(陽性所見は血管内皮細胞の核をさす)。

図5 MSI-High膵NET G3の1例

表5 病理組織診断書に記載することが推奨される項目

①	採取部位
②	採取法
③	肉眼所見:腫瘍の局在, 大きさ, 形態(結節型, 浸潤型, 潰瘍型など)
④	組織型分類: NET G1～G3(増殖パターン, 組織垂型), NEC(小細胞型, 大細胞型)(非NEC成分の組織型), MiNEN(各成分を具体的に)
⑤	細胞増殖動態:核分裂像指数, Ki-67指数(絶対値を記載)
⑥	免疫染色像: サイトケラチン, 神経内分泌マーカー(クロモグラニンA, シナプトフィジン, CD56, INSM1), 各種ホルモン(インスリン, グルカゴン, ソマトスタチン, PP, ガストリン, セロトニンなど)(機能性の評価)
⑦	進展様式・間質質, 二次変性(線維化, 嚢胞化, 石灰化, 壊死など)
⑧	脈管侵襲(リンパ管侵襲, 静脈侵襲)
⑨	神経周囲浸潤
⑩	主膵管内進展(膵NENの場合)
⑪	局所進展: T分類
⑫	リンパ節転移: N分類(N0, N1)(個数)
⑬	遠隔転移の有無: M分類(M0, M1a, M1b, M1c)
⑭	切除断端:腫瘍露出の有無, 断端までの距離
⑮	その他:多発病変の有無(遺伝性症候群の有無), ECMの有無, SSTR2の発現など

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. 金原出版, 東京, 2019. より一部加筆

こと, そのほかに, 脈管浸潤や神経周囲浸潤を巻き込む浸潤性や線維化(遅延性濃染パターンを示す), 主膵管浸潤, リンパ節転移個数, 非インスリノーマ, 多機能性などが予後不良因子としてあげられる。

膵NETでは, 小型のうちに診断・切除される大多数のインスリノーマは極めて予後良好であることはよく知られている[ドライバー遺伝子はMEN1変異ではなく, YY1変異(p.T372R変異)が特異的とされている]。

一方、一部のコントロール不良なインスリノーマ(大型、転移性)やその他の機能性・非機能性NETにおいて、DAXX/ATRXの異常、テロメアの代替延長alternative lengthening of teromeres (ALT)、mTOR経路関連遺伝子(TSC1, TSC2, DEPDC5, PTEN)の異常は予後不良因子とされている⁸⁾。加えて、腫瘍細胞の分化形質(β 細胞分化マーカー:PDX1, α 細胞分化マーカー:ARX)の違いも注目されているが、病勢によって解釈が一定せず、今後の検証を要する。

NECの多くは診断時遠隔転移を伴っており、極めて予後不良であるが、局所に留まっている症例や、局所浸潤例でも薬物治療が奏効し、外科的根治手術が可能となった症例では予後が期待できる。NECではRb1蛋白の欠失が特徴である(図3,4)が、Rb1蛋白の発現が保持されている腫瘍もあり、両者の予後や治療戦略の相違についての一定の知見が待たれる。

⑩ NET/NECの治療関連因子

NETに対し、ソマトスタチンレセプターを標的とした診断や治療が進められているなか、EC細胞性中腸型NETをはじめ、大多数のNETで、SSTR2の発現(膜)がみられるが、一部のNET(インスリノーマやソマトスタチン産生腫瘍などの一部)ではSSTR2の発現が乏しいことがある。一方、NECではSSTR2の発現は判然としないことが多いが、ときに発現がみられることもあり、症例ごと免疫染色でその発現の程度を確認することが推奨される(図3b, 図5d)。また、現在、各種固形がんに対してPD-L1, MMR蛋白(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), BRAFV600Eなどの免疫染色が保険適応となり、治療に活かされている。消化管・肝胆膵のNETやNECに対しても、コストや時間のかかる次世代シーケンシング(next generation sequencing: NGS)を用いたゲノム解析などの代替に、簡便に行えるこれら分子免疫組織化学検査による有効性の検証や実際の活用が望まれる(図5)。

⑪ おわりに

病理診断書に記載すべき項目を表5にあげる⁹⁾。腫瘍の組織型診断のみならず、臨床上的各種検査所見との照合や治療方針の決定に求められる項目である。とく

にNETは病勢に応じた適切な診断や治療によって、根治や長期生存が期待できる腫瘍であり、病理学的項目を詳細に報告することの意義は大きい。

⚠️ ピットフォール

- 膵NETに類似するsolid-pseudopapillary neoplasm (SPN)、腺房細胞癌、パラングリオーマは、種々の程度で神経内分泌マーカーが陽性になり、混乱を招くが、SPNはCgAおよびINSM1が陰性、 β カテニンが広く陽性(核)、腺房細胞癌はtrypsinやbcl10が広く陽性、パラングリオーマはケラチン陰性、GATA3陽性を示し、鑑別可能となる。
- NECの診断では、NEC自体が低分化で、サイトケラチンや神経内分泌マーカーの染色性が不安定になることもあり、低分化な腺癌や扁平上皮癌、未分化癌、類基底細胞扁平上皮癌などの癌腫のほかにも、いわゆるsmall round cell tumorに属する上皮性・間葉系腫瘍(悪性リンパ腫、神経芽腫など)や、上皮様形態を示しサイトケラチンや神経内分泌マーカーが種々の程度に染色される間葉系腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍など)やSMARCA4/SMARCB1欠損腫瘍、悪性黒色腫などが鑑別疾患の対象となる。従って、最終的な確定診断には融合遺伝子の検出など特殊な分子生物学的検査を要する場合もあるが、神経芽腫を除き、通常これらの腫瘍は真のNECに比べ神経内分泌マーカーの発現の程度は低い¹⁰⁾。

●参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board: Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed., IARC, Lyon, 2019.
- 2) UICC日本委員会・TNM委員会(訳): TNM悪性腫瘍の分類, 第8版 日本語版. 金原出版, 東京, 2017.
- 3) 大池信之, 他: 病理と臨床. 2011; 29: 451-459.
- 4) Yasuda S, et al: Cancer Discov. 2022; 12: 692-711.
- 5) Samsom KG, et al: Histopathology. 2021; 78: 556-566.
- 6) 大池信之, 他: 病理と臨床. 2022; 40: 1224-1230.
- 7) Rindi G, et al: Gastroenterology. 1993; 101: 994-1006.
- 8) 平林健一, 他: 胆と膵. 2022; 43: 107-113.
- 9) 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編: 膵・神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 10) Kasajima A, et al: Virchows Arch. 2021; 479: 1209-1219.

内視鏡 ①診断 肝胆膵

自治医科大学内科学講座 消化器内科部門 菅野 敦

ポイント

- EUSは膵NENの存在および局在診断に優れている。
- EUS-FNAによる膵NENの病理診断能は高く，grade分類やソマトスタチンレセプターの発現なども診断可能である。
- EUS-FNAによる偶発症に注意する。

はじめに

消化器に発生する神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasm : NEN)は，罹患率が人口10万人あたり1.27，有病率が2.69と比較的まれな腫瘍であり¹⁾，診断に苦慮する症例も存在する。NENはホルモンを産生する機能性NENと，非機能性NENに大きく分類される。機能性NENは産生されるホルモンによってさまざまな症状を呈する一方，非機能性NENは腫瘍が大きくなるとかぎり基本的に症状は認められず，画像診断によって発見されることが多い。NENの治療成績はいまだに十分とはいえないことから，いかに正しく診断し，速やかに適切な治療を行うかが求められている。2019年に『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』²⁾が改訂され，インスリノーマやガストリノーマなどの機能性NENと非機能性NEN，さらに多発内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia 1 : MEN1)とvon Hippel-Lindau病(VHL)に分類された診断と治療のアルゴリズム

ムが明示された。本稿では、『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』の診断アルゴリズムに従って，NENの内視鏡診断，とくに膵NENの超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography : EUS)による診断について概説する。

① EUSを施行するまでの診断過程

EUSは，腫瘍の拾い上げや局在診断に極めて有用であるが，すべての患者に施行することは困難であり，その施行対象を絞り込む必要がある。機能性NENは，ホルモンによる症状があることから，まずそれぞれの方法で機能性NENの存在診断を行う。例えば，インスリノーマでは，低血糖などの症状の有無，72時間絶食試験，インスリン値，C-ペプチド，インスリン抗体，インスリン受容体抗体など血清学的な検索をして，多方面からその存在診断を行ったのちに画像診断へ移行し，局在診断を行う。非機能性NENは，体外式超音波検査(ultrasonography : US)や腹部コンピューター断層撮影法(computed tomography : CT)や腹部magnetic resonance imaging (MRI)，EUSによって偶発的に発見されることが多く，発見後に膵NENの局在を診断するために，さまざまな画像診断を加えていく(図1)。EUSで最初に発見された非機能性NENは，腹部CTや腹部MRIなどを加えることで，多発病変や転移の有無など全体を俯瞰して診断することが重要である。

膵NENは，嚢胞変性などさまざまな形態をとることも知られている。例えば，膵嚢胞として経過観察されている症例もEUSによって充実成分を証明することにより，NENと診断できる可能性が高くなる。膵病変に対して積極的にEUSを行うことが，NENを発見する有効な方法である。

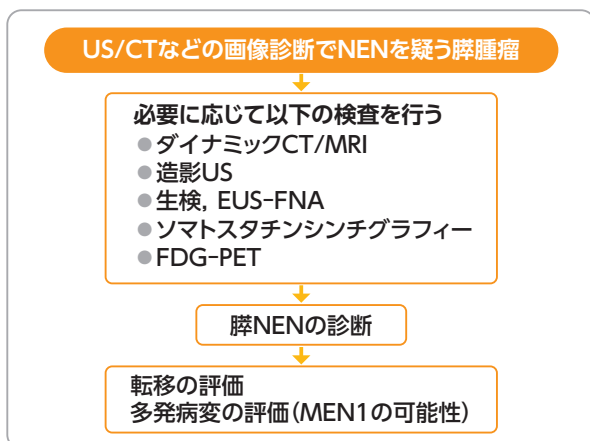
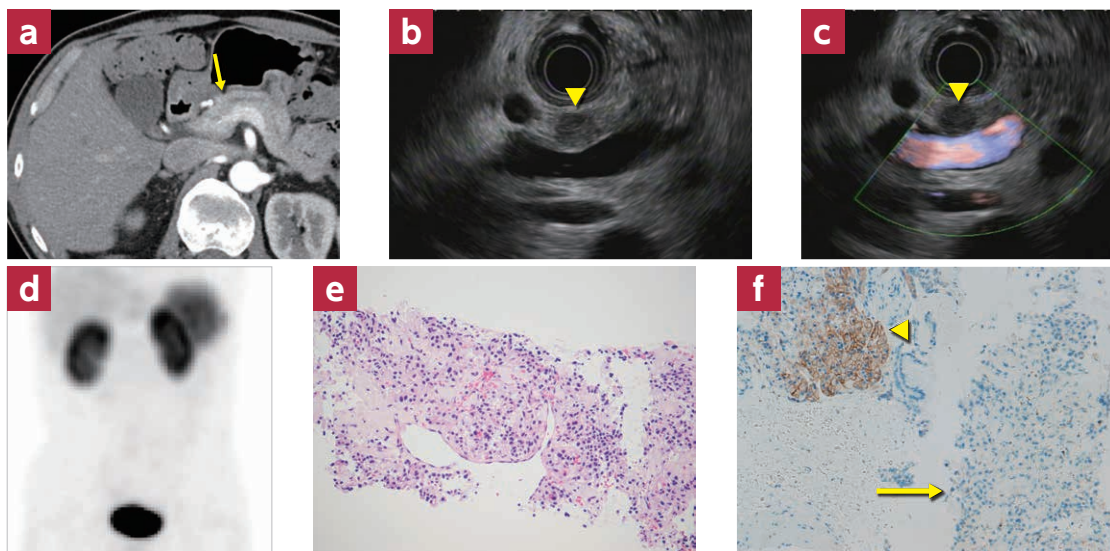


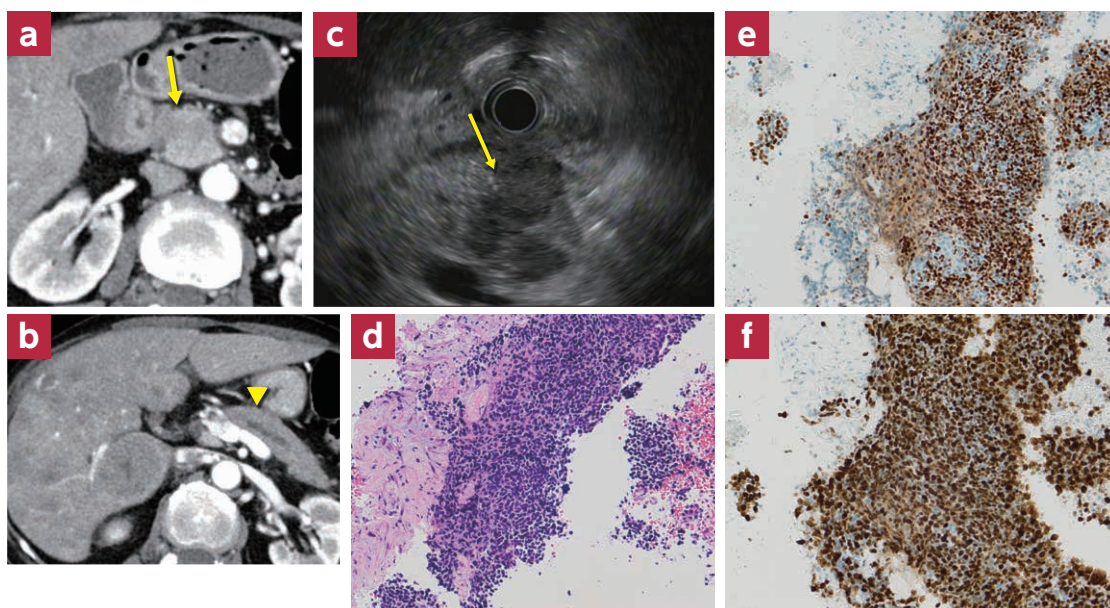
図1 非機能性NEN診断アルゴリズム

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。金原出版，東京，2019。より一部改変



a. 腹部CT：膵体部に膵腫瘍を指摘できない(矢印)。
 b. EUS：膵体部に類円形の腫瘍を指摘できる(矢頭)。
 c. EUS(ドップラー)：膵体部の腫瘍に血流を同定できない(矢頭)。
 d. オクトレオスキャン：集積を同定できなかった。
 e. FNAによる組織(HE)：淡明な細胞質を有する小型類円形の腫瘍細胞の集簇が認められる。
 f. FNAによる組織(SSTR2)：既存の膵島細胞はSSTR2の発現を認めるが(矢頭)、インスリノーマにはSSTR2が認められない(矢印)。

図2 インスリノーマの1例



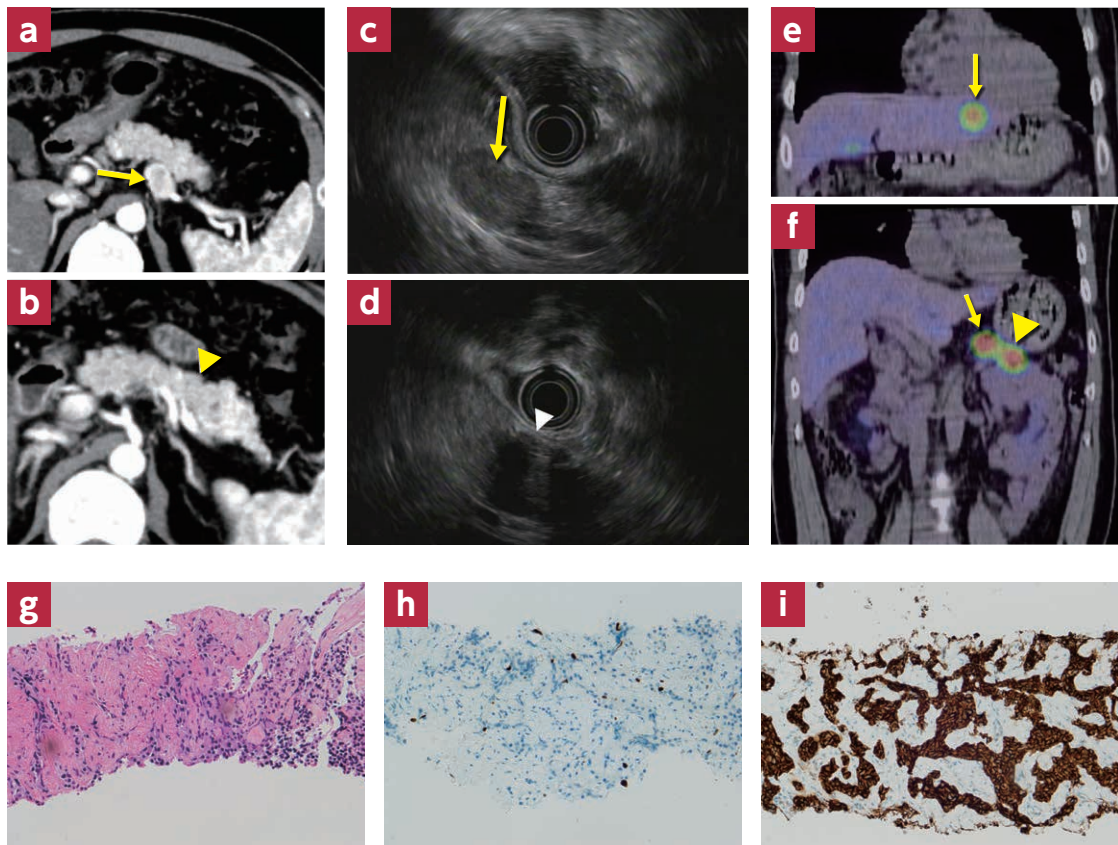
a. 腹部CT：膵頭部に境界不明瞭、輪郭が不整な造影効果の不良な腫瘍が認められた(矢印)。
 b. 腹部CT：肝転移と尾側膵管の拡張(矢頭)が認められた。
 c. EUS：膵頭部に輪郭不整な低エコー腫瘍が認められた。
 d. FNAによる組織(HE)：N/C比の高い高度異型の腫瘍細胞が、シート状・無構造に増殖している。
 e. FNAによる組織(シナプトフィジン)：腫瘍細胞にシナプトフィジンの発現が認められた。
 f. FNAによる組織(Ki-67)：約80%の細胞がKi-67陽性であった。

図3 NECの1例

② EUSによる局在診断

EUSは、空間分解能に優れた画像診断法であり、膵腫瘍の診断に有用である。NENは、造影効果を伴う腫瘍が多いことから、造影CTやMRIによって指摘することが容易だが、血流の乏しいNENの診断は難しい場合も

ある(図2a, 図3a,b)。NENの画像診断ごとの局在診断をまとめた総説によると³⁾、2.5cm以上のNENにおける腹部CTの局在診断能は50%～(図4a,b)、腹部MRIの局在診断能は60%～と高くはない。とくに1.5cm未満のNENでは、腹部CTの局在診断能が34%、腹部MRIの局在診断能11～33%と極めて低い。一方、EUSの局



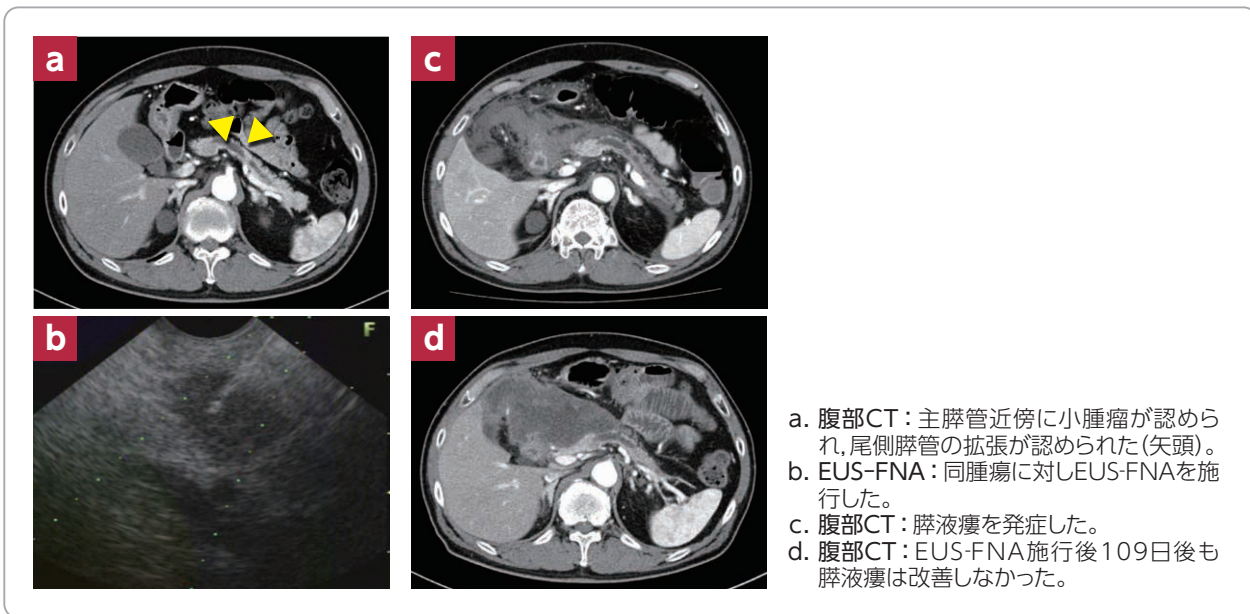
- a. 腹部CT：膵尾部背側に造影効果を伴う類円形の腫瘍が認められる(矢印)。
 b. 腹部CT：膵尾部に境界不明瞭で正常膵よりやや造影効果の不良な腫瘍が認められる(矢印)。
 c. EUS：膵尾部背側にaで指摘した腫瘍と同一の類円形の腫瘍が同定される(矢印)。
 d. EUS：膵尾部にbで指摘した腫瘍と同一の境界不明瞭な低エコーの腫瘍が同定される(矢印)。
 e. オクトレオスキャン：肝左葉に集積が認められ、肝転移と考えられた(矢印)。
 f. オクトレオスキャン：膵尾部背側の腫瘍(矢印)と膵尾部の腫瘍(矢印)に集積が認められた。
 g. FNAによる組織(HE)：膵尾部の組織から採取し、線維化と小型類円形の腫瘍細胞が認められた。
 h. FNAによる組織(Ki-67)：6%の細胞でKi-67の集積が認められた。
 i. FNAによる組織(SSTR2)：腫瘍細胞にSSTR2の発現が認められた。

図4 リンパ節転移と肝転移を有するNET G2の1例

在診断能は、2.5cm以上の膵NENにおいて82～96%、1.5cm未満のNENにおいても40～90%であり、ほかの画像診断と比較して優れている(図3c, 図4c, d)。膵NENの腫瘍径ごとに、各種画像診断のmodalityごとの診断能を検討した論文によると、腹部CTや腹部MRIは小さい腫瘍径の膵NEN、例えば5～10mm未満の膵NENの診断能は、腹部CTが79.5%、腹部MRIの診断能は43.5%と高くないが、EUSの診断能は97.7%と優れた診断能を示した⁴⁾。よって、膵NENの局在診断にEUSは必須である。一方、機能性NENにおいて、症状などから存在診断は確定しているが局在を同定できない症例を経験することがある。実際に、インスリノーマの腹部CT(図2a)および腹部MRIの局在診断能は、それぞれ20%～、10%～と低い。インスリノーマに対するEUSの局在診断能は71～94%と優れているが(図2b, c)、EUSでもインスリノーマを同定できない

症例をしばしば経験する。その場合には、決してEUSによる診断に固執せず、選択的動脈内刺激物注入試験(selective arterial secretagogue injection test : SASI test)を行い、膵臓における局在を診断することが重要である。また、ガストリノーマの局在診断にも、SASI testは有用である。血清ガストリン値の測定が一旦中止され、その診断に支障をきたしていたが、2022年9月にガストリンの測定が研究検査として再開された。今後、保険診療における測定が再開されることが望まれる(2022年11月現在)。

EUSは超音波造影剤を用いることによって膵NENの血流の評価も可能である。膵NENは一般的に血流が豊富な腫瘍として知られているが、血流の多寡による予後を検討した論文によると、血流の少ないNENは予後が不良であるとの報告が散見され^{5, 6)}、術前に生物学的悪性度を評価できる可能性も示唆されている。



a. 腹部CT：主膵管近傍に小腫瘍が認められ、尾側膵管の拡張が認められた(矢頭)。
 b. EUS-FNA：同腫瘍に対しEUS-FNAを施行した。
 c. 腹部CT：膵液瘻を発症した。
 d. 腹部CT：EUS-FNA施行後109日後も膵液瘻は改善しなかった。

図5 FNAで膵液瘻をきたしたNETの1例

③ 超音波内視鏡による病理診断

1) EUS-FNAを用いた病理学的診断能

近年、超音波内視鏡下穿刺吸引法(endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration : EUS-FNA)による病理学的診断法が普及し、膵疾患の診断には欠かせないmodalityとして定着した。EUS-FNAによるNENの病理学的診断は極めて優れており⁷⁾(図2e, 図3d,e, 図4g), 診療ガイドラインでも、その病理診断を得るための方法として推奨されている²⁾。NENの病理学的診断はWHO分類によって行われるが、WHO分類によるNENの分化度とgrade分類によって治療が選択されるために、NENの病理学的診断は極めて重要である(図3f, 図4h)。EUS-FNAの検体でgrade分類の可能性について言及した論文は数編認められる。Hasegawaらは、切除標本とEUS-FNA検体のgrade分類を比較すると、全体で74%の合致率であったが、カウントした細胞数が2,000個以上の症例では、その合致率が90%と上昇することから、EUS-FNAでなるべく多くの組織を採取することの重要性が述べられている⁸⁾。

2) ソマトスタチンレセプター

また、近年ソマトスタチンアナログ(octreotide, lanreotideなど)やペプチド受容体放射線核種療法(peptide receptor radionuclide therapy:PRRT)など、ソマトスタチンレセプターに結合することにより効果を発揮する治療法が普及しつつある。ソマトスタチンレセプターの発現を証明する方法として、somatostatin receptor scintigraphy(SRS)が用いられる。日本ではソマトスタチンレセプターに接合するpentetretotideに

核種であるインジウム(¹¹¹In)で標識した検査薬を投与して、ソマトスタチンレセプターの発現を証明するオクトレオスキャンが用いられる(図4e, f)。しかし、オクトレオスキャンなどのSRSの局在診断能は、1.5cm未満のNENでは29~30%、インスリノーマでは33~60%と低い(図2d)³⁾。よって、病理組織学的にソマトスタチンレセプターの発現を調べることは極めて重要である(図2f, 図4i)。とくにソマトスタチンアナログに親和性の高いSSTR2やSSTR5などの発現を病理学的に証明することがNENの治療に直結する。

3) 分化度の診断

また、分化度の診断も重要であり、とくに神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)G3と神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma : NEC)の分類は治療法を選択する上で重要である。NET G3はSSTR2やATRXやDAXXのlossが認められる一方、NECはp53 over expressionやKRAS 変異、Rb1 lossなどNETとNECでは遺伝子の発現が異なる^{9,10)}。これらの免疫組織学的および遺伝子学的所見に関して、形態診断に加えて免疫染色や遺伝子検索を行うことによって分化度を診断することが求められている。

4) 偶発症

EUS-FNAは、病理組織学的診断を得るために極めて重要な方法であるが、しばしば偶発症を経験する。EUS-FNAの偶発症に関する論文によると、EUS-FNA全体における偶発症の発生率は1.7%であり、そのうちNENを対象に行ったEUS-FNAによる偶発症の発生率は4.2%であり、その内訳は膵炎が57.7%と最も高かった¹¹⁾(図5)。その原因として、膵癌などと比較して

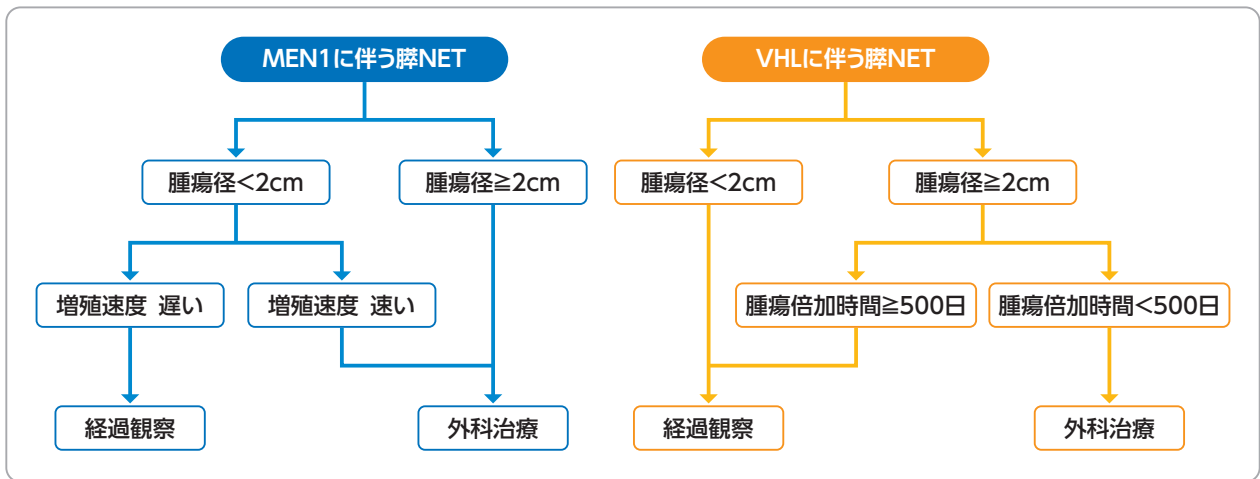


図6 MEN1/VHL診断アルゴリズム 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年 第2版, 金原出版, 東京, 2019. より引用

NEN周囲の膵実質が正常の腺房細胞であること、またNENが主膵管近傍に発生した場合にEUS-FNAにより膵管を損傷する危険性があること等が考えられる。

④ MEN1/VHL

MEN1やVHLは、遺伝性の疾患で、膵NENを合併することがある。MEN1は、機能性NENが多発し、病変は膵全体に及ぶことが多い。VHLは、膵NEN以外に、漿液性腫瘍(serous neoplasm : SN)や腎細胞癌の転移性膵腫瘍など多彩な膵腫瘍を呈することがあり、鑑別は極めて難しい。MEN1およびVHLの膵NENは、その局在を診断しても、病変が膵全体に及ぶことも多く、診断後すぐに手術を行わない症例も多い。よって、MEN1およびVHLの膵NENは増大傾向がある場合に手術を行うことが推奨されており、EUSはその経過観察にも有用である(図6)。

おわりに

膵NENの診断におけるEUSの役割について診療ガイドラインを中心に概説した。膵NENの存在診断や局在診断、病理学的診断にEUSとEUS-FNAは必須である。膵NENは、診断されずに放置されている可能性もあり、積極的にEUSを施行し病変を拾い上げることが重要である。

⚠️ ピットフォール

●膵NENは細胞の成分が不均一であり、腫瘍径が大きくなるとEUS-FNAと切除標本のgrade分類が合致しないこともあり、注意が必要である¹²⁾。

メモ

EUSについて
EUSはラジアル走査式とコンベックス走査式の大きく2種類に大別され、先端の超音波振動子の形状によって観察できる範囲や方向が異なる。ラジアル走査式は、先端に360度の視野で観察できる超音波振動子が装着されている。コンベックス走査式EUSは、内視鏡の先端に小型のコンベックス型超音波振動子が装着され、内視鏡の片側のみを観察できることから、通常観察のみならずEUS-FNAや胆道ドレナージなどの治療にも応用されている。それぞれのスコープの特性を見極めて使用することが望まれる。

●参考文献
 1) Ito T, et al : J Gastroenterol. 2015; 50: 58-64.
 2) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (NETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編:膵・神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版, 金原出版, 東京, 2019.
 3) Lee L, et al : Expert Rev Anticancer Ther. 2018; 18: 837-860.
 4) Kurita Y, et al : J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022; 29: 950-959.
 5) Ishikawa R, et al : Dig Endosc. 2021; 33: 829-839.
 6) Palazzo M, et al : Gastrointest Endosc. 2018; 87: 1481-1488.
 7) Hijioka S, et al : J Gastroenterol. 2016; 51: 923-930.
 8) Hasegawa T, et al : Endoscopy. 2014; 46: 32-38.
 9) Konukiewitz B, et al : Mod Pathol. 2017; 30(4): 587-598.
 10) Hijioka S, et al : Clin Cancer Res. 2017; 23: 4625-4632.
 11) Kanno A, et al : Dig Endosc. 2021; 33: 1146-1157.
 12) Unno J, et al : Scand J Gastroenterol. 2014; 49: 1367-1374.

内視鏡 ②診断・治療 上部消化管

がん研有明病院 上部消化管内科 平澤 俊明

ポイント

- 上部消化管NETはSMT様の隆起性病変であり、表面に拡張した血管を伴うことが多い。
- 上部消化管NETは低悪性度で一般的に予後がよい腫瘍である。
- 上部消化管NETは臓器とRindi分類によって治療方針が異なる。
- 上部消化管NECは極めて悪性度が高く、進行した状況で発見され、予後が悪い。

はじめに

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)/神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma : NEC)はWHO分類¹⁾ではNEN(neuroendocrine neoplasia)という概念に一括りにされているが、発生から臨床的特徴、予後まで相違があり、別の疾患と考えられている。消化管NETは、消化管上皮の幹細胞が内分泌細胞への分化能を獲得した細胞からの発生が主な発生経路と考えられており、低悪性度の癌である。一方のNECは、腺癌や扁平上皮癌から二次分化により発生した腫瘍性内分泌細胞が主な発生経路であり、高悪性度の癌である。上部消化管NET/NECの診断と治療には、それぞれの疾患の臨床的特徴を理解する必要がある。また、NETは臓器および胃のRindi分類により治療方針が異なることに注意しなくてはならない。

① 内視鏡による上部消化管NET/NECの診断

1) NETの内視鏡診断(図1~4)

わが国ではスクリーニング目的の上部消化管内視鏡検査が普及しており、上部消化管NETは無症状の小さな病変で発見されることが多い。NETは粘膜深層の内分泌細胞から発生するため、早期に粘膜下層に浸潤し、粘膜下層を中心に膨張性に発育する。そのため、表層は非腫瘍上皮に覆われた表面平滑な類円形の粘膜下腫瘍(submucosal tumor : SMT)様隆起を呈する。色調は周囲と同色調からやや黄色調であり、表面に拡張した血管を伴うことが多い。腫瘍の増大に伴い、頂部に陥凹やびらん、潰瘍が形成される。I型胃NETは発赤調で、表層に腺窩上皮過形成を伴う病変も多い²⁾。

超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography : EUS)所見は、初期の小さなものでは第2, 3層である粘膜層、粘膜下層を主座とする均一な低エコー腫瘍として描出され、境界は明瞭である。腫瘍が固有筋層へ浸潤すると、



a, b. 周囲と同色調のSMT様の隆起性病変。立ち上がりはやや急峻で、拡張蛇行した血管を伴っている。

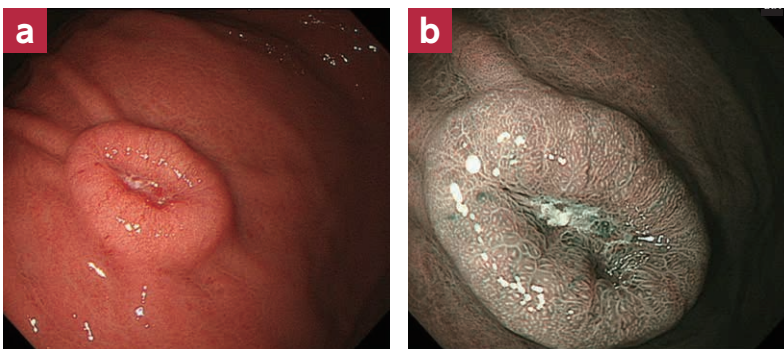
c. EUSでは第2層から3層の均一な低エコー腫瘍として描出される(矢頭)。

図1 Ⅲ型胃NET, G2, 6mm, SM



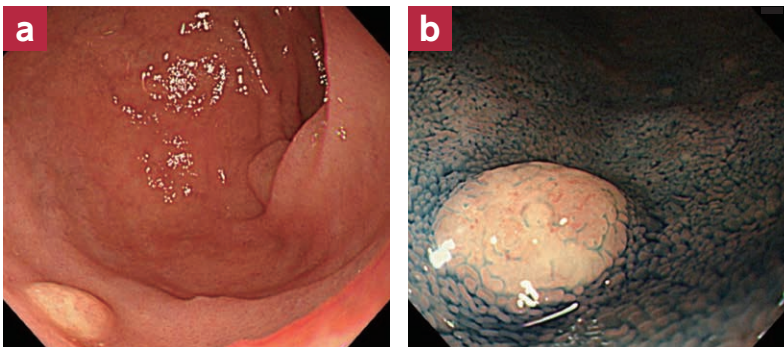
a. 背景粘膜は自己免疫性胃炎により軽度萎縮している。体上部小弯に小さな発赤隆起性病変が2つ並んでいる(矢印)。
 b. 近接すると発赤している部位は腺窩上皮の過形成の所見である。
 c. NBI拡大では、腺窩上皮過形成の所見の直下に拡張した血管が透見される。生検でNET G1の診断であった。このようにI型胃NETでは表層に腺窩上皮過形成の所見を認め、発赤した病変が多い。

図2 I型胃NET, G1



a, b. 辺縁はSMT様の急峻な立ち上がりであり、拡張した血管を伴っている。頂部では潰瘍を形成している。

図3 III型胃NET, G1, 16mm, SM



a, b. 球部下面に黄色調で半球状の隆起性病変を認め、やや拡張した血管を伴っている。表面は平滑で、十二指腸絨毛が引き伸ばされた所見を認める。

図4 十二指腸NET, G1, 6mm, SM

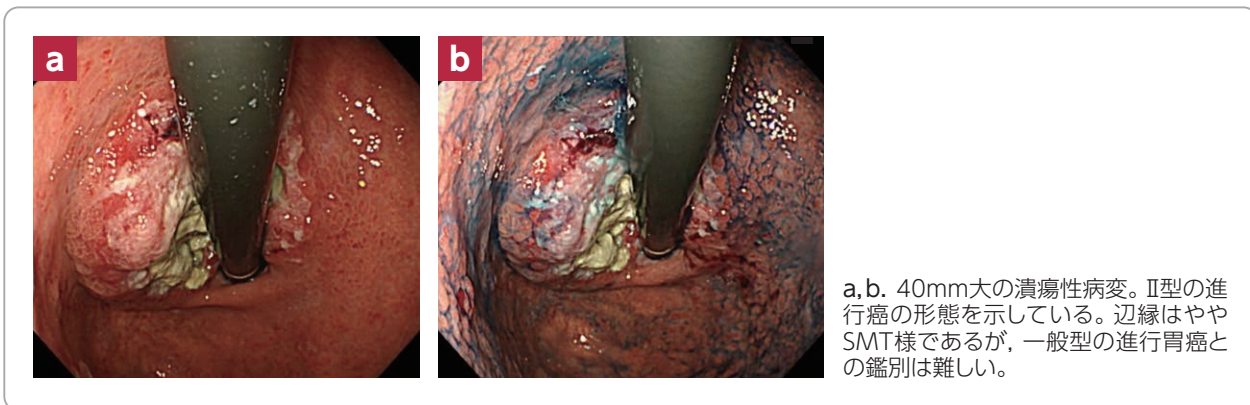
第3層の断裂と固有筋層である第4層の肥厚を認める。NETはSMT様の形態をとるため、通常観察では正確な腫瘍径の判定が困難であるが、EUSでは腫瘍径と深達度診断において重要な情報が得られる。

通常のSMTは生検で診断がつくことは少ないが、胃NETはSMT様の形態を示すが、粘膜深層由来の上皮性腫瘍であることから、比較的生検で診断が付きやすい。生検で診断がつかない場合は、切開生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法(endoscopic ultrasound guided fine

needle aspiration : EUS-FNA)を行う。なお、NET/NECは適切な臨床情報を病理に伝えないと、生検組織のHE染色標本のみでは診断が困難な場合があり、低分化腺癌やびまん性大細胞型リンパ腫と誤診される危険がある。臨床情報、内視鏡所見からNET/NECが鑑別にあがる点を病理医に伝えることにより、適切な免疫組織化学染色が行われ、正確な診断につながる。

2) NECの内視鏡診断(図5)

上部消化管NECは進行が早いため、発見時にはII型、



a, b. 40mm大の潰瘍性病変。Ⅱ型の進行癌の形態を示している。辺縁はややSMT様であるが、一般型の進行胃癌との鑑別は難しい。

図5 胃NEC

表1 Rindi分類

	I型	II型	III型
頻度	80~90%	5~7%	10~15%
腫瘍の特徴	小さい(1cm以下) 65%で多発	小さい(1cm以下) 多発	比較的大きい(1cm前後) 単発
背景	自己免疫性胃炎	ガストリノーマ MEN1	散発性
血清ガストリン	高値	高値	正常
酸分泌	低酸/無酸	高酸	正常
転移率	1~3%	10~30%	50%
5年生存率	~100%	60~90%	<50%

WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds). WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, 5th ed. IARC press, Lyon, 2019. 平澤俊明. 他: 胃と腸. 2017; 52: 63-73. Hirasawa T, et al.: Dig Endosc. 2021; 33: 408-417. を参考に作成

Ⅲ型進行癌の形態をとることが多く、壊死や出血が目立つ。また、辺縁はSMT様の形態を残している場合もある。内視鏡像からNECを疑うことは困難なことも多い。

② 上部消化管NETの臨床的特徴と内視鏡治療

上部消化管NETは臓器により臨床的特徴および内視鏡治療の適応が異なる。転移所見がなく、粘膜下層に留まる場合には、内視鏡治療も考慮される。上部消化管NETは主に粘膜下層主体に存在するため、通常のポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)では深部断端が陽性となる可能性が高い。そのため、内視鏡先端に装着したキャップ内に吸引するEMR using a cap (EMR-C)、食道静脈瘤治療用のligation deviceを用いたendoscopic submucosal resection with a ligation device (ESMR-L)や、剥離深度を調整できるESDが治療法として選択される³⁾。十二指腸NETは、十二指腸壁が2mm程度と薄いため、内視鏡治療の穿孔のリスクが高く、腹腔鏡内視鏡合同手術(laparoscopy and endoscopy cooperative surgery: LECS)の有用性

も報告されている⁴⁾。

1) 食道NETの臨床的特徴と内視鏡治療の適応

食道NENの95%以上がNECであり、食道NETは極めてまれな疾患である。これは食道には消化管内分泌細胞が存在しないか、極めて少ないためである。肉眼像はSMT様の形態を示し、下部食道に好発する傾向にある。

食道NETの内視鏡治療は腫瘍径10mm以下で粘膜層にとどまるNET G1に対する症例報告が散見される程度であり、長期予後を含めたエビデンスは乏しい。『脾・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版』では、食道NETでリンパ節転移のない早期病変の選択枝として内視鏡治療が記載されているが、同時に食道NETは発生母地や悪性度が不明であることや、食道においては粘膜筋板からリンパ網が発達していることから、内視鏡治療の適応は慎重に判断されるべきとも記載されている³⁾。

2) 胃NETの臨床的特徴と内視鏡治療の適応

胃NETはRindi分類に基づき、高ガストリン血症に基因するI型、II型と高ガストリン血症とは関係なく孤発性に発生するIII型に分類され、病態、臨床的特徴から治療方針まで相違を認める^{1,3,5)}。これは、ほかの消化管NETと大きく異なる点である(表1)。

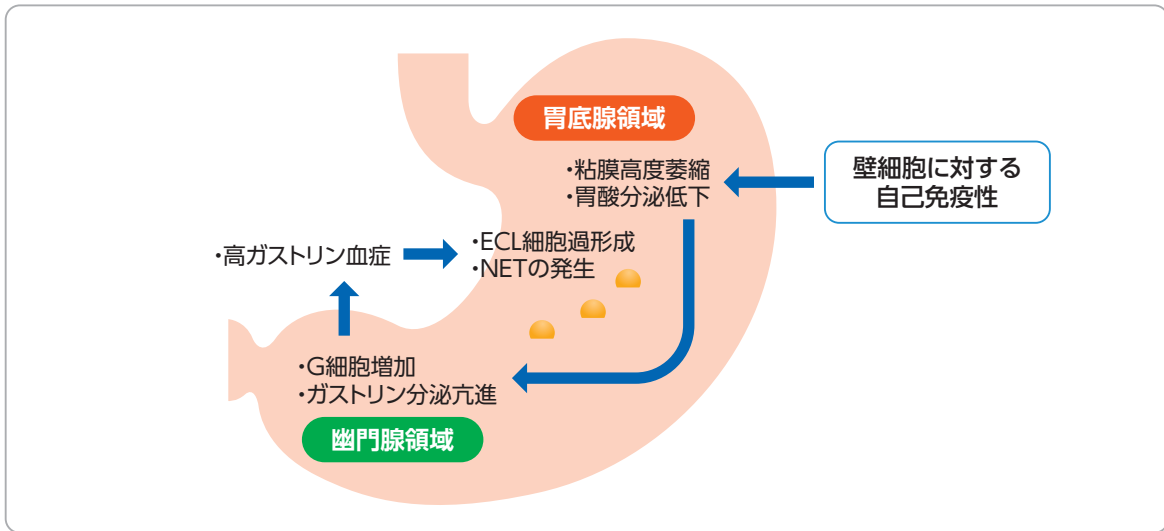


図6 I型胃NETの発生機序

平澤俊明, 他: 通常内視鏡観察による早期胃癌の拾い上げと診断. p35, 日本メディカルセンター, 東京, 2016. より作図

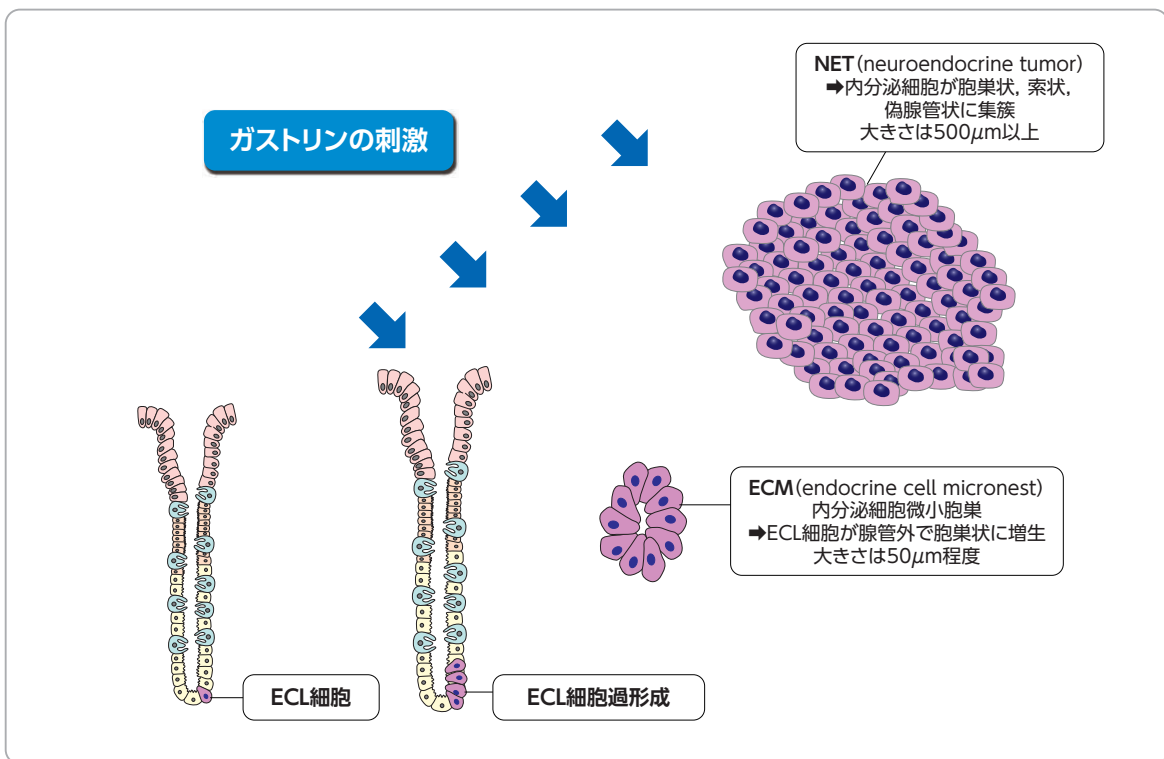


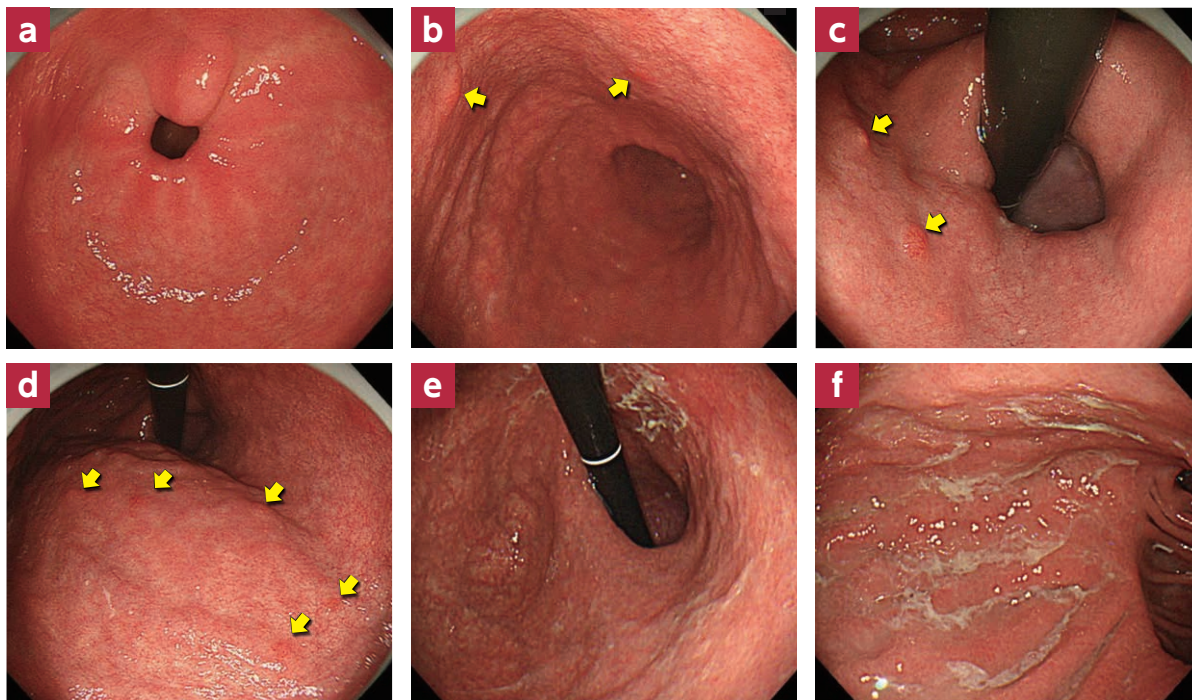
図7 ECL細胞からNETの発生

平澤俊明: Dr.平澤の上部消化管内視鏡診断セミナー 下巻. p35, 羊土社, 東京, 2022. より作図

I型胃NETは自己免疫により胃底腺の壁細胞が破壊される自己免疫性胃炎を背景とする。壁細胞が破壊された結果、酸分泌が著しく低下し、フィードバック機序により幽門腺領域のG細胞からガストリンが過剰に分泌される。そのガストリンの刺激により胃底腺領域の粘膜固有層深部に存在する消化管内分泌細胞であるECL細胞 (enterochromaffin-like cell) が過形成性変化をきたし、さらに内分泌細胞胞巣 (endocrine cell nest) が形成され、これが腫瘍化してNETが発生すると考えられている (図6⁶⁾, 図7⁷⁾)。そのためI型胃NETは胃底腺領域に多発し、腫瘍径は1cm以下の小さな病変がほとんどである。

I型胃NETは過去に外科治療が多く施行されていたが、転移の可能性は低く、原病死の報告がごくまれであるため、近年では経過観察や内視鏡治療に移行してきている。わが国のI型胃NETの82症例の多施設共同研究では、病変径10mm以下が71症例(86.6%)、固有筋層以深の浸潤は1例(1.6%)、脈管侵襲は8例(9.8%)、リンパ節転移は1例(1.2%)であった⁸⁾。急激に増大した症例、局所再発、遠隔転移例は認めず、予後がよい疾患であることが証明された。

『脾・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版』では、腫瘍径1cm未満で、深達度が粘膜下層までかつリンパ節転移がないI型胃NETは経過



a. 前庭部には萎縮は認めない。
 b~d. 体部は自己免疫性胃炎による強い萎縮を認める。体部から穹隆部に黄色から赤色の小さなSMT様隆起(NET)が多発している(矢印)。血清ガストリン値は2,500pg/mL。
 e, f. 大きめNETに対してESDを繰り返したが、最終的に幽門洞切除を施行した。幽門洞切除後の血清ガストリン値は46pg/mLと正常値となり、残胃のNETは消失した。

図8 I型胃NETに対する幽門洞切除

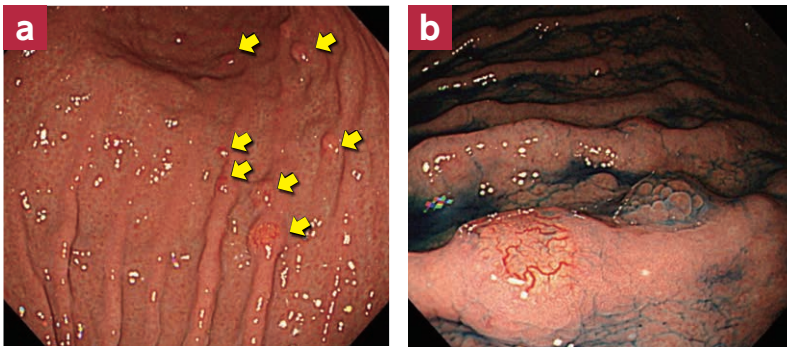
観察または内視鏡治療が推奨されている³⁾。多発例で内視鏡治療が困難な場合は、幽門洞切除による高ガストリン血症の是正も治療の選択肢となる。幽門洞切除はガストリンを産生するG細胞が存在する幽門腺領域を切除するため、ガストリン値が正常化した結果、残胃のNETが縮小、消失する(図8)²⁾。

Ⅱ型胃NETは、多発性内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia Type 1)/Zollinger-Ellison症候群のガストリン産生腫瘍により高ガストリン血症をきたし、胃底腺領域のECL細胞が腫瘍化し、NETとなる。そのため、Ⅰ型胃NETと同様に1cm以下の小さなNETが多発し、背景粘膜にはECL細胞の過形成を認める。治療方針は、ガストリン産生腫瘍の外科的切除が主体であり、胃NETに対しては、腫瘍径1cm未満、かつ深達度が粘膜下層までにとどまる病変は内視鏡治療が推奨されている³⁾。

Ⅲ型胃NETは高ガストリン血症を伴わず、孤発性に発生し、通常は単発で比較的大きなものが多い。胃底腺領域だけでなく、幽門腺領域にも発生し、背景の胃底腺粘膜にECL細胞の過形成性変化を認めない。治療方針は、Ⅲ型胃NETはⅠ型、Ⅱ型よりも悪性度が高く、リンパ節転移のリスクが高いことから、『痔・消化管神

経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版』では、基本的に内視鏡治療の適応ではなく、リンパ節廓清を伴う胃切除が推奨されている³⁾。しかし、NCCN(national comprehensive cancer network)のガイドラインでは、EUSでリンパ節転移の所見がないものに関しては、リンパ節廓清を伴わない外科的局所切除や内視鏡治療(1cm未満, NET G1, 粘膜下層浸潤まで)も考慮されると記載されている⁹⁾。わが国では無症状の小さなⅢ型胃NETを発見する機会が増加しており、小病変に対しては内視鏡治療が行われることも珍しくない。わが国でのⅢ型胃NET 144例の多施設共同研究では、92例(63.9%)が1cm以下の病変であり、48例(33.3%)に内視鏡治療が単独で施行され、そのうち1例のみ転移再発を認めた。外科手術例では5mm以下、深達度が粘膜下層まで、NET G1かつ脈管侵襲陰性であった6例はリンパ節転移を認めなかった⁵⁾。以上より、Ⅲ型胃NETの治療はリンパ節廓清を伴う外科手術が基本であるが、1cm以下、NET G1、粘膜下層浸潤までの病変は内視鏡治療も選択肢の一つとして許容される可能性がある⁵⁾。

近年、Ⅰ型~Ⅲ型の分類に該当しない、壁細胞機能不全を背景とした多発胃NETが報告されている¹⁰⁾。胃壁



a, b. 壁細胞機能不全による多発胃NETの症例。ピロリ抗体陰性, 抗壁細胞抗体陰性, 抗内因子抗体陰性, 24時間pHモニターは無酸を示した。免疫組織化学染色ではプロトンポンプが陰性であった。内視鏡像は、背景粘膜に萎縮はなく、胃底腺領域に5mm以下のNETが多発している(矢印)。近接すると黄色調で拡張蛇行した血管を伴うSMT様隆起である。

図9 壁細胞機能不全による多発胃NET

細胞機能不全では、壁細胞は存在するが、壁細胞内に正常なプロトンポンプが存在しないため酸を分泌できない。その結果、胃内が低酸から無酸状態となり、G細胞の増加、血中ガストリン上昇により、多発胃NETが発生する(図9)。I型胃NETと違い、背景胃粘膜の萎縮は認めない。臨床的に疑わなければ診断することは困難であり、この疾患についての正しい知識が求められる。治療方針はI型胃NETと同様と考えてよい。

3) 十二指腸NETの臨床的特徴と内視鏡治療の適応

十二指腸NETは球部が最も多く、次いで下行部、乳頭部に多く発生する。多くが非機能性でホルモン症状を伴わないが、まれに機能性十二指腸NETであるガストリノーマも存在する。乳頭部NETはときに閉塞性黄疸や膵炎などの症状がみられる。

『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』では腫瘍径10mm未満、深達度粘膜下層までにとどまる病変が内視鏡治療の適応とされており、切除断端陽性や脈管侵襲を認める場合は、リンパ節郭清を伴う追加外科手術を推奨している³⁾。乳頭部NETは乳頭の解剖学的複雑さからリンパ節転移の予測は困難であり、乳頭部NETに対する標準治療は外科手術である。ただし、1cm未満の乳頭部NETに対して、進展度診断を詳細に行ったうえで内視鏡治療も選択肢としてあげられる。

③ NECの臨床的特徴と内視鏡治療の適応

上部消化管NECは悪性度が極めて高く、急速に発育し、早期に転移をきたすため、多くの場合は進行した状

況で発見される。『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』では上部消化管NECの内視鏡治療の適応はないとされている。

まとめ

上部消化管NET/NECは希少疾患であるため、後ろ向きの解析の研究や症例報告が主である。治療に関するランダム化比較試験(RCT)は報告されておらず、治療法の優劣を判断する質の高いエビデンスは乏しい。症例の集約化により、今後のエビデンスの構築が求められる。

⚠️ ピットフォール

- NET/NECが鑑別にあがる点を病理側に伝えないと、生検組織診断が困難な場合がある。
- 自己免疫性胃炎を伴わない多発胃NETでは、壁細胞機能不全が背景にある可能性がある。

●参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board(eds). WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, 5th ed. IARC press, Lyon, 2019.
- 2) 平澤俊明, 他: 胃と腸. 2017; 52: 63-73.
- 3) 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編: 膵・神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 4) Nakao E, et al: JGH Open. 2022; 6: 189-195.
- 5) Hirasawa T, et al: Dig Endosc. 2021; 33: 408-417.
- 6) 平澤俊明, 他: 通常内視鏡観察による早期胃癌の拾い上げと診断. 日本メディカルセンター, 東京, 2016.
- 7) 平澤俊明: Dr.平澤の上部消化管内視鏡診断セミナー 下巻. 羊土社, 東京, 2022.
- 8) Sato Y, et al: Dig Endosc. 2014; 26: 377-384.
- 9) Shah MH, et al: J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19: 839-868.
- 10) Ishioka M, et al: Gastrointest Endosc. 2019; 90: 841-845.

内視鏡 ③診断・治療 下部消化管(大腸NET)

国立がん研究センター中央病院 検診センター／内視鏡科 関口 正宇

ポイント

- 大腸NETは内視鏡検査にて、非腫瘍性粘膜上皮で覆われた黄色調の粘膜下腫瘍様隆起として直腸にみつけられることが多い。
- 腫瘍径が1cm未満で固有筋層浸潤がなく、転移所見も認めない大腸NETは内視鏡的切除のよい適応である。
- 大腸(直腸)NETに対する内視鏡的切除法として、ESMR-L, EMR-C, ESDなどが推奨される。
- 大腸NET内視鏡的切除後の対応は、切除病変の病理診断結果(腫瘍径, 深達度, 細胞増殖能(グレード分類), 脈管侵襲, 切除断端)をもとに方針を決定する。

はじめに

下部消化管の神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor: NET)のうち、とくに大腸(直腸)NETは日常診療において遭遇することが比較的多い疾患であり、その内視鏡診断や治療選択について理解を深めておく必要がある。本稿では、大腸(直腸)NETに焦点を当て、その内視鏡診断、治療について解説する。

① 大腸NETの内視鏡診断

大腸NETは大腸粘膜深層の内分泌細胞から腫瘍細胞が発生する上皮性腫瘍である。腸管内腔側への発育傾向よりもむしろ、粘膜筋板内、そして粘膜下層(SM)以深へと膨張性に発育する傾向が強い。そのため、肉眼的には、表面が非腫瘍性粘膜上皮で覆われた無径性(も

しくは垂有径性)の粘膜下腫瘍(SMT)様隆起を呈することが多い(図1)¹⁾。弾性硬で、色調は黄色調～正色調である。腫瘍の増大や進行に伴い病変表面に陥凹や潰瘍を認めることもある。腫瘍径が小さいうちは、非腫瘍性粘膜に覆われたわずかな黄色隆起としてようやく認識できる程度の病変が多く(図2)、大腸内視鏡検査中は見逃しがないように注意して観察しなければならない。わが国における大腸NETの好発部位は直腸、その中でも下部直腸が多いが、下部直腸は内視鏡観察の死角が存在しやすい部位であり、丁寧な観察が求められる。

超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography: EUS)では第2層深層～第3層浅層に主座をおく境界明瞭で均一な内部エコーを有する低エコー腫瘍を呈することが多い。増大、進行すると、内部エコーが不均一となり、浸潤による層構造の破壊がみられることもある。

大腸NETの質的診断の確定診断には内視鏡下生検

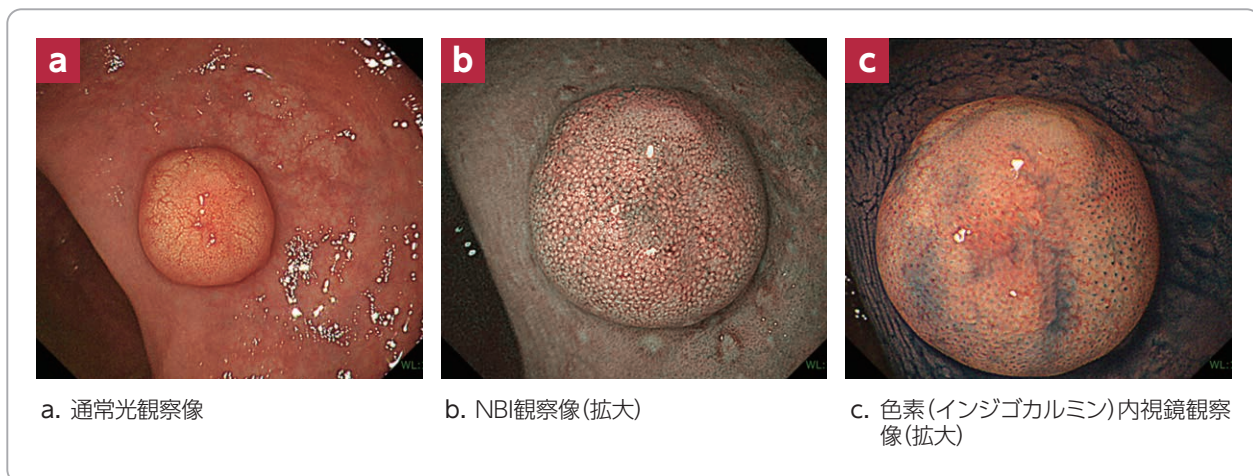


図1 直腸NET内視鏡像

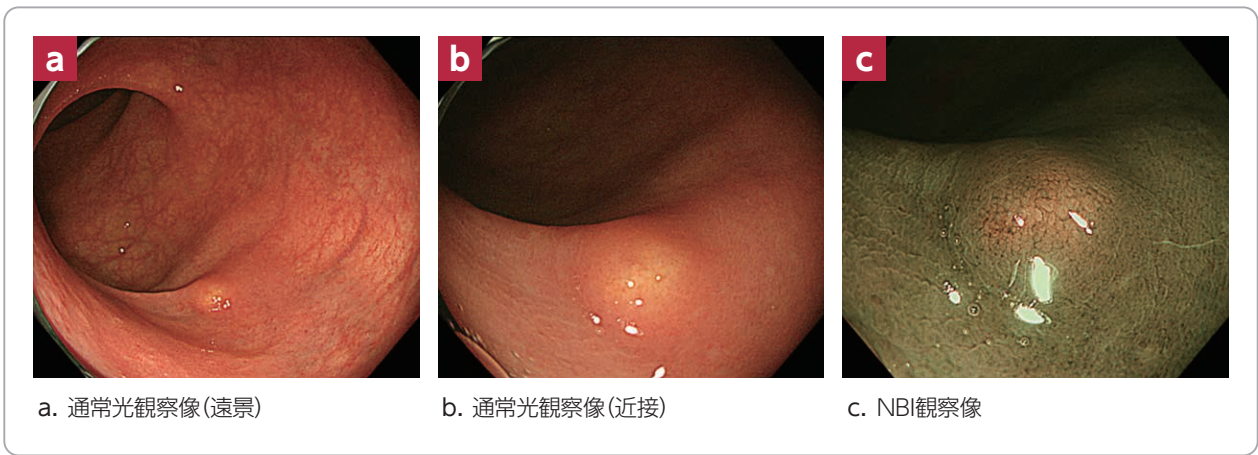


図2 小さな直腸NET内視鏡像

を用いた病理診断が有用である。大腸NETは肉眼的にSMT様隆起を呈するが、正確には上皮性腫瘍であり、内視鏡下生検にて確定診断がつく可能性が高い。大腸NETが疑われる小病変については、内視鏡下生検を行うと病変の大部分が生検によって摘除されてしまい、治療時に病変が認識できない、もしくはわずかしか残存しておらず治療後に病理評価を十分に行うことができない可能性があるため、あえて生検を行わずに最初から診断と治療を兼ねて内視鏡的切除を実施することもある。

② 大腸NETの治療

1) 治療方針の決定

治療前画像検査で転移所見がなく、かつ病変の転移リスクが極めて低いと判断される大腸NETに対しては、内視鏡的切除を中心とする局所切除が最初の治療法として推奨される。一方で、治療前画像検査にて転移所見がある場合は、その進行度により外科治療または薬物療法が、転移所見はないものの病変の転移リスクがあると判断される場合は、外科的根治術(リンパ節郭清を伴う外科的腸管切除術)が推奨される。

大腸NETの転移関連因子としては、過去の主に手術例を用いた研究結果から、腫瘍径、深達度、細胞増殖能(グレード分類)、脈管侵襲が知られている¹⁾。このうち、治療前に推定可能な腫瘍径、深達度の診断をもとに病変の転移リスクを考慮し、治療方針を決定する。わが国の『脾・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版』では、腫瘍径が1cm未満で固有筋層浸潤がなく、リンパ節転移を認めない大腸NETを局所治療(内視鏡治療)の適応とし、腫瘍径が1cm以上、もしくは固有筋層に浸潤する病変については外科的根治

術の適応としている²⁾。しかし、固有筋層浸潤のない腫瘍径1~2cmの大腸NETの治療法については国際的にはコンセンサスが得られていない。とくに下部直腸NETでは外科的根治術と内視鏡的切除の侵襲度が大きく異なるため、腫瘍径1cm以上病変の中に内視鏡的切除のみで治療を完遂できる対象がないか、今後さらなる検証を要する。

2) 内視鏡的切除手技

大腸NETは病変の主座が粘膜深層~粘膜下層に存在するため、通常のポリプクトミーや内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection : EMR)では切除深部断端が陽性になってしまうリスクが高い。大腸NETを内視鏡的に断端陰性一括切除する有用な方法として、従来のEMRに工夫を加えたmodified EMRや内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection : ESD)が存在する。Modified EMRの代表的な手法として、ligation deviceを用いる内視鏡的粘膜下層結紮下切除術(endoscopic submucosal resection with ligation device : ESMRL) (図3)やキャップを用いる内視鏡的粘膜吸引切除術(endoscopic mucosal resection using cap-fitted panendoscope : EMRC)が存在する^{1,3,4)}。どちらも、確実な深部断端陰性切除を目指し、局注後に病変を吸引したうえで切除するという方法である。

腹膜反転部より肛門側に存在する直腸NET病変では、穿孔のリスクを過度に気にせずこれらの手技を実施することができる。ESDについては、早期大腸癌に加えて、腫瘍径5~10mmまでの大腸NETに対して、数年前に保険収載された。NET病変を視認しながら、それより深層の粘膜下層を剥離していくことで、確実な断端陰性一括切除が可能である(図4)。1cm未満の直腸NETは日帰りのESMRLやEMRCで治療可能なことが多

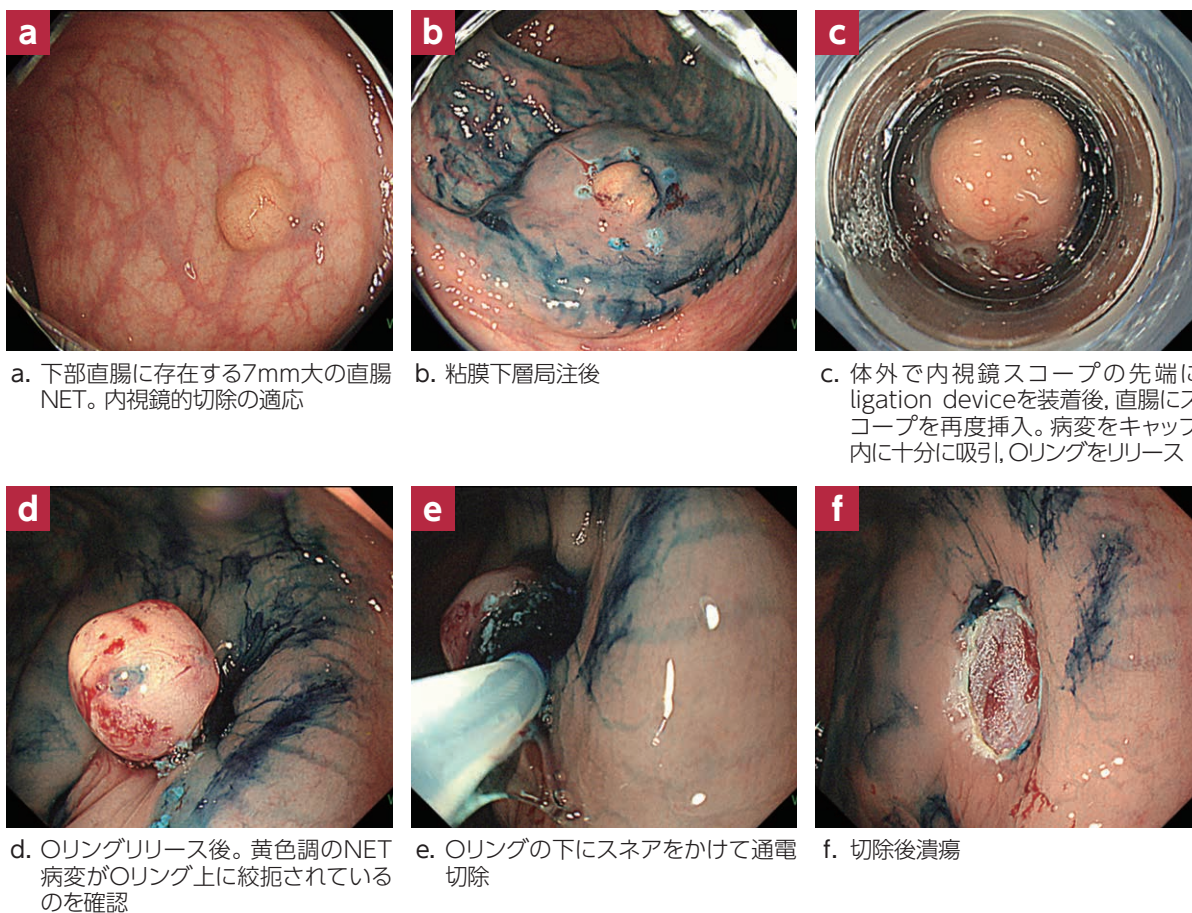


図3 直腸NETに対するESMR-L

いが、これらの方法で病変を十分に吸引しきれないようなボリュームの病変や直腸以外に存在するNETで、ESMRLやEMRCでは吸引に伴う穿孔のリスクが高いと判断される病変ではESDが内視鏡的切除法として適している。

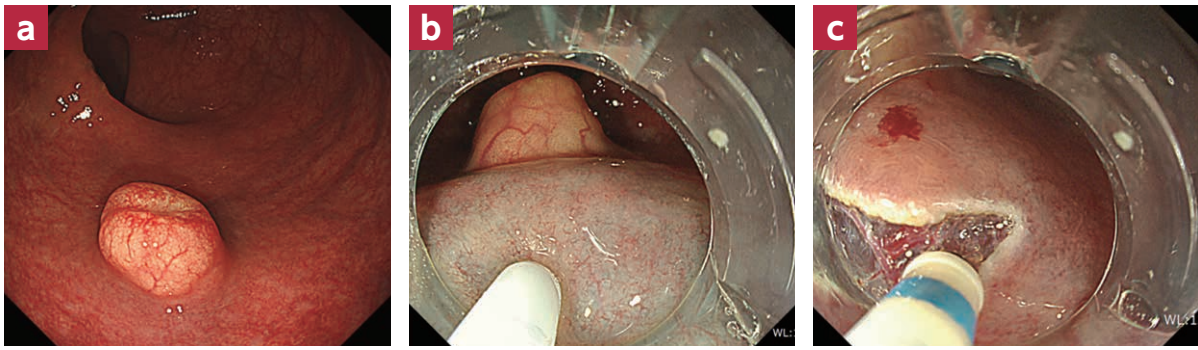
③ 大腸NET内視鏡的切除後の対応

近年、大腸NET、とくに直腸NETの内視鏡的切除後の対応に苦慮するケースが増えている。内視鏡的切除後は、切除された病変の病理診断にて質的診断の確定、腫瘍径・深達度の確認に加えて、その他の転移関連因子である細胞増殖能、脈管侵襲、切除断端を評価する。その結果、細胞増殖能がNETグレード2以上、脈管(リンパ管・静脈)侵襲陽性、深部断端陽性の場合には転移・再発リスクを考慮し、追加外科的根治術施行の検討が必要となる。

しかし、下部直腸NETが多いわが国では、外科的根治術の侵襲が大きいと、追加手術を行うべきか悩むケースが少なくない。中でも大腸NET内視鏡的切除後

の脈管侵襲陽性の扱いに苦慮することが近年よく経験される。脈管侵襲の病理診断において、特殊染色・免疫染色が使用されるようになり、再現性の高い病理評価が可能となったが、その分、脈管侵襲陽性と診断される症例が著明に増えている。他の転移関連因子が全て陰性の、固有筋層浸潤のない小さなNET病変でも高い脈管陽性割合を呈することが近年複数報告されている⁴⁾。わが国の50施設が参加している「大腸神経内分泌腫瘍症例に対する多施設共同前向き症例登録追跡研究(大腸NET STUDY)」には大腸NET 500病変(495患者)が登録されているが、腫瘍径別の脈管侵襲陽性割合が、5mm未満・5~9mm・10~14mm・15mm以上でそれぞれ20.6%・32.0%・47.8%・66.7%で、腫瘍径が5mm未満の微小NET病変でも脈管侵襲陽性割合が2割強で高い結果であった⁵⁾。

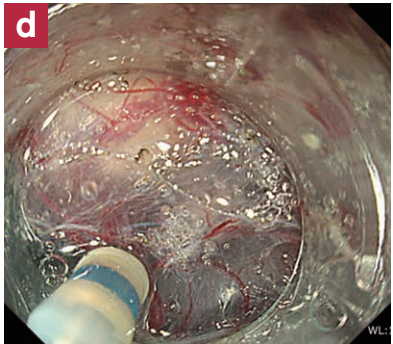
このような大腸NETにおける脈管侵襲陽性割合の高さは、内視鏡的切除後の脈管侵襲陽性例全例に、絶対的に追加手術が必要かどうかを今後長期予後データに基づいて検証することの必要性を示唆するものと解釈できる。ほかの転移関連因子が陰性の場合、追加手



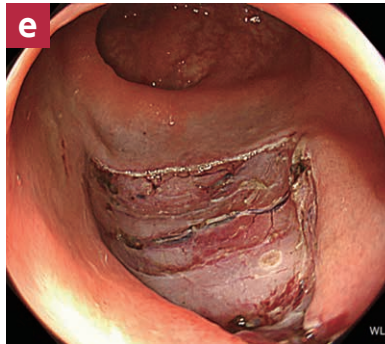
a. 下部直腸に存在する、表面陥凹を有する1cm強の直腸NET。診断的ESDの方針

b. 粘膜下局注

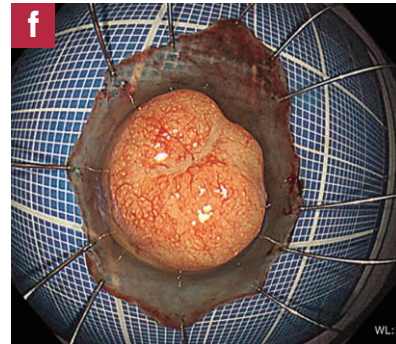
c. 粘膜切開



d. 粘膜下層剥離。病変を上に見認しながら、十分に深い層を剥離する。



e. 切除後潰瘍



f. 切除病変標本

図4 直腸NETに対するESD

術なしに注意深く経過観察する方法もオプションとなる可能性が議論され始めている。

おわりに

本稿では、大腸NETの内視鏡診断、治療、治療後の対応について解説した。内視鏡の発達に伴い大腸NETの早期診断、早期治療(低侵襲な内視鏡的切除)が可能となった。その一方で、治療適応から治療後対応に至るまで解決されていない項目も少なくない。わが国の大腸NET STUDYなど進行中の試験から新たな知見が集積されることが期待される。

●参考文献

- 1) Sekiguchi M, et al : Gastroenterological Endoscopy. 2020; 62: 457-469.
- 2) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編・膵・神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.

⚠️ ピットフォール

- 腫瘍径の小さな大腸NETは、内視鏡にてわずかな黄色調隆起としてようやく認識できる程度の病変も多く、検査中は見逃しがないように注意して観察しなければならない。
- 大腸NETを通常のポリペクトミーやEMRで切除すると深部断端が陽性になるリスクが高い。
- 直腸NETの内視鏡的切除後には、脈管侵襲陽性例など追加外科手術をすべきか対応に苦慮するケースが実際には少なくない。

- 3) Ono A, et al : Gastrointest Endosc. 2003; 57: 583-587.
- 4) Sekiguchi M, et al : J Gastroenterol. 2015; 50: 1184-1189.
- 5) Sekiguchi M, et al : C-NET STUDY Group. J Gastroenterol. 2022; 57: 547-558.

IV 放射線 ① 診断

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 脇岡 範

ポイント

- 膵NENは悪性度によって異なった画像所見を呈し、非典型例も多いため、多彩な画像を呈する。
- 機能性NETの中でも、インスリノーマ、ガストリノーマは小さいことが多く、造影CT、MRIのみでは診断が困難な場合もある。EUSのほか、オクトレオスキャンやSASIテストも活用することが重要。
- オクトレオスキャンはPRRTのコンパニオン診断薬として重要な位置づけにある。

① はじめに

膵・消化管神経内分泌腫瘍(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm : GEP-NEN)の画像所見として一般的には、dynamic CTで早期濃染を示し、MRIのT2強調画像で高信号を示す境界明瞭な結節というのが基本である。しかし、NET (neuroendocrine tumor) G1からNEC (neuroendocrine carcinoma) G3まで悪性度の幅が広く、G1とG3では異なる画像所見を呈し非典型例も多いため、NENは多彩な像を呈することを理解する必要がある。また、機能性NETの場合は腫瘍サイズが小さく、通常の造影CTのみでは発見がむずかしい場合がある。その病態や画像所見も認識しておく必要がある。このようにGEP-NENは悪性度やホルモン産生能の有無などの病態によって画像所見が大きく異なるため、見落とされたり誤診される可能性があり、注意が必要である。

膵・消化管神経内分泌腫瘍(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm : GEP-NEN)の画像所見として一般的には、dynamic CTで早期濃染を示し、MRIのT2強調画像で高信号を示す境界明瞭な結節というのが基本である。しかし、NET (neuroendocrine tumor) G1からNEC (neuroendocrine carcinoma) G3まで悪性度の幅が広く、G1とG3では異なる画像所見を呈し非典型例も多いため、NENは多彩な像を呈することを理解する必要がある。また、機能性NETの場合は腫瘍サイズが小さく、通常の造影CTのみでは発見がむずかしい場合がある。その病態や画像所見も認識しておく必要がある。このようにGEP-NENは悪性度やホルモン産生能の有無などの病態によって画像所見が大きく異なるため、見落とされたり誤診される可能性があり、注意が必要である。

本稿では、膵NENの放射線診断、機能性NETの画像

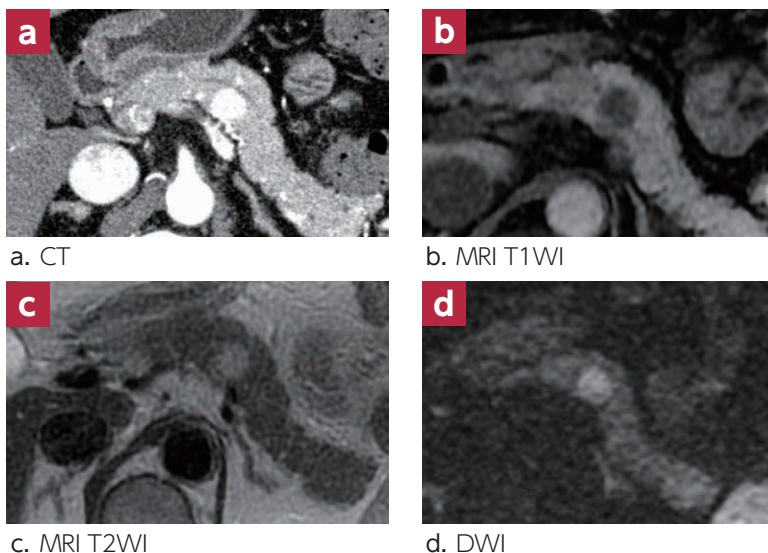
診断、GEP-NENの転移診断、オクトレオスキャンについて述べる。

② 膵NEN

非機能性の高分化膵NENは無症候性のため、検診などの腹部US検査や、他疾患の精査時の造影CTなどで偶発的に発見されることが多い。肝転移をきたしても無症状のことが多く、腹部腫瘍を自覚して精査したところ多発肝転移の状態で見られることもしばしばある。NET G3や低分化なNEC G3は膵癌と同じく有症状からの精査で見られることが多い。

非機能性の高分化膵NENは無症候性のため、検診などの腹部US検査や、他疾患の精査時の造影CTなどで偶発的に発見されることが多い。肝転移をきたしても無症状のことが多く、腹部腫瘍を自覚して精査したところ多発肝転移の状態で見られることもしばしばある。NET G3や低分化なNEC G3は膵癌と同じく有症状からの精査で見られることが多い。

一方、インスリノーマやガストリノーマなどの機能性NETは原発が小さくても症状をきたすため、有症状であっても造影CTでは、その原発巣が見つからないこともある。このため、機能性NETを疑った場合には、空間分解能の高い超音波内視鏡(EUS)まで施行することが推奨される。



NET G2のCT, EUS所見
dynamicCT動脈相にて膵体部に非常に強く濃染される15mm大の腫瘍を認める。T1WIで低信号, T2WIで高信号, DWIで拡散制限を示す典型的な膵神経内分泌腫瘍の所見である。

図1 非機能性膵神経内分泌腫瘍G2(Ki-67:5%)のCT/MRI所見

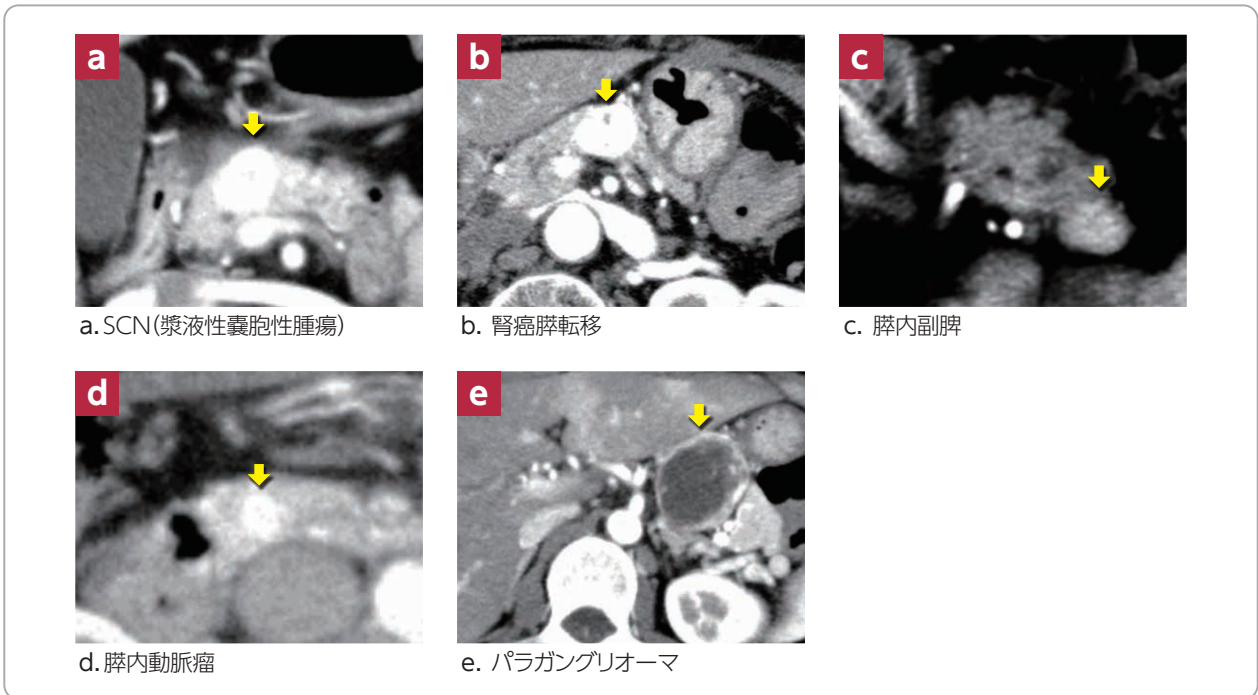


図2 NETと鑑別を要する膵多血性腫瘍

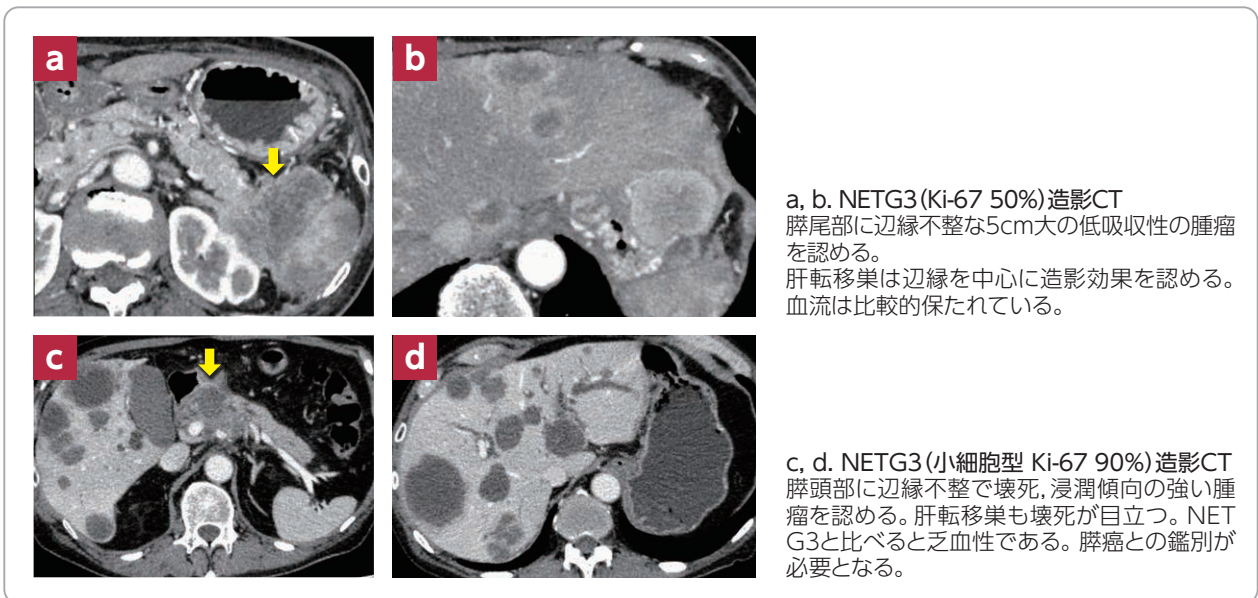


図3 NET G3およびNEC G3症例 肝転移

1) 非機能性膵NET G1/G2(図1)

膵NET G1/G2などの高分化NETの典型例は、病理組織学的には線維性被膜に覆われた充実性腫瘍で、膨張性発育を示す。腫瘍内には出血、嚢胞変性、石灰化を伴うことがあり(嚢胞変性は10~17%、石灰化は20%)、さまざまな程度の線維性間質を伴うが、基本は髄様で細胞密度が高い。間質には豊富な血管構造を認め多血性となる。これらの病理学的特徴を反映し、造影CTでは内部均一、境界明瞭、多血性の腫瘍として捉えられる。膨張性発育・被膜形成という特徴から、主膵管や総胆管の閉塞をきたすことはまれである。

画像診断における鑑別診断としては、膵NET以外の

多血性膵腫瘍(腫瘍様病変)はすべて鑑別の対象となる。漿液性嚢胞性腫瘍(serous cystic neoplasm : SCN)の solid type, solid pseudopapillary neoplasm (SPN), 転移性膵腫瘍(とくに腎癌), パラガングリオーマ, 膵内副脾, 腺房細胞癌(acinar cell carcinoma: ACC), 動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)などがあげられる(図2)。

2) 非機能性膵NET G3/ NEC G3(図3)

膵NET G3になると高分化とはいえ悪性度も高く浸潤傾向も強くなる。このため、腫瘍辺縁は分葉状で不整となり、内部不均一となる。また、血流も乏しくなり、NET G1/2のような早期濃染パターンを呈するNET G3

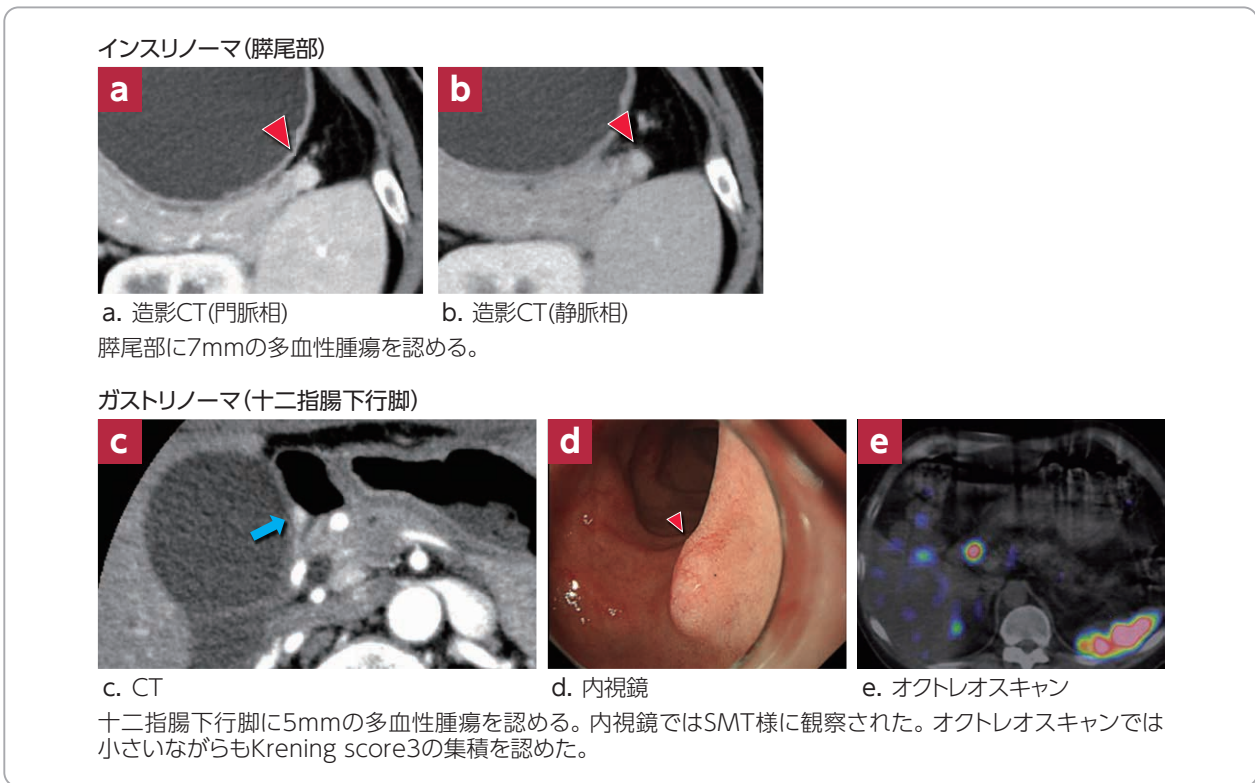


図4 機能性膵神経内分泌腫瘍のCT/オクトレオスキャン所見

は少なく、多くは乏血性となる。膵NETにおいて造影効果は悪性度、腫瘍径、Ki-67 index、転移の有無と相関し、vascularityが低いほど、悪性度は高いとされる^{1,2)}。尾側主膵管拡張や胆管閉塞も伴うことが多く、膵癌と画像診断されてしまうことも多いため、注意が必要である。

NECは、小細胞癌もしくは大細胞癌からなる極めて悪性度の高い神経内分泌腫瘍で、NET G1~G3とは分子生物学的にも異なり³⁾、画像所見もNET G1,G2に類似する所見は乏しい。壊死を伴うことも多く⁴⁾、通常型膵管癌と類似した画像所見を呈する³⁾。NECと膵管癌の画像上での鑑別には限界があり、組織診断が必須となる。

画像診断における鑑別診断としては、NET G3やNEC G3は基本的に乏血性で、浸潤傾向が強いため、通常型膵癌や腺房細胞癌が鑑別疾患にあがる。生検診断による診断が必要である。

③ 機能性膵NEN(図4)

NETの中には産生ホルモンによる症状を呈する一群があり、機能性(functional)と呼ばれる。消化性潰瘍や下痢を呈するガストリノーマ、低血糖発作を呈するインスリノーマ、遊走性壊死性紅斑や耐糖能障害を呈するグルカゴノーマなどである。機能性NETの問題点は、診断の困難さにある。希少がんであるため、典型的な症状が揃わなければ、鑑別診断から失念しやす

い。インスリノーマもガストリノーマも非常に小さく、臨床的には機能性NETが疑われるものの、存在診断がつかない例も多く存在する。実際、インスリノーマは診断時、90%が2cm未満、40%が1cm未満であったと報告される⁵⁾。膵全体のどこにでも発生するが、ガストリノーマは主にガストリノーマ triangle(胆嚢管-総胆管合流部、十二指腸2nd portion-3rd portion移行部、膵頭部-体部移行部を結んだ領域)に発生する⁶⁾。80~90%は、膵ではなく十二指腸に発生する。

このような機能性NETの局在診断には、EUSの有効性が報告されているが、NET特有の内分泌的特徴を利用した局在診断も有用である。後述するソマトスタチンシンチグラフィとホルモン負荷試験であるSASI(selective arterial secretin injection)試験である。SASI試験は、1987年に今村ら⁷⁾により膵十二指腸領域のガストリノーマの局在診断のために開発され、その後、インスリノーマの診断にも応用されている。腹部動脈造影時に、膵十二指腸領域の栄養血管にカテーテルを挿入し、選択的にグルコン酸カルシウム(originalはセクレチンを使用)を注入する。この刺激薬によりホルモン産生腫瘍から分泌されたホルモンが、20~40秒で肝静脈に循環することを利用し、肝静脈から注入前、20、40、60、120秒後に血液を採取し、注入前後のホルモン値の有意な上昇(step-up)を認めた場合に、同領域に責任病変があると判断され

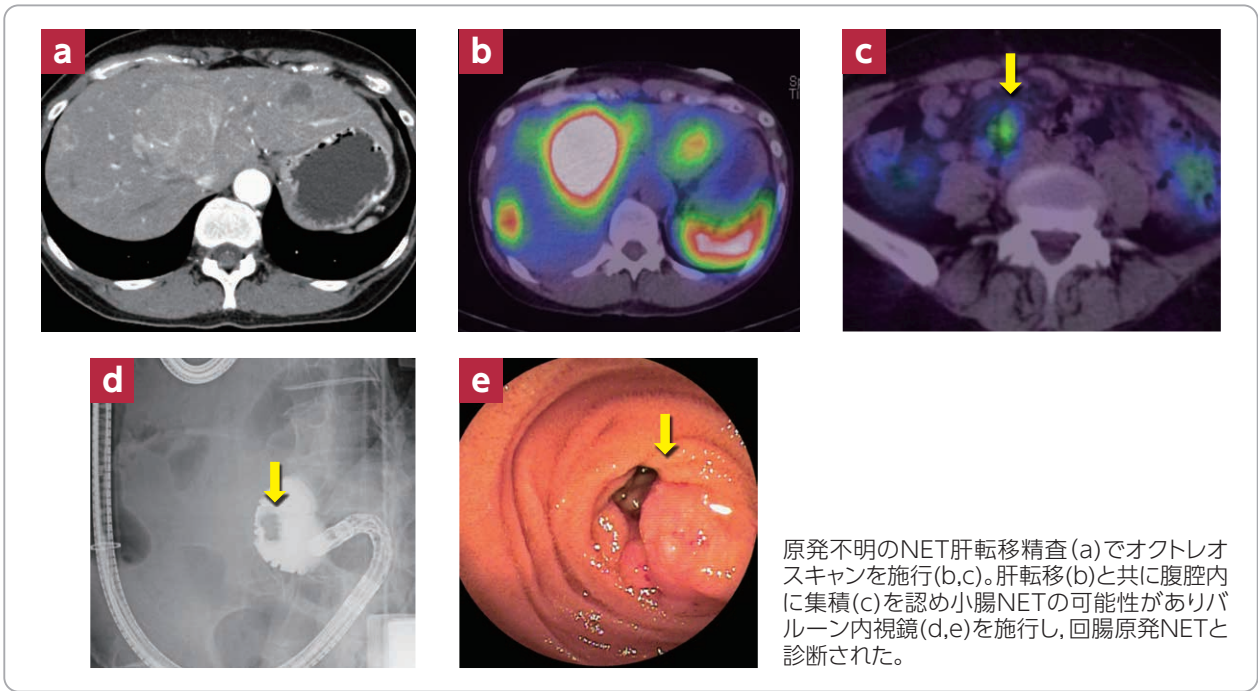


図5 原発不明のNET精査でオクトレオスキャンが有用であった症例

る。インスリノーマは膵内に多発することも多いため、step-up部位を同定し膵全摘を避けるためにも、外科的切除前には必須の検査である。

GEP-NETの90%以上は孤発性に発生するが、中には、生殖細胞系遺伝子の病的変異に伴って発生するものがある。NETを生じうる遺伝性疾患にはさまざまなものがあるが、多発性内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1)がもっともGEP-NETの発症頻度が高く、MEN1を有する患者におけるGEP-NETの罹患率は約60%とされる。主要3病変の罹患率は、副甲状腺約90%以上、下垂体30~60%、膵・消化管内分泌腺50~70%である。膵・消化管NETの発生部位はさまざまであるが、膵NETがもっとも多い。

とくにガストリノーマとMEN1の関連性は強く、MEN1関連病変の検索は必須である。

胸腺NETはMEN1型の2.5~5%程度と頻度は少ないが、悪性度が高く予後不良であるため、留意が必要である。MEN1症例で生命予後を規定する主たる疾患は、膵NETと胸腺NETとされている。

④ 肝転移の画像診断

GEP-NENは肝転移をきたしやすい。肝転移の診断能においては、造影CTはGd-EOB-DTPAを用いた造影MRIで描出された腫瘍の80%を同定できたにすぎなかった⁸⁾と報告されており、外科切除の際には造影MRIまで行うことが推奨される^{9,10)}。

⑤ オクトレオスキャン

NENに特異的なソマトスタチン受容体シンチグラフィー(somatostatin receptor scintigraphy : SRS)がある。高分化NETはソマトスタチン受容体(somatostatin receptor : SSTR)の発現増加が大きな特徴であり、約95%に発現しているとされる。その特徴を利用したものがSRSであり、SSTRに親和性の高いソマトスタチンアナログを放射性同位元素で標識させた検査法である。わが国で使用可能なSRSは、ソマトスタチンアナログ(ペンテトレオチド)にキレート剤を介して、 γ 線を放出する¹¹¹In(インジウム)で標識させたオクトレオスキャンである。これをトレーサーとしてSPECT(single photon emission computed tomography)製剤にて検出することでNETの全身分布の把握やSSTR発現の有無の情報を得ることができる核医学検査である。

オクトレオスキャンは、キットとして販売されており、核医学設備を有するどの施設でも検査が可能である。ただし、輸入製剤のため入手まで1週間以上かかること、撮像が、静脈注射から4時間後と24時間後に必要であることがやや難点である。NET診療におけるSRSの位置づけとしては、1)NETが疑われる場合の局在および部位診断(図5)、2)NETのステージング、3)既知の疾患のある患者のフォローアップ、治療効果判定、4)SSTRの有無判定、などがあげられる¹¹⁾。

SRSに高感度に検出されるものとしては、ガストリ

表1 SRSで検出される病変とその感度

	高感度	中～低感度
NET	ガストリノーマ	インスリノーマ
	NET G1	NET G3, NEC
非NET	パラングリオーマ	
	サルコイドーシスなどの肉芽腫	
	下垂体腫瘍(GH, TSH産生腫瘍)	

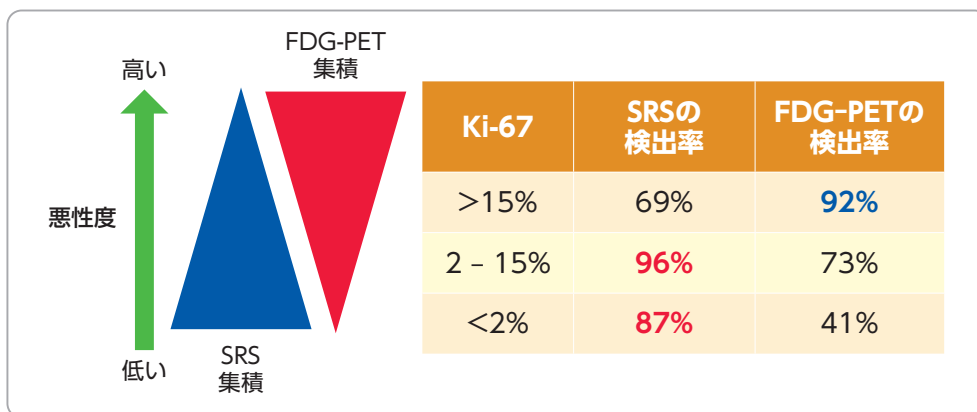


図6 SRSとFDG-PETの集積の関係性と検出率

ノーマ, NET-G1があげられる一方で, 中～低感度の疾患としてインスリノーマ, NET-G3, NECなどがあげられ, その特性を知ることが重要である(表1)¹²⁾。SRSと18F-FDG-PET検査はflip-flopの関係にあり¹³⁾(図6), 高分化NETではSRSが, 分化度の低いNECでは18F-FDG-PETの方が病変検索には適している。

SRSの特徴の1つに, CTで検出感度の低いNETの骨転移に対しても高い検出感度を示すことがあげられる¹⁴⁾。骨転移は予後不良因子としても重要であると同時に, ひとたび骨髄浸潤などをきたすと著明なQOLの低下を引き起こしてしまうため, staging診断時や転移巣の増悪時には, SRSを施行することが望ましいと考える。

SRS検査時の注意点としては, SSTR発現を有するpancreatic polypeptide (PP)細胞が膵頭部領域に高密度に存在する¹⁵⁾ため, 膵頭部に限局的に高集積し, 腫瘍として誤認識される可能性があり注意が必要である。とくに糖尿病患者でその集積頻度が高いとされる。オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては, SRSの腫瘍への集積が抑制され, 診断能に影響を及ぼす可能性が考えられる。このため, SRS検査時には, オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。海外のガイドラインで推奨している休薬期間も, 3～6週とさまざまである。

また, 2021年に, ペプチド受容体放射線核種療法

(peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) である¹⁷⁷Lu-DOTATATE(ルタテラ®)が製造販売承認された。PRRTの適応として, ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍である必要があり, SSTRの発現のためSRSはコンパニオン診断薬として重要な役割を果たす。今後, PRRTが普及するにつれ, SRSの重要性はますます高まるであろう。

⚠️ ピットフォール

- 機能性NETの中でも, ガストリノーマをみた場合には, MEN1の除外も必要。
- NETの肝転移は, 造影CTより造影MRIの検出能が高い。

●参考文献

- 1) d'Assignies G, et al: Radiology. 2009; 250: 407-416.
- 2) Takumi K, et al: Eur J Radiol. 2015; 84: 1436-1443.
- 3) Hijioka S, et al: Clin Cancer Res. 2017; 23: 4625-4632.
- 4) Hijioka S, et al: J Gastroenterol. 2015; 50: 564-752.
- 5) Lewis RB, et al: Radiographics. 2010; 30: 1445-1464.
- 6) Stabile BE, et al: Am J Surg. 1984; 147: 25-31.
- 7) Imamura M, et al: Ann Surg. 1987; 205: 230-239.
- 8) Giesel FL, et al: Eur J Radiol. 2012; 81: 2820-2825.
- 9) Baghdadi A, et al: Surg Oncol. 2021; 37: 101529.
- 10) Hayoz R, et al: Eur Radiol. 2020; 30: 6593-6602.
- 11) Kwkkeboom DJ, et al: Neuroendocrinology. 2009; 90: 184-189.
- 12) Kwkkeboom DJ, et al: Endocr Relat Cancer. 2010; 17: R53-R73.
- 13) Binderup T, et al: J Nucl Med. 2010; 51: 704-712.
- 14) Scigliano S, et al: Endocr Relat Cancer. 2009; 16: 977-990.
- 15) Brabander T, et al: Clin Nucl Med. 2017; 42: 15-19.

IV 放射線 ②治療

横浜市立大学がん総合医科学講座 小林 規俊

ポイント

- ルテチウムオキソドトロオチド(¹⁷⁷Lu)によるペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)は、消化器領域では初めて国内で承認された放射線内用療法である。
- PRRTは、中腸(小腸)原発の神経内分泌腫瘍(NET)では二次治療として、腓を含むその他の原発部位のNETでは既存の治療の代替治療として、推奨されている。
- 外照射は、骨転移などの緩和治療の目的で、NET、NECいずれにも推奨されるが、腫瘍縮小、無増悪期間の延長、予後の延長に寄与するか否かについての根拠は不十分であり推奨はできない。

① はじめに

NETに対するソマトスタチン受容体を介した放射線内用療法であるペプチド受容体放射性核種療法(peptide receptor radionuclide therapy : PRRT)の有用性は、欧州では20年以上前より報告されていた。中腸の神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験にてソマトスタチンアナログとの比較にてその優越性が確認され、切除不能NETの標準治療の1つとして、位置づけられた。一方でNET、NEC(neuroendocrine carcinoma)に対する外照射は、腫瘍縮小、無増悪期間の延長、予後の延長に寄与するか、明確な有効性を示せるだけの十分なエビデンスは得られておらず、症状緩和目的で使用されることが推奨される。

② PRRTの役割

2016年にルテチウムオキソドトロオチド(¹⁷⁷Lu)(ルタテラ®)を用いたPRRTが、ソマトスタチン受容体陽性の中腸NETに対して国際共同第Ⅲ相試験として実施され、その結果が報告された(NETTER1試験)¹⁾。本試験は、中腸NETに対する標準治療であるソマトスタチンアナログを使用した後に増悪と判定された患者を、オクトレオチドLAR 60mg/月(倍量投与)群と¹⁷⁷Luの二群に無作為に分け、無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目として計画された。その結果、オクトレオチド群 8.4カ月、¹⁷⁷Lu群はnot reached(その後、28.4カ月と報告)Hazard比0.21であり、有意に¹⁷⁷Lu群の無増悪生存期間の延長が示された(図1)。本研究結果と、それまでに施行されていた腓あるいは消化管等が原発の

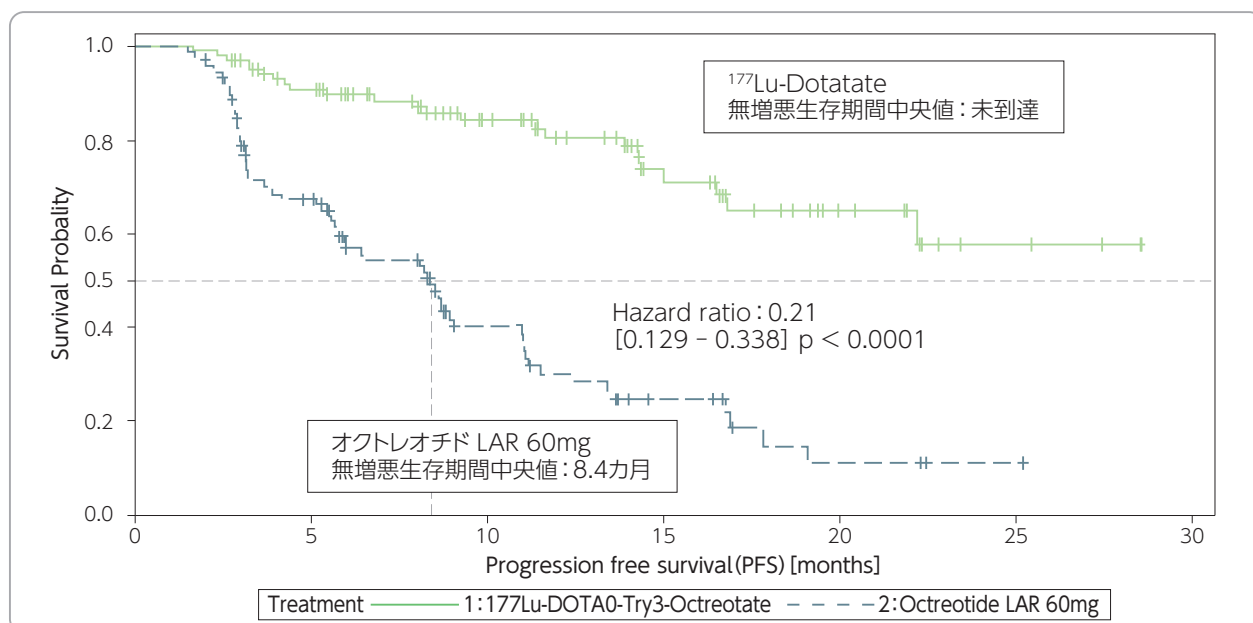


図1 ソマトスタチン受容体陽性の中腸NETに対して国際共同第Ⅲ相試験(NETTER1試験)の無増悪生存期間に関する報告

Presentation Presidential Session II of the 18th ECCO - 40th ESMO - European Cancer Congress 2015, 27 September 2015, abstract 6LBA, Viennaより引用

表1 切除不能神経内分泌腫瘍に対するPRRTの治療成績

Type of study	Reference	Total patient group	N	RR (%)	DCR (%)	PFS (M)	OS (M)
Phase 3	Strosberg 2017	Midgut-NET	116	18	NS	28.4	48.0
Retrospective	Brabander 2017	GEP or bronchial NET 54% with baseline PD	443	39	82	29	63
Retrospective	Kwekkeboom 2003	GEP-NET	34	38	79	NS	NS
Retrospective	Kwekkeboom 2008	GEP-NET	310	45.8*	80.3	NS	46
Phase 1/2	Bodei 2011	Unresectable or metastatic tumors 80% with baseline PD	51	29	82	36 TTF	NR
Retrospective	Ezziddin 2014	WD G1/G2 GEP NET 76% with baseline PD	74	54.1*	90.9	26	55
Expanded access trial	Hamiditabar 2017	NET and baseline PD	132	9.1	59.1	NS	NS
Phase 2	Sansovini 2017	Unresectable or metastatic G1/G2 panNET and baseline PD	28 (FD) 32 (RD)	34.4 18.7	85.7 78.1	53.4 21.7	NR 63.8
Prospective	Garske-Roman 2018	Metastatic NET	200	24	91.5	27	43
Retrospective	Demirci 2018	Metastatic or inoperable G1-3 NET 81% with baseline PD	160	50	71.9	38	55

RR ; response rate, DCR ; disease control rate, PFS ; progression free survival, OS ; overall survival, GEP ; gastroenteropancreatic, pan ; pancreas, WD ; well differentiated, PD ; progression disease, TTF ; times to treatment failure, FD ; full dose, RD ; reduction dose, NS ; not stated, NR ; not reached, * ; minor responseを含む

NET症例に対する臨床試験の結果をもとに、国内治療が2017年8月より実施され、同時に投与されるアミノ酸輸液製剤とともに、その安全性、有用性が確認されたため、2021年6月23日に¹⁷⁷Luは、膵・消化管NETをはじめとするソマトスタチン受容体を発現しているすべてのNETに対して保険適用となった。

欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO) のガイドラインによれば、「PRRTは、何らかの治療後に推奨される治療である。また中腸原発のNETにおける前向き試験の結果から、すべてのPRRTを施行するための一般的な条件を満たした症例で、ソマトスタチンアナログによる治療後の二次治療として、推奨される。膵原発NETに関しては、ランダム化した臨床試験による前向き研究がないことより、分子標的薬や化学療法が、優先される治療の選択肢であり、これらの治療の後に検討するべき治療である。」と記載されている²⁾。これに準ずるかたちで、日本神経内分泌腫瘍研究会 (Japan Neuroendocrine Tumor Society : JNETS) から公開されている国内のガイドラインでは「PRRTの適応は、転移性または局所進行性で根治切除不能であり、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ等の画像検査にて、ソマトスタチン受容体が陽性と判定された膵・消化管を含めたすべてのNETの症例であり、NECに対する有効性は示されていない。中

腸NETに対しては、ソマトスタチンアナログにて増悪を認めた二次治療以降の治療として、膵を含むその他のNETに対しては既承認薬に無効例に対する代替治療として推奨されている。PRRTは、急性期には、嘔気や食思不振などの副作用がみられるが、比較的軽微で一過性であることが多い。一方、中長期的には、白血病や骨髄異形成症候群等の血液系二次発がんや腎機能障害に関する報告が散見される。治療前の骨髄機能、肝機能、腎機能等、十分な臓器機能を有することが必要である。」と記載されている³⁾。

また、長時間作用型のソマトスタチンアナログは、ソマトスタチン受容体に結合することで、PRRTの治療効果を減弱させることにより、少なくとも4週間前より中止する必要がある。ホルモン症状のコントロールが難しいケースでは、短時間作用型に切り替え、PRRT前に長時間作用型のソマトスタチンアナログの投与を中止することが推奨されている。

③ PRRTの作用と副作用

PRRTに関するこれまでの報告では、その奏効率は13~61%、無増悪生存期間は15~42カ月、生存期間は42~71カ月である(表1)。対象症例や経過が異なり、ほかの薬剤の第Ⅲ相試験の結果と一概に比較することは

表2 切除不能神経内分泌腫瘍に対するランダム化比較第Ⅲ相試験のこれまでの報告

Type of study	Progression or Stable before PRRT	Primary lesion	N	CR/PR (%)	PFS (M)	OS (M)
Octreotide LAR Placebo	NS	Midgut	42 43	2 2	14.3 6	>77 73.7
Lanreotide Placebo	Stable (95.6%)	Pancreas GI	101 103	NS	NR 18	NS
Sunitinib Placebo	Progression	Pancreas	86 85	9 0	11.4 5.5	>20 >20
Everolimus Placebo	Progression	Pancreas	207 203	5 2	11.4 5.4	>28 >28
Everolimus + Octreotide LAR Placebo + Octreotide LAR	Progression	GI	216 213	3 2	16.4 11.3	>34 >34
Everolimus Placebo	Progression	GI Lung	205 97	4 1	11.0 3.9	NS
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE Octreotide LAR (60mg)	Progression	Midgut	116 113	18 3	28.4 8.4	48.0 36.3

NS : no stated, NR : not reached, CR : complete response, PR : partial response, PFS : progression free survival, OS : overall survival, M : months, GI : gastrointestinal tract

表3 PRRTの副作用

非血液毒性
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 悪心 (64.3%) ▶ 嘔吐 (52.7%) ▶ 疲労 (37.5%) ▶ 下痢 (25.9%) ▶ 腹痛 (25.9%) ▶ 脱毛, めまい, 味覚異常
血液毒性
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 白血球減少 (54.5%) ▶ 好中球減少 (25.9%) ▶ 血小板減少 (52.7%) ▶ リンパ球減少 (89.3%) ▶ クレアチニン上昇 (83.9%) ▶ 高血糖 (81.3%) ▶ AST上昇 (49.1%) ▶ ALT上昇 (42.9%)
临床上重大な副作用
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 二次性悪性腫瘍(血液系) 1.4~4.8% ▶ MDS(骨髄異形成症候群) 1.4~2% ▶ AML(急性骨髄性白血病) 0.4~0.7% ▶ 腫瘍崩壊症候群, ホルモン分泌異常(クリーゼ) ▶ 急性腎不全, 腎機能障害(軽度の腎障害の遷延30%)

Strosberg J, et al : N Engl J Med. 2017 ; 376 : 125-135・Bodei L et al : Lancet Oncol. 2020 ; 21 : e431-e443. より引用改変

きないが、いずれの指標においてもPRRTの治療成績は良好である(表2)。

急性期の副作用は、主に悪心、嘔吐であり、約半数の症例に認められる。急性期のこれらの症状は、ほとんどがアミノ酸輸液による影響と考えられている。通常の制吐剤が奏効することが多く、一過性であり比較的軽微である。また、それ以外に腹痛、下痢、倦怠感、脱毛、味覚異常などの副作用も急性期にみられる(表3)。

その後は、腎機能異常、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少などが比較的高頻度で見られる。しかしながら、Grade3、4の重篤な症例は1割以下である^{1, 4)}。臨床上問題となる重篤な副作用は、二次性の血液系悪性腫瘍である。骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) や急性骨髄性白血病は1.4~4.8%に発症すると報告されている^{4, 5)}。また、腎障害の遷延も問題となるが、重篤な腎障害の報告は0.3~1.9%であると報告されている^{4, 6)}。時として腫瘍崩壊症候群やホルモンクリーゼ、カルチノイド症候群が出現することもあり、予期せぬ症状の出現時にはこれらを疑い、ホルモン検査やソマトスタチンアナログの投与など適切な対応を早急に行う必要がある。

④ PRRTの投与

ラジオアイソトープ (radioisotope : RI) 治療を受ける患者は、医療法施行規則 第30条の15により「RI病床以外に入院させてはならない」と規制されており、国内のRI病室の慢性的な不足状態より、PRRTを受ける必要のあるNET患者が、入院できず長期にわたり治療待機を余儀なくされる可能性が危惧されていた。しかしながら、医療法施行規則 第30条の15には、但し書きに「適切な防護措置を講じた場合にはこのかぎりではない」と明記されている。適切な防護措置を講じた病室とは、他入院患者の実効線量が3カ月間につき1.3mSvを超えないこと、トイレ付きの個室とすること、蓄尿容器

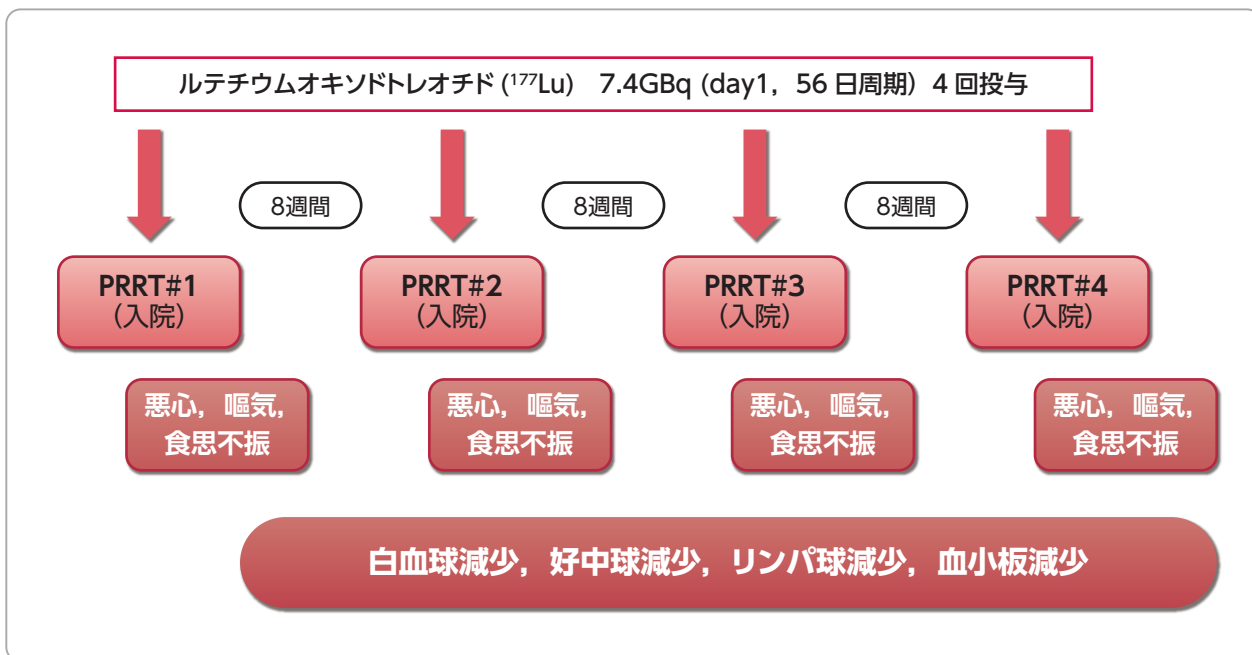


図2 ルテチウムオキシドトロオチド(^{177}Lu)を用いたPRRTの標準的な治療スケジュール

表4 PRRTの減量および中止基準

副作用	程度	処置
血小板減少	Grade 2以上の場合	3.7GBqに減量する。 減量後に再発が認められない場合, 7.4GBqに再増量することができる。 前回投与から16週以内に回復しない 場合又は減量後に再発した場合, 投 与を中止する。
腎機能障害	クレアチンクリアランス (Ccr) が40mL/min未満の場合 Ccrがベースラインから40%以上 低下し, かつ血清クレアチニン値 がベースラインから40%以上上 昇した場合	
上記以外の副作用	Grade 3以上の場合	

日本医学放射線学会 他: ルテチウムオキシドトロオチド (Lu-177) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル 第1版 より引用

等を適切に保管する防護措置を講じていること, 人がみだりに立ち入らないための注意事項を掲げる等の措置を講じていること, 医療者の被ばく低減のため, 入り口付近に食事や薬剤受け渡しのためのテーブル等が用意されていること, などの要件を満たす病室のことであり, 2021年に特別な措置を講じた病室に係る基準, 管理・運用および行動規範に関するマニュアルが, 厚生労働省から発出されている⁷⁾。したがって, 治療施設ごとに適切な防護措置を講じた病室を作成することで, RI病室でなくてもPRRTは実施可能となった。また, 本治療を実施するにあたり日本アイソトープ協会主催の ^{177}Lu 注射液を用いた核医学治療の安全取扱講習会への参加が義務づけられている。

^{177}Lu を用いたPRRTは, 1回に7.4GBqの点滴静注を8週間隔で, 計4回施行するのが標準的である(図2)。機能性NETの場合は24時間後を目安に, 長時間作用型ソマトスタチンアナログを投与することもある。血小板

減少がGrade 2以上, 腎機能がクレアチンクリアランス (Ccr) 40mL/min未満, それ以外のGrade 3以上の副作用が出現した場合は3.7GBqに減少することが勧められている。また前回投与から16週以内に回復しない場合または減量後に再発した場合, 投与を中止することが推奨されている(表4)⁷⁾。

自験例を示す。60歳代, 男性, 腓神経内分泌腫瘍術後, 多発肝転移の症例である(図3)。術後の病理学的検索により, NET Grade 2と診断されていた。原発の腓および肝転移の切除後の残肝再発症例であり, エベロリムス, スニチニブらの分子標的薬, ストレプトゾシンによる化学療法による治療後に, PRRTが施行された。治療前の造影CTでは, 多発する乏血性の腫瘍性病変を多数認める。PRRT直前のソマトスタチン受容体シンチグラフィでは, 背景の肝臓よりも明らかに高度の集積が認められている。7.4GBqの ^{177}Lu によるPRRTが8週間隔で2回施行された。施行後のCTでは, 多発する肝腫

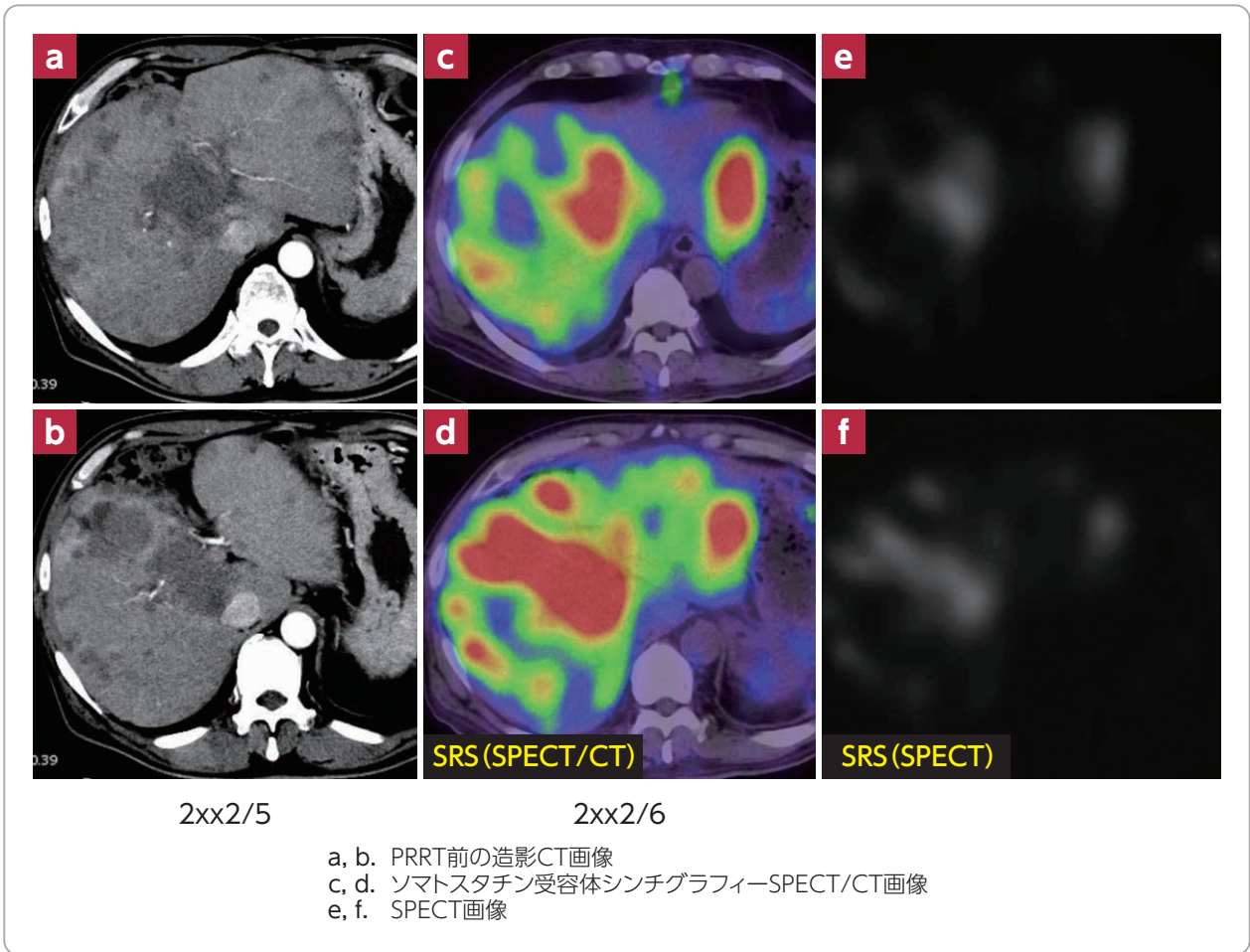


図3 60歳代男性、膵神経内分泌腫瘍術後、多発肝転移症例
多発肝転移に一致して、Krenning Scale3~4の高集積を認める。

瘍の著明な縮小が認められた(図4)。さらに2回の治療が追加される予定である。

推奨できるだけ根拠は少ないと考えられる^{9, 10)}。

⑤ NET, NECに対する放射線治療(外照射)

NET, NECの原発巣に対する外照射治療については、11の論文、184症例を後方視的に解析したsystematic reviewによれば、膵NET100例のうち、術前あるいは術後の補助療法として放射線療法が施行された56例の再発率は15%であり、治療目的で施行された46例の奏効率は46%と報告されている⁹⁾。また、11例の膵原発のNET, NECに対して、50~60Gyの照射を行ったところ、奏効率は27.2%、病勢制御率は100%であり、無増悪生存期間は5.5カ月、全生存期間は35.9カ月であったとする報告や、胆嚢原発のNECに対して、化学療法の併用による放射線治療により完全寛解(complete response : CR)が得られたとの報告もあり、外照射単独ないし化学療法との併用の有用性を支持する論文も多数認められるが、腫瘍縮小、無増悪期間の延長、予後の延長に寄与するか否かについての根拠は不十分で、

⑥ 食道NECに対する外照射

一般的な食道がん(わが国では主に扁平上皮癌)においては、根治的治療では同時併用化学放射線療法が推奨されている¹¹⁾。また病変が局所あるいは領域リンパ節にとどまる症例では、放射線治療の適応となる。切除可能進行がんでも手術に適さないかあるいは手術を希望しない症例では化学放射線療法が行われている。一方で、食道NEC(小細胞癌)に対してのメタ解析では、全身の化学療法は外科的切除や放射線療法の単独療法よりも予後は良好である(hazard ratio [HR] = 0.53, P = 0.002)が、全身化学療法に外科的切除(HR = 0.41, P < 0.0001)あるいは放射線療法(HR = 0.33, P < 0.0001)を加えることでより予後は延長することが報告されており、食道NECに対しての放射線療法の役割は、化学療法との組み合わせにおいて重要であり、検討に値するだけの十分な根拠はあると考えられる¹²⁾。

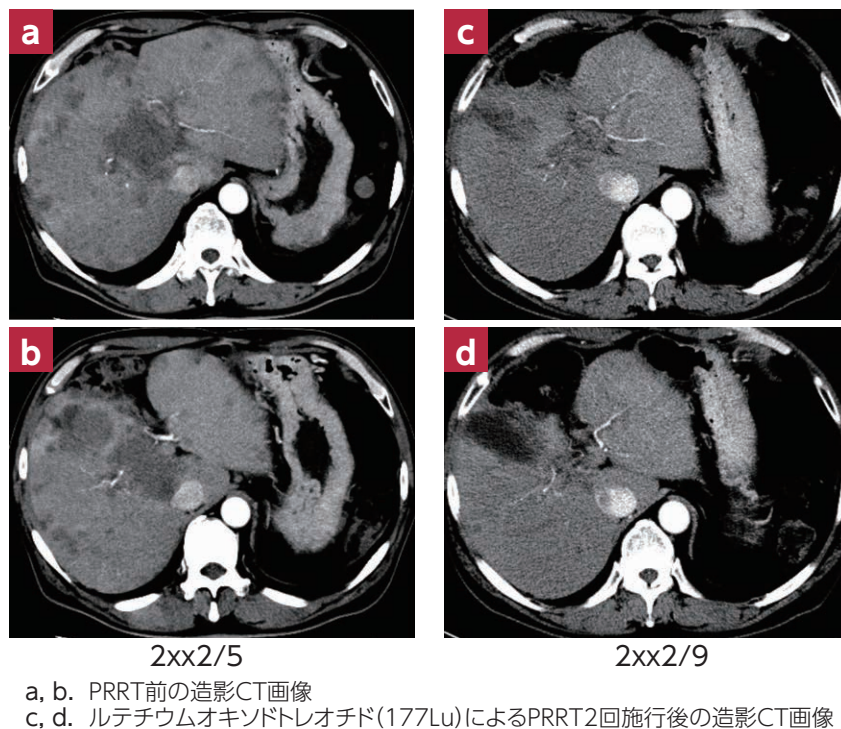


図4 PRRT前後の造影CT画像
多発肝転移の著明な縮小が認められる。

⑦ 骨転移に対する外照射

膵・消化管NETからの骨転移に対する疼痛緩和についてのまとまった報告はない。骨転移に対する疼痛緩和目的の放射線治療は、多くの固形癌では放射線治療の疼痛緩和に関しての有効率は75~90%と高く、8Gy/1回照射、20Gy/5分割、30Gy/10分割、35Gy/14分割といった複数の線量分割が有効である。ただし、1回照射と分割照射では、寛解率や完全寛解率に差がみられないが、1回照射において同一部位への再照射率が高いことが複数のメタアナリシスで一致しているため、予後予測に基づいた線量、線量分割の選択が必要である^{13, 14)}。

⑧ 脳転移に対する外照射

多発する脳転移に対しては、外照射は適切な治療と位置づけられている¹⁵⁾。また、NETでは、神経障害のリスクの低い場合は外科的切除と放射線治療との併用も許容される。限局型の小細胞肺癌では予防的全脳照射が検討されるが、一方NECでは、局所での治療成功例であっても、脳転移の頻度が低いことより予防的全脳照射は推奨されない¹⁶⁾。

⚠️ ピットフォール

- PRRTは、現状では最終ラインで実施されるため比較的肝転移等の腫瘍量が多く、症例によっては、翌日に退出基準を満たさず入院が長期化する症例もあるため、事前の説明が必要である。
- PRRTの治療スケジュールは、8週ごと4回であり治療期間が長期に及ぶ。その一方で奏功までの期間が比較的長い場合、腫瘍の増悪により4回の治療が完遂できない場合もある。事前の適応には、十分に注意する必要がある。

●参考文献

- 1) Strosberg JR, et al: N Engl J Med. 2017; 376: 125-135.
- 2) Pavel M, et al: Annals of Oncology. 2020; 31: 844-860.
- 3) Ito T, et al: J Gastroenterol. 2021; 56: 1033-1044.
- 4) Brabander T, et al: Clin Cancer Res. 2017; 23: 4617-4624.
- 5) Chantadisai M, et al: Eur J Nuc Med Mol Imaging. 2021; 48: 1390-1398.
- 6) Bodei L, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 38: 2125-2135.
- 7) 日本医学放射線学会, 他: ルテチウムオキシドトロチド(Lu-177) 注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル第1版, 2021.
- 8) Chan DL, et al: Clinical Oncology. 2018; 30: 400-408.
- 9) Iwata T, et al: Jpn J Clin Oncol. 2017; 47: 826-831.
- 10) Takeda Y, et al: Clin J Gastroenterol. 2022; 15: 803-808.
- 11) Herskovic A, et al: N Engl J Med. 1992; 326: 1593-1598.
- 12) Raja S, et al: Dis Esophagus. 2013; 26: 690-695.
- 13) Sze WM, et al: Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003; 15: 345-352.
- 14) Fairchild A, et al: Curr Opin Support Palliat Care. 2007; 1: 169-173.
- 15) Pavel M, et al: Neuroendocrinology. 2010; 91: 326-332.
- 16) Garcia-Carbonero R, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 186-194.

MEN1型, VHLにおけるNETの特徴

東京医科歯科大学病院 肝胆膵外科 工藤 篤

ポイント

- MEN1型の予後は胸腺NETと膵NETで決まる。
- 膵NET肝転移の発生率はMEN1型と散発性で変わらない。
- VHLの予後は淡明腎細胞癌と膵NETで決まる。

①MEN1型の病態

多発内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia 1: MEN1)の定義は, MEN1遺伝子変異による常染色体優性遺伝疾患である。MEN1遺伝子は染色体11q13に位置し, 腫瘍抑制遺伝子であるMeninタンパクをコードする。変異は家族例の10%, 散発例の50%では認められない。罹患率は2~4万人に1人で, 10%の患者は家族歴がない散発性である。浸透率は20歳で43%, 60歳で100%とされている。同一家族内でも患者ごとに臨床像は異なる。

初発症状は消化性潰瘍, 尿路結石, 無月経, 低血糖, 頭痛, 乳汁分泌など多彩である。原発性副甲状腺機能亢進症は20歳で50%, 最終的には95%に発症する。その他の浸透率は, 膵・消化管の神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor: NET)60%, 下垂体腺腫

50%, 副腎皮質腫瘍20%, 胸腺・気管支腫瘍7%, 皮膚腫瘍40%である。各病変は異なる時期に発症する。

MEN1型の予後は胸腺NETと膵NETで決まる¹⁾。死亡リスクのハザード比は胸腺NETが4.64, GVS(=グルカゴノーマ+VIPoma+ソマトスタチノーマ)が4.29, 非機能性膵・消化管NETが3.43, ガストリノーマが1.89である²⁾。ただし, 小さい十二指腸NETの15年生存率はほぼ100%といわれている。

②膵・消化管NETを持つMEN1型の臨床像と治療

膵十二指腸NETが明らかになる年齢は40~60歳代で, 性差はない。ホルモン症状の頻度はガストリノーマによるZollinger-Ellison症候群(ZES)が一番多く, インスリノーマによる低血糖症状が続くが, その他は極めてまれである。MEN1に伴うZES患者は十二指腸第二部までの粘膜下の1cm未満の多中心性NETであり, 約80%の症例では膵十二指腸周辺の大さなリンパ節転移がガストリノーマの原発と誤認される。肝転移はMEN1型由来NETの3~4%である。肝転移の頻度は散発性のNETと変わらないが, 腫瘍径が3cmを超えると肝転

薬物療法前



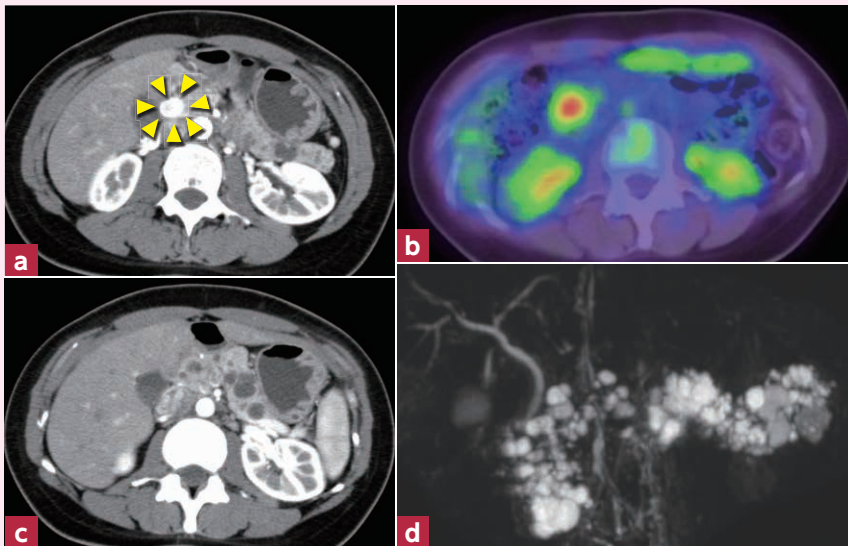
薬物療法後



症例提示 1

NET G3はMEN1型でも発生する。膵NET G3(Ki-67指数は33.5%)の症例を示す。20歳で高カルシウム血症を発症したが, スクリーニング検査をせず, 40歳代で脾静脈から進展した門脈腫瘍栓(青矢印)と多発肝転移を認めた。薬物療法が著効し, 完全切除を行ったが, その後肝転移再発に対して再切除を行うも, 肝転移の再々発が起き, すべての薬物療法が効かなくなり, 当院初診から約7年半で亡くなった。

工藤篤, 他: 臨床外科, 2017; 72: 868-874より引用



症例提示2

28歳，女性。多発膵嚢胞と膵頭部12mmの多血性腫瘍で当科受診した。PETでhot spotとして描出され(黄矢頭)(a)，EOB-MRIで肝転移はなかった。EUS-FNAでNET G1，Ki-67指数は1.5%と診断された。遺伝子診断では，Exon3の欠損があり，腫瘍の倍加時間は1年未満と推定された。一方で，HSPC300が欠損していた。以上の根拠より，膵NETの切除を行った。病理では近傍に2mmのNET G1の腫瘍を認めた。現在，術後8年再発を認めない。

a:造影CTの早期相ではhypervascularに写る膵頭部腫瘍 b:PET陽性は悪性度が高いと判断
c:膵全体が嚢胞であり他には病変がない d:MRCPでは膵全体が嚢胞性であることがわかる

移が23%に認められ，そのうち5%は死亡するとされている。組織は高分化のG1であり，ガストリンが染色されることが多い。MEN1型由来の0.5cm以上の膵NETではmicroadenomatosisがびまん性に認められる。

小腫瘍が多発することが多く，手術の適応は発生部位と内分泌症状を考慮する必要がある。機能性腫瘍は絶対的手術適応で，非機能性腫瘍は2cm以上あるいは持続的に増大する場合，可能な限り膵温存を考慮する必要がある。

③VHLの病態と診断

常染色体優生遺伝で，発症率は3.6万人に1人であり，65歳までに90%が発病する。VHL(Von Hippel-Lindau)遺伝子は癌抑制遺伝子であり，3つのExonで構成されている。VHL家系患者では，遺伝的変異に体細胞変異が加わり，腫瘍化が始まる。遺伝子診断は保険適応ではないが，DNAシーケンスと欠失/重複検出法があり，診断率は家族歴がある場合は90%，家族歴がない場合は約50%である。主要病態の発症頻度は高い順に，腎嚢胞(60~80%)，小脳，脳幹，脊髄，網膜の血管芽腫，膵嚢胞，淡明細胞腎癌，内耳リンパ嚢腫，褐色細胞腫，膵NET(8~17%)の順である。主要病態の発症年齢は25~40歳で，血管芽腫を含む最低2つ以上の主要病態があれば診断される。

④VHLの主要病態の治療と予後

未治療の場合は50歳以前に死亡するので，わが国のガイドラインは，予後を決定する膵NETと腎癌のスクリーニングを15歳から行うことを推奨している。中枢神経系の血管腫は多中心性に起こるので，手術は困難である。50歳においてキャリアーの55%が網膜の血管腫を有し，35%が視覚喪失を起こす。3cm以上

の淡明細胞腎癌は，VHL患者の予後因子である。HSPC(haematopoietic stem/progenitor cell protein)300が枯渇するとVHLにおける淡明腎細胞癌の増殖が停止するといわれている。5cm以上の褐色細胞腫は転移をきたす。

⑤膵・消化管NETを持つVHLの臨床像と外科治療

VHLに伴う膵NETはほとんどが非機能性である³⁾。また，VHLに伴う膵NETでは①2cm以上，②倍加時間が500日以下，③VHL遺伝子Exon3に変異を有する場合は高頻度に肝転移を伴うので，この3項目で重症度評価を行い，手術を積極的に行うかどうかを決定する⁴⁾。項目を満たさない場合は2~3年ごとに，1項目の場合は半年~1年ごとに腹部ダイナミックCTを行い，2項目以上満たす場合は手術とする。

⚠️ピットフォール

- MEN1型でもVHLでも手術を行う際には膵機能温存を考慮し，過不足ない切除を行う。
- MEN1型NETの手術適応は2cm以上かつ徐々に増大する場合，ホルモン症状がある場合である。
- VHLの手術適応は，2cm以上かつ倍加時間が1年以内である。

●参考文献

- 1) Ito T, et al: Medicine (Baltimore). 2013; 92: 135-181.
- 2) Goudet P, et al: World J Surg. 2010; 34: 249-255.
- 3) Lonser RR, et al: Lancet. 2003; 361: 2059-2067.
- 4) Blansfield JA, et al: Surgery. 2007; 142: 814-818; discussion 818. e811-812.

ポイント

- 外科治療の適応を考えるうえでは、①NETなのかNECなのか、ついで②限局・局所進行・遠隔転移陽性のいずれに属するのか、を診断することが必要である。
- 遠隔転移の検索には、CT, EOB-プリモビスト造影MRI, 造影超音波, ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)などが有用である。
- 限局・局所進行膵NETに対する切除成績は比較的良好であるが、再発高リスク群に対する補助化学療法の意義は確立していない。
- NET肝転移切除後には再発が高率にみられることから、再発抑制策および集学的治療の開発が必要である。

① はじめに

2016年の全国がん登録に基づく報告によると、全臓器における神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasm : NEN)の新規発症数は人口10万人あたり3.532人であり、臓器別では直腸が1位(人口10万人あたり1.822人)で、膵が2位(同0.697人)であった¹⁾。膵原発NENは、腹部エコーによるスクリーニング検査の普及、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(endoscopic ultrasound-fine needle aspiration : EUS-FNA)の施行数の増加により、その診断機会が増加しており、その結果外科治療の対象となる膵NEN症例数も増加している。また、肝はNEN遠隔転移が最も高頻度に認められる臓器である。そのため、肝胆膵外科領域では、膵NENおよびNEN肝転移が主な治療対象となっている。

② 膵NENの分類と治療内容決定に際し考慮すべき事項

膵NENのWHO分類は2022年に改訂された(第5版)ばかりであるが、その分類基準は、2017年発刊の第4版を踏襲したものとなっている²⁾。すなわち、膵NENはまずその肉眼形態から高分化型(neuroendocrine tumor : NET)と低分化型(neuroendocrine carcinoma : NEC)に分類され、NETはさらにその増殖能(Ki-67 index)に基づきNET G1 (Ki-67 3%未満), NET G2 (Ki-67 3~20%), NET G3 (Ki-67 20%超)に3分類、NECはその細胞形態により、large cell typeとsmall cell typeに2分類される(表1)。また、NETに対してはNET専用のTNM分類が設定されたのに対し、NECに対しては膵管癌(通常型膵癌)に用いられるTNM分類が適用される。

NETが比較的緩徐な経過をたどり、仮に発見時す

表1 膵NENのWHO分類

分類	Ki-67 index	Mitotic index
高分化型NEN Neuroendocrine tumor (NET) G1 Neuroendocrine tumor (NET) G2 Neuroendocrine tumor (NET) G3	<3% 3~20% >20%	<2/10 HPF 2-20/10 HPF >20/10 HPF
低分化型NEN Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3 Small cell type Large cell type	>20%	>20/10 HPF
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)		

HPF : high power field

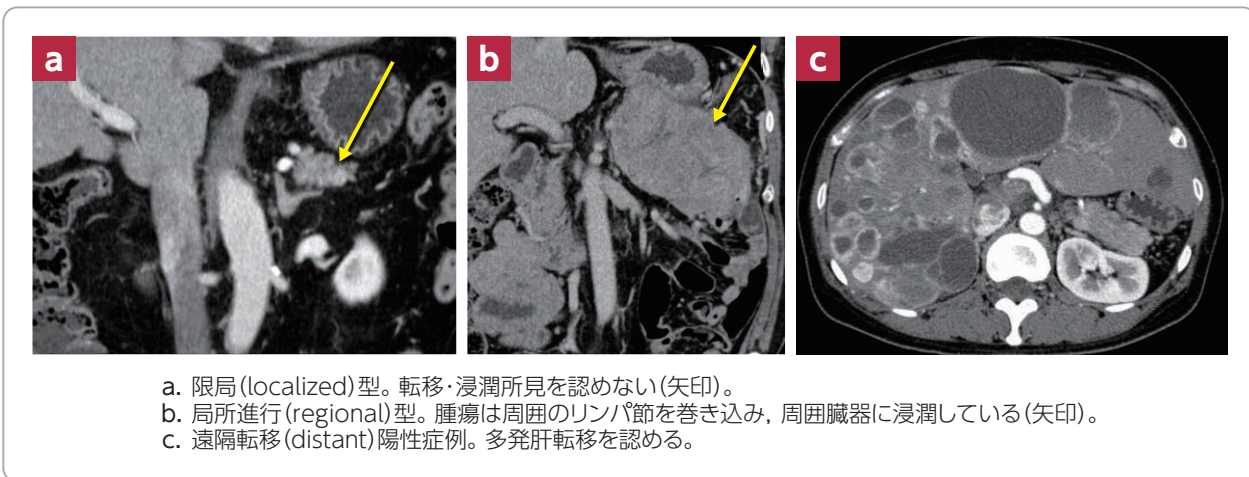


図1 腫瘍進展の程度からみた膵NENの分類

いずれも獨協医科大学症例

に遠隔転移陽性であったり、術後の再発例であっても、長期にわたってさまざまな治療を行うことが可能であることが多いのに対し、NECは発見時すでに遠隔転移陽性であることが多いうえに、進行が急速であり、予後は極めて不良であることが知られている。そのため、NENに対する外科治療の適応を考えるうえでは、まずNETであるかNECであるかの区別が重要である。そのうえで、原発臓器内限局例(localized)なのか、リンパ節転移陽性などの局所進行例(regional)なのか、遠隔転移陽性例(distant)なのかを診断すると治療方針が理解しやすい(図1)。さらに、膵NETに特有の事項として、分泌するホルモンに関連した症状を伴っているか(functional NET)、また、背景に多発性内分泌腫瘍症1型(multiple neuroendocrine neoplasm syndrome 1: MEN1)やvon Hippel-Lindau病(VHL)などの遺伝性疾患を合併しているかも、方針決定のうえで考慮すべき項目となる。

③ 限局型(localized)、局所進行型(regional)膵NENに対する外科治療とその成績

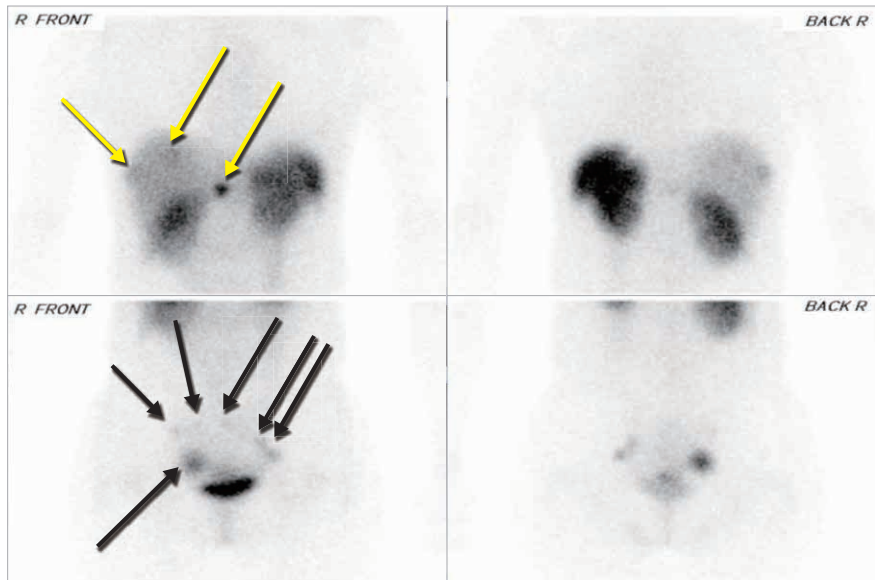
1) 限局型、局所進行型膵NETに対する外科治療

NENに対する診療ガイドラインとして、米国のNCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン、欧州神経内分泌腫瘍学会(European Neuroendocrine Tumor Society: ENETS)ガイドライン、欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology: ESMO)ガイドライン、日本神経内分泌腫瘍研究会(Japan Neuroendocrine Tumor Society: JNETS)のガイドライン³⁾などが存在するが、そのいずれにおいても遠隔転移を伴わないNETに対する治療の第一選択は

外科切除である。これは、外科治療が唯一の根治的治療であると同時に、切除後の良好な予後成績が報告されていることによる。米国SEER(surveillance, epidemiology, and end results) databaseに基づく結果では、局所に限局した膵NET G1/G2の5年および10年生存率は79%, 58%, また、局所進行症例(他臓器浸潤やリンパ節転移を伴う症例)においても5年生存率62%, 10年生存率46%であり、これらは主に切除後の成績であると考えられる⁴⁾。また、多くの単施設、多施設の後向きデータの報告があるが、いずれも長期予後は良好である。切除後再発危険因子としては、腫瘍径やKi-67指数、リンパ節転移陽性などが多くの報告で共通していることから、小型の非機能性NETやインスリノーマなど、リンパ節転移のリスクが低いと考えられる症例を除き、リンパ節郭清を伴う膵切除術式が推奨されている³⁾。しかし、リンパ節郭清の範囲についてはコンセンサスが形成されておらず、JNETSの診療ガイドラインにおいても、「過不足のない」リンパ節郭清を行う、という記述にとどまっている。また、近年は腹腔鏡手術などの手術の低侵襲化への取り組みも多く報告されている。

Ki-67指数の絶対値の評価も、予後予測の点で重要であると考えられる。現行の分類ではKi-67 3%, 20%がグレード分類の境界となっているが、Ki-67 5%や10%が予後の層別化に有用であるとする論文も多い⁵⁾。グレード分類は今後修正される可能性があり、その点からも絶対値を記載して残しておくことが推奨されている。

患者の治療方針の決定、また予後予測の観点からも、「遠隔転移がない」ことを、各種画像診断を用いて術前に精査することが必須である。肝転移の精査にはEOB-プリモビスト造影MRI検査や造影超音波検査が優れた検出力を発揮する。また、2014年にわが国でも



ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)を施行すると,多数の肝転移(黄色矢印)および腹膜転移(黒矢印)が描出された。

図2 NET G1肝・腹膜転移例

獨協医科大学症例

保険収載されたソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)は骨転移や肝転移の存在診断に有用である(図2)。ただし, NET G2やNET G3, またNEC症例では腫瘍でのソマトスタチン受容体発現が減弱することが知られており, そのようなケースではFDG-PETが遠隔転移の検出に有用となる。

2) 小型非機能性膵NETの取扱い

腹部エコーを用いた検診や他疾患のフォロー中に, 偶然小型のNETが発見された場合, どのように扱うべきかがトピックスとなっている。この点に関し, 小型かつ無症状のNETは「長期経過観察しても進行を認めないため治療する必要なし」とする立場と, 「発見次第切除すべき」とする両極端の主張が存在する。早期治療の必要性を強調する根拠は, 10mm未満の非機能性膵NETであっても一定の頻度でリンパ節転移が認められるという従来の報告にあるが, 少なくともわが国の実臨床での経験とはかけ離れている印象がある。最近の欧米のガイドラインやエキスパートのコメントでも, 10mm以上で非機能性かつ画像上転移浸潤の疑いのないものは, 経過観察可能とするものが多い。ただし, 一部のガイドラインではNET G1であることを経過観察可能とする条件としているものもあり, 生検を必須とするのかどうかは議論のあるところである。JNETSのガイドラインは原則として全例を切除の対象としているが³⁾, 本文中に経過観察可能例に関する言及がある。一方, 20mmを超える膵NETが切除適応であることはすべての臨床医の間ではほぼ異論のないとこ

ろであるが, 腫瘍径10mmから20mmまでがグレーゾーンであり, 「経過観察中15mmを超えた時点で切除を検討すべき」などの報告がみられる。

3) 遺伝性疾患に合併する膵NETに対する外科治療

MEN1症例の約60%, またVHLの約8~17%に膵・消化管NETを合併するとされている。また, 全膵NETの4~10%は背景にMEN1を有するとされている。これらMEN1やVHLを背景として発生する膵NETは, ①若年発症である, ②同時性多発, 異時性多発いずれも多い, ③小型の病変が多い, などの特徴がある。また, 多発病変の中で, 機能性腫瘍と非機能性腫瘍が混在することもある。そのため, 選択的動脈内カルシウム注入試験(SASI test)などを用いて機能性NETの局在診断を行うことが有用であり, 機能性NETおよび大型(通常2cm以上)の非機能性NET, さらに増殖速度の早い結節を選択して切除する方針が採られることが多い。切除は根治性を重視することはもちろんであるが, 若年症例が多いことも考慮し, 膵全摘は避け, 機能をできるかぎり温存することが推奨される。

4) 限局型, 局所進行型膵NECに対する外科治療

膵NECが遠隔転移を有さない状況で発見された場合に, 切除の意義があるかどうかに関するエビデンスは少ない。NCCNのガイドラインをみても, さまざまな治療が並列に示されているのみである。前述の米国SEER databaseの結果では, 局所に限局した膵NECの5年生存率は46.5%, 局所進行例で27.6%であった⁶⁾。NECに対する有効な薬物治療が開発されていない現状

アルゴリズム 16 膵・消化管 NEN の転移病巣, 再発病巣に対する治療 [内科・集学的治療]

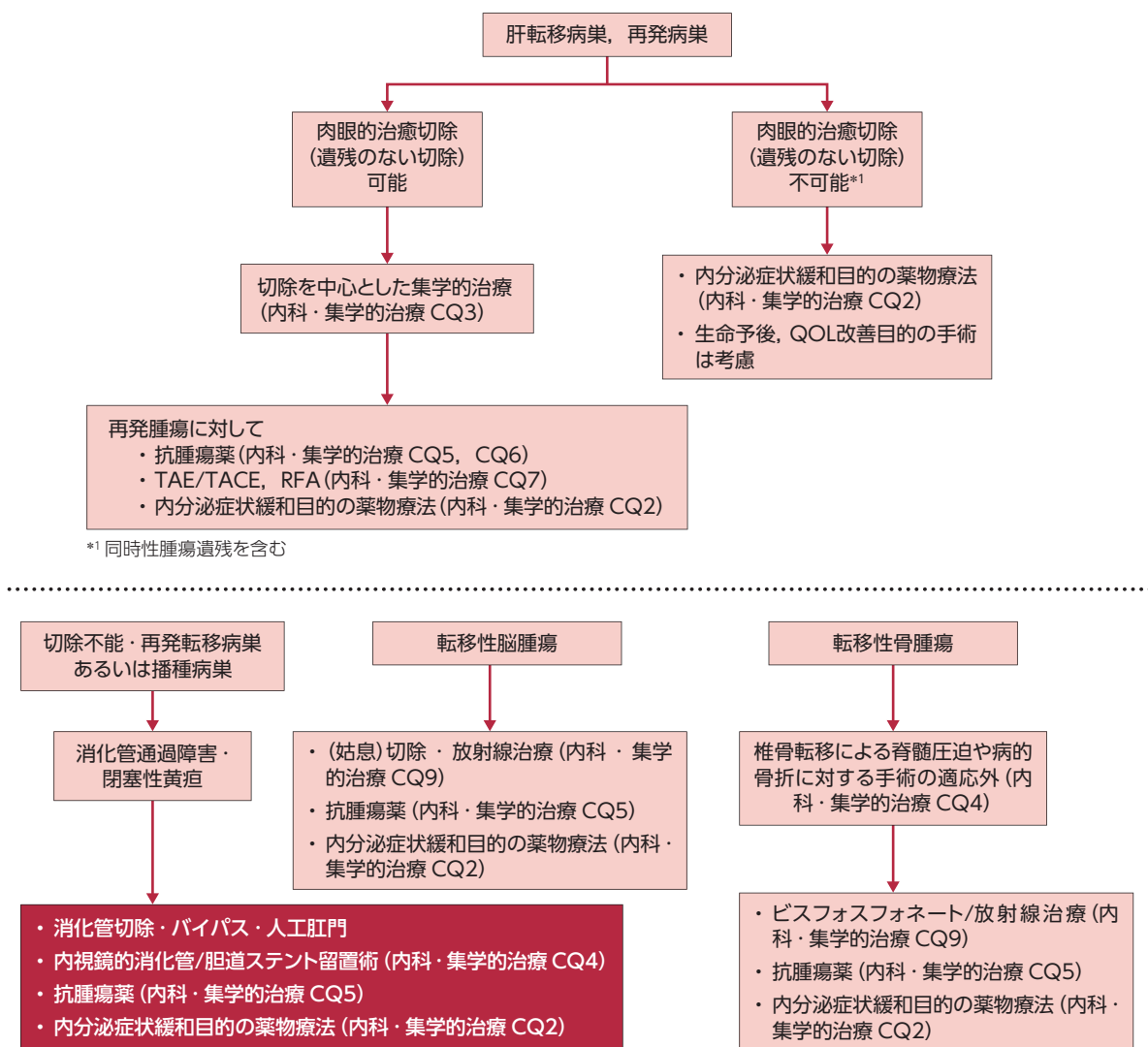


図3 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)の診療ガイドラインに基づくNET遠隔転移治療アルゴリズム

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. 金原出版, 東京, 2019. より引用

を考慮すると、一部の症例では切除の意義はあるとみるべきと思われる。ただし、NET G3とNECを一緒に解析している報告も多いことから、結果の解釈には注意が必要で、さらなる詳細な検討が必要である。

④ 遠隔転移陽性(distant)NEN, とくにNEN肝転移に対する外科治療とその成績

肝転移の有無は非常に強い予後因子となることから、NEN肝転移の制御は予後改善のための最重要ポイントである。NEC肝転移に対する切除の意義は乏しいと考えられているが(後述)、NET肝転移に対しては従来積極的な肝切除が試みられ、切除による予後延長効果が報告されてきた。一方、NETに対する薬物療法

が近年飛躍的に進歩したことから、切除不能肝転移を有するNET症例の薬物治療後の予後も大幅に改善している。このような現状をふまえ、遠隔転移を有する膵NETに対する外科的介入の意義を再検討する時期にきている。

1) 遠隔転移陽性膵NETに対する外科治療

現状では、遠隔転移陽性の膵NETは、集学的治療の対象であると考えられている。その中で、転移巣を含めすべての病変が切除可能と考えられる場合は、「外科切除を中心とした集学的治療」が推奨されている(図3)。ENETSはNET肝転移を病巣の分布からsimple pattern, complex pattern, diffuse patternに分類し、simple patternおよびcomplex patternの一部を外科切除の対象としているが、その割合はNET肝転

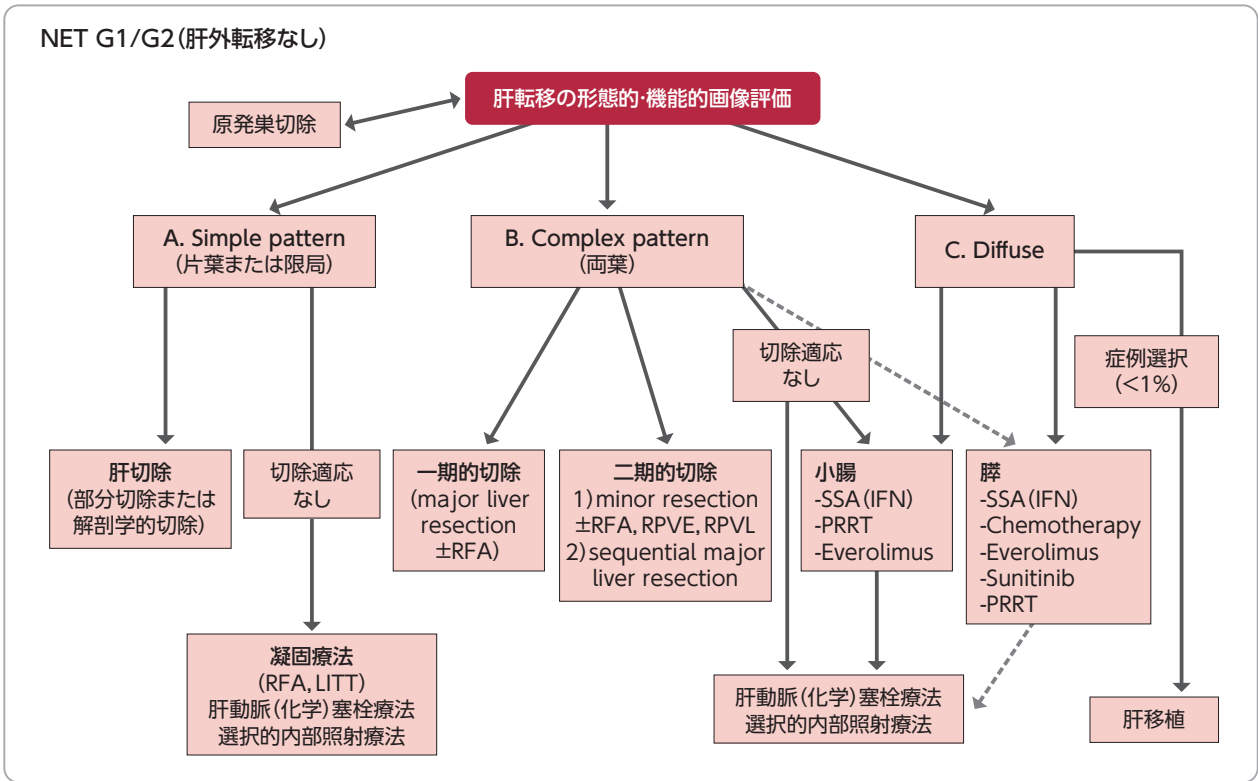


図4 欧州神経内分泌腫瘍学会(ENETS)ガイドラインに基づくNET肝転移の治療アルゴリズム

Pavel M, et al : Neuroendocrinology. 2016 ; 103 : 172-185. より引用改変

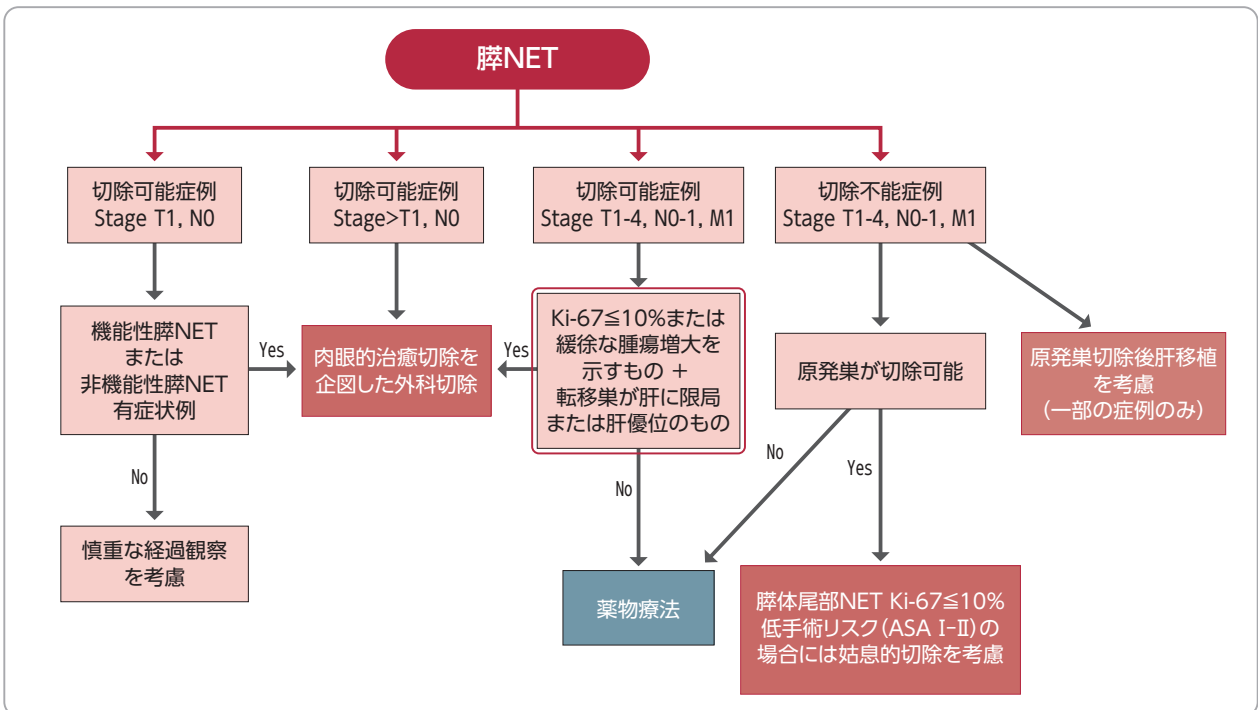


図5 欧州臨床腫瘍学会(ESMO)による膵NET治療アルゴリズム

切除可能な遠隔転移であってすべてが切除適応となっておらず、Ki-67 index 10%以下または腫瘍増殖速度が緩徐なものに切除適応が限定されており(赤枠)、その条件を満たさない場合は薬物療法が推奨されている。

Pavel M, et al : Ann Oncol. 2020 ; 31 : 844-860. より引用改変

移症例の3分の1程度であるとしている(図4)⁷⁾。肝切除治療において問題となるのは、術後高率に認められる再発であり、再発を抑制するストラテジーの構築が早急に必要である。JNETSが行ったNEN肝転移肝切除に関する後ろ向き調査の結果では、肝転移にup-front surgeryを行った場合のR0/1切除達成率は73.9%

あったが、術後再発は83.4%に認められた。また、肝切除後5、10年生存率は70.2%、43.3%であり、欧米からの既報とほぼ同様の結果であった⁸⁾。最近では、すべてのNET肝転移に対してup-frontに外科切除を試みることに疑問を投げかける論文もみられ、最新のESMOのガイドラインでは、切除の適応はKi-67 index

10%以下、または腫瘍増殖速度が緩徐な症例に限定されている(図5)⁹⁾。

切除不能肝転移が存在する場合に、原発巣のみを切除することに意義があるかどうかは、以前から議論の対象となってきた。機能性NETの場合は、ホルモン症状の軽減を図る目的での減量手術の意義が認められている。一方、非機能性NETの場合は予後延長が目的となるが、その意義について否定的な意見、遠隔転移に対する薬物療法の効果が向上するとの意見の両者が存在するが、メタアナリシスの結果のみをみると、原発巣のみの切除であっても意義を認めるとするものが多い。

2) 遠隔転移陽性(distant)膵NECに対する外科治療

これまで、遠隔転移を有する膵NECに対する外科切除の意義を示すエビデンスはなく、そのため推奨もなされていないのが現状である。前WHO分類におけるhigh grade(G3)を対象として、肝転移に対する切除の意義を強調する論文もみられるが、先述の通り、これらはNET G3をも含んだ解析であり、結果の解釈には注意を要する。

5) 今後の展望

1) NENに対する補助療法

NEN切除後の補助療法に関するエビデンスは存在しないことから、現行のガイドラインにおいても推奨はなされていない。しかし、高リスク群を対象に補助療法が必要であるとする意見は多い。また、予後不良であるNEC症例、NET肝転移の切除後なども補助療法の対象となると考えられる。ただし、補助療法の実施に際し、効果の高い抗腫瘍薬を短期間投与するレジメンを検討すべきか、somatostatin analogueのような、効果はマイルドだが安全性の高い薬剤を長期投与すべきか、エキスパートの間でも議論が分かれており、今のところ、術後補助療法の効果を検証する臨床研究は進んでいないのが現状である。

2) NEN肝転移に対する肝移植

切除不能の肝転移を伴う膵NENに対して、原発巣切除および肝移植を行うことは理論的には有望な治療オ

プションと考えられるが、これまでの報告では、移植肝への腫瘍再発が多く認められること、膵切除との同時手術を行った場合の短期成績が不良であることから、移植後の成績は芳しいものではなかった。一方、イタリアのグループからは、NEN肝転移に対するミラノ基準が提唱され、適応を厳格化することにより極めて良好な長期成績が得られることが報告されており¹⁰⁾、肝移植は今後見直される可能性がある。

6) おわりに

膵NENおよびNEN肝転移に対する外科治療の現状を述べた。外科治療の有効性は歴史的には確立していると考えられるが、切除適応の明確化、再発高リスク群の選別と補助療法の開発が、当面の課題である。

▲ ピットフォール

- WHO分類の改訂に伴い、NET G3やMiNENなどの新たな概念が導入されている。とくにNEN G3を扱った論文を読む際には定義に注意する必要がある。
- 画像モダリティごとに肝転移(EOB-プリモビスト造影MRIがとくに有用)や骨転移(SRSがとくに有用)の描出能に差があり、特性に合わせて画像検査を計画する必要がある。NET G3やNECではFDG-PETが有用となる場合がある。

●参考文献

- 1) Masui T, et al: BMC Cancer. 2020; 20:1104.
- 2) Rindi G, et al: Endocr Pathol. 2022; 33: 115-154.
- 3) 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編:膵・神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 4) Dasari A, et al: JAMA Oncol. 2017; 3: 1335-1342.
- 5) Nuñez-Valdovinos B, et al: Oncologist. 2018; 23: 422-432.
- 6) Dasari A, et al: Cancer. 2018; 124: 807-815.
- 7) Pavel M, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 172-185.
- 8) Aoki T, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021; 28: 489-497.
- 9) Pavel M, et al: Ann Oncol. 2020; 31: 844-860.
- 10) Mazzaferro V, et al: Am J Transplant. 2016; 16: 2892-2902.

V 外科治療 ②消化管

北里大学医学部 下部消化管外科学 田中 俊道, 内藤 剛

ポイント

- 消化管神経内分泌腫瘍の部位別発生頻度は、小腸、直腸、虫垂、結腸の順に多く、わが国では直腸が最多である。
- 切除可能な消化管NETに対しては、リンパ節郭清を伴う根治的手術が基本術式となる。
- 切除可能な消化管NECに対しては、手術療法は集学的治療の一環として行うことが推奨されている。

① はじめに

消化管神経内分泌腫瘍の発生頻度は一般的な消化器癌と比較してまれであるが、発見時にはすでに遠隔転移やリンパ節転移をきたしている症例が多く、比較的予後が不良である。同じ消化管神経内分泌腫瘍でも神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor: NET)と神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma: NEC)では病態が大きく異なり、治療方針が確立されていない点も多く、実際の臨床で治療方針の決定に迷うケースがしばしばある。本稿では、消化管NETおよびNECに対する外科的治療について自験例を交えて解説する。

② 外科的治療の適応

1) 消化管NET

腫瘍径が1cm以上の消化管NETでは高頻度にリンパ節転移を認めることより、リンパ節郭清を伴う外科的切除が推奨されている¹⁾。切除標本においてKi-67高値、リンパ節転移陽性、切離断端陽性の所見を認めること、もしくは肝転移巣切除後は術後再発率が高いことが報告されているが、術後補助療法の意義は明らかになっていない。遠隔転移を伴う消化管NETやNETの再発巣に対しては、切除可能であれば原発巣および遠隔転移巣の外科的切除を中心とした集学的治療が推奨されている。

根治切除不能の症例では、症状緩和や消化管閉塞の解除など、生命予後とQOLの改善が期待される場合のみ手術が許容されている。

消化管NETに対する内視鏡的切除は、食道、胃、十二指腸および直腸病変において、腫瘍径が1cm未満かつ

深達度が粘膜下層以浅のリンパ節転移や遠隔転移を伴わない症例に推奨されている¹⁾。内視鏡的切除標本の病理組織学的診断で、断端陽性、固有筋層浸潤、脈管侵襲陽性、高い核分裂像、高いKi-67指数、G2/G3を認める場合は、リンパ節郭清を伴う追加切除を検討する。胃NETでは、Rindi分類I型とII型で粘膜下層以浅の1cm未満の腫瘍に対して内視鏡的切除が推奨されているが、III型は悪性度が高いため内視鏡的切除は適応となっていない²⁾。胃と直腸では、高い完全切除率を得るためにESDに加えて吸引法や2チャンネル法によるEMRが用いられている。さらに直腸NETでは経肛門の内視鏡下マイクロサージャリーも高い切除断端陰性率が得られる方法として有用性が報告されている³⁾。

結腸NETに対する内視鏡的切除のエビデンスは十分でないため、直腸NETに準じて行われることが多い。

食道神経内分泌腫瘍は90%以上がNECであるため⁴⁾、内視鏡的切除の適応となる症例は少ない。また、十二指腸NETのうち十二指腸ガストリノーマは約6割にリンパ節転移が認められると報告されており、ガストリノーマに対しては内視鏡的切除ではなく開腹手術によるリンパ節郭清が必要である⁵⁾。

腫瘍局在部位別の外科的治療方針を表1に示す。

2) 消化管NEC

食道以外の消化管NECに対する手術適応は明らかになっていない。根治切除可能であればリンパ節郭清を伴う根治的切除術が基本となるが、手術療法単独では良好な治療成績が得られる症例が少なく、周術期の薬物療法や放射線治療併用の集学的治療が展開されている。消化管NECに対して使用される抗腫瘍薬は、臓器を問わずプラチナ系薬剤とエトポシドまたはイリノテカンの併用療法が推奨されており、同レジメンは術後

表1 消化管NETの外科的治療方針

局所	病変 ^{a)}	治療 ^{b)}	備考
食道	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除を考慮	切除範囲や治療成績のエビデンスはない
	局所進行 ^{c)}	定型的食道切除術	
胃	Rindi分類 I 型, II 型		多数病変には外科的切除, I型には幽門洞切除を検討する II型では十二指腸ガストリノーマを合併切除する
	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除を考慮	
	局所進行 ^{c)}	幽門側胃切除, 胃全摘	
	Randi分類 III 型	幽門側胃切除, 胃全摘	
十二指腸	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除や縮小手術を考慮	ガストリノーマを除く
	局所進行 ^{c)} , 乳頭部	臍頭十二指腸切除	
	局所進行 ^{c)} , 乳頭部以外	局在により術式選択	十二指腸部分切除, 臍温存十二指腸全切除も考慮される
小腸	根治切除可能	小腸切除術	小腸切除やリンパ節郭清の至適範囲は不明
虫垂	<2cm, リスク因子 ^{d)} なし	虫垂切除, 回盲部切除	虫垂先端や体部の腫瘍では虫垂切除が推奨される
	<2cm, リスク因子 ^{d)} あり	回盲部切除	
	2cm以上		
結腸	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除を考慮	
	局所進行 ^{c)}	結腸切除術	
直腸	<1cm, sm以浅, cN0	経肛門的や内視鏡的切除を考慮	全直腸間膜切除が推奨される
	局所進行 ^{c)}	直腸切除術 / 直腸切断術	

a) 切除不能例には薬物療法が適応(オクトレオチド, ランレオチド, エベロリムス, ストレプトゾシン)

b) 原発切除は全て系統的リンパ節郭清を伴う

c) 本稿では腫瘍径1cm以上, 深達度sm以深, 所属リンパ節転移陽性を指す

d) 脈管侵襲, NET G2以上, 虫垂間膜への浸潤

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療(NEN)ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019. より引用改変

表2 消化管NECの外科的治療方針

局所	病変	外科的治療	備考
食道	Stage I-III ^{a)}	リンパ節郭清を伴う定型的食道切除術	術前または術後化学療法と放射線治療を併用する
胃	手術適応は明らかでない	リンパ節郭清を伴う根治的切除術	切除は薬物治療, 放射線治療を含めた集学的治療の一環として行う
十二指腸			
小腸			
虫垂			
結腸			
直腸			

a) 食道癌取扱い規約第11版

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療(NEN)ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019. より引用改変

補助療法にも使用されている¹⁾。

切除可能な食道NECに対しては, 欧米のガイドラインでは手術に加えて術前もしくは術後化学療法と放射線治療が治療選択肢として示されており^{6, 7)}, リンパ節郭清を伴う定型的食道切除術を中心とした集学的治療が展開されているが, 放射線照射法や併用化学療法についてのエビデンスは確立していない。

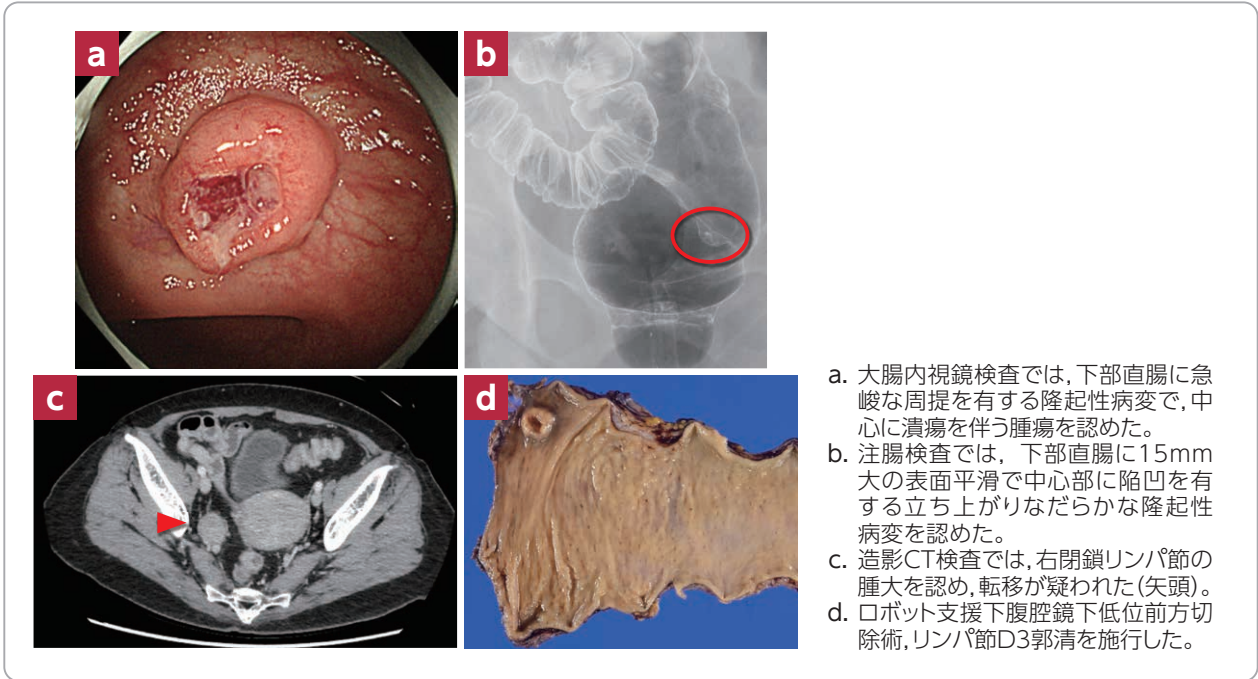
遠隔転移や再発を伴う消化管NECに対しての手術適応は明らかになっておらず, 薬物療法が推奨されている¹⁾。

腫瘍局在部位別の外科的治療方針を**表2**に示す。

③ 内視鏡下手術の選択

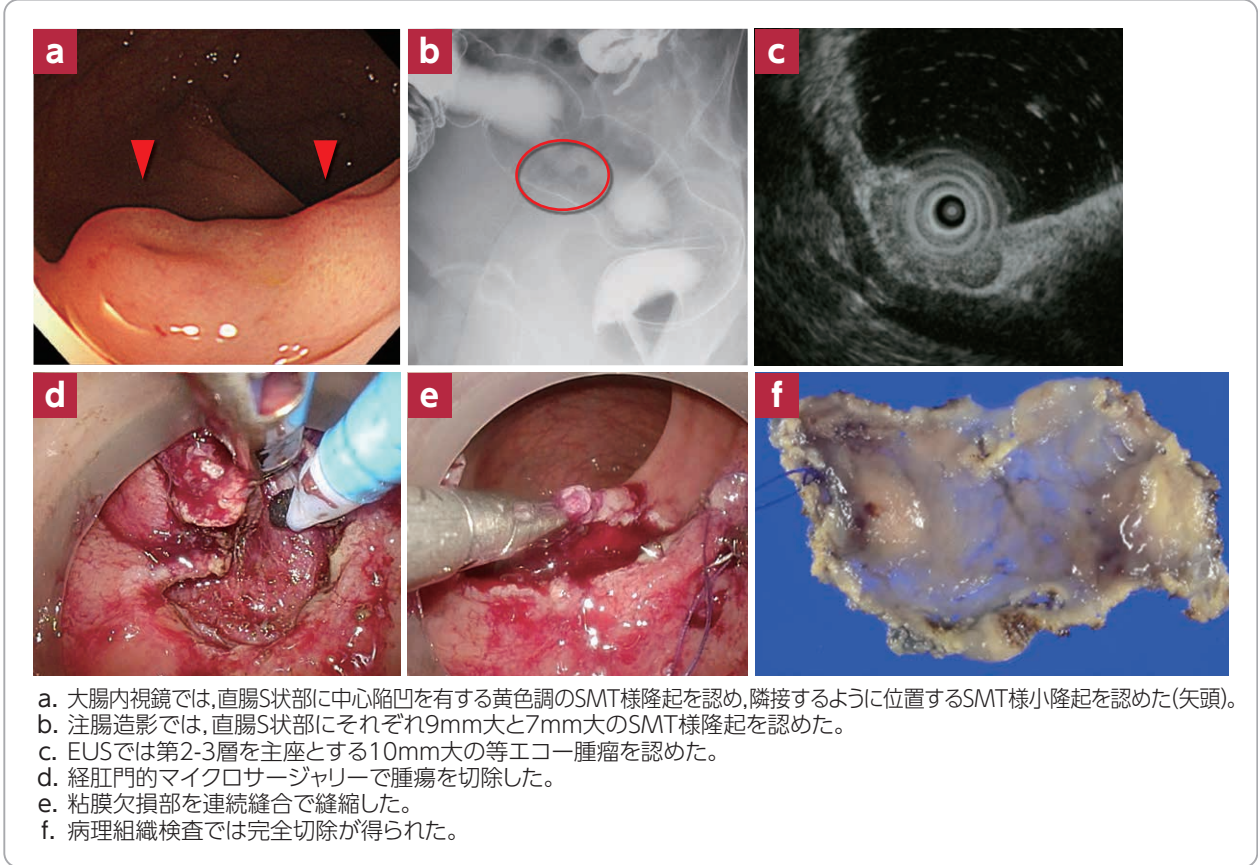
消化管神経内分泌腫瘍に対する腹腔鏡下もしくは口

ロボット支援下手術の有用性は明らかになっていないが, ロボット支援下内視鏡手術の保険適用拡大により, 食道, 胃, 結腸, 直腸, 膵臓の神経内分泌腫瘍に対して, ロボット支援消化管手術が実施可能となった。また, 転移性肝腫瘍に対しても手術適応があれば選択することができる。通常の消化器癌手術の安全性に関しては, 内視鏡下手術と開腹手術に差がない結果が得られていることから, 同じく系統的リンパ節郭清を伴う腫瘍切除術を行う消化管神経内分泌腫瘍においても安全に実施可能であると考えられる。しかし比較的まれな疾患であり, かつ切除可能で発見される症例も限られるため, 大規模な報告はまだない。当院でも切除可能な直腸NET症例に対してロボット支援下手術を適用し, 安全に施行できているが, 長期予後については今後も症例の集積が必要である。



- a. 大腸内視鏡検査では、下部直腸に急峻な周堤を有する隆起性病変で、中心に潰瘍を伴う腫瘍を認めた。
- b. 注腸検査では、下部直腸に15mm大の表面平滑で中心部に陥凹を有する立ち上がりなだらかな隆起性病変を認めた。
- c. 造影CT検査では、右閉鎖リンパ節の腫大を認め、転移が疑われた(矢頭)。
- d. ロボット支援下腹腔鏡下低位前方切除術、リンパ節D3郭清を施行した。

図1 50歳代女性、15mm大の直腸NET G2症例



- a. 大腸内視鏡では、直腸S状部に中心陥凹を有する黄色調のSMT様隆起を認め、隣接するように位置するSMT様小隆起を認めた(矢頭)。
- b. 注腸造影では、直腸S状部にそれぞれ9mm大と7mm大のSMT様隆起を認めた。
- c. EUSでは第2-3層を主座とする10mm大の等エコー腫瘤を認めた。
- d. 経肛門的マイクロサージャリーで腫瘍を切除した。
- e. 粘膜欠損部を連続縫合で縫縮した。
- f. 病理組織検査では完全切除が得られた。

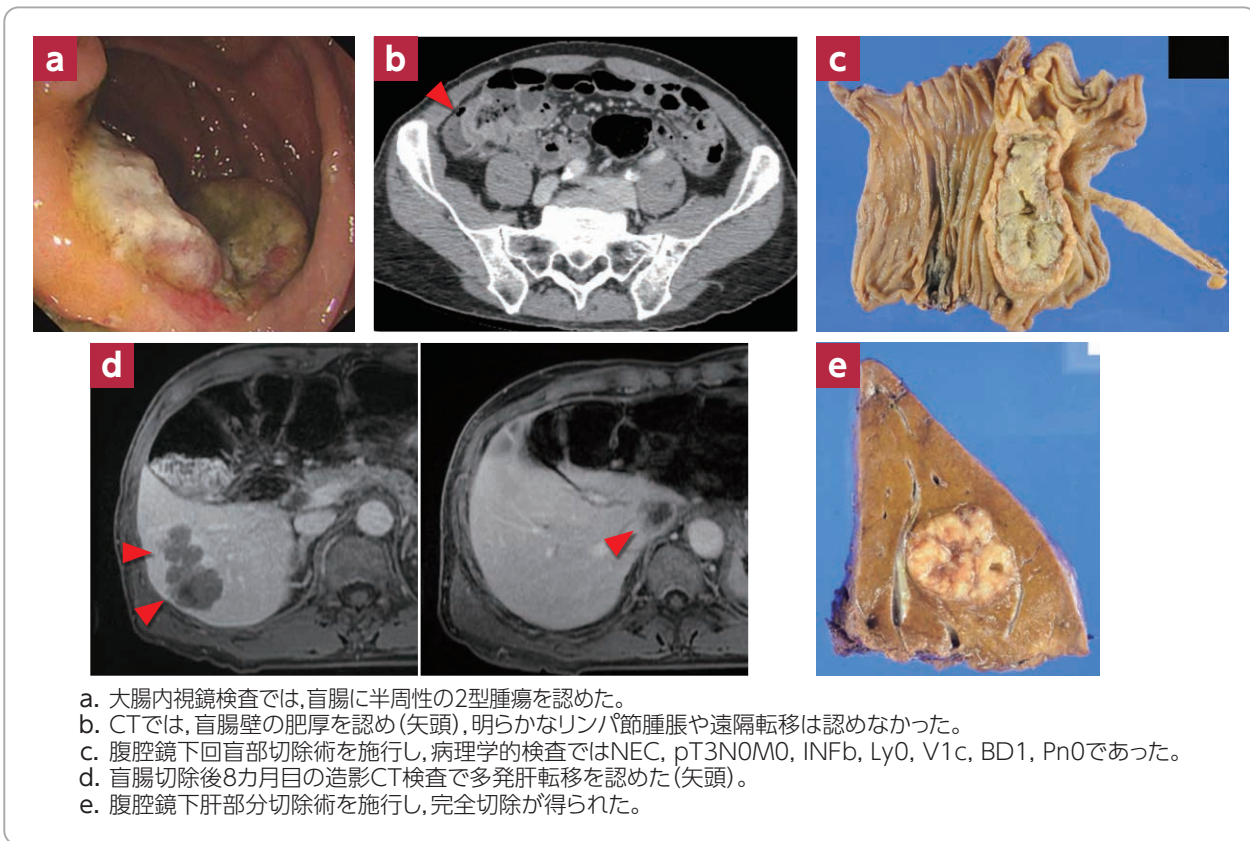
図2 60歳代男性、直腸S状部NET G1症例

④ 実際の症例

自験例を提示する。

症例1は50歳代、女性である。便潜血陽性の精査で下部直腸に15mm大の急峻な周堤を有する隆起性病変で中心に潰瘍を伴う腫瘍を認めた(図1a, b)。組織学的検査でNET G2の診断であった。造影CT検査では右

閉鎖リンパ節転移を疑い(図1c)、術前病期cT2N1M0、cStage ⅢB(UICC 8th)の診断でロボット支援下腹腔鏡下低位前方切除術、上方3群および両側側方2群リンパ節郭清を施行した。病理学的検査では、NET G2、1.5×1.5cm、pT1bN3M0、Ly1、V1、Pn0、PM0、DM0、RM0であった(図1d)。原発巣は15mm大と小型でありながら、3cm大の側方リンパ節転移をきたし



a. 大腸内視鏡検査では、盲腸に半周性の2型腫瘍を認めた。
 b. CTでは、盲腸壁の肥厚を認め(矢頭)、明らかなリンパ節腫脹や遠隔転移は認めなかった。
 c. 腹腔鏡下回盲部切除術を施行し、病理学的検査ではNEC, pT3N0M0, INFb, Ly0, V1c, BD1, Pn0であった。
 d. 盲腸切除後8カ月目の造影CT検査で多発肝転移を認めた(矢頭)。
 e. 腹腔鏡下肝部分切除術を施行し、完全切除が得られた。

図3 70歳代女性、盲腸NEC症例

ており、早期再発に注意が必要と考えられた。

症例2は60歳代男性で、下痢と胃痛を主訴に受診され、大腸内視鏡で直腸S状部に中心陥凹を有する黄色調のSMT様隆起が2個隣接し、EUSでは第2-3層を主座とする10mm大の等エコー腫瘍として描出された(図2a,b,c)。組織学的検査でNET G1となり、術前病期はcT1bN0M0, cStage I (UICC 8th)と診断した。直腸切除術の過大侵襲を考慮して経肛門のマイクロサージャリーで腫瘍を切除する方針とした(図2d,e)。病理学的検査ではNET G2, Ly0, V0, HMO, VM0であり、完全切除が得られた(図2f)。経肛門的マイクロサージャリーを用いることで患者QOLを維持しつつ腫瘍を切除することができたが、術後病理結果でNET G2であり、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

症例3は70歳代女性である。主訴は便秘で、精査にて盲腸に半周性のtype 2腫瘍を認め、組織学的検査ではpoorly adenocarcinomaの診断となった。術前病期cT3N0M0, cStage II B (UICC 8th)に対して腹腔鏡下回盲部切除術および3群リンパ節郭清を施行した(図3a,b,c)。病理学的検査でNECの診断となり、術後8カ月目に肝転移再発を認めた。根治切除可能と判断し、腹腔鏡下肝部分切除術を施行し、完全切除を得た(図3d,e)。病理学的検査で肝腫瘍は盲腸NECの転移と診断され、その後の経過は24カ月無再発で生存中である。消

化管NECは悪性度の高い腫瘍であり、本症例のように早期に再発をきたす場合がしばしばあるため、術後の経過観察は短い間隔がよいと考えられる。

⚠️ ピットフォール

- 消化管神経内分泌腫瘍は、原発巣が10mmを超える場合は高頻度にリンパ節転移をきたすため、系統的リンパ節郭清を伴う手術を行うべきである。
- 経肛門的マイクロサージャリーにより、術後のQOLを維持しつつ安全な完全切除が行える。
- 消化管NECは、外科的治療後の再発に注意が必要であり、補助化学療法を含めた集学的治療を検討すべきである。

●参考文献

- 1) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 幹・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編・幹・神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Rindi G, et al: Gastroenterology. 1993; 104: 994-1006.
- 3) Kinoshita T, et al: Surg Endosc. 2007; 21: 970-974.
- 4) Gray KD, et al: Ann Surg Oncol. 2018; 25: 1418-1424.
- 5) Zogakis TG, et al: Ann Surg. 2003; 238: 42-48.
- 6) NCCN org: Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma / Large or Small Cell. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 1. 2019.
- 7) Garcia-Carbonero R, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 186-194.

V 薬物療法 ①NET

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

ポイント

- 膵神経内分泌腫瘍は、ホルモン療法、細胞障害性抗癌剤、分子標的治療薬の使い分けは、腫瘍量と進行速度による使い分けが重要である。
- 消化管神経内分泌腫瘍は、原発巣も考慮した上で、腫瘍量と進行速度による薬剤の使い分けを検討する必要がある。

① はじめに

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)に対する治療は、膵原発(Pan)と消化管原発(GI)で治療方針が異なる(表1)。ホルモン症状を有する機能性NETに対しては、症状をコントロールする目的でソマトスタチンアナログが用いられる。腫瘍制御を目的とする場合、ソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞障害性抗癌剤が用いられる。

② NETの薬物療法

1) 内分泌症状に対する薬物療法

ホルモン分泌症状を呈する症例に対するホルモン症状の緩和のためのソマトスタチンアナログ、ガストリノーマによる消化性潰瘍、下痢に対しての高用量のプロトンポンプ阻害剤、VIP(vasoactive intestinal peptide)オーマによる大量の下痢による脱水症状に対する大量の電解質輸液、インスリノーマに対する高濃度のブドウ糖補充、ジアゾキシドやエベロリムス、グルカゴノーマによる遊走性壊死性紅斑や倦怠感に対するアミノ酸輸液と脂肪製剤の適切な輸液、カルチノ

表1 神経内分泌腫瘍に対する薬物療法

	NET G1~3	
	膵原発	消化管原発
WHO分類	G1: G2: G3:	Ki-67<3% 核分裂像数<2 Ki-67 3~20% 核分裂像数2~20 Ki-67 >20% 核分裂像数>20
症状緩和: ソマトスタチンアナログ	オクトレオチド ランレオチド	
腫瘍制御: ソマトスタチンアナログ	ランレオチド	オクトレオチド ランレオチド
腫瘍制御: 分子標的治療薬	エベロリムス スニチニブ (スルファチニブ)	エベロリムス (スルファチニブ)
腫瘍制御: 細胞障害性抗癌剤	ストレプトゾシン (テモゾロマイド)	

()内は未承認.

イド症候群の下痢に対するロペラミドなどの止痢薬など、ホルモン症状に応じた対応が推奨される¹⁾。

2) Pan NETに対する腫瘍制御目的での薬物療法(表2)

腫瘍制御を目的とした場合のPanNETに対する薬物療法としては、ソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞障害性抗癌剤があげられる¹⁾。

ソマトスタチンアナログとしては、ランレオチドはPanNET患者を含む消化管NETと原発不明NETの患者を対象として、プラセボコントロールの第III相試験が行われ、有意に良好な無増悪生存期間が報告されている。オクトレオチドはPanNETに対する有用性が示されていない。

分子標的治療薬としては、エベロリムスやスニチニブが承認されている。エベロリムスは、切除不能または転移性PanNETで、12カ月以内に明らかな腫瘍の増悪を認めた患者を対象として、プラセボと比較した第III相試験(RADIANT-3)において、有意に良好な無増

悪生存期間が示され、標準的治療の1つとして位置づけられている。スニチニブは、切除不能または転移性PanNETで、12カ月以内に明らかな腫瘍の増悪を認めた患者を対象に、プラセボと比較した第III相試験が行われ、有意に良好な無増悪生存期間示され、標準的治療の1つとして位置づけられている。

細胞障害性抗癌剤として、ストレプトゾシン(STZ)が保険で承認されている。1992年に行われたSTZ+5-FUとSTZ+ドキシソルピシン(DOX)とクロロゾトシン単剤を比較したランダム化比較試験の結果、STZ+DOXが有意に良好な奏効割合と生存期間が得られたことに基づき、ESMOガイドライン²⁾でも推奨されている。

3) PanNETに対する薬物療法の使い分け

ソマトスタチンアナログは、単剤で用いる場合、病勢進行が穏やかで腫瘍量の多くない症例に対する病勢制御目的の使用がよい適応と考えられる。細胞障害性

表2 神経内分泌腫瘍に対する薬物療法の主な治療成績

	対象	症例数	奏功割合	無増悪生存期間 /無増悪期間	ハザード比 (95%CI)	生存期間	ハザード比 (95%CI)	著者
					p-value		p-value	
PanNET								
ランレオチド	GI&PanNET	101	—	NR	0.47 (0.30-0.73)	—	—	Caplin ME 2014
プラセボ		103	—	18.0カ月	—	—		
エベロリムス	PanNET	207	5%	11.0カ月	0.35 (0.27-0.45)	NR	1.05 (0.71-1.55)	Yao JC 2011
プラセボ		203	2%	4.6カ月	<0.001	NR	0.59	
スニチニブ	PanNET	86	9.3%	11.4カ月	0.42 (0.26-0.66)	82.6% (6カ月)	0.41 (0.19-0.89)	Raymond E 2011
プラセボ		85	0%	5.5カ月	<0.001	85.2% (6カ月)	0.002	
STZ+DOX	PanNET	38	69%	20カ月	—	2.2年	—	Moertel CG 1992
STZ+5-FU		34	45%	6.9カ月	<0.001	1.5年	<0.004	
クロロゾトシン		33	30%	—	<0.001	1.4年	<0.03	
GI-NET								
オクトレオチド	中腸NET	42	2.3%	14.3カ月	0.34 (0.20-0.59)	—	—	Rinke A 2009
プラセボ		43	2.3%	6.0カ月	0.00072	—	—	
ランレオチド	GI&PanNET	101	—	NR	0.47 (0.30-0.73)	—	—	Caplin ME 2014
プラセボ		103	—	18.0カ月	—	—		
エベロリムス	GI, 肺, 原発不明-NET	205	2%	11.0カ月	0.48 (0.35-0.67)	—	—	Yao JC 2015
プラセボ		97	1%	3.9カ月	<0.00001	—	—	
STZ+5-FU	GI-NET	88	16.0%	4.5カ月	ND	24.3カ月	—	Sun W 2005
5-FU+DOX		88	15.9%	5.3カ月	0.17	15.7カ月	0.0267	

PanNET: 脳神経内分泌腫瘍, GI-NET: 消化管神経内分泌腫瘍, STZ: ストレプトゾシン, 5FU: 5-フルオロウラシル, DOX: ドキシソルピシン, NR: not reached, ND: no data, —: データなし

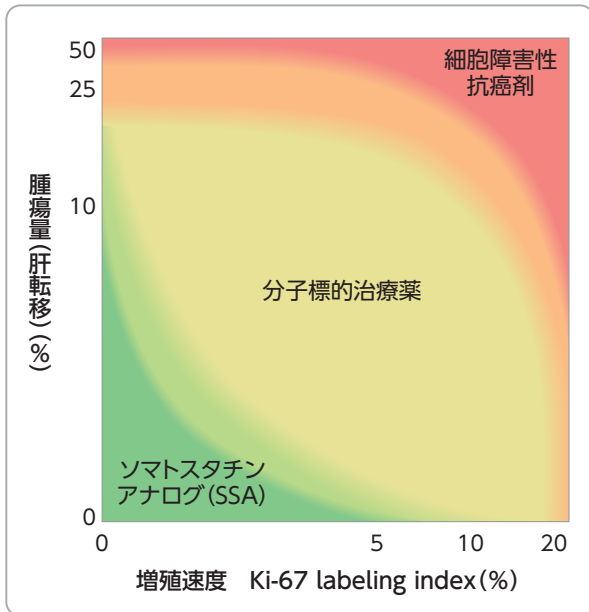


図1 膵NETに対する初回薬物療法の選択MAP
Ikeda M, et al : Pancreatology. 2020 ; 20 : 944-950. より改変

抗癌剤は、腫瘍縮小効果が高いことが特徴であり、腫瘍量が多く、腫瘍の進行が速い例にしばしば用いられている。一方、分子標的治療薬は、ソマトスタチンアナログや細胞障害性抗癌剤の対象とならない中間的な立ち位置の腫瘍によく用いられ、腫瘍量が少ないが進行が速い症例、腫瘍量が多いが進行が緩徐である症例、腫瘍量も進行度も中間的な腫瘍がよい適応と考えられる。これらの結果を踏まえ、PanNETに対する治療選択MAPが発表された(図1)³⁾。この治療選択MAPは薬物療法の治療選択の一助となる。

4) GI-NETに対する腫瘍制御目的での薬物療法(表2)

GI-NETに対しても、腫瘍制御を目的とした場合の薬物療法としては、ソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞障害性抗癌剤が用いられる¹⁾。

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは切除不能の高分化型中腸NETを対象として、プラセボと比較したランダム化比較試験で有意に良好な無増悪生存期間が示された。ランレオチドは、膵、消化管、原発不明NETに対して、無増悪生存期間の有意な延長を示した。

分子標的治療薬であるエベロリムスは、GI-NETを含む全NET (PanNETは除外) を対象としてプラセボと比較したランダム化比較試験 (RADIANT-4) が行われ、有意に良好な無増悪生存期間が報告された。

細胞障害性抗癌剤であるSTZは、STZ+5-FUとDOX+5-FUを比較したランダム化比較試験が2005年に報告され、STZ+5-FU群で有意な延命効果が示された。ただし、GI-NETに対しては、奏効割合は高くなく、

NCCNガイドラインでは細胞障害性抗癌剤は他の治療選択肢がない場合に考慮すると記載があり、ESMOガイドライン²⁾では、膵以外のNETにおいては推奨しておらず、GI-NETに対する細胞障害性抗癌剤の位置づけは懐疑的である。

5) 消化管NETに対する薬物療法の使い分け

GI-NETに対する薬物療法は、ソマトスタチンアナログと分子標的治療薬が中心で、細胞障害性抗癌剤は両治療が有効でない場合の選択肢の位置づけになる。また、腫瘍量が少なく進行が緩徐な場合はソマトスタチンアナログを、それ以外が分子標的治療薬となるが、進行が緩やかな回腸NETではソマトスタチンアナログが中心となり、進行の速い直腸NETでは分子標的治療薬をより積極的に検討することが必要である。このように原発臓器によって、薬物療法を選択することも必要である。

③ おわりに

NETは希少疾患であるが、さまざまな薬物療法が使用可能である。これらの薬剤の特性を理解したうえで、患者に適切な治療を提供することが重要である。

⚠️ ピットフォール

- 腫瘍制御目的に用いられるランレオチドはPanNET、GI-NETともに保険適用であるが、オクトレオチドはGI-NETにのみ保険適用となっている
- 分子標的治療薬であるエベロリムスはPanNET、GI-NETともに保険適用であるが、スニチニブはPanNETにのみ保険適用となっている。
- 細胞障害性抗癌剤はPanNETでは有効であり、一次治療から用いられるが、GI-NETでは他剤無効例の代替治療の位置づけである。
- 薬物療法以外にも、切除やラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術などの局所療法、ルテチウムオキシドトレオチドなどの放射線内用療法についても理解した上で、治療選択を行うことが重要である。

●参考文献

1) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編:膵・神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
2) Pavel M, et al: Ann Oncol. 2020 ; 31 : 844-860.
3) Ikeda M, et al : Pancreatology. 2020 ; 20 : 944-950.

V 薬物療法 ② NEC

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 / 希少がんセンター 森實 千種

ポイント

- NECの薬物療法は、プラチナ系薬剤を含むレジメン(EP療法, IP療法)が標準である。
- NECの診断においてはKi-67指数の評価を含む病理組織学的診断が重要である。
- 増殖が速く積極的治療が実施できる期間も限られており診断, 治療の流れを速やかに進める必要がある。

① 神経内分泌癌とは

NECの診断においてはKi-67指数の評価を含む病理組織学的診断が重要である。

現在の神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)/神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma : NEC)に関する分類は、2019年のWHO Classification of Tumours (Digestive System Tumours) 第5版(WHO2019年分類)¹⁾が広く用いられている(表1)。同分類では形態学的にまず高分化型(NET)と低分化型(NEC)に分類し、NETをKi-67指数や核分裂像の数でNET G1/G2/G3に分類する。以前のWHO Classification of Tumours of the Digestive System 第4版(WHO2010年分類)では、Ki-67指数のみでNET G1/NET G2/NECに分類されてきた²⁾。そのため、WHO2010年分類のNECには分化度が高い腫瘍、つま

りWHO2019年分類でいうNET G3も含まれることになる。

本稿ではWHO2019年分類に則り、低分化型のみをさす疾患群としてNECを定義づけて、薬物療法について論ずる。NECは、NENの6~7%の希少がんで、増殖活性が高い予後不良な疾患群で、発見時に切除不能な場合が多く、切除不能または切除後再発例については化学療法で加療される。

② NECの薬物療法

NECの病理組織学的形態や臨床像において、小細胞肺癌との類似性が指摘されており、化学療法のレジメン等もそれに準じて選択されてきた。進展型小細胞肺

表1 WHO2019年分類

Classification/grade	Differentiation	Grade	Mitotic index	Ki-67 index
NET G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET G2		Intermediate	2~20	3~20%
NET G3		High	>20	>20%
NEC, small cell type(SCNEC) NEC, large cell type (LCNEC)	Poorly differentiated	High	>20%	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

癌の標準的化学療法は長らくシスプラチン+エトポシド併用療法 (EP療法), シスプラチン+イリノテカン併用療法 (IP療法) であった。また, カルボプラチン+エトポシド併用療法 (EC療法) も広く行われてきた (現在はプラチナ系薬剤+エトポシドに対してPD-L1の上乗せ効果が示されている)。そのため, 切除不能進行NECにおいても, EP療法, IP療法, EC療法が広く用いられてきた。

大規模な後ろ向き観察研究としては北欧³⁾と日本⁴⁾で行われた多施設共同観察研究があるが, NECに対して前向き試験で示された最適な治療レジメンが不明であった。これらの背景から消化器原発の進行NECに対しEP療法とIP療法の治療成績を比較するランダム化比較第Ⅲ相試験 (JCOG1213試験) が実施された⁵⁾。この試験の主な適格規準は, 病理学的または細胞学的に確定診断された化学療法未施行の消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発NEC (WHO2010年分類: つまりNET G3も登録可能), ECOG PSが0-1, 年齢20~75歳, プラチナ製剤の投与歴なし, などである。170人の患者 (うちNET G3患者は5人) が登録された。

主要評価項目として全生存期間が評価され, EP療法群/IP療法群の生存期間中央値はそれぞれ12.5カ月/10.9カ月で, ハザード比1.04:90%信頼区間: 0.79~1.37, p値=0.80で両群間に有意差は認められなかった

(表2)。この結果は, EP療法とIP療法に少なくとも大きな差はないと解釈できる (非劣性や同等性を証明した研究ではない)。副次評価項目である無増悪生存期間や奏効割合についても有意な差はみられなかった (表2)。

主なGrade 3-4の有害事象はEP療法群で好中球数減少91.5%, 白血球減少61.0%, 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) 26.8%, 貧血25.6%, IP療法群で好中球数減少53.7%, 白血球減少30.5%, FN 12.2%, 貧血17.1%だった (表3)。

本試験では研究開始時点ではG-CSFの一次予防的投与を推奨していなかったが, 試験実施中にEP療法群のFNの頻度が高いことが判明し, 対策について議論され, EP療法群においてG-CSFの一次予防的投与を推奨することとした。事後的な検討ではG-CSFの一次予防投与によりFN発生頻度は軽減されていた。

③ NECの2次治療

2次化学療法についても, 進展型小細胞肺癌に準ずるという立場で考えた場合は, アムルビシンやノギテカンが選択肢にあがる。NECの日常診療では2次化学療法以降については臨床の現場ではアムルビシン, イリノテカンなどが選択されているが, 概して治療成績は不良である。また, ENETSガイドライン⁶⁾ではオキザリ

表2 JCOG1213試験の結果

	EP療法群 N=84	IP療法群 N=86	
1年生存割合	52.1%	41.8%	ハザード比 [90% CI]: 1.04 [0.79-1.37] 両側P値: 0.80
生存期間中央値	12.5 カ月	10.9 カ月	
1年無増悪生存割合	14.3%	15.1%	ハザード比 [95% CI]: 1.06 [0.78-1.45]
無増悪生存期間中央値	5.6 カ月	5.1 カ月	
測定可能病変を有する例のみ 奏効割合 [95% CI]	N=77 54.5% [42.8-65.9]	N=80 52.5% [41.0-63.8]	

表3 JCOG1213試験 有害事象 (CTCAE v4.03)

	EP療法群 N=82		IP療法群 N=82	
	All Grade (%)	G3-4 (%)	All Grade (%)	G3-4 (%)
白血球減少	82.9	61.0	74.4	30.5
好中球数減少	93.9	91.5	73.2	53.7
貧血	90.2	25.6	85.4	17.1
血小板減少	89.0	12.2	54.9	3.7
発熱性好中球減少症	26.8	26.8	12.2	12.2
胆道感染	2.4	2.4	6.1	6.1
食欲不振	85.4	13.4	73.2	15.9
悪心	69.5	4.9	50.0	7.3
下痢	23.2	1.2	47.6	6.1
疲労	70.7	11.0	63.4	8.5
AST(GOT) ↑	59.8	6.1	65.9	3.7
ALT(GPT) ↑	59.8	13.4	58.5	9.8
低ナトリウム血症	67.1	13.4	68.3	8.5
低カリウム血症	23.2	6.1	29.3	4.9

プラチンベースやイリノテカンベースの化学療法が提示されている。いずれにせよ、NECの2次化学療法については十分なエビデンスはなく、2次化学療法自体の意義も定まっていない。

④ 最後に

NECの進行例に対する1次化学療法としてはEP療法、IP療法がJCOG1213試験で評価され、両レジメンに大きな差はないことが示された。今後の診療においても標準レジメンとして考えられる。希少疾患ゆえに臨床情報は少なく、2次化学療法も含め、情報は極めて少ないのが現状で、臨床試験によるエビデンスの構築が望まれる。

⚠️ ピットフォール

- NECと混同されやすい病態にNET G3があるが、こちらはプラチナレジメンの効果が低く、NETの治療を検討するのが一般的である。
- EP/ECレジメンは一般的に消化器癌で実施されるレジメンと比べて骨髄抑制が強めに出がちである。感染対策やG-CSF予防投与を検討する。

●参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board : Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1, 2019. IARC publications, France, 2019.
- 2) Bosman FT, et al: WHO Classification of Tumours of the Digestive System (World Health Organization Classification of Tumours) 4th Ed. 2010; IARC publications, France, 2010.
- 3) Sorbye H, et al: Ann Oncol. 2013; 24: 152-160.
- 4) Yamaguchi T, et al: J Clin Oncol. 2012; 30 (suppl 4) : 274.
- 5) Morizane C, et al: JAMA Oncol. 2022; 8: 1447-1455.
- 6) Garcia-Carbonero R, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 186-94.

おわりに

難治癌シリーズも、膵癌、胆道癌、食道癌に引き続き第4弾として、神経内分泌腫瘍(NEN NEC)を取り上げることにいたしました。本疾患を取り上げた理由は、罹患率は比較的低い疾患ですが臓器横断的な悪性腫瘍であり、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、胆道など、消化器が原発であることが多く、消化器病専門医が接する機会が多いだろう、と考えたからです。

本腫瘍は低悪性度であることが多く、いわゆる“がん(腺癌)”とは異なり進行は緩徐で急速に進行することはあまりありません。ですが、リンパ節転移や肝転移、肺転移、骨転移を起こし徐々に生命を脅かす腫瘍でもあります。

神経内分泌腫瘍は、画像診断においてはオクトレオチドスキャンが行われるようになり、全身検査が容易となりました。また薬物療法においては、殺細胞効果を有する薬剤のみならず、さまざまな分子標的薬が登場し、多彩な治療法を選択する時代になりました。さらに2021年には、PRRT(ペプチド受容体核医学内用療法)がわが国でも保険適用となり、その腫瘍特異的な効果により、多くの患者さんの生命を救うことが可能となっています。このように近年、診断法と治療法が大きく進歩した腫瘍として、今回難治癌シリーズに取り上げることにいたしました。

本難治癌シリーズですが、約3万5千人の会員を有する日本消化器病学会員に、自分の非専門領域の難治癌の基礎的知識をもってもらうことで、一人でも多くの患者さんの命を救うことができないか、ということで開始された企画です。自分の専門ではない分野の診療ガイドラインや癌取扱い規約を購入し精読することは、費用と時間がかかるため日常診療で忙しい会員の皆様にとって困難なことと思います。本シリーズは各種難治癌の診断と治療の要点を簡潔にまとめ、約60ページの小冊子とし、学会員に無料で公開することで、診療の合間に軽い気持ちで読んでもらうことを企図しています。その結果、早期で見つかる患者、より適切な治療を受ける患者が増えれば存外の喜びがあります。私も今回で理事および本委員会の委員長を退任しますが、今後ともこの難治癌シリーズをどうぞよろしくお願いいたします。

消化器難治癌シリーズー 神経内分泌腫瘍 (NET NEC)

2023 年 2 月 25 日

発行： 一般財団法人日本消化器病学会

編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会 [神経内分泌腫瘍 (NET NEC)]

担当委員： 海野 倫明

委員： 石原 立

上野 誠

加藤 健

菅野 敦

小松 嘉人

竹内 裕也

寺島 雅典

肱岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

