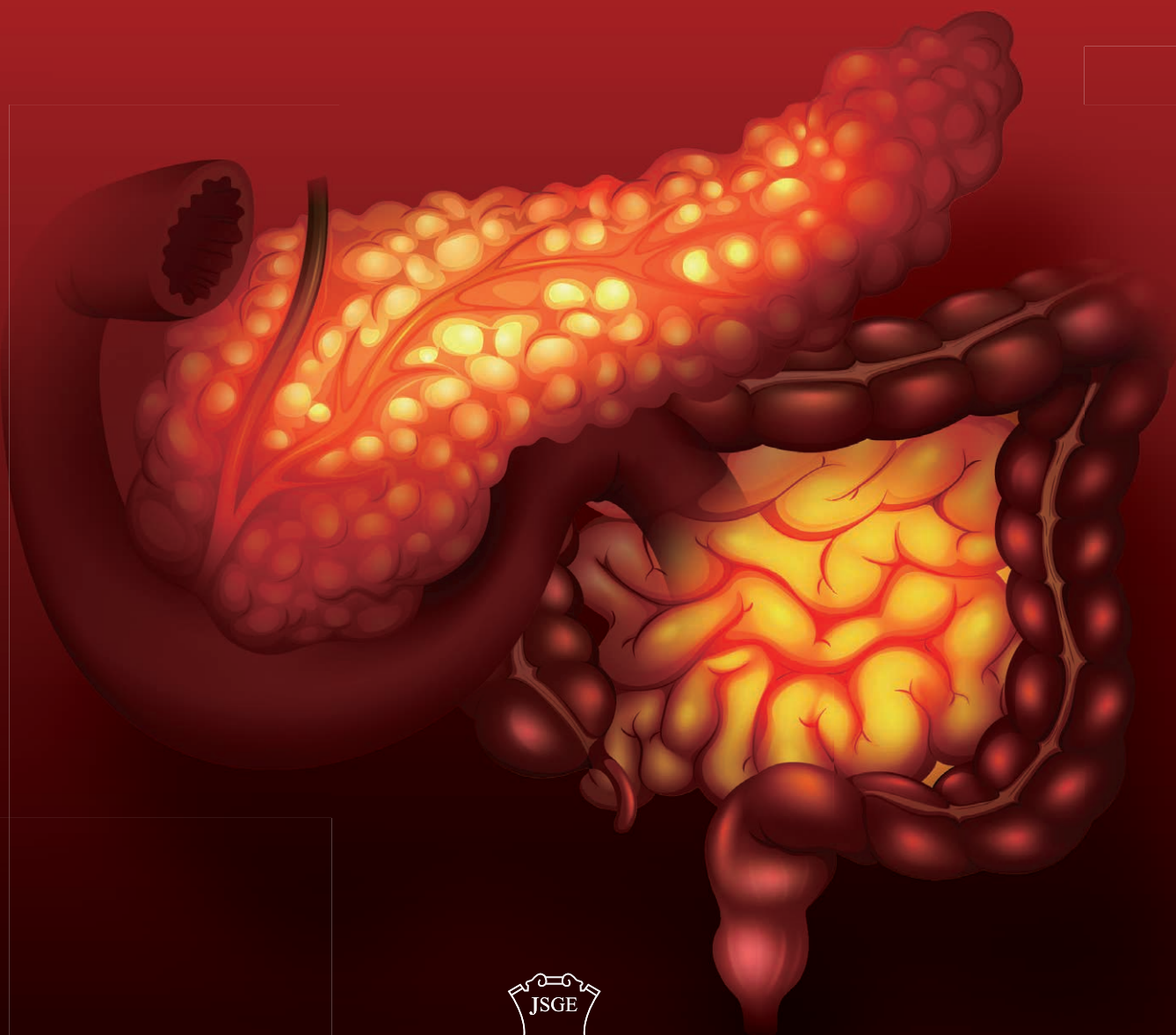


消化器難治癌シリーズ Ⅳ

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

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り、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。

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)。

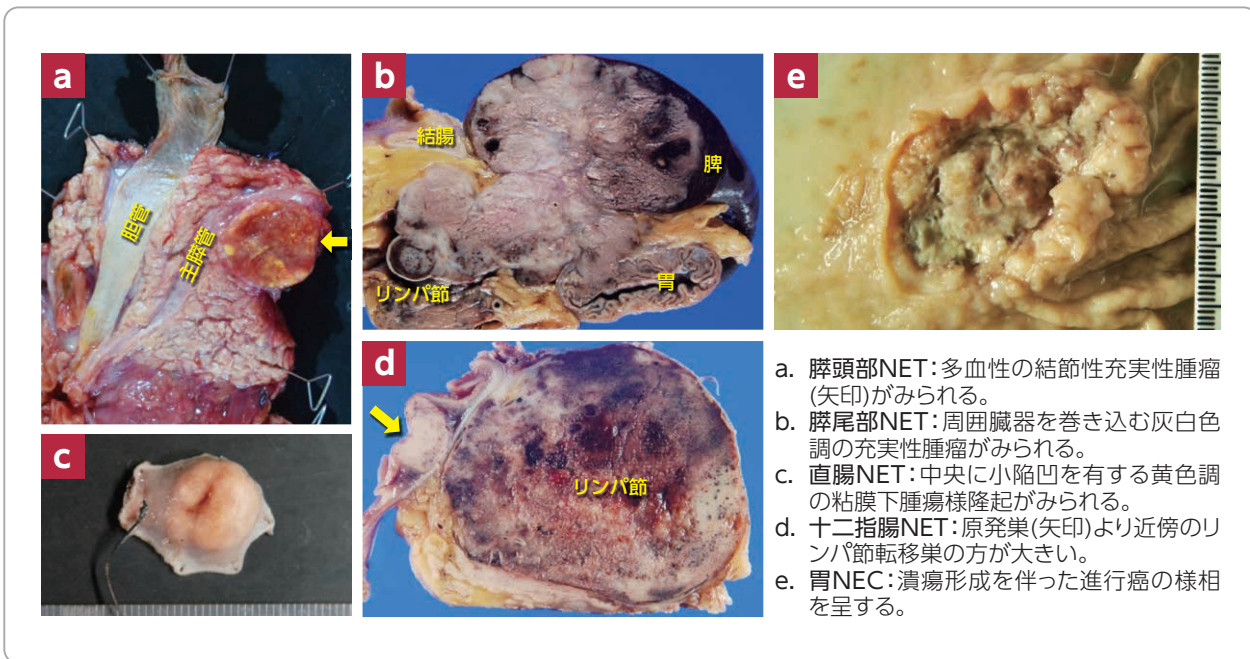


図1 NENの肉眼像

- 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

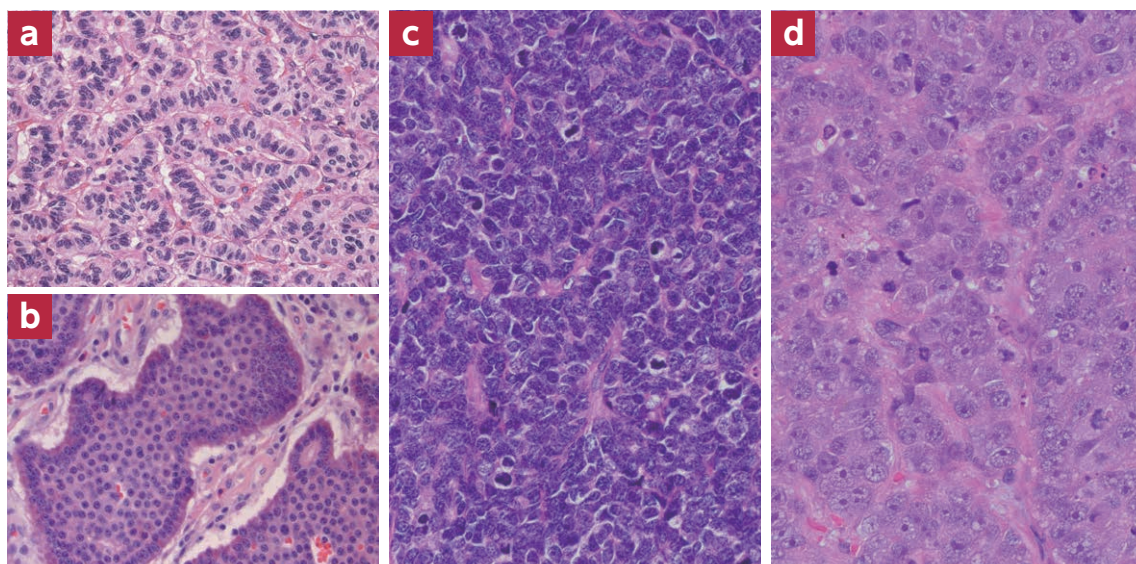
ほか、びまん性全周性に広がり、壁の肥厚や狭窄(4型)を呈することもある。

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)}。

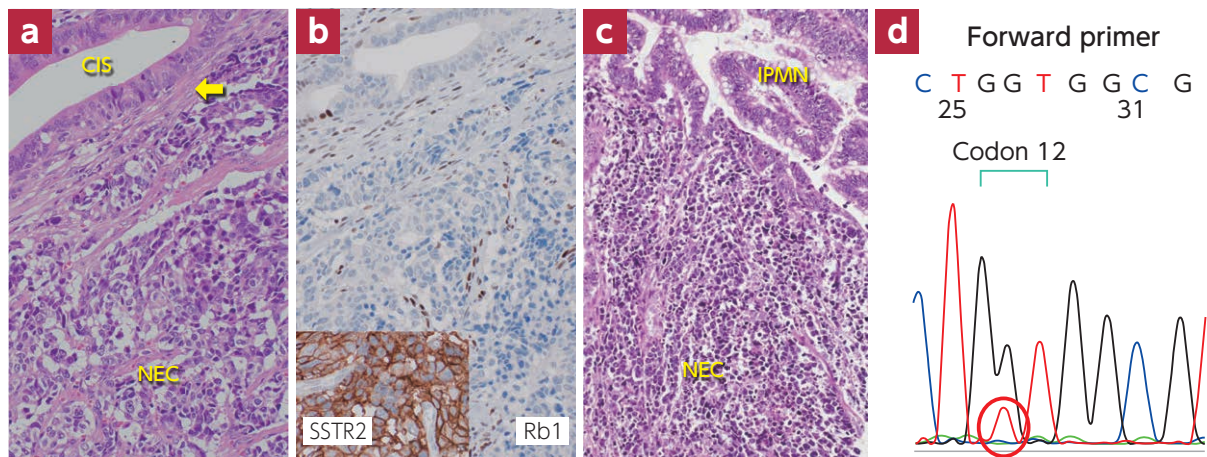
④ 機能性NETの病理診断

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いわれる。
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いわれる。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)。

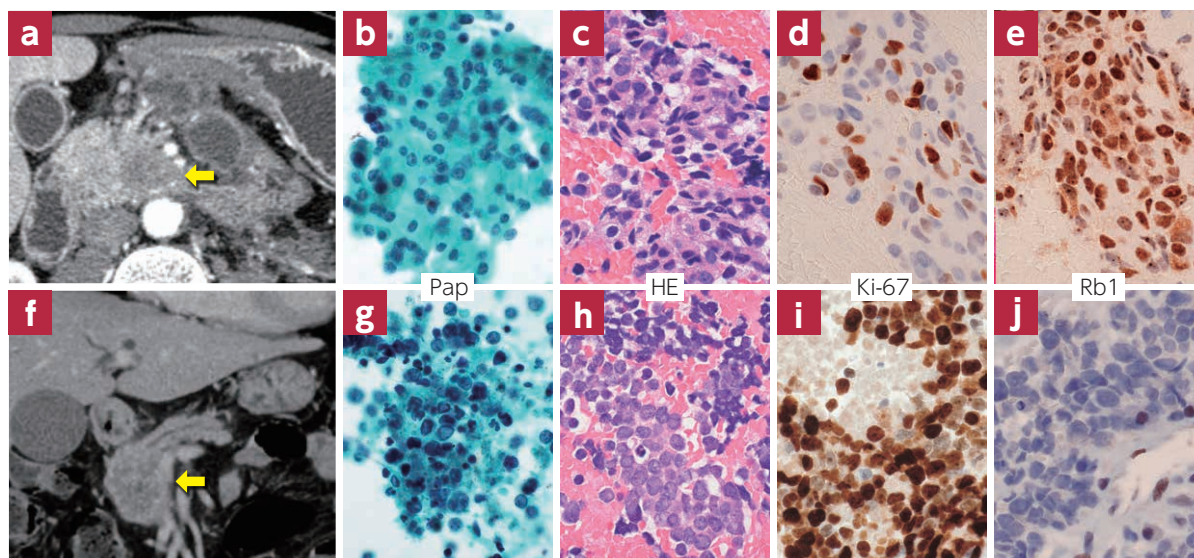
2) 組織像・細胞像

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

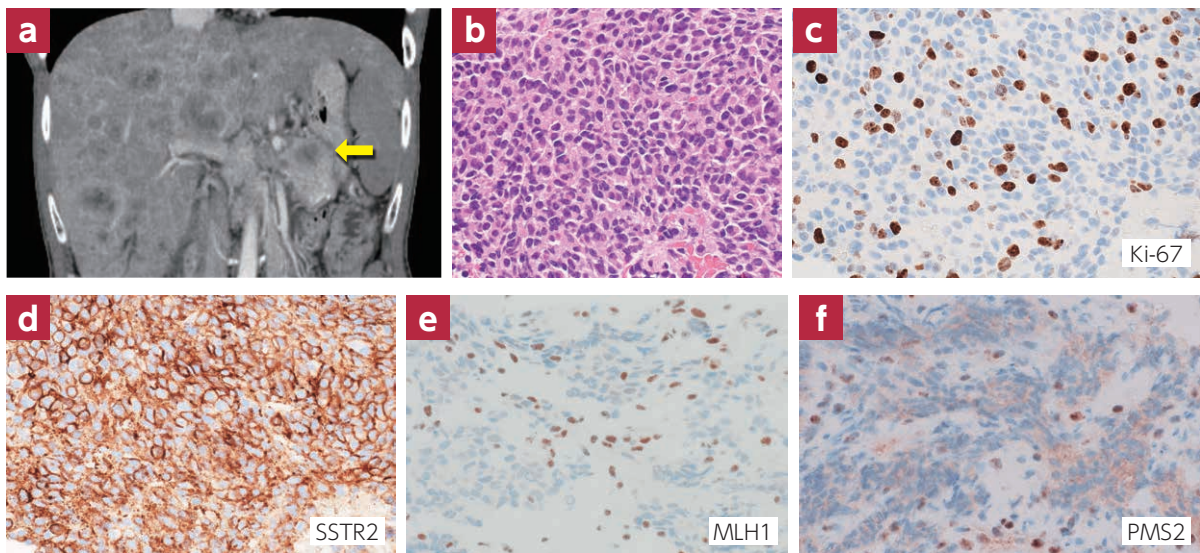
ウイルス感染の関与も指摘されている。

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、組織垂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.