

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。

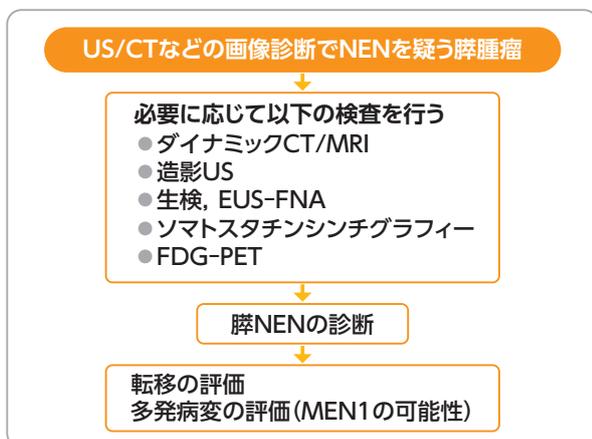
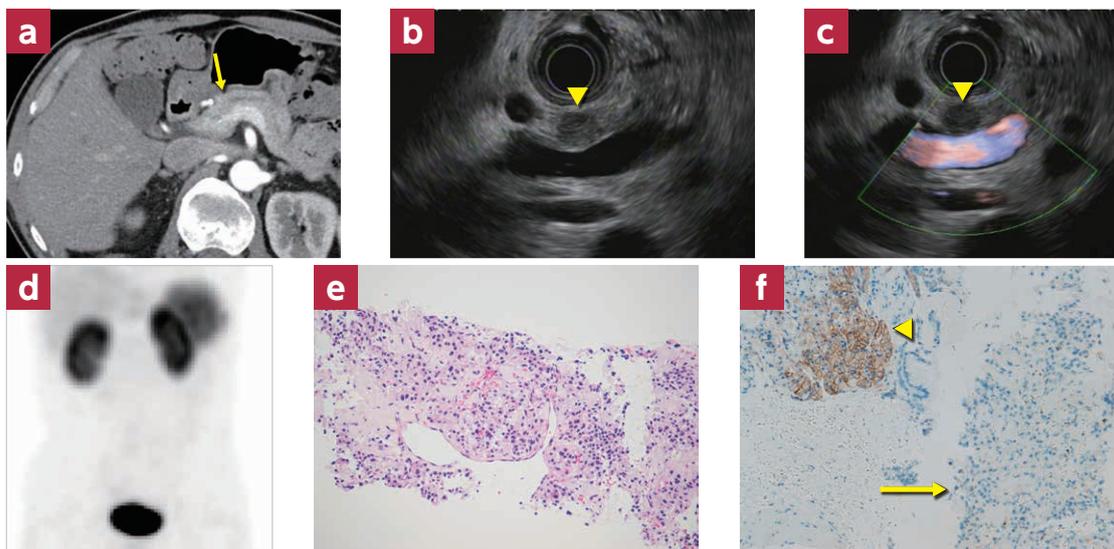


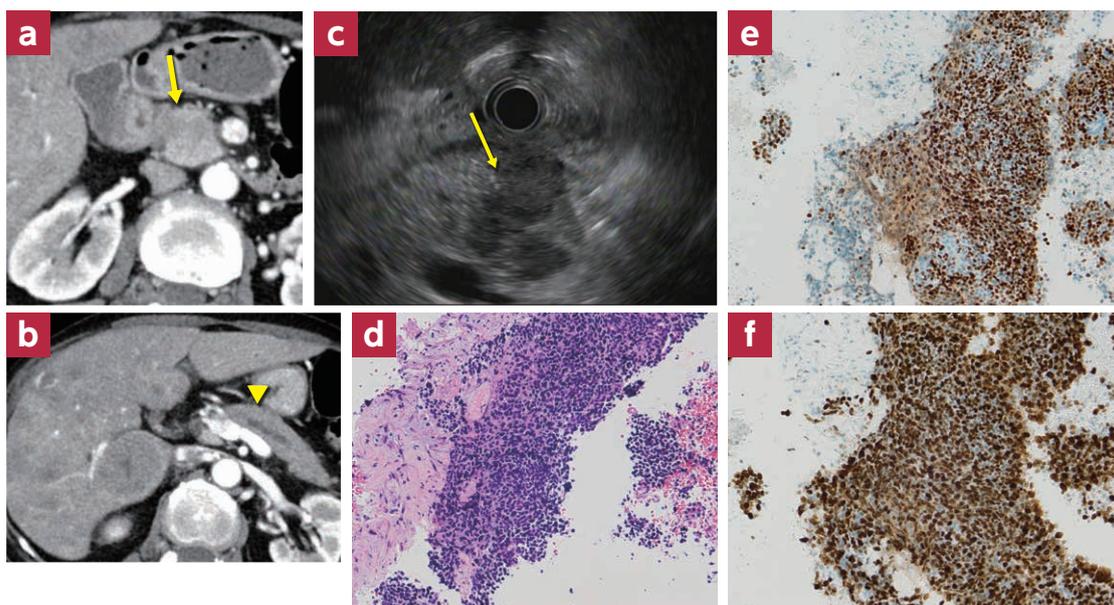
図1 非機能性NEN診断アルゴリズム

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



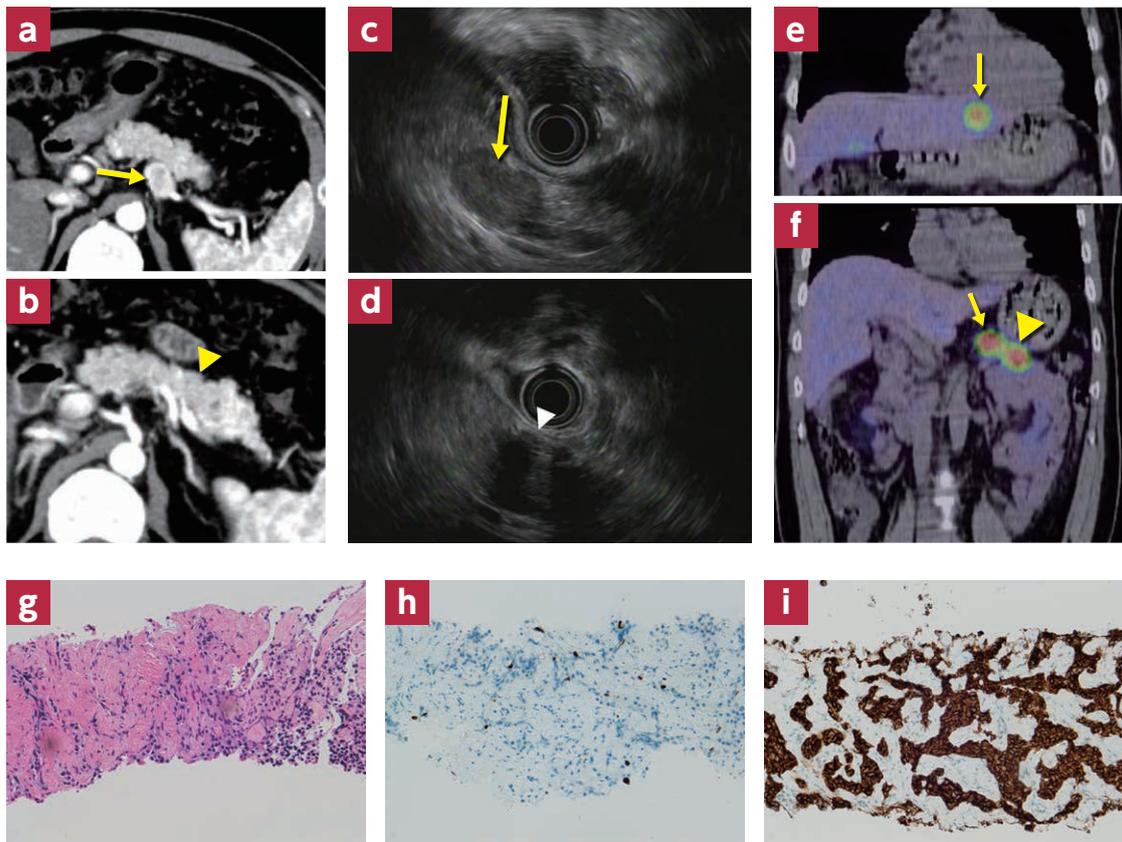
- a. 腹部CT：膵頭部に境界不明瞭、輪郭が不整な造影効果の不良な腫瘍が認められた(矢印)。
- b. 腹部CT：肝転移と尾側膵管の拡張(矢頭)が認められた。
- c. EUS：膵頭部に輪郭不整な低エコー腫瘍が認められた。
- d. FNAによる組織(HE)：N/C比の高い高度異型の腫瘍細胞が、シート状・無構造に増殖している。
- e. FNAによる組織(シナプトフィジン)：腫瘍細胞にシナプトフィジンの発現が認められた。
- f. FNAによる組織(Ki-67)：約80%の細胞がKi-67陽性であった。

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



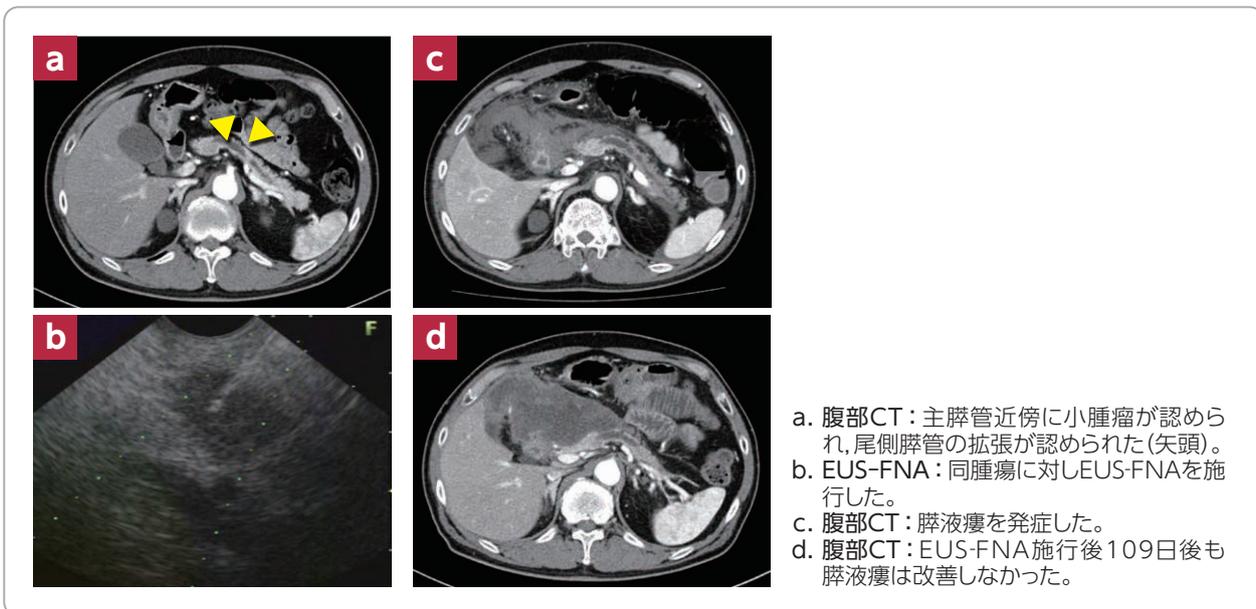
- a. 腹部CT：膵尾部背側に造影効果を伴う類円形の腫瘍が認められる(矢印)。
 b. 腹部CT：膵尾部に境界不明瞭で正常膵よりやや造影効果の不良な腫瘍が認められる(矢印)。
 c. EUS：膵尾部背側にaで指摘した腫瘍と同一の類円形の腫瘍が同定される(矢印)。
 d. EUS：膵尾部にbで指摘した腫瘍と同一の境界不明瞭な低エコーの腫瘍が同定される(矢印)。
 e. オクトレオスキャン：肝左葉に集積が認められ、肝転移と考えられた(矢印)。
 f. オクトレオスキャン：膵尾部背側の腫瘍(矢印)と膵尾部の腫瘍(矢印)に集積が認められた。
 g. FNAによる組織(HE)：膵尾部の組織から採取し、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

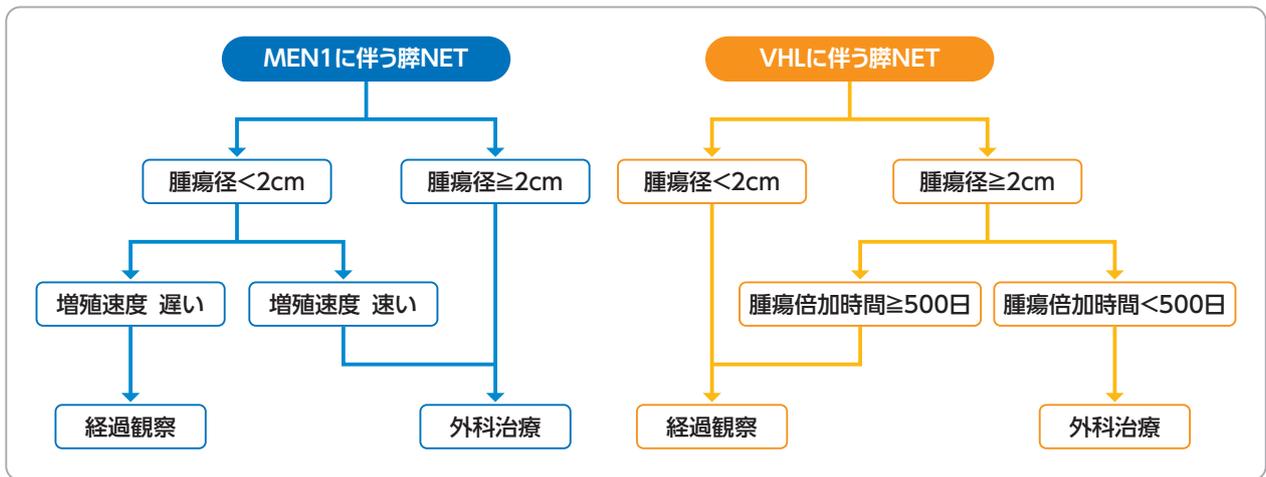


図6 MEN1/VHL診断アルゴリズム 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019. より引用

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。

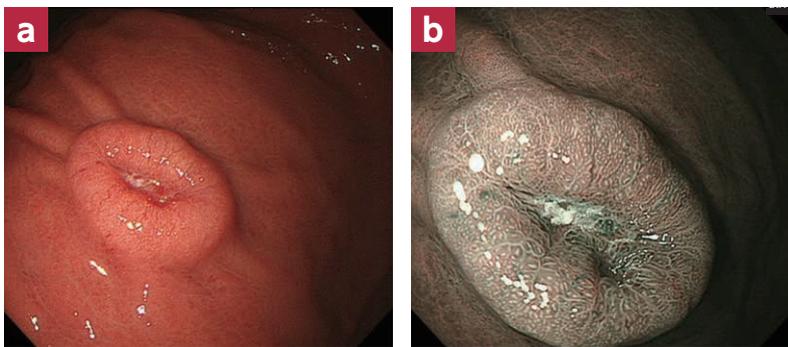
c. EUSでは第2層から3層の均一な低エコー腫瘍として描出される(矢頭)。

図1 Ⅲ型胃NET, G2, 6mm, SM



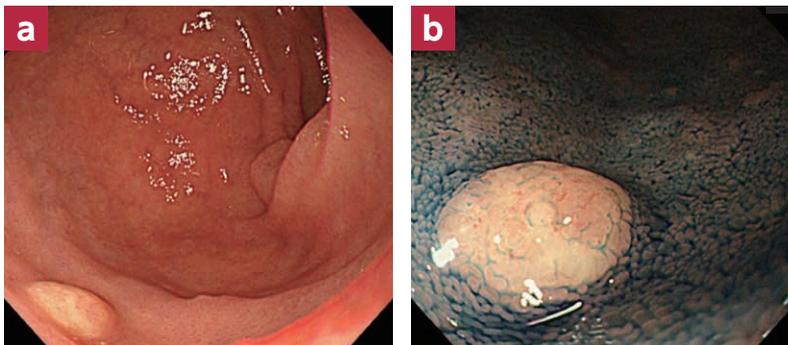
a. 背景粘膜は自己免疫性胃炎により軽度萎縮している。体上部小弯に小さな発赤隆起性病変が2つ並んでいる(矢印)。
 b. 近接すると発赤している部位は腺窩上皮の過形成の所見である。
 c. NBI拡大では、腺窩上皮過形成の所見の直下に拡張した血管が透見される。生検でNET G1の診断であった。このようにI型胃NETでは表層に腺窩上皮過形成の所見を認め、発赤した病変が多い。

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、

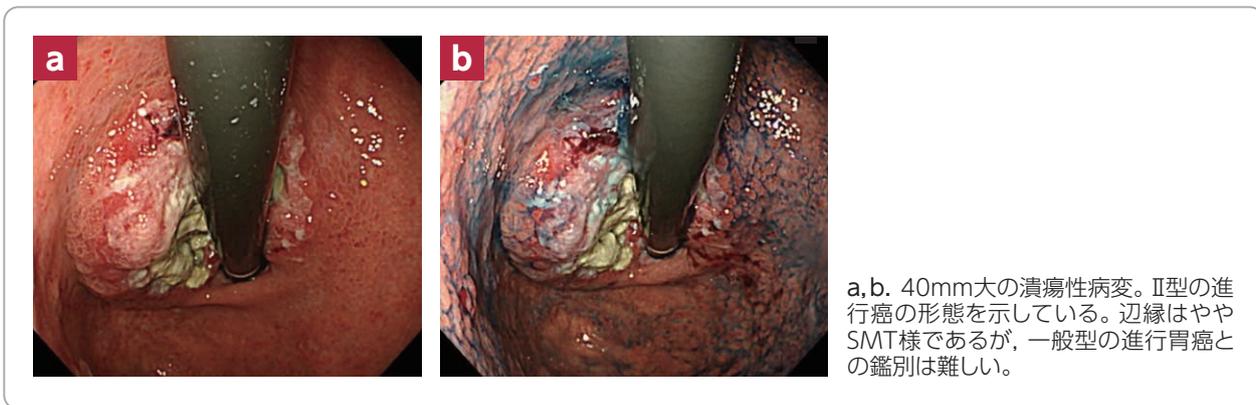


図5 胃NEC

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)。

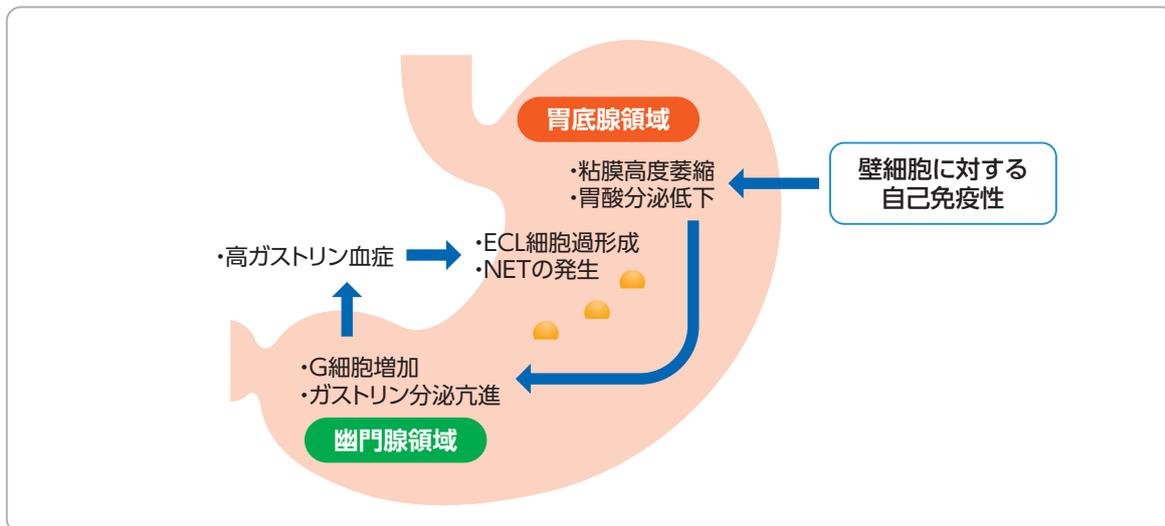


図6 I型胃NETの発生機序 平澤俊明, 他: 通常内視鏡観察による早期胃癌の拾い上げと診断. p35, 日本メディカルセンター, 東京, 2016. より作図

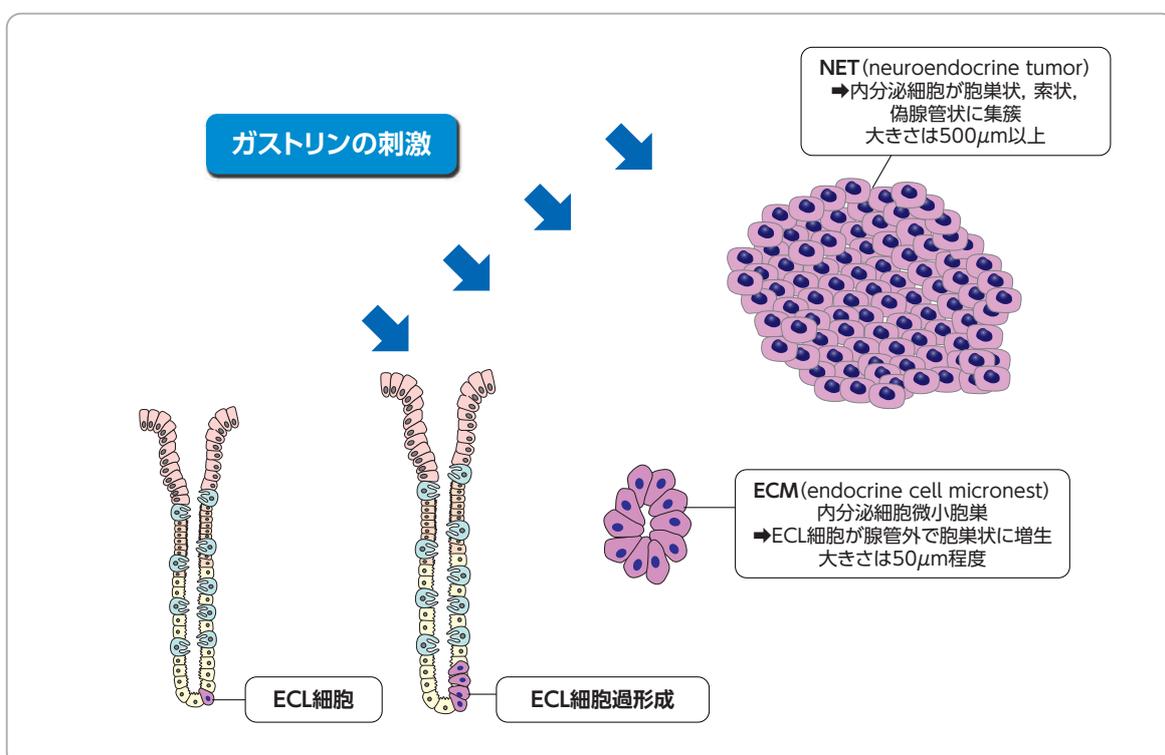
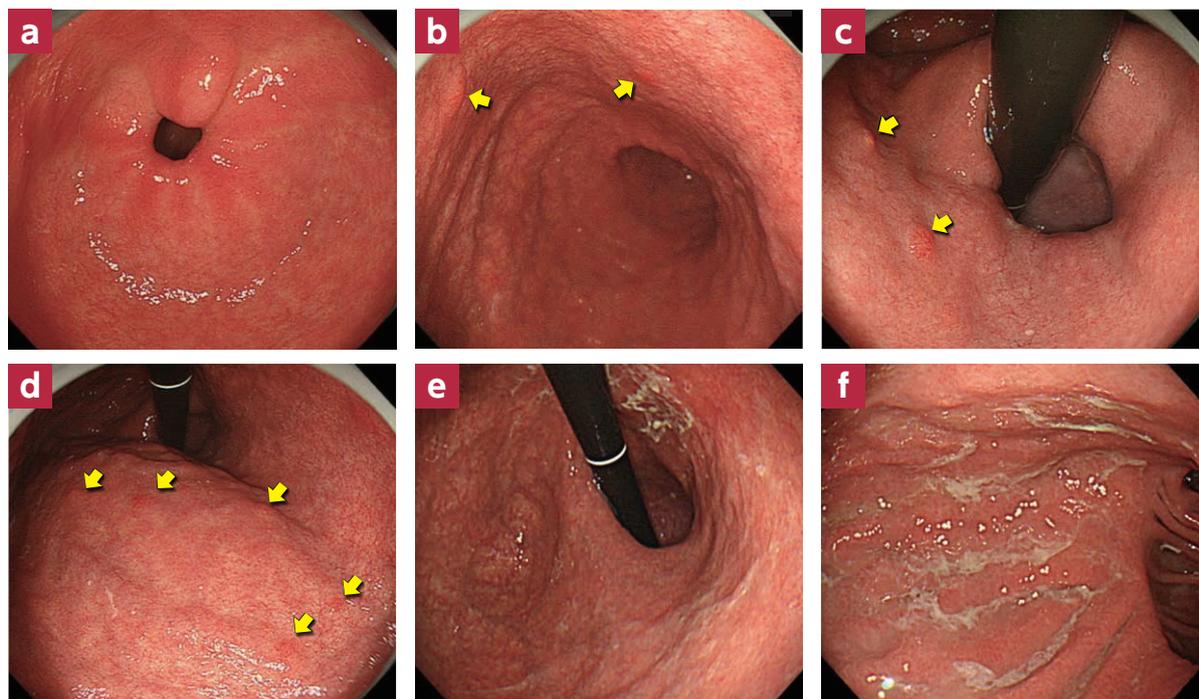


図7 ECL細胞からNETの発生 平澤俊明: Dr.平澤の上部消化管内視鏡診断セミナー 下巻. p35, 羊土社, 東京, 2022. より作図

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

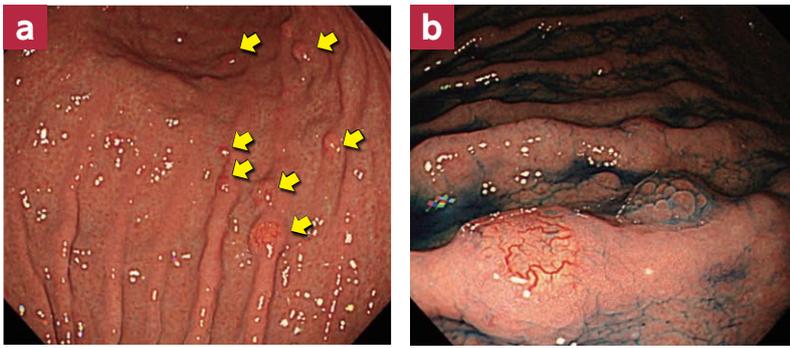
観察または内視鏡治療が推奨されている³⁾。多発例で内視鏡治療が困難な場合は、幽門洞切除による高ガストリン血症の是正も治療の選択肢となる。幽門洞切除はガストリンを産生するG細胞が存在する幽門腺領域を切除するため、ガストリン値が正常化した結果、残胃のNETが縮小、消失する(図8)²⁾。

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、『睚: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

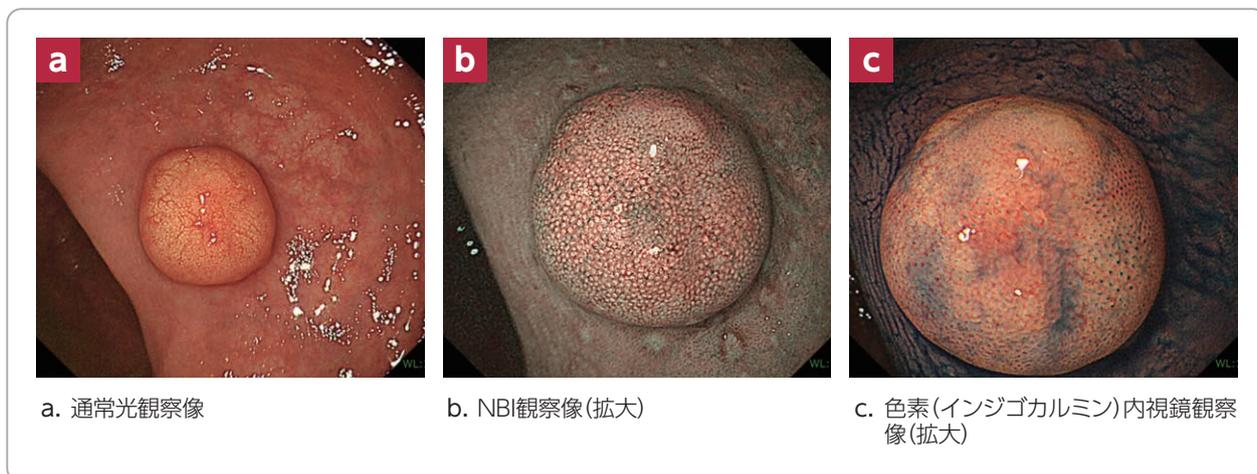


図1 直腸NET内視鏡像

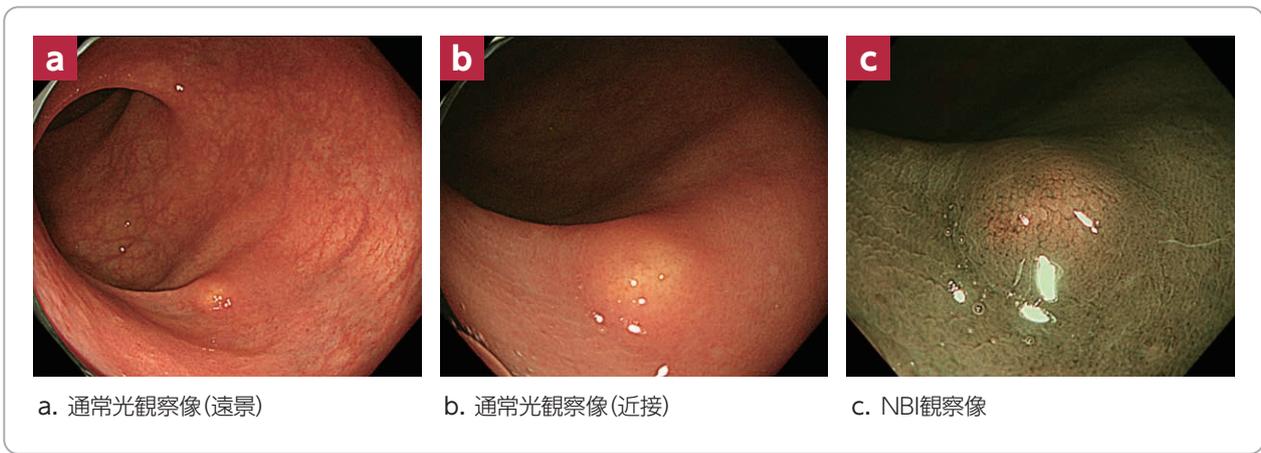


図2 小さな直腸NET内視鏡像

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。

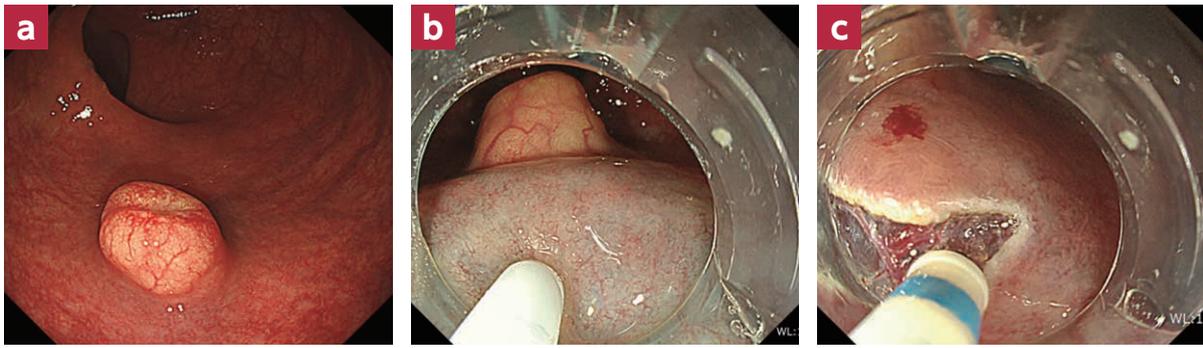
③ 大腸NET内視鏡的切除後の対応

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



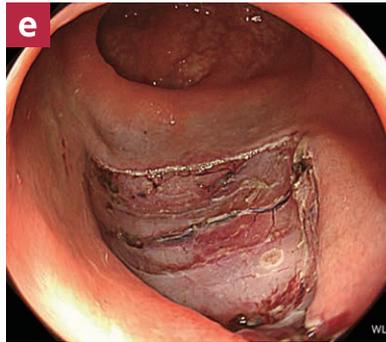
a. 下部直腸に存在する、表面陥凹を有する1cm強の直腸NET。診断的ESDの方針

b. 粘膜下局注

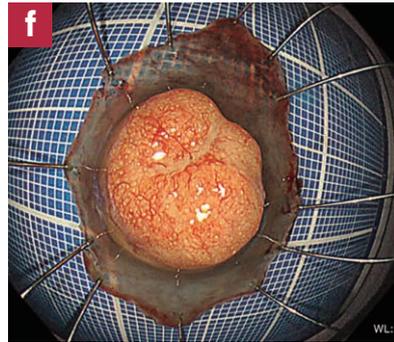
c. 粘膜切開



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

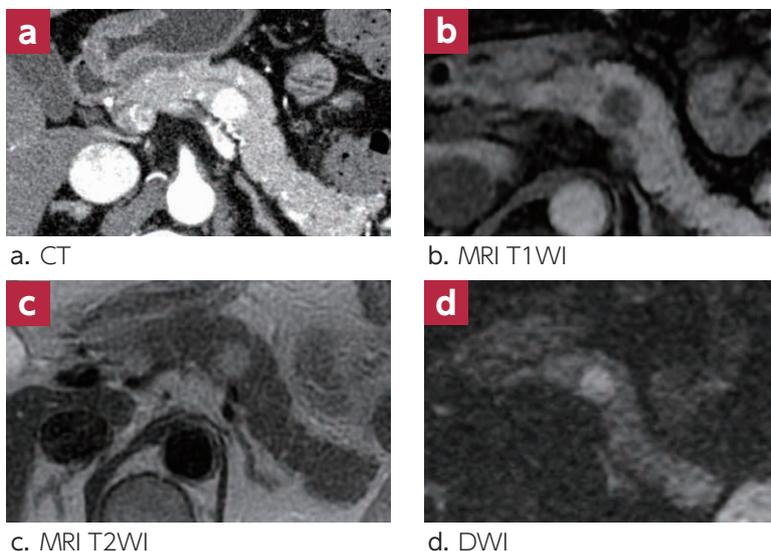
診断、GEP-NENの転移診断、オクトレオスキャンについて述べる。

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

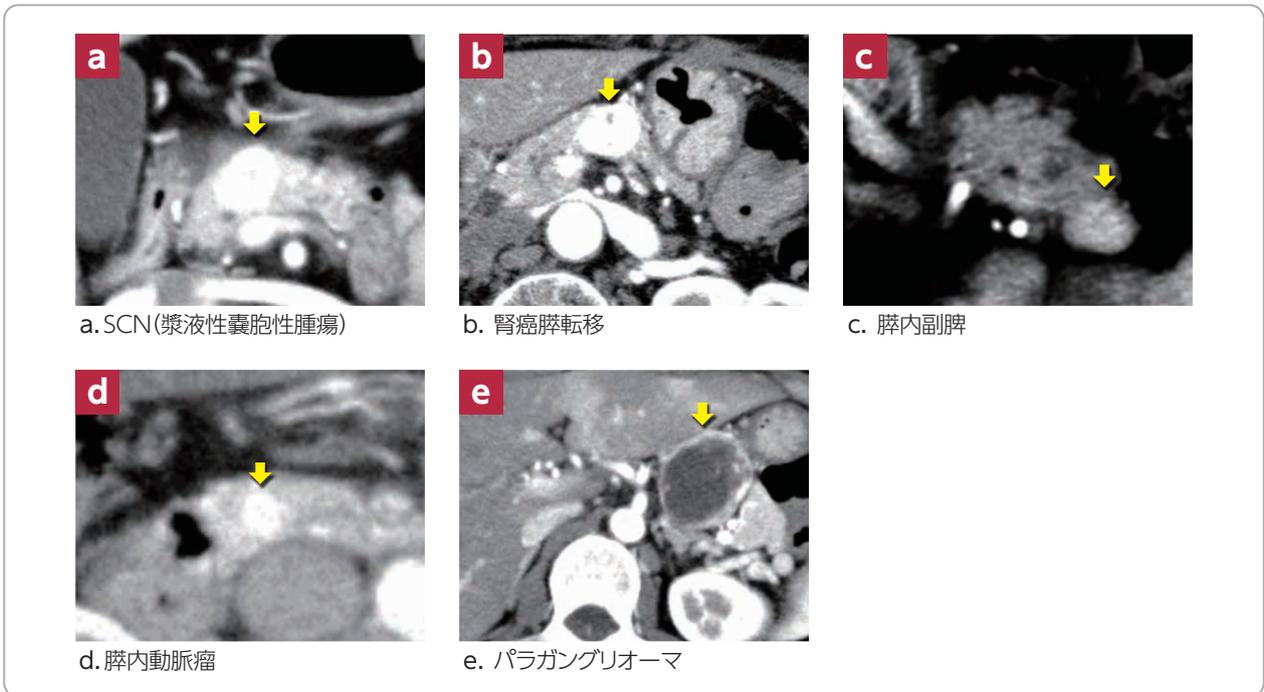


図2 NETと鑑別を要する膵多血性腫瘍

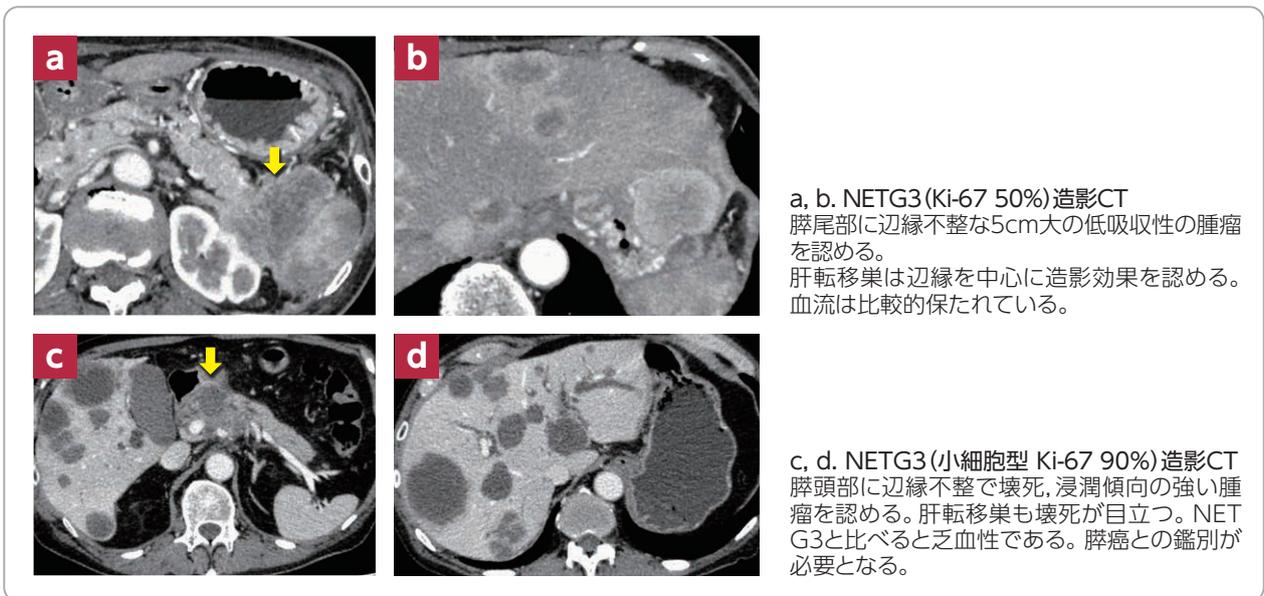


図3 NET G3およびNEC G3症例 肝転移

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

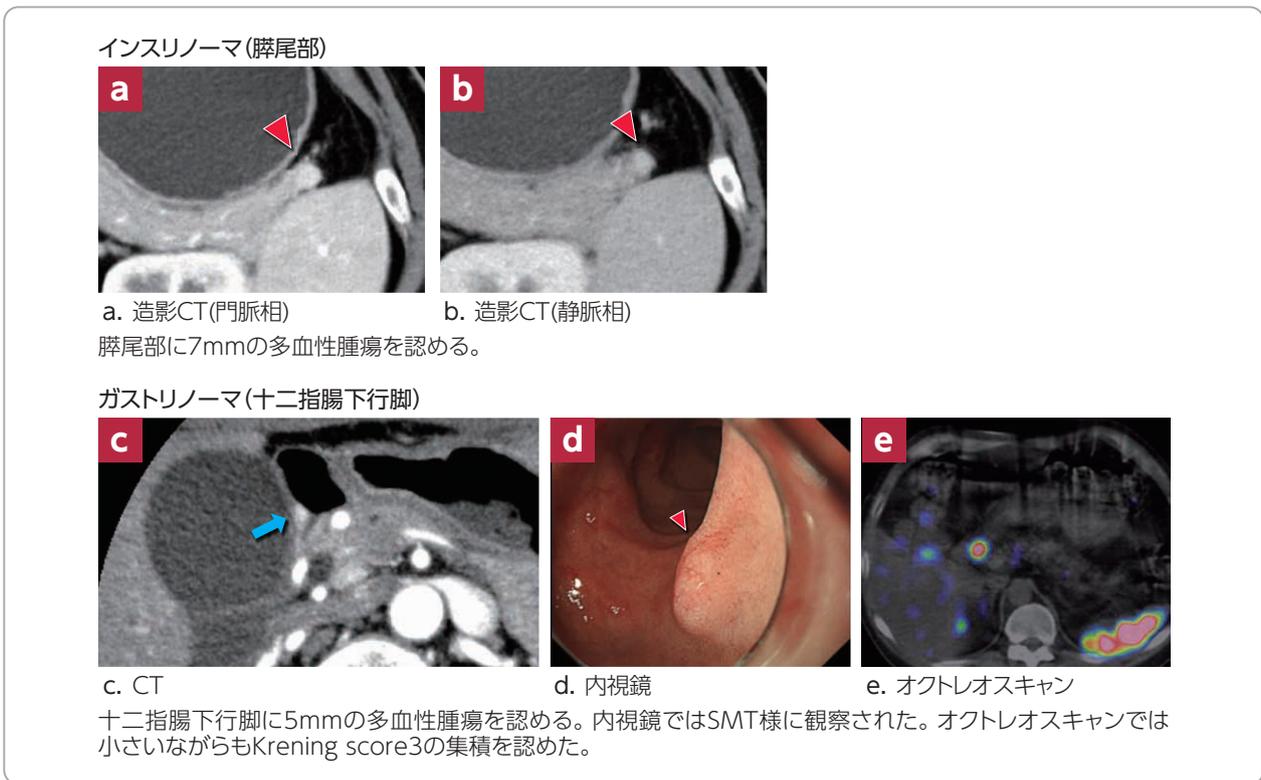


図4 機能性膵神経内分泌腫瘍のCT/オクトレオスキャン所見

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

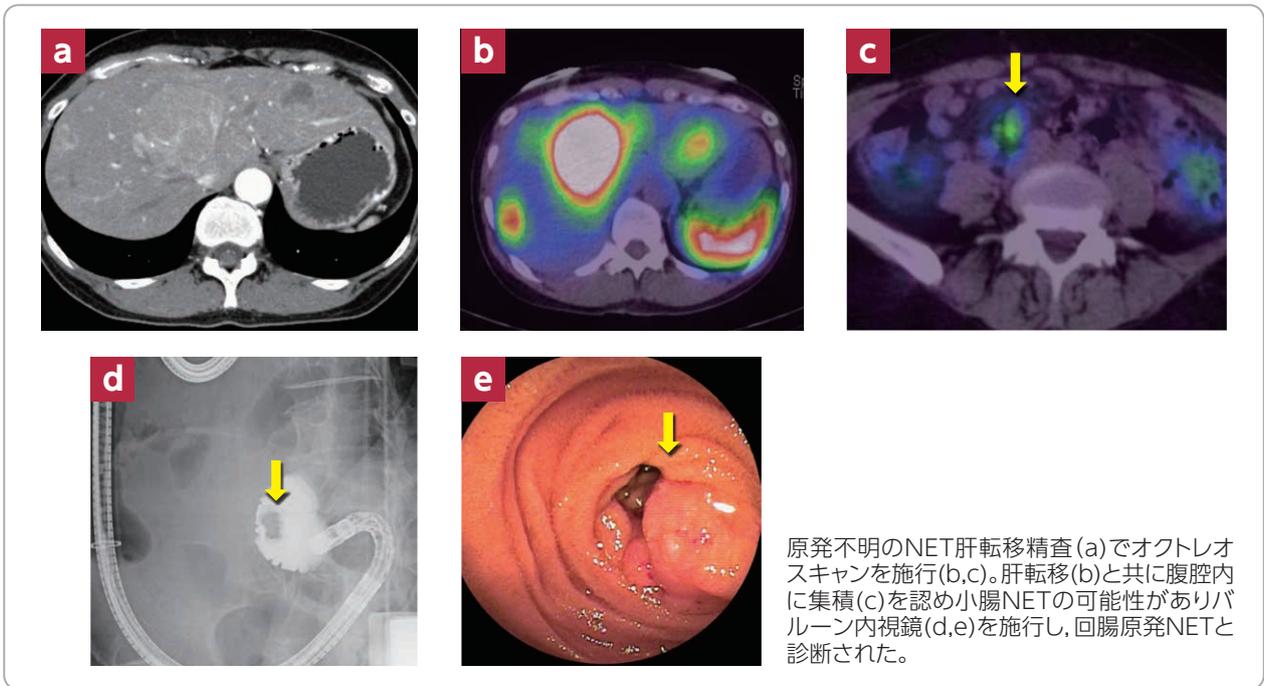


図5 原発不明のNET精査でオクトレオスキャンが有用であった症例

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)	

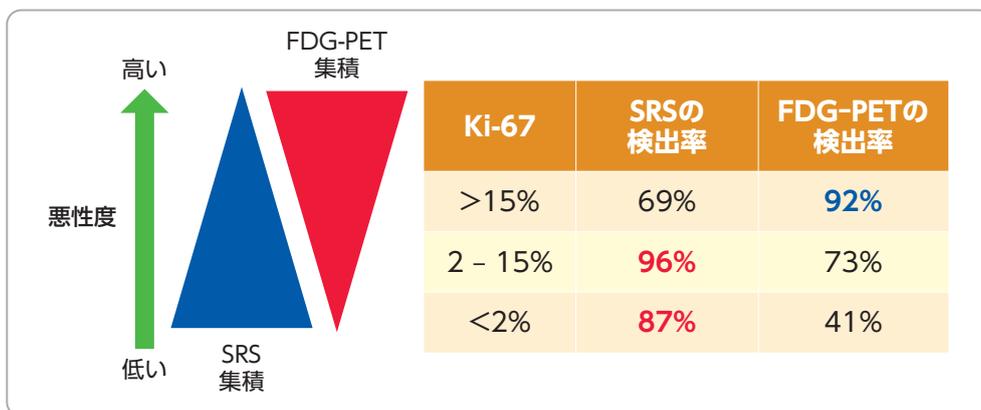


図6 SRSとFDG-PETの集積の関係性と検出率

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) Kwekkeboom DJ, et al: Neuroendocrinology. 2009; 90: 184-189.
- 12) Kwekkeboom 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(^{177}Lu)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、脾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(^{177}Lu) (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 ^{177}Lu 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、 ^{177}Lu 群はnot reached(その後、28.4カ月と報告)Hazard比0.21であり、有意に ^{177}Lu 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脾あるいは消化管等が原発の

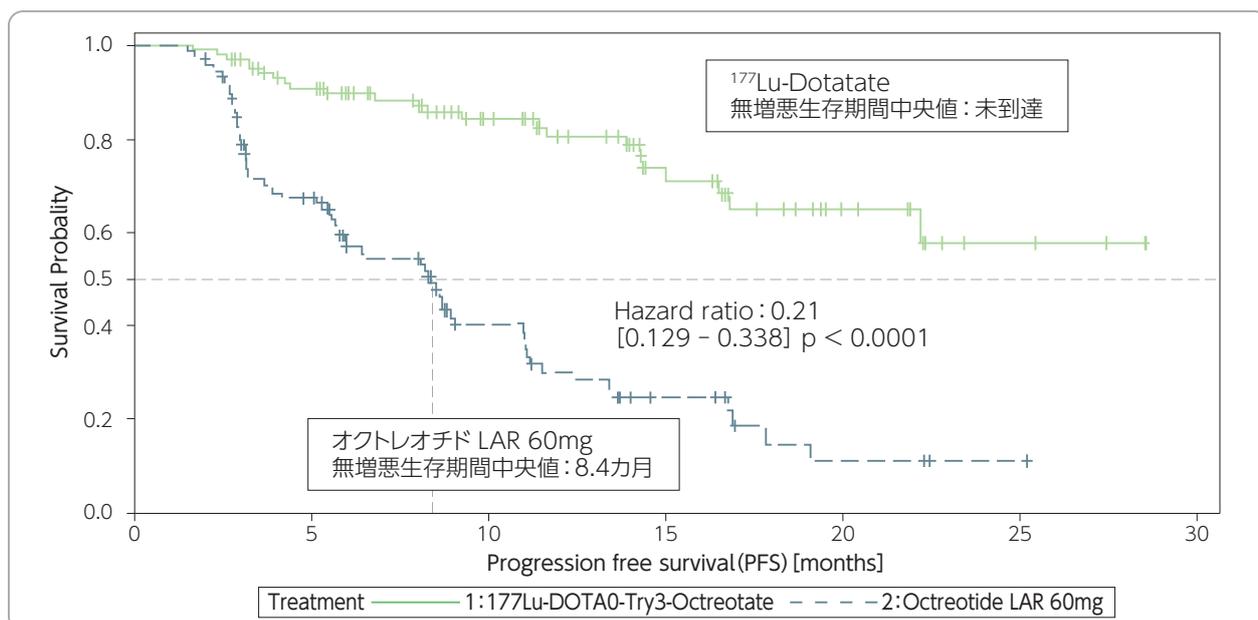


図1 ソマトスタチン受容体陽性の中腸NETに対して国際共同第Ⅲ相試験(NETTER1試験)の無増悪生存期間に関する報告

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で

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みられる。しかしながら、Grade3, 4の重篤な症例は1割以下である^{1, 4)}。临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

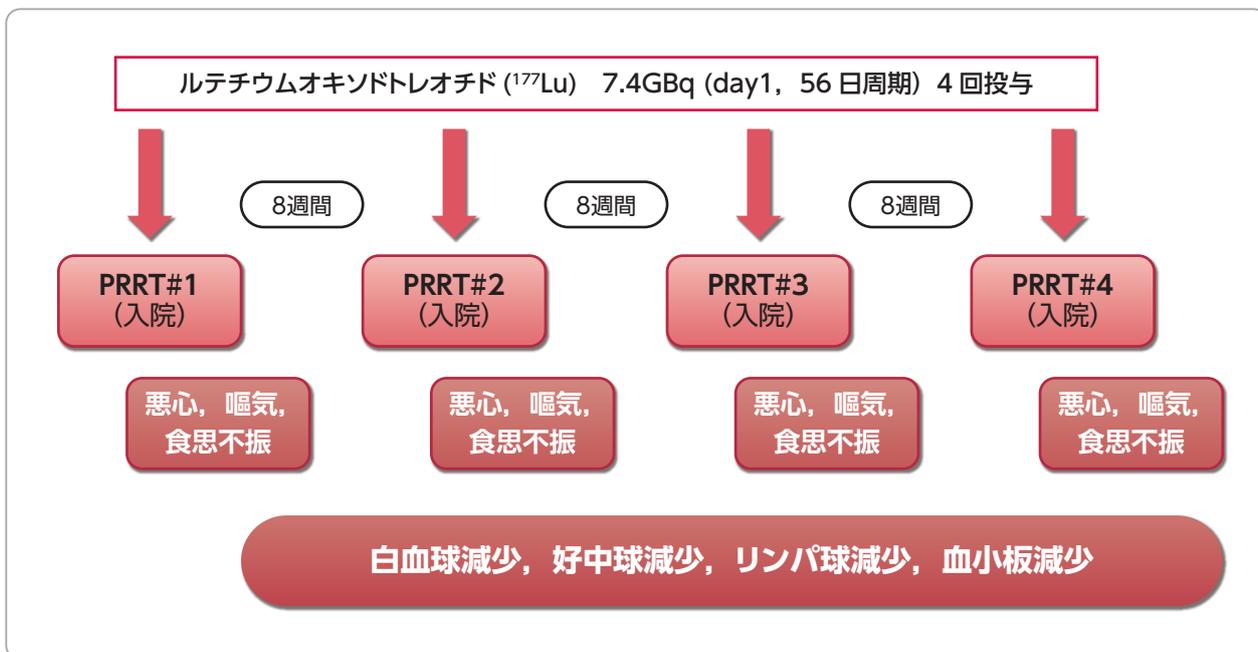


図2 ルテチウムオキシドトレオチド(^{177}Lu)を用いたPRRTの標準的な治療スケジュール

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レオチド (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

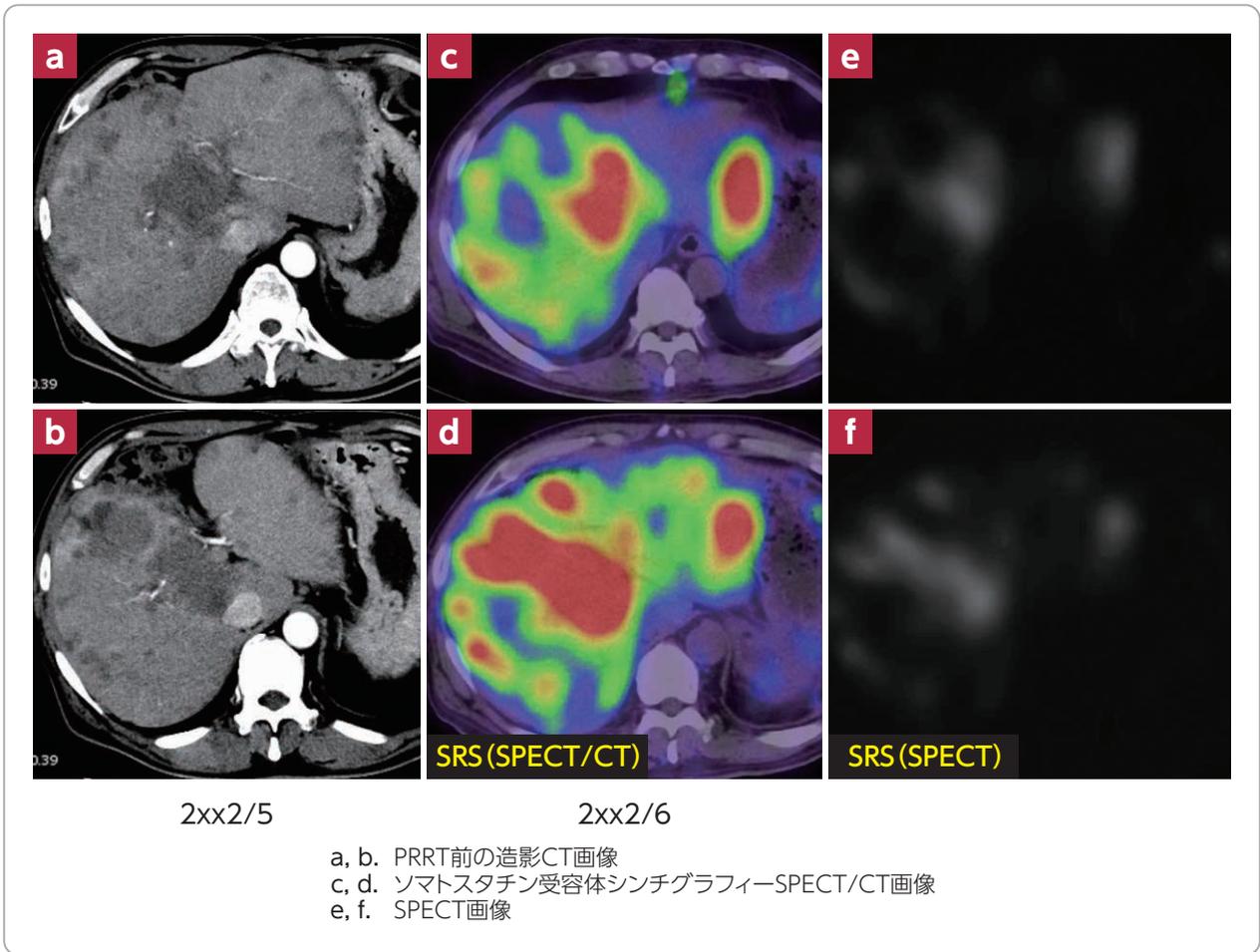


図3 60歳代男性、膵神経内分泌腫瘍術後、多発肝転移症例
多発肝転移に一致して、Krenning Scale3~4の高集積を認める。

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⁾。

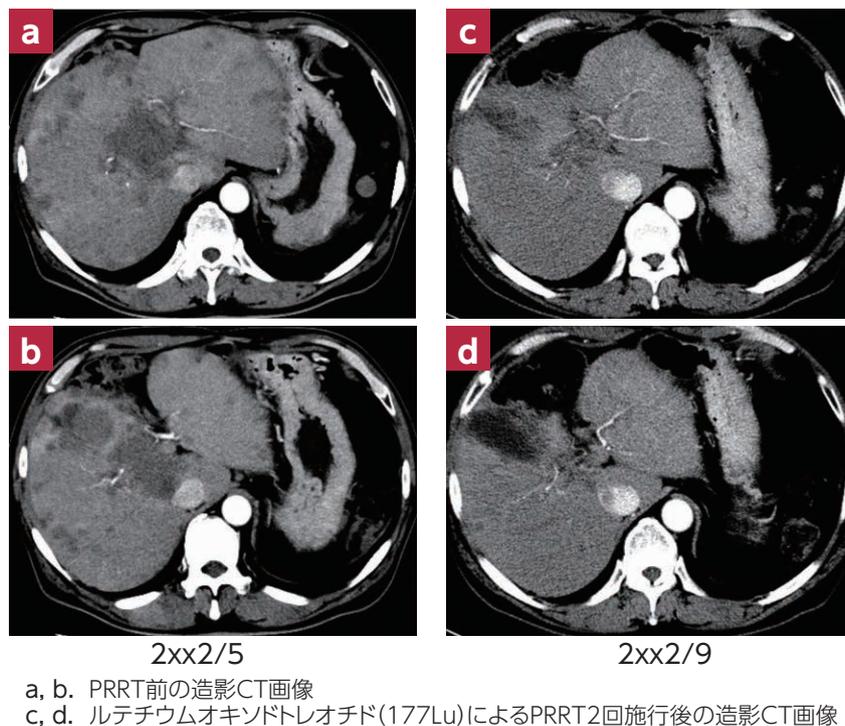


図4 PRRT前後の造影CT画像
多発肝転移の著明な縮小が認められる。

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 肝胆脾外科 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き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



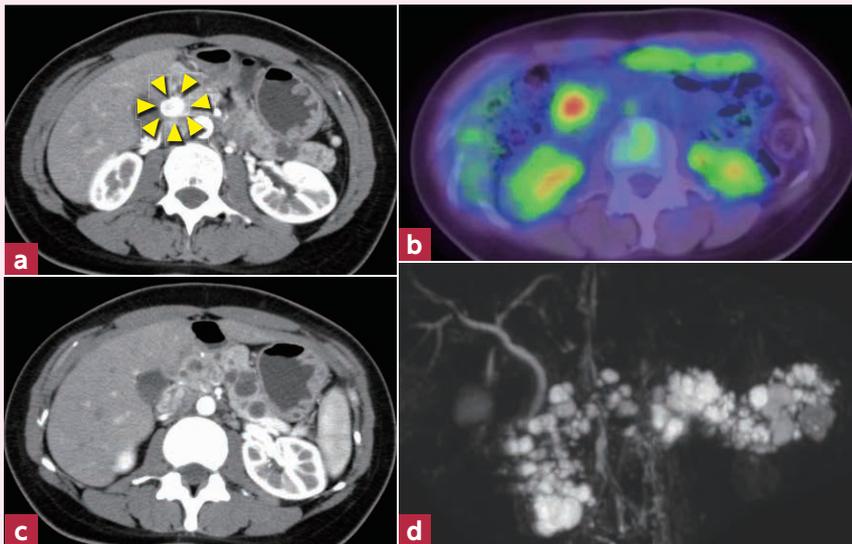
薬物療法後



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.