

## 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET)

### —最近の動向—

関西電力病院 学術顧問 今村 正之

今から100年前にカルチノイドと命名された腫瘍について述べる。小腸に発生して緩徐に発育して悪性度が低い腫瘍として、Obendorfer 博士が記載した<sup>1)</sup>。それ以来、現在までカルチノイドは文字通り cancer like lesion と見なされて直ちに切除しななくて、経過観察が許される腫瘍として扱われる傾向があった。このカルチノイドが、内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor 以下 NET と略す) であることが明らかにされ、現在では、多くの NET が本質的に転移性であり、adenoma-carcinoma sequence を経て悪性化すると考えられている<sup>2)</sup>。本邦の消化管ホルモン研究はかつて世界をリードする発展を遂げたが、NET 臨床においても本邦の臨床家が外科的切除のための局在診断法の開発などの先駆的の仕事をして成果を挙げてきている。今回、このことにも触れて NET 臨床について述べたい。

### 1 NET は稀な疾患か？

最近、比較的希少とされている NET 患者数が著しく増加していることが、Yao らにより報告された。彼らの統計によると、NET 患者数は1986年から急峻な上昇を示していて、それ以外の悪性腫瘍のなだらかな上昇と比べると、著しい違いを示している<sup>3)</sup>。他の悪性腫瘍の増加の数倍の勢いで増加していることが明らかにされた。本邦での膵・消化管 NET に関する疫学的資料は乏しかったが、2005年の伊藤らが NET Work Japan として統計的調査を実施して、詳細に分析したところ、有病者数が人口10

万人当たり約3.7人、1年間の新規発症率が3.1人と推定された。膵 NET では、有病者数が人口10万人当たり2.2人で、1年間の新規発症率が1.0人と推定された<sup>4)</sup>。膵 NET の新規発症率は、米国のその約3倍となる。ちなみに、小腸を主とする midgut (中腸) にお発生する NET は欧米での新規発症率の1/3から1/10となり、本邦ではいわゆるカルチノイド症候群患者が少ない事実を裏付ける結果であった<sup>7)</sup>。

### 2 国際的な病理分類の改定

WHO の病理分類が2000年以後3回改定され、治療法の標準化が試みられ病理学的分類法の改定が進み、内容の無いカルチノイド (cancer like lesions) という呼称が、ようやく消えようとしている。NET の増殖性に注目して、それぞれの間で生存曲上有意差が出る分類となっている<sup>5)</sup> (表1)。

### 3 膵・消化管NETは良性腫瘍か？

従来、消化管 NET をカルチノイドと呼び、NET を良性腫瘍であるかのような印象でとらえた医師も少なくなかった。しかし、膵・消化管 NET はインスリノーマを除いて本質的に悪性であり、増大すれば局所浸潤し転移する事実が明らかにされて、現在では NET が本質的に転移性であり、adenoma-carcinoma sequence を経て悪性化すると考えられ

ている。膵 NET は消化管 NET に比し肝転移率が  
高く60%であり、リンパ節転移は両者とも60%以  
上である<sup>6)</sup>。消化管 NET も大きさと無関係に転移  
し、転移巣が大きくて主病巣が小さい場合も少なく  
ない。これらの事実は、本邦で開発された選択的動  
脈内刺激薬注入法 (SASI test) や、ソマトスタチン  
受容体シンチグラフィ (SRS) などの画期的局在  
診断法の進歩に基づく切除症例の増加によって明ら  
かにされてきたものである<sup>7, 8)</sup>。

#### 4 機能性膵・消化管 NET の早期 発見と治癒的治療は可能か？

インスリノーマやガストリノーマなどの機能性  
NET は、それぞれの特異的ホルモン症状を腫瘍が  
5 mm 大以下の時に発現することが多いので、通常  
の画像診断法では同定できないことが多い。インス  
リノーマを除いて他の機能性 NET は本質的に悪性  
であり、リンパ節転移していることもある。NET  
に特有の新しい局在診断法が1980年の後半に開発さ  
れて有用性が証明されている。ソマトスタチン受容  
体シンチグラフィ (SRS) と選択的動脈内刺激薬  
注入法 (SASI test) である<sup>7-11)</sup>。が、本邦では SRS  
は開発後29年を経過して有用性が国際的に定まっ  
ているのに、未だに未承認であり、後者も20年以上前  
にわが国で開発されて、海外で普及しているのに本  
邦で正式には保険収載されていない。SASI test に  
より膵・十二指腸領域の機能性 NET の早期発見は  
容易となっているし、遠隔転移の把握は SRS で可  
能である。非家族性と家族性の MEN 1患者を問わ  
ず、膵・十二指腸 NET の治癒的切除の患者数は激  
増している<sup>10, 11)</sup>。NET 診療においてわが国が国際  
的に大きく後れをとっていることであり、誠に残念  
である。

それとは別に、機能性腫瘍の鑑別に悩み、あるい  
は NET の知識不足のために誤診されて、ついに精  
神異常を来たしたと思われるインスリノーマ患者  
や、誤診のためにプロトンポンプ抑制薬を長期に  
わたり服用しているガストリノーマ患者、VIP 産生  
腫瘍を見逃して分泌性下痢の脱水症状のために死に  
至る VIP 産生腫瘍患者がいることも事実であり、

NET 知識の普及不足が未だに感じさせられること  
が多いのも残念な事実である。

#### 5 非機能性膵・消化管 NET の 治療はどうするのが良いか？

画像診断機器の進歩に伴い、incidentaloma (偶  
然見つかる腫瘍) として見つかる非機能性膵・消化  
管 NET が増えている。膵 NET も 1 cm 以下で見つ  
かる非機能性 NET が増えている。国際的にも機能  
性 NET は小さくても切除することが薦められてい  
る。増大傾向が少ないとして経過観察していると、  
肝転移を来すことが多い。良性腫瘍と判断せず  
に、多段階発がん過程が進展して肝転移を来す前  
に切除すべきである。2 cm 以上の NET は局所浸  
潤していることもあり、核出するのではなく膵切除術  
で治癒的切除が望ましい<sup>12)</sup>。

#### 6 MEN 1患者に発生する 膵・消化管 NET

MEN 1患者に発生する膵・消化管 NET の病態  
も、上記の局在診断法の利用により切除例が増加す  
るにつれて、次第に明らかになった。治癒的切除の  
ためには、SASI test を利用した積極的切除が推奨  
される。現在までに明らかにされた事実は、MEN  
1患者に発生する機能性膵・十二指腸 NET として  
は、ガストリノーマが60%と最多であり、頻度が多  
いのは、順にインスリノーマ、グルカゴノーマ、  
VIPoma などとなる。ガストリノーマの多くは十二  
指腸に発生し、50%以上が多発性で、時に無数に発  
生する。また膵ガストリノーマの合併も13%にあ  
る。MEN 1患者のガストリノーマの治癒的切除を  
目指す外科医は少なく、米国 Mayo Clinic の一部の  
外科医と本邦の私たち、それに EU の外科医の報告  
が多かった。それぞれに良い成績を挙げてきたが、  
最近発表した私たちの成績を表 1 - 3 に示す。20数  
年前には膵頭十二指腸切除術を行っていたが、十二  
指腸に発生することが多いことが明らかとなり、  
十二指腸の局所的切除術を主として行っている  
が、十二指腸に無数にガストリノーマが発生する患

表1 WHO分類の変遷

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumour (WDET)* 2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC)* 3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC)	1. NET G1 (carcinoid) <sup>b</sup> 2. NET G2 <sup>b</sup> 3. NEC (large cell or small cell type)
II Mucocarcinoid III Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
IV Pseudotumour lesions	5. Tumour-like lesions (TLL)	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions

(1106, 3013, 3516)  
G, grade (for definition, see text); NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumour.  
\* The difference between WDET and WDEC was defined according to staging features in the WHO 2000 classification. G2 NET does not necessarily translate into WDEC of the WHO 2000 classification.  
<sup>a</sup> Definition in parentheses for the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) coding.  
<sup>b</sup> "NET G3" has been used for this category but is not advised, since NETs are by definition well-differentiated.

表2 MEN1患者のガストリノーマに対する膵頭十二指腸切除術 (PD) の成績

No.	年齢	性	ZES	潰瘍歴	潰瘍関連手術	MEN1関連疾患	PD前IRG (pg/mL)	局在診断			手術	PD後IRG (pg/mL)	転移			膵NET	予後現況 (術後年数)	術後secretin test		
								SASI	GIF	CT			局在	数	直径 (mm)				N	肝
1	44	男	+	DU 1984	-	下垂体T 1987		GDA IPDA	無所見	無所見	下垂体 X 1989 Mar 同全摘 PD 1990 Mar 1991 Mar		D	1	5	1	0	5	良好に生存中 但し下垂体T, PNET (19年5月)	陰性
2	39	女	+	GU perf 1982 イレウス 1983 JU 1990	GX 1982 JX 1983	HPT 1991.Nov	800	GDA IPDA	無所見	無所見	PD, PX 1991 Mar St ParX 1991 Nov	33	D	7	1-7	1	0	6	他病死 (4年) 無再発	陰性
3	21	男	+	DU, GU 1997	-	下垂体T 1997	583	GDA	無所見	無所見	PD 1997 Aug 下垂体 X 1997 Oct	25	D	1	10	0	0	0	良好に生存中 (13年) 無再発	陰性

GIF; 移十二指腸内視鏡検査; IRG; 血清ガストリン値; N; リンパ節転移; DU; 十二指腸潰瘍; GU; 胃潰瘍; JU; 空腸潰瘍; perf; 穿孔; GX; 胃切除術; JX; 空腸切除術; HPT; 副甲状腺機能亢進症; St ParX; 副甲状腺全摘出術; GDA; 胃十二指腸動脈; IPDA; 下膵十二指腸動脈; PX; 膵切除術; D; 十二指腸; P; 膵臓; Dsmt; 十二指腸粘膜下腫瘍

表3 MEN1患者のガストリノーマに対する十二指腸腫瘍摘出術、または十二指腸部分切除術の成績

No.	年齢	性	ZES	潰瘍歴	潰瘍関連手術	MEN1関連疾患	十二指腸切除前IRG (pg/mL)	局在診断			手術	十二指腸切除前IRG (pg/mL)	Gastrinoma			膵NET	予後現況 (切除術後年数)	術後secretin test				
								SASI	GIF	CT			局在	数	直径 (mm)				N	肝		
4	49	男	+	GU 1984 JU 1995	GX 1984	HPT 下垂体T	3,180	GDA	無所見	膵NET	DX, DP, St ParX 1996.Sep	50	D	9	1-7	0	0	1 (gluc)	良好に生存中 TParX (2004 Jul) 下垂体T (2006 Oct) (13年10月)	陰性		
5	61	女	+	GU 1974 JU 1975	GX 1974 JX 1975	HPT	400 ↓ 230 (post Par X)	GDA GDA	無所見 無所見	無所見	St Par X 1984.Apr DX 1996.Apr DX 2004.Nov	230→140 170→70	D D	5 1	2-4 4	0 0	0 0	2 0	良好に生存中 (14年4月) 無再発	陰性		
6	56	女	+	DU 1997	-	HPT	580 ↓ 385→885 (post Par X)	GDA	無所見	無所見	PX 1997.Feb St Par X 1999.Jul DX 2001.Jan DX 2007.Jan	885→68 400→54	D D	3 2	1-2 1-3	1 0	0 0	3 0	良好に生存中 但し 多発膵NET (9年8月)	陰性		
7	44	女	+	GU 1992	-	膵NET HPT	811	GDA	Dsmt	無所見	PPPD 1993.Jan StPar X 1993.Apr DX 2001.Apr	137 811→28	D D	- 1	- 9	- 0	0 0	0 0	1 0	良好に生存中 (9年4月) 無再発	陰性	
8	33	男	-	-	-	HPT	3,240	GDA	Dsmt	無所見	ParX 1993 St ParX 2003 May DX, DP 2003.Jul	44	D	1	10	1	0	0	多発 (gluc)	良好に生存中 (7年) 無再発	陰性	
9	54	女	+	GU DU 2005	-	膵NET HPT 下垂体T 胃NET	49,500	不要	Dsmt Gsmt	Dsmt Gsmt NMets	TParX, TX 1989 下垂体 X + γ 1989, 1995 下垂体 X - γ線 2009 Feb	149	D P(H)	2 1	6,12 15	3	0	1	0	1	良好に生存中 (1年6月) 無再発	陰性

GIF; 胃十二指腸内視鏡検査; IRG; 血清ガストリン値; N; リンパ節転移; postop; 術後; GU; 胃潰瘍; JU; 空腸潰瘍; DU; 十二指腸潰瘍; GX; 胃切除術; JX; 空腸切除術; HPT; 副甲状腺機能亢進症; Ins; インスリノーマ; ParX; 副甲状腺摘出術; GDA; 胃十二指腸動脈; Dsmt; 十二指腸粘膜下腫瘍; PX; 膵切除術; N; リンパ節; DX; 十二指腸腫瘍摘出術または十二指腸切除術; StParx; 副甲状腺全摘出術; TParx; 副甲状腺全摘出術; TX; 副甲状腺移植術; PPPD; 幽門温存膵十二指腸切除; DP; 膵尾側切除術; D; 十二指腸; gluc; glucagonoma; Mets; 転移; P(H); 膵頭部; γ; γ線照射療法

表4 MEN 1患者のガストリノーマに対する膵温存十二指腸全切除術の成績

No.	年齢	性	ZES	潰瘍歴	潰瘍関連手術	MEN 1関連疾患	PPTD前IRG (pg/ml)	局在診断			手術	PPTD後IRG (pg/ml)	Gastrinoma			膵NET	予後現状 (術後年数)	PPTD後 secretin test		
								SASI	GIF	CT			局在	数	直径 (mm)				N	肝
10	51	女	+	DU 1997.Dec	-	HPT	54,800 ↓ 18,200 (post ParX)	GDA, IPDA	所見なし	#6 LN #13 LN	St ParX 2003.Apr PPTD, DP 2003.Nov	216	D	無数	1-4	2	0	9 (1; gluc)	良好に生存 但し肝転移あり (IRG 900) (6年8月)	陽性
11	30	男	-	-	-	HPT 下垂体NET	820 ↓ 206 (post ParX)	GDA, IPDA	所見なし	膵NET (uncus.tail)	TParX, TX 2004.Apr PPTD, DP 2004.Jul	110	D	1	5	0	0	1	良好に生存中 (6年) 無再発	陰性
12	33	男	+	DU 2004.Mar	-	HPT	3,050 ↓ 710 (post ParX)	GDA, IPDA	Dsmt	所見なし	TParX, TX 2003.Aug PPTD, DP 2004.Aug	57	D	1	5	0	0	多数	良好に生存中 (6年) 無再発	陰性
13	48	女	-	-	-	HPT	687	IPDA, DPA	Dsmt びまん性膵NET (D-EUS)	#13 LN PNET (<3mm) diff	PPTD 2007.Apr TParX, TX 2007.Sep	59	D	無数	1-5	1	0	多数 びまん性	良好に生存中 (2年11月) 無再発	陰性
14	33	男	+	JU perf 2007.Jan	大網充填	HPT	13,900 (post ParX)	GDA	Dsmt びまん性膵NET (D-EUS)	#17 LN Dsmt	TParX, TX 2001.Dec PPTD 2007.Nov	255	D	1	8	2	0	多数 びまん性	良好に生存 但しLN転移有り (IRG 371) (2年8月)	陽性
15	57	女	+	DU perf 2006.Jan JU perf 2006.Jul Ileus 2007.May JU perf 2008.Jul	GX JX	HPT	720 ↓ 646 (post ParX)	GDA, IPDA	所見なし	n.d.	TParX, TX 2007.Mar PPTD, TG 2008.Aug	42	D	7	2	1	0	0	良好に生存中 (2年) 無再発	陰性
16	32	男	+	Es bleeding 2002.Oct DU 2006.Jan JU perf 2008.Nov	JX GX, JX	HPT	1,630	DGA, SPA	所見なし	膵NET (17mm)	ParX, PPTD 膵尾部切除 2008.Aug	450	D, P(T)	3, 1	3,10, 11, 10	3	0	3 (>5mm)	良好に生存中 (2年) 無再発	陰性
				1,000			DGA, SPA	所見なし	膵NET (5-10mm)	DP, 膵頭NET切除 2009.Jul	94	P(b)	1	4	0	0	多数			

GIF; 胃十二指腸内視鏡検査、IRG; 血清ガストリン値、N; リンパ節転移、post ParX; 副甲状腺切除術後、DU; 十二指腸潰瘍、JU; 空腸潰瘍、perf; 穿孔、Es; 食道、GX; 胃切除、JX; 空腸切除、HPT; 副甲状腺機能亢進症、GDA; 胃十二指腸動脈、IPDA; 下十二指腸動脈症、DPA; 膵動脈、SPA; 脾動脈、Dsmt; 十二指腸粘膜下腫瘍、D-EUS; 十二指腸内視鏡下超音波断層検査、LN; リンパ節、st ParX; 副甲状腺全摘出術、TParX; 副甲状腺全摘出術、TX; 副甲状腺移植術、DP; 膵側切除術、PX; 膵切除術、D; 十二指腸、gluc; glucagonom、Met; 転移

者に遭遇して以来、5個以上の十二指腸にガストリノーマに対して膵温存十二指腸切除術を適応して良い成績を挙げている。詳細は最近の私体の論文を見ていただきたいが、米国のMD Anderson 病院が最近積極的切除により、ガストリノーマ治療率が60%に達したと報告しているが、私たちの成績は一層良いものである(表2-4)<sup>13)</sup>。

MEN 1患者では、機能性NET以上に多発性・非機能性膵NETを併発している頻度が高く、肝転移は膵NETから起こることが多い<sup>4, 5)</sup>。膵NETは膵全体にびまん性に発生していて、顕微鏡的レベルでは無数に存在するのが通常であるとされている。しかし、肝転移はマクロ的に1cm大までのNETでは極めて低率と一応されていて、膵全切除は膵機能喪失による患者のQOLの低下を考慮して極めてまれにしか実施されていない現状である。しかし、膵全摘適応の患者に対しては、実施しなければならないと考えられている<sup>5, 9)</sup>。

## 7 肝転移などの遠隔転移巣をどのように治療するか?

肝転移を90%以上切除できる場合には、肝切除することで予後の延長ができるというのが現在のコンセンサスである<sup>5, 14)</sup>。残存した転移巣に対しては、RFA (Radio-frequency ablation therapy) と経動脈的塞栓療法 (TAE)、抗がん薬動注療法などの局所治療と全身的抗腫瘍薬治療とが行われる<sup>5, 14-16)</sup>。従来、streptozocin と5-FUなどの殺細胞性抗腫瘍薬が主に使われていたが、ホルモン症状の緩和に有効とされていたソマトスタチンアナログの長期作用薬 (Sandostatin LAR) が開発されて、最近、抗腫瘍薬としての有効性が臨床試験で示されて、新たな展開が開けた<sup>16)</sup>。また、新しい分子標的薬としてチロシンキナーゼ阻害薬とmTOR阻害薬の有効性も臨床試験で示された<sup>16-18)</sup>。本邦での早期承認が強く望まれる。現在のところ、国内で抗腫瘍薬としてNETに対して認められている抗腫瘍薬はほとんどないの

が現状であり、多くの患者が海外に治療を求めて渡航していると聞く。

## 8

## 膵・消化管 NET 診療ガイドライン作成

PNET 診療の標準化を目指して、国際的なガイドラインがいくつか作成され、熱心なカンファレンスも開催されている。本邦でも膵・消化管 NET 診療ガイドラインの作成が、厚生労働省の平田班と日本癌治療学会の補助金を受け、日本内分泌外科学会、日本膵臓学会の支援を受けて、多くの専門家が委員となっただいて筆者が委員長を務めて開始されている。

## 9

## 終わりに

最近の膵 NET 診療の状況を概説した。本邦は、歴史的に膵・消化管ホルモン研究の最先端の業績を誇ってきた実績がある。現在、それらの基盤の上に進んでいる NET 診療の現場において、保険診療の承認が降りないために国際的に普及している診断法や治療薬の導入が遅れていて、早急な是正が求められている。

### 文献

- 1) Obendorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms. Frankf Z Path 1907; 1:426-432
- 2) Soga J. The term 'Carcinoid' is a misnomer; the evidence of local invasion. J Exp Clin Cancer Res 2009;28:15
- 3) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008;26:3063
- 4) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol. 2010;45: 234-243.
- 5) Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumors. Ann Oncol. 2008;19:903
- 6) Klöppel G. Tumor biology and histopathology of neuroendocrine tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21:15
- 7) Imamura M, Takahashi K, Adachi H, et al. Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg. 1987;205:230
- 8) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. Ann NY Acad Sci. 1994;733:416
- 9) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for patients with pancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 2010;16:4519
- 10) Imamura M, Takahashi K, Isobe Y, et al. Curative resection of multiple gastrinomas aided by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretin test. Ann Surg. 1989;210:710
- 11) Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective arterial injection of calcium. Radiology. 1991;178:237
- 12) Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1621
- 13) Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. World J Gastroenterol. 2011;17:1343-1353
- 14) Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors; does resection prolong survival? J Am Coll Surg. 1998;187:88
- 15) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology. 2003;226:441
- 16) Oberg K, Ferone D, Kalsas G, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors; biotherapy. Neuroendocrinology 2009;90:209
- 17) Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2007;13:2986
- 18) Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate grade neuroendocrine tumors: results of a phase 2 study. J Clin Oncol 2008;26:4311