

消化管の高分化型神経内分泌腫瘍

Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours of the Gastrointestinal Tract

膵 C 25
胃 C 16
十二指腸／膵大部 C 17／C 24.1
空腸／回腸 C 17
虫垂 C18.1
結腸及び直腸 C18 - 20

1. 概要

神経内分泌細胞(neuroendocrine cells)は体内に広く存在しており、神経内分泌新生物(neuroendocrine neoplasms: NENs)は全身の多くの臓器で発生しうる。そのうち本項では膵・消化管(胃、空腸／回腸、虫垂、結腸／直腸)に発生する神経内分泌新生物のうち、特に神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumors; NET)高分化型(G1 及び G2)のものを扱い、NET のうち低分化型(G3)及び神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma: NEC)は別項で扱う。

わが国において、膵神経内分泌腫瘍の推定年間罹患率は10万人あたり1人程度、消化管神経内分泌腫瘍では2人程度と、どちらもまれな腫瘍である。発症年齢は30-60歳台が多く、20歳未満の若年者発症はまれである。

膵・消化管神経内分泌腫瘍は、その機能的側面から、ホルモン産生腫瘍(機能性腫瘍)とホルモン非産生腫瘍(非機能性腫瘍)に大別され、さらに機能性腫瘍の中で、産生するホルモンにより Insulinoma (Insulin 産生)、Gastrinoma (Gastrin 産生)、Vipoma (VIP 産生)などに分類される(表1参照)。全体に占める非機能性腫瘍の割合は、膵神経内分泌腫瘍では半数弱である一方、消化管神経内分泌腫瘍ではその大半を占める。

膵・消化管神経内分泌腫瘍は、がん抑制遺伝子の一部の病的変異に伴い発症する多発性内分泌腫瘍症1型(multiple endocrine neoplasia type 1; MEN 1)の3主徴(他、原発性副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫)の一つとして発症することがある。

2. 解剖

原発部位・隣接臓器

膵、胃、空腸／回腸、虫垂、結腸及び直腸癌の項目を参照

組織学的構造

消化管神経内分泌腫瘍は粘膜固有層の最深部から粘膜下層にかけて境界明瞭な結節を形成する。膵神経内分泌腫瘍は、多くは充実性で灰白色調の断面を示すが、被膜の有無などは症例によって様々であり、周囲との境界が不明瞭な場合など、肉眼的所見は多彩である。

腫瘍細胞は通常共通の組織像を呈し、索状胞巣や充実胞巣状、腺管状などの多彩な上皮葉配列を示して増殖し、細胞質に内分泌顆粒を有するため、淡好酸性細顆粒状にみられる。“Salt-and-pepper pattern”と呼ばれる粗い核クロマチンが核内に均等に分布する。細胞内には、内分泌細胞に特徴的な synaptophysin と chromogranin A が存在し、これらは内分泌マーカーとして免疫組織化学検査に利用される。

3. 亜部位と局在コード

膵、胃、空腸／回腸、虫垂、結腸及び直腸癌の項目を参照

4. 形態コード

表 1. ICD-O-3 形態コード

膵神経内分泌新生物

◆該当 TNM	病理組織名(日本語)	英語表記	形態コード
1	膵(神経)内分泌腫瘍, G1	Pancreatic (neuro)endocrine tumor, G1	8150/31
1	膵(神経)内分泌腫瘍, G2	Pancreatic (neuro)endocrine tumor, G2	8150/32
1	膵(神経)内分泌腫瘍, G3	Pancreatic (neuro)endocrine tumor, G3	8150/33
1	インスリノーマ, 悪性	Insulinoma, malignant	8151/3_
1	腸グルカゴン腫瘍, 悪性	Enteroglucagonoma, malignant	8152/3_
1	ガストリノーマ, 悪性	Gastrinoma, malignant	8153/3_
2	膵内分泌・外分泌細胞混合腫瘍, 悪性	Mixed pancreatic neuroendocrine — non-neuroexocrine tumor, malignant (Mixed pancreatic endocrine and exocrine tumor, malignant)	8154/3_
1	VIP 産生腫瘍, 悪性	Vipoma, malignant	8155/3_
1	ソマトスタチン産生腫瘍, 悪性	Somatostatinoma, malignant	8156/3_
2	神経内分泌癌	Neuroendocrine carcinoma, NOS	8246/3_
2	小細胞神経内分泌癌	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3_
2	大細胞神経内分泌癌	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3_

※異型度不明な場合は、8150/39 とする

1: UICC 8 版”高分化の消化管神経内分泌腫瘍”のなかの”膵”に基づく

2: UICC 8 版”膵癌”に基づく病期分類を行う

消化管神経内分泌新生物

◆該当 TNM	病理組織名(日本語)	英語表記	形態コード
1	カルチノイド腫瘍, NOS	Carcinoid, NOS	8240/31
1	神経内分泌腫瘍, 異型度 I (NET G1)	Neuroendocrine tumor, grade 1 (NET G1)	8240/31
1	異型カルチノイド腫瘍	Atypical carcinoid tumor	8249/32
1	神経内分泌腫瘍, 異型度 II (NET G2)	Neuroendocrine tumor, grade 2 (NET G2)	8249/32
1	神経内分泌腫瘍, 異型度 III (NET G3)*	Neuroendocrine tumor, grade 3 (NET G3)	8249/33
1	腸クロム親和性細胞カルチノイド	Enterochromaffin cell carcinoid	8241/3_
2	杯細胞カルチノイド	Goblet cell carcinoid	8243/3_
2	腺神経内分泌癌	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)	8244/3_
1	ガストリノーマ, 悪性	Gastrinoma, malignant	8153/3_
1	ソマトスタチン産生腫瘍, 悪性	Somatostatinoma, malignant	8156/3_
2	神経内分泌癌	Neuroendocrine carcinoma, NOS (NEC G3)	8246/3_
2	小細胞神経内分泌癌	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3_
2	大細胞神経内分泌癌	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3_

※8240 または 8249、かつ異型度不明な場合は、8240/39 とする

1: UICC 8 版”高分化の消化管神経内分泌腫瘍”の、各部位に基づく

2: UICC 8 版のうち、各部位の癌腫に基づく病期分類を行う

* 2017 年 WHO 分類”膵神経内分泌腫瘍”にてできたもの。膵以外でこの診断名の場合、Neuroendocrine carcinoma(NEC G3)とは別のものか確認し、別ということであれば 8249/33 を付与。

表2

診断名	現状 ～2017年	脾(New) 2018年～	脾以外 2018年～	備考
NET	—	8150/3_	8240/39	
NET G1	8240/3_	8150/31	8240/31	
NET G2	8249/3_	8150/32	8249/32	
NET G3	—	8150/33	8249/33	*脾の診断で新しくできたもの。 *脾以外でこの診断名の場合、 NET G3とは別のものか確認し、 別ということであれば8249/33を付与※
NEC G3	8246/3_	8246/3_	8246/3_	*small cell NEC 8041/3_ *large cell NEC 8013/3_
MANEC	8244/3_	—	8244/3_	

※病期分類の決定について

NET G1、NET G2、NET G3 は、高分化型神経内分泌腫瘍の項で、
NEC G3、MANEC は、各部位の癌腫と同様の病期分類を付与する。

5. 病期分類と進展度

1) TNM分類 UICC【第8版】2017年

消化管の高分化型神経内分泌腫瘍(膵臓を含むカルチノイド腫瘍および非定型カルチノイド腫瘍)に適用する。肺の神経内分泌腫瘍は肺がんの基準に従って分類する。皮膚のメルケル細胞癌には独立した分類法がある。高異型度(グレード3)の神経内分泌癌は対象外であり、それぞれの部位での癌腫の分類基準に従って分類する。

《 病理学的分化度分類 》

表3. 以下の分類がすべての消化管神経内分泌腫瘍に対して提案されている

グレード	核分裂数(10HPFあたり) ^a	Ki-67 指数(%) ^b
G1	<2	≤2
G2	2~20	3~20
G3	>20	>20

注 a: 10HPF(高倍率視野) = 2 mm; 最も分裂像の密度が高い領域内で、少なくとも40視野(40倍)を評価する。

注 b: MIB1 抗体; 最も核標識率が高い領域内での腫瘍細胞500~2000個の百分率

《 胃-高分化型神経内分泌腫瘍 》

T-原発腫瘍

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	粘膜固有層または粘膜下層に浸潤し、かつ最大径が 1cm 以下の腫瘍
T2	固有筋層に浸潤する腫瘍、または最大径が 1cm をこえる腫瘍
T3	漿膜下層に浸潤する腫瘍
T4	臓側腹膜(漿膜)を貫通する腫瘍、または他の臓器もしくは隣接構造に浸潤する腫瘍

*Tに関係なく、多発腫瘍には(m)を表記する。

N-領域リンパ節

領域リンパ節は各部位の癌腫の項目に示されるものに準ずる。

NX	領域リンパ節の評価が不可能
NO	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり

M-遠隔転移

MO	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

Stage-病期

表4. UICC TNM 分類 病期(Stage)のマトリクス (Matrix) 《胃高分化神経内分泌腫瘍》

UICC TNM8 胃 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	I	III
T2	II	III
T3	II	III
T4	III	III
M1a-M1c	IV	IV

進展度

表5. 進展度 UICC TNM 分類からの変換マトリクス (Matrix) 《胃高分化神経内分泌腫瘍》

胃 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T2	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T3	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T4	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
M1a-M1c	440: 遠隔転移	440: 遠隔転移

《 十二指腸/膨大部-高分化型神経内分泌腫瘍 》

T-原発腫瘍

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	十二指腸 : 粘膜または粘膜下層に浸潤し、かつ最大径が 1cm 以下の腫瘍 膨大部 : 最大径が 1cm 以下かつ Oddi 括約筋内に限局する腫瘍
T2	十二指腸 : 固有筋層に浸潤する腫瘍、または最大径が 1cm をこえる腫瘍 膨大部 : 括約筋をこえて十二指腸粘膜下層もしくは固有筋層に浸潤する腫瘍、または最大径が 1cm をこえる腫瘍
T3	膵臓または膵臓周囲の脂肪組織に浸潤する腫瘍
T4	臓側腹膜(漿膜)を貫通する腫瘍、または他の臓器に浸潤する腫瘍

*T に関係なく、多発腫瘍には (m) を表記する。

N-領域リンパ節

領域リンパ節は各部位の癌腫の項目に示されるものに準ずる。

NX	領域リンパ節の評価が不可能
NO	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり

M-遠隔転移

MO	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

Stage-病期

表6. UICC TNM 分類 病期(Stage)のマトリクス(Matrix) 《十二指腸 / 膨大部高分化神経内分泌腫瘍》

UICC TNM8 十二指腸/膨大部 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	I	III
T2	II	III
T3	II	III
T4	III	III
M1a-M1c	IV	IV

進展度

表7. 進展度 UICC TNM 分類からの変換マトリクス (Matrix) 《十二指腸 / 膨大部高分化神経内分泌腫瘍 》

十二指腸、膨大部 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T2	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T3	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
T4	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
M1a-M1c	440: 遠隔転移	遠隔転移

《 空腸/回腸-高分化型神経内分泌腫瘍 》

T-原発腫瘍

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	粘膜固有層または粘膜下層に浸潤し、かつ最大径が 1cm 以下の腫瘍
T2	固有筋層に浸潤する腫瘍、または最大径が 1cm をこえる腫瘍
T3	固有筋層をこえて漿膜下層に浸潤するが、(空腸または回腸の)漿膜には浸潤しない腫瘍
T4	臓側腹膜(漿膜)を貫通する腫瘍、または他の臓器もしくは隣接構造に浸潤する腫瘍

*T に関係なく、多発腫瘍には (m) を表記する。

N-領域リンパ節

領域リンパ節は各部位の癌腫の項目に示されるものに準ずる。

NX	領域リンパ節の評価が不可能
N0	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移が 12 個未満で、腸間膜腫瘍の大きさが 2cm をこえない
N2	領域リンパ節転移が 12 個以上、および/または腸間膜腫瘍の最大径が 2cm をこえる

M-遠隔転移

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

Stage-病期

表8. UICC TNM 分類 病期(Stage)のマトリクス(Matrix) 《空腸 / 回腸高分化神経内分泌腫瘍》

UICC TNM8 空腸/回腸 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1	N2
T1	I	III	III
T2	II	III	III
T3	II	III	III
T4	III	III	III
M1a-M1c	IV	IV	IV

進展度

表9. 進展度 UICC TNM 分類からの変換マトリクス (Matrix) 《十二指腸 / 膨大部高分化神経内分泌腫瘍》

空腸/回腸 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1	N2
T1	410: 限局	420: 領域リンパ節転移	420: 領域リンパ節転移
T2	410: 限局	420: 領域リンパ節転移	420: 領域リンパ節転移
T3	410: 限局	420: 領域リンパ節転移	420: 領域リンパ節転移
T4	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
M1a-M1c	440: 遠隔転移	440: 遠隔転移	440: 遠隔転移

《 虫垂-高分化型神経内分泌腫瘍 》

T-原発腫瘍^a

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	最大径が 2cm 以下の腫瘍
T2	最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍
T3	最大径が 4cm をこえる腫瘍、または漿膜下層に浸潤もしくは虫垂間膜に浸潤する腫瘍
T4	腹膜を貫通する腫瘍、または隣接する漿膜下層への直接の壁面進展を除く、他の隣接臓器もしくは構造(例えば、腹壁および骨格筋)に浸潤する腫瘍 ^b

注 a: 高異型度神経内分泌癌、腺神経内分泌混合癌、および胚細胞カルチノイドは除外し、癌分類基準に従って分類する。

注 b: 肉眼的に他の臓器または構造に癒着している腫瘍は T4 に分類する。しかし、顕微鏡的に癒着部に腫瘍が認められない場合は、pT1-3 のいずれかに分類する。

N-領域リンパ節

領域リンパ節は各部位の癌腫の項目に示されるものに準ずる。

NX	領域リンパ節の評価が不可能
NO	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

Stage-病期

表10. UICC TNM 分類 病期(Stage)のマトリクス(Matrix) 《虫垂高分化神経内分泌腫瘍》

UICC TNM8 虫垂 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	I	III
T2	II	III
T3	II	III
T4	III	III
M1a-M1c	IV	IV

進展度

表11. 進展度 UICC TNM 分類からの変換マトリクス(Matrix) 《虫垂・高分化神経内分泌腫瘍》

虫垂 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T2	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T3	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T4	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
M1a-M1c	440: 遠隔転移	440: 遠隔転移

《 結腸および直腸-高分化型神経内分泌腫瘍 》

T-原発腫瘍

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	粘膜固有層または粘膜下層に浸潤する腫瘍、または大きさが2cm以下の腫瘍
T1a	大きさが1cm未満の腫瘍
T1b	大きさが1～2cmの腫瘍
T2	固有筋層に浸潤する腫瘍、または最大径が2cmをこえる腫瘍
T3	漿膜下層、または腹膜被膜のない結腸もしくは直腸の周囲組織に浸潤する腫瘍
T4	臓側腹膜を貫通する腫瘍、または他の臓器に浸潤する腫瘍

*Tに関係なく、多発腫瘍には(m)を表記する。

N-領域リンパ節

領域リンパ節は各部位の癌腫の項目に示されるものに準ずる。

NX	領域リンパ節の評価が不可能
NO	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

Stage-病期

表12. UICC TNM 分類 病期(Stage)のマトリクス(Matrix) 《結腸 / 直腸高分化神経内分泌腫瘍》

UICC TNM8 大腸 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	I	ⅢB
T2	ⅡA	ⅢB
T3	ⅡB	ⅢB
T4	ⅢA	ⅢB
M1a-M1c	IV	IV

進展度

表13. 進展度 UICC TNM 分類からの変換マトリクス(Matrix) 《結腸 / 直腸・高分化神経内分泌腫瘍》

大腸 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T2	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T3	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T4	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
M1a-M1c	440: 遠隔転移	440: 遠隔転移

《 膵-高分化型神経内分泌腫瘍 》

T-原発腫瘍

TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	膵臓に限局し ^a 、最大径が 2cm 以下の腫瘍
T2	膵臓に限局し ^a 、最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍
T3	膵臓に限局し ^a 、最大径が 4cm をこえる腫瘍、または十二指腸もしくは胆管に浸潤する腫瘍
T4	隣接する臓器(胃、脾、結腸、副腎)または大血管(腹腔動脈または上腸間膜動脈)の血管壁に浸潤する腫瘍

注:T に関係なく、多発腫瘍には(m)を表記する。

注 a:隣接する膵周囲脂肪組織への浸潤は含まれるが、隣接する臓器への浸潤は除外される。

N-領域リンパ節

領域リンパ節は各部位の癌腫の項目に示されるものに準ずる。

NX	領域リンパ節の評価が不可能
NO	領域リンパ節転移なし
N1	領域リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり
M1a	肝転移のみ
M1b	肝外転移のみ
M1c	肝転移および肝外転移

Stage-病期

表 14. UICC TNM 分類 病期(Stage)のマトリクス(Matrix) 《膵臓高分化神経内分泌腫瘍》

UICC TNM8 膵臓 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	I	III
T2	II	III
T3	II	III
T4	III	III
M1a-M1c	IV	IV

進展度

表 15. 進展度 UICC TNM 分類からの変換マトリクス(Matrix) 《膵臓高分化神経内分泌腫瘍》

膵臓 高分化神経内分泌腫瘍	NO	N1
T1	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T2	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T3	410: 限局	420: 領域リンパ節転移
T4	430: 隣接臓器浸潤	430: 隣接臓器浸潤
M1a-M1c	440: 遠隔転移	440: 遠隔転移

6. 診断検査

1) 検診—神経内分泌腫瘍に対する検診は存在しない。

2) 臨床症状

- ・腫瘍の増大、周囲組織への浸潤や転移に起因する症状が出現しうる。
- ・機能性腫瘍においては、腫瘍が産生するホルモンにより症状が異なり、多彩である。
 - Insulinoma: 低血糖発作など
 - Gastrinoma: 消化性潰瘍や逆流性食道炎(出血、腹痛、胸やけなど)、下痢など
 - Glucagonoma: 糖尿病、遊走性壊死性紅斑など
 - VIPoma: 大量の下痢、電解質異常など

3) 診断に用いる検査

◇画像診断

- ・CT 検査: 遠隔・リンパ節転移の評価、他臓器浸潤の評価に用いられる。
- ・MRI 検査: 肝転移の評価に有用である。
- ・超音波検査: 脾腫瘍、肝転移評価に用いられる。
- ・PET 検査: NET のように発育が遅い腫瘍の同定には向いておらず、肝転移巣を含む再発巣の同定率は低い。未分化で増殖能力の高い NEC には有用である。(保険未収載)

◇内視鏡検査(生検含む): 消化管内視鏡にて、粘膜下腫瘍様隆起を認める。増大すると中心陥凹や潰瘍形成を伴う。粘膜下腫瘍様の形態を示すが、粘膜真相から発生した病変であるため、内視鏡下生検による組織学的診断率は高い。

- ・超音波内視鏡(EUS): 内視鏡の先端部の超音波プローブによって、深達度診断、腫瘍サイズ計測が可能である。また CT、MRI 検査で検出できない小病変の発見に有用である。

◇腫瘍マーカー: CEA、SCC などが腫瘍の進行により高値となる。

◇SASI テスト: 機能性膵・消化管 NET の局在診断に有用である。腫瘍の栄養動脈が疑われる動脈に薬剤を流し、その前後の血中ホルモン濃度を測定する。

◇免疫組織化学検査: 前述

7. 治療

治療方針

(1) 外科的切除・内視鏡的切除

- ・切除可能な病変に対しては、外科的もしくは内視鏡的切除が基本方針となる。
- (切除術式に関しては原発巣の存在する部位ごとに異なるため、各部位のテキストを参照のこと)
- ・ただし一部に経過観察可能と考えられる例も存在する。

(2) 放射線療法

- ・根治的な放射線治療は、現時点で有効性を示すデータがなく推奨されていない。

(3) 化学療法

- ・切除不可能な病変に対しては、抗腫瘍薬や各種症状に合わせた緩和的療法を行う。

8. 参考文献

- 1) Ito, T., et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol 2010; 45(2): 234-243.
- 2) 笠島敦子ら. 膵・消化管内分泌腫瘍の病理組織像と最近の話題. 内分泌甲状腺外会誌 2014; 31(4): 284-289.
- 3) Lloyd RV, et al/IARC. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. Fourth Edition. 2017
- 4) 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン 第1版 2015年(金原出版)
- 5) UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第8版 日本語版(金原出版)