

### セミナー3

#### 「膵消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療 —外科的視点から—」

関西電力病院 外科部長

神経内分泌腫瘍センター 副センター長 河本 泉先生

#### (1) はじめに

このNET（神経内分泌腫瘍）という腫瘍は100年以上前に小腸でカルチノイドという診断が付いていました。NET（Neuroendocrine Tumor）は、2010年に名前が変わりまして「NEN（Neuroendocrine Neoplasm）」というふうになりました。日本でも最近このNENという名前が神経内分泌腫瘍全体をさす名前として使われるようになってますので、私のほうも今日はこのNENという名前で進めさせてもらいたいと思います。

このNENですけれども、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）のガイドラインには肺だとか胸腺だとか副腎だとかというのも書かれています。神経内分泌腫瘍は全身のあらゆる臓器から出てきます。肺、胃、膵臓、消化管、それ以外にも卵巣、それから子宮、非常に多岐にわたって色々な臓器から出てきます。それぞれによって治療方針が変わってきますけども、今日は膵臓と消化管の主に外科治療のことについてお話します。小さなNENは経過観察できることもあるのではないかというお話も少しさせて頂こうかと思えます。

#### (2) 膵・消化管NENの診断と症状

##### 1. 神経内分泌腫瘍の分類

###### ①原発単別の分類

NENの分類ですが、まず原発別の分類、これは自分の病態を知るためによく覚えていてください。主治医も知らなくてはいけませんけれども、原発がどこか、これによって治療方針、薬の選択も変わってきます。

###### ②機能性と非機能性

それから、内分泌症状と呼んでいますけれども、ホルモンの分泌による特異的な症状があれば、それを機能性（症候性）といい、そういうホルモン症状を伴わないものを非機能性（非症候性）といい、二つに分かれます。

###### ③遺伝性

それから、遺伝性、家族性のもの。本当に多いのはMEN1型ですね。これはどうしても把握しておく必要があるということと、治療方針を知るためこの病気が何かという事を知るために、WHOの分類をしっかりとっておかないといけないのです。

###### ④病理（WHO）

さっきから、NET-G1、G2、G3、NECという話がありましたけれど、膵臓は2017年

にそのようになりました。そして、2019年に消化管のほうも膵臓と同じNET-G1、G2、G3、NECというふうになるというふう聞いております。もう今年秋ぐらいには新しいカテゴリーに分かれると思います。

## 2. 機能性NENの症状

さて、機能性のNENですけれどもそれぞれ分泌するホルモンによっていろいろな症状が出てきます。

### ① インスリノーマ

インスリノーマの症状は、低血糖、空腹感のほかによく意識を失うというのがあります。ただし必ずしも必ず意識を失うわけではない。長期間に低血糖に慣れていきますと自然にごはんを食べると良くなるというのが分かるので、たくさん食べるようになります。私が手術した患者さんのなかで一番体重が多かったのは160kgという患者さんです。もともと100kgくらいの方だったらしいのですけども、たくさん食べることでその症状がなくなると、結局160kgくらいまで体重が増えました。膵頭十二指腸切除という手術をしましたが、私が今まで実際手術をした患者さんの中でも最高体重の方です。また、鬱みたいになってしまう患者さん、それから、家族がちょっとなんか行動がおかしいよ、ボケたんじゃない、ってというような症状で来られる患者さんもいます。

### ② ガストリノーマ

ガストリノーマも、潰瘍があってガストリン値が高ければ即ガストリノーマかという、必ずしもそういうわけではありません。難治性の潰瘍でもガストリノーマじゃない患者さんがいますし、実はそれがほとんどです。そういう患者さんのなかに如何にこの病気を見つけてくるか、ちゃんと見逃さずに見つけるか、という事が大事になってきます。

### ③ 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)

もう一つは多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)です。これは治療方針がちがうので大事です。私たち外科医にとってこのMEN1かMEN1じゃないかという事は、外科の治療方針を決めるうえで大きく違います。何で違うかという、異時性、同時性に多発するという事。これがとても大事です。というのはふつう腫瘍というのは、複数できることもありますけれども、一つの臓器に一つぐらいしかできません。ですが、このMEN1の患者さんのガストリノーマは十二指腸だけではなく膵臓に多発することもあります。それから、もともと生殖細胞の遺伝子変異の問題です。その細胞はずうっとその遺伝形質というのは引き継ぐわけで、例えば膵臓には腫瘍がなく十二指腸だけだと思って十二指腸の腫瘍をメインで手術をしたとしても、あとで残っている膵臓のほうから腫瘍が出てくる場合があります。異時性の多発という問題です。再発ではないんですけども再発のようにも見えることがあります。ですので、再発性に膵臓の内分泌腫瘍が出てきた場合には、再発というより異時性の多発という事も考えておかないといけません。ということで私たち外科医にとりまして、MEN1というのは通常の散発性で遺伝性ではないNETではないので、すごく

治療方針を考えないといけないという重要な問題となってきます。

#### ④ NEN の病理分類 (WHO)

それから NEN の病理分類です。2000 年の分類では、色々な要素が加わって「内分泌腫瘍」だとか「がん」だとかいう名前を付けてやっていました。そのあと Ki67 指数に従って分けることで予後がわかるという事もありました。今では WNO2017 の分類、これはとても大事、治療方針を決めるうえでとても大事なことになります。特に、NET が NEC に変わることはありません。「NET が転移したから NEC になりました」ということで、お薬の選択を変えられている先生もいますけれども、決してそうではないということ、これは十分知って頂く必要があると思います。

### 3. 膵・消化管 NEN の治療法

次に膵・消化管 NEN の治療法です。

これはいろいろな治療法があります。先ほどの話にありました薬物療法や PRRT もありますが。私は外科医です。もちろん薬物療法もやっていますが、外科医の得意とする切除というところで、今日はその切除を中心にお話をさせて頂こうと思います。しかし切除というのは外科的切除があるだけではありません。いま非常に発達してきているのが内視鏡的切除です。内視鏡をやっておられる消化器内科の先生方は、特に直腸の NET などが早いうちに見つかりますとこれでよく治療されているというのがあります。これもとても重要な位置づけに今ではなっています。

#### ① 治療の目的

さて、この神経内分泌腫瘍の治療の目的というのは二つあります。

一つは、ホルモン症状を持っている場合にはその内分泌症状の改善・緩和というのが一つ大きな目標となってきます。これは手術もそうですし、薬物療法でも大きな目標となります。

もう一つは、やはりこれは悪性腫瘍ですし生命予後をいかに長く生きられるかと考えますと、生命予後の改善というのが一つ大きな治療の目標となるかと思えます。唯一の根治的治療法というのはやはり切除を行うということです。

### 4. 膵・消化管 NEN の診断

#### ① どのように腫瘍を見つけるか

そのためには一番大事なことはいかに正確にこの病気を診断するかという事です。要は転移があるかないかとか、どこの範囲まで腫瘍があるかとかです。機能性の神経内分泌腫瘍の場合は非常に小さな場合があります。その小さな場合にはどこにあるか分からないことがありますので、正確な局在診断をしてちゃんと治療をするということが大事になってきます。その診断には画像診断が用いられます。通常は EUS (消化管内視鏡) だとか CT、MRI、それから内視鏡、内視鏡下エコー、ソマトスタチンシンチグラフィですね、こう

いうものが画像診断に用いられます。

## ② 機能的診断

そうじゃない場合にはですね、機能的診断をすることが必要になるのですが、これはホルモンの過剰分泌を伴う機能性疾患にしか使えません。具体的にも説明しますが、最初に内分泌腫瘍の症状のところでお話しましたように内分泌腫瘍だけに認められる症状はとても少ない、ということで、いかにこの疾患を疑うかというところから診断が始まりますので、いかに疑うかというところはとても大事になって参ります。この病気は、医者も患者さん側も、いかにこの知識を持っているかということがまずこの疑うというところにつながりますので、皆さんはしっかりと医者とも診てもらった先生方とも十分知識を共有しながらやって頂ければと思います。

## ③ EUS-FMA

最近の EUS-FNA（超音波内視鏡下でする生検）の技術はすごく発達していますので、基本的にはこれをやって頂いて病理診断をつけていただくことで後の治療方針がとても良くなります。ただ、腫瘍が小さいものであったり腫瘍のある場所によってはこれができないというようなことがありますので、その時にはたオクトレオスキャンですね、ああいうもので診断を付けて治療方針を決めていくということになります。

## ④ サシテスト (SACI test)

また、機能性内分泌腫瘍のホルモン異常分泌能を用いた検査の一つ、選択的動脈内刺激薬注入法、長い名前ですから「サシテスト (SACI test)」と私たちは呼んでいるんですけども、こういう検査方法があります。これは、広い範囲はできないのです。膵臓とか十二指腸あたりの腫瘍にしかできないのですけれども、私たちが良く扱う領域の機能性腫瘍はこの領域にたくさんできますので、この領域の機能性腫瘍に限ってだけとらえることが出来る検査です。膵臓に行く動脈は、まず胃十二指腸動脈と言って膵臓の頭のあたりと十二指腸の栄養をする動脈、次に上腸間膜動脈という腸に行く動脈の一部が膵臓の頭の部分の下側の栄養をする動脈、三番目に脾動脈というのが膵臓のしっぽ側の栄養をする動脈です。これらの膵臓に行く動脈にカテーテルを入れていき刺激薬を入れてどの動脈の支配領域に腫瘍があるかというのをチェックする方法です。順に動脈に刺激剤を注入していくと腫瘍がある部位ではインスリンなどがたくさん出てその部位に腫瘍があることが分かります。

## ⑤ ガストリノーマの診断

次はガストリノーマの診断です。先ほど言いましたように、潰瘍があつて高ガストリン血症があつたら即ガストリノーマじゃないかという事で最近よくご紹介を頂きます。しかし、潰瘍があるといつて、その時に一時的なものだとみられて潰瘍のお薬を出されます。今では PPI と言われているお薬があつてすごく酸を抑えてくれるのですけれども、胃酸を抑えることによって胃の酸が出なくなります、そうすると体の中ではガストリンを作る細胞から「ちゃんと胃酸を分泌しなさい」という信号でガストリンというホルモンが出るの

です。つまり、PPI を長く飲んでいいると胃酸の分泌が抑えられているがためにガストリンがたくさん出てしまうということが起こります。そうすると、ガストリノーマでもないのに一見ガストリノーマのように見えてしまうということがあるんですね。ちゃんとその途中で胃酸の過剰分泌があるかどうかという事をチェックしないとガストリノーマかどうかという事は分かりません。そのためには色々な検査方法があります。胃酸を直接採って胃酸の量を見る方法もありますけれど、私たちは胃酸の過剰分泌を胃の中のペーハー (pH) をチェックする方法でやっています。胃酸はもちろん HCl ですので pH は1 ですね。ガストリノーマがあるというか、胃酸の過剰分泌の時に、胃の中の pH が非常に低い状態になるんですけれども、この患者さんが手術するとちゃんと pH が高い位置に戻ってくるということです。こんな方法でガストリノーマかどうかということをチェックしています。こうやって疑わしい疾患はたくさんあるんですけれども、それを丁寧にそうじゃないか、そうかということを確認しながら、診断を進めていく必要があります。

#### ⑥ オクトレオスキャン

オクトレオスキャンが 2015 年に保険承認になりました。

オクトレオスキャンが保険承認になった時に、原発巣検査が入用だった患者さんが一人いらっしゃいます。それを紹介させていただきます。最初たくさん肝転移が見つかりました。生検で NET であるという事が分かりまして、ただ原発が分からない。CT で見ても良く分からない。肝転移に対してだけは、患者さんのお仕事とかいろいろなご都合があったので、TACE (肝動脈化学塞栓術) をやってみました。これが良く効いてくれてまして、ほとんど腫瘍が見えない状況になっていました。そのあとずっと経過を見ていたんですけれども、オクトレオスキャンが保険承認になったからやってみようということで、やってみたら、CT で見ても分からなかったのが小腸に集積があったんですね。見返してみると普通の CT でもそれっぽいものは写っている。後で見返すとあるっていうのは分かるんですけども、初めに画像を見ているときには私はちょっとよう見つけなかったです。ということで非常にオクトレオスキャンが有用になった症例で、この患者さんは原発巣を取りました。もう一つ、オクトレオスキャンの限界が一つ分かったんですけれども、術中エコーをしてみたら 1 か所だけ肝転移が残っていました。でも術中エコーでこれ 1 か所だけだったのでこれも取って、今のところ目に見える腫瘍は無いという状況です。患者さんの病理組織像で NET という事もちゃんと確認しています。

#### ⑦ NEN の診断のまとめ

色々な試験を組み合わせるとやるという事がとても大事なんですけれども、ただインスリノーマだけはですね、SSTR 2 (ソマトスタチン受容体のひとつ)、先ほど伊藤先生が一番最初に細胞の絵を示して SSTR 2 が発現するのが NET の特徴だとおっしゃってましたけれども、インスリノーマだけはその発現率が低いです。腫瘍が小さいとこの検査、オクトレオスキャンはあまり有用じゃないというのがありますし、先ほど示しましたように SSTR2 のレセプター (ソマトスタチンのレセプター) は発現率が低いということもあるんでしょ

うけれども、7例 SRS やったうち 1例だけしか陽性にならなかった、ということです。

EUS すごいですね、それから SACI テストもすごいですね、やはりこの辺はいい診断につながるかなと思います。SRS ですが、新しい検査だからといって何にでも使えるわけではないのと、悪性度が高くなると試験の陽性率が低くなる。

色々な検査があります、画像診断では CT、MRI、EUS、ソマトスタチン受容体シンチグラフィなどなど、ありますけれども、いずれにしてもですね、それぞれ検査の特徴を利用して、検査の限界をちゃんと分かったうえで、それぞれ検査をやる必要があるんじゃないかというふうに思います。

### (3) 膵・消化管 NEN の治療

今から外科的な手術の話です。経過観察の話も入れていきたいと思います。

#### 1. 治療方針

さて膵消化管 NEN の治療方針です。まずは①限局しているか、②近くに転移はあるけれどもその局所だけでおさまっているか、③遠隔転移があるか、によって外科的な治療方針を変えています。というのは、外科的な治療というのは取りきることに意義があると思います。または、内分泌腫瘍のコントロールをいかに出来るかというところに意義があると思いますので、それが可能になるかどうかということで、外科的な切除をするかどうかを決めています。それと、お薬を組み合わたりするというのも最初からストラテジーとして考えながら治療方針を決めています。

#### 2. 術式選択

次に外科的な手術の術式選択ですけれども、色々な名前の手術があります。簡単に説明していきます。

膵臓だとか十二指腸だとかの腫瘍の基本的な手術のひとつが膵頭十二指腸切除と言いまして、膵臓の頭と十二指腸全部それから一部胆管胆嚢まで取るような手術になります。これは標準的な手術です。

それから膵臓のしっぽ側にある腫瘍に関しては、この辺にあるリンパ節も郭清といって一緒にお掃除しながら取ってこなくてははいけませんので、それも含めて脾臓もとってくるという膵体尾部切除というのが標準的な手術になります。

#### 3. 縮小手術

しかしこの内分泌腫瘍、経過観察できるものもあるというくらい中には悪性度の低いものもあります。インスリノーマにいたっては 9割くらいが悪性度がかなり低いですから良性に近い腫瘍だというふうに考えて縮小手術ができます。こういう腫瘍は定型的な手術をするというとかえって過大侵襲になってしまうという事が考えられますので、その場合には、膵臓の真ん中だけを取るとか、膵臓の体尾部は取るんだけど脾臓を残して、そうするとリンパ節のお掃除（郭清）ができないんですけれども、十二指腸にしか腫瘍がないということが分かっているときにはあえて膵臓の頭のところは一緒に取らないで残す、膵温

存十二指腸切除術というのですが、そういう術式を選んだりします。また、腫瘍の部分だけを削りぬくという方法もあります。悪性度の低いものについては、こういう縮小手術が出来ないかということを考えます。ただしこれには転移があるかないかどうかというのはしっかりチェックしながらやっていかないといけないということになります。

まず非機能性の神経内分泌腫瘍 81 例について、自分たちの症例でみてみたのですけれども大部分が膵臓ということですね、NEC も一部あります。とこういう分布を見ていきますと、大きさが小さいものはやはり NET の G1 とか比較的小さいものが多いこと、そして、やはりリンパ節転移や他の転移は腫瘍が大きくなるほど少し増えていく傾向がありますので、比較的小さな腫瘍は縮小手術が出来るんじゃないかと思います。ただし、小さくても転移をしているものも NEC もあったりしますので、すべてが均一にできるという事ではありません。慎重に、術中判断も含めて転移がないということを確認しながらやっていきます。十二指腸でも同じようなことです。神経内分泌腫瘍は基本的には悪性なので標準手術というのを必要と考えないといけないのですけれども、そのなかで、いかに縮小手術ができるかということを念頭に置きながらやっています。

#### 4. 経過観察

こうやってなるべく患者さんの負担にならないような手術、かつちゃんと根治が出来るだろうという術式を選びながら手術をしているのですけれども、2 cm以下の小さな腫瘍ですね、これに対してNCCN のガイドラインのほうでは、すべてではないのですけれども、一部の症例では経過観察というものもしてもいいんじゃないかという提案をされています。基本は手術だと思っはいるのですけれども、基本的に 1 cm以下の小さい腫瘍の患者さんに関しては、すごく高齢であるとか、患者さんがすごく経過観察を望まれるというような場合には、経過観察をするという事があります。患者さんには手術が基本ですというお話はしています。明らかに、周りにしみこんでいないとかリンパ節転移がないだとかということを確認する、できたら、病理を取ってNET-G1 であるということを確認する。ただ EUS-FNA(超音波内視鏡下生検)が全部の医院でできるというわけではありませんので、オクトレオスキャンなんかと一緒に使います。小さいのでオクトレオスキャンも染まってこないことも、見えてこないこともあります、一応そういうことをします。

で、実はこれは決して最近始めた方針ではなくて、もう 10 年以上前から小さいものはいるんじゃないかなということで考えていました。それで、最初に経過観察を始めたのは 2006 年からなんですけれども、ある患者さんで腫瘍がこの時に 6、7 mmぐらいだったのが、2006 年もそれくらい、2012 年に見ても同じくらい、去年に見ても同じくらい、今年見ましたけれど今年でも同じくらい、ということで、この方は若いかなんですけれども、そうしても主膵管に近いという事もあって、膵頭十二指腸切除をしないといけないねという話で、それも嫌だ、ということで、経過観察をしていました。ですから、必ずしもいつもできるというわけではありませんし、慎重に見ていかないといけないことも確かですし、中には転移をしてくるというリスクというのも考えなければいけない。ですけれども、なかには

こうやって転移をしない患者さんもいるという事です。

#### 5. インスリノーマの治療

それからもう一つ次にインスリノーマ。インスリノーマは良性（悪性度が非常に低い）ということがあります。23例の患者さんについてみてみますと、大部分がNETのG1でした。やはり、Ki67からみても非常に悪性度が低い分類に入ると思います。縮小手術のひとつ核出術ですが、膵臓にある腫瘍を削りぬきます。がんの手術をやっている先生からするとこの腫瘍に沿って腫瘍を削りぬくというのは、周りにがんが浸潤していた時に腫瘍を残してくるから恐いと、良く言われます。しかし、インスリノーマは基本的に腫瘍にそってこりっと核出するというで十分じゃないかと考えています。また、時には最近腹腔鏡でやることもあります。しかし全員手術が出来るというわけではないし、やはりインスリノーマと言っても慎重な判断が必要です。

#### 6. ガストリノーマの治療

次に、ガストリノーマですね。ガストリノーマはインスリノーマとは全く逆です。G1が多いということは確かでインスリノーマと一緒に。ところがものすごく転移しているのです。少なくともリンパ節への転移がすごく多い。あと特徴はMENの1型（MEN1）の患者さんが多いことです。こうみると全くインスリノーマと違うということでやはりそのサブカテゴリーごと、腫瘍の分類ごとにしっかりした治療方針をとっていかないと、「ドツボにはまる」といいますか、足をすくわれると言いますか、ちゃんとした治療方針にならないという事です。

#### 7. MEN1 の治療

ただこのMEN1は異時性多発の時の手術のことを考えて、最初の手術で如何に膵臓の機能温存をしておくかということがとても大事でして、例えば、十二指腸にあるからと言って安易に膵頭十二指腸切除をぼんとやってしまうと、そのあと膵尾部のところに異時性多発が出てきたら膵尾部を取らないといけません。そうすると、膵全摘になってしまいます。これは患者さんにとって非常に大きな負担になります。

またMEN1は若年で発症することが多い、通常の膵臓がんとくらべても若年なので、もし大きな手術をしてしまうと、その後その患者さんはずいぶん長く予後があるわけですから、その間ずっと生活に支障をきたしてくる、ということになります。ですから、いかに膵機能を温存するかという手術を考える、ということを私たちはとても大事にしています。

#### 8. 手術適用

小さな非機能性のものまで手術の適用にしているのかどうかということです。ガイドラインでは、今のところ膵腫瘍2cm以上だったら手術適用と考えてもいいのではないか、また2cmより小さくても増殖速度が速いのであれば手術適用と考えた方がいいのではないか、ということが言われています。

#### 9. 遠隔転移の手術



次に、遠隔転移は外科手術の対象としていいのかどうかということです。伊藤先生の論文では遠隔転移の頻度が 21%あるということでした。遠隔転移は私たちの症例で見えていきましても、NET 全体で見ると、遠隔転移の治療を目的に来られる方もいるという事もあって先ほどの統計より若干多い 28%です。非機能性だけで見ると 35%、3 分の 1 の方に遠隔転移があります。この患者さんの外科治療はどうして行くのかという事が非常に悩ましい所です。特に NEC の患者さんにいたっては 9 割の患者さんが遠隔転移なんですね、NEC の患者さんに関しては今のところ私たちは遠隔転移があった場合には基本的には手術適用としていません。というのは、最初は手術をやっていたのですがほぼ再発しました。ですから進行性の場合の外科切除というのは今でも大きな問題だと思います。

膵がんの全国統計で見ますと、遠隔転移がある NET について切除したのとしないのでは、したほうがいいです。完全に残さなければ予後はいい、というような感じにも見えます。シアデータでも同じようなのが出ていて、切除しないのと切除したのに分けると、切除した方が切除しないのに比べて予後が良いという、これだけで見ると外科切除しての方がいいのではないかという感じに思われるかもしれませんが。しかしこれは比較試験ではないです。つまり「切れるものを切っている」という結果になっている」ということです。ですので、本当に手術をしていいかどうかというのは正直分からないのです。

NCCN のガイドラインでも、手術という事がちゃんと書かれるようになりました。なので、一定のコンセンサスは得られて、手術というのが良いと言われているのは確かだと思いますけれども、推奨度は 2B（委員の一致の無い推奨。2A は委員が一致して推奨）になっているので、いろんな意見があるんだろうな、ということだと思います。ということで、遠隔転移を伴っているような症例、肝転移にたいする外科的な切除というのは、やはり「完全に切り切れる」という判断があればいいのではないかとは思いますが、その完全に切り切れるという判断をどこでするか、また、どの程度までだったら残してもいいのか、許されるのか。（これについては、7 割取ればいいという意見もあれば、9 割以上取らないといけないといういろんな論文も出ています。）これはまだコンセンサスができていないということで、今後の課題ではないかというふうに考えています。

#### 10. 切除後の治療

切除後の進行に対しては基本的には薬物治療とかその他の治療が大きな役割を果たすのではないかというふうに思っていますけれども、その中で一部この手術というのが役立つ症例というのがどういうところになるのか、これを見つけていくのが私たち外科医の課題ではないかというふうに思っています。

今日お話したことは、膵消化管 NEN の分類それから外科に繋がるところで外科の治療に役立つ局在診断法とはどういうものか、それから、転移を伴う膵消化管 NEN の外科治療の問題・課題、ということをお話させていただきました。

以上です。ありがとうございました。