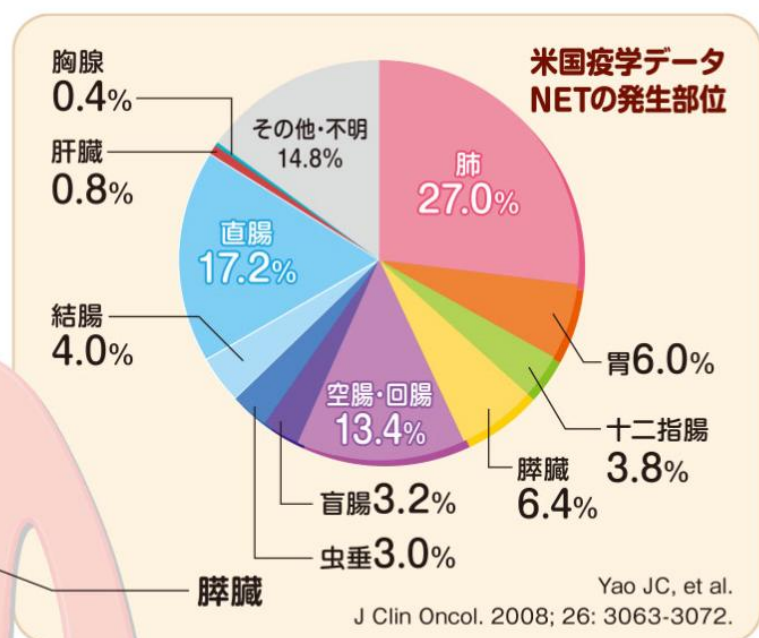
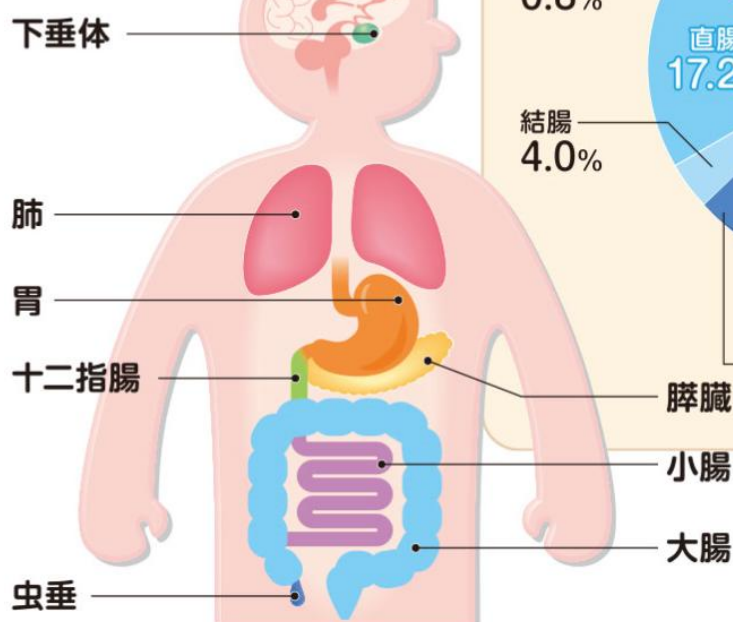


神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor : NET）とは

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor : NET）とは、人体に広く分布する神経内分泌細胞からできる腫瘍で、膵臓、消化管（胃、十二指腸、小腸、虫垂、大腸）、肺など全身のさまざまな臓器にできます。

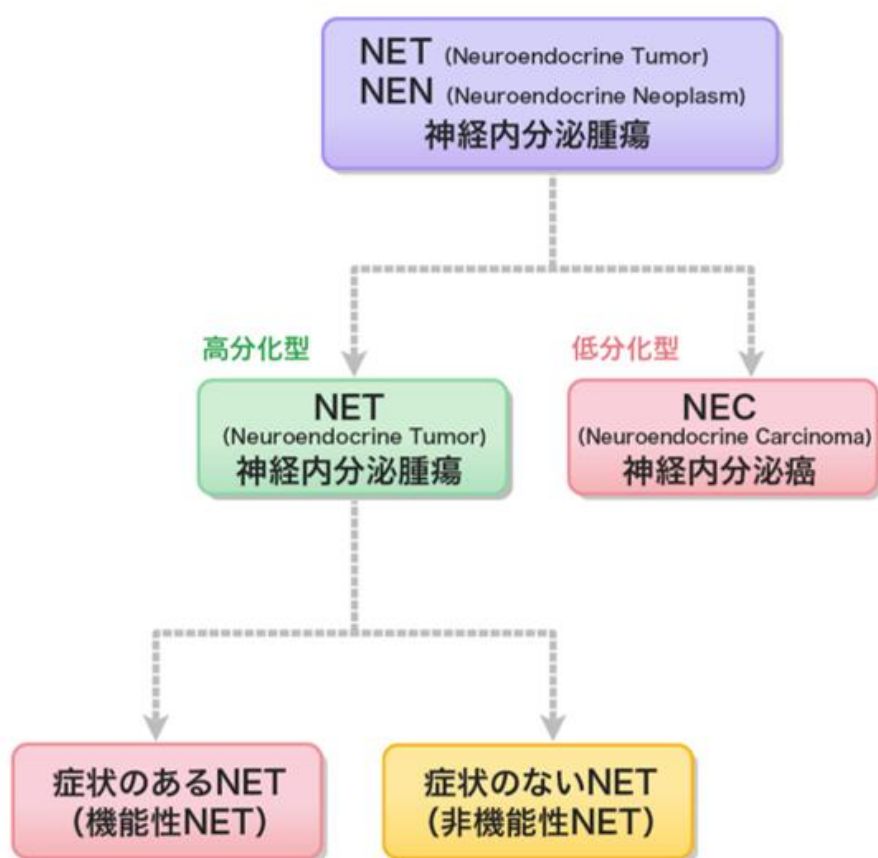
NETのできる 主な臓器



近年、患者数の増加が報告されており、2010年の調査によると、日本全国の新規発症患者数は**膵 NET** 患者さんで約 1,595 人、**消化管 NET** 患者さんで 4,408 人と報告されております。

なお、膵臓からできる NET は、**NEN (Neuroendocrine neoplasms)** と呼ばれることが推奨されています。

神経内分泌腫瘍は高分化型で比較的悪性度の低いNET (Neuroendocrine Tumor) と低分化型で悪性度の高いNEC (Neuroendocrine Carcinoma) に分けられます。また、なかには腫瘍から分泌されるホルモンが人体に強い影響を与えて、異常な症状が出る機能性NETと症状のない非機能性NETに分けられるなど、NETはさまざまな側面から分類されます。



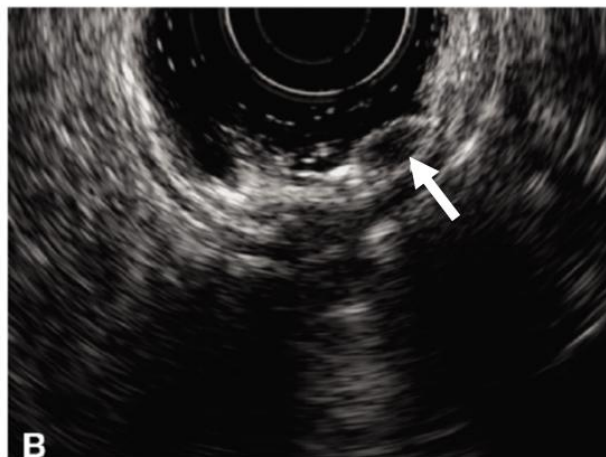
機能的 NET は、腫瘍の分泌するホルモンが特有な症状を引き起こし、産生されるホルモンの種類によって症状が異なります。

	主な症状	産生ホルモン	悪性頻度 (%)	腫瘍部位
インスリノーマ	低血糖（動悸、冷や汗、意識障害、異常行動など）	インスリン	5~10	膵
ガストリノーマ（ゾリンジャーエリソン症候群）	消化性潰瘍、逆流性食道炎、脂肪便	ガストリン	> 90	膵、十二指腸、胃、腸間膜
VIPオーマ	激しい水様性下痢、低カリウム血症	VIP 、PHI	75	膵、十二指腸
グルカゴノーマ	融解性移動性紅斑、糖尿病、体重減少、貧血	グルカゴン	50	膵
セロトニン産生腫瘍（カルチノイド症候群）	肝転移後に、皮膚の潮紅、下痢、心疾患、気管支収縮	セロトニン など	100	全消化管、呼吸器、胸腺、膵
ソマトスタチノーマ	糖尿病、脂肪便、胆石	ソマトスタチン	50	膵、十二指腸

補 足

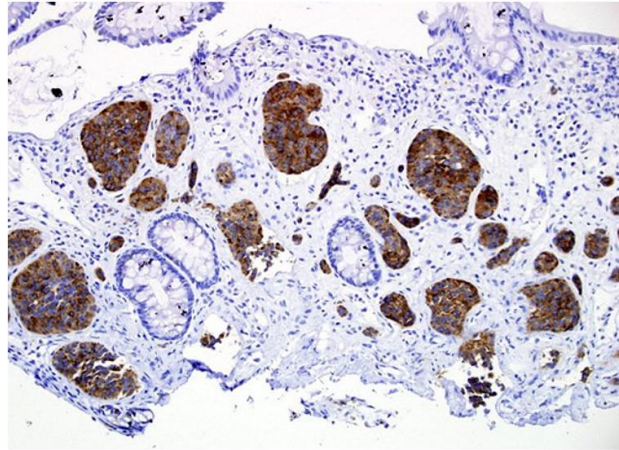
神経内分泌腫瘍（NET）に特有な検査法

- * 一般に、**神経内分泌腫瘍**では、内視鏡、CT、MRI、**超音波内視鏡（EUS）**などの検査を行います。



EUS

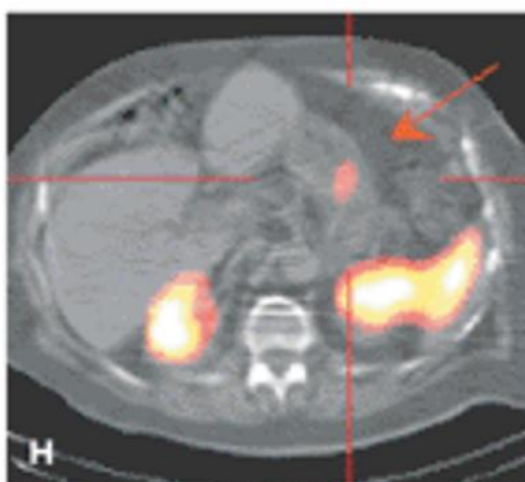
- * 病理診断では、H E 染色に加え、**クロモグラニンA**、**シナプトフィジン**の免疫染色を行います。



クロモグラニンA免疫染色

- * 血液中の**クロモグラニンA**の測定は**NET**に特有な検査法です。なお、血液中の神経特異的エノラーゼ（NSE）の測定も有用ですが、感度が低いのが問題です。

- * ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
(インジウム 111 標識ペンテトレオチド
[オクトレオスキャン[®]])はNETに特有な検査法です。



- * ソマトスタチン受容体 PET/CT (^{68}Ga -DOTA-TOC・PET/CT) はNETに特有な検査法です。



● 消化管NETのWHO分類

表 1 NETの2010年WHO分類

2010年WHO分類		核分裂像数	Ki-67 指数	特徴
神経内分泌腫瘍 (NET)	NET G1	< 2	≤ 2%	<ul style="list-style-type: none"> ○ 高分化型 ○ 腫瘍細胞は、比較的均一な円形の核を有し、リボン状、索状、管状、充実性の胞巣を形成する ○ G2ではまれに壊死を認めることもあるが、その大きさは小さい ○ 増殖能は低く、低～中悪性度 ○ カルチノイド腫瘍と呼ばれる場合もある (特にG1)
	NET G2	2～20	3～20%	
神経内分泌癌 (NEC)		> 20	>20%	<ul style="list-style-type: none"> ○ 低分化型 ○ 腫瘍細胞はN/Cの大きい異型細胞で、未熟であるが、組織像は小細胞癌型、大細胞癌型で異なる ○ 増殖能は高く、高悪性度 ○ 小細胞癌、大細胞癌に分けられる

(WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Ed, Bosman FT, et al (eds), IARC Press, Lyons, 2010)

● 膵NETのWHO分類

分類/グレード		Ki-67指数	核分裂像数 (/10HPF)	特徴
高分化型	PanNET G1	<3%	<2	高分化型 腫瘍細胞は、腫瘍細胞は正常の細胞に似ている 増殖能は低く、低～中悪性度 カルチノイド腫瘍と呼ばれる場合もある
	PanNET G2	3～20%	2～20	
	PanNET G3	> 20%	> 20	
低分化型	PanNEC (G3) 小細胞型、大細胞型	> 20%	> 20	低分化型 腫瘍細胞は正常細胞の機能をほとんど持たず、未熟で、増殖能が高い 増殖能は高く、高悪性度 小細胞癌、大細胞癌に分けられる

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Eds: Lloyd RV, et al. 4th Edition, 2017 IARC Press, Lyon France.

● 肺NETのWHO分類

		細胞形態	核分裂像数	壊死
カルチノイド	定型カルチノイド	カルチノイド形態	<2	なし
	異型カルチノイド	カルチノイド形態	2~10	部分的
神経内分泌癌	小細胞癌	小細胞（通常、直径が休止期リンパ球の3個分程度まで）、細胞質が乏しい、核内クロマチンは細顆粒状で核小体が目立たない	≥11	広範
	大細胞神経内分泌癌	神経内分泌形態（類器官構造、柵状配列、ロゼット様、索状）、大型の細胞、核/細胞質比が低い、核クロマチンが粗、核小体が目立つ（核クロマチンが繊細ないし細顆粒状で、核小体が目立たないこともあるが、非小細胞癌としての特徴、すなわち大型の細胞で細胞質が豊富であるという性質を示す）、1つ以上の神経内分泌マーカー陽性かつ/または神経内分泌顆粒を確認	≥11	広範

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th edition. Eds: Travis WD, et al. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2015.より作表

NETは多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)やフォン・ヒッペル・リンドウ病(VHL病)などの遺伝性腫瘍に合併して発生することがあります。

多発性内分泌腫瘍症 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1)

副甲状腺・膵十二指腸・下垂体前葉・副腎皮質・胸腺などに内分泌腫瘍を発生する遺伝性疾患です。その原因は、MEN1 というがん抑制遺伝子の変異といわれています。副甲状腺腫瘍・過形成が約 90%以上と最も多く発生し、副甲状腺機能亢進症が発症します。ガストリノーマやインスリノーマなども認められることがあります。

フォン・ヒッペル・リンドウ病（VHL 病）

中枢神経系の血管芽腫、網膜の血管腫、腎がん、褐色細胞腫などの小さな血管を富む腫瘍やのう胞が数多くできる遺伝性疾患です。膵内分泌腫瘍などの膵病変もできることが知られています。その原因は、VHL というがん抑制遺伝子の変異です。