

# 胃神経内分泌腫瘍の診断と治療方針

一銀内科胃腸科クリニック / 沖縄協同病院 消化器内科 城間 翔

## 【要旨】

胃神経内分泌腫瘍（胃 NET）は、その病態が発生機序により異なり、Rindi 分類（I 型：自己免疫性胃炎に伴うもの、II 型：MEN1 関連、III 型：孤発性）や近年注目される壁細胞機能不全症が報告されている。診断には、内視鏡所見、病理組織検査、ガストリン値、胃内 pH モニタリング、抗体検査などを組み合わせた多面的評価が必要となる。治療は腫瘍径・深達度・転移の有無より異なる。I 型や壁細胞機能不全症では、腫瘍径 1cm 以下であれば経過観察や内視鏡的切除が推奨され、多発例では幽門洞切除も考慮される。II 型では原疾患であるガストリノーマの外科的治療が中心となり、III 型は高悪性度であるため原則的に外科切除が推奨される。ただし、1cm 以下・NET G1・深達度が粘膜下層にとどまる III 型に対しては、内視鏡的切除の適応も検討されている。胃 NET は病型に応じた正確な診断と個別化された治療方針の選択が重要である。

## 【はじめに】

神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：NET）は従来「カルチノイド腫瘍」と呼ばれていたが、2017/2019 年の WHO 分類において「NET」に名称が統一された<sup>1</sup>。

胃 NET はその発生機序から古典的に Rindi らによって提唱された 3 型（I 型：自己免疫性胃炎に伴うもの、II 型：多発性内分泌腫瘍症 1 型（multiple endocrine neoplasia type1：MEN1）に伴うガストリノーマに起因するもの、III 型：孤発性）に分類され、予後にも影響することが知られている<sup>1,2</sup>。また少数例ではあるが、近年ではこのいずれにも該当しない新たな発生機序として、筆者らが報告した壁細胞機能不全症<sup>3,4</sup>の症例が散見される。それぞれの病態を正確に理解することは胃 NET の診断戦略・治療方針の立案において非常に重要である。本稿では胃 NET の病態と診断戦略、治療方針について解説する。

## 【胃 NET の病態】

### I 型胃 NET

I 型胃 NET は、なんらかの自己免疫機序により胃底腺の壁細胞が破壊される自己免疫性胃炎（autoimmune gastritis：AIG）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深層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 micronest：ECM）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。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<sup>5</sup>。AIG の特徴的な内視鏡所見として逆萎縮、固着粘液、残存胃底腺粘膜、white globe appearance、過形成性ポリープ

が挙げられており<sup>6</sup>、これらの所見を内視鏡検査中に認めた場合は AIG に伴う胃 NET の存在を想定し、粘膜下腫瘍様の立ち上がり、黄色～発赤調の頂部、拡張蛇行した血管を伴っている隆起性病変を探すべきである (図 1a-c)。

### II 型胃 NET

II 型胃 NET は、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) に伴うガストリノーマによる高ガストリン血症により、ECL 細胞が腫瘍化したものである。

I 型胃 NET と同様に 1cm 以下の多発性小病変が多く、背景には ECL 細胞過形成が認められる。

### III 型胃 NET

III 型胃 NET は、高ガストリン血症を伴わず、孤発性に発生する。通常は単発性であり (図 2a-d)、比較的大きな腫瘍を形成することが多く、進行性・悪性度が高い傾向にある。

### 壁細胞機能不全症

壁細胞機能不全症の病態の本質は「壁細胞が存在しているにも関わらず、機能していない (=胃酸分泌がない/低下している)」ことである。

壁細胞機能不全症の胃 NET の発生機序は AIG に類似しているが、壁細胞が存在しているにも関わらず機能不全のため胃酸が分泌されないという点で異なり、その結果、胃内が低酸または無酸状態となっており、フィードバックによる G 細胞過形成から高ガストリン血症となり、ECL 細胞が過形成/腫瘍化すると考えられている。

また、背景粘膜の壁細胞プロトンポンプ ( $H^+/K^+-ATPase$ ) 構成蛋白である  $\alpha$ -subunit および  $\beta$ -subunit の免疫染色を行うと  $\alpha$ -subunit および  $\beta$ -subunit の両方、またはどちらかの subunit で陰性となり、この免疫染色の結果が壁細胞の機能不全を示している<sup>4</sup>。

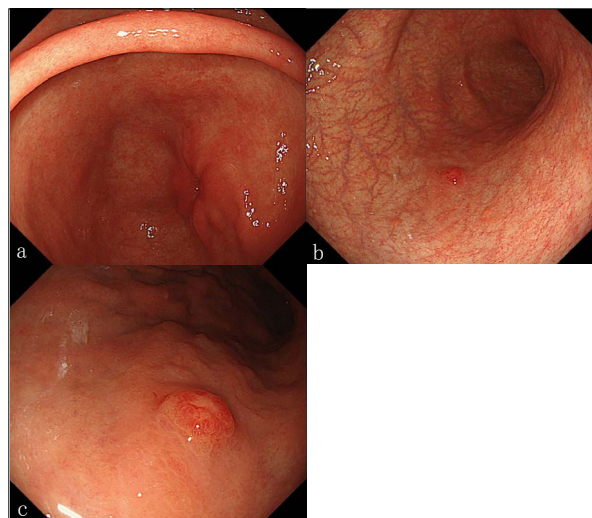


図 1 II 型胃 NET

- a. b. 前庭部に萎縮性変化を認めないが、体部に高度萎縮を認める、逆萎縮の所見である。
- c. 体下部に 6mm 大の中心がやや陥凹した発赤調の隆起性病変を認める。生検で NET G1 の診断となった。

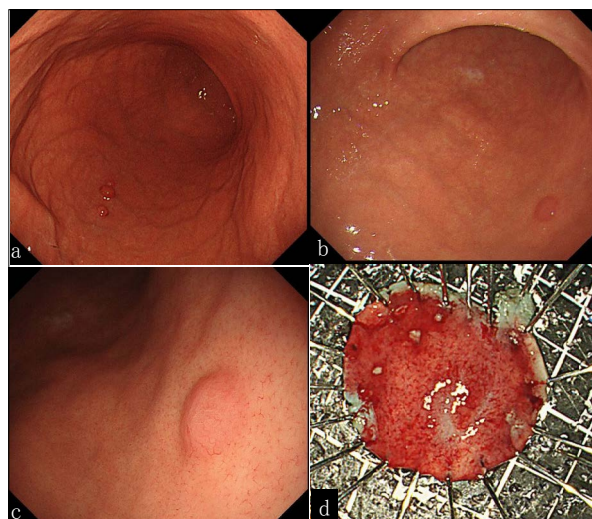


図 2 III 型胃 NET

- a. 背景粘膜に萎縮性変化を認めず、体部に多発する胃底腺ポリープを認める。
- b. 体下部後壁に 6mm 大の発赤調の隆起性病変を認める。
- c. 近接で上皮性変化を認めない上皮性病変、生検で NET G1 の診断。
- d. ESD で一括切除行い、6mm, NET G1, pT1b1(SM1)(20  $\mu$ m), Ly0, V0, HM0, VM0 であり追加治療なしで経過フォロー、1 年 8 か月無再発生存中である。

### 【胃 NET の診断戦略】

胃 NET の多くはスクリーニングの上部消化管内視鏡検査で偶発的に発見されることが多く、表層に血管拡張を伴う黄色調の粘膜下腫瘍様の隆起として認識され、超音波内視鏡検査 (EUS) では第 2 層に主座を置く低エコー腫瘍として描出される。多くの症例は生検で NET と病理診断される。切除標本は病理学的に腫瘍

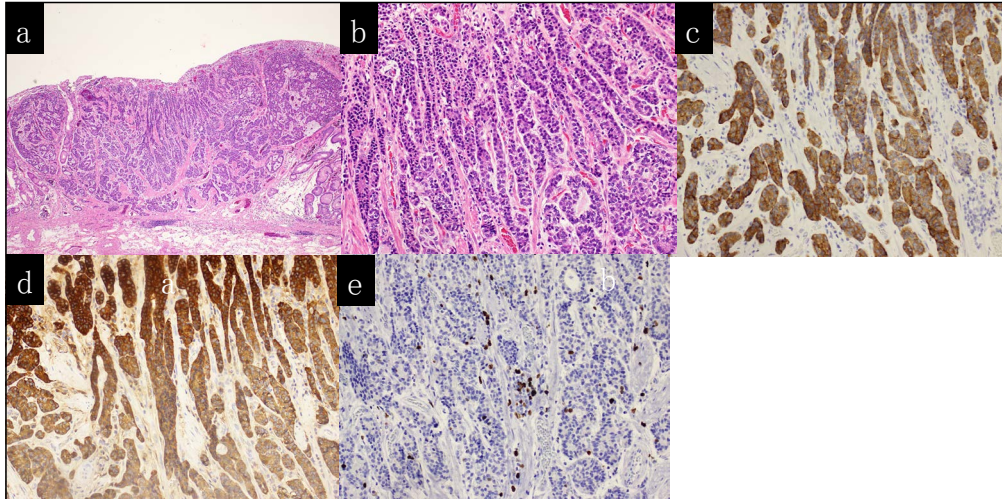


図3 胃 NET の病理像

- a. HE(×40). 切除標本の腫瘍部位。
- b. HE(×200). 高倍率で小型の腫瘍細胞が索状に増生している。
- c. Synaptophysin(×200) d. Chromogranin A(×200). 免疫染色で神経内分泌マーカーである Synaptophysin と Chromogranin A がともに腫瘍細胞内に陽性であり NET と診断される。
- e. Ki-67(×200). Ki-67index は 3% 未満であり NET G1 の診断となった。

の粘膜下層浸潤を認めることが多く、高倍率で小型の腫瘍細胞が索状に増生している (図 3a, b)。また免疫染色では、神経内分泌マーカーである Synaptophysin (図 3 c)、Chromogranin A (図 3 d) とともに腫瘍細胞内に陽性であり、NET と診断される。さらに NET は腫瘍細胞の増殖能を示す核分裂像・Ki-67 染色 (図 3 e) を用いて G1 ~ G3 に分類される<sup>1</sup>。

胃 NET の診断戦略を図 4 に記載する。病理学的に胃 NET が診断された際、多発病変であれば III 型胃 NET の可能性は低くなるが、実際には高ガストリン血症の有無を鑑別する必要がある。高ガストリン血症であれば、ガストリン非依存性である III 型胃 NET が除外され壁細胞機能不全症、I 型胃 NET と II 型胃 NET の鑑別となる。ここで注意しなければならないのは、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 長期内服歴による高ガストリン血症から胃神経内分泌腫瘍を生じた報告もあり<sup>7</sup>、PPI 長期内服歴がないことを確認する必要がある。

II 型胃 NET を鑑別するには、主に十二指腸～膵臓に生じるガストリノーマの存在を確認する必要がある。ガストリノーマの診断には画像診断 (CT、MRI、EUS、シンチグラフィ) が

有用であるとされているが、画像検査で検出されない micro ガストリノーマの存在も考慮する必要がある。micro ガストリノーマによる II 型胃 NET を除外するには、胃内 pH モニタリング試験が有用であると報告されている<sup>4</sup>。高ガストリン血症の上で胃内 pH が低値 (=高酸状態) であれば、壁細胞がガストリンに反応し胃酸分泌が亢進しているため、ガストリノーマの存在が示唆され II 型胃 NET が疑われる。逆に高ガストリン血症にも関わらず胃内 pH が高値 (=無酸または低酸状態) であれば、ガストリンに対して壁細胞が反応しておらず、フィードバックによる高ガストリン血症が生じると考えられ、I 型胃 NET または壁細胞機能不全症が疑われる。

I 型胃 NET と壁細胞機能不全症の鑑別については、AIG に特徴的な内視鏡所見、血液検査、病理所見をあわせて総合的に判断する必要がある。前述の内視鏡所見に加えて、AIG が疑われた場合、血清ガストリン値、抗胃壁細胞抗体、抗内因子抗体の検査が一般的に行われている。それに加えて当院では内視鏡検査時に、背景胃粘膜を 5 点生検 (前庭部 2 点、角部 1 点、体部 2 点) 行い、Updated Sydney System に準じた炎症、萎縮、腸上皮化生の評価に加え、ECL



細胞の有無を確認している。筆者が経験した壁細胞機能不全症の1例では背景粘膜は前庭部～体部全てにおいて炎症や萎縮、腸上皮化生を認めないにも関わらず ECL 細胞を多数認め、さらに壁細胞変性として管腔側への突出 (parietal cell protraction: PCP) と空胞形成 (vacuolation) を認め<sup>3</sup>、背景粘膜5点生検の評価は壁細胞機能不全症と AIG の鑑別にも有用である可能性が示唆された。しかし、AIG の初期像では萎縮や炎症に乏しいことも知られており、抗胃壁細胞抗体と抗内因子抗体の感度が 100% ではないことも考慮すると、抗胃壁細胞抗体と抗内因子抗体の両方が陰性の場合、壁細胞機能不全を示す背景粘膜の壁細胞に対するプロトンポンプ  $\alpha$ -subunit および  $\beta$ -subunit の免疫染色の評価が必要と考えられる。

**【胃 NET の治療方針】**

本邦における胃 NET の治療は、「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」に基づいて行われることが多い。病型ごとに治療戦略は異なり、腫瘍の悪性度や転移リスクを考慮して選択される (表 1)。

**I 型胃 NET**

I 型胃 NET は、疾患関連死が極めて稀であり、リンパ節転移や固有筋層浸潤の頻度も低いため、近年では低侵襲な治療が主流となっている。腫瘍径が 1cm 以下で、深達度が粘膜下層までにとどまり、リンパ節転移が認められない場合には、経過観察または内視鏡的切除が推奨される。一方で、病変が多発しており内視鏡的切除が困難な場合には、局所切除術や胃切除術、さらに高ガストリン血症を是正する目的での幽門洞切除術なども治療選択肢として考慮される<sup>8</sup>。

国内における I 型胃 NET の 172 例を対象とした多施設共同研究によると、I 型胃 NET の治療内容は、内視鏡的切除が約 49%、経過観察が約 35%、外科手術が約 16% であり、いずれの群においても胃 NET による死亡例は報告されていない<sup>9</sup>。

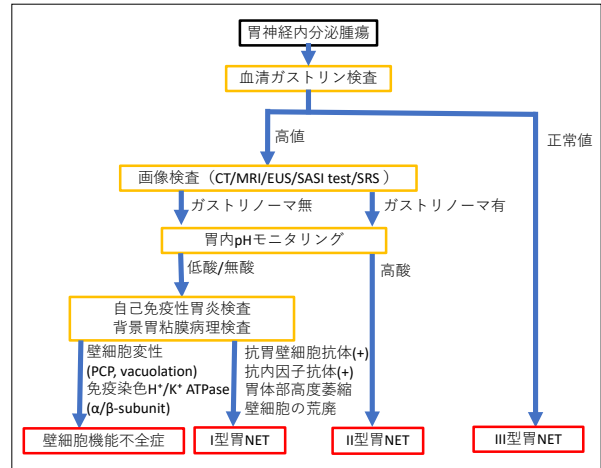


図 4 胃 NET の診断戦略 (文献 4 をもとに作成)  
 SASI test: Selective arterial secretagogue injection test: 選択的動脈内刺激物注入試験  
 SRS: Somatostatin receptor scintigraphy: ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

**II 型胃 NET**

II 型胃 NET は、ガストリン産生腫瘍 (ガストリノーマ) による高ガストリン血症を背景としており、その原因腫瘍に対する外科的切除が治療の中心となる。胃 NET そのものについては、腫瘍径が 1cm 未満で、深達度が粘膜下層にとどまる場合には、内視鏡的切除が推奨される。

**III 型胃 NET**

III 型胃 NET は、他の病型に比べて悪性度が高く、リンパ節転移のリスクも高いため、基本的にはリンパ節郭清を伴う胃切除術が推奨される。本邦のガイドラインでも原則として内視鏡的切除は推奨されていない。

しかし、米国の NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインでは、病変径 1cm 未満、NET G1、かつ粘膜下層までにとどまる場合には、内視鏡的切除も選択肢の一つとして認められている。

実際、本邦でも無症状で小型の III 型胃 NET が偶発的に発見されるケースが増えており、一定の条件下では内視鏡的切除が行われている。国内の多施設共同研究においても、病変の大部分が 1cm 以下であり、約 40% の症例に内視鏡的切除が施行されており、良好な予後が得られていることが報告されている<sup>10</sup>。

表1 Rindi分類 及び NEN診療ガイドライン治療方針			
	I型胃NET	II型胃NET	III型胃NET
頻度	80~90%	5~7%	10~15%
大きさ 単発or多発	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	孤発性
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%
NEN診療 ガイドライン 治療方針	(1)腫瘍径 ≤ 1 cm, 深達度SM以浅 →内視鏡的切除 (2)内視鏡的切除困難例→胃切除 (3)高ガストリン血症は正 →幽門洞切除	(1)ガストリノーマの切除 (2)腫瘍径 ≤ 1 cm, 深達度SM 以浅→内視鏡的切除 (3)内視鏡的切除困難例 →胃切除 + リンパ節郭清	胃切除 + リンパ節郭清 ※肝転移なし

表 1 Rindi 分類 及び NEN 診療ガイドライン治療方針 (文献 1,2,8 をもとに作成)  
NEN: Neuroendocrine Neoplasm

以上をふまえると、III型胃NETに対しても、病変が小型 (1cm 以下)、G1、粘膜下層までに限局している場合には、慎重に選択された内視鏡的切除が妥当な治療選択肢となりうる。

**壁細胞機能不全症**

壁細胞機能不全症による胃NETは、病態としてはI型と同様にガストリン依存性であることから、治療方針もI型胃NETに準じると考えられる。すなわち、腫瘍径や深達度、転移の有無に応じて、内視鏡的切除または経過観察が選択される。

**【終わりに】**

本稿では、胃NETの分類・診断戦略・治療方針について概説した。診断や治療に迷う際には、専門施設への相談・紹介を検討すべきである。本稿が日常診療における胃NET診療の一助となれば幸いである。

本稿をまとめるにあたり、内視鏡写真を御提供頂いた沖縄協同病院 消化器内科 永村良二先生、久場弘子先生と病理写真の御提供および病理所見の御指導を頂いた沖縄協同病院 病理診断科 樋口佳代子先生にこの場を借りて深謝いたします。

**【文献】**

1. WHO Classification of Tumors Editorial Board Volume 1 Digestive System Tumors. IARC press, Lyon, 2019.
2. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastricargyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology. 1993; 104: 994-1006.
3. Shiroma S, Higuchi K, et al. A rare case of an enterochromaffin-like neuroendocrine tumor associated with parietal cell dysfunction treated using endoscopic submucosal dissection. Clin J Gastroenterol. 2022;15(6):1041-1047.
4. Ishioka M, Hirasawa T, et al. Enterochromaffin-like cell neuroendocrine tumor associated with parietal cell dysfunction. Gastrointest Endosc. 2019;90(5):841-845.
5. 平澤 俊明 (著), 河内 洋 (病監): Dr. 平澤の上部消化管セミナー 下巻, 303-323, 羊土社, 東京, 2022
6. 鎌田 智有, 他: A型胃炎の診断基準確立に関する研究会 研究成果報告. Gastroenterol Endosc, 64: 874, 2022
7. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, et al: Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence? Scand J Gastroenterol 2015; 50: 1397-1403,
8. 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) (編): 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
9. Namikawa K, Kamada T, Fujisaki J, et al: Clinical characteristics and long-term prognosis of type 1 gastric neuroendocrine tumors in a large Japanese national cohort. Dig Endosc. 2023;35(6):757-766.
10. Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. Dig Endosc. 2021 Mar; 33: 408-417.



**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. Rindi I 型胃神経内分泌腫瘍は、壁細胞が存在しているにも関わらず機能不全のため胃酸が分泌されないという病態から生じる。
- 問 2. Rindi II 型胃神経内分泌腫瘍は多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) に伴うガストリノーマによる高ガストリン血症により、ECL 細胞が腫瘍化したものである。
- 問 3. Rindi III 型胃神経内分泌腫瘍は高ガストリン血症を伴わず、孤発性に発生する。
- 問 4. 壁細胞機能不全症に伴う胃神経内分泌腫瘍は、なんらかの自己免疫機序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。
- 問 5. 胃神経内分泌腫瘍の治療方針は全て外科的胃切除である。



10月号 (Vol.61)  
の正解

**こどもの安全なインターネット利用について**

**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 2 歳の時点で、インターネット利用率は 50% を超えている。
- 問 2. ルールで決めた時間以上、ゲームをやるだけで、ゲーム依存と言える。
- 問 3. WHO のガイドラインでは、教育的に好ましい内容であれば、未就学児でも無制限に見せてよい、としている。
- 問 4. ゲームのやりすぎは、ゲームを禁止すれば解決する。
- 問 5. ネットの性的情報にこどもが接触しないためには、フィルタリングをかけなくても、保護者が監視していればよい。

正解 1.○ 2.× 3.× 4.× 5.×

**解説**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 令和 6 年度の内閣府の調査で、2 歳で 56.4%、5 歳で 80.5%、8 歳で 92.1% がネットを利用している。
- 問 2. 決められた時間以上、ゲームをやるのは危険域ではあるが、依存・障害であれば、他の生活上のことよりもゲームを優先して、生活に著しい支障をきたしている状態のことである。
- 問 3. WHO のガイドラインでは、2 歳未満のスクリーンタイムはなし、4 歳までは 1 時間以内にとどめることを推奨している。
- 問 4. ゲームを禁止するだけだと、こどもはゲームやゲームをしている自分を否定された気持ちになり、親子関係の悪化につながりうる。また、ゲームをしない代わりにネット動画を延々と見るだけになる場合もあり、画面から離れる時間をつくることができるかが重要になる。
- 問 5. ネットの性的情報にこどもが接触しないためには、保護者の監視だけでは不十分で、フィルタリングやペアレンタルコントロール機能を用いる必要がある。