

## 腫瘍から壁外非連続性に間膜浸潤を認めた壁深達度 SM・脈管侵襲陰性の直腸神経内分泌腫瘍 G1 の 1 例

姫路赤十字病院 外科 伏見 卓郎・信久 徹治・岡野 寛・猿渡 和也  
 岡田 尚大・坂本 修一・國府島 健・河合 毅  
 遠藤 芳克・渡邊 貴紀・松本 祐介・甲斐 恭平  
 姫路赤十字病院 病理診断科 堀田真智子・伏見聡一郎

キーワード：直腸 NET, 直腸カルチノイド,  
 壁外非連続性進展病巣

### 【要旨】

症例は50代の男性。定期検診で下部直腸に6 mm大の粘膜下腫瘍を指摘され内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を施行した。粘膜下層 (SM) に円形核をもつ細胞が索状・胞巣状に増殖しており、神経内分泌腫瘍 (NET) と診断した。壁深達度 SM, 脈管侵襲陰性, G1 であったが、断端陽性で追加手術となった。原発部位に腫瘍残存はなかったが、直腸間膜内にリンパ節構造を伴わない壁外非連続性の腫瘍浸潤巣を認めた。腫瘍径10mm以下, 壁深達度 SM, 脈管侵襲陰性, NET G1 の直腸神経内分泌腫瘍の浸潤・転移を伴う報告はまれである。また直腸 NET で、リンパ節構造を伴わない壁外非連続性癌進展病巣の報告はない。文献的考察を含めて報告する。

### 【本文】

はじめに

神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor : NET) は、浸潤・転移のない腫瘍と考えられてきたが、微小な NET でも転移を有する症例が報告され<sup>1)</sup>、転移を有する直腸 NET の予後は大腸癌と同様であると報告されている<sup>2)</sup>。今回我々は下部直腸に認めた腫瘍径 6 mm, 壁深達度 SM, 脈管侵襲陰性, G1 で壁外非連続性進展病巣による間膜浸潤を認めた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症例

患者：50代男性

主訴：なし

家族歴, 既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：定期検診の下部消化管内視鏡検査で肛門縁から 3 cm の部位に 6 mm 大の粘膜下腫瘍を認めた (Fig.1)。直腸 NET を疑い、前医で EMR を施行した。病理組織学的検査所見では NET G1 で脈管侵襲・神経侵襲は認めなかったが、断端陽性の可能性があり、追加切除目的に当科紹介となった。

入院時現症：特記すべき所見なし

入院時血液検査所見：血算, 生化学検査に異常を認めなかった。

病理組織学的検査所見 (EMR 後)：腫瘍径は 6 mm で、粘膜下層に円形核をもつ細胞が索状や胞巣状に増殖していた。核分裂像はなく

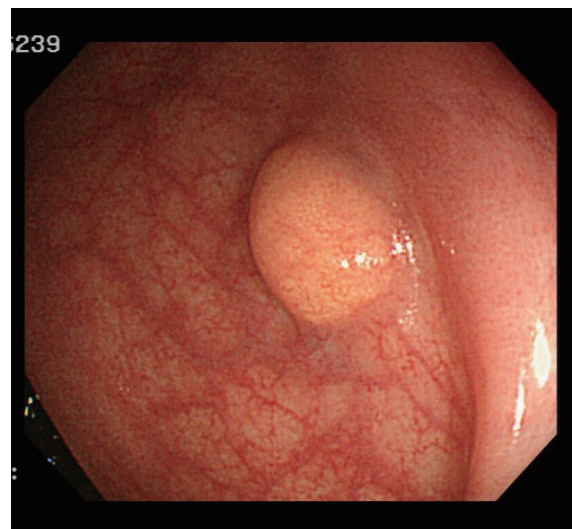


Figure 1: Endoscopic study showed 6mm submucosal tumor in rectum.

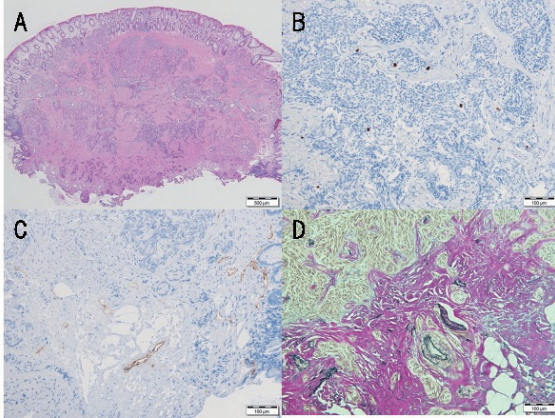


Figure 2: A. Histopathological findings of rectal NET resected by EMR. Vertical margin was positive (A HE stain x40). B. Immunohistochemical staining for Ki-67. Ki-67 index was less than 3% (Ki-67 stain x200). C, D. Immunohistochemical study found no vessel invasion (C. D2-40 stain x200, D. EVG stain x200).

Ki-67指数は1%以下でNET G1, 深達度は粘膜下層までの浸潤 (SM2000 $\mu$ m) で, Elastica van Gieson (EVG) 染色・D2-40免疫染色でも脈管侵襲は認めなかったが, 断端の焼灼された部分に腫瘍細胞を認め, 断端陽性と判断した。(Fig.2)

画像検査所見 (EMR後): 造影CT, ソマトスタチン受容体シンチグラフィーでリンパ節転移, 遠隔転移を疑う所見は認めなかった。

断端陽性であり追加切除の必要性を説明し, EMRから約2ヶ月後に手術を施行した。

手術所見: 腹腔鏡下直腸低位前方切除術, D3リンパ節郭清を施行し, 回腸人工肛門を造設した。

摘出標本: 直腸にはEMR後の癒痕を認めた。周囲リンパ節には明らかな腫大は認めなかった。病理組織学的検査所見 (外科的切除後): 直腸原発部位に腫瘍の残存はなかった。摘出したリンパ節に転移はなかったが, #251リンパ節として提出した直腸間膜脂肪組織内に, 静脈侵襲・神経侵襲を伴う, 円形の核を有した細胞が増殖していた。周囲にリンパ節構造を認めないため壁外非連続性進展病巣と診断した。核分裂像はなかった。(Fig.3)。

術後経過: 術後15日目に退院し, 2ヶ月後に回

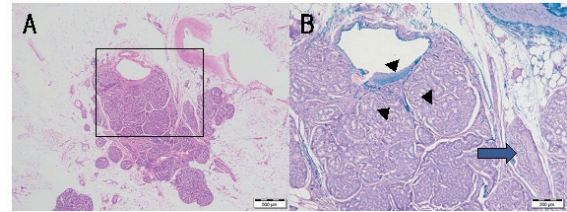


Figure 3: A. Histopathological findings of the extramural tumor deposit without LN structure (A. HE stain x40). B. Extramural tumor deposits were accompanied by perineural invasion (arrow) and venous invasion (arrow head) (B. D2-40 stain x100).

腸人工肛門閉鎖術を施行した。術後6ヶ月で再発を疑う所見を認めていない。

### 考察

神経内分泌腫瘍 (NET) は緩徐に増殖し, 浸潤・転移をしない腫瘍と考えられてきたが, 微小なNETでも転移を有する症例が報告され<sup>1)</sup>, 転移を有する直腸NETの予後は大腸癌と同様であると報告されている<sup>2)</sup>。2000年のWHO病理組織学的分類でカルチノイドという名称はなくなり, 2010年には核分裂像とKi-67指数を用いて高分化型のNETと低分化型のneuroendocrine carcinoma (NEC) に大別された<sup>3)</sup>。それに伴い欧米ではNANETSガイドライン<sup>4)</sup>, ENETSガイドライン<sup>5)</sup>が, 本邦では2015年に膵・消化管内分泌腫瘍ガイドラインが出版された。2019年のWHO分類ではNET G1, NET G2, NET G3, NECと分類され<sup>6)</sup>, 現在に至っている。

直腸NETは消化器NETの55.7%と高頻度で, 特に下部直腸に好発する。本邦ガイドライン2019年版では, 腫瘍径10mm未満, 壁深達度SM以浅の直腸NETは, 超音波内視鏡検査やCTでリンパ節転移や遠隔転移がなければ, 内視鏡的切除あるいは経肛門的切除が推奨されている。切除材料の病理組織学的所見に脈管侵襲, 固有筋層浸潤, 切除断端陽性, G2以上などのリンパ節転移危険因子が認められた場合は追加切除として, リンパ節郭清を伴う根治術が推奨されている。本症例は断端陽性であったため追

加切除を施行したが、池田<sup>7)</sup>らは断端陽性の直腸NET17例、千野<sup>8)</sup>らは生検で消失し断端の評価が困難な9例を経過観察した結果、再発を認めていないと報告している。本症例はEMRから2ヶ月後の追加切除で、原発部位には腫瘍の残存なく、腫瘍細胞は原発部位から非連続的であったため、断端遺残ではなく壁外非連続性進展病巣と判断された。

腫瘍径10mm以下、壁深達度SM、脈管侵襲陰性、G1で、同時性あるいは異時性に浸潤・転移を認めた直腸NETは、医中誌で「直腸カルチノイド(NET) + 転移」(会議録を除く1970年~2020年)で検索すると、自験例をいれて4例の報告がある<sup>9,10,11)</sup>(Table 1)。報告例が少ない理由としては、ガイドラインで追加切除の推奨がないため、大部分が切除されずに経過観察されているためと考える。実際に平井らは直腸癌に併存したリンパ節転移を伴う4mmの直腸NETの一例を報告しているが、直腸NETだけでは追加切除の適応にならなかったと考察している<sup>10)</sup>。本症例も断端陽性でなければ追加切除の適応にならず、経過観察していたと思われる。腫瘍径10mm以下、壁深達度SM、脈管侵襲陰性、G1の直腸NETにおける浸潤・転移の詳細な検討はなく、現時点ではガイドラインの推奨に従って治療方針を判断するしかない。また経過観察期間に関してもガイドラインで定められた推奨はないが、梅田ら<sup>11)</sup>は切除後23年で左側方リンパ節転移をきたした一例を報告

しており、長期にわたる経過観察が必要となる。

腫瘍から離れた腸間膜内への主たる進展形式はリンパ節転移であるが、大腸癌では治癒切除例の17-18%にリンパ節構造を伴わない癌病巣が存在する<sup>12)</sup>。大腸癌取扱規約では第8版より新たな組織学的検討項目として、リンパ節構造を伴わない壁外非連続性癌進展病巣(Extramural tumor deposit: 以下EX)が追加された。EXは脈管・神経侵襲病巣とそれ以外の癌巣(tumor nodule: 以下ND)に分類される。小山らはStage IIIの大腸癌の再発危険因子としてEX陽性をあげており<sup>13)</sup>、上野らはリンパ節転移と同等で予後規定因子になる<sup>14)</sup>と報告している。NDには静脈および神経への侵襲を伴う病巣があり、不良な予後との関連性が示されており<sup>15)</sup>、現行の大腸癌取扱規約でもNDはリンパ節転移として扱うとされている。本症例は大腸癌ではなく直腸NETであったが、直腸間膜内の腫瘍にはリンパ節構造はなく、静脈および神経への侵襲を伴っており、大腸癌取扱規約に準ずるとND(V&Pn+)であった。医中誌あるいはPubmedで検索した限りでは直腸NETにおけるEXあるいはNDについての報告はない。大腸癌ではEXはリンパ節転移とは異なる浸潤様式が推定されている<sup>16)</sup>。直腸NETにおけるEXも大腸癌同様なのか、あるいは腫瘍生物学的な差異があるのか、今後の症例の集積と検討が必要である。

利益相反：なし

Case	Author/Year	Age	Sex	Size (mm)	Depth	vessel invasion	Metastasis/invasion	Simultaneous/Metachronous
1	Nosaka <sup>9)</sup> /2001	57	F	5	SM	Ly0,V0	Liver	Simultaneous
2	Hirai <sup>10)</sup> /2005	57	M	4	SM	Ly0,V0	LN	Simultaneous
3	Umeda <sup>11)</sup> /2016	66	M	7	SM	Ly0,V0	lateral LN	Metachronous
4	Our case /2022	50	M	6	SM	Ly0,V0	Extramural tumor deposit deposit	Simultaneous

Table: Reported case of rectal neuroendocrine tumor smaller than 10mm, tumor depth SM, no vascular invasion and NET G1 in Japan.

## 文献

- 1) 山永 成, 横溝 博, 一二三 倫ほか. リンパ節転移を来した腫瘍径 4 mm の直腸カルチノイドの 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2009;42 (6) :696-701.
- 2) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut*. 2007;56 (6) :863.
- 3) 長村 義. 神経内分泌腫瘍 (NET) の WHO 分類 (2010) と病理診断. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌. 2012;29 (3) :210-4.
- 4) Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013;42 (4) :557-77.
- 5) Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103 (2) :139-43.
- 6) Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76 (2) :182-8.
- 7) 池田 廉, 八田 朋, 小田 慶, ほか. 過去11年間に当院で経験した大腸カルチノイド腫瘍の検討. *Progress of Digestive Endoscopy*. 2014;85 (1) :62-3.
- 8) 千野 晶, 片岡 星, 田顔 夫, ほか. 直腸NETの診断, 予後, 経過観察法. *消化器内視鏡*. 2016;28 (11) :1793-801.
- 9) 野坂 俊, 五関 謹, 岩井 武, ほか. 肝転移巣切除後に発見された微小直腸カルチノイドの 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2001;34 (2) :137-41.
- 10) 平井 栄, 戸田 央, 小林 靖, ほか. リンパ節転移を伴う微小直腸カルチノイド (4 mm) を併存した直腸癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005;66 (9) :2242-5.
- 11) 梅田 晋, 菱田 光, 神野 敏, ほか. 経肛門的切除後23年目に左側方リンパ節再発した直腸neuroendocrine tumor G 1 の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2016;49 (6) :556-62.
- 12) Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Multicenter Study for Optimal Categorization of Extramural Tumor Deposits for Colorectal Cancer Staging. *Ann Surg*. 2012;255 (4) .
- 13) 小山 基, 森田 隆, 橋爪 正, ほか. 病理学的因子からみた Stage III 大腸癌の再発危険因子. 日本大腸肛門病学会雑誌. 2015;68 (2) :68-74.
- 14) Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Actual Status of Distribution and Prognostic Impact of Extramural Discontinuous Cancer Spread in Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29 (18) :2550-6.
- 15) Nagtegaal ID, Kniijn N, Hugen N, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35 (10) :1119-27.