

膵・消化管神経内分泌腫瘍ガイドライン第 3 版ガイドラインの内容面評価(外部委員による評価)と回答

以下に、いただきましたご評価、ご意見とそれに対する回答を掲示します。  
パブリックコメントと同様のご意見につきましてはパブリックコメントに回答いたしております。

膵・消化管 NEN 診療ガイドライン第3版改訂委員会  
委員長 増井俊彦  
副委員長 池田公史、河本泉

### 外部委員よりご意見 1

P.16「組織診断アルゴリズム1」について

多くのわかりにくい部分がある

- 1) 神経内分泌マーカーの次の段に陽性、または陰性の記載となっているが、項目とその結果が同じ段になっていてわかりにくいのではないか。
- 2) NET と large cell の行にある高分化と低分化の間にある ambiguous は英語での起債が適切なのか
- 3) アルゴリズムが NET を中心に NEC が small と large で左右に分かれているがこれには何か意味があるのか。

→**病理 WG にて上記修正いたします。**

P.154

「下痢や、発汗を伴わない皮膚紅潮」という文章は「下痢を伴わない皮膚紅潮」という誤解につながるのではないか。

→**発汗を伴わない皮膚紅潮や、下痢 に修正します。**

P. 19、P. 20、P. 21、P. 163 以降の説明文

EUS-TA という言葉について。

P. 163 の背景中にこの言葉の意味が書かれているが、それ以前からガイドライン中で使用されており、前半のどこかにその意味が記載される必要があるのではないか

→**EUS-TA を略語表で超音波内視鏡下組織採取 (Endoscopic Ultrasound-guided Tissue Acquisition)と明記します。**

P. 31 内分泌症状治療アルゴリズムと P. 280 全身治療 BQ-1

小腸CQ2「行うことは推奨されるか」推奨では「行わないことを弱く推奨する」推奨の強さでは「行うことを弱く推奨、」

エビデンスの構成上仕方がないことであるのかもしれないが、わかりにくいのではないか。

→記載間違いでした。推奨の強さ:2(弱い)、に訂正します。

P. 302

インスリノーマに対するソマトスタチンアナログの有効性および危険性に関して書かれているが、P. 31 のアルゴリズムの中にはインスリノーマにおけるソマトスタチンアナログに関する記載がない。

→インスリノーマでもソマトスタチンアナログが有効であることを書いており、アルゴリズムを修正します。また、以下注釈をつけます。

※インスリン分泌抑制が不十分な場合、低血糖が悪化する場合がある。

P. 32 NEN に対する全身療法、P. 317 CQ-1

全身治療に関して PRRT の1次治療としての選択が推奨されることに関しての記載がないように見受けられるが、これは日本の現状に合わせての記載ということか。

→p32 アルゴリズムにおいて、PRRT の位置を最も上に持ってくるようにします。

## 外部委員よりご意見 2

①本書の『目次』の設定について

原版では領域別に目次として領域別 Questions が紹介されています。どのような Questions が設定されているかを容易に体系的に知ることが出来ると、すなわち Questions 相互に関係ある内容を容易に一括して識別できるように準備されていますと 便利に思われるのではないのでしょうか。最初に本書全体の構成を示すことになる目次に於いて、例えば原版の第一章をそのまま第一章として、第二章に「各領域で設定した Questions」についてそのタイトルのみを羅列紹介して頂く。第三章を「アルゴリズム集」としますと、アルゴリズム中にある Questions が第二章で記述済みであることから、場合によっては簡易に詳読するにあたっての考え方をまとめやすく感じ取れるのではないのでしょうか。上記の順序をご考慮頂くことは可能でしょうか。繰り返しになりますが、一般に、読者は既に持ち合わせている知識・経験に踏まえて、どのような Questions の設定が第三版に成されているかを改めて縦横に知りたがるはずで、発刊されているページ数の多い診療ガイドラインの多くにあってはそのような体裁を採用しているものが眼につきます。方針決定に思考展開に有益なのかもしれません。本書に示されているアルゴリズムには多段階を踏んでいるものが多く眼につき、そのアルゴリズム内にあっては各処のステップ選択決定にあっては、関連 Questions 種とその該当番号が記載されております。それらの Question 名が目次にて先行的に掲載されておりますと、ガイドラインを利用するにあたっての理解を進めるには優しい情報提供と言える目次記載と言えるのかもしれません。

→第一章、第二章、重要臨床課題、第三章アルゴリズムとして章立てを構成します。

②Questions 種の設定基準結果である BQ と CQ の選択について

この二者間において、Questions 内容とエビデンスを支えるその程度によっては、明確に区別することが困難であった Questions 名があったとも推察致します。これらに関して、もし既存の他学会から出版されている各種の臓器・組織別のがん診療ガイドライン内において、NENに関連するQuestionsが示されてる事実があるならばそのQuestionにおけるステートメント、解説、推奨との整合性の有無を確認し、場合によっては表現調整を図ることが必要となります。類似Questionsの無いことが確認されるならば不要な心配事と振り返ることが出来ますが、念のために各領域で十分な確認を終えておくことが望ましいと考えます。ご確認をよろしく願います。

→MEN および VHL のガイドブックの作成者が遺伝 G に属していること、転移性肝癌については、“強く推奨する”と第三版の“弱く推奨する”とはやや異なるが、いわゆるバイアスを考慮して判断しておらず、大きな齟齬はないと考えられます。

③臓器・組織間で設定された Questions 数に大きな開きが見られます。膵で圧倒的に多く、少ない組織領域では 2 種という現状がございます。Questionsの設定基準について従った結果、すなわちエビデンスの有無に基づいた結果であることはあることは想定しうるが、エビデンスレベルの高くないか少ない

場合であっても、例えば「膵」領域に強い推奨が為されている内容であれば、そのような解説を付記しつつ適切な推奨をもって紹介することも重要な紹介に位置付けられると考えたい。領域責任者間でのQuestions設定に関する内容と設定の可否について、相互責任者間での評価・確認を行った結果であったのでしょうか。設定Questions 数についての領域別のコメントを適切個所に簡易であっても明記頂けることが重要かもしれません。膵領域の推奨を引用することが可能か、不可能かを明示できるならば読者にはありがたい情報提供となり得ましょう。

→重要臨床課題として上げられた点が多いか少ないか、ということで Question の数が決まりますので、それだけの臨床上の課題の多さの違いとして良いのではと考えています。

II. 科学的な文体・表・図の表示・記載等の統一と修正・加筆について

→おっしゃるように手が回らず申し訳ありませんでした。金原出版と共同して以下のご指摘を第一稿、第二稿で修正して参ります。

### 外部委員よりご意見 3

はじめに、アルゴリズムの図には BQ や CQ が紐付けられていますが、各項目の中には、例えばアルゴリズム3参照などが無いので、ぜひ記載していただきたい。

→金原出版の初回校正時にアルゴリズム参照の逆引きを追記するように依頼しましたが、印刷の上で困難とのことでした。

また、病理のアルゴリズム1および2、特に2は表のようになっており、非常に見にくく、理解しづらいので、他のアルゴリズムのように解りやすく変更された方が良いと思います。また、病理のアルゴリズムのみ色つきにするのですか？統一したほうが見やすいと思います。ご検討お願い致します。

→病理のアルゴリズム、書き換えます。病理2をアルゴリズムの体裁に整えます。

#### 1. 38 ページ 総説1

①その後 neuroendocrine neoplasia(NEN)という名称に統一された。

→統一された年代と文献を入れてほしい。または、「」神経内分泌腫瘍の呼称の変遷」が表にされているが、表1とし引用するのも良いと思う。

→下表として対応します。

②文献の番号が文中に記載されていない。

→文献番号を振りました。

#### 2. 40 ページ 総説2

尚→なお がよいかも、出版社にまかせますか？

→金原出版に依頼して対応します。

#### 3. 43ページ 総説3

①NETG1, NETG3 との記載されてるがスペースの挿入で NET G1 など GL 全体で乙逸していただきたい。

→金原出版に依頼して対応します。

②WHOG1, WHOG2 など馴染みがない、NET G1 など良いのでは？

→WHO G1→NET G1 となどと修正します。

#### 4. 46 ページ総説4

①2 段目の文章は、途切れ途切れで読みにくく、解りやすくしてほしい。

→修正します。

#### 5. 48,49,50 ページ総説 BQ MDT

①文献の番号が文中に1つしか記載されていない。→修正します。

②記載の後半に日本で PRRT が保険承認になったことを記載しており、せっかくなら日本版 NEN Policy recommendation PRRT 編の紹介を文献入れてしたらどうか？

→追記します。

③49 ページ グレーディング→グレードへ訂正を

→修正します。

6. 51-54 総論 CQ-1

①文献の番号が文中に記載されていない

→記載しました。

7. 59 ページ 総論 CQ-2

①「極論すれば半数以上の症例で無用な……」→極論と記載しているが、少しネガティブに言い過ぎなのではないか、半数は早期に再発を発見して対処できている。

→おっしゃる通りですので、極論すれば…、の部分、定期的な画像検査による一定の放射線被曝のリスクも考慮する必要がある。に修正します。

8. 61 ページ 海外の GL

①海外の GL へアクセス出来るものは HP アドレス記載すれば優しいと思います。

→可能なものを追記するようにいたします。

9. 66 ページ 病理総説2

①図の番号が文中にない。

→図の番号を文中に入れます

10. 78 ページ 病理 BQ3

①遺伝子の記載は斜体にしており、この GL 第3版全体で統一すべきである。

→金原出版の校正時に依頼します。

11. 82 ページ 病理 BQ4

①EUS-FNA との記載、EUS-TA との統一は必要か？

→金原出版に統一するように依頼しました。

12. 105 ページ 病理 BQ-11

①NET と NETs が混在している、統一を

→金原出版の校正時に修正します。

13. 108 ページ 病理コラム1

①現在、日本で SSTR2 の免染がどの施設でも可能なのか(日本の状況)、また抗体はどれが最も良いのかなどの情報があつた方が良い

→SSTR2 の抗体はどれもくっきり染色できて安定していて、また、多くの病院で広く行われているので、追記をしなくてもよいのでは、との病理 G からのご意見でした。

#### 14. 117 ページ画像 BQ1

①ここでは 68Ga になっているが、他の項では 68GA などなっており、統一を。

→金原出版の校正時に修正します。

②感度は%での記載が解りやすい。BQ2%で記載されている、統一を。

→金原出版の校正時に修正します。

③SACI 試験の実際の方法は他の項に記載があるのであれば OK

→診断コラム 2 参照とします。

#### 15. 125 ページ 画像 BQ4

①BQ の背景で「SRS を追加する意義に対しては未だ確立されていない」では SRS する必要がないととられてしまいそう。他の診断の項目では、SRS は有効なことが多く、複数検査を施行した方が良いと記載しているのが多い。少し、書き直してほしいが。

→BQ の背景として不適切と考えます。“また、質的診断に加えて、転移巣検索に対して、CT/MRI に SRS を追加することも行われている。”と修正します。

#### 16. 143 ページ

①EUS-FNA か TA か用語統一を。

→超音波内視鏡下組織採取 (EUS-TA) とします。

#### 17. 149 ページ 診断 BQ-14

①文献の完成を

→金原出版の校正時に修正します。

#### 18. 156 ページ 診断 BQ18

①血中セロトニン測定、5-HIAA 測定は推奨されないのですか？

→今回の BQ に対するステートメントとしては書き入れられませんが、背景に書いています。血中については次回改訂の課題とします。

#### 19. 158 ページ 診断 BQ19

①ステートメントで血漿 VIP およびソマトスタチンの測定は保険適応外と記載されていますが、国内では測定不可とのことですね

→が、現在国内での測定は不可能である。とします

#### 20. 160 ページ 診断 CQ1

①「SSTR-PET 検査を自費診療で提供している施設が一部存在する段階にとどまるが、」、ガイドラインには必要ない記載と思います。

→削除しても問題なく、削除いたします。

②感度の記載方法を他項と統一を

→%に修正します。

#### 21. 168 ページ 診断 CQ-3

①この項および grading という横文字で表記しています。CQ-4 ではグレードと記載されています。

→修正します。

②エビデンスは解りませんが、PD 後では肝腫瘍生検後、胆管炎や膿瘍を作ることは周知のことで、肝転移の再生検は避けるようにしています。3 年前も当院で、診断のために施行したのですが、胆管炎を惹起しました。PD 後の患者さんは、胆管炎保菌者と私は考え、PD 後の肝転移の再生検は避けています。

→胆管空腸吻合後の腫瘍生検は慎重であるべきですが、今回エビデンスとして上がってきていないので、“ただし、腫瘍生検の合併症についても考慮しながら施行を決定する必要があります。”と追記します。

#### 22. 178 ページ 診断コラム2

①前項にも記載したが、実際の SACI の仕方、Ca 製剤量やどのような採血をしていくのかなど。

→SACI テストの文献を引用して、参照します。

②文献の完成を

→金原出版の校正時に修正します。

#### 23. 207 ページ 膵臓 CQ4

①私の知る限りでは、インスリノーマに対する内視鏡的局所治療は保険適応ではないと思うのですが？もし、そうならその旨の記載、また CQ ではなく FRQ では？

→ 保険適応ではないことを明記するようにします。

#### 24. 234 ページ 前腸 BQ1

①235 ページ LECS はかっこしてフルネームを。

→修正します。

25. 286 ページ 直腸 BQ1

①ステートメント グレード2 他の項では grade2 統一を

→金原出版の校正時に修正します。

26. 361 ページ 遺伝 BQ6

①胸腺病変に関しては非定形型と定形型があり治療や予後が違うが、記載は必要ないか？

→

組織型に関する記載は不要と考えます。

サーベイランスの観点で重要なのは、組織型の如何に関わらず、胸腺病変はすべて悪性であるということです。

組織型に言及した議論の必要性は低いと思いますし、そもそも MEN1 関連胸腺病変の組織型と治療・予後の関連を調べた研究はほとんどありません。

との遺伝 G からのお返事でした。

27. 373 ページ 遺伝コラム

①HIF-2 $\alpha$  阻害剤は日本でも VHL に適応承認されたが、記載は不要か？

→記載いたします。

その他

1. 絶食試験の仕方、48 時間絶食試験でのグルカゴン試験のしかた

→全体の分量とのバランスで NET のガイドラインとしては少し範囲を超えているように思います。今後での課題とします。

2. ガストリノーマ疑いで胃酸分泌測定検査をしている施設はあまりないのでは？理由としてどのようにするかやり方が解らないとのこと。解説したらいかがでしょう

→一般臨床医対象の範囲を少し超えているかもしれません。今後の課題とします。

3. 胃 NET で多発性の場合の対処の仕方が、今回なかったような(あつたらすみません)

→5 個以上が目安かもしれませんが、エビデンスがなく、書けませんでした(第一版ではありましたが、第二版ではありませんでした)次版での重要臨床課題として検討します。