九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

# 日本における膵内分泌腫瘍の現状と治療戦略

伊藤, 鉄英
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

五十嵐, 久人
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

髙柳, 涼一
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

Robert T, Jensen
Digestive Diseases Branch, NIDDK, NIH

https://doi.org/10.15017/24549

出版情報：福岡醫學雜誌. 103 (7), pp.131-137, 2012-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

# 日本における膵内分泌腫瘍の現状と治療戦略

[1)]九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野
[2)]米国国立衛生研究所 消化器病学部門

伊藤鉄英[1)]，五十嵐久人[1)]，Robert T. Jensen[2)]，髙柳涼一[1)]

## はじめに

iPod・iPhone・iPad といった一連のアップル製品を世に送り出したスティーブ・ジョブズが 2011 年 10 月に膵神経内分泌腫瘍で死去した．膵神経内分泌腫瘍は膵内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor：以下 PNET）と呼ばれ，膵癌の中でも稀な疾患であり，彼の死後大いに注目されるようになった．膵癌の約８割以上が膵液を運搬する膵管上皮細胞から発症し，通常型膵癌と呼ばれ一般に良く知られている．一方，PNET は膵の内分泌細胞や神経細胞から発症する腫瘍である．最近，PNET に対する本邦での疫学調査が初めて行われ，PNET の本邦での実態が明らかとなってきた．PNET の治療方針を決定するためには，何より正確な診断が前提となる．外科的治療が原則であるが，進行例・切除不能例の予後は不良で，それらに対する新しい治療薬も登場してきている．本稿では，PNET の疫学，症候，診断，治療について最近の知見をもとに概説する．

## １．PNET の疫学

欧米では PNET は膵腫瘍全体の約１～２％，年間有病数は人口 10 万人あたり１人以下と報告されている[1)]．PNET の日本の実態は過去に報告はあるが，疫学などに関しては十分に検討されてなかった．最近，日本で実態調査[2)]および全国疫学調査（2005）が施行され欧米との相違なども知り得てきた[3)]．年間受療者数は 2,845 人と推定され，人口 10 万人当たりの有病者数は 2.23 人，新規発症率は 1.01 人である（表１）．米国における PNET の年間新規発症数（2002 年～2004 年）は 0.32 人であり，日本の方が高かった．その理由は人種差よりも日本における検診制度の向上や容易に高度の画像診断（CT・MR など）が施行できることなどが推定される．

部位別頻度では非機能性が 47.4％を占める．一方，機能性は 49.3％を占めており，インスリノーマ 38.2％，ガストリノーマ 7.9％，グルカゴノーマ 2.6％，ソマトスタチノーマ 0.7％であった[3)]．発症年令の平均は 57.6 才で，男女比は１対 1.6 であった．診断の契機は症状があり来院した症例が 60％で，無症状で検診にて偶然発見された症例は 24％も存在した．これは，前述したように日本の検診制度の向上，高齢者の医療機関アクセスの向

**表１**　日本における PNET の疫学（2005）

| | | |
|---|---|---|
| １年間受療者数 | | 2,845 人 |
| | 機能性膵内分泌腫瘍 | 1,627 人 |
| | 非機能性膵内分泌腫瘍 | 1,218 人 |
| 有病患者数（人口 10 万人当たり） | | 2.23 人/年 |
| | 機能性膵内分泌腫瘍 | 1.27 人 |
| | 非機能性膵内分泌腫瘍 | 0.95 人 |
| 新規発症率（人口 10 万人当たり） | | 1.01 人/年 |
| | 機能性膵内分泌腫瘍 | 0.50 人 |
| | 非機能性膵内分泌腫瘍 | 0.51 人 |

（文献３を改変）

Tetsuhide Ito, Hisato Igarashi, Robert T. Jensen and Ryoichi Takayanagi
[1)]Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
[2)]Digestive Diseases Branch, NIDDK, NIH, Bethesda, MD 20817, USA
Corresponding Author : Tetsuhide Ito, E-mail : itopapa@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp
Current Status and Therapeutic Strategy of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Japan

上，画像診断の向上によるところが大きいと推察される．膵内分泌腫瘍の発症と，喫煙または飲酒には有意な相関は認めなかった．

診断時に遠隔転移が21％に認められ，非機能性膵内分泌腫瘍で32.3％，ガストリノーマ30.1％と高率であった．一方，欧米では診断が得られた時にすでに64％の患者に遠隔転移を認めたと報告されている．興味あることに，非機能性膵内分泌腫瘍で２ cm 以上の腫瘍と遠隔転移の有無に有意な相関を認め，２ cm 以上の非機能性腫瘍はすでに転移が多くなることからそれ以前の切除が必要であることを明らかになった[3]．

現在まで，MEN-1，von Hippel-Lindau 病，von Recklinghausen 病，および tuberous sclerosis の４つの遺伝子異常疾患が神経内分泌腫瘍と関連があり，MEN-1 では非機能性膵内分泌腫瘍を約80％に合併し，ガストリノーマまたはインスリノーマをそれぞれ約50％，約20％合併すると報告されている．日本の疫学調査では，MEN-1 合併は全体で10.0％に認め，ガストリノーマに最も多く27.2％であった．非機能性膵内分泌腫瘍は6.1％と低率で前述の実態調査同様に欧米と大きな差を認めた[3]．

現在，第２回疫学調査（2010）を進行中であり，５年間で日本の疫学がどのように推移しているのか結果を待ちたい．

## ２．病理学的分類

神経内分泌腫瘍はカルチノイドと約100年前（1907年）に名付けられ，以後“cancer-like”，つまり良性腫瘍との概念が強かった．しかし，現在では悪性腫瘍と認識されており，2010年に改訂された WHO 分類[4]では（表２），従来の病理組織学的分化度や生物学的悪性度分類とは異なり，Ki-67 指数が重要とされた．Ki-67 指数により NET（neuroendocrine tumor）と NEC（neuroendocrine carcinoma）に大別され，NET はさらに G1（Grade 1）と G2（Grade 2）に識別される．また，神経内分泌腫瘍の分化度を知るためには，神経内分泌細胞マーカーの免疫組織化学的染色による検索が必要である．一般に，NET ではクロモグラニン A（CgA）やシナプトフィジンをびまん性に強発現する．一方，NEC ではシナプトフィジンはびまん性に発現するが，CgA は弱くあるいは局所的に発現する．

## ３．PNET の症候

### １）診断の契機

前述した全国疫学調査によると「症状があり」で来院した症例が全体の60％で，最も頻度が多いのは低血糖由来の症状であった．一方，無症状で検診にて偶然発見された症例は全体の24％であった[3]．

### ２）機能性腫瘍の症状

機能性膵神経内分泌腫瘍は腫瘍が放出するホルモンによる症状を来すという側面と，転移性のものは悪

**表２**　PNET の WHO 病理組織分類（2000年，2010年）

| WHO 2000 | WHO 2010 |
|---|---|
| 1　Well-differentiated endocrine tumor (WDET) | 1　NET G1<br>高分化<br>G1：細胞分裂数＜２個/10 高倍視野<br>and/or ≦ 2% Ki67 index |
| 2　Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) | 2　NET G2<br>高分化<br>G2：細胞分裂数 2-20 個/10 高倍視野<br>and/or 3-20% Ki67 index |
| 3　Poorly-differentiated endocrine carcinoma /small cell carcinoma (PDEC) | 3　NEC (large cell or small cell type)<br>低分化<br>G3：細胞分裂数＞ 20 個/10 高倍視野<br>and/or ＞ 20% Ki67 index |

文献４を一部改訂

NET：neuroendocrine tumor
NEC：neuroendocrine carcinoma

性腫瘍として生命予後にかかわるという２つの側面がある．

ａ）インスリノーマ

低血糖症状を呈するが，これは中枢神経症状（頭痛，めまい，意識障害，痙攣）と自律神経症状（空腹感，発汗，振戦）に分けられる[5]．長期にわたると体重増加や記憶障害，知能低下を来す例も認められる．

ｂ）ガストリノーマ

Zollinger-Ellison 症候群（膵や十二指腸のガストリン産生腫瘍により胃酸分泌亢進をきたし，難治性の消化性潰瘍を呈する症候群）としても知られる[6)7]．

ｃ）グルカゴノーマ

壊死性遊走性紅斑と呼ばれる特徴的な皮疹が有名である．他に舌炎，口角炎，体重減少，糖尿病などがある[6]．

ｄ）VIPoma：

WDHA 症候群として知られる．腫瘍からの VIP 分泌により，腸からの電解質や水分の分泌が亢進する結果，激しい水様性下痢，低カリウム血症，代謝性アシドーシスが認められる[7]．

ｅ）ソマトスタチノーマ

糖尿病・胆石・脂肪便が３主徴であり，これらの疾患の精査中に発見されることがある[6]．

### ３）非機能性腫瘍の症状

非機能性腫瘍では特異的症状を呈さず，腫瘍増大による症状（周囲への圧迫・浸潤）や遠隔転移によって発見されることが多い[8]．

前述の疫学調査では，有症状例において何らかの症状が出現してから PNET と診断されるまで，平均約22ヶ月を要している[3]．PNET は実地臨床において頻繁に遭遇する疾患ではないが，常に鑑別診断として念頭に置いておくことが重要である．

## ４．PNET の診断

PNET 診断に用いられる検査は多岐にわたる．存在診断は機能性 PNET で，局在診断は膵神経内分泌腫瘍全般に重要である[6]．

存在診断において，症状や画像より PNET が疑われた場合，各種膵ホルモンの基礎値を測定する．MEN-1 合併頻度が高いことから，初診時スクリーニングで血清 Ca，P 値および副甲状腺ホルモンを測定する．腫瘍マーカーとして血中 CgA 測定が有用で，海外では診断・治療に不可欠とされているが，日本では保険適用がない．他に神経特異的エノラーゼ（NSE）も有用である感度は低い．インスリノーマやガストリノーマが疑われた場合，負荷試験を加えて存在診断を進める．インスリノーマでは Whipple の３徴や，Fajan's index（血漿インスリン濃度/空腹時血糖＞0.3）などが知られているが，陰性例も存在する．存在診断の gold standard は 72 時間の絶食試験である．

多くは多血性で内部均一な腫瘍であり，典型例では診断は容易であるが，乏血性を示すものや嚢胞変性を伴うような非典型例では，他の膵腫瘍との鑑別が必要となる．また，インスリノーマやガストリノーマでは腫瘍が小さいものも多く，正確な局在診断が重要である．症例に応じて超音波検査，CT・MRI，EUS，ERCP などを組み合わせる．また，選択的動脈内カルシウム注入法（ASVS，SACI）は，腫瘍局在を判定する方法で描出困難な腫瘍の存在領域診断が可能である．

## ５．PNET の治療

### １）外科的治療

腫瘍の機能性，進達度，転移の有無を正確に評価し，腫瘍の分化度および悪性度に合わせた治療が必要である．外科的切除による全摘を目指すのが標準であるが，根治治療が困難な場合でも，原発巣や肝転移巣に対する減量手術が症状緩和や予後改善に有効とする報告もある．切除不能例では，腫瘍増殖を抑制し

生命予後を改善させることと，臨床症状の改善の両方を目的とした治療が必要である．

### ２）薬物療法

ａ）分子標的薬

近年，PNET に対する様々な分子標的薬を用いた global の臨床試験が行われてきた．その結果 mTOR 阻害薬である everolimus とマルチキナーゼ阻害薬である sunitinib が進行性 PNET（NET G1/G2）に有効であることが示された．

１）Everolimus（図１）

進行性 PNET 患者（NET G1/G2）を対象とした RAD001（everolimus）＋BSC（best supportive care；至適支持療法）の併用療法 vs プラセボ＋BSC の第Ⅲ相二重盲検試験（RADIANT-3）が Global 試験として行われた[10]．その結果，RAD001 はプラセボと比較して，PFS（pregression-free survival；無増悪生存期間）の中央値を 4.6ヶ月から 11.0ヶ月に延長し，進行リスクを 65％減少（ハザード比＝ 0.35 p ＜ 0.0001）させた．有害事象[11]としては食思不振，全身倦怠感，皮疹，口内炎，頭痛，高脂血症，消化管障害，低リン血症，下痢，血小板減少，白血球減少が報告された．G3/4 の有害事象としては口内炎，感染症，悲感染性肺炎，貧血，血小板減少が報告されているが頻度は少ない[10]．当試験の結果を受けて，everolimus の PNET に対する効能が昨年 12 月に国内でも追加承認された．

２）Sunitinib

Sunitinib は細胞増殖抑制効果と，新生血管抑制効果が報告され，腎癌や gastrointestinal stromal tumors（GIST）で抗腫瘍効果が報告されている．１年以内に進行した PNET（NET G1/G2）に対して，多施設共同で sunitinib（37.5 mg/day を連日内服）vs プラセボの二重盲検第Ⅲ相試験が行われた[12]．PFS の中央値は sunitinib 群 vs プラセボ群で，11.4ヶ月 vs 5.5ヶ月で有意に sunitinib 群が PFS を延長した．有害事象としては，好中球減少，血小板減少，高血圧や手足症候群などが報告さている．国内でも PNET に対する早期の追加承認が期待される．

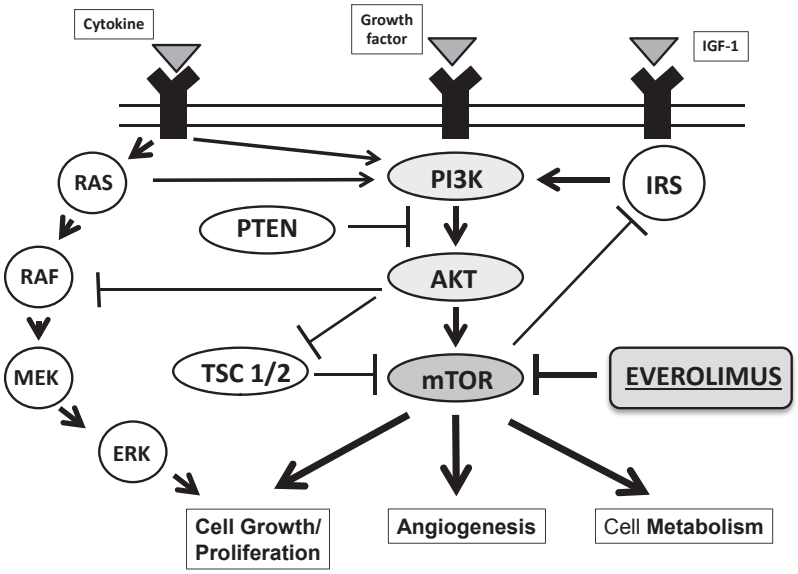


**図１**　mTOR シグナルと everolimus
PI3K（phosphoinositde 3-kinase）-Akt 経路は多くの癌の発生・進展に関わると考えられているシグナル伝達経路であり，多くの癌種で亢進が認められている．PI3K-Akt 経路はセリン・スレオニンキナーゼである mTOR（mammalian target of rapamycin）を介し，細胞増殖に重要な役割を演ずる蛋白質の合成・翻訳に関わる．Everolimus は図の様に mTOR を阻害し膵内分泌腫瘍（PNET）の進展を制御する．

ｂ）全身化学療法（殺細胞性抗腫瘍療法）

進行性 PNET に対する全身化学療法は本邦においては未だコンセンサスがなく，保険適用外の regimen が多い．

１：NET G1/G2 に対する全身化学療法

１）Streptozocin

進行性の高分化型 PNET（NET G1/G2）に対し，欧米で使用されてきた化学療法剤の中では streptozocin（STZ）が代表的であるが本邦では製造販売されていない．STZ は 5-FU もしくは doxorubicin との併用療法で臨床研究がおこなわれてきた．NET を対象とした chlorozotocin，STZ/5-FU，STZ/doxorubicin の３群のランダム比較試験では，STZ/doxorubicin が PFS 20ヶ月，OS 中央値が 2.2 年と有意に良好な成績を示した[13]．現在国内で PNET および消化管 NET に対する STZ の第 I/II 相試験が多施設共同で行われており，国内での早期承認が望まれる．他ではアルキル化剤である dacarbazine の報告もある．

２）Temozolomide

Temozolomide は副作用が軽減された dacarbazine の経口抗癌剤であり，国内では悪性神経膠腫に保険適用を得ている薬剤である[14]．進行性 NET 患者に対する Temozolomide 単独療法の成績は，奏功率 14%，SD（stable disease；安定）が 53%，TTP（time to progression；増殖抑制期間）中央値が７ヶ月であった．他薬剤との併用療法の臨床試験も行われており，thalidomide や capecitabine や bevacizumab などの薬剤との併用療法が期待されている[14]．

その他，paclitaxel や irinotecan/CDDP，gemcitabine，gemcitabine/oxialliplatin などの第Ⅱ相試験が行われているが，奏功率は 0-15%程度にとどまっている．

２：NEC に対する全身化学療法

PNET のうち低分化型腫瘍（WHO 分類 2010 で NEC）は病理学的に小細胞肺癌に類似しており，進行も非常に速いことから，小細胞肺癌に準じた治療が行われている．

ｃ）ソマトスタチンアナログ（SA）

ソマトスタチンは広範な神経内分泌細胞でのペプチドホルモンの合成・分泌を阻害する作用を有している[15]．ソマトスタチン受容体（somatostatin receptors：SSTR）には５つのサブタイプが報告されており，多くの NET は SSTR を発現している．内分泌ホルモンの分泌抑制は SSTR 2 と SSTR 5 が，増殖因子誘導性の細胞分裂周期の進行抑制は SSTR 1，2，4 および 5 が，アポトーシス誘導は SSTR 2 および 3 が担っていると考えられている．Octreotide（Sandostatin®）はアミノ酸８個からなる合成環状オクタペプチドで，SSTR 2 と SSTR 5 に高い親和性を持つ．Octreotide は主に SSTR 2 に結合して，ホルモン過剰症状を改善する[15]．2009 年に中腸由来の転移性高分化型 NET に対する Octreotide LAR の抗腫瘍効果が示されたが[16]（PROMID study），PNET に対する SA の抗腫瘍効果に関しては十分なエビデンスは得られていない．

Pasireoside（SOM230）は SSTR 1，2，3，5 に親和性を持ち，Octreotide に比較して高い抗腫瘍効果が期待されている．現在，進行性 PNET（NET G1/G2）に対して pasireoside LAR と RAD001 併用療法と RAD001 単独療法のランダム化比較第Ⅱ相試験（co-operative study）が global 試験として行われている．

## おわりに

PNET の疫学，症候，診断，治療について概説した．欧米と異なり，本邦では血中 CgA 測定と SRS が保険収載されておらず，診断が国際標準化されていないことが問題としてあげられる[17]．治療については，近年進行性 PNET に対する新しい治療薬が開発されてきており期待される．

## 参　考　文　献

1） Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A and Evans DB : One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for

neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 26 : 3063-3072, 2008.
**2】** Ito T, Tanaka M, Sasano H, Yoshiyuki R, Iwao S, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakano K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Imamura M, Kawabe K, Nakamura K and The Neuroendocrine Tumor Workshop of Japan : Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. J Gastroenterol 42 : 497-500, 2007.
**3】** Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B and Imamura M : Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol 45 : 234-243, 2010.
4） Bosman FT, Carneiro, F and Hruban, R.H. : WHO classification of tumors of the digestive system (World Health Organization Classification of Tumors), IARC Press, Lyon, 2010.
5） 五十嵐久人，河邉　顕，伊藤鉄英：膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療　インスリノーマ．膵臓 23；676-684, 2008.
6） 今村正之監修：膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療・実践マニュアル．総合医学社　東京，2011.
**7】** Igarashi H, Ito T and Takayanagi R : The new concept of therapeutic strategy for neuroendocrine tumors : the important information from a case report of gastrinoma. Internal Med. 49(17) : 1839-1840, 2010.
**8】** Ito T and Jensen RT : Primary hepatic gastrinoma : an unusual case of zollinger-ellison syndrome. Gastroenterol Hepatol (N Y). 6 : 57-59, 2010.
9） 五十嵐久人，伊藤鉄英，大野隆真，髙柳涼一：膵内分泌腫瘍の病態生理と臨床像　VIPoma. 日本臨床　69：597-601，2011.
10） 五十嵐久人，藤森　尚，伊藤鉄英，髙柳涼一：膵神経内分泌腫瘍．１．疫学・症候・診断．日内誌　101：100-108，2012.
**11】** Yao JC, Shah M, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, &Ouml ; berg K ; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Eng J Med 364 : 514-523, 2011.
**12】** Yao JC, Ito T and Öberg K : Advances in pancreatic neuroendocrine tumor treatment. Correspondence ; Baseline factors affecting blood glucose in the phase III study of everolimus among pancreatic neuroendocrine tumors.N Engl J Med. 364(19) : 1871-1875, 2011.
13） Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, H&ouml ; rsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P ; Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Eng J Med 364 : 501-513, 2011.
14） Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG and Klaassen D ; Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Eng J Med 326 : 519-523, 1992.
15） 五十嵐久人，伊藤鉄英，大野隆真，中村太一，藤森　尚，新名雄介，肱岡真之，内田匡彦，下川雄三，髙柳涼一：膵神経内分泌腫瘍に対する薬物療法．腫瘍内科 7：198-204，2011.
16） 五十嵐久人，伊藤鉄英，西森　功，大野隆真，中村太一，藤森　尚，新名雄介，肱岡真之，内田匡彦，下川雄三，髙柳涼一：膵神経内分泌腫瘍（pNET）に対するソマトスタチンアナログ療法　胆と膵　32：235-241，2011.
17） Rinke A, M&uuml ; ller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bl&auml ; ker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R, PROMID Study Group ; Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors : a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27 : 4656-4663, 2009.
**18】** Ito T, Igarashi H and Jensen RT : Serum Pancreastatin : The long sought for universal, sensitive, specific tumor marker for neuroendocrine tumors? Pancreas. 41(4) : 505-507, 2012.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です．）

プロフィール

伊藤　鉄英（いとう　てつひで）

九州大学准教授（大学院医学研究院 病態制御内科学講座）．医学博士．

**◆略歴**：1957 年福岡県に生まれる．1984 年九州大学医学部卒業．1994 年九州大学医学部附属病院（総合診療部）助手．1995 年九州大学医学部附属病院（第三内科）助手．1996～1999 年 NIH（米国国立衛生研究所・消化器病学部門）研究員．2000 年九州大学大学院医学研究院（病態制御内科学）助手．2002 年九州大学医学部附属病院助手，九州大学大学院医学研究院講師を併任．2006 年九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科副科長．2007 年九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科講師，2009 年九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科診療准教授，2011 年九州大学大学院医学研究院病態制御内科学准教授．現在に至る．

**◆研究テーマと抱負**：一貫して膵臓病学を中心としたユニークな基礎および臨床研究を行っております．慢性膵炎膵線維化進展，急性膵炎の重症化機序，自己免疫性膵炎の成因，膵性糖尿病，膵内分泌腫瘍・膵癌に対する集学的治療などの病態解明に取り組んでいます．今後も水準の高い基礎および臨床研究を世界に発信したいと考えています．

**◆趣味**：テニス，サッカー観戦，映画鑑賞