

症例報告

粘膜下層剥離術後に再発し、急速に進行した早期胃癌の一例

廣瀬裕一，辻本広紀，野村信介，平木修一，菅澤英一，島崎英幸*，
緒方 衝*，長谷和生，山本順司，上野秀樹

防医大誌 (2017) 42 (1) : 15 - 21

要旨：胃神経内分泌癌は胃悪性腫瘍の約0.6%と比較的まれな疾患であり，病態や治療に関して確立されていない部分が多く，予後が極めて不良な疾患である。今回，我々は早期胃癌に対する粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection，以下 ESD）後の経過観察中に，急速な進行を呈した胃神経内分泌癌の一例を経験したので報告する。症例は70歳代の男性。食道癌および下咽頭癌に対して化学放射線療法後，フォローアップの上部消化管内視鏡検査で胃角部後壁に10mmの type 0-IIc 病変を指摘され，生検で高分化管状腺癌と診断されたため ESD が施行された。病理組織検査では高分化管状腺癌で深達度は T1b1であったが，粘膜筋板内の腫瘍胞巣が浸潤している部分で熱変性の及ぶ腫瘍細胞を認めることから，深部断端に腫瘍細胞が露出している可能性があるとして指摘された。十分な説明をしたが本人の希望にて，追加切除は行わず，半年毎の内視鏡検査で経過観察を行う方針となった。ESD 後6か月目の検査では明らかな再発・転移病変は認めなかった。ESD 後11か月目に上腹部痛と食思不振を訴えたため，上部消化管内視鏡検査を施行したところ，胃体部から前庭部小弯に3 / 4周性の2型腫瘍を認めた。生検では大細胞型神経内分泌癌と診断された。精査によりリンパ節転移，骨転移，肝転移，腹膜転移再発を認めた。食事摂取困難で全身状態が不良であったため，best supportive care の方針となり，ESD 後12か月目に永眠された。ESD 検体を免疫組織化学的検査により再検討したところ，腫瘍深部において高分化腺癌のほかに，CD56は陰性で，synaptophysin がびまん性に陽性であったため，mixed adenoneuroendocrine carcinoma と診断された。ESD 後に再発し，急速に進行した早期胃癌の一例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

索引用語： gastric neuroendocrine carcinoma / 胃神経内分泌癌 / 胃
内分泌細胞癌 / 混合型腺神経内分泌癌 / 胃小細胞癌

諸 言

胃神経内分泌癌は胃悪性腫瘍の約0.6%と比較的稀な疾患であり^{1, 2)}，病態や治療に関して十分に確立されていない部分が多く，予後が極めて不良な疾患である^{3, 4)}。今回，我々は粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection，以下 ESD）後に再発し，急速な進行を呈した早期胃癌の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳代の男性。

主訴：上腹部痛，食思不振。

既往歴：高血圧（内服加療中），一過性脳虚血（経過観察中），食道癌・下咽頭癌（6年前に化学放射線療法を施行し，完全奏功）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙，20本 / 日を約50年間，飲酒，焼酎200ml / 日。

現病歴：食道癌・下咽頭癌に対する化学放射

線療法後の経過観察目的で施行された上部消化管内視鏡検査にて、胃角部後壁に0-IIc病変を認め、生検にて高分化管状腺癌の診断を得たため、ESDを施行した(図1 a-d)。病理組織診断で高分化管状腺癌であり、リンパ管侵襲、静脈侵襲は認めなかったが、粘膜筋板内の腫瘍細胞巢部分で熱変性の及ぶ腫瘍細胞を認めたことから、深部断端での腫瘍細胞の露出の可能性が指摘された。本人、家人に十分な説明を行ったところ、追加切除は行わず、半年毎の内視鏡検査による経過観察を行う方針となった。ESD後6ヶ月目の内視鏡検査では再発を疑う所見を認めなかったため生検は行わなかった。ESD後11ヶ月目に上腹部痛が出現し、食思不振となったために受診した。

入院時現症：身長156.7 cm、体重54.0 kg、体温35.4℃、血圧141/73 mmHg、心拍数76回/分、呼吸数18回/分、意識清明、腹部平坦・軟、腹部正中・右側腹部に自発痛、圧痛あり、四肢浮腫なし。

り、四肢浮腫なし。

入院時血液検査：AST 148 IU/L、ALT 88 IU/L、ALP 704 IU/L、 γ -GTP 394 IU/Lと肝胆道系酵素の上昇を認めるほか、WBC 14600 / μ l、CRP 9.9 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。CEAやCA19-9の上昇は認めなかった。

上部消化管内視鏡検査所見：ESD後6ヶ月目では、胃角部小弯にESD後の癒痕のみで、再発を疑う所見を認めなかったため生検は行わなかった(図2 a, 2 b)。ESD後11ヶ月目には胃体中部から前庭部にかけて、3/4周性の2型病変を認めた(図2 c, 2 d)。生検にてクロマチンの増量した核と好酸性不整形胞体を有する腫瘍細胞が、明らかな腺管形成を示すことはなくびまん性に浸潤増殖する像がみられ(図3 a)、腫瘍細胞はsynaptophysin陽性(図3 b)、chromogranin A陽性(図3 c)であり、大細胞型神経内分泌癌と診断された。

腹部造影CT検査：胃体部を中心として造影

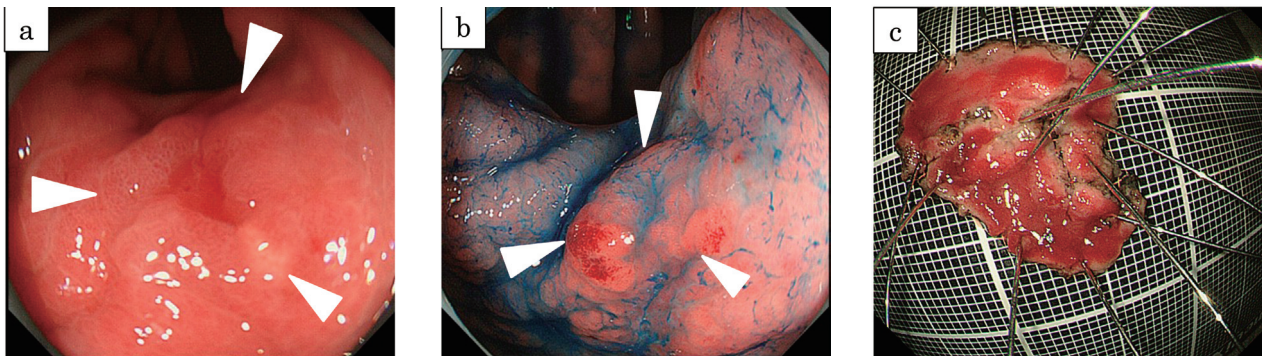


図1. ESD施行時の上部消化管内視鏡検査所見
胃角部後壁に10mm大の0-IIc病変を認めた(a)。腫瘍部は酢酸加インジゴカルミン混合液(AIM)で不染であった(b)。切除後の標本(c)は大きさは22×25mmであった。

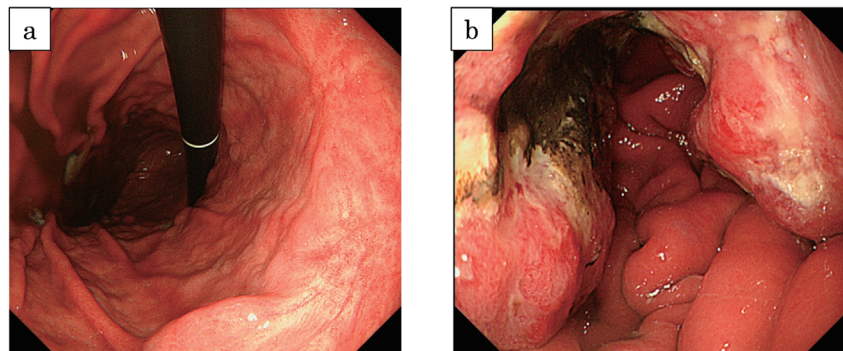


図2. 上部消化管内視鏡検査
ESD後6ヶ月では胃角部小弯にESD後の癒痕を認めた(a)。ESD後11ヶ月では体中部から前庭部にかけて、3/4周性の2型腫瘍を認めた(b)。

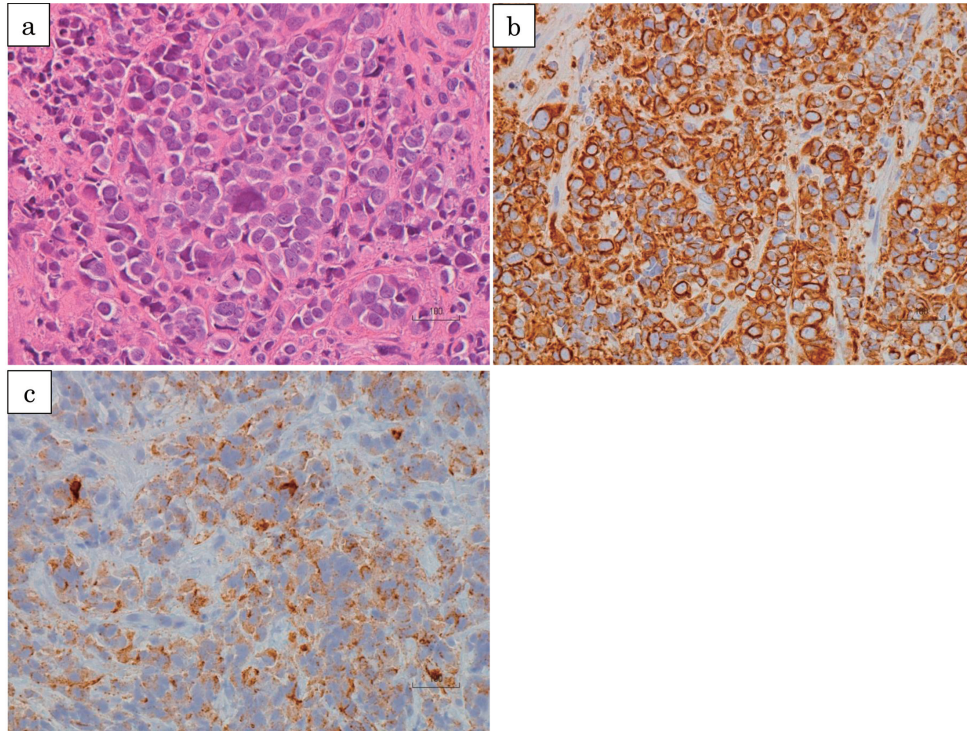


図3. 内視鏡下生検検体

HE染色像；×400 (a)。synaptophysin染色像；×400 (b)。chromogranin A染色像；×400 (c)。胃から採取された検体ではクロマチンの増量した核と好酸性不整形胞体を有する腫瘍細胞が明らかな腺管形成を示すことはなく、びまん性に浸潤増殖する像がみられた (a)。また免疫組織化学的に腫瘍細胞はsynaptophysin陽性 (b)、chromogranin A陽性 (c) であった。

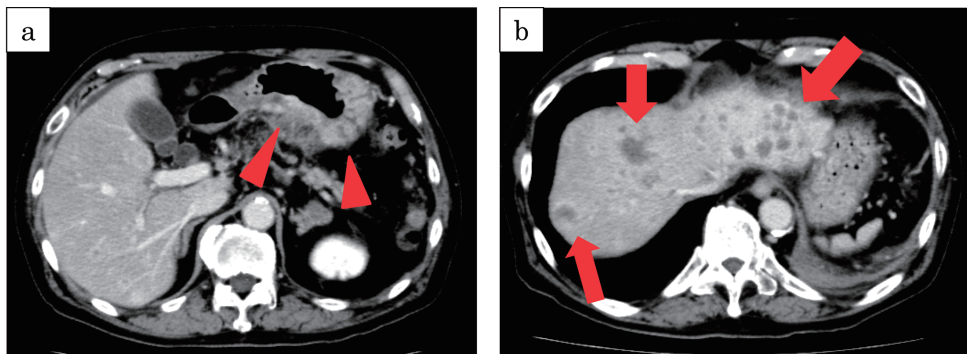


図4. 造影CT検査所見

胃体部を中心として造影効果が不均一な壁肥厚像 (a 矢頭) と肝内に多発する低吸収像 (b 矢印) を認めた。

効果が不均一な壁肥厚像 (図4 a, 4 b 矢頭) を認めるほか、肝内に多発する低吸収像 (図4 c, 4 d 矢印) を認め、肝転移と診断された。その他に肝周囲の液体貯留と横隔膜下、胃小彎側、肝門部、腹部傍大動脈にリンパ節腫大を認めた。

PET-CT検査：原発巣の集積亢進 (図5 a 赤矢印)、肝転移 (図5 a, 5 b 赤矢頭)、多発リンパ節転移 (図5 b 白矢印)、腹膜播種転移

(図5 b 白矢頭)、骨転移と考えられる異常集積を認めた (図5 c)。

入院後経過：以上から、胃癌のリンパ節転移骨転移、肝転移、腹膜播種転移の診断となり、performance statusの悪化により化学療法施行は不可能と判断し、best supportive careの方針となった。入院後、徐々に全身状態が増悪し、入院8日目に永眠された。

ESD検体の組織学的再評価：ESD検体を免

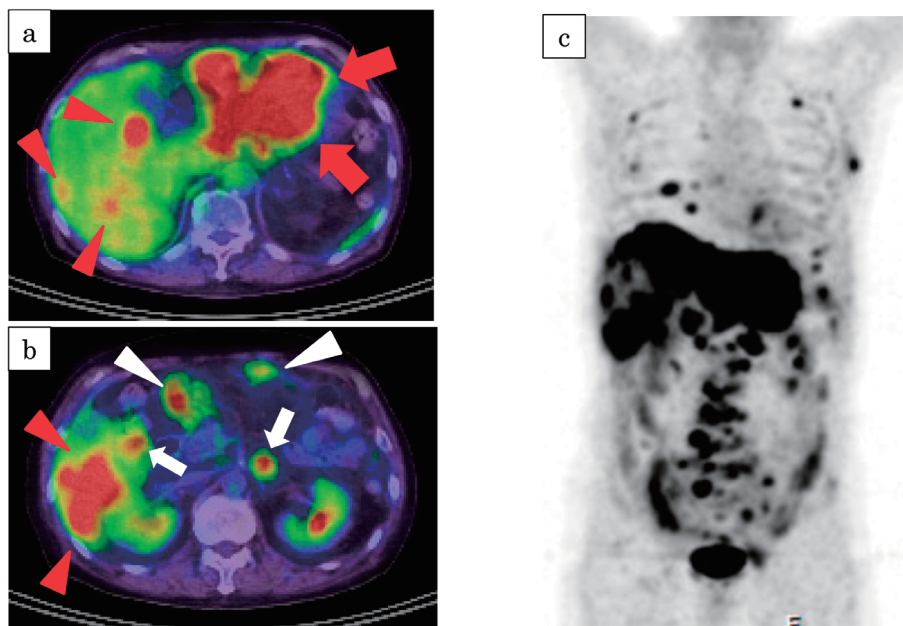


図5. PET-CT 検査所見
 胃体部へのPETの集積亢進 (a 赤矢印) のほか、肝転移 (a, b 赤矢頭)、多発リンパ節転移 (b 白矢印)、腹膜播種転移 (b 白矢頭)、骨への異常集積を認めた (c)。

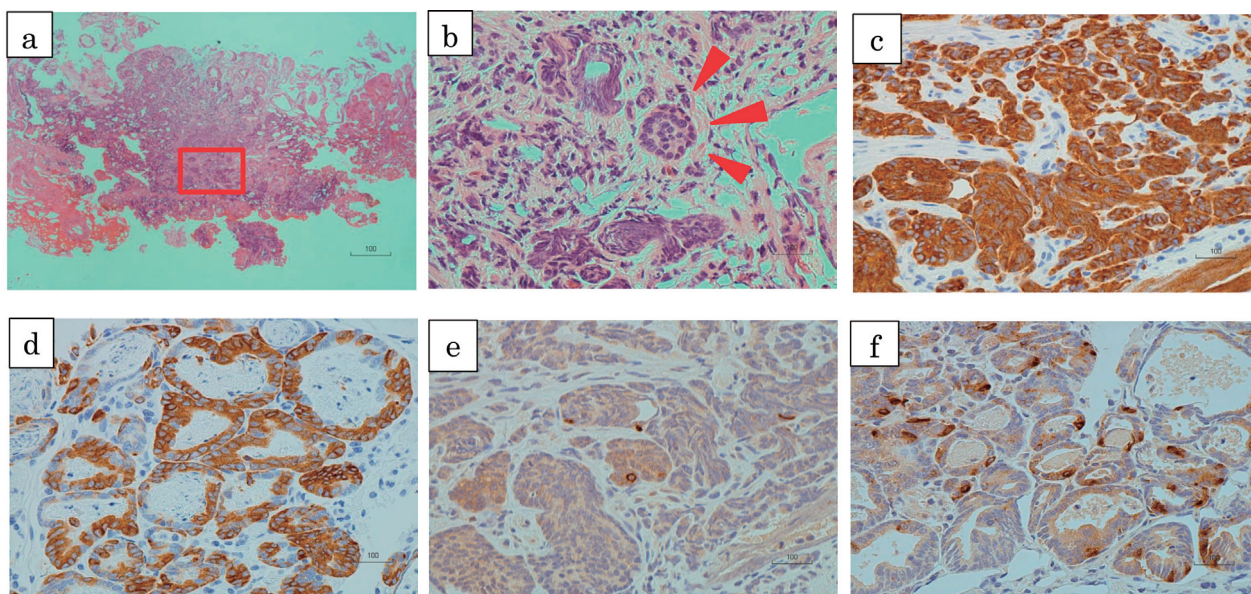


図6. ESD 切除標本の免疫組織化学染色
 HE 染色像；×40 (a)，×400 (b)。synaptophysin 染色像；×400 (c, d)。chromogranin A 染色像；×400 (e, f)。
 粘膜部分では明瞭な腺管形成を示すものの深部では胞巣状に浸潤している (a, b)。神経内分泌マーカーで synaptophysin が胞巣部分でびまん性に陽性 (c)、明瞭な腺管形成部でも散在性に陽性 (d) であり、chromogranin A はいずれの領域も散在性に陽性であった (e, f)。

疫組織化学的に再検討すると、粘膜部分では明瞭な腺管形成を示すものの、腫瘍深部では胞巣状に浸潤し (図6 a, 6 b)、神経内分泌マーカーでは、CD56は陰性であるが、synaptophysin が胞巣部分でびまん性陽性 (図6 c)、明瞭な

腺管形成部でも散在性に陽性 (図6 d) であり、chromogranin A はいずれの領域も散在性、少数陽性になる程度であった (図6 e, 6 f)。腺系分化領域、神経内分泌領域がいずれも30%を超えて移行していると考えられ、WHO 分類

における混合型腺神経内分泌癌 (mixed adenoneuroendocrine carcinoma: 以下, MANEC) と診断された。

考 察

本邦の胃癌取扱い規約第14版では、神経内分泌腫瘍は特殊型に分類され、カルチノイド腫瘍や内分泌細胞癌に分類されている。さらに内分泌細胞癌で病巣に腺癌が共存する場合は腺内分泌細胞癌と分類される⁵⁾。一方で、2010年に改訂されたWHO分類では、神経内分泌腫瘍をneuroendocrine neoplasm (NEN) と総称し、核分裂像およびKi67指数により高分化型の神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: 以下, NET) と低分化型の神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma: 以下, NEC) に大別された。またNECは高頻度に腺癌と共存することが知られており、腺癌との混在率によりNECとMANECに分類される⁶⁾。本症例は、同一病巣に腺癌成分とNEC成分がそれぞれ癌巣の30%以上を占めていたため、本邦の分類では腺内分泌細胞癌に、WHO分類ではMANECに分類された。

胃NECは先行した高・中分化型管状腺癌内に腺癌細胞の分化により出現する増殖能の高い腫瘍性神経内分泌細胞が塊状増殖することによ

り、MANECへと形成されることが多いと考えられている^{1, 7)}。NEC成分は腫瘍最深部に局在することが多く、これが増殖すると粘膜下腫瘍様の形態を呈する。さらに進行すると粘膜表層の通常型腺癌が脱落し、肉眼的には徐々に中心が陥凹し潰瘍が形成されると報告されている^{7, 8)}。本症例では、ESD検体において表層では高分化管状腺癌が主体であったが、腫瘍深部では胞巣状に神経内分泌細胞が浸潤しており、ESD部分の胃壁内にNEC成分が残存し、11ヶ月を経て全身転移に至ったものと推察された。

NECは早期癌の時点では、生検検体で確定診断に至るのは困難なことが多い^{9, 12, 15, 18)}。また、NECは胞巣状増殖浸潤を呈するという点で低分化充実型腺癌と類似しており、低分化充実型腺癌と診断された検体の免疫組織化学染色による再検討では、35.0%にNEC成分が含まれていたという報告がある⁹⁾。

本邦での胃NECの報告例を、医学中央雑誌において年数を制限せず、「gastric neuroendocrine carcinoma」、「胃神経内分泌癌」、「胃内分泌細胞癌」、「胃小細胞癌」をキーワードとして検索すると、155例の報告(会議録を除く)があった。このうち本症例のように生検でNECの診断に至らず、早期胃癌の診断で内視鏡的切除が施行された症例は8例¹⁰⁻¹⁸⁾であった(表1)。肉眼

表1. 早期胃癌の診断で内視鏡的切除が施行された内分泌細胞癌の症例

症例	年齢	性別	肉眼所見	術前診断	治療	治療後経過・予後
1	73	M	0-IIc	Group 4	EMR	NEC⇒幽門側胃切除 (D2) 16M再発なく生存
2	71	M	0-IIc	Group 2	ESD	NEC⇒幽門側胃切除 (D1) 10M再発なく生存
3	80	M	0-I	tub1	ESD	NEC, 断端陰性⇒追加切除せず, 経過観察 ⇒14M再発, 18M死亡
4	79	M	0-IIa	tub1	ESD	追加切除せず, 生存 (期間記載なし)
5	80	M	0-IIc	tub1	ESD	NEC⇒噴門側胃切術 36M再発なく生存
6	77	M	0-IIc	tub1	ESD	NEC (ly0, v0), 断端陰性, 追加切除なし 7M再発なく生存
7	50	M	0-IIc	早期胃癌	ESD	NEC⇒TS-1⇒幽門側胃切除 (D2) ⇒7Mでリンパ節転移⇒CDDP + CPT-11 ⇒化学療法中断後2Mで再燃⇒CPT-11 38M生存 (化学療法中)
8	80	M	0-IIc	tub2	ESD	中分化腺癌の診断で経過観察, 追加切除なし ⇒30Mで2型腫瘍再発, 多発肝転移, 傍大動脈LN転移あり, 生検で高分化腺癌の診断 ⇒S-1 + CDDP⇒paclitaxel ⇒再発後6M死亡⇒剖検でNECの診断

所見では0-IIc型が最も多かった(6/8例)。内視鏡的切除後の経過について、症例3ではESD断端が陰性であったにもかかわらず、14ヶ月後に再発を認めている。また症例7では、NECの診断後にD2郭清を伴う幽門側胃切除を施行しているが、7ヶ月でリンパ節再発しており、NECの生物学的悪性度の高さが窺われた。また生検ではいずれの症例もNECの診断を得ておらず、症例8のようにESD検体の病理組織学的検索においてもNECの診断を得ていない症例も報告されている。本症例では、ESD時の病理組織診断で深部断端の腫瘍細胞の露出の可能性が指摘されていたにもかかわらず、ESD後6ヶ月目の内視鏡検査では再発を疑う所見を認めず生検が施行されていなかったため、診断が遅れた可能性も考えられる。本来、リンパ節転移の可能性の低い早期胃癌に対して行われる内視鏡的切除は、患者のQOL向上に大きく寄与するものであるが、内視鏡的切除検体において胞巣状浸潤形態をとる成分が存在した場合には、NECを念頭に置いた免疫組織化学染色による詳細な検討が必要であると考えられた。

結 論

今回、我々はESD後に再発し、急速な進行を呈した極めて稀な早期胃癌の一例を経験した。ESD検体の深部断端に癌の露出が疑われた際の追加胃切除の適応を決定する際には、免疫組織化学染色により神経内分泌癌を否定するなどの策も有用であると考えられた。

付 記

本症例は第21回(平成28年度第3回)CPCとして提示した症例である。

文 献

- 1) 西倉 健, 味岡洋一, 渡邊 玄:【神経内分泌細胞腫瘍】胃内分泌細胞癌の病態・診断・治療. 臨床消化器内科 **21**: 1399-1408, 2006.
- 2) 日比知志, 寺崎正起, 岡本恭和, 後藤康友, 久留宮康浩, 新宮優二, 夏目誠治, 北山康彦, 伊藤真悟: 腺癌と共存した胃内分泌細胞癌の1例とわが国の報告71例の検討. 癌の臨床 **48**: 807-812, 2002.
- 3) Nishikura, K., Watanabe, H., Iwafuchi, M., Fujiwara, T., Kojima, K. and Ajioka, Y.: Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma: analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric Cancer* **6**: 203-209, 2003.
- 4) Sorbye, H., Welin, S., Langer, S. W., Vestermark, L. W., Holt, N., Osterlund, P., Dueland, S., Hofslie, E., Guren, M. G., Ohrling, K., Birkemeyer, E., Thiis-Evensen, E., Biagini, M., Gronbaek, H., Soveri, L. M., Olsen, I. H., Federspiel, B., Assmus, J., Janson, E. T. and Knigge, U.: Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* **24**: 152-160, 2013.
- 5) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約 第14版, 金原出版, 東京, 2010.
- 6) Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. D.: WHO classification of tumours of the digestive system. *World Health Organization* 2010.
- 7) 岩淵三哉, 草間文子, 渡辺 徹, 坂下千明, 近藤 隆:【胃癌・大腸癌の病理診断 悪性度診断】胃の内分泌細胞癌の特性. 病理と臨床 **23**: 966-973, 2005.
- 8) 本城弘貴, 草薙 洋, 杉本卓哉, 太田智之, 加納宣康: 胃神経内分泌腫瘍18例の検討. 日本臨床外科学会雑誌 **74**: 880-884, 2013.
- 9) 高野 潤: 神経内分泌分化を示す胃充実型癌の臨床病理学的研究. 山形医学 **28**: 59-69, 2010.
- 10) 山本精一, 小西孝司, 藤田秀人, 加治正英, 前田基一, 藪下和久: 早期胃内分泌細胞癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 **64**: 860-864, 2003.
- 11) 永田絃子, 浦牛原幸治, 平昭衣梨, 柴田 勇, 間淵一壽, 佐野智彦, 小野圭一, 小島 茂, 野内俊彦, 山口浩和, 上西紀夫, 清水誠一郎, 渡辺 守: ESDにて腺癌から内分泌細胞癌への移行が示唆された粘膜下層浸潤胃癌の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* **82**: 134-135, 2013.
- 12) 樋口 格, 小柳和夫, 相浦浩一, 市東昌也, 壁島康郎, 星本相淳, 小野滋司, 佐藤知美, 田中求, 掛札敏裕, 杉浦 仁, 大森 泰: 胃mixed adenoneuroendocrine carcinomaの1例. *Progress of Digestive Endoscopy* **82**: 140-141, 2013.
- 13) 内田康仁, 中村健二, 倉田 勇, 大野重希子, 村山隆夫, 畑 英行, 川越 圭, 田部井弘一, 蓮江智彦, 比嘉晃二, 田内 優, 土岐真朗, 青木圭, 山口康晴, 大倉康男, 高橋信一: 腺癌の一部に内分泌細胞癌の共存を認めた1例. *Progress of Digestive Endoscopy* **75**: 70-71, 2009.
- 14) Fukuba, N., Yuki T., Ishihara, S., Sonoyama, H., Tada Y., Kusunoki, R., Oka, A., Oshima, N., Moriyama, I. and Kawashima, K.: Gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma with a good prognosis. *Intern. Med.* **53**: 2585-2588, 2014.
- 15) Yamasaki, Y., Nasu, J., Miura, K., Kono, Y., Kanzaki, H., Hori, K., Tanaka, T., Kita, M., Tsuzuki, T. and Matsubara, M.: Intramucosal gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma completely resected with endoscopic submucosal dissection. *Intern. Med.* **54**: 917-920, 2015.
- 16) 大西敏雄, 木南伸一, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大野由夏子, 富 泰斗, 野口美樹, 舟木 洋, 表和彦, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫: 大動脈周囲リンパ節再発に対しCPT-11 + CDDP療法が奏効した胃原発神経内分泌細胞癌の1治療例. 癌と

- 化学療法 39 : 2384-2386, 2012.
- 17) Shibata, Y., Ito, Y., Fujita, H., Okada, Y., Nagai, T., Sano, H. and Ito, K.: A Novel case of functional gastric neuroendocrine carcinoma occurred after endoscopic submucosal dissection. *Case Rep. Gastrointest.Med.* 2013, 2013.
- 18) 土井浩達, 平井康夫, 齋藤秀一, 岡部真一郎, 森居真史, 横田智生, 辰己優子, 金子高明, 秋草文四郎, 徳弘直紀, 江原正明: 免疫染色が診断に有用であった急激な経過を辿った胃小細胞癌の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* 80 : 104-106, 2012.

A case of early gastric carcinoma with rapid growth after endoscopic submucosal dissection

Yuichi HIROSE, Hironori TSUJIMOTO, Shinsuke NOMURA, Shuichi HIRAKI, Hidekazu SUGASAWA, Hideyuki SHIMAZAKI*, Sho OGATA*, Kazuo HASE, Junji YAMAMOTO and Hideki UENO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2017) 42 (1) : 15 – 21

Abstract: Gastric neuroendocrine carcinoma is a relatively rare disease, accounting for approximately 0.6% of all gastric cancers, and has a poor prognosis. We report a case of gastric neuroendocrine carcinoma with rapid growth after endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric cancer. A 70-year-old man was diagnosed with early gastric cancer (type 0-IIc), and ESD was performed. Pathological examination of the ESD specimen showed a well-differentiated tubular adenocarcinoma, and the depth of invasion was T1b1, however, the vertical margins were uncertain due to the burn effect. After obtaining informed consent, we determined to make periodic examination every 6 months without performing an additional intervention. At 6 months after ESD, there were no evidence of recurrence. At 11 months after ESD, the patient visited the hospital complaining of upper abdominal pain and loss of appetite. Endoscopic findings showed a type II tumor extending from the gastric body to the lesser curvature of the antrum. Pathological examination of biopsy specimens revealed large cell neuroendocrine carcinoma. Radiological examinations revealed hepatic, lymphatic, peritoneal and bone metastases. Because of the patient's poor general condition, he received best supportive care. The patient died at 12 months after ESD. A re-review of the ESD specimen with immunohistochemical examinations revealed positive staining for synaptophysin, and based on these findings, he was diagnosed with mixed adenoneuroendocrine carcinoma. We report a case of gastric neuroendocrine carcinoma with rapid growth after ESD, in addition to a review of the previous studies.

Key words: gastric neuroendocrine carcinoma / mixed adenoneuroendocrine carcinoma / gastric small cell carcinoma