

長径20mm以下のSM2浸潤(3mm超)を示した 胃癌ESD3症例の組織学的検討

病理診断科 堀田真智子・塩原 正規・伏見聡一郎
臨床検査科 和仁 洋治

キーワード：早期胃癌，ESD

あった症例に注目し，臨床病理学的に検討した．

要旨

〔目的〕長径20mm以下の胃癌ESDで，深い粘膜下層（SM）浸潤のため治癒切除とならない症例があり，臨床病理学的に検討した．〔方法〕当院の約10年間の胃癌ESDで，長径20mm以下かつSM2（0.5mm以深）浸潤のあった16例の術前評価や組織型について検討し，特に3mmを超える深いSM2浸潤症例に注目した．〔結果〕長径20mm以下でSM2浸潤3mm超は3例あり，未分化型腺癌（UAC）主体のものが1例，粘膜内（M）は分化型腺癌（DAC）だがSMはUACのものが2例であった．3例とも脈管浸潤があり，垂直断端陽性（pVM1）であった．術前評価はいずれもSM1までとされ，生検でUACは指摘されていなかった．〔結論〕長径20mm以下でSM浸潤3mmを超えた3例は，いずれも術前に深達度を過小評価され，pVM1となっていた．3例ともSMではUACだが，por1,por2,mucと様々で，間質量や線維化の程度も異なり，術前に予想しづらい深いSM浸潤の組織学的な様相は一様でないと考えられた．

本文

I はじめに

胃癌で内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection:ESD）を施行したにもかかわらず，SM2（0.5mm以深）浸潤のため治癒切除とならない症例がある．特にESD適応となる長径20mm以下の病変で，SM2浸潤の

II 対象と方法

2008年1月から2018年4月に当院でESDを施行され，胃癌と診断された474例を対象とし，深達度別に粘膜（M），粘膜下層（SM）に分類した．SMはSM1（0.5mm未満），SM2（0.5mm以深）に細分類した．さらに，SM1,SM2の病変について，それぞれ病変の大きさが長径20mm以下と20mmを超えるものに分けた．また，長径20mm以下のSM2症例で，それぞれ年齢，性別，病変の部位（U,M,L/Less,Gre/Ant,Post），肉眼型（0-I,IIa,IIb,IIc,III），術前の深達度診断，生検の組織型（pap,tub1,tub2,por,sig,muc）と粘液漏出の有無，切除検体の腫瘍径（mm），SM浸潤の深さ（mm），M・SMそれぞれ優位な組織型（pap,tub1,tub2,por1,por2,sig,muc），浸潤増殖様式（INF），潰瘍瘢痕（pUL）の有無，脈管浸潤（Ly,V）の有無，切除断端（pHM,pVM）について，胃癌取扱い規約第15版（2017年）に沿って評価した¹⁾．さらに，SM浸潤の深さが3mm以下と3mmを超えるものとに分けた．なお，胃癌治療ガイドライン第5版に準じてpap,tub1,tub2を分化型腺癌（DAC），por1,por2,sigを未分化型腺癌（UAC）とし，粘液癌（muc）もUACとして扱った²⁾．

III 結果

ESDされた胃癌474例中，SM浸潤は66例あり，SM1（0.5mm未満）が31例，SM2（0.5mm以深）が35例であった（表1A）．SM1のうち

表 1 胃癌ESD症例の内訳

total	474		≤20mm	>20mm
pT1a(M)	408	pT1b1(SM1)	25	6
pT1b1(SM1)	31	pT1b2(SM2)	16	19
pT1b2(SM2)	35	≤3mm	13	16
		>3mm	3	3

A. 深達度での分類

B. SM症例を病変の大きさと深さで分類

表 2 長径20mm以下でSM2浸潤のあった16症例の内訳

	年齢	性別	病変の部位	内視鏡型	術前深達度診断		生検		腫瘍径	SM浸潤(mm)	組織型		INF	pUL	脈管浸潤		切除断端
					組織型	転移	M	SM			Ly	V			pHM	pVM	
1	72	M	U, Post	II c	M	tub2	-	11x7	0.5	tub2	tub2	b	0	0	0	0	0
2	77	F	L, Gre	II c	M	tub1	-	13x13	0.5	tub1>tub2	tub1	b	0	0	0	0	0
3	73	M	U, Gre, Ant	II c	SM1	tub1	-	18x8	0.5	tub1	tub1	a	0	1	1	0	X
4	58	M	L, Gre, Ant	II c	M	tub2	-	10x7	0.6	tub2	tub1	b	0	0	0	0	0
5	84	F	L, Less, Ant	II a	M	tub1	-	10x10	0.8	tub1>tub2	tub2	b	0	0	0	0	1
6	68	M	L, Gre	II c	SM1	tub2	-	11x10	1	tub2>tub1	tub2>tub1	b	0	0	0	0	0
7	49	M	L, Ant	II c	M, UL+	sig	-	15x15	1	sig	sig>por2	c	1	0	0	0	X
8	67	M	L, Post	II a	SM1	tub1	-	17x13	1	tub2	tub2	b	0	1	0	1	0
9	61	F	M, Post	II c	M	tub1	-	分割15	1.2	tub2	tub2	b	1	1	0	X	0
10	72	M	L, Gre, Ant	II c	M	tub1	-	19x15	1.5	tub2>tub1	tub2	b	0	0	1	0	0
11	64	M	L, Less, Ant	II c	M, UL+	tub1	-	14x11	1.6	tub2	tub2	b	0	0	0	0	0
12	73	F	L, Ant	II c	M	tub1	-	11x10	1.8	tub2	tub2	b	0	1	1	0	0
13	71	F	L, Less	II c	M	tub2	-	9x8	2.5	tub2	tub2	b	0	1	1	0	0
14	79	M	L, Gre	II a	びらん	取れず	-	14x12	>3.5	por1>tub2	por1	a	0	1	0	0	1
15	77	M	L, Post	II a	SM1	tub1	+	20x15	>3.5	tub1>tub2	muc	b	0	1	1	0	1
16	74	M	U	I	M	tub1	-	12x12	>4	pap>tub1	por2	c	1	1	1	0	1

表 3 長径20mm以下でSM2浸潤のあった16症例のまとめ

年齢	中央値	72 (76.7)	組織型	
	範囲	49-84 (74-79)	分化型(DAC)	12(0)
性別	男性	11(3)	未分化型(UAC)を含む	4(3)
	女性	5(0)	浸潤増殖様式(INF)	
部位	U	3 (1)	INFa	2 (1)
	M	1 (0)	INFb	12 (1)
	L	12 (2)	INFc	2 (1)
肉眼型	0-I	1 (1)	潰瘍痕(pUL)	
	0-II a	4 (2)	pUL0	13(2)
	0-II b	0	pUL1	3(1)
	0-II c	11 (0)	脈管浸潤	
生検結果	分化型(DAC)	14 (2)	Ly1	8 (3)
	未分化型(UAC)	1 (0)	V1	6 (2)
	取れず	1 (1)	切除断端	
深達度診断	M	9(1)	pHM1 or X	2 (0)
	M, UL+	2(0)	pVM1 or X	6 (3)
	SM1	4(1)		

(1)内赤字は3mmを超える浸潤のあった3例

表 4 長径20mm以下でSM2浸潤のあった症例のESD適応 (症例14を除く15例)

		分化型(DAC)	未分化型(UAC)
cT1a (M)	UL0	9 (1)	0
	UL1	1 (0)	1 (0)
cT1b (SM)	SM1	4 (1)	0
	SM2	0	0

胃癌治療ガイドライン第5版をもとに作成

絶対適応 適応拡大 相対適応

長径20mm以下が25例、20mmを超えるものが6例あり、SM2のうち長径20mm以下は16例、

20mmを超えるものが19例であった(表1B)。また、長径20mm以下でSM2の16例のうちSM浸潤の深さが3mm以内のものが13例、3mmを超えるものは3例で、長径20mmを超えるものではそれぞれ16例、3例であった(表1B)。SM2症例のSM浸潤の深さの平均は1.67mm、標準偏差SDは1.41で、平均値+1SD=3.08mmであった。

長径20mm以下かつSM2浸潤のあった16例の詳細は、表2,3に示した。部位はU3例、M1例、L12例、肉眼型は0-I型1例、0-IIa型4例、0-IIc型11例で、術前の深達度診断でMとされたものが9例、MにULを伴うものが2例、SM1と判断されたものが4例あった。生検でDACを認めたものが14例、UACが1例で、1例は癌が検出されていなかった。生検検体中に粘液の漏出を認めたのは、術後にmucと診断された1例のみであった(表2)。術前評価でESD絶対適応が10例、適応拡大症例はなく、相対適応5例であった(表4)。組織型はDAC主体のものが12例、UACを含むものが4例あり、INFa2例、INFb12例、INFc2例で、pUL1は3例であった。脈管浸潤は9例にみられ、Ly1が8例、V1が6例であった。切除断端はpHM11例、pHMX1例、pVM14例、pVMX2例であった。

3mmを超える深いSM浸潤のあった3例(表2症例14~16)は、部位はU1例、L2例で、肉眼型は0-I1例、0-IIa2例といずれも隆起性病変であった。組織型は、全体がUAC主体のものが1例、MはDACでSMはUACのものが2例で、3例いずれもSMではUAC主体となっていた。また、3例とも脈管浸潤があり、pVM1で、UACが垂直断端に露出していた。

症例14は、近傍の0-IIa+IIc病変(図1A,B青点)と一括切除された0-IIa病変で、生検では癌が検出されず、びらんと判断された(図1A,B黄矢頭)。切除検体の断面では粘膜下腫瘍様で、間質量が乏しく境界明瞭であったがpVM1で(図1C)、組織型はリンパ球浸潤癌

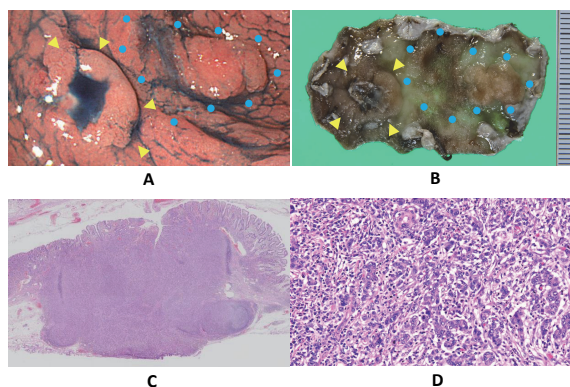


図1 (症例14)

- A. びらん部 (黄色矢頭) のO-IIa病変 (内視鏡像)
- B. 近傍のO-IIa+IIc (青点) と一括切除 (ESD 検体マクロ像)
- C. 粘膜下腫瘍様の形態、pVM1 (HEルーペ像)
- D. pVM1 (Carcinoma with lymphoid stroma) (HE 強拡大)

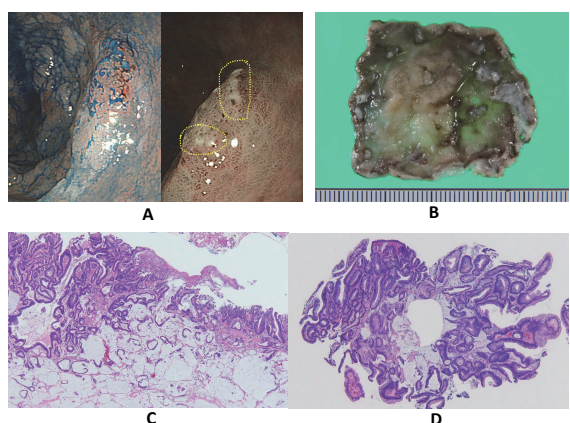


図2 (症例15)

- A. ならだかな隆起を示すO-IIa病変 (内視鏡像) 白色の粘液付着 (黄点線)
- B. (ESD検体マクロ像)
- C. Mはtub1, SMはmuc (HE中拡大)
- D. tub1周囲に粘液の漏出 (生検検体、HE中拡大)

por1であった (図1D)。

症例15は幽門部のO-IIa病変で、内視鏡所見では、ならだかに隆起し表面に白色の粘液の付着があり、送気でよく伸展した (図2A)。MではDAC (tub1) が主体だが、SMでmucに変化し (図2C)、線維化は乏しかったがpVM1であった。Mでも粘液がわずかに認められた (図2C)。また、術前の生検検体中にも、tub1の癌細胞周囲に粘液の漏出が認められた (図2D)。

症例16は噴門部のO-I病変で、超音波内視鏡

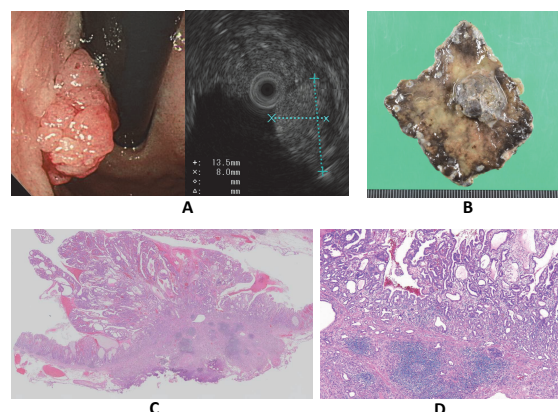


図3 (症例16)

- A. 噴門部O-I病変 (内視鏡像) 深達度M (超音波内視鏡像)
- B. 有茎性隆起性病変 (ESD検体マクロ像)
- C. 深部の線維化が顕著、pVM1 (HEルーペ像)
- D. Mはpap>tub1, SMはpor2 (HE中拡大)

(Endoscopic ultrasound: EUS) では深達度Mと判断されていた (図3A)。切除検体では有茎性の隆起性病変で (図3B)、MではDAC (pap, tub1) が主体だが、SMではUAC (por2) に変化しており (図3D)、深部の線維化は顕著でpVM1であった (図3C)。

IV 考察

胃癌ESDでは、局所の切除度とリンパ節転移の可能性という2つの要素により根治性が決定される²⁾。一括切除がなされ、DAC優位でpT1a (M), pHM0, pVM0, Ly0, V0かつ①pUL0 (腫瘍径は問わない), ②pUL1で30mm以下のいずれかであれば、内視鏡的根治度A (eCuraA) とされる。また①UAC20mm以下でpUL0, pT1a (M), ②DAC30mm以下, pT1b1 (SM1), pHM0, pVM0, Ly0, V0のいずれかであれば、内視鏡的根治度B (eCuraB) と扱われる²⁾。したがって、深達度については、DACでは術前評価でUL1やSM1でもESD適応外にはならず、むしろ臨床的にはM~SM1と、適応外となるSM2以深の鑑別が重要である³⁾。今回検討した16例はいずれも、術前にはSM1までと評価されており、深達度では適応外になっていなかった。また、組織型については、生検でUACが検出されれば、20mm以下かつM, UL0

が適応（適応拡大）の条件となるので、言い換えればM,UL0の病変においてはUACの成分を検出することが重要である。今回術後にUACとなった4例のうち3例は、生検でUACが検出されていなかった。なお、生検でUACが検出された1例（表2症例7）は深達度M,UL+で、本来ならばESD適応外だが、併存症（肝硬変、食道静脈瘤）のため、標準治療の外科的切除ではなくESDを選択された。

今回検討したSM浸潤66例では、長径20mm以下は41例、20mmを超えるものは25例（表1B）であった。長径20mm以下と、20mmを超える集団において、浸潤の深さが3mmを超えるものはそれぞれ3例あり、小さくても深い浸潤があることは稀ではないと考えられた。早期胃癌の深達度判断は、EUSや、通常内視鏡観察での送気の程度による病変の変形具合、十分に伸展した時の局所的な伸展不良、病変の厚みなどにより判断される³⁾。EUSでは隆起性病変の描出不良率が高い傾向にあり⁴⁾、また塊状に浸潤する腫瘍は深達度評価が容易である一方、小さな癌細胞巣が散り散りに浸潤するINFcのような浸潤形態の病変は特に深達度評価が難しいとされる⁴⁾。また癌と線維化のエコーレベルが近い場合、ULを伴う病変では層構造の変化がULによるものか腫瘍によるものか見分けることが難しい⁴⁾。またSM2以深の病変では内視鏡深達度正診率、EUS深達度診断正診率ともに低い傾向にある⁴⁾。

今回の長径20mm以下でSM浸潤3mmを超える3例は、いずれもその深い浸潤を予測できていなかった。症例15では術前の内視鏡時に送気がよく伸展したため、浅く評価された。症例16は隆起性病変で、かつ浸潤部で線維化の強いUAC（por2）となっており、EUSでも深達度診断が困難であったと思われる。なお症例14は、生検で癌が検出されなかったため、術前評価が不十分であった。

また、この3例いずれもSMはUACが主体で、pVM1であった。症例15や症例16はMに

UACをほとんど含まなかったもので、生検での検出は難しかったと思われる。しかしながら、M,UL0病変ではUACの有無が重要であるので、複数個の検体採取や、粘膜下層まで含むよう大きく採取すること、拡大内視鏡などを用いて粘膜の詳細な観察を行い、疑わしい箇所を積極的に生検すること⁵⁾などが有用と推察される。ただ、もし検出されたとしても適応拡大としてESDを選択できるので、症例15,16のような隆起性病変などで、詳細な深達度評価が難しい状況では、思いのほかSM浸潤が深く、治療切除にならない可能性を考慮しておく必要があると思われる。

症例15の最終組織型はmuc主体であった。SMでmucが認められた場合、DAC,UACのどちら由来かにかかわらずUACに準じて取扱うため、内視鏡的根治度C-2（eCuraC-2）となり追加外科切除が必要となる²⁾。このため、術前にmucの診断に至れることが望ましい。早期の胃粘液癌の内視鏡所見の特徴として、なだらかな隆起を示すやわらかい病変であること⁶⁾や、粘液そのものと考えられる円形の白色物質の付着がみられること⁷⁾が報告されており、本症例にもこうした内視鏡所見があった。また、生検検体ではDACの癌細胞周囲に粘液の漏出が認められていた（図2D）。ESD検体のMにもわずかながら粘液の漏出が認められており（図2C）、生検での粘液漏出は深部のmucを類推できる所見と考えられる。したがって、前述のような特徴的な内視鏡所見を呈する病変の生検検体で、DAC周囲に粘液漏出を認めたら、深部にmucが存在する可能性を指摘しておいてもよいかもしれない。

V 結論

長径20mm以下かつSM浸潤が3mmを超えた3例は、いずれも術前には深達度を過小評価され、pVM1となっていた。3例ともSMではUACだが、por1,por2,mucと様々で、間質量や線維化の程度も異なり、術前に予想しづらい

深いSM浸潤の組織学的な様相は一様でないと考えられた。

参考文献

- 1) 日本胃癌学会編.胃癌取扱い規約第15版
2017年10月:p.3-42
- 2) 日本胃癌学会編.胃癌治療ガイドライン医師用2018年1月改定第5版:p.20-24
- 3) 大原秀一,近藤譲,斉藤晃弘ほか.【早期胃癌2018】早期胃癌の診断の基本 通常内視鏡診断.胃と腸2018;53(5):597-610
- 4) 前田有紀,平澤大,長南明道ほか.胃癌のEUS診断.胃と腸2018;53(13):1726-36
- 5) 濱本英剛,田沼徳真,鈴木雄一郎ほか.【早期胃癌2018】早期胃癌の診断の基本 NBI拡大内視鏡診断－組織型診断の観点から.胃と腸2018;53(5):621-34
- 6) 古森正宏,平賀聖久,松浦秀司ほか.内視鏡的切除により確定診断が得られた粘膜下腫瘍様早期胃粘液癌の1例.胃と腸2012;47(3):419-24
- 7) 小澤俊文,和知栄子.早期胃粘液癌の術前診断におけるNBI拡大内視鏡観察の有用性. GastroenterologicalEndoscopy2013;55(8):2175-82