

早期大細胞型胃内分泌細胞癌の1例

京都第二赤十字病院 消化器内科

岡田 雄介 川勝 雪乃 藤井 康智
 和田 浩典 上田 悠揮 白川 敦史
 真田 香澄 萬代晃一郎 中瀬浩二郎
 鈴木 安曇 河村 卓二 河端 秀明
 盛田 篤広 宮田 正年 田中 聖人
 宇野 耕治 安田健治朗

京都第二赤十字病院 外科

柿原 直樹 谷口 弘毅 竹中 温

京都第二赤十字病院 病理診断科

山野 剛 桂 奏

要旨：症例は77歳，男性．健診の上部消化管内視鏡検査で胃体上部大彎に隆起性病変を認め，胃癌が疑われたため当院を紹介され受診した．当院での内視鏡検査にて胃の隆起性病変は，粘膜下腫瘍様で表面が白苔で覆われており，内視鏡下生検の結果は大細胞型内分泌細胞癌であった．超音波内視鏡検査で腫瘍は内部不均一な低エコー域として描出され，粘膜下層は一部で途絶していた．噴門側胃切除術，D2リンパ節郭清を施行し，進行度はT1b, N0, M0, Stage IAであった．術後化学療法は行わずに経過観察しているが，術後6ヶ月の時点で無再発生存中である．胃内分泌細胞癌は一般的に予後不良であるが，診断時にリンパ節転移や遠隔転移を認めなければ，予後が良好である可能性が考えられた．

Key words：胃内分泌細胞癌，大細胞型，早期胃癌

はじめに

胃内分泌細胞癌は非常に稀な腫瘍であり，予後は不良とされている．進行癌で発見されることが多いが，今回我々はリンパ節転移を伴わない早期の胃内分泌細胞癌を経験したので報告する．

症 例

患者：77歳，男性．

主訴：無症状．

既往歴：2012年；喉頭腫瘍摘出術．

家族歴：兄；食道癌．

現病歴：2013年1月健診目的に近医を受診し，上部消化管内視鏡検査にて胃体上部大彎に隆起性病変を指摘された．生検で低分化型腺癌が疑われたため，精査加療を目的に当院へ紹介となった．

入院時現症：表在リンパ節は触知せず．腹部は平坦，軟，圧痛無し．

血液検査所見：血液一般検査，生化学検査で異常所見を認めなかった．腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, ProGRP, CYFRA いずれも正常範囲内であった．

上部消化管造影検査所見：胃体上部大彎に辺縁不整な隆起性病変を認め，表面には一部軽度の凹凸を認めた (Fig. 1)．

上部消化管内視鏡検査所見：胃体上部大彎に立ち上がりの急峻な発赤調の隆起性病変を認めた．起始部は正常粘膜で覆われており，腫瘍の表面は凹凸不整で白苔に覆われていた．リンパ腫などの粘膜下腫瘍や粘膜下腫瘍様の悪性上皮性腫瘍などが疑われた (Fig. 2)．

内視鏡下生検病理組織学的所見：N/C比が高く比

較的小型の腫瘍細胞が充実性に増生していた。増生巣には壊死を認めた。細胞はクロマチンの増量が目立つ類円形核を有しており、核分裂像も多く認めた。免疫染色において、内分泌系マーカーである synaptophysin, chromogranin A 及び CD 56 が陽性で、リンパ系マーカーの LCA が陰性であり、大細胞型内分泌細胞癌と診断した。

超音波内視鏡検査所見：腫瘍は粘膜層から粘膜下層に広がる内部不均一な低エコー域として描出さ



Fig. 1 上部消化管造影。胃体上部大彎に辺縁不整な隆起性病変を認めた。

れ、粘膜下層は一部で途絶していた。固有筋層には変化を認めなかった (Fig. 3)。

腹部造影 CT 検査所見：胃壁の肥厚は認めず、肝転移、リンパ節腫大、腹水などの所見は指摘できなかった。

以上より胃内分泌細胞癌 Stage IA の診断にて、噴門側胃切除術、D2 リンパ節郭清を施行した。

切除検体肉眼所見：胃体上部大彎に 17×12 mm の 0-I 型腫瘍を認めた。剖面では、粘膜内病巣より粘膜下層の広がり広範囲に見られた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：索状や充実性増生を示す腫瘍を認めた。生検と類似の所見で、大細胞型内分泌

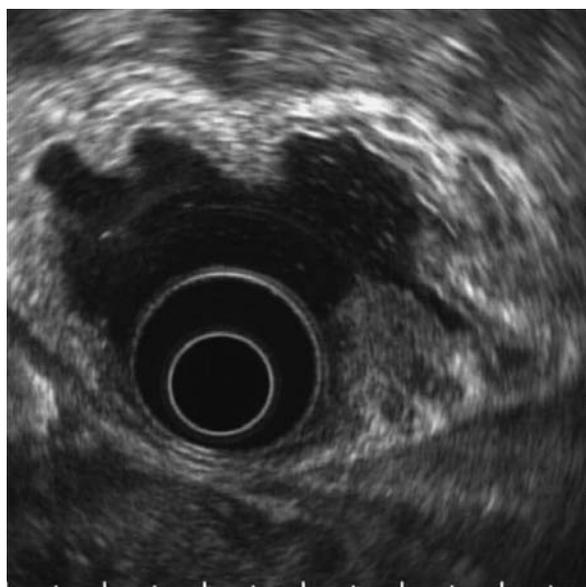
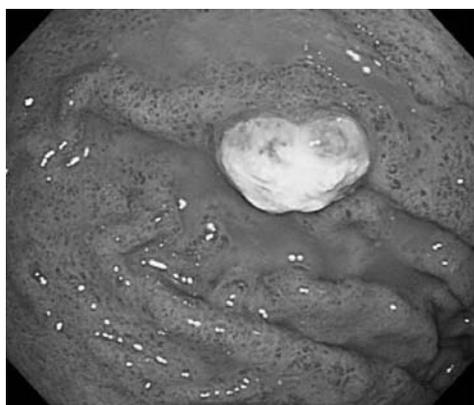


Fig. 3 超音波内視鏡。腫瘍は粘膜層から粘膜下層に広がる内部不均一な低エコー域として描出され、粘膜下層は一部で途絶していた。



a|b

Fig. 2

a 上部消化管内視鏡。胃体上部大彎に立ち上がりの急峻な発赤調の隆起性病変を認めた。

b インジゴカルミン散布像。起始部は正常粘膜で覆われており、腫瘍の表面は凹凸不整で白苔に覆われていた。

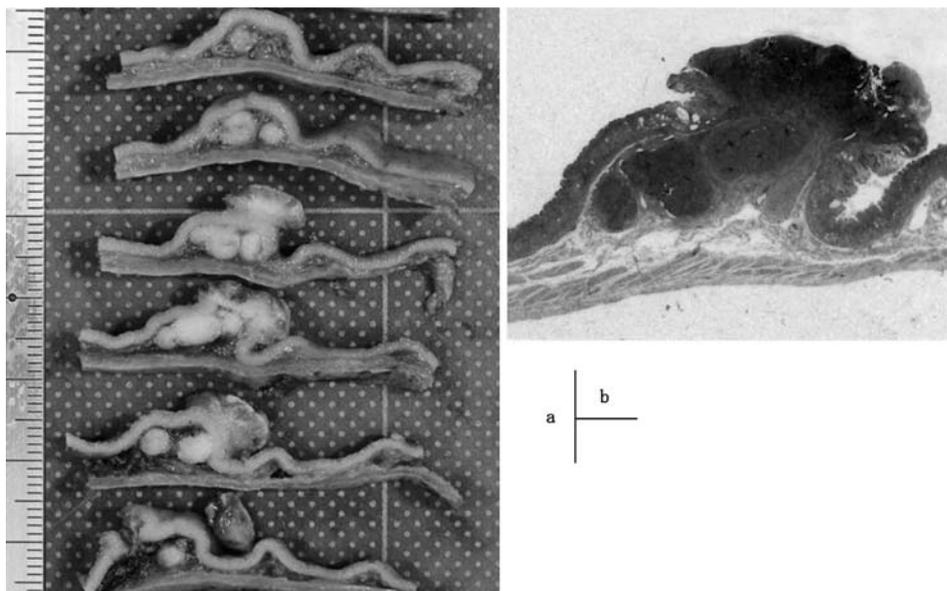


Fig. 4

- a 切除標本断面像. 腫瘍が隆起部から側方へ粘膜下層内を広がっていた.
b ルーベ像.

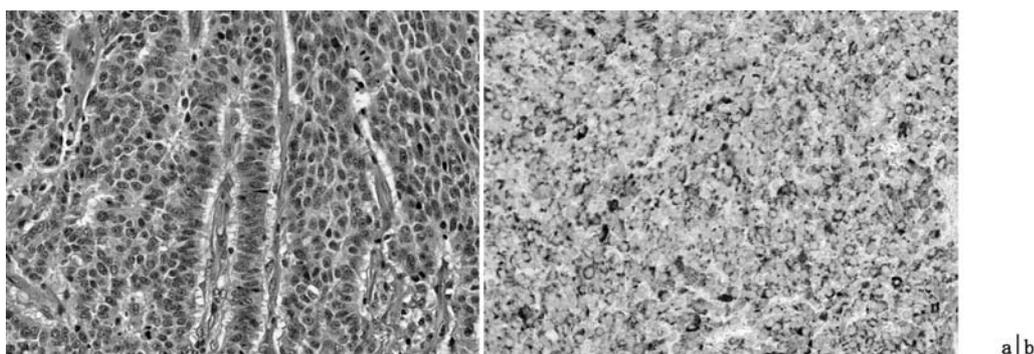


Fig. 5

- a HE 染色. 索状や充実性増生を示す癌細胞. ロゼット様配列も認める.
b 免疫染色. 癌細胞の細胞質にクロモグラニン A が陽性.

細胞癌と診断した (Fig. 5). 浸潤は粘膜下層までであったが, 静脈浸潤が強く見られた. リンパ節転移を認めなかった.

術後経過: 術後に腹腔内膿瘍を発症したが, 第51病日に軽快退院した. その後化学療法は行わずに経過観察しているが, 手術後6ヶ月の時点で明らかな再発所見は認めていない.

考 察

胃内分泌細胞癌は全胃癌の0.4%とされ, 稀な疾患である¹⁾. 大細胞型は WHO 分類で neuroendocrine carcinoma (large cell type) として以前から定義されているが, 日本では大細胞型という分類が2010年以前には無く, 胃癌取扱い規約第14版

より新たに定義された. 1983年から2013年の期間で「胃」と「大細胞型内分泌細胞癌」のキーワードにより医学中央雑誌で検索したところ, 会議録を除くと報告は無かった. 以下は主に胃内分泌細胞癌について述べる.

胃内分泌細胞癌の組織発生としては, 先行した粘膜内高・中分化型管状腺癌の癌腺管深部内に, 腺癌細胞の分化により出現する, 増殖能の高い腫瘍性内分泌細胞の塊状増殖により形成される場合が, 最も多いと考えられている. 肉眼所見としては, 粘膜下腫瘍様所見のある隆起型や, 中心陥凹を有する隆起型~潰瘍限局型を呈するとされる. 組織像の特徴は, 高異型度の内分泌細胞から構成され, 核分裂像が多い. 壊死巣やロゼット様構造

を伴う充実結節状胞巣やシート状胞巣に、線維毛細血管性の間質を伴い、充実性に増殖する。大細胞型では腫瘍細胞が大型で、中等量から豊富な弱好酸性細胞質を有する。核は大型で円形～短紡錘形、時に多型性を示す。腫瘍細胞は充実結節状胞巣で増殖することが多く、胞巣内にロゼット様構造や小腺腔、腺腔様構造を形成することがある²⁾。内分泌細胞への分化は、鍍銀染色と内分泌マーカーの免疫染色により確認される。内分泌マーカーとしては、細胞質マーカーの neuron specific enolase (NSE) と protein gene peptide 9.5 (PGP 9.5)、シナプス小胞様空胞マーカーの synaptophysin (SYN)、細胞膜マーカーの neural cell adhesion molecule (NCAM)、内分泌顆粒マーカーの chromogranin A (CGA) と各種アミン・ペプチドホルモンが頻用される³⁾。

治療としては外科的切除が基本であるが、切除不能例については化学療法が行われる。化学療法については CDDP + CPT-11, S-1, S-1 + CDDP, EAP (Etoposide + Epirubicin + CDDP) 等の報告が

あるが⁴⁾、確立された治療法はなく、術後補助化学療法についても同様である。

予後は不良とされ、発見時 76.1% が進行癌であり、5年生存率は 24.2%、50% 生存期間 210 日と報告されている⁵⁾。また、早期癌であっても肝転移が 19.3%、リンパ節転移が 38.7% と高率であり、5年生存率は 66.6% と不良である⁶⁾。

一方、リンパ節転移や遠隔転移を認めない胃内内分泌細胞癌を、2002 年から 2013 年の期間で医学中央雑誌を用いて検索したところ、15 例が報告されていた⁷⁻²⁰⁾ (Table 1)。これら報告例に自験例を加えた 16 例の平均年齢は 76.9 歳 (55-77)、性別は全員男性であった。平均腫瘍径は 28 mm (2.4-110)、腫瘍の占居部位 (胃癌取扱い規約) は U 2 例, M 7 例, L 5 例, M/L 1 例, 不明 1 例であった。深達度 (胃癌取扱い規約) は M~SM 10 例, MP 2 例, SS 以深 3 例, 不明 1 例であった。脈管侵襲は、記載のある 15 例中リンパ管侵襲が 46.7%、静脈侵襲は 60% と高率であった。全例で外科的切除が行われていたが、術前に生検

Table 1 リンパ節転移や遠隔転移を認めない胃内内分泌細胞癌

報告者	報告年	年齢	性別	部位	肉眼型	術前生検結果	最大径 (mm)	深達度	ly	v	予後	術後化学療法
菊池	2003	55	M	M	1 型	por	110	SS	1	3	20 ヶ月無再発生存	S-1
山本	2003	73	M	M	IIc	groupIV	7	M or SM	1	1	16 ヶ月無再発生存	
木村	2004	63	M	M	3 型	por	32		-	+		
中崎	2006	62	M	L	2 型 + IIc	腺癌	30	SM1	0	0	8 ヶ月無再発生存	
須納瀬	2006	70	M	U	IIa	wel	20	SM	0	0	22 ヶ月 (肝・骨転移) 3 年生存	S-1 + CDDP
宮野	2006	70	M	L	IIc	por~mod	22	SM	0	3	9 ヶ月無再発生存	S-1
勝木	2007	64	M	U	IIa	por	24	SM3	0	0	29 ヶ月無再発生存	
瀬戸山	2007	76	M	L	亜有茎性隆起	内分泌細胞癌 (内視鏡切除)	20	SM	+	-	12 ヶ月無再発生存	
瀬戸山	2007	75	M	-	IIa + IIc	por	18	SM			60 ヶ月無再発生存	
田中	2008	65	M	M	2 型	por	20	MP	1	1	36 ヶ月無再発生存	S-1
斉藤	2009	71	M	M	3 型	小細胞癌疑い	52	SE	2	3	4 ヶ月 (肝・骨転移) 11 ヶ月生存	CDDP + CPT-11
勝浦	2009	70	M	M	1 型	内分泌細胞癌	25	MP	1	1		
宇野	2009	58	M	L	IIa + IIc	por~mod	15	SM	1	0	6 ヶ月無再発生存	
伊藤	2013	67	M	M/L	2 型	por	45	SI	0	0	16 ヶ月無再発生存	S-1
永田	2013	71	M	L	IIc	Group 2	2.4	SM2	-	+	10 ヶ月無再発生存	
自験例	2013	77	M	M	I	内分泌細胞癌	17	SM2	0	3	6 ヶ月無再発生存	

部位, 肉眼型, 組織型 (術前生検結果), 深達度は, 胃癌取扱い規約に則って記載。

で内分泌細胞癌と診断できた症例は記載のある15例中自験例を含む2例であった(13.3%)。予後については、記載のある14例において平均経過観察期間が19.6ヶ月(4-60)で、12例(85.7%)には再発を認めなかった。2例(14.3%)は術後それぞれ4ヶ月、22ヶ月に肝・骨転移再発を来し、S-1+CDDP, CPT-11+CDDPによる治療がなされた。術後補助化学療法は4例に施行され、全例S-1であった。胃内分泌細胞癌症例の中でも診断時にリンパ節転移や遠隔転移を認めない症例については、予後が比較的良好である可能性が考えられた。

結 語

リンパ節転移を伴わない早期の大細胞型胃内分泌細胞癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。治療や予後については、更なる検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 渡辺英伸. 胃の内分泌腫瘍. 盛岡恭彦(編). 新外科学体系, 22c 胃十二指腸の外科 III. 東京: 中山書店, 1989; 174-176.
- 2) 岩淵三哉, 草間文子, 渡辺徹, 他. 胃の内分泌細胞癌の特性. 病理と臨 2005; **23**: 966-973.
- 3) 岩淵三哉, 渡辺徹, 草間文子. 大腸内分泌細胞腫瘍-カルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌-. 外科治療 2004; **91**: 49-58.
- 4) 桐島寿, 吉波尚美, 円居明子, 他. イリノテカン, シスプラチン併用療法により病理学的著効が得られた胃内分泌細胞癌の1例. 日消誌 2009; **106**: 1616-1624.
- 5) 日比知志, 寺崎正起, 岡本恭和, 他. 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 2002; **48**: 807-812.
- 6) 和久利彦, 岡田博文, 高木英幸, 他. 早期胃神経内分泌細胞癌の一例. 日臨外会誌 2001; **62**: 2939-2942.
- 7) 菊池守, 金子源吾, 堀米直人, 他. 胃内分泌細胞癌の1例. ENDOSC FORUM digest dis 2003; **59**: 52-56.
- 8) 山本精一, 小西孝司, 藤田秀人, 他. 早期内分泌細胞癌の一例. 日臨外会誌 2003; **64**: 860-864.
- 9) 木村泰之, 川崎健太郎, 大野伯和, 他. 胃内分泌細胞癌の2症例. 兵庫全外科医会誌 2004; **39**: 21-23.
- 10) 中崎隆行, 野中良和, 山下秀樹, 他. 早期胃内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 2006; **67**: 2376-2379.
- 11) 須納瀬豊, 竹吉泉, 川手進, 他. 再発後1年間にわたり化学療法が著効している胃内分泌細胞癌の一例. 癌と化学 2006; **33**: 2073-2076.
- 12) 宮野一樹, 星野明弘, 蓮江智彦, 他. 早期胃内分泌細胞癌の1例. Prog Dig Endosc 2006; **69**: 64-65.
- 13) 勝木伸一, 藤田朋紀, 近江直仁, 他. 早期胃癌研究会症例 食道胃接合部領域に発生し粘膜下腫瘍様形態を呈した表在型腺・内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 2007; **42**: 1929-1935.
- 14) 瀬戸山博子, 多田修治, 上原正義, 他. 短期間に急速増大を示した胃内分泌細胞癌の2例. Gastroenterol Endosc 2007; **49**: 1413-1418.
- 15) 田中公貴, 中久保善敬, 田本英司, 他. リンパ節転移が陰性の胃内分泌細胞癌の1例. 北海道外科誌 2008; **53**: 69-73.
- 16) 斉藤誠, 植田宏治, 平井俊一, 他. 胃小細胞癌の1例. 臨外 2009; **64**: 545-548.
- 17) 勝浦清竹, 大原正志, 加藤久人, 他. 1型を呈し腺癌と扁平上皮癌の併存が確認された胃内分泌細胞癌の1例. 胃と腸 2009; **44**: 433-439.
- 18) 宇野雄祐, 印牧直人, 榊原聡介, 他. 早期十二指腸癌と早期胃原発内分泌細胞癌とが併存した1例. Gastroenterol Endosc 2009; **51**: 2447-2453.
- 19) 伊藤徹哉, 芳賀紀裕, 石畝亨, 他. 術前化学療法を施行した胃内分泌細胞癌の1例. 埼玉医会誌 2013; **47**: 331-337.
- 20) 永田紘子, 浦牛原幸治, 平沼依梨, 他. 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. Prog Dig Endosc 2013; **82**: 134-135.

A case of early large cell neuroendocrine carcinoma of the stomach

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Yusuke Okada, Yukino Kawakatsu, Yasutoshi Fujii, Hironori Wada,
Yuki Ueda, Atsushi Shirakawa, Kasumi Sanada, Koichiro Mandai,
Kojiro Nakase, Azumi Suzuki, Takuji Kawamura, Hideaki Kawabata,
Atsuhiko Morita, Masatoshi Miyata, Kiyohito Tanaka, Koji Uno,
Kenjiro Yasuda

Department of Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Naoki Kakihara, Hiroki Taniguchi, Atsushi Takenaka

Department of Clinical Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Tsuyoshi Yamano, Kanade Katsura

Abstract

An asymptomatic 77-year-old man underwent esophagogastroduodenoscopy during a health check-up, and was referred to our hospital after the discovery of a gastric tumor. Esophagogastroduodenoscopy showed the raised elevated lesion as a submucosal tumor covered with exudate in the greater curvature of the upper gastric body. Endoscopic biopsy revealed large cell neuroendocrine carcinoma. Endoscopic ultrasonography revealed a heterogeneous and low echoic lesion at both the mucosal and submucosal layers. Proximal gastrectomy and D2 lymphadenectomy were performed. The histopathological diagnosis after surgery was large cell neuroendocrine carcinoma of the stomach, T1b, N0, M0, Stage IA, according to the Japanese classification of gastric carcinoma. While we observed the progress without postoperative chemotherapy, he was free of relapse at 6 months after surgery. Gastric neuroendocrine carcinoma generally has a poor prognosis, but cases that are negative for metastasis may have good prognoses.

Key words : gastric neuroendocrine carcinoma, large cell type, early gastric cancer