

S 状結腸癌と重複してみられた胃内分泌細胞癌の 1 例

神戸労災病院外科, 神戸大学医学部第 2 病理*

中本 光春 川口 勝徳 中江 史朗 西尾 幸男
裏川 公章 五百蔵昭夫 植松 清 藤盛 孝博*

胃内分泌細胞癌は悪性度が高く予後不良とされている。今回 S 状結腸癌と重複してみられた胃内分泌細胞癌の 1 例を経験したので報告する。症例は 79 歳男性で、空腹時心窩部痛を主訴に精査したところ、胃幽門前庭部の巨大な 2 型の腫瘍と S 状結腸の 1 型の腫瘍を発見し、胃と S 状結腸の同時性重複癌の診断で手術を施行した。S 状結腸は術前診断通り、pm に達する高分化型腺癌であった。胃の腫瘍は組織学的に小型から中型の異型細胞がシート状に配列しび漫性に増殖していた。腫瘍細胞密度は高く、核は多形性に富み、N/C は高く、クロマチンの増量もみられた。特殊染色の結果、Grimelius 染色陽性、NSE 陽性、CEA 陰性であったことより、胃内分泌細胞癌と診断した。深達度 $ss\beta$, $INF\beta$, ly_3 , v_3 , H_0 , P_0 , n_0 であった。術後経過は良好であったが、14 か月目に巨大な肝転移が発見され、17 か月目に肝不全で死亡した。

Key words: endocrine cell carcinoma of stomach, double cancers of stomach and colon

I はじめに

内分泌細胞癌は通常の癌と同等ないしはそれ以上の悪性度を有し、その予後は非常に不良とされている¹⁾²⁾。今回、著者らは S 状結腸癌に重複してみられた胃内分泌細胞癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

II 症 例

患者：79 歳，男性。

主訴：心窩部痛。

家族歴：父が胃癌，兄が膵臓癌で死亡。

既往歴：60 歳より心不全，75 歳より糖尿病にて治療中。64 歳時，虫垂切除。

現病歴：1989 年 12 月，空腹時心窩部痛のため近医受診したところ，胃透視にて幽門前庭部の腫瘍を発見され精査目的で当院へ紹介入院となる。

入院時現症：身長 164cm，体重 58kg，血圧 134/74 mmHg，脈拍 108/min 不整あり，体温 36.9℃。眼瞼結膜に貧血を認めたが眼球結膜には黄疸なし。腹部は平坦，軟であったが，右季肋部に肝を 3 横指触知し，心窩部に小児拳拳大の弾性硬の圧痛ある腫瘤を触知した。肛門指診では異常なかった。

入院時検査成績：末梢血検査では，軽度の貧血と低

蛋白血症を認めたが，肝機能，腎機能に異常なく，血清電解質，免疫グロブリンも正常範囲内であった。腫瘍マーカーでは，carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) の軽度上昇とフェリチンの著明な増加を認めた (Table 1)。

上部消化管透視，内視鏡所見：胃幽門前庭部後壁に長径約 8cm の周提を有する局限型の腫瘍を認めた (Fig. 1)。また内視鏡では周提の隆起以外に，潰瘍底の中央も隆起しており (Fig. 2)，生検の結果は低分化型腺癌であった。

下部消化管透視，内視鏡所見：術前検査の一環とし

Table 1 Laboratory data on admission

RBC	287 × 10 ⁴ /mm ³	Na	142 mEq/l
WBC	5300 /mm ³	K	4.3 mEq/l
Hb	10.4 g/dl	Cl	106 mEq/l
Ht	31.2 %		
Plt	17.8 × 10 ⁴ /mm ³	IgG	1464 mg/dl
		IgA	237 mg/dl
		IgM	60 mg/dl
TP	6.2 g/dl	CEA	2.0 ng/ml
Alb	3.7 g/dl	Ferritin	1586 ng/ml ↑
GOT	27 U/l	CA 19-9	51 U/ml ↑
GPT	35 U/l	TPA	55 U/l
LDH	384 U/ml		
Amy	150 U/l		
BUN	15.5 mg/dl		
Cr	0.9 mg/dl		

Fig. 1 Barium study of upper gastro-intestinal tract reveals a large tumor in the antrum.

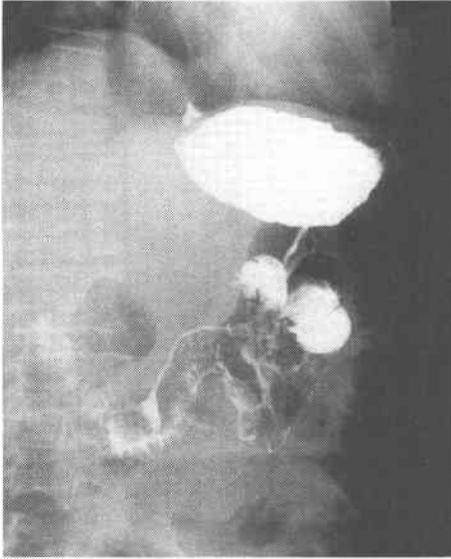


Fig. 2 Endoscopic examination of stomach reveals a giant crater with central elevation.

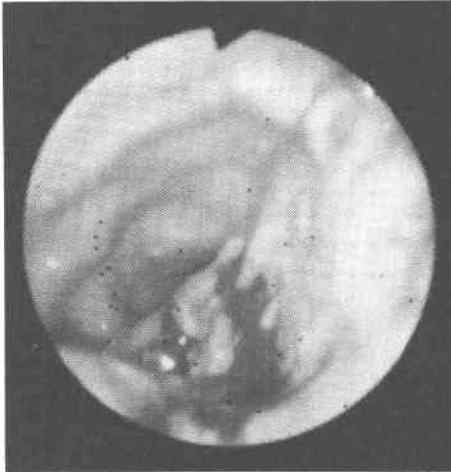


Fig. 3 Barium enema study reveals a polypoid tumor in the sigmoid colon.

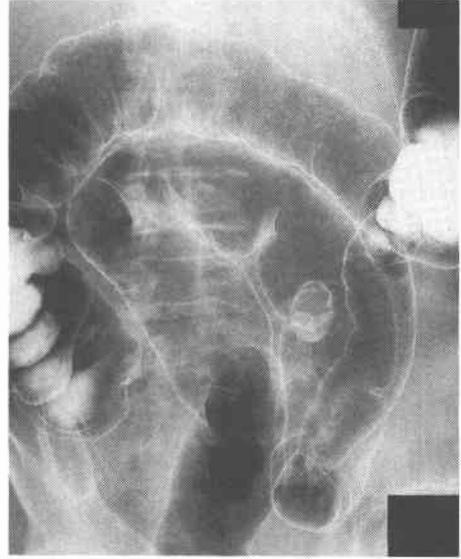
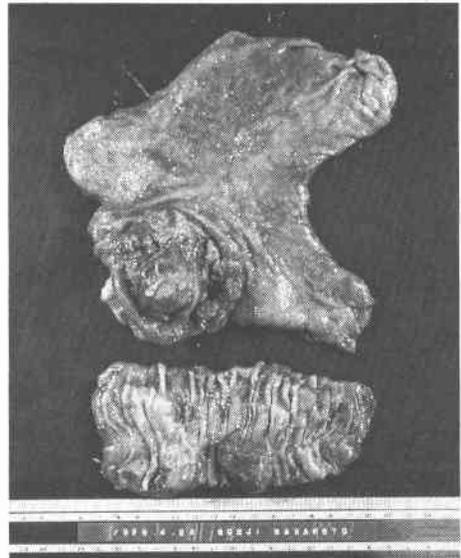


Fig. 4 Gross appearances of surgical specimens. Upper specimen shows a gastric tumor of type 2 at posterior wall in the antrum, and lower specimen shows a type 1 tumor in the sigmoid colon.



て行った注腸透視にて、S 状結腸に3.5cm 大の有茎性の腫瘍を認め(**Fig. 3**)、生検では高分化型腺癌の結果を得た。

以上より、胃と S 状結腸の同時性重複癌の術前診断で手術を行った。なお、胃および大腸の臨床病理学的記載はおのおの胃癌取扱い規約³⁾、大腸癌取扱い規約⁴⁾に準じた。

手術所見：胃は A 領域後壁に径7cm 大の腫瘍を認め、横行結腸間膜の一部に直接浸潤を認めたが、胃周

囲ならびに上腸間膜動脈、大動脈周囲に転移を疑わせる腫大したリンパ節を認めなかった。また肝に転移なく腹膜播腫もなかった。横行結腸間膜合併切除を伴う胃幽門側普通切除術(R₂)と S 状結腸切除術(R₂)を行い、ともに肉眼的には絶対治癒切除であった。

Fig. 5 Histological appearances of gastric specimen (H.E. stain $\times 200$) shows diffuse infiltration of small or medium sized tumor cells.

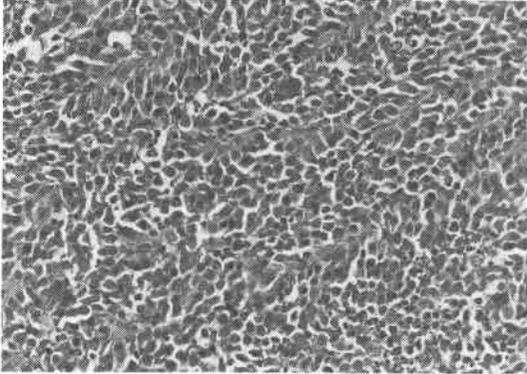
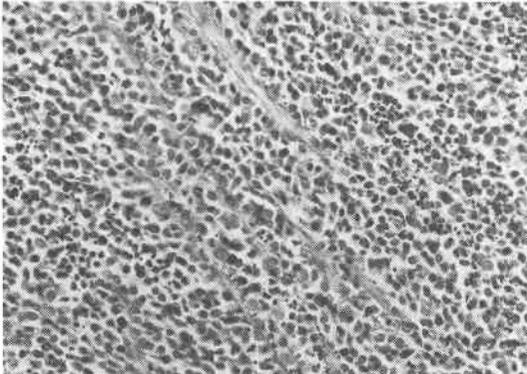


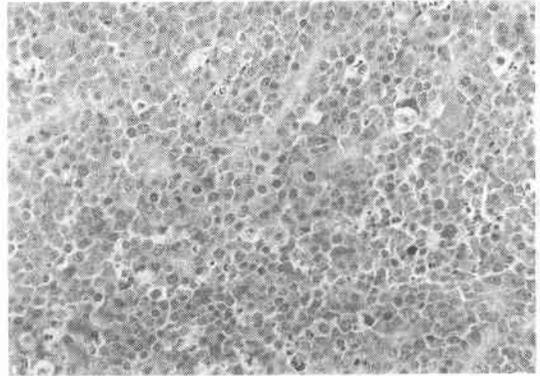
Fig. 6 Histological appearances of gastric specimen (Grimelius stain $\times 200$). Almost all of the tumor cells demonstrate positive reaction by Grimelius stain.



切除標本肉眼所見：胃はA領域後壁に7.0×6.5cmの潰瘍底の中心が隆起した2型の腫瘍を，S状結腸は間膜反対側に3.3×2.5×1.3cmの1型の腫瘍を認めた (Fig. 4).

病理組織学的所見：S状結腸の病変は高分化型腺癌，pm，INF α ，ly $_0$ ，v $_0$ ，n $_0$ であった。胃の病変はss β ，INF β ，ly $_3$ ，v $_3$ ，n $_0$ で，組織学的には間質の結合織が索状にのび，その間に小型から中型の異型細胞がシート状に配列し，び漫性に増殖していた。充実性増生以外に部分的には偽ロゼット状配列も認められた。核は多形性に富みN/Cは高く，核クロマチンの増量がみられた (Fig. 5)。Grimelius染色はほとんどすべての細胞が陽性であり (Fig. 6)，免疫染色では neuron-specific enolase (NSE) 陽性 (Fig. 7)，epithelial

Fig. 7 Immunohistochemical appearances of gastric specimen (NSE stain $\times 200$). Tumor cells are positive for neuron-specific enolase.



membrane antigen (EMA) 陰性，carcinoembryonic antigen (CEA) 陰性であった。またパラフィン包埋標本のもどし電顕で，細胞内分泌顆粒を認めた。以上より，胃内分泌細胞癌と診断した。

術後経過：高齢および併存疾患を考慮し術後化学療法は5-fluorouracilの経口のみとした。術後44病日に軽快退院し，外来にて経過観察していたが，14か月目に巨大な肝転移が発見されたため，肝動脈塞栓術を施行したが17か月目に肝不全で死亡した。

III 考 察

胃と大腸の重複癌については，第21回大腸癌研究会のアンケート調査報告によると胃癌患者における大腸癌の重複頻度は1.03% (同時性0.46%，異時性0.57%)，大腸癌患者における胃癌の重複頻度は2.53% (同時性1.13%，異時性1.39%)であり，また関根⁵⁾によると胃，大腸重複癌症例は，胃癌切除症例の1.0%，大腸癌切除症例の3.0%に相当したとの報告がある。

胃の内分泌細胞腫瘍には，発育が緩徐で比較的予後の良いいわゆる古典的カルチノイド腫瘍と，発育進展が早く非常に予後不良の内分泌細胞癌があり，胃内分泌細胞癌については，著者らが文献上検索しえた限りにおいて，1981年から1991年までの11年間における本邦での症例報告は10例に満たないが，岩渕⁶⁾が1979年7月から1990年4月までの約11年間に検索しえた51例をまとめて報告しており，その発生頻度は胃癌の0.4%に相当するとされている⁷⁾。しかし内分泌細胞癌と他臓器腺癌の同時性重複癌の報告例は見当たらず，本症例が第1例目と思われる。胃内分泌細胞癌は組織学的に核はクロマチンに富み一般に核小体は不鮮明

で、円形～卵円形の核と多数の核分裂像を有する細胞が、大結節状ないしシート状に増殖し、Grimelius 染色や電顕でほとんどの細胞に内分泌顆粒が証明されるとされている¹⁾²⁾⁸⁾。今回の症例においても腫瘍細胞は小型～中型の異型細胞で、シート状に配列し、び漫性の充実性増殖がみられたが、それ以外にも部分的に偽ロゼット状配列も認められた。また核は多形性に富み N/C は高く、核クロマチンの増量もみられた。そして特殊染色で Grimelius 陽性、NSE 陽性、EMA 陰性であり、もどし電顕において分泌顆粒を認めたことより、胃内分泌細胞癌と診断した。術前診断は低分化型腺癌であったが、後日生検材料についても特殊染色を行い、Grimelius 陽性、NSE 陽性、EMA 陰性であり、切除標本と同じ結果であることを確認した。

臨床病理学的には胃内分泌細胞癌は一般に大型で、早期癌では陥凹ないし隆起型、進行癌では隆起型や潰瘍膨張型を主体とするものが多く⁷⁾、脈管侵襲は高度で肝、リンパ節転移も高頻度に認められている^{9)~11)}。本症例でも潰瘍底の中央が隆起したような 7.0×6.5 cm 大の限局潰瘍型で、壁深達度は ss β 、脈管侵襲は ly₃、v₃ と高度であった。しかし肝転移はなく、郭清した 2 群までのリンパ節に全く転移を認めなかったことは他の報告¹⁰⁾¹¹⁾と異なっている。

内分泌細胞癌の組織発生経路について曾我¹²⁾は、原基細胞が 1 種類であって腫瘍化の過程で分化の多方向性を得る（一元性多方向説）ことになるのか、あるいは原基細胞ははじめから組織形態に応じた 1 方向性多種類のものであって腫瘍化の過程でその組織形態の表現は不変なものである（多元性一方向説）のかの 2 通りの仮説を設定している。また岩淵ら²⁾は、(1) 先行した一般組織型腺癌から発生、(2) 先行したカルチノイドから発生、(3) 非腫瘍性多分化能幹細胞から発生、(4) 非腫瘍性幼若内分泌細胞から発生、の 4 経路が考えられるが、内分泌細胞癌と一般組織型腺癌の共存が早期の内分泌細胞癌ほど高頻度に認められることより、(1)の経路による発生が最も多いと考えられると述べている。本症例は進行癌であり、先行したと考えられる腺癌組織は全割標本内にも認められなかった。先行する腺癌が脱落し、内分泌癌が monoclonal に増殖したとも考えられるが、一方では岩淵らの(2)(3)あるいは(4)の可能性も否定できず、APUDoma との異同も含めてこれらの内分泌癌の組織発生については今後

さらに検討されるべきであろうと思われる。

予後については一般に肝転移やリンパ節転移が多く、その予後は非常に不良であるとされている。本症例も手術時肝転移はなく絶対治癒切除であり、術後 8 か月時点での computed tomography やエコーでも肝に異常所見はみられなかったが、術後 14 か月目に巨大な肝転移巣が発見され、塞栓療法にもかかわらず、わずかその 3 か月後に死亡した。本症例は胃と S 状結腸の同時性重複癌であり、肝転移巣の組織学的検索ができていないため原発臓器を断定することはできないが、両癌の組織型、壁深達度ならびに脈管侵襲の程度からは S 状結腸より胃の方がより進行度が高く、肝の転移巣は恐らく胃内分泌細胞癌によるものと考えられる。胃内分泌細胞癌の悪性度の高さを考えると、たとえ根治切除例であっても術後の強力な化学療法と頻回の画像検査による経過観察が必要であると思われる。

文 献

- 1) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M: Oat-cell carcinoma of the stomach. *Fukuoka Acta Med* 67: 65-73, 1976
- 2) 岩淵三哉, 石原法子, 渡辺英伸: 胃内分泌細胞癌の組織発生. *癌の臨* 30: 435-437, 1984
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第 11 版. 金原出版, 東京, 1985
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第 4 版. 金原出版, 東京, 1985
- 5) 関根 毅: 消化管, 特に胃と大腸における重複癌と多発癌. *日医新報* 3155: 45-49, 1984
- 6) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか: 消化管カルチノイドの病理. *臨消内* 5: 1669-1681, 1990
- 7) 渡辺英伸: 胃の内分泌腫瘍. 出月康生, 川島康生, 杉町圭蔵ほか編. *新外科学大系*. 22c. 中山書店, 東京, 1989, p174-176
- 8) 田原栄一, 伊藤久雄: 消化管ホルモンからみた胃癌の進展と予後. *Oncologia* 22: 10-17, 1989
- 9) 風戸計民, 小林 理, 金 徳辰ほか: 同一腫瘍内に管状腺癌を共有する胃カルチノイド (胃内分泌細胞癌) の 1 例. *胃と腸* 18: 245-253, 1983
- 10) 伊藤園江, 大田喜孝, 広松晃子ほか: 石灰化小体を伴った胃内分泌細胞癌の 1 症例. *日臨細胞会誌* 24: 507-512, 1985
- 11) 岩淵洋一, 本田一典, 伊藤高史ほか: 残胃に発生した内分泌細胞癌の 1 例. *Endosc Forum Digest Dis* 5: 203-207, 1989
- 12) 曾我 淳: 消化管カルチノイド一組織発生の面から. *胃と腸* 10: 625-633, 1975

**A Case of Gastric Endocrine Cell Carcinoma Combined with
Adenocarcinoma in the Sigmoid Colon**

Mitsuharu Nakamoto, Katsunori Kawaguchi, Sirou Nakae, Yukio Nishio, Tomoaki Urakawa,
Teruo Irooi, Kiyoshi Uematsu and Takahiro Fujimori*

Department of Surgery, Kobe Rosai Hospital of the Labour Welfare Corporation

*Second Department of Pathology, School of Medicine, Kobe University

A 79-year-old man was admitted to our hospital with epigastric pain. An upper gastro-intestinal study revealed a giant tumor in the antrum, and a barium enema study showed a tumor in the sigmoid colon. Distal gastrectomy and sigmoidectomy were performed. Histologically, the tumor in the sigmoid colon was found to be invaded by a well-differentiated adenocarcinoma. But the tumor in the stomach showed expansive growth to the subserosa, the tumor cells were small or medium sized, nuclear chromatin was increased, and argyrophilic granules were demonstrated in the cytoplasm by Grimelius staining. Immunohistochemically, gastric tumor cells were found to be positive for neuron-specific enolase, but negative for epithelial membrane antigen and carcinoembryonic antigen. In this way, the diagnosis of an endocrine cell carcinoma of the stomach was made. Although the gastric endocrine cell carcinoma showed marked vascular permeation, no lymph node or hepatic invasion was found. A large metastatic liver tumor was found 14 months later, and the patient died 17 months after the operation.

Reprint requests: Mitsuharu Nakamoto Department of Surgery, Kobe Rosai Hospital of the Labour Welfare Corporation
9-12 Bessho-cho, Akashi-shi, 673 JAPAN
