

腺癌との共存を認めた胃内分泌細胞癌の1例

国立小倉病院外科, 同 病理*

永瀨 一光 西原 一善 山元 啓文 渡部 雅人
広瀬 宣明 御木 高志 川上 克彦 実藤 隼人*

胃の内分泌細胞癌は、その組織像が肺の燕麦細胞癌に類似した比較的まれな腫瘍である。今回我々は胃内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。症例は57歳の男性で上腹部不快感にて受診し、胃X線および内視鏡検査所見にて胃幽門部大彎に肉眼分類2型腫瘍を認めた。幽門側亜全摘術およびD2郭清術を施行した(2T₃, N₁, P₀, M₀, Stage IIIa)。組織学的には一部粘膜側に高分化管状腺癌を認める以外は肺の小細胞癌に類似した小型の異型細胞が充実性に増殖し Grimelius 染色に陽性で、免疫染色でも chromogranin A 陽性であったため内分泌細胞癌と診断し、術後 cisplatinum, etoposide を投与した。胃内分泌細胞癌は古典的カルチノイドと区別されていて発育・進展が早く予後不良と考えられている。この症例も脈管侵襲が強くリンパ節に転移がみられたことより、術後に肺の小細胞癌に準ずる化学療法を行った。

Key words: endocrine carcinoma, small cell carcinoma, gastric neoplasm

はじめに

胃の内分泌細胞癌は1976年 Matsusaka ら¹⁾によって2例が最初に報告され(Oat cell carcinoma), その組織像が肺の燕麦細胞癌に極めて類似した比較的まれな腫瘍である。今回我々は、腺癌との共存を認めた胃内分泌細胞癌の1例を経験したので、文献的考察をまじえて報告する。

症 例

患者: 57歳, 男性

主訴: 上腹部不快感

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1993年4月初旬, 上腹部不快感出現していた。1993年4月30日症状軽減しないため当院内科受診, 上部消化管造影にて胃前庭部に異常陰影を指摘され当科紹介, 5月24日入院となった。体重減少なし。

入院時現症: 身長161cm, 体重66.8kg, 栄養中等度, 貧血, 黄疸認めず。心肺に異常なし。腹部では右上腹部に圧痛を認めるも肝脾触知せず, 腹水なし。表在リンパ節触知せず。

入院時検査成績: 入院後の検査所見では, 軽度白血球増加(WBC 7,500/mm³)を認めるほかは異常を認

めず。腫瘍マーカーも正常であった。心肺腎機能などに異常を認めなかった (Table 1)。

胃X線検査および内視鏡検査所見: 胃X線検査では胃幽門部大彎に高い周堤を有する病変を認め (Fig. 1), 内視鏡検査では胃幽門部大彎に立ち上がりの急峻な高い周堤を有する陥凹性病変を認め, 白苔を有する潰瘍底は広く下掘れになっており粘膜下腫瘍様の発育を呈した肉眼分類2型腫瘍であった (Fig. 2)。

生検で低分化腺癌の診断を受けた。

腹部画像所見: 腹部CTでは腹水や肝転移などは認めないが幽門部で胃壁の限局的な肥厚を認めた。

手術所見: 1993年6月2日手術施行した。腹膜播種,

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	7,500/mm ³	T.P.	6.6 g/dl
RBC	436×10 ⁴ /mm ³	Albumin	3.9 g/dl
Hb	13.8 g/dl	T-Bil	1.0 mg/dl
Ht	41.9 %	GOT	22 U/l
Plt.	35.2×10 ⁴ /mm ³	GPT	13 U/l
		ALP	180 U/l
		LDH	338 U/l
Tumor marker		Amylase	70 U/l
CEA	0.76 ng/ml	BUN	10.7 mg/dl
AFP	3.49 ng/ml	Creat	0.9 mg/dl
CA19-9	3.68 U/ml	Glu	99 mg/dl

<1994年2月9日受理> 別刷請求先: 永瀨 一光

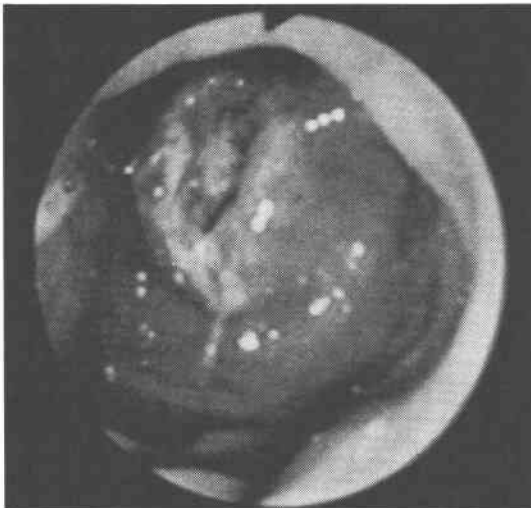
〒802 北九州市小倉南区春ヶ丘10-1 国立小倉病

院外科

Fig. 1 Barium-filled picture of the stomach demonstrates a large filling defect in the antrum.



Fig. 2 Endoscopic finding demonstrates a marked mucosal elevation with an undermined ulcer.



Schnitzler 転移, 肝転移認めず, 腫瘍は漿膜へ浸潤し (3.5cm×3.0cm) 大網を巻き込んでいた。リンパ節は幽門下および大彎 (No. 6, 4d) の腫脹を認めた。腹水細胞診陰性。胃亜全摘術および D2 郭清を施行, 肝十二指腸間膜郭清による術後の胆石症発生予防のため胆嚢

Fig. 3 Resected stomach shows a tumor of type 2 in the greater curvature of the pyloric antrum.

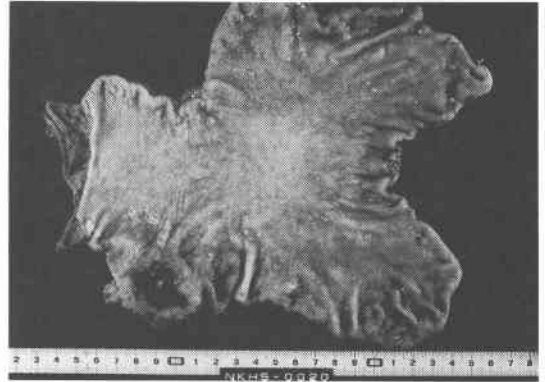
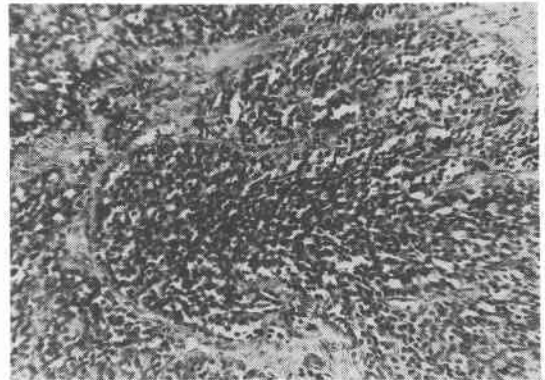


Fig. 4 Endocrine carcinoma of the stomach. The tumor cells are arranged homogeneously in sheets separated by a delicate fibrous stroma. Most tumor cells are almost uniform and small with hyperchromatic round or oval nuclei and scanty cytoplasm. (H.E., ×200)



摘出術を追加し胃十二指腸吻合を行った。A (Gre), 2T₃, N₁(+), P₀, H₀, M₀, Stage IIIa, OW(-), AW(-)であった。

切除標本肉眼所見：胃前庭部大彎に4.5×3.5×1.5 cmの肉眼分類2型病変を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的所見：腫瘍の大部分は小型の異型細胞の充実性の増殖で占められていた。これらの異型細胞は円形や類円形の細胞でクロマチンに富み、胞体は少なく肺の小細胞癌に類似していた (Fig. 4)。これらの腫瘍細胞は Grimelius 染色にて陽性の顆粒を含み、免疫染色では chromogranin A に陽性であった (Fig. 5)。一方、同一腫瘍内に高分化管状腺癌の共存を認め、

Fig. 5 Immunohistochemically, the tumor cells are diffusely positive for Chromogranin A. ($\times 400$)

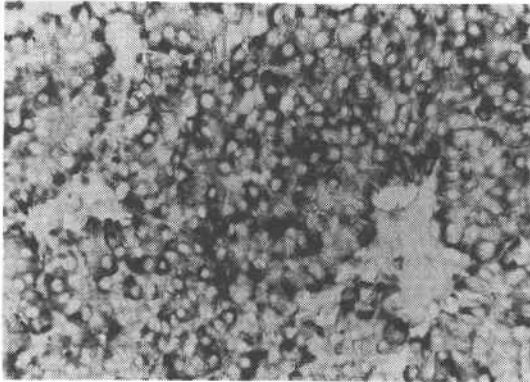
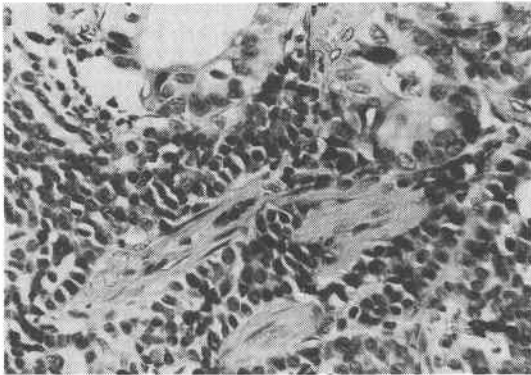


Fig. 6 A higher power view demonstrates a gradual transition between adenocarcinoma and endocrine carcinoma. (H.E. $\times 400$)



一部両者が移行する部分もあった(**Fig. 6**)。腫瘍の局在をみるに腺癌は主に粘膜内で増殖しており内分泌細胞癌は粘膜下層以深で主に増殖していた(**Fig. 7**)。周辺粘膜には軽度の慢性炎症細胞の浸潤を認め一部腸上皮化生も見られた。Grimelius 反応, chromogranin A による免疫染色では少数の内分泌細胞が通常の分布を示していた。胃癌取扱い規約²⁾上, 総合所見で2ss, $INF\beta$, $ly2$, $v1$ でリンパ節は#4, 6に転移を認め, stage II だった。転移したリンパ節はいずれも内分泌細胞癌だった。総合的評価は根治度 A だった。

術後経過: 術後経過良好にて, 術後 cisplatinum 120 mg および etoposide 150mg 3 回投与後 8 月 6 日退院した。1993年12月現在, 再発の徴候なく経口にて etoposide 100mg を投与中である。

Fig. 7 A schematic drawing showing the distribution of two histologic types of cancer in the cut surface. Well differentiated adenocarcinoma is limited to the mucosa, whereas endocrine carcinoma infiltrates into the subserosa.



■ Adenocarcinoma
 ▨ Endocrine carcinoma

考 察

胃内分泌細胞癌は比較的まれな疾患で, 1976年 Matsusaka ら¹⁾が 2 例報告し肺の燕麦細胞癌に類似した組織像を示した。頻度は WHO の統計³⁾によると, 0.6%である。

本症例は, 腫瘍細胞は均一な小型の異型細胞が充実性に増殖していて, 異型性に富む円形や類円形の細胞でクロマチンに富み核分裂像が多く脈管侵襲が強い。好銀性反応である Grimelius 染色陽性で免疫組織学的に内分泌のマーカーであるクロモグラニン A 陽性であり胃内分泌細胞癌であると診断した。腺癌の共存を認めているが, 内分泌癌と腺癌との間に組織学的移行像があり両者の間には密接な関連があると推定され, 単なる collision tumor ではないと考えられた⁴⁾⁵⁾。

さらに, 2つの違った組織型が共存する例に関しては, 岩淵ら⁶⁾は胃内分泌細胞癌26例の分析から腺癌と共存した例が15例と半数以上を占めていて, 組織発生について粘膜内腺癌の腺管深部に内分泌癌の clone が発生する経路を想定している。この症例も前記のように組織学的移行像があることや, 切片上では腺癌は主に粘膜内にあり, 一方, 内分泌細胞癌は粘膜下層以深に主に増殖する分布を示すこと, また腺癌の細胞内にも Grimelius 染色や chromogranin A 陽性細胞が存在することなどより, 腺癌を母地として内分泌細胞癌が発生したと推定された。

臨床上是発育進展が速いためか進行した状態で発見されることが多く⁷⁾⁸⁾, 勝山ら⁹⁾は肉眼分類別頻度(Bor-

rmann 分類)で小細胞癌の本邦報告例を検討し1, 2型が多いことを示した。本症例は肉眼的には高い周堤を伴い深く大きな潰瘍を有していて、粘膜下進展優位の腫瘍であり、X線学的には通常の進行腺癌ばかりでなく悪性リンパ腫などの肉腫や未分化癌との鑑別が必要とされる。術前の初回組織診断では、腺癌や他の癌と共存することが多い内分泌癌は粘膜下層への発育が主なため正診されることは少ない⁵⁾。また脈管侵襲が強く早期からのリンパ節や肝臓への転移例が多い⁷⁾⁸⁾。

予後に関しては、腺癌と比べて発育・進展が早く予後不良であるとした報告が多い⁷⁾⁸⁾。予後の良いとする報告は¹⁰⁾¹¹⁾、発育が緩徐の古典的カルチノイドと混同していると思われ、岩淵ら⁶⁾はこの2つの腫瘍を区別して予後を論じることを主張している。本症例も腫瘍細胞は異型性に富み核分裂像が多く、脈管侵襲が強く、内分泌細胞癌の成分がリンパ節に転移しているなど生物学的悪性度は高いと考えられる。Fukudaら¹²⁾は胃内分泌細胞癌はたとえ早期でも予後は不良であり手術後の補助抗癌剤療法を積極的に奨めた。抗癌剤療法に関しては、通常の腺癌に対する adriamycin, mitomycin C, tegafur-uracil(UFT), methotrexate/5-fluorouracil 療法などが試みられているが著効例の報告はない⁷⁾⁻⁹⁾¹³⁾。一方、肺の小細胞癌に対する化学療法は多剤併用化学療法として vincristine, adriamycin, cyclophosphamideなどが用いられてきたが cisplatinum, etoposide の併用療法も有効性が高い¹⁴⁾。我々の症例では、組織学的特徴に注目して胃内分泌細胞癌と類似している肺の燕麦細胞癌に準ずる化学療法である cisplatinum, etoposide を使用した。

今回我々は、腺癌との共存を認めた比較的可能な胃内分泌細胞癌を経験したので、組織学的特徴を考慮に入れた治療法に関して若干の考察を加え報告した。

文 献

- 1) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M: Oat-cell carcinoma of the stomach. *Fukuoka Acta*

Med 67: 65—73, 1976

- 2) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 3) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH: WHO histological typing of oesophageal and gastric tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1991
- 4) Yamasita M, Flinner RA: Concurrent occurrence of adenocarcinoma and carcinoid tumor in the stomach: A composite tumor or collision tumor? *Am J Clin Pathol* 83: 233—236, 1985
- 5) Ulich TR, Kollin M, Lewin KJ: Composite gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 112: 91—93, 1988
- 6) 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
- 7) Staren ED, Lott S, Saavedra VM et al: Neuroendocrine carcinoma of the stomach: A clinicopathologic evaluation. *Surgery* 112: 1039—1047, 1992
- 8) Rindi G, Lunetti O, Cornaggia M et al: Three subtypes of gastric aegryophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology* 104: 994—1006, 1993
- 9) 勝山新弥, 石澤 伸, 小泉富美朝ほか: 胃小細胞癌の1例. *日臨外医会誌* 53: 348—353, 1992
- 10) Rogers LW, Murphy RC: Gastric carcinoid and gastric carcinoma. *Am J Surg Pathol* 3: 195—202, 1979
- 11) Sweeney EC, McDonnell L: Atypical gastric carcinoids. *Histopathology* 4: 215—224, 1980
- 12) Fukuda T, Ohnishi Y, Nishimaki T et al: Early gastric cancer of the small cell type. *Am J Gastroenterol* 83: 1176—1179, 1988
- 13) 前田裕伸, 本山展隆, 打越康郎ほか: 胃内分泌細胞癌の1例. *Endosc Forum Digest dis* 6: 186—191, 1990
- 14) Sierocki J, Hilaris B, Hopfan S et al: cis-Dichlorodiammineplatinum (II) and VP-16-213: An active induction regimen for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 63: 1593—1597, 1979

A Case of the Endocrine Carcinoma of the Stomach Occurring Concurrently with Adenocarcinoma

Kazumitsu Nagafuchi, Kazuyoshi Nishihara, Hirofumi Yamamoto, Masato Watanabe, Nobuaki Hirose,
Takashi Miki, Katsuhiko Kawakami and Hayato Sanefuji*
Department of Surgery, Department of Pathology*, National Kokura Hospital

Endocrine carcinoma of the stomach is a rare disease. A 57-year-old man was admitted to our hospital complaining of an epigastric discomfort. The upper gastrointestinal series and endoscopic examinations revealed a well-demarcated tumor with an undermining ulcer in the greater curvature of the gastric antrum (a Borrmann type 2 tumor). Subtotal gastrectomy was performed with the findings of $2T_3N_{1(+)}P_0H_0M_0$ in Stage IIIa. The tumor was diagnosed as an endocrine carcinoma and tumor cells were shown to have argyrophilic granules by the Grimelius stain. Furthermore, the tumor was immunohistochemically positive for chromogranin A. Postoperatively, chemotherapy using etoposide and cis-platinum was given. Endocrine carcinoma of the stomach belongs to a category different from so-called classical carcinoid, and shows a very aggressive clinical course. We suggest that patients with endocrine carcinoma of the stomach may benefit from anticancer chemotherapeutic regimens similar to those for patients with pulmonary small cell carcinoma.

Reprint requests: Kazumitsu Nagafuchi Department of Surgery, National Kokura Hospital
10-1 Harugaoka, Kukuraminami-ku, Kitakyusyu, 802 JAPAN
