

症例報告

筋層を主座とする壁内転移を来した胃内分泌細胞癌の1例

横浜市立港湾病院外科, 同 病理*, 神奈川県立がんセンター消化器外科**

吉川 貴己 安藤 耕平 正津 晶子 石和 直樹
森永聡一郎 野口 芳一 山本 裕司 吉田 幸子*
円谷 彰** 小林 理**

症例は58歳の女性で、食思不振を主訴に来院した。上部消化管内視鏡検査にて胃前庭部前壁に2型胃癌を、幽門輪口側大彎に粘膜下腫瘍を認めた。2003年10月、幽門側胃切除D3郭清術を施行した。組織学的所見では、Chromogranin A, Synaptophysin 陽性の胃内分泌細胞癌を認めた。MP, N3, ly2, v3であった。幽門輪口側大彎の粘膜下腫瘍には、筋層を主座とし漿膜下層にかけて増殖する内分泌細胞癌を認めた。主病巣との連続性を認めず、内分泌細胞癌の壁内転移と判断した。胃内分泌細胞癌は悪性度の高いまれな疾患である。今回我々は、胃内分泌細胞癌が、筋層を主座とする壁内転移を来したまれな1例を経験した。内分泌細胞癌のように悪性度の高い胃癌では、特異な形態を有する胃壁内転移を来す可能性があることが示唆された。

はじめに

胃内分泌細胞癌は、まれな疾患であり、本邦における発症頻度は全胃癌の0.06~0.08%と報告されている¹⁾²⁾。悪性度が高く、脈管侵襲、リンパ節転移、遠隔転移を高率に認めることが多い³⁾。今回、我々は高度の脈管侵襲、リンパ節転移に加え、筋層を主座とする壁内転移を来した胃内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：58歳、女性

主訴：食思不振

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年8月上旬ころより、食思不振が出現したため、9月30日、精査加療目的に当院入院となった。

入院時現症：特記すべき身体所見なし。

入院時検査所見：血算生化学検査に異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは、CEAが65.7ng/mlと高値を示した。

上部消化管内視鏡検査所見：胃前庭部前壁に周

囲に隆起を伴う不整形の潰瘍性病変を、幽門輪口側大彎に正常胃粘膜に覆われた粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた (Fig. 1)。胃前庭部前壁病変の生検では、中分化型管状腺癌であった。上部消化管X造影検査では、胃前庭部前壁および幽門輪口側に同病変を認め、病変部の壁伸展性が不良であった。腹部CTでは、肝、リンパ節に明らかな転移を認めなかった。

2型進行胃癌および胃粘膜下腫瘍と診断し、2003年10月8日、手術を施行した。

手術所見：肝転移、腹膜転移を認めなかった。胃前庭部前壁に硬結を触知したが漿膜浸潤を認めなかった。また、幽門輪口側大彎に硬結を触知したが漿膜面の変化を認めなかった。No.6, No.8a, No.13リンパ節の腫大、硬結を認めた。以上の所見より、胃前庭部胃癌 sP0H0T2N3, sStage IV および胃粘膜下腫瘍の診断にて、幽門側胃切除D3郭清術を施行した。

切除標本所見：胃前庭部胃癌の胃癌取扱い規約による肉眼分類は、L, Ant, 2型, 3.3×2.2cm, T2 (MP), N3, H0, P0, M0, Stage IV であった。幽門輪口側の胃粘膜下腫瘍の粘膜表面には変化を認めず、断面は白色で硬く分葉状で、境界は

<2004年9月22日受理>別刷請求先：吉川 貴己
〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2 神奈川県立がんセンター消化器外科

Fig. 1 An endoscopic examination demonstrates an irregular ulcerative lesion at the anterior wall of the antrum (Arrow-A) and an elevated lesion covered with normal mucosa at the pre-pylorus (Arrow-B).

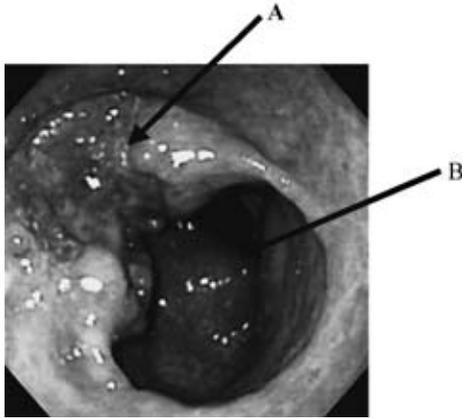
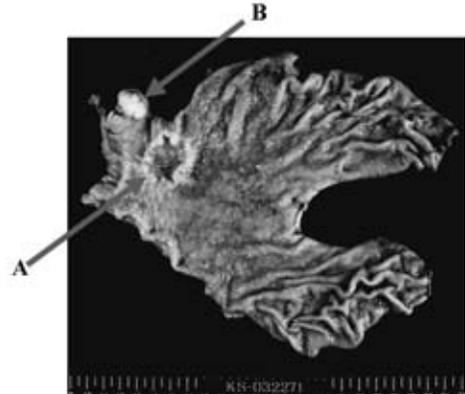


Fig. 2 Resected stomach shows type 2 gastric tumor, 3.3×2.2 cm in size, located at the anterior wall of the antrum (Arrow-A), and submucosal tumor, 1.8×1.3×1.5 cm in size, at the pre-pylorus (Arrow-B). A section of submucosal tumor shows white, lobulated, and well demarcated mass.



明瞭であった(**Fig. 2**)。大きさは2.0cm×1.8cm×1.3cmであった。ルーペ像では、粘膜下腫瘍は筋層を主座としていた(**Fig. 4a**)。

組織学的所見(胃前庭部2型胃癌):N/C比の高い小型ないし中型の癌細胞が充実性の胞巣状、索状に増殖し、一部に腺管様構造を認めた(**Fig. 3a, b**)。脈管侵襲も高度であった(ly3, v2)(**Fig. 5a, b**)。免疫染色では、Chromogranin A, Synaptophysin陽性(**Fig. 3c**)であった。この癌細胞は、腫瘍の大部分を占め、筋層まで増殖しており、胃内分泌細胞癌と診断した。腫瘍の表層には、一部に中分化型管状腺癌の共存を認めた(**Fig. 3a**)。

組織学的所見(幽門輪口側の粘膜下病変):2型胃癌の組織所見とほぼ同一の内分泌細胞癌が筋層を主体とし漿膜下層まで増殖していた(**Fig. 4 b**)。腫瘍の粘膜面は正常胃粘膜に覆われていた。免疫染色では、Chromogranin A, Synaptophysin陽性(**Fig. 4c**)であった。粘膜下腫瘍と原発巣の間を全割し、組織学的に検索したが、腫瘍の連続性は見られず、脈管侵襲所見も見られなかった。粘膜下腫瘍内の静脈侵襲、リンパ管侵襲(**Fig. 5 c, d**)は、原発巣(**Fig. 5a, b**)と同程度に高度であった。以上の所見より内分泌細胞癌の壁内転移と診断した。

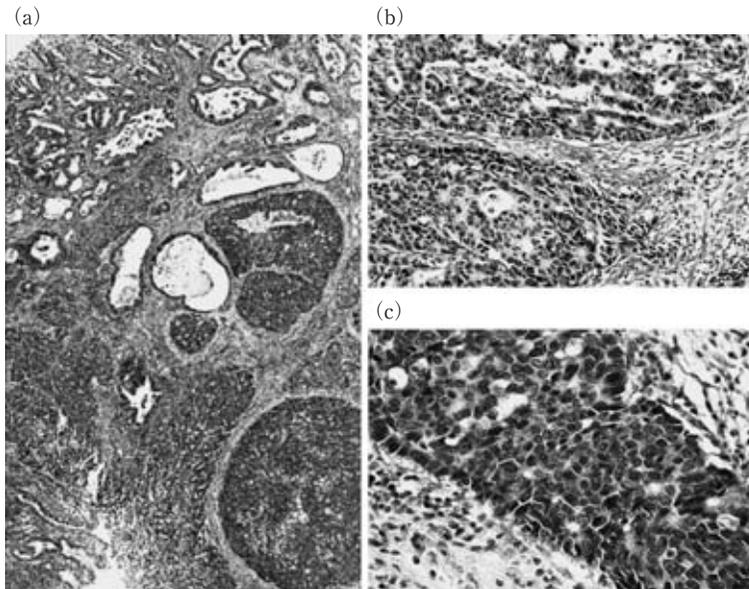
組織学的所見(リンパ節):No. 3, No. 6, No. 8a, No. 13リンパ節に、増殖する内分泌細胞癌を認めた。N3と診断した。総合所見では、P0, H0, T2(MP), N3, Stage IVであった。

術後経過:術後の合併症はなく順調に経過した。頭部、胸部、腹部、骨盤部のCT、骨シンチ、FDG-PETを施行したが、明らかな転移巣を認めなかった。術後30日目より、TS-1による補助化学療法を開始、2004年7月現在、無再発外来通院中である。

考 察

胃内分泌細胞癌は、まれな疾患である。本邦では、1976年Matsusakaら⁴⁾が肺小細胞癌に類似した形態を有する特異な病理型として2例の胃燕麦細胞癌として報告したのが最初である。その後の症例報告では、小細胞癌として取り扱われることが多かったが、現在では、肺の小細胞癌に類似した形態を持ち内分泌細胞の特徴を有することから、内分泌細胞癌として取り扱われることが多い。胃癌取扱い規約第13版⁵⁾でも、胃内分泌細胞癌の診断には、形態学的な特徴に併せて、免疫組織化学的、電顕的検索によって確診することが望ましいとされている。最近では、1997年大西ら⁶⁾が本邦報告例98例の集計を報告、また2003年Nishi-

Fig. 3 Pathological examinations of type 2 tumor demonstrate that variously sized cells with a high N/C ratio form lobules, where rosette like structure is observed (a) (HE staining $\times 40$) (b) (HE staining $\times 100$). These tumor cells are positively stained to synaptophysin by immunohistochemistry (c) ($\times 400$). Moderately differentiated tubular adenocarcinoma is observed slightly in the superficial layer of the tumor (a) (HE staining $\times 40$).



kuraら⁷⁾が68例の病理学的解析結果を報告している。

胃内分泌細胞癌の組織発生について、岩淵ら⁸⁾は、1) 通常の腺癌からの発生、2) 未分化な癌細胞を母地とし、そこから腺癌と内分泌細胞癌が分化、3) 古典的カルチノイドからの発生、4) 非腫瘍性内分泌細胞の腫瘍化、の4つの経路があると考察している。一方、Nishikuraら⁷⁾は、68例の胃内分泌細胞癌のうち70.6%の症例では腺癌成分が粘膜または粘膜下層に見られること、そのうち85.7%の症例で腺癌から内分泌細胞癌への移行帯が見られることから、通常の腺癌から発生したものが大部分であると考察している。本症例では、2型腫瘍の表面に中分化型管状腺癌の共存を認めたことより、中分化型管状腺癌から内分泌細胞癌が発生したと考えられた。

胃内分泌細胞癌は、悪性度が高く、脈管侵襲も高率に見られ、早期よりリンパ節転移や肝転移を

認めることが多い³⁾。本症例でも、ly3, v2, N3と高度の脈管侵襲、リンパ節転移が見られた。さらに、本症例では、胃壁内転移を認めた。胃癌の胃壁内転移は、胃の原発巣が粘膜下層や漿膜下層の豊富なリンパ管網や静脈網を通じて原発巣と離れた粘膜下や漿膜下に転移巣を形成するもので、原発巣、転移巣は組織学的に同一であり、病巣間に連続性がないことと定義されている⁹⁾。本症例では、原発巣と転移巣に見られた内分泌細胞癌が組織学的に同一であり、病巣間に明らかな連続性が見られなかったことから、胃内分泌細胞癌の壁内転移と診断した。本症例の転移機序であるが、原発巣と壁内転移巣の血管侵襲とリンパ管侵襲が高度であったことから、血行性転移とリンパ行性転移の可能性が考えられる。原発巣の深達度が筋層までであり漿膜下層には到達していない点、壁内転移巣は筋層を中心とし漿膜下層まで浸潤する腫瘍であった点より、粘膜下層や漿膜下層のリンパ

Fig. 4 Magnified view of the submucosal tumor demonstrate that the tumor is located mainly in the muscle layer (a). Pathological examinations of submucosal tumor demonstrate that tumor cells are the same as the endocrine carcinoma cells observed in type 2 tumor (b) (HE staining $\times 100$) and the positively stained to synaptophysin by immunohistochemistry (c) ($\times 400$).

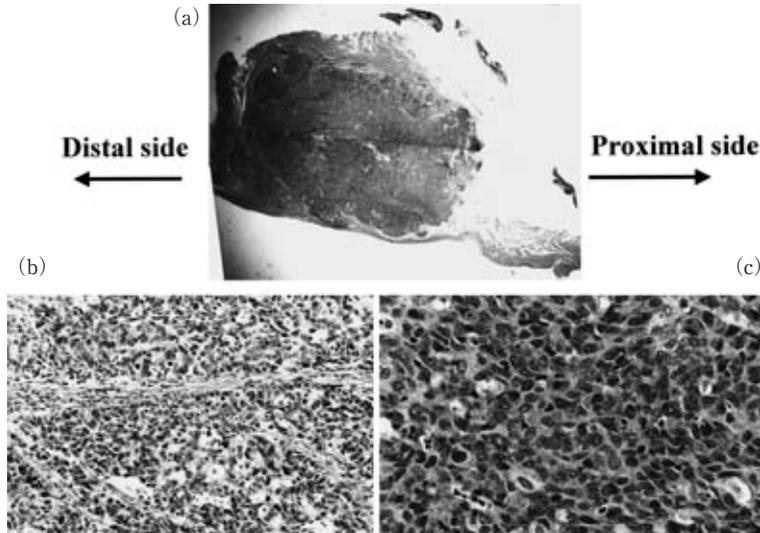
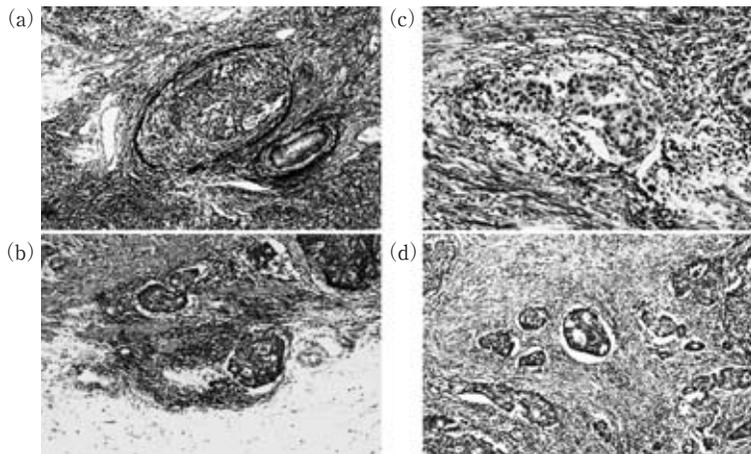


Fig. 5 Pathological examination of primary (a) (Elastica van Gieson stain $\times 100$) and metastatic (c) (Elastica van Gieson $\times 200$) tumors demonstrates that cancer cells invade blood vessels which are stained in black color by Elastica van Gieson. Tumor cells also invade lymphatic vessels in the primary (b) (HE staining $\times 100$) and metastatic (d) (HE staining $\times 100$) tumors.



管を介して転移したとは考えにくい。しかしながら、連続した脈管網の豊富な粘膜下層より脈管内を移動し、さらに垂直方向に交通のある脈管内とくにリンパ管を介し筋層に転移をきたした可能性

は否定できない。

われわれが検索した胃癌壁内転移の報告例および本症例をTable 1に示し、これまでの報告例の特徴を検討した。原発巣肉眼型では type 2 や

Table 1 Clinicopathological characteristics of the primary and metastatic tumors demonstrated in the previous and this case reports of intramural metastases of gastric carcinoma

	Year	Author	Ref. *1	Primary tumors							Metastatic tumors				
				Macroscopic type	Size (cm)	Histology	Depth	ly	v	n	Macroscopy	Number	Size (cm)	Intramural localization	Histology
1	1984	Kato	10	type 5	6.0×5.5	tub2>muc	mp	2	0	0	?	1	?	sm	muc
2	1987	Shiozaki	11	type 2	5.2×4.8	tub2	ss	1	0	1	?	1	0.3	?	?
3	1987	Shiozaki	11	type 3	15.0×11.0	por	si	2	1	2	?	1	0.5	?	?
4	1987	Shiozaki	11	type 2	4.0×2.5	pap	si	1	0	3	?	1	1.7×1.2	?	?
5	1987	Shiozaki	11	type 4	8.0×6.0	tub2	ss	1	0	2	?	1	1.6×1.4	?	?
6	1987	Shiozaki	11	type 3	6.2×5.8	tub2	si	2	0	0	?	1	2.4×2.1	?	?
7	1987	Shiozaki	11	type 4	6.5×5.0	tub2	se	2	1	3	?	1	0.7×0.4	?	?
8	1987	Shiozaki	11	type 3	4.0×1.5	tub2	se	1	1	1	?	1	1.2×0.7	?	?
9	1987	Shiozaki	11	type 3	6.0×4.0	sig	ss	2	0	3	?	1	0.3	?	?
10	1987	Shiozaki	11	type 2	8.5×6.0	por	se	2	1	2	?	1	1.5×1.2	?	?
11	1987	Shiozaki	11	type 4	10.0×8.5	sig	si	1	1	0	?	1	1.1×0.9	?	?
12	1987	Shiozaki	11	Ic adv	7.0×4.5	por	se	2	2	1	SMT-like	9	1.8×1.4	sm	por
13	1989	Inoue	9	type 1	2.0×2.0	pap-tub	sm	2	0	2	SMT-like	1	9.5×9.5×8.0	sm	por > pap-tub
14	1992	Tsuburaya	12	type 2	?	pap	se	3	0	2	SMT-like	1	3.0×2.5×2.8	sm	pap
15	2000	Asada	13	Ila+Ilc	?	por1 > tub2	se	3	0	1	SMT-like	6	8.0×3.0	sm	por1
16	2003	Murakami	14	type 3	?	por, tub	se	?	?	1	Ulceration	1	0.9×0.8	ss	?
17	2004	Shimoyama	15	type 3	6.0×4.0	pap	ss	3	3	0	type 1	3	6.0×4.0×2.7	sm-mp	pap
18	—	Yoshikawa	—	type 2	3.2×2.2	ECC > tub2	mp	3	2	3	SMT-like	1	2.0×1.8×1.3	mp-ss	ECC

*1 : Reference number

type 3 が、組織型では分化型腺癌が多かった。記載のある 16 例全例でリンパ管侵襲を認めたのに対し、9 例で血管侵襲を認めなかった。v2 以上の高度な血管侵襲を認めた症例は 2 例のみであった。一方、壁内転移巣の肉眼所見では、粘膜下腫瘍様隆起を示すことが多かった。占居部位の主座は、記載のある 7 例中 6 例が粘膜下層、1 例が漿膜下層であった。組織型では、主病巣と同型もしくは主病巣の組織型のうち低分化な成分を示した。このように、壁内転移では、粘膜下層や漿膜下層の豊富なリンパ管を介して原発巣とは離れた部位に転移すると考えられる。本症例では、原発巣と転移巣で高度な血管侵襲を有する、筋層を主座とした壁内転移である、という点が特異であり、血行性壁内転移の可能性を示唆している。

Kusayanagi ら¹⁶⁾は 37 例の胃内分泌細胞癌のうち 24 例 (64.9%) が 1 年以内に死亡したと報告している。化学療法や放射線療法などにも抵抗性を示すことが多い¹⁶⁾。一方、肺小細胞癌に対して有効な抗癌剤を胃内分泌細胞癌に使用し、有効であったとする報告も散見される¹⁷⁾¹⁸⁾。胃腺癌で使用される 5-FU 系抗癌剤が、胃内分泌細胞癌に対して有

効であったとの報告もある¹⁹⁾²⁰⁾。近年、胃癌化学療法に導入された TS-1 は、高い有効性と安全性、経口投与可能である点から、key drug として期待されている²¹⁾。島田ら²⁰⁾は、胃内内分泌細胞癌に対して TS-1 と CDDP を使用し、PR が得られたと報告している。本症例では、肉眼的に根治手術が施行できたが、N3 であること、胃壁内転移を有することより、予後不良と考えられた。そこで、QOL を損なうことなく外来投与可能であり、効果も期待できる TS-1 による補助化学療法を選択した。

文 献

- 1) 久原敏夫, 土橋清高, 藤瀬嘉則: 連続した 3 つの病変からなる胃小細胞癌の 1 例. 胃と腸 26 : 1059—1065, 1991
- 2) 松本一仁, 佐野正明, 戸張雅晴ほか: 胃小細胞癌の 1 例. 最新医 45 : 2463—2469, 1990
- 3) 長谷川慎一, 山本裕司, 石和直樹ほか: 胃小細胞癌の 1 例. 癌と化療 30 : 999—1002, 2003
- 4) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M : Oat-cell carcinoma of the stomach. Fukuoka Acta Med 67 : 65—73, 1976
- 5) 日本胃癌学会編: 胃癌取扱い規約. 第 13 版. 金原出版, 東京, 1999
- 6) 大西秀哉, 加藤雅人, 大城戸政行ほか: 早期胃小細胞癌の 1 例. 日臨外医会誌 58 : 1040—1043, 1997

- 7) Nishikura K, Watanabe H, Iwafuchi M et al : Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma : analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric Cancer* **6** : 203—209, 2003
- 8) 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
- 9) 井上慎吾, 関川敬義, 松本 啓ほか : 胃壁内転移が巨大な粘膜下腫瘍様所見を呈した粘膜下進展胃癌の1例. *日消外会誌* **22** : 2437—2440, 1989
- 10) 加藤岳人, 秋田幸彦, 七野滋彦ほか : 興味ある胃壁内転移を呈し再手術を施行した胃癌の1例. *八千代病紀* **4** : 37—40, 1984
- 11) 塩崎哲三, 卜部元道, 前川勝治郎ほか : 多数の胃壁内転移巣を有した噴門部癌の1例. *消内視鏡の進歩* **30** : 279—283, 1987
- 12) 円谷 彰, 野口芳一, 牧野達郎ほか : 残胃の壁内に胃癌の転移再発をみた1症例. *外科* **54** : 527—530, 1992
- 13) 浅田康行, 宗本義則, 藤沢克憲ほか : 壁内転移によって多発性粘膜下腫瘍の形態を示した胃癌の1例. *Gastroenterol Endosc* **42** : 266—271, 2000
- 14) 村上 望, 北川 晋, 足立 巖ほか : 活動性胃潰瘍の像を呈する壁内転移を認めた胃癌の1例. *外科* **65** : 1725—1728, 2003
- 15) 下山雅朗, 河内保之, 永橋昌幸ほか : 残胃に壁内転移をきたした胃癌の1例. *日臨外会誌* **65** : 385—389, 2004
- 16) Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N et al : Primary small cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol* **18** : 743—747, 2003
- 17) O' Byrne KJ, Cherukuri AK, Khan MI et al : Extrapulmonary small cell gastric carcinoma. A case report and review of the literature. *Acta Oncol* **36** : 78—80, 1997
- 18) Van Der Gaast A, Verwey J, Prins E et al : Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinoma. *Cancer* **65** : 422—424, 1990
- 19) 上繁宣雄, 中川秀人, 菅谷純一ほか : 多剤併用療法が著効を示した再発胃内分泌細胞癌の1例. *日臨外会誌* **61** : 1469—1473, 2000
- 20) 鳥田昌明, 岩瀬弘明, 伊藤 隆ほか : TS-1/CDDP併用療法にて原発巣CRが得られた肝転移を伴う胃小細胞癌の1例. *癌と化療* **31** : 593—596, 2004
- 21) Maehara Y : S-1 in gastric cancer : a comprehensive review. *Gastric Cancer* **6** : 2—8, 2003

A Case of Gastric Endocrine Cell Carcinoma with Intramural Metastasis Invading Mainly the Muscle Layer

Takaki Yoshikawa, Kohei Ando, Akiko Shotsu, Naoki Ishiwa, Soichiro Morinaga,
Yoshikazu Noguchi, Yuji Yamamoto, Sachiko Yoshida*, Akira Tsuburaya** and Osamu Kobayashi**

The Department of Surgery Yokohama City Kowan Hospital

The Department of Pathology, Yokohama City Kowan Hospital*

The Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center**

A 58 years old female was admitted with a loss of appetite. Endoscopic examination revealed a type 2 gastric cancer located at the anterior wall of the antrum and submucosal tumor at the pre-pylorus. She underwent distal gastrectomy with D3 lymph node dissection. Pathological examinations of type 2 tumor demonstrated endocrine cell carcinoma proliferating in the muscular layer. Submucosal tumor at the prepylorus consisted of endocrine cell carcinoma proliferating in the muscle and the subserosal layers. Gastric endocrine cell carcinoma is a rare disease characterized by high malignant potential. Topographical locations of two lesions with normal tissue between them suggested the intramural metastasis.

Key words : gastric cancer, intramural metastasis, endocrine cell carcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 141—146, 2005]

Reprint requests : Takaki Yoshikawa The Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center

1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, 241-0815 JAPAN

Accepted : September 22, 2004