

症例報告

転移巣が扁平上皮癌であった胃低分化型腺癌の1切除例

甘木朝倉医師会立朝倉病院外科, 同 病理*

吉村 文博 辻 義明 原 靖
牛島 正貴 森本 光昭 田口 順*

原発巣は低分化型腺癌であったにもかかわらず、転移巣はすべて角化した扁平上皮癌であった極めてまれな胃癌の1切除例を経験した。症例は59歳の男性で、腹痛、腹部膨満感にて当院受診。上腹部に腫瘤触知し、精査目的で入院となった。胃内視鏡検査で胃体部から前庭部にかけて壁伸展不良を認め、生検で低分化型腺癌の診断を得た。腹部CT上、腹部腫瘤は直径約4cm大に腫大したNo4dリンパ節を疑った。手術は胃全摘再建術、および横行結腸部分切除術、胆嚢摘出術を行った。胃癌は組織学的にすべて低分化型腺癌であったのに対し、転移リンパ節、また後に出現した転移巣の組織像はすべて角化型扁平上皮癌であった。死後病理解剖が施行され食道、肺、精巣他に原発巣としての扁平上皮癌成分は認めなかった。本症例は非常にまれであると同時に、胃低分化型腺癌が転移巣あるいは転移過程において角化型扁平上皮癌に形質転換した可能性が強く示唆された。

はじめに

一般に、癌の転移巣では組織学的に原発巣に存在する癌成分を認める。原発巣と異なる組織型が転移巣に出現する症例は極めてまれである。今回、我々は組織学的に胃癌がすべて低分化型腺癌であり、転移巣がすべて扁平上皮癌である極めてまれな症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：59歳、男性

主訴：腹痛、腹部膨満感

既往歴：虫垂炎（15歳時虫垂切除術）、高血圧

現病歴：2001年1月頃より腹痛、腹部膨満感出現するが放置。6月上旬、症状の増悪認め近医受診。上腹部に腫瘤触知するため精査目的にて2001年6月上旬当院紹介、精査目的で入院となる。

入院時現症：身長162cm、体重62kg。体温38.2℃。貧血、黄疸認めず、表在リンパ節は触知せず。上腹部に弾性硬、可動性に乏しく圧痛を伴う

約5cm大の腫瘤を触知した。直腸指診は異常を認めなかった。

血液検査所見：白血球13,360 μ /l、CRP15.0mg/dlと炎症所見を認めた。その他、生化学、凝固系には異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA33.5ng/ml、SCC24.7ng/mlと上昇を認めた（Table 1）。

上部消化管造影検査：二重造影にて胃体中部から前庭部にかけての壁伸展不良を認め、前庭部小彎側には原発巣と思われる潰瘍性病変を認めた。また、胃大彎側ひだの肥厚像を認めた（Fig. 1）。

上部消化管内視鏡検査：胃体部から前庭部の壁伸展不良、同小彎側の発赤を認めた。胃前庭部後壁側に潰瘍性病変を認め、同部からの生検にて低分化型腺癌の診断を得た（Fig. 2）。

腹部造影CT、MRI：胃、横行結腸間に約4cm大の腫瘤性病変を認めCT上、同中心部は造影効果に乏しく壊死性変化を来していると考えた。明らかな肝転移は認めなかった（Fig. 3）。

以上より、進行胃癌およびリンパ節（No.4d）転移の疑いにて2001年6月中旬手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹。肝転移、

<2005年3月30日受理>別刷請求先：吉村 文博
〒838-0069 甘木市来春422 甘木朝倉医師会立朝倉病院外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	13,360 μ /l	ALP	441 U/l
RBC	424×10^4 μ /l	γ -GTP	135 U/l
Hb	12.8 g/dl	T-Bil	1.1 mg/dl
Ht	36.8 %	D. Bil	0.4 mg/dl
Plt	37.7×10^4 μ /l	TP	26 U/l
Na	135 mEq/l	Alb	3.4 g/dl
K	4.6 mEq/l	T. Cho	112 mg/dl
Cl	97 mEq/l	CK	40 U/l
BUN	16 mg/dl	CRP	15.0 mg/dl
Cre	0.8 mg/dl	PT	69.8 %
GOT	26 U/l	CEA	33.5 ng/ml
GPT	43 U/l	CA19-9	0.1 U/ml
LDH	416 U/l	SCC	24.5 ng/ml

腹水、腹膜播種は認めなかった。また、腹部大動脈周囲リンパ節の腫大は認めなかった。腹腔内腫瘍はリンパ節 (No.4d) で結腸間膜に直接浸潤を認めた。胃全摘術、2群リンパ節郭清、横行結腸部分切除、胆嚢摘出術施行した。再建は ρ -Roux-en-Y 法 (結腸前) に行行った。

切除標本：胃体部から前庭部にかけて広範な壁肥厚、硬化を呈し胃前庭部後壁側には約 1cm の潰瘍性病変を認めた (Fig. 4, 5)。

病理組織学的所見：胃体部から前庭部にかけてびまん性に浸潤する低分化型腺癌であった。胃の全割標本にて検討したが、扁平上皮、扁平上皮癌成分は認めなかった (Fig. 6)。粘液染色にて癌細胞の胞体に陽性像を示した (Fig. 7)。転移リンパ節 (No.2, No.3, No.4d, No.11p) には角化した扁平上皮癌を認め、腺癌組織は認めなかった (Fig. 8)。

組織学的進行度をあわせ pT3, pN2, sH0, sP0, pCY0, sM0, stage IIIB, se, n2, (No.1 : 0/13, No.2 : 1/1, No.3 : 3/4, No.4d : 1/3, No.4sb : 0, No.5 : 0, No.6 : 0/7, No.7 : 0/1, No.8a : 0/7, No.9 : 0/5, No.11p : 1/2, No.15 : 0/2), ly2, v1, INF γ , scirrhous type, ow (-), aw (-) であった。

術後経過：術後合併症なく経過は良好であった。2001年7月の腹部CT上、多発性肝転移を認め I-LV (750~900mg) + 5-FU (350~375mg) 6週投与2週休薬を1コースとし5コースの全身化学療法施行、肝転移巣には PR の結果を得た。その

Fig. 1 Contrast X-ray study of the upper digestive tract revealed defective extension from the mid body to the antrum of the stomach and an ulcerative lesion, which was thought to be the primary focus, in the lesser curvature of stomach.



後、UFT-E 400mg/day の内服で経過をみていた。2002年5月胸部腹部CT上、左傍胸骨リンパ節転移、腹部大動脈リンパ節転移を認め、左傍胸骨リンパ節転移巣の吸引細胞診は扁平上皮癌であった。いずれも放射線治療を行うこととし左傍胸骨リンパ節には前方1門4MV-X線計35Gy、電子線計12Gy、腹部大動脈周囲リンパ節には前後対向2門10Mv-X線計44Gyを照射、CRの結果を得た。2003年3月腹部CT上、骨盤内に約3cm大の腫瘍性病変を認め骨盤内再発を疑いTaxol (60mg/body/week) による化学療法施行、しかし徐々に同腫瘍径の増大を認めた。4月には左頸部リンパ節転移を認め局所麻酔下に摘出施行。病理診断は分化型扁平上皮癌であった。その後、5-FU持続静注 (2,500mg/body/5days) 併用行うも効果を認めず、徐々に全身状態の悪化を認め術後約2年2か月の2003年8月上旬に死亡された (Table 2)。

病理解剖所見：死後2時間で剖検施行。転移巣は組織学的にすべて扁平上皮癌であった。鼻咽頭喉頭、食道、肺、胆管、脾臓、および精巣などの扁平上皮癌が発生する可能性がある部位に癌成分は認めなかった。

Fig. 2 Gastric endoscopy revealed defective extension from the body to the antrum of the stomach (a), and biopsy of the ulcerative lesion in the posterior wall of the antrum showed a poorly differentiated adenocarcinoma (b).

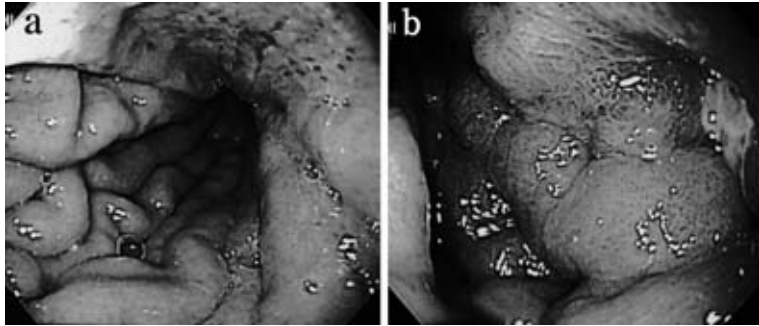


Fig. 3 A swollen No.4d lymph node 4cm in diameter was suspected as the nature of the epigastric tumor by abdominal CT and MRI examinations.

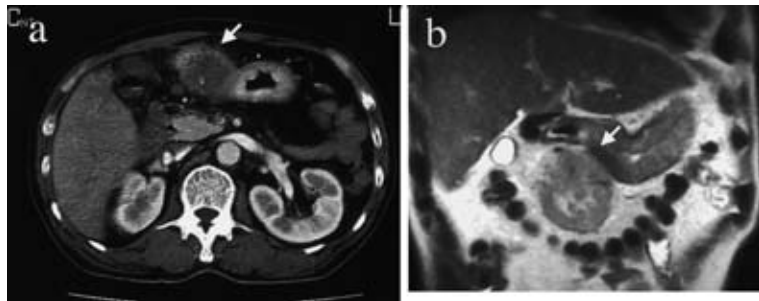


Fig. 4 The serosa side of the resected transverse colon (a) and stomach (b) as well as the cut plane of the No.4d lymph node are shown. Necrotic change was observed inside the No.4d lymph node (c), which directly invaded the mesocolon.

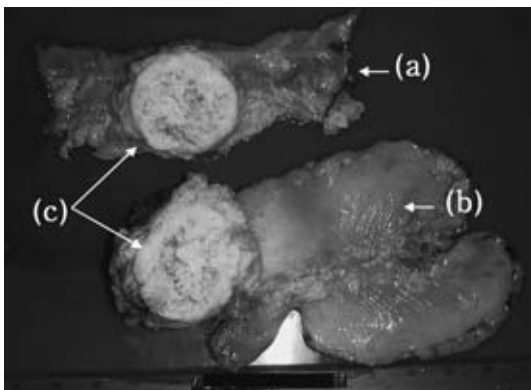


Fig. 5 The area of the tumor is surrounded by a line.

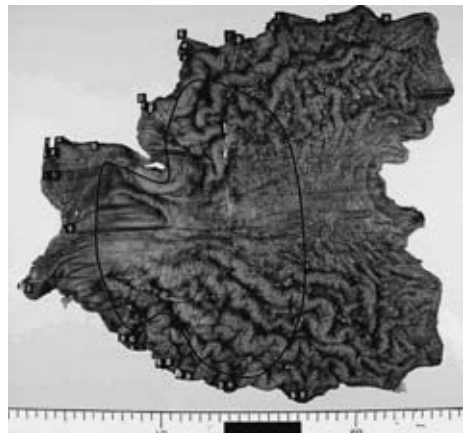


Fig. 6 Only poorly differentiated adenocarcinoma component, but no squamous cell carcinoma component, was found even in the total cut plane of the stomach.

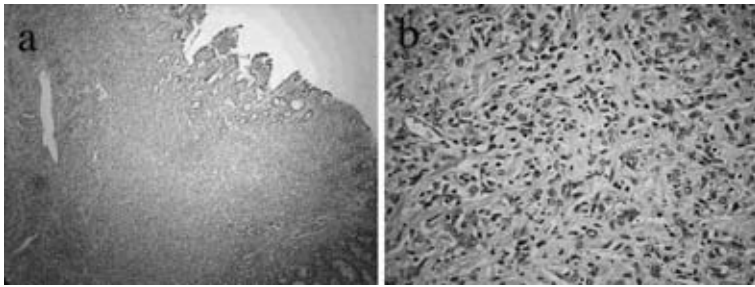
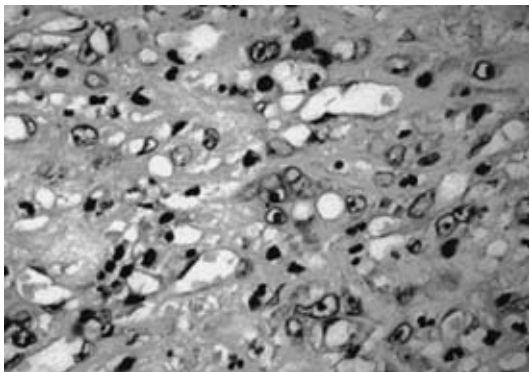


Fig. 7 Cell body of the tumor was positive for the staining of mucus.



考 察

通常、癌の転移巣は原発巣と同様の組織像を呈する。転移巣で分化度が変化する症例は存在しても、転移巣で原発巣と全く異なる組織型を呈することはまれである。胃癌の場合、原発巣が腺癌であれば、転移巣も腺癌であることが一般的である。また、腺扁平上皮癌であれば転移巣では腺癌成分もしくは扁平上皮癌成分を認める。胃原発巣には腺癌しか認めず転移リンパ節にのみ扁平上皮癌成分を認めた症例は極めてまれで、我々が検索したかぎりでは大崎ら¹⁾、河野ら²⁾が報告した2例のみであった。しかし、かかる2例は胃腺癌転移リンパ節の一部に扁平上皮癌成分を認め、その主体は腺癌であった。本症例のように転移リンパ節のすべてが扁平上皮癌成分のみで腺癌成分を認めなかった症例の報告は今回が初めてである。また、

本症例では後に出現した転移巣すなわち肝臓、左傍胸骨リンパ節、左頸部リンパ節、ダグラス窩腫瘍のいずれもが角化した扁平上皮癌であった。術前、術中所見では明らかでなかったが、術後約1か月と早期に多発性肝転移を来したり、また後に非特異的な左傍胸骨リンパ節転移を認めたり、病理学的にも臨床的にもまれな症例である。

胃原発の腺扁平上皮癌、扁平上皮癌ですら非常にまれで、我が国における発生頻度は腺扁平上皮癌は0.26%、扁平上皮癌は0.09%と報告されている³⁾。また、純粋な腺癌に比べると予後不良で、扁平上皮癌成分の存在が予後因子を悪くするとされ、脈管侵襲やリンパ節転移の頻度が高く、肝転移についても高率に認められるとされている⁴⁾⁵⁾。その要因として、仁木ら⁴⁾は胃腺扁平上皮癌細胞でのPCNA陽性細胞率、p53、CD44発現陽性率が高く、腫瘍内血管密度が高いことを挙げている。

本症例では、腫瘍マーカーは術前CEA:33.5ng/ml、SCC:24.7ng/mlと高値であり、術後両者ともにCEA:3.6ng/ml、SCC:0.9ng/mlと低下したこと、また胃全割標本204切片にても扁平上皮癌の成分は認められず、病理解剖においてもほかに扁平上皮癌原発巣のないことを確認しており原発不明癌としての扁平上皮癌の存在は考えがたい。

胃における扁平上皮癌発生に関しては諸説⁶⁾⁷⁾あり、1)異所性迷入扁平上皮由来、2)化生扁平上皮由来、3)未分化基底細胞由来扁平上皮の癌化、4)未分化癌細胞の扁平上皮癌への分化、5)腺癌

Fig. 8 Cornified squamous cell carcinoma, but no adenocarcinoma, was found in the metastatic lymph nodes (No.2, 3, 4d, and 11p). (a) No.4d lymph node. (b) No.3 lymph node.

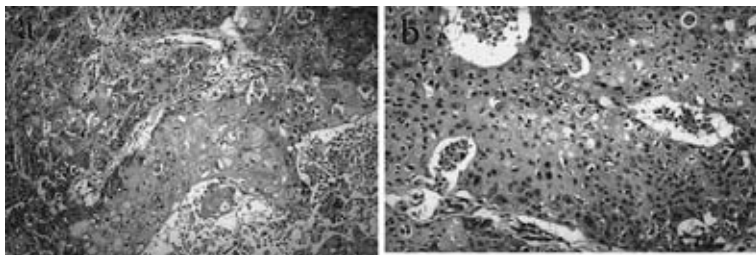
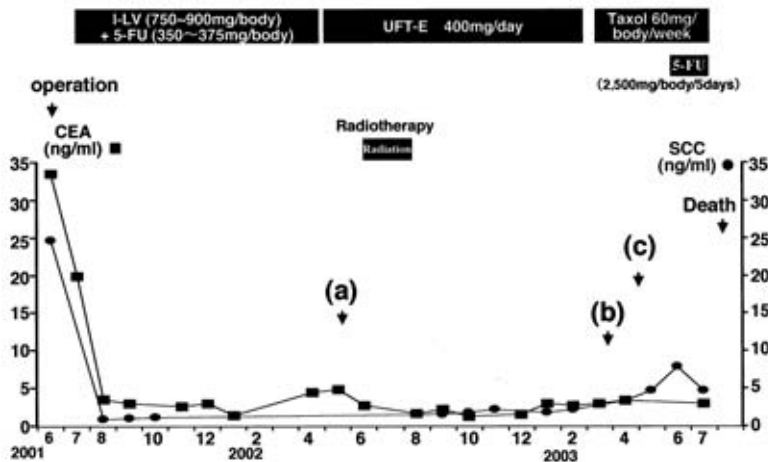


Table 2 Clinical course.

(a) left parasternal lymphnode metastasis, para-abdominal aortic lymphnode metastasis, (b) intrapelvic metastasis, (c) left cervical lymphnodes metastasis (pathological diagnosis was squamous cell carcinoma.)



の扁平上皮癌への形質転換などが挙げられている。

ただ、異所性の扁平上皮や扁平上皮化生は極めてまれで胃粘膜扁平上皮癌が癌化した例、あるいは病巣周囲に正常扁平上皮を認めた例は少ない。また、早期癌の m 癌では扁平上皮部分をみることはなく、sm あるいはそれ以下に浸潤して初めて出現している。つまり、早期胃癌の形で腺扁平上皮癌、扁平上皮癌が見つけれられる例は非常に少ないことから 2 次的な癌組織の形態変化の提唱が多く見受けられる⁸⁾⁹⁾。Dong ら¹⁰⁾によるとマイクロサテライト不安定性を認めた胃原発の腺扁平上皮癌、扁平上皮癌患者において扁平上皮癌部位にのみ E2F4 遺伝子内におけるセリン (ACG)₁₃ 反復の

突然変異を認め、腺癌部位ではどこにも検出されず E2F4 遺伝子が扁平上皮癌への腺癌の形質転換に関係しているのではないかと報告している。

本症例において、胃はすべて低分化型腺癌で扁平上皮癌成分、正常扁平上皮成分を認めなかった。転移リンパ節は胃所属リンパ節でありすべて角化した扁平上皮癌であった。また、異時性の転移巣もすべて角化した扁平上皮癌であったことなどから一元的に考え、本症例は胃腺癌が転移巣あるいは転移過程においてなんらかの因子が働いて扁平上皮癌へ形質転換したと推察され癌の分化過程において示唆に富む症例と考えられた。

なお、本論文の要旨の一部は第 65 回日本臨床外科学会

総会 (2003年11月, 福岡) において発表した.

文 献

- 1) 大崎直樹, 岡村明治, 江村 巖ほか: リンパ節転移巣でのみ扁平上皮癌を認めた胃癌の1例. 癌の臨 28 : 161—164, 1983
- 2) 河野文彰, 関屋 亮, 篠原立大ほか: 転移リンパ節に腺扁平上皮癌を認めた胃腺癌の1手術例. 日消外会誌 36 : 1406—1409, 2003
- 3) 星 和夫, 羽生 不, 竹下公矢ほか: 特殊型胃癌—第40回胃癌研究会アンケート調査報告—. 日癌治療会誌 18 : 2112—2124, 1983
- 4) 仁木正己, 磯崎博司, 藤井敬三ほか: 胃腺扁平上皮癌の臨床的特徴と免疫組織化学的検討—癌細胞増殖活性 (PCNA), アポトーシス, p53 変異, CD44, および腫瘍内血管数 (CD34) の比較検討—. 日消外会誌 31 : 2046—2054, 1998
- 5) 太田博俊, 豊田澄男, 岡野光伸ほか: 胃の腺扁平上皮癌. 癌の臨 24 : 1287—1294, 1978
- 6) Alschuler JH, Shaka JA : Squamous cell carcinoma of the stomach. Cancer 19 : 831—838, 1966
- 7) Boswell JT, Helwig EB : Squamous cell carcinoma and adenocanthoma of the stomach. Cancer 18 : 181—192, 1965
- 8) 山際裕史, 吉村 平, 富山浩基ほか: 胃癌における Squamous Change. 癌の臨 29 : 1721—1726, 1983
- 9) 安本和生, 平野晃一, 中田裕二ほか: 腺癌の化生から発生したと考えられる胃原発腺扁平上皮癌の1例. 癌の臨 43 : 756—760, 1997
- 10) Dong KW, Won AL, Yong IIK et al : Microsatellite instability and alteration of E2F-4 gene in adenosquamous and squamous cell carcinomas of the stomach. Pathol Int 50 : 690—695, 2000

A Case Report of Gastric Poorly Differentiated Adenocarcinoma with Squamous Cell Carcinoma in Metastatic Focus

Fumihito Yoshimura, Yoshiaki Tsuji, Yasushi Hara, Masataka Ushijima,
Mitsuteru Morimoto and Jyun Taguchi*

Department of Surgery and Department of Pathology*,
Amagi Asakura Medical Association Asakura Hospital

We report an extremely rare case of poorly differentiated gastric adenocarcinoma with totally cornified squamous cell carcinoma in metastatic focus. A 59-year-old man seen for abdominal pain and distention and admitted for closer examination of an epigastric tumor was found in gastric endoscopy to have a defective extension from the corpus to the antrum of the stomach. A histological diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma was made based on the biopsy specimen. A swollen No.4d lymph node 4cm in diameter was suspected in abdominal CT, necessitating total gastrectomy, partial resection of the transverse colon, cholecystectomy, and ρ -Roux-en-Y reconstruction. Although histologically the gastric cancer was poorly differentiated adenocarcinoma, the histologic type of metastatic lymph nodes and metastatic focus developing later was cornified squamous cell carcinoma. Pathological autopsy showed no squamous cell carcinoma components as a primary focus in organs, including the esophagus, lung, and testis. We strongly suggest that this rare case indicates the possibility of poorly differentiated adenocarcinoma transformed into cornified squamous cell carcinoma in metastatic focus or in the process of metastasis.

Key words : gastric cancer, squamous cell carcinoma in metastatic lymph nodes, adenocarcinoma transformed into squamous cell carcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1549—1554, 2005]

Reprint requests : Fumihito Yoshimura Department of Surgery, Amagi Asakura Medical Association Asakura Hospital
422 Raiha, Amagi, 838-0069 JAPAN

Accepted : March 30, 2005