

症例報告

神経内分泌細胞癌と腺癌の同時性多発胃癌の1例

若草第一病院外科, 淀川キリスト教病院病理科*

安田 健司 藤原 英利 野村 秀明
十川 佳史 酒井 健一 寺村 一裕*

患者は74歳の女性で、貧血の精査にて上部消化管内視鏡を施行したところ胃体～胃体上部に出血性の全周性腫瘍が存在し、生検で低分化型腺癌と診断された。手術は胃全摘および脾臓、胆嚢合併切除術を行った。摘出標本では、腫瘍は胃前壁と後壁の2か所に存在、後壁の腫瘍は穿通していた。病理診断において胃前壁の腫瘍は低分化型腺癌、後壁の腫瘍はneuroendocrine cell carcinoma (以下、NEC)と診断された。NECは非常に予後不良で、有効な治療法が確立されておらず、本症例も術後1年10か月で原病死した。NECと低分化型腺癌の同時性多発胃癌の報告は我々の検索するかぎり本邦ではみられなかったことより若干の文献的考察を加え報告する。

はじめに

消化管原発の神経内分泌腫瘍は低悪性度のカルチノイド腫瘍と高悪性度の神経内分泌細胞癌に大別される。このうち胃原発の神経内分泌細胞癌はまれであり、予後不良とされている。また、同時性多発胃癌のほとんどは管状腺癌の重複癌であり、組織型の異なるものは少ない。今回、内分泌細胞癌と腺癌の同時性多発胃癌症例を経験したので報告する。

症 例

患者：74歳，女性

主訴：貧血

既往歴：卵巣摘出術

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001年6月下旬，貧血の精査にて受診。胃内視鏡検査を施行したところ胃体部にBorrmann 2型の腫瘍を指摘され同日入院となった。

入院時検査所見：Hb 7.9g/dl, Ht 25.2% と貧血を，また腫瘍マーカーはCA19-9 10U/ml, CEA 6.2ng/ml とCEAの軽度上昇を認めたが，その他血液生化学検査で有意な所見はみられなかった。

胃内視鏡検査所見：胃内には多量の血液塊と食物残渣が存在，胃体部にBorrmann 2型の腫瘍を認めた (Fig. 1a)。生検で低分化型腺癌と診断された。

腹部造影CT：胃壁は全周性に肥厚し，小彎側リンパ節 (No. 1, 3, 5) は一塊となって腫大していた。腹水や肝転移，大動脈周囲リンパ節の腫大は認めなかった (Fig. 1b)。

胃X線検査所見：胃体部に巨大な周堤と内部に潰瘍底と思われるバリウムの溜まりを認めた (Fig. 2)。

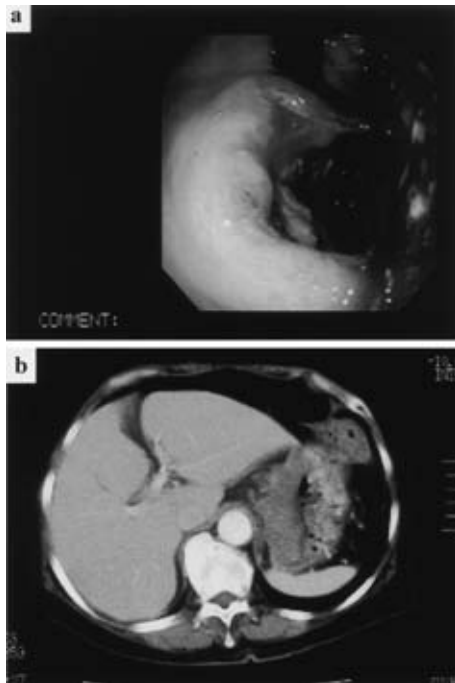
手術所見：小彎側リンパ節転移を伴った進行胃癌の術前診断にて2001年6月下旬に手術を施行した。開腹時に腹水，肝転移，腹膜播種は認めなかった。腫瘍は胃体部を中心に全周性に存在，胃後壁側で隣前面に穿通していた。手術は胃全摘と2群リンパ節郭清に伴う脾臓合併切除および胆嚢摘出術を施行した。

切除標本肉眼的所見：胃体部の前後壁2か所に2型の腫瘍が別個に存在し，後壁の腫瘍は100×80mmで潰瘍底に径15mmの穿通部を認めた。前壁の腫瘍は70×50mmであり，両腫瘍間に正常胃粘膜を認めた (Fig. 3a, b)。

病理学的診断：後壁の腫瘍は，細胞質に乏しく，大きさが均一な小型ないし中型の癌細胞がシート

<2005年10月19日受理>別刷請求先：安田 健司
〒579-8056 東大阪市若草町1-6 若草第一病院外科

Fig. 1 Borrmann type 2 advanced gastric cancer of the gastric body is observed on gastroendoscopic examination (a). It is not clearly to show 2 tumors. Abdominal enhanced computed tomography shows a massive thickening of the gastric wall and a lump of lymphnodes on lesser curvature side (b).



状、充実性、柵状に増殖、ロゼット形成もみられたことより、神経内分泌細胞癌 (Fig. 4a) を疑った。潰瘍底に腫瘍細胞浸潤像はなく後腹膜への穿通は炎症性と判断された (se, ly3, v0)。前壁の腫瘍は、低分化型腺癌 (pm, ly2, v3) (Fig. 4b) で、病理学的にも粘膜面、粘膜下層、筋層、漿膜面において正常組織が認められ、両腫瘍の間に連続性は見られなかった (Fig. 4c)。グリメリウス、クロモグラニン A、Neuron-Specific Enolase (NSE) による免疫組織染色を行った。後壁の腫瘍はすべて陽性を示し、前壁の腫瘍はすべて陰性であった (Fig. 5)。電子顕微鏡において検討したところ、神経内分泌細胞癌に特異的な神経内分泌顆粒を後壁の腫瘍のみに認めた (Fig. 6)。以上より、神経内分泌細胞癌と腺癌の組み合わせによる同時性多発胃癌と診断した。また、神経内分泌細胞癌のみの2群リンパ節への転移も認められたことより、

Fig. 2 Upper gastrointestinal radiograph with barium reveals a giant tumor with irregular surface of the gastric body. It is not clearly to show 2 tumors.



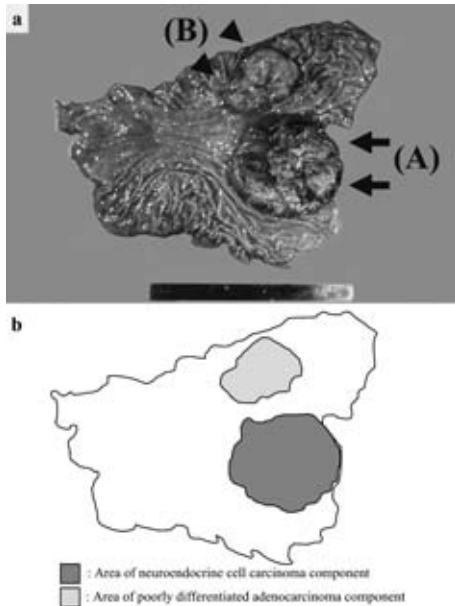
主病巣は神経内分泌細胞癌と考えられた。

術後経過：術後補助化学療法を施行、5-FU 500 mg/日、CDDP 10mg/日を5日間投与したところ、腎機能の低下を認めたため中止を余儀なくされた。その後、腎機能の回復を待って5-FUの経口投与を続けて経過観察していた。2003年1月CTで頸部から縦隔リンパ節、両腋窩リンパ節および左肺転移がみられた。2003年2月腋窩リンパ節生検でNECを確認した。2003年4月下旬まで通院、入院後、脳転移も認め、全身状態悪化により同年同月、死亡した。

考 察

多発胃癌はMoertelら¹⁾により多発癌病巣が病理組織学的に悪性であり、それぞれ正常胃壁を介して存在し、かつ一方が他方の壁内転移でないことが証明されたものと定義されている。多発胃癌の頻度は、全胃癌症例の6.3~15%で、70歳以上の高齢男性に多いといわれている^{2)~4)}。近年、高齢者人口の増加により、高齢者胃癌症例も増加、それに伴って多発胃癌も増加していると報告されている⁵⁾⁶⁾。発生部位に関しては、加齢により胃粘膜の萎縮傾向が強まり、萎縮境界線が噴門側へ上昇、腸上皮化生も噴門側へ拡大し、胃粘膜環境の変化

Fig. 3 a: Macroscopic findings of the resected specimen shows 2 tumors on the anterior (▲) and the posterior wall (↑). The tumor on the posterior wall has a penetrating ulcer with 15mm in diameter. b: Schema shows the distribution of neuroendocrine cell carcinoma component and poorly differentiated adenocarcinoma component.

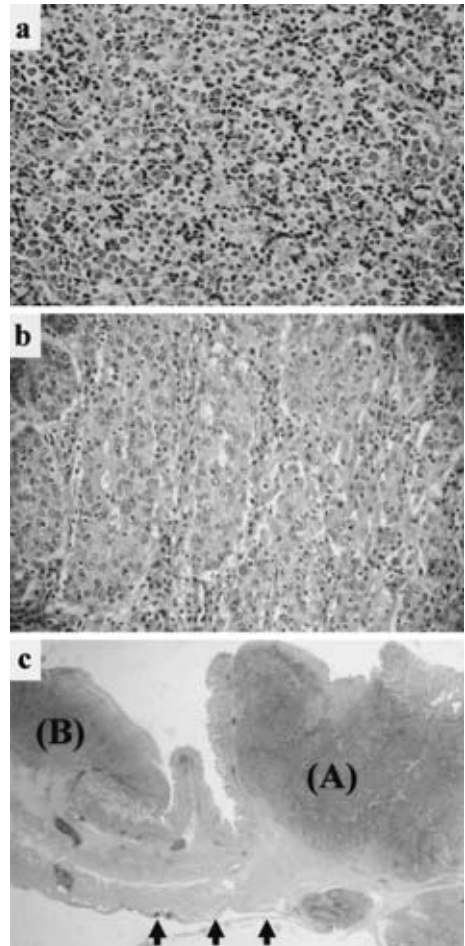


が起こることによりU領域に多いとの報告⁵⁾⁶⁾があるが、M領域やL領域に多いとの報告⁴⁾もあり一定ではない。

多発癌の組み合わせでは、約90%が管状腺癌どうしであり、共に分化型であったのは約70%であった⁹⁾。また、1983年から2005年までで、検索用語を「胃腫瘍」、「胃内分泌癌」、「胃小細胞癌」、「多発癌」とし、医学中央雑誌による検索では、多発胃癌の腺癌以外の組み合わせは、扁平上皮癌と腺癌⁷⁾、胃悪性リンパ腫と腺癌⁸⁾の組み合わせが報告されているのみで、本症例のようにneuroendocrine cell carcinoma (以下、NEC)と低分化型腺癌の報告例は認められなかった。

本症例では、胃内視鏡検査時に、すでに二つの病巣が大きく、二つの腫瘍間の距離が肉眼的にはなかったことに加え、胃内の血液塊、食物残渣が多かったことも重なり、一つの巨大腫瘍と判断した。胃X線検査所見でも同じく、二つの腫瘍間の

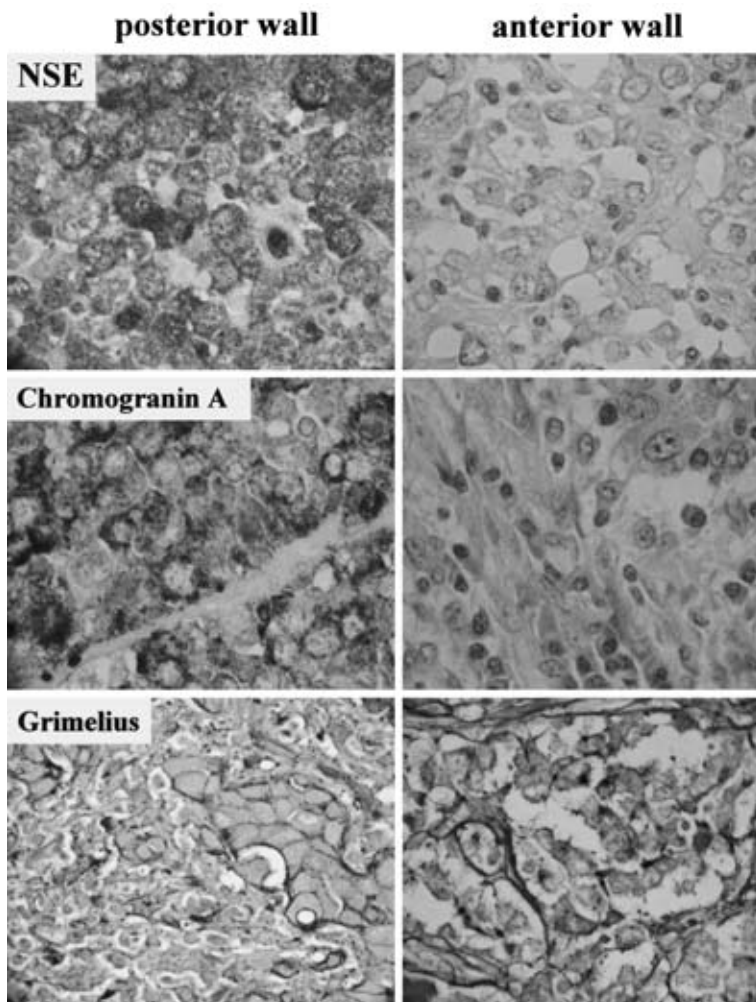
Fig. 4 Pathological evaluation of two lesions discloses that the tumor on the posterior wall is neuroendocrine cell carcinoma (a) and the other is poorly differentiated adenocarcinoma (b). There is a part of normal gastric tissue (↑) between neuroendocrine cell carcinoma (A) and poorly differentiated adenocarcinoma (B).



距離がなかったために一つの巨大腫瘍と考え、多発癌と診断できなかった。術前に二つの病巣を確認するには、十分な前処置や注意深い観察が必要であったと反省された。

一方、NECはWHOの統計では全胃癌中0.6%と報告され⁹⁾、本邦では1976年に初めて報告¹⁰⁾されて以来、まれな疾患とされている。早期に肝転移や脈管浸潤を認めるなど悪性度は非常に高く、通常の胃癌に比べて、予後不良といわれている。

Fig. 5 Immunohistochemically, the tumor on the posterior wall shows positivity for grimelius, chromogranin A, and NSE stain but the tumor on the anterior wall dose not show any of them.



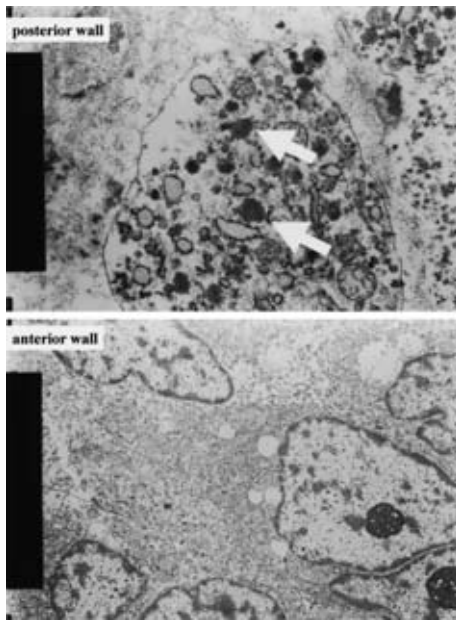
組織発生に関する検討では、①先行した一般組織型腺癌からの発生、②先行したカルチノイドからの発生、③非腫瘍性多分化能幹細胞からの発生、④非腫瘍性幼若内分泌細胞からの発生などが考えられている¹¹⁾。

NECの組織学的特徴は、H-E染色では、①細胞質に乏しく、N/C比が高い腫瘍細胞がみられる。②大きさが均一な小型ないし中型の癌細胞がシート状、充実性、策状に増殖。③核分裂像が多数(高度)で、ロゼット形成みられる、などが挙げられる。免疫組織染色ではグリメリウス染色、クロモ

グラニンA染色、NSE染色などによる検討が一般的でそれぞれ陽性率は、72.2%、62.2%、54.2%と報告されている。自験例では、グリメリウス染色、クロモグラニンA染色、NSE染色のすべてにおいて後壁の腫瘍(主病巣)では陽性であった。また、電子顕微鏡で神経内分泌顆粒を確認することも確定診断には重要で、自験例での主病巣では内分泌顆粒を認めたが、前壁の腫瘍(副病巣)では認めなかった。

NECの発生部位は胃上中部で低分化癌の発生部位と一致し¹²⁾、肉眼形は2型または3型で周堤

Fig. 6 Electron micrography showing several dense-core granules only in the cytoplasm (↑) of the cells in the tumor on the posterior wall.



が正常粘膜に覆われた粘膜下腫瘍の形態をとることが多い^{13)~15)}。また、臨床症状には特異的なものがなく、内視鏡検査時の生検で未分化癌と診断されることが多く、術前診断可能な症例は約30%と少ない¹³⁾。自験例では、術前の内視鏡検査時に2個の腫瘍が別個のものとは判断できず、生検検体の免疫組織染色でも陰性であり、生検検体は腺癌のみであったことより、前壁の低分化型腺癌を生検した可能性が考えられた。NECは、生検では未分化癌との鑑別が困難ではあるが、H-E染色で癌細胞のシート状、巣状の増殖やロゼット形成像などが診られるようであれば、電子顕微鏡や免疫染色を追加すべきである。

胃NECの治療は、山本ら¹⁶⁾は、胃NECも肺や食道原発のNECと同様に化学療法に感受性が高いと考え、治療の第1選択は化学療法と述べている。1983年~2005年8月での医学中央雑誌による検索において、EAP(Etoposide, Adriamycin, Cisplatin)療法、CDDPとVP-16を組み合わせたPVP療法、S-1やpaclitaxelなど、効果を得ることができた報告^{16)~19)}が散見され、化学療法を推奨する意見は多い²⁰⁾。

術前化学療法に関しては、転移リンパ節の縮小がみられ切除可能となった報告²¹⁾もあり、切除困難が予想される症例には試みるべき治療であるとの考えもある。

また、報告例の多くは、外科的切除を行っており、手術は有効な治療法とある¹⁷⁾²²⁾²³⁾。しかし、高度進行例が多く、早期癌であっても脈管浸潤が82%、リンパ節転移が38%と高率にみられ¹⁷⁾、悪性度が高い腫瘍であり、肉眼的に治癒切除であったとしても再発率は高く、手術のみでの根治の可能性は少なく、術後PVP療法¹⁹⁾や術後EAP療法変法²⁴⁾が奏効した報告もあり、手術後に化学療法の追加が必要であると考えられている¹⁸⁾²⁴⁾。

しかし、現時点において胃NECに対する手術、化学療法を含めた治療に関する集計報告は1983年~2005年8月での医学中央雑誌による検索では認められず、今後の治療法の確立が待たれる。

NECの進展形式、予後については、血行性、リンパ行性や腹膜播種により急速な経過をたどる場合が多く、Kusayanagiら²⁵⁾の38例での検討では、1年以内の死亡率は63%と報告している。自験例でも手術時にNECのリンパ節転移が確認されており、1年10か月で死亡した。

自験例は、NECと低分化型腺癌の多発胃癌症例で、NECによるリンパ節転移を認めたことよりNECが予後を決定したと考察された。NECに対しては、確立された治療法はなく、今後もその選択に苦渋することが予想される。症例の蓄積、検討を行い、有効な治療法を確立することが肝要であると思われる。

文 献

- 1) Moertel CG, Barga JA, Soule EH: Multiple gastric cancers-review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterology* 32: 1095-1103, 1959
- 2) 高木國夫: 多発胃癌. *胃と腸* 29: 625-632, 1994
- 3) 鈴木 力, 畠山勝義, 西巻 正ほか: 多発胃癌における問題点と治療法の選択. *日消外会誌* 28: 2097-2101, 1995
- 4) 遠藤公人, 大内清昭, 藤谷恒明ほか: 同時性多発胃癌切除例の検討. *日臨外会誌* 59: 31-35, 1998
- 5) 熊谷一秀: 周囲胃粘膜からみた多発早期胃癌の臨床病理学的研究. *日外会誌* 83: 285-296, 1982
- 6) 齊藤素子, 梨本 篤, 藪崎 裕ほか: 多発胃癌の経時的変遷. *日臨外会誌* 64: 310-316, 2003
- 7) 中田博也, 石口 正, 岩田拓也ほか: 扁平上皮癌

- と腺癌の同時性多発胃癌の1例. 消化器科 33 : 445—448, 2001
- 8) 新谷文彦, 岩本元一, 白水和雄 : 早期胃癌と原発性胃悪性リンパ腫が併存した1例. 消化器科 33 : 80—84, 2001
 - 9) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH : WHO histological typing of oesophageal and gastric tumors. Springer-Verlag, Berlin, 1991
 - 10) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M : Oat-cell carcinoma of the stomach. Fukuoka Igaku Zashi 67 : 65—73, 1976
 - 11) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子ほか : 消化管のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理—その特徴と組織発生—, 臨消内科 11 : 1669—1681, 1990
 - 12) Adachi Y, Yasuda K, Inomata M et al : Pathology and prognosis of gastric carcinoma : well versus poorly differentiated type. Cancer 89 : 1418—1424, 2000
 - 13) 竹原祐介, 磯本 一, 宿輪一郎ほか : 胃内内分泌細胞癌の2例. 消臨 4 : 641—655, 2001
 - 14) Matsubayashi H, Takagaki S, Otsubo T et al : Advanced gastric glandular-endocrine cell carcinoma with 1-year survival after gastrectomy. Gastric Cancer 3 : 226—233, 2000
 - 15) 日比知志, 寺崎正紀, 岡本恭和ほか : 腺癌と共存した胃内内分泌細胞癌の1例とわが国の報告71例の検討. 癌の臨 48 : 807—812, 2002
 - 16) 山本純也, 池田靖洋 : 胃原発小細胞癌の1例. 日臨外会誌 65 : 2652—2658, 2004
 - 17) 山本精一, 小西孝司, 藤田秀人ほか : 早期胃内内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 64 : 860—864, 2003
 - 18) 長田博光, 横尾直樹, 北角泰人ほか : 特異な形態を呈した胃原発小細胞癌の1例. 日臨外会誌 66 : 108—112, 2005
 - 19) 二上文夫, 浅野 健, 松村昭宏ほか : Cisplatin, Etoposide 併用化学療法が奏効した胃小細胞癌術後肝・肺転移の1例. 癌と化療 26 : 149—152, 1999
 - 20) 皆川輝彦, 加瀬 肇, 河野明彦ほか : 胃小細胞癌5例の臨床病理学的検討. 日臨外会誌 61 : 2341—2346, 2000
 - 21) 藤田美芳, 森田高行, 宮坂裕司ほか : 化学療法後切除した著明なリンパ節転移を認めた胃内内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 63 : 900—903, 2002
 - 22) 中屋 勉, 貝塚広史, 岡田晋吾ほか : 胃に原発した Neuroendocrine carcinoma の1例. 道南医学会誌 36 : 143—144, 2001
 - 23) 和久利彦, 岡田博文, 高木英幸ほか : 早期胃神経内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 62 : 2939—2942, 2001
 - 24) 平間公昭, 土田 博, 松本一仁ほか : 術後EAP療法変法が有効であった胃小細胞癌の2例. 日臨外会誌 59 : 983—989, 1998
 - 25) Kusayanagi S, Konishi K, Miyasaka N et al : Primary small cell carcinoma of the stomach. J Gastroenterol Hepatol 18 : 743—747, 2003

A Case of Neuroendocrine Cell Carcinoma and Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Stomach in Synchronous Multiple Cancer

Kenji Yasuda, Hidetoshi Fujiwara, Hideaki Nomura,
Yoshifumi Sogo, Kenichi Sakai and Kazuhiro Teramura*
Department of Surgery, Wakakusa Dai-ichi Hospital
Department of Pathology, Yodogawa Christian Hospital*

A 74-year-old woman admitted for anemia was found in endoscopy to have a Borrmann type 2 tumor in the gastric body. Biopsy of the specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma necessitating total gastrectomy, cholecystectomy, and splenectomy with esophagojejunostomy after Roux-en Y reconstruction. Multiple swollen lymph nodes were observed during surgery. Macroscopically, the surgical specimen showed 2 gastric tumors. Pathological evaluation of the 2 lesions disclosed that the tumor on the posterior wall was neuroendocrine cell carcinoma and the other was poorly differentiated adenocarcinoma. Immunohistochemically, only the tumor on the posterior wall showed positivity for grimelius, chromogranin A, and neuron-specific enolase (NSE) staining, as did lymph nodes. Electron microscopy showed several dense-core granules in the cytoplasm of cells in the tumor on the posterior wall alone. Surgery was followed by chemotherapy with 5-FU (500 mg/day) and CDDP (10mg/day). Despite subsequent oral 5-FU, the woman died in April 2003. We concluded that synchronous neuroendocrine cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach is very rare.

Key words : neuroendocrine cell carcinoma, synchronous multiple cancer, stomach

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 446—451, 2006]

Reprint requests : Kenji Yasuda Department of Surgery, Wakakusa Dai-ichi Hospital
1-6 Wakakusa-cho, Higashiosaka, 589-8056 JAPAN

Accepted : October 19, 2005