

症例報告

内分泌細胞癌と腺癌の同時性多発胃癌の1例

足利赤十字病院外科, 同 病理*

高橋 孝行 藤崎 真人 平畑 忍 前田 大
戸倉 英之 大山 隆史 塩田 規帆 石松 久人
星野 好則 清水 和彦*

症例は71歳の男性で、左側腹部痛を主訴に近医で胃内視鏡検査を行い、活動性潰瘍を認め、生検で高分化型管状腺癌と診断され当院紹介となる。胃内視鏡検査では胃体下部小彎後壁にIIc+III型胃癌および潰瘍瘢痕による大彎からのひきつれを認めた。その3週間後に行った造影検査では、胃体部後壁に中心陥凹を伴う粘膜下腫瘍様病変が新たに観察された。腹部CTでは明らかなリンパ節の腫大を認めず、術前は早期胃癌と粘膜下腫瘍の診断で、D1+β郭清を伴う腹腔鏡補助下幽門側胃切除術を施行した。病理組織学的診断ではIIc+III病変は中分化型管状腺癌(SM, ly1, v1, N0)、粘膜下腫瘍様病変はシナプトフィジン・NSE陽性で内分泌細胞癌と診断された(MP, ly2, v2, N1)。胃内分泌細胞癌は術前診断が難しく予後が極めて不良とされるが、術後1年6か月の現在、無再発生存中である。内分泌細胞癌と腺癌の同時性多発胃癌の報告例は自験例を含め5例とまれであり、文献的考察を加え報告する。

はじめに

胃原発の内分泌細胞癌は極めてまれ¹⁾²⁾で、悪性度が高く診断がついた時点ですでに過度進行例のことが多い³⁾。今回、我々は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：71歳、男性

主訴：左側腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：50歳時虫垂切除術、イレウス解除術。

現病歴：1996年より反復する胃潰瘍に対して、近医にて内服治療されていた。2006年5月に左側腹部痛を訴え、同院で上部消化管内視鏡検査が施行された。胃体下部小彎後壁寄りに活動性潰瘍を認め、生検でGroup V、高分化型管状腺癌と診断されたため、手術目的で当科紹介受診となった。

入院時検査所見：Hb 12.8g/dl, Ht 37.6%と軽度貧血を、腫瘍マーカーはCEA 14.9ng/mlと高値

を示し、その他の血液生化学検査では異常を認めなかった。

上部消化管造影検査所見：2006年5月前医で撮影されたものでは、胃角部小彎の辺縁不整と大彎からの彎入がみられ、潰瘍瘢痕による変形の所見のみであった(Fig. 1a)。その2か月後、当院にて撮影されたものでは、新たに胃体部後壁に中心部に陥凹を伴う辺縁整の隆起性病変が観察された(Fig. 1b)。

上部消化管内視鏡検査所見：2006年5月では、胃体下部小彎後壁寄りに活動性潰瘍を認め、生検ではGroup V、高分化型管状腺癌であった(Fig. 2a)。その1か月後の検査では、潰瘍は縮小し周囲に不整な陥凹した粘膜像がみられ、0-IIc+IIIの所見で陥凹部からの生検はGroup IV、高分化型から中分化型管状腺癌が疑われた(Fig. 2b)。潰瘍瘢痕による大彎からのくびれのためか、粘膜下腫瘍(submucosal tumor : SMT)様病変は確認できなかった。

術前腹部CT所見：腹水の貯留なく、肝臓に腫瘍性病変を認めず、明らかなリンパ節の腫大も認

<2008年10月22日受理>別刷請求先：高橋 孝行
〒326-0808 足利市本城3-2100 足利赤十字病院外科

Fig. 1 a : Upper gastrointestinal contrast radiograph shows ulcer scar and surrounding irregular mucosa in the lesser curvature of the middle body and indentation in the greater curvature two months before the gastrectomy (←). b : a clear round filling defect in the posterior wall of the middle body appeared two months later (↑).

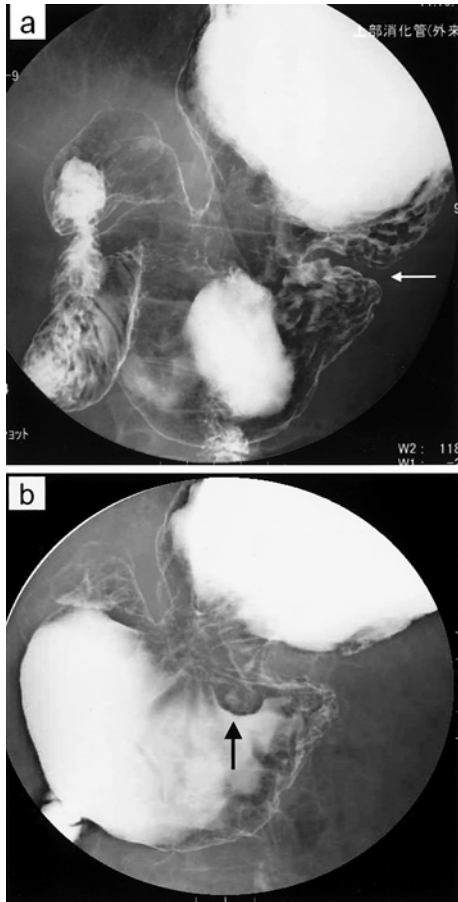
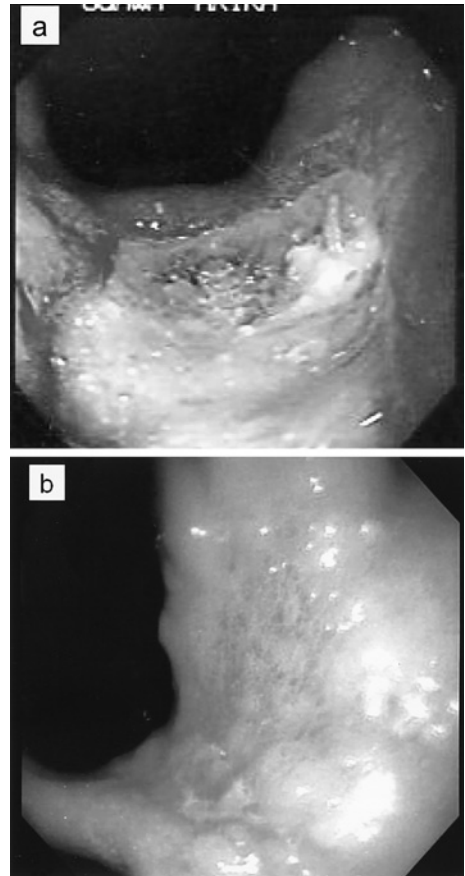


Fig. 2 a : Endoscopic study reveals an open ulcer and irregular surrounding mucosa in the lesser curvature of the middle body two months before the operation. b : The open ulcer diminished and surrounding mucosa depressed superficially. The protruded lesion was not detected, due to deformity of the middle body one month after the first examination.



めず。

手術所見：術前には胃内分泌細胞癌の診断はされず、胃体下部のIIc+III型胃癌と胃SMTの診断であった。胃癌は潰瘍合併で壁深達度診断が困難であったが、腹部CT所見より壁深達度はMPまででN0、進行度Stage IBまでと判断した。十分なインフォームド・コンセントの後2006年7月に腹腔鏡補助下幽門側胃切除、Roux-en Y再建術を施行した（Fig. 3）。術中、腸管と腹壁の癒着を認めたが、リンパ節の腫大を認めず、リンパ節郭

清はD1+βとした。小開腹創から胃を引き出し、潰瘍癒痕とSMT様病変を触知して、それより口側を切除範囲とした。

切除標本肉眼像：切除胃の小彎は著明に短縮し、小彎の潰瘍癒痕とともに、IIc+III病変（Fig. 4, 矢印1）が認められた。後壁口側断端付近に小さな潰瘍を伴うSMT様病変（Fig. 4, 矢印2）を認めた。

病理組織学的診断：IIc+III病変は腫瘍径12 mmの中分化型管状腺癌（SM2, ly1, v1, N0）

Fig. 3 Dissection of no.7, 8a, and 9 lymph nodes. CA, celiac artery; SPA, splenic artery; CHA, common hepatic artery; PHA, proper hepatic artery; LGA, left gastric artery.

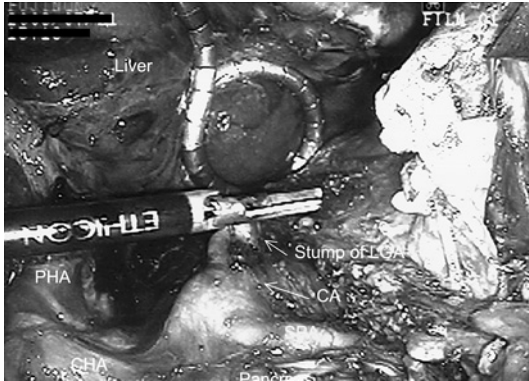
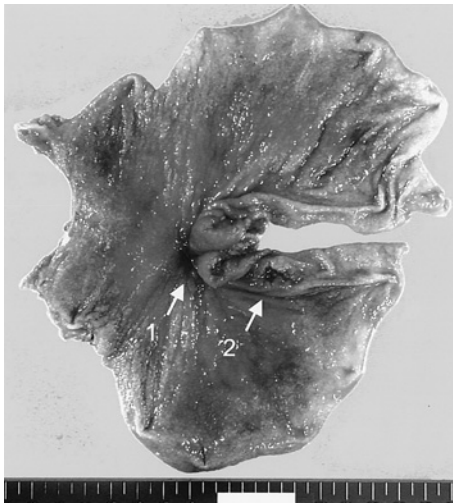
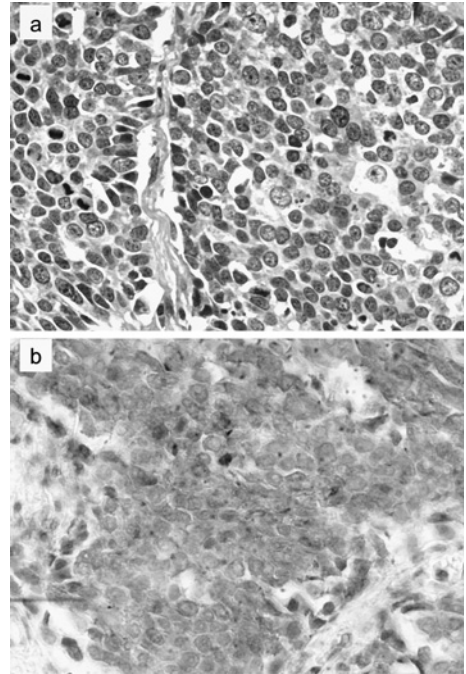


Fig. 4 Surgical specimen shows two tumors, one is IIc + III type cancer diagnosed as moderately differentiated adenocarcinoma (tumor 1) and the other is a submucosal tumor like lesion with ulceration, which invades the proper muscular layer (tumor 2).



だった。SMT 様病変は最大径 15mm で固有筋層まで浸潤を認め、大型の N/C 比の高い細胞がほとんど腺管構造を作らずにシート上の配列を形成し、内分泌細胞癌と充実型低分化腺癌との鑑別を要した (Fig. 5a)。免疫染色検査にてシナプトフィジンが陽性 (Fig. 5b)、NSE も陽性で内分泌細胞癌

Fig. 5 High power view of microscopic finding of tumor 2 shows that large anaplastic cells with high nucleocytoplasmic ratio were arranged in sheets, giving an impression of endocrine cell carcinoma or solid type poorly differentiated adenocarcinoma (a). Immunohistochemical staining of the tumor cells were positive for synaptophysin (b).



と診断され、#4d リンパ節に 1 個転移を認めた (MP, ly2, v2, N1)。

術後経過：術後経過は良好で、術後 13 日目に退院した。術後補助化学療法として外来にて TS-1 と CDDP 少量療法 (TS-1 を 1 日 100mg 分 2 で隔日内服, CDDP 10mg を週 1 回または 20mg を隔週点滴静注) を 1 年間行った。術前高値を示した CEA は術後徐々に減少し、5 か月後に 3.5ng/ml と正常化した。術後 1 年 6 か月の現在、無再発生存中である。

考 察

胃内分泌細胞癌は『胃癌取扱い規約』⁴⁾では特殊型のその他の癌に分類され、小細胞癌と同義として扱われている。小細胞癌は形態学的特徴に基づく名称で、必ずしも内分泌細胞腫瘍を示さず、また本症例のように大型細胞の場合には不適當であ

Table 1 Summary of endocrine cell carcinoma and adenocarcinoma of the stomach in synchronous multiple cancer

	Author Year	Age Sex	Endocrine cell carcinoma			Adenocarcinoma			Prognosis
			Diagnosis	Macro. type	Depth/LN	Macro. type	Hist. type	Depth/LN	
1	Matsuda ⁹⁾ 1998	64 M	—	Type 2	SE/N1	Type 0 IIa	tub1	M/N0	Dead 27D
2	Sakatoku ¹⁰⁾ 2001	79 F	—	SMT	SM/N1	Type 0 I	tub2	SM/N0	Alive 18M
3	Naka ¹¹⁾ 2006	55 M	—	Type 3	SE/N2	Type 3	tub1	SS/N0	Dead 4M
4	Yasuda ¹²⁾ 2006	74 F	—	Type 2	SE/N2	Type 2	por	MP/N0	Dead 22M
5	Our case	71 M	—	SMT	MP/N1	Type 0 IIc + III	tub2	SM/N0	Alive 18M

ると考えられる。WHO分類¹⁾では小細胞癌に分類され全胃癌の0.6%と報告され、本邦では1976年にMatsusakaら²⁾らによって胃燕麦細胞癌として初めて報告され、全胃癌の約0.1%でまれな疾患である。Chibaら³⁾は胃内分泌細胞癌報告例119例を通常の胃癌報告例と比較し、胃内分泌細胞癌がリンパ節および肝転移率、脈管侵襲陽性率が有意に高く、T1腫瘍でのリンパ節転移、T2腫瘍の肝転移が高率であったと報告している。大西ら⁵⁾の98例の集計では肝転移陽性37%、リンパ節転移陽性48%で、早期癌で32%が5年以内に死亡しており、報告例の多くは1年未満の経過の症例が多いため5年生存率はさらに低下するとしている。Namikawaら⁶⁾の107例の集計では記載のない26例を除いた81例中45例(56%)が1年未満に死亡し、日比ら⁷⁾の本邦報告71例の集計では5年生存率24.2%、50%生存率210日で極めて悪性度が高く予後不良な疾患としている。

本症例は初回消化管造影検査では指摘されなかった病変が、その2か月後の造影検査で粘膜下腫瘍様形態として認められ、切除標本では最大径15mmと小さいながらも固有筋層への浸潤、リンパ節転移および高度の脈管侵襲を認め、悪性度の高さがうかがわれた。

胃内分泌細胞癌は粘膜下に発育し、粘膜内腺癌が共存し、周堤が正常粘膜で覆われるため、術前の内視鏡下生検で分化型腺癌と診断されることが多い⁸⁾。自験例では腺癌との共存は認めなかったが、粘膜下腫瘍様形態を示し、内分泌細胞癌の特

徴を示していた。内分泌細胞癌の発生は、1) 先行した一般腺癌からの発生、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) 非腫瘍性内分泌細胞から発生の4経路が想定され、消化管の内分泌細胞癌は、1)の経路が最も多いと考えられた⁸⁾。自験例では腺癌の混在は認めず、純粋な内分泌細胞癌と診断された。

自験例は術前に内分泌細胞癌を診断できず、早期胃癌とSMTの診断にて腹腔鏡補助下幽門側胃切除術を施行した。当科で行った内視鏡検査は造影検査の21日前で、潰瘍瘢痕による変形のため腫瘍の存在すら認めなかった。術後に内視鏡写真を見直したが、SMT様病変は同定できなかった。術前に内分泌細胞癌と診断されていた場合は、悪性度が高く早期胃癌でもリンパ節転移率が高いため、進行胃癌に準じた術式選択が妥当で、D2郭清が必要であると考えられた。

1983年から2007年までで、検索用語を「胃内分泌細胞癌」、「胃小細胞癌」、「胃神経内分泌細胞癌」とした医学中央雑誌での検索では、腺癌との同時性多発胃癌の報告例は、わずか4例^{9)~12)}であり(Table 1)、自験例を含め術前に正診できた症例はなく、肉眼型は潰瘍を伴うSMT様や2、3型であった。合併した腺癌のうち4例が分化型で、1例のみが低分化腺癌であった。切除標本の病理組織学的診断で1群リンパ節に1個転移を認めたが、追加切除は行わず、術後補助化学療法としてTS-1隔日+少量CDDP併用療法¹³⁾を1年間外来にて行った。本療法は重篤な副作用の発現なく、

quality of life を良好に保つことが可能であった.

文 献

- 1) Watanabe H, Jass JR, Sobin LH : Histological typing of esophageal and gastric tumors. WHO international histological classification of tumors. Second edition. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1990, p24—27
- 2) Matsusaka T, Watanabe H, Enjoji M et al : Oat-cell carcinoma of the stomach. 福岡医誌 67 : 65—73, 1976
- 3) Chiba N, Suwa T, Hori M et al : Advanced gastric endocrine cell carcinoma with distant lymph node metastasis : a case report and clinicopathological characteristics of the disease. Gastric Cancer 7 : 122—127, 2004
- 4) 日本胃癌学会編 : 胃癌取扱い規約. 第13版. 金原出版, 東京, 1999, p65
- 5) 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. 日臨外医学会誌 58 : 1040—1043, 1997
- 6) Namikawa T, Kobayashi M, Okabayashi T et al : Primary gastric small cell carcinoma : report of a case and review of the literature. Med Mol Morphol 38 : 256—261, 2005
- 7) 日比知志, 寺崎正起, 岡本恭和ほか : 腺癌と共存した胃内分泌癌の1例とわが国の報告71例の検討. 癌の臨 48 : 807—812, 2002
- 8) 岩淵三哉, 西倉 健, 渡辺英伸 : 胃と大腸の早期内分泌細胞癌 : その特徴と発生. 消内視鏡 7 : 275—284, 1995
- 9) 松田充宏, 佐藤裕俊, 渡辺義二ほか : 腺癌を合併した胃小細胞癌の1例. 日臨外会誌 59 : 392—396, 1998
- 10) 酒徳光明, 家接健一, 中島久幸ほか : 胃リンパ腫, 早期胃癌と重複した早期胃内分泌細胞癌の1例. 日臨外会誌 62 : 2913—2917, 2001
- 11) 仲 至永, 吉川 澄, 根津理一郎ほか : 胃小細胞癌と胃高分化管状腺癌の同時性多発胃癌の1例. 外科 68 : 223—226, 2006
- 12) 安田健司, 藤原英利, 野村秀明ほか : 神経内分泌細胞癌と腺癌の同時性多発胃癌の1例. 日消外会誌 39 : 446—451, 2006
- 13) 高橋孝行, 藤崎真人, 平畑 忍ほか : TS-1/少量CDDP/Lentian 併用療法が奏効した多発肝転移を有する進行胃癌の1例. 癌と化療 33 : 2061—2063, 2006

A Case of Endocrine Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Stomach

Takayuki Takahashi, Masato Fujisaki, Shinobu Hirahata, Dai Maeda,
Hideyuki Tokura, Takashi Ohyama, Miho Shiota, Hisato Ishimatsu,
Yoshinori Hoshino and Kazuhiko Shimizu*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Ashikaga Red Cross Hospital

We report a case of endocrine cell carcinoma and adenocarcinoma of the stomach in synchronous multiple cancer. A 71-year-old man admitted for left-flank pain was found in endoscopy to have an open ulcer and irregular surrounding mucosa in the lesser curvature of the middle stomach. Biopsy showed adenocarcinoma. Upper gastrointestinal contrast radiography showed another lesion similar to a submucosal tumor with a central ulceration in the posterior wall of the middle body, only two months after the first examination. Abdominal CT showed no metastatic lesion in any organ. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with regional lymph node showed two tumors, one IIc + III cancer and the other tumor was suspected to be a submucosal tumor, diagnosed as moderately differentiated adenocarcinoma and endocrine cell carcinoma staining for synaptophysin and neuron-specific enolase (NSE). The two tumors were not related. Although gastric endocrine cell carcinoma prognosis is dismal, the patient remains alive 18 months after surgery.

Key words : gastric cancer, endocrine cell carcinoma, synchronous multiple cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 372—376, 2009]

Reprint requests : Takayuki Takahashi Department of Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital
3-2100 Honjo, Ashikaga, 326-0808 JAPAN

Accepted : October 22, 2008