

高分化型腺癌に内分泌細胞癌成分を伴った胃癌の一例

市立室蘭総合病院 消化器科

大 関 令 奈 清 水 晴 夫
 畠 山 巧 生 田 沼 徳 真
 鈴木 秀一郎 佐 藤 修 司
 下 地 英 樹 金 戸 宏 行
 本 多 佐 保 近 藤 吉 宏
 赤保内 良 和

市立室蘭総合病院 外科

佐々木 賢 一 澁 谷 均

市立室蘭総合病院 臨床検査科

小 西 康 宏 今 信 一郎

札幌医科大学 第一内科

遠 藤 高 夫 今 井 浩 三

鈴木内科

鈴 木 啓 弘

要 旨

症例は76歳の男性。心窩部不快感を自覚し近医を受診。上部消化管内視鏡検査を施行された。胃体下部大彎後壁寄りに3 cm大のIIa+IIc病変が認められ、生検にて高分化型腺癌と診断された。平成15年8月11日に精査加療目的で当科紹介入院となった。各種検査にて明らかな遠隔転移やリンパ節転移を認めず、手術的に当院外科へ転科となった。9月12日に腹腔鏡補助下幽門側胃切除術が施行された。病理組織所見は高分化型腺癌、3.0 x 2.3 cm, pT2, mp, ly2, v1, pN1, Stage IIの診断であった。病変は高分化型腺癌が優勢であるが、粘膜下を主体に免疫染色でsynaptophysin, CD56陽性の内分泌細胞癌が併存していた。本症例は粘膜下に浸潤している部位で高分化腺癌から内分泌細胞癌へと移行していると考えられる部分が存在し、内分泌細胞癌の発生を考える上で非常に興味深い症例と考えられた。

キーワード

胃癌 内分泌細胞癌

はじめに

胃内分泌細胞癌は1976年に松阪らにより第一例が報告され¹⁾、その後に岩淵、渡辺らによって発育緩徐で比較的予後良好のカルチノイドと、急速に発育進展し予後不良の内分泌細胞癌とに大別されている²⁾³⁾。その発生頻度は胃癌全体の0.1%から0.4%で、発育進展が早く極めて予後不良と報告されている⁴⁾。今回我々は胃の高分化型腺癌に内分泌細胞癌成分を伴った一例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，男性。
 主訴：心窩部不快感。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成15年8月初旬，持続する心窩部不快感を主訴に近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で，胃体下部大彎後壁寄りに3 cm大のIIa+IIc病変を認め，生検にて高分化腺癌と診断された。外科的切除を前提とした精査をすすめられ，8月11日に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長164cm，体重58.0Kg，血圧130/82mmHg，脈拍80/min，体温36.6。眼瞼結膜に貧血を認めず，眼球結膜に黄疸を認めない。胸腹部触診にて異常を認めず，表在リンパ節を触知せず。

入院時検査成績（Table 1）：血算，生化学検査に特記す

べき異常所見を認めず、腫瘍マーカーCA19-9の軽度高値を認めた。

Table 1 入院時検査所見

Blood cell count		Biochemistry		Serum	
WBC	5.0x10 ³ /μl	TP	7.1 g/dl	CRP	<0.3 mg/dl
Neu	50.3%	Alb	4.1 g/dl	Tumor maker	
Lym	40.4%	T.bil	0.7 mg/dl		
Mono	3.8%	AST	26 IU		
Eosi	4.3%	ALT	26 IU		
Baso	1.3%	LDH	171 IU	CEA	2.3 ng/ml
RBC	4.0x10 ⁶ /μl	ALP	283 IU	CA19-9	49.4 U/ml
Hb	14.3 g/dl	BUN	19.3 mg/dl	HBs Ag	(-)
Plt	26.9x10 ³ /μl	Cr	0.90 mg/dl	HCV Ab	(-)
		Na	139 mEq/L		
		K	4.7 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		
		Ca	8.7 mg/dl		

胃X線検査所見：胃体下部大彎後壁寄りに3 cm大で中心部にバリウムのたまりを伴った環状隆起型の病変を認めた(Fig. 1)。

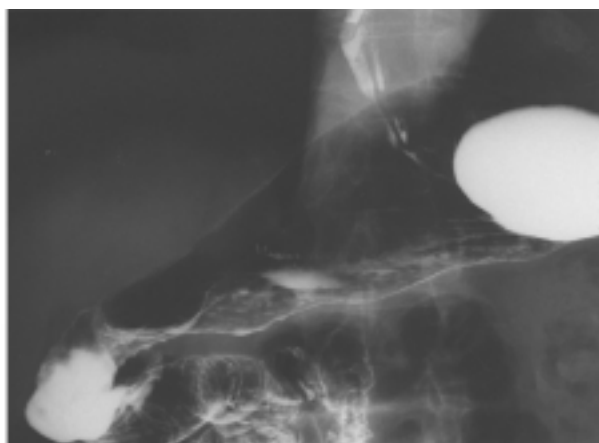


Fig. 1 胃X線検査所見

上部消化管内視鏡検査所見：胃体下部大彎後壁寄りに発赤調で中心に白苔を伴ったIIa+IIc病変を認め、壁の硬化所見を認めた(Fig. 2)。

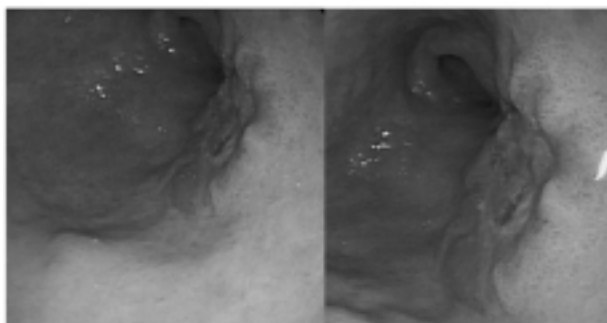


Fig. 2 上部消化管内視鏡検査所見

以上の検査結果と超音波内視鏡検査所見より、壁深達度はsm massiveと診断した。術前診断T1, N0, Stage IAのもと、9月12日にD2リンパ節郭清を伴う腹腔鏡補助下幽門側胃切除術が施行された。

摘出標本肉眼所見：胃体下部大彎後壁に3.0×2.3cmのIIa+IIc病変を認めた(Fig. 3)。

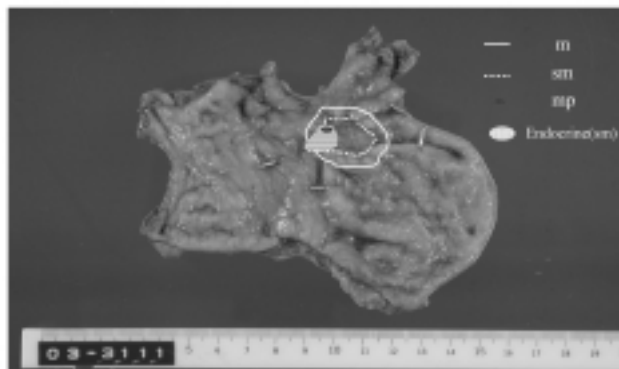


Fig. 3 摘出標本肉眼所見

病変中央部は粘膜下層深部への浸潤が主体で、一部に固有筋層への浸潤が認められた。また、背景胃粘膜には高度の萎縮と腸上皮化生が認められた。

病理組織学的所見：HE染色では表層に近い部分に全体として優勢な高分化型腺癌がひろがり、粘膜下を中心に一部胞巣状、小型の短紡錘形細胞からなる内分泌細胞癌が広がっていた(Fig. 4a)。免疫染色では粘膜下を中心にCD56染色陽性(Fig. 4b), synaptophysin陽性(Fig. 4c)の細胞が目立ち、内分泌細胞癌に矛盾しない所見であった。

Fig. 4a

Fig. 4b

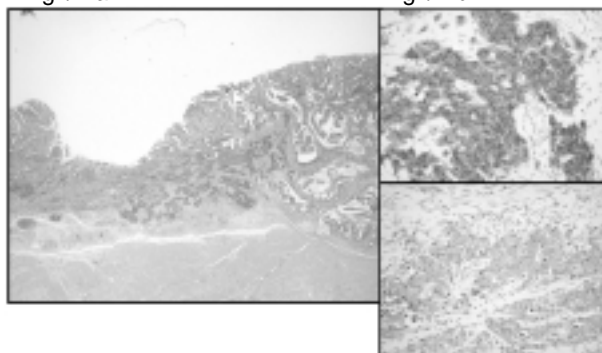


Fig. 4c

Fig. 4 病理組織学的所見(1)

癌浸潤先進部ならびにリンパ節転移部の組織においてはこの内分泌細胞癌が優勢であった。壁深達度はmp, ly2, v1, pN1であり総合所見はStage II, cur Bであった。また、腺癌成分と内分泌癌成分が混在している部分においてサイトケラチン染色を行ったところ、腺癌成分が濃染しており、内分泌細胞癌成分はほとんど染色されていなかった。

た(Fig. 5)．矢印で示した部分は染色の程度が混在しており、この部分で腺癌成分が内分泌癌成分へと移行しているものと推察された．

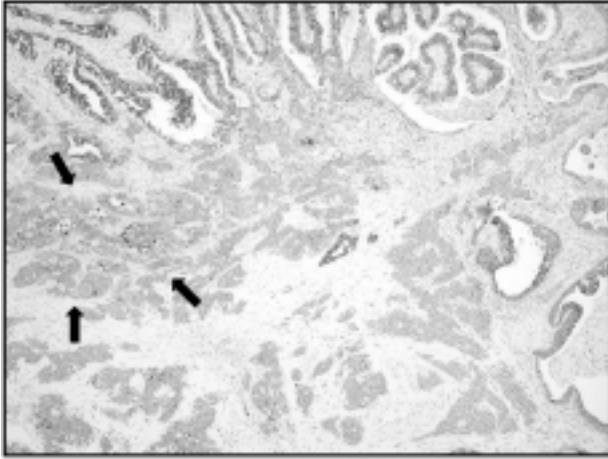


Fig. 5 病理組織学的所見(2)

考 察

胃内分泌細胞癌は本邦で1976年に松阪らにより報告されたのが最初である¹⁾．以前より消化管の内分泌細胞腫瘍は、カルチノイドという名称で一括して取り扱われてきたが、岩淵、渡辺らにより発育緩徐で比較的予後良好の(古典的)カルチノイドと、急速に発育進展し予後不良の内分泌細胞癌とに大別された²⁾³⁾．また、内分泌細胞癌は小細胞癌・燕麦細胞癌とも呼称されてきたが、内分泌細胞癌の構成細胞は小型から大型の核を有する細胞にわたっていること、「小細胞癌=小型の核を有する細胞から構成される癌」は細胞核の大きさを診断指標とするために、内分泌細胞以外の細胞から構成される癌まで混入される可能性があることから、内分泌細胞癌は「内分泌細胞から構成されていることが確認された癌」のことを総称すべきとされている²⁾．内分泌細胞癌とカルチノイドの組織学的鑑別は(1)内分泌細胞癌はN/C比が一般に50%以上であり、75%以上の場合が多く、核は大型で7 μ m以上であり多型性、異型性に富むのに対して、カルチノイドはN/C比が小さく核は均一小型である．(2)核分裂像が内分泌細胞癌では非常に高いのに対し、カルチノイドは分裂像を示すことはほとんどない．(3)内分泌細胞癌は高度の脈管侵襲を呈するのに対し、カルチノイドは脈管侵襲が稀であるといったことが鑑別点となる²⁾．また、胃内分泌細胞癌の発生頻度は胃癌の中で0.1%から0.4%と報告されており比較的稀な腫瘍である⁴⁾．早期胃内分泌癌の本邦報告例に関する検討では、性別は男性優位であり、早期であっても脈管侵襲が82%に認められていることから早期癌であっても悪性度が極めて高いことが示唆されている⁶⁾．

生検による術前確定診断は困難であるとされており、その理由として粘膜下に内分泌細胞癌成分が増殖することが多いこと、生検組織では低分化癌、未分化腺癌との鑑別が困難であること、腺癌と併存することが多いことなどがあげられている．本症例も術前診断は高分化型腺癌であり、術後に内分泌細胞癌の併存が確認された．内分泌細胞癌の発生に関して岩淵らの報告では、先行した一般組織型腺癌から発生、先行したカルチノイドから発生、非腫瘍性多分化能幹細胞から発生、非腫瘍性幼若内分泌細胞からの発生という4つの経路が考えられている²⁾．この経路による発生が最も多いとされており、先行する粘膜内腺癌の深層部に発生増殖すると考えられている．最近のNishikuraらの報告によれば、68症例の胃内分泌細胞癌の検討において、70.6%が腺癌(特に高分化型腺癌)と共存しており、さらに癌化に関連するp53の遺伝子変異を8例の共存例で検討したところ、内分泌細胞癌成分と腺癌成分に同じ部位での遺伝子変異が確認され、同一細胞が起源であることが示唆されている⁶⁾．本症例でも高分化型腺癌が粘膜下に進展している部分に内分泌細胞癌成分が存在し、さらに腺癌と混在している部分が認められていたことから、前出のこの経路による発生機序が考えられた．胃内分泌細胞癌は早期からリンパ節や肝臓への転移を認めることが多く、予後不良とされているが、早期癌でリンパ節転移のないものに比較的予後良好なものがあるとの報告もあることから、早期発見、早期治療が予後改善に寄与すると考えられる⁷⁾⁸⁾⁹⁾．肝転移やリンパ節転移を認めるものに関しては化学療法を含めた集学的治療が必要と考えられるが、現在のところその評価は定まっておらず、症例の蓄積による有効な治療法の確立が望まれる．

結 語

今回我々は比較的稀である高分化型腺癌に内分泌細胞癌成分を伴った胃癌を経験した．内分泌細胞癌の発生を考える上で非常に興味深い症例と考えられた．

文 献

- 1) Matsuzaka T, Watanabe H, Enryoji M: Oat cell carcinoma of the stomach. Fukuoka Acta Med 67: 65-73, 1976
- 2) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子, 野田裕, 味岡洋一: 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 5: 1669 - 1681, 1990
- 3) 岩淵三哉, 渡辺英伸: 消化管カルチノイド腫瘍 最近の考え方. 外科 58: 1305 - 1312, 1996
- 4) 植松清, 市原隆夫, 裏川公章: 消化管症候群 胃内分泌細胞癌. 日本臨床別刷 領域別症候群 5: 491 - 493, 1994

-
- 5) 山本精一 , 小西孝司 , 藤田秀人 , 加治正英 , 前田基一 ,
 藪下和久 : 早期胃内分泌細胞癌の1例 . 日臨外会誌
 64 : 860-864 , 2003
 - 6) Nishikura K , Watanabe H , Iwafuchi M , Fujiwara T ,
 Kojima K , and Ajioka Y : Carcinogenesis of gastric
 endocrine cell carcinoma:analysis of histopathology and
 p53 gene alteration. Gastric Cancer 6 : 203-209 , 2003
 - 7) Kusaka T , Sano Y , Arao J , Ichikawa K, Yamamura Y,
 Shimizu S, Tsuchiya K, Ueda Y, Chiba T and Fujimori T
 : A Huge Polypoid Type Early Gastric Neuroendocrine
 Cell Carcinoma.Dig Endosc 10 : 236-239 , 1998
 - 8) 酒徳光明 , 小杉光世 , 中島久幸 , 家接健一 , 清原薫 ,
 寺畑信太郎 : 胃原発小細胞癌と腎細胞癌の同時重複
 癌の一例 . 日臨外会誌60 : 2778 - 2782 , 1999
 - 9) 皆川輝彦 , 加藤肇 , 河野明彦 , 小林一雄 : 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