腺癌成分がリンパ節転移をきたした胃原発内分泌細胞癌の1例

日紫喜万理子・石川　卓・羽入　隆晃
番場　竹生・小杉　伸一・若井　俊文
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）

渡邉　玄・渡邉佳緒里
新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子・診断病理学分野（第一病理）

A Case of Gastric Neuroendocrine Carcinoma with Lymph Node Metastasis of Adenocarcinoma

Mariko HISHIKI, Takashi ISHIKAWA, Takaaki HANYU
Takeo BAMBA, Shin - ichi KOSUGI and Toshifumi WAKAI

Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Gen WATANABE and Kaori WATANABE

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要　旨

症例は72歳，男性．貧血の精査目的に上部消化管内視鏡を施行し，胃体上部から前庭部に2型の進行癌を指摘された．腹部骨盤部造影CT検査で胃周囲リンパ節の腫大を認めcT4aN1M0, cStage IIIAと診断された．術前補助化学療法としてS－1＋CDDP療法を2コース施行したところ，腫瘍の縮小効果が認められ，胃全摘術，脾合併切除，D2リンパ節郭清，Roux－en Y法再建を施行した．病理組織学的所見では，原発巣は腺癌成分とクロモグラニンA陽性の内分泌細胞癌成分とが混在する腫瘍であった．幽門下リンパ節をはじめ5個のリンパ節転移を認めたが，いずれも転移巣は腺癌成分であり内分泌細胞癌成分は認めなかった．術後補助療法としてS－1内服を開始し，術後7か月現在，無再発生存中である．胃原発内分泌細胞癌は稀な組織型であり，腺癌成分との混在型が多いとされる．悪性度の高い内分泌細胞癌成分がリンパ節転移をきたすことが多いとされるが，本症例では内分泌細胞癌成分の転移はみられず，リンパ節転移の

Reprint requests to: Mariko HISHIKI
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1－757 Asahimachi－dori, Chuo－ku,
Niigata 951－8510, Japan.

別刷請求先：〒951－8510　新潟市中央区旭町通1－757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野（第一外科）　日紫喜 万理子

機序，補助化学療法を考察する上で示唆に富む症例と考える．

キーワード：胃癌，内分泌細胞癌，リンパ節転移，クロモグラニンA免疫染色

緒　　言

胃原発の内分泌細胞癌（neuroendocrine carcinoma：NEC）は胃癌の中では稀な組織型であり[1]，早期からリンパ節転移や遠隔転移をきたす予後不良な高悪性度癌として知られている[2]．腫瘍表面には腺癌が共存することが多いが，より悪性度の高いNEC成分が転移しやすいと考えられている[2]．今回，我々は胃NECのリンパ節転移が腺癌成分であった症例を経験したので報告する．

症　　例

症　例：72歳，男性．
主　訴：易疲労感，食事摂取困難．
既往歴：胃潰瘍，気管支喘息．
現病歴：PSA高値のため当院泌尿器科通院中に，血液検査で貧血を指摘された．2012年6月，当院消化器内科にて内視鏡検査を施行され，胃体中部から前庭部にかけて2型病変を認めたため，当科に紹介された．外来受診時には通過障害のため経口摂取が不十分となっていたため，栄養管理目的に当科へ入院した．

入院時現症：身長163.5 cm，体重57.2 kg．3か月で6 kgの体重減少を認めた．眼瞼結膜に貧血を認めた．腹部は平坦で軟らかく，腫瘤は触知しなかった．表在リンパ節は触知しなかった．

血液検査所見：血色素量5.6 g/dLと貧血を認めた．血清アルブミン2.7 g/dLと低アルブミン血症を認めた．腫瘍マーカーはCEA 4.5 ng/dLと上昇を認めた．

上部消化管内視鏡検査所見：胃体中部から前庭部前壁にかけて，不整な潰瘍を有する腫瘍性病変を認め（**図1a**），生検にて中分化管状腺癌と診断

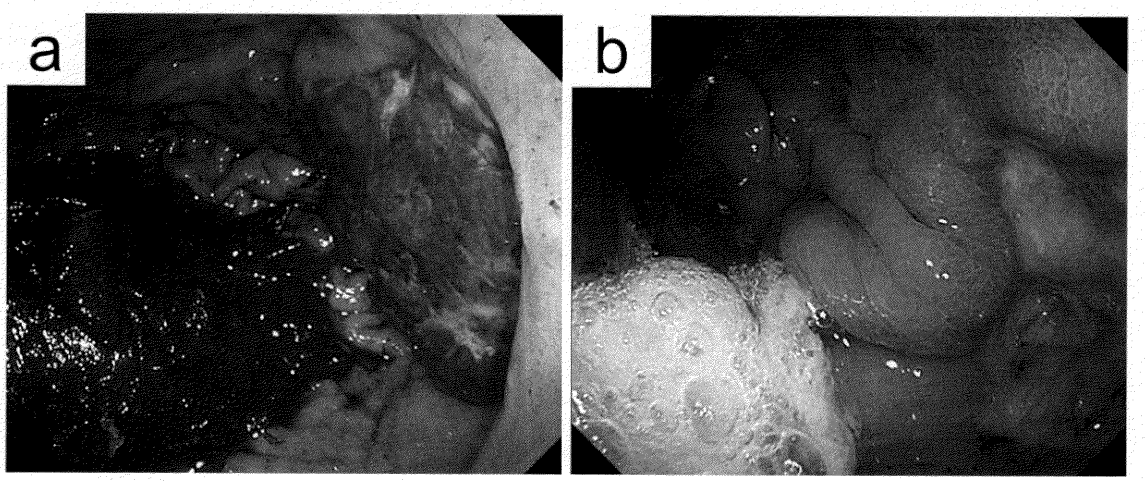


図1　上部消化管内視鏡検査所見
a：化療前所見．胃体中部から前庭部前壁にかけて易出血性の不整型の潰瘍性病変を認めた．
b：化療後所見．腫瘍は著明に縮小し腫瘍中央部は深掘れ潰瘍を形成していた．

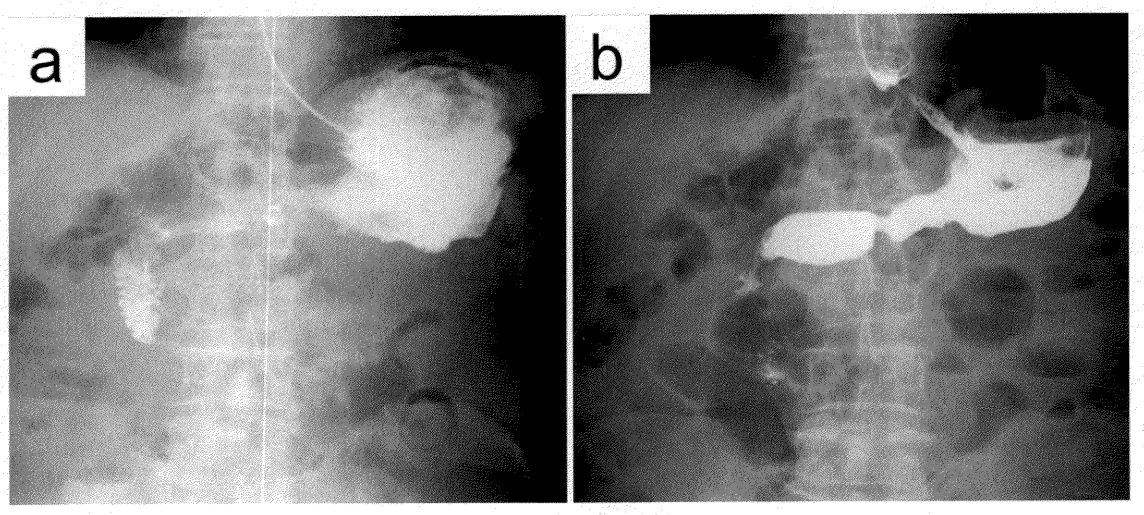


図2　上部消化管造影検査所見
a：化療前所見．胃体上部から前庭部にかけて辺縁不整な隆起性病変を認めた．広範な全周性狭窄をきたしており，十二指腸への造影剤の通過はみられるが，胃内腔は確認できなかった．
b：化療後所見．胃小彎側を中心に短縮して変形していた．腫瘍の著明な縮小を認め，胃内腔の狭小化は軽減していた．

された．

上部消化管造影検査所見：胃体上部に辺縁不整な隆起を認め，前庭部にかけて全周性の狭窄を呈していた．十二指腸への造影剤の通過はみられたが，狭窄のため内腔は確認できず，胃上部の拡張を認めた（**図2a**）．

腹部骨盤部造影CT検査所見：胃体下部から前庭部に壁肥厚を認め，進行胃癌の所見と考えられた．漿膜側に壁不整を認め，漿膜浸潤を考える所見であった．幽門下リンパ節が数珠状に連なって腫大しており，転移陽性と考えた．遠隔転移を示唆する所見はなく，腹水も認めなかった（**図3a**）．

治療経過：胃癌，cT4a（SE）N1M0 Stage ⅢA と診断した．貧血を認めていたため赤血球濃厚液4単位の輸血を行い，低栄養に対しては経鼻栄養チューブを十二指腸まで挿入して経腸栄養管理を行った．術前補助化学療法（Neoadjuvant chemotherapy：NAC）としてS-1＋CDDP療法を2コース施行した．NAC後の上部消化管内視鏡検査では，腫瘍は中央部に深掘れ潰瘍を形成し，腫瘍は著明に縮小していた（**図1b**）．上部消化管造影検査では，胃小彎側を中心に短縮して変形しており，腫瘍の著明な縮小を認めた．胃内腔の狭小化は軽減し，胃上部の拡張も軽減していた（**図2b**）．腹部骨盤部造影CT検査では，胃壁の肥厚は軽減し，リンパ節集塊の縮小も認めた（**図3b**）．RECIST基準（ver.1.1）によるNAC後の効果判定は部分奏効であった．同年10月，胃全摘術，D2リンパ節郭清，脾臓合併切除，Roux-en Y法再建を施行した（**図4**）．

病理組織学的検査所見：原発巣は充実性に増生する腫瘍細胞と，腺管を形成する腫瘍細胞が混在していた（前者が優位）（**図5a**）．免疫組織化学的検討で，充実性癌巣の3分の2以上はクロモグラニンA陽性であり，同部をNEC成分と診断した．腺管形成部はクロモグラニンA陰性であった．従って本症例は中分化管状腺癌とNECとの混在癌と診断された（**図5b**）．深達度は粘膜下層までであったが，深部にはNEC成分だけでなく腺癌成分も認められた．小彎リンパ節，大彎右群リンパ

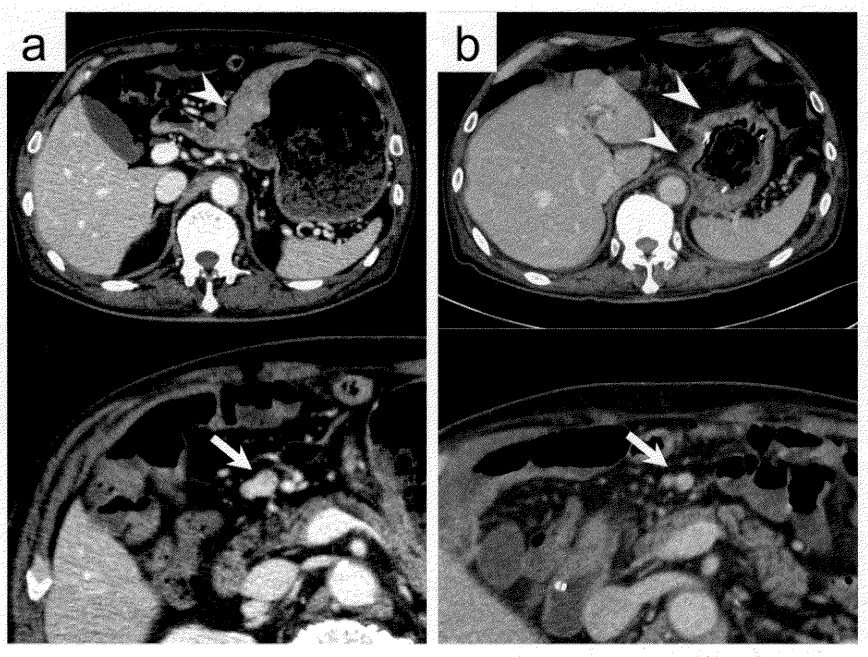


図3　腹部骨盤部造影CT検査所見

a：化療前所見.
上段：胃体部から前庭部にかけて胃壁の著明な壁肥厚を認めた（矢尻）．漿膜側に壁肥厚を認め，漿膜浸潤癌が疑われた.
下段：幽門下に数珠状に連なり径12mm大に腫大したリンパ節を認めた（矢印）.
b：化療後所見.
上段：原発巣の壁肥厚は著明に軽減していた（矢尻）.
下段：幽門下リンパ節は径7mm大に縮小した（矢印）．RECIST基準（ver. 1.1）による効果判定は42％縮小であり，部分奏効であった.

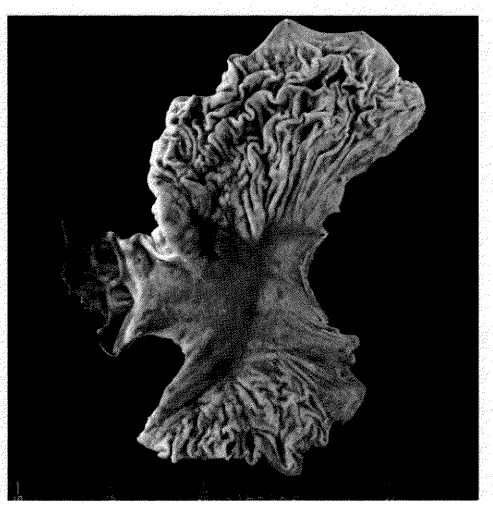


図4　切除標本肉眼所見.

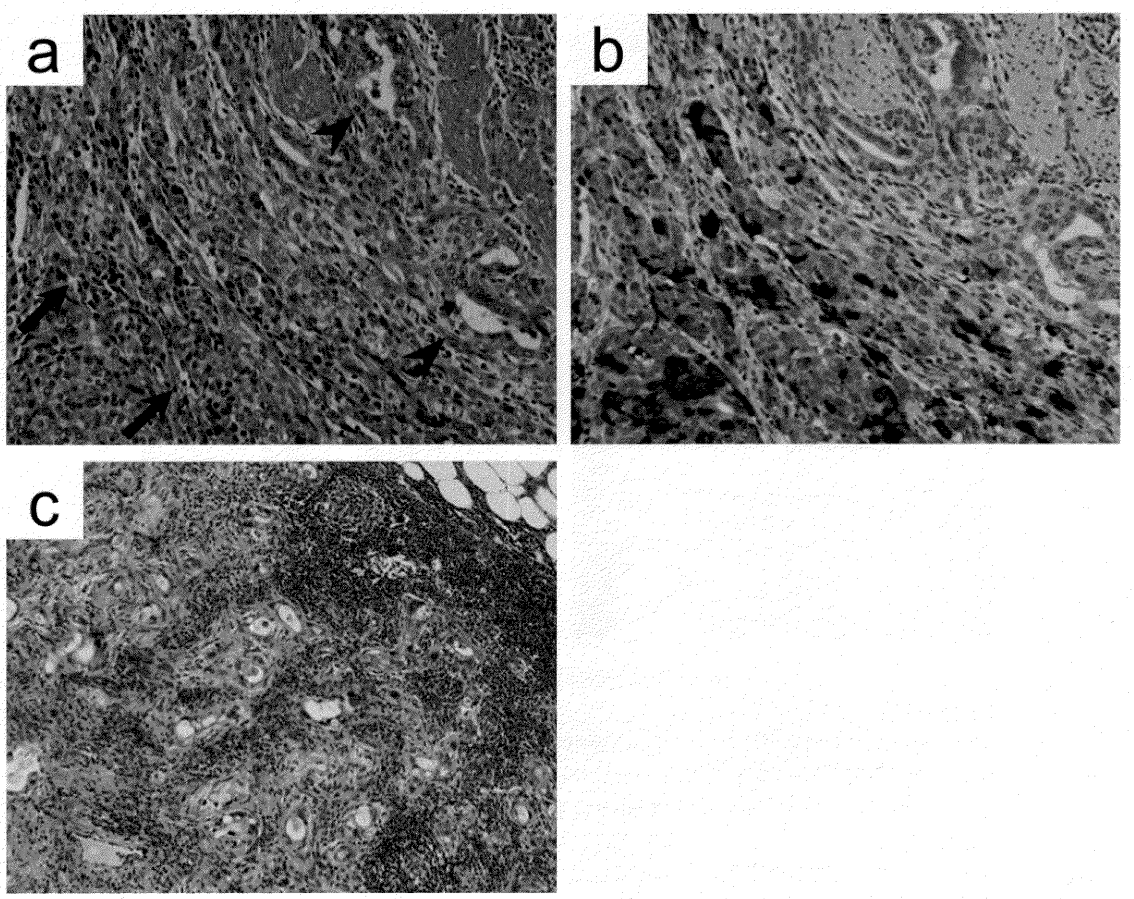


図5　病理組織学的所見

a：HE×20
腺管を形成する腫瘍細胞（矢尻）と充実性に増生する腫瘍細胞（矢印）を認めた.

b：クロモグラニンA染色×20
充実性癌巣はクロモグラニンA陽性であり，内分泌細胞癌と診断した．腺管形成巣はクロモグラニンA陰性であり，中分化型管状腺癌と診断した．両腫瘍成分の境界部には，腺癌と内分泌細胞癌部分の移行像を認めた.

c：HE×4リンパ節転移巣
リンパ節には腺管を形成する癌の転移を認めた．クロモグラニンA染色では陰性であった.

節，幽門下リンパ節に合計5個の転移を認めたが，いずれのリンパ節においても転移成分は腺癌成分のみであり，クロモグラニンA染色でも陰性のためNEC成分はみられなかった（**図5c**）．また，化学療法の組織学的効果判定はGrade 1a（ごく軽度の効果）であった.

術後経過：経過は良好であり，術後28日で退院した．原発巣はNEC成分優位の混在癌であったが，転移リンパ節の組織型は腺癌のみであったため，一般的な胃癌根治術後と同様の術後補助療法としてS-1の内服を開始した．現在，術後7か月，無再発で経過中である.

考　察

胃NECはWHOによる統計では胃癌全体の約0.6％と稀な組織型である[1]．NECの組織発生は，腺癌由来，カルチノイド腫瘍由来，多分化能を持つ幹細胞由来，非腫瘍性内分泌細胞由来という4つの発生経路が提唱されてきた[3]．西倉ら[4]は胃NECの72.7％が腺癌との混在型であり，その85.9％で腺癌からNECへの組織学的連続移行がみられることを報告した．このような結果から現在は一般腺癌由来で発生すると考えられている．この場合，先行発生した腺癌は主に粘膜内にあり，腺癌細胞の異分化により腫瘍性内分泌細胞（内分泌細胞癌）が出現するとされる．内分泌細胞癌は増殖能が高いため，粘膜深部から粘膜下層において急速に増殖し，混合型の腺内分泌細胞癌となる．腫瘍の増大に伴い表層の腺癌成分が脱落すると，癌巣は純粋な内分泌細胞癌になると考えられている[5]．本症例でも腺管形成性の腺癌からNECへの組織学的移行像がみられ，一般腺癌由来であることが示唆される．

NECは腺癌と比べて発育・進展が早いため進行癌で発見されることが多く，これまでの報告ではNECと診断された症例のうち47.7％から76.1％が進行癌であった[6][7]．Ki67指数が35.0±12.2％との報告からも，高い細胞増殖能をもつことがわかる[4]．また山本らの報告[8]では，早期癌の79％に脈管侵襲を，31％にリンパ節転移を認めており，早期より脈管侵襲をきたしてリンパ節転移，遠隔転移を生じると考えられている．化学療法，放射線療法にも抵抗性を示すことが多いとされ，予後は不良である．我が国の報告例のまとめでは，早期癌8例を含む71症例の5年生存率は24.2％であった[7]．

胃NECの転移は，より悪性度の高いNEC成分によるものが多いと考えられている．Uchiyamaらはリンパ節転移を認めたNEC症例5例中4例がNEC成分のみの転移であり，残る1例も腺癌成分とNEC成分の混在型であったと報告した[9]．一方，本症例では，原発巣はNEC成分が優位な組織型であったにもかかわらず，転移リンパ節の病理組織像は腺癌成分のみであった．本症例では腺癌成分が原発巣の深部まで認められたため，これによるリンパ管侵襲，リンパ節転移をきたしたものと思われる．一般型腺癌として増大した後にNECを生じたか，腺癌成分優位な腫瘍であったものがNACによる修飾が加わってNEC優位の組織像となったといった機序が推測される．

胃NECに対する化学療法は，症例も少なく確立されたものはない．NECの発生部位として最も多い肺での治療経験から，CDDP＋VP-16療法やCDDP＋CPT-11療法が有効であったとする報告がされている[10][11]．一方，現在進行胃癌の標準的治療となっているS-1単剤やS-1＋CDDP療法が有効だったという報告もある[12][13]．本症例では，リンパ節転移をきたした組織型をターゲットと考え，通常通りのS-1による補助化学療法を選択した．一般に，より悪性度の高いNEC成分が患者の予後を規定すると考えられているが，原発巣での各成分の分布や転移組織での免疫組織学的所見等を詳細に検討し，より効果の期待できるレジュメンの選択が望ましいと思われた．

結　語

胃NECの腺癌成分がリンパ節転移を呈した1例を経験した．リンパ節転移の機序，補助化学療法の選択を考察する上で示唆に富む症例であり，文献的考察を加え報告した．

文　献

1）Watansbe H, Jass JR and Sobin LH: WHO histological typing of oesophageal and gastric tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1991.
2）岩渕三哉，本間陽奈，山貝　悠，渡辺　徹：専門医のためのアトラス　胃内分泌細胞癌．胃がんperspective 5: 250-258, 2012.
3）岩淵三哉，渡辺英伸，石原法子，野田　裕，味岡洋一：消化管カルチノイドの病理．消化管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.

4）西倉　健，味岡洋一，渡邉　玄：胃内分泌細胞癌の病態・診断・治療．臨消内科 21: 1399－1408, 2006.
5）Domori K, Nishikura K, Ajioka Y and Aoyagi Y: Muchin phenotype expression of gastric neuroendocrine neoplasms: Gastric Cancer 17: 263－272, 2014.
6）Namikawa T, Kobayashi M, Okabayashi T, Ozaki S, Nakamura S, Yamashita K, Ueta H, Miyazaki J, Tamura S, Ohtsuki Y and Araki K: 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，後藤康友，久留宮康浩，新宮優二，夏目誠治，北山康彦，伊藤真悟：腺癌と共存した胃内分泌細胞癌の1例とわが国の報告71例の検討．癌の臨 48: 807－812, 2002.
8）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.
9）Uchiyama C, Tamura S, Nakatsuka S, Takeno A, Miki H, Kanemura T, Nakahira S, Suzuki R, Nakata K, Takeda Y and Kato T: Immunohistochemical consistency between primary tumors and lymph node metastases of gastric neuroendocrine carcinoma: World J Surg Oncol 10: 115－120, 2012.
10）大橋紀文，神野敏美，下方智也，小林大介，田中千恵，藤原道隆，山田　豪，藤井　努，野本周嗣，竹田　伸，小寺泰弘：胃内分泌細胞癌リンパ節再発の1例．癌と化療 39: 2545－2548, 2012.
11）桐島寿彦，吉波尚美，円居 明子，松田昌悟，高井孝治，元好貴之，山下靖英，高顕純平，新谷弘幸，水本雅巳，吉川敏一：イリノテカン，シスプラチン併用療法により病理学的著効が得られた胃内分泌細胞癌の1例．日消誌 106: 1616－1624, 2009.
12）花田法久，井上克彦，大佐古智文，栗脇一三，島尻正平，持永瑞恵：TS－1単独投与により著効を得た胃内分泌細胞癌肝転移の1例．癌と化療 33: 1143－1146, 2006.
13）對馬隆浩，辻　　靖，阿部清一郎，田村文人，水島　健，永島裕之，大浦佳永，茎津武大，住吉徹哉，由崎直人，近藤　仁：S－1/CDDP併用療法により根治的切除可能となった胃内分泌細胞癌肝転移の1例．癌と化療 35: 817－820, 2008.

（平成26年9月16日受付）