

〔症例〕 ESD 施行 1 年後に多発リンパ節転移及び 多発肝転移をきたした胃粘膜内癌の 1 例

間 宮 俊 太^{1,2)} 岩 瀬 裕 郷³⁾
石 井 清 香^{1,2)} 松 原 久 裕²⁾

(2014年2月24日受付, 2014年3月26日受理)

要 旨

症例は80歳男性。2010年10月に早期胃癌に対してESDを施行した。切除標本病理結果は、0-IIa+IIc, 8x4mm, por1>tub2, pT1a (M), UL (+), ly (-), v (-), pHM0 (4mm), pVM0 (1mm)と、UL因子により非治癒切除となり追加外科手術の適応と判断されたが、高齢であること、本人の希望などを考慮し、追加外科手術は行わず十分に注意しながら経過観察とした。順調に経過していたが、2011年10月にCA19-9が455.6U/mlと急上昇したため、精査したところ多発肝転移および多発リンパ節転移と判明した。対応を検討していたが、その矢先に亜急性心筋梗塞を発症され、何とか一命は取り留めたが、再発胃癌に対する治療は困難な状態で緩和治療のみ施行し、2012年1月に死亡した。

Key words: 胃粘膜内癌, 早期胃癌, 再発

I. 緒 言

胃癌において、粘膜下層への浸潤を認めない粘膜内癌 (M癌) のリンパ節転移の頻度は1.2~4.9%と報告[1-3]されており、それほど高い頻度ではない。また早期胃癌の再発形式としてはリンパ節転移再発よりも血行性転移再発が多いとも報告[4,5]されているが、それでも1.1[4]~1.2%[5]と報告されておりやはりそれほど高い頻度ではないと考えられる。今回我々は、endoscopic submucosal dissection (ESD) 施行1年後に多発リンパ節転移および多発肝転移をきたした胃粘膜

内癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

【患者】80歳男性。

【主訴】なし。

【既往歴】C型慢性肝炎以外には特記すべきものなし。

【現病歴】2010年7月に市検診 (上部消化管造影検査) で異常陰影を指摘され、同年8月に近医を受診し上部消化管内視鏡検査で胃癌を指

¹⁾ 鹿島労災病院外科

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院先端応用外科学

³⁾ 鹿島労災病院病理科

Toshitaka Mamiya^{1,2)}, Hirosato Iwase³⁾, Sayaka Ishii^{1,2)} and Hisahiro Matsubara²⁾: A case report of mucosal gastric cancer developing multiple lymph node and hepatic metastasis one year after endoscopic submucosal dissection.

¹⁾ Department of Surgery, Kashima Rosai Hospital, Kamisu 314-0343.

²⁾ Department of Frontier Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

³⁾ Department of Pathology, Kashima Rosai Hospital, Kamisu 314-0343.

Phone: 0479-48-4111. Fax: 0479-48-3012. E-mail: shunta@rainbow.plala.or.jp

Received February 24, 2014, Accepted March 26, 2014.

摘され、同年9月当院を紹介受診された。当院で上部消化管内視鏡検査を再検したところ、胃前庭部小弯に浅いULを伴う径10mmの発赤調の0-IIa+IIc病変を認め、生検結果はpor1>tub2であった。胸部腹部骨盤造影CT検査では腫脹リンパ節や肝・肺転移は認められず、ULがその形状と数より前医での上部消化管内視鏡検査時の生検痕と考えられたため、同年10月ESDを施行した。ESDは一括切除で施行し合併症は発生しなかった。切除標本病理結果は、0-IIa+IIc, 8 x 4 mm, por1>tub2, pT1a (M), UL (+), ly (-), v (-), pHM0 (4 mm), pVM0 (1 mm) と病理学的にUL (+) が確認され、非治癒切除、追加外科手術の適応と判断されたが、高齢であること、本人の希望などを考慮し、追加外科手術は行わず十分に注意しながら経過観察とした。腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)は術前に基準値内であり、術後も半年毎に定期的に測定し基準値内で推移していたが、2011年10月にCA19-9が455.6U/mlと急上昇した。胸部腹部骨盤造影CT検査を行ったところ、多発肝腫瘍、多発リンパ節腫脹を認めたため、2011年11月精査・加療目的に当科入院となった。

【ESD切除前上部消化管内視鏡検査(図1)】2010年9月 胃前庭部小弯に浅いULを伴う径10mmの発赤調の0-IIa+IIc病変を認めた。

【ESD切除標本病理組織検査(図2)】0-IIa+IIc, 8 x 4 mm, por1>tub2, pT1a (M), UL (+),

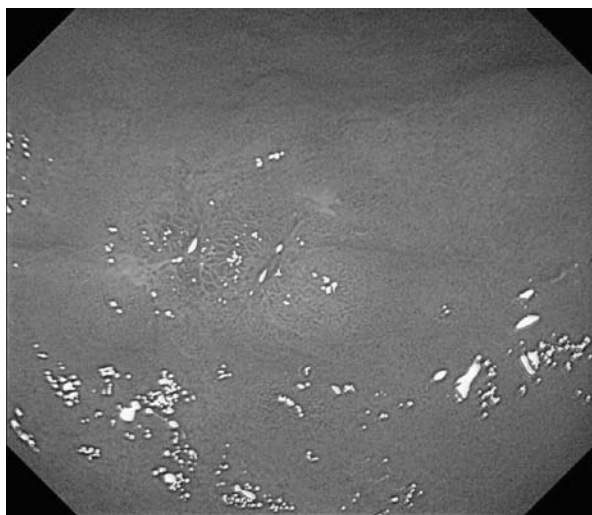


図1 ESD前上部消化管内視鏡検査(2010年9月)

胃前庭部小弯に径10mmの浅いULを伴う発赤調の0-IIa+IIc病変を認めた。

ly (-), v (-), pHM0 (4 mm), pVM0 (1 mm) で、再発確認後に免疫染色検査を追加したところHER2 scoreは0で陰性、AFPは弱陽性であった。

【入院時現症】腹部に特記すべき事項なく、軽度倦怠感以外には自覚症状も認めなかった。

【入院時血液検査】軽度の小球性低色素性貧血を認め、肝胆道系酵素がやや高値であった。腫瘍マーカーはCEA, AFP, PIVKA-IIは基準値内であったが、CA19-9は455.6U/ml, 可溶性IL-2レセプターは1,779U/mlと高値であった。

【胸部腹部骨盤造影CT検査(図3)】肝両葉に径10~20mmのLow density lesionが多発しており、多発転移性肝腫瘍と考えられた。またNo. 8, 9, 12, 16a2, 16b1, 16b2リンパ節および左右総腸骨周囲リンパ節腫脹を認め、多発リンパ節転

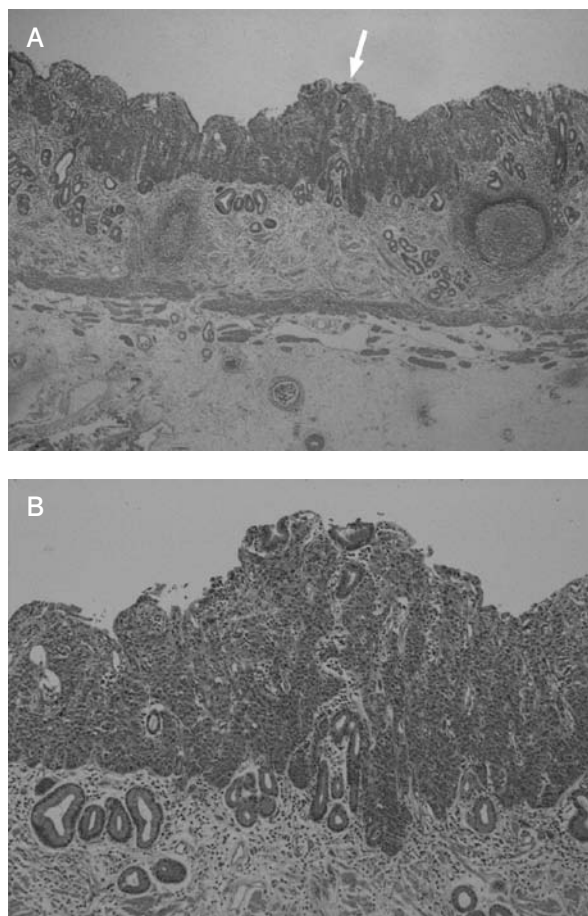


図2 ESD切除標本病理組織検査

- (A) 癌組織は粘膜内に局限しており (pT1a (M), 矢印), ly (-), v (-), pHM0 (4 mm), pVM0 (1 mm) であった (HE染色×40)。
 (B) (A) 矢印部の強拡大像, por1>tub2であった (HE染色×100)。

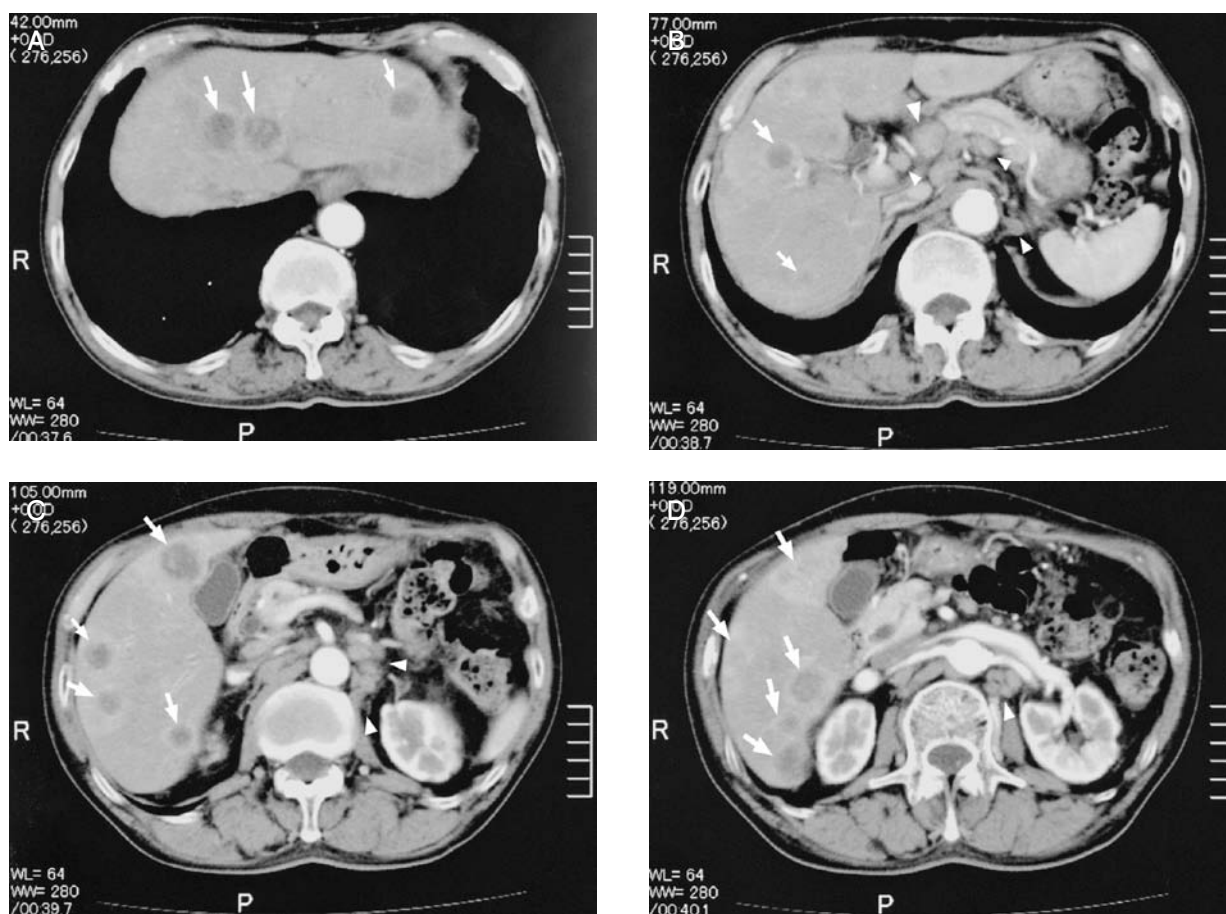


図3 胸部腹部骨盤造影CT検査

肝両葉に径10~20mmのLow density lesion (A, B, C, D 矢印)が多発しており、多発転移性肝腫瘍と考えられた。またNo. 8, 9, 12, 16a2, 16b1, 16b2リンパ節腫脹 (B, C, D 矢頭)を認め、多発リンパ節転移が強く疑われた。

移が強く疑われた。腹水や肺腫瘍は認めず、他臓器に腫瘍像など異常所見は認められなかった。

胃癌再発も疑ったが、他の原発癌のスクリーニングは必要と判断し、上部・下部消化管内視鏡検査、FDG-PET/CT検査を施行した。

【上部消化管内視鏡検査 (図4)】2011年10月軽度食道裂孔ヘルニア、萎縮性胃炎以外に所見を認めず、ESD施行部は癒着治癒しており局所再発は認められなかった。

【下部消化管内視鏡検査】全大腸に腫瘍像を認めず異常所見を認めなかった。

【FDG-PET/CT検査 (図5)】肝両葉に多数の限局性高集積を認め、肝門部~腹腔動脈周囲~腹部大動脈周囲、左右総腸骨動脈周囲に高集積を認め、多発肝転移、多発リンパ節転移と診断した。脾、胃、大腸など他臓器に異常集積は認められず、原発巣と考えられる病巣は指摘できなかった。

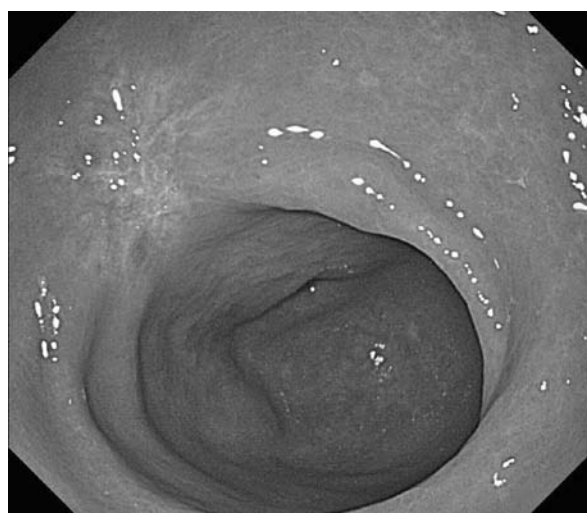


図4 上部消化管内視鏡検査 (2011年10月)

ESD施行部は癒着治癒しており局所再発は認められなかった。



図5 FDG-PET/CT検査

肝両葉に多数の限局性高集積を認め、肝門部～腹腔動脈周囲～腹部大動脈周囲、左右総腸骨動脈周囲に高集積を認めた。脾、胃、大腸など他臓器に異常集積は認めなかった。

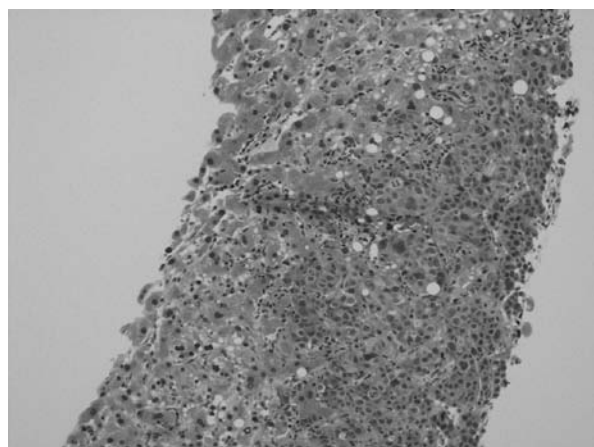


図6 肝生検病理組織学的検査

por1であり、ESDで切除した胃癌と同一の組織像であった(HE染色×200)。

他に原発巣が認められない以上、胃癌の再発と考えざるをえないと思われた。ただ可能性は低いとは考えられたが肝細胞癌や胆管細胞癌、悪性リンパ腫の除外は必要と判断し、体表から簡便に採取できる腫脹リンパ節がなかったため肝生検を施行した。肝生検は超音波ガイド下に施行し、術中・術後を通して合併症は発生しなかった。

【肝生検病理組織検査(図6)】por1であり、

ESDで切除した胃癌と同一の組織像で胃癌肝転移の診断であった。

以上の所見より、胃粘膜内癌の多発リンパ節転移・多発肝転移と診断し対応を検討していたが、その矢先に亜急性心筋梗塞を発症された。何とか一命は取り留めたが、再発胃癌に対する治療は困難な状態で緩和治療のみ施行し、2012年1月に死亡した。

Ⅲ. 考 察

早期胃癌の再発死亡率は2.0～3.5%と報告[4-7]されており、ほとんどの症例は適切な治療を受けることにより予後は良好である。また、早期胃癌のなかでも組織型別では再発死亡率に差はないと報告[4,5,7]されているが、深達度別ではM癌(粘膜内癌)の再発死亡率はSM癌よりかなり低く、SM癌の1/3～1/2の0.4～1.3%と報告[4-7]されており予後はさらに良好である。ただし医学中央雑誌で1983年から2013年まで「胃粘膜内癌」、「胃M癌」、「再発」をkey wordとして検索すると多数の報告が認められる。これは、再発率は低いが胃癌の症例数自体が多いため、胃粘膜内癌の再発症例数も多くなり自然と報告例も多くなったためと考えられるが、筆者が検索しえた限り同一症例で多発リンパ節転移および多発肝転移をきたしたという報告は確認できず、本症例はかなり稀な症例であると思われた。

ただし本症例は胃粘膜内癌ではあるが、病理学的UL(+)の未分化型優位癌であり、2010年版胃癌治療ガイドライン[8]に則れば内視鏡的非治療切除症例であった。そのため本来であればESD後の追加外科切除が必要な症例であり、さらに言えば術前の上部消化管内視鏡検査でのUL(+)の所見より初回治療から外科手術を選択していたとしても間違いではなかった症例と考えられ、いずれのタイミングであれ外科切除を行ってれば結果が変わっていた可能性が考えられた。ただしこれだけ広範囲の転移再発が発生していることから、ESD後に追加外科切除を行っていたとしても救命できていたかは不明と考えられる。瀧井ら[9]は、ESDにより拡大治療切除されたpSM1の早期胃癌が、ESD後4か月で漿膜外浸潤を呈す

るほどの急速的な局所再発を生じたと、さらにその原因としてESDによる局所炎症が癌細胞増殖を誘発した可能性があるとして報告している。本症例もUL因子により非治癒切除ではあったが、pM癌がESD施行1年後に多発リンパ節転移および多発肝転移を生じており、ESDによる局所炎症が転移の原因となった可能性も考えられた。しかしその場合、リンパ節郭清を伴う追加外科切除を行っていたとしても、多発肝転移の治療までは行えず、結果は変わらなかったのではないかと推察される。

一方、癌が粘膜筋板以下まで及んでいなくても高度リンパ節転移が起こる可能性を指摘した報告[10]もあり、ESDによる局所への修飾により転移が誘発された可能性以外に、既に初回治療時に転移が発生していた可能性ももちろん考えられる。ただし初回治療時の造影CT検査では肝転移はおろか腫大リンパ節すら認められておらず、それを判断する手段はなかったと考えざるをえない。小山ら[11]は潰瘍瘢痕を合併した未分化型胃粘膜内癌8例にESDを施行したが、観察期間中央値54ヶ月で再発死亡例およびリンパ節転移・遠隔転移症例は1例も認めなかったと報告している。またULの有無に関わらず15mm以下の未分化型胃粘膜内癌はESDで治療が考慮できるという報告[12]や、またそもそも生検瘢痕と潰瘍瘢痕の病理組織学的鑑別は定義が明確ではなく困難なことも多いとの報告[13]もある。本症例はUL因子さえなければ拡大治癒切除と判断できた症例であり、本症例において初回治療としてESDを選択したことはそれなりに妥当性があったものと考えている。それに初回治療時に既に転移が発生していた場合、肝転移を考慮しなかったとしても本症例では領域リンパ節以外の左右総腸骨動脈周囲リンパ節まで転移が疑われており、R0手術は実質上不能と考えざるをえず、またたとえR0手術が可能であったとしても、リンパ節転移を有した胃粘膜内癌の10年生存率は0%という報告[14]もあり、初回治療から外科手術を選択していたとしても救命できていたかどうかはかなり不透明と考えざるをえない。

ただしESDにより転移が誘発されたものであったのであれば、初回治療から外科手術を行っ

ていれば救命できていた可能性も否定はできない。ガイドラインに記載されたこともあり近年はその侵襲度の低さから、ESDなどの内視鏡的切除が未分化型胃癌にも積極的に適応されている。ただし小山ら[11]は、ガイドラインで未分化型胃癌への内視鏡的切除の適応拡大の根拠となったGotodaら[15]の報告に沿う形での適応拡大の妥当性は評価しているが、それ以上のさらなる適応拡大は困難とも指摘している。現時点では大規模なProspective studyが存在しないことなどから、未分化型胃癌に対する内視鏡的治療の適応拡大自体に慎重な意見[16]や、本症例のようにtub2とporが混在した組織型は他の組織型と比べ有意にリンパ節転移の頻度や再発死亡率が高く注意が必要との報告[17]もあり、未分化型胃癌や分化型・未分化型混在癌に対するESDはその適応症例をしっかりと見極めることが重要であると考えられた。

SUMMARY

This paper presents a case of mucosal gastric cancer developing multiple lymph node and hepatic metastasis one year after endoscopic submucosal dissection (ESD). An 80-year-old man underwent ESD for early gastric cancer in October 2010. Microscopic examination revealed 8 x 4 mm, por1>tub2, pT1a (M), UL (+), ly (-), v (-), pM0 (4 mm), pVM0 (1 mm), which were considered to be non-curative resection. Although judged as an indication for the additional surgical operation, it was considered that the patient would be observed carefully in consideration of advanced age and his strong hope. Although it had been good course for one year, CA19-9 went abruptly up to 455.6U/ml in October 2011. After a careful examination, it became clear that he had multiple lymph node and hepatic metastasis. Before we decided how to treat him, he developed a subsequent myocardial infarction. With this difficult situation, the medical treatment to recurrent gastric cancer was forced to be only best supportive care, and he died in January 2012.

文 献

- 1) Yamaguchi T, Sano T, Katai H, Sasako M and Maruyama K. Node-positive mucosal gastric cancer: a follow-up study. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 153-6.
- 2) Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H, et al. Incidence of lymph node

- metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 148-52.
- 3) 加治正英, 小西孝司, 木村寛伸, 温井剛史, 五箇猛一, 荒川 元, ほか. リンパ節転移陽性粘膜内胃癌の臨床病理学的検討 -内視鏡的粘膜切除術の適応について-. *日本臨床外科学会雑誌* 1999; 60: 3093-7.
 - 4) 曾根純之, 小玉雅志, 小山裕文, 作左部 大, 成沢富雄, 小山研二. 早期胃癌切除例の再発に関与する因子について. *日本臨床外科学会雑誌* 1990; 51: 2146-9.
 - 5) 手塚秀夫, 鈴木博孝, 喜多村陽一, 笹川 剛, 竹内成子, 平塚 卓, ほか. 早期胃癌再発死亡症例の検討. *日本消化器外科学会雑誌* 1990; 23: 2202-8.
 - 6) 貝原信明, 田村英明, 古賀成昌. 早期胃癌術後死亡原因の分析. *胃と腸* 1984; 19: 739-43.
 - 7) 細川 治, 山崎 信, 津田昇志, 渡辺国重, 中泉治雄, 山道 昇. 早期胃癌切除例1,028例における再発死亡例の検討. *臨床外科* 1987; 42: 1983-6.
 - 8) 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン -付胃悪性リンパ腫診療の手引き- 医師用2010年10月改訂 第3版, 東京: 金原出版, 2010: 17-20.
 - 9) 瀧井麻美子, 田中浩明, 黒田顕慈, 浅野有香, 櫻井克宣, 六車一哉, ほか. ESD後4ヵ月で局所再発した漿膜外浸潤陽性胃癌の1例. *癌と化学療法* 2012; 39: 2342-4.
 - 10) 山田圭一, 山本雅由, 奥田洋一, 森田洋平, 永井健太郎, 井上和成. No. 7と9リンパ節に転移を認めたpN3a胃粘膜内癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2013; 74: 1506-10.
 - 11) 小山恒男, 友利彰寿, 高橋亜紀子, 北村陽子, 堀田欣一, 宮田佳典. 未分化型胃粘膜内癌のESD適応拡大の可能性 未分化型胃粘膜内癌に対するESDの成績と長期予後. *胃と腸* 2009; 44: 81-8.
 - 12) 田邊 寛, 岩下明德, 原岡誠司, 池田圭祐, 大重要人, 太田敦子, ほか. 未分化型胃粘膜内癌のESD適応拡大の可能性 転移陽性未分化型胃粘膜内癌の臨床病理学的特徴. *胃と腸* 2009; 44: 15-23.
 - 13) 藤崎順子, 山本頼正, 山本智理子, 清水智弘, 吉澤奈津子, 堀内祐介, ほか. 潰瘍合併早期胃癌の診断と治療 内視鏡的UL (+)早期胃癌と病理学的UL (+)早期胃癌の臨床病理学的差異. *胃と腸* 2013; 48: 73-81.
 - 14) 古河 洋, 平塚正弘, 亀山雅男, 甲 利幸, 福田一郎, 小山博記, ほか. 早期胃癌の治療成績からみた外科治療法とその問題点. *日本外科学会雑誌* 1985; 86: 1079-81.
 - 15) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-25.
 - 16) 岡 志郎, 田中信治, 佐野村洋次, 金尾浩幸, 平田真由子, 毛利律生, ほか. 未分化型早期胃癌に対するESDの治療成績と長期予後. *胃と腸* 2009; 44: 89-99.
 - 17) 斎藤善広, 椎葉健一, 蝦名宣男, 松野正紀, 大内明夫. 早期胃癌治療切除術後再発例の組織型よりみた組織学的悪性度. *日本消化器外科学会雑誌* 1992; 25: 19-23.