

早期胃癌研究会

2016年12月の例会から

入口 陽介¹⁾ 山野 泰穂²⁾

1) 東京都がん検診センター消化器内科
2) 札幌医科大学医学部消化器内科学講座
内視鏡センター

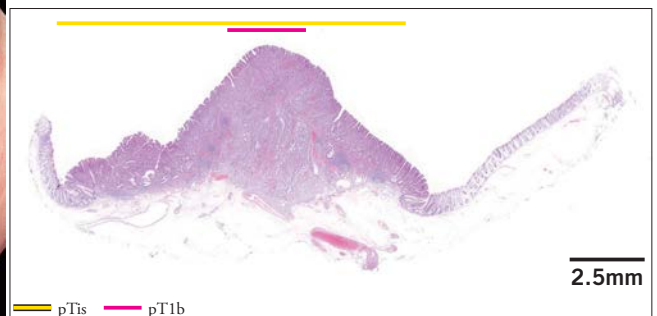
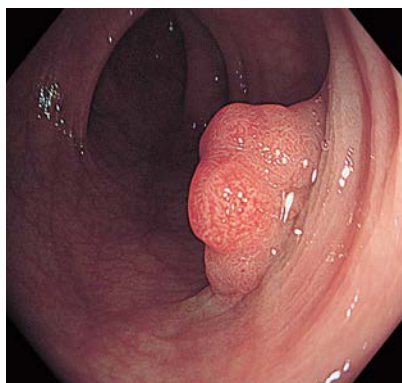
2016年12月の早期胃癌研究会は2016年12月21日(水)に笹川記念会館2F国際会議場で開催された。司会は入口(東京都がん検診センター消化器内科)と山野(札幌医科大学医学部消化器内科学講座内視鏡センター)、病理は味岡(新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学)が担当した。画像診断教育レクチャーは、海崎(福井県立病院病理診断科)が「臨床医が知っておくべき病理 その2【胃】A型胃炎と胃カルチノイド」のテーマで行った。

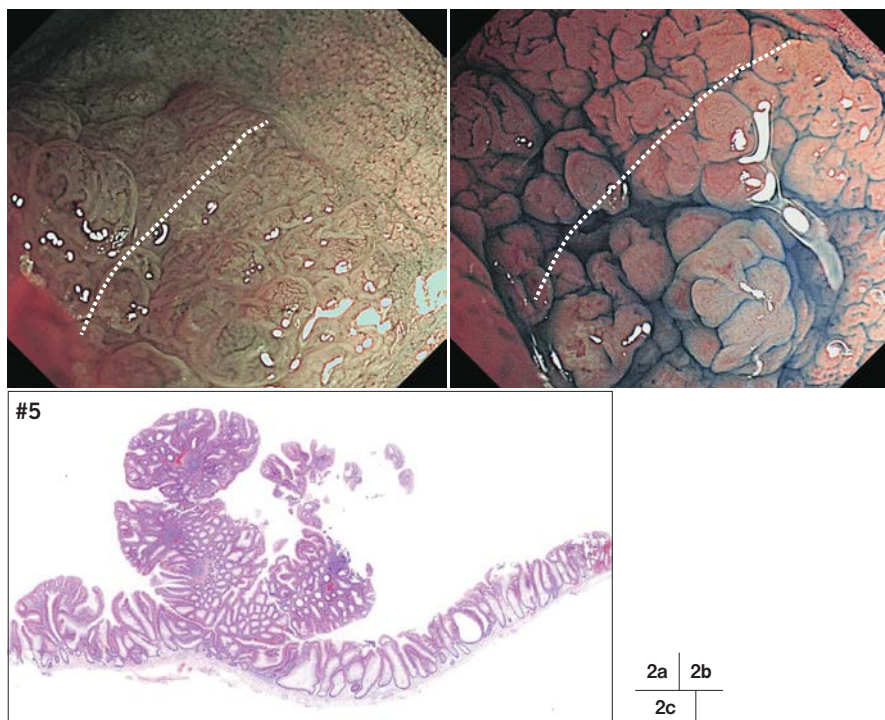
【第1例】 60歳代、男性。S状結腸の深達度T1b早期大腸癌(症例提供:聖マリア病院消化器内科 河野弘志)。

便潜血検査陽性の2次検査でS状結腸に異常を指摘されたため、精査目的に受診となった。読影は松下(秋田赤十字病院消化器病センター)が担当した。腫瘍径10mm程度、周囲に白斑と発赤した隆起を伴う凹凸のある隆起性病変(Is型)で(Fig.1a)、インジゴカルミン撒布像にて管状pitの存在が示唆されるが、基部と頂部では異なる表面構造であることから、頂部で深達度Tisの癌となった腺腫内癌を示唆した。川崎(岩

手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野)も腺腫内癌の意見であるが、空気伸展像で引きつれ(ひだ)、病変頂部の陥凹を重視して同部でSM軽度浸潤した病変を示唆した。趙(洛和会丸太町病院消化器内科)は病変周辺に粘膜下隆起があるならばSM 1,000 μ m以上の浸潤の可能性があることを指摘したが、症例提供者より観察条件による影響との解説があった。長南(仙台厚生病院消化器内科)よりSM浸潤であるかどうかに関して根拠を求められ、川崎は病理計測上の問題も加味してSM深部浸潤を示唆するとしたが、松下はnon-traumatic tubeによる可動性を指摘し、SM浸潤があっても軽微とした。

次に、隆起部のNBI(narrow band imaging)像が提示され、松下は不整、大小不同の血管でJNET分類Type 2Bに相当し、癌と読影した。川崎も同意見で陥凹部分も血管所見は変わらないとコメントした。次に、クリスタルバイオレット染色像が提示され、松下は病変基部のpitに不整を指摘し粘膜内癌、隆起部はさらに不整が強いとしたが深達度が深いとは言及で





きないとした。川崎は、隆起部でSM癌は露出していないが、通常観察も加味して深部浸潤癌が妥当であるとした。症例提供者から、二段隆起、軽度の緊満感を指摘しSM浸潤を示唆すると診断したが確証がないため内視鏡治療を施行したとの説明があり、標本と内視鏡像、および標本作製時の切り出し方向が示された。

病理解説は秋葉(久留米大学病院病理部)が担当した。病変は腫瘍径13mm、粘膜癌部分を残して隆起部で粘膜筋板を断裂させ不整な腺腔を形成し、SM深部浸潤しており、浸潤距離は表層から4,700 μ m、粘膜癌部分の直下から4,200 μ mのpT1b 高分化腺癌を伴った腺腫内癌とした(**Fig. 1b**)。CD34染色では、隆起部で径が拡張した血管の増生が認められたことにより発赤の理由が示唆され、増殖活性は基部も隆起部とも同様であるとした。また、粘液形質ではMUC2、MUC5AC、MUC6が陽性で胃腸混合型とした。味噌(新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学)より粘膜筋板の確認が求められ、九嶋(滋賀医科大学医学部臨床検査医学講座(附属病院病理診断科))は錯綜する粘膜筋板があり完全断裂ではないとコメントした。また、味噌より標本では表層上皮がはがれていたが、内視鏡像でその所見を捉えていたのか、との質問がなされ、症例提供者よりクリスタルバイオレット染色がやや不良であった部分が反映していた可能性があったとの回答があった。

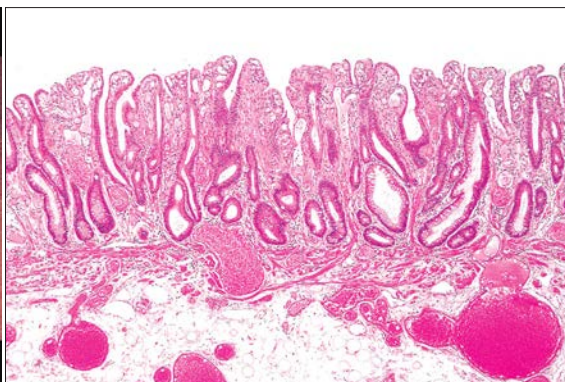
【第2例】 60歳代、男性。S状結腸のunclassified adenoma (症例提供:秋田赤十字病院消化器病センター 中岡宙子)。

主訴は便秘、血便。大腸内視鏡検査にてS状結腸に病変を認めた。読影は森山(九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)が担当した。

通常内視鏡像では、境界が一部不明瞭であるが、丈が低く褪色調でわずかに凹凸顆粒状の平坦病変があり、その一部に隆起を伴った病変として認識できると読影し、鋸歯状病変の一部に腫瘍性変化を伴った病変を示唆した。NBI (narrow band imaging) 像(**Fig. 2a**)では境界が明瞭となり、平坦部分はJNET分類Type 1に相当、隆起部分では拡張し口径不同の血管が明瞭となり、Type 2B相当と考えた。河野(聖マリア病院消化器内科)も、松毬状でもあり、鋸歯状病変を背景として腫瘍、癌化した病変を示唆するとした。インジゴカルミン撒布像(**Fig. 2b**)、クリスタルバイオレット染色像で森山は、平坦部分では鋸歯状、隆起部分では腺腫を示唆するとし、癌の存在はないとした。河野はシダの葉状のところで、TSA (traditional serrated adenoma)の成分が存在する可能性もあると指摘した。吉田(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学)は、鋸歯状と断定するには典型所見が乏しく、低異型度腺腫を基盤に、隆起部では高異型腺腫である可能性を指摘した。症例提供者から、多彩な表面構造を呈しており既存の分類に当てはめるのは困難で、鋸歯状病変、腺腫とも断言できず、診断的治療目的に内視鏡切除を施行したとの説明があり、切除標本と内視鏡画像の対比、切り出し方向の解説がなされた。

病理解説は永塚(岩手医科大学医学部病理診断学講座)が

3a 3b



担当し、病理組織診断はunclassified adenomaとした。その理由として、平坦部分の乳頭・顆粒状を呈した部分は拡張した腺管を異型上皮が被覆した像を呈し、その周囲に分枝が目立つ腫瘍腺管で構成されていたが、TSAやSSAP (sessile serrated adenoma/polyp)とも異なり、通常型の腺腫とも異なる所見であった(**Fig.2c**)。また、隆起部分は中等度異型管状あるいは管状絨毛腺腫であり、TSAの特徴は認められなかったとした。さらに、免疫染色像では、平坦、隆起部分共に胃腸混合型の粘液形質を示し、p53やAnnexin A10も過剰発現はなく、Ki-67では平坦部で規則性がなく散在性に認め、通常型腺腫と異なる所見であったとした。遺伝子検索ではAPC, KRAS, BRAFいずれの変異も認められなかったとした。

以上の結果から、通常型腺腫とも鋸歯状病変とも断定できずunclassified adenomaと結論した。八尾(順天堂大学医学部人体病理病態学講座)は組織構築像、Ki-67の分布像も全く異なることを認めてunclassified adenomaの診断を支持し、以前岩下(福岡大学筑紫病院病理部)が指摘したunusual typeに平坦部分は類似すると発言、今後同様の病変を集積して解析することが重要とした。渡辺(PCL JAPAN)はtubular adenomaの亜型とした。上杉(岩手医科大学医学部病理診断学講座)からも日常臨床では看過されている可能性と、典型的ではないadenomaとしてさらなる症例の集積と解析で疾患のentityを固めるべきであると追加発言があった。最後に、症例提供者より典型症例との対比が提示された。

【第3例】 80歳代、女性。直腸のmucosal prolapse syndrome(症例提供:手稲溪仁会病院消化器病センター 原田拓)。

主訴はないが、前医にて施行された大腸内視鏡検査にて直腸前壁に発赤調の所見を指摘され、生検の結果、Group 3との診断で精査加療目的に当科を紹介された。読影は杉本(浜松医科大学医学部附属病院消化器内科)が担当した。通常内視鏡像では、発赤した境界のない軟らかく、びらん・潰瘍を示さない平坦な病変(**Fig.3a**)で炎症性病変もしくはリンパ腫を示唆とした。岡(広島大学病院消化器・代謝内科)は、周囲炎症を背景とし、インジゴカルミン撒布像で境界があり、生検

結果も踏まえ腫瘍性病変とした。齊藤(市立旭川病院消化器病センター)は、境界不明瞭、びらん、白苔、粘液付着、軟らかい病変としてMPS (mucosal prolapse syndrome)を鑑別に挙げるとした。小澤(佐藤病院消化器内科)も同意見で、CCP (colitis cystic profunda)も鑑別に挙げ、生検にてGroup 3であった理由として、炎症による腺管異型の可能性を指摘した。NBI (narrow band imaging) 拡大内視鏡像が提示され、杉本は、モザイク状構造であり、JNET分類に当てはまらず非腫瘍性病変とした。岡は領域性が追え、不整なsurface patternと判断し、JNET分類Type 2Bで腫瘍性病変とした。インジゴカルミン撒布、クリスタルバイオレット染色拡大所見では、杉本は粗糙、腫大したpitの存在も指摘できるが、腫瘍ではなく炎症の影響でも説明できるとし、岡は炎症の影響で判断が困難ではあるが、Vi型軽度不整、上皮性腫瘍と判断した。小澤は、潰瘍性大腸炎の再生上皮に類似しており、病変の丈の高さ、粘液所見よりCCPを示唆するとした。症例提供者より、領域性が不明瞭であったが、前医生検の結果を踏まえて、明らかな正常粘膜部分を含めて診断的治療目的にESD (endoscopic submucosal dissection)を施行したと説明があった。

病理解説は大森(手稲溪仁会病院病理診断科)が担当した。病理組織像では、病変中央部に粘膜固有層に核の腫大、N/C比が増大した幼若細胞から成る丈の高い腺管の増生と、間質には錯綜した粘膜筋板と線維筋症(fibromuscular obliteration)が認められ、MPSと診断した(**Fig.3b**)。また、錯綜、肥厚した粘膜筋板にcryptが刺さり込んだような潜り込み、屈曲により、表面の不規則性が増しているとした。Ki-67免疫染色像では、腺管内の左右不均等な分布があり、再生を繰り返す過程で異常な増殖態度がうかがえると、これらの所見が腫瘍性のpitに観察された所以と考えたとした。また、病変全体としてこれらの所見には程度の差があり、MPS典型像と初期像、そしてわずかな間質の線維化と炎症細胞浸潤を示す背景粘膜の3つの部分から成るとした。なお、術前生検標本を再検すると幼若な腺管が認められるが、間質には線維筋症の所見があり、MPSを鑑別に挙げるべきとした。味岡(新潟大学大学院医



歯学総合研究科分子・診断病理学)は、MPSでは深部で腺窩の密度が保たれ、表層で疎となり毛細血管の増生が認められるのが特徴とし、しばしばMPSは腫瘍性病変と誤認されることがあるため注意を要するとした。渡辺(PCL JAPAN)は、MPSの腺管では杯細胞の減少、幼若細胞はMAC2陽性であり、増殖帯は基本的には下層にあるが牽引の影響で上層にも認められ、分枝像も認められるとした。味噌は、潰瘍型MPSでは間質の線維化が顕著で、生検にて粘膜下層浸潤癌と誤診することもあるとし、臨床医も病理医もMPSを念頭に置き、問診でいきみ、排便異常を確認することが重要であると発言した。症例提供者より、本症例では直腸脱の治療歴があったとの報告があり、事前にこの点を知っていればESDは施行しなかったであろうとの反省のコメントがあった。

(山野)

【第4例】 70歳代、女性。十二指腸 Brunner 腺過誤腫 (症例提供: 弘前大学医学部附属病院消化器血液内科 菊池英純)。

主訴は易疲労感。3年前のスクリーニング目的で受けた上部消化管内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy ; EGD) で十二指腸に病変を指摘されていたが、症状がないため放置していた。今回、易疲労感と高度貧血を認めたため、再度EGDを受けたところ、十二指腸球部に病変が発見された。読影は吉村 (済生会福岡総合病院消化器内科) が担当した。

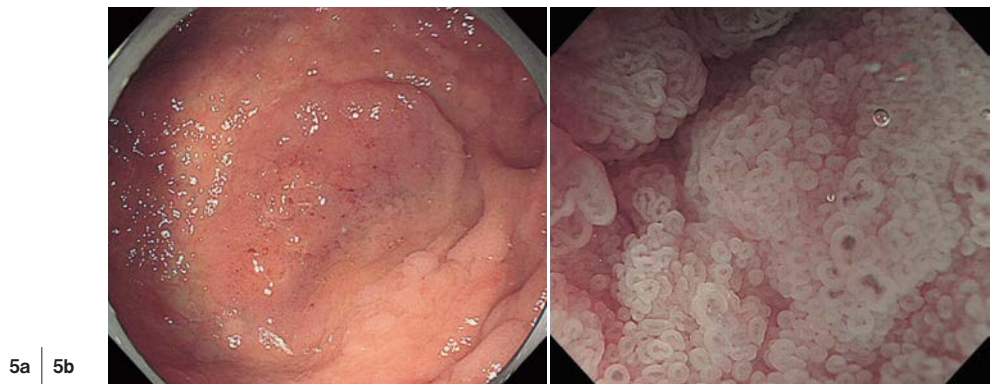
吉村は、発見3年前の内視鏡像で十二指腸球部に表面平滑な粘膜下腫瘍を認め、発見時の低緊張十二指腸X線造影検査では球部から発生した有茎性病変を認めた。3年前と比較すると、表面に凹凸不整を認めたことから、Brunner 腺由来の腫瘍と診断した。赤松 (長野県立須坂病院内視鏡センター) は、prolapseなどの機械的刺激によって潰瘍を形成したため貧血を生じ、また表面に凹凸が目立つようになっていとし、Brunner 腺由来の過形成あるいは腺腫を考えた。吉村は、通常内視鏡像、NBI (marrow band imaging) 拡大内視鏡像、クリスタルバイオレット染色拡大像 (Fig. 4) から、機械的刺激によって表層の脱落と肉芽様変化が認められ、一部に胃腺窩

上皮化生を伴っていると読影した。EUS (endoscopic ultrasonography) では一部に無エコー像を伴う充実性腫瘍、造影CTでは均一に造影されていると読影し、Brunner 腺由来の腫瘍と診断した。

渡辺 (PCL JAPAN) から、Brunner 腺の増生は粘膜層、粘膜下層のいずれの層で増殖しているのか、腫瘍表面は十二指腸粘膜なのか、胃腺窩上皮であるのかとの質問があった。趙 (洛和会丸太町病院消化器内科) は、やや高エコー、一部に低エコーを認め、不均一な内部構造で粘膜層、粘膜下層のいずれでも増殖している Brunner 腺由来の腫瘍であると診断した。赤松は、腺窩上皮化生を認める領域が存在していると読影した。

病理解説は羽賀 (弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座) が担当した。大きさ30mmの有茎性病変で腫瘍断面は黄白色調、充実性、弾性軟であり、樹枝状に増生した平滑筋線維と血管が増生し、異型のない Brunner 腺の増生を認めるとした。表層は胃腺窩上皮化生で覆われており、血管の増生を認め、明らかなびらんや潰瘍はなく Brunner 腺が露出している領域はなかった。診断は、腫瘍径が5mm以上、導管を伴う腺房の分葉状増殖、平滑筋線維の増生から、十二指腸 Brunner 腺過誤腫と診断した。二村 (福岡大学医学部病理学講座) は、病理組織像と内視鏡像との対比において、凹凸のある肉眼形態を呈していたのは大中小の大きさの Brunner 腺の過形成によるもので、表面はほとんどが幼若な胃腺窩上皮で被覆されているとし、Brunner 腺が本来の割合を超えて増殖しているため、診断は過誤腫でよいと考えたとコメントした。渡辺から粘膜内でも増殖しているのかとの質問があり、九嶋 (滋賀医科大学医学部臨床検査医学講座 (附属病院病理診断科)) は、Brunner 腺は機械的刺激を受けてびらん潰瘍を生じると、直ちに幼若な胃腺窩上皮が被覆してくることを追加した。本症例は粘膜下層の Brunner 腺から粘膜層表層の胃腺窩上皮化生まで連続して増殖しており、導管と平滑筋に囲まれたものであるために Brunner 腺過誤腫 (過形成) と診断した。

岩下 (福岡大学筑紫病院病理部) は、病理総論の概念から、



過誤腫という病理学的定義は、例えとしてA、B、Cの3つの成分があれば、そのうちの一つの成分が増殖しているものが過誤腫であると説明した。さらに、本症例はBrunner腺だけではなく、平滑筋線維や血管増生を伴っていることから過形成と考えるが、過誤腫と過形成との区別は困難であり、海外ではBrunner腺過誤腫“過形成”として紹介した。本症例は、臨床医にとって、過誤腫と過形成の病理学的診断、概念を確認する契機となる症例であった。

【第5例】 70歳代、女性。胃型隆起型早期胃癌(症例提供：大阪府立成人病センター消化管内科 加藤穰)。

スクリーニング目的で受けた上部消化管内視鏡検査で胃体上部に病変を指摘された。読影は野中(埼玉医科大学国際医療センター消化器内科)が担当した。通常内視鏡像(**Fig.5a**)とインジゴカルミン色素散布像から、背景粘膜は胃角～胃体部にRAC (regular arrangement of collecting venules)はなく、胃体部に斑状発赤などの炎症所見を認めないことや白色調の胃腺窩上皮過形成を認めることから、*H. pylori* (*Helicobacter pylori*)既感染と考える。胃穹窿部大彎にある大きさ15mmの白色調の絨毛状の隆起性病変で、一部境界不明瞭な0-I+IIb型の胃型の分化型腺癌、粘膜内癌と診断した。さらにNBI (narrow band imaging)拡大内視鏡像(**Fig.5b**)から、VEC (vessels within epithelial circle) patternを伴った乳頭状構造の分化型胃癌であり、丈の高低差については、乳頭状構造の大きさの相違であると読影し、胃型の分化型腺癌であると診断した。

小山(佐久医療センター内視鏡内科)より、胃型の腺腫は鑑別に挙がらないかと質問があり、野中から乳頭状の構造で大小不同があり、構造異型が明らかであることから腺窩上皮型の胃癌と診断したと回答があった。八木(新潟県立吉田病院内科)は、乳頭状の構造が認められ胃型の腫瘍であることは間違いないが、胃型の腺腫、幽門腺型腺腫との鑑別は、幽門腺型腺腫であれば、MUC5ACに染まる平滑な腺窩上皮に覆われていて、その内部にMUC6陽性の腫瘍腺管が詰まっており、もう少し隆起の高さが出るため、本症例は、拡大内視鏡所見か

ら典型的な胃型の腺腫、幽門腺型腺腫ではない。また、丈の低い隆起部分では細かい乳頭状構造の腫瘍腺管が表層を這っているのではないかと診断した。味岡(新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学)から病変の範囲を正確に読影してほしいとの質問があり、野中、八木共に、病変と胃腺窩上皮の再生との境界が難しい領域があり、一部不明瞭であると指摘した。

病理解説は北村(大阪府立成人病センター病理・診断科)が担当した。HE染色像では、丈の高い部分は胃型腺癌、丈の低い部分は細胞異型が低く胃型腺腫と診断した。周囲にみられる白色小隆起は腺窩上皮の過形成と診断した。乳頭状構造を認める領域では、内視鏡像でVEC patternを認め、病理組織像では癌上皮で囲まれた中に横走する拡張した血管所見を認めるとした。免疫染色像では、MAC5ACとMUC6の両方で染色されていたが、形態像を優先して腺腫を伴う胃型分化型胃癌と診断した。海崎(福井県立病院病理診断科)は、胃型の腫瘍で細胞異型が低い部分があるが、一連のものと考えて全体を胃癌と診断し、壁細胞の増殖があり、PPI (proton pump inhibitor)の内服による変化があるとした。九嶋(滋賀医科大学医学部臨床検査医学講座(附属病院病理診断科))は、乳頭状構造がある部分は腺窩上皮型胃癌であり、丈の低い部分の一部に乳頭状構造がなく、また細胞異型が低くMUC6がびまん性に染色される部分のみが幽門腺型腺腫に相当すると追加した。渡辺(PCL JAPAN)から血清ガストリン値が高かったかどうかの質問があった。八尾(順天堂大学医学部人体病理病態学講座)は、細胞異型からみると腺腫と癌の診断は困難であるが、免疫染色像でMUC5ACとMUC6の両方が染色される場合は、典型的な幽門腺型腺腫ではないので、癌により近い病変と診断している。MUC5ACとMUC6の両方が染色される低異型度の胃型腫瘍性病変については、今後の検討が必要であるとコメントした。胃型腫瘍性病変の拡大内視鏡所見と病理組織像について理解を深める症例であった。

(入口)