

早期胃癌研究会

2019年7月の例会から

丸山 保彦¹⁾蔵原 晃一²⁾

1) 藤枝市立総合病院消化器内科

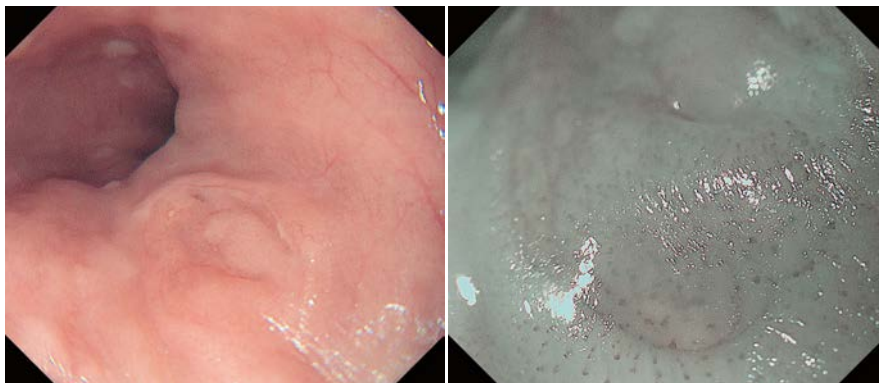
2) 松山赤十字病院胃腸センター

2019年7月の早期胃癌研究会は、7月26日(金)にベルサール高田馬場で行われた。司会は丸山(藤枝市立総合病院消化器内科)と蔵原(松山赤十字病院胃腸センター)、病理を根本(昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科)が担当した。忘れられない1例シリーズのレクチャーでは「Light blue crest」を認めた1例を上堂(大阪国際がんセンター消化器内科)が担当した。

【第1例】 70歳代、男性。食道リンパ上皮腫様癌 LELC (症例提供: 聖隷浜松病院消化器内科 芳澤社)

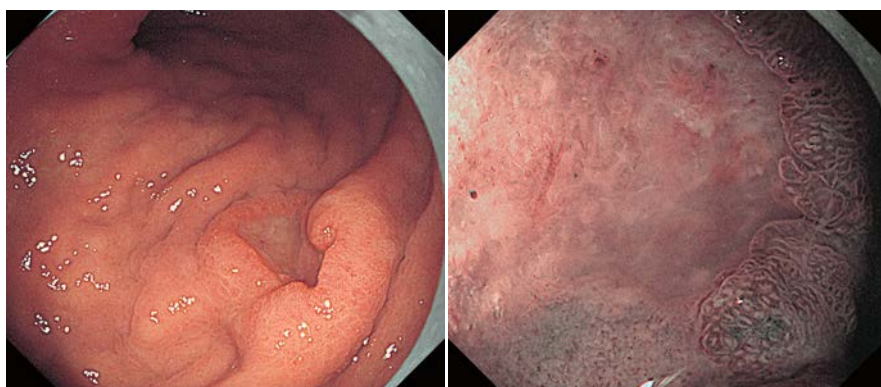
上腹部違和感のため施行された上部消化管内視鏡検査(esophagogastroduodenoscopy; EGD)にて下部食道に異常を指摘されたが経過観察となり、半年後の再検にて形態変化を認めたため診断を兼ねて内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection; ESD)が行われた症例である。読影は北村(市立奈良病院消化器内科)と平澤(仙台厚生病院消化器内視鏡センター)が担当した。初回内視鏡の通常内視鏡像(Fig.1a)では、北村は周辺隆起を伴う陥凹性病変で陥凹

内の凹凸と境界の段差が目立つが、視認される血管は腫瘍性血管ではないと読影し、特殊型食道癌やリンパ腫などを考えた。NBI (narrow band imaging) 拡大観察(Fig.1b)では、病変の血管はType Aで病変の主座は固有層深層でリンパ腫と診断した。平澤は病変の成り立ちを粘膜の深層から発生した腫瘍が上皮に虚血を引き起こした後に健常上皮が再生し覆ったのではないかと推測し、高い増殖能を有する低分化型食道癌、NEC (neuroendocrine carcinoma) ではないかと述べた。北村はヨード染色像では淡染で明らかな上皮性腫瘍の露出はないと読影した。続いて半年後の内視鏡像が提示された。北村は増大が認められるが診断は変わらないとした。平澤はSECN(subepithelial capillary network)から深い血管がつながっている様子がうかがえると追加した。竹内(長岡赤十字病院消化器内科)は、粘膜下に存在する腫瘍を覆う非腫瘍上皮の厚さの差により血管所見が異なって見えていると述べ、basaloid carcinomaと診断した。小山(佐久医療センター内視鏡内科)は、



1a 1b

2a 2b



横走する血管はSECNが腫瘍に圧排され拡張し目立ってきている非腫瘍性血管で、SCC (squamous cell carcinoma)やbasaloid carcinomaでもみられる所見であるが、リンパ腫ではこのように上層まで来ることはないと述べた。症例提供者の芳澤から上皮下から粘膜下に均一な低エコー腫瘍が存在する超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography ; EUS) 所見が示された。

病理は九嶋 (滋賀医科大学臨床検査医学講座) がESD検体をもとに解説した。マクロでは上皮主体の白色調の腫瘍が結節を形成し、ミクロでは核小体の明瞭な大型の腫瘍細胞が充実性に増殖し、その間にリンパ球が浸潤したリンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma ; LELC) で、一部上皮内にリンパ球が浸潤し、それとともに腫瘍が上皮に露呈し、その拡がりは粘膜下の腫瘍の範囲を超えていることを指摘し、深達度はSM2と診断した。EBER (EBV-encoded small RNA) は陰性であった。WHO 消化器腫瘍組織分類 (WHO分類) 第5版では未分化癌のsubtypeにLELCが入っているが、通常未分化癌とはどの細胞にも分化傾向を示さない癌腫を指すので、この分類に疑問を呈した。画像の振り返りで小山は、上皮内病変の範囲は内視鏡のヨード染色域と一致するのではないかと指摘し、もう一度詳細な検討を要望した。ディスカッションが白熱した症例であった。

【第2例】 80歳代、女性。胃内内分泌細胞癌 NEC (症例提供：防府消化器病センター消化器外科 柿本忠俊)

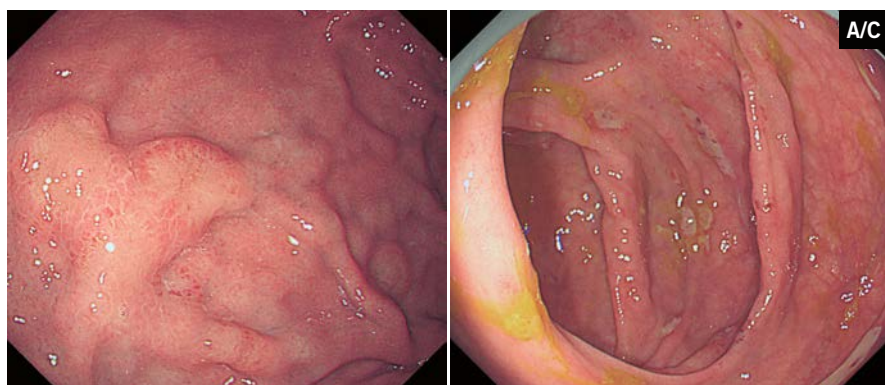
患者は16年前に胃部分切除 (非腫瘍) を受け、5年前に *H. pylori* (*Helicobacter pylori*) 除菌歴があると紹介された。読影は吉村 (済生会福岡総合病院消化管内科) が担当した。胃透視検査にて胃体中部大彎に30mm大のニッシュを伴う透亮像を指摘し、陥凹の辺縁は不整で内部には凹凸がありSM massiveの胃癌で萎縮の少ない背景から低分化型を疑うと述べ、鑑別としてリンパ系腫瘍を挙げた。通常内視鏡像 (Fig.2a) では伸展良好で表面には腫瘍の露出はないと考え、悪性リンパ腫を第一に、次に癌を考えた。NBI拡大像 (Fig.2b)

では、陥凹にはチリチリとした不整血管や腺管構造の名残を示唆する白色迷路状の構造が透見され、それらの所見を上皮性腫瘍と考え、未分化型主体の組織混合型のSM癌と診断した。赤松 (長野県立信州医療センター内視鏡センター) は軟らかい形態から細胞成分の多い腫瘍を考えたいとし、鑑別として未分化型癌、NEC (neuroendocrine carcinoma)、リンパ腫を挙げた。柴垣 (島根大学医学部附属病院光学医療診療部) は潰瘍底の血管所見と白斑が透けて見えることから、角化を伴った病変で扁平上皮癌の成分を含むのではないかと述べた。小澤 (総合大中央病院消化器内科) は陥凹底の粘液噴出所見をMUC (mucinous component) 成分と捉え、断片化した血管を低分化成分の所見と考え、分化型癌から発生し多彩な分化を伴う胃癌と診断した。続いて症例提供者の柿本から第2～3層に低エコー腫瘍が存在するEUSが示された。

病理は司会の根本 (昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科) が解説した。細胞成分が密に増生、充実性にロゼット構造のある円形N/C (nuclear/cytoplasm) 比の高い細胞が胞巣状に増生するNECで、MIB1 indexは30%、深達度はSM2で脈管侵襲もあると診断した。背景は中等度の萎縮粘膜でneuroendocrine micronestはなくRindi分類のType 3であり、腺癌成分はなく、高分化型のNECと述べた。海崎 (福井県立病院病理診断科) は腫瘍の由来についてSSTR2 (somatostatin receptor type 2) 陽性ならNET (neuroendocrine tumor) 由来、p53が染まれば腺癌由来と考えられると述べた。九嶋 (滋賀医科大学臨床検査医学講座) は粘液を産生する腺癌部分が多少みられるので、ベースは分化型の腺癌でそれから発生したNECとしたいとした。拡大観察では診断に迫れなかったが、透視や通常観察が診断につながる症例であった。

【第3例】 30歳代、男性。胃大腸梅毒 (症例提供：藤枝市立総合病院消化器内科 矢野庄悟)

心窩部痛と下痢のため近医にてEGDが行われ病変を指摘されPPI (proton pump inhibitor) と止瀉薬を投与され紹介



3a 3b

となった。読影は山崎(岐阜県総合医療センター消化器内科)が担当した。前医の内視鏡像が提示され、山崎は全体に発赤の強い *H. pylori* 現感染粘膜、胃角部を中心とした広い潰瘍性病変、前庭部の膿栓付着、胃体部大彎の粘膜下腫瘍(submucosal tumor; SMT)様隆起(Fig.3a)を指摘し、好酸球性胃腸炎を考えた。小林(福岡山王病院消化器内科)は胃体部の隆起が“ある疾患”を想起させる所見ではないかと指摘した。生検病理組織診断ではMALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫の結果で、CTにて頸部から腹腔内に多発リンパ節腫大を認め、同部はPET (positron emission tomography) でもFDG (fluorodeoxyglucose) 集積を認めた。山崎は再検された通常内視鏡像で、潰瘍性病変はある程度改善しているが前庭部優位にびらんが散在し、NBI拡大像では血管は拡張蛇行しているが口径不整がなく、MALTリンパ腫としては蛇行所見が少なく合致しないと読影し、胃梅毒を追加したがリンパ節腫大との関連は不明とした。続いて提示された大腸内視鏡像(Fig.3b)の盲腸～横行結腸に散在する浅いびらんについては、アメーバ腸炎の合併と述べた。小林は免疫不全に合併した胃梅毒とアメーバ腸炎で、第2期の梅毒ならリンパ節腫大は説明が付き、胃梅毒では高度な形質細胞浸潤を来すためMALTリンパ腫と診断されたのかもしれない、とコメントした。その後症例提供者の矢野から、血清梅毒反応が陽性で胃梅毒の診断に至ったと経過が示された。

病理は二村(福岡大学医学部病理学講座)が解説した。胃と大腸粘膜に *T. pallidum* (*Treponema pallidum*) を認め、CMV (cytomegalovirus) 感染と *H. pylori* 感染を合併していると述べた。頸部リンパ節は、胚中心が拡大した反応性過形成性リンパ節炎であると述べた。続いて生検病理組織診断におけるMALTリンパ腫との鑑別について解説した。粘膜固有性を埋め尽くす成熟した形質細胞は“形質細胞に分化したMALTリンパ腫”も疑う所見であるが、MALTリンパ腫の典型であるcentrocyte like cellがみられず、成熟したリンパ球が多い点は

梅毒を強く疑う所見である。MALTリンパ腫としたら形質細胞に分化しているのでlight chainの κ , λ 鎖の偏りが強く出そうであるが本症例の偏りは強くない点からも合致しない、と述べた。大腸でも形質細胞が浸潤し *T. pallidum* が陽性であると述べた。伴(獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科)は、浸潤している形質細胞は多彩でmonotonousな像がない点もMALTリンパ腫に合致しない所見であり、リンパ節には肉芽腫はないが濾胞が腫れるのは梅毒ではよくみられる所見であると追加した。

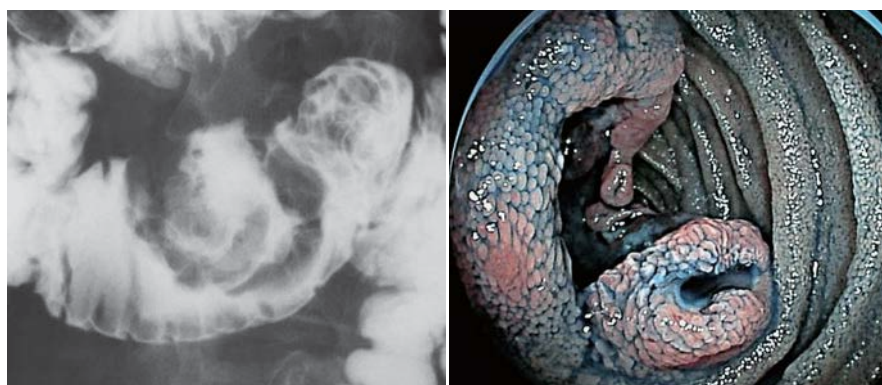
症例を振り返って症例提供者が、内視鏡所見から臨床サイドが梅毒を鑑別に入れて病理組織学的検査に提出すべきだったと反省を述べたが、小林はEGD所見のみでは“扁平隆起が気になるという程度”で胃梅毒と診断するのは難しいとコメントした。アメーバ腸炎合併の可能性について再度質問があり、アメーバは大腸生検には存在せずメトロニダゾールを使用せずに治癒したため、アメーバは否定的と考えていると症例提供者から追加説明があった。臨床診断の重要性が痛感される症例で、大腸病変を伴っていた点でも特異的であった。

(丸山)

【第4例】 60歳代、女性。空腸平滑筋肉腫の1例(症例提供：九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 長末智寛)

OIGB (obscure gastrointestinal bleeding) を診断契機とした症例である。読影は佐野村(北摂総合病院消化器内科)が担当した。小腸X線造影像(Fig.4a)で、空腸に径30mmで半周性の腫瘍性病変を認め、中央部に深い潰瘍を伴う粘膜下腫瘍(submucosal tumor; SMT)の所見である。GIST (gastrointestinal stromal tumor) としては腫瘍に対する潰瘍面が広い印象であり、GISTよりはNETを第一に考えたいとした。齊藤(市立旭川病院消化器病センター)は、X線造影像上、明らかな管外性発育の所見を認めないことを指摘し、潰瘍面が広いことと併せGISTは否定的であると、NET (neuroendocrine tumor) でこれほど潰瘍が深い症例は経験がないことから、リン

4a 4b



パ腫 (diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL) を考えたいとした。ダブルバルーン小腸内視鏡像 (Fig.4b) では、佐野村は深い潰瘍を伴う粘膜下腫瘍で、潰瘍底は凹凸不整。病変の周堤隆起上にも小潰瘍を認めるとし、潰瘍の深さに加え潰瘍周囲の表面粘膜の絨毛構造が保たれており粘膜の菲薄化の所見を認めないことから、NETなどの粘膜深層から粘膜筋板、粘膜下層浅層付近に由来するSMTは考えにくく、固有筋層に由来するSMTの所見でありGISTを第一に考えたいとした。斉藤はX線造影像と同様に、GISTとしては隆起に対して潰瘍の面積が広すぎるとし、リンパ腫をより考えたいと読影した。フロアから松田 (仙台厚生病院消化器内科) が、GISTよりはリンパ腫を考えたいが、X線造影像で腫瘍はやや軟らかい印象があり間質成分に富む腫瘍の可能性が高いと思うこと、内視鏡像で潰瘍辺縁が比較的明瞭なこと、加えて、潰瘍底がやや黒っぽく見えることから転移性の悪性黒色腫を鑑別に挙げたいと発言した。症例提供者の長末から病変は、造影CTでは不均一に造影される限局性の壁肥厚として描出され、FDG-PETでは腫瘍に一致してFDGの強い集積を認めたことが示された。生検では平滑筋肉腫、脂肪肉腫、癌肉腫などが疑われ、開腹小腸部分切除術が施行された。

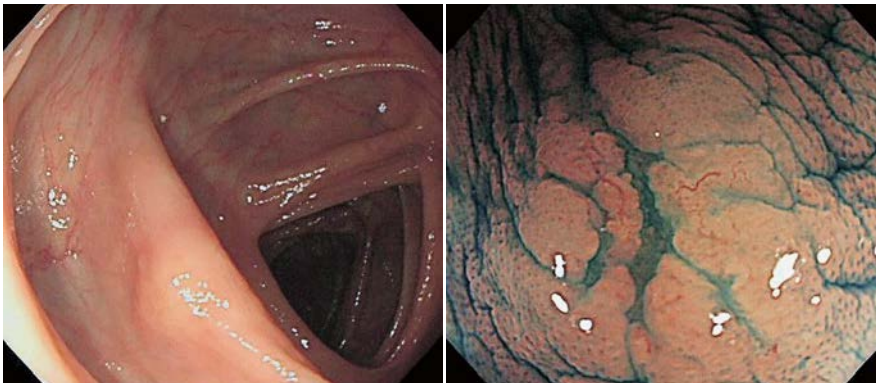
病理は保利 (九州大学大学院医学研究院形態機能病理学) が解説した。切除標本肉眼像で、病変は約3/4周性を占める丈の高い隆起性病変で、中心部には深い潰瘍を伴っており、病変の立ち上がり部分は正常粘膜に覆われていた。漿膜面に腫瘍の露出は認めなかった。剖面像では病変は充実性に発育した白色調の腫瘍の所見で、ルーペ像では腫瘍は固有筋層に由来し上下方向に発育している所見であった。弱拡大像で病変は潰瘍の辺縁まで正常粘膜に被覆されており、潰瘍部分で腫瘍の露出を認め、その表面に炎症性浸出物を伴っていた。腫瘍内部の強拡大像では、紡錘状から卵円形、多角形の異型細胞が束状に増殖しており、免疫組織化学染色で α SMAはびまん性に陽性、CAM 5.2陰性、c-kit陰性で、

PCRではCD34陰性、*PDGFR4*遺伝子変異陰性で、MIB-1 indexはhot spot 40%であり、以上より、固有筋層に由来し管内性主体に発育した平滑筋肉腫leiomyosarcomaと診断された。

長末は考察として、小腸原発の間葉系腫瘍の大部分がGISTであり、平滑筋肉腫は極めてまれで本邦報告例は過去12例にすぎないこと、小腸GISTの大部分が管外性発育を呈するのに対して、平滑筋肉腫は管内型、管内管外型、管外型がそれぞれ1/3の割合で報告されており、管内優位に発育する割合がGISTと比較すると高いことを示した。管内型を呈した小腸平滑筋肉腫の1例であった。

【第5例】 60歳代、女性。左半結腸炎型潰瘍性大腸炎の上行結腸にみられた大腸T3癌の1例 (症例提供：山鹿中央病院消化器内科 木庭郁朗)

症例は50歳代で左半結腸炎型潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) と診断され、5-ASA (5-aminosalicylate) 投与により再燃なく寛解を維持していた。年1回のサーベイランス目的に大腸内視鏡検査が施行された。読影は川崎 (岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野) が担当した。全大腸の画像が提示されており、左半結腸炎型UCとのことだが、左半結腸も完全寛解の所見で、横行結腸～盲腸にかけての右半結腸にも明らかな炎症や炎症の既往を示唆する所見を認めないとした。白色光像 (Fig.5a) で、病変は上行結腸の長径4mm弱のSMT様隆起で、背景の上行結腸粘膜は正常に見える。インジゴカルミン色素撒布像で、病変表面に溝状の陥凹を認め、陥凹周囲に血管拡張像を認める (Fig.5b)。NBI拡大像とクリスタルバイオレット染色拡大像では、陥凹内部には構造が残っているように見える。病変は全体として黄白色調のSMTの様相を呈していることから、第一に神経節細胞腫を考え、鑑別疾患としては顆粒細胞腫を考えたいとし、病変表面の溝状の陥凹は、その周囲の血管拡張像と同様に、神経節細胞腫ないし顆粒細胞腫の上皮下粘膜固有層内発育に伴う変化と解釈したいと読影した。斎藤 (がん研有明病院



5a 5b

下部消化管内科)は、一見、SMTに見えるが、SMTとしてはやや凹凸が目立つびつな形態であり、表面に溝状の陥凹を伴っていると考え、陥凹局面はわかりにくい³、溝状の陥凹の内部はクリスタルバイオレット染色拡大像でVi軽度から高度不整を呈しており、高分化～中分化型の癌がSM中等度以深に浸潤しSMT様隆起を呈した³と考え³とした。また、小澤(総合犬山中央病院消化器内科)は、黄白色の色調からは神経節細胞腫と神経線維腫が鑑別に挙がる³が、拡大像で被覆上皮に変化が乏しいことから、上皮下の粘膜固有層内発育を呈する両腫瘍は否定的であるとコメントした。山野(札幌医科大学消化器内科学)は、ひげ状の伸び出しを伴う溝状陥凹の形態から、上皮性の癌、高分化型腺癌を考え、病変はUCの罹患範囲外に位置しており周囲の背景粘膜も正常に見えること、組織型が高分化型と推察されることから、UC関連大腸癌ではなく散発性大腸癌と考え³とし、斎藤も同様に散発性と考え³ると述べた。病変は、2か月後、4か月後とやや増大傾向を呈し、non-lifting sign陽性。生検病理組織診断で腺癌と診断され、症例提供施設とは別の医療機関で腹腔鏡下右半結腸切除術が施行された。

病理は二村(福岡大学医学部病理学講座)が解説した。潰瘍を形成することなく漿膜下組織まで浸潤する分化型腺癌

で、粘膜内腫瘍部に腺腫併存を認めず、粘膜内癌巢の腫瘍腺管全長にわたり増殖細胞帯を形成しており、腫瘍細胞の形質は胃腸混合型であった。0-IIc+IIa, 5×5mm, NPG, tub1>tub2, SS, ly1, v1, N1, PM0, DM0と診断した。病変周囲の背景粘膜に炎症の既往を示唆する所見は明らかでなく、UC関連異形成を示唆する異型腺管を認めなかったこと、また、酸化ストレスマーカー(8-OHdG)の発現を認めなかったこと、加えてUCが左半結腸炎型であることも勘案して、UC関連大腸癌ではなく散発性大腸癌と考えたいとした。伴(獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科)は、背景粘膜にcryptの走行の乱れと一部に肉芽腫様の所見を認めるとし、炎症所見は軽微だが背景粘膜に異常がないとは言えないとコメントした。手術を施行した医療機関において切除標本は病変部のみが切り出されたのち既に処分されており、背景粘膜の追加切り出しは行えない状況にあるが、二村は伴の意見を踏まえ可能な範囲で再検討したいと述べた。

本症例は、一見小さなSMTに見え、内視鏡的に見逃される可能性がある病変であろう。症例提供施設の熟達した内視鏡診断、インジゴカルミン色素撒布による溝状陥凹の認識とその拡大観察の結果、癌の確定診断に至った症例であった。

(蔵原)