

症例報告

リンパ節転移を有していた潰瘍性変化のない
径1 cm未分化型粘膜内早期胃癌の一例

濱田頼臣, 柳井秀雄¹⁾, 中鉢龍徳²⁾, 坂口栄樹²⁾,
林 秀知³⁾, 古谷卓三³⁾, 村上知之⁴⁾

独立行政法人国立病院機構関門医療センター総合診療部 下関市長府外浦町 1 - 1 (〒752-8510)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター臨床研究部¹⁾ 下関市長府外浦町 1 - 1 (〒752-8510)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター消化器科²⁾ 下関市長府外浦町 1 - 1 (〒752-8510)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター外科³⁾ 下関市長府外浦町 1 - 1 (〒752-8510)
独立行政法人国立病院機構関門医療センター病理部⁴⁾ 下関市長府外浦町 1 - 1 (〒752-8510)

Key words : 早期胃癌, リンパ節転移, 内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 適応拡大病変

和文抄録

近年, 日本では早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の適応が拡大される傾向にある。『胃癌治療ガイドライン2010』では絶対適応病変だけでなく, リンパ節転移のリスクが限りなく低いものを適応拡大病変としており, 適応拡大病変に対して積極的にESDを行う施設も珍しくない。しかし, 我々は適応拡大病変の条件を満たしているにも関わらずリンパ節転移を有していた症例を経験した。

症例は, 40歳代女性。検診の経鼻上部消化管内視鏡検査で, 胃前庭部に10×5 mm大の0 II c病変を認め, 生検にてGroup5 (sig) と診断された。ESDの適応拡大病変と推定されたが, 本人は確実な治療としてリンパ節郭清を伴う外科手術を希望した。切除後の病理結果で, 胃の原病変は10mm大, UL (-), M, ly0, v0であり, ESDにおける追加切除の必要のない適応拡大病変としての条件を満たしていたが, #4dリンパ節に転移を認めた。本例をESDで加療した場合には, 追加切除の対象とならなかったと考えられ, 後日に転移がみつきり予後不良となった可能性がある。

適応拡大病変の転移陽性例は非常に稀だが文献報告もあり, 患者本人への転移リスクの情報提供が重要と考えられた。

はじめに

近年, 日本では, 早期胃癌に対する手術成績の後ろ向き研究から, リンパ節転移のリスクを予測し, リスクが限りなく低いものに対しては, 局所治療である内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の適応が拡大されつつある。日本胃癌学会は『胃癌治療ガイドライン2010』^{1, 2)}において, 径2 cm未満で潰瘍性変化のない (UL (-)) 分化型粘膜内癌をESDの絶対適応病変, 一部の未分化型癌を含む適応拡大病変を表1のように決めている。これに対して, この度

表1 早期胃癌に対する内視鏡的切除の適応 (文献³⁾より引用)

	Mucosal cancer			
	UL(-)		UL(+)	
	≤20	20<	≤30	30<
Differentiated	■	■	■	□
Undifferentiated	■	□	□	□

■ Absolute indication for ESD or EMR ■ Extended criteria for ESD □ Surgery

我々は適応拡大病変の条件を満たしているにも関わらず、リンパ節転移を有していた症例を経験した。ガイドラインが引用した文献³⁾では、同条件におけるリンパ節転移陽性例の報告はなく(310例中0例)、ESDを行う場合に注意を要する稀な症例と考え報告する。

症例提示

症例は40歳代女性。H23年9月下旬、スクリーニング目的の経鼻上部消化管内視鏡検査で、前庭部小彎に10×5 mmほどの表面陥凹(0Ⅱc)病変を認め、生検にてGroup5 (sig)と診断された(図1)。症状、既往歴は特になし。10月上旬に病状を説明し、胃癌治療ガイドラインに基づき内視鏡的切除の場合では、適応拡大病変であることを説明した。本人は、確実な治療としてリンパ節郭清を伴う外科手術を希望した。術前の腹部骨盤造影CTでは他臓器転移や明らかなリンパ節転移は指摘されなかった。10月下旬に腹腔鏡補助下幽門側胃切除術+D1郭清術(1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7) + a (8a, 9)を施行した。外科切除後の病理結果はAdenocarcinoma, sig>por1, 10×5 mm in size, M, ul(-), ly0, v0, pPM0 (32mm), pDM0 (32mm), pN1, *H. pylori* (2+) LN: #1: 0/1, #3: 0/5, #4sb: 0/0 (fat), #4d: 1/2, #5: 0/1, #6: 0/2, #8a: 0/1であった。転移陽性リンパ節に肉眼的には有意な腫大は認められなかった(図2)。

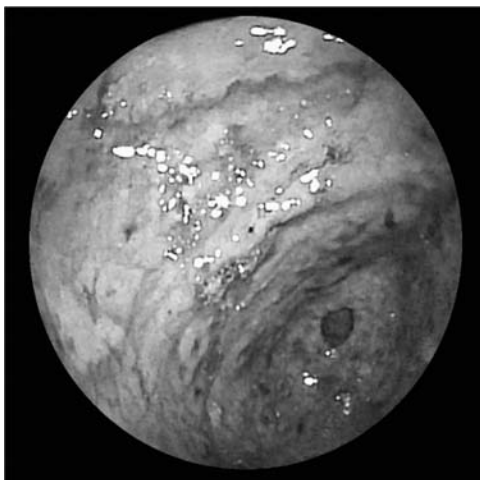


図1 インジゴカルミン散布後の経鼻上部消化管内視鏡写真
前庭部小彎に径10×5 mm大の0Ⅱc病巣を認めた。

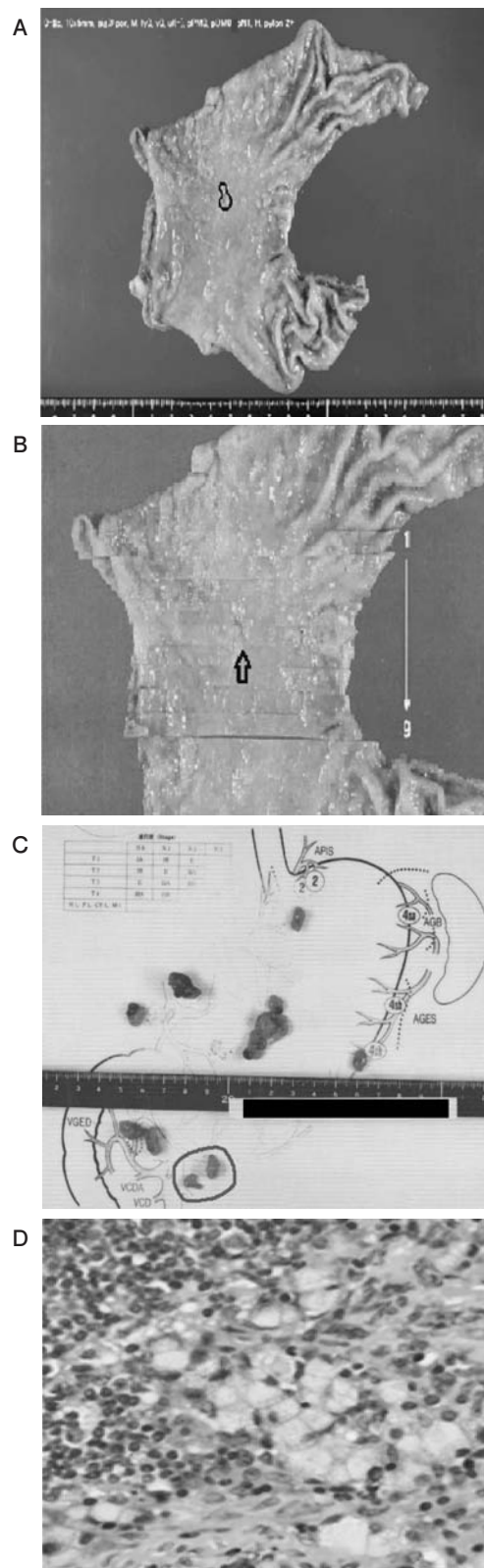


図2 切除標本と病理画像

A, B. 切除標本, 4 mm間隔で9スライスについて検討。
C. リンパ節の肉眼像. 転移を有していた4dリンパ節に明らかな腫大は認めなかった(HE染色, 弱拡大像).
D. 4dリンパ節の病理画像. 印環細胞癌を認める(HE染色, 強拡大像).

本症例はガイドライン上、「リンパ節転移の危険性が極めて低い」、10mm大，UL（-），M下癌，ly0，v0病変であったにもかかわらずリンパ節転移を認めた。このため，胃の原病変の追加薄切による深達度再検索，さらには脈管侵襲検索のためリンパ管内皮細胞を染色するD2-40免疫染色を施行したが，粘膜下層への浸潤，脈管侵襲像は認められなかった（図3）。

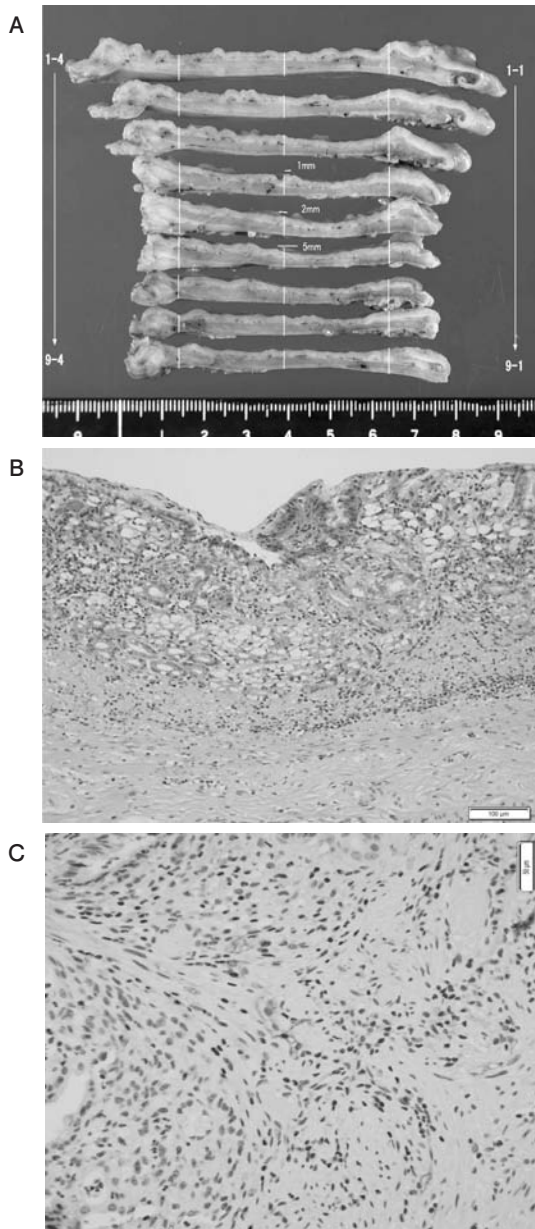


図3 追加薄切とD2-40免疫染色像

- A. 4-6スライスにて癌を認めた。同部位に200 μ m幅の追加切片を作成，さらに12スライスについて検討した。
 B. 腫瘍細胞は典型的な印環細胞癌で，粘膜筋板以深への腫瘍浸潤はなかった。
 C. D2-40免疫染色像。脈管侵襲は認めなかった。

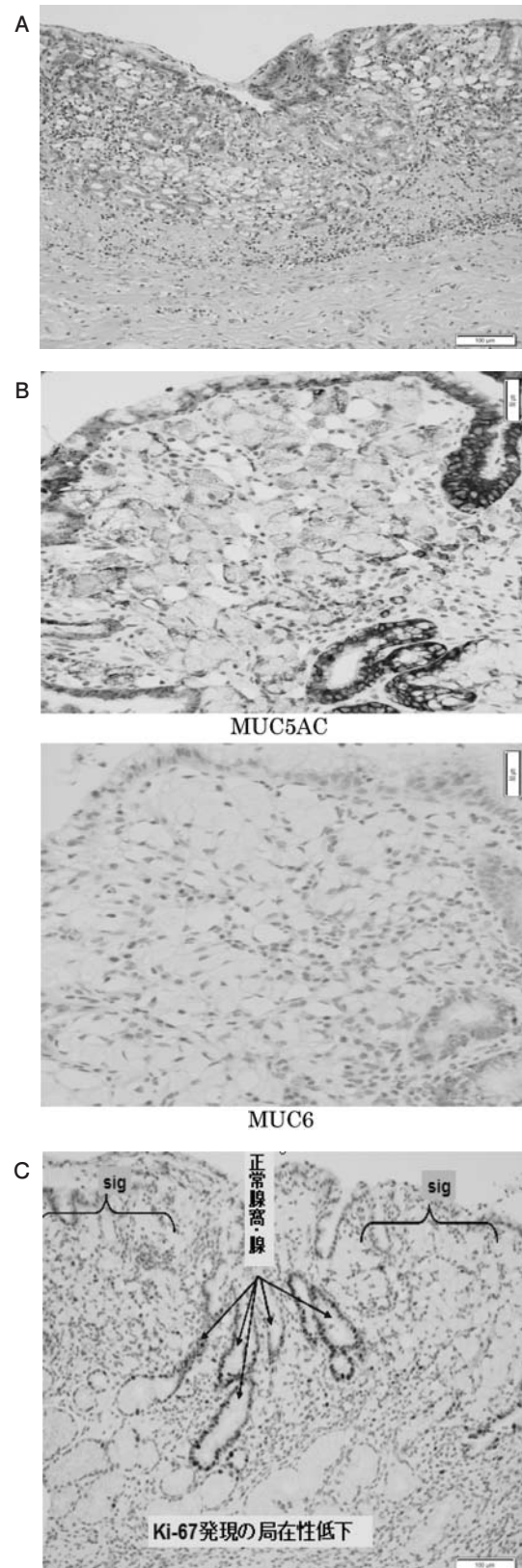


図4 病理画像の特徴

- A. 腫瘍細胞が全層に認められる（HE染色，弱拡大像）。
 B. MUC5AC陽性細胞（左）とMUC6陽性細胞（右）の二層構造の消失。
 C. Ki-67陽性の増殖細胞の局在性低下。

病理学的特徴としては、腫瘍細胞が全層に認められ、MUC5AC陽性細胞とMUC6陽性細胞の二層構造の消失、およびKi-67陽性の増殖細胞の局在性低下が挙げられた(図4)。

考 察

我々はESD適応拡大病変におけるリンパ節転移のリスクを検討するため、20mm以下、脈管侵襲無し、潰瘍性変化無しの未分化型粘膜内癌の転移陽性例の論文をPubMed(2007-2012)にて検索した。

Hirasawa³⁾らは、2009年に未分化型癌であっても粘膜内までの深達度で、サイズが20mm未満で、潰瘍性病変がなければ、310例においてリンパ節転移はなかったと報告している。しかし同施設では、翌2010年に、通常の病理学的検索では、同条件ながらリンパ節転移を有していた一例を報告している⁴⁾。通常の2mm薄切の病変標本の検討ではリンパ管侵襲像を認めなかったが、60スライスの追加薄切にてリンパ管侵襲を認めたため、通常の病理学的な決定の限界があると考察されている。本例で病変部位を含む12スライスの追加薄切により脈管侵襲像は陰性であった。

Kunisaki⁵⁾らも同様の条件で84例の検討を行い、転移の報告はなかったと報告している。

また、韓国における検討ではKang⁶⁾らが同条件88例中1例にリンパ節転移があったと報告している。しかし、この文献では日本のガイドライン適応拡大病変でリンパ節転移陽性例が複数認められたため、日本と韓国での病理学的診断に何らかの相違があるのではないかと考察されている。

また未分化型癌以外のガイドライン適応拡大病変である分化型SM1癌やUL(+)の病変でも、リンパ節転移の報告が散見されている^{7, 8)}。

これらの報告から、現時点では、適応拡大病変へのESD施行時には、この様な転移事例の患者本人への情報提供が必要であろうと考えられた。

次に、本例におけるリンパ節転移の要因を病理学的に検討した。Matsumoto⁹⁾らはリンパ節転移を来しやすい早期胃癌の病理学的特徴として、腫瘍細胞が全層に認められること、MUC5AC/MUC6の二層構造の消失、Ki-67陽性の増殖細胞の局在性の低下を挙げている。理由として、粘膜内癌のリンパ節

転移危険因子は、腫瘍の粘膜内における分化傾向の消失が最も考えられ、腫瘍の粘膜内分化傾向保持は本来の粘膜と同じ細胞分化、すなわち粘膜表層で腺窩上皮、深部で幽門腺を模倣していることで、その分化の消失は粘膜内から粘膜下層への浸潤などの癌悪性度を表しているのではないかと考察されている。本例においても同様の検索を行った結果、上記に示した特徴が認められ、リンパ節転移を予測する上で有意な検査であることが推察された(図4)。

本例では、もしも本人が外科手術を希望しなかった場合には、ESDを施行していた可能性が有る¹⁰⁾。術前のCT検査ではリンパ節転移を診断し得なかったため、ESDで加療していた場合、切除病変の病理結果からも「適応拡大治癒切除」と判定された可能性が高く、ガイドライン上も追加外科切除の対象と成らなかったと考えられる。その結果、後日の経過中にリンパ節転移、遠隔転移が見つかり、予後不良となった可能性がある。

適応拡大治癒切除後の経過観察には、年に1-2回の内視鏡検査に加えて、腹部超音波検査、CT検査などで転移の有無を調べる事が望ましいとされている。本例の経験から、我々は適応拡大病変のESD後には半年後・1年後・その後は1年ごとのCT検査を行い、転移病変の出現について外科手術にならない最低5年間の経過観察が必要と考えた。

結 語

今回我々は、リンパ節転移を有していた潰瘍性変化のない径1cm未分化型粘膜内早期胃癌の一例を経験した。本例では転移ありの予測はできなかった。今回精査した病理所見も含めて、今後未分化型粘膜癌での転移関連因子の検討を行いたい。

適応拡大病変にESDを施行するにあたって、稀ながらリンパ節転移陽性例が存在する事を念頭に置いて、慎重に行い術前説明を行い、適応拡大治癒切除が得られた場合においても、定期的なCT検査が必要であると考えられた。

引用文献

- 1) Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma :

- 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011 ; 14 : 101-112.
- 2) Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011 ; 14 : 113-123.
 - 3) Hirasawa T, Gotoda T, Miyama S, Kato Y, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009 ; 12 : 148-152.
 - 4) Hirasawa T, Fujisaki J, Fukunaga T, Yamamoto Y, et al. Lymph node metastasis from undifferentiated-type mucosal gastric cancer satisfying the expanded criteria for endoscopic resection based on routine histological examination. *Gastric cancer* 2010 ; 13 : 267-270.
 - 5) Kunisaki C, Takahashi M, Nagahori Y, Fukushima T, et al. Risk factors for lymph node metastasis in histologically poorly differentiated type early gastric cancer. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 498-503.
 - 6) Hyun Jeong Kang, Dae Hwan Kim, Tae-Yong Jeon, Tae-Yong Jeon, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer : experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010 ; 72 : 508-515.
 - 7) Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, Hiki N, et al. Two rare cases of node-positive differentiated gastric cancer despite their infiltration to sm1, their small size, and lack of lymphatic invasion into the submucosal layer. *Gastric Cancer* 2008 ; 11 : 53-58.
 - 8) Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer : relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007 ; 10 : 35-38.
 - 9) Matsumoto M, Taniguchi H, Sekine S,

Shimoda T, et al. Histological Predicting Factor of Gastric Intramucosal Cancer with Lymph Node Metastasis. *Stomach and Intestine* 2009 ; 44 : 8-14.

- 10) Yanai H, Sakaguchi E, Ishigaki N, Chubachi T, et al. Conventional and Thin Probe EUS (Endoscopic Ultrasonography) for Early Gastrointestinal Cancer Lesions. *Stomach and Intestine* 2012 ; 47 : 456-465.

Rare Lymph Node Metastasis from Undifferentiated-Type Early Gastric Cancer : Case of Mucosal Cancer, without Ulcer, and of 1cm.

Yoriomi HAMADA, Hideo YANAI¹⁾,
Tatsunori CYUBACHI²⁾, Eiki SAKAGUCHI²⁾,
Hideto HAYASHI³⁾, Takumi FURUYA³⁾ and
Tomoyuki MURAKAMI⁴⁾

Department of General Medicine, Kanmon Medical Center, 1-1 Sotoura, Cyofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 1) Department of Clinical Research, Kanmon Medical Center, 1-1 Sotoura, Cyofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 2) Department of Gastroenterology, Kanmon Medical Center, 1-1 Sotoura, Cyofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 3) Department of Surgery, Kanmon Medical Center, 1-1 Sotoura, Cyofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan 4) Department of Pathology, Kanmon Medical Center, 1-1 Sotoura, Cyofu, Shimonoseki, Yamaguchi 752-8510, Japan

SUMMARY

In late years, the adaptation of ESD for the early gastric cancer tends to be spread in Japan. According to Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010, the early gastric cancer having a negligible risk of lymph node metastasis except absolute indication is decided as the lesion satisfying the expanded criteria. The Doctors performing ESD for the cancer satisfying the

expanded criteria positively are not rare. However, we experienced the case that had lymph node metastasis although satisfying the expanded criteria for ESD.

The case is female in 40s. Endoscopic examination revealed a type 0Ⅱc tumor of the 10×5mm size in the antrum of stomach, and diagnosed Group5 (sig). It was estimated to be satisfying the expanded criteria for ESD, but the

patient hoped to be performed surgery as certain treatment. After surgery, pathological analysis revealed that the gastric cancer had #4d lymph node metastasis although it was 10mm size, UL (-), M, ly0, v0 and satisfied the expanded criteria for ESD. So it is very important thing that we report to patient of the metastasis risk of the cancer satisfying the expanded criteria.