

## 症例報告

### 所属リンパ節転移を認めた長径7mmの Type III胃カルチノイドの1例

竹下 宏樹<sup>1</sup>, 櫻本 信一<sup>1</sup>, 高瀬健一郎<sup>1</sup>, 鷺尾真理愛<sup>1</sup>  
藤森 喜毅<sup>1</sup>, 岡 伸一<sup>1</sup>, 佐藤 弘<sup>1</sup>, 永田 耕治<sup>2</sup>  
小山 勇<sup>1</sup>, 大辻 英吾<sup>3</sup>

<sup>1</sup>埼玉医科大学国際医療センター消化器外科

<sup>2</sup>埼玉医科大学国際医療センター病理診断科

<sup>3</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学

### Diminutive Type III Gastric Carcinoid with Regional Lymph Node Metastasis: A Case Report

Hiroki Takeshita<sup>1</sup>, Shinichi Sakuramoto<sup>1</sup>, Kenichiro Takese<sup>1</sup>, Marie Washio<sup>1</sup>  
Yoshitaka Fujimori<sup>1</sup>, Shinichi Oka<sup>1</sup>, Hiroshi Sato<sup>1</sup>, Koji Nagata<sup>2</sup>  
Isamu Koyama<sup>1</sup> and Eigo Otsuji<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Digestive Surgery, Comprehensive Cancer, Saitama  
Medical University International Medical Center*

<sup>2</sup>*Department of Pathology Saitama Medical University International Medical Center*

<sup>3</sup>*Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

(緒言) 胃カルチノイドは悪性度の低い上皮性内分泌腫瘍であるが、高ガストリン血症を伴わない Type III は生物学的悪性度が高く所属リンパ節転移を念頭においた治療方針の決定が必要である。今回、所属リンパ節転移を認めた長径7mmの Type III 胃カルチノイドの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

(症例) 46歳男性。検診の上部消化管内視鏡検査にて胃体上部前壁に7mm大のSMTを指摘され、生検にてneuroendocrine tumor Grade1と診断。萎縮性胃炎を認めず、血清ガストリン値は正常で抗胃壁細胞抗体陰性であったためsporadicなType III胃carcinoidと診断し、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行した。ESDの病理診断は7×4mm, pT1(SM), ly0, v1, G1であったため、追加切除として腹腔鏡補助下噴門側胃切除(D1+郭清)を施行した。切除標本の病理診断ではカルチノイドの遺残は認めないものの#3aリンパ節に転移(1/2)を認めた。

(考察) 粘膜下層への浸潤を認めるType IIIの胃カルチノイドにおいては、癌に準ずるような根治的切除が必要であると考えられた。

キーワード：胃カルチノイド、リンパ節転移、腹腔鏡手術、噴門側胃切除。

平成26年3月6日受付 平成26年4月8日受理

\*連絡先 竹下宏樹 〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1

hiroki97@koto.kpu-m.ac.jp

## Abstract

Among the three subtypes of gastric carcinoid, type III which are sporadic carcinoids without hypergastrinemia, tend to be malignant characteristics. This study reports a small (7mm) type III gastric carcinoid, limited to the superficial layer of the submucosa (sm2), with a low Ki-67 index (1%) but with angiovascular invasion and perigastric lymph node involvement. We successfully treated the type III gastric carcinoid and lymph node metastasis by laparo-assisted proximal gastrectomy (LAPG) after endoscopic submucosal dissection. This case suggests that curative resection as gastric cancer should be considered in small type III gastric carcinoids.

**Key Words:** Gastric Carcinoid, Lymph Node Metastasis, Laparoscopic Surgery, Proximal Gastrectomy.

## はじめに

胃カルチノイドは、一般的に生物学的悪性度は低いとされている<sup>1)</sup>が、高ガストリン血症を伴わない Type III は他の Type に比べ、リンパ節転移や肝転移を来す頻度が高く、悪性度が高いと考えられている。現在のところ、Type III 胃カルチノイドの頻度が低いこともあり、微小な腫瘍に対し、内視鏡治療による局所切除に留めるか、根治的切除が必要かについては一定の見解が得られていない。今回、長径7mmの Type III 胃カルチノイドに対し、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行し、その後の追加外科切除にて所属リンパ節転移を認めた1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：46歳，男性。

主 訴：特になし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成25年1月、健康診断目的で施行された上部消化管内視鏡検査にて、胃体上部前壁に6~7mm大の隆起性病変を認め、生検にて胃カルチノイドと診断された。平成25年2月、精査加療目的に当院紹介となった。

初診時身体所見：身長180.7cm、体重91.4kg、貧血、黄疸認めず。腹部は平坦軟で、圧痛認めず、腫瘤を触知しなかった。下痢や気管支喘息様発作、顔面紅潮などのカルチノイド症候群を示唆する症状は認めなかった。

血液検査所見：腫瘍マーカーはCEA、CA19-9、

SCCいずれも正常で、血清セロトニンも正常範囲内(119ng/ml(正常値57~230ng/ml))であった。ヘリコバクターピロリ抗体IgGは陰性、抗胃壁細胞抗体も陰性で、血清ガストリン値は163pg/ml(正常値42~200pg/ml)と正常範囲内であった。ホルモン検査では、ノルアドレナリン677pg/ml(正常値100~450pg/ml)、副甲状腺ホルモン-インタクト66.7pg/ml(正常値10~65pg/ml)、インスリン14.7μIU/ml(正常値1.9~13.7IU/ml)と軽度高値を認めたが、その後行われた再検査では正常範囲内であった。またその他のプロラクチン、コルチゾール、アルドステロン、下垂体ホルモンは正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査・超音波内視鏡(EUS)：萎縮性胃炎の所見を認めなかった。胃体上部前壁に7~8mm大の黄白色のSMT様隆起を認めた。粘膜表面には、拡張した微細血管を認めた。EUSでは病変は6.2×2.7mmで粘膜下層を中心に低エコー像として描出された(図1)。同部位からの生検で、胃カルチノイド(neuroendocrine tumor Grade1(NET G1), MIB-index<2%, chromogranin(+), synaptophysin(+))と診断が得られた。

胸腹部造影CT：胃壁の病変は指摘できず、所属リンパ節や肝臓・肺野に明らかな転移を疑わせる所見を認めなかった。また、左副腎に径23mm大の不整形結節と甲状腺左葉に径3~10mm大の低吸収域を認めた。

頸部エコー検査：甲状腺に径2~10mmのcystを4ヶ所認め、cyst内部には析出物を認めた。副甲状腺腫は認めなかった。

頭部 CT・MRI：下垂体に腫大や腫瘤性病変認めなかった。その他、頭蓋内に病変認めなかった。

以上より、sporadic な Type III carcinoid と診断。深達度は SM が疑われたが、明らかな転移性病変を認めなかったため、診断および治療目的で平成 25 年 4 月内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) による、原発巣の切除を行なった。また、副腎結節は非機能性の副腎腺腫と診断し、経過観察することとした。

ESD 所見：剥離深度を筋層直上とし、腫瘍を含む検体を一括切除した。切除時間は 53 分、穿孔なし、出血微量であった。ESD 後合併症を認めず、4 病日に退院となった。

ESD 標本病理組織所見：標本は粘膜下層ま

で切除され、背景胃粘膜は萎縮の見られない胃底腺で、enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia は認めなかった。診断は Carcinoid tumor / Neuroendocrine tumor G1 [U, Post, 7×4 mm, pT1 (SM), ly0, v1, G1 (MI: < 1/10 HPF, Ki-67 LI: 1%)] であり、切除断端は陰性であった。腫瘍は粘膜下層(粘膜筋板から 800 μm まで)まで増殖を認めた。免疫染色は chromograninA: 3+, synaptophysin: 3+, CD56: 0, Gastrin: 0, serotonin: 2+ であった (図 2)。

ESD の結果、sm2 浸潤および脈管浸潤陽性 (v1) であったため、追加切除の方針とした。胃癌取扱い規約第 14 版では、pT1b2 (800 μm), cN0 であり、胃癌診療ガイドライン第 3 版に準

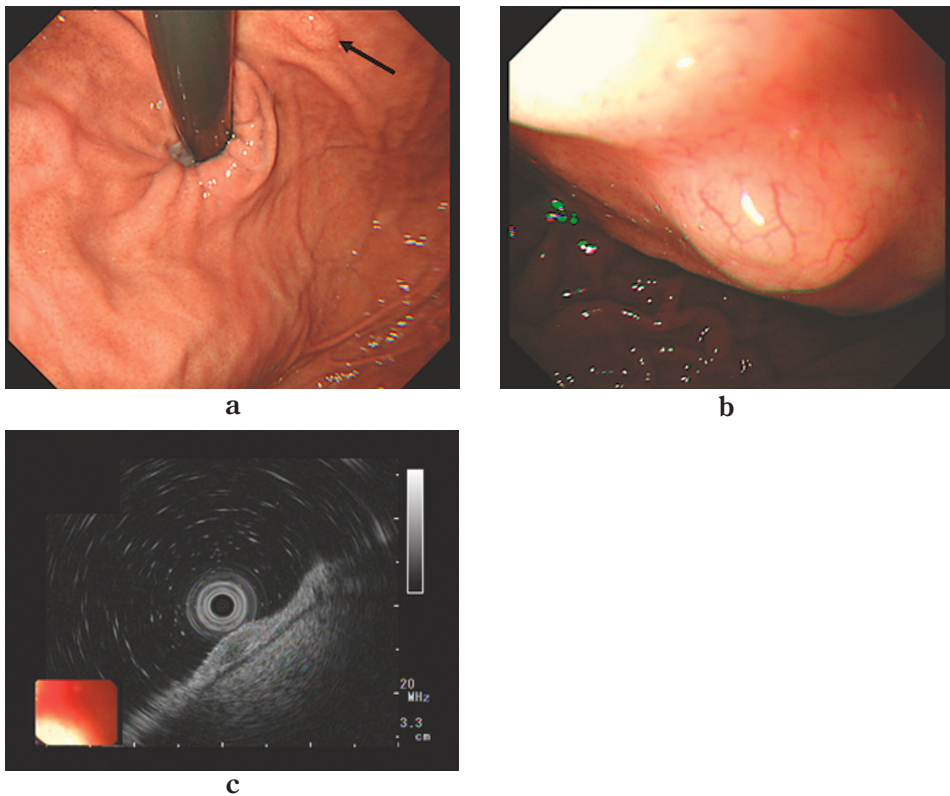


図 1 (a,b) 上部消化管内視鏡所見:萎縮性胃炎の所見無く、regular arrangement of col-lecting venules (RAC) の所見を認めた。胃体上部前壁に 7~8 mm 大の比較的境界明瞭な隆起性病変を認める (矢印)。粘膜表面は正常で血管の走行を認め、黄白色であった。  
(c) EUS 所見: 病変は 6.2×2.7mm で粘膜下層を中心に低エコー像として描出されたが、第 4 層以下は保たれていた。

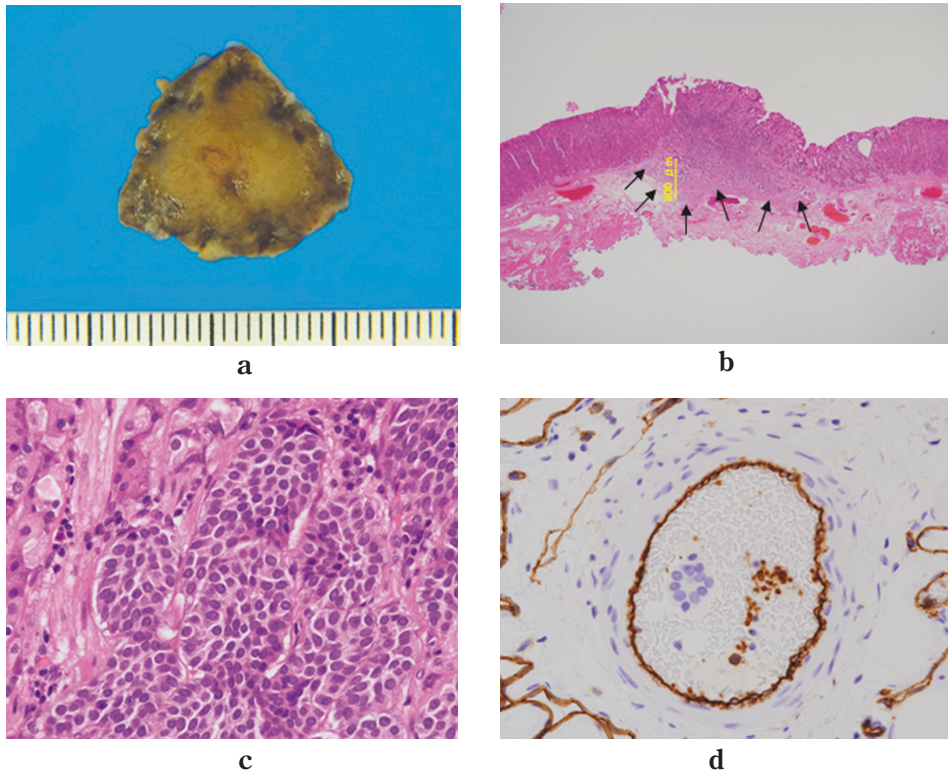


図2 ESD 摘出標本。(b) 腫瘍は粘膜下層まで増殖を認めた。矢印は粘膜下層浸潤部位を示している。粘膜下層浸潤の計測は、HE 染色にて認識できる錯綜粘膜筋板最下縁からの距離を計測し、 $800\mu\text{m}$ とした。(c) HE 染色にて、腫瘍細胞は小型円形の核を持ち、胞巣状、索状構造をとりながら浸潤性増殖をしている。(d) CD31の免疫染色で染められた静脈にカルチノイドの浸潤を認め、静脈浸潤陽性(v1)と診断した。

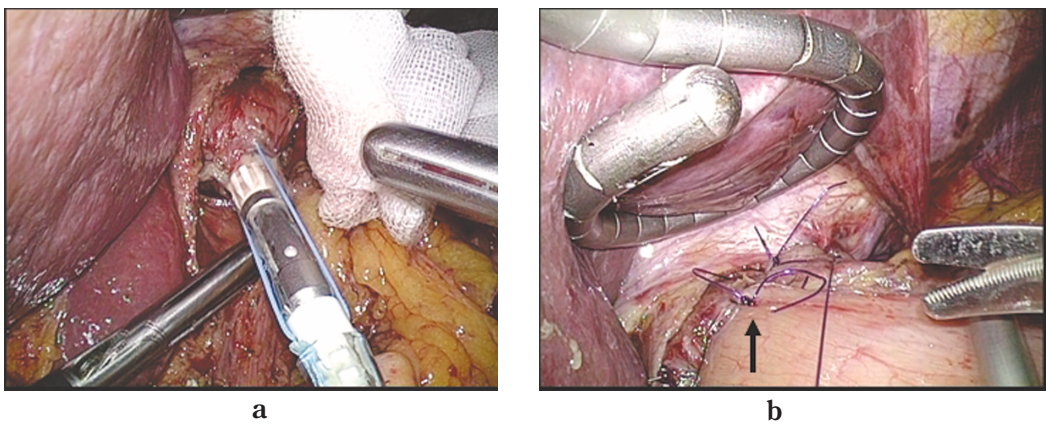


図3 術中所見。(a) 食道を linear stapler で切離後、食道断端に経口アンビルを導出した。(b) 残胃大彎を食道前壁に2針縫合固定(矢印)し、さらに左右の横隔膜脚に胃壁を縫合固定し、噴門形成を行った。

じ、平成25年7月噴門側胃切除術、D1+リンパ節郭清を行うこととした。アプローチに関しては研究段階の治療であることのinformed consentを患者から得たうえで、腹腔鏡補助下で施行することとした。

手術所見：術前にESD scar部に上部消化管内視鏡でクリッピング行ったうえで、手術を施行した。腹腔鏡下にて、左胃動静脈、左胃大網動静脈、短胃動静脈、後胃動静脈を切離して、D1+郭清を行った。口側切離ラインは腹部食道としてlinear staplerで切離した。また、小彎のアーケードは右胃動脈の分枝を2本温存する部位で処理した。上腹部正中に5cmの小切開をおき、胃を引き出して病変のクリップを確認し、肛門側切離ラインを決定した。再建は経口アンビルを用いた食道残胃吻合を行い、腹腔鏡下に噴門形成を行った(図3)。手術時間は317分、出血量は44gであった。

手術摘出標本病理：胃体上部前壁小湾よりにESD scarを認めるものの、胃標本にカルチノイドの遺残を認めなかった。リンパ節標本ではNo3aに1つ転移を認めた(pN1)。

術後経過：特に合併症を認めず、術後第13病日に退院となった。術直後は食後の胃膨満感や逆流症状を認めていたが、PPIと胃排出促進剤(六君子湯エキス顆粒、モサプリドクエン酸塩)の併用で、症状は改善した。上部消化管内視鏡検査では軽度の逆流性食道炎(ロサンゼルス分類: Grade B)を認めたが、残胃に食物残渣を認めなかった。また吻合部狭窄を認めず、内視鏡の通過は良好であった。現在、外来にて経過観察中であるが、術後半年の検査では再発を認めていない。

## 考 察

カルチノイドは消化管悪性上皮性腫瘍の中では比較的にまれな腫瘍であり、内分泌細胞から構成される高分化の悪性度の低い、一種の癌種と位置づけられている。2010年WHO分類では、低分化型高悪性度の神経内分泌癌(NEC)とともに、内分泌系の性質と表現型を有する膵・消化管腫瘍をneuroendocrine neoplasms(NEN)と

総称され、カルチノイドは高分化型の神経内分泌腫瘍(NET)という名称を用いる方向にある。

胃カルチノイドは、セロトニン産生細胞である胃底腺領域に存在するECL細胞を発生源としていて、本邦では消化管カルチノイドの26~28%を占め、直腸に次いで高い頻度となっているが、胃悪性上皮性腫瘍の中では比較的にまれな腫瘍(0.4%)である<sup>2)</sup>。

胃カルチノイドは臨床的にRindiら<sup>3)</sup>により、①Type I:萎縮性胃炎を背景に高ガストリン血症を伴うもの、②Type II: Multiple endocrine neo-plasia type I(MEN-I)およびZollinger-Ellison症候群による高ガストリン血症を伴うもの、③Type III: ガストリンとは無関係にsporadicに発症するものの3つに分類されている。本症例は血清ガストリン値が正常であり、さらに萎縮性胃炎を認めず、抗胃壁細胞抗体陰性であった。さらに副腎腫瘍を認めるものの、MEN-Iに対する精査を行ったが否定的であったため、Type III胃カルチノイドと診断した。

Type IIIは生物学的悪性度が高いとされ<sup>1)</sup>、Gilligan<sup>4)</sup>はこれに基づき、Type IIIに対して、リンパ節郭清を伴う胃切除を行うという治療指針を提唱している。しかしながら、Rindiらの検討にはType III胃カルチノイドに神経内分泌細胞癌(poorly differentiated endocrine carcinoma)が含まれており、本邦における岩下ら<sup>5)</sup>の検討ではType IとType III胃カルチノイドの間に組織像そのものに大きな差は無く、リンパ節転移率にも有意差は認めないと報告されており、Type III胃カルチノイドに対する治療指針は確立されているとはいえない。

今日においては、内視鏡治療の進歩により、内視鏡的粘膜下層剝離術(ESD)が開発され、大きな腫瘍やsm浸潤を認める腫瘍に対する技術的な制限が解決され、胃癌に対してはリンパ節転移リスクの評価に基づく、適応拡大の臨床試験が行われている(JCOG1009/1010)<sup>6)</sup>。胃カルチノイドにおいても、ESDの適応を検討する際、リンパ節転移のリスク評価が必要である。Sogaら<sup>7)</sup>は胃カルチノイドのリンパ節転移率は、腫瘍径が1.0cm以下 8.2%、1.1~2.0cm

24.2%, 2.1~3.0cm 34.4%, 3.1~4.0cm 55.6%と腫瘍の大きさとともに転移率は漸増すると報告している。また神田ら<sup>8)</sup>は深達度 m では 0%, sm では 24%, mp では 35%, ss では 55%, se では 92%, Si では 100%と腫瘍が深部に浸潤するに従い転移率は増加すると報告している。さらに, Soga ら<sup>9)</sup>は, 深達度が sm の場合, 腫瘍径が 10 mm 以下で 7.9%の転移率があり, 5 mm 以下であっても 4.6%の転移率を認めると報告しており, Type III 胃カルチノイドに限っても, 5 mm 以下の病変でリンパ節転移を伴う症例が報告されている<sup>10,11)</sup>。

近年, Type III 胃カルチノイドに対しても, ESD を含めた内視鏡治療の適応について検討する報告が散見される。赤松ら<sup>12)</sup>は, Type III 胃カルチノイドの多施設集計を行い, ESD を含めた内視鏡治療の適応は NET G1ないし G2 でかつ 10 mm 以下の病変に限るとしているが, 10 mm 以下の病変であっても他のリスク要因がある場合には外科的治療が必要であると述べている。本症例も, 7 mm の NET G1 であったが, ESD 標本の病理検査にて深達度 sm2 および v1 と診断されたため, 悪性度の高い病変の可能性を考慮して, リンパ節郭清を含む追加外科切除を行った結果, リンパ節転移を認めた。治療指針の決定には症例の集積が必要であるが, Type III 胃カルチノイドは頻度が低く, 赤松らの前述の多施設集計でも 10 施設から 30 例の報告にとどまっている。現状では, 粘膜下層への浸潤を認める Type III 胃カルチノイドは内視鏡治療による一括切除が可能であっても, ESD 後の追加切除を含むリンパ節郭清を伴った外科的切除が必要であると考えられる。

Type III 胃カルチノイドに対する外科治療は, European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) のガイドラインにて, 胃癌に準じた外科治療を行うと提唱されており<sup>15)</sup>, 本邦でも胃癌診療ガイドラインに基づいて行なわれることが多い。前述の胃カルチノイドのリンパ節転移のリスク評価では, 胃癌と比べ転移リスクが低いとは言えないが, リンパ節転移陽性例のほうが報告例となりやすく, リンパ節転移率が本来

より高めに出ている可能性 (publication bias) を考慮しても, 胃痛以上の拡大手術の必要性は乏しいと考える。本症例でも T1b2, N0 の術前診断に基づき, 胃切除術 (D1 + 郭清) を施行することとした。また 1/2 以上の胃を温存できる U 領域の腫瘍であり, ガストリンの減量を目的とした前庭部の切除は必須ではない Type III 胃カルチノイドであるため, 腹腔鏡補助下噴門側胃切除を施行した。

胃癌に対する腹腔鏡手術については, JCOG 0912<sup>16)</sup> や JLSSG0901<sup>17)</sup> など, その安全性と根治性についての臨床試験が行われ, 現在のところ研究的な治療である。しかしながら, 早期癌に対する, 腹腔鏡下胃切除術は十分な informed consent のもと広く行われており, 噴門側胃切除に関しても, 定型化された手技が報告されている<sup>13,14)</sup>。当院においても, 2013 年 1 月から 12 月までの 1 年間に, 早期胃癌や胃カルチノイドに対し, 12 例の腹腔鏡補助下噴門側胃切除術を施行した。平均手術時間は 311 分, 平均出血量は 56 g で, 平均リンパ節郭清個数は 27.8 個であった。術後平均在院日数は 13.6 日で, 術後合併症としては Grade 2 の縫合不全と胆嚢炎をそれぞれ 1 例ずつ認めた。6 例がフォローの上消化管内視鏡検査を施行していたが, 2 例にロサンゼルス分類で Grade B の逆流性食道炎をみとめ, 1 例に軽度の吻合部狭窄を認めるものの, 全 12 例において経口摂取の低下を来すような, 逆流や狭窄などの自覚症状は認めていない。また, 現在のところ, 全 12 例が無再発生存中である。やや手術時間が長いものの, U 領域の粘膜下層までにとどまる Type III 胃カルチノイドに対する腹腔鏡補助下噴門側胃切除術は安全性や短期の手術成績に関して容認できると考えられる。

## 結 語

粘膜下層への浸潤を認める Type III の胃カルチノイドにおいては, 10 mm 以下の小さなカルチノイドであってもリンパ節転移を認める症例の報告が散見されており, 癌に準ずるような根治的切除が必要であると考えられる。また, 今

後胃癌に対する腹腔鏡下手術の安全性や根治性が確認されれば、胃カルチノイドに対する腹腔鏡下手術の導入も積極的に行うべきであると考えられる。

"The authors indicated no potential conflict of interest."

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19 Suppl 1: S20-29.
- 2) 渡辺英伸. [腸のカルチノイド] 腸のカルチノイド腫瘍診断の問題点とトピックス (日米の比較を含む). *胃と腸* 1989; 24: 853-857.
- 3) Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology.* 1993; 104: 994-1006.
- 4) Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 338-352.
- 5) 岩下明德, 高山成吉, 尾石樹泰, 岩井啓一郎, 八尾隆史, 下田忠和, 原岡誠司, 栗原憲二, 橋本紀三, 豊島里志, 大城由美, 橋本洋, 八反田洋一, 竹下盛重, 山本一郎, 福田敏郎. 胃カルチノイドの臨床病理学的検索特に Type I (A型胃炎に合併)と Type III (sporadic) のリンパ節転移について. *胃と腸* 2000; 35: 1365-1380.
- 6) Takizawa K, Takashima A, Kimura A, Mizusawa J, Hasuike N, Ono H, Terashima M, Muto M, Boku N, Sasako M, Fukuda H; Gastrointestinal Endoscopy Study Group (GIESG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG); Stomach Cancer Study Group (SCSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1009/1010. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43 : 87-91.
- 7) Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. *Surg Today.* 1997; 27: 892-901.
- 8) 神田裕, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘. 胃カルチノイドの2例と本邦報告例の検討. *癌の臨* 1986; 32: 819-825.
- 9) Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer.* 2005; 103: 1587-1595.
- 10) 柳下 淳, 小野裕之, 角嶋直美, 滝沢耕平, 田中雅樹, 松林宏行, 山口裕一郎. カルチノイド・内分泌細胞癌—臨床の立場から. *胃と腸* 2010; 45: 1907-1915.
- 11) Shinohara T, Ohyama S, Nagano H, Amaoka N, Ohta K, Matsubara T, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Kato Y, Muto T. Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis. *Gastric Cancer.* 2003; 6: 262-266.
- 12) 赤松泰次, 海崎泰治, 斉藤裕輔. 胃カルチノイド腫瘍の多施設集計. *胃と腸* 2013; 48: 1023-1028.
- 13) 桜本信一, 片田夏也, 山下継史, 柴田知隆, 根本昌之, 渡邊昌彦. 腹腔鏡下噴門側胃切除術におけるリンパ節郭清 脾動脈周囲の術野展開 後腹膜からの臍剥離法. *手術* 2010; 64: 1925-1932.
- 14) 比企直樹, 福永 哲, 山口俊晴. 胃・十二指腸の鏡視下手術 胃癌に対する鏡視下手術 腹腔鏡下噴門側胃切除術. *消外* 2007; 30: 752-763.
- 15) Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniwski P, Ahlman H, Wiedenmann B; European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004; 80: 394-424.
- 16) Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, Yoshikawa T, Ando M, Terashima M, Ito S, Takagi M, Takagane A, Ninomiya M, Fukushima N, Sasako M. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912). *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 324-327.
- 17) Yoshikawa T, Fukunaga T, Taguri M, Kunisaki C, Sakuramoto S, Ito S, Morita S, Tsuburaya A. Laparoscopic or open distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer, a randomized Phase II trial (LANDSCOPE trial). *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42 : 654-657