

症例報告

高ガストリン血症を伴う胃カルチノイド腫瘍に対して腹腔鏡下胃全摘術を施行した2例

鈴木崇文*, 神津慶多**, 辻本広紀**, 平木修一**, 矢口義久**,
熊野 勲**, 伊藤 希**, 高畑りさ**, 長谷和生**, 上野秀樹**

防医大誌 (2019) 44 (2) : 85-91

要旨：胃神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) は発生機序の違いに基づいてI型からⅢ型の3つに分類され、高ガストリン血症を伴うI型胃NETは転移の頻度は低く、予後良好とされている。一方、I型胃NETにおいて深達度がsm以深に及んだ場合には、リンパ節転移の頻度は胃癌と同等であるとの報告もあるなど、局所胃切除の根治性に関して十分に議論されておらず、確立された術式は存在しない。今回我々は、I型胃NETに対し腹腔鏡下胃全摘術 (Laparoscopic total gastrectomy: LTG) を施行した2例を経験したので報告する。

【症例1】70歳代女性。検診の上部消化管内視鏡検査で噴門部から胃体下部にかけて多発性の隆起性病変を指摘され、生検の結果carcinoid tumorと診断された。血清ガストリン値は3,000 pg/mL以上と高値であった。外科的治療の方針となりLTG (D1+リンパ節郭清) を施行した。病理組織検査では胃体中部大弯に6 mm大の隆起性病変を認めNET G1, pT1b pN0 ly0 v0の診断であった。背景胃にはendocrine cell micronest (ECM) を胃全体に散在性に認めた。合併症なく経過し、術後8年の現在も無再発経過中である。

【症例2】70歳代女性。検診の上部消化管内視鏡検査で胃体上部後壁に5 mm大の隆起性病変を指摘され、生検でcarcinoid tumorと診断された。血清ガストリン値は3,000 pg/mL以上と高値であった。内視鏡的粘膜下層剥離術を施行したが垂直断端陽性、静脈侵襲陽性であったため追加切除目的で当科紹介となり、LTG (D1+リンパ節郭清) を施行した。病理組織検査では標本中にESD後の遺残を認めず、NET G1, pT1b pN0 ly0 v1の診断で、背景胃全体にECMを認めた。合併症なく退院し、術後4年経過した現在も無再発経過中である。

【結語】I型胃NETに対してLTGを施行した症例を経験した。I型胃NETでは、その発生機序を十分に理解し、腫瘍学的観点や機能温存の観点から至適な術式を決定する必要があると考えられた。

索引用語： 胃NET / 高ガストリン血症 / 腹腔鏡下胃全摘術

緒言

胃カルチノイド腫瘍は神経内分泌細胞から発生する腫瘍で、胃癌取扱い規約第15版¹⁾では悪性上皮性腫瘍の中の特殊型と位置付けられる。WHO分類²⁾では神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) に分類され、核分裂像やKi-67指数によってG1~G3にグレード分類される。

Rindiは胃NETを基礎疾患、高ガストリン血症の有無からI~Ⅲ型に分類し、この分類は腫瘍の悪性度や臨床経過とよく相関するため、治療法の選択に有用と報告している³⁾。このうち、自己免疫性胃炎 (A型胃炎) を背景として高ガストリン血症を伴うI型胃NETは、胃底腺領域に多発し、転移の頻度は低く、予後良好とさ

*防衛医科大学校初任実務研修医
Resident, National Defense Medical College, Tokorozawa,
Saitama 359-8513, Japan

**防衛医科大学校外科学講座
Department of Surgery, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

平成30年12月11日受付
平成31年2月6日受理

れている⁴⁾。一方、I型胃NETであっても脈管浸潤や、リンパ節転移を認めた症例も報告されている⁵⁻⁷⁾。I型胃NETに対する治療方針としては、①内視鏡的に切除不能、②浸潤傾向を示す、③多発性で内視鏡的完全切除が困難である、という場合に胃切除が考慮されるが、局所胃切除か胃全摘の術式選択に関しては明確な基準はない⁸⁾。今回我々は、I型胃NETに対して腹腔鏡下胃全摘術(Laparoscopic total gastrectomy: LTG)を施行した2例を経験したので報告する。

症例 1

患者：70歳女性。

主訴：検診異常。

現病歴：2010年、検診の上部消化管内視鏡検査で胃体下部から噴門部にかけて多発性の隆起性病変を指摘された。生検でcarcinoid tumorと診断され当院紹介となった。胃酸分泌抑制薬の内服はなかった。

既往歴：17歳 虫垂炎（虫垂切除術）、59歳 胆嚢炎（腹腔鏡下胆嚢摘出術）、70歳 橋本病。

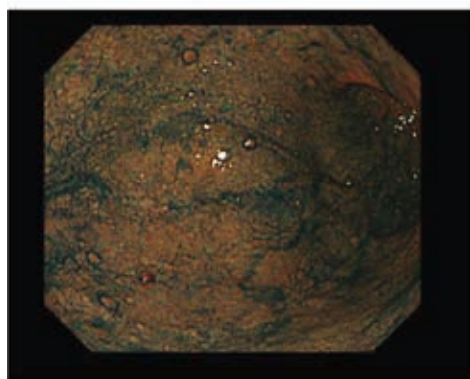
家族歴：兄 肝臓癌。

入院時現症：身長160 cm、体重70.5 kg、BMI 27.5。顔面紅潮や下痢などのカルチノイド兆候を認めなかった。腹部は平坦・軟で、右上腹部、右下腹部に手術痕がみられた。

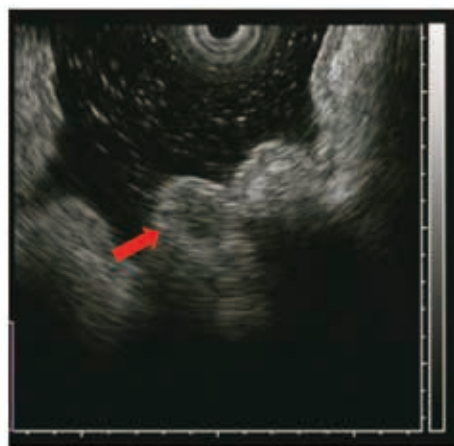
検査所見：内分泌学的検査では、血清ガストリン値が3,000 pg/mL以上と高値であり、TSHが61.19 μ IU/mLと高値、freeT4は0.44 ng/dLと

軽度低下していた。尿中5-HIAAは正常範囲内であった。上部消化管内視鏡検査では萎縮性胃炎を認め、胃噴門部から体下部にかけて3～5 mm大の多発する隆起性病変を認め、5 mm大の隆起性病変 (Figure 1a) では、超音波内視鏡検査において第2～3層にかける低エコー病変として描出された (Figure 1b)。この病変からの生検では、核分裂像が目立たない均一な腫瘍細胞がリボン状に増殖する像が見られ (Figure 3a)、免疫組織染色ではChromogranin A (+)、Synaptophysin (+)、CD56 (-)で胃NET G1と診断された。また背景胃粘膜には、分泌細胞微小包巣 (endocrine cell micronests: ECM) が多数認められた (Figure 3b)。造影CTで膈内腫瘍性病変やリンパ節転移、遠隔転移を認めなかった。

臨床経過：以上からNET G1、I型胃NETの診断で、6個以上の多発を認め内視鏡的完全切除が困難であったため、LTG (D1+リンパ節郭清)を行った。手術時間は4時間34分、出血量は少量であった。切除標本では胃体中部大弯に6 mm大の隆起性病変を認め (Figure 2)、組織学的にNET G1、pT1b pN0 ly0 v0と診断された。背景の胃粘膜は萎縮が著明であり、幽門洞部にGastrin産生細胞の過形成が認められた。術後3日目の血清ガストリン値は51 pg/mLと正常化し、術後経過良好で7日目に退院となった。術後8年経過した現在、再発なく外来通院中である。



1-a



1-b

Figure 1. 胃 NET 診断時の上部消化管内視鏡検査所見。コントラスト法で隆起性病変が多数認められた (a)。超音波内視鏡検査所見では2～3層にかけて低エコー病変として描出された (b 矢印)。

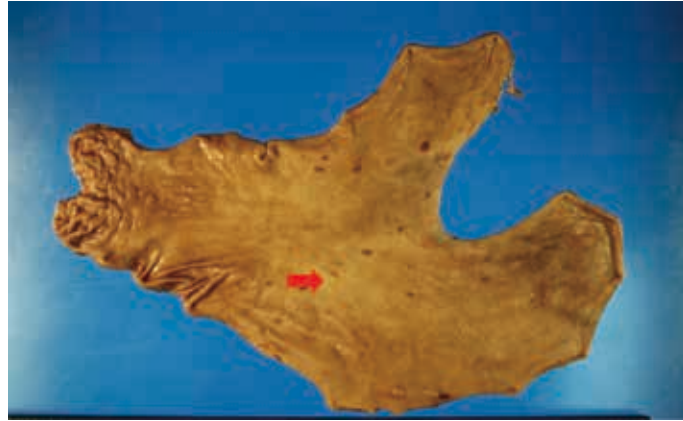


Figure 2. 切除標本検体の胃体中部大弯に6 mm 大の隆起性病変を認めた (矢印)。

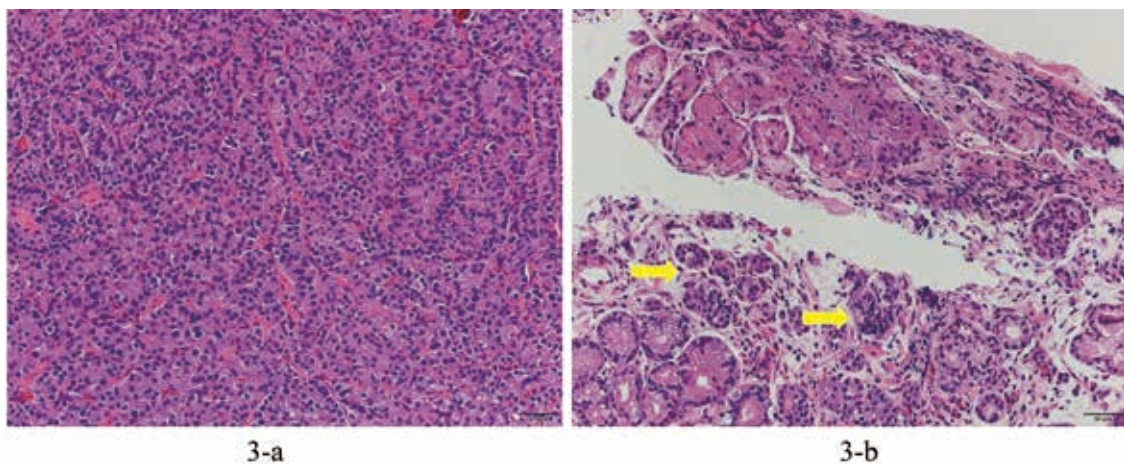


Figure 3. 腫瘍生検部位からは核分裂像が目立たない均一な腫瘍細胞がリボン状に増殖する像が見られた (a: 対物20倍)。背景の粘膜内に endocrine cell micronest が認められた (b 矢印: 対物10倍)。

症 例 2

患者：77歳女性。

主訴：検診異常。

現病歴：2014年，検診の胃透視検査で異常を指摘され，上部消化管内視鏡検査で胃体上部後壁に5 mm大の隆起性病変認めた。生検で carcinoid tumorと診断され当院紹介となった。胃酸分泌抑制薬の内服はなかった。

既往歴：50歳頃 高血圧，脂質異常症，60歳頃 2型糖尿病。

家族歴：姉 膵癌。

入院時現症：身長148 cm，体重45 kg，BMI 20.5。顔面紅潮や下痢などのカルチノイド兆候を認めなかった。腹部は平坦・軟であった。

検査所見：血液学的検査では，血清ガストリン値が3,000 pg/mL以上と高値を呈していた他，特記すべき異常は認めなかった。尿中5-HIAAは正常範囲内であった。上部消化管内視鏡検査

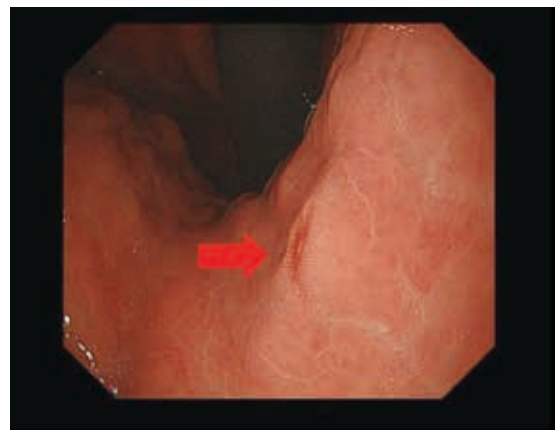


Figure 4. 胃 NET 診断時の上部消化管内視鏡検査所見。胃体上部に5 mm 大の小隆起性病変を認めた (矢印)。

では萎縮性胃炎と，胃体上部に5 mm大の隆起性病変を認めた (Figure 4)。隆起性部位からの生検で核分裂像が目立たない腫瘍細胞が索状，リボン状に増殖する像が見られ (Figure



Figure 5. 切除標本検体に腫瘍の遺残を認めなかった (矢印)。

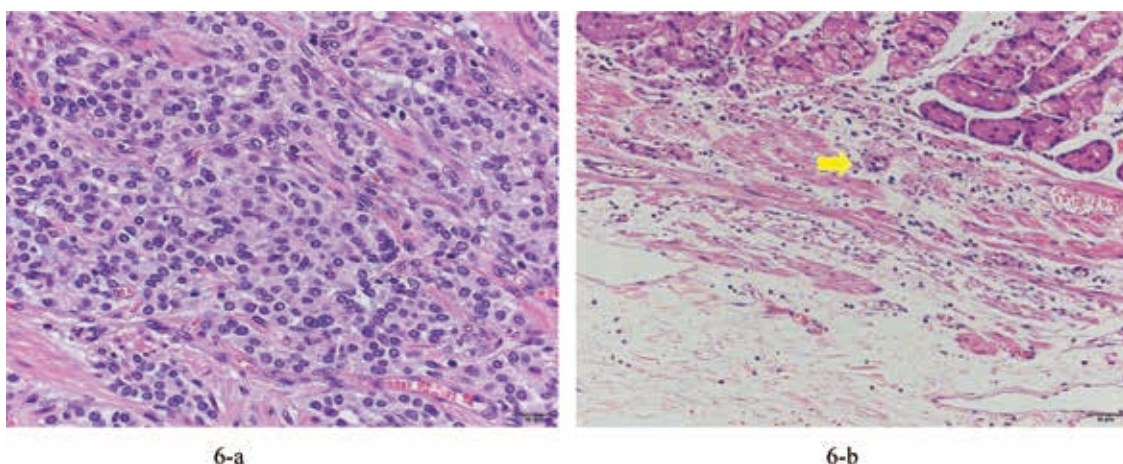


Figure 6. 腫瘍生検部位からは核分裂像が目立たない腫瘍細胞が索状, リボン状に増殖する像が見られた (6-a: 対物 20倍)。背景の胃粘膜にはendocrine cell micronestが認められた (6-b 矢印: 対物10倍)。

6a), 免疫組織染色ではChromogranin A (+), Synaptophysin (+), CD56 (+), Ki-67標識率2%未満でNET G1と診断された。背景の胃粘膜にはECMが多数見られた (Figure 6b)。造影CTで膵内腫瘍性病変やリンパ節転移, 遠隔転移は認めなかったが, 胆嚢に胆嚢腺筋腫症と胆石症の所見がみられた。

臨床経過: 上記よりNET G1, I型胃NETの診断で内視鏡的粘膜下層剥離術を施行したが垂直断端が陽性, 静脈侵襲が陽性であったため, 追加切除目的でLTG (D1+リンパ節郭清), 胆嚢腺筋腫症と胆石症に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術を行った。手術時間は4時間44分, 出血量65gであった。切除標本検体に腫瘍の遺残は認めず, 病理学的にNET G1, pT1b pN0 ly0 v1の診断であった (Figure 5)。経過良好で術後10日目に軽快退院となった。術後4年経過した現在, 再発なく外来経過観察中である。

考 察

胃神経内分泌腫瘍は胃底腺に存在する神経内分泌細胞から発生する腫瘍で, 2010年に改定されたWHO分類では核分裂数とKi-67指数によってG1~G3にグレード分類されている。G3は低分化型で増殖能および悪性度が高く, 予後不良であるが, 胃NET G1とG2の5年生存率は80%前後とされることからグレードによって予後や治療方針は異なる^{9,10)}。

胃NETの治療方針の決定にはRindiによる病型分類が広く用いられている。A型胃炎に高ガストリン血症を伴うI型, 多発性内分泌腺腫症またはZollinger-Ellison症候群による高ガストリン血症を原因とするII型, 高ガストリン血症を背景としない, 散発性に発生するIII型に分類される²⁾。これら3型の間では悪性度が異なっており, I型では転移は5%未満, 5年生存率は95%以上とされ, II型ではそれぞれ7~12%,

70～90%と予後良好である。一方でⅢ型ではリンパ節転移が55%、肝転移は24%と転移頻度が高く、5年生存率は35%以下と予後不良である⁴⁾。

本症例は高ガストリン血症と多発するECMの存在からI型胃NETと診断した。I型胃NETの背景にあるA型胃炎(自己免疫性胃炎)では抗胃壁細胞抗体により壁細胞が破壊され胃底腺領域は萎縮し胃酸分泌が低下するため、胃内の無酸状態によるnegative feedbackを受けて高ガストリン血症を呈する。ガストリンの刺激を受けて胃酸分泌を促すべく誘導されるヒスタミンは腸クロム親和性様細胞(Enterochromaffin like cell: ECL細胞)から産生されるため、ECL細胞が過形成を起こし、ECMを経てNETが発生するとされる。そのため生検組織において背景粘膜の所見を確認することがI型胃NETの診断上重要である。我々が経験した2症例とも術前に胃底腺領域から全周性に生検を行ったが、その背景粘膜にはいずれもECMを認めており、上記発生過程と合致する結果であった。

I型NETの場合、腫瘍は多発性であり、多くは10 mm未満である¹¹⁾。膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン³⁾では、腫瘍径が10 mm以上または6個以上多発するような内視鏡的切除困難症例や浸潤傾向があるI型NETには局所切除や幽門洞切除が推奨されている。幽門洞切除はガストリン産生領域を切除することで胃NETを消退させることを意図したものであるが、リンパ節転移巣に対するガストリン濃度正常化の効果は不明であり、転移リンパ節では腫瘍の消退が得られなかったI型NET症例も報告されている¹¹⁾。また幽門洞切除から16年後に腹膜播種再発した症例も報告されており¹²⁾、一般的には発育速度の遅いG1の場合には微小残存腫瘍の顕在化までに長期間が必要であり、I型NETに対する幽門洞切除の妥当性については今後の検討課題である⁶⁾。

ECMは前述のように胃NETの前病変であり、ECMの多発は胃NETの再発リスクを高めるとされている⁵⁾。報告した2症例とも、ECM発生母地である胃底腺領域を切除する目的での噴門側胃切除は可能であった。しかし、実臨床ではすべてのECMを切除すべく切除範囲を決定することは、ECMの発生母地の胃底腺は胃底

部から胃体部の広範囲にみられ、ECMが肉眼的に認められない微小病変であることから困難である。また噴門側胃切除後にも高ガストリン血症が遷延し、残胃からECMや微小NETが発生した症例も報告されている¹³⁾。

したがって、2症例においては、背景胃粘膜のECMの完全切除、および高ガストリン血症の是正を目的として、十分な説明と同意の下でLTGを施行した。また、腫瘍径10 mm未満のI型胃NETであっても脈管侵襲やリンパ節転移を伴った例も報告されている⁶⁾ことから、早期胃癌に準じたD1+リンパ節郭清を追加した。症例1では術後8年、症例2では術後4年無再発で経過しているが、LTG後には栄養状態の悪化や食事摂取量の低下などの無胃症状は必発であり、腫瘍学的観点や機能温存の観点から、I型胃NETに対する至適な術式の決定には、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

結 語

I型胃NETに対して腹腔鏡下胃全摘術を施行した2症例を報告した。I型胃NETでは、その発生機序を十分に理解し、腫瘍学的観点や機能温存の観点から至適術式を決定する必要があると考えられた。

利益相反

本論文発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編:胃癌取扱い規約第15版. 金原出版, 東京, 2017.
- 2) Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., et al. (eds.): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. WHO, 2010.
- 3) Rindi, G., Luinetti, O., Cornaggia, M. and Solcia, E.: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 104: 994-1006, 1993.
- 4) Modlin, I. M., Kidd, M., Latich, I., Zikusoka, M.N. and Shapiro, M.D.: Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 128: 1717-1751, 2005.
- 5) Tatsuta, T., Yoshimura, T., Hasui, K., Takasugi, K., Sawaya, M., Hanabata, N., Shimoyama, T., Kijima, H., and Fukuda, S.: Multiple Gastric G1 Neuroendocrine Tumors with Venous and Lymphatic Invasion. *Intern. Med.* 52: 1697-1701, 2013.

- 6) 古角裕司郎, 川村泰一, 徳永正則, 谷澤 豊, 坂東悦郎, 寺島雅典: 内視鏡切除10年後にリンパ節再発が明らかになった微小胃カルチノイドの1例. 日本消化器外科学会雑誌 44: 823-828, 2011.
- 7) 佐々木省三, 倉田 徹, 萩野茂太, 庄司泰弘, 寺田逸郎, 吉川朱実, 北川裕久, 藤村 隆, 泉 良平, 齋藤勝彦: 術後16年目に発見された胃神経内分泌腫瘍腹膜播種再発の1例. 日本消化器外科学会雑誌 51: 520-528, 2018.
- 8) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2015.
- 9) Kim, B. S., Park, Y. S., Yook, J. H., Oh, S. T. and Kim, B. S.: Differing clinical courses and prognosis in patients with gastric neuroendocrine tumors based on the 2010-WHO classification scheme. *Medicine* 95: 3977, 2016.
- 10) Shen, C., Chen, H., Yun, Y., Han, L. and Chen, J.: Surgical treatment and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: single center experience. *BMC Gastroenterol.* 16: 111, 2016.
- 11) 宮地智洋, 土屋 誉, 本多 博, 及川昌也, 柿田徹也, 小山 淳, 佐藤龍一郎, 矢澤 貴, 土屋堯裕, 宮川菊雄: 幽門洞切除によって全腫瘍を消失しえたA型胃炎に伴う多発性胃カルチノイドの1例. 日本消化器外科学会雑誌 45: 30-37, 2012.
- 12) 佐々木省三, 倉田 徹, 萩野茂太, 庄司泰弘, 寺田逸郎, 吉川朱実, 北川裕久, 藤村隆, 泉 良平, 齋藤勝彦: 術後16年目に発見された胃神経内分泌腫瘍腹膜播種再発の1例. 日本消化器外科学会雑誌 51: 520-528, 2018.
- 13) 立本昭彦, 香川茂雄, 村岡 篤, 曾根良幸, 津村真, 鶴野正基: 高ガストリン血症, A型胃炎を伴った多発微小胃カルチノイドの1例. 日本臨床外科医学会雑誌 61: 2016-2020, 2000.

Two cases of gastric neuroendocrine tumor with hypergastrinemia treated with laparoscopic total gastrectomy

Takafumi SUZUKI*, Keita KOUZU**, Hironori TSUJIMOTO**, Shuichi HIRAKI**,
Yoshihisa YAGUCHI**, Isao KUMANO**, Nozomi ITO**, Risa TAKAHATA**, Kazuo HASE**,
and Hideki UENO**

J. Natl. Def. Med. Coll. (2019) 44 (2) : 85 – 91

Abstract: Introduction: Gastric neuroendocrine tumors (NETs) are classified into 3 types owing to the heterogeneity in their biological characteristics and clinical behavior. Type-1 NETs show good prognosis. However, gastric NETs that infiltrate deeper than the submucosa are known to undergo lymphatic metastasis at the same frequency as a gastric cancer. Some studies have reported that vascular invasion and lymphatic metastasis also occur in Type-1 gastric NETs. There is insufficient evidence for a standardized surgical treatment for gastric NETs. We report two cases of gastric NETs with hypergastrinemia treated via laparoscopic total gastrectomy (LTG).

Case 1: A woman in her seventies was found to have multiple elevated lesions from the lower gastric body to the cardia. Biopsy revealed them to be NETs. The patient's serum gastrin level was over 3000 pg/mL. Therefore, we performed LTG (D1+ lymph nodes dissections). Upon histopathological examination, a 6-mm elevated lesion was observed, which was then diagnosed as a pT1b pN0 ly0 v0 NET. The NET was graded as G1. Sparse multiple endocrine-cell micronests were also observed in the resected specimen. There were no postoperative complications, and no clinical evidence of recurrence was observed up to 8 years since the operation.

Case 2: A woman in her seventies was found to have 5-mm elevated lesion in the posterior wall of the upper gastric body. Biopsy revealed the lesion to be a NET. Although endoscopic submucosal dissection (ESD) was attempted, a vertical margin and vascular invasion were positive. Therefore, we performed LTG (D1+ lymph nodes dissections) for additional resection. Upon histopathological analysis, no tumor cells were found after ESD. NET (pT1b pN0 ly0 v1) was diagnosed. The NET was graded as G1. There were no postoperative complications, and no clinical evidence of recurrence was observed up to 4 years since the operation.

Conclusion: We report 2 cases of gastric NETs treated via LTG. Although information regarding the surgical treatment of NETs is scarce, laparoscopic surgery for gastric NETs can be performed in ways similar to surgeries for gastric cancer.

Key words: gastric NET / hypergastrinemia / laparoscopic total gastrectomy