

内視鏡的胃粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD) にて一括切除するも予後不良であった表在型胃Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) の1例

柳井秀雄[†] 千原大典¹⁾ 原野 恵¹⁾ 坂口栄樹¹⁾
矢原 昇²⁾ 和泉屋勇太³⁾ 村上知之⁴⁾

IRYO Vol. 76 No. 5 (381-385) 2022

要旨

Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) は、2019年のWHO分類により、neuroendocrine成分 (Neuroendocrine tumor, NET ; Neuroendocrine carcinoma, NEC) とnon-neuroendocrine成分 (腺癌, 腺房細胞癌, 扁平上皮癌等) がそれぞれ30%以上含まれるものと定義されている。症例は、80歳代男性。治療前には通常の胃腺癌と考えられMiNENの診断は困難であったが、内視鏡的胃粘膜下層剥離術 (ESD) により胃病変を一括切除し、脈管侵襲のないSM深部浸潤のNECを有するMiNENと診断できた。その後追加外科手術施行し、腫瘍の局所遺残無し、リンパ節転移も無しであった。腫瘍の再発リスクはきわめて低いと考えられたため、術後化学療法無しで外来経過観察となった。しかし、約半年後に予期せぬ多発肝転移が出現し、患者は、診断から約10カ月で原病死された。

キーワード Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN),
早期胃癌, 内視鏡的胃粘膜下層剥離術

はじめに

Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN) は、2019年の神経内分泌腫瘍のWHO分類において示された新たな組織分類であり、neuroendocrine成分 (neuroendocrine tumor, NET ; neuroendocrine carcinoma, NEC) と non-neuroendocrine成分 (腺癌, 腺房細胞癌, 扁平上皮

癌等) がそれぞれ30%以上含まれるものと定義されている¹⁾²⁾。胃MiNENは、以前の胃mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) とされていた病変に大部分重なると考えられるが、胃MANECの発生頻度は胃癌全体の約0.6%とされており、まれな病態といえる³⁾。さらに最近のブラジルからの報告においても、胃MiNENは胃癌手術例の0.8%とまれである⁴⁾。

国立病院機構関門医療センター 臨床研究部 1) 消化器内科 2) 外科 3) 山口県立総合医療センター 消化器内科

4) (株)キューリン/(株)キューリンパーセル (前, 国立病院機構関門医療センター) †医師

著者連絡先: 柳井秀雄 国立病院機構関門医療センター 臨床研究部 〒752-8510 山口県下関市長府外浦町1番1号

e-mail: yanai.hideo.mu@mail.hosp.go.jp

(2022年2月18日受付, 2022年6月3日受理)

A Case of ESD Proven Mixed Neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasm (MiNEN) of the Stomach with Unfavorable Prognosis

Hideo Yanai, Daisuke Chihara¹⁾, Megumi Harano¹⁾, Eiki Sakaguchi¹⁾, Noboru Yahara²⁾, Yuta Izumiya³⁾ and Tomoyuki Murakami⁴⁾, Department of Clinical Research, 1) Department of Gastroenterology & Hepatology,

2) Department of Surgery, NHO Kanmon Medical Center; 3) Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center and

4) Kyurin/Kyurin Pacell Corporation (formerly; NHO Kanmon Medical Center)

(Received Feb. 18, 2022, Accepted Jun. 3, 2022)

Key Words : mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN),
early gastric cancer, endoscopic submucosal dissection (ESD)

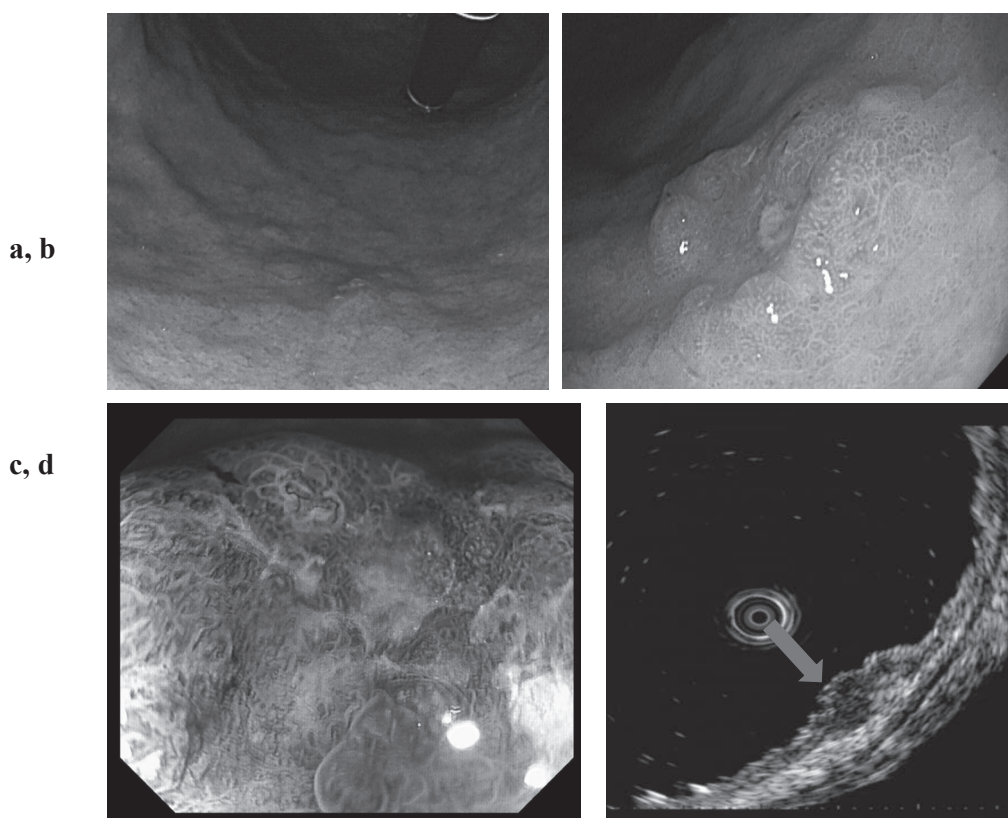


図1 治療前には通常の腺癌と考えていた胃MiNEN病変の内視鏡像

- a,b EGD白色光観察.
c Narrow band imaging (NBI) 観察.
d 20MHz細径プローブEUS断層像.

われわれは、この度、臨床的には通常の胃腺癌と考えて内視鏡的胃粘膜下層剥離術endoscopic submucosal dissection (ESD)による内視鏡的切除を行い、ESD結果によりMiNENの診断に至った1例を経験した。その診断の経緯や予後不良の経過から、MiNENの病態理解の一助となるべき重要な症例と考え、報告する。

症 例

症例は、80歳代男性。糖尿病、高血圧で近医通院中に、胃がん検診の上部消化管内視鏡検査(esophagogastroduodenoscopy: EGD)で胃体下部小弯に発赤調陥凹性病変を認め、生検Group 5 (tub1)であったため国立病院機構関門医療センター(当院)消化器内科(当科)に紹介となった。

既往歴：糖尿病、高血圧、高尿酸血症、虫垂炎術後。家族歴：特記事項なし。

血液検査：CEA 2.0 ng/ml, CA19-9 <0.8U/ml, NSE 8.8 ng/ml, 空腹時血清ガストリン52 pg/ml。

腹部骨盤CT検査：明らかな遠隔転移を認めない。

当科でのEGDでは、同病変はやや緊満感をともなっていたため、粘膜下層(submucosal layer: SM)浸潤をともなう腺癌を疑った。

超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography: EUS)では、胃壁第3層(粘膜下層に相当)に変化をみるも画像上の変化の深さは1mm未満であり、EUS-M/SM境界領域と考えた(図1)。総合的に壁深達度cT1bを疑うものの・潰瘍性変化無し(UL0)・生検で分化型癌であり、内視鏡的切除の相対適応病変と考え、当科にてESD施行とした⁵⁾⁶⁾。

ESD結果は、施行前の予測に反して、断端陰性で脈管侵襲のない一括切除だが、粘膜下層深部へ浸潤したNEC成分を有するMiNEN病変であり、eCura C2の内視鏡的非治癒切除であった。

M, Less, 0-IIc, 13×12 mm, MiNEN, large cell NEC and tub2, SM2 (pT1b2)(筋板下2000 μm), INFb, med, ly0, v0, HM 0 (5.6 mm), VM0 (100 μm)(図2)。

その後、ESDの約1カ月後に当院外科にて追加外

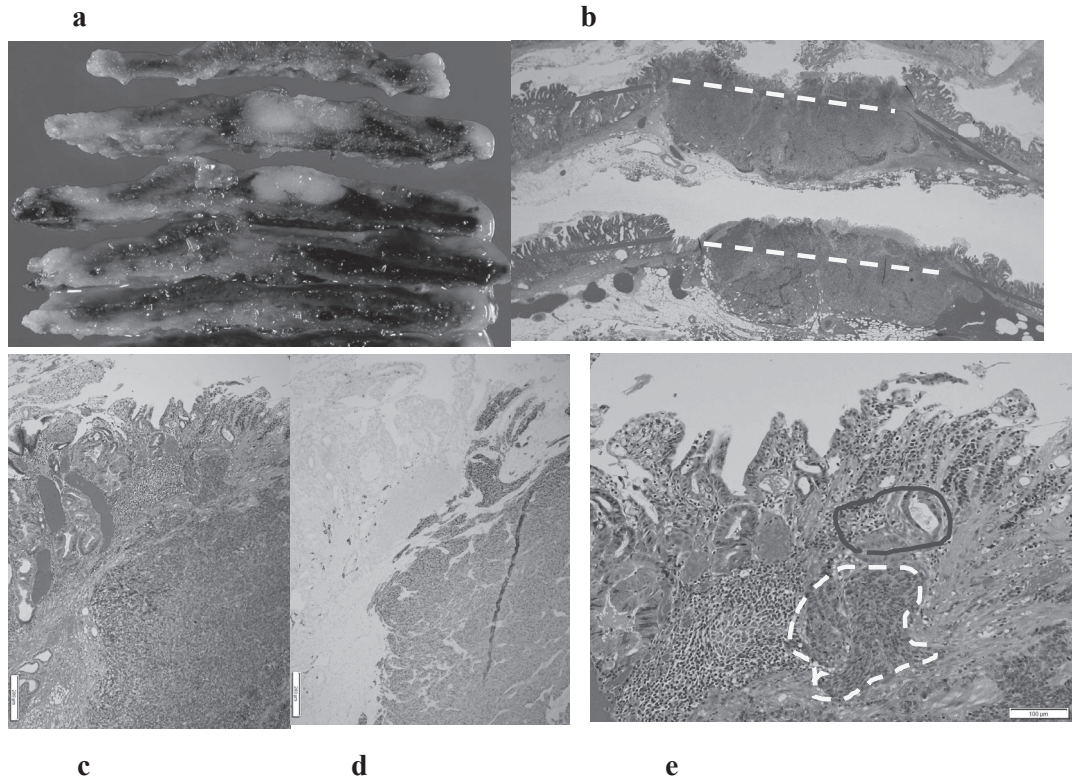


図2 ESD一括切除標本の胃MiNEN病変組織像

断端陰性で脈管侵襲のない一括切除だが、粘膜下層深部へ浸潤したNECを有するMiNEN病変であった。
 13×12 mm, MiNEN, large cell NEC and tub2, SM2 (pT1b2) (筋板下2000 μ m), INFb, med, ly0, v0, HMO
 (5.6 mm), VM0 (100 μ m).

- a 断面肉眼ルーペ像
- b HE染色ルーペ像. 点線が肉眼剖面で乳白色結節に見えたところでNECに相当。
 NECは粘膜から粘膜下層にかけて浸潤。
 粘膜下層 (SM) 浸潤距離は2mmなのでpT1b (SM2).
 実線部分が腺癌で、粘膜固有層に留まる。両者の割合はほぼ半分ずつを占める。
 MiNENの診断基準では各要素が30%以上を占めることが必要である。
- c NEC部分HE染色中拡大像.
- d シナプトフィジン免疫染色像.
- e 腺癌とNEC, HE染色弱拡大像.

科手術 (腹腔鏡補助下幽門側胃切除, D-2 郭清, B-I再建) を施行した。

手術標本の検討では、ESD部の検討においても腫瘍の局所遺残無し、リンパ節転移も無し、であった。

No residual cancer: M, Less, post-ESD ulcer, ly0, v0, pPM0, pDM0, pN0, pStage IB (T2N0M0).

この、明らかな腫瘍の残存やリンパ節転移のない手術結果より、腫瘍の再発リスクはきわめて低いと考えられたため、術後化学療法無しで外来経過観察となった。しかし、約半年後に予期せぬ多発肝転移が出現し、患者は、診断から約10カ月で原病死され

た。

考 察

本症例の胃病変は、完全生検としてのESDにより最終的には粘膜下層深部 (2000 μ m) に浸潤したMiNEN (large cell NEC and tub2) と判明したが、ESD前の生検ではGroup 5 (tub1) であり通常の分化型腺癌と予測され、EUSでも第3層 (SM) に画像上で深さ1mm以深の変化をみておらず、ESD前に粘膜下層深部に浸潤したMiNENを疑うことはで

きなかった。

このような術前臨床所見とESD結果の乖離^{かい}の要因は、腫瘍辺縁部の表層がtub2成分で覆われており、深部のNEC部分の浸潤も圧排性であったためと考えられた。

術前診断を振り返ると、生検については病変辺縁のみでなく中央部からの生検が必要だったと思われ、EUSでのなだらかな第3層の圧排の評価に際して、病変部での第2層/第3層(M/SM)の境界の基線の設定をより適切に行うべきであった、と考えられた⁷⁾。

北川らは、本症例と類似した内分泌細胞癌への分化をともなった早期胃癌の1例を報告しているが、彼らの症例においても病変深部の内分泌細胞癌の術前診断は困難であったとされている⁸⁾。武藤らも、胃MiNENの1例を報告しているが、やはり病変は粘膜内ではtub2で粘膜下層から固有筋層でsmall cell carcinomaへと移行している⁹⁾。中平らは、NET 14例・NEC 7例・MANEC 3例の内視鏡所見の特徴についての検討を行い、NECは進行癌では2型、表在型では陥凹性病変が多く粘膜下腫瘍様の立ち上がりをともなう症例が多いとしている¹⁰⁾。

これら諸家の報告を参照すると、本例のような内視鏡像がやや緊満感をともなう発赤調陥凹性病変の生検に当たっては、病変辺縁部のみならず中央部を十分な深度で採取することの重用性が示唆された。

消化管一膺のMiNENはまれな疾患で、まとまった報告が少なく十分に認識されていないために診断例も少ないが、悪性度の高い成分であるNECを有するために予後不良の腫瘍と考えられている¹¹⁾。胃NECは悪性度が高く、粘膜下層に浸潤した胃NECの50-100%で転移がみられるとされる¹²⁾。

胃NECの全生存期間中央値は11-13.3カ月ときわめて予後不良である¹³⁾。

ところが、最近の胃MiNEN 5例と通常の胃腺癌 597例を比較したRamosらの検討では、胃MiNENの予後は通常の腺癌と同様とされている⁴⁾。これらの報告は、各々の胃MiNEN症例の予後が病変内の内分泌細胞腫瘍部分の悪性度により異なることを示唆するものかもしれない。

本症例では、ESD結果は、粘膜下層深部浸潤をともなうlarge cell NEC と中分化型管状腺癌であったが、断端陰性の一括切除で脈管侵襲無し、さらに追加外科手術でも局所残存もリンパ節転移もなく、治癒切除と期待された。しかし、診断後10カ月の比較

的短期に肝転移が出現し予後不良であった。

本症例の経験では、ESDは表在型胃MiNENの診断に有用であったが、ESDによる一括切除と追加外科手術の治療効果は、結果的に不十分であった。

また、化学療法については悪性度の高い胃NECの治療に準ずるべきであろうと考えられたが、本症例のように追加外科手術で局所残存なくリンパ節転移もみられない胃MiNEN症例に対して化学療法をどのように行うべきかについては、現時点では判断が困難である。

本症例の経験および諸家の報告から、胃MiNEN症例では、病変局所の表層や辺縁の腺癌成分の存在のためにNEC部分の術前診断がやや困難であることや、その悪性度はNEC部分の悪性度に依存すると思われることが再認識された。

今後、胃MiNEN症例の集積により、胃MiNEN病変の悪性度の評価法や適切な治療法が明らかとなり、胃MiNEN症例の予後が改善することを期待したい。

結 語

治療前には通常の胃腺癌と考えられESDが診断に有用であったが、ESD一括切除と追加外科手術(局所遺残無し・リンパ節転移無し)の治療効果が結果的に不十分で予後不良であった表在型胃MiNENの1例を経験した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumours, 5th ed, Vol.1, Digestive System Tumours. World Health Organization, 2019 p16.
- 2) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS), 膺・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編. 膺・消化管神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019年 第2版. 東京; 金原出版, 2019, p43-4, p62.
- 3) 海崎泰治, 小上瑛也, 原 季衣ほか, 消化管内分泌細胞腫瘍の病理学的特徴. 胃と腸 2017; 52: 390-401.
- 4) Ramos MFKP, Pereira MA, Arabi AYM, et al.

- Gastric mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms: a western center case series. *Med. Sci.* 2021;9,47. <https://doi.org/10.3390/medsci9030047>
- 5) Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic submucosal dissection : indications and application in Western endoscopy practice. *Gastroenterology* 2018 ; **154** : 1887-900.
 - 6) 日本胃癌学会. 内視鏡的切除. 胃癌治療ガイドライン (医師用 2018年1月改訂 第5版), 日本胃癌学会編, pp 20-4. 東京 : 金原出版, 2018年.
 - 7) 柳井秀雄, 千原大典, 和泉屋勇太, ほか. 上部消化管超音波内視鏡診断. *消内視鏡* 2020 ; **32** : 552-67.
 - 8) 北川 靖, 大原秀一, 岩間憲行ほか. 内分泌細胞癌への分化を伴った早期胃癌の1例. *胃と腸* 2017 ; **52** : 485-94.
 - 9) 武藤桃太郎・武藤瑞恵・市来一彦, ほか. 胃mixed adenoneuroendocrine carcinomaの1例. *日消誌* 2016 ; **113** : 1769-76.
 - 10) 中平博子・上堂文也・荒尾真道ほか. 胃内分泌細胞癌の内視鏡所見の特徴. *胃と腸* 2017 ; **52** : 413-22.
 - 11) Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, et al. Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms: a systematic review of a controversial and underestimated diagnosis. *J Clin Med* 2020 ; **9** : 273 ; doi : 10.3390/jcm9010273
 - 12) Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; **39** : 1071-84.
 - 13) Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci* 2014 ; **105** : 1176-81.