

症例報告

高分化型の Borrmann IV 型胃癌の 1 例

金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学

中沼 伸一 木南 伸一 尾山 勝信 舟木 洋
 藤田 秀人 二宮 致 伏田 幸夫 藤村 隆
 萱原 正都 太田 哲生

症例は 58 歳の女性で、多発性骨髄腫の化学療法中に CT にて胃体上部の壁肥厚と壁内に多数の嚢胞性病変を指摘された。胃透視検査では体上部から穹窿部に境界不明瞭な壁の硬化を認め、胃内視鏡検査所見は胃体上部後壁を中心とした境界不明瞭な丈の低い結節状隆起を呈していた。組織診は高分化型の腺癌であった。多発性胃粘膜下嚢腫を伴った Borrmann IV 型の進行胃癌と診断し手術を施行した。癌は体上部から穹窿部全体に浸潤し、漿膜露出と腹膜播種も認めた。病理組織学的検査所見は明瞭な腺腔形成を示す高分化型の腺癌で繊維化を伴いびまん浸潤していた。免疫染色検査では MUC2 陰性、MUC5AC・MUC6 陽性で胃型であった。高分化型の Borrmann IV 型胃癌はまれである。本症例では拡張した癌腺管と、境界不明瞭で丈の低い結節状隆起を示した内視鏡像が特異であり、前者は高分化型 Borrmann IV 型癌に、後者は胃型の分化型癌に関係した性質と考えられた。

はじめに

Borrmann IV 型を呈する胃癌のほとんどは低分化型で、高分化型はわずか 1.49% を占めるに過ぎない¹⁾。また、分化型癌（乳頭腺癌、管状腺癌）の粘液形質は腸型を示すものが多いとされるが、近年胃型の分化型癌が存在することが判明してきた。今回、我々は組織型が高分化型であったが Borrmann IV 型の肉眼型を呈し、免疫染色検査にて胃型の粘液形質を有すると判明した比較的まれな 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：58 歳、女性

主訴：なし（CT で異常指摘）

既往歴：急性 C 型ウイルス性肝炎（26 歳）、多発性骨髄腫（58 歳）。

現病歴：平成 15 年 3 月、腰椎の病的骨折を来し、当院整形外科にて第 2 腰椎部分切除・第 3 腰

椎全摘術を施行された。切除した腰椎の病理組織学的検査所見にて多発性骨髄腫と診断され、血液内科にて化学療法を施行されていた。その途中で施行された腹部 CT にて偶然に、胃体部に壁内嚢胞を指摘された。自覚症状なし。

入院時現症：身長 143cm、体重 31kg。結膜に貧血、黄疸なし。腹部は平坦、軟、圧痛なし、肝・脾臓および異常な腫瘤を触知しなかった。

血液検査所見：RBC $328 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 10.9g/dl と軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA が 2.1ng/ml と正常、CA19-9 が 183U/ml と上昇を認めた。他異常所見は認められなかった。

腹部 CT 所見：胃体部後壁から小彎を挟み前壁にかけ胃壁が肥厚し、後壁内に複数個の嚢胞が認められた（Fig. 1a）。また、両側卵巣は腫大し内部に嚢胞を伴っていた（Fig. 1b）。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体上部後壁を中心とし 3/4 周性に境界不鮮明な丈の低い結節状隆起が認められ、粘膜ヒダの集中と軽度腫大を有していた（Fig. 2）。頂部に浅い陥凹を伴うが、表面は比較的滑らかで潰瘍は認めなかった。内視鏡検

<2009 年 1 月 28 日受理>別刷請求先：中沼 伸一
 〒920-8641 金沢市宝町 13-1 金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学

Fig. 1 Abdominal computed tomography showed wall thickening from the anterior to posterior *via* lesser curvature of the gastric body and some cystic lesions at the posterior wall (a). Bilateral ovaries were swollen with cystic changes (b).

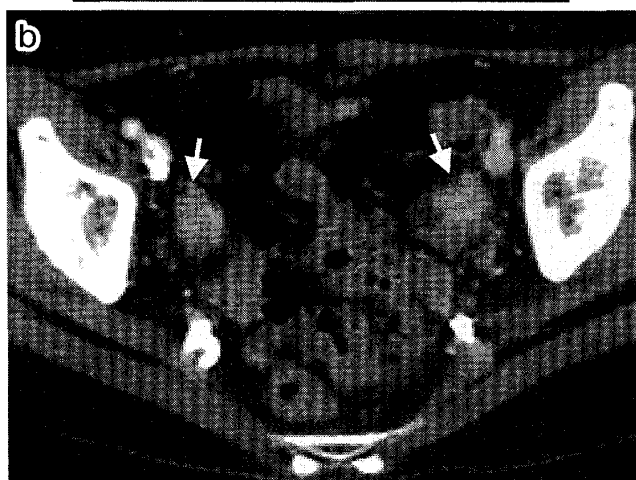
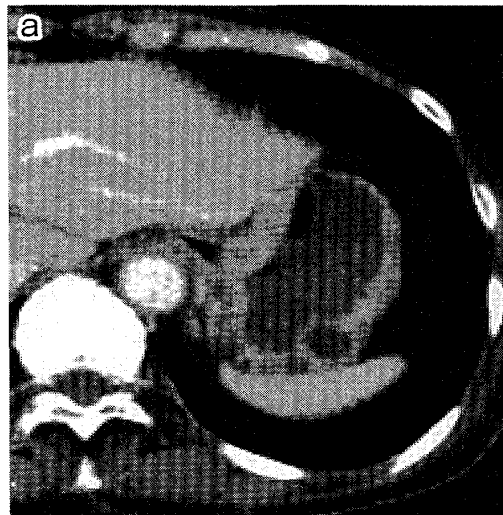


Fig. 2 Gastrointestinal endoscopic examination showed a low nodular protruding tumor with unclear margins and fold converging and enlarged fold on the posterior wall of the upper body.

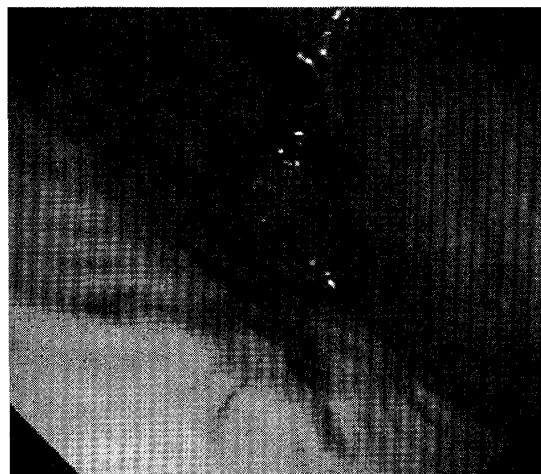
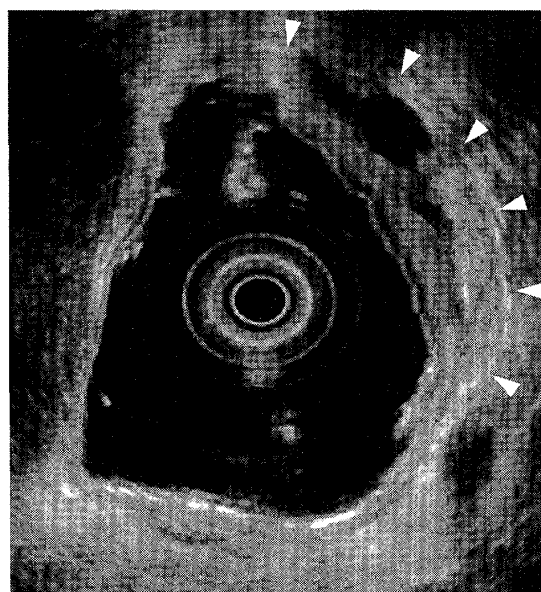


Fig. 3 Endoscopic ultrasonography demonstrated the tumor as thickening of third and fourth layers of the gastric wall, and a large cystic lesion was presented in the fourth layer (arrowhead).



査所見上は、0-IIa+IIc T2 (MP) と診断された。

狙撃生検病理組織学的検査所見：高分化型の腺癌が認められた。

超音波内視鏡検査所見：腫瘍は低エコーを呈し、主に第3層から4層の肥厚として捉えられたが、各層構造は比較的保たれていた。4層に大きな嚢胞を認めた (Fig. 3)。

胃透視検査所見：体上部に境界不明瞭な壁の硬化が認められた。穹窿部と横隔膜との間に厚みがあり壁肥厚が疑われた。

以上より、腹部CTの胃壁肥厚は原発性胃癌によるものと診断された。内視鏡検査所見からは多発性胃粘膜下嚢腫を背景に発生した表在癌0-

IIa+IIc, T2 (MP) と推測されたが、超音波内視鏡検査で層構造が保たれていたこと、浸潤範囲が不明瞭なこと、胃透視の壁硬化所見などを重視し、Borrmann 4型進行胃癌, U, Circ, Type 4, T2 (SS), N0, H0, P0, M0 と術前診断した。嚢胞に関しては良性の胃嚢胞の併存と考えた。

手術所見：胃癌は体上部から穹窿部全体に浸潤

Fig. 4 Macroscopic appearance of the resected specimen showed Borrmann type 4 advanced gastric cancer spreading from the upper part of the gastric body to the gastric fundus.

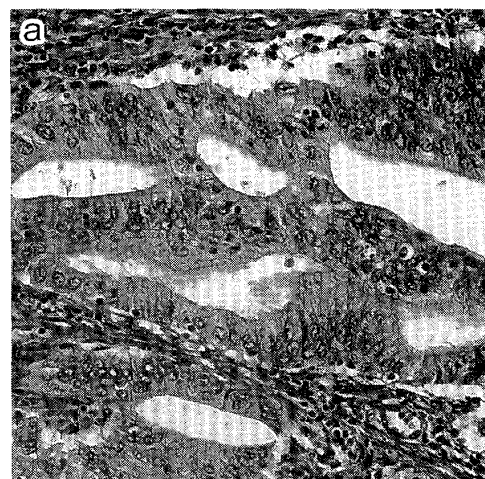


し、前壁、後壁ともに漿膜露出を来していた。腹水の細胞診は class V で、ダグラス窩・回腸間膜・大網・横隔膜下面・右結腸外側に小結節型の腹膜播種が認められた。卵巣は両側とも硬化腫大し胃癌の転移と診断した。根治切除不能と判断、姑息手術として噴門側胃切除・脾合併切除・右卵巣切除を施行した。

切除標本：癌は胃上部全体に浸潤する 7.3×7.2 cm 大の Borrmann 4 型胃癌であった。境界不明瞭で、壁は硬化し伸展性を認めなかった (Fig. 4)。

病理組織学的検査所見：癌は明瞭な腺腔形成を示す高分化型で (Fig. 5a)、小腺管状の病巣が全層に渡りびまん浸潤し、粘膜下層や漿膜層では繊維化を伴い、スキルス胃癌の浸潤形態を呈していた。術前に嚢胞と考えていた構造は著明に拡張した癌腺管の腺腔であった (Fig. 5b)。低分化型の形態を示す部分は認められなかった。3 番リンパ節に 1 個、10 番リンパ節に 1 個の転移を認めた。卵巣にも転移を認めた。第 13 版胃癌取扱い規約²⁾によると U, circ, 7.3×7.2 cm, Type 4, pT3(SE), pN2 (2/20), H0, P1, CY1, M1(OTH 両側卵巣), tub1, scirrhous, INF γ , ly2, v1 であった。

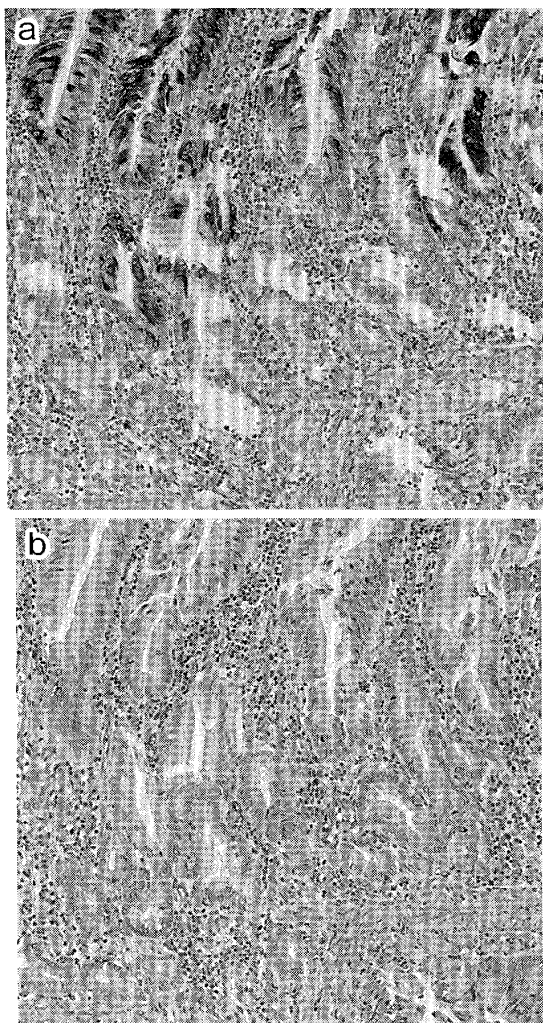
Fig. 5 Microscopic findings (HE staining) : The tumor was a well-differentiated adenocarcinoma (a). Carcinomatous glandular cavities invaded all layers diffusely. Large glandular cavities were present in the submucosal layer and serosa with scirrhous changes (b).



免疫組織化学的染色検査：MUC2 陰性、MUC5AC 陽性 (Fig. 6a)、MUC6 (Fig. 6b) は軽度の陽性を示した。胃型の分化型癌と診断された。

術後経過：術後、外来通院にて Paclitaxel (Taxol) 120mg/body の腹腔内投与 (Day 1) と、TS-1 50mg/body 内服 (Day 1-14/21 days) からなる補助化学療法を行った。術後 1 年 9 か月に腹膜播種の増悪に起因する S 状結腸狭窄による腸閉塞を来し、回腸上行結腸バイパスと横行結腸双口式人工肛門造設術を行った。以後、Docetaxel (Taxotere) 20mg/body の点滴静注と TS-1 内服の palliative chemotherapy に切り替えたが、術後 2 年 5 か月に癌性腹膜炎で原病死した。

Fig. 6 Immunohistochemical staining revealed the tumor cells to be positive for MUC5AC (a) and slightly positive for MUC6 (b).



考 察

Borrmann IV 型胃癌とは、著明な隆起や陥凹を認めず、びまん性に浸潤し、組織学的に明らかな腺管を形成する傾向が弱く、多量の線維性結合組織の増生を伴っている胃癌である³⁾。93% (186/200 例) が低分化型であり、高分化型は 1.49% (3/200 例) に過ぎない¹⁾。

Borrmann IV 型胃癌のびまん性浸潤を呈する特徴的な進展形態は、進展過程において癌が潰瘍化に先行して粘膜下組織へ浸潤し形成されると考えられている。潰瘍化があれば粘膜下組織の線維化が密となり癌が拡散しにくい場となり、潰瘍底は化学的・物理的な影響や炎症で癌細胞増殖に不利となる。それに対し、正常粘膜下組織は胃腔から

の化学物理的な影響を受けることなく癌細胞の増殖に至適と考えられている⁴⁾。本症例では術前診断にて多発性壁内嚢胞と考えられた部位はすべて高分化型の腺癌の大きな腺腔で、深達度を増すにつれ巨大化し繊維化を伴いびまん性に浸潤していた。これは、高分化型が低分化型成分に変化することなく、潰瘍形成を伴わずにびまん性に浸潤し Borrmann IV 型を呈する際に認められる、特異な形態なのかもしれない。

高分化型の Borrmann IV 型胃癌の特徴として、粘膜下腫瘍 (submucosal tumor; 以下, SMT) 様形態を呈し、内視鏡的に集中する *briging fold* を認めたとの報告がある⁵⁾⁶⁾。通常の SMT での襲の集中は 6.9% にしかみられない⁷⁾ことと性質を異にしている。本症例でも表面は比較的滑らかで潰瘍は認めず、境界不鮮明な丈の低い結節状隆起を認め一部 SMT 様形態を呈し、粘膜ヒダの集中も伴っていた。

近年、特異的な粘液産生をコードする MUC 遺伝子の存在が知られるようになり、胃癌や前癌病変の形質発現に関する研究が進んでいる。今回は MUC2 (杯細胞型粘液)、MUC5AC (胃腺窩上皮型粘液)、MUC6 (幽門腺、頸部粘液細胞、Brunner 腺型粘液) の免疫組織染色を行った。伊藤ら⁸⁾は、胃型粘液 (MUC5AC または MUC6) ないし腸型粘液 (MUC2) が腫瘍細胞の 10% 以上であれば、それぞれを胃型、腸型と判定している。本症例は MUC2 陰性で、MUC5AC・MUC6 が陽性であり、胃型と考えられた。中村⁹⁾は、胃癌の組織型は発生する母地粘膜を構成する上皮の系列によって 2 大別でき、腸上皮化生粘膜からは腸型の分化型癌、胃固有粘膜からは胃型の未分化型癌が発生するとし、腸上皮化生のない胃底腺領域に囲まれて存在する分化型癌は全胃癌に対して 1% (2/198 例) にすぎないと報告している。しかし、粘液組織化学的検討より、分化型癌の中にも胃型を示すものが存在することが判明してきた。久保ら¹⁰⁾は、深達度 ss 以深の進行癌 100 例中、胃型の分化型癌は 6 例 (6%)、分化型癌の 27 例中の 22.2% であったと報告している。江頭¹¹⁾は、進行癌で粘膜内が分化型癌である 79 例を粘液染色にて分けると、30.4% に

胃型の形質発現がみられたと報告している。

胃型の分化型癌の症例の特徴として、腸型のものと比較し、平均年齢が低く、女性の頻度が高く、発生部位では上部に多く、未分化型癌の進行胃癌に近い、といった点が挙げられている¹⁰⁾。また、組織学的特徴として、粘膜内の分化型癌が腸型のものは多くが浸潤部でも分化型癌が主体であったが、胃型のものは79%が浸潤部では未分化型癌が優勢となっており、胃型の分化型癌は未分化型癌に移行しやすいことが報告されている¹⁰⁾。胃型の分化型癌の悪性度に関しては、伊藤ら⁸⁾は分化型SM癌117例(乳頭腺癌50例、管状腺癌67例)にて、リンパ節転移率においては各組織型で胃型と腸型に転移率に有意差を認めず、脈管浸潤率において胃型の乳頭腺癌では、他の形質、組織型より有意に高かったと報告している。本症例は女性で、癌の主体は体上部でありびまん性に浸潤し高度の腹膜播種と卵巣転移を伴う、といった未分化型癌の特徴を有していたが、高分化型の形態は浸潤部でも保持されていた点がユニークである。1983年から2008年までで医学中央雑誌において「Borrmann IV」、「胃型」、「高分化型」のキーワードを用いてWeb検索を行ったが、該当する報告例はなく、本症例が胃型の形質を示す高分化型のBorrmann IV型胃癌の第1例目の報告と考えられた。

胃型の分化型癌の臨床上の問題点として、過去の症例報告では、表面は正常上皮に類似したSMT様の形態をとるため経過観察され、増大を認め胃切除に至った症例や¹²⁾、癌上皮が組織異型に乏しく、生検診断にて癌の確定が得られず経過観察される症例¹³⁾や肉眼的境界が不明瞭で内視鏡切除の際に断端陽性になる症例がある¹⁴⁾ことが知られている。本症例でも一部でSMT様の形態を呈し、肉眼的な浸潤範囲は不明瞭であった。したがって、このような病変に遭遇した際には、胃型高分化型のBorrmann IV型胃癌の存在を念頭におく必要がある。外科治療を行ううえでは、生検診断が高分化型であっても、低分化型と見なして

治療することが肝要であろう。すなわち、内視鏡像がおとなしめでも予想以上に進展している可能性を想定して、十分な切除断端距離を確保し、さらに化学療法を組み合わせた集学的治療を考慮する必要がある。

以上、自験例は分化型癌のBorrmann IV型胃癌の成因、診断、治療方針を考察するうえで示唆に富む1例と考えられた。

文 献

- 1) 黒田吉隆, 辻 政彦, 安積宏明ほか: 発生部位別にみた胃癌手術例の臨床病理学的検討. 富山中病医誌 15: 5—16, 1992
- 2) 日本胃癌会編: 胃癌取り扱い規約. 第13版. 金原出版, 東京, 1999
- 3) 西 満正, 太田恵一朗, 中島聰總ほか: びまん性浸潤胃癌の外科的治療—臨床病理学的研究と治療方針—. 最新医 41: 1033—1040, 1986
- 4) 中村恭一, 斉藤洋子, 石堂達也ほか: Linitis plastica 型胃癌, その発生から完成までの道程. 外科治療 59: 266—277, 1988
- 5) 滝澤英昭, 山口 修, 梅津元樹ほか: 粘膜下腫瘍様形態を呈した胃癌—限局性硬癌様の発育を示した高分化型腺癌の2例—. ENDOSC FORUM digest dis 12: 48—53, 1996
- 6) 河口弘行, 田中信治, 春間 賢ほか: 胃粘膜下腫瘍様形態をし特異的な浸潤形態を呈した胃高分化腺癌の1例. 消内視鏡 6: 1661—1665, 1994
- 7) 河田佳代子, 石黒信吾, 辻 直子ほか: 粘膜下腫瘍様形態を示す胃癌の臨床病理学的特徴. 胃と腸 30: 739—746, 1995
- 8) 伊藤栄作, 滝澤登一郎: 分化型胃癌の悪性度 形質発現の点から. 胃と腸 38: 701—706, 2003
- 9) 中村恭一: 胃癌の構造. 第3版. 医学書院, 東京, 2005, p118
- 10) 久保起与子, 柳澤昭夫, 二宮康郎ほか: H・E染色による胃型分化型腺癌の病理学的特徴. 胃と腸 34: 487—494, 1999
- 11) 江頭由太郎: 胃分化型腺癌の粘液組織化学的検討. 日消誌 91: 839—848, 1994
- 12) 松永千佳, 馬場保昌, 牟田仁彦ほか: 粘膜下腫瘍様形態を呈した胃型の分化型胃癌(進行I型+IIa型)の1例. 胃と腸 34: 567—572, 1999
- 13) 藤沢貴史, 阪本哲一, 坂口一彦ほか: 2年間内視鏡的に経過観察した胃型分化型進行胃癌の1例. Gastroenterol Endosc 44: 1692—1698, 2002
- 14) 小野裕之, 近藤 仁, 山口 肇ほか: 胃型腺癌にEMRを施行した1例. 胃と腸 34: 549—553, 1999

A Case of Well Differentiated Adenocarcinoma of Borrmann Type 4 advanced Gastric Cancer

Shin-ichi Nakanuma, Shinichi Kinami, Katsunobu Oyama, Hiroshi Funaki,

Hideto Fujita, Itasu Ninomiya, Sachio Fushida, Takashi Fujimura,

Masato Kayahara and Tetsuo Ota

Gastroenterological Surgery, Department of Oncology, Division of Cancer Medicine,

Graduate School of Medical Science, Kanazawa University

A 58-year-old woman admitted for multiple myeloma and treated with chemotherapy was found in Abdominal computed tomography (CT) to have showed wall thickening in the upper gastric body, together with multiple cystic lesions at the same site. Barium enema studies showed wall hardening with unclear margins in the upper gastric body and fundus. Endoscopy showed a low protruding nodular lesion with unclear margins on the posterior wall of the upper gastric body. Endoscopic biopsy indicated well-differentiated adenocarcinoma, yielding A diagnosis of Borrmann type 4 advanced gastric cancer with diffuse heterotopic multiple cysts. The tumor was found to have spread from the upper gastric body to the fundus, with serosal penetration and peritoneal dissemination. The Pathological diagnosis was well-differentiated adenocarcinoma invading all layers diffusely forming large glandular cavities and scirrhous changes. Immunohistochemical staining showed tumor cells to be positive for MUC5AC and slightly positive for MUC6 but negative for MUC2. Based on these findings, the definitive diagnosis was gastric phenotype. Borrmann type 4 advanced gastric cancer consisting of well-differentiated adenocarcinoma alone is rare. Our case suggested two characteristic features : large carcinomatous glandular cavities such as gastric cysts related to well-differentiated adenocarcinoma of Borrmann type 4 advanced gastric cancer, and an endoscopic picture of a low protruding nodular lesion with unclear margins related to differentiated carcinoma with a gastric phenotype.

Key words : well differentiated adenocarcinoma, Borrmann type 4, gastric phenotype

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1472—1477, 2009]

Reprint requests : Shin-ichi Nakanuma Gastroenterological Surgery, Department of Oncology, Division of Cancer Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920-8641 JAPAN

Accepted : January 28, 2009