

胃原発扁平上皮癌の1例

国立病院機構函館病院 消化器科 ○早坂 秀平・田中 一光
久保 公利
同 病理診断科 木村 伯子

【要旨】

症例は72歳、男性。4ヶ月前からの心窩部痛と2ヶ月前からの食思不振と嘔気を主訴にX年4月に当科を受診した。腹部造影CT検査で胃体上部後壁から漿膜側に突出する直径12cm大の内部不均一な造影効果を呈する腫瘍を認め、周囲臓器（肝尾状葉、膵尾部および左副腎）への浸潤が認められた。また腹部MRI検査で肝両葉に多発する転移性腫瘍が認められた。上部消化管内視鏡検査では胃体上部小弯から噴門部に、頂部に潰瘍形成を伴う粘膜下腫瘍様病変が認められた。腫瘍露出部からの生検結果は低分化型扁平上皮癌であり腺癌成分の混在は認めなかった。胃原発扁平上皮癌の診断で全身化学療法および緩和的放射線療法を実施したが、X年9月に原疾患の進行により永眠した。胃原発扁平上皮癌は発生頻度の稀な疾患であり、その特徴について文献的考察を加えて報告する。

【キーワード】：胃原発扁平上皮癌、胃癌、粘膜下腫瘍

【はじめに】

胃原発扁平上皮癌は発生頻度が胃癌全体の0.09%と報告されている稀な疾患である¹⁾。進行癌として発見されることが多く、予後は不良である。また粘膜下への強い浸潤傾向を示すことで粘膜下腫瘍様の形態を呈することが報告されている。胃原発扁平上皮癌の1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

【症例】

72歳、男性。

主訴：心窩部痛、食思不振、嘔気。

現病歴：4ヶ月前からの心窩部痛と2ヶ月前からの食思不振と嘔気を主訴にX年4月に当科を受診した。

既往歴：HBV既感染。

生活歴：飲酒歴は焼酎720ml/日を週4日、喫煙歴は20本/日を40年間（20歳～60歳）、アレルギーなし。

入院時現症：身長163.0cm、体重60.3kg。

ECOG Performance Status (PS) 1、体温36.6℃、血圧108/65 mmHg、脈90/分、整。呼吸数12回/分。

腹部は平坦で軟、心窩部に自発痛と圧痛を認めた。腹膜刺激症状は認めなかった。

血液検査所見（表1）：腫瘍随伴性の白血球上昇（WBC $18.0 \times 10^3/\mu l$ ）、炎症反応上昇（CRP 22.7mg/dl）、高カルシウム血症（Ca 11.8mg/dl）、腫瘍マーカー上昇（CEA 18.4ng/ml、SCC 14.5ng/ml、CYFRA 10.8ng/ml）を認めた。

腹部造影CT検査（図1）：胃体上部小弯から漿膜側に突出する直径12cm大の内部不均一な造影効果を呈す

る腫瘍を認め、周囲臓器（肝尾状葉、膵尾部および左副腎）への浸潤が認められた。肝S4区域に造影不良域を認めた。

腹部MRI検査（図2）：肝S4・6・8区域に拡散強調像で高信号、Gd-EOB-DTPA造影MRI（EOB-MRI）の早期相でリング状濃染、肝細胞相で低信号を呈する多発結節を認めた。

上部消化管内視鏡検査（図3）：胃体上部小弯から噴門部に、頂部に潰瘍形成を伴う粘膜下腫瘍様病変が認められた。胃食道接合部において腫瘍と食道扁平上皮との間に連続性を認めなかった。

病理組織学的検査所見：低分化型扁平上皮癌の所見を認め、腺癌成分の混在を認めなかった。免疫組織化学的染色ではp40、CK5/6ともに陽性を呈した。HER2は陰性（IHC法スコア0）でPD-L1 combined positive score (CPS) は5以上、マイクロサテライト不安定性（MSI）検査は陰性であった。

【治療経過】

検査所見から胃原発扁平上皮癌および転移性肝腫瘍と診断した。切除不能進行胃癌に対する全身化学療法の1次治療としてSOX+Nivolumab療法を開始した。1サイクル施行後に嘔吐と経口摂取困難が出現し、造影CT検査で原発巣および肝転移の増大と新病変出現が認められた。抗癌剤の経口内服が困難となったために、FOLFOX+Nivolumab療法にレジメンを変更して治療を行った。3サイクル施行後の造影CT検査で原発巣は直径9cm大に縮小し、一部の転移性肝腫瘍は不明瞭化した

(図4)。経口摂取不良は持続しており、全身化学療法に併用して原発巣への緩和的放射線療法(40Gy/16Fr)を開始した。同レジメンの1サイクル追加および放射線療法終了後の造影CT検査で、原発巣は更に縮小したが転移性肝腫瘍は増大し新規病変の出現も認められた(図4)。上部消化管内視鏡検査では胃体上部の原発巣は縮小し、消化管の通過障害は認めなかった(図5)。しかし、以後はPSの低下により化学療法の継続が困難となった。緩和ケアに移行し、初診時から約6ヵ月後のX年9月に原疾患の進行により永眠された。

【考察】

胃原発扁平上皮癌は稀な疾患であり、第40回胃癌研究会アンケート調査(1982年)では発生頻度は0.09%と報告されている¹⁾。胃癌取扱い規約第11版(1985年)²⁾までは胃原発悪性腫瘍は量的に最も多い組織像を用いて分類されていたが、第12版(1993年)³⁾からは胃扁平上皮癌はすべて扁平上皮癌成分から構成されるものと定義の変更が行われた。また食道胃接合部の扁平上皮癌は、確実に胃から発生したという証拠がない限り、胃扁平上皮癌としてはならないとされた。現時点で変更後の定義に当てはまる胃原発扁平上皮癌の頻度は更に少数であると推測される。

成因については、1) 腺癌の扁平上皮癌化、2) 胃粘膜未分化基底細胞由来、3) 胃粘膜の扁平上皮化生由来、4) 胃粘膜の異所性扁平上皮由来といった説が提唱されているが統一した見解はない。

医学中央雑誌で、“胃扁平上皮癌”をキーワードとして、1993年から2022年までの期間で検索したところ、本邦での報告は43例であった^{4)~44)}。年齢は24歳から84歳(中央値67歳)、男女比は3.8:1(男性34例、女性9例)で男性に多かった。占拠部位は胃上部(U)29例(67%)、胃中部(M)6例(14%)、胃下部(L)7例(16%)で胃上部に多かった。肉眼型は1型10例(23%)、2型20例(47%)、3型8例(19%)、4型2例(4%)であり潰瘍形成病変が多く認められた。腫瘍径は21mmから190mm(中央値75mm)であった。深達度はSS以深が35例(81%)と進行癌が多かった。特徴として粘膜下へ強い浸潤傾向を示し、粘膜下腫瘍様の形態を呈することが報告されており、進行癌で発見されることが多い理由の一つと考えられる。43例のうち15例(35%)で腫瘍が粘膜下進展を示しており、2例(5%)^{17), 21)}では粘膜面への腫瘍露出を伴わない粘膜下腫瘍の形態を呈していた。gastrointestinal stromal tumor (GIST)との鑑別が困難であった胃扁平上皮癌の1例も英文報告されている⁴⁵⁾。胃粘膜下腫瘍で最も一般的なものはGISTであるが、その他にも神経内分泌腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫といった悪性腫瘍が鑑別になる。

疾患により治療方針が異なるため、胃扁平上皮癌も鑑別に含める必要がある。

治療は根治切除を目的とした外科的切除が第一選択となる。遠隔転移を伴うために根治切除が望めない場合や術後の再発予防として化学療法が用いられるが、確立された治療方法は存在せず、5-FU、S-1、cisplatin、docetaxel^{28), 30), 38), 44)}等を組み合わせたレジメンが報告されている。

自験例は非手術症例ではあるものの、腫瘍の複数箇所からの組織生検で腺癌成分の混在を認めず、上部消化管内視鏡検査では粘膜下腫瘍様の形態を呈し、腫瘍と食道扁平上皮の間には明らかな連続性を認めず、CT検査で他に原発巣を疑う所見は認めないことから胃原発扁平上皮癌と診断した。多発する転移性肝腫瘍を認めており根治切除が不可能であったために、化学療法による治療を選択したが、長期間の病勢制御は困難であった。標準的な治療法の確立のためには更なる症例の蓄積と検討が望まれる。

【参考文献】

- 1) 星和夫, 羽生 丕, 竹下公矢, 他. 特殊型胃癌-第40回胃癌研究会アンケート調査報告-. 日癌治療会誌 1983;18:2112-2124.
- 2) 日本胃癌研究会編. 胃癌取扱い規約. 第11版. 金原出版, 東京, 1985.
- 3) 日本胃癌研究会編. 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993.
- 4) 清水義博, 田中承男, 中江 晟, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. 日臨外医会誌 1993;54:2597-2601.
- 5) 中鉢誠司, 和賀井啓吉, 遠藤 渉, 他. 白血球増多症, 高Ca血症等を呈した胃扁平上皮癌の2例. 気仙沼病医誌 1993;4:41-43.
- 6) 田中雄一, 花岡農夫, 工藤 保, 他. 早期食道癌を合併した胃原発扁平上皮癌の1例. 日臨外医会誌 1994;55:2320-2324.
- 7) 今治玲助, 石田数逸, 須田 学, 他. 胃体部から底部を占める異所性扁平上皮より発生したと考えられる胃原発性扁平上皮癌の1例. 日臨外医会誌 1994;55:2837-2840.
- 8) 小出直彦, 梶川昌二, 小池祥一郎, 他. 胃原発扁平上皮癌の肝転移に対する動注化学療法により胆嚢炎および硬化性胆管炎を併発した1例. 日消誌 1995;92:146-151.
- 9) 青木貴徳, 中西一彰, 上泉 洋, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 1996;29:727-731.
- 10) 野村 直樹, 坂本 隆, 酒井 剛, 他. 放射線, 化学療法が奏効した胃扁平上皮癌の1例. ENDOSC FORUM digest dis 1995;11:196-200.

- 11) 野澤 寛, 平野 誠, 村上 望, 他. 胃扁平上皮癌の1例. 臨外 1997;52:119-122.
- 12) 渡辺 章, 梅原松水, 梅原松臣, 他. 脳転移を来した胃原発扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 1997;30:1761-1765.
- 13) Marubashi S, Yano H, Monden T, et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 1999;2:136-141.
- 14) Muto M, Hasebe T, Muro K, et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report with a review of Japanese and Western literature. *Hepatogastroenterology* 1999;46:3015-3018.
- 15) 白石 淳, 高田 治, 赤松尚明, 他. 胃扁平上皮癌の1例. 外科 2000;62:716-720.
- 16) 丸田智章, 中村茂樹, 島田寛治, 他. 多発性肝転移に対し肝動注療法が奏功した胃扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 2001;34:1299-1302.
- 17) Koide N, Hanazaki K, Kajikawa S, et al. A squamous cell carcinoma of the gastric cardia showing submucosal progression. *J Gastroenterol* 2001; 36: 259-263.
- 18) 柴地隆宗, 吉村 淳, 金村哲宏, 他. 横行結腸に穿通した胃扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 2002;63:1419-1423.
- 19) 福沢太一, 楠田和幸, 北村道彦. 胃原発扁平上皮癌の1例. 手術 2002;56:815-818.
- 20) 渡辺 誠, 保田尚邦, 草野智一, 他. 同時性肝転移を伴った胃原発扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 2003;36:1520-1524.
- 21) 松野 剛, 日置勝義, 信岡大輔, 他. Appleby 手術と肝外側区域切除術により摘出できた胃原発扁平上皮癌の1例. 臨今治 2004;16:14-18.
- 22) 池田 貯, 唐原和秀, 佐藤大亮, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 2004;65:3180-3184.
- 23) Hara J, Masuda H, Ishii Y, et al. Exophytic primary squamous cell carcinoma of the stomach. *J Gastroenterol* 2004;39:299-303.
- 24) 一色伸子, 高橋忠章, 真鍋俊治, 他. 胃扁平上皮癌の2例. 臨放 2004;49:662-667.
- 25) 向井晃太, 石田康彦, 宗友良憲, 他. 胃原発扁平上皮癌の1症例. 手術 2005;59:263-267.
- 26) 佐藤良太郎, 渡辺泰治, 紺野 靖, 他. 胃, 食道に重複した扁平上皮癌の1例. 外科 2005;67:574-578.
- 27) Takita J, Kato H, Miyazaki T, et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report with immunohistochemical and molecular biologic studies. *Hepatogastroenterology* 2005;52:969-974.
- 28) 沖野秀宣, 品川裕治, 廣吉元正, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例-本邦報告例 51 例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 2006;39:1803-1810.
- 29) 河原健夫, 岡田禎人, 佐伯悟三, 他. 残胃に発生した胃原発扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 2007;40:1666-1672.
- 30) 雄谷純子, 加藤万事, 山口洋介, 他. 粘膜下での発育をきたした胃原発扁平上皮癌の1例. 外科治療 2008;98:317-320.
- 31) 文 正浩, 藤原義之, 山崎 誠, 他. 根治切除5年4ヵ月後に腎転移を来した胃扁平上皮癌の1例. 癌と化療 2009;36:2333-2335.
- 32) Tsujimoto H, Ichikura T, Kubo T, et al. Type 4 squamous cell carcinoma of the stomach showing a rapid tumor growth: A case report. *防衛医大誌* 2010;35:105-113.
- 33) 柳澤真司, 土屋俊一, 海保 隆他. Docetaxel, CDDP, 5-FU 併用療法により組織学的CRを得た胃扁平上皮癌の1例. 癌と化療 2010;37:307-310.
- 34) 大江正士郎, 八木俊和, 安東勝宏, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 2012;45:369-378.
- 35) 木原俊裕, 須原寛樹, 市川雄平, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. *Gastroenterol Endosc* 2012;54:3797-3803.
- 36) Tokuhara K, Nakano T, Inoue K, et al. Primary squamous cell carcinoma in the gastric remnant. *Surg Today* 2012;42:666-669.
- 37) 高橋英幸, 栗栖 茂, 小山隆司, 他. 吐血で発症した原発性胃扁平上皮癌の1例. 外科 2013;75:87-90.
- 38) Wakabayashi H, Matsutani T, Fujita I, et al. A rare case of primary squamous cell carcinoma of the stomach and a review of the 56 cases reported in Japan. *J Gastric Cancer* 2014;14:58-62.
- 39) 中村 聡, 山田達也, 黒住昌史, 他. p40 の免疫染色検査が診断に有用であった胃原発扁平上皮癌の1例. 日消外会誌 2015;48:16-22.
- 40) 岩部 純, 森田信司, 大橋真記, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 2015;76:2168-2173.
- 41) 水井崇浩, 臼田昌広, 村上和重, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. 日臨外会誌 2016;77:2488-2493.
- 42) 目黒 誠, 染谷哲史, 大村東生, 他. 胃悪性リンパ腫治療後に発生した胃原発扁平上皮癌の1切除例. 日消誌 2020;117:334-344.
- 43) Katsura Yuki, Okabayashi Takehiro, Ozaki Kazuhiro, et al. A case of Epstein Barr virus

-associated primary squamous cell carcinoma of stomach. *Surgical Case Reports* 2021;7:1-6.

44) 山田裕宜, 野本昂奨, 鈴木亮太, 他. 胃原発扁平上皮癌の1例. *外科* 2022;84:796-800.

45) Gao L, Tang X, Qu H, et al. Primary gastric

squamous cell carcinoma presenting as a large submucosal mass: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22125.

本論文内容に関連する著者の利益相反なし

表1 入院時検査所見

Peripheral blood			Blood Chemistry					
WBC	18.0	×10 ³ /μl	TP	7.1	mg/dl	BUN	17.0	mg/dl
RBC	438	×10 ⁴ /μl	Alb	2.7	g/dl	Cr	0.71	mg/dl
Hb	13.3	g/dl	T-Bil	1.58	mg/dl	UA	9.9	mg/dl
Ht	40.6	%	D-Bil	0.76	mg/dl	Na	136	mEq/l
Plt	367	×10 ³ /μl	AST	24	U/l	K	4.2	mEq/l
			ALT	13	U/l	Cl	95	mEq/l
			LDH	158	U/l	Ca	11.8	mg/dL
			ALP	76	U/l	CEA	18.4	ng/ml
			γGTP	27	U/l	CA19-9	14.5	U/ml
			CHE	121	U/l	SCC	14.5	ng/ml
			CK	20	U/l	CYFRA	10.8	ng/ml
			AMY	20	U/l			
Serological test								
CRP	22.7	mg/dl						
HBsAg	(-)							
HBsAb	(+)							
HBcAb	(+)							
HBV-DNA	(-)							

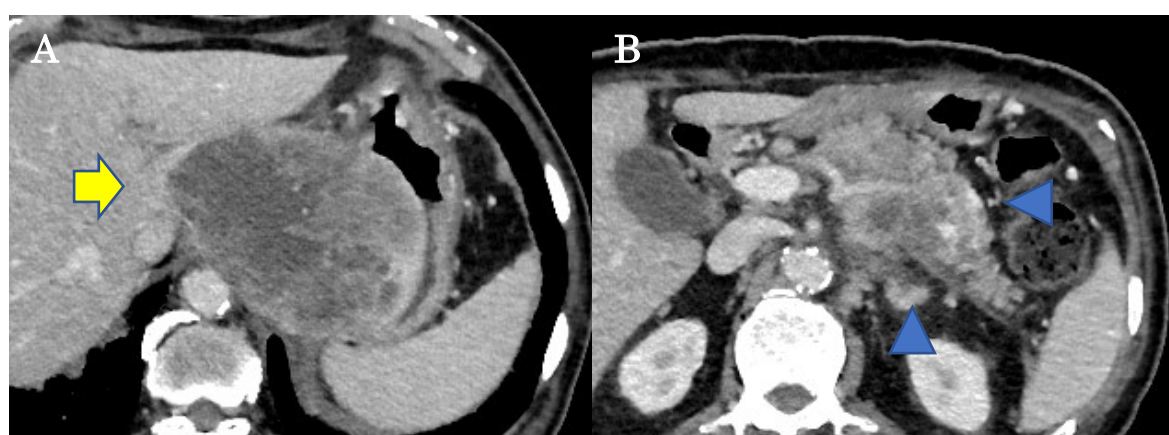


図1 腹部造影CT検査

A : 胃体上部小弯を主座とした漿膜側に突出する腫瘍を認め、肝尾状葉への浸潤を呈した (矢印)。
 B : 腫瘍による膵尾部および左副腎への浸潤を認めた (△)。

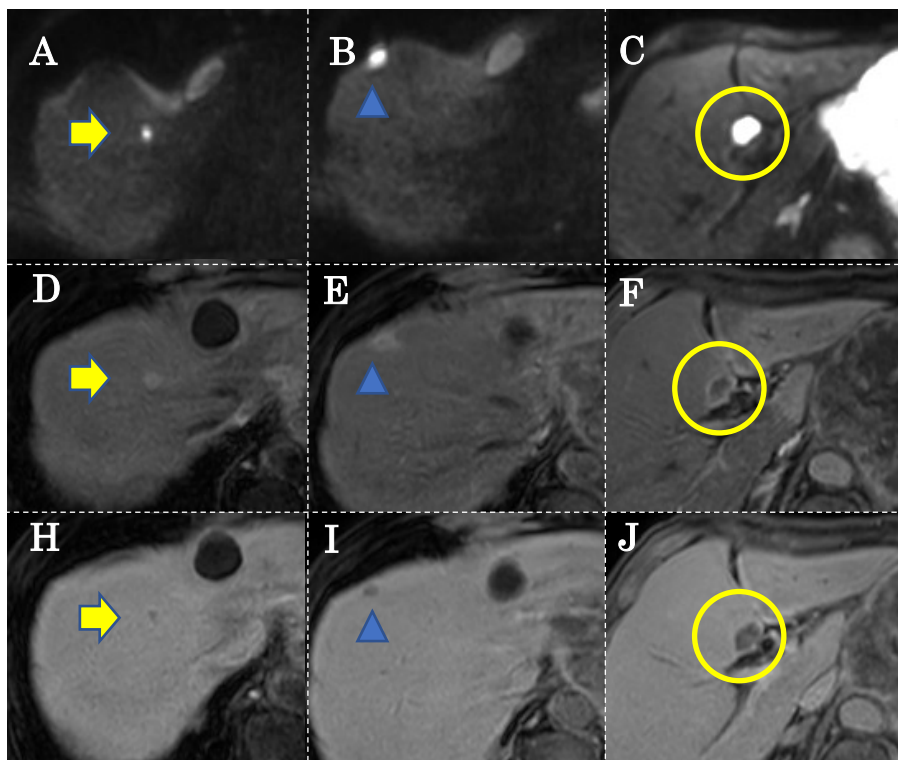


図2 腹部MRI 検査

A・B・C：拡散強調像、D・E・F：EOM-MRI 早期相、H・I・J：EOB-MRI 肝細胞相。

肝S4（矢印）、S6（△）、S8（○）区域に拡散強調像で高信号、EOB-MRI の早期相でリング状濃染、肝細胞相で低信号を呈する転移性肝腫瘍を認めた。

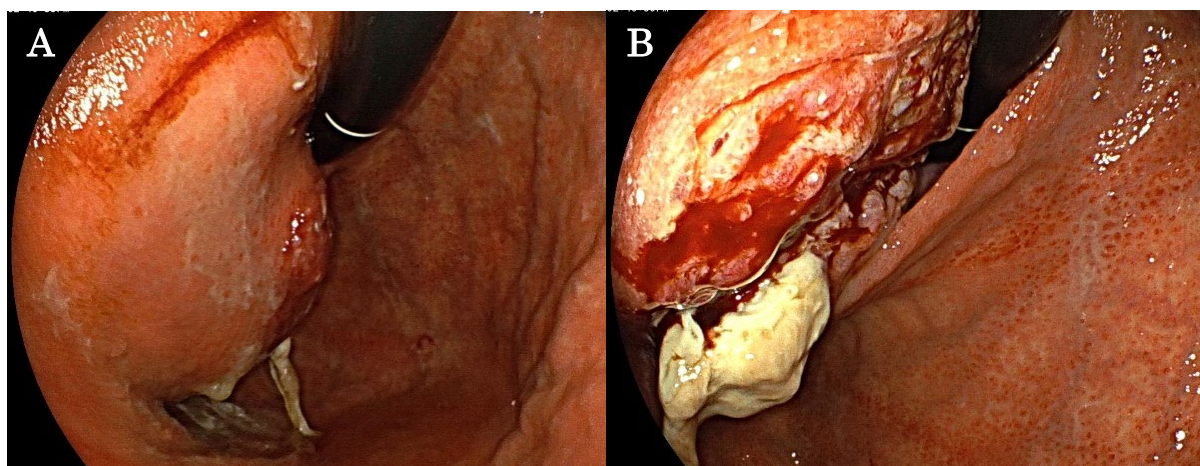


図3 上部消化管内視鏡検査

A：胃体上部小弯から後壁を主座とする粘膜下腫瘍様の隆起性病変を認めた。

B：腫瘍の頂部には潰瘍の形成を認めた。

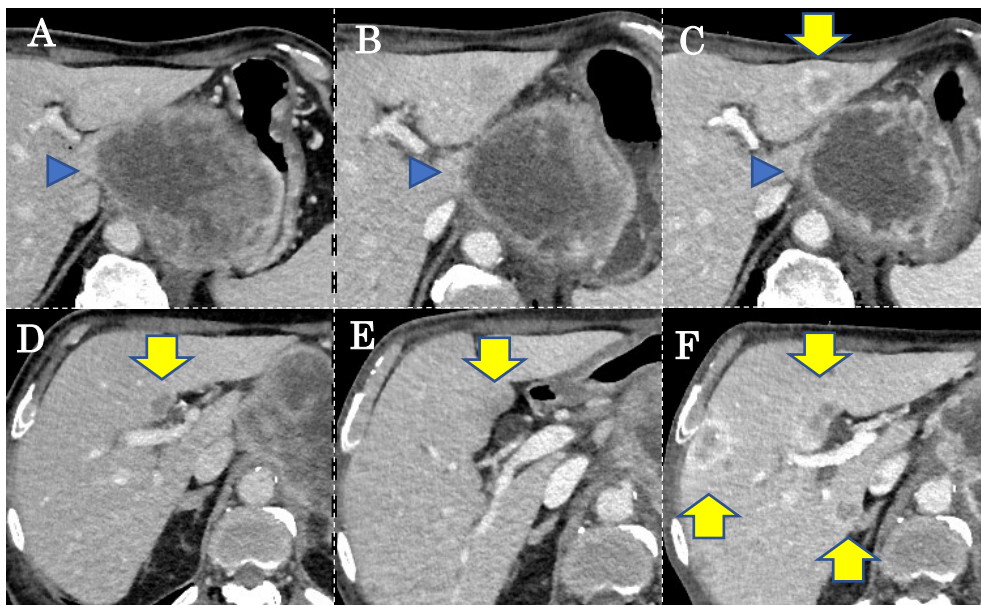


図4 腹部造影CT検査

A・D：化学療法開始前。

B・E：SOX+Nivolumab療法1サイクルおよびFOLFOX+Nivolumab療法3サイクルの施行後。

C・F：FOLFOX+Nivolumab療法追加1サイクルおよび緩和放射線治療の施行後。

胃扁平上皮癌の原発巣（△）および転移性肝腫瘍（矢印）を示した。

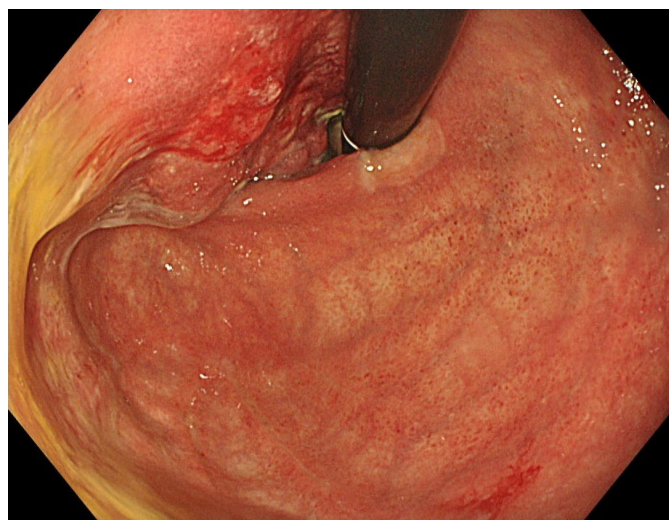


図5 上部消化管内視鏡検査

化学療法および緩和的放射線治療により原発巣は縮小傾向を認めた。