

〈症例報告〉

内視鏡的粘膜下層剥離術で切除し得た 低分化型 Barrett's 食道腺癌の1例

三澤 拓¹⁾, 中藤 流以²⁾, 藤本 康人³⁾, 秋山 隆³⁾, 半田 修¹⁾松本 啓志¹⁾, 梅垣 英次¹⁾, 塩谷 昭子¹⁾, 塩見 達志³⁾森谷 卓也³⁾, 吉岡 毅⁴⁾, 高尾 芳樹⁴⁾, 畠 二郎²⁾, 春間 賢⁵⁾

1) 川崎医科大学消化器内科学,

2) 同 検査診断学 (内視鏡・超音波),

3) 同 病理学

4) 倉敷平成病院消化器内科

5) 川崎医科大学総合内科学2

抄録 緒言: 本邦における Barrett 食道腺癌 (Barrett's adenocarcinoma; BAC) は食道癌のうち7.1%とされ稀である。その組織型は、深達度が深くなるにつれて低分化・未分化癌を認める割合が増加するとされるものの、深達度が粘膜固有層 (lamina propria mucosae; LPM) までの症例で低分化～未分化癌を認めた症例の報告はない。今回、内視鏡で治療し得た低分化 BAC の1例を報告する。

症例: 60歳台後半, 女性。逆流性食道炎に対し, 1回/年の上部消化管内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy: EGD) による経過観察が行われていた。定期検査の EGD で Barrett's 食道 (Barrett's esophagus: BE) 領域内に径10 mm の陥凹性病変を認めた。生検で signet-ring cell carcinoma が検出され, 紹介受診した。当院での EGD で, BE 領域内, 右側前壁に10 mm の白色調の陥凹性病変を認めた。狭帯域光観察 (narrow band imaging: NBI) を用いた観察では, 未分化癌に矛盾しない所見であった。癌の粘膜下層深部浸潤を疑う所見に乏しく, 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) の方針となった。病理組織学的検索の結果, 病変部は低分化癌が主体で, 印環細胞癌も混在しており, 深達度は LPM と判断した。検索範囲の脈管およびリンパ管に浸潤を認めず, 治癒切除と診断した。

結語: 非常にまれな低分化～未分化成分が主体の BAC 症例で, ESD により切除し得た1例を報告した。BE 症例で, 発癌リスクを伴う場合は, 定期的な EGD が BAC の早期発見に重要である。

doi:10.11482/KMJ-J202450057 (令和6年8月4日受理)

キーワード: Barrett's 食道腺癌, Barrett's 食道, 低分化腺癌, 内視鏡的粘膜下層剥離術

緒言

Barrett 食道 (Barrett esophagus; BE) は, 食道胃逆流症 (gastroesophageal reflux disease; GERD) などの慢性的な胃酸逆流に伴う食道の炎症が修

復される過程で食道胃接合部 (esophagogastric junction; EGJ) 領域の食道粘膜が扁平上皮から円柱上皮に置換されることによって発生し¹⁾, Barrett 食道腺癌 (Barrett adenocarcinoma;

別刷請求先

中藤 流以

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学検査診断学 (内視鏡・超音波)

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 7897

BAC) の発生母地とされる¹⁻³⁾。欧米では、食道癌全体の半数以上が BE に起因する腺癌とされているが、本邦での食道腺癌の割合は約 7% と稀である。しかし、本邦でも *H.pylori* 感染率の低下、肥満人口の増加、GERD の増加により、その頻度は近年増加傾向にある⁴⁾。内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) は、早期食道癌の標準治療の 1 つで、近年、食道腺癌にも適応されている⁵⁾。

食道癌の ESD の適応は、分化型癌で、深達度 T1a-EP (上皮内にとどまる)/SMM (浅層粘膜筋板にとどまる)/LPM (深層粘膜筋板に達しない病変) とされている⁶⁾。低分化型食道腺癌は、高い悪性度を持ち、リンパ節転移のリスクが高いため、ESD の適応は慎重に判断される必要があるが、ESD は外科的治療と比較し明らかに低侵襲であることから、診断的治療としての側面も注目されている²⁾。今回、ESD で治療し得た早期の低～未分化型 BAC を経験したため、内視鏡所見、病理学的特徴をふまえて報告する。

症 例

60歳台・女性

主訴：なし。

既往歴：左乳癌術後。

嗜好歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：他院で逆流性食道炎に対して薬物治療中であり、3 年前から年 1 回の上部消化管内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy: EGD) が定期的に施行されていた。初回検査時から SSBE を指摘されていたが、経過観察目的の EGD で BE 領域内に径 10 mm の白色調の陥凹性病変を認め、生検の結果、未分化腺癌が検出され、当院に紹介となった。

入院時現症：身長 150 cm、体重 64 kg、BMI 28.4 kg/m²。表在リンパ節を触知しない。腹部は平坦で軟。肝、脾、腫瘍を触知しない。

血液検査所見：特記すべき事項は認めなかった (表 1)。

内視鏡所見 (図 1)

通常内視鏡所見 (図 1, (a), (b))

Barrett 上皮、SSBE (short segment Barrett's esophagus) 内口側の右側前壁 (1 時方向) に 10 mm の褪色調の陥凹を認めた (a)。インジゴカルミン散布し、近接観察を行うと陥凹周囲はわずかに隆起しているように観察された (b)。

NBI 併用拡大内視鏡所見 (図 1, (c), (d))

NBI 併用拡大内視鏡観察では、陥凹面、陥凹周囲のわずかに隆起した部分に、IMSP (irregular microsurface pattern)、IMVP (irregular microvascular pattern) を認め、樹枝状・網状血管、

表 1 入院時検査成績

血算		生化学			
WBC	7080 / μ L	TP	7.6 g/dL	Na	141 mmol/L
NE	58.9 %	Alb	4.3 g/dL	K	4.4 mmol/L
LY	58.9 %	Glb	3.3 g/dL	Cl	103 mmol/L
MONO	4.1 %	T-Bil	0.3 mg/dL	eGFR	61.2 mL/min/1.73m ²
EOS	3.1 %	AST	40 U/L	CRP	0.14 mg/dL
BASO	0.4 %	ALT	47 U/L	CEA	2.3 ng/mL
RBC	472 $\times 10^4$ / μ L	LD	272 U/L		
Hb	14.0 g/dL	ALP	120 U/L		
Ht	42.6 %	γ GT	66 U/L		
MCV	90.3 fL	Glu	102 mg/dL		
MCH	29.7 pg	CRE	0.72 mg/dL		
MCHC	32.9 %	UA	4.4 mg/dL		
Plt	27.3 $\times 10^4$ / μ L	UN	18 mg/dL		

CA19-9 と SCC は測定していない。

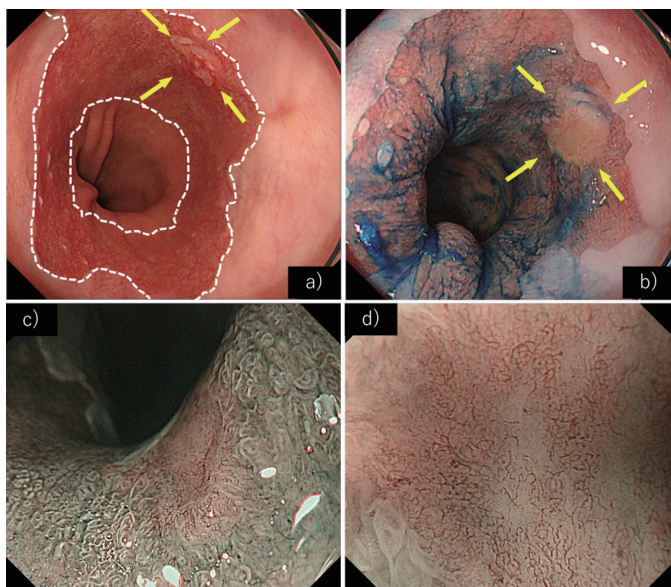


図1 内視鏡画像

- a) 通常内視鏡像：SSBE内（白点線間）口側，右側壁（1時方向）に白色調陥凹性病変（黄矢印）を認めた。
 b) インジゴカルミン散布：病変（黄矢印）はより明瞭化された。大きさは約10 mm，軽度の隆起を伴っているが丈は1 mm程度であり，送気脱気による形態変化は比較的良好であった。病変中央はやや陥凹しており，陥凹周囲はわずかに隆起を伴っているように観察された。
 c) NBI併用中拡大内視鏡像：胃噴門部からの反転観察。陥凹辺縁は軽度の隆起を伴っていた。
 d) 陥凹部のNBI併用強拡大内視鏡像：MVP，MSPはいずれも不整であり，網状血管，network状の血管パターンが認められた。

(SSBE; short segment Barrett's esophagus, MVP; microvascular pattern, MSP; microsurface pattern)

network状の血管パターン呈していた。以上のことから Barrett 上皮内に発生した未分化癌を疑った。

その他の画像検査で明らかな転移を指摘せず，BAC (clinical stage 0) と診断した。陥凹周囲は軽度の隆起を伴っており，深達度は sm1 が完全に否定できなかったものの，隆起の高さは1 mm 未満であったため，表在癌の可能性が高いと判断した。本人の希望もあり診断的治療もかねて ESD を施行した。

病理組織学的所見 (図2, 3)

切除標本 (図2)

病変口側の食道扁平上皮下の粘膜下進展の範囲が術前内視鏡で明確に判定することが困難であったことから，病変より十分なマージンをとった上で ESD を行った。切除標本は33×28

mm，病変径は20×7 mm であった (a)。病変の陥凹部では癌が粘膜面に露呈していたが，病変口側に癌の上皮内進展が認められた (b, c)。

HE 染色 (図3)

病理組織学的所見では，低分化癌が主体で，一部に分化型癌を認め，また印環細胞の成分も認められた (a, b, c, d)。病変の表層には扁平上皮島，深層には食道腺を認め (g)，また粘膜筋板の二重化も認められ (e)，発生母地は BE として矛盾しなかった。腫瘍は，浅層筋板は超えていたものの深層筋板への浸潤は認めず，深達度は LPM と診断した (f)。明らかにリンパ管や脈管侵襲は認めず，切除断端も陰性であった。以上から総合的に低分化主体の BAC と診断し，治癒切除と判断した。

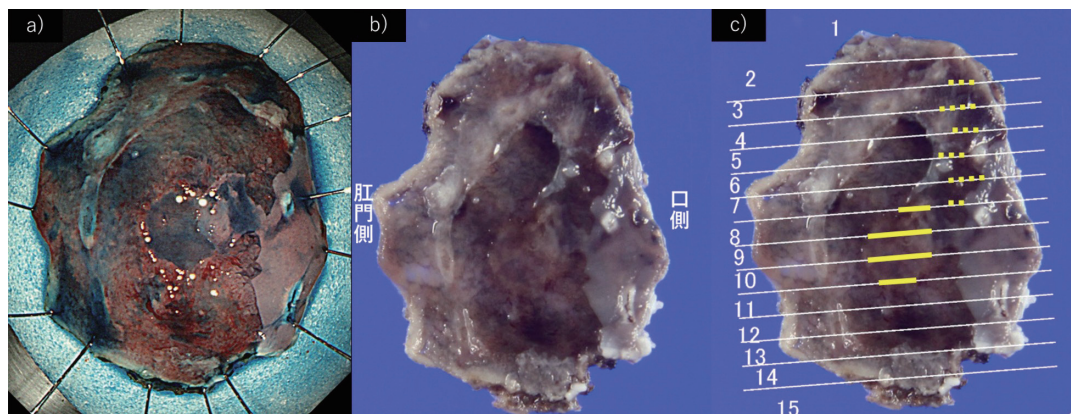


図2 切除標本

a) 切除した検体は 33×28 mm, 病変径は 20×7 mm であった。

b), c) 陥凹部 (黄実線) では癌が粘膜面に露呈していたが, 陥凹の口側に癌が上皮内伸展していた (黄点線)。

治療後経過

ESD 後, EDG と造影 CT 検査による経過観察を行い, 術後3年時点で明らかな再発なく経過している。

考 察

極めて稀な ESD により治療し得た低分化表在型 BAC の一例を報告した。本症例は, 元々 GERD として加療中で, SSBE (short segment Barrett's esophagus) が認められていた。定期的な EGD による経過観察中に, 早期癌が発見され, ESD で治療切除が可能であった。

BE はその範囲によって分類され, Barrett 粘膜が全周性に 3 cm 以上認められるものを LSBE (long segment Barrett's esophagus), それ以下のものは SSBE (short segment Barrett's esophagus) と定義される²⁾。また, BAC の発生母地となる BE の分類について, 欧米では LSBE が背景として多いのに対し⁷⁾, 本邦を含むアジア地域では, その発生母地は LSBE より SSBE が85% と多い⁸⁾。本症例は SSBE より発生した BAC であった。病理学的には, BE の組織像は, (1) 円柱上皮下の粘膜側に食道腺導管あるいは粘膜下層に固有食道腺, (2) 円柱上皮内の扁平上皮島 (squamous island), (3) 円柱上皮下に粘

膜筋板の二重構造, のいずれかが認められものとされる。粘膜筋板の二重構造は, 新生されたものを浅層粘膜筋板 (superficial muscularis mucosae; SMM), 本来の筋板が深層粘膜筋板 (deep muscularis mucosae; DMM) と定義される。そのため DMM までは粘膜固有層 (lamina propria mucosae; LPM) として扱われる⁹⁾。本症例は, ESD 標本の検索により SSBE 由来の癌で最終深達度は LPM と診断された。

BAC は, BE 領域の SCJ 12時から3時方向での発赤や隆起として認められることが多い¹⁰⁾, その領域に発赤や隆起を認めた場合には, BAC の可能性を考慮し, 拡大観察を含む詳細な観察を行うことが重要である。その際の評価法として日本食道学会から BAC における拡大内視鏡分類 (JES-BE classification) の診断体系が提唱されており, 今回もそれを参考に診断した。本症例は, 表面構造を弱拡大で観察すると invisible (表面構造が不明瞭) であり, 血管構造の中～強拡大観察では net pattern, irregular であったため腫瘍性の病変と判断した¹¹⁾。竹内らは, 低分化型 Barrett 食道腺癌の NBI 拡大内視鏡所見は, 表面が平滑で構造が不明瞭かつ樹枝状・網状血管, さらに network 状の血管を呈していたと報告している¹²⁾。本症例でも, 腫瘍陥凹面, 陥凹周囲のわずかに隆起した部分の表

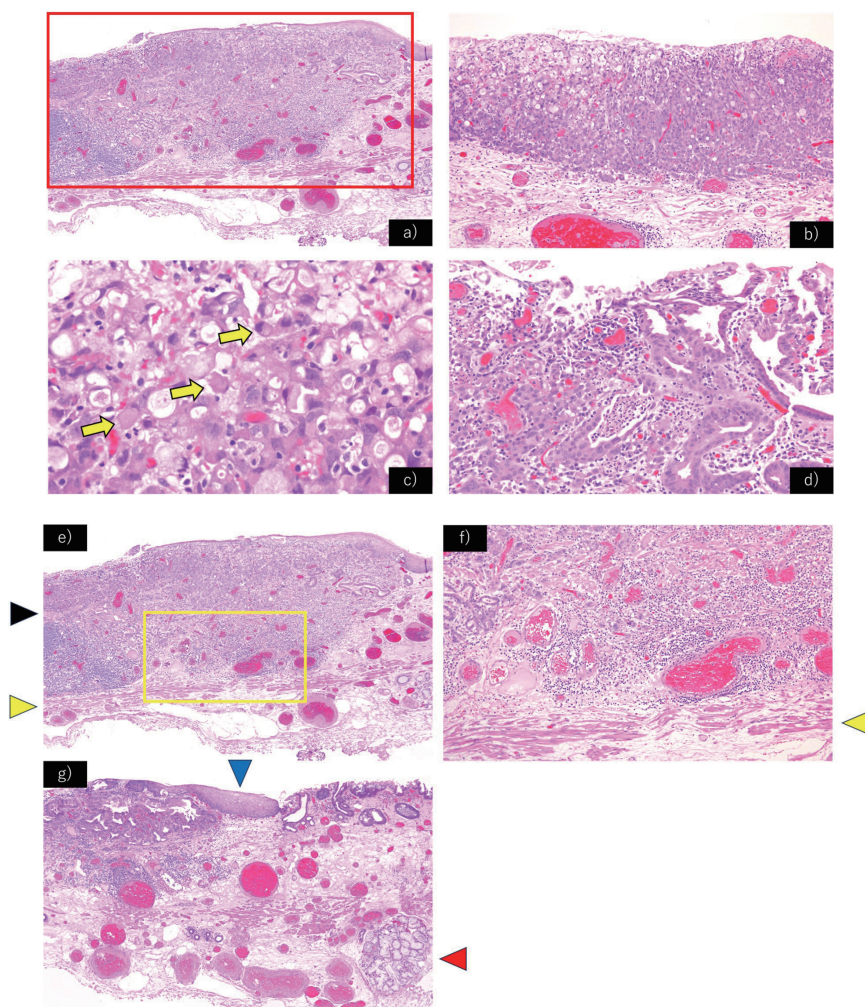


図3 切除標本の組織像

- a) 病変の弱拡大像：腫瘍（赤棒）の正常構造は消失し，異型細胞が浸潤していた。
 b) 病変の中拡大像：腫瘍は充実性であり，索状，小塊状の腫瘍細胞増生が主体の像を呈し，腫瘍の大部分が低分化型腺癌の所見であった。
 c) 病変の強拡大像：腫瘍の一部に印環細胞（黄矢印）を認めた。
 d) 病変の中拡大像：腫瘍の一部に中分化型腺癌を認めた。
 e) 病変の弱拡大像：基底膜が二重化しており，浅層筋板（黒三角），深層筋板（黄三角）を認めた．腫瘍細胞の浸潤により浅層筋板は不明瞭化していた。
 f), e) 黄棒の中拡大像：深層筋板（黄三角）には腫瘍細胞の浸潤は認めず，深達度はLPMと診断した。
 g) 病変の弱拡大：腫瘍浅層に扁平上皮島（青三角）を認め，深層には食道腺（赤三角）を認めた。
 (LPM; lamia propria mucosae)

面構造は不明瞭であり，樹枝状・網状血管，network 状の血管パターンを認めており，竹内らの報告と一致し，低分化腺癌の特徴を示していた。

食道表在癌の深達度診断は，ESD で治療を完了させるか，手術に移行させるべきかを決定

するうえで重要な因子である．一般的には，食道癌取り扱い規約での診断基準を参考に深達度診断が行われており，狭帯域光観察（narrow band imaging: NBI）を用いた拡大観察が採用されているが¹³⁾，その正診率は55.7～92.4%とされ必ずしも良好ではない⁶⁾．そのため，診断

的治療としてESDを行い病理組織学的に判断することも選択肢となりうる。BACに関しては、深達度診断に有用なモダリティは、現時点で明らかになっておらず⁶⁾、BACはEGJ付近に発生するため、送気による十分な伸展ができず全体像の把握が困難な場合や¹⁴⁾、BEは粘膜筋板の二重化を伴うため、LPM癌が新生筋板(SMM)の下を浸潤(癌が二重の筋板を乖離させながら下方・側方に圧排性に発育)することがある場合などから¹⁵⁾、深達度診断はさらに困難とされる。本症例の術前精査では、大きさ、形態的に積極的に深部浸潤を示唆する所見は認められずSM1以浅と診断し、本人とも相談の結果、診断的治療としてESDを選択した。その結果、深達度はLPMであった。

BACのESDでは、その範囲診断も重要となる。表在型BACに対してESDを行った症例321例についての報告では、水平断端が陽性であった割合は7.5%とされ¹⁶⁾、顕微鏡的に残存が確認された症例のうちでは40.3%で水平断端が陽性であったとされている¹⁷⁾。この原因としては、背景の炎症の存在、病変口側が食道の扁平上皮の下に進展することで粘膜表面の観察のみでは浸潤範囲が判定できないことが指摘されている¹⁸⁾。高橋らは、粘膜表面での上皮下進展口側縁から10 mm程度のマージンを取ることを提唱している¹⁹⁾。本症例でも、術前に正確な範囲診断を行うことは困難であったが、ESD時に十分な切除マージンを取ることで、切除標本での水平断端陰性を確認できた。

BACの表在癌の組織型と深達度との関連について、Nishiらの報告によるとLPM、MMまでのBACの検討では、低分化・未分化癌の割合は1%以下であり極めてまれである²⁰⁾。本症例は、病理組織学的に深達度LPM、低分化型癌主体の症例であり、さらにESDで治癒切除できた症例であったため報告するに至った。

結 語

非常にまれな低分化～未分化成分が主体のBAC症例で、ESDにより切除し得た1例を報

告した。BE症例で、発癌リスクを伴う場合は、定期的なEGDがBACの早期発見に重要である。

引用文献

- 1) Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1995 Nov; 109 (5): 1541-1546.
- 2) 川田研郎, 河野辰幸, 中島康晃: バレット食道・食道癌の診断・治療の要点. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2017; 59 (1): 70-80.
- 3) Koike T, Saito M, Ohara Y, Hatta W, Masamune A: Current status of surveillance for Barrett's esophagus in Japan and the West. *DEN Open*. 2022 Feb 13; 2 (1): e94.
- 4) Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, *et al.*: Registration Committee for Esophageal Cancer of the Japan Esophageal Society. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2014. *Esophagus*. 2022 Jan; 19 (1): 1-26.
- 5) 日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン 2017年版, 第4版. 金原出版, 2017.
- 6) 石原立, 有馬美和子, 飯塚敏郎, 他: 食道癌に対するESD/EMRガイドライン. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2020; 62 (2): 221-271.
- 7) Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ: Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar; 8 (3): 235-244.
- 8) Goda K, Singh R, Oda I. *et al.*: Current status of endoscopic diagnosis and treatment of superficial Barrett's adenocarcinoma in Asia-Pacific region. *Dig Endosc*. 2013 May; 25 Suppl 2: 146-150.
- 9) 日本食道学会編. 臨床・病理 食道癌取り扱い規約, 第12版. 金原出版, 2022.
- 10) 郷田憲一: Barrett腺癌の通常および拡大内視鏡診断. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 2018; 60 (2): 158-173.
- 11) Goda K, Fujisaki J, Ishihara R: Newly developed magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society to identify superficial Barrett's esophagus-related neoplasms. *Esophagus*. 2018 Jun 19; 15 (3): 153-159.
- 12) 竹内学, 中村暑夫, 薄田浩幸, 渡邊玄: まれなpT1a低分化表在型Barett食道腺癌の1例. *胃と腸*. 2021; 56 (2): 227-234.
- 13) 千野修, 幕内博康, 島田英雄, 小澤壯治, 中村直哉,

- 今井裕：食道表在癌の深達度診断. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2015; 57 (5): 1243-1253.
- 14) 田中一平, 平澤大, 五十嵐公洋, 名和田義高, 伊藤聡司, 松田知己: SSBE 由来の Barrett 食道腺癌の精密診断. 消化器内視鏡雑誌. 2021; 33 (11): 1685-1689.
- 15) 竹内学, 小林正明, 渡辺玄, 橋本哲, 佐藤祐一, 成澤林太郎, 味岡洋一, 青柳豊: Barrett 食道・Barrett 腺癌の内視鏡診断. 消化器内視鏡雑誌. 2011; 23(4): 713-720.
- 16) Abe S, Ishihara R, Takahashi H, *et al.*: Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2019 Jun; 89 (6): 1120-1128.
- 17) Suzuki Y, Okamura T, Matsui A, Hayasaka J, Nomura K, Kikuchi D, Hoteya S: Usefulness of the Japan Esophageal Society Classification of Barrett's Esophagus for Diagnosing the Lateral Extent of Superficial Short-Segment Barrett's Esophageal Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2022 Jun 20; 9 (2-4): 59-68.
- 18) 天野祐二, 安積貴年, 坪井優, 本告成淳, 石村典久: 本邦における Barrett 食道癌の疫学－現況と展望. 日本消化器病学会雑誌. 2015; 112: 219-231.
- 19) 高橋亜紀子, 小山恒男: バレット食道癌に対する ESD のコツとポイント. 消化器内視鏡雑誌. 2019; 61 (3): 287-294.
- 20) Nishi T, Makuuchi H, Ozawa S, Shimada H, Chino O: The Present Status and Future of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma in Japan. *Digestion.* 2019; 99 (2): 185-190.

〈Case Report〉

A case of poorly differentiated Barrett's esophageal adenocarcinoma, curative resected via endoscopic submucosal dissection.

Hiraku MISAWA¹⁾, Rui NAKATO²⁾, Yasuto FUJIMOTO³⁾, Takashi AKIYAMA³⁾
Osamu HANDA¹⁾, Hiroshi MATSUMOTO¹⁾, Eiji UMEGAKI¹⁾, Akiko SHIOTANI¹⁾
Tatsushi SHIOMI³⁾, Takuya MORIYA³⁾, Takeshi YOSHIOKA⁴⁾, Yoshiki TAKAO⁴⁾
Jiro HATA²⁾, Ken HARUMA⁵⁾

1) Department of Gastroenterology,

2) Division of Endoscopy and Ultrasonography, Department of Clinical Pathology and Laboratory Medicine,

3) Department of Pathology, Kawasaki Medical School

4) Department of Gastroenterology, Kurashiki Heisei Hospital

5) Department of General Internal Medicine 2, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Introduction: Barrett's adenocarcinoma of the esophagus (BAC) is rare in Japan, accounting for 7.1% of all esophageal cancers; early stage (T1a) carcinoma reportedly accounts for 44.2% of all BACs. Regarding the histological types, the percentage of poorly differentiated to undifferentiated carcinomas has been reported to increase as the carcinoma depth increases. However, poorly differentiated to undifferentiated carcinoma in patients with cancer extending to the lamina propria mucosa has not been reported. In this report, we describe a case of poorly differentiated BAC that was treated endoscopically.

Case: A woman in her sixties underwent an annual esophagogastroduodenoscopy (EGD) for reflux esophagitis, during which a 10 mm depressed lesion was found within the Barrett's esophagus (BE). A biopsy revealed signet-ring cell carcinoma, and the patient was referred to our hospital. EGD was repeated at our hospital, which showed a 10 mm white recessed lesion on the right anterior wall of BE. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging was performed on the lesion; the lesion was similar to an undifferentiated carcinoma. As the lesion did not indicate submucosal invasion, endoscopic submucosal dissection (ESD) was performed. Histology of the ESD specimen revealed a poorly differentiated carcinoma with some signet-ring cell carcinoma; the depth was determined to be until the lamina propria mucosa, with no invasion of vessels and lymphatics. Curative resection was performed. Currently, three years have passed since the ESD, and no recurrence of cancer has been observed.

Conclusion: We report a rare case of BAC with a poorly differentiated signet ring cell carcinoma component that was successfully resected via ESD. Routine EGD is important for early detection of BAC in BE of patients who are at risk of carcinogenesis.

(Accepted on August 4, 2024)

Key words : **Barrett's esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, Poorly differentiated, Endoscopic submucosal dissection**

Corresponding author

Rui Nakato

Division of Endoscopy and Ultrasonography,
Department of Clinical Pathology and Laboratory
Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima,
Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 7897