

胃癌における estrogen receptor に関する免疫組織化学的検討

近畿大学第1外科

岩佐 善二 犬房 春彦 高木 宏己 田中 晃
中村 哲彦 福原 毅 安富 正幸

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES ON ESTROGEN RECEPTOR OF GASTRIC CANCERS

Zenji IWASA, Haruhiko INUFUSA, Hiromi TAKAGI,
Akira TANAKA, Tetsuhiko NAKAMURA, Takeshi FUKUHARA
and Masayuki YASUTOMI

First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

胃癌の estrogen receptor (以下 ER) を細胞組織化学的に検討することは胃癌の組織発生・増殖・進展とホルモン環境との関係を解明するために重要である。そこで原発胃癌140例を対象として PAP 法 (Peroxidase anti-peroxidase; 以下 PAP) による ER 染色法を行い免疫組織化学的に検討した。全胃癌の陽性率は16.4%で、女性で閉経後に多い傾向である。癌型別では3型28.2%と最も多く、2型、4型、0型の順であり、組織型別では分化型が未分化型の約2倍の頻度であった。ERの細胞内局在性は細胞質に比べて核に局在する頻度が低く、ERの臓器特異性が認められ胃癌に対する内分泌療法の有効率はきわめて低いものと考えられる。

索引用語: 胃癌の免疫組織化学, 胃癌の estrogen receptor, peroxidase anti-peroxidase 法

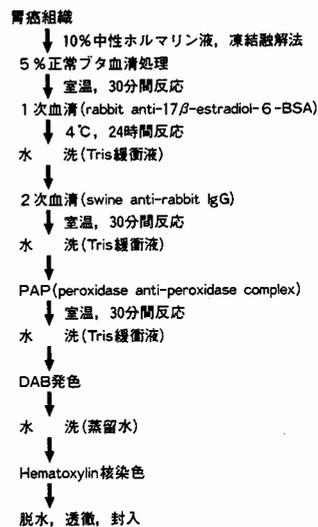
I. 緒 言

Estrogen receptor は乳癌に対する内分泌療法の適応基準を決める最も有力な指標として用いられている。本来、胃組織は estrogen の標的臓器でなく、その胃組織から発生した胃癌組織の ER を細胞組織化学的に検討することは胃癌の組織発生、増殖、進展とホルモン環境との関係を解明するためにきわめて重要である。そこで胃癌組織における ER の細胞内局在性、ER と胃癌患者の背景因子、癌型の肉眼的分類、組織型および胃癌に対する内分泌療法の可能性について検討した。

II. 対象および研究方法

近畿大学第1外科において胃切除された原発胃癌140例を対象とした。また PAP 法による ER 染色法¹⁾²⁾ は表1のごとくである。すなわち切除された胃癌組織は10%中性ホルマリン液で固定した。パラフィン包埋

表1 PAP法によるER染色法



し、6μのパラフィン切片を作成した。脱パラフィン後、5%正常ブタ血清で処理し、1次血清として rabbit

<1986年1月8日受理>別刷請求先: 岩佐 善二
〒589 大阪府南河内郡狭山町西山380 近畿大学医学部第1外科

anti-17β-estradiol-6BSA, 2次血清として swin anti-rabbit IgGを用いた。つぎに PAP を反応させ, DAB で発色し hematoxylin で核染色をした後, 脱水, 透徹, 封入する方法である。なお対照としては1次血清あるいは2次血清を除いたものを用い, さらに ER 陽性検体としてはヒト乳癌組織を用いた。

また ER 染色の判定基準は癌細胞総数のうち ER (+) 癌細胞の占める割合が50%以上の場合を ER (+) 例, 50~10% (ER (±) 例, 10%以下を ER (-) 例とした。

III. 成 績

1. 胃癌細胞における ER 染色性

ER の細胞内局在性をみると, ER は細胞質のみ, 核のみあるいは両者に局在する場合があり, ことに核に局在する場合を核レセプターと考えられている。胃癌

図1 胃癌組織の ER 染色, 図2と比較して核レセプターが少ない。

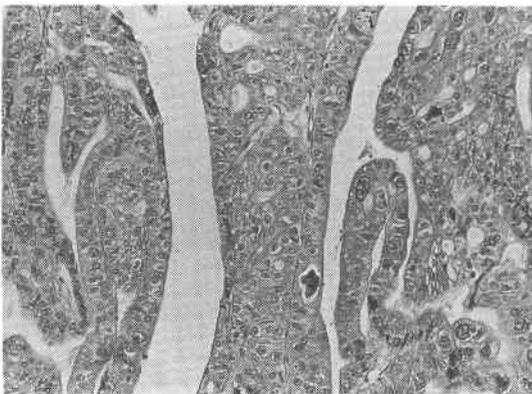
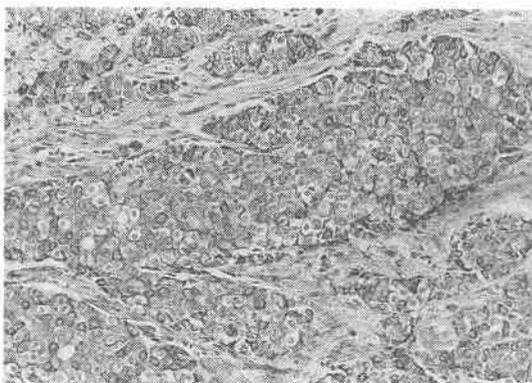


図2 乳癌組織の ER 染色, ER (+)癌細胞と ER (-)癌細胞とが mosaic 構造を示している。



細胞は乳癌細胞に比べて核に局在する頻度が低く核レセプターの頻度は低いものとする。このように ER は臓器特異性が認められる (図1, 2)。

2. 胃癌組織における ER 染色

ER 陽性率は胃癌140例のうち ER (+) 例は23例 (16.4%)と低く, ER (±) 例は6例 (4.3%), ER (-) 例は111例 (79.3%)であった (表2)。

3. 性別

ER (+) 例は男性95例中12例 (13.7%)で, 女性45例中10例 (22.2%)と男性の約2倍の陽性率であった (表3)。

4. 年齢別および閉経別

男性の場合は年齢を50歳未満と50歳以上に区分すると, ER (+) 例は50歳未満11.5%, 50歳以上14.5%であり両者間に有意差はなかった (表4)。また女性の場合には閉経前, 後でみると, 閉経前では12例中1例 (8.3%)であるが, 閉経後では33例中9例 (27.3%)と約3倍の頻度であった (表5)。

5. 癌型別

癌型の肉眼的分類別では3型が28.2%と最も多く,

表2 胃癌における ER 染色

ER (+)	ER (±)	ER (-)	計
23 (16.4%)	6 (4.3%)	111 (79.3%)	140 (100%)

表3 性別

性別	ER (+)	ER (±)	ER (-)	計
男	12 (13.7%)	5 (5.3%)	77 (81.0%)	95 (100%)
女	10 (22.2%)	1 (2.2%)	34 (75.6%)	45 (100%)

表4 年齢別

年齢	ER (+)	ER (±)	ER (-)	計
50歳未満	3 (11.5%)	0	23 (88.5%)	26 (100%)
50歳以上	10 (14.5%)	5 (7.2%)	54 (78.3%)	69 (100%)

表5 閉経別

閉経	ER (+)	ER (±)	ER (-)	計
閉経前	1 (8.3%)	0	11 (91.7%)	12 (100%)
閉経後	9 (27.3%)	1 (3.0%)	23 (69.7%)	33 (100%)

2型20.7%，4型11.1%，0型8.1%の順であった(表6)。

6. 組織型別

組織型を分化型と未分化型の2つに分類すると、分化型のER(+)例は85例中17例(20.0%)で、未分化型のER(+)例は55例中6例(10.9%)であり、分化型が約2倍の高率であった(表7)。またER(+)癌細胞は癌の浸潤部および脈管内侵襲部の癌細胞が強陽性であった(図3)。

7. Acanthosis nigricans との合併例

1) 症例1, 54歳, 女性

単径部に初発した色素沈着を主訴として当院皮膚科を受診し、acanthosis nigricans と診断された。また胃X線検査にて胃体部を中心としたBorrmann 4型胃癌が診断された。したがって胃全摘術を施行した($H_0P_0S_2N_4$ (+), Stage IV)。

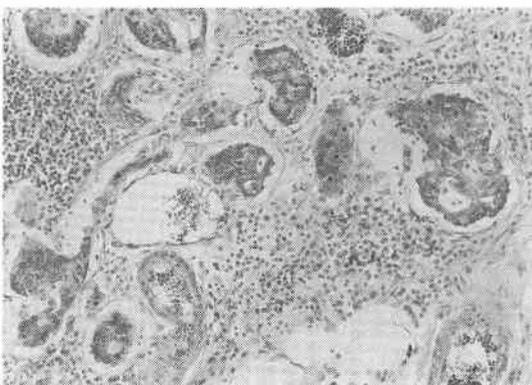
表6 癌型別

癌型	ER (+)	ER (±)	ER (-)	計
0	3 (8.1%)	3 (8.1%)	31 (83.8%)	37 (100%)
1	0	0	2 (100%)	2 (100%)
2	6 (20.7%)	1 (3.4%)	22 (75.9%)	29 (100%)
3	11 (28.2%)	2 (5.1%)	26 (66.7%)	39 (100%)
4	3 (11.1%)	0	24 (88.9%)	27 (100%)
5	0	0	6 (100%)	6 (100%)

表7 組織型別

組織型	ER (+)	ER (±)	ER (-)	計
分化型	17 (20.0%)	5 (5.9%)	63 (74.1%)	85 (100%)
未分化型	6 (10.9%)	1 (1.8%)	48 (87.3%)	55 (100%)

図3 Acanthosis nigricans 合併例の症例1で、脈管内侵襲した癌細胞は強陽性を示す。



2) 症例2, 73歳, 男性

心窩部痛にて胃X線検査を施行し、幽門部にBorrmann 2型胃癌を認め、幽門側胃切除術を施行した($H_0P_0S_2N_4$ (+), Stage IV)。同時に手背部に色素沈着を認めたが胃切除術によって消失し、その後の再発によって再び色素沈着は出現した。

以上の2例の原発巣である胃癌組織のERはいずれもER(+)例であった。

IV. 考察

近年大腸癌^{3)~8)}、肝癌^{9)~10)}などの消化器癌のERに関する研究報告が多くなり、消化器癌と性ホルモンとの関係が注目されつつある。

胃癌におけるER陽性率は、Tokunagaら¹¹⁾は10例中2例、20%、Sicaら¹²⁾は56例中8例、14.3%と報告している。著者らのER陽性率16.4%とはほぼ同率である。これは乳癌の陽性率²⁾63.1%の約1/4できわめて低い率である。

ERの細胞内局在性をみると、胃癌細胞のERは乳癌細胞に比べて核に局在する頻度が低く、ERの細胞内局在性は臓器によって異っており臓器特異性が認められた。最近Welhons¹³⁾、King¹⁴⁾、Pertschukら¹⁵⁾はERのモノクローナル抗体を用いた組織化学的ER染色では、ERは核のみに局在するという成績を報告している。このERの核染色性と従来のdextran-coated charcoal法などによる生化学的ERとは本質的に矛盾している。生化学的ER測定値は癌細胞からのcytosol作製時に核成分も混入しているためと説明している。このことは本法によるER染色では核レセプターと一致し、胃癌組織では核レセプターの率が低いことから内分泌療法の有効率は低いものと考えられる。

性別ではSicaら¹²⁾は男性13.6%(44例中6例)、女性16.6%(12例中2例)で全例閉経後であり、男女差はなかったと報告している。著者らの成績では女性に多く、これは女性がestrogen優位のホルモン環境であるためと考えられる。また閉経後に多い傾向は閉経後の血中のestrogen値が低いためにERの陽性率が高くなっており乳癌患者の成績と同様である。

胃癌のうちスキルス胃癌は性ホルモン依存性があるとされている。すなわち北岡ら¹⁶⁾¹⁷⁾はスキルス胃癌40例中4例、10%にER(+)例で全例女性であり、また女性のスキルス胃癌に対して抗エストロゲン剤であるTamoxifenを併用した内分泌化学療法群(19例)の3年生存率56.8%であるが、Tamoxifenを併用した

かった対照群(21例)の3年生存例はなく、遠隔成績の向上を認めたと報告している。同様に著者ら¹⁸⁾もスキルス胃癌23例について検討し、ER(+)例は3例(13%)で全例女性であった。

組織型とERとの関係では、Tokunagaら¹¹⁾はER(+)例は未分化型が多いと報告している。この成績は生化学的ERであるため組織学的にみると癌の浸潤部あるいは脈管内侵襲した癌細胞は強陽性であることから生化学的測定法では陽性値になるかもしれない。

Acanthosis nigricansについて、池谷ら¹⁹⁾は原発巣の胃癌組織の組織化学的および電顕的検索すると、Masson-Fontana 銀染色では陰性、Grimelius 銀染色で腫瘍細胞の1部が陽性を呈し、さらに電顕的にも腫瘍細胞内に分泌顆粒を認め腫瘍細胞の1部が内分泌性細胞であることを証明し、本症の発症に関係があるとしている。Acanthosis nigricansはAPUD oma²⁰⁾またはparaneuromaによってparaendocrineに産生される物質によって惹起されるものと結論している。またその疾患と関連性のあるmalignant melanomaはAPU Domaに属し、そのER(+)例はFisherら²¹⁾は35例中16例(46%)、Poseyら²²⁾は14例中3例(21%)、Stedmanら²³⁾は14例中11例(78.6%)とかなりの高率にホルモン依存性の性格を有している。著者らの成績ではacanthosis nigricans 2例とも原発胃癌組織はいずれもER(+)であることからER(+)癌細胞とmelanin代謝とは内分泌学的に関連があると考えられる。この内分泌学的な機序の解明は今後の研究に期待する。

V. 結 語

1) 胃癌細胞のERは乳癌細胞に比べて核レセプターの頻度が低く、ERの臓器特異性が認められ胃癌に対する内分泌療法の有効率はきわめて低いものと考えられる。

2) 胃癌のER陽性率は16.4%と低いが、閉経後の女性に多い傾向である。

3) ER(+)例の癌型別では3型が最も多く、つぎに2型、4型、0型の順である。また組織型別では分化型が未分化型の約2倍の頻度である。

4) ER(+)癌細胞は癌の浸潤部位、脈管内侵襲部位に陽性である。

5) Acanthosis nigricans 2例はいずれもER(+)例である。

本論文の要旨は第26回日本消化器外科学会総会(1985年7月、札幌)において発表した。

文 献

- 1) Shimizu M, Wajima O, Miura M et al: PAP immunoperoxidase method demonstrating endogenous estrogen in breast carcinoma. *Cancer* 52: 486-492, 1983
- 2) Iwasa Z, Matsumoto K, Yamato M et al: Cytohistochemical studies on estrogen receptor of breast cancer tissue using an immunoperoxidase technique. *Jpn J Surg* 15: 195-199, 1985
- 3) Alford TC, Do HM, Geelhoed GW et al: Steroid hormone receptors in human colon cancer. *Cancer* 43: 980-984, 1979
- 4) Sica V, Cointieri E, Nola E et al: Estrogen and progesterone binding proteins in human colorectal cancer. A preliminary characterization of estradiol receptor. *Tumori* 67: 307-314, 1981
- 5) Bojar H, Heim ME, Petzinna D et al: Steroid receptor pattern of human colorectal neoplasms. *Anticancer Res* 4: 129-132, 1984
- 6) Izbicki JR, Schmitz R, Hoppert HO et al: Effect of steroid hormone therapy on primarily xenotransplanted human colorectal adenocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 108: 345-350, 1984
- 7) Wobbes TH, Beex LVAM, Koenders AMJ: Estrogen and progesterone receptors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 27: 591-592, 1984
- 8) Geelhoed GW, Alford C, Lippman ME: Biologic implications of steroid hormone receptors in cancers of the colon. *South Med J* 3: 252-254, 1985
- 9) Friedman MA, Demanes DJ, Hoffman PG: Hepatomas: Hormone receptors and therapy. *Am J Med* 73: 362-366, 1982
- 10) Iqbal MJ, Wilkinson ML, Johnson PJ: Sex steroid receptor proteins in foetal, adult and malignant human liver tissue. *Br J Cancer* 48: 791-796, 1983
- 11) Tokunaga A, Kojima N, Andoh T et al: Hormone receptors in gastric cancer. *Eur J Cancer Oncol* 19: 687-689, 1983
- 12) Sica V, Nola E, Contieri E et al: Estradiol and progesterone receptors in malignant gastrointestinal tumors. *Cancer Res* 44: 4670-4674, 1984
- 13) Welshons WV, Lieberman ME, Gorski J: Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature* 307: 747-749, 1984
- 14) King WJ, DeSombre ER, Jensen EV et al: Comparison of immunocytochemical and steroid-binding assays for estrogen receptor in

- human breast tumors. *Cancer Res* 45 : 293—304, 1985
- 15) Pertschuk LP, Eisenberg KB, Carter AC et al: Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies. *Cancer* 55 : 1513—1518, 1985
- 16) 北岡久三: 胃スキルスの性ホルモン依存性とその治療. *癌と化療* 10 : 2453—2549, 1983
- 17) 北岡久三, 吉田茂昭, 大倉久直ほか: 胃スキルスの内分泌化学療法. *代謝* 20 : 917—928, 1983
- 18) 岩佐善二, 大和宗久, 犬房春彦ほか: スキルス胃癌における estrogen receptor に関する組織化学的研究. *日消外会誌* 18 : 1751, 1985
- 19) 池谷田鶴子, 佐原邦夫, 根木 信ほか: 胃癌に併発した *Acanthosis nigricans* の 1 例. *臨床* 33 : 255—260, 1979
- 20) 笹野伸昭: 消化器の Functioning tumor の病理. *日消外会誌* 15 : 1681—1689, 1982
- 21) Fisher RI, Neifeld JP, Lippman ME: Estrogen receptors in human malignant melanoma. *Lancet* 2 : 337—339, 1975
- 22) Posey LE, Morgan LR, Beazley Jr et al: Estrogen receptors. *JAMA* 238 : 2599, 1977
- 23) Stedman KE, Moore GE, Morgean RT: Estrogen receptor proteins in diverse human tumors. *Arch Surg* 115 : 244—248, 1980
-