

## 多発胃癌の臨床病理学的特徴と p53蛋白発現との関連

浜松医科大学第2外科, 国立天竜病院\*

今野 弘之 丸山 敬二 丸尾 祐司 金井 俊和  
松田 巖 田中 達郎 西野 暢彦 中村 達  
馬場 正三 中村 昌樹\*

当科において最近12年間に経験した多発胃癌は2病巣症例22例, 3病巣症例3例の25例, 53病巣であり同時期の胃癌切除例の6.2%であった。男女比は2.57, 平均年齢63.9歳で, 単発胃癌に比べ高齢の男性に多かった。早期多発癌が11例で主病巣は陥凹型と混合型, 副病巣は陥凹型と平坦型が多く36%で副病巣が主病巣の口側に存在した。組織型では分化型と分化型の組み合わせが64%で, 背景粘膜として中等度以上の腸上皮化生を84.0%に認めた。17例37病巣の p53免疫組織染色では, 14例 (82.4%) で p53蛋白発現を認めたが, 病巣としての陽性率は59.5%であり組織型, 早期癌巣と進行癌巣, 深達度いずれにおいても p53発現率に差がなかった。また多発癌病巣における p53蛋白発現の Heterogeneity (多発癌病巣の p53染色が陽性, 陰性混在する症例) を47.1%の症例に認め, 多発癌の発生は互いに独立している可能性が示唆された。

**Key words:** multiple gastric cancer, p53, immunohistochemistry

### はじめに

最近では胃癌全体に占める多発胃癌は10%を超えるという報告も多く, 特に早期多発癌が増えているのが特徴的である。近年の消化器内視鏡診断学の進歩により治療前に多発胃癌と診断されることが多くなってきたが, 術前の見落とし例も加わった切除胃の検索による多発胃癌の比率はさらに高くなり, 全胃癌症例の23%に達するとの報告もある<sup>1)</sup>。微小な早期胃癌に対する治療として内視鏡的粘膜切除が一般的になった現在, 多発胃癌の存在はこれまで以上に重要な意味をもつようになったといえる。同一症例の多発癌病巣は同じ機序で癌化するのか, 多発胃癌は単発胃癌よりも悪性度が高いのか興味のあるところであるが, 病因論的な解析はなされていない。本稿では癌抑制遺伝子である p53 の蛋白発現の検討から推測される p53 変異と多発胃癌の発生および悪性度との関連について述べる。

### 対象症例

1982年1月から1994年12月までの12年間に浜松医科大学第2外科で切除された同時性多発胃癌25例を対象

とした。

#### 1. 頻度

同時期に切除された胃癌の6.2%であった。同時期の単発胃癌との比較では多発胃癌で高齢の (63.9 vs 58.5) 男性に (2.57 vs 1.72) 多かった。また3親等以内に胃癌罹患患者2人以上を有するいわゆる胃癌の家族内集積を認めた症例は多発癌で8.0%, 単発癌で2.1%であった。

#### 2. 臨床病理学的特徴

多発胃癌の内訳は2病巣例22例44病巣, 3病巣例3例, 25例53病巣で, 早期多発癌例は11例, 進行多発癌例が14例で, このうち副病巣が早期癌例が10例, 副病巣も進行癌例が4例であった。早期癌病巣35病巣の肉眼型は陥凹型45.8%, 隆起型17.1%, 平坦型14.3%, 混合型22.9%であり, 主病巣では陥凹型と混合型が多く, 副病巣では陥凹型と平坦型が多数を占めていた。進行癌病巣18病巣は2型が9例と最も多く以下3型7例, 4型1例, 5型1例であった。

病巣の部位はA領域62.2%, M領域20.8%, C領域17.0%であり, 副病巣の76.0%がA領域に存在した。主病巣と副病巣の位置関係は副病巣が主病巣より長軸方向でみて肛門側にある症例が44.0%と最も多かったが, 口側にあった症例も36.0%に認められた。また組

\* 第45回日消外会総会シンポ2・胃癌多発病巣の治療法の選択

<1995年6月14日受理>別刷請求先: 今野 弘之

〒431-31 浜松市半田町3600 浜松医科大学第2外科

**Table 1** Intestinal metaplasia and adenoma in multiple gastric cancer

		Multiple cancers	Single cancers
Intestinal metaplasia	negative	0%	5.8%
	mild	16.0%	22.3%
	moderate	40.0%	28.6%
	severe	44.0%	43.3%
Adenoma		12.0%	3.1%

**Table 2** p53 expression in cancer progression

all cases	14/17	82.4%
all lesions	22/37	59.5%
early cancers	15/25	60.0%
advanced cancers	7/12	58.3%

織型でみると分化型と分化型の組み合わせが64%を占めており、なかでも tub 1 と tub 1 が最も多かった。多発胃癌の背景粘膜の関与が示唆されているが、腸上皮化生を高度、中等度、軽度に分類し、単発胃癌と多発胃癌とで比較した結果を **Table 1** に示した。多発胃癌では全例に腸上皮化生を認め中等度以上が84.0%で、腺腫の合併も12%に認めた。

3. p53免疫組織染色

多発胃癌25例中17例37病巣に p53免疫組織染色をおこない p53変異による蛋白発現を検討した。免疫染色は p53蛋白に対するモノクローナル抗体 DO7を用い、染色感度をあげるためにマイクロウエーブ法によっておこない、核が染色されたものを陽性とした。

染色陽性率を **Table 2** に示した。症例としてみると染色陽性率は82.4%と、同一の染色法でおこなわれた当院における単発胃癌の染色率64.0%に比較して高率であるが、病巣としてみると陽性率は59.5%であり、単発癌の染色陽性率はほぼ同率であった。組織型別でみると分化型で59.3%、未分化型で60.0%であり組織型による差を認めなかった。また早期癌病巣と進行癌病巣とで比較すると、それぞれ60.0%、58.3%とこれも差を認めなかった。また深達度による差も認めなかった。次に個々の症例における病巣間の p53発現の Heterogeneity, すなわち同一症例において各病巣の染色性が一致するかの検討した。**Table 3** は2病巣14症例の結果であるが、主、副病変ともに陽性であったものが6例、ともに陰性であったものが2例であり、一方の病巣のみが染色された症例を6例42.9%

**Table 3** p53 expression in double gastric cancer

main lesion	accessory lesion	positive	negative
	positive	6	3
negative	3	2	

	positive in 2 lesions	positive in 1 lesion	negative in 2 lesions
early & early	3	3	0
early & adv.	2	1	1
adv. & adv.	1	2	1

early ; early cancer, adv. ; advanced cancer

**Table 4** p53 expression in triple gastric cancer

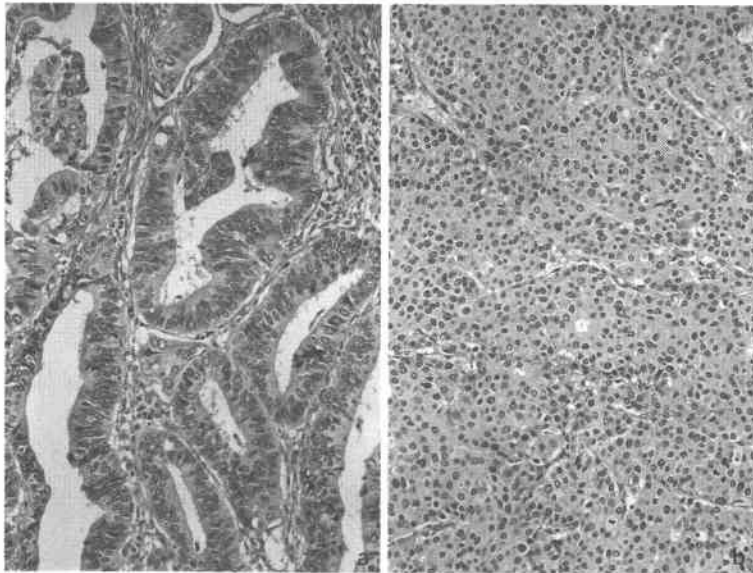
Case	main	accessory 1	accessory 2
1	+	-	-
2	-	+	+
3	-	-	-

main ; main lesion, accessory ; accessory lesion

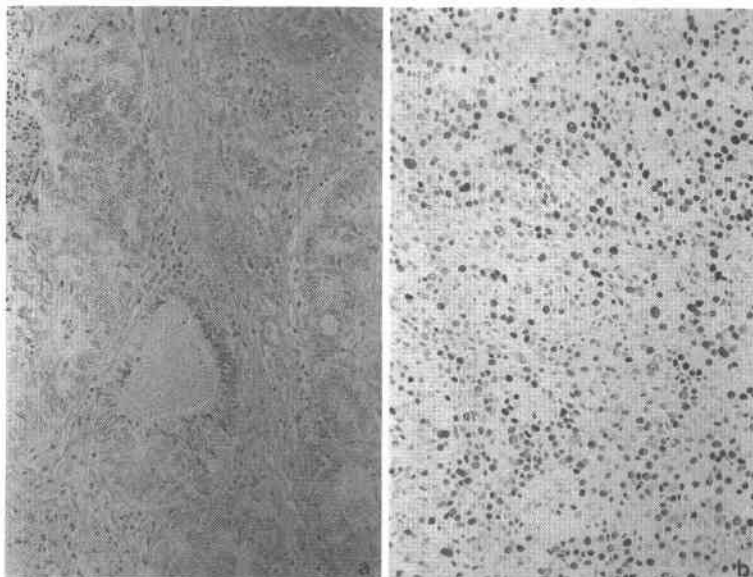
に認めた。また早期多発癌、進行多発癌いずれにおいても染色性の Heterogeneity を認めた。3病巣症例では2例に Heterogeneity を認め (**Table 4**)、17例全体では8例47.1%に Heterogeneity を認めた。

症例を供覧する。75歳女性の2病巣例であるが、主病巣は A 領域の3型進行癌で tub 1 と por が混在しており深達度は ss であった (**Fig. 1a, b**)。副病巣は主病巣の肛門側に存在する0-IIa で tub 1、深達度は m であった。リンパ節転移を認めた。p53発現は主病巣が陽性、副病巣が陰性の Heterogeneity 例であった。さらに興味深いことには主病巣の p53の発現が tub 1部分では陰性であるのに対し (**Fig. 2a**)、por 部分では陽性であった (**Fig. 2b**)。さらに転移リンパ節も p53発現は主病巣と一致し、tub 1の転移リンパ節は p53発現陰性で por の転移リンパ節は陽性であった。この症例の結果は古河ら<sup>2)</sup>が指摘しているように多発癌病巣は進展して1つの病巣となるという可能性を支持する結果とも考えられる。次に3病巣例を示す。症例は56歳男性の早期多発癌例であり主病巣は A の O-I 型深達度 sm、副病巣は A の0-IIa、m と M の0-IIa+Iib、m で、3病巣ともに組織型は tub 1 であり、p53染色結果は主病巣は陰性であったが (**Fig. 3a**)、副病巣は2つとも陽性であった (**Fig. 3b, c**)。このように組織型に一致した p53発現が認められる症例もあるが、組織型が同じで背景粘膜も同一であるのにもかかわらず p53発現は全

**Fig. 1** Histological findings of the main lesion in a double gastric cancer case. Two different histological types were observed in the lesion; well differentiated adenocarcinoma (a) and poorly differentiated adenocarcinoma (b).



**Fig. 2** Immunohistochemistry of p53 in the main lesion revealed that p53 expression was negative in the part of well differentiated adenocarcinoma (a) and positive in the part of poorly differentiated adenocarcinoma (b).



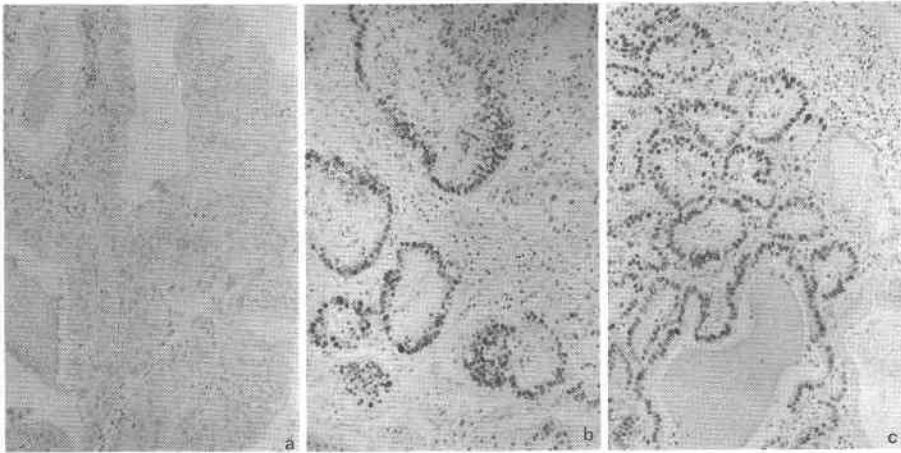
異なる症例もあり一定の傾向を認めなかった。

#### 考 察

多発胃癌における臨床病理学的特徴はこれまで多く

の報告があり多数例の検討がなされている。われわれの結果は諸家の報告と一致し高齢の男性に多かった。また肉眼型では陥凹型が多く、組織型では分化型と分

**Fig. 3** Immunohistochemistry of p53 in a triple gastric cancer case revealed that p53 expression was negative in the main lesion (a) and positive in both accessory lesions (b, c).



化型の組み合わせが多く副病巣の1/3以上が主病巣の口側に存在することより外科的切除のまえに胃癌は多発するものとして口側の十分な検索が必要であることもこれまで指摘されている通りである。背景粘膜として腸上皮化生の存在があげられ、高度の腸上皮化生を伴う分化型胃癌症例では特に多発癌病巣の存在する可能性が高いため十分な検索が必要である。

さて多発胃癌における p53免疫組織染色の結果からいかなることが考えられるであろうか。胃癌に関係する遺伝子は *c-erbB2*, *c-met*, *K-sam*, *K-ras* などの癌遺伝子とともに、p53, APC, DCC などの癌抑制遺伝子の関与が報告されているが、この中で最も検討されているのが p53 である。胃癌において p53 は正常細胞から癌細胞への悪性変化に関与するとされ、Tohdo ら<sup>9)</sup> は胃腺腫、腺腫内腺癌、高分化型腺癌における p53 の変異を検討し、腺腫では p53 の missense mutation が主体で組織染色は陰性であるが、腺腫内癌巣では染色陽性となることより p53 の変異は癌化の early event であり missense mutation が腺腫から腺癌に変化するために重要な役割を果たしていると報告している。また変異に関しては胃癌の進展につれて p53 の allelic loss が起こることも報告されている。今回の検討で p53 染色性の Heterogeneity が半数の症例に認められたことから、同一症例の多発癌病巣が同一の遺伝子変異により発癌する可能性は低く、癌化の機序は各病巣によって独立していることが示唆される。しかしながら、今回は p53 蛋白発現の検討であるため、p53 変異

と完全には一致しない可能性がある。また p53 以外の癌抑制遺伝子の関与も重要であり、APC 遺伝子は高分化型胃癌および印環細胞癌との関連が認められている<sup>9)</sup>。癌遺伝子では *c-erbB2* と高分化型腺癌、*c-met* と未分化型癌の関連などが報告されているが、遺伝子相互の関連については大腸癌ほど解析がすすんではいない。今後多くの胃癌症例における癌関連遺伝子の関連を検討することにより、癌化、進展、転移のそれぞれのステップに関与する遺伝子が明らかとなるものと思われる。

p53 変異と胃癌患者の予後との関連について Joypaul ら<sup>9)</sup> は p53 蛋白発現陽性胃癌患者の予後は陰性患者と比較して有意に不良であり、stage と相関したがリンパ節転移や組織型とは関連がなかったと報告している。このほかにも予後と相関するという報告が散見される。またわれわれの教室における大腸癌の解析で、p53 変異が肝転移および予後と関連するとの結果が得られている。これらの結果は、p53 変異が胃癌の癌化のみではなく、胃癌の進展、転移に関与する可能性を示唆しており従来の組織型、 $\nu$  因子、ly 因子などとともに p53 変異が予後因子となる可能性がある。とすれば今回の結果から多発胃癌では癌巣が多発であるがゆえに p53 変異を伴う癌病巣を有する可能性が高いため、多発胃癌は潜在的には悪性度が高く単発胃癌より予後が不良という結論になる。しかし諸家の報告、またわれわれの症例でも多発胃癌患者の予後は単発胃癌患者と変わりが無い。これはなぜであろうか。最大の

理由は多発胃癌において進行癌と進行癌の組み合わせが少ないことである。すなわち早期胃癌では、たとえ p53 変異による悪性度の高い癌細胞が存在していても、予後に反映するような結果にならないのであろう。われわれは sm 胃癌の検討で p53 変異とリンパ節転移は有意な関連がないという結果を得た。p53 の結果のみから推測することは危険であるが進行癌と進行癌の多発胃癌を除外すれば、進行多発癌の p53 発現陽性率は単発胃癌と変わらないことになり、このために多発胃癌の予後が不良とならないものと思われる。

しかし多発胃癌において microsatellite instability が高率に認められること<sup>6)</sup>、重複癌が単発胃癌に比較して高率に認められることなど、多発胃癌患者における多重癌発生の可能性が高いことが示唆されており、多発胃癌患者の follow up に際して他臓器の検索を十分すべきである。また今後さらに多発胃癌における種々の癌関連遺伝子を解析することにより胃癌の治療上有益な示唆が得られるものと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導をいただいた故喜納 勇教授に深謝するとともに心からご冥福をお祈りします。

## 文 献

- 1) 三上哲夫, 滝澤登一郎, 猪狩 享ほか: 多発胃癌—病理学的立場から. 胃と腸 29: 627—632, 1994
- 2) 古河 洋, 平塚正弘, 石黒信吾ほか: 予後からみた多発胃癌. 胃と腸 29: 701—706, 1994
- 3) Tohdo H, Yokozaki H, Haruma K et al: p53 gene mutation in gastric adenomas. Virchows Arch B Cell Pathol 63: 191—195, 1993
- 4) Nakatsuru S, Yanagisawa A, Ichii S et al: Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: Frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. Hum Mol Genet 1: 559—563, 1992
- 5) Joypaul BV, Hopwood D, Newman EL et al: The prognostic significance of the accumulation of p53 tumour-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. Br J Cancer 69: 943—946, 1994
- 6) 中島秀彰, 井上 裕, 本田雅之ほか: 同時性多発胃癌における microsatellite instability の検討. 日消外会誌 28: 408, 1995

## Correlation of Clinico-pathological Study with p53 Expression in the Multiple Gastric Cancer

Hiroyuki Konno, Keiji Maruyama, Yuji Maruo, Toshikazu Kanai, Iwao Matsuda,  
Tatsuo Tanaka, Nobuhiko Nishino, Satoshi Nakamura,  
Shozo Baba and Masaki Nakamura\*

Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine,  
National Tenryu Hospital\*

We experienced 25 synchronous multiple gastric cancer cases in 12 years in our department. Twenty-two of the patients had double cancers and 3 had triple cancers, which accounted for 6.2% of the resected cases. Among them, 11 were early multiple gastric cancers. The sex ratio and median age of the 25 patients were 2.57/1 male/female and 63.9 years, respectively, which were higher and older than those of patients with a single gastric cancer. Macroscopically, depressed and combined types in the main lesions and depressed and flat types in accessory lesions were common. Histologically, differentiated adenocarcinoma was common (64%) and intermediate or severe intestinal dysplasia was observed in 21 cases (84%). Immunohistochemical examination 17 patients (37 lesions) revealed that p53 was expressed in 14 patients (82.4%), and in 22 of the 37 cancer lesions (59.5%). No correlation of p53 expression with any histological type or with depth of cancer invasion was found. Because heterogeneity of p53 expression among multiple cancer lesions in the same patient was observed in 8 cases (47.1%), it is suggested that the cancer lesions in the same multiple cancer patient are produced independently.

**Reprint requests:** Hiroyuki Konno Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine  
3600 Handa-cho, Hamamatsu, 431-31 JAPAN