

Virchow リンパ節転移を伴った早期胃癌の1例 —核DNAならびに癌関連遺伝子の検討—

(財) 防府消化器病センター, 広島大学第1病理*

松崎 圭祐 戸田 智博 吉田 勝俊 川野 豊一
三浦 修 南園 義一 長崎 進 安井 弥*

発見時既に Virchow リンパ節に転移を伴い, 術後5か月で癌性腹膜炎にて死亡した早期胃癌症例を経験し, 摘出標本について核DNA解析と癌関連遺伝子発現の検索を施行した。早期胃癌の Virchow リンパ節転移例の報告例は本邦ではわずか5例と稀であり, 癌関連遺伝子の検索が行われた初の症例と考えられる。症例は50歳の女性で, 胃内視鏡にて胃角部前壁の早期胃癌と診断され手術を施行した。入院時に左頸部から鎖骨上窩に小リンパ節を触知し, 術中迅速病理にて転移と診断された。本症例は35×28mm大のIIa病変で癌本体はm層にとどまりながら, sm浅層のリンパ管に著しい腫瘍侵襲を認めた。DNA ploidy patternではaneuploidy patternを示し, 転移抑制遺伝子であるnm23の発現減弱が認められた。またc-erb B-2は原発巣, 転移巣ともに著明な過剰発現を示したが, 転移巣, リンパ管内の癌細胞は原発巣に比して発現が強く, 遠隔転移における関与が示唆された。

Key words: early gastric cancer with Virchow metastasis, cancer-related genes, nuclear DNA analysis

はじめに

早期胃癌におけるリンパ節転移は珍しいものではないが, その大部分は第2群リンパ節までにとどまっております。第3群以上, 特に Virchow リンパ節転移はきわめて稀である。

今回我々は, 発見時既に Virchow リンパ節に転移を伴い, 術後5か月で癌性腹膜炎にて死亡した早期胃癌症例を経験し, 摘出標本について顕微蛍光測定法による核DNA量の解析および免疫組織染色による癌関連遺伝子の検索をおこない興味ある所見を得たので報告する。

症 例

患者: 50歳, 女性

主訴: 下血

既往歴: 30歳: 虫垂炎手術, 35歳: 子宮内膜炎にて子宮全摘術。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成2年12月6日, 突然の下血にて緊急入院した。大腸内視鏡, 注腸造影X線検査では痔核以外に明らかな異常を認めなかった。同時に行った胃内視

鏡検査にて胃角部前壁のIIa+IIc病変を認め, 生検にてGroup V (adenocarcinoma) であり, 早期胃癌と診断した。

入院時現症: 身長152cm, 体重57.5kg, 体温36.0°C, 脈拍60整, 血圧110~64mmHg, 全身状態良好で胸部, 腹部ともに異状認めず, 黄疸, 貧血などみられない。左頸部から鎖骨上窩に小豆大のリンパ節を数個触知した。

入院時血液生化学検査所見: 貧血を認めず, 栄養状態, 肝, 腎機能に異常なく, 腫瘍マーカーにも異常を認めなかった。

上部消化管造影X線, 胃内視鏡検査所見: 胃角前壁のIIa+IIc病変を認めた (Fig. 1)。

腹部CT所見: 肝転移はなく, 明らかなリンパ節の腫大も認めなかった。

手術所見: 開腹に先立って左頸部リンパ節生検を施行した。直径5mm大の白色, 弾性硬のリンパ節が集簇しており, 一塊として摘出し, 迅速病理検査に提出して転移性腺癌の結果を得た。次いで, 上腹部正中切開にて開腹した。肝転移, 腹膜播種, 腹水なく, 漿膜浸潤も認めなかった。腹腔内リンパ節では3番, 8a番のリンパ節に軽度腫大を認めるのみで, 幽門側胃切除術(D1+7, 8a, 12a番郭清¹⁾)を施行した。

<1996年1月10日受理>別刷請求先: 松崎 圭祐
〒747 防府市駅南町14-33 (財) 防府消化器病センター

摘出標本肉眼所見：胃角前壁に35×28mm大のIIa病変を認めた。

病理組織学的所見

胃原発巣：腫瘍細胞が不規則な腺管を形成し、粘膜内に限局して密に増殖している。粘膜下織に著明なリンパ管内侵襲を認め、Moderately differentiated adenocarcinoma, sm, ly3, v0と診断された(Fig. 2)。摘出リンパ節では3番, 8a番¹⁾に転移を認めた。

頸部リンパ節：摘出した10個すべてに転移を認め、周囲リンパ管に癌細胞の著明な侵襲像を伴っていた(Fig. 3)。

核DNA量解析所見：DAPI染色による顕微蛍光測光法にて原発巣ならびに転移リンパ節巣の核DNA量解析をおこなった。DNA量ploidy patternは共にaneuploidy patternを示した。原発巣では4C未満：79%，4C以上：21%，6C以上：4%，転移リンパ節では4C未満：68%，4C以上：32%，6C以上：6%と転移リンパ節において原発巣に比しhigh ploidy cellの出現頻度が高かった(Fig. 4)。

免疫組織染色所見：癌の発生、増殖、進展に関与するp53, nm23, *c-erb* B-2, TGF α , EGF, EGF receptor, cripto, *c-met*, cyclin E, PCNA, Ki67の発現を免疫組織化学的(ABC法)に検討した(Table 1)。原発巣、転移リンパ節巣共にほとんど全ての癌細胞にp53の過剰発現(異常蓄積)を認めた(Fig. 5)。nm23は原発巣、リンパ節転移巣ともに減弱していた(Fig. 6)。*c-erb* B-2は大部分の癌細胞で過剰発現していたが、リンパ管内およびリンパ節転移巣ではすべての癌細胞が特に強い発現を示していた(Fig. 7)。

術後経過：術後化学療法としてMitomycin C 10 mg, Cisplatin 40mg 静注を施行し、術後2週目より5-fluorouracil 150mg/day, PSK 3g/dayの経口を開始した。4月中旬より全身倦怠、食欲不振増強して再入院となった。傍大動脈リンパ節の著明な腫大、左副腎転移、癌性腹膜炎を認め、全身化学療法にて一時的に改善するも全身状態徐々に悪化し、6月19日に死亡した。

考 察

早期胃癌におけるリンパ節転移はさほど珍しいものではないが、その大部分は第2群リンパ節までにとどまっており、第3群以上、特にVirchowリンパ節転移はきわめてまれである。我々の調べた限りでは、早期胃癌のVirchowリンパ節転移例の文献上報告例は本邦ではわずかに5例²⁾⁻⁶⁾である。自験例は特にリンパ

行性転移が特徴的であり、それに関連する遺伝子の異常が予測された。そこで顕微蛍光測光法による核DNA量と免疫組織染色による癌関連遺伝子の発現を原発巣ならびに転移リンパ節巣について検索した。近年Flow cytometryや顕微蛍光測光装置を用いて種々の癌において核DNA量の測定がおこなわれ、Aneuploid症例がDiploid症例に比較して予後不良であることが報告されている⁷⁾⁸⁾。本症例の核DNA量ploidy patternは共にaneuploidy patternを示すとともに、原発巣に比べ転移リンパ節においてhigh ploidy cellの出現頻度が高く諸家の報告に合致する。免疫組織染色では転移抑制遺伝子とされるnm23の発現減弱が認められると共に、*c-erb* B-2が原発、転移リンパ節両組織にて著明な発現増強を示した。マウスメラノーマ細胞からクローニングされたnm23は転移抑制遺伝子として注目されており、Steegら⁹⁾により実験系でその転移抑制効果が報告されている。胃癌においてもnm23の発現減弱が転移とよく相関し、転移にかかわる重要な因子であるとみなされている。胃癌の肝転移とnm23の発現との関係では、原発巣に比較して肝転移巣でnm23の発現の低下を示す症例は高分化癌で73%、低分化癌では67%であり、逆に転移巣で強い発現を示す症例はほとんどない。リンパ節転移巣においても高分化癌の80%以上でnm23の発現の低下が認められる¹⁰⁾¹¹⁾。自験例においては、原発巣、転移巣ともにnm23の発現が著しく減弱しており、本例における転移能の高さに対応する所見と考えられる。*c-erb* B-2の発現は乳癌、大腸癌、卵巣癌などで種々の頻度で発現し、胃癌においても臨床病理学的因子や予後との関係が報告されている¹²⁾¹³⁾。胃癌における*c-erb* B-2遺伝子の増幅をスロットプロット法で解析すると、原発巣では6%の症例が増幅を示すのみであるが、リンパ節を含む転移巣では25%と有意に高頻度である¹⁴⁾。このことは、原発巣には存在するが、スロットプロット法では捉えられない*c-erb* B-2増幅クローンが転移を起し、転移先で増殖している可能性を示すものである。自験例における*c-erb* B-2の発現状況を検索すると、原発巣では過剰発現を示す癌細胞と発現の低い癌細胞が混在しているにもかかわらず、粘膜下層のリンパ管内侵襲部およびリンパ節転移巣はいずれもすべての癌細胞が強い過剰発現を示していた。したがって前述のように原発巣癌細胞のうち*c-erb* B-2の高発現細胞によってリンパ管内侵襲および遠隔リンパ節転移を生じたものと考えられる。また、これは核DNA量解析での原発巣

Fig. 1 Upper gastrointestinal X-ray and gastroscopie showed the IIa+IIc lesion in the anterior wall at the angle.

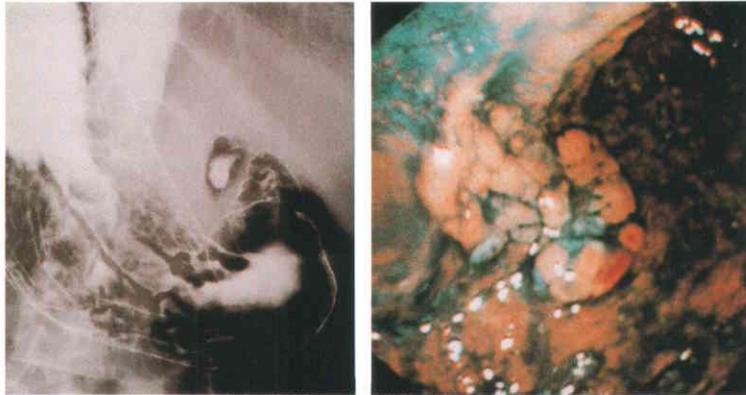
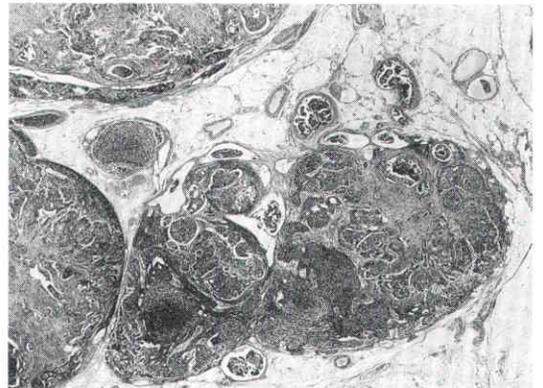


Fig. 2 Tumor cells formed irregular canaliculi and thickly proliferated in the inside of the m layer. The marked infiltration to the lymphatic vessels found in the sm layer.



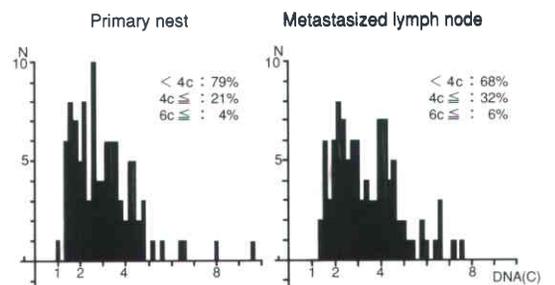
Fig. 3 Metastasis was found in all of the enucleated 10 lymphnodes, accompanied by the remarkable infiltration of cancer cells in the circumferential lymphatic vessels.



に比し転移リンパ節において high ploidy cell の出現頻度が高いという結果と対応するものであり、癌細胞の生物学的悪性度という点で非常に興味深い。

早期胃癌であっても Virchow リンパ節転移症例は予後不良であり、本邦報告 5 例中 3 例²⁾³⁾⁵⁾は術後 3~7 か月の生存しか得られていないが、原口ら⁶⁾は 5 年生存例を報告している。同症例は 1 群リンパ節に転移がみられず、術後の化学療法により Virchow リンパ節の消失を認めている。また北林ら⁵⁾は、胃周囲から大動脈リンパ節におよぶ広範なリンパ節転移を伴う症例に胃切除術及び減量手術として広範なリンパ節郭清と術後化学療法をおこない、Virchow リンパ節が著明に縮小して術後 4 か月現在、癌再燃の兆候を認めない症例を報告している。進行胃癌では野村ら¹⁵⁾が他の非治

Fig. 4 Nuclear DNA Analysis: DNA ploidy pattern of cancer cells showed aneuploidy pattern at both primary nests and metastasized lymph nodes.



癒因子の有無や患者の一般状態を考慮し、可能な限り減量手術を施行して延命効果を計るべきと述べてい

Table 1 Immunohistochemical Study

	p53	nm23	c-erb B2	TGF α	EGF	EGF receptor	cripto	c-met	cyclinE	PCNA	Ki67
Primary nests	##	±	##	+	-	-	+	-	-	##	+
Metastasized LN	##	±	##	+	-	-	+	-	-	##	+

Fig. 5 p53 Immunostaining : Most of cancer cells in both primary and metastatic tumors were strongly positive to p53, suggesting p53 gene abnormalities. (Lt. : primary nests, Rt. : metastasized lymph nodes)

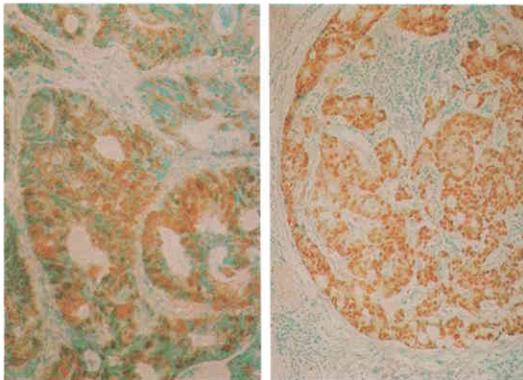


Fig. 6 nm23 Immunostaining : Reduction in the expression of nm23 was observed in both primary and metastatic tumor cells. (Lt. : primary nests, Rt. : metastasized lymph nodes)

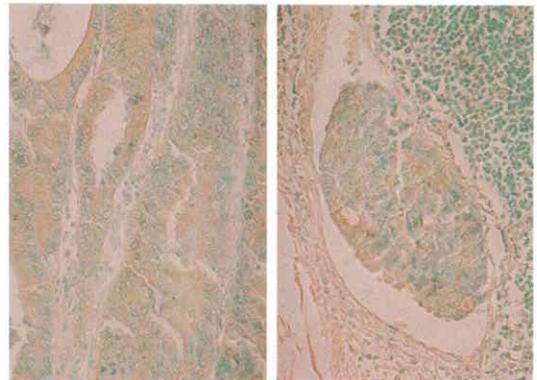
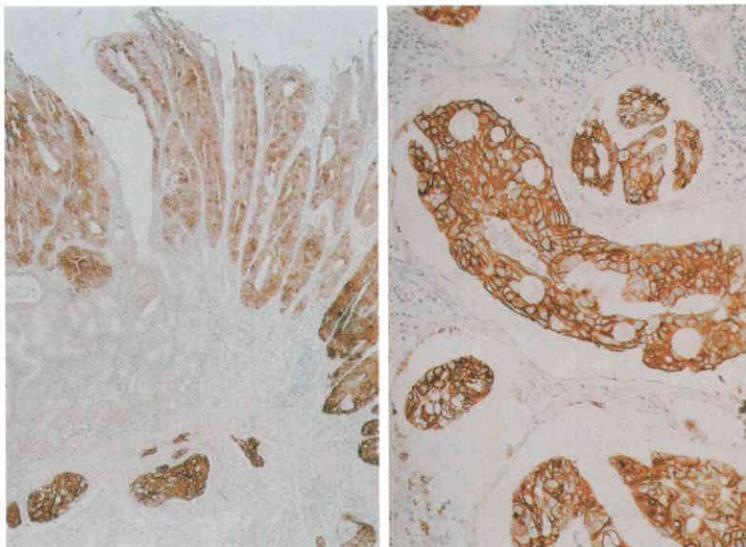


Fig. 7 c-erb B-2 Immunostaining : Overexpression of c-erb B-2 was observed in all the tumor cells and it is most prominent in the tumor cells at lymph nodes as well as lymphatic vessels in submucosal layer. (Lt. : primary nests, Rt. : metastasized lymph nodes)



る。本邦報告5例の臨床経過より、早期胃癌においても野村らの進行癌に対するのと同様の治療方針でよいものとする。

本論文の要旨は第64回胃癌研究会、第46回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約。改訂第12版。金原出版，東京，1993
- 2) 今田敏夫，天野富薫，安部雅夫ほか：Virchow 転移のみられた早期胃癌の1例。外科 48：203-206，1986
- 3) 大岩卓明，田中千凱，伊藤隆夫ほか：肝転移・肺転移とVirchow リンパ節転移を伴った早期胃癌の1例。岐阜市民病年報 6：93-98，1986
- 4) 北林一男，米村 豊，鎌田 徹ほか：Virchow 転移を伴ったm胃癌の1例。日臨外医会誌 50：1378-1382，1989
- 5) 雷 哲明，野田尚一，鹿野奉昭ほか：Virchow リンパ節転移を伴った早期胃癌の1例。IRYO 46：139-143，1992
- 6) 原口 勝，坪井貞樹，深野昌宏ほか：Virchow リンパ節転移に対して高用量のUFT投与が奏効した早期胃癌の1例。癌と治療 20：2379-2381，1993
- 7) 芳野裕明，曾和融生，蔡 榮若ほか：核DNA蛍光測光による胃癌の検討。日消病会誌 83：1960-1967，1986
- 8) Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T et al: Correlation of DNA ploidy and clinical outcome in Borrmann type 4 gastric carcinoma. J Surg Oncol 42：1-4，1989
- 9) Steeg PS, Cohn KH, Leon A: Tumor metastasis and nm23: Current concepts. Cancer Cells 3：257-262，1991
- 10) 安井 弥，嶋本文雄，中山宏文ほか：転移関連遺伝子nm23の各種がんにおける発現とその意義。Oncologia 27：364-367，1994
- 11) Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H et al: Reduced expression of nm23 is associated with metastasis of human gastric carcinoma. Jpn J Cancer Res 84：184-190，1993
- 12) Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A et al: Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor shortterm prognosis in gastric cancer. Cancer Res 51：1034-1038，1991
- 13) Jain S, Filipe MI, Gullick WJ et al: c-erb B-2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinoma: An immunohistochemical study on archival material. Int J Cancer 48：668-671，1990
- 14) Tsujino T, Yoshida K, Nakayama H et al: Alterations of oncogenes in metastatic tumors of human gastric carcinomas. Br J Cancer 61：226-230，1990
- 15) 野村秀洋，島津久明，吉中平次ほか：Virchow 転移を有する進行胃癌の治療。日消外会誌 9：1755-1761，1986

Study on Nuclear DNA and Cancer-related Gene in a Case of Early Gastric Cancer Complicated with Virchow Metastasis

Keisuke Matsusaki, Tomohiro Tada, Katsutoshi Yoshida, Toyokazu Kawano, Osamu Miura, Yoshikazu Minamisono, Susumu Nagasaki and Wataru Yasui
Institute of Gastroenterology of Hofu

*First Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine

We had a patient with early gastric cancer who died of carcinomatous peritonitis 5 months after surgical resection. Metastasis of the cancer to virchow's lymphnode had already occurred at the time of detection, and the resected sample was examined for cancer-related genes and nuclear DNA ploidy. In Japan, only 5 cases of Virchow metastasis of early gastric cancer have been reported so far and this might be the first one examined for the cancer-related genes. The patient was a 50-year-old woman who was diagnosed as having early gastric cancer by gastroscopy and an operation was performed. At the time of hospitalization, small lymph nodes were palpable in the epi-clavicular cavity from the left jugular portion, and were pathologically diagnosed metastasis of the cancer during the operation. In this particular case, while a IIa lesion of 35 × 28 mm in size was found with the cancer itself remaining in the mucosal layer, there was marked tumor involvement in the lymphatic vessels in the submucosal layer. The DNA ploidy pattern was aneuploid, and the expression of nm23, a candidate metastasis-suppressor gene, was reduced. Overexpression of c-erb B-2 was detected in both the primary and the metastatic tumors. Cancer cells in the lymphatics and the metastatic focus showed stronger expression than in the primary focus, suggesting involvement of the lymph node metastasis.

Reprint requests: Keisuke Matsusaki Institute of Gastroenterology of Hofu
14-33 Ekiminami-Machi, Hofu-City, 747 JAPAN