

症例報告

異時性多発大腸癌根治術後に発症した同時性多発胃癌の1例

国立大蔵病院外科, 同 病理¹⁾

栗原 直人 篠原 央 米川 甫 町村 貴郎
古川 俊治 西堀 英樹 立松 秀樹 浦上秀次郎
根本 雄治 向井美和子¹⁾

症例は42歳の女性。主訴は上腹部不快感。1983年(30歳時)S状結腸癌にてS状結腸切除術, 1989年(36歳時)上行結腸癌にて右半結腸切除術施行。今回, 1995年9月28日に胃癌にて胃全摘術, 脾合併切除, Roux-en Yにて再建した。切除胃は進行胃癌2病変と早期胃癌5病変を有する多発胃癌であった。胃癌病巣の各種癌関連抗原の発現は p53, Ki-67は陽性, c-erbB-2, bcl-2は陰性であった。背景胃粘膜は幽門部を中心とした腸上皮化生を伴う慢性胃炎であり, 胃内に広範囲にヘリコバクター・ピロリ感染が認められた。

本症例は異時性多発大腸癌の根治術後に発症した同時性多発胃癌であり, 多発大腸癌と多発胃癌が重複した報告例は自験例のみであった。多発癌フォローアップのための high risk group の設定が重要であると考えられた。

Key words: multiple gastric carcinomas, metachronous cancers, high risk factor

はじめに

本邦における多発胃癌は切除胃の6~15%に認められ, 病巣数は2~3病変を有する場合が多い¹⁾。しかし, 5病変以上の多発胃癌は比較的にまれである²⁾³⁾。また, 多発胃癌と他臓器癌との重複癌症例の報告は自験例を含めて21例とまれである^{4)~7)}。今回, 42歳女性に発症したS状結腸癌, 上行結腸癌, 同時性多発胃癌(7病巣)を有する異時性重複癌を経験したので報告する。

症 例

症例: 42歳, 女性

主訴: 上腹部不快感

家族歴: 母がリンパ腫で死亡(詳細不明)

既往歴: 1983年(30歳時)S状結腸癌にて, S状結腸切除術(手術診断: H₀P₀N₃Si (uterus), Stage IIIb, 病理診断: moderately differentiated adenocarcinoma, si, ly₃, v₀, ow (-), aw (-), n₂ (+))施行。術前検査により, 上行結腸および胃には異常は認められなかった。1989年(36歳時)上行結腸癌にて右半結腸切除術(手術診断: H₀P₀N₂SS, Stage IIIb, 病理診断: well differentiated adenocarcinoma, ss,

ly₁, v₀, ow (-), aw (-), n₂ (+))施行。術後は外来にてフッ化ピリミジン系抗癌剤の内服治療を施行していた。また, 1993年10月施行した上部消化管内視鏡検査では異常は認められていない。

現病歴: 1995年6月頃から食欲低下が認められ, 9月上旬上腹部不快感増悪し, 9月19日上部消化管内視鏡検査にて, 胃体部前壁および後壁に3型胃癌が2病変認められた。9月25日手術目的にて入院した。

入院時現症: 身長165cm, 体重58.3kg, 血圧140/90 mmHg, 脈拍84/min 整。眼球結膜: 黄疸なし, 眼瞼結膜: 貧血なし。腹部所見: 表面は平坦で肝・脾および腫瘍は触知せず, 表にリンパ節の腫脹は認められなかった。

入院時検査所見: 血液生化学検査には異常は認められなかった。腫瘍マーカーはCA19-9が98.5U/mlと上昇していた。

入院後経過: 腹部CT検査, 腹部超音波検査では明らかな肝転移は認められなかった。

以上から進行胃癌の診断にて, 1995年9月28日に胃全摘術, 脾合併切除, Roux-en Y再建術を施行した。手術所見はH₀P₀T₃(SE)N₂M₀, Stage IIIbであった。切除標本の肉眼所見および深達度のシェーマをFig. 1a, bに示す。病変は3型進行胃癌が2病巣と0-IIa型

<1997年9月9日受理>別刷請求先: 栗原 直人
〒157 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立大蔵病院外科

Fig. 1 a: Macroscopic findings of resected specimen showed two advanced gastric cancers and five early gastric cancers in the stomach. b: its schema showing the depth of the invasion at each lesions in the stomach. The lesion with allows are described in Fig. 2 and Fig. 3.

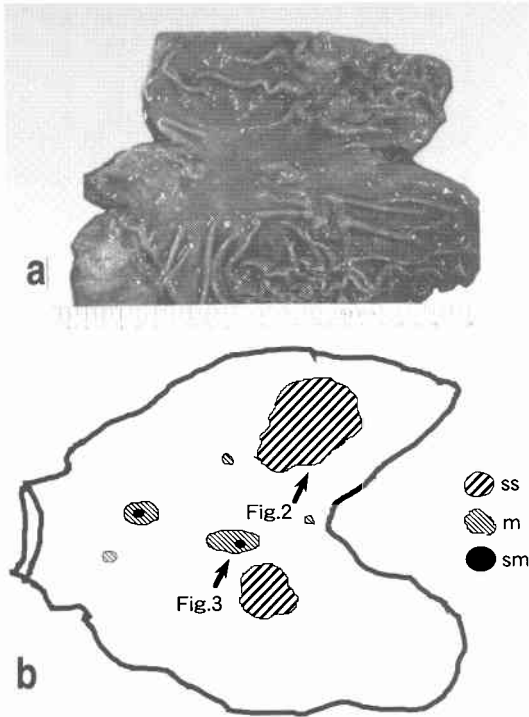
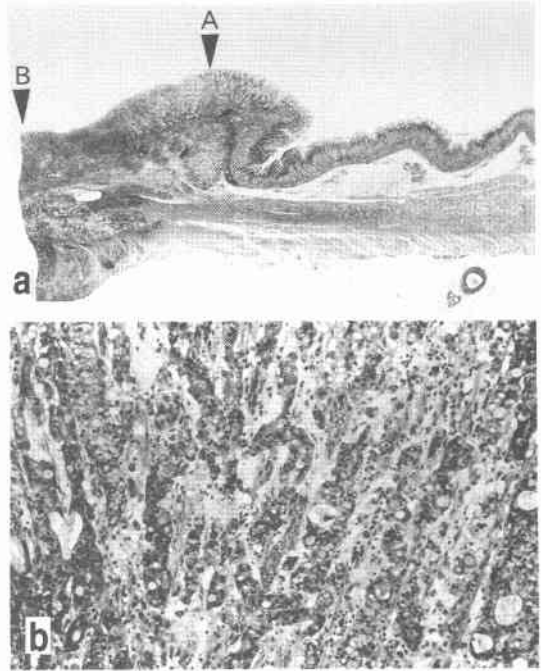


Fig. 2 a: Microscopically, the lesion located in the upper third and anterior wall was type-3 advanced gastric cancer infiltrating subserosal layer between arrow head A and B ($\times 2$). b: The lesion was histologically diagnosed as moderately differentiated adenocarcinoma (H.E. stain, $\times 100$).



早期胃癌が5病巣認められた。

病理組織学的所見：進行胃癌の病理組織所見は胃体部前壁病変は tub₂, ss, ly₃, v₁, ow (-), aw (-) であり、胃体部後壁病変は tub₂, ss, ly₂, v₁, ow (-), aw (-) であった (Fig. 2a, b)。早期胃癌の病理組織所見は3病変が tub₁, m, ly₀, v₀, ow (-), aw (-), 2病変が tub₁, sm, ly₀, v₀, ow (-), aw (-) であり、各病変は正常粘膜を介して存在していた (Fig. 3a, b)。リンパ節転移は、9/57 (No. 1, 3, 4, 5, 10) に認められた。

切除胃粘膜は間質の慢性炎症性細胞浸潤がみられ、腸上皮化生と粘膜の萎縮を伴う慢性胃炎であり、*Helicobacter pylori* (以下、*H. pylori*) 感染が認められた。各癌病巣では、免疫組織化学的に p53蛋白 (Anti-Human p53 protein, DO-7, DAKO), Ki-67 (Rabbit Anti-Human Ki-67 Antigen, A 047, DAKO) は陽性、c-erbB-2蛋白 (Anti-Human c-erbB-2 Oncoprotein,

A 0485, DAKO), bcl-2蛋白 (Anti-Human bcl-2 Oncoprotein, M 887, DAKO) は陰性であり染色性は一致していた (Fig. 4a, b)。同様に、S状結腸癌および上行結腸癌の癌病巣における免疫組織化学的検討では、p53蛋白, Ki-67陽性、c-erbB-2蛋白, bcl-2蛋白は陰性であった。

術後経過は良好で、術前高値を示していた CA19-9 は23U/ml と正常化した。術後1年4か月経過した現在、再発の徴候は認められていない。

考 察

重複癌は1932年に Warren & Gates が示した定義 (1. 悪性である。2. お互いに離れている。3. 一方が他方の転移でない。) が一般的に用いられている⁸⁾。また、同一臓器において2個以上の悪性腫瘍が発症した場合は多発癌と定義されている⁹⁾。発生時期に関しては、1年以内の発見を同時性、1年以上の発見を異時性と一般的に区別している¹⁰⁾。自験例は2個の異時性

Fig. 3 a: Microscopically, the lesion located in the middle third and lesser curvature wall was type 0-IIa early gastric cancer infiltrating sub-mucosal layer between arrow head A and B ($\times 2$). b: The lesion was histologically diagnosed as well differentiated adenocarcinoma (H.E. stain, $\times 100$).

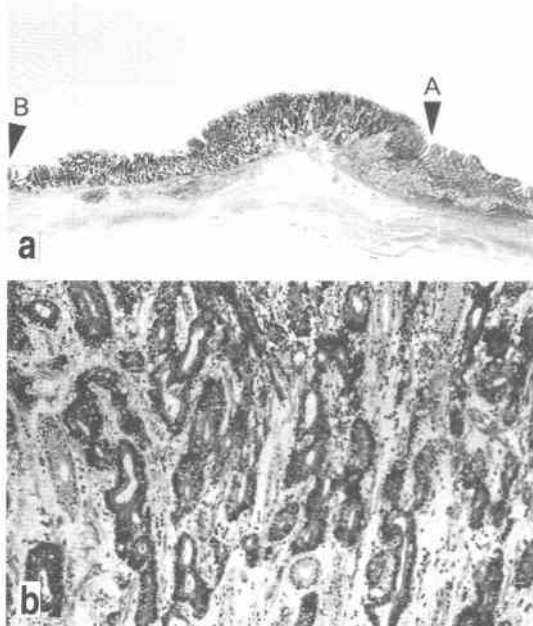
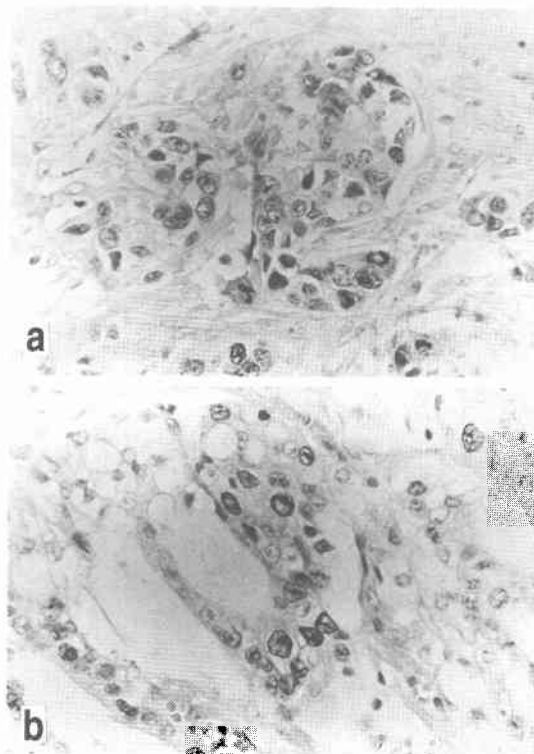


Fig. 4 a: Positively stained by immunohistochemical staining of anti-human p53 protein in each lesions ($\times 400$). b: Positively stained by immunohistochemical staining of Ki-67 in each lesions ($\times 400$).



大腸癌と7病巣を有する同時性多発胃癌であり、いずれも上記の3つの定義を満たしていた。

胃癌と併存の多い重複癌は、大腸癌、子宮癌、食道癌などがあり、胃癌と大腸癌の組み合わせの頻度は2～4%との報告もある。しかし、過去5年間に多発大腸癌と多発胃癌を合併した報告例は自験例のみであった。

多発胃癌の臨床病理学的特徴は文献的に、1. 男性に多い。2. 高齢者に多い。(60歳以上)、3. 背景粘膜は高度慢性萎縮性胃炎が多い。4. 占有部位はM, Aに多い。5. 早期胃癌～早期胃癌が多い。6. 肉眼型は隆起型が多い。7. 組織型は高分化型腺癌が多い。と集約できる^{2)11)～15)}。

一方、自験例においては、42歳女性に発症した多発胃癌であり、*H. pylori*感染を伴う軽度～中等度の慢性胃炎を背景胃粘膜とし、3型進行癌が2病変、IIa早期胃癌が5病変、胃内に散在性に認められ、典型的な多発胃癌とは相違がみられた。

重複癌の発症機序については、遺伝、体質、環境、宿主抵抗力の減弱、ホルモンの関与、第1癌の補助化学療法に伴う2次発癌、偶発的などが考えられている。また、貝原ら¹⁶⁾は多発胃癌では単発胃癌と比較して重複癌の頻度が高いと報告しており、発症機序を考える上でも興味深い。自験例の場合、多発胃癌の発症機序を考える上で、以下の特徴が重要である。1. 大腸癌との重複癌である。2. S状結腸癌および上行結腸癌術後に、総投与量約200,000mgの5-FUを約10年間にわたり内服していた。(現在までにFU系抗癌剤投与による2次発癌として胃癌の発症例は報告されていない)。3. 背景胃粘膜には*H. pylori*感染が認められる。

世界保健機構(WHO)は胃の発癌因子として*H. pylori*感染を1群(definite carcinogen)に位置づけているが、明らかな発癌機構は解明されていないのが現状である。自験例を含めて*H. pylori*感染を伴った多発胃癌の検討は、*H. pylori*感染関連胃癌の解明に重要

であると考えられる。

癌関連抗原の発現については、生物学的悪性度、予後の示標、アポトーシスの誘導などを予測する上で重要である。現在、多発胃癌における分子生物学的なアプローチは充分とは言えない¹⁷⁾。今回、自験例の各胃癌病巣について、予後との関係が示唆されている癌抑制遺伝子 (*p53*) と癌遺伝子 (*c-erbB-2*, *bcl-2*) の遺伝子産物の発現および Ki-67 を免疫組織化学的に検討した。癌抑制遺伝子である *p53* に point mutation が生じると *p53* 蛋白質発現に異常が起こり、細胞増殖スピードが早くなることが知られている¹⁸⁾。自験例では7病巣とも過剰発現が認められた。癌遺伝子 *c-erbB-2* は、ヒト染色体座17q21に位置し、チロシンキナーゼ活性を有する epidermal growth factor receptor (EGFR) 様増殖因子受容体をコードしている。これは、胃癌においては約20%に過剰発現が認められ、予後不良因子と考えられている¹⁷⁾¹⁹⁾が、自験例では陰性であった。癌遺伝子 *bcl-2* はアポトーシスを抑制し、癌化促進に働いていると考えられている。自験例では陰性であった。Ki-67は cell cycle に入っている細胞の核と反応し、細胞増殖のマーカー、軟部肉腫やリンパ腫、乳癌の予後因子と考えられている²⁰⁾。自験例では7病巣とも陽性であった。自験例の各病巣における免疫組織化学の染色性は一致しており、同一の発癌機序である可能性が示唆された。一方、今回検討した各予後因子の発現に違いが認められたため、現時点では予後について予測することは難しいと思われた。今後、多くの症例について各種癌関連抗原の発現と予後を検討していくことが重要である。

加藤らは、微小癌の合併率は多発癌で18.9%であり、単発癌の6.7%と比較して高率であると報告している¹⁵⁾。自験例の場合は、術前診断は胃体中部前後壁の2病変を有する進行癌であり、胃全摘術が選択され、術後診断により7病変を有する多発胃癌と診断された。2病変以上を有する胃癌の場合、他の癌病巣の有無について慎重な内視鏡検査が必要である。

自験例では、S状結腸癌、上行結腸癌、同時性多発胃癌はいずれも進行癌であり、根治的な治療が行われ良好な経過を得ている。癌患者のフォローアップには第1癌の克服が大切であるが、第2癌の発生、第3癌の発生に対しても注意を払い経過観察することが大切である。また、分子生物学的手法を用いた癌遺伝子、癌抑制遺伝子などの発現についても検討し、多発癌の high risk group を設定することが今後の重要な課題

であると考えられた。

文 献

- 1) 高木國夫：多発胃癌。胃と腸 29：625—626, 1994
- 2) 三上哲夫, 滝澤登一郎, 猪狩 亨ほか：多発胃癌—病理学的立場から—。胃と腸 29：627—632, 1994
- 3) 里吉 研, 野津史彦, 秋田 泰ほか：多発胃癌(5病変)の一例。Prog Dig Endosc 46：156—157, 1995
- 4) 牧野哲也, 林外史英, 菊池 誠：早期多発胃癌と直腸進行癌の同時性重複癌の一例。日消外会誌 26：1062—1066, 1993
- 5) 池野龍雄, 芦沢賢一, 工藤道也ほか：同時性多発胃癌, 直腸癌および乳癌の一例。日臨外医会誌 54：118—121, 1993
- 6) 深野史靖, 小泉博義, 青山法夫ほか：同時性多発性食道胃重複癌の一例。Gastroenterol Endosc 36：356—360, 1994
- 7) 岸本弘之, 蘆田啓吾, 佐藤尚喜ほか：4重複癌(異時性多発胃癌, 乳癌, 食道癌)の一例。外科 58：909—912, 1996
- 8) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and statistical study. Am J Cancer 16：1358—1414, 1932
- 9) 浜田政彦, 菅原 努：臨床から見た重複癌。癌の臨 30：1473—1474, 1984
- 10) 北島 隆, 金子昌生, 木戸長一郎ほか：重複悪性腫瘍の発現頻度に関して一症例報告並びに統計的考察。癌の臨 6：337—345, 1960
- 11) 熊谷一秀：周囲粘膜よりみた多発早期胃癌の臨床病理学的研究。日外会誌 83：285—296, 1982
- 12) 小坂健夫, 三輪晃一, 米村 豊ほか：多発胃癌の臨床病理学的検討。日消外会誌 21：2362—2365, 1988
- 13) 孝富:土喜久生, 橋本 謙, 田中裕穂ほか：多発早期胃癌(二重複癌)の臨床病理学的, 免疫組織学的検討。日臨外医会誌 52：299—304, 1991
- 14) 滝澤登一郎, 小池盛雄, 三上哲夫ほか：多発癌の背景粘膜。消内視鏡 7：969—974, 1995
- 15) 加藤 洋, 富松久信, 石原 省ほか：病理からみた多発胃癌。消内視鏡 7：935—940, 1995
- 16) 貝原伸明, 牧野正人, 西土井英昭ほか：多発胃癌患者における他臓器重複癌の発生増加について。日消病会誌 86：208, 1989
- 17) 菊池 潔, 上田政和, 田邊 稔ほか：多発胃癌での背景胃粘膜における遺伝子異常。消内視鏡 7：983—989, 1995
- 18) 横崎 宏, 国安弘基, 田原栄一：ヒト胃癌における *p53* その他の遺伝子発現。消化器癌 3：31—35, 1993
- 19) 菊池 潔, 上田政和, 藤崎真人ほか：癌の臨床特性

からみた集学的治療の問題点—がん遺伝子・産物の異常を中心とした—。日外会誌 93:948—951, 1992

20) 辻本正彦, 青笹克之: Ki-67抗体による南部肉腫増殖の判定。病理と臨 9:874—878, 1991

A Case Report of Multiple Gastric Carcinomas of Seven Lesions Following Completely Cured Metachronous Double Carcinomas on Sigmoid and Ascending Colon

Naoto Kurihara, Hisashi Shinohara, Hajime Yonekawa, Takao Machimura, Toshiharu Furukawa, Hideki Nishibori, Hideki Tatematsu, Hidejirou Uragami, Yuji Nemoto and Miwako Mukai¹⁾
Department of Surgery, National Okura Hospital
¹⁾Department of Pathology, National Okura Hospital

A 42-year-old woman who had a sigmoidectomy for sigmoid colon carcinoma in 1983 and right hemicolectomy for ascending colon carcinoma in 1989 was admitted with a chief complaint of epigastric discomfort in 1995. She was diagnosed by endoscopy as having two advanced gastric carcinomas. Total gastrectomy with splenectomy and Roux-en Y reconstruction was performed on September 28, 1995. Two lesions of type 3 advanced gastric carcinoma on the anterior and posterior walls of the body, and five lesions of type 0-IIa early gastric carcinoma on the antrum and body were observed independently. The two lesions of type 3 advanced gastric carcinoma were histologically diagnosed as moderately differentiated adenocarcinoma invading the subserosal layer. Three of the five lesions of type 0-IIa early gastric carcinoma were diagnosed as well-differentiated adenocarcinoma invading the mucosal layer and the other two were diagnosed as well-differentiated adenocarcinoma invading submucosal layer, respectively. These lesions of gastric carcinoma were stained positively by immunohistochemical staining for p53 and Ki-67, and were negative for *c-erbB-2* and *bcl-2*. Chronic gastritis with intestinal metaplasia was observed, which was positive for *Helicobacter pylori* infection. It is important that we establish a high risk group by finding out factors, which may predict future occurrence of multiple cancers.

Reprint requests: Naoto Kurihara Department of Surgery, National Okura Hospital
2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo, 157 JAPAN
