### 症例報告

# 上皮内伸展により2つの腫瘤を形成した胃リンパ球浸潤性髄様癌の1例

戸田中央総合病院外科<sup>1)</sup>,同 病理<sup>2)</sup>,東京医科大学外科学第3講座<sup>3)</sup>,同 第2病理学教室<sup>4)</sup>

篠原 玄夫1) 森 崇高1) 三室 晶弘1) 野牛 道晃1) 坂本 啓彰1) 富岡 英則1) 海老原善郎2) 十田 明彦3)

青木 達哉<sup>3)</sup> 石井 英昭4)

患者は 60 歳の男性で,胃潰瘍にて通院中にフォローアップで行った胃内視鏡検査で異常を 指摘され入院となった .胃内視鏡検査 .胃 X 線検査では胃体上小彎に連続する 2 つの降起性病 変を認めた.口側の病変は一部正常な上皮で覆われ,なだらかに立ち上がっており,中央に線 状の陥凹を伴っていた.肛門側の病変は中央に円形の深い陥凹を認め,周囲は環状に隆起し, 小型 Borrmann2 型を呈していた、2 つの病変の間には正常上皮が存在し、それぞれが独立した 病変と考えられた .早期胃癌の診断にて噴門側胃切除術を施行した .病理組織学的には双方と も低分化型腺癌で間質には著明なリンパ球浸潤とリンパ濾胞形成を認めた.2つの病変は上皮 内進展により連続していた.また双方とも EBER-1( Epstein-Barr virus encoded RNA )in situ hybridization 陽性であり, その発生に Epstein-Barr virus (EBV) の関与が疑われた.

### はじめに

癌組織内に著明なリンパ球浸潤を伴う胃癌症例 の予後が良好であることは, 1921年に MacCarty ら1)により初めて報告され、その後、予後良好な理 由として間質に浸潤したリンパ球の関与が報告さ れ230,癌に対する宿主反応として注目されてき た.また,リンパ球浸潤胃癌は粘膜下腫瘍様の発 育をすることがしばしばあり40, 形態学的にも興 味深く, さらに近年では多くの症例において Epstein-Barr virus (EBV)との関連が証明されて おり5%),病因論的にも注目を集めている、今回, 我々は2つの連続する腫瘤を形成した胃リンパ球 浸潤性髄様癌の1例を経験したので報告する.

#### 症 例

患者:60歳,男性

主訴:胃腫瘍精査目的(自覚症状なし)

既往歴:胃潰瘍

家族歴:特記すべきことなし.

生活歴:喫煙:30本/日,飲酒:なし.

< 2004 年 6 月 30 日受理 > 別刷請求先: 篠原 玄夫 〒335 0023 戸田市本町1 19 3 戸田中央総合病 院外科

現病歴: 平成 15年1月より ,胃体中小彎の潰瘍 にて加療中, follow up の上部消化管内視鏡検査に て胃体上小彎に異常を認め,精査目的にて入院と なる.

現症:眼瞼結膜に貧血を認めず,腹部は弾性軟 で腫瘤を触知しない、表在リンパ節は触知せず、

入院時検査所見:末梢血,生化学検査では異常 を認めず,腫瘍マーカーも正常範囲であった. EBV に対する抗体である VCA 抗体 ,EBNA 抗体 はそれぞれ 160 倍,80 倍と高値を示していた.

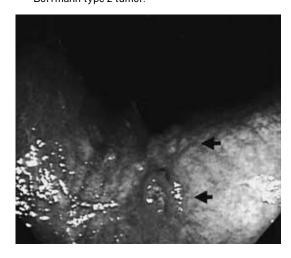
胃 X 線造影検査所見: 仰臥位二重造影第 2 斜 位(Fig. 1)では噴門直下の胃体上小彎に2つの連 続する病変を認めた、口側の病変は辺縁がなだら かに隆起し,中央に線状にバリウムの付着を認め た.また肛門側の病変は辺縁不整で急峻に立ち上 がっており中央に円形のバリウムの溜まりを認め た.

胃内視鏡検査所見:造影検査同様に噴門直下小 彎に2つの連続する病変を認めた.口側の病変の 辺縁は一部正常上皮で覆われ, なだらかに立ち上 がっており、中央に線状の陥凹を伴う 0-IIc 様の病 変であった.また肛門側の病変は中央に円形の深

Fig. 1 Double contrast X-ray study shows two elevated lesions which are adjacent together on the lesser curvature of the gastric body. Barium collect in the center of both lesions.

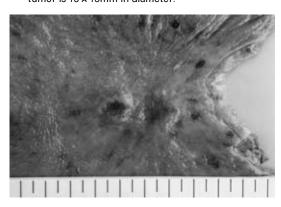


Fig. 2 Upper gastrointestinal endoscopic examination reveals two elevated lesions on the lesser curvature of the gastric body. Proximal lesion is covered normal epithelium partially which has linear depression in the center of the lesion with gradual marginal elevation. Distal lesion has circular deep depression in the center of the lesion with round marginal elevation which seems like a small Borrmann type 2 tumor.



い陥凹を認め周囲は環状に隆起し 0-IIa + IIc 型あるいは小型 Borrmann2 型と表現される形態を呈していた .2 つの病変の間には正常上皮が存在し,

Fig. 3 Resected specimen shows two elevated lesions on the lesser curvature of the gastric body. Proximal tumor is 18 × 17mm in diameter and distal tumor is 15 × 13mm in diameter.



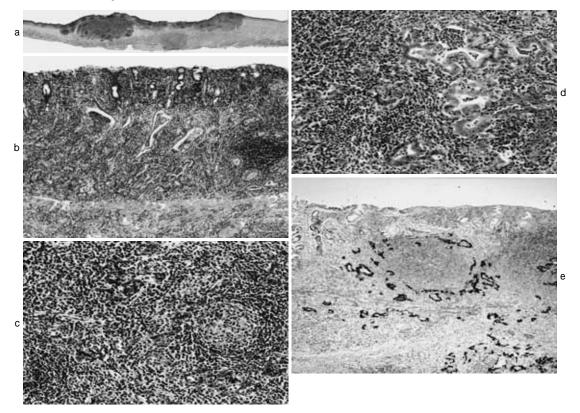
それぞれが独立した病変と考えられた (Fig. 2). 両者とも生検組織では Group IV の診断であった. 再度の生検と超音波内視鏡検査を患者に勧めたが同意が得られず, 双方の病変とも深達度 SMの早期胃癌の診断にて 2003 年 9 月 4 日に噴門側胃切除術を施行した.

摘出標本肉眼所見:胃新鮮標本では体上小彎に2つの連なる病変を認めた.口側の病変は18×17mmの陥凹性病変で,肛門側の病変は15×13mmの隆起主体の病変で中央に深い陥凹を伴っていた.両者の間にはわずかに正常と思われる粘膜が介在していた(Fig.3).

病理組織学的所見:ルーペ像では両病変とも腫瘍細胞は粘膜層から粘膜下層主体に充実性に増殖しており,粘膜面は粘膜下層に発育した癌巣により粘膜下腫瘍様に押し上げられていた(Fig. 4a).2つの腫瘍の間には一部正常と思われる上皮も介在していたが,上皮下では連続しており,主腫瘍より上皮内伸展した腫瘍が新たに粘膜下に発育したものと考えられた(Fig. 4b).2つの腫瘍は共に深達度SMであったが,一部で漿膜下に連続性のない腫瘍の浸潤を認めた.中~強拡大像では腫瘍ない腫瘍の浸潤を以りパ球浸潤とリンパ濾胞形成をない腫瘍の浸潤を認めた.毎細胞は索状および小胞巣状の配列をとる低分化型腺癌で,リンパ球浸潤は間質のみでなく,癌胞巣内にも見られ,また一部に明らかな腺

2004年12月 21( 1825 )

Fig. 4 a: Loupe view of the cross section shows that both tumors are growing in sub mucosal layer. There are normal epithelium partially between two tumors, but tumor cells are connected under the epithelium. A cluster of tumor cells is invaded to subserosa discontinuously. b: There are normal epithelium partially between two tumors, but tumor cells are connected under the epithelium. c, d: High power view of tumor shows single or clusters of poorly differentiated adenocarcinoma cell surrounded by lymphocyte cells in the stroma. Enlarged lymphoid follicles are showed on submucosal layer. Differentiated adenocarcinoma with tubular stricture is partly noticed on mucosal layer. e: A EBER-1 in situ hybridization shows intense signals in the nuclei of the cancer cells.



管構造を示す分化型腺癌の像も認められた ( Fig. 4c , d ). 最終診断は por1 , med , INF $\alpha$  , Iy0 , v0 , pType 5 , pT2( SS ) , pN1( + ) , sH0 , sP0 , sCy0 , cM0 , fStage II で あった . EBV の RNA である EBER-1 に対する特異的プローブを用いた *in situ* hybridization では , 腫瘍細胞の多くが陽性を示し , EBV の潜在性感染が証明された ( Fig. 4 e ) .

### 考察

組織内に著明なリンパ球浸潤を伴う癌が予後良

好であることは古くから注目されており,乳癌においては medullary carcinoma with lymphoid infiltration<sup>7)</sup>,また上咽頭癌においては undifferntiated carcinoma of nasopharyngeal type<sup>8)</sup>と呼称されている.

胃癌においては 1921 年に MacCarty ら¹)により 初めて報告され,その後も予後良好な胃癌として さまざまな報告がされている²³³). 本邦においては 1968 年に浜崎ら³)が胃における"リンパ様浸潤を伴う髄様癌"の 5 例を報告したのが最初で,それ

に続き 1976 年に Watanabe ら<sup>10</sup>は 1,041 例の胃癌 中,42 例に同腫瘍を見出して"gastric carcinoma with lymphoid stroma "と呼称し,さらに乳癌同様 に通常の胃癌に比べて予後良好であることを統計 学的に証明している.胃リンパ球浸潤性髄様癌の 発生頻度は全胃癌の 1.06~4.0% 9>-11)と報告されて おり,平均年齢や男女比は通常の胃癌と大きな差 が無いとされている1011). 本腫瘍の肉眼形態は 早 期癌では 0-IIc が多く , ついで 0-IIa + IIc 型が多く 見られ,また進行癌においては2型が最も多く, 次いで3型または5型が多いと報告されている. また肉眼形態において特徴的なのは粘膜下腫瘍様 の形態を示すものが多く存在することである が11), これは癌細胞と間質との応答の結果, 間質 内に多量のリンパ球浸潤や結合組織の増生が誘導 されることによって,限局性に粘膜下層が肥厚す るためであると考えられる.

本症では口側の病変が 0-IIc 様 肛門側の病変が 0-IIa + IIc 様で ,両者に連続性を認めたことより最終的には 5 型と診断した.また,口側および肛門側の双方の病変において粘膜下を中心に膨張性に発育し,やはり粘膜下腫瘍様の要素をもっており,諸家の報告する本腫瘍の肉眼形態にほぼ一致したものであった.

本症例において興味深かったのは2つの独立した腫瘍が隣接して発育したかのような形態を示した理由としたことである.このような形態を示した理由としては2つの腫瘍に連続性のあったことや,双方が組織学的に酷似していることより,多発癌や衝突癌とは考えがたい.双方とも潰瘍を伴っているためどちらが主病巣かは不明であるが,やはり粘膜下主体に発育した腫瘍が上皮内進展し,新たに粘膜下主体に腫瘤を形成したと考える方が自然であるう.

本症のように粘膜下を主体に複数の腫瘤を形成した胃リンパ球浸潤性髄様癌の報告は検索しえた限り5例存在した<sup>12)-16)</sup>.3例は病変同士に連続性がなく壁内転移や多発癌が疑われており<sup>12)-14)</sup>,1例は複数の腫瘤が1つの隆起性病変を形成していた<sup>15)</sup>.本症に酷似したいわゆる上皮内伸展により病巣同志に連続性のある症例は,中野ら<sup>16)</sup>の報告

した 1 例のみであった.しかし,中野らの報告例は粘膜下の腫瘤の大きさに比較してその癌の表面の陥凹は浅く小型であり,深い陥凹を有していた自験例とは若干異なるものであった.

本症例の組織像は特徴的で"blue cell cancer"とSteiner ら"が呼称したように,腫瘍は hematoxylin に濃染する青い塊を呈しており,腫瘍間質には著明なリンパ球浸潤とリンパ濾胞形成を認めた.本症例では大部分が低分化型腺癌の像を呈していたが,一部の粘膜内において明らかな腺管構造を示す分化型腺癌の像も認められた.岩下らは胃リンパ球浸潤性髄様癌の78例中64例に粘膜内に分化型腺癌の像が見られたと報告しており,多くの症例においてこのような所見が見られることを指摘している").

近年,本腫瘍とEBVとの関係が大きな注目を集めている.EBVは1964年にEpsteinらによりバーキットリンパ腫より発見されたDNAウィルスで<sup>18)</sup>,リンパ球浸潤を伴う上咽頭癌においてこのウィルスとの関連が指摘されてから<sup>19)</sup>,同様にリンパ球浸潤を伴う種々の固形癌においても検索されるようになった.胃癌においては1990年にBurkeら<sup>20)</sup>がリンパ球浸潤性髄様癌の癌細胞中にEBVのDNAを証明したのが最初で,その後多くの症例において検索が進められ,Takanoら<sup>5)</sup>は30例中28例(93.3%)に,Nakamuraら<sup>6)</sup>は99病変中82病変(82.2%)にEBVが陽性であったと報告している.

本症例においても腫瘍細胞のほとんどがEBER-1 陽性でEBVの潜在性感染が証明された.このEBVの感染が癌化に関与しているのか,癌化してから感染したものかは不明である.しかしながら,もし癌化に関与しているとすれば,癌細胞のほとんどがEBV陽性であることと,癌周囲の非癌部には陽性細胞が無いことより,長期にわたる感染により癌化が引き起こされるのではなく,EBVの感染が癌化への最後のスイッチの役目を果たしているものと考えられる.

また本腫瘍においてなぜリンパ球浸潤が認められるのかは明らかではないが,腫瘍周囲のリンパ球は T リンパ球が主体で,さらに CD8 陽性の細

2004年12月 23(1827)

胞障害性 T リンパ球であることが判明している<sup>21)</sup>. Lertprasertsuke らはリンパ球浸潤を伴う 胃癌の 71% が IL-1を産生し,これらのサイトカインによって細胞障害性 T リンパ球が浸潤すると報告している<sup>22)</sup>. また EBV 感染胃癌が IL-1βを産生するとの報告もあり<sup>23)</sup>,リンパ球浸潤は EBV に感染した腫瘍細胞からのサイトカインに 誘導されている可能性が高い.またこれらの腫瘍の予後が良好な理由としては,浸潤したリンパ球が大きな役割を果たしているものと考えられる.

## 文 献

- MacCarty WC, Mahle AE: Relation of differentiation and lymphocyte infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. J Lab Clin Med 6: 473 480, 1921
- Black MM, Opler SR, Speer FD et al: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival. Surg Gynecol Obstet 98: 725 734, 1954
- 3)今井 環,大塚 久:腫瘍に対する生体反応.最新医 2:635 642,1949
- 4)河田佳代子,石黒信吾,辻 直子ほか:粘膜下腫 瘍様形態を示す胃癌の臨床病理学的特長.胃と腸 30:739 746,1995
- 5) Takano Y, Kato Y, Haruo S: Epstein-Barr-virusassociated medullary carcinomas with lymphoid infiltration of the stomach. J Cancer Res Clin Oncol 120: 303 308, 1994
- 6) Nakamura S, Ueki T, Yao T et al: Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma: special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. Cancer 73: 2239 2249, 1994
- Moore OSJr, Foote FWJr: The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. Cancer 2: 635 642, 1949
- 8) Micheau C, Luboinski B, Schwaab G et al: Lymphoepitheliomas of the larynx (undifferentiated carcinomas of nasopharyngeal type). Clin Otolaryngol 4: 43 48, 1979
- 9) 浜崎美景,沢山 興,栗矢 勉:胃の"リンパ様 浸潤を伴う髄様癌" 予後良好な胃癌の一組織 型 .細胞核病理誌 12:115 120.1968
- 10) Watanabe H, Enjoji M, Imai T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Can-

cer 38: 232 248, 1976

- 11) 岩下明徳, 植山敏彦, 山田 豊ほか: 胃のリンパ球浸潤性髄様癌 (medullary carcinoma with lymphoid stroma) の臨床病理学的検索. 胃と腸 26: 1159 1166, 1991
- 12) 武本憲重,馬場保昌,加来幸生ほか:粘膜下腫瘍 の形態を示した胃癌のX線診断.胃と腸 30: 759 768,1995
- 13) 浅田康行,宗本義則,藤沢克憲ほか:壁内転移に よって多発性粘膜下腫瘍の形態を示した胃癌の1 例. Gastroenterological Endosc 42:266 270, 2000
- 14)太田智之,村上雅則,折居 裕ほか:多発粘膜下腫瘍様形態を呈した胃リンパ球浸潤性髄様癌の1例.胃と腸 37:109 115,2002
- 15) 三坂亮一,川口 実,斉藤利彦:粘膜下腫瘍の形態を呈した進行胃癌の1例.胃と腸 30:823 826 1995
- 16) 中野 浩,宇野浩之,外間政希ほか:粘膜下腫瘍 の形態を示した胃癌のX線診断.胃と腸 30: 747 757.1995
- 17 ) Steiner PE, Maimon SN, Palmer WL et al: Gastric cancer: morphologic factors in five-year survival after gastrectomy. Am J Pathol 24: 947 969, 1948
- 18 ) Epstein MA, Achong BG, Barr YM: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt s lymphoma. Lancet 15: 702 703, 1964
- 19) zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G et al: EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. Nature 228: 1056 1058, 1970
- 20 ) Burke AP, Yen TSB, Shekitka KM et al: Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. Mod Pathol 3: 377 380, 1990
- 21 ) Sugiura M, Imai S, Tokunaga M et al: Transcriptional analysis of Epstein-Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumour cells. Br J Cancer 74: 625 631, 1996
- 22 ) Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 414: 231 241, 1989
- 23 ) Chong JM, Sakuma K, Sudo M et al: Interleukin-1 beta expression in human gastric carcinoma with Epstein-Barr virus infection. J Virol 76: 6825 6831, 2002

A Case of Medullary Carcinoma with Lymphoid Stroma of the Stomach Showing 2 Tumors
Which were Connected with Intraepithelial Spread

Motoo Shinohara<sup>1</sup>, Munetaka Mori<sup>1</sup>, Akihiro Mimuro<sup>1</sup>, Michiaki Yagyu<sup>1</sup>, Nobuaki Sakamoto<sup>1</sup>, Hidenori Tomioka<sup>1</sup>, Yoshiro Ebihara<sup>2</sup>, Akihiko Tsuchida<sup>3</sup>, Tatsuya Aoki<sup>3</sup> and Hideaki Ishii<sup>4</sup>)

Department of Surgery<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, Toda-Chuo General Hospital

Department of Surgery<sup>3</sup> and Pathology<sup>4</sup>, Tokyo Medical University

A 60-year-old man medicated for a gastric ulcer and admitted due to an abnormality seen in gastroendoscopic examination was found in endoscopic and radiographic examination of the stomach to have 2 elevated adjacent lesions, on the lesser curvature of the gastric body. The proximal lesion was covered partially with normal epithelium having a linear depression in the center with gradual marginal elevation. The distal lesion had a deep circular depression in the center of the lesion with round marginal elevation resembling a small Borrmann type 2 tumor. The epithelium between the 2 lesions, which seemed separate appeared normal under a diagnosis of early gastric cancer, we conducted proximal gastrectomy. Histopathologically, both tumors were poorly differentiated adenocarcinoma, with severe lymphocytic infiltration and lymphoid follicles. The 2 tumors were connected with intraepithelial spread. Epstein-Barr virus encoded RNA (EBER-1) was detected in both tumor cells by in situ hybridization. This suggests that Epstein-Barr virus infection is related to carcinogenesis.

Key words: gastric cancer, medullary carcinoma with lymphoid stroma, Epstein-Barr virus

[Jpn J Gastroenterol Surg 37: 1823 1828, 2004]

Reprint requests: Motoo Shinohara Department of Surgery, Toda-Chuo General Hospital

1 19 3 Honcho, Toda-shi, 335 0023 JAPAN

Accepted: June 30, 2004