

症例報告

Loss of heterozygosity 解析にて診断しえた 胃癌術後転移性直腸癌の1例

埼玉草加病院外科¹⁾, 順天堂大学下部消化管外科²⁾, 同 病理学第2講座³⁾

北村 大介¹⁾²⁾ 那須 元美¹⁾ 山口 浩彦¹⁾ 岡村 慎也¹⁾
山崎 忠光¹⁾ 坂本 一博²⁾ 鎌野 俊紀²⁾ 藤井 博昭³⁾

症例は65歳の男性で、既往歴として2001年11月、胃癌にて幽門側胃切除術を施行した。D2、根治度A、病理組織学的検査所見は tub2, 2type, mp, ly1, v1, n0 であった。術後2年の2003年10月、下血を認めたため、大腸内視鏡検査を施行したところ、肛門縁から6cmの部位に1/2周性の2typeの腫瘍を認めた。生検の結果、中分化腺癌であったが、発育があまりにも急激なため、原発性直腸癌は考えにくく、転移性直腸癌を疑った。胃癌の摘出検体と直腸癌の生検検体を loss of heterozygosity (以下、LOH と略記) 解析した結果 LOH パターンが一致したため胃癌術後転移性直腸癌と診断した。2003年11月、手術施行したが切除できず人工肛門を造設した。術後、化学療法として TS-1/CDDP 施行し外来にて経過観察していたが、2004年9月、肝不全にて死亡した。LOH 解析は癌の原発性、転移性の診断に非常に有用であると思われた。

はじめに

胃癌術後転移性直腸癌は比較的まれな疾患である。また、原発性の直腸癌か転移性の直腸癌であるかを診断することは、治療方針の選択や予後を推定するうえで重要である。我々は loss of heterozygosity (以下、LOH と略記) 解析を用いて胃癌術後転移性直腸癌と確定診断しえた1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：65歳、男性

主訴：下血

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：2001年11月、胃癌にて幽門側胃切除術施行。T2, N0, P0, H0, CYX, StageIB, D2, 根治度A、病理組織学的検査所見は moderately differentiated adenocarcinoma, 2type, 大きさ 7.5×5.5cm, mp, infβ, ly1, v1, n0 であった。

現病歴：退院後補助化学療法として、5'FU

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	8,400 /μl	Na	140 mEq/l
Hb	11.8 g/dl	K	4.1 mEq/l
Plt	24.9×10 ⁴ /μl	Cl	106 mEq/l
TP	7.3 g/dl	Fe	39 μg/dl
T-Bil	0.4 mg/dl	Tcho	175 mg/dl
GOT	12 IU/l	Glu	104 mg/dl
GPT	6 IU/l	CRP	2.0 mg/dl
ChE	2,954 IU/l		
AMY	151 IU/l	CEA	4.8 ng/ml
BUN	23 mg/dl	CA19-9	72 U/ml
Cre	0.67 mg/dl		

800mg/day を2年間投与した。2003年10月下血を認め、大腸内視鏡検査を施行、直腸腫瘍の診断にて精査加療目的に入院となった。

入院時現症：上腹部に手術痕を認める以外腫瘍など触知しなかった。直腸診にて肛門縁から約6cmに腫瘍を触知した。

入院時血液検査所見：Hb 11.8g/dl と貧血を認めた。また、腫瘍マーカーでは CA19-9 が 72U/ml と上昇していた (Table 1)。

大腸内視鏡検査：術後1年6か月の時点では直

<2006年3月22日受理>別刷請求先：北村 大介
〒113-8421 文京区本郷2-1-1 順天堂大学下部消化管外科

Fig. 1 Results of colonoscopy

- a : In April 2003, one year and 6 months after surgery, flaring was observed in the rectal mucosa and a biopsy showed inflammatory changes.
- b : In October 2003, 6 months later, a 2'-type tumor was found 6 cm from the anal verge, with a 12 o'clock direction in the rectal Ra. A biopsy indicated moderately differentiated adenocarcinoma.

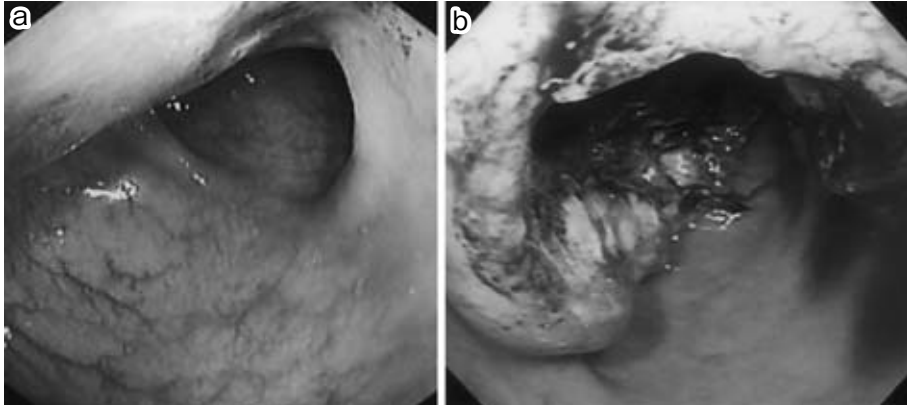


Fig. 2 Results of contrast-enema radiography
A 2'-type tumor was found to spread over approximately 8 cm around the rectal Ra anterior wall.



腸粘膜の発赤を認めたが、組織生検では炎症性変化であった(Fig. 1a)。その半年後下血を認め、肛門縁から6cm直腸Ra、12時方向に1/2周性の2'typeの腫瘍を認めた(Fig. 1b)。生検の結果、moderately differentiated adenocarcinomaであった。

注腸造影X線検査：直腸Ra前壁を中心に約8cmにわたり、周堤を伴う深い潰瘍性病変を認め、

大腸内視鏡検査と矛盾しない2'typeの腫瘍を認めた(Fig. 2)。

腹部・骨盤部CT：術後1年3か月には、肝転移はなく直腸周囲にも異常は認められなかった(Fig. 3a, b)。その9か月後には肝臓に多発性転移が出現し、直腸壁が肥厚していた。腹水の貯留は認められなかった(Fig. 3c, d)。

病理組織学的検査所見：胃癌摘出検体および直腸内視鏡生検検体のH-E染色では共にmoderately differentiated adenocarcinomaの増殖、浸潤を認めた(Fig. 4a, b)。

LOH解析：わずか6か月の間に腫瘍が急激に発育していたため、転移性直腸癌を疑いLOH解析を行った。胃癌摘出検体と直腸腫瘍の生検検体を3p, 5q, 8p, 9p, 11qの染色体領域のマикроサテライトマーカーを用いてLOH解析をした。その結果、D17S786, D18S487, D8S264部位でのLOHパターンが一致した¹⁾²⁾(Fig. 5)。LOHのパターンが共通していれば同一クローンである可能性が高くなる。ときに同じ染色体alleleのLOHが別々のクローンで偶然起こる可能性も存在するが、複数のマーカー(自験例では三つ)で共通するalleleのLOHが認められれば、単クローン性である可能性が非常に高い²⁾。以上より、これ

Fig. 3 Results of a CT scan

a, b : In January 2003, one year and 3 months after surgery, no metastasis to the liver was found and no abnormal changes were observed in the rectum.
 c, d : In October 2003, 9 months later, multiple metastases were found in the liver and hyperplasia of the rectal wall was observed. No ascites retention was found.

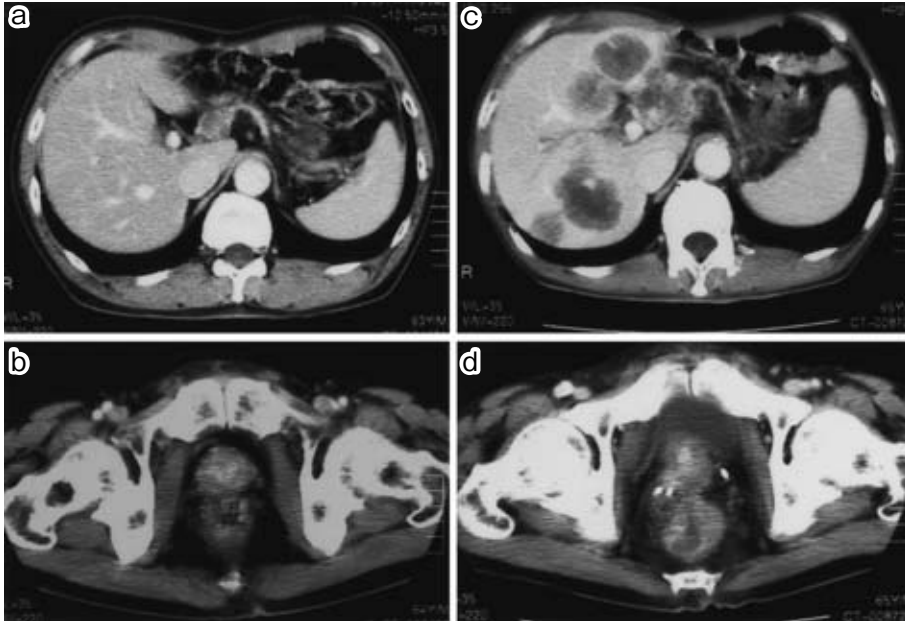
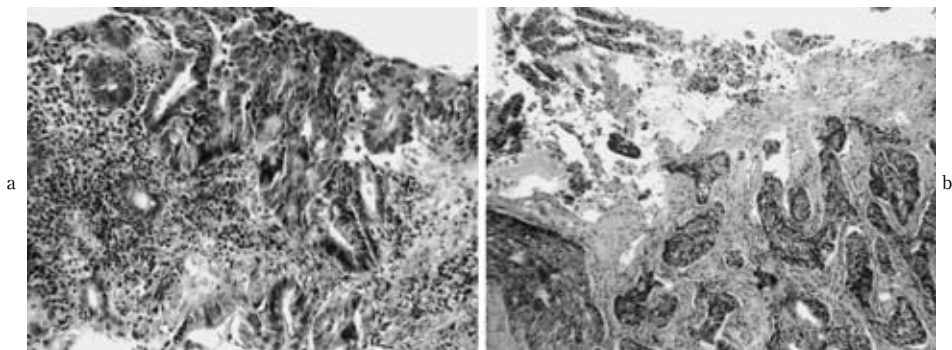


Fig. 4 In an HE-stained specimen of resected gastric cancer tissue (a) and an endoscopic biopsy specimen of rectal cancer tissue (b), growth and invasion of moderately-differentiated adenocarcinoma were observed.

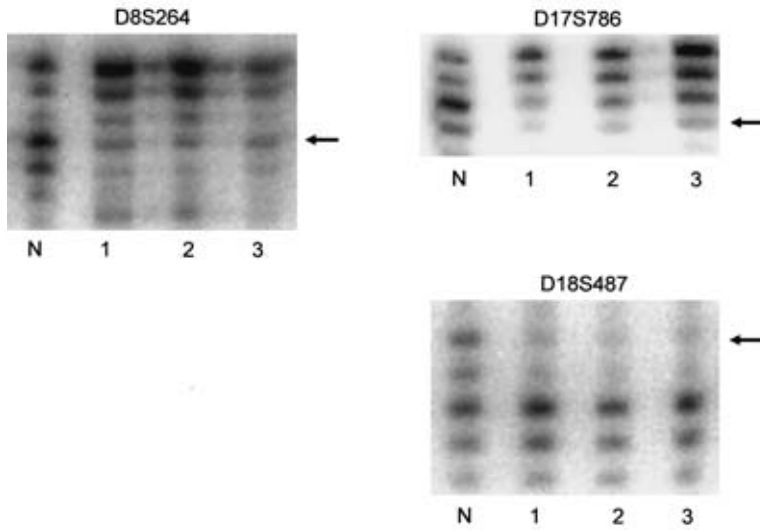


らは単クローン性，胃癌術後転移性直腸癌と診断した。

手術所見：2003年11月，手術を施行した。腹膜播種は認めなかったが，腫瘍の小骨盤腔への浸潤強く切除は断念し，S状結腸に双口式人工肛門を造設した。

術後経過：術後はTS-1 100mg/dayを21日間，その第8日にCDDP 100mg投与を1クールとし，これを5クール施行した。効果はNCであった。その後，外来にて経過観察していたが，2004年7月下血あり入院。2004年9月，肝不全にて死亡した。

Fig. 5 A specimen of resected gastric cancer tissue and an endoscopic biopsy specimen of rectal cancer tissue were compared using loss of heterozygosity (LOH) analysis. The LOH results for genes carried on the X chromosome, D17S786, D18S487 and D8S264, showed the same band loss, i.e., the LOH patterns were consistent between the samples (the arrow indicates LOH; N: normal tissue of the gastric specimen; 1 & 2: regions of invasive gastric cancer in the gastric cancer specimen; 3: endoscopic biopsy specimen of rectal cancer tissue).



考 察

転移性大腸癌は他臓器からの血行性転移, リンパ行性転移, 腹膜播種性転移, 隣接臓器からの直接浸潤などにより大腸に癌を認めたものと定義される³⁾. 大腸癌全体での転移性大腸癌の頻度は0.1~1%とまれである⁴⁾. 原発巣としては, 本邦では胃癌が最も多く, 卵巣癌・子宮癌がこれに次ぐとされている⁵⁾.

医学中央雑誌にて「胃癌」, 「転移性大腸癌」をキーワードとして検索すると, 1991年~2004年までに48例報告されており, 自験例を含め, 49例について検討した^{3)4)6)~13)}. その結果, 転移部位としては横行結腸, 直腸が大多数を占めていた. このことは転移形式として直接浸潤, 腹膜播種が多いことによるものと考えられる. また, 原発胃癌の肉眼型ではType 3, 4病理組織型はpor, sig深達度はse, siが大多数を占め, このことも直接浸潤や腹膜播種が多いことと矛盾しない. そのため予後も悪く, 癌性腹膜炎にて死亡する例が多い. ま

た, 胃癌手術から大腸転移までの期間は同時性から15年までであり, 長期にわたる経過観察が必要であると思われた.

今回, 我々はこれらの胃癌術後転移性大腸癌のうち, 同時性, 直接浸潤, 腹膜播種と記載のあるものを除外した25例について検討した^{3)6)~8)12)}. その結果, 部位別にみると, ①2か所以上の多発8例②横行結腸6例③直腸4例④盲腸3例⑤上行結腸3例⑥S状結腸1例であった. 多発例が多いのは血行性, リンパ行性転移の特徴であると考えられた. また, 転移様式は①リンパ行性転移9例②血行性転移1例③不明・記載なし15例であった. リンパ行性転移を起こす機序として, 癌の進行による腫瘍辺縁のリンパ管の圧排や閉塞, 手術操作による正常導出リンパ路の遮断などによりリンパ流に変化を来すこと, 術後の癒着によりリンパ管の新生が起こることなどにより大腸への転移が引き起こされることなどが報告されている¹⁴⁾.

自験例では, 手術所見にて腹膜播種, 腹水がな

いこと、胃癌の病理組織学的検査所見にて深達度 mp であったことより schnitzler 転移は考えにくく, ly1, v1, n0 であったこと, 多発肝転移を認めたことより, 血行性転移が考えられた。

また, 直腸癌が原発性ではなく転移性と診断した根拠については, ほとんどすべての症例で①胃癌と大腸癌の病理組織学的検査所見が一致していること, ②大腸の腫瘍細胞浸潤部位が粘膜下層を主体としている, 以上があげられている。また, 白英ら³⁾, 坂口ら⁶⁾は免疫染色により診断し報告している。自験例は LOH 解析にて胃癌術後転移性直腸癌と診断した。

LOH 解析について, 胃癌における LOH はこれまでに 1p, 3p, 5q, 7q, 9p, 12q, 13q, 17q, 18p など報告がある, その代表的な遺伝子は, 17p に存在する p53 遺伝子であり, 胃癌における LOH は 42% に及ぶとされている¹⁵⁾。また, 18q は 61% に LOH を来すと報告されている。また, 大腸癌においては 17p の p53 遺伝子の LOH は 70~80%, 18q の LOH は 73%, と報告されている¹⁶⁾。自験例では 17p (D17S786), 18q (D18S487), 8p (D8S264) にて LOH を検討した。

手術は切除不能であったが術後, 胃癌に準じた化学療法 (TS-1/CDDP) を施行し, いわゆる long NC の効果を得られた。

原発性の大腸癌か転移性の大腸癌であるかを診断することは, 切除の可否にかかわらず, 治療方針の選択や予後を推定するうえで重要な問題である。このように, LOH 解析は転移性か原発性かの診断および治療方針の決定に大変有用であると思われた。

なお, 本論文の要旨は第 283 回日本消化器病学会関東支部例会 (2005 年 2 月, 東京) において発表した。

文 献

- 1) 藤井博昭: Loss of heterozygosity (LOH) 解析によるヒト腫瘍クロソンの発育進展に関する研究。

- 順天堂医 46: 394—407, 2001
- 2) 藤井博昭: クローナリティー解析. 病理と臨 22 (臨増): 28—37, 2004
- 3) 白 英, 宇山 亮, 坂本信之ほか: 原発性大腸癌との鑑別が困難であった胃癌の大腸転移の一例. 日臨外会誌 64: 2547—2553, 2003
- 4) Balthazar EJ, Rosenberg HD, Davidian MM et al: Primary and metastatic scirrous carcinoma of the rectum. Am J Roentgenol 132: 711—715, 1979
- 5) 石川 勉, 縄野 繁, 水口安則ほか: 転移性大腸癌の形態診断—X 線像の解析を中心に. 胃と腸 23: 617—630, 1988
- 6) 力武 浩, 納富昌徳, 平木幹久ほか: 胃癌治療切除後の転移性大腸癌の 2 手術例. 日臨外医会誌 53: 405—410, 1992
- 7) 加藤貴司, 井上善之, 平山眞章ほか: 切除後 2 年 7 ヶ月後に IIa+IIc 様の大腸転移にて再発した早期胃癌の 1 例. 日消内視鏡会誌 46: 925—931, 2004
- 8) 奈賀卓司, 谷口健次郎, 柴田俊輔ほか: 原発性大腸癌様所見を呈した胃癌術後直腸転移の 1 例. 日臨外会誌 64: 94—97, 2003
- 9) 道清 勉, 吉川 澄, 江本 節: 胃癌術後の直腸転移を切除後 2 年以上生存した 1 例. 日外科系連会誌 27: 258—262, 2002
- 10) 川崎浩之, 佐々木一晃, 高坂 一ほか: イレウスを契機として診断された進行びまん浸潤型胃癌大腸転移の 1 例. 臨外 56: 987—991, 2001
- 11) 長谷泰司, 数井啓蔵, 脇坂好孝ほか: 胃癌からの大腸壁内転移の 2 例. 日臨外会誌 62: 2403—2407, 2001
- 12) 金成 泰, 田村茂行, 松山 仁ほか: 胃癌の大腸転移切除後長期生存した 2 例. 日消外会誌 34: 1410—1414, 2001
- 13) 塩入誠信, 鈴木裕之, 山下純男ほか: 胃癌術後 3 年で発症した, びまん浸潤型転移性直腸癌の 1 例. 日臨外会誌 64: 2829—2833, 2003
- 14) 坂口大介, 石井秀行, 白川一男ほか: びまん浸潤型形態を示した胃癌直腸転移の一例. 日外科系連会誌 28: 893—897, 2003
- 15) Uchino S, Tsuda H, Noguchi M et al: Frequent loss of heterozygosity at the DCC locus in gastric cancer. Cancer Res 52: 3009—3102, 1992
- 16) 高山哲治, 宮西浩嗣, 信岡 純ほか: 大腸癌の遺伝子異常と診断への応用. 内科 91: 796—803, 2003

**A Case of Metastatic Rectal Cancer after Surgery for Gastric Cancer :
Diagnosis using Loss of Heterozygosity Analysis**

Daisuke Kitamura¹⁾²⁾, Motomi Nasu¹⁾, Hirohiko Yamaguchi¹⁾, Shinya Okamura¹⁾,
Tadamitsu Yamasaki¹⁾, Kazuhiro Sakamoto²⁾, Toshiki Kamano²⁾ and Hiroaki Fujii³⁾

Department of Surgery, Saitama Soka Hospital¹⁾

Department of Coloproctological Surgery²⁾ and Department of Pathology II³⁾,
Juntendo University, School of Medicine

A 65-year-old man with gastric cancer underwent distal gastrectomy in November 2001, i.e., radical D2 resection with curability A. Histopathological findings were tub2, type2, mp, ly1, v1, and n0. In October 2003, he suffered melena. Colonoscopy showed a semicircular type2' tumor 6cm from the anal verge. Biopsy results showed moderately differentiated adenocarcinoma that developed more rapidly than expected for primary rectal cancer, suggesting metastatic rectal cancer. Specimens of resected gastric cancer and biopsied rectal cancer tissues compared using loss of heterozygosity (LOH) analysis showed patterns to be consistent between samples, yielding a diagnosis of rectal cancer metastatic after surgery for gastric cancer. In November 2003, further surgery was attempted, but resection was not possible, so colostomy was conducted. Postoperatively, he was treated with TS-1/CDDP chemotherapy and followed up, but died of hepatic failure in September 2004. LOH analysis was very useful in determining whether the cancer was primary or metastatic.

Key words : gastric cancer, metastatic cancer of the rectum, loss of heterozygosity (LOH)

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1643—1648, 2006]

Reprint requests : Daisuke Kitamura Department of Coloproctological Surgery, Juntendo University, School
of Medicine
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8421 JAPAN

Accepted : March 22, 2006