

症例報告

著明なリンパ球浸潤を伴い HLA-DR 抗原の発現がみられた 食道低分化型腺癌の 1 例

岩手医科大学外科学講座, 同 中央臨床検査部臨床病理部門*, 同 病理学第 2 講座**

御供 真吾 岩谷 岳 池田健一郎 木村 祐輔
肥田 圭介 藤原 久貴 木村 聡元 上杉 憲幸*
前沢 千早** 若林 剛

症例は 56 歳の男性で、嚥下障害を主訴に近医を受診した。胸部下部食道に潰瘍性病変を認め、生検にて腺癌の診断で胸部食道切除、3 領域リンパ節郭清、後縦隔経路大彎側胃管再建を施行した。病理組織学的診断は低分化型腺癌で、いわゆる medullary carcinoma with lymphoid stroma の像を呈していた。乳癌や胃癌におけるリンパ球浸潤を伴った癌は一般に予後良好とされており、胃癌では EB virus の発癌への関与も指摘されている。しかし、同型の食道癌は報告例が少なく不明な点が多い。In situ hybridization では Epstein-Barr virus (EBV) 感染を示す EBER は陰性であった。また、免疫染色では HLA-DR 抗原が癌細胞に陽性に染色された。リンパ球浸潤を伴う食道癌における HLA-DR 抗原の発現が、長期生存と関係している可能性が示唆され、文献的考察を加え報告する。

はじめに

著明なリンパ球浸潤を伴う癌は、予後良好であると乳癌¹⁾で最初に報告され、子宮頸癌²⁾や胃癌³⁾でも同様の報告がみられる。しかし、同型の食道癌の報告例は自験例を含め 26 例とまれであり^{4)~21)}、そのほとんどが扁平上皮癌である。今回、我々は著明なリンパ球浸潤を伴い、免疫染色にて腫瘍内リンパ球浸潤に関与する HLA-DR 抗原の発現がみられた食道低分化型腺癌の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：56 歳、男性

主訴：嚥下障害

既往歴：肺炎、痛風。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成 18 年 4 月頃より嚥下障害が出現したため近医を受診した。上部消化管内視鏡検査にて胸部下部食道に潰瘍性病変を認め、生検にて腺癌の診断で加療目的にて同年 5 月当院紹介と

なった。

入院時現症：身長 164cm、体重 74kg、体温 36.8℃、血圧 148/87mmHg、脈拍 70 回/分、整。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。腹部は平坦、軟で腫瘍などは触知しなかった。頸部リンパ節は触知しなかった。

入院時血液検査所見：血液一般、生化学に異常は認めなかった。腫瘍マーカーは、CEA、CA19-9、SCC、CYFRA いずれも正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査：胸部下部食道に易出血性で深い潰瘍を伴った腫瘍による全周性の狭窄を認め、狭窄部より肛門側へのスコープの挿入は不可能であった (Fig. 1)。生検結果は腺癌であった。

上部消化管造影 X 線検査：胸部下部食道から食道胃接合部にかけて約 6cm の鋸歯状の狭窄像を認めた (Fig. 2)。

胸腹部 CT：胸部下部食道から食道胃接合部にかけて壁肥厚と内腔の狭小化を認めた。明らかな頸部、腹部リンパ節の腫大は認めなかった。

以上より、AeLtG、3 型、T3N0M0 StageII の食道腺癌と診断した。

<2007 年 12 月 19 日受理>別刷請求先：御供 真吾
〒020-8505 盛岡市内丸 19-1 岩手医科大学外科

Fig. 1 Endoscopic examination showed an ulcerative lesion on the inferior thoracic esophagus.



手術所見：右第5肋間開胸開腹胸部食道切除，3領域リンパ節郭清，後縦隔経路にて大彎側胃管再建を施行した。腫瘍はLtAeを主座とし，縦隔から腹部に多数のリンパ節腫大を認めた。

摘出標本肉眼検査所見：Aeを中心としLt，Gにわたり5.9×5.5cmの3型腫瘍を認めた(Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：HE染色標本では，異型の強い癌細胞が炎症性細胞浸潤を伴い，びまん性ないしは充実性に増殖し，いわゆる medullary carcinoma with lymphoid stroma の像を呈していた(Fig. 4a, b)。病変の主座は食道内にあり，病理組織学的診断は低分化型腺癌，pT3 (pAd)，pN4, M0, ie(-), ly2, v1, pIM0, pPM0, pDM0, pEM0, pStageIVaであった。リンパ節転移はNo.106recR (1/3), No.110 (1/3), No.111 (2/6), No.2(4/6)，合計8/63と広範に及んでいた。免疫組織化学染色では，浸潤しているリンパ球の大部分がT細胞であった。In situ hybridizationでは，Epstein Barr virus(以下，EBV)感染を示すEBERは陰性であった。また，HLA-DR抗原が癌細胞に陽性に染色された(Fig. 5)。

術後経過：術後は開胸創の創部感染を認めたが経過は良好で，術後42日目に退院となった。病理組織学的検査にて腺癌であったことより，胃癌に準じ術後58日目から術後補助化学療法として，TS-1/CDDP療法を施行した。しかし，Grade3の悪心を認め継続困難と判断し，1コース途中で

Fig. 2 Barium swallow esophagograms demonstrated the serrated stenosis, 6 cm in length, from the inferior to the abdominal esophagus.



で中止とした。術後1年経過した現在，再発，転移の徴候は認めていない。

考 察

著明なリンパ球浸潤を伴う癌は，1949年にMooreら¹⁾が予後良好な乳癌の一組織型としてリンパ球浸潤を伴う髓様癌 (medullary carcinoma with lymphoid infiltration；以下，MCLI)を報告して以来，子宮頸癌²⁾や胃癌³⁾でも同様の報告がみられる。現在，胃癌取扱い規約では間質に著明なリンパ球や形質細胞の浸潤を示す場合 (carcinoma with lymphoid stroma)は低分化型に分類され，さらに癌の間質量について間質結合組織が特に少ないものを髓様型と定義している。同型の食道癌の報告例は，1983年から2007年5月の医学中央雑誌，Pub Med，および関連文献で「食道癌」「リンパ球浸潤」「lymphoid stroma」などのキーワードで検索したところ，自験例を含め本邦において26例^{4)~21)}とまれであった(Table 1)。また，海外の報告例は少なく，その多くが本邦の報告例であった。組織型はほとんどが低分化型扁平上皮癌あるいは

Fig. 3 Resected specimen showed an ulcerative tumor, measuring 5.9×5.5 cm in size.

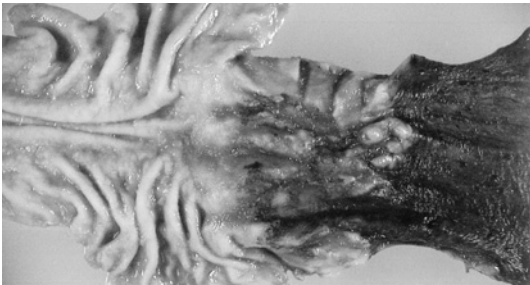
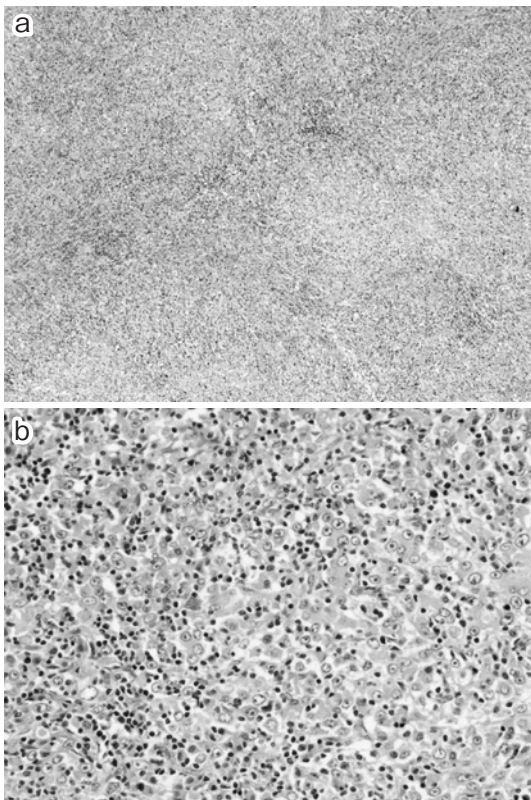


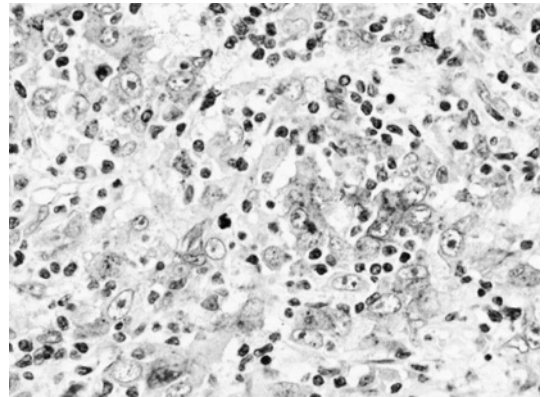
Fig. 4 Photomicrograph of the esophageal ulcerative lesion showed poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma. (Figure 4a : ×40, Figure 4b : ×200)



未分化癌であるが、低分化型腺癌の報告は自験例を含め2例のみであった。

鼻咽頭や胃などにおけるリンパ球浸潤を伴った癌とEBVとの関与が以前から報告されてい

Fig. 5 The expression of HLA-DR antigen was evident in almost all cancer cells. (H.E. ×200)



る⁶⁾²²⁾。本邦では胃癌の10%弱がEBV関連胃癌であり、特にMCLIの組織像を呈する胃癌では腫瘍細胞のEBV陽性率は80~100%と著しく高く、浸潤しているリンパ球はTリンパ球が主体であると報告されている¹⁵⁾。EBV関連胃癌は噴門部・胃体部の胃上部に多いが、本症例は腹部食道を中心とし下部食道・食道胃接合部におよぶ腺癌であり、同様にEBVとの関連が予想されin situ hybridizationを施行したがEBVは検出されなかった。Awerkiewら²³⁾は、食道扁平上皮癌115例、食道腺癌40例について、EBVの発現を検討したが、腫瘍細胞にEBVが検出された症例はなく、扁平上皮癌7例、腺癌1例の浸潤リンパ球にのみEBV発現を認め、EBVが食道癌の病因に関連している可能性は低いと言及している。また、Choら²⁴⁾も食道癌、十二指腸乳頭部癌、結腸直腸癌の検討で、同様にEBV陽性の腫瘍細胞は認めず、胃癌とは異なり、これらの消化管癌におけるEBVの関連は否定的であると述べている。著明なリンパ球浸潤を伴った食道癌の報告例のうち、EBVに関し検討したものは本症例を含め16症例であり、腫瘍細胞中にEBV陽性を示したものはごく少数の癌細胞にEBVが検出された例も含め16例中2例のみ⁶⁾¹⁵⁾であり、同型の食道癌にEBV感染が関与している可能性は低いと考えられた。

著明なリンパ球浸潤を伴う癌の臨床上的特徴としては、分化度が低い組織型を呈するにも関わら

Table 1 Reported cases of esophageal cancer with lymphoid stroma in Japan

Author	Year	Age	Sex	Location	Size (cm)	pT	pN	Histological type	EBV	HLA-DR	Prognosis
Amamo ⁴⁾	1988	59	M	Lt	1.0×1.4	T1a	N0	PSCC			ND
Mori ⁵⁾⁶⁾	1989	70	M	Mt	6.5×6.0	T2	N2	PSCC	(+)		24M alive
Mizutani ⁷⁾	1991	65	M	LtMt	4.7×3.2	T3	N0	PSCC			48M alive
Morimoto ⁸⁾	1993	56	M	Mt	2.8×1.7	T1b	N4	NSCUC			50M alive
Murata ⁹⁾	1995	72	M	Mt	1.8×1.4	T1b	N0	PSCC	(-)		30M died *
Kanki ¹⁰⁾	1997	75	F	Mt	3.4×3.0	T3	N4	NSCUC	(-)		41M alive
Yamaki ¹¹⁾	1997	67	F	Lt	1.5×1.5	T1b	N0	PSCC			ND
	1997	64	M	Mt	1.5×1.5	T1b	N (+)	PSCC			ND
Shimizu ¹²⁾	1997	57	F	Lt	1.7×1.3	T1b	N0	MSCC			ND
Yamada ¹³⁾	1999	74	F	Ce	2	T1b	ND	PSCC	(-)		48M alive
Sashiyama ¹⁴⁾	1999	78	F	Mt	5.3×2.5	T3	N1	PSCC	(-)		32M died *
Hasegawa ¹⁵⁾	2000	69	M	Mt	2.2×2.2	T1b	N2	PSCC	(-)		31M LN recurrence
Chino ¹⁶⁾	2000	67	M	Lt	1.3×0.7	T1b	N2	PSCC	(-)		28M alive
Chino ¹⁷⁾	2001	54	M	Ut	1.6×0.9	T1b	N0	PSCC	(-)	(+)	37M alive
	2001	65	F	Mt	4.7×3.2	T3	N0	PSCC	(-)	(+)	85M died *
Kuwano ¹⁸⁾	2001	69	M	Mt	2	T2	N (+)	SCC	(-)	(+)	16M died
	2001	68	M	Lt	6.6	T2	N (+)	SCC	(-)	(+)	49M died *
	2001	72	M	Mt	2	T3	N (+)	SCC	(-)	(+)	18M alive
	2001	60	M	Lt	1.5	T1b	N0	SCC	(-)	(+)	25M alive
Takubo ¹⁹⁾	2001	58	M	Lt	2.1	T1b	N0	PAC	(-)		26M alive
Kobayashi ²⁰⁾	2003	70	F	Ut	5.0×3.0	T1b	N1	PSCC			ND
	2003	58	M	Lt	3.4×2.2	T3	N3	NSCUC			ND
	2003	69	F	Mt	3.3×2.8	T3	N2	NSCUC			ND
	2003	68	M	LtAe	5.6×5.0	T3	N3	PSCC			ND
Takizawa ²¹⁾	2004	70	M	Ae	0.9×0.8	T1a	N0	PSCC	(-)		15M alive
Present case		56	M	AeLtG	5.9×5.5	T3	N4	PAC	(-)	(+)	13M alive

PSCC : poorly differentiated squamous cell carcinoma
 NSCUC : non-small cell type undifferentiated carcinoma
 * : died due to cause other than cancer

PAC : poorly differentiated adenocarcinoma
 ND : not described

ず、予後良好であることが挙げられる。浜崎ら²⁾は同型の子宮頸癌の5年生存率は100%と報告している。Watanabeら³⁾は同型の胃癌においても通常の胃癌と比較し予後良好であり、特に漿膜浸潤のある進行癌においては通常の胃癌436例の5年生存率が39.4%であるのに対し、リンパ球浸潤を伴う胃癌16例の5年生存率は77.5%と有意な差を認めたとしている。著明なリンパ球浸潤を伴う食道癌の報告でも低分化癌、未分化癌であるにもかかわらず、ほとんどの症例が2年以上の生存を報告している。また、4群リンパ節転移のみられた症例でも4年以上の生存が報告されている⁸⁾。リンパ球浸潤の程度と予後の関係について、腫瘍内の浸潤リンパ球は癌に対する宿主の防御反応と考えられ、胃癌³⁾、大腸癌²⁵⁾、食道癌²⁶⁾において、リンパ球

浸潤が高度である症例ほど予後が良いことが示されている。また、菊池²⁷⁾は癌組織に浸潤するリンパ球はT細胞が中心で、T細胞浸潤が強いものほど転移が少ないと報告している。同型の食道癌でもT細胞優位のリンパ球浸潤を報告しているものが多い²¹⁾。

宿主は免疫応答を介し癌の増殖、転移を防御しているが、中でもT細胞系の特異的免疫応答が重要とされている。T細胞の癌細胞認識は、major histocompatibility complex (以下、MHC) 拘束性であり、腫瘍抗原がMHC抗原(ヒトではHLA抗原)と結合して癌細胞表面に発現する必要がある。このため、HLA抗原の発現が低い癌は腫瘍抗原提示能が弱く、免疫機構から逃れ進展しやすいと考えられている²⁸⁾。HLA-DR抗原はMHC class

II分子に属するが、大腸癌、胃癌、食道癌などでその発現率と組織内リンパ球浸潤および予後との相関関係が、すなわちDR発現高度例では軽度例に比べ、T細胞を中心としたリンパ球浸潤が高度で、転移や脈管侵襲が低率であることが示されている。また、森田ら²⁹⁾は大腸癌、胃癌組織では5割以上の症例で50%以上のDR発現率を示すのに対し、食道扁平上皮癌組織におけるDR抗原陽性癌細胞出現率は約7割の症例が30%未満と低発現であったと報告している。しかしながら、著明なリンパ球浸潤を伴う食道癌のうちDR発現に関し検討したものは、Chinoら¹⁷⁾、Kuwanoら¹⁸⁾の報告例に自験例を加え7例であるが、全例でDR抗原発現を認めており同型の食道癌の発生にHLA-DR発現が深く関与していることが予想された。

Kuwanoらは、4例中3例は脈管侵襲、リンパ節転移を伴っており、うち1例は早期再発死亡していることから、同型の食道癌におけるHLA-DR発現と予後との関連には懐疑的である。本症例も上縦隔から腹部に広範なリンパ節転移を伴う進行食道癌であり嚴重なfollow upが必要である。著明なリンパ球浸潤を伴う食道癌とHLA-DR発現状況について検討した報告は少なく、今後症例数を集積し、その発現状況と長期予後との関連を検討する必要がある。

文 献

- 1) Moore OS, Foote FW : The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* **2** : 635—642, 1949
- 2) 浜崎美景, 藤田 甫, 新太喜治ほか : 子宮頸部の“リンパ球浸潤を伴う髄様癌” —予後良好な頸癌の一組織型. *癌の臨* **14** : 787—792, 1968
- 3) Watanabe H, Enjoji M, Imai T : Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* **38** : 232—243, 1976
- 4) 天野 洋, 船曳孝彦, 落合正宏ほか : リンパ球浸潤を伴いCEA陽性を示した早期食道癌の1例. *Gastroenterol Endosc* **30** : 395—400, 1988
- 5) Mori M, Matsuda H, Kuwano H et al : Oesophageal squamous cell carcinoma with lymphoid stroma. A case report. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **415** : 473—479, 1989
- 6) Mori M, Watanabe M, Tanaka S et al : Epstein-Barr virus-associated carcinomas of the esophagus and stomach. *Arch Pathol Lab Med* **118** : 998—1001, 1994
- 7) 水谷郷一, 幕内博康, 町村貴郎ほか : リンパ球浸潤を伴う髄様癌の像を呈した食道低分化型扁平上皮癌の1例. *日消外会誌* **24** : 1033—1036, 1991
- 8) 森本 卓, 板橋正幸, 廣田映五ほか : 著明なリンパ球浸潤を伴った食道大細胞性未分化癌の1例. *日消外会誌* **26** : 859—863, 1993
- 9) Murata T, Soga T, Kato M et al : Squamous cell carcinoma with lymphoid stroma in the esophagus. Report of a case with review of literatures. *Mie Med J* **45** : 39—45, 1995
- 10) 神吉和重, 吉住 豊, 森崎善久ほか : Lymphoid stromaを伴った食道非小細胞型未分化癌の1例. *日消外会誌* **30** : 754—758, 1997
- 11) 八巻悟郎, 大倉康男, 西沢 護ほか : 粘膜下腫瘍様の食道表在癌のX腺診断. *胃と腸* **32** : 691—700, 1997
- 12) 清水勇一, 目良清美, 高正光春ほか : 粘膜下腫瘍の形態を呈した食道表在癌の3例. *胃と腸* **32** : 751—758, 1997
- 13) Yamada T, Tatsuzawa Y, Yagi S et al : Lymphoepithelioma-like esophageal carcinoma : report of a case. *Surg Today* **29** : 542—544, 1999
- 14) Sashiyama H, Nozawa A, Kimura M et al : Case report : a case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the oesophagus and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* **14** : 534—539, 1999
- 15) 長谷川誠, 和田信昭, 大岡 出ほか : リンパ球浸潤を伴う髄様癌 (medullary carcinoma lymphoid infiltration : MCLI) の像を呈した食道低分化型扁平上皮癌の1例. *癌の臨* **46** : 907—911, 2000
- 16) 千野 修, 幕内博康, 島田英雄ほか : O-Isep型を呈し著明なリンパ球浸潤を伴った食道低分化型扁平上皮癌の1例. *胃と腸* **35** : 227—232, 2000
- 17) Chino O, Kijima H, Shimada H et al : Esophageal squamous cell carcinoma with lymphoid stroma : report of 3 cases with immunohistochemical analyses. *Gastrointest Endosc* **54** : 513—517, 2001
- 18) Kuwano H, Sumiyoshi K, Sonoda K et al : Pathogenesis of esophageal squamous cell carcinoma with lymphoid stroma. *Hepatogastroenterology* **48** : 458—461, 2001
- 19) Takubo K, Lambie NK : Barrett's adenocarcinoma of the esophagus with lymphoid stroma. *J Clin Gastroenterol* **33** : 141—144, 2001
- 20) 小林大輔, 滝澤登一郎, 河野辰幸ほか : 粘膜下腫瘍様形態を示した食道癌. 病理学的特徴. *胃と腸* **38** : 1496—1504, 2003
- 21) 滝沢宏光, 沖津 宏, 日野直樹ほか : 14ヶ月間増大がなかった著明なリンパ球浸潤を伴う食道癌の1例. *日臨外会誌* **65** : 1222—1226, 2004

- 22) 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
- 23) Awerkiew S, Hausen AZ, Baldus SE et al : Presence of Epstein-Barr virus in esophageal cancer is restricted to tumor infiltrating lymphocytes. *Med Microbiol Immunol* **194** : 187—191, 2005
- 24) Cho YJ, Chang MS, Park SH et al : In situ hybridization of Epstein-Barr virus in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes of the gastrointestinal tract. *Hum Pathol* **32** : 297—301, 2001
- 25) 八田昌樹, 泉本源太郎, 久保隆一ほか : 癌の病理組織学的性状と組織反応からみた大腸癌のリンパ節転移に関する研究. *日本大腸肛門病会誌* **40** : 1—7, 1987
- 26) 塩崎 均, 水谷澄夫, 岡川和宏ほか : 食道癌の癌先進部におけるリンパ球浸潤の臨床的検討. *日消外会誌* **16** : 1615—1621, 1983
- 27) 菊地浩吉 : 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義. *外科診療* **12** : 1839—1848, 1982
- 28) Sanderson AR, Beverley PC : Interferon, β -2-microglobulin and immunoselection in the pathway to malignancy. *Immunol Today* **4** : 211—213, 1983
- 29) 森田美佳, 田中完児, 元広高之ほか : 食道扁平上皮癌組織における HLA-DR および UCHL1 の表出様式について. *Biother* **7** : 694—696, 1993

A Case of Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Esophagus with HLA-DR Antigen Expression in Lymphoid Stroma

Shingo Mitomo, Takeshi Iwaya, Kenichiro Ikeda, Yusuke Kimura,
Keisuke Koeda, Hisataka Fujiwara, Toshimoto Kimura, Noriyuki Uesugi*,
Chihaya Maesawa** and Go Wakabayashi

Department of Surgery and Division of Pathology, Central Clinical Laboratory*
and Department of Pathology II**, Iwate Medical University School of Medicine

A 56-year-old man with dysphagia and found in endoscopic examination to have an ulcerative lesion in the inferior thoracic esophagus was diagnosed with adenocarcinoma from a biopsy specimen, necessitating esophagectomy. Histologically, the resected tumor showed poorly differentiated adenocarcinoma, which presented with features of medullary carcinoma with lymphoid stroma. This particular histological type of carcinoma, such as breast and gastric, has been reported to be related to better prognosis and to be associated with Epstein-Barr virus (EBV) infections in gastric carcinomas. Cases of esophageal cancer are rare, however, and their pathogenesis remains to be clarified. No positive signs of EBV were detected in tumor cells in our case. Immunohistochemically, the expression of HLA-DR antigen was evident in cancer cells, suggesting that HLA-DR antigen expression in esophageal cancer with lymphoid infiltration is thought to be associated with long-time survival. The patient has survived for more than 12 months after surgery with no signs of recurrence.

Key words : esophageal cancer, lymphoid stroma, HLA-DR antigen

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **41** : 499—504, 2008]

Reprint requests : Shingo Mitomo Department of Surgery, Iwate Medical University School of Medicine
19-1 Uchimarui, Morioka, 020-8505 JAPAN

Accepted : December 19, 2007