

症例報告

常染色体優性遺伝性多発性囊胞腎合併胃癌の1例

津島市民病院外科

山中 秀高 朝本はるる 石坂 貴彦 川井 覚
松永 宏之 鬼頭 靖 神谷 里明 松崎 安孝

症例は50歳の男性で、35歳時、常染色体優性遺伝性多発性囊胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease; 以下、ADPKDと略記)と診断され、48歳より高血圧と全身湿疹の症状が出現し加療されていた。家族歴は父が死亡(慢性腎不全あるも詳細不明)。今回、腹痛で受診し、上部消化管造影および内視鏡検査でスキルス胃癌と診断し、胃全摘出術を施行した。最終診断は印環細胞癌を含む低分化腺癌、UML、4型、pT3(SE), pN0, sH0, pP1, pCY1, sM0, stageIVであった。術後12日目に退院し、化学療法を施行しつつ、術後1年3か月生存中である。ADPKDと腫瘍の関連はin vitroで、原因遺伝子産物であるpolycystin-1とpolycystin-2の影響が報告されているが、臨床的には賛否両論で、胃癌に関しての報告はない。今回、日本病理剖検報(2002年~2006年の5年間)による剖検例で検討すると、胃癌に関しては非分化型が多かったが、関連は不明であった。

はじめに

常染色体優性遺伝性多発性囊胞腎(autosomal dominant polycystic kidney disease; 以下、ADPKDと略記)は進行性腎不全を来す疾患で、腫瘍との関連については腎臓癌で発生年齢や病理学的事項に^{1)~4)}、脾臓で囊胞腺癌やintraductal papillary mucinous neoplasmなどの発生に^{5)~7)}関連があるなどの報告があるが、一方、腫瘍との関連はないとの報告もあり¹⁾⁶⁾⁸⁾、賛否両論である。今回、我々はADPKDに胃癌を合併した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：50歳、男性

主訴：心窩部痛

既往歴：35歳時、ADPKDと診断され、48歳より高血圧、全身湿疹を発症し加療中。

家族歴：父：死亡(慢性腎不全あるも詳細不明)。母、弟二人：詳細不明。

現病歴：心窩部痛にて受診。

理学的所見：眼瞼および眼球結膜に貧血、黄疸

<2009年10月28日受理>別刷請求先：山中 秀高
〒496-8537 津島市橋町3-73 津島市民病院外科

なし。Virchowリンパ節触知せず。胸部は異常なし。腹部は平坦・軟、心窩部に手拳大で圧痛を伴う可動性腫瘍を触知した。

血液検査所見：RBC $334 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 11.4g/dl, Ht 34.3%, BUN 23.3mg/dl, Cr 1.43mg/dl, Ccr 21.5l/dayと貧血、腎機能異常を認めた。Alb 4.0g/dl, AST 27IU/l, ALT 20IU/l, T-Bil 0.3mg/dl, PT-INR 1.20, APTT 31.4s, Na 140mEq/l, K 4.2mEq/l, Cl 105mEq/lと肝機能や電解質は正常で、CEA 4.5ng/ml, CA19-9 12.8U/mlと腫瘍マーカーも正常であった。

心エコー検査：ADPKDの合併症として僧帽弁逆流症による心不全があるため検査を行ったが、僧帽弁逆流症はなく、心駆出率75%と正常であった。

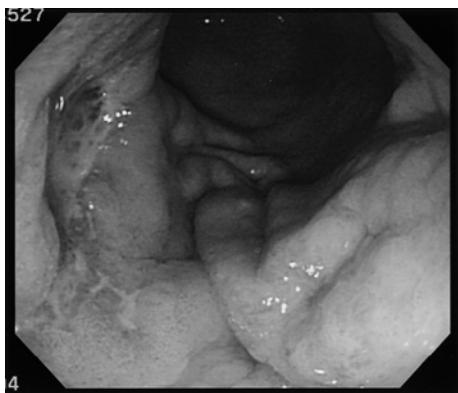
頭部MRアンジオグラフィー：ADPKDの合併症として脳動脈瘤があるため検査を行い、左中大脳動脈瘤を認めた。

上部消化管造影検査所見：M領域を中心にUおよびL領域に及ぶ全周性の壁の硬化、伸展不良と胃小区の乱れ、皺襞の肥厚、体部大弯の小陥凹像を認めた(Fig. 1)。

Fig. 1 Upper gastrointestinal series showed circular gastric wall sclerosis on middle area extended to upper and lower area. Surface mucosa showed rough and irregular foveola.



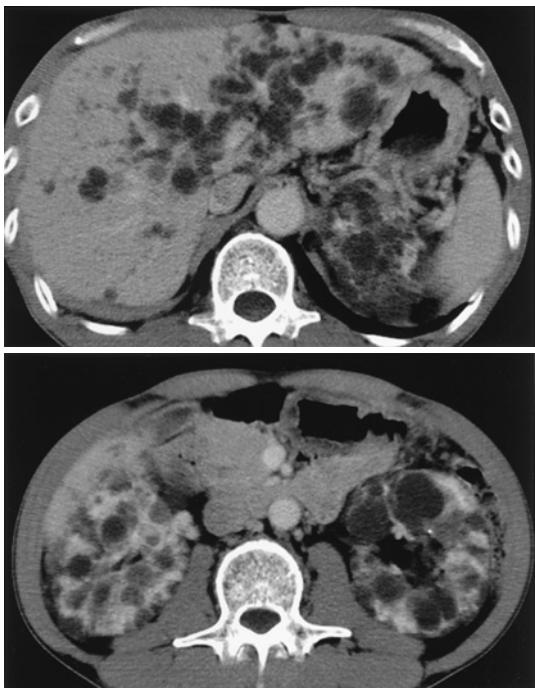
Fig. 2 Upper gastrointestinal fiberscopy showed rough and thickening mucosal fold from under esophagogastric junction to lower portion with shallow ulcerative legion on middle portion.



上部消化管内視鏡検査所見：U領域（食道胃接合部直下）からL領域にまで及ぶ胃粘膜趨壁肥厚を認め、M領域には浅い潰瘍を伴い、U領域、M領域の潰瘍周辺、L領域それぞれからのすべての生検結果で、印環細胞癌を含む低分化腺癌と診断された（Fig. 2）。

腹部造影CT検査所見：胃に全周性の壁肥厚を認めたが、周囲組織への浸潤、リンパ節腫大、肝

Fig. 3 Abdominal CT showed gastric wall thickening, ascites and multiple liver and renal cysts.



転移は認めなかった。直腸膀胱窩に中等量の腹水を認めた。両側腎臓と肝臓に無数の囊胞を認めた（Fig. 3）。

厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班多発性囊胞腎分科会、常染色体優性多発性囊胞腎（ADPKD）診療指針⁹の診断基準に基づき遺伝性多発性囊胞腎、多発性囊胞肝と診断された。胃はスキルス胃癌と診断し手術を施行した。

術中所見：両側腎臓と肝臓両葉に大小無数の囊胞を認めたが、肝臓には視触診上、白色結節や硬結などの明らかな転移は認めなかった。軽度白濁した約500mlの腹水と小網および網囊内に米粒大の白色結節が多数存在し、病理組織学的検索で腺癌を認め、腹膜播種であった。胃癌は漿膜側に露出するも周囲臓器への浸潤はなかった。リンパ節腫大もなかった。胃全摘術、2群リンパ節郭清術、Roux-en Y再建術を施行した。

摘出標本：M領域を中心にUおよびL領域にまで広がる全周性粗糙粘膜と壁肥厚を認め、浅い潰瘍を計3個認めた（Fig. 4）。

Fig. 4 Resected specimen showed rough mucosa and wall thickening of the entire stomach with three shallow ulcer on middle and lower portion.

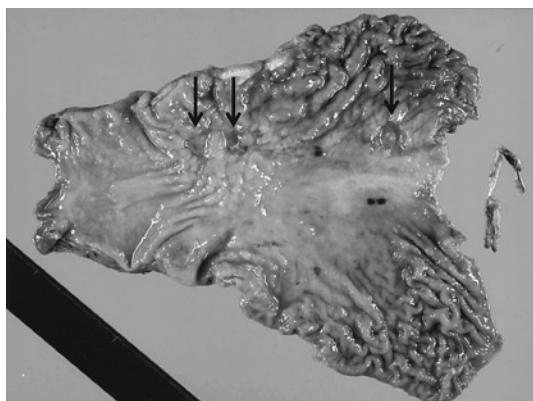
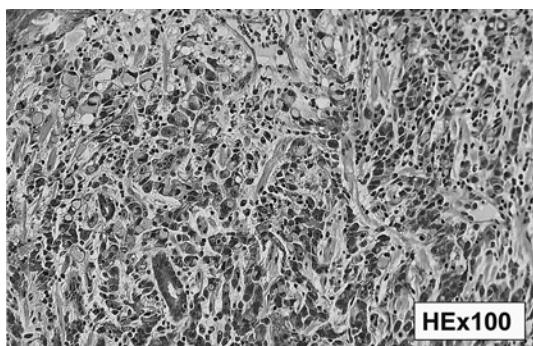


Fig. 5 Poorly differentiated adenocarcinoma with signet ring cell carcinoma, Type4, pT3, pN0, H0, pP1, pCY1, M0, Stage IV.



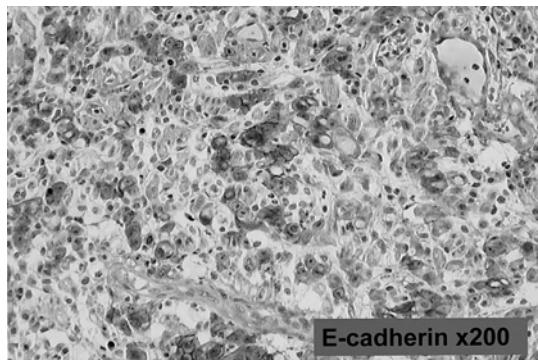
病理組織学的検査所見：印環細胞癌を含む低分化腺癌で胃癌取扱い規約¹⁰⁾に準じ、UML, 4型, pT3(se), ly1, v0, pN0, H0, pP1, pCY1, M0, stageIV であった(Fig. 5)。E カドヘリンの免疫組織染色では非 ADPKD 症例の正常胃粘膜に比べ、自験例では癌部、非癌部の胃粘膜とともに E カドヘリンの発現低下があり、癌部でより低下していた(Fig. 6)。

術後経過良好で 12 日目に退院し、腎機能に注意しつつ、TS-1 + docetaxel の化学療法を施行中で、術後 1 年 3 か月生存中である。

考 察

ADPKD は 85% が No.16q に位置する PKD-1

Fig. 6 E-cadherin showed weak positive to negative at cancer region.



gene の、15% が No.4p に位置する PKD-2 gene の変異を原因とし、両側腎に大小無数の囊胞が発生し、進行性腎不全と高血圧を来す疾患である^{11)~15)}。頻度は剖検で 0.1~0.2%，外来受診者の 0.01%，透析患者の 3~4% と言われている^{15)~17)}。腎外病変として囊胞肝 (60~80%) や囊胞脛 (5~10%)、頭蓋内動脈瘤 (正常者の 2~5 倍の頻度の動脈瘤による頭蓋内出血)、心臓の僧帽弁逆流症 (20%)、全身の上皮や支持組織の異常がある^{18)~20)}。腫瘍について臨床的に、腎臓では腎臓癌の発生率に関係しないが発生年齢や病理学的事項に^{1)~4)}、肝臓では悪性囊胞や間接的に胆管細胞癌の発生に²¹⁾²²⁾、膵臓では膵囊胞腺癌や intraductal papillary mucinous neoplasm の発生に^{5)~7)}関連があるとの報告があるが、一方、腫瘍と関連はないとの報告もあり¹⁾⁶⁾⁸⁾、賛否両論である。また、胃癌との関連を示唆する報告は今までにない(「常染色体優性遺伝性多発性囊胞腎」、「autosomal dominant polycystic kidney disease」、「ADPKD」と「胃癌」、「gastric cancer」をキーワードに医学中央雑誌は 1983 年から 2008 年まで、PubMed は 1950 年から 2008 年まで検索した)。

in vitro では ADPKD の原因である PKD-1 と PKD-2 gene の遺伝子産物である polycystin-1 (以下、PC-1 と略記) と polycystin-2 (以下、PC-2 と略記) について以下の報告がある。① PC-1 は E カドヘリンと β カテニンを含む複合体蛋白、PC-2 はカルシウムイオンチャンネル類似蛋白で、共

Table 1 Rate of autosomal dominant polycystic kidney disease (autopsy cases in Japan from 2002 to 2006)

	ADPKD	non ADPKD	Total
Male (%)	179 (0.27)	66,906 (99.73)	67,085 (100)
Female (%)	85 (0.24)	35,912 (99.76)	35,997 (100)
Total (%)	264 (0.26)	102,818 (99.74)	103,082 (100)

Cases (%), ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease

Table 2 Rate of gastric cancer (autopsy cases in Japan from 2002 to 2006)

	GC	non GC	Total
ADPKD			
Male	9 (5.03)	170 (94.97)	179 (100)
Female	5 (5.88)	80 (94.12)	85 (100)
Total	14 (5.30)	250 (94.70)	264 (100)
non ADPKD			
Male	5,735 (8.57)	61,171 (91.43)	66,906 (100)
Female	1,839 (5.12)	34,073 (94.88)	35,912 (100)
Total	7,574 (7.37)	95,244 (92.63)	102,818 (100)

Cases (%), ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease, GC : gastric cancer, HD : hemodialysis,
#: P = 0.20

に細胞—細胞あるいは細胞—細胞外マトリックス間の接着により臓器の形成や構造維持に働いている^{11)12)23)~28)}。②PC-1やPC-2の欠損は尿細管上皮(特に遠位尿細管)の各種増殖刺激に対する閾値低下により増殖増加や間質組織の増殖とアポトーシスの増加を来す^{26)28)~30)}。③PC-1は肝癌、肺癌、大腸癌などの浸潤、転移、細胞増殖の抑制因子である²⁶⁾³¹⁾。

一方、胃癌は分化度が低くなるほどEカドヘリンの変異が多くなることや、先天的にカドヘリン遺伝子に変異のある家系にスキルス胃癌が多いことが報告されている^{32)~36)}。

自験例はADPKD合併胃癌で印環細胞癌を含む低分化腺癌でEカドヘリンの発現低下があり、上記の①や③との関連が考えられた。

そこで、今回、日本病理剖検報(2002~2006年)の剖検例^{37)~41)}で性別の明らかな103,082例に

Table 3 Rate of gastric cancer (autopsy cases in Japan from 2002 to 2006)

	GC	non GC	Total
ADPKD			
HD (+)	2 (1.59)	124 (98.41)	126 (100)
HD (-)	12 (8.70)	126 (91.30)	138 (100)
Total	14 (5.30)	250 (94.70)	264 (100)

Cases (%), ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease, GC : gastric cancer, HD : hemodialysis,

*: P = 0.01

Table 4 Histological type of gastric cancer (autopsy cases in Japan from 2002 to 2006)

	ADPKD (%)	non ADPKD (%)
Diff. type	2 (14.29)	2,550 (33.67)
Well diff. adc.	0	1,293 (17.07)
Mod. diff. adc.	2 (14.29)	1,257 (16.60)
non-Diff. type	9 (64.29)	2,505 (33.07)
Por. diff. adc.	7 (50.00)	2,010 (26.54)
Signet ring cell ca.	2 (14.29)	447 (5.90)
Undiff. ca.	0	48 (0.63)
Miscellaneous	0	215 (2.84)
Not detail	3 (21.42)	2,304 (30.42)
Total	14 (100)	7,574 (100)

Cases (%), ADPKD : autosomal dominant polycystic kidney disease, Diff. : differentiated, adc. : adenocarcinoma, Mod. : moderately, Por. : poorly, Ca. : carcinoma
*: P = 0.04

について検討し、以下の結果であった(統計解析には2群間の比較をフィッシャーの直接確率または χ^2 検定にて行い、P<0.05で有意差ありとした)。

ADPKDは264例(0.26%)で、性差なく、今までの報告とほぼ同様であった(Table 1)。①胃癌発生率はADPKD 264例中14例(5.30%)、非ADPKD 102,818例中7,574例(7.37%)と有意差はなかった(Table 2)。②一般に透析例では胃癌の発生率が増加すると報告されているが⁴²⁾、透析導入後ADPKD 126例中2例(1.59%)と逆に低かった(Table 3)。③胃癌の組織型はADPKD例が非ADPKD例よりも非分化型が多かった(Table 4)。

しかし、今回は全 ADPKD 症例の検索ではなく、症例数も少ないため、可能性はあるが実際に非分化型が多いかどうかは確定できず、PC-1 欠損の関与も自験例では遺伝子検索を行はず、不明であった。

文 献

- 1) Glassberg KI : Renal dysplasia and cystic disease of the kidney. Edited by Walsh PC. Campbell's Urology Eighth edition. Saunders, Philadelphia, 2002, p1925—1994
- 2) 秦野 直、小山雄三、早川正道ほか：囊胞性腎疾患と腎癌との関係。全国集計の結果。日泌会誌 **87** : 1297—1304, 1996
- 3) 中島のぶよ、副島恭子、魚住二郎ほか：多発性囊胞腎に発生した腎細胞癌の1例。西日泌 **65** : 612—616, 2003
- 4) Keith DS, Torres VE, King BF et al : Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **4** : 1661—1669, 1994
- 5) Naitoh H, Shoji H, Ishikawa I et al : Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Gastrointest Surg **9** : 843—845, 2005
- 6) Niv Y, Turani C, Kahan E et al : Association between pancreatic cystadenocarcinoma, malignant liver cysts, and polycystic disease of the kidney. Gastroenterology **112** : 2104—2107, 1997
- 7) Sakurai Y, Shoji M, Matsubara T et al : Pancreatic ductal adenocarcinoma associated with Potter III cystic disease. J Gastroenterol **36** : 422—428, 2001
- 8) ReMine SG, Frey CF, Rossi RL et al : Cystic neoplasm of the pancreas. Arch Surg **122** : 443—446, 1987
- 9) 厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班多発性囊胞腎分科会、常染色体優性多発性囊胞腎(ADPKD)診療指針—2002年改訂版 http://www.jinzou.net/JinzouTop/topics/topics_4.html2008-10-15
- 10) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約（第13版）。金原出版、東京、1999
- 11) The European Polycystic Kidney Disease Consortium : The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. Cell **77** : 881—894, 1994
- 12) Mochizuki T, Wu G, Hayashi T et al : PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science **272** : 1339—1342, 1996
- 13) Gabow PA, Chapman AD, Johnson AM et al : Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **38** : 1177—1180, 1990
- 14) Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J et al : Clinical aspects of polycystic kidney disease. J Urol **147** : 329—332, 1992
- 15) Peters DJ, Sandkuyl LA : Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. Contrib Nephrol **97** : 128—139, 1992
- 16) Mizoguchi M, Tamura T, Yamaki A et al : Genotypes of autosomal dominant polycystic kidney disease in Japanese. J Hum Genet **47** : 51—54, 2002
- 17) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M et al : Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. Nephron **80** : 421—427, 1998
- 18) Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ et al : Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease : screening with MR angiography. Radiology **191** : 33—39, 1994
- 19) Hossack KF, Ladd CL, Johnson AM et al : Echoangiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med **319** : 907—912, 1988
- 20) Wilson PD : Polycystic kidney disease. New Engl J Med **350** : 151—164, 2004
- 21) Manes JL, Kissane JM, Valdes AJ : Congenital hepatic fibrosis, liver cell carcinoma and adult polycystic kidneys. Cancer **39** : 2619—2623, 1977
- 22) Ikeda N, Naito T, Isomura H et al : Polycystic kidney complicated by cholangiocellular carcinoma presenting as fever of unknown origin. Gen Med **6** : 23—27, 2005
- 23) Delmas P : Polycystins : polymodal receptor/ion-channel cellular sensors. Pflugers Arch **451** : 264—276, 2005
- 24) Bhunia AK, Piontek K, Boletta A et al : PKD1 induces p21 (waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. Cell **109** : 157—168, 2002
- 25) Vandorpe DH, Wilhelm S, Jiang L et al : Cation channel regulation by COOH-terminal cytoplasmic tail of polycystin-1 : mutational and functional analysis. Physiol Genomics **8** : 87—98, 2002
- 26) Boletta A, Qian F, Onuchic LF et al : Polycystin-1, the gene product of PKD-1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. Mol Cell **6** : 1267—1273, 2000
- 27) Huan Y, Van AJ : Polycystin 1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. J Clin Invest **104** : 1459—1468, 1999
- 28) Ibrahim S : Increased apoptosis and proliferative capacity are early events in cyst formation in

- autosomal-dominant, polycystic kidney disease. *ScientificWorldJournal* **7** : 1757—1767, 2007
- 29) Parker E, Newby LJ, Sharpe CC et al : Hyperproliferation of PKD1 cystic cells is induced by insulin-like growth factor-1 activation of the Ras/Raf signalling system. *Kidney Int* **72** : 157—165, 2007
- 30) Woo D : Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* **333** : 18—25, 1995
- 31) Zhang K, Ye C, Zhou Q et al : PKD1 inhibits cancer cells migration and invasion via Wnt signaling pathway in vitro. *Cell Biochem Funct* **25** : 767—774, 2007
- 32) Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al : E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* **392** : 402—405, 1998
- 33) Hirohashi S : Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* **153** : 333—339, 1998
- 34) Oda T, Kanai Y, Oyama T et al : E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* **91** : 1858—1862, 1994
- 35) Nakamura E, Sugihara H, Bamba M et al : Dynamic alteration of the E-cadherin/catenin complex during cell differentiation and invasion of undifferentiated-type gastric carcinomas. *J Pathol* **205** : 349—358, 2005
- 36) Bamba M, Sugihara H, Becker KF et al : A case of multiple diffuse gastric carcinoma with regional expression of mutant E-cadherin. *Virchows Arch* **452** : 581—583, 2008
- 37) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，第45輯（平成14年度剖検例集載）。日本病理剖検輯報刊行会，東京，2003
- 38) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，第46輯（平成15年度剖検例集載）。日本病理剖検輯報刊行会，東京，2004
- 39) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，第47輯（平成16年度剖検例集載）。日本病理剖検輯報刊行会，東京，2005
- 40) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，第48輯（平成17年度剖検例集載）。日本病理剖検輯報刊行会，東京，2006
- 41) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，第49輯（平成18年度剖検例集載）。日本病理剖検輯報刊行会，東京，2007
- 42) 室谷典義, 海津嘉蔵, 木村英二ほか：2. 胃癌—第48回日本透析医学会シンポジウムより—。日透析医学会誌 **37** : 1462—1465, 2004

A Case of Gastric Cancer with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Hidetaka Yamanaka, Haruru Asamoto, Takahiko Ishizaka, Satoru Kawai,
Hiroyuki Matsunaga, Yasushi Kitoh, Satoaki Kamiya and Yasutaka Matsuzaki
Department of Surgery, Tsushima City Hospital

A 50-year-old man referred for abdominal pain had taken hypertension and general eczema medication from age 48 originated for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) diagnosed when he was 35 years old. His father had died of "chronic renal failure" for which no details were known. Based on a diagnosis of scirrhous gastric cancer indicated by upper gastrointestinal series and fiberscopy, he underwent total gastrectomy. The definitive diagnosis was poorly differentiated adenocarcinoma including signet ring cell carcinoma and peritonitis carcinomatosa. He was discharged on postoperative day 12 and remains alive 1 year and 3 months undergoing anticancer-agent chemotherapy. The relationship between ADPKD and neoplasm was reported to account for polycystin-1 and polycystin-2 produced from a pathogenesis gene of ADPKD, which is caused by genes mutation in vitro. This is clinically controversial however, and was not reported about gastric cancer. We studied autopsy cases in Japan from 2002 to 2006, which showed no association on sideration about gastric cancer in ADPKD and also showed many nondifferentiated type gastric cancer, it is not ascertained.

Key words : autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), gastric cancer, PKDgene

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 628—634, 2010]

Reprint requests : Hidetaka Yamanaka Department of Surgery, Tsushima City Hospital
3-73 Tachibana-cho, Tsushima, 496-8537 JAPAN

Accepted : October 28, 2009