

症例報告

## 家族性発症を認めた胃内多発印環細胞癌の1例

新日鐵八幡記念病院外科, 同 病理\*

杉町 圭史 東 秀史 北川 大  
田中 旬子 永吉 洋介 水田 篤志  
牧野 一郎 安蘇 正和 下釜 達朗\*

症例は32歳の女性で、心窩部痛を主訴に上部消化管内視鏡を行ったところ胃体上部大彎に約1.5cmの発赤調の隆起病変を認め、生検にて signet-ring cell carcinoma と診断された。胃全摘を施行したところ肉眼所見では既知の病変以外に異常を認めなかったが、胃全割病理組織学的検査にて既知の病変を含めて胃全体に38個の粘膜内多発癌病変を認め、すべて signet-ring cell carcinoma、深達度Mであった。家族歴は祖父、母、叔父、弟に若年発症のスキルス胃癌があり家族性発症が強く疑われた。本症例は家族内集積のある若年発症の多発印環細胞癌であることから、欧米で報告されているE-カドヘリン遺伝子異常を原因としたびまん性遺伝性胃癌の家系に臨床経過が類似しており、遺伝的要因の関与が疑われる興味深い症例であると考えられた。

### はじめに

欧米においては家族性胃癌の原因遺伝子が同定され家族性腫瘍としての認識が高まっている<sup>1)</sup>。一方、胃癌高頻度国である日本では家族性胃癌の分子的生機序は明らかではなく、遺伝子異常や環境因子の検索が行われている。今回、我々は明らかに胃癌の家系内集積を認める若年女性に発生した多発胃癌の症例を経験し、家族性胃癌が疑われる貴重な症例であると考えられたので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：32歳、女性

主訴：心窩部痛

現病歴：心窩部痛を主訴に近医を受診した。上部消化管内視鏡を施行したところ胃体上部に0-IIa型病変を認め、生検にて group V, signet-ring cell carcinoma と診断されたため精査治療目的で当科紹介受診となった。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：母親；32歳時にスキルス胃癌と診断

され癌死。祖父；胃癌にて癌死。弟；26歳時にスキルス胃癌と診断され癌死。叔父；26歳時にスキルス胃癌と診断され癌死 (Fig. 1)。

入院時現症：特記すべき事項なし。

入院時血液生化学検査：血液一般、生化学、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) に異常なく正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査：胃体上部大彎前壁寄りに約1.5cmの発赤調の隆起性病変を認めた (Fig. 2a, b)。超音波内視鏡では病変は第二層に主座をおく低エコー腫瘤として描出された。以上より0-IIa型早期胃癌の所見であった。また、その他の胃粘膜に内視鏡的異常所見は認めなかった。

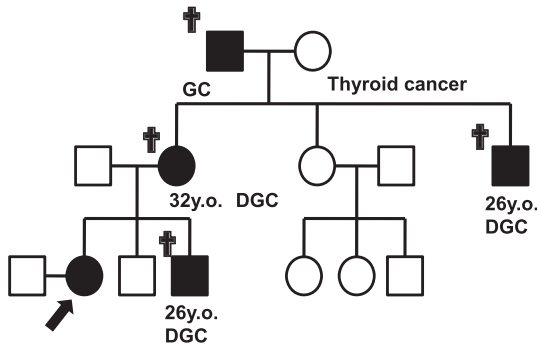
上部消化管造影X線検査：胃体上部大彎寄りに皺壁にのった約1.2cmの隆起性病変を認めた (Fig. 2c)。

生 検：Group V, signet-ring cell carcinoma であった。

手術所見：全身麻酔下に上腹部正中切開にて開腹した。開腹時、肝転移、腹膜播種、肉眼的リンパ節転移の所見はなかった。胃全摘+D2リンパ節郭清を施行し、Roux-Y法にて再建した。摘出標本の肉眼所見では体上部大彎に既知の0-IIa型病変

<2010年1月27日受理>別刷請求先：杉町 圭史  
〒805-8508 北九州市八幡東区春の町1-1-1 新日  
鐵八幡記念病院外科

Fig. 1 Family pedigree. The black arrow shows the present case. Individuals affected with gastric cancer (GC) are black shaded. The deceased individuals are labeled with a cross. DGC : diffuse type gastric cancer.



を認めたが、そのほかに特記すべき所見はなかった (Fig. 3).

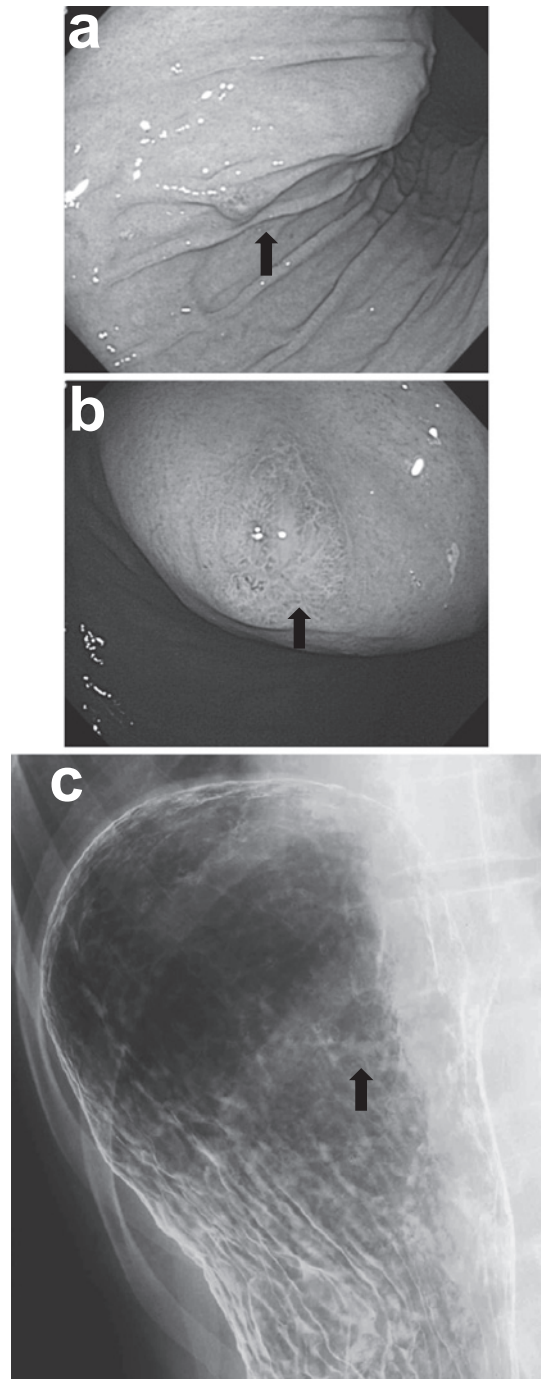
病理組織学的検査所見：胃体上部の既知の病変は、病理組織学的に印環細胞癌で病変は粘膜内に限局していた。さらに、胃全割標本を作製して検索したところ胃全体にわたって合計 38 個の多発する病変を認めた (Fig. 3)。病理組織学的にはすべて粘膜内に限局した印環細胞癌であった (Fig. 4a, b)。また、周囲正常胃粘膜に特記すべき異常所見はなかった。

免疫組織学的染色検査所見：抗 E-カドヘリン抗体 (DAKO 社, clone NCH-38, 1 : 100 希釈) による免疫組織学的染色検査では、正常胃粘膜細胞では E-カドヘリン蛋白が細胞膜に高発現していたが、癌細胞では著明に発現が減弱している所見であった (Fig. 4c)。

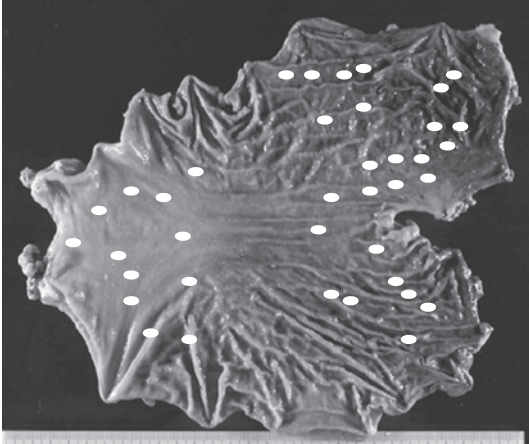
### 考 察

胃癌の家族集積例は古くから知られているが本邦の胃癌の頻度が高いことからそれほど目立つこともなく、その発生における遺伝的要因や環境要因の関与についていまだ不明の部分が多い。家族性胃癌の診断基準には諸説があるが、1999年6月に開かれた International Gastric Cancer Linkage Consortium のレポートではかなり明確な定義がなされている<sup>1)</sup>。欧米では一般的に胃癌を diffuse type と intestinal type に大別する Lauren 分

Fig. 2 a, b : Upper gastrointestinal endoscopic examination showed a small-sized elevated lesion (arrow). c : Upper gastrointestinal X-ray examination showed an elevated tumor at the upper gastric body (arrow).



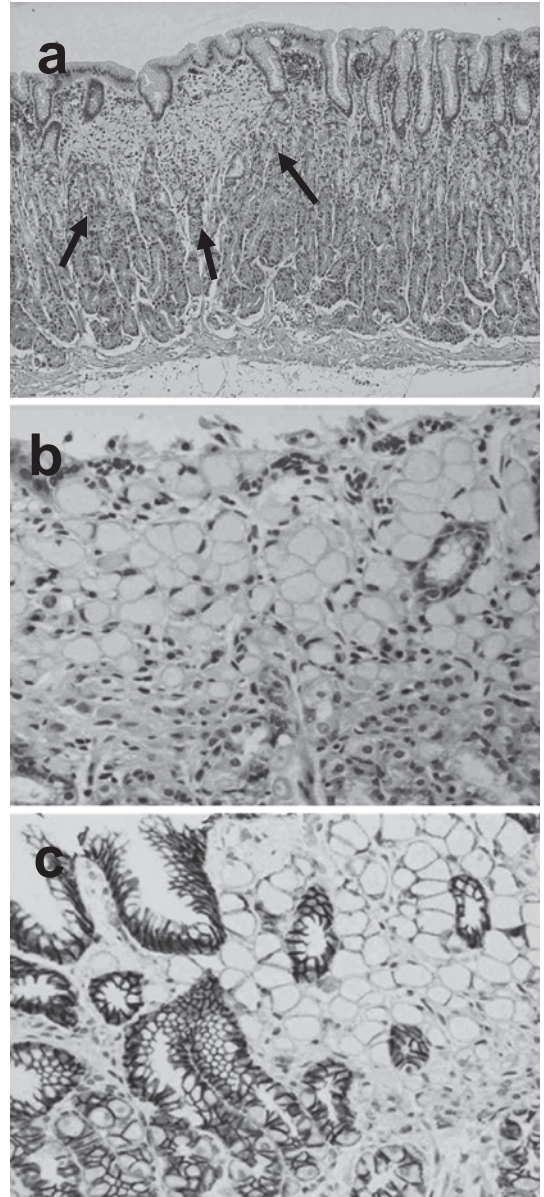
**Fig. 3** The resected specimen of the stomach showed macroscopically normal mucosa. Thirty eight lesions of the signet-ring cell carcinoma were microscopically detected and indicated with white circles.



類が用いられているが<sup>2)</sup>, 同レポートでは家族性胃癌もこの2タイプに大別している. diffuse typeの家族性胃癌の定義は, (1) 第1度/第2度近親者に2人以上の diffuse type 胃癌患者がいて, 少なくとも1人は50歳以下で診断されている. (2) 第1度/第2度近親者に発症年齢を問わない3人以上の diffuse type 胃癌患者がいる. これら (1) または (2) のどちらかを満たすもの, とされている. 本症例は第1度/第2度近親者に3人の diffuse type 胃癌患者がおり, いずれも50歳以下に発症していることから, diffuse type の家族性胃癌の診断は確定的であると考えられる.

1998年に Guilford ら<sup>3)</sup>はニュージーランドに住む Maori 族の diffuse type 家族性胃癌の3家系に E-カドヘリン遺伝子 (*CDH-1*) の生殖細胞変異があることを初めて報告し, 家族性胃癌の分子生物学的基盤の大きな進歩となった. この hereditary diffuse gastric cancer (以下 HDGC) は, 欧米を中心に種々の人種で発見され, 現在までに40家系以上の報告がある<sup>4)</sup>. 胃癌低頻度国では家族性胃癌が非常に注意を引き, 米国では HDGC の家系で *CDH-1* 変異のある家族に予防的に胃全摘を行った報告もある<sup>5)</sup>. 一方, 胃癌高頻度国である日本で

**Fig. 4** a, b : Histological findings of the specimen with H&E staining. The tumor was located in the mucosa layer of the stomach, and composed of signet ring cells (arrow). (a :  $\times 20$ , b :  $\times 100$ ) c : The immunohistological staining with anti E-cadherin antibody. The signet-ring cells exhibits loss of E-cadherin expression, whereas the intact normal glands showed uniform expression.



は *CDH-1* 変異が見つかる率は低いことが分かっている。Iida ら<sup>6)</sup>の報告によると 14 家系(うち diffuse 型 8 家系)で調べたところ *CDH-1* 遺伝子変異はなく、Shinmura ら<sup>7)</sup>の報告では 13 家系のうち 1 例で遺伝子変異が見つかったがその変異は機能的解釈の難しいミスセンス変異であった。すなわち、欧米の HDGC の家系と日本の家族性胃癌の家系では臨床的経過は極似しているも、その分子生物学的背景は異なる可能性が示唆されている。本症例において E-カドヘリン蛋白の免疫組織染色を行ったところ癌部において発現が著明に減弱しているものの非癌部では正常の発現がみられた。これは、HDGC における過去の報告<sup>8)</sup>と同様に本症例においても E-カドヘリン蛋白発現異常が家族性発症および胃内多発胃癌に關与していることを示唆すると思われる。しかし、*CDH-1* 変異の検索は行われていないため、その分子的機序について明らかでなく今後の検討が必要である。

本症例では胃の全割標本で 38 個の病変がみられた。しかしながら、5mm スライスで標本を作製しているため、さらに小さな病変が存在している可能性もある。医学中央雑誌で、「多発胃癌」をキーワードとして 1983 年から 2009 年 8 月までについて検索したところ、30 個以上の多発胃癌は今までに 1 例しか報告はなかった<sup>9)</sup>。胃癌高頻度国である本邦における同時多発胃癌についてはさまざまな報告がなされているが、その臨床病理組織学的特徴をまとめると、発生頻度 15% 前後、60 歳以上の高齢男性に多く、肉眼型は隆起型が多く、組織型は分化型が多いと指摘されている<sup>10)</sup>。すなわち、本症例のように若年女性に超多発した低分化型癌とは臨床的特徴が異なり、その多くは同じ多発胃癌ではあるものの発生機序、病態が異なることが考えられる。

欧米での報告では、*CDH-1* 遺伝子のスクリーニングにて遺伝子異常があった場合は約 70% の可能性で胃癌を発症すると言われており<sup>11)</sup>、その根拠をもとに予防的胃全摘も行われている。本邦ではいまだその分子的機序が明らかでなく、現時点では遺伝子スクリーニングによって家族性胃癌の発症を予測できる段階ではないと考えられる。しか

し、本症例のように家族歴、臨床経過より家族性胃癌が極めて強く疑われる場合は、遺伝子カウンセリングを行いその家族についても胃癌に対して慎重な定期的スクリーニング検査をすることが望まれる<sup>11)</sup>。また、家族性胃癌と他臓器癌との組み合わせで重要になっているのは、乳腺小葉癌、若年性前立腺癌、大腸印環細胞癌である。特に乳腺小葉癌と大腸印環細胞癌は HDGC の患者において合併した報告があり<sup>12)</sup>、その発癌頻度はいまだ明らかではないが発症の危険性が高く、本症例のように家族性胃癌が疑われる症例では他臓器についても嚴重な経過観察が必要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al : Familial gastric cancer : overview and guidelines for management. *J Med Genet* **36** : 873—880, 1999
- 2) Lauren P : The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* **64** : 31—49, 1965
- 3) Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al : E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* **26** : 402—405, 1998
- 4) Lynch HT, Grady W, Suriano G et al : Gastric cancer : new genetic developments. *J Surg Oncol* **90** : 114—133, 2005
- 5) Norton JA, Ham CM, Van Dam J et al : *CDH1* truncating mutations in the E-cadherin gene : an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* **245** : 873—879, 2007
- 6) Iida S, Akiyama Y, Ichikawa W et al : Infrequent germ-line mutation of the E-cadherin gene in Japanese familial gastric cancer kindreds. *Clin Cancer Res* **5** : 1445—1447, 1999
- 7) Shinmura K, Kohno T, Takahashi M et al : Familial gastric cancer : clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* **20** : 1127—1131, 1999
- 8) Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC et al : Germline E-cadherin gene mutations : is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* **92** : 181—187, 2001
- 9) 尾関 豊, 日野晃紹, 林 勝知ほか : 80 個以上の病巣を有する多発胃癌の 1 例. *胃と腸* **25** : 467—472, 1990
- 10) 磨伊正義, 源 利成, 伊藤 透ほか : 多発早期胃癌の臨床病理学的検討 : 外科的立場から. *胃と腸*

- 29 : 691—700, 1994  
11) 前原喜彦, 馬場秀夫, 織田信弥ほか : 家族性胃癌の診断と治療. 癌と化療 29 : 523—531, 2002  
12) Masciari S, Larsson N, Senz J et al : Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. J Med Genet 44 : 726—731, 2007

### A Case of Hereditary Gastric Cancer with Diffuse Multiple Lesions in the Stomach

Keishi Sugimachi, Hidefumi Higashi, Dai Kitagawa,  
Junko Tanaka, Yosuke Nagayoshi, Atsushi Mizuta,  
Ichiro Makino, Masakazu Aso and Tatsuro Shimokama\*

Department of Surgery and Department of Pathology\*, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital

A 32-year-old woman seen for epigastralgia and diagnosed with early gastric cancer of the upper stomach was found histologically to have signet-ring cell carcinoma. Her grandfather, mother, brother, and uncle had died of diffuse gastric cancer between the ages of 26 and 32. Following total gastrectomy with Roux-en-Y esophagojejunostomy, pathological examination showed 38 signet-ring cell carcinoma lesions restricted to the mucosa of the stomach. This case was considered juvenile familial gastric cancer, with a clinical character very similar to hereditary diffuse gastric cancer due to E-cadherin (*CDH-1*) gene mutation.

**Key words** : juvenile gastric cancer, familial gastric cancer, E-cadherin

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 918—922, 2010]

**Reprint requests** : Keishi Sugimachi Department of Surgery, Nippon Steel Yawata Memorial Hospital  
1-1-1 Harunomachi, Yahatahigashi-ku, Kitakyushu, 805-8508 JAPAN

**Accepted** : January 27, 2010