

症例報告

Epstein-Barrウイルス関連性多発胃癌の1例

浜松赤十字病院 外科

清野徳彦, 奥田康一, 西脇 眞, 辻塚一幸, 古賀 崇,

宇野 彰晋, 林 淳弘, 保土田健太郎, 安藤幸史,

藤田保健衛生大学第二病院 病理

堀部良宗

要 旨

症例は61歳, 男性. 胃潰瘍の既往歴あり. 1996年11月下旬より心窩部痛があり, 胃内視鏡検査を施行した. 胃体上部から体下部にかけて3病変を認め, 生検の結果多発胃癌と診断. 1997年1月8日胃全摘術を施行した. IIc型早期癌が2病変, 2型進行癌が1病変あり, 腫瘍細胞は小胞状, 索状配列を呈していた. 間質にはリンパ球浸潤が著明で, EBウイルス感染細胞に特異的に存在するRNAを標的としたin situ hybridizationを行ったところ3病変の腫瘍細胞にのみ濃染像が認められ, EBウイルス関連性多発胃癌と診断した. 術後6ヵ月の画像診断で肝S7に2cmの腫瘍像を認め, 1997年10月6日肝部分切除術を施行した. 胃癌の肝転移であった. 肝部分切除術後動注リザーバーを留置し5-FUの投与を行ったが, 肝切除術後26ヵ月で永眠された.

EBウイルスが発癌機構に関連したと思われる胃癌の1例を経験した.

Key words

EBウイルス, 多発胃癌, リンパ球浸潤性髄様癌

結 言

Epstein-Barr virus (EBV) は Burkitt リンパ腫や上咽頭 lymphoepithelioma (LE) の病因ウイルスとして知られてきたが, 近年分子生物学の発達により EBV と関連を示す上記以外の腫瘍が報告されている. 胃では低分化腺癌充実型 (por1) の亜型である gastric carcinoma with lymphoid stroma (GCLS) が EBV と深い関連性を呈し LE 類似胃癌ともよばれ, 発癌機構の観点から注目を集めている. 今回, われわれは EB ウイルス関連性多発胃癌の1例を経験したので報告する.

症 例

患 者: 61歳, 男性

主 訴: 心窩部痛

家族歴: 兄が49歳時胃癌で死亡

既往歴: 57歳時より胃潰瘍

現病歴: 1996年11月下旬より心窩部痛を自覚していた. 12月5日施行の胃内視鏡検査にて, 胃体上部から下部にかけて3病変を認め, 生検の結果, 胃癌と診断され, 1996年12月25日手術目的で当科入院となった.

入院時現症: 身長163cm, 体重67kg, 血圧130/66 mmHg, 脈拍60/分, 体温36.0℃. 腹部は平坦, 軟で腫瘍性病変は触知しなかった. 体表リンパ節は触知しなかった.

血液検査所見: 異常所見なし. 腫瘍マーカーも CEA 0.9ng/ml と正常範囲であった.

上部消化管造影: 仰臥位二重造影にて, 体中部小彎側に隆起を伴う陥凹性病変を認め, 体下部後壁, 体上部後壁に fold の集中を伴う粘膜不整像をそれぞれ認めた. 以下それぞれの病変を A, B, C と略す.

胃内視鏡検査: 体中部前壁小彎側に周堤を伴う潰瘍 (A) を認めた. また, 体下部後壁 (B) およ

び体上部後壁 (C) にIIc様病変を認めた。組織生検の結果, A, B共に低分化型腺癌 (充実性), por1, Cは中分化型管状腺癌, tub2であった。腹部CT, 超音波検査上他臓器への転移等異常所見は認めず, 多発する胃癌の診断で, 1997年1月8日胃全摘術 (D2), Roux-en-Y法による再建術を施行した。

切除標本: 体中部前壁小彎側に2型進行癌 (A) を, 体下部後壁および体上部後壁にIIc型早期癌を認めた (B), (C)。 (図1)

組織学的所見: H.E.染色にてAの癌細胞は固有筋層まで浸潤を示していた (図2 a)。癌細胞は髄様ないし小胞巣状を呈する低分化腺癌で, 間質には著明なリンパ球および形質細胞の浸潤が認められた。また, 少数にリンパ濾胞と類上皮性肉芽腫の形成がみられた (図2 b)。同様に2つのIIc型早期癌 (B, C) も間質にリンパ球および形質細胞の浸潤を伴う髄様型の低分化癌で, C病変には管状腺癌 (tub2) の混在が認められた (図3 b, 図4 b)。B病変の癌細胞は粘膜下層深部 (sm3) にまで浸潤し (図3 a), C病変は粘膜内に局限していた (図4 a)。以上3病変の外科病理診断の要点は, A病変por1 (GCLS), med, mp, ly1, v1, B病変: por1 (GCLS), med, sm3, ly1, v0, C病変: por1>tub2 (GCLS), med, m, ly0, v0, ul-II (scar), ow (-), aw (-), n (-) であった。

これら3病変はいずれも lymphoepithelioma 類似胃癌の組織像を呈していたことから, EBV が発癌に関与している可能性が示唆された。In situ hybridization (以下 ISH と略す。) による免疫染色 (EBV-encoded small RNAs, EBERs, DAKO 社製) を3病変に対して行った。3病変の癌細胞核には分化度・組織形態, 深達域に関係なく, びまん性に EBERs の陽性シグナルを認めた (図5)。背景胃粘膜の腺窩上皮, 固有腺, 化生細胞, リンパ網内系細胞はすべて陰性であった。

術後経過: 術後 EBV 血清抗体価を測定したところ, VCAIgG 160倍, IgA 10倍未満であり, 過去に EBV の感染があったことが示唆された。以上より EBV 関連性多発胃癌と診断された。術後5'-DFUR 600mg/day, PSK 3 g/dayの補助療法を行った。術後6カ月目の超音波検査にて, 肝S7に

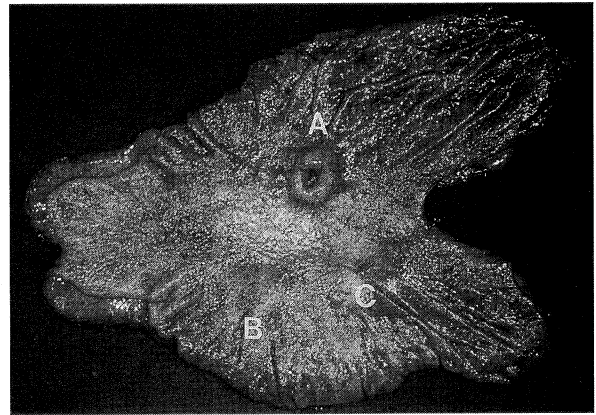


図1 切除標本: 体中部前壁小彎側に2型進行癌 (A) を, 体下部後壁 (B) および体上部後壁 (C) にそれぞれIIc型早期癌を認めた。

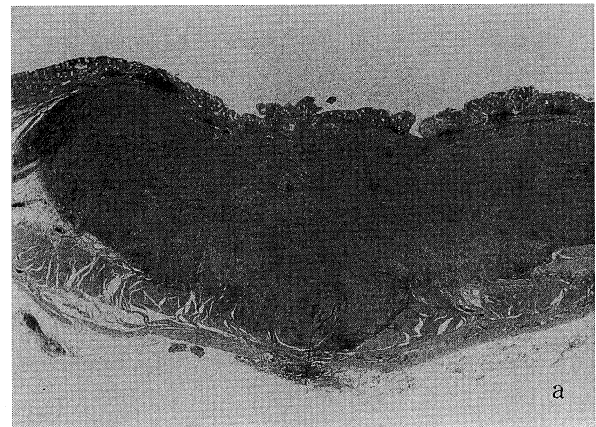


図2 a ルーペ像: 腫瘍細胞が固有筋層まで浸潤 (A)

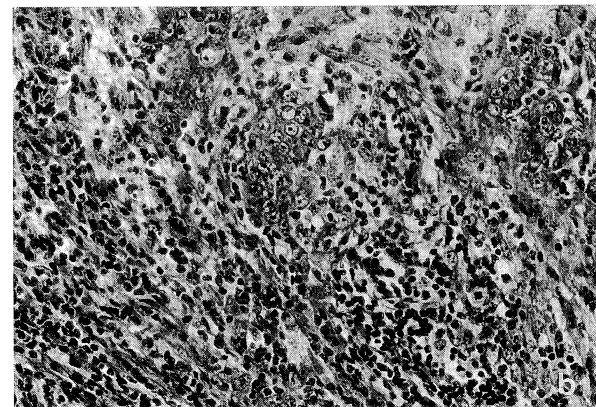


図2 b H. E. 染色, X200: 腫瘍細胞は索状、充実性胞巣を形成し, 間質にはリンパ球浸潤を認める。

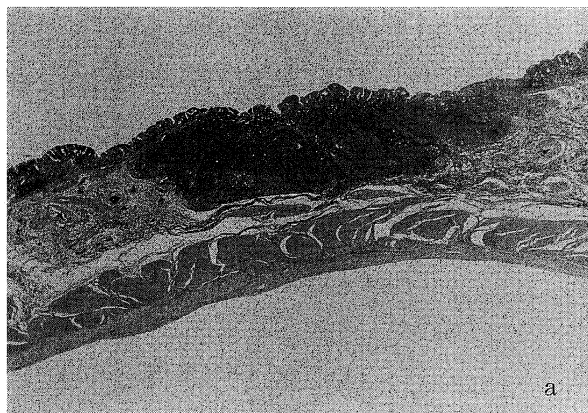


図3 a ルーペ像：腫瘍細胞が粘膜下層まで浸潤 (B)

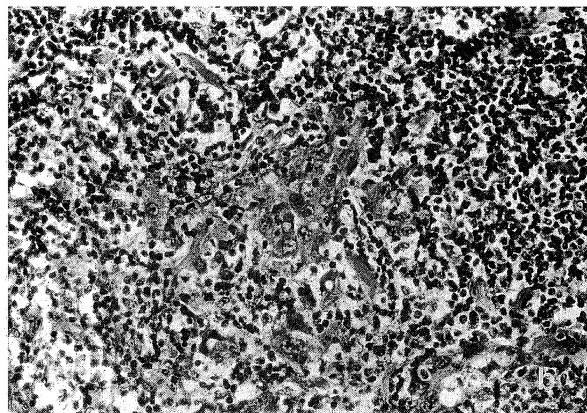


図3 b H. E. 染色, X 200：腫瘍細胞は索状、充実性胞巣を形成し、間質にはリンパ球浸潤を認める。

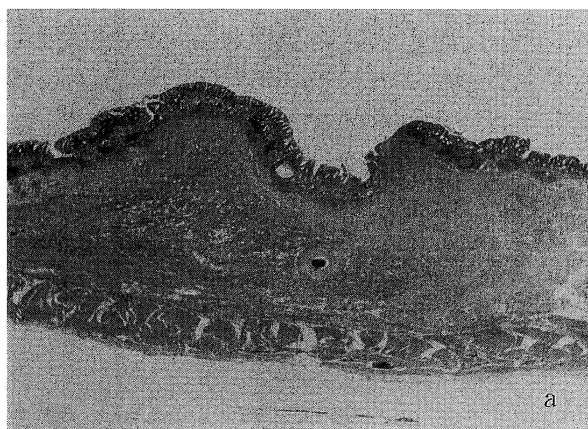


図4 a ルーペ像：腫瘍細胞が粘膜下層まで浸潤 (C)

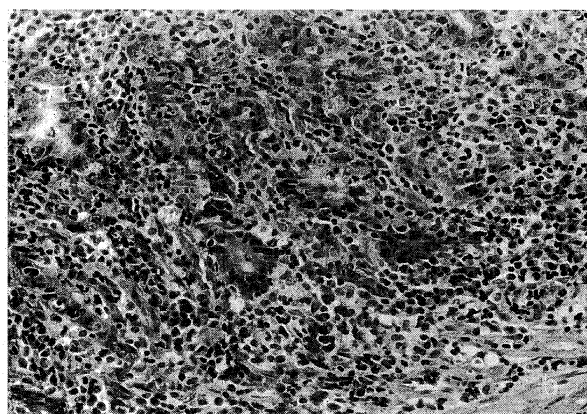


図4 b H. E. 染色, X 200：腫瘍細胞は索状、充実性胞巣を形成し、間質にはリンパ球浸潤を認める。

2 cm大の腫瘍像を認め、転移性肝腫瘍と診断された。1997年10月6日肝部分切除術を施行した。病理組織診断は、metastatic adenocarcinoma (por1)で、胃癌の組織像と同様の癌細胞であったが、リンパ球浸潤は認めなかった。1997年12月1日肝動注用リザーバーを留置。同年12月9日より5-FU 500mgを4回/月の割合で動注を施行した。1998年10月の腹部CT検査では、残肝再発、大動脈周囲リンパ節転移を認めた。10月下旬より黄疸 (T.Bil 13.9mg/dl, D.Bil 7.2mg/dl) を認め入院。PTCDにて減黄するも、1999年3月1日(肝切除術後26ヵ月)永眠された。腫瘍マーカー(CEA, CA 19-9)値は、死亡するまでの全経過中正常範囲内であった。

考 察

EBVはBurkittリンパ腫や上咽頭のLEの病因ウイルスとして知られてきたが、近年、さらにHodgkin病、日和見BおよびT細胞性リンパ腫、膿胸後リンパ腫などのリンパ増殖性疾患や胸腺、唾液腺、肺のLE類似癌などの病因として多岐にわたる関連性が示唆されている¹⁾。胃のリンパ球浸潤性髄様癌 (medullary carcinoma with lymphoid stroma)²⁾は組織学的に大量のリンパ球様細胞の浸潤と結合組織の少ない間質で特徴づけられている。最近、この型の胃癌の多くがEBVの感染と

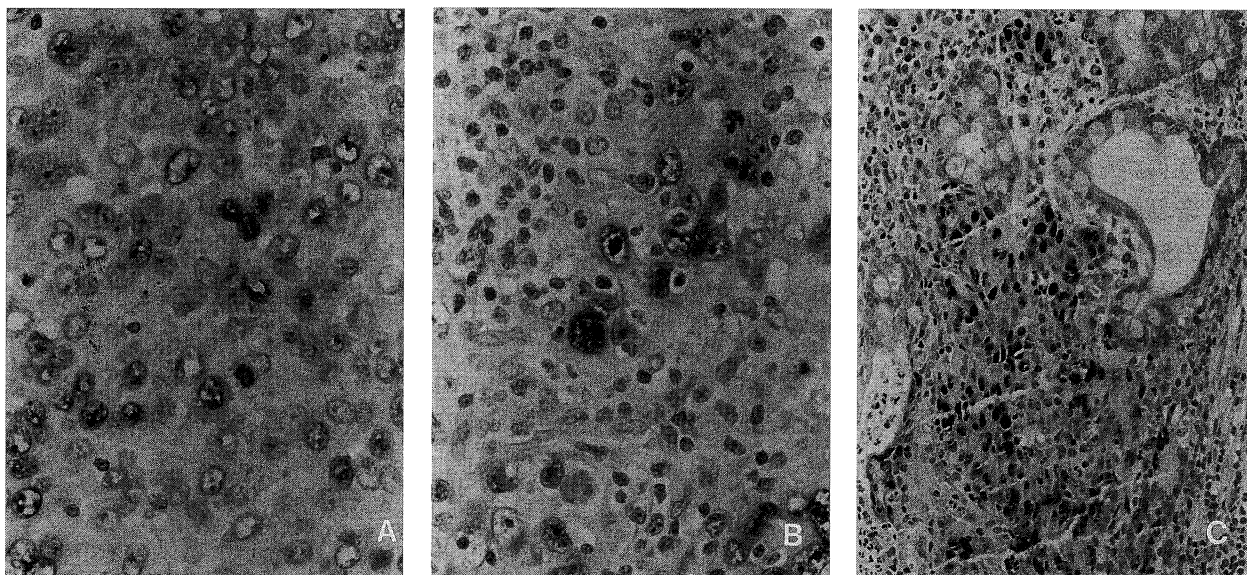


図5 In situ hybridization(ISH)：3病巣の癌細胞には分化度，組織形態，深達度に関係なく，びまん性にEBERsの陽性シグナルを認めた。(A：X400，B：X400，C：X200)

関連していることが報告されている³⁾。EBV 関連胃癌の診断には癌細胞内に EBV を直接証明することが必要である。成人のほとんどが EBV 既感染者であり，末梢血中に EBV 感染リンパ球が存在するため PCR 法は適当な方法とはいいがたい。その後，EBV 潜伏感染細胞当り最高 10^7 個と多数存在する転写産物 EBERs を標的とする ISH が開発された。本症例では，carcinomawith lymphoid stroma という病理学的特徴，EBERs陽性による腫瘍細胞内局在の証明 (ISH陽性)，EBV VCAIgG の上昇という EBV 既往感染の存在より，EBV 関連胃癌と診断された。

徳永ら⁴⁾の報告では日本人胃癌の約7%が EBV 関連胃癌であった。また，発生部位では，胃上部ことに噴門部での陽性率(発生)が高い。同時多発例も報告されている⁵⁾。EB ウイルス関連多発胃癌の頻度については3～6.5%との報告があり⁶⁾，通常が多発胃癌の頻度^{7),8)}6-15%と比較して，その数は多いものではなかった。

内視鏡的所見(肉眼分類)では，IIc型早期癌に多く，潰瘍辺縁がやや隆起する傾向がある⁹⁾。組織学的には，中分化型管状腺癌(tub2)と充実型低分化腺癌(por1)に多いといわれている⁹⁾。また，腫瘍組織は小胞巣，索状に増殖し間質のリン

パ球浸潤が著明である。また，胃体部IIc型進行癌とその後壁に隣接するIIc型早期癌の診断で，幽門側胃切除術を施行したが，7年11ヵ月後に残胃小弯の噴門部から吻合部にかけて，1型進行癌を認め，残胃全摘を行っている EBV 関連胃癌の症例もあり¹⁰⁾，体上部から噴門部にIIc型早期癌を認め，中分化型管状腺癌(tub2)と充実型低分化腺癌(por1)の場合，EB ウイルス関連胃癌の存在も念頭におき，胃全摘術も考慮する必要があると思われた。

予後に関しては，EB ウイルス胃癌は陰性胃癌に比し良好といわれている。岩下ら²⁾は，リンパ球浸潤性髄様癌の胃癌74例と非リンパ球浸潤性の髄様癌71例を比較して，sm，pm，ssのいずれの深達度においても，この型の胃癌の生存率が有意に高かったと報告している。また深山¹¹⁾は，EBV 関連進行胃癌の予後について EBV 陰性進行胃癌と比較し，比較的予後良好であるが，統計学的には有意差はみられなかったとしている。本症例の場合，初回手術後6ヵ月目に肝転移(S7，単発)が認められ，肝部分切除術後，肝動注リザーバーを留置し，5-FU 500mg，4回/月を投与したが，肝部分切除術後12ヵ月後には残肝再発を認めた。胃癌の肝転移は肉眼分類では，2型と3型に多い

との報告があり¹²⁾, 本例でも2型進行癌(低分化腺癌)が存在していた. EBウイルス関連性胃癌といえども, 低分化腺癌の存在は予後に影響を与えられた. EBVの感染経路や発癌過程への関与については依然不明な点が多い. EBV遺伝子発現と環境因子(発癌促進因子)の関係やそれらの働きで変化する細胞活性化抗原, サイトカインまたは癌遺伝子や癌抑制遺伝子産物についての解析が今後期待される.

結 語

リンパ球浸潤性髄様癌という病理学的特徴を持ったEBV関連性多発胃癌の1例を経験した.

本論文の要旨は第59回日本臨床外科医学会総会(大阪)で発表した.

文 献

- 1) Gaffey MJ, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with human neoplasm. *Pathology Annual* 1992; 27(part 1): 55-74.
- 2) 岩下明德, 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* 1991; 26: 1159-1166.
- 3) 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* 1994; 73: 2239-2249.
- 4) Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 574-581.
- 5) 徳永正義. 胃癌の病理. *細胞工学* 1996; 15: 1267-1272.
- 6) Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-1254.
- 7) 高木國夫. 多発胃癌. *胃と腸* 1994; 29: 625-626.
- 8) 古河 洋, 平塚正弘, 石黒伸吾ほか. 予後からみた多発胃癌. *胃と腸* 1994; 29: 701-706.
- 9) 田代幸恵, 徳永正義. Epstein-Barr ウイルス関連胃癌. *臨床医* 1995; 21: 2563-2567.
- 10) 堀 裕子, 松能久雄, 池田智美ほか. 同時性・異時性多発を示した Lymphoepithelioma 類似胃癌例 (Epstein-Barr virus関連性 gastric carcinoma with lymphoid stroma). *癌の臨床* 1995; 41: 903-908.
- 11) 深山正久. Epstein-Barrウイルス関連胃癌. *病理と臨床* 1995; 13: 1175-1183.
- 12) 三上泰徳, 清藤 大, 佐々木豊明ほか. 肝転移胃癌の臨床病理学的検討. *弘前医学* 1996; 48: 29-35.

A case of synchronous triple cancer of the stomach associated with Epstein-Barr virus

Tokuhiko Kiyono, Koichi Okuda, Makoto Nishiwaki,
Kazuyuki Tsujitsuka, Takashi Koga, Akihiro Uno,
Atsuhiko Hayashi, Kentaro Hotoda, Kohsi Ando
Department of Surgery, Hamamatsu Red Cross Hospital

Yoshimune Horibe

Department of Pathology, Second Hospital, Fujita Health University School of Medicine

Abstract

The Epstein-Barr virus (EBV) has been detected in Burkitt lymphoma and nasopharyngeal lymphoepithelioma. Recently, we have experienced a case of gastric cancer associated with EBV. A 61-year-old man was admitted to the hospital because of epigastric pain. There was a previous history of gastric ulcer. Gastric endoscopy revealed three lesions from the upper to lower body of stomach. Biopsy disclosed multiple gastric cancer comprising of two IIc early gastric cancers and one advanced cancer of type 2. A total gastrectomy was performed. Pathological examination revealed primitive microglandular, microalveolar and trabecular patterns accompanied by lymphoid stroma.

In situ hybridization (ISH) revealed the presence of RNA that is peculiar to EBV infected cells in the cancer cells of these three lesions. This case was diagnosed as multiple gastric cancer associated with EBV. Six months later from the initial surgery, liver tumor was found on Ultrasonography. Partial resection of the liver including the tumor was performed. Pathological diagnosis was metastatic adenocarcinoma. Twenty six months later after hepatectomy, the patient was died to intraabdominal recurrence.