●〈症例〉

異時性多発結腸癌に microsatellite instability陽性多発胃癌が 併存した 1 例

小林敬明¹⁾ 大村健史 野澤宏彰 森田 博義
関川敬義 薬丸一洋²⁾ 渡邊聡明³⁾ 額額真一郎

¹⁾東京通信病院／第一外科, ²⁾同／病理, ³⁾東京大学医学部／腫瘍外科

〔Key Words〕多発胃癌, MSI

症 例

患者：60歳，女性。

主訴：なし。

既往歴：

平成2年，S状結腸癌，S状結腸切除術。

平成8年，下行結腸癌，拡大左半結腸切除術。

平成9年，上行結腸癌，内視鏡的粘膜切除。

家族歴：父・胃癌。

現病歴：平成12年6月大腸内視鏡にて肛門縁から4 cm，吻合部に隆起性病変を認めたため手術目的にて入院となった。

入院時身体所見：特記事項無し。

直腸診：肛門縁より4 cm，吻合部の肛門側，5時方向に径1 cmの隆起性病変を触知した。

血液生化学検査：WBC 2,900/ μ l, Plt 115,000/ μ l, TP 6.0g/dl, Alb 3.6g/dlと軽度低下，T-Bil 1.1mg/dlと軽度上昇を認めた。

腫瘍マーカー：CEA 3.8ng/ml, CA19-9 69.8U/mlと上昇を認めた (Table 1)。

大腸内視鏡検査：肛門縁から4 cmにIIa病変を認め，生検にて高～中分化型腺癌であった (Fig. 1)。

術前胃内視鏡検査：体下部大彎にIIa，前庭部小彎に陥凹性病変を認め，生検にて体下部大彎IIaより高～中分化型腺癌を認めた (Color 1, Fig. 2)。

CT, MRI, 腹部超音波：他臓器転移，リンパ節腫脹は認めなかった。

以上より早期胃癌，再発結腸癌の診断にて平成12年7月24日，幽門側胃切除，超低位前方切除術を施行した。手術所見はM, IIa, T1(m), N1, H0, P0, CYX, M0であった。

切除標本：病変は体下部大彎にIIa，前庭部小彎にIIc，幽門輪直前にIIcの3病変であった。術前の生検にて癌を確認したのは体下部大彎のIIaである (Color 2)。

Table 1 Laboratory data at admission.

Hematology		Blood chemistry	
Hb	11.5g/dl	Na	139.5 mmol/l
Ht	33.8%	K	3.7 mmol/l
RBC	325×10 ⁴ / μ l	Cl	106.5 mmol/l
PLT	115×10 ³ / μ l	BUN	17 mg/dl
WBC	2.9×10 ³ / μ l	Cr	0.6 mg/dl
		TP	6.0 g/dl
Coagulation		Alb	3.6 g/dl
PT	64.5%	T-Bil	1.1 mg/dl
APTT	28.8sec.	ALP	229 IU/l
Tumor markers		AST(GOT)	15 IU/l
CEA	3.8ng/ml	ALT(GPT)	6 IU/l
CA19-9	69.8U/ml	AMY	110 IU/l
		CRP	0.04 mg/dl

病理組織所見：体下部大彎IIaは高分化管状腺癌(m)，前庭部小彎IIcは乳頭腺癌(m)，幽門輪直前は高分化管状腺癌(sm)であった。全病変および正常粘膜でのMSIは陽性であり，直腸癌は高分化腺癌(sm)でMSIは腫瘍，正常粘膜共に陰性であった。

考 察

遺伝子変異はDNA複製の過程で生じるが，生体には遺伝子変異を起こさない防御機構がある。これをミスマッチ修復(MMR)機構といい，hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2, GTBPの遺伝子が共同作業で修復をする。これらの遺伝子のいずれかでも異常が起きると修復は困難になる。そして，遺伝子変異が増殖因子受容体遺伝子(TGFR β II, IGFIR)，アポトーシス関連遺伝子(BAX)に及ぶと異常な細胞のクローニングをもたらす癌化に導くと考えられる。遺伝子複製時にmicrosatellite領域は，すべり(slipage)による遺伝子変異が起きやすい。microsatellite領域の長さのばらつきの検索をすることで，遺伝子複製異常が修復されない状態の有無を調べる。これが，MSIである¹⁾。

MSIは遺伝性非腺腫性大腸癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)の患者で80%以上陽性であるが，非遺伝性大腸癌，胃癌，肝癌，子宮癌等でも認められる (Table 2)²⁾。さらに，重複癌では89%と高い陽性率を示し，多発性胃癌においても単発胃癌と比べ高い陽性率を示すという報告がある (単発胃癌20.8%，多発胃癌78.5%)³⁾。

MSI陽性の癌の特徴として大腸癌ではMSI陰性大腸癌と比べ予後がよいという報告があり，MSI陽性胃癌でもn0, ly0症例が多く噴門部癌が少なく，生存率が長い傾向にある，という報告があり大腸癌に類似している³⁾。本症例でも3病変どれも分化型癌であり，うち2つはm癌であった。MSI陽性であることは発癌の可能性が高いと考えられるが，悪性度の高くない癌だとすると低悪性度の癌とは発育，進展が異なると考えられる。今後の研究課題の1つになるだろう。

MSIはHNPCC以外でも陽性であるものがあり，

Fig. 1 anastomotic recurrence tumor.

Fig. 2 IIC in lesser curvature of antrum.

特に胃癌に関しては大腸癌に類似する点が報告されている。MSIの検索は、癌の発生・進展の研究だけでなく、胃癌の遺伝子診断としても有用である可能性があり、特に多発胃癌の場合には予後などを推測する上で有用であると思われる。

文 献

- 1) 横崎 宏, 田原榮一: DNA修復遺伝子の異常を原因とする発癌のメカニズム. 日臨, 58:1237—1242, 2000.
- 2) 堀井 明: ヒト癌とマイクロサテライト不安定性. Surgery Frontier, 5: 264—270, 1998.
- 3) 中島秀彰, 井上 裕, 森 正樹: 消化器癌における遺伝子の不安定性の解析と検討. 大和証券ヘルス財団研業, 20: 176—180, 1996

Table 2 Frequency of MSI.

子宮内膜癌	26.0%
胃癌	19.0%
大腸直腸癌	18.6%
膵臓癌	15.0%
肺癌	0.5%
食道癌	0%
乳癌	0%
卵巣癌	0%

A case report of multiple gastric cancer with positive-microsatellite instability and metachronous multiple colorectal cancer

Takaaki Kobayashi¹⁾ Takeshi Omura
Hiroaki Nozawa Hiroyoshi Morita
Takayoshi Sekikawa Kazuhiro Yakumaru²⁾
Toshiaki Watanabe³⁾ Shinitirou Kouketu

A 60-year-old woman was admitted to our hospital complaining of the anastomotic recurrence tumor of rectum. She underwent sigmoidectomy for sigmoid colon cancer, extended left hemicolectomy for descending colon cancer and endoscopic-mucosal-resection for ascending colon cancer.

Endoscopic examination showed two lesions in the stomach, one was IIA in greater curvature of lower body and the other was depressed lesion in lesser curvature of antrum. The biopsy specimen of the former lesion was pathologically diagnosed as well~moderately differentiated adenocarcinoma.

Distalgastrectomy and super low anterior resection was performed. Three lesions were detected in the resected stomach. All three lesions pathologically showed carcinoma, IIA in the lower body showed tub1(m), IIC in the antrum showed papillary adenocarcinoma(m), IIC in the prepyloric lesion showed tub1(sm).

Microsatellite instability (MSI) of all lesions and normal mucosa of the stomach were positive. Rectal tumor was well differentiated adenocarcinoma and MSI of tumor and normal mucosa of the rectum was negative.

MSI of multiple cancer shows higher positive rate than that of single cancer. We think that MSI may be useful for genetic diagnosis of gastric cancer as well as hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

¹⁾First department of surgery, ²⁾pathology, Tokyo Postal Services Agency Hospital, ³⁾Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, The University of Tokyo.

〈カラーは4頁に掲載〉