

症例報告

胃粘膜萎縮境界に発生したEBV関連胃癌の一例

中空達樹¹⁾, 柳井秀雄²⁾, 中村陽平²⁾, 木藤朋子²⁾,
沖田 極²⁾, 松元裕輔³⁾, 岡 正朗⁴⁾, 佐々木功典⁵⁾

山口大学医学部医学科 (4年生)¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学医学部分子制御系・内科学第一講座²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
小郡第一総合病院内科³⁾ 吉敷郡小郡町下郷862-3 (〒754-0002)
山口大学医学部分子制御系・外科学第二講座⁴⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学医学部分子制御系・病理学第二講座⁵⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : Epstein-Barr virus (EBV), EBV-encoded small RNA1 (EBER-1),
慢性萎縮性胃炎, EBV関連胃癌

I はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) はBurkittリンパ腫より発見されたヒト腫瘍ウイルスである¹⁾。上皮性腫瘍との関連としては上咽頭癌への密接な関与が注目されていたが²⁾, 1990年には, Burkeらが初めてPCR法にてEBV陽性の胃癌症例を報告した³⁾。その後, 胃癌病巣の約1割程度にEBVが検出されるとの報告が世界各地から相次ぎ, 胃癌の発生機序へのEBVの関与が注目されている⁴⁾。これらの報告では, EBV - encoded small RNA 1 (EBER-1) 陽性のEBV 関連胃癌は胃の上部 (胃体部) に多く, リンパ球浸潤に富んだ未分化型癌の組織型をとる事が多いとされている⁵⁻⁹⁾。

一般に, 胃体部の未分化型癌は, 前庭部の分化型癌とは異なり, その発生に慢性萎縮性胃炎の関与が乏しい事が知られている¹⁰⁾。しかし, 体部の未分化型が多いとは言え, EBV 関連胃癌の発生と慢性萎縮性胃炎の関連の有無については, 未だ十分明らかとはいえない。

このたびわれわれは, 慢性萎縮性胃炎の進展の前線である胃粘膜萎縮境界の直上に発生したEBV関連胃癌の1症例を, 経験した。EBV関連胃癌の発

生への慢性萎縮性胃炎の関与を示唆する興味深い1例と考え, 文献的考察を加え報告する。

II 症 例

症例: 62歳, 男性。

主訴: 腹痛 (上部消化管内視鏡検査を希望)

既往歴: H. 6年5月, 上行結腸過形成性ポリープを内視鏡的にポリペクトミー。早期直腸癌を内視鏡的粘膜切除術 (strip biopsy) にて加療 [隆起型 (0 I型), 粘膜内癌 (深達度M), 脈管浸潤なし, 局所残存なし]。ペニシリンに対する薬剤アレルギーあり。

現病歴: 大腸疾患以外は生来健康であった。H. 8年2月に腹痛を生じ, 近医にて上部消化管内視鏡検査を受け, 胃体部の異常所見を指摘され, 山口大学医学部附属病院第一内科に紹介された。上部消化管内視鏡検査再検にて, 胃体下部後壁に, 径2cmほどの強発赤調の表面やや粗造な山田2型扁平隆起を認めた。胃体下部前壁には, 中心に正常粘膜を残す不整な浅い白色陥凹が認められた。前者は表面隆起型 (0 II a型) (図1), 後者は陥凹+表面陥凹型 (0 III + II c型) 早期胃癌と考え, 精査・加療のため, 入院となった。

入院時現症: 身長 163cm, 体重53kg。身体所見

平成15年9月11日受理

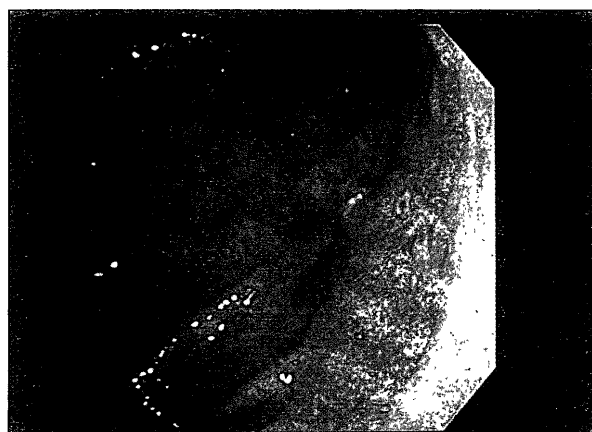


図1. 胃体下部後壁の内視鏡写真

0 II a型癌病巣は、胃底腺領域と萎縮中間帯との間の胃粘膜萎縮境界直上に位置していた。

では腹部に特記すべき所見なし。

入院後経過：上部消化管造影X線検査：胃体下部後壁に、径約2 cmの隆起性病巣を認めた。前壁の病巣は不明瞭であった。

超音波内視鏡検査（20MHz細径プローブ）：体下部後壁の隆起性病巣部では、第3層（粘膜下層，SMに相当）に深さ1 mm未満の不整狭小化を認めた。このため、粘膜下層への浸潤を疑った。

内視鏡的胃粘膜切除術（strip biopsy法）：体下部後壁の表面隆起型腫瘍の一部を2分割切除した。strip biopsy切片は、高分化型から中分化型の管状腺癌で、深達度はM，脈管浸潤は見られなかった。同時に採取した対側の体下前壁の陥凹性病巣の生検組織では、腺管の萎縮と腸上皮化生を認めたが、悪性所見はなかった。

大腸内視鏡検査：直腸にやや赤みがあったポリープが発見され、polypectomyを行った。組織学的には、腺腫であり、polypectomyにより、完全に切除された。

早期胃癌の病状を、strip biopsyの結果を含め、総合的に評価した。胃体下部後壁の0 II a病巣は病巣内で高分化型から中分化型への分化度の低下を認め、また、前壁の病巣は生検で陰性ではあるものの、内視鏡像からは潰瘍瘢痕を伴う陥凹型早期癌病巣の疑いが残った。このため、外科的根治手術の追加が望ましいと考えられた。その後、当院第2外科に転科し、外科手術Distal partial gastrectomyを受けた。

手術所見：肉眼所見では、胃体下部後壁の0 II a型癌病巣は、深達度M，リンパ節転移はみられず、



図2. EBV関連胃癌の組織像

癌病巣は胃底腺領域と腸上皮化生部の境界上に生じていた。腫瘍部では、核/胞体比の上昇と構造異型が見られ、高分化型管状腺癌の像であった。

A：H&E染色（×40）

B：H&E染色（×100）

切除断端は癌陰性であった。さらに組織学的にも、深達度M，リンパ浸潤およびリンパ節転移はみられず、高分化型管状腺癌で、切除断端は癌陰性であった。また、癌病巣は、胃底腺領域と萎縮性変化をきたした領域との境界部（萎縮境界）の直上に位置しており（図2），癌病巣発生への萎縮性胃炎の関与が示唆された。胃体下部前壁の瘢痕部には癌細胞は存在しなかった。

術後経過：術後3日目に飲水。術後7日目に流動食開始。術後腹部造影X線検査で経過良好，その後も経口摂取順調。術後18日目，退院。

EBER-1 ISH：本例の胃癌病巣は高分化型であり、リンパ球浸潤も高度ではなかったが、胃体部病巣であったことから、EBV検索のため、手術標本のパラフィン切片を用いて、EBV感染細胞に多数存



図3. EBER-1 ISH像

図2の近傍切片において、H&E染色標本と比較しつつ、EBER-1 ISHを行った。EBER-1は、腫瘍細胞の核にのみ検出され（黒褐色に発色）、EBV関連胃癌の所見であった。

在するEBER-1を標的とした*in situ* hybridization (ISH)を施行した¹¹⁾。その結果、EBER-1のシグナルは、ほぼすべての腫瘍細胞核にのみ認められ、腫瘍周囲の浸潤リンパ球や非腫瘍部の上皮細胞にはシグナルは見られず、EBV関連胃癌病巣の所見であった（図3）。

発癌母地としての背景胃における慢性胃炎の評価：The Updated Sydney System¹²⁾に基づいて、癌背景胃の5点（胃体部小弯・大弯，角小弯，前庭部小弯，大弯）において、腸上皮化生，萎縮，好中球，単核球を調べた。胃内ほぼ全域において，腺管萎縮や腸上皮化生が中等度に進んでおり，単核球浸潤も中等度に見られた。また，*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)は陽性（軽度）であった（表1）。内視鏡的には背景胃の胃体部小弯では粘膜萎縮の所見である血管透見像が高度であり，萎縮性変化は胃体部小弯全域から噴門部にまで及んでいた（図4）。内視鏡的な萎縮性胃炎の分類である木村・竹本分類¹³⁾では，中等度に慢性萎縮性胃炎の進んだ0-1であった。胃体部の0 II a型腫瘍はこの萎縮境界直上に存在していた（図2）。

	好中球	単核球	<i>H. pylori</i>	萎縮	腸上皮化生
胃体部大弯	mild	moderate	mild	mild	marked
胃体部小弯	mild	moderate	mild	moderate	moderate
胃角小弯	moderate	moderate	mild	mild	moderate
前庭部大弯	mild	moderate	mild	moderate	moderate
前庭部小弯	mild	mild	mild	moderate	moderate

表1. EBV関連胃癌症例の背景胃粘膜における胃炎の程度（The Updated Sydney System）

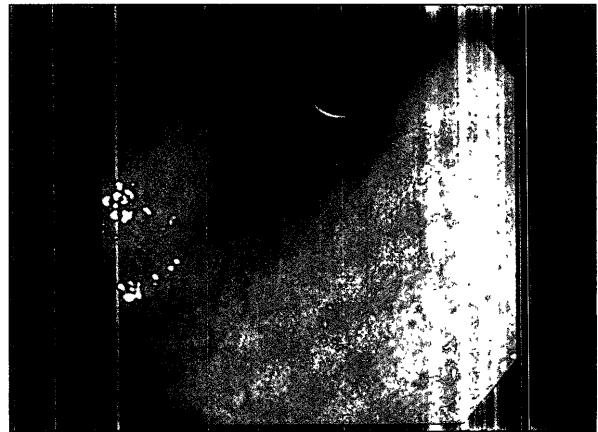


図4. 背景胃体部の内視鏡像

胃体部小弯側では血管透見像が著明であり，内視鏡的に萎縮性変化が進展していた。

Ⅲ 考 案

EBV関連胃癌は，一般的には胃体部に好発し，著明なリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌である。前庭部に発生するような萎縮の進行した部位を背景とする胃癌とは異なり，一般に萎縮性変化の乏しい胃体部に好発するため¹⁴⁾，当初，EBV関連胃癌は慢性萎縮性胃炎とは関係の無い発がん経路をたどる腫瘍ではないかと疑われていた。

これに対して，本症例でのEBV関連胃癌病巣の存在部位は，胃体部ではあるものの，胃底腺領域の内部ではなく，萎縮性変化の前線である胃粘膜萎縮境界の直上であった。また，われわれの施設における検討では，EBV関連胃癌の多くは，胃粘膜萎縮境界近傍に存在しており，EBER-1陽性胃癌の背景胃粘膜は中等度の萎縮性変化を有していた¹⁵⁾。本症例のEBER-1陽性病巣が萎縮境界の直上に位置していたことは，従来われわれの経験と併せて，EBV関連胃癌の発生が，萎縮境界における炎症細胞（リンパ球，好中球）浸潤や腺管改築の進行等の

組織学的に激しい変化が生じつつある状況を必要としていることを示唆しているものと思われる。これは、完成した萎縮性変化との関連の強い前庭部の高分化型腺癌や、萎縮性変化との関連の少ない胃底腺領域内の低分化腺癌とは異なる、特徴的な病態と考えられる。

EBVは、感染により単独でヒト末梢血リンパ球を不死化する能力を有しているものの、感染細胞は特異的細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) により容易に排除される¹⁶⁾。このため、EBVによる腫瘍の発生には、免疫能の低下や何らかの別の発癌コ・ファクターが必要であると考えられている。本症例のようなEBV関連胃癌においては、胃粘膜の萎縮性変化などがこれにあたる可能性が示唆される。萎縮そのものに*H. pylori*が大きく関与していることから¹⁷⁾、EBV関連胃癌の発生における*H. pylori*の関与や慢性胃炎を介した*H. pylori*とEBVの何らかの共同作用も想定される。

本症例では、*H. pylori*による慢性萎縮性胃炎の経過中にEBVが胃粘膜に出現し、炎症性変化によるリンパ球浸潤や萎縮性変化に伴う腺管改築によって、EBV感染不死化上皮細胞¹⁸⁾が胃粘膜萎縮境界直上に定着したのではないかと推定される。

本症例は、EBV関連胃癌の発生と胃粘膜萎縮境界との関連を示唆する興味深い1例であると考えられた。

IV 結 論

胃粘膜萎縮境界直上に発生したEBV関連胃癌の1例を経験した。EBV関連胃癌の発生における慢性萎縮性胃炎の関与が示唆された。

文 献

- 1) Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964 ; i : 702-703.
- 2) zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P, Santesson L. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumors and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 1970 ; 228 : 1056-1058.
- 3) Burke AP, Yen TSB, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990 ; 3 : 377-80.
- 4) Imai S, Koizumi S, Sugiura M, Tokunaga M, Uemura Y, Yamamoto N, Tanaka S, Sato E, Osato T. Gastric carcinoma : monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 9131-9135.
- 5) Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992 ; 140 : 769-774.
- 6) Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 1250-1254.
- 7) Leoncini L, Vindigni C, Megha T, Funto I, Pacenti L, Musaro M, Renier A, Seri M, Anagnostopoulos J, Tosi P. Epstein-Barr virus and gastric cancer : data and unanswered questions. *Int J Cancer* 1993 ; 53 : 898-901.
- 8) Selves J, Bibeau F, Brousset P, Meggetto F, Mazerolles C, Voigt J-J, Pradere B, Chiotasso P, Delsol G. Epstein-Barr virus latent and replicative gene expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 1996 ; 28 : 121-127.
- 9) Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, Wang HP, Lin JT. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma : relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 1031-1038.
- 10) Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer* 1955 ; 9 : 377-85.
- 11) Chang KL, Chen YY, Shibata D, Weiss LM. Description of an *in situ* hybridization methodology for detection of Epstein-Barr virus RNA in paraffin-embodied tissue, with a survey of normal and neoplastic tissues. *Diagn Mol Pathol* 1992 ; 1 : 246-255.

- 12) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading gastritis: The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1161-81.
- 13) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969 ; 3 : 87-97.
- 14) Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y, Shimizu N, Takada K, Matsusaki K, Toda T, Matsumoto Y, Tada M, Okita K. Endoscopic and pathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997 ; 45 : 236-242.
- 15) Yanai H, Murakami T, Yoshiyama H, Takeuchi H, Nishikawa J, Nakamura H, Okita K, Miura O, Shimizu N, Takada K. Epstein Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. *J Clin Gastroenterol* 1999 ; 29 : 39-43.
- 16) Miller G. Epstein-Barr virus ; biology, pathogenesis, and medical aspect. In : Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsh MS, Melnick JL, Monath TP, eds. *Virology*. 2nd ed. New York : Raven Press 1990 : 1921-58.
- 17) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1995 ; 75 : 2789-93
- 18) Nishikawa J, Imai S, Oda T, Kojima T, Okita K, Takada K. Epstein-Barr virus promotes epithelial cell growth in the absence of EBNA2 and LMP1 expression. *J Virol* 1999 ; 73 : 1286-1292.

A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma Located at the Gastric Mucosal Atrophic Border

Tatsuki NAKAZORA¹⁾, Hideo YANAI²⁾, Youhei NAKAMURA²⁾, Tomoko KITOU²⁾,
Kiwamu OKITA²⁾, Yusuke MATSUMOTO³⁾, Masaaki OKA⁴⁾, Kousuke SASAKI⁵⁾

1) Yamaguchi University School of Medicine (Student)

2) Internal Medicine I. and . Molecular Science & Applied Medicine

*3) Department of Internal Medicine, Ogori Daiichi General Hospital,
862-3 Shimogou Ogori-cho, Yoshiki-gun, Yamaguchi, 754-0002, Japan*

4) Surgery II. and . Molecular Science & Applied Medicine

5) Pathology II. and . Molecular Science & Applied Medicine

*1, 2, 4, 5) Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami kogushi, ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

The patient was a 62-year-old male with upper abdominal discomfort. He had Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma located at the gastric mucosal atrophic border. This case suggests chronic atrophic gastritis may be considered to be a cofactor in EBV-associated gastric carcinogenesis.