

胃癌の肝転移 high risk 症例の臨床病理学的検討

—とくに AFP 産生胃癌との関連について—

金沢大学がん研究所外科学教室

高橋 豊 磨伊 正義 秋本 龍一 荻野 知己
上田 博 北川 一雄 北村 徳治 沢口 潔
分田 保寛 上野 雅資

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON HIGH RISK CASES OF LIVER METASTASIS FROM GASTRIC CANCER —WITH REFERENCE TO AFP PRODUCING TUMOR OF THE STOMACH—

Yutaka TAKAHASHI, Masayoshi MAI, Ryuichi AKIMOTO,
Tomomi OGINO, Hiroshi UEDA, Ichio KITAGAWA,
Tokugi KITAMURA, Kiyoshi SAWAGUCHI,
Yasuhiro BUNDEN and Masashi UENO

Dept. Surgery, Cancer Institute Hospital, Kanazawa University

肝転移を合併しやすい胃癌の特徴を得るため、肝転移をともなった胃原発巣 5 cm 以下の 6 症例と 5 cm 以上の 26 症例を臨床病理学的に比較検討した。その結果、肉眼的には萎縮領域に発生した小型の Borrmann 2 型を呈し、組織型的には一般にいわれている乳頭状や高分化型よりむしろ、低分化型や中分化型に多く、しかも髄様型の増殖をとるという特徴が認められた。さらに血清 α -fetoprotein (AFP) げや Carcinoembryonic antigen (CEA) が陽性となる症例が多く、特に AFP は 6 例中 5 例も陽性であった。この 5 例中 3 例は、酵素抗体染色により胃原発巣に AFP の局在が証明された。一方 AFP 産生胃癌の特徴は、上述した肝転移を合併しやすい胃癌の特徴ときわめて類似しており、非常に興味深い所見と考えられた。

索引用語：胃癌の肝転移，AFP，髄様型未分化型胃癌

I. 緒言

近年胃診断学の飛躍的な進歩に加え、リンパ節郭清を中心とする胃癌手術式が確立したことにより、胃癌手術患者の予後は驚異的に向上した。しかしその中で、肝転移合併症例はきわめて予後が悪く、胃癌の治療において今後に残された重要な問題の一つである。この胃癌の肝転移に関しては、胃原発巣が小さいにもかかわらず、すでに肝に大きな転移をともなう症例も経験され、臨床家を悩ませている。そこで今回筆者らは胃

癌の最大径 5cm 以下と比較的小さいにもかかわらず、肝転移を合併していた胃癌 6 例に対し、臨床病理学的に検討した結果、AFP 産生能に関連して、興味深い特徴が得られたので報告する。

II. 対象と方法

当教室において 1975 年 6 月より 1984 年 1 月までの約 8 年半の間に手術された胃癌症例は 536 例で、そのうち肝転移が術前術後を通じて認められたのは 32 例 (6.0%) であった (腹膜播種を同時に合併した症例は除いた)。さらに切除された胃原発巣の最大径が 5cm 以下の症例は 32 例中 6 例 (18.7%) であった。この 5cm 以下の 6 例と 5cm 以上の 26 例を、臨床病理学的見地よ

<1984年6月13日受理> 別刷請求先：高橋 豊
〒921 金沢市米泉町4-86 金沢大学がん研究所外科

表1 肝転移をともなう胃原発巣 5 cm 以下の症例

症 例	年 齢	性	胃原発巣の大きさ	肉眼型	発生部位	組織型	間質	深達度	脈管浸襲	Serum AFP	Serum CEA
1. T.Y.	61	F	2.9(cm)	Borr. 2	M	pap	med.	ss β	v1, ly2	+	+
2. H.N.	60	F	4.0	Borr. 2	A	tub ₂	med.	ss β	v1, ly1	+	+
3. T.O.	55	M	4.0	Borr. 2	M	por	med.	ss β	v2, ly2	-	+
4. F.I.	70	F	4.7	Borr. 2	A	por	med.	pm	v2, ly1	+	-
5. Y.S.	53	M	4.7	Borr. 2	A	tub ₂	int.	se	v1, ly1	+	+
6. T.T.	69	F	5.0	Borr. 2	A	pap	med.	pm	v1, ly1	+	-

り胃癌取扱い規約³⁾に従って、年齢、性、肉眼型、部位、組織型、深達度、脈管浸襲、術前の血清 α -fetoprotein (以下 AFP) 値および Carcinoembryonic antigen (以下 CEA) 値などについて比較検討した。さらに血清 AFP 陽性症例に対しては、原発巣、肝転移巣、肝転移周囲の正常肝臓などに Peroxidase antiperoxidase (以下 PAP) 染色⁴⁾を施して検討を加えた。なお PAP 染色には、DAKO 社の PAP kit を使用した。

III. 成 績

胃原発巣5cm 以下の 6 症例と5cm 以上の26症例のまとめを、それぞれ表 1, 2 に示した。年齢、性では5 cm 以下の方に女性が多く見られる以外特徴は見られなかった。肉眼型は、すべての症例が限局性発育を示す小型の Borr. 2 型を呈し、また発生領域も前庭部、いわゆる萎縮領域に発生したものが多く見られた。組織型は poorly differentiated adenocarcinoma (por) 2 例, moderately differentiated adenocarcinoma (tub₂) 2 例, papillary adenocarcinoma (pap) 2 例と差はなかったが、5 例までが髄様型増殖 (medullary type) を示した。深達度は 6 例中 5 例までが、ss β までの ps(-) であるにもかかわらず、脈管浸襲は全例 ly, v ともに陽性であった。さらに 6 例とも、血清 AFP, CEA のいずれかの上昇が見られた。とくに 6 例中 5 例にも AFP の上昇が認められたことは、5cm 以上の群では26例中僅か 6 例しな認められていないことと比較すると、きわめて興味深い所見と思われた。

次に表 3 に AFP 陽性の 5 症例について、術前血清 AFP 値並びに原発巣などの PAP 染色の結果を示した。胃原発巣が PAP 染色で AFP 陽性を呈し、AFP 産生胃癌と考えられるのは 5 例中 3 例で、そのうち検討可能であった 1 例では、肝転移巣も同様に AFP 陽性であった。胃原発巣が PAP 染色で AFP 陰性であった残りの 2 例は、肝転移巣ならびに肝転移周囲組織にも

表2 肝転移をともなう胃原発巣 5 cm 以上の26症例のまとめ

年 齢	性	肉眼型	組織型	深達度	Serum AFP	Serum CEA
43-83歳 平均 61.4歳	M : F 22 : 4	Borr.1 2 Borr.2 16 Borr.3 7 Borr.4 1	pap 12 tub ₁ 6 tub ₂ 2 por 6 (med.4)	ps(-) 7 ps(+) 19	陽性率 6/26 (23.1%)	陽性率 17/26 (65.4%)

表3 血清 AFP 陽性症例に対する PAP 染色の検討

症 例	術前血清 AFP 値 (ng/ml)	PAP 染色		
		胃原発巣	肝転移巣	肝転移周囲の正常肝組織
1. T.Y.	44.8	-	/	/
2. H.N.	50.4	-	-	-
4. F.I.	6,950	+	+	-
5. Y.S.	412	+	/	/
6. T.T.	492	+	/	/

AFP 陽性細胞を指摘することができなかった。またこの 2 例は血清 AFP 値がいずれも 100ng/ml 以下であり、濃度依存性を示唆する所見であると思われた。

IV. 症 例

患者：69歳、女性

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和56年 9 月より全身倦怠感を認めるようになったため当科受診し、胃 X 線検査および内視鏡検査により、前底部前壁の Borr. 2 型を呈する進行胃癌と診断された。入院時現症では右季肋部に軽度の圧痛が見られ、正中部に肝を 2 横指触知した。超音波、肝スキャンにより、この部に一致して肝左葉外側区域の巨大な腫瘍が指摘された。臨床検査成績では、血清

図1 胃切除標本前底部前壁に4.7cm×4.0cmの Borr. 2型を呈する進行胃癌が認められる。

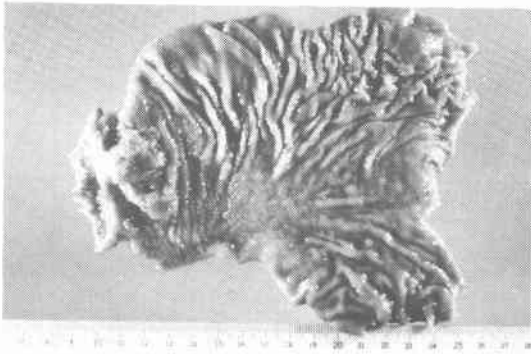


図2 病理組織像(HE) 髄様型増殖を示す低分化型腺癌。

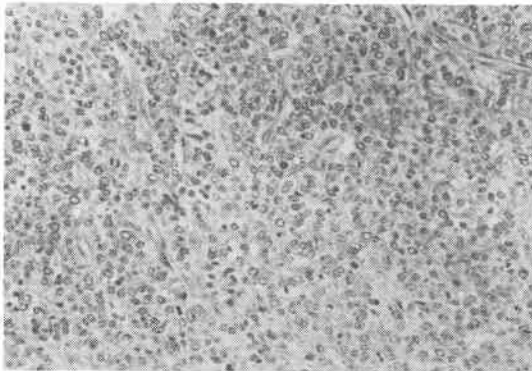


図3 酵素抗体染色(PAP法) 腫瘍細胞にAFPの局在が散在性に示されている。

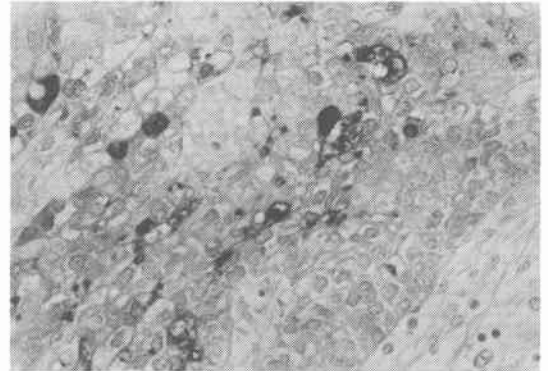


図4 腫瘍部位におけるAFP陽性部のシェーマ(胃原発巣と肝転移巣との比較)



AFP値が6,950ng/mlと著明な高値を呈し注目された。他には lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) の軽度上昇を見る以外、CEA などには異常所見は認められなかった。

手術所見：手術はR₂ 郭清をともなる胃部分切除および肝左葉外側区域切除がなされた。胃切除標本(図1)の如く、幽門前庭部に大きさ4.7cmの Borr. 2型の進行胃癌が認められ、組織は髄様型増殖を示す低分化型腺癌(por, med.)であり(図2)、深達度はpm表層、リンパ節転移は一群(n₁)のみに認められた。切除された肝転移巣は7.5×5.0cmと巨大なもので、組織型は胃原発巣と等しく、低分化型腺癌であった。なお術中右葉にも小転移巣を認めたが、切除するには至らなかった。

術後経過：mitomycin C, Futrafal, OK-432などによる免疫化学療法を施行しつつ、血清AFP値を追跡したところ、術後2カ月で54.1ng/mlにまで下降し、

その後3カ月間はほとんど変化なく経過したが、正常範囲には下がり切らなかった。この間、患者自身も経過良好であったが、術後7カ月目よりAFPが急上昇を示すと同時に、多発性肝転移が出現し、昭和57年8月(術後10カ月目)肝不全により死亡した。剖検所見では、肝転移巣は肝の3分の2を占めるに至っていた。

免疫組織学的検討：図3に示すごとく、PAP染色ではAFP陽性細胞が散見され、胃原発巣におけるAFPの局在が証明された。陽性細胞と陰性細胞は形態学的に差異は認められず、その出現部位にも特徴は見られなかった。肝転移巣をPAP染色でも同様に、AFP陽性細胞と陰性細胞がモザイク状に認められた。図4は胃原発巣と肝転移巣におけるAFP陽性部のシェーマ

であるが、全体に対する陽性部の比率が、両者間ではほぼ等しいことが注目される。すなわちAFP産生性の細胞が、選択的に肝転移をするのではないことが推測された。なお転移巣周囲の正常組織には、まったくAFPの局在を見いだすことができなかった。

V. 考 察

肝転移をともなる胃癌の組織型は、一般に乳頭状および分化型腺癌に多いとされている。その理由として、これらの乳頭状および高分化型腺癌では、血管内に脱落しやすく、しかも細胞塊として脱落するので、肝内門脈系に塞栓充満しやすく、着床、増殖を起こす可能性が高いことがあげられている²⁾。高分化型の多い大腸癌が胃癌に比べて肝転移合併率が高いのも、これを支持する所見と思われる。しかし最近肝転移合併率の低い低分化型腺癌においても、髓様型の増殖を示すものは、肝転移を合併しやすいと報告されるようになった。そのため、乳頭状および高分化型腺癌に肝転移合併率が高いのは、それらのほとんどが髓様型の増殖をとることによるのではないかと推測されつつある。さらに木村ら⁴⁾は、肝転移をともなる原発巣5cm以下の胃癌7例中6例が、髓様型の低分化腺癌であったと報告している。

先に筆者ら⁵⁾は時間学的検討により“肝転移が発生するのは、胃原発巣が5cmをこえてから”と報告した。そこで今回肝転移をともなる胃原発巣5cm以下の症例を“肝転移を発生しやすい胃癌”と考え、臨床病理学的観点より若干の検討を加えた。その結果、6例中髓様型の低分化2例、中分化2例となり、5cm以上の症例に比べるとかなり木村ら⁴⁾の報告と合致する所見のように思われた。肉眼型は6例とも萎縮領域に発生した。佐野⁶⁾の言うUI(+)⁷⁾のIIa+IIc進行型ともいべき小型のBorr. 2型であることが注目された。また深達度は5例までがps(-)であるのに対し、すべての症例がly, v因子ともに陽性であることから、深達度の浅い時期にすでに強い脈管侵襲をきたしやすいという生物学的態度が推察された。さらに今回検索対象となった肝転移症例の血清AFP値およびCEA値を検討したところ、それぞれ5例、4例が陽性であった。とくにAFP陽性症例は5cm以上の症例では23.1%であったのに比べると、きわめて高い陽性率を示した。またこの5例中3例までが、胃癌組織内にAFPの局在が証明され、いわゆる“AFP産生胃癌”といえる症例であった。

一般にAFP産生胃癌の特徴として、肉眼型はBorr.

2型、3型に多く、組織型は髓様型を示す低分化型に多いとされ、また肝転移合併率はきわめて高く63.6%~73.7%と報告されている^{7)~9)}。つまり今回検討した肝転移をともなる胃原発巣が5cm以下の胃癌の特徴と、AFP産生胃癌の特徴がきわめて類似性を示し、しかも共通症例が6例中3例も認められることが注目に値する。またこれはAFP産生胃癌において、AFPを産生する細胞がゆえに肝転移しやすいのか、あるいは肝転移しやすいためAFPを産生するようになったかという興味深い問題にもつながると思われた。

髓様型低分化型腺癌が、なぜ他の組織型に比較して肝転移しやすいかについては、今後詳細な検討が必要と思われるが、筆者らは、①単位面積(体積)当たりの細胞数が他の組織型に比べてかなり多い、②デスモゾームの発達により細胞と細胞との結合が強い¹⁰⁾、③静脈浸襲をきたしやすい、の3つによると推論し、現在電頭的に検索中である。

最後に、臨床的見地よりこれら肝転移合併症例の治療にわたっては、肝合併切除を加えることが、予後の面から見て有効であることは論をまたない。また今後さらに、こういった“肝転移 high risk 症例”に対しては、Angio CT, 術中エコーなどにより、小転移巣の発見に努めるとともに、積極的に合併切除すべきであると思われる。また転移巣が見つからなくとも、術中肝動脈に抗癌剤のone shotなど、“先回り”的な化学療法を施行し、予後の改善に一助をなさねばならないと考えられる。

VI. 結 語

肝転移をともなった胃原発巣5cm以下の6症例を、5cm以上の26症例と臨床病理学的に比較検討することにより、次の結果を得た。

① 肉眼的には萎縮領域に発生した小型のポールマン2型を呈し、組織型では低分化型や中分化型に多く見られ、そのほとんどが髓様型の増殖を示した。

② 血清AFPやCEAの陽性率が高く、とくにAFPは6例中5例も陽性であった。さらにこの5例中3例は、酵素抗体染色により胃原発巣にAFPの局在が証明された。

③ 一方AFP産生胃癌の特徴がこれらの所見ときわめて類似しており、その関連性が注目された。

④ 以上の臨床病理学的特徴を踏まえ、肝転移 high risk 症例に対しては、積極的に小転移巣の発見に努めるとともに、“先回り”的な化学療法が必要と考えられた。

文 献

- 1) Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ et al : The unlabeled antibody-enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 18 : 315—333, 1970
- 2) 安富正幸, 丸山次郎, 桂 康博ほか : 転移性肝癌の治療と予後. *外科* 45 : 137—142, 1983
- 3) 胃癌研究会編 : 胃癌取扱い規約(第10版). 東京, 金原出版, 1979
- 4) 木村 修, 万木英一, 岡本恒之ほか : 肝転移・肝再発のみられた胃癌の病理組織学的特徴—とくに髄様型低分化腺癌について—. *癌の臨* 30 : 131—137, 1984
- 5) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一 : 胃癌肝転移症例の natural history よりみた検討. *日消外会誌* 16 : 2067—2073, 1983
- 6) 佐野量造 : 胃疾患の臨床病理. 東京, 医学書院, 1974, p54—59
- 7) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一ほか : AFP 産生胃癌—その2つの異なる biological behavior について—. *癌の臨* 29 : 19—24, 1983
- 8) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田祐吉ほか : ヘパトーマ, 悪性奇形腫以外の α -fetoprotein 陽性癌についての考察—全国調査結果を中心として—. *癌の臨* 20 : 376—382, 1974
- 9) 佐藤幹雄, 三戸康郎, 荒木貞夫ほか : α -フェトプロテイン産生胃癌. *癌の臨* 799—803, 1982
- 10) 北岡久三, 未舛恵一, 広田映五 : 細胞間結合様式と転移—胃癌の門脈血行性肝転移—. *癌の臨* 18 : 534—537, 1972