

α -Fetoprotein 高値を示した胆嚢癌の1例

大阪警察病院外科

岩瀬 和裕 金 昌雄 松岡 国雄 平田 展章
山本 文夫 高橋 俊樹 岸本 康朗 前田 克昭
藤田 修弘 北川 晃

大阪大学第1外科

中 尾 量 保

A CASE OF CHOLECYSTIC CANCER WITH HIGH LEVEL ALPHA-FETOPROTEIN

Kazuhiro IWASE, Chang-Woong KIM, Kunio MATSUOKA,
Noriaki HIRATA, Fumio YAMAMOTO, Toshiki TAKAHASHI,
Yasuro KISHIMOTO, Katsuaki MAEDA, Nobuhiro FUJITA
and Akira KITAGAWA

Department of Surgery, Osaka Police Hospital

Kazuyasu NAKAO

The First Department of Surgery, Osaka University Medical School

索引用語：AFP 陽性胆嚢癌，AFP の PAP 染色

はじめに

比較的最近になって、肝細胞癌ならびに胚芽細胞腫瘍以外の α -Fetoprotein (以下 AFP) 陽性悪性腫瘍がしばしば報告されてきているが、その多くは胃癌であり、過去本邦における AFP 陽性胆嚢癌の報告例は、今回調べた限りでは11例にすぎない。今回われわれは、術前血中 AFP 値3,470ng/ml と高値を示し、切除後5 ng/ml と著明に低下、その後転移・再発により再び695 ng/ml と上昇を示し、Peroxidase antiperoxidase (以下 PAP) 法により腫瘍細胞に AFP を確認しえた胆嚢癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：34歳，男性，建築業。

主訴：右季肋部痛。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和58年6月30日夜中突然右季肋部痛を自覚した。嘔気、嘔吐はなく、痛みは背部へ放散した。痛みは近医よりの投薬にて軽快し、その後痛みが無い状態に放置していたが、同年9月7日夜中再び右季肋部

痛が出現し近医入院となった。血液検査にて閉塞性黄疸を疑われ、精査加療の目的で当科へ紹介された。便通は正常で、タール便、灰白色便は認められなかった。また体重減少も認められなかった。

入院時現症：身長163cm，体重53kg，皮膚は軽度黄染し、眼球結膜は黄染著明であった。眼瞼強膜には貧血は認められなかった。腹部は平坦，肝・脾は触知せず，右季肋部に軽度の圧痛，抵抗を認めたが，Courvoisier 兆候は認めず，腫瘤も触知しえなかった。腹水は認められず，直腸指診にて異常所見はなかった。

検査所見：末梢血液像では，貧血なく，白血球は15,000/mm³と増多を認め，分画上核左方移動を認めた。肝機能検査では，T.P. 7.2g/dl，Alb 4.3g/dl，A/G 比1.5，GOT 88mU/ml，GPT 250mU/ml，T. Bil. 16.3mg/dl，D. Bil. 8.9mg/dl，ALP 19.9KAU， γ GTP 92mU/ml，LAP 200mU/ml，LDH 502mU/ml，チモール反応正常，クンケル反応正常，と閉塞性黄疸が疑われた。血清アミラーゼ値，腎機能検査，血清電解質は正常域にあった。なお，血清 Carcinoembryonic Antigen (CEA) 値は3.3ng/ml と軽度上昇を認め，血清 AFP 値は3,470ng/ml と著明な上昇を認めた。血清 Human Chorionic Gonadotropin (HCG) 値は正常域

であった。

画像診断：腹部超音波検査では、胆嚢は腫大、胆嚢内にはほぼ内腔全体を占める腫瘤形成を認め、著明な壁肥厚ならびに壁の不整を認め、総胆管ならびに肝内胆管に拡張が認められた(図1)。コンピューター断層写真でも同様の所見が得られたが、肝内侵襲は不明瞭であった。経皮経肝的胆道造影では総胆管に結石を1個認め、胆嚢は全く描出されなかった。血管造影では、胆嚢動脈の軽度拡張を認めた。

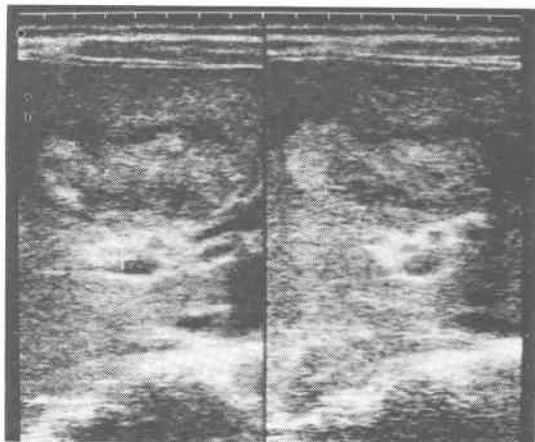
以上の所見より総胆管結石症ならびに胆嚢癌を疑い、経皮経肝的胆管ドレナージにて総ビリルビン値1.8 mg/dl にまで減黄をはかった上、昭和58年10月20日開腹した。

手術所見：開腹時、腹水はなく、腹膜は正常であった。胆嚢は緊満し、壁は著明に肥厚、白色変調を認め、胆嚢全体に腫瘤を形成し、胆嚢癌が疑われた。術中超音波検査では肝内転移は認められなかった。肉眼的には、肝床部から肝への浸潤は認められなかったが、腫瘍は明らかに漿膜面に出ていたため、胆嚢摘出術・肝部分切除術(肝右前下・中下区域、Couinaud IV, V Bisegmentectomy に準ずる)ならびにリンパ節郭清(R2)を行った。リンパ節は、12b1, 12b2, 13a, に転移を認めた¹⁾。なお総胆管結石に対しては、総胆管切開術ならびにT字管ドレナージ術を施行し、総胆管内にコレステロール系結石1個を認めた。

切除標本：腫瘍は13×10×8cm, 黄白色、充実性で、胆嚢底・体部を中心としてほぼ胆嚢の内腔全体を満た

図1 腹部超音波検査

胆嚢は腫大、胆嚢内の腫瘤形成を認め、著明な壁肥厚ならびに壁の不整を認めた。



していたが、肝床部から肝への浸潤ならびに胆嚢管への浸潤は認めなかった(図2)。症例は、取扱い規約上、Gfhn, circ, S₂, Hinfo, H₀, B₀, P₀, N₂ (+), M (-), St (-), の Stage III であった¹⁾。

病理組織所見：腫瘍は、粘膜面より髄様増殖を示し内腔面への隆起性増殖が見られ、胆嚢癌と診断された。また、肝床部への増殖があり被膜まで達し、ごく一部では肝実質内への侵襲が見られた。腫瘍細胞は medullary~tubular な増殖が主であるが、papillary pattern も見られた。また、N/C 比は大であるが、cytoplasm は顆粒状で比較的豊富であった(図3 a)。所属リンパ

図2 摘出標本

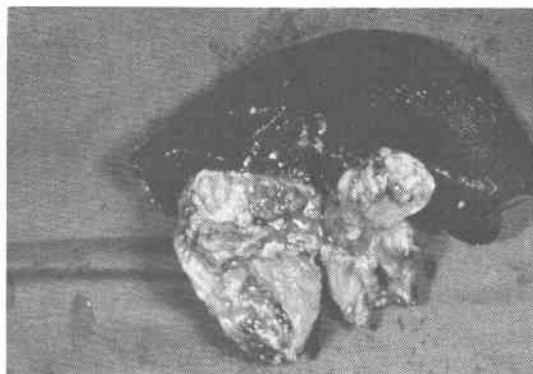


図3 a 切除標本組織像。×20, H.E. medullary~tubular な増殖を主とする胆嚢癌と診断された。

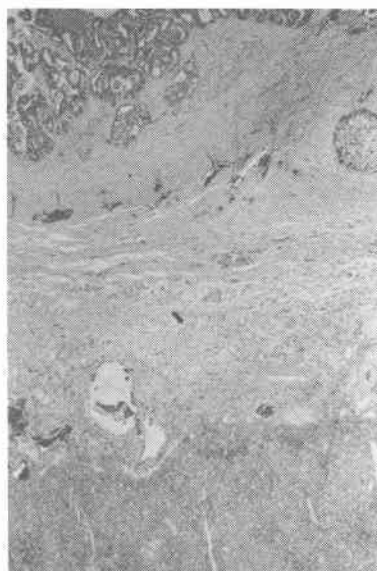
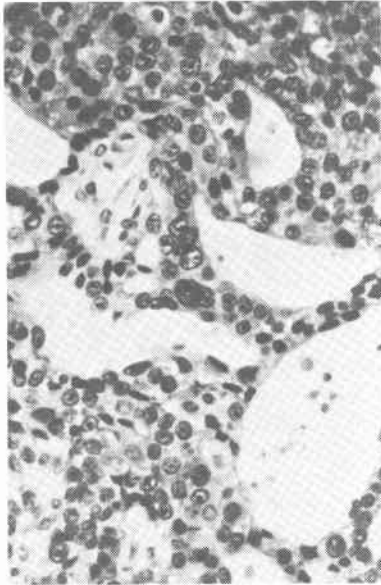


図3b 切除標本組織像。×200, P.A.P.

PAP法において、腫瘍細胞の胞体内に陽性反応が見られた。



節にも同様の腫瘍細胞の転移を認めた。

市販ウサギ抗AFP血清(国際試薬社製)を用いた酵素抗体法(PAP法)では、いずれの組織型の部分においても、腫瘍細胞の胞体内に陽性反応が見られた(図3b)。しかし、肝組織には肝硬変の所見は認められず、腫瘍に接した正常肝細胞においては陽性反応は認められなかった。

術後経過: 術後経過はおおむね良好で、患者は術後6週間で退院した。血清AFP値は速やかに低下し、術後8週間目には5ng/mlと正常値を示した。しかし、術後5カ月目ごろより腹水貯留を認め、腹腔穿刺液の細胞診で癌細胞を確認、癌性腹膜炎と診断された。また、コンピューター断層写真では、多数の肝転移ならびに膵頭部周囲のリンパ節転移と思われる像が認められ、患者は術後10カ月目に癌性腹膜炎により死亡した。なお、血清AFP値は術後4カ月目ごろより徐々に増加し、死亡直前には695ng/mlにまで上昇した。

剖検所見: 腹膜・腸間膜に播種性転移を認め、肝内にも多数の転移巣を認めた。また、大動脈傍リンパ節にも多数の転移を認めた。各転移巣からの癌細胞には、PAP染色法により、AFPが証明された。

考 察

一般に血中AFP値は、肝細胞癌ならびに胎生期癌や卵黄嚢腫瘍などの胚芽細胞腫瘍において高頻度に高

表1 AFP陽性胆嚢癌本邦報告例

	報告者	症例	初診時AFP値 (ng/ml)	肝転移	切除	組織診断	予後
1	'74 都志見ら ⁶⁾	32 ♀	380000	⊕	⊖	硬性乳頭状腺癌	1M 死亡
2	'75 加藤ら ⁷⁾	65 ♀	4400	⊕	⊖		死亡
3	'75 吉田ら ⁸⁾	63 ♂	140000	⊕	⊖	乳頭状腺癌	3M 死亡
4	'76 角田ら ⁹⁾	71 ♀	30000以上	⊕	⊖	膽管腺癌	3M 死亡
5	'77 佐藤ら ¹⁰⁾	68 ♀	800	⊕	⊖	膽管腺癌	1M 死亡
6	'78 宮坂ら ¹¹⁾	70 ♀	4500	⊕	⊕	乳頭状腺癌	5M 死亡
7	'78 歌川ら ¹²⁾	79 ♀	25000	⊕	⊖	腺癌	死亡
8	'79 全ら ¹³⁾	66 ♂	320	⊕	⊖	低分化型腺癌	6M 死亡
9	'80 藤本ら ¹⁴⁾	67 ♀	3200	⊕	⊖		4M 死亡
10	'80 奥田ら ¹⁵⁾	69 ♀	8600	⊕	⊖	腺癌	1M 死亡
11	'80 宮崎ら ¹⁶⁾	68 ♀	1800	⊕	⊖	胆管腺癌	死亡
12	'84 自験例	34 ♂	3470	⊖	⊕	腺癌	10M 死亡

値を示すとされているが²⁾、1970年 Bourreille³⁾および O'Connor ら⁴⁾の胃癌および膵癌におけるAFP陽性例の報告以来、今日までに各種癌におけるAFP陽性例がしばしば報告されてきている。しかしその多くは胃癌であり、加藤ら⁵⁾のヘパトマ・悪性奇形腫以外のAFP陽性癌71例の集計においても、胃癌が57例と大半を占め、続いて膵癌6例であり、胆嚢癌は2例にすぎない。今回われわれの調べた限りでは、本邦におけるAFP陽性胆嚢癌は、自験例1例を含めて12例であった(表1)。胃癌や胆嚢癌などで血中AFP値が高値を示す原因として、まず第1に、多くの症例が肝転移を有することから⁵⁾、再生現象による幼若肝細胞の出現などにより転移単周辺の肝組織がAFPを産生するとの報告がある¹⁷⁾。今回のAFP陽性胆嚢癌の集計においても、主病変のみが確認された時点ではAFP陰性でありながら、画像診断もしくは剖検にて肝転移が証明されるのと呼応して血中AFP値が高値を示した症例の報告も散見される⁹⁾¹³⁾。

しかし一方、1971年、Bernades ら¹⁸⁾の肝転移も肝癌もないAFP陽性胃癌症例の報告以来、原発あるいは転移巣の癌組織自体にAFPが証明されるとする報告¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾も多く、最近では、少なくとも血中AFP値が非常に高値を示すものについては、癌自体よりのAFP産生は間違いないところと考えられている²¹⁾。自験例では、原発巣、リンパ節転移巣、肝転移巣の癌細胞においてはPAP染色陽性であり、AFPの局在が証明されたが、肝転移巣周辺の正常肝細胞内ではPAP染色は陰性であった。このことから、本症例においては、癌細胞自体からのAFP産生が強く疑われた。児玉ら²¹⁾は、AFP陽性胃癌の特徴として、“明るくぬけた細胞質”の存在を報告しているが、今回の胆嚢癌症例においては特徴的な所見は認められなかった。

さて、自験例を含めた AFP 陽性胆嚢癌12例につき検討する。発症年齢は32~79歳、平均62.7+14.4歳、性別は男性4例、女性8例とやや女性に多く、これらは胆嚢癌全体の集計²²⁾とほとんど差はなかった。初診時 AFP 値は320~380,000ng/ml とかなりのばらつきを示した。自験例を除く11例はいずれも肝転移を有する Stage IV の症例であり、1例においても姑息的胆嚢摘出術が施行されているものの根治的治療のなされた症例はなく、全例6カ月以内に死亡している。これに対して、自験例では術中超音波検査においても肝転移は認めず、根治的切除術を施行、術後積極的な化学療法を追加したにもかかわらず、術後10カ月目に死亡した。12例中、姑息的あるいは根治的切除術の施行されたものは自験例を含めて2例であるが、いずれも原発巣切除後、血中 AFP 値は著明に低下し、転移再発と同時に再び著明に上昇している。少なくともこの2例においては、血中 AFP 値の変動が癌の消退、増殖を反映している可能性が示唆された。診断技術および治療成績の向上により、各種臓器における AFP 陽性癌の報告はこれからも増えてくるものと考えられるが、今後の、各種癌における多面的機能ならびに AFP 産生機序の解析が待たれる。

まとめ

PAP 染色にて腫瘍細胞中に AFP を証明し、術後血中 AFP 値が正常化した胆嚢癌の1切除例を経験したので、本邦報告例の集計を加えて報告した。

文献

- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取り扱い規約。東京、金原出版、1981
- 2) Nørgaard-Pedersen B, Raghavan D: Germ cell tumors: A collaborative review. *Oncology* 1: 327-331, 1980
- 3) Bourreille J, Metayer P, Sauger F et al: Existence d'alpha foeto protein au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. *Presse Med* 78: 1277-1281, 1970
- 4) O'conor GT, Tatariov YS, Abeiev GI et al: A collaborative study for the evaluation of a serologic test for primary liver cancer. *Cancer* 25: 1091-1096, 1970
- 5) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田祐吉ほか：へパトーマ、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
- 6) 都志見隆, 米沢貞次, 小西健吉ほか：広汎な肝転移を来し α -フェトプロテイン陽性を呈した胆嚢癌の1剖検例。日消症会誌 71: 302, 1974

- 7) 加藤正孝, 渡辺和則, 山田昌夫ほか： α_1 -Fetoprotein 陽性外肝原発性悪性腫瘍の2症例（胆嚢癌、胃癌）について。日消病会誌 72: 326, 1975
- 8) 吉田象二, 諸橋芳夫, 中村和之ほか：AFP 陽性を示した胆嚢原発の転移性肝癌の1例。日内会誌 64: 168, 1975
- 9) 角田秀雄, 菊地 晃, 斉藤昭夫ほか： α -Fetoprotein 陽性癌（胃癌、胆のう癌）の2例。総合臨 25: 2405-2409, 1976
- 10) 佐藤家隆, 増田久之, 井上修一ほか：AFP 陽性であった肝転移胆のう癌の1剖検例。日消病会誌 74: 1093, 1977
- 11) 宮坂京子, 梶島悌蔵, 浜口裕之ほか： α -フェトプロテイン強陽性を呈し陶器様胆のうに合併した胆のう癌の1例。臨放線 23: 589-592, 1978
- 12) 歌川亨一, 市田文弘：下血を主徴とし、 α -Fetoprotein 陽性を呈した胆のう癌の1例。日内会誌 67: 547-1978
- 13) 金 清一, 石黒信吾, 大西俊造ほか： α -Fetoprotein 陽性を呈し診断困難であった胆嚢癌の1剖検例—本邦における過去10年間の剖検胆嚢癌2808例の統計的考察を加味して—。癌の臨 25: 1437-1442, 1979
- 14) 森本哲雄, 菅 真美, 菅 大三ほか： α -Fetoprotein 陽性を示した胆のう癌の1症例。日内会誌 69: 1364, 1980
- 15) 奥田博明, 戸松 成, 白鳥敬子ほか：著名 AFP 高値を示した胆嚢癌の1例。日消病会誌 77: 820, 1980
- 16) 宮崎芳博, 高岡愛明, 大木義弘ほか： α -Fetoprotein 陽性を呈した胆嚢癌の1例。日消病会誌 77: 513, 1980
- 17) 新沢陽英, 笠島 武, 平野雄一郎ほか：消化器癌における α -fetoprotein の Peroxidase antiperoxidase (PAP) 法による検討。日消病会誌 77: 1250-1256, 1980
- 18) Bernades P, Schlegel N, Potet F et al: Cancer de la vesicule biliare avec alpha fetoprotein. *Nouv Presse Med* 6: 1297, 1971
- 19) Nishimura H, Okamoto Y, Takahashi M et al: Occurrence of α -Fetoprotein, Regan isoenzyme, and variant alkaline phosphatase in the serum of a patient with gastric cancer. *Gastroenterology* 71: 197-499, 1976
- 20) Okita K, Noda K, Kodama T et al: Cartinofetal proteins and gastric cancer: The site of alpha-fetoprotein synthesis in gastric cancer. *Gastroenterol Jpn* 12: 400-406, 1977
- 21) 児玉孝也, 柴山和夫, 金井福栄ほか：特異な肉眼的形態を呈した α -Fetoprotein 産生胃癌の1例。日外会誌 85: 77-81, 1984
- 22) 大阪府衛生部, 大阪府立成人病センター, 大阪府医師会編：大阪府における癌登録—癌の罹患と医療—(第37報)。大阪, 1980, p1-74