# Alpha-Fetoprotein 産生胃癌の1例

北海道大学医学部第1外科

 小笠原和宏
 西田
 修
 松江
 弘一
 木村
 純

 川村
 明夫
 中西
 昌美
 佐野
 文男
 内野
 純一

 同
 第1病理

名取 孝 石 倉 浩

## A CASE OF $\alpha$ -FETOPROTEIN PRODUCING GASTRIC CANCER

# Kazuhiro OGASAWARA, Osamu NISHIDA, Hirokazu MATSUE, Jun KIMURA, Akio KAWAMURA, Yoshimi NAKANISHI, Fumio SANO and Junichi UCHINO

lst Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
Takashi NATORI and Hiroshi ISHIKURA

lst Department of Pathology, Hokkaido University School of Medimine

索引用語:α-fetoprotein, AFP 産生胃癌,胃癌の肝転移

#### I. はじめに

1964年, Tatarinov¹)は原発性肝細胞癌患者の血清中 に α-fetoprotein (AFP) が検出されることを報告した が、その後、本物質は肝の胎児性蛋白であることが判 明し、Yolk sac tumor や悪性奇形腫にもきわめて特異 性の高いことが明らかになった。一方, その後多くの 研究により、本蛋白は胃癌・膵癌・胆道癌などの他の 悪性腫瘍でも高値を示す場合のあることが指摘される ようになった2)3)が、一般にこれらは肝転移をともなう ことが多く, その値も肝癌より低値 (1,000ng/ml以 下)であるものがほとんどである。したがって、これ らの疾患で産生される AFP が真に腫瘍細胞で産生さ れているものかどうか議論の別れるところである。今 回, 著者らはきわめて高い AFP 値(最高26,713ng/ml) を示した胃癌の1例を経験した。本例は病理組織学的 にも胃腫瘍内に AFP の局在を証明しえており、興味 深い1例と考えられるので、ここに報告する。

### II. 症 例

患者:○笠○男、63歳、男性、

主訴:全身倦怠感,下血.

家族歴:父,胃癌にて73歳で死亡。母,心筋梗塞に て73歳で死亡。

<1986年10月15日受理>別刷請求先:小笠原和宏 〒060 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学第1 外科 既往歴:軽度の糖尿病以外,特記すべきことなし.

現病歴:1983年6月ごろより全身倦怠感を覚え,近 医を受診したが特に異常は指摘されなかった。しかし, 8月ごろより下血が頻回となったため,10月14日当院 第2内科を受診,即日入院となった。10月15日脳梗塞 発作を起こし,神経症状の安定を待ちつつ精査を行っ た結果胃癌と診断され,10月31日当科入院となった。

入院時現症:貧血あり、全身状態はやや不良。腹部に特記すべき異常を認めない。左上下肢に知覚異常を 伴う麻痺を認める。

検査所見:入院時の血液検査所見では,RBC  $436 \times 10^4$ , Hb 10.5 g/dl, Ht 33.3%であったが,これは輪血直後の値で,2週間後には RBC  $300 \times 10^4$ , Hb 8.5 g/dl, Ht 24.2%と持続性出血の存在を示していた。血清生化学検査では,総蛋白53 g/dlと低値を示すほかには特記すべき異常を認めなかった。腫瘍関連抗原の検索においては AFP が14,824.7 ng/ml と高値を示し,carcinoembryonic antigen(CEA)も5.4 ng/mlと上昇していた。

胃透視上,前庭部小弯側に境界不明瞭な隆起性病変を認めた(図1)。内視鏡検査では,前庭部小弯側やや後壁よりに出血と壊死をともなう表面不整な腫瘤がみられ,Borrmann 2型の進行胃癌と診断された。

超音波検査にて肝外側区に転移を疑わせる低エコー 像を認め、同部は computerized tomography (CT) 図1 胃透視 (腹臥位二重造影像), 前庭部小弯側に, 境界不鮮明な降起性病変を認めた,



図2 腹部 CT 像. 肝外側区に, 造影剤により enhance されない辺縁不整な low density area を認めた.



検査でも造影剤によって enhance されない low density area として描出されたため、胃癌の肝転移と診断された(図2).

手術所見:12月13日手術施行. 腫瘍は胃体部小弯を中心に前庭部にかけて広がっており、横行結腸間膜にまで浸潤がおよんでいた. 肝外側区に直径約4cm の結節状腫瘤を認め、癌脐を伴っており転移巣と診断された. また、前区および後区にも計 4 個の小結節状転移巣が認められた. 腹腔動脈根部のリンパ節は腺塊をなしていた. 腸間膜に播種性転移と思われる所見があったが断定はできなかった. 以上の所見(胃癌取扱い規約上, $S_3H_2P_0N_3$ (+)、Stage~IV)から根治的切除は

図3 切除胃標本、前庭部小弯に、中心壊死と出血をともなう隆起性腫瘤が認められ、さらにその周囲には不規則な降起が形成されていた。



図4 胃腫瘍割面. 腫瘍は塊状増殖を示しており, Borrmann 1型胃癌 (8×7×3cm) と診断された. 粘膜内浸潤が高度であり,これが原発性腫瘍であることを示唆している.



不能と判断されたため, 姑息的に胃亜全摘術および肝 外側区域切除が施行された.

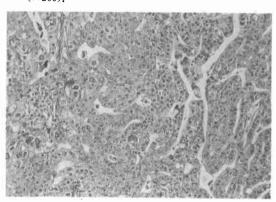
切除標本肉眼所見:胃には中心部に出血と壊死を伴う隆起性腫瘤( $8\times9\times3$ cm)を認める(図3)。 さらにその周囲には、あたかも潰瘍を取り囲む周堤のような不規則な隆起が形成されており、特異な二重構造を呈していた。割面では腫瘍は塊状増殖を示し、Borrmann1型胃癌と診断された(図4)。 肝転移巣  $(5\times3\times2$ cm)は分葉状で、一部壊死をともなっていた(図5)。

病理組織学的所見:比較的分化した癌細胞は,正常 粘膜と置き換わるように乳頭状および管腔状に増殖し ていたが,一部には胎児消化管のような未分化な細胞 群も見いだされた。また,粘膜下層から筋層にかけて 髄様増殖層を形成している細胞群は,大きく未分化な

図5 肝転移巣割面. 転移巣(5×3×2cm)は分葉状で, 一部壊死をともなっていた. 肝表面には癌脐が観察 された.



図 6 病理組織学的所見.大きく未分化な核と明るい 胞体を有し,低分化型の肝細胞癌に類似した細胞群 が,髄様増殖巣を形成しているのが特徴的であった (×200).



核と明るい胞体を有し,低分化型の肝細胞癌に類似した"hepatoid adenocarcinoma"の性格を有していた(図 6 ).肝転移巣もまったく同一の組織像を呈していた。本例は peroxidase anti-peroxidase technique (PAP法)により AFP 細胞の染色を行ったが,胃腫瘍内に陽性細胞の局在を証明しえた(図 7 ).なお,肝転移巣周囲の正常細胞からは AFP は検出されなかった。

電子顕微鏡像では、大きく chromatin に富み、しばしば核膜の欠損を伴う核が、細胞増殖の速さを示している(図8)。AFPは、癌細胞の胞体内、ことに粗面小胞体や核膜外層に証明された(Immunoperoxidase法)。

術後経過:術後は神経症状の増悪などもみられず、

図7 AFP 染色標本. 胃の腫瘍細胞内に、褐色に染まる AFP の局在が証明された. (PAP法. ×200)

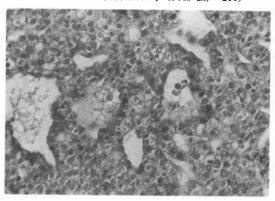
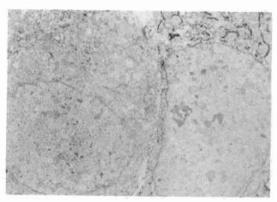


図8 電子顕微鏡像、核は大きく、chromatin に富んでいた。AFP は胞体内、ことに粗面小胞体や核膜外層 に証明された。(Immunoperoxidase 法、×14,000)



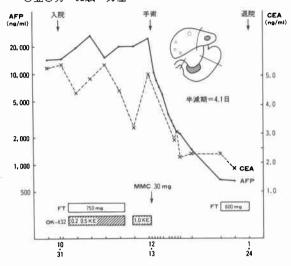
順調に経過した. 術前最高値で26,713ng/ml を示した AFP は術直後より半減期約4.1日で漸減したが, 退院 に至るまで正常域に復することはなかった(図 9). CEA(sandwich method)は術前5.4ng/ml であったが, 退院時には1.8ng/ml に減少した. 術後第4病日より癒着性イレウスの症状が出現したが, intravenous hyperalimentation (IVH)による保存的治療により軽快し, 片麻痺も漸次改善傾向を示したので, 1984年1月17日退院となった. 化学療法として Tegafur を経口投与した. その後, 当院を離れ静養していたが, 1984年12月15日, 肝転移の増悪により肝不全死した.

## III. 考 第

従来, 胃癌における AFP 産生の場については, 大別して二種類の報告があった。一方は胃癌組織自体がAFP を産生するというものであり, 他方は胃癌が肝転

図9 AFP・CEA の推移、AFP は術前の化学療法で はほとんど変化せず、手術直後から急激に減少した が、退院まで正常域に復することはなかった。CEA の動きはほぼ AFP に平行していた。

#### ○笠○男 63歳・男性



移をきたした場合に、転移巣周囲の肝細胞が反応性に 産生するというものである。西岡らりは酵素抗体法を 用いて胃癌細胞の核膜周囲に AFP による蛍光を認め たと報告し、佐藤らりは PAP 法により AFP 産生胃癌 の85.7%に AFP の腫瘍内局在を証明しているが、少 なくとも胃癌細胞自体が AFP 産生能を有しているこ とは間違いないと考えられる。

近年, AFP には2つの subtype が存在することが明らかになった<sup>6)</sup>. すなわち, concanavalinA との親和性により"hepatic type"と"germ cell type"の二つがあるとされるが, 本症例の場合88%が hepatic AFP であり, 癌組織が肝細胞癌類似の分化を示していることと深い関係があると思われる。さらに, 消化管癌と肝細胞癌では産生される AFP がクレチン親和性において異なることもわかり", 産生部位による AFP の識別への道が開かれた。

AFP 産生胃癌では細胞増殖速度が速く、また、このような細胞の多くは髄様増殖を示し、間質は毛細血管に富み、早期に血行性あるいはリンパ行性の転移をき

たしやすい<sup>8</sup>. AFP 産生胃癌に肝転移が多いのも、そのような理由によると思われる. 手術時、肉眼的に肝転移を認めない症例でも肝転移再発をみることが多い. 特に、術後 AFP 値が正常域に戻らなかった症例にこのような傾向が強く、かなり早期に細胞レベルの転移が成立しているものと考えられる. したがって、AFP の経時的観察が癌増殖速度の推定、手術や化学療法の効果の判定、再発の早期発見などにきわめて有用と思われる.

### IV. 結語

術前にきわめて高い AFP 値を示し、病理組織学的にも AFP 産生胃癌であることを証明しえた 1 症例を 経験したので報告した。

#### 文 葡

- Tatarinov YS: Presence of embryonal α-globulin in the serum of patients with primary hepatocellular carcinoma. Vopr Med Khim 10: 90-91, 1964
- Boureille 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: 1277-1278, 1970
- 3) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田佑吉ほか:ヘバトーマ・ 悪性奇形腫以外の α-fetoprotein 陽性癌について の考察一全国調査結果を中心として一。癌の臨 20:376-382, 1974
- 4) 西岡幹夫,沖田 極,藤田輝雄ほか:蛍光抗体法に よる肝癌組織内 α-フェトプロテインの検討。医の あゆみ 81:29-30, 1972
- 5) 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 28:799-803, 1982
- 6) Rouslahti E, Engvall E, Pekkala A et al: Developmental changes in carbohydrate moiety of human alphafetoprotein. Int J Cancer 22: 515—520, 1978
- 7) 宮崎 純,遠藤康夫,織田敏治: Crossed immunoaffino-electrophorasis による α-フェトプロテイ ンのクレチン親和性の分析。肝臓 22:1559 —1597, 1981
- 8) 北岡久三,末舛恵一,広田映五:細胞間結合様式と 転移一胃癌の門脈血行性肝転移一。癌の臨 18: 534-537, 1972