

Alpha-fetoprotein 産生 pm 胃癌の 1 例

兵庫県立成人病センター外科

中江 史朗 前川 陽子 河野 範男

中谷 正史 兼古 茂夫 藤原 順

神戸大学第 1 外科

斎 藤 洋 一

肝転移・リンパ節転移が認められない alpha-fetoprotein (以下 AFP) 産生 pm 胃癌の 1 例を報告する。

症例は69歳男性で血清 AFP は1,086ng/ml と異常高値を示し、胃透視と内視鏡で胃体部に Borrmann 2 型の腫瘍が認められた。生検で Group V が証明され、胃幽門側切除、R₂郭清が施行された。病理組織学的には、大部分は por であるが、一部に腺腔形成も認められ、深達度は pm で、n₀, stage I であった。ABC 法による免疫組織化学的検索では胃癌部に AFP の局在が証明され、腺管構造を示す部分より低分化で髄様構造を示す部分の方が陽性度が強かった。術後 AFP は正常化し、術後 1 年 5 か月を経た現時点でも再発の徴候は認めていない。

以上、AFP 産生胃癌の 1 例を報告するとともに、文献的考察を行った。

Key words: alpha-fetoprotein producing gastric cancer, immunohistochemical stain

はじめに

α -fetoprotein (以下 AFP) は、肝細胞癌と一部の胎児性癌の有力な診断指標であったが、近年肝臓以外の消化器癌¹⁾でも血清 AFP 高値を示す症例があいついで報告されてきている。その多くは胃癌で、肝転移を伴うなど、かなり進行した状態の症例が多い^{2)~5)}。

今回われわれは、深達度 pm, n₀, H₀, stage I の胃癌で術前に血清 AFP 高値を示し、胃切除と共に AFP 値の低下をみ、胃癌組織内に AFP の局在を証明しえた 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：特訴なし。

家族歴：特記すべきこと無し。

既往歴：17年前より本態性高血圧症にて内服治療中。

現病歴：1987年10月腰痛出現し、近医にて血液検査で AFP の高値を指摘された。同医で経過観察中 AFP の漸増傾向がみられ、精査目的にて1988年4月26日当

院に入院す。

入院時現症：身長163cm，体重63.5kg，貧血・黄疸無し。表在リンパ節触知せず。腹部では、剣状突起下で辺縁鈍表面平滑な弾性硬の肝を7.5cm 触知した。脾は触知せず。

入院時検査成績：検尿，検血一般に異常を認めず。血液生化学検査では GPT 53IU/l と軽度の肝機能障害を認めた。腫瘍マーカーは AFP 1,086ng/ml と著明高値を示したが、CEA と CA19-9 は正常域であった。

胃透視所見：胃体下部から前庭部にかけて小弯前壁に中心陥凹を伴う隆起性病変を認めた。

胃内視鏡所見：胃体下部前壁に Borrmann 2 型の腫瘍を認め生検で Group V と診断された。

腹部 computed tomography (CT) および超音波所見：肝，胆，脾には明らかな病変は認められなかった。

血管造影所見：固有肝動脈造影で血管の走行異常や tumor stain などの異常所見を認めず。

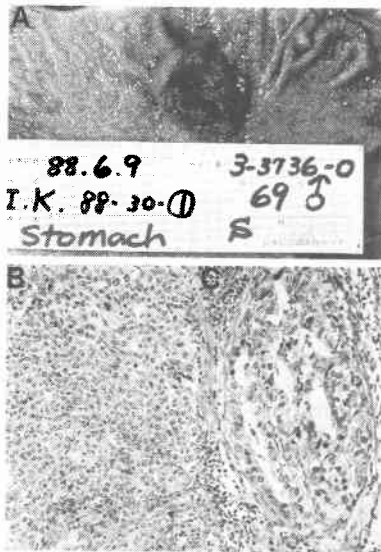
以上より胃体下部の 2 型の AFP 産生胃癌と診断し、1988年6月9日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹，S₁，P₀，H₀，N₀，Stage II (記載については胃癌取扱い規約⁶⁾に従った) と診断，R₂郭清を伴う幽門側胃普通切除術を施行，Billroth I 法にて再建した。

<1990年5月9日受理> 別刷請求先：中江 史朗
〒673 明石市北王子町13-70 兵庫県立成人病センター外科

切除標本の肉眼所見：腫瘍は胃体下部前壁から小弯にかけての4.5×4.2cmの2型の進行癌で、OW(-)・

Fig. 1 Advanced cancer of Borrmann 2 type was seen in the anterior wall of the lower gastric body near the lesser curvature (A). Histology of gastric cancer showed poorly differentiated adenocarcinoma (B) admixed with relatively differentiated parts (C). (B, C: H.E. stain ×200)



AW(-)であった(**Fig. 1A**).

病理学的所見：大部分は poorly differentiated adenocarcinoma (medullary) (**Fig. 1B**) であるが、一部に腺腔形成も認められた(**Fig. 1C**)。深達度は pm で $INF\alpha$, ly_0v_0 , $ow(-)$ $aw(-)$, n_0 (0/35), stage I であった。

また腫瘍内の AFP, CEA の局在を明らかにするため ABC (Avidin-Biotin-Peroxidase Complex) 法で染色を行った。AFP は髄様型低分化腺癌の癌細胞胞体内に褐色に染色され (**Fig. 2A**)、腺腔形成を示す部分では染色性が弱かった (**Fig. 2B**)。これに対し、CEA は両方の部分ともに弱陽性であった (**Fig. 2C, 2D**)。

術後経過：経過は良好で MMC・レンチナン・FT207 による免疫化学療法を施行した。術前に高値を示した血清 AFP は術後25日目には23.5ng/ml と指数関数的に減少し、AFP の値より回帰分析を行うと $y=ae^{bx}$ の指数回帰曲線に対し $a=1,052.25$, $b=-0.1652$, $r=0.9895$, $p<0.005$ と高い相関性がえられ、AFP の半減期は4.2日と算出された。術後29日目には10ng/ml 以下となり (**Fig. 3**) 平成元年11月28日現在外来で経過観察中であるが、再発の徴候は無い。

考 察

1974年の加藤ら¹⁾の集計によれば AFP 産生胃癌の肝転移の頻度は73.7%と高率で、stage・深達度からみ

Fig. 2 Immunohistochemically, AFP was strongly positive in the less differentiated and medullary parts (A) and was weakly positive in the relatively differentiated parts (B). CEA was weakly positive both in the less differentiated parts (C) and in the relatively differentiated parts (D). (A, B, C, D: ABC method ×200)

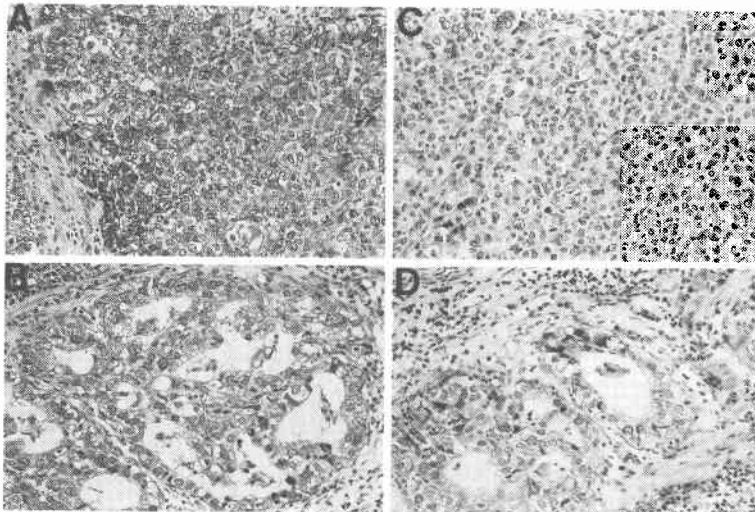
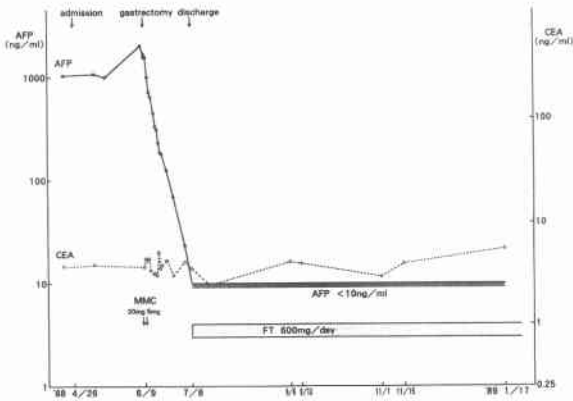


Fig. 3 Changes of AFP and CEA level in serum during clinical course.



ても進行例が多く^{2)~4)}, AFP産生早期胃癌はまれとされる。そこでわれわれは術前または経過中血清AFP高値を示した早期胃癌 (Table 1) と深達度 pm の胃癌 (以下 pm 胃癌) (Table 2) を文献的に集計し, 検討した。

早期胃癌はわれわれの検索しえた限りでは11例で, 深達度不明の1例を除くと10例中9例までが sm であった。肉眼型は不明例を除くと, I・1例, IIa・1例, IIc・1例, IIa+IIc・3例, IIc+III・1例と IIa+IIc が多かった。pm 胃癌は13例で肉眼型は不明4例を除くと, 1型・1例, 2型・4例, 3型・4例と諸家の報告¹⁴⁾と同様に2型と3型が大部分を占めた。

組織型では pap, tub 1, tube 2を分化型腺癌に, por

Table 1 Reported cases of early gastric cancer with elevated serum AFP in Japan

Case No.	Author	Age Sex	Gross type	Histology	Depth	H or h factor	P factor	N or n factor		s-AFP (ng/ml)		preope. s-CEA (ng/ml)	Tissue		Prognosis	Recurrence
								N	n	preope.	postope.		AFP	CEA		
1	Kondo ⁵⁾	62 M.		por	sm	h ₍₊₎				>10000	>10000		+	+		
2	Kondo ⁵⁾	67 M.		tub ₂	sm					209	<12.5		+	+		
3	Kondo ⁵⁾	60 F.		tub ₁	m				n(+)	<12.5	148		-	+		
4	Yokota ⁷⁾	48 F.	I	por (med)	sm	H ₀	P ₀	N(-)	n(-)	2780	390→0	1.45	+	-	3Y2M alive	
5	Miyake ⁸⁾	53 M.	II c+III	tub ₂	sm	H ₀	P ₀	N ₁ (+)	n ₁ (+)		15388		+	+	1Y9M death	liver
6	Ohota ²⁾	58 F.	II c	por		H ₀	P ₀	N(-)		48.6		2.3	-	+		
7	Sawada ³⁾		II a		sm	H ₀	P ₀		n ₁ (+)	50	<20		-		1Y alive	
8	Hirado ⁹⁾	54 M.	II a+II c	/ pap (tub ₁)	sm	H ₀	P ₀	N ₁ (+)			58471-24500		+	+	3Y9M death	liver lung
9	Takahashi ¹⁰⁾	73 F.	II a+II c	tub ₂ (med)	sm	H ₀	P ₀		n ₁ (+)	187			+		2M alive	
10	Kon ¹¹⁾	57 F.		tub ₂	sm	H ₀	P ₀		n(-)	177	1400→20200	52	+	+	1Y2M death	liver
11	Tanaka ¹²⁾	55 M.	II a+II c	por (med)	sm	H ₀	P ₀	N ₁ (+)	n ₁ (+)		39000	0.9	+	+	7M death	liver

med : medullary

Table 2 Reported cases of pm gastric cancer with elevated serum AFP in Japan

Case No.	Author	Age Sex	Gross type	Histology	H or h factor	P factor	N or n factor		s-AFP (ng/ml)		preope. s-CEA (ng/ml)	Tissue		Prognosis	Recurrence
							N	n	preope.	postope.		AFP	CEA		
1	Noda ¹³⁾	75 M.	1	por	H ₀	P ₀	N ₂ (+)		2380	140→<20	0.6	+	+	9M alive	
2	Noda ¹⁴⁾	65 M.	3	por	h ₍₊₎				15000		13.6	-		autopsy	
3	Noda ¹⁴⁾	78 M.	3	tub ₂	h ₍₊₎				11000		12.4	-		autopsy	
4	Kondo ⁵⁾	73 M.		tub ₁					158	<12.5		+	+		
5	Takahashi ¹⁵⁾	69 F.	2	pap (med)	H ₀	P ₀	N ₁ (+)	n ₁ (+)	492	48.9→46400	normal	+	+	8.5M death	liver
6	Takahashi ¹⁶⁾	70 F.	2	por (med)	H ₂	P ₀		n ₁ (+)	6950	54.1→11900	normal	+	+	10.5M death	
7	Ishikawa ¹⁶⁾	69 M.	3	pap	H ₀	P ₀	N ₁ (+)		2500	550→19000	5.7	+	+	1Y death	lymph node liver peritoneum
8	Hirado ⁹⁾	54 M.	3	pap	H ₂		N ₂ (+)		96627		202.5	+	+	autopsy	
9	Yamanaka ⁴⁾	67 F.			H ₀	P ₀	N ₁ (+)	n ₁ (+)	3210	554.5→41	1.1			2M alive	
10	Yamanaka ⁴⁾	75 F.			H ₀	P ₀	N ₁ (+)	n ₁ (+)	45	19.2	32.0				
11	Yamanaka ⁴⁾	56 M.			H ₂	P ₀	N ₂ (+)	n ₂ (+)	2212.9	1467.4→5504.5	17.3			3M death	
12	Yamamoto ¹⁹⁾	53 F.	2	tub ₂	H ₀	P ₀	N ₁ (+)	n ₁ (+)	500	11	normal	+	+		
13	Nakae	69 M.	2	por (med)	H ₀	P ₀	N(-)	n(-)	1086	<10	3.8	+	+	1Y5M alive	

med : medullary

と sig を合わせて未分化型腺癌に分類する²⁰⁾と、早期胃癌・pm 胃癌を合わせて分化型腺癌12例、未分化型腺癌 8 例であった。未分化型は全例 por で、間質量の記載がある 4 例はすべて髄様型であった。従来 AFP 産生胃癌は分化型腺癌が多い¹⁾とされてきた。しかし最近では自験例のごとく髄様型低分化腺癌の症例が数多く報告され²³⁾、また実際に AFP を産生している部分はこのような組織像を示す部分であるとされ²³⁾¹⁹⁾²¹⁾、自験例でも同様の傾向が認められた。これに対し CEA が陽性な部分は主として腺管形成を示す部分である¹⁹⁾²¹⁾という報告がみられるが、自験例ではいずれの部分も弱陽性で染色の程度に差は認められなかった。

肝転移は早期胃癌では記載が明らかな 9 例中 1 例で、pm 胃癌では12例中 5 例と、pm 胃癌では深達度を考えると高率であった²²⁾。AFP 産生胃癌は前述のごとく分化型腺癌または低分化型腺癌で髄様型の組織型が多い。これらは肝転移を来しやすい組織型でもあり²³⁾²⁴⁾、AFP 産生胃癌に肝転移の頻度が高い事と関連性があるものと思われる。これに対し腹膜転移は記載が明らかな17例全例で認められなかった。早期胃癌の組織学的リンパ節転移は 7 例中 5 例までが陽性で、早期胃癌としては高率²⁵⁾であった。また pm 胃癌ではその有無が明らかな 8 例のうち、自験例を除く 7 例全例が陽性で、自験例は pm 胃癌で組織学的リンパ節転移のなかった症例としては本邦初例であった。早期胃癌と pm 胃癌の予後と再発形式を検討すると、予後が明らかで治癒切除術が施行されたと思われる12例中 6 例が再発死し、再発形式は 4 例が肝転移再発、肝転移と肺転移の合併再発およびリンパ節転移と肝転移と腹膜転移の合併再発が 1 例ずつで腹膜再発より血行性転移による再発、特に肝再発が主体であった。以上より、AFP 産生胃癌では腹膜転移よりも肝転移が高率にしかもかなり早期に成立する可能性が示唆され、早期胃癌や pm 胃癌で術中肝転移を認めなくても微小転移が既に存在している場合が多いと推定され、術中抗癌剤の肝動注も必要ではないかと考えられる。

術前の血清 AFP 値は早期胃癌では1,000ng/ml 以上の症例は 2 例のみであったが、pm 胃癌では 9 例であり、pm 胃癌の方が血清 AFP 値が全体的に高いが、これは太田ら²⁾が述べているように産生細胞の量的な問題と思われる。術前の CEA 値は不明例が多いが、5 ng/ml 以上の症例は早期胃癌で 1 例、pm 胃癌で 6 例と pm 胃癌の方が概して高かった。以上より血清 AFP

値は、CEA と同様にある程度癌の深達度・stage と相関があるものと思われた。組織型との関係では、血清 AFP 1,000ng/ml 以上の症例は早期胃癌では 2 例ともに、また pm 胃癌でも 7 例中 4 例までが低分化腺癌で、このことは前述のように組織染色で AFP 陽性の部分がこのような低分化で髄様増殖を示す部分にあることと関連しているものと考えられた。

組織染色がされてい原発巣または転移巣が AFP 陽性の症例は21例中16例で、他の 5 例中剖検例の 2 例が肝転移周囲の肝細胞に AFP が陽性であった¹⁴⁾と報告され、残り 3 例²³⁾⁵⁾の術前血清 AFP 値は100ng/ml 以下であった。従来血清 AFP 高値胃癌では肝転移の頻度が高いため、AFP 産生の場合については、肝転移周囲の肝細胞が反応性に産生するのではないかとわかれてきた¹⁴⁾が、肝転移を有しない症例でも AFP 高値の症例が報告され¹⁹⁾、さらに胃癌摘出後血清 AFP 値が低下すること⁴⁾⁷⁾より胃癌細胞自体より AFP が産生されていることが証明されるようになり⁷⁾¹⁷⁾¹⁹⁾、このことが AFP 産生胃癌の必須の条件となってきた。また血清 AFP 値は非癌性肝疾患を否定するため 1,000ng/ml 以上で¹⁴⁾、胃癌の消長と相関することおよび補助的診断としてヌードマウスに移植し継代した腫瘍に AFP が確認できる²⁶⁾ことが AFP 産生胃癌の条件として挙げられている。われわれの症例はヌードマウスへの移植は行わなかったが、他の条件は満たしており、術後血清 AFP 値は半減期4.2日で指数関数的に減少して正常域に達し、術後 1 年 5 か月を経過した時点でも上昇はみられていない。AFP の半減期も石井ら²⁷⁾の示す3.1~5.1日の範囲内に属し、ほぼ AFP 産生病巣が完全に摘出された裏付けになると考えられ、予後が期待できる症例として経過観察していきたい。

文 献

- 1) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田祐吉ほか: ヘパトマ・悪性奇形腫以外の α -Fetoprotein 陽性癌についての考察—全国調査を中心として—。癌の臨 20: 376—382, 1974
- 2) 太田大作, 梶原義史, 原田英二ほか: Alpha-Fetoprotein 産生胃癌に関する臨床的, 病理学的検討。日消外会誌 18: 43—49, 1985
- 3) 沢田 勉, 内藤寿則, 江里口直文ほか: 血清 α -fetoprotein 高値原発胃癌 8 例における免疫組織学的検討。消外 8: 359—363, 1985
- 4) 山中英治, 中根恭司, 田中完児ほか: AFP 産生胃癌17症例の検討。癌の臨 32: 1934—1940, 1986
- 5) 近藤泰理, 生越喬二, 三富利夫ほか: Alpha-fetoprotein 高値胃癌症例の検討。癌の臨 29: 85—86, 1983

- 6) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約，第11版，金原出版，東京，1985
- 7) 横田欽一，成沢恒男，折居 裕ほか：AFP産生I型早期胃癌の一例。Gastroenterol Endosc 27：513-520，1985
- 8) 三宅 周，尾上公昭，安原高士ほか：多種の腫瘍マーカーが血中と組織中に認められた肝転移を伴った胃癌の1例—PAP法による組織学的検討を含めて—。医療 38：802-806，1984
- 9) 平戸純子，鈴木 豊，小坂橋宏ほか：血清 α -Fetoprotein異常高値を示した胃癌の2剖検例。病理と臨 4：429-434，1986
- 10) 高橋 豊，磨伊正義，荻野知己ほか：AFP産生胃癌の臨床病理学的検討—胃癌におけるAFPの意義—。日外会誌 88：696-700，1987
- 11) 近 裕：胃癌におけるCEA，AFP，CA19-9の血中濃度と免疫染色による産生能との比較検討。東京医大誌 46：555-562，1988
- 12) 田中 誠：肝内門脈腫瘍塞栓をきたしたAFP産生胃癌の肝転移症例。日臨外医会誌 49：81-87，1988
- 13) 野田健一，沖田 極，重田幸二郎ほか：胃癌細胞内にAFPの局在ならびにReganisoenzymeを証明しえた進行胃癌の2症例。日消病会誌 74：197-205，1977
- 14) 野田健一，沖田 極，竹本忠良：胃癌と α -Fetoprotein。臨と研 54：2610-2615，1977
- 15) 高橋 豊，磨伊正義，秋本龍一ほか：AFP産生胃癌—その異なる2つのbiological behaviorについて—。癌の臨 29：19-24，1983
- 16) 高橋 豊，磨伊正義，秋本龍一：胃癌の肝転移症例のnatural historyよりみた検討。日消外会誌 16：2067-2073，1983
- 17) 高橋 豊，磨伊正義，秋本龍一ほか：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—。日消外会誌 17：1732-1736，1984
- 18) 石川清司，城間 寛，国吉真行ほか： α フェトプロテイン産生胃癌の1例。沖縄医会誌 23：383-385，1986
- 19) 山本憲治，馬場榮治，亀田 博ほか：AFP産生胃癌の1例。北海道外科誌 32：383-286，1987
- 20) 中村恭一：胃癌の病理。金芳堂，京都，1972，p63-p65
- 21) 窪田孝蔵，肥後十道，中島幹夫ほか： α -fetoprotein産生胃癌の1例。印刷局医報 32：25-29，1986
- 22) 長山 瑛：pm胃癌の肉眼型別にみられる予後の差に対する解析—臨床病理学的並びに主癌病巣及び領域リンパ節にみられるhost-responseについて—。慈恵医大誌 98：167-185，1983
- 23) 中西昌美，佐野秀一，葛西洋一：肝転移を伴う胃癌の病態と手術適応。消外 7：1529-1533，1984
- 24) 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
- 25) 中村 毅，多淵芳樹，瀧口安彦ほか：早期胃癌の臨床病理学的検討。臨外 45：1273-1281，1984
- 26) 高橋 豊，北村徳治，沢口 潔ほか：AFP産生胃癌における肝転移に対する臨床病理学的検討。日消外会誌 16：395，1983
- 27) 石井 勝，戸澤辰雄，井上英士ほか：妊婦血清中の α -Fetoprotein。医のあゆみ 83：529-530，1972

A Case Report of pm Gastric Cancer Producing Alpha-Fetoprotein

Shiro Nakae, Yoko Maekawa, Norio Kohno, Seishi Nakaya, Shigeo Kaneko,
Jun Fujiwara and Yoichi Saitoh*

Department of Surgery, Center for Adult Disease, Hyogo

*First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

A case of alpha-fetoprotein (AFP) producing pm gastric cancer without liver and lymph node metastasis is reported. The patient was a 69-year-old male whose serum AFP level was abnormally high, 1086 ng/ml. X-ray and endoscopic examination revealed a tumor (Borrmann type 2) at the body of the stomach. It was confirmed as Group V by biopsy and the pyloric side of the stomach was resected and R₂ curettage was performed. Histopathological examination disclosed poorly differentiated adenocarcinoma admixed with relatively differentiated areas, limited to the tunica muscularis propria without lymph node metastasis. Immunohistochemically, the less differentiated and medullary areas were strongly positive and the relatively differentiated areas were weakly positive for AFP. The serum AFP level became normal after the operation and no recurrence was observed 1 year and 5 months later.

Reprint requests: Shiro Nakae Department of Surgery, Center for Adult Disease, Hyogo
13-70 Kitaouji, Akashi, 673 JAPAN