

## 肝転移を伴った $\alpha$ -fetoprotein 産生性 IIa+IIc 型早期胃癌の 1 例

国立療養所教賀病院外科

加藤 真史 木下 一夫 沢 敏治 吉光 外宏

金沢大学医学部第 2 外科

米村 豊 三輪 晃一 宮崎 逸夫

金沢大学医学部第 1 病理

松 井 裕

症例は58歳の男性。人間ドックで胃癌の診断を受け、手術目的で来院した。胃 X 線・内視鏡検査で胃前庭部後壁の IIa+IIc 型早期胃癌と診断した。血清  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) が91.3ng/ml と高値を示した以外、血液生化学検査および腹部エコー、computed tomography では異常所見はみられなかった。第 2 群リンパ節郭清を伴う胃亜全摘術を施行したが、肝前区域の表面に径2mm の白色腫瘍を認めためこれを核出した。胃癌の組織所見は髄様増殖を示す sm の低分化型腺癌でリンパ節転移はなかったが、肝の小病巣には転移が認められた。免疫組織学的検索により原発巣、肝転移巣ともに AFP の局在が証明された。術後経過は良好であったが micrometastasis の可能性が高いとの判断のもとに、UFT の投与を開始し Cisplatin, Mitomycin C, Etoposide の肝動注を 2 クール行った。この化学療法によって、術後再上昇を示した AFP は下降し正常域となった。

**Key words:**  $\alpha$ -fetoprotein producing gastric cancer, early gastric cancer, liver metastasis

### はじめに

$\alpha$ -fetoprotein (AFP) は原発性肝癌、胎児性癌の診断治療に重要な腫瘍マーカーであるが、胃癌においても少数ながら血清 AFP 高値の症例がみられる。近年免疫組織化学の進歩により、胃癌細胞内に AFP の局在が確認され、AFP 産生胃癌の概念は定着したものとなった。しかし、報告されている AFP 産生胃癌のほとんどは進行癌であり、早期癌は極めて少ない<sup>1)2)</sup>。今回われわれは、術中に肝転移が発見された AFP 産生性の IIa+IIc 型早期胃癌で、原発巣、肝転移巣ともに AFP の局在が証明された 1 例を経験し、その治療面においても示唆に富む症例と考えられたので、若干の文献的考察を加え報告する。なお、所見の記載は胃癌取扱い規約<sup>3)</sup>に準拠した。

### 症 例

患者：58歳、男性。

家族歴：母親が卵巣癌で死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成元年 8 月 29 日、成人病センター若狭分

院の人間ドックにて胃癌の診断を受け、9 月 11 日手術目的で当院に紹介入院となった。

入院時現症：自覚症状はなく、身体所見も異常を認めなかった。

入院時一般検査：一般の血液生化学検査は全く異常み認めなかったが、AFP が91.3ng/ml と上昇していた。Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), cancer antigen 125 (CA125) は正常範囲内であった。

胃造影 X 線検査：前庭部後壁に中央に陥凹を有する径約2.5cm の隆起性病変を認めた (Fig. 1a)。

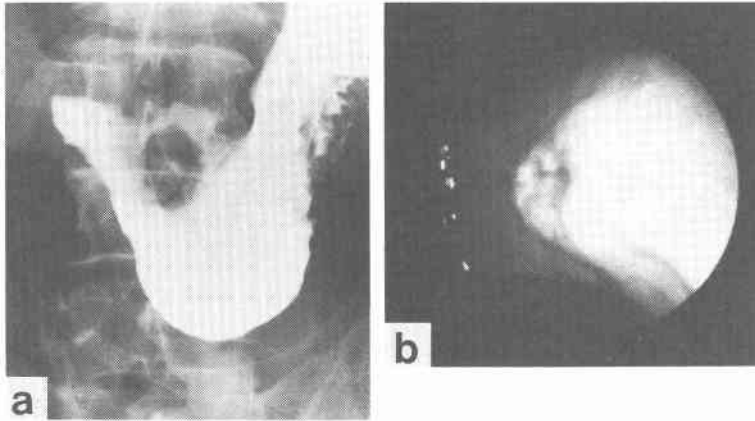
胃内視鏡検査：胃前庭部後壁に中心に不整な潰瘍を伴う隆起性病変が認められ、IIa+IIc 型早期胃癌と診断した (Fig. 1b)。生検にて低分化型腺癌の診断が得られた。

腹部エコー、computed tomography (CT)：肝転移、リンパ節の腫脹などは認めなかった。

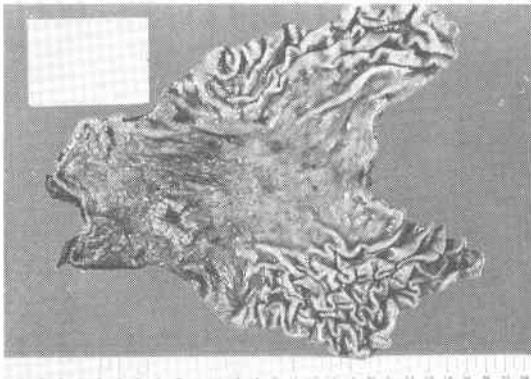
手術所見：9 月 18 日、上腹部正中切開で開腹した。腹水、腹膜播種、リンパ節の腫大は認めなかったが (P<sub>0</sub> N<sub>0</sub>)、肝右葉前区域の表面に径2mm の極めて小さな白色腫瘍を認めた。触視診および術中エコーではこれ以外に肝の病巣は認められなかった。転移の可能性もあ

<1990年 6 月 13 日受理> 別刷請求先：加藤 真史  
〒920-02 石川県河北郡内灘町 金沢医科大学一般消化器外科

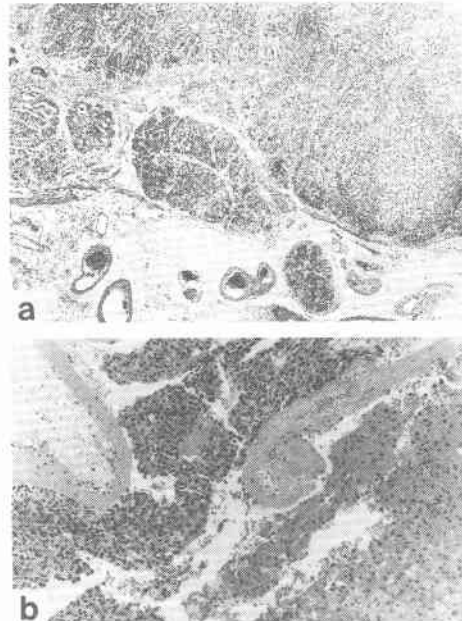
**Fig. 1** Upper GI series (a) and endoscopic findings (b) showing an elevated lesion with central depression on the posterior wall of the antrum.



**Fig. 2** Resected specimen of the stomach showing early cancer of type IIa+IIc in the antrum.



**Fig. 3** Histological picture of the primary lesion (a) shows poorly differentiated adenocarcinoma, infiltrating into the submucosal layer. A small lesion on the liver surface reveals metastasis of the adenocarcinoma (b). (H.E. stain, a :  $\times 40$ , b :  $\times 100$ )



ると判断し、この病巣を電気メスにて核出した。胃の腫瘍は漿膜面から硬結として触知したが、漿膜面露出は認めず (S<sub>0</sub>)、R<sub>2</sub>の郭清を伴う胃全摘術を施行した。

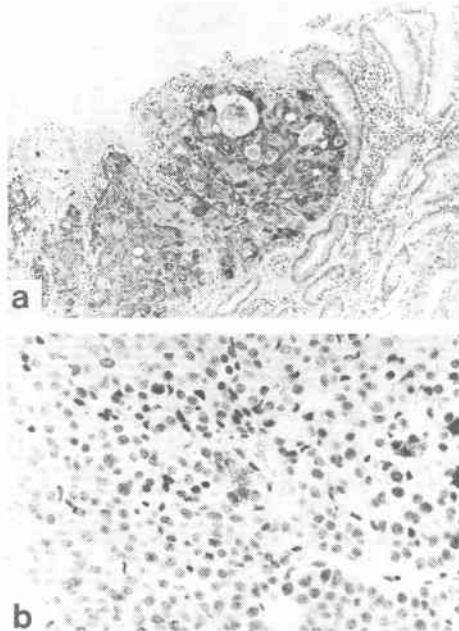
切除胃標本肉眼所見：胃前庭部後壁に10×5mmの陥凹部を有する27×17mm大の隆起性病変があり、IIa+IIc型を呈していた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：胃癌の組織像は poorly differentiated adenocarcinoma (medullary type) で、sm, ly<sub>1</sub>, v<sub>1</sub>, n<sub>0</sub>であった (Fig. 3a)。しかし、肝の小病巣には胃と同一組織像の adenocarcinoma が認められ転移と診断されたため (Fig. 3b)、組織学的進行程度は stage IV となった。peroxidase anti-peroxidase (PAP)法による AFP 染色を施行したところ、胃原発巣および肝転移巣ともに腫瘍細胞内に AFP

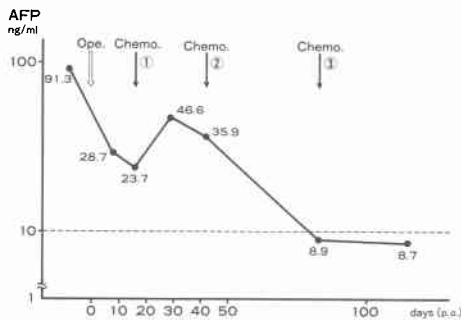
の局在が証明された (Fig. 4a, b)。

術後経過：経過は良好であったが、micrometastasis (腫瘍の残存)の可能性があるとの判断のもとに、術後16日目より UFT 400mg/日を開始し、17日目、43日目にそれぞれ Cisplatin (CDDP)100mg, Mitomycin

**Fig. 4** Immunohistological view by PAP method. AFP is localised in the cytoplasm of the primary tumor (a) and metastatic liver tumor (b). (a : ×250, b : ×400)



**Fig. 5** Changes of AFP level in serum during clinical course.



C(MMC)10mg, Etoposide 100mgの肝動注(Chemo. ①②)を行った。この時に併施した肝動脈造影および経動脈性門脈造影下連続CT<sup>9)</sup>でも肝転移は検出されなかった。患者は11月13日(術後58日目)に退院したが、12月11日化学療法を目的に再入院しCDDP 100mg, MMC 10mg, Etoposide 50mg×3の静注(Chemo. ③)を行った。12月16日退院し、現在 Performance Status 0で外来通院中である。この間のAFPの推移をFig. 5に示した。

**Table 1** Reported cases of AFP-producing early gastric cancer with immunohistochemical localization in Japan.

Case	Sex	Age	Type	Depth	Histology	s-AFP (ng/ml)	Liver meta.	Prognosis	Author
1	M	62	sm	por		10000 <	(+)		Kondo 7) et al
2	M	67	sm	tub <sub>2</sub>		209	(-)		Kondo 7) et al
3	F	48	I	sm	por (med)	2780	(-)	3Y 2M alive	Yokota 8) et al
4	F	73	IIa+IIc	sm	tub <sub>2</sub> (med)	187	(-)	2Y alive	Ohta 9) et al
5	M	58	IIa+IIc	sm	por (med)	91.3	(+)	5M alive	Kato et al

**考 察**

1970年、Bourreilleら<sup>5)</sup>がAFP陽性で肝転移を有する胃癌症例を報告して以来、AFP陽性(産生)胃癌の報告が散見されるようになったが、胃癌におけるその頻度は赤井ら<sup>6)</sup>の1.8%(3/166)、高橋ら<sup>1)</sup>の3.9%(15/387)と低率である。AFP産生胃癌では肝転移を伴うものが高率であり、術中肉眼的に肝転移を認めない症例でも肝転移再発を多くみることが臨床の特徴である<sup>2)</sup>。組織学的特徴としては、Borrmann 2型、3型で中～低分化の髄様増殖を示すものが多いことが指摘されている。また、AFP産生胃癌のほとんどは進行癌であり、早期癌の報告は極めて少ない<sup>1)2)</sup>。著者らが渉猟しえた範囲では、本邦における術前AFP高値の早期胃癌は自験例を含めて8例であった。このうち慢性肝疾患の合併例と癌細胞内にAFPの局在が証明されていない症例を除くと、5例のみである(**Table 1**)。この5例はすべてsm癌で、肉眼型は不明の2例を除き隆起性病変であった。また、組織型はtub<sub>2</sub> 2例、por 3例で間質反応の判明している3例はいずれも髄様型であり、AFP産生進行胃癌の組織学的特徴と一致していた。肝転移は2例に認められ、AFP値の高低とは無関係と思われた。

本例の肝転移は極めて小さく術中には転移巣とは判断できず、術後の組織学的検索で初めて転移が確認されたわけであるが、AFP産生胃癌では進行癌はもちろん早期癌においても術前、術中の綿密な肝転移の検索が必要であることを物語っている。本例における血清AFP値の術前後の推移をみると、術後8日目までは実測半減期4.8日以下とほぼAFPの生物学的半減期(4～6日)<sup>10)11)</sup>と一致した下降を示したが、その後の8日間ではAFPの下降は減衰し(半減期29日)、腫瘍の残存(micrometastasis)が強く示唆された。直ちにUFTの投与を開始し、CDDP, MMC, Etoposideの肝動注

療法を2クール施行したところ、推測どおりに再上昇を示したAFPはほぼ指数関数的に減少し(半減期22.6日)、正常域となった。高橋ら<sup>12)</sup>はAFP産生胃癌を肝転移 high risk 症例とし、術中肉眼的に肝転移が認められなくとも術後AFP値が正常域に戻らない場合には潜在的な肝転移が存在する可能性があるとし、積極的な化学療法を推奨している。著者らもAFP産生胃癌では、治癒切除が行われても術後頻回にAFPを測定しこれからAFPの実測半減期を求め、経過中に生物学的半減期より延長がみられた時にはmicrometastasisを疑い、機を逃さず強力な化学療法を行うべきであると考えている。

当院も一員である北陸シスプラチン研究会では、末期胃癌を対象としてPMUE(CDDP, MMC, UFT, Etoposide)療法を行い、54.8%(23/42)という高い奏効率を得ている<sup>13)</sup>。また、著者らは治癒切除不能と判断された高度進行胃癌に対する術前化学療法としてこのPMUE療法を導入し88%(7/8)に効果を認めているが<sup>14)</sup>、この奏効例のうち4例がAFP産生進行胃癌であった。このことからAFP産生胃癌では化学療法が奏効する症例が多いのではないかと考えているが、この点に関する報告は少なく<sup>15)</sup>今後の検討が必要である。

#### 文 献

- 1) 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。日外会誌 88: 696-700, 1987
- 2) 広瀬和郎, 米村 豊, 沢 敏治ほか: 血清 $\alpha$ -fetoprotein陽性胃癌の臨床病理学的検討。日消外会誌 19: 2020-2026, 1986
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂第11版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) Matsui O, Kadoya M, Suzuki M et al: Dynamic sequential computed tomography during arterial portography in the detection of hepatic neoplasms. Radiology 146: 721-727, 1983
- 5) Bourreille J, Metayer P, Sauger F et al: Existence d'alpha-feto proteine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. Presse Med 78: 1277-1278, 1970
- 6) 赤井貞彦, 加藤 清, 飛田祐吉: いわゆる $\alpha$ -Fetoprotein偽陽性例の検討。内科 30: 230-234, 1972
- 7) 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
- 8) 横田欽一, 成沢恒男, 折居 裕ほか: AFP産生I型早期胃癌の1例。Gastroenterol Endosc 27: 513-521, 1985
- 9) 太田孝仁, 高橋 豊, 北村徳治ほか: AFP産生性II a+II c型早期胃癌の1例。消外 12: 1753-1755, 1989
- 10) 向島 達, 長谷川博, 服部 信: 手術患者におけるalpha-I-fetoglobulinの減少率とその予後。医のあゆみ 75: 485-487, 1970
- 11) Lange PH, Fraley EE: Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors. Urol Clin North Am 4: 393-406, 1977
- 12) 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
- 13) 沢 敏治, 竹川 茂, 長谷川啓ほか: 末期胃癌に対するCisplatin, MMC, UFT, Etoposide併用療法(PMUE療法)の効果。日癌治療会誌 24: 2041, 1989
- 14) 加藤真史, 木下一夫, 沢 敏治ほか: 高度進行胃癌に対するNeoadjuvant Chemotherapyの検討—PMUE(CDDP, MMC, UFT, Etoposide)による術前化学療法の効果—。癌と化療 17: 391-396, 1990
- 15) 幸田久平, 伊藤信行, 松本修二ほか: UFT-Adriamycin併用療法の奏功した $\alpha$ -fetoprotein産生胃癌の1例。癌の臨 32: 1482-1485, 1986

**Early Gastric Cancer of Type IIa + IIc Producing  $\alpha$ -fetoprotein with  
Liver Metastasis —Report of a Case—**

Masashi Kato, Kazuo Kinoshita, Toshiharu Sawa, Sotohiro Yoshimitsu, Yutaka Yonemura\*,

Kouichi Miwa\*, Itsuo Miyazaki\* and Yutaka Matsui\*\*

Department of Surgery, National Sanatorium Tsuruga Hospital

\*Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

\*\*Department of Pathology I, School of Medicine, Kanazawa University

The patient is a 58-year-old man, who was diagnosed by a medical checkup as having gastric cancer and came to our hospital for surgery. Gastric X-P·endoscopy diagnosed the case as IIa + IIc type early gastric cancer on the posterior wall of the antrum. Except for a high 91.3 ng/ml serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) level, no abnormal findings were noted in blood biochemical tests, abdominal ultrasonography and computed tomography. While subtotal gastrectomy with R<sub>2</sub> dissection was carried out, a white tumor 2 mm in diameter was found on the surface of anterior segment of liver and was extirpated. Histological findings in the gastric cancer showed poorly differentiated adenocarcinoma (medullary type) infiltrating into the submucosal layer, without lymphnode metastasis and metastasis was noted in a small focus of the liver. Immunohistological examination revealed AFP in both the primary lesion and the metastatic hepatic lesion. The postoperative course was favorable, but in view of the high possibility of micrometastasis, we started administering UFT and performed two courses of hepatoarterial infusion with Cisplatin, Mitomycin C and Etoposide. Thanks to this chemotherapy, AFP, which increased again postoperatively, decreased to reach WNL.

**Reprint requests:** Masashi Kato Department of Surgery II, Kanazawa Medical University  
Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa, 920-02 JAPAN

---