

肝転移巣に alpha-fetoprotein 陽性細胞を 認めた多発進行胃癌の 1 切除例

京都大学医学部第 1 外科

露木 茂 仁尾 義則 井上 一知 戸部 隆吉

胃の同時性多発進行癌でおのおのが別々の組織型を示し、かつ片方の肝転移巣が alphafetoprotein (AFP) 産生型腫瘍であった症例を報告する。症例は76歳男性で、上腹部痛、右季肋部痛を主訴に来院した。胃透視、内視鏡検査にて、噴門部に Borrmann I 型病変を、胃角上部に Borrmann II 型病変を認め、computed tomography (CT) にて肝 S4 領域に転移を認めた。腫瘍マーカーでは、carcinoembryonic antigen (CEA) は正常範囲内であったが、AFP が283ng/ml と高値であった。手術所見は、H₁、P₀、S₁、N₁で胃全摘術および R2 郭清、Roux-en Y 法による再建と肝 S4 区域切除術を施行した。病理所見では、噴門部腫瘍は未分化癌類似のリンパ球、形質細胞浸潤の著明な低分化型腺癌で、胃角部腫瘍は中分化型腺癌であり、多発胃癌と考えられた。肝転移巣は胃角部腫瘍と同様の中分化型腺癌であり、PAP 法により AFP 陽性細胞が検出されたが、原発巣、リンパ節転移巣では検出されなかった。

Key words: alpha-fetoprotein, multiple gastric cancer

1. はじめに

Alpha-fetoprotein (AFP) は、肝細胞癌や胎生期癌の診断や治療上、不可欠な腫瘍マーカーであるが、消化器系悪性腫瘍においても産生される¹⁾。このうち、胃癌における報告が最も多く、本邦で約200例の報告がある²⁾。一方、多発胃癌は比較的まれな疾患であるが、近年診断技術の向上や臨床病理学の進歩と共に、その頻度は増加しており、2.7~5.98%と報告されている^{3,4)}。

今回われわれは同時性多発進行胃癌で、おのおの異なる組織型を示し、かつ肝転移巣が AFP 産生腫瘍であり、治癒手術を施行した 1 例を若干の考察を加えて報告する。

2. 症 例

症例：76歳、男性。

主訴：上腹部痛、右季肋部痛。

現病歴：平成元年 5 月下旬に上腹部痛、右季肋部痛が食事とは無関係に出現し、近医を受診し精査の結果、胃癌を発見され、当科へ紹介入院となる。体重減少、嘔気、嘔吐、黒色便などには気づいていない。

既往歴：67歳時、不整脈。69歳時、脳血栓。

Table 1 Laboratory findings on admission

RBC : 373×10 ⁴ /mm ³	GOT : 26 IU/L
Hb : 11.5 g/dl	GPT : 18 IU/L
Ht : 35.0 %	LDH : 257 IU/L
WBC : 4100 /mm ³	ALP : 214 IU/L
Plt : 21.2×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP : 36 IU/L
	T.P. : 6.5 g/dl
CRP : 7.6 mg/dl	Alb : 3.5 g/dl ↓
	T.Bil : 0.4 mg/dl
AFP : 185 ng/ml	CRE : 0.8 mg/dl
CEA : 1.1 ng/ml	BUN : 22 mg/dl

家族歴：父、食道癌。

入院時現症：身長157cm、体重46kg、血圧92/50 mmHg、脈拍48/min(不整)、貧血、黄疸はなく、腹部に異常所見は認めなかった。Virchow リンパ節、Schnitzler 転移は触知しなかった。

検査所見：胸部 X 線写真：特に異常所見を認めず。ECG：徐脈と心房性および心室性期外収縮を認めた。

血液学的・生化学的検査 (Table 1)：腫瘍マーカー：平成元年 6 月28日 AFP : 185ng/ml, carcinoembryonic antigen (CEA) : 1.1ng/ml であった。7 月28日には AFP 283ng/ml に上昇したが、CEA は変化なかった (Fig. 1)。

<1990年12月12日受理> 別刷請求先：露木 茂
〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部第1外科

胃 X線写真：立位充盈像で、食道胃接合部約2cm下、小弯側に長さ約8cmの壁不整と硬化を認めた。胃角は開大し、胃角上部に長さ約6cmの壁不整、いわゆる Schattenplus im Schattenminusの陰影欠損を認めた。仰臥位二重造影では、噴門部小弯側に表面不整な隆起性病変がみられ、胃角上部には境界明瞭な周堤を有し、中心部が不整形の陥凹性病変を認めた(Fig. 2)。

胃内視鏡検査：噴門部病変は、なだらかな隆起で辺縁明瞭、表面不整な Borrmann I型胃癌で、表面出血も認めた。胃角部病変は Borrmann II型胃癌で全周性の周堤を形成し、潰瘍底は凹凸不整、不均一な白苔を認めた (Fig. 3)。

Computed tomography (CT)：肝 S4⁵⁾領域に径3cmの境界やや不明瞭で内部不均一な low density lesionを認め、造影剤投与で、病変周囲に ring-enhancementを認めた (Fig. 4)。

手術所見：平成元年 8月10日手術を施行した。腹膜

播種なし。腫瘍の漿膜への露出なし。リンパ節 No. 1, No. 3の腫脹を認めた(おのおのどちらの胃癌からの転移かは不明であるが、近接腫瘍よりの転移とし、N₁(+)と分類した)。また肝 S4領域に、白色で表面不整、弾性硬の3.5×2.4cm大の腫瘍を認めた。胃全摘術および R2郭清、肝 S4の区域切除術を施行し、Roux-en-Y

Fig. 2 The findings of the upper gastrointestinal series. The left photograph shows an elevation at cardia. The right photograph shows a deep crater with marginal elevation at the angel of the stomach.

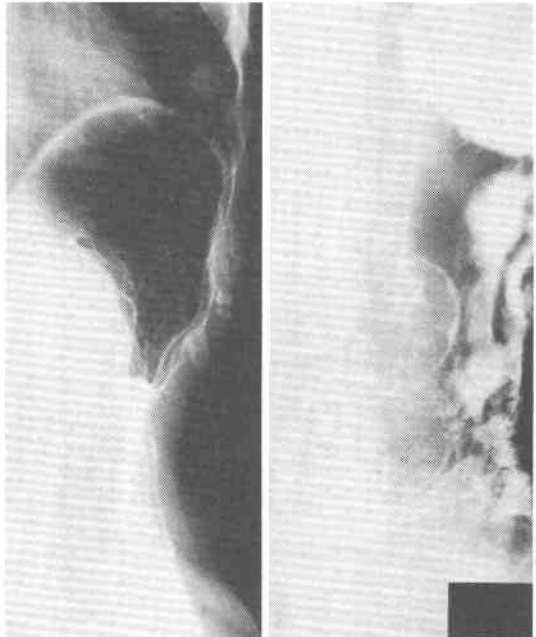


Fig. 1 The level of serum alpha-fetoprotein

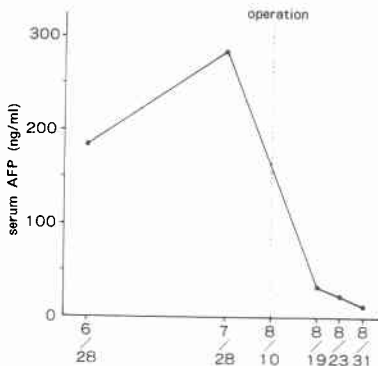


Fig. 3 Endoscopic findings, The right picture shows a lesion at the cardia, and the left shows a lesion at the angle.

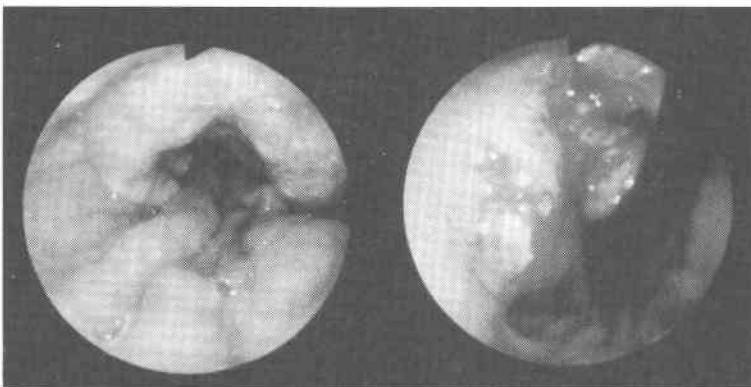


Fig. 4 Computed tomography findings. A lesion with low density is demonstrated in the S4 segment of the liver.

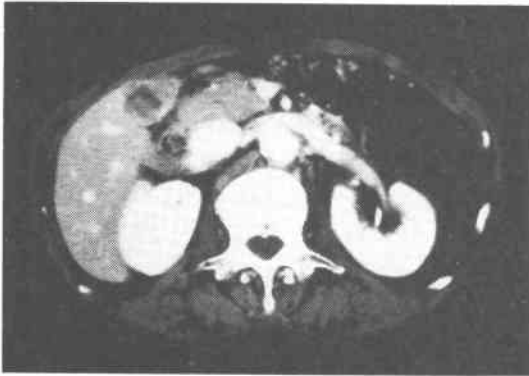


Fig. 5 Macroscopic characteristics of the lesion. The left lesion is a Borrmann type II cancer at the angle and the right lesion is a Borrmann type I cancer at the cardia.



法にて再建した。胃癌取扱い規約⁶⁾による肉眼的分類は、C (Min), S₁, N₁ (+), P₀, H₁, Stage IV, M (Min), S₁, N₁ (+), P₀, H₁, Stage IV, OW (-), AW (-), R2 relative curative resectionであった。

切除標本の肉眼的所見：噴門部小弯側に3.4×7.0 cmの Borrmann I型病変を、胃角上部小弯側に5.6×6.5cmの Borrmann II型病変を認めた (Fig. 5)。

病理組織学的所見：噴門部腫瘍は未分化癌類の低分化腺癌で、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認め、ssy, ly₂, v₁であった。胃角部腫瘍は中分化型腺癌で、部分的に sheet 状の配列を認め、ssβ, ly₂, v₁であった (Fig. 6)。ow (-), aw (-) で No. 1, 3のリンパ節に転移を認め、いずれも組織学的には近接する原発巣と同じ所見であった。肝腫瘍は胃角部腫瘍と同様の中

Fig. 6 Histological findings. The left picture shows poorly differentiated adenocarcinoma cells with diffuse infiltration of lymphocytes and plasma cells in the lesion at the cardia (H.E. stain, ×200) and the right shows moderately differentiated adenocarcinoma cells in the lesion at the angle (H.E. stain, ×200).

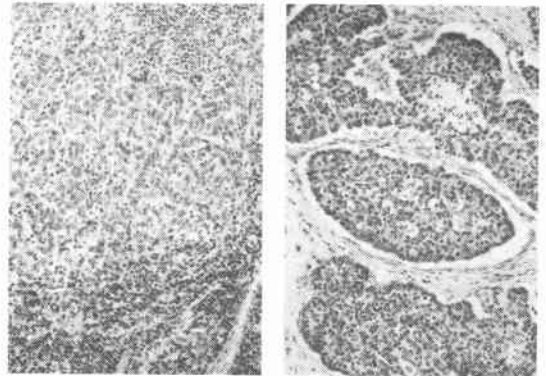
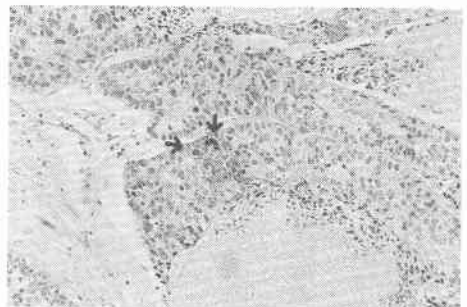
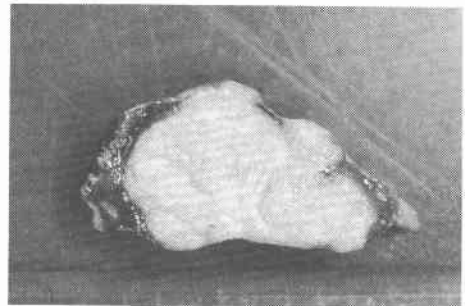


Fig. 7 The upper picture shows macroscopic characteristics of liver metastasis and the lower picture shows AFP positive cells in liver metastasis. AFP was stained by the peroxidase antiperoxidase (PAP) staining method (×200).



分化型腺癌であった。組織学的進行度は、C (Min), ssy, ly₂, v₁, n₁ (+), P₀, H₁, stage IV, M (Min)

ss β , ly₂, v₁, n₁(+), P₀, H₁, stage IVであった。AFPの染色にはAFPの染色にはPAP法(peroxidase antiperoxidase)を用いた。肝転移巣では細胞体内に陽性に染まる顆粒状物質をふくむAFP陽性細胞が散在していたが、噴門部および胃角部腫瘍にはそれぞれ5枚ずつの切片で検索したがAFP陽性細胞を認めなかった(Fig. 7)。

術後経過：切除標本を用いて制癌剤感受性試験⁷⁾を行ったところ、どの病変もMMC, 5-FUに対して感受性が高いため、それぞれ6mg, 250mgの点滴静注を3クール行い、さらにUFT(300mg)およびOK-432の内服投与を行った。AFPは術後急減し、8月31日には12ng/mlと正常区域内に達した(Fig. 1)。経過は良好で9月13日退院し、平成2年9月1日現在、再発の徴候なく外来にて免疫化学療法を継続中である。

3. 考 察

1970年に Borrellie ら⁹⁾がAFP高値を示す胃癌の肝転移症例を報告して以来、AFP産生胃癌の全胃癌に占める割合は3.5~8.8%と報告されている¹⁰⁾。AFP産生胃癌の判定条件として、1)術前より血清AFP値が異常に高く胃癌の消長と相関する。2)PAP法でAFPの局在を証明できる。3)nude mouseに移植した腫瘍にAFPを確認できることがあげられる。一般にborrmann II, III型に多く、高分化腺癌から低分化型腺癌にまで認められ、髄様構造を示すことが多い¹¹⁾¹²⁾。肝転移は63.6~73.7%と高率である。原発巣と肝転移巣とのAFP染色の程度の差はほとんどない。AFP値は肝細胞癌では1,000ng/ml以上を示すことが多いが、AFP陽性胃癌は比較的低値で、1,000ng/ml以下のことが多い¹²⁾。本例では、AFP陽性細胞は肝転移巣に認められ、同じ組織型の胃角部腫瘍には認めなかった。その理由として、1)AFP産生細胞が選択的に肝転移する。2)原発巣の組織内にAFPが存在するが、PAP法による描出感度以下である。3)偶然に数枚の切片内にAFP陽性細胞が含まれていない、などの可能性が考えられている。本症例で興味深いのは、AFP陽性胃癌であるとともに、異なる組織型をもつ多発進行胃癌であることである。本邦での多発胃癌の発生頻度は早期胃癌では6.3~10.3%、進行胃癌では2.83~7.1%と報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。多発胃癌の判定規準として、Moertelら¹⁶⁾の、1)各病巣に組織学的に悪性像が証明され、2)各病巣が正常組織を介して隔離され、3)一方の病巣が他病巣からの局所進展または転移でない、の3条件が多く用いられる。発生部位については、諸

家の報告が一致していない。病巣の結合せは、肉眼的分類では隆起型同志、陥凹型同志が多く、また組織型も同様な組織を示し、分化型同志の組合せが多い¹⁷⁾¹⁸⁾。本症例は、Borrmann II型とI型の異なる肉眼的形態を示し、噴門部、胃角上部の両腫瘍ともに脈管侵襲を認めるので壁内転移の可能性もあるが、組織像が異なっていることより、多発癌と考えられる。このような症例はわれわれの検索しうるかぎりでは報告はなく、初の報告例と思われる。

以上AFP産生型多発進行胃癌の1例を報告したが、血清AFP高値の肝腫瘍を発見してもすぐに肝細胞癌と診断せず、AFP産生型消化器癌の肝転移の可能性も念頭において診断と治療にあたる必要がある。

病理組織学的検討およびAFP染色に関し、御指導、御尽力頂きました京都大学医学部附属病院中央病理検査部教授、山邊博彦博士に深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) 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 alpha-fetoprotein 陽性癌についての考察。癌の臨 20：376—382, 1974
- 2) 上原克昌, 宮本幸男, 泉雄 勝ほか：胃癌におけるAFPの意義。癌の臨 32：887—893, 1986
- 3) 安達秀雄, 佐野弘行：多発性胃癌の組織像。癌の臨 9：741—742, 1963
- 4) 金子芳男, 龍村俊樹, 中川正昭ほか：同時性多発胃癌の検討。外科診療 22：436—440, 1980
- 5) Couinaud C: Lobes et segments hepaticques, notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. Presse Med 62：709—712, 1954
- 6) 胃癌研究会：外科・病理。胃癌取扱い規約。第11版。金原出版、東京、1985
- 7) 仁尾義則, 稲本 俊, 大垣和久ほか：制癌剤感受性試験—DNA合成(³H-Thymidine uptake)阻害率よりみた臨床例の検討。日外会誌 86：8—22, 1985
- 8) 仁尾義則, 大垣和久, 稲本 俊ほか：副作用予知を組合せた新しい制癌剤感受性試験。日癌治療会誌 19：8—18, 1984
- 9) Bourreille J, Metayer P, Sauger F et al: Existence d'alphafoetoproteine au cours d'un cancer sccoudaire du foied'orgine gastrique. Presse Med 78：1277—1278, 1970
- 10) Kitaoka H, Hattori N, Mukojima T et al: Alpha-feroprotein content in tissues from patients with gastric cancer. Tumor Res 8：171—177, 1973
- 11) 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、病理的検討。日消外会誌 18：43—49, 1985

- 12) 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
- 13) 磯松俊夫: AFP. 消外 5: 713—715, 1982
- 14) 高見 宏, 八木宏之, 藤川正博ほか: 多発胃癌の検討. 日臨外医会誌 12: 1410—1420, 1983
- 15) 春間 賢, 森脇昭介, 森田 稔ほか: 多発早期胃癌の臨床病理学的検討. 癌の臨 27: 633—637, 1981
- 16) Moertel CG, Barga JA, Soule EH et al: Multiple gastric cancers. Gastroenterology 32: 1095—1130, 1957
- 17) 馬場保昌, 中村恭一, 菅野晴夫ほか: 二重複胃癌の病理組織学的研究. 癌の臨 19: 28—37, 1973
- 18) 西 満正, 中村 真, 高木國夫ほか: 胃の重複癌について. 外科 30: 1115—1125, 1968

A Case of Multiple Gastric Cancer with a Metastatic Liver Tumor Producing Alpha-fetoprotein

Shigeru Tsuyuki, Yoshinori Nio, Kazutomo Inoue and Takayoshi Tobe
First Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine

A patient with multiple gastric cancers was studied. The cancers were found to be histologically different and one of them produced Alpha-fetoprotein (AFP). A 76-year-old man was admitted, complaining of epigastralgia and right hypochondralgia. The upper GI series and endoscopy examinations revealed two kinds of lesions, one which was a Borrmann type I lesion located at the cardia and another which was a Borrmann type II lesion located at the angle of the stomach. A CT scan also showed a metastatic lesion in the S4 region of the liver. The serum level of CEA was within normal limits, however the serum AFP level was elevated to 283 ng/ml. A total gastrectomy and R2 removal of the regional nodes, reconstruction using the Roux-en Y method, and segmentectomy of the liver were performed. Histopathological examination revealed that the lesion at the cardia was poorly differentiated adenocarcinoma with diffuse infiltration of lymphocytes and plasma cells and that the lesion at the angle was a moderately differentiated adenocarcinoma. It was also suggested that the liver might have metastasized from the lesion at the angle, because it had the histological features as the lesion. Moreover AFP producing cells were demonstrated in the metastatic liver tumor by the PAP staining method, but they were not found in either the primary lesions or the involved lymph nodes.

Reprint requests: Shigeru Tsuyuki First Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine
54 Shogoin-Kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606 JAPAN