

## $\alpha$ -fetoprotein 産生早期胃癌の1例

宮城県立がんセンター外科, 同 研究所病理部\*

藤谷 恒明 大越 崇彦 三国 潤一  
角川陽一郎 神山 泰彦 菅原 暢  
大内 清昭 佐藤 郁郎\* 立野 紘雄\*

症例は79歳の女性。食欲不振を主訴に近医を受診し胃癌と診断され当院へ入院した。左季肋部に手拳大の腫瘤を触れ腫瘍マーカーはAFP:990ng/ml, CEA:6.8ng/mlを示した。胃X線および内視鏡検査で食道胃接合部直下に隆起性病変が、胃幽門前庭部後壁に辺縁の結節状隆起を伴うIIa+IIc型の腫瘍が認められた。CTで胃小彎側に接し境界明瞭な腫瘤陰影を認めたが、肝転移は認めなかった。手術は胃幽門側切除術(D<sub>2</sub>)を施行した。病理検査で胃小彎側の大きな腫瘤は胃小彎の転移リンパ節であり、主病変はsmで組織像は高分化型腺癌を示す早期胃癌であった。AFP, CEAの免疫組織染色は陽性で特に前者は病変の小領域を占める好酸性胞体の癌細胞に陽性像を示した。術後の血清AFP値は正常化した。AFP産生胃癌は進行癌が多く肝転移率も高いため予後不良であるが本症例は術後1年2か月の現在無再発生存中である。

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

### はじめに

$\alpha$ -fetoprotein (AFP) 陽性胃癌は全胃癌の2~9%<sup>1)2)</sup>といわれるが、手術時には既に進行した例が多いため予後は悪い。今回、早期癌例を経験し免疫組織染色によりAFPの局在を検討したので、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者:79歳,女性

主訴:食欲不振

家族歴,既往歴:特記すべきことなし。

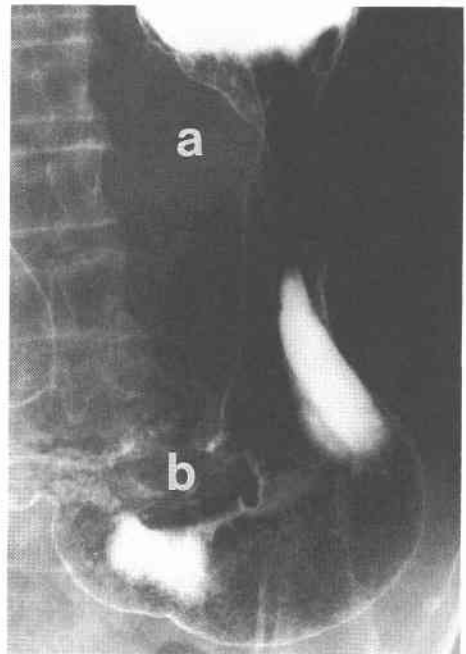
現病歴:食欲がなく近医を受診し胃精査で胃癌の診断を受け当院へ入院した。

臨床所見:腹部の触診で左季肋部に手拳大の腫瘤を触れた。

入院時検査成績:腫瘍マーカーはAFP;990ng/ml, carcinoembryonic antigen (CEA);6.8ng/ml, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9);64u/mlであった。

胃X線検査:胃噴門部小彎側に壁外からの圧排と思われる所見を認め、胃角部~幽門前庭部後壁には辺縁に隆起を伴い中心に浅い潰瘍を持つ腫瘍陰影を認め

**Fig. 1** Upper GI series demonstrating a protruded lesion at the cardia (a) and a crater with round wall at lesser curvature of the antrum (b).

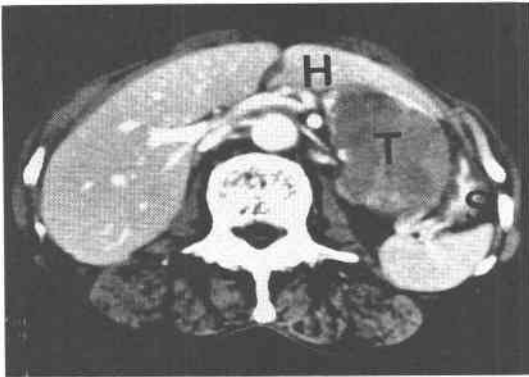


た (Fig. 1).

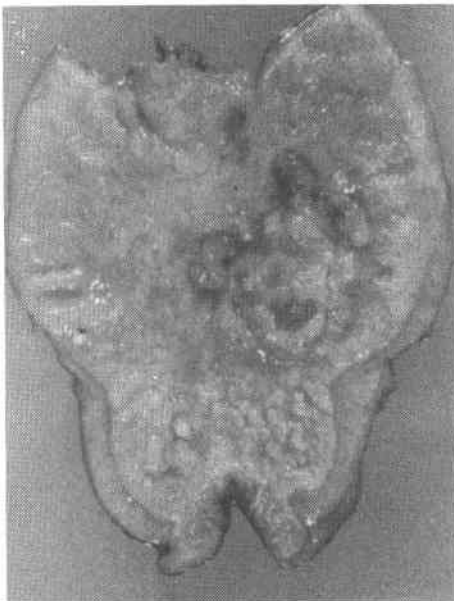
胃内視鏡検査:食道胃接合部直下の病変は粘膜に異

<1995年11月15日受理>別刷請求先:藤谷 恒明  
〒981-12 名取市愛島塩手字野田山47-1 宮城県立  
がんセンター外科

**Fig. 2** Abdominal CT scan, A poorly enhanced lesion (T) was seen between the left lobe of the liver (H) and the stomach (S). Metastatic lesion was not demonstrated in the liver.



**Fig. 3** Macroscopic appearance of the resected specimen showing a shallow depression and an elevation (IIa+IIc type) in the antrum.



常はない隆起性腫瘍で、胃角部の病変は辺縁に結節状の周堤を伴っていた。

CT検査：造影CTでは肝左葉外側区域の直下に胃小彎側を圧排する境界明瞭な造影されない腫瘍陰影を認めた(Fig. 2)。肝内に転移を疑わせる所見はえられなかった。

手術所見：腫瘍は幽門前庭部後壁に位置し、CTで

**Fig. 4** Macroscopic picture demonstrated moderately differentiated tubular adenocarcinoma which was growing medullary with a distinct border and limited to the submucosal layer. (HE,  $\times 60$ ).



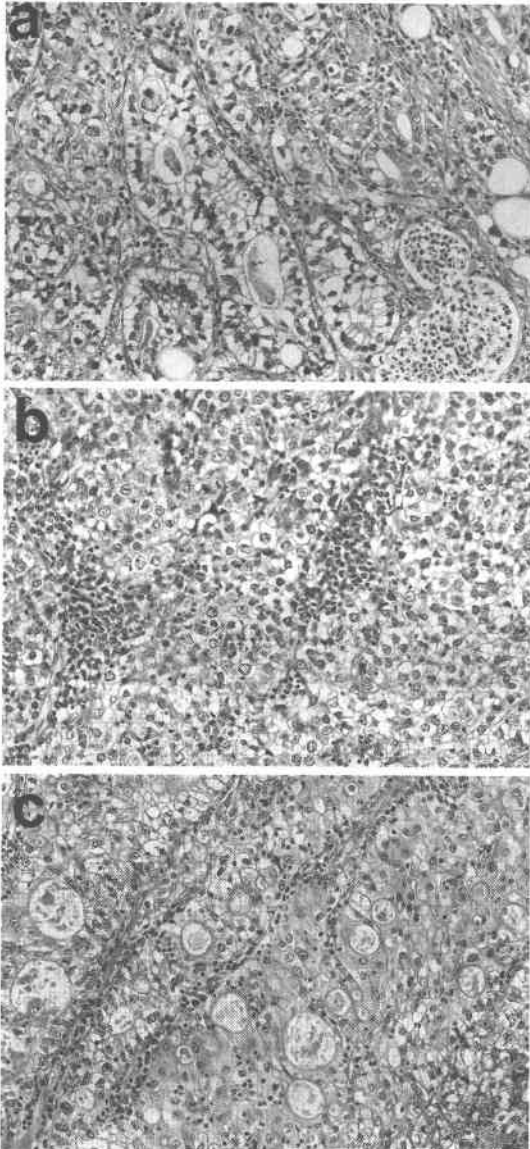
見られた肝と胃小彎側の間にある腫瘍は胃を圧排する小彎リンパ節であった。ほかに4, 5, 6番のリンパ節が腫大していたが、肝転移は確認できなかった。H<sub>0</sub> P<sub>0</sub> N<sub>1</sub> T<sub>2</sub>, Stage IIIaで幽門側切除術(D<sub>2</sub>)<sup>3)</sup>を施行した。

標本肉眼所見：幽門前庭部後壁に周堤が結節状隆起により形成された限局潰瘍型の腫瘍を認めた(Fig. 3)。小彎リンパ節は直径7cmに腫大していた。

組織所見：腫瘍は腺腔形成の明瞭な分化型の管状腺癌が主体で連続切片での検索では固有筋層近くまで達するが髄様性で境界明瞭な深達度smの早期癌であった(Fig. 4)。更に詳しく観察すると、胞体が著しくclearなcancer cellから構成されている領域を多く認め(Fig. 5a)、これに充実性でリンパ球浸潤が散在し一見精細胞腫瘍類似の像を示す未分化部や(Fig. 5b)、管状腺癌だが好酸性で細顆粒状の豊かな胞体を持ち濃縮化したと思われる硝子様分泌物が腺腔内に目立つ小領域を認めた(Fig. 5c)。

免疫組織学的検索：抗AFP抗体を用いた免疫組織染色(Streptavidin-Biotin法)では好酸性胞体の腺癌細胞のみが著しい陽性像を呈し、AFPを産生していたと考えられた(Fig. 6)。このAFPを産生している腫瘍部分は全体の1割にも満たない小領域を占めるに過ぎずHE染色と比較すると肝細胞に類似する好酸性の胞体の特徴とする部分に一致していた。転移リンパ節は未分化な癌細胞が主体でAFP染色は陰性であった。抗CEA染色では腫瘍内のいずれの部位も陽性を

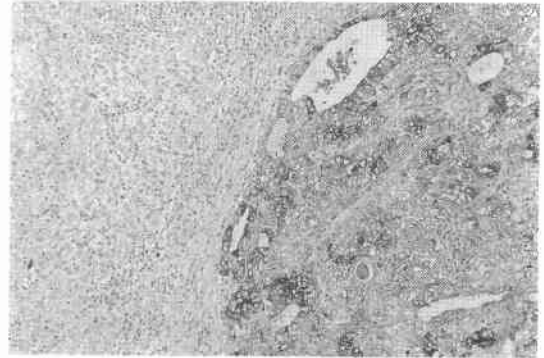
**Fig. 5** The adenocarcinoma including the moderately differentiated part with clear cytoplasm (a), the undifferentiated part similar to seminoma (b), moderately differentiated and more eosinophilically stained part with granular cytoplasm (c). (HE,  $\times 280$ )



示した。

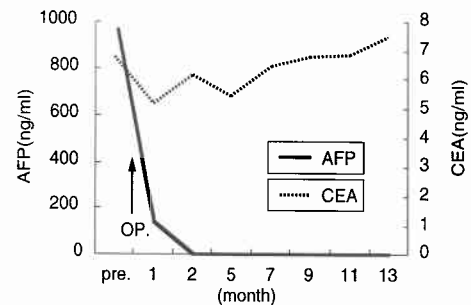
術後経過：術後血清 AFP 値は正常化し1年2か月現在再発の兆候もないが、血清 CEA 値がやや上昇傾向にあるため厳重に経過観察中である (Fig. 7)。

**Fig. 6** Immunohistochemical studies demonstrated that the cancer cells stained positively were localized in the part of the tumor with eosinophilic granular cytoplasm. (AFP staining,  $\times 150$ )



**Fig. 7** Changes of serum AFP and CEA levels before and after surgery. Serum AFP decreased to normal after operation. However, serum CEA increased gradually.

OP.; operation, pre; preoperation



### 考 察

AFP は胎児肝および卵黄嚢で主に産生される蛋白である。原発性肝癌や卵黄嚢癌でも産生されることが1964年 Tatarinov<sup>4)</sup>により発見され、さらに1970年 Bourreille<sup>5)</sup>が胃癌や膵臓癌でも産生されることを報告して以来本邦でも報告例が散見されるようになった。

1974年に加藤ら<sup>1)</sup>は全国調査で57例の AFP 陽性胃癌例を集計し特徴として大部分が肝転移を有する肉眼型が2, 3型の進行癌で組織学的には分化型が大部分を占め予後不良であった。また1985年に村上ら<sup>2)</sup>は過去11年間に報告され免疫組織染色で腫瘍内に AFP の局在を証明しえた症例や血清 AFP 値が1,000ng/ml以上の症例60例を文献的に考察し加藤らの集計とほぼ

同様な結果であったが、組織型で低分化型が30%と多くを占めた点が異なっていた。今回我々は1985年以降の報告例を渉猟した結果 AFP の腫瘍内局在が証明されている症例は86例(進行癌63例, 早期癌23例)を数えた。男女比は6:4, 年齢は22~84歳(平均63歳)で進行癌の腫瘍型は2, 3型が90%を占め, 過去の集計とほぼ同様であった。組織型は分化型が全体の65%を占め, 中分化型腺癌と診断されたものが27例と最も多かったが, 低分化~高分化まですべての組織型が見られた。AFP 産生部位は腫瘍内にびまん性に存在するのではなくその多彩な組織型の中で低分化で髄様構造を呈する部分に局在するとの報告が多く<sup>1)2)</sup>, 転移巣のAFP 産生の有無は原発病変の異なる組織型の中でどの部分が転移したかによって決まる。今回の症例ではAFP が局在した好酸性の胞体を持つ中分化部ではなしにAFP 非産生の低分化部からリンパ節に転移したためAFP が証明されなかったものと思われた。また, 肝転移が見られた進行癌例は全体の68%を占め高率に肝転移を伴っていた。加藤ら<sup>3)</sup>は血清AFP 値が1,000 ng/ml 以上の場合ほとんどが肝転移を有していたと報告しているが, 今回の調査では1,000ng/ml 以下では58%が肝転移を伴っていたのに対し1,000以上では81%であり血清AFP 値は肝転移の有無の指標として

参考になると思われた。

一般に血清AFP 値の推移は再発の予知に有用であると言われる。松田ら<sup>4)</sup>は術後に肝転移巣の増大とともに血清AFP 値は上昇せず血清CEA, CA19-9値が上昇した症例を報告しAFP 胃癌は多分化能を持つためほかの腫瘍マーカーの推移にも注意すべきであるとしている。本症例でも手術時点で血清CEA 値が高くかつCEA の組織内局在が証明されたため血清CEA 値にも十分注意した経過観察が肝要と思われた。

AFP 産生胃癌は進行癌の症例が多く本症例のごとく早期癌例の報告は少ない。本邦報告例23例のうち詳細が確認できた15例についてまとめると (Table 1), 血清AFP 値は進行癌に比べて低いという傾向はなく, 部位では幽門部に, 腫瘍型は隆起を伴うものが多かった。深達度はすべてがsm でリンパ節転移を有するものは10例, 肝転移を有するものは7例とAFP 非産生胃癌に比べ早期からリンパ節や肝に転移する傾向があった。予後は1年以内の死亡が2例, 2年以内が3例と不良であった。従って本症例では肝臓を中心とした慎重な経過観察を要すると思われた。

#### 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 陽性についての

Table 1 Reported cases of AFP producing early gastric cancer in Japan

| No | Age | Sex | AFP(ug/ml) | Location | Type    | metastasis | Histology | Prognosis    | Author        |
|----|-----|-----|------------|----------|---------|------------|-----------|--------------|---------------|
| 1  | 73  | F   | 187        | A        | IIa+IIc | N          | tub2      | 2 M (a)      | Takahashi 7)  |
| 2  | 48  | F   | 2,780      | C        | I       |            | por       | 3 Y 2 M (a)  | Yokota 8)     |
| 3  | 54  | M   | 58,479     | A        | IIa+IIc | N, Li, Lu  | pap       | 3 Y 10 M (a) | Hirato 9)     |
| 4  | 55  | M   | 39,000     | A        | IIa+IIc | N, Li      | por       | 7 M (d)      | Tanaka 10)    |
| 5  | 73  | F   | 187        | A        | IIa+IIc | N          | tub2      | 2 Y (a)      | Ohota 11)     |
| 6  | 62  | F   | 146        | M        | IIa     | N, Li      | por       | 10 M (d)     | Chang 12)     |
| 7  | 59  | M   | 4,800      | A        | IIc     | N, Li, Lu  | por       | 2 Y (d)      | Chang 12)     |
| 8  | 65  | M   | 1>         | A        | IIa     | N, Li      | pap       | 1 Y 11 M (d) | Chang 12)     |
| 9  | 58  | M   | 91.3       | A        | IIa+IIc | N, Li      | por       | 5 M (a)      | Kato 13)      |
| 10 | 61  | M   | 125.1      | A        | IIa+IIc |            | por       | 10 M (a)     | Takiguchi 14) |
| 11 | 60  | M   | 44.9       | A        | IIa+IIc | N          | tub1      | 3 Y 2 M (a)  | Kubo 15)      |
| 12 | 72  | M   | 21.2       | A        | IIa+IIc | Li         | por       | 1 Y 2 M (d)  | Kubo 15)      |
| 13 | 61  | M   | 51.2       | A        | IIa+IIc |            | por       | 1 Y 6 M (a)  | Kurita 16)    |
| 14 | 59  | M   | 53.1       | M        | IIc+IIa |            | tub2      | 1 Y 4 M (a)  | Morikage 17)  |
| 15 | 79  | F   | 990        | A        | IIa+IIc | N          | por       | 1 Y 4 M (a)  | our case      |

Sex F; female, M; male Location C; upper third, M; middle third, A; lower third

Metastasis N; lymph node, Li; liver, Lu; lung

Histology pap; papillary adenocarcinoma, tub1; well differentiated adenocarcinoma

tub2; moderately differentiated adenocarcinoma

por; poorly differentiated adenocarcinoma

Prognosis Y; year, M; month, (a); alive, (d); died

- 考察—全国調査結果を中心として—。癌の臨  
20:376—362, 1974
- 2) 村上義昭, 大東誠司, 河毛伸夫ほか:  $\alpha$ -fetoprotein (AFP)産生胃癌の1例—本邦報告114例の検討—。広島医 38:1204—1208, 1985
  - 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂第12版, 金原出版, 東京, 1993
  - 4) Tatarinov YS: Presence of embryospecific alpha-globulin in the blood serum of patients with primary hepatocellular carcinoma. Vop Med Khim 10:90—91, 1964
  - 5) 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 58:1277—1278, 1970
  - 6) 松田哲郎, 赤木重典: 多分化増殖能を示唆した alpha-fetoprotein 産生胃癌の1例。日消外会誌 26:847—878, 1993
  - 7) 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
  - 8) 平戸純子, 鈴木 豊, 小板橋宏ほか: 血清  $\alpha$ -Fetoprotein 異常高値を示した胃癌の2剖検例。病理と臨床 4:429—434, 1986
  - 9) 高橋 豊, 磨伊正義, 萩野知己ほか: AFP 産生胃癌の臨床病理学的検討—胃癌における AFP の意
  - 義一。日外会誌 88:696—699, 1987
  - 10) 田中 誠, 大澤二郎, 網 政明ほか: 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
  - 11) 太田孝仁, 高橋 豊, 北村徳治ほか: AFP 産生性の II a + II c 型早期胃癌の1例。消外 12:1753—1755, 1989
  - 12) 張 玉川, 末永直文, 阿部俊一ほか: AFP 産生早期胃癌の臨床病理学的特性。日外会誌 91:1574—1580, 1990
  - 13) 加藤真史, 木下一夫, 沢 敏治ほか: 肝転移を伴った  $\alpha$ -fetoprotein 産生性 II a + II c 型早期胃癌の1例。日消外会誌 23:2624—2628, 1990
  - 14) 滝口 哲, 渡辺清朗, 川上克彦ほか: Alpha-fetoprotein 産生早期胃癌の1例。日消外会誌 24:2206—2210, 1991
  - 15) 久保俊彰, 鄭 容錫, 小野田尚佳ほか: AFP 産生早期胃癌の2例。日消病会誌 89:2047—2051, 1992
  - 16) 栗田 啓, 高嶋成光, 多幾山涉ほか: alpha-fetoprotein 産生早期胃癌の1例。胃と腸 28:203—207, 1993
  - 17) 森影則保, 松井則親, 守田知明ほか: alpha-fetoprotein 産生 II c + II a 型早期胃癌の1例。日消外会誌 27:1800—1804, 1994

### A Case of Early Gastric Cancer Producing Alpha-fetoprotein

Tsuneaki Fujiya, Takahiko Ohgoshi, Junnichi Mikuni, Yoichiro Kakugawa, Yasuhiko Kamiyama, Tohru Sugawara, Kiyooki Ouchi, Ikuro Sato\* and Hiroo Tateno\*

Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

\*Division of Pathology, Miyagi Cancer Center Research Institute

A 79-year-old woman was admitted to our hospital for surgical treatment of gastric cancer. A man-fist-size tumor was palpated in the left hypochondrial region. The serum AFP level was increased to 990 ng/ml. X-ray and endoscopic examinations of the stomach revealed a lesion with a shallow depression combined with an elevation (IIa + IIc type, Japanese classification of gastric carcinoma), on the posterior wall of the antrum and a protruded lesion on the subcardia. Although a round tumor was revealed by contrast medium in the subcardia of the stomach, liver metastasis was not demonstrated by X-ray examination. A regional lymph node along the lesser curvature of the stomach enlarged to 70 mm in diameter, which was oppressing on the subcardia, was found intraoperatively. Distal gastrectomy with D<sub>2</sub> lymph node dissection was performed. The main pathological feature of the gastric lesion was moderately differentiated adenocarcinoma which was limited to the submucosa of the stomach. Positive immunohistochemical staining of AFP was demonstrated in about 10% of the total amount of the cancer with eosinophilic granular cytoplasm. The serum AFP level decreased to normal after the operation. The prognosis of the patient with AFP-producing gastric cancer has been reported to be poor because of advance of the disease in most of the cases, but this patient is alive without recurrence 14 months after surgery.

**Reprint requests:** Tsuneaki Fujiya Department of Surgery, Miyagi Cancer Center  
47-1 Nodayama, Medeshima-Shoide, Natori, 981-12 JAPAN