

# 化学療法に高感受性を示した血清 neuron-specific enolase 高値の 胃充実型低分化腺癌の1例

東京都立大久保病院外科

丸山 道生 工藤 敏文 桑原 博  
高松 督 菅野 範英 江渕 正和

症例は74歳の女性。著しい肝転移を伴う胃低分化腺癌充実型 (por1)。血清 NSE (140ng/ml) 高値で、切除標本でも腫瘍細胞の神経内分泌細胞への分化が認められた。肝転移巣は CDDP/5FU の肝動注化学療法に対して著効を示し、血清 NSE はその臨床経過をよく反映していた。血清 NSE 上昇を示す腫瘍は、肺癌、食道癌ばかりではなく胃においても化学療法に高感受性を示すと考えられ、por1胃癌の治療方針を考える上でも、血清 NSE 測定、腫瘍細胞の神経内分泌細胞分化を知ることは重要と考えられた。

**Key words:** neuron-specific enolase, gastric cancer with medullary growth pattern, chemosensitivity

## はじめに

充実発育を示す胃の低分化腺癌には、内分泌細胞に分化を示すタイプがあり、その特徴として著しい血行性転移を示し、血清 neuron-specific enolase (NSE) 値上昇を認める<sup>1)~6)</sup>。今回、われわれは著しい肝転移を伴い、化学療法高感受性を示した、典型的な胃の NSE 産生性低分化腺癌充実型 (por1) を経験した。今後の por1胃癌の診断、治療に示唆を与える重要な症例と考え報告する。なお手術、病理所見は胃癌取扱い規約によった<sup>7)</sup>。

## 症 例

患者：74歳、女性

主訴：食欲低下、肝腫大

既往歴および家族歴：特になし。

飲酒、喫煙歴：なし。

現病歴：1995年8月頃より、食欲低下、肝機能異常を指摘され、9月19日本院受診した。肝腫大、肝機能異常を指摘され、10月3日精査治療目的で入院となった。

入院時身体所見：身長144cm、体重46kg、体格中等、栄養状態普通、血圧120/60、脈拍80/min、体温36.8°C、貧血黄疸なし、表在リンパ節触知せず。肝臓は正中で5横指触知。腹水なし。

入院時検査所見：1) 血液生化学検査：LDH, AFP,  $\gamma$ -GTP, LAP が高値を示し、腫瘍マーカーでは CEA 21ng/ml, CA125 220U/ml, NSE 140ng/ml と上昇していた (Table 1)。2) 胸腹部 X-P：異常なし。3) 上部消化管 X 線検査および上部消化管内視鏡検査：噴門部小彎を中心に3cm 食道浸潤を示す Typ-3胃癌が存在した。生検では低分化腺癌と診断された。4) 腹部 CT：肝両葉に多数の結節状充実性腫瘍形成を認め、とくに左葉は腫瘍に置き換えられ腫大し、広範な転移性肝腫瘍の所見であった (Fig. 1)。胃小彎リンパ節腫大

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	9,170×10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	GOT	58 IU/l
RBC	391×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	GPT	40 IU/l
Hb	12.1 g/dl	LDH	615 IU/l
Ht	37 %	ALP	405 IU/l
Plt	30.3×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	267 IU/l
PT	93 %	CHE	168 IU/l
APTT	31.1 sec	LAP	348 IU/l
Fib	414 mg/dl	AMY	56 IU/l
TP	6.5 g/dl	T-CHO	426 mg/dl
Alb	3.8 g/dl	glucose	87 mg/dl
BUN	8.9 mg/dl	CRP	0.7 mg/dl
Cr	0.5 mg/dl	CEA (<2.5)	21 ng/ml
Na	147 mEq/l	CA19-9 (<37)	<6 U/ml
K	5.3 mEq/l	AFP (<20)	9.6 ng/ml
Cl	109 mEq/l	CA125 (<35)	220 ng/ml
TB	0.5 mg/dl	NSE (<10)	140 ng/ml

<1997年3月19日受理>別刷請求先：丸山 道生

〒160 東京都新宿区歌舞伎町2-44-1 東京都立大久保病院外科

**Fig. 1** CT examination of the hepatic metastases  
upper-left ; before the chemotherapy (95/10/06). upper-right : after the 1st. cycle  
of the chemotherapy (95/11/08). lower-left ; after the 4th cycle of the chemother-  
apy (95/12/28). lower-right ; after the discharge (96/04/24), 6 months later after  
the operation.



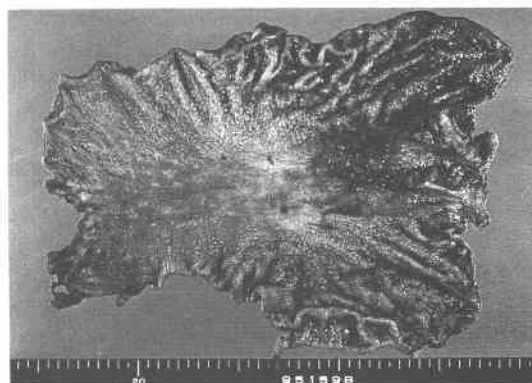
も認めた。

手術所見：10月16日開腹アプローチで胃全摘 (D1+ No. 7, 8, 9) Roux-en-Y 再建, 胆摘, 肝動脈カニューレション (胃十二指腸動脈より) を施行した。手術所見は T2N2P0H3, Stage IVb であった。肝臓転移は著しく, 特に左葉はほとんどが転移巣で腫大していた。切除郭清により, 腫瘍の肉眼的遺残は肝転移のみとなった。

病理標本および組織所見：胃噴門小彎中心に食道浸潤3.5cmを伴う Typ-3の胃癌 (7.4×4.2cm 大) が存在した (Fig. 2)。組織学的には poorly differentiated adenocarcinoma (por1>tub2), ss, t2, ly2, v2, n2(6/26) (No. 1, 2, 7に転移), med, INFβ, ow (-), aw(-), h(+). 腫瘍は胃原発巣, 生検した肝転移巣ともに類円形の核をもつ胞体の乏しい細胞で構成され, 充実性に増殖, 一部腺管形成もみられた (Fig. 3)。Carcinoid に類似した組織像であった。Grimeliuss 染色は陰性, NSE および synaptophysin の免疫組織学的検索では大部分の腫瘍細胞が陽性を示した (Fig. 4)。

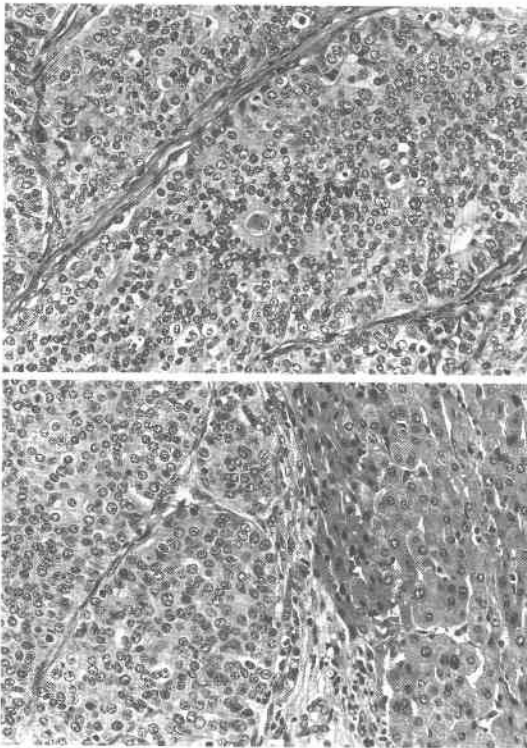
手術後経過：術後9日目より, 4日間連続で CDDP

**Fig. 2** Macroscopical findings of the resected specimen

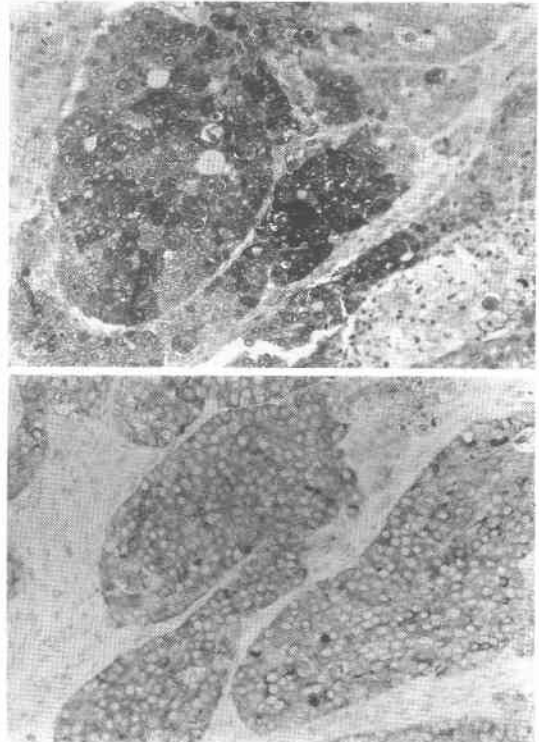


20mg, 5FU 750mg をそれぞれ4時間, 5時間で順次肝動注施行。これを1クールとした。第2クールは2W後 (11月10日より), 第3クール約4W後 (11月28日より), 第4クール約7W後 (12月18日より) に施行した。肝臓の腫大は改善し, CT でも著効を示した (Fig. 1)。血清 NSE も化学療法1クール後22ng/ml, 3クール後

**Fig. 3** Microscopical findings of the tumor upper; Histology of the original gastric carcinoma (HE,  $\times 100$ ). lower; Histology of the liver metastasis (HE,  $\times 100$ )



**Fig. 4** Immunohistochemical findings upper; NSE immunohistochemical staining, most cells showing the positivity ( $\times 100$ ). lower; synaptophysin immunohistochemical staining, most cells showing the positivity ( $\times 100$ )

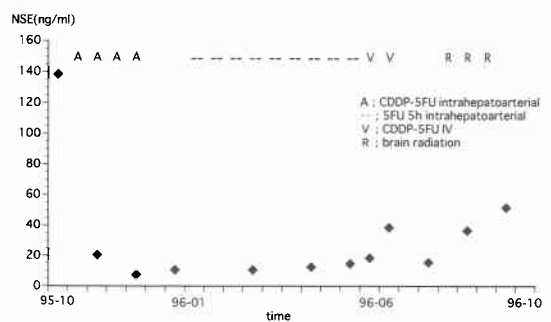


9.0ng/ml と正常化した (Fig. 5). CEA は 1 クール後 76ng/ml といったん上昇したが 4 クール後 10ng/ml に低下した. 1 月 13 日退院し, 外来で 1 月 17 日より 5 月 29 日まで毎週 5FU 1,000mg 5 時間肝動注を繰り返す, 計 18 回施行した. 外来での NSE は 12~16ng/ml, CEA は 2.9~3.1ng/ml であった. 6 月めまいが出現し, 左前頭葉脳転移, および肺多発転移を認めた. 血清 NSE は 40ng/ml と上昇していた. CDDP 20mg, 5FU 750mg 点滴静注 4 日間を 2 クール施行するも, 脳転移は増大した. 意識状態悪化, 8 月全脳照射 30G 施行し, 脳転移はやや縮小, 肺転移は NC の状態であった. 初回入院より 1 年経過した 10 月現在, 健在であり, 肝転移は 6 月以降も増大していない. しかし 9 月 24 日の時点で血清 NSE 53ng/ml, CEA 42ng/ml と上昇してきている (Fig. 5).

**考 察**

胃の低分化腺癌の 90% は間質成分の豊富な浸潤性発育を示す腫瘍で, 腹膜播種, リンパ行性転移を主体と

**Fig. 5** Serum NSE level and the clinical course



する<sup>8)9)</sup>. 一方, 充実性発育を示す低分化腺癌は胃癌全体の 5% 程度と頻度は低いものの, 肝転移が多く予後が悪い<sup>1)6)10)</sup>. 同じ低分化腺癌でも, これら 2 つは生物学的特性が著しく異なることが指摘され, 胃癌取扱い規約<sup>7)</sup>でも低分化腺癌 (por) を充実型 (por1), 非充実型 (por2) に分類するようになった.

組織学的に充実発育を示す低分化腺癌は予後の悪い solid 型, 数が少ないが予後の良い acinar 型の2つに大別される<sup>1)</sup>. solid 型はさらに small cell carcinoma-atypical carcinoid type, AFP producing type, large cell type の3群に分類される<sup>2)</sup>. small cell carcinoma-atypical carcinoid type は神経内分泌細胞に分化を示す腫瘍で, 松坂は同様の組織像を示す腫瘍を oat cell type, carcinoid like type<sup>6)</sup>, Cejefec<sup>4)</sup>は malignant gastric endocrinoma, Sweeny<sup>5)</sup>は atypical carcinoid と呼んで報告している. 胃上部に発生する頻度が高く, 進展形式としては血行性転移が主体で, その40%は手術時すでに肝転移を認め, 再発死亡時にはほぼ全例に著しい肝転移を認める<sup>3)</sup>. 本例はこの small cell carcinoma-atypical carcinoid 型の胃低分化腺癌充実型 (por1) であり, その生物学的特徴をよく反映している.

肺癌, 食道癌の small cell carcinoma は神経内分泌細胞に分化を示す代表的な腫瘍で, その腫瘍マーカーとして血清 NSE が臨床に重要である<sup>11)~13)</sup>. 同様に胃の small cell carcinoma-atypical carcinoid 型の腫瘍も, 血清 NSE がそのよい腫瘍マーカーであることは容易に想像されるが, 術前より血清 NSE を測定し, その上昇を証明し得た報告は現在まで本例以外に認められない. また本例では, 血清 NSE の変化と臨床経過の推移とがよく相関していた.

肺, 食道の小細胞癌は化学療法に対して, 高感受性を示す<sup>14)15)</sup>. 肺癌では神経内分泌細胞への分化が化学療法感受性の指標になり<sup>16)</sup>, 肺非小細胞癌においても, 血清 NSE の上昇をみる腫瘍は化学療法に感受性が高いと報告されている<sup>17)18)</sup>. 以上の観点から, 胃癌の small cell carcinoma-atypical carcinoid 型腫瘍の血清 NSE 上昇, 腫瘍細胞の神経内分泌細胞への分化は, この腫瘍が化学療法に対して感受性が高いことを想像させる. 実際, 著しい肝転移が肝動注化学療法により著効を示し, 化学療法に高感受性であることが判明した.

本例により示唆される重要な点は内視鏡的に充実性発育を示す胃腫瘍で, 低分化型癌と生検で診断され, 低分化腺癌充実型 (por1) を疑う時, 腫瘍マーカーとして血清 NSE を測定し, 陽性であれば, 化学療法に高感受性を示すことが十分期待できる. また腫瘍大きさの割に肝転移が著しい場合にはやはり small cell carcinoma-atypical carcinoid 型を疑い, 血清 NSE の測定を行い, 上昇が認められれば積極的に肝動注療法

などを行うことが勧められる.

#### 文 献

- 1) 丸山道生, 羽生 丕, 砂川正勝ほか: 胃の髄様増殖性低分化腺癌の臨床病理学的検討. 消外 13: 1267-1271, 1990
- 2) 丸山道生: 胃の低分化腺癌の特性. Karkinos 4: 151-162, 1991
- 3) 丸山道生, 北村正次, 荒井邦佳ほか: 低分化型充実性胃癌の臨床病理学的検討. 癌の臨 35: 905-911, 1989
- 4) Chejfec G, Gould VE: Malignant gastric neuroendocrimomas. Hum Pathol 8: 433-440, 1980
- 5) Sweeny EC, McDonnell L: Atypical gastric carcinoid. Histopathology 4: 215-224, 1980
- 6) 松坂俊充: 胃未分化癌(充実癌)の組織発生に関する病理組織学的研究. 福岡医誌 67: 168-187, 1976
- 7) 胃癌研究会: 胃癌取扱い規約. 改訂12版. 金原出版, 東京, 1995
- 8) 中村恭一: 胃癌の構造. 医学書院, 東京, 1982, p5-51
- 9) Duarte I, Llanos O: Pattern of metastasis in intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach. Hum Pathol 12: 237-242, 1981
- 10) Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H et al: High incidence of liver metastasis in gastric cancer with medullary growth pattern. Surg Oncol 28: 195-198, 1985
- 11) Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT et al: Potential utility of serum neuron-specific enolase level in small cell carcinoma of the lung. Cancer Res 44: 5409-5414, 1984
- 12) Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC et al: Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response of small cell lung carcinoma. Lancet i: 583-585, 1982
- 13) Sasajima K, Watanabe M, Ando T et al: Serum neuron-specific enolase as a marker of small cell carcinoma. J Clin Gastroenterol 112: 384-388, 1990
- 14) 小宮武文, 高田 実: 小細胞癌. 癌と化療 23: 1116-1123, 1996
- 15) Tanabe G, Kajisa T, Shimizu H et al: Effective chemotherapy for small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 60: 2613-2616, 1987
- 16) Schlessener JT, Tazelaar HD, Jung S et al: Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated non-small cell lung carcinoma. Cancer 77: 1284-1291, 1996

17) Von Zandwijk N, Jassen E, Bonfrer JMG et al : Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 19 : 37-43, 1992

18) 柴山卓夫, 大井泰亮, 上岡 博ほか: 肺非小細胞癌における血清NSE値の検討. *日胸疾患会誌* 30 : 1097-1102, 1992

**Case Report: A Poorly Differentiated Adenocarcinoma with Medullary Growth Pattern of the Stomach Showing High Serum Neuron-specific Endolase and High Sensitivity to the Chemotherapy**

Michio Maruyama, Toshihumi Kudo, Hiroshi Kuwabara, Susumu Takamatsu,  
Norihide Sugano and Masakazu Ebuchi  
Department of Surgery, Tokyo City Hospital, Ohkubo

This case is a 74-year-old woman with gastric cancer case who had poorly differentiated carcinoma with a medullary growth pattern (por1) and its extensive hepatic metastasis (H3). This patient had a high level of serum NSE (140 ng/ml). Total gastrectomy and hepatic artery catheterization were performed. In the resected original tumor and a hepatic metastasis biopsy, positive immuno-histochemical examination for NSE and aynaptophysin revealed the neuroendocrine differentiation of the tumor cells. Postoperative hepatic intra-arterial chemotherapy with CDDP/5FU caused a dramatic response of the huge hepatic metastases. Lung and esophageal carcinomas with high serum NSE levels have been reported as high responders to the chemotherapy. Of gastric cancers, por1 gastric carcinoma with high serum NSE levels showed not only high rates of hematogenic metastasis but high sensitivity to chemotherapy.

**Reprint requests:** Michio Maruyama Department of Surgery, Tokyo City Hospital, Ohkubo  
2-44-1 Kabukicho, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 JAPAN

---