

原 著

## 血清 $\alpha$ -fetoprotein 陽性胃癌の臨床病理学的特徴と 増殖活性, 基底膜形成に関する検討

岐阜大学第2外科, 同 臨床検査医学\*

国枝 克行 佐治 重豊 川口 順敬 加藤 元久  
杉山 保幸 梅本 敬夫 宮 喜一 深田 代造  
稲田 潔\* 下川 邦泰\*

血清 AFP 陽性胃癌16例の臨床病理学的特徴を調べるとともに, PCNA および laminin 免疫組織染色の染色性から, 細胞増殖能と基底膜形成を検討した. 16例 (stage Ia+Ib 5例, II 1例, IIIa+IIIb 3例, IVa+IVb 7例) の肉眼型は2型が8例 (50%) と最も多く, A, AM 領域に12例 (75%) が占居していた. 組織型では低分化型髄様癌症例が7例 (43.8%) と有意に高頻度であった. 同時性肝転移例が6例 (37.5%) に認められ, AFP 陰性群に比べ有意に多かった. stage Ia と II の2症例を含む3例 (18.8%) が肝再発にて死亡しており, 全症例の5年生存率は25.0%であった. 胃癌組織のAFP 染色陽性率は81.3%であった. PCNA 標識率は, AFP 陰性群の平均が44.1であったのに対し, 陽性群では63.9と有意に高値を示した. AFP 陽性群の laminin 陽性率は75.0%であり陰性群での42.2%に比べ有意に高率であった. 血清 AFP 陽性胃癌は陰性群に比べ有意に増殖活性, laminin 染色率が高く, 肝転移頻度が高い特徴との関連性が示唆された.

**Key words:** gastric cancer, serum  $\alpha$ -fetoprotein, PCNA, laminin, clinicopathological characteristics

### はじめに

$\alpha$ -fetoprotein (以下, AFP) は, 肝細胞癌, 胎児性癌などで高値を示すことから, これらの疾患の有力な腫瘍マーカーとして用いられているが, 他の消化器癌でも高値を示す症例が知られている. その中で血清 AFP 陽性胃癌は, 胃癌症例の1~5%を占めるにすぎないが, 高率に肝転移を伴い, 予後不良例が多いことで注目されている. 今回, 教室で経験した血清 AFP 陽性胃癌16例について, 臨床病理学的特徴を詳細に検索した上で, cell cycle 上増殖期に特異的に出現する proliferating cell nuclear antigen (以下, PCNA) と, 基底膜を構成する成分の1つで肝転移に関与すると考えられている laminin の免疫組織化学的染色を施行し, 本疾患の臨床病理学的特徴との関連を比較した.

### 対象および方法

対象は1981年から1993年までに当科で経験した胃癌切除792症例中, 肝癌などの肝疾患合併例を除く血清

AFP 陽性 (20ng/ml 以上) の16例で, まず臨床病理学的特徴を調べ血清 AFP 陰性例776例との間で比較検討した. 次に, PCNA および laminin 免疫組織染色を行い, それらの染色性を1982年から1984年に経験した症例で PCNA と laminin 染色が施行された血清 AFP 陰性例131例と比較した. 131例の性別は男性83例, 女性48例, 病期進行度の内訳は, stage I が68例, II が13例, III が30例, IV が18例, 不明が2例であった. なお, 血清 AFP 値測定は Latex 比濁法により行い, 切除標本の AFP 免疫組織染色は抗 AFP 抗体 (A008, DACO 社) を1次抗体として abidin-biotin-peroxidase complex 法 (以下 ABC 法) により行った. PCNA による細胞増殖能の検索は, 主病巣のパラフィン包埋標本から5 $\mu$ m の薄切片を作製し, 抗 PCNA モノクローナル抗体 (PC-10, DACO 社) を1次抗体として EPOS 法にて免疫組織染色した. そこで, 任意の3か所において, 500個の癌細胞中に PCNA 陽性細胞の占める割合を PCNA labeling index (以下, PCNA-LI) として評価した. laminin 免疫組織染色はパラフィン切片を用いて, 抗 laminin モノクローナル抗体 (AB949,

CHEMICON 社)を1次抗体として,ABC法にて施行した。判定は,腺管基底膜が毛細管基底膜と同様に染色されるものを(2+),染色される部位とされない部位が混在するものを(+),まったく染色されないものを(-)とした。臨床病理学的検討は胃癌取扱い規約第12版<sup>1)</sup>に基づいて行い,両群間の比較はt検定と $\chi^2$ 検定を用い,危険率5%以下を有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 血清 AFP 陽性胃癌の臨床病理学的検討

血清 AFP 陽性胃癌16症例の手術所見,術前・後血清 AFP 値,組織 AFP 陽性率,予後を **Table 1** に,病理所見,PCNA-LI および laminin 陽性率を **Table 2** に示した。症例の内訳は男性12例,女性4例,平均年齢62.6歳(52~78歳)であった。病期進行程度は,Ⅰaが2例(12.5%),Ⅰbが3例(18.7%),Ⅱが1例(6.3%),Ⅲaが2例(12.5%),Ⅲbが1例(6.3%),Ⅳaが2例(12.5%),Ⅳbが5例(31.2%)であり,陰性群のⅠaの頻度(40.5%)に比べ有意に低率であった( $p < 0.05$ )。占居部位はA領域が12例(75%)を占め,陰性群の35.4%に比べ有意に高率であった( $p < 0.001$ )。肉眼型は,2型が陽性群では8例(50%)と陰性群の120例(15.5%)に比べ有意に高頻度に認められた( $p < 0.001$ )。0型は陰性群の42.4%に対し,陽性群では18.7%と有意に低率であった( $p < 0.05$ )。腹膜播種性

転移率は,AFP陽性群が6.3%で,陰性群(11.9%)との間に差はみられなかったが,肝転移率は陰性群の4.6%に対し,陽性群では31.3%と有意に高率であった( $p < 0.05$ )。

組織学的リンパ節転移率は,AFP陽性群では64.3%で,陰性群の40.3%に比べ有意に高頻度であった( $p < 0.05$ )。組織学的壁深達度は,陽性群では $t_1$ が2例(12.5%), $t_2$ が10例(62.5%), $t_3$ が2例(12.5%), $t_4$ が2例(12.5%)で,陰性群のそれぞれ44.9%,30.6%,17.8%,6.7%に比べ, $t_1$ 症例の比率が有意に低率であった( $p < 0.05$ )。組織型は,陰性群では低分化型腺癌(por)が241例(31.1%),乳頭腺癌(pap)が17例(2.2%)であったのに対し,陽性群ではそれぞれ9例(50%),2例(12.5%)と高い傾向を示した( $p < 0.1$ )。

間質量は,陰性群で髄様型(med)が40%,中間型(int)が42.6%,硬性型(sci)が17.3%を占めたのに対し,陽性群では髄様型が13例(81.2%)と有意に高頻度であった( $p < 0.001$ )。リンパ管侵襲陽性率ではAFP陽性群が81.2%と陰性群の59.4%に比べ有意差はみられなかったが,静脈侵襲陽性率ではAFP陽性群が62.5%と陰性群(24.3%)に比べ有意に高率であった( $p < 0.001$ )。総合的根治度は陽性群で根治度Aが6例(37.5%),Bが4例(25%),Cが6例(37.5%)で,陰性群に比べ根治度Cの比率が高い傾向が認められ

**Table 1** The operative findings, prognosis and pre- and post-operative serum AFP levels, tissue AFP staining and prognosis of gastric cancer patients with high serum levels of AFP

Case	Age	Sex	Metastasis			Stage	Curability	Serum AFP(ng/ml)		Tissue AFP staining	Survival(M) cause of death
			P	H	n			pre ope	post ope		
1	53	M	0	0	0	I b	A	3,200	200	-	2(O.D.)
2	73	M	0	0	0	I a	A	400	<200	+	alive
3	70	F	0	0	2	IV a	B	51,200	800	2+	7(L.R.)
4	52	F	0	1	4	IV b	C	51,200	200	+	10(L.M.)
5	65	M	0	0	1	III b	B	7,182	82	2+	2(O.D.)
6	52	M	0	0	0	I a	A	343.6	-	2+	16(L.R.)
7	60	M	0	0	2	III a	B	153.3	10	+	alive
8	78	F	0	0	0	I b	A	27	5	-	42(R.L.)
9	62	M	0	3	-	IV b	A	45.7	-	+	5(L.M.)
10	62	M	0	1	1	IV a	C	399.8	46.1	-	15(L.M.)
11	71	M	1	2	4	IV b	C	957.4	2,121.9	+	2(L.M.)
12	69	M	0	0	0	I b	A	124.9	14.4	2+	alive
13	59	M	0	3	-	IV b	C	1,882.2	107	+	12(L.M.)
14	66	M	0	0	1	III a	A	414.9	25.6	+	alive
15	57	M	0	0	1	II	A	98.1	25.1	+	12(L.R.)
16	52	F	0	3	2	IV b	C	37,588	48,880	2+	15(L.M.)

O.D.: other disease, L.R.: liver recurrence, L.M.: Liver metastasis, R.L.: local recurrence, P: peritoneal metastasis, H: liver metastasis, n: lymph node metastasis

**Table 2** Pathological findings, PCNA labeling index and positive rate of laminin staining of gastric cancer patients with serum high level of AFP

Cases	Location	Macroscopic types	Depth of invasion	Histological types	Lymphatic invasion	Venous invasion	Cancer-stromal interaction	PCNA-LI	Laminin staining
1	M	5	mp	por	0	0	intermediate	54	-
2	MA	II c	sm	tub <sub>2</sub>	0	0	intermediate	37	-
3	MAC	3	si	por	2	0	medullary	57	+
4	A	1	ss	tub <sub>1</sub>	3	0	medullary	39	+
5	A	2	si	pap	1	0	medullary	25	2+
6	A	II a + II c	sm	por	1	0	medullary	62	+
7	AM	2	ss	por	1	0	medullary	69	+
8	AM	2	ss	tub <sub>1</sub>	1	1	medullary	89	+
9	A	2	ss	tub <sub>1</sub>	3	2	medullary	71	+
10	A	3	se	por	3	1	medullary	63	+
11	A	3	ss	por	3	0	medullary	63	+
12	M	2	ss	por	2	3	medullary	64	2+
13	A	2	mp	pap	3	3	medullary	81	+
14	AM	2	se	por	0	3	medullary	94	-
15	AM	2	ss	tub <sub>2</sub>	3	3	medullary	85	-
16	A	3	ss	por	2	3	intermediate	92	+

PCNA-LI: PCNA labeling index

た ( $p < 0.1$ ) (Table 3).

#### 2. 術前・後の血清 AFP 値と組織 AFP との関連

術前血清 AFP 値は27~51,200ng/ml で、術後も測定しえた14例中12例 (85.7%) で低下し、そのうち3例 (21.4%) が正常値に復した。この3例中1例は3年6か月目に死亡したが、2例は5年以上生存中である。一方、術後上昇した2例は、いずれも早期に死亡した (Table 1)。組織 AFP 陽性例は16例中13例 (81.3%) であった。

#### 3. 再発形式と予後

5年生存率は25%で、再発形式別では同時性肝転移6例を含む9例 (56.3%) が肝再発死、局所再発が1例、他病死が2例であった。肝再発にて死亡した3例のうち、症例6と症例15は stage Ia (sm, n<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) と stage II (ss, n<sub>1</sub>, H<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) で、それぞれ16か月目と12か月目に死亡した (Table 1)。

#### 4. PCNA と laminin の免疫組織化学的検討

AFP 陽性胃癌16例と1982年から1984年に経験した AFP 陰性胃癌131例について、PCNA 染色と laminin 染色を行いその染色性を比較した。両群間の背景因子を比較すると、組織学的病期、組織型、深達度、組織学的リンパ節転移、腹膜播種、リンパ管侵襲には差がなかったが、肝転移と静脈侵襲で有意差が認められた (Table 4)。

##### 1) PCNA 染色による増殖活性の検討

PCNA 染色により、分裂間期の腫瘍細胞核が高率に褐色に染色されたが (Fig. 1a), PCNA-LI は AFP 陽性群の平均が63.9±19.5%で、陰性群の44.1±21.1%に比べ有意に高値であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2)。AFP 陽性群について肝転移の有無と PCNA-LI の関連をみると、異時性を含めた肝転移陽性例 (9例) では68.1±16.2%であり、肝転移陰性例 (7例) の61.7±25.4%との間に有意差を認めなかった。組織学的リンパ節転移との関係では、転移陽性群 (9例) の PCNA-LI が65.2±23.3%で、陰性群 (5例) の61.2±18.8%との間に差がみられなかった。

##### 2) laminin 染色による基底膜形成の検討

AFP 陽性群では laminin 染色性は、(2+) が2例、(+) が10例、(-) が4例で (Fig. 1b), 全体の染色陽性率は75.0%であり、AFP 陰性群の陽性率 (42.2%) に比べ有意に高率であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3)。AFP 陽性群における肝転移の有無と laminin 陽性率の関連をみると、肝転移陽性群 (9例) の laminin 陽性率は88.9%であり、肝転移陰性群 (7例) の57.1%に比べ高い傾向がみられたが有意差はなかった。組織学的リンパ節転移との関係では、転移陽性群の laminin 陽性率が77.8%であり、陰性群の60%に比べ高率であったが有意差は認められなかった。

#### 考 察

AFP は代表的な腫瘍マーカーの1つとして臨床上

**Table 3** Comparison of background factors between the high AFP group and the low AFP group of 776

cases	AFP(+) 16(%)	AFP(-) 776(%)		cases	AFP(+) 16(%)	AFP(-) 776(%)			
histological stage				depth of tumor invasion					
I a	2(12.5)	315(40.5)	I a vs others : p<0.05	t <sub>1</sub>	2(12.5)	340(44.9)	t <sub>1</sub> vs others : p<0.05		
I b	3(18.7)	99(12.8)		t <sub>2</sub>	10(62.5)	232(30.6)			
II	1( 6.3)	70( 9.0)		t <sub>3</sub>	2(12.5)	135(17.8)			
III a	2(12.5)	78(10.1)		t <sub>4</sub>	2(12.5)	51( 6.7)			
III b	1( 6.3)	45( 5.8)		unknown	0	18			
IV a	2(12.5)	18( 2.3)		histological type					
IV b	5(31.2)	151(19.5)	pap				2(12.5)	17( 2.2)	
tumor location				tub <sub>1</sub>				3(18.8)	189(24.4)
lower third(A)	12(75)	275(35.4)	A vs others : p<0.001	tub <sub>2</sub>	2(12.5)	190(24.5)	pap vs others : p<0.1		
middle third(M)	4(25)	308(39.8)		por	9(56.2)	241(31.1)		por vs others : p<0.1	
upper third(C)	0	129(16.6)		sig	0	124(16.0)			
3 area	0	64( 8.2)		others	0	14( 1.8)			
macroscopic types				unknown				0	1
0	3(18.7)	329(42.4)	0 vs others : p<0.05	cancer-stromal relationship					
1	1( 6.3)	9( 1.2)		medullary	13(81.2)	261(40.0)	med vs others : p<0.001		
2	8(50.0)	120(15.5)	intermediate	3(18.8)	278(42.6)				
3	4(25.0)	206(26.5)	scirrhous	0	113(17.3)				
4	0	59( 7.6)	unknown	0	124				
5	0	53( 6.8)	p<0.001	lymphatic invasion					
liver metastasis				ly(+)				13(81.2)	449(59.4)
H(+)	5(31.3)	36( 8.5)	H(+ ) vs H(- ) : p<0.05	ly(-)	3(18.8)	307(40.6)	(n.s.)		
H(-)	11(68.7)	740(91.5)		unknown	0	20			
peritoneal dissemination				venous invasion					
P(+)	1( 6.3)	92(11.9)	(n.s.)	v(+)	10(62.5)	184(24.3)	v(+ ) vs v(- ) : p<0.001		
P(-)	15(93.7)	684(88.1)		v(-)	6(37.5)	572(75.7)			
histological lymph node metastasis				unknown				0	20
n(-)	5(35.7)	427(59.7)	(p<0.05)	curability					
n(+)	9(64.3)	288(40.3)		A	6(37.5)	441(57.9)	C vs A+B : p<0.1		
unknown	2	61		B	4(25.0)	190(24.9)			
				C	6(37.5)	131(17.2)			
				unknown	0	14			

広く汎用されているが、肝癌、胎児性癌にのみ特異的なマーカーではない。胃癌のなかにも血清 AFP 高値を示す症例が散見され、免疫組織化学的検討により癌細胞自体に AFP 産生能を有することが明らかとなった。これら AFP 産生胃癌が肝転移を高率に伴う特徴を有することから、臨床上重視されている。AFP 産生胃癌の頻度は、胃癌全体の1.2~6.1%とされており<sup>2)-5)12)</sup>、教室でも2.0%であった。教室例では術前・後で AFP が測定できた14例中12例が胃切除後に AFP 値が低下した。2例は逆に増加したが肝転移をともしない早期に死亡した。それゆえ、血清 AFP 高値はいずれも胃癌細胞による AFP 産生に由来したものと考

えられた。また、組織 AFP 染色所見をみると、16例中13例が染色陽性であり、3例が陰性であった。血清 AFP 値が高値であるにもかかわらず、組織 AFP 染色が陰性である症例の報告もみられるが<sup>5)6)</sup>、小松ら<sup>7)</sup>は、AFP 陽性細胞が小結節を形成し、癌巣内の一部にのみ局在する症例を示し、heterogeneity によるものと説明している。

AFP 陽性胃癌の臨床病理学的特徴は、丁ら<sup>8)</sup>の本邦74例の集計では、平均年齢66.2歳、男女比1.6:1、肉眼型は2型と3型で87%を占め、早期胃癌が少ないことが特徴としている。また AFP 陽性胃癌は肝転移を高率に合併すると考えられているが、同時性肝転移は

**Table 4** Comparison of background factors between the high AFP group and the low AFP group of 131

		AFP(+) 16(%)	AFP(-) 131(%)	
Histological stage	I a+ I b	5(31.2)	68(52.6)	(n.s.)
	II	1(6.3)	13(10.1)	
	III a+III b	3(18.8)	30(23.3)	
	IV a+IV b	7(43.7)	18(14.0)	
	unknown	0	2	
Histological type	pap+tub <sub>1</sub>	5(31.2)	31(23.7)	(n.s.)
	tub <sub>2</sub>	2(12.5)	43(32.8)	
	por	9(56.3)	36(27.5)	
	sig	0	21(16.0)	
Depth of tumor invasion	t <sub>1</sub> +t <sub>2</sub>	12(75.0)	98(74.8)	(n.s.)
	t <sub>3</sub> +t <sub>4</sub>	4(25.0)	33(25.2)	
Histological lymph node metastasis	n(-)	5(35.7)	71(55.5)	(n.s.)
	n(+)	9(64.3)	57(45.5)	
	unknown	2	3	
Liver metastasis	H(+)	5(31.3)	2(1.5)	p<0.001
	H(-)	11(68.7)	129(98.5)	
Peritoneal dissemination	P(+)	1(6.3)	10(7.6)	(n.s.)
	P(-)	15(93.7)	121(92.4)	
Lymphatic invasion	ly(+)	13(81.2)	75(57.3)	(n.s.)
	ly(-)	3(18.8)	56(42.7)	
Venous invasion	v(+)	10(62.5)	7(5.3)	p<0.001
	v(-)	6(37.5)	124(94.7)	

63例中43例(68%)と極めて高頻度であったと述べている。著者らの検討では、16例中6例(37.5%)に同時性肝転移が、3例(18.8%)に術後肝再発が認められ、同様の傾向と考えている。組織型別では低分化腺癌が多数を占めるとする報告が多く<sup>5)6)</sup>、間質反応では髄様増殖を示すものが多い<sup>3)</sup>と指摘されている。自験例でのAFP陰性癌との比較では、占居部位はA領域に有意に多く、肉眼型は2型を示す症例が多く、早期癌が少ない傾向が認められた。組織型は低分化型が56.2%と有意に多く、髄様型を示す症例が81.2%にみられ、とくに髄様型低分化腺癌が7例(43.8%)に認められたことが注目された。髄様型低分化腺癌は他の組織型の胃癌とは異なった特徴を有しているといわれ、木村ら<sup>9)</sup>は肝転移しやすい点を重視している。脈管侵襲の頻度は、AFP陽性群では有意に静脈侵襲陽性率が高く、肝転移が高率である事実を反映したものと考えている。

ところでPCNAはDNA合成に重要な役割をもつDNA polymerase  $\delta$ の補助蛋白で、増殖期細胞の簡便

な同定法として、臨床応用が期待されている。また、PCNA標識率と癌悪性度との関連性が検討され<sup>10)</sup>、Robbinsら<sup>11)</sup>は、正常組織と悪性腫瘍組織のPCNA発現状態を比較検討し、PCNAの標識が悪性度の指標となりうると報告している。PCNA標識率よりみた増殖活性に関し、稲田ら<sup>12)</sup>はAFP産生胃癌の増殖活性は、他の進行胃癌に比べ有意に高かったと述べており、肝転移陽性例のPCNA標識率が陰性例に比べ有意に高いことから、AFP産生胃癌の増殖能からみた悪性度と肝転移との関連性の存在を推察している。著者らの検討でもAFP産生胃癌のPCNA標識率は陰性例に比べ有意に高かった。この結果は、AFP産生胃癌が生物学的悪性度が高いと推察でき、進行例が多い特徴を裏付けるものと考えている。

一方、基底膜の構成成分であるlamininは分子量約80万~100万の糖蛋白で、癌細胞の浸潤、転移に関与していると考えられている<sup>13)14)</sup>。lamininの基底膜の染色性と肝転移との関連性に関しては、多数の報告がみられるが<sup>15)~17)</sup>、いまだ意見の一致はみられていない。

Fig. 1 Immunohistochemical staining of case 6 (stage Ia, sm, poorly differentiated adenocarcinoma)

a) PCNA staining (×200), b) laminin staining (×100), c) AFP staining (×20)

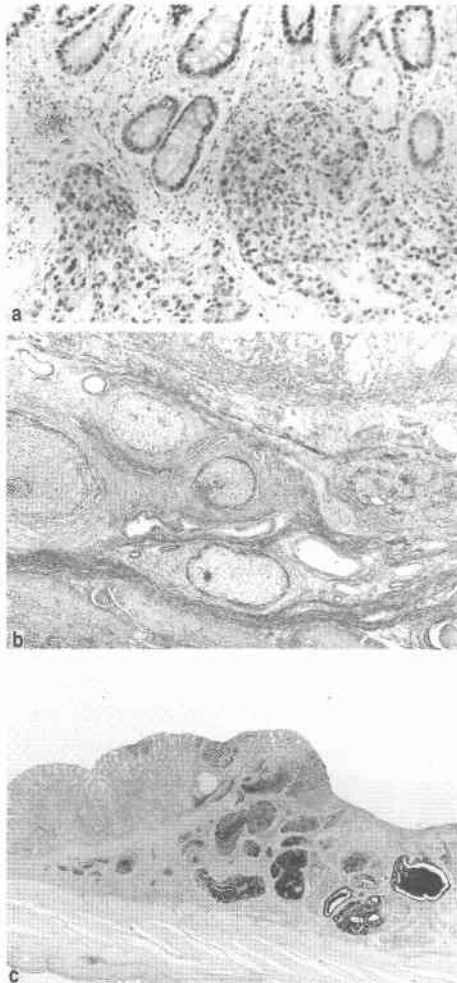


Fig. 2 Comparison of PCNA labeling index between the high AFP group and the low AFP group.

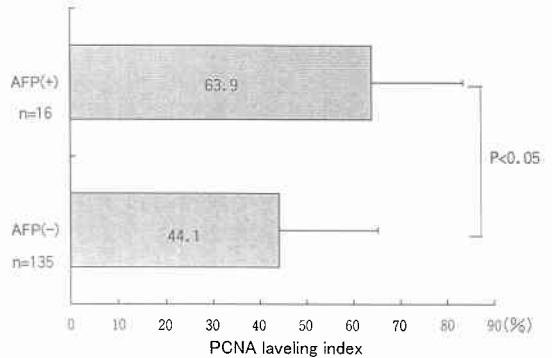
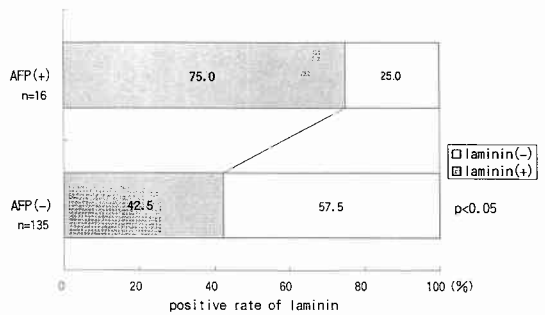


Fig. 3 Comparison of positive rate of laminin staining between the high AFP group and the low AFP group.



松田ら<sup>15)</sup>は大腸癌ホルマリン固定パラフィン切片での検討で、laminin 染色陽性例ほど肝転移を来しやすいと報告しているが、Foster ら<sup>16)</sup>や齋藤ら<sup>17)</sup>は逆に陰性例ほど肝転移を来しやすいと述べている。この相違は 1 次抗体、組織固定法などの技術的な点の相違に起因するのではないかと推察されている。著者らの検討では、AFP 陽性群の laminin 染色率は 75% と陰性群の 42.2% に比べ有意に高率であり、肝転移と laminin との関連性を示唆する所見であった。しかし、自験例 16 例中 髄様型が 81.2% を占め、そのうち 84.6% が

laminin 陽性という特徴的な所見が認められたため、肝転移と laminin との関係性を正しく評価するためには、さらに組織型などとの関連の検討が必要と推察された。癌浸潤と laminin との関係について Liotta ら<sup>18)</sup>は、基底膜にあるラミニンが癌細胞にあるラミニンレセプターと結合することにより基底膜破壊が生じると報告し、癌浸潤による基底膜浸潤が強いものほど、ラミニン染色陰性になると考えている。一方、松田ら<sup>15)</sup>はラミニンレセプターに結合するラミニンが基底膜に豊富に存在することが不可欠と考え、ラミニン染色陽性例ほど肝転移しやすいと主張している。著者らの結果は、松田らの考えを支持するものであるが、今後、症例数を集積したうえで、染色条件をそろえて再検討することが必要と考えている。

AFP 陽性胃癌は、非常に雑多な性質が混在する胃癌の中にあつて、明瞭な特徴を有する疾患群であると推察される。肝転移の high risk group として、臨床的

に注目に値するのみならず、胃癌の肝転移のメカニズムを解明するうえでも非常に重要な疾患群であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。第12版。金原出版，東京，1993
- 2) 山中英治，中根泰司，田中完児ほか：AFP産生胃癌17症例の検討。癌の臨 32：1934-1940，1986
- 3) 高橋 豊，磨伊正義，萩野知巳ほか：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 88：696-699，1987
- 4) 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—全国調査結果を中心として—。癌の臨 20：376-382，1974
- 5) 沢田 勉，内藤寿則，江里口直文ほか：血清 $\alpha$ -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
- 6) 太田大作，梶原義文，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
- 7) 小松俊一郎，早川直和，柳野正人ほか： $\alpha$ -fetoprotein(AFP)産生胃癌の1例—AFP産生細胞の存在様式を中心として—。日臨外医会誌 52：583-586，1991
- 8) 丁 維光，藤村昌樹，平野正満ほか： $\alpha$ -fetoprotein産生胃癌の多分化能を示唆する4例。日臨外医会誌 52：794-799，1991
- 9) 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臨床病理学的特徴，特に髄様型低分化型腺癌について。癌の臨 30：131-137，1984
- 10) Yonemura Y, Kimura H, Fushida S et al: Analysis of proliferative activity using anti-proliferative cell nuclear antigen antibody in gastric cancer tissue specimens obtained by endoscopic biopsy. Cancer 71: 2448-2453, 1993
- 11) Robbins BA, Vega D, Ogata K et al: Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. Arch Pathol Lab Med 111: 841-845, 1987
- 12) 稲田高男，井村稔二，尾形佳郎ほか： $\alpha$ -fetoprotein産生胃癌に対する臨床病理学のおよび増殖活性についての検討。日消外会誌 26：979-983，1993
- 13) 関口清俊，小山文隆：細胞接着分子と細胞外基質，病理と臨 8：186-198，1990
- 14) 下川邦泰，稲田 潔：免疫組織化学の進歩とその応用—大腸癌の肝転移に関する研究—腫瘍組織基底膜よりの検討。臨病理 38：115-123，1990
- 15) 松田泰次，坂口隆啓，肥田仁一ほか：胃癌におけるlamininの免疫組織学的検討—組織型および転移とlamininとの関係—。日消外会誌 22：2778-2783，1989
- 16) Forster SJ, Talbot IC, Clayton DG: Tumor basement laminin membrane laminin in adenocarcinoma of rectum: An immunohistochemical study of biological and clinical significance. Int J Cancer 37: 813-817, 1986
- 17) 斎藤 登：大腸癌肝転移予知因子としてのラミニンの血清学のおよび組織学的研究。日本大腸肛門病会誌 44：898-905，1991
- 18) Liotta LA: Tumor invasion and metastasis—Role of extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. Cancer Res 46: 1-7, 1986

### The Clinicopathological Characteristics, Proliferative Activity and Formation of Basement Membrane of Gastric Cancer with High Serum Level of $\alpha$ -fetoprotein

Katsuyuki Kunieda, Shigetoyo Saji, Yoshihiro Kawaguchi, Motohisa Katoh,  
Yasuyuki Sugiyama, Takao Umenoto, Kiichi Miya, Daizo Fukada,  
Kiyoshi Inada\* and Kuniyasu Shimokawa\*

Second Department of Surgery, The Department of Laboratory Medicine\*,  
Gifu University School of Medicine

We studied the clinicopathological characteristics, cell proliferating activity and the formation of a basement membrane by immunohistochemical staining, using a proliferating cell nuclear antigen (PCNA) monoclonal antibody and an anti-laminin monoclonal antibody, in gastric cancer patients showing elevation of serum  $\alpha$ -fetoprotein. The subjects were 16 patients consisting of 5 with stages Ia+Ib, 1 with stage II, 3 with stages IIIa+IIIb and 7 with stages IVa+IVb. Eight patients (50%) showed type 2 of macroscopic type and 12 cancers were located in the distal part of the stomach. Poor medullary type was

significantly predominant in the high AFP group. Six patients (37.5%) had synchronous liver metastases and 3 showed metachronous metastases. The frequency of liver metastasis in the high AFP group was significantly higher than in the low AFP group. The 5 year survival rate was 25.0%, and 2 patients with stage Ia and II died of liver metastasis. The rate of positive tissue AFP staining was 81.3%. The PCNA-labeling index in the high AFP group (63.9%) was significantly higher than in the low AFP group (44.1%). The rate of positive laminin staining in the high AFP group was significantly higher than that in the low AFP group. From the above results, it is suggested that the proliferative activity and frequency of formation of a basement membrane in gastric cancer patients with elevation of serum AFP are higher than those in AFP-negative gastric cancer patients. It is also suggested that these characteristics have some relationship with a high frequency of liver metastasis.

**Reprint requests:** Katsuyuki Kunieda Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasa-machi, Gifu, 500 JAPAN

---