

症例報告

脳転移をきたした AFP 産生胃癌の長期生存の 1 例

新潟労災病院外科, 同 病理\*

野口 純也 北原光太郎 伊達 和俊  
小野 一之 川口 誠\*

症例は 75 歳の男性。胃癌の診断にて当科入院。入院時検査で CEA : 132ng/ml , AFP : 75.3 ng/ml と高値を示した。1997 年 1 月、幽門側胃切除術を施行。AFP 産生胃癌 tub1 , SS , ly2 , v1 , N1 , Stage II であった。術後 1 年 4 か月頃より頭痛が出現、同胃癌の脳転移と診断し、腫瘍摘出術を施行した。病理学的にも転移性脳腫瘍で AFP 産生も確認した。術後約 5 年経過した現在も無再発生存中である。一般的に AFP 産生胃癌も、胃癌の脳転移も予後不良と考えられているが、本例では外科的治療を選択し良好な予後を得ることが出来ており、AFP 産生胃癌脳転移症例においても、外科的治療が選択肢の 1 つになりえると考えられた。AFP 産生抑制に關する転写因子 ATBF1 は、本例においても AFP 産生を示す腫瘍部位での発現が欠落し、AFP 産生胃癌の特徴の 1 つであることを確認できた。

はじめに

Alpha-fetoprotein (以下 AFP) 産生胃癌は全胃癌の 2 ~ 9%<sup>1)</sup>で、肝、リンパ節転移が多く、生物学的悪性度が高く予後不良とされる。胃癌の脳転移も比較的まれであるが、予後はきわめて不良とされ、診断より 6 か月以内に死亡する例が多い。今回我々は、AFP 産生胃癌術後に脳転移をきたすも転移巣に対し外科的治療を選択、以後約 5 年経過した現在も無再発で生存中のきわめてまれな 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。また摘出腫瘍において、病理学的に AFP , ATBF1 発現を検索しえたので併せて報告する。

症 例

患者 : 75 歳、男性

主訴 : 全身倦怠感、食欲不振

家族歴、既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 1996 年 11 月頃より全身倦怠感が出現。1997 年 1 月頃より体動時のふらつきおよび食欲不振が出現したため近医を受診。精査の結果、貧血および胃癌の診断にて当科紹介となった。

入院時現症 : 眼瞼結膜に貧血を認めた。腹部は平坦で腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見 : Hb 6.2g/dl , Ht 23.6% と著明な貧血を認めた。腫瘍マーカーは CEA が 132.0 ng/ml , AFP が 75.3ng/ml と高値を示した ( Table 1 ) 。

上部消化管内視鏡検査所見 : 胃前庭部小弯側に 2 型の腫瘍を認めた ( Fig. 1 ) 。

以上の所見より、胃前庭部 AFP 産生進行胃癌の術前診断にて 1997 年 1 月 16 日幽門側胃切除術 ( D2 ) を施行した。

切除標本所見 : 胃癌取扱い規約<sup>2)</sup>による肉眼分類は、L , Circ , 2 型 , 9.5 × 7.5cm , TX SS ) , N1H0 , P0 , M0 , Stage II であった ( Fig. 2 ) 。

組織学的所見 ( 胃 ) : 高分化管状腺癌を主体とした tub1 ( muc 混在 ) , SS , ly2 , v1 と診断 ( Fig. 3 ) , 1 群のリンパ節に転移を認めた。強拡像で、AFP 産生腫瘍に特徴的とされる淡明な胞体からなる管状構造を示す領域が散見され、同部位では免疫組織学的に AFP の産生および ATBF1 発現の欠落を認めた ( Fig. 4 ) 。それに反し AFP 非産生部では細胞質での ATBF1 発現を認めた ( Fig. 5 ) 。

術後経過 : 1998 年 4 月頃 ( 術後 1 年 3 か月 ) よ

< 2003 年 6 月 25 日受理 > 別刷請求先 : 野口 純也  
〒899 4201 鹿兒島県始良郡霧島町田口 2607 189  
霧島温泉労災病院

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	9,100 / $\mu$ l	TP	6.8 g/dl	Na	135 mEq/L
Hb	6.2 g/dl	Alb	2.8 g/dl	K	4.1 mEq/L
Ht	23.6 %	AST	19 IU/L	Cl	104 mEq/L
Plt	$29.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	12 IU/L	CEA	132.0 ng/ml
		T-Bil	0.5 mg/dl	AFP	75.3 ng/ml
		D-Bil	0.3 mg/dl		
		ALP	208 IU/L		
		BUN	14.7 mg/dl		
		Cre	0.54 mg/dl		

Fig. 1 Endoscopic image of stomach

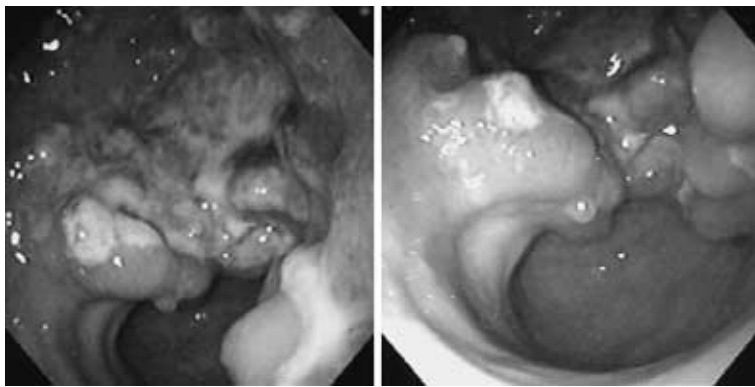


Fig. 2 The resected specimen of gastric cancer

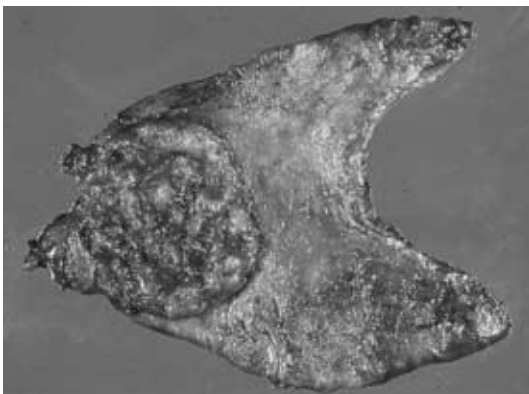
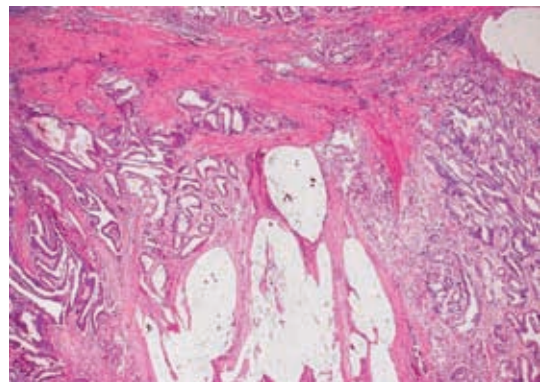


Fig. 3 Microscopic findings of the resected stomach showed well differentiated tubular adenocarcinoma and mucinous carcinoma



り，左上肢の筋力低下，頭痛が出現したため精査を施行．右前頭葉に，周囲に広範な浮腫を伴う径 3cm 大のリング状に enhance される腫瘍を認めた (Fig. 6)．時期を同じくして，胃癌手術後正常化していた腫瘍マーカーが再度上昇を示し，転移

性脳腫瘍と診断し，1998 年 6 月 18 日脳腫瘍摘出術を行った．

組織学的所見 (脳): 淡明な胞体を有する tub1 および muc 主体の腫瘍で，大部分で AFP 産生を

Fig. 4 Immunohistological examination revealed that the site made up of cells with a clear body produced AFP ( a ) and lacked ATBF1 expression ( b )

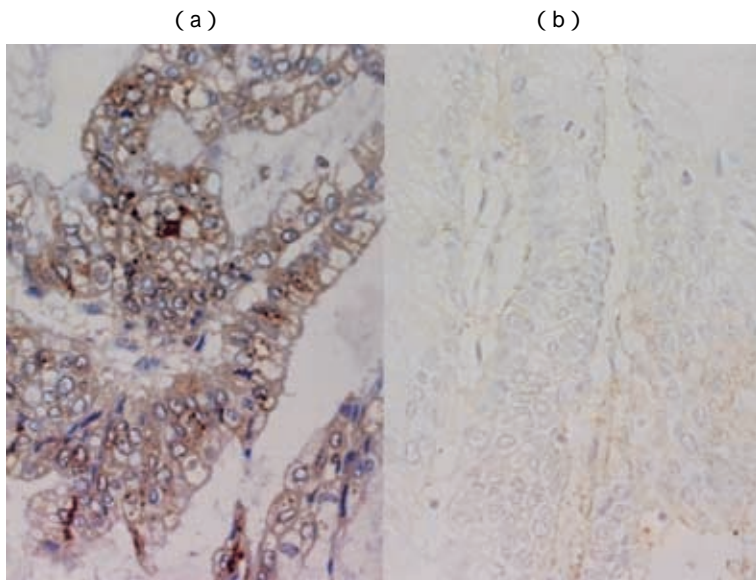
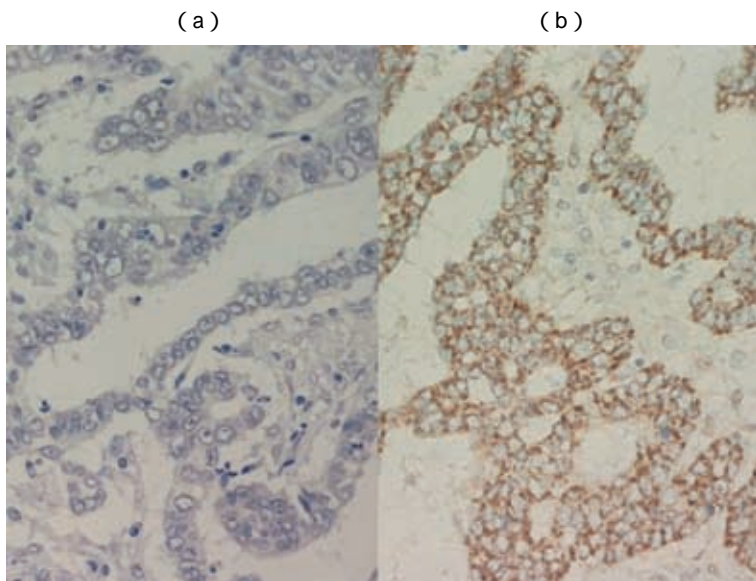


Fig. 5 Immunohistochemically negative for AFP ( a ) positive for ATBF1 ( b )



認め ,AFP 産生胃癌の脳転移と診断した( Fig. 7 ).

腫瘍マーカーの推移：胃切除後 AFP , CEA とともに正常化した が , 脳転移の出現で AFP が 122 ng/ml まで上昇した . しかし , 腫瘍摘出にて再度正常化し , 以後約 5 年経過した現在も正常範囲内

にとどまり , 再発の兆候は認めていない ( Table 2 ).

### 考 察

AFP 産生胃癌を定義する明確な基準は特に定められていない . 過去の報告では , 術前から血清

Fig. 6 Enhanced CT scan showed the tumor of the brain in rt. frontal lobe demonstrated a ringed enhancement (3cm in diameter)

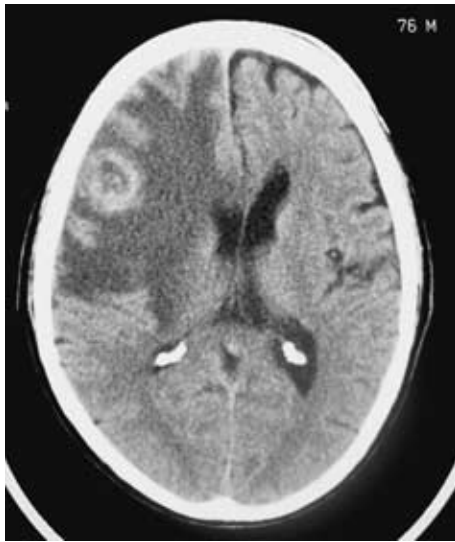
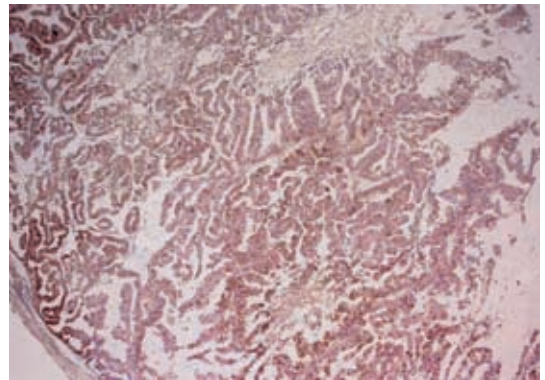


Fig. 7 AFP production was seen in most of the tumor that was principally comprised of clear-bodied tub1 and muc.

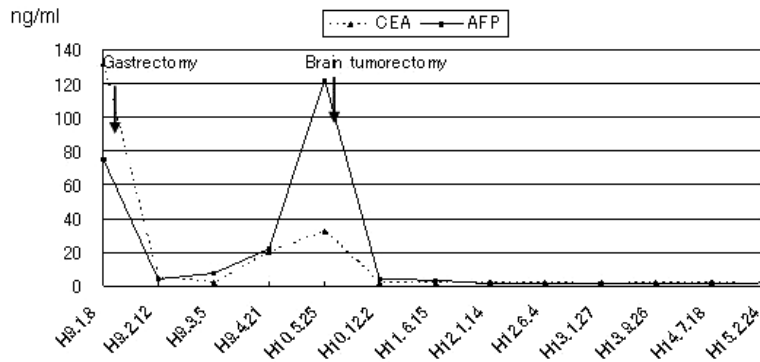


AFP 値が高値で胃癌の消長と相関を示し、免疫組織化学的に癌細胞で AFP 産生を確認したものを AFP 産生胃癌としている。その頻度は全胃癌の 2~9%<sup>1)</sup>程度で、Chang ら<sup>3)</sup>は、AFP 陰性胃癌と比較し早期胃癌が少ないこと、肉眼的に Borrmann 2, 3 型で stage の進行した症例が多いことを特徴として挙げている。脈管侵襲が高度な例が多く、特に肝転移の頻度が高い。肝転移率は AFP 産生胃癌全体の 60.9%<sup>1)</sup>~73.7%<sup>5)</sup>、早期癌でも 58.3%<sup>6)</sup>と報告されている。腺癌の分化度について一定の見解は得られておらず、中~低分化腺癌主体<sup>7)</sup>、分化型腺癌主体<sup>5)</sup>と報告が分かれる。細胞増殖能が高いことが知られ<sup>8)</sup>、抗腫瘍剤に対する感受性が比較的高いという報告<sup>10)</sup>が多いが、治療のプロトコルは確立されていない。予後は通常の胃癌より悪く、5 年生存率が全体で 11.6%、治癒切除例でも 33.3%<sup>3)</sup>、平均生存期間は 13.5 か月<sup>9)</sup>とされる。肝転移が予後におよぼす影響が強く、肝転移巣のコントロールが長期生存への課題であると考えられている。

転移性脳腫瘍の原発巣は圧倒的に肺癌の頻度が高く、約半数を占める。一方、胃癌は約 5% とされ<sup>11)</sup>、胃癌自体の脳転移率も 0.5% 前後<sup>12)</sup>と頻度

は低い。胃癌脳転移は原発巣手術から 1 年以内の再発例が多く、脳転移発見時すでに多臓器転移を来している場合が多いのが特徴である。転移形態も結節型転移より髄膜播種が多いとされる<sup>13)</sup>。したがって胃癌の脳転移の予後はきわめて不良で、3 か月生存率が 61.5%、6 か月生存率が 41.0% と報告されている<sup>14)</sup>。一般的に転移性脳腫瘍の治療は、摘出術、放射線治療、化学療法があげられ、高齢者の場合、患者の QOL 改善を主眼とし、放射線治療が選択されることが多い。摘出術選択には熟慮が必要で、①単発性で全身状態が良好な場合、②原発巣のコントロールが十分になされているか、その可能性がある場合、③手術により、少なくとも術前より症状の悪化を起こさない場合、④多臓器への転移があっても直接生命予後に影響がない場合、⑤確定診断が困難な場合などが適応条件となりうると思われる。本症例も脳転移出現時 76 歳と高齢で、放射線治療、摘出術の選択に苦慮した。しかしながら、全身状態が比較的良好で脳腫瘍が単発であること、肝臓などの他臓器転移の所見がないこと、脳転移による症状が徐々に進行してきていることなどより、外科的治療を選択し、結果的に良好な予後を得ることが出来た。今回の症例では、組織学的に胃癌、転移性脳腫瘍部ともに高分化腺癌主体であったこと、ly2, v1 と脈管浸襲を示しリンパ節転移も認めたものの、肝転移をまぬがれたこと、脳転移が単発であったことなど

Table 2 Serial changes in serum CEA and AFP level



が、良好な予後の要因として関与した可能性が示唆され、予後の悪いAFP産生胃癌の脳転移例に対しても、外科的治療法が選択肢の1つになりえることを示すと思われた。

AFP産生胃癌の悪性度に関し、種々の方法を用いた癌細胞の増殖活性測定により、その旺盛な増殖能と生物学的悪性度が相関するという報告がなされてきた<sup>15)</sup>。しかしながらAFP産生胃癌の悪性度を決める分子機構については、十分に解明されていないのが現状である。最近、胃癌におけるAFP産生は、遺伝子転写因子であるATBF1により抑制されることが判明した<sup>16)</sup>。ATBF1は癌細胞増殖に関与するc-Myb癌遺伝子を抑制することも知られ<sup>17)</sup>、これらの因子を介する腫瘍の悪性度への関与が指摘されている。本例も、胃、リンパ節、脳のいずれの部位においてもAFP産生部ではATBF1発現の欠落が確認され、ATBF1の欠落が腫瘍の悪性度を上げる可能性が示唆された。ATBF1は予想されるアミノ酸配列から、ホモオドメイン、zinc fingerなど多数のDNA結合ドメインが存在し、核移行シグナルの存在も明らかとなっており<sup>18)</sup>、核での機能が想定されている。しかしながらKataokaら<sup>16)</sup>が示したのと同様に、今回もAFP非産生部でのATBF1の発現は細胞質であった(Fig. 5)。今後さらに症例を重ね、ATBF1がAFP遺伝子抑制後に、核から細胞質に移行する可能性、細胞質内での局在およびその作用機序などを明らかにする必要がある。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第13版. 金原出版, 東京, 1999
- 3) Chang Yu-C, Abe S, Niura H et al: Comparison between the Clinicopathological features of AFP-positive and AFP-negative gastric cancers. Am J Gastroenterol 87: 321-325, 1992
- 4) 権田 剛, 石田秀行, 樋口哲郎ほか: EAP療法が著効を示したAFP産生胃癌肝転移の1例. 癌と化療 21: 1659-1663, 1994
- 5) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田祐吉ほか: ヘパトーマ, 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
- 6) 張 玉川, 末永直文, 安部俊一ほか: AFP産生胃癌の臨床病理学的特性. 日外会誌 91: 1574-1580, 1990
- 7) 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
- 8) 稲田高男, 井村穂二, 尾形佳朗ほか: Alphafetoprotein産生胃癌に対する臨床病理学および増殖活性についての検討. 日消外会誌 26: 979-983, 1993
- 9) 国枝克行, 佐治重豊, 川口順敬ほか: 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. 日消外会誌 30: 2231-2238, 1997
- 10) 土屋 睦, 川原 弘, 高瀬修二ほか: 化学療法と肝動脈塞栓が有効であった肝転移合併 $\alpha$ -fetoprotein産生胃癌の1例. Gastroenterol Endosc 36: 2011-2016, 1994
- 11) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国統計調査報



- 告 Vol 9 脳腫瘍全国統計委員会, 東京, 1996
- 12) 笠倉雄一, 村山 公, 山形基夫ほか: 胃癌脳転移例の検討 摘出術施行例を中心に . 外科診療 35 : 101 105, 1993
- 13) 古和久幸, 細田 稔, 伊藤博明: <神経> 転移性脳腫瘍 . 内科 49 : 1275 1279, 1982
- 14) 小林清市: 転移性脳腫瘍の外科的成績について . 脳神経外科 13 : 825, 1985
- 15) 大谷 博, 前田 清, 小川佳成ほか: 増殖能からみた血清 alpha-fetoprotein 陽性胃癌の検討 . 癌の臨 42 : 701 706, 1996
- 16) Kataoka H, Miura Y, Joh T et al : Alpha-fetoprotein producing gastric cancer lacks transcription factor ATBF1. *Oncogene* 20 : 869 873, 2001
- 17) Kasper P, Dvorakova M, Kralova J et al : Myb-interacting protein, ATBF1, repress transcriptional activity of Myb oncoprotein. *J Biol Chem* 274 : 14422 14428, 1999
- 18) Miura Y, Tam T, Ido A et al : Cloning and characterization of an ATBF1 isoform that express in a neuronal differentiation-dependent manner. *J Biol Chem* 270 : 26840 26848, 1995

### A Long Survival Case of Brain Metastases from AFP Producing Gastric Cancer

Junya Noguchi, Koutarou Kitahara, Kazutoshi Date, Kazuyuki Ono and Makoto Kawaguchi\*  
Department of Surgery and Pathology\*, Niigata Rousai Hospital

A 75-year old male was admitted to our hospital after being diagnosed as having gastric cancer. Tests upon hospitalization revealed high CEA ( 132 ng/ml ) and AFP ( 75.3 ng/ml ) values. In January 1997 pylorogastrectomy was performed. The case was classified as gastric cancer producing AFP tub1, SS, ly2, v1, N1, and Stage II. The patient began to develop a headache about 1 year 4 months after surgery, whereupon he was diagnosed as having brain metastasis from the same gastric cancer. Tumorectomy was performed. Metastatic gastric cancer and AFP production were also confirmed pathologically. About five years since surgery, the patient is still alive without recurrence. Both gastric cancer producing AFP and brain metastasis from gastric cancer generally have poor prognosis. In the present case it was possible to select surgical treatment and obtain a good prognosis. Surgical treatment could be one mode of treatment also for cases of brain metastasis from gastric cancer producing AFP. ATBF1, a transcription factor involved in AFP production inhibition, was not expressed at the tumor site where AFP production was seen also in the present case. This enabled confirmation of one of the features of gastric cancer producing AFP.

Key words : AFP-producing gastric cancer, brain metastases, ATBF1

[ *Jpn J Gastroenterol Surg* 36 : 1659 1664, 2003 ]

Reprint requests : Junya Noguchi Department of Kirishimaonsen Rousai Hospital  
2607 189 Taguchi, Kirishima-chou, Aira-gun, Kagoshima, 899 4201 JAPAN