

症例報告

Alpha-fetoprotein 産生性食道胃接合部領域癌の1例

筑波大学人間総合科学研究科臨床医学系消化器外科

福沢 淳也 寺島 秀夫 中野 順隆 中橋ちぐさ
小田 竜也 湯沢 賢治 轟 健 大河内信弘

AFP 産生性食道癌の1例を経験した。55歳の男性で、吐血を主訴に受診した。Hb 3.9g/dl と貧血があり、血清 AFP 値が47,800ng/ml と高値を示した。上部消化管内視鏡検査にて腹部食道から食道胃接合部にかけて隆起性の腫瘍を認めた。両肺野に多発転移を認めたが、保存的に出血のコントロールがつかず、緊急手術を施行した。開腹、経食道裂孔的にアプローチし胸部下部腹部食道・胃噴門切除術を行った。組織学的には類肝様の腺癌の形態をとり、AFP 染色陽性で AFP 産生性食道癌と診断した。術後血清 AFP 値は1,900ng/ml まで低下し、術後10日目に退院した。化学療法を施行したが、肺転移巣の増大、骨転移の出現により AFP が再上昇し、手術から9か月後癌死した。AFP 産生性食道癌の本邦報告例は、本例を含め7例とまれな疾患である。文献的考察とともに、食道胃接合部癌の定義上の問題について論じた。

はじめに

欧米に比べ日本では食道癌における腺癌の割合は低い。なかでも Alpha-fetoprotein (以下、AFP と略記) 産生性の食道癌はまれとされ、本邦では我々の報告例が7症例目に相当する。以下、症例を供覧し考察するとともに、食道胃接合部癌の定義に関する問題点について論じる。

症 例

患者：55歳、男性

主訴：吐血、嚥下困難感

現病歴：2002年4月、嚥下困難を自覚した。5月、近医にて多発肺転移を伴う噴門部癌(腺癌)と診断され、経口抗癌剤(TS-1)を投与されたが、嘔気が強く自己判断により治療が中止された。6月、民間療法の代替え療法を受けたが、腫瘍の縮小や症状の改善などの効果は得られなかった。8月、他院を受診し、化学療法3クール(詳細不明)が施行されたが、徐々に経口摂取が困難となった。2003年1月15日吐血し、当院へ緊急入院となった。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：35歳から糖尿病(食餌療法のみ)

入院時現症：身長168cm、体重54kg、血圧145/92、脈拍120回/分。るいそうと脱水を認めた。眼瞼結膜に貧血を認めた。

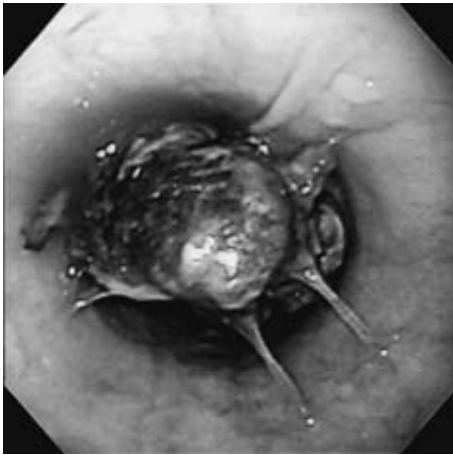
入院時検査所見：Hb 3.9g/dl、RBC $1.19 \times 10^6/\text{mm}^3$ と著明な貧血を示し、BUN 88.0mg/dl、CRE 1.38mg/dl と脱水に伴う腎機能障害を認めた。腫瘍マーカーは、AFP 47,800ng/ml と著明な上昇を示したが、CEA や CA19-9 は正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査所見：上切歯列から34cmの胸部下部食道から胃体上部小彎にかけて、易出血性で表面に壊死物質の付着を伴う亜有茎性の隆起性病変を認めた。腫瘍の尾側は、食道内腔を占居していたが、内視鏡の通過は可能であった(Fig. 1)。

胸部・腹部CT所見：胸部下部食道から胃噴門部まで約6cmにわたり右前壁を中心とする壁肥厚があり、これに連続して胃の内腔に突出する径7×5cmの造影効果の弱い腫瘍が存在した(Fig. 2A, B)。両肺に径1cm前後の多発転移巣が認められた。

<2004年11月30日受理>別刷請求先：福沢 淳也
〒305-8575 つくば市天王台1-1-1 筑波大学人間総合科学研究科臨床医学系消化器外科

Fig. 1 Gastrointestinal endoscopic examination revealed polypoid lesion in the lower esophagus.



入院後も吐下血を繰り返したため、保存的に出血のコントロールは困難と考え、脱水の補正、貧血の補正 (MAP 8 単位輸血) 後、入院翌日に手術を施行した。

手術所見：開腹し、経食道裂孔的にアプローチした。胸部下部食道から腹部食道にかかる部位を病変の主座とする隆起性腫瘍を認めた。腫瘍は左右横隔膜脚、縦隔脂肪組織、左右縦隔胸膜と固着しておりこれを剥離した。肉眼的深達度は外膜までと判定した。リンパ節は右噴門、左噴門および胸部下部食道傍リンパ節に腫大を認めた。明らかな肝転移や腹膜播種を認めなかった。胸部下部および腹部食道、胃噴門部を切除した後、胃管を作成した。下縦隔内で、食道断端と胃管大彎側後壁との器械吻合 (CDH25 エチコン社製) を行った。

切除標本肉眼所見：腫瘍は腹部食道を主座とし、口側へ発育が優位な隆起性病変 (大きさ 10×8 cm) で、垂有茎性であった。腫瘍の基部は食道胃接合部より食道 (扁平上皮) 側へ約 65mm、胃 (円柱上皮) 側へ約 5mm それぞれ進展しており、腫瘍の大部分は食道 (扁平上皮) 側に位置していた (Fig. 3A, B)。食道癌取扱い規約第 9 版¹⁾では、占居部位 EGJ、食道胃接合部癌 (EG)、1p 型に分類された。腫瘍口側断端は 5mm、肛側断端は 2cm であった。

切除標本病理所見：HE 染色では腫瘍細胞は柱

Fig. 2 CT

A : The lower esophagus was occupied by a large mass. B : The distal part of a mass fell into the stomach. An arrow indicated a pedicle of a tumor.



状、腺管状の構造で、核はクロマチンを多く含み中等度の異型を呈しており、肝細胞癌の組織像に類似していた (Fig. 4A)。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞の細胞質のほぼ全体が AFP にて染色され、AFP 産生腺癌と診断した (Fig. 4B)。腫瘍は食道側では食道外膜まで、胃側では漿膜下までの浸潤をそれぞれ認めた。リンパ節転移は、胸部下部食道傍リンパ節、左右噴門リンパ節、小彎リンパ節に認めた (8/22 個)。脈管侵襲は、ly1, v3 であった。非癌部の食道胃接合部にバレット上皮を認めなかった。以上の所見より、食道癌取扱い規約 第 9 版¹⁾による進行度は、pT3N2M1, StageIVb と診断した。

術後経過：経過良好で、術後 10 日目に退院となった。AFP は、1,900ng/ml まで低下した。外来で化学療法 (UFT-E 450mg/日 連日投与, CDDP 10mg/日 5 投 2 休を 6 週連続) を施行した。しかし、肺転移の増大ならびに骨転移の出現を来し、術後 9 か月目に癌死した。

考 察

日本では食道癌における腺癌の頻度は比較的ま

Fig. 3 A: Macroscopic finding of the resected specimen. A well-demarcated, large, and polypoid tumor of type 1p, 10×8 cm in size, was located at the esophagogastric junction circumferentially. B: The schema of the resected specimen. The majority of the tumor located in the area of squamous epithelium.

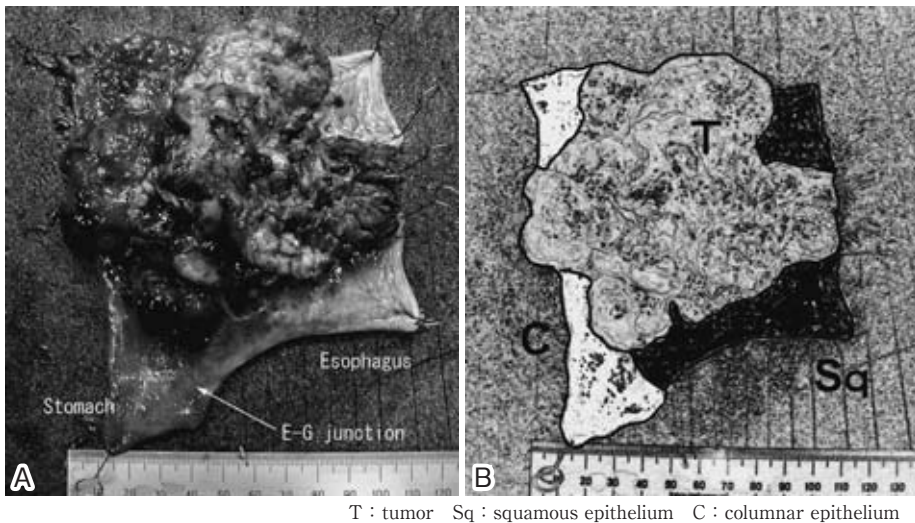
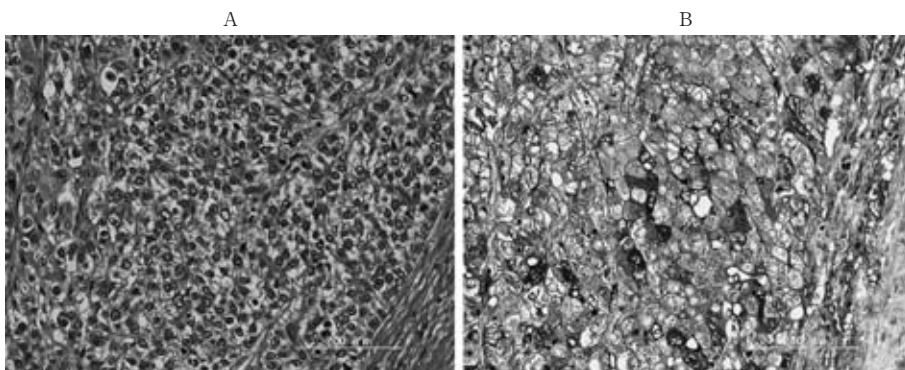


Fig. 4 Histopathological findings

A: The tumor was adenocarcinoma with hepatoid differentiation (H.E. stain, ×200). B: Immunohistochemistry revealed that α -fetoprotein antigen was stained in almost all the tumor cells (×200).



れで、約 1.6% と報告されている²⁾。なかでも AFP 産生性の食道癌はきわめてまれで、我々が検索した範囲内 (PubMed, 医学中央雑誌 Web 検索, いずれも過去 20 年間) では、今回の症例を含め 7 例であった (Table 1)^{3)~8)}。AFP 産生癌は、肝細胞癌や卵黄嚢癌に多いが、その他に胃癌⁹⁾、肺癌¹⁰⁾、膀胱癌¹¹⁾、大腸癌¹²⁾、腎細胞癌¹³⁾などが報告されている。組織学的には類肝様細胞から構成され、AFP に対する免疫染色によって染色される。血清検査

値においては血清 AFP 値が高値を示すことが多く、Kobayashi ら⁴⁾、井上ら⁷⁾によれば血清 AFP 値は病勢と平行に推移することが報告されている。本症例においても原発巣切除とともに AFP は低下し、肺転移の増大、骨転移の出現とともに再上昇を示したことから、血清 AFP 値は腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。また、AFP 産生性食道癌は発見時にはすでに肝臓、肺、リンパ節などへ転移を認めることが多い。我々の

Table 1 Reported cases of AFP-producing esophageal adenocarcinoma in Japan

Author [year]	Age	Sex	Location	AFP [ng/ml]	Barrett epithelium	Metastasis	Therapy	Survival
Sawada ³⁾ [1993]	80	M	Mt	351.5	—	liver, spleen, lung, LN	OP, CT, RT	dead (4months)
Kobayashi ⁴⁾ [2001]	51	M	Ae	52.4	—	LN	OP, CT, RT	dead (67months)
Tanigawa ⁵⁾ [2002]	44	F	Ae	w.n.l.	+	lung	OP	dead (4months)
Shimakawa ⁶⁾ [1999]	59	M	Lt	1,500	+	liver, LN	CT	dead (2months)
Inoue ⁷⁾ [1996]	53	M	Lt	103	+	LN	OP	alive (36months)
Kawai ⁸⁾ [2003]	69	M	Ae	76.9	ND	none	OP, CT	alive (6months)
Present case	55	M	Ae	47,800	—	lung, LN	OP, CT	dead (9months)

w.n.l : within normal limit ND : not described OP : operation CT : chemotherapy RT : radiation therapy LN : lymph node

症例を含めた7例の平均生存期間は、18.3か月であったが、7例中5例は1年以内に死亡しており、AFP産生性胃癌と同様に治療抵抗性で予後不良である⁹⁾。

これまでの報告例の6症例中3例において、バレット上皮が併存していた。AFP産生性食道癌の発生とバレット上皮の関連性については、評価が困難であった。腫瘍の進展に伴いバレット上皮が癌組織に置換されると、バレット上皮の検索は不可能となり、バレット上皮が認められなくともその関連性を否定できないと考えられる。しかし、Sawadaら³⁾は胸部中部食道において、食道固有粘膜から発生したAFP産生腫瘍を報告しており、食道固有粘膜が発生母地となりえることを示唆している。なお、本症例では、非癌部の食道胃接合部に明らかなバレット上皮を認めなかった。

7症例中4例の主占居部位は、いわゆる食道胃接合部であった。食道胃接合部付近から発生したものを除く、狭義のAFP産生性食道癌は3例のみとなる。本邦では、食道胃接合部に発生した癌の取扱いについて、一定の見解を得ていない。食道胃接合部の癌については、食道癌取扱い規約¹⁾では接合部より口側の癌腫はEと記載し、肛門側はGとし、どちらの領域に癌腫が優位かでEG、E=G、GEと記載することとしている。胃癌取扱い規約¹⁴⁾では、この領域の癌を独立して規定してい

ない。西ら¹⁵⁾は、食道胃接合部から口側、肛門側それぞれ2cmまでの領域に癌腫の中心があるものを‘噴門部癌’と定義した。欧米で一般に用いられているSiewertら¹⁶⁾の分類では癌腫の中心が①食道胃接合部から口側に1cmから5cmの領域にあるものをadenocarcinoma of the distal oesophagus、②食道胃接合部から口側1cm以内、肛門側2cm以内の領域にあるものをtrue carcinoma of the cardia、③食道胃接合部から肛門側に2cmから5cmの領域にあるものをsubcardial gastric carcinomaとそれぞれ定義している。本症例は食道癌取扱い規約に従えばEGとなり、胃癌取扱い規約ではEU、西ら定義では噴門部癌、Siewertの分類ではadenocarcinoma of the distal oesophagusとなる。本症例を含めた7例以外にも胃癌取扱い規約に従い、上部胃癌として取扱われている症例が存在する可能性がある。つまり、食道胃接合部の定義が確立されないかぎり、AFP産生食道癌の正確な発生頻度と臨床病理学的な特性を知ることとはできず、この領域の腫瘍の取扱いを統一化していく必要があると考えられた。

なお、本論文の要旨は第57回日本食道学会（2003年6月、京都）において発表した。

文 献

- 1) 日本食道疾患研究会編：食道癌取扱い規約。改訂第9版。金原出版、東京、1999

- 2) 日本食道疾患研究会編：全国食道がん登録調査報告. 日本食道疾患研究会, 千葉, 1998, p152
- 3) Sawada H, Watanabe A, Yamada Y et al : Alpha-fetoprotein-producing esophageal adenocarcinoma : Report of a case. *Surg Today* **23** : 1103—1107, 1993
- 4) Kobayashi N, Ohbu N, Kuroyama S et al : Alpha-fetoprotein-producing esophageal adenocarcinoma : Report of a case. *Surg Today* **31** : 915—919, 2001
- 5) Tanigawa H, Kida Y, Kuwao S et al : Hepatoid adenocarcinoma in Barrett's esophagus associated with achalasia : First case report. *Pathol Int* **52** : 141—146, 2002
- 6) Shimakawa T, Ogawa K, Naritaka Y et al : Alpha-fetoprotein producing Barrett's esophageal adenocarcinoma : A case report. *Anticancer Res* **19** : 4369—4374, 1999
- 7) 井上康一, 竹村隆夫, 畝村泰樹ほか : α -fetoprotein 産生性 Barrett 食道腺癌の1例. *日臨外医会誌* **57** : 1622—1625, 1996
- 8) Kawai H, Sekine S, Sanada T et al : Alpha-fetoprotein-producing esophageal carcinoma : A case report. *Anticancer Res* **23** : 3837—3840, 2003
- 9) Inagawa S, Shimazaki J, Hori M et al : Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* **4** : 43—52, 2001
- 10) Hiroshima K, Iyoda A, Toyozaki T et al : Alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma : report of three cases. *Pathol Int* **52** : 46—53, 2002
- 11) 山内希美, 尾関 豊, 角 泰廣ほか : 門脈腫瘍栓を形成した AFP 産生膵腺房細胞癌の1例. *胆と膵* **22** : 1011—1016, 2001
- 12) 柏木宏之, 貞廣莊太郎, 佐々木哲二ほか : 肝様腺癌所見を呈した α -フェトプロテイン産生 S 状腸癌の1例. *手術* **55** : 905—908, 2001
- 13) 青木勝也, 中農 勇, 高島健次ほか : α -Fetoprotein (AFP) 産生腎細胞癌の1例. *泌紀* **47** : 477—480, 2001
- 14) 日本胃癌学会編 : 胃癌取扱い規約. 改訂第13版. 金原出版, 東京, 1999
- 15) 西 満正, 加治佐隆, 阿久根務ほか : 噴門部癌について—食道胃境界部癌の提唱—. *外科診療* **15** : 1328—1338, 1973
- 16) Siewert JR, Stein HJ : Carcinoma of the cardia : Carcinoma of the gastroesophageal junction—classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* **9** : 173—182, 1996

Alpha-fetoprotein Producing Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction : A Case Report

Junya Fukuzawa, Hideo Terashima, Yoritaka Nakano, Chigusa Nakahashi,
Tatsuya Oda, Kenji Yuzawa, Takeshi Todoroki and Nobuhiro Ohkouchi
Department of Gastrointestinal Surgery, Institute of Clinical Medicine,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

A 55-year-old man admitted for hematemesis and dysphagia had severe anemia, Hb 3.9g/dl. Serum alpha-fetoprotein (AFP) was extremely high at 47,800ng/ml. Gastrointestinal endoscopy showed an elevated lesion in the lower esophagus extending to the esophagogastric junction. Computed tomography showed multiple lung metastases. Emergency surgery for uncontrollable bleeding from the tumor in laparotomy and a transhiatus approach, involved distal esophagectomy and reconstruction using a subtotal gastric tube. In histological examination, the tumor was diagnosed as esophageal adenocarcinoma similar to hepatic cell carcinoma. Immunohistochemical study indicated positive AFP. The tumor was AFP-producing adenocarcinoma of the esophagus. After surgery, serum AFP decreased to 1,900ng/ml. The patient was discharged on postoperative day 10. Despite adjunctive chemotherapy, he developed lung and bone metastases with increasing serum AFP, eventually dying 9 months after surgery. Only 6 such cases have been reported previously in Japan. In addition, we discussed problems on the classification of adeocarcinoma at the esophagogastric junction.

Key words : AFP producing esophageal carcinoma, carcinoma of esophagogastric junction

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 401—405, 2005]

Reprint requests : Junya Fukuzawa Department of Gastrointestinal Surgery, Institute of Clinical Medicine,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, 305-8575 JAPAN

Accepted : November 30, 2004