

症例報告

化学療法施行後長期無再発生存している AFP 産生胃癌肝転移の 1 例

山形県立中央病院外科, 同 病理科*

桜井 直樹 山内淳一郎 福島 紀雅
渋間 久 池田 栄一 笹生 俊一*

AFP 産生胃癌術後の門脈腫瘍栓を伴う肝転移再発に対して、肝動注化学療法を施行し、短期間に腫瘍栓および転移巣が縮小した後、無再発で 6 年間経過している症例を経験した。症例は 71 歳の女性で、平成 10 年 5 月 11 日胃癌により幽門側胃切除術を施行した。術前より AFP 高値で、病理組織学的にも AFP 産生胃癌と診断された。術後約 5 か月後に肝転移再発が発見され、門脈腫瘍栓を伴っていた。切除不能と診断し、肝動注化学療法を施行した。約 1 か月後より UFT 内服も併用した。化学療法施行後約 4 か月で 91% に転移巣が縮小し、28 か月で門脈腫瘍栓が消失した。すべての化学療法を中止して約 4 年経過した現在も門脈腫瘍栓は消失したままで、転移巣は 99% 縮小し、癌組織の消滅が推測された。

はじめに

AFP 産生胃癌は、脈管侵襲陽性を伴う高度進行癌で発見されることが多く、高度なリンパ節転移や肝転移のため予後は著しく不良であることが多い¹⁾²⁾。今回、我々は AFP 産生進行胃癌術後の門脈腫瘍栓を伴う肝転移に対して肝動注化学療法に経口化学療法を併用し、短期間に腫瘍が縮小した後、無再発で 6 年間経過している症例を経験したので報告する。

症 例

患者：71 歳，女性

主訴：心窩部不快感，体重減少 (5kg / 4 か月)

家族歴：特記すべきことなし。

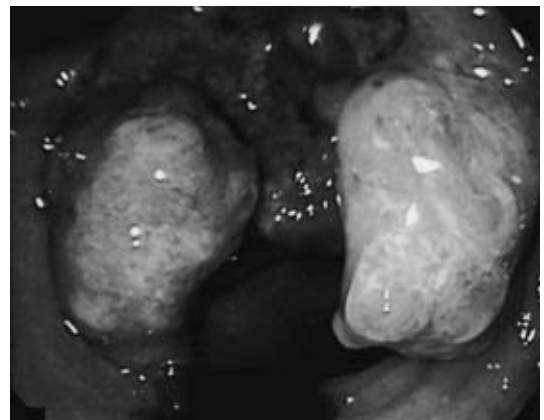
既往歴：高血圧

現病歴：平成 10 年 3 月より心窩部不快感が出現した。同年 4 月 1 日近医にて胃内視鏡検査施行，胃癌の診断で 4 月 3 日当院を紹介受診した。

入院時所見：腹部は平坦・軟で圧痛・筋性防御はなく，腫瘍は触知しなかった。

入院時検査成績：血液生化学検査上特に異常所見は認めず，腫瘍マーカーは AFP のみ 111.6ng/

Fig. 1 Pre-operative gastrointestinal endoscopy shows 'type 2' advanced tumor.



ml (当院正常値 0.0-10.0ng/ml) と高値を示し，CEA，CA19-9 は正常範囲内であった。

術前胃内視鏡所見：胃前庭部から胃角部にかけて，小彎主体前壁から後壁にまたがる 2 型腫瘍を認めた (Fig. 1)。生検では por 1 であった。

また，腹部超音波検査および CT では遠隔転移を認めなかった。

以上より根治切除可能と診断し，5 月 11 日に幽門側胃切除術，ビルロート I 法再建，予防的胆嚢

<2004 年 10 月 19 日受理>別刷請求先：桜井 直樹
〒990-2292 山形市大字青柳1800 山形県立中央病院
外科

Fig. 2 Macroscopic appearance of the stomach, showing Type 2 elevated cancer lesion with ulceration (size : 7.0×7.0×3.5 cm) at antrum.

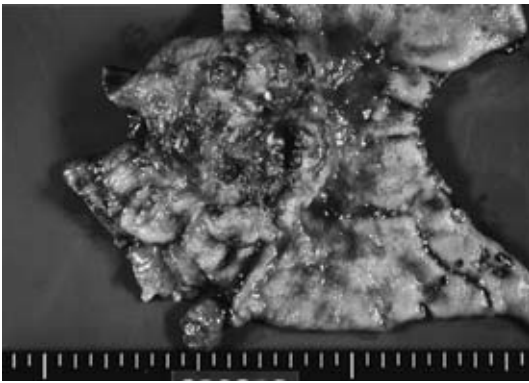


Fig. 3 Microscopic examination : Immunologically, the tumor is positive for AFP staining (×100).

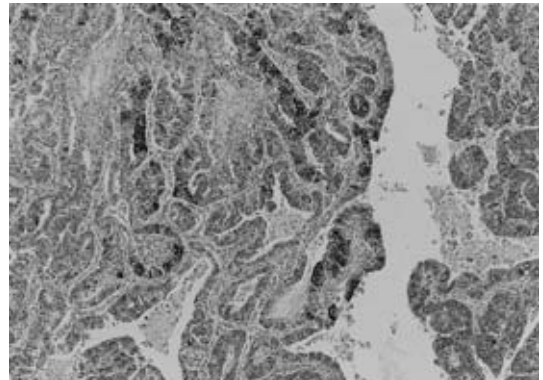
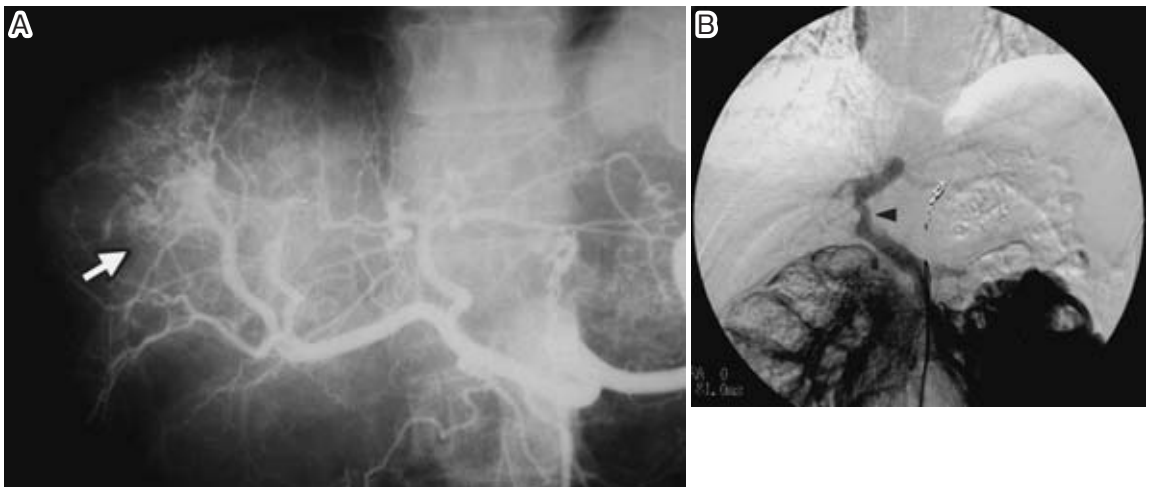


Fig. 4 Angiography reveals hypervascular tumor in the arterial phase (arrows), and tumor thrombi into the main portal vein in the venous phase (arrowhead). A) arterial phase B) venous phase



摘出術を施行した。手術所見は T2 N0 H0 P0 M0 で根治度 B であった。

摘出標本：幽門前庭部に 7.0cm×7.0cm の 2 型病変を認めた (Fig. 2)。

病理組織所見：組織学的には乳頭状腺癌が主で、一部管状腺癌を伴っており、深達度は ss であった。リンパ節は #3 と #7 に計 3 個の転移がみられた。AFP 免疫染色は陽性で、AFP 産生胃癌と診断された (Fig. 3)。Motoyama ら³⁾ が 3 つの Sub-type に分けた AFP 産生胃癌の組織型分類によれ

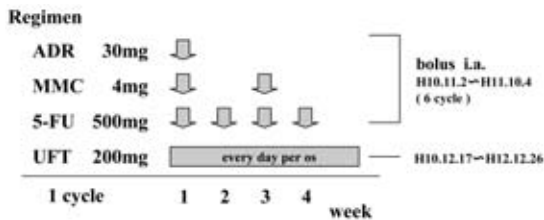
ば、今回の症例は fetal gastrointestinal type にあてはまった。

術後経過：術後経過は良好であり、腫瘍マーカーも AFP が 4.3ng/ml まで低下した。しかし、術後約 5 か月の同年 10 月 1 日に AFP が 136.3 ng/ml と再上昇し、腹部超音波検査で肝腫瘍が指摘された。胃癌肝転移の診断で CT および血管造影検査を施行した。血管造影では、動脈相で微細な血管が放射状に増生し、一様に染まる花火状濃染像を呈し (Fig. 4A)、門脈相では門脈本幹に腫瘍

Fig. 5 Contrast-enhanced CT scan reveals well enhanced tumor, about 7cm in diameter, in the liver S4-S8. The tumor thrombi into the anterior segment of portal vein is also detected.



Fig. 6 Chemotherapy regimen.



栓が存在し、門脈右枝は腫瘍栓で造影されなかった (Fig. 4B)。CTでは肝 S4~S8 に約 7cm の腫瘍があり、この腫瘍から連続して右門脈前区域枝の拡張と造影不良があり、門脈腫瘍栓があると考えられた (Fig. 5)。腫瘍栓は連続性に後区域枝から左右分岐部、本幹まで広がっていた。根治手術は不可能と判断し、10月26日右大腿動脈より Seldinger 法にて肝動注用リザーバーを留置し、FAM 療法を開始した (Fig. 6)。約 1 か月後より UFT 経口も併用した。加療中、有害事象としては Grade 1 の口内炎を認めるのみであった。化学療法施行後約 1 か月で AFP は 8.0ng/ml まで低下し、CT 上転移巣は 35% 縮小した (Fig. 7)。施行後約 4 か月の CT では転移巣は 91% と縮小し、腫瘍栓の縮小も認められた。施行後 7 か月頃より CA19-9 の上昇が見られたが画像上は増悪が見られず、平成 13 年 3 月 21 日の CT では転移巣は 99% の縮

Fig. 7 Contrast-enhanced CT scan, showing about 35% decrement of the liver metastasis in size.

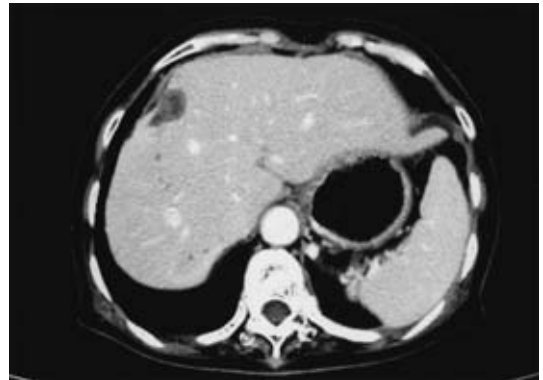


Fig. 8 Contrast-enhanced CT scan reveals about 99% decrement of the liver metastasis in diameter. The tumor thrombi is almost disappeared.



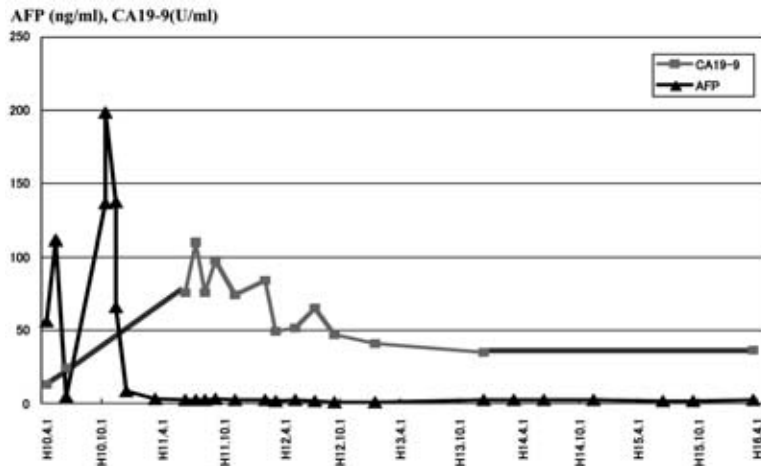
小、腫瘍栓は消失していた (Fig. 8)。その後現在まで画像上再発は見られず、CA19-9 は正常値に復し、AFP も正常値を保ったままである (Fig. 9)。

考 察

AFP は胎児血清中に発見された分子量 6.5~7 万の約 4% の糖を含む蛋白であり、原発性肝癌、Yolk sack 腫瘍などで高値を示すといわれており、腫瘍マーカーとしての臨床的役割は大きい⁴⁾。また胎生期の胃粘膜にもその産生能があるといわれている⁵⁾。

その中で、1970 年に Bourreille ら⁶⁾が肝転移を伴った AFP 産生胃癌の 1 症例を報告して以後、AFP を産生する胃癌が少なからず存在すること

Fig. 9 Clinical course and tumor marker transition.



が認められてきている。AFP 産生胃癌は術前より血清 AFP が異常高値を示し胃癌の消長と相関すること、組織学的に癌巣内に AFP の局在が証明されることなどによって規定される⁷⁾が、これまで数多くの報告がなされ、胃癌症例の 1.8-8.8% が AFP 産生性であるとされている^{8)~10)}。我々の症例でも、胃癌の切除により AFP 値は低下し、肝転移再発と共に再上昇し、肝動注により速やかな消退をみた。また病理組織学的にも AFP 免疫染色にて陽性細胞が存在し、AFP 産生胃癌と確診できた。

AFP 産生胃癌の 1 年生存率は 38.7%、治癒切除例においても 1 年生存率は 66.7% と報告されている²⁾。AFP 産生胃癌は細胞増殖能が高く¹⁾、高度の脈管侵襲によって早期から肝転移やリンパ節転移をきたすという生物学的特性¹¹⁾を有しており、そのため極めて悪性度が高いと考えられている。実際、同時性・異時性をあわせると AFP 産生胃癌症例の 60.9~73.7% に肝転移が生じるといわれ¹⁾、その予後は極めて不良と報告されている。

AFP 産生胃癌肝転移巣の特徴として、比較的血流が豊富であり、血管造影では微細な血管が放射状に増生し、円形に一樣に染まるいわゆる火花状濃染像¹²⁾が見られることが多い。我々の症例でも血流が豊富な血管造影像であり、これが肝動注療法の効果につながったものと考えられた。

AFP 産生胃癌肝転移巣に対する治療法として、肝切除・全身化学療法・動注化学療法・TAE の有効性が報告されている^{10)13)~16)}。特に High vascularity を示す肝転移巣には TAE が有効であるとする報告があるが、今回の症例では、門脈本幹に腫瘍栓が存在し、TAE は禁忌と考えられた。また切除の有効性の報告も見られるが、我々の症例では、進行度や予後を考えると門脈切除再建を選択することは困難であった。結果として肝動注療法を選択したところ著効し、短期間に転移巣と腫瘍栓が縮小、消失した。本例では FAM(5-FU, ADM, MMC) 肝動注と UFT 内服を用いたが、使用薬剤・使用経路はさまざまな報告があり、経口では UFT, TS-1¹⁷⁾、全身投与では MTX/5FU¹⁰⁾、CPT 11, CDDP¹⁸⁾、Etoposide¹⁸⁾、肝動注では ADM, MMC, 5-FU, CDDP, CPT11¹⁹⁾などが併用されている。化学療法を中止したところ再燃したとする報告もあるが²⁰⁾、我々の症例では治療終了後約 4 年間無治療で経過し、再発を認めていない。現在も CT 上 99% の縮小のみであるが、肝表面に陥凹がみられ、腫瘍が壊死・瘢痕化した状態であることが示唆された。

門脈本幹に及ぶ腫瘍栓を伴う AFP 産生胃癌肝転移症例の長期生存例の報告は本邦ではこれまでなく、非常にまれな症例であると思われた。こうした高度進行症例においても積極的な治療によ

り、治癒に至らしめる可能性があり、今後用いる薬剤の選択を含めてさらなる治療法の発展が期待される。

文 献

- 1) 國枝克行, 佐治重豊, 川口順敬ほか: 血清 α -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
- 2) Chang Yu-C, Nagasue N, Abe S et al: Comparison between the clinicopathologic features of AFP-positive and AFP-negative gastric cancers. *Am J Gastroenterol* **87**: 321—325, 1992
- 3) Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H et al: α -Fetoprotein producing gastric carcinomas: A comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* **43**: 654—661, 1993
- 4) 石黒達也: 性腺および性腺外胚細胞性腫瘍の AFP 分子異性. 医のあゆみ **156**: 671—675, 1991
- 5) 加藤 拓, 高橋久雄, 井田喜博ほか: AFP 産生胃癌の免疫組織化学的検討—特に AFP 陽性細胞の形態と性格について—. 臨病理 **41**: 1024—1030, 1993
- 6) Bourreille J, Metayer P, Sauger F et al: Existence d'alpha-foeto roteine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. *PresseMed* **78**: 1277—1278, 1970
- 7) 高橋 豊, 北村徳治, 沢口 潔ほか: AFP 産生胃癌における肝転移に対する臨床病理学的検討. 日消外会誌 **16**: 395, 1983
- 8) 丁 維光, 藤村昌樹, 平野正満ほか: 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
- 9) 稲田高男, 井村穰二, 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
- 10) 高橋直典, 手島 伸, 國井康男: 集学的治療が奏功し長期間生存している AFP 産生胃癌多発肝転移の 1 例. 日消外会誌 **32**: 846—850, 1999
- 11) 石原 省, 柳澤昭夫, 高橋 孝: 早期胃癌肝転移例における α -fetoprotein 産生能の臨床病理学的, 免疫組織学的検討. 日消外会誌 **32**: 2314—2319, 1999
- 12) 太田宏信, 黒田 兼, 真船善朗ほか: AFP 産生胃癌の肝転移巣に関する臨床的検討—特に血管造影でみられる花火状濃染像について—. 日消病会誌 **96**: 941—946, 1999
- 13) 片方直人, 渡辺文明, 山田睦夫ほか: PMFE 療法が奏功した多発性肝転移を伴う AFP 産生胃癌の 1 例. 癌の臨 **48**: 801—805, 2002
- 14) 原 拓史, 魚津幸蔵, 芝原一繁ほか: TAE, 肝切除を加えた胃全摘術が有効であった多発性肝転移を伴う AFP 産生胃癌の 1 例. 日臨外会誌 **63**: 1166—1170, 2002
- 15) 鈴木康司, 渡邊正志, 野中博子ほか: 多発肝転移に対し術後の肝動注化学療法で CR が得られた AFP 産生胃癌の 1 例. 日消外会誌 **32**: 2365—2369, 1999
- 16) 小林泰三, 広瀬和郎, 新本修一ほか: TAE が著効した AFP 産生胃癌肝転移再発例の 1 例. 癌と治療 **23**: 1705—1708, 1996
- 17) 岡崎 誠, 山村 順, 川崎靖仁ほか: AFP 産生胃癌同時性多発肝転移に対し TAE 後 TS-1 投与が奏功中の 1 例. 癌と治療 **28**: 2073—2077, 2001
- 18) 浅見 剛, 粉川敦史, 杉森一哉ほか: CPT-11/CDDP 併用化学療法が奏功した肝転移を伴う AFP 産生胃癌の 1 例. 癌と治療 **29**: 1985—1988, 2002
- 19) 傍島 潤, 村田宣夫, 石田秀行ほか: AFP 産生胃癌術後肝転移に対し動注化学療法 (ADM, CDDP, CPT-11) が有効であった 1 例. 癌と治療 **29**: 2132—2134, 2002
- 20) 小屋崎直博, 月岡雄治, 森永秀夫ほか: 術後抗癌剤服用中止後, 急激に多発性肝転移をきたした AFP 産生早期胃癌の 1 例. 外科 **64**: 485—488, 2002

**A Case of Non-recurred Long-term Survival after Chemotherapy
for Liver Metastasis of AFP-producing Gastric Carcinoma**

Naoki Sakurai, Junichiro Yamauchi, Norimasa Fukushima,
Hisashi Shibuma, Eiichi Ikeda and Shunichi Sasou*

Departments of Surgery, and Pathology*, Yamagata Prefectural Central Hospital

The prognosis in liver metastasis from AFP-producing gastric carcinoma is generally considered dismal. We report a case of successful chemotherapy for liver metastasis from AFP-producing gastric carcinoma. A 71-year-old woman referred diagnosed with gastric cancer was found in a preoperative biochemical blood examination to have elevated AFP. Under a diagnosis of suspicious AFP-producing gastric carcinoma, distal gastrectomy was conducted on May 11, 1998. Elevated blood AFP decreased to the normal range postoperatively and AFP production in the tumor was confirmed histologically. Five months after surgery, liver metastasis with tumor thrombi in the main portal vein was detected via elevated AFP. Because of tumor thrombi in the main portal vein, neither major hepatic resection nor TAE was indicated. We therefore undertook hepatic arterial injection chemotherapy using FAM (5-FU, ADM, MMC) with additional oral use of UFT. Liver metastasis by 91% during the first 4 months and tumor thrombi in the portal vein had completely disappeared 28 months after the beginning of treatment. All chemotherapy was discontinued 4 years ago, and the woman remains well 6 years after surgery. Liver metastasis remains 1% of the original size, suggesting almost complete remission of AFP-producing cancer.

Key words : AFP-producing gastric carcinoma, liver metastasis, tumor thrombi of portal vein

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 418—423, 2005]

Reprint requests : Naoki Sakurai Department of Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital
1800 Aoyagi, Yamagata-city, 990-2292 JAPAN

Accepted : October 19, 2004