

症例報告

HCG 産生胃癌の 1 例

高山赤十字病院外科, 同 病理*

長田 博光 横尾 直樹 北角 泰人 梁 純明
吉田 隆浩 北村 好史 塩田 哲也 岡本 清尚*

症例は 65 歳の女性で, 左頸部腫瘍を主訴に近医より紹介受診した. 局所麻酔下左頸部リンパ節生検にて, 抗 human chorionic gonadotropin (以下, HCG) 抗体染色陽性を示す腺癌細胞が証明された. 原発巣の検索を行ったところ, 上部消化管内視鏡検査や腹部 CT などにより, 頸部・腹部大動脈周囲リンパ節転移を伴った噴門直下の HCG 産生胃癌と診断した. tegafur・gimeracil・oteracil potassium 配合カプセル剤 (以下, TS-1) を用いた化学療法を 2 コース施行した. その結果, 腫瘍マーカーの正常化と, 画像上リンパ節腫脹消失を認めため, 根治を目的に胃全摘術, 脾臓摘出術, D2 郭清を施行した. その病理組織検査からも HCG 産生胃癌と診断されたが, 大動脈周囲リンパ節など多数のリンパ節には転移の残存を認めた. 術後 19 日目より左頸部リンパ節再腫脹を含めた遠隔転移の急速増悪を認め, TS-1 再投与するも効果が認められず, 術後 102 日目に永眠された.

はじめに

ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin ; 以下, HCG) は, 本来絨毛性組織で産生・分泌されるため, 絨毛性疾患では血中・尿中 HCG 高値を認めることが多い¹⁾ (医中誌で 1983 年~2004 年, 「HCG」で検索). しかし, 時にはその他の癌腫においても HCG が産生され, その血中・尿中濃度が上昇することが知られている²⁾ (医中誌で 1983 年~2004 年, 「ホルモン産生腫瘍」で検索). 今回, 我々は HCG 産生胃癌の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 65 歳, 女性

主訴: 左頸部腫瘍

既往歴: 61 歳時に喉頭癌に対し放射線療法.

現病歴: 平成 14 年 1 月頃より感冒様症状が出現し, 近医を受診した. 触診にて左頸部から左鎖骨上窩にかけて腫瘍を多数触知され, 2 月上旬に

精査を目的に当科紹介となった. 2 月中旬に悪性リンパ腫を疑い, 生検を施行したところ, HCG に染色性を示す低分化腺癌と診断された. 外来にて精査施行したところ, 胃内視鏡検査にて噴門部に腫瘍を認め, また頸部・腹部 CT にて頸部と大動脈周囲リンパ節の累々たる腫脹を認めた. HCG 産生胃癌, Stage IV (規約第 13 版) の診断にて, 2 月下旬に当科入院となった.

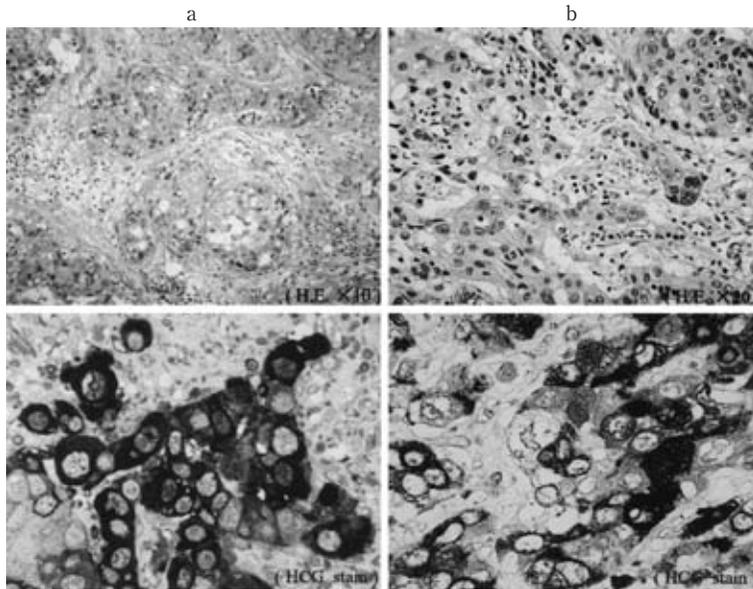
入院時現症: 左頸部から左鎖骨上窩にかけて, 多数のリンパ節腫脹を認めた. 腹部は平坦軟で, 腫瘍や圧痛を認めなかった.

血液生化学検査: 貧血は認めず (Hb 14.7g/dl), 生化学検査では LDH 492IU/l, ALP 311IU/l と軽度上昇を認めた. 腫瘍マーカーでは CEA (13.8ng/ml), CA19-9 (56.2U/ml) は上昇, SCC (0.6ng/ml) は正常であった.

頸部リンパ節生検: 局所麻酔下に, 1.5cm 大のリンパ節 1 個を摘出した. 病理学的検査により低分化腺癌のリンパ節転移を疑い, 原発巣の検索を目的に各特殊染色を追加施行した結果, 最終的には HCG 特殊染色にて一部が陽性に染まる低分化腺癌のリンパ節転移と診断されたが, 原発巣は明

<2005 年 4 月 27 日受理>別刷請求先: 長田 博光
〒506-8550 高山市天満町3-11 高山赤十字病院外科

Fig. 1 a : Histological findings of the lymph node metastatic lesion. It showed poorly differentiated adenocarcinoma on hematoxylin and eosin staining, and showed focal positive cells on immunohistochemical staining for human chorionic gonadotropin without syncytiotrophoblastic cells. b: Histological findings of the primary tumor. It showed poorly differentiated adenocarcinoma on hematoxylin and eosin staining, and showed focal positive cells on immunohistochemical staining for human chorionic gonadotropin without syncytiotrophoblastic cells.



らかにしえなかった (Fig. 1a).

上部消化管内視鏡検査：噴門直下の前壁中心に潰瘍性病変が存在し，3型胃癌と診断した (Fig. 2a)．頸部リンパ節生検の組織像と同様のものかどうかを検索する目的で同様の特殊染色を追加した結果，最終的に頸部リンパ節と同様の組織像を示すHCG産生性低分化腺癌と判明した．

頸部CT：左頸部から胸郭入口レベルに，多発性リンパ節腫脹を認めた．また，左腋窩リンパ節腫脹も認めた (Fig. 3a)．

腹部CT：腹腔動脈根部から腎動脈根部にかけての，著明な傍大動脈リンパ節腫脹を認めた (Fig. 3a)．明らかな肝転移，腹水貯留はなく，子宮・卵巣に異常は認めなかった．その他の婦人科学的検索は施行しなかった．

以上より，HCG産生胃癌 (Stage IV) と診断し，化学療法を目的として当科入院となった．

入院後経過：入院翌日より化学療法 (TS-1 100

mg/day，4週投薬・2週休薬を1クール)を開始した．入院時，血中HCG 2.3mIU/ml，尿中4.2mIU/mlと軽度上昇を認めていた．著明な副作用も認めず，27日後に退院され外来通院で治療を継続することとなった．

外来経過：1クール終了時点で触診上Virchowリンパ節転移は著明に縮小し，腫瘍マーカーのCEA (3.0ng/ml)，CA19-9 (11.1U/ml)は基準値範囲内となった．また，上部消化管内視鏡検査や頸部・腹部CTにおいても，腫瘍やリンパ節腫脹の著明な縮小を認めた．

有効性が確認できたため，当科外来にて4月下旬より28日間，TS-1内服2クール目を施行した．しかし，2クール終了3日後より，TS-1の副作用と思われる下痢が出現し (Grade 3)，止痢剤5日間の投与を要した．

2クール終了時，触診上Virchowリンパ節転移は全く触知せず，腫瘍マーカーのCEA

Fig. 2 Gastric fiberoscopy. a : on admission, b : after the second course of TS-1 administration.

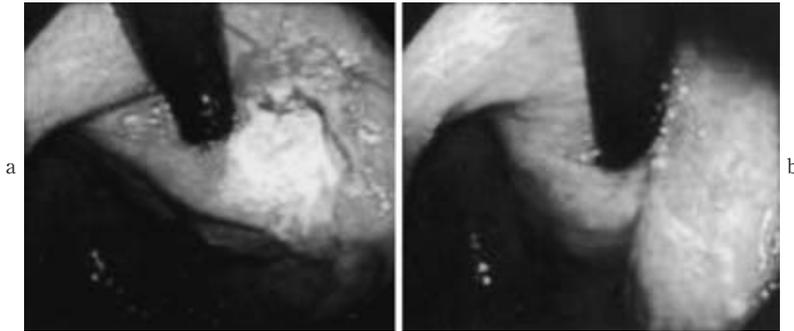
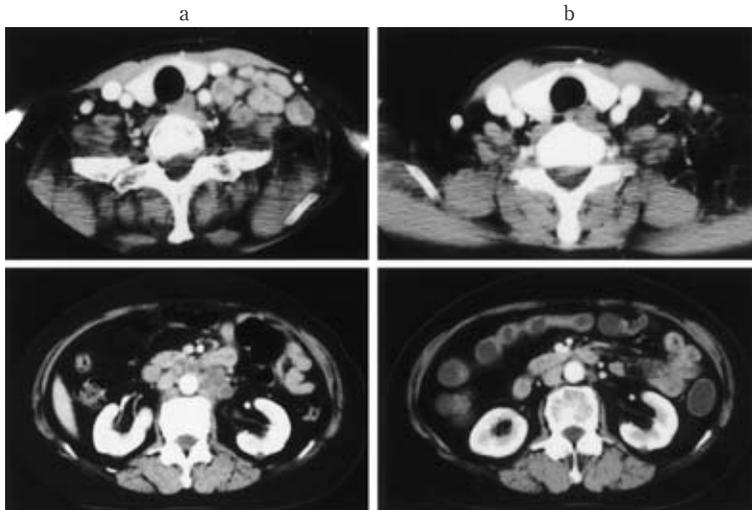


Fig. 3 Cervical and Abdominal enhanced computed tomography. a : on admission, b : after the second course of TS-1 administration.



(3.4ng/ml), CA19-9 (9.2U/ml) は基準値範囲内で維持できていたが, 血中 HCG(3.1mIU/ml) 値には変化を認めなかった. また, 上部消化管内視鏡検査 (Fig. 2b) で, 肉眼的に腫瘍はほぼ消失しているものの, 生検では Group V と診断された. 頸部・腹部 CT (Fig. 3b) では, リンパ節腫脹を全く描出しえなかった.

TS-1 内服 2 クール目から, 高度の全身倦怠感や下痢などの副作用を認めるようになり, 日常生活に支障を来すようになった. そのため本人が化学療法続行を拒否したため, 他の治療法を選択せざ

るをえなくなった. 画像上遠隔転移を指摘できず, また腫瘍マーカーが低下傾向にあったことから, 手術療法も選択肢の一つになりうると判断した. 本人に遠隔リンパ節転移が消失している可能性と, 逆にリンパ節内に癌細胞遺残を認める可能性の両方を説明したうえで, 今後の方針についてインフォームドコンセントを行ったところ, 家族を含めて手術を強く希望されたため, 6月中旬に胃の原発巣に対し手術を施行した.

手術所見: 腹腔内に腹水, 腹膜播種, 肝転移は認めなかった. 噴門直下前壁側に腫瘤を触知する

Fig. 4 Macroscopic finding of the resected specimen of stomach showed 4×4cm tumor in cardia (arrow).



も、漿膜浸潤は認めなかった。化学療法後の影響からか、胃は周囲組織と癒着しており、小彎側に特に高度であった。リンパ節に関しては、No. 3, 8aを中心に小彎側のリンパ節腫大を認めたが、線維化による腫脹であり切除可能と判断し、胃全摘D2+ α 、脾臓摘出、胆嚢摘出、Roux-en Y再建を施行した。また、傍大動脈リンパ節には米粒大の腫脹を数個認めており、そのうち1個をサンプリングした。

摘出標本：胃全体に、著明な粘膜内出血を認めた。腫瘍は噴門部の小彎側に存在し、肉眼的に境界不明瞭な浅い潰瘍を有する Borrmann3 型の病変で、大きさは4×4cmであった (Fig. 4)。

病理組織学的検査：一部出血と中心壊死を伴い、間質の少ない充実性増生を示す低分化腺癌が存在し、深達度は漿膜に達していた。HCG免疫染色は陽性であり、HCG産生胃癌と診断した (Fig. 1b)。リンパ節転移は広範囲にわたっており、No. 16リンパ節にも転移を認めていた (stage IV)。

術後経過：胃全摘の影響である食事摂取不良という以外は、特に術後合併症を認めなかったものの、術後19日目より左頸部リンパ節腫脹を認めるようになった。また、それに伴い腫瘍マーカーの再上昇を認めたため、術後36日目よりTS-1 (100 mg/day)内服を再開した。しかし、服薬コンプライアンス不良もあって術前のような効果は認められず、癌性腹膜炎、悪液質にて術後101日目に永眠された (Fig. 5)。病理解剖はなされなかった。

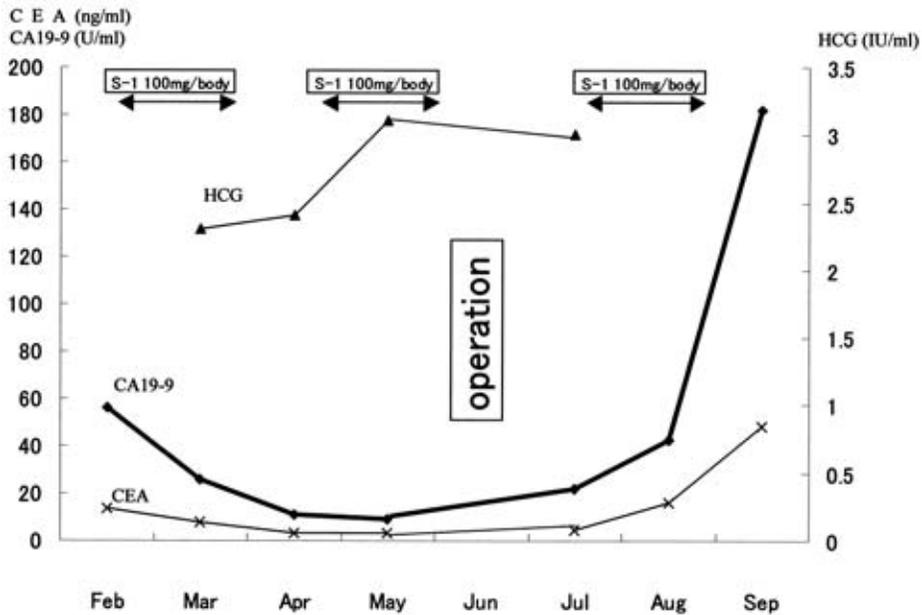
考 察

ヒト絨毛ゴナドトロピン (HCG) は、一般に正常組織からの分泌はないと考えられてきたため、体液中にHCGが検出されると、①妊娠の早期診断、②子宮外妊娠の補助診断、③流産の治療方針と予後決定、④胞状奇胎・侵入奇胎の診断と管理、⑤絨毛癌の診断と管理、⑥異所性HCG産生腫瘍などの事項を鑑別する必要があるとされてきた¹⁾。

自験例では、まず頸部リンパ節腫脹に対し生検を施行した結果、HCGに一部染色性を示す低分化腺癌と診断され、その後に原発巣の検索にてHCG産生胃癌と診断されており、上記でいうところの異所性HCG産生腫瘍に相当する。自験例のごとく、胃癌の中で異所性にHCGが産生され血清HCG値が高値を示すものはおよそ10~50%と報告されているが、そのほとんどが50mIU/ml以下と低値であり、臨床症状を発現したものはほとんどない^{3)~5)} (Pub Medで1950年~2004年、「human chorionic gonadotropin」)。その理由とも考えられることだが、正常組織内にもHCG様物質が存在し、胎盤から分泌されるHCGとは生物学的活性が異なるものであるとの報告もある⁶⁾⁷⁾ (Pub Medで1950年~2004年、「human chorionic gonadotropin」、医中誌で1983年~2004年、「胃癌」・「HCG」で検索)。組織学的特徴としては、低分化、未分化な組織型の中にHCG産生細胞が同定され、trophoblast様細胞は認められないことが多い⁸⁾ (Pub Medで1950年~2004年、「human chorionic gonadotropin」で検索)。

同じHCG産生腫瘍として絨毛癌が存在するが、胃原発のものはまれで、予後は悪く多くの場合6か月以内に死亡している。検索しえるかぎり、現在までに本邦報告例は約90例であった⁹⁾ (医中誌で1997年~2005年、「胃絨毛癌」で検索)。その血清HCGは著しく高値を示し、場合によってはそのホルモンの作用により、女性では不整出血を来し、男性では女性化乳房を呈することがある¹⁰⁾ (Pub Medで1950年~2004年「gastric choriocarcinoma」で検索)。発生起源にいくつかの説が考えられているが、最も支持されているものとして、腺癌からの脱分化説がある¹¹⁾ (Pub Medで1950

Fig. 5 Clinical course of case



年～2004年「chorionepithelioma」で検索). その根拠の一つに, 多くの症例で腺癌と併存していることがあげられる. また, 予後は不良で, リンパ節転移, 血行性転移を高率に起こし, 発育速度も速いとされ, 平均生存期間は数か月ともいわれている¹²⁾ (医中誌で1983年～2004年, 「胃絨毛癌」で検索). 自験例でも腺癌との混在が認められ, また腫瘍発育速度も速く, 結果的に予後不良であったことから, 絨毛癌と類似する点も存在すると考える. 治療に関しては, 大部分の症例で診断時すでに他臓器転移を伴っていることが多く, 手術では根治できない例が多い. 放射線治療は無効とされており, 化学療法への依存率が高くなる. しかし, 一定のプロトコールはなく絨毛癌という名称から婦人科領域の regimen にて化学療法を施行されている症例も多いが, 長期生存例の報告は認められていない. そのため, 発生源から考えてむしろ胃腺癌に有効な regimen を選択すべきという考え方も散見される¹²⁾ (医中誌で1983年～2004年, 「胃絨毛癌」で検索).

自験例では, TS-1 により著明な効果を認め, 術前に down staging が得られた. 胃原発の絨毛癌を

含め, HCG 産生胃癌に対し TS-1 が有効性を認めた報告は, 筆者の調べたかぎり全く存在しなかった. しかし, 自験例の手術所見で判明したように, 病理組織学的にリンパ節転移はすべて消失するに至っておらず, 結果的には手術を契機に腫瘍進展を促進した可能性は否定できなかったため, 今後の重要な課題と考える. 自験例での手術を決断した理由として, TS-1 内服での全身倦怠感や下痢といった副作用により, 患者が経口化学療法続行を拒否したことが最大の要因であった.

以前より, 胃癌において CEA, AFP, HCG 産生能は予後と密接な関係があり, 悪性度を示すパラメーターの一つになりうることを示されている¹³⁾ (医中誌で1983年～2004年, 「胃絨毛癌」で検索). その結果通り, 胃絨毛癌を含めた HCG 産生胃癌では, 診断時に遠隔転移をすでに認めており, 手術による根治が望めない例も多いことから, 今後 TS-1 が化学療法による治療の 1 選択肢となりうると考える.

文 献

- 1) 望月真人: ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG). 内科 61: 1364—1365, 1988

- 2) 井村裕夫, 中井義勝, 塚田俊彦ほか: 異所性ホルモン産生腫瘍におけるホルモン遺伝子の発現. 代謝 **24**: 1071—1077, 1987
- 3) Papapetrou PD, Sakarelou NP, Braouzi H et al: Ectopic production of human chorionic gonadotropin (hCG) by neoplasms. *Cancer* **45**: 2583—2592, 1980
- 4) Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP et al: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* **78**: 39—45, 1973
- 5) Hattori M, Fukase M, Yoshimi H et al: Ectopic production of human chorionic gonadotropin in malignant tumors. *Cancer* **42**: 2328—2333, 1978
- 6) Yoshimoto Y, Wolfsen AR, Odell WD: Human chorionic gonadotropin-like substance in nonendocrine tissues of normal subjects. *Science* **197**: 575—577, 1977
- 7) 林 裕之, 大村健二, 宗本義則ほか: 胃腺癌における human chorionic gonadotropin- α subunit の産生に関する免疫組織学的研究. 日消外会誌 **24**: 2906—2911, 1991
- 8) Itoh H, Tahara E: Human chorionic gonadotropin in human gastric carcinoma. A retrospective immunohistochemical study. *Acta Pathol Jpn* **33**: 287—296, 1983
- 9) 丸山道生, 工藤敏文, 桑原 博ほか: 胚細胞性腫瘍への分化を示した human chorionic gonadotropin および alpha-fetoprotein 産生性胃癌の1例. 日消外会誌 **30**: 2196—2200, 1997
- 10) Saigo PE, Brigati DJ, Sternberg SS et al: Primary gastric choriocarcinoma. An immunohistological study. *Am J Surg Pathol* **5**: 333—342, 1981
- 11) Regan JF, Cremin JH: Chorionepithelioma of the stomach. *Am J Surg* **100**: 224—233, 1960
- 12) 中島弘樹, 根本雅明, 前田光久ほか: 胃原発絨毛癌の1例. 日臨外会誌 **63**: 2938—2942, 2002
- 13) 米村 豊, 沢 敏治, 橋本哲夫ほか: 胃癌における癌関連抗原発現様式と予後. 日消外会誌 **20**: 2299—2304, 1987

A Case of Human Chorionic Gonadotropin Producing Gastric Cancer

Hiromitsu Nagata, Naoki Yokoo, Yasuhito Kitakado, Junmay Ryo,

Takahiro Yoshida, Koji Kitamura, Tetsuya Shiota and Kiyohisa Okamoto*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Takayama Red Cross Hospital

We report a case of human chorionic gonadotropin (HCG) producing gastric cancer with metastases to Virchow's lymph node and a paraaortic lymph node. A 65-year-old woman with cervical tumors was found in an excisional biopsy to have cancer metastasis confirmed based on a histological examination of the specimen. Immunological staining showed that the part with the cancer had cells positive for HCG. Gastrointestinal endoscopy (GIE) and computed tomographic (CT) showed advanced HCG-producing gastric cancer with metastases to Virchow's lymph node and a paraaortic lymph node. Under a diagnosis of advanced HCG-producing gastric cancer with the above metastases, we administered TS-1 as neoadjuvant chemotherapy orally for 2 course. Since down staging was observed after the second course, total gastrectomy, splenectomy, and D2 lymphadenectomy were done. Histological findings confirmed the proposed diagnosis. Virchow's lymph node swelling was observed on postoperative day (POD) 19 and thereafter. Despite repeated chemotherapy with TS-1, the metastatic lesion in the lymph node enlarged rapidly and she died on POD 102.

Key words : gastric cancer, human chorionic gonadotropin, TS-1

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1716—1721, 2005]

Reprint requests : Hiromitsu Nagata Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital
3-11 Tenman-cho, Takayama, 506-8550 JAPAN

Accepted : April 27, 2005