

症例報告

術後腹膜播種再発に対し TS-1 投与により長期無再発生存中の α -fetoprotein 産生胃癌の 1 例

健康保険八代総合病院外科, 熊本大学消化器外科*

松尾 彰宣 倉本 正文 池嶋 聡 崔 林承
坂本 達彦 田嶋 哲二 馬場 秀夫* 島田 信也

α -fetoprotein (以下, AFP) 産生胃癌術後腹膜播種再発に対して TS-1 投与が著効し, 4 年間以上無再発生存中の 1 例を経験した. 症例は 68 歳の男性で, 平成 13 年 11 月胃癌に対して幽門側胃切除術を施行した. 術前より血清 AFP 値は高値であり, 切除標本の免疫染色検査にて AFP 産生胃癌と診断された. 術後には血清 AFP 値は正常化したものの, 13 か月後に血清 AFP 値の再上昇, 腹部 CT で腹水および腸間膜の肥厚を認め, 腹水細胞診により癌性腹膜炎と診断した. 平成 15 年 3 月より TS-1 100mg/body/day 4 週投与 2 週休薬で化学療法開始後, 腹水は消失し, 血清 AFP 値も正常化した. 6 か月間で化学療法 4 コース施行したが, 患者の強い希望で化学療法を中止した. しかし, 4 年間以上経過した現在も腹水貯留認めず, 血清 AFP 値も正常値を保ったままであり, 腹部 CT, positron emission tomography (PET) などの画像検査上も再発の徴候を認めていない.

はじめに

α -fetoprotein (以下, AFP) は, 肝細胞癌, 胎児性癌などで高値を示すが, 他の消化器癌でも高値を示す^{1)~5)}. AFP 産生胃癌は胃癌全体の約 1~9% を占めるにすぎないものの, 高率に肝転移やリンパ節転移を伴い, 予後不良な症例が多いことが知られている^{1)~5)}. また, AFP 産生胃癌の腹膜播種に有効な化学療法の報告は極めて少ない⁶⁾. 今回, 我々は AFP 産生胃癌術後の癌性腹膜炎再発に対して TS-1 による経口化学療法を施行したところ著効し, 以後無再発で 4 年間以上経過している症例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 68 歳, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 特記すべき事項なし.

家族歴: 特記すべき事項なし.

現病歴: 平成 13 年 10 月心窩部痛を主訴として

当院消化器内科を受診し, 上部消化管内視鏡検査にて胃前庭部から胃角部にかけて 2 型腫瘍を認めためたため当科に紹介となった.

入院時現症: 身長 164cm, 体重 64kg, 体温 36.0°C, 血圧 126/56mmHg, 脈拍 66 回/分・整, 呼吸状態良好. 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.

入院時検査所見: 血液生化学検査所見に異常はなく, 腫瘍マーカーは AFP のみ 76.6ng/ml と高値を示し, CEA, CA19-9 は正常であった.

術前上部消化管内視鏡検査所見: 胃前庭部から胃角部にかけて前後壁にまたがる 2 型腫瘍を認め (Fig. 1), 生検で Group V, moderately differentiated adenocarcinoma (tub2) の診断であった.

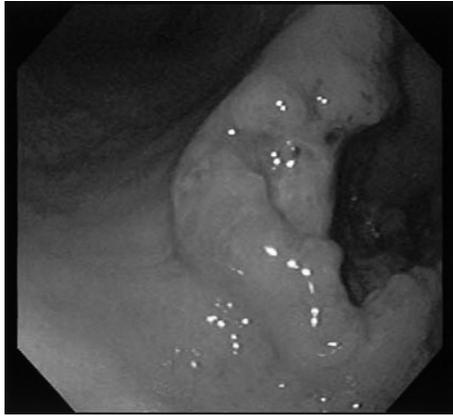
術前胸部 CT 所見: 明らかな肝転移, リンパ節腫大を認めなかった.

以上より, 2 型進行胃癌 (AFP 産生腫瘍疑い) の診断で平成 13 年 11 月幽門側胃切除術, B-I 法による再建, D2 郭清を施行した.

切除標本所見: 胃前庭部を中心に 7.5×7.0cm の 2 型腫瘍を認めた (Fig. 2). 胃癌取扱い規約では

<2008 年 4 月 23 日受理>別刷請求先: 松尾 彰宣
〒866-8660 八代市松江城町 2-26 健康保険八代総合病院外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopic examination revealed a large type-2 advanced gastric cancer mainly located in the lesser curvature of the antrum of the stomach.

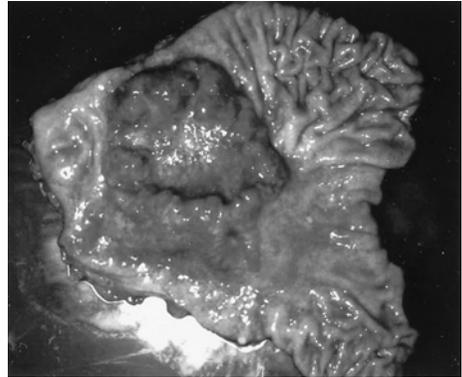


LM, 2 型, 7.5×7.0cm, sT3, sN1, sH0, sP0, sCY0, sM0, sStage IIIA であった。

病理組織学的検査所見：組織学的には中分化型管状腺癌で、深達度は SE, ly2, v1 と脈管侵襲を伴っており、リンパ節は #4d と #6 に計 3 個 (3/37) の転移を認めた。AFP 産生胃癌に特徴的とされる淡明な胞体と好酸性顆粒を有する大型の細胞が散見され (Fig. 3a), AFP 免疫染色陽性であり (Fig. 3b), AFP 産生胃癌と診断した。以上から、最終診断は LM, 2 型, 7.5×7.0cm, T3, N1, H0, P0, CY0, M0, Stage IIIA で PM(-), DM(-), D2, 根治度 B であった。

術後経過：術後経過は良好で術後 18 日目より術後補助化学療法として low dose FP 療法 (5-FU 500mg/body/day + CDDP10mg/body/day : 5 日間投与 2 日間休薬) を連続 4 週間施行した。その後は 5-FU300mg/body/day の内服を継続した。術後 39 日目には、AFP が 3.7ng/ml まで低下した。術後 13 か月の平成 14 年 12 月に AFP が 28.8ng/ml と再上昇したが、腹部 CT にて異常所見は認めなかった。しかし、平成 15 年 3 月には AFP 68.6 ng/ml とさらに上昇し、同年 3 月の腹部 CT で、腸間膜の肥厚、浮腫を認めた (Fig. 4a)。腹膜播種再発疑いで 5-FU 内服を中止し、TS-1 100mg/body/day, 1 コース 4 週投与 2 週休薬で開始した。同年

Fig. 2 Macroscopic view of the resected specimen. The similar findings as diagnosed by upper gastrointestinal endoscopic examination were obtained in addition to marked serosal invasion.

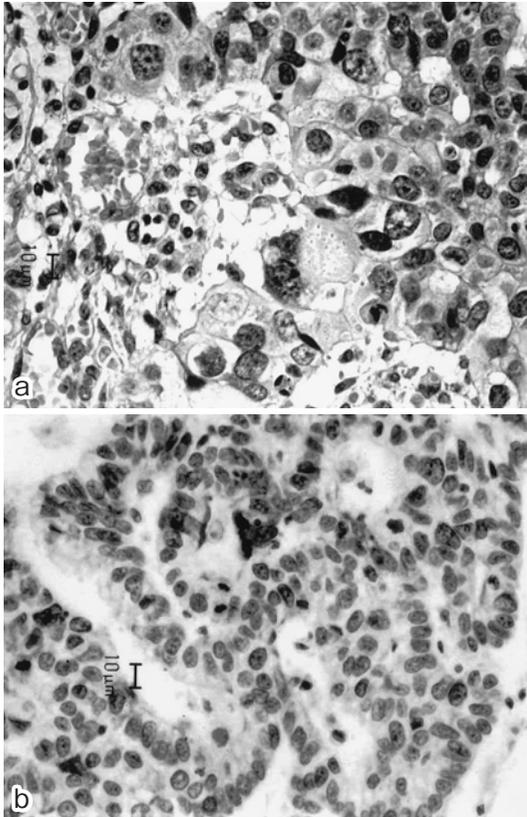


5 月には腹水が貯留し始め (Fig. 4b), 腹腔穿刺により採取した腹水の細胞診にて Class V であったことから癌性腹膜炎と診断した。2 コース終了時には AFP は 10.8ng/ml まで低下し、4 コース終了後の同年 9 月中旬、副作用は Grade2 の白血球減少、ヘモグロビン低下のみであったが、患者がこれ以上の化学療法を希望しなくなったため 4 コースで終了した。同年 11 月には AFP は 2.6ng/ml まで低下し、腹部 CT (Fig. 4c) 上、腹水、腸間膜の肥厚、浮腫も消失した。その後現在に至るまで約 4 年間、AFP 値は正常を保ったままで (Fig. 5), 腹部 CT, PET など画像的にも再発の兆候を認めていない。

考 察

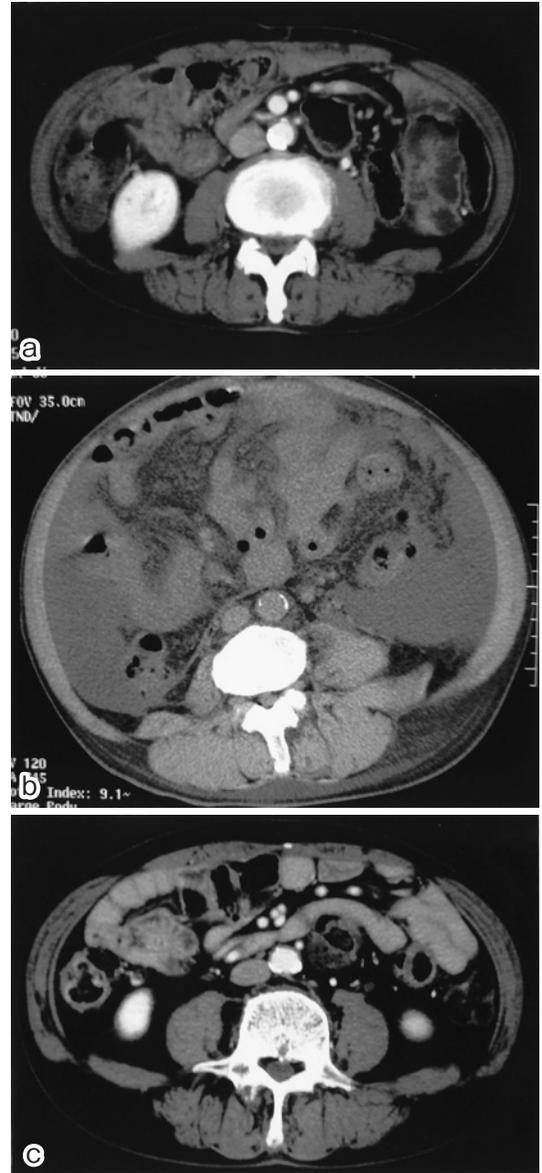
AFP 産生胃癌の定義は、沖田ら¹⁾によれば、①術前より血清 AFP が高値を示し胃癌の消長と相関すること、②組織学的に癌巣内に AFP の局在が証明されること、とされている。本症例も、Fig. 5 に示した通り、術前より血清 AFP が 76.6ng/ml と高値を示し、胃癌の切除により血清 AFP 値は 3.7ng/ml と正常範囲に低下し、腹膜播種再発とともに 68.6ng/ml と再上昇し、化学療法の奏効とともに速やかな正常範囲内への再消退をみたこと、さらに病理組織学的にも AFP 免疫染色にて陽性細胞の局在が証明されたこと、から AFP 産生胃癌と診断される。

Fig. 3 Microscopic view of H.E. (a) and immunohistochemical (b) staining of the tumor. AFP-positive cells were demonstrated by immunohistochemistry of resected specimens, and the histologic diagnosis was hepatoid adenocarcinoma.



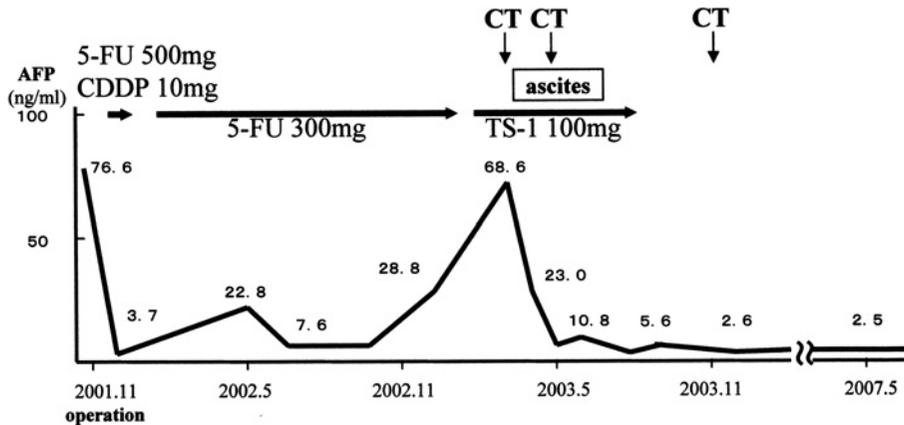
AFP 産生胃癌の高悪性度に関して、種々の方法を用いた癌細胞の増殖活性測定によって、その旺盛な増殖能と生物学的悪性度が相関するという報告がなされてきた^{2)~6)}。Adachi ら⁷⁾は 270 例の AFP 産生胃癌を検討し、Stage I または II で、curative gastrectomy が施行できた症例にかぎって長期生存の可能性があるとしている。AFP 産性胃癌は肝転移を極めて高率に合併することが知られており、同時性、異時性肝転移率は、64.7% であることが報告されている²⁾。この理由として、細胞増殖速度が速いことや髄様構造を呈し間質が血管に富むことから、早期に血行性転移を来しやすいことが挙げられている^{2)~6)}。また、AFP 産生胃癌は

Fig. 4 Abdominal CT scan views of 16 (a) and 17 (b) months after operation, and 5 after the chemotherapy. CT scan findings revealed mesenteric thickness and edema (a), marked ascites (b), and a complete response (c).



早期からリンパ管侵襲を来すため、高率にリンパ節転移を伴う⁶⁾。AFP 産生胃癌の腹膜播種に関しては、その頻度は少なく、その理由として、癌巢が高分化型腺癌の髄様構造であることや前記のよ

Fig. 5 Clinical course of the patient.



うに早期に血行性転移，リンパ節転移を来しやすことが考えられる．本症例は，一般的に肝転移などの血行性転移を起こしやすい髄様構造の高分化型腺癌⁸⁾ではなく中分化型腺癌であること，また癌先進部ではさらに分化度の低下がみられていたことから，肝転移を伴わず胃壁漿膜を介し腹腔内へ播種したものと推察された．

医学中央雑誌で「AFP 産生胃癌」，「癌性腹膜炎」をキーワードとして 1983 年～2006 年までを検索し，その中で AFP 産生胃癌癌性腹膜炎に対しての化学療法著効例は 1 例のみであった．平島ら⁹⁾は，TS-1，TS-1+CDDP 不応の AFP 産生胃癌癌性腹膜炎に対して paclitaxel (以下，PTX) 投与が奏効したと報告している．

AFP 産生胃癌の標準的的化学療法は確立されていないが，肝転移，リンパ節転移に対して 5-FU の肝動注療法¹⁰⁾¹¹⁾，TS-1 経口投与¹²⁾¹³⁾や TS-1/CDDP¹⁴⁾，CPT-11/CDDP¹⁵⁾¹⁶⁾の経静脈的投与の効果が報告されている．特に，Shimada ら¹⁶⁾は同時性肝転移を有する 5-FU 抵抗性の AFP 産生胃癌に対し，I/low-P 療法 (CPT-11 plus low dose CDDP) を連続して 2 症例に外来で施行したところ，いずれの症例も complete remission の有効性を示し，長期生存の結果を得ている．胃癌の癌性腹膜炎に対しては，5-FU+MTX 交代療法が有効であるとのエビデンスが出されたが¹⁷⁾，AFP 産生胃癌の場合には特に有効性を支持する報告はなかった．最

近，胃癌の癌性腹膜炎に PTX¹⁸⁾¹⁹⁾，TS-1/PTX²⁰⁾²¹⁾の有効性を示す報告が相次いでおり，現在，JCOG 0407 で PTX 少量分割療法が検討されている．平島ら⁹⁾の報告でも，TS-1，TS-1+CDDP 不応例に PTX が奏効している．

本症例は腹膜播種再発するも化学療法が著効し 4 年間以上の無再発生存を得ている．AFP 産生胃癌，特に腹膜播種合併例の報告は少ないが，我々の症例を含めたこれまでの報告例から，今後の腹膜播種合併の AFP 産生胃癌に対する化学療法は，① TS-1，TS-1/CDDP，② PTX，TS-1/PTX，③ CPT-11/CDDP を用いた sequential chemotherapy に希望が持てることが示唆された．

本稿作成にあたり，熊本労災病院病理科栗脇一三先生にご指導いただきました．謝意を表します．

文 献

- 1) 沖田 極，野田健一，児玉隆浩ほか：ヒト胃癌細胞における α -fetoprotein の局在について．医のあゆみ 99：797—798，1976
- 2) 大田大作，梶原義史，原田英二ほか： α -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
- 3) 広瀬和郎，米村 豊，沢 敏治ほか：血清 α -fetoprotein 陽性胃癌の臨床病理学的検討．日消外会誌 19：2020—2026，1986
- 4) 久保俊彰，曾和融生，西村昌憲ほか：血清 α -fetoprotein 陽性原発性胃癌症例の臨床病理学的検討．日消外会誌 22：1761—1767，1989
- 5) 稲田高男，井村穰二，尾形佳郎ほか： α -fetoprotein 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
- 6) 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
 - 7) Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraisi N et al : AFP-producing gastric carcinoma : multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 65 : 95—101, 2003
 - 8) 城所 侑 : 胃癌の臨床. へるす出版, 東京, 1983, p87
 - 9) 平島詳典, 喜多嶋和晃, 杉さおりほか : Paclitaxel 投与により腹膜播種によるイレウスと多発肝転移に奏効のみられた AFP 産生胃癌の 1 例. 癌と化療 33 : 517—519, 2006
 - 10) 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
 - 11) 山田英貴, 金井道夫, 小川弘俊ほか : 肝転移切除術後動注化学療法中に樹枝状の肝壊死を認めた AFP 産生胃癌の 1 例. 日消外会誌 34 : 1532—1536, 2001
 - 12) 八田和久, 熊谷進司, 今村淳治ほか : 術前に 1 クールの TS-1 投与により多発転移性肝腫瘍が消退し根治手術を行った AFP 産生胃癌の 1 例. 癌と化療 32 : 855—858, 2005
 - 13) 岡崎 誠, 山村 順, 篠崎幸司ほか : TS-1, 15 クール投与後胃全摘術を施行した AFP 産生胃癌多発肝転移症例. 臨外 58 : 549—552, 2003
 - 14) 平田大三郎, 岡信秀治, 久賀祥男ほか : TS-1/CDDP 併用化学療法が著効した多発肝転移をともなう AFP 産生胃癌の 1 例. 日消誌 102 : 1523—1528, 2005
 - 15) 浅見 剛, 粉川敦史, 杉森一哉ほか : CPT-11/CDDP 併用化学療法が奏効した肝転移を伴う AFP 産生胃癌の 1 例. 癌と化療 29 : 1985—1988, 2002
 - 16) Shimada S, Hayashi N, Marutsuka T et al : Irinotecan plus low-dose Cisplatin for α -fetoprotein-producing gastric carcinoma with multiple liver metastases. *Surg Today* 32 : 1075—1080, 2002
 - 17) Yamato T, Shimada Y, Shirao K et al : Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites : a report from the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *JCOG 9603 Trial. Jpn J Clin Oncol* 34 : 316—322, 2004
 - 18) 水入寛純, 吉田和弘, 清水克彦ほか : スキルス胃癌に対する Second-Line 化学療法として Weekly Paclitaxel が著明に奏効した 1 例. 癌と化療 31 : 2043—2046, 2004
 - 19) 山口由美, 谷口健次郎, 奈賀卓司ほか : Paclitaxel Bi-Weekly 投与が有効であった腹膜播種を伴う進行胃癌の 1 例. 癌と化療 30 : 527—530, 2003
 - 20) 柴田信弘, 江藤忠明, 佛坂正幸ほか : TS-1 + Bi-weekly Paclitaxel 併用療法が奏効した癌性腹水・直腸狭窄を伴う切除不能進行胃癌の 1 例. 癌と化療 32 : 1159—1162, 2005
 - 21) 帆北修一, 高取寛之, 石神純也ほか : 臍転移を伴った癌性腹膜炎合併 4 型胃癌に Biweekly Paclitaxel (PTX)/TS-1 投与が有効であった症例. 癌と化療 30 : 1343—1349, 2003

A Case with Non-recurred Long Survival after Treatment of TS-1 for Post-Operative Peritoneal Recurrence from AFP-producing Gastric Carcinoma

Akinobu Matsuo, Masafumi Kuramoto, Satoshi Ikeshima, Imseung Choi,
Tatsuhiko Sakamoto, Tetsuji Tashima, Hideo Baba* and Shinya Shimada

Department of Surgery, Yatsushiro Social Insurance General Hospital
Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University*

Gastric cancer patients suffering peritoneal recurrence are generally viewed as beyond help, especially those with AFP-producing gastric carcinoma. We report a case of chemotherapy for peritoneal dissemination from AFP-producing gastric carcinoma treated successfully. A 68-year-old man admitted for epigastralgia underwent distal gastrectomy on Nov., 2001 based on a diagnosis of suspicious AFP-producing gastric carcinoma resulting from a biochemical blood examination for elevated AFP. Pathological examination using immunohistochemistry confirmed that the tumor was AFP-producing gastric carcinoma and that final findings were T3, N1, H0, P0, CY0, Stage IIIA. Although serum AFP decreased postoperatively to the normal range, it rose again 13 months after surgery and CT and cytological examination showed peritoneal recurrence with ascites. Surprisingly, four courses of monochemotherapy using the administration of TS-1 100mg/body/day led to complete remission of peritoneal dissemination. The man remains well without evidence of recurrence in the more than 4 years since surgery as evaluated by serum AFP, CT and PET.

Key words : AFP-producing gastric carcinoma, peritoneal dissemination, chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 1791—1796, 2008]

Reprint requests : Akinobu Matsuo Department of Surgery, Yatsushiro Social Insurance General Hospital
2-26 Matsuejo, Yatsushiro, 866-8660 JAPAN

Accepted : April 23, 2008