大阪医科大学第一内科

木村 文治[○] 古川 恵三 菱谷 好高

寛 紘一 茂在 敏司

大阪医科大学第一病理

芝山 雄老 中田 勝次

A CASE OF ALPHA-FETOPROTEIN PRODUCING LUNG CANCER
WITHOUT METASTASIS TO THE LIVER

Fumiharu KIMURA, MD, Keizo FURUKAWA, MD, Yoshitaka HISHITANI, MD,

Koichi KAKEHI, MD and Toshiji MOZAI, MD

The First Division of Internal Medicine, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka

Yuroh SHIBAYAMA, MD and Katsuji NAKATA, MD

The Division of Pathology, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka

概要 原発性肺未分化癌で、alpha-fetoproteinが異常高値を呈した 1 症例を経験したので報告する。症例は69才、男性。咳嗽、血痰を主訴として、昭和53年12月入院。胸部X線像で右中下野に径11cmの球状陰影を認め、経皮的肺生検の結果、“大細胞性未分化癌”と診断した。alpha-fetoproteinが5050ng/mlと高値を示し、肝シンチ、腹腔動脈造影を行なつたが、肝の形態に著変を認めなかつた。入院後、alpha-fetoproteinは除々に上昇し、最高88000ng/mlを呈した。昭和54年4月右肺全摘出術を施行したが、脳転移をきたし同年6月死亡した。病理解剖所見においても肝に腫瘍性病変および線維化などは認められなかつた。なお、手術切除標本をalpha-fetoprotein特異抗血清を用いた組織蛍光染色で、強陽性を示し、組織内alpha-fetoprotein含有量は42000ng/mlと高値であつた。本例は肝に異常を認めず、alpha-fetoprotein産生が証明された肺未分化癌であるが、“Ectopic hepatoma”とは病理組織学的に異なり、肺と肝が共に前腸由来臓器であることが、alpha-fetoprotein産生能をもつたことと関連している可能性が考えられた。同様の症例は、調べたかぎりわずか2例が報告されているのみであり、肺癌の発症頻度から考えてもきわめて希な症例である。

緒 言

Alpha-fetoprotein (AFP) は、1963年、Abelevらによつて肝癌マウス血清中に発見され、その後Tatarinovらにより肝癌患者血清中にも認められて以来、原発性肝癌のmarkerとして、その測定は診断・治療効果や再発の判定に広く利用されてい

る。検査法も高感度なRIA法が開発され、原発性肝癌以外にも、転移性肝癌、消化器癌(特に胃、膵)、卵巣癌、悪性奇形腫などでも高値を呈する事があると報告されている。著者らは、AFP異常高値を示した原発性肺未分化癌を経験し、剖検により肝転移、肝炎、肝硬変の存在しないこと、生前手術により得られた肺癌組織を用い、蛍光抗体直接法により癌細胞にAFPを証明した 1 例を報告する。

〔昭和56年11月4日受稿〕

本症例は昭和55年5月31日、日本内科学会第101回近畿地方会において発表した。

表 1. 入院時検査所見

urine	n. p.	GOT	39mU/mL
feces	occult bl (—)	GPT	22mU/mL
R. B. C.	396×10 ⁴ /mm ³	LDH	271mU/mL
Hb	12.6g/dL	ALP	218mU/mL
Ht	37%	I	31%
W. B. C.	7400/mm ³	II	58%
E. S. R.	1*—60mm	III	11%
	2*—83mm	IV, V	0%
C. R. P.	(6+)	γ-GTP	93U/L
RA	(—)	Ch-E	1770U/L
ASLO	(—)	T. P.	5.7g/dL
F. B. S.	86mg/dl	Alb	2.8g/dL
amylase	228i. u.	HBsAg	(—)
Chol.	133mg/dL	BSP (30)	13.5%
BUN	11mg%	ICG (15')	15.4%
Creat.	0.8mg%	A F P	5050ng/mL
Na	136mEq/L	C. E. A.	2.7ng/mL
K	4.4mEq/L	ECG	n. p.
		G. I series	n. p.

症 例

患者：69才，男性。

主訴：咳嗽および血痰。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：特記すべき事なし。タバコ20本/日×40年，飲酒2合/日。

現病歴：昭和53年11月頃より，咳嗽，血痰をきたし，その後全身倦怠感の増強，体重減少をきたし本院を受診した。胸部X線写真に異常陰影を

指摘され12月20日入院した。

入院時現症：身長158cm，体重52kg。血圧140/100mmHg，脈拍数72/分。貧血，浮腫，黄疸なし。表在リンパ節は触知せず，胸部では，心音は清で右第4肋間以下は濁音を呈し，呼吸音は減弱，ラ音を聴取せず。腹部では心窩部で肝を2横指触知したが，圧痛なし。神経学的に異常を認めず。

入院時検査所見(表1)：検尿，検便，検血一般に異常を認めなかつた。血沈は亢進し，CRPは強陽性であり，またS-GOT，S-GPTは正常であつたが，alk-P-ase上昇(I型31%)，γ-GTP上昇，アルブミンの低下，およびBSP，ICGの停滯率増加がみられた。AFPはSRID法で陽性，RIA法で5050ng/mlと高値を呈した。CEA(サンドイッチ法)は2.7ng/ml(正常2.5ng/ml以下)であつた。胸部X線像(図1)では右中下野に径約11cmの境界明瞭な球状陰影，およびリンパ節陰影と思われる像や，胸水貯留を認めた。肺Gaシンチ，気管支鏡，気管支動脈造影の結果，肺癌が疑われ経皮的肺生検を施行し，large cell type undifferentiated adenocarcinomaと診断された。胃腸透視には特別な所見なく，腹部CT，肝シンチグラム，それに腹腔動脈造影などにより肝の腫瘍性病変や硬変の存在は否定された。以上より，AFP高値は肺未分化癌に由来する可能性が示唆された。

図1. 入院時胸部X線像。右中下野に径11cmの球状陰影および右B₆傍気管支リンパ節腫脹と思われる陰影を認めた。

図2. AFP経過表

入院後経過： AFP値は入院後しだいに増加し、抗癌薬投与にもかかわらず54年3月中旬には88000ng/mlと高値を呈した（図2）。同時にCEAも16ng/mlと高値であつた。しかし、Mitomycin-Cの気管支動脈からの選択的注入治療施行後、一旦AFP値は29000ng/ml, CEA 6.2ng/mlまで低下したが、約2週間後には再び増加の傾向を示した。昭和54年4月16日、本学胸部外科にて右全肺摘出術を施行した。

手術所見： 乳白色軟の巨大な腫瘍（11×11×7cm）（図3）が、右B8, 9, 10に認められた。この腫瘍は前胸壁および右横隔膜と線維性に強固に癒着していたが、腫瘍と肝臓との連続性は認められなかった。腫瘍の大部分は壊死に陥っており、断面は出血を伴い、白色を呈していた。組織学的には、この腫瘍はクロマチンの豊富な円形ないし楕円形の大型の核を有し、明るい豊富な原形質よりなる癌細胞によつて構成されており、癌細胞は充実性に胞巣を形成するように増殖していた（図4）。なお、癌細胞の核小体は不明瞭で、胞体内に粘液は認められなかった。また、腺腔形成、重層扁平上皮様構造および巨細胞は認められなかった。従つて、この腫瘍はWHO分類ではlarge cellの“Clear” cell carcinomaに、肺癌取扱ひ規約では大細胞癌、粘液非形成型にあてはまる。

なお、胸水中AFPは12500ng/ml, CEA 5.0ng/mlであつた。

手術的に切除した腫瘍部および傍気管支リンパ節のAFP濃度は、各組織を生食で十分に洗浄し、

図3. 右全肺切除標本。右B_{8,9,10}に認められた巨大な腫瘍（11×11×7cm）の断面は大部分壊死しており、乳白色を呈していた。

血液成分を除き組織1gに5倍容の生理食塩水を加え、ホモジナイズしたのち、35000g, 60分間遠沈し得られた上清を組織抽出液として、AFPの定量をRIAで行なつた。その結果、腫瘍部抽出液で42000ng/ml、傍気管支リンパ節では18000ng/mlと高値を呈した。

又、肺癌組織を用い、FITC標式AFP特異血清（Hoechst Behring Institute社製）により直接蛍光染色を行なつた。結果、図5の如く癌細胞質全体に微細顆粒状の特異抗体を認めた。

術後経過： 手術時、AFPは45600ng/mlであつたが、手術後4月末にはAFP 21400ng/mlとなり、全身状態も順調に回復したが、5月中旬意識状態悪化し、頭部CTにて脳転移と思われる像を認め5月30日死亡した。

主病理解剖診断：

1) 肺癌(右肺下葉原発、大細胞癌)。転移； 脳、

図 4. 肺癌組織像 (×400). 大細胞性未分化癌の像を呈し, "clear cell carcinoma" (WHO分類), 大細胞癌粘液非形成型 (肺癌取り扱い規約) に属する。

図 5. FITC標式AFP特異抗血清による蛍光抗体直接法. 肺癌細胞質全体に "fine granules" の特異抗体を認めた。

右腎, リンパ節 (肺門, 傍気管, 胃小弯)。

2) 右肺摘出術後+右気管支瘻+右化膿性胸膜炎。

3) 気管支肺炎 (左肺)。

肝臓には小葉中心帯にうつ血および同部の肝細胞に空胞変性を認める程度で, 癌の転移あるいは原発性肝癌は認められなかつた。胃, 脾臓, 精巣等にも腫瘍性病変は認められなかつた。なお, 剖検時の癌細胞の形態および増殖様式は手術時のそれと同一であつた。

考 案

本例は臨床的に大細胞性肺未分化癌と診断され, AFPが最高88000ng/mlと異常高値を呈し, 生前種々の検査にもかかわらず肝に転移を含め腫瘍性病変を全く認めず, AFPの増加は肺癌細胞に由来すると考えられ, 剖検により肝に異常のないことが確認される一方, 蛍光抗体直接法により癌細胞におけるAFP産生が証明されたものである。

AFPは分子量65000の酸性糖蛋白で, 半減期は3~4日といわれる。Abelev¹⁾が肝癌マウス血清中にAFPを発見し, Tatarinov²⁾³⁾がヒト原発性肝癌にも見出して以来, 原発性肝癌のmarkerとして広く研究がなされた。奥田⁴⁾によれば原発性肝癌1107例のうち, AFP 200ng/ml以上の症例は859例(77.6%)であつた。又AFPと肝癌の病理形態学的比較では, 1) 胆汁産生癌の方がAFP陽性率は高い。2) Edmondson分類でI型およびIV型で陰性率が比較的高い。すなわち, 非常に分化したtypeおよびきわめて未分化なtypeではAFPは陰性を呈する傾向がある。

近年, AFP検出がSRID法のみならずRIA法で, 定量も可能となるにつれて原発性肝癌以外にもAFP高値を呈する疾患が報告されるようになった。

まず, 原発性肝癌以外に転移性肝癌でもAFPの

上昇を認める事があり、その他急性肝炎、慢性肝炎(特に活動性)、肝硬変などでも上昇することがある。しかし、それらの場合には原発性肝癌に比して一般に低濃度であり、特に慢性活動性肝炎や肝硬変では一過性の上昇にとどまることが多く、組織再生能と関与するとされている。AFP陽性の転移性肝癌の蛍光抗体法による検索では、転移組織が陽性を呈することは少なく、転移部周囲の変性した肝細胞に蛍光抗体が陽性を呈する事が多いとされ、Tsungら⁵⁾は“AFP産生部位は転移周囲部にある”と言っている。しかし、これについては異論^{6,7)}も少なくない。

次に肝病変を持たないAFP産生癌も種々報告され、消化器癌⁸⁾(特に胃癌⁹⁾、肝癌¹⁰⁾)や悪性奇形腫、卵巣癌、Yolk sac tumorなどがある。加藤ら¹¹⁾は1974年、原発性肝癌・悪性奇形腫以外のAFP陽性癌71例(胃癌57例、肝癌6例、十二指腸癌2例、胆のう癌2例、卵巣癌2例、不明2例)のうち、肝転移を認めなかった症例が15例あつたことを報告している。AFP高値で肝病変を伴わない肺癌報告例は、著者らの調査した範囲では2例^{12,13)}(うち1例は病理解剖で肝転移の有無が確認されていない)にとどまり、肺癌からの肝転移によるAFP高値例も数例¹⁴⁾報告されているにすぎない。肺癌の頻度から考えても本症はきわめて希と考えられる。文献にみられた2例のAFP陽性肺癌の組織型は大細胞性未分化癌、中等度分化腺癌、そして本例は大細胞性未分化癌であり、腺癌例および本例においてAFPと同時にCEAの増加を認めた。

肺癌患者血清中の化学的markerについても種々研究¹⁵⁾され、Burtら¹⁶⁾は197例の肺癌例で、CEA 17%、PAM (pregnancy-associated alpha-macroglobulin) 16%、casein 14%、HCG 6%、AFP 1.5%が陽性と報告しているが、AFP陽性例は胸部外への転移をもつものだけに限られ、肝転移による上昇と考えられる。又lung tumor-associated antigen (TAA's) は、AFPとは全く交叉反応を示さない¹⁷⁾と報告されている。

以上、述べたようにCEAに比べAFP産生肺癌例

はきわめて希であるが、Richardらが述べているように、肺も肝と同じく前腸由来であるということからは、AFP産生肺癌がみられることは当然であるように思われる。一方、AFP産生に関しては“ectopic hepatoma”という可能性も考慮する必要がある。胃、脾、脾¹⁸⁾などに胆汁産生などをもち、AFP増加をきたす肝癌様組織像を示す癌に名付けられたものであるが、本例の癌細胞には胆汁産生や肝細胞癌に類似する所見は見られなかつた。

結 論

臨床的に肝病変を伴わない原発性肺未分化癌患者で、血清中AFP濃度が異常高値を示し、外科的腫瘍切除によりAFP濃度は減少したこと、摘出癌細胞に蛍光抗体直接法を行ないAFP産生が証明され、剖検によつて肝に病変のないことが確認された1例を報告した。

謝辞 肺組織の蛍光抗体法による検索は、京都大学第一内科 加納正先生の御援助によるものであり、深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Abelev GI, et al: Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation 1: 174, 1963.
- 2) Tatarinov YS: Detection of embryospecific alpha-globulin in the blood sera of patient with primary liver tumor. Vopr Med Khim 10: 90, 1964.
- 3) Tatarinov YS: Alpha-fetoprotein in the laboratory testing for cancer. Gann 70: 133, 1979.
- 4) Okuda K et al: The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancers in Japan. Cancer 45: 2663, 1980.
- 5) Tsung SH: Alpha-fetoprotein in lung cancer metastatic to the liver. Arch Pathol 99: 267, 1975.
- 6) Nørgaard-peDerson E, et al: Localization of human alpha-fetoprotein synthesis in hepatoblastoma cells by immunofluorescence and immunoperoxidase methods. Arch Pathol Microbiol Scand 82: 169, 1974.
- 7) Montplaisir S, et al: Alpha-fetoprotein content of gastric carcinoma and hepatic metastases. Digestive Diseases 18: 416, 1973.
- 8) Robert McIntire K, et al: Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. Cancer Research 35: 991,

- 1975.
- 9) Okita K, et al: Carcino-fetal proteins and gastric cancer. *Gastroenterol Japonica* 12: 400, 1977.
- 10) Wood RA, et al: The prospective evaluation of tumor associated antigens for the early diagnosis of pancreatic cancer. *Brit J Surg* 64: 718, 1977.
- 11) 加藤 清, 他: 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, 癌の臨床 20: 376, 1974.
- 12) Yasunami R, et al: Primary lung cancer producing alphafetoprotein. *Cancer* 47: 926, 1981.
- 13) 小泉 深, 他: 肺未分化癌でAlpha-fetoprotein異常高値を呈した一例について, 肺癌 18: 438, 1978.
- 14) Richard F, et al: Serum alpha-fetoglobulin in a patient with hepatic metastases from bronchogenic carcinoma. *Digestive Diseases* 17: 553, 1972.
- 15) Gropp C, et al: Carcinoembryonic antigen, alpha₁-fetoprotein, ferritin and alpha₂-pregnancy associated glycoprotein in the serum of lung cancer patients and its demonstration in lung tumor tissues. *Oncology* 34: 267, 1977.
- 16) Burt R, et al: Serum biochemical markers in lung cancer. *Brit J Cancer* 37: 714, 1978.
- 17) Robert W, et al: Isolation and identification of human lung tumor-associated antigens. *Cancer Research* 37: 1313, 1977.
- 18) 児島淳之助, 他: 異所性ヘパトーマと考えられた一例. *Gastroenterol Endoscopy* 17: 137, 1975.
-