脳転移による右片麻痺を主症状とした

α -フェトプロテイン産生肺癌の1例

弘前大学医学部第二内科

早津 正文◇ 盛 英機 井沢 和弘
仲里 弘 小石 陽一 山辺 英彰
大熊 達義 金沢 武道 小野寺庚午

弘前大学医学部第二病理（工藤一教授）

佐藤 達資

A CASE OF A LUNG CANCER PRODUCING α -FETOPROTEIN AND RIGHT HEMIPLEGIA DUE TO BRAIN METASTASIS AS A CHIEF COMPLAINT

Masahumi HAYATSU, MD, Hideki MORI, MD, Masahiro IZAWA, MD,

Hiroshi NAKAZATO, MD, Yoichi KOISHI, MD,

Hideaki YAMABE, MD, Tatsuyoshi OKUMA, MD, Takemichi KANAZAWA, MD,

and Kogo ONODERA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Hirosaki University

School of Medicine, Hirosaki, Japan

Tatsusuke SATO, MD

The second Department of Pathology, Hirosaki University

School of Medicine, Hirosaki, Japan

概要 68才の男性，会社員。主訴： 右片麻痺。昭和54年8月頃より右上肢の，同年11月頃より右下肢の麻痺がそれぞれ出現。精査のため12月19日当科入院。脳血管写，CTスキャン，脳シンチグラムにて，左前頭葉と左中心溝附近に転移性脳腫瘍像が認められた。胸部写真では右下肺野に径5cmの腫瘤状陰影があり，喀痰の細胞診では腺癌であつた。消化管および肝機能検査は正常であつたが，血中 α -fetoproteinのみ $32 \times 10^4 \text{ ng/ml}$ と著しく高値を示した。2月に入り頭痛，悪心，食欲不振を訴え，IVH・化学療法などを行なつたが，5月7日呼吸不全のため死亡した。経過中 α -fetoproteinは，常に 10000 ng/ml 以上を示した。剖検では右肺下葉原発の中等度分化の腺癌で，肝・脳・リンパ節などに転移が認められた。癌組織をホモジネートして，RIA法で測定すると，腺癌組織の α -fetoproteinは $37.6 (\mu\text{g/g湿重量})$ ，肝癌組織 43.8 （同），リンパ節組織 213.5 （同）で，対照肝組織 0.86 （同）に比べ高値であつた。 α -fetoproteinに対する蛍光抗体法で，各癌組織とも陽性となり， α -fetoproteinの局在を示唆した。 α -fetoprotein陽性癌は，内胚葉前腸由来の肝・肺・胃，中胚葉由来の卵巣の癌腫に集中しており，本症例も肺由来のものであつた。本症例は脳症状を初発とした α -fetoprotein産生肺癌であり，極めて希有な症例であつた。

はじめに

血清 α -fetoprotein(AFP)は，Abelev¹⁾，Tatarinovら²⁾の研究により原発性肝細胞癌ならびに胎児癌の際に特異的に高値になり，これらの疾患の

〔昭和57年8月16日受稿〕

本論文は第103回日本内科学会東北地方会

（昭和56年2月13日）にて発表した。

診断に役立つと報告された。最近、AFP測定法の進歩により検索対象例が増加し、肝硬変や胃癌などの消化器癌にもAFP高値のいわゆるAFP偽陽性例³⁾がみられるようになった。一方、肺癌の中には種々のホルモンを産生したり、種々の活性物質を産生したりする例がある⁴⁾。

われわれは、血清AFPの高値を呈した肺癌の症例を経験したので、血清AFPの由来についての検討を加え報告する。

症 例

患者： 男性，68才，商業。

主訴： 右片麻痺。

現病歴： 昭和54年8月頃より、字がうまく書けなくなった。同年11月下旬に自転車に乗って転倒し、その1週後に右下肢の不全麻痺が出現した。それ以来、書字拙技症状は進行性に増悪したため、某整形外科を受診し、末梢神経麻痺の診断をうけた。治療をうけたが改善せず、12月19日当科に入院した。

既往歴： 腹膜炎（18才）、胸膜炎（30才）。

家族歴： 父が脳卒中、兄が肝癌にて死亡。

入院時現症： 体格は中等大。栄養は不良。意識清明。脈拍60/minで整。血圧は152~76mmHg。結膜に貧血（-）、黄疸（-）。頸部リンパ節腫脹はない。心臓濁音界は正常、心尖部にLevine 3度の収縮期雑音を聴取する。肺呼吸音は正常。腹部は扁平で肝・脾・腎は触知されない。各脳神経機能は正常。右上下肢の不全麻痺がある。膝蓋腱反射ならびにアキレス腱反射は右側は消失し、左側は減弱。握力は右15kg、左20kg。知覚障害は認められない。足クローヌス、バビンスキー反射は認められない。

検査成績

1) 一般臨床検査（表1）： 入院時軽度に貧血と血清低蛋白がみられた。しかし肝機能は正常であつた。血清AFPは1月29日は10000ng/ml以上、3月11日には 32×10^4 ng/mlと高値を示した。2) 胸部X線写真（図1）： 右下肺野の縦隔横隔膜陰影の中に、長径約5cmの橢円形の腫瘤状陰影があり。心胸郭比は53%。3) 眼科的検査： うつ血乳

表1. 入院時検査成績

Urinalysis : n.p.	Blood chemistry :
P. Blood : RBC 354×10 ⁴ /mm	T.P 5.6g/dl
Hg. 13.1g/dl	Alb 3.6g/dl
Ht. 40.2%	Na 145mEq/l
WBC 4,000/mm	K 3.9mEq/l
ESR 5/12mm	Cl 110mEq/l
Serological test :	BUN 26mg/dl
CRP (-)	Cr 0.9mg/dl
HB-Ag (-)	GOT 30U/l
TPHA (-)	GPT 33U/l
Liquor :	Al-ph 76U/l
Pressure 180mmHg	LDH 240U/l
watery clear	γ -GTP 24U/l
Total Protein 57mg/dl	T.Bil. 0.3mg/dl
Glucose 55mg/dl	Ca 9.0mg/dl
Cl 120mEq/l	CEA : 3.0ng/ml
	AFP : 32×10^4 ng/ml

図1. 胸部X線写真： 右下肺野に長径約5cmの橢円形の腫瘤状陰影（破線部）あり。

頭ならびに視野の異常は認められない。4) 脳のCTスキャン所見（図2）： 左前頭部と頭頂部の2カ所に、周辺low densityの約4cm×4cmのhigh density areaがそれぞれあり、造影剤によつてenhanceされた。左側脳室は圧排されていた。5) 脳シンチ（図3）： 左前頭葉領域に円形均質な約4

図2. 脳のCTスキャン： 左前頭部にhigh density areaあり。

図3. 脳シンチ ($^{99m}\text{TcO}_4$ 使用)： 左前頭葉および頭頂葉領域にhot noduleあり。

cm×4cmのhot nodule, 左頭頂葉領域にやや辺縁不明瞭な約4 cm×4 cmのhot noduleあり。6) 脳血管写 (CAG) (図4)： 左前頭葉と中心溝附近にtumor stainあり。7) 肝シンチ (図5)： 陰影欠損, 肝腫大, 肝硬変を疑わせる所見はなかつた。8) 喀痰細胞診： adenocarcinomaを疑わせた。9) 前斜角筋生検： 陰性。

臨床経過： 昭和54年8月頃より右上肢の不全

図4. 左脳血管写, 左前頭部と頭頂部にtumor stain (破線部) が認められた。

図5. 肝シンチ (^{99m}Tc 使用)： 異常所見なし。

麻痺, 11月頃より右下肢の不全麻痺が出現し, 進行性に増悪したため, 当科へ入院した。

神経学的には, 右上下肢の不全麻痺以外に異常所見は認められない。意識は清明で, 前頭葉巣症状, 脳圧亢進症状, 球麻痺症状などは認められていない。

CTスキャンによつて, 左前頭葉の領域に周辺が低密度陰影を示すmass lesionが認められた。脳腫瘍の疑いで, CAGを施行した結果, 左CAGでは前頭葉と頭頂葉にそれぞれtumor stainが認められた。tumor stainは複数である事, さらに周辺に

浮腫が著明な事などから、癌の脳転移が考えられた。胸部X線写真では、retrospectiveにみると縦隔よりの下肺野に腫瘤状の陰影が認められるが、入院時には不明であった。1月に入ると両側肺門部にも、リンパ節転移と考えられる腫瘤状陰影が認められるようになった。しかし同時期に行なった胃透視などでは、癌を疑わせる所見はなかつた。血清学的検査の中ではAFPのみが、10000ng/ml以上(PHA法)と高値を示したが、肝シンチでは異常所見はみられなかつた。1月末になると、Virchowリンパ節も触知されるようになり、2月5日前斜角筋リンパ節生検を行なった。しかし異常細胞はみられず、2月28日の喀痰の細胞診で初めて腺癌と診断された。

患者は、2月になると頭痛、悪心、嘔吐を訴え食欲不振となり、3月中旬には経口摂取が困難になつてきたため、中心静脈栄養(IVH)を施行した。ついで肝機能もしだいに障害されてきた。脳圧亢進を防止するために、グリセオール、ステロイド薬等を、癌に対してはFT 207を、2月初めから使用するなど種々の治療を試みたが、胸部X線写真所見ならびに脳圧亢進症状の改善はみられなかつた。5月上旬より呼吸困難が増強し、5月7日には呼吸停止をおこし、同夜11時30分に死亡した。

剖検結果： 右肺下葉の中等度分化乳頭型腺癌が原発と考えられた。転移は両肺、肝、脳、左腎、食道、胸腺の実質と、両肺門、旁気管、Virchow、旁胃および後腹膜のリンパ節とに見られた。さら

図6. 癌組織の光顕像、中等度に分化した乳頭型腺癌。

図7. リンパ節転移部の α -fetoprotein蛍光抗体法：陽性に染まっている。

に肺水腫、気管支肺炎、左視床部脳出血、慢性胆のう炎、前立腺炎、胸水、悪液質がみられた。

癌組織ならびに正常肝組織のAFP濃度： 約2gの各組織を4ccの生食水でホモジネートし3000rpm, 30minで遠心した。その上清のAFPをRIA法で測定すると、肺癌組織のAFPは37.6(μ g/g湿重量)、肝転移組織43.8(同)、リンパ節転移組織213.5(同)であり、対照の正常肝組織(他の肺癌患者の肝正常部使用)0.86(同)に比べて明らかに高値であつた。

蛍光抗体法： AFPに対する蛍光抗体法(直接法)では、各癌組織は陽性に染まり(図7)、阻止法では陰性となり、特異的な反応と考えられた。

考 案

著者らの症例は、右片麻痺症状のために入院し、その原因を探索した結果、転移性脳腫瘍であろうということが判明し、さらに検査を進めて、AFP高値を呈した肺原発の腺癌と診断した。

入院時、まず年齢などを考慮して、脳血管障害や変性疾患などを考えた。そこでまず脳のCTスキャンを施行したところ、左前頭部と頭頂部のところにenhanceされる、周辺部がlow density部分をもつhigh density areaが証明された。さらに脳シンチで、同部に円形均質なhot noduleが証明され、CAGにてもtumor stainを認めた。以上の事から、脳原発の腫瘍あるいは他からの転移性腫瘍と考えた。

そこで、原発巣を探索すべく入念に再検討した

結果、胸部X線像上縦隔陰影・横隔膜陰影に遮蔽された下肺野に、すかして初めて識別できるような卵円形の陰影が見出された。脳に複数の腫瘤がみられることから転移性のものが疑われた。同時に肺に上記の腫瘤陰影を認めたので、肺原発の脳転移を伴った腫瘍であろうと結論した。

血清生化学的にはほとんど異常を認めなかつたが、血中AFP値のみ異常な高値を呈した。AFPの病態生理を考えて原発性肝癌あるいは肝硬変の診断を考えたが、肝機能ならびに肝シンチでは異常所見はみえ出されなかつた。ここに至つてAFP高値に対する説明は困難であつた。

AFPは、ヒト胎児血清中に、1956年Bergstrand⁵⁾により発見された。その後Abelev¹⁾の動物実験および臨床研究により、血清AFPの高値は原発性肝癌にかなり特異的である事が判明した。遠藤ら⁶⁾の成績では、原発性肝癌の76.4%に血清AFPが陽性であり、中でも肝細胞癌に限ると87%の高率で陽性であつたという。

最近、AFP測定法の普及により、AFP陽性のヘパトマ・胎児性癌以外のいわゆる“AFP偽陽性例”の報告⁷⁾が増えてきている。この多くは消化器癌であり、特に胃癌に多く、肝転移をきたしている症例にAFP陽性例が多いという。加藤ら⁷⁾の全国集計によれば、血清AFP値が1000ng/ml以上の胃癌剖検例25例中23例に肝転移がみられたという。沖田ら⁸⁾は蛍光抗体法を用いて、胃癌細胞中にAFPの局在を確認している。したがつてAFPは肝

特有なものではなく、他組織においても産生され得ることがうかがわれる。

著者らの症例は、原発が肺の腺癌であつてかつAFP値が異常に高値を示しているので、肺癌とAFP値の関連について考察してみる。

AFP産生肺癌については、1972年Richard F. Corlinら⁹⁾が、66才男性の肺の退形成癌の報告を行なっている。肝転移がみられたが、AFP産生部位についての検討を行なっていない。1975年にはTsong¹⁰⁾が、42才の男性で肺小細胞未分化癌の肝転移例を報告している。彼は、肺癌の肝転移巣周辺の正常肝細胞がなんらかの影響をうけて、再生過程の肝細胞へ変化して、その結果AFPを産生するのだらうと、蛍光抗体法を行なつて推定している。

著者らの症例は、原発が肺で、脳転移が認められ、種々の治療にもかかわらず、死の転帰をとつた。剖検の結果では、右肺下葉原発の中等度分化乳頭型腺癌であつた。さらに左肺、肝、脳、腎、食道、胸腺などに転移があり、周囲のリンパ節にも転移が認められた。

著者らは、AFPの産生が癌細胞にあるのか、肝にあるのかを明らかにするために、次の測定を行なつた。すなわち、肺癌組織、肝転移組織、周囲のリンパ節転移組織、正常肝組織の各組織を、生食水と共にホモジネートし、その上清のAFP量を測定した。その結果、癌組織では、対照とした正常肝組織に比して、明らかに高AFP値を示し、癌

表 2. 本邦のa-fetoprotein産生肺癌

発表者	症例	原発巣	組織型	剖検	血中AFP値	組織AFP値	蛍光抗体法
小泉 ¹¹⁾	63才 男	右肺下葉	未分化癌	生存中	9,100ng/ml	測定せず	未施行
安波 ¹²⁾	67才 男	左肺上葉	中等度分化型腺癌	肝転移(-)	16.0 mg/dl	高 値	未施行
木村 ¹³⁾	69才 男	右中下肺野	大細胞性未分化癌	肝転移(-)	87,846ng/ml	42,000ng/dl	癌組織陽性
児玉 ¹⁴⁾	73才 男	右肺下葉	低分化型腺癌	肝転移(-)	6,000ng/ml	1,680ng/g	癌組織陽性
森野 ¹⁵⁾	67才 男	左肺上葉	低分化型腺癌	生存中	1,552ng/ml	測定せず	癌組織陽性
森野 ¹⁵⁾	68才 男	左肺上葉	中等度分化型腺癌	肝転移(-)	1,600ng/ml	40,000ng/dl	癌組織陽性
早津	68才 男	右肺下葉	中等度分化型腺癌	肝転移(+)	320,000ng/ml	213.5 μg/g	癌組織陽性
横山 ¹⁶⁾	69才 男	右下肺野	大細胞癌	肝転移(-)	88,000ng/ml	高 値	癌組織陽性

細胞よりのAFP産生が示唆された。またAFPに対する蛍光抗体法を施行すると、癌細胞では陽性に染色され、また阻止法によりAFPに特異的なものであることが知られた。以上の事より著者らは、肺癌細胞でAFPを産生していると結論づけた。

我国においては、1978年の小泉ら¹¹⁾の発表以来8例のAFP高値肺癌の報告^{11)~16)}がある(表2)。これらはいずれも中等度分化から低分化の腺癌および未分化癌であつた。本症例以外に肝転移は認めていない。我国の報告では、癌組織のホモジネート抽出液のAFP高値、AFPに対する蛍光抗体法による癌組織陽性などから、血中AFPの高値の原因として、癌細胞によるAFP産生を考えている。また児玉ら¹⁴⁾、青野ら¹⁵⁾は好酸性硝子体を癌細胞の内外に見い出して、それがPalmerのいうAFP、 α_1 -antitrypsin、 α_2 -macroglobulinの混合物であると考えているが、著者らの症例では、光顕で明らかな分泌顆粒は見い出せなかつた。

諸家の報告⁷⁾によると、AFP陽性癌は、肺、食道、胃、肝、胆のう、膵、十二指腸などの内胚葉の前腸由来のものと、中胚葉由来の卵巣からのものとに集中しており、中腸、後腸由来の器官からの癌や、外胚葉系由来の器官からの癌、あるいは肉腫からはまったくみられていないという。著者らの症例も、この見解に合致するものであつた。

おわりに

本症例は脳症状を初発とした極めて希なAFP産生肺癌であり、内外における今日までの若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Abelev GI: Alpha-fetoglobulin in ontogenesis and its association with malignant tumors.

- Advances in Cancer Res 14: 295, 1971.
- 2) Tatarinov YS: Detection of embryospecific α -globulin in the blood sera of patient with primary liver tumor. Vop med Klim 10: 90, 1964.
- 3) 赤井貞彦, 他: いわゆる“ α -fetoprotein偽陽性例”の検討—とくに α -fetoprotein陽性癌について—, 内科 30: 230, 1972.
- 4) 下里幸雄: ホルモン, 酵素の異常分泌, 新内科学大系28A肺腫瘍, 中山書店, 東京, 1977, p204.
- 5) Bergstrand CG and Czar B: Detction of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest 9: 178, 1956.
- 6) 遠藤康夫, 他: α_1 -Fetoglobulinによる原発性肝癌の診断, 肝臓 10: 143, 1969.
- 7) 加藤 清, 他: ヘパトーマ・悪性奇形腫以外の α -Fetoprotein陽性癌についての考察—全国調査結果を中心として—, 癌の臨床 20: 376, 1974.
- 8) 沖田 極, 他: ヒト胃癌細胞における α -Fetoproteinの局在について, 医学のあゆみ 99: 797, 1976.
- 9) Corlin RF and Tompkins RK: Serum alpha-fetoglobulin in a patient with hepatic metastases from bronchogenic carcinoma. Amer J Dig Dis 17: 553, 1972.
- 10) Tsung SH: Alpha-fetoprotein in lung cancer metastatic to the liver. Arch Pathol 99: 267, 1975.
- 11) 小泉 潔, 他: 肺未分化癌でAFP異常高値を呈した一例について(抄録), 肺癌 18: 438, 1978.
- 12) 安波礼子, 他: α -fetoprotein産生肺癌の1症例(抄録), 肺癌 19: 96, 1979.
- 13) 木村文治, 他: α -Fetoprotein産生未分化癌の1剖検例(抄録), 日内会誌 70: 446, 1981.
- 14) 児玉哲郎, 他: α -Fetoprotein産生肺癌の1例(抄録), 肺癌 Suppl. 85, 1980.
- 15) 森野英男, 他: AFP高値を呈した肺癌の2症例(抄録), 肝臓 Suppl. 86, 1980.
- 16) 横山和敏, 他: α -Fetoprotein(AFP)産生肺癌の1剖検例(抄録), 肺癌 21: 101, 1981.