症 例

Concanavalin A 結合率が高値を示した AFP 産生胃癌の 1 例

加古川市民病院外科

村 松 三四郎 松 井 祥 治 坂 根 正 芳

中 澤 健 福 田 裕 藤 本 彊

神戸大学第 1 外科

具 英 成 中 江 史 朗

血清 α -Fetoprotein (以下 AFP と略す) の異常高値を示した胃癌の 1 手術例を経験した。症例は 66 歳男性、黒色便を主訴とし、精査の結果、胃癌と診断され胃亜全摘術を施行した。術前の画像診断および術中所見でも肝転移は認めず、AFP 値は術前の 6,901 ng/ml から術後 60 日目には 41 ng/ml までいったん低下したが、その後再び急上昇し、術後 4 カ月目に肝転移による肝不全で死亡した。免疫組織化学的検討で、中分化型管状腺癌細胞内に AFP の局在を証明した。また、Concanavalin A との結合率は 87% と高く、肝転移再発との関連性が示唆された。

索引用語：AFP 産生胃癌、AFP 染色、Concanavalin A 結合率

緒 言

AFP は肝細胞癌と一部の胎児性癌の有力な診断指標であったが、近年肝臓以外でも上昇を来す疾患が認められ、改めて注目されてきた¹⁾。その多くは胃癌であり報告例の集積により AFP 産生例では、肝転移を高率に認める^{2)~4)}などの臨床的特徴が明らかにされつつある。また近年 Concanavalin A (以下 Con A と略す) 結合性からみた AFP 分画と肝転移との関連性についてもあらたな関心が寄せられている⁵⁾⁶⁾。今回著者らは、AFP の異常高値を呈した AFP 産生胃癌の 1 例を経験し、術後の AFP 値の変動とともに Con A との結合性を検討したので報告する。

症 例

患者：66 歳、男性。

主訴：黒色便。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：33 歳時、虫垂炎にて虫垂切除術。64 歳より喘息にて内服治療中。

現病歴：平成 4 年 1 月頃より黒色便を認めたため、同年 1 月 30 日当院内科受診したところ貧血を指摘された。上部消化管検査にて胃癌と診断され、手術目的にて平成 4 年 3 月 16 日当科入院となった。

入院時現症：身長 158 cm、体重 60 kg。眼瞼結膜に貧血を認めたが、黄疸は認めなかった。腹部は平坦軟で、肝、脾、腫瘍は触知せず、表在リンパ節も触知しなかった。

入院時検査 (表 1)：血液検査では、Hb 7.7 g/dl で小球性低色素性貧血を認めたが、生化学検査では、特に異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは、CEA 1.5 ng/ml、CA19-9 5 U/ml と正常範囲内であったが、AFP 6,901 ng/ml と異常高値を示した。上部消化管造影検

表 1 入院時検査所見

末梢血液検査		生化学検査	
WBC	3,100 /mm ³	T.Bil.	0.5 mg/l
RBC	362 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	19 KarU
Hb	7.7 g/dl	GPT	15 KarU
Ht	27.4 %	LDH	275 WroU
MCV	76.0 fl	ALP	5.3 K-AU
MHC	21.3 pg	TP	6.6 g/dl
MCHC	28.1 g/dl	Alb	3.7 g/dl
Plt	35.7 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	13 mg/dl
腫瘍マーカー		Creat	0.76 mg/dl
CEA	1.5 ng/ml	Na	135 mEq/dl
CA19-9	5 U/ml	K	3.9 mEq/dl
AFP	6,901 ng/ml	Cl	107 mEq/dl
		S-Fe	1 γ /dl
		TIBC	434 mg/dl

1994 年 1 月 12 日受付 1994 年 6 月 13 日採用

図1 上部消化管造影検査：胃体部から胃角にかけて巨大な隆起性病変を認めた。

図2 上腹部 CT 検査：胃体後壁に腫瘍に一致した壁肥厚を認め、肝には明らかな SOL は認めなかった。

査（図1）では、胃体上部から胃角にかけて大きな隆起性病変を認めた。胃内視鏡検査では、胃体中部から下部小彎にかけ、隆起性病変を認め、同部の生検により、中分化型管状腺癌を認め Borrmann 1型の胃癌と診断された。

上腹部 CT 検査（図2）では、胃体後壁に腫瘍に一致した壁肥厚を認めるのみで、肝には明らかな SOL は認めず、原発性胃癌と診断し平成4年3月17日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹したところ、腹水、肝転移はともに認めず、胃体中部小彎に漿膜に露頭する鶏卵大の腫瘍を認め、同部近くの小網に腹膜播種を認めた。以上より D₂ のリンパ節郭清を伴う胃亜全摘術を施行した。胃癌取扱い規約⁷⁾によれば、T₃、N₂ (+)、P₁、H₀、M₀、stage IIIb で根治度 B であった。

図3 切除標本：胃体中部小彎に Borrmann 1型の胃癌を認めた。

図4 病理組織学的所見

a：髄様型を呈する中分化腺癌で、高度の脈管侵襲を認めた（H-E 染色，×40倍）。b：多数の腫瘍細胞胞体中（矢印先）に陽性所見を認めた（AFP 染色，×100倍）。

切除標本(図3)では、胃体中部小彎に、大きさ7.5×5.0cmの1型隆起性病変と周辺に9.0×6.5cmのIIC病変を認めOW(-), AW(-)であった。

病理組織学的所見(図4a)では、中分化型管状腺癌で髄様型を呈し、深達度s, ly₂, v₃, n₂(+), ow(-), aw(-)であった。PAP法によるAFP染色(図4b)では、多数の腫瘍細胞の胞体中にAFPが陽性に染色された。また、Con A結合率は87%と高値を示した。

術後経過良好(図5)で、化学療法は術直後にMMC 22mg投与し、術後14日目よりUFT 400mg/dayを連日投与した。平成4年3月31日、AFP 429ng/mlまで低下し、平成4年4月8日軽快退院となった。平成4年5月6日、AFPは41ng/mlまで低下したが、その後上昇に転じ、平成4年6月17日にAFP 971ng/mlまで急上昇した。6月24日腹部CT(図6)を施行したところ、肝両葉に多数の転移巣を認めた。その後食思不振が出現し、肝腫大も著明となり、平成4年7月12日再

入院となった。平成4年7月13日AFPは6,235ng/mlと著増し、平成4年7月21日、肝不全にて死亡した。

考 察

血中AFPが高値を示す疾患としては、肝細胞癌、肝芽腫などの悪性肝疾患や、Yolk sac tumor、および胃癌をはじめとする消化管癌や肺癌⁹⁾などの悪性疾患で陽性となることが報告されている。これらのうちAFP産生胃癌は近年数多く報告され、症例の集積とともに臨床的特徴として肝転移をきたしやすいことが指摘されてきている²⁾⁻⁴⁾。加藤ら⁹⁾はAFP産生胃癌の73.7%に、またGitlinら¹¹⁾は64.7%に肝転移が認められたと報告しており、全胃癌の5.7~7.9%¹⁰⁾¹¹⁾に比べると明らかに高率となっている。AFP産生胃癌が肝転移をきたしやすい理由として、1)細胞増殖速度が速いこと、2)髄様構造を呈し、間質が毛細血管に富むことから早期に血行性あるいは、リンパ行性転移をきたしやすいこと¹²⁾、などがあげられている。張ら¹³⁾は、AFP産生早期胃癌9例中6例にリンパ節転移を認め、その6例中5例は肝転移のため早期に死亡したと報告しており、非産生例に比べ腫瘍の生物学的悪性度が異なる可能性について言及している。

AFPは分子量約70,000の糖蛋白で、約4%の糖を含むことが知られている¹⁴⁾。この糖鎖部分の構成の違いによりlectinとの結合性に差がみられることが報告されている⁵⁾。1973年Smithら¹⁵⁾は、肝細胞癌患者のAFPの中にはCon Aと結合するものと、結合しないものが存在することを見いだした。また、Ruoslahtiら⁵⁾は、肝細胞癌AFPのCon A非結合率は、約5%で殆どはCon A結合性分画より成り立っており、yolk sac tumorに由来するAFPは、Con A結合性・非結合性分画それぞれ50%前後より成り立っていると報告している⁵⁾¹⁶⁾。これらの知見にもとづいてCon A結合性を鑑別診断に応用しようとする試みがなされている¹⁷⁾。今回本症例ではCon A結合率を測定したところ87%と高値を示した。Con Aに結合するAFPは、hepatic typeのAFPと言われ⁵⁾、この分画優位の場合、肝細胞癌類似の分化を示し、肝転移の頻度が高くなるといわれている⁵⁾¹⁶⁾。すなわち、本症のCon A結合性は、宮崎ら¹⁷⁾が報告しているAFP産生消化管癌における平均値約50%と比べると肝細胞癌のパターンに近く、肝転移をきたしやすい症例であったと考えられたが、まだ症例が少なく今後胃癌について症例を集積し、臨床経過とCon A結合性との関連性の検討が必要と思われた。

図5 血清AFP値の推移

図6 上腹部CT所見：肝両葉に多数の肝転移巣を認めた。

以上より、AFP 産生胃癌では治療切除例でも肝転移再発を念頭におき、血中 AFP 値の定期的測定を含む術後の経過観察が特に重要と考えられた。その際、Con A 結合性も参考にし、肝再発を厳重に follow up していく必要があると思われた。

結 語

血清 AFP 高値を示した胃癌の 1 例を報告した。本症では術後肝転移再発の顕在化とともに血清 AFP 値の再上昇を認めた。また AFP 分画では、Con A 結合率が 87% と hepatic type が優位であり、肝転移再発との関連性が示唆された。

なお本論文の要旨は第 104 回神戸外科集談会において発表した。

文 献

- 1) Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM: Synthesis of α -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Research* 32: 979—982, 1972
- 2) 広瀬 和郎, 米村 豊, 沢 敏治他: 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
- 3) 高橋 豊, 磨伊正義, 荻野知己他: AFP 産生胃癌の臨床病理学的検討—胃癌における AFP の意義—。日外会誌 88: 696—700, 1987
- 4) 加藤真史, 木下一夫, 沢 敏治他: 肝転移を伴った α -fetoprotein 産生性 II a + II c 型早期胃癌の 1 例。日消外会誌 23: 2624—2628, 1990
- 5) Ruoslahti E, Engvall E, Pekkala A, et al: Developmental changes in carbohydrate moiety of human alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 22: 515—520, 1978
- 6) 竹内 護, 山岡伸三, 松村恭司他: 肝類似の組織所見を呈した Alpha Fetoprotein 産生胃癌の 1 例—。Gastroenterol Endosc 31: 442—448, 1989
- 7) 胃癌研究会: 胃癌取り扱い規約, 第 12 版, 金原出版, 東京, 1993
- 8) 小川伸郎, 荒井他嘉司, 稲垣敬三他: AFP・CEA・HCG 産生肺癌の 1 手術例。日胸臨 49: 658—664, 1990
- 9) 加藤 清, 赤井貞彦, 飛田佑吉他: 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 20: 376—382, 1974
- 10) 寺島 伸, 山内英生, 國井康男他: 胃癌の肝転移症例の検討。日消病会誌 89(臨増)846, 1992
- 11) 近藤征文, 榎藤 寛, 田口宏一: 胃癌肝転移例の検討。日消外会誌 20: 1432, 1987
- 12) 北岡久三, 末舛恵一, 広田映五: 細胞間結合様式と転移—胃癌の門脈血行性転移—。癌の臨 18: 534—537, 1972
- 13) 張 玉川, 永末直文, 安部俊一他: AFP 産生早期胃癌の臨床病理学的特性。日外会誌 91: 1574—1580, 1990
- 14) Ruoslahti E, Seppala M: Studies of carcino-fetal proteins: Physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 7: 218—225, 1971
- 15) Smith CJ, Kelleher PC: α -Fetoprotein: Separation of two molecular variants by affinity chromatography with concanavalin A-agarose. *Biochem Biophys Acta* 317: 231—235, 1973
- 16) 土田嘉昭, 金子道夫, 本名敏郎他: ヨークサック腫瘍由来 α -フェトプロテインの concanavalin A 非吸着性に関する研究。医のあゆみ 119: 20—22, 1981
- 17) 宮崎 純, 遠藤康夫, 織田敏次: Ceissed immuno-affino-electrophoresis による α -フェトプロテインのレクチン親和性の分析。肝臓 22: 1559—1568, 1981

A CASE OF ALPHA-FETOPROTEIN PRODUCING GASTRIC CANCER WITH
A HIGH LEVEL OF CONCAVALIN A-REACTIVE RATE

Sanshiro MURAMATSU, Shoji MATSUI, Masayoshi SAKANE, Ken NAKAZAWA,
Hiroshi FUKUDA, Tsutomu FUJIMOTO, Yonson KU*
and Shiro NAKAE*

Department of Surgery, Kakogawa Municipal Hospital

*First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

We experienced an operated case of gastric cancer with an abnormally high level of serum α -fetoprotein (AFP).

A 66-year-old man was admitted to the hospital because of black stool. Close examination indicated that the patient has a gastric cancer. Subtotal gastrectomy was carried out. Preoperative imagings and intraoperative findings disclosed no hepatic metastasis. AFT level once decreased to 41 ng/ml on the 60th postoperative day from preoperative level of 6901 ng/ml, but thereafter the AFT level rapidly increased. The patient died of liver failure due to hepatic metastasis 4 months after the operation. Immunohistochemical examination confirmed the localization of AFP in moderately differentiated ductal adenocarcinoma cells. In addition the Concanavalin A-reactive rate was as high as 87%, indicating the correlation with hepatic metastasis and revurrence.