

Hepatoid Adenocarcinoma と診断された AFP 産生肺癌の 1 切除例

飯野賢治¹・太田安彦¹・田村昌也¹・
佐藤日出夫¹・片柳和義²・車谷 宏²

要旨 **背景** . AFP 産生肺癌は今日までに 59 例の本邦報告がみられるに過ぎず , 予後を含めてその臨床像は不明確である . hepatoid adenocarcinoma と診断された稀な AFP 産生肺癌を経験した . **症例** . 症例は 63 歳男性 . 右肺上葉 S² に原発した肺癌 (cT1N0M0 , 臨床病期 IA) に対して , 胸腔鏡補助下に上葉切除術を施行した . 組織学的には敷石状 , 索状に分化した腫瘍細胞と管状 , 乳頭状腺癌が混在した hepatoid adenocarcinoma と診断され , 免疫染色にて AFP の局在が証明された . リンパ節転移 , 脈管侵襲は認めなかった . **結論** . 術後の補助療法は行わずに経過を見守っている . 術後 5 ヶ月経た現在 , 再発なく生存中である . 自験例を含む AFP 産生肺癌の本邦報告 59 例につきその臨床像を文献的に検討した . (肺癌 . 2003;43:29-34)

索引用語 AFP , 肺癌 , Hepatoid adenocarcinoma , 予後 , 免疫組織化学

A Resected Case of Alpha-fetoprotein-producing Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung

Kenji Iino¹; Yasuhiko Ohta¹; Masaya Tamura¹;
Hideo Sato¹; Kazuyoshi Katayanagi²; Hiroshi Kurumaya²

ABSTRACT **Background.** Reports of alpha-fetoprotein (AFP) producing primary lung cancer are very rare. The clinical features and prognosis remain obscure. We report here a rare case of AFP-producing primary lung cancer diagnosed as hepatoid adenocarcinoma. **Case.** The patient was a 63-year-old man who underwent a right upper lobe lobectomy via VATS for primary lung cancer (cT1N0M0 , stage IA) located in the right S² region. Histologically, the tumor was diagnosed as hepatoid adenocarcinoma consisting of sheet-like or trabecular proliferation of neoplastic cells and tubular or papillary adenocarcinoma. AFP protein was detected in tumor cells by immunohistochemical staining. There was no lymph node metastasis or vessel invasion. **Conclusion.** The patient was followed for 5 months after surgery without postoperative adjuvant therapy and there has not been any sign of recurrence. We reviewed a total of 59 lung cancer patients with AFP expression reported in Japan including this case. (*JJLC*. 2003;43:29-34)

KEY WORDS α-fetoprotein (AFP) Lung cancer, Hepatoid adenocarcinoma, Prognosis, Immunohistochemistry

はじめに

α-fetoprotein(以下 AFP)は , 原発性肝癌 , 悪性奇形腫 , 胚細胞性腫瘍のほかに胃癌 , 膵癌 , 転移性肝癌などの悪

性腫瘍や慢性肝炎 , 肝硬変などの良性疾患で高値を示すことが知られている . 原発性肺癌における AFP 産生の実態は不明確だが , 今日までに 59 例の本邦報告例がみられるに過ぎず , 予後を含めてその臨床像は未だ不明確であ

石川県立中央病院 ¹呼吸器外科 , ²病理科 .

別刷請求先 : 飯野賢治 , 石川県立中央病院呼吸器外科 , 〒920-8530 石川県金沢市鞍月東 2-1(e-mail: iibon@ipch.jp) .

Department of ¹Thoracic Surgery, ²Pathology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Japan.

Reprints: Kenji Iino, Department of Thoracic Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital, 2-1 Kurazuki-higashi, Kanazawa-shi, Ishikawa 920-8530, Japan(e-mail: iibon@ipch.jp)

Received July 5, 2002; accepted October 7, 2002.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. Chest X-ray film on admission showed a mass shadow in the right middle lung field.

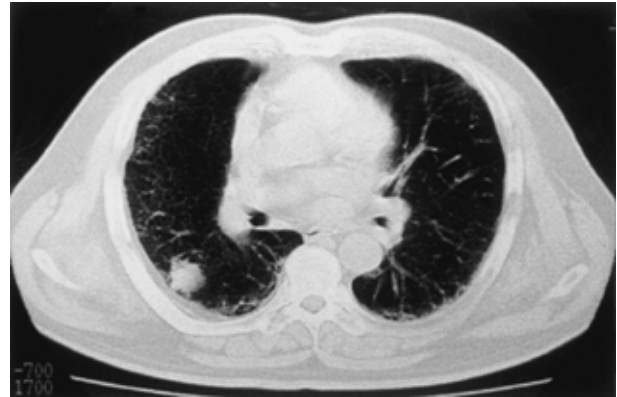


Figure 2. Chest CT scan on admission showed a 2.8 × 2.5 cm mass in right S².

る。自験例として病理所見から hepatoid adenocarcinoma と診断された AFP 産生肺癌を報告するとともに、その臨床像につき文献的考察を加えた。

症 例

患者：63 歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：1 年前に acute myocardial infarction（以下 AMI）に対して percutaneous transluminal coronary angioplasty（以下 PTCA）が施行された。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙指数：4000（100 本/日 × 40 年間）。

現病歴：AMI に対して PTCA が施行された後の経過観察中，胸部単純写真にて右中肺野の異常陰影を指摘され，2001 年 11 月 20 日当院紹介となった。

入院時現症：身長 170 cm，体重 98 kg，貧血，黄疸なし，血圧 126/80 mmHg，脈拍 62/分，体表リンパ節触知せず，呼吸音正常，心雑音なし。腹部及び四肢に異常を認めなかった。

入院時検査成績：一般血液検査では異常を認めず，腫瘍マーカー（CEA，NSE，SCC，CYFRA，Pro GRP）は正常範囲内であった。術前検査として血中 AFP 値の測定は施行されなかった。

胸部単純写真：右中肺野に直径約 3 cm の腫瘤陰影を認めた（Figure 1）。

胸部 CT：右 S² 区域に 2.8 × 2.5 cm 大の腫瘤影を認めた。リンパ節腫大は認めなかった（Figure 2）。

その他の検査所見：全身検索では肺以外の臓器に異常は認められず，特に超音波，及び CT 検査にて肝臓や生殖器に異常は認めなかった。以上より，右 S² に原発した肺癌（cT1N0M0，臨床病期 IA）と診断し，手術を施行した。

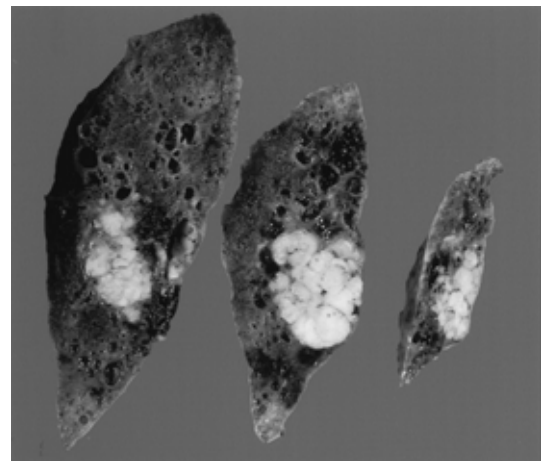


Figure 3. Cut surface of the resected tumor. The tumor is solid and well defined.

胸腔鏡補助下に生検を行った結果，肺癌の診断を得，右肺上葉切除術を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍の大きさは 2.8 × 2.6 × 2.4 cm であった。剖面は灰白色を呈し，周囲組織との境界は明瞭であった。腫瘍内部は充実性で壊死巣の散在を認めた（Figure 3）。敷石状または索状に分化した肝細胞癌に類似した腫瘍細胞（hepatoid 成分）に一部，管状，乳頭状腺癌（papillary 成分）が混在していた（Figure 4-1）。特に Figure 4-2 に示した肝細胞癌に類似した腫瘍細胞は腫瘍の半分以上を占めており，病理組織学的に hepatoid adenocarcinoma と診断された。また，hepatoid 成分と papillary 成分の肉眼所見の差は明らかでなかった。脈管侵襲はなく，リンパ節転移は認めず，術後病期は IA 期（T1N0M0）であった。

免疫組織化学的所見：抗ヒト AFP ポリクローナル抗

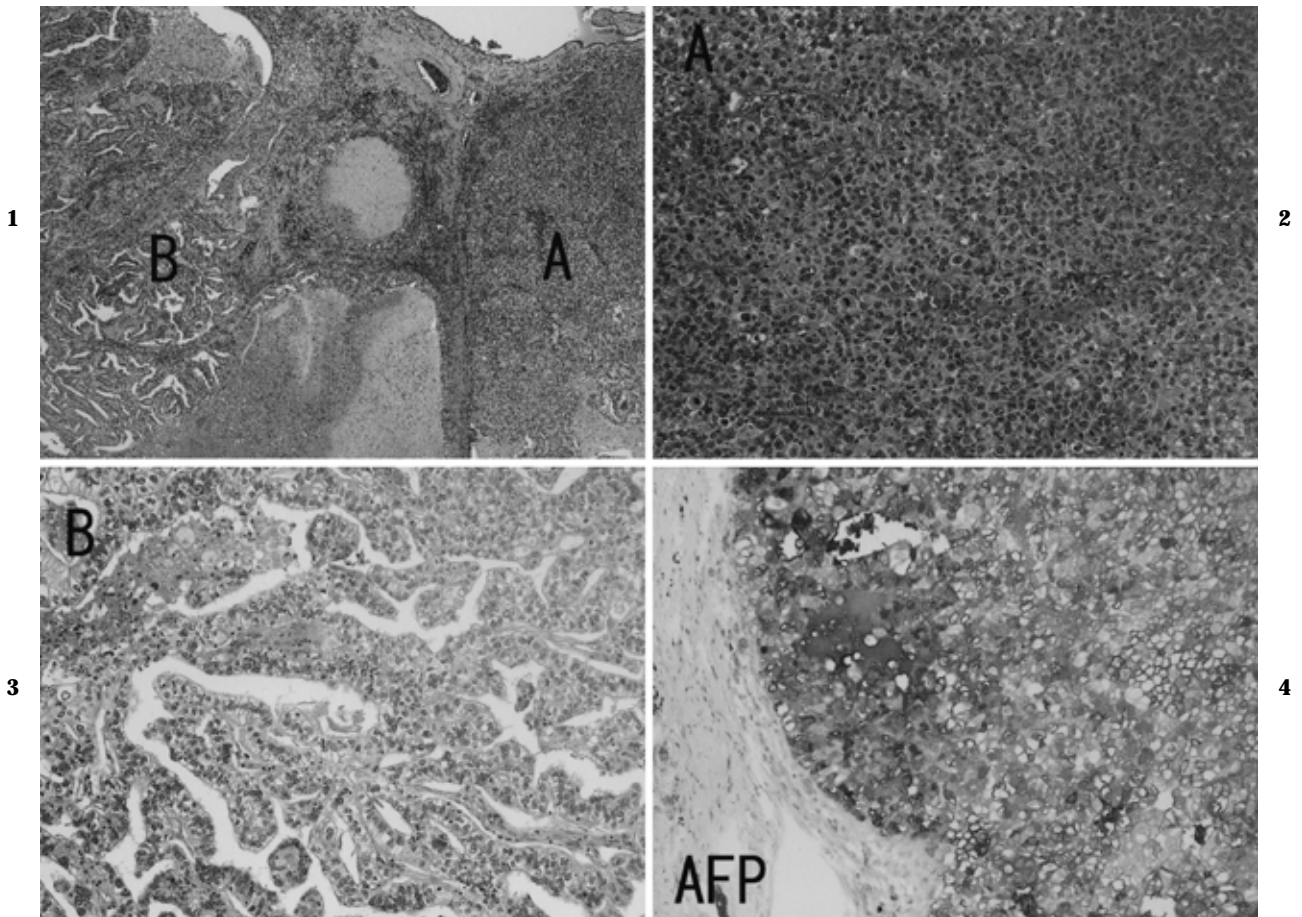


Figure 4. Microscopic findings of the resected specimen. The tumor consisted of a mixture of poorly differentiated adenocarcinoma resembling HCC (H.E. $\times 100$, A) and moderately differentiated adenocarcinoma (H.E. $\times 200$, B) AFP was demonstrated in the cytoplasm of the tumor cells (immunochemical stain $\times 200$, AFP)

体 (DAKO) を一次抗体とした免疫染色を labeled streptavidin-biotin technique (LSAB) 法により行った。その結果、豊富な AFP 顆粒が hepatoid 成分と papillary 成分の両者の腫瘍細胞の細胞質内に確認された (Figure 4-4)。AFP の発現は hepatoid 成分と papillary 成分ともに観察され、その染色態度 (染色の強度) についても両者に違いは認められなかった。また、肝臓関連抗原の発現は腫瘍の一部が抗ヒト hepatocyte 抗体 (HepPar1 抗体, OCKIE5, DAKO) に陽性であった。本症例において術前の血清 AFP は測定されなかったものの、術直後の AFP 値は 23.4 ng/ml と若干の上昇を示しており、4 ヶ月後の再検査では正常化していた。本症例に対しては術後の補助療法は行わずに外来にて慎重に経過を観察している。術後 5 ヶ月経た現在、再発なく生存中である。

考 察

肝癌の腫瘍マーカーとして臨床的に利用されている

AFP はアルブミンと $\alpha 1$ -グロブリンの間に分子量を有する胎児性蛋白の一つである！胎生期における発現動態は、胎生 6~7 週目から血中に出現し、13 週前後で最も血中濃度が高くなり、その後は漸減して、生後 200 日前後で成人の血中レベルと同様の 10 ng/ml 以下となる。Gitlin ら² はヒト胎児組織の培養を行い、胎生初期には卵黄嚢と肝臓が主要な AFP 産生部位であることを報告している。成人で血清 AFP 値が高値を示した場合、一般的には先天性胆道閉鎖症、急性/慢性肝炎、肝硬変などの良性肝疾患のほか、肝細胞癌、肝芽腫、yolk sac tumor、転移性肝癌などの悪性疾患が鑑別疾患としてあげられる。本症例においてこれらの疾患はすべて除外された。

肝癌における AFP 産生能の獲得は癌化にともなう AFP 遺伝子発現を抑制するサイレンサーの活性低下に起因すると考えられており、胃癌における AFP 産生機序に関しても肝癌と同様のメカニズムが提唱されている。一方、発生学的に、肺は肝臓や上部消化管と同様に内胚

Table 1. Clinical features of 59 cases of AFP-producing lung cancer in Japan

| Factors | AFP producing lung cancer | | |
|----------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Total | Hepatoid adenocarcinoma | The others |
| Patients | 59 | 9 | 50 |
| Age mean \pm SE. | 63.1 \pm 1.5 | 58.8 \pm 3.4 | 63.9 \pm 1.6 |
| range | 16-82 | 40-73 | 16-82 |
| Sex Male | 56 | 9 | 47 |
| Female | 3 | 0 | 3 |
| Serum AFP (ng/ml) | | | |
| mean \pm SE. | 26,798 \pm 7,564 | 26,686 \pm 22,300 | 26,814 \pm 8,128 |
| range | 73-320,000 | 296-160,000 | 73-320,000 |
| Histology | | (original histology) | |
| Adenocarcinoma | 39 | 6 | 33 |
| Poorly | 24 | 5 | 19 |
| Moderate | 5 | 0 | 5 |
| Well | 6 | 0 | 6 |
| Unkown | 4 | 1 | 3 |
| Large cell carcinoma | 14 | 3 | 11 |
| Others | 4 | 0 | 4 |
| Unkown | 2 | 0 | 2 |

Table 2. Relationship between stage and average serum AFP

| Stage | n | Average of serum AFP $\times 10^4$ (ng/ml) | Mean survival time(months) |
|--------|----|--|------------------------------|
| | 13 | 0.5 | 27 |
| | 7 | 5.1 | 14 |
| | 12 | 1.2 | 13 |
| | 12 | 6.2 | 12 |
| unkown | 6 | | |

葉前腸由来の臓器であることから、癌化にともない胎生期の形質獲得が生じている可能性が考慮される。しかし、肺組織に関しては、胎生期における AFP 産生は確認されておらず、肺癌における AFP 産生のメカニズムは不明である。

hepatoid adenocarcinoma は、AFP 産生腺癌の中で、肝細胞癌様の形態を示す癌を言う。1990 年に石倉ら³ が 2 つの診断基準を述べている。本例は hepatoid 成分と papillary 成分が混在した AFP 産生腺癌であり、免疫染色上、AFP の発現は両部位に確認でき、その染色態度（染色の強度）においても両部位に違いはなかった。hepatoid 成分が優勢であったことから、hepatoid adenocarcinoma と診断された。

AFP 産生肺癌の報告は少なく、我々が検索しえた限り、本邦報告例は自験例も含めて 59 例に過ぎない。その

中で、hepatoid adenocarcinoma はさらに稀であり、1990 年に石倉らが報告して以来、本例を含めて 9 例が文献的に確認されるに過ぎない³⁻⁶。AFP 産生肺癌の発症年齢は 16 歳から 82 歳まで、平均 63.1 歳であり、男女比は男性 56 例に対して女性 3 例と、圧倒的に男性に多かった。血清 AFP 値は 73 ng/ml から 320,000 ng/ml とかなりの幅があり、平均は 26,798 ng/ml であった。組織型は腺癌が 39 例と最も多く、そのうち 24 例は低分化型であった。また、腺癌 6 例と大細胞癌 3 例が hepatoid adenocarcinoma に属していたが、他の AFP 産生肺癌との比較では、平均年齢、平均血清 AFP 値に有意差はなかった (Table 1)。AFP 産生肺癌全体の病期別にみた平均血清 AFP 値に有意差はなかったが、I 期の AFP 値が他の進行した病期に比べて低い傾向が認められた。また、病期別にみた平均生存期間は完全切除が施行された I 期では 27 ヶ月と他の病期に比し、長い傾向を認めた (Table 2)。

AFP 産生胃癌は早期であっても高率に肝転移とリンパ節転移を来し、その予後は不良であることが報告されている⁷。また、セミノーマを除く胚細胞腫瘍において AFP の発現性は独立した予後不良因子であるとの報告もみられ⁸、AFP 産生癌は生物学的悪性度の高い可能性が考慮される。肺癌においては、AFP 産生癌は予後不良であるとする見解がみられるものの⁹⁻¹²、完全切除が施行された症例においては長期生存が期待できるとする報告もみられる^{5,13,14}。Kaplan-Meier 法に基づく本邦報告例 59 例の生存率の検討では症例数、観察期間とも十分と

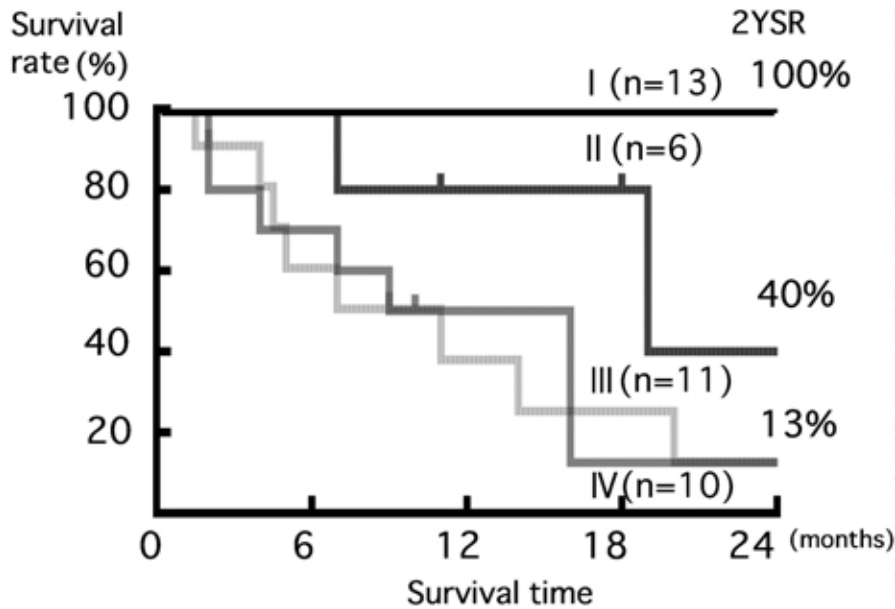


Figure 5. Survival curves.

Table 3. Positivity rate of liver metastasis according to localization of the primary lesion

| Localization of primary lesion | n | Liver metastasis | | | Positivity rate (%) |
|--------------------------------|----|------------------|----------|--------|---------------------|
| | | Positive | Negative | Unkown | |
| Stomach | 57 | 46 | 12 | 3 | 81 |
| Pancreas | 6 | 5 | 0 | 1 | 83 |
| Duodenum | 2 | 1 | 1 | 0 | 50 |
| Gallbladder | 2 | 1 | 1 | 0 | 50 |
| Ovary | 2 | 1 | 1 | 0 | 50 |
| Unkown | 2 | 2 | 0 | 0 | |
| Lung | 59 | 4 | 53 | 2 | 7 |

は言えず長期的治療成績は検討できなかつたが、完全切除が施行されたI期例の2年生存率は100%であった (Figure 5). hepatoid adenocarcinoma の9例はI期が4例, III期が2例, IV期が3例であり, その生存期間は4日から2年8ヶ月であった³⁻⁶

AFP産生癌における肝転移の頻度に関して胃癌, 膵臓癌, 十二指腸癌, 胆嚢癌などで高率に肝転移を来すことが報告されている¹⁵。今回我々の検討では, AFP産生肺癌の肝転移率は7%に過ぎず, 他のAFP産生癌に比し低い傾向が認められた (Table 3)。なお, 肺原発のhepatoid adenocarcinomaでは, 全例において肝転移は認められず, 転移臓器として肝臓の特異性は低い可能性が示唆された。

以上, hepatoid adenocarcinomaと診断された稀な

AFP産生肺癌の1例を報告するとともに, その臨床像につき若干の文献的考察を加えた。hepatoid adenocarcinomaを含め, AFP産生肺癌の長期的予後に関しては今後のさらなる症例の蓄積, 検討が必要である。

REFERENCES

1. Bergstrand CGQ, Czar B. Raper electrophoresis study of human total serum protein with demonstration of a new protein fraction. *Scand J Clin Lab Invest.* 1957;9:277-286.
2. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of α -fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of human conceptus. *Cancer Res.* 1972;32:979-982.
3. Ishikura H, Kanda M, Ito M, et al. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Archiv*

- A Pathol Anat.* 1990;417:73-80.
- 4 . 久保田真毅,坪田紀明,吉村雅裕,他 . 急速な増大を示した Alpha-Fetoprotein 産生原発性肺癌の 1 手術治験例 . 肺癌 . 1994;34:923-929.
 - 5 . 林 明弘,森眞二郎,森高信三,他 . Alpha-fetoprotein 高値を呈した原発性肺大細胞癌の一切除例 . 肺癌 . 1995; 35:453-458.
 - 6 . Hayashi Y, Takanashi Y, Ohsawa H, et al. Hepatoid adenocarcinoma in the lung. *Lung Cancer.* 2002;38:211-214.
 - 7 . Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and long-term results of α -fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:1480-1485.
 - 8 . Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al. The second medical research council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1992; 10:85-94.
 - 9 . 松村三四郎,橋本純平,桑田圭司,他 . AFP 産生肺癌の 1 切除例 . 日臨外医学会誌 . 1993;54:1244-1248.
 - 10 . 辻 博治,仲野祐輔,吉田隆一郎,他 . Alpha-fetoprotein 高値を示した肺腺癌の 1 切除例 . 臨外 . 1987;42:389-395.
 - 11 . Okunaka T, Kato H, Konaka C, et al. Primary lung cancer producing α -fetoprotein. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:151-152 .
 - 12 . Yoshino I, Hayashi I, Yano T, et al. Alpha-fetoprotein-producing adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 1996; 15:125-130.
 - 13 . 平林弘久,安光 勉,古武彌弘,他 . α -fetoprotein 産生肺癌 2 切除例と本邦報告例の検討 . 肺癌 . 1995;35:937-942.
 - 14 . 平原浩幸,相馬孝博,岩島 明,他 . 血清 AFP 値再上昇のない AFP 産生肺癌再発の 1 例 . 肺癌 . 1998;38:235-240.
 - 15 . 加藤 清,赤井貞彦,飛田祐吉,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 . 癌の臨床 . 1974;20:376-382.