

血中 CA19-9値が著しく高値であった黄色肉芽腫性胆嚢炎の1例

札幌東徳洲会病院外科, 北里大学外科*

船本 慎作 木川三四郎 平井 修二
越田 佳朋 柿田 章*

症例は38歳男性で、心窩部痛を主訴に入院。入院時検査にて炎症反応の上昇および血清 CA19-9値が29,316U/mlと著増を示した。腹部超音波、腹部 computed tomography (CT)、内視鏡的逆行性胆道造影(ERC)、腹部血管造影で胆嚢頸部に嵌頓した結石による急性胆嚢炎と診断。経皮経肝胆嚢造影でも同様の診断で、その際、採取された胆汁細胞診では class III であった。胆嚢癌の存在を疑ったが確定診断には至らず腹腔鏡下胆摘術を施行した。胆嚢壁は肥厚していたが粘膜面に明らかな隆起性病変はなかった。組織学的には黄色肉芽腫性胆嚢炎で悪性所見は認めず、免疫組織学的に胆嚢上皮および漿膜下層に CA19-9が証明された。術後、CA19-9値は正常値に戻った。高 CA19-9血症を呈する良性胆道疾患の機序と悪性疾患との鑑別について文献的考察を加え報告する。

Key words: increased level of serum CA19-9, xanthogranulomatous cholecystitis, gallbladder carcinoma

はじめに

Carbohydrate antigen 19-9 (以下、CA19-9と略記)は胆道癌・膵癌で高値を示すことがよく見られる。また、胆管炎・胆道結石、膵炎においても同様に高値を示すことがあるが10,000U/ml以上を示すことはきわまてまれである。

今回、われわれは術前に、血中・胆汁中ともに CA19-9値が高値を示し、胆嚢癌を強く疑い、諸検査を行った結果、悪性病変は否定的となり、腹腔鏡下胆摘術を施行し、病理組織診断にて、黄色肉芽腫性胆嚢炎(xanthogranulomatous cholecystitis 以下、XGCと略記)と診断された胆嚢内結石症の症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 38歳, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 14年前, 交通事故にて頸椎捻挫症と診断された。

家族歴: 父が脳卒中。その他特記事項無し

現病歴: 平成5年12月17日昼食摂取後より心窩部痛あり、夜になっても軽快しないため、当院外来受診。胆石・胆嚢炎の診断にて精査加療目的にて12月18日入院となった。

入院時現症: 身長176cm, 体重63kg。栄養状態は良好。可視粘膜に貧血・黄疸を認めなかった。右季肋部を中心に圧痛があり、Murphy 徴候を認めたが、腫瘍は触知しなかった。

入院時検査成績: 炎症反応が軽度上昇していた。腫瘍マーカーは CA19-9が著しい高値を示した (Table 1)。なお、CA19-9は7日後の再検で1,921U/mlと著明に低下を示し、また炎症反応も、WBC 6,100/ μ l, CRP 0.5mg/dl と正常値となった。

腹部超音波検査所見: 胆嚢の腫大はない。壁は10~11mmの表面平滑な肥厚を認めたが、層構造は明瞭であった。胆嚢床に浸潤を示唆する所見は認めなかった。胆嚢内に径13mm, 径17mmの2個の strong

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	89×10 ² / μ l	Amy	63 IU/l
RBC	453×10 ⁴ / μ l	TP	6.3 g/dl
Hb	15.0 g/dl	Alb	3.5 g/dl
Ht	44.5 %	BUN	8.3 mg/dl
Pl	19.1×10 ⁴ / μ	Cre	0.9 mg/dl
T-Bil	1.1 mg/dl	T-Cho	121 mg/dl
D-Bil	0.3 mg/dl	TG	85 mg/dl
GOT	28 IU/l	Glu	125 mg/dl
GPT	26 IU/l	CRP	5.2 mg/dl
LDH	390 IU/l	CA19-9	29,316 U/ml
ALP	243 IU/l	CEA	1 ng/ml
γ -GTP	28 IU/l	AFP	4 ng/ml
LAP	173 IU/l		

<1995年4月5日受理>別刷請求先: 船本 慎作
〒065 札幌市東区北33条東13-3-21 札幌東徳洲会病院外科

Fig. 1 Ultrasonogram showed the gallbladder of wall thickening smoothly and strong echoes with acoustic shadows.



Fig. 2 CT scan showed a round low density area in the gallbladder.

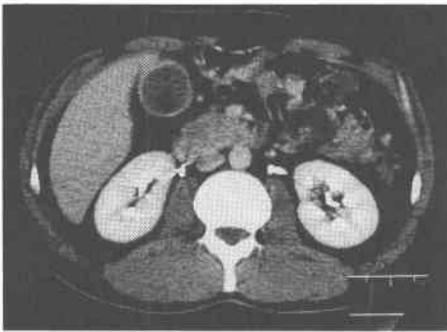


Fig. 3 Endoscopic retrograde cholangiogram showed non-visualized ballbladder.



Fig. 4 Abdominal angiogram from celiac artery showed a dilated cystic artery branched from right hepatic artery but not revealed malignant findings.



echo を認めた。これは体位変換で動かなかった。少量の debris を認めた。総胆管の拡張はなかった (Fig. 1)。

腹部 CT 検査所見：contrast enhanced CT にて、胆嚢内に結石と思われる low density を認めた。胆嚢壁はびまん性に肥厚を認めたが隆起性病変を示唆する所見はなかった (Fig. 2)。

逆行性膵管胆管造影所見：胆嚢は造影されず、胆嚢管のみ描出された。総胆管は最大径0.8cm で拡張はなく、また、肝内胆管に陰影欠損像は認めなかった。膵管胆管合流異常も認めなかった (Fig. 3)。

腹腔動脈造影所見：胆嚢動脈は肝門部にて固有肝動脈が左右肝動脈に分枝する近傍から、右肝動脈の枝として分枝し、拡張を認めたが、断裂、tumor stain などの悪性を示唆する所見はなかった (Fig. 4)。

経皮経肝胆嚢造影所見：胆嚢内に径1.5cm 大の円

形陰影欠損像を認めたが壁は内腔表面平滑で、隆起性病変を示唆する所見はない。胆嚢管、総胆管は造影されず、頸部の結石嵌頓が示唆された (Fig. 5)。

なお、この際採取した胆汁の細胞診では、細胞の変性が強く、良・悪性の断定は困難で、class III の診断であった。胆汁中の腫瘍マーカー値は CA19-9 10,000 U/ml 以上、CEA 110ng/ml、AFP 1.1ng/ml であった。

以上の検査の成績、所見より、胆嚢内結石・胆嚢炎と診断したが、血中・胆汁中の CA19-9 の値が高値を示したことより、胆嚢癌の浸潤型は否定できず、手術方

Fig. 5 Percutaneous transhepatic cholecystogram showed a impacted stone in the neck of gallbladder



Fig. 6 The gallbladder exhibited wall thickening and was surrounded by a few adhesions.



針としては、まず第一に腹腔鏡下に胆嚢を摘出し、摘出標本の病理組織診断の結果によっては、開腹、再手術を検討する方針であった。また、膵臓癌も術前、念頭においたが、ERCPの膵管像、CT、血管造影所見から否定的とした。しかし、術後もCA19-9値が高値を続ける場合、超音波内視鏡、膵管鏡などの、さらなる膵病変の精査を行う予定とした。平成6年1月11日、手術を施行した。

手術所見：型のごとく、4か所にトラカールを挿入し、腹腔鏡下手術を開始した。胆嚢は肥厚を認めたが、周囲組織との癒着は軽度で、胆嚢動脈を結紮切離後、術中胆道造影を行い、遺残結石がないことを確認した後、胆嚢を摘出。ウィンスロー孔にドレーンを留置し、閉創。手術を終了した (Fig. 6)。

摘出標本所見：粘膜面には特に隆起性病変はなかった。胆嚢壁は全体的に肥厚していた (Fig. 7)。胆嚢内には2個のコレステロール系結石を認めた。胆汁は黒緑色であった。

病理組織学的所見：胆嚢壁は中等度から高度に肥厚

Fig. 7 Resected specimen. The surface of mucosa was smooth.

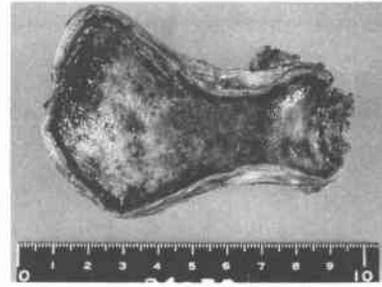


Fig. 8 Histological finding showed xantho-granulomatous lesion from muscle layer to subserosa and not any malignant lesions. ($\times 10$)

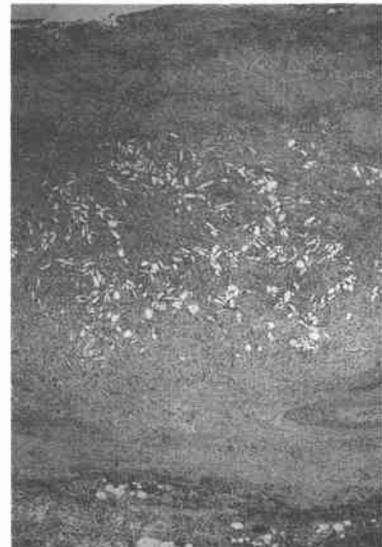


Fig. 9 Immunohistochemical finding of CA19-9 antigen stained in the mucosa and subserosa. ($\times 100$)



していた。筋層から漿膜にかけて多数の xantho-granulomatous lesion を認めた。悪性像はなかった (Fig. 8)。また酵素抗体法にて胆嚢粘膜上皮および漿膜下層に CA19-9 が陽性に染色された (Fig. 9)。

術後経過：術後経過は順調で、第 8 病日に退院した。術後第 22 病日の外来受診時、CA19-9 の値は 30U/ml と正常値であった。

考 察

CA19-9 は Koprowski ら¹⁾が大腸癌培養細胞 SW1116 をマウスに免疫して作成したモノクローナル抗体 NS19-9 に反応することを発見した糖鎖抗原で、最近には膵・胆道悪性腫瘍の診断に有用な腫瘍マーカーとして注目されている。しかし、良性疾患にも、時に高値を示す例が報告され^{2)~8)}、膵・胆道系疾患以外にもペラグラ⁹⁾、気管支・肺疾患^{10)~12)}、甲状腺炎¹³⁾などの報告がある。また、CA19-9 は正常胎児および成人の組織内にも検出されているが¹⁴⁾、良性疾患で CA19-9 が 10,000U/ml 以上の高値を示す例はまれである¹⁵⁾。

Strom ら¹⁶⁾は胆嚢癌、dysplasia および normal tissue と血清・胆汁 CA19-9 との相関関係を flow cytometry を用いて検討を加えている。それによると、flow cytometry による DNA 分析の結果、胆嚢癌と CA19-9 の関係では、胆汁 CA19-9 より血清 CA19-9 の値に胆嚢癌との関連性を認めたと報告している。これは胆嚢癌が発育・進展する際、CA19-9 の産生が亢進すると同時に、胆嚢内腔表面より血中へ CA19-9 が逸脱することを妨げる防御機構が機能しなくなる結果によるものでないかと推測している。胆石・胆嚢炎における CA19-9 の上昇に関しては、武藤ら⁵⁾は胆嚢炎により胆嚢上皮が障害を受ける結果、上皮細胞あるいは胆嚢内胆汁中に存在すると考えられる本抗原が血中へ逸脱するものと推定した。

一方、XGC は 1948 年に Weismann ら¹⁷⁾が報告して以来、胆嚢癌との鑑別を含めた臨床病理学的検討がなされてきている¹⁸⁾。渋谷ら¹⁹⁾は XGC の発生機序について、(1) 胆嚢の構造上の問題、すなわち、粘膜筋板を欠き、平滑筋の配列が網目状で疎であることにより、mucosal diverticula (Rokitansky-Aschoff sinus) が容易に形成されること、(2) 結石の存在によって起こる胆嚢内圧上昇および粘膜の損傷などで発生してくると述べている。

以上から、本症例の CA19-9 が高値を示した機序に関しては、免疫組織学的検討の結果と合わせ、XGC においても CA19-9 が高値を示すことが容易に示唆され

る。

では、高 CA-19 血症を呈した際、良・悪性の鑑別はどのような点に留意すれば良いのであろうか。今回のわれわれの症例で、入院時の CA19-9 値は 29,316U/ml で 7 日後の再検では、1,921U/ml と低下を示し、炎症反応も白血球数 8,900/ μ l から 6,100/ μ l、CRP 5.2mg/dl から 0.5mg/dl と正常範囲内になった。布施ら⁸⁾は胆石症などの良性疾患例では、内科的治療および手術による炎症の改善、あるいは減黄により、CA19-9 の正常化が全例に認められたと報告している。すなわち、黄疸・炎症等に対する治療の施行前後で有意に低下がみられた場合、悪性疾患は常に念頭におかなければならないが、良性疾患を考慮したほうがよいように思われる。しかし、Nichols ら²⁰⁾が報告しているが CA19-9 値が数か月以上も高値を継続した場合、悪性疾患を十分考慮すべきであるとしている。

以上の点から、(1) 保存的治療の施行前後で有意に CA19-9 値が低下する症例は良性疾患を考慮してよいのではないか。(2) 保存的治療にて自・他覚所見が軽快した場合でも、数か月以上も高 CA19-9 値が遷延する場合は悪性疾患の存在を強く疑い、さらなる精査を行い、また積極的な外科的治療を考慮すべきと考える。

今回の症例のように悪性腫瘍を伴わない例においても、CA19-9 がきわめて高値 (10,000U/ml) を示す例があることは、臨床で、大変重要な所見と考えられる。術前評価を行う際、内田ら²¹⁾がいうように胆嚢癌の肉眼型は表面平坦型が早期癌で 69%、進行癌で 78% を占めており、このことが胆嚢癌を確定診断する上で難しくさせている理由の一つにあげられる。中澤ら²²⁾は従来の検査法に加え超音波内視鏡、経皮経肝胆嚢内視鏡検査法などにより、さらなる質的診断の向上を行っている。また、渡辺²³⁾は、術中に、切除半固定胆嚢で肉眼的診断をより詳細に行うことを推奨している。

良性疾患と胆嚢癌との鑑別に苦慮することを日常、しばしば経験するが、以上のようなことを念頭におきながら、より少ない侵襲で手術を進め、臨機応変な治療方針を立てることが肝要と思われた。

稿を終えるにあたり、病理組織所見、免疫組織化学染色にご協力いただいた、当院病理、平間元博先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 5: 957-972, 1970
- 2) 加藤雅俊, 牧野剛緒, 黒木 建ほか: 血清 CA19-9

- が異常高値を示した胆石症の1例. 臨外 48:129-131, 1994
- 3) 大川 淳, 亀頭正樹, 赤松大樹ほか: 血清 CA19-9 値が超異常高値を示した総胆管結石症の1例. 日消外会誌 26:1085-1089, 1993
 - 4) 大塚祥司, 道免和文, 中村東樹ほか: 黄疸を伴わずに血清 CA19-9, SPAN 1 の著大な増減を繰り返した肝内胆管結石症の1例. 日消外会誌 90:1530-1535, 1993
 - 5) 武藤 功, 音羽 剛: 血中 CA19-9 値が異常高値を示した胆嚢結石症の1例. 日臨外医学会誌 53:2763-2766, 1992
 - 6) 石井完治, 織田正也, 風本真吾ほか: 特異な血清胆汁酸分画異常を示し, 胆嚢炎併発時に CA19-9 異常高値を呈した原発性硬化性胆管炎の1例. 日消病会誌 89:552-557, 1992
 - 7) 川崎寛中, 浜本哲郎: 血清 CA19-9 が高値を示した慢性膵炎と胆石症の2例. 臨床内科 6:591-597, 1991
 - 8) 布施好信, 辻 俊三, 谷脇雅史ほか: 胆石症における血清 CA19-9 の臨床的意義について. 日消病会誌 83:2196-200, 1986
 - 9) 木花 光, 野田淳子, 稲垣恭孝: CA19-9 が高値を示したペラグラの1例. 日の臨 33:1553-1556, 1991
 - 10) 大嶋正人, 八十嶋晶, 上宮正直ほか: 血清 CA19-9 が高値を示し, DIC を合併した特発性間質性肺炎の1剖検例. 日生病医誌 20:201-206, 1992
 - 11) 迎 寛, 崎戸 修, 織田裕繁ほか: 経過中に糖鎖抗原腫瘍マーカーが高値を示した間質性肺炎の2症例. 日胸疾会誌 29:611-617, 1991
 - 12) 沖野 毅, 山鳥一郎, 萩野哲朗ほか: 著明な血中 CA19-9 の上昇を示した特発性間質性肺炎の1例. 癌の臨 35:69-73, 1989
 - 13) 近 喰櫻, 大野大二, 加納広子ほか: CA19-9 が異常高値を示した慢性甲状腺炎の1例. 東京医大誌 49:610-613, 1991
 - 14) 大倉久直, 坂脇多津, 原 和子ほか: 糖鎖抗原 19-9 (CA19-9). 日臨 48:931-933, 1990
 - 15) 澤武紀雄, 松田直人: CA19-9. 臨検 33:1353-1357, 1989
 - 16) Strom BL, Iliopoulos D, Atkinson B et al: Pathophysiology of tumor progression in human gallbladder: Flow cytometry, CEA, and CA19-9 levels in bile and serum in different stages of gallbladder disease. J Natl Cancer Inst 81:1575-1580, 1989
 - 17) Weismann RE, McDonald JR: Cholecystitis: A study of intramural deposits of lipids in twenty three cases. Arch Pathol 45:639-657, 1948
 - 18) Christensen AH, Ishak KG: Benign tumors and pseudotumors of 180 cases. Arch Pathol 90:423-431, 1970
 - 19) 渋谷宏行, 阿部 章, 恩村雄太: Xanthogranulomatous Cholecystitis; 41例の臨床病理学的検討. 胆と膵 5:185-190, 1984
 - 20) Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF et al: Diagnostic role of serum CA19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc 68:874-879, 1993
 - 21) 内田克行, 渡辺英伸, 吉田奎介ほか: 胆嚢癌の発育進展. 消外 12:19-30, 1989
 - 22) 中澤三郎, 乾 和郎, 内藤靖夫ほか: 胆嚢癌の診断過程. 消外 12:31-37, 1989
 - 23) 渡辺英伸: 組織所見と肉眼所見との対応, 病変の再構築 (5) 胆嚢. 胃と腸 23:463-467, 1988

A Case of Xanthogranulomatous Cholecystitis with Markedly Increased Level of Serum CA19-9

Shinsaku Funamoto, Sanshirou Kigawa, Syuji Hirai, Yoshitomo Koshida and Akira Kakita*

Department of Surgery, Sapporo East Tokusyukai Hospital

*Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine

A 38-year-old man was admitted to our hospital complaining of epigastralgia. The serum CA19-9 level was extremely high at 29,316 U/ml on admission. Abdominal ultrasonography, computed tomography, endoscopic retrograde cholangiography (PTCC) and abdominal angiography revealed the impacted gallstones with cholecystitis. The cytological finding of aspirated bile at PTCC was class III. The possibility of malignancy could not be ruled out. The patient was operated on laparoscopically. The gallbladder showed wall thickening and two cholesterol class stones. The histological finding was xanthogranulomatous cholecystitis with no evidence of malignancy. The serum CA19-9 level returned to normal after surgery.

Reprint requests: Shinsaku Funamoto Department of Surgery, Sapporo East Tokusyukai Hospital 3-21, 13 chome, Kita 33 jyo, Higashiku, Sapporo, 065 JAPAN