

早期胃癌に併存し血中および肝嚢胞液中 carbohydrate antigen

19-9が異常高値を示した肝嚢胞の1例

東京大学第3外科

神森 眞 小林 薫 中村 卓郎 小長谷一郎

山口 浩和 上西 紀夫 大原 毅

東京大学医学部附属病院分院病理部

遠藤 久子 佐々木 毅

症例は70歳の女性。上部消化管内視鏡検査で胃幽門前庭部に IIC を、腹部 CT、腹部超音波検査で肝 S2, 3領域に3cm 大の肝嚢胞を認め、血中 CA19-9は106.2u/ml と高値を示した。幽門側胃切除術+D2 郭清施行。この時、肝嚢胞穿刺を施行し無色透明漿液性の嚢胞液7ml を吸引した。嚢胞液中 CA19-9は、21,280U/ml と異常高値を示した。病理組織学的には胃切除標本は、高分化型腺癌が優勢像を示した。術後の血中 CA19-9測定では3か月目に26.7U/ml と正常化を示したが、6か月目に再び43.5U/ml と上昇を示し術後1年たった現在も37U/ml 以上を維持している。これらの経過より、CA19-9が良性肝嚢胞上皮より産生されていると判断した。CA19-9産生肝嚢胞は、自験例を含め本邦では7例報告されているのみであり、極めて稀なものであるが一部には悪性化するとの報告もある。今回、我々は早期胃癌に併存し CA19-9高値を示した肝嚢胞を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

Key words: liver cyst, tumor marker CA19-9, early gastric cancer

緒言

近年、腹部超音波検査、腹部 CT などの画像診断の進歩により肝嚢胞性疾患が多数発見されるようになった。大部分は単純性肝嚢胞であるが、一部には嚢胞腺癌などが存在している。これらの鑑別診断には、画像診断とともに血中、嚢胞液中の carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 上昇が有効であるといわれてきた。ところが、単純性肝嚢胞でも嚢胞液中の CA19-9が高値を示す症例が存在することが岡崎ら¹⁾によって報告され、必ずしも CA19-9上昇は悪性を意味するのではないと考えられるようになった。今回、早期胃癌に併存し血中、嚢胞液中の CA19-9が高値を示した単純性肝嚢胞の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例

患者：70歳、女性

主訴：上腹部不快感

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994年3月3日、上部消化管内視鏡検査にて胃幽門前庭部に IIC を認め1994年5月25日、手術目的にて当科に入院した。

入院時現症：空腹時に上腹部痛を認める以外、特記すべきことなし。

入院時検査所見：血液生化学検査上、軽度の貧血を認めるほかは、肝胆道系酵素などには異常を認めな

Table 1 Laboratory findings at admission

		Tumor marker	
WBC	4,700 / μ l	CA19-9	106.2 U/ml
RBC	331 \times 10 ⁴ / μ l	CA125	3.8 U/ml
Hb	10.7 g/dl	AFP	4.4 ng/ml
Ht	31.6 %	CEA	2.0 ng/ml
Plt	17.4 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	19 mg/dl
T.P	6.7 g/dl	CRE	0.6 mg/dl
Alb	3.7 g/dl	Na	142 mEq/l
GOT	20 IU/l	K	3.7 mEq/l
GPT	10 IU/l	Cl	107 mEq/l
LDH	413 IU/l	Ca	8.4 mEq/l
ALP	151 IU/l		
T. chol	194 mg/dl		
T. Bil	0.8 mg/dl		
AMY	156 IU/dl		

<1996年1月10日受理>別刷請求先：神森 眞

〒112 文京区目白台3-28-6 東京大学第3外科

Fig. 1 Upper gastrointestinal endoscopic picture showed I1c lesion (20mm large) in the antrum's anterior of the stomach.

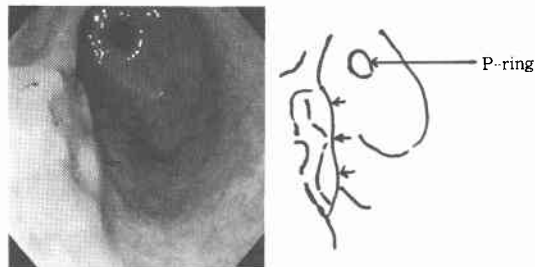


Fig. 2 Abdominal CT: A low density cystic lesion in the liver (S2~3) was pointed out by plain CT.

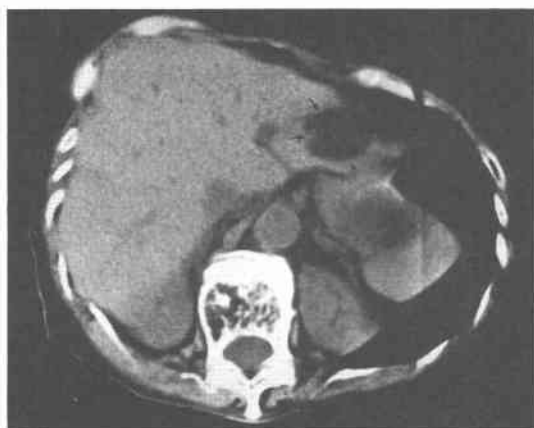


Fig. 3 A hypoechoic cystic lesion 31.4mm in the liver was detected by ultrasonography.



Table 2 Fluid laboratory data of the liver cyst

T.P	0.1 g/dl	Na	148 mEq/l
Alb	0.0 g/dl	K	4.1 mEq/l
GOT	0 IU/l	Cl	132 mEq/l
GPT	0 IU/l	Ca	2.6 mg/dl
LDH	6 IU/l	Tumor marker	
ALP	2 IU/l	CA19-9	21,280.0 U/ml
γ -GTP	16 IU/l	CA125	2,463.0 U/ml
LAP	5 IU/l	AFP	3.3 ng/l
T. Bil	0 IU/l	CEA	2.1 ng/ml
T. chol	0 IU/l		
BUN	18 mg/dl		
Cre	0.3 mg/dl		
Amy	4 IU/l		

かった。腫瘍マーカー-alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate 125 (CA125) はともに正常範囲であったが、CA19-9は106.2U/mlと高値を示した (Table 1)。

画像所見：上部消化管内視鏡検査；胃幽門前庭部前壁に20mm大のI1cを認めた (Fig. 1)。上部消化管X線検査：胃幽門前庭部にI1cを認めた。腹部CT；肝S2~3領域に3cm大の均一なcystic spaceを認めたが、嚢胞上皮の乳頭状突出や壁の肥厚などの悪性を示唆する所見は認めなかった (Fig. 2)。腹部超音波検査；肝S2~3領域に31mm大のhypoechoic lesionが存在し、壁の乳頭状突出やモザイク形成などはみられなかった (Fig. 3)。一方、膵、卵巣などCA19-9高値を示す病巣について検索を進めたがそれらの臓器に異常を認めなかった。

以上の画像診断、検査所見より早期胃癌に併存した良性肝嚢胞と臨床診断を下した。この際血中CA19-9

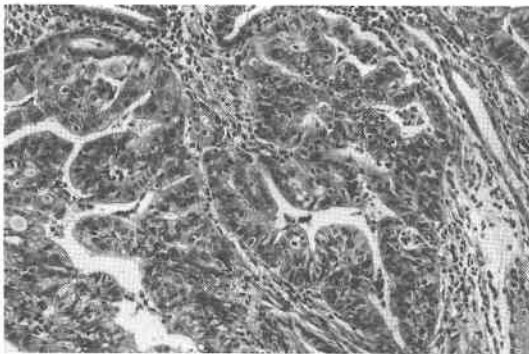
高値は胃癌もしくは肝嚢胞より産生されているものと考え、1994年6月9日、早期胃癌に対して手術を施行した。

手術所見：幽門前庭部前壁I1c (T₁, N₀, P₀, H₀, M₀; stage Ia) に対し幽門側胃切除術+D2郭清, Billroth I法による再建を行った。同時に、肝嚢胞穿刺を施行し無色透明漿液性の嚢胞液7mlを吸引した。

肝嚢胞液検査所見：生化学的には、Na 148mEq/ml, K 4.1mEq/ml, Cl 132mEq/ml とほぼ体液に近似したserous patternを示した。腫瘍マーカーはCA19-9 21,280U/ml, CA125 2,463U/mlと極めて高値を示した (Table 2)。

病理組織学的所見：胃の病変は18×13mmのI1cで、組織学的にはwell differentiated tubular adenocarcinoma (tub1) が優勢像を占め一部にcribriform pattern (中分化腺癌) を認めた。深達度はsm

Fig. 4 Immunohistochemical study of CA19-9. Strongly positive in well differentiated adenocarcinoma (tub1), and weakly and occasionally positive in normal gland.

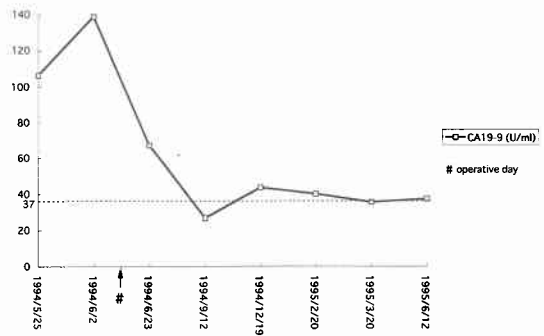


(massive), intermediate type (int), INF β, v1, ly0, aw (-), ow (-), リンパ節転移は LN (0/35) と認められなかった。

免疫組織学的所見：切除した胃標本について抗 CA19-9モノクローナル抗体を用いて免疫組織化学を施行した。高分化腺癌の部分 (70%) を中心として強陽性を示し cribriform pattern (中分化腺癌) の部分は陰性であった (Fig. 4)。また、正常上皮組織の一部でも弱陽性を示す細胞が散見された。さらに、高分化腺癌及び中分化腺癌の部分とはともに抗 CEA モノクローナル抗体に対しても陽性を示した。

術後血中 CA19-9レベルの推移：術後 2 週間目に CA19-9は66.9U/ml と低下し、3 か月目には27.7U/ml といったんは正常化を示した。しかし、6 か月目には43.5U/ml と再上昇を示し術後 1 年経過した現在も 37U/ml 以上を維持している (Fig. 5)。

Fig. 5 CA19-9 level of serum



以上より、胃切除標本で早期胃癌の部分を中心として抗 CA19-9モノクローナル抗体陽性を示したが、肝囊胞内容液中の CA19-9が異常高値を示したことから最終的に CA19-9の産生部位は肝囊胞上皮であると判断した。現在、腹部超音波検査にて肝囊胞の増大は認められていない。今後の方針としては、6か月おきに血中 CA19-9測定、腹部超音波検査を行い腫瘍の増大や悪性化が示唆されれば、①肝部分切除術、②囊胞摘除術、③囊胞開窓術、④エタノール注入²⁾⁻⁴⁾のいずれかの方法で治療を行う予定である。

考 察

Delvillano ら⁵⁾によれば血中 CA19-9は消化器系悪性腫瘍で高い陽性率を示し、その内訳は膵癌79%、胃50%、大腸癌46%と報告しており癌に対する特異性が高いといわれている。しかし、良性疾患である胆石症、慢性膵炎、腎囊胞などでも約10%程度で陽性を示し、胆道系感染症でも高値を示すことがある⁶⁾。また、胆汁中 CA19-9は非胆道疾患でも異常高値を示し、正常胆

Table 3 Reports of benign liver cyst with CA19-9 elevation both in serum and cystic fluid

case	age	sex	cystic fluid	CA19-9(U/ml)		size(cm)	treatment
				serum	cystic fluid		
1	58	F	brown	45	10,000<	15*<	total excision
2	65	M	brown	2,000	113.9	21	total excision
3	54	M	bloody	76	160,000<	15*<	total excision
4	90	M	serous	320	10,000<	17	ethanol injection
5	76	F	mucinous	950	10,000<	10	total excision
6	53	F	serous	37.8	135,400	15	partial excision
7#	70	F	serous	106	21,280	3.1	follow up

*real size is not reported

present case

管上皮および胆嚢粘膜上皮が多量にCA19-9を産生していると考えられる⁷⁾。嚢胞液中のCA19-9については肝嚢胞性疾患では高値を示すことが指摘されている。とくに、肝嚢胞腺癌ではCA19-9とCEAがともに上昇し、その上昇は嚢胞液細胞診より良性和悪性の鑑別に有用であるといわれている⁸⁾。しかし、良性肝嚢胞性疾患での嚢胞液中CA19-9上昇例の報告も存在し^{2)9)~11)}、血中と嚢胞液中CA19-9の両方が高値を示したものの報告例は検索しえた限りでは自験例も含めて7例であった。嚢胞液中のCA19-9については正常値などについて明確な基準値が存在せず臨床的意義については不明である。また、単純性肝嚢胞は、肝内胆管上皮に由来すると考えられるのでその内容液中にCA19-9が存在することは十分に予想されることである。本症例以外は、いずれも肝嚢胞に対して肝切除術またはエタノール注入を行っている (Table 3)^{12)~16)}。抗CA19-9モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学では、膵癌、胃癌、大腸癌、胆嚢癌、肺癌、甲状腺癌、尿路系悪性腫瘍、卵巣癌などの悪性腫瘍で陽性を示すといわれている。一方、正常組織でも膵管上皮、肝内胆管上皮、胆嚢上皮、胃粘膜上皮、気管支腺上皮、唾液腺などで陽性像を示すことがある¹⁷⁾。また、南らは胃癌組織のCA19-9免疫組織化学では40例中28例(70%)にその局在を認めたが、血中CA19-9の陽性率は低いと述べている¹⁸⁾。我々が胃癌症例で無作為にCA19-9免疫組織化学を行った結果は、11/20(55%)であった。このとき全例で血中CA19-9は正常(37U/ml以下)であった。以上のことから、胃正常粘膜および胃癌組織にはCA19-9が局在しているが、局在すなわち産生とはいえないのではないかと考えている。

本症例では、早期胃癌と肝嚢胞が存在し血中と肝嚢胞液中のCA19-9が高値を示した。幽門側胃切除術時に肝嚢胞穿刺を行ったところ術後血中CA19-9は一過性に正常化した。6か月後には再び43.5U/mlと上昇しその後1年を経過しても37U/mlを維持している。免疫組織化学的検索では抗モノクローナルCA19-9抗体に対し胃切除標本で腫瘍の高分化腺癌部分(70%)と正常腺上皮の一部(5%)に陽性を示したため、CA19-9産生部位について検討をかさねた。前述したように、免疫組織化学ではCA19-9は胃正常組織及び癌組織で陽性像を示すが、かならずしも血中CA19-9の上昇とは相関関係を示さない。よって、術後1年を経過しても血中CA19-9が高値を示していることから、その産生部位は肝嚢胞であると考えられた。しかし、

その確定診断には今後胃癌再発のないことと再度嚢胞穿刺を行いCA19-9が高値であることなどが必要となると考えられる。また、嚢胞穿刺内容液が漿液性であったことより濃縮による嚢胞内CA19-9上昇は考えがたい。肝嚢胞液中と血中のCA19-9の両方が高値を示し経過観察を行っている症例は、検索しえた限りでは自験例のみである。今後は、腹部超音波検査、血中CA19-9測定を3か月おきに行い肝嚢胞の増大、悪性化が認められれば肝切除術を含めた治療を施行する予定である。

なお、この内容の要旨は第46回日本消化器外科学会総会(1995年7月、福井市)において報告された。

文 献

- 岡崎和一, 森田雅範, 坂本芳也ほか: 良性肝嚢胞における糖鎖抗原CA19-9の測定. 日消病会誌 81: 1493, 1984
- 福重 寛, 永瀨幸寿, 武田成彰ほか: 嚢胞液中および開窓術後の血中CA19-9が高値を呈した巨大肝嚢胞の1例. 日消外会誌 26: 2338-2342, 1993
- 橋本忠明, 勝見正治, 浦 伸三ほか: 孤立性肝嚢胞の3例—Deroofing術式の適応. 日臨外医会誌 41: 281-286, 1980
- 稲吉 厚, 岡本 実, 林田信夫ほか: 超音波ガイド下穿刺エタノール注入療法が有効であった非寄生虫性肝嚢胞の2例. 日臨外医会誌 48: 115-120, 1987
- Del Villano BC, Brennan S, Brook P et al: Radioimmunometric assay for monoclonal antibody-defined tumor marker CA19-9. Clin Chem 29: 549-552, 1983
- 種本和雄, 小長英治, 竹内仁司ほか: Carbonhydrate antigen 19-9 (CA19-9)測定値の検討. 日臨外医会誌 48: 30-37, 1987
- 外山久太郎, 安達 献, 三富弘之ほか: 良性疾患における血清CA19-9高値例の検討. 北里医 15: 259-264, 1985
- 竹原徹郎, 内藤雅文, 澤岡 均ほか: 若年女性に発症した肝嚢胞腺癌の1例: 本邦報告64例の文献的考察. 厚年病年報 15: 173-182, 1988
- 杉山 宏, 辻 孝, 小森裕文ほか: 肝嚢胞に対するエタノール注入療法の検討. 臨消内科 2: 673-679, 1987
- 勝連朝彦, 宮城良充, 宮城政典ほか: 穿刺液中の腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)が異常高値を示した良性肝嚢胞2症例の検討. 沖縄医会誌 26: 26-28, 1989
- Kazuhiro I, Hiroaki T, Senya O et al: Determination of tumor marker levels in cystic fluid levels of benign liver cysts. Dig Dis Sci 37: 1648-1654, 1992

- 12) 宮 仁志, 鳥居正男, 横手美輝洋ほか: 嚢胞穿刺液中のCA19-9が高値であった巨大肝嚢胞の1例. 帝京医誌 7: 269-278, 1984
- 13) 田中 宏, 酒井克治, 木下博明ほか: Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)の高値を示した巨大肝嚢胞の1例. 日臨外医会誌 48: 2067-2072, 1987
- 14) 佐藤哲也, 井上純一, 野村正博ほか: 嚢胞液中のCA19-9が異常高値を示した巨大肝嚢胞の1例. 広島市病医誌 4: 76-82, 1988
- 15) 込山賢次, 森本 晋, 里井重仁ほか: 高度な閉塞性黄疸を引き起こし, エタノール注入療法が有効であった巨大肝嚢胞の1剖検例. 日消病会誌 86: 2597-2601, 1989
- 16) 白石裕之, 杉浦芳章, 島 伸吾ほか: 血中及び嚢胞液中CA19-9が高値を呈した良性肝嚢胞の1例. 消外 14: 91-95, 1991
- 17) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M et al: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. Cancer Res 42: 4820-4823, 1982
- 18) 南 修二, 高橋 豊, 北川一雄ほか: 胃癌におけるCA19-9の免疫組織学的検討. 医のあゆみ 132: 658-659, 1985

A Case of Liver Cyst with Abnormally High Level of CA19-9 in the Serum and Cystic Fluid Coexisting Early Gastric Cancer

Makoto Kammori, Kaoru Kobayashi, Takuro Nakamura, Ichiro Konogaya,
Yamaguchi Hirokazu, Norio Kaminishi, Takeshi Ohara,
Hisako Endo* and Takeshi Sasaki*

The Third Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

*The Department of Pathology, The University of Tokyo Branch Hospital

The patient was a 70-year-old female. Early gastric cancer IIc was detected in the gastric pylorus vestibular apparatus department by upper gastrointestinal endoscopy and she was admitted to our hospital for an operation. Before the operation, we detected a 3 cm cyst in the S2, 3 area of the liver by abdominal CT and ultrasonography besides the early gastric cancer found in the pylorus vestibular apparatus department. CA19-9 was present at the high level of 106.2 U/ml in the serum. We believed that the high serum level of CA19-9 was derived from the benign liver cyst, because we could not find any other focus, for example a pancreatic or ovarian lesion. We performed distal gastrectomy and D2 lymphectomy. Liver cyst aspiration was performed simultaneously then, and 7 ml of uncolored, clear, serous liver cyst fluid was removed. The liver cyst fluid had an abnormally high level of CA19-9, 21,280 U/ml. Histological examination of the cyst revealed a large amount of well-differentiated adenocarcinoma and in part a cribriform pattern (moderately differentiated adenocarcinoma) in the gastrectomy preparation. Three months after the operation, serum CA19-9 normalized to 26.7 U/ml. But it was at a high level of 43.5 U/ml in 6 months and is maintaining a high level, 37 U/ml, at present. This is a case of quite rare liver cyst with an abnormally high level of CA19-9 in the serum, complicating early gastric cancer.

Reprint requests: Makoto Kammori The Third Department of Surgery, University of Tokyo
3-28-6, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 JAPAN