

血清 carbohydrate antigen 19-9が高値を示した虫垂炎の2例

公立富岡総合病院外科, 群馬大学医学部第2外科*

尾形 敏郎 佐藤 尚文 大和田 進* 高井 良樹
小林 功 饗場 正明 飯島 耕作 長谷川紳治
三島 敬明 森下 靖雄*

血清 carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) が上昇した虫垂炎2例を経験した。術前に血清 CA19-9が上昇していたが、血清 carcinoembryonic antigen (CEA) は正常範囲であった。共に待機的に手術を施行し、病理組織検査で肉芽腫を伴う虫垂炎と診断された。術後の CA19-9値は低下した。CA19-9は腸管の炎症でも悪性腫瘍でも上昇する。虫垂疾患で CA19-9の上昇が見られた場合、CEA が正常であれば良性疾患の可能性が高い。

Key words: appendicitis, carbohydrate antigen 19-9, carcinoembryonic antigen

はじめに

術前に腫瘍マーカーの CA19-9が高値を示し、術後に低下した虫垂炎の2例を経験した。虫垂疾患における CA19-9上昇の機序および意義について若干の文献的考察を加えた。

1. 症 例

<症例1>

患者: 70歳, 女性

主訴: 右下腹部痛

家族および既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成6年4月下旬右下腹部痛が出現し近医で経過観察されていた。同年5月になり白血球の上昇が認められ、当科を紹介された。

入院時現症: 栄養状態は良好で、体温は36.9°Cであった。右下腹部に圧痛を伴う腫瘤がみられ、直腸指診で右下腹部方向に圧痛を認めた。婦人科的に異常所見はなかった。

入院時検査所見: 血液一般および生化学検査では白血球が $1.42 \times 10^4/\text{mm}^3$, CRPが13.6mg/dlと上昇していたが、他に異常はみられなかった。悪性腫瘍を疑い検索した結果、腫瘍マーカーの CA19-9が110U/ml(正常37U/ml以下)と高値を示し、CEAは0.7ng/ml(正常2.5ng/ml以下)と陰性であった。Computed tomography (CT) で右下腹部に腫瘤陰影を認め、虫垂周囲膿瘍が疑われた (Fig. 1a)。大腸内視鏡では虫垂入口

部に発赤、腫大を認め、生検の結果 group I であった。

以上より虫垂炎あるいは虫垂癌を疑い、待機的に手術を行った。下腹部横切開で開腹した。虫垂間膜はひきつれ、虫垂は腫脹し膿瘍を形成していた。盲腸に腫脹がおよび硬結となっており、回盲部に浸潤した虫垂癌が疑われた。虫垂は尿管と右付属器に癒着し腫瘍の浸潤が否定できず、尿管を鈍的に剝離したのちに右半結腸切除と右付属器合併切除を施行した。切除標本の肉眼所見からは壊疽性虫垂炎が疑われた。

病理組織学的所見では、虫垂粘膜はびらん、潰瘍で消失し、漿膜下にかけて肉芽腫性炎症が認められた。リンパ球、形質細胞、泡沫状組織球、異物型巨細胞の浸潤があり、線維化もみられた。Xantogranulomatous inflammation を伴う appendicitis と診断された。CA19-9免疫染色を施行したところ、市原ら¹⁾の分類でいう正常の腸管粘膜と思われる type II から type III の所見と、炎症により細胞構築が崩壊し細胞質、間質が染色されている type V の所見が混在していた (Fig. 1b)。

術後経過は順調で、術後20日目に退院となった。なお術後4日目に血清 CA19-9は14U/mlへ低下した。

<症例2>

患者: 81歳, 女性。

主訴: 下腹部痛, 嘔気。

家族および既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成7年3月末に腹痛が出現した。数日様子を見ていたが軽快しないため当院を受診、入院となった。

<1997年9月9日受理>別刷請求先: 尾形 敏郎

〒371 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部第2外科

Fig. 1a Computed tomography suggested abscess around the appendix. (arrow).

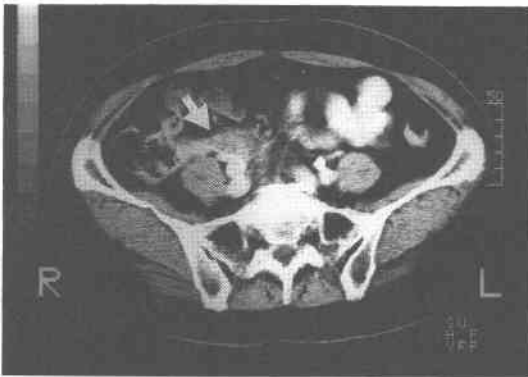


Fig. 1b Immunocytological findings: Apical membranes were strained in the left side (apical type), while cell structure was destroyed after inflammation and cytoplasm and mucin were strained in the right side (stromal type). (CA19-9×66)



入院時現症：栄養状態は良好で体温は36.3°Cであった。腹部は柔らかく腫瘤を触知しなかった。下腹部に圧痛がみられ、直腸指診で右下腹部方向に圧痛を認めた。婦人科的に異常所見はみられなかった。

入院時検査所見：血液一般および生化学検査ではCRPが12.6mg/dlと上昇していたが白血球は正常で他に異常はみられなかった。悪性腫瘍を疑い検索した結果、腫瘍マーカーのCA19-9は95U/mlと上昇していた。CEAは3.2ng/mlと、弱陽性ではあるが低値であった。腹部単純X線撮影では小腸ガスを多数認めた。小腸造影で小腸に拡張を認めたが通過障害はなかった。CTでは骨盤腔に膿瘍、あるいは腫瘤の存在が疑われ

Fig. 2a Computed tomography suggested abscess or tumor in the pelvis. (arrow)

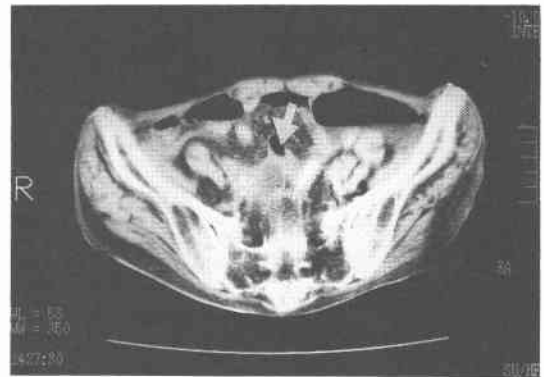


Fig. 2b Immunohistological findings: Cell structure was destroyed after inflammation and cytoplasm and stroma were strained (stromal type). (CA19-9×50)



た (Fig. 2a).

以上より虫垂炎、閉鎖孔ヘルニアまたは虫垂癌などによる腸閉塞を疑い、待期的に手術を行った。

開腹所見では虫垂は母指頭大に腫脹、後壁に堅く癒着し、回腸、右卵巣静脈を巻き込んでいた。肉眼所見から回腸と右付属器に浸潤した虫垂癌と診断し、虫垂、右付属器、回腸合併切除を施行した。

病理組織学的所見では、虫垂粘膜下の浮腫が著明で、漿膜下には出血と肉芽腫性炎症が強く認められた。Phlegmonous appendicitisに診断された。CA19-9免疫染色では、症例2と同様に type II から type III の所見と type V の所見が混在していた (Fig. 2b)。

術後経過は順調で、術後24日目に退院した。なお術後9日目の血清CA19-9は12U/mlへ低下した。

II. 考 察

CA19-9はKoprowskiら²⁾が作製した大腸癌に対するモノクローナル抗体により認識される糖鎖抗原である。免疫組織学的には膵管、胆管、腸管、唾液腺、前立腺、乳腺、気管支などの管腔側の細胞を中心に存在する。正常上限値は37U/mlが用いられるが、100U/ml以上を示すことはまれで³⁾、100U/mlを越えたときは悪性の確率が高いとされる⁴⁾。

CA19-9は膵癌、胆道癌で陽性率が高く診断に有用とされ、大腸癌でも癌の進行度に伴い陽性率が高くなる。結腸・直腸癌でCA19-9の正診率は78.6%と報告されている³⁾。しかし、臨床的に大腸疾患でCA19-9の上昇が認められる場合、悪性か否かの判断は難しい。CA19-9偽陽性の自験例とMaekawaら⁵⁾が経験したCA19-9高値を呈した虫垂癌を比較すると、Maekawaらの例ではCEAの高値を伴っていた。大腸の場合、悪性腫瘍確診例ではCA19-9はCEAと相関があり、CA19-9偽陽性ではCEAは全例陰性になるという報告もある⁷⁾。このことからCEAを同時に測定し、陰性であれば良性疾患が示唆され鑑別が可能になると思われる。自験例ではCA19-9の上昇と術中所見から癌を疑ったが、retrospectiveにみるとCEAは陰性であり、良性の可能性が高かったと反省している。このような症例では、迅速病理診断を考慮するべきであったと思われる。

CA19-9は腫瘍マーカーの中でも偽陽性が比較的に少ないという⁶⁾。しかし胆石症、胆嚢炎では4人に1人が異常値を示したとの報告もある⁷⁾。このCA19-9上昇の機序は不明である。石井ら⁸⁾は胆管系の炎症機転とそれに続発した胆汁排泄障害による胆管内圧の上昇が、管腔側の胆管上皮細胞形質膜に存在するCA19-9の過剰な逸脱と血中への逆流をもたらし、CA19-9の一次的異常上昇を招くと説明している。この説によれば、虫垂炎では炎症のため虫垂根部が閉塞、内圧が上昇し、大腸粘膜に存在しているCA19-9が血中へ逸脱したとも考えられる。

そこで、自験例のような良性疾患でのCA19-9上昇機序を解明するため、酵素抗体法によるCA19-9免疫染色を行った。免疫組織学的にCA19-9の組織内局在様式は、市原ら¹⁾によりtype Iからtype Vに分類されている。すなわち、type I (no stained type: 全く染色性を示さない)、type II (apical type: 管腔側の細胞膜にのみ染色性を示し、細胞質には全く染色性を示さない)、type III (cytoplasmic type, polarity あり):

管腔側の細胞質に染色性を示し、染色性に局性を有する)、type IV (cytoplasmic type, polarity なし: 細胞質全体に染色性を示し、染色性に局性を有さない)、type V (stromal type: 細胞質全体に染色性を示すと共に、間質、管腔内にも染色性を示す)である。自験例では正常の腸管粘膜と思われるtype IIからtype IIIの所見と、炎症により細胞構築が崩壊し細胞質、間質が染色されているtype Vの所見が混在していた。

悪性腫瘍におけるCA19-9の上昇機序としては、細胞の癌化による合成酵素異常でCA19-9が細胞内に蓄積されることが原因であるとの報告がある⁹⁾。さらに癌細胞が発育・浸潤していく過程でCA19-9の産生能や分泌能は変化すると推測されており、悪性度の指標になると考えられている⁹⁾。また岸本ら¹⁰⁾の免疫組織学的研究では、CA19-9は異型性が増加するに従って細胞内での局在局性を失い間質へ漏出し、それが血中値の上昇の要因となるという。

以上より、虫垂疾患における血中CA19-9値の上昇は腸管粘膜に存在するCA19-9が間質へ漏出した結果と予想できる。これが良性疾患であれば管腔内圧の上昇や炎症による細胞の崩壊が、悪性腫瘍であれば合成酵素や産生能、分泌能の異常などが原因である可能性がある。しかし、症例2のように腸閉塞を伴った場合は胆道内圧上昇の関与も否定できず、機序解明には今後実験的検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 市原 透, 中尾昭公, 名倉 宏ほか: 膵管上皮におけるCA19-9の免疫組織学的染色性について—CEAとの対比—。消と免疫 16: 268—272, 1986
- 2) Koprowski H, Steplewski Z, Fuhrer P et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genet 5: 957—964, 1979
- 3) 大倉久直: 糖鎖抗原19-9(CA19-9)。日臨 43(Suppl): 435—437, 1985
- 4) 大倉久直, 坂脇多津, 原 和子: 糖鎖抗原19-9(CA19-9)。日臨 48(Suppl): 931—933, 1990
- 5) Maekawa Y, Nakamura K, Nogami R: A case of dermatomyositis associated with pseudomyxoma peritonei originating from mucinous adenocarcinoma of the appendix. J Dermatol 19: 420—423, 1992
- 6) 辻野大二郎: CA19-9。久田欣一, 古館正徳, 佐々木康人ほか編: 最新臨床核医学。第2版, 金原出版, 東京, 1991, p576—577
- 7) 外山久太郎, 野登 誠, 坂口哲章ほか: CA19-9の測定と臨床的意義。癌の臨 31: 293—298, 1985

- 8) 石井完治, 小田正也, 風本真吾ほか: 特異な血清胆汁酸分画異常を示し, 胆管炎併発時に 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
- 9) 川本 徹, 斉藤 澄, 轟 健ほか: 抗 proliferating cell nuclear antigen (PNCA) 抗体を用いた肝門部胆管癌の細胞増殖能の研究—PNCA 発現と CEA, CA19-9, ならびに EGF receptor 発現との関係—. 日消病会誌 90: 144-153, 1993
- 10) 岸本秀雄, 二村雄次: 胆道上皮における CEA, CA19-9 の免疫組織学的研究—経皮経肝胆道鏡直視下生検材料を用いて—. 日消病会誌 83: 2402-2410, 1986

**Appendicitis with Elevation of Serum Carbohydrate Antigen 19-9
—Report of Two Cases—**

Toshiro Ogata, Naofumi Satoh, Susumu Ohwada*, Yoshiki Takai,
Isao Kobayashi, Masaaki Aiba, Kohsaku Iijima, Shinji Hasegawa,
Toshiaki Mishima and Yasuo Morishita*

Department of Surgery, Public Tomioka General Hospital

*Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine

We report two cases of appendicitis with the elevation of serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and normal serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels. The histological diagnosis was appendicitis with granulomatous change. CA19-9 levels decreased after surgery. Serum levels of CA19-9 may be elevated in both inflammatory and malignant disease of the gastrointestinal tract. If serum levels of CEA are within normal limits, the appendiceal disease may be benign despite of the elevation of CA19-9 levels.

Reprint requests: Toshiro Ogata Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine
3-39-15 Showa-machi, Maebashi-shi, 371 JAPAN