

AFP および CEA 産生性胆嚢癌の 1 切除例

本荘第一病院外科

市原 利晃 斉藤 孝 鈴木 克彦

症例は70歳の男性。上腹部痛を主訴に近医受診，腹部超音波検査にて胆嚢癌が疑われ，精査加療目的で当院入院した。入院時検査で AFP 336ng/ml，CEA 32ng/ml と上昇していた。入院時の腹部超音波検査，腹部 CT 検査，腹部 MRI 検査にて胆嚢壁に不整な肥厚を認めた。血管造影では胆嚢腫瘍に一致するドーナツ状の造影を認めた。以上より胆嚢癌の診断で肝切除 (S4a, S5, S6 と S8 の部分切除)，胆管空腸吻合術を施行した。切除標本では胆嚢に結節型 7×5×5cm 大の腫瘍を認め，腫瘍は漿膜面を越え，肝床，胆管側へ浸潤していた。病理組織所見から中分化型の胆嚢癌と診断された。術後42日目には AFP 4ng/ml，CEA 1.4ng/ml と減少していた。腫瘍マーカーの発現は局在が違っていた。AFP および CEA 産生性胆嚢癌の報告はまれであり，検索した範囲で本邦では20例をみるにすぎない。そのほとんどが肝転移を伴っていた。

はじめに

各種腫瘍マーカーは，担癌患者の診断治療や再発予後予測においてはその臨床的意義は大きい。癌胎児性蛋白である α -fetoprotein (以下，AFP) は Abelev ら¹⁾ により肝癌マウス血清中に発見されてから，肝細胞癌，胎児性癌の腫瘍マーカーとして用いられてきた。また，carcinoembryonic antigen (以下，CEA) は Gold ら²⁾ によって見出された糖蛋白で，消化器癌を中心とした腫瘍マーカーとして用いられている。最近，肝細胞や胚細胞腫瘍以外に AFP を産生する癌の報告例が散見されるが，AFP 産生胆嚢癌の報告例はまれである。今回，我々は AFP および CEA 産生性胆嚢癌の 1 切除例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：70歳，男性

主訴：上腹部痛

既往歴：53歳時，不整脈にて入院加療

現病歴：平成11年3月10日，上腹部痛が出現し，近医を受診した。腹部超音波検査にて胆嚢壁の著明な肥厚を認め，胆嚢癌が疑われたため，4月12日，精査加療目的で当院に紹介入院した。

入院時所見：身長167cm，体重65kg，血圧142/64，脈拍60/分，整。貧血，黄疸は認めないが，LDH 461IU/l，ALP 366IU/l，AFP 336ng/ml，CA19 9 38U/l

ml，CEA 32ng/ml と上昇していた。他は正常範囲であり，肝炎ウイルス反応は陰性であった。腹部 CT 検査

Fig. 1 Abdominal CT

a) Plain CT. b) Enhanced CT. CT showed irregularity of the gallbladder wall. A part of intrahepatic bile duct was dilated.

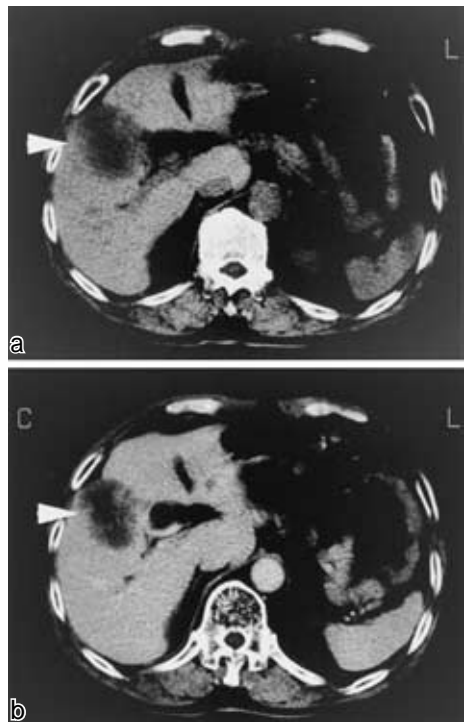
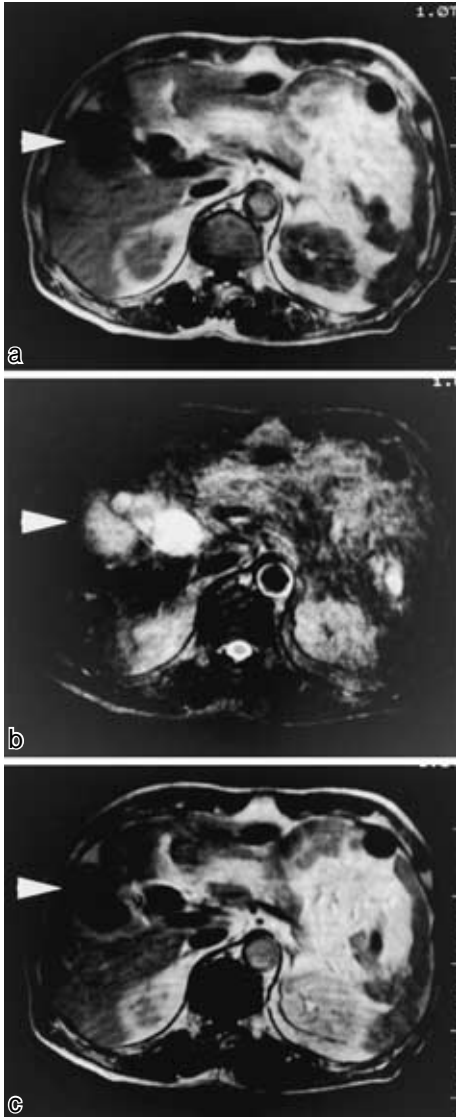


Fig. 2 Abdominal MRI

a) T1 weighted MRI revealed a hypointense lesion. b) T2 weighted MRI revealed a hyperintense lesion. c) Ga enhanced MRI. The gallbladder wall was irregularly enhanced.



では胆嚢壁に不整な肥厚を認め、肝との境界は不鮮明であった。また、S7、S8に肝内胆管の拡張も認められたが、その原因となるような結石や腫瘍は認めなかった (Fig. 1)。MRI 検査では、胆嚢は T1強調像で低信号、T2強調像で高信号で、ガドリウム造影で胆嚢壁が不整に造影された (Fig. 2)。ERCP では IHBD と CBD の拡

Fig. 3 Hepatic angiography revealed a hypervascular tumor surrounded by several thick vessels.

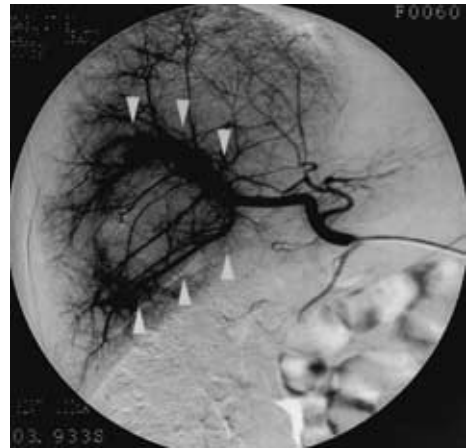


Fig. 4 The resected specimens

Resected tumor was 7 × 5 × 5 cm in size. The tumor invaded the liver bed and the intrahepatic bile duct. The arrow indicates the gall bladder.

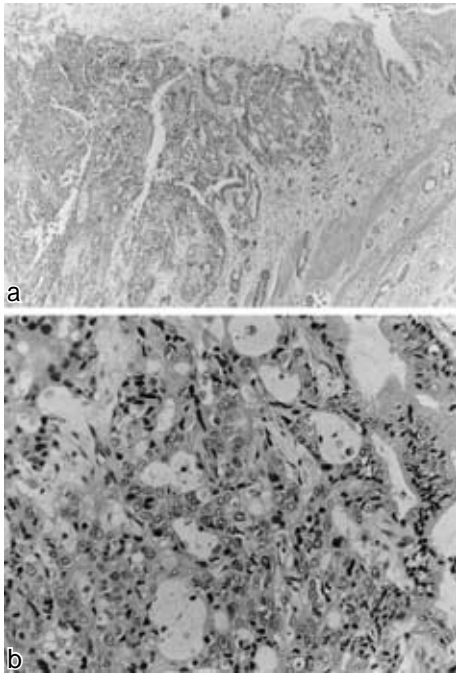


張を認めたが、胆嚢は造影されず、結石や腫瘍の所見も認められなかった。固有肝動脈の血管造影では胆嚢腫瘍に一致するドーナツ状の tumor stain を認めた (Fig. 3)。門脈に異常は認めなかった。以上より肝床部に浸潤した胆嚢癌の診断にて平成11年4月19日手術施行した。

手術所見：胆嚢は全体が腫瘍で肝床部に深く浸潤し、直径5cm 大で、胆管前区域枝への浸潤も認めた。肝転移は認めなかった。また、胆嚢内に結石は認めなかった。そのため、肝切除 (S4a、S5、S6と S8の部分切除)、胆管空腸吻合術を施行した。

切除標本所見：胆嚢に結節型7 × 5 × 5 cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 4)。S₂、Hinf₃、H₀、Binf₂、PV₀、A₀、

Fig. 5 Microphotograph. Hematoxylin Eosin staining a) $\times 10$. b) $\times 50$. Histopathological diagnosis was moderately differentiated adenocarcinoma of the gallbladder.



P₀, N(-)で Stage IVbであった。

病理組織所見：中分化型の胆嚢癌と診断された (Fig. 5)。肝内胆管への浸潤を認め、また、漿膜も越えていた。免疫染色では AFP は胆嚢粘膜側に、CEA は肝への浸潤部に発現していた (Fig. 6)。

術後経過：術後22日目の AFP は5ng/ml と正常化し、術後42日目の CEA も1.4ng/ml と正常化していた。術後38度台の発熱が持続したが、徐々に解熱、軽快し、術後67日目に退院した。術後約1年たつが、再発などは認めていない。

考 察

AFP は胎生期に肝および yolk sac で産生される胎児血清中の主要蛋白の1つで、原発性肝癌や胎児性癌の腫瘍マーカーとして臨床的に広く用いられている¹⁾。最近では、肝癌以外で胃癌や膵臓癌などでも AFP が上昇する例が認められている。一方、CEA は、胎児消化器粘膜と共通の抗原を持つ内胚葉由来の消化管粘膜の癌化に際して特異的に出現する抗原であり^{2)B)}、微量ではあるが、大腸粘膜にも存在していることが明らかになっている。AFP および CEA の産生部位については、腫瘍細胞自体から産生されている例と、肝転移巣周囲の肝細胞から産生されている例とが報告

Fig. 6 Immunohistochemical staining $\times 50$

a) AFP was detected in the mucosa of the gallbladder. b) control. c) CEA was observed in the invasive tumor cells in the liver. d) control

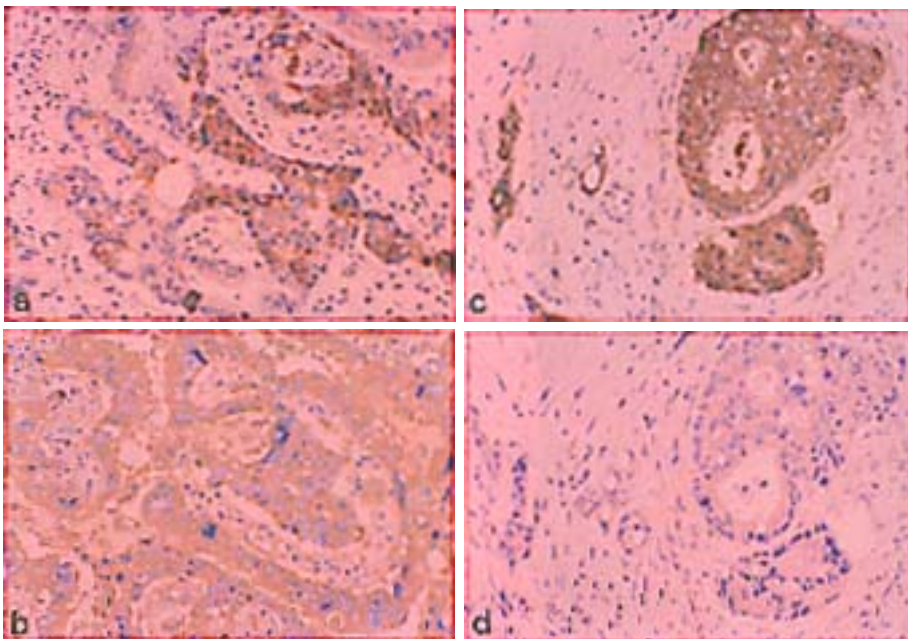


Table 1 Case reports of gallbladder carcinoma producing AFP

age	sex	serum AFP (ng/ml)	serum CEA (ng/ml)	histology	liver metastasis	operation	author	journal
1. 71	F	3,000	/	tub	+	laparptomy	Kakuta	Sogo Rinsho 25 : 2405, 1976
2. 70	F	4,500	/	pap	+	cholecystectomy (palliative)	Miyasaka	Jpn J Clin Radiol 23 : 589, 1978
3. 66	M	320	/	por	+	laparptomy	Kim	JJCC 25 : 1437, 1979
4. 68	F	1,800	18.5	tub		laparptomy	Miyasaka	Jpn J Gastroenterol 77 : 513, 1980
5. 34	M	347	3.3	med, tub	-	cholecystectomy hepatectomy (curative)	Iwase	Jpn J Gastroenterol Surg 18 : 2073, 1985
6. 71	M	3,600	/	adeno	+	Longmire (palliative)	Aoyagi	Jpn J Gastroenterol Surg 18 : 518, 1985
7. 74	F	48	/	pap, med	-	cholecystectomy (curative)	Miyoshi	Jpn J Gastroenterol Surg 19 : 1411, 1986
8. 66	F	232.2	/	tub ₂	-	cholecystectomy (curative)	Takano	J Jpn Soc Clin Surg 47 : 73, 1986
9. 68	F	10,000	/	adeno	-	cholecystectomy hepatectomy (curative)	Miyoshi	Jpn J Gastroenterol 83 : 299, 1986
10. 57	F	7,591	130.1	tub	-	cholecystectomy hepatectomy (curative)	Seki	Gastroenterol Surg 13 : 1977, 1990
11. 63	M	1,326	71.8	pap	-	cholecystectomy hepatectomy (curative)	Takahashi	Kan Tan Sui 21 : 125, 1990
12. 70	M	336	32	med	-	cholecystectomy hepatectomy (curative)	Our case	

されているが、ほとんどの症例が腫瘍細胞から産生されていると考えられる⁴⁾。中野ら⁵⁾によると、AFPは未分化な癌細胞、CEAは分化度の高い癌細胞、中間の形態を示す部位ではAFPおよびCEA両者が産生されたと報告されている。また、Onoら⁶⁾はAFPは乳頭腺癌、CEAは管状腺癌と、発生の違う細胞から産生されると報告している。本症例でもAFPとCEAは産生部位が異なっており、発生の違う細胞から産生されると考えられる。

AFP産生胆嚢癌の本邦報告例は本症例を含め、今回検索しえた範囲では38例で、その38例の治療法をみると、手術を施行したのは12例しかない(Table 1)。根治的に切除できたのは自験例を含め7例にすぎなかった。他は姑息的胆嚢摘出術1例、減横術1例、試験開腹3例であった。また、38例中AFPおよびCEA産生性の胆嚢癌は20例をみるにすぎなかった^{5,7,8)}。男女比は1:5と女性に多く、年齢は平均67.5歳と中年に多かった。38例中31例は肝転移を伴っており、根治手術が少ない原因と考えられた。一般的には胆嚢癌の早期発見は困難であり、腫瘍マーカー陽性例はほとんどが進行癌であるとの報告もある⁹⁾。特に、AFP産生胆嚢

癌の臨床的特徴は、肝転移しやすく悪性度が高いことであり、手術後1年生存した例は本症例を含め3例のみであった^{10,11)}。自験例では近医で施行された超音波検査で胆嚢癌が疑われたが、超音波検査で何らかの胆嚢病変を認めた場合には、少なくとも2~3か月ごとの超音波検査での経過観察は必要である。そして、胆嚢癌が否定できない場合には、腫瘍マーカーのチェック、CT、MRIなどの画像診断が必要であると思われる。しかし、早期の発見は困難であり、開腹手術および術中迅速病理診断に委ねることも重要な選択であると考えられる。

文 献

- 1) Abelev GI, Perova SD, Karaukova NI et al : Production of embryonal α -globin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation 1 : 174-180, 1963
- 2) Gold P, Freedman SO : Demonstration of tumor-specific antigen in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121 : 439-462, 1965
- 3) 佐々木亮 : 胆道癌における癌関連糖鎖抗原免疫組織学的研究. 日外会誌 90 : 1976-1988, 1989

- 4) 木村 薫, 田中文彦, 加藤慎一ほか: AFP および CEA 産生性胆嚢癌の一例. 慈恵医大誌 111: 517-523, 1996
- 5) 中野正人, 中谷 晃, 鮫島恭彦ほか: AFP, CEA 産生性胆嚢癌の 1 剖検例. 病理と臨 4: 1101-1105, 1986
- 6) Ono T, Komatsu M, Hoshino T et al: Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 producing gallbladder cancer. J Gastroenterol 31: 742-746, 1996
- 7) 佐藤大治, 野口誠司, 神田和久ほか: AFP が高値を示した胆嚢癌の 1 症例. 肝胆膵 17: 359-363, 1988
- 8) Ikeda M, Okada S, Morozumni A et al: Alpha fetoprotein producing carcinoma of the gallbladder associated with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system: early detection through an attack of acute pancreatitis. Gastroenterol Jpn 27: 668-673, 1992
- 9) 小野良樹, 杉山尚子, 阿部真弓ほか: 胆嚢癌の早期発見をめぐる諸問題. 消集検 35: 285-289, 1997
- 10) 関 誠, 堀 雅晴, 高木園夫ほか: α -fetoprotein 陽性胆嚢癌の 1 切除例. 消外 13: 1977-1984, 1990
- 11) 高野靖悟, 永谷 計, 植田利貞ほか: AFP 高値を示した胆嚢癌の 1 例. 日臨外医会誌 47(抄): 73, 1986

A Case of Alpha-fetoprotein, Carcinoembryonic Antigen-producing Gallbladder Cancer

Toshiaki Ichihara, Takashi Saito and Katsuhiko Suzuki

Department of Surgery, Honjo Daiichi Hospital

This report presents a 70-year-old man with gallbladder tumor, which was detected by ultrasonographic study at a near by clinic. The patient was referred to our hospital for further examination and treatment. On admission, alpha-fetoprotein (AFP) value was 336 ng/ml and carcinoembryonic antigen (CEA) 32 ng/ml. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging studies showed irregularity of the gallbladder wall. Angiography revealed a hypervascular tumor surrounded by several thick vessels. Based on a diagnosis of gallbladder cancer, partial hepatectomy (segment 4a, 5, and parts of 6 and 8) cholecystectomy and cholangiojejunostomy were performed. The resected tumor was 7 × 5 × 5 cm in size, and had invaded to the liver bed and the intrahepatic bile duct. Histopathological diagnosis was moderately differentiated adenocarcinoma of the gallbladder. On the 42th postoperative day, AFP was 4 ng/ml and CEA 1.4 ng/ml indicating normalized values. The localization of tumor markers was different in cancer cells. There have been 20 reports of AFP, CEA-producing gallbladder cancer in Japan. Almost all cases had liver metastasis.

Key words : alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, gallbladder cancer

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 730-734, 2000]

Reprint requests : Toshiaki Ichihara Department of Surgery, Ogachi Central Hospital 3-3-15 Omotemachi, Yuzawa, 012-0827 JAPAN