症例

白血球増多により発見されたCA19-9産生胃癌の1例

岐阜県立岐阜病院外科

河合 雅彦 今井 寿 井川 愛子
安田 邦彦 高橋 禎雅 山森 積雄

A Case of Carbohydrate Antigen 19-9 Producing Gastric Cancer with Leucocytosis

Masahiko KAWAI, Hisashi IMAI, Aiko IKAWA,
Kunihiko YASUDA, Yoshinori TAKAHASHI and Tsumio YAMAMORI

Department of Surgery, Gifu Prefectural Gifu Hospital

症例は53歳男性。会社の検診で白血球増多を指摘され近医で精査の結果、噴門部胃癌と診断され手術目的にて当科へ紹介された。入院時検査所見で白血球 $20,300/\text{mm}^3$ と著増しており、CA19-9が $1,395.5\text{U/ml}$ と著明高値を呈していた。UGI-GIFにて噴門部から食道へ浸潤する10cm大の2型腫瘍で生検ではtub 1であった。左開胸開腹にて胃全摘脾合併切除術を施行した。病理組織学的検査ではstage 1b根治度A、免疫組織染色にて腫瘍組織はCA19-9強陽性であった。術後白血球・血中CA19-9は正常化した。CA19-9術前著明高値は高度進行胃癌を予想させ実際に非切除・姑息切除に終わるケースも多いが、本例のごとく治癒切除可能なCA19-9産生胃癌が存在することを十分念頭において診断・治療にあたる必要がある。

索引用語：白血球増多 (leucocytosis), CA19-9産生胃癌 (CA19-9 producing gastric cancer)

はじめに

carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) は消化器癌のなかで膵臓・胆道癌に特異性が高いとされている¹⁾が、胃癌や大腸癌でも進行例では高値を示すことがあり、carcinoembryonic antigen (CEA) とともに最もよく利用される腫瘍マーカーの1つである。沖永ら²⁾は胃癌において、単に血清CA19-9が高値である血清CA19-9陽性胃癌と区別し、さらに切除胃癌組織にCA19-9が証明され、胃癌切除により血清CA19-9が正常化するものをCA19-9産生胃癌と定義したが、このような定義に該当する症例の報告は少ない^{3)~9)}。今回われわれは検診での白血球増多を契機に発見されたCA19-9産生胃癌といえる1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：53歳。男性。

主 訴：特になし。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1998年5月会社の検診にて白血球増多を指摘された。近医にて原因の精査中に行われた胃透視・胃内視鏡検査にて噴門部胃癌と診断され、手術目的にて当科紹介となった。

入院時現症：身長162.5cm，体重57kg，体温 37.0°C ，眼球結膜に黄疸なく，眼瞼結膜に貧血なし。胸腹部に異常所見なし。発熱・表在リンパ節腫脹なども認められなかった。

入院時検査成績：白血球 $20,300/\text{mm}^3$ と著明高値を示し，またCA19-9が $1,395.5\text{U/ml}$ と著増し

ていたが、その他大きな異常はなかった (Table 1)。

上部消化管造影所見：近医で行われた上部消化管造影にて胃噴門部から体部小彎に大きな腫瘤影あり。食道への浸潤が疑われた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡所見：体上部から体下部へ拡がる2～3型腫瘤と食道下部にも連続する約4 cmにわたる2型の腫瘤が認められ、生検では高分化型腺癌と診断された (Fig. 2)。

手術所見：遠隔転移は認められず1998年9月8日左開胸開腹にて胃全摘術および脾合併切除術 (D2) を施行した。surgical stageはP0, H0,

N1, SEでsStageIIIAであった。

摘出標本肉眼的所見：UM領域小彎から前壁に11×10cm大の2型腫瘤を認め、広汎に漿膜面への癌の露出が疑われた。また、食道に2型腫瘤の突出がみられた (Fig. 3)。

組織学的所見：pap～tub 1の像で脈管侵襲が強く、広汎に漿膜下へ浸潤するが、明らかな漿膜面への露出はなかった。pap, ss, int, INFα, ly 2, v2, n0, ow(-), aw(-)でfStage IB, 根治度Aであった (Fig. 4)。

免疫組織学的所見：CA19-9免疫染色にて腫瘍組織は強陽性であった (Fig. 5)。また、G-CSF・

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	20,300/mm ³ ↑	TP	6.4g/dℓ
	(Neutro 81%)	Alb	3.7g/dℓ
RBC	455×10 ⁴ /mm ³	T. bil	0.37mg/dℓ
Hb	13.6g/dℓ	BUN	11mg/dℓ
Ht	40.8%	Cr	0.7mg/dℓ
PLT	36.1×10 ⁴ /mm ³	Na	141mEq/ℓ
GOT	21IU/ℓ	K	5.3mEq/ℓ
GPT	16IU/ℓ	Cl	104mEq/ℓ
LDH	409IU/ℓ	AFP	2.4ng/ml
AMY	76IU/ℓ	CEA	1.3ng/ml
BS	110mg/dℓ	CA19-9	1,395.5U/ml ↑

Fig. 1 Upper GI series showed cardiac tumor with esophageal invasion.

Fig. 2 Gastrointestinal fiberoscopy revealed a type 2 tumor with esophageal invasion in the upper part of the stomach.

Fig. 3 Macroscopic features of resected specimen : The type 2 tumor was 11×10cm in size in the upper and middle part of the stomach. It had a type 2 growth to the esophagus.

Fig. 4 Histopathological findings: Papillary ~well-differentiated tubular adenocarcinoma invading the subserosa was noted (H. E.×50).

Fig. 5 Immunohistology. Most cancer cells were strongly positive for CA19-9 (×50).

AFP・CEA免疫染色は陰性であった。

術後経過は良好で術後第13病日白血球数は

7,800/mm³と正常化し、第23病日CA19-9も14.18U/mlと正常化した。術後第28病日全治退院した。退院後近医にてUFT 600mg/day, CDDP 10mg/weekで化学療法を継続していたが、術後10カ月多発性肺転移で再発し、現在外来通院にて化学療法中である。

考 察

CA19-9は1979年Koprowskiら¹⁰⁾によって報告されたヒト大腸癌株SW1116に対して作製したモノクローナル抗体NS19-9により認識される糖鎖抗原である。胃癌組織を抗CA19-9抗体を用いて酵素抗体法により染色した場合のCA19-9陽性率は54.5~64.3%^{11)~13)}と比較的高率であり、末梢血中のCA19-9陽性率は22.9~37.9%程度^{11)14)~16)}であるが、病期の進行に伴い、陽性率は30~75%と上昇し、進行度と再発の診断に有用であるとされる。

胃癌において血清陽性率の高いCA19-9について血清陽性率の低いAFP産生胃癌のごとくCA19-9産生胃癌として特別扱いされることは稀である。そこで、もう少し狭義のCA19-9産生胃癌を沖永らは前述のごとく定義している。さらに望ましい条件として他の腫瘍マーカーが陰性であることを上げている。本例ではこれら全ての条件を満たしており純粋に狭義のCA19-9産生胃癌と言えた。

しかし、必ずしも進行癌に限らずCA19-9が術前高値を示した早期胃癌の症例も報告されている⁵⁾⁸⁾⁹⁾。つまり、末梢血中にCA19-9が流出しやすい何らかの機序が働いていると考えられる。

末梢血中CA19-9上昇の機序として、癌細胞で産生されたCA19-9が細胞外粘液中に排出され、毛細リンパ管を経由して末梢血中に移行するとの説を支持する意見が多い¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が、近¹⁹⁾は産生細胞が直接血液中へ入ると述べ、井藤ら²⁰⁾は血清CA19-9値は単にその陽性細胞に数的依存性を示すと報告し、統一した見解は得られていない。したがってリンパ管侵襲あるいはリンパ節転移との関連があるとする研究¹²⁾¹⁴⁾¹⁸⁾がある一方で、必ずしも関連がないとする報告もある¹¹⁾。本症例ではリンパ節転移は組織学的に証明されなかったが、

脈管侵襲はly 2, v 2 と高度であり胃癌組織内で産生されたCA19-9が静脈系であれリンパ管系であれ末梢血中に移行しやすい状態であったと考えられた。

また、本症例における白血球増多の機序としては感染を合併していた徴候はなく、腫瘍組織のG-CSF産生を示す所見は証明されなかった。この白血球増多は術後ただちに正常化しており、いわゆるparaneoplastic syndromeの1つであったと考えた。

血清CA19-9術前著明高値は高度進行胃癌を予測させ、実際に非切除・姑息切除に終わるケースも多い。血中CA19-9陽性例あるいは腫瘍組織CA19-9陽性例の5年生存率は各々陰性例に比べ、有意に低いという報告もある¹⁷⁾が本症例のごとく治癒切除可能な狭義のCA19-9産生胃癌が存在することを充分念頭において診断・治療にあたる必要がある。

おわりに

白血球増多により発見された、沖永らの定義を満たすCA19-9産生胃癌といえる1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第71回日本胃癌学会総会にて発表した。

参考文献

- 1) Del Villano BC, Brennan S, Brock P, et al: Radioimmunoassay for a Monoclonal Antibody-Defined Tumor Marker, CA19-9. Clin Chem 29: 549-552, 1983
- 2) 沖永功太, 横畠徳行, 治部達夫: CA19-9産生胃癌. 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ, 5, 消化管症候群, 日本臨床社, 大阪, 1994, p238-240
- 3) 西田康一, 吉川敏一, 垣見依子他: 免疫組織学的検討をおこなったCA19-9産生胃癌の1例. 外科診療27: 513-516, 1985
- 4) 高橋 豊, 磨伊正義, 荻野知已他: Alpha-feto-protein, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen CA19-9産生胃癌の1例. 日消外会誌19: 2421-2423, 1986
- 5) 朴 義男, 粉川隆文, 平山裕一他: CA19-9高値早期胃癌の1例. 京府医大誌100: 277-282, 1991
- 6) 浅見恵司: CA19-9産生胃癌の1例. 東京医師会誌45: 937-943, 1992
- 7) 岩瀬 豪, 今村陽一, 大西恭子他: 粘膜下腫瘍様形態を呈したCA19-9産生胃粘液癌の1例. 日消病会誌94: 746-750, 1997
- 8) 竹内邦夫, 都築 靖, 安藤 哲他: 血清CA19-9が高値を示した胃粘膜内癌の1例. 日臨外会誌59: 990-993, 1998
- 9) 田澤賢一, 黒田吉隆, 木村寛伸他: 術前血中CA19-9が高値を示した早期胃癌の1例. 日臨外会誌59: 994-998, 1998
- 10) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. So-mat Cell Genet 5: 957-971, 1979
- 11) 関川浩司: 胃癌・大腸癌におけるcarbohydrate antigen 19-9の臨床的検討—血清および免疫組織学的検討—. 日消外会誌19: 734-740, 1986
- 12) 多淵芳樹, 山口浩之, 齊藤洋一: 胃癌における腫瘍関連抗原CEAとCA19-9の末梢血中移行機序に関する臨床病理学的・免疫組織化学的研究. 日外会誌89: 1181-1191, 1988
- 13) 孝富士喜久生, 橋本 謙, 武田仁良他: 分化型早期胃癌, 異型上皮癌, 良性胃潰瘍におけるcarcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9の局在. 日消外会誌21: 2712-2715, 1988
- 14) 浜田吉則, 駒田尚直, 今林伸康他: 胃癌患者におけるcarbohydrate antigen 19-9の臨床的意義. 日消外会誌19: 909-913, 1986
- 15) 西田康一, 山本健夫, 吉岡敬治他: 胃癌診断における血清CA19-9測定の意義. 癌と化療13: 101-108, 1986
- 16) 国枝克行, 佐治重豊, 辻 恭嗣他: 胃癌患者における血清CA72-4の測定意義について—血清CEA, CA19-9との比較から—. 癌の臨38: 1077-1082, 1992
- 17) 沼部 聖: CA19-9陽性胃癌についての血清学および免疫組織学的検討. 昭和医会誌53: 146-155, 1993
- 18) 広瀬忠次, 生田目公夫: 胃癌におけるCEA, CA19-9の末梢血移行経路に関する検討. 日消外会誌27: 2079-2086, 1994
- 19) 近 裕: 胃癌におけるCEA, AFP, CA19-9の血中濃度と免疫染色による産生能との比較検討. 東京医大誌46: 555-562, 1988
- 20) 井藤久雄, 増田裕久, 中井隼雄他: ヒト胃粘膜, 腺腫および癌腫におけるcarbohydrate antigen (CA19-9)の免疫組織化学的検討. 病理と臨4: 1081-1088, 1986