症例報告

Sialyl Lewis^x が高値を示した胆管内乳頭状腫瘍の 1 例

馬越 通信¹⁾ 佐竹 昌也²⁾ 小林 芳生¹⁾ 進藤 吉明¹⁾
 齋藤 由理¹⁾ 田中 雄一¹⁾

¹⁾中通総合病院消化器外科

²⁾東京女子医科大学東医療センター外科

症例は 62 歳の女性で、胸部 X 線写真で左上肺野に異常陰影が指摘された。Sialyl Lewis^x（以下、SLX と略記）が 150 U/ml と高値であり、肺癌が疑われ気管支鏡下生検で中～高分化腺癌が診断された。また、腹部 CT では肝外側区域に約 7 cm 大の壁在結節を伴う嚢胞性病変を認めた。肺癌の治療を先行し左上葉切除術が施行された。根治切除できたが、術後、SLX が 2,000 U/ml 以上と急上昇した。PET-CT を施行したが異常集積を認めなかった。肝嚢胞性病変に対して嚢胞性肝腫瘍を疑い、肺切除術の 3 か月後に肝外側区域切除術を施行した。摘出した標本は一部に結節を伴う多房性嚢胞性病変であり、嚢胞液は粘液性であった。嚢胞液中の SLX は 2,000 U/ml 以上と高値であった。病理組織学的検査で胆管内乳頭状腫瘍の診断を得た。術後約 1 か月後に SLX は 40 U/ml と低下を認めた。SLX が高値を示した胆管内乳頭状腫瘍の 1 例を報告する。

キーワード：胆管内乳頭状腫瘍，胆管嚢胞腺癌，sialyl Lewis^x

はじめに

胆管内乳頭状腫瘍（intraductal papillary neoplasm of the bile duct；以下、IPNB と略記）は膵臓の膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm；以下、IPMN と略記）のカウンターパートとして WHO 分類で新たに提唱された疾患である¹⁾。この疾患は IPMN と同様に malignant potential があり外科的切除が必要と考えられているが、術前に病理組織学的検査を行うのは難しく、確定診断をつけるのは難しい。診断は腹部 CT や腹部超音波検査において特徴的な画像所見を認めれば比較的容易だが、特徴的な所見を認めない症例では困難である。血中腫瘍マーカーに関しては一部の症例に CEA，CA19-9 の上昇を認めることが報告されているのみで、特異的なマーカーは報告されていない。今回、我々は sialyl Lewis^x（以下、SLX と略記）が高値を示した IPNB の 1 例を経験したのでここに報告する。

症 例

症例：62 歳，女性

主訴：特記なし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：約 20 年前より慢性関節リウマチにて当院通院中。

現病歴：慢性関節リウマチにて当院内科通院中、定期検査の胸部 X 線写真で左上肺野に異常陰影が指摘

Fig. 1 Ultrasonographic examination revealed multiple cystic lesions inside the lateral segment lesion of the liver, which had contained papillary nodules.

された。SLX が 150 U/ml と高値であり、原発性肺癌が疑われた。気管支鏡検査および生検で中～高分化腺癌と診断された。また、腹部 CT では肝外側区域に約 7 cm 大の多房性嚢胞性病変を認め、壁の一部に壁在結節を伴い腫瘍性病変が疑われた。肺癌の治療を先行する方針とし、左上葉切除術を施行した。術後経過は良好で第 7 病日に退院となった。病理組織学的検査は papillary adenocarcinoma で、リンパ節転移を認めなかった。退院後、経過観察していたところ、SLX が 2,000 U/ml 以上と急上昇した。肺癌の再発、他病変を疑い FDG-PET を施行したが、FDG の異常集積は認めなかった。肝の多房性嚢胞性病変が SLX 高値の原因として考えられ、壁在結節を伴うことから嚢胞性肝腫瘍が疑われた。肺切除術の約 3 か月後に手術目的で再入院となった。

入院時現症：身長 155 cm、体重 53 kg、腹部は平坦で軟、術創はなかった。

入院時血液生化学検査所見：Hb 10.2/dl と軽度の貧血を認めたが、その他異常はなかった。腫瘍マーカーは SLX 2,000 U/ml 以上と異常高値を示した。その他の腫瘍マーカーは CEA 1.2 ng/ml、CA19-9 11.6 U/ml、AFP 4.0 ng/ml、PIVKA-II 14 AU/ml と正常範囲内であった。

腹部超音波検査所見：肝外側区域に多房性の嚢胞性病変を認め、内部に乳頭状の結節を認めた (Fig. 1)。

腹部造影 CT 所見：肝左葉外側区の嚢胞性病変を認め、一部に小さな壁在結節を伴っていた (Fig. 2)。

腹部 MRCP 所見：肝左葉外側区に全体として約 7 cm 大の多房性の嚢胞性病変を認めた (Fig. 3a)。

PET-CT 所見：FDG の異常集積は認めなかった (Fig. 3b)。

以上より、肝癌取扱い規約第 5 版補版における胆管嚢胞腺癌、もしくは WHO 新分類における IPNB や、胆管粘液嚢胞性腫瘍 (biliary mucinous cystic neoplasm；以下、肝 MCN と略記) を疑い外科的切除の方針とし、肝外側区域切除術を施行した。

手術所見：腹腔内には癒着、腹水などを認めなかった。肝外側区域に嚢胞性病変を認め、術中エコーにて観察すると、多房性で一部内部が乳頭状に増殖する嚢胞性病変を認めた。腫瘍は門脈臍部に接していたが、内側区域には及んでいなかった。18G 針で嚢胞を穿刺したところ透明な粘液を採取することができ、細胞診と SLX の測定を行った。細胞診の結果は class II であった。肝下面で門脈臍部を露出し、外側区域に向かう門脈枝および左肝動脈枝を結紮切離した。術中エコーで腫瘍と左肝静脈の位置関係を確認し、左肝静脈と腫瘍を切離側によけながら肝臓の切離を行った。肝臓を切離しながら B2、B3 の胆管を同定し、それぞれ根部で刺入結紮を加え切離した。左肝静脈起始部まで肝臓を切離した後に左肝静脈を切離し、肝外側区域切除術を行った。術中に採取した嚢胞液中の SLX は 2,000 U/ml 以上と高値であった。

Fig. 2 Abdominal CT showed cystic lesions with small nodules inside the lateral segment lesion of the liver (arrowheads).

Fig. 3 a: MRI showed a cystic lesion 7 cm in diameter inside the lateral segment lesion of the liver. b: PET showed no sign of accumulation of FDG suggestive of malignancy.

病理組織学的検査所見：肝外側区域に多房性の嚢胞性病変を認め、内部に透明な粘液と乳頭状増殖した腫瘍を認めた (Fig. 4a, b)。嚢胞の大部分は粘液産生を有する非浸潤性の腺癌で裏打ちされていたが、一部に腫瘍の浸潤性増殖が認められた。また、卵巣様間質は認められなかった。以上より、WHO 分類にお

Fig. 4 a: The resected specimen showed multiple cystic lesions and clear mucinous material inside the cysts. b: The cut surface of the resected specimen showed tumors with papillary growth.

Fig. 5 a: Most of the cysts were lined with adenocarcinoma with mucinous production. Ovarian like stroma was not observed. b: The tumor partly invaded the cystic wall (arrowheads). c: Immunohistochemically, the tumor cells were positive for SLX.

ける浸潤癌を伴う IPNB と診断された (Fig. 5a, b). また, 免疫染色検査を行ったところ SLX で陽性であった (Fig. 5c).

術後経過: 術後第 2 病日に経口摂取を開始した. 術後経過良好にて第 16 病日に軽快退院した. 術後約 1 か月の SLX は 40 U/ml と低下を認め, 術後半年経過した SLX は 35 U/ml と正常値となった. 術後約 1 年経過した現在も SLX の上昇, 再発を認めず, 外来通院中である.

考 察

従来、胆管囊胞腺腫・腺癌は肝癌取扱い規約第5版補版において、乳頭状増生を示す粘液産生性上皮で覆われた囊胞状の腫瘍と定義されてきた。しかし、近年、粘液産生性胆管腫瘍と胆管囊胞腺腫・腺癌において、前者は膵臓における IPMN のカウンターパートとして提唱されている IPNB に相当し、後者のうち卵巣様間質を伴う胆管囊胞腺癌は、病理組織学的類似性から膵粘液性囊胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm; 以下、MCN と略記) に相当するとの考え方が活発化してきていた。その流れを受け 2010 年に刊行された WHO Classification of Tumours of the Digestive System では cystadenocarcinoma の名称はなくなり、新たに肝 MCN と IPNB が加わった¹⁾。肝 MCN が胆管と交通のない、粘液産生性上皮より構成される囊胞性腫瘍と定義されることに對し、IPNB は粘液産生の多寡によらず胆管内腔に乳頭状増殖を示す胆管上皮性腫瘍と定義され、従来の胆管乳頭腫、胆管内発育型肝内胆管癌、乳頭型胆管癌、粘液産生胆管腫瘍、胆管囊胞腺腫の一部が包括された概念となっている。したがって、IPNB の画像所見も、び慢性胆管拡張を認めるもの、囊胞状腫瘍として認めるもの、胆管拡張は認めないが胆管内腔に腫瘤を認めるものとさまざまである²⁾。そのなかでも囊胞型の IPNB は肝 MCN と画像所見および病理組織学的検査所見において酷似しているが、膵 MCN のカウンターパートとされる肝 MCN には病理組織学的に卵巣様間質を認め、卵巣様間質の有無が両者の診断を分けるとされる¹⁾。従来の胆管囊胞腺腫・腺癌は、WHO の新分類における IPNB と肝 MCN が混在していた疾患と考えられるが、本症例では卵巣様間質を認めず、WHO の新分類における IPNB と診断した。

肝 MCN は卵巣様間質が存在することからその発生に原子卵巣原基の散布もしくは遺残が推測され、ほとんどの症例が中年の女性と報告されている³⁾。一方、IPNB は平均年齢が 65 歳、男女比は 16:11 と報告されており、IPMN と同様に多段階発癌経路が示唆され、胆道系の前癌病変と考えられている⁴⁾。こうした疫学的な特徴はあるものの、両者ともに臨床症状は上腹部不快感、腹部腫瘤触知など非特異的なものが多い。IPNB、肝 MCN を含めた肝囊胞性腫瘍は腹部 CT や、腹部超音波検査で多房性の囊胞内に乳頭状増生を示す腫瘍を認めれば臨床診断につながるが、単房性であったり、囊胞内乳頭状隆起を認めない症例もあり^{5)~7)}、この場合は単純性肝囊胞との鑑別が困難である。腫瘍マーカーに関しても、IPNB および肝 MCN の一部の症例に CEA、CA19-9 の上昇を認めることが知られているが^{6)~9)}、SLX に関しての知見は明らかでない。

SLX は癌細胞によって合成される糖鎖を特異的な単クローン抗体を用いて検出する腫瘍マーカー検査である。一般に偽陽性が少なく癌特異性の高い抗原とされており、主に肺癌、卵巣癌の腫瘍マーカーとして臨床応用されている¹⁰⁾。SLX の基幹構造である 2 型糖鎖は広く諸臓器の上皮細胞、腺細胞に発現しており、胆道系癌においても 36% で陽性となると報告されている¹¹⁾¹²⁾。しかし、消化器系癌では 1 型糖鎖を基幹とした CA19-9 のほうが高頻度に検出されるため、消化器系癌の診療において SLX が測定されることは少ない。胆管囊胞腺癌においては、CEA、CA19-9 の上昇を認めた症例、さらには囊胞内容液の CEA、CA19-9 を測定し高値を認めた報告例は散見されるが⁸⁾⁹⁾、1983 年~2013 年の医中誌で「胆管囊胞腺癌」で検索し、73 例の報告例のうち、腫瘍マーカーとして SLX の値に言及した胆管囊胞腺癌の報告例はなかった。IPNB および肝 MCN のそれぞれに関しては、WHO の新分類からまだ日が浅く、症例の十分な蓄積はなされていない。

本症例では肝切除前の SLX が異常高値を示しており、術後速やかに正常化した。また、囊胞内容液の SLX は 2,000 U/ml 以上と異常高値を示していたこと、免疫染色検査で SLX 陽性であったことから、腫瘍が SLX を合成していたと考えられる。SLX は IPNB において腫瘍マーカーとして有用である可能性が考えられたが、IPNB 自体がまれな疾患であること、新しい疾患概念であることからさらなる症例の蓄積が望まれる。

利益相反：なし

文献

- 1) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010. 417p.
- 2) 小坂 一斗, 蒲田 敏文, 小林 聡, 香田 渉, 南 哲弥, 龍 泰治, ほか. IPNB の画像診断と粘液産生. 胆と膵. 2013;34(5):381-7.
- 3) 米田 憲秀, 松原 崇史, 中村 功一, 小坂 一斗, 小林 聡, 瀧 圭一, ほか. 肝粘液性嚢胞性腫瘍 (画像所見を中心に). 肝・胆・膵. 2011;62(1):141-7.
- 4) 大塚 将之, 木村 文夫, 清水 宏明, 吉留 博之, 加藤 厚, 吉富 秀幸, ほか. IPNB: 粘液産生性, 非産生性を含めて. 肝・胆・膵. 2011;62(1):133-40.
- 5) 真鍋 達也, 武田 成彰, 阿部 祐治, 西原 一善, 勝本 富士夫. 肝嚢胞腺腫の3例. 日本臨床外科学会雑誌. 2001;62(4):1002-6.
- 6) 山本 栄和, 田中 明, 辻 勝成, 吉田 秀行, 前田 俊樹, 武田 亮二, ほか. 胆管嚢胞腺癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2000;33(2):215-9.
- 7) 三城 弥範, 常見 幸三, 豊田 昌夫, 仙崎 英人, 螺良 愛郎. 肝嚢胞として8年間経過観察されていた胆管内乳頭状腫瘍の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(2):456-60.
- 8) 鈴木 和夫, 平野 公通, 飯室 勇二, 杉本 貴昭, 宇山 直樹, 佐竹 真, ほか. 卵巣様間質を伴う胆管嚢胞腺癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2011;44(8):978-84.
- 9) 京兼 孝典, 柴原 弘明, 高見澤 潤一, 中村 勇人, 久世 真悟, 馬場 聡. 発生から浸潤癌に至るまでの自然史が観察できた胆管嚢胞腺癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2011;44(5):541-8.
- 10) 神奈木 玲児. 腫瘍マーカーの種類と特徴 SLX. 臨床と研究. 2011;88(8):952-6.
- 11) 井村 裕夫, 遠藤 治郎, 大倉 久直, 石井 勝, 有吉 寛, 阿部 令彦, ほか. 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (2) 各種悪性および非悪性患者血清の測定結果. 癌と化学療法. 1987;14(5):1322-31.
- 12) Kannagi R, Fukushi Y, Tachikawa T, Noda A, Shin S, Shigeta K, et al. Quantitative and qualitative characterization of human cancer-associated serum glycoprotein antigens expressing fucosyl or sialyl-fucosyl type2 chain polyactosamine. Cancer Res. 1986;46(5):2619-26.

CASE REPORT

Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct Showing High Serum Sialyl Lewis^x Level

Michinobu Umakoshi¹⁾, Masaya Satake²⁾, Yoshio Kobayashi¹⁾, Yoshiaki Shindo¹⁾,
Yuri Saitou¹⁾ and Yuichi Tanaka¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Surgery, Nakadori General Hospital

²⁾Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center EAST

A 62-year-old woman showed an abnormal shadow in upper left lung field in chest X-ray. Her sialyl Lewis^x (SLX) was 150 U/ml and lung cancer was suspected. Bronchoscopic biopsy was performed and the diagnosis of moderate to well-differentiated adenocarcinoma was obtained. Abdominal CT examination also showed a cystic lesion with a nodule approximately 7 cm in diameter in the lateral segment of the liver. We proceeded treatment of the lung cancer first, and the left upper lobectomy was performed. Curative resection was performed. However, after surgery, SLX elevated to more than 2,000 U/ml. FDG-PET CT examination was ordered, though only physiological accumulation was seen. With the diagnosis of cystic liver tumor, left lateral segmentectomy was performed 3 months after pulmonary resection. The resected specimen showed multilocular cystic lesions with nodules in part, and cystic fluid was mucinous. The SLX of cyst fluid was more than 2,000 U/ml. Histopathologically, the resected cystic lesions were diagnosed as intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB). SLX showed decreased 40 U/ml in about one month after the surgery. We report this rare case of IPNB which showed high serum SLX level.

Key Words: intraductal papillary neoplasm of the bile duct, cystadenocarcinoma, sialyl Lewis^x

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(11):690-696]

Reprint requests: Michinobu Umakoshi Department of Gastroenterological Surgery, Nakadori General Hospital
3-15 Minamidori Misonocho, Akita, 010-8577 JAPAN

Accepted: May 28, 2014