原 著

胆道癌の病理組織学的検討

—CEA および腸上皮化生との関連について—

京都府立医科大学第2外科学教室

井 口 公 雄 田 中 承 男 稲 葉 征四郎

山 岸 久 一 橋 本 勇

京都府立与謝ノ海病院外科 石 橋 治 昭

HISTOLOGICAL STUDY OF BILIARY CANCER —RELATIONSHIP BETWEEN CEA AND BILIARY CANCER WITH INTESTINAL METAPLASIA—

Kimio IGUCHI, Tsuguo TANAKA, Seishiro INABA,

Hisakazu YAMAGISHI and Isamu HASHIMOTO

Department of 2nd Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

Haruaki ISHIBASHI

Department of Surgery, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital

胃におこる腸上皮化生は、しばしば見られる所見であり、分化型胃癌の発生との関連が、種々、報告されている。しかし、胆道癌については、その発生母地と腸上皮化生との関連を検討した論文は、少ない。著者らは、最近2年間に経験した胆嚢癌3例と胆管癌3例について、癌病巣内および周辺非癌粘膜を病理組織学的に検索し、胆道粘膜の腸上皮化生と胆道癌の関連について考察を行なった。さらに、血中および胆汁中 CEA 値との関連についても検討を加えた。

胆道癌6例中、治癒切除1例、非治癒切除3例、非切除2例で、組織型は、腺癌3例、印環細胞癌、扁平上皮癌、組織型検索不能例、各々1例であった。血中 CEA 値は、6例中5例が5ng/ml以上であり、術後低下したのは、治癒切除しえた1例のみで、他は上昇した。血中 CEA 値は、手術の根治性を判定する指標となりうると考えられた。胆汁中 CEA 値は、腺癌・印環細胞癌に高く、これらの症例は、CEA 蛍光抗体染色間接法により検索したところ、組織内 CEA が陽性であった。また、慢性胆嚢炎5例とともに、H-E 染色、PAS 染色、Alcian-blue 染色、Masson Gomori 染色により、腸上皮化生を検討したところ、胆嚢炎5例中2例、周辺非癌粘膜4例全例に、刷子縁、杯細胞が認められた。しかし、Paneth 細胞は、全例に認められなかった。癌病巣内の腸上皮化生は、CEA 産生癌の2例に、刷子縁・杯細胞が認められた。以上のごとく、胆道粘膜における不完全型腸上皮化生が、胆道における腺癌の発生母地と推察された。

結 言

腸上皮化生は、胃においては、よく認められる所見であり、中村ら¹⁾は、腸上皮化生が分化型胃癌の発生母地であると考えており、その他にも、胃癌と腸上皮化

生との関連を述べている報告が多くみられる。胆嚢・胆管についても、1905年 Aschoff²⁾が炎症胆嚢粘膜に杯細胞や粘液腺を認めたと報告して以来、胆嚢粘膜の化生と癌の関連について検討されてきている。著者らは、

最近2年間に経験した6例の胆道癌症例について、癌病巣内及び周辺非癌粘膜の病理組織学的検索を行ない、さらに、血中、胆汁中CEAと組織内CEAについて検索し、胆道粘膜の腸上皮化生と胆道癌との関連について考察を行なったので報告する。

対 象

1979年から1980年の2年間に手術された胆嚢癌3例と胆管癌3例の6例であり、表1は、その一覧である。治癒切除1例、非治癒切除3例、非切除2例であり、性別は、胆嚢癌では、全例女性であり、胆管癌では、男性2例、女性1例であった。年齢は、胆嚢癌症例が、平均64歳、胆管癌症例が平均70.7歳であった。対照として、有石慢性胆嚢炎症例5例について、同様の検索を行なった。

方 法

1) 血中および胆汁中CEA値の測定

血中CEA値は、術前・術後に採血を行ない、胆汁中CEA値は、PTCDまたは、外胆汁瘻より胆汁を採取し、Roche社製キットによるZ-gel法で測定し、5ng/ml以下を正常範囲とした。

2) 病理組織学的検討

切除ないし試切した組織を、ホルマリン固定後、パラフィン包埋ブロックとし、4μの切片を作製し、Haematoxylin-Eosin(H-E)染色、Periodic acid Schiff(PAS)染色、pH 2.5 Alcian blue(A-B)染色、Masson Gomori変法を行なった。

3) 組織内CEAの検出

前述のパラフィン切片を、キシレンーアルコール系列で脱パラし、一次血清に、DAKO社製 anti CEA serum、二次血清にHoechstのanti rabbit IgG conjugated FITCを使用した蛍光抗体染色間接法を行ない、組織内CEAを判定した。なお、二次血清のみを反応させたものを対照として、特異蛍光を判定した。

成 績

1) 血中および胆汁中CEA値

血中CEA値は、表1に示すごとく、6例中5例が、5ng/ml以上であり、胆嚢癌症例と胆管癌症例を比較すると、前者の方がより高値を示していた。図1は、術前・術後の血中CEA値の変動を示している。治癒切除術を施行しえた症例4にのみ、術後の血中CEA値が、術前値より低下しており、他の症例では、横這いないし、次第に上昇する傾向がみられた。胆汁中CEA値は、4例について測定したが、症例2、症例3の2例に、各々、310、550ng/mlと非常な高値を示しており、他の2例は0.5ng/ml以下で、特に、症例1のように、血中CEA値が上昇して胆汁中CEA値が正常範囲内にある症例がみられた。なお、対照とした慢性胆嚢炎症例の血中CEA値は、全例、5ng/ml以下であった。

図1 血中CEA値の変動

表1 胆道癌症例の術前血中および胆汁中CEA値

patient	sex	age	diagnosis	operation	serum CEA	bile CEA	
case 1	T. H.	f.	68y.o.	gall bladder cancer	non - resectable case	10.4 ng/ml	< 0.5ng/ml
case 2	K. Y.	f.	54y.o.	gall bladder cancer	non - curative op.	42.0ng/ml	310 ng/ml
case 3	Y. A.	f.	70y.o.	gall bladder cancer	non - curative op.	19.0ng/ml	550 ng/ml
case 4	K. F.	m.	68y.o.	bile duct cancer	curative op.	7.5ng/ml	
case 5	K. O.	m.	70y.o.	bile duct cancer	non - curative op.	6.5ng/ml	
case 6	K. I.	f.	74y.o.	bile duct cancer	non - resectable case	1.9ng/ml	< 0.5ng/ml

表 2 胆道癌の組織学的検討一覧

	histological type	CEA	PAS	A-B	Paneth cell	Goblet cell
case 1	squamous cell carcinoma	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
case 2	signet ring cell carcinoma	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
case 3	tubular adenocarcinoma	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
case 4	tubular adenocarcinoma	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
case 5	tubular adenocarcinoma	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
case 6	unknown

図 2 慢性胆嚢炎組織像 (×200 PAS 染色) 刷子縁形成が見られる。

図 3 慢性胆嚢炎組織像 (×200 PAS 染色) 杯細胞が多数認められる。

2) 病理組織学的検討

対照とした有石慢性胆嚢炎症例 5 例の H-E 染色をみると、粘膜上皮のピラン、間質の線維増生、細胞浸潤等を認め、PAS、A-B 染色を行なうと、粘膜は、いずれにも陽性であり、図 2、図 3 にみられるごとく、5 例中 2 例に、内腔の自由表面に刷子縁がみられ、かつ、散在性に、杯細胞を認めた。しかし、H-E 染色および Masson Gomori 変法で、Paneth 細胞を検索したが、全例に認めることはできなかった。ついで、胆道癌症例についてみると、表 2 に示すように、6 例中 5 例に組織型が判明しており、症例 1 が扁平上皮癌、症例 2 が印環細胞癌、症例 3、4、5 は、管状腺癌であり、症例 6 は組織型不明であった。まず、各々の周辺非癌粘膜の状態を検索したが (症例 1 は、癌病巣部のみ試切されており、周辺粘膜を検討できなかった)、4 例全例に、前述のごとき慢性炎症所見がみられ、2 例に、化生変化が認められた。しかし、Paneth 細胞は認めなかった。癌病巣について検索すると、5 例中 2 例に、刷子縁と杯細胞を認め、不完全腸上皮化生の所見であった。

3) 蛍光抗体染色による検討

胆嚢炎症例 5 例および胆道癌症例 5 例について、CEA 蛍光抗体染色を行なったところ、胆嚢炎症例および症例 1・症例 5 は、組織内 CEA が陰性であり、症例 2、3、4 は、組織内 CEA が陽性であった。図 4 は、症例 2 の H-E 染色で、signet ring cell carcinoma を示している。図 5 は、その A-B 染色である。PAS 染色でも同様の染色性を示し、集簇した signet ring cell が、A-B、PAS 陽性のムチンを胞体内に含有していることがわかる。図 6 は、この CEA 蛍光抗体染色である。圧排された核以外の細胞質および細胞膜に、CEA が検出される。図 7 は、症例 3 の H-E 染色で、組織学的に、tubular adenocarcinoma であった。図 8 は、その A-B 染色で、PAS 染色でも同様であった。A-B、PAS 陽性のムチンを有する杯細胞が多数認められる。これらの癌病巣内の杯細胞は、ムチンを多く胞体内に含有し、核を基底部に圧排しているものから、少量のムチンを含有するものまで種々の状態が観察された。図 9 は、その CEA 蛍光抗体染色である。管腔を形成する細胞の細胞膜および管腔に分泌された粘液に CEA

図4 症例2の組織像(×100 H-E 染色)印環細胞が集簇している。

図7 症例3の組織像(×40 H-E 染色)分化した tubular adenocarcinoma である。

図5 症例2のA-B 染色(×100)印環細胞内のムチンはA-Bに陽性である。

図8 症例3のA-B 染色(×100)腺癌病巣内に不規則な形のA-B陽性ムチンを有する杯細胞を認める。

図6 症例2のCEA 蛍光抗体染色(×200)細胞膜・細胞内ムチンにCEAが認められる。

図9 症例3のCEA 蛍光抗体染色(×100)管腔を形成する細胞及び管腔内粘液にCEAが認められる。

が検出され、特に、管腔側に蛍光が強い、いわゆる centroglandular pattern を示している。以上、組織内 CEA と血中、胆汁中 CEA 値の関係を表1・表2に示

したが、組織内 CEA 陽性例は、血中、胆汁中 CEA 値は上昇していた。さらに、組織内 CEA 陽性例は、癌病巣内に、PAS, A-B 陽性のムチンを含有していた。

図10 各種消化器疾患の血中 CEA 陽性率

考 察

1) 血中 CEA 値について

著者らの経験した各消化器疾患、特に、悪性疾患の血中 CEA の陽性率は、図10のごとくである。著者らは false-positive を減少させる意味で、5.0ng/ml を正常の上限として評価している⁴⁾。この基準によると、血中 CEA 陽性率は、図10に示したごとく、胃癌症例 20.9%、大腸癌症例 54.8%、良性消化器疾患 9.0% であり、胆道系悪性疾患症例は、50.0% であった。平井ら³⁾の集計でも、5.0ng/ml 以上を陽性とした場合、胃癌症例 24%、大腸癌症例 35%、胆道癌症例 38% の陽性率であり、著者の結果と同様、胆道癌症例の血中 CEA 陽性率は、大腸癌症例の陽性率とならび消化器癌の中でも高率であると言える。また、胆汁中 CEA 値についてみると、2 例に非常な高値を認めたが、これについては測定上の種々の問題点があり、今後さらに検討されなければならないが、組織内 CEA が陽性のものでは、胆汁中 CEA 値が上昇し、組織内 CEA が陰性のものでは、症例 1 のごとく、血中 CEA 値は上昇していても、胆汁中 CEA 値は正常範囲内であるという症例がみられ、腫瘍産生の CEA をつかまえるのには、胆汁中 CEA 値の方が適切なのかもしれない。今後、検討すべきであろう。さらに、術前・術後の血中 CEA 値の変動は、以前、著者ら⁴⁾が、大腸癌症例について報告したごとく、胆道系においても、手術の根治性を判定するのに有用なモニターと考えられ、術前・術後の経時的な測定が重要であると考えている。

2) 組織学的検討

胃癌の発生母地について、慢性胃炎や腸上皮化生との関連という面から検討した組織学的研究は、これまで多くみられる。しかし、胆道癌の発生母地について化生との関連で検討した報告は、いまだ少ない。慢性胆嚢炎・胆道癌の化生を検討することは、胆道癌の発生母地を知る大きな手がかりとなると考えられる。胆

道系の粘膜上皮に、腸上皮化生や異所腺を認めたという報告は、1905年の Aschoff²⁾にはじまり、Nicholson⁵⁾、Ansari⁶⁾、Järvi⁷⁾、Laitio⁸⁾、Boer⁹⁾等にもみられ、本邦でも、松峰¹⁰⁾、平井¹¹⁾、古味¹²⁾、小坂¹³⁾等が報告している。方法論としては、光顕的、電顕的方法以外に、テストテープ法を利用した肉眼的方法や免疫組織学、酵素組織学の応用によるもの等種々であるが、胃の化生とは少々ことなり、胆道粘膜の化生には、いくつかの特徴があるという報告が多い。慢性胆嚢炎において、著者らは、高頻度に、刷子縁や杯細胞を認めたが、平井らは、113 例の胆嚢粘膜を検討し、32% に杯細胞を認め、さらに炎症の程度の高度なものほど、その発現頻度が高かったと報告している。慢性炎症による再生機転として、化生が生じることが、十分推察される。Paneth 細胞についてみると、著者らの症例には、Paneth 細胞を認めることはできなかったが、他の報告でも、その頻度は、2.9% と低頻度であることが報告されていたり、adenoma の症例に、Paneth 細胞を認めたという荒木¹⁴⁾、Christensen¹⁵⁾の一例報告がみられるくらいで、全体として、Paneth 細胞を化生胆道粘膜に認める頻度は低いものと思われ、胆道粘膜における化生変化は、腸型吸収上皮、杯細胞・EC 細胞、Paneth 細胞を有する完全型は少なく、著者らの経験したような不完全型腸上皮化生が多いと考えられる。さらに、癌病巣内にも、杯細胞や刷子縁がみられることや、ヒト大腸癌由来の抗 CEA 血清により染色されてくることは、胆道癌の中に、腸型形質を有するものがあることを示唆するものである。森ら¹¹⁾は、CEA、ALP、IMA、M₁抗原を使用し、不完全型腸上皮化生が、CEA を発現する胃癌の前癌状態として重要であると述べている。血中・胆汁中 CEA 陽性率が高いことや、慢性胆嚢炎および胆道癌周辺粘膜、癌病巣内に高頻度に化生変化（主として、不完全腸上皮化生）をみることは、胆道粘膜の化生が、CEA 産生の腸型癌の母地となっていることを、十分、推察させるものであろう。

結 論

- ① 血中 CEA 値は、手術の根治性を判定するのに有用である。
- ② 血中・胆汁中 CEA 値陽性例は、組織内 CEA が陽性であった。
- ③ CEA 産生癌は、PAS、A-B 陽性のムチンを含有していた。
- ④ 慢性胆嚢炎・癌周辺粘膜に不完全腸上皮化生が多くみられ、胆道系の腺癌の発生母地と考えられた。

文 献

- 1) 中村恭一, 管野晴夫, 高木国夫 他: 胃癌の組織発生, 原発性微小胃癌を中心とした胃癌の光顕, 電顕的ならびに統計的研究, 癌の臨床, 15, 627—647, 1969.
- 2) Aschoff, L. : Bemerkungen zur pathologischen anatomie der cholelithiasis und cholecystitis. Uerhandl. Deutsch.path. Ges., 9 : 41—48, 1905.
- 3) 平井秀松: CEA-測定法とその臨床的検討, 日本臨床34 : 1274—1279, 1976.
- 4) 井口公雄, 田中承男, 橋本 勇他: 大腸癌における血中 CEA 値の臨床的評価—とくに血中 CEA 値と静脈侵襲および肝転移との関連, 癌の臨床, 15 : 1672—1676, 1980.
- 5) Nicholson, G.W. : Heteromorphoses (metaplasia) of the alimentary tract. J.Path.Bact., 26 : 399—417, 1923.
- 6) Ansari, I.H. : Papillom der gallenblase mit magenschleim-hautepithelien. Zbl.Allg.Path., 92 : 355—359, 1954.
- 7) Jarvi, O. : A review of the part played by gastro-intestinal heterotopias in neoplasmodiogenesis. Proc.Finnish.Acad. Sci.lett., 151—187, 1962.
- 8) Laitio, M. : Intestinal, gastric body- and antral type mucosal metasia in the gallbladder. Beitr. Path.Bd., 159, 271—279. 1976.
- 9) Boer, W.G.R.M. and Nairn, R.C. : Intestinal metaplasia in gall bladder : An immunohistological study. Pathology, 4, 129—132, 1972.
- 10) 松峯敬夫, 佐々木仁也, 青木幹雄他: 腸型胆嚢腺腫の1手術症例—胆嚢における上皮性腫瘍と腸上皮化生との関連について—, 日臨外会誌, 7 : 1067—1073, 1981
- 11) 平井真朗: 摘出胆嚢における化生の臨床病理学的検討—特に胆嚢癌組織発生の背景として—; 日消日消外会誌13(1) : 35—44, 1980.
- 12) 古味信彦, 宇高英寛, 池田正道他: 膵管胆道合流異常と胆道拡張症の上皮化生と発癌, 胃と腸, 16巻11号1177—1183, 1981.
- 13) 小坂 進, 山下正洋, 有塚史郎他: 胆道の腸上皮化生—とくに胆道癌との関連について—日外会誌第82回臨時増刊号, 246, 1981.
- 14) 荒木 攻, 田原栄一, 胆嚢における乳頭状腺腫に発生した早期癌の1自験例—本邦における胆嚢良性腫瘍の統計的観察—, 癌の臨床, 第21巻3号, 220—229, 1975.
- 15) Christensen, A.H. : and Ishak, K.G. : Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. Arch.Path., 90 : 423—432, 1970.
- 16) 森 武貞, 李 伯権, 門田卓士他: 胃の前癌病変と癌関連疾患: 外科治療, Vol 45, No1, 32—32—44, 1981.