症 例

粘液分泌が多量にみられた CA19-9 産生胃粘液癌の 1 例

山梨赤十字病院¹⁾, 昭和大学第 2 外科²⁾

星 野 光 典¹⁾²⁾ 石 井 博²⁾ 大 山 祥²⁾ 太 田 篤²⁾
村 井 紀 元²⁾ 新 谷 隆²⁾ 横 川 京 児²⁾ 草 野 満 夫²⁾
鈴 木 博¹⁾ 新 井 一 成¹⁾

CA19-9 産生胃粘液癌の 1 例を経験したので報告する。症例は 46 歳, 男性。検診で CA19-9 高値を指摘され, 精査により, 胃幽門前庭部の 1 型進行胃癌と診断された。1996 年 7 月 12 日幽門側胃切除, リンパ節郭清術を施行し, 病理所見では癌部の本体は粘液結節からなり, 免疫組織学的にも抗 CA19-9 抗体に染色され CA19-9 産生胃癌と診断された。血清 CA19-9 は胃切除と共に急速に低下し, 3 年経過した現在に至るまで正常値であるが, CA19-9 高値群は予後不良であるため今後も厳重な経過観察が必要であるものと考えられた。

CA19-9 産生胃癌の本邦報告例は, 9 例しかなくまた CA19-9 産生胃粘液癌は自験例も含め 2 例とまれな症例と考えられたため報告した。

索引用語: CA19-9 産生胃癌, 胃癌, 粘液癌

緒 言

今回, われわれは Carbohydrate Antigen 19-9 (以下 CA19-9) 産生胃癌の 1 例を経験した。CA19-9 は 1979 年 Korprowski¹⁾によって報告された消化器癌関連抗原であり, とくに肝癌および胆道癌に特異性が高いとされているが, 胃癌や大腸癌でも高値を示すことは周知であり, CEA と共に最も汎用されている腫瘍マーカーの一つである。われわれが検索した限りでは沖永²⁾が定義した CA19-9 産生腫瘍に合致する報告例は少ないが, 今回われわれは, 胃癌のなかでも頻度がまれな胃粘液癌で, かつ, CA19-9 産生胃癌と診断しえた症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 46 歳, 男性。

主訴: CA19-9 高値。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1996 年 5 月, 健診で血清 CA19-9 の高値を指摘され当院外来を受診し, 血液検査で血清 CA19-9 が 129.4U/ml と異常高値を示したため, 6 月精査のため入院とした。

入院時現症: 体格中等度, 栄養状態は良好。眼球・眼瞼結膜に貧血および黄疸を認めず, 腹部は平坦かつ軟で圧痛はなく, 肝脾は触知しなかった。表在リンパ節は触知せず, その他に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見: 血算, 血液生化学検査に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーでは血中 AFP, CEA は正常範囲であったが, 血中 CA19-9 値は 450U/ml と異常高値を示していた (表 1)。

上部消化管造影検査: 胃前庭部後壁に表面平滑な辺縁平滑で半球状の隆起性病変が認められた (図 1)。

表 1 入院時血液検査結果

Blood analysis			
WBC	7000/mm ³	T-Cho	199mg/d
RBC	509 万 /mm ³	TG	114mg/dl
Hb	16.1g/dl	BUN	19mg/dl
Ht	46.2%	Cre	0.9mg/dl
PLT	26.1x10 ⁴ /mm ³	UA	5.6mg/dl
Blood chemistry			
TP	7.1g/dl	Amy	78lu/l
ALB	4.5g/dl	T-B	1.0mg/dl
GOT	26lu/l	D-B	0.3mg/dl
GPT	33lu/l	Tumor marker	
ALP	164lu/l	CEA	0.9ng/ml
LDH	275lu/l	AFP	21U/ml
γ-GTP	48lu/l	CA19-9	450U/ml
LAP	68lu/l		

1999 年 9 月 3 日受付 2000 年 1 月 12 日採用

図1 上部消化管検査：胃前庭部に隆起性病変が認められた（矢印）。

図2 上部消化管内視鏡検査：胃前庭部小弯後壁より立ち上がりの急峻で表面に黄白色の粘液が付着した隆起性病変が認められた（矢印）。

上部消化管内視鏡検査：胃前庭部小弯後壁より立ち上がりの急峻で表面に黄白色の粘液が付着した隆起性病変が認められ、生検で Group V，低分化型腺癌の診断が得られた（図2）。

腹部 CT：胃前庭部後壁に限局性の壁の肥厚が認められたが、明らかなリンパ節腫大はみられず、また、

図3 腹部 CT：胃前庭部後壁に限局性の壁の肥厚が認められた（矢印）。

図4 切除標本：胃幽門小弯に35×40mmの1型の病変を認めた（矢印）。

その他の臓器に異常は認められなかった（図3）。

腹部超音波検査，胸部 CT，注腸検査を施行したが，異常は認められなかった。以上から，1 型胃癌と診断し，1996年7月12日手術を施行した。

手術および切除標本肉眼所見：全麻下に開腹したところ，胃前庭部小弯後壁に腫瘍があり，触診上，漿膜下浸潤が疑われた。腫瘍と隣との癒着や肝転移および腹水はなく，術中超音波検査を施行したが，脾臓に異常は認められなかった。幽門側胃切除術，D2 リンパ節

図5 a 病理組織学的所見：腫瘍は粘液癌で、深達度はseにまで達していた。

b 免疫組織学的染色：癌細胞の細胞質と管腔内の粘液にCA19-9の陽性所見が認められた。

$\frac{a}{b}$

郭清術を施行し、切除標本では幽門部小弯に35×40 mmの1型の腫瘍が認められた(図4)。

病理組織学的所見：癌部の主体は粘液結節からなり、粘液内には異型の強い癌細胞が認められ、また、印環細胞が浮遊している所見もみられた(図5 a)。進行度は、pT3, pN1, sH0, sP0, sCY0, fStageIIIA²⁾であった。

免疫組織学的所見：抗CA19-9モノクローナル抗体(セントコア社製)を用いた酵素抗体法による免疫染色では、粘液結節と異型腺管を構成する癌細胞の細胞質および管腔内の粘液に陽性所見が認められた(図5 b)。

CA19-9の推移：入院時、CA19-9は450U/mlと異

図6 血清CA19-9の経時的推移

常高値をしめしたが、術後第三病日で36.9U/ml、同年8月1日には15U/ml、9月には3.7U/ml以下で1999年7月現在も維持正常である(図6)。

考 察

CA19-9は1979年Koprowski¹⁾によって報告された糖鎖抗原で、結腸癌培養細胞SW1116によって免疫されたマウス脾細胞のハイブリドーマから選ばれたモノクローナル抗体により認識された抗原である。またこの抗原の決定基は細胞膜由来のmonogangliosideで、Lewis血液抗原Le^aの糖鎖抗原にシアル酸がついた構造をもっている。CA19-9は消化器癌の中でも膵臓、胆道癌に特異性が高いとされているが、胃癌や大腸癌でも高値を示すことがあり、最もよく利用される腫瘍マーカーの一つである。胃癌における血清のCA19-9陽性率は30%～40%であるとする報告¹⁾⁴⁾⁶⁾が多い。組織標本を抗CA19-9抗体を用いた酵素抗体法により特殊染色した場合の陽性率は比較的高率であり多淵⁷⁾は62.3%で関川⁴⁾は54.5%に陽性であったと報告している。

血清CA19-9陽性胃癌とCA19-9産生胃癌とが同義語として使用されることは珍しくない。そこで沖永³⁾は1)血清CA19-9が高値である2)胃癌組織内にCA19-9の存在が確認される3)胃癌組織の切除によって血液中のCA19-9の低下が確認されるという3点を満たすものをCA19-9産生胃癌と定義した。自験例は沖永らの定義を満たしておりCA19-9産生胃癌と診断してよいと思われる。本邦において、血清CA19-9陽性で免疫組織学的にもCA19-9が証明された胃癌報告例は自験例を含めて、いまだ9例^{9)~10)}のみである(表2)。9例中、男性5例、女性4例。年齢は43歳～80歳。9例のうち6例は進行癌で、3例が早期癌で診断された。組織型は4例が中分化型腺癌で低分化型腺癌2例、印環細胞癌1例、粘液癌2例である。粘液癌は2例のみで、ましてや粘液癌の本邦における出現頻度が全胃

表 2 CA19-9産生胃癌 本邦報告例

報告者	性別	年齢	
西田ら	M	51	pm,siq,INF γ ,ly1,v0
高橋ら	F	60	ss,mod,その他不明
古倉ら	F	43	mod,その他不明
朴ら	F	58	sm,mod,INF β ,ly0,v0,n0
浅見ら	F	71	ss,mod,ly1,v0,n1
岩瀬ら	M	80	se,muc,その他不明
竹内ら	M	75	m,por,mod,INF γ ,ly0,v0,n0
田澤ら	M	62	m,por,ly0,v0,n0
自験例	M	46	se,muc,INF β ,ly1,v1,n1

癌のうちで4.15%(302/7283)^{17)~19)}と低率であり、冲永らの定義に該当するCA19-9産生胃粘液癌の報告はきわめてまれである。癌で産生されたCA19-9の末梢血への移行には何らかの機序が存在すると考えられている。近々²⁰⁾によると、産生細胞が直接血中へはいる可能性が高いとし、多淵ら⁷⁾はリンパ管侵襲により経リンパ的に移行するとしている。浜田ら⁸⁾によれば、胃癌所属リンパ節への転移が進展するにつれて血清CA19-9の平均は上昇傾向を認めるも有意差はなく、CA19-9高値がリンパ節転移を反映するとは言い切れないとしている。川本ら²¹⁾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、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報告している。CA19-9で染色される癌細胞の部位は、検索した限りでは印環細胞癌、中分化型腺癌では細胞質であるが、本例の様な粘液癌の場合は粘液結節が染色された。自験例では、抗CA19-9で腫瘍の大部分を占める粘液結節が染色されたことと上部消化管内視鏡検査で腫瘍の表面に大量に粘液が付着していたことを考慮すると細川ら²²⁾の報告のように、CA19-9が大量に癌細胞で産生され、末梢血に流出し血清CA19-9が異常高値を示したものと考えられた。

自験例は、fStageIIIAであり、また、CA19-9 $\geq$ 50U/mlの高値群は、予後が不良であるとの報告もみられ²³⁾現在CA19-9値は正常値であるが、今後厳重なる経過観察が必要と思われた。

結 語

血清CA19-9高値を示した胃粘液癌に対し免疫組織学的検討を加えCA19-9産生胃粘液癌と診断した1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genet 5: 957—972, 1979
- 2) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約，改訂第13版，金原出版，東京，1999
- 3) 冲永功太，横島徳行，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(上巻)，日本臨床社，大阪 1994，p238—240
- 4) 関川浩司：胃癌・大腸癌におけるCarbohydrate antigen 19-9の臨床的検討。日消外会誌 19: 734—740, 1986
- 5) 石田正夫，梶田芳弘，中嶋良行：新しい腫瘍関連抗原CA19-9測定の臨床的意義。基礎と臨床 17: 371—378, 1983
- 6) 浜副隆一，古賀成昌，前田迪郎：胃癌患者血清中のtissue polypeptide antigenとcarbohydrate antigenの臨床的評価。日消外会誌 20: 29—33, 1987
- 7) 多淵芳樹，山口浩之，斉藤洋一：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・免疫組織学的研究。日外会誌 89: 1181—1191, 1988
- 8) 浜田芳則，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
- 9) 西田康一，吉川敏一，垣見依子他：免疫組織学的検討を行ったCA19-9産生胃癌の一例。外科診療 4: 513—516, 1985
- 10) 高橋 豊，磨伊正義，荻野知巳他：Alpha-phetoprotein, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9産生胃癌の一例—免疫組織学的検討—。日消外会誌 19: 2421—2423, 1986
- 11) 古倉 聡，森田 豊，上田茂信他：血清CA19-9が異常高値を示し，AFP, CEA, HCGも高値であった胃癌の1例。日消病会誌 84: 2456, 1987
- 12) 朴 義男，粉川隆文，平山裕一他：CA19-9高値早期胃癌の一例。京府医大誌 100: 277—282, 1991
- 13) 浅見恵司：CA19-9産生胃癌の一治験例。東京医師会誌 45: 937—943, 1992
- 14) 岩瀬 豪，今井陽一，大西恭子他：粘膜下腫瘍形態を呈したCA19-9産生胃粘液癌の1例。日消病会誌 94: 746—750, 1997
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 山際裕史: 胃腸管の膠様癌 (collid carcinoma), 臨病理 33: 924—928, 1985
- 18) 佐々英達, 嘉納 勇: 胃粘液癌と大腸粘液癌との比較研究. 日消病会誌 76: 659—667, 1979
- 19) 竹下公矢, 神戸文雄, 丸山道生他: 胃膠様腺癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 19: 1711—1717, 1986
- 20) 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
- 21) 川本 徹, 斉藤 澄, 轟 健他: 抗 proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 抗体を用いた肝門部胆管癌の細胞増殖能の研究—PCNA 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
- 22) 細川 治, 山道 昇, 山崎 信他: 早期胃膠様腺癌の検討. 癌の臨 4: 1081—1088, 1986
- 23) 谷口哲也, 澤田 隆, 清水 哲他: 胃癌における術前 CEA, CA19-9 値と手術予後についての検討. 日臨外医会誌 58: 2499—2504, 1997

A CASE OF CARBOHYDRATE ANTIGEN 19-9 PRODUCING GASTRIC MUCINOUS ADENOCARCINOMA WITH TOO MUCH MUCOUS SECRETING

Mitsunori HOSHINO¹⁾²⁾, Hiroshi ISHII²⁾, Sho OYAMA²⁾, Atsushi OHTA²⁾,
Noriyuki MURAI²⁾, Takashi NIIYA²⁾, Kyoji YOKOKAWA²⁾, Mitsuo KUSANO²⁾,
Hiroshi SUZUKI¹⁾ and Kazusige ARAI¹⁾

¹⁾Yamanashi Red Cross Hospital

²⁾Second Department of Surgery, Showa University

We report a rare case of carbohydrate antigen (CA) 19-9 producing mucinous gastric cancer with too much secreting. A 46-year-old man was pointed out high value of serum CA19-9 by a routine health examination. So He was admitted to the hospital in order to rule out malignant disease. He was diagnosed as having advanced gastric cancer at the posterior wall on the antrum by gastrointestinal endoscopy.

Distal gastrectomy with regional lymph node dissection was performed. Microscopic examination revealed that the cancer was arose from mucous nodose and immunohistochemical stain of the resected material was positive for anti-CA19-9 monoclonal antibody was positive. The value of serum CA19-9 increased after admission and remarkaably decreased to the normal range after the gastrectomy. The normalized CA19-9 level has been kept up to nou for 3 years. Patients group with high CA19-9 valeu has a poor prognosis, and hence further strict observation of his clinical course will be nessessary.