

血中 CA 19-9, DUPAN-2, SPan-1 値が異常高値を示した Mirizzi 症候群の 1 例

国保中央病院外科(旧大三輪病院)

小山 文一, 吉川 高志, 内藤 梓, 浅生 幸郎

奈良県立医科大学第 1 外科学教室

中野 博重

A CASE OF MIRIZZI SYNDROME WITH ABNORMALLY HIGH LEVELS OF CA 19-9, DUPAN-2, AND SPAN-1

FUMIKAZU KOYAMA, TAKASHI YOSHIKAWA,
AZUSA NAITO and YUKIO ASO

Department of Surgery,

National Insurance Union Medical Center of Nara

HIROSHIGE NAKANO

First Department of Surgery, Nara Medical University

Received December 28, 1994

Abstract: A 43-year-old woman was seen at the hospital because of right hypochondralgia. No jaundice and fever were noted. On blood examination CA 19-9, DUPAN-2, and SPan-1 were as high as 1200 U/ml, 930 U/ml, and 270 U/ml, respectively. Ultrasonography and CT revealed a swollen gallbladder and one stone each in the fundus and neck. No SOL was confirmed in the liver, gallbladder, and pancreas. ERCP disclosed a picture of Mirizzi syndrome and no malignant findings were revealed with abdominal angiography. Laparotomy was performed and dislocation of the common hepatic duct due to incarcerated stone into the cystic duct was found, but no tumor was seen. Cholecystectomy was carried out. No histologic malignancy was also detected.

We often experience a case of benign biliary disease with a mild increase in a tumor marker, but rarely encounter a case of the disease with simultaneous and abnormally great increases in several tumor markers. This paper also presents a view of the literature.

Index Terms

Mirizzi syndrome, CA 19-9, DUPAN-2, SPan-1, tumor marker

緒 言

CA 19-9, DUPAN-2, SPan-1 は, 現在膵・胆道系悪性腫瘍の腫瘍マーカーとして高く評価されている。これらの腫瘍マーカーは, 時に良性疾患でも血清値の軽度上

昇をみることが経験されるが, 複数の腫瘍マーカーが同時に異常高値を示す例は非常に稀である。今回我々は, 複数の血中腫瘍マーカーが同時に異常高値を示し, 膵・胆道系悪性腫瘍の合併を疑われた Mirizzi 症候群の 1 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

患者：43歳，女性。

主訴：右季肋部痛。

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：2，3年前より右季肋部痛が出現していたが，放置していた。1992年2月26日より右季肋部から右背部にかけての鈍痛が持続したため，2月29日，近医受診，腹部超音波検査にて，胆嚢結石と胆嚢腫大を指摘され，3月4日精査治療目的にて当院入院となった。入院前後の経過を通じて，発熱，黄疸の出現は認められなかった。

入院時現症：身長154 cm，体重57.5 kg，軽度肥満。眼瞼，眼球結膜に貧血，黄疸認めず，胸部は打聴診上異常なし，腹部は平坦であるが，右季肋部に緊満した表面平滑な胆嚢を触知し，同部位に圧痛と抵抗を認めた。

入院時検査所見：Table 1に示すごとく，白血球数 $3400/\text{mm}^3$ であったが，血沈1時間値53 mm，CRP 1.3 mg/dlと軽度の炎症所見を認めた。また胆道系酵素の上昇を伴う肝機能障害を認め，さらに血中腫瘍マーカーの検索にて，CA 19-9 1200 U/ml，DUPAN-2 930 U/ml，SPan-1 270 U/mlと異常高値を認めた。また75 g-OGTTにて，耐糖能異常を認めた。

腹部超音波検査・腹部CT検査；Fig. 1 A, Bの如く胆嚢は腫大し軽度の壁肥厚を認め，胆嚢底部と頸部にそれぞれ1個，大きさ1.5と2 cmの結石像を認めたが，肝内

Table 1. Laboratory data on admission

Blood analysis		γ GTP	216 IU/L
RBC	458 万/ mm^3	ch-E	0.73 Δ pH
Hb	13.7 g/dl	TP	8.0 g/dl
Ht	41.7 %	Alb.	4.6 g/dl
WBC	3400 / mm^3	T-cho.	169 mg/dl
Plt	25.1 万/ mm^3	TG	192 mg/dl
ESR	53 mm/hr	Amylase	49 IU/l
Coagulation test		Lipase	29 IU/L
BT	4 min	BUN	11.8 mg/dl
PT	10.7 sec	CRE	0.5 mg/dl
APTT	25.2 sec	CRP	1.3 mg/dl
HPT	98 %		
Fib	380 mg/dl		
Blood chemistry		ICGR15	10.5 %
T-Bil	0.2 mg/dl	75 g OGTT DM pattern	
GOT	39 IU/L	CCr	130 ml/min
GPT	112 IU/L	Tumor markers	
LDH	274 IU/L	CEA	3.0 ng/ml
Al-P	25.8 K. A.	CA 19-9	1200 U/ml
LAP	429 G. R.	DUPA-2	930 U/mL
		SPan-1	270 U/mL

胆管の拡張は認めず，肝・胆・膵には，悪性腫瘍の存在を示唆するSOLは認めなかった。

ERCP像；Fig. 2 A, Bの如く，胆嚢管が中途にて途絶し，胆嚢は造影されなかった。また総胆管が右側よりの圧排のために軽度の狭窄像を呈していたが，壁は滑らかで不整なく，圧負荷にて狭窄部分は拡張した。肝内胆管は軽度拡張していた。一方，膵管には異常所見認めず，ERCP上は，胆嚢管あるいは胆嚢頸部での結石嵌頓によるMirizzi症候群と診断した。

PTGB像；Fig. 2 Cの如く，造影剤注入にて，胆嚢管および総胆管は造影されず，胆嚢は腫大し頸部に陽性結石像，底部に陰性結石像を認めた。吸引により，茶褐色の胆汁が多量に採取されたが，細胞診では，悪性所見は認めなかった。またPTGB終了時に胆嚢内に塩酸ジベカソン100 mgを注入した。

腹部血管造影検査；血管の圧排・不整狭窄，腫瘍濃染像等の悪性腫瘍の存在を示唆する所見は認めなかった。

以上より術前診断はMirizzi症候群としたが，悪性腫瘍の合併も全くは否定できず4月10日開腹手術を施行した。

開腹所見：開腹にて，胆嚢管内に嵌頓した結石により総肝管が右側より圧排されているのが確認された。胆嚢摘出術を施行したところその圧排は解除された。また視触診および術中超音波検査にて，腹腔内には腫瘍の存在を認めなかった。以上より術中診断をMirizzi症候群とした。

摘出胆嚢肉眼所見：胆嚢は腫大し壁は著明に肥厚しており，粘膜面には出血，糜爛を認め，底部に径1.8 cmの混成石，胆嚢管に嵌頓した径1.3 cmの純コレステロール結石を認めたが，腫瘍の存在は認めなかった。

摘出胆嚢病理所見：高度に肥厚した胆嚢壁内に広範囲の出血と炎症細胞浸潤を認めたが，悪性所見は認めなかった。

入院後経過(Fig. 3)：入院時に異常高値を示したCA 19-9，DUPAN-2，SPan-1はPTGB，ERCP後に著明に低下し，手術前にはCA 19-9，SPan-1は軽度上昇を認めるのみ，DUPAN-2も中等度の上昇となり，手術により各腫瘍マーカーはそれぞれ正常値となり，その後上昇は認められなかった。手術前後を通じて，血清総ビリルビン値は正常であり，臨床的にも黄疸，発熱の出現は認められなかった。

考 察

Mirizzi症候群は，胆嚢頸部や胆嚢管に嵌頓した結石あるいはこれに伴う炎症により，総肝管が圧排狭窄

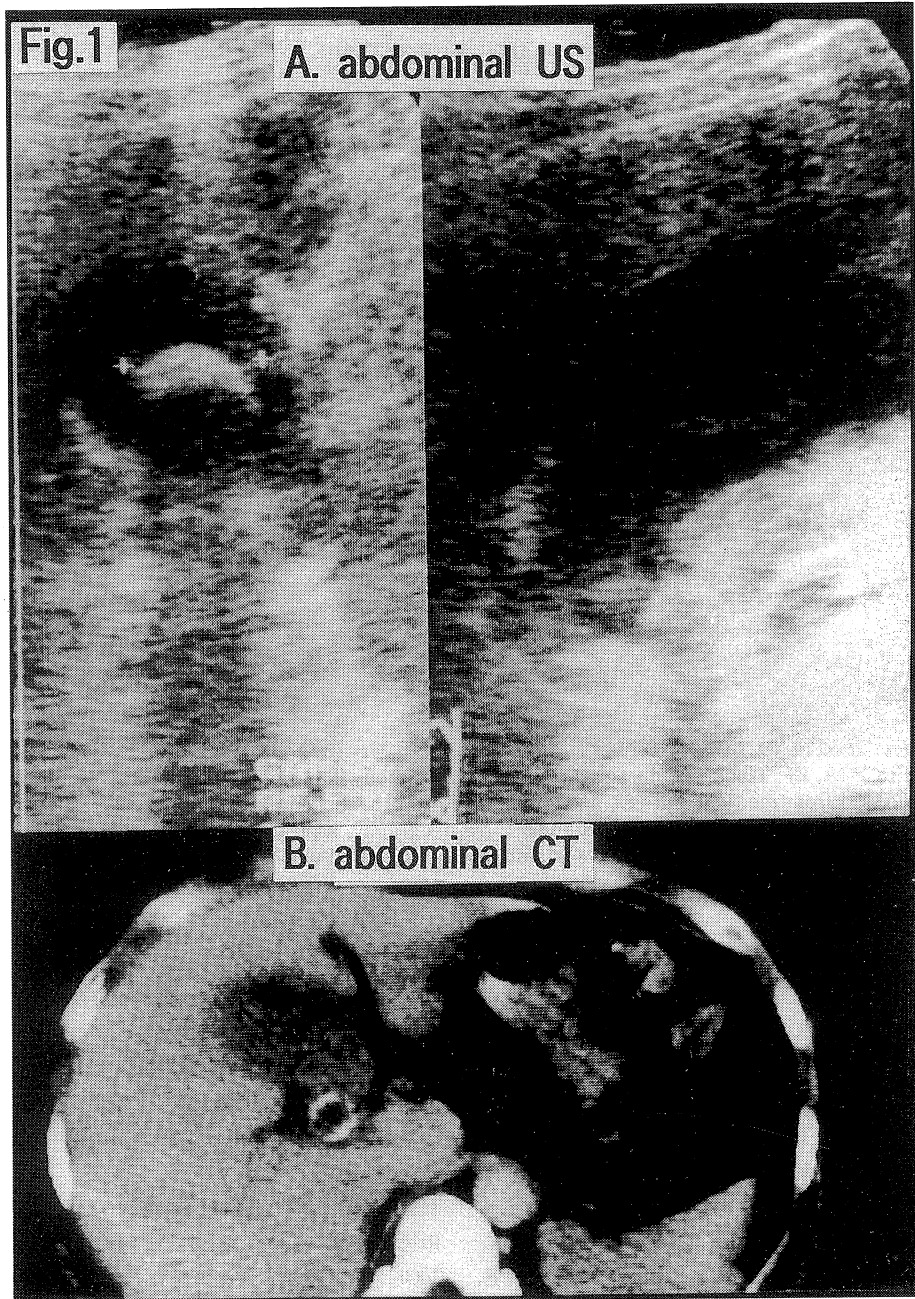


Fig. 1. Abdominal ultrasonography (A) and CT scan (B) revealed a swollen gallbladder and each one stone in the fundus and neck.

された状態である。その狭窄状態と胆嚢癌、肝門部癌などの悪性疾患による胆道狭窄との鑑別診断が必ずしも容易でないこと。また手術時に総肝管を損傷する危険性があることなどが、本症の臨床上の問題点として挙げられる。

最近種々の腫瘍マーカーが開発され、良悪性疾患の鑑別に用いられているが、腫瘍マーカーには偽陽性を示す疾患も存在し、CA 19-9, DUPAN-2, SPan-1 における胆石症もその1つである。Mirizzi 症候群でも CA 19-9 単独陽性例は散見されるが、本症例のような複数の腫瘍

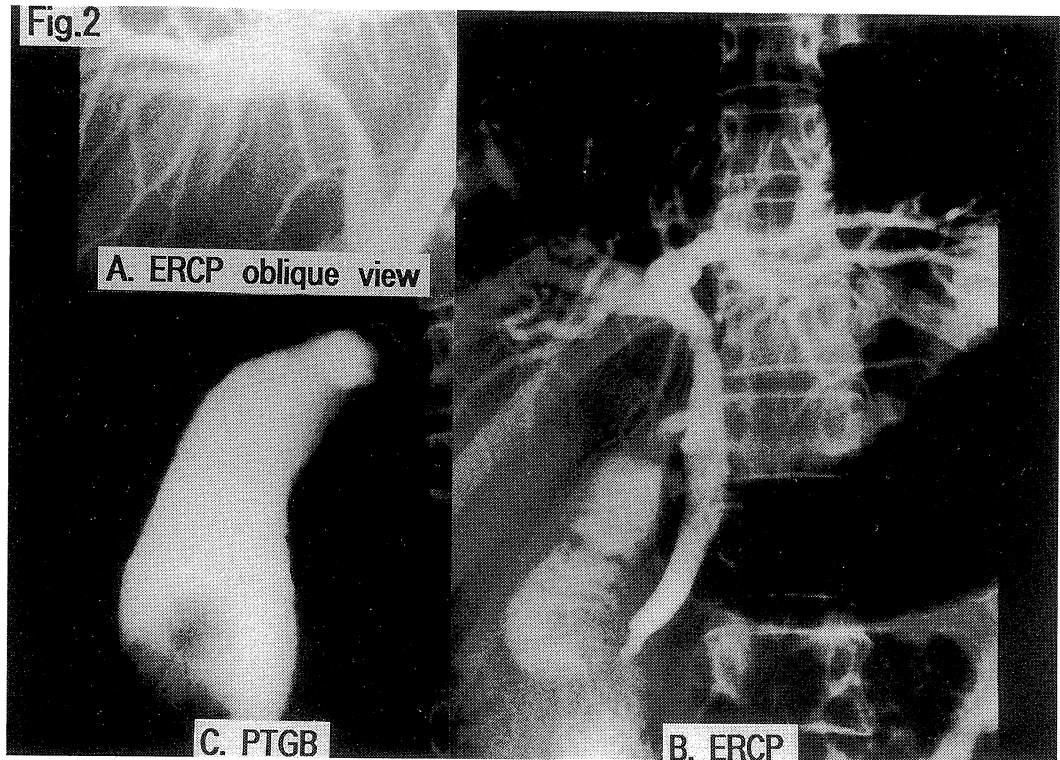


Fig. 2. ERCP (A, B): The cystic duct was complete obstruction. The common hepatic duct was stenotic and pressed from the right side (A), and was dilated after the much injection of the contrast material (B). PTGB (C): PTGB was performed under ultrasonography, aspiration of the gallbladder was yielded much purulent fluid and cytologic examination of the fluid was negative for malignant cells.

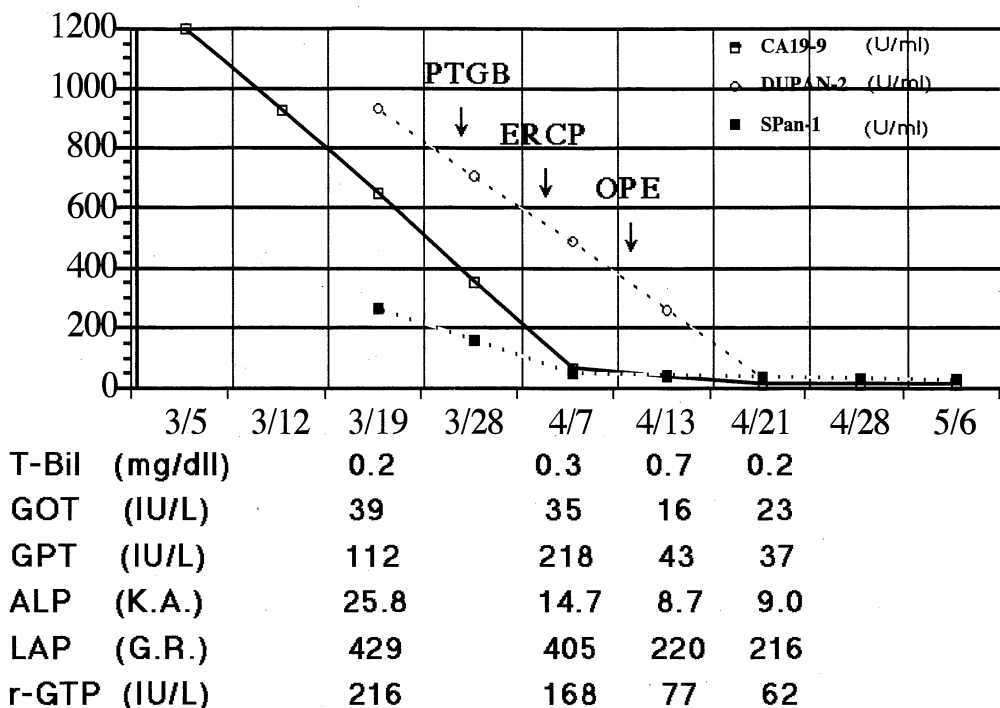
マーカー陽性例は稀であり、悪性疾患との鑑別が困難となる。以下に本症例で偽陽性を示した腫瘍マーカーの血清値上昇機序について考察する。

CA 19-9, DUPAN-2, SPan-1は単クローン抗体を用いて開発された腫瘍関連抗原で、現在膵・胆道系悪性腫瘍の腫瘍マーカーとして高く評価されている。これら3つの腫瘍マーカーは全てシアル酸を含む糖鎖抗原で、血中へ逸脱する性格を有している¹¹⁾²³⁾。CA 19-9, DUPAN-2は、正常組織でも胆嚢、胆管、膵管、消化管上皮等問わずかではあるが存在し⁴⁾、またSPan-1も膵管、胆管、腎尿管上皮、膵腺房細胞等問わずかではあるが存在しており⁵⁾、悪性腫瘍がなくとも微量ではあるが排泄されると考えられ、時に良性疾患においても血清値の上昇をみることが経験される。

CA 19-9が上昇する良性疾患としては胆石症をはじめ、慢性膵炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、糖尿病、慢性腎不全等が報告されているが、その大部分は100 U/ml以下の軽度上昇例である⁶⁾⁷⁾⁸⁾。胆石症での血中CA 19-

-9高値例は諸家の報告⁹⁾によれば、その陽性率は7.9-21.7%とされており、その大部分は発熱、疼痛、黄疸などの胆嚢炎、胆管炎症状を伴っている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。胆石症例での血中CA 19-9値の上昇機序は、炎症刺激により胆嚢上皮でのCA 19-9の産生増加が起こり⁷⁾⁸⁾、結石嵌頓等の胆管閉塞機序により胆汁中のCA 19-9が血中へ逸脱してくるためと考えられている⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

自験例では右季肋部痛の出現を認めたが、発熱、黄疸の出現は認めなかった。また自験例の如く血中CA 19-9値1000 U/ml以上の異常高値を示す胆石例は大西ら¹⁰⁾の報告の他、非常に稀である⁹⁾¹¹⁾。DUPAN-2が上昇する良性疾患には、胆石症、慢性肝炎、肝硬変、急性・慢性膵炎、糖尿病等が報告されており¹²⁾¹³⁾、張ら¹²⁾は、胆石症24例中、血中DUPAN-2が150 U/ml以上を示した症例は5例20.8%であり、うち2例が自験例の如く1000 U/ml前後の異常高値を示したと報告している。それらの症例において異常高値を示した血中DUPAN-2値は、PTCD後の黄疸の消退とともに正常化した報告¹²⁾により、



The serum levels of CA19-9, DUPAN-2, and SPan-1 were abnormally high at admission, remarkably decreased after PTGB and ERCP, and normalized after operation.

Fig. 3. Clinical course after admission.

DUPAN-2は胆管閉塞機転に際し、血中への逸脱が増加することが考えられる。また大倉ら¹⁴⁾は血中DUPAN-2値とGOT値の間に相関を認め、血中DUPAN-2値は肝機能に影響を受けるとしている。

SPan-1においても上昇を示す良性疾患として、梅山ら¹⁵⁾の報告によれば肝硬変、慢性肝炎、腎不全、糖尿病、急性・慢性膵炎、胆石症等があり、胆石症での上昇率は57例中3例5.3%であり、うち1例が1000 U/ml前後の異常高値を示している。このSPan-1上昇機序としては、松本ら¹⁶⁾は、血清SPan-1値が胆管閉塞および随伴する胆管炎によりCA 19-9と同様な機序で影響を受けると報告している。

以上より、自験例において血中CA 19-9, DUPAN-2, SPan-1値が異常高値を示した要因として、白血球の上昇及び発熱は認められなかったが、右季肋部痛が存在し血沈値の遅延及びCRPの軽度上昇が認められたこと、さらにPTGBにて膿性胆汁が証明されたことにより胆嚢頸部嵌頓結石による胆嚢炎が存在していたことがあげられる。この胆嚢炎による炎症刺激により、特にCA 19-

9においては胆嚢胆管上皮での産生増加が起り、さらに総肝管の圧排狭窄及び胆嚢管閉塞による胆汁鬱滞のため、各種腫瘍マーカーの濃縮が起り、炎症にもり障害された胆嚢、胆管上皮もり血中へ逸脱したものと考えられる。また手術前に各種腫瘍マーカーの低下が認められた原因としては、PTGB, ERCPにより、濃縮された腫瘍マーカーの含まれた胆汁の鬱滞が解除されたことによるためと考えられる。さらに手術後腫瘍マーカーが正常化したことより、自験例においては腫瘍マーカーが異常高値を示した要因として、糖尿病はほとんど関与していないものと考えられた。

最近複数の腫瘍マーカーを同時に測定することが、悪性腫瘍の早期診断、良悪性疾患の鑑別に有用であると言われているが、腫瘍マーカーには偽陽性を示す疾患が存在し、自験例のように複数の腫瘍マーカーが同時に異常高値を示す良性疾患例が稀ではあるが存在する。腫瘍マーカーを診断に応用する場合には、画像診断は言うまでもなく、複数の腫瘍マーカーの経時的変化を注意深く観察する必要があると考えられた。

結 語

43歳の女性で黄疸，発熱を認めずに血中CA 19-9，DUPAN-2，SPan-1値が同時に異常高値を示したMirizzi症候群を経験した。

複数の血中腫瘍マーカーの上昇機序としては，総肝管の圧排狭窄及び胆嚢管閉塞による胆汁鬱滞のため，各腫瘍マーカーの濃縮が起こり，炎症により障害された胆嚢，胆管上皮より血中へ逸脱したためと考えられた。

文 献

- 1) Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M., Herlyn, D. and Fuhrer, P.: Somatic Cell Genetics 5: 957-972, 1979.
- 2) Metzgar, R. S., Gaillard, M. T., Levin, S. J., Tuck, F. L., Bossen, E. H. and Borowitz, M. J.: Cancer Res. 42: 601-608, 1982.
- 3) 鄭 容錫, 佐竹克介, 梅山 馨, Kim, Y. S.: 日外会誌. 88: 89-95, 1987.
- 4) Atkinson, B. F., Ernst, C. S., Heslyn, M., Steplewski, Z., Sesrs, H. F. and Koprowski, H.: Cancer Res. 42: 4820-4723, 1982.
- 5) 佐竹克介: 臨外. 47: 573-579, 1992.
- 6) 外山久太郎, 安達 兼, 三富弘之, 坂口哲章, 野登誠, 大川博之: 北里医学 15: 259-264, 1985.
- 7) 竹森康弘, 澤武紀雄, 登谷大修, 米島 学, 木谷恒, 服部 信, 永川宅和, 摩伊正義: 胆と膵 6: 983-988, 1985.
- 8) 種本和雄, 小長英二, 竹内仁司, 河村武徳, 渡辺哲也, 川直田 修, 中村克之, 片岡和彦, 真壁幹夫, 中村 純, 津島義正, 佐々木 明, 榎本正満, 村山正毅, 荒田 敦, 井出愛邦: 日臨外会誌. 48: 30-37, 1987.
- 9) 布施好信, 辻 俊三, 谷脇雅史, 中島悦郎, 竹田彬一, 香川恵造, 瀧野辰郎: 日消誌. 83: 2196-2200, 1986.
- 10) 大西英胤, 別所 隆, 近藤 喬, 安井慎一, 堀江和伸, 宮治正雄, 鈴木 卓, 野崎英夫: 胆と膵 8: 1601-1605, 1987.
- 11) 山本晋一郎, 斉藤逸郎, 長野英樹, 佐野開三, 和田あゆみ, 高取敬子, 山本亮輔, 井出口清治, 大元謙治, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 胆と膵 9: 1251-1256, 1988.
- 12) 張 正和, 渡辺伸一郎, 竹内 正: 膵臓 1: 69-77, 1986.
- 13) 大神吉光, 木村寿成, 伊藤鉄英, 澄井俊彦, 井林博: 臨床と研究 64: 2139-2143, 1987.
- 14) 大倉久直, 田尻久男: ファーマメディカル 5: 21-27, 1987.
- 15) 梅山 馨, 竹内 正, 鄭 容錫, 佐竹克介, 建部高明, 谷内 昭, 松野正紀, 藤樹敏雄, 尾崎秀雄, 盛岡恭彦, 本間達二, 川 茂幸, 宮崎逸夫, 澤武紀雄, 中野 哲, 早川哲夫, 高木 弘, 水本龍二, 真辺忠夫, 神奈木玲児, 森 武貞, 竜田正晴, 斉藤洋一, 安部宗顕, 一矢有一, 鴛海良彦, 土屋涼一, 山根誠久, 廣田嘉久, Kim, Y. S.: 膵臓 3: 22-33, 1988.
- 16) 松本俊郎, 村中 光, 花田清彦, 松浦泰雄: 核医学 27: 1443-1446, 1990.