

胆嚢癌，胆嚢異型上皮および粘膜過形成巣における 組織内 CEA の発現

川崎医科大学 病理学教室
川崎病院部門

佐藤 博道，大村 晃一
水島 睦枝，伊藤 慈秀

(昭和56年4月13日受付)

Immunohistological Demonstration of CEA in Carcinoma, Mucosal Dysplasia and Mucosal Hyperplasia of the Gallbladder

Hiromichi Sato, Koichi Ohmura

Mutsue Mizushima and Jishu Ito

Department of Pathology, Kawasaki Hospital Division,
Kawasaki Medical School

(Accepted on Apr. 13, 1981)

胆嚢の原発癌 40 例と異型上皮 3 病変，乳頭状粘膜過形成 9 病変，有石胆嚢 10 例および正常胆嚢 13 例につき，酵素抗体法（PAP 法，Dako 社製抗血清）を用いて，CEA の局在を検討した。

胆嚢癌組織内 CEA は，全癌の 68 % に出現し，組織型別では乳頭状ないし管状腺癌で 91 %，低分化腺癌で 55 %，未分化癌で 25 % と減少し，扁平上皮癌では 0 % であった。癌巣周囲粘膜内にみられた異型上皮巣および乳頭状粘膜過形成巣各 2 病巣には CEA が出現し，非腫瘍性粘膜の 20 % の頻度であった。また癌を合併しない他の異型上皮巣 1 例でも CEA 陽性であった。その他の癌巣周囲粘膜，有石胆嚢粘膜および正常胆嚢粘膜はすべて CEA 陰性であった。

以上の所見より，胆嚢粘膜における異型上皮と乳頭状過形成巣の前癌病変としての意義はさらに強調されるべきことが示唆された。

Immunohistological demonstration of CEA by the use of PAP method was made on 40 cases of primary gallbladder carcinoma, 3 lesions of mucosal dysplasia, 9 lesions of papillary mucosal hyperplasia, 10 cases of cholecystolithiasis and 13 cases of normal gallbladders.

Intraneoplastic CEA was identifiable in 68 % of all the cancer, indicating the rate of its occurrence as follows; 91 % in papillary or tubular adenocarcinoma, 55 % in poorly differentiated adenocarcinoma, 25 % in undifferentiated carcinoma and 0 % in squamous cell carcinoma.

CEA was found positive in 2 lesions each for the mucosal dysplasia and papil-

lary mucosal hyperplasia, which were identifiable in 20% of non-neoplastic mucosae surrounding foci of the gallbladder carcinoma, and it was also present in 1 case of primary mucosal dysplasia which was not associated with bladder cancer.

CEA was not localized, however, in other areas of the surrounding mucosae around the bladder cancer and in all cases of the cholecystolithiasis and normal gallbladders.

Based on these findings, it was suggested that mucosal dysplasia and papillary hyperplasia in the gallbladder should further be emphasized to represent a pre-cancerous lesion.

はじめに

Carcinoembryonic antigen (CEA) は，1965年 Gold および Freedman¹⁾ によりヒト結腸癌組織より分離されたが，その後胃癌，膵癌，肺癌，子宮癌等をはじめ，種々の癌腫で報告されている²⁾³⁾⁴⁾。最近では正常結腸粘膜や糞便・胆汁等の正常分泌液中でも，少量であるにせよ CEA が見出しされており⁴⁾⁵⁾，その癌胎児性組織に特異な蛋白としての意義は減少してきたものの，少なくとも結腸・直腸癌においては再発等の経過観察に有用な指標になりうるものと考えられている。

今回我々は，胆嚢癌を中心に，胆嚢異型上皮および粘膜過形成巣における組織内 CEA を酵素抗体法を用いて検討したので，その結果を報告し，この面から胆嚢癌の発生母組織につき若干の考察を加えた。

材料および方法

胆嚢癌の検索には過去20年間に当院で経験した手術例26例および剖検例14例の計40例を用いた。いずれも胆嚢壁の固有筋層以下へ浸潤した進行癌であり，手術例のうち11例は，胆嚢癌病巣部よりの切除生検のみにおわった症例である。また検索40例のうち20例において癌巣周辺に非腫瘍性胆嚢粘膜が組織標本上残存しており，それらの化生の状態も検討した。胆嚢異型上皮の検索には3病変を用い，うち2病変は胆嚢癌と合併したものであった。また胆嚢粘膜過形成巣は胆嚢癌病巣周辺の粘膜内に見出された9病変を用いた。コントロールとして

は，正常胆嚢（0～11歳）13例と有石胆嚢10例を用いた。

抗血清は Dako 社製の抗ヒト CEA ウサギ血清を用い，Sternberger⁶⁾ の方法による PAP 法で検索した。この抗血清は正常血漿および血液型抗原 A₁ および B により吸収されているが，CEA が純粋に精製されていない現在，non-specific crossreacting antigen (NCA) との交叉反応性は残っていると思われる。従って検出されるものは，CEA およびその関連抗原ということになる。またコントロール血清として正常ウサギ血清を用いた。それぞれ一次血清は400倍，2次血清（抗ウサギ IgG ヤギ血清）は50倍，3次血清（ウサギ PAP complex）は100倍の稀釈で用い，免疫反応後 DAB と 7～15 分反応させ，マイヤーヘマトキシリンで核染したのち鏡検した。

なお癌胎児性蛋白のコントロールとして，AFP の局在を同様の材料と方法を用い併せて検討した。

結 果

検索した40例の胆嚢癌の内訳は，管状腺癌11例，乳頭状腺癌10例，低分化腺癌11例，未分化癌4例，扁平上皮癌3例および粘液癌1例であった。

CEA の癌組織内出現頻度は40例のうち27例，すなわち68%であり，組織型により明らかな差がみられた。すなわち組織型別の陽性率は，粘液癌100%，管状腺癌91%，乳頭状腺癌90%，低分化腺癌55%，未分化癌25%であっ

Table 1. Immunohistological demonstration of CEA in lesions of carcinoma, mucosal dysplasia and papillary mucosal hyperplasia of the gallbladder

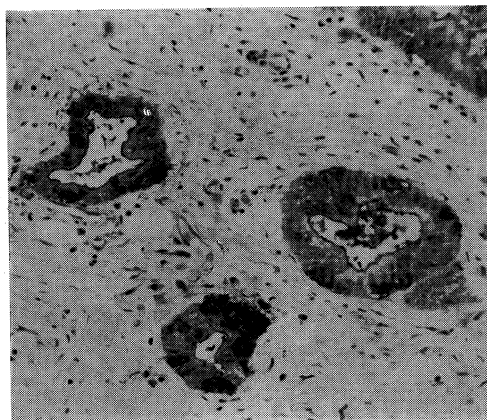
	positive cases/total cases	positive percentage
Total cases of cancer	27/40	68%
tubular adenocarcinoma	10/11	91%
papillary adenocarcinoma	9/10	90%
mucinous carcinoma	1/1	100%
poorly differentiated adenocarcinoma	6/11	55%
undifferentiated carcinoma	1/4	25%
squamous cell carcinoma	0/3	0%
Mucosal dysplasia	3/3	100%
Papillary mucosal hyperplasia	2/9	22%

Table 2. Cellular localization of CEA in carcinoma, mucosal dysplasia and papillary mucosal hyperplasia of the gallbladder

	intracytoplasmic localization	surface localization	combined localization
Tubular adenocarcinoma	2 cases	0 cases	8 cases
Papillary adenocarcinoma	3	1	5
Mucinous carcinoma	0	0	1
Poorly differentiated adenocarcinoma	2	0	4
Undifferentiated carcinoma	0	1	0
Mucosal dysplasia	0	0	3
Papillary mucosal hyperplasia	0	0	2

たが、扁平上皮癌では0%であった(**Table 1**)。扁平上皮癌を別にして、CEAの出現率は高分化腺癌、低分化腺癌、未分化癌となるにつれて明らかに著明な減少を示した。なお異型上皮巣は3病変とも陽性を示した。癌および異型上皮組織内CEAの局在に関しては、構成細胞の胞体内と管腔を形成する場合はその管腔面細胞膜上に認められたが(**Table 2**)、いずれの組織型においても、この両者が同時に存在するものが多かった(**Fig. 1**)。しかし癌細胞の胞体内のみないしは管腔面細胞膜上のみ局在したものも少数認められた(**Fig. 2a, b**)。

また癌巣周辺には20例の標本において非腫瘍性粘膜が残存していたが、その70%には粘液腺新生や杯細胞、グリメリウス陽性細胞、パネート細胞等の出現による化生性変化が認められた。この20例の周辺粘膜内には2例の異型上皮巣と9例の乳頭状過形成巣を伴っており、

**Fig. 1.** CEA within cytoplasm and on luminal surface of cells in tubular adenocarcinoma of the gallbladder. (PAP method, $\times 200$)

これら周辺粘膜内のCEAの出現は、2例の異型上皮と2例の乳頭状過形成粘膜内にのみ限られていた(**Table 3, Fig. 3, 4**)。またその局在

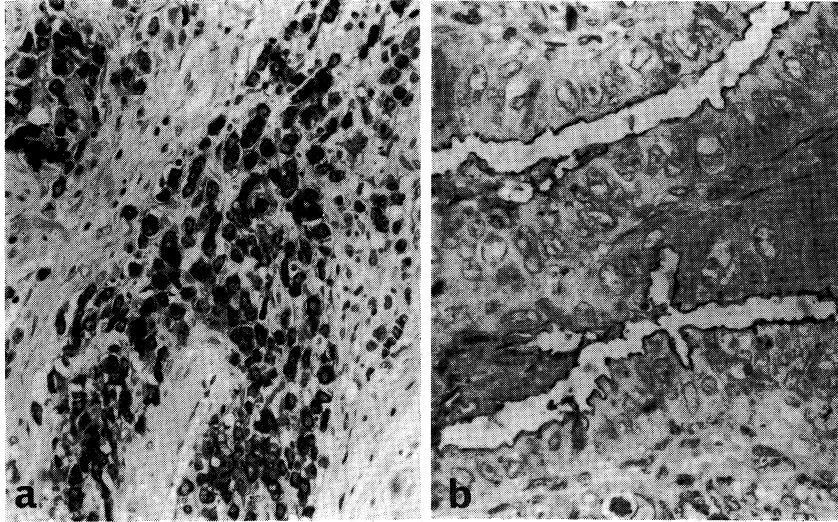


Fig. 2a. Diffuse intracytoplasmic CEA in cells of poorly differentiated adenocarcinoma of the gallbladder. (PAP method, $\times 200$)

Fig. 2b. CEA over luminal surface of cells in papillary adenocarcinoma of the gallbladder. (PAP method, $\times 400$)

Table 3. Immunohistological demonstration of CEA in non-neoplastic mucosae of the gallbladder

	positive cases/total cases	positive percentage
Non-neoplastic mucosa around cancer lesions	4/20	20%
{ mucosal dysplasia	2	
{ papillary mucosal hyperplasia	2	
Normal mucosa	0/13	0%
Mucosa of cholecystolithiasis	0/10	0%

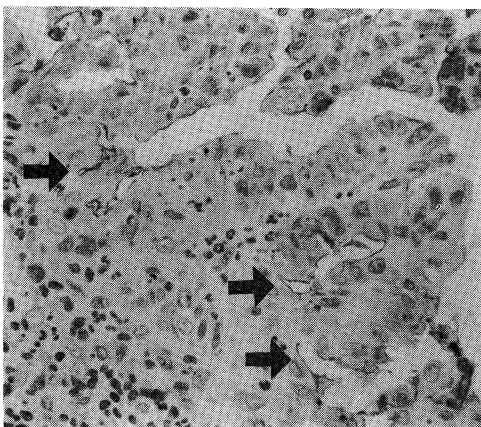


Fig. 3. CEA over luminal surface of cells in mucosal dysplasia of the gallbladder (arrows). (PAP method, $\times 400$)

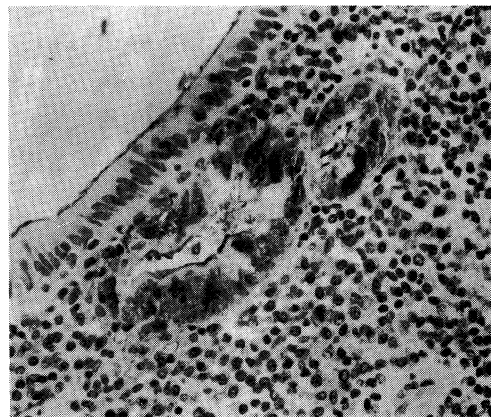


Fig. 4. CEA in cells of papillary mucosal hyperplasia of the gallbladder. (PAP method, $\times 400$)

様式は、いずれも胞体内と細胞膜上の両者に認められるものであった (Table 2).

正常胆嚢 13 例および有石胆嚢 10 例においては、粘膜はすべて CEA 陰性であった (Table 3). なお、コントロール血清を用いた検索では CEA はすべて陰性であった。

AFP については、未分化癌+カルチノイド例のカルチノイド部で軽度に陽性にみられた以外は、すべて陰性であり、また異型上皮、乳頭状過形成および癌巣周辺粘膜でも陰性であった。

考 察

CEA は分子量約 18 万の糖蛋白であるが、物質的には不均一な分子よりなり、その 1 分子上には複数の抗原決定基をもつといわれている⁵⁾⁷⁾。従って現在一般に用いられている抗 CEA 血清は、CEA 以外に NCA, NCA-2 等との交叉反応性を示すため、この血清を用いて検出される物質は、CEA およびその関連抗原である (本文中で CEA とは、この両者を含めた意味で用いている)。

蛍光抗体法や酵素抗体法を用いた検索で、腫瘍組織における CEA の発現頻度は、結腸癌で 85~100%，胃癌で 36~62%，膵癌で 27~70%，食道・子宮等の扁平上皮癌で 0~67%，気管支癌で 24%，卵巣癌で 20% などであり²⁾³⁾、これらが通常 CEA がよくみられる癌である。胆嚢胆道癌においては 80% で血中 CEA が上昇するといわれているが⁸⁾、胆嚢癌組織における CEA の報告は少なく、存在しないとすもの²⁾ から存在するとすもの⁴⁾ まであり、正確な頻度の報告はみられない。我々の検索では、高分化腺癌では 90% 以上の陽性率を示し、低分化腺癌、未分化癌となるにつれてその陽性率は低下したが、それでも全胆嚢癌の 68% が CEA 陽性であり、かなりの高率であった。CEA は結腸などの正常組織でも出現することがあることから、高分化型の胆嚢癌ほど出現しやすいことは当然と考えられるが、この傾向は胃癌⁹⁾、大腸癌¹⁰⁾、肺癌などでも認められている⁵⁾⁷⁾。また CEA は、腫瘍細胞や胎児腸上皮において、

主として胞体の apical な部位に存在するとさされてお⁴⁾⁵⁾、我々の検索でも胞体内のみならず管腔面細胞膜上にも局在するものが多かった。このことは CEA は本来管腔内へ分泌されるもので、血中へは組織の破壊がない限りは入りにくいと考えられていること⁷⁾ とよく一致している。従って CEA は血中よりも、糞便、胃液、胆汁、膵液等の体液中でより早期にまたより高値に出現すると考えられている⁵⁾。胆嚢癌においては、胆汁中の CEA の測定が診断に有用だとす報告¹¹⁾ もあり、癌の早期診断上の活用が期待される。

次に胆嚢癌周辺粘膜の 20% に CEA 陽性部がみられたが、これらはすべて異型上皮または粘膜の乳頭状過形成巣であった。胃の異型上皮¹²⁾ や大腸の異型性をもった腺腫性ポリープ¹⁰⁾ では、高率に CEA が証明され、また現在前癌状態と考えられている胃の腸上皮化生⁹⁾ や潰瘍性大腸炎の粘膜¹³⁾ などでも CEA が証明されていることから、CEA の出現が悪性化への過程を示す一つのマーカーになりうるものと推定される。同様の推定は胆嚢においてもあてはまると思われる。すなわちコントロールとして用いた正常胆嚢粘膜や有石胆嚢粘膜では、腸上皮化生の有無にかかわらず CEA は陰性であったが、癌病巣周辺粘膜では異型上皮および過形成巣のみ陽性であり、また癌を伴わない異型上皮巢 1 例でも陽性であったことから、CEA の出現がより癌化しやすい粘膜の性状を示していると推測することが可能であろう。従来、胆嚢における異型上皮や粘膜過形成の前癌病変としての意義¹⁴⁾ は必ずしも明瞭でないが、これらの所見から胆嚢における異型上皮巢や乳頭状過形成巣が、胆嚢癌の前癌病変であることをより一層示唆するものと思われる。森⁹⁾ は、胃粘膜で形態学的な異型性の変化に先だてて CEA が発現することがあると述べているが、いずれにせよ CEA 陽性非癌細胞の生物学的態度の究明が今後の課題であろう。ただし、癌巣周辺粘膜にみられる CEA 陽性細胞の出現は、癌巣よりの CEA の吸収であろうとする考えもあり²⁾、形態

学的変化を伴わない場合にはその解釈は必ずしも容易ではない。

結 語

酵素抗体法を用いて胆嚢癌，異型上皮および粘膜過形成巣における組織内 CEA の局在を検討した。CEA は全胆嚢癌の 68% に出現し，高分化腺癌ほどその陽性率が高かった。癌病巣周辺の非腫瘍性粘膜には 20% に CEA が出現したが，それはすべて異型上皮巣または粘膜の乳頭状過形成巣に限定されていた。また癌を伴わ

ない胆嚢異型上皮 1 例も CEA 陽性であった。正常胆嚢粘膜 および有石胆嚢粘膜はすべて CEA 陰性であった。以上より，胆嚢の異型上皮と粘膜過形成の前癌病変としての意義が示唆された。

なお本研究にあたり技術的な御協力を頂いた当病院病理検査科藤木久夫主任技師をはじめ，関係各位に感謝いたします。

また本論文要旨の一部は，第 70 回日本病理学会総会（東京，1981 年）において発表した。

文 献

- 1) Gold, P. and Freedman, S. O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 121: 439—462, 1965
- 2) Goldenberg, D. M., Sharkey, R. M. and Primus, F. J.: Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. *Cancer* 42: 1546—1553, 1978
- 3) Mori, T., Wakumoto, H., Shimano, T., Lee, P. K. and Higashi, H.: Immunopathological studies on CEA and CEA-associated antigens with reevaluation of the cancer specificities of CEA. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 259: 412—416, 1975
- 4) von Kleist, S. and Burtin, P.: The carcinoembryonic antigen (CEA) and other carcinofetal antigens in gastrointestinal cancers and benign diseases. *Prog. Gastroenterol.* 3: 595—616, 1977
- 5) 神前五郎，森 武貞：CEA—その基礎と臨床。医学のあゆみ 106: 242—250, 1978
- 6) Sternberger, L. A., Hardy, P. H. Jr., Cuculis, J. J. and Meyer, H. G.: The unlabelled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem. Cytochem.* 18: 315—333, 1970
- 7) 平井秀松：CEA について。日消会誌 76: 955—956, 1979
- 8) Martin, E. W., Kibbey, W. E., DiVecchia, L., Anderson, G., Catalano, P. and Minton, J. P.: Carcinoembryonic antigen. Clinical and historical aspects. *Cancer* 37: 62—81, 1976
- 9) 森 武貞：胃癌とその関連病変における癌胎児抗原。日消会誌 76: 765—767, 1979
- 10) 三輪洋子，長谷川かをり，谷口友章，田辺 誠，李文暎，野口友義，左々木宏晃，長廻 紘，藤盛孝博：大腸における CEA の組織学的検討。日消会誌 77: 1562—1565, 1980
- 11) 連 利博 ほか：胆道疾患における胆汁中 CEA 値とその変動。日消会誌 76: 626, 1979
- 12) 新沢陽英 ほか：胃異型上皮における CEA の免疫組織学的検討。日消会誌 77: 710, 1980
- 13) Isaacson, P.: Tissue demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) in ulcerative colitis. *Gut* 17: 561—566, 1976
- 14) Albores-Saavedra, J., Alcantra-Vazquez, A., Cruz-Ortiz, H. and Herrera-Goepfert, R.: The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 45: 919—927, 1980