

CA19-9, CEA が異常高値を示した腎盂移行上皮癌の1例

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任: 徳江章彦教授)

菅谷 泰宏, 越智 雅典, 橋本 紳一, 村木 淳郎
森田 辰男, 小林 裕, 中村 昌平, 徳江 章彦

自治医科大学病理学教室 (主任: 斎藤 建教授)

久 力 権

A CASE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF RENAL PELVIS
WITH EXTREMELY HIGH SERUM LEVELS OF CA19-9 AND CEAYasuhiro SUGAYA, Masanori OCHI, Shin-ichi HASHIMOTO, Junro MURAKI,
Tatsuo MORITA, Yutaka KOBAYASHI, Shohei NAKAMURA and Akihiro TOKUE*From the Department of Urology, Jichi Medical School*

Ken KURIKI

From the Department of Pathology, Jichi Medical School

We report a case of transitional cell carcinoma of the renal pelvis with extremely high serum levels of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA). A 69-year-old woman was admitted with gross hematuria. Imaging diagnosis revealed a tumor in the left renal pelvis and multiple liver and bone metastases. Serum levels of CA19-9 and CEA were 2,557 U/ml (normal < 36) and 523 ng/ml (normal < 3.8), respectively. She died of cancer progression 3 weeks after admission. An autopsy diagnosis was transitional cell carcinoma of the left renal pelvis. No abnormal findings were recognized in the gastrointestinal organs. Cancer cells showed a positive immunohistochemical staining for both CA19-9 and CEA.

(Acta Urol. Jpn. 43: 495-499, 1997)

Key words: Transitional cell carcinoma, Renal pelvis, Tumor marker, CA19-9, CEA

緒 言

泌尿器科領域では, 前立腺癌と精巣腫瘍において比較的特異的なマーカーはあるが, その他の腫瘍に特異的なマーカーはなく, 非特異的なマーカーを組み合わせで診断に供しているのが現状である. 今回われわれは, 糖鎖抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9: 以下 CA19-9 と略す) と癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen: 以下 CEA と略す) がともに異常高値を示した腎盂 膀胱癌の一例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 69歳, 女性

主訴: 肉眼的血尿

既往歴: 1988年, 血糖尿の精査のため他院に1カ月入院したが明らかな異常は指摘されなかった. 1993年, パーキンソンニズム

現病歴: 1994年夏, 肉眼的血尿 排尿時痛が出現したが, 市販の漢方薬を内服し約1カ月で症状は改善した. 1995年1月ふたたび肉眼的血尿が出現し, 歩行障

害もひどくなり同年2月2日当院神経内科を受診した. 腹部超音波検査で左腎部に正常腎実質よりもやや高エコーの充実性腫瘍と肝に多発性の充実性腫瘍を認めたため, 同年2月3日当科外来紹介, 3月3日入院となった.

入院時現症: 身長 144 cm, 体重 31 kg, 体温 37.3°C, 血圧 104/58 mmHg, 脈拍 78/分・整, 栄養状態は不良, 腹部は膨満し右肋骨弓下縁より肝を2横指触知した. 体表リンパ節は触知しなかった. 左肩から左上肢にかけて疼痛を訴え, 両下肢には硬縮を認めた.

入院時検査所見: 末梢血検査では, 白血球増多 ($14,400/\text{mm}^3$) と軽度の貧血 ($\text{RBC } 346 \times 10^4/\text{mm}^3$, $\text{Hb } 9.6 \text{ g/dl}$) を認めた. 血液生化学検査では, $\gamma\text{-GTP } 403 \text{ mU/ml}$, $\text{ALP } 2,714 \text{ mU/ml}$, $\text{LDH } 1,520 \text{ mU/ml}$, $\text{CRP } 26.08 \text{ mg/dl}$ と異常値を認めた. 腫瘍マーカーでは, CA19-9 2,557 U/ml (基準値36以下), CEA 523 ng/ml (基準値3.8以下), AFP 26 ng/ml (基準値10以下), TPA 5,300 U/l (基準値110以下) と異常値を認めた. 尿沈渣は $\text{RBC} \geq 100/\text{hpf}$, 尿細胞診は class V であった.

膀胱鏡検査: 十分な体位がとれず, 膀胱刺激症状も

強く、膀胱内の観察は不可能であった。

X線検査所見：胸部単純写真では肺野に明らかな異常陰影を認めなかった。IVP では左上腎杯の描出が不良であった (Fig. 1)。腹部 CT では肝臓内に大小さまざまな内部不均一な腫瘤像を認めた (Fig. 2A)。また左腎盂付近に淡く造影される腫瘤像を認めた (Fig. 2B)。全身骨シンチでは脊椎骨、骨盤骨、肋骨、肩甲骨、大腿骨、頭蓋骨に異常集積像を認めた。

以上の所見より、多発性肺転移 全身骨転移をきたした左腎盂腫瘍と診断した。

入院後経過：入院時より37から38°C 台の発熱、左肩の疼痛、るい瘦を認めた。補液および硫酸モルヒネ (20 mg/日) による除痛をはかりつつ、全身的な治療として M-VAC 療法を予定していたが、治療開始前に DIC を併発し、入院後3週間で死亡した。家族の承諾が得られ、病理解剖を施行した。

病理解剖肉眼所見：(1) 左腎盂上部から髓質 腎上極にかけて3×3×2 cm の白色髓様腫瘤病変を認め、副腎と腎上極が腫瘍のために癒着していた。左副腎には白色の転移病変を認めた。なお、尿管には明らかな腫瘍を認めなかった。(2) 膀胱は、頸部左側に直径7 mm 右側壁に直径5 mm のポリープ様病変を認め、壁は全体に肥厚し粘膜は発赤が目立った。(3) 肝臓には、直径1 mm から5 cm に及ぶ球形転移性腫瘤が多発していた。(4) 脊椎は大部分が黄白色で非常に固く、健全な骨髄はほとんど残存していなかった。(5) 膵臓 胆嚢・消化管などには明らかな異常病変を認めなかった。

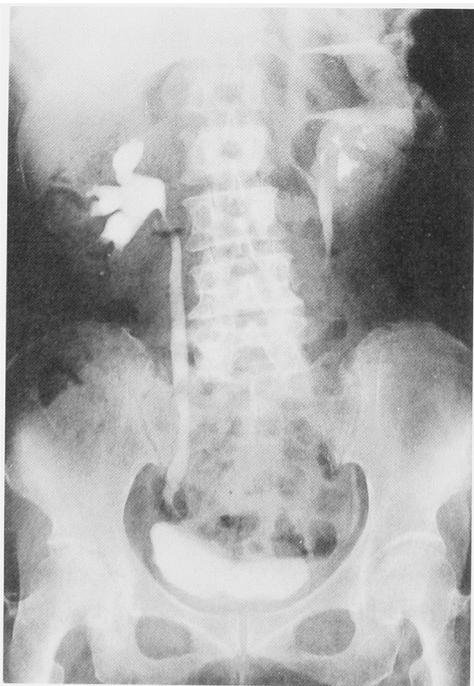


Fig. 1. IVP showed the filling defect of the left upper renal calyx.

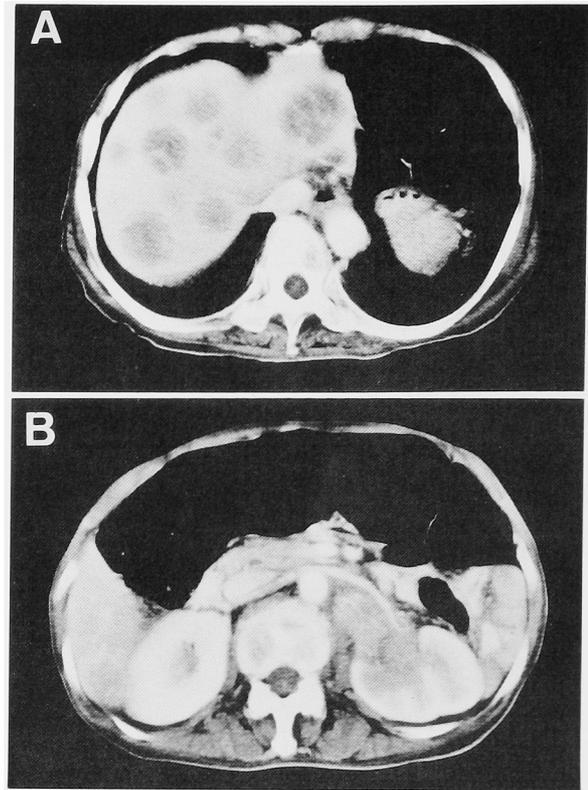


Fig. 2. Enhanced abdominal computed tomography. A: Multiple heterogenous-density masses were seen in the liver. B: Soft-tissue-density mass was seen in the left renal pelvis.

病理組織所見：左腎盂の腫瘍は、腫瘍細胞が不規則に、かつ小塊状に腎実質に浸潤しており、組織学的に移行上皮癌・異型度3の像を呈していた (Fig. 3)。また、一部には明瞭な腺管を形成する腺癌の部分が混在して認められた。一次抗体に CIS バイオ社の抗 CA19-9 抗体と DAKO 社の抗 CEA 抗体を使用し、ABC 法による CA19-9 および CEA の免疫染色を行った。腫瘍細胞が CA19-9 および CEA 陽性に染色された (Fig. 4)。膀胱のポリープ様腫瘍病変は、組織

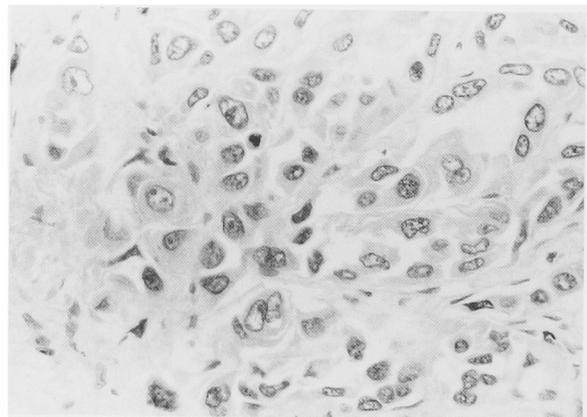


Fig. 3. Microscopic findings of the left renal pelvic tumor showed transitional cell carcinoma, G3 (HE×100)

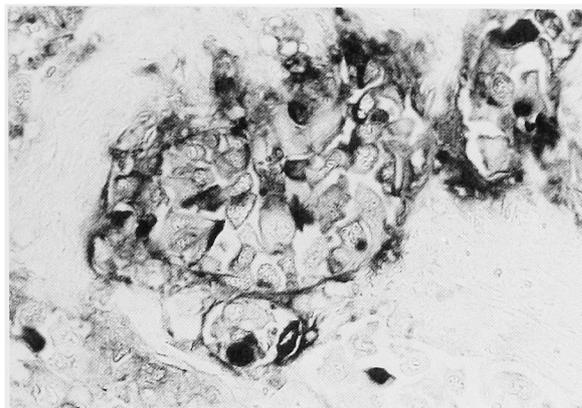


Fig. 4. Immunohistochemical staining for CA19-9 showed cytoplasmic staining ($\times 100$)

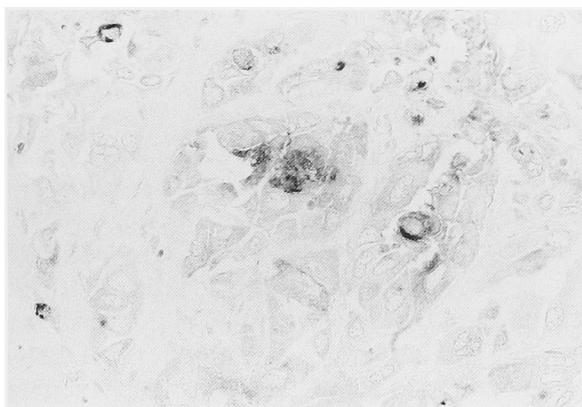


Fig. 5. Immunohistochemical staining for CEA showed cytoplasmic staining ($\times 100$)

学的に移行上皮癌・異型度3の像を呈していた。

考 察

CA19-9 は, Koprowski ら¹⁾が大腸癌培養細胞 SW1116 をマウスに免疫して作成したモノクローナル

抗体 NS19-9 によって認識される抗原で, 正常胎児および成人の唾液腺, 胆管系および膵管系上皮の組織中に抗原が微量に検出され, 癌では膵 胆管系 消化管系などの癌に多く存在する²⁾ また, 大塩ら³⁾は正常腎の近位および遠位尿管 腎盂粘膜にも CA19-9 が存在することを報告している。

一方, CEA は, ヒト大腸癌組織および胎児腸管に存在することから Gold ら⁴⁾により命名され癌特異性抗原として報告された。その後消化器癌のみならず, それ以外の癌および一部の良性疾患でも血中に増量すること, さらに成人正常組織にも存在することが知られるに至った⁵⁾

泌尿器科領域では, 飯泉ら⁶⁾が悪性腫瘍患者64人, 良性疾患患者16人において血清 CA19-9 および CEA の検討を行っている。悪性群における陽性率は, CA19-9 CEA いずれも12.5%であり, 特に尿路上皮腫瘍34例の陽性率は, CA19-9・CEA いずれも6例17.6%であった。ただし, CA19-9 値が3桁以上 CEA 値が2桁以上を示したものを異常高値例とすると, それぞれ1例および2例と少なかった。今回われわれは CA19-9 あるいは CEA が異常高値を示した尿路上皮移行上皮癌の報告例を検討し⁷⁻¹⁷⁾, 調べ得たかぎりでは自験例を含めて12例であった (Table)。全例が CA19-9 異常高値を示しており, 自験例を含めた3例が CEA 異常高値も示したが, CEA のみ異常高値を示した報告例はみられなかった。傾向としては, 細胞異型が強く進行した症例が多く, 治療前後の血清値の推移が腫瘍の消退 進展に一致したとする報告もある^{8,10-12,15)} また黒川ら¹⁸⁾は尿路上皮癌における CA19-9 の検討で, 高値例の経過観察では, 術後正常化しない症例は早期に再発 癌死したとしている。

血清 CA19-9, CEA は尿路上皮癌に特異的ではないが, 症例によっては治療および経過観察に有用

Table. Review of urothelial tumor with high serum levels of CA19-9 and/or CEA in Japan

報告者	性別	年齢	病理組織型	血清 CA19-9 値 (U/ml)	血清 CEA 値 (ng/ml)	転移部位	予 後
杉山ら ⁷⁾	男	54	TCC, G3	3,000		不明	5カ月 (死亡)
香川ら ⁸⁾	男	49	TCC, G3	12,670		リンパ節	6カ月 (生存)
中田ら ⁹⁾	男	79	TCC, G2>>SCC	1,970		無し	6カ月 (生存)
児玉ら ¹⁰⁾	男	64	TCC, G2	2,200		リンパ節	14カ月 (生存)
藤井ら ¹¹⁾	女	68	TCC, G2=G3	235	198	リンパ節	10カ月 (死亡)
金井ら ¹²⁾	女	53	TCC, G3	630		リンパ節	11カ月 (生存)
長尾ら ¹³⁾	女	61	TCC, G?	2,518		無し	不明
山本ら ¹⁴⁾	女	67	TCC, G3	382		肝	不明
Sakai ら ¹⁵⁾	男	55	TCC, G3	517	19.8	不明	5カ月 (死亡)
斎藤ら ¹⁶⁾	男	82	TCC, G3	300		リンパ節	4カ月 (死亡)
Mizutani ら ¹⁷⁾	男	72	TCC, G1>G2	112		無し	12カ月 (生存)
自験例	女	69	TCC, G3	2,557	523	肝・骨・リンパ節	1カ月 (死亡)

TCC: transitional cell carcinoma SCC: squamous cell carcinoma

な腫瘍マーカーになり得るようであり、特に進行例では血清 CA19-9 や CEA を1回は測定してみる価値があると思われた。血清 CA19-9 や CEA が高値を示した場合、膵胆管系や消化管系の腫瘍を第一に考慮するのはもちろんであるが、日頃から尿路系腫瘍も念頭に置くことも大切である。

石井ら¹⁹⁾は、膀胱癌を中心とする尿路移行上皮癌における CA19-9 の有用性を評価するために ABC 法による免疫組織学的検討を行い、過半数の症例で腫瘍組織中に本抗原が局在することを見出した。その中の特徴的な所見として、一部に腺様化生を伴う移行上皮癌では、その腺様構造と貯留粘液に一致して CA19-9 が発現しており、本抗原が腺上皮に関係が深く、また移行上皮癌の腺様化生は腺癌に近い性質を有していることが示唆されるとしている。また鹿子木²⁰⁾は、尿路移行上皮癌を対象として、PAP 法を用いて免疫組織化学的に CEA の検索を行い、腫瘍内 CEA の有無は、組織学的異型度・深達度および局所再発の有無との間に相関が見られ、腫瘍の悪性度を表す parameter となり得ると考えている。

さらに最近の知見では、CA19-9 抗原は血管内皮細胞が炎症性サイトカイン刺激によって細胞膜上に発現する E-セクレチン分子の特異的なリガンドと報告されている。癌細胞が血行性転移を起こす際、血管内皮細胞との接着が必要であるが、この現象に CA19-9 抗原は強く関与しており、大腸癌において CA19-9 発現の高度な症例では、脈管侵襲 リンパ節転移が多く、予後も不良であると報告されている²¹⁾。

われわれの症例は、診断時の血清 CA19-9 値が 2,557 U/ml, CEA 値が 523 ng/ml と異常高値を示し、病理解剖にて膵・胆管系および消化管系に異常を認めず、免疫組織学的染色で腫瘍細胞が CA19-9 および CEA 陽性に染色されたことより、CA19-9・CEA 産生腫瘍と考えられた。さらに本症例は、移行上皮癌の一部に腺癌が混在しており、移行上皮癌の部分も腺様化生に近い性質を多分に有していた可能性が示唆された。また本症例の多発性転移に関して、異常高値を示した CA19-9 が血行性転移を起こす際の血管内皮細胞との接着因子として大きく関わっていた可能性も示唆された。

結 語

CA19-9, CEA が異常高値を示した腎盂移行上皮癌の症例を報告するとともに、尿路上皮癌におけるこれらの腫瘍マーカーの意義を検討した。

本論文の要旨は、第18回日本泌尿器科学会栃木地方会において発表した。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z and Michell K: Colorectal carcinoma antigen detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Mol Genest* **5**: 957-972, 1979
- 2) 大倉久直, 坂脇多津, 原 和子, ほか: 糖鎖抗原 19-9 (CA19-9) 日臨 **48**: 931-933, 1990
- 3) Ohshio G, Ogawa K, Kudo H, et al.: Immunohistochemical distribution of CA19-9 in normal and tumor tissue of the kidney. *Urol Int* **45**: 1-3, 1990
- 4) Gold P and Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption technique. *J Exp Med* **121**: 439-459, 1965
- 5) 藤野雅之, 遠藤康夫: 癌胎児性抗原 (CEA) 日臨 **48**: 907-911, 1990
- 6) 飯泉達夫, 雨宮 裕, 秦 亮輔, ほか: 尿路性器癌における血清 IAP, CEA, CA19-9 の検討. 日泌尿会誌 **79**: 1448-1452, 1988
- 7) 杉山岳彦, 丸山健行, 安井俊行, ほか: 血清 CA19-9 が著明な高値を呈した腎移行上皮癌の一剖検例. 神奈川医会雑誌 **13**: 278-280, 1986
- 8) 香川 征, 田中敏博, 住吉義光, ほか: 泌尿器科腫瘍における CA19-9 測定の意義. 西日泌尿 **49**: 1395-1398, 1987
- 9) 中田誠司, 黒川公平, 海老原和典, ほか: CA19-9 が異常高値を示した尿管腫瘍. 臨泌 **43**: 147-150, 1989
- 10) 児玉一恵, 定方宏人, 見供 修, ほか: CA19-9 産生腎盂尿管移行上皮癌. 臨泌 **45**: 1048-1050, 1991
- 11) 藤井靖久, 奥野哲男, 増田光伸, ほか: CEA が異常高値を示した腎盂移行上皮癌の1例. 泌尿紀要 **38**: 55-59, 1992
- 12) 金井 茂, 高木康治: 全身化学療法が奏効した CA19-9 産生尿管移行上皮癌の1例. 泌尿紀要 **38**: 1253-1256, 1992
- 13) 長尾慶治, 本田真一, 福島岳志, ほか: 血清および腎盂穿刺尿中の CA19-9 が高値を示した腎盂癌の1例 (学会抄録). 日泌尿会誌 **84**: 589, 1993
- 14) 山本泰久, 根本良介, 山根明文: 血中 CA19-9 値が腫瘍マーカーとして有用であった尿管腫瘍の1例 (学会抄録). 日泌尿会誌 **84**: 2072, 1993
- 15) Sakai H, Toyofuku K, Yogi Y, et al.: Carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen-producing transitional cell carcinoma of the ureter and bladder: a case report. *J Urol* **150**: 182-184, 1993
- 16) 斎藤久夫, 梶原 哲, 佐々木淳, ほか: CA19-9 と HCG- β が高値で急速な転移増大をきたした尿管腫瘍の1例. 泌尿器外科 **7**: 607-609, 1994
- 17) Mizutani Y, Terachi T, Yoshida T, et al.: Simultaneous left renal pelvic and ureteral tumors producing carbohydrate antigen 19-9. *Int J Urol* **3**: 231-233, 1996

- 18) 黒川公平, 栗原 潤, 中田誠司, ほか: 尿路移行上皮癌における CA19-9 の検討—血清値, 組織内濃度および免疫組織化学的検討— 日泌尿会誌 **84**: 1074-1081, 1993
- 19) 石井 龍, 岩崎 宏, 菊池昌弘, ほか: 尿路癌における癌関連糖鎖抗原 CA19-9. 病理と臨 **6**: 1193-1200, 1988
- 20) 鹿子木基二: 尿路系腫瘍における腫瘍組織, 血清および尿中の carcinoembryonic antigen (CEA) について—免疫組織化学および Radioimmunoassay による検討— 日泌尿会誌 **75**: 1558-1571, 1984
- 21) Shimono R, Mori M, Adachi Y, et al.: Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* **89**: 101-105, 1994

(Received on January 22, 1997)

(Accepted on May 1, 1997)