

CEA が異常高値を示した腎盂移行上皮癌の 1 例

藤沢市民病院泌尿器科 (部長・広川 信)

藤井 靖久, 奥野 哲男, 増田 光伸, 広川 信

北里大学病理

岩 淵 啓 一

A CASE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF RENAL PELVIS WITH AN EXTREMELY HIGH SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) LEVEL

Yasuhisa Fujii, Tetsuo Okuno, Mitsunobu Masuda
and Makoto Hirokawa

From the Department of Urology, Fujisawa City Hospital

Keiichi Iwabuchi

From the Department of Pathology, Kitazato University

A case of urothelial tumor with extremely high serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels is described. A 68-year-old female presented with macroscopic hematuria and left flank pain. Laboratory examination revealed an extremely high serum level of CEA (194 ng/ml) and elevated levels of serum CA 19-9 (235 U/ml) and squamous cell carcinoma (SCC)-Antigen (10.7 ng/ml), while urine CEA remained within normal limits. No abnormal findings were recognized in gastrointestinal and respiratory systems, but left renal pelvic tumor (T₄N₂M₀) was discovered. Nephroureterectomy with regional lymph node dissection was done. The pathologic anatomy was infiltrating non-papillary transitional cell carcinoma (TCC, G₂=G₃, pT₄N₂M₀). More than 30% of the tumor cells were positive for CEA by ABC-peroxidase staining. Levels of tumor markers remained higher than normal after the operation and were normalized after M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) chemotherapy. However, 6 months after the operation, levels of tumor markers rose again and lung metastases appeared. She died 10 months after the operation.

(Acta Urol. Jpn. 38: 55-59, 1992)

Key words: Transitional cell carcinoma, Tumor marker, Carcinoembryonic antigen (CEA)

緒 言

現在のところ、尿路上皮腫瘍では感受性と特異性がともに優れた腫瘍マーカーは知られていない。今回、血清 CEA が異常高値を示したほか、SCC 抗原、TPA、CA 19-9 など種々の腫瘍マーカーが上昇した腎盂腫瘍の 1 例を経験したので報告する。

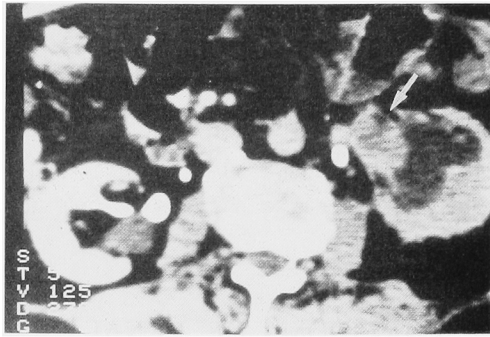
症 例

患者：68歳，女性
主訴：肉眼的血尿と左側腹部痛
家族歴：特記事項はない
既往歴：1960年，両側の重複腎盂尿管を指摘され

た。

現病歴：1988年8月，断続する肉眼的血尿と左の側腹部痛が出現し，精査のため入院となった。

入院時現症：身長 144 cm，体重 57 kg。左側腹部に鈍痛をみるほかに異常を認めない。検査所見；血沈 54 mm/hr，末梢血検査；異常なし。血液生化学検査；FBS 129 mg/dl。ほかには異常値を認めない。血清学的検査；CRP 1.8 mg/dl，フィブリノーゲン 430 mg/dl。尿検査；間欠的血尿。尿細胞診；class V (TCC) 腫瘍マーカー；血清 CEA 194 ng/ml (正常値 ≤2.5 ng/ml)，CA 19-9 235 U/ml (≤37 U/ml)，TPA 457 U/l (≤110 U/l)，SCC 抗原 10.7 ng/ml (≤1.5 ng/ml)，尿中 CEA 0.6 ng/ml (≤2.5 ng/ml)。



A



B

Fig. 1. CT scan: A solid mass (arrow in pannel A) and swelling of a regional lymph node (pannel B) was confirmed.

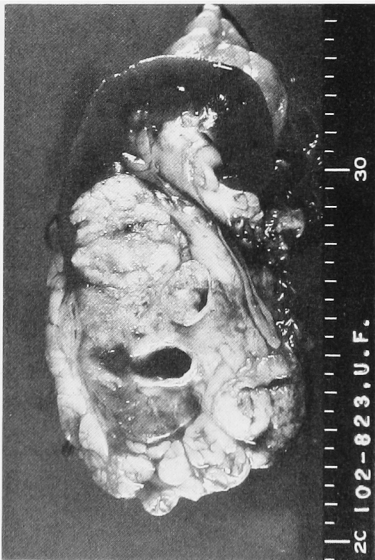
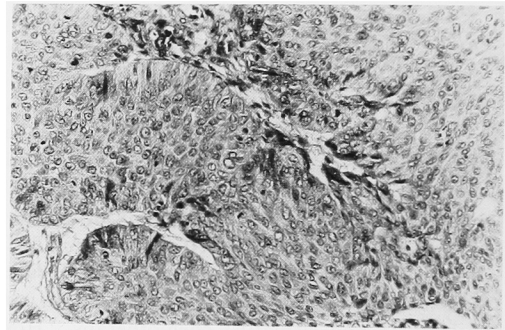


Fig. 2. Resected specimen: A 8×5 cm solid tumor occupied the lower portion of left renal pelvis, which extended into the renal parenchyma and the adipose capsule.

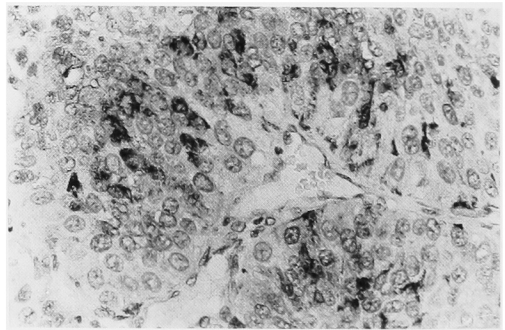
膀胱鏡検査:膀胱内に異常を認めない。

放射線検査所見: DIP で、左腎の重複腎盂の下位の腎盂腎杯像が描出されなかった。CT 像で、左腎の下極に 5 cm 大の充実性の腫瘤がみられ、造影剤により不均一に enhance された。また腎門部リンパ節の腫大をみた (Fig. 1)。超音波検査では、左腎下極に 5~6 cm 大の hypo-isoechoic な腫瘤が描出された。Digital Subtraction Angiography では血管に乏しい腫瘍像を示した。逆行性腎盂造影では、重複腎盂尿管の下位の尿管の途中でカテーテルの挿入が不可能で、その腎盂、腎杯が充影されなかった。なお血清 CEA が 194 ng/ml と異常な高値を呈していたので、消化器系と呼吸器系について精査をしたが、他の腫瘍病変は証明できなかった。

以上より、臨床的に CEA 産生の浸潤性腎盂腫瘍と診断した。1988年10月18日、根治的腎尿管全摘、所属リンパ節郭清術を施行した。摘出重量は、460 g であり、所属リンパ節の一つが 3 cm 大に腫大していた。



A



B

Fig. 3. A; Transitional cell carcinoma, G2=G3, with nonpapillary and infiltrating growth (H & E stain). Reduced from ×200 B; Demonstration of CEA in cytoplasm of tumor cells by ABC-peroxidase staining. More than 30% of tumor cells were found positive for CEA.

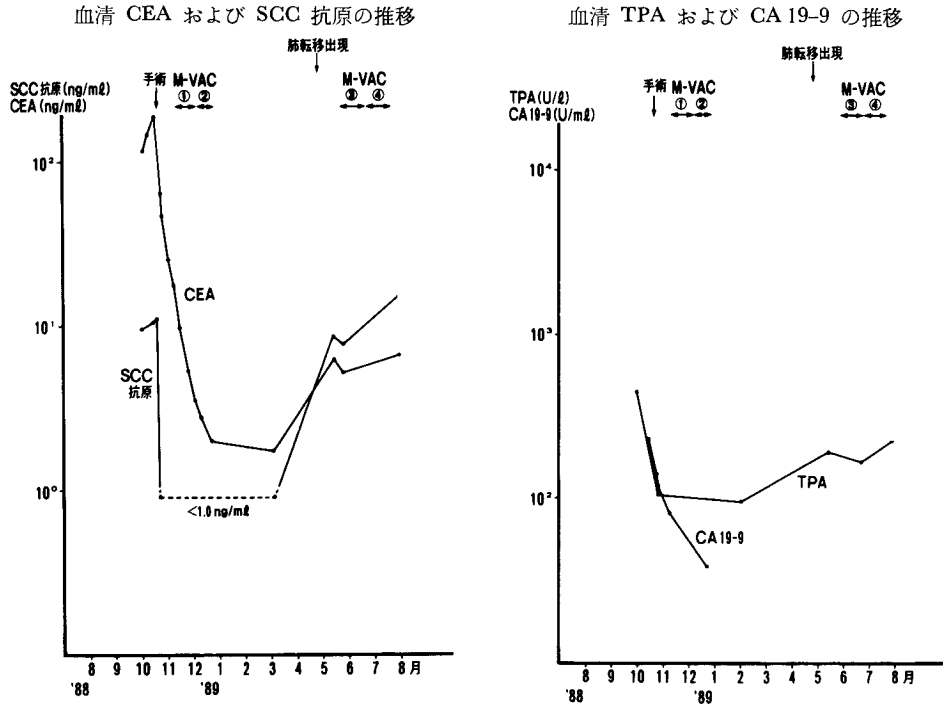


Fig. 4. Tumor markers were well correlated with patient's clinical course.

肉眼的所見: 不完全の重複腎盂尿管をみる下位の腎盂, 腎杯から発生した 8×5 cm 大の充実性の腫瘍で, 腎実質や腎周囲の脂肪組織への浸潤が認められた (Fig. 2).

病理組織学的所見: 非乳頭状, 浸潤型の移行上皮癌 (NIT, TCC) で, G2=G3, pT4 の所見であった (Fig. 3A). 腎門背部の腫脹していたリンパ節に孤立性の転移がみられ, 他の郭清した21個のリンパ節には転移をみなかった (pN2).

腫瘍部の CEA 免疫組織染色 (ABC 法) で, 細胞質が中等度から高度に染色される腫瘍細胞が数多くみられた (Fig. 3B).

術後の経過: 術後, 腫瘍マーカーは低下傾向を呈したが, 血清 CEA 25.6 ng/ml, CA19-9 81 U/ml と正常化しなかった (Fig. 4). 尿 CEA は, <0.5 ng/ml と術後も高値をしめさなかった. 全身的化学療法として, いわゆる M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) 療法を Sternberg の原法¹⁾の70% dose で, 2クール施行した. 腫瘍マーカーは, 血清 CEA 2.0 ng/ml, TPA 95 U/l, CA19-9 38 U/ml とほぼ正常域に低下した. しかし手術6ヵ月後に肺転移が出現し, 血清 CEA 6.3 ng/ml, SCC 抗原 8.7 ng/ml, TPA 192 U/l, と上昇傾向をみた. 再度入院して M-VAC 療法を70% dose

で2クール施行したが, 化学療法の効果はなく病状は進行して, 肺転移出現から4ヵ月後に死亡した.

考 察

癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen: 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1965年, Gold ら²⁾により命名された癌特異性抗原である. その後, 消化器癌以外の癌でも血中に増量すること, また成人の正常組織にも存在することが知られている. CEA は, 内胚葉起源の癌腫, とくに腺癌で陽性率が高いが, 尿路上皮の腫瘍でも一部の例で, 血清, 尿中, 腫瘍組織内の CEA が腫瘍マーカーになりえる. その陽性率は, 内胚葉起源である膀胱腫瘍と, 中胚葉起源である腎盂尿管腫瘍とでは差がないとの報告³⁾もある.

血清 CEA の上昇は腫瘍の拡がり, 特に脈管内侵襲を強く反映⁴⁾し, 移行上皮癌全体では約30~40%で上昇する^{3,5)}といわれている. 鹿子木⁶⁾は, 膀胱腫瘍の有転移群と無転移群の血清 CEA を検討し, 遠隔転移群は平均 10.51 ng/ml と, 無転移群の平均 2.71 ng/ml に比べ有意に高値を示したことを報告している. また血清 CEA は予後とも相関するとされ, 10 ng/ml 以上の高値を呈した場合, 予後が悲観的であるという報告⁷⁾もある.

尿路上皮腫瘍で血清 CEA が 100 ng/ml 以上の高値を呈した例はほとんどなく、自験例はきわめて稀な病態である。術後、血清 CEA 値は低下傾向を示したが、正常化しなかったのは、腎門部リンパ節以外にも転移巣が潜在していたためと考えられた。肺転移出現と同時に血清 CEA は再上昇しており、病勢を十分に反映していた (Fig. 4)。

尿中 CEA は、尿路上皮腫瘍では血清 CEA に比べ陽性率は高く、46~80%で上昇する⁸⁻¹⁰⁾とされているが、逆に特異性は低く、感染尿や回腸導尿管尿の偽陽性が非常に高頻度に見られる^{9,10)}。血清、尿中および組織内の CEA の三者に相関性はない^{3,6)}。自験例では術前、術後で尿中 CEA の上昇は観察されなかった。

移行上皮癌において、腫瘍組織内 CEA は免疫組学的染色で28~57%の陽性率を示す¹¹⁻¹³⁾といわれている。腫瘍組織内 CEA の有無は、組織学的異型度、深達度におよび予後と相関し、悪性度の parameter になる。Nakatsu ら¹²⁾は、腫瘍組織内 CEA 陽性例の5年生存率は65%、陰性例は88%と報告している。予後の不良であった自験例でも組織内 CEA は陽性の所見であった。

扁平上皮癌関連抗原 (SCC 抗原) は、子宮頸部扁平上皮癌肝転移巣より抽出精製されたもので、子宮頸癌、肺癌、食道癌など扁平上皮癌患者の血中に高濃度に存在し、診断、治療効果の判定、病勢のモニタリングに高い有用性がある。高橋ら¹⁴⁾は、尿路上皮腫瘍患者 (腎盂尿管腫瘍23例、膀胱腫瘍63例) の血清 SCC 抗原を測定し、上部尿路腫瘍の陽性率31%、平均 7.2 ng/ml、膀胱腫瘍の陽性率25%、平均 2.1ng/ml と報告している。

腫瘍関連抗原の一つである tissue polypeptide antigen (TPA) について、辻橋ら¹⁵⁾は膀胱腫瘍における血清 TPA の正診率を56%と報告している。癌関連糖鎖抗原19-9 (CA 19-9) は、大腸腺癌細胞に対するモノクローナル抗体を用いて見出された癌関連糖鎖抗原で、石井ら¹⁶⁾は尿路腫瘍で血清 CA19-9 は51%の症例で上昇することを観察している。一方香川らの報告¹⁷⁾では、血清 CA19-9 は、腎盂腫瘍で6例中4例 (66.7%) で上昇し膀胱腫瘍では20例中1例 (5.0%) である。

現在のところ、血清の診断手技で、尿路上皮腫瘍に感受性、特異性がともに高い腫瘍マーカーは知られてないが、CEA, SCC 抗原, CA19-9, TPA 等が陽性であった場合には臨床経過や治療効果をみる指標になりえる。尿路上皮腫瘍の診断と治療の場で、一度はこれ

らを測定して異常値の有無を検討しておくことは有用であろう。本例は血清 CEA が 194 ng/ml と非常に高い値を示し、ほかの腫瘍関連抗原も中等度に上昇した稀な病態であった。

稿を終るにあたり、ご校閲を頂いた思師大島博幸東京医科歯科大学泌尿器科教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第466回日本泌尿器科学会東京地方会(1989年12月)にて発表した。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagota A, Whitmore WF, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403-407, 1985
- 2) 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
- 3) 伊東三喜雄: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen). *泌尿紀要* 27: 231-241, 1981
- 4) 澤武紀雄, 竹森康弘, 服部 信, ほか: 転移と腫瘍マーカー. *最新医学* 41: 2269-2274, 1986
- 5) 藤野雅之, 遠藤康夫: 癌胎児性抗原 (CEA). *日本臨床* 43: 秋季臨時増刊号: 425-428, 1985
- 6) 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. *日泌尿会誌* 75: 1558-1571, 1984
- 7) Alsabti EAK and Saffo MH: Plasma levels of CEA as a prognostic marker in carcinoma of urinary bladder. *Urol Int* 34: 387-392, 1979
- 8) 平井秀松: 抗原抗体 Carcinoembryonic antigen (CEA). *総合臨床* 27: 429, 1979
- 9) Coombes GB, Hall RB, Neville AM, et al.: Urinary carcinoembryonic antigen (CEA)-like molecules and urothelial malignancy: a clinical appraisal. *Br J Cancer* 31: 135-142, 1975
- 10) Ionescu G, Romas NA, Lattimer JK, et al.: Carcinoembryonic antigen and bladder carcinoma. *J Urol* 115: 46-48, 1976
- 11) Jautzke G and Altenaehr E: Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue sections of urinary bladder carcinomas. *Cancer* 50: 2052-2056, 1982
- 12) Nakatsu H, Kobayashi I and Mibira H: ABO (H) blood group antigens and carcinoembryonic antigens as indicators of malignant

- potential in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **131**: 252-257, 1984
- 13) 高土宗久, 村瀬達良, 灰本 元, ほか: 膀胱癌における epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen および secretory component の免疫組織化学的局在. *泌尿紀要* **32**: 541-552, 1986
- 14) 高橋義人, 篠田育男, 磯貝和俊, ほか: 尿路上皮癌における血清 SCC 抗原の意義. *日泌尿会誌* **78**: 1491-1495, 1987
- 15) 辻橋宏典, 松浦 健, 宮本 力, ほか: 尿路腫瘍関連抗原に関する検討, I 尿路悪性腫瘍における血清・尿 TPA (Tissue polypeptide antigen) 日泌尿会誌 **77**: 243-250, 1986
- 16) 石井 龍, 岩崎 宏, 菊池昌弘: 尿路癌における癌関連糖鎖抗原 CA19-9. *病理と臨床* **6**: 1193-1200, 1988
- 17) 香川 征, 田中敏博, 黒川一男, 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

(Received on March 6, 1991)
(Accepted on April 11, 1991)