

血清 CA19-9 と CEA が異常高値を示した尿管癌の 1 例

岐阜大学医学部泌尿器病態学教室 (主任 : 出口 隆教授)

加藤 成一, 安田 満, 仲野 正博
江原 英俊, 石原 哲, 出口 隆

岐阜大学医学部腫瘍病理部 (主任 : 森 秀樹教授)

坂田 佳子, 森 秀樹

岐阜大学附属病院病理部 (主任 : 下川邦泰教授)

下 川 邦 泰

SUPERFICIAL UROTHELIAL CARCINOMA OF URETER WITH ELEVATED SERUM CA19-9 and CEA

Seiichi KATO, Mituru YASUDA, Masahiro NAKANO,
Hidetoshi EHARA, Toru ISHIHARA and Takashi DEGUCHI
From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Yoshiko SAKATA and Hideki MORI
From the Department of Pathology, Gifu University School of Medicine

Kuniyasu SHIMOKAWA
From the Department of Pathology, Gifu University Hospital

We report a 77-year-old Japanese man with superficial ureteral carcinoma with elevation of serum CA19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) at recurrence. We performed radical nephroureterectomy and partial bladder resection for the right ureteral carcinoma. Pathological diagnosis was UC, G2>G1, pTa, NO, MO (according to UICC classification). Eighteen months later, local recurrence and multiple metastases were observed, accompanied by the elevation of serum CA19-9 and CEA. His autopsy specimens showed positive immunostaining for serum CA19-9 and CEA. In Ki-67 labeling index, the autopsy specimens showed higher scores than the surgical specimen.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 99-102, 2004)

Key words: Urothelial carcinoma, Ureteral neoplasm, CA19-9, CEA

緒 言

尿路上皮癌の深達度 pTa 症例は比較的予後が良好である。しかし、pTa との診断にもかかわらず急激な経過をとるものも少数ながら散見される。今回、われわれは pTa と診断され、18カ月後再発し死の転帰をとった尿管癌で、血清 carbohydrate antigen 19-9 (以下 CA19-9)、carcino-embryonic antigen (以下 CEA) がともに異常高値を示した 1 剖検例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 77歳, 男性

主訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 狭心症, 閉塞性動脈硬化症, 慢性心不全

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2000年12月頃, 肉眼的血尿が出現して当科

を受診した。排泄性尿路造影検査にて右腎は描出されず、尿細胞診は Class II, 膀胱鏡では右尿管口からの出血を認めた。腹部 CT では、右尿管の腎下極レベルに直径 2 cm 大の、軽度濃染する充実性腫瘍を認めた。右腎盂からは造影剤の排泄を認めず、腎盂は中等度に拡張し水腎症を呈していた。MRI では上部尿路に約 3 cm 長の尿管腫瘍を認め、Dynamic Study では徐々に濃染された。腫瘍の頭側は著明に拡張した腎盂内に突出していた。MRI 上尿管壁を超える浸潤や、リンパ節腫大は認めなかった。以上より、右尿管癌疑いにて、2001年2月28日に、右腎尿管全摘術および膀胱部分切除術 (膀胱外からの bladder mucosal cuff 法) を施行した。術中所見にてリンパ節の腫大、硬結などを認めなかったためリンパ節廓清は行わなかった。腫瘍は腎盂尿管移行部から 7 cm にわたって乳頭状広基性腫瘍が連続して一塊となっていた。病理組織診断は、UC, G2>G1, INFα, PNT, pTa,

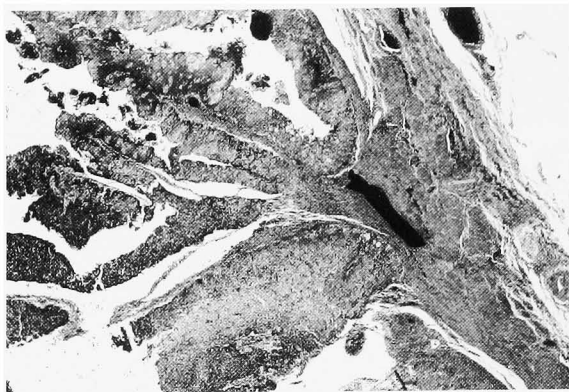


Fig. 1. HE stain of surgical specimens (reduced $\times 100$). Cancer cells are seen only in the epithelium.

ew0, ly0, v0であった (Fig. 1). 術後、補助化学療法は行わなかった。退院後、CT、膀胱鏡、尿細胞診で3カ月ごとに経過観察をしていた。しかし、2002年8月頃より、肛門の奥に痛みを自覚した。下部消化管造影検査、大腸ファイバーを施行したところ、肛門より5 cmの部位に9~12時にかけて表面平滑な硬い腫瘤を認めた。2002年9月12日の造影CT検査にて膀胱右側~精囊外側にかけて不均一に造影される4 cm大の腫瘤、また、外腸骨リンパ節、総腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節の腫大、肝S3, S5, S6に20 mm大のリング状濃染を認めた。以上より、右尿管癌再発と考えた。右骨盤腔の再発巣の縮小と除痛目的にて、9月24日より放射線療法を開始した。全身状態の悪化と食欲不振のため、10月3日入院。CA19-9 109.5 U/ml, CEA 21.1 ng/mlと高値を示した。SCC, AFPの上昇は認めなかった。その後、肝不全、腎不全をきたし、同年10月18日永眠された。

病理解剖所見：膀胱直腸間には血管リンパ管を巻き込むように増殖した硬化性の腫瘍を認め、内部にガラス状の石様物と線維化組織を認めた。膀胱粘膜への浸潤は認めなかった。総腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節は著明に腫大し、転移を認めた。肝臓は著明に腫大し、肝臓全体に白色のびまん性転移巣を認めた。また、肺の癌性リンパ管症を認めた。他の臓器には悪性腫瘍は認められなかった。組織学的には、腫瘍はG2の尿路上皮癌であった。再発後入院時、血清CA19-9, CEAが高値を示していたため、これらのマーカーの産生腫瘍を疑い免疫染色を施行した。尿管原発巣 (Fig. 2A, 2B)と比較して、再発巣 (骨盤再発巣と肝転移巣)ではCA19-9, CEAとも強くほぼ均一に染色されていた (Fig. 2C, 2D)。さらに腫瘍の増殖能を調べるために核内増殖関連蛋白であるPCNA, Ki-67の免疫染色を施行した (Fig. 3A, 3B)。Ki-67 labeling indexの比較では原発巣が20.6%, 転移巣 (肝) が41.8%と剖検時のほうが明らかに高値を示し

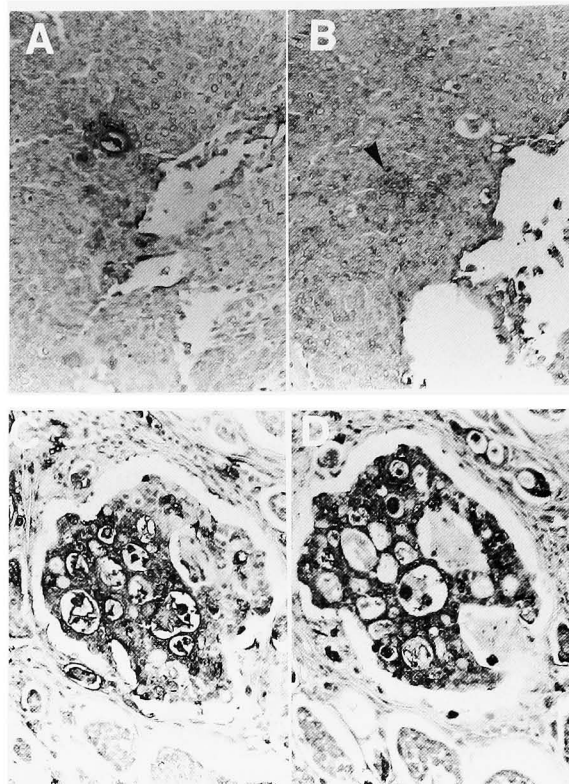


Fig. 2. CA19-9 and CEA immunostaining of surgical specimens (A, B) and autopsy specimens (C, D) (reduced $\times 100$). A: CA19-9 (ureter). B: CEA (ureter). C: CA19-9 (pelvic tumor). D: CEA (pelvic tumor).

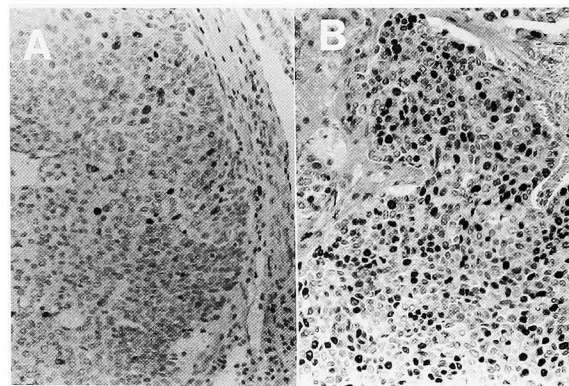


Fig. 3. Comparison of immunohistochemical staining for Ki-67. A: Surgical specimen. This shows scattered staining. B: Autopsy specimen (liver). This shows strong staining.

た。

考 察

尿路上皮癌の深達度 pTa 症例は比較的予後がよく5年生存率は90%前後と報告されている^{1,2)} 岐阜大学付属病院とその関連施設で最近10年間に尿管癌で深達度 pTa と診断された37例のうち、癌死した症例は本例を含めて2例であった。本症例は pTa にもかか

ならず, 急激な経過をたどった. その原因として, 以下のことが考えられた. 1. 深達度判定の誤り. 炎症細胞浸潤があると正確な深達度判定が困難になることがある⁵⁾ 2. 手術時に不用意に腫瘍細胞を術野に散布した可能性. 3. 本症例の癌細胞の細胞増殖能が高く手術時にすでに微小浸潤転移を起こしていたこと. 赤座⁴⁾は腎盂尿管粘膜には粘膜下層が存在せず, 粘膜内癌といえども転移の可能性があることを挙げている.

本症例では, 尿管原発巣を再度切り出して検討したが, 腫瘍部と正常組織の境界には炎症細胞浸潤はなく, CIS もなかった. また, 手術時の不用意な腫瘍細胞の術野への散布を避けるために, 尿管を途中で切断せず, 閉創前に十分に術野を洗浄した. 以上より, 3. の手術時すでに微小転移が起こっていたものと推定した.

CA19-9 と尿路上皮癌の関係について, 鈴木ら⁸⁾の本邦報告65例の検討では, 尿路上皮癌において血清 CA19-9 の上昇は17.6~51.0%であった. 石井ら⁹⁾は浸潤度, 腫瘍径が増すにしたがい血清 CA19-9 陽性率が高くなると述べている. さらに, 鈴木ら⁸⁾は, 免疫組織染色における CA19-9 の陽性率は19.0~58.0%で, 陽性率と腫瘍の組織学的異型度・深達度には優位な相関が見られると報告している. 本例では組織学的異型度 G2>G1, 深達度 pTa にもかかわらず原発巣でも陽性染色を認めた. 黒川ら¹⁰⁾は免疫組織染色における CA19-9 陽性率と腫瘍径, 組織学的異型度, 深達度には関連は認められないと述べている. 一方, 大腸癌では CA19-9 発現の高度なものは, 尿管侵襲・リンパ管転移が多く予後不良であると報告されている¹¹⁾

今回, われわれの症例では尿管原発巣標本, 剖検標本ともに CEA の発現を認め, 再発時には, 血清 CEA 値の上昇を認めた. 鹿子木ら¹²⁾は, 尿路上皮癌において, 腫瘍内 CEA 有無は, 組織学的悪性度, 深達度および局所再発の有無との間に相関がみられ, 腫瘍の悪性度を表す parameter となりうると述べている. また膀胱尿路上皮癌では, 血清 CEA 値はスクリーニングテストとしての特異性は乏しいが, 腫瘍の尿管内浸潤を反映するとも述べており, 膀胱, 尿管, 腎盂癌が CEA 産生能の面で類似している¹²⁾ことを考慮すると, 本症例において再発時血清 CEA 値の上昇は尿管内浸潤がその一因となったのかもしれない. 尿路上皮癌における CA19-9, CEA の意義については見解の一致をえておらず, さらなる検討が必要である.

われわれは癌細胞の増殖能の評価するために PCNA と Ki-67 の免疫染色を行ったが, 両者とも手術標本と比較して, 剖検標本のほうが強く染色されて

いた. 上条ら⁵⁾は, PCNA 染色陽性率は異型度 深達度と相関関係があり, さらに予後についても情報を提供しようと報告している. また, Ki-67 labeling index は異型度 深達度とよく相関し, 腎盂尿管癌における予後規定因子として有用であると報告されている^{6,7)} さらに, 同じ異型度では, Ki-67 labeling index が大きいほど予後不良との報告がある^{6,7)} Masuda ら⁶⁾の G2 尿路上皮癌42例の検討では, Ki-67 labeling index が中央値14.1 (10.8~17.1) %であったことと比較すると, 本症例は G2 の中でも比較的予後の悪いものであったと考えられる. 本症例のように, pTa の腫瘍であっても急激な経過をたどるケースもあり, 病理学的指標による予後判定に加えて, 血清 CA19-9, CEA などの腫瘍マーカーおよび, Ki-67, PCNA などの腫瘍の悪性度を示すマーカーなどによる評価法の確立が望まれる.

結 語

手術時 pTa と診断され, 再発時血清 CEA, CA19-9 が異常高値を示し, 急激な経過をとった1例を若干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

- 1) Mills C, Vaughan ED Jr: Carcinoma of the Ureter: natural history, management and 5-year survival. *J Urol* **129**: 275-277, 1983
- 2) 上田公介, 小幡浩司, 磯貝和俊, ほか: 腎盂尿管腫瘍の治療成績—東海地方会泌尿器腫瘍登録384例における検討—. *日泌尿会誌* **81**: 110-115, 1990
- 3) Eagan JW Jr: Urothelial neoplasms: renal pelvis and ureter. *Uropathology*, volume 2. Edited by Gary S. Hill, pp 850-852, Churchill Livingstone, New York, 1989
- 4) 赤座英之: 膀胱癌およびその他の尿路上皮癌の治療の現況. *癌と化療* **15**: 205-211, 1988
- 5) 上條利幸, 佐藤俊和, 柳沢良三, ほか: 腎盂尿管癌における Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) の発現と予後の関係について. *日泌尿会誌* **85**: 938-944, 1994
- 6) Masuda M, Iki M, Takano Y, et al.: Prognostic significance of Ki-67 labeling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* **155**: 1877-1881, 1996
- 7) 小島圭二, 鳴尾精一, 金山博臣, ほか: 腎盂尿管癌における MIB-1 抗体を用いた Ki-67 抗原発現の検討. *日泌尿会誌* **87**: 822-830, 1996
- 8) 鈴木一実, 熊丸貴俊, 塩路康信, ほか: 血清 CA19-9 が異常高値を示した腎盂尿管癌の1剖検例—血清 CA19-9 高値尿路上皮腫瘍本邦報告65例の文献的考察—. *西日泌尿* **62**: 659-663, 2000
- 9) 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* **6**: 1193-

- 1200, 1988
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
(Received on July 1, 2003)
(Accepted on November 4, 2003)