

精巣胚細胞腫瘍における血清 CA19-9 の 測定意義についての検討

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 徳江章彦教授)

鈴木 一実, 徳江 章彦

SERUM CA19-9 LEVELS IN TESTICULAR GERM CELL TUMOR PATIENTS

Kazumi SUZUKI and Akihiko TOKUE

From the Department of Urology, Jichi Medical School

This study was designed to examine whether measurement of serum CA19-9 was useful in testicular germ cell tumor patients. We analyzed the clinical courses of 55 testicular germ cell tumor cases diagnosed after high orchiectomy. The patients in this study consisted of 33 seminomas and 22 non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT), and their mean age was 32.7 ± 12.7 years (mean $\pm$ SD). The mean follow-up period after the operation was 33.7 months. The positive rate of the pre-treatment serum CA19-9 level was 16.4% (3.0% in seminomas versus 36.4% in NSGCT, $p=0.0017$). The pre-treatment serum CA19-9 levels in NSGCT patients were significantly higher than those in seminoma patients (46.6 ± 50.0 U/ml versus 10.6 ± 9.6 U/ml, $p=0.0008$). We divided the patients into two groups according to the detailed histological types, and found that the serum CA19-9 levels in the patients with embryonal carcinoma (EC) were significantly higher than in those without EC ($p=0.0160$), and the levels in those with yolk sac tumor (YS) were higher than in those without YS ($p=0.0099$). Moreover, the levels in those with either EC or YS were significantly higher than in those with neither EC nor YS ($p=0.0004$). In 9 patients with a high serum pre-treatment CA19-9 level, the serum CA19-9 level was useful as a monitoring marker through the treatment or tumor progression. On the other hand, the pre-treatment serum CA19-9 level did not correlate with the clinical stage or prognosis.

In conclusion, the phenomenon that the serum levels of CA19-9 increase in testicular germ cell tumor patients is not extremely rare, and in NSGCT, especially in EC or YS, the serum CA19-9 can be a useful tumor marker.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 467-472, 2001)

Key words: Testicular germ cell tumor, CA19-9, Tumor marker

緒 言

精巣胚細胞腫瘍の血清腫瘍マーカーとしては hCG- β , AFP, および LDH が確立されている。精巣腫瘍取扱い規約¹⁾, をはじめ過去の報告²⁻⁴⁾においてこれらの測定意義として, 1) 精巣摘除術前の診断の有用性, 2) 組織診断に対する有用性, 3) 転移診断に対する有用性, 4) 治療効果判定に対する有用性が述べられている。つまりこれらは精巣胚細胞腫瘍のスクリーニングマーカーおよびモニタリングマーカーとして有用とされている。

一方精巣胚細胞腫瘍における血清 CA19-9 の測定意義に関しての報告は少なく, その腫瘍マーカーとしての有用性は現在のところ確定していない。

今回われわれは, 自治医科大学泌尿器科において経験した精巣胚細胞腫瘍症例55例において, 血清

CA19-9 の測定意義について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

対 象 と 方 法

1985年6月より2000年10月までの16年間に自治医科大学泌尿器科にて精巣腫瘍の診断で高位精巣摘除術を施行し, 病理学的に精巣胚細胞腫瘍の診断を得た症例のうち, 血清 CA19-9 を測定し経過観察し得た55例を対象とした。臨床病理学的事項は精巣腫瘍取扱い規約第2版¹⁾に基づいて集計した。

血清 CA19-9 の測定にはセントコア CA19-9 RIA キット (基準値 37 U/ml 以下) を用い, その他の腫瘍マーカーとして hCG- β (RIA 法) (基準値 0.1 ng/ml 以下), AFP (RIA 法) (基準値 10 ng/ml 以下), LDH (基準値 410 mU/ml 以下), CEA (RIA 法) (基準値 4.5 ng/ml 未満), CRP (基準値 0.1 mg/dl

未満)を測定した。血清 CA19-9 値はカットオフ値 (37 U/ml) にて陽性、陰性の2群に分類し、臨床病期は stage I (low stage) と stage II+III (high stage) の2群に分類した。腫瘍の組織型は seminoma と NSGCT の2群および、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫、絨毛癌などの成分を含む症例と含まない症例で2群に分類し検討した。また観察期間は高位精巣摘除術施行日より、最終確認日までとした。統計学的評価は血清 CA19-9 値および陽性率と臨床病理学的因子の関連は t 検定、Fisher の直接法および Mann-Whitney の U 検定を用いた。累積生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、log-rank test を用いて統計学的処理を行った。また、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

結 果

1. 腫瘍の組織型および臨床病期別の症例数 (Table 1)

対象患者年齢は 32.7 ± 12.7 歳 (平均 $\pm$ SD), 観察期間は 1 ~ 182 カ月 (平均 33.7 カ月) であった。対象症例 55 例の腫瘍の組織型、臨床病期別の症例数を Table 1 に示す。単一組織型が 41 例 (74.5%) を占め、その内訳は seminoma が 33 例 (80.5%), 非セミノーマ性胚細胞腫瘍 (以下 NSGCT) が 8 例 (19.5%) であった。NSGCT の内訳は胎児性癌 4 例、卵黄嚢腫瘍 2 例、奇形腫 2 例であった。複合型胚細胞腫瘍は 14 例 (25.5%) であった。また何らかの術後追加治療 (後腹膜リンパ節郭清術, 化学療法, 放射線療法) が行われた症例は 55 例中 38 例 (69.1%) であった。

2. 治療前血清 CA19-9 値と臨床病理学的因子との関連 (Table 2)

治療前血清 CA19-9 値は NSGCT が seminoma に比べ有意に高値を示した ($p = 0.0008$)。胎児性癌、卵黄嚢腫瘍を含む症例はそれぞれを含まない症例に比べ有意に高値を示した ($p = 0.0160$, $p = 0.0099$)。奇形腫を含む症例は含まない症例に比べ高値を示す傾向にあったが、有意差は認められなかった ($p = 0.0513$)。一方絨毛癌を含む症例は含まない症例に比べ低値を示す傾向にあったが、有意差は認められなかった。さら

Table 1. Patient characteristics

Histological type	Stage I	Stage II	Stage III	Total
Seminoma	22	8	3	33
NSGCT	14	4	4	22
Embryonal carcinoma	4	0	0	4
Yolk sac tumor	1	1	0	2
Teratoma	2	0	0	2
S+EC	0	1	0	1
S+Choriocarcinoma	0	0	1	1
EC+T (teratocarcinoma)	2	0	1	3
T+C	0	0	1	1
YS+T	0	1	0	1
S+EC+T	1	0	0	1
EC+YS+T+C	3	0	0	3
S+EC+YS+T	1	0	0	1
S+EC+YS+T+C	0	1	1	2
Total	36	12	7	55

NSGCT: non-seminomatous germ cell tumors, S: seminoma, EC: embryonal carcinoma, YS: yolk sac tumor, T: teratoma, C: choriocarcinoma.

Table 2. Correlation between CA19-9 level and clinicopathological factors

Characteristic	Patients No.	Serum CA19-9 level (U/ml) (Mean $\pm$ SD)	p value
Histological type			
Seminoma	33	10.6 $\pm$ 9.6	0.0008
NSGCT	22	46.6 $\pm$ 50.0	
with EC	15	44.8 $\pm$ 51.5	0.0160
without EC	40	17.6 $\pm$ 26.6	
with YS	9	46.9 $\pm$ 44.0	0.0099
without YS	46	20.8 $\pm$ 34.0	
with T	14	30.6 $\pm$ 33.2	0.0513
without T	41	23.1 $\pm$ 38.0	
with C	7	19.0 $\pm$ 10.9	0.2929
without C	48	25.9 $\pm$ 39.0	
with EC or YS	19	51.7 $\pm$ 51.9	0.0004
without EC and YS	36	10.9 $\pm$ 9.9	
with EC or YS or T	22	46.6 $\pm$ 50.0	0.0008
without EC and YS and T	33	10.6 $\pm$ 9.6	
Clinical stage			
Stage I	38	22.6 $\pm$ 35.8	0.5105
Stage II+III	17	30.4 $\pm$ 39.1	

NSGCT: non-seminomatous germ cell tumors, EC: embryonal carcinoma, YS: yolk sac tumor, T: teratoma, C: choriocarcinoma.

に胎児性癌または卵黄嚢腫瘍を含む症例は, いずれも含まない症例に比べ有意に高値を示した ($p=0.0004$). なお血清 CA19-9 値と臨床病期との相関に関しては, high stage 症例が low stage 症例に比べ高値を示す傾向にはあったものの, 有意差は認められなかった.

3. 治療前血清 CA19-9 陽性率と臨床病理学的因子との関連 (Table 3)

自験例55例中治療前血清 CA19-9 が陽性となった症例は, 9例 (16.4%) であった. 腫瘍の組織型別にみると陽性症例は seminoma が33例中1例 (3.0%), NSGCT が22例中8例 (36.4%) であり, NSGCT が seminoma に比べ有意に陽性率が高かった ($p=0.0017$). 血清値で有意に高値を示した胎児性癌および卵黄嚢腫瘍における陽性率は, それぞれを含まない症例に比べ高い傾向にあったが, 有意差は認められな

かった ($p=0.0948$, $p=0.1543$). しかし胎児性癌, 卵黄嚢腫瘍のいずれかを含む症例は, いずれも含まない症例に比べ有意に陽性率が高かった ($p=0.0007$). また絨毛癌症例においては7例とも陰性であった. なお血清 CA19-9 陽性率と臨床病期との有意な相関は認められなかった.

4. 治療前血清 CA19-9 高値症例の詳細

Table 4 に治療前血清 CA19-9 高値症例9例の詳細を示す. この9例の治療前血清 CA19-9 値は47~177 U/ml で平均 96.2 U/ml であった. このうち2例 (No. 6, No. 9) は治療前血清 hCG- β , AFP および CEA が基準値以内であった. 一方治療や経過に伴う血清 CA19-9 の変化を Fig. 1 に示す. 血清 CA19-9 は高位精巣摘除術後には全例が治療前値より低下した. 化学療法を施行した6例においては, 治療効果の

Table 3. Correlation between positive rate of serum CA19-9 level and clinicopathological factors

Characteristic	Positive/Total patient No.	Positive rate of serum CA19-9 level (%)	p value
Histological type			
Seminoma	1/33	3.0	0.0017
NSGCT	8/22	36.4	
with EC	5/15	33.3	0.0948
without EC	4/40	10.0	
with YS	3/9	33.3	0.1543
without YS	6/46	13.0	
with T	3/14	21.4	0.6782
without T	6/41	14.6	
with C	0/7	0.0	0.5846
without C	9/48	18.8	
with EC or US	8/19	42.1	0.0007
without EC and YS	1/36	2.8	
with EC or YS or T	8/22	36.4	0.0017
without EC and YS and T	1/33	3.0	
Clinical stage			
Stage I	5/38	13.2	0.4348
Stage II+III	4/17	23.5	

NSGCT: non-seminomatous germ cell tumors, EC: embryonal carcinoma, YS: yolk sac tumor, T: teratoma, C: choriocarcinoma.

Table 4. Characteristics of the patients with high serum CA19-9 level

No.	Age (yrs)	Histological type	Stage	CA19-9 (U/ml)	hCG- β (ng/ml)	AFP (ng/ml)	LDH (mU/ml)	CEA (ng/ml)	CRP	Post-operative treatment	Follow-up period (month)	Outcome
1	34	EC+IT	III	128	0.71	38	2,149	Unknown	+	Chemo	73	Alive
2	28	EC+IT	I	56	0.5	2,077	1,221	0.5	+	Chemo	53	DOD
3	22	YS	II	112.2	170	1,730	4,025	0.8	+	Chemo+Rad	23	DOD
4	18	IT+YS	II	60	<0.1	864	330	6.2	—	Chemo	74	Alive
5	25	S	I	47	0.6	9	524	2.8	—	None	93	Alive
6	26	EC	I	87	<0.1	9	997	3.5	—	None	54	Alive
7	42	S+EC	II	73	6.9	41	467	2.2	+	Chemo	33	Alive
8	0.5	YS	I	126	Unknown	6,758	Unknown	Unknown	—	None	10	Alive
9	36	EC	I	177	<0.1	9	1,365	1.1	+	Chemo	72	Alive

EC: embryonal carcinoma, IT: immature teratoma, YS: yolk sac tumor, S: seminoma, Chemo: chemotherapy, Rad: radiotherapy, DOD: died of disease.

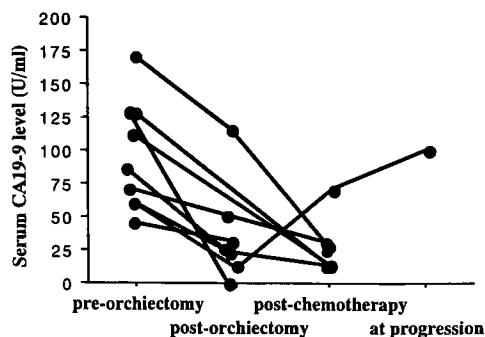


Fig. 1. Relationship between serum CA19-9 level and clinical course.

認められた5例は治療後低下し、治療抵抗性であった1例は上昇し、肺転移が増悪した時点ではさらに高値を示した。

5. 治療前血清 CA19-9 と予後との関連

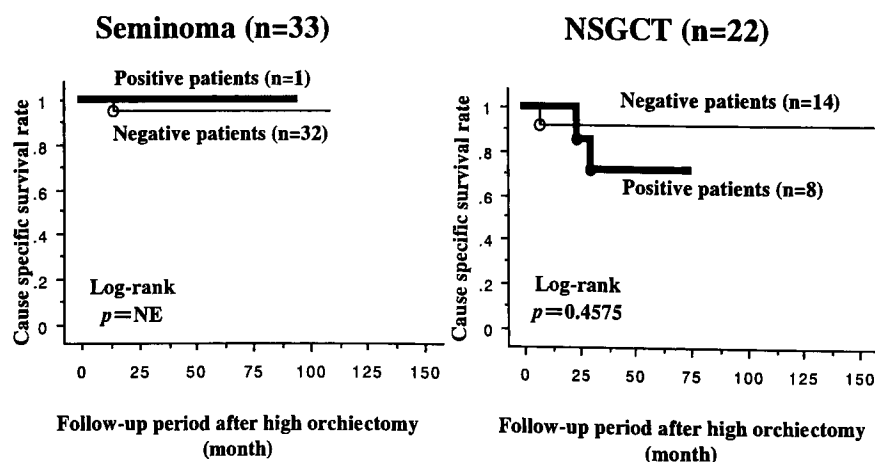
Fig. 2 に結果を示す。治療前血清 CA19-9 値を基準値 (37 U/ml) で陽性、陰性の2群に分けた場合、両群間の生存率に有意差は認められなかった ($p=0.2161$)。さらに seminoma および NSGCT に分けて生存率に関し検討したが、有意差は認められなかった。

考 察

精巣胚細胞腫瘍における有用な血清腫瘍マーカーとしては hCG- β , AFP, および非特異的ではあるが LDH が知られており¹⁻⁴⁾, またこれまでに NSE が seminoma の腫瘍マーカーになりうる可能性を示唆する報告や⁴⁻⁶⁾, CEA の有用性を検討した報告が散見される^{7,8)} CA19-9 については、精巣胚細胞腫瘍のマーカーになり得るという報告⁹⁻¹⁶⁾がある一方、その臨床的意義は低いとの報告もある^{17,18)}。つまり現在のところ精巣胚細胞腫瘍における血清 CA19-9 の腫瘍マーカーとしての有用性に関しては、不確定である

と思われるため、われわれは当科で経験した55症例において検討した。

自験例55例において、治療前血清 CA19-9 が高値を示した症例は9例 (16.4%) と、大腸癌、膀胱など¹⁹⁾、に比べると陽性率は高くないが、組織型別に検討すると、血清 CA19-9 の陽性率は seminoma 3.0%, NSGCT 36.4%, 胎児性癌および卵黄囊腫瘍 33.3%, 奇形腫21.4%, 絨毛癌0%, 胎児性癌または卵黄囊腫瘍の成分を含む症例42.1%, など陽性率に有意な差が認められた。すなわち、血清 CA19-9 が術前高値を示した場合、NSGCT である可能性が高いと考えられ、中でも胎児性癌または卵黄囊腫瘍の成分が含まれている可能性がきわめて高いと考えられた。胎児性癌において免疫組織学的に CA19-9 が高発現していること、および血清 CA19-9 が高値を示すことは、大家ら¹⁰⁾や Tsuruta ら⁹⁾も報告しているところである。卵黄囊腫瘍においては、大家ら¹⁰⁾は免疫組織学的に高発現を示したと報告しているものの、Tsuruta ら⁹⁾は免疫組織学的検討の結果も踏まえて、血清マーカーとしての有用性を認めていない。しかし Tsuruta ら⁹⁾の報告で、血清 CA19-9 は胎児性癌8例中5例で高値を示し、その5例中4例には卵黄囊腫瘍の成分が含まれていたことから、本腫瘍においても血清マーカーとしての意義を否定しきれないとも思われる。絨毛癌では血清 CA19-9 が陽性を示すとの報告はみられない^{9,10)}。自験例では pure な絨毛癌は存在しなかったものの、絨毛癌を含む7例においては血清 CA19-9 の陽性率は0%であり、血清 CA19-9 が陽性の場合、pure な絨毛癌ではない可能性が推測される結果であった。奇形腫における血清 CA19-9 に関しては、これまでの本邦における血清 CA19-9 高値精巣胚細胞腫瘍の症例報告¹¹⁻¹⁶⁾6例中4例が奇形腫であり、また卵巣の奇形腫において術前値が高値



NE: Not evaluable

Fig. 2. Patient survival (A: Seminoma, B: Non-seminomatous germ cell tumors).

を示すとの報告²⁰⁾もみられるものの, 自験例においては陽性率および血清値に有意差を認めなかった. その理由の1つとして胎児性癌および卵黄嚢腫瘍と混在する症例が多かったことが考えられる. また治療前血清 CA19-9 高値症例9例の中で胎児性癌の2例においては, hCG- β , AFP および CEA が陰性で, LDH と CA19-9 のみが上昇していたことは注目に値すると思われた. 以上より精巣胚細胞腫瘍において, 血清 CA19-9 はスクリーニングマーカーとしての価値があると考えられた.

一方治療前血清 CA19-9 高値症例において, 経過に伴う血清値の変化を検討したが, Fig. 1 に示すように血清 CA19-9 は臨床経過ともよく相関し, モニタリングマーカーとしての価値もあると考えられた.

大腸癌において免疫組織学的な CA19-9 の高発現と血行性転移の起しやすさは関連する可能性があるとの報告²¹⁾や, 予後因子になりうるとの報告²²⁾があり, 自験例において血清 CA19-9 と臨床病期および予後との関連を検討したが, 有意な相関は認められなかった.

以上の検討より精巣胚細胞腫瘍において血清 CA19-9 は, 陽性率は大腸癌や膀胱癌に比べ低く, また予後因子にはなり得ないものの, 特に胎児性癌および卵黄嚢腫瘍のマーカーとして有用と考えられた.

結 語

1. 自治医科大学泌尿器科で経験した精巣胚細胞性腫瘍55症例において, 血清 CA19-9 の測定意義について検討した.

2. 治療前血清 CA19-9 の上昇は16.4% (seminoma の3.0%, NSGCT の36.4%) に認められた.

3. 治療前血清 CA19-9 は NSGCT で有意に血清値および陽性率が高く, 組織型では胎児性癌および卵黄嚢腫瘍を含む症例で, 有意に血清値が高値を示した. また絨毛癌症例では陽性症例を認めなかった. 血清 hCG- β や AFP と combination assay を行うことにより, 組織型の推測に有用となる可能性が示唆された.

4. 治療前血清 CA19-9 が高値を示した9症例において, その後の治療経過や腫瘍の進行に伴い血清 CA19-9 が推移し, 経過観察に有用であった.

5. 治療前血清 CA19-9 と臨床病期および予後との相関は認められなかった.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科病理精巣腫瘍取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1997
- 2) Scardino PT, Cox HD, Waldmann TA, et al.: The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J Urol* **118**: 994-999, 1977
- 3) Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA, et al.: The role of the radioimmunoassay of serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the intensive chemotherapy and surgery of metastatic testicular tumors. *J Urol* **119**: 759-762, 1978
- 4) Klepp O: Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* **206**: 28-41, 1991
- 5) Kuzmits R, Scherthaner G and Krisch K: Serum neuron-specific enolase. a marker for response to therapy in seminoma. *Cancer* **60**: 1017-1021, 1987
- 6) Fossa SD, Klepp O and Paus E: Neuron-specific enolase—a serum tumor marker in seminoma? *Br J Cancer* **65**: 297-299, 1992
- 7) 三木恒治, 織田英昭, 亀井 修, ほか: 睾丸腫瘍における血清 AFP, HCG, CEA の検討. *日泌尿会誌* **74**: 1236-1247, 1983
- 8) Suurmeijer AJH, Oosterhuis JW, Marrink J, et al.: Non-seminomatous germ cell tumors of the testis. analysis of CEA production in primary tumors and in retroperitoneal lymph node metastasis after PVB chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20**: 601-608, 1984
- 9) Tsuruta T, Ogawa A, Ishii K, et al.: CA19-9: a possible serum marker for embryonal carcinoma. *Urol Int* **58**: 20-24, 1997
- 10) 大家宗彦, 植松邦夫, 堀 和敏: 精巣胚細胞腫瘍における癌関連糖鎖抗原の免疫組織学的検討. *兵庫医大医会誌* **23**: 25-35, 1998
- 11) 長谷川和則, 池内隆夫, 佐々木春明, ほか: CA19-9 の産生をみた成熟奇形腫の2例. *西日泌尿* **53**: 241-245, 1991
- 12) 野俣浩一郎, 坂口 幹, 山下修史, ほか: 腹部停留精巣より発生した CA19-9 産生複合組織型胚細胞腫瘍の1例. *日泌尿会誌* **87**: 1064-1067, 1996
- 13) 岸本裕一, 渡部和臣, 篠崎伸明, ほか: CA19-9, DUPAN-2 が高値を示し非定型的経過をとった精巣腫瘍の1例. *泌尿器外科* **9**: 999, 1996
- 14) 佐藤 稔, 深澤 潔, 久保修一, ほか: CA19-9 が陽性であった精巣腫瘍の1例. *泌尿器外科* **10**: 83, 1997
- 15) 米田達明, 八木 宏, 角 昌晃, ほか: 類表皮嚢胞と CA19-9 産生成熟奇形腫の両側精巣同時発生例. *西日泌尿* **60**: 462-465, 1998
- 16) 南出雅弘, 細井郁芳, 柳 重行: CA19-9 産生精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **46**: 45-47, 2000
- 17) 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
- 18) 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**: 1452-1488, 1988

- 19) Gupda MK, Arciaga R, Bocci L, et al.: Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA19-9) in sera of patients with malignant and nonmalignant disease. comparison with carcino-embryonic antigen. *Cancer* **56**: 277-283, 1985
- 20) Kozo I. CA19-9 in mature cystic teratoma. *Tohoku J Exp Med* **172**: 133-138, 1994
- 21) 神奈木玲児, 加藤ちか子: 癌転移とセレクトイン. *医のあゆみ* **169**: 49-55, 1994
- 22) Shimono R, Mori M, Akazawa K, et al.: Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* **89**: 101-105, 1994

(Received on December 14, 2000)

(Accepted on February 23, 2001)