

CEA と CA19-9 が高値を示した前立腺癌の 1 例

国立東京第二病院泌尿器科 (医長 : 斉藤史郎)

門間 哲雄, 木村 哲, 斉藤 史郎

国立東京第二病院病理検査科 (医長 : 竹内 廣)

小 野 田 登

PROSTATE CANCER WITH HIGH SERUM LEVEL
OF CEA AND CA19-9: A CASE REPORT

Tetsuo MOMMA, Satoru KIMURA and Shiro SAITO

From the Department of Urology, the Second Tokyo National Hospital

Noboru ONODA

From the Department of Pathology, the Second Tokyo National Hospital

We report a case of primary adenocarcinoma of the prostate cancer producing carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9). An 80-year-old man admitted to our hospital with the complaint of appetite loss. Serum CEA and CA19-9 levels were increased to 28.9 ng/ml (normal <3.5) and 271 U/ml (normal <37), respectively. Serum PSA level was also high (33 ng/ml; normal <3.6). Computed tomography (CT) demonstrated para-aortic lymph node swelling and bone scan revealed multiple bone metastasis. Prostate biopsy was performed and the specimen showed no evidence of malignancy. However endocrine therapy was started because of the strong suspicion of prostate cancer. In spite of the treatment, the patient died 2 months after the treatment. Histology of autopsy specimen demonstrated primary prostate cancer (poorly differentiated adenocarcinoma) and metastases to multiple organs, such as lungs, liver, thyroid, bone marrow and adrenals. Immunohistochemical staining for CEA, CA19-9 and PSA demonstrated the existence of each protein at both primary and metastatic sites.

(Acta Urol. Jpn. 44: 187-191, 1998)

Key words: CEA, CA19-9, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌の特異的腫瘍マーカーとして, PSA, PAP などが一般的であるが, 稀に他の腫瘍マーカーが高値を示す症例もある. 今回, CEA, CA19-9 が高値を示し, 急速に進展した前立腺癌の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 80歳, 男性

主訴: 食思不振

既往歴 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 以前から食が細かったが, 1996年初め頃から, 急に食思不振が強くなり, 体重も4カ月で4kg減少したため, 1996年7月19日, 当院内科受診し精査加療目的にて入院となった. 胃透視, 胃カメラ, 注腸, 大腸ファイバーにて, 消化管を精査するも異常は認められなかった. 排尿障害をはじめとした泌尿器科系の症状はなかったが, 骨シンチにて多発性骨転移を

認めたため, 泌尿器科紹介となった.

入院時現症: 身長 166 cm, 体重 43 kg, 胸腹部所見に異常は認めなかった. 直腸診で前立腺は軽度肥大を認めたが明らかな腫瘍は触知しなかった.

検査成績: 末梢血は正常. 血液生化学では, ALP 515 IU/l (215~490), LDH 710 IU/l (215~490) と異常値をしめした. 腫瘍マーカーでは, AFP <1 ng/ml (正常値; <20), CEA 28.9 ng/ml (<3.5), CA19-9 271 U/ml (<37), PSA は 33 ng/ml (<3.6), PAP は 44 ng/ml (<3.0) と高値をしめした.

検尿所見: 黄色透明, pH 5.0, 潜血 (-), 糖 (-), 蛋白 (-), 沈渣; RBC 1~3/hpf, WBC 1~3/hpf, 尿細菌培養; 陰性, 尿細胞診; 陰性.

画像検査: CT にて肝臓, 脾臓, に異常はなかったが, 大動脈周囲のリンパ節腫脹が著明で肝門部リンパ節にも腫脹が認められた. ガリウムシンチ施行するも悪性リンパ腫を示唆するような集積所見は得られなかったが, 骨シンチでは肩, 椎体, 仙骨などに, 多発

性骨転移が認められた。

入院後経過：前立腺には触診上明らかな異常は認めなかったが、経直腸的前立腺針生検を前立腺両葉から3カ所ずつ施行した。病理組織学的には採取検体に異型細胞の散在は認めるものの悪性所見はみとめられなかった。原発巣の検索のため、全身的な検索を施行したが不明であった。検査が続く間にも食思不振が増悪し衰弱が進行したために前立腺癌の確定診断はできなかったが、臨床的には前立腺癌が最も疑わしいとして、LH-RH アナログによる内分泌療法を開始した。しかし、治療開始後も病態は悪化し、腫瘍マーカー

も、PSA 230 ng/ml, PAP 43 ng/ml, CEA 64.2 ng/ml, CA19-9 480 U/ml と上昇をつづけ、11月6日死亡した。解剖所見では前立腺の腫大は軽度であり、病理組織学的にその一部に低分化腺癌を認めた。大動脈周囲から腸間膜にかけてリンパ節の著明な腫脹があり、前立腺癌の転移と診断された。肺、肝臓、甲状腺、骨髄、副腎に転移が認められたが、腸管、脾臓、胆嚢、腎臓、などの臓器に転移は認められなかった。

病理組織染色：前立腺癌の HE 染色と PAP, PSA, CEA および CA19-9 による免疫特殊染色 (Fig. 1) を示す 病理学的には充実性細胞巣状構造を主

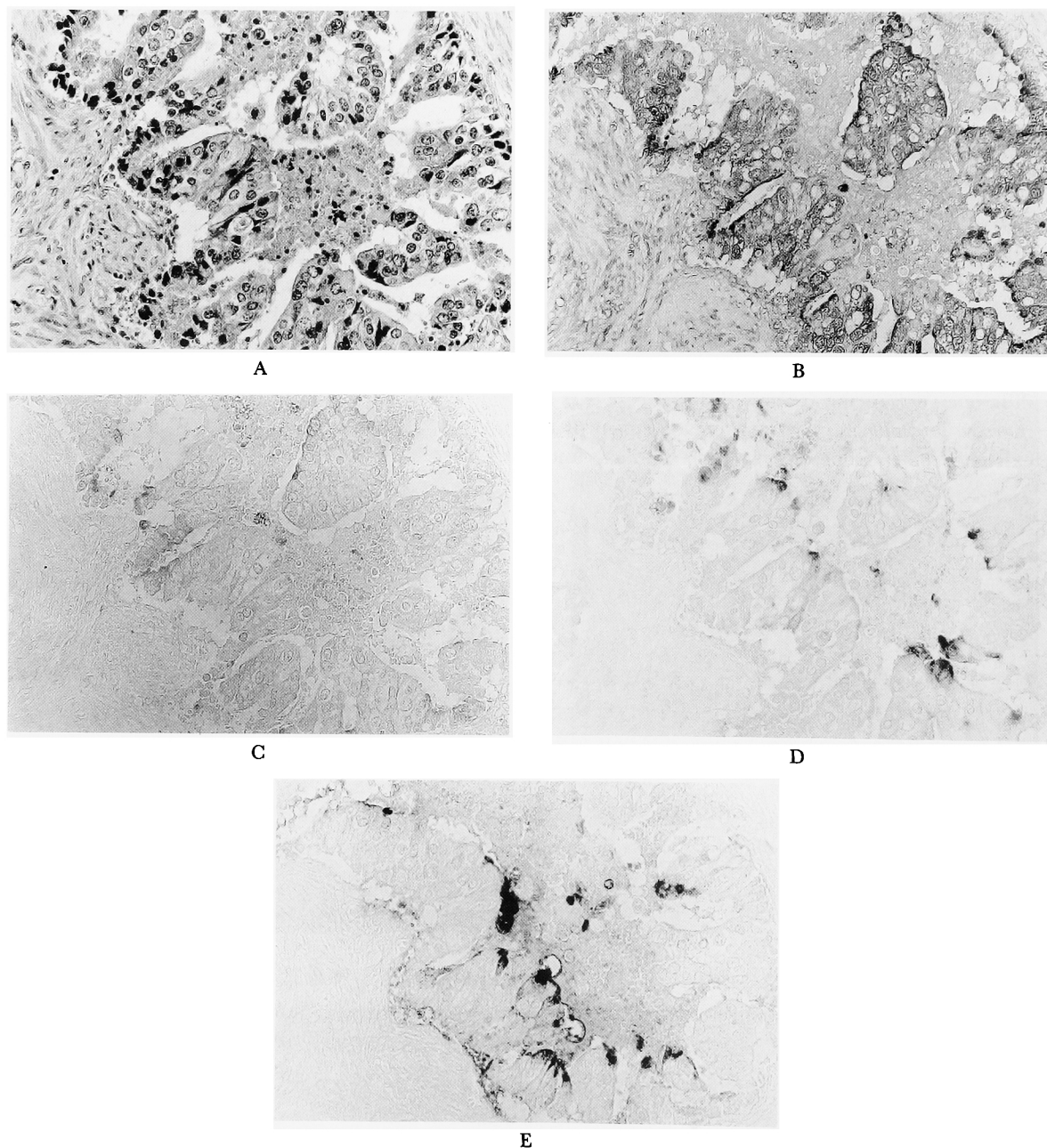


Fig. 1. Primary prostate cancer; histological examination revealed poorly differentiated adenocarcinoma (H & E, $\times 75.5$) (A). The tumor was stained positively for PAP (B), PSA (C), CEA (D) and CA19-9 (E) by immunohistochemical characterization.

体とした腺管構造に乏しい低分化型腺癌であった。免疫組織染色では PAP により癌細胞の上皮性成分のほとんどが強い陽性所見を示したが、PSA では一部の細胞だけが弱く染色されただけであった。それらの細胞を CEA と CA19-9 とで染色したところ、両者によって、ほぼ同じ細胞が染色され、またそれらと PSA によって染色される細胞とは異なっていた。すなわち、PSA と CEA, CA19-9 で癌細胞は染め分けられた。転移した骨髓の HE 染色と PAP, PSA, CEA, および CA19-9 による免疫特殊染色 (Fig. 2) を示す。PAP によりほぼすべての腫瘍細胞が染色された。PSA によっても、ほぼすべての腫瘍細胞が染

色されたが、一部の細胞には強い染色性が認められた。原発巣に比較して CEA と CA19-9 陽性細胞はまばらに存在していた。これらの所見から、前立腺癌の原発巣と転移巣では組織を構成する細胞の免疫組織学的性質が異なることが推察された。

考 察

CEA, CA19-9 は胃癌, 膵臓癌, 胆管癌, 大腸癌などの消化器系癌に比較的特異的な腫瘍マーカーであるが、泌尿器科系臓器癌で上昇することは少ないと考えられている。飯泉ら¹⁾の報告によると、血清 CEA, CA19-9 の泌尿器科系臓器癌全体の陽性率は、ともに

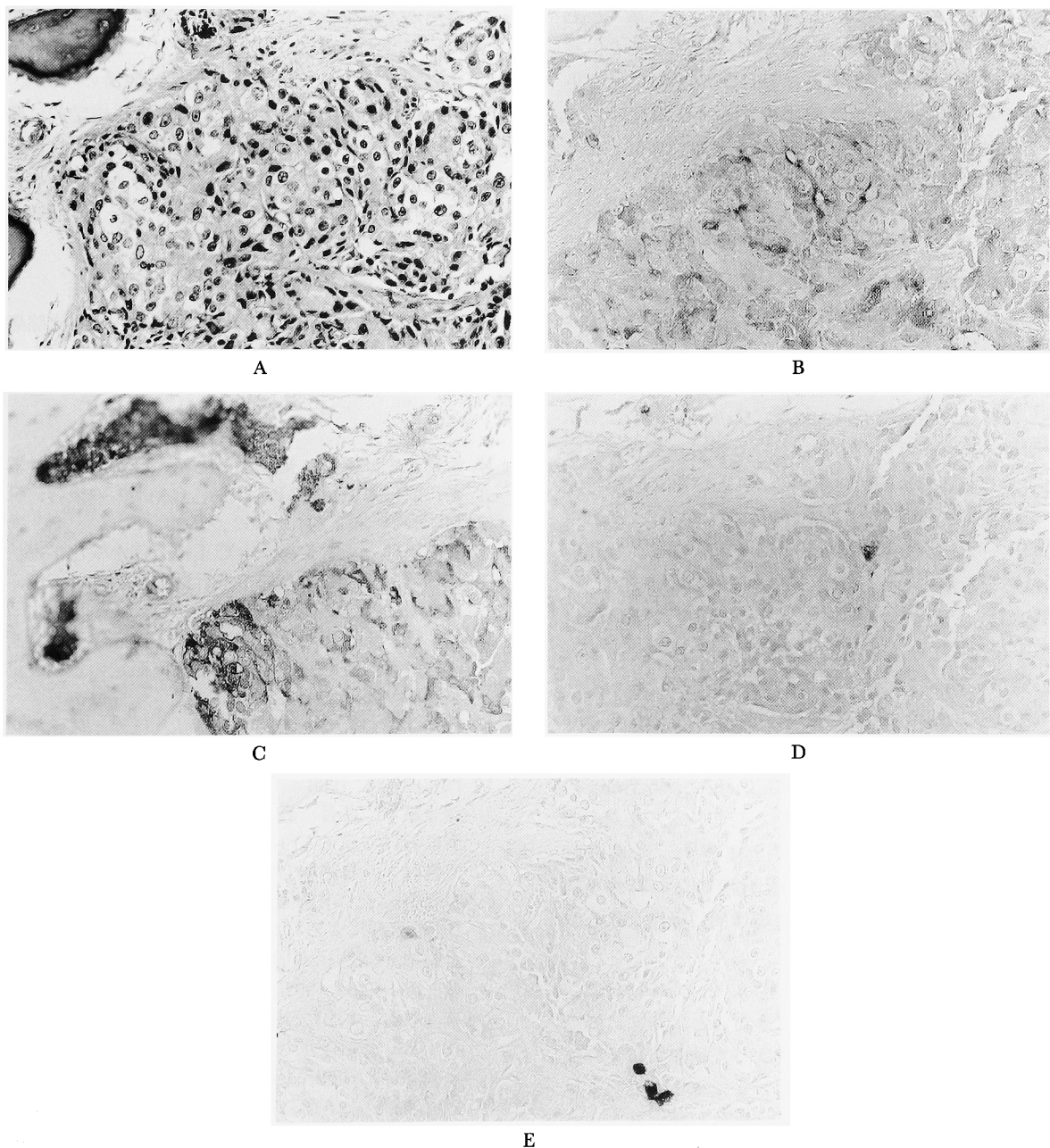


Fig. 2. Bone marrow metastasis of prostate cancer; histology (H & E, ×58) (A): immunohistochemical staining for PAP (B), PSA (C), CEA (D) and CA19-9 (E).

12.5%と低い、前立腺癌だけにかざればさらに低く、ともに7.7%であった。また外山ら²⁾は前立腺癌107例の血清 CEA は陽性率を32.7%と報告している。林ら³⁾は前立腺液中 CEA 濃度を測定し、単独では腫瘍マーカーとしての意義はないが、血清中 PSA 上昇例において測定すると良好な診断能を有するとしている。

CA19-9 は泌尿器科系癌の、特に移行上皮癌において陽性を示すことがあり、石井ら⁴⁾によるとその陽性率は、免疫組織化学的検索にて58%、血清値にて51%であった。能登ら⁵⁾によれば、尿路上皮癌において尿中の CA19-9 はその血清値に比べ高い感受性を示すという。また非担癌患者において、尿管結石による水腎症に対して経皮的腎瘻施行したところ、術後に一過性に血中 CA19-9 の上昇をきたした報告⁶⁾もあり、移行上皮と CA19-9 との関連は癌に限るものではなさそうである。一方、前立腺癌の CA19-9 陽性率について検討した文献は、前述の飯泉ら¹⁾の13症例をまとめた報告以外にはなかった。

前立腺癌で CA19-9 は CEA の両者が上昇している症例はいくつか報告されている^{7,8)}。牧ら⁹⁾は前立腺粘液癌で血清 CA19-9 のみが増加を認めた症例を経験しているが、その症例においては血清 CEA は正常であったが免疫組織染色では CEA が陽性であった。立花ら⁸⁾の報告した CEA, CA19-9 の両者が上昇した前立腺癌症例では、治療により一時的には病状が回復し両マーカーが下降したものの、それが正常化することはなかった。PSA, PAP が前立腺癌においては腫瘍マーカーとしては特異性が高いが、それ以外のマーカーが増加するという事は、腫瘍の分化度の低さを示すことが推察される。それは粘液癌⁹⁾、小細胞癌¹⁰⁾、低分化型腺癌⁸⁾、など分化度の低い癌に CEA や CA19-9 の産生能が高いという報告からも裏付けられる。Okada¹¹⁾らは小細胞癌症例において、CEA や CA19-9 だけでなく、血清 neuron-specific enolase (NSE) の上昇と免疫組織学的に強陽性所見を認め、それが神経内分泌細胞 (neuroendocrine) の性質を有する低分化の腫瘍細胞としている。また血清値は測定していないが、扁平上皮癌¹²⁾、印環細胞 (Signet-ring cell) 癌¹³⁾などの分化度の低い特殊な組織型に対しても CEA は免疫組織学的に陽性を示していることが報告されている。

本症例のように癌細胞が、PSA と、CEA および CA19-9 で染め分けることができたことは非常に興味深く、このような所見と今回のような治療抵抗性の前立腺癌との関連が存在する可能性を示唆するものと思われる。Guthman ら¹⁴⁾は、前立腺癌の肝転移を生じている症例において血清 PSA 値が正常であるにもかかわらず血清 CEA が異常高値を示したことから、免疫

組織染色を行った結果、原発部位の癌細胞が PSA と CEA によって染め分けられただけでなく、リンパ節転移巣での細胞が免疫組織染色にて PSA 陽性、CEA 陰性の染色性を有し、一方肝転移巣における細胞は PSA 陰性、CEA 陽性の染色性を示し、転移部位による染色性の差を報告した。低分化の癌細胞のため PSA 産生と CEA 産生のクローンに分化し、後者の方が悪性度が高く内分泌治療に低抵抗性を示したとの考察をしている。

今回の症例の臨床的な特徴として 1) 進行が非常に急速であり、2) 転移巣が大きな割には原発巣の病変が微小で不明瞭であり、3) ホルモン療法にまったく反応しなかったことが挙げられる。初発前立腺癌のほとんどは内分泌療法に反応性するが、時折、まったく治療に反応せず急速に不幸な転機をたどる症例を経験することがあるが、そのような症例に血清の CEA, CA19-9 が高値のものがあるのか、免疫組織学的に陽性のものがあるのか、あるいは内分泌療法に抵抗性となった症例でこれらが上昇することがあるのか、など今後検討していきたいと考えている。

結 語

血清 CEA および CA19-9 の上昇を伴った前立腺癌の1例を若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) 外山恵郎, 板倉宏尚, 上野正紀, ほか: 化学療法が奏功した CEA 高値の進行性前立腺癌の1例. 日泌尿会誌 82: 327, 1991
- 3) 林 哲夫, 山内昭正, 細田和成: 前立腺癌の診断における前立腺液中癌胎児性抗原測定の意味. 泌尿紀要 41: 525-528, 1995
- 4) 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
- 5) 能登顕承, 藤目 真, 磯部英行, ほか: 尿路上皮癌における尿 CA19-9 値の測定—その診断的役割の検討—. 日泌尿会誌 88: 406-413, 1997
- 6) 中原由紀子, 中原保治, 河南昌樹, ほか: 水腎症 (尿路結石による) に対する経皮的腎瘻術後、一過性血中 CA19-9 急上昇をきたした1例. 医療 46: 844-846, 1992
- 7) 東 新, 松田公志, 伊藤哲之, ほか: CA19-9 と CEA 高値を示した再発前立腺癌の1例. 日泌尿会誌 82: 859, 1991
- 8) 立花裕一, 吉野修司, 小林 剛, ほか: 血清 CA19-9 と CEA が高値を示した前立腺癌の1例. 泌尿器外科 3: 881-884, 1990
- 9) 牧 佳男, 高松正武, 那須保友, ほか: CA19-9

- が高値を示した前立腺粘液癌の1例. 西日泌尿 **57**: 1054-1057, 1995
- 10) 加藤正博, 神田静人, 高橋洋一, ほか: 癌胎児性抗原の高値を伴った前立腺原発小細胞癌. 臨泌 **48**: 247-250, 1994
- 11) Okada H, Gotoh A, Ogawa T, et al.: Two cases of small cell carcinoma of the prostate. Scand J Urol Nephrol **30**: 503-508, 1996
- 12) Wernert N, Goebbels R, Bonkhoff H, et al.: Squamous cell carcinoma of the prostate. Histo-pathology **17**: 339-344, 1990
- 13) Skodras G, Wang J and Kragel PJ: Primary prostatic signet-ring cell carcinoma. Urology **42**: 338-342, 1993
- 14) Guthman DA, Farrow GM, Myers RP, et al.: Adenocarcinoma of the prostate involving 2 cell types (prostate specific antigen producing and carcinoembryonic antigen producing) with selective metastatic spread. J Urol **146**: 854-856, 1991
- (Received on July 22, 1997)
(Accepted on January 12, 1998)
(迅速掲載)