

血清 CA19-9 が高値を呈した 膀胱原発 Paraganglioma の1例

西神戸医療センター泌尿器科 (部長: 添田朝樹)

中山 義晴, 浅妻 顕, 白波瀬敏明, 添田 朝樹

西神戸医療センター病理部 (主任医長: 橋本公夫)

橋 本 公 夫

東亜大学大学院総合学術研究科

大 石 賢 二

PRIMARY PARAGANGLIOMA OF THE URINARY BLADDER WITH HIGH SERUM CA19-9 LEVEL: A CASE REPORT

Yoshiharu NAKAYAMA, Akira ASAZUMA, Toshiaki SHIRAHASE and Asaki SOEDA

From the Department of Urology, Nishi-Kobe Medical Center

Kimio HASHIMOTO

From the Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center

Kenji OISHI

Toua University

A case of primary paraganglioma of the urinary bladder with a high serum CA19-9 level is reported.

A 44-year-old woman visited our hospital with the chief complaint of lower abdominal pain. Magnetic resonance imaging (MRI) examination incidentally revealed a cystic bladder tumor. Cystoscopy disclosed a broad-based non-papillary tumor on the posterior wall of the urinary bladder. With the diagnosis of a bladder submucosal cystic tumor transurethral needle puncture and biopsy were performed. The solution sampled with puncture was bloody. The patient suddenly complained of headache and blood pressure was elevated to 215/120 mmHg when we held the tumor with a cold cup biopsy forceps. Catecholamine levels of the solution in the tumor were abnormally elevated. The serum CA19-9 level was also raised. Ten days later, she underwent partial cystectomy. Histological findings of the removed specimen showed primary paraganglioma of the urinary bladder. The serum CA19-9 level decreased to normal limits on the 28th postoperative day.

Our experience suggests that the level of serum CA19-9 may serve as a useful index for observing the clinical course of a patient with this disease.

(Acta Urol. Jpn. 46: 131-135, 2000)

Key words: Paraganglioma, Urinary bladder, CA19-9

緒 言

膀胱原発 paraganglioma は比較的稀な疾患であるが, CA19-9 を産生したものは検索したかぎり報告がない。今回, われわれは CA19-9 が高値を呈した膀胱原発 paraganglioma の1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: 44歳, 女性
主訴: 下腹部痛

家族歴 既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1994年10月頃, 下腹部痛にて当院内科受診。子宮筋腫を指摘され婦人科にて精査中, 偶然 MRI で膀胱腫瘍を発見され, 10月24日当科に紹介された。

現症: 身長 157 cm, 体重 55.3 kg, 血圧 112/62 mmHg, 胸腹部理学的所見に異常なく, 表在リンパ節の腫大は認めなかった。

入院時検査所見: 血清 CA19-9 が 124 ng/ml (<37 ng/ml) と上昇している以外, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査および尿細胞診に異常は認めなかった。

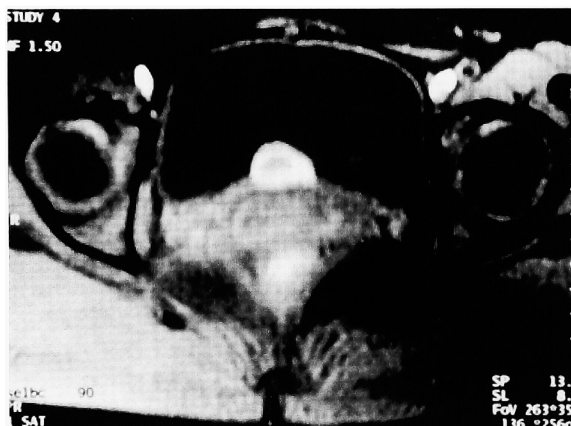


Fig. 1. T1-weighted MR image shows high intensity cystic tumor in the vesical posterior wall.

なお、入院時に paraganglioma の診断がついていなかったため血中および尿中カテコラミンは測定されていなかった。

膀胱鏡所見：膀胱後壁に母指頭大、表面は正常粘膜に被われた非乳頭状広基性腫瘍を認めた。

画像所見：CT では膀胱後壁に 2.5×1.5 cm 大の rim 状の enhancement を受ける嚢胞状腫瘍を認めた。MRI では T1 強調像で辺縁部は高信号、内部は中等度の信号を示し、T2 強調像では全体に非常に高い信号強度を呈し、蛋白含量の多い内容液を有する嚢胞状腫瘍を認めた。腫瘍の壁外浸潤、リンパ節の腫大は認めなかった (Fig. 1)。

入院後経過：病理組織学的診断を得るため1994年11月15日腰椎麻酔下、経尿道的膀胱腫瘍生検術を施行し

た。まず腫瘍頂部に穿刺して内容液を吸引した。内容液は約 3 ml で血性であった。次に生検鉗子にて腫瘍を把持した瞬間、患者は頭痛発作を起こし血圧が 215/120 mmHg と急激に上昇したため、膀胱原発 paraganglioma を疑い、内視鏡操作を中断した。血圧は正常化した。腫瘍切除は危険と判断し手術を終了した。一部採取された組織は正常な膀胱粘膜上皮のみであった。術後の内分泌学的検査では腫瘍穿刺直後の血中ノルエピネフリンが軽度の上昇を示したが、翌日の排尿前後のカテコラミン 3 分画は正常範囲内であった。また尿中カテコラミンおよびその代謝産物にも異常を認めなかった。腫瘍穿刺液中カテコラミンではノルエピネフリン 12,000 ng/ml (0.05~0.40 ng/ml)、エピネフリン 220 ng/ml (<0.10 ng/ml)、ドパミン 3.0 ng/ml (<0.20 ng/ml) とノルエピネフリン優位の異常高値を示した。

以上より膀胱原発 paraganglioma と診断し11月25日、全身麻酔下にて膀胱部分切除術を施行した。

術中所見：下腹部正中切開にて骨盤腔に到達。骨盤腔にはリンパ節の腫大は認めなかった。膀胱高位切開後、膀胱内を観察した。腫瘍は後壁中央部にあり、まず両側尿管口へスプリントカテーテルを留置した。次に腫瘍の周囲に4針の支持糸をかけ、それを牽引しながら腫瘍になるべく触れないようにして腫瘍を切除した。術中、大きな血圧の変動はなかった。

病理組織学所見：摘出標本は 3.0×3.5×1.0 cm で H.E. 染色では腫瘍細胞は多角形の胞体を有し、核には大小不同は見られなかった。胞体は微細顆粒状で褐色または好酸性であった。腫瘍周囲には被膜は見られ

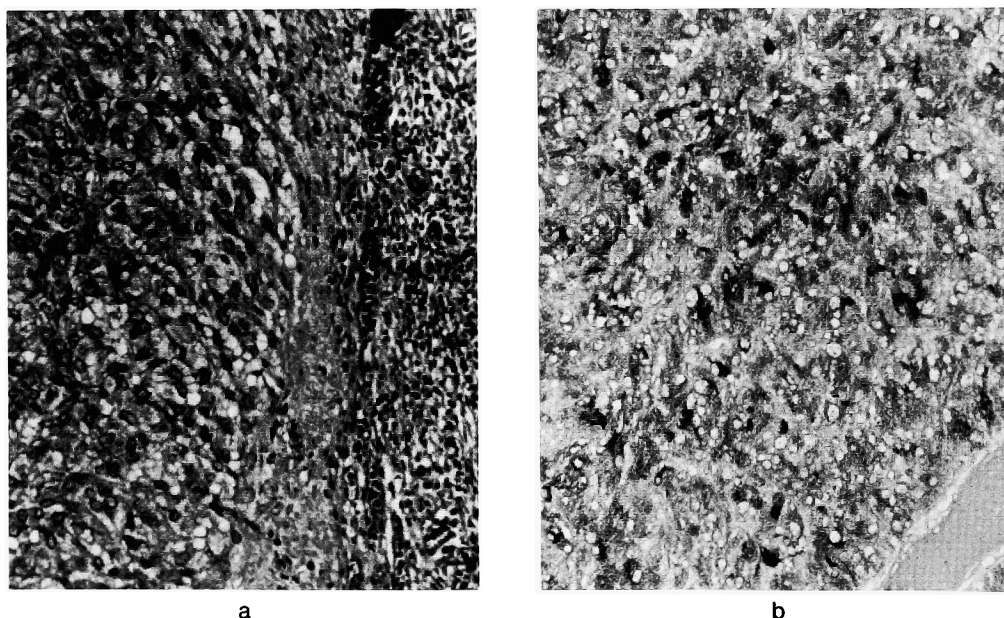


Fig. 2. Histopathological findings of the primary paraganglioma of the urinary bladder. (a) Tumor is composed of polyhedral cells (H.E. ×400). (b) Immunohistochemical staining is positive for chromogranine (×400).

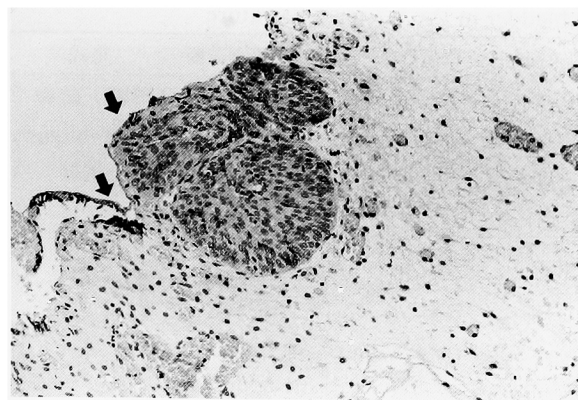


Fig. 3. Immunohistochemical staining is partial positive for CA19-9 in the mucosal layer (arrow) ($\times 100$).

ないが境界は明瞭で腫瘍と粘膜の間には健全な粘膜下組織が介在していた (Fig. 2a). マッソン-フォンタナ染色は陽性, グリメリウス染色は弱陽性を示した. 免疫染色ではクロモグラニンが陽性であった (Fig. 2b). CA19-9 染色では腫瘍部は陰性であったが腫瘍周囲の粘膜層で散在性に陽性を示した (Fig. 3).

術後経過は良好で術前高値を示した血清 CA19-9 は術後28日目に正常域まで下降した.

考 察

褐色細胞腫は発生学的に胎生期の神経堤 neural crest に由来し, 交感神経系のクロム親和性組織より発生する腫瘍である. Pick¹⁾が副腎由来のもの pheochromocytoma, 副腎外のを paraganglioma と定義して以来, この名称が広く用いられている. 全褐色細胞腫中の約10%が paraganglioma で膀胱原発のものはさらにその約10%とされている. 全膀胱腫瘍中の割合は0.37²⁾~0.5%³⁾と報告されている. 本邦では1991年古賀ら⁴⁾が45症例を集計し, 現在まで自験例を含め56例 (2例は剖検例) が報告されたにすぎない (Table 1). また CA19-9 を産生した paraganglioma は内外の文献を検索したかぎり見当たらなかった.

本邦56例の集計では年齢は11~82歳, 平均68.9歳で, 性別では男性27例, 女性29例ではほぼ同等であった.

臨床症状は血尿, 高血圧, 排尿時発作 (頭痛, 心悸亢進, 発汗, 顔面蒼白など) が特徴的な三症状であるが, すべて揃ったのは4例 (7%) に過ぎない. 血尿は30例 (56%), 高血圧は19例 (35%), 排尿時発作は19例 (35%) に認められた. このうち排尿時発作は最も特徴的な症状であり, 膀胱の充満時や排尿時の膀胱壁の緊張が腫瘍からカテコラミンを分泌させるために生じると考えられるが, その頻度はさほど高くなく本疾患が念頭にない場合, 問診上重要視されず術前診断に困難を有することもある. 自験例においても生検時

の発作を経験するまで paraganglioma を鑑別診断に挙げていなかった. また, 生検後の問診にて過去に排尿時発作を経験していたことが確認できた. 本症の診断において問診はかなり重要である.

血中, 尿中カテコラミンおよびその代謝産物の測定は確定診断に有用である. 56例中術前診断の得られた23例 (41%) のうち術前カテコラミンが測定された19例全例が異常高値を示しており, しかも全例ノルエピネフリンが優位に上昇していた. 自験例では血, 尿中カテコラミンは正常であったが, 腫瘍内容液中カテコラミンが異常高値を示した. 腫瘍内容液が sampling された症例は他に報告を見ないが, 自験例は Pugh⁵⁾らが言う silent な時期に当たるものと考えられる. つまり臨床症状が乏しく内分泌学的に非活性とされている症例の中に腫瘍の局在では活性化しているものがあると推定される.

病理組織学的所見は腫瘍細胞が索状ないしは球状の胞巣をなして, いわゆる Zellballen と称される組織構築をとり, 結合組織には壁の薄い血管が豊富で血管腫様に見える場合もあるとされている. 個々の細胞は多面体をなし, 核は円形ないし卵円形から嚢状を呈するものまでである. しかし診断の上で最も重要なことはクロム親和性, 銀親和性反応が陽性になる顆粒を確認することである.

治療は外科的な腫瘍切除が必要である. 本邦では6例 (11%) が経尿道的切除, 6例 (11%) が膀胱全摘術, 42例 (78%) が膀胱部分切除術が施行されている. 本症は膀胱筋層より発生するため経尿道的切除術では不十分であり, 転移がないかぎり膀胱部分切除術が最良と考えられる. しかし, 病理組織診にて良性か悪性かの鑑別が困難であるためリンパ節郭清の必要性の有無については意見の分かれるところである⁶⁾

CA19-9 は1979年, Koprowski ら⁷⁾により報告された大腸癌培養細胞をマウスに免疫して作成されたモノクローナル抗体で脾癌, 胆道癌に高い陽性率を示す泌尿器科系腫瘍における陽性率は20%前後でその有用性は低いとされている⁸⁾ 今回, 免疫組織学的に腫瘍細胞内の CA19-9 の局在を証明することができなかったが, 腫瘍周囲の粘膜層で散在性に陽性を示した. Atokinson ら⁹⁾は腫瘍組織に隣接した正常粘膜の22%に部分的染色が見られ, 腫瘍より CA19-9 が分泌され周辺組織に吸収される可能性を報告しており, 自験例においても同様の現象が生じたものと考えられる.

近年, 褐色細胞腫の分泌物質としてカテコラミン以外に, ACTH, NSE, カルシトニン, セロトニンなどが証明されているが, 自験例により CA19-9 もこれらの分泌物質の1つである可能性が示唆された.

Table 1. Paraganglioma of the urinary bladder in the Japanese literature

No.	報告者	報告年	年齢	性別	主 訴	血尿	高血圧	排尿発作	CA	術前診断	術式
1	勝目ら	1961	49	F	排尿痛・高血圧	(-)	(+)	(-)		(+)	部切
2	田崎ら	1963	66	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(+)	部切
3	新山ら	1969	58	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
4	新保ら	1970	17	F	心悸亢進	(-)	(+)	(-)	↑	(+)	部切
5	秋田ら	1972	59	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
6	勝見ら	1974	59	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
7	高橋ら	1975	52	F	血尿・排尿後頭痛	(+)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
8	北川ら	1977	62	M	尿閉	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR
9	副島ら	1979	21	F	排尿後頭痛, 嘔気	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
10	今村ら	1981	24	F	排尿後頭痛, 動悸	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
11	落司ら	1981	82	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR
12	今中ら	1981	15	F	高血圧	(-)	(+)	(-)	↑	(+)	部切
13	片岡ら	1982	43	M	血尿	(+)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
14	森田ら	1982	24	F	排尿後頭痛, 動悸	(-)	(+)	(+)		(+)	部切
15	出口ら	1983	21	F	血尿・尿閉	(+)	(-)	(-)		(+)	部切
16	菊池ら	1983	51	M	血尿	(+)	(-)	(-)	↑	(-)	部切
17	富家ら	1983	26	F	血尿・排尿時発作	(+)	(-)	(+)	↑	(-)	部切
18	西川ら	1983	21	F	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
19	林ら	1983	47	F	尿線細小・頻尿	(-)	(-)	(-)		(-)	部切
20	井川ら	1985	65	F	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
21	永田ら	1985	51	F	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR・部切
22	高田ら	1986	78	F	血尿	(-)	(-)	(-)		(-)	TUR
23	丹田ら	1987	11	M	排尿後頭痛, 動悸	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
24	丹田ら	1987	47	M	排尿後頭痛, 動悸	(+)	(+)	(+)	↑	(+)	全摘
25	丹田ら	1987	34	F	排尿後頭痛, 動悸	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
26	高山ら	1987	34	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	全摘
27	相田ら	1987	15	M	排尿後頭痛, 嘔気	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
28	後藤ら	1988	54	M	血尿	(+)	(-)	(-)	→	(-)	部切
29	日原ら	1988	17	M	血尿 尿閉	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
30	森本ら	1988	29	F	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
31	野村ら	1988	15	M	排尿後頭痛, 悪心	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
32	塩谷ら	1988	27	M	高血圧	(+)	(+)	(+)	↑	(+)	全摘
33	浜口ら	1988	62	F	腎不全					剖検例	
34	野口ら	1989	39	F	排尿後頭痛, 動悸	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
35	岩松ら	1989	59	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR
36	浪間ら	1989	22	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR・部切
37	鈴木ら	1989	52	M	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
38	松本ら	1989	56	F	血尿	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR・部切
39	梶川ら	1989	61	F	血尿 頭痛	(+)	(-)	(-)		(-)	部切
40	古賀ら	1989	53	F	排尿時動悸	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	部切
41	北川ら	1990	67	M	排尿後頭痛	(-)	(-)	(-)		(-)	TUR TAE
42	武田ら	1990	27	M	排尿時動悸	(-)	(-)	(+)	↑	(+)	全摘
43	奥野ら	1990	61	M	血尿	(+)	(+)	(-)	↑	(+)	部切
44	奥野ら	1990	35	M	血尿	(+)	(+)	(-)	→	(-)	TUR
45	牧野ら	1991	31	M	血尿・排尿痛	(+)	(-)	(-)		(-)	TUR・全摘
46	古賀ら	1992	62	M	顕微鏡的血尿	(±)	(-)	(-)		(-)	部切
47	水関ら	1991	29	M	血尿	(-)	(-)	(-)	→	(-)	部切
48	川下ら	1991	51	M	血尿	(-)	(-)	(-)	→	(-)	TUR
49	森ら	1991	39	F	排尿後頭痛, 動悸	(-)	(-)	(+)	↑	(+)	部切
50	栃本ら	1991	26	F	膀胱腫瘍の精査	(-)	(-)	(-)	→	(-)	部切
51	星ら	1992	47	F	血尿	(-)	(-)	(-)	→	(-)	部切
52	小川ら	1992	46	F					剖検例		
53	川井ら	1993	47	F	血尿	(+)	(-)	(-)	↑	(-)	部切
54	方波見ら	1994	28	F	排尿後頭痛	(-)	(+)	(+)	↑	(+)	全摘
55	湯口ら	1994	12	F	視力低下	(-)	(-)	(-)	↑	(+)	部切
56	自験例	1995	44	F	下腹部痛	(-)	(-)	(-)	→	(-)	部切

CA: catecholamine, ↑: 上昇, →: 正常域, 部切: 膀胱部分切除術, 全摘: 膀胱全摘術.

結 語

血清 CA19-9 が異常高値を呈した膀胱原発 paraganglioma について報告すると共に, 自験例を含めた本邦報告例56例を集計しえたので若干の考察を加えた.

文 献

- 1) Pick L: Das Ganglioma embryonale-symphiticum (Sympathoma embryonale). Berl K **9**: 16-22, 1912
- 2) Leestma JE and Price EB: Paraganglioma of the urinary bladder. Cancer **28**: 1063-1073, 1971
- 3) Albores-Saavedra J, Maldonado ME, Ibarras J, et al.: Pheochromocytoma of the urinary bladder. Cancer **23**: 1110-1118, 1969
- 4) 古賀 弘, 山下拓郎, 野田進士: 膀胱バラガンゲリオーマの1例. 西日泌尿 **54**: 1747-1750, 1992
- 5) Pugh RCB, Gresham GA and Mullaney J: Pheochromocytoma of the urinary bladder. J Path Bact **79**: 89, 1960
- 6) 奥野 博, 木原祐次, 荒井陽一: 膀胱原発 Paraganglioma の2例. 泌尿紀要 **36**: 691-696, 1990
- 7) Koprowski H, Steplewski Z, Mitcell K, et al.: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somat Cell Mol Genet **5**: 957-972, 1979
- 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) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn H, et al.: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. Cancer Res **42**: 4820-4823, 1982

(Received on April 8, 1999)
(Accepted on October 15, 1999)