

血清 CEA および CA19-9 が高値を示した 原発性膀胱腺癌の 1 例

日野記念病院泌尿器科 (医長: 岩城秀出 洙)

岩 城 秀 出 洙

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫 教授)

尾松 操, 小西 平

滋賀医科大学病理学第一講座 (主任: 服部隆則 教授)

森 谷 鈴 子

ADENOCARCINOMA OF THE BLADDER PRODUCING CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND CARBOHYDRATE ANTIGEN 19-9: REPORT OF A CASE

Hideaki IWAKI

From the Department of Urology, Hino Memorial Hospital

Sou OMATSU and Taira KONISHI

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

Suzuko MORITANI

From the Department of Pathology, Shiga University of Medical Science

We report a case of primary adenocarcinoma of the bladder producing carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9). An 85-year old woman presented with gross hematuria. Computerized tomography and ultrasonography demonstrated a mass on the urinary bladder. After clinical examination, she was diagnosed with locally invasive bladder cancer. Serum CEA and CA19-9 levels were increased to 8.9 ng/ml (normal < 2.5) and 870 U/ml (normal < 37), respectively. Simple cystectomy and bilateral cutaneous ureterostomy were performed. The histopathological diagnosis was well-differentiated adenocarcinoma of the bladder with invasion through the entire muscle layer. Postoperatively, the serum CEA and CA19-9 levels decreased to 5.4 ng/ml and 53 U/ml, respectively, and both CEA and CA19-9 were detected by immunohistochemical examination of the tumor.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 355-358, 1997)

Key words : Adenocarcinoma, Urinary bladder, CEA, CA19-9

緒 言 症 例

腫瘍マーカーは腫瘍の診断, 治療効果の判定, 再発の診断等において有用であり, 近年, 各種の腫瘍マーカーが臨床に応用されている。Carcinoembryonic antigen (以下 CEA) は, 1965年 Gold ら¹⁾により発表された, 結腸癌と胎児の結腸にみいだされる共通抗原であり, carbohydrate antigen 19-9 (以下 CA19-9) は, 1979年 Koprowski ら²⁾によってみいだされた, ヒト大腸癌細胞に対するモノクローナル抗体を利用して認識される癌関連糖鎖抗原である。

今回われわれは, 血清 CEA および CA19-9 が陽性を示した原発性膀胱腺癌の 1 例について, 若干の文献的考察を加えて報告する。

患者: 85歳, 女性
主訴: 肉眼的血尿
家族歴: 特記すべきことなし
既往歴: 70歳頃より糖尿病に対して食事療法, 高血圧症に対して降圧剤による治療中であった。
現病歴: 1995年10月中旬より無症候性肉眼的血尿が出現し, 10月19日日野記念病院泌尿器科を受診した。腹部超音波検査にて膀胱腫瘍が疑われたため, 精査加療目的で入院となった。

入院時現症: 身長 144 cm, 体重 43 kg。胸腹部に異常所見なし。

入院時検査所見: 血液一般検査では, 赤血球 272×

$10^4/\text{mm}$, ヘモグロビン 8.2 g/dl, ヘマトクリット 25.5%と貧血を認めた。生化学一般検査では、尿素窒素 32.8 mg/dl, クレアチニン 1.6 mg/dl と軽度の腎機能障害および、空腹時血糖 178 mg/dl と高血糖を認めたが、その他に異常値はなかった。検尿沈査では多数の赤血球を認めた以外に異常所見はなく、尿細胞診は class IV であった。血清 CEA 8.9 ng/ml (正常 2.5以下), 血清 CA19-9 870 U/ml (正常 37以下) と高値を示し、尿中 CEA は 16.3 ng/ml, 尿中 CA19-9 は 2,500 U/ml であった。(セントコア CA19-9・

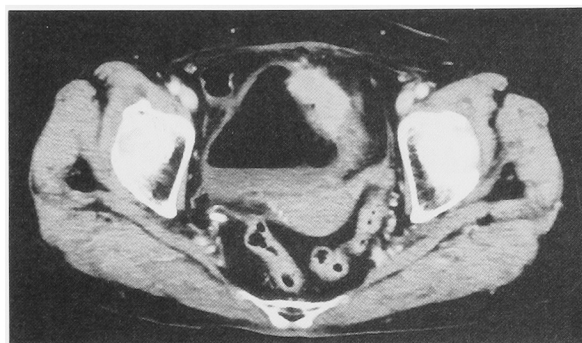


Fig. 1. Enhanced CT demonstrated a 4.0×2.5 cm mass on the wall of the urinary bladder. The tumor infiltrated into the extravesical fat.

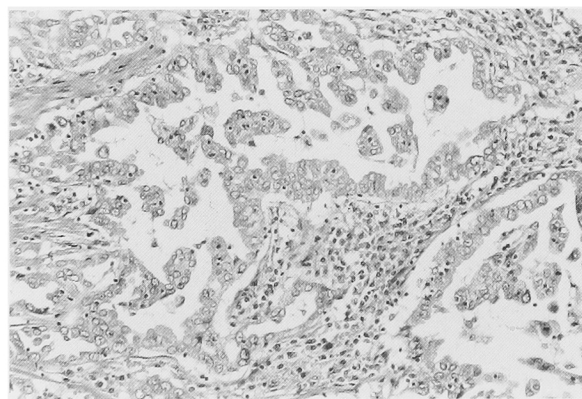


Fig. 2. Histological examination revealed well-differentiated adenocarcinoma (H & E, ×200).

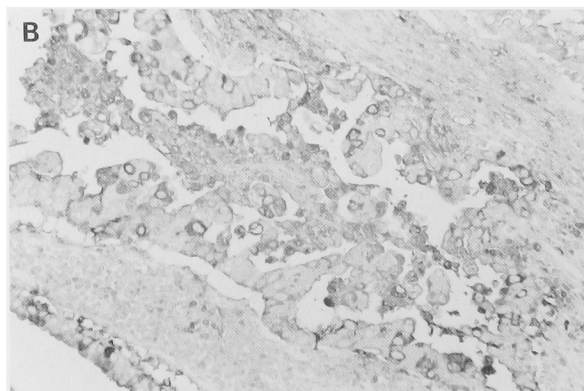
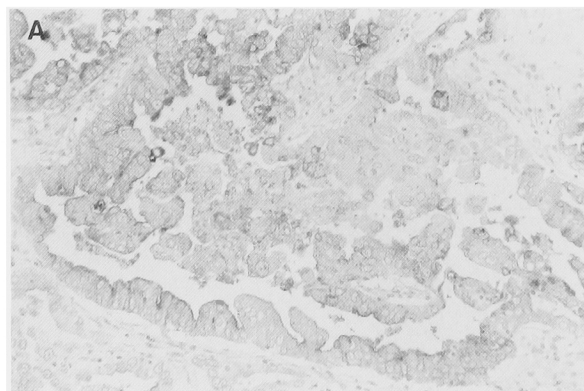


Fig. 3. Immunohistochemically, the tumor stained positively for CEA (A) and CA19-9 (B) (×400).

RIA キット/TFD 社, CEA リアビーズキット/ダイナボット社)

画像所見：DIP では腎盂腎杯，尿管像に異常はなく，骨盤部 CT では，膀胱頂部から左側壁にかけて，大きさ 4.0×2.5 cm の腫瘍を認めた。腫瘍は比較的よく造影され，腫瘍部の膀胱壁外側面および周囲脂肪層に不整像が認められた (Fig. 1)。その他の X 線検査で，転移を疑わせる所見はなく，肝臓，胆嚢，膵臓にも異常所見はなかった。

膀胱鏡所見：膀胱後壁，頂部から左側壁にかけて，大きさ約 4.0 cm の非乳頭状，広基性の腫瘍を認めた。その他の部位に異常はなく腫瘍部生検の病理組織報告は，TCC, G2=G3 であった。以上の結果より，膀胱癌 TCC, G2=G3, T3b N0M0 と診断し，1995 年 11 月 13 日，膀胱単純摘除術および尿管皮膚瘻造設術を施行した。

手術所見：腹部正中線切開にて，腹腔内より操作を行った。腫瘍と周囲との癒着はなく，膀胱の摘出は容易であった。腫瘍に接する腹膜は軽度肥厚していたが，肉眼的には腫瘍の浸潤を疑わせる所見はなかった。

病理組織学的所見：H & E 染色で，腫瘍は高分化型腺癌と診断され (Fig. 2)，筋層深部まで浸潤していた。腫瘍組織の CEA および CA19-9 免疫組織化学染色で，腫瘍はともに陽性を示した (Fig. 3A, 3B)。

術後経過：一過性の糖尿病の悪化を認めた以外，経過は比較的良好で，1995 年 12 月 30 日退院となった。血清 CEA, CA19-9 はそれぞれ 5.4 ng/ml, 53 U/ml に低下し，尿中 CEA, CA19-9 はそれぞれ 0.1 ng/ml, 28 U/ml となった。

考 察

膀胱に発生する上皮性悪性腫瘍のうち，移行上皮癌以外のものは稀であり，原発性膀胱腺癌は全膀胱腫瘍中 1%未満の頻度とされている³⁾

腺癌が膀胱頂部に存在する場合，尿膜管癌と原発

性膀胱腺癌の鑑別については, Mostfi⁴⁾ の診断基準が広く引用されている. 本例では, 組織学的に腫瘍は膀胱粘膜から筋層にむかって浸潤性に増殖する所見を認めたため, 尿膜管癌は否定的と考えられた.

原発性膀胱腺癌の発生原因として, Ward³⁾ は尿路上皮にみられる腺癌を, 1) 他の部位からの直接浸潤や転移による二次性のもの, 2) 先行して存在する移行上皮癌から直接発生したもの, 3) 移行上皮の glandular metaplasia を経て生じたもの, 4) 胎生期の遺残組織から生じたものの, の4つのカテゴリーに分類している. 自験例では生検標本で移行上皮癌と報告されたものの, 摘出標本での病理組織所見には移行上皮癌の混在はみられず, 腫瘍周囲の膀胱粘膜に cystitis cystica や, cystitis glandularis の所見はみられなかった.

膀胱腫瘍は泌尿器科領域において最も頻度の高い悪性腫瘍の一つであるが, 有用な腫瘍マーカーは確立されていない.

血清 CEA について, 膀胱移行上皮癌での陽性例の報告が散見され⁵⁾, immunoperoxidase 法による膀胱癌組織内 CEA 陽性率は, おおむね11~57%である. 鹿子木ら⁶⁾ は, 尿路上皮癌での CEA の血清値, 尿中濃度, 免疫組織化学的検索を行い, 三者の間に相関はみられないが, それぞれについて, 腫瘍内 CEA は組織学的異型度, 深達度, 再発の有無などの腫瘍の悪性度を表すパラメーターとなり, 血清 CEA は尿管内浸潤の有無を示す腫瘍マーカーとなる可能性を述べている. さらに彼らは, 尿中 CEA は腎を介さず腫瘍細胞から直接尿中へ放出されると考えられるため, 腫瘍の膀胱内露出面積が大きいほど, また細胞間結合が弱く剝離しやすい浸潤癌ほど高値を示しやすく, そのため筋層浸潤などの腫瘍の浸達度を表すマーカーとなる可能性を述べている. これらはほとんどが移行上皮癌についての検討であり, 原発性膀胱癌での CEA 陽性例の報告はみられない.

CEA とは対照的に, CA19-9 の尿路上皮腫瘍における有用性についての報告は少ない. Abel ら⁷⁾ は, 膀胱癌患者における血清 CA19-9 の陽性率は40%であり, そのうち浸潤性膀胱癌と転移を有する膀胱癌では50%, 表在性膀胱癌では25%であったと報告している. また黒川ら⁸⁾ は, 尿路移行上皮癌の CA19-9 の免疫組織化学的検索で, CA19-9 の組織内濃度と腫瘍の大きさの間に相関がみられたとしている. 石井ら⁹⁾ も尿路上皮癌において, 51%に血清 CA19-9 の上昇を認め, 進行例ほど, また腫瘍径が大きくなるほど上昇例が増加していたと述べており, さらに尿中 CA19-9 値についても, 血清 CA19-9 と正の相関がみられたため, 同時に測定することで, 尿路癌の検出率が高まると述べている. 彼らの報告の中には, 2例の原発性

膀胱腺癌が含まれ, いずれも CA19-9 免疫組織化学染色で陽性を示したため, 移行上皮癌以上にその陽性率が高い可能性も考えられる.

血清 CEA および CA19-9 の正常値について, CEA では正常値から50%以内の minimal elevation 例では治療効果の判定には無理がある, との報告がみられ¹⁰⁾, CA19-9 ではやや高めに設定するなどの工夫がなされており⁹⁾, 今後も検討の余地がある. また尿中 CEA および CA19-9 の正常値について Tizzani ら¹¹⁾ は, 健常群の値を参考にそれぞれ 14.5 ng/ml, 36.5 U/ml としているが, 現在のところ確立されてはいない.

血中, 尿中の CEA および CA19-9 は, cut off 値をいかに設定するかという課題が残されているものの, 上昇例については臨床経過の指標となることがあり, とくに腫瘍径の大きなものや進行例では測定しておく価値があると思われる.

結 語

CEA および CA19-9 を産生した原発性膀胱腺癌について, 若干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

- 1) Gold P and Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* **121**: 439-462, 1965
- 2) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell Z, et al.: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Mol Genet* **5**: 957-972, 1979
- 3) Ward AM: Glandular neoplasia within the urinary tract. the aetiology of adenocarcinoma of the urothelium. *Virchows Arch A Pathol Anat Histo-pathol* **352**: 296-311, 1971
- 4) Mostfi FK, Thomason RV and Dean AL Jr: Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **8**: 741-758, 1955
- 5) Sakai H, Toyofuku K, Yogi Y, et al.: Carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen-producing transitional cell carcinoma of the ureter and bladder: a case report. *J Urol* **150**: 182-184, 1993
- 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—免疫組織化学および Radioimmunoassay による検討—. *日泌尿会誌* **75**: 1558-1571, 1984
- 7) Abel PD, Cornell P, Buamah PK, et al.: Assessment of serum CA19-9 as a tumor marker in patients with carcinoma of the bladder and prostate. *Br J Urol* **59**: 427-429, 1987
- 8) 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
- 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) Dexeus F, Logothetis C, Hossan E, et al. : Carci-
noembryonic antigen and beta-human chorionic
gonadotropin as serum markers for advanced
urothelial malignancies. J Urol **136** : 403-407,
1986
- 11) Tizzani A, Cassetta G, Cicigoi A, et al. : Tumor
markers (CEA, TPA and CA19-9) in urine of
bladder cancer patients. Int J Biol Markers **2** :
121-124, 1987

(Received on November 1, 1996)

(Accepted on March 5, 1997)