

CA19-9 高値を示した腺上皮への分化を伴う 原発性腎盂尿路上皮癌の 1 例

伊丹 祥隆, 清水 信貴, 林 泰司, 永井 康晴
小林 泰之, 山本 豊, 南 高文, 野澤 昌弘
吉村 一宏, 石井 徳味, 植村 天受
近畿大学泌尿器科

A CASE OF PRIMARY UROTHELIAL CARCINOMA WITH GLANDULAR DIFFERENTIATION OF THE RENAL PELVIS WITH HIGH SERUM LEVEL OF CARBOHYDRATE ANTIGEN 19-9 (CA19-9)

Yoshitaka ITAMI, Nobutaka SHIMIZU, Taiji HAYASHI, Yasuharu NAGAI,
Yasuyuki KOBAYASHI, Yutaka YAMAMOTO, Takafumi MINAMI, Masahiro NOZAWA,
Kazuhiro YOSHIMURA, Tokumi ISHII and Hirotsugu UEMURA
The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

A 63-year-old man visited our hospital with body weight loss. Laboratory examination revealed a high serum level of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and LDH. There were no abnormal findings in the gastrointestinal tract. Enhanced abdominal computed tomography (CT) revealed a renal tumor, 5 × 3 cm in diameter, in the right lower pole and multiple lymph node swelling. The right renal tumor was not a typical renal cell carcinoma, so we considered the presence of bellini duct carcinoma and renal pelvis carcinoma, we performed right nephroureterectomy. Histopathological diagnosis was urothelial carcinoma with glandular differentiation of the renal pelvis. Post operation chemotherapy with GC (gemcitabine/cisplatin : 3-cycle), MVAC (methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin : 1-cycle), TS-1 + CBDCA (tegafur-gimeracil-oteracil potassium/carboplatin : 3-cycle) was performed for lymph node metastasis, but he died of cachexia 18 months after operation.

(Hinyokika Kiyo 58 : 203-207, 2012)

Key words : Carbohydrate antigen (CA19-9), Renal pelvis carcinoma, Urothelial carcinoma with glandular differentiation

緒 言

腎盂腫瘍にせめる腺癌の割合は 1 % 以下と稀な組織型とされている。今回、われわれは CA19-9 高値を示した腺上皮への分化を伴う原発性腎盂尿路上皮癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 63 歳, 男性

主訴 : 体重減少

家族歴 : 特記事項なし

既往歴 : 高血圧, 40 年前に虫垂炎で手術

現病歴 : 2009 年 8 月に体重減少を認め近医受診。血液検査で CA19-9 高値, LDH 高値, 貧血を認め, 上部・下部消化管内視鏡検査を施行されるも異常所見は見られず, 胸腹部単純 CT 検査で右腎下極に 5 × 3 cm 大の腫瘍性病変を認め, 同年 9 月に精査加療目的に当科紹介となった。

現症 : 体重 61.4 kg, 身長 164 cm, 体温 37.0°C, 血

圧 142/70 mmHg, 脈拍 77 回/min

初診時検査所見 : 末梢血の血算に異常なく, 血液生化学検査で CRP 0.83 mg/dl (正常値 : 0.3 mg/dl 以下), LDH 424 IU/l (正常値 : 200~390 IU/l) と軽度高値を認めた。尿検査では異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーは CA19-9 1,609 U/ml (正常値 : 0~37 U/ml) と異常高値, CEA 1.3 ng/ml (正常値 : 0~2.5 ng/ml) と正常範囲であった。

画像所見 : 造影 CT では右腎下部に早期造影効果の弱い 5 × 3 cm 大の腫瘍を認め, 腎盂への進展を認めた (Fig. 1)。典型的な腎細胞癌よりは, ペリニ管癌や腺上皮への分化を伴う尿路上皮癌や腺癌, 扁平上皮癌の可能性が考えられた。また横隔膜脚背側, 下大静脈背側, 傍大動脈, 左腋窩から鎖骨上窩, 縦隔に多発リンパ節転移を認めた。膀胱鏡では明らかな腫瘍性病変を認めず, 尿細胞診は陰性であった。

リンパ節腫大を認めたが, 画像上非典型的な腫瘍であり, 組織型確認, またペリニ管癌などの非淡明腎細胞癌の可能性も十分に考えられ, cytoreductive な効果



Fig. 1. Enhanced computed tomography showed a slightly enhanced mass in the right kidney and lymph node swelling below vena cava (arrowhead) and para aorta (arrow).

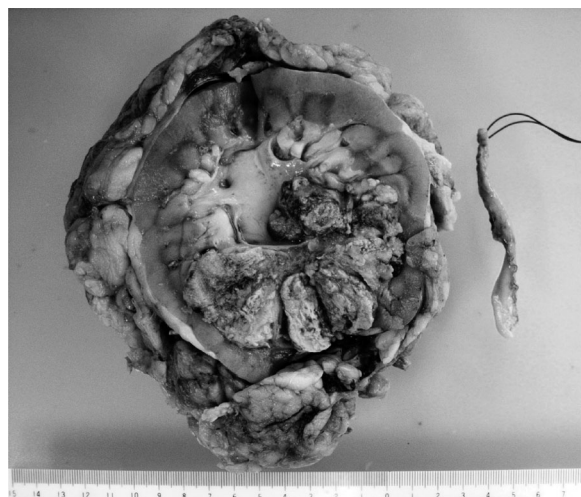


Fig. 2. The specimen exhibits invasion of the renal pelvic tumor into the parenchyma.

も期待し、原発巣摘出の方針となった。

2009年11月に右腎尿管全摘除術を施行した。

手術所見：右腰部斜切開でアプローチした。腎外・腎盂外への肉眼的な浸潤は認めなかった。リンパ節は下大静脈下方に認めたが、多発性であり癒着も強く摘出しなかった。出血量は300 ml、手術時間は4時間15分であった。

摘出標本：腎盂下極から腎実質にかけて4 cm 大の腫瘤を認める (Fig. 2)。

病理組織学的所見：腎盂から腎実質にかけて腫瘤を認め、大小不同の濃染核をもつ円柱状の異型細胞が、乳頭腺管状あるいは癒合腺管を形成してきわめて密に増殖している。一部には低分化な尿路上皮様の配列を認めた。また尿路上皮由来か尿細管由来かの鑑別のために施行したCK7、CK20染色で共に陽性を示し、腎盂癌が腎実質への浸潤を伴ったものと考えられた。CA19-9染色でも陽性を示したが、CEA染色では染色されなかった (Fig. 3)。

病理診断：Invasive urothelial carcinoma with glandular differentiation, high grade (G3>G2) of the pelvis, INFb, pT 3, rt-u 0, ew 0, ly 0, v 0であった。腺癌のsubtypeはadenocarcinoma, not otherwise specifiedであった。

術後経過：多発リンパ節転移に対して2009年12月からGC療法開始 (CCr 53.6 ml/minでありCDDP 50% dose down, GEM 1,600 mg/body, CDDP 60 mg/bodyとした)。2010年2月のGC 2コース終了後の評価CTではNCであり、5月のGC 3コース終了後の評価CTではPDであった。5月からMVAC療法に変更し1コース施行 (MTX 50 mg/body, CDDP 110 mg/body, THP 50 mg/body, VBL5 mg/body)。CTCAE v 4.0でgrade 4の血小板減少、白血球減少を認めday 15をスキップした。6月のCTでPDであり、7月から胃癌のregimenに準じTS-1 + CBDCA (TS1 100 mg/day×28 days, day 21にCBDCA AUC 5~400 mg/body)を3コース施行。12月のCTでもPDでありbest supportive careに移行した。2011年4月に癌性悪液質、麻痺性イレウスで入院となり、5月に永眠された。CA19-9、LDHは病勢を反映し、一時下降がみられたがその後は上昇した (Fig. 4)。CA19-9は2010年5月以降は測定していない。

考 察

2011年の日本泌尿器科学会腎盂・尿管癌取り扱い規約上は、腺癌成分を含む尿路上皮癌は腺上皮への分化を伴う原発性腎盂尿管癌として定義されることに変更となったが、それ以前は腎盂腺癌と集約されており、原発性腎盂腺癌と診断された報告例は2010年までに本邦海外、および自験例を含めて、計109例であり、この集計では、平均年齢は55.6歳 (11~87歳)で、男性65名、女性42名とやや男性に多かった^{1,2)}。結石や感染を合併している症例が比較的多く、それぞれ57.1、57.6%であった。術前に腎盂腫瘍と診断されたものは19例のみで、その他は水腎症、腎結石、腎盂腎炎、腎腫瘍などと診断されており、術前診断は困難であると考えられた。

また術前に、尿細胞診、または分腎尿細胞診の記載のある15例のうち5例で陽性を認めたが、腺癌の存在を指摘した症例はなかった。

治療法は第一に根治的摘除術であり尿管に多中心性に発生した報告も7.5%³⁾と散見されることから移行上皮癌同様に腎尿管全摘術が望ましい。しかし、術前診断が困難であり腎摘除術に留まっている症例も多い。腎摘除術が36例、尿管も含め切除されているものが21例であった^{1,2)}。その他、化学療法や放射線療法などが行われているが、これまでの報告では予後不良である。化学療法としては、CAP療法⁴⁾ (cisplatin,

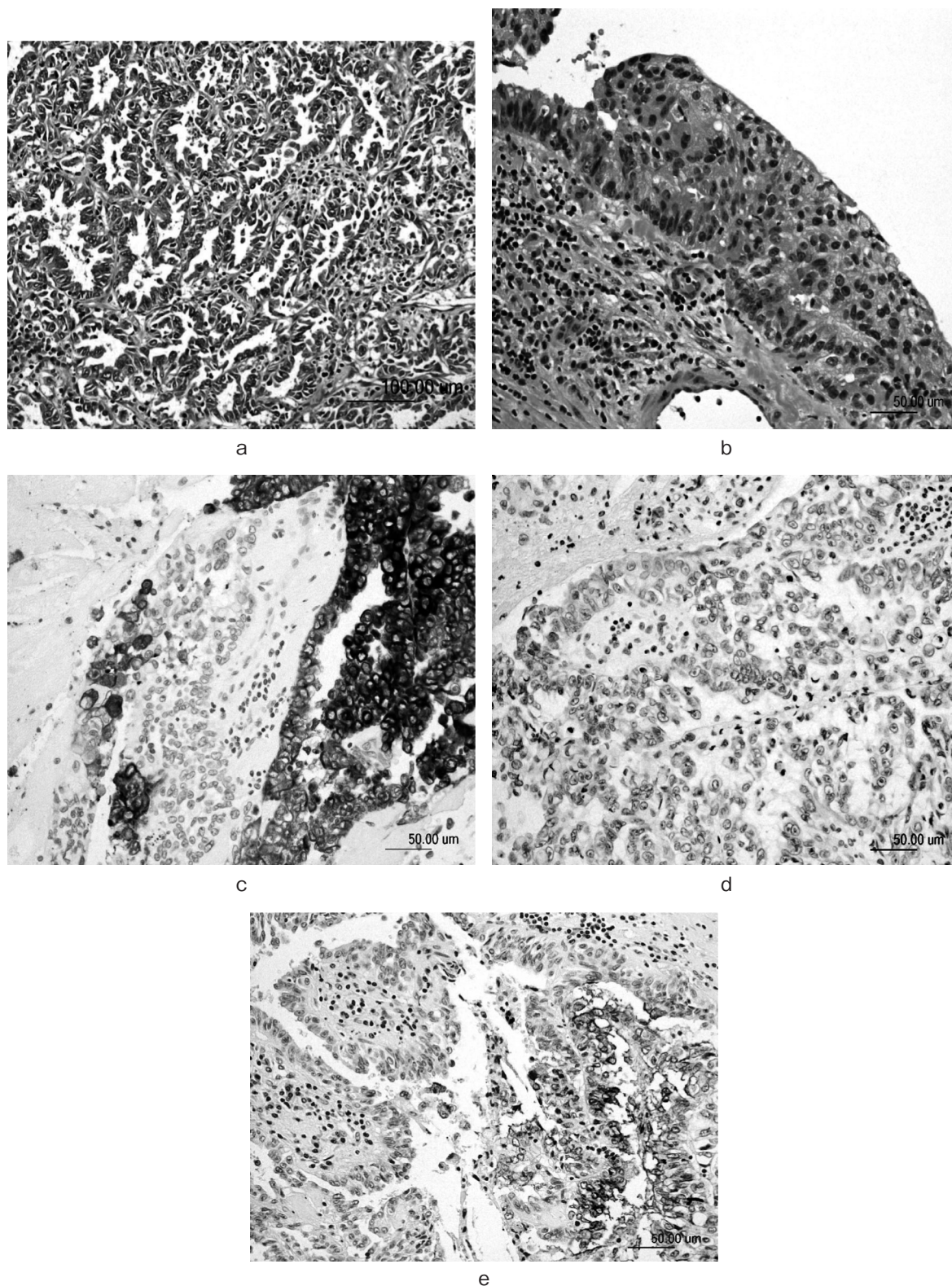


Fig. 3. Histological diagnosis was adenocarcinoma, grade 2 (a), accompanied with urothelial carcinoma, grade 3 > grade 2 (b). Immunohistochemically stained sections of renal pelvic tumor. Adenocarcinoma cells show positive staining to anti-cytokeratin 7 antibody (c) and anti-cytokeratin 20 antibody (d) and anti-carbohydrate antigen 19-9 monoclonal antibody (e).

cyclophosphamide, adriamycin), TJ 療法⁵⁾ (paclitaxel, carboplatin), TIP 療法⁶⁾ (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin), 大腸癌の regimen に準じた tegafur/uracil, leucovorin 療法⁷⁾などの報告もあるが, 少数例の報告

のみで, まだ確立されていない。自験例では一部に尿路上皮癌を含んでおり, GC 療法を開始し, 一時病勢コントロール可能であり, 尿路上皮癌を含む症例にはある程度有効であると考えられた。しかし, 胃癌の

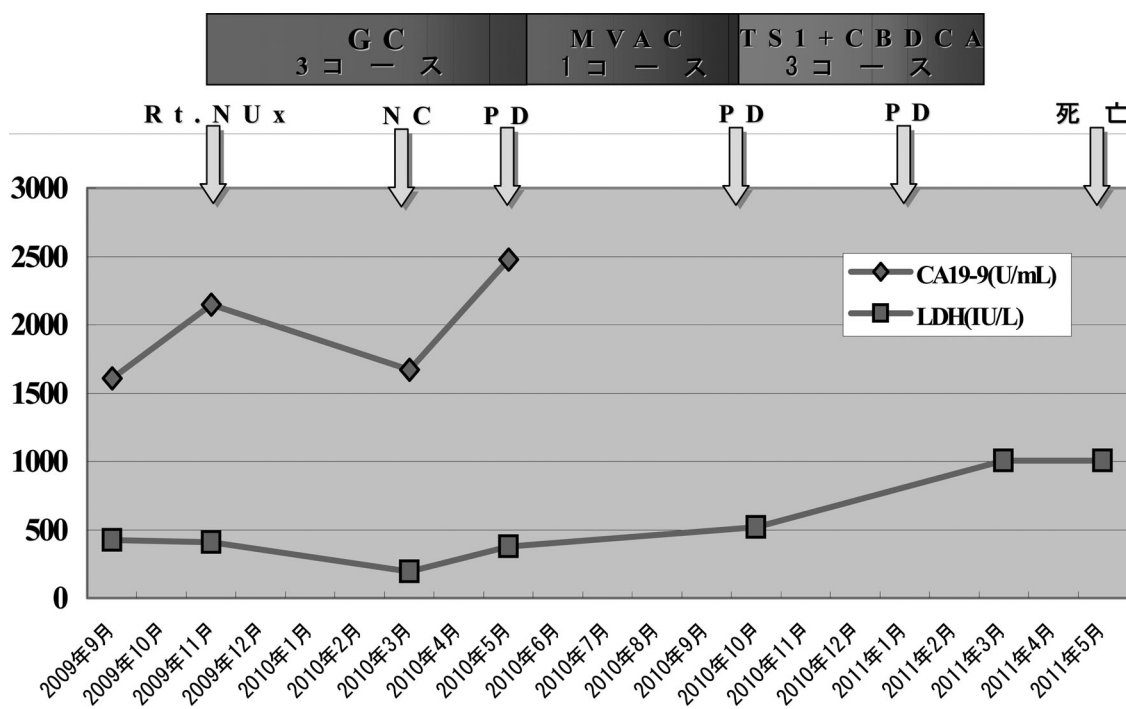


Fig. 4. Time course: Systemic chemotherapy was temporarily effective, and tumor marker (CA19-9, LDH) were well correlated with patient's clinical course.

regimen に準じた TS1 + CDDP 併用療法は治療効果を示さなかった。

浸潤性膀胱癌における血清 CEA, CA19-9 陽性率は転移の有無に関わらずいずれも35~42%であったとの報告もある⁸⁾。鈴木ら⁹⁾は血清 CA19-9 が高値の尿路上皮癌症例のうち67.7%が腎盂尿管癌であり、移行上皮癌単独が67.6%と最も多く、腺癌と腺癌成分を含む例は18.4%であった。また水腎症のある症例でより CA19-9 は高い傾向にあり尿路の高压状態と尿中・血中 CA19-9 上昇の関連性を示唆している。また腫瘍組織のみではなく正常な腎盂粘膜からも CA19-9 免疫染色陽性を示し、腎盂粘膜からの CA19-9 産生も示唆している。石井ら¹⁰⁾の報告では尿路上皮癌における血清 CA19-9 は high stage になるほど上昇しており、pT1 以下と pT2 以上で平均値および陽性率に有意差が認められ、血清 CA19-9 高値例は浸潤癌の可能性が高いと指摘している。また CA19-9 の推移は病勢を反映することも示している。腎盂腺癌において LDH が治療効果の指標となった報告もある¹¹⁾。本症例でも治療効果を認めた際は、血清 CA19-9, LDH 共に一時低下したが、病状悪化に伴い上昇した。

予後については、術中術後に偶然、腺癌と診断され、十分な手術療法を受けられない症例も多く、有効な補助化学療法も確立されておらず、局所再発をきたしやすく予後不良とされている。特に stage III 以上の症例では術後早期に再発あるいは死亡の転帰をとるものが多く、早川ら¹²⁾によれば1年以内の死亡率が70%と予後は非常に不良である。

血清 CEA, CA19-9 がいずれも上昇した尿路上皮癌本邦報告例17例では、異型度はいずれも grade 2~3 であり、病期については、15例は局所浸潤癌あるいは遠隔転移を伴っており、1年以上の生存の報告例は1例のみであった¹³⁾。自験例では腎盂癌のリンパ節転移症例であり、手術による原発巣摘出は予後延長には寄与しなかったと考えられるが、手術により組織型を確認し、術後の GC 療法で一時病勢を遅らせることができ、またリンパ節以外に転移の出現がなかったため、術後18カ月と比較的長期に生存したと考えられた。腎生検も選択肢として考えられたが、本例は手術を中心に考えていたため、生検による合併症も考慮し施行しなかった。

結 語

CA19-9 高値を示した腺上皮への分化を伴う原発性腎盂尿路上皮癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第216回日本泌尿器科学会関西地方会にて報告した。

文 献

- 1) 石塚竜太郎, 宮崎 淳, 菊池孝治: サンゴ状結石に合併した腎盂腺癌の1例. 西日泌尿 72: 252-254, 2010
- 2) Chi-Min Shih, Chuan-Te Huang, Ching-Huang Chi, et al.: CA125-producing clear cell adenocarcinoma arising from the upper ureter and renal pelvis. J Chin

- Med Assoc **73** : 40-43, 2009
- 3) 土屋朋大, 揚 睦正, 伊藤康久, ほか : 腎盂十二指腸漏瘻を伴った原発性腎盂腺癌の 1 例. 泌尿紀要 **47** : 421-423, 2001
 - 4) Takezawa Y, Sarui K, Jinbo S, et al. : A case of adenocarcinoma of the renal pelvis. Acta Urol Jpn **36** : 841-845, 1990
 - 5) Azumi M, Hou K, Numata A, et al. : Case report of renal pelvic adenocarcinoma associated with a renal stone that produced carbohydrate antigen 125 and carbohydrate antigen 19-9. Acta Urol Jpn **53** : 631-634, 2007
 - 6) Sakata Y, Onishi T, Yamada Y, et al. : α -fetoprotein producing renal pelvic and ureter tumor. J Urol **166** : 1830, 2001
 - 7) 吉田栄宏, 西村健作, 原田泰規, ほか : 転移性との鑑別を要した原発性腎盂および尿管腺癌の 1 例. 泌尿紀要 **53** : 247-250, 2007
 - 8) Pectasides D, Bagaloucos D, Antoniou F, et al. : TPA, TATI, CEA, AFP, β -HCG, PSA, SCC, and CA19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. Am J Clin Oncol **19** : 271-277, 1996
 - 9) 鈴木一美, 熊丸貴俊, 塩路康信 : 血清 CA19-9 が異常高値を示した腎盂・尿管癌の 1 剖検例. 西日泌尿 **62** : 659-663, 2000
 - 10) 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
 - 11) 穴戸俊英, 伊藤貴章, 大野芳正 : 膀胱全摘術後11年目に発生した腎盂腺癌・尿管移行上皮癌の 1 例. 泌尿紀要 **47** : 187-190, 2001
 - 12) 早川信行, 前川正信, 新 武三 : 原発性腎盂腺癌について. 泌尿紀要 **14** : 433-436, 1968
 - 13) 松岡 陽, 石丸 尚, 新井 学, ほか : CEA, CA19-9 産生腺癌を伴った腎盂移行上皮癌の 1 例. 泌尿紀要 **50** : 637-640, 2004

(Received on September 26, 2011)

(Accepted on December 27, 2011)