

CEA 産生腎盂癌の 1 例

熊本市市民病院泌尿器科¹⁾ 健軍熊本泌尿器科²⁾

黒田庄一郎*¹⁾・里地 葉¹⁾・中村圭輔¹⁾・高橋 渡²⁾・桑原朋広¹⁾

(受付日: 2021 年 1 月 4 日, 受理日: 2021 年 5 月 6 日)

抄録:

症例は 67 歳, 女性。他院にて左乳癌術後の経過観察中に血清 CEA (carcinoembryonic antigen) の上昇を認め, 造影 CT を施行したところ, 右腎に腫瘍性病変を認めたため精査加療目的に紹介となった。乳癌再発や上部下部消化管内視鏡検査で異常所見はなく, 造影 MRI にて右腎盂癌と診断し腹腔鏡下右腎尿管全摘術, 腎門部リンパ節郭清術を施行した。病理組織学的診断は invasive urothelial carcinoma with squamous metaplasia, pT3pN0 であり, 腫瘍細胞は免疫組織化学染色にて CEA 陽性であった。術後経過とともに血清 CEA は漸減, 正常範囲内まで低下し, 術後化学療法としてゲムシタビン・シスプラチン療法 (GC 療法) を施行した。現在術後 11 カ月目にて血清 CEA は再上昇なく, 画像上も再発なく経過している。

(西日泌尿. 83: 94-99, 2021)

キーワード: 腎盂癌, CEA, CA19-9

緒 言

CEA (carcinoembryonic antigen) は主として消化器系癌, 乳癌, 肺癌などに対する腫瘍マーカーとして用いられ, スクリーニングおよび病勢評価の一助となっている。

近年, 稀ではあるが尿路上皮癌においても血清 CEA が高値を示す症例が報告されている。

今回, 我々は血清 CEA が高値を示し, 免疫組織化学的に CEA 産生を証明しえた腎盂癌の 1 例を経験したので文献学的考察とともに報告する。

症 例

患者 67 歳, 女性

主訴 右腎腫瘍性病変の精査

既往歴 60 歳 左乳癌 (pT3N1M0 術前化学療法 (FEC-DOC 療法+ハーセプチン) 計 24 週間, 胸筋温存乳房切除術, 術後化学療法施行あり), 気管支喘息

生活歴 喫煙歴あり (23~32 歳: 20 本/日), 飲酒歴なし

家族歴 特記すべきことなし

現病歴 2012 年より左乳癌術後にて近医で経過観察

中であった。2018 年 11 月, 血清 CEA 8.9 ng/ml と上昇を認めたが, PET-CT 施行にて明らかな病変は指摘されなかった。2019 年 11 月, 血清 CEA 77 ng/ml とさらに上昇し, 造影 CT を施行したところ右腎に腫瘍性病変を認めたため精査加療目的に当院紹介となった。乳癌の局所および所属リンパ節の再発はなく, 上下部消化管内視鏡検査にて異常所見を認めなかった。造影 MRI の所見より右腎盂癌の診断で 2020 年 1 月, 手術目的に入院となった。

入院時現症 バイタルサインや身体所見に特記すべき事項なし

入院時検査所見 血液生化学検査; WBC $8.3 \times 10^3 / \mu\text{l}$, CRP 1.67 mg/dl, CRE 0.84 mg/dl, AST 21 U/l, ALT 21 U/l, 尿沈渣; WBC 10-19/HPF, RBC 10-19/HPF 細胞診は疑陽性, 腫瘍マーカーは血清 CEA 75.5 ng/ml (基準値 5.0 ng/ml 以下), CA19-9 412.2 U/ml (基準値 37 U/ml 以下) であった。

画像所見 造影 CT では右腎の腎盂内に 3 cm 大の造影効果を伴う腫瘍を認め, 上極腎実質へ浸潤像がみられた (Fig. 1)。造影 MRI では, 右腎盂の hypovascular な腫瘍は腎杯壁を這うように進展しており, 腎盂癌が強く疑われたが, 鑑別診断としてペリニ管癌も考えられた。明らかな臓器転移は認めず, 腎門部に扁平なリンパ節腫大を認めたが転移の確定はできない所見であった。

入院後経過 右腎盂癌 cT3N0M0 の診断にて 2020 年

* 〒862-8505 熊本県熊本市東区東町 4 丁目 1-60
TEL 096-365-1711, FAX 096-365-1712

1 月、腹腔鏡下右腎尿管全摘術（経尿道的尿管引き抜き術）ならびに腎門部リンパ節郭清術を施行した。

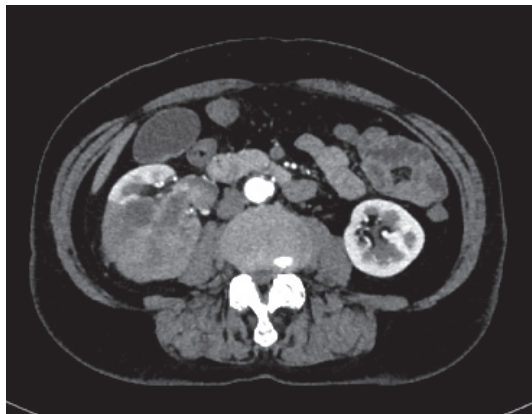
摘出標本肉眼的所見 腎盂を中心に上極腎実質に浸潤するように広がる乳頭型腫瘍を認めた。

病理組織学的所見 腎盂を中心に腎実質および僅かだが腎盂周囲脂肪組織へ浸潤性に増殖する腫瘍を認め、血管茎を伴い乳頭状に増殖、腎実質へ直接浸潤していた。浸潤部では胞巣構造を作り、壊死、角化、細胞間橋を有し、squamous metaplasia を伴っていた。病理形態学的には腺癌の性質は有しておらず、invasive urothelial carcinoma with squamous metaplasia, pT3pN0 と診断された。免疫組織化学染色では腫瘍細胞は CEA および CA19-9 とともに陽性であった (Fig. 2)。CK7 陽性、CK20 陽性、p63 陽性であったことからペリニ管癌は否定的で、既往の乳癌は ER 陽性、HER2 陽性であったが本症例で

はいずれも陰性で、乳癌で比較的良好な染色性を示す GCDFP15 も陰性であったことから乳癌の転移は否定された。リンパ節に悪性所見は認めなかった。

術後、血清 CEA、CA19-9 は徐々に低下し、術後 2 カ月目には血清 CEA 3.6 ng/ml、CA19-9 14.1 U/ml と基準値以下となった。pT3 であったことから術後化学療法として GC 療法を 1 コース施行した。2 コース目は倦怠感のため患者の希望により施行しなかった。現在は術後 11 カ月目で、血清 CEA 1.2 ng/ml、CA19-9 8.5 U/ml と腫瘍マーカーの再上昇や画像上の再発なく経過している (Fig. 3)。

また、今回我々は腹腔鏡操作に先立ち、経尿道的に尿管周囲の膀胱粘膜・筋層を円周状に TUR ループで切開し、腎血管処理や腎周囲の剥離操作終了後に頭側尿管を離断後、断端を尿管カテーテル先端に結紮後カテーテルを膀胱内に引き抜く stripping 法を用いた。一般的には下部尿管および膀胱壁内尿管の処理に関して、膀胱切開

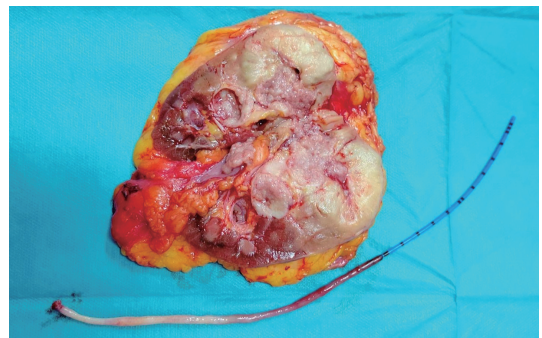


A

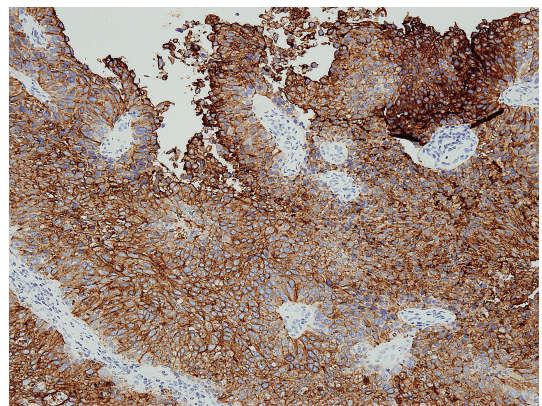


B

Fig. 1 A: Computed tomography shows a tumor in the right renal pelvis infiltrating the renal parenchyma.
B: A lymph node swelling can be seen in the right renal hilar region.



A



B

Fig. 2 A: The papillary tumor originated in the upper part of the renal pelvis, infiltrating the renal parenchyma.
B: Immunohistochemical analysis shows CEA-positive urothelial carcinoma.

後に患側尿管口を含めて摘除する bladder cuff 法が標準術式とされている。しかしながら、両手技間の長期予後に差を認めないとする報告も多く¹⁾, stripping 法に比べ bladder cuff 法では、手術時間の延長, 出血量の増加, 創延長に伴う術後回復の遅れなどがデメリットであると考え、我々の施設では、画像上尿管に明らかな病変がない腎盂癌であり、尿管周囲癒着が予想される腹部・骨盤部手術歴あるいは放射線歴がない用例では、積極的に stripping 法を行っている。

考 察

血清 CEA は主として消化器系癌、乳癌、肺癌などに対する腫瘍マーカーとして汎用されているが、泌尿器科領域の悪性腫瘍（腎細胞癌、尿路上皮癌、前立腺癌、精巣腫瘍、陰茎癌）においても高値となることがあり、全体としての CEA 陽性率が Reynoso ら²⁾は 54%, 木戸ら³⁾は 62%であったと報告している。近年、尿路上皮癌においても血清 CEA が異常高値を示した症例や免疫組織化学的に CEA の陽性が証明された症例が報告されている。尿路上皮癌の CEA 陽性率に関しては 8~71%^{3)~11)}と報告ごとにばらつきがあるが、陽性の場合は CEA 値と深達度、組織学的異形度、予後には相関がみられる傾向にある¹²⁾¹³⁾。尿路上皮癌の場合、CEA が陽性であっても、消化器系癌や乳癌、肺癌に比べ上昇の程度は軽度であることが多く、Alsabti ら¹⁴⁾の報告によると、血清 CEA が 10 ng/ml を越えて上昇する症例はそれ以下の症例と比べて予後不良とされている。本邦における血清 CEA の上昇を伴う腎盂癌の報告は、我々が検索しえた限りでは 15 例あり、初診時に遠隔転移を認めなかった全ての症例で腎摘除術または腎尿管全摘術を施行された。しかし、その多くは 2 年以内で遠隔転移が出現している。また、再発転移に対して化学療法が施行

されている症例も十分な効果なく死亡に至っている^{15)~29)} (Table 1)。血清 CEA が予後や病勢の予測に有用である理由として、CEA が細胞表面に存在する糖蛋白質であり、腫瘍の脈管浸潤の程度に応じて血管内へ移行し血中の濃度が上昇するためと考えられている。また、本症例では血清 CEA が高値であったことから、腎盂尿管腫瘍で高値であった報告の多い血清 CA19-9 の測定も行い、高値であることが確認された。CA19-9 は消化器系癌、膵胆道系癌の腫瘍マーカーとして広く利用されているが、尿路上皮癌において、腫瘍の進行に比例して上昇するという報告³⁰⁾がある一方で、病理学的に悪性所見を認めなかった水腎症でも著明な高 CA19-9 血症を呈した報告³¹⁾や正常の腎盂粘膜にも存在しており、水腎症や腫瘍により尿路が高圧状態となると尿中および血中の濃度が上昇するという報告がある³²⁾。そのため、本症例において血清 CA19-9 の上昇がみられた原因が腫瘍自体の産生によるものなのか、腫瘍による圧排や閉塞で尿路が高圧状態となっていたからなのかはどちらの可能性もあり、判別することは難しい。

本症例では血清 CEA が 75 ng/ml と高値であったにもかかわらず、摘出したリンパ節に転移所見を認めず、術後速やかに腫瘍マーカーは基準値範囲内まで低下し、画像上にも明らかな再発を認めないことから、比較的良好な臨床経過を示している。しかしながら、過去の報告例からすると今後急速な転帰を辿る可能性も十分に考えられ、今後は CT を中心とした画像検査、尿細胞診とともに血清 CEA の測定を行い、厳重な経過観察が必要と考えられる。

現在、尿路上皮癌に特異的な腫瘍マーカーは存在せず、診断、治療効果判定は主に画像診断に依存している。しかしながら、CEA の上昇例では血清 CEA が画像診断に先立って上昇する可能性とともに治療後も病勢を反映し、予後予測に有用な可能性が示唆される。また、尿路上皮癌患者において術前の CRP の上昇が病期進行と相関するといった報告³³⁾や、転移の有無によって腸内細菌叢や血小板リンパ球比に有意差があるといった報告³⁴⁾、末梢血循環癌細胞 (CTCs : Circulating Tumor Cells) 検査にて転移性尿路上皮癌が同定でき、治療経過中の CTCs と CT 所見が相関するといった報告³⁵⁾、ゲノム診断に関する研究など、腫瘍マーカーのない尿路上皮癌領域において、病勢の指標を探索する試みは多くあり、今後の一般化、実用化が期待されている。

血清 CEA の測定は尿路上皮癌に現在保険適用はなく、泌尿器科で日常的に測定する腫瘍マーカーではない。しかしながら、消化器系癌、乳癌、肺癌などでは頻繁に

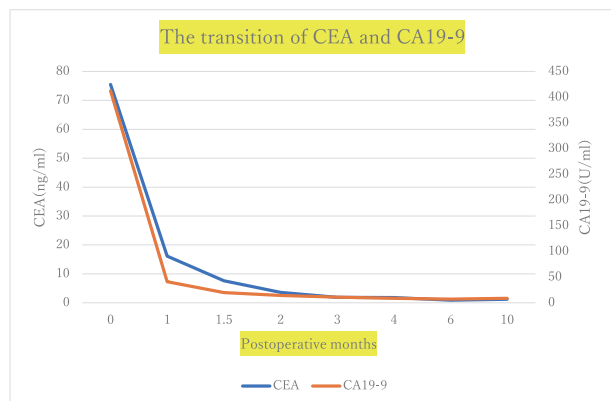


Fig. 3 The transition of CEA and CA19-9 after the operation

Table 1 Cases of Renal pelvic cancer with an elevated level of CEA reported in Japan

報告者	年齢	性別	CEA 値 (ng/ml)	初診時病期	組織型	手術	術後遠隔転移 出現までの期間 (部位)	化学療法	転移 (診断時からの期間)
宇都宮ら ¹⁵⁾	不明	不明	166.5	不明	不明	腎尿管全摘術	不明	あり	死亡 (15 カ月)
坂井ら ¹⁶⁾	44	男性	230	T3N1M0	UC	TUR-BT	不明 (膀胱)	あり	死亡 (不明)
藤井ら ¹⁷⁾	68	女性	194	T4N2M0	UC	腎尿管全摘術	2 カ月 (肺)	あり	死亡 (12 カ月)
菅谷ら ¹⁸⁾	69	女性	523	TxN0M1	UC + AC (剖検)	なし	N. A	なし	死亡 (7 週間)
矢野ら ¹⁹⁾	80	男性	282.5	T4N1M1	SCC (生検)	なし	N. A	なし	死亡 (2 カ月)
鈴木ら ²⁰⁾	70	男性	76	T4N2M1	UC + SCC + AC (剖検)	なし	N. A	なし	死亡 (6 週間)
田中ら ²¹⁾	58	女性	107.4	T3N1M0	SCC + UC	腎摘+尿管部切	なし (2 年)	なし	生存 (2 年の時点)
木村ら ²²⁾	59	女性	407 (再発時)	T3N2M0	UC	腎尿管全摘術	5 カ月 (肝)	不明	不明
阿部ら ²³⁾	62	男性	36.9	T3N0M0	UC	腎尿管全摘術	1 カ月 (肺)	あり	死亡 (4 カ月)
久保ら ²⁴⁾	81	女性	8.3	T3N0M0	UC	腎尿管全摘術	なし	なし	生存 (2 カ月の時点)
松岡ら ²⁵⁾	86	男性	28	T4N0M0	UC + AC	腎尿管全摘術	6 カ月 (肺, 肝)	なし	生存 (9 カ月の時点)
柳原ら ²⁶⁾	69	女性	8.3	T4NxMx	UC > SCC	腎摘+腸切	不明 (腹膜, 肝)	なし	死亡 (2 カ月)
種田ら ²⁷⁾	58	男性	134.5	T1NxM0	UC	腎尿管全摘術	13 カ月 (肺, 骨)	あり	PD, 自死による死亡 (16 カ月)
野口ら ²⁸⁾	69	男性	173.9	TxNxM1	AC > UC	腎摘	N. A	予定	生存 (1 年の時点)
大竹ら ²⁹⁾	62	女性	高値	T3N0M0	UC	腎摘→尿管切除	不明	不明	不明
自験例	67	女性	75.5	T3N0M0	UC	腎尿管全摘術	なし	あり (adjuvant)	再発・転移なし (11 カ月)

UC: urothelial carcinoma, AC: adenocarcinoma, SCC: squamous cell carcinoma

スクリーニングや治療後の経過観察で測定されている。血清 CEA が高値による精査で尿路上皮癌のみを認める症例に遭遇するケースもありうるため、日頃から尿路上皮癌でも CEA が上昇する症例があることを念頭において診療にあたる必要があると思われる。

本症例のように CEA 産生尿路上皮癌とはっきり診断されれば血清 CEA の測定が予後の予測や術後病態把握のモニターとして臨床上有用となると考えられた。今後、多症例でのデータ解析が必要と思われるが、尿路上皮癌には特異的な腫瘍マーカーが存在しないため、局所浸潤例や転移例など手術にても腫瘍が残存する可能性がある症例では、腫瘍マーカーとして測定される意義はあると考える。

結 語

血清 CEA の上昇を伴い、免疫組織化学的にも産生を

証明しえた腎盂癌の 1 例を経験した。

尿路上皮癌における CEA の上昇は予後予測に有用なマーカーとなる可能性を示唆し、増減からは病勢を推察しようと思われた。

文 献

- 1) Li, W.M. et al.: Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur. Urol.* **57**: 963-969, 2010.
- 2) Reynoso, G. et al.: Carcinoembryonic antigen in patients with tumors of the urogenital tract. *Cancer.* **30**: 1-4, 1972.
- 3) 木戸 晃・他: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における CEA の検討. *日泌尿会誌.* **68**: 751-757, 1977.

- 4) Fraser, R.A. et al.: Clinical evaluation of urinary and serum carcinoembryonic antigen in bladder cancer. *J. Urol.* **114**: 226-229, 1975.
- 5) Ionescu, G. et al.: Carcinoembryonic antigen and bladder carcinoma. *J. Urol.* **115**: 46-48, 1976.
- 6) 伊東三喜雄: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen) - 第2報 - 尿路上皮癌患者の血漿 CEA および尿中 CEA 様物質について. *泌尿紀要*. **27**: 231-241, 1981.
- 7) Jautzke, G. et al.: Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue sections of urinary bladder carcinomas. *Cancer*. **50**: 2052-2056, 1982.
- 8) 藤野雅之・遠藤康夫: 癌胎児性抗原 (CEA). *日臨*. **43**: 425-428, 1985.
- 9) Boileau, M. et al.: Bladder cancer detection and surveillance: carcinoembryonic antigen as a monitor of neoplastic transformation. *J. Surg. Oncol.* **35**: 120-123, 1987.
- 10) Pectasides, D. 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.
- 11) Feil, G. et al.: Immunohistological investigations of carcinoembryonic antigen (CEA) in urothelial carcinomas. *Anticancer Res.* **19**: 2591-2598, 1999.
- 12) Hegele, a. et al.: CA19.9 and CEA in transitional cell carcinoma of the bladder: serological and immunohistochemical findings. *Anticancer Res.* **30**: 5195-5200, 2010.
- 13) Ahmadi, H. et al.: Precystectomy serum levels of carbohydrate antigen 19-9, carbohydrate antigen 125, and carcinoembryonic antigen: prognostic value in invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urol. Oncol.* **32**: 648-656, 2014.
- 14) Alsabti, E. A. k. and Saffo, M. H.: Plasma levels of CEA as a prognostic marker in carcinoma of urinary bladder. *Urol. Int.* **34**: 387-392, 1979.
- 15) 宇都宮正登・他: CA19-9 高値をともなった両側腎盂腫瘍の1例. *日泌尿会誌*. **78**: 177, 1987.
- 16) 坂井誠一・他: CA19-9・CEA が異常高値をとり、有茎性乳頭状膀胱腫瘍を伴った浸潤性左腎盂腫瘍の1例. *日泌尿会誌*. **79**: 2061, 1988.
- 17) 藤井靖久・他: CEA が異常高値を示した腎盂移行上皮癌の1例. *泌尿紀要*. **38**: 55-59, 1992.
- 18) 菅谷泰宏・他: CA19-9, CEA が異常高値を示した腎盂移行上皮癌の1例. *泌尿紀要*. **43**: 495-499, 1997.
- 19) 矢野明・他: 血清 CA19-9, CEA が異常高値を呈した腎盂扁平上皮癌の1例. *西日泌尿*. **61**: 141-145, 1999.
- 20) 鈴木一実・他: 血清 CA19-9 が異常高値を示した腎盂・尿管癌の1剖検例 血清 CA19-9 高値尿路上皮腫瘍本邦報告 65 例の文献的考察. *西日本泌尿*. **62**: 659-663, 2000.
- 21) 田中一矢・他: CEA 高値を伴った左腎盂尿管癌の1例. *泌尿紀要*. **46**: 67, 2000.
- 22) 木村恭祐・他: CEA, CA19-9 が陽性であった腎盂腫瘍の1例. *泌尿紀要*. **47**: 363, 2001.
- 23) 阿部俊和・他: CEA 産生腎盂尿管癌の1例. *泌尿紀要*. **49**: 75-79, 2003.
- 24) 久保信二・他: CEA・CA19-9・SCC 産生腎盂腫瘍. *臨床泌尿器科* **57**: 1029-1031, 2003.
- 25) 松岡陽・他: 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.
- 26) 柳原豊・他: 左腎盂腫瘍による腎結腸瘻を呈した1例. *西日本泌尿*. **66**: 648-652, 2004.
- 27) 種田倫之・他: CEA 産生腎盂癌の1例. *泌尿紀要*. **55**: 27-30, 2009.
- 28) 野口渉・他: CEA, CA19-9 産生腺癌を伴った腎盂癌の一例. *日泌尿会誌*. **100**: 366, 2009.
- 29) 大竹裕子・他: CEA 高値を呈した腎盂癌の1例. *泌尿外科*. **28**: 1587, 2015.
- 30) 石井龍・他: 尿路癌における癌関連糖鎖抗原 CA19-9. *病理と臨床*. **6**: 1193-1200, 1988.
- 31) 笠井利則・他: 著明な高 CA19-9 血症を呈した巨大水腎症の1例. *徳島赤十字病院医学雑誌*. **18**: 43-46, 2013.
- 32) Suzuki, K. et al.: The correlation of serum carbohydrate antigen 19-9 with benign hydronephrosis. *J.Urol.* **167**: 16-20, 2002.
- 33) Saito, K. et al.: The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *BJU. Int.* **100**: 269-273, 2007.
- 34) 下山英明・他: 腎癌および尿路上皮癌患者におけるバイオマーカー探索のための腸内細菌叢の研究. *昭和学士会誌*. **79**: 492-504, 2019.

- 35) 直江道夫・他：泌尿器科癌領域における CTC（末梢血循環癌細胞）検査. 西日本泌尿. **79**: 441-448, 2017.

RENAL PELVIC CANCER PRODUCING CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN: A CASE REPORT

SHOICHIRO KURODA, YO SATOJI, KEISUKE NAKAMURA AND TOMOHIRO KUWAHARA

Department of Urology, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan.

WATARU TAKAHASHI

Kengun Kumamoto Urology, Kumamoto, Japan

Abstract :

We report a case of renal pelvic cancer that produced carcinoembryonic antigen (CEA).

A 67-year-old woman diagnosed with right renal pelvic cancer was admitted to our hospital.

She had undergone surgery for cancer of the left breast at another hospital seven years earlier, followed by CEA checkups every four months since then.

An analysis of her blood chemistry revealed an elevated level of CEA (77 ng/ml), and computed tomography scans revealed a cancerous growth in the right renal pelvis.

Right nephroureterectomy was performed, and the tumor was histologically diagnosed as invasive urothelial carcinoma with squamous metaplasia with stage pT3, meanwhile CEA was immunohistochemically determined to be positive in the tumor cells.

We administered adjuvant Gemcitabine Cisplatin therapy, and no recurrence has been observed during the 11 months since the operation. (Nishinohon J. Urol. **83**: 94-99, 2021)

key words : Renal pelvic cancer, Carcinoembryonic antigen, CA19-9
