CA19-9 が高値を示した耳下腺腫瘍例

篠原 尚吾¹⁾・八木 伸也¹⁾・佐藤 進一¹⁾
小形 哲也²⁾・津嘉山朝達³⁾

Elevated CA19-9 Level in a Patient with Parotid Tumor

Shogo Shinohara, Nobuya Yagi, Shin-ichi Sato and Asatatsu Tsukayama
(Kurashiki Central Hospital)

Tetsuya Ogata
(Kobe Central Hospital)

A parotid tumor was found in a 69-year-old female patient with a high serum CA19-9 value. Several treatments were administered: chemotherapy, operation, postoperative chemotherapy and radiation. The serum CA19-9 value decreased with the reduction of the tumor volume, by stages as each coursed therapy. Histological examination revealed "carcinoma (adeno-squamous carcinoma) in a pleomorphic adenoma." Immunopathological examination of the specimen proved that the high level of CA19-9 originated in the adenocarcinoma part of the tumor. We discuss the usefulness of CA19-9 serum values as a tumor marker of salivary neoplasms.

Key words: salivary neoplasm, tumor marker, CA19-9

はじめに

CA19-9 (Gastrointestinal Cancer-Associated Antigen 19-9) は1979年 Koprowski ら¹⁾によって開発された消化器癌関連抗原で結腸、直腸癌の培養株細胞 SW1116 を抗原として得られるモノクローナル抗体で認識される。膵癌および胆道系の癌患者の血清に、高頻度に高値を示す。特に、早期発見の困難な膵臓癌の発見や、再発のフォローには非常に有用である。CA19-9 は免疫組織学的には膵癌、大腸癌、胃癌の腫瘍細胞内のほか正常の膵管、肝内胆管や前立腺、耳鼻咽喉科領域では唾液腺や気管腺に局在する事

が知られている²⁾³⁾。

今回我々は術前血清 CA19-9 が高値を示した耳下腺癌の症例を経験した。術後の経過と腫瘍組織の免疫学的検討により、CA19-9 が耳下腺癌由来であると判断し得た。CA19-9 と唾液腺腫瘍の関係につき、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：69歳、女性。

主訴：右耳下部腫瘍。

既往歴：15歳時虫垂炎、20歳時肋膜炎に罹患した他特記すべき事なし。

1) 倉敷中央病院耳鼻咽喉科
2) 神戸市民病院耳鼻咽喉科
3) 倉敷中央病院病理検査科

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：平成3年12月頃より右耳下部にしこりがあるのを自覚していたが放置していた。平成4年6月頃より増大し始め、側頸部にもしこりができ始めたので、近医の勧めもあり平成4年9月19日倉敷中央病院耳鼻咽喉科を受診した。

初診時所見：右耳下部に 35×30 mm の弾性硬の腫瘤を触れた。腫瘤は周辺組織と癒着しており可動性は不良であった。そのほか、右上内深頸部にリンパ節が径 20 mm ほどの腺塊を形成しており、また右外深頸部にも小豆大のリンパ節を2個触知した。顔面神経麻痺を含め、腫瘍によると思われる神経症状は認められなかった。耳下部の腫瘍の針生検にて、Class V の診断を得たため、平成4年9月21日入院となった。また近医より CA19-9 が高値であるが CEA は正常範囲であること、腹部超音波検査にて肝胆脾に異常がなかったことなどの報告を受けた。

入院時所見：CT では、右耳下腺内に辺縁不整で、造影剤により不均一に造影される長径約 35 mm の腫瘤を認めた。下顎後静脈は腫瘍による圧排のためか造影されておらず、深葉由来であるか浅葉由来であるかの区別はつかなかった(図1)。

また右上深頸部、外深頸部にリンパ節腫脹を認め触診上の所見と一致した。ガリウムシンチでは腫瘍部に一致して取り込みを認めたが、他の部位に異常な集積はみられなかった。骨シンチ、胸部単純レ線では異常所見は見られなかった。血液検査では末梢血、生化学とも異常を認めなかった。腫瘍マーカーは、SCC 抗原は正常範囲であったが CA19-9 は、263.9 U/ml (正常値50以下)と著明な高値を示した。

治療は neo-adjuvant chemotherapy に従い、まずシスプラチンと 5-FU による化学療法を施行した。即ち、第1病日目にシスプラチン 75 mg を点滴投与し、第2から第5病日目までに 5-FU を 1 日 750 mg、計 3000 mg 持続点滴した。化学療法の効果は、頭頸部癌取り扱い規約の基準によると PR とは言えないが、触診および

画像診断上明らかな縮小を認めた。化学療法後3週目に測定した、血清 CA19-9 の値は 137.9 U/ml と約半分に低下していたが、まだ正常よりかなり高い値であった。平成4年11月6日(化学療法後4週目)に右耳下腺全摘術と右頸部郭清術を施行した。原発巣は耳下腺浅葉にあり腫瘍は顔面神経と接していたが、浸潤はなく容易に剝離できた。患者の QOL を考え耳下腺は全摘したが、顔面神経は温存した。上、中、下内深頸部および外深頸部のリンパ節に最大のもの、直径 20 mm のリンパ節腫大を認めた。特に上内深頸部のものは斜角筋、頸椎の横突起などにも癒着を来しており鋭的に剝離せざるをえない状態であった。

耳下腺原発巣の病理診断の結果は、carcinoma (adenosquamous) in pleomorphic adenoma (多形腺腫内癌) の診断であった。内深頸リンパ節群、外深頸リンパ節群にそれぞれ 16/17、3/3 のリンパ節転移を認めた。術後2週目に測定した血清 CA19-9 の値は、44.3 U/ml と著しく低下した。術後の経過は良好であったが、手術所見より十分な safety margin を得ていないので、化学療法(CAP 療法；第1日目シスプラ

図1 造影CT写真
右耳下腺内に腫瘍を認める。

チン 75 mg, 第2日目サイクロフォスファミド 200 mg, 第3日目アドリマイシン 40 mg)と, FAR 療法を併用した放射線療法(リニアック 50 Gy; 2 Gy/day, このうち FAR 療法併用 18 Gy)を追加した. 放射線療法終了時の血清 CA19-9 の値は, 11.9 U/ml であった. CT および触診上 CR を確認し, 平成5年2月24日退院となった.

治療の経過と血清 CA19-9 値の推移を, 図2に示す. この図より, 血清 CA19-9 値は腫瘍の量をかなり忠実に反映していると考えられた.

病理組織所見: 腫瘍は腫瘍巣を形成する扁平

上皮癌様の部分と, 明らかな腺管様形式を示す腺癌様の部分から構成され, 腺扁平上皮癌の所見であった(図3). また腫瘍の一部に明らかに混合腫瘍の部分があり, 癌組織への移行がみられ, もともと混合腫瘍 origin であったと考えられた(図4). 免疫組織学的検索は, ABC 法(Avitin-Biosin-peroxidase Complex 法)により行なった. ホルマリン固定された組織を, 抗 CA19-9 抗体(東レ富士バイオニクス社製)を用いて4°C にて一晩染色した. その結果, 腫瘍の一部腺癌様の部分に染色される部分がみられ, CA19-9 が, この腫瘍 origin であると判断され

図2 治療経過と血清 CA19-9 値の推移

図3 病理所見(HE 染色, 100倍)

腫瘍の一部を示す. 明らかな腺管様構造を示す, 腺癌様の部分である. この他の部位には, 扁平上皮癌様の所見もあった.

図4 病理所見(HE 染色, 100倍)

右側に, 粘液腫様の良性混合腺腫の組織がみえ, 癌組織への移行(矢印)が確認される.

た(図5). 混合腺腫の部分, 扁平上皮癌様の部分, および正常耳下腺部は染色されなかった. また, リンパ節転移の部分も腺癌様の部分は染色された.

考 按

CA19-9 は, 1979年 Koprowski ら¹⁾によって発見された腫瘍マーカーである. この腫瘍マーカーはヒト結腸, 直腸癌の培養株細胞を抗原として得られるモノクローナル抗体で認識される腫瘍関連抗原で, 膵癌, 胆道系の癌に利用されている. とくに膵癌においては約90%の陽性率でかなりの高値を示し, 臨床症状が現れにくく診断の困難なこの腫瘍の早期発見や術後の観察に役にたっている⁴⁾. 血液型物質(Lewis 型抗原)を母体とする異常代謝産物であるとされており⁵⁾, 正常組織でも膵管, 肝内胆管, 気管腺, 前立腺, そして唾液腺に存在することが知られている²⁾³⁾. 唾液腺に関して言えば, 唾液の中にも CA19-9 が検出される⁶⁾ ことより, 組織内では腺房細胞に局在する事が予測される. 実際に免疫組織学的に唾液腺内での CA19-9 の局在について詳細に検討したのは, 1986年の藤木⁷⁾が最初であり, それによると導管の内容物と粘液性腺房細胞に CA19-9 の存在を認めている. また小唾液腺の粘液性腺房細胞において局在し, 大唾液腺のそれにはほとんど存在しないと

の事である. これを裏付けるように草間⁸⁾は, 全唾液内に CA19-9 を検出し得た健常人に対して, 耳下腺唾液内(おそらく, Stensen's duct より直接採取したものと思われる)には1例も CA19-9 を検出できなかったと述べ, 唾液内に検出される CA19-9 はそのほとんどが小唾液腺で産生されるのであろうと推測している.

以上のような結果から考えると, 正常耳下腺に CA19-9 は, ほとんど存在しないということになる. しかし藤木ら⁷⁾は, 唾液腺由来の様々な腫瘍内の CA19-9 の局在を調べ, 多形腺腫14例中10例, 粘表皮腫12例中5例, 腺様嚢胞癌8例中6例, ワルチン腫瘍1例中1例にその局在を認めたとしている. とくに多形腺腫のうち1例は耳下腺原発であり, まわりの正常組織には CA19-9 は全く存在しなかったのに, 腫瘍の充実性または腺管様構造を構成する細胞のごく一部にその局在を認め, 腫瘍化によりその酵素系が変化したためであろうと推測している. 以上のように, CA19-9 は唾液腺組織の腫瘍化によって産生される可能性があり, かつ当症例のように血清値を正常値以上に上昇させることもあることより唾液腺腫瘍の腫瘍マーカーとなり得る可能性がある. 過去の文献を渉猟してみると, 唾液腺腫瘍と血清 CA19-9 の関係につき検討したのは, 我々の調べた範囲では, 1988年の Gustafsson ら⁹⁾の報告1例のみである. Gustafsson⁹⁾らは125例の頭頸部の腫瘍につき, CEA, CA-50, CA19-9 の3つの糖鎖腫瘍抗原の血清内濃度を測定した. それらの症例の中には, 21例の良性唾液腺腫瘍と18例の悪性唾液腺腫瘍が含まれていた. 血清 CA19-9 の上昇を見たのは, 良性唾液腺腫瘍では21例中0例, 悪性のそれでは18例中4例であった(粘表皮癌2例, 腺様嚢胞癌1例, 腺房細胞癌1例). また悪性耳下腺腫瘍の CA19-9 濃度の平均値は, 良性耳下腺腫瘍の平均値より明らかに高かったとしている. 彼らの報告は免疫組織学的検討に欠けるものではあったが, 悪性腫瘍と良性腫瘍に明らかに差があり, 良性腫瘍では1例も血清 CA19-9 値は上

図5 病理所見

(ABC法による免疫組織染色, 400倍)癌細胞の細胞質および細胞膜の一部が, 褐色に染色されている. (矢印)

昇を来さないという点は興味深い。我々も4例の良性多形腺腫と1例のワルチン腫瘍に対し、術前血清 CA19-9 を測定したが、いずれも正常範囲であったばかりか、そのうち3例については術後も血清 CA19-9 を測定したが、術前値と全く変化がなかった。しかしさきに述べた藤木ら⁷⁾の報告では、良性多形腺腫にも CA19-9 は、かなりの高頻度で存在している。以上の事より CA19-9 は、唾液腺の腫瘍化により元来存在しなかった細胞の酵素系に変化を与え産生されることもあるが、良性腫瘍では産生されたとしても血清内の値を上昇させるまでにはいたらない。悪性腫瘍となり細胞の代謝が活発になると、血清内に異常値として検出されることもあり得る、と推測される。

結論として、CA19-9 は術前の腫瘍の質的診断の一助として役立つ可能性は示唆されるが、むしろ当症例のように、術前高値を示せば腫瘍の量を忠実に反映するため、治療の効果判定や再発のチェックとして役立つであろう。いずれにせよ、本邦ではいままではほとんど唾液腺腫瘍の腫瘍マーカーとしての価値を検討されていない。今後の検討が待たれる。

結 語

1) 術前 CA19-9 が、高値を示した耳下腺癌の1例を経験した。

2) 術後の免疫組織学検討により、CA19-9 が腫瘍由来であることを証明した。

3) CA19-9 の、唾液腺腫瘍における腫瘍マーカーとしての価値につき検討した。

参考文献

- 1) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, et al : Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* **212** : 53~55, 1981.

- 2) Atkinson B, Ernst C, Herlyn M, et al : Gastrointestinal Cancer-Associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* **42** : 4820, 1982.
- 3) Arends JW, Verstynen C, Bosman FT, et al : Distribution of monoclonal Antibody-Defined Monoclonal-Ganglioside in normal and cancerous human tissue ; an immunoperoxidase study. *Hybridoma* **2** : 219~229, 1983.
- 4) 吉川敏一, 西田康一, 谷川真理, 他 : 各種消化器癌における糖鎖抗原 CA19-9 の検討 — 種々の腫瘍マーカーとの比較 —. *医学の歩み* **128** : 373~375, 1984.
- 5) Magnani J, Brockhaus M, Smith D, et al : A monosialoganglioside is a monoclonal antibody defined antigen of colon carcinoma. *Science* **212** : 55~56, 1981.
- 6) Brockhaus M, Wysocka M, Magnani JL, et al : Normal salivary mucin contains the gastrointestinal Cancer-Associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 on the serum mucin of patients. *Vox Sang* **48** : 34~38, 1985.
- 7) 藤木 敏 : 腫瘍関連抗原に関する研究 — 1. 唾液腺および唾液腺腫瘍における CA19-9 の局在について —. *日大医学* **60** : 185~191, 1986.
- 8) 草間 薫 : 腫瘍関連抗原の検討 — 2. CA19-9 の酵素免疫測定法の検討と唾液の成績について —. *日大医学* **60** : 702~709, 1986.
- 9) Gustafsson H, Franzen L, Grankvist K, et al : Glycoprotein tumor markers in head and neck neoplasms ; a consecutive study on CA-50, CA 19-9, and CEA. *J Cancer Res Clin Oncol* **114** : 394~398, 1988.

原稿受付：平成5年6月22日
原稿採択：平成5年8月27日
別刷請求先：篠原尚吾
〒710 倉敷市美和1-1-1
倉敷中央病院耳鼻咽喉科