尿路上皮癌における血清 SCC 抗原の意義

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

高橋 義人 篠田 育男 竹内 敏視

栗山 学 坂 義人 河田 幸道

大垣市民病院泌尿器科 (主任: 磯貝和俊部長)

堀 江 正 宣 磯 貝 和 俊

CLINICAL EVALUATION OF SERUM SCC-ANTIGEN IN UROTHELIAL MALIGNANCIES

Yoshito Takahashi, Ikuro Shinoda, Toshimi Takeuchi,

Manabu Kuriyama and Yoshihito Ban

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Masanobu Horie and Kazutoshi Isogai

Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

(Chief: Dr. K. Isogai M.D.)

The serum level of squamous cell carcinoma related antigen (SCC-Ag.), which is recognized as a tumor marker of cervical cancer of the uterine, was determined by radioimmunoassay and its clinical usefulness in urothelial malignancies was evaluated. A total of 94 sera from 86 cases of bladder or upper urinary tract cancer, 5 of penile cancer, 1 of scrotal cancer, and 2 of urethral cancer were analyzed for serum SCC-Ag. levels.

The mean $\pm$ standard deviation (S.D.) of serum SCC-Ag. levels and positive rate ($>2.0\text{ng/ml}$) in each disease were $3.4 \pm 0.98\text{ng/ml}$ and 27%, respectively, in uroepithelial cancer, $1.8 \pm 3.1\text{ng/ml}$ and 20% in penile cancer, 21ng/ml and 100% in scrotal cancer, and $16.9 \pm 12.1\text{ng/ml}$ and 100% in urethral cancer. Although there was no correlation between site of cancer and frequency of squamous cell carcinoma of urothelial cancer group, patients with cancers of the upper urinary tract ($n=23$) showed statistical high serum SCC-Ag. levels than those with bladder cancers ($n=63$), namely 7.2 ± 3.5 vs $2.1 \pm 0.22\text{ng/ml}$ ($p < 0.03$).

serum SCC-Ag. level was $2.6 \pm 0.55\text{ng/ml}$ in transitional cell carcinoma ($n=78$), 16.1 ± 14.5 in squamous cell carcinoma ($n=5$), and 2.1 ± 0.067 in adenocarcinoma ($n=3$). Neither pathological staging nor cell grading of urothelial cancer showed no relation to serum SCC-Ag. levels. Serum SCC-Ag. values changed with clinical course in 4 patients.

These results suggest that, because there is no specific tumor marker in uroepithelial cancer, the detection of serum SCC-Ag. values may be of use for detection of the cancer and monitoring the patients. With use of another non-specific marker, the accuracy for diagnosis of these malignancies is expected to increase.

要旨: 未治療尿路上皮腫瘍86例(上部尿路癌23例, 膀胱癌63例)に対し, 血清扁平上皮癌関連抗原(SCC抗原)を測定し, その有用性を検討した。なお, 陰茎癌5例, 陰嚢癌1例, 尿道癌2例についても, 対照として血清SCC抗原を測定した。血清SCC抗原測定は, RIA二抗体法を用い, 測定感度は 0.5ng/ml , 正常上限値は 2.0ng/ml とした。 2.1ng/ml 以上を陽性例とした。 2.1ng/ml 以上を陽性例とし陽性率を求めると, 尿路上皮腫瘍27%(上部尿路癌31%, 膀胱癌25%), 陰茎癌20%, 陰嚢癌100%, 尿道癌100%であった。尿路上皮腫瘍において, 深達度, 異型度により陽性率の差はみられなかった。また, SCC-Agの経時的推移が, 測定可能であった尿路上皮腫瘍4例については, SCC-Agの推移は, 臨床経過とよく合致した。

われわれの検討の結果, 非特異的マーカーとしてであるが, 血清SCC抗原は, 尿路上皮腫瘍の診断, 病勢管理の経過観察に臨床的に有用であることが, 推定された。

緒 言

近年、血液、尿、胸水、あるいは腹水といった体液中に出現し、生化学的手技にて定量可能な物質を検索し、癌の診断、管理に用いることが行われている。泌尿器科領域では、精巣腫瘍における AFP (alfa fetoprotein)、HCG (human chorionic gonadotropin)、前立腺癌における PAP (prostatic acid phosphatase)、PA (prostate antigen) などが知られており、临床上汎用されている。しかしながら、尿路上皮癌においては、尿細胞診以外、臨床的に有用な生化学的マーカーは少ない¹⁾、とされており、血清学的診断は困難といわれている。われわれは、子宮頸部扁平上皮癌肝転位巣より抽出精製され、子宮頸癌関連抗原 TA-4 の亜分画のひとつであり、頸癌の診断、病勢モニターに有用であるとされる SCC 抗原²⁾³⁾ (squamous cell carcinoma related antigen) を用い、移行上皮癌を中心とした尿路上皮癌の血清学的診断の可能性について、検討した。

対象と方法

1. 対象

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科、大垣市民病院泌尿器科を受診した未治療尿路上皮癌86例（腎盂尿管癌23例、膀胱癌63例）を対象とした。このうち、移行上皮癌78例、扁平上皮癌5例、腺癌3例であり、また男性74例、女性12例、年齢は32歳から84歳で、平均71.5歳であった。

なお、陰茎癌5例、陰嚢癌1例、尿道癌2例（以上すべて扁平上皮癌）についても、対照として血清 SCC 抗原を測定した。以上を Table 1 にまとめた。

2. 方法

血清 SCC 抗原測定は、Dinabott 社製 SCC-RIA Kit を用いて行った。本法は Fig. 1 に示すごとく二抗体法

Fig. 1 Procedure of measuring of serum SCC-Ag.

Fig. 2 Standard curve of serum SCC-Ag. value

であり、その標準曲線を Fig. 2 に示した。測定感度は 0.5ng/ml であった⁴⁾。従来、行われた24カ所の研究機関における検討の結果、血清 SCC 抗原の正常値は2.0 ng/ml 以下とされており⁴⁾、今回の検討でもこれに準じた。

結 果

今回検討した泌尿器癌の血清 SCC 抗原の平均±標準偏差は、尿路上皮癌 (n=86) : 3.4±0.98ng/ml、陰茎癌 (n=5) : 1.8±0.32、陰嚢癌 (n=1) : 21、尿道癌 (n=2) : 16.9±12.1であった。2.1ng/ml 以上の陽性例をみると、尿路上皮癌 : 23例(27%)、陰茎癌 : 1例(20%)、陰嚢癌 : 1例(100%)、尿道癌 : 2例(100%)であった (Table 2, Fig. 3)。尿路上皮癌のうち、腎盂尿管癌 (n=23) の平均±標準偏差は7.2±3.54ng/ml であり、7例 (31%) が陽性だったのに対し、膀胱癌

Table 1 Materials

Uroepithelial Cancer	86
Cancer of the Upper Urinary Tract	23
Bladder Cancer	63
Transitional Cell Carcinoma	78
Squamous Cell Carcinoma	5
Adenocarcinoma	3
Male	74
Female	12
Penile Cancer	5
Scrotal Cancer	1
Urethral Cancer	2

Table 2 Serum SCC-Ag. levels in urological cancers

	No. examined	pathology			SCC-Ag. (ng/ml)			
		TCC ¹⁾	SCC ²⁾	AC ³⁾	range	mean	S.D.	≥2.1(%)
uroepithelial cancer ⁴⁾	86	78	5	3	<0.5—74	3.4	0.98	23 (27)
penile cancer	5		5		0.9—2.4	1.8	0.32	1 (20)
scrotal cancer	1		1		21			1 (100)
urethral cancer	2		2		4.8—29	16.9	12.1	2 (100)

- 1) transitional cell carcinoma
2) squamous cell carcinoma
3) adenocarcinoma
4) including bladder cancer and cancer of the upper urinary tract.

Table 3 Serum SCC-Ag. level in uroepithelial cancer

	No. examined	SCC-Ag. (ng/ml)			
		range	mean	S.D.	≥2.1(%)
cancer of the upper urinary tract	23	0.6—74	7.2	3.54	7 (31)
bladder cancer	63	<0.5—11	2.1	0.22	16 (25)

There is a significant difference between the two groups ($p<0.01$)

Fig. 3 Distribution of serum SCC-Ag. levels in urological cancers

Fig. 4 Distribution of SCC-Ag. level in pathological classification of uroepithelial cancer

($n=63$) では、 2.1 ± 0.22 、16例 (25%) が陽性であった。陽性率に推計学的な差は認められなかったが、Students't test では、1%の危険率で、腎盂尿管癌は、膀胱癌より、推計学的に有意に高値をとった (Table 3)。組織型別に検討を加えると、移行上皮癌 ($n=78$) の平均±標準偏差は、 $2.6\pm0.55\text{ng/ml}$ で19例 (23%) が陽性であった。扁平上皮癌 ($n=5$) 16 : 10 ± 14.47 、

2例 (40%)、腺癌 ($n=3$) : 2.1 ± 0.64 、2例 (67%) となった (Fig. 4)。

深達度別に検討を加えると、pT1 ($n=17$) の平均±標準偏差、および陽性率は $3.9\pm2.44\text{ng/ml}$ 、12%であり、pT2($n=30$) : 2.5 ± 0.44 、40、pT3($n=27$) : 4.8 ± 2.69 、26、pT4($n=12$) : 1.9 ± 0.45 、15であった。陽性率に多少差がみられ、特にpT4における陽必率が低

Fig. 5 Distribution of Serum SCC-Ag. level in pathological stage of uroepithelial cancer

Fig. 6 Distribution of Serum SCC-Ag. level in pathological grade of uroepithelial cancer

い例もみられたが、相互間に推計学的有意差は、認められなかった (Fig. 5)。

病理学的異型度別に検討を加えた (Fig. 6)。膀胱癌取扱い規約⁵⁾では、扁平上皮癌、腺癌に異型度分類は設けられていないが、高分化型を便宜上 G1 とし、順次、中分化型を G2、低分化型を G3 とした。移行上皮癌については、取扱い規約に準拠した。

G1 (n=21) の平均±標準偏差、陽性率は、 4.1 ± 2.01 ng/ml, 33% であり、G2 (n=32) : 4.6 ± 2.20 , 25,

Fig. 7 Monitoring uroepithelial cancer with serum SCC-Ag. determination

G3 (n=33) : 4.6 ± 2.27 , 33 であった。相互間に推計学的有意差は認めなかった。

手術例 2 例、手術不能進行癌 2 例について経過観察中の血清 SCC 抗原の経時的推移の検討が可能であった (Fig. 7)。手術例では、癌摘出術後、血清 SCC 抗原は正常化し、以後、正常範囲内で推移した。これに比し、進行癌症例では、全身状態の悪化とともに血清 SCC 抗原は、上昇していった。

考 察

SCC 抗原は、子宮頸癌、肺癌、食道癌など扁平上皮癌患者の血中に高濃度に存在し、診断、治療効果の判定、病勢のモニタリングに高い有用性があるとされている⁴⁾。また、炎症など非特異的因子の影響が少ないとされ²⁾、従来、血清診断が困難であった癌に対し、その可能性を示すものといえる。

尿路上皮は、重層立方上皮と重層扁平上皮の中間の像を示し、上皮層の配列、厚さが変化するという特徴から、移行上皮といわれている。膀胱の移行上皮は、扁平、円柱あるいは立方上皮への化生能および腺腔構造造生能があるとされている⁶⁾。尿路上皮が癌化した移行上皮癌においても、まれならず、化生の併存がみられ、最も多いのが扁平上皮化生である⁷⁾。

現在のところ、尿路上皮癌に有用な生化学的マーカーとして、ABH 抗原などが知られている¹⁾が、測定手技がやや煩雑であり、臨床的に有用とはいえない。血清診断手技としては、非特異的腫瘍マーカーである

CEA⁹⁾, TPA⁹⁾などの有用性が報告されているにすぎない。われわれは尿路上皮の扁平上皮化生能に注目し、血清 SCC 抗原が、尿路上皮癌のマーカーとなりうるのではないかと考え、検討を加えた。子宮頸癌や同再発の高陽性率には及ばないものの、肺癌、食道癌、外陰癌の20%余の陽性率¹⁰⁾と比べると、尿路上皮癌の27%という陽性率は、比較的良好であり、尿路上皮癌診断の一助になりうると思われた。

false negative, false positive を減らし、診断の向上を図るために、multiple marker assay が行われており、前立腺癌では PAP と PA を用い、良好な成績を修めている¹¹⁾、尿路上皮癌においても、従来より有用とされている尿細胞診と組み合わせて検討すれば、さらに診断に有用と思われた。更に、血清 SCC 抗原は、異型度による陽性率に差がみられず、尿細胞診で、false negative が1.2~43.2%に及ぶとされる low grade¹²⁾において有用と考えられた。

子宮頸部扁平上皮癌では、血清 SCC 抗原は病期が、進むのに伴い陽性率が高くなる²⁾が、尿路上皮癌では、深達度、異型度では、陽性率に差はみられず、組織型で、扁平上皮癌が有意に高いのみであった($p < 0.01$)。しかし、扁平上皮癌症例が、5例と少ないこと、腎盂癌(pT3a, pN₀, M₀, SCC)で、血清 SCC 抗原74ng/ml という症例が存在したことなどから、今後、症例を増やして検討する必要があると考えられた。今回の検討において、女性例血清 SCC 抗原の平均±標準偏差は7.86±18.63ng/mlで男性例2.63±5.12g/mlと比して、推計学的に有意に高いこと($p < 0.03$)原発性扁平上皮化生は、有意に女性に多いこと¹³⁾、などをあわせて考えると、尿路上皮癌と併存する扁平上皮化生に由来する SCC 抗原を測定している可能性が推定され、今後、扁平上皮化生を伴うことが多い Cystitis cystica など増殖性尿路上皮炎症における血清 SCC 抗原について検討が必要であると思われた。

症例数は4例と少ないが、臨床経過と血清 SCC 抗原の推移はよく合致するものと考えられ、血清 SCC 抗原が、臨床経過のモニタリングに有用である可能性が示唆された。

結 語

未治療尿路上皮癌86例の血清 SCC 抗原を測定した。2.1ng/ml 以上を陽性として、27%の陽性率を得た。深達度、異型度における差は認めなかった。

血中 SCC 抗原が、尿路上皮癌の臨床経過のモニタリングに有用であることが示唆された。

本論文の要旨は第36回日本泌尿器科学会中部総会(1986年11月京都)において口演した。

文 献

- 岡島英三郎：膀胱腫瘍の腫瘍マーカー。臨泌，39，373—378，1985。
- 加藤 紘：TA-4。臨床医，12，546，1986。
- 根岸能之，宇都宮篤司，務台 譲，刈谷 清，藤原幸朗：子宮頸癌における腫瘍マーカーとしての TA-4 の意義。産婦人科の世界，36，473—478，1984。
- 鳥越 正，竹内正七，須川 信，高見澤裕吉，橋本正淑，品川信良，西谷 巖，石井 勝，加藤喜市，笹松達弘，山田拓郎，増淵一正，大倉久直，栗原操寿，野澤志郎，藤原幸郎，佐藤芳昭，八神喜昭，千原 勤，葛谷和夫，杉山陽一，野田克巳，倉智敬一，井上由之助，大鹿幸信，野田起一郎，望月真人，柴田和男，関場 香，谷村豊海，加藤 紘，森 崇英，山辺 徹：扁平上皮癌連続抗原 TA-4 RIA キットの臨床応用。産と婦，51，1199—1207，1984。
- 日本泌尿器科学会，日本病理学会(編)：膀胱癌取扱い規約(第1版)，金原出版，東京，1980。
- Mostofi, F.: Potentialities of bladder epithelium. J. Urol., 71, 705—714, 1954。
- 山田 喬：泌尿領域の細胞診(4)，膀胱腫瘍細胞の形態とその病理組織学的背景。臨泌，33，969—976，1979。
- 角田和之：膀胱腫瘍における CEA の意義。西日泌尿，45，264—267，1983。
- 坂上善成，片寄功一，一条貞敏：膀胱腫瘍患者における血中および尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 値の検討。西日泌尿，48，445—449，1986。
- 増岡忠道，松枝由美，大川日出夫，渡辺古志郎，三木重治：肺扁平上皮癌に対する SCC 抗原測定の意義。癌の臨床，31，914—918，1985。
- Kuriyama, M., Wang, M.C., Lee, C.L., Killian, C.S., Pasidero, L.D., Inaji, H., Lin, M.F., Nishiura, T., Slack, N.H., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the tissue specific antigens. J.N.C.I., 68, 99—105, 1982。
- El-Bolkamy, M.N.: Cytology of bladder carcinoma. J. Urol., 124, 20—22, 1980。
- 藤田公生，鈴木和雄，田島 惇，阿會佳朗：原発性上部尿路扁平上皮化生—尿路日板症例一。臨泌，32，175—178，1978。

(1987年4月5日受理，特別掲載)