

CA 125, SLX および CA 72-4による卵巣癌患者の判別

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 川島 吉良

Clinical Usefulness of the Combination Assay of CA 125, SLX,
and CA 72-4 in Patients with Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI and Yoshiro KAWASHIMA

*Department of Obstetrics and Gynecology,**Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

概要 卵巣癌の血清学的診断を行うために、3種類の腫瘍マーカーCA 125, SLX, CA 72-4の combination assay を行い、各腫瘍マーカー単独の成績と比較し、さらに、卵巣癌I期の症例については画像診断の精度と比較した。

1. Combination assay による卵巣癌患者の陽性率は90.3%であり、臨床進行期別にはI期77.6%, II期92.0%, III期98.5%およびIV期100.0%と漸増した。組織型別には漿液性嚢胞腺癌93.8%, ムチン性嚢胞腺癌87.0%, 類内膜癌88.9%, および類中腎癌85.7%であった。

一方、正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ、6.9%および38.6%であり良性疾患での偽陽性率が高値を示した。これは子宮腺筋症および外性子宮内膜症の偽陽性率がそれぞれ、73.5%および57.1%と高いことに起因していると思われる。

2. 卵巣癌I期の58例について画像診断と combination assay の精度を比較した結果、画像診断と combination assay の両者とも癌を疑った症例は38例、65.5%、画像診断で癌を疑いながら combination assay で非癌と判定されたのは2例、3.4%、画像診断で非癌と診断されながら combination assay で癌と判定されたのは7例、12.1%、両検査法を行つても癌と判定できなかったのは11例、19.0%存在した。画像診断で癌と診断された40例中38例は combination assay により癌と判定されているが、一方、combination assay で癌と判定された45例中、画像診断でも癌と診断されたのは38例であった。

3種類の腫瘍マーカーの陽性率にはそれぞれ、組織型別に特徴がありCA 125は漿液性癌に、SLXは類中腎癌に、CA 72-4はムチン性癌に高い陽性率を示しており、combination assay の有用性を認めた。また、卵巣癌I期の症例について画像診断との比較を行つても遜色のない結果が得られた。

Synopsis A serological diagnosis of ovarian carcinoma was performed using a combination assay consisting of three tumor markers, Cancer Antigen 125 (CA125), Sialyl Le^x-i (SLX), and CA72-4. The results were compared with those for the individual tumor markers. Furthermore, the diagnostic accuracy of the combination assay was compared with that of image diagnosis in patients with stage I ovarian carcinoma.

1. The combination assay was positive in 90.3% of the patients with ovarian carcinoma. Classified according to the clinical staging system, the positive rate increased progressively with each stage, 77.6% in stage I, 92.0% in stage II, 98.5% in stage III, and 100.0% in stage IV. According to histological types, the positive rates were 93.8% in serous cystadenocarcinoma, 87.0% in mucinous cystadenocarcinoma, 88.9% in endometrioid carcinoma, and 85.7% in clear cell carcinoma. On the other hand, 6.9% of healthy persons and 38.6% of patients with various benign diseases were found to be false positive in this diagnosis. The high false-positive rate in the latter group is thought to result from the high false-positive rate of 73.5% and 57.1% for adenomyosis and pelvic endometriosis, respectively.

2. The accuracy of the image diagnosis and combination assay was compared in 58 cases with stage I ovarian carcinoma. Both procedures were positive in 38 cases (65.5%). Two cases (3.4%) were positive in image diagnosis but negative in the combination assay. Seven cases (12.1%) were negative in image diagnosis but positive in the combination assay. However, both procedures missed 11 cases (19.0%). Of the 40 cases with a positive result in the image diagnosis, 38 were also found to be positive in the combination assay. On the other hand, of the 45 cases with a positive result in the combination assay, 38 were also found to be positive in the image diagnosis.

The positive rates for the three tumor markers used individually indicated high sensitivity to particular histological tumor types. Namely, CA125 demonstrated a high positive rate for the serous type, SLX for the clear cell type, and CA72-4 for the mucinous type. These results confirm the usefulness of the combination assay. Also, the accuracy of the combination assay in diagnosing cases with stage I ovarian carcinoma was nearly comparable to that of the image diagnosis.

Key words: CA125・SLX・CA72-4・Combination assay・Ovarian tumor

緒 言

現在、卵巣癌における血清学的癌診断⁷⁾⁸⁾が各種腫瘍マーカーを利用して行われているが、すべての腫瘍マーカーは tumor specific ではなくて tumor associated antigen であるため、その癌に比較的特異性の高い腫瘍マーカーを組み合わせ陽性率を上げる努力をしている。しかし、その反面偽陽性が増加することは周知のごとくである。腫瘍マーカー一般に共通した性格として、早期癌での陽性率が低く臨床進行期が進むにつれて陽性率が上昇するため、現時点の利用方法としては、早期癌の発見のためよりはむしろ癌患者の経過観察のために使用されることの方が多い。

早期癌における偽陰性、偽陽性両者とも減少させるためには、①因子分析や多重判別関数式などの数学的手法を用いて cut off 値以下の腫瘍マーカーの値を示した患者から癌患者を発見する方法⁷⁾⁸⁾、②偽陽性の少ない腫瘍マーカーでいずれもオーバーラップしないものを組み合わせて解析する方法の2種類が考えられる。

今回、②の方法により卵巣癌の血清学的癌診断を行うために3種類の腫瘍マーカー、CA 125, Sialyl Le^x-i(以下SLXと略す)、およびCA 72-4のcombination assayを行い腫瘍マーカー単独の成績と比較検討した。さらに卵巣癌I期の症例については画像診断の精度と比較した。

対象および方法

1. 対象は健常非妊婦(以下正常者と略す)87例、子宮筋腫53例、子宮腺筋症34例、外性子宮内膜症21例、良性卵巣腫瘍63例、卵巣癌165例(漿液性嚢胞腺癌80例、ムチン性嚢胞腺癌69例、類内膜癌9例、類中腎癌7例)であり臨床進行期別分類では、I期58例、II期25例、III期66例、およびIV期16例である)について検討した。患者血清は昭和60年9月より静岡県下で実施している「卵巣がん検診」受診者より得られたものと浜松医科大学付属病院

に入院治療した患者血清を用いた。また卵巣癌患者は全例組織学的に悪性の確認された症例である。

2. 測定方法は3種類の腫瘍マーカー、CA 125(セントコア社)、SLX(大塚アッセイ研究所)、CA 72-4(セントコア社)をすべてradioimmunoassayにより測定した。

結 果

1. 各腫瘍マーカー単独の陽性率

1) CA 125

正常者87例の血清CA 125値の平均値±標準偏差(M±SD)は13.9±11.0U/mlであり、M±2SDは35.9U/mlとなり、これをcut off値とした。その結果、正常者の偽陽性は5例、5.7%であり良性疾患患者171例の偽陽性率は、29.8%と比較的高値を示した。この原因として子宮腺筋症61.8%と外性子宮内膜症38.1%の高い偽陽性率が考えられる。また卵巣癌患者165例の陽性率は105例、63.6%であり(表1)、臨床進行期別に検討するとI期28例、48.3%、II期14例、56.0%、III期51例、77.3%およびIV期12例、75.0%であった(表2)。次に組織型別に比較すると漿液性嚢胞腺癌が67例、83.8%、ムチン性嚢胞腺癌が29例、42.0%、類内膜癌が6例、66.7%、および類中腎癌が3例、

表1 3種類の腫瘍マーカー単独およびcombination assayにおける陽性率

| | n | CA 125 | SLX | CA 72-4 | combination assay |
|---------|-----|-----------|----------|----------|-------------------|
| 正常者 | 87 | 5(5.7)* | 3(3.4) | 1(1.1) | 6(6.9) |
| 子宮筋腫 | 53 | 7(13.2) | 3(5.7) | 1(1.9) | 9(17.0) |
| 子宮腺筋症 | 34 | 21(61.8) | 11(32.4) | 10(29.4) | 25(73.5) |
| 外性子宮内膜症 | 21 | 8(38.1) | 5(23.8) | 5(23.8) | 12(57.1) |
| 良性卵巣腫瘍 | 63 | 15(23.8) | 7(11.1) | 4(6.3) | 20(31.7) |
| 卵巣癌 | 165 | 105(63.6) | 81(49.1) | 86(52.1) | 149(90.3) |

*: 5(5.7)は正常者87例中CA 125がcut off値以上を呈する患者が5例、5.7%であることを示す。

CA 125, SLX およびCA 72-4のcut off値はそれぞれ、35.9, 38.1, および3.8U/mlである。

表2 卵巣癌患者の臨床進行期および組織型別陽性率

| 臨床進行期 | 組織型 | 症例数 | CA 125 | SLX | CA 72-4 | combination assay |
|----------------|-----|-----|---------------|--------------|--------------|-------------------|
| I期 (n=58) | S | 26 | 18 | 10 | 6 | 23 |
| | M | 28 | 9 | 6 | 18 | 20 |
| | E | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | C | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 28 (48.3)* | 18 (31.0) | 25 (43.1) | 45 (77.6) |
| II期 (n=25) | S | 13 | 9 | 4 | 3 | 11 |
| | M | 8 | 3 | 3 | 7 | 8 |
| | E | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | C | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | | | 14 (56.0) | 10 (40.0) | 12 (48.0) | 23 (92.0) |
| III期 (n=66) | S | 32 | 31 | 19 | 15 | 32 |
| | M | 27 | 15 | 15 | 20 | 26 |
| | E | 4 | 4 | 3 | 2 | 4 |
| | C | 3 | 1 | 3 | 1 | 3 |
| | | | 51 (77.3) | 40 (60.6) | 38 (57.6) | 65 (98.5) |
| IV期 (n=16) | S | 9 | 9 | 9 | 5 | 9 |
| | M | 6 | 2 | 3 | 6 | 6 |
| | E | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | C | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | | 12 (75.0) | 13 (81.3) | 11 (68.8) | 16 (100.0) |

組織型は S：漿液性嚢胞腺癌，M：ムチン性嚢胞腺癌，
E：類内膜癌，C：類中腎癌を示す。

*：()内の数字は%表示である。

表3 卵巣癌患者の組織型別陽性率

| 組織型 | CA 125 | SLX | CA 72-4 | combination assay |
|--------------------|-----------|----------|----------|-------------------|
| 漿液性嚢胞腺癌 (n=80) | 67(83.8)* | 42(52.5) | 29(36.3) | 75(93.8) |
| ムチン性嚢胞腺癌 (n=69) | 29(42.0) | 27(39.1) | 51(73.9) | 60(87.0) |
| 類内膜癌 (n=9) | 6(66.7) | 6(66.7) | 4(44.4) | 8(88.9) |
| 類中腎癌 (n=7) | 3(42.9) | 6(85.7) | 2(28.6) | 6(85.7) |

*：()内の数字は%表示である。

42.9%であつた(表3)。

2) SLX

正常者87例のM±SDは21.9±8.1U/mlであり，cut off値を38.1U/mlとした。その時の正常者の偽陽性は3例，3.4%であり良性疾患患者171例の偽陽性率は15.2%であつた。CA 125にくらべると子宮腺筋症および外性子宮内膜症の偽陽性率はそれぞれ，32.4%および23.8%と低下した。卵巣癌患者の陽性率は49.1%であり(表1)，臨床進行期ではI期31.0%，II期40.0%，III期60.6%およびIV期81.3%と臨床進行期が進むにつれてその陽性率も上昇した(表2)。組織型別では漿液性嚢胞腺癌52.5%，ムチン性嚢胞腺癌39.1%，類内膜癌66.7%，および類中腎癌85.7%であつた(表3)。

3) CA 72-4

正常者のM±SDは2.2±0.8U/mlであり，cut off値を3.8U/mlとすると，正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ，1.1%および11.7%と他の腫瘍マーカーより低値を示した。一方，卵巣癌患者の陽性率は52.1%であり(表1)，臨床進行期別にはI期43.1%，II期48.0%，III期57.6%およびIV期68.8%と漸増した(表2)。組織型別には漿液性嚢胞腺癌36.3%，ムチン性嚢胞腺癌73.9%，類内膜癌44.4%，および類中腎癌28.6%であつた(表3)。

2. CA 125, SLX, CA 72-4の combination assayによる陽性率

正常者および良性疾患患者の偽陽性率はそれぞれ，6.9%および38.6%であり良性疾患での偽陽性率が高値を示した。これは子宮腺筋症および外性子宮内膜症の偽陽性率がそれぞれ，73.5%および57.1%と高いことに起因していると思われる。combination assayによる卵巣癌の陽性率は90.3%に達した(表1)。その内訳は，臨床進行期別にI期77.6%，II期92.0%，III期98.5%およびIV期100.0%であり combination assayを行つても卵巣癌I期の症例では22.4%の偽陰性率を認めたことになる(表2)。また，組織型別には漿液性嚢胞腺癌93.8%，ムチン性嚢胞腺癌87.0%，類内膜癌88.9%，および類中腎癌85.7%であつた。組織型別に3種類の腫瘍マーカーにはそれぞれ特徴がありCA 125は漿液性癌に，SLXは，類中腎癌に，CA 72-4はムチン性癌に高い陽性率を示しており，combination assayの有用性を認めた(表3)。

3. 画像診断と combination assayの陽性率の比較(表4)

卵巣癌I期58例は全例 computed tomography (CT)あるいは超音波診断を行つた症例のみ選択したため，これらの画像診断による精度と combination assayによる陽性率を比較した。

その結果，画像診断と combination assayの両者とも癌を疑つた症例は38例，65.5%，画像診断で癌を疑いながら combination assayで非癌と判定されたのは2例，3.4%，画像診断で非癌と診

表4 卵巣癌 I 期症例における画像診断と combination assay の比較

| | | combination assay | | |
|------|----|-------------------|----|-----|
| | | 癌 | 非癌 | |
| 画像診断 | 癌 | 38 | 2 | 40 |
| | 非癌 | 7 | 11 | 18 |
| | | 45 | 13 | 58* |

*：卵巣癌58例はすべて I 期の症例である。

**：画像診断とは超音波診断あるいは CT を含む。

断されながら combination assay で癌と判定されたのは 7 例, 12.1%, 両検査法を行つても癌と判定できなかつたのは 11 例, 19.0% 存在した。画像診断で癌と診断された 40 例中 38 例は combination assay により癌と判定されているが, 一方, combination assay で癌と判定された 45 例中, 画像診断でも癌と診断されたのは 38 例であつた。

考 案

モノクローナル抗体作製技術の普及により新種の抗体が各施設より報告されている。卵巣癌に関しても 1981 年に Bast et al.⁹⁾ が CA 125 を報告して以来, 血清学的癌診断が定着しつつある。しかし, 現在の問題点としては CA 125 の欠点である良性疾患での高い偽陽性率の問題とムチン性癌における比較的高い偽陰性率を解決しなければならず, CA 125 単独による血清学的癌診断はそれ以前にくらべると飛躍的に進歩したもののまだ不十分である⁵⁾⁶⁾。そこで今回われわれは他科領域で新しく使用され始めたモノクローナル抗体 SLX³⁾¹²⁾¹³⁾ と CA 72-4^{10)14)~17)} の 2 種類を追加して卵巣癌における血清学的癌診断の有用性および早期癌における画像診断との比較を行つた。

CA 125 は Davis et al.¹¹⁾ によれば蛋白部分を認識すると報告され, 卵巣癌患者, とくに非ムチン性癌の 90% に陽性を認めており, 従来腫瘍マーカーにくらべて極めて有用なものである。しかし, ムチン性癌での陽性率が不満足であること, さらに良性疾患, とくに子宮内膜症における高い偽陽性率が問題とされている。SLX は 1984 年に Hakomori et al.¹²⁾¹³⁾ により作製された 2 型糖鎖抗原

を認識する抗体である。SLX は肺癌, 膵癌等が高い陽性率を認める¹⁾が, われわれの検討では卵巣癌患者の約 45% に陽性を認め偽陽性率は CA 125 にくらべるとかなり低値を示した³⁾。また, SLX は免疫組織化学的に子宮内膜基底層に染色される²⁾と報告されており子宮内膜症で軽度上昇し, 34% の陽性率を示した以外は低い偽陽性率であつた。CA 72-4 は 1985 年に Colcher et al.¹⁰⁾ により作製されたモノクローナル抗体であり 10⁶ 以上のムチンを認識していると言われており, 胃癌, 大腸癌等の消化器癌に高い陽性率を示しており卵巣癌では CA 125 が偽陰性を示しやすいムチン性癌で高い陽性率を認めた⁴⁾。

卵巣癌患者を早期に発見するためには注意深い内診, 直腸診を行い腫瘍を触知したら, ただちに補助診断として超音波診断等の画像診断を行うべきである。今回集積し得た卵巣癌 I 期症例 58 例はすべて術前に超音波診断あるいは CT による画像診断を行つており combination assay との比較を行うことができた。画像診断のみにより癌と判定し得たのは 40 例, 69.0% であるのに対し血清学的診断で癌と判定できたのは 45 例, 77.6% であつた。また, 両者を行つても癌と判定できなかつたのは 11 例, 19.0% 存在し, 卵巣癌 I 期患者の 81.0% はいずれかにより癌と判定することができた。今回この 3 種類の腫瘍マーカーの combination assay の結果は画像診断に優るとも劣らない方法であることが確認できた。すなわち, 陽性率の比較では, 各腫瘍マーカー単独 < 画像診断 < 3 種類の腫瘍マーカーの combination assay という結果が得られた。

卵巣癌はその発生母地の相違により多種の組織型を有しており各組織型により産生される腫瘍マーカーも異なるため 1 種類の腫瘍マーカーですべてを網羅することは不可能である。

今回測定した腫瘍マーカーも早期癌での陽性率は低く臨床進行期が進むにつれて陽性率が上昇するという性質を有していたが特徴的なことは各組織型別に陽性を示すパターンが異なつたことである。つまり, CA 125 は漿液性嚢胞腺癌に, SLX は類中腎癌に, CA 72-4 はムチン性嚢胞腺癌に高い

陽性率を示したため combination assay の結果、非常に感度が上昇した。

すなわち、ムチン性癌69例中 CA 125のみでは検出できなかつた40例のうち SLX により 2 例、CA 72-4により29例の計31例は陽性に転ずることができ、とくに CA 72-4の意義は非常に高いものと思われた。

一方、combination assay を行つた場合の偽陽性率は正常者の6.9%、良性疾患の38.6%に認められた。やはり良性疾患では子宮内膜症、とくに子宮腺筋症での高い偽陽性率が影響しており、因子分析や多重判別関数式による数学的手法がその判別のために必要になつてくるものと考えられる。

さらに、各腫瘍マーカーの産生機序や生物学的意義が解明されれば腫瘍細胞の質的性格や予後との関連にまで言及することが可能となるであろう。

文 献

- 井村裕夫, 遠藤治郎, 大倉久直, 石井 勝, 有吉寛, 阿部令彦, 正宗 研, 西本幸男, 福士泰夫, 折笠精一, 箱森仙一郎, 神奈木玲児: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (2). 各種悪性および非悪性患者血液の測定結果. 癌と化療, 14: 1322, 1987.
- 井上正樹, 清水千賀子, 笹川寿之, 清水 廣, 齊藤淳子, 上田外幸, 谷沢 修, 木村 正, 河田 優, 谷口 武, 井手辰夫: 婦人科腫瘍における sialyl SSEA-1 抗原の臨床的意義. 日産婦誌, 39: 2120, 1987.
- 小林 浩: 婦人科疾患における Sialyl SSEA-1 測定の臨床的有用性—特に CA125 との関連について—. 日産婦誌, 40: 828, 1988.
- 小林 浩: 婦人科疾患、とくに卵巣癌における CA72-4 の臨床的有用性. 日産婦誌, 41: 585, 1989.
- 小林 浩, 金山尚裕, 早田 隆, 川島吉良: 子宮内膜症の診断・治療における血清 CA125 値測定の有用性. 日産婦誌, 39: 1054, 1987.
- 小林 浩, 三宅若葉, 山下美和, 金山尚裕, 早田隆, 川島吉良: 子宮内膜症における血中 CA125 上昇機序に関する臨床的考察. 日産婦誌, 40: 467, 1988.
- 小林 浩, 成瀬寛夫, 三宅若葉, 山下美和, 朝比奈俊彦, 川島吉良, 長野寿久: 卵巣癌患者早期発見のための field trial. 産婦の実際, 36: 1027, 1987.
- 小林 浩, 寺尾俊彦, 住本和博, 小林隆夫, 早田隆, 寺尾俊彦, 川島吉良, 甲田 誠: 卵巣癌患者早期発見のためのフィールドトライアル. 産と婦, 55: 814, 1988.
- Bast, R.C. Jr., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L.M., Colvin, R.B. and Knapp, R.C.: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J. Clin. Invest., 68: 1331, 1981.
- Colcher, D., Hand, P.H., Nuti, M. and Schlom, L.: A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 78: 3199, 1981.
- Davis, H.M., Zurawski, V.R., Bast, R.C. and Klug, T.L.: Characterization of the CA125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res., 46: 6143, 1986.
- Fukushi, Y., Kannagi, R., Hakomori, S., Shepard, T., Kulander, B.G. and Singer, J.W.: Location and distribution of difucoganglioside (VI³NeuAcV³III³Fuc₂nLc₆) in normal and tumor tissues defined by its monoclonal antibody FH-6. Cancer Res., 45: 3711, 1985.
- Fukushi, Y., Nudleman, E., Lavery, S.B. and Hakomori, S.: Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. III. A hybridoma antibody (FH-6) defining a human cancer associated difucoganglioside (VI³NeuAcV³III³Fuc₂nLc₆). J. Biol. Chem., 259: 10511, 1984.
- Johnson, V.G., Schlom, J., Paterson, A.J., Bennett, J., Magnani, J.L. and Colcher, D.: Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. Cancer Res., 46: 850, 1986.
- Klug, T.L., Sattler, M.A., Colcher, D. and Schlom, J.: Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA72) on a novel pancarcinoma antigen (TAG-72). Int. J. Cancer, 38: 661, 1986.
- Paterson, A.J., Schlom, J., Sears, H.F., Bennett, J. and Colcher, D.: A radioimmunoassay for the detection of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) using monoclonal antibody B72.3. Int. J. Cancer, 37: 659, 1986.
- Thor, A., Gorstein, F., Ohuchi, N., Szpak, C.A. and Jhonston, W.W.: Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. J.N.C.I., 76: 995, 1986.

(No. 6624 平1・6・6 受付)