

婦人科疾患, とくに卵巣癌における CA72-4の臨床的有用性

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

小 林 浩

The Clinical Usefulness of Serum CA72-4 Analysis in Patients with Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu
(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)***概要** 婦人科疾患, とくに卵巣癌における CA72-4の臨床的有用性を CA125との比較により検討した。

血清 CA72-4値の正常上限を3.9U/ml とすると, 健常非妊婦, 子宮筋腫患者はすべて陰性を示した。子宮腺筋症7例中2例, 良性卵巣腫瘍45例中3例が偽陽性を示したが, CA125よりかなり低い偽陽性率であった。卵巣癌 I, II, IIIおよびIV期における陽性率はそれぞれ8.3, 25.0, 48.0および85.7%と臨床進行期が進むにつれて陽性率も高値を示した。組織型別陽性率は漿液性嚢胞腺癌39.1%, ムチン性嚢胞腺癌52.0%, 類内膜癌44.4%, および類中腎癌33.3%を示し, CA125と異なり, ムチン性嚢胞腺癌で高値を示した。なお, CA125との同時測定を行つてもオーバーラップは認められず, 両者は独立した腫瘍マーカーであると推定される。

以上より CA72-4は良性疾患における偽陽性率が低くムチン性嚢胞腺癌で高い陽性率を示し, CA125の欠点を補い得る有用な腫瘍マーカーであることが証明された。

Synopsis Serum CA72-4 levels were measured by a radioimmunoassay using the murine monoclonal antibody B72.3 in gynecologic disease. The sensitivity and specificity was compared with those of CA125.

If the upper limit of normal is set at 3.9U/ml of serum, all serum of normal healthy donors is negative, and in only 5 of 73 serum samples (6.8%) from patients with benign gynecologic disease is CA72-4 increased, whereas in 28 of 63 (44.4%) of ovarian cancer patients it is positive. The positivity of serum CA72-4 in ovarian cancer is as follows: 8.3% in stage I, 25.0% in stage II, 48.0% in stage III, and 85.7% in stage IV, respectively. Serum CA72-4 is increased in 39.1% of serous cystadenocarcinoma, 52.0% of mucinous cystadenocarcinoma, 44.4% of endometrioid carcinoma, and 33.3% of clear cell carcinoma.

Consequently, the one positive finding is that the CA72-4 test appears to be more useful in mucinous tumors than is the CA125. The use of CA72-4 and CA125 in combination is useful in increasing sensitivity because of the poor reaction of CA125 in mucinous tumors.

Key words: CA72-4 • CA125 • Ovarian cancer • Tumor marker

結 言

上皮性卵巣癌のうち, 非ムチン性癌に関してはその約90%がCA125により血清学的診断が可能であるが, ムチン性癌に対する陽性率は低い⁶⁾⁹⁾。しかし, ムチン性癌は漿液性嚢胞腺癌につぐ発生頻度であるため, 今後はムチン性卵巣癌に対する優れた血清腫瘍マーカーを検索する必要がある。

1981年に Colcher et al.⁷⁾により作製されたモノクローナル抗体 B72.3は消化器系癌患者の血清にも高頻度に検出されると報告されており, B72.3抗体が認識する抗原 CA72は消化器系癌の有用な

腫瘍マーカーとなり得る可能性がある⁵⁾。

今回, セントコア社製 CA72測定用キットを使用する機会を得たので, とくにムチン性卵巣癌に対する臨床的有用性およびCA125との関連について検討した。

対象症例および方法

1. 対象症例は表1に示すごとくであり, 健常非妊婦23例, 子宮筋腫患者21例, 子宮腺筋症患者7例, 良性卵巣腫瘍患者45例(漿液性嚢胞腺腫17例, ムチン性嚢胞腺腫15例, 類皮嚢胞腫13例), 卵巣癌63例(I期12例, II期12例, III期25例, IV期14例,

表1 対象症例

正常者	健常非妊婦23例
良性疾患患者	子宮筋腫21例, 子宮腺筋症7例 良性卵巣腫瘍45例(漿液性嚢胞腺腫17例, ムチン性嚢胞腺腫15例, 類皮嚢胞腫13例) 妊娠合併良性卵巣腫瘍11例
悪性疾患患者	卵巣癌63例 (I期12例, II期12例, III期25例, IV期14例)
その他	子宮頸癌4例, 頭頸部癌, 月経中, 急性付属器炎各1例

卵巣癌63例の組織型は漿液性嚢胞腺癌が23例, ムチン性嚢胞腺癌25例, 類内膜癌9例, 類中腎癌6例である。なお, I期の症例はCA 125が陰性の症例のみ選択した。

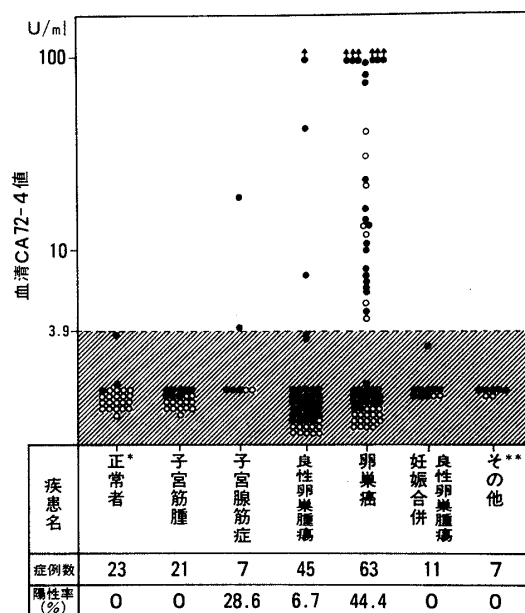
一方, 組織学的に分類すると漿液性嚢胞腺癌23例, ムチン性嚢胞腺癌25例, 類内膜癌9例, 類中腎癌6例である。なお, 卵巣癌I期の症例はすべてCA125が35U/ml未満の症例である), CA125が陽性を示した妊娠合併良性卵巣腫瘍11例, その他7例(子宮頸癌4例, 頭頸部癌, 月経中, および急性付属器炎各1例)の合計177例である。卵巣癌の臨床進行期はFIGO分類を用いた。各疾患はすべて組織学的に確認しており, -80°C に保存しておいた治療前の血清を用いて各腫瘍マーカーを測定した。

2. 血清CA72-4値測定はセントコア社製CA72-4RIAキット(Radioimmunoassay for the measurement of Tumor-Associated Glycoprotein [TAG-72] in serum or plasma)をトーレ・フジバイオニクス社より提供され使用した。また, 血清CA125値測定はセントコア社, 血清CEA測定はロッシュ社, 血清TPA値測定は第一ラジオアイソトープ社, 血清Ferritin値測定はトラベノール社製のradioimmunoassay kitにより行つた。

結 果

1. 各種婦人科疾患患者の血清CA72-4値と血清CA125値との比較(図1)

今回, 健常非妊婦(正常者)は23例のみの測定のため血清CA72-4値の正常値を求めるまでには到らなかつたため, 渡辺ら⁵⁾の報告に従つて正常上限を3.9U/mlに設定した。その結果, 正常者の血清CA72-4値はすべてcut off値以下であつたがこの中にはCA125偽陽性者が3例, 13.0%認め



* 正常者として健常非妊婦血清を用いた
 ** その他の症例は本文を参照のこと
 ● 血清CA125値が35U/ml以上の症例
 ○ 血清CA125値が35U/ml未満の症例

図1 婦人科疾患血清CA72-4値

血清CA125値の陽性率は, 正常者13.0, 子宮筋腫38.1, 子宮腺筋症71.4, 良性卵巣腫瘍75.6, 卵巣癌61.9, 妊娠合併良性卵巣腫瘍81.8, その他71.4%であつた。

られた。子宮筋腫患者21例もすべてcut off値以下であり, この中にはCA125偽陽性が8例, 38.1%認められた。子宮腺筋症は7例中2例, 28.6%の偽陽性を認めたが, CA125の偽陽性71.4%より低値であつた。また, CA125が35U/ml以上を示した良性卵巣腫瘍34例中CA72-4も陽性を示したのは3例, 8.8%のみであり, CA125が35U/ml未満の11症例はすべてCA72-4もcut off値以下であつた。良性卵巣腫瘍におけるCA125の陽性率が75.6%と高値なのは, 今回の検討でCA72-4がCA125の偽陽性をカバーできるかどうかを調べるためCA125偽陽性症例を多く測定したためである。一方, 卵巣癌患者は63例中28例, 44.4%が陽性を示したがCA125の陽性率61.9%よりは低値であつた。CA125が高値を示した妊娠合併良性卵巣腫瘍患者はすべてcut off値以下であつた。

2. 良性卵巣腫瘍組織型別血清CA72-4値(図2)

良性卵巣腫瘍を漿液性嚢胞腺腫, ムチン性嚢胞腺腫, 類皮嚢胞腫に分類したところ, それぞれの

偽陽性率は5.9から7.7%と非常に低値であり、CA125の成績と比較して低い偽陽性率を示した。注目すべきはムチン性囊胞腺腫の患者で血清CA72-4値が100U/ml以上の高値を呈した症例が1例存在したが、この症例の血清CEA値は5.6

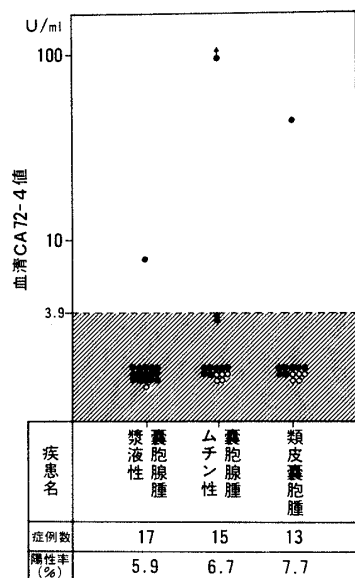


図2 良性卵巢腫瘍組織型別血清CA72-4値
血清CA72-4値が100U/ml以上を示したムチン性囊胞腺腫は血清CEA値は5.6ng/ml、血清TPA値は87U/l、血清Ferritin値は30.5ng/mlであった。

ng/mlとやや高値を示したが、血清TPA値は87U/l、血清Ferritin値は30.5ng/mlといずれも正常値であった。

3. 卵巢癌組織別血清CA72-4値 (図3)

卵巢癌患者63例のI, II, IIIおよびIV期における陽性率はそれぞれ、12例中1例(8.3%), 12例中3例(25.0%), 25例中12例(48.0%), および14例中12例(85.7%)であり、臨床進行期が進むにつれて陽性率も高値を示した。組織型別に検討すると、漿液性囊胞腺癌が23例中9例(39.1%), ムチン性囊胞腺癌が25例中13例(52.0%), 類内膜癌が9例中4例(44.4%), 類中腎癌が6例中2例(33.3%)の陽性率であり、CA125と異なりムチン性囊胞腺癌で比較的高い陽性率を認めた。

次にムチン性癌で従来比較的高い陽性率が高いと言われている血清CEA値との比較を行った。血清CEA値の陽性率を各組織型別に検討すると漿液性囊胞腺癌が23例中4例(17.4%), ムチン性囊胞腺癌が25例中7例(28.0%), 類内膜癌が9例中1例(11.1%), 類中腎癌が6例中1例(16.7%)の陽性率であり、全体で20.6%にとどまったため、CEAよりは有用な腫瘍マーカーである。

4. 卵巢癌患者の血清CA72-4値と血清CA125

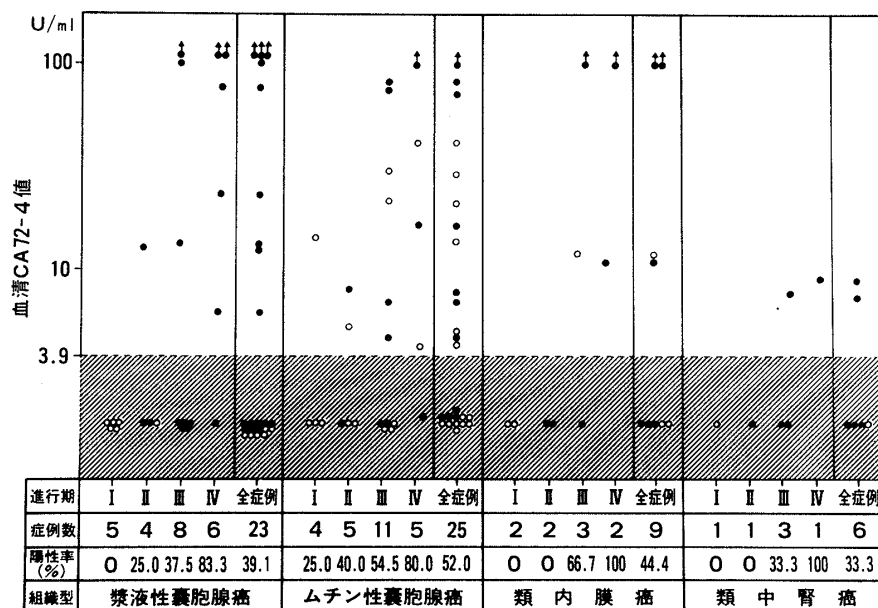


図3 卵巢癌組織別血清CA72-4値

血清CEA値の陽性率は、漿液性囊胞腺癌17.4, ムチン性囊胞腺癌28.0, 類内膜癌11.1, 類中腎癌16.7%であった。

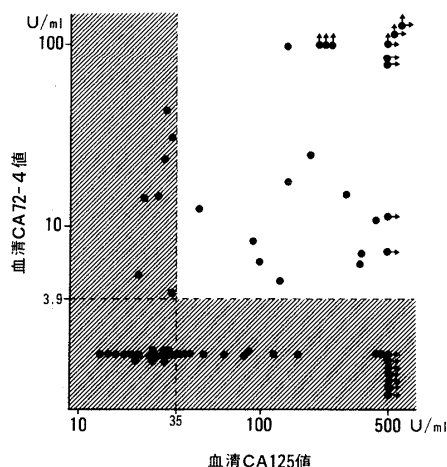


図4 卵巣癌患者の血清 CA72-4値と血清 CA125値の相関

血清 CA72-4値が陽性で血清 CA125値が陰性の7例中6例はムチン性嚢胞腺癌であり、1例は類内膜癌であった。

値との相関 (図4)

CA72-4とCA125の両者とも陽性を示したのは33.3%, CA72-4陽性, CA125陰性は11.1%, CA72-4陰性, CA125陽性は28.6%, 両者陰性は27.0%であり, 両者の相関は認められなかつた。

考 案

卵巣癌における血清腫瘍マーカーとしてCA125が出現⁶⁾して以来, 卵巣癌患者の経過観察における有用性, 予後判定等に非常に有力な腫瘍マーカーとして位置づけられており, 最近では卵巣癌患者の早期発見における有用性も報告されている¹⁾²⁾。しかし, 妊娠, 炎症性疾患や子宮内膜症における偽陽性の問題³⁾⁴⁾や, ムチン性癌における陽性率の低さ等が欠点として指摘されている。そこで今後はこれらの問題を克服する血清腫瘍マーカーの出現が望まれる。

最近, Colcher et al.⁷⁾により作製されたモノクローナル抗体 B72.3 (ヒト乳癌の肝転移組織の膜分画より得られた抗体) により認識される抗原CA72が胃癌, 大腸癌, 直腸癌等に高い陽性率を示すと報告されている⁵⁾ため, CA125が偽陰性を示しやすいムチン性卵巣癌でも高い陽性率を示し得るか否か検討した。その結果, 卵巣癌全体の陽性率は44.4%とCA125には及ばなかつたが, 組織型別に検討したところ, ムチン性嚢胞腺癌および類

内膜癌がそれぞれ52.0および44.4%と漿液性嚢胞腺癌の39.1%より高値を示したため, ムチン性癌におけるCA125の偽陰性をカバーし得るマーカーとして意義づけられる。これは1986年に Johnson et al.⁸⁾が報告したごとく, CA72が分子量 10^6 以上のムチン性糖蛋白質であることと関連して興味深い。従来ムチン性癌で比較的高い陽性率を示すと言われたCEAに関しては今回の検討ではムチン性卵巣癌でも28.0%の陽性率にとどまりCA72-4の陽性率52.0%の方が優れていることが証明された。

Thor et al.¹²⁾は免疫組織化学的手法により原発性卵巣癌であれば100%, 転移性卵巣癌であれば94%に陽性所見を得, 低悪性度卵巣腫瘍でも高率に検出されると報告している。さらに特徴的なことは, 良性卵巣腫瘍でCA125が偽陽性を示した症例の多く(91.2%)がCA72-4に関しては陰性を示したことである。他科領域で渡辺⁹⁾, Paterson et al.¹¹⁾, Klug et al.¹⁰⁾も報告しているように非常に偽陽性の少ない血清腫瘍マーカーであることが婦人科領域でも確認された。

以上より, CA72-4抗原は, ①CA125が偽陰性を示しやすいムチン性卵巣癌で高い陽性率を示す。②CA125が偽陽性を示しやすい妊娠, 子宮内膜症, 良性卵巣腫瘍での偽陽性が非常に少ない, という特徴を有しているため, CA125との同時測定による陽性率の上昇をもたらす可能性が示唆された。今後, 卵巣癌においてもCA72-4は有用な血清腫瘍マーカーとなることが期待される。

文 献

1. 小林 浩, 成瀬寛夫, 三宅若葉, 山下美和, 朝比奈俊彦, 住本和博, 小林隆夫, 早田 隆, 寺尾俊彦, 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.
2. 小林 浩, 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.
3. 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.
4. 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.

5. 渡辺祐司, 遠藤啓吾, 中島言子, 小泉 満, 河村泰孝, 佐賀恒夫, 小西淳二, 中井敏晴: 腫瘍関連糖蛋白 CA72 測定キット 'Centocor CA72-4 RIA' の基礎的ならびに臨床的検討. 基礎と臨床, 22: 391, 1988.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kabawat, S.E., Bast, R.C., Welch, W.R., Knapp, R.C. and Colvin, R.B.: Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. Am. J. Clin. Pathol., 79: 98, 1983.
10. 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.
11. 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.
12. Thor, A., Gorstein, F., Ohuchi, N., Szpak, C.A. and Johnston, W.W.: Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. J.N.C.I., 76: 995, 1986.

(No. 6538 平 1・2・7 受付)