

婦人科疾患における Sialyl SSEA-1測定 of 臨床的有用性

—特に CA125との関連について—

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 the Measurement of Serum Sialyl SSEA-1 Antigen Levels in Patients with Gynecologic Diseases: As Regards the Comparative Effectiveness of Sialyl SSEA-1 and CA125

Hiroshi KOBAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu
(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)*

概要 2型糖鎖抗原に属する Sialyl SSEA-1抗原を用いて婦人科疾患, 特に卵巣癌に対する腫瘍マーカーとしての有用性について検討するとともに, CA125との関連についても検討した。子宮筋腫, 子宮内膜症, 良性卵巣腫瘍患者の平均値±標準偏差および陽性率は, 28.5 ± 12.2 U/ml (16.1%), 33.2 ± 13.5 U/ml (31.3%) および 30.0 ± 30.3 U/ml (11.6%) であり, 子宮内膜症患者に比較的高い陽性率を認めた。卵巣癌患者の臨床進行期別にその平均値±標準偏差および陽性率を求めると, I期は 28.9 ± 15.3 U/ml (20.1%), II期は 45.3 ± 30.7 U/ml (43.8%), III期は 182.3 ± 643.3 U/ml (50.0%) および IV期は 63.2 ± 70.4 U/ml (72.2%) とその陽性率は臨床進行期が進むにつれて上昇した。また, 治療経過に伴う Sialyl SSEA-1の変動は予後とよく相関した。CA125とのコンビネーションアッセイでは, Sialyl SSEA-1陽性で CA125陰性例は1例しか存在しなかった。しかし, CA125と異なり, Sialyl SSEA-1は妊娠による影響が少ないため, 卵巣腫瘍合併妊娠における有用性は CA125より優れていた。

一方, 各種疾患腹水中や体液中の Sialyl SSEA-1濃度を測定した結果, CA125と同様にチョコレート嚢胞内容液, 羊水中および卵巣癌患者腹水中に極めて高濃度の抗原が存在した。さらに, 子宮内膜症患者の腹水中濃度も比較的高値を示すため, これが血中濃度に反映している可能性が示唆された。

以上より, Sialyl SSEA-1抗原は CA125と同様, 子宮内膜症で比較的高値を示す傾向を認めたが, その陽性率は CA125より低率であった。また, 卵巣癌の血清学的診断における有用性に関しては, 卵巣癌全体では47.2%に陽性を認め, 臨床的には予後をよく反映したが, 早期癌における陽性率が低く, 早期発見には不適當であった。さらに CA125とのオーバーラップを認めたため, コンビネーションアッセイによる陽性率の上昇は期待できなかつた。

Synopsis Increased concentrations of serum Sialyl SSEA-1 antigen, which belongs to type 2 chain carbohydrate antigens and is defined by a new monoclonal antibody FH-6, were observed in 47.2% of patients with ovarian cancer. The Sialyl SSEA-1 test may not be of use in detecting ovarian cancer in the early stages, because the positivity gradually increased with the clinical stages. However, the measurement of the Sialyl SSEA-1 concentrations was a useful tool to use in making a prognosis. The sialyl SSEA-1 and CA125 combination test was not useful in increasing sensitivity because of overlapping of the positivity. Increases in both serum Sialyl SSEA-1 and CA125 indicated the presence of malignancies associated with ovarian tumors in pregnant women. On the other hand, the Sialyl SSEA-1 test showed significantly low false positivity for non-neoplastic diseases except endometriosis.

Key words: Sialyl SSEA-1 • CA125 • Ovarian cancer • Endometriosis

緒言

現在, モノクローナル抗体を利用した血清学的診断がさかんに行なわれているが, その抗原の多

くは糖鎖性の抗原である。神奈木によれば⁴⁾, 現在までのところ, 臨床的に血清腫瘍マーカーとして応用され, 比較的好成績が得られたものとして

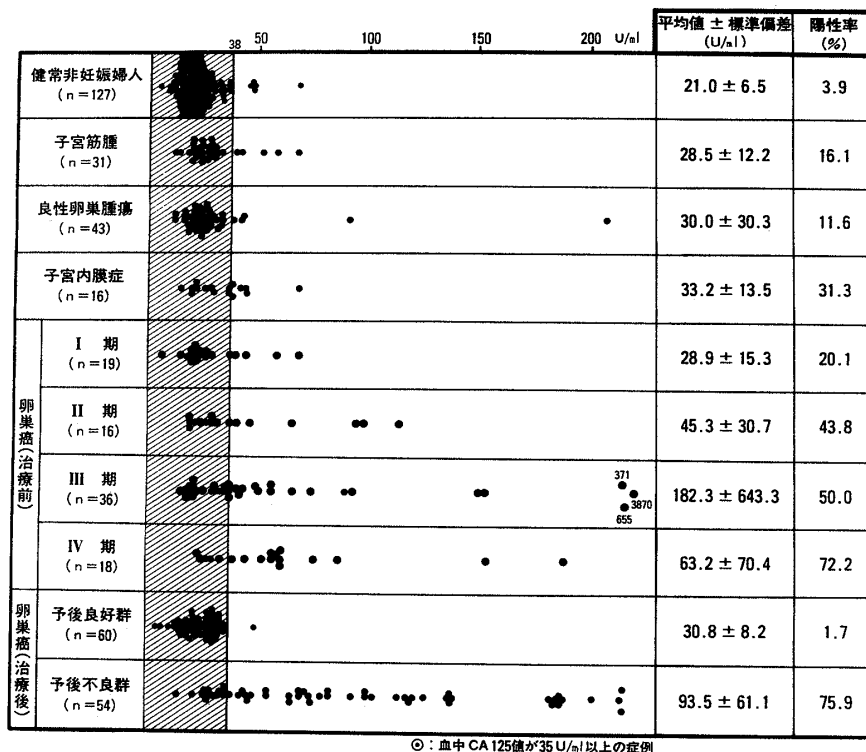


図2 血中 Sialyl SSEA-1 抗原の分布

た。その結果、I 期は $28.9 \pm 15.3 \text{ U/ml}$ および 20.1% 、II 期は $45.3 \pm 30.7 \text{ U/ml}$ および 43.8% 、III 期は $182.3 \pm 643.3 \text{ U/ml}$ および 50.0% 、IV 期は $63.2 \pm 70.4 \text{ U/ml}$ および 72.2% とその陽性率は臨床進行期が進むにつれて上昇した。組織型別に血清値を測定したが、各組織型の陽性率はほぼ同様であり、特徴的なかたよりは認められなかった。

治療後の卵巣癌患者の血清を臨床的に寛解の得られた予後良好例60例について検討すると、その平均値±標準偏差および陽性率は $30.8 \pm 8.2 \text{ U/ml}$ および 1.7% であった。一方、再発と認められた予後不良例では $93.5 \pm 61.1 \text{ U/ml}$ および 75.9% といずれも高値を示した。

4. 卵巣癌患者における Sialyl SSEA-1 と CA125 の同時測定 (図3)

治療前卵巣癌89例について両者同時測定した結果、Sialyl SSEA-1 が陽性で CA125 が陰性を示した症例は1例のみ存在した。この症例は、clear cell carcinoma III 期の症例であった。逆に Sialyl SSEA-1 が陰性で CA125 が陽性を示した症例は23例存在した。すなわち、Sialyl SSEA-1 が陽性を示

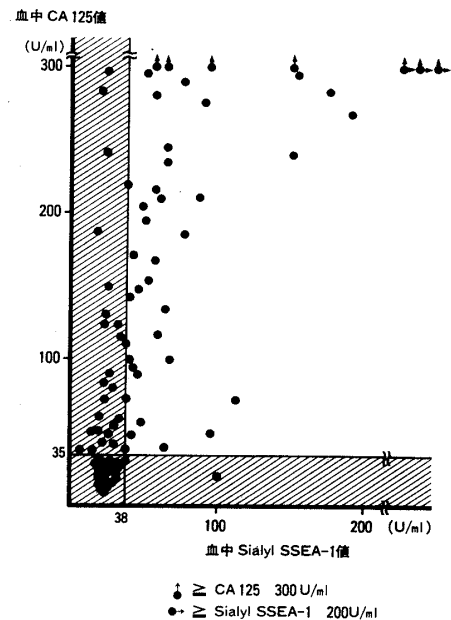


図3 卵巣癌患者における血中 Sialyl SSEA-1 値と CA125 値との相関

した42例中41例は CA125 も陽性を示したことになり、同時測定をしても1例しか陽性者を増やすことができなかった。

5. 妊娠中の Sialyl SSEA-1 抗原 (図4)

妊娠4週から40週までの188例と分娩直後の5例について測定した結果38U/ml以上は15例7.8%であり、健常非妊娠婦人の陽性率と比較すると妊娠5週から9週にかけて比較的高値を示す以外は妊娠中低値であつた。

6. 妊娠合併卵巣腫瘍患者の Sialyl SSEA-1抗原と CA125値との相関 (図5)

妊娠合併卵巣癌患者4例と妊娠合併良性卵巣腫瘍患者14例について血清 Sialyl SSEA-1値と CA125値を同時測定した。CA125値は全体の83.3% (15/18) が35U/ml以上を示し、癌と良性疾患とを区別することは不可能であつたが Sialyl SSEA-1値を測定することにより、38U/ml以上が3例存在し、これはすべて癌患者であつた。

7. 各種疾患患者腹水・体液中の Sialyl SSEA-1抗原濃度 (図6)

子宮筋腫患者の腹水中濃度は、その平均値±標準偏差は60.7±3.0U/mlであり、血清中濃度より約2倍高値を示した。卵巣囊腫患者の腹水中濃度は92.1±47.4U/mlであり、血清値が高値のものほど腹水中濃度も高値を示す傾向にあつた。子宮内膜症患者は109.1±79.0U/mlと高値を示した。卵巣癌患者腹水中濃度は207.1±260.2U/mlと高値を示したが、子宮頸癌では74.8±20.1U/mlと、

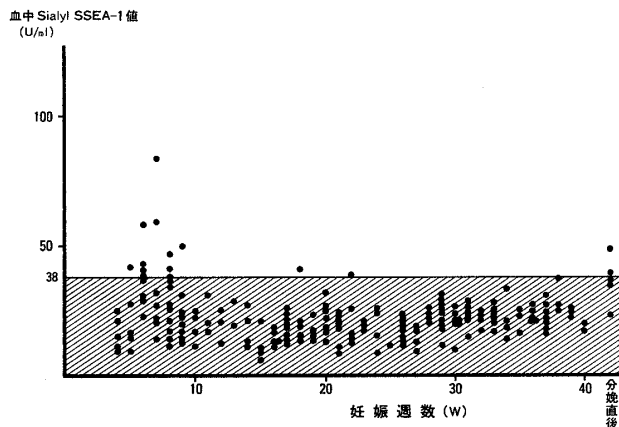
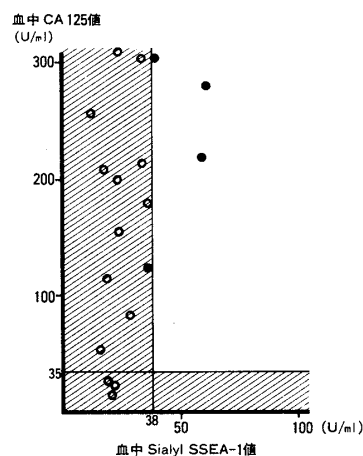


図4 妊娠中の血中 Sialyl SSEA-1値の変動



● 卵巣癌合併妊婦, ○ 良性卵巣癌合併妊婦
図5 妊娠合併卵巣腫瘍患者における血中 Sialyl SSEA-1値と CA125値との相関

		平均値 ± 標準偏差 (U/ml)
子宮筋腫 (n=5)	●●●●●	60.7 ± 3.0
良性卵巣腫瘍 (n=5)	●●●●●	92.1 ± 47.4
子宮内膜症 (n=6)	●●●●●●	109.1 ± 79.0
卵巣癌 (n=11)	○●●●●●●●●●●	207.1 ± 260.2
子宮頸癌 (n=5)	●●●●●	74.8 ± 20.1
チョコレート嚢胞	●●	1,022 / 687
内容液		
胎児胸水	●	<5.0
臍静脈血	●	<5.0
羊水 (11w)	●●●●●	2,677 (140w)
卵胞液	●●●●●	<5.0
帝切腹水	●	
子宮外妊娠腹腔内出血	●●	

図6 婦人科疾患における腹水中および体液中 Sialyl SSEA-1濃度 (U/ml)

子宮筋腫とほぼ同じであつた。

一方、検体数は少ないが、チョコレート嚢胞液、妊娠末期羊水中には明らかに高濃度の抗原が存在した。

考 察

癌の血清学的診断に応用されている抗原としては糖鎖構造を有するものが多く、現在、糖鎖性癌抗原は以下の3群に大別されている⁴⁾。すなわち、Sialyl Le^a (CA19-9)、Sialyl type 1 chain Lc₄ (CA50)、Disialyl Le^a (FH-7)、Disialyl type 1 chain Lc₄ (FH-9)などの1型糖鎖に属するもの、Sialyl SSEA-1 (Sialyl difucosyl Le^x, FH-6)、Fucosyl SSEA-1 (Fucosyl Le^x, AH-6)、Sialyl Le^x (CSLEX-1)などの2型糖鎖抗原に属するもの、さらに、CA-1、CA125、DU-PAN-2、CA15-3などの構造不明の糖鎖抗原である。各抗原の一般的特徴は、1型糖鎖抗原の場合は癌における陽性率は高いが、良性疾患でも高い偽陽性率がみられることであり、逆に2型糖鎖抗原の場合は感受性は低いが高特異性は高いと言われている。

今回、我々の測定した Sialyl SSEA-1 抗原は、2型糖鎖抗原に属し、肺腺癌、膵癌などで血清値が上昇することが知られており、Fukushi, Y. et al. は、肺癌、膵癌、肝癌でそれぞれ71、66、66%の陽性率を示すと報告している⁷⁾。また「FH-6」研究会報告によれば²⁾、肺腺癌44.9%、膵癌62.3%、卵巣癌57.1%、の高い陽性率を認めており、最近井上ら³⁾の婦人科疾患患者における陽性率も卵巣癌患者で69%と高値を示した。そこで我々は、婦人科疾患患者、特に卵巣癌の血清学的診断における Sialyl SSEA-1 抗原の有用性を CA125 との関連について検討した。

健常非妊娠婦人の Sialyl SSEA-1 抗原の平均値±標準偏差は21.0±6.5U/mlであり、井村らの報告¹⁾の21.47±6.31U/mlと近似した値を示し、偽陽性率も3.9%と低率であつた。井村らの報告¹⁾では60歳以上の高齢者で高い傾向を示し、男性が女性よりもやや高い傾向を示すなど CA125 とはその年齢の特徴が異なつていた⁹⁾。婦人科良性疾患の中では CA125 と同様に子宮内膜症で高値を示す傾向を認め、チョコレート嚢胞液と羊水中で

極めて高値を示すなど CA125 と同様⁵⁾¹⁰⁾な分布を有していた。

Fukushi, Y. et al.⁷⁾によれば、FH-6の成人組織における局在は、腎の近位尿細管と顆粒球にのみ存在すると報告されているが、井上ら³⁾は子宮内膜腺細胞の基底層や被がい上皮の腺細胞にも陽性所見を認めている。これは我々が月経中の症例と子宮内膜症の血清値が比較的高値を示したことやチョコレート嚢胞内容液に高濃度の抗原を認めたことと深く関連して興味深い。しかし、閉経後の症例に比較的高い値を認めたことなど子宮内膜以外にもその分泌源を求める必要がある。

卵巣癌に対する血清腫瘍マーカーとしての有用性を系統的に検討した報告は井上らの報告³⁾以外認められない。その結果は卵巣癌全体で69%が陽性を示しており、我々の47.2%より高値を示した。これは大多数がⅢ期の症例であるため高率に陽性例が出たと考えられると報告している。我々の成績では、臨床進行期Ⅰ期で20.1%、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期でそれぞれ43.8%、50.0%、72.2%とやはり臨床進行期が進むにつれて陽性率は高くなつた。これは肺腺癌でも同様であり、感受性の点では早期癌に弱く、進行癌で高い陽性率を示している。なお、組織型と血清値には特別な関係はみられなかつた。また、治療経過に伴う Sialyl SSEA-1 の変動は、臨床的予後良好例と不良例では図2の如く明らかに異なつており、CA125¹¹⁾同様、予後を適格に把握することができた。

次に卵巣癌に対して感受性の高い腫瘍マーカーである CA125 を同時測定し、コンビネーションアッセイの有用性を検討したが、図2・3に示すように、Sialyl SSEA-1 抗原が陽性で CA125 が陰性の症例は1例のみしか存在せず、ほとんどオーバーラップしていたため両者のコンビネーションアッセイの有用性は低いものと考えられた。

ところで、妊娠中の血清 CA125 値の変動は、妊娠初期に比較的高値を示すことがあり⁹⁾、stromal cells や invasive trophoblast cells にその局在を認めることにより、CA125 はこれらの組織から母体血中に遊離していく可能性が考えられた。また、妊娠中の CA125 値の変動は Kuzuya, K. et al.⁹⁾に

よれば妊娠5週から12週にかけて上昇を示し、100 U/ml以上の高値例も比較的多く存在した。しかし、血清 Sialyl SSEA-1値の変動は妊娠5週から9週にかけて軽度の上昇を示すのみですべて100 U/ml以下であった。この両者の解離を利用すれば妊娠合併卵巣腫瘍の鑑別に利用できる可能性がある。すなわち、卵巣腫瘍合併妊娠の場合は、特に妊娠初期の場合には、CA125が高値を示しても、妊娠によるものか卵巣腫瘍によるものかは区別がつかなくつたが、Sialyl SSEA-1抗原を測定することにより、妊娠10週以降で高値を示した症例は積極的に癌を疑う必要性が示唆された。しかし、妊娠9週以前の症例ではCA125と同様に、悪性か否かの鑑別は困難であった。一方、Sialyl SSEA-1が低値を示しても癌は否定できないことは明白である。

腫瘍マーカーとしてのCA125が卵巣癌細胞のみならず、正所および異所子宮内膜細胞、さらには腹膜からも分泌される可能性があることを示した我々のデータ⁵⁾と比較するため、各種疾患患者の体液中のSialyl SSEA-1濃度を測定した。その結果、CA125と同様に子宮筋腫患者腹水中濃度は血清値と比較すると約2倍の高値を示した。一方、卵巣嚢腫および子宮内膜症患者腹水中にはコントロール（筋腫患者）と比較して非常に高濃度のSialyl SSEA-1濃度を認める症例があつた。卵巣腫瘍内容液を測定した井上らの報告³⁾では、悪性群で全例高値を示したように、我々が測定した腹水中濃度も高値を示した。

以上より、Sialyl SSEA-1抗原はCA125と同様に、正所および異所子宮内膜細胞からも分泌される可能性が示唆された。

したがって、2型糖鎖抗原であるSialyl SSEA-1抗原は他領域良性疾患での偽陽性率は低いが、婦人科領域良性疾患に関してはCA125と同様¹²⁾、子宮内膜症で比較的高値を示す傾向を認めた。しかし、その陽性率はCA125より低率であつた。

今回の目的である卵巣癌の血清学的診断における有用性に関しては、卵巣癌全体では、47.2%に陽性を認め、臨床的には予後推定に有効なマーカーとなりうるが、他の腫瘍マーカーと同様、早

期癌における陽性率が低く、早期発見には不相当であつた。さらにCA125とのオーバーラップを認めたため、コンビネーションアッセイによる陽性率の上昇は期待できなかつた。また、子宮内膜症で比較的偽陽性率が高い点は、今後症例数を重ね検討していく必要がある。

稿を終えるに際し、Sialyl SSEA-1抗原の測定に多大なる御協力を頂いた大塚アッセイ研究所、申 貞均博士に深謝致します。また、本測定に際し、便宜をはかつて頂いた大塚アッセイ研究所伊藤 武様に感謝致します。

文 献

1. 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, 箱守仙一郎, 神奈木玲児: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (1) 正常値および測定条件の基礎的検討. 癌と化療, 14: 1315, 1987.
2. 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, 箱守仙一郎, 神奈木玲児: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の測定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清の測定結果. 癌と化療, 14: 1322, 1987.
3. 井上正樹, 清水千賀子, 笹川寿之, 清水 廣, 斉藤淳子, 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.
4. 神奈木玲児: 糖鎖性腫瘍マーカーの生化学と臨床的意義—モノクローナル抗体カクテルによる診断の展望—。臨床病理, 11: 1247, 1986.
5. 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 CA125 上昇機序に関する臨床的意義. 日産婦誌, 40: 467, 1988.
6. Bast, R.C., 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. Fukushi, Y., Kannagi, R., Hakomori, S., Shepard, T., Kulander, B.G. and Singer, J.W.: Location and distribution of difucoganglioside (VI³ NeuAc V³ III³ Fuc₂ nLc₆) in normal and tumor tissues defined by its monoclonal antibody FH 6. Cancer Res., 45: 3711, 1985.
8. Fukushi, Y., Nudelman, E., Levery, S.B. and Hakomori, S.: Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. III. A hybridoma antibody (FH-6) defining a human cancer-

- associated difucoganglioside (VI³ NeuAc V³ III³ Fuc₂ nLc₆). *J. Biol. Chem.*, 259 : 10511, 1984.
9. *Kuzuya, K., Nozaki, M. and Chihara, T.* : Evaluation of CA125 as a circulating tumor marker for ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynaec. Jpn.*, 38 : 949, 1986.
10. *O'Brien, T.J., Hardin, J.W., Bannon, G.A., Norris, J.S. and Quirk, J.G.* : CA 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 155 : 50, 1986.
11. *Schilthuis, M.S., Aalders, J.G., Bouma, J., Kooi, H., Fleuren, G.J., Willemse, P.H.B. and deBruijn, H.W.A.* : Serum CA 125 levels in epithelial ovarian cancer : Relation with findings at second-look operations and their role in the detection of tumour recurrence. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 94 : 202, 1987.
12. *Takahashi, K., Kijima, S., Yoshino, K., Shibukawa, T., Maruo, T. and Kitao, M.* : Differential diagnosis between uterine myoma and endometriosis using CA 125 as a new tumor marker of ovarian carcinoma. *Asia-Oceania. J. Obstet. Gynaec.*, 11 : 99, 1986.

(No. 6351 昭63・4・19受付)