

## 卵巣癌患者経過観察における血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値測定の有用性

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

### Clinical Usefulness of Serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i Measurement in Patients with Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology,*

*Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

*(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)*

**概要** 卵巣癌患者の経過観察における腫瘍マーカーとしての血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値測定の有用性につき、治療経過に伴う変動、再発時期における血清値の変動および臨床的再発と診断された時期までの time lag に関して検討した。

#### 1. 治療経過に伴う血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の変動

治療前血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の平均値±標準偏差は90.7±149.6unit/ml であり、寛解導入治療後予後良好群では12例中11例が cut off 値の38unit/ml 以下に低下したが、予後不良群では26例中14例しか cut off 値以下にならなかつた。また、再発時の血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値は300.2±244.5unit/ml であつた。

#### 2. 臨床的再発確認時期と血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値との関係

臨床的再発確認時期以前に血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値が38unit/ml 以上に上昇したのは26例中9例、34.6%であり、これらの症例における平均 time lag は3.1週であつた。

#### 3. 他の腫瘍マーカーとの併用による経過観察例

再発を認めた29例中血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値が治療経過を的確に反映したと思われる4例を経験した。この4症例は CA 125, TPA, CEA よりも治療経過を鋭敏に反映した。

以上より、卵巣癌患者の外來経過観察における Sialyl Le<sup>x</sup>-i 測定は治療経過のモニタリングや予後推定のために十分役立つことが証明された。

**Synopsis** Sialyl Le<sup>x</sup>-i (Sialyl SSEA-1, SLX) is one of the type 2 chain carbohydrate antigens, which is defined by a monoclonal antibody FH-6. The clinical usefulness of the measurement of serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels in the follow-up study of outpatient with ovarian cancer was examined for the early detection of recurrence as the serodiagnostic test.

Elevated serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels (more than 38 unit/ml) were observed before treatment in 7 of 12 patients with a good prognosis (group A) and in 15 of 26 patients with a poor prognosis (group B). Six (85.7%) in 7 patients with elevated serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels in group A decreased to the normal range after treatment, whereas 3 (20.0%) in 15 patients with positive serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels in group B decreased below 38 unit/ml after treatment. In 9 (34.6%) in group B, elevated serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels were observed with an average 3.1 weeks before clinical evidence of recurrence. With tumor progression, serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels also rose in 25 (96.2%) in group B.

In 4 (15.4%) in group B, serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels were a useful tumor marker compared with others including CA 125, TPA, and CEA.

Consequently, the measurement of serum Sialyl Le<sup>x</sup>-i levels may be useful to monitor the condition of the disease, presume progression, and detect recurrence early in outpatients with ovarian cancer.

**Key words:** Sialyl Le<sup>x</sup>-i • Tumor marker • Ovarian cancer

### 緒 言

Sialyl SSEA-1 抗原 (Sialyl Le<sup>x</sup>-i, SLX) は2型糖鎖に属する癌抗原であり、モノクローナル抗体 FH-6 により特異的に認識される<sup>4)6)</sup>。臨床的に

は肺腺癌等で高頻度にみられるため血清学的診断に利用されつつある<sup>5)</sup>。われわれ<sup>7)</sup>も卵巣癌患者の血清学的診断における有用性を検討したところ他の腫瘍マーカー同様、早期癌における陽性率は満

足すべき成績が得られなかつたが、卵巣癌全体の47.2%に陽性を認めCA 125につぐ陽性率であった。そこで今回は、卵巣癌患者の治療後の外来経過観察における有用性につき治療経過に伴う変動、再発時期における血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の推移および臨床的再発と診断された時期までの time lag に関して検討した。

### 材料および方法

組織学的に証明された卵巣癌患者のうち治療後3年間再発の確認されない予後良好群は12例、再発あるいは残存腫瘍の増大が確認された予後不良群は26例であり連続して経過観察し得た38例について血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の推移を測定し、合わせて他の腫瘍マーカー (CA 125, TPA, CEA) との同時測定を行い治療経過との関係を比較検討した。

今回検討した38例の内訳を表1に示した。予後良好群と不良群の間で背景因子の $\chi^2$ 検定を行うと、年齢、組織型、寛解導入化学療法、外来維持化学療法には有意差を認めなかつた。しかし、PSと進行期には5%の危険率で有意差があり、手術完遂度も1%の危険率で有意差を認めた。

Sialyl Le<sup>x</sup>-i の測定は、大塚アッセイ研究所製の Sialyl Le<sup>x</sup>-i 抗原測定用 RIA キットを用い、固相サンドイッチ法により行つた。Cut off 値は従来どおり38unit/mlとした<sup>1)</sup>。CA 125はCentocor社製RIA(正常値35U/ml以下)、TPAは第一ラジオアイソトープ社製RIA(正常値110U/l以下)、CEAはロッシュ社製RIA(正常値5.0ng/ml以下)を用いてそれぞれ測定した。

### 結 果

#### 1. 治療経過に伴う血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の変動

図1に示すごとく、治療前血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の平均値±標準偏差は90.7±149.6unit/mlであり、治療後は35症例において低下を認めた。予後良好群では治療前12例中7例がcut off値である38unit/ml以上を呈したが、その7例中6例は治療後正常域に復した。一方、予後不良群では治療前26例中15例がcut off値以上を呈したが、高値を示した15例のうち治療後正常域に復したのが3例のみであり、残り12例は治療終了後もcut off値以

表1 予後良好群の内訳

番号	年齢	PS	進行期	組織型	手術	寛解導入化学療法	外来維持療法	再発時期	生存期間
1	28	0	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	UFT	—	36
2	61	1	III	M	不 $<$ 2	PAC	—	—	36
3	52	0	III	M	不 $<$ 2	PAC	PAC	—	36
4	60	0	II	S	完	PAC	PAC	—	36
5	48	1	I	S	完	PAC	—	—	36
6	51	0	I	M	完	PAC	—	—	36
7	51	0	I	S	完	FAMT	—	—	36
8	43	1	I	M	完	METVFC	—	—	36
9	58	1	II	S	完	FAMT	—	—	36
10	36	1	II	C	不 $<$ 2	PAC	5-FU	—	36
11	46	2	II	S	不 $<$ 2	PAC	UFT	—	36
12	49	1	I	S	完	PAC	UFT	—	36

予後不良群の内訳

番号	年齢	PS	進行期	組織型	手術	寛解導入化学療法	外来維持療法	再発時期	生存期間
1	59	3	IV	S	試験	PAC	—	8	9
2	67	2	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	UFT	11	14(症例1)
3	71	3	III	M	不 $\geq$ 2	PAC	—	17	27(症例2)
4	64	3	IV	S	試験	METVFC	—	—	6
5	70	2	IV	M	不 $\geq$ 2	PAC	—	10	14
6	40	2	III	C	不 $<$ 2	PAC	—	11	14
7	41	1	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	5-FU	—	18
8	51	2	III	S	試験	PAC	PAC	7	10(症例3)
9	51	1	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	5-FU	—	19
10	59	0	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	PAC	—	20
11	63	1	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	5-FU	—	20
12	54	2	III	S	不 $<$ 2	FAMT	—	20	23
13	64	2	IV	E	不 $<$ 2	METVFC	5-FU	15	24
14	40	2	III	U	不 $\geq$ 2	PAC	PAC	—	20(症例4)
15	59	1	III	M	不 $<$ 2	PAC	UFT	20	25
16	68	1	III	S	不 $<$ 2	PAC	UFT	26	28
17	47	1	III	M	不 $<$ 2	PAC	5-FU	25	29
18	64	1	III	S	不 $<$ 2	PAC	PAC	27	30
19	48	2	II	S	不 $<$ 2	PAC	PAC	19	21
20	49	3	III	S	不 $\geq$ 2	PAC	—	—	7
21	52	2	III	M	不 $<$ 2	PAC	PAC	11	15
22	36	1	I	S	完	PAC	—	30	36
23	42	0	II	M	不 $<$ 2	PAC	UFT	31	36
24	58	2	II	S	不 $<$ 2	PAC	—	33	36
25	63	1	I	E	完	PAC	5-FU	29	36
26	70	3	II	M	不 $<$ 2	PAC	UFT	25	36

組織型 S：漿液性嚢胞腺癌 M：粘液性嚢胞腺癌  
C：類中腎癌 E：類内膜癌

U：未分化癌

手術 試験：試験開腹

不 $\geq$ 2：不完全摘出で残存腫瘍2cm以上

完：肉眼的完全摘出

不 $<$ 2：不完全摘出で残存腫瘍2cm未満

生存期間は月の単位で表示してある。予後不良群で再発時期が空白になっている症例は、治療後も残存腫瘍が認められた症例である。

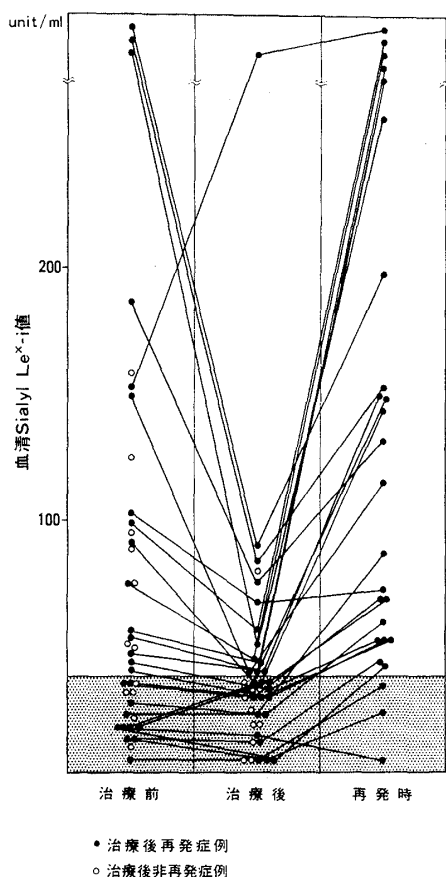


図1 治療経過に伴う血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の推移

上を示した。全症例で検討すると治療後38unit/ml以下を呈した25例中11例、44.0%は予後良好であったが、38unit/ml以上を示した13例中12例、92.3%は予後不良であった。また、再発時の血清値は26例中25例、96.2%が寛解導入治療後の血清値よりも上昇しており、再発時の血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値の平均値±標準偏差は300.2±244.5unit/mlであった。

## 2. 臨床的再発確認時期と血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値との関係

画像診断等により臨床的に再発を確認した時期と血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値上昇時期との関係を図2に示した。臨床的に再発を確認できた時期以前に血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値が38unit/ml以上に上昇した症例は26例中9例、34.6%であり、血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値上昇が優先した9例の平均time lagは3.1週であった。

## 3. 他の腫瘍マーカーとの併用による経過観察例

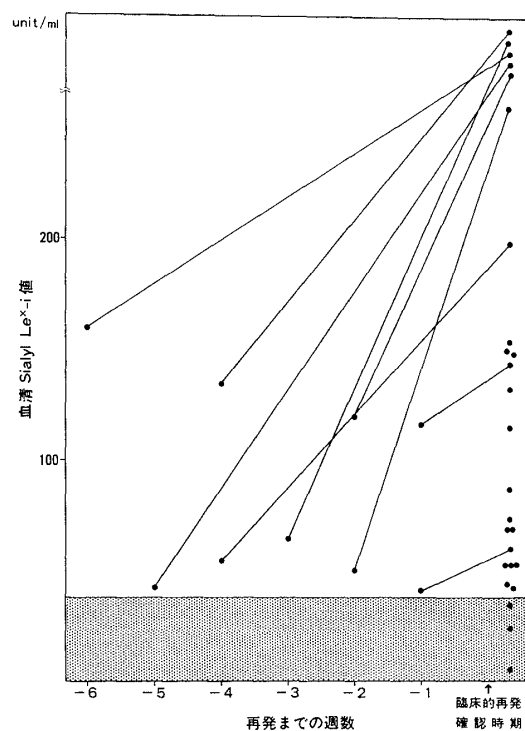


図2 臨床的再発確認時期と血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値との関係

再発を認めた29例中血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値が治療経過を的確に反映したと思われる4例について図3に示した。症例1は67歳漿液性嚢胞腺癌Ⅲ期であり、手術および化学療法(PAC療法: CDDP, ADM, CPM併用化学療法)により、血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値と血清 CA 125値は正常域まで低下した。11カ月後に再発と診断される2週間前に血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値のみ上昇し、その後CA 125, TPA, CEAの上昇を認めた。症例2は71歳の粘液性嚢胞腺癌Ⅲ期であり、治療経過に伴い Sialyl Le<sup>x</sup>-i, CA 125, CEAは漸減したが、再発と診断される5週間前に血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値のみ上昇した。症例3は51歳の漿液性嚢胞腺癌Ⅲ期であり、化学療法を行ってもダグラス窩に腫瘍の残存を認めCTによる評価は不変(NC)であったがCA 125, CEAは漸減した。しかし、血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i 値のみ漸増傾向を示し肝転移を確認した。症例4は40歳の未分化腺癌Ⅲ期であり、再発の4週間前に血清 Sialyl Le<sup>x</sup>-i の上昇を認め病勢をよく反映した。

## 考 察

Sialyl Le<sup>x</sup>-i 抗原は肺腺癌、膀胱癌、卵巣癌等の腺

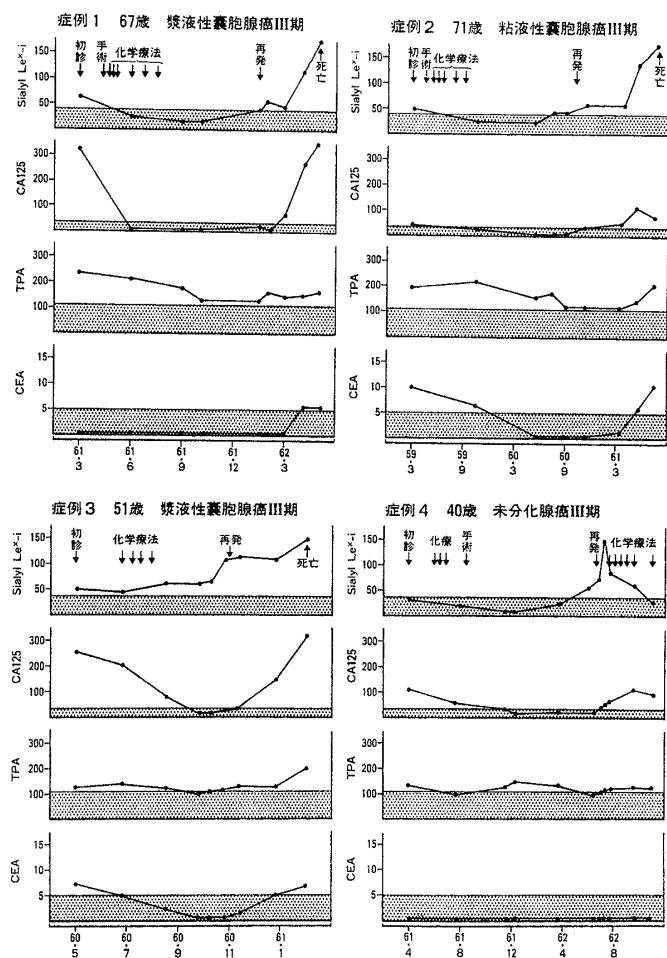


図3 他の腫瘍マーカーとの併用による経過観察症例

癌患者血清中で高値をとることが知られており、腫瘍マーカーとしての利用価値は十分であると報告されている<sup>2)3)8)</sup>。KoprowskiがCA 19-9を報告して以来、最近糖鎖性の癌抗原が広く臨床応用されているが、Sialyl Le<sup>x</sup>-iも2型糖鎖抗原に属する腫瘍マーカーであり、このFH-6抗体は比較的類似した抗体であるCSLEXなどよりも限定された糖鎖抗原を認識しているため癌特異性は比較的高いことが知られている。また、末端にシアル酸を有するためアシアロ型に比べて血中に逸脱しやすく、血清学的診断に適している可能性がある<sup>8)</sup>。われわれが報告した結果では<sup>7)</sup>妊娠初期、子宮内膜症で比較的高い偽陽性率を認めたが、卵巣癌全体では47.2%に陽性を認めた(各臨床進行期別陽性率はI期20.1%、II期43.8%、III期50.0%、IV期72.2%であった)。他の腫瘍マーカー同様早期癌での陽性率は低いが臨床進行期が進むにつれてその

陽性率は上昇し、予後を的確に推定することが可能であった。

既報のごとく<sup>2)7)</sup>卵巣癌患者ではCA 125とのオーバーラップを認めるため、Sialyl Le<sup>x</sup>-iとのコンビネーションアッセイの有用性は認められなかったが、腺癌ではCA 19-9との併用により高い検出率が得られると報告されている。今回は治療経過に伴うSialyl Le<sup>x</sup>-iの変動を検討し治療効果判定の指標となりうるかどうか他の腫瘍マーカーCA 125, TPA, CEAと組み合わせて検討した。

治療経過に伴う血清Sialyl Le<sup>x</sup>-i値の変動を総括すると、治療後cut off値である38unit/ml以上を呈した症例の92.3%はその後再発あるいは残存腫瘍の増大を認めており、寛解導入治療終了時には38unit/ml以下になることが望ましい。しかし、38unit/ml以下になった症例の56.0%がその後再発を認めたことより、寛解導入治療終了時の血清値により再発の有無を判定することは困難であった。一方、再発までの時間を比較すると、治療終了時38unit/ml以上を呈した症例の再発確認までの平均月数は6.8カ月であるのに対し、治療終了時38unit/ml以下の症例では平均15.9カ月と2倍以上に延長していた。また、臨床的再発確認前に血清Sialyl Le<sup>x</sup>-i値が上昇する例は約35.0%であり、これらの症例に限れば、臨床的再発確認時期と血清Sialyl Le<sup>x</sup>-i値上昇のtime lagは3.1週であった。一方、CA 125に関してはその75.0%が再発確認前に上昇傾向を示し、そのtime lagも3~4週であるため(未発表データ)CA 125を凌駕することができなかつた。しかし、図3のごとく他の腫瘍マーカーに変化がみられないか、あるいは、あまり変化しない場合にも血清Sialyl Le<sup>x</sup>-i値が鋭敏に反応し治療経過とよく相関した症例もあり、多種類のマーカー測定がお互いの欠点を補うために必要であることが示唆された。

稿を終えるに際し、Sialyl Le<sup>x</sup>-i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とともに数々の便宜を取り計らって頂いた大塚アッセイ、伊藤 武様に感謝いたします。

## 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. 神奈木玲児, 福士泰夫, 繁田勝美, 平岩 望, 福田善弘, 井村裕夫, 稲本 俊, 児玉 宏, 門 政男, 大島駿作, 吉田凱宣, 遠藤治郎, 箱森仙一郎: 肺腺癌の糖鎖性腫瘍マーカーとしてのシアリル Xi(シアリル SSEA-1)抗原. 医学のあゆみ, 136: 381, 1986.
6. 神奈木玲児, 箱森仙一郎: モノクローナル抗体による糖鎖性癌抗原の分析. 代謝, 23(臨時増刊号): 141, 1986.
7. 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 CA 125 との関連について—. 日産婦誌, 40: 828, 1988.
8. 高見 博, 古内孝幸, 阿部令彦: 外科領域の癌におけるシアリル SSEA-1 抗原の診断的有用性. Progress in Medicine, 7: 2366, 1987.

(No. 6438 昭63・9・6 受付)