頭頸部扁平上皮癌に対する SCC 抗原の検討

駿河台日本大学病院耳鼻咽喉科

木田 亮 紀, 古 阪 徹, 横 出 裕, 小 泉 紋 禎, 飯 田 英 信, 山 田 一 仁

SCC ANTIGEN TO SQUAMOUS CELL CARCINOMA
OF THE HEAD AND NECK REGIONAKINORI KIDA, M.D., TORU FURUSAKA, M.D., FUMISADA KOIZUMI, M.D.,
HIDENOBU IIDA M.D. and KAZUHITO YAMADA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Nihon University Surugadai Hospital, Tokyo

No effective tumor markers are available for squamous cell carcinoma of the head and neck region with the exception of immunosuppressive acidic protein (IAP). Recently, TA-4 was developed by Kato et al. as a marker of uterine cervical squamous cell carcinoma. Furthermore, squamous cell carcinoma related antigen (SCC antigen) was isolated from the tissue of liver metastasis of this carcinoma, and a RIA Kit using the double-antibody technique with antisera to this antigen has been developed. The cut-off value of SCC antigen has been reported to be 2.0 ng/ml.

In our study, the SCC antigen level was more than 2.1 ng/ml in 69 (50.7%) of 136 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. The antigen was positive in 24 (36.9%) of 65 patients with early carcinoma (stage I or II) and in 45 (63.3%) of 71 patients with advanced carcinoma (stage III or IV). Among patients with early carcinoma, it was positive in 17 (40.4%) of 42 with well differentiated, 6 (42.9%) of 14 with moderately differentiated, and 1 (11.1%) of 9 with poorly differentiated carcinomas. Of those with advanced carcinoma, it was positive in 12 (66.7%) of 18 with well differentiated, 25 (78.1%) of 32 with moderately differentiated, and 8 (38.9%) of 21 with poorly differentiated carcinomas.

The antigen was positive in 8 (80%) of 10 patients with carcinoma of the maxillary sinus and in 7 (87.5%) of 8 patients with carcinoma of the hypopharynx. Both of them are difficult to detect, and SCC antigen is considered to be useful in screening for detection of these tumors.

Key words : 頭頸部, 扁平上皮癌, SCC 抗原A90—1223—90342

はじめに

これまで頭頸部扁平上皮癌に対する腫瘍マーカーは IAP (immunosuppressive acidic protein) を除いて有用なものがなかった¹⁾。最近, 子宮頸部扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして TA-4 が加藤ら²⁾によって開発された。さらに子宮頸部扁平上皮癌の肝転移組織より squamous cell carcinoma related antigen (以下 SCC

抗原) が分離され, それに対する抗血清を用い, 2 抗体法を利用した radioimmunoassay (RIA) 系キットが開発された³⁾。

われわれは頭頸部扁平上皮癌の担癌患者, 2 年以上再発のない扁平上皮癌患者, その他の頭頸部悪性腫瘍患者, そして耳鼻咽喉科の良疾患患者に対して血中 SCC 抗原の測定を行ったので報告する。

対象と方法

対象は1983年1月から1986年5月の間に初回治療を行い、血清 SCC 抗原を測定し得た頭頸部扁平上皮癌患者136例と2年以上再発のない頭頸部扁平上皮癌患者74例である。対照は頭頸部初発の悪性リンパ腫患者20例、頭頸部原発の腺癌、粘表皮癌および腺様嚢胞癌の患者18例、そして耳鼻咽喉科の良性疾患患者（良性腫瘍、咽喉頭異常感症）40例である。136例の担癌患者を原発部位別にみると、鼻副鼻腔16例、口腔52例、咽頭36例、そして喉頭32例である。

血清 SCC 抗原の測定はダイナボット社製の SCCRIA キットにより行った。SCC 抗原の cut-off 値を2.0ng/mlとした。血清 SCC 抗原測定の再現性をみるため血清 SCC 抗原測定に使用した扁平上皮癌患者39例の治療前の血清の一部を-70℃で凍結保存した。2週間後にこの凍結血清を解凍して SCC 抗原を測定した（2回目）。136例の担癌患者の初回治療は大部分放射線治療により行い、進展癌症例では手術を併用した。

なお口腔、咽頭および喉頭の病期分類は1978年の UICC 分類により、上顎癌の分類は JJC 案によりそれぞれ行った。また鼻腔癌の分類は上顎癌の JJC 案に準じて行った。

結 果

血清 SCC 抗原測定の再現性をみるために39例の未治療の扁平上皮癌患者の同一血清を2週間の間隔をおいて2回測定した。第1回目の測定値と第2回目の測定値に高い相関関係を認めた($r=0.99$, $p<0.001$) (図1)。

扁平上皮癌の担癌患者136例中69例(50.7%)が SCC 抗原2.1ng/ml 以上を呈し、2年以上再発のない扁平上皮癌患者の SCC 陽性は74例中5例(6.7%)であった。未治療の頭頸部初発の悪性リンパ腫患者20例中2例(10.0%)、未治療の頭頸部原発の腺癌、粘表皮癌そして腺様嚢胞癌の患者18例中2例(11.1%)、耳鼻咽喉科の良性疾患患者40例中2例(5.0%)がそれぞれ SCC 抗原が陽性であった(図2)。

原発部位別に初診時の SCC 抗原をみると、鼻副鼻腔16例中9例(64.2%)、口腔52例中21例(40.3%)、咽頭36例中20例(55.5%)、そして喉頭32例中19例(59.4%)がそれぞれ陽性であった(図3)。

扁平上皮癌の担癌患者を早期癌(I・II期)と進展癌III・IV期)に分け SCC 抗原をみると、早期癌では65例中24例(36.9%)、進展癌では71例中45例(63.3%)がそれぞれ SCC 抗原陽性であった。早期癌について分

図1 頭頸部扁平上皮癌患者39例について、2週間の間隔をおいて測定した同一血清の血中 SCC 抗原値

図2 頭頸部悪性腫瘍患者および良性疾患患者における血中 SCC 抗原値

化度別に SCC 抗原をみると、高分化型42例中17例(40.4%)、中分化型14例中6例(42.9%)がそれぞれ SCC 抗原が陽性であったが、低分化型は9例中1例(11.1%)と SCC 抗原陽性率が非常に低かった。また進展癌についてみると、高分化型は18例中12例(66.7%)、中分化型は32例中25例(78.1%)と SCC 抗原陽性率が比較的高かったが、低分化型は21例中8例(38.9%)で陽性率が低かった(図4)。

頭頸部扁平上皮癌の早期(I・II期)患者の SCC 抗原陽性率は低く、SCC 抗原測定が頭頸部扁平上皮癌の早期発見のためのスクリーニング検査とはなり得ないと思われた。そこで進展癌となってから発見されることの多い上咽頭、中咽頭、下咽頭そして上顎洞の各癌

図3 頭頸部扁平上皮癌患者の部位別の治療前血中 SCC 抗原値

図4 頭頸部扁平上皮癌患者の病期別、分化度別による治療前血中 SCC 抗原値

について初診時の SCC 抗原をみると、中咽頭癌は19例中13例 (68.4%)、下咽頭癌は8例中7例 (87.5%)、そして上顎洞癌は10例中8例 (80%) とそれぞれ SCC 抗原陽性であり、これらの部位の癌発見のためのスクリーニング検査として SCC 抗原測定が有用であろうと思われた。上咽頭癌は9例中1例のみが陽性であり、SCC 抗原測定の意義に乏しかった (図5)。

図5 早期発見が困難である癌の部位別による治療前血中 SCC 抗原値

図6 治療前の血中 SCC 抗原値が2.0 ng/ml 以下であった分化型扁平上皮癌26例の経過と血中 SCC 抗原値の変動

扁平上皮癌担癌患者の治療前、治療終了直後、そしてその後の経過を追って SCC 抗原を測定し得た症例は55例であった。治療前の SCC 抗原が2.0 ng/ml 以下であった分化型扁平上皮癌26例中21例は治療終了直後も2.0 ng/ml 以下であったが、5例は SCC 抗原が2.1 ng/ml 以上に増加した。これら5例のうち2例は治療終了後12ヵ月までに正常値に復し、1例は残存腫瘍を切除することによって2.0 ng/ml 以下となり、他の1例は残存腫瘍があったが、全身状態が悪いため手術を施行することができずに死亡した。治療終了直後の SCC 抗原が正常値であった症例でも6ヵ月以降に再発した3例があったが、いずれも再発と前後して SCC 抗原が上昇

図7 治療前の血中 SCC 抗原値が2.1~5.0 ng/ml であった分化型扁平上皮癌19例の経過と血中 SCC 抗原値の変動

した。これら3例の SCC 抗原は手術によって低下した(図6)。治療前の SCC 抗原が2.1 ng/ml から5.0 ng/ml の間にあった分化型扁平上皮癌19例中11例は治療終了直後の SCC 抗原が2.0 ng/ml 以下になったが、4例は逆に上昇し、そのうち2例はその後死亡した。治療終了後6ヵ月以降に再発した3例は、治療終了直後 SCC 抗原が一時正常値になったものの再び2.1 ng/ml 以上となったが、3例とも手術によって局所が制御されるとともに SCC 抗原も正常になった。治療前から12ヵ月間の経過観察まで多少の変動があるものの SCC 抗原が3~4 ng/ml で推移した1症例があったが、この症例は T1N0M0 の喉頭癌で治療によって局所が制御され、再発もみられなかった。この症例の場合、喉頭癌がなくとも SCC 抗原が異常に高いのかもしれない(図7)。治療前の SCC 抗原が5.1 ng/ml 以上の高値を示した分化型扁平上皮癌9例は大部分進展癌であり、治療によって SCC 抗原は2.0 ng/ml 以下かそれに近い値にまで低下したが、3例は SCC 抗原が再上昇して死亡した。治療前の SCC 抗原が5.1 ng/ml 以上の症例は大部分進展癌であり、予後の悪い症例が多かった(図8)。低分化型扁平上皮癌で経過を追って SCC 抗原を測定したのは10例であるが、経過良好例は SCC 抗原が2.0 ng/ml 以下で推移した。一方、治療によって制御できなかった症例や再発例は、経過中 SCC 抗原が2.1 ng/ml 以上になった。しかし、分化型扁平上皮癌の死亡前には SCC 抗原が著明に上昇したのに比較して、低分化型の死亡例では SCC 抗原が2.1 ng/ml 以上になっても、その値

図8 治療前の血中 SCC 抗原値が5.1 ng/ml 以上であった分化型扁平上皮癌9例の経過と血中 SCC 抗原値の変動

図9 低分化型扁平上皮癌10例の経過と血中 SCC 抗原値の変動

は低い傾向にあった(図9)。

考 按

頭頸部悪性腫瘍の大部分を占める扁平上皮癌に対する腫瘍マーカーは IAP 以外に有意義なものなかった。加藤ら²⁾は子宮頸部扁平上皮癌組織より癌関連抗原を抽出精製し、tumor antigen (TA-4)と命名した。この子宮癌関連抗原を基にして radioimmunoassay を確立し、血清および組織抽出液の TA-4 測定を可能にした。また squamous cell carcinoma related antigen (SCC 抗原)は子宮頸部扁平上皮癌の肝転移巣から抽出精製したもので、TA-4 の一亜分画である。この SCC 抗原とそれに対する抗血清を用いて組まれた RIA キッ

トが開発された³⁾。

SCC 抗原測定の実現性についての報告はまだないが、われわれは未治療の扁平上皮癌患者39例の血清について2週間の間隔をおいてそれぞれ SCC 抗原の測定を行った。第1回目と第2回目の測定値に高い相関($r=0.99, p<0.001$)を認め、RIA キットによる血清 SCC 抗原の測定は再現性があると思われた。1例のみではあるが1回目が SCC 抗原正常、2回目が SCC 抗原陽性となった症例があったが、1回目の SCC 抗原が1.8~2.3ng/ml の間にある症例については2回目の測定を行った方がよいかもしれない。

血中 SCC 抗原の cut-off 値をどこに置くかは報告により異なるが、一般的には2.0ng/ml としている施設が多い^{3)~9)}。加藤ら³⁾は健康婦人221例中212例(95.9%)、また鳥越ら⁴⁾は健康人193例中184例(95.3%)がそれぞれ2.0ng/ml 以下の SCC 抗原値であったと報告している。われわれの扁平上皮癌以外の頭頸部悪性腫瘍、すなわち悪性リンパ腫では20例中18例(90.0%)、腺癌、粘表皮癌および腺様嚢胞癌では18例中16例(88.9%)、そして耳鼻咽喉科の良性疾患では40例中38例(95%)がそれぞれ SCC 抗原が2.0ng/ml 以下であった。対照症例数が少ないが、血中 SCC 抗原の cut-off 値を2.0ng/ml として差し支えないと思われる。しかし、さらに対照症例を増やし検討を加える必要がある。

現在まで報告されている扁平上皮癌の SCC 抗原は主として婦人科、肺および食道の各領域である。子宮頸部扁平上皮癌の SCC 抗原は36.7%~63.3%の陽性率であり、最も多いのは50%台の陽性率である。外陰部癌・陰癌は47%、食道癌は23%、そして肺扁平上皮癌は47.6%がそれぞれ SCC 抗原が陽性であったと報告されている³⁾⁹⁾。われわれの頭頸部扁平上皮癌の SCC 抗原は50.7%の陽性率であり、子宮頸部および肺の扁平上皮癌とほぼ同じ陽性率である。頭頸部扁平上皮癌には IAP 以外に有力な腫瘍マーカーがなかったが、SCCRIA キットが開発されたことにより、われわれは頭頸部扁平上皮癌の補助診断として有力な手段を有したことになる。IAP との併用により頭頸部悪性腫瘍に対する補助診断の精度向上が期待される。

原発部位別に担癌患者の SCC 抗原をみると、鼻副鼻腔および咽喉頭の扁平上皮癌は55%以上の陽性率を示したが、口腔は40.3%と低い陽性率であった。これは口腔癌に早期癌が多かったためと思われる。

われわれの症例で癌の進行度と SCC 抗原についてみると、早期癌では低い、進展癌では高い SCC 抗原陽性

率であった。これは他の報告でも同様である^{2)~8)}。このことは頭頸部癌において SCC 抗原測定が早期癌発見のためのスクリーニング検査とはなり得ないことを示唆している。しかし進展癌となってから発見されることの多い中咽頭、下咽頭そして上顎洞の各扁平上皮癌の場合、初診時の SCC 抗原陽性率が非常に高く、これらの部位の癌発見のためのスクリーニング検査として SCC 抗原測定が有用であろうと思われる。しかし SCC 抗原を測定することによってこれらの部位の癌を早期(I・II期)に発見できるかどうかは、症例が少なくまだ不明であるが、他部位の早期癌の SCC 抗原陽性率が低いことを考慮するとむしろかきいであろう。また進展癌となってから発見されることの多い上咽頭癌は SCC 抗原の陽性率が11.1%と極めて低く、SCC 抗原測定は上咽頭癌発見のための補助診断としての意義に乏しいと思われる。

われわれの症例で扁平上皮癌の分化度と SCC 抗原についてみると、分化型は SCC 抗原の陽性率が高く、低分化型のそれは低いという結果であった。子宮頸部扁平上皮癌では分化型と非分化型は血中 SCC 抗原に差がないという報告³⁾⁹⁾があるが、柴田ら⁶⁾は免疫組織学的に子宮頸部扁平上皮癌組織内における TA-4 局在を調べ、TA-4 の組織内局在態度は扁平上皮癌の分化度と密接に関連していることが示唆されると述べている。頭頸部扁平上皮癌では SCC 抗原の組織内局在がまだ検討されていないが、分化型では癌組織にその局在が高い抗原濃度で認められる可能性が強いと思われる。

治療前、治療終了直後、そしてその後経過を追って SCC 抗原を測定してみると、治療前の SCC 抗原が2.0ng/ml 以下の分化型扁平上皮癌の場合、大部分の症例は治療終了直後も SCC 抗原が2.0ng/ml 以下であったが、一部の症例は治療によって腫瘍が消失あるいは著明に縮小したにもかかわらず、SCC 抗原が2.1ng/ml 以上に上昇した。このことは治療前の SCC 抗原が2.1ng/ml~5.0ng/ml であった分化型扁平上皮癌の場合でも同様であった。しかし、治療前の SCC 抗原が5.1ng/ml 以上であった症例は治療終了直後の SCC 抗原が治療よりも上昇した症例はなかった。治療終了直後の SCC 抗原が治療前よりも上昇することについて、放射線治療によって腫瘍細胞が壊死となり吸収される際腫瘍細胞の SCC 抗原も血中に吸収され、血中 SCC 抗原が上昇すると考えることができる。しかし、治療前の SCC 抗原が5.1ng/ml 以上の症例の場合、治療終了直後の SCC 抗原が治療前よりも上昇した症例がなかったことから、

この考えをすべての症例にあてはめることはできない。柴田⁹⁾らは放射線治療を行った場合、最初の1000rad～2000radの照射は一過性に扁平上皮癌細胞の分化を誘導し、そのため SCC 抗原が治療にもかかわらず上昇するのではないかと推察している。初回治療終了後6カ月以降に再発した7例に手術を施行したが、これらの症例には術前と比較して術後に SCC 抗原が一過性に上昇したものがなかった。手術の場合、腫瘍が短時間のうちに摘出されるため腫瘍細胞の SCC 抗原が血中に吸収されることなく、術後速やかに SCC 抗原が低下すると思われる。柴田⁹⁾は術前の血中 TA-4 値が2.5ng/ml以上を示した子宮頸部扁平上皮癌症例に根治手術を行い、術後120時間で全例とも血中 TA-4 値が2.5ng/ml以下になったと述べている。初回治療終了後の経過と SCC 抗原の関係についてみると、経過良好例は一時 SCC 抗原が上昇する症例が一部に認められたが、6カ月～12カ月と経過するうちにほとんどの症例で SCC 抗原が正常値になった。初回治療終了後再発した症例についてみると、治療前の SCC 抗原が2.0ng/ml以下であった症例は、再発しても SCC 抗原が必ずしも2.1ng/ml以上になるとは限らなかった。一方、治療前の SCC 抗原が2.1ng/ml以上であった症例は、再発と前後してほとんどの症例で SCC 抗原が2.1ng/ml以上に再増加した。以上のことから、治療前の SCC 抗原が2.1ng/ml以上であった症例の場合、SCC 抗原測定は初回治療終了後のモニターとして有用であると思われる。子宮頸部扁平上皮癌症例においても、初回治療終了後のモニターとして SCC 抗原測定が有用であると報告されている²⁾³⁾⁴⁾⁶⁾。

治療前の SCC 抗原が5.1ng/ml以上の症例は治療によって SCC 抗原が著明に低下したが、再び SCC 抗原が上昇し死亡する症例が多かった。症例数が少なく明確なことはいえないが、治療前の SCC 抗原高値例は予後不良傾向にあると思われる。加藤⁸⁾は治療前の TA-4 が高値を示した例では腫瘍切除不能の場合が多く、その予後も不良であり、血中 TA-4 濃度の高値を示す患者は high risk group としてその治療、経過観察には十分注意する必要があると述べている。

ま と め

頭頸部扁平上皮癌患者136例の血中 SCC 抗原を測定し、次のような知見を得た。

1. SCC 抗原は頭頸部扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして有用である。

2. SCC 抗原は分化型扁平上皮癌で陽性率が高く、低分化型では陽性率が低い。

3. SCC 抗原は早期癌で陽性率が低いので、早期癌発見のためスクリーニング検査とはなり得ない。しかし、進展癌となって発見されることの多い下咽頭、中咽頭および上顎洞の各癌の場合、SCC 抗原測定は癌発見のためのスクリーニング検査となり得る。

4. 治療前の SCC 抗原が2.1ng/ml以上の症例の場合、SCC 抗原測定は治療終了後のモニターとして有用である。

5. 治療前の SCC 抗原の高値例は予後不良の傾向がある。

6. 頭頸部即時再建術後の再発を発見することは困難なことがあるが、SCC 抗原測定は再発のモニターとなり得ると思われる。

参 考 文 献

- 1) Yokode Y et al: Serum immunosuppressive acidic protein (IAP) in patients with malignant head and neck tumors. *Auris Nasus Larynx* (Tokyo) 12 (Suppl.): 221-225, 1985.
- 2) Kato H et al: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 40: 1621-1628, 1977.
- 3) 加藤 紘 他: 扁平上皮癌抗原 TA-4 の subfraction (SCC 抗原) による子宮頸癌の診断と管理. *癌の臨床* 31: 594-599, 1985.
- 4) 鳥越 正 他: 扁平上皮癌関連抗原 TA-4RIA キットの臨床応用. *産科と婦人科* 51: 91-99, 1984.
- 5) 福永仁夫 他: 扁平上皮癌における血中 SCC (squamous cell carcinoma related antigen) 抗原測定の臨床的検討. *癌の臨床* 31: 1885-1888, 1985.
- 6) 柴田和男 他: 子宮頸癌管理における扁平上皮癌抗原 (TA-4) の臨床的意義. *産科と婦人科* 51: 107-112, 1984.
- 7) 白澤 浩 他: 血中 TA-4 の臨床的意義. *産婦人科の世界* 36: 479-482, 1984.
- 8) 大鹿幸信 他: 子宮頸癌症例における癌関連抗原 TA-4 測定の意義. *産婦人科の世界* 36: 561-566, 1984.
- 9) 増岡忠道 他: 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.

(原稿受付 昭和61.7.26日)

別刷請求先 〒101 東京都千代田区神田駿河台1-8-13

駿河台日本大学病院耳鼻咽喉科 木田亮紀