食道扁平上皮癌における腫瘍マーカー CYFRA 21-1の臨床的有用性に関する検討

岩手医科大学第1外科

肥田圭介 池田健一郎 佐藤信博
大塚幸喜 青木毅一 木村祐輔
岩谷岳 石田薫 斎藤和好

Clinical Usefulness of CYFRA 21-1 As a Tumor Marker In Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Keisuke KOEDA, Kenichiro IKEDA, Nobuhiro SATO
Kouki OTSUKA, Kiichi AOKI, Yusuke KIMURA
Takeshi IWAYA, Kaoru ISHIDA and Kazuyoshi SAITO

Department of Surgery I, Iwate Medical University, School of Medicine

CYFRA 21-1の食道扁平上皮癌における腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を検討することを目的に、食道扁平上皮癌初発59例、再発7例を対象に血清CYFRA 21-1値を測定し、SCC antigen, CEAと臨床病理学因子および治療効果との関連について比較検討した。初発例での陽性率はCYFRA 21-1 42.4%, SCC antigen 27.1%, CEA 28.8%で、CYFRA 21-1の進行度別陽性率はStage0, I 14.3%, StageII 22.2%, StageIII 42.3%, StageIV 88.9%であった。血清CYFRA値はT4, N1, M1でT3以下, N0, M0例に対し有意な高値を認めた。術前CYFRA21-1陽性例はすべて術後正常値以下に低下し、放射線化学療法施行例では奏効例において有意な低下が認められた。以上より、食道扁平上皮癌においてCYFRA 21-1は治療前進行予測および治療効果判定において有用な腫瘍マーカーと考えられた。

索引用語：CYFRA 21-1, SCC antigen (squamous cell carcinoma-related antigen), CEA (carcinoembryonic antigen), 食道扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma of the esophagus), 腫瘍マーカー (tumor marker)

はじめに

食道癌診療において、squamous cell carcinoma-related antigen (以下SCC antigenと略記), carcinoembryonic antigen (以下CEAと略記)をはじめ多くの腫瘍マーカーが臨床応用されている^{1)~4)}。しかし、食道癌治療は各進行度に応じた治療が選択される現況にあり⁵⁾⁶⁾、より感度の高い腫瘍マーカーが必要とされている。

Cytokeratinは上皮性細胞の細胞骨格を構成する蛋白であり、cytokeratinの亜分画であるcytokeratin 19が上皮性悪性腫瘍とくに肺癌組織に多く存在し、血中に遊離した可溶性cytokeratin 19のfragmentすなわちCYFRA 21-1が肺癌の腫瘍マーカーとして臨床応用されている^{7)~12)}。一方、食道扁平上皮癌ではYamamotoら¹³⁾の基礎的、臨床的な検討によりその有用性が報告され、新たな腫瘍マーカーとして注目されている。そこで本稿で

はCYFRA 21-1の食道癌腫瘍マーカーとしての有用性を主に加療前進行度予測および治療効果判定について検討し、SCC antigen, CEAと比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

1996年9月から1997年12月までに当科に入院した食道扁平上皮癌患者66例、うち初発59例、再発7例を対象とした(Table. 1)。入院時に採血を行い、血清CYFRA 21-1, SCC antigen, CEAを測定し加療前進行度および組織的分化度との関係について検討した。またCYFRA 21-1とSCC antigen, CEAとの相関を検討するとともに、CYFRA 21-1の手術前後および放射線、化学療法前後の推移について比較検討を行った。

血清CYFRA 21-1はBoehringer Mannheim社製EIAキットを用いて2ステップサンドイッチ法で、SCC antigenはRIA, CEAはEIAにてそれぞれ測定を行った。cut-off値は各々、CYFRA 21-1 3.5ng/mL, SCC antigen 1.5ng/mL, CEA 4.0 ng/mLとした。

食道癌の進行度診断にはInternational Union Against Cancer (UICC) のTNM Classification of the Oesophagus¹⁴⁾に従って判定した。

統計解析はアップルコンピュータ社製マッキントッシュコンピュータ用統計解析パッケージStat View 4.5 (Abacus Concepts, Inc.) を使用し、2群間の差の検定にはMann-Whitney's U testを、3群間以上の差の検定にはKruskal-Wallis testを用いた。CYFRA 21-1とSCC antigen, CEAとの相関関係の検定はPearson's correlation coefficientの検定を、治療前後の比較はWilcoxon signed-ranks testを用いて検定した。危険率が5%以下の場合有意差ありと判定した。

結 果

1. 各腫瘍マーカーの陽性率

初発例における各腫瘍マーカーの陽性率はCYFRA 21-1 42.4%, SCC antigen 27.1%, CEA 28.8%とCYFRA 21-1が最も高率を示し、CYFRA 21-1, SCC antigen, CEAのcombination assayでは65.5%とさらに高値を示した。

再発例ではCYFRA 21-1 57.1%に対しSCC antigen 85.7%とSCC antigenで高率であった(Table. 2)。

2. 臨床病期別CYFRA 21-1値と各腫瘍マーカー陽性率

臨床病期別のCYFRA 21-1値は、中央値でStage 0, I 2.2ng/mL, Stage IIA, IIB 2.8ng/mL, Stage III 3.2ng/mL, Stage IV 5.0ng/mLであり、病期の進行とともに測定値は有意に高値を示した(Kruskal-Wallis test, $p=0.0038$)。陽性率はStage 0, I 14.3%, Stage IIA, IIB 22.2%, Stage III 42.3%, Stage IV 88.9%と特にStage IVでSCC antigen, CEAの44.4%と比較して高率であった(Fig. 1)。

3. M因子別CYFRA 21-1値と各腫瘍マーカー陽性率

臨床病期により有意にCYFRA 21-1値が高値を示すことからStage IVの規定因子であるM因子について検討した。

Table. 1 Patients characteristics

Median age (range)	65 (49-85)	Treatment	
Primary cases	59	Resection	35
Recurrent cases	7	Chemotherapy and/or radiotherapy	16
Sex		Responder ^{b)}	12
Male	57	Nonresponder ^{c)}	7
Female	9	Differentiation of SCC ^{d)}	
TNM stage ^{a)}		Well differentiated SCC	11
0	1	Moderately differentiated SCC	6
I	13	Poorly differentiated SCC	24
IIA	7		
IIB	2		
III	27		
IV	9		

a) Unresectable patients were defined by radiographic, endoscopic and ultrasonic findings
b) Included no change (NC) and progressive disease (PD).
c) Included complete response (CR) and partial response (PR).
d) Squamous cell carcinoma

Table. 2 Tumor marker distribution at study entry

	Primary cases (n=59)	Recurrent cases (n=7)
CYFRA 21-1		
Mean±S.D. (ng/ml)	7.33±26.5	9.74±10.18
Median (range)	3.05 (1.3-204.4)	5.2 (1.8-27.9)
Sensitivity (%)	42.4	57.1
SCC antigen		
Mean±S.D. (ng/ml)	1.4±1.74	11.93±18.24
Median (range)	0.75 (0.2-9.7)	6.4 (0.1-52.3)
Sensitivity (%)	27.1	85.7
CEA		
Mean±S.D. (ng/ml)	4.0±3.01	32.06±72.56
Median (range)	3.4 (1.1-16.3)	5.0 (1.7-196.4)
Sensitivity (%)	28.8	57.1
Combination assay of CYFRA 21-1, SCC and CEA		
Sensitivity (%)	65.5	85.7

Fig. 1 Serum CYFRA 21-1 distribution and sensitivities according to TNM stage. The horizontal bars represent the medians.

CYFRA 21-1は中央値でM0 2.8ng/mL, M1 8.0ng/mLであり, M1で測定値において有意に高値を認め (Mann-Whitney test, $p=0.0036$), 陽性率でもM035.3%, M185.7%とM1例において SCC antigen, CEAの42.9%より高率であった (Fig. 2)。

4. TおよびN因子別CYFRA 21-1値と各腫瘍マーカー陽性率

M因子の影響をのぞくためM0例に限定し ($n=52$) TおよびN因子別に検討した。

T因子では中央値でT1 2.2ng/mL, T2 2.1ng/mL, T3 2.7ng/mL, T4 3.5ng/mLと進行例にお

Fig. 2 Serum CYFRA 21-1 distribution and sensitivities according to M categories. The horizontal bars represent the medians.

いて高値を示し, 各測定値も有意に高値であった (Kruskal-Wallis test, $p=0.0318$)。

N因子では中央値でN0 2.4ng/mL, N1 3.2ng/mLとN1例で高値を示し, 各測定値も有意に高値であり (Mann-Whitney test, $p=0.0196$), 陽性率もN0 26.1%に対しN1 43.3%と高率を示した (Fig. 3, 4)。

5. 組織的分化別CYFRA 21-1値と各腫瘍マーカー陽性率

分化別々に検討すると, 中央値で高分化型扁平上皮癌2.5ng/mL, 中央化型扁平上皮癌5.4ng/mL, 低分化型扁平上皮癌3.3ng/mLであり, 各群

Fig. 3 Serum CYFRA 21-1 distribution and sensitivities according to T categories. The horizontal bars represent the medians.

Fig. 4 Serum CYFRA 21-1 distribution and sensitivities according to N categories. The horizontal bars represent the medians.

間に有意差を認めた (Kruskal-Wallis test, $p=0.0072$)。陽性率では高分化型でCYFRA 21-1が9.1%とSCC antigen 36.4%, CEA 27.3%に比較して低率であり, 低分化型でCYFRA 21-1 43.5%とSCC antigen 13%, CEA 30.4%に比較て高率であった (Fig. 5)。

6. CYFRA 21-1とSCC antigen, CEAとの相関

CYFRA 21-1とSCC antigen間ではPearson's coefficient 0.104, $p=0.41$, CYFRA 21-1とCEA間ではPerson's coefficient 0.011, $p=0.93$ と相関関係は認められなかった (Fig. 6)。

7. 治療前後におけるCYFRA 21-1値の変動

外科的切除を施行した35例中, 術前CYFRA 21-1値が陽性を示した8例につき術前後のCYFRA

Fig. 5 Serum CYFRA 21-1 distribution and sensitivities according to histological differentiation. The horizontal bars represent the medians. Well = well differentiated squamous cell carcinoma, Mod. = moderately differentiated squamous cell carcinoma, Poor = poorly differentiated squamous cell carcinoma.

Fig. 6 Correlation between CYFRA 21-1 and SCC antigen and CEA

21-1値の変動について検討した。術後CYFRA 21-1値は有意に低下し (Wilcoxon signed-ranks test, $p=0.0117$), 術後全例cut-off値以下を示した (Fig. 7)。

非切除, 再発例における化学療法および放射線療法の単独もしくは併用療法前後におけるCYFRA 21-1値の変動では, 奏効例において非奏効例に比較してより有意に低下する傾向を認めた (Willcoxon signed-ranks test, Responder $p=0.0069$, Nonresponder $p=0.026$) (Fig. 8)。

考 察

食道癌外科治療の現況として, 早期癌に対する内視鏡的粘膜切除術⁵⁾や高度進行癌に対する術前化学放射線療法⁶⁾など各進行度に応じた治療法が確立され, より適切な治療前進行度診断が必要とされている。各画像診断の進歩に加え癌の進行度診断, 治療効果の判定における腫瘍マーカーの意義は大きいと考えられる。食道癌ではこれまでCEA, SCC antigenをはじめとする各腫瘍マーカーについて検討が行われてきたが, 食道癌に特異的なマーカーは発見されておらず, これらを組み合わせる臨床応用しているのが現状である¹⁾⁻⁴⁾。

CYFRA 21-1は血中に遊離した可溶性cytokerin 19のfragmentであり, 血清中CYFRA 21-1は肺癌の腫瘍マーカーとして開発され, 肺癌の中でも特に扁平上皮癌において高い陽性率が報告されている⁷⁾⁻¹²⁾。さらに, SCC antigenで認められる喫煙の影響による偽陽性化が少ない点においても注目されている。食道扁平上皮癌ではYamamotoら¹³⁾が48%, Nkamuraら¹⁵⁾が34%と陽性率を報告しており, 自験例における初発例の陽性率は42.4%と同様の傾向をみとめ, SCC antigen, CEAに比較し高い陽性率を示していた。

臨床病期別に検討すると進行度を反映してCYFRA 21-1値, 陽性率ともに高値をとる傾向が認められた。TNM分類の各因子別では, M1例において陽性率が85.7%と高率であり, M1例の多くが外科的切除の非適応となることから, CYFRA 21-1値が陽性の場合にはM1を念頭において検索する必要があると考えられた。

次にM因子の影響をのぞくためM0症例に限り

Fig. 7 Changes in serum CYFRA 21-1 levels before and after surgical resection

Fig. 8 Changes in serum CYFRA 21-1 levels before and after chemotherapy and/or radiotherapy. CR = complete response, PR = partial response, NC = no change, PD = progressive disease.

T, N因子別の検討を行った。その結果, T, N因子ともに各々進行例において高値をとる傾向を認め, 腫瘍の進展とよく相関していた。

Nakanuraら¹⁵⁾によるとStage 0, I, N0ともに陽性率0%と報告されているが, 自験例ではStage 0, Iで14.3%, N0で26.1%と陽性例が認められた。この相違は測定法が異なりその評価は困難であるが, 特記すべき症例として, 入院時のCYFRA 21-1値が6.3ng/mLと高値を認めた占拠部位ImのcT1N0M0 Stage I, pT1b (sm3) N0M0 Stage Iで, 術後1年で肝転移による再発を認めた1症例を経験した。現時点では, 症例数, 追跡期間ともに不足し, 多変量解析を含めた予後予測因子としての意義は明らかでないが, CYFRA 21-1陽性例では細胞増殖能などにおいて生物学的悪性を反映している可能性もあり, 今後予後予測因子としてのCYFRA 21-1測定の意義が期待される。

分化度別ではCYFRA 21-1陽性率は高分化型で低く, 中分化型, 低分化型で高い傾向を認め, SCC antigenと異なる傾向が認められた。さらに, CYFRA 21-1とSCC, CEAの相関においても互いの相関関係は認められず, 各々独立した腫瘍マーカーと考えられ, combination assayによる臨床

的な有用性が示唆された。

治療前後におけるCYFRA 21-1の変動では, 手術前後では術前陽性例全例が術後cut-off値以下に低下しており腫瘍切除の効果をよく反映していた。また, 化学, 放射線療法前後においても特に奏効例においてCYFRA 21-1値の有意な低下が認められていた。近年, 進行食道癌に対する化学放射線併用療法が標準治療として確立されつつあるが, 治療効果判定において画像診断と切除標本の病理所見のdiscrepancyが存在することが新たな問題となっており, 今後, 効果判定の補助的手段としてのCYFRA 21-1測定の有用性が期待される。

おわりに

CYFRA 21-1は, 食道扁平上皮癌において特に加療前進行度予測, 治療効果判定において優れた腫瘍マーカーと考えられた。SCC antigen, CEAとのcombination assayが現状では最も優れており臨床的意義が高いと考えられた。

本論文の要旨は第23会日本外科系連合学会(熊本)において発表した。

なお, 本研究の一部は厚生省がん研究助成金による

指定研究「固形がん集学的治療の研究」班（主任研究者 下山正徳）の助成によった。

参考文献

- 1) 池田健一郎：食道扁平上皮癌患者におけるSCC抗原の腫瘍マーカーとしての有用性に関する臨床的・基礎的研究。日外会誌92：387-396, 1990
- 2) Sugimachi K, Kitamura M, Matsuda H, et al: Tumor antigen TA-4: An aid in detecting post-operative recurrences of esophageal carcinoma. Dis Markers 5: 67-73, 1987
- 3) Munck-Wikland E, Kuylensirna R, Wahren B, et al: Tumor markers carcinoembryonic antigen, CA50, and CA 19-9 and squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer 62: 2281-2286, 1988
- 4) Fontes PRO, Nectoux M, Escobar AG, et al: Carcinoembryonic antigen in esophageal carcinoma. Dis Esoph 9: 38-41, 1996
- 5) 幕内博康, 町村貴郎, 三富利夫他：食道粘膜癌に対する内視鏡的粘膜切除術の適応と限界。日消外会誌24：2599-2603, 1991
- 6) Ishida K, Iizuka N, Ando N, et al: Phase II study of chemoradiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: 9 Japanese institutions trial. Jpn J Clin Oncol 26: 310-315, 1996
- 7) Pujol JL, Grenier J, Daures JP, et al: Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. Cancer Res 53: 61-66, 1993
- 8) Rastel D, Ramaioli A, Cornillie F, et al: CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumor marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. Eur J Cancer 30: 601-606, 1994
- 9) Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, et al: Assessment of serum CYFRA 21-1 in lung cancer. Cancer 77: 1274-1277, 1996
- 10) Niklinski J, Furman M, Burzykowski T, et al: Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. Br J Cancer 74: 956-960, 1996
- 11) Maeda Y, Segawa Y, Tagigawa N, et al: Clinical usefulness of serum cytokeratin 19 fragment as a tumor marker for lung cancer. Intern Med 35: 764-771, 1996
- 12) Brechot JM, Chevret S, Nataf J, et al: Diagnostic and prognostic value of cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: A prospective study of 116 patients. Eur J cancer 33: 385-391, 1997
- 13) Yamamoto K, Oka M, Hayashi H, et al: CYFRA 21-1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 79: 1647-1655, 1997
- 14) Hermanek P, Sobin LH, ed: International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumors. Fourth ed. Springer-Verlag, Berlin, 1987, p37-42
- 15) Nakamura T, Ide H, Eguchi R, et al: CYFRA 21-1 as a tumor marker for squamous cell carcinoma of the esophagus. Dis Esoph 11: 35-39, 1998