口腔扁平上皮癌における腫瘍マーカーおよび ADCC 活性の臨床的検討

成松雄治・佐野和生・吉田眞一・井口次夫
北村 晃・二宮秀則・関根浄治・池田久住
上野 圭・上原雅隆・釜崎勢大

Clinical evaluation of tumor markers and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in patients with oral squamous cell carcinoma

Yuji NARIMATSU・Kazuo SANO・Shin-ichi YOSHIDA・Tsugio INOKUCHI
Akira KITAMURA・Hidenori NINOMIYA・Joji SEKINE・Hisazumi IKEDA
Kei UENO・Masataka UEHARA・Narihiro KAMASAKI

Abstract: Peripheral squamous cell carcinoma related antigen (SCC), tissue polypeptide antigen (TPA), immunosuppressive acidic protein (IAP), carcinoembryonic antigen (CEA), and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) were measured in patients with oral squamous cell carcinoma (n=44), before and after treatment in order to clarify the clinical significance of these tumor markers.

In this study, SCC, TPA, IAP, and CEA correlated with progression of the disease. Among these tumor markers, IAP showed the strongest correlation with progression of cancer. It seems to be one of the useful markers for cancer screening or monitoring, although the differential diagnosis must include inflammatory diseases. We regard multidisciplinary treatment to be necessary in patients with high TPA levels.

Key words: tumor marker (腫瘍マーカー), antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (抗体依存性細胞作動性細胞障害作用), squamous cell carcinoma (扁平上皮癌), oral cancer (口腔癌)

緒 言

腫瘍マーカーは「癌細胞がつくる物質、または癌の存在に反応して他の細胞がつくる物質で、それを組織、体液、排泄物中に検出することが癌の存在、種類、進展度、性質等を示す目印となるもの」と定義される¹⁾。

今回われわれは、口腔扁平上皮癌1次症例を対象に、血清扁平上皮癌関連抗原 (squamous cell carcinoma related antigen, 以下 SCC)、血清組織ポリペプチ

ド抗原 (tissue polypeptide antigen, 以下 TPA)、血清免疫抑制酸性蛋白 (immunosuppressive acidic protein, 以下 IAP)、血清癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen, 以下 CEA) の腫瘍マーカーおよび抗体依存性細胞作動性細胞障害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 以下 ADCC 活性) を測定し、その臨床的意義について検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は1989年3月から1995年12月まで大学歯学部附属病院第2口腔外科を受診した口腔扁平上皮癌1次症例44例で、症例は42歳から85歳までの男性29例、女性15例で平均65歳である。これらの患者の

長崎大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任: 井口次夫教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Nagasaki University School of Dentistry
(Chief: Prof. Tsugio Inokuchi)

受付日: 平成8年9月18日

表1 stage 別における各腫瘍マーカーの陽性率 (%)

	SCC	TPA	IAP	CEA	ADCC(H)	ADCC(L)
I	0 (0/12)	0 (0/11)	0 (0/12)	0 (0/12)	50.0 (3/6)	0 (0/6)
II	12.5 (1/8)	0 (0/8)	12.5 (1/8)	0 (0/7)	50.0 (4/8)	12.5 (1/8)
III	14.3 (1/7)	14.3 (1/7)	20.0 (1/5)	0 (0/7)	33.3 (2/6)	0 (0/6)
IV	29.4 (5/17)	17.6 (3/17)	50.0 (8/16)	18.8 (3/16)	46.7 (7/15)	6.7 (1/15)
計	15.9 (7/44)	9.3 (4/43)	24.4 (10/41)	7.1 (3/42)	45.7 (16/35)	5.7 (2/35)

H：基準値を越える． L：基準値未満． カッコ内の数字は症例数．
**P<0.01

治療前および治療後の末梢血を採血し、SCC、TPA、IAP、CEA、ADCC 活性の測定をおこなった。治療はすべて根治的療法であり、手術・放射線・化学療法併用：24 例、手術・化学療法併用：9 例、手術・放射線療法併用：2 例、手術療法のみ：1 例、放射線・化学療法併用：8 例である。

なお、検査には CEA では EIA 法、SCC および TPA については RIA 法、ADCC 活性には ⁵¹Cr 遊離法を用いた。cut off 値は、それぞれ、SCC：1.5ng/ml、TPA：110U/l、IAP：500μg/ml、CEA：4 ng/ml、ADCC 活性の基準値は 41～72%とした。また、治療後は治療により生じた炎症症状の消失した時点で採血を行った。そして、1) 病期別の陽性率、2) 組織分化度別による陽性率、3) 各腫瘍マーカーの病期別の分布、4) 治療前後における各マーカーの測定値の推移および経過との関連について検討した。経過については、治療後 1 年以上経過し再発あるいは転移のないものを経過良好群とし（観察期間：1 年 0 か月～7 年 9 か月、平均 3 年 9 か月）、再発あるいは転移および原病死を来したものを経過不良群とした。また、統計学的検定には、χ²検定または Fisher 直接確率計算法を用いた²⁾。

結 果

1. 病期別の陽性率

SCC、TPA、IAP、CEA のいずれも病期の進行とともに陽性率は高くなる傾向を示した。そのうち CEA では stageⅣの進行癌のみに陽性が認められた。stageⅠ・ⅡおよびⅢ・Ⅳについて病期間の統計学的検定を

行ったところ、IAP については有意差 (p<0.01) が認められた。また、SCC、TPA、CEA、ADCC 活性値では病期による統計学的有意差は認められなかった (表 1)。

2. 組織分化度と陽性率

IAP、CEA では分化度の低い方が陽性率は高値を示した。IAP では高分化型と中分化型、および高分化型と低分化型に、CEA では高分化型と中分化型にそれぞれ有意差を認めた (p<0.05)。ADCC 活性では分化度が高い方が基準値より高値を示し、低い方が低値を示す傾向が認められた (表 2)。

3. 各腫瘍マーカーの病期別の分布

1) SCC

陽性症例は stageⅠには認められず、stageⅡとⅢに各 1 例、stageⅣに 5 例であった。そのうち、stageⅣの 5 例中 3 例 (60%) は経過不良であった (図 1)。

2) TPA

陽性症例は stageⅠ、Ⅱにはみられず、stageⅢに 1 例、stageⅣに 3 例であった。この cut off 値を越えた 4 例中 3 例 (75%) が経過不良であった (図 2)。

3) IAP

陽性症例は stageⅠにはなく、stageⅡに 1 例、stageⅢに 1 例、stageⅣに 8 例で病期の進行と関連がみられ、また、stageⅢと stageⅣの平均値はそれぞれ 562 μg/ml と 528 μg/ml で cut off 値を越えていた。cut off 値を越えた 10 例中 5 例 (50%) は経過不良であった (図 3)。

4) CEA

陽性症例は stageⅠ、Ⅱ、Ⅲには認められず、stageⅣに 3 例であった。この cut off 値を越えた 3 例はすべて経過不良であった (図 4)。

表2 分化度別における各種瘍マーカーの陽性率 (%)

	SCC	TPA	IAP	CEA	ADCC(H)	ADCC(L)
高分化型	16.7 (6 / 36)	8.6 (3 / 35)	14.7 (5 / 34)	0 (0 / 34)	50.0 (14 / 28)	3.6 (1 / 28)
中分化型	0 (0 / 5)	0 (0 / 5)	60.0 (3 / 5)	40.0 (2 / 5)	50.0 (2 / 4)	0 (0 / 4)
低分化型	33.3 (1 / 3)	33.3 (1 / 3)	100 (2 / 2)	33.3 (1 / 3)	0 (0 / 3)	33.3 (1 / 3)
計	15.9 (7 / 44)	9.3 (4 / 43)	24.4 (10 / 41)	7.1 (3 / 42)	45.7 (16 / 35)	5.7 (2 / 35)

H : 基準値を越える. L : 基準値未満. カッコ内の数字は症例数.
*P<0.05

図1 SCC 値の病期別の分布

図2 TPA 値の病期別の分布

5) ADCC 活性

病期と測定値との関係に一定の傾向は認められなかった (図5).

4. 治療前後における各マーカーの測定値の推移

1) SCC 抗原

治療前陽性であった全症例 (7例) が治療により陰性となった. このうち, 症例 A は手術拒否にて根治照射を試み腫瘍はかなりの縮小をみたものの, 消失にはいたらず再燃し腫瘍死の転帰をとった. また, 治療後に陽性となった2例のうち1例は経過不良であった (図6).

2) TPA

治療前陽性であった4例のうち3例 (75%) は経過不良であり, 治療後に陽性のものは全例 (3例) が経過不良であった. 治療前あるいは治療後に陽性であった6例中5例 (83%) が死亡しており, 有意差が認められた (p<0.01) (図7).

3) IAP

治療前に陽性を示した症例は8例で, そのうち治療後に陰性となったものは4例あり, すべて経過良好であった. 一方, 治療後もなお陽性であった症例をみると4例中4例すべてが経過不良であった (図8).

図3 IAP 値の病期別の分布

図5 ADCC 活性値の病期別の分布

図4 CEA 値の病期別の分布

4) CEA

CEA が治療前陽性であった 3 例はすべて経過不良であった (図 4). そのうち 2 例は治療後陰性となったにもかかわらず、経過は不良であった (図 9). 他の 1 例については患者の都合により治療後の採血ができず、治療後の評価が不可能であった。また、症例 B は治療後原発巣のコントロールは良好であったが、3 か月後に鎖骨に骨転移を認め、その後著しい原発巣の再燃が起り、11 か月後に死亡した。

5) ADCC 活性

治療前後の測定値について一定の傾向は認められな

図6 治療前後の SCC 値の推移

図7 治療前後のTPA値の推移

図8 治療前後のIAP値の推移

かった(図10)。

考 察

今日、腫瘍マーカーの研究は進み、臨床の間では実に多くの腫瘍マーカーが診断、治療に利用されている。医療保険の適用される範囲に限ってもその数は30種類を越え³⁾、臨床的に広く用いられ重要な役割を担っている。臨床検査としての腫瘍マーカーの意義として、1) 癌のスクリーニング、2) 高危険群のフォローアップ、3) 癌の診断の補助、4) 癌の原発臓器と組織型の鑑別、5) 病期と予後の推定、6) 癌の治療効果判定と再発のモニターなどが挙げられる³⁾。このうち、口腔領域での腫瘍マーカーとしては病期と予後の推定、癌の治療効果判定と再発のモニターとしての役割が特に重要であると考えられる。

SCCは扁平上皮癌に対して特異性の高いマーカーとして婦人科、呼吸器科あるいは消化器科領域の悪性腫瘍、特に扁平上皮癌の診断に有用と考えられている。このSCCは1977年Katoら⁴⁾が初めて報告した子宮

癌関連抗原TA-4(Tumor antigen-4)を基礎として開発されたものである。扁平上皮癌に特異性の高いマーカーであり、SCCは血中半減期が短く、病状の管理に有効な指標であることがわかっている⁵⁾。口腔扁平上皮癌についてもこれまでにいくつかの報告が行われている^{6,7)}。今回の検討では陽性率は15.9%であり、諸家の報告と同様に病期が進むにつれて高い陽性率を示した。また、治療前に高値を示す症例では、進行癌の可能性が強く、治療方針の選択や治療後のフォローに十分な注意が必要とされている⁵⁾。今回の結果では6 ng/mlを越える高値の症例2例のうち1例は経過不良であった。

TPAは1957年Bjorklundがヒト腫瘍および胎盤から精製した腫瘍マーカーである⁸⁾。TPAは臓器特異性のない腫瘍マーカーであり、サイトケラチンの特性を有し、サイトケラチン類似物質と考えられている。一般に、組織型TPAと血清TPA陽性率には差がなく、腫瘍の進展にしたがって高値となる傾向があるとされている。癌の早期発見や癌のスクリーニング検査としての利用は期待できないが、癌進行度や予後判定

図9 治療前後の CEA 値の推移

図10 治療前後の ADCC 活性値の推移

に有用と考えられている。今回の研究でも、stage I・II の早期癌では陽性は認めず、stage III・stage IV の進行癌で陽性症例がみられ、進行にしたがって陽性率は高くなっていた。また、治療前あるいは治療後に陽性であった 6 例中 5 例は経過不良 ($p<0.01$) であることから、経過をみる上で有用であることが示唆された。

IAP は 1977 年、担癌マウスと癌患者の血清および腹水中に見いだされた免疫抑制因子である⁹⁾。癌の存在、進行度、術後の経過観察および予後の診断に有用とされている¹⁰⁾。IAP は癌患者の生体反応物質として産生されたものであり、腫瘍マーカーのひとつであるとともに、宿主の免疫機能のパラメーターとして重要な因子であると考えられている。今回の検討では、SCC、TPA、IAP、CEA の 4 種のマーカーのうち、IAP の陽性率は 24.4% と最も高く、また、stage I : 0%、stage II : 12.5%、stage III : 20.0%、stage IV : 50.0% と癌の進行を最も強く反映しており、さらに stage I・II と III・IV の間に有意差 ($p<0.01$) を認めたことから、癌の存在診断の補助および病期に対し有用なマーカーであると考えられた。また、分化度との関連について

みると、分化度が低くなるにつれて陽性率は高くなり、高分化型と中分化型および高分化型と低分化型の間には有意差 ($p<0.05$) を認めた。しかし、IAP は、感染症、膠原病、亜急性甲状腺炎、急性肺炎などで高値を示すことがある¹⁰⁾とされており、必ずしも癌特異的なものではない。このため、IAP 値の上昇が認められた場合でも、炎症性疾患との鑑別が必要である。そのため今回は、治療により生じた炎症症状が消失した時点で検討した。また、治療前陽性であった 8 例のうち、治療後陰性となった 4 症例はすべて経過良好、治療後もなお陽性である 4 例は経過不良であったことから、IAP が治療効果の判定と再発のモニターとして有用であることが示唆された。一方、IAP が治療前陰性、治療後に陽性となったものが 4 例、そのうち 2 例は経過良好であり、2 例が経過不良であった。本研究より、IAP は癌の進行と密接に関連することが示唆されるため、治療後に IAP の上昇がみられるものについては原発巣における再発、または転移巣の存在を考慮し精査する必要があると思われる。

CEA は 1965 年に初めて Gold と Freedman により

報告¹¹⁾された物質である。現在では、CEA は広く癌に随伴して出現する物質と考えられ、臨床で最も広く用いられている腫瘍マーカーである。癌でも比較的早期の癌を中心に半数以上が CEA 陰性であり、CEA 低値であっても癌の否定にはならない。そのため、スクリーニング検査としての意義は低いが、大腸癌では CEA 低値群は高値群に比し同じ stage でも再発など予後に差があるとされている¹²⁾。今回の研究では、陽性率は 7.1% と最も低値であったが、stage I, II, III では陽性の症例は認めず、stage IV でのみ陽性が認められた。また、治療前陽性であった 3 例は、すべて経過不良であった。口腔扁平上皮癌においても、スクリーニング検査としての意義は低いものの、予後の推定に有用であることが示唆された。

ADCC は IgG 抗体が結合した標的細胞を、IgG の Fc 部分を認識するレセプター (IgG・FcR) を保有する細胞 (エフェクター細胞) が IgG・FcR を介して破壊する細胞障害反応である¹³⁾。ADCC に関与するエフェクター細胞は K 細胞と呼ばれており、一応リンパ球様細胞と考えられている¹⁴⁾。リンパ球以外にも、標的細胞によっては単球、顆粒球が ADCC 効果を示すとされている¹⁴⁾。ADCC はごく微量の抗体の存在下、比較的特異性の低い細胞集団によって担われている。このため、免疫応答の初期の特異的免疫反応の弱い時期、たとえば初期癌の時期における免疫監視機構に重要な役割を果たしていると考えられていた¹⁵⁾。しかし、ADCC 活性は疾患の進行度などにはほとんど相関しないとの報告¹⁴⁾もある。今回の検討においても ADCC 活性と進行度の間に有意差は認められなかったが、治療前、ADCC 活性が高値を示した症例は 45.7% と、同時に測定した 4 種の腫瘍マーカーの陽性率と比較すると遥かに高かった。しかしながら、ADCC 活性のスクリーニング検査および細胞性免疫検査としての意義については今後さらに検討が必要であると思われる。

結 語

今回の検討では以下のような知見がえられた。

1. SCC, TPA, IAP, CEA のいずれも stage の進行にしたがって陽性率は高くなる傾向が認められた。そのうち、IAP は癌の進行を最も強く反映しており、癌の診断の補助として有用なマーカーであると考えられた。

2. IAP では分化度の低い方が陽性率は高値を示した。

3. IAP は治療効果の判定と再発のモニターとして

有用であることが示唆された。

4. TPA が陽性である症例に関しては集学的治療を積極的に進める必要があると思われる。

引 用 文 献

- 1) 大倉久直：腫瘍マーカー診断の現状。医のあゆみ 149: 453-456 1989.
- 2) 関原成允：マイコンによる医療統計処理。第 1 版、中山書店、東京、1983、129 頁。
- 3) 阿部令彦監修：腫瘍マーカーとその臨床応用。三菱化学ビーシーエル、東京、1993、1 頁。
- 4) Kato, H., Torigoe, T.: Radioimmunoassay for tumor antigen of cervical squamous cell carcinoma. Cancer 40: 1621-1628 1977.
- 5) 竹島信宏、加藤 紘、他：SCC 抗原。臨検 33: 1388-1390 1989.
- 6) 有松正豊：口腔扁平上皮癌患者における扁平上皮癌関連抗原 squamous cell carcinoma related antigen の臨床的研究。九州歯会誌 45: 589-601 1991.
- 7) 松友豊伸、中村誠司、他：口腔扁平上皮癌における SCC および CEA の臨床的意義。日口外誌 39: 7-14 1993.
- 8) Bjorklund, B., Bjorklund, V.: Antigenicity of pooled human malignant normal tissues by cyto-immunological technique. Int Arch Allergy 10: 153-184 1957.
- 9) 松田好史、田村啓二、他：癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性：医のあゆみ 105: 154-157 1978.
- 10) 田村啓二、佐藤豊二：IAP。臨検 33: 1342-1345 1989.
- 11) Gold, P., Freedman, S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121: 439-462 1965.
- 12) 染谷一彦、辻野大二郎：Carcinoembryonic antigen (CEA)。臨成人病 16: 879-882 1986.
- 13) Perlmann, P., Holm, G.: Cytotoxic effects of lymphoid cells in vitro. Adv Immunol 11: 117-193 1969.
- 14) 河合 忠：抗体依存性細胞介在性障害試験 (ADCC)。日臨 48: 705-707 1990.
- 15) Hakala, T.R., Lange, P.H., et al.: Antibody induction of lymphocyte-mediated cytotoxicity against human transitional cell carcinomas of the urinary tract. N Engl J Med 291: 637-641 1974.