原 著

乳癌における腫瘍マーカーCEA と CA15-3の検討

愛知医科大学第1外科 (主任: 山本貞博教授)

成 瀬 隆 吉 小 池 明 彦 鈴 村 和 義
松 本 幸 三 大 岩 靖 典 三 輪 雅 彦
小 島 卓 金 光 泰 石 山 本 貞 博

乳癌の鑑別診断や術後再発の早期発見における癌胎児性抗原 (CEA) や糖蛋白抗原 (CA15-3) の有用性を検討するために、乳癌外来を受診した症例のうち組織学的診断の確定したもの及び乳癌術後の症例の CEA と CA15-3 を測定した。非癌例とほとんどの治療前の癌例で両者とも cut off 以下であった。再発例では少なくともいずれかが高値であるが、どちらが早く高くなるかは明確でなかった。また、再発時の値は再発治療を反映して変動するのを認めた。したがって両者はスクリーニングには有用とはいえないが、この両者を同時測定することによりは再発を早期に見出すモニターまたは治療効果を判定するモニターとして有用であると判断された。

索引用語: 乳癌, CEA, CA15-3

緒 言

乳癌を根治可能な早期に見出すことや術後の再発をできるだけ早く確認することは乳癌臨床上重要なことは言うまでもない。そのためにこれまで種々の腫瘍マーカーが検索されてきた。そのうち、既に結腸癌をはじめ多くの臓器の癌で上昇が認められている癌胎児性抗原 CEA や、最近開発されたヒト乳脂肪膜に対するモノクローナル抗体が認識する糖蛋白抗原 CA15-3 にある程度の有用性があることが知られてきた¹⁾。

今回私どもは乳癌疾患症例の血中 CEA, CA15-3 を測定し、乳癌臨床上の意義を検討し、スクリーニングに難点はあるものの、乳癌再発や治療効果の確認に有用であることを見出した。

対象と方法

1986年1月より1987年6月までの18カ月の間に愛知医科大学付属病院乳癌外科を受診した乳癌疾患症例のうち、理学的検査、X線学的検査、drill biopsy による病理学的検査²⁾等にて診断が確定した53例を対象として初診時に採血し、それ以前に乳癌手術を行い経過観察中の18例と術後再発として他医より紹介されてきた6例も2ヵ月毎に採血して測定した。なお、喫煙者や他臓器癌の重複例などは除外した。

血中の CEA と CA15-3 の測定は RIA 方法にて施行したが、cut off 値は各々 2.5ng/ml, 25U/ml である。また、各測定値の有意差は t 検定にて判断した。

成 績

1. 非癌症例と癌症例の初診時測定値

a) CEA (図1)

非癌14例における CEA の値はすべて cut off 値以下であり、癌39例でも5例の例外を除いて cut off 値を超す例はなかった。Cut off 値を超す癌5例では stage I の1例より stage II の2例が高く、また stage II の2例より stage III の2例が高かった。しかし非癌症例の CEA の平均値は各 stage 別の癌症例の CEA の平均値にくらべて有意に低かった ($p < 0.01$ または $p < 0.05$)。

b) CA15-3 (図2)

CA15-3 は stage III の乳癌2例が cut off 値以上を示したが (25.0, 26.0U/ml)、非癌18例、癌24例ともに全例 cut off 値をすまわって、非癌症例と癌症例とのあいだに有意な差はなかった ($p > 0.05$)。

c) CEA と CA15-3 との比較 (図3)

癌症例の初診時の CEA と CA15-3 の間には相関性は認めなかった。

2. 癌症例の手術による変動

a) CEA (図4, 左)

昭和62年8月26日受付 63年2月5日採用

図1 初診時の CEA 値の分布

図2 初診時の CA15-3値の分布

癌38例の術前の CEA の平均値は $1.58 \pm 1.12 \text{ ng/ml}$ (mean $\pm$ SD)であり、術後は 1.42 ± 0.79 と低下したが、統計的に有意な下降とは言えなかった ($p > 0.05$).

b) CA15-3 (図4, 右)

癌19例の CA15-3の術前平均値 $12.17 \pm 5.98 \text{ U/ml}$ (mean $\pm$ SD)は術後 9.90 ± 3.75 と有意に低下した ($p < 0.05$).

3. 再発症例の再発確認時の測定値

a) CEA (図5, 左)

再発10例の CEA の平均値 (3.15 ± 0.97)は全乳癌38

例の初診時のそれ (1.58 ± 1.12)に比べて有意に高かった ($p < 0.01$). また、図6に示すごとく、再発7例の初診時の CEA の平均値 (1.92 ± 1.64)と非再発31例の初診時の CEA 平均値 (1.39 ± 0.89)との間に有意な差はなかった ($p > 0.05$).

b) CA15-3 (図5, 右).

再発10例の CA15-3の平均値 19.44 ± 8.92 は癌19例の初診時のそれ 12.17 ± 5.98 に比べ有意に高かった ($p < 0.05$). 再発例と非再発例の初診時の CA15-3は、双方ともに測定されている症例数が少なく、比較でき

図3 乳癌症例のCEAとCA15-3の相関

図4 手術前後のCEA, CA15-3の変動

図5 再発症例のCEA, CA15-3値

なかった。

c) CEAとCA15-3との比較

再発確認時、CEAのみがcut off値以上の高値であったのは4例あり、局所再発、骨転移、肝転移、脳転移の各1例であった。CA15-3のみcut off値を超えたのは局所再発、肝転移各1例の2例であった。CEA、CA15-3ともにcut off値を超えたのは2例あり、2例とも肺転移例であった。再発例でともにcut off値をしたまわる症例はなかった。

4. 再発治療による変動

図6 非再発例と再発例の術前CEA値

図7 再発に対する治療前後のCEAの変動

a) CEA (図7)

再発例のCEAは抗癌剤、放射線療法などの治療により治療効果のあった6例で減少したが、病巣が臨床的に進行した3例(PD)のうち2例では増加し、残る1例と変化のない1例(NC)では減少した。

b) CA15-3 (図8)

治療により病巣が縮小した3例(PR)や全く消失した3例(CR)では1例のCR例を除きCA15-3は治療後減少したが、反応しなかった4例(PD, NC)ではす

図8 再発に対する治療前後のCA15-3の変動

べて増加した。

c) CEA と CA15-3 との比較

治療に反応しなかった再発例 (PD, NC) は確認時 CEA のみ高値であった群の 1 例, CA15-3 のみ高値であった群の 1 例, 双方ともに高値であった群の 2 例の合計 4 例であり, その後 CEA のみ高値例では CA15-3 が増加したが CA15-3 のみ高値例の CEA は減少した。両者ともに高値の 2 例ではどちらも増加した。残る 6 例の治療反応例では CEA のみ高値であった 5 例では CA15-3 の, CA15-3 のみ高値であった 1 例で CEA の, いずれも増加を認めなかった。

考 察

乳癌の腫瘍マーカーとして望ましい条件としては、1. specificity が高く、乳癌患者にのみ検出され、正常者、良性疾患患者では検出されないこと、2. sensitivity が高く潜在癌を含むすべての乳癌患者で検出されること、3. 腫瘍の量と相関した値を示して、staging の判断材料として利用できること、4. 予後判定に役立つこと、5. 再発や治療効果のモニターとなること等があげられる。しかし、これらをすべて満足させる腫瘍マーカーは未だ見つかってはいない。

CEA の乳癌腫瘍マーカーとしての specificity については Beard³⁾ が詳細に検討し、スクリーニングには利用できないと報告している。私どもの検索においても、良性疾患患者でも上昇しているものがあり、また

stage が進んだ乳癌患者においても cut off 値以下の値を示すことがあり、癌と良性疾患を区別できぬと考えられた。しかし、cut off 値以下であっても良性疾患では癌症例にくらべて有意に低値であったことは、乳癌に関するかぎり、cut off 値の設定に一考を要するものと思われる。

CA15-3 についても cut off 値以上の値を示した症例は stage III の乳癌 2 例のみであり、また CEA とはことなり、癌と良性疾患とのあいだに有意差もなく、諸家の報告^{4)~7)} の如くスクリーニングに利用することは無理であると判断された。

癌症例において術前の CEA や CA15-3 がともに術後に有意に減少したことは、これらが腫瘍量と相関を有するという第 3 の条件に合うことを示すものかもしれない。事実、陽性率は低いものの、stage が進むにつれ CEA, CA15-3 ともにその値が高くなる傾向は報告され、私どもも確認したのであるが、個々の症例でみると stage が進んでいても両者とも低値のものもあり、これらにより staging ができるほど相関を有するとは考えられない。

乳癌の予後を規定する因子のひとつに、腋窩リンパ節の転移陽性数⁸⁾⁹⁾ があることはよく知られているが、癌組織中の estrogen の receptor (ER) の有無¹⁰⁾ も予後判定上重要な因子とされている。腫瘍マーカーも予後判定因子として有用であることを示唆する報告も多いが^{11)~13)} 一方それを否定する見解¹⁴⁾ もあり未だ一定の結論はでていない。今回の検索でも再発症例と非再発症例の術前の CEA や CA15-3 に有意な差がなく、予後判定の上で転移陽性リンパ節数や ER の有無と同等ないしはより以上の有用性があるものとは考えられなかった。

これらに対し、再発例では再発を確認した時点で、CEA か CA15-3 のすくなくともいずれかが明らかに高値を示し、再発のモニターとして有用であることを確認した。局所再発は別として、遠隔諸臓器への転移を確認する手段としては CT をはじめ、同位元素を用いた scinti scan など最近急速に発達した画像診断法があるが、経過観察中に再々これら画像診断を求めることは費用対効果の面より疑問とせざるをえない。もし遠隔転移で上昇率が高ければ腫瘍マーカーの測定は簡便な手段として利用価値がある。再発例では CEA と CA15-3 のいずれがより早く上昇してくるかは今回の検索では再発確認後ただちに治療を開始したため明確ではなかったが、治療に反応しなかった PD, NC 例

でみてもいずれとも断言できなかった。再発部位による差も明確でなかったが、CEA は骨転移に³⁾、CA15-3 は内臓転移に高い^{4)~7)}との報告もあり、再発部位により差があれば腫瘍マーカーの測定により再発部位も推定できるだけに今後の検討が求められる。

再発例に対して、私どもは免疫療法、化学療法、内分泌療法などを種々組合せて行なっているが、治療に反応した症例(PR, CR)ではCEA, CA15-3ともに減少し、反応しなかった症例(PD, NC)とは際立った差があった。即ち、再発の治療効果を量的に示しうるモニターとして有用であると思われるがこれについてももっと多くの症例の集積が望まれる。

結 論

1. 進行症例の一部は別として乳癌と他の乳腺疾患との鑑別にはCEA, CA15-3ともに有用ではない。
2. 再発例ではCEA, CA15-3の少なくとも一方は有意に増加し、再発のモニターとすることができるが、どちらが早く増加するかは予測できなかった。また再発部位による差も認めなかった。
3. 再発に対する治療に反応した症例では再発確認時の高値を示したマーカーが低下し、再発治療の効果判定のモニターとすることができる。

文 献

- 1) 妹尾亘明, 園尾博司, 榎本耕治 他: 各種腫瘍マーカーの乳癌診断, 予後における評価, 第45回乳癌研究会プログラム, p22, 1987
- 2) 成瀬隆吉, 小池明彦, 石井俊昭 他: 乳腺の drill biopsy について, 愛知医大誌 12: 417-420, 1984
- 3) Beard DB, Haskell CM: Carcinoembryonic

antigen in breast cancer. Am J Med 80: 241-245, 1986

- 4) 清水 哲, 松本昭彦, 有田峯夫 他: 乳癌症例におけるCA15-3の臨床的検討, 日癌治療学会誌 21: 1924, 1986
- 5) 園尾博司, 大浜寿博, 大久保茂樹 他: 乳癌における腫瘍マーカーの検討, 日癌治療学会誌 21: 1925, 1986
- 6) 二瓶光博, 野水 整, 石井芳正 他: 乳癌におけるCA15-3の臨床的検討, 日癌治療学会誌 21: 1925, 1986
- 7) 吉本賢隆, 渡辺 進, 霞富士雄 他: 乳癌関連抗原CA15-3の測定とその臨床的意義, 医と薬学 14: 677-681, 1985
- 8) Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al: Management and survival of female breast cancer. Cancer 45: 2917-2924, 1980
- 9) Rao DV, Bedwinek J, Perez C, et al: Prognostic indicators in stage III and localized Stage IV breast cancer. Cancer 50: 2037-2043, 1982
- 10) 野村擁夫: 乳癌の予後因子としてのホルモンレセプター, Breast Cancer Today 2: 3-8, 1986
- 11) Kuhajda FP, Abeloff MD, Eggleston JC: Pregnancy-associated plasma protein A: A clinically significant predictor of early recurrence in stage II breast carcinoma. Hum pathol 16: 228-235, 1985
- 12) Fagnart OC, Cambiaso CL, Lejeune MD, et al: Prognostic value of concentration of pregnancy-specific β_1 -glycoprotein (SP-1) in serum of patients with breast cancer. Int J Cancer 36: 541-544, 1985
- 13) 月川 賢: 乳癌における組織 CEA の予後因子としての意義, 乳癌の臨 2: 129-136, 1987
- 14) Lee AK, Rosenn PP, Delellis RA, et al: Tumor marker expression in breast carcinomas and relationship to prognosis. Am J Clin pathol 84: 687-696, 1985

STUDIES OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND GLUCOPROTEIN ANTIGEN IN SERA OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

Takayoshi NARUSE, Akihiko KOIKE, Kazuyoshi SUZUMURA, Kohzoh MATSUMOTO,
Yasunori OOIWA, Masahiko MIWA, Takashi KOJIMA,
Taiseiki KANEMITSU and Sadahiro YAMAMOTO
First Department of Surgery, Aichi Medical University

To evaluate the utility of carcinoembryonic antigen and glucoprotein antigen in the differential diagnosis of breast cancer and the early detection of recurrence, the levels of these antigens in patients with breast cancer and in patients who have been followed up after radical mastectomy were determined. Both markers were within the normal range in both pre-operative cancer patients and non-cancer patients. However, one or two of both markers was elevated in patients with recurrence and varied according to the effect of treatment. These results have led to the conclusions that neither marker has any value for screening and that they are useful as monitors of recurrence and evaluation of treatment.