

再発乳癌に対する腫瘍マーカー測定の意義

広島大学第2外科, 同保健学科*

片岡 健 後藤 孝彦 岡本 太郎
春田 るみ 貞本 誠治 土肥 雪彦
西亀 正之*

索引用語: 乳癌, 腫瘍マーカー, 再発

はじめに

再発乳癌をより早く診断して治療を開始すれば, その治療効果は高いものと考えられる。しかし実際は臨床的に再発を確認し得た場合には, すでに多臓器転移をきたしている場合も多い。これまでに乳癌の血清学的な診断法として種々の腫瘍マーカーが報告されているが, いずれも早期診断としてよりは乳癌術後のモニタリングとしての価値が評価されている^{1)~5)}。そこで原発性および再発乳癌に対して, 如何に効率よく腫瘍マーカーを測定すべきか, また再発乳癌の予後および治療効果の面から各々の腫瘍マーカー測定の臨床的意義について文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1993年8月までの過去10年間に, 初回他院手術例も含む48例の再発乳癌症例に対し, CEAを初めとした各種の腫瘍マーカー測定を行った。また同期間に当科で根治術を行い, 現在まで非再発と確認し得た原発性乳癌289例についても併せて検討した。今回測定した腫瘍マーカーの当院での基準値はそれぞれCEA 2.5ng/ml, TPA 110U/ml, CA 15-3 30U/ml, NCC-ST 439 7.0U/ml, BCA 225 160U/mlである。原発性乳癌の初回手術前および再発確認前と再発治療後4~8週目にいずれか1つ以上のマーカーを測定し, その測定値を評価対象とした。各々の生存率はKaplan-Meier法にて検定し, 有意差検定はGeneralized

Wilcoxon法によって行った。なお初回再発部位は軟部再発13例(皮膚・胸壁9例, リンパ節3例, 対側乳房1例), 骨再発13例, 内臓11例(肺・胸膜9例, 肝1例, 脳1例), 多臓器複合再発11例であった。

結 果

同期間の当科における原発性乳癌の各種腫瘍マーカー陽性率を表1に示した。非浸潤癌または臨床病期Iの早期乳癌では, いずれのマーカー陽性率も5%前後と低率で, 当科で比較的多く測定したマーカーのうち3者併用にて10~15%であった。しかし, その陽性率は病期の進行度と相関し, 病期IVではそれぞれ40~80%と高率であった。全体では各マーカーそれぞれの陽性率は15%前後, 3者の組み合わせでは25%前後の陽性率であった。

再発乳癌の再発部位別のマーカー陽性率では, 軟部再発でNCC-ST 439が最も高く, 骨ではTPA, 内臓ではBCA 225が最も高かった(表2)。多臓器複合再発ではNCC-ST 439またはBCA 225においてほとんどの症例が陽性であった。再発乳癌全体における各マーカー陽性率はBCA 225が45%と最も良好で, 以下TPA, NCC-ST 439, CA 15-6, CEAの順であった。

一方combination assayとして二種類の組み合わせではCEA+TPA 51.9%, TPA+CA 15-3 53.8%, TPA+NCC-ST 439 52.8%, TPA+BCA 225 55.6%で最も高率であり, 三種以上の

表1 原発性乳癌の各種腫瘍マーカー陽性率

腫瘍マーカー 病期	CEA	TPA	CA15-3	NCC-ST439	BCA225	CEA + TPA + CA15-3	CEA + CA15-3 + NCC-ST439
Tis + I	3.7 % (4/108)	3.2 % (2/62)	5.6 % (5/89)	7.5 % (4/53)	9.1 % (3/33)	11.7 % (7/60)	14.5 % (8/55)
II	12.5 % (16/128)	12.2 % (9/74)	8.8 % (10/114)	15.4 % (10/65)	10 % (5/50)	26.3 % (20/76)	28.6 % (18/63)
IIIa + IIIb	25.6 % (10/39)	35.3 % (6/17)	26.7 % (8/30)	33.3 % (5/15)	28.6 % (2/7)	42.9 % (6/14)	58.3 % (7/12)
IV	42.9 % (6/14)	57.1 % (4/7)	77.8 % (7/9)	42.9 % (3/7)	40 % (2/5)	85.7 % (6/7)	85.7 % (6/7)
計	12.5 % (36/289)	13.1 % (21/160)	12.4 % (30/242)	15.7 % (22/140)	12.5 % (12/96)	24.8 % (39/157)	28.5 % (37/137)

(1983.9~1993.8 広島大二外)

表2 再発乳癌の各種腫瘍マーカー陽性率

腫瘍マーカー 再発部位	CEA	TPA	CA15-3	NCC-ST439	BCA225
軟部組織	23.1 % (3/13)	25 % (1/4)	20 % (2/10)	40 % (2/5)	25 % (1/4)
骨	23.1 % (3/13)	30 % (3/10)	18.2 % (2/11)	20 % (2/10)	25 % (2/8)
内臓	20 % (2/10)	57.1 % (4/7)	50 % (5/10)	28.6 % (2/7)	66.7 % (4/6)
複合再発	54.5 % (6/11)	50 % (3/6)	50 % (5/10)	83.3 % (5/6)	100 % (2/2)
計	29.8 % (14/47)	40.7 % (11/27)	36.6 % (15/41)	39.3 % (11/28)	45 % (9/20)

組み合わせでも同程度の陽性率であった(図1)。また二種類のマーカー相互の陽陰性一致率(表3)はCEAとTPA, CEAとNCC-ST439, TPAとNCC-ST439, CA15-3とNCC-ST439において70%以下であり, これらの組み合わせが相関性が低く, 互いに独立した腫瘍マーカーである可能性が示唆された。

再発の発見動機としては, 腫瘍マーカー上昇が他の臨床症状, 理学的所見や画像診断に先行してみられた症例が48例中11例, 全体の約1/4にみられた(表4)。

次に当科において測定例の多いCEAおよびCA15-3について, 再発乳癌の治療効果と腫瘍マーカーの変動パターンを検討した。図2にはCEA

において再発治療前と治療後4~8週における測定値を, 日本癌治療学会の治療効果判定別に示した。効果判定し得た症例中CRまたはPRおよびNC症例では, その変動パターンが不変または減少型が多くみられるが, 逆に上昇型も散見される。一方PD例ではそのほとんどの症例で上昇型を示している。同様にCA15-3でもCRまたはPR例の多くが減少型, PD例では上昇型を示した。

そこで腫瘍マーカーの変動パターン, すなわち治療前後の測定値が±20%以上の変動率により3群に分類し, それぞれの生存率を検討した。図3はそのうちCA15-3の変動パターンであるが, 増加型で明らかに予後不良であった。なお不変型が最も良好となっているが, 治療前後ともに正常値の

再発乳癌に対する腫瘍マーカー測定の意味

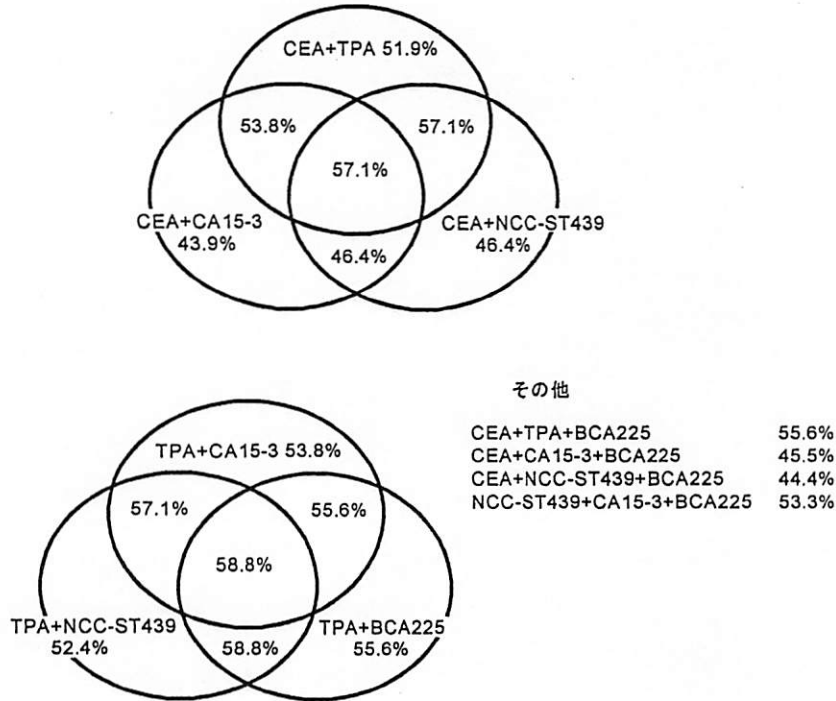


図1 主な腫瘍マーカーの Combination assay

表3 各腫瘍マーカー相互の相関性（一致率）

TPA	63.0% (17/27)			
CA15-3	80.5% (33/41)	76.9% (20/26)		
NCC-ST439	67.9% (19/28)	61.9% (13/21)	64.3% (18/28)	
BCA225	80.0% (16/20)	77.8% (14/18)	80.0% (16/20)	77.8% (14/18)
	CEA	TPA	CA15-3	NCC-ST439

表4 再発乳癌の発見動機

発見動機	症例数 (%)
腫瘍マーカー上昇	11 (22.9)
症状または理学的所見	27 (56.3)
画像所見	10 (20.8)
計	48例 (100%)

症例が多く含まれていたためと思われる。また CEA の変動パターンでも同様の結果であった。

次に再発治療前の測定値別、すなわち正常値群と異常値群に分けてその生存率を検討した（図4）。治療前の CA 15-3 正常値群で異常値群に比し

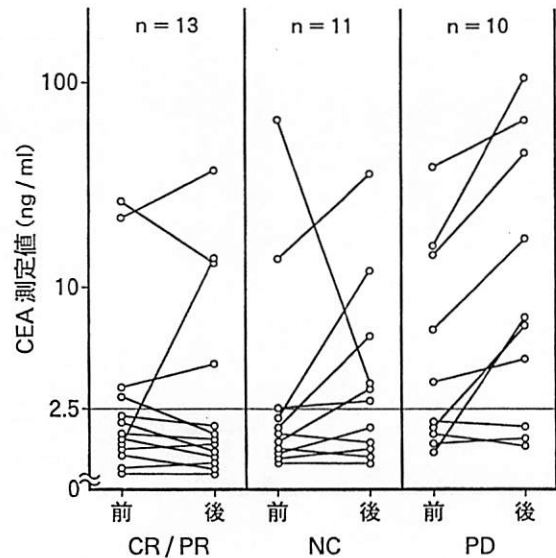


図2 再発乳癌の治療効果判定と治療前後の CEA 値変動

有意に生存率が高く ($p < 0.05$), これは CEA に關しても同様であった。したがって再発部位や再発形式など背景因子を揃えていないため、マーカー値だけで予後を云々できないが、治療前に異常値であった症例は予後不良であることが推定された。

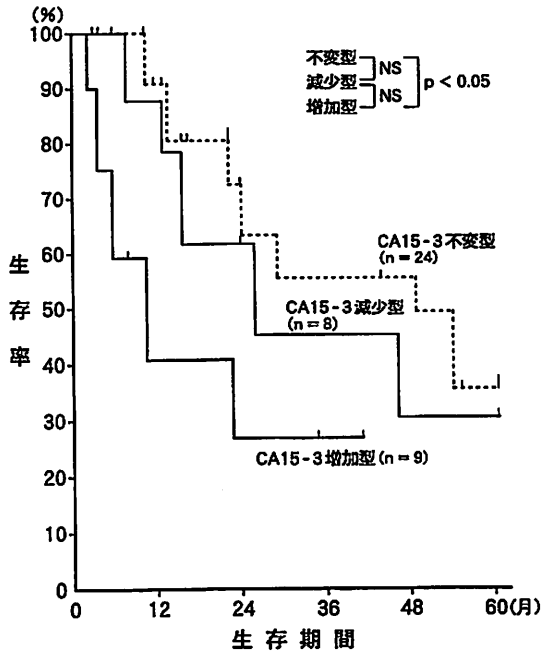


図3 再発治療前後のCA15-3変動パターンから見た生存率

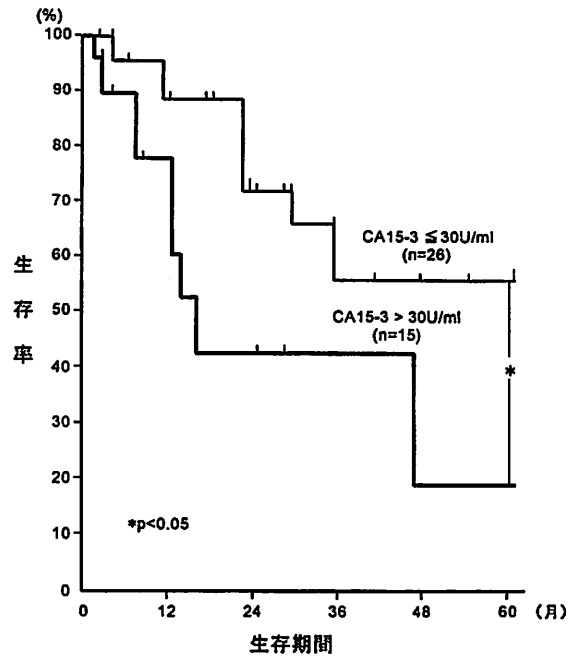


図4 再発乳癌の予後と治療前CA15-3値

考案

再発乳癌に対する腫瘍マーカー測定の意味性については、特に術後のモニタリングとしての有用性についてこれまでも数多くの報告がある^{1)~5)}。一方、早期乳癌の診断、すなわちスクリーニングとして有効な腫瘍マーカーはいまだ存在していない。

そこで今回、既存の腫瘍マーカーのうち、乳癌に対する代表的マーカーであるCEA, TPA, CA 15-3, NCC-ST 439 およびBCA 225の5種類において、再発予知および予後因子としての臨床的意義について検討した。

CEA および TPA は腫瘍関連抗原として各種の悪性腫瘍で検討されてきたが、乳癌に特異的なものではない。しかし小川²⁾は特に TPA では偽陽性が多いもの見落とし例(偽陰性)をより少なくするという点からは、感度のよいマーカーとして有用であると報告している。また彼は TPA は本来、上皮細胞系の分裂・増殖に関連した一種のcytokeratinであり、従って炎症性疾患での TPA レベルの変化は急性であるため、悪性腫瘍による変化とはある程度鑑別可能であると論じて

いる。

一方 CA 15-3 や BCA 225 は乳癌細胞株より得られたモノクローナル抗体であり、偽陽性率は低く乳癌に特異的である^{3)~5)}。しかし原発性乳癌における陽性率は他のマーカーと比して有意に高率なものではなく、単独での陽性率はせいぜい20~40%程度である。

NCC-ST 439 は周知のごとく広橋ら⁶⁾が胃癌細胞株より作成したモノクローナル抗体であるが、乳癌に対しても陽性率が高いことで知られている。しかし当科においても非再発例で15%程度の偽陽性が存在するが、高塚ら⁷⁾は良性乳腺疾患や健常者において高い特異性を示すために NCC-ST 439 陽性の非再発例の中には subclinical な転移、すなわち将来の再発を示唆している可能性を指摘している。NCC-ST 439 は早期発見に比較的使用との報告もあり、今後さらに検討が必要であろう。

当科における各マーカー陽性率はいずれも15%前後と諸家の報告より若干低くなっているが、これは他施設の報告と比べて病期IやIIの比較的早期の乳癌がより多く含まれているためと思われる。事実病期IVの陽性率はいずれも40%以上と良好で、また再発乳癌の陽性率はCEAで29.8%と

若干低いものの他は 30~50% と他の報告と比しても遜色ない。しかし再発部位別に検討すると内臓および複合再発の陽性率は高いものの、軟部再発で NCC-ST 439 が 40%、骨再発で TPA が 30% と最も高く、他のマーカーではいずれも 20~30% 程度である。従って今後特にリンパ行性転移あるいは局所再発に対する再発予知マーカーの出現が望まれるとともに、既存のマーカーにおける臓器特異性が存在する可能性があり、更なる解析が必要である。

次に乳癌再発を如何に効率よく、またより早期に診断し治療を行うかは予後の面からも非常に重要なことであるが、今回われわれの検討結果（特に図 1 および表 3）からは結論づけることができなかった。ただ各々の感度が比較的高く、且つお互い相関性が低い効率的な組み合わせとしては CEA と TPA、TPA と NCC-ST 439 が比較的良好な組み合わせと思われた。一方、三者以上の組み合わせはそれ以上の良好な成績が得られなかったことより、経済効率を考えればむしろ無駄といわざるを得ない。これに関して、園尾ら¹⁾は CEA と TPA、CA 15-3 のいずれかの組み合わせが互いに相関性が少なく有用であると報告している。何れにしても既存のマーカーで有効な組み合わせを論じるためには、より多くの施設による全国的な解析が必要と思われる。

一方、ある一つの腫瘍マーカーが他のマーカーとは全く異なった変動を示す、いわゆる dissociation case の存在が知られ、小川²⁾はこれらの症例は最終的には不幸な転帰をとる場合が多いと述べている。われわれの経験では特に原発性乳癌のうち CEA、TPA または NCC-ST 439 に関しては明らかな傾向は見出せなかったが、CA 15-3 または BCA 225 が単独に上昇している症例では、十分再発の有無を検討する必要があるように思われた。いずれにしても腫瘍マーカーの組み合わせに関しては保険医療の制限もあるため、できるだけ少なく効率のよい組み合わせが望まれる。

再発乳癌の腫瘍マーカー変動パターンを特に症例の多い CEA および CA 15-3 において検討したが、再発前後で増加型を示す乳癌の予後が有意に不良であった。岩瀬ら⁴⁾は CEA および CA 15-3

で 4 週ごとの変化率を算出し 20% を基準値として再発予知が可能であると報告している。特に興味深いのは基準値以下の正常域内での変動も変化率 20% を基準とした血清判定が有効と述べている点である。当科の症例では不変型の予後が最も良好であったが、このうちの多くは再発前後共に正常値であった症例が多く含まれ、そのうち正常域内で上昇傾向にあった症例がやはり予後不良の傾向がみられた。

次に腫瘍マーカー値の変動と治療効果に関して doubling time を推定した胃・大腸癌の検討⁹⁾や、大腸癌の血清 CEA 値の 50% 変化率と治療効果判定が一致したとの報告⁹⁾がある。岩瀬ら⁴⁾の乳癌における検討結果も同様であり、当科における CEA または CA 15-3 の変動も治療効果を認めた CR+PR 症例においてより減少型を示す傾向がみられた。しかし中には逆に上昇型を示す症例も含まれていたが、これは早期に腫瘍壊死 (tumor lysis syndrome) を起こして血中にでてくるためと考えられ、一旦上昇がみられても 2~3 カ月で下降を示す症例はむしろ治療効果が高い場合が多い。これについてたとえば最近行われている免疫組織化学的手法による治療前後の染色性の変化などを詳細に検討できれば、より確かな結論が導かれるものと思われる。

最後に、今後の腫瘍マーカーの研究は血清学的検討に滞まらず、特に細胞診材料を用いた免疫学的アプローチあるいは c-erbB-2 のような癌遺伝子などとの combination assay¹⁰⁾により dissociation case や腫瘍マーカーの臓器特異性、heterogeneity などの問題点が徐々に解明されるものと期待する。

結 語

再発乳癌の各腫瘍マーカー測定により以下の結果を得た。すなわち、(1) 腫瘍マーカー上昇が先行し、再発の発見動機となった症例は全体の 22.9% であった。(2) 再発部位別には軟部再発または骨再発ではマーカー陽性率が低く、内臓または多臓器再発例で高率であった。(3) マーカーの組み合わせとして CEA+TPA、TPA+NCC-ST 439 が比較的良好で、それ以上組み合わせを増やしても

経済効率の面から、その測定意義は少ないように思われた。(4)再発治療前のマーカー測定値や治療前後のマーカー変動パターンを知ることは、再発乳癌の治療効果や予後の指標として、非常に有用と思われた。

参考文献

- 1) 園尾博司：臓器別腫瘍マーカー。一乳癌一。臨検 33：1421-1425, 1989
- 2) 小川徹男：乳癌の腫瘍マーカーの現状。乳癌の臨 7：323-332, 1992
- 3) 炭山嘉伸, 野中直道他：再発乳癌に対する腫瘍マーカーの意義。外科治療 32：787-796, 1990
- 4) 岩瀬弘敬, 小林俊三：血清腫瘍マーカーによる乳癌治療効果の評価。乳癌の臨 7：356-365, 1992
- 5) 稲治英生, 山本仁他：腫瘍マーカーの臨床への応用一乳癌一。病理と臨 8：300-305, 1990
- 6) Hirohashi S, Watanabe M：Monoclonal antibody reactive with the sialylsugar residue of a high molecular weight glycoprotein in sera of cancer patient. Gann 75：485-488, 1984
- 7) 高塚雄一, 岡村泰彦：NCC-ST-439。乳癌の臨 7：333-340, 1992
- 8) Staab HJ：Slope analysis of the postoperative CEA time course and possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. Am J Surg 136：322-327, 1978
- 9) 大倉久直, 菅野康吉：腫瘍マーカーによる治療効果の判定。臨外 47：621-628, 1992
- 10) 岡田卓子, 山岡博之：乳癌穿刺吸引細胞診における c-erbB-2 蛋白の発現。乳癌の臨 7：385-386, 1992