

原 著

乳癌症例における血清 CA15-3の経時的測定の臨床的意義

東京女子医科大学 附属第二病院外科 (主任: 梶原哲郎)

キノシタ	ジュン	ハガ	シュンスケ	シミズ	タダオ
木下	淳	芳賀	駿介	清水	忠夫
イイダ	トミオ	イマムラ	ヒロシ	マキタ	マスジロウ
飯田	富雄	今村	洋	蒔田	益次郎
ワタナベ	オサム	コバヤシ	コウジ	カジワラ	テツロウ
渡辺	修	小林	浩司	梶原	哲郎

(受付 平成3年3月9日)

Clinical Significance of Periodic Measurement of Serum CA15-3 in Patients with Breast Cancer

Jun KINOSHITA, Shunsuke HAGA, Tadao SHIMIZU, Tomio IIDA,
Hiroshi IMAMURA, Masujiro MAKITA, Osamu WATANABE,
Koji KOBAYASHI and Tetsuro KAJIWARA

Department of Surgery (Director: Prof. Tetsuro KAJIWARA)
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

CA15-3, a tumor marker presumed to be highly specific for breast cancer, was evaluated in comparison with CEA. The present study included 122 patients with primary breast cancer in whom CA15-3 and CEA were determined periodically from 1987 to 1989. The disease recurred in 12 of them. Values obtained at the initial onset, before and after surgery, at the time of recurrence was confirmed, and 2 years after surgery were analyzed. The positivity rates of CA15-3 and CEA were 4.9% and 6.6%, respectively, at the time of initial onset, indicating low usefulness of these markers in screening for breast cancer. The level of CA15-3 returned to within the normal range postoperatively in 4 of 6 patients who had been positive for CA15-3 before surgery. Similarly, the CEA level returned to normal postoperatively in 2 of 8 patients positive for CEA. When recurrence was confirmed, CA15-3 and CEA were positive in 50% and 58% of the patients, respectively. Patients positive for either of the two markers accounted for 83%. With regard to the diagnosis of recurrence in terms of CA15-3 and CEA determined 2 years after surgery, sensitivity was 60% and 50%, specificity 100% and 90%, and accuracy 91% and 84%, respectively.

はじめに

CA15-3 (carbohydrate antigen 15-3) は乳癌に特異性が高い腫瘍マーカーとされている。また、CA15-3はCEA (carcinoembryonic antigen) などの相関が低く¹⁾²⁾ combination assay として有用であることから、乳癌の再発の予知、治療の効果の判定に有望視されている。われわれは、乳癌術後の follow up として、CA15-3とCEAを経時的に測定しているが、今回CA15-3について再発予

知の指標としての有用性についてCEAとの関連から検討した。

対象および方法

対象は、1987年1月から1989年12月までにCA15-3、CEAを経時的に測定した原発乳癌症例122例である。症例のStageは、Stage I 29例、Stage II 75例、Stage III 18例である。また、このうち経過中に再発を認めたものは12例(9.8%)である。血清中CA15-3値は、Centocor社の

CA15-3 Radio-immunoassay Kit を用い、固相 sandwich 法による radio-immunoassay で測定した。cut-off 値は、30U/ml とした。

血清 CEA 値は、sandwich 法により測定した。cut-off 値は、2.5ng/ml とした。

結 果

1. CA15-3, CEA の術前陽性例

初発乳癌における CA15-3, CEA 陽性率は、それぞれ4.9%, 6.6%と低率であった。Stage 別にみると CA15-3陽性例は、Stage I で1例, II で3例, III で2例であり、CEA 陽性例は Stage I で1例, II で4例, III で3例であった(表1)。

CA15-3, CEA 共に陽性であったものは、Stage II, III でそれぞれ1例ずつであった。

2. 術前と術直後の関係

CA15-3陽性例は6例中4例が正常範囲内となったのに対し、CEA 陽性例は8例中2例が正常範囲内となった(図)。

3. 術前値と再発との関係

再発率は CA15-3陽性0%, 陰性10%, CEA 陽性13%, 陰性10%であった(表2)。

4. 再発確認時の CA15-3, CEA

再発確認時において、CA15-3は12例中6例(50%)陽性であり、CEA は12例中7例(58%)陽性であった。このうち、両マーカーともに陽性であった症例は3例(25%), CA15-3のみ陽性であ

表1 初発時の CA15-3, CEA 陽性例

Stage	症例数	CA15-3	CEA
I	29例	1例	1例
II	75	3	4
III	18	2	3
合計	122	6(4.9%)	8(6.6%)

表2 術前値と再発との関係

	術 前	再 発
CA15-3	(+) 6例 (-) 116	0例(0%) 12 (10)
CEA	(+) 8 (-) 114	1 (13) 11 (10)

表3 再発確認時における CA15-3と CEA

	CA15-3		合 計
	(+)	(-)	
CEA (+)	3例	4例	7例
CEA (-)	3	2	5
合 計	6	6	12

た症例は3例(25%), CEA のみ陽性であった症例は4例(33%)であり、両マーカーのいずれかが陽性であった症例は10例(83%)であった(表3)。

5. 再発部位

再発部位との関係をみると、リンパ節再発の4

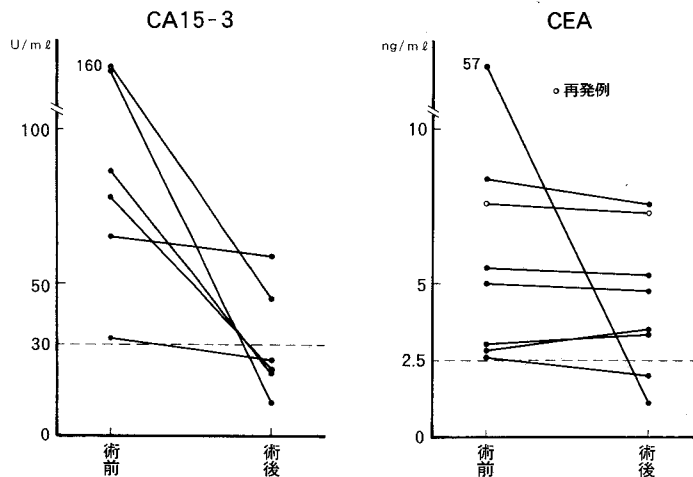


図 術前陽性例の術前・術後の変動

表4 CA15-3, CEA 陽性例の再発部位

再発部位	症例数	CA15-3	CEA	CA15-3 or CEA
リンパ節	4例	1例	1例	2例
胸膜	1	1	1	1
肺	3	1	2	3
骨	3	2	2	3
肝	1	1	1	1

表5 術後2年時における再発とCA15-3, CEAの関係

	CA15-3		CEA	
	(+)	(-)	(+)	(-)
再発あり	6例	4例	5例	5例
再発なし	0	59	6	53

例では、CA15-3のみ陽性例とCEAのみ陽性例が1例ずつであった。胸膜再発の1例は、CA15-3, CEAともに陽性であった。肺・骨・肝への血行性転移による再発の7例では、CA15-3で4例(57%)、CEAで5例(71%)が陽性であった。全例とも両マーカーのいずれかが陽性であり、骨再発の1例と肝再発の1例でCA15-3, CEAともに陽性であった(表4)。

6. 術後2年時における測定値

術後2年以上経過症例について、術後2年時における測定値について検討した。症例は、初発時におけるStageが、Iの症例4例、IIの症例45例、IIIの症例10例の合計69例であり、このうち10例(I 1例、II 6例、III 3例)に再発がみられた。再発例10例のうち、CA15-3陽性は6例、CEA陽性は5例であった。また、非再発例59例に、CA15-3陽性は1例もなく、CEA陽性が6例みられた(表5)。CA15-3, CEAによる再発の診断率は、sensitivityがそれぞれ60%, 50%, specificityが100%, 90%, accuracyが91%, 84%であった。

考 察

CA15-3は2種類の異なったモノクローナル抗体により認識される乳癌関連抗原でCEA, TPA(tissue polypeptide antigen)と相関が低く、また良性疾患に疑陽性のみられないとされる抗原である¹²⁾。しかし、臨床に用いられてからは間もなく、いまだ不明な点も多いとされている。まず、その

cut-off値についても、小室ら³⁾の15U/mlからTobiasら⁴⁾の30U/mlまで、いくつかの値が提案されている。櫻林ら⁵⁾は、健康人597名における血清CA15-3値の総平均値+2SDを28.6U/mlとして、Tobiasら⁴⁾のcut-off値に近似であったと報告している。清水ら⁶⁾は、cut-off値が高すぎて陽性率が低くなるのでは実用的でないとして20ng/mlを提唱している。Cut-off値を低くすれば、specificityが高くなるにつれて、sensitivityが低下するというのが、現在の腫瘍マーカーの限界である。今回著者らは、Tobiasら⁴⁾の提唱するcut-off値30U/mlを用いた。当科の1986年以前に手術を施行した臨床的非再発例90例の総平均値±2SD値は28.7U/mlであり、このcut-off値を用いると全例陰性であった。初発乳癌におけるCA15-3陽性率は、4.9%と低率であり、他の多くの報告^{13)6)~8)}と同じように初発乳癌に対するスクリーニングとしての有用性は低いと考えられた。また、初発時の測定値と再発の関係もみて、CA15-3陽性例に1例も再発はみられておらず、初発時の測定値は、術後の再発予知の面からも有用性は低いと考えられた。術前後の変動では、CEAが全例陽性のままであったのに対し、CA15-3は半数の症例において、治療効果を反映し正常化がみられた。術前後の変動に関して、CA15-3は有意に低下しCEAは軽度の低下がみられる⁸⁾という報告があるが、自験例でも同様の傾向がみられた。

再発確認時におけるCA15-3, CEAの陽性率について、小室ら³⁾はそれぞれ72.0%, 52%と報告し、吉本ら⁹⁾はそれぞれ47.8%, 34.8%と報告している。自験例では、CA15-3の陽性率が50%であるのに対しCEA陽性率は58%と若干高かった。再発症例の陽性率は、清水ら⁶⁾81.6%, 小川ら¹⁰⁾75%, 剛ら¹¹⁾74%と報告しており自験例より高い。しかし、術後2年時におけるsensitivity 60%, specificity 100%, accuracy 91%は、榎本ら¹²⁾の報告しているそれぞれ63%, 82%, 79%と比較しても満足できる値であると考えられた。

再発部位との関係では、吉本ら⁹⁾が、局所、リンパ節転移で低く、胸膜、肺、骨、肝転移で高かったと報告しているが、自験例も同様の傾向を示し

た。リンパ節、局所を除く内臓転移では、CA15-3、CEAのいずれかが陽性となっており、これら両マーカーの一方でも陽性な症例には、嚴重な経過観察が必要であると考えられた。

CEAとの関係では、吉本ら⁹⁾は、CA15-3はCEAと比較し再発予知の面でも、再発治療の面でもより有用なマーカーであるとしている。自験例でも初発時、再発時ともに陽性率はCEAの方がCA15-3と比較して高かったが、術後2年時におけるsensitivity, specificity, accuracyでは、約10%ずつCA15-3の方がCEAよりも高かった。しかし、CA15-3とCEAに相関はなかった¹²⁾とする報告があり、著者らの経験でも、両方ともに陽性だった症例は12例中3例(25%)のみであり、どちらか一方のみ陽性であった症例は7例(58%)であった。CA15-3とCEAを組み合わせることにより、術後の再発診断率の向上が得られると考えられる。

結 論

CA15-3, CEAを経時的に測定した原発乳癌122例の初発時、術前後の変動、再発確認時、術後2年経過時の測定値を検討した結果以下の結論を得た。

1. 初発乳癌におけるCA15-3, CEA陽性率はそれぞれ4.9%, 6.6%であり、両マーカーともスクリーニングにおける有用性は低い。
2. 術前後の変動では、CA15-3は6例中4例、CEAは8例中2例陽性例が正常範囲となった。また、CA15-3, CEAの術前値と再発との関連はみられなかった。
3. 再発確認時におけるCA15-3, CEA陽性率はそれぞれ50%, 58%であり、両マーカーのいずれかが陽性であった症例は83%であった。CA15-3は、再発予知としてCEAとともに必須の指標と思われる。
4. 術後2年後におけるCA15-3, CEAによる再

発の診断率は、それぞれsensitivity 60%, 50%, specificity 100%, 90%, accuracy 91%, 84%であり、CA15-3は、CEAよりも特異性が高い。

文 献

- 1) 菊池 潔, 植松義和, 高田青明ほか: 乳癌腫瘍マーカーCA15-3の検討. 癌と化学療法 14: 3095-3100, 1987
- 2) 芋川 実, 岡部英俊, 越智幸男ほか: 腫瘍マーカーCA15-3の臨床的意義. 医学と薬学 16: 75-85, 1986
- 3) 小室恵二, 渡辺喜世子, 石田 孝ほか: 乳癌における新しい腫瘍マーカー, CA15-3の臨床評価—CEAとの比較検討—. 癌と化学療法 13: 3145-3149, 1986
- 4) Tobias R, Rothwell C, Wagner J et al: Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast tumor associated antigen 115D8/DF3. Clin Chemist 31: 986, 1985
- 5) 櫻林郁之介, 河合 忠, 川口竜二ほか: 乳癌関連糖蛋白抗原 CA15-3 に関する研究—(1) 基礎的検討と基準値の設定—. 臨床病理 34: 53-58, 1986
- 6) 清水 哲, 松川博史, 佐々木秀弘ほか: 乳癌症例におけるCA15-3の臨床的検討. 日臨外会誌 49: 231-237, 1988
- 7) 伊藤隆夫, 田中千凱, 伴 邦充ほか: 乳癌の腫瘍マーカーの臨床的検討. 癌と化学療法 14: 2917-2923, 1987
- 8) 成瀬隆吉, 小池明彦, 鈴木和義ほか: 乳癌における腫瘍マーカーCEAとCA15-3の検討. 日臨外会誌 49: 774-778, 1988
- 9) 吉本賢隆, 秋山 太, 渡辺 進ほか: 新しい乳癌腫瘍マーカー, CA15-3の臨床応用に関する検討—モニタリングマーカーとしての評価—. 癌と化学療法 14: 2310-2315, 1987
- 10) 小川徹男, 泉尾 勝, 森田英樹ほか: 乳癌患者におけるCA15-3測定の臨床的意義. 癌の臨床 32: 27-32, 1986
- 11) 剛 勇, 安達 勇, 大倉久直ほか: 二種類のモノクローナル抗体(115D8, DF3)を用いた新しい腫瘍マーカー, CA15-3の基礎的検討とその臨床的意義. 癌と化学療法 12: 2379-2386, 1985
- 12) 榎本耕治, 佐藤 宏, 藤原 潔ほか: 乳癌症例の血清CA15-3と再発. 乳癌の臨床 4: 191-197, 1989