

原 著

乳癌における腫瘍マーカーSialyl-Le<sup>x</sup>の臨床的意義

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任：浜野恭一教授)

ヤマモト	カズコ	キムラ	ツネヒト	ミヤカワ	リュウヘイ	タナカ	シンイチ
山本	和子	・木村	恒人	・宮川	隆平	・田中	信一
ナカニシ	アキコ	ムラキ	ヒロシ	カミオ	タカコ	カトウ	タカオ
中西	明子	・村木	博	・神尾	孝子	・加藤	孝男
フジイ	アキホ	ハマノ	キヨウイチ				
藤井	昭芳	・浜野	恭一				

(受付 平成7年7月31日)

Clinical Significance of a Tumor Marker Sialylated Le<sup>x</sup> in Breast Cancer

**Kazuko YAMAMOTO, Tsunehito KIMURA, Ryuhei MIYAKAWA, Shinichi TANAKA,  
Akiko NAKANISHI, Hiroshi MURAKI, Takako KAMIO, Takao KATO,  
Akiho FUJII and Kyoichi HAMANO**

Department of Surgery II (Director: Prof. Kyoichi HAMANO)  
Tokyo Women's Medical College

We studied the sugar-chain antigen sialyl Lewis<sup>x</sup> (S-Le<sup>x</sup>) for its usefulness as a new tumor marker by using monoclonal antibody CSLEX1, which recognizes S-Le<sup>x</sup>, in patients undergoing breast cancer operations as subjects. When the S-Le<sup>x</sup> cut-off value was 8 U/ml, the positive rate was 14.4% (27/188) in 188 patients having primary breast cancer, and these results were the best when compared to CEA 12.2% (23/188) and CA15-3 6.9% (13/188). The values became higher as the disease stage progressed, namely, 12.7% (6/47) for stage I, 15.8% (16/101) for stage II and 17.6% (3/17) for stage III. The results were the same as the measured mean values. The positive rate and mean value for invasive cancer were 15.9% (27/170) and 7.87 ± 19.58 U/ml, respectively. However, the values for non-invasive cancer was 2.30 ± 2.33 U/ml, and the positive rate was 0% (0/18). The positive rate for S-Le<sup>x</sup> in recurrent breast cancer 24 cases was 83.3% (20/24). This was high when compared to that for CEA [20.8% (5/24)] and CA15-3 [37.5% (9/24)]. When S-Le<sup>x</sup>, CEA and CA15-3 were combined, the positive rate was 87.5% (21/24). When S-Le<sup>x</sup> was excluded and only CEA and CA15-3 were combined, the rate was only 45.8%. S-Le<sup>x</sup> was considered useful as a tumor marker for evaluating breast cancer relapses and therapeutic effects.

## はじめに

乳癌の補助診断として多数の腫瘍マーカーが報告されている。これらのうちで、現在一般に有用性が認められ、広く臨床に用いられているものには、carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) があるが、原発乳癌の診断としての価値は低く、むしろ術後再発のモニタリングとして有用とされている。

今回、著者は Fukushima ら<sup>1)</sup>が作製した胃癌細胞をマウスへ免疫原として得られたモノクローナル抗体 (CSLEX-1) によって認識された抗原 Sialyl-Le<sup>x</sup> (以下 S-Le<sup>x</sup> と略す) について、原発乳癌および再発乳癌の腫瘍マーカーとしての臨床的意義を検討した。

## 対象および方法

### 1. 対象

1993年1月から1994年12月までの原発乳癌188例，再発乳癌24例を対象とした。原発乳癌の内訳はTis 18例，stage I 47例，stage II 101例，stage III 17例，stage IV 1例，炎症性乳癌4例である。再発乳癌の部位は軟部組織17例（皮膚5例，リンパ節12例），骨4例，肺1例，複合2例（リンパ節と肺，骨と肝）である。

### 2. 方法

#### 1) 測定方法

S-Le<sup>x</sup>はEIAキット（日東紡績製）を用い，CEA，CA15-3はRIA固相法により測定した。

#### 2) Cut off 値

S-Le<sup>x</sup>は当教室の吉野<sup>2)</sup>が健常女性225人におけるmean±2SD値7.39U/mlより設定した8.0U/mlとし，CEAは2.5ng/ml，CA15-3は27.0U/mlとした。

#### 3) 評価方法

原発乳癌のS-Le<sup>x</sup>の陽性率，測定値をstage別，組織型別にCEA，CA15-3と比較検討した。再発乳癌についてもCEA，CA15-3と比較，さらにcombination assayを行い陽性率を検討した。

## 結 果

### 1. 原発乳癌におけるS-Le<sup>x</sup>測定値と陽性率

原発乳癌の測定値は7.33±18.70U/mlで，陽性率14.4%（27/188）であった。

#### 1) stage

新TNM分類によるstage別での測定値はTis 2.30±2.36U/ml，stage I 6.05±13.99U/ml，stage II 7.73±19.60U/ml，stage III 11.94±31.24U/ml，stage IV 4.9U/ml，炎症性乳癌15.99±19.02U/mlであった。また陽性率は，Tis 0%（0/18），stage I 12.7%（6/47），stage II 15.8%（16/101），stage III 17.6%（3/17），stage IV 0%（0/1），炎症性乳癌50%（2/4）でstageの進行に伴い測定値，陽性率の上昇が認められた（表1）。

#### 2) 組織型

浸潤癌と診断された原発乳癌170例の測定値は7.87±19.58U/mlで，非浸潤癌18例の測定値は

表1 原発乳癌におけるS-Le<sup>x</sup>の測定値と陽性率

	例数	測定値 mean±SD U/ml	陽性率%
Tis	18	2.30±2.36	0 (0/18)
Stage I	47	6.05±13.99	12.7 (6/47)
Stage II	101	7.73±19.60	15.8(16/101)
Stage III	17	11.94±31.24	17.6 (3/17)
Stage IV	1	4.9	0 (0/1)
炎症性乳癌	4	15.99±19.02	50 (2/4)
全症例	188	7.33±18.70	14.4(27/188)

表2 組織別のS-Le<sup>x</sup>の測定値と陽性率

	例数	測定値 mean±SD U/ml	陽性率%
乳頭腺管癌	37	8.03±15.0	18.9 (7/37)
充実腺管癌	59	8.08±19.65	18.6(11/59)
硬 癌	42	7.20±22.51	11.9 (5/42)
特殊型	32	8.16±20.88	12.5 (4/32)
浸潤癌	170	7.87±19.58	15.9(27/170)
非浸潤癌	18	2.30±2.33	0 (0/18)

2.30±2.33U/mlであり，非浸潤癌と比較し高値を示した。陽性率は浸潤癌15.9%（27/170），非浸潤癌0%（0/18）であった。

浸潤癌の中では乳頭腺管癌8.03±15.0U/ml，充実腺管癌8.08±19.65U/ml，硬癌7.20±22.51U/ml，特殊型8.16±20.88U/mlであり，非浸潤癌と乳頭腺管癌および充実腺管癌との測定値間に有意差を認めた。また陽性率は乳頭腺管癌で18.9%（7/37），充実腺管癌18.6%（11/59），硬癌11.9%（5/42），特殊型12.5%（4/32）で，陽性率に差を認めなかった（表2）。

### 2. 再発乳癌におけるS-Le<sup>x</sup>測定値と陽性率

画像診断または病理組織診断で確認された再発群24例の初回再発確認時の測定値は122.7±209.7U/mlであり，原発乳癌の7.33±18.70U/mlに比べはるかに高値であった。陽性率に関しては，原発乳癌では14.4%（27/188）と低いが，再発群では83.3%（20/24）と非常に高く，再発乳癌の腫瘍マーカーとして最も有用と思われた。

再発群24例の再発部位別の測定値および陽性率は，軟部組織（皮膚5例，リンパ節12例）69.7±100.2U/ml 82.4%（14/17），骨122.1±185.7U/ml

表3 再発乳癌の S-Le<sup>x</sup>の測定値と陽性率

	例数	陽性	測定値 mean±SD U/ml	陽性率%
軟部組織	17	14	69.7±100.2	82.4
（リンパ節	12	10	87.3±114.1	83.3
皮膚	5	4	27.3± 34.1	80.0
骨	4	3	122.1±185.7	75
肺	1	1	955	100
複 合	2	2	158.7± 65.5	100
全症例	24	20	122.7±209.7	83.3

75% (3/4), 肺955U/ml 100% (1/1), 複合158.7±65.5U/ml 100% (2/2) であった。肺再発例は1例のみであったが最高値を示した (表3)。

次に, 再発乳癌の治療効果と S-Le<sup>x</sup>の変動パターンを検討した。再発治療と治療後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 (図1)。効果判定し得た症例中 CR または PR 症例では, ほとんどが低下しており, NC 症例では上昇, 不変, 低下が1例ずつ認められた。一方, PD 例ではそのほとんどの症例で上昇を示した。

3. CEA, CA15-3との比較

1) 原発乳癌

CEA の陽性率は12.2% (23/188), CA15-3の陽性率は6.9% (13/188) であり, S-Le<sup>x</sup>は14.4%で最も高値を示したが, 有意差はなかった。

(1) stage

TisではCEA, CA15-3の陽性率はそれぞれ11.1%, 5.5%であったが, S-Le<sup>x</sup>の陽性例は認められなかった。stage Iの陽性率はCEA, CA15-3は共に4.3%であり, stage IIでは11.9%, 6.9%で, stage I, IIではS-Le<sup>x</sup>が最も高く, 次いでCEA, CA15-3の順であった。stage IIIではCEAが35.3%と最も高く, 次いでS-Le<sup>x</sup>, CA15-3の順に高かった。stage IVは1例のみでCA15-3陽性例であり, 炎症性乳癌ではS-Le<sup>x</sup>は50% (2/4), CEAは25% (1/4) であった (表4)。

(2) 組織型

浸潤癌の陽性率は S-Le<sup>x</sup>で15.9% (27/170), CEAは12.9% (22/170), CA15-3は7.1% (12/170)

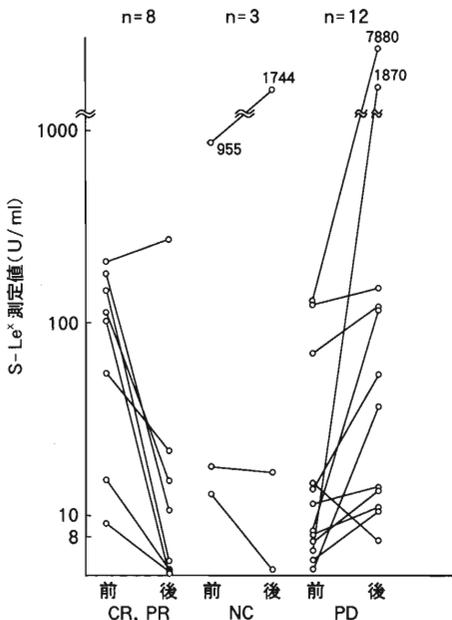


図1 再発乳癌の治療効果判定と治療前後の S-Le<sup>x</sup>値の変動

表4 原発乳癌における腫瘍マーカー陽性率の比較

	例数	S-Le <sup>x</sup>		CEA		CA15-3	
		陽性例	陽性率%	陽性例	陽性率%	陽性例	陽性率%
Tis	18	0	0	2	11.1	1	5.5
Stage I	47	6	12.7	2	4.3	2	4.3
Stage II	101	16	15.8	12	11.9	7	6.9
Stage III	17	3	17.6	6	35.3	2	11.8
Stage IV	1	0	0	0	0	1	100
炎症性乳癌	4	2	50	1	25	0	0
全症例	188	27	14.4	23	12.2	13	6.9

表5 原発乳癌における腫瘍マーカーの比較(組織型)

	例数	S-Le <sup>x</sup>		CEA		CA15-3	
		陽性例	陽性率%	陽性例	陽性率%	陽性例	陽性率%
乳頭腺管癌	37	7	18.9	1	2.7	1	2.7
充実腺管癌	59	11	18.6	14	23.7	6	10.2
硬 癌	42	5	11.9	4	9.5	2	4.8
特殊癌	32	4	12.5	3	9.3	3	9.3
浸潤癌	170	27	15.9	22	12.9	12	7.1
非浸潤癌	18	0	0	2	11.1	1	5.5

表6 再発乳癌における腫瘍マーカーの比較

	例数	S-Le <sup>x</sup>		CEA		CA15-3	
		陽性例	陽性率%	陽性例	陽性率%	陽性例	陽性率%
軟部組織	17	14	82.4	4	23.5	6	35.3
骨	4	3	75	0	0	1	25
肺	1	1	100	0	0	0	0
複 合	2	2	100	1	50	2	100

であり、S-Le<sup>x</sup>が最も高値を示していたが、非浸潤癌ではS-Le<sup>x</sup>陽性例は1例もなく、CEAで11.1% (2/18)、CA15-3で5.5% (1/18)であった。S-Le<sup>x</sup>は充実腺管癌を除くすべての組織型で高値を示していた(表5)。

## 2) 再発乳癌

再発乳癌でのCEA、CA15-3の陽性率はそれぞれ20.8% (5/24)、37.5% (9/24)であり、S-Le<sup>x</sup>が最も高く83.3% (20/24)を示していた。

転移部位別にみると、軟部組織でS-Le<sup>x</sup> 82.4% (14/17)、CEA 23.5% (4/17)、CA15-3は35.3% (6/17)であり、S-Le<sup>x</sup>が最も高値を示した。骨転移ではS-Le<sup>x</sup> 75% (3/4)、CA15-3 25% (1/4)であり、CEA陽性症例は認められなかった。肺転移例はS-Le<sup>x</sup>のみが陽性であり、複合再発例ではS-Le<sup>x</sup>が100%、CEAが50%、CA15-3が100%であった(表6)。

それぞれの腫瘍マーカーを組み合わせて陽性率を検討した。S-Le<sup>x</sup>を含む2つの組み合わせ陽性率、S-Le<sup>x</sup>+CEA、S-Le<sup>x</sup>+CA15-3は共に87.5% (21/24)であり、S-Le<sup>x</sup>を含まないCEA+CA15-3の陽性率は45.8% (11/24)と低値であった。また、3つの組み合わせの陽性率は87.5%であり、S-Le<sup>x</sup>を含む2つの組み合わせと変らなかった。

## 考 察

一般に乳癌に対する腫瘍マーカーは、CEA、CA15-3などが有用とされ、最も広く臨床に用いられている。CEA (carcinoembryonic antigen) はGoldら<sup>3)</sup>により報告された癌胎児蛋白で、癌特異性はないが、原発乳癌の陽性率は10~15%とされている。CA15-3はHilkensら<sup>4)</sup>の人乳脂肪球膜 (human milk fat globule membrane) に対するモノクローナル抗体 (115D8) と、Kufeら<sup>5)</sup>の乳癌肝転移細胞から得られたモノクローナル抗体 (DF3) により決定される抗原であり、乳癌にかなり特異性が高いと言われている。しかし、原発乳癌における陽性率は11~26%であり<sup>6)7)</sup>、早期乳癌の検出率は低いが<sup>8)</sup>、再発乳癌の陽性率は75%<sup>6)</sup>と高く、転移・再発などの癌進展の予測に有用とされている。

近年、癌細胞を直接免疫原として数多くのモノクローナル抗体が作製され、これを用いた各種腫瘍マーカーが報告されている。

モノクローナル抗体の認識する糖鎖抗原はその基幹構造から1型と2型に分けられる。1型糖鎖抗原はGalβ1→3GlcNAcβの基幹をもち、Lewis式血液型の遺伝子支配を受けているため、Lewis式血液型によっては影響を受ける。2型糖鎖抗原

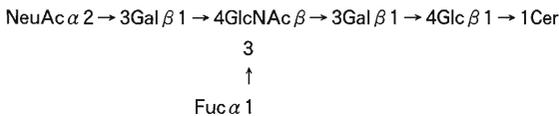


図2 Sialyl-Le<sup>x</sup>の構造式

は Galβ1→4GlcNAcβ の基幹をもち、Lewis 式血液型の遺伝子支配を受けず、腫瘍マーカーとして 1 型糖鎖抗原より感度は低いものの、癌特異性は極めて高いという特徴をもつ<sup>8)</sup>。

S-Le<sup>x</sup> は 2 型糖鎖抗原に属し、1984 年、Fukushima ら<sup>9)</sup> が胃癌細胞を免疫原として作製したモノクローナル抗体 (CSLEX-1) が認識する抗原である。この抗原はシアリダーゼと過ヨウ素酸処理により抗原性が失活することから、シアル酸残基を有する糖鎖であると考えられ<sup>4)</sup>、さらに Lewis 式血液型 Le<sup>a</sup> の異性体である Le<sup>x</sup> の末端にシアル酸が結合したものであることから sialyl Lewis<sup>x</sup> と呼ばれる (図 2)。S-Le<sup>x</sup> は腎臓の近位尿細管や食道粘膜や腺などの正常組織にも存在するといわれている<sup>1)</sup>。

S-Le<sup>x</sup> は各種癌細胞組織に高率に出現し、食道癌 33.3%、大腸癌 35.4~44.4%、胆嚢癌 47.8~66.7%、膵臓癌 33.3~37.5%、肺腺癌 48%、乳癌 26.7~51.6% と高い陽性率を示した報告もある<sup>9)~11)</sup>。とくに有用な腫瘍マーカーの少ない乳癌では意義のある抗原であると考えられた。

原発乳癌における S-Le<sup>x</sup> の陽性率の検討は Kawahara ら<sup>12)</sup> は 19% (stage I+II 11% 2/19, stage III+IV 25% 4/16)、中越ら<sup>13)</sup> は 30% (stage I+II 26% 6/23, stage III+IV 42.9% 3/7)、伊黒<sup>11)</sup> は 38% (11/29) と報告している。著者の S-Le<sup>x</sup> の原発乳癌の陽性率は 14.4% であり、他の報告に比べ低いのは、Tis, stage I, II が全体の 92.2% (166/188) を占めているためと考えられた。

S-Le<sup>x</sup> を stage 別に検討すると、測定値および陽性率は stage が進行するにつれて高値を示していた。Tis では CEA, CA15-3 が、12.2%、6.9% であり、stage I の陽性率よりむしろ高値を示していた。

組織別では S-Le<sup>x</sup> は非浸潤癌の陽性率は 0%、

測定値  $2.30 \pm 2.33 \text{U/ml}$  であり、浸潤癌の陽性率は 15.9%、測定値  $7.87 \pm 19.58 \text{U/ml}$  で非浸潤癌と比較し高値を示した。浸潤癌の中の組織型間での測定値、陽性率に差を認めなかった。

一方再発乳癌の陽性率は S-Le<sup>x</sup> 83.3%、CA15-3 37.5%、CEA 20.5% で S-Le<sup>x</sup> は他のマーカーに比べて 2~4 倍高い陽性率を示していた。再発部位別に検討すると、単独再発の場合、S-Le<sup>x</sup> はこの転移巣においても CEA, CA15-3 に比べ陽性率が高かった。特に軟部組織で陽性率が 82.4% と高いことは、今後リンパ節再発や皮膚再発に対する予知マーカーとして期待できると思われた。

再発乳癌に対する治療後の臨床効果別に S-Le<sup>x</sup> の変動パターンを検討した。有効例 (CR, PR) では、ほとんどの症例が低下し PD の症例では反対に、ほとんどが上昇しており、病状の進行と一致していると思われた。再発乳癌においては、再発後の外科治療や内分泌化学療法や放射線治療などの初回治療の有効性の評価が重要であり、臨床効果判定が困難な場合には S-Le<sup>x</sup> は病状のモニタリングとして有用であると考えられた。

再発をいかに効率よく、またより早期に診断し、治療を行うことが最も重要であると思われ、さらに再発乳癌に対して combination assay を行いその陽性率を検討すると、S-Le<sup>x</sup> を含む組み合わせ、S-Le<sup>x</sup>+CEA, S-Le<sup>x</sup>+CA15-3, S-Le<sup>x</sup>+CEA+CA15-3, で 87.5% と高値を示し、S-Le<sup>x</sup> を含む組み合わせが有用と考えられた。しかし、保険医療の制限もあり、できるだけ効率よくするために、S-Le<sup>x</sup> 単独でも陽性率が 83% と高いことより、S-Le<sup>x</sup> だけでも充分有用であると思われた。また、CEA, CA15-3 のどちらかが上昇している場合には、S-Le<sup>x</sup> で確認することも再発を早期に発見するために良い方法であると考えられた。

## 結 語

1) 原発乳癌における S-Le<sup>x</sup> の陽性率は 14.4% と低いが、CEA, CA15-3 と比較すると最も高率であった。

2) 再発乳癌に関しては、S-Le<sup>x</sup> の陽性率は 83.3% と高く、さらにいかなる転移巣でも陽性率が他のマーカーに比べ高かった。

3) S-Le<sup>x</sup>値の変動は、治療効果判定と一致しており、再発の早期発見および治療の向上に役立つと思われた。

4) S-Le<sup>x</sup>を含む combination assay を行うと陽性率は87.5%と高いが、S-Le<sup>x</sup>単独でも83.3%であり、S-Le<sup>x</sup>のみでも術後のモニタリングとして有用であると思われた。

#### 文 献

- 1) **Fukushima K, Hirota M, Terasaki P et al:** Characterization of sialylated Lewis<sup>x</sup> as a new tumor-associated antigen. *Cancer Res* 44 : 5279-5285, 1984
- 2) **吉野浩之:** 乳癌における血清 Sialyl Lewis<sup>x</sup>測定の臨床的意義. *東女医大誌* 63 : 1008-1024, 1993
- 3) **Gold P, Freedman SO:** Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J Exp Med* 121 : 439-462, 1965
- 4) **Hilkens J, Buijs F, Hilgers J et al:** Monoclonal antibodies against human milkfat globules membranes detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumor. *Int J Cancer* 34 : 197-206, 1984
- 5) **Kufe D, Inghirami G, Abe M et al:** Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors. *Hyridoma* 3(3) : 223-232, 1984
- 6) **小川徹男, 泉雄 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* 32 : 27-32, 1985
- 7) **古本福一, 森本 徹, 池田俊行ほか:** 乳癌腫瘍マーカーとしての CA15-3の有用性について. *広島医* 42 : 220-222, 1989
- 8) **神奈木玲児:** 糖鎖性腫瘍マーカーの生化学と臨床的意義. *臨病理* 11 : 1247-1265, 1986
- 9) **Masaki H, Kiyoyasu F, Terasaki P et al:** Sialosylated Lewis<sup>x</sup> in the sera of cancer patients detected by a cell binding inhibition assay. *Cancer Res* 45 : 1901-1905, 1985
- 10) **Chia D, Terasaki P, Suyama N et al:** Use of monoclonal antibody to sialylated Lewis<sup>x</sup> and sialylated Lewis<sup>a</sup> for serological test of cancer. *Cancer Res* 45 : 435-436, 1985
- 11) **伊黒 隆:** 血液型関連抗原 Lewis<sup>x</sup>およびシアル化 Lewis<sup>x</sup>に対するモノクローナル抗体の癌患血清への診断的応用. *日外会誌* 88 : 1407-1414, 1987
- 12) **Kawahara M, Chia D, Terasaki P et al:** Detection of sialylated Lewis<sup>x</sup> antigen in cancer sera using a sandwich radioimmunoassay. *Int J Cancer* 36 : 421-425, 1985
- 13) **中越 享, 草野裕幸, 広田正毅ほか:** 乳癌におけるシアロ型糖鎖抗原 Sialyl Lewis<sup>a</sup>, Sialyl Lewis<sup>x</sup>, Sialyl Lewis<sup>x-1</sup>の比較検討. *Oncologia* 23 : 79-87, 1990