

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 婦人科悪性腫瘍における腫瘍マーカー測定の臨床的意義

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 比嘉, 裕昭, 竹中, 静廣, 金城, 忠雄, 砂川, 勝美, Higa, Hiroaki, Takenaka, Shizuhiko, Kinjo, Tadao, Sunagawa, Katsumi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016347

婦人科悪性腫瘍における 腫瘍マーカー測定の臨床的意義

比嘉 裕昭 竹中 静廣 金城 忠雄 砂川 勝美

琉球大学医学部保健学科母子保健学

緒 言

進行癌の治療成績を向上させるには、治療効果の正確な判定や再発をできるだけ早く発見し適切な治療を行う必要がある。これらの目的のために、最近、客観的指標としての腫瘍マーカーの役割が目ざされ、各種の癌においてその臨床的価値が論じられている。¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ 婦人科領域の悪性腫瘍においても、carcinoembryonic antigen (CEA), β_2 -microglobulin (β_2 -m), ferritin (fer) などについて検討がなされ、とくに、これらを継続して測定することが、悪性腫瘍の治療効果の判定や再発・転移の予知と早期発見に有用であるといわれている。⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

我々も、主に子宮頸癌について腫瘍マーカーの進行期別平均値、治療前後の値の変化、再発・転移例における測定値の推移を調べ、さらに、これら3者を総合判定することによる臨床的応用の意義について検討し、再発予知のパラメーターとしての有効性を考察したので報告する。

対象及び方法

琉球大学附属病院産婦人科で治療した子宮頸癌 207 例、子宮体癌 8 例、卵巢癌 3 例、癌以外の卵巢腫瘍 6 例、外陰癌 2 例を対象として、各腫瘍別の治療前血清 CEA 値と陽性率を比較概観した上で、その後は対象を最も多い子宮頸癌にしぼり、子宮頸癌の CEA, β_2 -m, fer 値について検討することにした。まず治療前に血清 CEA 値を測定しえた 207 例と治療後の 98 例、血清 β_2 -m 値を測定しえた治療前 41 例と治療後 15 例、血清 fer 値を測定しえた治療前 44 例と治

療後 17 例を対象として、それぞれの腫瘍マーカーの進行期別平均値や陽性率を求め、治療前後の変動を調べた。つぎに、再発・転移例の CEA 14 例、 β_2 -m 4 例、fer 5 例について、各々の再発・転移後の陽性率を比較し、なかでも CEA の 14 例について測定値の変化と予後との関連を観察した。この際、再発・転移の有無に関わりなく、CEA が持続陽性を示した 23 例についてもその予後を調べ、両者を比較することにより再発・転移の予知についての有効性を検討した。そして、再発・転移例における CEA, β_2 -m, fer の相関を調べる目的で、同時測定を行った 10 例について総合判定を試み、その臨床応用への意義について考察を加えた。

検体は血清を用い、測定方法は CEA 値は zirconium gel 法、 β_2 -m 値は sephadex 固相法、fer 値は polyethylene tube 固相法による radioimmunoassay により測定し、正常値は CEA 2.5 ng/ml 以下、 β_2 -m 2.1 μ g/ml 以下、fer 110 ng/ml 以下とした。なお、 β_2 -m については血清 creatinine も同時に測定し、creatinine 値が 1.5 mg/dl 以下のものを対象とした。fer については輸血例、重症感染症例は除外した。

結 果

1 婦人科腫瘍における CEA 値と陽性率

主な婦人科腫瘍のうち、子宮頸癌、子宮体癌、卵巢癌、癌以外の卵巢腫瘍、外陰癌などについて治療前の血清 CEA 値をまとめて示したのが Table 1 である。全体的に低値を示す例が多く 5 ng/ml 以上の値をとる症例は、子宮頸癌に僅かみら

Table 1. Pretreatment serum CEA levels in patients with various gynecological tumors

	No. of cases	0-2.4 (ng/ml)	2.5-4.9 (ng/ml)	5.0-9.9 (ng/ml)	10.0-19.9 (ng/ml)	20.0- (ng/ml)	Incidence of elevated CEA
Cervical carcinoma	207	169(81.6%)	25(12.1%)	5(2.4%)	3(1.5%)	5(2.4%)	18.4%
Carcinoma corporis	8	6(75.0%)	2(25.0%)	0	0	0	25.0%
Ovarian carcinoma	3	2(66.7%)	1(33.3%)	0	0	0	33.3%
Ovarian tumors except ca.	6	5(83.3%)	0	1(16.7%)	0	0	16.7%
Vulvar carcinoma	2	1(50.0%)	1(50.0%)	0	0	0	50.0%

れるのみである。各疾患の陽性率は、子宮頸癌が18.4%、子宮体癌が25.0%、卵巣癌が33.3%、癌以外の卵巣腫瘍が16.7%、外陰癌が50.0%となっていた。

2 子宮頸癌におけるCEA, β_2 -m, fer 値と陽性率

対象を子宮頸癌にしぼって、治療前の207例と治療後の98例について血清CEAの治療前後の平均値と陽性率を進行期別に調べてみると、Table 2のごとく、病期の進行にともない平均値と陽性率はともに増加し、治療後はともに減少して

Table 2. Pre and post-treatment serum CEA levels in uterine cervical carcinoma

Clinical stage	Treatment	No.	Mean±S.D. (ng/ml)	Incidence(%)
0	pre.	57	0.99±0.84	5.26
	post.	5	0.82±0.37	0
I	pre.	79	1.18±1.51	11.39
	post.	35	1.18±1.17	8.57
II	pre.	42	5.08±17.86	30.95
	post.	32	6.47±30.76	6.25
III	pre.	25	13.75±27.14	44.00
	post.	23	1.27±1.39	13.04
IV	pre.	4	2.77±2.56	50.00
	post.	3	1.16±0.10	0

いた。とくに進行癌で減少傾向が著明であった。しかし、陽性率でⅢ期の治療後の値が13.04%と他の期にくらべ高値を示しているのは、この期に再発・転移例が急に多くなる事実から考えて注目すべきことと考えられた。

同様に子宮頸癌について、治療前41例と治療後15例の血清 β_2 -mの治療前後の平均値と陽性率の推移を進行期別にみたのがTable 3である。治療前の血清 β_2 -mは0期1.37 μ g/ml、I期1.78、II期2.26、III・IV期1.44となっており、II期の症例のみが僅かに正常値を上廻っているが、他は正常範囲内にある。陽性率は各期とも治療後に増加していた。

Table 3. Pre and post-treatment serum β_2 -microglobulin levels in uterine cervical carcinoma

Clinical stage	Treatment	No.	Mean±S.D. (μ g/ml)	Incidence(%)
0	pre.	4	1.37±0.41	0
	post.			
I	pre.	12	1.78±0.98	16.7
	post.	5	2.08±0.69	20.0
II	pre.	15	2.26±0.93	46.7
	post.	6	2.51±0.67	66.7
III IV	pre.	10	1.44±0.41	10.0
	post.	4	2.47±0.85	75.0

子宮頸癌44例の治療前血清 fer 値は, Table 4 に示したとおりで, 0期38.0ng/ml, I期51.3, II期38.0, III・IV期 93.9ですべての期において正常範囲内にあるが, 0, I, II期に比してIII・IV期が高くなっている。そして, 治療後は値が増加する傾向にあった。

3 子宮頸癌の再発・転移例におけるCEA値と陽性率

Table 4. Pre and post-treatment serum ferritin levels in uterine cervical carcinoma

Clinical stage	Treatment	No.	Mean±S. D. (ng/ml)	Incidence(%)
0	pre.	5	37.96±20.89	0
	post.			
I	pre.	16	51.31±61.49	12.5
	post.	7	59.90±51.83	28.6
II	pre.	14	37.99±27.35	0
	post.	6		50.0
III VI	pre.	11	93.90±76.37	36.4
	post.	4	103.75±32.41	50.0

再発・転移例におけるこれらマーカーの陽性率をTable 5に示す。CEAが92.9%, β_2 -mが25.0%, ferが20.0%で, CEA が最も高く, 再発・転移の予知指標としてCEA の測定は, 臨床的に有効である可能性が示唆された。

Table 6に再発・転移の14例について, 経日的なCEAの測定値と再発・転移の部位をまとめて表示した。20 ng/ml 以上を示した例は半数の7例を占め, 70 ng/ml 以上の高い値を示した症例4, 5, 7, 12, 13の5例のうち4例は死亡していた。再発・転移の部位は腰椎転移例にCEA値は高く, 膣断端の再発例に低い傾向にあった。また, 再発・転移の有無にかかわらず, CEAが持続

Table 5. Incidence of elevated marker levels in metastatic cases

Markers	No.	Mean±S. D. (ng/ml)	Elevated levels (%)
CEA	14	54.61±127.00	92.9
β_2 -m	4	1.82±0.62	25.0
fer	5	43.48±45.10	20.0

Table 6. Relationship between serial CEA levels and prognoses in metastatic cases

Patient no.	Age (years)	CEA levels (ng/ml)					Sites of metastasis	Prognoses
		1.6	0.5	1.7	57.5			
1	38	1.6	0.5	1.7	57.5		inguinal lymphnodes	
2	32	4.4	3.6	1.3	3.6	34.0	vaginal cuff	
3	57	0.9	0.5	0.5	1.0	2.2	vagina	
4	54	10.4	23.0	70.0			lung, virchows lymphnode	dead
5	57	1.2	110.0				lumbar vertebra	dead
6	72	1.5	2.2	3.8	2.4	3.9	vaginal cuff	
7	66	11.6	64.0	62.0	71.0	11.9	11.3 rectum, lung	dead
8	64	3.7	2.6	1.7	2.7	4.7	6.2 bladder	dead
9	69	0.5	1.2	2.5			vaginal cuff	
10	71	0.5	2.7				lung	dead
11	41	1.9	6.1				lung	dead
12	47	43.3	145.0	155.0	77.0	57.0	77.0 lumbar vertebra, mesenterium	dead
13	56	467.0					lung	
14	52	0.5	1.4	3.0	0.9	2.0	1.4 lung	

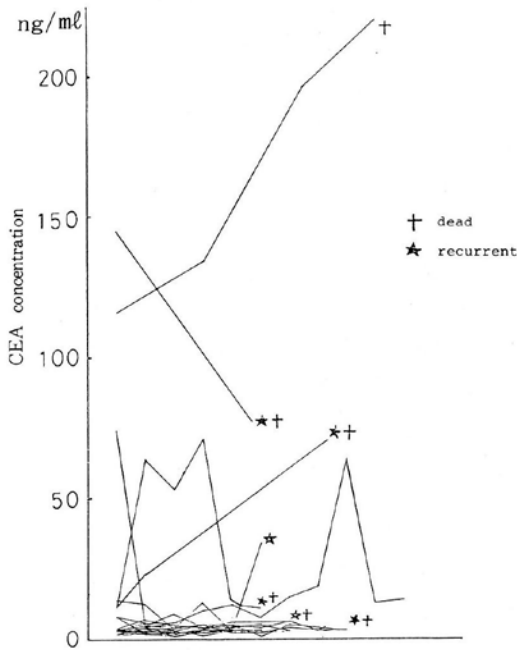


Fig. 1 Relationship between persistently elevated CEA levels and prognoses in 23 cases.

陽性を示した23例について、経日的な測定値の推移と予後との関係調べてみると、Fig. 1のごとく、6例が死亡このうち4例が20 ng/ml以上を示し、6例が再発・転移例でこのうち4例が20 ng/ml以上であった。

4 子宮頸癌の再発・転移例における総合判定.

再発・転移例のうち3つのマーカーの同時測定が行われた10例について、総合判定を試みた。Table 7にみるように、CEAと β_2 -mの陽性陰性判定の一致率は極めて高いが、CEAとfer、 β_2 -mとferについては、一致率があまり良くなかった。3者とも陽性判定であったのが4例、陰性判定は2例であった。

5 症例

最後に、マーカーを継続測定しえた4症例について、その臨床像との関係を簡単にまとめ呈示する。

Fig. 2の症例1は、71才のpseudomucinous cystadenoma (pseudomyxoma peritonei)である。昭和51年10月15日、単純子宮全摘および両

Table 7. Simultaneous determinations of serum CEA, β_2 -microglobulin and ferritin in metastatic cases

No.	Patient no.	CEA (>2.5)	β_2 -microglobulin (>2.1)	Ferritin (>110)	Judgement*
1	1	57.5 ng/ml	6.9 μ g/ml	169.8 ng/ml	+++
2	2	34.0	2.3	62.8	++-
3	3	2.2	1.6	101.0	---
4	4	70.0	4.7	526.8	+++
5	6	3.9	2.5	39.0	++-
6	7	35.0	2.5		++-
7	9	2.5	2.5	114.0	+++
8	11	6.1	4.7	539.0	+++
9	12	77.0	5.1	44.8	++-
10	14	0.5	1.2	59.4	---

* + : elevate - : normal

側付属器摘除術施行。開腹時所見で肝、胃、腸に播種性の転移を認めており、術後フトラフル、マイトマイシンC、ピシバニールなどの抗癌・免疫療法を行ったが効果なく、腫瘍は増大し続けている。結局、この症例は癌性腹膜炎、悪液質で死亡した。各マーカーともに高値を持続し臨床像をよく反映していた。

Fig. 3の症例2は、81才の子宮頸癌Ⅱ期。昭和53年8月22日より9月28日まで放射線療法施行。以後フトラフルの化学療法で経過をみていたが、55年9月初旬より腰痛、下肢痛が出現し、次第に増強したので入院。腰椎X-Pで圧迫骨折を認めたが、整形外科的には癌の骨転移は否定された。消化器系の精査でも明らかな悪性病変は確認できなかった。この症例はCEAのみが異常な高値を持続しており、転移巣や重複癌の有無について精査中であったが、確認しえないまま死の転帰をとった。

Fig. 4の症例3は、48才の卵巣癌Ⅳ期。昭和55

年9月9日試験開腹に終わった症例で、術前に臍上2指に達する凹凸不正、超小児頭大の横走する索状の腫瘍を触れ、開腹時の所見で大網、小腸、横行結腸、肝へ転移を認めたが、エンドキサン、マイトマイシンC、アドリアシン、フトラフルやピシバニールなどの抗癌・免疫療法により臨床的に寛解状態にある。fer、 β_2 -mは陽性を持続しているが、CEAは陰性化していた。

Fig. 5の症例4は、72才の外陰癌で昭和52年8月23日ルプレヒト外陰摘除術施行。54年1月左外陰部に再発したが、外照射により腫瘍消失。55年1月右外陰下部に再々発し、ラルストロン照射により腫瘍消失。しかし、55年8月照射部位の疼痛が強度になったため入院、プレオマイシン、ピンクリスチン、マイトマイシンCの併用療法を2クール行ったが、急速に状態が悪化し、10月24日に肺転移の疑いで死亡した。各マーカーともに病勢をよく反映している症例であった。

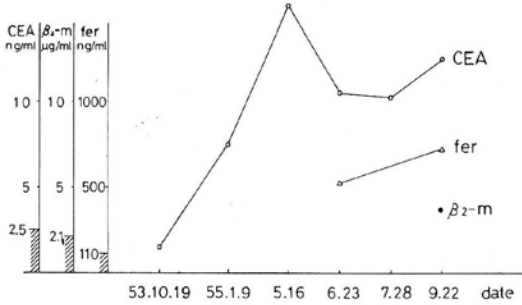


Fig. 2 Case 1. Pseudomucinous cystadenoma (Pseudomyxoma Peritonei)

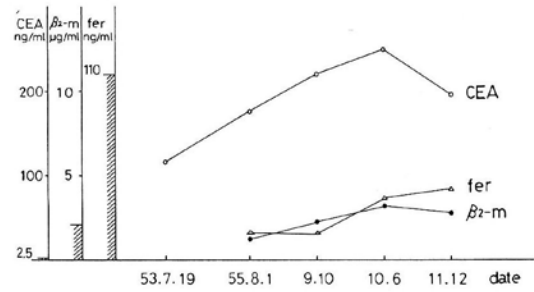


Fig. 3 Case 2. Uterine cervical carcinoma(T2b)

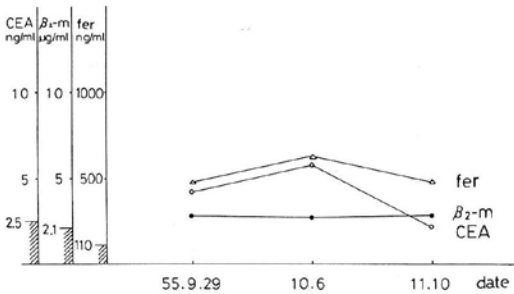


Fig. 4 Case 3. Ovarian carcinoma(T4)

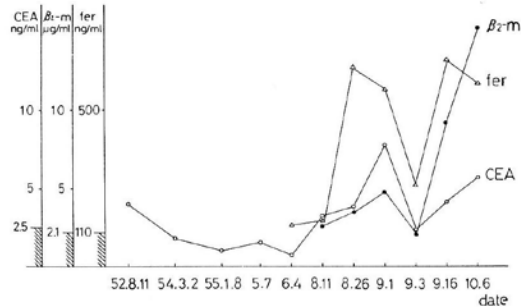


Fig. 5 Case 4. Vulva carcinoma

考 察

1965年Gold & Freedman¹⁰⁾によって、人結腸腺癌組織と胎生2~6カ月の胎児消化器粘膜上皮組織に共通のtumor specific antigenの存在が唱えられ、carcinoembryonic antigenと命名されたが、Thomson et al¹¹⁾によるradioimmunoassayの開発によって、その微量測定が可能となり、数多くの追試や研究がなされた結果、癌特異性は否定され、主に炎症¹²⁾やその他の良性疾患¹³⁾さらには癌化に伴って組織、体液中に増量するtumor associated antigenとして理解されるようになった。現在では、CEA分子としての化学組成分析も進み、分子量的不均一性、抗原としての多価性(非特異性)や類似抗原群の存在などが確認され、その他の基礎的研究も数多く行われて、¹⁴⁾¹⁵⁾今後更に検討を要する問題が残されてはいるものの、悪性腫瘍診断の補助手段として、また治療効果の判定や再発・転移の早期発見、予知などの病勢把握上のマーカーとして、日常の臨床に十分利用価値があるという認識が一般的となっている。¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

主な婦人科腫瘍の治療前血清CEA値と陽性率は、我々の検討ではTable 1のごとく全体的に低値を示しており、5 ng/ml以上の症例は少なく、子宮頸癌以外の腫瘍ではpseudomucinous cystadenomaの1例のみである。陽性率については、我々の成績は、子宮頸癌18.4%、子宮体癌25.0%、卵巣癌33.3%、癌以外の卵巣腫瘍16.7%、外陰癌50.0%となっているが、佐藤ら⁶⁾は、子宮頸癌48.2%、子宮体癌42.0%、卵巣癌61.5%、外陰癌75.0%、河野ら⁷⁾は、子宮頸癌57.6%、子宮体癌70.0%、卵巣癌87.5%、外陰癌50.0%としており、我々の成績より全体的に高い陽性率を報告している。とくに子宮頸癌の18.4%は他の2者の報告に比し著明に低いが、これは0、I、II期の早期癌が全体の86%を占めており、子宮癌検診活動の普及による初期癌発見率の増加が反映されている結果ともいえる。一般に婦人科癌のうちでは、卵巣癌¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾外陰癌¹⁸⁾の陽性率が高いといわれているが、我々の成績でも一応その傾向はうかがえる。卵巣癌では

mucinous typeのものに高値例が多いと言われ²¹⁾、pseudomucinous cystadenomaの1例にのみ10ng/ml以上の高値をみている。

つぎに、子宮頸癌の治療前血清CEA陽性率を進行期別にみると、Table 2のごとく、0期5.3%、I期11.4%、II期31.0%、III期44.0%、IV期50.0%と癌の進行とともに陽性率の上昇が認められる。佐藤ら⁶⁾によると0期0%、I期22.2%、II期60.0%、III期100%、再発66.6%、Disaia²²⁾によると0期5%、I期25%、II期47%、III期84%、IV期88%、再発85%、Van Nagellらによると0期5.5%、I期26%、IV期100%であったと述べ、病気の進行に伴って平均値と陽性率は高くなると指摘している。治療後は平均値と陽性率ともに低下するが、とくにIII・IV期において低下傾向が著明である。CEA値や陽性率は癌の大きさ、広がり、腫瘍内血管密度に依存するといわれているが、¹⁷⁾我々の成績も治療効果の反映にともなう値の低下をみる限り同様な結果であり、逆にCEAが癌の早期発見には余り利用価値がないとする大方の意見を肯定する成績ともいえる。

再発・転移例におけるCEAの陽性率は、Table 5に示したとおり92.9%と極めて高い。Khooらは子宮頸癌について、そしてVan Nagellら¹⁷⁾は卵巣癌について、CEAの臨床的利用価値は、治療後の経過観察と転移・再発の予知にあるとし、このほかDisaiaら¹⁸⁾は、CEA値上昇例に限って有効であったと述べ、加藤ら²⁴⁾は、診断困難な骨盤深部再発や消化器癌などの重複癌の発見に有効であると報告している。このようにCEAの臨床上の最も効果的な使い方に関しては種々の議論があるようである。再発・転移例14例についてCEAの血清値の推移と予後を調べた我々の結果は、7例(50%)が20ng/ml以上の高値を示し、7例(50%)が死亡しているが、死亡例の4例は20ng/ml以上で腰椎転移例に高い値を示していた。また再発・転移の有無にかかわらず、CEAが陽性を持続した23例についても、その予後を調べてみると、6例が死亡このうち4例が20ng/ml以上であり、6例が再発・転移このうち4例が20ng/ml以上を示している。

1974年から3年間にわたって我が国で行われたCEAの共同研究の結果を総合すると⁷⁾、結腸癌と膵癌を除けば、転移巣を有する癌患者の約80%以上は20 ng/ml以上のCEA値を示し、これらの症例では肝、骨転移をまず疑うべきであるとしている。しかし、再発・転移例の約15~20%にCEAの上昇が認められず、癌の増悪時にもCEAが上昇しない症例が存在することも確認されている。癌化によってCEAが産生される機序は、oncodevelopmental gene expression theory によって説明されるが、Disaia²²⁾はretro-de-differentiation and de-repression of oncodevelopmental gene と表現しており、このメカニズムが低下した症例では、CEA値は上昇しないと述べている。岩松ら²⁾は、胃癌をCEA高産生型とCEA低産生型に分け、高産生型胃癌では術後血漿CEA値が9 ng/ml以上を示したものに付き再測定し、月当たりの上昇率が5 ng/ml以上であれば再発と判定するとし、ほぼ100%近い的中率の再発判定基準を提案している。婦人科癌における再発・転移の判定基準作成の報告は見当たらないようであるが、今回の我々の成績も、やはりCEAがとくに再発・転移のマーカーとして有効であり、血清CEA値が20 ng/ml以上の場合には再発・転移を濃厚に疑う根拠となり、その予後も不良の場合が多い、そしてCEAが陽性を持続する場合には約26%に再発・転移を認め、このうちの26%が死の転帰をとっているといえる。CEAの継続測定が再発・転移の予知のみならず予後判定にも役立つものと考えらる。

β_2-m は、Berggard et al²⁵⁾により尿細管性蛋白尿を伴ったWilson病やカドミウム中毒患者の尿中から分離された低分子蛋白で、GFRと逆相関して血清値が上昇し、尿細管障害によって多量に尿中に排泄されるため腎疾患の鑑別診断に臨床応用されているが²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾最近では、IgGのheavy chain, light chainのconstant domainと分子構造が似ており、また、HLAのsmall component,あるいはマウスの胸腺白血病抗原のsubunitを構成する等のことから免疫学的な役割が注目されているが、不明な点が多い。主として

リンパ球で産生されるが²⁹⁾その他の造血器系、間葉系、上皮系の細胞でも産生される³⁰⁾自己免疫疾患、造血器悪性腫瘍、急性慢性ウイルス性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、癌などで血清値が上昇することが報告され、とくに癌のマーカーとしての臨床応用の検討が進められている³¹⁾河野ら³²⁾によると、子宮頸癌の治療前血清 β_2-m 値は、I期1.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、II期1.95、III期1.90、IV期3.01、再発3.64であったとし、病気の進行に伴って値が高くなっている。我々の成績でもIII・IV期を除くと、ほぼ同様な傾向を認めている。

ferは、24個のpeptide subunitから成るapoferritinと、その中心部に存在する鉄イオンのミセルから成る規則的な構造を有する鉄貯蔵蛋白で組織内に広く分布し、とくに肝細胞や細網内皮系の形質細胞に高濃度に分布する⁴⁾³³⁾Addison et al³⁴⁾によってferのradioimmunoassay系が開発され、その微量測定が可能となったが、血清fer値が体内の貯蔵鉄量を反映するため、貧血や鉄過剰症の示標として広く利用されているほか、各種の悪性腫瘍や重症感染症、肝疾患などで高値を示すことから、とくに悪性腫瘍のマーカーとしての臨床応用が検討されつつある³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾平山ら³⁸⁾によると、子宮頸癌の治療前血清fer値はI、II期で56.2 ng/ml、IIIとIV期で402.6であったと言い、一般に、病期の進行につれて値が高くなる傾向を有し、放射治療後にも血清値の上昇を認めている。野見山⁸⁾も、子宮頸癌の治療前血清fer値をI期38.8 ng/ml、II期63.1、III期69.9、IV期333.6、再発280.0と進行癌における高値を報告している。我々の成績でも、やはり進行癌で高値を認め治療後に値が増加する傾向にある。

癌の進行度および治療効果を反映し、再発・転移を鋭敏に察知するという点では、今回の我々の成績では、CEAが最も利用価値の高いマーカーといえよう。しかしながら、 β_2-m とferは治療効果の判定に利用するには、未だ疑問が残るし、再発・転移例における陽性率が低いことも問題である。このことは、手術操作に伴う尿管、膀胱の機能障害、それに続発する尿路感染症、放射線の照射や抗癌剤による肝障害、骨髄障害、

細網内皮系障害, さらに癌の進行による出血や貧血, それに対する輸血, 鉄剤投与など種々の因子が複雑に絡みあって, β_2-m や fer の血清値に影響を与えているためと推察される。

具体的に4つの症例を呈示して, 臨床像とマーカーの推移との関係のみたが, 各マーカー間の動きは必ずしも平行ではなく, きれいな相関はみられなかったが, 各マーカーともに臨床像をよく反映しているといえる。

ま と め

1) 主な婦人科腫瘍の治療前血清CEA値は全体的に低値を示し, 5 ng/ml以上の症例は少なく, 陽性率は子宮頸癌18.4%, 子宮体癌25.0%, 卵巣癌33.3%, 癌以外の卵巣腫瘍16.7%, 外陰癌50.0%であった。

2) CEA, β_2-m , ferともに病期の進行とともに平均値, 陽性率が高くなるが, CEAは治療効果を反映し, β_2-m , ferはあまり反映していなかった。

3) 再発・転移例の陽性率はCEA92.9%, β_2-m 25.0%, fer20.0%となっており, CEAが最も高かった。

4) 血清CEA値が20 ng/ml以上の場合には, 再発・転移を濃厚に疑う根拠となり予後も悪かった。

5) CEAが陽性を持続する場合には26%に再発・転移を認め, 26%が死亡した。

6) 以上の結果より, β_2-m , ferについては, 今後更に検討を要するが, CEAは治療効果の判定, 再発・転移の予知に十分利用価値があり, 予後判定にもある程度役立つものと考えられた。

(文 献)

- 1) McIntire, K.R., Waldman, T.A., Go, V.L.W., Moertel, C.G. and Ravry, M.: Simultaneous radioimmunoassay for carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP) in neoplasms of the gastro-intestinal tract. *Ann. Clin. & Lab. Sci.* 4, 104-107, 1974.
- 2) 岩松正義, 斎藤貴生, 玉田隆一郎, 佐々木攻, 松口宰邦, 副島一彦, 井口 潔: 血漿 Carcinoembryonic Antigen による胃癌再発の予知. その適応と限界. *癌の臨床*. 27, 111-117, 1981.
- 3) 地曳和子, 出村 博, 福永隆幸, 山中優和子, 星野優子, 出村黎子, 鎮目和夫: 悪性腫瘍における血中 β_2 -microglobulin についての検討— tumor marker としての意義. *最新医学*. 55, 819-825, 1980.
- 4) Jacobs, A. and Worwood, M.: Ferritin in serum. *Clinical and biochemical implications*. *N. Eng. J. Med.* 292, 951-956, 1975.
- 5) Seppala, M., Pihko, H. and Ruoslahti, E.: Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in malignant tumors of the female genital tract. *Cancer*. 35, 1377-1381, 1975.
- 6) 佐藤芳昭, 鳥取孝成, 樋口 朗, 半藤 保, 竹内正七: 婦人科疾患での癌胎児抗原(carcinoembryonic antigen) の動態とその臨床的意義に関する考察. *日産婦誌*. 29, 515-522, 1977.
- 7) 河野伸造, 森 一郎: 産婦科悪性腫瘍におけるCEAの意義について. *CEA ロシユ共同研究資料*. 52-63, 1976.
- 8) 野見山宏寿: 子宮頸部癌における Ferritin の診断的意義. *日産婦誌*. 33, 245-249, 1981.
- 9) 鷲塚紀夫, 山崎知文, 清水哲也, 菊池雄三: 婦人科悪性腫瘍における血清 Ferritin 動態—特に治療の効果判定および経過観察への応用について. *日産婦誌*. 33, 1965-1702, 1981.
- 10) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumorspecific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 121, 439-462, 1965.
- 11) Thomson, D. M. P., Krupey, J., Freedman,

- S.O., Gold, P. : The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 64, 161-167, 1969.
- 12) Unger, A., Panayi, G.S. and Lessof, M. H. : Carcinoembryonic antigen in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 27, 781-782, 1974.
- 13) 大倉久直, 向島 達 : 癌胎児性抗原(CEA). *日本臨床*. 38, 923-933, 1980.
- 14) Ueda, G., Yamasaki, M., Inue, M., Sato, Y., Hiramatsu, K., Kurachi, K. and Mori, T. : Histological localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in endometrial carcinomas. *Acta. Obst. Gynec. Jpn.* 29, 1021-1023, 1977.
- 15) 小幡憲郎, 児玉省二, 半藤 保, 竹内正七 : 酵素抗体法による卵巣悪性胚細胞におけるAFP, HCG およびCEA の細胞内局在の研究. *日産婦誌*. 32, 757-766, 1980.
- 16) 上田外幸 : 癌胎児性蛋白による腫瘍診断. *産と婦*. 46, 1275-1279, 1979.
- 17) Van Nagell, J.R., Donaldson, E. S., Gay, E. C., Sharkey, R.M., Rayburn, P. and Goldenberg, D. M. : Carcinoembryonic antigen in ovarian epithelial cystadenocarcinomas. The prognostic value of tumor and serial plasma determinations. *Cancer*. 41, 2335-2340, 1978.
- 18) Disaia, P. J., Morrow, C. P., Haverback, B. J. and Dyce, B. J. : Carcinoembryonic antigen in cervical and vulvar cancer patients. Serum levels and disease progress. *Obst. & Gynec.* 47, 95-99, 1976.
- 19) van Nagell, J. R., Pletsch, Q. A. and Goldenberg, D. M. : A study of cyst fluid and plasma carcinoembryonic antigen in patients with cystic ovarian neoplasms. *Cancer Res.* 35, 1433-1437, 1975.
- 20) 村田匡好, 西村敏雄 : 卵巣腫瘍と carcinoembryonic antigen CEA ——血漿および腫瘍内容液濃度について. *日産婦誌*. 29, 1591-1592, 1977.
- 21) 山下幸紀, 一戸喜兵衛, ジェフリー・ドゥソン : 卵巣ムチン囊胞腺癌囊胞液に存在する Carcinoembryonic antigen (CEA) の免疫化学的性状に関する研究. *日産婦誌*. 31, 450-458, 1979.
- 22) Disaia, P. J., Morrow, C. P., Haverback, B. J. and Dyce, B. J. : Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system. Serial plasma values correlated with disease state. *Cancer*. 39, 2365-2370, 1977.
- 23) Reader, S. K. K. and Mackay, E. V. : Carcinoembryonic antigen (CEA) in ovarian cancer. Factors influencing its incidence and changes which occur in response to cytotoxic drugs. *Br. J. Obst. & Gynec.* 3, 753-759, 1976.
- 24) 加藤喜市, 小林 治 : 子宮頸癌術後における血清 CEA 測定の意義. *産と婦*. 47, 47-50, 1980.
- 25) Berggard, I. and Bearn, A. G. : Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. *J. Biol. Chem.* 243, 4095-4103, 1968.
- 26) 河合 忠, 金 衡仁 : β_2 -microglobulin 定量の臨床的応用に関する研究. 1. 腎疾患における血清・尿 β_2 microglobulin の変動. *最新医学*. 31, 354-363, 1976.
- 27) Peterson, P. A., Evrin, P. E. and Berggard, I. : Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria. Determinations of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin, and total protein. *J. Clin. Invest.* 48, 1189-1197, 1969.
- 28) Bernier, G. M. and Conrad, M. E. : Catabolism of human β_2 -microglobulin by the rat kidney. *Amer. J. Physiol.* 217, 1359-1362, 1969.
- 29) Poulik, M. D. and Bloom, A. D. : β_2 -microglobulin production and secretion by lymphocytes in culture. *J. Immunol.* 110,

- 1430-1423, 1973.
- 30) Evrin, P.E. and Nilsson, K. : β_2 -microglobulin production in vitro by human hematopoietic, mesenchymal, and epithelial cells. *J. Immunol.* 112, 137-144, 1974.
- 31) 片桐 一, 板倉克明, 丸山直紀, 守内順子, 相沢 幹, 三国主税: 悪性腫瘍患者血清中の β_2 -microglobulin. *医学のあゆみ*, 95, 650-652, 1975.
- 32) 河野伸造, 有馬直見, 森 一郎: 産婦人科悪性腫瘍における β_2 -microglobulin の意義について. *日産婦誌*, 11, 1595-1596, 1977.
- 33) Crichton, R. R.: Ferritin. Structure, synthesis and function. *N. Eng. J. Med.* 284, 1413-1421, 1971.
- 34) Addison, G. M., Beamish, M. R., Hales, C. N., Hodgkins, M., Jacobs, A. and Llewelin, P. : An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Path.* 25, 326-329, 1972.
- 35) Parry, D.H., Worwood, M. and Jacobs, A.: Serum ferritin in acute leukaemia at presentation and during remission. *Br. Med. J.* 1, 245-247, 1975.
- 36) Jones, P. A. E., Miller, F. M., Worwood, M. and Jacobs, A.: Ferritinaemia in leukaemia and Hodgkin's disease. *Br. J. Cancer.* 27, 212-217, 1973.
- 37) 地曳和子, 出村 博, 福永隆幸, 山中優和子, 星野優子, 出村黎子, 鎮目和夫, 悪性腫瘍における血中フェリチンについての検討. —Tumor Marker としての意義. *ホルモンと臨床*, 28, 79-85, 1980.
- 38) 平山博章, 国保健太郎, 倉林道男, 奥山輝明, 古谷 博: 婦人科領域における ferritin の臨床的意義について. 特に悪性腫瘍の病態との関連. *日産婦関東連会報*, 31, 10-17, 1980.

Carcinoembryonic Antigen (CEA), β_2 —Microglobulin, and Ferritin in Gynecological Cancer Patients

Hiroaki Higa, Shizuhiko Takenaka,

Tadao Kinjo and Katsumi Sunagawa

Department of Maternal Child Health, School of Medicine, University of the Ryukyus

Circulating carcinoembryonic antigen (CEA) levels were measured by radioimmunoassay in 226 patients with various gynecological disorders. The serum CEA levels were elevated (greater than 2.5 ng/ml) in 18.4% patients with uterine cervical carcinoma, 25.0% with carcinoma corporis, 33.3% with ovarian carcinoma, 16.7% with ovarian tumors except carcinoma, and 50.0% with vulvar carcinoma.

CEA levels in patient with cervical carcinoma were increased with advancing stage, and decreased following surgical excision, irradiation and anticancer drug administration. β_2 —microglobulin and ferritin levels were also increased with advancing stage, but they often remained the same or slightly higher levels following treatment.

The incidences of positive values in patients with clinical recurrences and metastases were as follows, CEA: 92.9%, β_2 —microglobulin: 25.0%, and ferritin: 20.0%. CEA levels were markedly raised (often greater than 20 ng/ml) in cases of recurrences and metastases, and in those cases, prognoses were poor. In approximately 26% of persistently elevated CEA cases (greater than 2.5 ng/ml), clinical recurrences and metastases were recognized, and approximately 26% of persistently elevated CEA cases were dead.

It would be concluded that serum CEA measurements would be useful for monitoring the effects of treatment, and for predicting clinical recurrences, metastases and prognoses.