

のほうが正確だと思いますけど。

追手 ただプレートもね、今、ウェル一つずつが外れるものもありますね。

鈴木 その通りだと思いますけども、私は一応この系はビーズでやって、その後のいろいろな peptide, 抗 HBx だとか、我々のグループですけど、やはりプレートだとデータの信頼性が、全く新しいことをやる場合はなかなか難しく、周りも信用しないんです。そういうことだと思います。

追手 はい、どうも有難うございました。

司会 追手先生が言われた、その RIA と EIA の比較というのは立場で非常に違うと思うんですね。検査室

レベルなんかはもう本当にこれからはずっと Enzyme-immunoassay のほうに流れていこうと思います。理由はやっぱりアイソトープのもっているいろんな問題点がありますし、非放射線性のやつで、またそれを用いた機械なんかもこれからどんどん開発されてきますと、かなり正確でたくさんの検体を扱うというようなことが可能で、どうしてもそっちへこれからはいくんじゃないか。研究者と実地の方の差もあるんじゃないかと思うんですが。では、肝細胞癌のたくさんのデータをきれいに示していただき有難うございました。それでは次に移らせていただきます。四番目は、婦人科腫瘍マーカーで、産婦人科の吉谷先生です。

#### 4) 上皮性卵巣癌における Secondary Operation と血清 CA-125 値との関連について

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 田中憲一教授)

吉谷 徳夫・青木 陽一  
安達 茂実・金沢 浩二

#### Serum CA-125 Levels Correlated with Secondary Operations in Epithelial Ovarian Cancers

Norio YOSHIYA, Yoichi AOKI, Shigemi ADACHI and Koji KANAZAWA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University  
School of Medicine  
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

In an attempt to determine the relationship between serum CA125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer, we have analyzed of 21 secondary laparotomies. CA125 level before treatment had been  $> 35$  U/ml in each patient studied. At the time of operation, 14 cases had normal

Reprint requests to: Norio YOSHIYA,  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Niigata University, School of Medicine,  
Asahimachi-Dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部産科婦人科学教室  
吉谷 徳夫

CA125 leveles; 7 patients were free of tumor, while 7 were found to have tumor at surgery. 7 cases had documentation of an elevated CA125 levels; A11 had tumor at surgery. An elevated CA125 level is an accurate predictor of residual tumor, but normal CA125 level dose not necessarily rule out presence of tumor. Secondary operations may not be required in the select group of patients with elevated antigen levels.

Key words: CA125 levels, epithelial ovarian cancer, secondary operation  
CA125 値, 上皮性卵巣癌, SLO, TLO

はじめに

1980年, Bast et al<sup>1)</sup> によりヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌細胞株 OVCA433 に対するモノクローナル抗体 OC125 が開発され, この抗体で認識される腫瘍関連抗原 CA125 は, 上皮性卵巣癌の早期診断や病態の把握・再発の早期発見などの治療効果判定に有用な腫瘍マーカーとして, 現在, 広く臨床応用されている<sup>2)-5)</sup>.

近年, 卵巣癌治療成績は, cisplatin (CDDP) を中心とする多剤併用療法の導入<sup>6)</sup> や手術療法の工夫および適切な時期での second look operation (SLO), third look operation (TLO) 等いわゆる secondary operation (SO) の積極的施行により著しく向上し<sup>7)9)</sup>, 進行期症例においても長期延命を図ることが可能になってきた. 今回, 上皮性卵巣癌の治療効果判定における CA125 の有用性について, 卵巣癌集学的治療の中で重要な役割を果たしている SO と CA125 値との関連性において検討したので報告する.

I. 当科における卵巣癌治療方針

図 1 に示す治療方針に従って卵巣癌患者の治療を実施している. 原則として開腹手術を行い, 臨床進行期および組織学的診断を確定する. 手術は両側付属器摘出術,

子宮全摘術, 大網切除術を標準術式とし, 最近では, 傍大動脈節を含む所属リンパ節郭清を積極的に実施している. 肉眼的手術完遂度により予防的化学療法あるいは寛解導入化学療法を施行し, その後, 適切な時期に手術療法 (SLO, TLO) を積極的に行い, 臨床的に cancer free と判断される状態に至った時点で外来管理とし, 維持化学療法などの追加を行っている.

上皮性卵巣癌に対する標準的的化学療法である FCAP 療法の投与方法を図 2 に示した. 制吐・鎮静剤, 十分な補液, 利尿剤を併用し, 原則として3週間の休薬期間をおき実施している. FCAP 療法無効症例や再発症例に対しては, 245-S (CDDP analogue) や etoposide

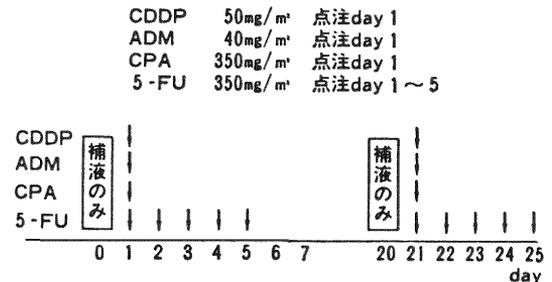


図 2 FCAP 療法投与スケジュール

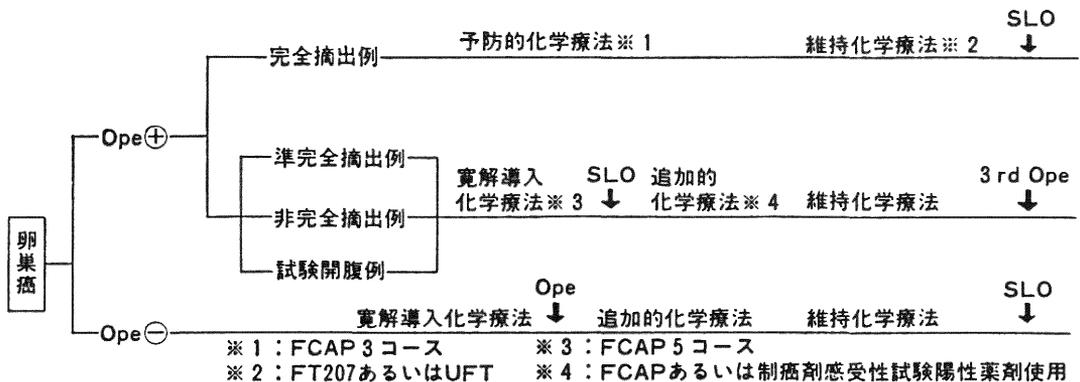


図 1 卵巣癌の治療方針

(VP-16)を用いた化学療法や免疫療法の併用を適宜選択している。

II. 研究対象

当科において経験した上皮性卵巣癌症例のうち、治療前 CA125 値が陽性で、治療経過中および SO 施行前の CA125 値が明らかな15症例を対象とした。対象症例の臨床進行期別の内訳はⅡ期1例、Ⅲ期13例、Ⅳ期1例であり、組織型別には、漿液性嚢胞腺癌11例、類内膜癌2例、類中腎癌1例、未分化腺癌1例であった(表1)。15症例中14症例に SLO, 7症例に TLO が施行された。

血清 CA125 は RIA 法にて測定し、cut off 値を 35 U/ml とした。

表1 研究対象症例

臨床進行期	症例数	組織型
Ⅱ期	1例	漿液性嚢胞腺癌
Ⅲ期	13例	漿液性嚢胞腺癌 9例 類内膜癌 2 類中腎癌 1 未分化腺癌 1
Ⅳ期	1例	漿液性嚢胞腺癌

III. 結果

表2に症例の概要とSO所見を示した。SO施行前CA125が正常値を示す14例(SLO:10例,TLO:4例)

表2 症例の概要および Secondary Operation 所見

No.	年齢	進行期	治療前 CA-125	初回手術完遂度 肉眼的癌遺残	術後化療	SLO		TLO	
						前 CA-125	所見	前 CA-125	所見
1.	40	Ⅱ	90	(-)	FCAP×5	正常	(-)	n.d.	
2.	41	Ⅲ	93	(-)	FCAP×5, UFT	49	(+)	正常	(-)
3.	51	Ⅲ	384	≥2cm	FCAP×5	45	(+)	正常	(-)
4.	50	Ⅲ	>300	<2cm	FCAP×5	正常	(-)	n.d.	
5.	60	Ⅲ	92	<2cm	FCAP×3	正常	(+)	n.d.	
6.	68	Ⅲ	12000	<2cm	FCAP×5, TIL×2	正常	(-)	300	(+)
7.	56	Ⅲ	450	再発入院	254-S.VP-16×3			正常	(+)
8.	54	Ⅲ	280	試験開腹	FCAP×5, 254-S×3	140	(+)	正常	(+)
9.	54	Ⅲ	>500	<2cm	FCAP×6	正常	(-)	57	(+)
10.	68	Ⅲ	1500	≥2cm	TIL×7	正常	(+)	n.d.	
11.	50	Ⅲ	16000	試験開腹	FCAP×5	正常	(+)	n.d.	
12.	58	Ⅲ	249	≥2cm	FCAP×4	64	(+)	390	(+)
13.	46	Ⅲ	4000	≥2cm	254-S×4, TIL×3	正常	(+)	n.d.	
14.	61	Ⅲ	2560	(-)	FCAP×3	正常	(-)	n.d.	
15.	39	Ⅳ	480	(-)	FCAP×4, UFT	正常	(+)	n.d.	

の開腹所見において、7例は癌遺残を認めず cancer free と判断され、他の7例には癌遺残を認めた。SO 施行前 CA125 が陽性の7例(SLO:4例,TLO:3例)においては、すべて癌遺残が認められた。

SOにて癌遺残を認めた14例において、遺残腫瘍の大きさとCA125値との関連性をみると、SO前CA125が正常値を示した7例では、遺残腫瘍の最大径2cm未満が5例、2cm以上が2例であるのに対し、SO前CA125が陽性の7例では、遺残腫瘍の最大径2cm以上が5例、2cm未満が2例であった(表3)。

初回手術完遂度とSLO所見(14例)について検討すると、完全摘出例4例(症例1,2,14,15)中3例はSLO前CA125値は正常で、うち2例は癌遺残を認めなかった。準完全摘出例(遺残腫瘍最大径2cm>)4例(症例4,5,6,9)においては、すべてSLO前CA125は正常値を示し、うち3例は癌遺残を認めなかった。これに対し非完全摘出例(遺残腫瘍最大径2cm≤)

表3 Secondary Operation (SLO, TLO) 陽性症例の開腹所見

術前 CA-125	症例数	遺残腫瘍の大きさ	
		micro~2cm	2cm≤
正常 (<35 U/ml)	7	5	2
異常 (≥35 U/ml)	7	2	5

表 4 初回手術完遂度と SLO 所見 (14 症例)

手術完遂度	症例数	SLO 前 CA-125・手術所見		
		正常・(-)	正常・(+)	異常・(+)
完摘	4	2	1	1
遺残 2cm>	4	3	1	0
遺残 2cm≤	6	0	3	3
試験開腹				

および試験開腹例 6 例 (症例 3, 8, 10, 11, 12, 13) においては, SLO 前 CA125 は 3 例で正常値を示すもののすべて癌遺残が認められた (表 4).

IV. 考 案

CA125 は分子量約 110,000 の糖蛋白といわれ<sup>9)</sup>, 非

ムチン性卵巣癌患者の 80~90% に 35U/ml 以上の高値を示す事が報告されており, 婦人科領域においては, 妊娠初期および子宮内膜症における偽陽性率は高いものの, 上皮性卵巣癌, とりわけ発生頻度の最も高い漿液性嚢胞腺癌の腫瘍マーカーとして極めて有用である (表 5).

CA125 は 1983 年より臨床応用されてきたが, 当科では 1984 年より測定を開始し, 当初は早期診断 (スクリーニング) の目的での検査が主体であり, 術前陽性症例における経時的検索は 1985 年から行ってきた.

今回検討した上皮性卵巣癌の SLO, TLO 所見と術前 CA125 値において, CA125 値陽性の場合, 7 例すべてに癌遺残を認め, CA125 が正常値であっても 7/14 例 (50%) に癌遺残がみられた. 他施設からも同様の報告がなされており<sup>10)-15)</sup> (表 6), 当科の成績も含め 315

表 5 婦人科疾患患者における血清 CA-125 の分布と陽性率

疾患名	症例数	M ± SD (Range)	陽性率
良性疾患			
子宮筋腫	7	19.2 ± 6.1 (10.7~ 27.7)	0/ 7
子宮内膜症	12	81.9 ± 63.9 (14.0~ 185.0)	8/12 (66.7%)
卵巣腫瘍	13	42.2 ± 51.4 ( 6.4~ 164.3)	3/13 (23.1%)
悪性腫瘍			
卵巣癌	28	1486.9 ± 3100.0 ( 9.0~14980.0)	24/28 (85.7%)
子宮頸癌	8	19.8 ± 13.2 ( 6.7~ 48.0)	1/ 8 (12.5%)
子宮体癌	5	112.7 ± 211.1 ( 7.4~ 490.0)	1/ 5 (20.0%)
その他	7	113.6 ± 165.6 ( 6.9~ 418.0)	2/ 6 (33.3%)
妊婦			
妊娠 4~6 週	10	53.9 ± 45.7 ( 6.2~ 156.3)	6/10 (60.0%)
7~9 週	10	68.9 ± 53.3 (21.3~ 187.6)	7/10 (70.0%)
10~16 週	10	22.0 ± 7.8 ( 8.7~ 33.7)	0/10

(新潟大学産婦人科)

表 6 Reports on CA-125 levels and surgical findings

Series	CA-125 normal		CA-125 elevated		Total
	Surg. (-)	Surg. (+)	Surg. (-)	Surg. (+)	
Niloff et al.	14	22	1	19	56
Berek et al.	24	18	0	12	55
Atack et al.	8	6	0	3	17
Vergote et al.	16	3	0	2	21
Rome et al.	18	15	0	16	49
Rubin et al.	11	18	0	67	96
Current series	7	7	0	7	21
Total	98	89	1	126	315

例中 SO 前 CA125 が正常値を示す 187例において、手術所見で癌遺残が認められた症例は89例であり、CA125 が正常値を示す場合の predictive value は 52.4% (98/187例) であるのに対し、SO 前 CA125 が陽性の場合、ほぼ 100% (126/127例) の predictive value を示している。これらの成績は、今日の卵巣癌集学的治療の中で積極的に行われている SO (SLO, TLO) の重要性を再認識させるとともに、病態の把握、治療効果判定における CA125 の信頼度に関する意義ある知見と言える。

遺残腫瘍の大きさ (最大径) については、CA125 が正常値の場合は 5/7 例に 2cm 未満の遺残腫瘍を認めたのに対し、陽性の場合には 5/7 例に 2cm 以上の遺残腫瘍を認めた。Rubin et al<sup>15)</sup> も CA125 が正常値の場合は 12/18 例 (66.7%) に 2cm 未満の、陽性の場合には 40/66 例 (60.5%) に 2cm 以上の癌遺残がみられたと報告しており、SO 前 CA125 値と遺残腫瘍の大きさとの関連性が示唆された。

進行期症例においても、初回の aggressive surgery および術後の抗癌化学療法により、CA125 は速やかに低下し、正常域を推移する症例が多く、また、CT、超音波断層法、腫瘍シンチなどによる遺残腫瘍の局在診断は極めて困難な状況にある。今後、sensitivity のより高いマーカーの開発や多種マーカーによる多変量解析の導入あるいは抗体を用いた生体内局在診断の開発などにより、正確な病態把握がなされ、治療成績の向上が図られることを期待したい。

### 参 考 文 献

- 1) Bast, R.C., Feeney, M., Lazarus, H., Nadles, L.M., Colvin, R.B. and Knapp, R.C.: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J. Clin. Invest.*, **68**: 1331, 1981.
- 2) Bast, R.C., Klug, T.L., John, E.S., Jenison, E., Niloff, J.M., Lazarus, H., Berkowitz, R.S., Leavitt, T., Griffiths, C.T., Parker, L., Zurawski, V.R. and Knapp, R.C.: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **309**: 883, 1983.
- 3) 大石哲也, 丸尾 猛, 柴田和男, 木村あずさ, 岩崎正憲, 望月真人: 卵巣癌の診断, 管理における腫瘍関連抗原, CA125 の臨床的意義. *産と婦*, **52**: 491, 1985.
- 4) 竹内正七, 金沢浩二, 湯沢秀夫: CA-125, *Immuno-Advance*, **13**: 120, 1985.
- 5) 友田 豊, 加納武夫, 古橋義人, 水野一夫, 神谷典男, 榊原克巳, 水野公雄, 太田正博: 癌治療における腫瘍マーカーの意義—悪性卵巣腫瘍—. *癌と治療*, **14**: 3027, 1987.
- 6) 加藤 俊, 薬師寺道明: 総会報告 (卵巣がん第一次, 第二次研究). *Oncology and Chemotherapy*, **3**: 182, 1987.
- 7) 竹内正七, 吉谷徳夫, 湯沢秀夫: 上皮性卵巣癌の化学療法とその評価. *産婦の実際*, **37**: 1279, 1988.
- 8) 湯沢秀夫: 卵巣癌における Second Look Operation の評価と問題点. *癌と治療*, **16**: 1310, 1989.
- 9) Kabawat, S.E., Bast, R.C., Welch, W.R., Knapp, R.C. and Colvin, R.B.: Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognize common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. *Am. J. Clin. Pathol.*, **79**: 98, 1983.
- 10) Niloff, J.M., Bast, R.C., Schaetzel, E.M. and Knapp, R.C.: Predictive value of CA125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **151**: 981, 1985.
- 11) Berek, J.S., Knapp, R.C., Malkasian, G.D., Lavin, P.T., Whitney, C., Niloff, J.M. and Best, R.C.: CA125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer patients. *Obstet. Gynecol.*, **67**: 685, 1986.
- 12) Atack, D.B., Nisker, J.A., Allen, H.H., Tustanoff, E.R. and Levin, L.: CA125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **154**: 287, 1986.
- 13) Vergote, I.B., Borner, O.P. and Abeler, V.M.: Evaluation of serum CA125 levels in the monitoring of ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **157**: 88, 1987.
- 14) Rome, R.M., Kon, H., Fortune, D. and Cauchi, M.: CA125 serum levels and secondary laparotomy in epithelial ovarian cancer. *Aust. NZ. J. Obstet. Gynecol.*, **27**: 142, 1987.
- 15) Rubin, S.C., Hopskins, W.J., Hakes, T.B., Markman, M., Reichman, B.S., Chapman, D. and Lewis, J.L.: Serum CA125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary

operations for epithelial ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **160**: 667, 1989.

司会 御討論ございませんでしょうか。

杉田 検査部の杉田ですが、妊婦です、かなり CA125 が出ててちらっと次のものも考えているということをおっしゃったんですが、具体的に何か御心づものものがあつたら教えてもらいたいですけど。

吉谷 先程鈴木先生が発表されました SLX は卵巣腫瘍にも使われておりますが、これは妊婦ではほとんど陰性であり、妊娠初期でも陽性率は非常に低いと言われております。それから卵巣 mucin 性嚢胞腺癌のマーカーで新しいものが開発されつつあるというお話を致しまし

たけれども、これは持田製薬で開発中の MSK-15 という腫瘍マーカーです。このマーカーは妊婦では偽陽性率が極めて低く、卵巣癌に関しては sensitivity は50%ぐらいですが specificity は非常に高いと言えるマーカーであります。CA125 とこれらマーカーとの combination assay を行うことにより妊娠初期、特に20週未満の妊婦の卵巣腫瘍合併の症例でもかなりの精度で良性、悪性の鑑別ができるのではないかと考えております。

司会 他にございませんでしょうか。大変面白いお話しでしたが、ちょっと時間のこともあり次に移らしていただきます。第五番目は、尿路癌における MHC 抗原の発現と腫瘍内浸潤リンパ球、医動物の富田先生。

## 5) 尿路癌における MHC 抗原の発現と腫瘍内浸潤リンパ球

(新潟大学医学部医動物学, 泌尿器科)

富田 善彦

Immunohistochemical analyses of major histocompatibility complex antigens and tumor infiltrating mononuclear cells in renal and urothelial cancer

Yoshihiko TOMITA

*Department of Immunology, Department of Urology,  
Niigata University School of Medicine*

In an attempt to investigate interaction between tumor cells and host's immune system, the expression of major histocompatibility complex (MHC) antigens and subpopulation of tumor infiltrating mononuclear cells (TIM) on 30 cases of renal cell cancer (RCC) and 46 cases of transitional cell cancer (TCC) at renal pelvis, ureter

Reprint requests to: Yoshihiko TOMITA,  
Department of Immunology, Niigata  
University School of Medicine,  
Asahimachi-Dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町町  
新潟大学医学部医動物学教室

富田 善彦