

表1 治療前のCEA値と再発率

| CEA | 例数 | 再発率 |
|-----|----|--------------|
| 陰性 | 20 | 9/20 (45.0%) |
| 陽性 | 18 | 8/18 (44.4%) |

表2 治療前のCEA値と再発率
(CEA陽性例のみ)

| CEA (ng/ml) | 例数 | 再発率 |
|-------------|----|--------------|
| 2.5~4.9 | 8 | 4/8 (50.0%) |
| 5.0~ | 10 | 4/10 (40.0%) |

今回の症例は全員、2年以上追跡調査されている。照射終了時から2年後の時点までに、再発が臨床的に確認されたものを“再発あり”とした。

2群の再発率の比較は、 χ^2 検定を用い、各群の度数の中に5未満のものがあつた場合にはFisherの直接確率計算法を用いた。そして、危険率5%以下の場合を推計学上、有意差ありとした。

結果

1. 治療前のCEA値と再発率(表1, 2)

表1に示すように、照射前の血清CEAが陰性(2.5ng/ml未満)であつた20例の再発率は45.0%、陽性(2.5ng/ml以上)であつた18例の再発率は44.4%と有意差はない。

Kjorstad et al.は、CEA陽性の症例を2.5—4.9 ng/mlのものと5.0ng/ml以上のものの2群に別けると、2.5—4.9ng/ml群の予後が5.0ng/ml以上の群よりよいと報告している¹²⁾。そこでわれわれもCEA陽性の18例をCEAが5ng/ml未満のものと、5ng/ml以上のものの2群に別けて再発率を比較してみたが、前群の再発率は50.0%(4/8)、後群は40.0%(4/10)と両者に有意差はなかつた。

2. 照射中のCEA値の推移(図2)

照射前のCEAが陰性であつた20例では、照射中もCEA値はほとんど変動せず、持続して陰性であつた。

照射前のCEAが陽性であつた18例の、照射中のCEA値の推移を図2に示す。18例中6例は、照射終了時まで持続して陽性であつた。残り12例は、照射終了までに陰性化した。

陰性化した12例のうち10例は照射開始後4週間以内に陰性化し、残り2例は4~6週の間陰性化している。

図2 放治中のCEA値の推移(CEA陽性例)

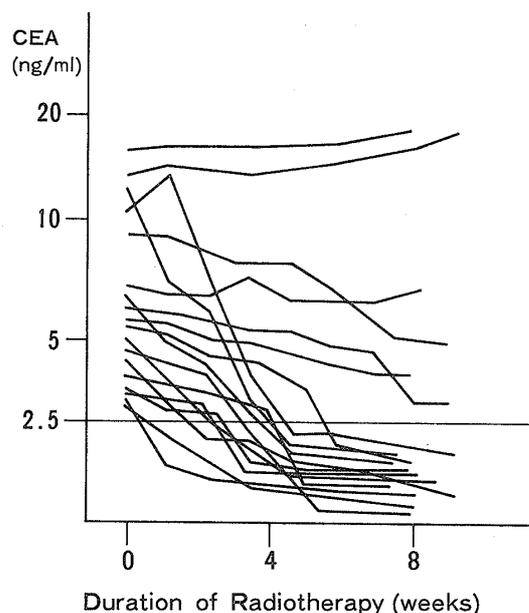


表3 治療前CEA陽性群における、照射終了時のCEA値と再発率

| CEA値(ng/ml) | 例数 | 再発率 |
|-------------|----|------------------|
| 0~2.4(陰性化群) | 12 | 4/12 (33.3%) |
| 2.5~(持続陽性群) | 6 | 4/6 → 4/4*(100%) |

* CEA持続陽性が肝硬変のためと考えられる2例を除いた場合の再発率

表4 照射終了時のCEA値と再発部位・時期

| 症例 | 再発部位(初発) | 再発時期 |
|-------|-------------------|-------|
| 持続陽性例 | | |
| 1 | 脛骨 | 2カ月後 |
| 2 | 肺, 膈(照射野外) | 2カ月後 |
| 3 | 肺, Virchow節, 大動脈節 | 3カ月後 |
| 4 | Virchow節 | 3カ月後 |
| 陰性化例 | | |
| 1 | 直腸, 子宮旁結合織 | 6カ月後 |
| 2 | 直腸 | 12カ月後 |
| 3 | 肺 | 24カ月後 |
| 4 | Virchow節 | 24カ月後 |

3. 照射中の組織および細胞診の所見

全症例(38例)とも、照射終了時までには子宮頸部の組織診、細胞診で癌細胞は消失した。

4. 照射終了時のCEA値と再発(表3, 4)

再発率: 表3に示すように、照射終了時までにはCEAが陰性化した12例の再発率は33.3%(4/12)、持続陽性例の再発率は66.6%(4/6)であつた。

しかし、持続陽性例のうち再発しなかつた2例は、精密検査の結果、肝硬変が発見されたので、CEA 持続陽性は肝硬変のためと考えられる。それ故、この2例を除けば、持続陽性例の再発率は100% (4/4) となり、陰性化群との間に有意差を生ずる ($p < 0.04$)。

再発時期：CEA が陰性化した群において、再発した4例の再発時期は、照射が終了してからそれぞれ6, 12, 12, 24カ月後である。

それに反して、持続性群で再発した4例では、再発時期は2, 2, 3, 3カ月後と短期間のうちに再発をきたしている。

再発部位：表4に示すように、持続陽性群では再発は骨盤外、即ち照射野外におこることが多い。

考 案

今回の研究により、治療前に血中 CEA が陽性だった頸癌患者では、CEA が放射線療法によっても陰性化しない場合、即ち持続して陽性の場合、

- (1) 再発率が高く、
- (2) 再発時期は早く (3カ月以内)、
- (3) 再発部位は照射野の外のことが多い

ことが判った。即ち、この場合は、照射終了時すでに照射野外に臨床的に確認できなかつた潜在的な転移があり (そのため CEA が持続して陽性なのであろう)、その照射野外の潜在的転移巣が、照射終了後ただちに大きくなり、臨床的に認識できるようになったもので、そのために再発率も高く、再発時期も早いのであろうと我々は考えている。ただし、CEA の持続陽性が子宮頸癌のためではなく、他の要因(喫煙、大腸癌、肺癌、膵癌、胃癌、肝硬変、肝炎、潰瘍性大腸炎)のためであることもあるので一今回の症例中にも2例あつたが一注意しなければならない。

治療によつて CEA が陰性化した場合には、

- (1) 再発率は CEA 持続陽性群よりも低く、
 - (2) 再発時期も治療終了後6カ月以後と CEA 持続陽性群よりもおそい
- ことが判った。この場合は腫瘍の大部分が照射野内にあり、たとえ潜在的な遠隔転移があつても極めて小さく、照射により骨盤内腫瘍が縮小・変性したため、CEA が陰性化したと考えられる。しかし、CEA の陰性化はかならずしも腫瘍細胞が0となつたことを意味するものではなく、再発が約

30%にあることを忘れてはならない。

このように、照射前に CEA 陽性だったものが照射により陰性化したか否かを知ることは、予後を知り予知する上に役立つことがわかつた。もちろん照射中に触診、視診、組織診、細胞診、CTなどを施行することは予後を判定する上で重要である。しかし、触診、視診、組織診、細胞診が主に原発巣の照射効果を知ることにより予後を知ることに対し、照射中の CEA 値測定は照射野外に潜在的な転移巣があるか否かを判定することにより予後を知ると考えられる。

治療開始前の CEA 値が陽性の場合には、CEA の測定は頸癌の予後を予見する上に有用であるが、陰性の場合にはあまり役立たない。子宮頸癌でも腺癌の場合は治療前の CEA の陽性率は高いが¹¹⁾、扁平上皮癌では陽性率があまり高くないので(49.8%)⁶⁾、CEA の他にも扁平上皮癌の放射線治療の予後判定のために役立つ腫瘍マーカーがあれば都合がよい。現在までのところ、 β_2 -microglobulin と、加藤(紘)によつて発見された TA-4 (文献10参照) がかなり有用であると報告されているので³⁵⁾、治療開始前に CEA, TA-4 (1~2年後には kit が発売される予定)、 β_2 -microglobulin の三者を測定し、三者のうち陽性のものを照射中に測定し予後の判定の参考にするとよい。

CEA の測定法として、現在 Hansen et al. の Z-gel 法⁹⁾ と平井の sandwich 法²⁾ が広く用いられている。この二つの測定系では、標準 CEA や抗 CEA 抗血清が異なるため、測定値や正常値も異なる。そのため sandwich 法を用いた我々の結果と、Z-gel 法を用いた Donaldson et al. の成績⁸⁾ とは若干の相違がみられる。すなわち、われわれの場合は照射による血清 CEA の陰性化は照射中に起こっているが、Donaldson et al. の場合は照射終了後2カ月たつてから陰性化するものが多い。また、彼らの場合は、照射中に CEA 値が一過性に上昇しているが、われわれはこの一過性の上昇は観察していない。そのようなわけで、われわれの成績はダイナボット社の kit を用い sandwich で CEA を測定した結果であることに注意していただきたい。

では、放射線療法の予後を判定するためには、血清 CEA をどの時点で何回ぐらい測定したらよ

いのであろうか。経済的なことも考慮に入れると、治療前のCEAが陽性の場合には、ほぼ予定照射線量の2/3を照射した時点と、照射終了時の計2回、測定するのが妥当であろう。治療前のCEAが陰性の場合には、放射線療法中にCEAを測定しても意義が少ないが、ごく稀に照射中に遠隔転移が出現し、そのためCEAが陽性化することもありうるので、念のため照射終了時にCEAを測定しておくのもよい。

また、治療前のCEAが陽性の頸癌では、治療により陰性化したCEAが、再発時に陽性化することが多い(約85%)ので⁶⁾、治療後のfollow-upにはCEAを測定することが望ましい。特に腺癌では、再発時にほぼ全例陽性化するので¹¹⁾、CEA測定は再発の早期発見にはかかせない。

おわりに

III期の子宮頸部扁平上皮癌38例(治療前のCEAが陽性のもの18例、陰性のもの20例)の放射線治療中に、血中CEAを連続的に測定し、血中CEAにより放射線治療患者の予後を予想しうるか否かを検討した。

その結果は：

(1) 治療前のCEAが陽性か陰性かは、再発率とは関係がない。

(2) 治療前のCEAが陽性の症例で、照射終了までにCEAが陰性化しない場合は、再発率が高く、再発は早期に、照射野の外におこることが多い。すなわちこの場合は、潜在的な遠隔転移が照射終了時に既にあつたと考えられる。

(3) 治療前のCEAが陽性の症例で、照射終了までにCEAが陰性化しても、予後良好とはかぎらず約1/3に再発がみられる。しかし持続陽性例に比べれば、再発率は低く($p < 0.04$)、再発時期はおそい。

このように、照射前のCEAが陽性の場合、照射終了までにCEAが陰性化するか否かをすることは、放射線治療患者の予後を予測する上に役立つことがわかった。

この論文の要旨は、第20回の日本癌治療学会総会(昭和57年10月、東京)で発表した。

長庚記念医院(台北市)の陳 信夫部長の御協力に感謝します。

文 献

1. 荷見勝彦, 小林拓郎, 松沢真澄, 高橋道子: 子宮頸部腺癌再発の早期発見とその治療の試み. 日産婦誌, 34: 833, 1982.
2. 平井秀松: CEA(その1) —測定法とその臨床的検討. 日本臨床, 34: 1274, 1976.
3. 加藤 紘, 森岡 均, 玉井和則, 鳥越 正: 扁平上皮癌抗原TA-4による子宮頸癌の管理. 産婦の世界, 34: 779, 1982.
4. 松沢真澄, 高橋道子, 滝沢 憲, 曾 栄輝, 荷見勝彦: CTによる子宮頸癌および体癌の拡がり転移の診断. 産と婦, 48: 1279, 1981.
5. 佐藤芳昭, 鳥取考成, 樋口 朗, 竹内正七: 子宮頸癌照射療法患者血中での β_2 -microglobulinとCEAの意義について. 日癌治, 14: 306, 1979.
6. DiSaia, P.J., Haverback, B.J., Dyce, B.J. and Morrow, C.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies. Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 159, 1975.
7. DiSaia, P.J., Morrow, C.P. and Haverback, B.J.: Carcinoembryonic antigen in cervical and vulvar cancer patients. Serum levels and disease progress. Obstet. Gynecol., 47: 95, 1976.
8. Donaldson, E., Van Nagell, J.R. Jr., Wood, E. G., Pletsch, O. and Goldenberg, M.: Carcinoembryonic antigen in patients treated with radiation therapy for invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Am. J. Roentgenol., 127: 829, 1979.
9. Hansen, H.J., Snyder, J.J., Miller, O.N., Hines, L.R. and Burns, J.J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. Roche Research Center Report, Nutley, N.J., Hoffman La-Roche, Inc., 1973.
10. Kato, H. and Torigoe, T.: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer, 40: 1621, 1977.
11. Kjorstad, K.E. and Orjaseter, H.: Studies on carcinoembryonic antigen levels in patients with adenocarcinoma of the uterus. Cancer, 40: 2953, 1977.
12. Kjorstad, K.E. and Orjaseter, H.: The prognostic value of CEA determination in the plasma of patients with squamous cell carcinoma of the cervix. Cancer, 50: 283, 1982.

(No. 5451 昭59・2・17受付)