日消外会誌　29 (11)：2069～2074，1996年

原　著

食道癌術後 follow up における血中 CEA, SCC 抗原測定の有用性

神戸大学第1外科
生田　肇　浜辺　豊　成田　晃一
白石　勉　松浦　俊彦　西田　勝浩
大澤　正人　山本　正博　斎藤　洋一

食道癌切除後症例のうち血中 CEA, SCC 抗原濃度の両者を測定した52例を対象とし，再発例の陽性率，経時的推移および combination assay について検討した．再発例は23例で CEA の sensitivity 56.5%，specificity 89.7%，accuracy 75.0%，また，SCC 抗原ではそれぞれ60.9%，93.1%，78.8%であった．Combination assay では sensitivity 78.3%，specificity 86.2%，accuracy 82.7%と両者を測定することにより sensitivity が向上した．また，対象例のなかで術前に CEA, SCC 抗原を測定した症例の術前陽性率は CEA 15.6% (7/45)，SCC 抗原13.5% (5/37) と低率であったが，再発例の術前陽性例5例では術後いったん正常に復し再発時に再上昇した．また，術前陰性例でも再発時に陽性となる症例が CEA で11例，SCC 抗原で8例あり，また，再発時の治療効果を反映した症例もみられた．従って，食道癌術後に CEA，SCC 抗原の両者を測定することは follow up 上有用と考えられた．

Key words: esophageal cancer, postoperative follow-up, tumor marker, carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma related antigen

はじめに

食道癌の予後は現在でもなお不良で全国食道がん登録調査報告第10号[1]によると，切除例の5年生存率は26.08%である．当科の胸部食道癌の遠隔成績でも非治癒切除例[2] (C0＋CI) の5年生存率が13.0%，治癒切除例 (CII＋CIII) でも36.8%と予後不良であった[3]．われわれは1988年以降，血中 carcinoembryonic antigen 濃度（以下，CEA），血中 squamous cell carcinoma related antigen 濃度（以下，SCC 抗原）を食道癌術後に経時的に測定しており，今回，術後再発の補助診断としての有用性について検討した．

対象および方法

対象は当科で手術を施行し術後2か月ごとに CEA，SCC 抗原の両者を測定した食道癌切除例52例で，術後観察期間は4月から17年（中央値3年6月），そのうち再発例は23例あり，観察期間は4月から10年（中央値1年6月）であった．その stage 別では stage III, stage IV が対象例52例のうち30例，57.7%，また，再発例23例中17例，74.0%を占めていた（**Table 1**）．

＜1996年7月10日受理＞別刷請求先：生田　肇
〒650　神戸市中央区楠町7－5－2　神戸大学医学部第1外科

CEA は EIA 法で測定し諸家の報告より[4)5)]cut-off 値を5.0ng/ml とし，また，SCC 抗原は RIA 法で測定し cut-off 値を2.0ng/ml とした[6)7)]．再発例23例の再発形式はリンパ節再発11例 (47.8%)，臓器再発13例 (56.5%)，局所再発3例 (13.0%)，吻合部再発3例

Table 1　Stage of patients

Patients		
resected esophageal cancer		52 cases
follow up interval-4 months to 17 years (median 3y6m)		
stage 0	12 cases	
I	5	
II	4	
III	17	
IV	13	
unknown	1	
recurrent cases in them		23 cases
recurrent interval-4 months to 10 years (median 1y6m)		
stage 0	2 cases	
I	3	
II	1	
III	9	
IV	8	

Table 2　Style of recurrence (n=23)

style of recurrence	site	no. of patients
lymph node		11 cases(47.8%)
	neck	5
	mediastinum	7
	abdomen	2
organ		13 cases(56.5%)
	lung	9
	liver	3
	bone	4
	other	3
local recurrence		3 cases(13.0%)
anastomotic site		3 cases(13.0%)

Table 3　Positive rate of serum CEA and SCC antigen level

1. CEA

	recurrent cases	not-recurrent cases	total
positive	13	3	16
negative	10	26	36
total	23	29	52

sensitivity=56.5%, specificity=89.7%, accuracy=75.0%

2. SCC antigen

	recurrent cases	not-recurrent cases	total
positive	14	2	16
negative	9	27	36
total	23	29	52

sensitivity=60.9%, specificity=93.1%, accuracy=78.8%

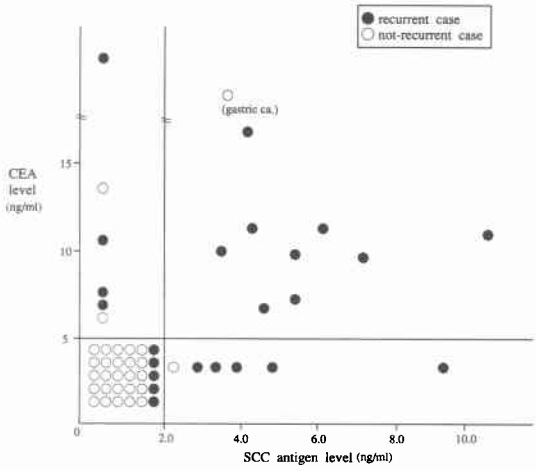
(13.0%)で再発までの期間はリンパ節再発，臓器再発でそれぞれ6月から10年(中央値1年10月)，4月から4年9月（中央値1年6月）とほぼ同じ期間であった(**Table 2**)．なお，再発の診断は理学的所見，画像診断としては胸部X線写真，CT検査，腹部超音波検査，骨シンチ，内視鏡検査にて行った．

対象例52症例の再発時におけるCEA，SCC抗原の陽性率とcombination assayの陽性率（両者または一方が陽性)，さらに偽陽性症例と偽陰性症例の詳細について検討した．また，対象例のなかで術前にCEAとSCC抗原を測定した症例，それぞれ45例，37例については再発と診断されるまでの腫瘍マーカーの経時的推移，さらに，再発例のうち腫瘍マーカー陽性例については腫瘍マーカーの上昇時期について検討した．

成　績

1）再発の有無とCEA，SCC抗原陽性率

Fig. 1　Combination assay of serum CEA and SCC antigen level



sensitivity(and+or) = 78.3%, specificity = 86.2%, accuracy = 82.7%

CEAは再発例23例中13例が陽性で（sensitivity 56.5%)，非再発例29例中26例が陰性（specificity 89.7%)，従ってaccuracyは75.0%であった．一方，同様にSCC抗原ではsensitivity 60.9%，specificity 93.1%，accuracy 78.8%である（**Table 3**)．

2）CEA，SCC抗原によるcombination assay

両者または一方が陽性の場合をcombination assay陽性としたところsensitivity 78.3%と良好となり，また，specificity 86.2%，accuracy 82.7%であった(**Fig. 1**)．Combination assayの偽陽性症例（両者または一方が陽性）4例の内訳は胃癌1例（胃管癌)，3年6月生存中の症例2でCEAが13.6ng/mlと高値を呈している1例，CEAあるいはSCC抗原が軽度上昇(1例はCEA 5.2ng/ml，他の1例はSCC抗原2.1ng/ml)しているが再発の確定診断に至らない2例であった．一方，偽陰性症例（両者とも陰性）は5例あり再発形式に一定の傾向はなかった．症例1は10年目に吻合部，頸部リンパ節再発で発症した．症例5は肺転移再発例でCDDP, 5-Fuの化学療法にて加療中である(**Table 4**)．

3）CEA，SCC抗原の術前陽性率と術後の推移

対象例の中で術前にCEAを測定した症例45例のうち陽性例は7例，陽性率15.6%であった．SCC抗原は37例中陽性例は5例，陽性率13.5%で両者の陽性率に差はなかった（**Table 5**)．再発例23例の腫瘍マーカーの推移ではCEA，SCC抗原の術前陽性例はそれぞれ2例，3例（**Fig. 2**に破線で示す）は共に手術後は正

Table 4 False positive, false negative cases

1. false positive cases

No	age, sex	CEA	SCC	prognosis	cause of death	coment
1	67M	51.3	2.9	3y3m, dead	gastric cancer	metachronous double cancer
2	61M	13.6	(−)	3y6m, alive		
3	75M	5.2	(−)	1y3m, alive		early cancer
4	76M	(−)	2.1	1y, alive		

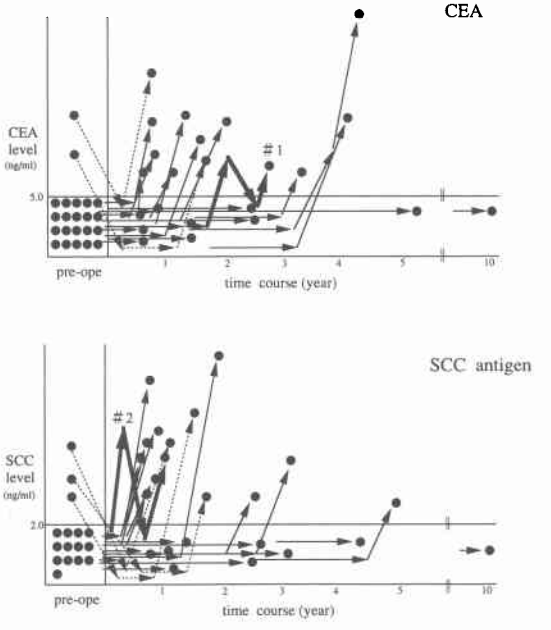
2. false negative cases

No	age, sex	CEA	SCC	prognosis	recurrent site	coment
1	47M	(−)	(−)	10y, dead	neck LN anstomotic site	autopsy
2	47M	(−)	(−)	2y7m, dead	lung	
3	49M	(−)	(−)	1y3m, dead	local	
4	62M	(−)	(−)	10m, dead	abdomen	
5	67F	(−)	(−)	1y3m, alive	lung	chemotherapy

Table 5 Preoperative positive rate of serum CEA and SCC antigen level

1. Positive-rate of CEA		15.6%(7/45)
stage of positive cases		
stage 0	2 cases	
stage I		
stage II	1	
stage III	2	
stage IV	2	
2. positive-rate of SCC antigen		13.5%(5/37)
stage of positive cases		
stage 0		
stage I	1 cases	
stage II		
stage III	2	
stage IV	1	
unknown	1	

Fig. 2 The time course of tumor marker of recurrent cases (n=23)



常値に復し再発とともに再上昇した．また，術前陰性で再発時に陽性となった症例はCEAで11例，SCC抗原では8例みられた．さらに，再発例で放射線療法が効果を示し，いったん正常値となったが再燃とともに再上昇した症例が2例みられた(**Fig. 2**)．1例は頸部，上縦隔リンパ節再発し放射線療法を行い腫瘍が縮小，CEAが正常値まで下がったが再燃とともに再上昇した(**Fig. 2の#1**)．他の1例は局所再発し放射線療法を行いPRと判定，SCC抗原も正常値に復したが，同部位に再燃しSCC抗原も再上昇した（**Fig. 2の#2**)．

4）腫瘍マーカー上昇と診断時期

腫瘍マーカーの上昇と再発の診断がなされた時期との関係では，腫瘍マーカーの上昇した18例中9例(50.0%)は画像で診断されるより以前に数値が上昇し画像診断で再発を確定診断した．他の診断方法と同時に上昇した3例のうち2例は画像診断と同時に，他の1例は頸部触診による再発診断と同時であった．画像診断が先行した5例（27.8%）のうち肺転移の3例は胸部X線撮影によって診断し，リンパ節転移の2例は

Table 6 Diagnostic procedure-tumor marker positive cases with recurrence (n=18)

1. tumor marker rised before another diagnosis of recurrence	9 cases (50.0%)
2. tumor marker rised at the same time as another diagnosis of recurrence	3 cases (16.7%)
3. tumor marker rised after graphic diagnosis	5 cases (27.8%)
recurrent site	
lung	3 cases
neck and mediastinal lymph node	1 case
abdominal lymph node	1 case
4. tumor marker rised after physical diagnosis	1 case (5.6%)
recurrent site	
neck lymph node	1 case

CT にて診断した．身体学的検査が先行した1例は触診による頸部リンパ節転移診断である．なお，腫瘍マーカー先行例の再発部位には一定の傾向はなかった (**Table 6**)．

考　察

各種腫瘍マーカーは外来におけるスクリーニングおよび悪性腫瘍術後の follow up の補助手段として定期的に測定されているが，食道癌の場合，大腸癌における CEA[4)9)]，肝臓癌の alpha-fetoprotein (AFP)[9)]，膵臓癌の CA19-9[9)]など比較的特異性の高い腫瘍マーカーはなく，扁平上皮癌に特異性が高いとされている SCC 抗原[6)10)]が主に用いられている．われわれは食道癌術後の follow up に CEA, SCC 抗原の両者を測定し再発の診断に用いており，今回，切除例を対象としてその有用性について検討した．

1965年に Gold と Freedman により大腸癌組織と胎児大腸粘膜に対する共通抗原成分として carcinoembryonic antigen (CEA) が報告[11)]されて以来，現在は大腸癌だけではなく各種腺癌で血中 CEA 濃度の上昇を認め，広く臨床応用されている[4)12)13)]．また，扁平上皮癌である食道癌においても CEA の上昇を認めることがあり，Alexander ら[5)]は CEA の陽性率が70%で，10.0ng/ml を超える症例はそれ以下の症例に比べて有意に予後不良と報告した．Wahren ら[13)]も陽性率59%と報告し，最近では岩近ら[7)]は陽性率13%，池田[14)]は16.9%と報告し陽性率にばらつきがあった．これは測定方法および cut-off 値が異なり，また，食道癌症例の背景因子においても，以前の報告では進行例の割合が多いため陽性率が高くなっていると考えられる．食道癌で CEA が上昇する理由として真船[15)]は扁平上皮癌である食道癌組織に腺性成分が高率に存在することを粘液染色，CEA 組織染色を行い報告しており興味深い．今回の検討で術前陽性率が15.6%と諸家の報告と同様の比率であったが，再発時の陽性率が56.5%と高かった．再発例の経時的推移をみると術前陽性例は術後に陰性化し，再発時に再上昇する．また，術前陰性例でも再発時陽性となるものが多かった．

1977年に Kato ら[6)]は子宮頸部の扁平上皮癌から扁平上皮関連抗原 TA-4を抽出，精製し，その亜分画である squamous cell carcinoma related antigen (SCC 抗原) の radioimmunoassay 法を確立した．SCC 抗原は子宮頸部癌，肺の扁平上皮癌などに高い陽性率を示し[10)]，扁平上皮癌に特異性の高い腫瘍マーカーとされている．食道癌との関連については1987年に三橋ら[10)]は食道癌で陽性率40%であり，早期診断としての有用性には限界があるが，治療効果判定ならびに予後推定には有用であったと報告している．岩近ら[7)]は術前の食道癌の陽性率が41%で，腫瘍長径が5cm 以上あるいは stage III, IV の症例の陽性率が高く，治療効果の判定，再発の有無には SCC 抗原が適していると述べている．池田[14)]は SCC 抗原の陽性率が42.7%で腫瘍体積や進行の程度を反映し，治療効果の判定や予後因子として有用であり，一方，CEA は陽性率16.9%と低率であったと報告している．われわれの検討では SCC 抗原の術前陽性率は13.5%であり，諸家の報告[7)10)14)]より低値であったが stage の比較的低い症例の割合が多かったためと考えられる．再発時の SCC 抗原の陽性率60.9%と CEA の陽性率56.5%との間に差がなかったことは，CEA は食道癌再発の指標には適さないという報告と異なるが，本検討では CEA も SCC 抗原同様に再発例の補助診断として有用といえる．

腫瘍マーカーによる combination assay の原理はお互いに独立した複数のマーカーを組み合わせ，感度または特異性をあげるもので，スクリーニングが目的の場合には，陽性率を高めることが最も重要である[9)]．食道癌における combination assay の報告は1979年に Wahren ら[13)]は CEA と AFP とで行ったところ陽性率がそれぞれ59%，33%で，combination assay によって sensitivity は向上しなかったと述べている．われわれが検討した CEA，SCC 抗原の specificity は89.7%，93.1%と良好であるが，一方，sensitivity はそれぞれ単独では低率であり，combination assay を

行うことによりsensitivityを向上させることができ，両者を測定することはfollow up上，再発の補助診断として有用と考えられた．

CEAとSCC抗原のcombination assayでは偽陽性，偽陰性症例がそれぞれ4例，5例みられた．偽陽性症例4例中1例が胃癌によるCEAの上昇であったが，CEAでは広く消化器癌で陽性となる場合があり，食道癌の再発だけではなく他臓器癌の検索が必要となる．さらに，食道癌との同時性，異時性重複癌の頻度が高いことより[16]，術後follow upにおいては重複癌の可能性を念頭におく必要がある．また，術前の陽性例だけでなく，術前の陰性例でも腫瘍の再発，進展に伴いその値が上昇する症例が約半数みられ，治療効果の良い指標となる場合がある．

再発の確定診断に至る過程で腫瘍マーカー陽性化が先行または同時の症例が半数を占めていたが，再発腫瘍が進展している症例では治療に対して良好な結果が得られなかった．腫瘍マーカーでのfollow upが再発診断に対して治療効果につながる早期診断に至らない場合が多く，大腸癌に感受性の高いCEAにおいても同様の例が多く[17]，今後の問題点と言える．したがって，可能な限り腫瘍体積の小さい時点から再発の診断，治療するためには腫瘍マーカーを定期的に測定するだけでなく，腫瘍マーカー偽陰性症例もあることから，胸部X線撮影，CT検査，超音波検査などの画像検査を定期的に施行すべきである．

文　献

1) 食道疾患研究会編：全国食道がん調査報告．第10号．食道疾患研究会，国立がんセンター，東京，1990, p29
2) 食道疾患研究会編：臨床・病理．食道癌取扱い規約．第8版，金原出版，東京，1992
3) 生田　肇，浜辺　豊，白石　勉ほか：胸部食道癌非治癒切除例の検討．日臨外医会誌　55：3023—3028，1994
4) 菅野康吉：腫瘍マーカーによる大腸癌再発の予知．日本大腸肛門病会誌　47：1111—1118，1994
5) Alexander JC Jr, Chretien PB, Dellon AL et al: CEA levels in patients with carcinoma of the esophagus. Cancer 42：1492—1497，1978
6) Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer 40：1621—1628，1977
7) 岩近千津子，渡辺伸一郎，竹田昌弘ほか：食道癌におけるSCC (Squamous Cell Carcinoma Related Antigen)測定の基礎的ならびに臨床的検討．医と薬学　19：909—917，1988
8) 生田　肇，浜辺　豊，大澤正人ほか：術後10年目に食道断端および右頚部リンパ節に再発した胸部食道癌の1例．癌の臨　38：691—695，1992
9) 新津洋司郎，幸田久平，染谷一彦，辻野大二郎：腫瘍マーカーによる癌のスクリーニング．漆崎一郎，服部　信編．腫瘍マーカー．生化学的・免疫学的研究と臨床応用．医学書院，東京．1985，p263—271
10) 三橋紀夫，永井輝夫，岡崎　篤ほか：悪性腫瘍患者における血中扁平上皮癌関連抗原（SCC抗原）測定の臨床的意義．日癌治療会誌　22：2182—2190，1987
11) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med 122：467—481，1965
12) 生越喬二，近藤泰理，秋庭保夫ほか：Tissue polypeptide antigen (TPA) に関する臨床的研究．癌の臨　30：1299—1302，1984
13) Wahren B, Harmenber J, Edsmyr F et al: Possible tumor markers in patients with oesophagus cancer. Scand J Gastroenterol 14：361—365，1979
14) 池田健一郎：食道扁平上皮癌患者におけるSCC抗原の腫瘍マーカーとして有用性に関する臨床的・基礎的研究．日外会誌　92：387—396，1991
15) 真船健一：食道癌における腺性成分に関する組織化学的研究．日外会誌　89：162—172，1988
16) 阿保七三郎，三浦秀男，工藤　保ほか：日本における食道と他臓器の重複癌について．日消外会誌 13：377—381，1980
17) Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al: An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitaring patients with resected colon cancer. JAMA 270：943—947，1993

Usefulness of Monitoring Blood CEA and SCC Antigen When Following Up Patients after Surgery for Esophageal Cancer

Hajime Ikuta, Yutaka Hamabe,Kouichi Narita, Tsutomu Shiraishi,
Toshihiko Matsuura, Masahiro Nishida, Masato Oosawa,
Masahiro Yamamoto and Yoichi Saitoh
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

Blood levels of CEA and SCC antigen were measured in 52 patients after surgery for esophageal cancer. The CEA and SCC antigen positive rates and the time course of each antigen level were analyzed in relation to tumor recurrence. Furthermore, the usefulness of a combination assay, involving both atnigens, was assessed. For the 23 cases, in which there was tumor recurrence after surgrey, CEA had a sensitivity of 56.5%, a specificity of 89.7% and an accuracy of 75.0%. SCC antigen had a sensitivity, specificity and accuracy of 60.9%, 93.1%, 87.8%, respectively. The combination of the two antigens had a sensitivity, specificity and accuracy of 78.3%, 86.2% and 82.7%. Thus, the sensitivity was increased by combining the two parameters. Preoperative positive rates were low (CEA: 15.6% or 7/45; SCC: 13.5% or 5/37). In 5 cases, where both antigens were positive preoperatively and a tumor recurred postoperatively, the antigen levels normalized for a time after surgery and rose again upon tumor recurrence. There were 11 cases in which CEA was negative preoperatively but became positive upon tumor recurrence and 8 cases in which SCC antigen followed a similar course. In two cases, antigen levels reflected the response of recurrent tumors to treatment. Measuring both CEA and SCC antigen appears to be useful in following up patients after surgery for esophageal cancer.

Reprint requests: Hajime Ikuta　First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN