日消外会誌　37（12）：1805～1812，2004年

原　著

食道扁平上皮癌患者における術後経時的腫瘍マーカー測定の意義
―再発例からの検討―

昭和大学一般・消化器外科
牧田　英俊　　村上　雅彦　　澤谷　哲央　　大塚　耕司
普光江嘉広　　加藤　貴史　　草野　満夫

はじめに：食道扁平上皮癌患者における腫瘍マーカー（CEA，SCC 抗原，CYFRA21-1）の経時的測定の意義について検討した．**対象・方法**：当科で手術を施行し定期的な術後経過観察を受けた食道扁平上皮癌患者 55 例（うち，再発 23 例）を対象とした．各マーカーの術前，再発時，再発直近時の陽性率を求め，また複数のマーカーを組み合せた同時分析も加え，進行度や術後経過との関連を検討した．**結果**：術前陽性率は CYFRA21-1（30.9%）が最も高かった．病理組織学的因子との検討では，CYFRA21-1 のみ壁進達度・予後とに相関があった．3 種マーカーの combination assay により，術前，再発時，再発直近時いずれも陽性率は有意に増加した．また，術後経過中，SCC 抗原と CYFRA21-1 の両者が陽性化した 9 例全例に再発を認め，うち 8 例(88.9%)がリンパ節転移であった．**考察**：3 種類の腫瘍マーカー測定の保険請求は認められないが，食道扁平上皮癌における術前血清診断として，CEA，SCC 抗原，CYFRA21-1 による combination assay は有用であった．術前 CYFRA21-1 陽性例は，根治切除例といえども，追加治療の必要性が高いと考えられた．術後経過観察において，SCC 抗原，CYFRA21-1 の両者が陽性化した場合，高率に再発が疑われ，リンパ節再発の可能性が高いことが示唆された．画像上再発所見が認められなくとも，combination assay によるマーカー陽性時は，測定間隔を短縮し，積極的に再発を疑う必要性が示唆された．

緒　言

各種画像診断によって，癌の診断能は飛躍的に向上したが，術前診断ならびに経過観察において，補助的診断としての腫瘍マーカーの果たす役割はいまだ大きい．

今回，我々は食道扁平上皮癌患者において，carcinoembryonic antigen（以下，CEA と略記），squamous cell carcinoma-related antigen（以下，SCC と略記），CYFRA21-1（以下，CYFRA と略記）の 3 種類の腫瘍マーカーを術前より経時的に測定し，進行度，再発，予後の予測など臨床における有用性について検討した．

＜2004 年 5 月 25 日受理＞別刷請求先：牧田　英俊
〒142-8666　東京都品川区旗の台 1―5―8　昭和大学一般・消化器外科

対象および方法

過去 7 年間に当科にて手術を施行した食道扁平上皮癌患者において，術後経時的に 3 種類の血清腫瘍マーカー（CEA，SCC，CYFRA）の測定が可能であった 55 例（重複症例なし）を対象とした（**Table 1**）．術後平均観察期間は 883.1±673.2 日であり，観察期間中 23 例に再発を認め，画像診断にて再発徴候が認められた時点を再発確定時とした．

SCC は RIA にて，CEA および CYFRA は ECLIA にてそれぞれ測定を行った．おのおのの cut-off 値は当施設における各測定キットの基準値である SCC1.5ng/mL, CEA5.0ng/mL, CYFRA 3.5ng/mL とし cut-off 値以上を陽性とした．

各腫瘍マーカーに対し術前および再発時の陽性

Table 1　Characteristics of patients

Age				
	median(range)	62.3 ± 7.97（41–87）		
Sex				
	male	44	female	11
Location				
	CE	3	Lt	33
	Ut	5	Ae	6
	Mt	24		
pStage				
	Ⅰ	11	Ⅲ	18
	Ⅱ	13	Ⅳ	13
pT				
	pTis, pT1, pT2	26	pT3, pT4	29
pN				
	(−)	21	(+)	31
ly				
	(−)	20	(+)	35
v				
	(−)	27	(+)	28

Table 2　Comparison of positivities of preoperative tumor markers in no recurrence and recurrence groups

CEA	Positive cases（%）
Total（n = 55）	12　(21.8%)
no recurrence（n = 32）	5　(15.6%)
recurrence（n = 23）	7　(30.4%)

SCC	Positive cases（%）
Total（n = 55）	16　(29.1%)
no recurrence（n = 32）	9　(28.1%)
recurrence（n = 23）	7　(30.4%)

CYFRA21-1	Positive cases（%）
Total（n = 55）	17　(30.9%)
no recurrence（n = 32）	9　(28.1%)
recurrence（n = 23）	8　(34.8%)

率を求め，また再発の予知，早期発見の有用性を探るべく，画像診断などによる再発診断に先行しての再発直近時点（平均3か月前）においての陽性率についても検討した．2種類以上の腫瘍マーカーを組み合わせ，いずれかのマーカーが陽性となるものをcombination assay陽性とし，さらに複数のマーカーが同時に陽性となる群においても分析を加えた．

食道癌に対する分類は，食道癌取扱い規約[1]に従った．

統計処理は，χ^2検定，Spearman's correlation coefficientを用いた．各マーカー間の相関はPearson's correlation coefficientにて検定した．また，累積生存曲線はKaplan-Meier法にて算出し，Log-rank法にて生存率の差を検討した．いずれの検定においても，$p<0.05$をもって有意差ありとした．

結　果

I．術前値の評価

1．陽性率

おのおのの腫瘍マーカーの陽性率は，CYFRA：30.9%＞SCC：29.1%＞CEA：21.8%の順であった．

各腫瘍マーカー間に相関関係は認められなかった．

再発群と非再発群との比較では，いずれのマーカーにおいても再発群は非再発群より高い陽性率を示す傾向がみられた（**Table 2**）．

2．combination assayによる陽性率

2種類のマーカーの組合せではSCC＋CYFRAの組合せによるものが45.5%と最も高く，それにCEAも加えた3種類の組合せにおいては54.5%となり，陽性率は有意に増加した（**Fig. 1**）．

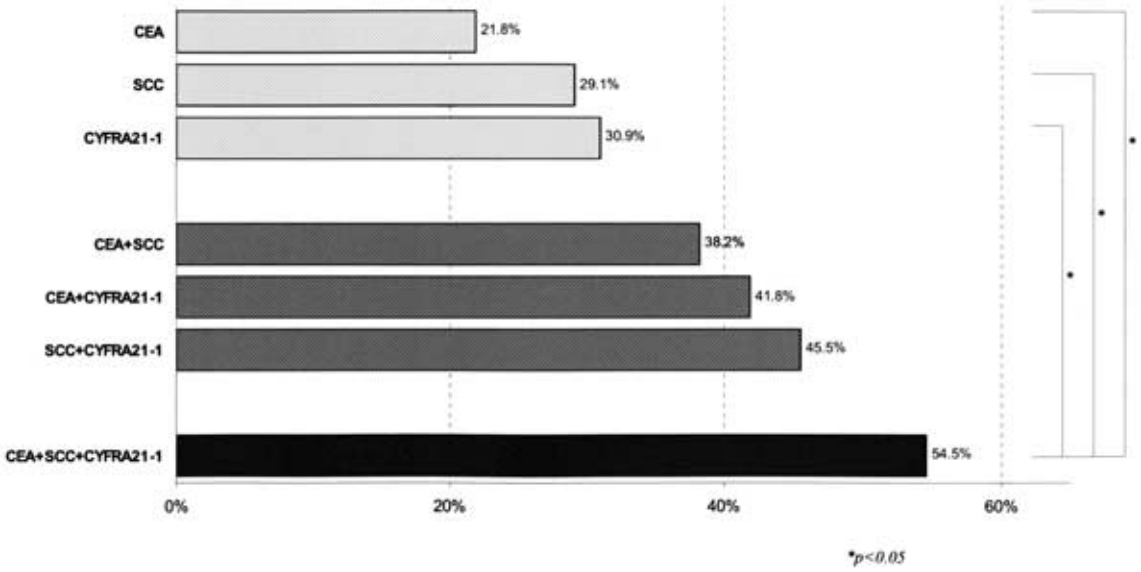
3．臨床病理学的因子および病理学的進行度（pStage）からみた陽性率

年齢，性別，占居部位において，有意差は認められなかった．

pStage別にみると，CYFRAのみpStageの進行に伴い陽性率が増加し，有意差を認めた．また，pStageⅣでは各マーカーとも高い陽性率を示した．

壁深達度（pT）別では，pT2以浅の群とpT3以深の群との比較にて，各マーカーとも深達度が進むにつれ陽性率が高くなる傾向がみられ，特にCYFRAに関しては，有意差を認めた．

Fig. 1 Positive rates of preoperative CEA, SCC, CYFRA21-1 and the combination assay.(n=55)



リンパ節転移（pN），およびリンパ管侵襲（ly）については，陰性群より陽性群のほうが高い陽性率を示す傾向にあったが，有意差は認められなかった．また静脈侵襲（v）においては，両群間に一定の傾向はみられなかった（**Table 3**）．

II．再発時の評価

1．再発時の陽性率

再発23例においての再発時陽性率は，SCC：56.5%，CYFRA：47.8%，CEA：43.5%であり，いずれも術前より陽性率は高かった．

Combination assayによる陽性率は，2種類の腫瘍マーカーの組合せではどの組合せによっても60%台，3種類の組合せでは73.9%と高い陽性率を示した（**Fig. 2**）．

2．術前陽性率との比較

各マーカーの術前陽性率との比較検討を行った．SCCとCYFRAにおいては，術前陽性例は，有意差をもって再発時にも陽性を示した．術前陰性例は再発時に陽性率は低い傾向にあった（**Table 4**）．

3．再発直近時の検討

再発直近時点（平均3か月前）においての陽性率についても検討を加えたところ，各マーカー単独の陽性率は，SCC：52.2%，CYFRA：43.5%，CEA：21.7%でありSCCとCYFRAの陽性率は有意に高かった（$p<0.05$）．

Combination assayでは2種類の組合せにおける再発時の陽性率は，60%前後，3種類の組合せでは69.6%であり，再発確定時とほぼ同様であった（**Fig. 2**）．

4．再発形式による検討

各マーカー単独では，再発形式と陽性率に相関はみられなかった．

再発時に2種類のマーカーが陽性であった例を再発形式別にみると，SCCとCYFRAの組合せにおいて，リンパ節転移例が16例中8例（50%）と有意に高かった．また，再発直近時点においても16例中7例（43.8%）が陽性であった．

非再発例32例中，マーカーが一過性に単独に偽陽性を示した症例は，SCC4例，CYFRA8例みられたが，両者が同時期に陽性であった症例はなく，偽陽性率は0%であり，術後経過においてSCCとCYFRAの同時期の陽性化は，リンパ節再発に有意な相関を認めた（**Table 5**）．

III．術前腫瘍マーカーと予後

全症例の予後を術前陽性群，陰性群間において

Table 3　Positivity of preoperative tumor markers for pathological factors

		CEA	SCC	CYFRA21-1	
pStage					
	Ⅰ	27.3%（3/11）	27.3%（3/11）	9.1%（1/11）	
	Ⅱ	7.7%（1/13）	7.7%（1/13）	23.1%（3/13）	＊$p < 0.05$
	Ⅲ	11.1%（2/18）	27.8%（5/18）	33.3%（6/18）	
	Ⅳ	46.2%（6/13）	53.8%（7/13）	53.8%（7/13）	
pT					
	pTis, pT1, pT2	19.2%（5/26）	23.1%（6/26）	19.2%（4/26）	＊$p < 0.05$
	pT3, pT4	24.1%（7/29）	34.5%（10/29）	44.8%（13/29）	
pN					
	(−)	19.0%（4/21）	19.0%（4/21）	23.8%（5/21）	
	(+)	22.6%（7/31）	29.0%（9/31）	32.3%（10/31）	
ly	(−)	15.0%（3/20）	15.0%（3/20）	25.0%（5/20）	
	(+)	25.7%（9/35）	37.1%（13/35）	34.3%（12/35）	
v	(−)	25.9%（7/27）	29.6%（8/27）	33.3%（9/27）	
	(+)	17.9%（5/28）	28.6%（8/28）	28.6%（9/28）	

Table 4　Status of tumor markers in recurrent cases

Pre operation（n = 23）			In recurrence (−)	In recurrence (+)	Sensitivity	
CEA	(−)	16	10	6	37.5%	*N.S*
	(+)	7	3	4	57.1%	
SCC	(−)	16	10	6	37.5%	$p = 0.007$
	(+)	7	0	7	100.0%	
CYFRA21-1	(−)	15	11	4	26.7%	$p = 0.001$
	(+)	8	1	7	87.5%	

Table 5　Relation between recurrent patterns and tumor markers; in the case of SCC(+) and CYFRA (+). The tumor marker was measured in cases with recurrence at the time of a recurrence, and in the cases without recurrence was measured throughout the postoperative period.

	SCC（+） and CYFRA（+）
Cases with recurrence	
total（n = 23）	9（39.1%）
lymph node metastasis（n = 16）	8（50.0%）
hematogenous metastasis（n = 7）	1（14.3%）
Cases without recurrence（n = 32）	0（0.0%）

＊$p < 0.01$

比較検討した．

CEA，SCC では予後に有意差はみられなかったが，CYFRA においては術前値陽性群と陰性群の予後に有意差を認めた（**Fig. 3**）．

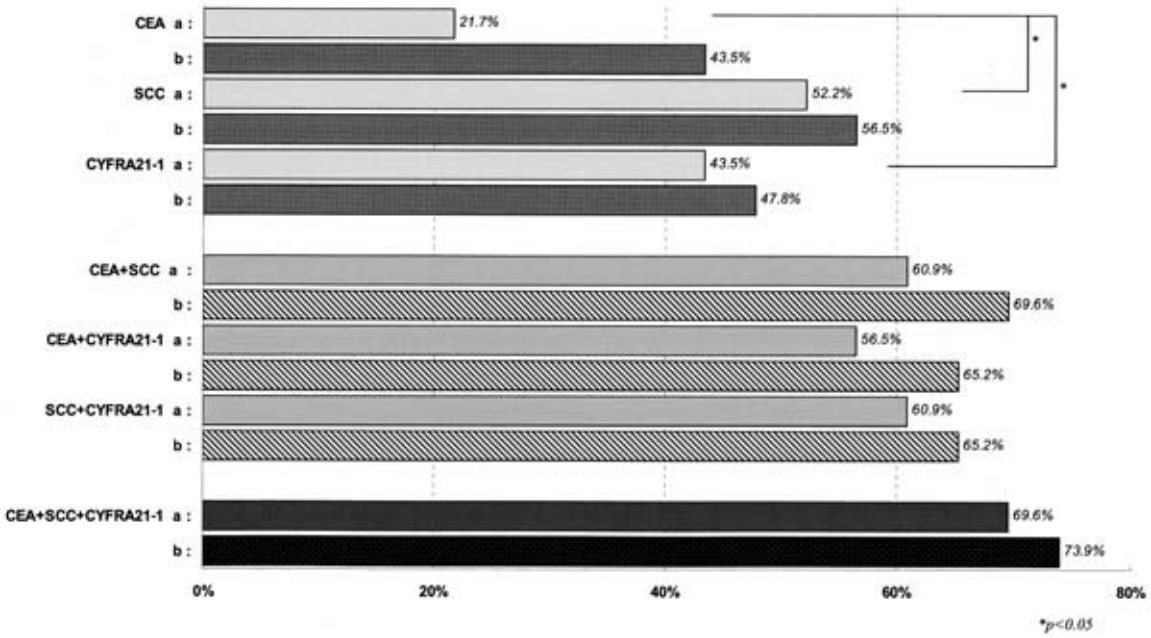
考　察

悪性腫瘍の診断，治療効果判定，術後再発徴候の指標として，各種腫瘍マーカーはその簡便さから，臨床において広く使用されている．特に，大腸癌における CEA[2)~5)]，肝臓癌における AFP (alphafetoprotein)[2)3)]は特異性も高く，術後再発の早期診断に有用とする報告が多い．

しかしながら，食道癌においては，診断的側面からの報告がほとんどである．多くは，CEA と SCC 抗原による診断であり， 陽性率はおのおの，11%～39%[6)~11)]，13%～52%[11)~13)]と必ずしも特異性が高いとはいえない．また，術後再発に対する，腫瘍マーカー測定の意義についても言及した報告は数少ない[9)]．

今回，食道扁平上皮癌の診断能の向上を目的に，肺非小細胞癌に特異性が高い[14)~16)]といわれるサイトケラチン19のフラグメントであるCYFRA21-1を加えることによって診断率の向上が得られたので報告する．さらに，術後再発例の検討によって，

Fig. 2 Positive rates of tumor markers in recurrent cases（n＝23）a：prior to recurrence b：in recurrence



経時的腫瘍マーカー測定の意義も評価したので報告する．

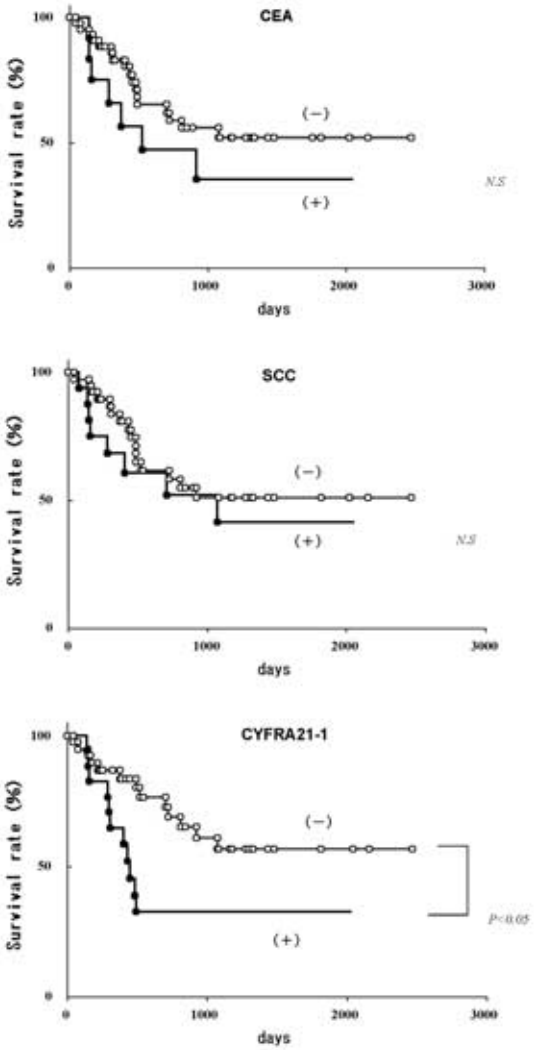
CEA は，胃癌，大腸癌における有用性について高く評価されている[2)5)17)]．食道癌においては，報告によって陽性率にばらつきがあり[6)~11)]，進行度との相関も一定の見解がえられていない．今回の検討でも，病理組織学的因子や予後との相関はみられず，術前，再発時においても陽性率は低率であった．しかし，術前陰性例においても再発時に陽性を示す症例も 37.5% みられた．食道癌の性格上，他臓器癌との合併率が高いこと，他のマーカーとは独立したマーカーであることを考えると，combination assay の構成要素となりうるマーカーと思われた．

SCC 抗原は，扁平上皮癌に比較的特異性の高いマーカーで[18)]，治療効果判定や予後判定に有用との報告が多い[12)19)20)]．今回，術前陽性率は 29.1% と低率であったが，再発時の陽性率は 56.5% と，最も陽性率の高いマーカーであった．諸家の報告[12)13)]でも，術前陽性率と比較して，再発時陽性率は高いとするものが多く，35%～90.9% と比較的高率であった．特に，再発例においては，術前陽性例は全例とも再発時に陽性であり，画像所見に先行して 52.5% に陽性化が認められた．早期再発診断の指標として，最も信頼性の高いマーカーと考えられた．

CYFRA の術前陽性率は，30.9% と諸家[6)13)21)22)]の報告（33.9%～55%）よりも低率であったが，他のマーカーよりも高い陽性率を示した．一方，再発時の陽性率は，47.8% と高く，画像所見に先行しても 43.5% と高い陽性率を示した．SCC とともに，早期再発診断に有用なマーカーの 1 つである．また，病理学的進行度，深達度と有意な相関があり，多種にわたる食道癌治療の選択上，有用なマーカーになりえると思われた．予後の面でも，術前陽性例は，有意に予後が悪く，予後の予測因子の 1 つであると考えられ，追加治療を考える上で重要なマーカーである．術前 CYFRA 陽性例は，根治切除例といえども，追加治療の必要性が高いと考えられた．

Combination assay の目的は，互いに独立した数種のマーカーを組み合わせて診断感度や特異性を高め，診断能を向上させることにある[2)3)]．今回，CEA，SCC，CYFRA の 3 種のマーカーを組み合

Fig. 3　Survival curves according to preoperative tumor markers



わせることによって，術前診断率は 54.5% まで向上した．マーカー単独での陽性率が 30% 前後であることを考えると，combination assay は食道扁平上皮癌のスクリーニングとしての有用性は高いと考えられる．

一方，術後経過観察における早期再発診断という観点からは，SCC と CYFRA が経過中同時に陽性となった 9 例は，全例に再発所見を認めており，約 9 割がリンパ節転移であった．術後経過における，SCC と CYFRA の同時陽性化は，リンパ節再発を強く疑う所見と考える．さらに単独マーカーとしても，SCC および CYFRA の術前陽性例は，再発時にも高率に陽性化しており，ことさらに経過観察を厳重に行う必要があると考えられる．

再発時における 3 種マーカーによる Combination assay での診断率は，73.9% であり，再発診断における有用性は非常に高かった．また，再発画像所見に先行しての診断率も 69.6% と高いものであり，画像診断より早期の再発予知が可能であると考えられ，画像上再発所見が認められなくとも，combination assay によるマーカー陽性時は，測定間隔を短縮し，積極的に再発を疑う必要性が示唆された．

再発症例において，各腫瘍マーカーが術前より陽性を示した例では，再発時にも陽性となっているものが多数ではある．しかし，術前陰性であったにもかかわらず，再発時陽性となった例が CEA；6 例，SCC；6 例，CYFRA；4 例みられた．また，術前陽性で，かつ再発時陰性例は CEA 3 例，CYFRA 1 例に認められた（**Table 4**）．これら症例の背景，病理組織学的因子，再発形式，予後などに特定の傾向は認められなかった．今後症例を重ね，更なる検討を行いたい．

文　献

1）食道疾患研究会：臨床・病理．食道癌取扱い規約．第 9 版．金原出版，東京，1999
2）新津洋司郎，幸田久平，染谷一彦ほか：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．医学書院，東京，1985，p263―271
3）村上雅彦，鵜沢竜一，高木　康：悪性疾患に対する腫瘍マーカーの診断的有用度の検討．昭和医会誌　**46**：809―818，1986
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）Yamaguchi A, Kurosaka Y, Ishida T et al：Clinical significance of tumor marker NCC-ST 439 in large bowel cancers. Dis Colon Rectum **34**：921―924, 1991
6）Nakamura T, Ide H, Eguchi R et al：CYFRA 21-1 as a tumor marker for squamous cell carcinoma of the esophagus. Dis Esophagus **11**：35―39, 1998
7）Munck-Wikland E, Kuylenstierna R, Wahren B et al：Tumor markers carcinoembryonic antigen,

CA 50, and CA 19-9 and squamous cell carcinoma of the esophagus. Pretreatment screening. Cancer **62**：2281—2286, 1988
8) Alexander JC Jr, Chretien PB, Dellon AL et al：CEA levels in patients with carcinoma of the esophagus. Cancer **42**：1492—1497, 1978
9) 竹村雅至，大杉治司，高田信康ほか：術前 CEA 陽性食道癌根治術施行例における術後の CEA 測定の意義．癌の臨 **48**：249—254, 2002
10) 生田 肇，浜辺 豊，成田晃一ほか：食道癌術後 follow up における血中 CEA，SCC 抗原測定の有用性．日消外会誌 **29**：2069—2074, 1996
11) 高橋喜徳，北村道彦，鈴木裕之ほか：食道癌術後の腫瘍マーカー（CEA，SCC）測定の意義に関する検討．外科 **61**：1706—1708, 1999
12) 池田健一郎，寺島雅典，石田 薫ほか：食道扁平上皮癌患者における SCC 抗原測定の臨床的意義．癌と化療 **15**：677—682, 1988
13) Tsuchiya Y, Onda M, Miyashita M et al：Serum level of cytokeratin 19 fragment（CYFRA 21-1）indicates tumour stage and prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus. Med Oncol **16**：31—37, 1999
14) Van der Gaast A, Schoenmakers CH, Kok TC et al：Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer：Cyfra 21. 1. Br J Cancer **69**：525—528, 1994
15) Brechot JM, Chevret S, Nataf J et al：Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Cancer **33**：385—391, 1997
16) Pujol JL, Grenier J, Daures JP et al：Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. Cancer Res **53**：61—66, 1993
17) Kochi M, Fujii M, Kanamori N et al：Evaluation of serum CEA and CA 19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. Gastric Cancer **3**：177—186, 2000
18) Kato H, Torigoe T：Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer **40**：1621—1628, 1977
19) Sugimachi K, Kitamura M, Matsuda H et al：Tumor antigen TA-4：an aid in detecting postoperative recurrences of esophageal carcinoma. Dis Markers **5**：67—73, 1987
20) 平田 哲，山崎弘資，横山康弘ほか：扁平上皮癌関連抗原 SCC の食道癌における臨床的意義．日外会誌 **90**：267—272, 1989
21) Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B et al：CYFRA 21-1 serum analysis in patients with esophageal cancer. Clin Cancer Res **6**：4249—4252, 2000
22) Yamamoto K, Oka M, Hayashi H et al：CYFRA 21-1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma. Cancer **79**：1647—1655, 1997

Clinical Significance of Measurement of Tumor Markers for Esophageal Squamous Cell Carcinoma —A Retrospective Analysis in Recurrent Cases—

Hidetoshi Makita, Masahiko Murakami, Tetsuo Sawatani, Koji Otsuka,
Yoshihiro Fukoue, Takashi Kato and Mitsuo Kusano
Department of General and Gastroenterological Surgery, Showa University School of Medicine

Introduction：We studied clinical significance based on the courses of tumor markers following surgery for esophageal squamous cell carcinoma. **Method**：Tumor markers (CEA, SCC and CYFRA21-1) were measured in 55 cases of resected esophageal squamous cell carcinoma before and after surgery. The markers were measured every 3 months postoperatively. Recurrence appeared in 23 cases. **Results**：The tumor marker showing the highest preoperative positivity was CYFRA21-1 at 30.1%, and it correlated with pathological cancer depth (pT) and prognosis. Positivity in all cases increased significantly with the combination of all 3 markers. Nine cases proving positive for both SCC and CYFRA21-1 suffered postoperative recurrences, which in 8 cases involved lymph node metastasis. **Conclusion**：Combined CEA, SCC and CYFRA21-1 assay is very useful for diagnosing esophageal squamous cell carcinoma, and is also useful for recurrences. For preoperatively positive CYFRA21-1, it appears that other therapies (chemotherapy and/or radiation therapy) should be conducted postoperatively, even after curative surgery. When both SCC and CYFRA21-1 become positive postoperatively, the possibility of recurrence, especially lymph node metastasis, is very high. Positivity in a combination assay of the 3 tumor markers, even without imaging findings, is suggestive of a recurrence；indicative that tumor markers need to be studied frequently.

Key words：tumor marker, esophageal carcinoma, squamous cell carcinoma, combination assay, CYFRA21-1

〔Jpn J Gastroenterol Surg 37：1805—1812, 2004〕

Reprint requests：Hidetoshi Makita Department of General and Gastroenterological Surgery, Showa University School of Medicine
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142-8666 JAPAN

Accepted：May 25, 2004

©2004 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery　Journal Web Site：http://www.jsgs.or.jp/journal/