

学位論文題名

Preoperative Serum SCC, CA125, and CA19-9 Levels  
and Lymph Node Status in Squamous Cell Carcinoma  
of Uterine Cervix

(子宮頸部扁平上皮癌における術前血清 SCC, CA125 および  
CA19-9 値とリンパ節転移との関連)

学位論文内容の要旨

はじめに

血清腫瘍マーカー値の測定は悪性腫瘍の治療効果の判定、治療後再発の早期発見等に用いられる。SCC抗原は子宮頸癌扁平上皮癌において最も広く用いられているマーカーの一つであり、腫瘍の臨床進行期や局所浸潤の深さ、リンパ節転移等の病理組織学的因子との関連が示唆されている。CA125は婦人科悪性腫瘍において高頻度に上昇することが知られ、また、SCCとの組み合わせは子宮頸部扁平上皮癌におけるリンパ節転移や予後とに関連する可能性が示唆されている。CA19-9は血管内皮細胞に発現するE-セクレチンに結合するシアリル Lewis(a)抗原であり、腫瘍の転移に重要な役割を果たすといわれている。

一方、子宮頸部扁平上皮癌においてリンパ節転移の有無、転移個数、転移範囲が重要な予後決定因子であることはすでに報告されている。リンパ節転移の状態を治療前に推定することは、手術におけるリンパ節郭清や、放射線照射の範囲を確定するために重要である。術前 SCC, CA125, CA19-9 値とリンパ節転移をはじめとする種々の病理組織学的因子との関連を検討し、これらのマーカー値がリンパ節転移を推測する因子として有用かどうかを検討することを本研究の目的とした。

対象と方法

1988年から2000年の間に北海道大学医学部附属病院産婦人科において子宮頸部扁平上皮癌と診断され、広汎子宮全摘術および骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行い、術前にSCC、CA125、CA19-9の3腫瘍マーカーの血清濃度を同時に測定しえた103例を対象とした。期別分類の内訳はIB期57例、IIA期2例、IIB期44例であるが、日本産科婦人科学会では1985年のFIGO(国際婦人科産科連合)の子宮頸癌新進行期分類を1997年に採用したため、IB期症例中に新分類ではIA2期に分類されるもの5例を含んでいる。術後の病理組織学的検討において傍結合織浸潤、骨盤リンパ節転移、脈管侵襲を認めた症例に対しては術後全骨盤照射あるいはシスプラチンを主体とした化学療法を行った。リンパ節転移が総腸骨節におよぶ症例については傍大動脈領域に照射を行った。

各血清腫瘍マーカー濃度の測定は、SCC；EIA法（Dainapack SCC,Dainabot社）、CA19-9；EIA法（AIA-PACK CA19-9,Tosoh社）、CA125；RIA法（Centocor CA125,Centocor社）を用いて行った。なお、CA19-9はLe(a)抗原であり、血液型Le(a-b-)の症例では血中のCA19-9が測定感度以下となり、これらの症例は本研究では除外した。

各腫瘍マーカーのカットオフ値はSCC；1.5ng/ml、CA125；35U/ml、CA19-9；37U/mlである。腫瘍マーカー値と病理組織学的因子との関連についての検討には $\chi^2$ 検定およびFisherの直接確率検定を、リンパ節転移の危険因子についてはロジスティック回帰分析を、生存率の解析についてはKaplan-Meier曲線およびlog-rank testを用いた。予後因子の多変量解析についてはCox回帰分析を用いた。

### 研究成績

対象103例中28例にリンパ節転移を認めた。このうち22例は骨盤リンパ節のみに、6例は総腸骨節以上のリンパ節に転移を認めた。3マーカーの全てに進行期との間に有意な関連が認められた（SCC； $p=0.0057$ ,CA125； $p=0.033$ ,CA19-9； $p=0.0034$ ）。SCCは腫瘍径( $p<0.001$ )、浸潤の深さ( $p=0.0003$ )、脈管侵襲( $p<0.0001$ )、傍結合織浸潤( $p=0.021$ )、リンパ節転移( $p=0.0012$ )の全ての因子との間に有意な関連が認められた。CA125は腫瘍径( $p=0.0055$ )、浸潤の深さ( $p=0.023$ )、脈管侵襲( $p=0.027$ )、リンパ節転移( $p=0.0003$ )との間に有意な関連を示した。CA19-9はリンパ節転移、その他の病理組織学的因子と有意な関連を示さなかった。

ロジスティック回帰分析では、SCC( $p=0.014$ )、CA125( $p=0.014$ )は互いに独立したリンパ節転移の危険因子であることが示された。このことに基づきSCC、CA125のうちcut off値を超えるマーカーの数をDouble-tumor-maker-index（以下DTM）と規定して検討した。リンパ節転移は、DTM=0の48例中6例(12.5%)、DTM=1の45例中14例(31.1%)、DTM=2の10例中8例(80%)とDTMが高くなるとともに高頻度となった。さらに、複数個の骨盤リンパ節転移の頻度はDTM=0の2.1%、DTM=1の15.6%、DTM=2の60%と、DTMの増加につれて高率となった( $p=0.0002$ )。また、総腸骨・傍大動脈節転移はDTM=0の1.1%、DTM=1の8.8%、DTM=2の30%に認められ、DTMが高くなるとともに有意にリンパ節転移が骨盤内から総腸骨・傍大動脈節へと拡大することが認められた( $p=0.0005$ )。腫瘍径 (<2cm, ≥2cm)、臨床進行期 (Ib/IIa,IIb)、SCC、CA125にDTMを加えて、リンパ節転移の危険因子の統計学的検討を行った。その結果、DTM ( $p=0.0011$ )、腫瘍径( $p=0.034$ )のみが独立したリンパ節転移の危険因子となった。

Kaplan-Meier法を用いた予後解析では、SCC( $p=0.029$ )、CA125( $p=0.0091$ )およびDTM ( $p=0.0028$ )のすべてが生存率と関連していた。臨床進行期、腫瘍径、傍結合織浸潤の有無、リンパ節転移の有無にSCC、CA125、DTMを加えた多変量解析ではDTMのみが独立した予後因子となった( $p=0.0005$ )。しかしながらリンパ節転移の範囲（なし、骨盤リンパ節のみ、総腸骨節および傍大動脈節）を因子に含めた多変量解析では、リンパ節転移の範囲( $p=0.0008$ )と、傍結合織浸潤( $p=0.041$ )のみが独立した予後因子となった。この結果はDTMがリンパ節転移の範囲と密接に関連している可能性を示している。

### 結論

子宮頸部扁平上皮癌において、術前血清SCC、CA125の陽性個数（DTM）がリンパ節転移や予後と強く関連しており、血清SCC,CA125の両者の同時測定がリンパ節転移の予測に有用であることが示された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 木 敬  
副 査 教 授 長 嶋 和 郎  
副 査 教 授 藤 本 征一郎

## 学位論文題名

### Preoperative Serum SCC, CA125, and CA19-9 Levels and Lymph Node Status in Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix

(子宮頸部扁平上皮癌における術前血清 SCC, CA125 および  
CA19-9 値とリンパ節転移との関連)

後腹膜リンパ節転移の状態を治療前に推定することは、子宮頸部扁平上皮癌症例の手術におけるリンパ節郭清や放射線照射の範囲を確定するために重要である。術前の血清 SCC, CA125, CA19-9 値とリンパ節転移をはじめとする種々の病理組織学的因子との関連を検討し、これらのマーカー値がリンパ節転移を推測する因子として有用かどうかを検討することを本研究の目的とした。

1988 年から 2000 年の間に子宮頸部扁平上皮癌と診断され、広汎子宮全摘術および骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行い、術前に SCC, CA125, CA 19-9 の 3 腫瘍マーカーの血清濃度を同時に測定しえた 103 例 (Ib 期 57 例, IIa 期 2 例, IIb 期 44 例) を対象とした。術後の病理組織学的検討において傍結合織浸潤、骨盤リンパ節転移、脈管侵襲を認められた症例に対しては術後全骨盤照射あるいはシスプラチンを主体とした化学療法を行った。リンパ節転移が総腸骨節・傍大動脈等におよぶ症例については傍大動脈領域に照射を行った。各腫瘍マーカーのカットオフ値は SCC ; 1.5ng/ml, CA125 ; 35U/ml, CA19-9 ; 37U/ml である。

対象 103 例中 28 例にリンパ節転移を認め、このうち 22 例は骨盤リンパ節のみに、6 例は総腸骨節以上のリンパ節に転移を認めた。3 マーカーの全てに進行期との間に有意な関連が認められた。SCC においては腫瘍径、浸潤の深さ、脈管侵襲、傍結合織浸潤、リンパ節転移の全ての因子との間に有意な関連が認められた。CA125 は腫瘍径、浸潤の深さ、脈管侵襲、リンパ節転移との間に有意な関連を示した。しかし、CA19-9 はリンパ節転移、その他の病理組織学的因子と有意な関連を示さなかった。

ロジスティック回帰分析では、SCC, CA125 は互いに独立したリンパ節転移の危険因子であることが示されたので、SCC, CA125 のうち cut off 値を超えるマーカーの数を Double-tumor-maker-index (以下 DTM) と規定して検討した。リンパ節転移は、DTM=0 の 48 例中 6 例(12.5%)、DTM=1 の 45 例中 14 例(31.1%)、DTM=2 の 10 例中 8 例

(80%)と DTM が高くなるとともに高頻度となった。さらに、複数個の骨盤リンパ節転移部位の頻度は DTM=0 の 2.1%、DTM=1 の 15.6%、DTM=2 の 60%と、DTM の増加につれて高率となった。また、総腸骨・傍大動脈節転移は DTM=0 の 1.1%、DTM=1 の 8.8%、DTM=2 の 30%に認められ、DTM が高くなるとともに有意にリンパ節転移が骨盤内から総腸骨・傍大動脈節へと拡大することが認められた。腫瘍径 (<2cm, ≥2cm)、臨床進行期 (Ib/IIa,IIb)、SCC、CA125 に DTM を加えて、リンパ節転移の危険因子の統計学的検討を行った結果、DTM、腫瘍径のみが独立したリンパ節転移の危険因子となった。

Kaplan-Meier 法を用いた予後解析では、SCC、CA125 および DTM のすべてが生存率と関連していた。臨床進行期、腫瘍径、傍結合織浸潤の有無、リンパ節転移の有無に SCC、CA125、DTM を加えた多変量解析では DTM のみが独立した予後因子となった。しかしながらリンパ節転移の範囲(なし,骨盤リンパ節のみ,総腸骨節および傍大動脈節)を因子に含めた多変量解析では、リンパ節転移の範囲と、傍結合織浸潤のみが独立した予後因子となった。この結果は DTM がリンパ節転移の範囲と密接に関連している可能性を示している。

子宮頸部扁平上皮癌において、術前血清 SCC、CA125 の陽性個数 (DTM) がリンパ節転移や予後と強く関連しており、血清 SCC、CA125 の両者の同時測定がリンパ節転移の予測に有用であることが示された。

公開発表に際し、長嶋教授(副査)より、SCC、CA125 とリンパ節転移との関連に関する海外の成績との相違について、CA125 の陽性個数 (DTM) とリンパ節転移の部位数や範囲との関連について、子宮頸癌の HPV 感染とこれらのマーカーとの関連について、マーカーの in situ での局在について、質問があった。また、藤本教授(副査)からは、扁平上皮癌での CA125、SCC の同時免疫染色の施行について、転移病巣における CA125 の産生について、DTM とリンパ節転移個数との関係について、脈管侵襲の手術前評価の割合について、質問があった。最後に、吉木教授(主査)からは、SCC と分化度の関連について、SCC のカットオフ値設定の根拠について、SCC 陰性の症例の存在について、転移、浸潤における SCC の機能について、他の部位の扁平上皮癌における SCC、CA125 の腫瘍マーカーとしての意義について、質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は、対象症例のデータの統計学的解析結果、これまでの文献的知見、自身の臨床経験などをもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、本研究の成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。