

## 《原 著》

子宮頸癌における血清 CEA 値および  
フェリチン値の臨床応用伊東 久夫\* 久保 敦司\* 橋本 省三\* 筒井 章夫\*\*  
栗原 操寿\*\*

**要旨** 子宮頸癌患者の血清 CEA 値およびフェリチン値を radioimmunoassay 法により定量した。CEA 値は 0～I 期の患者で 9%、II～IV 期については 50% に上昇を認めた。血清フェリチン値は 0～I 期で 16%、II～IV 期では 68% の患者に上昇がみられた。子宮頸癌では血清フェリチン値の上昇を示す症例の方が CEA 値の上昇例より多い。CEA 値とフェリチン値を同時に測定すると、一方又は両者の上昇している症例は、0～I 期で 23 例中 2 例、II～IV 期は 48 例中 39 例であった。

手術標本を病理学的に検索した 29 例では、子宮旁結合組織への浸潤があった 12 例全例と、リンパ節転移のあった 12 例中 11 例に、一方又は両者の値の上昇を認めた。以上より、血清フェリチン値と CEA 値の同時定量は (1) 初期癌の検出に利用することは難しい；(2) これらの値が上昇している症例はリンパ節転移や子宮旁結合組織への浸潤が強く疑われる；と考えられる。

## I. はじめに

子宮頸癌は直視下に診察でき、容易に生検材料を採取できるため、早期癌の診断においては著しく進歩した。しかし、進行癌の病巣分布を正確に決定することは容易でない。内診所見により子宮旁結合組織への浸潤を決定し、静脈性腎盂尿管撮影やリンパ管造影によりリンパ節転移の有無を診断している。手術標本で子宮旁結合組織への浸潤を確かめると、内診所見と一致しないことがしばしばある。また、リンパ管造影は手技が煩雑なわりに満足すべき情報が得られない。治療前に子宮旁結合組織への浸潤やリンパ節転移について、正確な情報が得られれば、治療法の選択や予後の推定において有意義であろうと思われる。

最近、癌関連抗原として種々の抗原が抽出されているが、その中で特に carcinoembryonic antigen (以下 CEA)<sup>1)</sup> や血清フェリチン<sup>2)</sup> などが注目され、いろいろの悪性腫瘍との関連が報告されている。われわれも子宮頸癌患者血清中の CEA 値<sup>3)</sup> やフェリチン値<sup>4)</sup> について報告してきたが、今回これらの抗原を同時に測定した場合の利点について、いくつかの知見を得たので報告する。

## II. 方法及び研究対象

研究対象は 1974 年 6 月より 1977 年 4 月までに慶応義塾大学病院産婦人科外来を受診した子宮頸癌患者である。初診時に組織診、細胞診、腔拡大鏡診をおこない、内診所見、静脈性腎盂尿管撮影、胸部レントゲン検査の結果より臨床進行期を決定している。初診時より臨床進行期を確定するまでの間に採血し、直ちに血清に分離して -70℃ の冷凍庫で保存しておいた検体を被検血清とした。

子宮頸癌患者で、既往に肝疾患、他の悪性腫瘍、高度の貧血、他の血液疾患および消化管の慢性疾患のある患者は除外した。また治療前の検査でこれらの異常が発見された症例も除いてある。

\* 慶応義塾大学医学部放射線医学教室

\*\* 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

受付：54 年 5 月 9 日

最終稿受付：54 年 7 月 27 日

別刷請求先：東京都新宿区信濃町 35 (☎ 170)

慶応義塾大学医学部放射線医学教室

伊 東 久 夫

Table 1 Serum CEA and Ferritin Levels in Controls and Patients with Cervical Cancer

| Subjects        | Serum CEA          |              |            | Serum Ferritin     |              |            |
|-----------------|--------------------|--------------|------------|--------------------|--------------|------------|
|                 | Number of Patients | Mean (ng/ml) | SD (ng/ml) | Number of Patients | Mean (ng/ml) | SD (ng/ml) |
| Controls        | 80                 | 2.0          | 0.49       | 52                 | 34           | 24         |
| Cervical Cancer |                    |              |            |                    |              |            |
| CIS             | 13                 | 1.5          | 0.59       | 16                 | 61           | 33         |
| Stage I         | 19                 | 2.2          | 0.85       | 14                 | 78           | 116        |
| II              | 30                 | 2.9          | 1.1        | 34                 | 142          | 116        |
| III-IV          | 26                 | 4.5          | 3.3        | 37                 | 226          | 142        |

対照群には、既往に子宮頸癌患者と同様な疾患のない患者で、子宮癌検査により異常のなかったものから採血し、血清に分離して保存した検体を用いた。

血清 CEA 値の測定は、ダイナボット社製の CEA-RIA kit を用いた。これは平井らにより開発された radioimmunoassay 法で、Disk を用いた固相法 (sandwich 法) である。

血清フェリチン値の測定は、Hoechst Japan 社製のリアグノストフェリチン kit を使用した。この方法もプラスチック球を使用した固相法 (sandwich 法) で、プラスチック球には肝フェリチンに対する抗体が付着させてあり、 $^{125}\text{I}$  標識抗フェリチン抗体には胎盤由来のフェリチンに対する抗体を用いている。

### III. 成 績

#### 1) 血清 CEA 値

対照群80例について、CEA 値の平均は2.0ng/ml で標準偏差が0.49ng/ml となった。われわれは正常値の上限を平均値に2倍の標準偏差を加えた3.0ng/ml<sup>3)</sup>として、癌患者血清の screening を行ってみた。対照群80例中、この上限値を超える症例は1例のみであった。

子宮頸癌患者について臨床進行期別の CEA 値の平均値と標準偏差、およびその分布は表1と Fig. 1 に示した。上皮内癌患者13例中 CEA 値の上昇を示したものはない。I 期19例では3例 (16%) に異常値が認められ、そのうち1例は手術時に旁大動脈リンパ節に転移があり、術後間もなく左鎖骨上窩リンパ節に転移が認められた症例で、

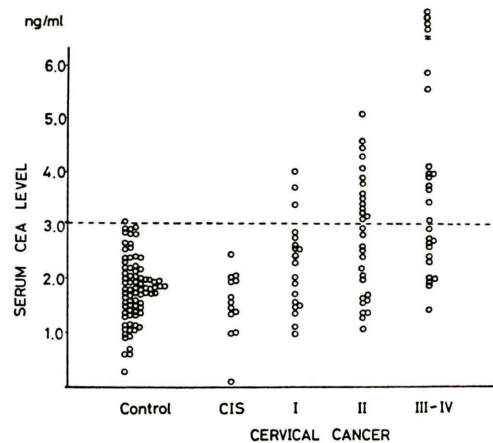


Fig. 1 Distribution of serum CEA levels in controls and cervical cancer patients. A dashed line indicates the upper limit of normal — 3.0 ng/ml.

進行癌の症例であった。II 期30例について14例 (46%) に異常値が認められ、III ~ IV 期26例では14例 (54%) に異常上昇がみられた。子宮頸癌全体では88例中31例 (35%) に異常値がみられ、浸潤癌のみについては41%に CEA 値の上昇が認められた。そして進行癌ほど上昇値を示す症例が多くなる。

#### 2) 血清フェリチン値

対照群52例の血清フェリチン値はその分布に規則性が認められないため、正常値の上限の決定に98パーセンタイルを用いて108ng/ml<sup>4)</sup>とした。

子宮頸癌患者の stage 毎のフェリチン値の平均値と標準偏差、およびその分布は表1と Fig. 2 に示したごとく、101例中53例 (53%) が正常値上限をこえていた。臨床進行期別による上昇値を示す患者数は、上皮内癌16例中2例 (12%)、I 期14例

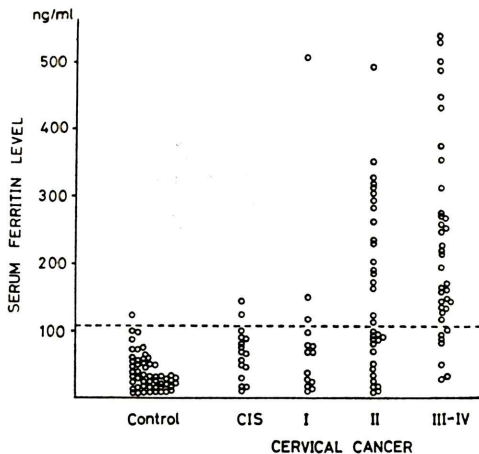


Fig. 2 Individual serum ferritin levels in controls and cervical cancer patients. A dashed line indicates the upper limit of normal — 108 ng/ml.

中 3 例 (21%), II 期 34 例中 18 例 (53%), III~IV 期 37 例中 30 例 (81%) となる。I 期の異常値を示した 3 例中 1 例は CEA 値のところで述べた進行癌の症例である。血清フェリチン値も臨床進行期が進む程異常値を示す患者数が多くなり、上皮内癌や I 期ではほとんどの症例が正常値であった。

### 3) 血清フェリチン値と CEA 値の比較

血清中の CEA 値とフェリチン値を上皮内癌 13 例, I 期 10 例, II 期 28 例, III 期 20 例の計 61 例について同時に測定した。正常値の上限は CEA では 3.0 ng/ml, フェリチンでは 108 ng/ml として癌患者血清の screening を行ない Fig. 3 に示した。

上皮内癌 13 例中 CEA 値, フェリチン値がともに正常なのは 12 例で, 1 例 (8%) にフェリチン値の上昇がみられた。I 期の 10 例では 9 例はいずれも正常値で, 1 例 (10%) のみ両測定値ともに上昇を認めた。この症例は手術療法により遠隔転移を認めたものである。II 期の 28 例では, CEA フェリチン値ともに正常のものが 8 例で, 残りの 20 例 (71%) は CEA, フェリチン値のいずれか又は両者が上昇していた。III 期 20 例については, 正常値のものは 1 例で, 19 例 (95%) がいずれか又は両値の上昇を示していた。両者を同時に測定することにより II 期や III 期の症例では異常値を示す頻度が高くなるが, 上皮内癌や I 期のような

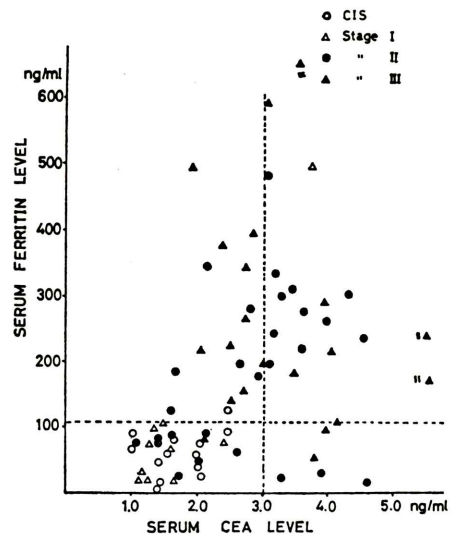


Fig. 3 Relationship between serum CEA and ferritin levels in cervical cancer patients according to the clinical stages. ○ represents patients with CIS, △ represents patients with stage I, ● represents patients with stage II, and ▲ represents patients with stage III.

初期癌では, 個々の検査を単独に行なった場合と同様の頻度であった。

### 4) 癌の病巣分布と血清 CEA 及びフェリチン値

I, II 期の患者で外科的療法を行なった 29 例について, 術後病理学的検索を行なった結果と血清 CEA 値およびフェリチン値についてその関係を検討した。手術標本で病巣のひろがり (1) 子宮旁結合組織への癌浸潤, (2) リンパ節への転移にわけ, その結果を Fig. 4 に示した。29 例中, 子宮旁結合組織への浸潤のみを認めた症例は 4 例で, リンパ節転移のみは 3 例, 子宮旁結合組織への浸潤とリンパ節転移をともに認めたものは 8 例であった。リンパ節転移や子宮旁結合組織への浸潤があった 15 例中, 10 例は CEA 値とフェリチン値がともに上昇し, CEA 値又はフェリチン値の一方が上昇していたものは 2 例づつであった。すなわち, この 15 例中 14 例 (93%) は CEA 値またはフェリチン値の上昇がみられた。一方, リンパ節転移のあった 1 例のみは両値ともに正常値を示した。これは



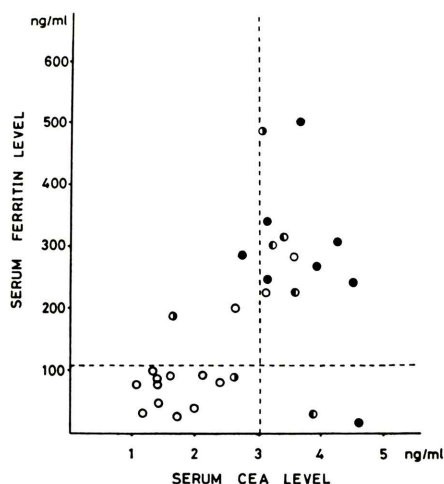


Fig. 4 Relationship between serum CEA & ferritin levels and the extension of the disease which is determined by pathological examination of the resected specimens. ○ represents patients without parametrial invasion and lymph node metastases, ◐ represents patients with parametrial invasion but without lymph node metastases, ◑ represents patients without parametrial invasion but with lymph node metastases, and ● represents patients with parametrial invasion and lymph node metastases.

CEA 値またはフェリチン値の上昇はリンパ節転移や子宮旁結合組織への浸潤を強く疑わしめ、両者の検査でいずれも正常値の場合は、病巣が子宮頸部に局限している可能性が高いことを示唆している。

#### IV. (考 案)

CEA は1965年 Gold と Freedman<sup>1)</sup> により大腸癌組織より抽出され、同様の抗原が胎児組織にも存在<sup>5)</sup> することから、癌胎児性抗原と考えられ、結腸癌に特異的な抗原とされた。しかし、その後測定法の改善によりその他の癌や炎症性疾患にも認められ、結腸癌特異抗原としての性格は失われたが、癌関連抗原として研究が進められた。Go ら<sup>6)</sup> は種々の悪性腫瘍患者血清中の CEA 値を測定し、CEA 値の上昇している患者では転移が強く疑われるが、初期癌の screening には適さ

ないとしている。Silverman ら<sup>7)</sup> も頭頸部腫瘍における研究から、CEA 値の上昇は臨床進行期の進行と関係していることを報告した。われわれの子宮頸癌の成績もこれらの結果と一致している。子宮頸癌については、Nagell ら<sup>8)</sup> が上皮内癌で29例中22例 (76%) に、浸潤癌では40例中32例 (80%) に CEA 値の上昇を報告した。森ら<sup>9)</sup> は I 期で29例中8例 (27.6%)、II～IV 期では25例中19例 (75%) に上昇がみられたとしている。われわれの成績では、上皮内癌や I 期の初期癌では32例中3例 (9%) に、II～IV 期の進行癌については56例中28例 (50%) に CEA 値の上昇を認めた。この陽性率の違いは主に正常値上限の決め方によると思われる。Nagell や森らは正常値の上限を 2.4～2.5 ng/ml としているため、非癌患者で上昇値を示す症例がそれぞれ17%、7%もあったが、われわれは 3.0 ng/ml としたので偽陽性率は1%と少ない。子宮頸癌の stage 毎の CEA 値の平均は、佐藤ら<sup>10)</sup> によると 0 期 1.4 ng/ml、I 期 2.5 ng/ml、II 期 4.4 ng/ml、III 期 9.0 ng/ml で III 期の症例に著明な上昇を報告している。われわれの成績では III～IV 期でも 4.5 ng/ml で、それより早い stage の癌では皆低値であった。

Sandwich 法を用いた場合、平井<sup>11)</sup> は正常値上限を 2.5 ng/ml とすると正常人の 94% がこの範囲内に入り、5.0 ng/ml 以上の場合には悪性腫瘍の存在が強く疑われるとしている。われわれの結果では対照群の数が平井より少ないが、非癌患者で 2.5 ng/ml 以上のものが14%もあり、また子宮頸癌では 5 ng/ml を超える症例は少ないので、いずれの値も血清の Screening を行なうためには適さなかった。便宜的に平均値に2倍の標準偏差を加えた 3.0 ng/ml を正常値上限とすると、非癌患者でこの値を超えた症例は1%しかなく、子宮頸癌患者では進行癌の半数が陽性となったので、子宮頸癌の場合には適していると考えられる。この点については更に症例を重ねて検討したい。いずれにしても、子宮頸癌患者にはかなりの CEA 値上昇例があるが、多くは進行癌症例で、上皮内癌や I 期のような初期癌の診断に CEA 値の測定は役

立たないように思われる。

血清フェリチンは1968年、Buffe<sup>12)</sup>らにより鉄を含有する macromolecular glycoprotein として注目され、 $\alpha_2$ H globulin ( $\alpha_2$ H) と呼ばれた。その後この物質がフェリチンと同じものであることが証明され、悪性腫瘍患者では貯蔵鉄と無関係<sup>13)</sup>に血清中に多量に認められたことより、癌関連抗原として注目された。血清フェリチン値と悪性腫瘍の関係は白血病やホジキン病で広く研究されている。Jones ら<sup>14)</sup>によると急性骨髄性白血病患者では、正常人の10倍にもなるという。Solid な腫瘍については、Marcus ら<sup>15)</sup>が乳癌患者で検討し、乳癌患者の41%に上昇例がみられ、再発や転移の認められた患者では67%で上昇していたと報告している。肺癌<sup>16)</sup>では、免疫拡散法により81例中58例(72%)に陽性例が認められた。われわれの子宮癌の成績では0～I期で30例中5例(16%)に、II期以上では71例中48例(68%)に上昇例が認められ、他の悪性腫瘍での成績と類似している。血清フェリチン値も CEA 値と同様に初期癌の検出には適していないと思われるが、進行癌の検出の場合には CEA 値より上昇例の頻度が高く有効であろう。

血清フェリチン値により癌患者血清のscreeningを行なう場合も、正常値上限の決め方が問題となり、測定法の違いにより報告者<sup>15,17,18)</sup>ごとに異なる。われわれは女性の正常値上限を 108 ng/ml としたが、偽陽性率は2%なので適当なものと考えている。いずれの報告者も男性より女性の正常値上限が低いことを報告しているので、女性の癌患者の screening には適した検査と思われる。また、血清フェリチン値は貯蔵鉄と密接な関係をもつので、悪性腫瘍患者ではこの両者の関係がなくなっているといわれる<sup>13)</sup>が、この点はもう少し検討を要する。とくに子宮頸癌患者では不正出血により貧血となり、貯蔵鉄の低下している症例も多いので、貯蔵鉄との相関を考えれば、僅かなフェリチン値の上昇でも癌関連抗原として意義をもつ可能性がある。

血清フェリチン値と CEA 値を同時に測定して

も、上皮内癌やI期の患者ではいずれの値も正常値を示す症例が多く、両者を同時に測定することにより、初期癌検出の補助診断に利用できる可能性は少ない。しかし、進行癌ではいずれの値も正常値を示すことは少なく、逆にいうと、子宮頸癌で血清フェリチン値と CEA 値がともに正常値の場合は、初期癌の可能性が高いと考えられる。手術標本の病巣のひろがりに対比してみると、リンパ節転移や子宮旁結合組織への浸潤が病理学的に証明できた症例では、CEA 値やフェリチン値の上昇がほとんどの症例にみられたことから確認される。Gropp ら<sup>16)</sup>も肺癌患者で血清 CEA 値とフェリチン値を測定し、転移のある患者で陽性になることが多く、両者を同時に測定することが検査結果をより確かなものにするとして報告している。

CEA は抗原性の類似した物質が分泌液や排泄物中に検出されており、CEA そのものを測定しているのか、これらの関連物質も含めて測定しているのか明かでない。Goldenberg ら<sup>19)</sup>によると、immunoperoxidase 法による酵素抗体法を用いて、腫瘍細胞に CEA が証明されると報告しているので、腫瘍細胞に密接な関係があることは間違いないと思われる。フェリチンについては急性骨髄性白血病<sup>14)</sup>や肺癌<sup>16)</sup>において、腫瘍細胞から産生されるといわれ、また子宮頸癌由来の継代培養細胞の HeLa 細胞<sup>20)</sup>では、腫瘍細胞がフェリチンを産生しているので、子宮頸癌患者血清中のフェリチンも腫瘍細胞により産生されている可能性が高い。いずれにしても、子宮頸癌患者血清中の CEA やフェリチン値の上昇する理由は明確でない。しかし、臨床的には両者の値を測定することは病巣の分布と推定するための補助診断法として有効であろうと思われる。

## 文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J Exp Med* 121: 439-462, 1965
- 2) Mori W, Asakawa H, Taguchi T: Antiserum against leukemia cell ferritin as a diagnostic tool for malignancy.



- nant neoplasma. *J Natl Cancer Inst* **55**: 513-518, 1975
- 3) Ito H, Kurihara S, Nishimura C: Serum carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* **51**: 468-471, 1978
  - 4) Ito H, Takagi Y, Ando Y, et al: Serum ferritin levels in patients with cervical cancer. *Obstet Gynecol* (in press)
  - 5) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens for the human digestive system. *J Exp Med* **122**: 467-481, 1965
  - 6) Go VLW: Carcinoembryonic antigen: Clinical application. *Cancer* **37**: 562-566, 1976
  - 7) Silverman NA, Alexander JC Jr, Chretien PB: CEA levels in head and neck cancers. *Cancer* **37**: 2204-2211, 1976
  - 8) Nagell JK Jr, Meeker WR, Parker JC Jr, et al: Carcinoembryonic antigen in patients with gynecological malignancy. *Cancer* **35**: 1372-1376, 1975
  - 9) Mori I, Kono S, Kamatsuki S, et al: Application of carcinoembryonic antigen for diagnosis of gynecological malignant tumor. *Cancer and Chemotherapy* **4**: 256-262, 1977
  - 10) 佐藤芳昭, 鳥取孝成, 樋口 朗, 他: 産婦人科疾患での癌胎児性抗原の動態とその臨床的意義に関する考案. *日本産婦人科学会雑誌* **29**: 515-522, 1977
  - 11) 平井秀松: Carcinoembryonic Antigen (CEA). *総合臨床* **27**: 2437-2445, 1978
  - 12) Buffe D, Rimbaut C:  $\alpha_2$ H-globulin. A hepatic glycoferroprotein characterization and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci* **269**: 417-427, 1975
  - 13) Hazard J, Drysdale JW: Ferritinemia in cancer. *Nature* **265**: 755-756, 1977
  - 14) Jones PAE, Miller FM, Wordwood M: Ferritinemia in leukemia and Hodgkin's disease. *Br J Cancer* **27**: 212-217, 1973
  - 15) Marcus DM, Zinberg N: Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay: Result in normal individuals and patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **55**: 791-795, 1975
  - 16) Gropp C, Havemann K, Lehmann FG: Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* **42**: 2802-2808, 1978
  - 17) Luxton AM, Walker WHC, Gauldie J: A radioimmunoassay for serum ferritin. *Clin Chem* **23**: 683-689, 1977
  - 18) Finch CA, Cook JD, Labbe RF, et al: Effect of blood donation on iron store as evaluated by serum ferritin. *Blood* **50**: 441-447, 1977
  - 19) Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ: Carcinoembryonic antigen in histopathology: Immunoperoxidase staining of conventional sections. *J Natl Cancer Inst* **57**: 11-22, 1976
  - 20) Richter GW: Comparison of ferritin from neoplastic and nonneoplastic human cells. *Nature* **207**: 616-618, 1965

## Summary

### Clinical Application of Serum CEA and Ferritin Levels in Cervical Cancer Patients

Hisao ITO\*, Atsushi KUBO\*, Shozo HASHIMOTO\*, Fumio TSUTSUI\*\*  
and Soju KURIHARA\*\*

*\*Department of Radiology, and \*\*Department of Gynecology and Obstetrics,  
School of Medicine, Keio University, Tokyo*

Serum CEA and ferritin levels were determined in patients with cervical cancer using the radioimmunoassay. Elevated CEA values were found in 9% of stage 0-I patients and 50% of stage II-IV. Elevated ferritin levels were also found in 16% of stage 0-I and 68% of stage II-IV. Determination of serum ferritin levels were more sensitive to detect cervical cancer than serum CEA. When serum CEA levels and ferritin levels were simultaneously determined, one of 13 patients with stage 0, 1 of stage 10 with stage I, 20 of 28 stage II and 19 of 20 stage III had elevated CEA and/or ferritin levels.

In 29 patients whose resected specimens were

examined to certify the extension of the disease, all 12 patients with parametrial invasion and 10 of 11 with lymph node metastases had one or both of elevated levels. This result suggests that (1) determination of serum CEA and ferritin levels can not serve as a test for the diagnosis of early cervical cancer even if these two tests were performed simultaneously; (2) an elevated serum CEA or ferritin level in patients with stage I and II indicates a greater likelihood of parametrial invasion and/or lymph node metastasis.

**Key words:** Cervical cancer, serum CEA, serum Ferritin, Radioimmunoassay