

C. 産婦人科検査法

Obstetrics and Gynecological Examination

4. 腫瘍マーカー

Tumor Marker

1) はじめに

腫瘍の存在により血中に増加する物質を一般に腫瘍マーカーと呼ぶ。これらのマーカーを測定することにより悪性疾患の診断の補助に用いる。したがって、腫瘍マーカーは癌の診断、治療効果判定、再発の早期発見、免疫療法等の治療など広く臨床応用されている。現在のところ、悪性腫瘍にだけ特異的に増加するマーカーはなく、各々の腫瘍マーカーの特徴を知ったうえでいくつかを組み合わせる診断に用いる。また、良性の疾患でも腫瘍マーカーが高値になることもあり、またどの臓器の病気を特定できないこともある。さらに、早期癌の場合、腫瘍マーカーが上昇しないことも多い。複数の腫瘍マーカーを組み合わせると癌発見の感度は上昇するが、偽陽性も増えることにより特異度は低下することを把握すべきである。

2) 子宮頸癌

(1) 腫瘍マーカーの種類

扁平上皮癌	SCC, CEA, CYFRA21-1, 尿中 hCG β core fragment
腺癌	CEA, CA125

(2) 測定意義

I 期癌に対する腫瘍マーカーの陽性率は40%以下であり、スクリーニングとしての意義はほとんどない¹⁾²⁾。CYFRA21-1は SCC と有意な相関が認められているため、両者同時測定の意義は低い。尿中 hCG β core fragment は SCC とは相関しないため両者同時測定の意義は認められるとはいえず、SCC 単独測定と比べてさほど有用性は認められない。現時点では、治療前に高値を示した腫瘍マーカーを用いて治療効果あるいは再発のモニタリングに使用されることが多い。一般的には SCC と CEA を測定して高値を示したものについて術後経過観察に使用する。経過観察中に腫瘍マーカーが上昇した場合に全身精査を行い再発巣の検索を行うべきである。

3) 子宮体癌

(1) 腫瘍マーカーの種類

コア蛋白関連抗原	CA125, CA602, CA130*	
母核糖鎖抗原	STN, CA546, CA72-4***	
基幹糖鎖抗原	I 型	CA19-9

*いずれも同一あるいは類似抗原を認識するため同時測定は不必要

**実地臨床では比較的使用頻度が少ない。

(2) 測定意義

.....

I 期癌に対する陽性率は30%以下であり、各腫瘍マーカーの測定はスクリーニングとしての意義は子宮頸癌同様ほとんどない¹⁾³⁾。比較的早期癌では CA125, CA19-9, STN の3者によるコンビネーションアッセイを行っても陽性率は50%台にとどまるため、cost-effectiveness は低い。臨床では CA125と CA19-9のアッセイを行うことが多い。ハイリスク子宮体癌(筋層浸潤1/2以上、脈管侵襲陽性、リンパ節転移陽性、頸部浸潤、腹水細胞診陽性)に対する CA125の意義はある程度認められている。これらハイリスク例に対しては CA125が有意に上昇し、予後との関連では CA125値が35U/ml を超える症例は有意に5年生存率が低いことが示されている。現時点では、治療前に高値を示した腫瘍マーカーを用いて治療効果あるいは再発のモニタリングに使用される。一般的には CA125を測定して高値を示したものについて術後経過観察に使用することが多い。経過観察中に腫瘍マーカーが上昇した場合に全身精査を行い再発の検索を行うべきである。

4) 卵巣癌

(1) 腫瘍マーカーの種類

コア蛋白関連抗原	CA125, CA602, CA130*	
母核糖鎖抗原	STN, CA546, CA72-4*	
基幹糖鎖抗原	I 型	CA19-9
	II 型	SLX

*いずれも同一あるいは類似抗原を認識するため同時測定は不必要

(2) 測定意義

コア蛋白関連抗原である CA125の I 期癌に対する陽性率は50%台であり、他のマーカーに比べて陽性率は高いが、組織型によりその陽性率は異なる¹⁾。漿液性腺癌では約90%の陽性率を示すが、粘液性腺癌では50~60%に留まる。一方、子宮内膜症や子宮筋腫でも高い陽性率を示すため、CA125単独測定は卵巣癌スクリーニングとしての意義は認められない。

母核糖鎖抗原 STN の陽性率は卵巣癌全体では CA125に劣るが、CA125の欠点である粘液性癌に対する陽性率が50~80%と高く、偽陽性率が低いことなど CA125の欠点を補うマーカーとして位置づけられる。したがって、コア蛋白関連抗原である CA125と母核糖鎖抗原 STN のコンビネーションアッセイでは他の組み合わせより陽性率が高い。

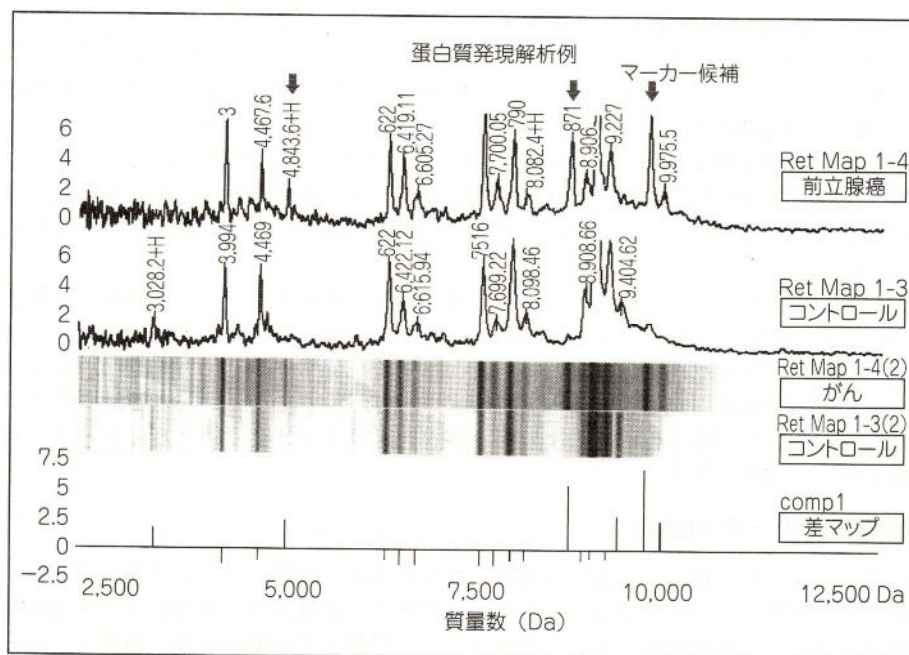
基幹糖鎖抗原の CA19-9は肝・胆・膵の悪性腫瘍における陽性率が80%以上を占めるが、卵巣癌全体では50%以下である。一方、成熟嚢胞性奇形腫でも高い陽性率(50%以下)を示すため、特異性は低いといわざるを得ない。II 型基幹糖鎖抗原の SLX は肺癌、肝癌、肝癌などで約50%の陽性率を示すが良性疾患での偽陽性率が低く、特異性が高いマーカーである。

胚細胞性腫瘍の AFP や hCG、性索間質腫瘍のエストロゲン、アンドロゲン、LDH は特異性の高い腫瘍マーカーである。

現時点では、卵巣癌の場合でも治療前に高値を示した腫瘍マーカーを用いて治療効果あるいは再発のモニタリングに使用される。一般的には CA125を測定して高値を示したものについて術後経過観察に使用することが多い。経過観察中に腫瘍マーカーが上昇した場合に全身精査を行い再発の検索を行うべきである。

5) 癌検診における腫瘍マーカーの役割

子宮頸癌や子宮体癌に関しては細胞診が癌検診に用いられており、組織診により最終的



(図 C-4-1)

に診断されるため、腫瘍マーカーの癌検診における意義は少ない。一方、卵巢癌検診に関しても腫瘍マーカーによる検診は現時点では不適当であるというのが大方の意見である。つまり、癌検診の最終目的は、検診を行うことにより医療経済的にみて、当該癌患者の死亡率を減少させることができるかどうかである⁴⁾⁵⁾。腫瘍マーカーというとCA125、STNやCA19-9の使用が想像されるが、現在までに発表された論文で、「経腔超音波検査と血清CA125値測定のみでは一般集団を対象とした卵巢癌検診には不適当である」という結論に達している。対象を限定するとすれば、「閉経婦人あるいは家族歴やBRCA遺伝子異常などハイリスク患者に対しては、超音波検査とCA125測定は有効である可能性がある」、といわれている。一般人を対象とする場合は、卵巢癌発生の高い閉経後婦人を対象としてまず、血清CA125値を測定し、30U/ml以上の患者に対して経腔超音波検査をして卵巢癌を判定する、という方法が最も現実的と思われるが前方視的検討の結果が待たれるところである。

少なくとも子宮癌検診のとき内診や超音波検査で卵巢がはれているかどうか調べることは重要であるが、一般集団を対象にCA125単独測定あるいは測定超音波検査とCA125の同時測定で卵巢癌検診を行うと死亡率が低下するという医学的根拠はまだない。また、将来の展望としては、超音波検査とCA125測定以外のプロテオミクス技術を駆使した新規検診方法について報告されているが今後の発展を待たなければならない⁶⁾⁷⁾。

6) プロテオミクスを駆使した卵巢癌検診

将来の血清診断法としてプロテインチップシステムを応用した方法が考案されており、すでにCIPHERGEN(<http://www.ciphergen.com/>)という民間企業も登場している。プロテインチップシステムは蛋白質の発現、相互作用、翻訳後修飾などの機能解析や、目的蛋白質の精製、同定などを効率的に行うことを目的として開発されたシステムである。本

システムは、蛋白質解析に適したさまざまな化学的性質を表面に持たせたプロテインチップと、測定に用いられるプロテインチップリーダーおよび、測定、解析に使用するソフトウェアをインストールしたコンピューターから構成される。血液、尿、培養液、細胞破砕液など、多くの蛋白質を含むサンプルの中から、プロテインチップに対するアフィニティーを利用して目的蛋白質を捕捉し、その質量数を測定する方法である。図 C-4-1のように癌患者(前立腺癌の例)と正常者とは、発現したバンドに差を認め、この差を利用して、癌患者と正常者を鑑別する方法である。現在、CIPHERGEN との共同研究が米国や本邦でも行われている。

このようにプロテオミクス解析を駆使して癌と非癌を鑑別する研究が各癌種で実施されている。これら論文は surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) という方法での解析が多い。最近、preliminary なデータとして卵巣癌に関しても報告されるようになってきた^{8)~11)}。癌患者血清のプロテオミックパターンを認識することにより癌と非癌を鑑別する研究であるが、今後は大規模前方視的研究が必要である。

7) 腫瘍マーカーの問題点

- 癌の診断における問題点：加齢、性周期、妊娠、炎症、喫煙により基準値が異なる¹²⁾。
一般的に、初期癌での感度が低いため偽陰性が多く、良性疾患で高値を示す疾患は偽陽性が増えるため、実地臨床に即した腫瘍マーカーの選択が必要である。腫瘍マーカーの偽陽性は、喫煙・加齢による CEA の上昇、皮膚疾患や呼吸器弛緩による SCC の上昇、子宮内腹症・腹水・妊娠・月経による CA125 の上昇、肝・胆・脾疾患による CA19-9 上昇が臨床的に重要である。
- 癌の治療効果判定や早期発見における問題点：治療前に高値を示す腫瘍マーカーがない場合がある。その場合は治療効果判定や早期発見が困難である。さらに、腫瘍マーカー値が正常になっても癌が完全に消失したことを意味しない¹³⁾¹⁴⁾。腫瘍マーカーの半減期は数時間から 1 週間以上かかるものまでであるので注意が必要である。血中半減期の短いものから列挙すると、SCC (2 時間)、CA125、hCG、AFP、CEA (1 週間以上) となる。
- 婦人科で利用される腫瘍マーカーで保険で認可されているのは約 20 項目である。精密測定による複数の腫瘍マーカーを同時測定する場合は 2 項目で 360 点、3 項目で 440 点、4 項目以上で 590 点となるので、保険診療上の制限も認識すべきである¹⁵⁾。

《参考文献》

1. 長谷川清志. 女性性器癌と腫瘍マーカー. 産婦人科治療 2004; 8: 273—278
2. 縄田修吾. 子宮頸癌と腫瘍マーカー. 産婦人科の実際 2003; 52: 1301—1306
3. 藤本俊郎. 子宮体癌と腫瘍マーカー. 産婦人科の実際 2003; 52: 1289—1300
4. 小林 浩. 卵巣癌検診と腫瘍マーカー. 産婦人科の実際 2003; 52: 1247—1256
5. 小林 浩. 卵巣癌のスクリーニング. 産婦人科の実際 2006; 55: 1875—1878
6. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Mol Cell Proteomics 2004; 3: 355—366. Epub 2004 Feb 5.
7. Tchabo NE, Liel MS, Kohn EC. Applying proteomics in clinical trials: assessing the potential and practical limitations in ovarian cancer. Am J Pharmacogenomics 2005; 5: 141—148
8. Ardekani AM, Liotta LA, Petricoin EF 3rd. Clinical potential of proteomics in the diagnosis of ovarian cancer. Expert Rev Mol Diagn 2002; 2: 312—320

9. Lin YW, Lin CY, Lai HC, Chiou JY, Chang CC, Yu MH, Chu TY. Plasma proteomic pattern as biomarkers for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 139—146
10. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572—577
11. Maniwa J, Izumi S, Isobe N, Terada T. Studies on substantially increased proteins in follicular fluid of bovine ovarian follicular cysts using 2-D PAGE and MALDI-TOF MS. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 23
12. 長谷川清志. 腫瘍マーカーの測定値に影響を与える因子. 産婦人科の実際 2003; 52: 1221—1228
13. 八杉利治. 卵巣癌の治療効果判定と腫瘍マーカー. 産婦人科の実際 2003; 52: 1267—1274
14. 牛嶋公生. 卵巣癌の再発予知と腫瘍マーカー. 産婦人科の実際 2003; 52: 1283—1288
15. 木村英三. 腫瘍マーカーの利用マニュアル. 産婦人科の実際 2003; 52: 1213—1220

〈小林 浩*〉

*Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Nara

Key words: Tumor marker · Uterine cervical cancer · Endometrial cancer · Ovarian cancer

索引語: 腫瘍マーカー, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌
