

研修医のための必修知識

B 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Diagnosis

4 腫瘍マーカー

Tumor marker

はじめに

悪性腫瘍は臨床的にも形態的にも極めて特徴ある所見を示すが、それらの多くはアナログ的で数値化することが難しい。疾病を診断し治療するには本来アナログ的な生体の営みをデジタル化して科学的に解析することも必要であり、悪性腫瘍の特徴をデジタル化し数値化する意味で、腫瘍マーカーは重要な役割を果たしている。ここでは、現在保険適用されている腫瘍マーカーを中心に、その現状を概説する。

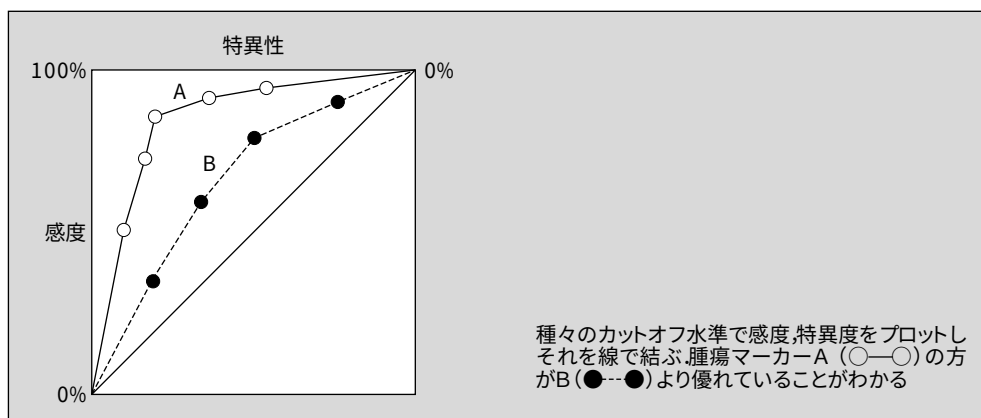
腫瘍マーカーの定義と分類

腫瘍マーカーの歴史は1948年に報告されたベンスジョーンズ蛋白に始まる。その後AFP、hCG、LDHなどを経て、1965年にCEAが発見された。CEAは結腸癌より抽出された新しい生体物質で、その抽出方法はその後の腫瘍マーカー開発の基本となった。現在では、蛋白質や糖鎖から遺伝子異常やその産物まで多様な物質が腫瘍マーカーとして利用されており、その定義も「悪性腫瘍の診断に役立つ生体産物あるいは生体反応」と幅広く解釈されている。

腫瘍マーカーの分類法として有名なものはWaldman and Herbermanの分類で、腫瘍マーカーを蛋白質やホルモンなど既知の物質の性質に基づいて分類している。しかし臨床的な観点からは、例えば食べられるものと食べられないものなど、実用的な目的に沿っ

(表1) 腫瘍マーカーの選択基準

腫瘍	組織選択性マーカー		汎用マーカー
頸癌	扁平上皮癌	SCC 抗原	CEA
外陰・陰癌	腺癌	CA125	
体癌	腺癌	CA125, CA19-9	TPA
子宮肉腫		CA125	
卵管癌		CA125	BFP
卵巢癌	表層上皮 間質性	CA125 CA72-4, CA54/61 SLX, STN	
	胚細胞性	AFP, hCG SCC 抗原	フェリチン
	性索間質性	エストロゲン	
乳癌		CA15-3, CA72-4	IAP
絨毛癌		hCG, hCGβ, SP-1	



日産婦誌 48:N29,1996

(図 1) ROC曲線

(表 2) 腫瘍マーカーの偽陽性

腫瘍マーカー	偽陽性
汎用性マーカー	
CEA, BFP, TPA	肝炎, 喫煙, 加齢
組織選択性マーカー	
SCC 抗原	皮膚疾患, 呼吸器疾患
CA125	子宮内膜症, 胸腹膜疾患, 妊娠, 月経
CA19-9	膵炎, 肝疾患
ムチン型糖鎖抗原	膵炎, 肝疾患
AFP	妊娠, 肝疾患
hCG	妊娠
CA15-3	肝疾患による女性化乳房

て分類するのが便利であり、腫瘍マーカーに関しては「多くの腫瘍に利用できる汎用性腫瘍マーカー」と「限られた腫瘍にしか利用できない組織選択性腫瘍マーカー」に分類することが多い。前者には絨毛性疾患の hCG 扁平上皮癌の SCC抗原、卵黄嚢腫瘍の AFP などがあり、後者には CEA、BFP、TPA、フェリチンなどが含まれる (表 1)。

腫瘍マーカーの評価基準

腫瘍マーカーの評価は、「感度 (癌患者における腫瘍マーカー陽性率)」と「特異度 (非癌例における陰性率)」で行うことが多い。また、癌患者における陽性例 (真陽性) と非癌例における陰性例 (真陰性) を加えた和が全症例に占める割合を「正診率」として、腫瘍マーカーの総合的有用性の指標とする。理想的には感度 100%で特異度 100%のものが望ましいが、病巣の小さいときは当然陽性率も低く、また現在報告されている腫瘍マーカーはすべて非癌状態でも出現するので偽陽性も避けられない。カットオフ値を設定するには通常 ROC曲線 (reactive operation curve) を用いる。ROC曲線はカットオフ値を変えた際の感度と特異度を二次平面にプロットしたもので、最も感度と特異度が高くなる値を

カットオフ値とする(図 1)。一般に、感度を上げようとしてカットオフ値を下げると偽陽性も多くなり特異度が下がる。特異度については、できるだけ特殊で鑑別しやすい偽陽性を示す腫瘍マーカーが使いやすい(表 2)。IAPは多くの悪性腫瘍に用いられる汎用性腫瘍マーカーであるが、炎症などでも高値となる。

癌患者ではしばしば各種の炎症が合併するので、IAPの異常値を評価するには注意が必要となる。

病状管理では、病状変化に応じて迅速に変動する腫瘍マーカーが望ましい(表 3)。SCC 抗原の血中濃度半減期は約 2時間で腫瘍摘出後遅くとも 2日目には陰性化する。一方 CEAは優れた腫瘍マーカーであるが、血中濃度の変化速度が遅く、明らかな変化を示すのに 4～6週間を要する。

腫瘍マーカーの保険適用

十分な感度をもつ腫瘍マーカーがないだけに、多くの腫瘍マーカーを組み合わせで測定しがちであるが、医療費節約の面からも、効果的な使用を心がけたい。現行の保険制度では、診断が確定する前の測定は 1回限り 4項目までの加算があり、診断確定後は 1か月に 1回の悪性腫瘍特異物質治療管理料の中で 2項目までの加算算定がされる(表 4)。もっとも、化学療法や放射線療法施行中は 2週間に 1度位腫瘍マーカーを測定したいが、これは保険適用外となる。なお hCG hCβ, エストロゲンなどの測定は内分泌検査の項目に含まれている。

婦人科悪性腫瘍と主な腫瘍マーカー

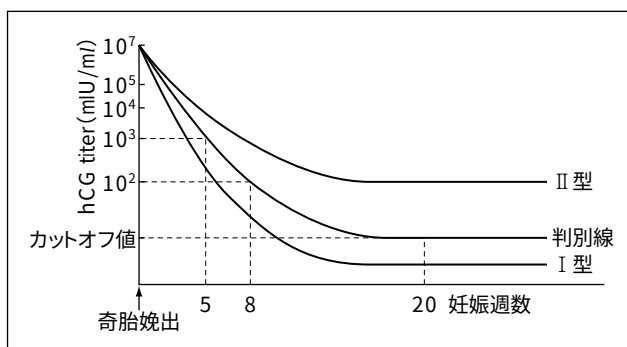
子宮癌：頸癌の約 87%は扁平上皮癌で、腫瘍マーカーとしては SCC抗原が用いられる。体癌の約 86%は腺癌で、これら体癌や頸癌の腺癌の腫瘍マーカーとしては、CEA hCβ コア, CA125などが推奨される。コンビネーション・アッセイには子宮頸癌では SCC 抗原と CEAあるいは hCβ コアの組み合わせ、体癌では CA125 CA19-9 CA72-4 の組み合わせで感度が向上したと報告されている。なお CA130や CA602は CA125と同一分子で、血中濃度の相関性も高いので重複して測定する意義は少ない。

(表 3) 腫瘍マーカーの血中半減期

腫瘍マーカー	半減期
CEA	約 7 日間
CA125	4.8 日間
AFP	5 ～ 7 日間
SCC 抗原	72 時間
hCG	18 ～ 24 時間

(表 4) 腫瘍マーカー測定と社保診療報酬点数

- ・悪性腫瘍の患者であることが強く疑われる者で、診断の確定または転機の決定までの間に 1 回。老人精神病棟入院患者で入院期間が 1 年を超える者は、急性増悪等が必要のある場合を除き 3 か月に 1 回算定する。(画一的なもの認められない)
- ・但し、一般的測定法によるものは 2 項目以上 90 点まで、精密測定によるものは 2 項目 360 点、3 項目 440 点、4 項目以上 590 点までとする。(一般的測定法によるもの：AFP, 尿中 BTA, KMO-1, IAP。精密測定法によるもの：KMO-1, CEA, AFP など 38 項目)
- ・診断が確定し、計画的な治療管理を開始した場合、腫瘍マーカーの検査の費用は悪性腫瘍特異物質治療管理料に含まれ原則として月に 1 回算定できる。
- ・但し、一般的測定方法によるものは 270 点まで、精密測定法によるものは 1 項目 450 点、2 項目以上 500 点とする。なお初回月に限って 200 点加算。
- ・次のものは別途に測定できる：急性及び慢性肝炎のエラスターゼ 1。肝硬変、ある種の慢性肝炎の AFP。子宮内膜症の CA125 (または CA130 または CA602)。家族性大腸腺腫症の CEA。



(図 2) 奇胎娩出後の hCG 値の推移パターンの分類

奇胎娩出後 5週で $1,000 \text{ mIU/ml}$, 8週で 100 mIU/ml , 20週でカットオフ値 (0.5 mIU/ml , $\text{hCG}\beta$) の 3点を結ぶ線を判別線 (discrimination line) とし, いずれの時期でもこの線を下回る場合を経過順調型 (I 型) とし, いずれか一つ以上の時期でこの線を上回る場合を経過非順調型 (II 型) と分類する。

子宮肉腫は術前の診断が難しく, 子宮筋腫の保存的療法に際しては特に注意すべき疾患である。腫瘍マーカーでは血中 CA125値が上昇すると報告されているが, これはむしろ腫瘍により刺激された子宮内膜の産生によるものであろう。

卵管癌でも CA125が利用できるが, 卵管内膜も腹膜や子宮内膜と同様に endometrial 上皮由来で, 元来 CA125産生能を有しているためである。

卵巢悪性腫瘍の約 80%は腺癌で, 他に胚細胞性腫瘍や性索間質性腫瘍, 皮様嚢胞の悪性転化, 転移性腫瘍などがある。したがって腫瘍マーカーの第一選択は腺癌で陽性率の高い CA125で, 特に漿液性嚢胞腺癌で陽性率が高いが, 子宮内膜症や腹水貯留疾患などの偽陽性に注意する。糖鎖抗原である CA74-2, STN, CA54/61は粘液性腺癌での陽性率が比較的高く, 子宮内膜症や妊娠による偽陽性が少ない。特殊なものでは胚細胞性腫瘍の AFPや hCG, 性索間質性腫瘍のエストロゲン, アンドロゲン, LDHがある。卵巢悪性腫瘍は自覚症状に乏しく初期癌の発見が難しいので, 腫瘍マーカーによるスクリーニングも試みられているが, 初期癌における陽性率は低い。例えば直径 6cm以上の卵巢癌に対する CA125の感度は約 80%といわれており, また second look手術で残存腫瘍が認められた例でも約半数では術前の血中 CA125値が陰性である。コンビネーション・アッセイでは, CA125, TPA, IAP, ALP, アルブミン, 血清鉄の組み合わせによる CAMPAS-OVが有名で 85%の陽性率が報告されている。また CA74-2, TPA, LDHの組み合わせや, CA125と $\text{hCG}\beta$ コアの組み合わせでも 70%以上の陽性率が報告されている。

病状モニターに関しては腫瘍マーカーは有効な指標で, 臨床現場でも盛んに利用されている。いずれの腫瘍マーカーも血中濃度の変化は hCGや SCC抗原を除くと比較的遅く, 例えば CA125では腫瘍摘出後血中濃度が半減するのに約 2~3週間を要する。

絨毛性疾患における hCGは感度, 特異度ともに理想的な腫瘍マーカーであり, 日産婦学会では胎状奇胎娩出後の尿中 hCGの推移パターンによる経過判定基準を定めている (図 2)。また低濃度の hCGモニターには hCGの関連蛋白である $\text{hCG}\beta$, $\text{hCG}\beta$ -CTP の測定も有用であり, SPI (Schwangerschafts protein), PR (placental protein),

Reagan enzymeなどの胎盤性蛋白も腫瘍マーカーとして利用されている。なお hCG コアの適応は絨毛性疾患でなく、頸癌、体癌、卵巣癌である。

腔癌、外陰部癌：これらはほとんどが扁平上皮癌であり SCC抗原が用いられる。

乳癌：乳癌は触診や画像診断に基づく組織診で診断されるのが一般的で、腫瘍マーカーは主として再発の発見に用いられている。腫瘍マーカーとしては、CA15-3 NCC-ST439 CEAなどで、陽性率 50~69%である。また乳頭分泌物中 CEA測定は触知不能な乳癌 (T₀) の診断にも有効とされ、その簡易測定は保険適用である。

主な腫瘍マーカーの解説

SCC抗原：SCC抗原は 1977 年に加藤らによって発見された扁平上皮癌の腫瘍マーカーで、食道癌、肺癌、皮膚癌、頭頸部癌など各種臓器の扁平上皮癌で利用できる。初期癌での陽性率はあまり高くないが、治療前に高値 (6ng/ml 以上) を示す場合は進行例や予後不良例が多い。また血中半減期が短く、腫瘍摘出後は 2 日以内に陰性化し、neoadjuvant chemotherapy が有効な場合は 2~3 コース終了時点で急速に低下するので、主治療への切り替え時期の判定に便利な指標となる。偽陽性は、天疱瘡、乾癬、紅斑などの皮膚疾患や重症呼吸器疾患などである。また腎透析患者でも血中 SCC 抗原値が上昇する。

CA125: CA125 は漿液性嚢胞腺癌で発見された糖蛋白質で、卵巣癌の代表的な腫瘍マーカーである。カットオフ値は 35 U/ml であるが、閉経後や卵巣摘除後は 16 U/ml とすることも提唱されている。CA125 は正常の腹膜、胸膜、心嚢膜、子宮・卵管内膜など coelomic 上皮由来の器官に発現するので、これらの組織の生理的变化 (妊娠、月経、加齢など) や病的变化 (子宮内膜症、腹水・胸水貯留疾患、卵管留膿腫など) では血中濃度が上昇する。

CEA: CEA は結腸癌で発見された高分子蛋白質で、多くの悪性腫瘍に出現する代表的な汎用性腫瘍マーカーである。もっとも、利用頻度が多いだけに測定用キットも数種類市販されており、それぞれにカットオフ値も異なるので、血中濃度の変化をモニターする際には測定に使用されたキットに注意する必要がある。血中濃度の半減期は比較的長く、腫瘍摘出などで血中濃度が変化するには 6~8 週間を要する。偽陽性は喫煙、加齢、肝疾患などである。

hCG: hCG は、絨毛性疾患の腫瘍マーカーとして感度、特異度、変化速度の 3 拍子揃った極めて優秀な腫瘍マーカーであり、hCG 測定法の改良と化学療法の発達により絨毛癌の死亡率が激減した。hCG は α と β のサブユニットからなるが、 α サブユニットのアミノ酸構成は他の糖蛋白ホルモンと共通であり、特に LH との交叉反応を避けるために、hCG や hCG-CTP を測定することもある。なお絨毛癌に用いられる SPL は、絨毛細胞から分泌される蛋白質で、hCG やその関連蛋白との交叉性がなく、hCG が陰性の症例でも陽性になることがある。

hCG コア (又は hCG-core fragment, β -CF): hCG コアは hCG が腎臓で排泄される際に作られて尿中に出現する蛋白質で、各種の悪性腫瘍に出現する汎用性腫瘍マーカーである。カットオフ値は 0.2 ng/ml で、他の腫瘍マーカーとの相関性が低いので、頸癌では SCC 抗原と、また卵巣癌では CA125 との組み合わせで試してみるのもよい。

腫瘍マーカーの一般的留意点と展望

対癌戦略の第一目標は初期癌 (安価な治療費で治癒できる) の発見である。腫瘍マーカーは初期癌に対する感度が悪く、特にマス・スクリーニングに利用するには新しい工夫が必要である。適当な腫瘍マーカーの組み合わせにより確かに感度が改善されることから、卵巣癌を中心に「コンビネーション・アッセイ」も試みられているが、できるだけ早く適当

な腫瘍マーカーを1〜2種類みつけて、以後はその腫瘍マーカーを測定するのが経費の面からも得策である。一方、ハイリスク例の選別や病状のモニターには腫瘍マーカーは有効な武器で、侵襲性が低いことも長期間の利用に適している。

腫瘍マーカーの生物活性も次第に明らかにされつつあり、例えばSCC抗原のアポトーシス抑制作用やCA19-9の細胞接着への関与が報告されている。将来は腫瘍マーカーの生物活性を利用した新しい診断や治療も可能になるものと期待される。

とはいうものの、これだけ努力しても癌に特異的な「生体産物」や「生体反応」が発見できず、ほとんどの腫瘍マーカーは正常組織でも重要な役割を果たしている。一般的な生理機能を駆使しながらくも特徴的な癌が生まれる裏には、遺伝子や蛋白質のレベルではない新しい原理・原則が隠されているのではないかと考えられ、これらの新しい概念の“マーカー”を探索することも必要であろう。

〈加藤 紘*〉

* Hrosli KATO

* *Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi*

Key words: Tumor marker・Cervical cancer・Endometrial cancer・Ovarian cancer・Chorioid disease
