

腫瘍マーカーの見方

[要 旨] 腫瘍マーカーの診断感度と診断特異度は低く、早期癌の発見には効力を発揮できない。診察および他の画像検査結果から悪性腫瘍が強く疑われる患者のみに腫瘍マーカーを用いるように保険診療上での指導がある。また腫瘍マーカーの組み合わせ検査は診断感度を向上させるが診断特異度は低下するので、保険診療上検査に制限を加えられている。

しかし腫瘍マーカーはその陽性時には、1)癌の病期決定、2)癌の組織型、3)手術や化学療法の完成度、4)再発癌の早期発見に大きな威力を発揮しており、癌の臨床には不可欠の武器となっている。

腫瘍マーカーの診断効率の指標である陽性的中率は診断感度、診断特異度と癌有病率によって決まる。従って腫瘍マーカー検査は有病率の高い集団を対象に行わなければならない。腫瘍マーカー各論では臓器別にアプローチして消化器癌、肝癌、胆管膵癌、肺癌、乳癌、婦人科癌、泌尿器癌について現在推奨されている腫瘍マーカーの用い方を解説した。

[キーワード] 診断感度、診断特異度、有病率、陽性的中率、腫瘍マーカー

はじめに

腫瘍マーカーの診断感度と診断特異度は低く早期癌の発見には効力を発揮できない。また診察および他の画像検査結果から悪性腫瘍が強く疑われる患者のみに用いるように保険診療上での指導がある。また腫瘍マーカーの組み合わせ検査(コンネクションアッセイ)は診断感度を向上させるが診断特異度は低下するので保険診療上「まるめ(包括)」の制度が作られ組み合わせ検査に制限を加えている。

しかし腫瘍マーカーはその陽性時には、1)癌の病期決定、2)癌の組織型、3)手術や化学療法の完成度、4)再発癌の早期発見に大きな威力を発揮しており、癌の臨床には不可欠の武器となっている。

臨床疫学に基づいた腫瘍マーカーの評価

腫瘍マーカーの評価には感度・特異度が必要な条件であるが、それだけでは実際の臨床には役に立たない。臨床の場で医師が最も知りたいのは、検査結果が陽性の場合どれくらいの確率で本当に

癌があるかということである。この指標として陽性的中率(Positive Predictive Value, PPV)があり腫瘍マーカーの診断効率の評価を行うときに重要なパラメーターとなる。陽性的中率(検査後確率)は有病率(検査前確率)と検査の有効性(感度・特異度)によって決まる。一方検査の結果が陽性でも、癌が見つからない確率を誤警告率(False Alarm Rate=1 - PPV)として表す。

大腸癌の検診のために診断感度 80%、診断特異度 80%の CEA を用いる場合を例にとり、対象者 1,000 名として一般診療所とがん専門病院での大腸癌陽性的中率を試算してみると次のようになる。

一般診療所の場合 有病率：1%

	CEA 陽性	CEA 陰性	合計
大腸癌(+)	8	2	10
大腸癌(-)	198	792	990
合計	206	794	1000

陽性的中率： $8/206 \times 100 = 3.8(\%)$

誤警告率：96.2%

癌専門病院の場合 有病率：10%

	CEA 陽性	CEA 陰性	合計
大腸癌(+)	80	20	100
大腸癌(-)	180	720	900
合計	260	740	1000

陽性的中率：80/260 × 100 = 30.8(%)

誤警告率：69.2%

大腸癌の有病率は症状のない人間ドック受診者に対する全大腸鏡検査などから 0.5 ~ 0.8% と推定される¹⁾。ここでは計算の簡便さのために一般診療所での有病率 1%，癌専門病院での有病率を 10% と仮定して陽性的中率を計算した。

有病率の低い一般診療所で腫瘍マーカーを用いると、陽性的中率はわずか約 4% である。すなわち 96% に誤警告をすることになる。誤警告率が大きいと検査を行ったことがムダであっただけでなく、受診者に著しい経済的・精神的負担を負わせることになる。しかし有病率の高いがん専門病院では陽性的中率は 31% と著しく高くなり、腫瘍マーカー検査の妥当性が示される。

腫瘍マーカーの分類

腫瘍マーカーを時代の流れに従って第一世代(1960 年以前)(Bence-Jones 蛋白, hCG など), 第

二世(1960 年代)(AFP, CEA など胎児性蛋白), 第三世代(1970 ~ 1980 年代)(モノクローナル抗体技術の成果として発見された CA19-9 に代表される糖鎖抗原), 第四世代(1990 年代以降)(癌遺伝子, 癌抑制遺伝子の産生物 HER2 蛋白, p53 蛋白など)と分類できる。

一方, 実用的な分類としては臓器非特異的マーカーと臓器特異的マーカーがある。臓器非特異的マーカーは様々な臓器癌で陽性を示すマーカーで, CEA, TPA(Tissue polypeptide antigen), フェリチンなどがある。臓器特異的マーカーには AFP, PSA, NSE などがある(表1)。

また腫瘍マーカーには糖鎖をもつものがあり, 糖鎖抗原はその抗原決定基の構造から I 型糖鎖, II 型糖鎖, 母核糖鎖, コア蛋白に分けられる。I 型糖鎖: CA19-9 に代表され特に膵臓癌や消化器癌, II 型糖鎖: SLX は肺癌, 母核糖鎖: STN は卵巣癌, コア蛋白: CA125 は卵巣癌のマーカーである(図1, 表2)。



図1 エピトープによる分類

表1 各種臓器の主な腫瘍マーカー(臓器非特異的および臓器特異的マーカー)

	CEA	TPA	CA19-9 Span-1	CA125	SLX	AFP PIVKA-	NSE	SCC	PSA
消化管									
肝臓									
胆道系									
膵臓									
肺									
子宮									
卵巣									
前立腺									

:陽性率高い, :陽性率比較的高い, :陽性率やや低い補助的診断価値がある, :AFP 産生胃癌など

表2 糖鎖性腫瘍マーカーの種類

基幹構造に存在する糖鎖抗原 1 型糖鎖 CA19-9, CA50, Span-1, KMO-1, Dupan-2 2 型糖鎖 SLX, CSLEX 母核構造に存在する糖鎖抗原 CA72-4, CA546, STN コア蛋白に存在する糖鎖抗原 CA125, CA602, CA130
--

臓器別腫瘍マーカーの利用法

A. 消化管癌

消化器内の臓器別に有用なマーカーは SCC 抗原(食道癌), CEA(胃癌), CEA(大腸癌)である。

食道癌では SCC 抗原が有用であるが、存在診断としての意義は少ない。

胃癌における腫瘍マーカーの意義は存在診断としての意義は小さいが、術前の進行度予測と術後のフォローアップにある。リンパ節転移では CEA, CA19-9, 肝転移では CEA, CA19-9, AFP, 腹膜播種では CA125 が有用である。

大腸癌: CEA が存在診断, 進行度の予測, フォローアップに有用。肝への転移予測には CA19-9 が有用である。

癌胎児性抗原 (CEA): 大腸癌組織から抽出され、胎児腸管にも存在することからこの名がある。分子量約 20 万の糖蛋白で CEA ファミリーに属している。1965 年報告当初は大腸癌特異的と考えら

れていたが、その後消化管を中心に各種臓器の癌で陽性となることが明らかになった。加齢・喫煙によって軽度増加して偽陽性を呈する場合がある。内胚葉臓器由来の各部位癌で 30~70% が陽性となり、とくに消化管の癌で陽性率が高い。転移の有無・浸潤度・腫瘍径など癌の進行度に比例して高値化する(表3)。

大腸癌 Dukes の分類と CEA 陽性率は相関する。

B. 肝 癌

原発性肝細胞癌(HCC)に対する特異度の高い腫瘍マーカーは AFP と PIVKA II である。

AFP は代表的な癌胎児性抗原であり正常では胎児期の肝と卵黄嚢で産生され、誕生するころから産生されなくなる。分子量 65,000 で 4% の糖を含む糖蛋白である。この糖鎖は癌化すると「癌性変化」を受ける。

PIVKA II(Protein Induced by Vitamin K Absence) はビタミン K 欠乏に際してプロトロンビン前駆体から産生される異常プロトロンビンである。

AFP レクチン反応性分画(ALP-L3)

AFP は良性疾患でも陽性例を認めるので AFP のみで肝癌の鑑別は困難である。肝細胞癌患者の血清中には AFP の糖鎖(アスパラギン側鎖の N 結合性 2 本鎖複合型糖鎖)は癌性変化し、フコースという単糖が付加した AFP-L3 が増加する。フコース結合である ALP-L3 をレクチンとの反応性を利用して分画する。

原発性胆管癌に特異度の高い腫瘍マーカーは未だ登場していないが PIVKA II が増加する。

転移性肝癌に高い感度を有するのは CEA である。

表3 大腸癌に利用される腫瘍マーカーの平均陽性率および進行度と陽性率(%)

腫瘍マーカー	平均陽性率(%)	進行度(Dukes分類)と陽性率(%)			
		A	B	C	D
CEA	67	27	67	74	88
TPA	65	17	29	33	57
CA19-9	59	17	17	47	74
CA50	30	25	26	63	78
NCC-ST-439	9	9	14	36	79

表4 HCCにおけるAFPとPIVKA IIの病期別陽性率(%)

ステージ				
PIVKA	0	27.3	75	100
AFP	37.5	31.3	25.0	50.0

1)AFP：肝細胞癌の90%で陽性となる。病期IVの陽性率は50%で早期診断における有用性はない。良性肝疾患との鑑別については肝炎、肝硬変でも陽性例を認め測定値のオーバーラップが問題となる。慢性肝炎、肝硬変でも20~40%が陽性で100ng/ml以上の値も5~10%に認められるが400ng/mlの頻度は低い。AFP値と腫瘍の大小とは直接関係ない。組織型との関連では高分化、未分化で産生能は低く、中分化の索状型肝細胞癌で高い。胃・膵などの消化器系癌、睾丸・卵巣などの癌でも高値をとることがある。AFP産生胃癌については多くの症例報告があり、組織型は肝様腺癌で予後が悪い。

2) PIVKA II 肝細胞癌でのPIVKA IIの陽性率は50%であるが、AFPとの相関が見られないので併用測定により診断効率は向上する。ワーファリンや抗生物質の投与はPIVKA IIを上昇させる。AFPは感度が高いが特異度は低く、PIVKA IIは感度は低いが高特異度は高い(表4)。

3) AFPは肝細胞癌の前駆状態と考えられる肝硬変のフォローにも用いられる。フォロー中の推奨されるAFP測定の間隔は次の通りである。超危険群(スーパーハイリスク群)(肝細胞癌切除例、Child A、肝細胞癌の家族内集積、50歳以上、輸血暦>10年)に対してはAFP測定1回/月腹部エコー1回/3月、高危険群AFP1回/2月エコー1回/3月、危険群AFP1回/6月エコー1回/6月。

4) ALP-L3：AFPはレクチン親和電気泳動により陽極側からAFP-L1、AFP-L2、AFP-L3の3本のバンドに分画され、肝細胞癌ではAFP-L3が増加する。健常人および良性疾患でのL3分画比の基準値は15%以下。

C. 膵胆管癌

膵癌のうち最も高い頻度の膵管癌の診断と治療

モニターにはCA19-9が広く用いられている。

その他CEA、SLX、NCC-ST-439、STN、DuPan-2、フェリチンなどがある。しかしCA19-9は日本人の約10%のルイス陰性者では測定下限に近い低値であるので、CA50またはSpan-1の併用が望ましい。

膵頭癌や胆石症や乳頭炎で閉塞性黄疸を合併したときには、CA19-9などシリアルAグループのマーカーが高値となる。これは膵管粘液から分泌されていたために血中に逸脱して増加するため、ドレナージなどの減圧処置によって低下する。

胆道系癌

特異的な腫瘍マーカーはないがシリアルルイスA、SLX、NCCST-439、CEAなどを産生する症例もある。

CA19-9：CA19-9はその発見以前は膵癌に有効なマーカーがなかったことで、膵癌特異マーカーとして注目を集めた。CA19-9の膵臓癌での陽性率は90%、胆道系癌で40~80、胃癌・大腸癌で約30%、消化器系癌を中心に有用性が高い。膵癌のCA19-9の陽性例では10万~100万U/mlにも達し、著しく高値を示す。

良性疾患での陽性率は胆石症で20%であり、その他の良性疾患では極めて低く平均して10%以下である(表5)。

表5 CA19-9の病期別陽性率(%)

臓器名	病期				良性
膵管癌	77	75	80	84	13
胆道癌	0	55	70	78	11
胃癌	3	11	37	67	3
大腸癌	7	9	30	74	3

表6 肺癌の主な腫瘍マーカー：基準値，組織型特異性，病期と陽性率の相関および偽陽性率²⁾

マーカー	基準値	組織特異性	臨床病期別陽性率(%)			偽陽性率(%) (肺良性疾患)
CEA	50ng/ml	全癌	20～30	40～50	50～70	25
SCC 抗原	2.5ng/ml	扁平上皮癌	25～30	50～60	50～70	15
シフラ 21-1	2.0ng/ml	扁平樹皮癌	40～50	70～80	70～80	10
SLX	40.0Ug/ml	腺癌	5～15	50～60	50～80	10
NSE	10.0ng/ml	小細胞癌	0	60～70	65～80	5
Pro-GRP	46.0ng/ml	小細胞癌	35～45	55～70	70～80	3

表7 乳癌における各種腫瘍マーカーの病期別陽性率(%)³⁾

腫瘍マーカー	病期				乳癌再発 非切除例	良性	健常人
CEA	6	10	22	59	62	1	1
CA15-3	4	8	13	38	54	1	0
BCA225	4	14	32	60	73	2	6
NCC-ST-439	25	30	42	56	54	5	0
Erb-B-2	13	13	10	38	51	5	0

D. 肺 癌

肺癌の早期診断において，腫瘍マーカーは検出感度が低いため，その臨床的有用性は画像診断に劣る。しかし腫瘍マーカーの値は病期と組織型を反映しており肺癌臨床に不可欠である。

肺癌の臨床で腫瘍マーカーとして有用性を発揮しているのは，CEA，SLX，SCC，シフラ，NSE，ProGRP である。

肺癌の特徴は組織多様性であり，CEA は全肺癌で陽性率が高い。SLX は腺癌，SCC 抗原，シフラは扁平上皮癌で，NSE，ProGRP は小細胞癌に特異性が高い(表6)。

これら腫瘍マーカー発現を血清中で定量的に確認することで肺癌の補助診断，組織型の推定，臨床病期の推定，治療効果の判定，経過観察のモニターが可能である。

E. 乳 癌

乳腺の血清腫瘍マーカーには2種のモノクローナル抗体を組み合わせた CA15-3 と BCA225 がある。

しかし早期癌発見には無力である。その他乳腺にも陽性率の高い腫瘍マーカーに CEA，NCCST-439 がある。

乳汁分泌物の CEA 測定により触知不能癌「T₀乳癌」を見つけることができる。

プロトオンコジーン c-erb2 の遺伝子産物 HER2 蛋白は上皮細胞増殖因子レセプター類似の構造をもち悪性度の高い乳癌で産生される。最近この蛋白に対するモノクローナル抗体の治療薬が完成したので，治療選択のためにも EER-2 の測定が重要となっている。

1) 乳癌における各種腫瘍マーカーの病期別陽性率(表7)

2) 乳汁分泌物の CEA 測定による腫瘍接触不能癌「T₀乳癌」の検索(表8)

表8 無腫瘍性乳頭異常分泌物における分泌物中 CEA 値⁴⁾

疾患名	CEA < 200	200	CEA < 400	400	CEA < 1,000	1,000	CEA
T ₀ 乳癌							
境界病変							
乳管内乳頭腫							
乳腺症							
乳管拡張症							

表9 卵巣癌組織型別 CA125 の陽性率⁵⁾

組織型	症例数	CA125 > 37U/ml	陽性率(感度)
漿液性腺癌	40	28	70.0%
粘液性腺癌	32	23	71.9%
エンドメトリオイド腺癌	34	30	88.2%
明細胞腺癌	46	35	76.1%
総 数	152	116	76.3%

3)HER2 蛋白(Human epidermal growth factor receptor type2)の測定(血清または組織)

HER2 蛋白過剰発現乳癌の術後再発例の血清 HER2 蛋白検出率は 50% で、術前組織検査の HER2 蛋白陽性例に限れば 80 ~ 90%との報告もある。

過剰発現例では転移や再発を起こしやすく、血清 HER2 蛋白測定は HER2 蛋白陽性乳癌の術後の再発マーカーとして有用である。

また近年 HER2 蛋白過剰発現乳癌に有効とされる分子標的薬剤トラスツズマブ(ハーセプチン)などの治療薬が登場したので治療面から重要視されている。

F. 婦人科臓器癌

子宮頸部癌

子宮頸部癌の 90%は扁平上皮癌で次いで腺癌が多い。したがって腫瘍マーカーとしてはまず SSC 抗原を選び、腺癌系には CA125 を選ぶ。

子宮体部癌、卵管癌、子宮筋腫の腫瘍マーカーは特別なものはないが CA125 がよい。

卵巣癌

卵巣は骨盤深くに存在する臓器でその悪性腫瘍は頻度的には少ないが致死率が高い。初期症

状に乏しく進行して発見されることが多く Silent tumor とも言われ、婦人科医にとっては大きな課題である。そのため婦人科医によるこの分野の腫瘍マーカーの研究も盛んである。また卵巣癌は組織型が多いので多種類の腫瘍マーカーが報告されている。

卵巣癌では早期発見が難しいので、コンビネーションアッセイによるスクリーニングも試みられている。

上皮性腫瘍では CA125、胚細胞性腫瘍では AFP を選択する。

絨毛癌

日本産科婦人科学会の取り扱い規約では hCG, hHCGβ あるいは C-terminal peptide (hCGβ-CTP)による絨毛性疾患の管理が規定されている。

1)卵巣癌組織別 CA125 の陽性率(表9)

2)卵巣癌の病期と各種腫瘍マーカー(図2)

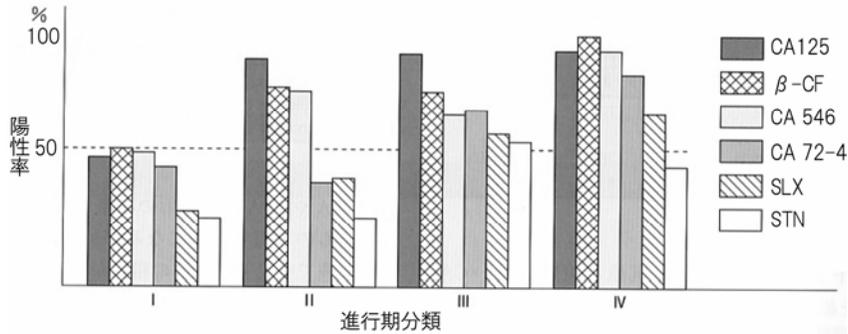


図2 卵巣癌における病期進行度と各種腫瘍マーカー陽性率⁶⁾

表10 前立腺肥大, 前立腺癌における血清 PSA 値の分布(Tandem-R PSA 法, 米国人症例)

疾患名	症例数	血清 PSA 値(ng/ml)(%)		
		< 4.0	4.1 ~ 10	> 10ng/ml
前立腺肥大	507	449(75)	129(22)	19(3)
前立腺癌	319	136(43)	119(37)	64(20)

G. 泌尿器癌

前立腺癌

前立腺特異抗原(PSA)はセリンプロテアーゼの一種で生理作用としては射精後の精液の液化が知られている。血中の PSA は主として α₁-anti-chymotrypsin(ACT)と複合体を形成しており抗PSA 抗体で認識される。ごく一部は α₂ マクログロブリンと結合してマスクされているために抗PSA 抗体での検出は不能である。PSA の有用性が広く認められスクリーニング, 診断, 治療効果判定, 患者のフォローに汎用されている。しかしPSA 低値ゾーンでは前立腺癌と前立腺肥大との鑑別は困難である。代わって Free/Total PSA 比(%PSA), PSA-ACT 複合体, pPSA などが前立腺癌の鑑別に用いられよい成績を挙げている。

前立腺全摘術あるいは各種治療により PSA 値が測定感度以下になる。そのため, 治療後の再発を早期に発見するために高感度 PSA 測定法が開発されている。

精巣腫瘍

AFP と hCG β サブユニットが特異的腫瘍マ

ーカーとして用いられており, 残存腫瘍の有無の検索や治療効果の判定に用いられている。

膀胱癌

再発率が高いので早期に再発を発見して患者の生存期間を延長することが重要である。尿中 bladder tumor antigen(BTA), nuclear matrix protein 22(NMP22)が利用されている

1)前立腺肥大と前立腺癌の鑑別

総 PSA のデシジョンレベル

4ng/ml 以下は基準値, 4 ~ 10ng/ml がグレーゾーン, 10ng/ml 以上は完全異常とし米国人例において血清 PSA 値の分布を示す。4ng/ml をカットオフポイントとすると前立腺癌の 43%が偽陰性を示し前立腺肥大の 25%が偽陽性を示している。4 ~ 10ng/ml の濃度範囲は前立腺癌と非癌性前立腺疾患の可能性はどちらも高く, 判別がつきにくいグレーゾーンとよばれている(表10)。

Free-PSA/Total-PSA の比(%PSA)

前立腺癌と前立腺肥大症での PSA の構成成分を調べてみると前立腺癌においては PSA-ACT の比率が高く, 前立腺肥大症では F-PSA の比率が高い。PSA-ACT と F-PSA を同時に測定している

Total-PSA と Free-PSA の比を測定することにより前立腺癌の診断感度と特異度を向上させることが出来る。錢元らは前立腺癌 25 例, 前立腺肥大 22 名について Free-PSA/Total-PSA の比をとり Total-PSA が軽度増加のグレイゾーンでフリー PSA の比率(%)が前立腺癌で低値を示すことを示した⁷⁾。彼らはこの比を%PSA とよび, 前立腺癌と前立腺肥大の判別に用いる%PSA のカットオフ値を約 20%以下としている(図3)。

PSA-ACT 複合体

PSA-ACT 複合体の測定は未だ一般的でないが PSA 部分を認識する抗体と ACT 部分を認識する抗体とを用いたサンドイッチ免疫アッセイで測定する。この複合体と総 PSA 値とで前立腺癌の診断効率を比較した報告によると複合体のほうが優れているという。これはフリー PSA が腫瘍以外の要素(たとえば年齢)で変動するためと考えられる。

pPSA

Free-PSA を構成する 3 種の分子形態 pPSA, BPSA, inPSA のうち N 末端ペプチドの切断が不完全な PSA 前駆体である pPSA は前立腺癌に豊富に産生され, 血中に増加し前立腺癌により特異性の高い新しいマーカーとして期待されている⁸⁾。

2)精巣腫瘍: 辜丸胚細胞腫瘍には腫瘍マーカーの検索が重要である。辜丸の絨毛癌では合胞性栄養細胞を含むので常に hCG が検出される。セミノーマも約 10%は合胞性栄養細胞を含んでいる場合があり, hCG を産生する(表11)。

H. 腫瘍マーカー異常値のピットフォール

- 1) CEA: 大量喫煙, 肝硬変, 糖尿病, 高齢者で高値
- 2) AFP: 慢性肝炎, 肝硬変, 妊娠などで上昇
- 3) TPA: 偽陽性が多い。感染症, 妊娠で増加
- 4) SLX: Lewis (a-b-)でも陽性, 肺癌で増加
- 5) CA19-9: Lewis (a-b-)で陰性, 膵癌をはじめとする消化器癌で増加

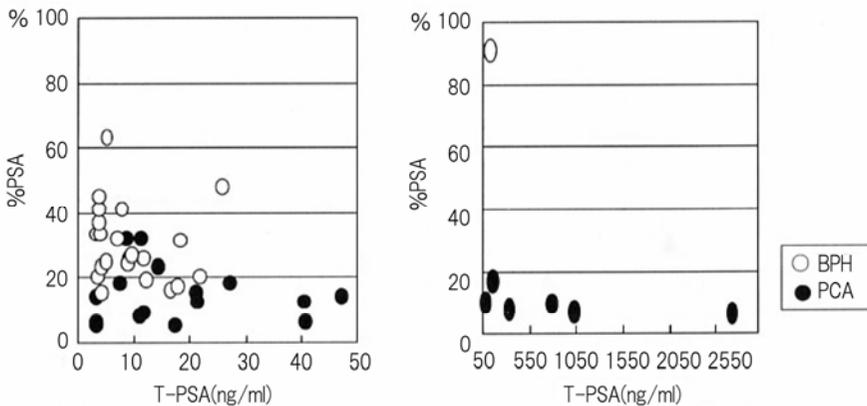


図3 前立腺肥大(BPH)と前立腺癌(PCA)患者(47名)での血清 T-PSA と%PSA レベル⁷⁾

表11 精巣腫瘍における腫瘍マーカーの陽性率⁹⁾

腫瘍マーカー	組織型			
	絨毛癌	胎児性癌	奇形癌	セミノーマ
hCG β	100	60	57	10
AFP	0	70	64	0

6) SCC：皮膚疾患で増加

7) CA125：子宮内膜症，月経，腹膜炎，妊娠，
肝硬変で増加

参考文献

- 1) 三宅一徳：大腸癌. 臨床検査とEBM(福井次矢, 他編). ライフメディコム. 2001
- 2) 有吉 寛：呼吸器. 腫瘍マーカー臨床マニュアル(大倉久直, 他編). 医学書院. 1999
- 3) 大倉久直：乳線. 腫瘍マーカー臨床マニュアル(大倉久直, 他編). 医学書院. 1999
- 4) 稲垣英生・他：乳頭分泌物中 CEA 測定による早期乳癌診断法. 乳癌の臨床 3 : 121, 1988
- 5) 上坊敏子・他：婦人科系・乳線の腫瘍マーカー. 臨床病理 51 : 1188 ~ 1194, 2003
- 6) 加藤 紘：婦人科臓器. 腫瘍マーカー臨床マニュアル(大倉久直, 他編). 医学書院. 1999
- 7) 銭元樹男・他：FreePSA/Total PSA での前立腺肥大症と前立腺癌鑑別の検討. 臨床病理 51 : 969 ~ 973, 2003
- 8) Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG : Tumor-associated Forms of Prostate specific Antigen Improve the Discrimination of prostate Cancer from Benign Disease. 臨床病理 52 : 223 ~ 230, 2004
- 9) Javadpour N : Tumor markers in urological cancer. Urology 16 : 127 ~ 136, 1980