

Title	無腫瘍性乳頭異常分泌症例の診断：分泌液中CEA測定キット開発の経緯
Author(s)	弥生, 恵司
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 11-14
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23514
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

無腫瘍性乳頭異常分泌症例の診断

— 分泌液中CEA測定キット開発の経緯 —

弥生恵司*

乳癌発見のきっかけとなる症状の9割以上は乳房内の腫瘍（しこり）の触知である。

しかし、腫瘍を触知しないで見つかる乳癌も5～10パーセント存在し、これらは（腫瘍）非触知乳癌あるいは無腫瘍性乳癌とよばれ超早期の乳癌といえるものである。この段階で発見されれば組織学的に非浸潤癌の率が高く、リンパ節転移もほとんどみられないため完全治癒が期待でき、臨床的にその発見の意義は大きい。この非触知乳癌発見のきっかけは、①画像診断（マンモグラフィ、超音波検査など）上の異常所見②乳頭異常分泌③その他、で①②が圧倒的に多い。このうちマンモグラフィで発見される乳癌はいわば偶然の発見であり、最近のマンモグラフィ併用乳癌検診の普及により増加傾向にある。一方、乳頭異常分泌で発見される乳癌は、乳頭分泌という症状をもって乳腺外来を受診し発見されることが多く、診察者の関心度、理解度より施設間で発見率に大きな差がみられる。

それ故、乳腺の診察に当たっては、乳頭異常分泌ことに無腫瘍性の分泌症例に対しては慎重に対処し乳癌の見落としがないよう努める事が大切である。そこで本稿では、乳頭異常分泌の通常の診断法とわれわれが開発した分泌液中のCEA測定法について述べる。

1. 乳頭異常分泌とは？

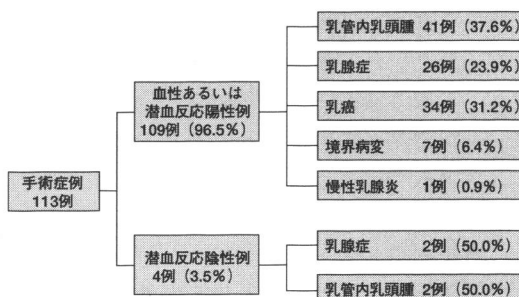
まず、乳頭異常分泌の定義であるが、異常分泌とは、非授乳期に自然に持続的にみられる乳頭からの分泌を意味し、その頻度は乳腺外来患者の5%前後である。

2. どのように診察するのか？

通常の乳腺外来診察と大きな違いはない。ただ腫瘍を伴う場合には分泌液の診断的価値は少ない。一方、腫瘍を伴わない場合は診断の対象は分泌液と分泌乳管に限定されるため診断に難渋することが多い。

- 1) 分泌液の性状：肉眼的には血性・漿液性・水様・乳様・膿様などに分類されるが重要なのは分泌液に血液が混じっていないかどうかである。乳癌では、分泌液はすべて潜血反応陽性を含め血性であることがわかっているため陽性例のみを以下の検査の対象にすればよい（表1）。

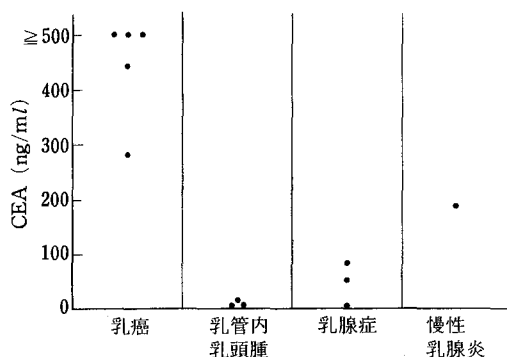
表1. 無腫瘍性乳頭異常分泌症例の分泌液の性状と基礎疾患（1985～2004.8）



- 2) 細胞診：分泌液の塗抹細胞診は一般に採取される細胞量が少ない上に、細胞変性が強いいためその陽性率は無腫瘍性の乳頭異常分泌症の場合30～60%とあまり高くない。乳管洗浄や蓄乳などの方法を用い陽性率の上昇はみられるものの、あまり信頼のおける診断方法とはいえない。

* 市立貝塚病院 顧問

図1. 乳頭異常分泌症例における分泌液中の CEA 値(第41回乳癌研究会発表, 1985年)



3) 分泌液中の腫瘍マーカー (CEA^{※注1}) の測定: 分泌液中のCEA測定の発想は海外を含めわれわれが最初で昭和60年阪大第二外科教室に在職中のことである。当時わが国では各種の腫瘍マーカーが報告され臨床に用いられていたが教室では主にCEAに関する研究が盛んであった。その影響もあり乳癌の診断にCEAが利用できないか検討していたが血液を検体とした場合CEAは進行・再発乳癌以外は早期癌の診断には全く役立たないことがわかった。同じ頃、以前から取り組んできた乳頭異常分泌の診断に行き詰っていたこともあり検体として分泌液ではどうだろうかという考えが閃いた。それは大腸癌早期発見のために糞便中のCEAを測定していた研究室の研究課題とも相通じるところがある。すなわち癌細胞が産生したCEAは血中に入ると大量の血液に稀釈され末梢血で測定したのでは検出レベルに達しないが乳頭分泌液は乳管上皮細胞の分泌物であり、その上皮から発生した癌細胞が産生したCEAは最初に、かつ高濃度に乳管内に放出されるはずであり、それがたとえ分泌液で稀釈されても、高濃度のまま検出されるだろうと考えた。そこでまず手持ち

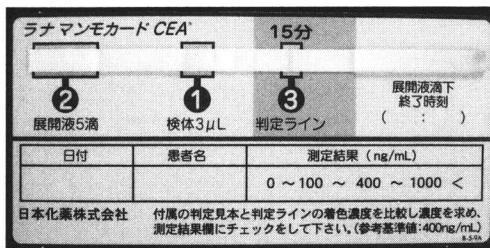
の抗体の中から乳癌に特異性の高い抗体を選別し免疫組織学的にチェックしてもらったところ一般乳癌の50%近くがCEA陽性であったのに対し、良性疾患はすべて陰性であった。次にこの抗体を用い、まず分泌を伴った有腫瘍性乳癌の分泌液中のCEAを測定したところ予想通り、高率に、かつ高濃度にCEAが検出され、対照とした良性疾患はすべて低値であった(図1)。その後症例もふえ、無腫瘍性乳癌も見つかり始めたが結果は変わらず分泌液中のCEA測定は分泌を伴った乳癌の補助診断法として有用であることを確信した。次にめざしたのは少ない検体量で誰にでも簡単に出来るキットの開発であり、そして完成したのが“マンモテック”である。このキットの診断能を検討する目的で多施設共同研究(代表世話人: 森武貞教授)が全国規模で行われた。その成績は感度73%特異度91%で、他の画像診断、細胞診などに比しはるかに優れていた(表2)。本キットは乳頭異常分泌の補助診断法として日常診療に広く用いられてきたが手技が煩雑であり、時間がかかるといった欠点があり、筆者らは、より簡便で短時間で結果が出る新しいキットの開発を某メーカーの試薬研究室と共同して手がけた結果“ラナマンモカードCEA”を完成した。本キットは11×5cmの大きさの反応板上でイムノクロマトグラフィー法による分泌液中のCEAを半定量的に測定する方法で定量法ともよく相関した。検体量は3 μ lと微量で15分という短時間で判定可能など利点が多く好評を得ている(図2)。分泌液中のCEA測定という診断法は全くオリジナルな発想にもとづく、日本発の診断法であると自負している。

表 2. 無腫瘍性乳癌における各診断法の sensitivity と specificity の比較

診断法	乳頭分泌液中 CEA	マンモグラフィ	乳管造影	細胞診
sensitivity	22/30 (73%)	2/22 (9%)	5/13 (39%)	6/21 (29%)
specificity	81/89 (91%)	61/72 (85%)	37/44 (84%)	71/72 (99%)

(森ら、1989年)

図 2. ラナモンカード CEA



4) 乳管造影

乳管を用いた検査法の代表で分泌乳管の性状・走行あるいは病変部位を知るのには有用な検査法であるが質的診断は困難との意見が多い。

5) 乳管内視鏡

最近普及してきた検査法である。細径の内視鏡を用い乳管内の病変を直接目で確かめ、検体を採取しようとする検査法である。乳管内乳頭腫のような良性疾患の診断・治療には貢献しているが、乳癌に対しては診断能の向上はみられるものの万能とはいえない。

6) 生検 (乳管腺葉区域切除術, microdochoectomy)

上記各種診断法により乳癌と診断されても最終の診断方法は生検である。本手技による生検で完全切除される乳癌症例もまれではない。われわれは生検の絶対適応として細胞診陽性、あるいは CEA 1000ng/ml 以上としている。

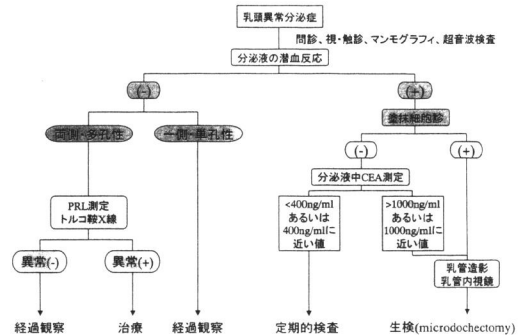
おわりに

無腫瘍性乳頭異常分泌の診断法は CEA 測定・乳管内視鏡以外に大きな進歩はみられず、診断に難渋することが多く、その為乳腺専門医でも敬遠しがちである。

しかし、乳頭分泌というはっきりとした症状があり、その中に超早期の乳癌がひそんでいる可能性を考えると慎重に対処せねばならない。また乳癌検診の触診やマンモグラフィ撮影中に乳頭分泌が見つかる例もあり、検診の場に潜血反応をみるための“ヘマスティックス”などを常備しておく配慮が必要なのではないだろうか。

参考までに無腫瘍性乳頭異常分泌症診断のフローチャートを図 3 に示す。

図 3. 無腫瘍性乳頭異常分泌症診断のフローチャート



文献

1. 弥生恵司：乳頭分泌液中 CEA とその臨床応用
乳癌の臨床, 7: 366 ~ 374.1992
2. 森 武貞 他：乳頭分泌中 CEA 測定用簡易キット
(MS - 1002) による診断能の検討,
乳癌の臨床 4: 99 ~ 103.1989

※注 1 CEA (Carcino Embryonic Antigen 癌胎児性抗原)

腫瘍マーカーの中では最も古く現在も臨床

で広く利用されている。消化器癌での陽性率は高いがそれ以外の癌（肺・卵巣・子宮・

泌尿器）でも陽性を示し乳癌においても高い陽性率を示す。

ガンの代表的な症状

ガンには特異的な症状はないものの、つぎのような代表的症状がいくつか考えられます。

●しこり・腫れ

からだの表面に近いところのできたしこりや腫れは、手で触れることができる場合があります。目で見て確認できる場合もあります。

乳ガンでは、乳房にほかの部分よりかたいしこりを触れることがあり、甲状腺ガンでは、くびの前側の部分にできたしこりを触れることがあります。

胃ガン、肝ガン、膵ガン、大腸ガンなどの腹部にできたガンでは、おなかにしこりを触れることがあります。

また、わきの下や腿のつけ根などのリンパ節が腫れてきて受診し、ガンが発見されることもあります。ただし、リンパ節の腫れは、ガン以外の病気でもおこってくるので、それだけで必ずしもガンとはいえません。

さらに、皮膚ガンの場合、目で見て異常に気づくことができます。痛みやかゆみのないできものが発生して、比較的短時間の間に、大きさ・色・形などの変化がおきた場合や、いつまでも治らない潰瘍が皮膚にできていたら、早く皮膚科医を受診しましょう。

●出血

ガン細胞からの出血は、ガンの種類や発生した部位によっていろいろな症状となって現われてきます。代表的なものは、血痰、吐血・喀血、血便・血尿などですが、これらの症状はガン以外の病気でもおこるため、やはりこれだけでガンとは診断できません。

〈血痰、喀血、吐血〉肺ガンが進行してくると、少量の血痰が連日出るようになります。喀血も肺ガンなどで現われる症状です。吐血・下血は胃ガンなど消化器にできたガンなどでおこってきます。

〈血尿〉血液（赤血球）が混じっている尿

を血尿と呼び、含まれている血液の量が多く、見た目にも血尿とわかる肉眼的血尿と、血液の量がわずかで、尿を顕微鏡でしらべなければわからない顕微鏡的血尿とがあります。

このうち自覚できるのは肉眼的血尿だけです。腎臓、膀胱などの尿路系にガンが発生すると、血尿が現われてきます。とくにいったん現われた血尿が短時日のうちに消えてしまい、半年以上もたってから再発する場合は泌尿器にガンが発生していることを知らせる信号のことがあります。

血尿に気づいたら、すぐに泌尿器科医を受診してください。

〈下血や血便〉大腸ガンの代表的な症状です。肛門に近い直腸や下行結腸の場合は、見た目にもわかる出血となって現われますが、肛門から遠い上行結腸や胃からの出血では、黒っぽい便として出るだけで、なかなか血便とは気づかないことが多いものです。

〈不正性器出血〉女性性器のガンで現われる不正性器出血は、月経による出血とまちがわれることがよくあります。ふだんから、生理のサイクルとそのときの特徴をよく知っておくことが必要です。

●痛み

ガンの病巣が骨・筋肉・神経をおかしたり、神経を圧迫したりすると、いろいろな痛みが起こってきます。

食道ガン、肺ガンなどでおこってくる胸痛、脊髄腫瘍などでおこる背部痛や腰痛、消化器のガンや女性性器のガンでおこってくる腹部の痛みなど、痛みはガン特有の症状ではないものの、もっとも強く自覚できる症状です。

いままでに感じたことがない痛み、時間を追って痛みが強くなる場合などは、ガンをはじめ重い病気の症状のことがあるので、早く医師の診察を受けましょう。