



| | |
|--------------|---|
| Title | 婦人科癌と腫瘍マーカー |
| Author(s) | 奥平, 吉雄 |
| Citation | 癌と人. 2001, 28, p. 9-12 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/23774 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

婦人科癌と腫瘍マーカー

奥平吉雄*

はじめに

本書『癌と人』を読んでおられる方々は既にこの腫瘍マーカー（以下マーカーと略します）という言葉をご存知の方が多いと思います。事実現在では既に30種類を超えるマーカー検査が癌診断の補助として、あるいは癌治療のモニターとして日常診療、特に癌診療に広く活用されています。特に癌診療にと申しますのは後にも述べますが、マーカーの種類によっては良性の腫瘍、あるいは非腫瘍性の疾患（例えば子宮内膜症）や、月経、妊娠、喫煙などでも数値が上昇することがあるからです。本文ではマーカーというものの基本的な知識、婦人科でよく利用されるマーカー、その数値の読み方、そして実際どういうふうに応用されているかなどを述べてみたいと思います。

マーカーとはどういうものか

マーカーには、難しい表現になりますが腫瘍特異物質と腫瘍関連物質があります。最も理想的なマーカーといいますと決まった悪性腫瘍のみで産生される物質で（つまり正常細胞や良性の疾患では産生されない）、それが流血中に入り血液または尿の検査で測定できるものということになります。（これを腫瘍特異物質と呼びます）しかし現在ではそのような理想的なマーカーはありません。したがって一般的には普通の健康な人の血液中にも認められますが、悪性腫瘍患者で有意に高い頻度で、そして高い数値で検出される物質（これらを一括して腫瘍関連物質と呼びます）がマーカーとして利用されているというのが現状です。

主な腫瘍マーカー

マーカーとして広く利用されている代表的なものに α 胎児蛋白（AFP：アルファフェトプロテイン）、癌胎児性抗原（CEA：カルチノエンブリオニックアンチゲン）、胎盤蛋白（SP₁：妊娠蛋白）、細胞膜糖鎖抗原（CA-125、CA-19-9、SLX、STN）、サイトケラチン-19フラグメント（シフラ）、前立腺特異抗原（PSA：プロステイトスペシフィックアンチゲン）などがあげられます。これらのマーカーのうち婦人科領域でよく利用されているものだけを婦人科臓器別に示しましたのが表1になります。

マーカーの基準値について（カットオフ値）

検査の結果得られた測定値を評価する基準数値を示すものにカットオフ値という表現があります。端的に言いますと、陽性と陰性の境となる数値のことで、つまり悪性腫瘍と良性疾患を鑑別するために多数の測定結果から割り出された値がカットオフ値として用いられています。

癌の種類に対して特異性を持った臓器選択性マーカーと複数の癌に出現する汎用性マーカー

臓器選択性といいますのは例えば表1の腫瘍の項に示しましたように、乳癌に特異性が高いものとしてCA15-3というマーカーがあり、SCCというマーカーは子宮頸癌のうち最も多いタイプの扁平上皮癌の場合に有意に高い頻度で検出されるということです。一方、いろいろな種類の癌でときに共通して検出されるマーカーがありますが、これを汎用性マーカーと呼んでおります。例えばCEAやTPAなどがこれに相当します。例をあげますとCEAは子宮頸癌や乳癌で時に検出されますが、ほかに肺癌や

*帝国ホテルクリニック婦人科

表1

| 癌の種類 | | よく利用される腫瘍マーカー | | | | | | | | | | |
|------|---------|---------------|-----|--------|--------|-------|--------|-----|-----|-----------------|-----|-----|
| 腫瘍 | | SCC | NSE | CA15-3 | CA19-9 | CA125 | CA72-4 | AFP | hCG | SP ₁ | LDH | SLX |
| 乳癌 | | | | ● | | | | | | | | |
| 子宮頸癌 | 扁平上皮癌 | ● | | | | | | | | | | |
| | 腺癌 | | | | | ● | | | | | | |
| 子宮体癌 | | | | | | ● | ● | ● | | | | |
| 卵巣癌 | 一般的なタイプ | | | | ● | ● | ● | | | | | ● |
| | 特殊なタイプ | ● | ● | | | | | ● | ● | | ● | |
| 絨毛癌 | | | | | | | | | ● | ● | | |

大腸癌でもしばしば高い数値を示します。

て考える必要があるというわけです。

偽陽性の問題

多くのマーカーは腫瘍だけで産出されるものではないことは既に述べました。おかしな表現ですが、腫瘍マーカーは腫瘍でない場合でも高い測定値を示すことがあります。これが偽陽性の問題です。いろいろなマーカーと偽陽性を示す疾患を表2にまとめてみました。例えばCA-125を例にとりますと測定値は卵巣癌で陽性となるばかりでなく、子宮内膜症とか月経中、妊娠中にもカットオフ値を越える高い値を示すことがよく知られています。またCEAの値も加齢とか喫煙などでカットオフ値を越えることがあります。したがって各マーカーが高い値を示した時は必ずこの偽陽性の問題を念頭に置い

表2 婦人科でよく利用される腫瘍マーカーと偽陽性を示す疾患

| 腫瘍マーカー | 偽陽性例 |
|--------|---------------------------|
| CA125 | 月経 子宮内膜症 腹膜炎 胸膜炎 妊娠 |
| CA19-9 | 膵炎 肝胆道系疾患 成熟奇形腫 内膜症性嚢胞 |
| CEA | 消化器系疾患 加齢 喫煙 |
| hCG | 妊娠（加齢） |
| AFP | 肝疾患 妊娠 |
| SCC | 皮膚疾患 呼吸器系疾患 |

マーカーはどのように利用されるか

1) 癌検診にマーカー測定は有効か

では婦人科癌の早期発見のためのいわゆる定期検診にマーカー測定がすぐれた結果をもたらすかという問題になりますが、現在ではこのようなスクリーニングに利用しても癌の早期発見という見地からはほとんど有用性がないと考えられております。例えば日本の女性に多いタイプの子宮頸癌（特に扁平上皮癌）の早期発見のためにSCCというマーカー測定だけを施行してもあまり意味がないということです。つまりごく初期の癌（いわゆる0期ガン）ではこのマーカーが有意に高い値を示すことはまずないということです。一方、子宮頸部の細胞診を行えば99%の確率で癌を発見出来ます。私は現在ある人間ドックで婦人科検診を行っておりますが、検診を受けられる方の中には婦人科検診はどうも抵抗があるので腫瘍マーカーという血液検査だけで代行しようとする方が時々おられます。これの方々には腫瘍マーカーというものの内容、特にスクリーニングにおけるその有用性についてよくお話して理解して頂くよう努めております。極端に申しますとマーカー測定値が高値を示した場合、まんがいちそれが癌であったとしますと、その癌はすでに結構進行した状態にあるといっても過言ではありません。

2) マーカーを用いて良性か悪性かの区別は出来るか

このてんにつきましては先に述べました癌でないのに陽性の結果を示す偽陽性疾患があることをつねに念頭において判定しなければならないのですが、1種類だけのマーカー測定ではなかなか判断しにくいことがあります。この時は複数のマーカーをうまく組み合わせることにより精度を上げるようにします。ふつうにはマーカーのみならずその他の検査、例えばCTやMRIなどの画像診断法を併用して良性、悪性の判定を行います。もちろん診断の決定にはその部分から一部組織を切りとって顕微鏡による癌の確認（これを生検と呼びます）によってされることはいうまでもありません。

3) どの臓器からでた癌かという問題

マーカーによっては比較的高い精度でどの臓器から発生した癌かを推定することができます。例えば絨毛癌マーカーとしてのhCGや子宮扁平上皮癌のSCCなどがこれにあたります。

4) マーカーが最も有効に利用できるのはどんな場合か

たとえばCA-125というマーカーが高い数値を示した卵巣癌の治療を行った場合を例にとってみますと、手術により卵巣癌が完全に摘出されたとすれば、しばらくすると当然のことながらマーカーCA-125の値はカットオフ値以下に下がります。しかし完全にとり切れない時、マーカー値は少し下がりますが経過を追ううちに癌が再燃してきますと再び測定値は上昇してまいります。したがって定期的にマーカーを測定することにより癌の再発を早めに知ることができますので治療の指標として大いに役に立つというわけです。

現在では進行した卵巣癌に対して抗癌剤治療を行う際、癌の治療効果をよく反映してくれるCA-125の測定は不可欠の検査となっております。

婦人科におけるマーカーの選び方

1) 乳癌

乳癌では血液マーカーとしてCA15-3, CEAなどが一般的に活用されますが、進行が速くて再発率の高い乳癌の際利用されるマーカーにC-erbB-2があります。

2) 子宮頸癌

子宮頸癌には2つのタイプ、すなわち頸部扁平上皮癌（約90%）と頸部腺癌（約10%）がありますが、扁平上皮癌の場合選択されるマーカーはSCCで、腺癌の場合はCA-125が利用できます。またCEAは両方のタイプで陽性となることがあります。しかしあまり頻度は高くありません。

3) 子宮体癌

子宮体癌には特異性の高いマーカーはありませんが、表1に示しました3つのマーカーを併用しますと約半数において単独、または複数が陽性を示したというデータがあります。

4) 卵巣癌

卵巣には実にさまざまな悪性腫瘍が発生しますが、CA-125は卵巣癌マーカーの中心的なものとなります。（CA-125のカットオフ値は35u/ml）特に表1で一般的なものと書いてあります卵巣癌によく利用されます。またCA-125と少し性格の異なるCA72-4やSLXも時に測定されることがあります。

5) 絨毛癌

極めて有用性の高いものに絨毛性ゴナドトロピン（hCG）があります。

マーカーが偽陽性を示すもの

偽陽性と関係する最も一般的なマーカーはCA-125です。表2にも示しましたようにCA-125は月経時、妊娠中にも高い値を示します。特に妊娠初期、あるいは分娩後の1～2週間は高い数値を示します。妊娠によって血液値が上昇しないものにCEA, SCC, CA19-9, TAPがありますので、妊娠中にはこれらのマーカーを利用します。また非腫瘍性の疾患のうちマーカーCA-125が高い測定値を示す代表的なものに子宮内膜症、良性の腫瘍では子宮筋腫をあげることができます。両者ともに不妊症との

関わりで見逃せない疾患ですが、特に子宮内膜症はここ10年で著しく増加しています。(その発生原因は定かではありませんが、環境ホルモンが何らかの関係をもつという可能性が指摘されています) この子宮内膜症の治療効果をみるのにしばしばCA-125値の推移が利用されます。

おわりに

今回は多少複雑でありクリアカットでない記述になってしまいました。たしかにマーカーについてはその選択とか組み合わせの問題、偽陽性を含めた臨床応用面での有用性の問題ある

いは保険診療では多種類のマーカーを利用できないとか、癌のスクリーニングにマーカーを使うことはできないという制約などがあります。現在腫瘍マーカーの役割は、診断においては画像診断の補助的な役割に過ぎないものであり、むしろ主たる利用法としては癌治療後の再発を早く見つける、あるいは治療効果を見ていくモニターとしての役割にその価値があると思われます。くり返しますが婦人科の診療はいやだからマーカー検査で代行しようという考えは捨てて下さい。早期癌で陽性となる腫瘍マーカーはありません。

これからのガン予防

●ガンを遠ざけるライフスタイルを

ガンの一次予防として、一つには、禁煙、節酒、減塩、節脂肪、そして緑黄色野菜、魚介類などを積極的に摂取するといった、ガンを遠ざけるライフスタイルが普及することが望まれます。

つまり、発ガンを促進する活性酸素かつせいさんそなどのラジカルを減らし、それを抑制するベータ・カロチンや、ビタミンCのような抗酸化剤こうさんかざいの摂取を最大にしようとする、いわば通常兵器による予防です。もう一つは、DNA診断にもとづく遺伝子工学戦略を活用する、新兵器による予防があります。

このうち、ライフスタイル対策は、今すぐにでも実行でき、しかもわずかな費用できわめて大きな効果が期待できる予防法です。また、ガン抑制遺伝子P53の異常をきたす確率は、喫煙総本数が多いほど高くなるということも明らかにされたので、ライフスタイル対策の中軸である「禁煙によるガン予防」の根拠が、新しい遺伝子研究でさらに強化されたといえるでしょう。

したがって、来世紀にかりに新兵器によるガン予防時代が訪れても、ライフスタイル対策の重要性は不変です。新兵器登場をただ待つだけでなく、低費用で十分効果が期待でき、いますぐ実践できる、通常兵器によるガン予防、つまりライフスタイル操作によるガンの一次予防を強力に推進すべきと思われます。

●「ガン予防十二か条」の実行を

ライフスタイルをくふうするのに、国立がんセンターの提唱する、「ガン予防十二か条」も参考になります。要するに、菜食、禁煙(それに減塩、節酒、節脂肪)のような「的を射た」一次予防を強力に実行することによって、わずかな費用で意外なほどの効果をあげることが期待できます。

ガンウイルスの研究やガン遺伝子、抑制遺伝子などの基礎的研究が精力的にすすめられます。それらの研究の成果によって、ガンを根絶する新兵器の開発が期待されますが、それを待つまでもなく、現世代のガンの抑圧は、いわゆる「通常兵器」で十分に可能なのです。

小川一誠 監修 — 「ガンの早期発見と治療の手引き」より引用 —
田口鐵男