シンポジウム がんの診断と治療 最近の進歩

I. 診断 1. 腫瘍マーカー (1) 話題の腫瘍マーカー

金沢大学医学部第一内科 服部 信

腫瘍マーカーは、細胞融合による単クローン抗体作製の成功がきっかけとなり、多くの種類が発見されるようになった。話題の腫瘍マーカーの名称に適しないものも多数で、その全容を紹介することは不可能であり、我々の肝、胆、膵領域の成績を記し、その進歩の一端を明らかにしたい。

肝細胞癌については、1960年ソ連のAberevによる α -フェトプロテイン（略してAFP）の発見が、最近における腫瘍マーカー研究の導火線となった点は周知の事実である。しかし同時に、肝炎、肝硬変においても低値では検出されることより、血清AFP値が10ng/ml以下が正常例であるが、肝細胞癌としてのcut-off値は200ng/ml又は400ng/mlで、その間に肝炎、肝硬変又肝細胞癌が存在し、その臨床的応用価値に若干の問題を投げかけた。

AFPは糖鎖を含む蛋白であり、con A、LCA、E-PHAの3種のレクチンが、その結合性の点で、肝細胞癌AFPはcon A非結合率が、肝硬変と同様に低く、肝転移、ヨークサック腫瘍AFPと区別され、LCA結合性の点では、肝細胞癌と肝硬変は鑑別でき、E-PHAとは、肝細胞癌AFPは中等度に反応するので、この3種のレクチンとの反応性の差より、肝硬変、肝転移、ヨークサック腫瘍と高い確率で区別でき、かつ早期の肝細胞癌の発見にも有用である。AFPの注目すべき研究の一つといえよう。

澤武ら、児島らは、肝細胞癌に特異性の高い novel- γ -GTPについて既に報告した。novel- γ -GTPは、血清 γ -GTP 100IU/ml以上の肝細胞癌の

症例で高率に検出される。又既にWarnockにより、variant alkaline phosphataseが報告され、肝細胞癌に比較的特異性が高く検出される。実験肝癌を中心に、村松ら、佐藤らにより、グルタチオンSトランスフェラーゼのanionic formの研究が進められている。

1984年Liebman¹⁾は、肝細胞癌に特異性の高い異常プロトロンビン（protein induced by vitamin K absence or antagonist-II略してPIVKA-II）の存在並びに肝細胞癌で高率に検出されると報告した。我国では血液凝固異常の研究から、1984年熊本大学本原らにより異常プロトロンビンの研究が発表され、さらにEIAの開発へと展開した。現在エーザイ株式会社との共同研究で登場したEIA法による定量法を用い、我国で肝細胞癌のPIVKA-IIの成績がまとめられている。図1は教室大溝の成績を示す。PIVKA-IIは、肝細胞癌において58%に異常高値を示し、慢性肝炎で3%、肝硬変で3%、急性肝炎、劇症肝炎で0%、原発性胆汁性肝硬変では29%、肝転移12%、他の癌6%の異常高値の成績であった。原発性胆汁性肝硬変では、肝内胆管閉塞機序と関係深く、すなわち、黄疸例にPIVKA-IIが出現し、他の癌でも膵頭部癌で出現を認めた。

図2にPIVKA-IIとAFPの同時定量の成績を示す。肝細胞癌症例において、両者に相関のないことが明らかである。AFP低値又は陰性肝細胞癌の検出に役立つ。AFP 200ng/mlを一応cut-off値とすると、AFPとPIVKA-IIの両者を定量すること

Symposium on diagnosis and treatment of cancer. Recent progress.

I. Diagnosis. 1. Tumor marker (1) Main topics of tumor marker

Nobu HATTORI, The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

	0.13	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	阳性率 (%)
肝细胞癌 n=55	+++++	+++++	++	++	+	++	++	58
肝硬化 n=40	+++++	+						3
慢性肝炎 n=35	+++++	+						3
急性肝炎 n=5	++							0
胆汁性肝炎 n=2	+							0
原发性胆汁性肝硬化 n=14	++	+	+	+		+		29
转移性肝癌 n=12	++		+					9
胰腺癌 n=18	+++++	+++++					+	6
对照组 n=30	+++++	+++++						0

図1. 悪性ならびに良性疾患におけるPIVKA-II値 (E-1023)

図2. 肝細胞癌におけるPIVKA-II値とAFP値との関係

により、74.5%の肝細胞癌を検出しうることになる。しかし、図3に示すように、肝細胞癌の病巣の直径と、PIVKA-IIの定量値を対比すると、PIVKA-II異常高値例はすべて直径2cm以上の肝細胞癌に限られることが分かる。PIVKA-IIのcut-off値設定の問題を含めて、小肝細胞癌発見の可能性をさらに追及したい。

PIVKA-IIは、ビタミンK欠乏時血中に出現するので、ビタミンKを欠乏し易い閉塞性黄疸においては、血清総ビリルビン値5mg/dl以上になると、肝細胞癌なくして出現する。原発性胆汁性肝硬変、膵頭部癌、胆管癌に出現するのはこのためである。

このように、肝細胞癌の代表的腫瘍マーカーだけを考えても、実に多くの種類が発見されている。これら多数の腫瘍マーカーのどの組合せ (combi-

図3. 肝癌の大きさとPIVKA-II値との関係

☒ 4

U : 未消化
B : B 酵素処理
H : H 酵素処理

nation assay) が一番臨床的に有意義が選択する時代に入った。

肝細胞癌は、慢性肝炎、肝硬変の経過追跡中に診断されてくる例が大半で、両疾患、特に肝硬変は肝細胞癌の高危険群である。一方、慢性肝炎、肝硬変では、各種腫瘍マーカーの血中出現率がかなり高い。AFP, CA-50, DU-PAN-2などである。その理由に関し今後検討の必要がある。

従来腫瘍マーカーは、主として血清中の定量値が論ぜられてきたが、近年若干の変貌を遂げつつある。特に癌巢を始めとする組織内腫瘍マーカー局在の広く行なわれるようになった。又癌培養細胞における検出も勿論行なわれる。

腫瘍マーカーは、単に発見される種類が激増さ

れているのみでなく、質的にも拡大し、様相が変わりつつある。例えば、癌の生化学的研究から、酵素、ホルモン、糖鎖抗原、血液型物質などが、分子生物学的研究としては、発癌遺伝子、癌増殖因子などが、発癌ウイルスの方向から、B型肝炎ウイルスDNA、又ATLウイルス構造などが、新しく腫瘍マーカーの一群に加わり、その範囲は膨大になってきた。

肝細胞癌の発癌遺伝子の検討として、教室の元

雄は、PLC/PRF/5細胞を用い、c-abl, c-fes, c-fms, c-Ha-ras, c-ki-ras, c-sis, c-mycが検出される成績を示した。

肝細胞癌とウイルス肝炎の関連については早くより討論されているが、今日なおB型肝炎ウイルスが発癌ウイルスと断定されていない。しかし、図4に示すように、肝細胞癌組織にてB型肝炎ウイルスDNAが肝細胞DNAの構造の中に組み込まれている。この成績はSouthern blot hybridization

図5. 悪性疾患における血清DU-PAN-2値と陽性率

図6. 良性疾患における血清DU-PAN-2値と陽性率

法による。パターンは症例により異なる。その詳細な解析が急がれている。

肝細胞癌における各種の腫瘍マーカーについて記したが、一つの癌で多数のマーカーの存在が認められた。

近年における腫瘍マーカーの最大のヒットは、1979年KoprowskiらによるCA 19-9の発見である。CA 19-9以外にも膵癌の腫瘍マーカーが少し開発されてきている。その一つは、1982年Metzgarにより報告されたDU-PAN-2である。以下に澤武の成績をまとめる。図5にDU-PAN-2の消化器癌における成績を示す。膵癌において50%の陽性率を認める。肝、胆道系悪性腫瘍においても陽性率が高い。しかし図6に示すように、急性肝炎急性期、慢性活動性肝炎、非代償性肝炎などにおいて陽性率の高い難がある。T分類からすると、図7に示すように、T₂で既に高率に陽性となる。図8は、

図7. 膵癌の大きさと血清DU-PAN-2値

DU-PAN-2とCA 19-9の相関を示す。相関係数は0.334である。

CA 125は、1983年米国Bastにより、卵巣癌の腫瘍マーカーとして報告され、既にルーチン化されている。CA 125はまた、肝、胆、膵、肺の悪性腫瘍においても、陽性率は高い(図9)。膵癌において、CA 125とCA19-9の対比した成績を図10に示

図8. 血清DU-PAN-2値とCA 19-9との関係

図9. 各種悪性疾患におけるCA-125値と陽性率

図10. 膵癌における血清CA-125値とCEA値

す。相関係数は0.183である。

このように膵癌を例にとっても、CA19-9以外にも若干発見されつつあり、その優劣とcombination assayの要が検討されよう。

これに対し、CEAのように、癌全体のスクリーニングをねらった腫瘍マーカーも存在する。

腫瘍マーカーの応用価値は、治療効果の判定のモニターである。診断よりむしろその点が重視されるマーカーもある。又病態の進展、予後判定のモニター役となる腫瘍マーカーもある。腫瘍マーカーは、これを応用する側の研究者により、その利用目的に従って、その利用価値を徹底的に追求される時代に入り、利用価値の乏しいマーカー、又は他のマーカーに比し、利用価値に劣るマーカーは、情容赦なく切捨てられるようになりつつある。

一面において治療への応用も展開されつつあるが、実力を発揮するのはこれからであろう。