

腫瘍マーカーの読み方

東京慈恵会医科大学
産婦人科講師 同・助手
落合 和徳 平間 義昭

はじめに

腫瘍マーカーとは「細胞が作るか、または癌の存在に反応して他の生体細胞が作る物質で、それを生体由来の試料内に検出することができ、癌の存在、部位、種類や進行度を示す指標となるもの」と定義されており、癌のスクリーニング、腫瘍の良悪性の鑑別、癌の治療効果の判定、follow upにおける再発の発見、に用いられている(表1)。

(表1) 腫瘍マーカーの役割

1	悪性腫瘍の早期診断またはスクリーニング
2	腫瘍の良、悪性の鑑別
3	癌の進行度や予後再発の推定
4	発生臓器 および組織型の推定
5	治療効果の判定
6	再発の早期発見

モノクローナル抗体作成法の開発により、腫瘍マーカーに関する研究が急速な進歩を遂げ色々な腫瘍マーカーが開発されてきたが、未だに悪性細胞に特異的な腫瘍抗原を見出すには至らず、現在のところは複数項目の腫瘍マーカーを組み合わせ、いわゆるコンビネーションアッセイ法で成績の向上を図っているのが現状である。

現在使用されている腫瘍マーカーの種類は極めて多いが、これらはその産生機序と生物学的機序から表2のように分類される。

本稿では、腫瘍マーカーの基礎的な事項を整理し、あわせて実地臨床に役立つ臨床的事項についても述べる。

(表2) 腫瘍マーカーのグループ分類

1	胎児性蛋白
2	胎盤蛋白
3	免疫グロブリンとそのフラグメント
4	酵素アイソザイム
5	細胞膜糖鎖抗原
6	ホルモン、アミン
7	癌遺伝子と遺伝子産物
8	ウイルス抗原
9	これらに対する抗体
10	その他

腫瘍マーカーの基礎知識

腫瘍マーカーの測定能力を評価するための指標に感度 (sensitivity), と特異性 (specificity) がある (表3). 感度とは, 癌患者の中で腫瘍マーカー陽性であるものの率, すなわち, 癌を癌として検出する能力である. 特異性とは非癌患者の中で腫瘍マーカーが陰性であるものの率, すなわち, 非癌を非癌として識別する能力である.

(表3) 感度(sensitivity), 特異性(specificity), 正診率(accuracy)

	担癌	非癌
腫瘍マーカー陽性	A	B
腫瘍マーカー陰性	C	D

A : true positive B : false positive C : false negative D : true negative
 感度(sensitivity) = $(A/A+C) \times 100\%$
 特異性(specificity) = $(D/B+D) \times 100\%$
 正診率(accuracy) = $[(A+D)/(A+B+C+D)] \times 100\%$

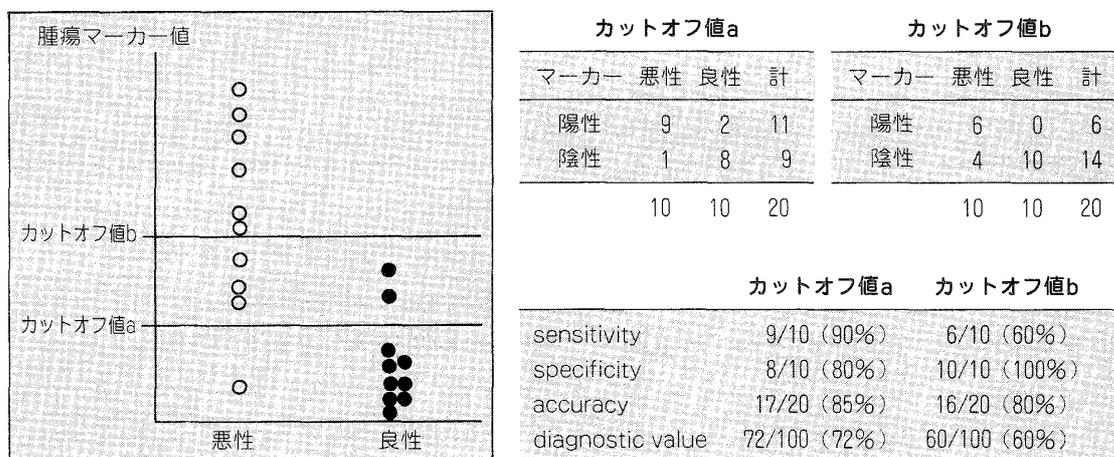
感度, 特異性ともに高いほど優れた腫瘍マーカーと言えるが, 感度と特異性はカットオフ値 (正常域上限値) に依存しており, カットオフ値を低く設定すれば感度は上昇し, 特異性は低下する. 逆にカットオフ値を高く設定すると特異性は上昇するが感度は低下してしまう (表4). このような関係を trade off の関係と言う. 最終的な腫瘍マーカーの評価は正診率 (accuracy) すなわち全症例の中で真の陽性例と真の陰性例が占める割合か, または診断効率 (diagnostic value) すなわち感度×特異性で示される.

(表4) カットオフ値による各指標の変化

	true positive	false positive	true negative	false negative	sensitivity	specificity
cut off値(↑)	↓	↓	↑	↑	↓	↑
cut off値(↓)	↑	↑	↓	↓	↑	↓

(木村英三:1995 文献3より一部改変)

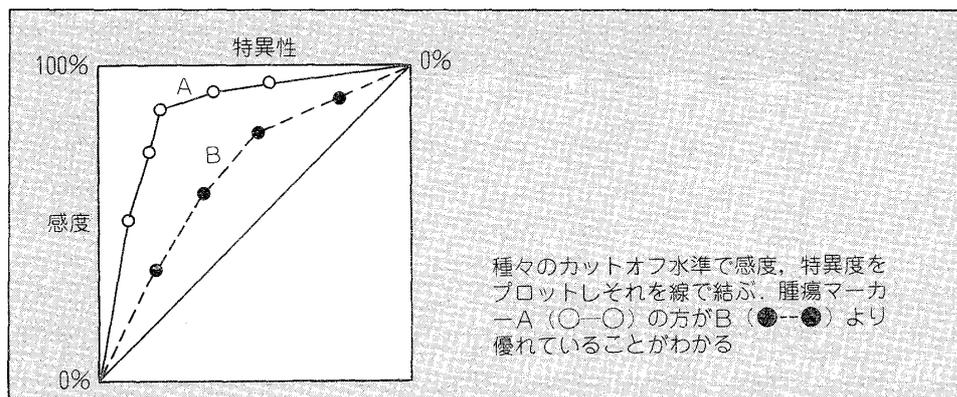
実例を図1に示すが, ある腫瘍マーカーのカットオフ値を a とした場合, 感度は90% であるのに対し, b に上昇させると感度が60%に低下することがわかる. 一方, 特異性は



(図1) カットオフ値の変化による感度, 特異性の変化

80%から100%に上昇する。正診率，診断効率は，カットオフ値を a とした場合はそれぞれ85%，72%であるが， b に上昇させるとそれぞれ80%，60%と低下し，カットオフ値 a の方が b よりも正診率，診断効率ともに良いことがわかる。

Trade off の関係を逆に利用して最適なカットオフ水準を設定したり，腫瘍マーカーの測定能力を検討するのに ROC 曲線 (relative operation curve) が使用される (図2)。ROC 曲線は縦軸に感度を，横軸に特異性をとり，種々のカットオフ水準での感度および特異性をプロットし線で結んだものである。したがって，有用な測定系では，感度，特異性ともに100%に近い値を示すわけで，左上方へ突出した曲線となる。



(図2) ROC曲線

腫瘍マーカーの分類と特徴

腫瘍マーカーには多くの種類があるが，この中でも種々の腫瘍で出現する組織特異性の低い一般的マーカーと，ある腫瘍に特異的に出現する特異性の高いマーカーがあり，これらを組み合わせることでスクリーニング的要素と disease oriented なマーカー両面の特徴を生かすことができる。

組織特異性の高いマーカーには，CA125に代表される糖鎖 (糖蛋白) 抗原系のマーカーや，扁平上皮癌に対する SCC，絨毛癌に対する HCG，卵黄嚢腫瘍に対する AFP が挙げられている。また，種々の腫瘍で出現する特異性の低い一般的な腫瘍マーカーには，CEA，TPA，BFP，Ferritin，IAP などが含まれる。とくに IAP，TPA は，腫瘍に対す

(表5) 腫瘍マーカーと疑陽性疾患

腫瘍マーカー	疑陽性疾患
CA125	妊娠，子宮内膜症，胸膜炎，腹膜炎，月経，腹水
CA199	皮様嚢胞，膵炎，肝，胆道系疾患
HCG	妊娠
CEA	肝，胆道系疾患，消化管ポリープ，高齢者，喫煙，膵炎，甲状腺機能低下
SCC	皮膚疾患 (天疱瘡，乾癬)，呼吸器疾患
IAP	肝疾患，炎症
AFP	妊娠，慢性肝炎，肝硬変
BFP	肝疾患，妊娠
SLX	呼吸器疾患，妊娠
STN, CA724 CA54/61	呼吸器疾患，肝疾患
TPA	妊娠，炎症

注1 妊娠で増加しないものにCEA, SCC, IAP, CA199, STNなどがある

る宿主側の反応であり、宿主側マーカーとして意味がある。BFPは、従来の腫瘍マーカーよりも早期に高い傾向を示し、早期癌の検出における有用性が指摘されている。いずれにしても、現時点では癌に100%特異的な腫瘍マーカーは存在せず、その判定には、種々の疑陽性疾患を念頭におかなくてはならない(表5)。現在では診断率の向上のため特異性の高いマーカーと一般的マーカーや相関性の低い複数の特異性の高いマーカーを組み合わせる、いわゆるコンビネーションアッセイを行っている。表6に、コンビネーションアッセイにおける一般的な腫瘍マーカーの組み合わせを示した。

(表6) 腫瘍マーカーの選択

		組織選択マーカー	一般的マーカー
卵巣癌	上皮性	コア蛋白抗原(CA125, CA130, CA602) 母核糖鎖抗原(CA724, CA54/61, STN) 基幹糖鎖抗原(CA199, SLX)	CEA BFP TPA Ferritin IAP
	胚細胞性	CA125, AFP, HCG	
	性索間質性	LDH, Androgen, Estrogen	
	転移性	CA125, CEA	
	皮様嚢胞悪性転化	SCC, CA199	
子宮癌	扁平上皮癌	SCC	
	頸部腺癌	CA125	
	体癌	CA125, CA199, CA724	
膣, 外陰癌		SCC	
卵管癌		CA125	
絨毛癌		HCG, HCG β , SP1	

注1 コア蛋白抗原(CA125, CA130, CA602)は、非粘液性上皮性腺癌で陽性率高く、母核糖鎖抗原(CA724, CA54/61, STN)およびCA199は粘液性腺癌で陽性率高い。SLXは癌特異性は高いが組織型での陽性率の差はない。

終わりに

腫瘍マーカーを読むうえで、感度、特異性などの基礎的事項の理解は重要である。そのうえでコンビネーションアッセイの方法など実際的なことを修得し、日常臨床に役立てて欲しい。

《参考文献》

- 1) 落合和徳, 高倉 聡, 川嶋正成, 待木信和. 婦人科悪性腫瘍診察における腫瘍マーカーの選び方. 産婦人科の実際 1993; 42: 753
- 2) 寺島芳輝, 木村英三, 小林重光. 産婦人科における腫瘍マーカーの使い方. 日本医師会雑誌 1995; 114: 1175
- 3) 木村英三, 寺島芳輝. multiple testing (combined assay). 図説産婦人科 VIEW-18. 東京: メジカルビュー社 1995; 44