日消外会誌　27（3）：743～752，1994年

特別講演

腫瘍マーカーの臨床応用

国立がんセンター中央病院薬物療法部
大　倉　久　直

腫瘍マーカーの臨床的意義は高危険度群患者の追跡，がん診断の補助，がんの生物学的特性の鑑別，進行度と予後の推定，治療経過の観察と再発の発見などにある．消化器がんには多数の腫瘍マーカーがあるが，早期診断に有用なものはない．唯一，肝細胞癌が慢性ウイルス性肝炎と肝硬変症は血清 α_1-fetoprotein（AFP）と prohrombim inhibitor produced by vitamin k defficiency（PIVKA-2）の定期的な測定で比較的早期に診断される．また，術前血清マーカー値が独立の予後因子であることが証明された．胃や食道では産生腫瘍マーカーやがん遺伝子の過剰発現から予後不良のがんが診断できる．治療効果判定には定期的な定量測定が有効であり，血中半減期と治療後の最低レベルが治療の根治度を，術後の増加が再発の前兆を示す．

がん遺伝子，抑制遺伝子と遺伝子産物が腫瘍マーカーとして利用され，糞便抽出液や膵液の検査で早期診断が可能となろう．

Key words: tumor marker, serum diagnosis of cancer, prognostic factor of cancer, monitoring of cancer patients, cancer specificity and sensitivity

緒　言

消化器癌にはアルファフェトプロテイン（α_1-fetoprotein；以下，AFP と略記）[1]，がん胎児性抗原（carcinoembryonic antigens；以下，CEA と略記）[2]，シアリルルイスA糖鎖抗原（carbohydrate antigen CA19-9；以下，CA19-9と略記）[3]をはじめとして有用な血清腫瘍マーカーが少なくない．しかし，これら血清診断薬は，主として進行消化器癌の診断の補助と治療経過のモニターに利用されるものであって[4)5]，早期診断における血清マーカーの占める比重は大きくはない．本論文では1～6章で総論として腫瘍マーカーの特性を述べ，次いで7～13章では消化器癌診療の諸場面での腫瘍マーカーの有用性と限界を，終章ではがん遺伝子や遺伝子産物を含む新しいマーカー研究の動向について述べる．

1. 腫瘍マーカーの定義
2. 腫瘍マーカーの体内分布と代謝
3. 組織の腫瘍マーカー
4. 測定法，正常値と境界値
5. グレイゾーン
6. 血中腫瘍マーカー値の変動要因
7. がん検診と腫瘍マーカー
8. 高危険度群の経過観察
9. 腫瘍マーカーによる鑑別診断
10. 病期分類と予後
11. 治療効果の判定
12. 再発の経過観察
13. 腫瘍マーカーの組合せ
14. 腫瘍の生物学的性質の指標

1. 腫瘍マーカーの定義

腫瘍マーカーという用語は1960年代にホルモン産生腫瘍について初めて用いられたが，1978年に Herbermann が米国 National Cancer Institute 主催の国際ワークショップの中で腫瘍の診断に役立つ物質の共通用語として使用[6]して以来，広く用いられるようになった．

腫瘍マーカーという語には種々の定義があるが，中には腫瘍細胞だけが作る特異物質のみを腫瘍マーカーとよぶべきだとする狭義の定義から，ウイルス，発癌遺伝子などの病因物質や担癌生体が反応性に産生した物質までを含めた広義の定義までがある．著者は〔腫瘍マーカーとは，がん細胞が作る物質またはその物質

＊第42回日消外会総会
＜1993年11月1日受理＞別刷請求先：大倉　久直
〒104　中央区築地5－1－1　国立がんセンター中央病院薬物療法部

に反応して担癌生体が作る物質で，癌の存在と種類，量などを示す目印となるもの〕[4]と定義している．

現在，腫瘍マーカーと呼ばれている物質のほとんどは，癌だけが作り正常細胞や良性細胞が全く作らない〔がん特異物質〕でなく，癌は大量につくるが良性細胞や，時には正常細胞でも微量につくられる〔がん関連物質〕である．したがって，それらの血中濃度の推移は癌細胞の動向だけを反映するものではないことは容易に理解される．

腫瘍マーカーの産生機序には，1）遺伝子の変化，2）遺伝子産物としてのたんぱく，酵素などの産生，3）活性遺伝子産物の作用による2次的産物，4）これら産物に対する生体反応産物などがある（**Table 1**）．

すなわち，癌細胞以外で作られたものでも，抗腫瘍抗体や腫瘍ウイルスのように，特定の癌の目印として役立つ物質は腫瘍マーカーに含めて扱われることがある．

比較的限られた細胞群だけがつくるため，その異常値の原因を特定臓器の特定細胞由来の疾患に限定できる，AFP，絨毛性抗原，各種ホルモン，カテコールアミン，ミエローマ蛋白などには臓器特異性の高いマーカーといえる．これに対してCEAや塩基性胎児蛋白（basic fetoprotein；以下，BFPと略記）などのように多くの臓器腫瘍でつくられるために臓器の特定ができない，臓器特異性の低いマーカーは多い[7]．

特定の分化した細胞の機能に関係した腫瘍マーカーには，AFP；肝細胞，胚細胞，一部胃癌．膵酵素とインヒビター；膵外分泌細胞．神経特異エノラーゼ（neuron specific enolase；以下，NSEと略記）；神経内分泌系細胞，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin；以下，hCGと略記）；絨毛，胚細胞，胚細胞腫瘍．各種ホルモン；内分泌細胞などがある．細胞分化途上の特定の時期にだけ産生される分化関連抗原には，白血球分化抗原，分化関連胎児性抗原（stage specific embryonal antigen 1，SSEA1），妊娠，胎児性抗原などがあり，さらに，病因に関連したマーカーには，B型肝炎（HBV）ウイルス，C型肝炎（HCV）ウイルス，成人T細胞白血球（ATL）ウイルス，EBウイルス，ヘルペスウイルス（HPV），ヒト後天性免疫不全症ウイルス（HIV）などの抗原，抗体と遺伝子がある．

Table 1　Mechanism of tumor marker production

First Step: abnormality in gene	deletion, point mutation, LOH, overexpression and activation of oncogenes, supressor gene and tumor virus
Second Step: gene products	enzymes, proteins, receptors, growth factors, viral antigens and oncogene products
Third Step: metabolites	accumulation of abnormal products, loss of normal components, structural abnormality, defect of cellular function
Fourth Step: host reactions	antibody and immune complex, acute phase reactants, consumption of natural antibody, cellular immunity

2．腫瘍マーカーの体内分布と代謝

マーカーの臨床的意義には，その体内分布と代謝が関係する．産生細胞が細胞膜から体液中に分泌するものでは，腫瘍細胞の破壊がなくとも分泌液中に検出することが出来る．

また，内分泌細胞であれば流血中にそのまま検出される．分泌の方向性がはっきりしているものは組織構築が乱されない限り血清中に増加することは稀である．CA19-9やCEAなど外分泌腺から管腔に分泌されたマーカーは，排泄径路が遮断されると管腔内圧が高まって血清中に逸脱してくる．神経内分泌系の腫瘍では，細胞が破壊されると細胞内のNSEなどが血清中に放出される．

腫瘍組織で大量に作られているのに，血清では検出できないマーカーがあるが，これは血中では不安定で速やかに分解されたり，赤血球や蛋白に結合したり，肝臓や腎臓で捉えられて分解されてしまうために血中半減期の短いものが多い．このような物質は血清診断よりは免疫染色を用いた組織診や細胞診で有用であり，腫瘍特異性が高い場合にはRI標識抗体を投与してのラジオイムノイメージング，薬剤標識抗体でのミサイル療法などに応用が可能である．

一方，血液中で比較的安定な物質は免疫抗体や生化学的な手法を用いて測定され，血清腫瘍マーカーとして用いられる．

血清中の腫瘍マーカー濃度を規定するのは，単に産生細胞の数だけではない．**Table 2**に示すように，細胞の増殖と破壊，局所の血流とリンパ流，門脈から肝を経由するか否か，代謝臓器の機能は保たれているか，結合蛋白や自己抗体はないかなどの要因によって，血液中に放出されて来るマーカー量と代謝されてゆく量の差として血中レベルが規定される．

Table 2 Factors affecting serum level of a tumor marker

1. Production	
	from active tumor cells
	population of marker-producing cells in the tumor
	from normal and benign cells
2. Release	
	secretory function and direction
	local circulation, tumor necrosis
	pool in the third compartment
3. Metabolism	
	function of metabolizing organs; receptor, enzymes
	block of excretion; ileus, obstructive jaundice
	other factors; binding proteins, antibody, inhibitors

閉塞性黄疸，循環不全，肝機能障害，腎不全などで血清マーカーが増加する場合もこれで説明出来る．

腫瘍マーカーが臨床的に血清診断に有用であるための条件は，1）特定群の腫瘍について進行症例のおよそ50%以上で異常値を示し，2）疾患の推移に一致して個々の症例で数値が上下し，3）病期に従って異常値の率が増加することのほかに，4）癌以外に異常値を呈する良性疾患が限定されていて，その偽陽性率と血清値が癌の場合よりも低く，5）正常者に異常値は認められないことである．

実際にはこの基準を満たしていない物質も腫瘍マーカーとして扱われているが，炎症反応で癌の場合以上に大きく増加するCRP，IAP，α1-acid glycoprotein, transferrin, β2-microglobulinなどの非特異反応物質は，臓器特異性が乏しく，腫瘍マーカーに含めるべきでない．

癌でも良性疾患でも増加するが，特定の組織や細胞にきわめて特異性の高いマーカーは，特定臓器に診断のポイントを絞り込み，原発不明腫瘍での原発臓器の鑑別，癌がある臓器に及んだかどうかを知る上に有用である．中皮由来の細胞から産生されるCA125は，卵巣癌と子宮内膜症のマーカーとされているが，消化器疾患で病変が漿膜側に及んだときには，原因のいかんを問わず血清中に増加が認められる．したがって，消化管癌の術前にCA125が陽性の場合には，s因子，p因子の陽性の可能性が大きい．

3. 組織の腫瘍マーカー

組織レベルでは本来その組織の良性細胞には存在しないで，癌細胞だけが持つものであれば，他臓器での正常成分も腫瘍マーカーとして利用できる．腫瘍の細胞特性にもとづく亜型分類と，分化度，転移性，薬剤耐性，ホルモン依存性などの，治療に結びつく精細な臨床情報を与えるマーカーと，細胞特異性が高く原発臓器の鑑別診断に利用できる，組織特異性酵素（アイソザイム），分化関連抗原，神経内分泌細胞関連抗原，ペプチドホルモン，レセプターなどがある．最近ではがん遺伝子や腫瘍の悪性度に関係の深い*erbB2*，*ras*などの遺伝子産物や癌細胞の転移能に関係する細胞接着因子とその受容体も，腫瘍の分子遺伝学的なマーカーと考えられるようになった．

また，フローサイトメトリーにモノクローナル抗体の標識物を併用する方法が実用化され，白血病やリンパ腫の亜型分類が臨床に導入されているが，今後，腫瘍特異性の高い細胞膜表面抗原が細胞診スクリーニングなどにも応用が期待される．

手術材料を用いた免疫組織学的方法による産生腫瘍マーカーの検索は，再発時に上昇してくる血清マーカーを予知する上で重要な検査である．大腸癌の術前血清CEAの陽性率は30%前後であるが，その組織では80%以上がCEAを産生し，それらの症例の再発時には必ず血清値の上昇がみられる．術前に腫瘍マーカーの陽性率が低く，産生腫瘍マーカーの予測の立てにくい食道癌，胃癌，ならびに胆道癌については，再発予知のための腫瘍マーカーの免疫組織検査の意義は大きい．

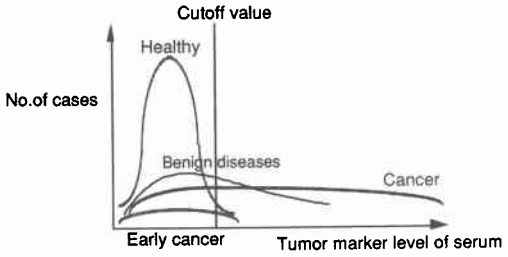
4. 正常値と境界値

多くの腫瘍マーカーは，抗血清またはモノクローナル抗体とラジオアイソトープまたは酵素を用いた免疫組織学的測定法で定量されている．しかし，同じ名称の検査試薬でも，モノクローナル抗体や抗血清の特異性の差，標準抗原の違い，反応条件の違いによって，他社のキットとの間に測定値の違いが見られる．

生体内には免疫学的に類似構造を持った物質が複数存在する場合が少なくない．CEAではこの類似物質に対する反応性の違いから，キットによる血清測定値に違いが大きい．

正常値や陽性陰性の判定のために設定する境界値（カットオフ値）は，さまざまな目的と理由で設定され，その設定基準は試薬により異なっている．正常人の測定値の分布が性と年齢，性周期によって異なるマーカーがあるが，この場合には対象集団によって違った境界値を設ける必要がある．糖鎖抗原CA19-9の場合には，ルイス血液型によっても値が異なる．

Fig. 1 Serum Tumor Marker Levels and Cutoff Value



腫瘍マーカーにおける正常値とは，多数の健常人の血清値を正規分布に変換して平均値と標準偏差から求める．

一方，境界値とは，区別したい2群間の境界として最も適当と考えられる値であって，腫瘍マーカーの場合には，健常者と有病者，あるいは癌と非癌患者を識別するために設定される（**Fig. 1**）．

多くの良性疾患でも陽性値をとり，特に慢性の肝，胆道，呼吸器疾患や子宮内膜症で境界値の数倍以内の陽性値が多い．ヘビースモーカーや，糖尿病，腎不全，自己免疫疾患などでもマーカーの数値がやや高く，ごくまれには健常人でも陽性例がある．

癌を高率に陽性となる境界値を決めると，健常者と良性疾患の一部が陽性範囲に含まれてしまう（偽陽性）．境界値を高くすると偽陽性は少なく出来るが癌の陽性率（感度）が低下し，これを低くすると感度は上るが，健常者と良性疾患での偽陽性が増加して陰性率（特異度）が下がる．

ある腫瘍マーカーの診断精度はすべての被測定者のうち正しく癌を陽性，非癌を陰性に診断された人の比率（正診率）で表される．

被験者に若い健常人と末期の進行癌患者だけを選ぶと高い正診率がえられるが，対象群に肝疾患，炎症性疾患，良性腫瘍などを選び，癌患者に早期癌などの病期の若い癌を多く含むと，正診率は悪くなる．それぞれの腫瘍マーカーについて，どのような疾患で偽陽性がどのくらいの頻度であるのかを知って置くことが陽性値の解釈に役立つ．

5. グレイゾーン

Table 1には各種の臓器がんにおける血清腫瘍マーカーの陽性率を示した．良性疾患と比較的病期の若い進行癌での陽性値は，境界値の4，5倍以内の低い陽性値であるのに対して，病期の進んだ進行癌では，境界値の10倍以上の高値を示すことが多い．

境界値の5倍以内の比較的低い陽性範囲では，腫瘍マーカー値から良悪性疾患の鑑別は困難である．著者はこの範囲をグレイゾーンと呼び，この範囲の値の症例では鑑別診断が重要であり，そのため個々の腫瘍マーカーでのグレイゾーンの範囲とそこに含まれる良性疾患の種類と頻度を知ることの意義を強調している．消化器疾患の腫瘍マーカーでは，慢性肝炎，肝硬変症，慢性胆道疾患，慢性膵炎，糖尿病，結核などがグレイゾーン内の陽性値をとる．

6. 血中マーカー値の変動要因

一部のホルモンをのぞけば血清腫瘍マーカー値には10%以上の日内変動はない．後述するマーカーの産生，放出，代謝，排泄にかかわる病態が変らない限り，血清値の日差変動もわずかである．

血清腫瘍マーカー値を決定している因子は，1）産生細胞の量と活動性，2）産生局所から全身循環への移行の程度，3）代謝排泄臓器の機能，4）排泄径路の遮断，5）自己抗体，薬剤など，血清値に影響するその他の因子がある（**Table 2**）．

消化器の粘膜内癌では，がん細胞で産生されたCEAやCA19-9などのマーカーはほとんどが粘液と共に腺管腔に分泌され，腸管中に排泄されるため，血清中に増加することはない．しかし，腫瘍細胞が基底膜を破壊して粘膜下に浸潤すると，産生された腫瘍マーカーは組織間に分泌され，循環系に流出する．

さらに腫瘍が血流やリンパ流に直接接触する進行癌や転移巣では，腫瘍の放出するマーカーはより多く循環系に運ばれる．

腫瘍細胞が急速に破壊されると，細胞内や細胞膜にあった腫瘍マーカーが放出されて一過性に血清値が増加する．これを腫瘍壊死効果（tumor necrosis effect）と呼び，放射線照射，強力な化学療法，温熱療法などの場合に観察される．このほか，巨大な進行癌の根治切除時にも一過性の増加がみられる．

また，個体の栄養状態や産生細胞の活動性が低下した状態では，腫瘍マーカーの産生量も低下する．腎障害，肝不全，糖尿病など，腫瘍マーカーの分解排泄機能の障害では，血清レベルの増加や排泄遅延がみられる．胆汁，膵液や腸管中には腫瘍マーカーが大量に排泄されているので，これらの管腔に閉塞機序が生ずると，血清中にマーカーが逸脱して高値となる．

以上の要因を考慮すると，ある個人の血清中腫瘍マーカーの高値や低値の原因が比較的容易に推測でき

る．換言すれば，このような変動要因がない場合には，血清中の腫瘍マーカーレベルは産生細胞量と相関が高く，したがって血清レベルの変動をハイリスク症例のモニター，治療効果の判定，ならびに治療後の再発モニターに利用することが出来る（**Fig. 2**，**Table 3**）．

7．がん検診と腫瘍マーカー

一部の職域の成人病検診では，肝，膵，消化管などの個別の癌検診の補助として AFP, CEA, CA19-9などの腫瘍マーカーが使用されているが，対象集団を高危険群に限定して行わないと癌の発見率が低く効率が悪い．

消化管癌には，免疫学的便潜血反応，放射線二重造影法と内視鏡検査という優れた検診方法が確立しているので，スクリーニング検診に血清腫瘍マーカーの入

Fig. 2 Serum CA19-9 after resection of pancreatic carcinoma

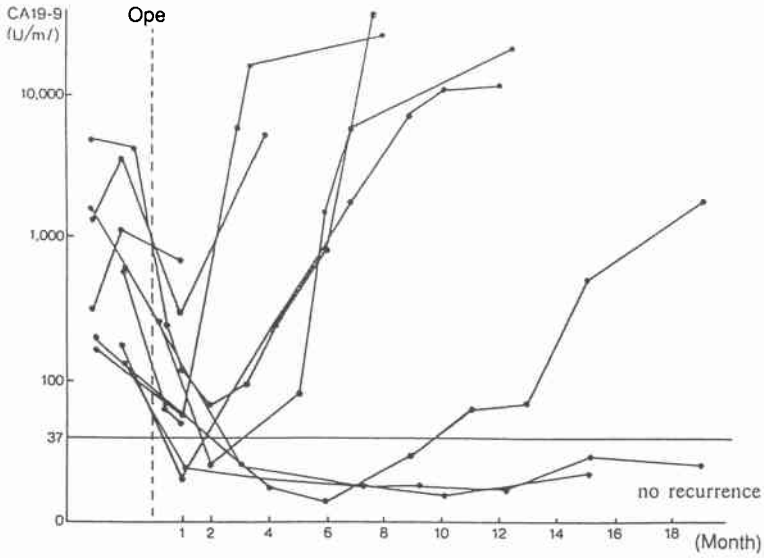


Table 3 Positive rate of serum tumor markers in gastrointestinal cancer by stage

Organ	Marker	Cut off	Stage					
			Dukes	A	B	C	D	Benign
Colorectum	CEA	>5 ng/ml		18	35	52	79	8
	CA19-9	>37 U/ml		7	9	30	74	3
	NCC-ST-439	>4.5 U/ml		4	10	40	64	4
			Stage	I	II	III	IV	Benign
Stomach	CEA	>5 ng/ml		5	7	18	52	2
	CA19-9	>37 U/ml		3	11	37	67	3
	NCC-ST-439	>4.5 U/ml		5	10	30	31	4
	CA72-4	>4.8 U/ml		0	5	19	57	2
				T1	T2	T3	T4	Benign
Pancreas	CA19-9	>37 U/ml		75	75	80	84	13
		>100 U/ml		50	65	80	84	3
	NCC-ST-439	>4.5 U/ml		0	44		69	14
				T1	T2—T4		Inoperable	Benign
Hepatoma	AFP	>20 ng/ml		57	77		85	32
		>400 ng/ml		25	54		81	4
	PIVKA2	>0.0 U/ml		0	23	53	63	3

り込む余地はない．

萎縮性胃炎と腸上皮化生ならびに胃癌では三木らによって血清ペプシノージェンのアイソザイムIとIIの比率が変化していることが明らかにされた[8]．この事実から，本酵素の血清RIA検査を胃癌ハイリスクのスクリーニングに用いることが提唱されているが，50歳以後の日本人では，過半数が陽性となるため結局は多数の内視鏡検査が必要となる．

今後さらに費用対効果の観点から評価するためのフィールド研究が必要と考えられる．

最近，分泌物や排泄物中の腫瘍マーカーを測定して，その上流にある癌のスクリーニングする方法が開発された．乳頭分泌液CEAによる乳癌の診断など既に実用化したものもあり，消化器癌については，糞便抽出液中のCEA測定が試みられてきた．

菅野らは国立がんセンターで桜井が作成した抗CEAモノクローナル抗体を用いたRIAによって大腸癌直腸癌を50%以上陽性とする検査法を作成した[9]．この方法での偽陽性率は良性消化器疾患では9%前後であった．日野市の老人検診で便免疫潜血反応とこの方法を併用し，577名の受検者から3名の大腸癌を発見した[10]．今後この方法が，RIを用いない簡便な測定法となり，普及することが期待される．

8. 高危険度群の経過観察

一方，スクリーニングされた高危険度群（発癌のハイリスクを持つ人）を定期的に腫瘍マーカーでモニターすることは，癌を比較的早く診断する上で意義がある．人口妊娠中絶や奇胎の術後をHCGで，また慢性ウイルス性肝炎をAFPとPIVKA-2で追跡する場合や，家族性大腸ポリポージスを血清CEAでモニターするなどの場合がこれにあたる．

肝細胞癌は，肝癌のハイリスク患者であるウイルス性慢性活動性肝炎と肝硬変症の経時的な追跡によって比較的早期に発見が可能である[11]．

この場合には2～3か月に1回の割合で，エコーまたは腹部CT，生化学検査に加えて血清AFPとPIVKA-2を測定して，その血清値のコンスタントな増加を発見することが，早期癌診断に有意義である．

ある癌の完治後は，原発癌の再発だけでなく関連臓器に多重癌発生のリスクが高く，複数の腫瘍マーカーによるモニターの対象となる．

9. 腫瘍マーカーによる鑑別診断

消化器癌の腫瘍マーカーは多くの良性病変でも作られるために，マーカーの産生が直ちにがんかどうかの鑑別診断には利用できない．

しかし，経時的追跡による値の変化で，コンスタントな増加が認められれば悪性腫瘍の可能性が大となる．一般には，ある腫瘍マーカーがカットオフ値の5倍以上の異常高値の場合に進行癌の確率が高く，複数の腫瘍マーカーが異常高値であればさらに可能性が高くなる．しかし，根治切除可能な比較的早期のがんでは値は低く，何種類の腫瘍マーカーを測定しても無意味である．

腹部腫瘤では肝細胞，膵の内分泌細胞，婦人科臓器由来の腫瘍では比較的臓器特異性の高い腫瘍マーカーがあるために，血清腫瘍マーカー測定で鑑別が可能な場合があるが，大部分を占める消化管と膵管，胆道系の腺癌では，産生マーカーに共通のものが多く，血清腫瘍マーカー値からの鑑別は困難である．

10. 病期診断と予後

Fig. 3, 4に胃癌と大腸癌での術前血清CEA値によるKaplan-Meyer法による生存曲線を示した[10]．

術前の血清腫瘍マーカー値は，病期と相関し，また予後とも相関する（**Table 4**）．

臨床病期が比較的早いと診断された患者の血清腫瘍マーカーが高い時には，どこかに遠隔転移が隠れている確率が高く，再発率も高い．また術前血清値が異常高値であれば，短い予後を予測することが出来る．術前血清の腫瘍マーカー値は予後と相関する．胃癌について種々の臨床病理学的因子とともに腫瘍マーカーを多変量解析で分析すると，50%生存期間および5年生存率に最も寄与する因子は，腫瘍の深達度，遠隔転移，リンパ節転移，つまりTNMの3因子であるが，その次に重要な独立の予後因子はCA19-9値であった[12)13)]

Fig. 3　Five years survival rate of colorectal cancer classified by preoperative CEA

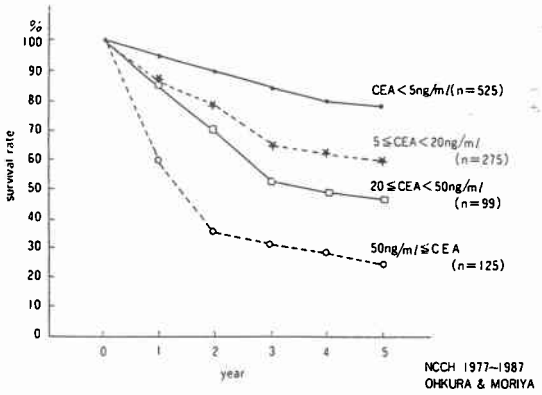


Fig. 4 Ten years survival of gastric cancer classified by postoperative CEA

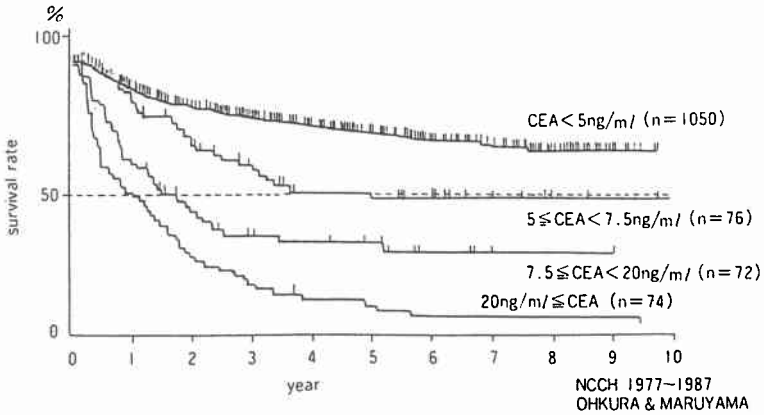


Table 4 Preoperative tumor marker level and prognosis of gastric cancer patients

CEA (ng/ml)	Normal 0~5	Slight high 6~20	Remark. high 21~
No. of patients	912	113	42
4 years surv. rate	79.4	60.7	39.5

AFP (ng/ml)	Normal 0~20	Slight high 21~100	Remark. high 101~
No. of patients	852	8	9
4 years surv. rate	76.3	37.5	0.0

CA19-9 (U/ml)	Normal 0~37	Slight high 38~100	Remark. high 101~
No. of patients	742	110	67
4 years surv. rate	80.8	65.8	0.0

FDP (μg/ml)	Normal 0~5	Slight high 6~10	Remark. high 11~
No. of patients	1,010	19	6
4 years surv. rate	76.9	0.0	0.0

(**Table 5**).

すなわち，血清腫瘍マーカー値が高ければ高いほど，進行度が高く，治癒切除率が低く，再発率と肝転移率が高く，5年生存率が低い．

また，早期癌や比較的若いステージと診断されても，血清腫瘍マーカー値が高い場合には，遠隔転移が潜在することが多く，再発率が高い．坂本は，早期胃癌で5年以内に再発を来たした症例の術前CEA値が，対象の非再発症例よりも高いと報告している[14]．

11. 治療効果の判定

有効な治療が加えられれば治療前陽性の血清腫瘍マーカーは陰性化する．術後も腫瘍マーカーが高値のまま下がらないときは，治療効果がない．また，低下しても陽性範囲内に留まっているときは完全治癒とはいえない．

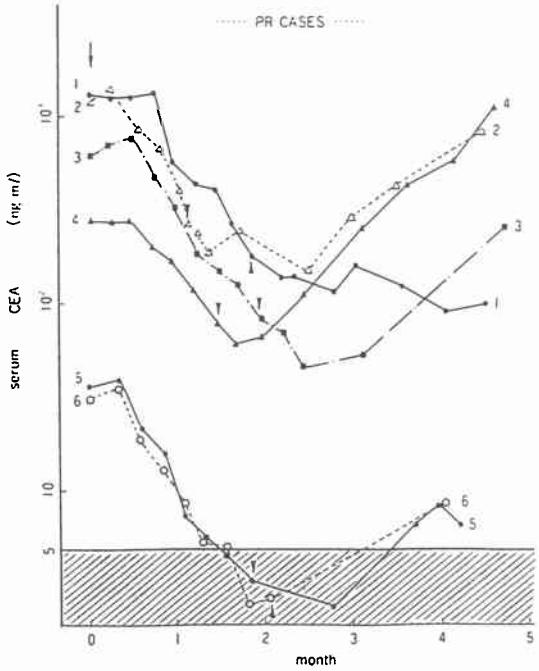
この低下速度や低下率から治療効果を数値的に判定しもうとするいくつかの研究がある[15]が，それぞれの腫瘍，それぞれの腫瘍マーカーで条件が違い，一律には決められない．

血中半減期の違いによって，どの時点で採血するのかも重要である．CA19-9は12時間，AFPでは3.5日が

Table 5 The most significant prognostic factors of primary gastric cancer patients (1986~1990) including non-anatomical factors

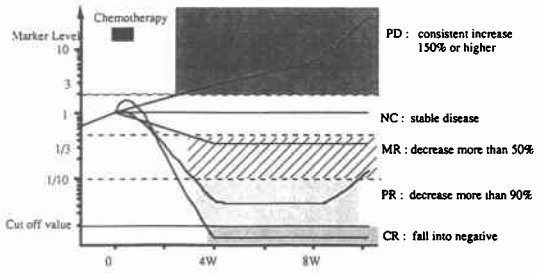
Prognostic factor	R risk	X-square	Beta	SE
1. Depth of invasion	9.57	33.54	0.752	0.130
2. Distant metastasis	2.92	21.01	1.073	0.234
3. Lymph node metastasis	3.50	13.82	0.418	0.112
4. CA19-9 level	2.19	10.05	0.393	0.124
5. Lymph node dissection	1.64	4.85	2.033	0.223

Fig. 5 Serum CEA in continuous i.v. infusion of 5-FU for colorectal cancer



半減期なので根治切除の有効性は1週間目で判定できるが，CEAは半減期が長く，術後一週以内にときおり一過性の増加が経験されるため，正確な半減期測定が困難であり，治療効果を見るためには術後2週を経過した値を見るほうがよい．

Fig. 6 Evaluation of Chemotherapy by Serum Tumor Maker



化学療法の対象となる進行癌，再発癌では癌転移巣の大きさの計測によっては治療効果判定の困難な場合が少なくない．このような場合には，癌細胞全体の動向を反映する血清中の腫瘍マーカー値の変化が参考となる．著者は，血清中の腫瘍マーカーの数値変化による治療効果判定基準を設定した[16]．この基準は大腸がんでのCEA値について画像診断による判定結果とよく一致する（**Fig. 5, 6**）．

12. 再発の経過観察

がんの根治治療を施された患者では，その後は切除組織の免疫学的検査によって産生が確認された腫瘍マーカーを定期的に測定して，早期に再発を発見することが出来る．大腸，卵巣，乳腺，肝臓などの癌では化学療法や再手術でさらに延命をはかることが出来るので，このモニタリングは重要である．腫瘍マーカーによっては画像診断で再発発見よりも1～6か月も早

Table 6 Differential diagnosis of pancreatic cancer by serum markers

1. Adenocarcinoma of exocrine pancreas	
Ductal origin	Sialyl Lewis A and relating sugar chains (CA19-9, CA50, KM01, Span 1, Dupan 2, etc)
	Mucin Antigens (MUSE 11, POFA, CA15-3, POA, etc)
	Other carbohydrate antigens (Sialyl SSEA 1, NCC-ST-439, STN. etc)
Acinar origin	Transferrin, Amylase isoenzymes
2. Endocrine pancreas	
Functioning	Peptide hormones (Insulin, Somatostatin, VIP, Glucagon, etc)
Non-functioning	Chromogranin (7B2, etc)
	Neuroendocrine enzymes (NSE, Amidation enzyme)
3. Nonspecific pancreatic damage	
Enzymes	Amylase, Elastase 1, Pancreatic RNase, Trypsin
Enzyme inhibitors	PSTI

くから血清腫瘍マーカーに増加がみられる．この先行期間をリードタイム（lead time）と呼び，予防的治療や再発発見のための画像検査の契機となる．

13．腫瘍マーカーの組合せ

大腸癌をCEAだけで，肝細胞癌をAFPだけで追跡すると約20%の腫瘍は観察されない．これは，低分化傾向の強いがんでは，臓器の特徴的な腫瘍マーカーを産生しないからである．この場合，前者ではシアリルルイスA糖鎖抗原群のCA19-9, KMO1, SPan1またはCA50か，シアリルTn糖鎖抗原（CA72-4，STNまたはCA54/61），あるいはNCC-ST-439の中から2つを，また後者ではPIVKA-2を検査する．膵臓癌では，腫瘍の発生母地細胞によって産生する腫瘍マーカーが違う（**Table 6**）．

進行癌の経過を血清腫瘍マーカーで観察する場合，ただ1つのマーカーでは患者体内の全ての腫瘍のサブクローンの経過を観察することは出来ない．これは，腫瘍が進行するに従って変異クローンの出現が重なり，異なる性質を持ち，異なるマーカーを産生する細胞グループが多くなるためである．特に腫瘍細胞に多様性のみられる胃癌では注意が必要である．出現頻度の高い，また可能ならば組織免疫染色で確認しておいた腫瘍マーカーを2，3種類組合わせて追跡検査に利用することが推奨される．

Table 6の（　）内に記載した類似の腫瘍マーカーを同時に測定しても，ほとんどの症例で血清レベルは平行して増減するので同時測定の意義は少ない．異なるグループの腫瘍マーカーから2，3項目を選択すべきである．

14．腫瘍の生物学的特性の指標

最近では，単にどの臓器の癌かということだけではなく，増殖性の早い癌か，薬剤が効きやすい癌かどうか，ホルモン治療が有効かどうかなどの，癌の生物学的性質を知る上でも腫瘍マーカーが利用されはじめた．

血中腫瘍マーカーの経時的測定によってダブリングタイムを求めるという高橋の研究[15]のほか，腫瘍組織でのKi67[16]など細胞増殖速度に関係した各種のマーカー物質の検出などが行われている．著者らは，胃癌のうちの約3%を占めるAFP産生胃癌が，通常のAFP非産生胃癌にくらべて，肝転移率が高く，予後不良であることを報告した[12]．

また，シアリルルイスA，シアリルルイスX，シアリルTn抗原などシアル化糖鎖を発現する腫瘍が，同じステージのシリアル糖鎖を産生しない腫瘍に比べて，遠隔転移をしやすく，予後不良であると報告され，この機序としてシアリル糖鎖が細胞接着に働くことが推測されている[17]．

最近，癌遺伝子，抑制遺伝子とそれらの産物が注目されている．

消化器がんにおいても，上田らによって食道癌でEGFRや*int2/hst*と*erbB*遺伝子の過剰発現が予後不良の指標となることが報告された[18]．大腸では多数の遺伝子異常をもった細胞がより悪性とされる[19)20]．今後，このような腫瘍細胞の生物学的性質と関係した分子遺伝学的マーカーが，広義の腫瘍マーカーとして臨床に利用される時代になるだろう．

文　献

1) Abelev GI: Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. Adv Cancer Res 14：295--358, 1971
2) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121：439—462, 1965
3) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somat Cell Genet 5：957—972, 1979
4) 大倉久直：腫瘍マーカーの臨床的意義．病理と臨18(臨増)：4—11, 1990
5) 大倉久直，吉森正喜，菅野康吉ほか：消化器癌治療の指標としての腫瘍マーカー．消化器癌 3：135—140, 1993
6) Herberman RB: Compendium of assays for immunodiagnosis of human cancer. Elsivier. North Holland, 1979, p3—5
7) 黒木政秀：腫瘍マーカーを斬る．消化器系マーカー．Oncologia 24：24—32, 1991
8) 三木一正：胃癌の腫瘍マーカー．CRC 1：48—54, 1992
9) Sugano K, Ohkura H, Hirohashi S et al: Detection of increased fecal carcinoem bryonic antigen and its characterization as a membrane-bound form in colorectal carcinoma and other gastrointestinal disorders. Jpn J Cancer Res 80：1156—1160, 1989
10) 菅野康吉，大倉久直：分泌液中の腫瘍マーカー，B大腸癌．大倉久直編．腫瘍マーカー最近の進歩．中外医学社，東京，1992, p136—148
11) 岡崎伸生，大倉久直，吉野正曠ほか：肝の内科．末舛恵一篇．図説臨床［癌］シリーズ25腫瘍マー

カー．メジカルビュー社，東京，1988，p109—114
12）大倉久直：胃癌手術例に於ける腫瘍マーカーの意義．日外科系連会誌 18：25—28，1987
13）Onorato A, Ohkura H, Okajima K et al: Non-anatomical prognostic factors for gastric cancer patients, significance of tumor markers. Edited by Takahashi T. Recent advances in management of digestive cancers. Springer-Verlag, Tokyo, 1993
14）坂本純一，中里博昭，峠 哲哉ほか：胃癌の診断ケース，ステージング，および予後に関する術前CEA値とその follow up の意義．日癌治療会誌 25：1095—1104，1990
15）高橋 豊，磨伊正義：化学療法有効症例における施行前と再燃時の発育速度の比較．癌の生存時間研会誌 12：45—48，1992
16）Gerdes J, Schwab U, Lemak H: Production of mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell prolifiration. Int J Cancer 31：13—20，1983
17）神奈木玲児：消化器癌における糖鎖抗原の基礎と応用．MB Gastro 2：15—30，1992
18）Hirota N, Ueda M, Ozawa S et al: Clinical implication of genetic aberration in esophageal cancer. Cancer Res 49：7107—7109, 1989
19）Bell SM, Scott N, Cross D et al: Prognostic value of p53 overexpression and *c-Ki-ras* gene mutation in colorectal cancer. Gastroenterology 104：57—64，1993
20）中村祐輔，三好康雄，西庄 勇ほか：APC遺伝子の変異と大腸癌．CRC 1：114—122，1992

Clinical Significance of Tumor Markers

Hisanao Ohkura
Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital

The aims of clinical use of tumor markers are following-up high risk persons, differentiating cancer and/or its subclasses, staging and predicting the outcome, monitoring and evaluating therapies, detecting recurrence and metastases earlier, and targeting tumors *in vivo*. Knowing profile of markers from a cancer is helpful in differentiating a tumor subclass that may suggest a worse prognosis, higher metastatic ability or better response to a special therapy. The preoperative levels of serum markers correlate with clinical stage, risk of distant metastasis and prognosis. Success or failure of therapy is easily monitored by markers. Detecting markers in surgically removed specimens tells us that they will appear in serum prior to diagnosing recurrence by X-ray or ultrasound examinations.

Reprint requests: Hisanao Ohkura Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuoku, Tokyo, 104 JAPAN