

肺癌における 5 種腫瘍マーカー測定の意味

水 島 豊

富山医科薬科大学内科学第 1 教室

はじめに

近年各種腫瘍マーカーが開発され、癌の補助診断や臨床経過のモニタリングに用いられている。著者は以前より肺癌患者血清中の腫瘍マーカーを測定し、その有用性について検討してきた¹⁻⁴⁾。今回肺癌における 5 種腫瘍マーカー測定の意味について報告する。

対 象 と 方 法

原発性肺癌患者 (LC 群) 116 名、良性呼吸器疾患患者 (B 群) 148 名、転移性肺癌患者 32 名および健康人 (H 群) 41 名を対象とした。LC 群の組織型は扁平上皮癌 (Sq) 36 名、腺癌 (Ad) 48 名、小細胞癌 (Sm) 29 名、および大細胞癌 (La) 3 名で、病期は I 期 9

名、II 期 6 名、III 期 34 名および IV 期 67 名である。測定した腫瘍マーカーは、CA19-9, CEA, NSE, SCC および TPA で、原則として未治療時に測定した値を用いた。cut off 値はそれぞれ 40U/ml, 2.5ng/ml, 10ng/ml, 2.0ng/ml および 120U/l とした。

成 績

1. 各腫瘍マーカーの特異性、感度および正診率について

各腫瘍マーカーの H 群、B 群および LC 群での陽性率を Table 1 に示した。H 群、B 群での陽性率はそれぞれ 0~7.3%, 5.4~12% であり、各マーカーの特異性は 88~94% であった。LC 群での陽性率は、28~66% と SCC で最も低く TPA で最も高かった。正診率は、63~81% であった。5 種マーカー全てに

Table 1. Positive rate of each tumor marker in H, B and LC groups

Tumor marker	H (n=41)	B (n=148)	LC (n=116)	Accuracy ^a
CA19-9	7.3% (50) ^{b)}	12% (119)	32% ^{c)} (1774)	63%
CEA	2.4% (2.7)	8.8% (4.1)	53% ^{c)} (110.2)	74%
NSE	0	5.4% (11.9)	35% ^{c)} (50.5)	64%
SCC	2.4% (2.1)	8.1% (2.7)	28% ^{c)} (4.3)	64%
TPA	2.4% (152)	8.1% (252)	66% ^{c)} (522)	81%

a) Accuracy (%) = $\frac{\text{No. of true positive} + \text{No. of true negative}}{\text{B} + \text{LC (n=264)}} \times 100$

b) Parenthesis = mean value for those presenting positive marker levels.

c) $p < 0.005$ vs. B group.

Table 2. Number of positive tumor markers in B and LC groups

No. of positive markers	B (n=148)	LC (n=116)	Histologic type				Relative ^{a)} possibility
			Sq (36)	Ad (48)	Sm (29)	La (3)	
0	64%	16%	14%	19%	14%	0%	20%
1	29	12	22	10	3.4	0	29
2	4.7	34	36	27	41	33	88
3	1.4	22	11	33	34	33	94
4	0	15	14	21	3.4	33	100
5	0	1.7	2.8	0	3.4	0	100
2 ≤	6.1%	72%	64%	71%	83%	100%	

$$a) \text{ Relative possibility of lung cancer (\%)} = \frac{\text{LC (\%)}}{\text{B (\%)} + \text{LC (\%)}} \times 100$$

において、LC 群の陽性率はB群のそれに比し有意に高率であった。

2. 各腫瘍マーカーの組織型別陽性率

CA19-9 と CEA は Ad で、NSE は Sm で、SCC は Sq で最も高い陽性率を示した。TPA はいずれの組織型でも高い陽性率を示した。

3. 5 種腫瘍マーカー測定における陽性マーカー数の意義

複数腫瘍マーカーを組み合わせる combination assay の長所は、肺癌での陽性率の増加であり（感度の向上）、逆に欠点は良性疾患での陽性率の増加（特異性の低下）である。そこでこの欠点を補うことを目的に、陽性腫瘍マーカー数の意義について検討した。Table 2 に示すように、5 種のうち 1 個のみ陽性を示した場合の肺癌である可能性は29%と低いが、2 個以上ではその可能性が 88~100%と高率となることが明らかとなった。病期別に 2 個以上が陽性となる率をみると、I 期44% (4/9)、II 期50% (3/6)、III 期65% (22/34) および VI 期81% (54/67) と病期が進むにつれ高率となった。早い病期でも比較的高い率を示し、陽性数を考慮することが combination assay を用いた補助診断上有用と思われた。

4. 原発性肺癌と転移性肺癌の腫瘍マーカー陽性率の比較

原発性と転移性肺癌の間で腫瘍マーカー上何か差異が認められるか否かを検討した。全組織型で検討

すると各マーカー陽性率に両者間で有意差は認められず、原発性か転移性かの鑑別は、腫瘍マーカーではなし得ないと思われた。ただ Stage IV の原発性肺腺癌と転移性腺癌の間では、CEA の陽性率に有意差がみとめられた (86% vs 40%)。

5. 治療経過のモニタリングにおける 5 種腫瘍マーカー測定の意義

67才男性（肺小細胞癌、Stage IV）の入院経過中の各腫瘍マーカーの動きを Fig. 1 に示した。入院時の各マーカーの値は CA19-9 = 36U/ml, CEA = 8.2 ng/ml, NSE = 24ng/ml, SCC = 1.1ng/ml および TPA = 179U/l であった。5 月29日の CY + VCR + VP - 16 の化学療法により NSE, TPA 値は正常化し、かつ自・他覚的症狀も改善した。しかし CEA 値の低下は認められなかった。6 月26日同じ regimen で治療したがやはり CEA 値は低下傾向を示さず、胸部 X-P 上の改善も進まなかった。そこで放射線療法を開始し、7 月27日新しい regimen CDDP + THP - ADR で治療したところ、CEA 値は正常化した。CA19-9, TPA は一過性に高値を示したがその後正常化し、胸部 X-P 上完全寛解となった。以後患者は退院し外来 follow となった。

考 察

今回の study において、以下の 2 点を強調したい。

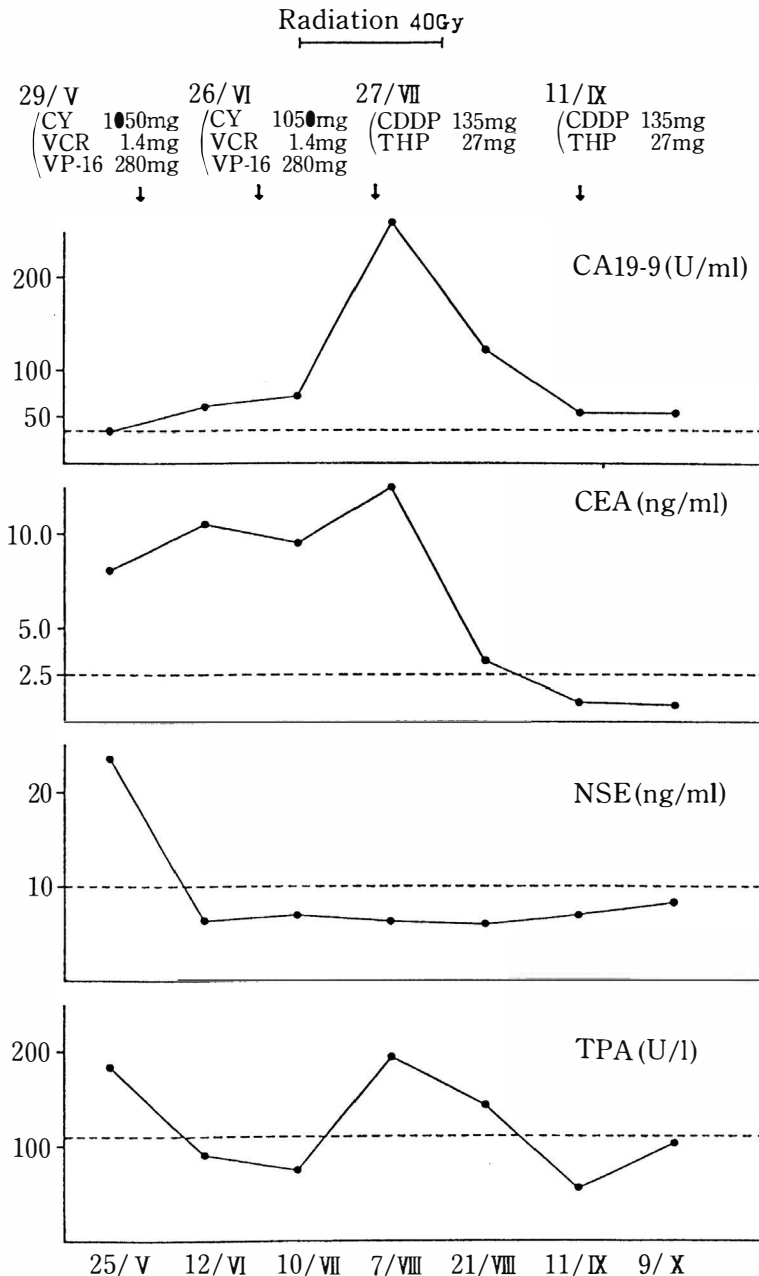


Fig. 1 入院経過中の各腫瘍マーカーの動き

第1点は、5種腫瘍マーカーを測定し肺癌の補助診断を行う場合、腫瘍マーカー陽性数が有用であること、第2点は、治療により各腫瘍マーカーが独立して動くcaseがあり、各マーカーの動きを総合して治療効果を判定することが大切である、の2点である。特に第2点は留意すべきと思われる。癌は heterogeneous な population から成っており、薬剤に対

する感受性も異なることが知られている。今回示した症例では、CY + VCR + VP-16 の regimen は NSE や TPA 陽性 population に対しては感受性を示したが、CEA 陽性 population に対しては非感受性であったと推察される。regimen を CDDP + THP - ADR に変えることにより CEA 陽性 population が障害され完全寛解に入ったと思われる。

肺癌は他の臓器と異なり Sq, Ad, Sm, La 等といった複数の組織型を有していることが特徴である。よって、いくつかの腫瘍マーカーを組み合わせる combination assay は、癌の補助診断や治療経過のモニタリング上有用であると思われる。現在、腺癌に高い陽性率を示す腫瘍マーカーは比較的多いが、扁平上皮癌に対して感度の高いマーカーは少ない。胸部 X-P では見つけることの困難な肺門型扁平上皮肺癌に対し、感度の優れた腫瘍マーカーの出現することを期待したい。

文 献

- 1) 水島 豊, 中村 文, 横山彰仁ほか: 悪性腫瘍の補助診断における TPA の有用性. 癌の臨床 **32**: 779-782, 1986.
- 2) 水島 豊, 森蔭俊彦, 沢崎茂樹ほか: 肺癌診断における CEA, TPA combination assay の有用性. 日胸 **46**: 198-202, 1987.
- 3) 水島 豊, 平田 仁, 泉 三郎ほか: 肺癌における各腫瘍マーカーの補助診断的有用性と併用測定の意味について. 肺癌 **27**: 739-743, 1987.
- 4) Mizushima Y., Hirata H., Izumi S. et al.: Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. Oncology **87**: 43-48, 1990.