

肺癌診療における腫瘍マーカーの測定意義 ～当院100症例の検討～

山梨医科大学第2内科 金澤正樹 山家理司 大木善之助
西川圭一 石原 裕 田村康二
市立甲府病院 内科 小澤克良
山梨厚生病院 内科 成宮賢行

要旨 原発性肺癌患者100症例について、血清SCC, CEA, NSE, CYFRA, ProGRP, SLXを測定し、肺癌診療における腫瘍マーカーの測定意義について検討した。SCCとCYFRAは扁平上皮癌に、CEAとSLXは腺癌に、小細胞癌はNSEとProGRPに組織特異性を認めた。また、扁平上皮癌ではCYFRA、腺癌ではCEAが臨床病期を良く反映した。特にCYFRAは早期より陽性例を多く認め、早期診断の一助になると考えられた。腫瘍径との検討においては、扁平上皮癌ではCYFRA、腺癌ではCEA, SLXが良い相関を認めた。術前の腫瘍マーカーによる予後予測については、一定の傾向を認めなかったが、さらに症例収集が必要と考えられた。

Keywords: TUMOR MARKER, LUNG CANCER, SCC, CEA, NSE, CYFRA, ProGRP, SLX
腫瘍マーカー、肺癌、腫瘍径、予後

はじめに

現在、我が国における肺癌患者の増加は著しく、肺癌の予防、早期診断、早期治療は重要な課題である。その中で、胸部X線写真、喀痰検査に加え、非侵襲的な検査である血清腫瘍マーカーの測定は、肺癌の早期診断、組織型の決定を行う上でその有用性が問われている。今回、我々の施設では肺癌診療における腫瘍マーカー6種(SCC, CEA, NSE, CYFRA, ProGRP, SLX)の測定意義について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1997年6月から1999年1月までの約1年半の間に当院に入院した原発性肺癌100症例である。ただし最終的に組織型が

確定出来なかった症例については除外した。

方法としては、入院時、stagingと共に、肺癌腫瘍マーカー6種 SCC (squamous cell carcinoma related antigen), CEA(carcino-embryonic antigen), NSE(neuron specific enolase), CYFRA (cytokeratin 19S fragment), ProGRP (pro-gastrin-releasing peptide), SLX (sialyl Lewis X-i antigen)を測定し、各組織型について以下について検討した。

- 1、臨床病期(STAGE)との相関について
- 2、CT上の最大腫瘍径との相関について
- 3、臨床病期と病理学的病期が異なった手術症例について

なお、各腫瘍マーカーのcut off値は SCC

平成11年10月1日

1.5 ng/ml, CEA 3.0 ng/ml, NSE 7.0 ng/ml, CYFRA 2.0 ng/ml, ProGRP 46 pg/ml, SLX 38 U/mlである。

また二群間の測定値の差の検定には、unpaired t testを、相関についてはピアソンの相関係数を用いた。

結 果

組織型が確定できたのは、扁平上皮癌は32症例、腺癌が42症例、小細胞癌が7症例、大細胞癌が3症例であった。表1に各腫瘍マーカーの組織別感度を示した。扁平上皮癌では、CYFRAが32症例中28例で陽性を示しており、88%の感度である。その他、扁平上皮癌ではSCCが59%、CEAが56%の陽性率で比較的高値になっている。腺癌ではCEA 42%、CYFRA 48%、SLX 48%と比較的高い陽性率を示しているが、いずれも50%を越えなかった。その他、症例が少ないが小細胞癌にて、NSE、ProGRPがそれぞれ85%の陽性率、またCYFRAも2症例だが100%陽性であった。大細胞癌も3症例と少ないが、CYFRAが感度が良いと推定される。

<1.臨床病期との相関について>

表1のうち扁平上皮癌と腺癌において陽性

率の高かったもの、つまり扁平上皮癌では、SCC, CEA, CYFRA、腺癌でCEA, CYFRA, SLXについて、各臨床病期と腫瘍マーカー値との相関について検討した。

図1が扁平上皮癌の症例である。SCCはI期とIII A期、CYFRAはI期とIII B期、I期とIV期にて統計的有意差を認め、CYFRAと臨床病期は相関があった。また、早期（I期）陽性率はSCCが22%（9例中2例）、CYFRAが88%（9例中8例）、CEAが66%（9例中6例）であり、CYFRAが非常に高い陽性率を示した。進行した症例でもCYFRAはほぼ全例で陽性であった。

次に図2は腺癌の症例である。CEAのI期とIII B期、SLXのI期とIV期において統計的有意差を認めた。ただし、II期については、症例が1症例しかなく参考値である。

I期陽性率は、CEA 38%、SLX 25%、CYFRA 33%であり、全体に早期陽性率は低かった。今回CYFRAが腺癌全体でも48%の陽性率があったが、IV期症例の陽性率が87%（16症例中14例）と高く、このためによると考えられる。またCYFRAは各病期間で有意差を認めず、腺癌のマーカーとしては、CEA, SLXに劣ると考えられる。

表1 各腫瘍マーカーの組織別感度

	SCC	CEA	NSE	CYFRA	ProGRP	SLX
扁平上皮癌 (32症例)	19/32 (59%)	18/32 (56%)	11/32 (34%)	28/32 (88%)	2/32 (6%)	5/32 (15%)
腺癌 (42症例)	3/42 (7%)	21/42 (42%)	13/42 (30%)	20/42 (48%)	5/42 (11%)	20/42 (48%)
小細胞癌 (7症例)	0/7 (0%)	2/6 (33%)	6/7 (85%)	2/2 (100%)	6/7 (85%)	0/3 (0%)
大細胞癌 (3症例)	0/3 (0%)	1/3 (33%)	0/3 (0%)	3/3 (100%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)

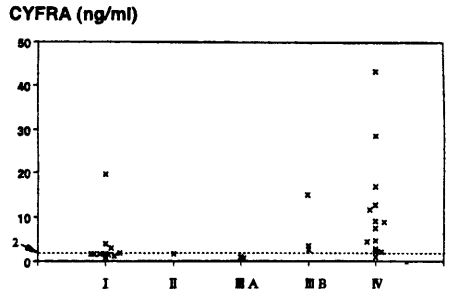
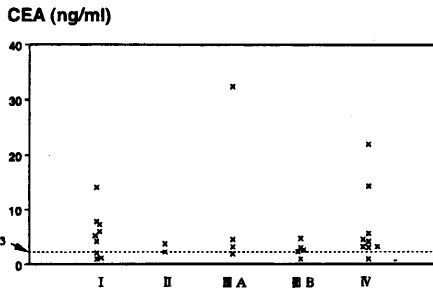
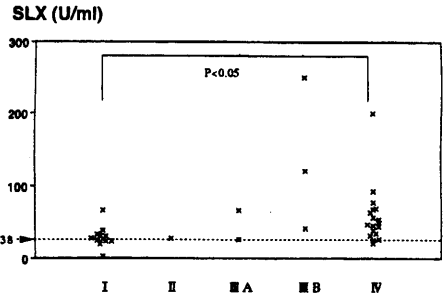
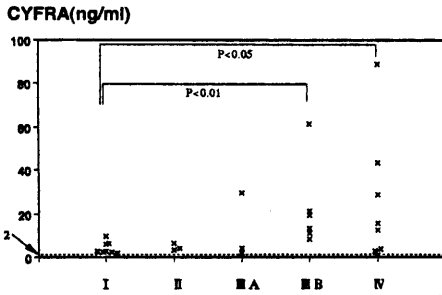
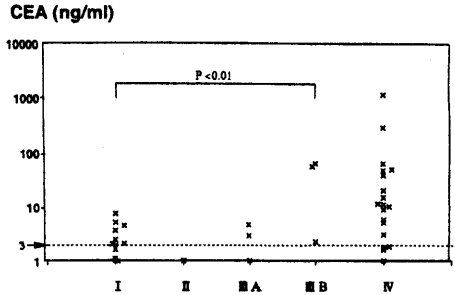
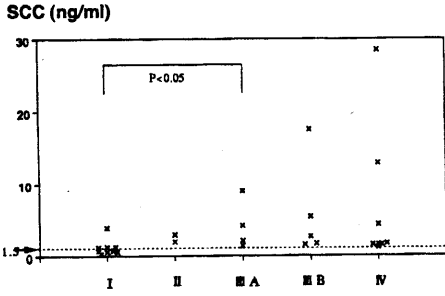


図1 臨床病期と腫瘍マーカー値の相関 (扁平上皮癌)

図2 臨床病期と腫瘍マーカー値の相関 (腺癌)

<2. CT上の最大腫瘍径との相関>

扁平上皮癌ではSCCとCYFRA、腺癌ではCEAとSLXについて、腫瘍径が測定可能であった全症例について検討した。まず、図3は扁平上皮癌におけるSCC, CYFRAと腫瘍径の関係である。CYFRAにおいては、ピアソンの相関係数を用いた検定で相関係数0.526、有意水準1%以下で相関関係を認めた。一方、SCCでは相関はなかった。図4は腺癌におけるCEA, SLXと腫瘍径の関係である。CEAにおいては相関係数0.578、有意水準1%以下、SLXでは相関係数0.493、有意水準1%以下

でそれぞれ相関関係を認めた。その他、ここに示した以外の腫瘍マーカーと腫瘍径の間に特に有意な傾向、相関はなかった。

<3. 臨床病期と病理学的病期が異なった手術症例について>

手術症例において、術前に測定した各腫瘍マーカー値について検討した。術前後で、臨床病期と病理病期が変化のない群をNO CHANGE群とし左側に、臨床病期と病理病期が異なった(術後病期の上昇した)群をSTAGE UP群とし右側にプロットした。

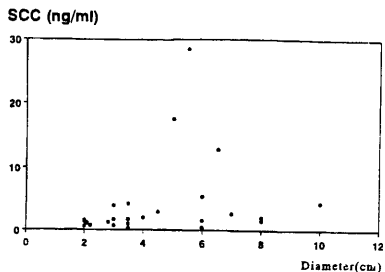


図3 腫瘍径と腫瘍マーカー値の相関 (扁平上皮癌)

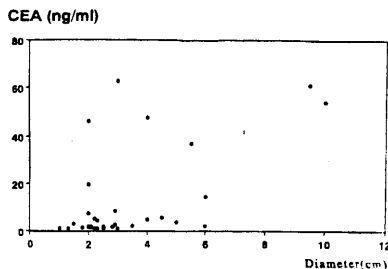


図4 腫瘍径と腫瘍マーカー値の相関 (腺癌)

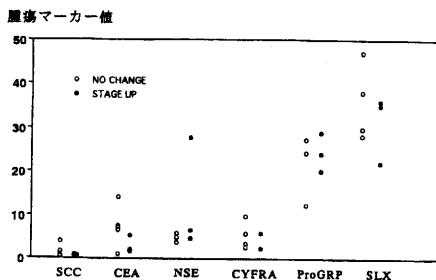
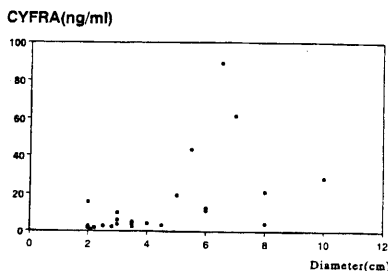


図5 術前後で病期変化のない群と上昇群の比較 (扁平上皮癌)

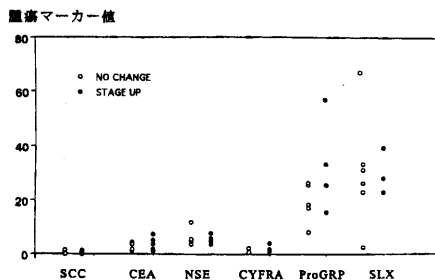
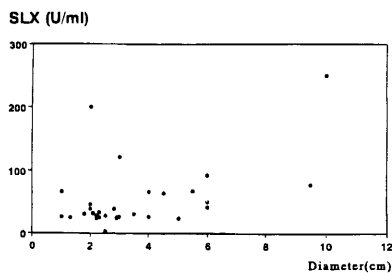


図6 術前後で病期変化のない群と上昇群の比較 (腺癌)

ただし、術前の病期はI期のものに限定した。図5に扁平上皮癌、図6に腺癌について示してある。両組織型とも、各腫瘍マーカー値は両群間で統計的に有意差は認めなかった。

考 察

肺癌診療において、早期に診断、組織型の決定を行うことは非常に重要である。しかし、日常診療においては数回の生検を行っても、診断がつかないことはよくあることである。扁平上皮癌において特に有用と考えられる

CYFRAは、細胞骨格を形成する intermediate フラグメントの一つで、正常な上皮細胞中に存在する。腫瘍化した上皮細胞においては、細胞内のproteaseの作用が亢進することにより分解が促進され、多量の cytokeratin fragmentが血中に流出する。正岡ら¹⁾は、扁平上皮癌での感度は63%、早期扁平上皮癌でも50%の陽性率を示すと報告している。

本研究でも早期陽性率は88%であり扁平上皮癌では早期診断の手がかりになると考えられる。

肺腺癌のマーカーとしては CEA と SLX があげられる。CEA は肺癌全体の陽性率が 60～70%とされている²⁾が、今回の検討では、50%程度であり、また肺腺癌陽性率は 42%、腺癌早期陽性率も 38%と今一步の印象であった。また、SLX はマウスのテトラカルチノーマ細胞に対して作成されたモノクローナル抗体を認識する胎児性抗原(Stage specific embryonic antigen1)のひとつで腺癌組織中に多量に蓄積している³⁾。今研究では腺癌での陽性率は 48%、早期陽性率 25%、各病期との相関も認めなかった。矢野ら⁴⁾も示しているが、SLX は肺癌のマーカーとしては CEA に劣ると考えられる。

一方、腫瘍マーカーと腫瘍径との相関では扁平上皮癌の CYFRA、腺癌の CEA、SLX が相関を認めた。胸水などにより大きさの確認出来ない腫瘍や画像以外での腫瘍径の経過観察に有用と考える。

また、術前の腫瘍マーカー値による予後予測であるが、吉村ら⁵⁾は術前 CEA が陽性例では予後が悪いとしている。今回の研究では、術後病期の上昇した群は、主に N 因子、つまり肺門や縦隔リンパ節転移が病理学的に認められたものである。即ち、これらのリンパ節転移やひいては予後について術前に腫瘍マーカー値により、推定することは難しいという結果であった。しかし、症例数が少なく、T、N、M 因子のうちどの因子が予後に最も関与するのかも含め、今後さらなる症例の集積、検討が必要と考えられた。

結 語

原発性肺癌における補助診断法としての腫瘍マーカー測定の意義について検討し、以下の結果を得た。

1. SCC, CYFRA は扁平上皮癌、CEA, SLX は腺癌、NSE, ProGRP は小細胞癌に他と比較し組織型特異性を認めた。
2. 扁平上皮癌において CYFRA は早期より陽性例を多く認め、早期診断の一助になると考えられた。また、腺癌における CEA と共に臨床病期を良く反映するマーカーと考えられた。
3. 腫瘍径との検討においては、扁平上皮癌は CYFRA、腺癌は CEA, SLX が良い相関を認め、腫瘍増大の指標になると考えられた。
4. 術前の腫瘍マーカー値による予後の予測については、一定の傾向を認めなかったが、さらに症例収集、検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 正岡 昭 他：ヒトサイトケラチン 19 フラグメントの肺癌血清腫瘍マーカーとしての臨床有用性。肺癌 34(2):209-221(1994)
- 2) LoGerfo P, Herter FP, et al: Tumor associated antigen with pulmonary neoplasms. *Ann Surg*, 175:495-500(1972)
- 3) Solter D and Knowles B: Monoclonal antibody defining a stage specific mouse embryonic antigen(SSEA1). *Proc Natl Acad Sci*, 75:5565-5569(1978)
- 4) 矢野 孝子 他：原発性肺癌における補助診断法としての腫瘍マーカーの測定意義。日大医誌 56(4):193-197(1997)
- 5) 吉村 雅裕 他：I 期肺癌の手術成績 -胸腔内洗浄細胞診、腫瘍マーカー、遺伝子の解析- 日胸外会誌 43(5) 106-108