

# 1 がんにおける臨床検査利用法

山田俊幸

本項では、狭義の腫瘍マーカー全般に共通する利用の仕方、評価にあたっての注意点を述べる。

## 検査を行う場面を考える (スクリーニング的使用は慎重に)

有病率・検査前確率の低い場面、たとえば健康診断や、クリニックレベルでの検査は慎重に実施すべきである。陽性的中率はきわめて低く、費用対効果の悪さだけでなく、陽性になったあとの精査における患者の心身のストレスも考慮すべきである。ただし、家族性がんや前がん状態(肝硬変など)といったハイリスク状態では積極的に検査すべきである。また、症状や、その他の情報から検査前確率が高いとされる状態の場合も同様に検査すべきである。

## 治療経過のモニタリングには有用性が高い

診断時、または治療開始前に腫瘍マーカーが陽性であった場合、治療経過を観察する目的ではきわめて有効である。その場合、その物質の半減期や、がん細胞の増殖による濃度増加を考慮して測定値を評価することが勧められる。たとえばCEAの半減期は5日なので、術前50 ng/mLであった腫瘍を全摘出した場合、理論上、1カ月程度でカットオフ値以下の低値に落ち着く。再発がなければそのまま低値にとどまるが、再発すれば上昇しはじめる(図1)。また、手術後の経過観察中にカットオフ値以下にならな

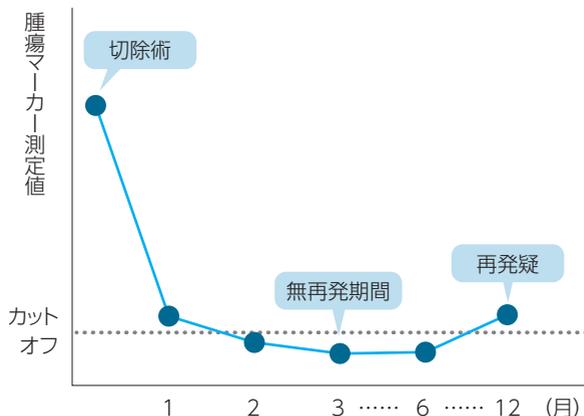


図1 ▶ 腫瘍マーカーによるがんのモニタリング

い場合は、腫瘍の増殖を示唆する所見となる。なお、それぞれのマーカーにおける変動の特徴を理解していると、想定を超える変動に遭遇した際、検体の取り換えや、偶発的な測定ミスなどに気づく一助となる。

## カットオフ値は柔軟に考える

腫瘍マーカーの陽性・陰性の判断基準にはカットオフ値が用いられる。腫瘍マーカーの測定値の分布は、当該腫瘍患者と健常者ならびに非腫瘍患者との間で相応のオーバーラップがあり、診断感度をできるだけ高め、非腫瘍患者をできるだけ除外できるような値が項目ごとに一定のカットオフ値として設定されている(図2)。

このカットオフ値近辺の測定値の評価には注意が必要である。まず、後述するように、測定の標準化がなされていない(試薬間差がある)項目で、同一のカットオフ値が使われているという奇妙な実態がある。また、腫瘍マーカーは年齢や、女性の性周期、喫煙を含む生活習慣の影響を受けるため、状況に応じてカットオフ値を柔軟に考えることが必要である。

# 1 便潜血（便ヘモグロビン検査）

三宅一徳

## はじめに

便潜血検査 (faecal occult blood test : FOBT) は、便中のヘモグロビンを検出することで肉眼的に観察できない微量の消化管出血を検出する検査である。便潜血検査には便中のヘモグロビンが持つ化学的特性を利用する古典的な化学法と、ヒトヘモグロビンを抗原抗体反応で特異的に検出する免疫法がある。化学法は非特異反応頻度が高く、わが国では臨床検査としての役割を終えたとして平成24年に保険適用項目から削除され、測定試薬の販売も終了した。一方、欧米では継続して広く使用されている。免疫法による検査は、わが国の保険診療では「糞便中ヘモグロビン」という名称が使用されており、変法と言える「糞便中ヘモグロビンおよびトランスフェリン同時測定」の両者が便潜血検査として利用されている。

## 測定法と検査特性・精度

### ① 化学法

ヘモグロビンの持つペルオキシダーゼ様活性を利用して便中への出血を検出する。色原体をしみ込ませた濾紙に便を薄く塗布し、これに反応基質として過酸化水素水を滴下し、色原体の酸化により生じる呈色反応を肉眼で判定する。色原体としては高感度のオルトトリジン（歴史的）とテトラメチルベンチジン (TMD) を利用する方法と、比較的検出感度の低いグアヤックを利用する方法がある。現在、欧米ではグアヤックを用いる試薬キッ

トが、がん検診に使用されている。がん検診に用いるキットでは、被験者自身がヘラで便を採取し濾紙に塗布して提出する。

化学法は検査手技が簡便で即時に結果が得られ、安価である。加えてペルオキシダーゼ様活性は胃酸や消化酵素・腸内細菌の作用を受けてヘモグロビンが変性しても残存するため全消化管の出血と反応する。一方、食肉中のヘモグロビンやミオグロビンでも陽性化するほか、ペルオキシダーゼ様作用を示す食物中の多様な成分や鉄剤なども反応し、偽陽性反応の頻度が高い。このため、がん検診では低感度のグアヤック法が使用され、検査前3日間は内容を制限した食事(潜血食)を摂取して実施する。

## ② 免疫法(便ヘモグロビン検査)

ヒトヘモグロビンに対する抗体を用い、抗原抗体反応で便中のヒトヘモグロビンを特異的に検出する。このため偽陽性反応はきわめて低頻度で食事制限も必要としない。しかし、上部消化管出血ではヘモグロビンが胃酸による変性や消化酵素・腸内細菌による分解を受け抗原性を失う。このため、免疫法は上部消化管出血とはほとんど反応せず、主に大腸・直腸の出血を検出する。なお、血液中のトランスフェリンは変性を受けにくいので、ヒトトランスフェリンを同時に測定する変法も一部で用いられている。

免疫法は便抽出液を試料とするため、微量(10 mg程度)の便を採取して緩衝液に溶解する各測定キット専用の採便容器(図1)が利用される。大腸癌による出血は便表面に付着するため便表面を擦過して採取する方法が推奨されるが、熟練した臨床検査技師が行っても採取によるばらつきは50%を超える検体がある。通常、被験者自身により採取されるが、過剰・過少量の採取は偽陽性・偽陰性の原因となるため、採取法の十分な説明が必要である。また、トイレ洗浄剤中の界面活性剤の混入が偽陰性の原因となるため、水に浮く採便シートの併用が推奨される。なお、ヘモグロビンの分解・変性は容器中でも継続するため採取後は冷暗所に保存し、速やか

# 3 CEA

山田俊幸

## ① 由来

癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen: CEA) は、結腸癌組織から見出された分子量18~20万の糖蛋白質であり、糖鎖が分子量の50~60%を占める。胎児の腸粘膜との間に共通抗原性を示すため、「癌胎児性」と命名された。支配遺伝子は第19染色体の長腕に存在し、29個からなる遺伝子ファミリーを形成している。このファミリー遺伝子は多くの分子が細胞接着因子 (cell adhesion molecule: CAM) であるため、現在では厳密にはCEACAM分類が使われているが、とりあえず臨床の関連では、CEA (遺伝子名 *CEACAM5*)、CEACAM6 (遺伝子名同、旧名称/NCA: non-specific cross reacting antigen) が重要である<sup>1)</sup>。

調製されたCEAに対して特異抗体を作製し、免疫学的な測定法が開発され、様々な疾患で検討された結果、CEAは結腸癌だけでなく、腺組織に発生する多くの悪性腫瘍で陽性になること、同組織での炎症など良性疾患でも陽性になることがわかり、現在では臓器特異性に乏しい腫瘍マーカーと評価されている。しかし、画像診断の裏づけがある場合の補助診断、既診断のがん症例における経過観察マーカーとしては優れており、最も頻用される腫瘍マーカーとなっている。

## ② 測定、精度、基準値 (カットオフ値)

酵素免疫測定法または化学発光免疫測定法で測定されている。試料は、通常は血清であるが、血漿、他種々の穿刺液でも測定されている。血清の

4℃保存では2週間程度安定で、凍結保存では長期間安定である。

外部精度管理調査によれば、方法内再現性は、変動係数(CV)3%程度、方法(試薬)間差はCV15%程度である。方法間差は、NCAへの反応性を含めた抗体や測定環境の若干の違いによるものと思われる。各試薬の相互関係は調査試料の性状によって異なる。プール血清を採用している日本衛生検査所協会の調査によれば、測定値はアボット社>富士レビオ社=ロシュ社>シーメンス社の関係にある。測定法間の差はAFPに比べ大であるが、複数試料の関係性は平行であり、たとえばA法はB法の1.5倍である、などと、とらえることが可能である。

**カットオフ値** ▶ ほとんどの測定法で5.0 ng/mLと設定されている。

### 3 生理的変動ならびに良性疾患での成績

CEAは個人内生理的変動がきわめて小さく、臨床的には、たとえば術後にいったん低下した値を経過観察し、数ng/mLでも上昇すれば再発を疑う根拠になりうる。また、臨床的には変動が考え難い場面で有意な変動をみたら検体取り違いなどの検査過誤を疑う。

加齢とともに上昇することはコンセンサスが得られているが、性差については男性で高めとするものと性差なしとするものがある。喫煙による高値化もよく知られており、健常者とポリープ患者を対象とした初期の報告<sup>2)</sup>では、喫煙者は非喫煙者に比べ、1.5~2.5 ng/mL高値を示す。

CEAは表1に示した多くの良性疾患で陽性となることが知られている<sup>3)</sup>。値としては10 ng/mL以下のことが多いとされている。

### 4 悪性腫瘍における意義 (☞ 4章-2)

CEAは消化管悪性腫瘍をターゲットとしたマーカーであるが、消化管以外の多くの悪性疾患でも陽性になることが知られている(表1)。臓器特

# 1 肝癌 (AFP, AFP-L3分画, PIVKA- II)

宮西浩嗣／加藤淳二

## 概説

肝癌は、わが国におけるがん死亡原因の第5位であり、年間約28,000人を超える死亡数が推計されている。サーベイランス、診断および治療効果判定には画像検査ならびに腫瘍マーカー測定が使用され、肝癌の腫瘍マーカーとしては、わが国ではAFP、AFP-L3分画とPIVKA- IIの3種が保険適用となっている。肝癌の大半はウイルス性肝硬変、肝炎を発生母地とし、日常臨床では主に高危険群における早期診断や再発診断のために定期的に測定が行われている。これらによる診断精度の報告はこれまで多くなされてきているが、カットオフ値、対象者の背景肝疾患、画像診断能や、発がん時の進行程度の差異により、必ずしも評価は一定ではない。腫瘍マーカーのみによる診断には限界があり、現在、確定診断においては画像検査が主体となり、補助的に複数の腫瘍マーカー測定が用いられている。サーベイランスにおいては、「肝癌診療ガイドライン2017年版」<sup>1)</sup>に示されたように、肝発癌危険因子の保有状況に応じた腫瘍マーカー測定の意義が標準化しつつある。また、危険群に属さない非アルコール性肝疾患患者などにおけるサーベイランス手段については、今後検討を要するものと考えられる。

## AFPの使い方

AFPは胎児期に肝臓や卵黄嚢で生理的に産生される蛋白で、妊娠中にも測定値が上昇する。成人では肝癌で再び産生されることがあり、肝癌の腫瘍マーカーとして古くより用いられている。肝炎における肝細胞壊死

や、それに伴う再生の際にも産生されることから、特異度は高くないとされ、5 cm以下の肝癌におけるシステマティックレビューで、AFPのカットオフ値20 ng/mLの場合、感度は49~71%、特異度は49~86%と報告されている<sup>2)</sup>。AFP測定値が低値であっても、経時的变化を観察中に、単調増加あるいは1年以内に最低値の2倍以上程度の増加を認めた際に、画像検査で肝癌が発見されることはしばしば経験する。またAFP産生肝癌の治療効果判定、特に局所、塞栓、動注療法後の経過観察にはきわめて有用であり、症例によっては保険適用がなされる範囲で頻回に測定を行う場合もある。なお近年、核酸アナログとdirect acting antiviralsの登場により肝炎沈静化症例が増加し、AFPの肝癌診断特異度が改善する可能性が示唆されている。

## AFP-L3分画の使い方

肝癌が産生するAFPでは、2分岐複合型糖鎖の還元末端側N-アセチルグルコサミンに $\alpha$ 1-6フコースが結合したものが増加していることが明らかとなっており、AFP-L3分画とは、これをレンズマメレクチンとの親和性の違いにより検出し、親和性の高い分画の割合を示したものである。5 cm以下の肝癌におけるシステマティックレビューで、AFP-L3分画のカットオフ値15%の場合、感度は21~49%、特異度は94~100%で、感度は低いの特異度が高いとされる。AFP高値肝癌症例の数十%にAFP-L3分画陰性例が存在する点で、単独でのスクリーニングには難があるが、陽性例では生物学的悪性度が高いとの報告が多く、存在診断後の治療選択における参考所見となる。重症型急性肝炎でも上昇することがあり、また他の腫瘍マーカーに比べ、測定値判明までに時間を要する。