

19及び20, p53, SCC抗原などをマーカーとして検出して術後補助療法の必要性, 遠隔転移の有無, 予後について検討している.

キーワード: 口腔がん, 腫瘍マーカー, SCC抗原, 抗p53蛋白抗体, 血中がん細胞

はじめに

腫瘍マーカーは近年急速に普及し, がん治療効果の判定や再発の早期発見のモニターとしてその臨床的有用性は確立されている. その反面, 従来より用いられてきた腫瘍マーカーの測定法では早期がんでの陽性率が低く, 殆どの腫瘍マーカーはがんの早期診断やスクリーニングには適さないとの考え方が一般的であった. しかし, 腫瘍マーカーの測定は患者への侵襲が少なく, 多数の検体を簡便かつ迅速に処理できるなど, がんのスクリーニング法として理想的な条件を備えている. 腫瘍マーカー測定の目的には1) 早期診断の補助, 2) 悪性度の評価, 3) 進展度の把握, 4) 予後判定, 5) 治療効果の評価, 6) 経過観察などが挙げられている. 臨床におけるよい腫瘍マーカーの条件として, 感度(sensitivity)と特異性(specificity)がよいこと, 腫瘍の侵襲を反映すること, 腫瘍の発症を予測できること, 再発の予知に役立つこと, などが求められる. しかし現在のところこれらの条件をすべて満足する腫瘍マーカーは得られていない.

口腔がんの多くは口腔粘膜に発生するので視診, 触診によって比較的容易に発見され, また細胞診や生検による病理診断も容易に行うことができるため口腔がんの腫瘍マーカーはそのスクリーニングや病状経過のモニタリングとして有用性はあまり高くないと評価されている. しかし腫瘍マーカーの実際の変化を知っておくことは, 全身状態の把握について腫瘍マーカーの異常値を評価する際に重要なことと考えられる.

口腔がんに適応されている腫瘍マーカー

口腔がんの多くが扁平上皮がんであり, 他臓器

の扁平上皮がんと同様にSCC抗原(squamous cell carcinoma related antigen)及びSYFRA 21-1(cytokeratin 19 fragment)が高い陽性率を示す. SCC抗原は30~40%の陽性率を示し, 病期とともに高くなる傾向にあるが早期がんでは低い. そのため, 早期がん発見のためのスクリーニング検査としての価値は低い. 予後因子としての有用性については, 治療前SCC抗原陽性例は陰性例と比較して有意に予後が悪いとの報告が多い¹⁾²⁾. 特に治療前SCC抗原が4.0 ng/ml以上の値を示した症例は予後不良である. 臨床的に再発が顕在化する前からSCC値が上昇することから, 治療後の再発の早期発見に有用であると考えられる³⁾. Syfra 21-1はSCC抗原と比較して上咽頭がんや喉頭がんが高い陽性率がえられることからスクリーニング検査としての有用性が示唆されている^{4)~6)}. 経過観察のモニターとしてはSCC抗原と同等とされている. Syfra 21-1はSCC抗原との相関性はないといわれており, SCC抗原と組み合わせてモニターすることでより早期に再発の発見が可能になることが期待されている.

最近治療を行った頭頸部扁平上皮がん139症例について腫瘍マーカーのSCC抗原とCEAを測定し腫瘍の大きさ(T-stage), 分化度, リンパ節転移との関連性を検討した(表1). 腫瘍マーカーは治療前の測定値を比較し, cut-off値はSCC抗原が1.5 ng/ml, CEAが5.0 ng/mlとしてcut-off値以上を陽性とした. SCC抗原, CEAの陽性率はそれぞれ22%(31/139), 27%(38/139)といずれも低いものであった. SCC抗原, CEAともT-stage, リンパ節転移との関連性は認められないものの腫瘍の分化度とは関連性を認め低分化型ほど高い陽性率を示した. 陽性率22%のSCC抗原と27%のCEAのcombination assayの陽性率は43%(60/139)と低い結果であった. SCC抗原とCEAは関連性は少なく(over lapは9例) combination

表1 口腔がんにおける SCC 抗原, CEA およびその combination assay の陽性率 (N=139)

	SCC抗原 陽性率	CEA 陽性率	SCC+CEA 陽性率
T - stage			
T 1	18%	27%	45%
T 2	15%	19%	31%
T 3	14%	28%	43%
T 4	31%	18%	50%
分化度			
Grade 1	7%	14%	21%
Grade 2	23%	19%	42%
Grade 3	32%	30%	62%
リンパ節転移			
(-)	29%	15%	40%
(+)	19%	28%	46%

assay に適していると言われているが T-stage 別では 31% から 50% と満足のものではなかった。また分化度及びリンパ節転移との関係では低分化型ほど陽性率は高くなる傾向であったがリンパ節転移に関しては転移陰性と陽性がそれぞれ 40% と 46% で差は認めなかった。

遺伝子診断的手技による腫瘍マーカーの検索

分子生物学的手技を用いたがんの診断が行われ、特に転移に関する知見が蓄積されてきている。転移はがんの最大の特徴で口腔がんにおいてもその予後を決定する重要な因子である。最近ではがんの微小転移、血中のがん細胞が注目されその臨床的意義について報告がされてきている。

1. 抗 p53 蛋白抗体

第 17 番染色体短腕に存在する p53 遺伝子から構成される p53 蛋白はがん抑制遺伝子産物であり、細胞周期, apoptosis, 血管新生抑制等多岐の機能に携わっている。口腔がんにおいてはその 70% 以上に p53 遺伝子異常が認められる。血清中の変異 p53 蛋白に対する抗体の測定が行われており、抗 p53 蛋白抗体は p53 遺伝子変異症例の 30 ~ 40% 程度に検出され、病期初期から測定され

ることから早期診断に有用と期待されている⁷⁾。Ralhan らは 183 名の前がん病変や口腔がん患者の血中抗 p53 蛋白抗体を測定しがん患者の 34%、前がん病変患者の 30% が陽性であり、腫瘍の大きさ、分化度、リンパ節転移と関連し予後不良の要因であるとし、また、前がん病変を有する患者の血中抗 p53 蛋白抗体の検出は浸潤がんへの移行の surrogate marker となりうると報告している⁸⁾。

2. 末梢血液中のがん細胞・微小転移の検索

RT-PCR 法を用いて末梢血液中の微小がん細胞を検出しようとする試みがなされている。口腔がんにおける RNA 増幅の目的遺伝子として cytok-eratin (CK) 19 及び 20, p53, SCC 抗原などの報告があり、術後補助療法の必要性、微小転移の有無、治療後再発、予後など予測についてその可能性が示唆されている^{9) - 11)}。

口腔扁平上皮がん 27 例について血中がん細胞の検出を CK 19mRNA を指標として RT-PCR 法で行ったところ 9 例 (33%) に検出された。微小血管密度と血中がん細胞との関連性では血管密度が高くなるに伴って血中がん細胞の検出頻度も高くなる傾向にあった。血中がん細胞の転移形成能については議論のあるところだが大腸がんや前立腺がん患者の血液を移植することで肺転移を認めたとの報告もあり、造腫瘍能を保持しているがん細胞が血中に存在していることが示されている。

将来の展望

現在、臨床に応用されている口腔がんの腫瘍マーカーは治療効果の評価、再発の早期発見など臨床経過を追跡するには有用であっても、がんのスクリーニングにはその意義は少ない。近年、がん抑制遺伝子 p53 の産物に対する抗体が口腔がん患者血清中に存在することが明らかとなりその臨床的意義は SCC 抗原や CYFRA21-1 よりも高いと報告されている。また、口腔がん患者の血中のがん細胞を検出する方法も開発され、cytokeratin, VEGF や SCC 抗原を標的とした RT-PCR 法による解析ではその陽性率と予後には関連性があると報告されており、分子レベルでのスクリーニング、

治療効果の評価などが可能になるものと期待される。

文 献

- 1) Eibling CDE, Johnson JT, Wagner RL and Su S: SCC - RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 99: 117 - 127 1989.
- 2) 岸本誠司: 腫瘍マーカーからみた頭頸部癌の予後. *耳鼻と臨床* 37: 1351 - 1357 1991.
- 3) Snyderman CH, D'Amico F, Wagner R and Eibling DE: A reappraisal of the squamous cell carcinoma antigen as a tumor marker in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 1294 - 1297 1995.
- 4) Doweck I, Barak M, Greenberg E, Uri N, Keller J, Lurie M and Gruener N: Cyfra 21 - 1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 177 - 181 1995.
- 5) 川内秀之, 片岡真吾, 佐野啓介, 加藤太二, 岩本純一: 頭頸部癌の診断における CYFRA21 - 1 の有用性. *耳鼻臨床* 90: 1305 - 1314 1997.
- 6) Lee JK, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Sun SS and Kao CH: Comparison of cyfra 21 - 1 and squamous cell carcinoma antigen in detecting nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 775 - 778 2001.
- 7) Chow V, Phil M, Yuen APW, Lam KY, Ho WK and Wei WI: Prognostic significance of serum p53 protein and p53 antibody in patients with surgical treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 23: 286 - 291 2001.
- 8) Ralhan R, Nath N, Agarwal S, Mathur M, Wasylyk B and Shukla NK: Circulating p53 antibodies as early markers of oral cancer: correlation with p53 alterations. *Clin Cancer Res* 4: 2147 - 2152 1998.
- 9) Gotttschlich S, Maune S, Maass JD, Gorogh T, Hoffmann Hofmann - Fazel A, Meyer J, Weener JA and Rudert H: Serum p53 autoantibodies in the follow - up of head and neck cancer patients. *Oncology* 59: 31 - 35 2000.
- 10) Stenman J, Hedstrom J, Grenman R, Leivo I, Finne P, Palotie A and Orpana A: Relative levels of scca2 and scca1 mRNA in primary tumors predicts recurrent disease in squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Cancer* 95: 39 - 43 2001.
- 11) Wanakulasuriya S, Soussi T, Maher R, Johnson N and Tavassoli M: Expression of p53 in oral squamous cell carcinoma is associated with the presence of IgG and IgA p53 autoantibodies in sera and saliva of the patients. *J of Pathology* 192: 52 - 57 2000.

司会 どうもありがとうございました。それではまずお話しいただいた順番に、個々のご質問やご発言をお願いしたいと思います。で、その後全体を通して、という進み方にしたいと思います。まず木南先生の総説としてのご講演についていかがでございましょうか。ご質問がございましたら、演者の方々からでも結構です。木南先生、リンフォーマの実験の中で放射線を当てて調べたというスライドが出てきましたが、あれは放射線のどういう効果を期待しての実験なのでしょう。発がんを促進させる因子としてでしょうか。

木南 実は難しいのです。放射線を浴びるとがんが起るってというのは分かります。それは広島原爆で白血病が起こったからです。ただあれがどういう作用であるのかってというのはよくわからないのです。例えばある化学発がん物質なんかですと、DNAのメチル化を変えるとき、GをAに変えるとき、いろいろ後に傷が残ることがあります。そういうことから、この発がん物質は発がんの一番最初のこの段階で働く、まあイニシエーションって呼ばれてますよね、そのことが分かります。一方、プログレッションとかプロモーションとか呼ばれる作用があります。傷が起こった細胞をなんか知らないけども、選択的に育ちやすくするんだ、という作用にまず大きく二つ分かれていますけども、放射線の作用はどちらかわかりません。それは今の放射線分野では、発がんってのはメインテーマになって、今我々の感じだと放射線はプロモーションに働いていう風に、一応考えています。

司会 そのことと関係すると思うんですが、がんの本質的な質問なんですが、ご講演の途中で遺伝病として発病する明らかな状況と、単にがんになりやすい体質には大きな差があるとおっしゃったわけで、その辺が一番のポイントだと思うんです。従来のイメージで遺伝病とい