



# 腫瘍マーカーが 高かったら

## ▶ 山崎隆弘

山口大学大学院  
医学系研究科臨床検査・  
腫瘍学講座 教授



「がん」は日本人の死亡原因第1位であり、人口の高齢化もあり増加し続けている。2013年のがん死亡数は約36.5万人であり、1985年の約2倍に当たる。また2011年にがんと新たに診断された数（罹患数）は約85万人であり、15年のがん罹患数は約98万人と予測されている。がんは、日本人の2人に1人は罹患しうる身近な疾患であり、がんの種類によっては致死的事であることから国民の関心も高い。

そのがん診断の一助として、腫瘍マーカーがある。本稿では検診時の腫瘍マーカーの意義について解説する。

## 腫瘍マーカーの意義

腫瘍マーカーは、腫瘍細胞で特異的に産生される物質（主に蛋白質）である。その検査は、がんの診断補助、治療効果の経時的な評価、再発の監視などに用いられる。

腫瘍マーカーの問題点として、①炎症を伴う良性疾患、加齢、感染症、妊娠や喫煙等でも上昇する腫瘍マーカーがある（AFPは、慢性肝炎や肝硬変でも肝細胞の壊死や炎症に伴う肝再生により上昇を認め、CEAは加齢や喫煙でも上昇し、CA125は妊娠や月経に影響する）②腫瘍マーカーの多くは臓器特異性が低い（CEAは大腸がん、胃がん、膵がん、肺がん、乳がんなどの種々の腺がんで、SCCは食道がん、肺がん、子宮がんなどの扁平上皮がんで上昇する）③

早期がんでは、ほとんどの腫瘍マーカーは有意な上昇をみとめない、などが挙げられる。

以上のことから、がんの早期発見のスクリーニング目的での有効な腫瘍マーカー検査はほぼ皆無であるが、唯一前立腺がんの腫瘍マーカーであるPSAは、早期診断への応用が期待される。PSAは前立腺の上皮細胞から分泌される蛋白であり、臓器特異性が高い。スウェーデンの研究グループより、14年間の長期研究の結果、PSA検診の受診による前立腺がん死亡の危険率が44%減少することが報告されており、日本泌尿器科学会もPSA検診の普及に努めている。

## 腫瘍マーカーの使い方

多くの検査値は基準範囲をもとに判断するが、腫瘍マーカーはカットオフ値（診断閾値）によって判断する。カットオフ値は、感度（腫瘍がある人が陽性となる比率）と特異度（腫瘍がない人が陰性となる比率）が高くなるように定められ、カットオフ値以下であれば陰性、超えれば陽性と判断する。現在、保険診療で認められている腫瘍マーカーは約40種類あり、主な腫瘍マーカーとそのカットオフ値、主な対象腫瘍に対するおよその陽性率を表1に示す。

臨床医が最も知りたいのは、検査結果が陽性の場合、どの程度の確率で本当にがんがあるかということ（腫瘍マーカーで陽性となった人のうち、がんと診断された割合）である。この指標として陽性的中率があり、感度・特異度と有病率で求められる。例えば、有病率0.5%のがんに対して感度60%、特異度80%である腫瘍マーカーを住民検診（対象者を仮に1万人とする）として行くと、その陽性的中率はわずか1.5%（30人）となる（表2）。腫瘍マーカー陽性となった人の98.5%（1990人）にがんはなく、無駄な精密検査を受けたことになる。すなわち検診での腫瘍マーカー検査がいかに非効率であるか理解していただけるかと思う。

## 腫瘍マーカーが高値を示す場合の対応

腫瘍マーカーが高値を示す場合は、「早期がん」より「進行がん」が存在する可能性が高い。腫瘍マーカーでも比較的臓器特異性が高いPSA（前立腺）をはじめ、AFP（肝臓）、CA125（卵巣）やNSE（肺）などのマーカーが高値を示す場合は、まずはその臓器に関する画像検査を含めた

表1 主な腫瘍マーカー

腫瘍マーカー	カットオフ値	主な対象のがん	陽性率 (%)	上昇しうる主な疾患など
PSA (prostate specific antigen)	4.0 ng/mL	前立腺がん	70	前立腺肥大、前立腺炎
AFP (α-fetoprotein)	20 ng/mL	肝細胞がん	75	肝炎、肝硬変
CEA (carcinoembryonic antigen)	5.0 ng/mL	大腸がん	65	炎症性腸疾患、肝炎、肝硬変、膵炎、加齢、喫煙
		肺腺がん	55	
		甲状腺髄様がん	80	
CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9)	37 U/mL	膵がん	90	閉塞性黄疸、胆管炎、膵炎、胆石症 (注: Lewis 抗原陰性者の膵がんでは偽陰性)
		胆道がん	80	
		大腸がん	40	
CA 125 (carbohydrate antigen 125)	35 U/mL	卵巣がん 子宮体がん	80 30	子宮内膜症、妊娠、月経、腹膜炎、胸膜炎
CA 15-3 (carbohydrate antigen 15-3)	25 U/mL	再発乳がん	45	肝硬変
CYFRA (cytokeratin 19 fragment)	3.5 ng/mL	肺扁平上皮がん	75	慢性肝炎、肝硬変、肺の炎症性疾患
		肺腺がん	55	
SCC (squamous cell carcinoma) 抗原	1.5 ng/mL	肺扁平上皮がん	60	皮膚疾患、肺炎、気管支炎
		子宮頸がん	70	
NSE (neuron-specific enolase)	10 ng/mL	肺小細胞がん	70	脳血管障害、脳炎、溶血
		神経芽細胞腫	90	
PIVKA-II (protein-induced by vitamin K absence or antagonist II)	40 mAU/mL	肝細胞がん	60	ビタミンK不足、肝硬変
抗p53抗体	1.3 U/mL	食道がん	30	健常人の陽性率5%
		大腸がん	20	
		乳がん	20	
sIL2-R (soluble interleukin 2 receptor)	122 ~ 496 U/mL (基準範囲)	悪性リンパ腫 成人T細胞白血病	- -	ウイルス感染、膠原病、血球貪食症候群、 腎機能低下
尿中NMP22 (nuclear matrix protein 22)	12 U/mL	膀胱がん	60	尿路感染症、尿路結石

〔臨床検査のガイドライン JSLM2015〕から一部改変引用

表2 腫瘍マーカーの陽性的中率

	腫瘍あり	腫瘍なし	計
腫瘍マーカー陽性	30	1990	2020
腫瘍マーカー陰性	20	7960	7980
計	50	9950	10000

有病率0.5%のがんに対して、感度60%、特異度80%の腫瘍マーカーを検査した場合の陽性的中率は、 $30/2020 = 1.5\%$ である(対象者を仮に1万人とした時)。

精査を行う。臓器特異性の低い腫瘍マーカー(CEA、SCC、CA19-9など)の異常値の場合は、臨床症状の有無も加味しながら、有症状であれば想定される臓器の精査を行い、無症状であれば罹患率の高いがんより精査を進める。例えばCEA高値で無症状であれば消化器がんを中心に精査を行い、血痰等の呼吸器症状があれば、肺がんを中心に精査を組み立てる。なお、精密検査でも診断が確定しない場合は、腫瘍マーカーを嚴重に経過観察する必要がある。腫瘍マーカーの診断効率すなわち陽性的中率を高めるためには、その腫瘍の発症リスクの高い集団に絞って検査を行うことが肝要である。そのモデルケースが、肝細胞がんである。

肝細胞がんの危険因子として、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの持続感染、肝硬変、男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、糖尿病が挙げられている。『肝癌診療

ガイドライン2013年版』では、B型肝炎硬変およびC型肝炎硬変は超高危険群、B型肝炎慢性肝炎、C型肝炎慢性肝炎、非ウイルス性肝硬変は高危険群に位置付けされており、治療によるウイルス肝炎の排除により肝発がんのリスクが低下することも事実である。日本では肝細胞がんのサーベイランスとして超高危険群に対しては3~4カ月に一度、高危険群に対しては6カ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II、AFP-L3)が推奨されている。根治的な治療ができる段階で見つかる肝細胞がんは日本では60~65%であるのに対し、欧米諸国では10~30%、アジア諸国では数パーセントであり、いかに日本のサーベイランスが優れているかがお分かりいただけるだろう。



腫瘍マーカー検査は、あくまで「がん」かどうかの可能性を判定する目安であり、既に診断されたがんの治療効果や再発監視に利用するのが一般的である。検診での腫瘍マーカーの意義は低いが、前立腺がんのマーカーPSAは有用性が高く、さらなる啓蒙活動が必要である。また腫瘍マーカーの有効活用としては、その腫瘍の発症リスクの高い集団に絞ったサーベイランスの構築が必要である。MM



# 腹部超音波 検査で異常を 認めたら

## ▶ 古田 清

国立病院機構  
まつもと医療センター  
松本病院(長野県松本市)  
統括診療部 部長



腹部超音波検査は、被曝や苦痛も伴わず簡便なことから一般診療のみならず検診にも広く用いられ、消化器領域のがんの早期発見にも有用な診断法である。しかし、超音波検査の診断能は、検査装置や検査担当者の知識や技術レベルに依存することも事実である。関連する日本消化器がん検診学会、日本超音波医学会、日本人間ドック学会が、2014年4月に3学会共通の「腹部超音波検診判定マニュアル」を公表した。上記3学会のホームページより閲覧可能である。本稿ではこのマニュアルに基づき、肝胆膵検診で比較的良好に認める超音波所見について概説する。

## 肝腫瘍・肝腫瘍

肝に充実性腫瘍を認めたら経過観察や再検査が必要となり、悪性で精査・治療が必要か、良性で心配がないのかを判断する。大きさや性状の変化があれば悪性の可能性が高く、以下の所見を捉え血液検査なども加味して総合的に判断する。腫瘍径が15mm以上や、慢性肝障害が疑われる肝辺縁の鈍化、粗造な実質エコーパターン、肝表面の結節状凹凸などを認める場合には悪性の可能性が高く、造影CT、MRIなどの精査が必要となる。また腫瘍に辺縁低エコー帯

や後方エコー増強を認める場合、多発である場合、末梢の胆管の拡張を伴う場合にも悪性の可能性が高く、精査が必要である。肝細胞癌に特徴的なモザイクパターンや、転移性肝腫瘍に特徴的なクラスターサインがあると、明らかな悪性病変で精査・治療が必要となる。悪性の可能性につき説明を行い、専門施設に紹介する。

## 肝血管腫

肝海綿状血管腫に特徴的な高輝度の超音波所見が得られた場合に診断する。良性であるが増大することもあり、経過観察が必要である。見つかる頻度が高く、小さく典型的所見を示す例では容易に診断されるが、増大すると非典型的なエコーパターンをとり、超音波検査のみでは判断ができないため造影CTやMRIでの確認が必要である。

## 肝嚢胞／肝嚢胞性腫瘍

単純性嚢胞は典型的な内部無エコーの特徴を持ち、容易に診断される。径が増大すると圧迫症状や肝機能検査値に異常を認め治療適応となることがあり、超音波検査を逐年に行う必要がある旨を説明する。嚢胞性病変に一部でも充実部分(嚢胞内結節・壁肥厚・隔壁肥厚など)を認める場合には、悪性の肝嚢胞性腫瘍の可能性があり精査とする。

## びまん性病変(脂肪肝と慢性肝障害)

高輝度肝・肝腎コントラスト・脈管不明瞭化・深部減衰のいずれかを認める場合に脂肪肝と診断される。肥満や糖尿病、メタボリック症候群の合併に注意し、生活習慣の改善、食事・運動療法の指導を行う。一部に不整形の低エコー域が見られ、まだら状の脂肪肝や限局性低脂肪化域を疑う場合は、充実性腫瘍を否定するため、スペckルパターンに乱れがなくカラードプラで血流走行に偏位を認めないことを確認する。飲酒によらない非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の中には単純性脂肪肝のほか、肝硬変や肝細胞癌の原因となる非アルコール性脂肪肝炎(NASH)があり、その拾い上げも重要である。肝炎ウイルスマーカーが陰性の悪性肝腫瘍は、健診の超音波検査で偶然発見される例を除き早期診断は難しい。慢性肝障害のびまん性病

図1 胆嚢の隆起あるいは腫瘍像（ポリープ）の判定

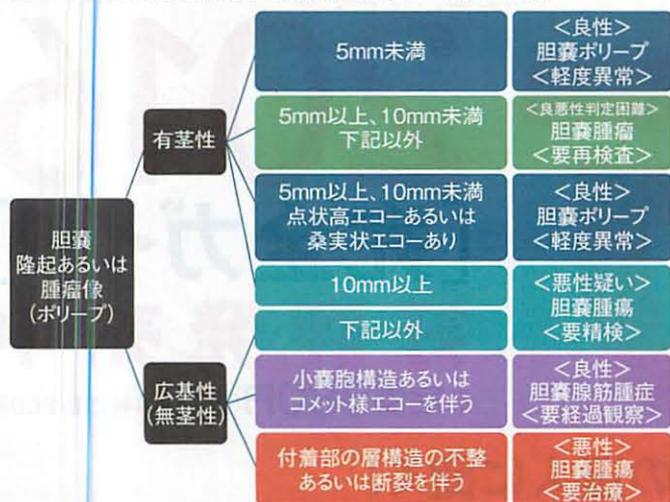
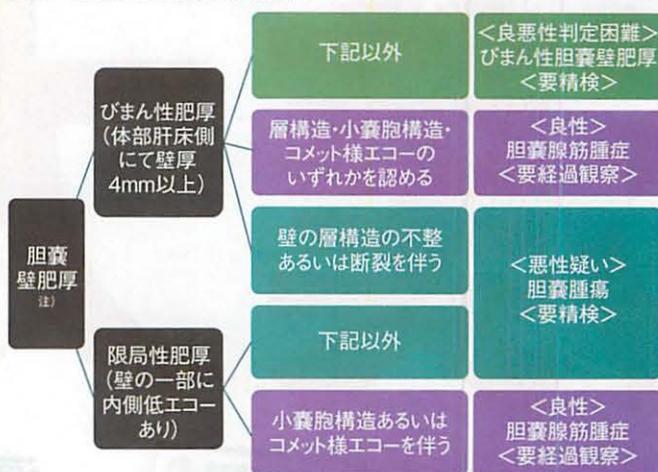


図2 胆嚢の壁肥厚の判定



注) 小嚢胞構造やコメット様エコーを伴う壁肥厚では隆起性病変の並存に注意する。

「腹部超音波検診判定マニュアル」から一部改変引用

化を指摘されたら定期検査につなげる。

健診で肝腫瘍を指摘され肝細胞癌であった40歳男性の症例を経験した。軽度の肝機能障害を認める以外、HBs抗原、HCV抗体はともに陰性、AFPや他の腫瘍マーカーは陰性。高エコー腫瘍で径は4cm弱、単発で辺縁低エコー帯を伴っていた。肝右葉切除術が行われ、5年後の現在も再発を認めていない。

### 胆嚢ポリープ／胆嚢腫瘍・胆嚢腫瘍

図1のごとく、大きさと性状で判定する。超音波内視鏡、造影CT、ERCP（内視鏡的逆行性胆道膵管造影）などで精査を行う。

### 胆嚢壁肥厚／胆嚢腺筋腫症

図2のごとく、特徴的な小嚢胞構造あるいはコメット様エコーの所見が得られたら良性的胆嚢腺筋腫症と診断する。

### 胆嚢結石

胆嚢内に結石像を認める時は体位変換で結石を移動し胆嚢壁を隈なく評価する。壁評価が不良の時、デブリを認める時は精査となる。胆嚢管や総胆管の結石嵌頓は痙攣発作で発症し治療が必要となることも説明する。

### 膵腫瘍・膵腫瘍

高エコー腫瘍像では経過観察とするが、低～等エコーの腫瘍像では膵腫瘍が疑われ精査となる。主膵管、肝外胆管、膵周囲血管のいずれかの途絶を伴っている場合は、さらに

悪性の可能性は高くなる。

### 膵嚢胞／膵嚢胞性腫瘍、膵管拡張

嚢胞径が5mm以上では精査が必要で、嚢胞に充実部分を認める場合に膵嚢胞性腫瘍と診断される。主膵管拡張は体部にて径が3mm以上で精査が必要である。主膵管内に結節を認める、あるいは下流側の狭窄を認めると膵腫瘍と判定され、精査が必要である。嚢胞径5mm以上、主膵管拡張3mm以上の所見がある場合、その後の定期超音波検査が膵癌の早期診断に有用との報告がある。



日本消化器がん検診学会の全国集計によれば、肝胆膵検診の受診者数は増加の一途をたどり、2013年度には126万人を超えている。その中で有所見率は、多い順位に脂肪肝17.2%、肝嚢胞12.9%、胆嚢ポリープ11.0%、胆石症3.3%、膵嚢胞0.59%となっている。次に膵石症0.039%、肝硬変症0.02%と続き、悪性腫瘍は腎癌0.013%、肝癌（原発性と転移性を併せて）0.01%、さらに膵癌0.006%、胆嚢癌0.003%である。

悪性の疑われる病変を確実に精査につなげ、精査となる良性病変を減らすことが効率の良いがんの発見と治療につながる。事後指導では、検査担当者が特徴的所見を拾い上げてカテゴリ分類まで行い、担当医が診断して判定区分を決定する検診の過程を熟知し、超音波検査像を見て所見を解釈できることが重要と考える。

MA