

原 著

肺結核患者における血清腫瘍マーカー
(CEA, TPA, IAP, FRN)の検討

小 松 彦太郎

国立療養所東京病院
受付 昭和61年4月22日

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM TUMOR MARKERS
(CEA, TPA, IAP AND FERRITIN) IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Hikotaro KOMATSU *

(Received for publication April 22, 1986)

Serum tumor markers (CEA, TPA, IAP and FRN) were measured in 36 patients with pulmonary tuberculosis before and during chemotherapy and the significance of serum tumor markers in pulmonary tuberculosis were compared to that in patients with lung cancer.

By the chest X-ray on admission, serum tumor marker levels in the patients with cavity were higher compared with the patients without cavity.

Serial measurement of serum markers were performed during chemotherapy. Serum level was increased until three months after chemotherapy and thereafter decreased.

At the active phase in pulmonary tuberculosis, serum tumor markers showed higher level. Thus, the measurements of serum markers are not always useful as a screening test for patients with lung cancer.

It is necessary, however, to consider the coexistence of carcinoma in the case of patients with higher level of serum tumor markers or more than cut off level at two months after negative conversion of tubercle bacilli.

Key words : Serum tumor marker, CEA, TPA, IAP, Ferritin, Pulmonary tuberculosis

キーワード : 血清腫瘍マーカー, CEA, TPA, IAP, フェリチン, 肺結核症

はじめに

血清腫瘍マーカーの測定は、癌の早期発見、原発巣とその拡がり、治療に対する反応性を知るうえで広く用いられている¹⁾。肺癌の診断においても、気管支鏡、細胞診、

画像診断などその進歩はめざましく、腫瘍マーカーの測定²⁾も補助手段として多く用いられている。そこで、肺癌の鑑別診断上常に問題となる肺結核を対象に、血清腫瘍マーカーを測定し、肺結核の拡がり、空洞の有無、治療後の経過などについて検討したので報告する。

* From the Department of pulmonary disease, Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose, Tokyo 204 Japan.

対象及び方法

入院時排菌のみられた肺結核患者36例を対象にし、入院時及び治療開始後1ヵ月ごとに6ヵ月まで、Carcino-embryonic antigen (CEA), Tissue polypeptide antigen (TPA), Immunosuppressive acidic protein (IAP), Ferritin (FRN) を測定した。測定は、スペシャル・レファレンス・ラボラトリー (SRL) に依頼した。SRLにおける測定法及び Cut off 値は以下の通りである。CEAはサンドイッチ法で Cut off 値は 2.5 ng/ml, TPAは二抗体法で Cut off 値は 110U/l, IAPはSRID法で Cut off 値は500μg/ml, FRNはRIAチューブ固相法で Cut off 値は250ng/mlである。有意差検定は、それぞれ平均値の差の検定により行った。

結 果

1. 肺結核の広がり、空洞の有無の関係

治療前の胸部写真上の肺結核の広がりを学会分類に従い、広がり1, 2, 3の3段階に分類し、血清腫瘍マーカーの値をみると (図1), 肺結核病巣の広がりが大きいほど高値をとっている。CEAは、平均値は Cut off 値以下であるが、広がり1に比較し2及び3で有意に上昇している。TPAは、広がり2及び3で平均値が Cut off 値以上であり、IAPでは、広がり1のすべての段階で Cut off 値以上である。FRNは広がり3で Cut off 値以上で広がり1と比較し有意に上昇している。

胸部写真上の空洞形成の有無により血清腫瘍マーカーを比較してみると (図2), 空洞ありの方がなしに比較し

各マーカーとも高値をとっており、FRNで有意差がみられる。平均値を見ても、CEA, TPA, FRNの空洞ありで Cut off 値附近または、それ以上になっている。IAPでは広がりの場合と同様に高値をとる例が多く、空洞の有無に関係なく Cut off 値以上になっている。

2. 治療経過による変化

治療経過による各マーカーの変化を平均値の推移でみると、治療前空洞形成の見られない例では (図3), CEA, FRNは治療後2ヵ月でやや上昇しているが、全期間を通じ Cut off 値以下である。TPAは治療後1, 2ヵ月で Cut off 値以上になり3ヵ月以後低下している。しかし、IAPは全体に高値をとっており、6ヵ月後でも Cut off 値以上である。

空洞形成の見られた例では (図4), 空洞形成の見られなかった例に比較し各マーカーとも高値をとっている。TPA, IAP, FRNは治療後1ヵ月で最高となり、3ヵ月でも Cut off 値以上で6ヵ月でようやく Cut off 値またはそれ以下になっている。CEAは治療後2ヵ月で最高となり、3ヵ月以後 Cut off 値以下になっている。

胸部写真上の結核病巣の広がり、治療後の各マーカーの変動を見ると、空洞の有無ほど広がり、の大小による各マーカーの変動の差は見られないが、各マーカーとも治療後1, 2ヵ月で最高に達し、3ヵ月頃まで Cut off 値以上で推移し6ヵ月で Cut off 値以下になっている (図5)。

治療による排菌陰性化の時期との関係では、1ヵ月以内に陰性化した例では3ヵ月でCEA, FRNが更に6ヵ月ですべてのマーカーが Cut off 値以下になっているのに、3ヵ月以後も菌陽性の例では、TPA, IAP が

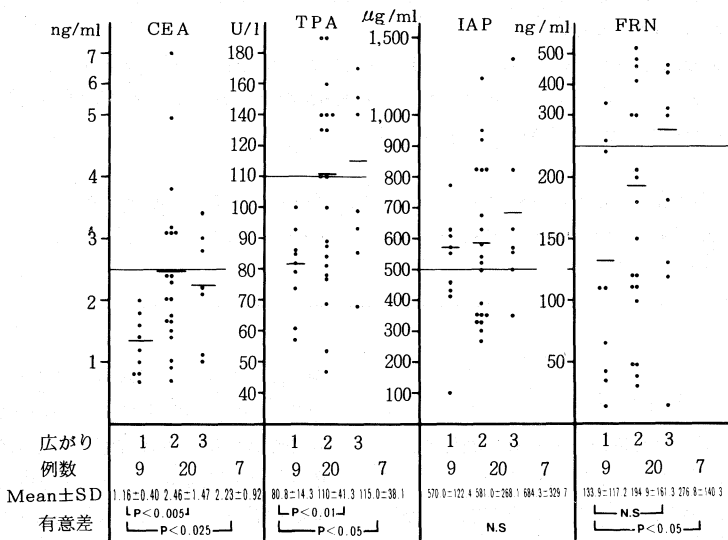


図1 肺結核患者の腫瘍マーカー (胸部 X-P 上の広がり)

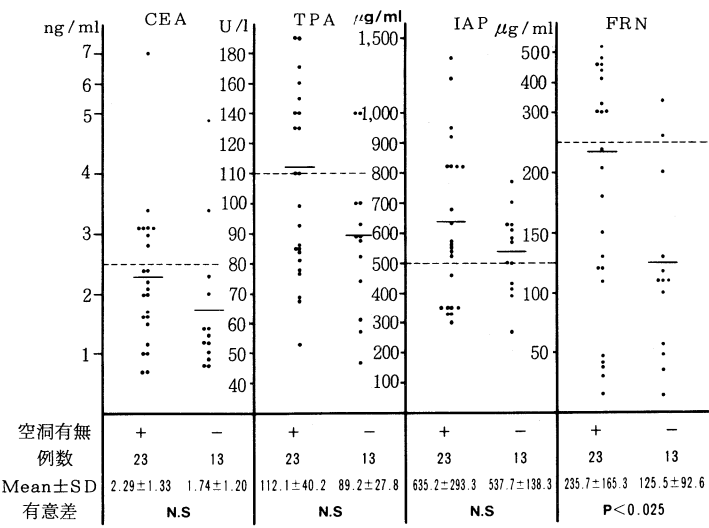


図 2 肺結核患者の腫瘍マーカー（胸部 X-P 上の空洞の有無）

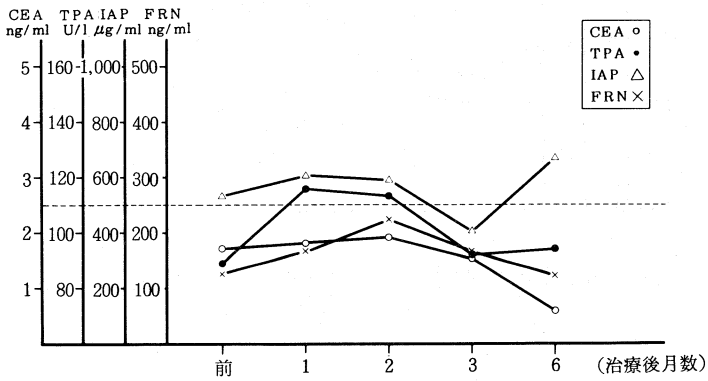


図 3 肺結核患者の腫瘍マーカーの推移（空洞なし）

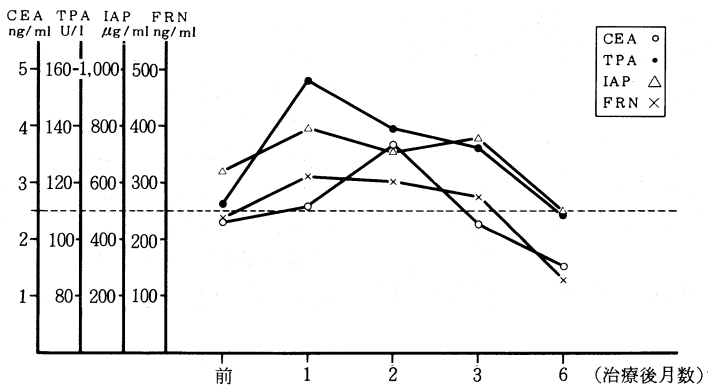


図 4 肺結核患者の腫瘍マーカーの推移（空洞あり）

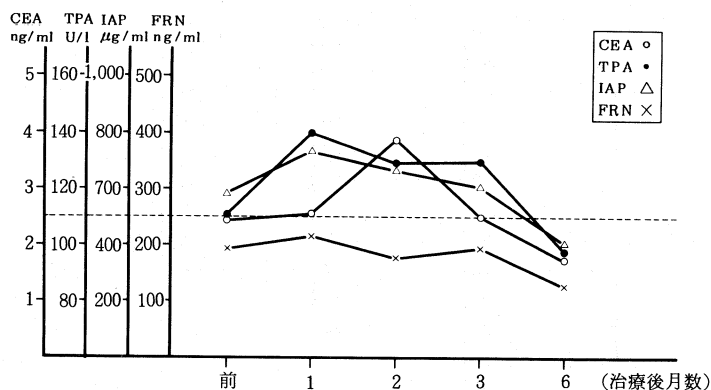


図5 肺結核患者の腫瘍マーカーの推移 (拡がり: 学会分類2)

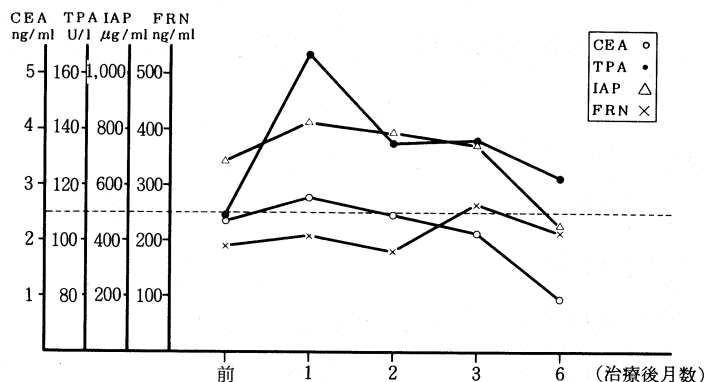


図6 肺結核患者の腫瘍マーカーの推移 (治療後3カ月排菌陽性例)

なりの高値をとって推移している (図6)。

CEA が化学療法開始後3カ月以後も Cut off 値以上の症例は9例みられ、更に6カ月の時点でも高値のものは4例みられる。これら4例は治療開始時空洞がみられ、拡がり2以上の例である。1例は再排菌例で、他は慢性肝炎、慢性膵炎、脳梗塞を合併している症例である。CEA の最高値は 9.5ng/ml であった。

考 察

肺結核患者の血清中の腫瘍マーカーの測定結果については、種々の報告が見られるが⁴⁾、排菌陽性例にきざり治療前と治療後経時的に測定した報告はみられていない。

CEA は、Gold や Freedman⁵⁾により結腸癌組織から抽出され、その後腫瘍マーカーとしての重要性が指摘され⁶⁾、多くの癌の補助診断として利用されている。また癌以外にも、喫煙⁷⁾、慢性気管支炎⁸⁾などで上昇することが知られている。今回の検討でも結核病巣が拡く

空洞形成を伴う例に Cut off 値以上の値をとる例が多くみられている。また治療後2カ月頃まで上昇する例が多く、結核菌及び病巣の崩壊による影響と考えられるが、経過中の CEA 上昇が必ずしも癌に特異的なものでないことを示している。図7は肺癌患者の CEA を病期及び組織型別にみたものであるが、肺結核拡がり2の方がⅠ期、Ⅱ期より高値の例がみられ鑑別上注意を要する。しかし、肺結核症においては治療後3カ月以後 Cut off 値以下に低下しており、癌との鑑別診断上重要である。

TPA は、Björklund⁹⁾により同定され、腫瘍マーカーとして注目を集めたが¹⁰⁾、炎症など癌以外¹¹⁾でもかなり高値をとる例がみられる。今回の検討でも CEA とよく似た傾向がみられ、病巣の拡がり空洞の有無に相関傾向がみられる。治療後は、一時上昇するが排菌が止まるにつれ下降している (空洞の消失とは必ずしも併行しない)。しかし、治療開始後3カ月以後も排菌が持続する例 (大部分が空洞あり) では、長期間にわたって Cut

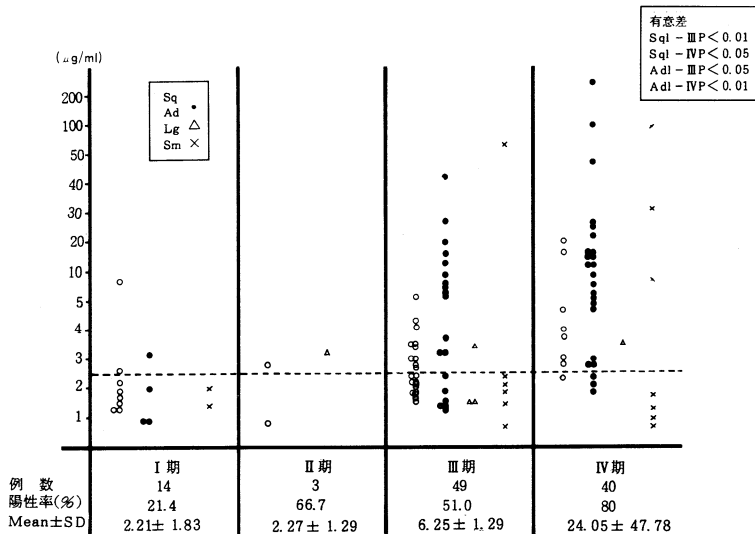


図7 臨床病期及び組織型別 (CEA)

off 値以上の値をとり続けるものがみられ、癌との鑑別上注意が必要である。

IAP は免疫抑制蛋白であると同時に急性期反応蛋白としての性格を有しており、 α_1 -AGP と正の相関がみられ¹²⁾、癌以外にも上昇するものが多い¹³⁾。今回の検討でも高値をとるものが多く、更に治療終了後も高値をとり続ける例もみられ、癌との鑑別診断上必ずしも有用とは思われない。

FRN は、体内鉄貯蔵状態のよい指標¹⁴⁾として用いられ、更に最近腫瘍マーカーとしてその有用性が注目されている¹⁵⁾。しかし、今回の検討で肺結核においてもかなり陽性な例がみられており注意が必要である。抗結核剤投与後一過性上昇がみられるが、これは、結核病巣の組織破壊によるフェリチンの逸脱が最も考えられる。

以上より、今回測定した腫瘍マーカー (CEA, TPA, IAP, FRN) は、肺結核において従来考えられていたより高値をとる例が多く、一回のみの測定で癌との鑑別診断に使用することは危険である。しかし、CEA が 5 ng/ml 以上の症例は、全経過を通じ 2 例しかみられずこの値に近い高値をとった場合は注意が必要である。また、結核治療後排菌が止まったにも拘らず 3 カ月以上も腫瘍マーカーの上昇がみられる場合はむしろ癌の合併を考慮する必要がある。

まとめ

1. 肺結核患者 36 例を対象に、腫瘍マーカー (CEA, TPA, IAP, FRN) を測定し、肺癌との鑑別診断上の問題点を検討した。

2. 入院時の胸部写真で、空洞の有無及び拡がりを各マーカー別にみると、空洞ありがなしに比較し、また拡がりが大きくなるに従い高値をとる傾向がみられている。

3. 治療開始後、各種腫瘍マーカーとも、その値は上昇しており、3 カ月頃まで Cut off 値以上を示し、以後低下している。この傾向は、病巣が拡く空洞を有する例で著明である。

4. 以上より、肺結核の活動期においては各マーカーとも高値をとる例が多く、肺癌との鑑別診断上注意を要する。しかし、異常に高値をとる場合及び排菌陰性後 2 カ月以上たっても上昇のみられる場合は癌の合併を考慮する必要がある。

稿を終えるにあたり、本研究に御協力頂いた当院の諸先生方に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第 60 回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) LoGerfo, P. et al. : Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia, N Engl J Med, 285 : 138, 1971.
- 2) Dent, P. B. et al. : Measurement of carcino-embryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma, Cancer, 42 : 1484, 1978.
- 3) 日本結核病学会教育委員会 : 結核の基礎知識, 結核, 56 : 85, 1981.
- 4) 村木憲子他 : 肺癌, 肺結核および慢性閉塞性肺疾患

- における血清中 TPA 値の検討, 日胸, 44 : 990, 1985.
- 5) Gold, P. and Freedman, S. O. : Specific carcinoembryonic antigen of human digestive system, J Exp Med, 122 : 467, 1965.
 - 6) Vincent, R. G. et al. : CEA as monitor of successful surgical resection in 130 patients with carcinoma of the lung, J Thor Cardio-vasc Surg, 75 : 734, 1978.
 - 7) Stevens, D. P. and Mackay, I. R. : Increased carcinoembryonic antigen in cigarette smoker, Lancet, 2 : 1238, 1973.
 - 8) Pauwels, R. et al. : Plasma levels of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma and chronic bronchitis, Thorax, 30 : 560, 1975.
 - 9) Björklund, B. et al. : Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique : Presense of an insoluble, heat-labile tumor antigen, Int Arch Allergy, 10 : 153, 1957.
 - 10) Björklund, B. : On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). Tumor Diagnostik, 1 : 9, 1980.
 - 11) 桑原正喜他 : 肺癌患者における血清 TPA, 最新医学, 39 : 633, 1984.
 - 12) 三高 雲 : 血清 Immunosuppressive acid protein (IAP) 値測定の臨床的意義, 日癌治, 20 : 103, 1985.
 - 13) 丹野 夫他 : 各種疾患における血中 Immunosuppressive acid protein (IAP) の測定とその意義, 日臨免疫学会誌, 4 : 161, 1981.
 - 14) Addison, G. M. et al. : An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload, J Clin Pathol, 25 : 326, 1972.
 - 15) Gropp, C. et al. : Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy, Cancer, 42 : 2802, 1978.