

identified in outpatient clinics, and 137 were detected at health checkups other than those provided through the Health and Medical Service Law. We excluded the subjects of the last group because they were screened for endometrial cancer irrespective of symptoms or risk factors; that is, their eligibility for participating in endometrial cancer screening was different from that under the Health and Medical Service Law for the Aged.

The following information was recorded for each subject: name of hospital, name of patient, date of birth, date of established histologic diagnosis, awareness of symptoms, history of participating in mass screening, treatment used (surgery, chemotherapy, radiation, etc.), cytology and histology of the tumor, stage of the disease according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics system (FIGO) (1988)¹¹ and either the last date of confirmed survival, or the date and cause of death.

In the screening group, 41 subjects were excluded from the analysis, 31 because they were diagnosed with hyperplasia and 10 because there was a lack of medical records. In the outpatient group, 53 were excluded: 7 because of hyperplasia and 46 for lack of medical records. Thus, the total number of study subjects was 126 for the screening group and 1,069 for the outpatient group.

Prognosis

The subjects were followed from the date of established diagnosis until either the date of death or De-

cember 31, 1997. The survival status of the subjects on December 31, 1997, was confirmed by chart review or telephone call.

In this study, 150 subjects (12.6%) were lost to follow-up because they moved away without noti-

Cancer cases at earlier stages were significantly more frequent in the screening group.

fication of the new address before December 31, 1997. We regarded these subjects as censored at the date of the last visit documented in the medical records. There was no difference in the mean age, ratio of screening/outpatient group or distribution of cancer stage between the censored cases ($n = 150$) and the others ($n = 1,045$).

The underlying cause of death was determined by reviewing the medical records. The subjects ($n = 19$) who died of causes other than endometrial cancer were censored at their date of death.

Data Analysis

We compared survival after diagnosis of endometrial cancer between the screening and outpatient groups using the Kaplan-Meier method and tested its statistical significance with the log-rank test. We estimated hazard ratios (HRs) and their 95% CIs

Table 1 Age and Clinical Characteristics of Subjects in the Screening and Outpatient Groups

Characteristic	No. of subjects (%)				P value
	Screening group (n = 126)		Outpatient group (n = 1,069)		
	No.	(%)	No.	(%)	
Mean age (yr)	55.2 ± 8.2		56.1 ± 10.7		
Stage	No.	(%)	No.	(%)	
I	111	(88.1)	698	(65.3)	.001 ^a
II	4	(3.2)	98	(9.2)	
III	8	(6.3)	220	(20.6)	
IV	3	(2.4)	53	(5.0)	
Histology					
Endometrioid adenocarcinoma	115	(91.3)	910	(85.1)	.48 ^a
Endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation	5	(4.0)	64	(6.0)	
Endometrial stromal sarcoma	0	(0)	10	(0.9)	
Carcinoma	2	(1.6)	33	(3.1)	
Other	4	(3.2)	52	(4.8)	

^aTested with χ^2 test.

Table II Grade Distribution of the Subjects with Adenocarcinoma in the Screening and Outpatient Groups

Grade	No. of subjects (%)				P value
	Screening group (n = 115)		Outpatient group (n = 910)		
	No.	(%)	No.	(%)	
1	86	(74.7)	556	(61.0)	.01 ^a
2	21	(18.2)	249	(27.4)	
3	8	(6.1)	105	(11.5)	

^aTested with χ^2 test.

using the Cox proportional hazard model. We estimated crude HR and HR after adjustment for age at diagnosis, study area (Miyagi vs. Tokyo) and stage of endometrial cancer. PROC PHREG with Statistical Analysis System software (Cary, North Carolina, U.S.A.) was used for analysis. We considered $P < .05$ the level of statistical significance.

Results

Characteristics of the Screening and Control Groups

Table I shows the characteristics of the two groups. The median period of observation tended to be shorter in the screening group (38.9 ± 5.2 months) than in the outpatient group (43.5 ± 8.7 months), although it was not statistically significant. The mean

age at diagnosis was the same for the screening and outpatient groups.

Early stages were significantly more frequent in the screening group ($P < .001$). Stage I was found in 88.1% of subjects in the screening group as compared with 65.3% in the outpatient group. The rates of stages II–IV were higher in the outpatient group. The distribution of histologic types was the same for both groups. Endometrial adenocarcinoma was the most common type in both groups: 91.3% in the screening group and 85.1% in the outpatient group (Table I).

Table II shows the grade distribution of subjects with adenocarcinoma for the two groups, ranging from grade 1, the most differentiated, to grade 3, the most anaplastic (FIGO, 1988). There was a significant difference in the grade distribution between the groups ($P = .01$) (Table II). Well-differentiated adenocarcinoma was significantly more frequent in the screening group.

Survival Analysis

Figure 1 shows Kaplan-Meier survival curves for all the subjects according to stage. The five-year survival rate was 96.5% for stage I, 82.6% for stage II, 72.4% for stage III and 14.5% for stage IV.

Figure 2 shows Kaplan-Meier survival curves for the screening and outpatient groups. The five-year survival rate was 94.7% for the screening group and 85.7% for the outpatient group, and this difference was statistically significant ($P = .041$).

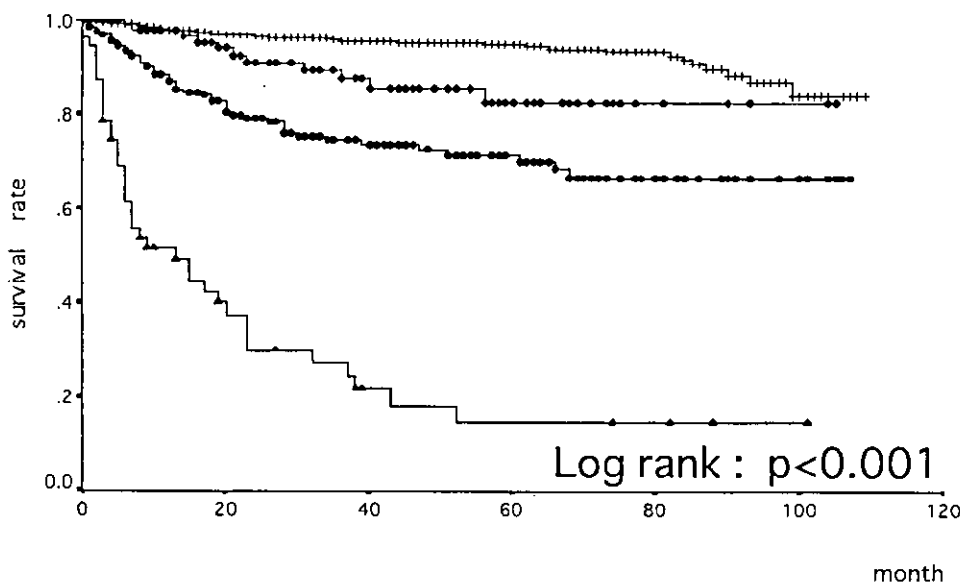


Figure 1 Overall survival curves according to FIGO stage by Kaplan-Meier method. + = Subjects at stage I (n = 809), five year = 96.5%, \diamond = subjects at stage II (n = 102), five year = 82.6%, \bullet = subjects at stage III (n = 228), five year = 72.4%, \blacktriangle = subjects at stage IV (n = 56), five year = 14.5%. Log rank: $P = .001$.

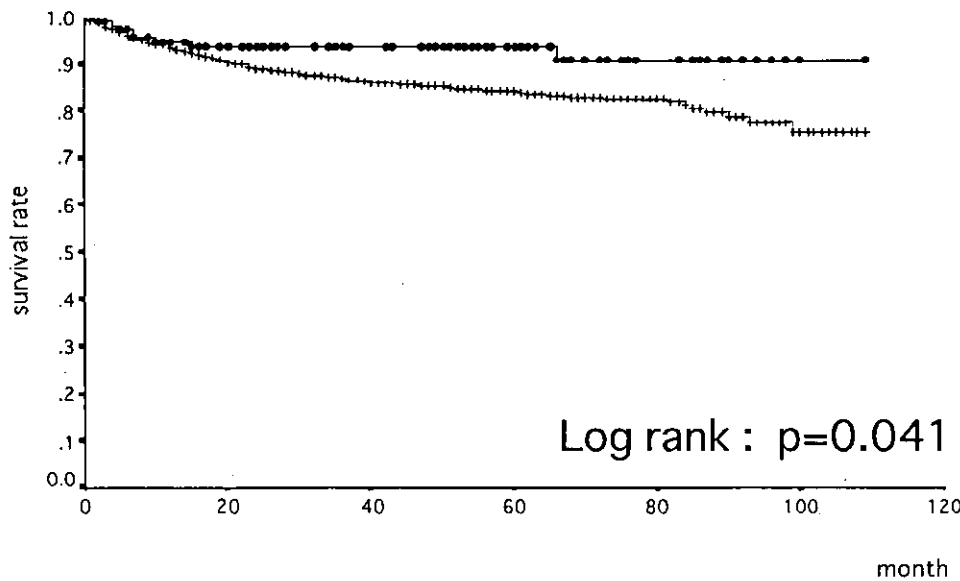


Figure 2 Comparison of survival curves between screening and outpatient groups by Kaplan-Meier method. Survival rates for subjects with endometrial cancer were compared between cases that were detected by screening and those diagnosed in the hospital during the same period. ● = Subjects in screening group (n = 126), five year = .94, + = Subjects in outpatient group (n = 1,069), five year = .84. Log rank: P = .041.

Table III shows the results of the Cox proportional hazard model with adjustment of the differing covariates. With no adjustment, the detection method (screening vs. outpatient) showed significant effects on survival. The crude HR of dying of endometrial cancer, for the screening group as compared to the outpatient group, was .47 (95% CI .22–.99). HR did not change much after adjustment for age at diagnosis and area (.49 [.23–1.05]), but the statistical significance disappeared. However, after adjustment for the stage of endometrial cancer, HR changed markedly toward the null: .96 (.45–2.08). Thus, it appears that the survival benefit for the screening group, as determined by the Kaplan-Meier survival analysis and crude HR, was due largely to the fact that the screening program detected cancer cases at earlier stages.

Discussion

Recommendations regarding screening for endometrial cancer have long been controversial in many countries. The American Cancer Society recommends screening at menopause in high-risk women (those with a history of infertility, obesity, failure to ovulate, abnormal uterine bleeding or estrogen therapy).¹² However, the U.S. Preventive Services Task Force has not decided whether to recommend screening.¹³ In Japan, the government subsidizes endometrial cancer screening under the Health and Medical Services Law for the Aged.¹⁴ The controversy is partly responsible for the fact that no epidemiologic studies have examined the effectiveness of endometrial cancer screening. To our knowledge, this study was the first to attempt to evaluate the effectiveness of endometrial cancer

Table III Multivariate Analysis of Factors in the Cox Proportional Hazard Model for Subjects in the Screening and Outpatient Groups

Factor						
Detected method ^a	Age ^b	Area ^c	Stage ^d	HR ^e	95% CI	P value
+	-	-	-	0.47	0.22–0.9	.048
+	+	+	-	0.49	0.23–1.05	.068
+	+	+	+	0.96	0.45–2.08	.925

^aScreening and not screening.

^bAge at diagnosis (yr).

^cMiyagi and metropolitan area.

^dFIGO stages I–IV.

^eHR (outpatient detected group/screening detected group).

screening. The results indicate a survival benefit for patients in the screening group.

Before interpreting the result, it would be valuable to discuss the validity of our data. First, the study subjects were derived from different population types. Subjects in Miyagi prefecture were population based, and those in metropolitan Tokyo were hospital based. However, there was no significant difference in distribution of age, stage of cancer and survival rate between the subjects from those areas. Therefore, we combined these two groups. Second, we were able to follow only 1,045 (87.4%) of the 1,195 eligible cases. However, there was no difference in age or stage distribution between those who were followed ($n=1,045$) and those who were lost to follow-up ($n=150$). Therefore, bias associated with follow-up status seems unlikely. Third, stage distribution of endometrial cancer among the subjects in the outpatient group was quite consistent with the national average in Japan. According to a report by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, stage I has been found in 68%, stage II in 18.8%, stage III in 7.8% and stage IV in 4.5% of endometrial cancer cases.¹⁵ This finding was similar to the stage distribution in our outpatient group. Thus, selection bias regarding our study subjects seems unlikely. Fourth, grade distribution of endometrioid adenocarcinoma among the subjects in the outpatient group was consistent with the national average in Japan. The Japan Society of Obstetrics and Gynecology reported that grade 1 was found in 57.9%, grade 2 in 26.9% and grade 3 in 9.4% of adenocarcinoma cases.¹⁵ Selection bias seems unlikely. Fifth, survival rates according to stage of endometrial cancer in our subjects (Figure 1) were higher than the national average in Japan. According to the report of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, the five-year survival rate is 79.1% in stage I, 65.9% in stage II, 47.1% in stage III and 18.6% in stage IV.¹⁵ In our study, both the screening and outpatient groups showed better survival than the national average.

The participants in endometrial cancer screening were in a high-risk group as designated under the law. We used Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial cancer, they are the most popular detection method in Japan. Shinohara reported that the sensitivity was 83%.⁶

In our study, the five-year survival rate in the screening group (94.7%) was significantly higher than that in the outpatient group (85.7%). This survival benefit was confirmed by a Cox proportional

hazard model. The crude HR of dying of endometrial cancer was .47 for the screening group as compared to the outpatient group. Cancer cases at earlier stages were significantly more frequent in the screening group. After adjustment for age, study area and cancer stage, HR shifted markedly toward the null: .96. Thus, it seems that the survival benefit for the screening group, as determined by the Kaplan-Meier survival analysis and crude Cox proportional hazard model, is largely due to the effect of detecting cancer cases at an earlier stage.

The comparison of survival rates between the screening and outpatient groups is not free from lead-time bias, length bias or other factors. Therefore, we require more valid evidence to evaluate the effectiveness of endometrial cancer screening.¹⁶ However, our study was the first to suggest that screening with endometrial smears has the potential to reduce mortality from endometrial cancer. Further investigation on the effectiveness of endometrial cancer screening is warranted.

References

1. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H: Trends in Cancer Incidence and Mortality. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1993, pp 464-465
2. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare, Japan: Report on the Health Services for the Elderly. Tokyo, Health and Welfare Statistics Association, 1997 (in Japanese)
3. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:1-11
4. Koss LG: Detection of occult endometrial carcinoma. *J Cell Biochem (suppl)* 1995;23:165-173
5. Vuento MH, Maatela JJ, Tyrkko JE, Laippala PJ, Gronroos M, Salmi TA: A longitudinal study of screening for endometrial cancer by endometrial biopsy in diabetic females. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:390-395
6. Shinohara M: Mass screening by endocyte cytology and biopsy curettage for endometrial cancer. *J Jpn Soc Clin Cytol* 1994;33:489-494
7. Buratti E, Cefis F, Masserani M, Goisis F, Vergadoro F, Bolis G: The value of endometrial cytology in a high risk population. *Tumori* 1985;71:25-28
8. Mencaglia L: Endometrial cytology: Six years of experience. *Diagn Cytopathol* 1987;3:185-190
9. Byne AJ: Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 1990;34:373-381
10. Gull B, Karlsson B, Milson I, Wikland M, Granberg S: Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:322-327
11. FIGO news. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28:189-193

12. American Cancer Society: Guidelines for the cancer-related checkup: Recommendation and rationale. *CA Cancer J Clin* 1980;30:193–240
13. U.S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. Second edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
14. Ministry of Health and Welfare, Japan: Manual of Health Check-up Under the Law of Health and Medical Services for the Aged. Tokyo, Nihon Iji Shinpo, 1994 (in Japanese)
15. Japanese Society of Obstetrics and Gynecology: Statement for the year 1987. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 1998;50:295–305 (in Japanese)
16. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Propok PC: Cancer Screening. Cambridge, Cambridge University Press, 1991

腫瘍マーカーによる子宮体癌診断の要点

青木大輔* 片岡史夫*
進 伸幸* 野澤志朗*

子宮体癌に対して用いられる腫瘍マーカーとしてはCA125, CA602, CA19-9, hCG β -core fragment などがあり手術進行期が進むにつれて陽性率が上昇するものの全体の陽性率は35~40%程度である。一方, CA125, CA602 でフォローアップした再発例では画像診断などによる再発確認に平均2.4カ月先行してどちらかの腫瘍マーカーが上昇していた。治療前にほぼ診断が可能な子宮体癌では治療効果の判定や再発の早期発見の目的でマーカーを用いることが実用的である。

はじめに

一般に癌の血清診断に有用な腫瘍マーカーの条件としては, ① 癌特異性が高い, ② 良性疾患における偽陽性率が低い, ③ 臓器特異性が高く発生臓器や組織型が推定できる, ④ 癌の進展を予測できる, ⑤ 癌治療効果が的確に反映される, ⑥ 安定した測定系が確立されている, ⑦ 測定経費が安価である, ことなどがあげられる。これまでに多くの腫瘍マーカーが開発され実用化されてきたが, 癌特異性が90%を大きく超えるような腫瘍マーカーはほとんど存在していない。そこで現在では, いくつかの腫瘍マーカーを組みあわせて行うコンビネーションアッセイによる診断効率の改善や, 使用目的に応じたカットオフ値の変更による陽性率の再評価, 検診などのスクリーニングへの応用な

ど腫瘍マーカーの価値の向上が図られている。

しかしながら, 子宮体癌においては, 早期診断のためのスクリーニング法として子宮内膜細胞診以上のものは現在存在していないのが実情である。また, 子宮体癌に対し用いられている腫瘍マーカーの大部分は正常細胞からも産生されている腫瘍関連物質であり, それらの陽性率は決して高いとはいえない。そのため腫瘍マーカーは, 診断的な意義よりはむしろ, 治療効果の判定, 再発の早期発見に対して使用されているのが現状である。

本稿においては, 子宮体癌に対して臨床応用されている腫瘍マーカーについておのおのの特徴および臨床上使用する際の留意点を中心に概説した。また子宮外進展などの予後因子と腫瘍マーカー値との関連, 現在開発中の新しい腫瘍マーカー, コンビネーションアッセイを行う際の効率的な腫瘍マーカーの選択についても述べてみたい。

*1Daisuke AOKI, Fumio KATAOKA, Nobuyuki SUSUMU, Shiro NOZAWA
慶應義塾大学医学部産婦人科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

表 1 子宮体癌における腫瘍マーカーの手術進行期別陽性率

腫瘍マーカー	カットオフ値	手術進行期別陽性率 (%)				報告者
		I期	II期	III期	IV期	
CA 125	35 U/ml	17.0	33.0	75.0	67.0	Duk
	35 U/ml	12.5	50.0	57.9	77.8	蝦名
	35 U/ml	10.0	14.3	0.0	66.7	西谷
	35 U/ml	30.0	44.3	87.0	—	Panici
	35 U/ml	19.0	31.0	100.0	—	西村
	35 U/ml	20.4	60.8	60.5	66.7	当教室
CA 602	63 U/ml	21.9	16.7	54.2	83.3	当教室
CA 19-9	37 U/ml	12.5	33.3	47.4	55.6	蝦名
	45 U/ml	14.3	44.1	75.0	—	弓立
	37 U/ml	29.7	14.3	0.0	33.3	西谷
	37 U/ml	25.0	59.0	80.0	—	西村
	37 U/ml	28.1	25.0	54.7	54.5	当教室
CA 72-4	4 U/ml	21.4	25.0	39.5	66.7	蝦名
	4 U/ml	33.0	50.0	40.0	—	稲葉
CEA	2.5 ng/ml	10.9	0.0	0.0	33.3	西谷
	4.0 ng/ml	10.0	22.0	25.0	—	Panici
TPA	110 U/ml	24.0	50.0	50.0	50.0	西谷
	110 U/ml	46.0	0.0	75.0	50.0	一條
	70 U/ml	16.7	10.0	43.8	25.0	当教室
IAP	500 µg/ml	30.0	0.0	—	0.0	西谷
	500 µg/ml	33.3	0.0	75.0	100.0	一條
	600 µg/ml	3.7	16.7	18.9	60.0	当教室
hCGβ-core fragment	0.2 ng/ml	38.0	44.0	60.0	—	西村
	0.2 ng/ml	28.6	55.5	75.0	—	弓立

(文献 2)7)13)16)~21)

I. 子宮体癌の腫瘍マーカー

表 1 に子宮体癌における腫瘍マーカーの手術進行期別陽性率をまとめた。なかでも比較的報告が多く、検討されているマーカーとしては CA 125, CA 19-9, CEA, TPA, IAP などがあげられる。各種腫瘍マーカーの特徴と臨床使用上の留意点を、われわれの教室で 1975 年から 2000 年に初回治療を行い、手術により病理組織学的に診断の確定している子宮体癌 693 例 (I 期: 460 例, II 期: 58 例, III 期: 153 例, IV 期: 22 例) のデータをもとに以下に述べる。

— 950 —

1. コア蛋白関連マーカー

1) CA 125

CA 125 は 1981 年 Bast らによってヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌培養株を免疫原として作製されたモノクローナル抗体を用いて測定される抗原である¹⁾。その後、抗イディオタイプ抗体による偽陽性を回避する目的で、当初用いられた抗体は OC-125 と M-11 に変更され、また RIA 法を使った測定系は EIA 法に変更され現在にいたっている。主に卵巣癌のマーカーとして汎用されているが、子宮外進展をとまなう子宮体癌においても陽性率が高く、臨床上有効性が高いと考えられている。

表 2 腫瘍マーカー値と臨床病理学的因子との関連

	()は症例数	CA125 (U/ml)	CA19-9 (U/ml)	CA602 (U/ml)
筋層浸潤	≤1/2 (198)	82.0	133.2	198.1
	1/2< (83)	191.7	132.6	212.4
脈管侵襲	なし (170)	75.2	105.7	129.1
	あり (89)	212.1	286.7	333.1
付属器転移	なし (227)	89.7	86.3	157.0
	あり (43)	242.8	429.7	616.0
子宮傍結合織浸潤	なし (176)	97.4	91.2	176.7
	あり (23)	89.4	234.6	579.6
リンパ節転移	なし (198)	84.8	100.4	120.3
	あり (35)	245.7	436.4	638.6
頸部浸潤	なし (221)	76.0	131.3	145.2
	あり (52)	219.3	257.8	396.3
腹水細胞診	陰性 (152)	89.6	159.6	127.7
	陽性 (30)	213.4	152.1	351.0

*: p<0.01

**: p<0.05

(慶應義塾大学医学部産婦人科)

子宮体癌全体 (I期~IV期) における陽性率は36.8% (106例/288例) であり, 手術進行期でみてみるとカットオフ値を35 U/mlと設定した場合, 一般に手術進行期が進むにつれ陽性率は上昇する傾向にある (表1)。当教室のデータでもI期で20.4%, II期で60.0%, III期で60.5%, IV期で66.7%と同様の傾向を示した。また, 筋層浸潤1/3以上あるいは後腹膜リンパ節転移陽性例でマーカー値が有意に高値となることが報告²⁾されている。当教室のデータで各臨床病理学的因子につき検討した結果では, 脈管侵襲あり, 筋層浸潤1/2以上, 後腹膜リンパ節転移陽性, 頸部浸潤あり, 腹水細胞診陽性のそれぞれにおいてマーカー値が有意に高値となった (表2)。また, マーカー値と手術進行期との関連では, I期と他の進行期の間にそれぞれ有意差を認めた (図1)。予後との検討ではカットオフ値35 U/mlを境に5年生存率に有意差 (p<0.01) を認めた (図2)。また, コア蛋白関連マーカーであるCA 125またはCA 602のいずれかが測定されていた71

例計84回の再発について検討した結果, 再発例の62.9%において画像検査, 細胞診, 組織診などによる再発確認に平均2.4カ月先行していずれかの腫瘍マーカー値の上昇が認められたことから, 治療後の再発, 転移の早期発見においては, CA 125やCA 602の測定が重要な意義を持つものと考えられる。

なお同じコア蛋白関連マーカーであるCA 125やCA 602は, 子宮内膜症や卵巣腫瘍, 胸腹膜の炎症性疾患, 月経, 妊娠などで高値を示すことが知られているので, これらの偽陽性疾患との鑑別においては慎重な態度が必要である。

2) CA 602

CA 602は1991年野澤らのグループによって明細胞腺癌培養細胞 (RMG-II) を免疫原として得られた2つのモノクローナル抗体によるEIA法によって検出される抗原である³⁾。卵巣腫瘍患者の血清中のCA 125とCA 602との間に高い相関関係が認められ, カットオフ値をそれぞれ35 U/ml, 63 U/mlとした場合には,

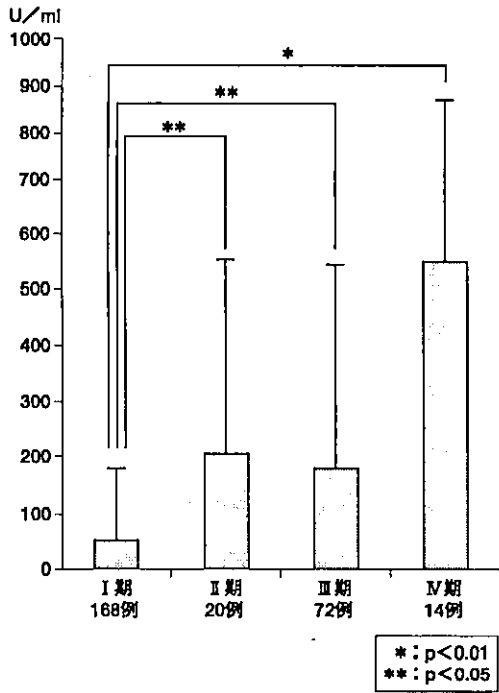


図1 子宮体癌における手術進行期別のCA 125 値 (慶應義塾大学産婦人科)

卵巣癌でCA 602はCA 125と類似した陽性率を示すので、両者はほぼ同等の臨床的有用性を有すると考えられている。両者の分子的背景としてはCA 125およびCA 602の測定に用いられる各モノクローナル抗体の競合阻害実験により、それぞれの抗体が同一分子上の異なる抗原決定基を認識すると考えられている。

血中CA 602の子宮体癌全体(I期~IV期)における陽性率は、われわれの教室のデータでは36.3% (37例/122例)であり、CA 125とほぼ同等の陽性率を示した。手術進行期別陽性率は、カットオフ値を63 U/mlとした場合、I期で21.9%、II期で16.7%、III期で54.2%、IV期で83.3%であった。子宮外進展をとともなうIII期以上の症例においてその陽性率、マーカー値が上昇する傾向を認めた(図3)。臨床病理学的因子との関連においても、脈管侵襲あり、筋層浸潤1/2以上、後腹膜リンパ節転移陽性、頸部浸潤あり、腹水細胞診陽性、付属器転

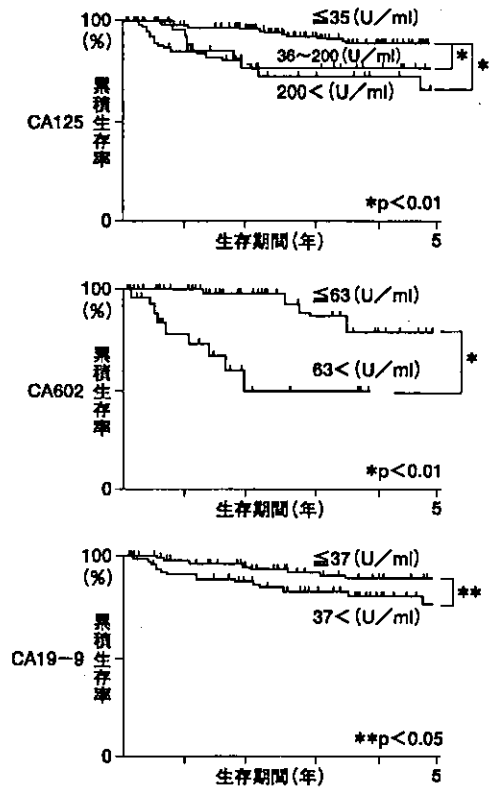


図2 子宮体癌における治療前の各種腫瘍マーカー値からみた累積5年生存率Kaplan-Meier法

(慶應義塾大学産婦人科)

移、子宮傍結合織浸潤の検討したすべての項目において有意にマーカー高値となった(表2)。予後との関連ではカットオフ値63 U/ml以上の症例では、それ以下の症例と比較して累積5年生存率が有意に低値であった($p < 0.019$)(図2)。

また、CA 602のカットオフ値は63 U/mlとCA 125に比べて正常域がひろいため、カットオフ値以下の濃度においても再現性・感度にすぐれているため、低濃度における変動を判別しやすいという利点があり、再発の早期診断を目的とするフォローアップには適しているといえる。術前に病理組織学的診断の可能な子宮体癌にとってすぐれた腫瘍マーカーとは、腫瘍の進展の予測、予後の推測、治療効果の判定、早期

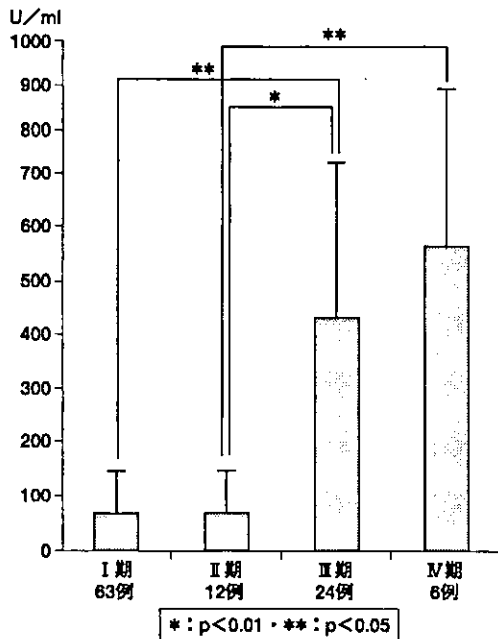


図3 子宮体癌における手術進行期別のCA 602 値 (慶應義塾大学産婦人科)

再発の発見に繋がるものであり、CA 602 はこれらを満たしたマーカーといえる。

偽陽性疾患に関しては、CA 125 と類似した傾向を示すことが知られている。

2. 基幹糖鎖関連腫瘍マーカー

1) CA 19-9

CA 19-9 は1型基幹糖鎖関連腫瘍マーカーであり、大腸癌培養細胞を免疫原として作製されたモノクローナル抗体により認識される抗原である⁹⁾。大腸癌のマーカーとして登場したが、他消化器癌、膵癌、胆管癌、卵巢癌で陽性率が高い。CA 19-9 の子宮体癌全体 (I期~IV期) における陽性率は、当教室のデータでは35.8% (75例/209例) であった。手術進行期別陽性率は、カットオフを37 U/mlとした場合、I期で28.1%、II期で25.0%、III期で54.7%、IV期で54.5%であった。予後との関連では、カットオフ値37 U/mlを境に5年生存率に有意な差 (p<0.05) を認めた (図2)。

CA 19-9 の生物作用としては血管内皮細胞に発現する接着因子ELAM-1のリガンドとして

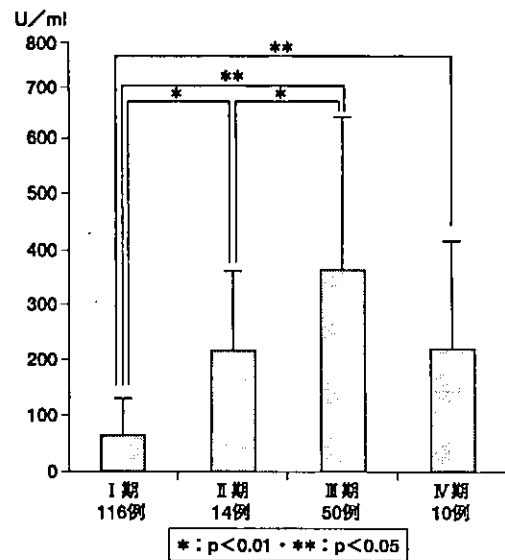


図4 子宮体癌における手術進行期別のCA 19-9 値 (慶應義塾大学産婦人科)

作用することが示されており⁹⁾、癌細胞の接着、浸潤、転移に及ぼす影響も注目されている。

偽陽性を生じる疾患としては、胆肝膵疾患や卵巢良性腫瘍、とくに成熟嚢胞性奇形腫では陽性率が51%と高値である。またCA 19-9は、血液型物質 Lewis a (Le^a) の非還元末端にシアル酸が1個付いた Sialyl Le^a であり、日本人に約4~10%いる Le^{a-b-} の血液型を有するものでは Lewis a 糖鎖が生体内で構築されず、したがってCA 19-9 も産生されないことも考慮にいれるべきである⁹⁾。

3. 母核糖鎖関連腫瘍マーカー

1) CA 72-4

CA 72-4 は2種類のモノクローナル抗体 B 72-3 と CC 49 により認識されるムチン型の糖鎖関連腫瘍マーカーである。また、母核糖鎖関連抗原の性格として、良性疾患での偽陽性率がきわめて低い特徴がある。一般にカットオフ値は4.0 U/ml とされている。

子宮体癌での手術進行期別陽性率はI期で33%、II期で50%、III期で40%と報告⁷⁾されている。晴山らは、血中CA 72-4 の陽性率は

脈管侵襲、筋層浸潤、後腹膜リンパ節転移、付属器転移と密接な関連を示し、子宮外進展例の臨床経過のモニタリングに有用であるとしている⁸⁾。一方、子宮体癌において子宮内限局例で4%、子宮外進展例で30%の陽性率にとどまり、その診断上の感度はCA 125に比し劣る²⁾。

4. 癌胎児性抗原

1) CEA

CEAは、Goldらによって1965年に発見されて以来、多くの癌腫に対してもっとも汎用されている腫瘍マーカーのひとつである。分子量18万Daの糖蛋白質であり、消化器癌をはじめとして、婦人科領域でも子宮頸癌、卵巣癌に應用されている。

子宮体癌では免疫組織化学的に分化度の低い症例で陽性率が上昇する傾向にあること⁹⁾が報告されているが、血清値での陽性率は子宮体癌全体で20%以下とする報告が多く他のマーカーに比較して低い。

なおマーカー値の評価に際しては喫煙者で高値をとることから、喫煙歴の問診も必要である。肝硬変や肝炎でも偽陽性を生じる場合があり、除外診断が必要である。

5. 非特異的マーカー

1) TPA

TPAは多種のヒト悪性腫瘍の混合ホモジネートから抽出された腫瘍抗原である。その特徴として、腫瘍特異性は低く、消化器、呼吸器、泌尿生殖器などの悪性腫瘍において高値を示し陽性率がきわめて高いことが挙げられる。しかしその反面、良性炎症性疾患、肝疾患、自己免疫疾患などでも非特異的に高値を示し偽陽性率も高い。また初期癌における陽性率が低いという欠点をもつ。

子宮体癌全体におけるTPAの陽性率は50%程度¹⁰⁾といわれている。当教室のデータではカットオフ値を70 U/mlとした場合、I期16.7%、II期10.0%、III期43.8%、IV期25.0%となり、子宮外進展を有するIII期以上の症例で若干陽性率の上昇が認められた。一般

的には手術進行期と陽性率に相関はないとされている。また、臨床病理学的因子と腫瘍マーカー値を検討した結果、有意差を認めるものはなかった。

TPAは、再発例では比較的高値を示す傾向がみられ、再発例での治療効果判定に有用であると考えられることから、CA 125やCA 19-9が低値にとどまっている子宮体癌では測定する意義があるだろう。

2) IAP

IAPは、癌患者血清中に存在する各種免疫反応を抑制する蛋白として、1976年松田らにより命名された¹¹⁾。その産生部位は腫瘍細胞ではなく、宿主のマクロファージや白血球であることから腫瘍の増殖能は反映せず、むしろ宿主のperformance statusとの相関が推察されている。

子宮体癌における陽性率は、当教室のデータではカットオフ値を600 $\mu\text{g/ml}$ とした場合、全体で11.3% (15例/133例)、I期で3.7%、II期で16.7%、III期で18.9%、IV期で60.0%であった。各臨床病理学的因子と測定値との検討では、有意な差は認めなかった。

IAPは、手術操作による組織破壊により一過性に高値を示すことから術後のマーカー値の評価に際しては注意を要する。

6. 胎盤蛋白関連腫瘍マーカー

1) hCG β -core fragment

hCG β -core fragmentは、異所性hCG産生腫瘍における生体中のhCG免疫活性の検討において、血清中では検出されない低分子量のhCG β 様免疫活性物質として尿中に出現することが認められ¹²⁾、近年尿中腫瘍マーカーとして臨床応用されるようになった。とくに子宮頸癌において有用性を認めたとする報告が多い。

西村らは子宮体癌におけるhCG β -core fragmentの陽性率は、そのカットオフ値を0.2 ng/mlとした場合、全体で41%、I期38%、II期44%、III期60%であったと報告¹³⁾している。しかし異常増加を示す割合は低く、単独測定での診断的意義が高いとはいえず、他の血

表 3 コンビネーションアッセイについての報告

コンビネーション	陽性率 (%)	報告者	年度
CA125, CA15-3, CEA	53	Paniciら	1989
CA125, TPA, IAP	54	稲葉ら	1992
CA125, CA19-9, CA15-3	85	Matorrasら	1989
CA125, CA19-9, CA72-4	54.8	晴山ら	1996
CA125, CA50	42	Gadducciら	1990
CA125, CA72-4	28	Gadducciら	1990
CA50, CA72-4	41	Gadducciら	1990
CA125, CA19-9	49.4	当教室	2001
CA602, CA19-9	50	当教室	2001
CA125, CA546	60	当教室	2001
CA125, TPA, IAP	50.8	当教室	2001
CA125, CA19-9, TPA	58.6	当教室	2001
CA125, CA546, CA19-9	61.2	当教室	2001
CA125, CA546, IAP	66.7	当教室	2001

(文献 8)7)16)22)23)

中腫瘍マーカーとのコンビネーションアッセイによる子宮体癌検出率の上昇が期待される。

7. 細胞腫瘍マーカー

1) EmC-EIA 法

野澤らは、高分化型子宮体癌由来培養細胞株 SNG-II を免疫原として、体癌に高率に反応するモノクローナル抗体 MSN-1 を作製した¹⁵⁾。その認識抗原は主として血液型関連物質の Lewis b 型糖鎖である。免疫組織化学的には、MSN-1 は正常子宮内膜との反応性は低い、体癌では 85% 以上の陽性率を示すことが判明している。また、その抗原は糖脂質上の糖鎖を認識することから血中への抗原の流出はないので、子宮腔から得られた細胞に MSN-1 を反応させることによって細胞上に存在する抗原量を測定する Endometrial Cell EIA (EmC-EIA) 法が開発されつつあり¹³⁾、検討がすすめられている。この方法は、エンドサイトなどの細胞採取器具を用いて採取検体を細胞診に供した後、器具に残った細胞で実施することが可能であることから細胞診の補助診断法として、細胞診所見のみでは診断に苦慮することがあるとくに高分化型症例に対する補助診断に有用と考えられる。

II. コンビネーションアッセイの評価

子宮体癌の補助診断およびフォローアップには、数種類の腫瘍マーカーによるコンビネーションアッセイが行われることがある。表 3 にコンビネーションアッセイについての文献的な陽性率、およびわれわれの教室でのデータを紹介したが、子宮体癌に対する腫瘍マーカーの選択に関しては現在、統一したコンセンサスの得られているものはない。

子宮体癌において、とくに診断的マーカーとしての意味では上述のごとく腫瘍特異的なものではなく陽性率も低い腫瘍マーカーが多いことから、診断効率の向上ためにコンビネーションアッセイが試みられているものの、同時に偽陽性率の増加という問題点が生ずることは否めない。

治療前に病理組織学的にほぼ診断可能な子宮体癌におけるマーカー測定の意義は、フォローアップを考慮にいれ陽性マーカー捉えておくことではないだろうか。その意味では陽性率の高いコンビネーションを行うことが重要であり、臨床病理学的因子との高い相関が認められ、かつ再発症例でのマーカー先行上昇率の高いコア

蛋白関連マーカー (CA 125 もしくは CA 602) を主軸としたコンビネーションが推奨されるだろう。

おわりに

子宮体癌に対する腫瘍マーカーについてわれわれの教室のデータとともに概説した。

コア蛋白関連腫瘍マーカーを中心にこれまで多くの検討がなされており、治療効果の判定、再発の早期発見については有効であるとするものが多い。しかし進行例を除くと陽性率はかならずしも高いとはいえず、近年わが国において増加傾向にある子宮体癌に対して、新たな特異度・感度ともに高い血清腫瘍マーカーの開発が期待されるとともに、既存の腫瘍マーカーの使用に際してはその限界を知っておくことが肝要である。

文 献

- 1) Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*, 68: 1331-1337, 1981.
- 2) Soper JT, et al: Preoperative evaluation of serum CA125, TAG72, and CA15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 163: 1204-1209, 1990.
- 3) Nozawa S, Yajima M, Sasaki H, et al: A new CA125 like antigen (CA602) recognized by two monoclonal antibodies against a newly established ovarian clear cell carcinoma cell line (RMG-II). *Jpn J Cancer Res*, 82: 854-861, 1991.
- 4) Koprowski H, et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Mol Genet*, 5: 952-957, 1976.
- 5) Takada A, et al: Adhesion of human cancer cells to vascular endometrium mediated by a carbohydrate antigen, sialyl Lewis A. *Biochem Biophys Res Commun*, 179: 713-719, 1991.
- 6) 青木大輔, 進 伸幸, 冨永英一郎, 他: 子宮体癌細胞における糖鎖抗原の検出. *組織細胞化学*, 日本組織細胞科学会編, pp113-119, 学際企画, 東京, 1999.
- 7) 稲葉憲之, 他: 産婦人科領域における新しい腫瘍マーカー CA72-4 について. *Oncol Chemother*, 5: 70-75, 1989.
- 8) Hareyama H, et al: Serum and tissue measurements of CA72-4 in patients with endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*, 49: 967-970, 1996.
- 9) Neunteufel W, et al: CA19-9, CA125 and CEA in the endometrial mucosa during the menstrual cycle, in atypical hyperplasia and endometrial carcinoma. *Cancer Lett*, 48: 77-83, 1989.
- 10) 藪下廣光, 他: 産婦人科領域における血中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 測定の臨床的意義. *医と薬学*, 16: 127-135, 1986.
- 11) 松田好史, 他: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性. *医のあゆみ*, 105: 154-157, 1978.
- 12) Papapetrou PD, et al: The origin of human chorionic gonadotropin betasubunit-core fragment excreted in the urine of patients with cancer. *Acta Endocrinol*, 112: 415-422, 1986.
- 13) 西村隆一郎, 他: 蛋白系腫瘍マーカー hCG β -core fragment. *図説産婦人科 VIEW*, 18, pp114-119, メジカルビュー社, 1991.
- 14) Nozawa S, et al: A monoclonal antibody (MSN-1) against a newly established uterine endometrial cancer cell line (SNG-II) and its application to immunohistochemical and flow cytometry. *Am J Obstet Gynecol*, 161: 1079-1086, 1989.
- 15) 塚崎克巳: 子宮体癌の発生に伴う複合糖脂質発現異常に関する基礎的研究とその臨床へのフィードバック. *日本産科婦人科学会誌*, 45: 789-801, 1993.
- 16) Panici PB, et al: Multiple serum markers in patients with endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*, 27: 208-212, 1989.

- 17) 蝦名康彦, 他: 子宮体癌診断・治療のチェックポイント 子宮体癌診断のチェックポイント-腫瘍マーカー. 産婦実際, 46: 313-319, 1997.
- 18) 一條元彦, 他: 各種腫瘍マーカーの現状における臨床的評価 TPA の臨床的評価. 産婦実際, 34: 2053-2059, 1985.
- 19) Duk JM, et al: CA125 a useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol, 155: 1097-1102, 1986.
- 20) 西谷 巖, 他: 子宮体癌と腫瘍マーカー. 産婦治療, 64: 454-457, 1992.
- 21) 弓立 環, 他: 新しい腫瘍マーカーとしての hCG β -core fragment (β -CF) 測定の評価. 産と婦, 58: 1357-1362, 1991.
- 22) Matorras S, et al: Monitoring endometrial adenocarcinoma with a four tumor marker combination. Acta Obstet Gynecol Scand, 71: 458-464, 1989.
- 23) Gadducci A, et al: A comparison of pretreatment serum levels of four tumor markers in patients with endometrial and cervical carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol, 11: 283-288, 1990.

* * * *

婦人科癌と DNA ミスマッチ修復遺伝子 —HNPCC に関連する婦人科癌を中心として—

青木大輔* 平沢 晃*
進 伸幸* 野澤志朗*

DNA ミスマッチ修復遺伝子 (*MMR* 遺伝子) 産物は DNA に生じた変異部位を認識し修復する役割を担っており、ヒトでは現在のところ 6 種類がクローニングされている。*MMR* 遺伝子に異常をきたした細胞では DNA の損傷を修復することができず結果的に発癌にいたると考えられている。一方、遺伝性非腺腫性大腸癌 (HNPCC) は *MMR* 遺伝子の異常に起因する DNA の複製エラーによって生じる頻度が高いことが報告されている。近年、HNPCC の国際的診断基準のなかに子宮内膜癌が加わったが、*MMR* 遺伝子変異をキャリアーとして有する女性では子宮内膜癌のほうが大腸癌より発生頻度が高いとの報告もみられ、今後わが国における HNPCC 関連子宮内膜癌の頻度やどのような *MMR* 遺伝子異常が関与するのかなど本疾患に関する詳細な解明が期待されている。

はじめに

発癌のメカニズムには、癌遺伝子、癌抑制遺伝子、ミスマッチ修復遺伝子などの変化がその原因として挙げられており、近年婦人科癌においてもこれらの関与が数多く報告されている。なかでも DNA ミスマッチ修復遺伝子 (mismatch repair gene: *MMR* 遺伝子) の異常は遺伝性大腸癌のひとつである遺伝性非腺腫性大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC) の発癌過程において重要な役割を演じていることがひろく知られている。

このことに加えて 1999 年には HNPCC の国際的診断基準のなかに子宮内膜癌が加わったことから世界的にも遺伝性婦人科癌がひろく注目されはじめている。

そこで、*MMR* 遺伝子について概説するとともに、HNPCC 関連腫瘍としての子宮内膜癌の臨床的・分子遺伝学的特徴について述べてみたい。

I. *MMR* 遺伝子とは

DNA の突然変異は放射線や変異原物質への暴露といった外的因子のほか、DNA 複製時の誤りによっても生じる。これらは点突然変異、欠失、重複、挿入などに分類され、このような DNA の損傷は細胞に重大な影響を及ぼすだけでなく最終的には癌をふくめた数多くの疾患を

*Daisuke AOKI, Akira HIRASAWA,
Nobuyuki SUSUMU, Shiro NOZAWA
慶應義塾大学医学部産婦人科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

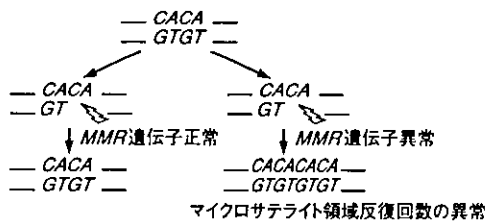


図1 マイクロサテライト不安定性

ゲノム内には poly A や CA repeat といった繰り返し配列が多く認められる (マイクロサテライト領域)。突然変異が起きたとき MMR 遺伝子が正常であれば正しく修復される。しかし MMR 遺伝子に異常が生じている場合には正しく修復されず、反復回数の異常としての phenotype が出現する。

引き起こすことになる。DNA 修復系はこのような変異部位を取り除くために存在する。

MMR 遺伝子に異常がみられる場合には DNA を構成する塩基が正常と異なって複製されても正しく修復することができず、変異を有する DNA 鎖が生じることになる。

MMR 遺伝子に異常をきたしているか否かはいかにして検索することができるであろうか。ヒトゲノムのなかには数塩基を1単位とした繰り返し配列の連続領域が存在し、これをマイクロサテライト領域とよんでいる。この領域では DNA ポリメラーゼが鋳型 DNA 上でスリップを生じやすくリピート数が異なる DNA 鎖が合成される確立が高いので (図1)、マイクロサテライト領域をターゲットとして検索することによって複製エラーの存在を効率よく検出することができる。このようなゲノム不安定性を DNA 複製エラー (replication error: RER) 陽性またはマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI) などと定義している。したがって MSI は MMR 遺伝子異常という genotype に起因する phenotype のひとつとしても理解することができる。

II. MMR 遺伝子の種類とはたらき

DNA ミスマッチを修復する蛋白 (DNA

mismatch repair enzyme) は核内に存在する。これらをコードする遺伝子に関する研究はまず大腸菌で解明が進み、*MutS*, *MutL* などの遺伝子が同定された。大腸菌では *MutS* が誤って複製された塩基対を特異的に認識し結合、さらに *MutII* とよばれる蛋白が新たに複製された一方の鎖の GATC 配列を認識し切断 (ニック) した後、*MutL* がニックの入った部分を探しその部位からからさかのぼってミスマッチ部位までを分解することによって修復される¹²⁾。真核生物では新しく複製された一方の DNA 鎖にはもともとニックが入っていることから *MutL* がミスマッチ部位近傍のニックの部位を直接探すことができる点が大腸菌の場合と異なっている³⁾。

これらの遺伝子は種を超えて保存されていることが判明しており、ヒトの MMR 遺伝子は現在まで6種類 (*hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*) がクローニングされている。*MutS* および *MutL* のヒト homologue として *hMSH2* (2p21-22) および *hMLH1* (3p21.3) が見いだされたのにつづき、*hMLH1* の homologue である *hPMS1* (2q31-33) および *hPMS2* (7p22) が同定され、また従来 G/T mismatch binding protein (*GTBP*) として知られていたものも *hMSH6* (2p16) とよばれるようになり、これらは相互して DNA の塩基配列の異常を認識し修復する機構を担っている。

これらの MMR 遺伝子によるヒトミスマッチ修復機構を見てみると、*hMSH2* がミスマッチ部を認識し他の遺伝子と複合体を形成し作用する。その際ミスマッチ部位が1-2塩基の欠損もしくは挿入の場合には主として *hMSH2* と *hMSH6* の複合体が認識し、2-4塩基数が欠損・挿入した場合には主に *hMSH2* と *hMSH3* の複合体がミスマッチ部分を認識する。さらに、*hMSH1*, *hPMS2* などが結合し修復を行うと考えられている⁴⁾(図2)。

HNPCC 症例ではこれら MMR 遺伝子の生殖細胞変異が高頻度に起こると報告されてお

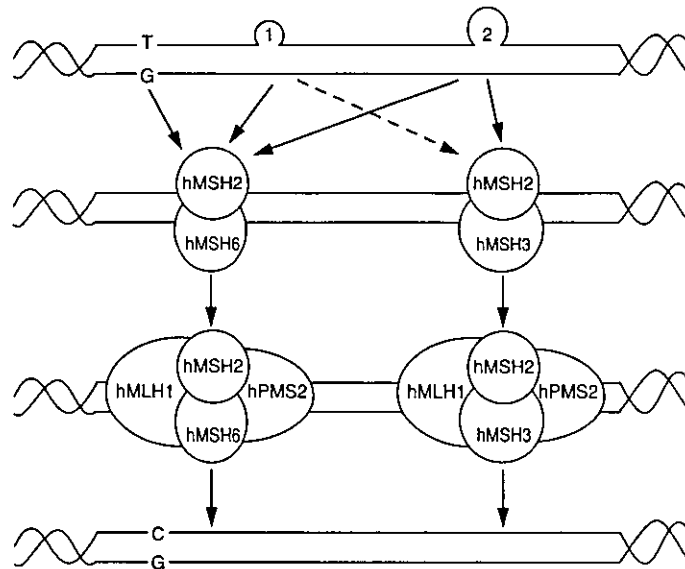


図2 ヒト DNA ミスマッチ修復機構

1-2 塩基の異常に対しては MSH2 と MSH6 の複合体が認識して結合する。一方、2 塩基以上のミスマッチに対しては MSH2 と MSH3 の複合体が結合する。その後さらに MLH1 や PMS2 などが結合してミスマッチ部分を切り出して正しい塩基配列に修正が行われる。

(文献1より改変, 引用)

り, HNPCCの原因を遺伝子レベルで診断することが可能となりつつある⁹⁾⁻¹⁰⁾。MMR 遺伝子に異常がある場合には発癌に関与する遺伝子の翻訳領域内の繰り返し配列も当然その標的になりうる。現在のところ, TGF- β II 型受容体 (細胞増殖抑制), Bax や E2F (アポトーシス), β -catenin (Wnt シグナル伝達), TCF-4 (転写因子) などの遺伝子が標的遺伝子の候補として知られており, 最近これら標的遺伝子の変化は臓器によってその変異を有する遺伝子が異なることが示されるなど, 今後そのさらなる解明に興味もたれる。

III. HNPCC とは

HNPCC の臨床像を表1にまとめた¹¹⁾。HNPCC に関する研究の歴史としては, 1913 年 Warthin らが特定の家系内に大腸癌をはじ

めとする多種の癌が多発することを報告したことに始まる。1971 年に Lynch らはその疾患概念を確立し常染色体優性遺伝であることを報告するとともに本症を cancer family 症候群 (Lynch 症候群) と名づけた¹²⁾。その後本疾患は Boland によって大腸癌のみを発症するもの (Lynch I) と大腸癌以外に子宮体部, 卵巣, 胃など多種類の臓器の癌を発症するもの (Lynch II) の2種に細分類された¹³⁾。現在 Lynch 症候群は遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colon cancer: HNPCC) とよばれるにいたっており, 近年の分子遺伝学の発展にともない 1999 年には本疾患の多くが MMR 遺伝子の異常により発生することが判明したことから, MMR 遺伝子異常と発癌との関連性をひろく理解するうえでも大変重要な疾患と位置づけられている。

表 1 HNPCC の臨床・病理学的特徴¹⁾

常染色体優位遺伝
遺伝浸透率は 80 歳で 85~90%
若年 (平均 42 歳) に発症する大腸癌
大腸癌が右側大腸に好発 (70%が横行結腸より口側) する
同時性, 異時大腸癌が好発する
病理学的に一般の大腸癌に比べ, 粘液癌, 低分化腺癌の頻度が高いにもかかわらず, 予後は散発的大腸癌に比してよいことが知られている
サイトメトリーによる解析で diploid を示すものが多い
腫瘍内リンパ球浸潤が著明である
MSI-H* (microsatellite instability-high) を示す腫瘍が多い
大腸癌以外にも子宮内膜癌, 腎癌, 尿路系の癌 (腎盂癌, 尿管癌など), 小腸癌, 卵巣癌, 膀胱癌, 胆管系の癌など, 多くの臓器でも発癌のリスクが高いことが知られている

* 5つのマイクロサテライトマーカー (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) 中 2個以上のマーカーが不安定性を示す腫瘍

表 2 Amsterdam criteria II

Three should be at least three relatives with an HNPCC-associated cancer (CRC, cancer of the endometrium, small bowel, ureter or renal pelvis): all the following criteria should be present

- 1) one should be a first degree relatives of the other two
- 2) at least two successive generations should be affected
- 3) at least one cancer should be diagnosed before age 50
- 4) FAP should be excluded in the CRC case (if present)
- 5) tumors should be verified by pathological examination

CRC: colorectal cancer

IV. HNPCC の診断基準と臨床像

HNPCC の診断基準としては 1991 年に作成されたアムステルダムの基準 (Amsterdam criteria) がひろく用いられてきた。一方, 現在までに Bethesda criteria やわが国独自の Japanese criteria など複数の診断基準が作成されるにいたっているが, 1999 年には ICG-HNPCC (international collaborative group for hereditary non-polyposis colorectal cancer) において Amsterdam criteria II が承認され (表 2), このなかで, 1991 年の基準では対象とされていなかった子宮内膜癌もふくまれるようになったことから, 婦人科外来において

も家族歴をこの基準にそって詳細に聴取することによって新たに HNPCC の家系を発見することが可能となった。実際に第 3 度近親者までの詳細な家系調査を行ったところ, HNPCC の 1 家系を発見することができた¹⁴⁾。発端者は 41 歳で子宮内膜癌に罹患し, その姉も 43 歳時に子宮内膜癌に罹患しており, さらに発端者の父親とその兄および姉と祖父 従兄は大腸癌に罹患していた (図 3)。この発端者は Amsterdam criteria II を満たしており HNPCC と診断された。

HNPCC の頻度は報告者によって差があり, 今なお正確な数字が得られているとはいえないが, 全大腸癌の約 5~10%と考えられてい

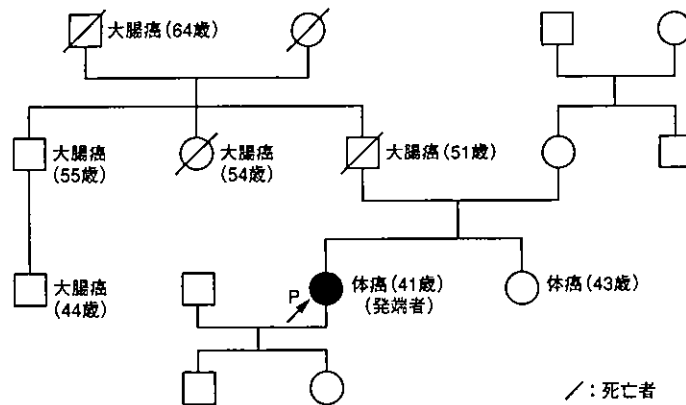


図3 家族歴の調査によって発見されたHNPCCの1症例
 発端者は41歳で子宮内膜癌に罹患し、その姉も43歳時に子宮
 内膜癌に罹患しており、さらに発端者の父親とその兄および姉と
 祖父、従兄は大腸癌に罹患していたことから Amsterdam criteria
 IIを満たしていた¹⁴⁾。

る。子宮内膜癌はHNPCCと診断されたもの
 のうち大腸癌について2番目に高頻度に認めら
 れる病型である¹⁵⁾。またMMR遺伝子変異を
 キャリアーとして有するHNPCCの女性では
 大腸癌が30%に発生したのに対して子宮内
 膜癌は42%に発生しており、子宮内膜癌のリス
 クのほうが高いという報告¹⁶⁾もある。

一方、子宮内膜癌と診断された患者のうち
 HNPCC関連子宮内膜癌の占める割合につい
 ては現在まで定説が得られていない。Sagawa
 らは161例に及ぶ子宮内膜癌患者の家族歴調
 査によって2例(1.2%)を発見したと報告¹⁷⁾
 している。その他の報告もふくめて考えると本邦
 では全子宮内膜癌の約1%程度にHNPCC関
 連子宮内膜癌が存在していると推定される。

一方、遺伝性卵巣癌の多くはBRCA1や
 BRCA2遺伝子の変異が関与するbreast/ovar-
 ian cancer syndromeであり、上皮性卵巣癌の
 約5~10%を占めるといわれている¹⁸⁾。また卵
 巣癌のなかでHNPCCの占める割合は子宮内
 膜癌と比較して低いと報告^{19)~21)}されてい
 るが、これらの報告はいずれも欧米のものであり
 本邦での実態は明らかではない。

V. HNPCC発生の分子メカニズム

近年の分子遺伝学の進歩はHNPCCの原因
 の多くがMMR遺伝子の異常に起因するDNA
 の複製エラーであることを明らかにした^{5)~10)22)}。
 MMR遺伝子のなかでもhMSH2と
 hMLH1の生殖細胞変異はHNPCC関連大腸
 癌の約9割に観察されることが知られている
 が²³⁾²⁴⁾、HNPCC関連子宮内膜癌における
 MMR遺伝子異常の頻度については定説が得
 られていない。なかでもhMSH6の生殖細胞
 変異は12.3%と高頻度に起こるとい
 う報告がみられるが全く認めないとい
 うものまでさまざまな説がある²⁵⁾²⁶⁾。

発癌に関与することが知られている遺伝子の
 うちHNPCCで高頻度に異常が指摘されるも
 のはTGF-βII型受容体遺伝子である。TGF-
 βII型受容体遺伝子はアデニンの10回繰り返
 し配列を有しており、ミスマッチ修復機構に異
 常があると影響を受けやすく、1塩基の欠損が
 生じることでフレームシフト変異による異常な
 蛋白が生じる。そのためリガンドである
 TGF-βの細胞増殖抑制機能が破綻し細胞の異
 常増殖すなわち癌化が生じると考えられてい

る。MSI 陽性子宮内膜癌における *TGF-βII* 型受容体遺伝子突然変異の頻度は 0~24%と報告²⁷⁾⁻²⁹⁾されている。

一方、アポトーシスに関連する *Bax* 遺伝子にもグアニンの 8 回繰り返し配列が存在し HNPCC ではこの部分の異常が高率に認められていることから、これらの癌では *Bax* 遺伝子の異常がアポトーシスの消失を介して細胞を癌化させていると考えられている。さらに子宮内膜癌でとくに注目されているのは *PTEN* 遺伝子の変異である³⁰⁾。その機能と不活化による発癌機構の詳細についても今後の研究が期待されている。

VI. 散発性子宮内膜癌とマイクロサテライト不安定性

HNPCC 患者では発生腫瘍の 80%以上で MSI 陽性を示し、生涯にわたって癌が多発しやすい傾向にある。HNPCC 関連子宮内膜癌においても既知の *MMR* 遺伝子の異常が高頻度に認められるが、これに対して遺伝的背景を有していない散発性子宮内膜癌においても MSI 陽性例が認められ、その頻度は報告者によって使用したマイクロサテライトマーカーの種類が異なっているものの約 9~45%と報告³¹⁾⁻³⁴⁾されている。しかしながらこれらのうち *MMR* 遺伝子の変異を認めるものはほとんどない。散発性子宮内膜癌の場合は *MMR* 遺伝子の変異が生じているのではなく、遺伝子プロモーター領域の CpG アイランドがメチル化されることによって *MMR* 遺伝子の発現が強く抑制される場合が大半であると考えられている。すなわち *MMR* 遺伝子の変異が確認されないにもかかわらず *MMR* 蛋白の発現が抑制されている可能性があるため、たとえ MSI が認められても *MMR* 遺伝子変異の有無を確認することによって生殖細胞変異に起因する場合と解析上区別することが必要である。なお MSI の陽性・陰性と予後との関連についての統一した見解は得られていない。

おわりに

子宮内膜癌の一部が家族性腫瘍であり、その発癌に *MMR* 遺伝子の異常が深く関与しているという事実は発癌機構に不明な点が多い子宮内膜癌の生物学的特徴を理解するうえで重要な知見と考えられ、その抽出と解析は非常に重要な意義をもっている。

今後、各施設からの解析結果を組織横断的に集計することによってわが国の genotype-phenotype correlation を明らかにし、さらにそれに裏打ちされた大規模かつ正確なサーベランスを施行することによって、最終的には“癌の個性診断とこれに基づいた癌の予防と至適治療法の決定、さらには正確な予後推定”を目指すことが重要であろう。

文 献

- 1) Barras F, Marinus MG: The great GATC: DNA methylation in *E. coli*. Trends Genet, 5: 139-143, 1989.
- 2) Modrich P: Methyl-directed DNA mismatch correction. J Biol Chem, 264: 6597-6600, 1989.
- 3) Heywood LA, Burke JF: Mismatch repair in mammalian cells. Bioessays, 12: 473-477, 1990.
- 4) Palombo F, Iaccarino I, Nakajima E, et al: hMutSbeta, a heterodimer of hMSH2 and hMSH3, binds to insertion/deletion loops in DNA. Curr Biol, 6: 1181-1184, 1996.
- 5) Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al: The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell, 75: 1027-1038, 1993.
- 6) Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al: Mutations of a *MutS* homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell, 75: 1215-1225, 1993.
- 7) Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al: Mutation in the DNA mismatch repair gene