

# ガンの検出と治療での原子力技術

開発途上国では診断方法の改善に関心が高まってきている。

R.D. ピヤセナ,  
A. キュアロン,  
M. ノファル<sup>1)</sup>

ガンは現代の重大な健康問題の一つである。ガンはただ一つの原因で発生し、従ってただ一つしか治療法がないという考えは完全に排斥されており、現在は、それぞれのガンは固有の性質を持ち、治療には、それぞれ別個のアプローチが必要であるというのが医学界の見解である。喫煙やウイルス性病原体、紫外線、さらにはキンマ（東インド産のコショウ科のつる性の木）をかんだりすることなどがガンの原因になることが分かっている。正常な遺伝子と比べて異常な“ガン・リスク遺伝子”がきわめて重大な役目をしている可能性も最近注目されている。

詳細にわたる免疫療法や遺伝子工学に加え、従来からある外科手術や放射線、化学療法を用いたガン治療では、重大かつめざましい進展があった。しかし、どんなガンでも、早期発見が最終的な結果を左右する重大な要因であることは疑問の余地がない。この点に関して言えば、まだ十分満足できる状況にはない。たとえば肺ガンを例にとると、症状がすすむ前に診断を受けている症例は、わずか20%程度にすぎず、診断方法の改善が求められている。

## 診断方法の改善

最近2つの分野での進展により、ガン診断の感受性（陽性検査によって正しく診断された患者の割合）と特異性（検査結果が陰性と出た中

のガンでない患者の割合）に顕著な影響がもたらされた。

1つは“腫瘍マーカー”として知られている物質の確認と定量化であり、すなわち、生化学的流体（普通は血液）の試料の検査を検査室で行うイン・ビトロ (in vitro) 法であり、2つ目は、患者がその場にいることが必要になるイン・ビボ (in vivo) 法である。こうした方法を使えば、最新のコンピュータで支援された臓器造影法により腫瘍の検出ができる。この方法だと、腫瘍がまだ小さく患者の第一期部位に限定されているときは、悪性であるほど腫瘍の特徴把握ができる。各検査グループは臨床データと組み合わせることにより早期診断に寄与できるだけでなく、治療後の疾患の進行具合の追跡調査や評価にも貢献できる。

## 原子力技術の役割

こうした診断面で原子力技術は重大な貢献をしてきた。特に、腫瘍マーカーの検出や放射性核種を用いたイン・ビボ、イン・ビトロ検査による腫瘍の明視化では便利な方法である。

**腫瘍マーカーの検出** 腫瘍マーカーは、すべてではないが多くの腫瘍によって発現するたくさんの物質から構成されている。これらの物質は循環系の中に放出され、ここでは、その存在あるいは濃縮が腫瘍自身の存在を示すことになると考えられる。

こうした物質のうち少数のものは通常、生体から生じた化学物質である(富栄養マーカー)。

1) ピヤセナとキュアロンの両氏はIAEA ライフサイエンス部スタッフ。ノファル氏は同部長。

このレベルが上昇することが悪性腫瘍を意味すると考えられる。特に、ペントガストリン（胃酸分泌を促進するペントペプチド）で刺激されたあとのカルシトニン・レベルの上昇は、甲状腺の髄様ガンの早期診断での生化学的マーカーの好例である。も1つは、副腎皮質ホルモンである。

これ以外の生化学的マーカーは“異所性”であると考えられる。ガンが存在するときは、異常部位にこれが発生する。たとえば、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は下垂体の正常生成物だが、気管支炎や他の器官のガンではレベルの上昇が生じる。

これ以外のマーカーが“腫瘍胎児状態”である。これは通常、胎令期間と胎児寿命が変化する間に存在するもので、成人では低濃度で存在するが、悪性腫瘍中には、たとえば胎児タンパク（AFP）やガン胚抗原（CEA）が大量に再現する。

最後のグループは“突然変異的”なものとして分類される。この例の中には、骨髄腫中のパラプロテインや、気管支ガンと結腸ガン中のP53プロテインの突然変異が含まれる。

ラジオイムノアッセイで検出できる腫瘍マーカーはほぼ24種類ある。この中には、AFPやベータヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）、ベータ2マイクログロブリン、CS 15-3、CA 19-9、CA-50、CA-125、ガン胚抗原（CEA）、コルチゾール、ガストリン、HGH、インシュリン、MCA、ネオプテリン、NSE、PAP、プロラクチン、PSA、PTH、SCC、TCT、TG、TPAが含まれる。

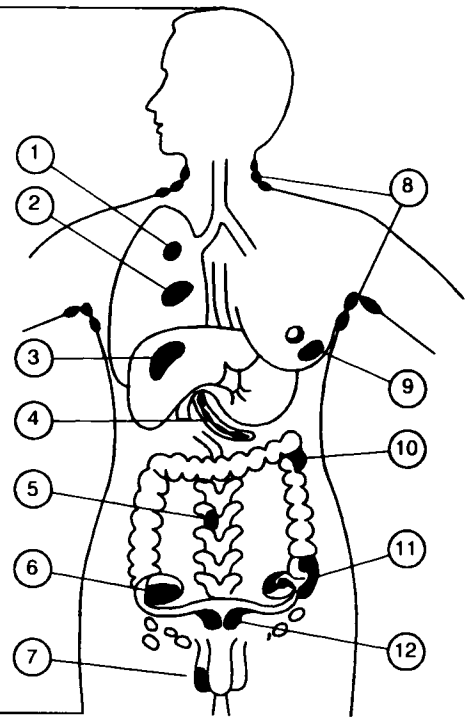
ただ、残念なことだが、腫瘍マーカーのほとんど大部分が、臓器特異でないだけでなく疾患特異でもなく、単独の臓器だけによってユニークに生成されるわけではない。たとえば、CEAレベルの上昇は、胃腸管や胸部、肺、卵巣、甲状腺の悪性腫瘍中にみられる。CA-125レベルは卵巣ガンの症例の80%以上だけでなく、内炎症性疾患（PID）や子宮内膜症、硬変症、

肺炎でも上昇する。

悪性腫瘍に特異な腫瘍マーカーはない。これは、腫瘍マーカーが正常組織と非悪性の変化をうけた正常組織で生成されるためである。たとえば前立腺特異抗原は、良性増殖はもちろん、前立腺ガンでも、正常前立腺によって発現する。

“中止時点”あるいは悪性腫瘍をはっきりと暗示するレベルを設定するための試みが行われてきた。このアプローチの仕方は、AFPやHCG、CA-125などのいくつかのケースでは十分納得がいくものであることが立証されているが、完全に満足のものではない。というのは、良性組織の壊（え）死や炎症、出血もマーカーレベルの上昇につながるからである。

右の簡略図は、一般的な腫瘍マーカーと、その一次生成部位を示している。①小細胞肺癌におけるNSE②肺ガンにおけるTPAとCEA③一次肝臓ガン（ヘパトーム）におけるAFP④脾臓ガンにおけるCA-50とCA-19-9⑤白血病におけるベータ2マイクログロブリン⑥卵巣ガンにおけるAFPとCA-125⑦睾丸ガンにおけるAFPとHCG⑧悪性リンパ腫におけるベータ2マイクログロブリン⑨乳ガンにおけるTPA、ER<sup>+</sup>、CEA⑩結腸ガンにおけるCA 19-9とCEA⑪直腸ガンにおけるCEA、TPA、CA 19-9、CA-50、⑫前立腺ガンにおけるPSAとPAP



こうした理由から、腫瘍マーカーの測定の最大の価値は、初期診断あるいは早期診断にあるのではなく、むしろ予後評価や治療後のフォローアップ、早期再発見の検出、さらには臓器造影法と組み合わせて使うときは、腫瘍負荷あるいは腫瘍サイズのモニタリングにある。

チログロブリン（脊椎動物の甲状腺に存在するヨードタンパク質）のケースでさえ（100%

器官特異であるマーカーの希な例)、甲状腺ガンにおけるこの診断上の価値はほとんど存在しない。しかし、治療に対する反応をモニタリングする上では非常に有効である。もしこれが効果的であれば測定値はもとに戻るが、治療に対して抵抗性を持つようだと高いままにとどまる。

一般的な腫瘍マーカーの特異性

マーカー	腫瘍	特異性
AFP	肝ガン 生殖腺	>80%
CA 15-3	乳ガン 卵巣ガン	>80%
CA 19-9	胃腸管 (胃、肝臓、 胆管、すい臓、 直腸ガン)	>65%
CA 125	卵巣ガン すい臓	>70%
CEA	ほとんどの充実性腫瘍 (非喫煙者)	~60%
NSE	オート細胞肺ガン アブドーム セミノーム	>70%
PAP	前立腺ガン	80%
PSA	//	50%
SCC	ENT ガン 肺 子宮	>80%
TCT	正中甲状腺ガン	>80%
TG	甲状腺ガン (治療後)	>80%
TPA	乳房、肺、直腸ガン、子宮	~40%

腫瘍マーカーは免疫原性であり、あるいは十分確立した方法で利用することができる。したがって、多クローン性(実験動物の細胞系の多重性から得られる)あるいは単クローン性(ハイブリドーマ技術として知られている特殊方法によって単一細胞系から得られる)と考えられる抗体をつくるために利用される。後に述べた方法は現在一般的に使われているもので、感受性や特異性さらには腫瘍マーカー検出のための分析方法の範囲を大幅に拡大してきた。

生化学的流体中の腫瘍マーカーのイン・ピト

ロ検出・測定用の最も一般的な方法は、抗原としてはたらくマーカー自身と、これに対応する抗体間の反応にもとづいている。代表的な例はガン抗原であるCA-125である。この抗原性決定基は、免疫原として卵巣ガン細胞系(OVCA 433)を使うことによって引き起こされる単クローン性抗体OC-125で認められる。抗原-抗体反応は、連関イムノアッセイ(ELISA: 結合の終点あるいは程度を評価するために酵素が使われる)のようなアイソトープを用いない方法でモニターされる。

しかし、放射性同位元素法は、ラジオイムノアッセイ(RIA)あるいは免疫放射分析定量(IRMA)は、感受性や精度、簡便性、コストなど多くの利点を持っている。これらは微量分析法であり、本質的には、検出あるいは測定を希望する物質(このケースでは腫瘍関連抗原)と適切な結合剤(このケースでは単クローン抗体)との間の反応に依存している。抗原(RIA)あるいは抗体(IRMA)に適切な放射性同位元素(一般的にヨウ素125)でラベルをつけることで、反応末期の結合部位の分別占拠を測定することが可能になる。こうした方法は実際問題として可能方法であり、一般的にどんな性質の腫瘍マーカーに対しても適用できると言える。

いくつかの共通の腫瘍マーカーに関する感受性や特異性についての既知情報は、腫瘍マーカーの測定がガンの早期あるいは初期診断をするにあたって一般的に適用できないと考えられる点を強調するために役に立つ(表参照)。これよりはむしろ、治療のモニタリングや再発の検知をするためのリードタイムを与える上で有効である。例外もいくつかある。この中にはすでに言及した富栄養マーカーも含まれるが、一般的に言ってこれらは、リスクの高いグループ、たとえば胎状奇胎をもった患者の絨毛ガンの進行具合を検出するための絨毛性性腺刺激ホルモン(HCG)のスクリーニングに使われる。

腫瘍マーカーの測定は、悪性疾患の進み具合を評価する上で有効な場合がある。AFPとCA

—153 マーカーの正常レベルは初期の乳ガン(第1,2期)で見られる。一方で、両マーカーとも、局所転移あるいは遠隔転移が生じている第3,4期では上昇がみられる。しかし、両マーカーとも、乳房以外の悪性腫瘍でも上昇する。

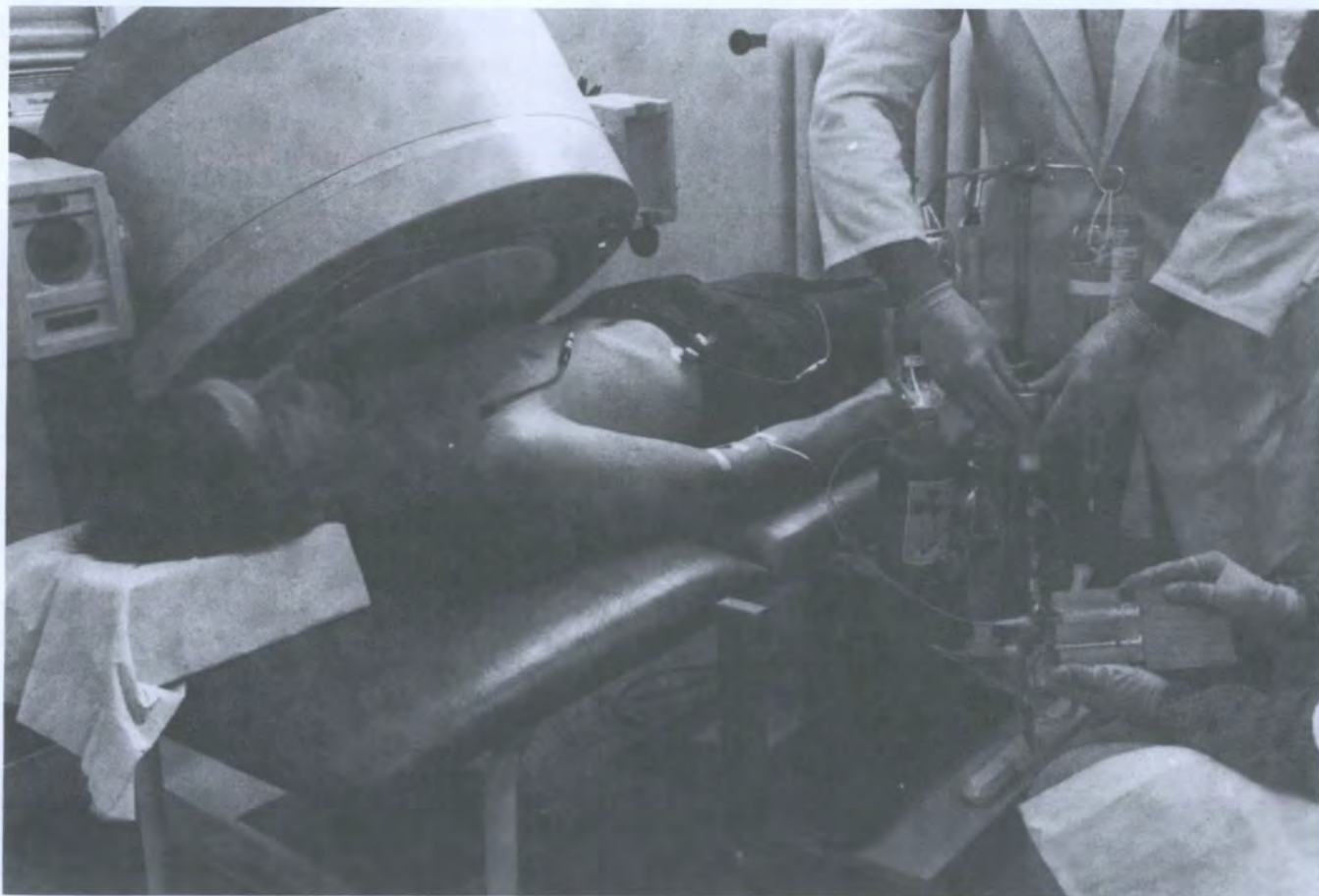
感受性や特異性が不適合という問題もたまにあるが、これは、データ分析の統計手法と組み合わせ、いくつかの腫瘍マーカーと一緒に測定することで克服できる。こうした“腫瘍マーカーパネル”は、良性障害と悪性障害間の識別だけでなく、各種ガン細胞タイプ間の識別に役立つと考えられる。この方法は最近、肺ガンに対して採用されているが、診断の精度を向上させた。ベータ HCG と AFP を一緒に測定する

に進歩したにもかかわらず、腫瘍マーカーの測定は、少なくとも初期のガンの検出にとっては、他の診断方法を補完するものとなっている。

**臓器の映像化** この分野でも同じく、放射性核種を使った方法と、診断用放射線医学やコンピュータ断層撮影 (CT)、核磁気共鳴画像法 (MRI) などの放射性同位元素を使わない方法がある。

静脈内投与で効果的に腫瘍に集まる放射性核種はほとんどなく、腺自身を除去したあとの分化された甲状腺ガンに対するヨウ素 131 と、クロム親和組織 (神経細胞腫、傍神経節腫) の腫瘍に対するヨウ素 131 MIBG ぐらいしかな

病状にあった放射性医薬品を患者に注射して患部に吸収させることで患部の状況を見ることができるようになる (Credit: ORNL)



ことも、睾丸腫瘍の臨床段階で効果的であることが分かっている。

しかし一般的に言って、感受性が高く精度が高い放射性同位元素を使った方法が最近、急速

い。テクネチウム 99 m は現在、単クローンのラベリング用のえり抜きの放射性核種として例外なく使われている。それにもかかわらず、それは場所と罹病変を示すことができるが、嚢胞

あるいは炎症性突起のような悪性病変と区別することはできない。これは、たとえば肝臓に対するイオウコロイドのように特別な臓器に対して親和性を示す各種化学物質と一緒にあってか、あるいは単独で集まるかに関係ない。単独で使われる他の放射性核種のうち、ガリウム 67 は肺腫瘍の検出で、約 90% の感受性と約 75% の特異性をもつ。しかし、これでは悪性腫瘍の明確な識別はできない。

腫瘍に放射性核種を集めるもっと効果的なシステムが、腫瘍関連抗原に対する単クローン抗体として開発されてきており、これが利用できるようになった。たとえば、悪性黒色腫は P 97 と呼ばれる抗原を示している。適切にラベリングされた単クローン抗体が、これに対する標的となることができる。静脈をとると、抗体は腫瘍細胞の表面膜で抗原と結合する。次に抗体沈着の部位は、外部造影で見ることができることになる。ラジオイムノシンチグラフィ (RIS) として知られているこの方法は、より簡便なアイソトープを用いたより優れた抗体・ラベリング技術が開発されてくるにつれてますます一般的になってきている。

前述の例から、RIS システムに対する一般的な要件が明らかになるであろう。これらは①ガン細胞によって特に圧搾された抗原②これに対する高品質 (高い親和性と特異性) の単クローン抗体③免疫反応性を損なわせないラベリング・システムを持った適切な標識④患者への適用後、抗体を局在化するための外部造影システム——であろう。この方法自体は全く非侵襲性である。具体的には、患者 (特別な準備を要しない) への標識された抗体の適用と、適当な時間が経過したあと (数時間から数日) の造影で構成されている。

腫瘍細胞で圧搾されたほとんどの抗原が臓器特異でなく、また組織特異でもないという事実は、前に述べたイン・ビトロ法のケースと同様に、同じような影響を及ぼす。RIS で使われるほとんどの単クローン抗体は腫瘍特異というよ

りはむしろ腫瘍関連であり、注入された放射性核種のほんのわずか (0.01~0.001%) が最終的に腫瘍に局在する。この残りは血液中や、肝臓、脾臓、腎臓といった臓器中に見られる。この結果、周囲あるいはバックグラウンドの放射能が低いところの、唯一の大きい腫瘍が検出できる。この分野での将来有望な 1 つの進展は、たとえば Ag 15 OH 82 のような、人工抗原の使用である。また、CEA や AFP、HCG といった腫瘍関連抗原も純粋な形で入手できるので、腫瘍抽出物を使うよりもむしろこれを用いて動物を免疫化できる。

放射性核種を用いて標識する技術の進歩は、大きな改善ももたらしてきている。テクネチウム 99 m は、世界の核医学検査室でもっとも一般的に入手できるアイソトープである。これは短い半減期を持っており、RIS で使うのに非常に適している。というのも、腫瘍によって取り込まれるほとんどの抗体が 24 時間内に生じるためである。しかし、テクネチウム 99 m を使った抗体のラベリングに代わる良い方法がないとき、あるいは、長い時間間隔において造影が行われるときは、ヨウ素 131 やインジウム 131 といった他のアイソトープが使われている。ただ最近では、抗体をテクネチウム 99 m でラベリングするという便利な方法が、病院をベースとした核医学検査室で使われている、との報告がされている。この方法は強烈なものではなく、抗体の免疫反応性を損なうこともない。

機器について言えば、第一に必要なのはコンピュータを備えた二次元ガンマ・カメラである。単一光子放出のコンピュータ断層撮影 (SPECT) は、特に二重あるいは三重の頭部カメラを備えたものが解像度の点で優れた利点を持つと考えられているが、まだはっきりと断定できるまでにはなっていない。当局も、RIS での SPECT が、利点よりも多くの問題を引き起こすのかどうかについて、意見が割れている。

イン・ビトロ法の場合について言えば、RIS は再発性ガンの検出と、初期検査よりはむしろ

治療後のフォローアップに有効であり、一般的に言って、この点に関してはCTより感受性が高い。RISを用いると、胃腸や尿生殖器、婦人科系の再発性ガンの検出の感受性はほぼ100%、特異性は80である。これは、イン・ビトロ法のそれよりは優れている。(CEAに対する、単クローン抗体を使うRISによって検出される結腸ガンの再発の例は、本誌のカバー写真参照)。

悪性病変の検出に関して、放射性核種の利用で最近一番大きな進展があったのは陽電子放射断層撮影(PET)である。これは、サイクロトロンでつくられたフッ素や酸素15、炭素11のような短い半減期を持った陽電子放出RIを使う高度な方法である。PETは単に腫瘍をつきとめるだけでなく、悪性であるほどその特性把握で手がかりとなりうる、その機能状態や代謝状態についての情報を提供してくれるものである。たとえば、脳腫瘍ではこれがもっと先に進み、悪性の程度あるいは腫瘍の具合までわかる。CT、MRIのどちらも、ここまでは正確に把握することはできない。この方法は、もっと簡単でしかも余り費用がかからないようになれば、将来的には確固とした方法になると考えられる。

#### IAEAの関心と活動

IAEAはこれまで何年にもわたって、開発途上国の腫瘍専門病院や大学、研究所がRIAのネットワークや核医学検査室を設立する上で貢

献をしてきた。腫瘍マーカーとしてのRIAやRISでの活動に、こうした検査室が高い関心を示しているのも、単クローン抗体やテクネチウム99m等の必要な試薬や機器(RIA機器とガンマ・カメラ)さらに十分な訓練を受けた要員が十分に確保できることを考えれば、別に驚くことではない。

IAEAのライフサイエンス部の核医学課は、こうした関心に応え、この分野での活動を強化してきた。昨年(1990年)5月には、開発途上国でのガンの早期診断に核医学を利用することに關してのセミナーを開催した。1991年は、モデル・ケースとして肝臓ガンでAFPを使う腫瘍マーカー分析の分野や、モデル・ケースとして結腸ガンでCEAを使うRISの分野で調整研究プログラムが世界的規模で開始され、これまでの何年間にわたって結ばれてきた個々の研究契約が重大な局面を迎えることになる。プロジェクトを実施する上での技術的な面だけでなく論理的な面でアドバイスを与えるため、世界各国の専門家が参加した諮問会合が開かれてきている。

研究契約や協定にもとづいた作業プログラムや作業部会、訓練フェロウシップ、研究調整会合が、今後数年内に予定されている。こうしたプログラムは、開発途上国で核医学的な方法を根づかせるためや、原子力技術が人の健康促進で果たす役割を強化するため、大きな貢献をすることになるとみられている。

