抗P53抗体

東邦大学外科学講座教授
島　田　英　昭
（聞き手　山内俊一）

健診で抗P53抗体陽性を指摘された44歳の男性。既往としては、石肺底部に直径10㎝大の胼胝があり、old tbcが疑われます。３年前より健診のオプションで腫瘍マーカー抗P53抗体を計測されており、2011年4.2、2012年7.3、2013年74.6と年々増加を認めます。検査ではその他の異常を指摘されていません。2011年には、EGDF、CF、胸～骨盤CTをチェックしましたが、特に石肺底部の胼胝以外には異常を認めません。2013年はPET-CTを勧めましたが、対応についてご教示ください。

＜三重県開業医＞

山内　島田先生、P53抗体は、腫瘍マーカーの中でも非常に特異性が高い優れたマーカーだということで、だいぶ最近は測定されるようになってきた指標だと思われますが、何に対する抗体なのかといったあたりから教えていただけますか。

島田　もともと多くの固形腫瘍ではP53の遺伝子の変異に伴って、P53蛋白の過剰発現をきたすということがだいたいわかっています。一般的には、このようにがん抗原が過剰発現すると、患者さんの体の中にはIgG抗体が誘導されます。通常の健常者の場合はP53蛋白が過剰発現するという病態はほとんどありませんので、体の中にはP53蛋白に対するIgG抗体は通常はないという状況です。したがって、抗体があるという場合は体の中にひょっとしたらP53遺伝子異常のある細胞がいるというふうに推測されるわけです。ということで、ひょっとしたらがんの診断に役立つかと、こういう話であります。

山内　そうしますと、理論上はすべてのがんでこの抗体が発現されうると考えてよろしいのでしょうか。

島田　P53遺伝子異常に伴って蛋白の過剰発現があるという状況であれば、

別にがん種は問いません。

山内　ただし、その中でもよく知られているのは大腸がんとか食道がんのようですけれども、このあたり、どういうがん種に特に多いというのはいかがでしょうか。

島田　もともと4,000人ほどのがん患者さんをランダムにスクリーニングして、陽性率の高いものをピックアップして、陽性率が高ければ診療に役立つだろうということで、食道がんと大腸がんと乳がん、これが陽性率が高かったので、この３つを保険適用として申請して、2007年から保険収載されているという状況です。

山内　特に大腸がんは大腸を調べるのがなかなかたいへんですから、非常に重宝すると思うのですが、こういったがん種での、特異度、感度に関してはいかがなものなのでしょうか。

島田　基本的には、例えばPSAのように、これが陽性だったら前立腺がんであるという１対１対応ではありません。あくまでもP53遺伝子異常があるものが、大多数はがんですけれども、体の中にあるよということしかわかりません。あとは、年齢、性別で疫学的に最も確率の高いのは何だろうか、というかたちで検査していくしかないと思います。

山内　比較的早期のがんが見つかりやすいということもいわれていますが、これはいかがでしょうか。

島田　多数症例のデータとして持っているのは食道がんと大腸がんのデータなのですが、いわゆるSM病変、粘膜下層ですね。TNM分類でいうところのT1bの段階で、通常、例えばCEAやSCC抗原などはあまり陽性になりませんが、我々のデータでは、食道がんにせよ、大腸がんにせよ、それでも２割ぐらいですけれども、陽性になります。ということで、多少役立つかなと。

山内　正常値、基準値を決めるのはこういうものはなかなか難しいのですけれども、多数の方はだいたいどのぐらいの値なのでしょうか。

島田　過去、一番大規模なスタディでは、約4,000名の健常者の方、要は健診を受診して明らかな異常疾患はないという方で、カットオフ値を５％タイルで設定すると、1.3U/mℓという数字になります。ですから、1.31U/mℓという数字を一応陽性と考えて、1.3U/mℓ以下は判定上は陰性ということにしています。

山内　そうしますと、この症例、最初、低いといっても4.2ですから、けっこう高いと考えてよろしいわけですね。

島田　そうですね。

山内　カットオフ値を別にしても、先生の印象では、４ぐらいになってくると何かあるなと考えてよろしいのでしょうか。

島田　正直なところ、４ぐらいまでは時々見かけますが、次の年の7.3、５

を超えてくるという方は、進行がんの患者さんでもそんなに多くはない。さらに次の年に今度は74と、10を超えてくるという方は、陽性を示したがん患者さんの中でもせいぜい10人に１人なので、がんがあるかどうかわかりませんが、かなりの異常値であることは確かです。

山内　あと、年々増加してきているというところですが、これも独特の動き、特に年を追ってというのが非常に特徴的なのですけれども、これはどう見られますか。

島田　１回の検査で陽性という方は時々ありまして、先ほど申し上げたとおり、４～５％前後は実際、１回目の検査で陽性なのですが、次の年にはたいていは横ばいか、下がっているのです。一時的な良性の病変であったり、場合によったら診断できなかったような微小ながん細胞によって、たまたま抗体が誘導されたけれども、場合によったら免疫系で排除されたということもありえます。

このように、２年間にわたって指数関数的に上がっていますので、常識的にはこの病態は、がんかどうかわかりませんが、少なくともP53の蛋白過剰発現を呈する病態が隠れている可能性を強く疑います。

山内　がんとしても非常に高いレベルと考えてよろしいわけですね。

島田　だからといって、かなりの進行がんという意味では決してありません。高いから進行がんというわけではありませんので。

山内　そうしますと、値そのものとがんの進行は必ずしも並行しない。

島田　必ずしも並行しません。

山内　逆に、治療で減ってくることはあるのでしょうか。

島田　そのとおりで、治療をすると、画像上、奏効例は当然下がってきます。ですから、ほかのマーカーが陰性のことがよくあるので、これだけが頼りというときは、外来で抗がん剤を投与したりするときは非常に役に立ちます。

山内　このケースではCTを含めて、たくさん検査はされてはいるようなのですが、なかなか異常が認められないということと、見ているかぎり、がんの末期という感じでもなさそうで、こういうケースは今までご経験としてはありますか。

島田　先ほどの約4,000名の健常者の中に10名ほど100以上の方がいまして、全員、whole bodyのPET、全身のPET検査をやりまして、偶然がんが見つかった方は確かにいます。悪性リンパ腫とか甲状腺がんとか。

44歳の男性ということで、まずは全身のPETをやるべきだと思います。全身のPETでちょっと見逃しやすいのが頭頸部です。頭頸部に偽陽性のような集積が出て、判別しづらいことがありますので、耳鼻科で詳しい検査を受け

たほうがいいと思います。それから、膀胱はPETではわからなくなってしまいますので、骨盤周囲についてはCTでしっかりと見たほうがいいでしょう。その２つだけがPETで気づかないことがあるので、そこのところだけ注意していただければ、かなり情報が得られると思います。

山内　100を超す方で、10人中２～３人ということですけれども、決して率としては低くはないと思いますので。

島田　100以上ですと、何らかの病気が隠れている可能性を念頭に、質問のケースは74ですけれども、かなり高いので。

山内　この方は陳旧性の結核があるそうですが、がん以外で出てくる可能性のある疾患というので何か知られているものはあるのでしょうか。

島田　一つ簡単なのは、これはIgG抗体ですので、腎不全があると、IgGが排泄されませんから、蓄積されて、やや高めになります。ただ、そのレベルもせいぜい２とか３程度です。

それから、炎症反応で明らかにP53の蛋白が動くといわれていることがわかっているもの、例えばUC、潰瘍性大腸炎、それからひどい逆流性食道炎、潰瘍の修復期等々で、transient、一過性ですけれども、出る可能性があります。その辺は一応念頭に置いてと。

山内　一般的には消化器系の病気で比較的陽性率が高いと考えてよろしいのでしょうか。

島田　申し訳ないのですけれども、私は消化器のデータしか持ち合わせておりませんので。肺がんはoverallでだいたい15～20％の陽性率です。

山内　どうもありがとうございました。