

Pro-gastrin-releasing peptide as a marker for the Ewing sarcoma family of tumors

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-12-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 本多, 洋介 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004254

博士（医学） 本多 洋介

論文題目

Pro-gastrin-releasing peptide as a marker for the Ewing sarcoma family of tumors

（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍のマーカーとしてのガストリン放出ペプチド前駆体）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) は小円形細胞からなる高悪性腫瘍で、特有の遺伝子転座を有する。細胞の起源は電子顕微鏡および免疫組織学的解析から神経原性であることが示唆されているが、ESFT に対する特異的な腫瘍マーカーは知られていない。Lawlor らは ESFT で最も頻度が多い EWS/ETS キメラ転写因子が、ガストリン放出ペプチド (GRP) の遺伝子活性と関連していることを発見し、GRP が ESFT のマーカーとなる可能性を示唆した。GRP は小細胞肺癌 (SCLC) の腫瘍マーカーとして研究がすすめられたが、血中では不安定であるため、その前駆体である ProGRP が現在小細胞肺癌の腫瘍マーカーとして使用されている。血清 ProGRP が上昇していた ESFT に関してはいくつかの症例報告があるが、腫瘍マーカーとしての有用性を検証した報告はない。本研究では、ESFT 症例の治療前後の血清 ProGRP 値を調査し、腫瘍マーカーとしての有用性を検討した。

〔患者ならびに方法〕

2002 年から 2016 年に治療した ESFT 患者 16 例、および対照群として、臨床像または病理所見が ESFT と類似する腫瘍患者 42 例（骨肉腫 8 例、横紋筋肉腫 7 例、悪性リンパ腫 7 例、滑膜肉腫 6 例、悪性末梢神経鞘腫 5 例、紡錘形細胞肉腫 3 例、ランゲルハンス細胞組織球症 2 例、その他 4 例）を対象とした。治療開始前の血清 ProGRP、神経特異エノラーゼ (NSE) を測定し、測定値と腫瘍の体積の関連をそれぞれ解析した。またに治療経過中に ProGRP、NSE が複数回測定されていた症例に関して、その値と体積の推移を調査した。腫瘍体積はコンピュータ断層撮影法 (CT) で得られた腫瘍領域の全スライス画像で腫瘍辺縁をトレースし断面積をソフトウェア (Synapse software, Fujifilm Medical Systems U.S.A Inc.) を用いて求め、これにスライス厚を積算し近似的に算出した。さらに腫瘍細胞内における ProGRP の免疫活性を確認するため ProGRP の免疫染色を ESFT 群の 16 例、対照群の 25 例に対し施行した。

本研究は静岡県立静岡がんセンター臨床研究倫理審査委員会の承認を得て施行した (承認番号 T26-33)。

〔結果〕

治療開始前の ProGRP は、ESFT 群の 16 例中 8 例で上昇しており、いずれの症例も正常上限値の 2 倍以上の上昇であった。一方対照群では、軽度上昇を 2 例のみに認め、両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。また ESFT 群で ProGRP が上昇していた 8 例では、その値と腫瘍体積の間に正の相関がみられた ($R = 0.99$)。

NSE は、ESFT 群の 16 例中 14 例で上昇していた。対照群では 42 例中 8 例の上昇を認め、両群間に有意差を認めた ($P<0.05$) が、正常上限値の 2 倍以上に上昇していた症例は ESFT 群の 6 例のみであった。ESFT 群で治療前に ProGRP が上昇していた 8 例中 6 例で、治療経過中に ProGRP が複数回測定されていた。これらの症例では、腫瘍体積と ProGRP の増減の推移は一致していた。ProGRP の免疫組織染色では ESFT 群の 16 例中 6 例が陽性であり、全例血清 ProGRP が上昇している症例であった。一方対照群では 1 例を除き全例免疫染色は陰性であった。

[考察]

血清 ProGRP は、日本では 1995 年に承認され、現在 SCLC の腫瘍マーカーとして広く使用されているが、近年胸部や骨盤発症の ESFT でも ProGRP が著増した症例の報告がある。本研究では ESFT 群の 50% で ProGRP の著増を認め、対照群では著増した症例は認めなかった。以前には ProGRP が ESFT で上昇することは知られておらず、Askin 腫瘍のような胸部発生の ESFT が SCLC と誤診されていた可能性もある。また腫瘍マーカーとしての信頼性を評価するため、治療経過中の ProGRP の推移も確認した。ESFT は化学療法の高感受性の高い肉腫であり、治療経過中 ProGRP の推移がモニターされていた 6 例とも ProGRP は腫瘍縮小とともに低下し、治療効果を反映していた。また腫瘍が再増大した 2 例では、再発後は再上昇していた。SCLC では ProGRP は腫瘍再発が画像で検知できる 1 か月前に、すでに上昇しているとの報告もあり、治療効果に加え、再発の早期発見にも有用な可能性がある。さらに血清 ProGRP が上昇していた 8 例中 6 例で ProGRP の免疫組織染色が陽性であり、上昇していない症例では全例陰性であった。対象群でも陰性であることから、腫瘍細胞が ProGRP を産生していることが示唆され、一部の ESFT の診断に ProGRP は有用と思われた。

NSE も SCLC の腫瘍マーカーであり SCLC の 60% で上昇し、治療効果も反映することが知られているが、神経芽腫や甲状腺髄様癌などの神経内分泌腫瘍や、一部の肉腫でも上昇する。本研究では ESFT における NSE の感度は 88%、特異度は 81% であった。ProGRP は感度 50%、特異度 95% であり、感度は NSE の方が優れていたが、NSE の上昇の幅は ProGRP と比較し非常に小さく、診断および治療効果のモニタリングにおいては、上昇幅が大きい ProGRP の方が優れていると考えられた。

[結論]

血清 ProGRP は 50% の ESFT 症例で上昇していた。ProGRP の上昇幅は NSE と比較し大きく、腫瘍体積と正の相関があり、その増減は治療効果を反映していた。従って ProGRP は ESFT の診断および治療効果を判断するうえで、有用なマーカーになりうると思われた。