

P-105 CEA,SLX 同時測定肺癌 464 例の検討，特に CEA 高値例の検討

本間 晋介¹・栗島 浩一¹・石川 博一¹・籠橋 克紀²
 船山 康則³・佐藤 浩昭³・大塚 盛男³・関沢 清久³

¹筑波メディカルセンター病院 呼吸器内科；²筑波学園病院 内科；³筑波大学 呼吸器内科

【背景，目的】肺に腫瘍陰影を認め，腺癌系の腫瘍マーカーを測定したところ異常高値を示し，肺以外の癌合併を鑑別するため他臓器の検索を実施することがある．原発性肺癌例で腺癌系の腫瘍マーカーである CEA が高値をとる例において，SLX がどのような値をとるかを明らかにすることを目的として検討をおこなった．

【対象，方法】筑波大学呼吸器内科にて診断した原発性肺癌で，CEA,SLX を同時測定していた 464 例を対象とした．診療録等を資料として症例の検討を行なった．

【結果，考察】CEA が 10ng/ml 以上の 106 例では，SLX は 79 例 (74.5%) で高値 (>38U/ml) を示し，CEA>30ng/ml の 58 例では 47 例 (81%) で SLX は高値を示していた．さらに CEA>50ng/ml の 46 例では SLX は 38 例 (82.6%) で高値を示した．CEA 高値を示す例では，SLX も高率に高値を示すことが判明した．転移性肺癌例での結果と併せて検討すべきであるが，この所見は転移性肺癌との鑑別に有用である可能性があると考えられた．

P-107 肺癌患者における β デフェンシンに関する臨床的検討

有村 保次¹・芦谷 淳一¹・床島 真紀¹・阿部 航²・迎 寛²
¹宮崎医科大学 第 3 内科；²長崎大学 医学部 第 2 内科

【目的】β デフェンシン (HBD) は肺の上皮細胞に存在し，非特異的な感染防御に働く抗菌ペプチドである．肺癌の多くが肺の上皮細胞由来であり，肺癌細胞が HBD を産生している可能性が考えられる．【方法】肺癌患者 56 例 (年齢 66.4±10.5 歳，男性 41 例，女性 15 例，組織型：腺癌 31 例，扁平上皮癌 15 例，小細胞癌 9 例，大細胞癌 1 例，臨床病期：1 期 13 例，2 期 2 例，3A 期 4 例，3B 期 16 例，4 期 21 例) を対象とし，加療前の血清中 HBD-1,2 を RIA 法にて測定した．外科手術を施行した 3 例については手術後の変化についても検討した．対照は健康人 46 例 (年齢 33.1±9.7 歳，男性 22 例，女性 24 例)，肺炎患者 18 例 (年齢 63.2±20.8 歳，男性 12 例，女性 6 例) とした．また摘出後肺癌組織を用いて HBD-1,2 に対する免疫組織化学的検討を行った．【成績】肺癌患者の血清中 HBD-1 値は，健康人，肺炎患者に比し有意に高値を示した．一方，血清中 HBD-2 値は健康人に比し肺癌患者，肺炎患者で高値であった．組織型による差はみられなかった．HBD-1,2 に対する免疫組織化学染色では肺癌細胞内に HBD の局在を認めた．外科治療が施行できた肺癌患者の血清中 HBD-1 値は術前の高値に対して術後に健康人の値まで低下した．HBD 値のカットオフ値を健康人の mean+2SD に設定した場合，肺癌患者での HBD-1 値の感度は 76.4%，特異度は 94.0%，HBD-2 値の感度は 85.5%，特異度は 95.0% であった．臨床病期 I 期での HBD-1 の陽性率は 69.2% であり，CEA (23.1%)，SCC (15.4%)，NSE (8.3%) と比べて高値であった．【結論】肺癌患者の血清中 HBD 値は高値を示した．特に血清中 HBD-1 値は早期肺癌を検知するための新しい腫瘍マーカーとなる可能性が示唆された．

P-106 非小細胞肺癌腫瘍内微小血管密度の血中予測因子に関する臨床病理学的検討

島貫 由理¹・高橋 和久¹・堀 賢¹・崔 日¹
 清水 一枝¹・平間未知大¹・高橋 史行¹・三浦 佳代¹
 櫻庭 晶子¹・宮元 秀昭²・福地義之助¹

¹順天堂大学 医学部 呼吸器内科；²順天堂 医学部 呼吸器外科

【目的】非小細胞肺癌腫瘍組織内の微小血管密度 (microvascular density: MVD) は術後の予後因子として知られるが，MVD の術前血中予測因子に関する報告は少ない．術前のいかなるマーカーが MVD の予測因子として有用かについて検討した．【対象】当院で平成 4 年より平成 14 年にかけて手術を施行した非小細胞肺癌 70 例を対象にした (男性 48 例，女性 22 例，腺癌 46 例，扁平上皮癌 19 例，腺扁平上皮癌 2 例，その他 3 例)．臨床病期は IA 21 例，IB 26 例，IIA 0 例，IIB 9 例，IIIA 12 例，IIIB 2 例)．【方法】全例術前に採血し血清中の vascular endothelial cell growth factor (VEGF) 値，matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 活性，osteopontin (OPN) 値，CEA 値，SCC 値を測定した．また，手術検体を用いて腫瘍内 MVD を抗 CD34 抗体を用いた免疫組織染色で定量した．腫瘍内 MVD と各種血清中因子の相関を Pearson 積率相関係数を算出し解析した．【結果】血清中 VEGF と MMP-9 活性のみが腫瘍内 MVD と正の相関を示した (各々 $r=0.801$, $p<0.001$, $r=0.295$, $p=0.0181$) が，OPN とは相関がなかった．一方，血清中 CEA と SCC は各々腺癌，扁平上皮癌において MVD と相関を示さなかった．【結語】血清中 VEGF 値と MMP-9 活性は非小細胞肺癌腫瘍組織内 MVD の予測因子として有用である．

P-108 正常肺上皮細胞に比べて肺腺がん細胞で発現が上昇している遺伝子の同定

小林 恵子¹・西岡 真輔¹・河野 隆志¹・中本 成紀¹・前島 新史²
 青柳 一彦³・佐々木博己³・竹之下誠一⁴・楢村 春彦⁵・横田 淳⁶

¹国立がんセンター研究所 生物学部；²国立がんセンター研究所 病理部；³国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部；⁴福島県立医科大学 第二外科；⁵浜松医科大学 第一病理

正常肺上皮細胞 (II 型肺胞上皮細胞，細気管支上皮細胞) と比べ，肺腺がん細胞において発現の上昇している遺伝子を同定するために，Laser Capture Microdissection 法により各細胞を分取し，cDNA microarray を用いて 637 がん関連遺伝子の発現動態を解析した．各細胞は異なる 2 人の肺がん患者より得られた正常肺組織，および肺腺がん細胞を使用した．また，肺腺がん培養細胞株および正常肺上皮培養細胞各 2 例についても同様の解析を行った．臨床検体より得た正常肺上皮細胞，がん細胞および培養細胞のクラスター解析を行ったところ，遺伝子発現プロファイルの違いは，がん細胞と正常細胞間より，培養細胞と臨床検体間で顕著であった．また，topoisomerase (DNA) II alpha (TOP2A)，matrix metalloproteinase 15 (MMP15)，myxovirus (influenza virus) resistance 2 (MX2)，IGF-II mRNA-binding protein 3 (KOC1) の 4 遺伝子が，正常肺上皮細胞に比べ，肺腺がん細胞において 3 倍以上の発現の上昇を認めた．次に上記 4 遺伝子が肺腺がんのマーカーになり得るかを明らかにするため，症例を追加して quantitative real-time RT-PCR 法で発現状態を調べた．その結果，TOP2A は 10/10 (100%)，KOC1 は 3/10 (30%)，MMP15 は 8/10 (80%)，MX2 は 5/10 (50%) の肺腺がん細胞で，正常肺上皮細胞より 2 倍以上の発現上昇を認めた．TOP2A や KOC1 は以前に肺がん細胞で高発現していると報告されているが，MMP15，MX2 は今回新たに肺腺がん細胞での高発現が見出された遺伝子である．以上の結果より，MMP15，MX2 遺伝子は，肺腺がんの遺伝子診断や治療の新たなマーカーとなる可能性が示唆された．