

# ヒト精巣上体蛋白4(HE4)について

## —HE4とROMAについて—

### The Role of Human Epididymis Protein 4 (HE4) and ROMA index in the Management of Ovarian Cancer.

とみ お けん すけ りょう よし みつ  
 富 尾 賢 介 : 梁 善 光  
 Kensuke TOMIO Shan-Guang LIANG

#### はじめに

わが国の卵巣がんの罹患者数は増加傾向が続いている。“がんの統計2019”によると、2016年には13,388人が罹患し、2018年には4,784人が死亡しており、死亡数は女性生殖器がんでは最多となっている<sup>1)</sup>。卵巣がんは、早期では症状に乏しく、科学的に有効性が示された検診方法が存在しない。そのため、およそ50%がステージⅢ・Ⅳ期まで進行した状態で診断されており、5年生存率で見ても、婦人科がんでは罹患者数が最多の子宮体がんが81.3%であるのに対して、卵巣がんは60.0%にとどまり、“Silent Killer Disease”と呼ばれるゆえんである。一方でステージⅠ期での5年生存率は90%以上と良好なため、卵巣がんの早期発見手段の開発は最重要課題といえる。

#### I. 卵巣がん診断の問題点と求められる新たなスクリーニング検査

臨床の場で卵巣がんが疑われる典型的なケースを、①新規に悪性を疑う卵巣腫瘍を認めた際、②内膜症性嚢胞などの卵巣腫瘍の経過観察中に悪性を疑う変化を認めた際、のふた通りに大別して考えると、①はもとより、②の場合でも早期発見は容易ではない。

早期発見が困難な要因は、卵巣が腹腔内臓器であるため、最も高頻度に行われている経膈超音波検査は、スクリーニングとして有用ではあるが、視覚的に捉えられる変化が生じなければ異常を検出できな

い点にある。CTやMRIもおしなべて同様であり、細胞レベルでのがん化の起点を捉えることは不可能であり、真の早期発見にはいずれも不向きと言える。

さらに、②のような悪性を疑う変化を認めた場合でも、確定診断は困難なケースも少なくない。卵巣がんでは、子宮頸がんや体がんのような治療前の病理学的診断が不可能であり、CTやMRI、腫瘍マーカーの測定、PET-CTで悪性の可能性を精査することとなるが、クリニック等で卵巣腫瘍を見つけた際に、治療や精査のためがん専門病院へ紹介すべきかどうか、悩ましいケースを経験することも少なくない。近年、卵巣がんの治療は、手術や化学療法などのがん治療に精通した病院で集約的に行うことが勧められており、医療資源の適正な運用という面からも、一次施設からの適切なトリアージも重要視されている<sup>2)</sup>。そのため、この“術前診断の限界”は、卵巣腫瘍に遭遇した産婦人科医師にとって長年の課題となっている。

このような背景の中、わが国でも2017年4月から、卵巣がんの腫瘍マーカーとして血清HE4の測定が保険収載された。HE4は、後述するHE4から算出される“ROMA”とも併せて、保険収載から丸3年を経て認知度は確実に高まっている。本稿では、“HE4”と“ROMA”について、基本事項と近年の動向について解説する。

#### II. HE4とは

HE4(ヒト精巣上体タンパク4: Human epididymis protein 4)は、分子量25kDaの分泌型糖タンパ

ク質であり、1991年にKirchhoffらによって精巣上皮遠位の上皮細胞からcDNAが単離された報告に、その名称は由来する<sup>3)</sup>。測定は、血清からCLIA法もしくはECLIA法で行われ、卵巣がんが疑われた際の診断確定までに1回に限り算定可能で、保険点数は200点である。診断・治療開始後は、悪性腫瘍特異物質治療管理料に含まれ、他の腫瘍マーカーと同様に月1回に限り算定可能となる。

その後の研究で、正常卵巣組織でのHE4の発現は少ないが、卵巣の高悪性度漿液性がんや類内膜がんの組織で高発現していることや、CA125をはじめとする卵巣がんの8つの血中・尿中マーカーとの比較で、単独で最も高感度であること等が報告され、卵巣がんの腫瘍マーカーとして認知され始めた<sup>2)</sup>。HE4の特徴として着目すべき点は、卵巣腫瘍の代表的な腫瘍マーカーであるCA125との比較によって理解がしやすい。

一点目は、HE4が月経や妊娠などのホルモン周期の影響を受けにくいことである。CA125は現在も広く用いられている腫瘍マーカーだが、月経周期や妊娠、腹膜の炎症などの影響を受けてしばしば高値を示すため、特異的に卵巣がんを抽出したり、早期発見のためのマーカーとしては不向きな側面があった。HE4は、排卵期に上昇傾向となるが、その変化は基準値内と考えられており、総じてホルモン周期による影響は少ない<sup>4,5)</sup>。

二点目は、HE4とCA125は、同じ卵巣がんの腫瘍マーカーでありながら、両者の相関性が低いことである。CA125は、閉経前・後を区別した基準値の設定がないが、閉経後に低い値を示すことは知られている。一方HE4は、閉経前70 pmol/l以下、閉経後140 pmol/l以下と基準値の設定があり、CA125とは逆に閉経後に高くなる。

以上のように、互いが独立した腫瘍マーカーであることが、次節のROMA指標の開発に繋がったとも言える。

### Ⅲ. ROMA 指標とは

ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm : ROMA) とは、2009年に米国のMooreらによって開発・提唱された、卵巣がんの可能性を予測する数値である<sup>6)</sup>。具体的には、前述の相関性の低いHE4

とCA125の組み合わせにより算出される数値であり、これが設定されたカットオフ値を上回るか否かで、それぞれの腫瘍マーカー単独で用いるよりも、高い精度で卵巣がんの可能性を予測することを目的に開発された。

実際の手順は、血清のHE4とCA125を測定し、その患者が、閉経前か、閉経後かの情報を踏まえた計算式から、まず“Predictive Index (PI) 値”を算出、続けて“Predicted Probability (PP) 値”を算出する。閉経前ではPP値が13.1%以上、閉経後では27.7%以上のときに、卵巣がんの高リスクと判断される。より具体的な算出方法を、表1にまとめた<sup>6,7)</sup>。

ROMAには、MRI等の画像所見で‘悪性の可能性が否定できない’とされ、今後の方針について一考を要する際などに、いわば“悪性診断推定マーカー”としての役割が期待される。また、閉経前か閉経後かの患者情報と、血清マーカー値のみで算出される数値の客観性は、読影医の技量に頼らざるを得ない画像診断とは異なるアプローチとして、クリニックからがん専門病院まで、幅広い臨床の現場での活用が期待される。

表1 ROMAの算出方法

- ① CA125とHE4の値を測定する。
- ② 患者が閉経前か閉経後かを確認する。
- ③ Predictive index (PI) 値を算出する。  
閉経前  $PI = -12 + 2.38 * LN(HE4) + 0.0626 * LN(CA125)$   
閉経後  $PI = -8.09 + 1.04 * LN(HE4) + 0.732 * LN(CA125)$
- ④ Predicted Probability (PP) 値を算出する。  
 $PP(\%) = EXP(PI) * 100 / (1 + EXP(PI))$
- ⑤ 閉経前ではPP値13.1%以上、閉経後では27.7%以上が高リスクと判断する。

実際に導き出される数値は、Predictive index (PI) 値と“Predicted Probability (PP) 値”であり、“PP値”が“ROMA”となる(\*この表の数式をExcel等にコピーペーストすることで算出可能)。

(文献6)をもとに作成)

### Ⅳ. 現在の課題と今後の展望

有用性が期待されるHE4およびROMAだが、まだその歴史は浅く、海外を中心にデータの集積が続いており<sup>8,9)</sup>、あらためてHE4やCA125単独での有用性が再評価されたり、その他の腫瘍マーカーや臨床情報との組み合わせによる新たなアルゴリズムの開発が試みられたり、またそれぞれのカットオフ値についても、人種や患者背景も異なることから、確定的な診断法の域にはたどり着いていないことに

留意したい。

特に卵巣がんの特徴とも言える様々な組織型によっても、解釈が異なる点について注意が必要である。HE4は卵巣がんの中でも“類内膜がん・高悪性度漿液性がん”で高値となるが、わが国の卵巣がん患者で、海外よりも多いとされている“明細胞がん”では有意に低値とされており、Fujiwaraらも、国内がん診療施設7カ所でROMA指標について検討し、いわゆるType II卵巣がん(高悪性度漿液性がん・類内膜がん等)のスクリーニングには有用であるが、Type I卵巣がん(低悪性度漿液性がん・粘液性がん・明細胞がん等)のスクリーニングについての有用性は十分とは言えない、と報告している<sup>10)</sup>。

ROMA開発時の対象患者も、手術適応のある上皮性および境界悪性腫瘍であり、転移性卵巣がんや、胚細胞性および性索間質性の卵巣悪性腫瘍なども含まれていない点も注意が必要である<sup>2)</sup>。ROMAの有用性については海外での検証が繰り返されているが、わが国独自の患者背景をもとにしたデータの蓄積や検証が不十分である現時点では、従来の診断プロセスにあくまで補助的に活用するにとどめ、運用については限定的と捉えた方がよい。

一方、今後の展望として、卵巣がんの進行や再発を評価する方法として、ROMAを応用する試みも報告されている。Ikedaらは、手術の際に腹膜播種を認めた症例の術前ROMAは、腹膜播種を認めない症例と比較して有意に高値であり、2cm以下の播種病変の検出率は、造影CTよりもROMAが優れていたことを報告している<sup>11)</sup>。またHE4単独でも、卵巣がんの手術完遂度を術前に予測するマーカーとして有用であるとする報告もあり<sup>12)</sup>、高齢者などで術前に手術リスクの評価に役立てる試みがなされている。

さらにHE4は、上皮性悪性腫瘍である類内膜がんや肺がんなどにも発現する基礎研究から<sup>13)</sup>、子宮体がんでも、術前には筋層浸潤やリンパ節転移のリスクを推定するマーカーとして<sup>14)</sup>、治療後には再発を予測するマーカーとして<sup>15)</sup>、その有用性が期待されている。

## おわりに

保険収載から3年を経て、血清HE4の測定は着

実に普及しつつある。本稿で述べたHE4とROMAの特性を理解しつつ、あくまで適正な活用が求められるが、がん診療の発展につながる新たな可能性も秘めており、今後も国内外問わず、積極的なデータの蓄積と検証に期待が持たれる。

## 文 献

- 1) がん研究振興財団 公益財団法人. がんの統計 '19.
- 2) 鶴賀 哲史, 梁 善光. 【臨床検査の最前線-将来の検査を展望する】内分泌・生殖器 卵巣癌のバイオマーカーであるROMAの紹介. 医学のあゆみ. 2017; 263(13): 1107-1110.
- 3) Kirchoff C., Habben I., Ivell R., et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. Biol Reprod. 1991; 45(2): 350-357.
- 4) 永石 匡司. 【産婦人科領域で話題の新技術-時代の潮流に乗り遅れないための羅針盤】(Part2)注目の最新技術 腫瘍 新規腫瘍マーカー HE4とROMAによる卵巣がん診断. 臨床婦人科産科. 2019; 73(12): 1235-1241.
- 5) 高野 佳美, 棚橋 洋子, 千葉 千恵子, 他. 新たな卵巣癌腫瘍マーカー HE4の性周期に着目した生理的変動について. 医学検査. 2019; 68(4): 644-649.
- 6) Moore R. G., McMeekin D. S., Brown A. K., et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2009; 112(1): 40-46.
- 7) 富尾 賢介, 梁 善光. 新しい卵巣がんスクリーニング検査 HE4とROMA指標. 検査と技術. 2019; 47(5): 569-571.
- 8) Lycke M., Kristjansdottir B., Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. Gynecol Oncol. 2018; 151(1): 159-165.
- 9) Dochez V., Caillon H., Vaucel E., et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. J Ovarian Res. 2019; 12(1): 28.
- 10) Fujiwara H., Suzuki M., Takeshima N., et al. Evaluation of human epididymis protein 4(HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. Tumour Biol. 2015; 36(2): 1045-1053.
- 11) Ikeda Y., Hasegawa K., Kurosaki A., et al. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as a Predictive Marker of Peritoneal Dissemination in Epithelial Ovarian Cancer Patients. Oncol Res Treat. 2015; 38(6): 276-281.
- 12) Lof P., van de Vrie R., Korse C. M., et al. Pre-operative prediction of residual disease after interval cytoreduction for epithelial ovarian cancer using HE4. Int J Gynecol Cancer. 2019; 29(8): 1304-1310.
- 13) Galgano M. T., Hampton G. M., Frierson H. F., Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and ma-

- lignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006 ; **19**(6): 847-853.
- 14) Knific T., Osredkar J., Smrkolj S., et al. Novel algorithm including CA-125, HE4 and body mass index in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 ; **147** (1): 126-132.
- 15) Brennan D. J., Hackethal A., Mann K. P., et al. Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance. *BMC Cancer.* 2015 ; **15** : 33.