

新しい腫瘍マーカーCA19-9の臨床的検討

洞 和彦 小口 寿夫 川 茂幸 田村 泰夫
平林 秀光 嶋倉 勝秀 白井 忠 米倉 宏明
上條 賢介 長田 敦夫 本間 達二 古田 精市

信州大学医学部第2内科学教室

Clinical Evaluation of a New Tumor Marker, CA19-9

Kazuhiko HORA, Hisao OGUCHI, Shigeyuki KAWA, Yasuo TAMURA, Hidemitsu HIRABAYASHI, Katsuhide SHIMAKURA, Tadashi SHIRAI, Hiroaki YONEKURA, Kensuke KAMIJYO, Atsuo NAGATA, Tatsuji HOMMA and Seiichi FURUTA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Using CA19-9 RIA Kits (CIS), we determined the concentration of this antigen in the sera of 140 patients with malignant diseases, 37 with benign diseases and 60 normal subjects. A cut-off value of 37U/ml was chosen as the normal upper level of this serum marker, based on reports by Del Villano, et al. Elevated antigen levels were observed in serum from patients with carcinoma of a digestive organ, especially the pancreas (87% of cases) and biliary tract (71% of cases). High levels were also observed in 0-33% of patients with benign disease of a digestive organ. There were no correlation between the serum value of this antigen and CEA or AFP.

These results suggest that the assay of CA19-9 is useful for the diagnosis of carcinoma of the pancreas and biliary tract. *Shinshu Med. J.*, 32 : 225-230, 1984

(Received for publication December 28, 1983)

Key words : tumor marker, CA19-9, pancreatic cancer, biliary tract cancer

腫瘍マーカー, CA19-9, 膵癌, 胆道癌

はじめに

1979年, Koprowski らはヒト結腸直腸癌由来の培養株 (SW1116) によって免疫されたマウス脾細胞のハイブリドーマから, ヒト消化器癌に特異性のあるモノクローナル抗体を見出した¹⁾。この抗体を用いた検索により, 新しい結腸直腸癌特異抗原がみつかり, これを CA19-9 (Carbohydrate antigen 19-9) と命名した²⁾。これは血清腫瘍マーカーとして, 消化器癌とくに膵癌の診断に有用であるとの報告がなされ, にわかに関心をあびてきた³⁾⁻⁹⁾。われわれの教室でも各

種癌患者, 非癌患者, および健常者の血清 CA19-9値を測定したので, その成績を報告する。また, この抗原をのほかに carcinoembryonic antigen (CEA), alphafetoprotein (AFP) の血清濃度も測定したので比較検討した。

対象と方法

信州大学医学部第2内科およびその関連病院で, 病理組織学的あるいは臨床的に診断が確定された癌患者140例, 非癌患者37例, および健常者60例, 計237例を対象とした。癌患者の内訳は膵癌37例, 胆道癌14例,

肝細胞癌7例, 食道癌10例, 胃癌30例, 結腸直腸癌17例, 肺癌16例, 乳癌3例, 腎癌3例, および卵巣癌3例であった。非癌疾患は慢性膵炎19例, 胆石症3例, 肝硬変症7例, 胃潰瘍6例, および潰瘍性大腸炎3例であった。健常者の年齢分布は22歳から71歳, 平均年齢58.3歳であった。

血清は -20°C に保存したものを使用した。CA19-9はELSA・CA19-9・キット(CIS, フランス原子力庁)を用いて測定したが, 一部の血清はキット間の比較のため, CA19-9・RIAキット(CENTOCOR社)によっても測定した。両者とも固相サンドイッチ法によるもので, 担体には相違があるが, 抗体は同一

でWistar研究所のKoprowskiらの作製したモノクローナル抗体を使用した。Cut-off値(基準値)はDel Villanoらに従い, 37U/ml とした⁵⁾。CEA測定はCEA・EIA・キット(Abbott社)を用い, cut-off値は 5ng/ml とした。AFPはALPHAFETO・RIA・キット(Dainabot社)で測定し, cut-off値は 20ng/ml とした。

結 果

A 各種疾患および健常者における血清CA19-9の陽性率

陽性率は図1のごとく, 癌疾患全体で49%(69/140),

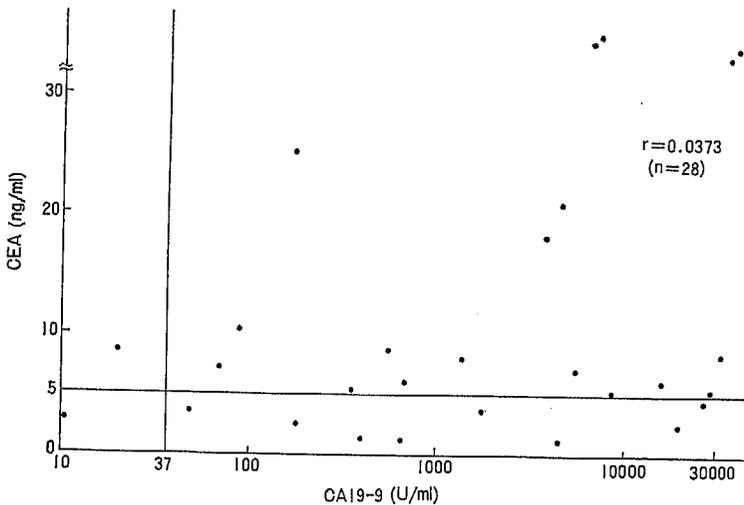


Fig. 1 Positive rates of CA19-9 levels in the serum of patients with various diseases and normal subjects.

非癌疾患では14%(5/37), 健常者では0%(0/60)であった。疾患別にみると, 膵癌87%(32/37), 胆道癌71%(10/14)と高く, その他消化器癌では肝細胞癌が43%(3/7), 結腸直腸癌35%(6/17), 胃癌33%(10/30)と比較的高い陽性率を示した。非癌疾患では慢性膵炎16%(3/19), 症例数は少ないが胆石症33%(1/3), 肝硬変症14%(1/7)であった。

B 各種疾患および健常者における血清CA19-9値

図2は血清CA19-9値をプロットしたものである。膵癌では高値をとるものが多く, $10,000\text{U/ml}$ 以上の症例は8例(22%)に認められた。正常値を示した5

例中1例は直径2cm以下の早期の癌であった。胆道癌の陽性率は71%と高く, 全例根治手術不能であった。本症での $10,000\text{U/ml}$ 以上の高値例は4例(29%)であり, 1例は $164,000\text{U/ml}$ と今回検索した症例中で最高値を示した。肝細胞癌も比較的高い陽性率を示していたが, 陽性例のCA19-9値は1例を除いて比較的低い傾向にあった。結腸直腸癌では陽性率が比較的低く, かつ陽性例の値は 300U/ml 以下であった。食道癌, 胃癌の陽性例は高値をとるものが多かった。肺癌では陽性例4例中3例が気管支腺癌であり, 他の1例は組織診断が得られなかった。陽性例はすべて 300U/

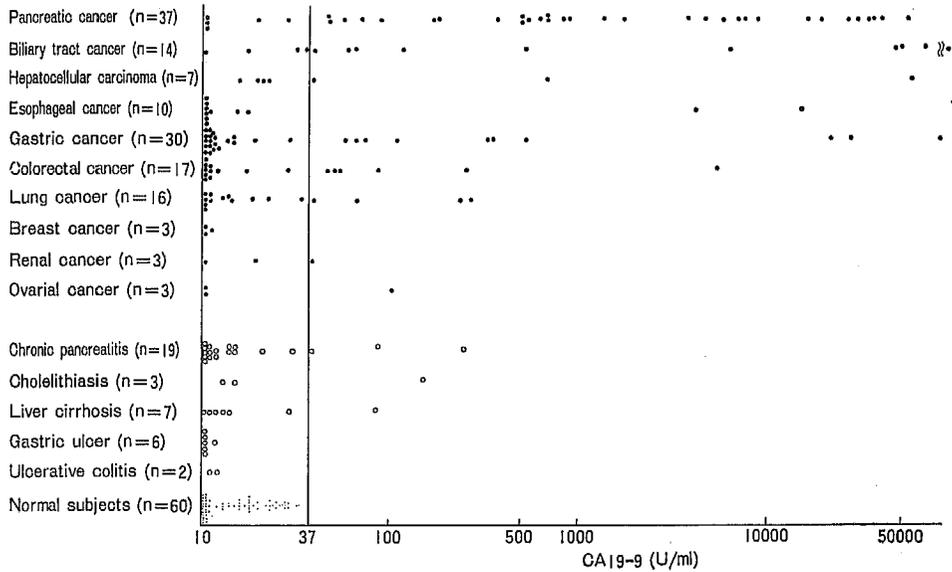


Fig. 2 CA19-9 levels in the serum of patients with various diseases and normal subjects.

m1以下であった。乳癌では3例すべて血清CA19-9値は正常範囲内であった。

非癌疾患では慢性膵炎の陽性例3例は全例膵石症を合併し、またすべて300U/ml以下であった。胆石症、肝硬変症でも各1例陽性であったが、その値は160U/ml, 83U/mlと低かった。

健常者60例は33U/ml以下で全例正常域にあった。

C CA19-9とCEA, AFPの血清値の相関

図3は膵癌患者28例におけるCA19-9とCEAの血清値の相関を示したものである。両者の間に相関はなかった。(相関係数 $r = 0.0373$) CEAの陽性率68% (19/28) に対し、CA19-9の陽性率は93% (26/28) と

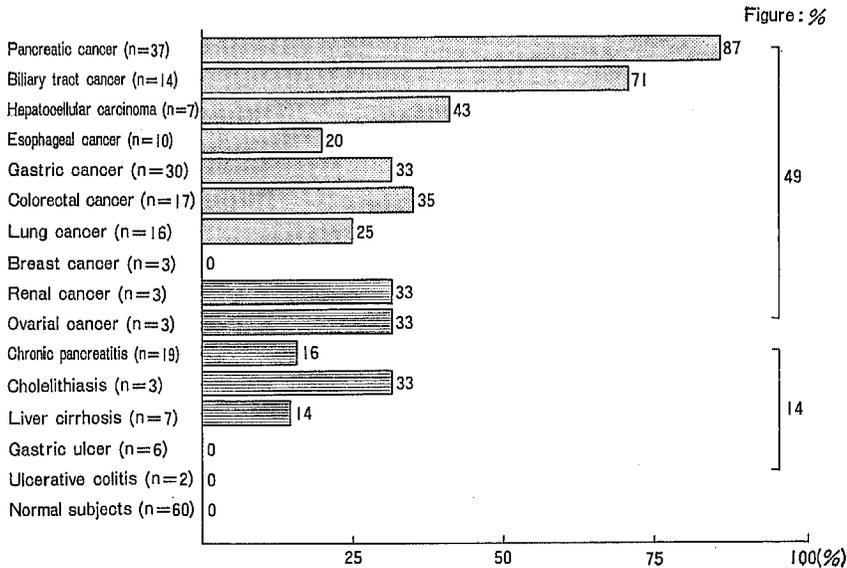


Fig. 3 Correlation between CA19-9 and CEA levels in the serum of patients with pancreatic cancer.

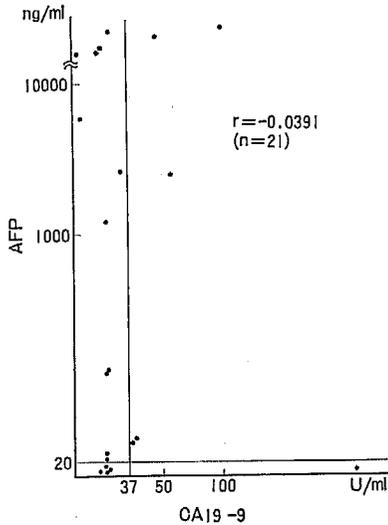


Fig. 4 Correlation between CA19-9 and AFP levels in the serum of patients with hepatocellular carcinoma.

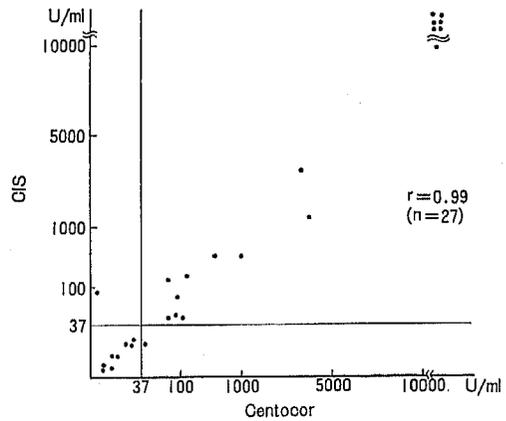


Fig. 5 Correlation between the serum CA19-9 levels determined by the kits of CIS and of CENTOCOR.

高かった。両者を組み合わせてどちらか1つ以上陽性のものは96% (27/28) であり、陽性率の向上が認められた。

図4は肝細胞癌患者21例のCA19-9とAFPの相関をみたものであるが、両者の間に相関はみられなかった。(r=0.0391) AFPの陽性率は76% (16/21), CA19-9の陽性率は28% (6/21) であった。組み合わせて陽性率は81% (17/21) と向上した。

D 2種のCA19-9・RIA・キットの比較

各種疾患患者27名でCENTOCOR社のキットとCISのキットとの血清CA19-9値の相関を検討すると、r=0.99できわめてよい相関を示した(図5)。

考案

CA19-9は monosialoganglioside¹⁰⁾ で、その抗原決定基は糖鎖中の sialylated lacto-N-fucopentose II¹¹⁾ と同定されている。この抗原の糖鎖部分は癌とりわけ消化器癌組織中に糖蛋白の形で存在し¹⁾、さらに、これは上記癌患者の血清中でも増加することが明らかとなった²⁾。消化器癌とくに肺癌患者で血清CA19-9陽性率が高いことが知られている。現在では肺癌など悪性疾患患者で治療効果や再発の臨床的判定といったモニタリングマーカーとしての有用性も認められている⁷⁾。

今回のわれわれの成績では、CA19-9の陽性率は肺癌、胆道癌できわめて高率であり、諸家の報告とほぼ同様であった。またこれらの疾患では陽性率が高いばかりでなく高値例が多く、10,000 U/ml以上の異常高値例が多数認められ、肺癌、胆道癌における血清CA19-9測定の有用性が確認された。最近 Del Villano と Zurawski⁶⁾ は治癒切除可能な早期の肺癌でも5例中4例(80%)がCA19-9陽性であったと報告している。一方、鈴木ら⁹⁾は肺癌47例について検討し、血清CA19-9の陽性率はT₁(直径2cm以下)の4例では0%であったが、T₂(直径2.1~4.0cm)では83%と、非常に高い陽性率を示したと述べている。われわれのT₁の1例でもCA19-9は陰性であった。以上より現状では早期の肺癌をCA19-9を用いて発見することは困難であるが、十分治癒切除が可能であるT₂症例ではCA19-9の陽性率が高いことから、このマーカー測定の有用性が期待される。肝細胞癌では陽性率は43%と比較的高かった。過去の報告⁶⁾⁻⁸⁾では0~49%と陽性率にばらつきがみられるが、今後症例数を増やしてさらに検討していく必要がある。非癌疾患のうち、肝胆疾患ではCA19-9陽性を示す症例があり、これは、CA19-9が肝内胆管上皮細胞より放出されるためと考えられている¹²⁾。われわれの成績においても肝硬変症、原発性胆汁性肝硬変症、胆石症ではCA19-9陽性例がみ

られ、これらの良性疾患と肝細胞癌あるいは胆道癌との鑑別は血清 CA19-9のみでは困難といえる。結腸直腸癌のCA19-9陽性率は35%であった。Del Villano と Zurawski⁶⁾によれば結腸直腸の進行癌ではCA19-9陽性率は58%と高いが、Dukes A では7.4%と低く、早期診断には不適とされている。胃癌の血清 CA19-9はわれわれの成績では33%の陽性率を示した。これは Del Villano と Zurawski⁶⁾の67%よりは低値であったが、陽性例は高値をとることが多く、進行例も多かった。わが国では胃癌の早期発見のためにはX線、内視鏡の発達が著しく、診断が確実であるので、血清 CA19-9の胃癌に対する応用は、診断のためよりは、むしろ術後のモニタリングマーカーとしてCEAとともに有用性があると考えられる。乳癌ではCA19-9陽性例がなく、Del Villano と Zurawski⁶⁾の最近の報告でもわずかに陽性率は10%である。したがってCA19-9は乳癌の診断には不適と考えられる。肺癌では陽性率は25%と低かったが、4例の陽性例中3例が気管支腺癌であり、この気管支腺癌についての腫瘍マーカーとなりうるかどうか今後十分な検討がなされるべきと考えられる。

良性疾患のうち慢性膵炎についてCA19-9陽性率は、山中ら⁸⁾は0%、Del Villano と Zurawski⁶⁾は2.9%、鈴木ら⁹⁾は9%、有吉ら⁷⁾は33.3%と報告している。われわれの成績では16%の陽性率であったが、CA19-9値は低く、陽性例はすべて300U/ml以下であった。この成績からCA19-9測定は膵癌と慢性膵炎の鑑別診断には有用性が高いことが示唆されるが、膵癌をなる

べく早期にスクリーニングするためには、CA19-9値が100U/ml以下の症例も注目しなければならないことを考慮すると、本CA19-9を鑑別に応用するのは限界があると考えられる。

健常者60例中にはCA19-9陽性例はなく、Del Villano らの2,700例の検索でも陽性例はわずかに0.4%であった。CA19-9はFalse positiveが低く、悪性疾患に比較的特異性の高いマーカーと考えられた。またCEAと異なり喫煙者で異常値をとることもないとされ⁶⁾、診断的価値の高いことが示唆された。

またCA19-9はCEAやAFPとは異なる腫瘍マーカーであり、相関がないことからこれらと併用することにより診断率を向上させることが期待された。当教室での膵癌、肝細胞癌の組み合わせ診断の検討では明らかな診断率の向上が認められた。

結 語

消化器の悪性疾患を中心に、一部他臓器の癌ならびに良性の消化器疾患患者の血清を用いて、新しい腫瘍マーカーであるCA19-9の測定成績について検討した。CA19-9は膵癌、胆道癌に比較的特異性がみられ、また感度も高いことより、今後これら消化器癌の診断や治療のマーカーとして有用性の高いことが確認された。

稿を終るにあたりCA19-9の測定をしていただいたミドリ十字RI本部およびSpecial Reference Laboratory (SRL) 開発部の各社に深謝いたします。

文 献

- 1) Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M., Herlyn, D. and Fuhrer, P. : Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*, 5 : 957-972, 1979
- 2) Koprowski, H., Herlyn, M., Steplewski, Z. and Sears, H.F. : Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*, 212 : 53-55, 1981
- 3) Herlyn, M., Sears, H.F., Steplewski, Z. and Koprowski, H. : Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. I. Presence of antigen in sera of patients with colorectal, gastric, and pancreatic carcinoma. *J Clin Immunol*, 2 : 135-140, 1982
- 4) Sears, H.F., Herlyn, M., Del Villano, B., Steplewski, Z. and Koprowski, H. : Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. II. A longitudinal evaluation of patients with colorectal cancer. *J Clin Immunol*, 2 : 141-149, 1982
- 5) Del Villano, B., Brennen, S., Brock, P., Bucher, C., Liu, V., McClure, M., Rake, B., Space, S., Westric, B., Schoemaker, H. and Zurawski, V.R. : Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA19-9. *Clin Chem*, 29 : 549-552, 1983
- 6) Del Villano, B. and Zurawski, V.R. : The carbohydrate antigenic determinant 19-9 (CA19-9), *A*

monoclonal antibody defined tumor marker. Proceeding of the Notional Conference of Immune Diagnostics. (in press) 1983

- 7) 有吉 寛, 桑原正喜, 須知泰山, 太田和雄, 福島雅典: 糖鎖抗原 CA19-9, 新しい消化器癌関連抗原—腫瘍マーカーとしての可能性—. 医学のあゆみ, 125: 918-920, 1983
- 8) 山中桓夫, 北川泰久, 関 秀一, 木村 健, 桜川郁之介, 河合 忠: モノクローナル抗体を用いた消化器癌関連抗原 CA19-9の測定とその臨床的意義. 日消誌, 80: 1352, 1983
- 9) 鈴木 徹, 宮下 正, 内藤厚司, 森 友彦, 戸部隆吉: 腫瘍と腫瘍形成型慢性膵炎の鑑別. 医学のあゆみ, 127: 8-15, 1983
- 10) Magnani, J., Brockhaus, M., Smith, D., Ginsburg, V., Blaszyk, M., Mitchell, D., Steplewski, A. and Koprowski, H.: A monosialoganglioside is a monoclonal antibody defined antigen of colon carcinoma. Science, 212: 55-56, 1981
- 11) Magnani, J., Nilsson, B., Brockhaus, M., Zopf, D., Steplewski, Z., Koprwski, H. and Ginsburg, V.: The antigen of a tumor-specific monoclonal antibody is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. Fed Proc, 41: 898, 1982
- 12) Atkinson, B.F., Ernst, C.F., Herlyn, M., Steplewski, Z., Sears, H.F. and Koprowski, H.: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. Cancer Res, 42: 4820-4823, 1983

(58. 12. 28 受稿)