

## 血清 POA, CEA, AFP, Ferritin の測定による 外来患者における膵癌の検診

小口 寿夫 川 茂幸 長田 敦夫  
佐々木康之 平林 秀光 竹内健太郎  
田村 泰夫

信州大学医学部第2内科学教室

### A Serological Screening Test of Pancreatic Cancer among Out-Patients by Pancreatic Oncofetal Antigen Assay together with Assays of Carcinoembryonic Antigen, $\alpha$ -Fetoprotein and Ferritin

Hisao OGUCHI, Shigeyuki KAWA, Atsuo NAGATA,  
Yasuyuki SASAKI, Hidemitsu HIRABAYASHI, Kentaro TAKEUCHI  
and Yasuo TAMURA

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

The early diagnosis of pancreatic cancer is so difficult that most cases are diagnosed at a late stage when they are already unable to undergo radical operation. Therefore, a better and clinically useful diagnostic methods has been searched for. The pancreatic oncofetal antigen (POA) has been extensively investigated for this purpose. We previously found serum POA in 68.4% of cases with pancreatic cancer, but also in about 30% of cases with biliary tract or other gastrointestinal cancers. In this paper, we report the results of serum POA assay together with assays of carcinoembryonic antigen,  $\alpha$ -fetoprotein and ferritin in order to screen for pancreatic cancer among out-patients with abdominal distress. Among 440 patients, serum POA was positive in 13 cases. There were 3 cases with pancreatic cancer, 4 with a tumor in some different organ, and the remaining 6 with either benign disorders or no abnormality. Five cases were finally diagnosed as pancreatic cancer by further examinations. Four of them were positive for at least one of the 4 markers tested; 1 case was negative for any marker, but her pancreatic juice, obtained by pancreozymin-secretin test, was positive for POA. These results suggest that the determination of serum POA is clinically useful for the screening of pancreatic cancer, especially when other oncofetal antigens are assayed concomitantly. *Shinshu Med. J.*, 30: 253-258, 1982

(Received for publication November 16, 1982)

**Key words** : pancreatic oncofetal antigen (POA),  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), ferritin, pancreatic cancer

膵癌胎児抗原,  $\alpha$ フェトプロテイン, 癌胎児性抗原, フェリチン, 膵癌

## I はじめに

消化器癌の中にあって、もっとも診断の困難な膵癌も、内視鏡的逆行性膵胆管造影法（以下 ERCP と略）や選択的膵血管造影法のほかに、腹部 Computerized Tomography（以下 CT と略）、腹部エコーなどの診断法が加わってその発見率は向上した。しかしながら、膵癌と診断がついても手術不能例が多く、手術施行し得てもその5年生存率はきわめて悪い。したがって膵癌の発見は症状が現れてからでは遅すぎる場合が多く、症状のあまりない時期に膵癌の可能性のある人をスクリーニングし得る検査法の必要性が強調されてきた。こうして、膵癌診断に腫瘍マーカーを中心とした血清学的診断法の研究が盛んとなった。

著者らは1972年以来、膵癌胎児抗原（pancreatic oncofetal antigen, POA と略）に関する研究を重ね、その成績を報告<sup>1-4)</sup>してきた。すなわち POA は12~24週 of ヒト胎児膵中に存在するが、膵癌患者血清の68.4%に出現し、その膵液中では68.8%にみいだされる。その分子量は約 $80 \times 10^4$  daltons であり、電気的易動度は $\beta$ 領域にあり、酸に弱く脂肪を含まない糖蛋白であることがわかっている<sup>4)</sup>。

今回、著者らは膵癌診断のスクリーニングに POA の有効性を検討するため、消化器系愁訴のある外来患者440人に対して、POA の測定と $\alpha$ -fetoprotein（以下 AFP と略）、carcinoembryonic antigen（以下 CEA と略）と ferritin の同時測定を行ったので、その成績を報告する。

## II 対象・方法

対象は昭和54年12月より昭和55年11月の1年間に、消化器系愁訴を主訴に当科ならびに当科関連病院の外来を受診した外来患者440人で、男性252人、女性188人、年齢21才~95才で平均年齢は56才である。被検血清中の POA は micro-Ouchterlony (MO) 法で検索し、その際使用した抗 POA 血清の作製法は既報<sup>2)</sup>に従って行った。すなわち16~24週 of 人工妊娠中絶されたヒト胎児膵をホモジナイズして家兎に免疫、得られた血清を正常人血清、正常膵、AFP 高値肝病患者血清などで吸収したものをを用いた。AFP はダイナボット社製 $\alpha$ -フェトリンキット、ferritin は第一ラジオアイソトープ研究所製 SPAC ferritin Kit、CEA はアボット社製 CEA-EIA Kit にて測定した。上記スクリーニング検査により、POA、AFP (21ng/ml

以上) ferritin (150 ng/ml 以上) CEA (10 ng/ml 以上) のいずれかが陽性を示した症例について消化管透視検査、内視鏡検査、腹部超音波検査、CT、ERCP、腹部血管造影法などを施行し確定診断を行った。

## III 成績

スクリーニング検査を施行した440人のうち MO 法にて POA 陽性と判定したものは、表1に示したごとく13例、3%であった。その内訳は膵癌3例、そのほかの悪性腫瘍4例、糖尿病、慢性肝炎など良性疾患4例、現時点で何ら疾患を見出すことができなかった正常人2例であった。POA 陽性者のうち CEA 10ng/ml 以上の陽性者は食道癌1例、膵癌1例と癌患者に限定され、良性疾患や正常人では正常域であった。POA 陽性者中 AFP が20ng/ml 以上の例は1例も認められなかった。また POA 陽性例中 ferritin 150ng/ml 以上の陽性例は膵癌2例、食道癌1例、肺癌1例、糖尿病1例、狭心症1例、正常人1例の計7例で悪性腫瘍に限定されなかった。

CEA 10ng/ml 以上の陽性例は表2に示したごとく12例、2.7%であった。その内訳は膵癌2例、食道癌

表1 血清 POA 陽性症例内訳 症例数

症例内訳	症例数
Pancreatic cancer	3
Esophageal cancer	1
Pulmonary cancer	1
Hepatic tumor	1
Abdominal tumor	1
Chronic hepatitis	1
Chronic nephritis	1
Diabetes mellitus	1
Angina pectoris	1
Normal subject	2
<b>Total</b>	<b>13</b>

表2 血清 CEA 陽性症例内訳 症例数

症例内訳	症例数
Pancreatic cancer	2
Esophageal cancer	1
Gastric cancer	3
Biliary tract cancer	2
Colorectal cancer	2
Gastric ulcer	1
Normal subject	1
<b>Total</b>	<b>12</b>

表3 血清 AFP 陽性症例内訳 症例数

Hepatoma	1
Chronic hepatitis	2
Pancreatic cancer	1
Total	4

表4 血清 ferritin 陽性症例内訳 症例数

Pancreatic cancer	2
Esophageal cancer	1
Gastric cancer	2
Biliary tract cancer	4
Colonic cancer	1
Pulmonary cancer	3
Mesenteric tumor	1
Chronic pancreatitis	1
Pancreatic stone	1
Acute pancreatitis	1
Myelofibrosis	1
Normal subject	3
Total	21

1例, 胃癌3例, 胆道癌2例, 大腸癌2例, 胃潰瘍1例, 正常者1例で大部分が消化器系悪性腫瘍であった。

また CEA 陽性者のうち POA 陽性者は膵癌1例と食道癌1例でほかは陰性であった。

AFP 21ng/ml 以上の陽性者は4例, 0.9%でその内訳は肝癌1例, 慢性肝炎2例, 広範な肝転移を伴った膵癌1例であった(表3)。AFP 陽性者は全例 POA 陰性であった。

つぎに ferritin 値 150ng/ml 以上の陽性者は, 表4に示したごとく21例, 48%であった。その内訳は悪性疾患は膵癌2例と, ほかの12例で計14例であった。そのほか, 骨髄線維症, 慢性膵炎, 膵石, 急性膵炎などの良性疾患や現時点で疾患を見出せない正常者にも陽性者を認めた。ferritin 陽性者のうち POA 陽性者は膵癌2例, 食道癌1例, 肺癌1例, 良性疾患2例, 正常者1例の計7例であった。

図1に CEA, AFP, ferritin の値と POA との関係を図で示した。CEA, ferritin 高値例に POA が検出されるという傾向は認められなかった。

表5にスクリーニング検査を施行した440例のうち各種の検査の結果, 膵癌と確定診断された5例の各種腫瘍マーカーの成績を示した。5例中 POA 陽性者は3例, CEA 陽性者は2例, AFP 陽性者は1例, ferritin 陽性者は2例で POA の陽性率が最も高かった。また5例のうち4例がいずれかの腫瘍マーカーが陽性であ

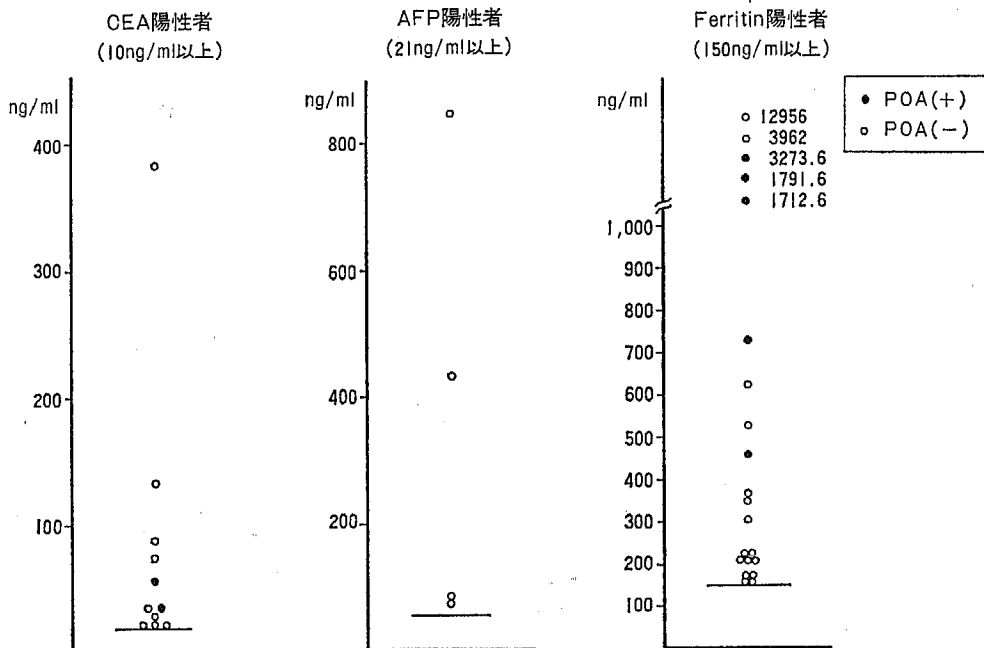


図1 外来患者腹部有愁訴例440例中の血中 CEA, AFP, ferritin 各異常例のそれぞれの血中レベルと血中 POA との関係

表5 膵癌と診断された5例における各種腫瘍マーカー

症例	POA	CEA	AFP	Ferritin
1		*	*	
2	*			
3				
4	*			*
5	*	*		*

ったが、比較的早期の膵癌と思われる症例3については、いずれの腫瘍マーカーも血清中では陰性であった。ただしこの症例については pancreozymin-secretin 試験時に採取した十二指腸液を検索したところ POA 陽性であった。

#### IV 考 察

腫瘍マーカーは一般に広範囲臓器の癌診断と特定臓器の癌診断とに利用しうるものにわけられる。現在知られているものの多くは、広範囲臓器癌診断用であり、AFP は肝細胞癌診断に用いられ特定臓器癌の腫瘍マーカーとされている。しかし一部の胃癌の肝転移例や肝硬変例、妊娠時などでも血中 AFP が高値を示すことが知られている。膵癌では前者として CEA ferritin が比較的有効であり、後者として POA が有力視されている。

AFP は Tatarinov<sup>6)</sup>の報告以後、肝細胞癌に特異性の高いものとして、広く普及している。今回の研究では、消化器症状を有して来院した患者を膵癌スクリーニングするために、肝癌を除外する目的があり、また悪性腫瘍患者である肝癌患者をひろいあげる必要もあって AFP も腫瘍マーカーの組み合わせの一つに加えた。最終診断で膵癌であった1例は、AFP 446ng/ml と高値を示し、CEA も 20.7ng/ml であったが、POA と ferritin は陰性であった。膵癌の24%で AFP が 40ng/ml 以上であったとの報告<sup>5)</sup>もあるが、500ng/ml 以上を示す症例はきわめて少なく、膵癌スクリーニング用には AFP は必須のマーカーではない。

Gold と Freedman が報告<sup>7)8)</sup>した CEA は当初、大腸癌特異性があるとされたが、その後の追試によって、ほかに胃、膵、肺癌をはじめ、良性疾患でも血中高値を示すことがわかっている。しかも、高値例は進行癌が多く、癌の早期発見としての有用性は疑問視されている<sup>9)</sup>。CEA は膵癌の50%前後で高値を示し、慢性膵炎とくにアルコール性膵炎でも高値を示すとい

われ、著者らの成績でもほぼ同様であった。今回の成績では、CEA 陽性者の大部分は消化器系悪性腫瘍であった。内訳は、膵癌2例を含み食道、胆道、胃、大腸癌と多様であり、これらの大部分は進行癌であった。CEA の異常値を今回 10ng/ml 以上としたが、本法の EIA 法では正常人でも 5~10ng/ml のものが認められることが多く、とくに喫煙者に多い。しかし、早期の癌の発見には 5ng/ml 以上を採用することが、false positive が多少増しても必要と思われる。膵癌診断に有効なものが少ない現状では、CEA は腫瘍マーカーとして欠かせず、またほかの癌と同様、病気のモニタリングにも必要である。

ferritin が膵癌の際、血中で上昇することに着目したのは Marcus と Zinberg ら<sup>10)</sup>とされる。その後、高後ら<sup>11)</sup>によって、膵癌例で高値を示すことが多く膵癌腫瘍マーカーに有用であると報告された。ferritin は哺乳動物で、肝、脾と造血組織に大量にあって、心筋、膵、胎盤にも少量分布し、鉄貯蔵蛋白として存在している<sup>12)</sup>。したがって、膵癌に限らず諸臓器の悪性腫瘍で血中高値となり、しかも、良性疾患にも高値となるものが多い。今回の成績では ferritin 陽性者21例中、悪性腫瘍は膵癌2例を含む14例であり、ほかに骨髄線維症などの血液疾患や炎症性疾患にも陽性者を多く認めた。このように特異性の点で ferritin 単独では膵癌の腫瘍マーカーにはなり得ないが、ほかのものとの組み合わせれば有効なマーカーの一つとして利用しうると思われる。腫瘍の際、増加する ferritin は acidic なものとされ、これが分離定量可能となればさらに腫瘍診断の有効性が増すと考えられる。

POA は、Banwo らの報告<sup>13)</sup>以後、膵癌に特異性の高い腫瘍マーカーとして期待され、相次いで追試<sup>14)-16)</sup>がなされその存在はほぼ確実となった。その性状は報告者間でおおむね同一であるが、分子量 80~100×10<sup>4</sup> daltons の大分子<sup>14)</sup>と約 4×10<sup>4</sup> daltons の小分子<sup>15)16)</sup>の2種に分けられる。両者は免疫学的には同一の抗原性を有するといわれているが膵癌特異性の点では小分子 POA が高いようである<sup>14)</sup>。著者らの作製した POA の性状はほかの報告者<sup>14)16)</sup>のものと、ほぼ同一であり、分子量は約 80×10<sup>4</sup> daltons で大分子 POA に属している。従来の成績では POA の陽性率は、膵癌患者血清で68.4%、同患者尿液中で68.8%と高率であったが胆道、胃、大腸などの癌でも30%前後に陽性であった<sup>4)</sup>。今回の成績では POA 陽性者は13例で、うち悪性腫瘍患者は膵癌患者3例を含む7例で

あり、ほかの6例は良性疾患患者および正常者であった。このように POA も膵癌特異性の点で問題が残るが、このおもな原因は抗 POA 血清の精製の不十分さによるものと思われる。この点が解決され、より精製された抗 POA 血清を用いた radioimmunoassay か enzymeimmunoassay による測定法の開発が待たれる。最終診断の膵癌5例中3例が POA 陽性であり、陽性率は4種のマーカー中最も高かった。また、POA 陽性3例中1例はほかの3種の腫瘍マーカーでは発見不能のものであり、POA の有効性が推定された。

4種の腫瘍マーカーを組み合わせた膵癌スクリーニング検査で膵癌5例中4例にスクリーニングが可能であった。しかしながら、この4例はいずれも進行癌であったこと、また比較的早期の膵癌と思われる1例は

いずれのマーカーも陰性であったことなどから、スクリーニング検査の本来の目的である早期の膵癌の発見という点では問題は未解決のままであった。今後、抗 POA 血清の精製度を増して、特異性と感受性の高い POA 測定法を開発し、CEA, ferritin 測定と組み合わせ膵癌のスクリーニングについて検討してゆく予定である。また、血清中で全マーカーが陰性の比較的早期の膵癌患者膵液中で POA が陽性であったことから、膵液中のマーカー検索がルーチンに行いければ膵癌の早期発見の可能性が向上するかもしれない。しかし、今回の研究は症例数が少なく、さらに症例数を増して検討するつもりである。

おわりに御指導、御校閲を賜った古田精市教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 小田正幸, 本間達二, 柏原一隆, 長田敦夫, 小口寿夫, 吉沢晋一, 畑山喜美枝: 膵癌の免疫学的診断 (第1報). 日本膵臓病研究会ブローディングス, 3巻2号, pp.53-54, 1973
- 2) 小口寿夫: ヒト胎児膵抗原による膵癌の診断の研究. 信州医誌, 26: 43-53, 1976
- 3) 本間達二: 胎児膵抗原による膵癌の血清学的診断法の研究. 文部省研究報告集録(昭54癌), pp.593-596, 1980
- 4) Homma, T., Oguchi, H. and Kawa, S.: A pancreatic oncofetal antigen: its partial purification and clinical application, Gastroenterol Jpn, 16: 268-274, 1981
- 5) MacIntire, K.R., Waldmann, T.A., Moertel, C.G. and Go. V.L.W.: Serum  $\alpha$ -fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract, Cancer Res, 35: 991-996, 1975
- 6) Tatarinov, Y.S.: New data on the embryospecific antigenic components of human blood serum. Vopr Med Khim, 10: 584, 1964
- 7) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med, 121: 439-462, 1965
- 8) Gold, P. and Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med, 122: 467-481, 1965
- 9) 森 武貞, 奥田 博, 中尾照逸, 稲治英生, 神前五郎: Carcinoembryonic Antigen (CEA) 2, 臨床の立場から. 臨床科学, 16: 818-824, 1980
- 10) Marcus, D.M. and Zinberg, N.: Isolation of ferritin from human mammary and pancreatic carcinomas by means of antibody immunoabsorbents. Arch Biochem Biophys, 162: 493-501, 1974
- 11) 高後 裕, 新津洋司郎, 渡辺直樹, 大塚 忍, 小関純一, 柴田恵実, 漆崎一郎: 血清 ferritin radioimmunoassay 法とその消化器疾患における臨床的応用に関する研究. 日消会誌, 73: 1553-1566, 1976
- 12) 浅川英男, 田口智也, 酒井亮二, 森 亘: 悪性腫瘍と ferritin. 医学のあゆみ, 106: 259-265, 1978
- 13) Banwo, O., Versey, J. and Hobbs, J.R.: New oncofetal antigen for human pancreas. Lancet, 1: 643-645, 1974
- 14) Gelder, F.B., Reese, C.J., Moossa, A.R., Hall, T. and Hunter, R.: Purification, partial characterization and clinical evaluation of pancreatic oncofetal antigen, Cancer Res, 38: 313-324, 1978
- 15) Schmiegel, W.H., Arndt, R., Becker, W.M. and Thile, H.G.: Pancreatic oncofetal antigen (POA). In: Kawai, K. (ed.), Early Diagnosis of Pancreatic Cancer, pp.65-67, Igaku-Shoin, No. 2, 1982

Tokyo, 1980

- 16) Hobbs, J.R., Knapp, M.L. and Branfoot, A.C. : Pancreatic oncofetal antigen (POA) : Its frequency and localization in humans. *Oncodev Biol Med*, 1 : 37-48, 1980

(56.11.16 受稿)

---