

## 大腸癌患者における糖鎖抗原 CA19-9の臨床的意義

京都府立医科大学第1外科

上原 泰夫 小島 治 間島 孝  
西岡 文三 藤田 佳宏 高橋 俊雄

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF CA 19-9 IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Yasuo UEHARA, Osamu KOJIKI, Takashi MAJIMA,

Bunzo NISHIOKA, Yoshihiro FUJITA and Toshio TAKAHASHI

The First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

大腸癌患者30例において血清 CA19-9値が測定され、その臨床的意義について検討が加えられた。大腸癌患者の血清 CA19-9値は $365 \pm 239$ U/ml (Mean $\pm$ SE)であり、健常人のそれ ( $11 \pm 2$ U/ml) に比べ高値を示した。また、病期進行とともに血清 CA 19-9値は高値となる傾向にあった。血清 CA 19-9値は癌組織内 CA 19-9値と相関する傾向にあった。血清 CA 19-9陽性率は37%であり、CEA (63%) や TPA (50%) のそれらに比べやや低かった。術後患者においては血清 CA 19-9値は担癌状態をよく反映すると考えられた。以上、CA 19-9は大腸癌において有用な腫瘍マーカーとなりうると考えられたが、他の腫瘍マーカーとの併用がより有用と考えられた。

索引用語：大腸癌, CA 19-9, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen

#### はじめに

Kaprowski らは大腸癌株化細胞を用いてモノクローナル抗体を作成した<sup>1)</sup>。本抗体は糖鎖抗原 CA 19-9 を認識するものとされており、近年、臨床的研究がなされつつある。とくに本抗原は脾臓に対して高い sensitivity を有する<sup>2)~5)</sup>と報告されているが、大腸癌における CA 19-9 の臨床的検討はいまだ充分なされていない<sup>6)7)</sup>。今回われわれは、大腸癌患者において血清中および組織内 CA 19-9 値を測定し、臨床的検討を加えたので報告する。また、同時に tissue polypeptide antigen (TPA) および carcinoembryonic antigen (CEA) との比較検討を加えたのであわせて報告する。

#### 検索対象および方法

京都府立医科大学第1外科において経験された大腸癌症例30例(男20例, 女10例, 33~84歳; 平均64.0歳, が検索対象とされた。

なお、同時に健常人10例(男9例, 女1例, 25~35歳; 平均27.1歳)についても血清 CA 19-9 値が測定さ

れた。これら検索対象からの静脈採血により血清が採取され、 $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存された。また、11例において大腸癌切除術後の血清 CA 19-9 値が、術後2週, 4週あるいは8週目に測定された。

一部症例では、切除術により得られた標本より、大腸癌組織および非癌部大腸粘膜組織が採取され、phosphate buffered saline (PBS: pH 7.2) 中にて凍結保存された。本サンプルを融解後、ホモジェネートし、遠沈後の上清を組織内 CA 19-9 値測定用試料とした。

CA19-9は前方サンドイッチ法による固相法 RIA 法にて測定された。また CEA および TPA の測定はそれぞれ、Roche kit および Sangtec 社製キットにより行われた。

なお、大腸癌の病期分類は大腸癌取扱い規約<sup>8)</sup>に準じて行われた。

#### 結 果

1. 大腸癌患者および健常人における血清 CA 19-9 値

表1のごとく、大腸癌患者30例における血清 CA 19-9 値は6以下~7,200U/ml (平均365U/ml) であり、一方健常人10例における、それは6以下~18U/ml (平

表1 大腸癌患者および健常人の血清 CA 19-9値

血清 CA 19-9 値 (U/ml)	
大腸癌患者	
stage I・II (n = 7)	*21 ± 7
stage III・IV (n = 14)	57 ± 30
stage V (n = 9)	1113 ± 738
total (n = 30)	*365 ± 239
健常人 (n = 10)	*11 ± 2

\* Mean ± SE, a 0.2 &gt; p &gt; 0.1

均11U/ml)であった。大腸癌の患者の血清 CA 19-9値は健常人のそれに比べ高い傾向にあった。

また、大腸癌の病期別に血清 CA 19-9値をみると、stage I・II (n=7) で21±19U/ml (Mean±SE), stage III・IV (n=14) で57±30U/ml, stage V (n=9) で1,113±738U/mlと、病期進行とともに血清 CA 19-9値は上昇する傾向にあった。とくに肝転移あるいは広範なリンパ節転移の認められた症例で血清 CA 19-9値は55~7,200U/mlと高値を示した。

## 2. 組織内 CA 19-9値

a) 大腸癌組織内 CA 19-9値と非癌部大腸粘膜内 CA 19-9値: 表2に示すごとく、大腸癌組織内 CA 19-9値 (n=13) は平均19,261U/g tissueであり、非癌部大腸粘膜内 CA 19-9のそれは (n=7) は平均121U/g tissueであった。癌組織内 CA 19-9値は非癌部粘膜内のそれよりも高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。

b) 血清 CA 19-9値と癌組織内 CA 19-9値: 血清 CA 19-9値と癌組織内 CA 19-9値との相関を図1に示す、相関係数は  $r=0.716$  であり、血清 CA 19-9値と癌組織内 CA 19-9値は相関する傾向にあった。

## 3. 腫瘍マーカーとしての CA19-9

a) 大腸癌における腫瘍マーカーとしての CA19-9値: 血清 CA 19-9値の cut-off 値を Del Villano らの報

表2 大腸癌組織および非癌部大腸粘膜組織における組織内 CA 19-9値

組織内 CA 19-9 値 (U/g tissue)	
非癌部大腸粘膜組織 (n = 7)	*121 ± 45
大腸癌組織 (n = 13)	19261 ± 14637

Mean ± SE

図1 血清 CA 19-9値と組織内 CA 19-9値の比較

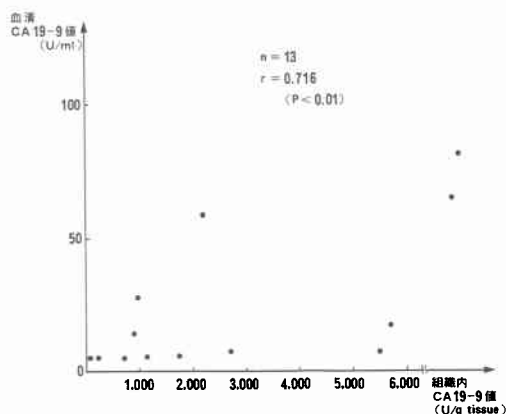


表3 大腸癌患者において血清 CA 19-9, TPA および CEA 値が高値となる頻度

	CA 19-9	TPA	CEA
stage I・II	0/7 (0%)	2/7 (29%)	3/7 (43%)
stage III・IV	4/14 (29%)	4/11 (36%)	7/14 (50%)
stage V	7/9 (78%)	7/8 (88%)	9/9 (100%)
total	11/30 (37%)	13/26 (50%)	19/30 (63%)

cut-off 値  
 CA 19-9: 37 U/ml  
 TPA : 90 U/L  
 CEA : 5.0 ng/ml

告にしたがい<sup>2)</sup>, 37U/mlとした場合、血清 CA 19-9高値を示す頻度は大腸癌患者で30例中11例37%であった。また病期別にみた場合、stage I・IIで0% (0/7), stage III・IVで29% (4/14), stage Vで78% (7/9)であった。

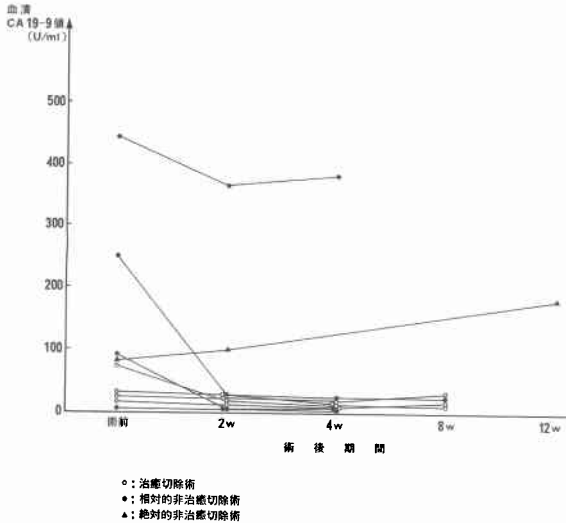
また同時に CEA (cut-off 値: 5.0ng/ml) および TPA (cut-off 値<sup>9)</sup>: 90U/L) が測定されたが、これらの腫瘍マーカーの陽性率は、CEA で63% (19/30) TPA で50% (13/26) であり、両者の陽性率に比べ、

表4 CA 19-9, TPA および CEA 併用による combination assay

	CA 19-9 or TPA	CA 19-9 or CEA
stage I・II	3/7 (43%)	4/7 (57%)
stage III・IV	5/11 (45%)	7/14 (50%)
stage V	7/8 (88%)	9/9 (100%)
total	14/26 (50%)	20/30 (67%)

CA 19-9 or TPA or CEA	
stage I・II	4/7 (57%)
stage III・IV	6/11 (55%)
stage V	8/8 (100%)
total	18/26 (69%)

図2 大腸癌患者における手術前後の血清 CA 19-9 値の変動



CA19-9の陽性率はやや低かった。

b) CA 19-9, CEA 及び TPA の併用: CA 19-9と CEA の併用での腫瘍マーカー陽性率は67% (20/30), CA 19-9と TPA の併用では陽性率は50% (14/26) であった。さらに CA 19-9, CEA および TPA の併用では、その陽性率は stage I・II で57% (4/7), stage III・IV で55% (6/11), stage V で100% (8/8), over all で69% (18/26) であった。

4. 大腸癌患者における手術前後の血清 CA 19-9 値の変動

11例において術後に血清 CA 19-9値が測定された。このうち、治癒切除例が6例、相対的非治癒切除例が4例、絶対的非治癒切除例が1例であった。図2のごとく、治癒切除術例および相対的非治癒切除術例では、術前の血清 CA 19-9値が高値を示した症例では、術後2週目に血清 CA 19-9値は低下した。絶対的非治癒切除例では、主腫瘍除去にもかかわらず、術後血清 CA 19-9値は漸次上昇した。

考 察

CA 19-9は Kaprowski らにより、1979年に報告された糖鎖抗原<sup>1)</sup>である。当初は大腸癌株化細胞 (SW 1116) を用いたモノクローナル抗体により認識される抗原であるため、大腸癌に特異的な腫瘍関連抗原として報告されてきた。また、免疫組織化学的検討では<sup>10)</sup>, CA 19-9は胃癌 (89%), 結腸癌 (59%), 胆のう癌 (40%), 膵癌 (86%) 組織中などに存在するとされて

おり、臓器特異性は少ないと考えられた。その後の検討により、CA19-9は膵癌に高率に検出され、かつ偽陽性の少ない腫瘍マーカーであると報告<sup>2)</sup>されて以来、従来の診断技術では膵癌の早期発見はきわめて困難である現状から、CA 19-9はにわかには注目されている腫瘍マーカーである。本邦でも最近、CA19-9についての検討が進められており、各報告<sup>3)~5)</sup>をまとめると、① 健常人では高値を示す頻度は少ない (0~4%), ② 癌患者では高率に高値を示し、とくに膵癌および胆道癌で sensitivity が高い。③ 慢性膵炎では高値を示す症例は少ない。現状においては、早期膵癌の発見は困難であり、現在検討が加えられている症例も、進行癌が多いと考えられることより、膵癌早期発見および切除可能膵癌発見に CA 19-9が有用であるか否かは、今後さらに検討されなければならないと考えられる。

本研究は CA 19-9が当初結腸癌発見に有用であるとの報告に立ちかえり、大腸癌における CA 19-9の有用性に再検討を加えた。今回の検討では、大腸癌30例での平均血清 CA 19-9値は stage I・II では21U/ml と低く、stage 進行とともに高値となった。肝転移あるいは広範なリンパ節転移 (n<sub>+</sub>) の認められた症例では 55~7,200U/ml ととくに高値となる症例が多かったことより、異常高値を呈する症例では根治手術はあまり期待できないと考えられた。

今回の組織内 CA 19-9値の検討では、癌組織内 CA 19-9値は、非癌部粘膜内 CA 19-9値よりも高値を示す傾向にあり、本所見は、Atkinson ら<sup>10)</sup>による大腸癌組織および近傍大腸粘膜組織の免疫組織化学的検討の結果とも一致していた。また、血清 CA 19-9値と癌組織内 CA 19-9値は相関する傾向にあり、また Steplewski ら<sup>11)</sup>によれば CA 19-9は大腸癌株化細胞より容易に培養上清中に release されることより、CA 19-9は腫瘍組織内より容易に血中に移行する可能性が示唆された。

次に CA 19-9の腫瘍マーカーとしての有用性に関しては、今回の検討では、stage I・II では0%であり、CA 19-9による大腸癌の早期発見は期待できないものと考えられた。また他の腫瘍マーカーとの比較においても、CA 19-9陽性率 (37%) は、諸家の報告の陽性率 (31~40%)<sup>3)~5)</sup>と近似していたが、CEA (63%), TPA (50%) の陽性率に比べてもやや低く、CA 19-9単独による大腸癌診断はあまり有用でないと考えられ、CA 19-9を大腸癌診断に用いる場合には他の腫瘍マーカーとの併用が必要と考えられた。一方、血清 CA 19-9値は、術後患者の tumor-bearing state を比較的好く反

映するものと考えられ、術後の経過観察に際しては血清 CA 19-9値の測定が有用と考えられた。

### 結 語

大腸癌患者30例を対象とし、CA 19-9の臨床的意義について検討が加えられ、以下の結果が得られた。

1. 大腸癌患者の血清 CA 19-9値は健常人のそれに比べ高い傾向にあり、病期進行とともに高値を示した。

2. 大腸癌組織内 CA 19-9値は非癌部粘膜内 CA 19-9値よりも高値を示す傾向にあった。また、血清 CA 19-9値と癌組織内 CA19-9値は相関する傾向にあった。

3. CA19-9の大腸癌患者における陽性率は37%であり、CEA や TPA のそれに比べやや低かった。

4. 術後の経過観察には、血清 CA 19-9値測定は有用と考えられた。

以上、CA 19-9は大腸癌の腫瘍マーカーとして有用であるものの、単独で腫瘍マーカーとして用いるには限界があり、他種の腫瘍マーカーとの併用がより有用と考えられた。

本論文の要旨は第84回日本外科学会総会(京都)にて発表された。

### 文 献

- 1) Kaprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genetics* 5: 957-972, 1979
- 2) Del Villano BB, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA-19-9. *Clin Chem* 29: 549-552, 1983
- 3) 吉川敏一, 西田康一, 谷川真理ほか: 各種消化器癌における糖鎖抗原 CA 19-9 の検討—種々の腫瘍マーカーとの比較. 医のあゆみ 128: 373-375, 1984
- 4) 有吉 寛, 桑原正喜, 須知泰山ほか: 糖鎖抗原 CA19-9, 新しい消化器関連抗原. 医のあゆみ 125: 918-920, 1983
- 5) 登谷大修, 服部 信, 沢武紀雄: 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. 医のあゆみ 128: 319-322, 1984
- 5) Herlyn M, Sears HF, Steplewski Z et al: 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
- 7) Sears HF, Herlyn M, Del Villano B et al: 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
- 8) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第2版, 金原出版, 東京, 1980
- 9) Björklund B, Björklund V, Lundström R et al: A human tissue polypeptide related to cancer and placenta. In: *Immunological techniques for detection of cancer*. Edited by B Björklund, Stockholm, Bonniers, 1973, p138-187
- 10) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M et al: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 42: 4820-4823, 1982
- 11) Steplewski Z, Chang TH, Herlyn M et al: Release of monoclonal antibody-defined antigens by human colorectal carcinoma and melanoma cells. *Cancer Res* 41: 2723-2727, 1981