

# 膵癌における腫瘍マーカー-carcinoembryonic antigen および CA19-9の免疫組織学的検討

千葉大学第2外科

植松 武史	浅野 武秀	落合 武徳	林 良輔
永田 松夫	榎本 和夫	軍司 祥雄	中島 一彰
花岡 明宏	山本 義一	竜 崇正	碓井 貞仁
磯野 可一	小高 通夫	佐藤 博	

千葉大学第1病理

堀 江 弘

## IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF CEA AND CA 19-9 IN THE PANCREATIC CANCER

**Takeshi UEMATSU, Takehide ASANO, Takenori OCHIAI  
Ryohsuke HAYASHI, Matsuo NAGATA, Kazuo ENOMOTO,  
Yoshio GUNJI, Kazuaki NAKAJIMA, Akihiro HANAOKA,  
Yoshikazu YAMAMOTO, Munemasa RYU, Sadahito USUI,  
Kaichi ISONO, Michio ODAKA, and Hiroshi SATOH**

Second Department of Surgery, Chiba University Medical School

**Hiroshi HORIE**

First Department of Pathology, Chiba University Medical School

膵癌組織における腫瘍マーカーCEA及びCA19-9の局在を酵素抗体法を用い染色，検索しこれら腫瘍マーカーの膵癌診断における有用性について検討した。対象は膵癌組織23例，他疾患膵組織32例である。抗CEAポリクローナル抗体による検索では膵癌組織65.2%，他疾患膵組織では56.2%がCEA陽性であった。抗CEAモノクローナル抗体による検索では膵癌組織の87%，他疾患膵組織の43.8%がCEA陽性であった。抗CA19-9モノクローナル抗体による検索では膵癌組織の82.6%，他疾患膵組織の56.2%がCA19-9陽性であった。以上の結果からCEA及びCA19-9の膵癌特異性は充分ではなく，これら腫瘍マーカーを膵癌の確定診断に用いようとする試みは満足すべき結果は得られないものと考えられた。

索引用語：膵癌のCEA，膵癌CA19-9，酵素抗体法

### 1. はじめに

膵癌は腹部悪性腫瘍の中でも比較的早期発見が困難であり，各種画像診断に加え血中腫瘍マーカーを測定することは補助診断法として有用である。従来，膵癌においては腫瘍マーカーの中ではcarcinoembryonic

antigen (CEA) が比較的陽性率が高いとされていたが，最近新しい腫瘍マーカーCA19-9の測定が膵癌補助診断法として注目されている。このCA19-9は1979年にKoprowski<sup>1)</sup>が見出したモノクローナル抗体による認識される糖鎖抗原で抗原決定基はシアル化ラクト-N-フコペンタオースIIである。Del Villano<sup>2)</sup>によれば膵癌における陽性率は79%であり，本邦でも有吉らが陽性率85.7%と報告しているのを初めとして膵癌

<1985年1月16日受理>別刷請求先：植松 武史  
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2  
外科

補助診断法としての有用性を認めた報告が相次いでいる。

これら CA19-9の血中レベルでの有用性を検討することの基礎的研究として CA19-9が膵癌組織中に存在するものであるのか否か、膵癌組織由来のものであるならばどの様に局在しているのかを検索することが必要であると思われる。

今回われわれは膵癌組織及び非膵癌組織を酵素抗体法を用い染色し CA19-9及び CEA の膵癌組織における局在及び膵癌関連抗原としての有用性を免疫組織学的に検討したので報告する。

## 2. 対象及び方法

昭和50年1月から昭和59年1月まで当科において切除した膵癌23例と他疾患にて切除した膵組織32例を対象とした(表1)。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから6 $\mu$ mの組織片を3枚作製し以下の3群に分け検討した。

第1群：ポリクローナル抗 CEA 抗体による peroxidase antiperoxidase 法 (PAP 法) 染色群

ポリクローナル抗 CEA ウサギ抗体を一次抗体とするイムロック社製 PAP 法キットを使用した。

第2群：モノクローナル抗 CEA 抗体による avidin biotin peroxidase complex 法 (ABC 法) 染色群

ハイブリテック社製モノクローナル抗 CEA マウス抗体を100倍に希釈したものを1次抗体としベクター社製 ABC 法染色キットを用いた。

第3群：モノクローナル抗 CA19-9抗体による ABC 法染色群

フランス原子力庁 (CIS) 製 ELSA CA19-9キット中のモノクローナル抗 CA19-9マウス抗体をキット指定の濃度に希釈したものを一次抗体としベクター社製 ABC 法染色キットを用いた。

以上3群ともペルオキシダーゼ基質は3-amino-9 ethylcalbazole (AEC), 対比染色はマイヤーのヘマト

キシリンを用いた。染色した標本は光学顕微鏡で観察しその染色濃度より以下の3段階等分類した。

全く染色されないもの…… (-)

弱い染色性を示すもの…… (+)

強い染色性を示すもの…… (++)

## 3. 組織所見及び結果

第1群：ポリクローナル抗 CEA 抗体により認識される部位が赤褐色に染色された。膵癌組織中の管腔構造をなす悪性細胞群が強い染色性を示した(図1)。

第2群：モノクローナル抗 CEA 抗体による認識される部位は第1群と同様に管腔構造をなす悪性細胞群であり、CEA は細胞膜では linear な形態で、細胞質では granular な形態で存在している(図2)。

第3群：モノクローナル抗 CA19-9抗体により認識

図1 68歳, 男性 膵頭部癌. ポリクローナル抗 CEA 抗体により認識される部位が強い染色性を示している。

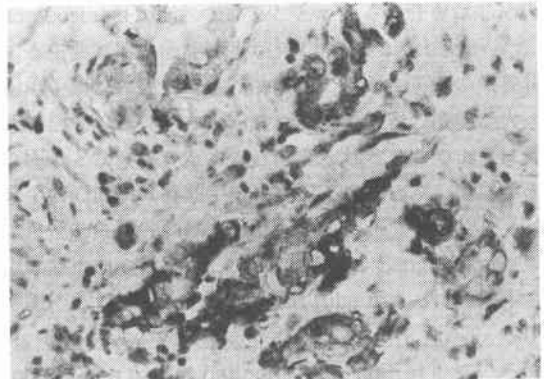


図2 57歳, 女性, 膵頭部癌. モノクローナル抗 CEA 抗体による染色. 細胞膜では linear な形態で, 細胞内では granular な形態で染色されている。

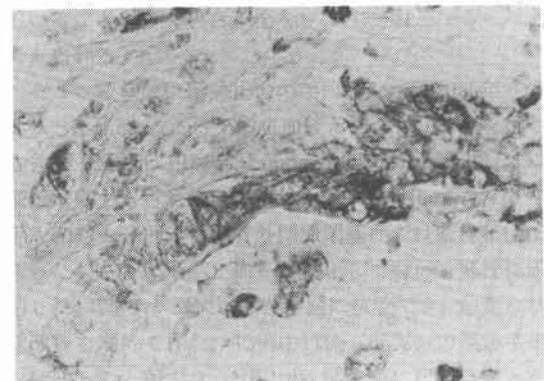


表1 対象とした膵組織の原疾患

膵 癌		23例
乳頭部癌	12例	32例
下部胆管癌	10	
胃 癌	5	
インスリノーマ	2	
慢性膵炎	2	
胃 潰 瘍	1	

図3 57歳, 女性, 膵頭部癌. 抗CA19-9抗体による染色. 細胞膜ではlinearな形態で, 細胞内ではgranularな形態で染色されている.

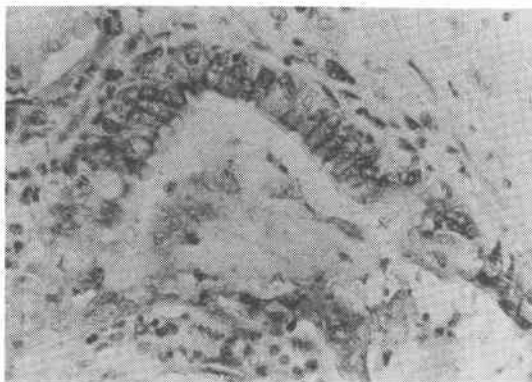


図5 72歳, 女性, 乳頭部癌. 抗CA19-9抗体による染色. 正常腺管細胞が弱く染色されている.

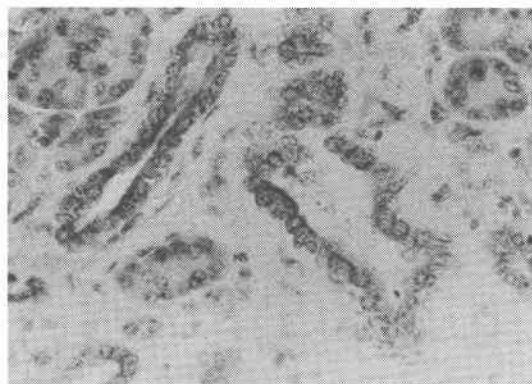


図4 73歳, 男性, 胃癌. モノクローナル抗CEA抗体による染色. 正常膵組織中のランゲルハンス島細胞が弱く染色されている.

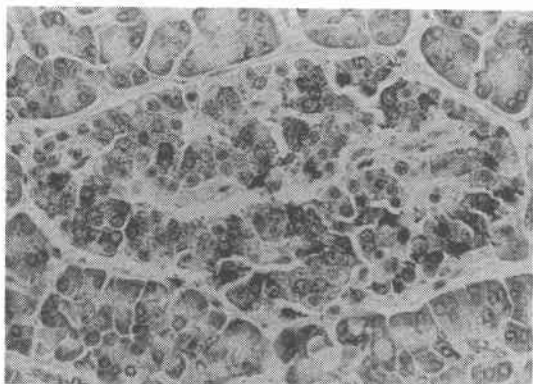


図6 68歳, 女性, 乳頭部癌. 抗CA19-9抗体による染色. 腺房細胞が弱く染色されている.

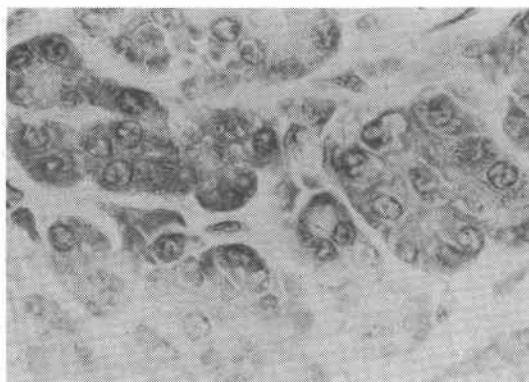


表2 CEA, CA 19-9の組織陽性率

		膵癌組織(23例) (%)	他疾患膵組織(32例) (%)
CEA (polyclonal)	-	34.8	43.8
	+	21.7	18.7
	#	43.5	37.5
		65.2	56.2
CEA (monoclonal)	-	13.0	56.2
	+	17.4	18.8
	#	69.6	25.0
		87.0	43.8
CA 19-9	-	17.4	56.2
	+	8.7	9.4
	#	73.9	34.4
		82.6	43.8

される部位は CEA と同様に管腔構造をなす悪性細胞群であり、細胞膜では linear に、細胞質では granular な形態で存在している。

しかし同じ管腔構造をなす悪性細胞群の中でも強い染色性を示す細胞と弱い染色性を示す細胞が混在しており同一部位でも均一な染色性は示さない(図3)。特に染色性の強いものでは個々の細胞内の granular な部分の増加が見られるだけでなく granule そのものも強く染色された。各群において膵癌組織がすべて陽性に染色されるわけではなく全く染色性を示さず CEA, CA19-9が認識されない例もみられた。組織型別に陽性率をみると第1群では乳頭状腺癌は50%、管状腺癌72.7%、その他50%であり、第2群では乳頭状腺癌は83.3%、管状腺癌は90.9%、その他83.3%であった。また第3群では乳頭状腺癌は100%、管状腺癌は81.8%、その他66.6%であった。また逆に正常膵組織においても CEA, CA19-9陽性例がみられ染色される部位は腺房細胞、腺管細胞、島細胞とさまざまであった(図4, 5, 6)(表2)。膵癌組織における第2群の CEA と第3群の CA 19-9について同一症例での解離例をみると CEA 陽性で CA 19-9陰性例は3例、CEA 陰性で CA 19-9陽性例は2例みられた。

#### 4. 考 察

第1群のポリクローナル抗 CEA 抗体による染色では膵癌における陽性率は65.2%と比較的高値であり有吉<sup>3)</sup>が報告した血中 CEA 陽性率61.4%とはほぼ同様の値であるが非膵癌でもその組織中には56.2%に CEA が認識され特異性はあまり高くない。一方第2群の腫瘍特異性がより高いと思われるモノクローナル抗 CEA 抗体による染色では膵癌における組織陽性率は87.0%と高値を示すもののやはり正常膵組織中にも約半数に CEA が認識され、CEA は膵癌特異抗原とは言い難いことが示唆された。しかしポリクローナル抗 CEA 抗体と比べれば組織陽性率は高く、血中 CEA 検索においても将来的には現在のポリクローナル抗体を用いた方法はモノクローナル抗体を用いた方法にとって変わられるべきであろう。CA 19-9の組織陽性率は Atkinson<sup>4)</sup>は膵癌では86%、正常膵組織では70%が CA-19-9陽性であったと報告している。われわれの検

索でも膵癌での陽性82.6%、非膵癌組織での陽性率56.2%であり Atkinson<sup>4)</sup>らの報告と同様の傾向を示した。膵癌において特に血中陽性率が高く偽陽性率がひくいとされる CA 19-9も免疫組織学的にみれば正常膵組織中にもかなりの頻度で存在することがわかった。

以上の結果からみられるように免疫組織学的にはこれら腫瘍マーカーの腫瘍特異性は充分高いとはいえず血中濃度測定による膵癌の確定診断はなしえないし、また針生検や膵液細胞診によって得られた検体に免疫組織学的染色を行い確定診断を下そうとする試みも満足すべき結果は得られないものと思われる。しかしこれは CEA, CA 19-9の測定が補助診断法としての価値を決してそこなうものではなく膵癌スクリーニングや術後の経過観察には充分有用であることは否定できない。癌の発生や分子生物学、免疫学などからは癌特異抗原の存在は強く示唆され最近のモノクローナル抗体開発技術の発達からそれらに対する特異抗体の発見が待たれる。

#### 5. ま と め

- ① CEA, CA 19-9は主に膵癌組織に由来していた。
  - ② CEA, CA 19-9は正常膵組織中にもみとめられ膵癌特異抗体とは言い難い。
  - ③ 新しい癌特異抗体の開発が待たれる。
- 本論文の主旨は15回膵臓病研究会で発表した。

#### 文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, michell K et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 5: 957-972, 1979
- 2) Del Villano B, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric Assay for a Monoclonal Antibody-Defined Tumor Marker, CA 19-9. *Clin Chem* 29: 549-552, 1983
- 3) 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—膵癌マーカーとしての可能性. *医のあゆみ* 125: 918-920, 1983
- 4) Atkinson B, Erst C, Helyn M et al: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 42: 4820-4823, 1982