

腫瘍マーカーCA 19-9およびCA 125の消化器疾患における 臨床的意義：特に膵癌，胆道癌診断の有用性について

熊本大学医学部第2外科

吉村 龍太 芳賀 克夫 江上 寛
酒本喜與志 赤木 正信

CLINICAL EVALUATION OF TUMOR MARKERS CA 19-9 and CA 125 IN DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM: DIAGNOSTIC USEFULNESS ESPECIALLY IN CARCINOMA OF THE PANCREAS AND BILIARY TRACT

Ryuta YOSHIMURA, Yoshio HAGA, Hiroshi EGAMI,
Kiyoshi SAKAMOTO and Masanobu AKAGI

The 2nd department of surgery, Kumamoto university school of medicine

CA 19-9およびCA 125の血清値およびCA 19-9の胆汁中値を測定し，その臨床的有用性について検討した。対象は消化器系を中心とした悪性疾患232例，良性疾患113例である。CA 19-9は悪性疾患の中でも特に膵癌において86% (25/29)，胆道癌で60% (15/25)と高い陽性率を示した。良性疾患では7% (7/102)と陽性率が低く，さらに膵炎では8% (3/40)と陽性率が低く膵癌との鑑別に有用と考えられる。CA 125は膵癌で62% (18/29)，胆道癌で56% (13/24)と高い陽性率を示し，良性疾患では6% (4/70)が陽性であった。CA 19-9とCA 125は互いに独立した腫瘍マーカーであり，それらを同時に測定することにより，特に膵癌97%，胆道癌75%と診断率が向上することが判明した。

索引用語：モノクローナル抗体製腫瘍マーカー，CA 19-9，CA 125，膵癌の血清学的診断

はじめに

腫瘍マーカーとして今日，癌胎児性抗原(CEA)， α -fetoprotein (AFP) は，悪性疾患のスクリーニング，治療効果判定，経過観察などに広く臨床応用されている。いまだ，確固たる腫瘍特異抗原の報告はないが，最近，細胞工学の発達により Hybrydoma によるモノクローナル抗体の作製が行われ，より腫瘍特異性の高い腫瘍マーカーが臨床応用されるに至っている。CA 19-9は，1979年 Koprowski らにより，また CA 125は，1980年 Bast らにより，それぞれ開発されたおのおの独立したモノクローナル抗体製腫瘍マーカーである。今回，われわれは CA 19-9を中心とした腫瘍マーカーを主として消化器系疾患患者で測定し，それらの臨床的有用性を検討し，CA 19-9およびCA 125の併用によ

り診断性の向上を得たので報告する。

対象および方法

対象は当教室および関連病院で確診された各種疾患345例(悪性疾患232例，良性疾患113例)である。悪性疾患の内訳は膵癌29例，胆道癌25例，肝細胞癌25例，食道癌15例，早期胃癌20例，進行胃癌50例，結腸直腸癌22例，肺癌22例，乳癌13例，その他11例である。良性疾患の内訳は慢性膵炎36例，急性膵炎5例，肝硬変18例，胆石症14例，心血管疾患14例，その他27例である。

被検血清および胆汁は採取分離後， -20°C に凍結保存し，6カ月以内に測定した。

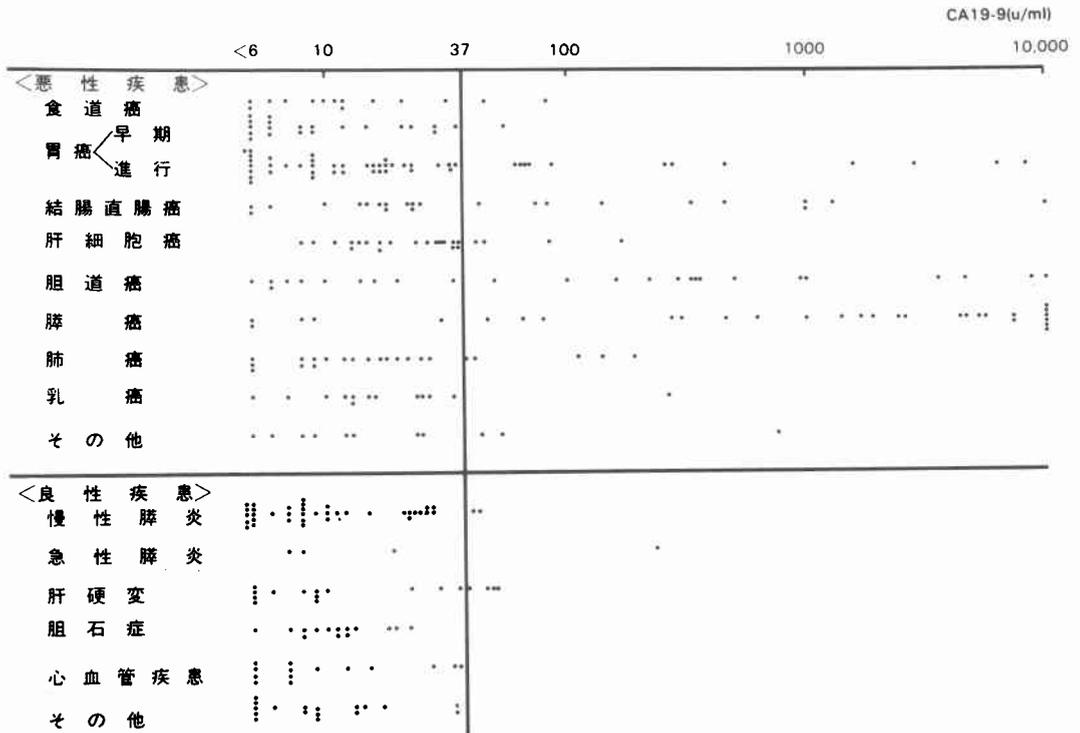
CA 19-9はセントコア社製 RIA キットを用い，固相サンドイッチ法にて測定し，カットオフ値は諸家の報告に基づき 37U/ml とした。

CA 125はセントコア社製 RIA キットを用い，ワンステップ固有法で測定した。カットオフ値はわれわれ

表1 各種疾患における血清CA 19-9値と陽性率

疾 患	症例数	陽 性 率		範 囲(u/ml)	平均値±標準偏差(u/ml)
		陽 性 数	%		
<悪性疾患>					
膵 癌	29	25	86	< 6 ~ < 10,000	3,463 ± 3,931
胆 管 癌	25	15	60	< 6 ~ < 10,000	905 ± 2,015
胃 癌 < 早期	20	1	5	< 6 ~ 55	14 ± 14
胃 癌 < 進行	50	12	24	< 6 ~ 8,300	421 ± 1,514
結腸直腸癌	22	10	45	< 6 ~ < 10,000	664 ± 2,120
肝細胞癌	23	4	16	< 8 ~ 85	32 ± 33
食道癌	15	2	13	< 6 ~ 83	21 ± 22
肺癌	22	5	23	< 6 ~ 190	34 ± 49
乳 癌	13	1	8	< 6 ~ 260	35 ± 68
そ の 他	11	3	27	< 6 ~ 760	87 ± 224
計	230	78	34	< 6 ~ < 10,000	771 ± 2,220
<良性疾患>					
慢性膵炎	36	2	6	< 6 ~ 43	13 ± 11
急性膵炎	4	1	25	7 ~ 230	66 ± 109
肝硬変	17	4	24	< 6 ~ 50	20 ± 18
胆石症	14	0	0	< 6 ~ 22	12 ± 5
心血管疾患	14	0	0	< 6 ~ 35	12 ± 11
そ の 他	17	0	0	< 6 ~ 34	11 ± 10
計	102	7	7	< 6 ~ 230	15 ± 24
健常人	20	0	0	< 6 ~ 35	11 ± 10

図1 各種疾患における血清CA 19-9値の分布



の報告に基づき⁵⁾、男性および50歳以上の女性に対しては32u/ml、49歳以下の女性に対しては143u/mlを用いた。

CEAはフランス原子力庁製 CEA・I・125キットを用いて測定し、カットオフ値は諸家の報告に基づき^{6)~8)}、10ng/mlとした。

膵癌の29例中28例に手術を施行し、残り1例は病理解剖にて、腫瘍の大きさ、肝転移などの有無を確認した。肉眼的進行度分類は膵癌取り扱い規約の試案⁹⁾に基づいて行なった。それによると Stage IIが1例、Stage IVが28例であり、Stage IおよびStage IIIの症例はなかった。

胃癌症例は胃癌取り扱い規約¹⁰⁾に基づき、早期癌20例、進行癌50例に分類できた。又、同規約にそって進行分類を行い、CA 19-9およびCA 125の陽性率を検討した。

胆道系疾患においては血清CA 19-9と同時に胆汁中の値も測定し検討を加えた。

なお、統計学的処理はt検定にて有意差判定を行った。

結果

1. 各種疾患における血清CA 19-9値

膵癌86% (25/29)、胆道癌60% (15/25)、結腸直腸

癌45% (10/22)と陽性率が高いが、他の悪性疾患では5~24%と低い陽性率であった。特に、膵癌では1万u/ml以上と異常高値を示す症例が21% (6/29)と多かった(表1, 図1)。

しかし膵癌との鑑別を要する慢性膵炎では6% (2/35)と低い陽性率を示し、陽性となった2例も、それぞれ40u/ml, 43u/mlと軽度異常であった。

良性疾患では、肝硬変症例が24% (4/18)と陽性率が高いものの、その値は最高50u/ml, 平均20u/mlであり、すべて軽度異常であった。その他、急性膵炎1例および慢性膵炎2例を除いた95例は正常域にあった。

2. 各種疾患の同一症例における血清CA 19-9とCA 125値の比較

CA 125値は膵癌62% (18/29)、胆道癌56% (13/24)、肝細胞癌54% (7/13)の順に陽性率が高く、その他の癌は0~41%の陽性率を示した。肝細胞癌はCA 19-9の陽性率が8% (1/13)と低いのに比較しCA 125陽性率は54% (7/13)と有意に高かった(p<0.05)。

CA 19-9とCA 125を同時に測定すると、悪性疾患では両者併用により、食道癌、早期胃癌を除いて陽性率が上昇した。なかでも膵癌、胆道癌はいずれかが陽性となる症例がおのおの97%、75%とCA 19-9単独測定より陽性率が向上した。

表2 各種疾患における血清CA 19-9値とCA 125値の陽性率の比較

疾患	症例数	CA19-9		CA 125		CA19-9 and or CA125	
		陽性数	%	陽性数	%	陽性数	%
<悪性疾患>							
膵癌	29	25	86	18	62	28	97
胆道癌	24	15	63	13	56	18	75
胃癌	早期	10	1	10	1	10	1
	進行	34	11	32	14	41	20
結腸直腸癌	19	9	47	6	32	11	58
肝細胞癌	13	1	8	7	54	7	54
食道癌	12	2	17	0	0	2	17
肺癌	18	4	22	2	11	5	28
乳癌	11	1	9	2	18	3	27
その他	10	3	30	3	30	5	50
計	180	72	40	66	37	—	—
<良性疾患>							
慢性膵炎	35	2	6	0	0	2	6
急性膵炎	4	1	25	1	25	1	25
肝硬変	16	4	25	3	19	7	44
胆石症	13	0	0	0	0	0	0
心血管疾患	14	0	0	0	0	0	0
その他	14	0	0	0	0	0	0
計	96	7	7	4	4	—	—

良性疾患では肝硬変3例, および急性膵炎1例以外, CA 125値は正常域であり, 両者併用により有意な陽性率の上昇は認められなかった(表2).

3. 胃癌進行度と血清CA 19-9およびCA 125の関係
 早期胃癌20例では慢性腎不全を合併した1例以外いずれの腫瘍マーカーも正常域であった(表3). 進行胃癌症例のCA 19-9単独測定では, Stage IVで陽性率30%(10/33)と膵癌, 胆道癌に比し低いが, CA 125を同時測定すると, いずれかが陽性となる例がStage IIIで20%が50%, Stage IVで30%が68%にそれぞれ向上した(表4).

CA 19-9あるいはCA 125と胃癌の臨床進行度とは明らかな相関はないが, 進行胃癌で陽性率が高い傾向がみられた.

4. 膵癌の腫瘍の大きさと血清CA 19-9の関係
 膵癌取り扱い規約に基づき腫瘍の大きさをT₁~T₄

表3 胃癌進行度と血清CA 19-9値の関係

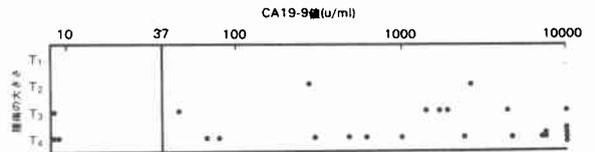
Stage	症例数	陽性数	陽性率 %	平均値±標準偏差 u/ml	最高値 u/ml
I	22	1*	5	13±14	55
II	3	0	0	25±9	35
III	10	2	20	24±24	67
IV	33	10	30	628±1839	8300

*慢性腎不全

表4 胃癌同一患者における進行度と血清CA 19-9, CA 125値の陽性率の関係

Stage	症例数	CA 19-9 %	CA 125 %	CA19-9and/or CA125 %
I	10	10	10	10
II	1	0	0	0
III	4	50	25	50
IV	28	32	50	68

図2 膵癌の腫瘍の大きさと血清CA 19-9値の関係
 腫瘍の大きさ: T₁:最大径が0~2cm, T₂:最大径が2.1~4cm, T₃:最大径が4.1~6cm, T₄:最大径が6.1cm以上.



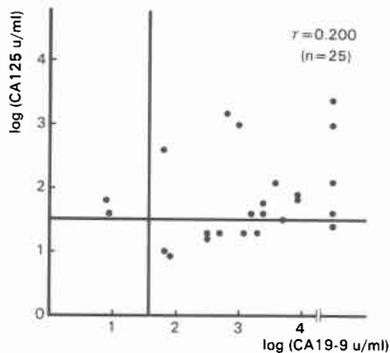
に分類し, 血清CA 19-9との相関をみた(図2).

今回, われわれの症例にT₁症例はなく, T₂症例も2例と少なく, 4cm以下の癌では十分な検討ができなかった. T₃症例では86%(6/7)が陽性で1万u/ml以上の異常高値例は14%(1/7)であった. T₄症例では88%(14/16)が陽性で1万u/ml以上の症例は25%(4/16)であった. T₃とT₄の症例では血清CA 19-9値に有

表5 血清および胆汁中CA 19-9値の比較

疾患	症例数	血清値 u/ml	胆汁値 u/ml		
			総胆管	胆のう	肝内胆管
I. 癌	11				
早期胃癌	1	35	>10*	>10*	—
胆管癌	3	13	—	—	35
		330・340	—	—	>10*(2)
膵乳頭部癌	3	測定せず	—	—	>10*(2)
		測定せず	—	—	<6
膵癌	4	4,400・7,300	—	—	>10*(3)
		4,700・測定せず	—	—	8×10 ³
II. 胆石症	10				
胆のう	5	11・8	6.1×10 ³ (1)	>10*(5)	—
		測定せず(3)	—	—	—
総胆管	3	8	>10*(1)	>10*(3)	—
		測定せず(2)	—	—	—
肝内胆管	2	測定せず	—	—	>10*, 6.6×10 ³

図3 膵癌における血清 CA 19-9値と CA 125値の関
係



意差は認めなかった。

5. 肝胆膵疾患における血清 CA 19-9値と胆汁中 CA 19-9値との関係

良性、悪性いずれの疾患も胆汁中の CA 19-9値は異常高値を示す症例が多く、血清 CA 19-9値との間に有意差は認められなかった(表5)。

6. 血清 CA 19-9値と CA 125値および CEA 値との相関関係

膵癌症例の血清 CA 19-9値と CA 125値の相関をみると $r=0.200$ ($n=25$) であり、両者の測定値間に有意な相関関係は認めなかった(図3)。

同様に血清 CA 19-9値と CEA 値の相関も、 $r=0.384$ ($n=25$) と有意な相関関係は認めなかった。

考 察

CA 19-9はヒト結腸直腸腺癌細胞(SW 1116)の免疫により細胞融合法を用い、モノクローナル抗体を複製し見出された消化器癌関連抗原である。又、CA 125はヒト卵巣癌細胞株 OVCA 433の免疫により得られたモノクローナル抗体 OC 125と反応する抗原決定基であり、卵巣癌および膵癌の腫瘍マーカーとして有用性が認められている^{12)~15)}。この両者はおのおの異なる抗原をターゲットとしている。

今回、われわれは消化器系を主とする各種疾患の血清および胆汁中 CA 19-9値、血清 CA 125値を測定し併せて CEA と比較検討した。

CA 19-9は膵癌、胆道癌に高い陽性率を示すことが知られており、一般に膵癌での陽性率は80~90%とされている^{1)~4)}。今回われわれの症例でも86%と高い陽性率が示された。

CA 125の膵癌症例における陽性率は今回、62%と高く、これら二つの腫瘍マーカーは、有意な相関関係が

見られず、これを同時に測定することにより、膵癌97%、胆道癌75%と高い陽性率を示すことが判明した。

これらの腫瘍マーカーは膵癌としばしば鑑別を必要とする慢性膵炎において、CA 19-9で6%、CA 125で0%と陽性率が低く、鑑別に有用と考えられる。

大倉らは膵癌症例において血清 CA 19-9値は切除可能症例でも76%と高い陽性率を示し、術後再発の早期発見にも有用であると述べている¹⁶⁾。今回われわれの膵癌症例はすべて進行癌であり、早期癌の検出の可能性については検討できなかったが、腫瘍の大きさが T₂ と比較的小さく、治癒切除可能であった2例も陽性でたことから期待できると考えられる。

胃癌症例のうち早期癌10例中1例に血清 CA 19-9および CA 125が陽性であった。しかしこの1例は慢性腎不全を合併しており、絶対治癒切除後も陽性を示した。小口らは腎不全症例で血清 CA 19-9値が高い陽性率を示すことを明らかにしており⁴⁾、今回の早期胃癌における陽性例も慢性腎不全により上昇した可能性がある。このことより現時点では、早期胃癌の診断にはこれらの腫瘍マーカーは有用性が低いと考えられる。

CEA はヘビースモーカーなどの健康人および良性疾患症例で偽陽性例が多く、その腫瘍特異性が低い¹⁷⁾¹⁸⁾に比較し、CA 19-9、CA 125は、良性疾患で陽性率が低く、陽性でも軽度上昇にとどまっていた。このことは、カットオフ値の再検討をすることによりさらに、この二つの腫瘍マーカーの臨床有用性が向上すると考えられる。

次に CA 19-9の血清値と胆汁中値について検討する。CA 19-9は正常の膵管、胆管上皮細胞にも存在することが知られており、今回われわれの測定結果において、血清値正常の良性胆道結石症例でも胆汁中に高濃度検出されることが判明した。これは、肝細胞に血中 CA 19-9が分解され胆汁中へ排泄されることによると考えられる。このように胆汁中 CA 19-9値は、良性疾患でも高値例が多く、癌の診断には有用でないと考えられる。

今回は、CA 19-9および CA 125が治療効果あるいは、病態の変化を反映する腫瘍マーカーであるか否かが決定できなかった。今後、さらに検討が必要と考えられる。

結 語

消化器癌関連抗原と呼ばれている CA 19-9を消化器系を中心とした各種疾患について測定し、CA 125と共にその臨床的意義について検討した。CA 19-9および

CA 125は、特に膵癌、胆道癌に陽性率が高く、又この二つの腫瘍マーカーは互いに独立しており、これらの同時測定により膵癌97%、胆道癌75%と陽性率の上昇をみた。一方、早期胃癌では、陽性率が極めて低いことが判明した。

CA 19-9およびCA 125は、従来の腫瘍マーカーに比較し、癌特異性が高く、悪性疾患の診断に有用である。

文 献

- 1) Del Viiklano BC, Brenne S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. Clin. Chem 29: 549-552, 1983
- 2) Herlyn M, Sears HF, Stepiewski 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
- 3) 酒本喜興志, 池井 聰, 井手上邦雄ほか: モノクロナール抗体を用いた新しい腫瘍マーカー: CA19-9について. 外科治療 50: 758-759, 1984
- 4) 小口寿夫, 本間達二, 長田教夫ほか: モノクロナール抗体にて認識される新しい腫瘍マーカー, CA19-9の臨床的意義の検討. 日消病会誌 81: 1430-1435, 1984
- 5) 芳賀克夫, 酒本喜興志, 江上 寛ほか: モノクロナール抗体にて認識される新しい腫瘍マーカーCA125について. I: 健常人552例の検討. 消化器科 1: 644-649, 1984
- 6) 鳥塚莞爾, 石川演美, 浜本 研ほか: がん診断への応用 (内科より). 癌と化療 4: 231-244, 1977
- 7) 増岡忠道, 三本重治, 増田由美: 2抗体法によるCEA (癌胎児抗原) のRadioimmunoassay. ホルモンと臨 25: 429-434, 1977
- 8) 桑原正喜, 須知泰山, 加藤王千: 2抗体法によるCEA Radioimmunoassay Kit (CIS製) の基礎的並びに臨床的検討. 新薬と臨 26: 1549-1554,

1977

- 9) 日本膵臓病研究会編: 膵癌取扱い規約 (第2版). 東京, 金原出版, 1982
- 10) 日本胃癌研究会編: 外科・病理, 胃癌取扱い規約 (第10報). 東京, 金原出版, 1979
- 11) Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 68: 1331-1337, 1981
- 12) 芳賀克夫, 酒本喜興志, 山根隆明ほか: モノクロナール抗体にて認識される新しい腫瘍マーカー, CA125について. II: 臨床的意義 (悪性疾患214例, 良性疾患81例の検討). 消化器科 1: 650-656, 1984
- 13) Bast RC Jr, Klug TL, John E St et al: A radioimmuno assay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 309: 883-887, 1983
- 14) Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM et al: Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 44: 1048-1053, 1984
- 15) 葛西和夫, 有吉 寛, 桑原正喜ほか: CA125-卵巣癌の新しい血清腫瘍マーカー. 医のあゆみ 129: 327-329, 1984
- 16) 大倉久直, 板倉尚子, 向島 達ほか: 新しい消化管腫瘍関連抗原 CA19-9のラジオイムノアッセイ. 消外 7: 221-227, 1984
- 17) Laurence DJR, Stevens U, Bettelheim R et al: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. Br Med J 9: 605-609, 1972
- 18) Booth SN, King JPG, Leonard JC et al: Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders. Gut 14: 794-799, 1973