

胃癌・大腸癌における carbohydrate antigen 19-9の臨床的検討

—血清および免疫組織学的検討—

福島県立医科大学第2外科 (主任:阿部力哉教授)

関川 浩 司

A CLINICAL STUDY ON CARBOHYDRATE ANTIGEN 19-9 IN PATIENTS WITH GASTRIC AND COLORECTAL CANCER

—ASSAY IN THE SERUM AND TUMOR TISSUE—

Koji SEKIKAWA

2nd Department of Surgery, Fukushima Medical College

(Director: Prof. Rikiya Abe)

Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) の胃癌・大腸癌における臨床的意義について血清および免疫組織学的立場から検討を加えた。対象は胃癌47例, 大腸癌34例である。血清 CA19-9は病期進行とともに高値を示す傾向にあり, また腫瘍量の増大とともに高値を呈した。さらに胃癌においては組織分化度が低くなるに従い血清 CA19-9は高値を示した。また再発進行例においては予後判定因子としても有用であった。組織内 CA19-9の局在に関しては酵素抗体法を用いることにより癌細胞胞体内にその存在を認めた。脈管侵襲と組織内 CA19-9の有無をみたところ, 静脈侵襲のある例に組織内 CA19-9染色陽性となる例が多かったことは, 癌進展度と組織 CA19-9の関連性をうかがわせた。

索引用語: carbohydrate antigen 19-9, 癌関連抗原, 胃癌, 大腸癌, 酵素抗体法

I. はじめに

悪性腫瘍の診断および治療効果判定の補助手段として従来から種々の腫瘍マーカーが用いられているが最近消化器癌の腫瘍マーカーとして CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9)が注目されている。CA19-9は1979年 Koprowski¹⁾によりヒト大腸癌の培養細胞を用いて作成されたモノクローナル抗体が認識する新しい腫瘍関連抗原である。本マーカーについては早くから膵癌の診断に対する有用性が言われ, それに対する検討が多くなされているが, 消化器癌の中でも頻度の高い胃癌・大腸癌について検討した報告は比較的少ない。今回, われわれは胃癌・大腸癌を中心に血清中 CA19-9の臨床的意義について検討しさらに酵素抗体法を用い, 組織中 CA19-9の局在についても検討したので報告する。

II. 対象および研究方法

対象として胃癌は47例(男性28例, 女性19例, 34~76歳, 平均57.8歳), 大腸癌34例(男性16例, 女性18例, 45~83歳, 平均65.7歳)であり, 同時期に測定した担癌患者は胆道系癌13例, 膵癌9例, 乳癌34例, 甲状腺癌18例であった。対照として健常人20例(男性10例, 女性10例, 18~42歳, 平均28.5歳)を選んだ。組織内 CA19-9の局在性については胃癌32例(男性17例, 女性15例39~74歳, 平均57.2歳)大腸癌12例(男性8例, 女性4例, 60~83歳, 平均66.4歳)を選んだ。

研究方法は血清については原則として入院時, 患者静脈血より採血して得られた血清を-20℃に凍結保存し, 測定時解凍し用いた。測定は CIS で開発された CA19-9測定用“エルザ CA19-9”にて行った。組織内 CA19-9局在については, 手術時に得られた腫瘍組織を10%ホルマリン固定後に薄切切片を作製, 脱パラフィン後, 染色は一次抗体として CIS 抗 CA 19-9抗体を用い, また二次抗体として Avidin-Biotin Complex を使用した酵素抗体間接法にて行い, 対比染色としてヘマ

<1985年11月12日受理>別刷請求先: 関川 浩司
〒960 福島市杉妻町4-45 福島県立医科大学第2外科

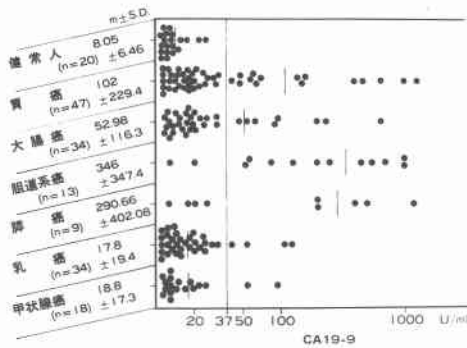
トキシリンを用いた。

III. 結 果

1) 各種疾患における CA19-9

対照とした健常人の CA19-9は平均 8.05 ± 6.46 U/mlであり Del Villano ら²⁾の報告に基づいて Cut off 値を37U/ml とするとその陽性率は0%であった。これに対して悪性腫瘍群では胃癌 102 ± 229.4 U/ml 陽性率31.9%, 大腸癌 52.98 ± 116.3 U/ml, 23.5%, 胆道癌 346 ± 347.4 U/ml, 84.6%, 膵臓癌 290.66 ± 402.08 U/ml, 55.5%, 乳癌 17.8 ± 19.4 U/ml, 11%および、甲状腺癌 18.8 ± 17.3 U/ml, 11%であった。特に消化器癌は健常人に比べ高い傾向を示す傾向にあった(図1)。

図1 各種疾患における血清 CA19-9値



2) 胃癌, 大腸癌における血清 CA19-9

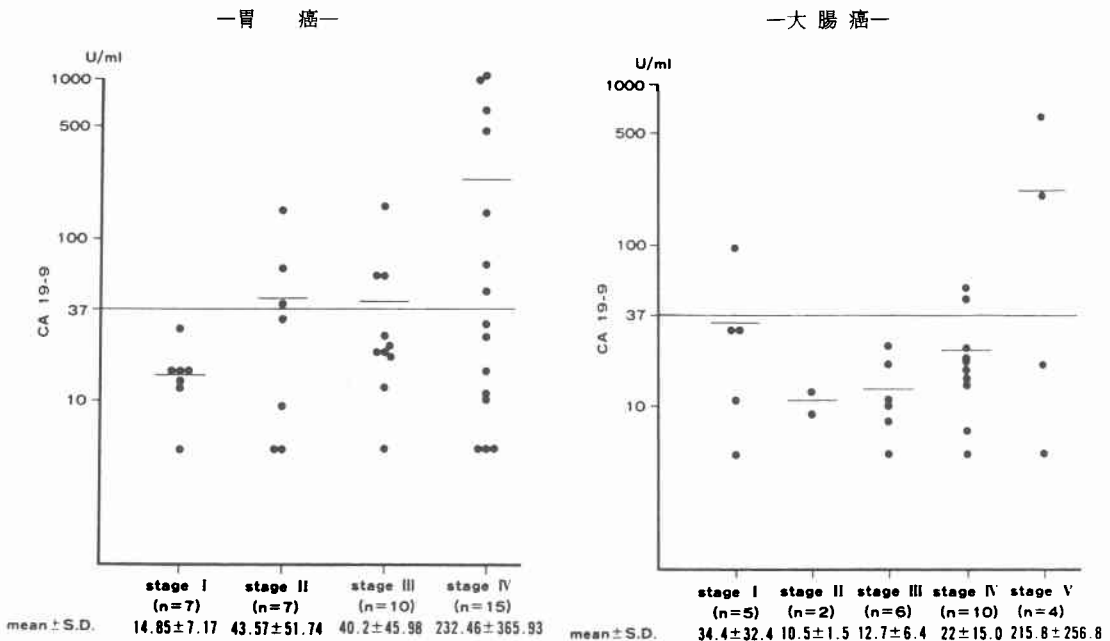
i) stage と CA19-9 (図2)

癌取り扱い規約に基づき stage 別について血清 CA19-9をみると, 胃癌の stage I 群で CA19-9は平均 14.85 ± 7.17 U/ml, 陽性率0%, stage II 群においては 43.57 ± 51.74 U/ml, 42.8%, stage III 群においては, 40.2 ± 45.98 U/ml, 30%そして stage IV では 232.46 ± 365.93 U/ml, 46.6%であり stage の進行とともに平均値, 陽性率とも高値を示した。次に大腸癌における stage 別における血清 CA19-9についてみると stage I では平均値 34.4 ± 32.4 U/ml, 陽性率は20%, stage II では 10.5 ± 1.5 U/ml, 0%, stage III では 12.7 ± 6.4 U/ml, 0%, さらに stage IV では 22 ± 15.0 U/ml, 陽性率20%そして stage V では 215.8 ± 256.8 U/ml, 50%であった。大腸癌においては胃癌においてみられたように病期進行にともなう血中 CA19-9の高値は明らかには認められなかったが stage V にて高値を示したことは注目される場所である(図2)。

ii) 病期因子と血清 CA19-9

次に癌の深達度を示すものとして病期因子をとりあげ各因子別について CA19-9を検討した。胃癌においてはそれぞれ n, S, P, H 因子について検討した。n₀群の平均値は 19.2 ± 16.7 U/ml 陽性率は28.5%であるのに対し n (+) では 162.2 ± 301.6 U/ml, 45.8%と高い

図2 病期進行度と血清 CA19-9値



傾向を示した ($p < 0.10$). S 因子では S_0 群 24.6 ± 19.1 U/ml, 42.8% に対し S (+) 群では 159.1 ± 303.0 U/ml, 37.5% と両群間に有意の差はなかった. 一方 P 因子に

ついてみると P_0 群では 74.9 ± 198.9 U/ml, 33.3% であるのに対し, P (+) 群では 239.5 ± 369.9 U/ml, 62.5% と P (+) 群で高い傾向を示したが有意差はなかった.

図3 病期因子と血清 CA19-9値

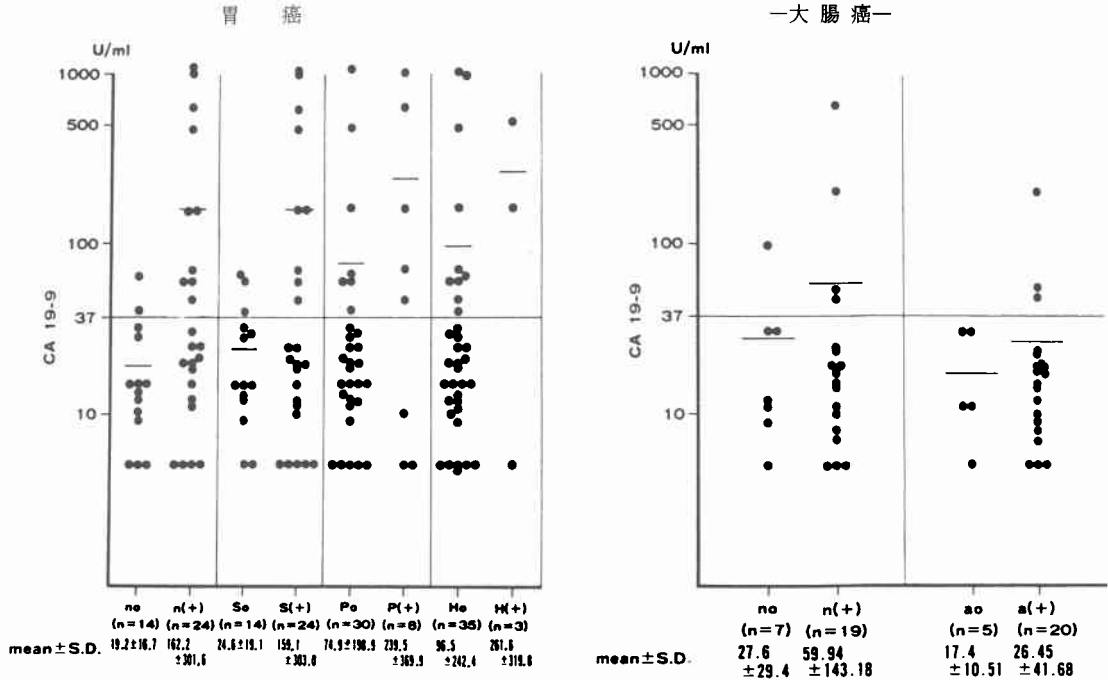
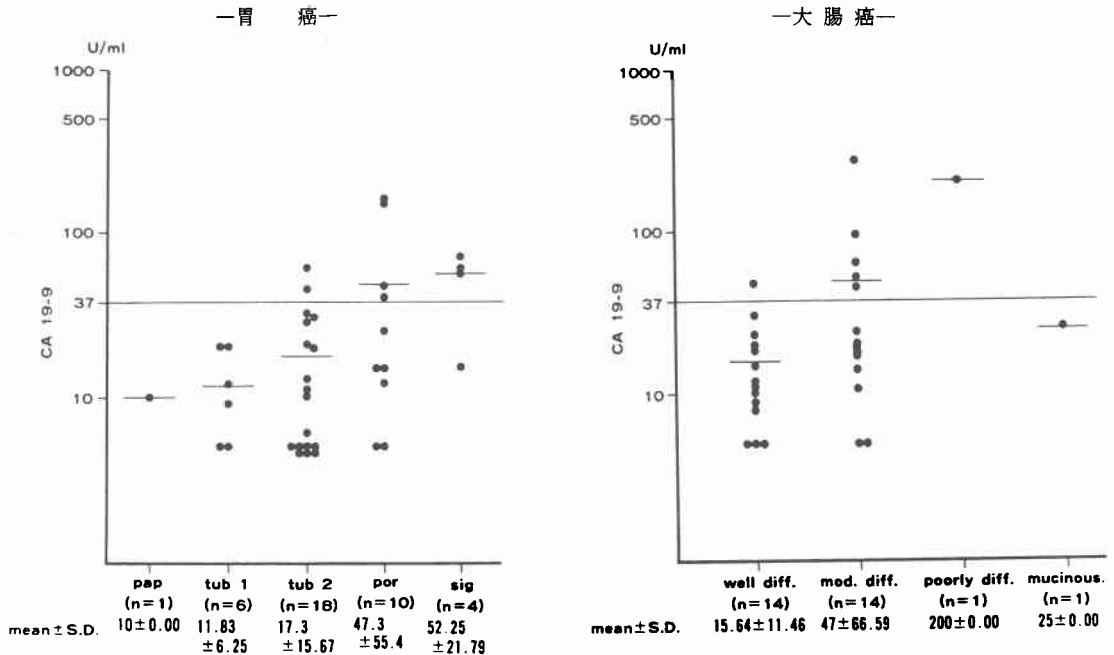


図4 組織型と血清 CA19-9値



H因子についても同様に H_0 群 $96.5 \pm 242.4 \text{ U/ml}$, 37.1%に対し H (+) 群 $261.6 \pm 319.8 \text{ U/ml}$, 66.6%と H (+)群で高い傾向を示した。次いで大腸癌について n 因子, a 因子についてそれぞれ検討を加えた。 n_0 群の平均値は $27.6 \pm 29.4 \text{ U/ml}$ であり, その陽性率は 14.3%である。これに対し n (+)群では $59.94 \pm 143.2 \text{ U/ml}$, 21%であり, 両群間に有意の差はなかった。また a 因子では a_0 群 $17.4 \pm 10.5 \text{ U/ml}$, 0%であるのに対し a (+) 群では $26.45 \pm 41.68 \text{ U/ml}$, 15%であり a (+) 群は高い傾向を示すも両者間には有意の差はなかった (図 3)。

iii) 組織型と血清 CA19-9

組織型と CA19-9の関係については胃癌では高分化型管状腺癌 (tub_1) と印環細胞癌群 (sig) の間には平均値および陽性率とも有意の差がみられた ($p < 0.005$)。さらに中分化型管状腺癌 (tub_2) と低分化型腺癌 (por) および中分化型管状腺癌と印環細胞癌の間にもそれぞれ有意の差がみられた ($p < 0.005$, $p < 0.005$)。このことは CA19-9が組織型と相関し低分化になる程, 高値を示すということが言える。大腸癌でも同様に分化度が低くなる程, 高値を示す傾向にあったが統計的に有意差は認められなかった (図 4)。

iv) 腫瘍の大きさと血清 CA19-9

CA19-9と腫瘍の大きさとの相関をみるために胃癌および大腸癌を一括して腫瘍の最大径との間の関係について検討した。腫瘍最大径が 0~2cm 群の平均値は $18 \pm 7.03 \text{ U/ml}$ であり陽性を示すものはなかったのに対し 2~5cm 群では平均値 $31.3 \pm 43.8 \text{ U/ml}$ 陽性率

21.0%であり, 5~7cm 群では $25.38 \pm 17.5 \text{ U/ml}$, 25% 7cm 以上の群では $39.66 \pm 41.7 \text{ U/ml}$, 41.6%と腫瘍径が大きくなるにつれ CA19-9値の陽性率も高値を示す傾向にあった (図 5)。

v) 術後経過と血清 CA19-9

胃癌・大腸癌 7 症例における術前・術後経過の推移を検討してみた。治癒切除 5 例については術前その値は正常範囲内であったものの腫瘍切除によりさらにその値は減少した。一方, 非治癒切除例 2 例については腫瘍切除によりいったんは低下する傾向を示すものもあったが再発により CA19-9の値は上昇を示した (図 6)。

3) 胃癌, 大腸癌における組織内 CA19-9

i) 腫瘍組織内 CA19-9の局在性

図 6 術後経過と血清 CA19-9値

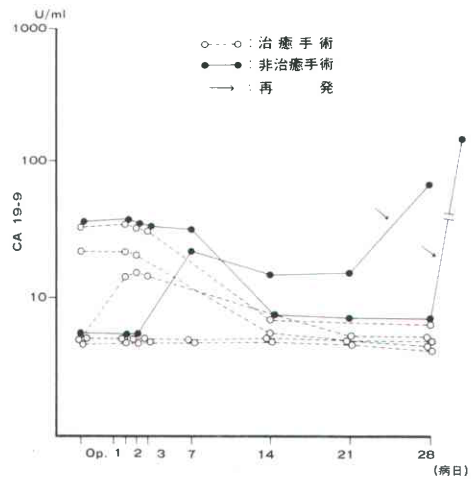


図 5 腫瘍最大径と血清 CA19-9値

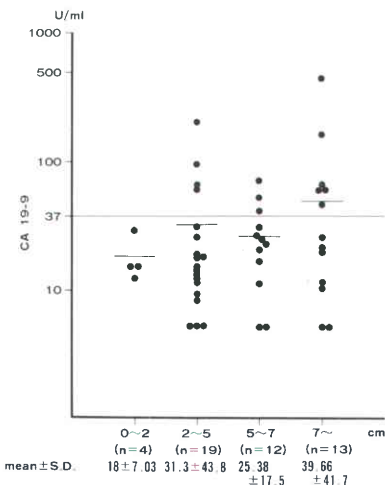
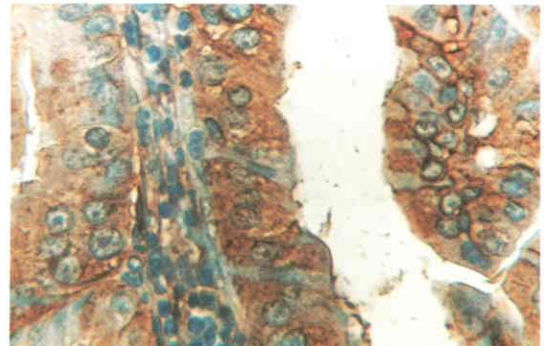


図 7 腫瘍組織内 CA19-9の局在性, CA19-9は, 酵素抗体法により茶色顆粒として胞体内にみられた。対比染色: ヘマトキシリン (×400)



CA19-9の腫瘍組織内の存在については腫瘍細胞体内に茶褐色の染色性を示す顆粒状物質の局在をもって陽性とした(図7)。

ii) 腫瘍内 CA19-9染色陽性率

対象とした胃癌組織内における CA19-9の陽性率は32例中18例, 56.3%であった。一方, 大腸癌においては12例中6例, 50%の陽性率を示した(表1)。

iii) 血清 CA19-9値との関連

血清の値と組織内局在陽性との関係についてみると組織内 CA19-9が染色陽性を示しながら血清 CA19-9が Cut off 値以内にあったのは胃癌においては32例中11例, 34.3%であり, 大腸癌では, 12例中5例, 41.6%あった。逆に組織内 CA19-9染色性が陰性を呈しながら血清 CA19-9値が Cut off 値以上にあったのは胃癌では32例中3例, 9.3%, 大腸癌では12例中1例8.3%

であった(表1)。

iv) 腫瘍組織型との関連

組織内 CA19-9の陽性率と病理組織像との関係をみるに胃癌においては乳頭腺管癌で100%, 高分化型腺癌で66.6%, 中分化型腺癌50%, 低分化型腺癌46.6%, 印環細胞癌50%の組織染色陽性を示した。大腸癌においては高分化腺癌で100%, 中分化腺癌で25%の組織染色陽性を示した(表2)。

v) 組織 CA19-9染色性と脈管侵襲

癌進展度の指標の一つとしての脈管侵襲と組織内 CA19-9の存在有無との関係について観察したがリンパ管侵襲と組織 CA19-9染色性との間には相関は認められなかった。しかし, 静脈侵襲についてみると v₀群に比べ静脈侵襲の認められる v (+) 群に組織内 CA19-9染色陽性例が多かった(表3)。

IV. 考 察

腫瘍マーカーとして最近, 注目をあびている CA19-9は1979年 Koprowski¹⁾らによって発見された消化器癌関連抗原である。本マーカーは消化器癌, 特に肺癌の診断に有用であるという報告は数多くなされているが^{2)~7)}, 胃癌, 大腸癌の CA19-9に関する臨床的検討の報告は散見するにすぎない^{5)~7)}。

今回の検討ではまず, 病期別での CA19-9についての成績では胃癌において病期進行とともに血清レベルでの平均値および陽性率ともに上昇がみられた。しかるに大腸癌においては病期間にはほとんど差はみられなかったが Stage V において高値を示したことは注目し値する。

次に各病期因子別についてみると胃癌においては n, S, P, H 各群とも (-) 群に比べ (+) 群が高値を示す傾向にあり, このことは CA19-9が胃癌において病期進行度を表現しうるマーカーであることを示している。一方, 大腸癌についてであるが, Del Villano²⁾らは進行癌 (Dukes C) における CA19-9の陽性率は46%であつとし, それに比べ, 限局性癌(Dukes A, B) は8%の陽性率にすぎなかったと述べているが今回の検討では n 群, a 群とも (-) 群, (+) 群間には有意の差はなかった。

組織型と CA19-9との関係では, 特に胃癌において高分化型腺癌と印環細胞癌, 中分化型腺癌と低分化型腺癌, および, 中分化型腺癌と印環細胞癌の間の血清 CA19-9に統計的有意差をみたことは, 分化度が低くなるにつれて, 血清 CA19-9が高値を示すことが言え, 分化度と CA19-9産生の間になんらかの相関をうかがわ

表1 組織内 CA19-9染色陽性率

| 胃癌 組織CA19-9 染色性 血清CA19-9 (U/ml) | (-) | (+) | 陽性率 |
|---|-----|-----|--------------|
| | <37 | | |
| ≥37 | | | 70% (7/10) |
| 計 | 14例 | 18例 | 56.3%(18/32) |
| 大腸癌 | | | |
| 組織CA19-9 染色性 血清CA19-9 (U/ml) | (-) | (+) | 陽性率 |
| | <37 | | |
| ≥37 | | | 50% (1/2) |
| 計 | 6例 | 6例 | 50% (6/12) |

○: 組織 CA19-9 陰性例
●: 組織 CA19-9 陽性例

表2 組織 CA19-9染色性と組織像

| 胃癌 | | 大腸癌 | |
|------------------|-------------------|------------|-------------------|
| 組織型 | 組織CA19-9染色 陽性率 | 組織型 | 組織CA19-9染色 陽性率 |
| pap | 100% (2/2) | well diff. | 100% (4/4) |
| tub. | 66.6% (4/6) | | |
| tub ₂ | 50% (4/8) | | |
| por | 46.6% (7/15) | mod. diff. | 25% (2/8) |
| sig | 50% (1/2) | | |

表3 組織 CA19-9染色性と脈管侵襲

| 胃癌 | | | 大腸癌 | | |
|----------------|---|------------------|----------------|---|----------------|
| 脈管侵襲 | 組織CA19-9染色 陽性率 | 53.6% (8/15) | 脈管侵襲 | 組織CA19-9染色 陽性率 | 40% (2/5) |
| V ₀ | 1y ₀ 60% (6/10) 1y ₊ 40% (2/5) | | V ₀ | 1y ₀ 0% (0/1) 1y ₊ 50% (2/4) | |
| V(+) | 1y ₀ — 1y ₊ 70.5%(12/17) | 70.5% (12/17) | V(+) | 1y ₀ — 1y ₊ 57.1%(4/7) | 57.1% (4/7) |

せた。

腫瘍径についてみると大きさが増大するにしたがい血清 CA19-9の平均値、陽性率とも高値を示す傾向にあった。これは腫瘍量とも高値を示す傾向にあった。これは腫瘍量とも関連するものと考えられ、このことは CA19-9が再発などにおける予後推定因子として有効であることをうかがわせる。前川ら⁹⁾はわれわれと同様に胃および結腸、直腸癌について腫瘍の最大径と血清 CA19-9値との関係のみをみており、切除不能例を除けば腫瘍最大径と CA19-9はまったく相関がなかったが CA19-9陽性例は全例、最大径が5cm 以上であったと述べており、本検討の成績を支持するものである。

術後の推移についてみると、治癒切除群では術前、正常域にある例を含め術後は減少する傾向にあり、一方、非治癒切除群では術後再発時に一致して再び上昇する例もあった。このことは腫瘍量との関連におけるのと同様、血清 CA19-9が予後推定因子として有効であることを示すものと考えられる。

組織内 CA19-9の局在性については Avidin-Biotin Complex を用いて組織染色を行い、組織内 CA19-9を細胞内に茶褐色の陽性顆粒として同定した。またその染色パターンは膜型ではなく細胞質型であった。

胃癌および大腸癌における組織内 CA19-9の陽性率に関して Atkinson ら⁹⁾は胃癌89%および大腸癌59%と述べている。今回の検討では胃癌56.3%、大腸癌50%であった。

組織内 CA19-9染色性と血清 CA19-9値との関連性をみるに、胃癌、大腸癌のいずれにおいても組織内染色陽性になるものがすべて血清 CA19-9が cut off 値以上になるとはかぎらず、胃癌においては34.3%に cut off 値以下の例があり大腸癌では41.6%に cut off 値以下の例がみられた。さらに組織内 CA19-9染色性が陰性を呈しながら血清 CA19-9値が cut off 値以上であったのは胃癌では、9.3%、大腸癌では8.3%にみられた。これらの事実に関して前者については腫瘍細胞それ自体は抗原である CA19-9を産生しているがそれを逸脱しにくい、循環血流中に微量しか存在しないことによるのが考えられる。後者については、組織内染色が陰性となること自体はかならずしも抗原が組織内に存在しないことを示しているのではなく、これが免疫組織学的染色の評価に関して留意すべき点と考えられる。さらには、組織内 CA19-9の intersite variation の関与が想定される。

組織内 CA19-9と組織像との検討では胃癌、大腸癌

とも分化度が高いもの程、陽性率が高い傾向を示したが、各組織間の陽性率には有意の差は得られなかった。血清 CA19-9と組織像との関連ともあわせ、今後も検討をかさねていきたいと思う。

癌細胞の進展度を表わす指標の一つとして脈管侵襲と組織内 CA19-9の有無をみたところ、リンパ管侵襲との間には何ら相関は認められなかったものの静脈侵襲のある例において組織内 CA19-9染色陽性となる例が多かったことは癌の進展度と組織内 CA19-9の存在との関連性をうかがわせた。

現在、組織像のみを基盤になされている癌の組織学的分類は、今後、このような免疫組織学的手法を導入することにより腫瘍の機能的性格が加味され新たな分類がなされてくるものと思われる。また組織 CA19-9陽性癌と陰性癌との間に悪性度に差があるかどうかについても今後、検討されるべき課題である。

V. 結 語

胃癌、大腸癌における血清 CA19-9はともに病期がすすむにつれ高値をとる傾向にあった。このことは本マーカーのスクリーニングとしての測定はある程度の病期進行度も類推しうることがうかがえた。さらに腫瘍量が増すにつれ血清 CA19-9は高値をとる傾向にあり予後推定因子となりえた。

免疫組織学的検討により CA19-9は細胞質型の染色パターンで局在を同定した。これらを脈管侵襲との関連についてみると静脈侵襲がある例で染色陽性となる例が多く、組織 CA19-9染色性と癌の悪性度との関連性をうかがわせた。

なお、本論文の要旨は第26回日本消化器外科学会総会(札幌)、第23回日本癌治療学会総会(広島)において報告した。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Michell D: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 5: 957-972, 1979
- 2) Del Villano BC, Brennen S, Brock P: Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker CA19-9. *Clin Chem* 29: 549-552, 1983
- 3) 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
- 4) 有吉 寛, 桑原正喜, 須知泰山ほか: 糖鎖抗原

- CA19-9, 新しい消化器癌関連抗原—腫瘍マーカーとしての可能性—, 医のあゆみ 125: 918—920, 1983
- 5) 古川 信, 小坂 進, 櫛引 健ほか: 新しい消化器癌関連抗原 (CA19-9) の検討—CEA, IAP との対比—. 癌の臨 30: 357—362, 1984
- 6) Sears HF, Herlyn M, Del Villano B et al: Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. II. A longitudinal elevation of patients with colorectal cancer. J Clin Immunol 2: 141—149, 1982
- 7) 上原泰夫, 川島 治, 間島 孝ほか: 大腸癌患者における糖鎖抗原 CA19-9 の臨床的意義. 日消外会誌 17: 1861—1864, 1984
- 8) 前川高夫, 故倉 恵, 佐竹 弘ほか: 消化器癌診断における CA19-9 測定の臨床的意義—他の腫瘍マーカー及び腫瘍素との比較—. 内科宝函 31: 147—153, 1984
- 9) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M et al: Gastrointestinal cancer—associated antigen in immunoperoxidase assay. Cancer Res 42: 4820—4823, 1982
-