日消外会誌　19（5）：909～913，1986年

胃癌患者における carbohydrate antigen 19-9の臨床的意義

関西医科大学外科
浜田　吉則　駒田　尚直　今林　伸康　中根　恭司
高田　秀穂　山村　学　日置紘士郎　山本　政勝

CLINICAL EVALUATION OF CARBOHYDRATE ANTIGEN 19-9 IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Yoshinori HAMADA, Hisanao KOMADA, Nobuyasu IMABAYASHI, Yasushi NAKANE, Hideho TAKADA, Manabu YAMAMURA, Kohshiro HIOKI and Masakatsu YAMAMOTO
Department of Surgery, Kansai Medical University

胃癌患者70例を対象とし，経時的に血清 carbohydrate antigen 19-9（以下 CA19-9）値および血清 CEA 値を測定しその臨床的有用性を検討した．胃癌の血清 CA19-9陽性率は22.9%（16/70）で stage 別では病期の進行にともない有意に上昇した．術前異常値16例中治癒切除のおこなわれた12例では，術後血清 CA19-9値は有意に低下した．一方切除不能例4例はすべて stage IV 症例で，とくに H_3 の2例は著明な高値を示した．また血清 CA19-9陽性率はリンパ節転移，肝転移，最大腫瘍径の因子により有意に上昇した．さらに血清 CA19-9値と血清 CA 値を併用することにより胃癌の陽性率は上昇し，その診断能は向上した．以上より血清 CA19-9値の測定は，胃癌患者の病期や治療効果を知る上で有用であった．

索引用語：胃癌，血清 CA19-9値，血清 CEA 値

はじめに

Carborhydrate antigen 19-9（CA19-9）は Koprowski ら[1]により見出だされた消化器腺癌の関連抗原であり，ヒト結腸直腸癌の細胞株である SW1116をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体（1116NS19-9）により認識される．とくに本抗原が消化器疾患者の血清中に増加しているという報告[2)~7)]以来，わが国においても最近積極的に消化器癌患者において血清 CA19-9値の測定がおこなわれ，その臨床的有用性が認められつつある[8)~12)]．今回われわれは胃癌患者について血清 CA19-9値を経時的に測定し，その臨床的有用性について検討を加えたので報告する．

対象および方法

関西医科大学外科学教室において，昭和58年9月より昭和59年12月までに経験した胃癌症例123例のうち，経時的に血清 CA19-9値および血清 carcinoembryonic antigen（CEA）値を測定しえた胃癌症例70例を対象とした．男性41例，女性29例で，年齢は31歳から79歳にわたり平均59.8歳であった．

血清 CA19-9値の測定は，手術当日早期および術後2週目に採血し，血清を凍結保存の上測定に供した．測定方法は前方サンドイッチ法による固相法 RIA 法（Centocor Kit）にて測定し，cut off 値は Del Villano らの報告[5]に基づき37U/ml とし，それ以上を血清 CA19-9陽性とした．血清 CEA 値の測定は血清 CA19-9値の測定と同時に行い，Abbott CEA-EIA Kit により5ng/ml 未満を正常値とし，それ以上を血清 CEA 陽性とした．

なお胃癌の病期分類その他病理学的各因子の検討は，胃癌取扱い規約[13]に準じて行った．

結　果

1．胃癌患者における血清 CA19-9値

表1に示すごとく，胃癌患者70例における術前血清

＜1985年11月12日受理＞別刷請求先：浜田　吉則
〒570　守口市文園町1　関西医科大学外科

表1　胃癌組織学的進行度別血清CA19-9値

stage	No.	Serum CA 19-9 levels	
		Mean±SD (U/ml)	Positive rate*(%)
I	27	17.9 ± 29.5	11.1
II	17	37.1 ± 73.4	11.8
III	6	51.9 ± 76.4	50.0
IV	20	944.8 ± 2706.7	40.0
Total	70	290.3 ± 1481.0	22.9

*P<0.05 (χ^2 test)

図1　stage I胃癌患者における手術前後の血清CA19-9値の変動

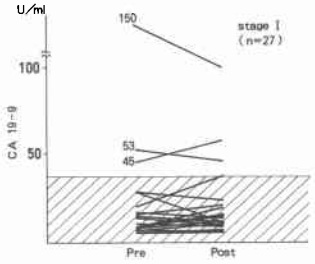
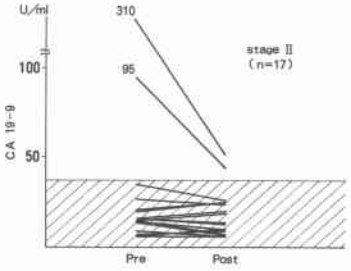


図2　stage II胃癌患者における手術前後の血清CA19-9値の変動



CA19-9値は，6U/ml以下から10,000U/mlにわたり，平均290.3±1,481.0U/ml（Mean±S.D.）で，全体の陽性率は22.9%（16/70）であった．

胃癌の組織学的進行程度(stage)[13]別に，血清CA19-9の術前平均値および陽性率をみると，

stage I (n=27) 17.9±29.5U/ml, 11.1%

stage II (n=17) 37.1±73.4U/ml, 11.8%

stage III (n=6) 51.9±76.4U/ml, 50.0%

stage IV (n=20) 944.8±2,706.7U/ml, 40.0%と，病期の進行とともに血清CA19-9値は上昇する傾向にあった（$p<0.01$）．とくに肝転移の認められた症例では，H_3で7,500U/mlおよび10,000U/mlと著明に高値を示した．しかしstage間で血清CA19-9平均値に有意差は認められなかった．また血清CA19-9陽性率は

図3　stage III胃癌患者における手術前後の血清CA19-9値の変動

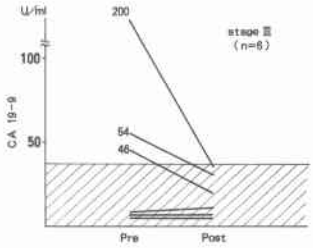


図4　stage IV胃癌患者における手術前後の血清CA19-9値の変動

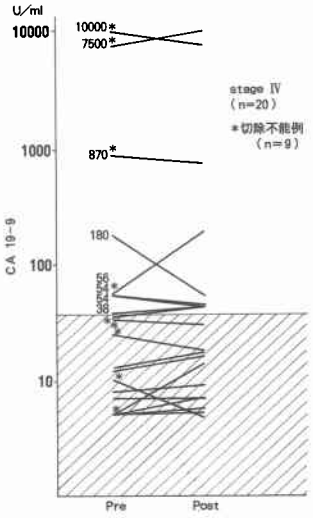


表2　術前血清CA19-9値異常例の手術前後の変動

Operation	No.	Serum CA 19-9 levels (U/ml)	
		Pre op.	Post op.
Resectable	12	106.8 ± 85.6	47.4 ± 19.4*
Unresectable	4	4606.5 ± 4903.4	4607.5 ± 4942.7
Total	16	1231.7 ± 2977.2	1187.4 ± 3007.5

*P<0.05 (t test)

stageの進行にともない有意に上昇した（$p<0.05$）．

2．手術前後の血清CA19-9値の変動

stage別に血清CA19-9値の術前値および術後値を検討した．図1に示すごとく，stage Iでは術前異常値を示した3例は1例を除き術後低下したが，正常値には復さなかった．stage IIおよびstage IIIでは術前異常例は全例が術後低下し，とくにstage IIIでは全例正常値に復した（図2，3）．しかしstage IVでは一定の傾向は認められなかった．切除不能例では術後上昇する例も認められた（図4）．

表2に示すごとく，術前血清CA19-9値が陽性であった16例について検討したところ，手術により原発巣を切除し，かつ治癒切除が施行できた12例（stage I 3例，stage II 2例，stage III 3例，stage IV 4例）の術前および術後平均値は，106.8±85.6U/mlおよび47.4±19.4U/mlであり，手術によって血清CA19-9値は有意に低下した（$p<0.05$）．一方切除不能4例はstage IV胃癌で，手術前後を通じて著明に高値を示し，手術によって血清CA19-9値はほとんど変化しなかった．

3．手術根治性よりみた血清CA19-9値

表3に示すごとく，施行しえた手術の根治性（curability）から血清CA19-9値を検討した．血清CA19-9平均値は絶対治癒切除が施行できた症例で最も低く，次いで相対治癒切除，相対非治癒切除，絶対非治癒切除となるにつれて上昇し，とくに切除不能例では著明に高値を示した（$p<0.01$）．しかし血清CA19-9陽性率では有意差は認認められなかった．

4．リンパ節転移よりみた血清CA19-9値

表4に示すごとく，胃癌所属リンパ節への転移が進展するにつれて，血清CA19-9陽性率は有意に上昇した（$p<0.01$）．しかし各群間の平均値は上昇傾向はあるものの有意差ではなかった．

5．肝転移と血清CA19-9値

手術時に肝転移の認められた5例の内訳は，H_1（sin）6U/ml以下，H_1（dex）8U/ml，H_2 56U/ml，H_3 7,500U/mlおよび10,000U/mlであり，H因子陽性症例の分布はさまざまであったが，異常値はすべてH_2以上でありH_1は正常範囲内であった．一方H_0の65例中，血清CA19-9陽性を示したのは13例で20%と，H_1以上の60%と比較して低い陽性率であった（$p<0.05$）．またH_1以上例の血清CA19-9平均値はH_0例と比較して有意差はなかったが著明に高値であった（**表5**）．

6．胃癌主病巣の最大腫瘍径と血清CA19-9値

表6に示すごとく，最大腫瘍径を2cm以下，2.1～5.0cm，5.1cm以上の3群に分けて検討すると，最大腫瘍径の増大につれて血清CA19-9陽性率は有意に上昇した（$p<0.05$）．しかし血清CA19-9平均値は傾向はあるものの統計学的有意差ではなかった．

7．血清CA19-9とCEAの併用

表7に示すごとく，血清CA19-9単独あるいは血清CEA単独に比較して両者を併用することにより，そのいずれかが上昇する症例の陽性率は上昇した．とくにstage I, IIにおいて顕著であり，これはCA19-9, CEAのいずれか一方が陽性で，両者とも陽性の症例がみられなかったことに原因している．一方，両者とも陽性を示した症例はすべてstage III以上で，とくにH_2以上の肝転移を有するstage IV 3症例では両者とも著

表3　Curability別血清CA19-9値

Curability	No.	Serum CA 19-9 levels	
		Mean±SD*(U/ml)	Positive rate (%)
Absolute curative	35	27.0 ± 55.5	11.4
Relative curative	16	34.2 ± 51.8	31.3
Relative noncurative	2	27.1 ± 38.1	50.0
Absolute noncurative	8	30.7 ± 61.6	25.0
unresectable	9	2059.0 ± 3854.5	44.4
Total	70	290.3 ± 1481.0	22.9

* P<0.01 (F test)

表4　リンパ節転移と血清CA19-9値

n factor	No.	Serum CA 19-9 levels	
		Mean±SD (U/ml)	Positive rate*(%)
n_0	28	17.7±28.9	10.7
n_1	21	33.4±70.1	10.0
n_2	7	46.6±71.0	42.7
n_3	2	54.0±0	100.0
n_4	1	38.0	100.0

* P<0.01 (χ^2 test)

表5　肝転移と血清CA19-9値

H factor	No.	Serum CA 19-9 levels	
		Mean±SD(U/ml)	Positive rate*(%)
H_0	65	42.4±116.5	20.0
H_1以上	5	3512.8±4861.9	60.0

* P<0.05 (χ^2 test)

表6　最大腫瘍径と血清CA19-9値

Size(cm)	No.	Serum CA 19-9 levels	
		Mean±SD (U/ml)	Positive rate*(%)
～2.0	16	13.8 ± 11.1	6.3
2.1～5.0	21	26.4 ± 35.3	14.3
5.1～	27	75.9 ± 174.1	37.0

* P<0.05 (χ^2 test)

表7　血清CA19-9および血清CEAの陽性率

stage	CA19-9	CEA	CA19-9 and CEA	CA19-9 or CEA
I	3/27 (11.1%)	3/27 (11.1%)	0/27 (0%)	6/27 (22.2%)
II	2/17 (11.8%)	4/17 (23.5%)	0/17 (0%)	6/17 (35.3%)
III	3/6 (50%)	3/6 (50%)	2/6 (33.3%)	4/6 (66.7%)
IV	8/20 (40%)	12/20 (60%)	6/20 (30%)	14/20 (70%)
Total	16/70 (22.9%)	22/70 (31.4%)	8/70 (11.4%)	30/70 (42.9%)

明な高値を示した．

その他血清CA19-9平均値あるいは陽性率と組織型，壁深達度，脈管侵襲（V因子），リンパ管侵襲（ly因子），INF，腹膜転移（P因子）との間には明らかな相関は得られなかった．

考　察

近年バイオテクノロジーの医学への応用はめざましく，なかでも細胞融合法で作製されたモノクローナル抗体が癌の臨床診断や治療に応用されつつある．CA19-9は1979年にKoprowskiら[1]によって報告された糖鎖抗原で，結腸癌培養細胞株SW1116によって免疫されたマウス脾細胞のハイブリドーマから選択されたモノクローナル抗体により認識される抗原で，消化器癌関連抗原として報告されてきた．またこの抗原は細胞膜由来のモノガングリオシドで，Lewis血液型抗原Le^aの糖鎖ラクトーN-フコペンタオースにシアル酸がついた構造である[14]．

今回われわれは消化器癌のなかでも臨床的に頻度の高い胃癌患者を対象に，血清CA19-9値を測定し，その臨床的有用性をCEAと併せて比較検討した．

胃癌における血清CA19-9の陽性率について，Del Villanoら[5]は50%（12/24），Rittsら[6]は20%（1/5）と報告しており，わが国では有吉ら[8]が17.4%（4/23），進行または再発癌で44.4%（4/9）とし，石田ら[9]は33.3%（9/27），登谷ら[10]は35%（9/26）と報告している．われわれの検討では22.9%（16.70）であり，諸家の報告とほぼ一致していた．Quentmeierら[7]は血清CA19-9値のcut off値を25U/mlとした上で，胃癌の陽性率を15.4%（20/130）とし，TNM分類（UICC, 1979）よりstage分類をおこない，stageの進行につれて陽性率が上昇することを報告している．また石田ら[9]，吉村ら[12]は胃癌進行度と血清CA19-9値の関係を検討し，stage IVや進行癌で陽性率が高い傾向を認めており，われわれも病期の進行にともなって有意に血清CA19-9の陽性率が上昇するという結果を得た．以上より胃癌患者全体の陽性率は膵癌や胆道癌に比べると低く[5)8)12]，とくに早期胃癌の診断にはこの腫瘍マーカーはあまり期待できないものの，進行胃癌では，陽性率，平均値とも高く，なかでもH_2以上の肝転移を有するstage IV症例の診断には有用であると考えられた．

血清CA19-9値の経時的測定が治療効果の判定に有用であるか否かに関して，有吉ら[8]，石田ら[9]が胃癌で，Searsら[4]，上原ら[11]が大腸癌で検討し，いずれも有用であると報告している．われわれの結果でも治癒切除により術前異常値が手術により術後有意に低下したことから，治療効果の判定に有用であると考えられた．また切除が可能か否かの判定に関しては，術者の経験や姿勢に依るところもあろうが，術前値が500U/ml以上の著明な高値を示さない症例ではその判定は不可能と考えられた．

血清CA19-9値の上昇因子については，CEAに関するほどの各分野からの詳細な研究がいまだなされていないので明らかではない[15)16]が，われわれの検討では，リンパ節転移，肝転移，最大腫瘍径の因子により血清値の上昇がみられた．これはいずれもtumor burdenという考え方から説明できると考えられるが，免疫組織学的[17]に胃癌の100%にCA19-9が認められているわけではないこともあり，推測の域を出ないと思われる．

また血清CA19-9値と血清CEA値の測定を併用することにより，従来より報告されているのと同様に胃癌患者における陽性率は上昇し，その血清学的診断能は向上した[9)11]．しかし興味あることが，同一患者が両マーカーとも陽性を示す例は比較的早期の胃癌患者（stage I, II）では認められず，進行癌においてのみ認められたことである．これはCA19-9とCEAの抗原決定基が異なること[2]，および臨床的にも両マーカーに相関関係が認められないこと[8)9)12]などから理解できると思われるが，今後さらに症例をかさねるとともに，免疫組織学的にも癌細胞の生物学的特性やheterogeneityといった面からも追求されるべき興味ある問題であろうと考えられる[16]．

結　語

胃癌患者70例を対象にCA19-9の臨床的意義について検討した結果，以下の結論を得た．

1. 胃癌患者の血清CA19-9値は病期の進行にともなって上昇し，陽性率は有意に増加した．とくにH_2以上で著明な高値例が認められた．

2. 治癒切除により後前異常血清CA19-9値は術後有意に低下し，治療効果の判定に有用であった．

3. 血清CA19-9値はリンパ節転移や肝転移の存在，最大腫瘍径の増大により上昇し，陽性率は有意に増加した．

4. 血清CEA値の測定を併用することにより胃癌患者の血清学的診断能は向上した．

以上より，血清CA19-9値の測定は胃癌患者の病期や治療効果を知る上で有用であり，腫瘍マーカーの1つとして臨床的価値が認められた．

本論文の要旨の一部は第26回日本消化器外科学会（札幌）

において発表した.

文　献

1) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genet 5: 957—972, 1979
2) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z et al: Specific antigen in serum of patient s with colon carcinoma. Science 212: 53-55, 1981
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 coloractal, gastric, and pancreatic carcinoma. J Clin Immunol 2: 135—140, 1982
4) 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 colorected cancer. J Clin Immunol 2: 141—149, 1982
5) Del Villano BC, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker CA19-9, Clin Chem 29: 549-552, 1983
6) Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VLW et al: Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA-19-9 using the NCI serum bank. Int J Cancer 33: 339—345, 1984
7) Quentmeier A, Schlag P, Schmidt-Gayk H et al: Carbohydrate antigen 19—9 and carcinoembryoric antigen in gastric cancer-detection, staging and follow up. In: Abstract Book, Adv Cancer Res International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 1983, p21
8) 有吉　寛, 桑原正喜, 須山泰山ほか：糖鎖抗原CA19—9, 新しい消化器癌関連抗原—膵癌マーカーとしての可能性. 医のあゆみ 125: 918—920, 1983
9) 石田正夫, 梶田芳弘, 中嶋良行ほか：新しい腫瘍関連抗原CA19—9測定の臨床的意義. 基礎と臨 17: 371—378, 1983
10) 登谷大修, 服部　信, 澤武紀雄：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
11) 上原泰夫, 小島　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
12) 吉村龍太, 芳賀克夫, 江上　寛ほか：腫瘍マーカーCA19—9およびCA125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. 日消外会誌 18: 1687—1692, 1985
13) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約. 東京, 金原出版, 1985
14) Magnani JL, Nilsson BO, Brockhaus M et al: A monoclonal antibody—defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. J Biol Chem 257: 14365—14369, 1982
15) Sugarbaker PH: Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. Ann Surg 184: 752—757, 1976
16) Hamada Y, Yamamura M, Hioki K et al: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. Cancer 55: 136—141, 1985
17) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M et al: Gastrointestinal cancer—associated antigen in immunoperoxidase assay. Cancer Res 42: 4820—4823, 1982