

胃癌患者血清中の tissue polypeptide antigen と carbohydrate antigen 19-9の臨床的評価

鳥取大学医学部第1外科

浜副 隆一 古賀 成昌 前田 迪郎 清水 法男
金山 博友 池田 芳明 井上 康裕 沢田 隆

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

Ryuichi HAMAZOE, Shigemasa KOGA, Michio MAETA,
Norio SHIMIZU, Hirotomo KANAYAMA, Yoshiaki IKEDA,
Yasuhiro INOUE and Takashi SAWATA

1st Department of Surgery, Tottori University, School of Medicine

胃癌91例と胃十二指腸良性疾患19例の計110例において、TPA, CA19-9, CEA, IAPの4種の腫瘍マーカーを同一血清にて測定し、それぞれの sensitivity, specificity, diagnostic accuracy を胃癌の進行度別に比較検討した。TPAの sensitivity はCEAの sensitivity より ($p < 0.001$), CA19-9の specificity はTPA, IAPの specificity より ($p < 0.03, p < 0.01$) 有意に高かった。TPAの diagnostic accuracy は、stage III~IV と非切除・再発胃癌ではそれぞれ67.2%, 83.3%で、CEAにおけるより有意に ($p < 0.02$) 高かった。combined assay ではTPAとCA19-9の組み合わせが最も優れていた。以上より、TPAとCA19-9がCEAやIAPと同等、あるいはそれ以上の価値をもつ胃癌の腫瘍マーカーになりうる可能性が示唆された。

索引用語：胃癌, tissue polypeptide antigen, carbohydrate antigen 19-9, 腫瘍マーカー

はじめに

腫瘍マーカーの臨床的意義としては、癌腫の存在診断、進行度判定、治療効果判定、予後あるいは再発の予知などがあげられるが、すぐれた腫瘍マーカーであるためには、対象とする癌腫を良性疾患より明確に区別しうることと、体内に存在する癌腫量を鋭敏に反映しうることの2つが必要条件と考えられる。そこで、胃癌患者について、最近注目されてきた tissue polypeptide antigen (TPA)^{1)~4)}, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)^{5)~8)}を、胃癌に対しても有用な腫瘍マーカーと評価されている carcinoembryonic antigen (CEA)^{7)~9)}, immunosuppressive acidic protein (IAP)⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾ と同時に測定した。そして、胃癌における各腫瘍マーカー

の sensitivity, specificity, diagnostic accuracy¹²⁾を進行度別に算出し、各腫瘍マーカーの胃癌の診断ならびに進行度判定における意義について比較検討した。

対象と方法

最近約1年間に鳥取大学第1外科で入院加療を行った胃癌91例(胃癌取扱い規約¹³⁾による病期分類; stage I 28例, stage II 7例, stage III 21例, stage IV 15例, 非切除9例, 再発11例)を対象とした。また、胃十二指腸良性疾患19例(急性胃炎6例, 慢性胃炎2例, 胃十二指腸潰瘍7例, 胃ポリープ2例, 十二指腸ポリープ2例)を対照とした。

原発胃癌例では手術直前に、再発胃癌例では癌再発確認時に採血し、同一血清を用いてTPA, CA19-9, CEA, IAPを測定した。測定には、TPAについては Sang Tec Medical 社製 Prolifigen[®] TPA kit (2抗体法)、CA19-9については Centocor 社製 CA19-9[™]

RIA kit (前方サンドウィッチ法), CEA については Roche 社製 CEA kit (Z-Gel 法), IAP については細菌化学研究所製 IAP プレート (一元放射免疫拡散法) を用いた。なお, 各種腫瘍マーカーの cut off 値を TPA では 110U/l⁴⁾, CA19-9 では 37U/ml⁵⁾, CEA では 5ng/ml⁹⁾, IAP では 500 μ g/ml¹⁰⁾ とし, それぞれ cut off 値を越える値を異常値すなわち陽性と判定した。2 種類の腫瘍マーカーを用いた combined assay では両者またはどちらか一方が陽性を示す場合に陽性と判定された。

各種腫瘍マーカー単独あるいはこれらを組み合わせた場合の sensitivity, specificity および diagnostic accuracy を下記の式より求め, それぞれを比較検討した。

sensitivity (%) = 胃癌における陽性率

specificity (%) = 良性疾患における陰性率

diagnostic accuracy (%) =

$$\frac{\text{胃癌患者の陽性者数} + \text{良性疾患患者の陰性者数}}{\text{胃癌患者数} + \text{良性疾患患者数}} \times 100$$

結 果

1. 胃癌患者における術前あるいは癌再発確認時の血清 TPA, CA19-9, CEA, IAP 値

各種腫瘍マーカーの血清値は, stage I~II 胃癌では良性疾患との間にほとんど差はみられなかったが, stage III~IV 胃癌, 非切除・再発胃癌と癌が進行するにつれて高値となった。血清 TPA 値は, stage III~IV 胃癌において良性疾患および stage I~II 胃癌におけるよりも有意に ($p < 0.01$) 高く, さらに非切除・再発胃癌においては stage III~IV 胃癌よりも有意に ($p < 0.05$) 高かった。血清 IAP 値も血清 TPA 値と同様で, stage III~IV 胃癌において良性疾患および stage I~II 胃癌におけるよりも有意に (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$) 高く, さらに非切除・再発胃癌においては stage III~IV 胃癌におけるよりも有意に ($p < 0.02$) 高かった。血清 CA19-9 値は stage III~IV 胃癌において良性疾患におけるよりも有意に ($p < 0.01$) 高かった。血清 CEA 値ではいずれの群の間にも有意差はみられなかった (表 1)。

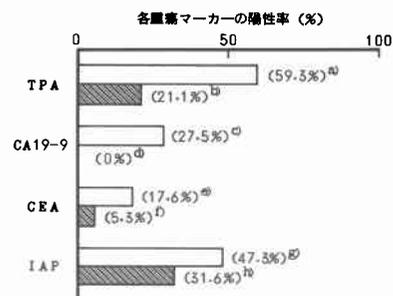
次に, 胃癌における TPA, CA19-9, CEA および IAP 値それぞれの相互の関連性をみると, TPA と IAP 値との間には, 相関係数 $r = 0.247$ ($p < 0.02$) で統計学的に弱い相関関係が, CA19-9 と CEA 値との間には, $r = 0.743$ ($p < 0.001$) で比較的強い相関関係が認められ

表 1 胃癌患者における進行度別の血清 TPA, CA19-9, CEA, IAP 値

	胃・十二指腸 良性疾患 (n=19)	切 除 胃 癌 stage I~II (n=35)	stage III~IV (n=36)	非切除または 再発胃癌 (n=20)
TPA (U/l)	98 ± 29 ^{a)}	105 ± 31 ^{b)}	163 ± 104 ^{c)}	253 ± 158 ^{d)}
CA19-9 (U/ml)	11 ± 8 ^{e)}	21 ± 41	40 ± 55 ^{f)}	3024 ± 8040
CEA (ng/ml)	1.9 ± 1.5	2.0 ± 1.4	11.8 ± 44.2	152.4 ± 459.0
IAP (μg/ml)	411 ± 174 ^{g)}	405 ± 153 ^{h)}	546 ± 230 ⁱ⁾	803 ± 388 ^{j)}

a)~c), b)~d), e)~f), h)~i); $p < 0.01$, c)~d), g)~i); $p < 0.05$
a)~d), b)~d), g)~j), h)~j); $p < 0.001$, i)~j); $p < 0.02$

図 1 胃癌患者 (□) と胃十二指腸良性疾患患者 (▨) における TPA, CA19-9, CEA, IAP の陽性率
a)~d), f)~h); $p < 0.03$, c)~g), d)~h); $p < 0.01$,
a)~b), c)~d), a)~c), a)~e), e)~g); $p < 0.001$



た。しかし, TPA と CA19-9 値, TPA と CEA 値, CA19-9 と IAP 値および CEA と IAP 値の間には相関はみられなかった。

2. 胃癌と胃十二指腸良性疾患における TPA, CA19-9, CEA, IAP の陽性率

胃癌全症例における TPA と IAP の陽性率はそれぞれ 59.3%, 47.3% で, CA19-9 と CEA の陽性率に比べ統計学的に有意に ($p < 0.001$ または $p < 0.01$) 高かった。一方, 良性疾患における CA19-9 と CEA の陽性率はそれぞれ 0%, 5.3% で, CA19-9 陽性率は TPA と IAP の陽性率よりも ($p < 0.03$, $p < 0.01$), CEA 陽性率は IAP 陽性率よりも ($p < 0.03$) 統計学的に有意に低かった。また, TPA と CA19-9 では胃癌における陽性率が良性疾患における陽性率に比べ, 統計学的に有意に ($p < 0.001$) 高かった (図 1)。

3. 胃癌における TPA, CA19-9, CEA, IAP の sensitivity, specificity および diagnostic accuracy

stage I~II, stage III~IV, 非切除・再発胃癌のいずれの群においても, sensitivity は TPA で最も高く, TPA と IAP の sensitivity は CEA の sensitivity より統計学的に有意に高かった (それぞれ stage I~II:

p<0.001, p<0.01, stage III~IV: p<0.001, p<0.02, 非切除・再発:ともにp<0.001). また, 非切除・再発胃癌では, TPA と IAP の sensitivity が CA19-9 の sensitivity より有意に (p<0.001, p<0.01) 高かった. 一方, CA19-9 の specificity は100%で最も高く, TPA と IAP の specificity (それぞれ78.9%, 68.4%) に比較し統計学的に有意に (p<0.03, p<0.01) 高かった. CEA の specificity は94.7%であった. stage I~II 胃癌における diagnostic accuracy は TPA と CA19-9 で高かったが, 50%未満にすぎなかった. stage III~IV 胃癌における diagnostic accuracy は TPA で69.1%, CA19-9 と IAP で52.7%, CEA で45.5%であり, TPA において CEA におけるよりも有意に (p<0.02) 高かった. 非切除・再発胃癌における diagnostic accuracy はさらに高く, TPA で89.7%, IAP で79.5%, CA19-9 で74.4%, CEA で66.7%であり, stage III~IV 胃癌におけると同様に, TPA において CEA におけるよりも有意に (p<0.02) 高かった (表2).

4. 胃癌における TPA, CA19-9, CEA, IAP の combined assay における sensitivity, specificity, diagnostic accuracy

表2 胃癌患者における TPA, CA19-9, CEA, IAP の sensitivity, specificity および diagnostic accuracy

	Specificity (%)	stage I~II 胃癌 (n=35)		stage III~IV 胃癌 (n=36)		非切除・再発胃癌 (n=20)	
		Sensitivity (%)	Diagnostic accuracy (%)	Sensitivity (%)	Diagnostic accuracy (%)	Sensitivity (%)	Diagnostic accuracy (%)
TPA	78.9 ^{a)}	31.4 ^{a)}	48.1	63.9 ^{b)}	69.1 ^{w)}	100.0 ^{z)}	89.7 ^{y)}
CA19-9	100.0 ^{b)}	14.3	44.4	27.8 ⁱ⁾	52.7	50.0 ^{m)}	74.4
CEA	94.7 ^{c)}	2.9 ^{f)}	35.2	19.4 ^{j)}	45.5 ^{x)}	40.0 ⁿ⁾	66.7 ^{z)}
IAP	68.4 ^{d)}	25.7 ^{e)}	40.7	44.4 ^{k)}	52.7	90.0 ^{o)}	79.5

a)~b), c)~d): p<0.05, j)~k), w)~x), y)~z): p<0.02, b)~d), f)~g), m)~o): p<0.01
e)~f), h)~i), h)~j), l)~m), l)~n), n)~o): p<0.001

表3 胃癌患者における TPA, CA19-9, CEA, IAP の combined assay における sensitivity, specificity, diagnostic accuracy

	Specificity (%)	stage I~II 胃癌 (n=35)		stage III~IV 胃癌 (n=36)		非切除・再発胃癌 (n=20)	
		Sensitivity (%)	Diagnostic accuracy (%)	Sensitivity (%)	Diagnostic accuracy (%)	Sensitivity (%)	Diagnostic accuracy (%)
TPA and/or CA19-9	78.9	40.0	53.7	72.2	74.5	100.0	89.7
TPA and/or CEA	78.9	31.4	48.1	66.7	70.9	100.0	89.7
TPA and/or IAP	57.9	48.6	51.9	69.4	65.5	100.0	79.5
CA19-9 and/or CEA	94.7	17.1	44.4	36.1	56.4	60.0	76.9
CA19-9 and/or IAP	68.4	37.1	48.1	55.6	60.0	95.0	82.1
CEA and/or IAP	68.4	25.7	40.7	50.0	56.4	95.0	82.1

各種瘍マーカーのいずれの組み合わせにおいても, sensitivity は単独時のそれより低くなり, specificity は逆に単独時のそれより高くなった. TPA and/or CA19-9 の diagnostic accuracy は, stage I~II 胃癌では53.7%, stage III~IV 胃癌では74.5%で最も優れ, それぞれ TPA 単独の diagnostic accuracy よりも高かった. 非切除・再発胃癌では TPA and/or CA19-9 と TPA and/or CEA が89.7%で最も高かったが, TPA 単独の diagnostic accuracy と同じ値であった (表3).

考 察

CEA は, 1965年 Gold ら¹⁵⁾により大腸癌組織より抽出された糖蛋白で, 大腸癌, 膵癌に陽性率の高い腫瘍マーカーとして臨床的に最も広く用いられている⁷⁾⁸⁾. IAP は, 1977年石田ら¹⁰⁾により発見された免疫抑制作用をもつ酸性蛋白で, 担癌宿主の免疫能を反映する腫瘍マーカーとして有用とされている¹¹⁾. TPA は, 1957年 Björklund ら¹⁶⁾によって癌細胞膜の不溶性分画より抽出された polypeptide で, 免疫学的組織染色により癌細胞の原形質膜や細胞質内小胞体に局在することが確認されている²⁾. 臓器特異性はなく, 各癌腫で70~80%の高い陽性率が報告されている¹³⁾. CA19-9 は, 1979年 Koprowski ら¹⁷⁾によって細胞融合技術を用いて作成されたモノクローナル抗体 (1116NS19-9) により認識される糖鎖抗原で, 血液型物質 Lewis^a のシアル酸誘導体であることが明らかにされている¹⁸⁾. 膵癌, 胆道癌において sensitivity と specificity の高い腫瘍マーカーとされている.

胃癌における各種瘍マーカーの陽性率すなわち sensitivity をみると, CEA では23.4~42.3%⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾, IAP では52.4~68.9%⁴⁾⁶⁾¹¹⁾, TPA では58.7~76.9%³⁾⁴⁾¹⁴⁾¹⁹⁾, CA 19-9では25.0~67.0%⁴⁾⁶⁾と報告されている. 今回の検討でも同様の結果が得られ, sensitivity の点からは TPA が最も優れていた. この傾向は stage I~II または III~IV の切除胃癌においても認められた.

一般に, 良性疾患における陽性率が低いほど, その腫瘍マーカーの specificity は高くなる. 消化器良性疾患における各種瘍マーカーの陽性率をみると, CEA では12.5%~23.1%³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾, IAP では15.2%~50.0%⁶⁾¹⁰⁾, TPA では15.3%~39.3%³⁾⁴⁾¹⁴⁾¹⁹⁾, CA19-9では1.5~5.3%⁵⁾⁶⁾と報告されている. TPA と IAP では炎症によっても血清値が増加することが指摘されており¹⁰⁾¹⁴⁾, これらの陽性例ではこの特性を十分加味して

血清値を評価すべきであると思われる。今回の検討でも同様の結果が得られ、specificity の点からは CA19-9 が最も優れていた。

腫瘍マーカーの sensitivity と specificity は cut off 値の高低により相反的に変動する。すなわち、cut off 値を上げると specificity は高くなるが、sensitivity が低下し、逆に cut off 値を下げると sensitivity は高くなるが、specificity が低下する結果となる。したがって、腫瘍マーカーの診断能を評価する場合には、sensitivity と specificity の両面からの検討が必要である。この目的で predictive value²⁰⁾ や diagnostic accuracy¹²⁾ が sensitivity と specificity から算出され、用いられている。しかし、胃癌に対する腫瘍マーカーでは、このような検討はほとんど行われていない。各種腫瘍マーカーの diagnostic accuracy は、stage I~II, stage III~IV, 非切除・再発胃癌のいずれの群においても、TPA で最も高かった。しかし、stage I~II 胃癌では、TPA の diagnostic accuracy は50%未満にすぎず、その血清値と良性疾患における血清値との間に差が認められなかったことより、TPA の測定は stage I~II 胃癌の診断には寄与しえないと思われた。一方、stage III~IV 胃癌では、TPA の diagnostic accuracy は CEA の diagnostic accuracy よりも有意に高く、その血清値も良性疾患における血清値より有意に高かったことから、stage III~IV 胃癌の診断、すなわち胃癌の進行度判定における TPA の測定意義は高いと考えられた。また、非切除・再発胃癌では TPA と IAP の diagnostic accuracy は極めて高く、さらにそれぞれの血清値は stage III~IV 胃癌におけるそれぞれの血清値より有意に高かった。したがって、TPA と IAP の測定は、進行度判定のみならず切除可能性の判定あるいは再発の発見にも有用であろうと思われた。

以上より、TPA は sensitivity に、CA19-9 は specificity に優れており、この両者が従来より評価されている CEA や IAP と同等、あるいはそれ以上の価値をもつ腫瘍マーカーになりうる可能性が示唆された。

まとめ

胃癌91例と胃十二指腸良性疾患19例の計110例において、TPA, CA19-9, CEA, IAP の4種の腫瘍マーカーを同一血清にて測定し、それぞれの sensitivity, specificity, diagnostic accuracy を胃癌の進行度別に比較検討した。

1. TPA と CA19-9 の陽性率は胃癌において良性疾

患におけるよりも有意に ($p < 0.01$) 高かった。

2. stage I~II, stage III~IV, 非切除・再発胃癌のいずれの群においても TPA の sensitivity が最も高く、CEA の sensitivity より有意に ($p < 0.001$) 高かった。

3. specificity は CA19-9 で最も高く、TPA と IAP におけるよりも有意に ($p < 0.03, p < 0.01$) 高かった。

4. stage I~II 胃癌ではいずれの腫瘍マーカーの diagnostic accuracy も50%未満であった。

5. stage III~IV および非切除・再発胃癌では TPA の diagnostic accuracy は、それぞれ67.2%, 83.3% で、CEA の diagnostic accuracy より有意に ($p < 0.02$) 高かった。

6. combined assay では TPA と CA19-9 の組み合わせが最も優れていた。

以上より、sensitivity に優れた TPA と specificity に優れた CA19-9 が胃癌に対しても有用な腫瘍マーカーになりうる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Menendez-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky CM et al: A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. Clin Chem 24: 868-872, 1978
- 2) Björklund V, Björklund B, Christian W et al: Immunohistological localization of tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer. Acta Microbiol Immunol Scand Sect A 90: 471-476, 1982
- 3) Wagner W, Husemann B, Becker H et al: Tissue polypeptide antigen—A new tumor marker?. Aust N Z J Surg 52: 41-43, 1982
- 4) 小川健治, 成高義彦, 湖山信篤ほか: 胃癌・大腸癌における腫瘍マーカーの臨床的有用性について—外科的立場から TPA, CEA を中心に—. 癌の臨 31: 638-647, 1985
- 5) Del Villano BB, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for a monoclonal antinody-defined tumor marker. CA19-9. J Clin Chem 29: 549-552, 1983
- 6) 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
- 7) 鳥塚莞爾, 石川演美, 浜本 研ほか: CEA の基礎と臨床—がん診断への応用 (内科より). 癌と化療 4: 231-244, 1977
- 8) Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T et al:

- Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. : II. Stomach cancer. *Br J Cancer* 45 : 718—727, 1982
- 9) 尾崎行男, 水沢清昭, 木村 修ほか: 胃癌と carcinoembryonic antigen (CEA). *外科診療* 25 : 189—192, 1983
 - 10) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. *医のあゆみ* 115 : 423—433, 1980
 - 11) Shimizu N, Yamane T, Hamazoe R et al: Immunosuppressive acidic protein (IAP) in gastric cancer patients. *Jpn J Surg* 13 : 312—316, 1983
 - 12) Fabris C, Farini R, Del Favero G et al: Combined evaluation of serum ribonuclease and ferritin: Any advantages in pancreatic cancer diagnosis?. *Oncology* 41 : 393—395, 1984
 - 13) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 第11版, 東京, 金原出版, 1985
 - 14) 金内雅夫, 澤井冬樹, 平山俊英ほか: Tissue polypeptide antigen (TPA) に関する臨床的研究—上部消化管良性疾患ならびに胃癌における検討—. *癌の臨* 31 : 1367—1371, 1985
 - 15) Gold P, Friedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122 : 467—481, 1965
 - 16) Björklund B, Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10 : 153—184, 1957
 - 17) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 5 : 957—972, 1979
 - 18) Magnani JL, Manfred B, Brockhaus M et al: A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lact-N-fucopentaose II. *J Biol Chem* 257 : 14365—14369, 1982
 - 19) 成高義彦: 胃癌患者の血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) に関する臨床的研究. *日臨外医学会誌* 45 : 1229—1243, 1984
 - 20) Kuusela P, Jalanko H, Roberts P et al: Comparison of CA19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 49 : 135—139, 1984