

## 《ノート》

# 消化器系疾患における血中 CA 19-9 値

—基礎的・臨床的検討—

Evaluation of Serum CA 19-9 in Digestive Diseases  
—Fundamental and Clinical Studies—

真坂美智子\* 玉腰 勝敏\* 金井 弘一\* 吉見 輝也\*

Michiko MASAKA, Katsutoshi TAMAKOSHI, Kohichi KANAI and Teruya YOSHIMI

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine,  
Handacho, Hamamatsu, Shizuoka

## I. はじめに

carbohydrate antigen (以下 CA 19-9) は Koprowski らによって発見された消化器系癌のマーカーの一種である<sup>1)</sup>。かれらは、ヒト大腸癌免疫マウス脾細胞とマウス骨髓細胞の hybridoma を作成し、得られた monoclonal antibody の 1 つ 1116 NS 19-9 の抗原が sialylated lacto-N-fucopentaos II であることを明らかにし、これを CA 19-9 と命名した<sup>2)</sup>。CA 19-9 の測定系は、1983 年 Villano らによってキット化され<sup>3)</sup>、肺癌に高い陽性率を示すことが報告されている。

今回、CA 19-9 測定用キットについて検討する機会を得たので、その結果を報告する。

## II. 検討事項

CA 19-9 測定用キットは、(株)ミドリ十字より提供を受けた。基礎的検討事項として、反応時間、再現性、希釈試験および回収率などを、また、臨床的意義については、健常成人、良性肝疾患患者

および悪性腫瘍患者の血中 CA 19-9 を測定した。

## III. 測定方法

本法は、モノクローナル抗体を試験管内の“風車”状のプラスチック板に固相化した、いわゆるエルザ・チューブで非競合反応によって血中 CA 19-9 を測定する。

キットは次の試薬より構成されており、1 キット 96 テスト・チューブよりなる。

- (1)  $^{125}\text{I}$ -CA 19-9 抗体 (10  $\mu\text{Ci}$  以下)
- (2) 標準 CA 19-9 液 (5.5, 15, 30, 60, 120 U/ml の 5 水準)
- (3) エルザ・チューブ
- (4) コントロール血清
- (5) クエン酸-EDTA 緩衝液
- (6) 希釈液

測定には、血清 (標準液) 0.1 ml を用い、クエン酸緩衝液 0.2 ml を加え、37°C にて一次反応を行う。洗浄後、 $^{125}\text{I}$ -CA 19-9 液を 0.3 ml 加え、室温にて、2 次反応を行い、終了後洗浄し放射能を計測する。添加総放射活性に対する各標準液の放射能の比率 (B/T%) を求め、グラフを作成した後、未知検体の濃度を求める。

**Key words:** Tumor marker, CA 19-9, Pancreatic Cancer, Bile duct Cancer.

\* 浜松医科大学第二内科

受付: 59 年 6 月 28 日

最終稿受付: 59 年 8 月 7 日

別刷請求先: 浜松市半田町 3600 (☎ 431-31)

浜松医科大学第二内科

真坂 美智子

## IV. 結 果

### 1. 反応時間についての検討

まず一次反応時間の標準曲線に及ぼす影響について検討を加えた。 $^{125}\text{I}\cdot\text{CA 19-9}$ 添加後の反応時間(二次反応時間)は20時間とした。一次反応時間の延長とともに、高濃度側の検体の結合率の上昇が著しく、したがって最高濃度と最低濃度の結合率の差( $B_{120}-B_{5.5}/T\%$ )が大きくなる傾向にあった。自家製プール血清(S-1)とキット添付のコントロール血清(S-2)の測定値も一次反応時間が長いほど高値となる傾向にあった。以後の測定では、コントロール血清の測定値が表示値に近似している3時間を一次反応時間とした(Fig. 1)。次いで、 $^{125}\text{I}\cdot\text{CA 19-9}$ 添加後の反応時間について検討したが、ほぼ20時間で平行に達していたため、以後反応時間を20時間とした。

### 2. 再現性

S-1およびS-2の再現性についてTable 1のような結果を得た。8回測定の同時再現性は10.7~3.7%であり、ロットの異なる5回測定時の測定間変動は15.4~4.4%であった。

### 3. 希釈試験

キット添付の希釈液を用いてCA 19-9高値血

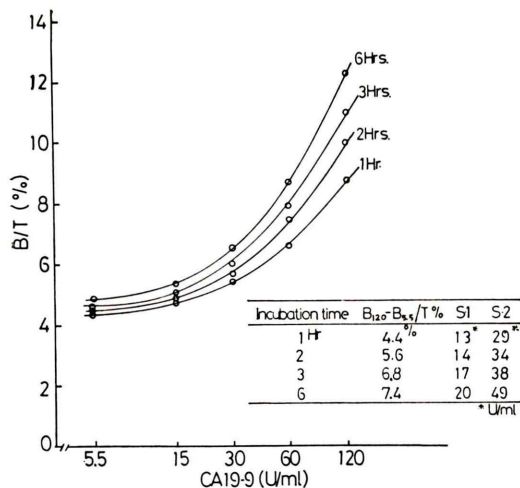


Fig. 1 Influence of incubation time on standard curves and on the normal pooled serum (S-1) or control serum (S-2).

清を倍々希釈したのち測定し、その直線性について検討した。Fig. 2に明かなように、希釈に用いた液の測定値10 U/mlに収束する直線性を示し、良好な成績であった。

### 4. 回収試験

CA 19-9値が低値の患者血清を集めてプール血清を作成し、キット添付の標準液をプール血清の1/10容添加して、その回収率を算出した。その結果をTable 2に示したが、平均回収率104.6%と満足すべき成績であった。

### 5. 健常成人の血中CA 19-9値について

健常成人54例について、血中CA 19-9値を測

Table 1 Precision and reproducibility of samples from normal subjects (S-1) and control serum (S-2)

(a) Within assay			(b) Between assay		
No.	S-1 U/ml	S-2 U/ml	No.	S-1 U/ml	S-2 U/ml
1	13.3	39.0	1	12.1	36.9
2	12.6	37.2	2	13.1	40.6
3	13.6	34.7	3	13.5	40.3
4	10.0	38.3	4	16.2	36.6
5	15.4	38.8	5	18.2	37.7
6	13.2	36.5	$\bar{X}$	14.6	38.4
7	13.1	38.9	SD	2.25	1.70
8	13.2	38.3	CV(%)	15.4	4.4
$\bar{X}$	13.1	37.7			
SD	1.39	1.40			
CV(%)	10.6	3.7			

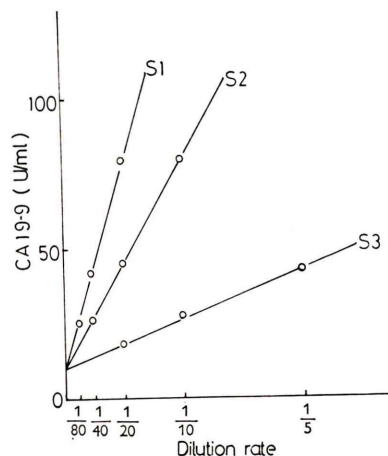


Fig. 2 Dilution curve of high CA 19-9 sera.

**Table 2** Recovery test of added CA19-9 in normal pooled sera

Added (U)	Measured (U/ml)	Found (U/ml)	Recovery (%)
0	8.1 8.0 (7.3±1.1)* 5.7	—	—
6	13.0 13.8 13.7	5.7 6.5 6.4	95.0 108.3 106.4
12	20.8 19.7 19.5	13.5 12.4 12.2	112.5 103.3 101.7

\* (mean±S.D.)

定したところ、5.5 U/ml 以下から 16.4 U/ml まで分布していたが、54例中 30例が 5.5 U/ml 以下であった。5.5 U/ml 以上に検出された例の血中 CA 19-9 値の平均は  $7.9 \pm 2.71$  ( $X \pm 1$  SD) U/ml であった (Fig. 3)。

#### 6. 各種疾患患者の血中 CA 19-9 値について

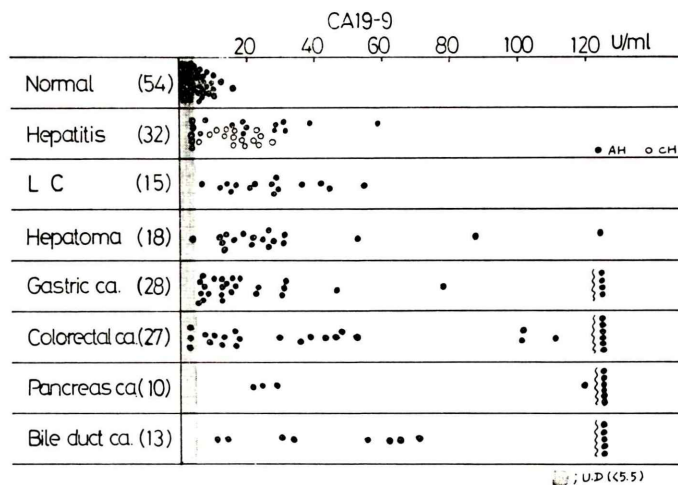
急性肝炎13例、慢性肝炎19例、肝硬変15例、計47例の良性肝疾患と膵癌10例、胆管癌13例、肝細胞癌18例、胃癌28例および大腸癌27例の計96例の悪性腫瘍を測定対象とした。Villano らの報告をもとに、37 U/ml 以上に検出された症例を陽性とする、良性肝疾患の陽性率は 10.6%、5 例であ

り、内訳は急性肝炎 2 例、肝硬変 3 例であり、測定値は 38.4 U/ml～58.8 U/ml の間に分布していた (Fig. 3)。これら陽性例の血中 CA 19-9 値と総ビリルビン値、アルカリフォスファターゼ活性、GOT、GPT 値との間に明らかな相互関係は見出されなかった。悪性腫瘍の陽性率は、膵癌70%、胆管癌 69.2%、大腸癌 51.9%、胃癌 25.0%そして肝細胞癌 5.6% であり、平均陽性率は 39.3%であった (Table 3)。特徴的なことは、膵癌の陽性例の 7 例中 6 例、胆管癌の陽性例の約半数が 120 U/ml 以上の著しい高値を呈したことである。また、胆管癌では総ビリルビン値の高い症例が多かったが、血中 CA 19-9 値と総ビリルビン値の間に相関関係は認められなかった。

大腸癌 2 例の手術前後の血中 CA 19-9 および CEA を測定したところ、2 症例とも術後有意に低下していた (Fig. 4)。

#### 7. 各腫瘍マーカーと CA 19-9

血中 CA 19-9 値を測定した症例の内、AFP、CEA、TPA が測定可能であった症例について各マーカーの陽性率を比較検討した。各マーカーのカット・オフ値は、TPA 120 U/ml、AFP 20 ng/ml、CEA 5 ng/ml とし、それ以上に検出された症例を陽性とした。Table 3 に各疾患の陽性率を示したが、良性肝疾患では TPA の陽性率が最も高く



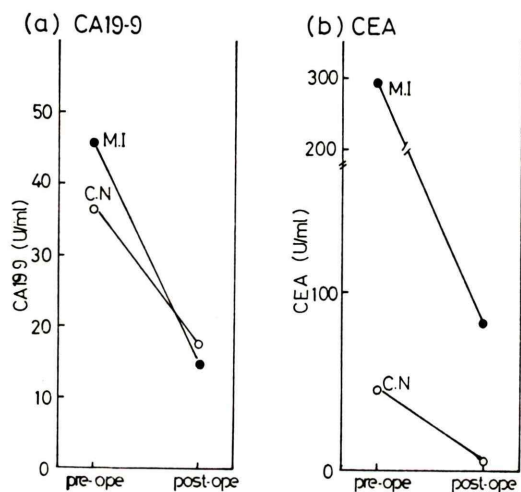
**Fig. 3** Serum CA 19-9 levels in normal subjects and patients with various carcinoma.



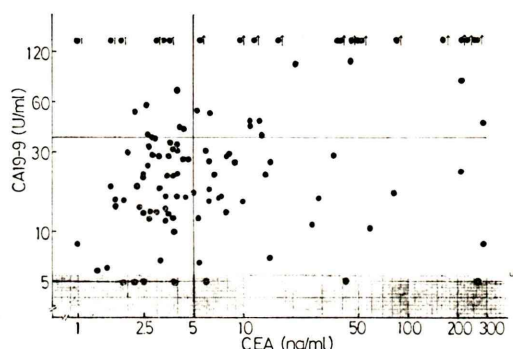
**Table 3** Incidence of various tumor marker in non-malignant hepatic diseases and carcinoma of digestive tract

	AFP	CEA	CA 19-9	TPA
Non malignant hepatic disease	13/47 (27.7)	5/31 (16.1)	5/47 (10.6)	30/47 ( 63.8)
Hepatoma	15/18 (83.3)	4/14 (28.6)	3/18 ( 5.6)	15/18 ( 83.3)
Gastric ca.	—	18/28 (64.3)	7/28 (25.0)	10/27 ( 37.0)
Colorectal ca.	—	19/27 (70.4)	14/27 (51.9)	9/18 ( 50.0)
Pancreatic ca.	—	4/9 (44.4)	7/10 (70.0)	10/10 (100 )
Bile duct ca.	—	6/11 (54.4)	9/13 (69.2)	12/12 (100 )

( ): percentage

**Fig. 4** Changes of serum CA 19-9 and CEA before and after operation in patients with colorectal carcinoma.

63.8%に及んだが、CA 19-9では10.6%に留まった。各マーカーの疑陽性率はTPA>AFP>CEA>CA 19-9の順であった。肝細胞癌ではTPAとAFPの陽性率は同程度(83.3%)でありCEAで28.6%、CA 19-9で5.6%であった。胃癌および大腸癌ではCEAの陽性率が最も高率であったが、大腸癌では、CEA>CA19-9>TPAであるのに比して、胃癌ではCEA>TPA>CA 19-9の順に陽性率が高くなっていた。CEAとCA 19-9が測定可能であった症例102例について、双方の測定値に相関性はほとんど認められなかった( $r=0.2291$ , Fig. 5)。またCEAは陰性でCA 19-9が陽性と検出された症例は12例で、その内訳は大腸癌、膵癌各2例、胆管癌3例、胃癌1例および良性肝疾患

**Fig. 5** Correlation between serum CA 19-9 and CEA.**Table 4** Correlation between CA 19-9 levels and GOT, GPT, total bilirubin, various tumor markers

Parameter	Correlation coefficient	Cases
GOT	0.1365	33
GPT	-0.1105	33
T. Bilirubin	-0.0007	29
AFP	-0.1230	66
CEA	0.2291	102
TPA	0.3500	134

4例であった。CA 19-9値とAFP値の間には $r=-0.1230$ の、TPAとの間には0.350の相関性が認められた(Table 4)。また血中CA 19-9値とGOT、GPTおよび総ビリルビン値の間にも相関性は認められなかった(Table 4)。

## V. 考 察

今回検討したCA 19-9測定用キットは、サンドイッチ法に基づくラジオイムノアッセイである。測定系にモノクローナル抗体を使用しているため、

従来の測定系に比してやや結合性が弱いという難点が認められた。再現性については、低濃度側の濃度領域で変動係数がやや大きいと思われたが、カット・オフ値付近の濃度領域では良好な成績であり臨床問題になることはすくないと思われた。また希釈試験や回収試験の成績からも十分に信頼できる検査法と思われた。臨床的にも本測定系に用いられている抗体は、大腸癌および膵癌の細胞に対して強い親和性を示し、しかもその結合性は、精製 CEA に阻害されないことから、膵癌や大腸癌に特異性の高い新しいマーカーとして期待されている<sup>3,4)</sup>。われわれの成績でも、CA 19-9は膵癌、胆管癌および大腸癌に高い陽性率を示した。また特徴的なことは膵癌、胆管癌の陽性例の多くが120 U/ml 以上の著しい高値を呈したことであり、従来の腫瘍マーカー、例えば CEA、フェリチンなどと比較してきわだった相違が見出されたことである。

現在もっともよく用いられている腫瘍マーカーの1つであるCEAは、膵癌における陽性率が高いという報告が多い<sup>5,6)</sup>が、症例の多くは末期癌であること<sup>5)</sup>、また CEA は悪性腫瘍のみならず種々の良性疾患でも高値をとることがよく知られており、特異性や感度の点で問題が指摘されている。ここ2、3年の間に注目をあびた Tissue Polypeptide Antigen (TPA) は悪性腫瘍の陽性率が高いが、同時に良性肝疾患をはじめとする良性疾患における陽性率も高いことが難点と考えられている<sup>7)</sup>。

膵癌および肝管癌症例における CA 19-9、CEA、TPA の検出率を比較した場合、CEA で陰性であった症例の半数は CA 19-9 陽性であり、TPA は全例に陽性となった。したがって感度の点では TPA がもっとも高いことを示唆するものと思われるが、前述したように、膵癌や胆管癌症例の CA 19-9 値の多くは 120 U/ml 以上の著しい高値を呈する点を考慮に入れた場合、従来のマーカーに比して“臓器特異性”の高いマーカーと考えられた。さらに、大腸癌症例においても手術後、明らかに CA 19-9 値の低下現象が認められたことから、これら癌患者の経過観察のよい指標となるものと思われる。

近年の Biotechnology の進歩は、特異性の高い抗体の作製を可能にしたが、今後 CA 19-9 と同様に臓器特異性の高い抗体が得られる可能を示しているとも考えられる。特に細胞にある糖鎖部分が癌化に伴って変化するという報告もあり、糖鎖抗体(原)はこれから期待される腫瘍マーカーとなり得るだろう。

## VI. 結 語

CA 19-9 測定用キットに関する基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 再現性、希釈試験、回収試験等の基礎的検討の成績は良好であり、信頼性の高い測定法であると思われた。
2. 54例の健常成人の内30例は 5.5 U/ml 以下であった。
3. 37 U/ml 以上を陽性とした場合、良性肝疾患では10.6%、悪性腫瘍では 39.3% の陽性率を示したが、内でも膵癌、胆管癌で高く肝細胞癌で低かった。
4. CA 19-9 値と CEA、TPA の間に相関性は見出されなかった。

## 文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma. *Somat Cell Gen* 5: 957-972, 1979
- 2) Magnani JL, Nilsson B, 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
- 3) Del Villano BC, Brennan S, Brock P, et al: Radioimmunoassay for monoclonal antibody defined tumor marker, CA19-9. *Clin Chem* 29: 549-552, 1983
- 4) 有吉 寛, 桑原 寛, 須知泰山, 他: 糖鎖抗原 CA19-9, 新しい消化器癌関連抗原. *医学のあゆみ* 125: 918-920, 1983
- 5) 真坂美智子, 吉見輝也: 二抗体法による CEA 測定 *Biomedical J* 4: 663-670, 1980
- 6) 長田篤雄: ビーズ固相法 CEA ラジオイムノアッセイの基礎検討. *核医学* 20: 1377-1386, 1983
- 7) 真坂美智子, 吉見輝也: TPA (Tissue polypeptide antigen) の基礎的・臨床的検討. *RADIOISOTOPES* 32: 633-636, 1983