

《ノート》

悪性腫瘍患者の血清中 CA 19-9, ならびに CA 125 の測定とその臨床的意義

—CEA との対比—

The Clinical Evaluation of Serum CA 19-9 and CA 125 Levels
in Patients with Malignant Tumors
—Comparison with Serum CEA Levels—

三橋 紀夫* 新部 英男* 山川 通隆* 杉山 純夫*
見供 修* 加藤 真吾* 永井 輝夫*

Norio MITSUHASHI, Hideo NIIBE, Michitaka YAMAKAWA, Sumio SUGIYAMA,
Osamu MITOMO, Shingo KATOH and Teruo NAGAI

Department of Radiology, Gunma University School of Medicine

I. はじめに

糖鎖抗原 (Carbohydrate Antigen) CA 19-9 は、1979 年に Koprowski らによって報告¹⁾され、消化器癌に高い特異性を有する腫瘍マーカーとして最近注目されてきた²⁾。CA 19-9 はヒト結腸・直腸癌由来の培養株 SW1116 によって免疫されたマウス脾細胞の hybridoma から選択されたモノクローナル抗体によって認識される腫瘍抗原であり、抗原決定基はシアリ化・ラクト-N-フコペンタース II (sialylated lacto-N-fucopentaose II) として同定されている³⁾。

一方、1980 年 Bast ら⁴⁾により、ヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌の腹水細胞培養系 OVCA 433 と BALB/c マウスを用い、上皮性卵巣癌に対する新しいモノクローナル抗体 (OC 125) が作製され、この抗体によって認識される抗原 CA 125 は、上皮性卵巣

癌の新しい腫瘍マーカーとして注目されている⁵⁾。

今回、著者らは、当科で放射線治療を施行した各種悪性腫瘍患者を対象として、血清 CA 19-9 ならびに CA 125 の測定を同一検体を用いて行い、臨床的有用性について検討するとともに、すでに当科でルーチンの検査として測定している癌胎児性抗原 (CEA)^{6,7)}を加えた 3 種の腫瘍マーカー間の相関についても検討を試み、2, 3 の興味ある知見をえたので報告する。

II. 対象ならびに方法

対象は昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 2 月までの 9 か月間に当科を受診した患者のうち悪性腫瘍患者 268 例、良性疾患患者 10 例の計 278 例であり、のべ 489 検体について血清 CA 19-9, CA 125 ならびに CEA の測定を行った。

悪性腫瘍患者の内訳は Table 1 に示すごとくであり、肺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫、食道癌の大部分は新鮮症例であったが、乳癌では術後あるいは再発症例が、子宮頸癌では放射線治療後の経

Key words: Tumor marker, CA 19-9, CA 125, CEA.

* 群馬大学医学部放射線医学教室

受付: 60 年 5 月 20 日

最終稿受付: 60 年 8 月 8 日

別刷請求先: 前橋市昭和町 3-39-22 (☎ 371)

群馬大学医学部放射線医学教室

三橋 紀夫

過観察中の症例が多く含まれていた。なお、放射線治療患者の腫瘍マーカーの測定は原則として治療開始時とした。

血清 CA 19-9 ならびに CA 125 は、トーレ・フジバイオニクス株式会社より提供されたセントコア社製の CA 19-9 RIA キットならびに CA 125 RIA キットを用い固相法ラジオイムノアッセイ法によって測定した。また、血清 CEA の測定にはダイナボット社製の CEA RIA キットを用いた。

本研究における基準値 (cut off 値) は諸家の報告^{5,6,8)}と同じく、CA 19-9: 37 U/ml, CA 125: 35 U/ml, CEA: 2.5 ng/ml とした。

III. 結 果

1. 悪性腫瘍患者の血清 CA 19-9, CA 125 ならびに CEA 陽性率

悪性腫瘍患者の初回測定時の血清 CA 19-9, CA 125 ならびに CEA の陽性率は Table 1 に示すごとく、それぞれ 15%, 23%, 32% であり、CEA で陽性率が最も高かった。

CA 19-9 について疾患別に比較すると消化器系癌 7 名 (肝癌 3 名, 胃癌 2 名, 膵癌 1 名, 直腸癌 1 名) の陽性率が 71% と最も高く、食道癌 27%, 肺癌 23% がこれにつぐ高い陽性率を示した。cut off 値を 100 U/ml に引き上げると陽性例は 12 例

(4.5%) のみとなり、肺癌 5 例, 婦人生殖器癌 4 例, 消化器系癌 2 例などであった。最高値を示した症例は肺癌で 442 U/ml であった。

CA 125 では卵巣癌で症例数は少なかったが、陽性率が 50% と最も高く、ついで肺癌が 44% とほぼ同程度の陽性率を示した。cut off 値を 100 U/ml とすると陽性例は 26 例 (10%) となり、肺癌 10 例, 子宮頸癌 4 例, 乳癌 3 例, 食道癌 3 例などであった。500 U/ml 以上の高値を示した例は 5 例で、肺癌 3 例, 子宮頸癌 1 例, 外陰癌 1 例であった。

悪性リンパ腫, 泌尿生殖器癌ならびに脳腫瘍では 3 種の腫瘍マーカーとも陽性率が低く、特に脳腫瘍では CA 19-9, CA 125, CEA とともに 1 例も陽性例が認められなかった。

良性疾患患者では CA 19-9 ならびに CEA で陽性例が 2 例認められたが CA 125 では陽性例は認められなかった。CA 19-9 が陽性を示した症例は肝硬変と心不全の症例であり、また CEA が陽性を示した症例は肝硬変と十二指腸潰瘍の症例であった。

2. 疾患別血清 CA 19-9, CA 125 ならびに CEA 値

症例数の多かった疾患について、さらに詳細に検討を試みた。

(1) 原発性肺癌

原発性肺癌 61 例の内訳は新鮮症例 55 例 (I 期: 10 例, II 期: 6 例, III 期: 21 例, IV 期: 18 例), 再発症例 6 例であった。病期別の陽性率をみると (Fig. 1), CA 125 と CEA では I 期に比して II 期以上の症例で陽性率が高かったが、CA 19-9 では全体の陽性率が 23% と低かったこともあり、病期間に明らかな陽性率の差異は認められなかった。

組織診の決定した III, IV 期症例 35 例 (類表皮癌: 14 例, 腺癌: 12 例, 大細胞癌: 6 例, 小細胞癌: 3 例) について、組織型別に陽性率を比較すると、いずれも腺癌で陽性率が類表皮癌に比して高く、とくに CA 125 でその傾向が顕著であった (Fig. 2)。

(2) 乳 癌

乳癌での陽性率は CA 19-9: 2%, CA 125: 13%,

Table 1 CA 19-9, CA 125 and CEA positivity in patients with various tumors

(No. of Pts.)	Positive Ratio		
	CEA	CA 19-9	CA 125
Non- malignancy (10)	20%	20%	0%
Malignant tumor (268)	32%	15%	23%
Lung (61)	54%	23%	44%
Uterine cervix (49)	37	10	24
Breast (45)	29	2	13
Head and neck (28)	11	14	7
Esophagus (22)	32	27	18
Malignant lymphoma (17)	6	6	12
Urogenital organ (11)	9	9	0
Vagina and vulva (8)	50	13	25
Digestive organ (7)	43	71	14
Mediastinum (6)	33	17	50
Brain (6)	0	0	0
Ovary (4)	25	25	50
Others (4)	0	0	25

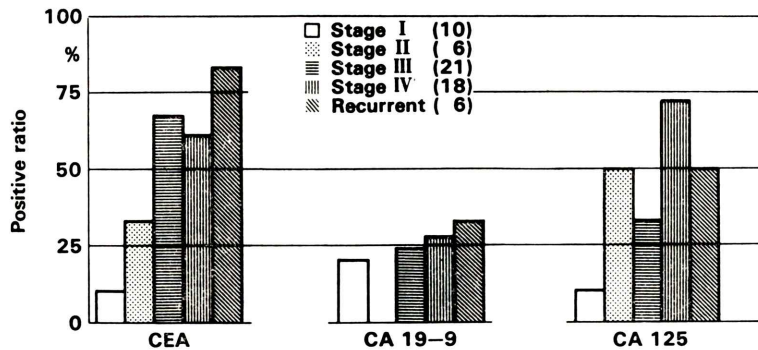


Fig. 1 CA 19-9, CA 125 and CEA positivity in patients with pulmonary cancer by stages.

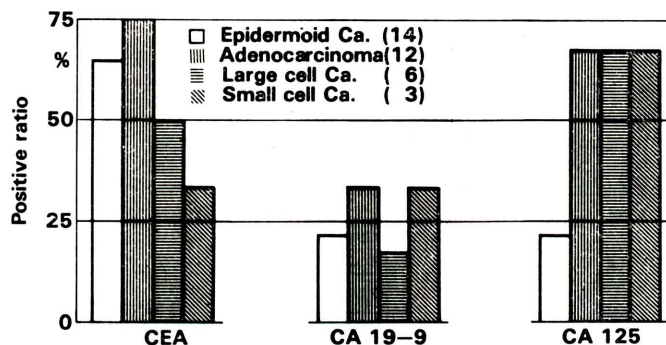


Fig. 2 CA 19-9, CA 125 and CEA positivity in patients with pulmonary cancer by histological types (Stage III, IV).

CEA: 29%と低かったが、多くの症例が術後照射症例であったため全体の陽性率が低下したとも考えられた。そこで測定時に臨床的に腫瘍が認められた症例 (15 例) と、認められなかった症例 (30 例) とに分けて陽性率を比較した。測定時に臨床的に腫瘍が認められた症例では、CA 19-9, CA 125, CEA の陽性率はそれぞれ 7%, 40%, 53% と増加した。さらに、経時的測定を行った結果を加味すると、CA 19-9, CEA ではそれぞれ 1 例が、CA 125 では 2 例が 2 回以降の測定で陽性となり、最終的な陽性率は CA 19-9: 14%, CA 125: 53%, CEA: 60% となった。一方、偽陽性例は CEA では 5 例 (17%) 認められたが、CA 19-9 ならびに CA 125 では 1 例も認められなかった (Table 2)。

(3) 子宮頸癌

測定対象となった 49 例のうち 26 例 (53%) が放射線治療を受け外来で経過観察を行っている症例

Table 2 CA 19-9, CA 125 and CEA positivity in patients with breast cancer

Group (No. of Pts.)	Positive ratio (No. of Pts.)		
	CEA	CA 19-9	CA 125
Tumor (+) (15)	53% (8)	7% (1)	40% (6)
NET* (30)	17% (5)	0% (0)	0% (0)
Total (45)	29% (13)	2% (1)	13% (6)

* No Evidence of Tumor

であったため、乳癌と同様に測定時に臨床的に腫瘍が認められた症例 (23 例) と、認められなかった症例 (26 例) とに分けて陽性率を比較した (Table 3)。いずれの腫瘍マーカーも陽性率は上昇し、CA 19-9 では偽陽性例が認められなかった。また、CA 125 でも偽陽性例は 2 例 (8%) にすぎなかった。

測定時に臨床的に腫瘍が認められた 23 例を新

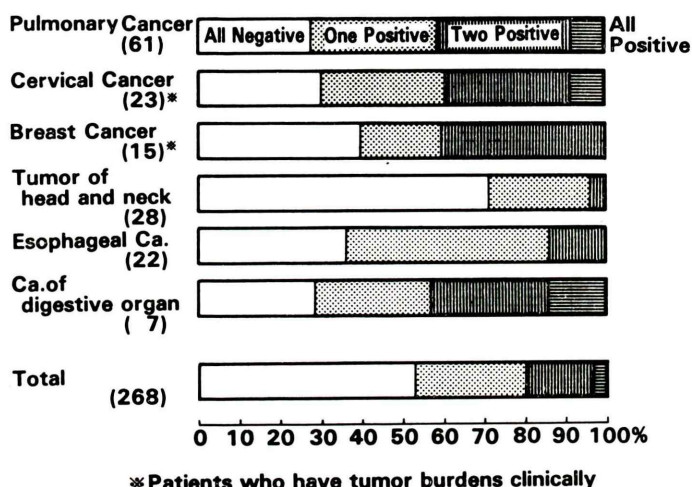
Table 3 CA 19-9, CA 125 and CEA positivity in patients with cervical cancer

Group (No. of Pts.)	Positive ratio (No. of Pts.)		
	CEA	CA 19-9	CA 125
Tumor (+) (23)	52% (12)	21% (5)	43% (10)
NET* (26)	23% (6)	0% (0)	8% (2)
Total (49)	37% (18)	10% (5)	24% (12)

* No Evidence of Tumor

Table 4 CA 19-9, CA 125 and CEA positivity in patients with cervical cancer

Cervical Cancer (No. of Pts.)	Positive ratio (No. of Pts.)		
	CEA	CA 19-9	CA 125
Untreated Cases (10)	50% (5)	10% (1)	30% (3)
Recurrent Cases (13)	54% (7)	31% (4)	54% (7)
Total (23)	52% (12)	21% (5)	43% (10)

**Fig. 3** Number of positive tumor markers in patients with malignant tumors.

鮮症例と再発，転移症例に分けて陽性率を比較すると (Table 4)，腫瘍容積の多いと思われる再発，転移症例で陽性率がいずれの腫瘍マーカーも高かった。

3. 腫瘍マーカー3種の相関

各腫瘍マーカーの相関を検討したが，いずれの腫瘍マーカー間にも明らかな相関は認められなかった。

陽性となった腫瘍マーカーの数を比較すると (Fig. 3)，悪性腫瘍患者全体ではすべて陰性であった症例は 142 例 (53%) を占め，1 つのみ陽性例は 73 例 (27%)，複数の腫瘍マーカーが陽性であった症例は 53 例 (20%) にすぎなかった。疾患別

にみると，全体の陽性率の高かった肺癌，子宮頸癌，消化器癌でもすべての腫瘍マーカーが陰性であった症例が約 30% 存在した。なお子宮頸癌ならびに乳癌では腫瘍が測定時に存在した症例についてのみ図示した。

複数の腫瘍マーカーが陽性を示した症例について，いかなる組み合わせが多いかをみると，CA 125 と CEA の組み合わせが 39 例 (15%) と最も多く，ついで CA 19-9 と CEA の組み合わせが 21 例 (8%) であった。CA 19-9 と CA 125 の組み合わせは 11 例 (4%) にすぎなかった。3 種の腫瘍マーカーとも陽性であった症例は 9 例で，5 例までが肺癌症例であった (Fig. 4)。

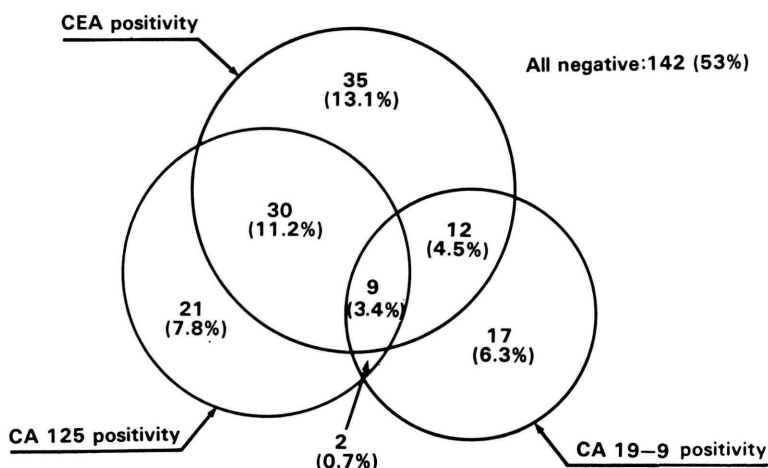


Fig. 4 Combination assay of CA 19-9, CA 125 and CEA in patients with malignant tumors.

IV. 考 案

近年、ラジオイムノアッセイ (RIA) 法の確立などにより各種腫瘍関連抗原の測定が可能となり、広く臨床応用されている。われわれもいままでに CEA^{6,7)}, フェリチン⁹⁾, HCG¹⁰⁾, IAP¹¹⁾ についての報告を行ってきたが、いずれも特異性の点で問題を有するため、臨床応用には限界が存在する。しかし、いまのところ数多く測定されている腫瘍マーカーのなかでは CEA と AFP が最も臨床的有用性が高いとされ、ルーチンの検査法に組み込んでいる施設も多い。

CEA や AFP をはじめいままでの腫瘍マーカーは、癌組織から腫瘍特異抗原を精製する手法を用いて開発されたものであるのに対して、最近注目されている CA 19-9, CA 125 とともにモノクローナル抗体の手法を用いて開発された腫瘍マーカーであるため、特異性にすぐれているとされている。

糖鎖抗原 (Carbohydrate Antigen) CA 19-9 は、1979 年に Koprowski ら¹⁾ により開発されモノクローナル抗体を利用した初めての腫瘍マーカーであり、Del Villano ら⁸⁾ によって RIA の手法を用い大規模な検索が行われ、消化器癌 (膵癌、胆道系癌、肝癌、胃癌、結腸・直腸癌)、肺癌およびあ

る種の新癌性疾患で上昇することが明らかにされている。著者らの今回の検討でも、少数例ながら消化器系癌で陽性率が 71% と最も高かったが、肺癌、子宮頸癌、食道癌でも陽性率が 20% 以上であった。cut off 値を 100 U/ml としても陽性を示した 12 例には肺癌 5 例、婦人生殖器癌 4 例などが含まれており、たとえ cut off 値を引き上げても特異性を上げることはできなかった。しかし、良性疾患患者では 56 U/ml 以上を示した患者は認められなかった。

CA 125 の各種悪性腫瘍における陽性率は本抗原を発見した Bast 自身の報告¹²⁾によると、上皮性卵巣癌 82.8%, 膵癌 58.6%, 結腸・直腸癌 22.5%, 肺癌 32% であり、上皮性卵巣癌で陽性率がきわめて高いものの特異性は乏しいものと考えられるが、葛谷ら¹³⁾ は卵巣癌以外の悪性腫瘍の陽性率は Bast らの報告よりもいずれも低く、CA 125 は卵巣癌に対し非常に高い特異性を有する腫瘍マーカーであると報告している。著者らの結果では卵巣癌以外に肺癌 44%, 子宮頸癌 43%, 乳癌 40% と高陽性率を示した。高見沢らは産婦人科領域の疾患について検索し、子宮頸癌では陽性例が認められなかったと報告¹⁴⁾しているが、今回の測定結果では、陽性率が 43% と高く、陽性値を 100 U/ml 以上と引き上げても陽性者が 4 例認められた。卵

巣腫瘍の組織型別の検討では漿液性嚢胞腺癌で最も陽性率が高いとされているが、Krukenberg's tumor で高値を示すとの報告もあり、高値であった症例では卵巣への転移を有するため CA 125 が上昇した可能性も残るが、今回測定した症例の中には臨床的に卵巣転移を確認しえた症例は認められなかった。

CA 19-9, CA 125, CEA の 3 種の腫瘍マーカーに明らかな相関は認められず、これまでの多くの報告¹⁵⁻¹⁸⁾と一致をみた。しかし CA 19-9 と CEA との間には低い相関があるとの報告¹⁹⁻²²⁾もある。いずれにしてもこの 3 種の腫瘍マーカーはそれぞれ互いに独立したものであると考えられるため、同時に測定することは悪性腫瘍の検出確率を上げることになることは間違いないであろう。しかし、この 3 種の腫瘍マーカーとも、いずれも腺癌系統の癌で陽性率が高い点を考慮するならば^{3,7)}、スクリーニングとして多くの悪性腫瘍を対象とする場合には、全く異なった組織型由来の腫瘍マーカーを^{23,24)}同時測定したほうがさらに検出能は高まるとも考えられる。

V. ま と め

各種悪性腫瘍患者 268 例を対象として、血清 CA 19-9 ならびに CA 125 の測定を同一検体を用いて行い、臨床的有用性について検討するとともに、すでに当科でルーチンの検査として測定している癌胎児性抗原 (CEA) を加えた 3 種の腫瘍マーカー間の相関についても検討した。

1) 悪性腫瘍患者の陽性率は CA 19-9: 15%, CA 125: 23%, CEA: 32% であった。

2) 疾患別陽性率では CA 19-9 では消化器癌 (食道癌を含む) 症例で、CA 125, CEA では、肺癌症例で最も陽性率が高かった。

3) 組織学的に陽性率を比較すると、3 種の腫瘍マーカーとも腺癌で高かった。

4) いずれの腫瘍マーカー間にも測定値には明らかな相関は認められなかった。

5) 複数の腫瘍マーカーを同時測定することは、患者の経済的負担を増すことになるため慎重でな

ければならず、CA 19-9 は消化器癌に、CA 125 は卵巣癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌で優先させて測定すべきと考えられた。

稿を終るにあたり、腫瘍マーカーの測定にご協力頂いた青木典子女史に深謝致します。

本論文の要旨は、第 44 回日本医学放射線学会総会 (鹿児島) において発表した。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genetics* 5: 957-972, 1979
- 2) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z: Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 212: 53-55, 1981
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Bast RC Jr, Klug T, John E St, et al: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 309: 883-887, 1983
- 6) 三橋紀夫, 宮石和夫, 新部英男, 他: 悪性腫瘍患者における血清中癌胎児性抗原——腫瘍発生母組織, 組織型および予後との関係——. *癌の臨床* 24: 309-315, 1977
- 7) 三橋紀夫, 木村 誠, 新部英男, 他: 放射線治療を行った原発性肺癌患者の血清中癌胎児性抗原——組織型および放射線治療効果との関係——. *肺癌* 23: 45-52, 1983
- 8) Del Villano BB, Brennan S, Brock P, et al: Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 29: 549-552, 1983
- 9) 三橋紀夫, 岡崎 篤, 新部英男, 他: 放射線治療を施行した悪性腫瘍患者の血清中フェリチン値測定の臨床的意義. *日癌治* 18: 1798-1805, 1983
- 10) 中野隆史, 三橋紀夫, 新部英男, 他: 放射線治療患者における尿中絨毛性ゴナドトロピン値. *日癌治* 16: 1103, 1981
- 11) 山中巳喜男, 三橋紀夫, 新部英男, 他: 肺癌症例の血清中免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の測定意義に関する検討. *肺癌* 25: 39-44, 1985

- 12) Bast RC Jr, Klug T, John E St, et al: A radioimmunoassay for monitoring patients with epithelial ovarian carcinoma: Comparison of CA 125 and CEA. *Am Soc Clin Oncol* 2: 11, 1983
- 13) 葛谷和夫, 有吉 寛, 桑原正喜, 他: CA 125——卵巣癌の新しい血清腫瘍マーカー——. *医学のあゆみ* 129: 327-329, 1984
- 14) 高見沢裕吉, 稲葉憲之, 岩沢博司, 他: 産婦人科領域における新しい腫瘍 Marker—Cancer Antigen 125. *医学と薬学* 12: 248-257, 1984
- 15) 桑原正喜, 有吉 寛, 須知泰山, 他: CA 19-9 測定の基礎的臨床的検討. *臨床検査* 28: 219-224, 1984
- 16) 大倉久直, 板倉尚子, 向島 達, 他: 新しい消化管腫瘍関連抗原 CA 19-9 のラジオイムノアッセイ. *消化器外科* 7: 221-227, 1984
- 17) 山中桓夫, 北川泰久, 関 秀一, 他: 新しい消化管腫瘍関連糖鎖抗原 CA 19-9 に関する研究 (II) 各種消化器疾患における血清濃度とその臨床的意義. *臨床病理* 32: 785-791, 1984
- 18) 真坂美智子, 玉腰勝敏, 金井弘一, 他: 消化器系疾患における血中 CA 19-9 値——基礎的・臨床的検討——. *核医学* 22: 85-89, 1985
- 19) 登谷大修, 服部 信, 澤武紀雄, 他: モノクローナル抗体を用いた消化器関連抗原 CA 19-9 の測定. *医学のあゆみ* 128: 319-322, 1984
- 20) 吉川敏一, 西田康一, 谷川真理, 他: 各種消化器癌における糖鎖抗原 CA 19-9 の検討——種々の腫瘍マーカーとの比較——. *医学のあゆみ* 128: 373-375, 1984
- 21) 外山久太郎, 野登 誠, 坂口哲章, 他: CA 19-9 の測定と臨床的意義. *癌の臨床* 31: 293-298, 1985
- 22) 阪原晴海, 遠藤啓吾, 中島言子, 他: 肺癌マーカーとしての CA 19-9 の臨床的有用性: CEA, エステラーゼ 1 と比較して. *核医学* 22: 115-118, 1985
- 23) Bjorklung B, Bjorklung 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
- 24) Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 40: 1621-1628, 1977