

《ノート》

膵癌に関する Pancreatic oncofetal antigen (POA) 測定の基礎的臨床的検討

Fundamental and Clinical Evaluation of IRMA for Serum Pancreatic Oncofetal Antigen (POA) in Pancreatic Cancer

本庄 恭補* 平野 史倫* 坂井 紀夫* 上原総一郎*
平山 亮夫* 中村 孝行** 伊原 健一** 田中 弘志**

Kyosuke HONJO*, Fuminori HIRANO*, Norio SAKAI*, Soichiro UEHARA*,
Akio HIRAYAMA*, Takayuki NAKAMURA**, Kenichi IHARA**
and Hiroshi TANAKA**

*Department of Internal Medicine, **Department of Radiology, Tonan Hospital

I. はじめに

近年の腹部超音波診断, computed tomography (CT), 逆行性膵管造影 (ERCP) 等の画像診断の普及に伴い, 膵癌症例は増加の傾向にあると言われる。そしてその確定診断も容易になってきた。しかし, 診断される膵癌の大多数は, いわゆる進行癌であり, その5年生存率は他の消化器癌, 例えば胃癌等に比してかなり低い。したがって膵癌に対して手術可能時期に早期発見を行うか, また, 進行癌であっても, 化学療法等の治療効果や, その進行に対する情報を得るために, CEA, CA 19-9などの, 種々の腫瘍マーカーを測定しているのが現状である。しかしこれら各種膵癌腫瘍マーカーの開発によってもまだ満足のいく結果が得られないため, 膵癌に特異的な腫瘍マーカーの開発が待たれてきた。

一方, 1974年 Banwo ら¹⁾ は, 胎児膵より抽出

した抗原 (Oncofetal antigen for human pancreas) が膵癌患者血清に高頻度に存在することを発見した。その後, Gelder ら²⁾, Mihas³⁾ によってその抗原の性状が徐々に判明するようになった。そして1979年に至って, International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine で, この抗原は Pancreatic Oncofetal Antigen (POA) と正式に名称が決定された。

今回われわれは, この POA 抗原に対して, この固相化ポリクローナル抗体と, ¹²⁵I 標識モノクローナル抗体による immunoradiometric assay (IRMA) を測定原理とする, POA RI kit (SD-8708: 塩野義製薬 KK) を用い, その基礎的な検討を行うとともに, 膵癌を主な対象として測定し, 合わせて, 他の腫瘍マーカーをも同時に測定し, その臨床的検討を行った。

II. 方 法

1. 測定操作

本キットは抗 POA 抗体をプラスチックビーズに固相化した two site immunoradiometric assay であり, 測定操作を Fig. 1 に示す。

Key words: POA, Immunoradiometric assay, Pancreatic cancer, Tumor marker.

* 斗南病院内科

** 同 中央放射線科

受付: 63年9月19日

最終稿受付: 元年4月14日

別刷請求先: 札幌市中央区北1条西6丁目 (☎060)

共済斗南病院内科

本 庄 恭 補

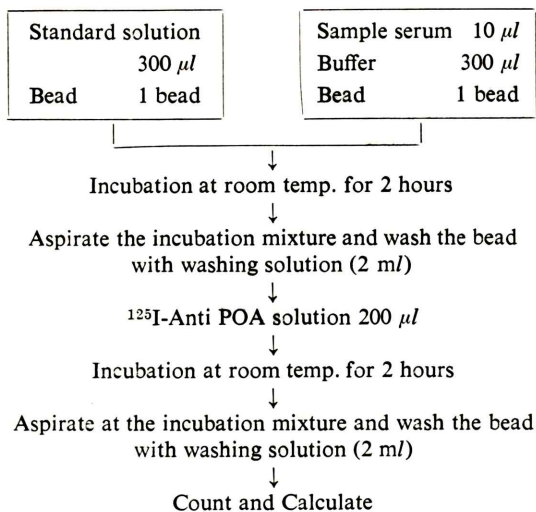


Fig. 1 Assay procedure of serum POA IRMA kit.

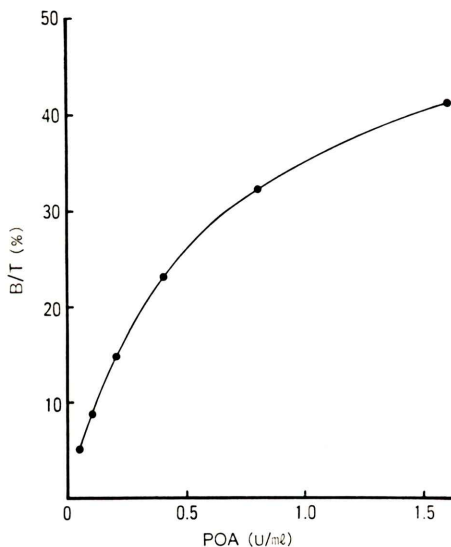


Fig. 2 Standard curve.

標準曲線は縦軸に B/T% をとり、横軸に POA 濃度を取り作成する。代表的な標準曲線は Fig. 2 に示すように POA 濃度 0.05~1.6 U/ml まで良好な曲線を示した。また、測定値は標準曲線より求めた値を31倍して求めた。

2. 基礎的検討

キット評価のために測定値の精度と再現性希釈

Table 1 Intraassay variation

sample No.	I (U/ml)	II (U/ml)	III (U/ml)
1	13.2	21.3	43.2
2	12.0	21.3	47.5
3	12.6	21.0	48.0
4	12.6	21.6	44.8
5	12.3	21.9	43.2
6	12.9	21.3	43.4
7	12.0	21.6	42.1
8	12.0	22.5	38.2
9	11.7	20.7	42.7
10	11.7	20.1	48.0
mean	12.3	21.3	44.1
S.D.	0.51	0.654	3.08
C.V. (%)	4.2	3.1	7.0

試験、回収率について検討した。

3. 臨床的検討

正常男性16例、正常女性18例、および肝癌25例、慢性肝炎53例、その他各種疾患83例（肺癌3例、結腸癌4例、悪性リンパ腫4例、肝癌1例、腎癌1例、胃癌2例の悪性腫瘍15例と急性肝炎3例、肝硬変8例、慢性肝炎40例、急性肝炎4例、胆石5例、糖尿病8例の良性疾患）の血清 POA を測定した。また肝癌25例、慢性肝炎53例、他の悪性腫瘍15例の血清を用いて POA, CEA, CA 19-9, PSTI, SSEA を測定し、その陽性率を比較検討した。

III. 結 果

1. 基礎的検討

1) 精度と再現性

血清 POA 濃度の異なる血清3種類について、同一 assay 内の測定値、標準偏差、変動係数を Table 1 に、また異なる assay 間の測定値、標準偏差、変動係数を Table 2 に示した。

同一 assay 内で3種類の血清のそれぞれ10回の測定値の変動係数は3.1~7.0%であり、異なる assay 間で3種類の血清のそれぞれ5回の測定値の変動係数は3.7~5.2%と良好な結果を示した。

2) 希釈試験

異なる POA 濃度をもつ3種類の血清 A, B, C

(36 U/ml, 27.9 U/ml, 12 U/ml) についてキット添付の緩衝液を用い 1/2~1/16 まで倍数希釈して、希釈試験を行った結果、良好な直線性を示した (Fig. 3).

3) 回収試験

Table 3 に POA 濃度既知の 2 種類の血清に 4 濃度の POA 標準液を加えて測定した回収率を示す。平均回収率は 89.2% であった。

Table 2 Interassay variation

sample No.	I (U/ml)	II (U/ml)	III (U/ml)
1	12.3	21.3	44.1
2	12.9	21.9	44.6
3	12.6	21.0	42.5
4	13.2	22.8	39.3
5	13.5	22.8	41.1
mean	12.9	22.0	42.3
S.D.	0.474	0.833	2.18
C.V. (%)	3.7	3.8	5.2

Table 3 Recovery test

sample	added U/ml	measured U/ml	Recovered U/ml	Recovery %	
Serum A	0	0.35	—	—	mean 92.8%
	0.1	0.43	0.08	80	
	0.2	0.55	0.20	100	
	0.4	0.74	0.39	97.5	
	0.8	1.10	0.75	93.8	
Serum B	0	0.20	—	—	mean 85.6%
	0.1	0.29	0.09	90	
	0.2	0.37	0.17	85	
	0.4	0.51	0.31	77.5	
	0.8	0.92	0.72	90	

2. 臨床的検討

1) 健常者および各種疾患患者における POA 値

健常者 34 例の血清 POA 濃度を測定した。測定値は 5.2~16.4 U/ml に分布し平均および標準偏差は 11.93 ± 3.0 U/ml であった。したがって臨床的 Cut off 値は平均に 2 S.D. を加えた 18 U/ml とした。

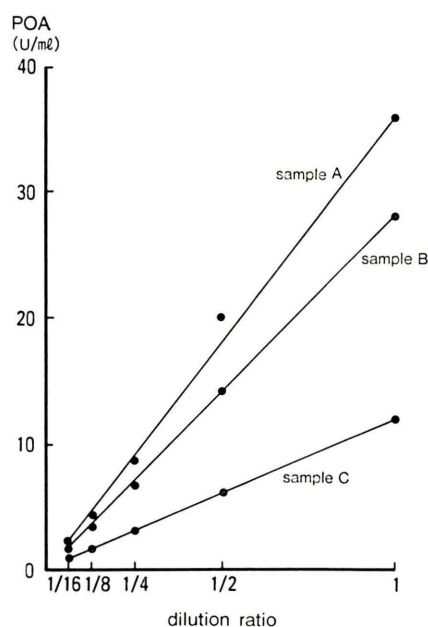


Fig. 3 Dilution test.

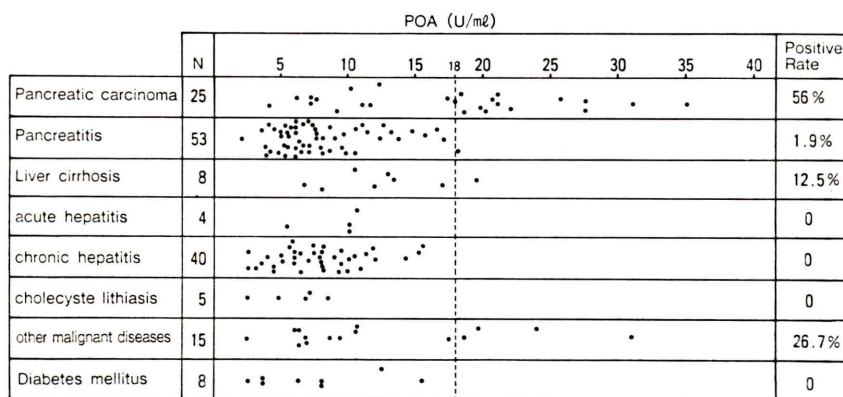


Fig. 4 Serum POA levels in several diseases.

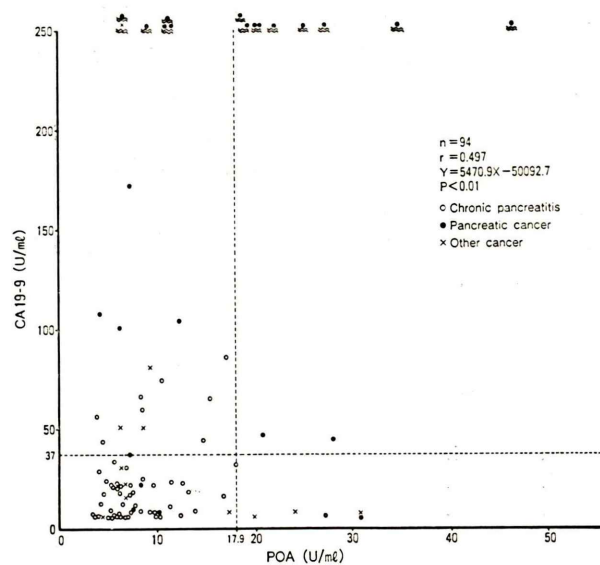


Fig. 5 Correlation of POA with CA 19-9 in serum of patients.

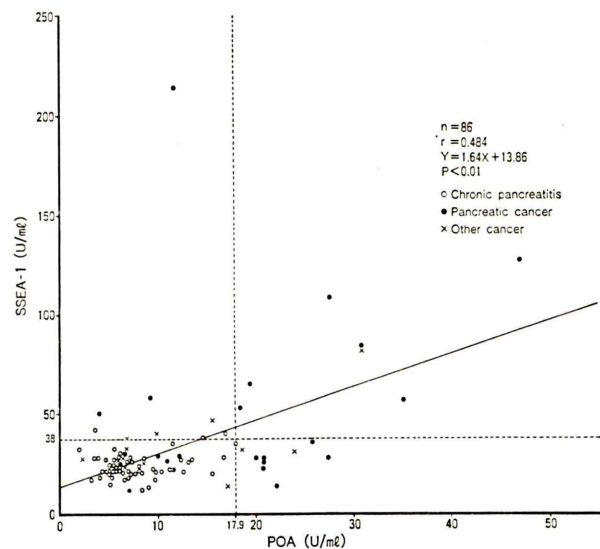


Fig. 6 Correlation of POA with SSEA-1 in serum of patients.

次に膵癌症例を中心に、各種の疾患で POA を測定したが、その結果を Fig. 4 に示す。特に膵癌の陽性率は 56% (14/25) であった。膵癌以外の膵疾患についてみると急、慢性膵炎群 53 例での陽性率は 1.9% (1/53) で、かつ糖尿病では 0% (0/8) を示し、膵癌とは著しい差を認めた。肝疾患群では

肝硬変で 12.5% (1/8) と 1 例で陽性を認めたが、他の肝疾患と胆石症では陽性例はみられなかった。

膵癌を除く他の悪性腫瘍では、胃癌 2 例、結腸癌 1 例、肺癌 1 例で陽性を示し、合計で 26.7% (4/15) で陽性を示し (Fig. 4)、診断上注意すべきものと考えられた。

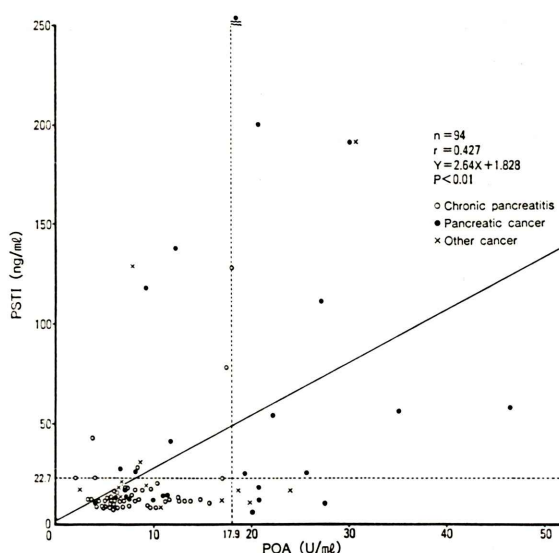


Fig. 7 Correlation of POA with PSTI in serum of patients with various diseases.

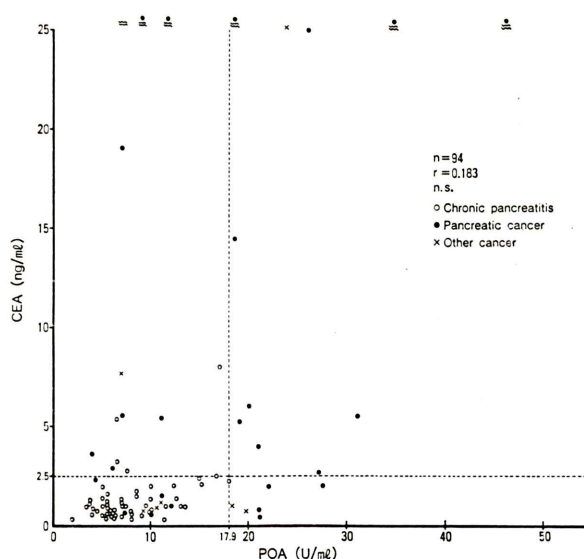


Fig. 8 Correlation of POA with CEA in serum of patients.

2) 膵癌, その他の悪性疾患および慢性膵炎における POA 値とその他の腫瘍マーカーとの関係

他の腫瘍マーカーの Cut off 値は, CA 19-9⁴⁾ が 37 U/ml, SSEA-1⁵⁾ が 38.0 U/ml, CEA⁶⁾ は 2.5 ng/ml 以下とし, PSTI⁷⁾ の正常値は 5.9~22.7

ng/ml を用いた。

前述の93例中2度測定したものを加えた94例で血中 POA 値と血中 CA 19-9 値を比較したが, 両者の間の相関係数 $r=0.497$ と有意の正相関が得られた (Fig. 5)。

また, 前述の93例中測定し得た86例で血中

POA 値と血中 SSEA-1 値を比較したところ、両者の間の相関係数 $r=0.484$ と有意の相関が得られた (Fig. 6).

また、93例中2度測定したものを加えた94例で血中 POA 値と血中 PSTI 値を比較したが、相関係数 $r=0.427$ と有意の正相関が得られた (Fig. 7).

次いで、慢性膵炎、膵癌と他の悪性腫瘍合わせて前述の93例中2度測定したものを加えた94例で血中 POA 値と CEA 値を比較したが、両者の間には相関係数 $r=0.183$ と有意な相関は得られなかった (Fig. 8).

3) 膵癌症例における各腫瘍マーカーの比較検討

膵癌患者 25 例において POA の陽性率は 56% を示し、次いで、CA 19-9 は 80% (20/25), SSEA-1 は 36% (9/25), PSTI は 56% (14/25), CEA は

64% (16/25) で、CA 19-9 が最も陽性率が高かった。POA と、他の腫瘍マーカーのおおのとの相関を、Table 4 に示す。すなわち CA 19-9 と POA, Elastase-1 と CA 19-9, CEA と SSEA-1 との間にそれぞれ、有意の正相関が認められた。

4) 膵癌の局在部位と POA などの各腫瘍マーカー相互の関係

各種膵癌腫瘍マーカーの combination assay と膵癌の局在部位との関連を検討した結果を Table 5 に示す。

POA と CA 19-9 のみの組み合わせでみると、25 例の膵癌全体の陽性率は、23/25 で 92% であるが、その部位別については頭部癌が 80% であった。

さらに、SSEA-1 を加えると、その陽性率は 100% と上昇した。

IV. 考 察

消化器癌の中で最も診断が困難な悪性腫瘍の 1 つである膵癌の腫瘍マーカーは、近年、その開発が進んだ分野と言える。

臨床的には CA 19-9 が普及しているが、Banwo らは胎児膵より、POA を抽出しさらに 1978 年に Gelder らは、これを分子量 80 から 90 万ほどの糖蛋白であると報告している。この POA に対するモノクローナル抗体を用いた Kit (塩野義) の基礎的臨床的検討を行った。

Table 4 Correlation between POA and other tumor markers in 25 cases of pancreatic cancer

CA 19-9	0.574**				
SSEA-I	0.279	0.266			
Elastase-I	0.164	0.459*	0.067		
PSTI	0.251	-0.016	-0.048	-0.043	
CEA	-0.003	0.024	0.537**	0.013	-0.127
POA	CA 19-9	SSEA-I	Elas-I	PSTI	

* : $P<0.05$
** : $P<0.01$

Table 5 Positive rate of the serum pancreatic tumor markers and localization of the pancreatic cancer

Tumor markers	Positive Rate (%)			
	(n=25)	localization of the Pancreatic Ca.		
		Head (n=22)	Body (n=2)	Tail (n=1)
POA	56	63.6	0	0
POA or CA19-9	92	90.9	100	100
POA, CA19-9 or SSEA-I	100	100	100	100
POA, CA19-9, SSEA-I or CEA	100	100	100	100
POA, CA19-9, SSEA-I, CEA, or Elastase-I	100	100	100	100
POA, CA19-9, SSEA-I, CEA, Elastase-I or PSTI	100	100	100	100

n=the number of cases examined

その基礎的検討については、標準曲線の作成に当たって 0.05 U/ml から 1.6 U/ml までの間に良好な曲線が得られた。検体測定での精度および再現性については、測定間 C.V. が 3.1~7.0%、測定間で 3.7~5.2% と、良好な結果を示した。さらに希釈試験に関しては、添付緩衝液を用いた場合は、理論値に一致する良好な結果を得た。しかし、本法のような IRMA 法では、プロゾーン現象を示す可能性もあり、特に測定値の高値を予想される検体については、今後さらに検討を要するものと考えられた。

この POA の臨床応用について、わが国においては、Nishida⁸⁾、菱沼^{9,10)} らにより、主に膵癌の腫瘍マーカーとして、その有用性が報告されている。

彼らの報告によると、膵癌における POA 陽性率は Banwo らは 97% (36/37)、Gelder らは 77% (20/26) と高いが、他の報告では 50~70% 前後を示しているものが多い。

われわれの成績は 56% (14/25) であった。膵癌 stage や部位による検討では、島野¹²⁾ では、早期膵癌での陽性はほとんどなく、また部位によって差を認めないと報告している。しかしわれわれの成績では、進行癌の例が多数を占めたが、部位別検討では、やはり頭部癌に陽性率が高かった。

膵良性疾患については、大倉¹³⁾ や島野¹⁴⁾ は急性膵炎以外では約 0~30% 前後の陽性率を報告しているが、われわれは 2% 弱と低率であった。

膵以外の悪性腫瘍については、肝癌、胃癌に比較的高い陽性率を示し、全体で約 20~50%⁹⁾ の陽性率を認めるとする報告が多い。われわれの結果では 26.7% であった。島野¹¹⁾ は POA は、膵癌に特異的なものではなく、癌化に伴って出現する一種の粘液抗原であるとしている。この点で臨床的判断には注意を要すると思われる。他の腫瘍マーカーとの相関、combination assay の結果より、POA 値は CA 19-9、SSEA-1、PSTI と相関が高く、疾患診断上の組み合わせの際、考慮すべきものと思われた。膵癌を中心とする診断については、画像診断を十分に配慮しながら、POA を始め

として、これと似た傾向のある CA 19-9、SSEA-1 を加える combination assay による鑑別もまた一法であると思われた。

V. 結 語

IRMA 法による POA 測定用キット SD-8708 に関する基礎的、臨床的検討を行い以下の結論を得た。

- 1) 基礎的検討では、測定値の精度、再現性、希釈試験、回収率ともに良好な結果を得、測定上、十分満足のいくものと考えられた。
- 2) 臨床応用に関しては、膵癌での陽性率 56% であった。
- 3) CA 19-9 等、他の腫瘍マーカーとの組み合わせ、測定により臨床的有用性の向上が考えられた。

血中 POA 測定用キット、SD-8708 の提供をいただいた塩野義製薬株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) Banwo P, Versey J, Hobbs JR: New oncofetal antigen from human pancreas. *Lancet* **I**: 643-645, 1974
- 2) Gelder FB, Rees CJ, Moosa AR, et al: Purification, partial characterization and clinical evaluation of a pancreatic oncofetal antigen. *Cancer Res* **38**: 313-324, 1978
- 3) Mihás AA: Immunologic studies on pancreatic oncofetal protein. *J Natl Cancer Inst* **60**: 1439-1444, 1978
- 4) 阪原晴海, 遠藤啓吾, 中島言子, 他: 血中 CA 19-9 濃度測定の基礎検討ならびに消化器癌における臨床的有用性について. *核医学* **21**: 273-281, 1984
- 5) Knnagi R, Fukushi Y, Tachikawa T, et al: Quantitative and qualitative characterization of human cancer-associated serum glycoprotein antigens expressing fucosyl or sialyl-fucosyl type 2 chain polyactosamine. *Cancer Res* **46**: 2619-2626, 1986
- 6) 斉藤洋一, 大柳治正, 奥村修一, 他: 多種腫瘍マーカーによる膵炎と膵癌の鑑別診断. *胆と膵* **5**: 943-950, 1984
- 7) 東本好文, 黒川正典, 篠村恭久, 他: 膵分泌性トリプシン・インヒビター (PSTI) に関する研究. *ホルモンと臨床* **33**: 303-308, 1985
- 8) Nishida K, Sugiura M, Yoshikawa T, et al: Enzyme immunoassay of pancreatic oncofetal

- antigen at test for pancreatic cancer. *Lancet* **II**: 262-263, 1980
- 9) 菱沼正一, 高見 博, 松井淳一, 他: 膵癌胎児抗原 (POA) による膵癌症例の血清学的診断. 日本癌治療学会雑誌 **19**: 1432-1437, 1984
- 10) 菱沼正一, 高見 博, 神徳純一, 他: 胎児抗原 (POA) 酵素免疫測定法の確立とその臨床成績. 日本癌治療学会雑誌 **19**: 2214-2217, 1984
- 11) 島野高志, 森 武貞, 丸山博英, 他: 胎児性膵 (癌) 抗原. 免疫と疾患 **4**: 755-762, 1982
- 12) 島野高志, 柴田邦隆, 斎藤真文, 他: 膵癌胎児抗原 (POA) と膵癌関連抗原 (PCAA). 日本臨床 **19**: 432-435, 1985
- 13) 大倉久直: 膵癌, 胆道癌と CA 19-19, POA. 治療 **1**: 77-84, 1986