

綜 説

膵 腫 瘍 マ ー カ ー  
——とくに pancreatic oncofetal antigen  
(POA) と CA19-9 について——

小 口 寿 夫  
信州大学医学部第2内科学教室

Tumor Markers in Pancreatic Cancer  
——With Special Reference to Pancreatic Oncofetal  
Antigen (POA) and CA 19-9——

Hisao OGUCHI

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

---

**Key words:** tumor marker, pancreatic cancer, pancreatic oncofetal antigen (POA), CA 19-9  
腫瘍マーカー, 膵がん, 膵がん胎児性抗原, CA 19-9

---

はじめに

わが国の膵がん死亡数の増加はめざましく1981年の膵がん死亡順位は、胃がん・肺がん・肝がんについて第4位であり、その実数は8,250人に達している<sup>1)</sup>。

一方、悪性疾患のうち、最も診断のむずかしいものの1つとされていた膵がんも内視鏡的逆行性胆膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) や選択的膵血管造影法に加え、腹部のコンピュータ断層法 (computerized tomography, CT) や超音波断層法 (ultrasonography, US) などの画像診断の導入により、確定診断が以前に比して容易となった。

しかしながら、膵がんの切除率は低く、尾崎と内藤の集計<sup>2)</sup>によれば、1976年から1979年までのあいだの63施設の成績では、膵がん1,208例中23%が切除されているのみである。また、術後5年生存率はきわめて低く、京大第1外科の1982年来の成績<sup>3)</sup>では、膵がんの中で最も成績の良い膵頭部がんで14%であるとし、織部ら<sup>4)</sup>は切除膵がんの5年生存率は0%であるとしている。このことは、膵がんがふえ、その診断能は向

上したにもかかわらず、診断された時点では大多数の症例が手遅れの状態であることを示している。膵がんの初期症状は黄疸を除くと特異症状に乏しく、患者が自覚症状として気づくのが遅れる傾向にあり、これが診断の遅れる大きな要因と思われる<sup>5)</sup>。

それゆえ、膵がんの確定診断を根治手術可能な時期までに早めるために、以下の2方法が考えられる。その1つはがん年齢層の人を対象にがんの初期の異常症状や所見についての教育の徹底である。しかし、膵がんは喫煙とのかかわりがあるといわれるも否定する見解もあり<sup>6)</sup>、肺がんほどの関連はない。また肝がんにおける肝硬変のようながんの準備段階の存在は膵がんとは慢性膵炎の間にはなく<sup>7)</sup>、膵がんのいわゆる risk factor は明確でないことから早期発見のための教育もむずかしい。したがって、この面での前進のためには、膵がん患者を対象としたきめ細かな疫学的研究の裏づけが今後、必要と思われる。他の1つは、胃の集団検診 (集検) と同様に、集検の様式による膵がんの mass-screening の方法である。この場合、侵襲が少なく、簡易でしかも廉価なことが要請されることから、現存の有用と思われる上記に掲げた膵診断法はこ

の条件には適さない。たとえば、肺がんの喀痰細胞診や胸部X—P、胃がんのバリウム検査や大腸がんの便潜血反応などに匹敵するものが膵がん診断法にはない。それゆえ、採血で診断しうる有用な膵腫瘍マーカーの出現が待ち望まれてきた。

## I 腫瘍マーカーとは

腫瘍マーカーとは、服部<sup>8)</sup>によれば、腫瘍細胞が産生する物質で、質的に正常では産生しないか、またごく痕跡量だけしか存在しないのに腫瘍では異常に高い値として存在するような物質であるとされる。腫瘍のみに存在する物質のことを tumor specific substance or antigen と称するがこのような物質はヒトの場合、今までのところ明確でなく、臨床面への応用もなされていない。一方、腫瘍以外にも存在するが、腫瘍の際は量的に増加するものを tumor-associated substance or antigen とよび、この物質が腫瘍マーカーとして臨床応用されている。

これまで膵の腫瘍マーカーとして用いられ臨床成績の示されているものを表1にまとめた。このうち、腫瘍マーカーの性格上、膵がんには比較的特異性の強いもの (pancreatic oncofetal antigen (POA), CA19-9)、消化器がん全般に特異性のあるもの (carcinoembryonic antigen (CEA))、悪性腫瘍全般で上昇するが膵がんにも比較的特異性のあるもの (ferritin, basic fetoprotein (BFP), tissue polypeptide antigen (TPA),  $\beta_2$ -microglobulin)、腫瘍マーカーが合成するものでなく、担がん生体が生成するもの (immuno suppressive acidic protein (IAP),  $\alpha_1$  antitrypsin ( $\alpha_1$  AT)) などに分けられる。さらに本来、膵酵素であるが、膵がんに伴う急性膵炎や主膵管が腫瘍により圧迫または浸潤をうけ、尾側膵液うっ滞をおこすために血中上昇をきたすことがあり、膵がんの早期発見に結びつくこともあるといわれる<sup>9)</sup> (amylase, elastase 1) がありほかに血清 ribonuclease がある。これら膵腫瘍マーカーの応用として、①血中定量による膵がん診断 ②膵がんの治療成績判定のモニタリング ③抗体標識による膵腫瘍の局所診断 ④抗体に抗がん剤を結合させて、がん病巣を選択的に治療する方法などがある。

ここでは、膵腫瘍マーカーに関連する研究の歩みをふりかえるとともに、POA および CA19-9 の概説を著者らの研究成績を加えて記す。

表1 膵腫瘍マーカー

pancreatic oncofetal antigen (POA) (pancreas cancer associated antigen, PCAA を含む)
CA19-9
carcinoembryonic antigen (CEA)
tissue polypeptide antigen (TPA)
ferritin
$\beta_2$ -microglobulin
basic fetoprotein (BFP)
immuno suppressive acidic protein (IAP)
$\alpha_1$ antitrypsin ( $\alpha_1$ AT)
elastase 1
amylase
ribonuclease

## II 膵腫瘍マーカーの研究のあゆみ

膵疾患の血清学的診断法の最初の試みは、1959・1960年の Thal ら<sup>10)・12)</sup> の報告であり。慢性膵炎および膵がん患者血流中に正常人膵に対する特異循環抗体の存在を示した。1968年には Weiland ら<sup>13)</sup> が膵がん患者血清中に膵がん膵に対する自己と同種の抗体をみつけた。

一方、がん胎児性蛋白として、最初に臨床的応用されるようになったものは  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) である。1963年 Abelev ら<sup>14)</sup> が移植肝がんマウスの血清中に特異蛋白をみつけ、1964年 Tatarinov<sup>15)</sup> はヒト原発性肝がんの血清中にも同様の物質をみつけ、以後肝細胞がんの特異性の高い腫瘍マーカーとして AFP は広く普及した。また、1965年、Gold と Freedman<sup>16)・17)</sup> は大腸がんより抽出した抗原性物質が正常人大腸組織中には認めず、大腸がん患者血清中に特異的であり、胎生6カ月までのヒト胎児大腸組織にも含まれることから、これを carcinoembryonic antigen (CEA) と名づけた。この2種の腫瘍マーカーの出現で、がん胎児性蛋白という言葉は定着し、今では International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine (ISOBM) なる学会が設立され、この会議は毎年開かれ著者らも2度発表<sup>18)・19)</sup> を行っている。

このような研究の流れを背景として、著者らは1973年、がん細胞と胎児膵組織の生化学的性状の類似性に着目して、膵がん組織および血中にヒト胎児膵中にある物質と同一の抗原性を示すものを見つけ報告した<sup>20)</sup>。

その後、この抗原を embryonal pancreatic protein (EPP) と称して研究を重ね、成績を報告してきた<sup>21)-23)</sup>。1974年、Banwo ら<sup>24)</sup>は oncofetal antigen for human pancreas としてヒト胎児膵より抽出した抗原を発表し、膵がんに特異性の高いことが示され、世界的に膵がんの胎児性抗原として注目を浴びた。その後、1976年、Hegelund ら<sup>25)</sup>によるこの抗原の存在を否定する論文もみられたが、1978年、Gelder ら<sup>26)27)</sup>、Arndt ら<sup>28)</sup>、Mihas<sup>29)</sup>があいついでこの抗原の詳細な分析を独自に報告した。そのため、1978年の第7回の ISOBM の会議でそれぞれがヒト胎児膵より抽出した膵腫瘍抗原であることから、名称を pancreatic oncofetal antigen (POA) と統一されることとなった<sup>30)</sup>。そこで、著者らも、抗原の分離精製法が同様であることより EPP を POA にかえて呼ぶこととした<sup>31)32)</sup>。1980年には Nishida ら<sup>33)</sup>が POA の測定に enzyme immunoassay (EIA) 法を開発し、著者ら<sup>34)35)</sup>も1982年に POA 測定のための EIA 法を開発した。

Chu ら<sup>36)</sup>は、1976年膵がん患者腹水より CEA と異なる分子量 185,000 の糖蛋白抗原をみつけ、1981年には同じグループの Shimano ら<sup>37)</sup>は同じく膵がん患者腹水より、上記抗原と異なる分子量 100万以上の糖蛋白物質を抽出し pancreas cancer associated antigen (PCAA) となづけた。これは Gelder らの POA と同一の抗原性をもつものとされ、その臨床応用の成績も示された。同一グループの Loor ら<sup>38)</sup>は正常膵より分離精製した分子量44,000の抗原を示し、pancreas antigen (PaA) として膵腫瘍マーカーにも有用であるとした。

また、Schultz と Yunis<sup>39)</sup>は1979年、ヒトの膵がん培養細胞より POA 類似抗原を示し、1982年、Metzgar ら<sup>40)</sup>は、ヒト膵腫瘍細胞株より5種のモノクローナル抗体を作製、分析し膵腫瘍マーカーへの有用性を検討している。Koprowski ら<sup>41)</sup>は1979年ヒトの結腸直腸がん細胞培養株よりモノクローナル抗体を作製し、このうちの1種が1983年、膵がん、胆管がんに感受性の高いことが判明し、CA19-9 となづけられた<sup>42)43)</sup>。最近、この測定キットが日本でも入手可能となり、膵腫瘍マーカーとして、きわめて注目されるようになった。

ほかに Kuntz と Archer<sup>44)</sup>は膵がん膵より分子量380,000の抗原を抽出している。

### III POA

POA は上述のごとく、ヒト胎児膵より抽出した膵がん胎児抗原である。しかし、報告者により、その性状に違いがあり、それぞれの POA は少し区別して扱う必要がある。表2は報告者別にそれぞれの特徴をまとめたものである。

著者らの POA に関する詳細な報告はすでに行ってきた<sup>45)-53)</sup>。ここでは、その概略を紹介しほかの POA の成績も記す。

#### A 基礎的研究

##### 1 抗血清の作製と POA の性状

約12~24週のヒト胎児膵を膵酵素活性をおさえながら、ホモジナイズし、その上清を家兎に免疫した。抗血清の精製は正常人プール血清、AFP 高値血清、正常人膵で吸収して行った<sup>22)45)</sup>。これを抗 POA 血清の standard として POA の性状の検討や後述する腹水より POA を抽出する際のモニター用に用いることにした。抗原の抽出法や抗血清の作製法に関しては

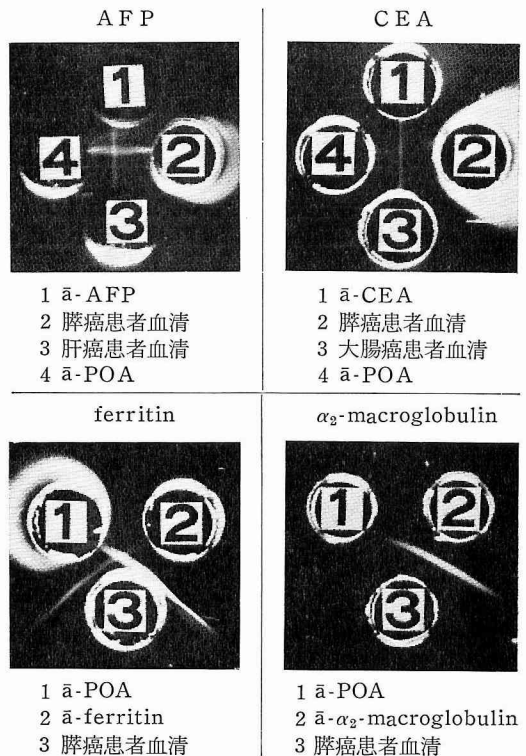


図1 POA と関連抗原との異同  
(文献<sup>53)</sup>より引用)

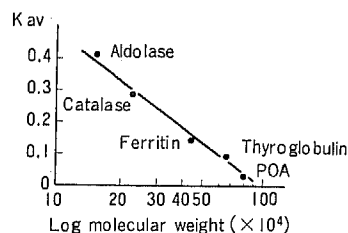
表 2

報告者別の POA (PCAA 含) の概要

		POA (Gelder ら)	POA (Hobbs ら)	POA (本間ら)	POA (西田ら)	PCAA (島野ら)
免 疫 原		胎児脾	胎児脾	胎児脾・ 脾癌患者腹水	胎児脾	脾癌患者腹水 (アルブミン・ リビド除く)
抗血清の吸収		正常脾 正常人血清	正常脾 正常人血漿 肝癌患者血漿	正常人血清 正常脾 AFP 高値血清	正常人血漿 胎児肝 成人肝	正常人血清 正常人血漿
性 状	分 子 量	800,000-900,000	40,000	約800,000	37,000	約1,000,000
	電気的易動度 等 電 点 沈 降 定 数 成 分 組 織 局 在	$\alpha^2 \sim \beta$		$\beta$	$\beta$	$\alpha^2 \sim \beta$ 4.7 14 S 糖20%, 蛋白80% 癌細胞(細胞質)
測 定 法		ロケット免疫電 気泳動法	ロケット免疫電 気泳動法	EIA	EIA	EIA
臨床成績 (陽性率)	血 清					
	脾 癌	48.0%	97%	75%	80%	67%
	脾 炎	12.5%	16%	20%	15%	
	肺 癌	20.0%	14%	33%		30%
	大 腸 癌	14.3%	0%	39%		27%
	脾 液					
	脾 癌			66.7%	92%	
	その他の疾患			3.2%	15%	

各研究者間ではほとんど差異がない。抗血清の精製の際、その吸収に、正常人血漿<sup>54)</sup>や成人の肝<sup>33)</sup>、脾、肺や胎児肝<sup>55)</sup>などを使用しているものもある。POA は CEA, AFP, ferritin,  $\alpha_2$ -macroglobulin と異なった<sup>22)45)</sup>(図 1)。Banwo ら<sup>24)</sup>の抗原は nonspecific cross-reacting antigen (NCA) や lactoferrin と異なり、Hobbs ら<sup>54)</sup>の抗原は血中の既知の48種の物質とも異なるとしている。

電気的易動度は  $\beta$  領域であり<sup>22)45)</sup>、ほかの報告者の成績も表 2 のごとく、ほぼ同様である。分子量は、ゲル濾過法により約  $80 \times 10^4$  と推定された<sup>45)</sup>(図 2)。表 2 のごとく分子量により、100 万前後のものと約 4 万のものに大別される。また Schmiegel ら<sup>55)</sup>は血中 POA 間で分子量の異なる成績を示している。このような分子量の違いは Con A の吸着性の違いから糖部分の違いが大きく関与しているものと推定される。しかし Hobbs らと Gelder らの POA は共通の抗原性を有し<sup>54)</sup>、Gelder らの POA と PCAA も同様の結

図 2 POA 分子量 (文献<sup>45)</sup>より引用)

果であったとされる<sup>56)</sup>。著者らの POA は Gelder らの POA や PCAA とは抗血清の交換を行って検討したところ、互いに異なる成績を得ている。

蛋白分解酵素や過塩素酸処理、Con A 吸着性などの検討から著者らの POA は糖蛋白と推定され<sup>51)</sup>、Gelder ら<sup>26)</sup>と同様の成績を得ている。しかし、Schmiegel の POA は Con A と吸着しないといわれる<sup>55)</sup>。

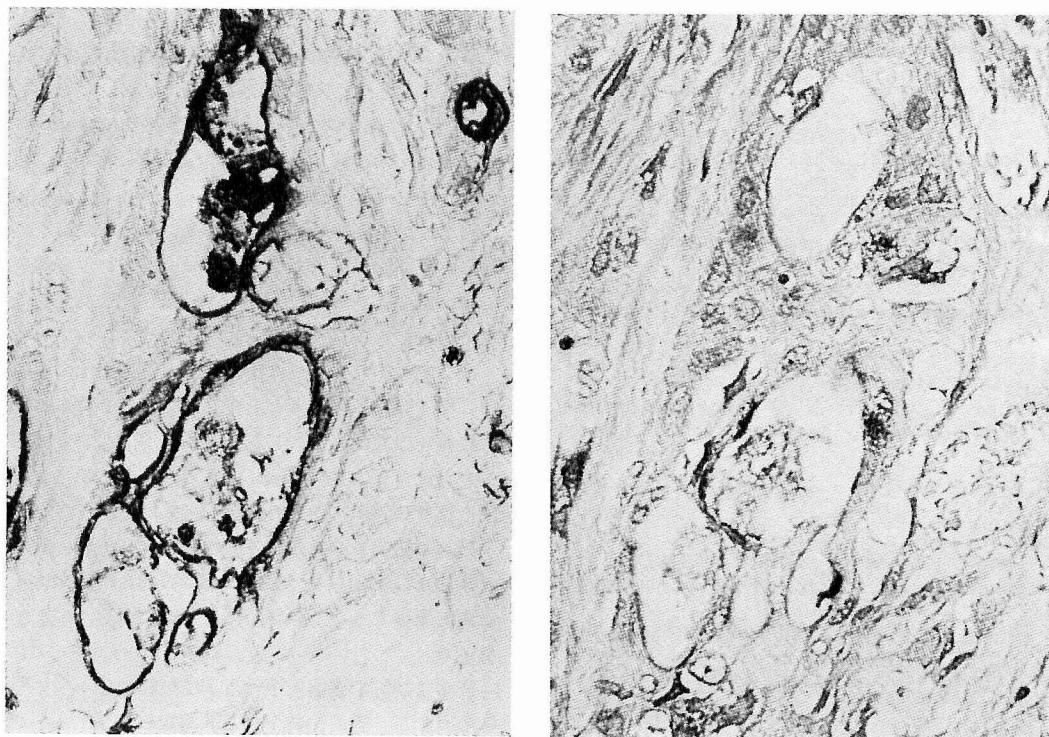


図3 免疫ペルオキシダーゼ法によるPOAの膵癌組織での局在  
左：抗POA血清で標識した場合(×140)  
右：正常ウサギIgGでの染色のコントロール(×140)

## 2 POAの組織局在

POAの組織局在を酵素抗体法で検討すると胎児膵では導管の管腔面に強く染色された。Ductal cell typeの膵がんは腺腔内の表面や分泌物に、またがん細胞が極性を失った部位では細胞質全体に、それぞれ強く染色された<sup>50)</sup>(図3)。

Hobbsら<sup>54)</sup>のPOAは膵がん細胞の細胞質に特異的に認められ、膵管腔や間質附近にもあって、がん細胞からPOAが分泌されているかの様相であるとされる。

## 3 <sup>131</sup>I標識抗POA抗体による膵がんのradioimmuno-detection法の試み

腫瘍マーカーの臨床応用の1つにradioimmuno-detection法がある。著者ら<sup>57)</sup>は抗POA血清のIgG分画に<sup>131</sup>Iを標識後、ヒト膵がん移植ヌードマウスに静注し、4日後の全身シンチグラムで<sup>131</sup>I抗体の腫瘍への明らかな集積を認めた。さらに腫瘍組織中の放射能活性も他臓器に比して有意に高値であることも認めた。

これにより、この移植マウスでPOAが産生され、抗POA抗体は腫瘍に集積することが示された。

## B 臨床応用

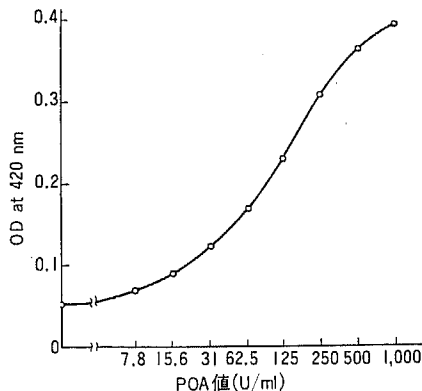
### 1 POAの測定法

当初、micro Ouchterlony (MO) 法で定性試験を行った<sup>22)45)</sup>。ついで測定感度をあげる試みとしてPOAによる膵がん患者のリンパ球の反応性を蛍光偏光解消法で測定するSCM (structuredness of cytoplasmic matrix) テストを行った<sup>31)58)59)</sup>。(これに関する詳細な事項および臨床成績は文献<sup>58)59)</sup>を参照)。

その後POAの定量法にEIA法を開発した。ヒト胎児膵よりの抗原抽出は量的に限界があるため、POA陽性膵がん患者腹水よりPOAを抽出し、抗血清を作製、精製した。このIgG分画をKatoら<sup>60)</sup>の方法により、表3のごとく酵素標識した<sup>50)51)</sup>。測定は抗体結合ポリスチレンボールと酵素標識抗体とでPOAをはさむサンドイッチ法によった。標準曲線は図4の通りで30~500u/mlまで測定可能でそれ以上高値の場

表3 抗POA抗体の酵素標識法

<u>Anti-POA (rabbit)</u>	
↓	Digestion with pepsin at 37°C for 16 hr.
↓	Separation with a Sephadex G-150 column.
<u>F(ab')<sub>2</sub></u>	
↓	Reduction with 2-mercaptoethylamine at 37°C for 90 min.
↓	Separation with a Sephadex G-25 column.
<u>Fab'</u>	
↓	Introduction of maleimide residue by incubation with N, N'-O-phenylenedimaleimide at 30°C for 20 min.
↓	Separation with a Sephadex G-25 column.
<u>Maleimide-Fab'</u>	
↓	Incubation with $\beta$ -galactosidase at 30°C for 20 min and at 4°C for 24 hr.
↓	Purification with a Sepharose 6B column.
<u>Anti-POA Fab'-<math>\beta</math>-galactosidase conjugate</u>	

(文献<sup>51)</sup>より引用)図4 酵素免疫測定法によるPOA標準曲線  
(文献<sup>34)</sup>より引用)

合は稀釈して測定した。この測定系のC.V., recovery rateとも良好であった<sup>34)51)</sup>。

POAのEIA法はNishidaら<sup>33)</sup>が最初に開発しているがこれは抗体結合ビーズを使ったサンドイッチ法による。ほかのPOAの測定法に、Gelderら<sup>26)27)</sup>、Hobbsら<sup>54)</sup>はロケット免疫電気泳動法を採用し、Schmiegellら<sup>55)</sup>は対向流免疫電気泳動法を行っている。

## 2 血清中POA

MO法による血清POAの陽性率は膵がん68% (52/76)であり、慢性膵炎は3% (1/32)であった<sup>45)</sup>。EIA法のcut off値は健常人205名のmean+2SDの近似値400u/mlとし、それ以上のPOA値を陽性とした<sup>34)51)</sup>。成績は図5に示した。

膵がんが75% (54/72)と最も高い陽性率で以下、胃がん、肝細胞がん、大腸がんの順であった。良性疾患では、慢性膵炎は20% (9/44)、腎不全は27%の陽性率であった。

MO法に比して、EIA法は膵がん陽性率は向上したが、慢性膵炎の陽性率も上昇したことより膵がん診断の特異性は減少した。しかしEIA法により、POAが定量化され、3,000u/ml以上の症例15例中、2例を除く残りは膵がんである成績を得ている。

ほかの研究者の成績の比較は表2に示した。Hobbsら<sup>54)</sup>のPOAは感受性にすぐれ、Gelderら<sup>26)</sup>はそれに劣る成績であるが、ほかはほぼ類似の陽性率を示している。

腎および肝の機能低下例でPOA陽性例がやや多くみられたが、膵がん例の経時的測定の結果から、血清POA値は血清のビリルビン、BUN、GOT、アルカリフォスファターゼの各値と相関はしなかった<sup>61)</sup>。

## 3 膵液中のPOA

血清中より早期に膵液中にPOAの出現する可能性を考え、pancreozymin-secretin試験時の膵液分画を採取して、MO法による膵液中POAの検索を行った<sup>22)45)</sup>。膵がんの陽性率は69%、慢性膵炎は21%と血清中の成績と違いはなかった<sup>45)</sup>。膵がん純粋膵液中のPOA検索で西田らは92%<sup>62)</sup>、Schmiegellら<sup>55)</sup>は80%が陽性であったとしている。

膵液中のPOA測定の際、膵液採取後の保存条件や測定の前処理がむずかしく、この点の検討が必要と思われる。

## 4 Combination assay

がん診断の陽性率をあげるため、2種以上の腫瘍マーカーの組み合わせ診断が用いられる。POA、CA19-9、TPA、CEA、ferritin、elastase 1の6種で、互いに2種ごとの組み合わせを検討した結果、POAとCA19-9が膵がん陽性率91%と最も高率であった。しかし、慢性膵炎の陽性率も35%となり、それぞれ単独の場合に比して、膵がん診断の特異性は減少した。両者の膵がん血清値は互いに相関せず、現存の膵腫瘍マーカーの中では、最も有用な組み合わせと思える<sup>63)</sup>。

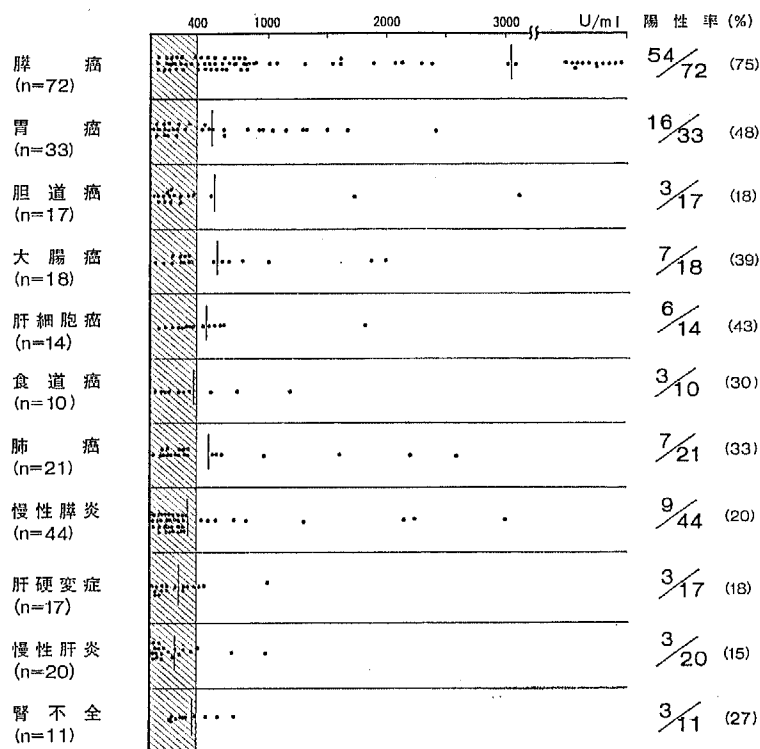


図5 各種疾患患者における血清 POA 値と各種疾患でのその陽性率

## 5 膵腫瘍の大きさおよび組織型と血清 POA 値

血清 POA 値は膵がんの進行にともなって、おおむね上昇する。膵がんを腫瘍の直径別に分け、それぞれの POA 値を検討すると、T<sub>1</sub> 群 (径2.0cm 以下) は2例で全例陰性、T<sub>2</sub> (径2.1~4.0cm) 群は11例中9例が陽性で、うち2例は切除可能例であった<sup>64)</sup>。

一方、膵がんのうち、分化度の高いものは高値で、未分化のものほど低値であるといわれ<sup>65)</sup>、また、膵腺房細胞がんは POA 陰性であったこと<sup>50)</sup>より、膵がんの組織分化度や組織型で POA の産生が異なることが示唆される。

## 6 病態のモニタリング

POA 陽性膵がん患者で術後や化学療法により、急激に血清値が下降し、再発で再上昇することは、すでに知られ<sup>27)54)</sup>、著者らも同様の成績を得ている<sup>64)</sup>。POA は膵がん治療判定のモニタリングにも使用可能である。

## 7 膵がんスクリーニング検査の試み

著者らは POA の膵がんスクリーニング応用の pre-

liminary study として消化器系愁訴の外来患者 440 名を対象に血清の POA, CEA, ferritin, AFP を同時測定行って、POA の有用性をみている。しかし、スクリーニングしえた膵がんは全例進行がんであり、比較的早期のものは全マーカー陰性であった<sup>46)49)</sup>。

## C 今後の展望

著者らは POA のモノクローナル抗体の作製を試みるも、期待しうる抗体は取得されなかった。今後は POA の抽出法を修正することによって、さらに分離精製を行い、モノクローナル抗体の作製を試みる予定である。

以下、著者らの研究成果からの今後の展望を記す。MIA Paca-2 (pancreatic carci-noma-2: Human) を組織培養し、細胞を皮下に移植したヌードマウスに <sup>131</sup>I 抗 POA を静注すると腫瘍内に <sup>131</sup>I 抗 POA が集積した。このことから①MIA Paca-2 は POA を産生する培養株であり、これから POA の抽出ができる。② background となる血液などの <sup>131</sup>I のイメージを除去するため <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> や <sup>99m</sup>Tc-HSA を

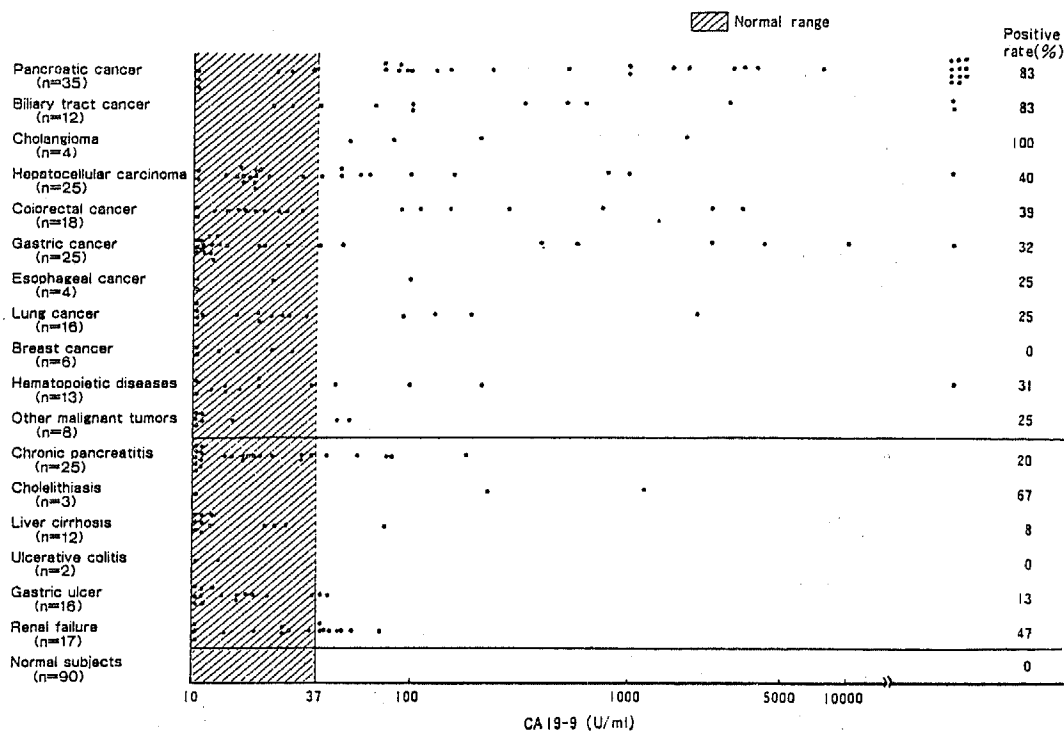


図6 各種疾患の血清CA 19-9値とその陽性率

(文献<sup>71</sup>) より引用)

投与して subtraction を行えばより明確な 腫瘍のイメージ像を得ることができる。③抗体に毒素ないし抗癌剤を結合させて選択的にがん細胞を殺す実験に発展しうるなどの可能性がうまれた。②③の可能性の実現のため、本学放射線教室などの御援助を得て研究を進展しうればと思う。

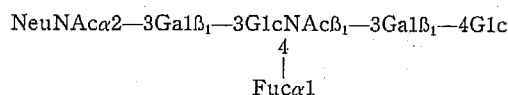
しかし、終局の目的である②③の人体への応用の道はまだ遠い。早く POA のモノクローナル抗体が完成し、さらに、ヒト・ミエローマ細胞の hybrid を応用したヒト・POA 抗体が作られ、これによる②③への活用が夢である。

## IV CA 19-9

ヒトの結腸がん培養細胞をマウスに免疫しその hybridoma から、ヒト消化器がん細胞に特異性の高いモノクローナル抗体が作製された<sup>4)</sup>。そのうち特に消化器がん患者血清中物質と特異的に反応する抗体が 1116NS-19-9 であり、その認識する物質が carbohydrate antigen (CA) であったことから、CA 19-

9とよばれるようになった<sup>42)43)</sup>。

この抗原はヒト消化器がん細胞培養株中では gan-  
glioside として存在し、その糖鎖構造は



と判明した<sup>66)67)</sup>。これは lacto-N-fucopentaose II (Le<sup>a</sup> 抗原糖鎖) にシアル酸が 1 残基結合したもの (sialosyl Le<sup>a</sup>) であり<sup>68)</sup>、この部分が抗原決定基となっている。この抗原は患者血清中でムチンとして存在して、その分子量は  $5 \times 10^6$  以上と推定され、免疫複合体や凝集によるものでないといわれる<sup>69)</sup>。

この抗原の組織局在の検討は PAP 法で行われ、各種消化器がん組織のほか、肺がん、乳がんの一部にも認められる。結腸がんや膵がん細胞の抗原染色様式は cytoplasmic pattern であり<sup>70)</sup>、教室の川、洞も SRL 社より提供された抗血清を使って、同様の成績を得ている。また、正常組織の膵管、唾液腺導管、肝



の内外胆管などの円柱上皮細胞内にも量は少ないが存在する<sup>70)</sup>。

1983年, Del Villano ら<sup>42)</sup>はこの抗原の測定にRIA法を開発し、広範な臨床的検討を行った。がんと非がん患者を判別しうる最良の cut off 値を詳細な検討により、37u/ml と決め、それ以上の血清 CA 19-9 値を陽性とした<sup>42)</sup>。その結果 2,700 人の健常供血者の陽性率は 0.4% であり、脾がんが 79%, 胆道がん、胃がんが 67% であり、良性肝疾患でやや高率 (4~58%) の陽性率を認めるも、慢性肝炎は 3% であった<sup>43)</sup>。著者らの成績も<sup>71)-73)</sup>、脾がん、胆道がんで高い陽性率を示し、良性疾患では比較的低率であったが慢性腎不全は値は低い 47% の陽性率であった。脾がんは高値例が多く、1,000u/ml 以上は 54%, 100u/ml 以上は 71% であった。慢性肝炎は 100u/ml 以上は 4% であり、両者の鑑別に有用性の高いことが示唆される (図 6)。しかし、早期の脾がんをスクリーニングするには、100u/ml 以下にも注目する必要がある、この点で本抗原を鑑別に应用するには限界があると考えられる。

良性肝疾患の際の血中上昇は肝内胆管上皮中の抗原が血中へ逸出するためといわれる<sup>70)</sup>が、肝機能障害によるこの抗原の代謝の影響に関する研究はまだない。また腎不全時の CA 19-9 高値は他に指摘がない。血中では分子量  $5 \times 10^6$  以上のムチンとして存在すること<sup>69)</sup>から、腎のクリアランスの低下の影響は免れられないと思われる。しかし、BUN や血清クレアチニンと相関はしないことから、100% 腎のクリアランスに影響されるとは考えにくい。今後、この抗原の代謝、排泄に関する研究が必要である。

Le (a-b-) の血液型の人 Le<sup>a</sup> を合成する酵素 fucosyl transferase を欠損するとされ<sup>74)</sup>、日本人の約 10% に存在する<sup>75)</sup>。CA 19-9 の抗原決定基が sialosyl Le<sup>a</sup> であることから、Le (a-b-) 型の人が消化器がんになっても、CA 19-9 は合成されず、その血中値は陰性となると考えられている<sup>74)</sup>。著者らは消化器がん患者でこの抗原を測定する際、本学輸血部の御協力を得て Lewis の血液型を同時に判定している。これまでの成績では、消化器がん患者中、Le (a-b-) 型の人 CA 19-9 が 6u/ml 以下である。この抗原はメコニウム中にも多量に存在することから、がん胎児性抗原であろうといわれる<sup>70)</sup>が、新生児 (胎児も含めてよいと思われるが) は一般に Le (a-b-) 型であるといわれる<sup>75)</sup>ことから、Lewis 抗原と CA 19-9 の

関係は複雑で理解しがたい。

最近、悪性化した細胞にみられる変化として血液型抗原糖脂質の変動が示されている。Herlyn ら<sup>76)</sup>は各種血液型のモノクローナル抗体と CA 19-9 抗体を組み合わせた double determinant radioimmunoassay (DDIA) を開発して、がん患者血清を測定して、Del Villano らのキットの成績と比較し、がんの早期診断の感受性が向上したとしている。

CA 19-9 はモノクローナル抗体に認識されるという形で、最近、発見されたため、その性状、代謝など基礎的検討の余地が多い。しかし、臨床的有用性の点では、脾腫瘍マーカーのうち最も優れるとの報告が多く、著者らの成績では、前述のごとく、これと POA の combination assay が脾がんの陽性率を向上させ、91% と最高であった<sup>63)</sup>。にもかかわらず、CA 19-9 によっても腫瘍径 2 cm 以下の微小脾がんは診断不可能であり<sup>3)</sup>、集検への応用に限界がある。今後、感度の高い測定法の開発が期待される。

## おわりに

教室では、脾がん診断のための腫瘍マーカーの位置づけを以下のように考えている。

40歳以上で消化器不定愁訴の外來患者には POA, CA19-9, CEA, AFP で screening を行い、直ちに US で脾周辺部臓器を検索する。それに amylase 値を加味して陽性所見のあった場合、または胃腸系の検索で異常所見を認めなかった場合に ERCP, CT, (血管造影) を行って確診をつける。脾がんの確診がついた場合、手術の可能性があれば、血管造影をやって、手術施行の是非を決定する。その後は、手術できなかったものは、病気の進行をみるため、また、術後の症例は再発の有無をみるため、さらに、脾がん診断の確診ができなかった疑診例に対し、それぞれ、一定の間隔で腫瘍マーカー、US で follow up する (モニタリング)。

また一部地域 (N村, A村, I市地方) の集検の際採血を行い、上記 4 種マーカーに amylase を加えて combination assay を行っている。陽性者は再検を行って、周辺の病院か大学病院で精検を行う方針にしている。

以上は、あくまで方針であって、おもに経済的理由でこの通りには実行できていない。この中から 1 人でも早期の消化器がんが screening できればと願っている。

しかし、現在の膵腫瘍マーカーの中で、最も臨床的有用性の高い CA 19-9 と POA でも、前述したように、微小膵がんは screening できない。CA19-9 は

測定感度の向上に期待し POA は基礎的検討をさらにほり下げ、有用なモノクローナル抗体の完成に期待したい。

# 文 献

- 1) 高木国夫, 竹腰隆男, 丸山雅一, 大橋計彦: 膵がんの早期診断. 総合臨床, 32 : 2654-2659, 1983
- 2) 尾崎秀雄, 内藤聖二: わが国における 膵癌早期診断の現況 —全国63施設の集計報告—. 日消誌, 77 : 1979-1983, 1980
- 3) 鈴木 敏, 内藤厚司, 真辺忠夫, 戸部隆吉, 内田耕太郎, 中島君子: 膵癌の臨床. 内科, 53 : 675-682, 1984
- 4) 織部孝史, 野田剛稔, 角田 司, 土屋涼一: 膵癌の病理学的分類と進展形式, 予後. 臨床科学, 19 : 762-771, 1983
- 5) 小田正幸, 長田敦夫, 小口寿夫: 臨床症状, 理学的所見, 一般検査等による膵癌の診断. 内科, 43 : 746-750, 1979
- 6) 久道 茂, 清水弘之: 膵癌の疫学. 総合臨床, 32 : 2660-2666, 1983
- 7) 小口寿夫, 長田敦夫, 平林秀光, 竹内健太郎, 田村泰夫, 上野一也, 嶋倉勝秀, 川 茂幸, 佐々木康之, 門野 聡, 本間達二, 古田精市: 膵石症と膵内・外悪性腫瘍の合併について. 日消誌, 79 : 851-857, 1982
- 8) 服部 信: 序文. 最新医学, 36 : 841-846, 1981
- 9) 田尻久雄, 中村耕三, 吉森正喜, 土方 淳, 大倉久直, 尾崎秀雄: 小膵癌のスクリーニング. 胆と膵, 4 : 1027-1033, 1983
- 10) Thal, A.P., Murray, M. J. and Egner, W. : Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. Lancet, I : 1128-1129, 1959
- 11) Thal, A.P., Egner, W. and Murray, M. J. : Circulating antibodies in chronic pancreatic disease. Surgical Forum, 10 : 240-243, 1959
- 12) Murray, M. J. and Thal, A.P. : The clinical significance of circulating pancreatic antibodies. Ann Intern Med, 53 : 548-555, 1960
- 13) Weiland, D.E., Kuntz, D. J. and Childers, D. : Immunologic screening test for carcinoma of the pancreas. Am J Surg, 116 : 700-703, 1968
- 14) Abelev, G. I., Perova, S. D., Khramkova, N. I., Postnikova, Z. A. and Irlin, I. S. : Production of embryonal  $\alpha$ -globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation, 1 : 174-180, 1963
- 15) Tatarinov, Y. S. : New data on the embryospecific antigenic components of human blood serum. Fed Proc, 24 : T916-918, 1965
- 16) Gold, P. and Freedman, S. O. : Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med, 121 : 439-462, 1965
- 17) Gold, P. and Freedman, S. O. : Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med, 122 : 467-481, 1965
- 18) Oguchi, H., Homma, T., Kawa, S., Nagata, A. and Furuta, S. : The clinical usefulness of pancreatic oncofetal antigen in serum for screening the pancreatic cancer. Oncodev Biol Med, 2 : 63, 1981 (abst)
- 19) Kawa, S., Homma, T., Oguchi, H., Nagata, A. and Furuta, S. : Enzyme immunoassay of pancreatic oncofetal antigen (POA). Oncodev Biol Med (Abstracts book 2), A100, 1982 (abst)
- 20) 小田正幸, 本間達二, 柏原一隆, 長田敦夫, 小口寿夫, 吉沢晋一, 畑山喜美枝: 膵癌の免疫学的診断 (第1報). 日本膵臓病研究会プロシーディングス, 3 : 53-54, 1973
- 21) 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫: 胎児膵抗原による膵がんの血清学的診断法の研究. 桜井欽夫 (編), 「がん」特別研究—研究報告集録 (昭和51年度版), pp. 535-537, 1977
- 22) 小口寿夫: ヒト胎児膵抗原による膵癌の血清学的診断の研究. 信州医誌, 26 : 43-53, 1978
- 23) 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫: 胎児膵抗原による膵がんの血清学的診断法の研究. 桜井欽夫 (編), 「がん」特別研究—研究報告集録 (昭和53年度版), pp. 580-583, 1979

- 24) Banwo, O., Versey, J. and Hobbs, J.R. : New oncofetal antigen for human pancreas. *Lancet*, 1 : 643-645, 1974
- 25) Hegelund, H., Axelsen, N.H., Bock, E., Nrgaard-Pedersen, B. and Rder, O.C. : Immunochemical studies of the antigenic composition of fetal pancreas and pancreas carcinoma. *Proptides Biol Fluids*, 24 : 525-528, 1976
- 26) Gelder, F.B., Reese, C.J., Moossa, A.R., Hall, T. and Hunter, R. : Purification, partial characterization, and clinical evaluation of a pancreatic oncofetal antigen. *Cancer Res*, 38 : 313-324, 1978
- 27) Gelder, F.B., Reese, C., Moossa, A.R. and Hunter, R. : Studies of a pancreatic oncofetal antigen, POA. *Cancer*, 42 : 1635-1645, 1978
- 28) Arndt, R., Nishida, K., Becker, W.-M. and Thiele, H.-G. : Partial molecular characterization of onco-fetal pancreas antigen and preliminary experiences concerning its diagnostic value. 6th Meeting Int Soc Oncodev Biol Med, 229, 1978 (abst)
- 29) Mihas, A.A. : Immunologic studies on a pancreatic oncofetal protein. *J Natl Cancer Inst*, 60 : 1439-1444, 1978
- 30) Fishman, W.H. and Hirai, H. : Origin in the journal. *Oncodev Biol Med*, 1 : 1-5, 1980
- 31) 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫 : 胎児脾抗原による脾がんの血清学的診断法の研究. 文部省研究報告集録. (昭54), 593-596, 1980
- 32) Oguchi, H. and Homma, T. : Clinical application of pancreatic oncofetal antigen. *Gastroenterol Jpn*, 15 : 395, 1980 (abst)
- 33) Nishida, K., Sugiura, M., Yoshikawa, T. and Kondo, M. : Enzyme immunoassay of pancreatic oncofetal antigen as test for pancreatic cancer. *Lancet II*, : 262-263, 1980
- 34) 川 茂幸, 本間達二, 小口寿夫, 長田敦夫, 古田精市 : POA の酵素免疫測定法の開発とその臨床的検討. 土屋雅春 (編), 消化器と免疫 No.9, pp.187~190, 医歯薬出版, 東京, 1982
- 35) Oguchi, H., Homma, T., Kawa, S., Nagata, A. and Furuta, S. : A pancreatic oncofetal antigen : Its characterization and clinical usefulness. *Cancer Detect Prev*, 5 : 266, 1982 (abst)
- 36) Chu, T.M., Holyok, E.D. and Douglass, H.O. : Isolation of a glycoprotein antigen from ascites fluid of pancreatic carcinoma. *Cancer Res*, 37 : 1525-1529, 1977
- 37) Shimano, T., Loor, R.M., Papsiders, L.D., Kuriyama, M., Vincent, R.G., Nemoto, T., Holyoke, E.D., Berjian, R., Douglass, H.O. and Chu, T.M. : Isolation, characterization and clinical evaluation of a pancreas cancer-associated antigen. *Cancer*, 47 : 1602-1613, 1981
- 38) Loor, R., Shimano, T., Manzo, M.L., Dusen, L.V., Papsidero, L.D., Nicolai, J.J., Tytgat, G.N. and Chu, T.M. : Purification and characterization of a human pancreas-specific antigen. *Bioch Biophys Acta*, 668 : 222-234, 1981
- 39) Schultz, D.R. and Yunis, A.A. : Tumor associated antigen in human pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*, 62 : 777-785, 1979
- 40) Metzgar, R.S., Gaillard, M. T., Levine, S.J., Tuck, F.L., Bossen, E.H. and Borowitz, M.J. : Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res*, 42 : 601-608, 1982
- 41) Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M., Herlyn, D. and Fuhrer, P. : Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*, 5 : 957-972, 1979
- 42) Del Villano, B., Brennen, S., Brock, P., Bucher, C., Liu, V., McClure, M., Rake, B., Space, S., Westric, B., Schoemaker, H. and Zurawski, V.R. : Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA19-9. *Clin Chem*, 29 : 549-552, 1983
- 43) Del Villano, B. and Zurawski, V.R. : The carbohydrate antigenic determinant 19-9 (CA 19-9), A monoclonal antibody defined tumor marker. *Proceeding of the National Conference of Immuno-diagnostics*. (in press) 1983

- 44) Kuntz, D.J. and Archer, S.J. : Extraction and identification of a human pancreatic tumor-associated antigen. *Oncology*, 36 : 134-138, 1979
- 45) Homma, T., Oguchi, H. and Kawa, S. : A pancreatic oncofetal antigen : Its partial purification and clinical application. *Gastroenterol Jpn*, 16 : 268-274, 1981
- 46) 小口寿夫, 川 茂幸, 長田敦夫, 佐々木康之, 平林秀光, 竹内健太郎, 田村泰夫 : 血清POA, CEA, AFP, Ferritin の測定による外来患者における膵癌の検診. *信州医誌*, 30 : 253-258, 1982
- 47) 本間達二 : 膵癌胎児抗原 (POA)—その性状と Enzyme immunoassay の成績—. *癌と化学療法*, 10 : 617-622, 1983
- 48) 本間達二, 小口寿夫, 川 茂幸 : 膵疾患の血清診断—腫瘍 マーカーから—. 第21回 日本医学会総会誌, 2631-2633, 1983
- 49) Homma, T., Oguchi, H., Kawa, S., Nagata, A. and Furuta, S. : Serum pancreatic oncofetal antigen : Its clinical usefulness for screening pancreatic cancer in combination with tests for other tumor markers. *Gastroenterol Jpn*, 18 : 487-491, 1983
- 50) Kawa, S., Homma, T., Oguchi, H., Nagata, A., Usuda, N., Nagata, T. and Fukui, H. : Clinical application of the enzyme immunoassay for pancreatic oncofetal antigen. *Ann NY Acad Sci*, 417 : 400-409, 1983
- 51) Oguchi, H., Homma, T., Kawa, S., Nagata, A., Furuta, S. and Fukui, H. : A pancreatic oncofetal antigen (POA) : Its characterization and application for enzyme immunoassay. *Cancer detect prev*, 7 : 51-58, 1984
- 52) 本間達二, 小口寿夫, 川 茂幸, 長田敦夫, 古田精市 : 膵癌胎児抗原 (POA) と膵癌. *癌の臨床*, 30 : 558-562, 1984
- 53) 本間達二, 小口寿夫 : Pancreatic oncofetal antigen. 漆崎一郎, 服部信 (編), 腫瘍マーカー—スクリーニングへの試みと今後の展望. 医学書院, 東京 (印刷中)
- 54) Hobbs, T.R., Knapp, M.L. and Branfoot, A.C. : Pancreatic oncofetal antigen (POA) : Its frequency and localisation in humans. *Oncodev Biol Med*, 1 : 37-48, 1980
- 55) Schmiegell, W.-H., Becker, W.M., Arndt, R., Hamann, A., Soehendar, N., Jessen, K., Classen, M. and Thiele, H.-G. : Pancreatic oncofetal antigen in pancreatic juices. Partial chemical characterization and diagnostic application of a pancreatic cancer-associated antigen. *Scand J Gastroenterol*, 16 : 1033-1040, 1981
- 56) 島野高志, 森 武貞, 丸山博英, 北田昌之, 古川順康, 神前五郎 : 胎児性膵(癌)抗原. *免疫と疾患*, 4 : 755-762, 1982
- 57) 小口寿夫, 本間達二, 長田敦夫, 川 茂幸, 門野 聡, 洞 和彦, 古田精市 : <sup>125</sup>I 標識抗 POA 抗体を用いた膵癌の局所診断の試み—ヒト膵癌移植ヌードマウスを用いて—. *日本癌学会総会記事 (第42回総会)*, 389, 1983 (抄)
- 58) 川 茂幸, 本間達二, 小口寿夫 : 胎児膵抗原による膵癌の診断 —SCMテストを用いて—. 土屋雅春 (編), *消化器と免疫 (No. 6)*, pp. 122-126, 医歯薬出版, 東京, 1981
- 59) Cercek, L. and Cercek, B. : Application of the phenomenon of changes in the structuredness of cytoplasmic matrix (SCM) in the diagnosis of malignant disorder. *Eur J Cancer*, 13 : 903-915, 1977
- 60) Kato, K., Fukui, H., Hamaguchi, Y. and Ishikawa, E. : Enzyme-linked immunoassay : Conjugation of the Fab' fragment of rabbit IgG with  $\beta$ D-galactosidase from *E. coli* and its use for immunoassay. *J Immunol*, 116 : 1554-1560, 1976
- 61) Oguchi, H., Homma, T., Kawa, S., Nagata, A. and Furuta, S. : Clinical application of pancreatic oncofetal antigen. *Proceedings : 13th International Cancer Congress*, 125, 1982 (abst)
- 62) 西田康一, 松村直幸, 細川計明, 増田正典, 堀田忠弘, 吉川敏一, 近藤元治 : 膵液中の膵癌胎児抗原による膵癌の診断. *医学のあゆみ*, 110 : 272-273, 1979
- 63) 川 茂幸, 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫, 田村泰夫, 平林秀光, 佐々木康之, 古川 猛, 門野 聡, 古田精市 : 膵癌診断における POA ならびに各種血清 マーカーの比較検討. *日膵研 プロシーディングス*, 14,

12-13, 1984

- 64) 古田精市, 本間達二, 長田敦夫, 小口寿夫, 田村泰夫, 平林秀光, 川 茂幸, 佐々木康之, 古川 猛, 門野 聡: 膵癌診断における各種血清マーカーの比較検討. 第81回日本内科学会講演会口演, (福岡), 1984
- 65) Hunter, R., Gelder, F. and Moossa, A.R. : Pancreatic oncofetal antigen (POA). In : Herberman, R.B.(ed.), Compendium of Assays for Immunodiagnosis of Human Cancer, pp.247-250, Elsevier, Northholland, 1979
- 66) Magnani, J., Brockhaus, M., Smith, D., Ginsburg, V., Blaszyk, M., Mitchell, D., Steplewski, A. and Koprowski, H. : A monosialoganglioside is a monoclonal antibody defined antigen of colon carcinoma. *Science*, 212 : 55-56, 1981
- 67) Magnani, J.L., Nilsson, B., Brockhaus, M., Zopf, D., Steplewski, Z., Koprowski, H. and Ginsburg, V. : 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
- 68) 上村敬一: 腫瘍マーカー糖脂質. 信州医誌, 32 : 287-289, 1984
- 69) Magnani, J.L., Steplewski, Z., Koprowski, H. and Ginsburg, V. : Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res*, 43 : 5489-5492, 1983
- 70) Atkinson, B.F., Ernst, C.F., Herlyn, M., Steplewski, Z., Sears, H.F. and Koprowski, H. : Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res*, 42 : 4820-4823, 1983
- 71) 小口寿夫, 本間達二, 長田敦夫, 川 茂幸, 平林秀光, 田村泰夫, 門野 聡, 白井 忠, 嶋倉勝秀, 小池ゆり子, 松田至晃, 古田精市, 志賀知之, 林 四郎, 宮沢幸一: モノクローナル抗体にて認識される新しい腫瘍マーカー, CA19-9 の臨床的意義の検討. 日消誌, 81 : 1430-1435, 1984
- 72) 洞 和彦, 小口寿夫, 川 茂幸, 田村泰夫, 平林秀光, 嶋倉勝秀, 白井 忠, 米倉宏明, 上条賢介, 長田敦夫, 本間達二, 古田精市: 新しい腫瘍マーカー CA 19-9 の臨床的検討. 信州医誌, 32 : 225-230, 1984
- 73) 本間達二, 小口寿夫: Carbohydrate Antigen CA 19-9. 石井 勝(編), 腫瘍マーカーハンドブック, サイエンスフォーラム, 東京 (印刷中)
- 74) Koprowski, H. : Embryonic precancerous and cancerous human antigens recognized by monoclonal antibodies. *Fetal Antigens and Cancer* pp.204-229, Pitman, London, 1983 (Ciba Foundation symposium 96)
- 75) 支倉逸人: 血液型検査. 3 : Lewis 式血液型. *Medical Technology*, 6 : 711-716, 1978
- 76) Herlyn, M., Shen, J.W., Sears, H.F., Civin, C.I., Verrill, H.L., Goldberg, E.M. and Koprowski, H. : Detection of a circulating gastrointestinal cancer antigen in sera of patients with gastrointestinal malignancies by a double determinant immunoassay with monoclonal antibodies against human blood group determinants. *Clin Exp Immunol*, 55 : 23-35, 1984

(59. 7. 5 受稿)