

糖尿病患者にみられる性および Lewis 血液型に 関連した腫瘍マーカー CA19-9 の上昇

青木雄次¹⁾ 川 茂幸¹⁾ 柳沢康敏¹⁾
大房裕和²⁾ 小口寿夫¹⁾ 古田精市¹⁾

1) 信州大学医学部第2内科学教室

2) 信州大学医学部附属心臓病研究施設病態解析部門

Elevation of Tumor Marker CA 19-9 in Patients with Diabetes Mellitus : Its Relation to Sex and Lewis Blood Group

Yuji AOKI¹⁾, Shigeyuki KAWA¹⁾, Yasutoshi YANAGISAWA¹⁾
Hirokazu OHFUSA²⁾, Hisao OGUCHI¹⁾ and Seiichi FURUTA¹⁾

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

2) *Research Laboratory for Institute of Cardiovascular Diseases, Shinshu University School of Medicine*

Elevation of serum CA19-9, a tumor marker, in diabetic patients was evaluated in relation to sex and Lewis (Le) blood group. The subjects studied were 85 diabetic patients and 116 normal controls. Serum CA19-9 was significantly correlated with fasting plasma glucose ($r=0.25$, $P<0.05$) and HbA_{1c} ($r=0.42$, $P<0.001$). In both diabetic patients and normal controls, the mean level of serum CA19-9 was the highest in the Le (a+b-) phenotype and the lowest in Le (a-b-). In addition, it was higher in females than in males in each Le blood phenotype. These findings suggest that the difference in serum CA19-9 levels between the sexes as observed in normal controls may be augmented due to hyperglycemia in diabetic patients. Such sex difference was prominent in patients with Le (a+b-) where the biosynthesis of CA19-9 was hardly affected by the restriction associated with Le blood group. It was thus shown that not only Le blood group but also sex contributes to the individual differences in the elevation of serum CA19-9 level due to hyperglycemia. *Shinshu Med. J.*, 39 : 381-386, 1991

(Received for publication December 25, 1990)

Key words : diabetes mellitus, CA19-9, sex, Lewis blood group

糖尿病, CA19-9, 性, Lewis 血液型

I 緒 言

腫瘍マーカーの1つであるCA19-9は、消化器癌とくに膵癌のマーカーとして、これらの疾患の診断に利用されている¹⁾⁻⁴⁾。一方、慢性膵炎や肝胆道系の良性疾患、さらにコントロール不良の糖尿病患者においても血清CA19-9がときに上昇することが報告されてい

る⁵⁾⁻⁸⁾。最近、この糖尿病患者における血清CA19-9値の上昇に、Lewis血液型が関与することが指摘された⁹⁾¹⁰⁾。

著者らは、糖尿病患者において血清CA19-9を測定し、女性患者にその高値が比較的多い事実を見出した。本研究では、糖尿病患者における血清CA19-9値の上昇について、性およびLewis血液型との関連で検討

した。

II 対象および方法

対象は、当科を受診した糖尿病患者85例で、そのうちわけは男性43例女性42例、平均年齢59.6±11.5 (SD) 歳で、未治療あるいは食事療法単独例が41例、経口血糖降下剤治療例が31例、インスリン治療例が13例（インスリン依存性糖尿病3例）である。空腹時血糖 (FPG) 値、グリコヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) 値および血清 CA19-9 値を同時に測定するとともに、Lewis 血液型を判定した。

血清 CA19-9 が高値を呈した例については、腹部超音波検査および腹部 computed tomography 検査、上部および下部消化管検査を行い、血清 CA19-9 値の上昇をきたしうる他疾患（膵癌など）のないことを確認した。このうち比較的高 CA19-9 値を示した6例については、糖尿病コントロールにより血糖が改善した後、血清 CA19-9 と HbA_{1c} を再び測定した。

正常対照群として、健康診断受診者で、肝機能検査および50g 経口糖負荷試験に異常を認めなかった116例（男性44例、女性72例、平均年齢46.4±8.9歳）の血清 CA19-9 を測定し、Lewis 血液型を判定した。

血糖値は静脈血を血漿に分離後 hexokinase 法により、また HbA_{1c} 値は HPLC による自動分析装置で測定し、血清 CA19-9 値は、ラジオイムノアッセイキット (Centocor, PA, USA) を用いて測定した。Lewis 血液型は、Lewis^a (Le^a) 抗原および Le^b 抗原に対す

るモノクローナル抗体 (Immucor, GA, USA) を用いた赤血球凝集反応により判定した。Le (a+b+) はきわめて少数例（糖尿病患者 1/86例、正常対照者 2/118例）であったため今回の検討からは除外し、Le (a+b-), Le (a-b+), Le (a-b-) の3表現型について検討した。

結果は、mean±1×SD で表し、統計学的検討には、Pearson の相関係数による分析、一元配置分散分析およびχ² 検定を行い、P<0.05 を有意とした。なお血清 CA19-9 値<6 U/ml は、0 U/ml として計算した。

III 結 果

糖尿病患者における FPG および HbA_{1c} に対する血清 CA19-9 の関係を Fig. 1 に示した。血清 CA19-9 は、FPG とは r=0.25 (P<0.05)、HbA_{1c} とは r=0.42 (P<0.001) と有意の相関関係を示し、FPG に比べて HbA_{1c} により強く相関した。しかし、血清 CA19-9 値の分布は男性よりも女性において広範で、HbA_{1c} と血清 CA19-9 の関係でみると、男性の r=0.63 (P<0.001) に対して女性では r=0.37 (P<0.02) となり、女性における相関が低かった。また、HbA_{1c} 値は、男性8.6±3.2%、女性8.4±2.5%と両性間で差はなかったが、血清 CA19-9 値は、男性の 15.8±23.8U/ml に対して、女性は30.4±48.4U/ml と、有意ではなかったもののおよそ2倍の血清 CA19-9 値を示した。

Fig. 2 に、血清 CA19-9 が比較的高値を呈した糖尿

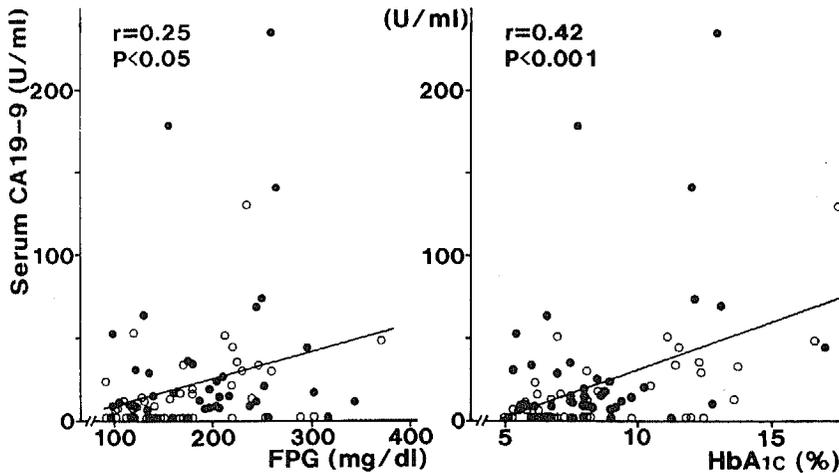


Fig. 1 Correlation between serum CA19-9 level and fasting plasma glucose (FPG) level or HbA_{1c} level in 43 diabetic males (○) and 42 diabetic females (●). Serum CA19-9 level is <6 U/ml in 18 males and 8 females.

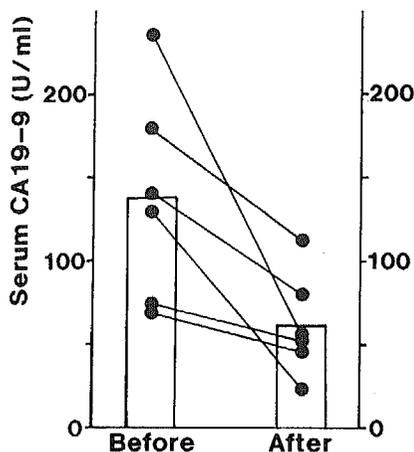


Fig. 2 Mean and individual levels of serum CA19-9 in 6 diabetic patients before and after glycemic control.

病患者 6 例の血糖コントロールによる血清 CA19-9 値の変化を示した。HbA_{1c} の低下 (12.6±3.2% から 9.8±2.5%) に伴って、血清 CA19-9 は、137.8±63.3U/ml から 62.0±30.7U/ml に低下した。

次に、正常対照者と糖尿病患者を Lewis 血液型別ならびに性別に分類し、それぞれの血清 CA19-9 値、および健常者のカットオフ値として用いられている 37 U/ml を採用した場合の陽性率を Table 1 に示した。糖尿病患者については、HbA_{1c} 値も併せて示した。正常対照者および糖尿病患者ともに、男性と女性における Lewis 血液型 3 型それぞれの出現率に有意差はみられなかった。

血清 CA19-9 の平均値は、正常対照者、糖尿病患者ともにいずれの Lewis 血液型においても、女性が男性よりも高値を示し、また正常対照者に比べて糖尿病患者で高値を示した。しかし、Le(a+b-) の女性糖

尿病患者の血清 CA19-9 が、Le(a+b-) 男性患者と Le(a-b+) 女性患者を除く他群のそれよりも有意に (P<0.05) 高値であった以外には、それぞれの間に有意差を認めなかった。Le(a+b-) の女性糖尿病患者の血清 CA19-9 の平均値は、他群に比べて最も高く、また陽性率は 55.6% と、例数の少ない Le(a-b-) 群を除く他群に比べて有意に高率であった (P<0.05)。Le(a+b-) の男性糖尿病患者の陽性率も、男性患者のなかでは比較的高率であったが有意差はみられなかった。

糖尿病患者を HbA_{1c} 7% 以下、7 から 10%、10% 以上の 3 群に分け、各患者の血清 CA19-9 値を Fig. 3 に示した。Le(a-b-) においては、HbA_{1c} の値にかかわらず男性、女性ともに血清 CA19-9 は低値を示した。Le(a+b-) では、HbA_{1c} が高いほど血清 CA19-9 は高値を示した。Le(a-b+) においては、HbA_{1c} と血清 CA19-9 との間には一定の関係はみられなかった。HbA_{1c} と血清 CA19-9 の相関関係でみると、Le(a+b-) の男性が r=0.87 (P<0.01)、女性が r=0.69 (P<0.05) であり、Le(a-b+) の男性が r=0.62 (P<0.01)、女性が r=0.05 (n. s.) となり、Le(a+b-) では男性女性ともに良い相関関係が得られた。Le(a-b-) では、有意の相関はみられなかった。

IV 考 察

高血糖状態により血清 CA19-9 が上昇することが知られている⁷⁾。著者らの成績も、血清 CA19-9 が血糖レベルと弱いながら有意に相関し、また HbA_{1c} が低下すると血清 CA19-9 も低下する例がみられたように、血清 CA19-9 値の上昇が高血糖に関連することを示している。さらに、女性患者における両者の相関が男性

Table 1 Serum CA19-9 levels in normal controls and diabetic patients classified according to sex and Lewis blood group

		Lewis (a+b-)		Lewis (a-b+)		Lewis (a-b-)	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
Normal controls	n	9(20.4)	16(22.2)	30(68.2)	44(61.1)	5(11.2)	12(16.7)
	CA19-9 (U/ml)	13.6±5.8	19.0±17.0	5.9±5.3	9.0±9.9	0	1.3±3.2
	positive rate (%)	0	12.5	0	4.5	0	0
Diabetic patients	n	9(20.9)	9(21.4)	28(65.1)	28(66.7)	6(14.0)	5(11.9)
	HbA _{1c} (%)	8.7±3.1	9.1±3.5	8.7±3.4	8.2±2.2	7.9±2.2	8.3±2.7
	CA19-9 (U/ml)	21.7±20.2	69.0±76.2	17.0±26.4	22.7±33.8	1.3±3.1	3.8±5.2
	positive rate (%)	22.2	55.6	10.7	10.7	0	0

Parentheses indicate % of subjects in each sex of normal controls and diabetic patients. Positive level of serum CA19-9 is defined as 37 U/ml or more.

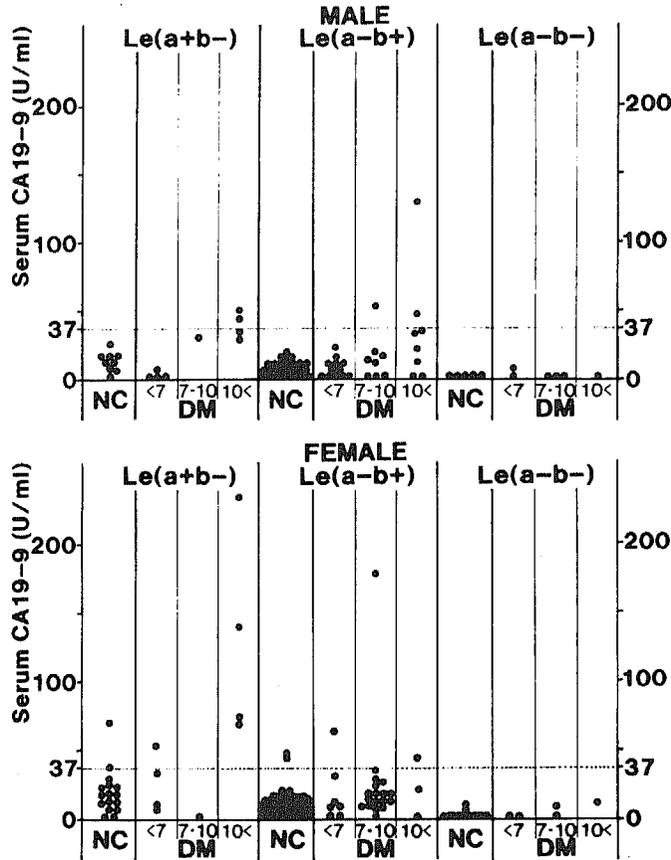


Fig. 3 Serum CA19-9 in 116 normal controls (NC) and 85 diabetic patients (DM). The diabetic patients are divided into three subgroups according to HbA_{1c} levels (<7%, 7-10%, 10%<).

患者に比べて低く、かつ女性患者の血清 CA19-9 値の平均値は男性患者よりも高値を示した。

CA19-9 は、Le^a 抗原がシアル化された構造であり¹¹⁾、Lewis 遺伝子を欠き Le^a 抗原を生成できない Le(a-b-) 例では CA19-9 も生成されない¹²⁾¹³⁾。また、CA19-9、Le^a 抗原および Le^b 抗原は、ともに共通の基質より生成されるものと考えられており、それぞれが競合することにより Le(a-b+) 例の CA19-9 の生成が、Le(a+b-) 例に比べて低下することが推測されている¹⁴⁾。事実、正常者の唾液、精液および血清における CA19-9 の濃度は、Le(a-b+) 例の方が Le(a+b-) 例に比べて低いことが示されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

このような CA19-9 と Lewis 血液型の関係は、糖尿病患者の血清 CA19-9 値においてもみられることが最近報告され、高血糖による血清 CA19-9 値上昇に個人差を生じる 1 つの原因とされた⁹⁾¹⁰⁾。そこで、著者

らの糖尿病患者全体でみられた高血糖と血清 CA19-9 値との関係における性差が、この Lewis 血液型とどのように関係するかを検討した。

著者らの成績においても、正常者、糖尿病患者ともに男性女性にかかわらず血清 CA19-9 の平均値は、Le(a-b-), Le(a-b+), Le(a+b-) の順に高くなっておりこれまでの報告⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾と一致した。Le(a-b-) 群においても、少数例 (5/28例) で血清 CA19-9 を測定しえた。これは Lewis 血液型の判定を赤血球凝集反応で行っているため、その反応は赤血球上の抗原量の程度に左右され、Lewis 血液型の遺伝型を正確には判定できないためと考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。

さらに著者らの成績は、正常者、糖尿病患者ともに、男性と女性における Lewis 血液型 3 型それぞれの出現率に差がみられず、またいずれの Lewis 血液型においても女性の方が男性よりも高値を示した。したが

って、糖尿病患者全体でみられた高血糖と血清 CA19-9 値との関係における性差は、Lewis 血液型では説明することはできない。正常女性では、血清 CA19-9 値が正常男性に比べて、差はわずかであるものの有意に高いことが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。この差も著者らの成績からみて、Lewis 血液型の性差により生じるものではないことがうかがえる。

この正常者にみられる血清 CA19-9 値の性差が、高血糖の影響により増幅され、女性糖尿病患者の血清 CA19-9 が、男性患者に比べて高値を示しやすくなるものと推測される。CA19-9 の生成が Lewis 血液型に関連した制限を受けにくい Le(a+b-) 群では、このような性差が顕著となり、男性女性ともに HbA_{1c} と血清 CA19-9 値とが良い相関を示したものの、高血糖による血清 CA19-9 値の上昇は女性において高度であった。つまり、高血糖による血清 CA19-9 値上昇の個人差には、Lewis 血液型のほかに性差が関与していることを示している。

高血糖により血清 CA19-9 が上昇する機序は、これまでのところ不明である。著者らの成績からは、正常者と同様の CA19-9 の生成が、高血糖状態により促進されることが示唆される。HbA_{1c} は、HbA に糖が非酵素的に結合した糖化蛋白であり、血糖値に比例して増加する²¹⁾。一方、糖が酵素的に結合している糖化蛋白

についても、高血糖状態によりその生成が亢進することが指摘されており²²⁾²³⁾、CA19-9 に関連した酵素的糖化蛋白²⁴⁾の生成も高血糖により亢進することが予想される。

V 結 語

85例の糖尿病患者と116例の正常者を対象として、糖尿病患者での血清 CA19-9 の上昇機序について性および Lewis 血液型から検討した。血清 CA19-9 値は、高血糖状態では上昇し、女性患者でより高値を示したが、女性患者における血糖レベルと血清 CA19-9 の相関は、男性患者に比べて低かった。血清 CA19-9 の平均値は、糖尿病患者および正常者ともに Le(a-b-), Le(a-b+), Le(a+b-) の順に高値を示し、またいずれの Lewis 血液型においても女性が男性よりも高値を示した。

したがって、正常者でみられる血清 CA19-9 値の性差が、高血糖の影響により増幅され、女性糖尿病患者の血清 CA19-9 がより高値を示しやすくなるものと推測される。CA19-9 の生成が Lewis 血液型に関連した制限を受けにくい Le(a+b-) 群において、この性差が顕著であった。つまり、高血糖による血清 CA19-9 値上昇の個人差には、Lewis 血液型のほかに性差が関与していることを示している。

文 献

- 1) Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M. and Fuhner, P.: Colo-rectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*, 5: 957-972, 1979
- 2) Andriulli, A., Gindro, T., Piantino, P., Farini, R., Cavallini, G., Piazzini, L., Naccarato, R., Dobrilla, G., Verme, G. and Scuro, L. A.: Prospective evaluation of the diagnostic efficacy of CA19-9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. *Digestion*, 33: 26-33, 1986
- 3) Del Favero, G., Fabris, C., Plebani, M., Panucci, A., Piccoli, A., Perobelli, L., Pedrazzoli, S., Baccaglini, U., Burlina, A. and Naccarato, R.: CA19-9 and carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer diagnosis. *Cancer*, 57: 1576-1579, 1986
- 4) Kawa, S., Oguchi, H., Tokoo, M., Kobayashi, T., Imai, H., Kiyosawa, K., Furuta, S., Kanai, M. and Homma, T.: A comparative study of the clinical usefulness of CA19-9, CA50, Sialyl SSEA-1 and Dupan-2 for the diagnosis of pancreatic cancer used alone or in combination. *Jpn J Clin Chem*, 19: 389-398, 1990
- 5) Encabo, G. and Ruibal, A.: Seric CA19-9 levels in patients with non tumoral pathologies. Our experience in 892 cases. *Bull Cancer (Paris)*, 73: 256-259, 1986
- 6) Harmeberg, U., Wahren, B. and Wiechel, K.-L.: Tumor markers carbohydrate antigens CA19-9 and CA-50 and carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer and benign diseases of the pancreatobiliary tract. *Cancer Res*, 48: 1985-1988, 1988
- 7) Nakamura, N., Aoji, O., Yoshikawa, T., Mori, K., Kajiyama, S., Kitagawa, Y., Kanatsuna, T. and Kondo, M.: Elevated serum CA19-9 levels in poorly controlled diabetic patients. *Jpn J Med*, 25: 278-280, 1986

- 8) 中原由紀子, 中原保治, 松山栄一, 田村忠雄: CA19-9 が血糖値と平行して変動のみられた糖尿病の 1 例. 日内会誌, 77: 1458-1459, 1988
- 9) 竹村喜弘, 小林建夫, 荻野和律, 板橋秀雄, 内藤毅嗣, 佐藤 晃: 糖尿病患者における血清 CA19-9, CA50 の高値と Lewis 血液型の関連. 糖尿病, 33: 241-243, 1990
- 10) Shimojo, N., Naka, K., Nakajima, C., Ishizaki, T., Okuda, K., Murai, J. and Yamamoto, M.: The effect of non-insulin-dependent diabetes on serum concentrations of tumor-associated carbohydrate antigens of CA19-9, CA-50, and sialyl SSEA-1 in association with the Lewis blood phenotype. Clin Chim Acta, 190: 283-290, 1990
- 11) 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-fucopentoase II. J Biol Chem, 257: 14365-14369, 1982
- 12) Koprowski, H., Brockhaus, M., Blaszczyk, M., Magnani, J., Steplewski, Z. and Ginsburg, V.: Lewis blood-type may affect the incidence of gastrointestinal cancer. Lancet, 1: 1332-1333, 1982
- 13) Tempero, M. A., Uchida, E., Takasaki, H., Burnett, D. A., Steplewski, Z. and Pour, P. M.: Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. Cancer Res, 47: 5501-5503, 1987
- 14) Hansson, G. C. and Zopf, D.: Biosynthesis of the cancer-associated sialyl-Le^a antigen. J Biol Chem, 260: 9388-9392, 1985
- 15) Brockhause, M., Wysocka, M., Magnani, J. L., Steplewski, Z., Koprowski, H. and Ginsburg, V.: Normal salivary mucin contains the gastrointestinal cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the serum mucin of patients. Vox Sang, 48: 34-38, 1985
- 16) Uhlenbruck, G., Hoeller, U., Heising, J., van Mil, A. and Dienst, C.: Sialylated Le^a blood group substances detected by the monoclonal antibody Ca19-9 in human seminal plasma and other organs. Urol Res, 13: 223-226, 1985
- 17) 神奈木玲児: 腫瘍マーカーとモノクローナル抗体. 臨床病理, 79 [増刊]: 52-86, 1989
- 18) Hirano, K., Kawa, S., Oguchi, H., Kobayashi, T., Yonekura, H., Ogata, H. and Homma, T.: Loss of Lewis antigen expression erythrocytes in some cancer patients with high serum CA19-9 levels. J Natl Cancer Inst, 79: 1261-1268, 1987
- 19) Del Villano, B. C., Brennan, S., Brock, P., Bucher, C., Liu, V., McClure, M., Rake, B., Space, S., Westrick, B., Schoemaker, H. and Zurawski, V. R., Jr.: Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA19-9. Clin Chem, 29: 549-552, 1983
- 20) Green, P. J., Ballas, S. L., Westkaemper, P., Schwartz, H. G., Klug, T. L. and Zurawski, V. R., Jr.: CA19-9 and CA125 levels in the sera of normal blood donors in relation to smoking history. J Natl Cancer Inst, 77: 337-341, 1986
- 21) Bunn, H. F.: Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes, 30: 613-617, 1981
- 22) Bomback, F. M., Nakagawa, S., Kumin, S. and Nitowsky, H. M.: Altered lysosomal glycohydrolase activities in juvenile diabetes mellitus. Diabetes, 25: 420-427, 1976
- 23) Hasslacher, C. and Wahl, P.: Influence of diabetes control on synthesis of protein and basement membrane collagen in isolated glomeruli of diabetic rats. Res Exp Med, 176: 247-253, 1980
- 24) 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

(2. 12. 25 受稿)