膵頭部領域癌における血液検査および腫瘍マーカー

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40640

特集

胆と膵 Vol. 16(2) p. 121～126, 1995

膵頭部領域癌を考える

膵頭部領域癌における血液検査および腫瘍マーカー*

澤武 紀雄[1)]・河上 浩康・藤井 保治・里村 吉威

要約：胆管癌，乳頭部癌，膵頭部癌患者血清における肝機能検査，膵酵素および腫瘍マーカーの異常について，私共の成績を基にして解説した。近年，臨床的に黄疸のない膵頭部領域癌患者は増えているが，このような患者でもほとんどの場合に胆管酵素の上昇がみられる。しかし，膵酵素には鋭敏な指標になり得るものはない。一方，この領域の腫瘍マーカーには従来 CEA 以外に有力なものはなかったが，単クローン抗体の応用により多くの有力な糖鎖抗原が登場し，他の癌に比して膵胆道癌での陽性率が高い。これらの糖鎖抗原を分類して，各々の特徴と臨床的有用性について言及した。これらの腫瘍マーカーは胆管癌，乳頭部癌，膵頭部癌のスクリーニングに有用であるが，一般生化学的検査と同様に，これらの鑑別診断法としての意義には乏しい。

Key words：膵頭部領域癌，腫瘍マーカー，糖鎖抗原，胆管酵素

はじめに

膵癌取扱い規約では膵頭十二指腸領域癌とは①膵頭部癌，②下部胆管癌(膵内胆管癌)，③乳頭部癌，④原発不明癌を含む乳頭部周辺の癌，を指すものとされている[1)]。本稿では前述の①，②，③を膵頭部領域癌として扱い，言及する。

近年，各種画像診断の進歩により，これらの癌の鑑別診断も飛躍的に向上しているが，解剖学的発生母地を確立することが困難な場合も少なくない。さらに，これらの癌でみられる症状や血液生化学的検査の異常は，いずれの場合も胆・膵管の狭窄・閉塞およびそれに合併する感染などに由来する胆管炎あるいは閉塞性膵炎に基づくので，血液検査のみにより，これらの癌を鑑別することは非常に難しい。従来，この領域の癌の診断に有用な腫瘍マーカーは肝細胞癌などに比較して乏しかったが，近年各種糖鎖抗原の登場により，これらの癌にも有用性の高いものもみられるようになった。しかし，一般血液生化学的検査と同様に，腫瘍マーカーによってこれらの癌を鑑別することは困難であるといわざるえない。

本稿では，膵頭部領域癌において異常のみられる場合の多い血清生化学的検査と腫瘍マーカーを取り挙げ，鑑別にも留意しながら，主として私共の成績を中心として，解説を加えたい。

I．血液生化学的検査

膵頭部領域の癌では胆・膵管の狭窄ないしは閉塞に基づく，肝障害と膵障害が病態の主体となるので，主な肝機能検査と膵酵素について私共の過去 10 年に経験した症例について検討してみた（図 1）。

1．肝機能検査

Bilirubin の 1.0 mg/d*l* 以上を有意な高値とすると，胆管癌で 94%（15/16），乳頭部癌で 64%（7/11），膵頭部癌で 70%（38/54）の上昇がみられる。しかし，臨床的に黄疸として認められるレベルである 2.0 mg/d*l* を基準値にとると，胆管癌で 81%，乳頭部癌で 55%，膵頭部癌で 59%が陽性となる。このように胆管との関わりの深い胆管癌や乳頭部癌でも初診時には明らかな黄疸の認められないものがかなりみられる。また，膵頭部のなかには解剖学的に膵頭部に属するが，胆管と

* Biological Examinations and Tumor Markers of Serum for the Diagnosis of Cancer of the Pancreatic Head's Region

1) 金沢大学がん研究所内科部門(〒921 金沢市米泉町 4-86)

Presented by Medical*Online

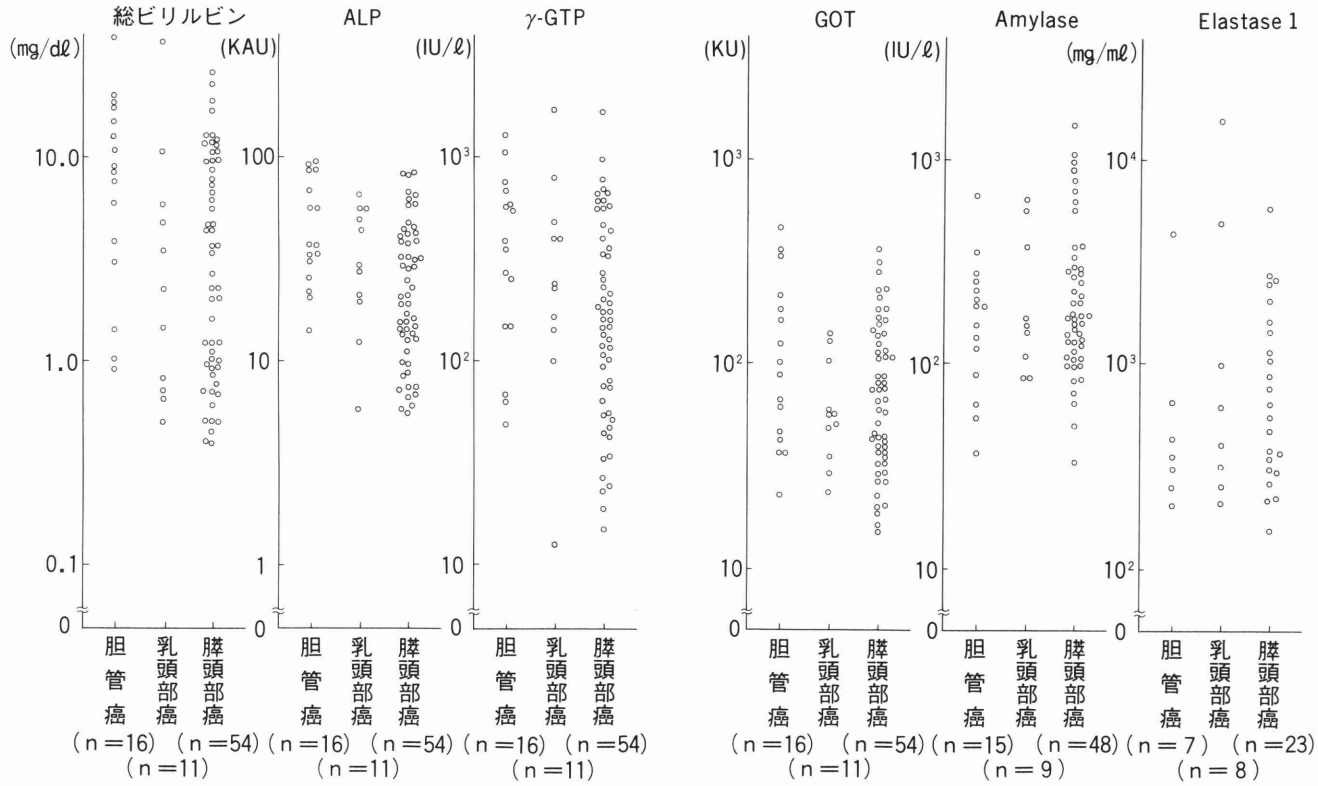

図 1 a：膵頭部領域癌における血清総ビリルビン値，ALP・γ-GTP 活性の分布
b：膵頭部領域癌における血清 GOT・Amylase 活性，Elastase 1 値の分布

表 1 膵頭部領域癌に有用な血清腫瘍マーカー

A．糖鎖抗原
- 1．I型糖鎖
  - 1）CA19-9 (sialyl Le^a)
  - 2）CA-50 (sialyl type 1 chain LC_4)
  - 3）Span-1
  - 4）KM-01
- 2．II型糖鎖
  - 1）SLEX-1 (sialyl Le^x)
  - 2）sialyl SSEA-1 (sialyl difucosyl Le^x：SLX)
- 3．母核糖鎖
  - 1）STN (sialyl Tn)
  - 2）CA 72-4 (TAG-72)
- 4．構造未決定の糖鎖抗原
  - 1）CA-125
  - 2）DU-PAN-2
  - 3）ST-439

B．糖鎖以外のもの
- 1）CEA (carcino embryonic antigen)
- 2）TPA (tissue polypeptide antigen)
- 3）BFP (basic fetoprotein)
- 4）hCG (特に尿中 hCGβ-core fragment)

表 2 各種消化器癌組織における DU-PAN-2 の免疫組織学的反応

	negative	positive			total	incidence
	−	+	++	+++		
膵癌	3	4	8	14	29	26/29(90%)
胆管癌	2	0	2	7	11	9/11(81)
胆嚢癌	1	1	1	1	4	3/4(75)
乳頭部癌	2	0	0	3	5	3/5(60)
肝細胞癌	3	2	1	2	8	5/8(63)
胃癌	25	16	7	2	50	25/50(50)
大腸癌	14	0	6	6	26	12/26(46)

−：0，+：～1/3，++：1/3～2/3，+++：2/3～

比較的離れているため，黄疸を呈しにくいものもある。さらに，近年，検診などで胆管酵素異常の指摘を契機として黄疸のない時期に発見される膵頭部領域癌の増加していることもあると思われる。乳頭部癌では5～25%に黄疸の消長がみられ，これが特徴の1つであるといわれているが[2~4]，このような例は11例中1例に認めている。

胆管酵素についてみると，胆管癌ではALP，γ-GTPいずれも100%に上昇がみられ，乳頭部癌でいずれの酵素も1例を除き，他は全例で異常値を示している。このように胆管酵素は黄疸のみられない症例でも上昇していることが多い。また，膵頭部癌での陽性率はALPで78%（42/54），γ-GTPで87%（47/54）と，同様にBilirubinよりも陽性率は高い。一方，GOTの異常頻度は胆管癌81%(13/16)，乳頭部癌73%(8/11)，膵頭部癌69%(37/54)と胆管酵素に比して低率である

Presented by Medical*Online

表 3　肝胆膵の良性疾患における各種腫瘍マーカーの偽陽性率

腫瘍マーカー	カットオフ値	偽陽性率（%） 急性肝炎	慢性肝炎	肝硬変	胆石症	膵炎
CA19-9	37 U/m*l*	4.3 (1/23)	18.4 (7/38)	29.7 (22/74)	22.0 (9/41)	20.0 (9/45)
CA-50	40 U/m*l*	0 (0/5)	33.3 (5/15)	42.9 (9/21)	12.5 (2/16)	25.0 (2/8)
SLX	38 U/m*l*	6.7 (1/15)	0 (0/45)	10.9 (7/64)	0 (0/23)	8.3 (2/24)
ST-439	7.0 U/m*l*	12.5 (2/16)	9.1 (2/22)	11.4 (5/44)	4.3 (2/47)	0 (0/31)
CA72-4	4.0 U/m*l*	0 (0/10)	0 (0/25)	2.5 (1/40)	0 (0/24)	0 (0/31)
DU-PAN-2	150 U/m*l*	40.0 (4/10)	25.0 (2/8)	57.7 (15/26)	30.4 (7/23)	20.8 (5/24)
CA125	35 U/m*l*	10.7 (3/28)	0 (0/41)	27.3 (24/88)	6.7 (3/45)	8.1 (5/62)
CEA	2.5 ng/m*l*	0 (0/7)	21.1 (4/19)	38.9 (14/36)	11.5 (3/26)	24.2 (8/33)

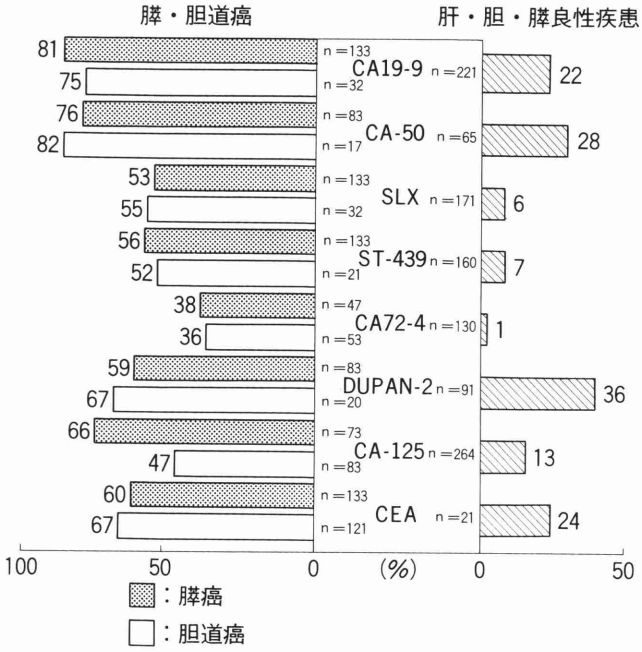

図 2　膵・胆道癌と良性疾患における各種腫瘍マーカーの陽性率

(GPT についてもほぼ同様である)。しかし，これらの肝機能検査項目の個々の値は，いずれの群でも大幅にオーバラップしており，鑑別診断法としての有用性には乏しい。

2．膵酵素

Amylase は膵酵素の代表的な膵障害の指標とし用いられてきたが，その異常頻度は胆管癌で 27% (4/15)，乳頭部癌で 33% (3/9)，膵頭部癌で 35% (17/48) と前述の各種肝酵素に比較して著しく低率で，その感度は鈍い(図 1 b)。一方，Elastase-1 についてみると胆管癌で 43% (3/7)，乳頭部癌で 63% (5/8)，膵頭部癌で 61% (14/23) と Amylase に比較すると明らかに優れた感度を示している。膵管との関わりがより強い場合の多い膵頭部癌や乳頭部癌で胆管癌に比して，これらの膵酵素の異常を示す頻度は高いが，これらのお互いの鑑別診断的意義はほとんどないと思われる。

II．腫瘍マーカー

1．膵頭部領域癌の腫瘍マーカーの種類と分類

従来，この領域の癌の腫瘍マーカーには CEA 以外に有用なものはなかったが，単クローン抗体の応用により，表 1 に示すごとく多くの有用な糖鎖抗原が登場している。これらの糖鎖抗原は一般に消化器系の腺癌でよく発現するが，とりわけ膵・胆道癌で高頻度に発現するものが多い。例えば，表 2 は各種消化器癌組織における DU-PAN-2 の免疫組織学的検討を行なった成績であり，膵・胆道・乳頭部癌で (++) の強い発現を示すものが多くみられる[5]。これらの糖鎖は，血液型物質と関連しているものが多く，Gal (ガラクトース) と Glc NAc (N-アセチルグルコサミン) からなる躯幹構造に Fuc (フコース) や Neu Ac (シアル酸) などの修飾構造が様々に付加した構造を有する。その躯幹構造が Gal$\beta_{1\rightarrow3}$GlcNAc のユニットから成るものが I 型糖鎖，Gal$\beta_{1\rightarrow4}$GlcNAc のユニットから成るものが II型糖鎖と呼ばれている。また，ムチン型糖鎖のコア蛋白と結合する根幹の糖鎖を基本骨格とするものが母核糖鎖である。糖鎖抗原以外のもので，この領域の腫瘍マーカーとして有力なものは依然として CEA 以外にはほとんどないが，私共は尿中 hCGβ-core fragment が膵・胆道系の腫瘍マーカーとして案外有用性の高いことに注目している。

2．I 型糖鎖抗原

図 2 に示すごとく，各種糖鎖抗原と CEA のなかで，I 型糖鎖抗原に属する CA19-9 と CA-50 が膵・胆道系の血清腫瘍マーカーとして最も陽性率が高い[6]。CA19-9 は膵癌で 81% (108/133)，胆道癌で 75% (24/32)，乳頭部癌で 75% (6/8) と高い陽性率を示す。しかし，表 3 に示すごとく良性の肝・胆道・膵疾患でも

Presented by Medical*Online

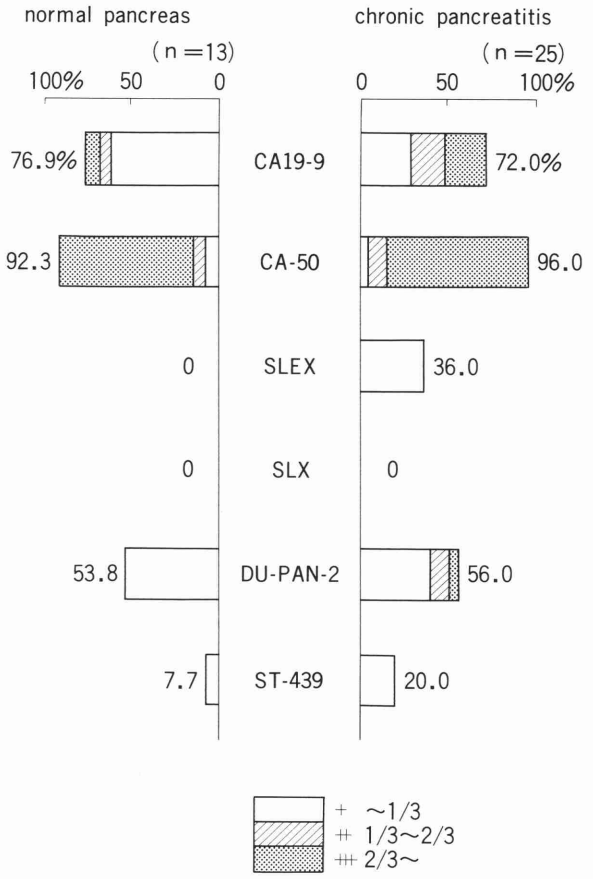

図 3 非癌性膵組織（正常膵 13 例，慢性膵炎 25 例）における各種糖鎖抗原の発現

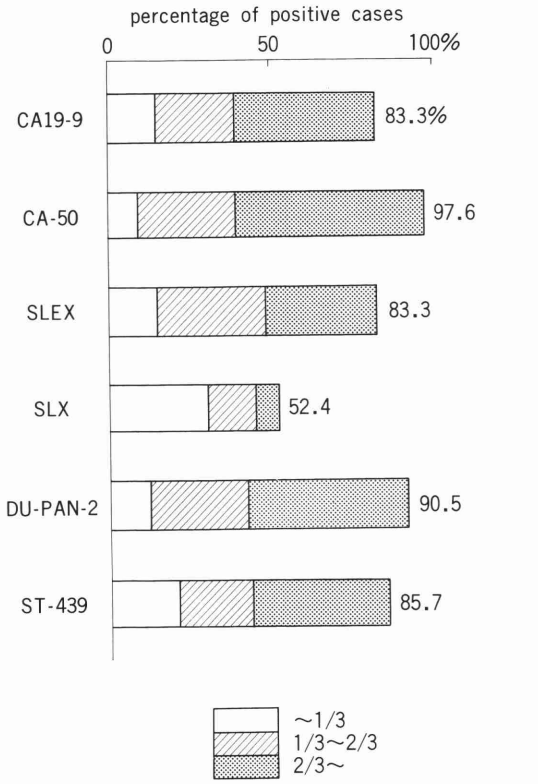

図 4 膵癌組織（42 例）における各種糖鎖抗原の発現

20～30%に為陽性がみられる。本抗原は正常でも胆管と膵管に微量ながら存在し，炎症反応として偽胆管や化生膵管に増加する[7,8]。良性疾患における偽陽性は通常 100 U/m*l* 以下の軽度上昇にとどまるが，閉塞性黄疸を伴うような胆管炎や閉塞性膵炎では高度な上昇のみられる場合の多いことに留意すべきである[9]。良性疾患では閉塞の解除や炎症の改善により，血清値は急速に下降する。悪性疾患でも黄疸の解除により下降するが，癌組織の CA19-9 の発現の程度に応じて異常値を示す。

CA-50 は，膵癌で 76%(63/83)，胆道癌で 82%(14/17) と CA19-9 とほぼ同率の高い陽性率を示す。偽陽性のきたしやすい疾患も CA19-9 と同様であるが，慢性肝炎（33.3%）や肝硬変での偽陽性は CA19-9 に比して高い傾向がみられる。ヒトの約 10%にみられる Le^{-a-b} の個体では CA19-9 を産生できないが，CA-50 の産生は可能である。しかし，CA-50 の抗体は CA19-9 とも反応するため，Le^{-a-b} の個体では CA-50 の低値を示すことが多い。また，抗原決定基の類似性からも推測されるように，CA19-9 値と CA-50 値は高い相関性を示すため，両者を併用する利点は乏しい[10]。

その他，CA19-9 と近似した抗原決定基を有するといわれている Span-1 や KM-01 なども陽性率や特異性において CA-50 とほぼ同様な傾向がみられる。

3．II型糖鎖抗原

Sialyl SSEA-1 (SLX) の陽性率は膵癌で 53%（70/133），胆道癌で 55%(18/32) とⅠ型糖鎖抗原に比して，低い。しかし，良性肝・胆道・膵疾患全体における偽陽性は 6 %であり，癌特異性は優れている[11]。さらに，各種糖鎖抗原の免疫組織学的反応を比較してみると（図 3），Ⅰ型糖鎖である CA19-9 や CA-50 は非癌組織でも高率に染色されるが，II型糖鎖である sialyl Le^x (SLEX) と sialyl SSEA-1 (SLX) あるいは ST-439 はほとんど発現しないか，ごく一部に弱く染色されるにすぎない[7]。しかし，癌組織においては癌化してもその発現率は図 4 に示すごとく，他の糖鎖抗原に比較して低い。癌特異性の高い点にII型糖鎖抗原の特徴があるといえよう。

4．母核糖鎖抗原

Sialyl Tn（STN）はT抗原の前駆体で Tn 抗原にシアル酸の結合したもので，母核糖鎖に属する。CA72-4 も sialyl Tn とほぼ近似した構造を有するといわれている。私共の検討において，STN の血清陽性率は，膵癌で 40%(18/45)，胆道癌で 25%(12/48)

Presented by Medical*Online

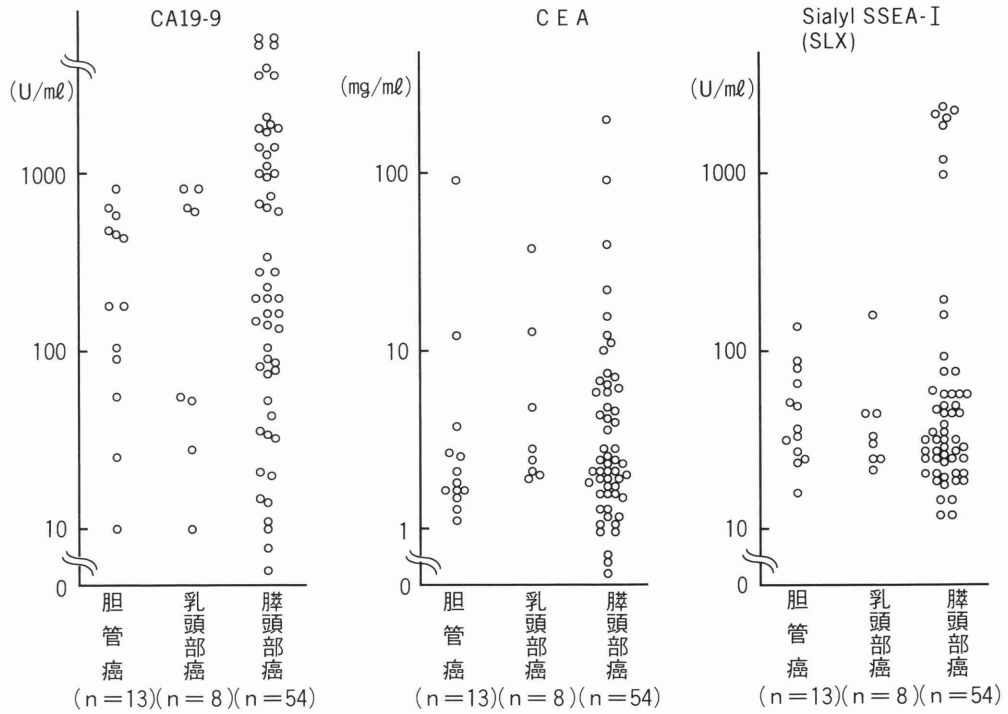

図 5 膵頭部領域癌における血清 CA19-9, CEA, Sialyl SSEA-1 値の分布

で[12]，CA72-4 の陽性率は膵癌で 38%（18/47），胆道癌で 36%（19/53）であり[13]，いずれの陽性率も高くはない。一方，良性肝・胆道・膵疾患における偽陽性率は STN で 4.1%（5/121），CA72-4 で 0.7%（1/130）と癌特異性は良好で，閉塞性黄疸にも影響されない。

5．その他の糖鎖抗原

DU-PAN-2 抗原のエピトープはⅠ型糖鎖に属する sialyl lactotetraose に近似した糖鎖であるという成績が報告されているが，その構造の詳細は確立されていない。膵・胆道癌患者における陽性率は，カットオフ値を 150 U/m*l* とすると膵・胆道癌で 70%前後の陽性率が報告されている。私共の検討では膵癌で 59%（49/83），胆道癌で 67%（13/20）である。しかし，良性肝胆道・膵疾患での偽陽性はかなり高く，特に，活動性肝炎，非代償性肝硬変や閉塞性黄疸を呈する胆石症で偽陽性例が多い[14,15]。

CA-125 のエピトープは，ムチン型糖蛋白のコア蛋白に存在するといわれているが，未だ判然としない面もある。私共の成績では膵癌で 66%，胆道癌で 47%の陽性率を示すが，腹膜転移を反映して上昇する場合が多いと思われる[16]。また，非代償性肝硬変などの良性疾患でも腹水や胸水の貯留する場合には血清 CA-125 はほぼ 100%に上昇する。これは，本抗原が中皮系由来組織である正常の腹膜や胸膜にも存在することと関係があるといわれている。

ST-439 抗原の構造はまだ確立されていないが，抗原決定基はシアル酸残基を有する糖鎖であると考えられている。私共の検討では膵癌 56%（74/133），胆道癌 52%（11/21）の陽性率で，高いとはいえないが，胆石症で 4.3%（2/47），肝炎 0 %（0/31）と偽陽性は低く，特異性は高い。ただし，閉塞性黄疸の合併の有無にも血清値は影響されない。また，血清 ST-439 と SLX 値との間には正の相関性がみられ，その腫瘍マーカーとしての臨床的有用性は類似しており，両者を併用する利点に乏しい[17]。

6．CEA と尿中 hCG β-core fragment

CEA は AFP と並んで約 30 年程前から用いられてきたが，依然として膵・胆道系の有力な腫瘍マーカーであり，私共の成績では，膵癌 60%（80/133），胆道癌 67%（81/121），乳頭部癌 50%（4/8）と比較的高い陽性率を示す。ただし，偽陽性は良性の肝胆道膵疾患全体で 24%と比較的高く，また，CEA 関連抗原の存在，糖尿病，喫煙，飲酒などによる影響のため，境界域を中心とした偽陽性例の多いことに注意する必要がある。

hCG の代謝産物として尿中に排泄される hCG β-core fragment は[18]，主として婦人科領域の腫瘍マーカーとして使用されているが，私共は消化器癌領域の癌でも有用性の高いという成績を得ている[19]。その陽性率は膵癌で 71%（5/7），胆道癌で 80%（8/10%）であり，消化器良性疾患全体の偽陽性率も 8.3%（11/133）と比較的良好である。

7．膵頭部領域癌における腫瘍マーカーの比較

図 5 はⅠ型糖鎖の CA19-9，Ⅱ型糖鎖の sialyl SSEA-1 (SLX)，従来からの CEA を胆管癌 13 例，乳

Presented by Medical*Online

頭部癌8例，膵頭部癌54例において同時に測定し，比較した成績である。CA19-9 の陽性率は胆管癌で85%，乳頭部癌で75%，膵頭部で81%であり，sialyl SSEA-1 は胆管癌で46%，乳頭部癌で38%，膵頭部癌で41%の陽性率を示し，いずれの癌においても陽性率は，CA19-9 が SLX に比して，高率である。しかし，いずれのマーカーにおいても各群の分布はオーバラップして，その陽性率に明らかな差異はみられない。CEA についてみても，胆管癌で46%，乳頭部癌で38%，膵頭部癌で41%に陽性であり，前二者の場合と同様にいずれの群においても陽性率や分布に差異はみられない。したがって，このような腫瘍マーカーを用いて，膵頭部領域癌である胆管癌，乳頭部癌，膵頭部癌の三者を鑑別することは困難であるといわざるをえない。一方，いずれの癌においても CA19-9 が最も高い陽性率を示す。これは，これらの癌で随伴することの多い閉塞性黄疸による血中 CA19-9 の上昇を反映している部分もあると思われるが，膵頭部領域癌のスクリーニングには CA19-9 が最も適しているといえよう。

因みに，膵体尾部癌におけるこれらの腫瘍マーカーの陽性率についてみると，CA19-9 で84% (26/31)，sialyl SSEA-1 で68% (21/31)，CEA で67% (20/30) の陽性率がみられ，いずれのマーカーも膵頭部癌の場合に比較して，やや高い陽性率を示している。これは，膵体尾部癌のほうがより進行度の高い癌の占める割合の高いことに関連していると思われる。いずれにしても，私共は膵頭部領域癌の血清腫瘍マーカーとしては，上述したような成績，お互いの相関性や特異性も考慮して，CA19-9, CEA に加えて，sialyl SSEA-1 か ST-439 を測定するのが，現時点では最適の組み合わせであると考えている。

参考文献

1) 日本膵臓病研究会編：膵癌取扱い規約．第3版，金原出版，1994.
2) 中澤三郎，内藤靖夫：乳頭部癌の診断の契機と進め方．胆と膵 **5**：823-830，1984.
3) Schlippert W, Lucke D, Amuras S, et al.：Carcinoma of the papilla of vater. A review of fifty-seven cases. Am J Surg **135**：763-770, 1978.
4) 蜂須賀喜多男，中野　哲：十二指腸乳頭部病変．膵胆道疾患の診断と治療，1005，医学図書出版，1984.
5) 里村吉威，太田英樹，竹森康弘，ほか：各種消化器癌における DU-PAN-2 の免疫組織学的検討．医学のあゆみ **137**：143-144，1986.
6) 河上浩康，澤武紀雄：胆・膵疾患と腫瘍マーカー．Modern Physician **12**：975-979, 1992.
7) Satomura Y, Sawabu N, Takemori Y, et al.：Expression of various sialylated carbohydrate antigens in malignant and non-malignant pancreatic tissue. Pancreas **6**：448-458, 1991.
8) Wakabayashi T, Sawabu N, Takemori Y, et al.：Diagnositic significance of cancer-associated carbohydrate antigen (CA19-9) concentrations in pancreatic juice：analysis in pure pancreatic juice collected by endoscopic aspiration and immunohistochemical study in chronic pancreatitis. Pancreas **8**：151-159, 1993.
9) Sawabu N, Takemori Y, Toya D, et al.：Factors affecting serum levels of CA19-9 with special reference to benign hepatobiliary and pancreatic diseases. Gastroenterol Jpn **21**：491-498, 1986.
10) 渡辺弘之，小谷博子，太田英樹，ほか：各種消化器癌における血清 CA-50 測定の有用性．医学のあゆみ **141**：861-862，1987.
11) 河上浩康，澤武紀雄，竹森康弘，ほか：各種消化器癌における血清 SLX (sialyl SSEA-1) 測定の臨床的有用性．日消誌 **86**：1141-1148，1989.
12) Motoo Y, Kawakami H, Watanabe H, et al.：Serum sialyl-Tn antigen levels in patients with digestive cancers. Oncology **48**：321-326, 1991.
13) Motoo Y, Satomura Y, Kawakami H, et al.：Serum levels of tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in digestive cancers. Oncology **47**：456-462, 1990.
14) Sawabu N, Toya D, Takemori Y, et al.：Measurement of a pancreatic cancer-associated antigen (DU-PAN-2) detected by a monoclonal antibody in sera of patients with digestive cancers. Int J Cancer **37**：693-696, 1986.
15) 竹森康弘，澤武紀雄，里村吉威，ほか：各種消化器癌における血清 DU-PAN-2 値の測定—酵素免疫測定法 (EIA) による検討—．癌と化学療法 **14**：119-126，1987.
16) 竹森康弘，澤武紀雄，里村吉威，ほか：消化器疾患における血清 CA 125 測定の臨床的意義．日消誌 **84**：2386-2392，1987.
17) 竹森康弘，澤武紀雄，河上浩康，ほか：消化器癌における血清 NCC-ST-439 値測定の臨床的意義—膵癌を中心に．胆と膵 **11**：731-736，1990.
18) Cole LA, Wang Y, Elliott M, et al.：Urinary human chorionic gonadotropin free β-subunit and β-core fragment：A new marker of gynecological cancers. Cancer Res **48**：1356-1360, 1988.
19) Motoo Y, Watanabe H, Satomura Y, et al.：Urinary gonadotropin peptide in patients with digestive cancers. J Gastoenterol (submitted)

*　　*　　*

Presented by Medical*Online