[Expanded Abstract]

術前の CA19-9 値と DUPAN-2 値がともに上昇している 膵癌患者は、予後不良である

大分大学医学部第一外科

柴田 浩平 岩城堅太郎 甲斐成一郎 太田 正之
北野 正剛

背景と目的

膵癌においては、切除が最も根治性の高い治療と考えられているが、切除してもすぐに再発して延命につながらない患者も多い。術前腫瘍マーカー値は、手術を受ける患者の予後の予測に役立つ可能性がある。CA19-9 は膵癌で最も一般的な腫瘍マーカーであり、術後の予後を反映すると考えられている¹⁾。しかしルイス抗原陰性の患者(日本人の約 10%)では CA19-9 は上昇せず、その前駆物質である DUPAN-2 が腫瘍マーカーとして代用されている²⁾。本研究は膵癌切除例の術前 CA19-9 値と術前 DUPAN-2 値を解析して、予後の判定にどのように役立つか検討した。

方 法

1991 年 4 月から 2007 年 4 月まで、大分大学医学部で切除された膵癌 87 例(浸潤性膵管癌: 82 例, 腺扁平上皮癌: 5 例)を対象とした。術前(減黄後)の CA19-9 値と DUPAN-2 値、及びその他の臨床病理学的因子について、原病生存率を単変量・多変量解析を用いて検討した。

結果と考察

1. 結 果

CA19-9 値と DUPAN-2 値の間に相関はみられなかった($R = -0.058$, $P = 0.59$)。腫瘍マーカー値ごとに、患者を正常群、軽度異常群、高度異常群(異常群は中央値をカットオフ)に分けて予後と比較すると、CA19-9 は腫瘍マーカーの高い群ほど予後不良の傾向があり、正常群: A 群($\leq 37\text{U/ml}$)

と高度異常群: C 群($\geq 186\text{U/ml}$)との間に有意差を認めた($P = 0.0059$) (Fig. 1A)。一方 DUPAN-2 は軽度異常群: E 群($151 \sim 800\text{U/ml}$)が最も予後不良であり、正常群: D 群($0 \sim 150\text{U/ml}$)、高度異常群: F 群($\geq 801\text{U/ml}$)との間でそれぞれ有意差を認め($P < 0.0001$, $P = 0.0023$)、軽度異常群と高度異常群で逆転がみられた (Fig. 1B)。

CA19-9 値と DUPAN-2 値がともに異常である患者(J 群)は、他の 3 つの組み合わせの患者(G 群, H 群, I 群)と比較して、予後が不良であった($P < 0.0023$) (Fig. 2)。CA19-9 値が高い患者について、DUPAN-2 値が正常群(H 群)と異常群(J 群)との間で CA19-9 値を比較すると、DUPAN-2 異常群で CA19-9 が高い傾向があったが有意差は認めなかった($P = 0.076$)。一方 DUPAN-2 が高い患者について、CA19-9 が正常群(I 群)と異常群(J 群)との間で DUPAN-2 値を比較すると、CA19-9 値正常群で DUPAN-2 値は有意に高値であった($P = 0.004$)。

多変量解析では、非高分化型腺癌、病理学的門脈浸潤陽性、CA19-9 値と DUPAN-2 値がともに高値、が独立した予後不良因子であった。

2. 考 察

CA19-9 抗体はシアリルルイス A 抗原を認識し、DUPAN-2 抗体はその前駆物質であるシアリルルイス C 抗原を認識する³⁾。今回の検討から、CA19-9 値は高いほど予後不良であるのに対し、DUPAN-2 値は高度異常群が軽度異常群より予後良好で逆転がみられることから、シアリルルイス A 抗原が癌の悪性を決定しており、シアリルルイス A 抗原を産生する $\alpha 1-3/4$ フコシルトラン

Fig. 1 CA19-9 値と DUPAN-2 値それぞれのレベルからみた原病生存率

A) CA19-9 group A : 正常 (0-37U/ml) group B : 軽度異常 (38-185U/ml) group C : 高度異常 (≥ 186U/ml)
 B) DUPAN-2 group D : 正常 (0-150U/ml) group E : 軽度異常 (151-800U/ml) group F : 高度異常 (≥ 801U/ml)

Fig. 2 CA19-9 と DUPAN-2 値の正常・異常の組み合わせからみた原病生存率

group G : CA19-9 と DUPAN-2 とともに正常
 group H : CA19-9 異常, DUPAN-2 正常
 group I : CA19-9 正常, DUPAN-2 異常
 group J : CA19-9 と DUPAN-2 とともに異常

スフェラーゼの働きは悪性度を規定する重要な酵素と考えられる⁴⁾。

また CA19-9 と DUPAN-2 がともに異常であることは独立した予後不良因子であることから、シアリルルイス A 抗原が産生される条件下でシアリルルイス C 抗原産生の亢進が悪性度をさらに増幅していると考えられる。シアリルルイス C 抗原は β 1, 3-ガラクトシダーゼにより産生されるが、シアリルルイス A 抗原を産生する律速酵素である可能性もある。また腫瘍以外の原因で CA19-9 陽性となっている患者の存在も予想されるため⁵⁾, DUPAN-2 の測定により正確に膵癌患者

の予後を反映できると考えられる。ルイス抗原陰性の患者の膵癌は悪性度が低いかどうかについては、今後さらなる検討が必要である。

結語として、術前 CA19-9 値は予後を反映するが、術前 DUPAN-2 値は予後を直接的には反映しない。術前の CA19-9 値と DUPAN-2 値がともに異常であることは独立した予後不良因子であり、進行膵癌に対して根治手術を計画する際には考慮されるべきである。

文 献

- 1) Yasue M, Sakamoto J, Teramukai S, et al. Prognostic values of preoperative and postoperative CEA and CA19.9 levels in pancreatic cancer. *Pancreas* 1994; 9: 735-40.
- 2) Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, et al. Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DUPAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 512-8.
- 3) Kawa S, Tokoo M, Oguchi H, et al. Epitope analysis of SPan-1 and DUPAN-2 using synthesized glycoconjugates sialyllact-N-fucopentaose II and sialyllact-N-tetraose. *Pancreas* 1994; 9: 692-7.
- 4) Weston BW, Hiller KM, Mayben JP, et al. Expression of human alpha (1, 3)fucosyltransferase antisense sequences inhibits selectin-mediated adhesion and liver metastasis of colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1999; 59: 2127-35.
- 5) Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3213-7.

Expanded abstract cited from the original paper:

Kohei Shibata, Kentaro Iwaki, Seiichiro Kai, Masayuki Ohta, Seigo Kitano. Increased levels of both carbohydrate antigen 19-9 and duke pancreatic monoclonal antigen type

2 reflect postoperative prognosis in patients with pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2009; 38: 619-24.

Department of Gastroenterological Surgery, Oita University Faculty of Medicine