

LD(H), LD(H)アイソザイム

基準値

LD 90~280 IU/l

LD アイソザイム

LD1 20~30%

LD2 30~40%

LD3 20~25%

LD4 5~10%

LD5 5~10%

※1：個々の施設の検査室や受託検査センターによって基準値が若干異なっているので、それぞれの基準値を参照する。

※2：アイソザイムの判定にもそれぞれの基準値を参照する。また絶対値を勧告する必要がある。

臨床的意義

- 乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase ; LD) は解糖系から Krebs 回路 (TCA 回路) に入る直前の代謝産物であるピルビン酸と乳酸の変換を触媒する酵素である。AST と同様に、肝臓、心臓、腎臓、肺、脳、筋肉、赤血球などの臓器・組織に広く分布し、主に細胞質に存在している。また、悪性腫瘍により産生されるものもある。
- 血清中の LD 活性の測定法には、ピルビン酸を基質として補酵素 NADH の減少を紫外外部吸光度の変化でみる方法 (Wroblewski 法) と、減少したピルビン酸を比色して上記の単位に換算する方法 (Cabaud-Wroblewski 法) がある。また乳酸を基質とする方法もあり、この方法で得られた値はピルビン酸を用いた国際単位の約 1/2 になる。
- 臨床検査における血清 LD 値は、血清中の酵素量を反映しているのではなく、酵素活性を反映していることになる。しかし、酵素の活性中心に免疫グロブリンが結合して

いるような特殊な場合を除いて、酵素量と酵素活性は、ほぼ相関していると考えてよい。

- 血清 LD 値は血清中に流入する LD の量と血清から除去される量とのバランスで決まるが、一般的には流入する LD の量を反映している。すなわち、LD が含まれている臓器・組織の細胞が傷害されたために、血中に LD が流出して血清 LD 活性が上昇する。例外として、高齢者で LD の除去が低下している場合や、免疫グロブリンが LD に結合して除去が遅延しているような場合には、高値となることがある。
- LD はアミノ酸組成の異なる H 鎖 (心筋型) と M 鎖 (骨格筋型) の 2 種のサブユニットからなる 4 量体なので、その組み合わせにより 5 種類のアイソザイムが存在する (HHHH, HHHM, HHMM, HMMM, MMMM)。一般的には電気泳動法により分離され、易動度の高い順に LD1 から LD5 までの 5 つの分画に分けられる。それぞれ HHHH から MMMM までの 5 種類のアイソザイムに相当する。
- 臓器・組織によって含まれるアイソザイムは異なっているので、血清中のアイソザイムのパターンからある程度は傷害された臓器・組織を推定することができる。LD1・2 は心臓、腎臓、赤血球、平滑筋、骨格筋 (赤筋) などに多く含まれ、LD2・3・4 は白血球、リンパ球、肺臓、腫瘍、LD5 は肝臓、骨格筋 (白筋) に多く含まれている。
- しかし、血清中のアイソザイムのパターンは、必ずしも傷害されている臓器・組織に含まれるアイソザイムのパターンと同じではない。これは、それぞれのアイソザイムの血中半減期が異なっているので、パターンが修飾されるためと考えられている。
- 臨床検査分野では血清 LD 値はスクリーニングとして重要な検査と位置づけられており、酵素プロファイル (LD/AST 比など)

表1 LDが上昇する病態

肝疾患	急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, 原発性肝癌, 転移性肝癌など
胆道・膵臓疾患	胆嚢炎・胆管炎, 急性膵炎, 慢性膵炎, 膵癌など
心疾患	心筋梗塞, 心筋炎, うっ血性心不全など
肺疾患	肺梗塞, 肺癌, 間質性肺炎など
腎疾患	腎梗塞, 急性腎不全, 腎癌など
筋疾患	多発性筋炎, 皮膚筋炎, 筋ジストロフィーなど
血液疾患	溶血性貧血, 悪性貧血, 白血病, 悪性リンパ腫など
感染症	伝染性単核症など
悪性腫瘍	進行胃癌, 大腸癌, 子宮癌, 前立腺癌, 精巣腫瘍など
その他	幼小児, 高齢者, 妊娠, 過激運動, 免疫グロブリン複合体など

表2 LDアイソザイムの異常を来す病態

上昇するアイソザイム	病態
LD1, LD2	心筋梗塞, 腎梗塞, 溶血性貧血, 悪性貧血, 精巣腫瘍, 筋疾患(慢性期)
LD2, LD3	白血病, 悪性リンパ腫, 進行性筋ジストロフィー, 多発性筋炎, 皮膚筋炎, 肺梗塞, 悪性腫瘍(大腸癌など)
LD3, LD4, LD5	転移性癌
LD5	急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, うっ血肝, 悪性腫瘍(子宮癌, 前立腺癌など)

やアイソザイムのパターンから鑑別診断がなされているが, アイソザイムでも臓器・組織特異性が高いとはいえないため, 臨床現場では他の臓器特異性の高いマーカーや腫瘍マーカーが用いられる傾向になってきている。

- 白血病, 悪性リンパ腫などの悪性腫瘍のほか, Ewing肉腫や精巣腫瘍などの腫瘍マーカーとして用いられることがあるが, 悪性腫瘍を除くと診断的意義は薄れてきている。

異常値を来す時(表1, 2)

- LDが含まれている臓器・組織の細胞が傷害されて血清LD活性が上昇する場合と, LDを含む脆弱性のある細胞が増加して血中への流出が増加する場合がある。後者の場合として白血病, 悪性リンパ腫などの悪性腫瘍やウイルス感染(伝染性単核症など)がある。
- 高齢者で血中からのLDの除去が低下している場合や, LDに免疫グロブリンが結合して除去が遅延しているような場合には, 見かけ上の高値となることがある。
- 幼小児では血清LD値が14~15歳頃まで成人の約1.5倍高い。これは代謝活性が亢進しているためと考えられている。

- 血清LD値は従来から肝障害のマーカーとされてきたが、肝障害の場合は血清ALT値も上昇するので、マーカーとしては血清ALT値を用いることが多く、LDを用いることは少ない。また慢性肝炎や脂肪肝では基準値内のことも多い。ただし、サイトメガロウイルス感染やEpstein-Barrウイルス感染による急性肝障害では、ALT値の上昇に比してLD値の上昇が著しい。
 - 重症急性膵炎の診断基準には血清LD値が含まれている。診断基準の小項目として血清LD値700IU/l以上があげられている。
 - 心筋梗塞では発症後12～24時間で血清LD値が上昇し始め、30～60時間でピークに達し、4～10日で基準値に戻る。従来は、狭心症との鑑別に用いられた。しかし、上昇はASTやクレアチンキナーゼ(CK)よりも遅れ、診断にはCKやそのアイソザイムであるCKMB1とCKMB2、ミオシン軽鎖、心トロポニンTおよびIが用いられるようになっていく。さらには心血流シンチなどの画像診断も汎用されている。
 - 筋疾患ではCK、アルドラーゼも同時に上昇し、これらのほうが診断的特異性が高い。激しい運動や長時間の運動の後に、血清LD値が上昇することがあり、これは筋肉が損傷するためである。その際にはCK、アルドラーゼなどの筋原性酵素も上昇する。
 - 溶血性疾患では同時に血清AST、間接ビリルビン、カリウム(K)の上昇がみられることがあり、網赤血球数の増加、ハプトグロビンの低下、尿中ウロビリノゲンの上昇も重要な診断の要となる。
 - 精巣腫瘍では転移のあるノンセミノーマタイプでは50～60%で血清LD値が上昇、また進行したセミノーマタイプでは80%近い例で上昇がみられる[Kasper DL, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. (16th ed) McGraw-Hill, New York, 2005]。また
- 摘出術前後での比較をすることにより、転移の有無を推測するうえで参考になる。診断や進行度、治療効果の判定には参考となるが、特異性が低いので、腫瘍マーカーとしては血中 α -フェトプロテインやヒト絨毛ゴナドトロピンなどが用いられることが多い。いずれにしても、精巣腫瘍が疑わしい場合には精巣の超音波検査を行う。
- LD/AST比が診断に用いられることがある。LD/AST比が高くなるのは、要するにASTの含量が少ない悪性腫瘍細胞が増殖している状態か、ASTの含量が相対的に少ない臓器・組織の傷害が起こった場合であり、悪性リンパ腫や白血病、Ewing肉腫などのような悪性腫瘍の場合が多い。その他にはサイトメガロウイルス感染やEpstein-Barrウイルス感染による急性肝障害の場合がある。
 - 臨床的に異常低値が問題になることはないが、稀に遺伝的に低値を示す病態がある。XI型糖原病(glycogenosis)であり、常染色体劣性の遺伝様式をもつ。原因遺伝子は11番染色体に特定されている。運動不耐性とミオグロビン尿が特徴であり、前腕運動負荷試験ではピルビン酸が基準値に回復するが、乳酸の上昇は認めない。確定診断は筋生検による。また、後述のように、酵素の活性中心に免疫グロブリンが結合している場合も見かけ上の低値となる。
 - シクロスポリンなどの免疫抑制剤や抗腫瘍薬の投与中にはLD活性が抑制されて、見かけ上の低値になることがある。
 - アイソザイムの電気泳動パターンで分画の欠損や過剰バンドが認められることがある。上記のXI型糖原病はH型の欠損症であり、電気泳動上ではLD5分画のみが検出される。またM型の欠損症ではLD1分画のみが検出される。
 - 過剰バンドがみられるのは、大部分がIgAやIgGなどの免疫グロブリンと結合して、

複合体を形成している場合である。わが国の報告では前者が約60%を占め、健常者が多く含まれている。後者は約30%程度で、肝硬変や自己免疫性疾患が多くみられる(長嶺光隆:生物物理化学1982;26:415)。結合した免疫グロブリンは、自己抗体と考えられるが、その産生機序は明らかではない。

- 免疫グロブリンの結合部位が、酵素の活性中心である場合は、血清LD値が見かけ上の低値となることがある。一方で、その他の部位に結合した場合は、血中からの除去が遅延するので、逆に高値となることがある。
- その他に電気泳動で過剰バンドを呈するものとして、腫瘍が産生する異常LD(LD-X, LD-Zなど)がある。
- 赤血球中には血清中の約200倍のLDが含まれているので、検体が試験管内で溶血した場合は高値となる。その場合はASTやKも高値となることが多い。

検体取り扱いの注意

- 溶血により高値となるので、速やかに遠心分離し、冷蔵庫に保管する。特に高齢者では赤血球脆弱性があるので、可視的に異常がみられなくても注意を要する。上述のように、ASTやKも確認する。
- 長期に保存する場合は冷凍するが、 $-10\sim-20^{\circ}\text{C}$ では徐々に失活するので、 -45°C 以下とする。アイソザイムにより安定性に差があり、骨格筋型(M型)は失活しやすいとされるので、注意が必要である。

フォローアップ

- 肝疾患はALT、心疾患、筋疾患はCK、などのように、大部分の疾患の病勢推移は他のマーカーで経過観察できることが多いので、LDで経過観察することは少なくなっている。
- 悪性腫瘍の場合は、治療に対する反応を判断するうえで有用な場合がある。

(佐藤千史)

CEA

基準値

5 ng/ml以下

※検査キットによって異なり、経過観察で複数施設のデータを比較する際は注意が必要。

臨床的意義

- 癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen ; CEA) は、胎児大腸組織と大腸癌組織に共通して見出された分子量約18万の糖蛋白である。
- CEA は、発見当初、大腸癌特異抗原として注目されたが、成人においては癌のみならず正常組織も CEA ないしはこれに類似した CEA 関連抗原 (CEA ファミリー) を合成しており、CD66 と総称されている (CEA は CD66e と同等)。
- 腺癌で主に産生され、消化器癌、特に大腸癌が有名である。他に、肺癌、甲状腺髄様癌などがある。
- CEA 陽性例では、治療経過のモニタリングとなりうる。
- 大腸癌や胃癌の術前 CEA 高値例では有意に再発率が高く、予後の予測にも有用。

異常値を来す時 (表)

◎消化器癌

- 大腸癌：進行癌での陽性率は高いが、早期癌ではほとんど基準値であり、補助診断にはなるが、スクリーニングには向かない。
- 胃癌：大腸癌と同じく、補助診断にはなるが、スクリーニングには向かない。
- ほかに胆道癌、膵癌などがあるが、補助診断および陽性例での治療経過のモニタリングの意義しかない。

◎肺癌：腺癌で高値を示すことが多く、肺癌の約50%、腺癌では約60%の陽性率であ

表 CEA の特徴と異常値を来しうる疾患・病態

腫瘍マーカーの特徴

- ・早期癌発見のマーカーとはなりえない
- ・治療後のモニタリングに有用である

異常値を来しうる疾患・病態

1. 消化器癌：大腸癌、胃癌、胆道癌、膵癌など
2. 他の腫瘍：肺癌、甲状腺髄様癌、乳癌、子宮癌、尿路系癌など
3. 良性疾患：肺炎、気管支炎、結核、潰瘍性大腸炎、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、糖尿病、腎不全、甲状腺機能低下症など
4. その他：ヘビースモーカー、妊婦、新生児、加齢

るが、スクリーニングには向かない。

◎甲状腺髄様癌：CEA とカルシトニンの測定意義は高い。

◎その他の癌：乳癌、子宮癌、尿路系癌などがある。

◎良性疾患：肺炎、気管支炎、結核、潰瘍性大腸炎、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性膵炎、糖尿病、腎不全、甲状腺機能低下症などがある。良性疾患の場合は、軽快後の CEA の低下を確認する必要がある。

◎その他：ヘビースモーカー、妊婦、新生児、加齢。

注意すべきポイント

- キット間での測定値の差が大きい検査なので、注意が必要であり、経過観察の際は、必ず同じキットでの測定が必要である。
- いずれの癌でも早期発見のマーカーとはなりにくく、治療後のモニタリングとしての有用性が高い腫瘍マーカーである。
- CEA 陽性の場合、患者の間診などから、消化器および胸部の画像検査により、癌の有無を調べる必要がある。上記の精密検査にて原発腫瘍が確定できない場合、甲状腺髄様癌を忘れてはならない。
- 術前 CEA が基準値であっても、再発時には陽性となることが多いので、術後の経過観察には CEA 検査は、画像検査同様に重要である。 (坂井田功・山崎隆弘)

チョコレート膿腫などでも陽性となるので注意を要する。

- CA602悪性卵巣腫瘍での陽性率はCA546と併せて測定することにより、その感度が増強すると報告されている。斉藤らはCA602とCA546を組み合わせた測定での卵巣癌での陽性率はCA602単独での陽性率77.8%を85.8%と上昇させると報告している(表)。無症状の女性をCA602とCA546を組み合わせた測定でスクリーニ

ングしたところ、2万1,374名中で9名に卵巣癌が同定された(0.04%)。

異常値を来す時

- 卵巣癌(特に漿液性腺癌)、子宮体癌、子宮頸部腺癌など。
- 偽陽性を示す時：良性卵巣嚢腫、子宮内膜症、子宮筋腫など。

(矢野 哲・中川俊介)

TPA(組織ポリペプチド抗原)

基準値

70.0 U/ml以下

臨床的意義

- TPAは多種類のヒトの癌細胞抽出液を抗原として健常者血清により吸収を受け、残ったポリペプチドであるため、多くの癌種に共通して存在する抗原である。そのため、癌種特異性は少ないことから、他の腫瘍マーカーと組み合わせて測定することが必要である。
- 子宮頸癌においては、術前のTPA測定を

SCCおよびCYFRA 21-1と組み合わせた場合、腫瘍サイズ、腫瘍進行期、筋層浸潤度との関連が認められると報告されている。

- また、TPAの一過性の上昇は単なる炎症などによることもあるため、継続的測定が望まれる。

異常値を来す時

- 肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、胆道癌、膵臓癌、子宮頸癌、子宮頸部腺癌など。
- 偽陽性を示す時：糖尿病、肝炎、肝硬変、炎症性疾患、感染など。

(矢野 哲・中川俊介)

NCC-ST-439

基準値

男性 4.5 U/ml以下
49歳以下女性 7.0 U/ml以下
50歳以上女性 4.5 U/ml以下

臨床的意義

- NCC-ST-439は胃癌の特異的腫瘍マーカーとして期待されたが、実際には消化器系一般の悪性腫瘍に関連して上昇するため消

化器系の腫瘍マーカーとして使用される。

- 消化器系一般の悪性腫瘍以外に乳癌における上昇も報告されている。乳癌におけるNCC-ST-439の上昇率は34.3%で、CEAは51.9%、CA15-3は50%において上昇を認めると報告されている。
- これらの腫瘍マーカーの上昇が治療開始後低下を認めた場合、その値の推移は治療効果判定として使用されうる。さらに、20%以上の低下を認めた症例では、治療反応性が高いと評価されると報告されている。

(矢野 哲・中川俊介)

最新 臨床検査のABC 生涯教育シリーズ——70

日本医師会雑誌 第135巻・特別号(2)／平成18年10月15日

平成18年10月1日印刷
平成18年10月15日発行
日本医師会雑誌
毎月1回(1日)発行
年間購読料 12,000円

- 監修・編集 橋本信也
- 編集 石井裕正・渡辺清明・北原光夫・宮坂信之・山田信博
- 発行 日本医師会

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16
電話 (03)3946-2121 (代表)

会 長／唐澤祥人
生涯教育担当役員
岩砂和雄 (日本医師会副会長)
飯沼雅朗 (日本医師会常任理事)
事務局長／熊谷富士雄

- 編集・製作 日本医師会生涯教育課 編集企画室
- 製作協力 株式会社 医学書院／青戸竜也・阪本 稔・七尾 清
- 印刷・製本 横山印刷株式会社

©日本医師会 2006 (転載・複製の際はあらかじめ許諾をお求めください)

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

ISSN 0021-4493