日消外会誌 11 (12)：1014～1018，1978年

外科領域における Carcinoembryonic Antigen (CEA) 測定の意義について

群馬大学第1外科
西田 保二　長町 幸雄　谷口 章
緒方 伸男　秋山 典夫　前田 光久
平沢 敏昭　中村 卓次

EVALUATION OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) MEASUREMENT IN SURGICALLY-TREATED PATIENTS

Yasuji NISHIDA, Yukio NAGAMACHI, Akira TANIGUCHI, Nobuo OGATA, Norio AKIYAMA, Mitsuhisa MAEDA, Toshiaki HIRASAWA and Takuji NAKAMURA
The 1st. Department of Surgery, Gunma University School of Medicine

癌胎児抗原 (CEA) は，Gold らの発見以来，種々の研究者の報告によりすでに消化器癌の補助診断法としての意義が認められている．

今回，外科疾患患者251例を対象として血中 CEA 値を one step sandwitch 法で定量し検討した．消化器癌では陽性率49.3%，平均4.93±0.69ng/ml (SE) で消化器以外の悪性疾患より高値をとった．また進行した症例や肝転移症例は異常高値をとることが多く，手術適応の判定に有用である．手術前後の比較により手術効果の判定や再発のモニターとして有用と考えられた．また，胃癌症例で組織型の分化度と血中 CEA を検討すると術前値では分化度と相関がないが再発例では低分化型ほど血中 CEA が高値をとる症例が多かった．

索引用語 Carcinoembryonic Antigen，肝シンチグラフィー，大腸癌，胃癌組織型，肝転移

はじめに

癌胎児抗原 (CEA) は，1965年 Gold & Freedman[1] により結腸癌組織には見い出されるが，正常結腸組織には見い出されない抗原であると報告された．この抗原は当初，直腸結腸癌の存在に特異的な指標となると考えられていたが，食道，胃，十二指腸などの内胚葉由来の消化管上皮より発生した悪性腫瘍にも認められ，さらに胎児消化管，肝臓，膵臓にも存在することがわかり，CEA と名付けられた[2]．最近では血中 CEA 値は多くの良性疾患，内胚葉由来以外の腫瘍でも上昇することが確かめられ，癌特異抗原ではなく癌付随抗原として考えられるようになってきた．しかし血中 CEA は組織内 CEA から由来したものと考えられており CEA を多量に含む腫瘍が大きければ，血中 CEA 値の上昇と相関するわけであり，消化器癌に対する外科的処置による腫瘍の消失と CEA 値の低下は一致する[3]という報告の示す意義は重要である．

われわれは，群馬大学第1外科で251例の外科疾患患者を対象として血中 CEA 値を定量し検討を加えた結果，担癌患者の手術適応や術後再発の補助的診断法として有用であるとの知見を得たので報告する．

方法と対象

1975年7月より1977年12月までに群馬大学第1外科で治療を行った251例の外科疾患患者，健康者を対象として血中 CEA 値をダイナボット社が開発した Radioimmunoassay 法による CEA キットを用い，one step sandwitch 法で測定した[3]．

研究対象の内訳は，悪性疾患157例，良性疾患89例，

健康者5例で，悪性疾患のうち消化器癌は129例で，胃癌68例，直腸癌22例，結腸癌20例，膵癌7例，食道癌6例，原発性肝癌6例である．消化器系良性疾患は64例で，胃十二指腸潰瘍40例，肝胆道系疾患12例，潰瘍性大腸炎など大腸疾患7例，胃ポリープ症3例，直腸肛門疾患2例である．

消化器系以外の悪性疾患は甲状腺癌16例，乳癌3例，その他9例であり，良性疾患は甲状腺腫16例，その他9例である．

血中 CEA 値は2.5ng/ml 以上を陽性例として判定した．

成　績

1．疾患別の血中 CEA 値と陽性率

251例の対象のうち術前に血中 CEA 値を測定した150例について悪性良性別に検討した結果を**表1**に示した．

悪性疾患患者の CEA 陽性率は45.1%で CEA 値の平均は4.53±0.63ng/ml (SE) であった．消化器癌患者の CEA 陽性率は49.3%で，CEA 値の平均は4.93±0.69 ng/ml であった．消化器系以外の悪性疾患患者の CEA 陽性率は11.1%と低く，5ng/ml 以上の症例は認められず，消化器癌より有意に低い．疾患別にみると，大腸癌で20例中12例（60%）が2.5ng/ml 以上でありとくに結腸癌では10.22±3.05ng/ml と著明に高い．胃癌では34例中15例（44.1%），食道癌で6例中4例（66.7%），膵癌で7例中3例（42.9%）に陽性で，大腸癌のみならず他の消化器癌でも CEA は高値を示している．原発性肝癌は6例中1例（16.7%）のみが異常高値（15.5ng/ml）をとった．

消化器系以外の良性疾患患者の CEA 陽性率は23.5%で平均1.95±0.35ng/ml であった．消化器系良性疾患では15.9%に CEA 陽性例があり消化器系以外と有意の差を認めない．ここで注目しなければならないのは良性の直腸結腸疾患7例の CEA 平均値は2.07±0.61ng/ml であり陽性率が42.9%と高頻度であった点であるが，いずれも CEA 値は5ng/ml 以下であった．

健康者の CEA 値は1.38±0.29ng/ml で陽性例は1例もない．

2．病期と血中 CEA 値の比較

結腸直腸癌患者20例の Dukes 分類と術前血中 CEA 値との関係は**表2**に示したとおりで，Dukes B では3例中1例（33.3%）が4.3ng/ml と陽性であったのに対し，Dukes C_1 では50%の陽性率を示した．さらに Dukes C_2 では85.7%が陽性であり，とくに10ng/ml 以上の異常高値をとる症例が7例中3例（42.9%）あった．

胃癌の Stage 分類と血中 CEA 値との関係は**表3**に示したとおりである．Stage Ⅰ，Ⅱでは平均1.62±0.31 ng/ml，陽性率20%であり，5ng/ml 以上の症例はない．Stage Ⅲ，Ⅳでは陽性率がそれぞれ50%で，平均値は

表1　CEA levels in various diseases

A) MALIGNANT DISEASES

	CEA Level (ng/ml)		POSITIVITY %	
STOMACH	3.62±0.53*	4.93±0.69	44.1	49.3
COLON	10.22±3.05		72.7	
RECTUM	4.13±0.90		55.6	
PANCREAS	5.94±2.98		42.9	
ESOPHAGUS	3.53±0.72		66.7	
HEPATOMA	4.02±2.11		16.7	
OTHERS	1.27±0.32		11.1	
TOTAL	4.53±0.63		45.1	

* Values are mean ± SE.

B) BENIGN DISEASES

	CEA Level (ng/ml)		POSITIVITY %	
STOMACH	0.95±0.22	1.61±0.14	3.8	15.9
COLON & RECTUM	2.07±0.61		42.9	
BILIARY TRACT	1.57±0.43		27.3	
OTHERS	1.95±0.35		23.5	
TOTAL	1.71±0.14		18.0	

C) CONTROL

CEA Level (ng/ml)	POSITIVITY %
1.38±0.29	0

表2　Relationship between Dukes' classification and CEA levels in patients with colorectal cancer

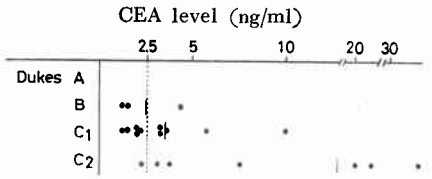


表3　Relationship between preoperative CEA levels and clinical stage in patients with gastric cancer

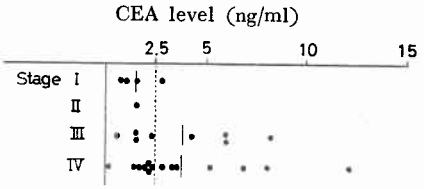
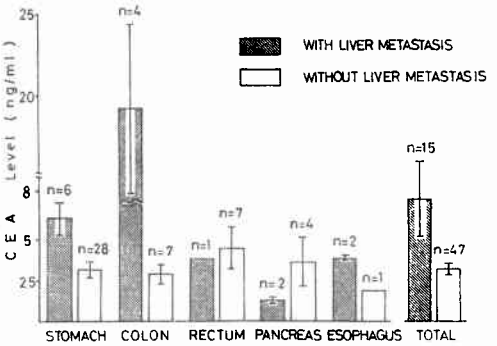


図1 Relationship between preoperative CEA levels and liver metastasis



3.82±0.61ng/ml であった．

いずれも CEA 値と病期の進行との間には相関があるといえるが，実用面ではかなり病期が進行しないと CEA 値が陽性とならないので早期胃癌，早期大腸癌のスクリーニングには現段階では用い難いようである．

3. 肝転移症例の CEA 値の検討

1) CEA 陽性率

術前血中 CEA 値を測定した消化器癌症例のうち，開腹手術時すでに肝転移のあった15例について検討すると，CEA 陽性例は12例（80%）と著明に高く，平均は8.61±2.32ng/ml であった．肝転移のない消化器癌症例（47例）の平均 CEA 値は3.16±0.39ng/ml であった（**図1**）．

疾患別に検討すると結腸癌では4例全例が CEA 陽性で平均19.28±5.19ng/ml と非常に高値をとった．胃癌では5～10ng/ml の値をとる症例が6例中5例（83.3%）で，1例のみが正常値であった．膵癌は2例とも正常であった．

原発性肝癌は1例（16.7%）のみが15.5ng/ml と高値を示したが，6例中5例は正常値であった．

2) 血中 CEA 値と肝シンチグラフィー

術前に肝転移の有無を調べる目的で肝シンチカメラ検査を施行した消化器癌27例と原発性肝癌5例について，術前血中 CEA 値を測定し検討した．消化器癌27例のうち手術時にはっきりとした肝転移を8例に認め，残りの19例は肝転移を認めなかった．

このうち胃癌，直腸癌で肝転移のある症例は肝シンチカメラで異常所見を示し血中 CEA 値も陽性で，肝転移の術前診断が可能であった．これに反し，結腸癌では肝転移のあった4例中2例（50%）が肝シンチカメラで正常と判定された．これら結腸癌4例はいずれも術前 CEA 値陽性で，肝シンチカメラで正常とされた2例では20ng/ml 以上の高値をとっており術中の肝臓所見ではともにアズキ大の散在性の転移巣が認められた．現状では肝シンチグラフィーの診断能が直径2cm 以下の肝転移巣に対しては無力である事は承知のとおりであるが，シンチカメラ読影上確診の得られぬ多数の小転移巣を持つ症例に対した際に，血中 CEA 値を測定することが転移の有無判定にとって補助的に有用であると考えている．

表4 Correlation between liver scintigram and CEA levels in patients with liver tumor

Liver Scintigram	CEA Level (ng/ml)	Metastatic Liver Tumor n = 8	Hepatoma n = 5
NEGATIVE	< 2.5	0	0
	> 2.5	2	0
POSITIVE	< 2.5	1	4
	> 2.5	5	1

原発性肝癌では5例中1例（20%）のみが CEA 陽性であったが，肝シンチカメラでは全例が陽性所見として描出できた（**表4**）．

4. 消化器癌患者の術前・術後血中 CEA 値の比較とその有用性

術前・術後に血中 CEA 値を測定した症例は20例であり，この内訳は切除手術例14例，切除不能例6例であった（**図2**）．

切除手術例の血中 CEA 値は，術前高値を示したものでも術後1週目頃にはほぼ正常化してくる．切除不能例

図2 Changes in the CEA levels before and after operation

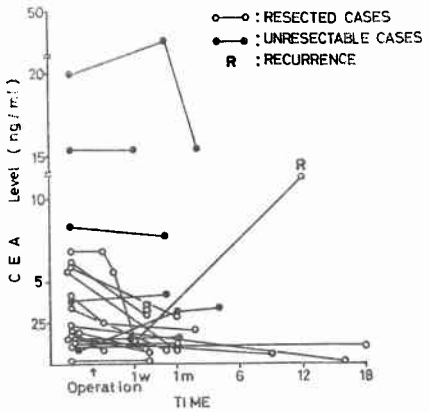


表5　Relationship between histological findings and CEA levels in gastric cancer cases

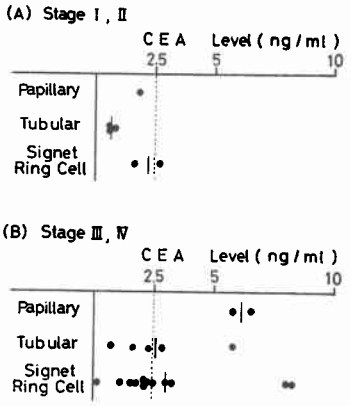
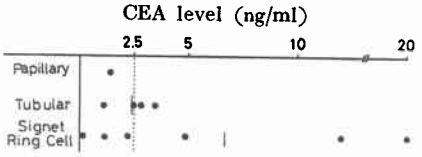


表6　Relationship between histological findings and CEA levels in patients with recurrent gastric cancer



では CEA 値の変動が少ない．また再発症例は一度正常化した後再上昇する例が多い．

良性疾患でも，例えば潰瘍性大腸炎症例で活動期に高値（4.1ng/ml）であったものが，症状改善とともに正常化（0.5ng/ml）した症例がある．

5．血中 CEA 値と腫瘍の組織型および Stage 分類との関係

ここでは主として胃癌について検討した結果について述べる．胃癌患者25例について術前の血中 CEA 値と腫瘍組織型を検討した．（表5）Stage Ⅰ，Ⅱでは低分化型が6例中1例（16.7%）のみ2.7ng/ml とやや高値であるが，他の5例は正常値であった．Stage Ⅲ，Ⅳでは乳頭状腺癌の2例が CEA 陽性で，平均6.20±0.20ng/ml，管状腺癌では5例中2例（40%）が陽性で，平均2.67±0.76ng/ml，低分化型腺癌では12例中4例（33.3%）が陽性で平均3.01±1.42ng/ml であった．

つぎに胃癌の術後再発症例11例の血中 CEA 値と腫瘍組織型との関係について検討すると（**表6**），乳頭状腺癌では CEA 値は正常であり，管状腺癌では4例中2例（50%）が陽性であったが，いずれも5ng/ml 以下であった．低分化型腺癌では6例中3例（50%）が陽性で平均6.63±2.91ng/ml であり，組織型が低分化なものに再発時血中 CEA 値は高値をとる症例が多かった．胃癌術後の再発の follow-up に際しては，腫瘍の組織型と血中 CEA との関連について，今後充分注目する必要がある．

考　察

血中 CEA 値は Gold[1] らの発見以来 RIA 法が確立され，各種疾患について検討が加えられ，種々の悪性疾患において上昇することが報告[4]され，また良性疾患においても潰瘍性大腸炎，大腸ポリポーシス，肝硬変などで比較的高率に陽性になり，とくに潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患では活動期に CEA 値が高値になるとされている[5)6)]．

血中 CEA 値と病期についてみると，大腸癌では Dukes C_1, C_2 で，胃癌では Stage Ⅲ，Ⅳで高い陽性率をとり，病期の進行と密接な相関がみられた．中山ら[7]は，腫瘍原発巣の大きさと血中 CEA 値は相関がなく，肝転移症例で高値を示す所見から腫瘍組織細胞数量との関連に注目している．したがって病変の拡がりに対しての補助診断には有用であるが，早期癌診断のスクリーニングには血中 CEA 値は用い難いといえよう．

つぎに肝転移症例では，血中 CEA 値は異常高値をとる事が多く，陽性率も高い．とくに肝シンチグラフィーでは2cm 以下の散在性の転移巣は描出困難であり，このような症例に血中 CEA 値を合わせて検討することにより術前肝転移の診断の向上に有用であると考えられた．また原発性肝癌では CEA 陽性率が低く，油野ら[8]が肝腫瘍に対して肝シンチグラフィー，AFP と CEA の詳細な検討を加えているように，原発性肝癌と転移性肝腫瘍の鑑別診断に際しては，CEA，AFP の組み合わせによる評価がきわめて有効であるといえる．

橘川[9]は腫瘤切除により血清 CEA が一度減少し，その後治癒手術例ではさらに減少するが，非治癒手術例では再び上昇すると報告しているが，われわれの今回の結果もほぼ同様の傾向を示している．すなわち，術前・術後の血中 CEA の変動をみると治癒切除例では CEA 値は約1週目にほぼ正常化してくるが，切除不能例では術前・術後に大きな変化を認めない．また再発例では一度正常化した CEA 値が再上昇してくる[10]．したがって退院後の follow-up には短かい間隔で血中 CEA 値を測定し，病勢の把握と再発予防に努力をはらう必要がある．

腫瘍の組織型と術前血中 CEA 値とは相関がないという報告[11]と分化型が高値であるという報告[12)13)]があるが，われわれの検討では相関を認めなかった．しかし再

発症例では，低分化型のものに再発時血中 CEA 値が高値の症例が多く術後の follow-up の指標としては，組織型との相関に今後さらに検討を加える必要があると考えられる．

血中 CEA 測定方法に関しては，再現性のある方法がほぼ確立されており[7]，経過を追って頻回に測定した結果を分析比較できるようになったことはわれわれ外科医にとっても好都合であるといえる．今後症例を重ねて検討を加えて行きたい．

まとめ

251例の外科疾患患者を対象として，血中 CEA 値を術前・術後に測定した．

① 消化器癌の CEA 陽性率は49.3%で他の良性悪性疾患に比べて有意に高値をとった．良性疾患では結腸直腸疾患で陽性率が高い．

② 消化器癌の病期と CEA 値は密接な関係があり，病期の進んだ症例ほど高値をとる為，手術適応の決定に有用であるが，早期診断には用い難い．

③ 肝転移症例は高値をとることが多く，他の診断法と合わせて術前の肝転移の判定に補助的に有用である．

④ 術前・術後の血中 CEA 値の変動は手術内容と相関がある．

⑤ 術前の血中 CEA 値と腫瘍の組織型との間には相関がない．

⑥ 術後再発症例は，組織型が低分化なものほど CEA 値は高値をとった．

文　献

1) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med., **121**: 439—462, 1965.
2) Gold, P. and Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med., **122**: 467—481, 1965.
3) 平井秀松：CEA（その1）測定法とその臨床的検討．日本臨床，34：1274—1279，1976.
4) Martin, W. and Kibbey, E.: Carcinoembryonic antigen in colorectal practice. Dis. Col & Rec., **19**: 99—106, 1976.
5) Khoo, S.K. and Hunt, P.S.: Studies of carcinoembryonic antigen activity of whole and extracted serum in ulecerative colitis. Gut **14**: 545—548, 1973.
6) Turner, M.D. and Thayer, W.: Serum carcinoembryonic antigen in patients with chronic inflammatory bowel disease. Digestion **9**: 116—123, 1973.
7) 中山影親：Sandwitch 法による血中 CEA 測定 (RIA) の検討．臨床と研究，53：3652—3659，1976.
8) 油野民雄：肝腫瘍における CEA ラジオイムノアッセイ Radioisotopes 25：277—280，1976.
9) 橋川征夫：消化器癌における Carcinoembryonic antigen (CEA) の臨床的検討．日消外会誌，10: 279，1977.
10) Sorokin, J. and Zamcheck, N.: Serial Carcinoembryonic atigen assays. JAMA **228**: 49, 1974.
11) Laurence, J. and Stevens, V.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma Br. Med. J. **3**: 605—609, 172.
12) Denk, H. and Tappeiner, G.: Carcinoembryonic antgen (CEA) in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor-cell differentiation. Int. J. Cancer, **10**: 262—272, 1972.
13) Burtin, P. and Chavanel, G.: Characterization of a second normal antigen that cross-reacts with CEA. J. Immunol., **111**: 1926—1928, 1972.