

# 胃癌術前 CEA 値の臨床病理学的検討 —特に病理学的所見, 免疫パラメーター との関連について—

防衛医科大学校第1外科

加辺 純雄	白沢 建蔵	岩佐 博
溝口 修身	三村 一夫	寺島 肇
平出 星夫	田巻 国義	黒川 胤臣
門田 俊夫	初瀬 一夫	河野 道弘

## CLINICOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF PREOPERATIVE SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH GASTRIC CARCINOMA —WITH SPECIAL REFERENCE TO THE RELATIONSHIP WITH PATHOLOGICAL FINDINGS AND IMMUNOLOGICAL PARAMETER—

Sumio KANABE, Kenzo SHIRASAWA, Hiroshi IWASA  
Osami MIZOGUCHI, Kazuo MIMURA, Hajimu TERASHIMA  
Hoshio HIRAIDE, Kuniyoshi TAMAKI, Taneomi KUROKAWA  
Toshio KADOTA, Kazuo HATSUSE and Michihiro KAWANO  
First Department of Surgery, National Defense Medical College

切除胃癌161例を対象に, 術前血清 CEA 値と病理学的因子および免疫学的パラメーターとの関係を検討して以下の結果を得た。1) 胃癌進行につれ CEA 陽性率は上昇傾向を示し, CEA 値は stage IV で有意に高かった。2) 肝転移, 腹膜播種で CEA 値は有意に高かった。3) リンパ節転移高度例は CEA 高値を示した。4) 膠様癌, 乳頭腺癌は他組織型より高い CEA 値を示した。5) 肉眼分類で, 0, 1, 2, 3, 4 型と CEA 値上昇傾向を示し, 2, 3, 4 型は 0 型より有意な CEA 高値を示した。6) 免疫学的パラメーターと CEA 値の間に有意な相関を認めなかった。以上より CEA は, 免疫能との関係は認められなかったが, 予後規定因子と強い相関を示した。

索引用語: 血清 CEA, 胃癌予後規定因子, 免疫学的パラメーター

### はじめに

Gold と Freedman<sup>1)2)</sup>により発見された carcinoembryonic antigen (CEA) は, 当初の大腸癌を中心とする消化器癌の特異抗原性は否定され, 腫瘍関連抗原として理解されるようになった。Thomson ら<sup>3)</sup>により行われた Radioimmunoassay 法により微量測定が可能になり, 各種癌疾患の予後, 再発, 制癌効果等のマーカーとして有用性が認められてきた。大腸癌ほどでは

ないが, 胃癌においても徐々に検討されるようになってきた。今回我々は各種胃癌予後規定因子, 免疫学的パラメーターと CEA の関係につき検討し, 若干の知見を得たので報告する。

### 対象および方法

対象は昭和52年12月6日より56年12月31日までに防衛医大第1外科に入院した233例の胃癌のうち術前血清 CEA の測定された161例である。なお切除は233例

中206例になされ、切除率は88.4%であった。

CEA 値の測定は、ダイナボット社のサンドイッチ法で CEA・リアキットにより行なわれた。CEA 値の判定は ng/ml の単位で 0~2.5, 2.6~5.0, 5.1~10, 10.1 以上の 4 群に分け、2.6ng/ml を陽性とした。

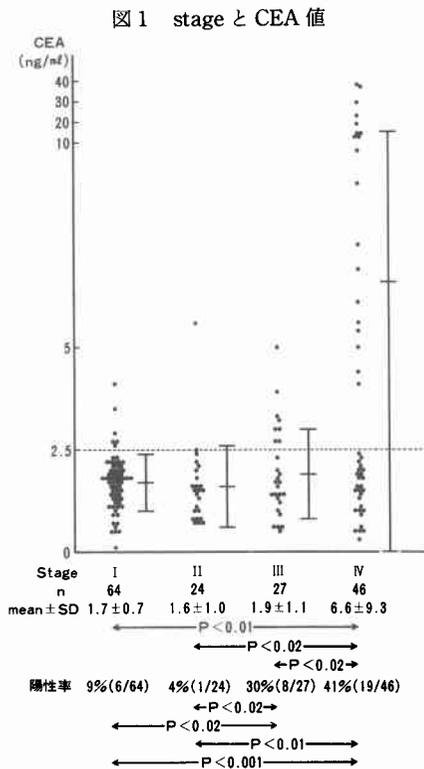
stage, 肝転移, 腹膜播種, リンパ節転移, 壁深達度, 組織型, 肉眼型等の胃癌予後規定因子の記載は胃癌取扱い規約第10版<sup>4)</sup>によった。ただし肝転移については H<sub>1</sub> 以上は H (+) として、腹膜播種については P<sub>1</sub> 以上は P (+) とし、深達度も ps (+), ps (-) のみに分け検討した。

T 細胞百分率は E ロゼット法により、B 細胞百分率は表面免疫グロブリンによる蛍光抗体法により、PHA 幼若化能は<sup>3</sup>H-サイミジン取込み能により、IgG-FcR (+) T 細胞は二重ロゼット法により測定された。

PHA-P 液 (Difco 社) 5 $\mu$ g/0.1ml, PPD 液 (北里研究所) 0.05 $\mu$ g/0.1ml を前腕屈側皮内に注射し、前者では 24 時間後に、後者では 48 時間後に、紅斑の長径および短径を測定し、両者の平均値を求め指標とした。

成績

1. stage と術前血清 CEA 値 (図 1)



stage 別の術前血清 CEA 平均値は stage I 1.7ng/ml, stage II 1.6ng/ml, stage III 1.9ng/ml, stage IV 6.6ng/ml であり、stage IVは有意に高値であった。また陽性率については stage I 9%, stage II 4%, stage III 30%, stage IV 41%であり、stage I, IIと比較し、stage III, IVは有意に高い陽性率を示した。

2. 肝転移, 腹膜播種と術前血清 CEA 値 (図 2)

H (+) 群では術前血清 CEA 平均値 18.1ng/ml, 陽性率 50%, H (-) 群ではそれぞれ 2.5ng/ml, 21%であり、CEA 値は H (+) 群で有意に高かった。陽性率は統計学的な有意差は認められないが、高い傾向を示した。

P (+) 群では術前血清 CEA 平均値は 5.5ng/ml, 陽性率 23%で、P (-) 群ではそれぞれ 2.5ng/ml, 19%で、血清 CEA 値は P (+) 群においては有意に高かった。

3. リンパ節転移と術前血清 CEA 値 (図 3)

対象症例から単開腹症例を除いた 139 例について、そのリンパ節転移度別の血中 CEA 平均値と陽性率について検討した。

術前血清 CEA 平均値は n<sub>0</sub> 1.7ng/ml, n<sub>1</sub> 3.0ng/ml, n<sub>2</sub> 1.9ng/ml, n<sub>3</sub> 7.1ng/ml, n<sub>4</sub> 5.2ng/ml と、n<sub>3</sub>, n<sub>4</sub> は n<sub>0</sub>, n<sub>2</sub> に比較し有意に高値を示した。

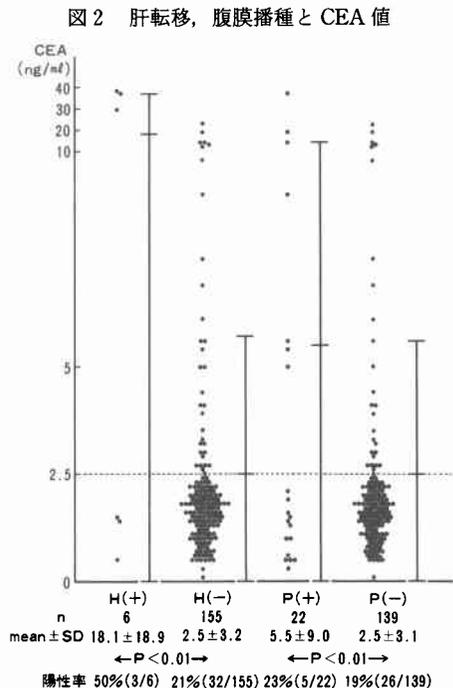
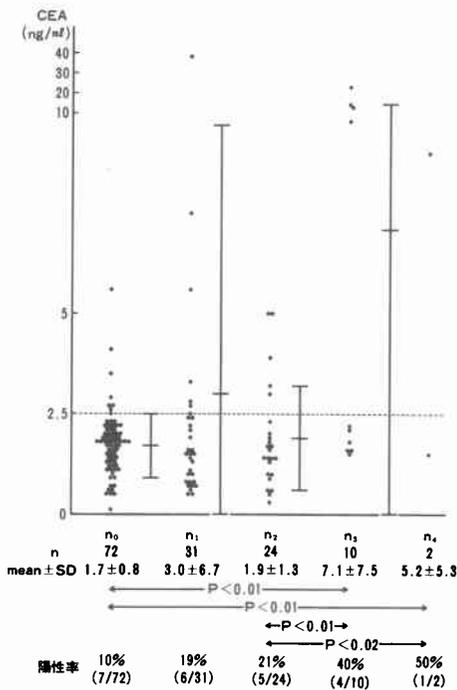


図3 リンパ節転移とCEA値



陽性率については、n<sub>0</sub> 10%、n<sub>1</sub> 19%、n<sub>2</sub> 21%、n<sub>3</sub> 40%、n<sub>4</sub> 50%とn番号に比例して高くなる傾向が認められた。

4. 壁深達度と術前血清CEA値 (図4)

漿膜浸潤陰性 ps (-) 群では、術前血清 CEA 平均値 2.1ng/ml、陽性率12.5%、漿膜浸潤陽性 ps (+) 群では、それぞれ3.1ng/ml、27%であった。統計学的有意差は認められなかったが、ps (+) 群において術前血清 CEA 平均値、陽性率とも高い傾向があった。

5. 組織型と術前血清 CEA 値 (図5)

術前血清 CEA 平均値では、pap が5.2ng/ml と最も高く、次いで muc 4.8ng/ml、以下 por, sig, tub<sub>1</sub>, tub<sub>2</sub> の順であった。CEA 平均値で pap は tub<sub>1</sub> より、muc は tub<sub>1</sub>, tub<sub>2</sub> より有意に高かった。

また陽性率についてみると、muc が最も高く40%、次いで pap, tub<sub>2</sub>, por, sig, tub<sub>1</sub> の順であったが、統計学的有意差は認められなかった。

6. 肉眼所見と術前血清 CEA 値 (図6)

術前血清 CEA 平均値をみると、0型1.6ng/ml、1型2.2ng/ml、2型3.6ng/ml、3型3.7ng/ml、4型5.3ng/ml と順次高値を示した、5型は2.5ng/ml であった。0型は2、3、4型に比較し有意な低値を示した。

図4 壁深達度とCEA値

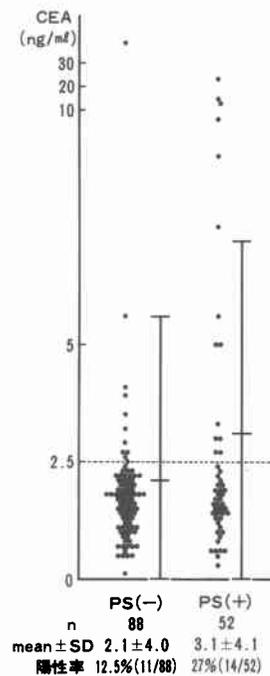


図5 組織型とCEA値

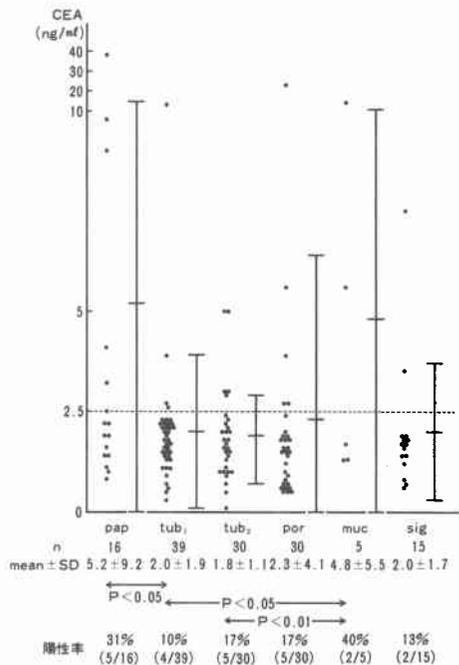


図6 肉眼型と CEA 値

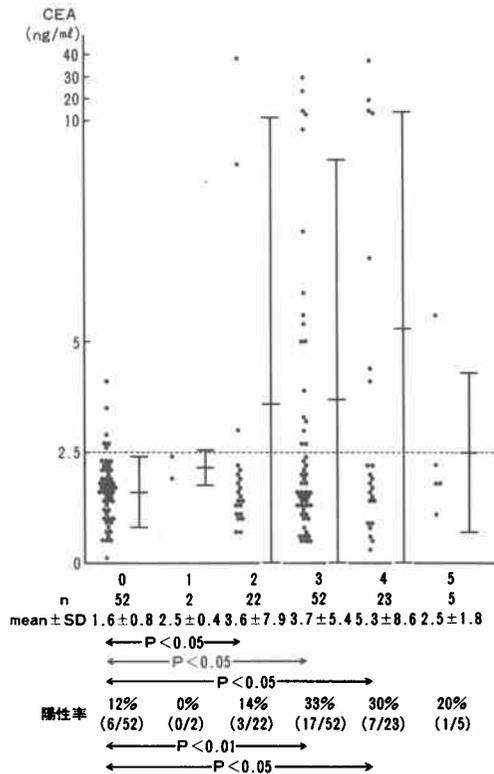


図7 T細胞百分率と CEA

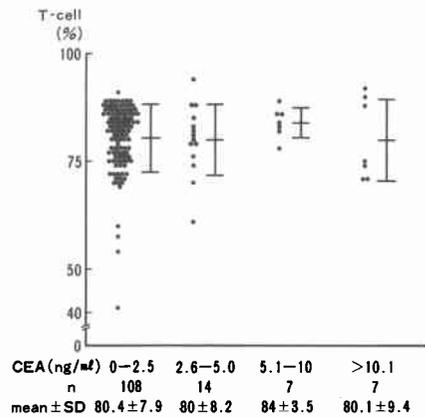
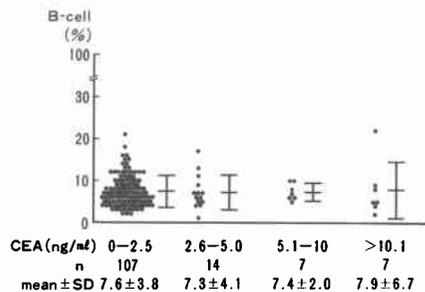


図8 B細胞百分率と CEA



陽性率については、0型12%、1型0%、2型14%、3型33%、4型30%、5型20%であり、0型は3型、4型に比較し有意に低い陽性率を示した。

7. T細胞百分率、B細胞百分率と術前血清 CEA 値 (図7, 8)

T細胞百分率、B細胞百分率と術前血清 CEA 値の間に相関関係を認めなかった。

8. PHA 幼若化率と術前血清 CEA 値 (図9)

PHA 幼若化率と術前血清 CEA 値の間に相関関係を認めなかった。

9. IgG-Fc R (+) T細胞と術前血清 CEA 値 (図10)

IgG-Fc R (+) T細胞と術前血清 CEA 値の間に相関関係を認めなかった。

10. 皮膚反応と術前血清 CEA 値 (図11, 12)

PPD 皮膚反応、PHA 皮膚反応と術前血清 CEA 値との間に相関関係は認められなかった。

考 察

臨床的にみて CEA は大腸癌<sup>1)2)5)</sup>を中心に各種消化器癌で陽性となる事が多く<sup>6)</sup>、特に大腸癌肝転移で高く上昇する<sup>7)9)</sup>事がよく知られているが、消化器癌だ

けでなく、肺癌や乳癌<sup>10)</sup>、さらに正常組織<sup>11)</sup>にも認められている。CEA のほとんどが肝臓で分解される<sup>12)</sup>事から、肝障害時の肝クリアランスの低下により CEA 値が高まる事が推定され、この事は肝硬変に CEA 高値がみられる<sup>6)</sup>ことからわかる。

生化学的にみると、CEA の性状は1モル過塩素酸に溶解する glycoprotein であるが、その糖組成には恒常性がなく、電気泳動ではβグロブリンに一致した幅広いバンドとしてみられる<sup>13)</sup>。また、その抗原性は癌特異的ではなく、抗 CEA 血清は糞便や正常組織抽出液と交叉反応がみられる<sup>14)15)</sup>。

CEA は大腸癌を中心とする各種癌に上昇する事から、臨床的のみならず生化学的、免疫学的にも不明確な部分が多いにもかかわらず、癌の予後、再発、制癌効果判定等のマーカーとして有用性が認められてきた。

CEA の臨床的意義をみるために、我々は今回ヒト胃癌における各種予後規定因子としての病理所見、免疫学的パラメーターと、血清 CEA 値の関連を検索した。

図9 PHA 幼若化率と CEA

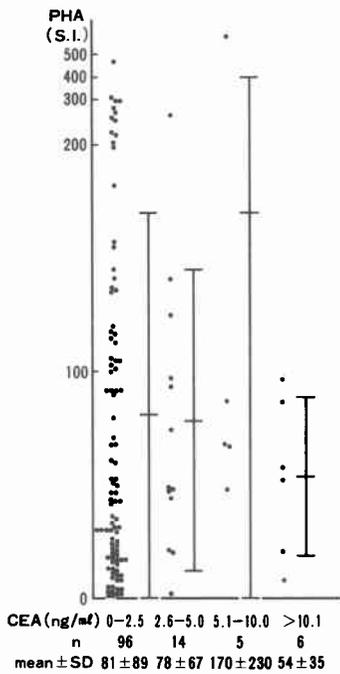


図11 PPD spin test と CEA

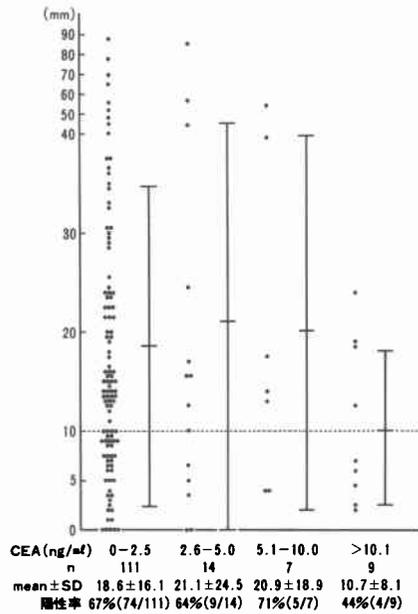


図10 IgG・FcR<sup>+</sup>Tcell と CEA

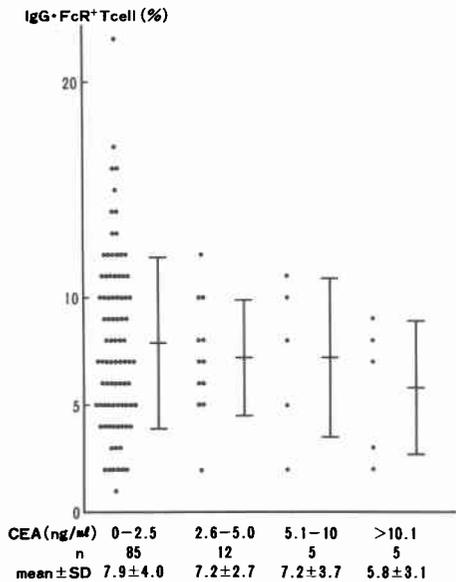
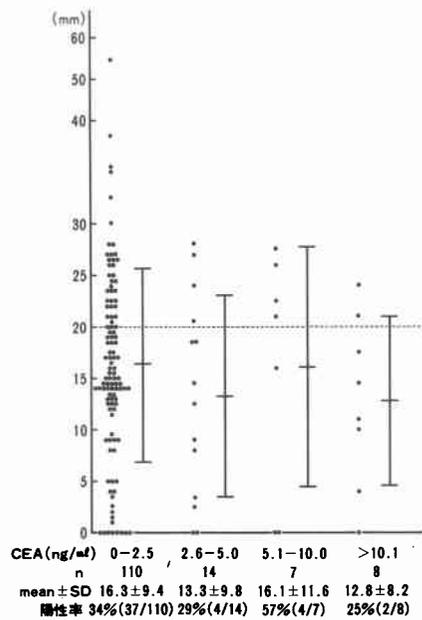


図12 PHA skin test と CEA



今回検索した胃癌全体における CEA 2.6ng/ml 以上の陽性率は21.1%であり、平井<sup>16)</sup>の42%、佐々木<sup>8)</sup>の58%と比較すると低いが、江崎<sup>17)</sup>とほぼ同様であ

た。我々の施設の大腸癌 CEA 陽性率は54.2%<sup>9)</sup>であり、大腸癌とくらべてその陽性率は低い。

CEA と進行度との関係を見ると、荒木<sup>18)</sup>は癌の進行度に平行して陽性率が高くなると報告し、神前<sup>19)</sup>、

齊藤ら<sup>20)</sup>も stage が高くなるにつれ陽性率が高くなるとしている。我々の成績でも stage I, II にくらべて stage III, IV の陽性率は有意に高い。CEA の平均値では stage IV が 6.6ng/ml と他にくらべて有意に高く、stage I, II, III の標準偏差の上限 3.0ng/ml を超える場合は stage IV の可能性が大きくなり、5.1ng/ml 以上では 1 例を除き全例 stage IV となった。

つぎに進行度に関係する因子につきもう少し検討すると、H (-) 群より H (+) 群に、P (-) 群より P (+) 群に有意に CEA 高値を示した。リンパ節転移については、 $n_3$  は  $n_2$ ,  $n_0$  より有意に高い CEA 値を示し、 $n_4$  も同様に  $n_2$ ,  $n_0$  より高い CEA 値を示した。さらに統計学的には有意差はないが、n 番号が上昇するにしたがい CEA 陽性率も上昇した。深達度については予後に影響の強い S 因子を中心に ps (+) と ps (-) でみると、統計学的な有意差はなかったが、ps (+) 群で CEA 値、陽性率とも高い傾向があった。

このように stage のみならず、その構成 4 因子とも CEA と相関関係が認められ、胃癌が進むにつれ CEA 値が上昇する事がわかる。

病理所見との関連をさらによくみるために、組織所見との関連性をみると、papillary と mucinous に CEA 値の上昇が強く、陽性率も高い傾向にあった。この所見は、分化型に CEA 値が高いとする成木ら<sup>21)</sup>、三輪ら<sup>22)</sup>の成績、papillary が高いとする江崎ら<sup>17)</sup>の成績、膠様癌が高いとする三輪ら<sup>22)</sup>の成績と同様であった。これは胃癌組織中の CEA は組織型により異なり、粘液産生癌に最も多く、乳頭および腺管腺癌が続き、低分化腺癌が最低だったとする正木ら<sup>23)</sup>の成績を合せて考えると、大変興味ある結果である。

肉眼分類との関係で、0 型が 2 型、3 型、4 型に比べて有意に CEA 低値を示しているが、これは平井<sup>16)</sup>と同様な結果である。さらに有意差はないが、0 型、1 型、2 型、3 型、4 型と CEA 平均値が上昇しているのも成木ら<sup>21)</sup>と同様であった。

CEA の免疫抑制作用について研究した Warnatz<sup>24)</sup> は colon carcinoma cell line HT 29 を target cell とした大腸癌患者のリンパ球の cytotoxicity assay に血清 CEA 値の高い自己血清を添加すると cytotoxicity が抑制され、CEA 値の低い血清添加では影響が少なかったとし、さらに 0.1 $\mu$ g/ml から 1 $\mu$ g/ml の精製 CEA を添加すると cytotoxicity が抑制される事を示した。しかしながら、相関性はないという実験データ<sup>25)</sup>もあり、まだ結論はでていない。

臨床的な面からの検討として、皮膚反応と CEA の関係を胃癌で検討した報告<sup>26)</sup>によれば、CEA 陽性の症例には PHA 陰性の事が多いが、CEA と PPD 皮膚反応の間には一定の関係は認められなかったとの事であるが、我々の場合は PHA 皮膚反応、PPD 皮膚反応の両者とも CEA との相関関係は認められなかった。大腸癌での検討<sup>9)</sup>では CEA 20ng/ml 以上群は CEA 2.5ng/ml 未満群に比べて有意に PHA 皮膚反応の陽性率が低下したが、この場合は 20ng/ml 以上という非常に高い群と比較したため、stage の影響による有意差がでた可能性がある。

CEA と幼若化反応との相関関係は見られなかったが、これは咲田ら<sup>26)</sup>の結果と同様であった。さらに CEA と T 細胞百分率、B 細胞百分率、IgG-FcR (+) T 細胞とのいづれについても相関関係はみられなかった。これら臨床的に使われている各種免疫パラメーターと CEA の間に相関関係が認められない事から、CEA と免疫抑制はあまり関係のない事が示唆される。これらは咲田ら<sup>26)</sup>の臨床的結論、宮崎ら<sup>25)</sup>の実験的結論とよく一致していた。

## 結 語

切除胃癌 161 例を対象に、その術前血清 CEA 値と、病理学的各因子および免疫学的パラメーターとの関係を検討し、次の結果を得た。

- 1) 胃癌の進行とともに血清 CEA 陽性率は上昇する傾向を示し、CEA 平均値は stage IV において有意に高かった。
- 2) 肝転移、腹膜播種では、血清 CEA は有意に高かった。
- 3) リンパ節転移の強い例では、血清 CEA は高値を示した。
- 4) 膠様癌、乳頭腺癌は他の組織型に比較して高い血清 CEA 値を示した。
- 5) 肉眼分類で、0 型、1 型、2 型、3 型、4 型と血清 CEA 値が上昇する傾向がみられ、2 型、3 型、4 型は 0 型より有意に高い CEA 値を示した。
- 6) 免疫学的パラメーターと血清 CEA 値の間に有意な相関は認められなかった。

## 文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: 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, Freedman SO: Specific carcinoem-

- bryonic antigen of the human digestive system. *J Exp Med* 122 : 467—481, 1965
- 3) Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, et al : The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci USA* 64 : 161—167, 1969
  - 4) 胃癌研究会 : 外科・病理. 胃癌取扱い規約(改訂第10版). 金原出版, 東京, 1979
  - 5) Laurence DJ, Neville AM : Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical management of human neoplasms. A review. *Br J Cancer* 26 : 335—355, 1972
  - 6) 平井秀松 : Carcinoembryonic antigen (CEA). *総合臨* 27 : 2437—2446, 1978
  - 7) Martin F, Martin MS : Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen in extracts of human colon and stomach. *Int J Cancer* 9 : 641—647, 1972
  - 8) 佐々木喬敏, 丸山雅一, 舟田 彰ほか : 大腸癌の血漿CEA値. *胃と腸* 12 : 253—261, 1977
  - 9) 加辺純雄, 初瀬一夫, 岩佐 博ほか : CEA高値を示した大腸癌症例の検討—その臨床的意義について—. *防衛医大誌* 7 : 1—7, 1982
  - 10) Pusztazeri G, Mach JP : Carcinoembryonic antigen (CEA) in non digestive cancerous and normal tissue. *Immunochemistry* 10 : 197—204, 1973
  - 11) Burtin P, Savine MC, Chavanel G : Presence of carcinoembryonic antigen in children's colonic mucosa. *Int J Cancer* 10 : 72—76, 1972
  - 12) Schuster J, Silberman M, Gold P : Metabolism of human carcinoembryonic antigen in exogenic animals. *Cancer Res* 22 : 65—88, 1973
  - 13) 神前五郎, 森 武貞 : CEA その基礎と臨床. *医のあゆみ* 106 : 242—250, 1978
  - 14) Burtin P, Chavanel G, Hiroch-Marie H : Characterization of a second normal antigen that cross-reacts with CEA. *J Immunol* 111 : 1926—1928, 1973
  - 15) Burtin P, Von Kleist S, Savine MC, et al : Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen and non-specific cross-reacting antigen in gastrointestinal normal and tumoral tissues. *Cancer Res* 33 : 3298—3305, 1973
  - 16) 平井秀松 : CEA (その1) —測定法とその臨床的検討. *日臨* 34 : 1274—1279, 1976
  - 17) 江崎友通, 中谷勝紀, 宮城信行ほか : 胃癌患者血中CEA値の検討. *日臨外医学会誌* 43 : 233—240, 1982
  - 18) 荒木明夫, 川原田信 : 前田修一ほか : Carcinoembryonic antigen (CEA, Gold) に関する臨床的研究—消化器癌における診断的意義を中心として—. *日消病会誌* 73 : 384—394, 1976
  - 19) 神前五郎, 森 武貞, 栗山 洋ほか : がん診断への応用 (CEAの基礎と臨床). *癌と化療* 4 : 245—255, 1977
  - 20) 齊藤貴生, 岩松正義, 玉田隆一ほか : 悪性腫瘍患者における血漿Carcinoembryonic antigenの変動—とくに手術の治療効果判定の指標としての意義—. *癌の臨* 23 : 527—533, 1977
  - 21) 成木行彦, 中野 実, 大塚幸雄 : 胃癌患者の血中CEAと胃癌組織の関連について. *日消病会誌* 76 : 1235—1245, 1979
  - 22) 三輪晃一, 宮崎逸夫, 松木伸夫ほか : 胃癌患者の術前血清CEA測定の意義. *日消外会誌* 14 : 1563—1570, 1981
  - 23) 正木盛夫, 飯塚美伸, 森藤隆夫ほか : 癌組織Carcinoembryonic antigen (CEA) 量と血漿CEA値との関連に関する研究—胃癌と大腸癌について—. *日消病会誌* 75 : 1911—1923, 1978
  - 24) Warnatz H : Cell-mediated immune reactions in patients with colon carcinoma. "Immunodiagnosis and immunotherapy of malignant tumors" Edited by Flad HD, Ch. Herfarth, M. Betzler, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1979
  - 25) 宮崎 勝, 藤本 茂, 橘川征夫 : 胃癌と大腸癌のリンパ球反応および血清免疫抑制能の差異—特に血清CEA値との関連について—. *日癌治療会誌* 14 : 825—833, 1979
  - 26) 咲田雅一, 春日正己, 山根哲郎ほか : 胃癌術前のIAPおよびCEA測定の意義. *日消外会誌* 14 : 1287—1293, 1981