日消外会誌　16（5）：911～915，1983年

大腸癌における血清CEA上昇因子の分析—組織CEA濃度ならびにCEAの局在との関係

京都府立医科大学第1外科学教室
小島　治　藤田　佳宏　栗本　貴志
谷奥　卓郎　王　昭崇　北川　直樹
上原　泰夫　間島　孝　池田　栄人
西岡　文三　間島　進

STUDIES ON PLASMA CEA CONCENTRATION IN COLORECTAL CANCER PATIENTS. —IN SPECIAL REFERENCE TO CORRERATION WITH TISSUE CEA CONCENTRATION AND CEA LOCALIZATION

Osamu KOJIMA, Yoshihiro FUJITA, Takashi KURIMOTO
Takuo TANIOKU, Akimune OH, Naoki KITAGAWA
Yasuo UEHARA, Takashi MAJIMA, Eito IKEDA
Bunzo NISHIOKA and Susumu MAJIMA
The 1st Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

血清CEAは腫瘍マーカーとして優れたものであり，わが国でも広く利用している．しかし，最も陽性率の高い大腸癌でもその診断的価値は余り高くない．よって本論文では大腸癌の血清CEA上昇因子の分析をおこなった．

方法：① 50例の大腸癌患者の血清CEA値と癌組織CEA濃度をロシュ法にて定量した．② 酵素抗体法で癌組織内CEAの局在を検討し，血清CEA値と比較した．

結果：① 血清CEA値は腫瘍量の増大と共に上昇したが，組織CEA濃度は共に上昇しなかった．② 血清CEA値と組織CEA濃度は共に左半結腸癌で最高であった．③ 癌の病期を考慮すると血清CEA陽性率と組織CEA濃度陽性率および組織CEAの局在型式との間に相関が認められた．

索引用語：大腸癌血清CEA上昇因子，大腸癌組織CEA濃度，癌組織内のCEAの局在

I はじめに

血清Carcinoembryonic antigen（CEAと略す）は数少ない腫瘍マーカーの一つとして，消化器癌の診断あるいは治療効果の判定指標としてほとんどルチンに検査されている．はじめCEAは大腸癌に特異的な抗原とされたが，その特異性は否定され，大腸癌であっても必ずしも高値を示さず，進行例であっても低値であることがままあるとされている．すなわち，大腸癌における血清CEAの診断的価値は比較的低く，スクリーニングとしての価値しかあり得ないとされている．本論文では血清CEA上昇因子を分析するために大腸癌患者の血清CEA値と同一患者の癌組織CEA濃度を種々の面より比較検討した．さらに，一部の症例で癌組織CEA局在様式と血清CEAとの関係についても検討した．

II 検索対象ならびに検索方法

1．検索対象

過去2年間，京都府立医大第1外科で手術された直腸癌15例（平均年齢60.4歳，25～79歳）と結腸癌35例（平均年齢63.6歳，42～80歳）の計50例の大腸癌が検索対象とされた．

2．検索方法

1）Radioimmunoassay（R.I.）法による組織CEA濃度および血清CEA値の測定：癌組織は粘

膜面より採取され，その際壊死組織は除かれ，腫瘍部のみ採取するようにつとめられた．R.I.法による組織CEA濃度は切除直後に，組織を約1g採取し，−25°Cのフリーザー内で凍結保存し，測定時融解細切してpH 7.2ポタシウムバッファー10ml中にてホモジナイズし，3,000rpm・30分間遠沈後に上澄液をロシュキット（Hoffmann-La Roche, Basel）を用いて測定した．ロシュキットによるCEA測定は最初間接法で測定され，20ng/ml以上の検体は直接法で測定された．

2）酵素抗体法による組織CEA局在の検索法：組織標本作成にはすべて10%ホルマリン固定標本のパラフィン切片が用いられた．厚さ4μの連続切片2枚が採取され，各々にCEA染色が行われた．

酵素抗体法による組織CEAの染色は，既報[1]のごとく，unlabelled antibody enzyme techniqueにて行われ，1次血清にはDAKO製抗ヒトCEAウサギ血清の100倍希釈が，2次血清には富士臓器製抗ウサギIgGヤギ血清の40倍希釈が，Peroxidase-antiperoxidase（PAP）にはDAKO製のものが用いられた．なお，抗CEA血清より顆粒球抗原Non-specific cross-reacting antigen（NCAと略す）をとるため，あらかじめ心疾患々者の脾より作製したアセトンパウダーによる吸収操作が行われた．すなわち，アセトンパウダー100mgと抗CEA血清1mlを反応させた．4-chloro-1-Naphthol＋H_2O_2による発色時間はすべて20分間とした．また，染色の際には対照として大腸癌の組織CEA濃度の多い標本を加えて染色可否の指標とした．

さらに本実験に用いられた抗ヒトCEAウサギ血清がCEA抗原と反応するかを調べる目的で，過剰のロシュキットのCEA抗原（200μg/ml）50倍量にて抗血清を吸収させると，対照で濃染した癌組織でも，抗原にて吸収を行った抗CEA血清では全く染色されなかった．

表1　CEAと癌進行度

	血清CEA値（M±SE ng/ml）	組織CEA濃度（M±SE μg/g）
stage I・II 25例	8.0±1.9[1]	78.7±28.9
stage III・IV 21例	11.1±3.0[2]	148.5±63.6
stage V 4例	37.3±11.3[1),2)]	54.2±17.0

1) $p<0.02$
2) $p<0.05$

III 成　績

1．CEAと大腸癌進行度（**表1**）

大腸癌進行度は大腸癌取り扱い規約[2]に従って分類された．癌進行度別の血清CEA値は，表1のごとく，stage I・II群25例では8.0±1.9ng/ml, stage III・IV群21例では11.1±3.0ng/ml, stage V群4例では37.3±11.3ng/mlであり，癌の進行とともに有意に上昇し，stage I・II群とstage III・IV群の血清CEA値とstage V群のそれとの間に有意の差が認められた（$p<0.02$, $p<0.05$）．一方，組織CEA濃度はstage I・II群で78.7±28.9μg/g, stage III・IV群で148.5±63.6μg/g, stage V群で54.2±17.0μg/gであり，癌の進行と組織CEA濃度間に相関は見出せなかった．

2．CEAと腫瘍の大きさ（**表2**）

腫瘍の大きさは縦径×横径（cm^2）で表わされ，10cm^2未満，10cm^2以上で30cm^2未満，30cm^2以上の3群に分けられた．表2のごとく，血清CEAはそれぞれの群で3.9±0.8ng/ml・9.8±2.1ng/ml・22.3±6.3ng/mlと腫瘍が大きくなるにつれて血清CEA値も高くなり，30cm^2以上群および10cm^2以上30cm^2未満群と10cm^2未満群の血清CEA間に有意の差が認められた．しかし，組織CEA濃度と腫瘍の大きさとの間には相関は認められなかった．

3．CEAとリンパ節転移（**表3**）

血清CEA値はリンパ節転移陽性群で16.4±3.9ng/mlであり，これに対してリンパ節転移陰性群では7.6±1.8ng/mlであり，転移陽性の方が高かった．さ

表2　腫瘍面積とCEA

	血清CEA値（M±SE, ng/ml）	組織CEA濃度（M±SE, μg/g）
～10 cm^2 12例	3.9±0.8[1),2)]	104.6±58.7
10～30 cm^2 25例	9.8±2.1[1)]	115.0±51.8
30 cm^2～ 13例	22.3±6.3[2)]	90.0±36.1

1) $p<0.02$　2) $p<0.01$

表3　リンパ節転移の有無とCEA

	血清CEA値（M±SE, ng/ml）	組織CEA濃度（M±SE, μg/g）
リンパ節転移陰性 27例	7.6±1.8[1)]	75.4±26.9[2)]
リンパ節転移陽性 23例	16.4±3.9[1)]	142.3±58.3[2)]

1) $P<0.05$　2) P：NS

らに組織CEA濃度もリンパ節転移陽性群で142.3±58.3μg/g，転移陰性群で75.4±26.9μg/gと血清CEAと同様に転移陽性群の組織CEA濃度の方が転移陰性群のそれに比べ高かったが，有意の差は認められなかった．

4．CEAと大腸癌の占居部位（**表4**）

大腸癌を右半結腸癌（盲腸癌・上行結腸癌・右半横行結腸），左半結腸癌（左半横行結腸癌・下行結腸癌・S状結腸癌）と直腸癌の3群に分けてCEAとの関係を検討した．

表4のごとく，血清CEA値と組織CEA濃度とともに左半結腸癌＞直腸癌＞右半結腸癌の順であった．stage Vを除いた検討でも同様の傾向を示した．

5．同一大腸癌患者における血清CEA値と組織CEA濃度の関係（**図1**）

表4　CEAと大腸癌の占居部位

	血清CEA値（M±SE）	組織CEA濃度（M±SE）
右半結腸癌 9例	7.9±2.7ng/ml	57.8±11.3μg/g
左半結腸癌 21例	14.5±4.1ng/ml	167.9±68.1μg/g
（18例）	（11.1±3.4ng/ml）	（183.9±78.9μg/g）
直腸癌 20例	10.3±2.8ng/ml	62.9±21.5μg/g
（19例）	（8.5±2.3ng/ml）	（66.2±22.4μg/g）

（　）はstage Vを除いた例　　p：NS

図1　大腸癌患者の血清CEAと組織CEA

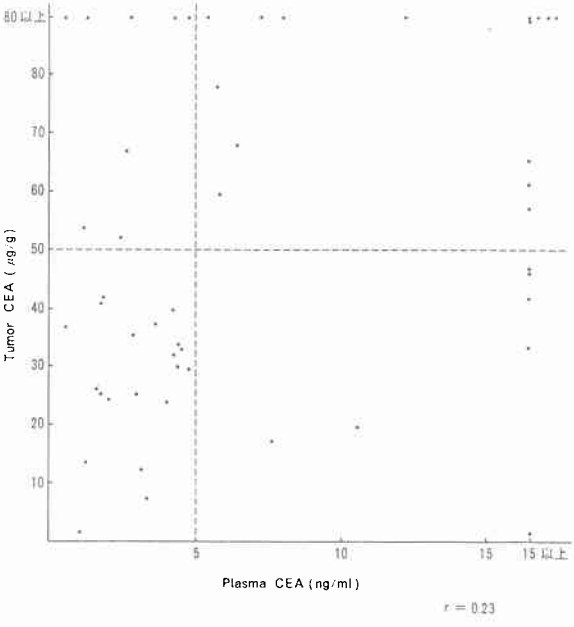


図1のごとく，血清CEA値と組織CEA濃度との間の相関係数rは0.23で，両者の間には相関関係は認められなかった．しかし，血清CEA値5ng/mlと組織CEA濃度50μg/gを境界にして分析すると，両者の間に相関が認められたので，以下の検討が加えられた．

6．癌進行度別に見た血清CEA陽性率と組織CEA陽性率（**表5**）

癌進行度別に組織CEA陽性群（組織CEA＞50μg/g）と同陰性群（組織CEA＜50μg/g）の2群における血清CEA陽性率（血清CEA値≧5.1ng/ml）は表5のごとく，stage I・II群とstage III・IV群とも組織CEA陽性群の方に血清CEA陽性例が多く，stage I・IIとstage III・IV群では組織CEA陽性群の方に同陰性群に比べて，有意に血清CEAの陽性率が高かった．

7．組織CEAの局在（特に癌腺腔内CEA陽性物質の存在）と血清CEAの陽性率（**写真1**，**表6**）

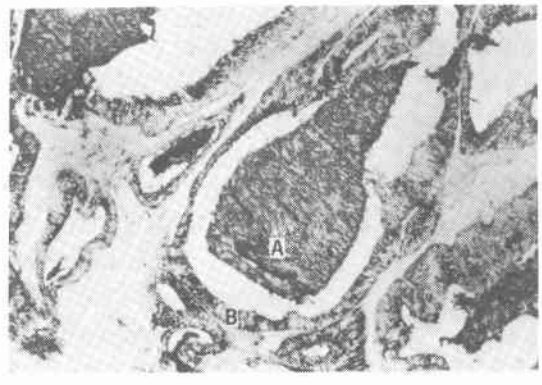
写真1では大腸癌腺腔内にCEA陽性物質の貯留を示している．なお，腺腔に並んでいる癌細胞はCEA陽性であり，腺構造が保たれていた．組織上，癌腺腔

表5　血清CEA陽性率と組織CEA濃度

	組織CEA 50μg/g以上	（血清CEA陽性例数／症例数）	組織CEA 50μg/g未満	（血清CEA陽性例数／症例数）
stag I・II 25例	75％ 1)	（6／8）	24％ 1)	（4／17）
stag III・IV 21例	64％ 2)	（7／11）	10％ 2)	（1／10）
stage V 4例	100％	（3／3）	100％	（1／1）

1) $p < 0.05$　2) $p < 0.05$

写真1　大腸癌組織のCEA染色



A：癌腺腔内に濃染したCEA陽性物質
B：濃染した大腸癌腺構造にあるCEA陽性物質

表6　血清CEAと癌腺腔内CEA陽性(酵素抗体法による)

	血清CEA陽性例/症例数	血清CEA陽性率
腺腔内CEA陰性	1/14	7% *
腺腔内CEA陽性	8/13	62%

* p＜0.005

表7　癌腺腔内CEA陽性と同一組織CEA濃度

	組織CEA濃度
癌腺腔内CEA陽性例(13例)	101.6±43.7 μg/g
癌腺腔内CEA陰性例(14例)	60.5±11.7 μg/g
	p：NS

内にCEA陽性物質が広汎に認められる例を“癌腺腔内CEA陽性とし，ごくわずか認められるか，まったく認められない例を“陰性”とした．その結果は表6のごとくで，“癌腺腔内CEA陽性”13例では血清CEAが5.1ng/ml以上の血清CEA陽性例8例62%に存在したのに対し，“癌腺腔内CEA陰性”14例では血清CEA陽性例はわずか1例にすぎず，“癌腺腔内CEA陽性”例と“同陰性”例との血清CEA陽性率の間に有意の差が認められた．

また，“癌腺腔内CEA陽性”例と“同陰性”間の組織CEA濃度差は表7のごとくであった．“癌腺腔内CEA陽性”例の組織CEA濃度は“同陰性”例のそれに比べ高かったが，有意の差は認められなかった．

IV 考　察

血清CEA上昇因子には，(1) 癌の進行，すなわち腫瘍量，(2) 癌組織内CEA濃度，(3) 腸管の閉塞程度，(4) CEAの血中への移行の難易度などがあげられる．腫瘍量と血清CEAおよび組織CEA濃度の関係をみるために，1) 大腸癌取り扱い規約による癌進行度，2) 腫瘍の大きさ，3) リンパ転移の有無により腫瘍量をあらわした．癌の進行とともに血清CEAが上昇するとされているが，今回のデーターでも同様であった．ただ，進行群の組織CEA濃度はかならずしも高くないことが注目された．原発腫瘍の大きさと血清CEAとの関係を検討した報告[3)~5)]ではこれらが相関するとするものと，これを否定するものの2者に分れる．本検索では原発腫瘍の大きさとともにやはり血清CEA値は上昇したが，組織CEA濃度の上昇は認められなかった．

次に，リンパ節転移も血清CEA上昇因子となりうることが認められた．とくにここで注目されたのは，リンパ節転移陽性大腸癌の組織CEA濃度が陰性のそれに比べて高かった事である．組織CEA濃度の高い大腸癌ではリンパ節転移がおこりやすいとは速断しえないが，今後の検討課題と思われる．

組織CEA濃度と血清CEA値との関係について，両者の間に関係がないという報告[6)]がある．今回のデーターでも癌の病期を考慮しないと血清CEA値と組織CEA濃度の相関は認められなかった．従来の報告では血清CEA値と組織CEA濃度をみる時に癌の病期は考慮されていない．癌の病期を考慮して比較すると，血清CEAの陽性率と組織CEAの陽性率に有意の相関が認められた（stage I・II群とstage III・IV群）Wagener[7)]らによると組織CEAの陽性は30μg/g以上とし，血清CEAの陽性に相関すると述べ，今回の著者のデーターとよく一致していた．

癌占居部位と血清CEAの検討では諸家の報告も[3)~5)]著者らと同様に左半結腸癌が右半結腸癌より血清CEAが高い傾向を示している．また，直腸癌の血清CEAであるが，S状結腸癌と直腸癌の血清CEA間には差はなく，直腸癌の方がやや低かったとの報告[5)]もある．著者らは人工肛門作製のみにより血清CEAが低下した大腸癌症例を経験した．したがって狭窄症状がより強くでる肛門側に近い大腸癌症例において血清CEAが高くなるのではないかと推察される．さらに血清CEAが最高であった左半結腸癌の組織CEA濃度は最高であったこと最低の血清CEA値を示した右半結腸癌の組織CEA濃度が最低であったことより，癌占居部位間の血清CEAの差には組織CEA濃度が関与していると考えられた．

“癌腺腔内CEA陽性”大腸癌患者の血清CEAが“癌腺腔内CEA陰性”大腸癌患者の血清CEAより有意に高かった今回の成績は，Wagenerらの報告とよく一致していた．“癌腺腔内CEA陽性”と血清CEAの陽性とがよく一致する条件としては，(1) “癌腺腔内CEA陽性”組織のCEA濃度は“癌腺腔内CEA”陰性組織のCEA濃度に比べ高いこと，(2) “癌腺腔内CEA陽性”はCEAが血中に移行しやすい局在様式であること，(3) “癌腺腔内CEA陽性”物質はNCAを含んでおり，NCAが血清CEAを上昇させること，以上3つの条件が考えられる．Wagenerらは (1) の理由，“癌腺腔内CEA陽性”を示す大腸癌の組織CEA濃度が高いによると述べた．しかし，著者の検討ではWagenerら

ほどCEA濃度に差は認められなかった．(2)については仮説のみで，今回の検討では断定しえなかった．(3)については用いた抗血清よりNCAを除いていることより可能性は少いと考えられる．

V おわりに

大腸癌患者の血清CEA上昇因子を分析するために大腸癌50例を対象にして血清CEA値と組織CEA濃度を同時に測定し，次の結論を得た．

1．血清CEA値は腫瘍量の増大とともに上昇した．組織CEA濃度はリンパ節転移とのみ，ともに上昇した．

2．血清CEA値と組織CEA濃度ともに左半結腸癌では最高，右半結腸癌では最低であった．

3．癌の病期別の血清CEA陽性率と組織CEA陽性率はよく相関した．組織CEA濃度が50μg/g以上になると血清CEAが陽性を示すことが多かった．

4．“癌腺腔内CEA陽性”を示す大腸癌患者の血清CEA陽性率は“癌腺腔内CEA陰性”大腸癌患者のそれに比べ，有意に高かった．

本文の要旨は，第82回日本外科学会総会(於：千葉，1982年)において発表した．

文　献

1) 小島　治，北川直樹，栗本貴志ほか：各種大腸疾患における組織CEAの臨床的意義—酵素抗体法ならびにR.I.法による検討．医のあゆみ　116：997—999，1981
2) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約．東京，1977
3) 佐々木喬故，丸山雅一，舟田　彰ほか：大腸癌血漿CEA値．胃と腸　12：253—261，1977
4) Martin EW, Kibbey WE, DiVecchia L, et al: Carcinoembryonic antigen-clinical and historical aspects. Cancer 37：62—81，1976
5) Livingstone AS, Hampson LG, Shuster J, et al: Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. Arch Surg 109：259—264，1974
6) 宮崎　勝，藤本　茂，橋川征夫ほか：胃癌患者における組織内Carcinoembryonic antigen (CEA)値の検討—とくに血中のCEA値および腫瘍組織像との関連について．癌の臨　25：1469—1474，1979
7) Wagener C, Müller-Wallraf R, Nisson S, et al: Localization and concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal tumors: Correlation with CEA levels in plasma. J Natl Cancer Inst 62：539—541，1981