

# 胃癌患者における血中 CEA 上昇因子について —とくに胃癌組織内 CEA 活性との関連から—

金沢大学第2外科

米村 豊 橋本 哲夫 沢 敏治  
嶋 裕一 宮崎 逸夫

## PLASMA CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN GASTRIC CAXCER, WITH SPECIAL REFERENCE TO IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDJES OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN ACTIVITIES IN THE TUMOR

Yutaka YONEMURA, Tetsuo HASHIMOTO, Toshiharu SAWA,  
Yuichi SHIMA and Itsuo MIYAUAKI

Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

血中 CEA 値と組織内 CEA 活性を同時測定した胃癌患者101例を対象とし血中 CEA 値規定因子を検討した。その結果以下の結論を得た。

1) 血中 CEA 陽性例は全例組織内 CEA 活性陽性であった。2) 原発巣組織内 CEA 活性と転移巣組織内 CEA 活性に相違のある例が33%みられた。3) 血中 CEA 陽性例は全例脈管侵襲を有していた。4) 組織内局在パターンでは分泌型・顆粒型で血中 CEA 陽性例が12%みられた。

以上より血中 CEA 規定因子として CEA 産生能・脈管侵襲・癌の量・組織型・転移の有無・組織内 CEA 局在様式・転移巣での CEA 産生能などがあげられる。血中 CEA 値で胃癌患者をモニターする時、これら因子を考慮に入れ腫瘍マーカーとして使用することが肝要である。

索引用語：胃癌の carcinoembryonic antigen 陽性率, Carcinoembryonic Antigen の血中移行の機構

胃癌の進展・治療効果・再発の判定に血中 carcinoembryonic antigen (CEA) 値の測定が有用であるとする報告が多いが、大腸癌における場合と異なり胃癌では血中 CEA 陽性例が少なく必ずしも上記事項を診断しえないことが多い。そこでわれわれは血中 CEA 及び組織内 CEA を免疫組織学的に同時に検索した胃癌症例でいかなる因子が血中 CEA 値を規定しているかを検討した。

### I. 対象および方法

1) 対象：過去3年間で教室で切除した胃癌症例のうち血中 CEA 値と組織内 CEA が同時に測定された101例を対象とした。

2) 方法：血中 CEA 値は Dainabot 社の CEA-RIA

KIT を用い測定し血中 CEA 陽性例は5ng/ml 以上のものとした。組織内 CEA は10%緩衝ホルマリン溶液にて固定、パラフィン包埋後4 $\mu$ に薄切したものをを用い Sternberger-Taylor<sup>1)</sup>の peroxidase anti-peroxidase (PAP) 法に準じ酵素抗体法による CEA 染色を行った。抗血清は Dakopatts 社より購入したものをを用い原発巣および転移巣を染色した。また抗 CEA 血清は脾臓の perchloric acid extracts にて吸収した<sup>2)</sup>。病理組織学的事項はすべて胃癌取扱い規約にしたがった<sup>3)</sup>。

### II. 成績

1) 組織内 CEA 活性と血中 CEA 値

原発巣組織内 CEA 陽性例は101例中80例 (79%) で Stage 別での陽性率は Stage I 70%, II 88%, III 88%, IV 78%と Stage による差をみとめなかった。組織内 CEA 陰性21例中血中 CEA 陽性例は1例もなく、Stage 別でも血中 CEA 値に差をみなかった (表1)。

表1 組織内 CEA・血中 CEA 値と stage

組織内 CEA 陽性例 (n = 80)

血中 CEA 値 (ng/ml)	5 >	5 ≤ < 10	10 ≤	Mean ± SE
stage I	28	0	0	1.98 ± 0.16 ng/ml
II	7	1	0	2.16 ± 0.42 ng/ml
III	15	0	1	2.61 ± 0.65 ng/ml
IV	21	4	3	5.53 ± 1.79 ng/ml

組織内 CEA 陰性例 (n = 21)

血中 CEA 値 (ng/ml)	5 >	5 ≤ < 10	10 ≤	Mean ± SE
stage I	12	0	0	1.83 ± 0.26
II	1	0	0	1.40 ± 0.00
III	2	0	0	3.20 ± 1.40
IV	6	0	0	2.07 ± 0.47

表2 組織型・ステージと血中 CEA 陽性例 (組織内 CEA 陽性例)

組織型	pap	tub	muc	por	sig	
Stage I	0/1	0/18	0/1	0/4	0/4	0/28
II	1/3	0/1	0/0	0/4	0/0	1/8
III	1/1	0/5	0/1	0/8	0/1	1/16
IV	3/3	1/11	0/1	2/12	1/1	7/28
	5/8	1/35	0/3	2/28	1/6	9/80

一方、組織内 CEA 陽性80例中血中 CEA 陽性例は9例(11%)であり、Stage 別でみると Stage I 0%, II 13%, III 6%, IV 25%と Stage が上がるにしたがい血中 CEA 陽性率は増加し、CEA 値も上昇する傾向を示した(表1)。組織型と組織内 CEA 活性では分化型<sup>4</sup>56例中43例(77%)、未分化型45例中39例82%と差をみとめなかった。さらに組織内 CEA 陽性例で組織型・Stage と血中 CEA 陽性率をみると組織型では分化型43例中6例(14%)、未分化型37例中3例(8%)と分化型に血中 CEA 陽性例が多くみられた。特に分化型では pap. が8例中5例と他の組織型に比し陽性率が高く、tub. muc. por. sig. では Stage IV 症例のみが陽性であったが、pap. では Stage II, III にも陽性例がみられた(表2)。

2) 脈管侵襲と血中 CEA 値 (表3)

脈管侵襲 (ly, v) と血中 CEA 値をみると(組織内 CEA 陽性例) 血中 CEA 陽性例は ly (-), 0%, ly (+) 16%, v (-) 0%, v (+) 26%と脈管侵襲陽性例にのみ血中 CEA 値陽性例をみとめた。

3) リンパ節転移・深達度・肉眼型と血中 CEA 値

リンパ節転移と血中 CEA 値を組織内 CEA 陽性例

表3 血中 CEA 陽性例の脈管侵襲

	ly (-)	ly (+)	v (-)	v (+)
血中 CEA 陰性例	22* (14%)	49* (7)	45* (7)	26* (14)
血中 CEA 陽性例	0* (0)	9* (0)	0* (0)	9* (0)

\* : 組織CEA陽性例    \*\* : ( )は組織CEA陰性例

表4 血中 CEA とリンパ節転移 (組織内 CEA 陽性例)

血中 CEA 値 ng/ml	5 >	5 ≤	陽性率
n <sub>0</sub>	29	0	0/29
n <sub>1</sub>	11	2	2/11
n <sub>2</sub>	16	3	3/19
n <sub>3</sub>	10	1	1/11
n <sub>4</sub>	5	3	3/8

0%  
17%

表5 血中 CEA と深達度 (組織内 CEA 陽性例)

血中 CEA 値 ng/ml	5 >	5 ≤	陽性率
m · s m	22	0	0/22
p s (-)	19	4	4/23
p s (+)	30	5	5/35

0%  
17%  
14%

表6 血中 CEA と肉眼型 (組織内 CEA 陽性例)

血中 CEA 値 ng/ml	5 >	5 ≤	陽性率
0	22	0	0/22
1 ~ 2	17	7	7/24
3	18	0	0/18
4	9	1	1/10
5	5	1	1/6

0%  
29%  
0%  
10%  
17%

でみると、血中 CEA 陽性例は全例リンパ節転移を有していた(表4)。また深達度では表5のごとく、早期胃癌では血中陽性例はないが ps (-) 進行胃癌の17%、ps (+) で14%が血中 CEA 陽性であった。

癌の肉眼型では Borrmann 2型が29%と他の肉眼型に比し有意に血中 CEA 値は高値であった (p < 0.05)。これは Borrmann 2型には組織型が PAP のものが多いことと一致している(表6)。

4) 組織内 CEA 局在パターンと血中 CEA 値

CEA の組織内局在パターンを図1のごとく4型<sup>5)</sup>に分類し血中 CEA 値と比較した。組織内局在パターンは、a) 管腔内分泌物に CEA 活性をみる分泌型、b) 細胞質内に顆粒状に活性をみる顆粒型、c) 細胞膜に活性をみる膜型および、d) これらの混合型である。分泌

図1 CEA の組織内局在パターン分泌型(a), 顆粒型(b), 膜型(c)

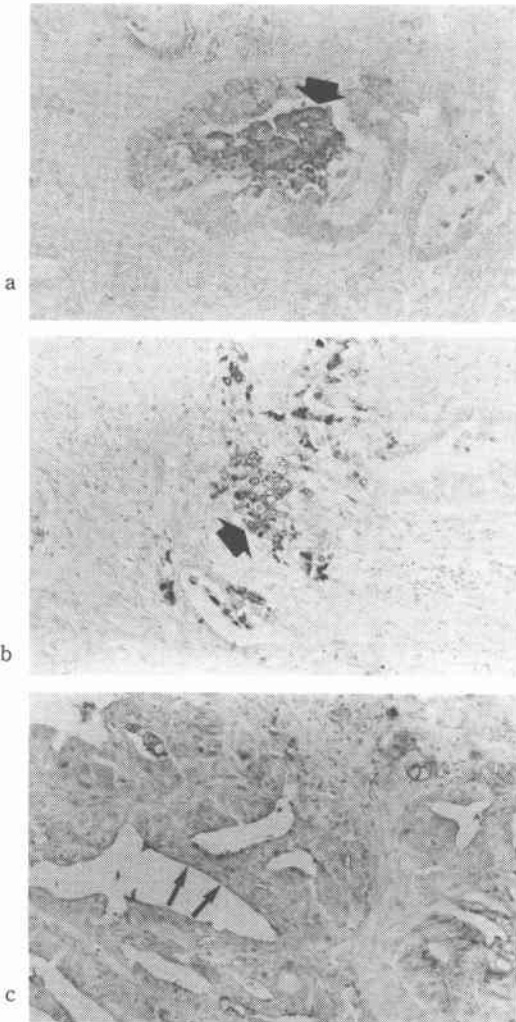


表7 CEA 組織内局在パターンと血中 CEA

	血中 CEA 陽性率 (5 ng/ml 以上)	
分泌型	2/17	12%
顆粒型	3/35	9%
膜型	0/4	0%
混合型	4/24	17%

表8 原発巣と転移巣組織内 CEA 活性

原発巣	転移巣	
CEA ⊖ 6	CEA (-)	2/6 33%
	CEA (+)	4/6 66%
CEA ⊕ 18	CEA (-)	4/18 22%
	CEA (+)	14/18 78%

表9 原発巣組織内 CEA 活性と再発時血中 CEA 陽性率

	術前血中 CEA 陽性率		再発時血中 CEA 陽性率	
原発巣 CEA 陰性例	0/6	0%	3/6	50%
原発巣 CEA 陽性例	3/27	11%	7/27	26%

表10 再発・再燃形式と血中 CEA 上昇率

	血中 CEA 陽性率		血中 CEA 値 (M ± SE)
腹膜再発	3/18	17%	3.54 ± 0.72
リンパ節再発	6/13	46%	11.45 ± 4.03
肝再発	4/7	57%	17.60 ± 7.14

型は分化型腺癌に顆粒型は未分化型に多い傾向を示し膜型は tub, sig にみとめられた。血中 CEA 陽性例は膜型では 1 例もなかったが、混合型・分泌型・顆粒型で陽性例がみられた(表7)。組織型では未分化型では顆粒型、分化型では分泌型・顆粒型・混合型で血中 CEA 陽性例がみられた。また血中 CEA 陽性例が最も高率にみられる pap. では分泌型・顆粒型・混合型であった。

5) 原発巣と転移巣組織内 CEA 活性

表8のごとく原発巣組織内 CEA (-) 6 例中転移巣組織内 CEA (-) は 2 例 33%であったが転移巣で CEA 陽性となった例が 4 例、66%みられた。逆に原発巣組織内 CEA (+) 18 例中転移巣組織内 CEA (-) は 4 例

27%、転移巣組織内 CEA (+) 14 例 78%で原発巣と転移巣で組織内 CEA 活性の異なる例の存在することが明らかとなった。これを再発時の血中 CEA を原発巣組織内 CEA 活性の有無別に検討すると原発巣組織内 CEA (-) 6 例中再発時血中 CEA 陽性 3 例 (50%)、逆に原発巣組織内 CEA 陽性 27 例中再発時血中 CEA 陽性は 7 例 (26%) であった(表9)。

6) 再発形式と血中 CEA 値

再発・再燃した 38 例中血中 CEA 陽性 13 例で再発形式と血中 CEA 陽性率をみてみると、腹膜再発 17%、リンパ節再発 46%・肝再発 57%で腹膜再発での血中 CEA 陽性率が最も低く肝・リンパ節再発で高率であった。しかも血中 CEA 値は肝・リンパ節再発で高値を示した(表10)。

### III. 考 察

胃癌患者における血中CEA陽性率は基準値を2.5ng/mlとした場合34~47%<sup>6)-8)</sup>といわれている。しかし血中CEA値は正常人でも2.5ng/ml以上のものが8%、良性疾患で24%あり基準値を5.0ng/mlとした場合正常人・良性疾患でおのおの0%、2%となるとされている<sup>9)</sup>。特に胃癌手術後の肝炎発生の問題<sup>10)</sup>、ロッシュ研究会での成績<sup>9)</sup>も考慮しわれわれは5.0ng/mlを基準値とした。この基準値での陽性率は6~19%<sup>6)-8)</sup>で自験例でも9%と低率であり胃癌患者では血中CEA値は必ずしも腫瘍マーカーとならないことが多い。しかし、血中CEA陽性例では再発・Staging・curabilityの有用なパラメーターとなりえる。そこでわれわれは血中CEA値を規定する因子について組織内CEA活性から検討した。血中CEA値に関与する因子としてCEA産生能<sup>10)14)</sup>・組織型<sup>10)11)</sup>・癌の量<sup>6)-8)10)</sup>・CEA組織内局在<sup>12)-14)</sup>・脈管侵襲<sup>14)</sup>・転移の有無などが考えられている。

Goslinら<sup>16)</sup>は大腸癌症例で原発巣組織内CEA陰性例では血中CEAは再発時にも上昇せず腫瘍マーカーにならないと述べている。自験例でも組織内CEA陰性例では血中CEA陽性例はなく、組織内CEA陽性例にのみ血中CEA陽性例がみられた。すなわち転移の少ない根治術可能な症例では原発巣でのCEA産生の有無が血中CEA値を規定しているものと推察される。しかし、原発巣組織内CEA陰性例でも転移巣組織内CEA陽性例があり、逆に原発巣組織内CEA陽性例でも転移巣組織内CEA陰性例がある。このことは原発巣組織内CEA陰性例でも再発時に血中CEAが上昇する例のある事実と一致しており、転移巣でのCEA産生能におけるtransformation<sup>15)</sup>やCEA産生又は非産生クローンの転移巣での多寡としてとらえることができる<sup>10)</sup>。組織型との関連では分化型腺癌で血中陽性例が多い<sup>11)</sup>とする報告と差がないとする報告<sup>9)</sup>がある。また組織内CEA活性では内藤ら<sup>14)</sup>は未分化型に多いとしているが、池田ら<sup>16)</sup>は分化型の陽性例が多いと報告している。自験例では分化・未分化型で差をみなかった。しかし血中CEA陽性例では分化型、特に乳頭状腺癌で有意な高値を示した。さらに組織型とStageの組み合わせでみると未分化型では血中CEA陽性例は全例Stage IVであったが分化型ではStage IIから陽性例をみとめた。この事実を組織内CEA局在パターンから検討したところ以下の結論を得た。名倉ら<sup>13)</sup>は正常大腸粘膜のCEA局在は管腔内

に面するmicrovilliのglycocalyxに存在するが、腫瘍化にともないCEA局在の極性の変化が出現している。浜田ら<sup>17)</sup>は大腸癌症例でCEA局在をapical type, cytoplasmic type, stromal typeの3型に分けたところstromal typeでは有意に血中CEAが高値であったとしている。すなわちCEA局在の極性の変化から間質へ分泌されたCEAが血中へ移行するためと解釈される。われわれは組織内CEA局在を分泌型・顆粒型・膜型・混合型に分けて検討したが、名倉ら<sup>13)</sup>のいう正常大腸粘膜と類似した膜型を示す例では血中CEA陽性例はなく分泌型・顆粒型等のCEA局在極性が変化した症例で血中CEA値が上昇していた。このように組織内CEA局在も血中CEA値を規定している1つの因子と考えられる。その他の因子ではStage・リンパ節転移・浸潤度が血中CEA値と関連し特にリンパ節転移例では血中CEA値の高い例が多く腫瘍量も血中CEA値を規定しているものと思われる。また脈管侵襲でみると血中CEA陽性例は全例脈管侵襲陽性であった。すなわち、リンパ管あるいは静脈への癌の浸潤により分泌されたCEAがこれら脈管を通じて血中へ移行するため血中CEA値が上昇するものと推察される。内藤ら<sup>14)</sup>も癌周辺静脈内CEAが血中CEA高値例では有意に高く、これら症例では高頻度に脈管侵襲を認めたと報告している。また再発例でみると腹膜再発例での血中CEA陽性率は低い。肝・リンパ管再発例では高頻度であった。

Shusterら<sup>18)</sup>は注入CEAは肝で70%が1時間以内に不活性化されると述べており、肝・リンパ節再発例では肝静脈・胸管を通り直接大循環系へCEAが流出するため血中CEA値が高値を示すものと推察される。以上より胃癌患者における血中CEA値規定因子としては、1)腫瘍におけるCEA産生能、2)組織内CEA局在様式、3)転移の有無、4)脈管侵襲、5)癌の量、6)組織型、7)再発例では再発巣でのCEA産生の有無、などが関与することが明らかとなった。以上より胃癌患者を血中CEA値でモニターする場合これら因子を考慮し腫瘍マーカーとして使用することが肝要である。

### IV. 結 語

血中CEA値を規定する因子としてCEA産生能、脈管侵襲、癌の量、組織型、転移の有無(特にリンパ節、肝転移)、組織内CEA局在様式(顆粒型および分泌型)がある。また原発巣と転移巣でCEA産生能に相違をみとめる例があるため再発例では転移巣における

CEA 産生能により血中 CEA 値は規定される。

### 文 献

- 1) Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ et al: The inlabelled antibody enzyme method of immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem* 18: 315—333, 1970
- 2) Wagener C, Csaszarr H, Totovic V et al: A highly sensitive method for the demonstration of carcinoembryonic antigen in normal and neoplastic colon tissue. *Histochemistry* 58: 1—11, 1978
- 3) 胃癌研究会編, 胃癌取扱い規約, 東京, 金原出版, 1979
- 4) 中村恭一: 胃癌の構造, 東京, 医学書院, 1982, p5—51
- 5) 中沼安二, 田中良則, 太田五六ほか: 原発性肝癌の免疫組織学的検討. *日消病会誌* 78: 1619—1627, 1981
- 6) 若杉 尋, 松村高典, 森岡恭彦ほか: 外科疾患における CEA 測定 of 臨床的意義. 平井秀松編. 癌胎児性蛋白, 東京, 南江堂, 1980, p230—239
- 7) 赤井貞彦, 加藤 清: 癌の臨床における AFP と CEA, — 2, 3 の問題点. 平井秀松編, 癌胎児性蛋白, 東京, 南江堂, 1980, p220—229
- 8) 川原田信, 研屋祥三, 荒木明夫ほか: Carcinoembryonic antigen の Radiolimmunoassay に関する研究. *癌の臨* 23: 991—997, 1977
- 9) 平井秀松: CEA(その 1). *日臨* 34: 1274—1279, 1976
- 10) Goslin R, O'brien MJ, Mayer R et al: Correlation of plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colorectal cancer. *Am J Med* 71: 246—253, 1981
- 11) Denk H, Tappeiner G, Eckerstorfer R et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) and extragastrointestinal tumors and its relationship to tumor-cell differentiation. *Int J Cancer* 10: 262—272, 1972
- 12) Ahnen DJ, Nakane PK, Brown W: Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal tissue and colon cancer. *Cancer* 49: 2077—2090, 1982
- 13) 名倉 宏, 塩田吉宣, 渡辺慶一: 消化器癌組織における CEA 局在の免疫電顕法による観察. *癌と化療* 10: 595—560, 1983
- 14) 内藤寿則, 西田博之, 磯村 正ほか: 胃癌における CEA 局在から血中移行まで. *癌の臨* 30: 1384—1391, 1984
- 15) Damjanov I, Peter S, Zarghami F: Transformation of an AFP-positive yolk sac carcinoma into an AFP-negative neoplasma. *Cancer* 53: 1902—1907, 1984
- 16) 池田栄人, 小島 治, 上原泰夫ほか: 癌組織内 carcinoembryonic antigen および secretory component と胃癌患者の予後. *医のあゆみ* 125: 503—504, 1964
- 17) 浜田吉則, 山村 学, 日置紘士郎ほか: 大腸癌組織内 CEA の免疫組織学的検討—とくに血清 CEA 値上昇因子について—. *日消外会誌* 17: 1002—1009, 1984
- 18) Shuster J, Silverman M, Gold P: Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. *Cancer Res* 33: 65—68, 1973
- 19) 谷内 明: 癌胎児性抗原. *綜合臨* 30: 278—284, 1981