

大腸癌患者における血中 carcinoembryonic antigen・ immunosuppressive acidic protein 測定の臨床的意義 — 病理学的所見, 生存率ならびに免疫能からの検討 —

神戸大学医学部第1外科

出口 浩之 加藤 道男 堀田 芳樹
橋本 芳正 斎藤 洋一

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MEASUREMENT OF SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND IMMUNOSUPPRESSIVE ACIDIC PROTEIN IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER WITH SPECIAL REFERENCE TO HISTOPATHOLOGIC FINDINGS, SURVIVAL RATE AND IMMUNOLOGICAL RESPONSE

Hiroyuki DEGUCHI, Michio KATOH, Yoshiki HORITA,
Yoshimasa HASHIMOTO and Yoichi SAITOH
1st Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

大腸癌患者における CEA・IAP の陽性率と臨床病理所見との関連, CEA・IAP 値と予後との関連, IAP の免疫能パラメーターとしての意義を検討した。CEA は 57.3% (73/127) IAP は 52.0% (66/127) が陽性でいずれかが陽性のものは 78.7% (100/127) であり, 他の消化器癌に比べても, 高い値であった。CEA は腫瘍径, 進行度, H, n, ly, v 因子に, IAP は腫瘍径, H 因子に陽性率との間に有意な関連を認めた。CEA : 5ng/ml を超える症例はそれ以下の症例に対し, 術後 512 日以降の生存率が有意に低下していた。

IAP は B 細胞 (%) と負の相関関係を認めた。

CEA・IAP 両者の測定は, 癌の存在診断と生特学的悪性度の指標として, また生体の病態把握の面からも臨床的に意義深いと考えた。

索引用語: 大腸癌, 腫瘍マーカー, 大腸癌の病理所見, 大腸癌の術後累積生存率, 大腸癌患者の免疫反応

はじめに

1965年 Goldら¹⁾²⁾によって発表された carcinoembryonic antigen (CEA) は当初, 大腸癌の特異的な抗原として報告されたが, その後, 諸家の追試により, 大腸癌以外の消化器悪性腫瘍や良性疾患においても一定の陽性率を得ること^{3)~6)}や, 喫煙や耐糖能低下状態でもある程度の上昇を示すことが知られるようになった。そして今日, 大腸癌症例に対しては, 術前値との比較から大腸癌切除の効果判定や術後再発のモニター

のひとつとしても CEA 測定は臨床的に大きな意義が見い出されている⁷⁾⁸⁾。

一方, 免疫抑制性酸性蛋白 (immunosuppressive acidic protein: IAP と略) は松田ら⁹⁾により担癌マウス血清中に見い出された蛋白で, 正常人血清中にも存在する物質である。しかし, 各種癌患者においては, 正常人と比較して有意に高い値を示しかつ種々の免疫抑制作用を有するとされている^{9)~11)}。そしてこの IAP は, 生体の各種免疫学的パラメーターとの関連性が検討される^{12)~16)}とともに, 生体の免疫学的抵抗性の観点から大腸癌を含む悪性疾患患者の病態把握の 1 指標として臨床広く利用されている。

今回、われわれは当科に入院した大腸癌症例においては種々のマーカーの陽性率を、その他の消化器症例ではCEAとIAPの陽性率を大腸癌症例と比較検討した。そして、大腸癌において陽性率の高かったCEAとIAPの2種のマーカーの測定結果と大腸癌原発巣の臨床病理学的所見を対比し、血中CEA、血中IAPの陽性率に關与する因子を検索した。

さらに、CEA値とIAP値の予後との関連性を検討すると同時に、IAPと各種皮内反応、末梢白血球数、リンパ球(%), リンパ球数, B細胞(%), B細胞数, T細胞(%), T細胞数, 免疫グロブリン値, FcR¹⁷陽性細胞(%), FcR陽性細胞数, リンパ球PHA幼弱反応などの免疫学的パラメーターとの相関性を検索し、CEAとIAPの腫瘍マーカーとしての臨床的意義を検討した。

対象および方法

昭和54年7月から昭和61年6月までの7年間、当科に入院した127例の大腸癌を対象に8種の腫瘍マーカーを測定し、陽性率を比較した。測定したマーカーと各々の測定法は、CEA: Dinabot社RIAキットによるサンドイッチ法, IAP: 細菌化学研究所IAPプレート[®]による一元免疫拡散法, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9): RIAビーズ固相法, トランスフェリン (TRANと略): TIA法, フェリチン (FERと略): RIA 2抗体法, β_2 ミクログロブリン(β_2 MGと略): RIA 2抗体法, α_1 アンテトリプシン (α_1 ATと略): TIA法, α_2 マクログロブリン (α_2 MGと略): TIA法であり、各々の正常値をCEA: 2.5ng/ml以下, IAP: 500 μ g/ml以下, CA19-9: 37U/l以下, TRAN: 200~400mg/dl, FER(男): 10~250ng/dl, FER(女): 5~100ng/dl, β_2 MG: 0.8~2.4mg/l, α_1 AT: 169~326mg/dl, α_2 MG: 140~305mg/dlとした。また、同期間教室で経験した膀胱癌77例、肝癌48例、胃癌140例、食道癌35例を対象としてCEAとIAPを測定し、それぞれの陽性率を比較した。

大腸癌切除例120例については、切除標本を10%ホルマリン液で3~4日間固定した後、腫瘍中心部と両辺縁を含む組織、計3片のパラフィン包埋ブロックを5 μ 薄切り切片とし、Hematoxylin Eosin (HE)ならびにElastica Van Gieson染色を行い病理組織学的検索と脈管侵襲の有無の判定を行ったうえで、大腸癌取扱い規約¹⁸⁾に従った臨床病理所見と血中CEA・IAPの陽性率との関連性をYatesの補正項を伴う χ^2 検定によって検討し、血中CEA・IAP値の上昇に關連する因子を

検索した。

術前の腫瘍マーカー値と予後との関連性については、CEAに関してはその値により、陰性群(CEA \leq 2.5ng/ml), 弱陽性群(2.6ng/ml \leq CEA \leq 5.0ng/ml), 中陽性群(5.1ng/ml \leq CEA \leq 10.0ng/ml), 強陽性群(CEA \geq 10.1ng/ml)の4群に分けて検討し、さらに低値群(CEA \leq 5.0ng/ml)と高値群(CEA \geq 5.1ng/ml)の2群に分けKaplan Meier法, generalized Wilcoxon検定により、各群の生存率に差があるか否かを検定した。

IAPに関しては、陰性群(IAP \leq 500 μ g/ml), 陽性群(501 μ g/ml \leq IAP \leq 1,000 μ g/ml), 強陽性群(IAP \geq 1,001 μ g/ml)の3群に分けて同様に生存率の差を検定した。

またIAPと各種免疫能パラメーターとの相関性については、定性的な指標としてPPD(purified protein derivative)・SuPS(溶連菌Su株polysaccharide)皮内反応を用い、一方、定量的な指標として、末梢白血球数、リンパ球(%), リンパ球数、B細胞(%), B細胞数、T細胞(%), T細胞数、免疫グロブリン(IgG・IgA・IgM), FcR陽性細胞(%), FcR陽性細胞数、リンパ球PHA(phytohemagglutinin)反応を用い、それぞれIAP値との間の相関係数を算出し、統計学的に両者の相関関係の有無に検討を加えた。

結果

[I] 大腸癌患者における各種腫瘍マーカーの陽性率と他臓器癌との比較

127例の大腸癌における各々のマーカーの陽性率はCEA: 57.5%(73/127), IAP: 52.0%(66/127), CA19-9: 39.1%(48/124), TRAN: 34.4%(43/125), FER: 33.3(32/96), β_2 MG: 29.2%(28/96), α_1 AT: 21.9%(21/96), α_2 MG: 18.8%(18/96)であり、CEAとIAPが50%以上の陽性率を示した(表1)。

またCEAとIAPのいずれかが陽性であった割合は78.7%(100/127)であり、これは同期間、同様に検索した膀胱癌: 74.0%(57/77), 肝癌: 66.7%(32/48), 胃癌: 57.1%(80/140), 食道癌: 54.3%(19/35)に比べても、最も高い陽性率であった。尚、これらの消

表1 大腸癌患者における各種腫瘍マーカーの陽性率

CEA	IAP	CA19-9	TRAN	FER	β_2 MG	α_1 AT	α_2 MG
73 (57.5)	66 (52.0)	18 (39.1)	33 (34.4)	32 (33.3)	28 (29.2)	21 (21.9)	18 (18.8)

症例数: CEA, IAPは127例, CA19-9は48例, 他は96例

()内 %

化器癌全体では、67.4%(288/427)が陽性であった(表2)。

大腸癌切除例120例に関しては、CEAは67例(55.8%)、IAPは60例(50.0%)が陽性であり、以下この120例の大腸癌の臨床病理所見との比較検討を行った。

〔II〕大腸癌の臨床病理所見と CEA・IAP の陽性率について

① 肉眼所見との関連

CEA・IAPともに腫瘍占居部位・肉眼型には全く関連が認められなかった。

腫瘍径に関しては、径が大きくなるに従って両者とも陽性率は有意に高くなり(CEA: $\chi^2=6.48, p<0.05$; IAP: $\chi^2=20.63, p<0.005$)、特に IAP にこの傾向が強かった。さらに IAP は径の増大に伴って高値を示す症例の割合が有意に高くなっていた ($\chi^2=$

20.81, $p<0.005$)。

肝転移(H)の有無について検討すると、CEA, IAPともに H (+) は H (-) よりも、陽性率は有意に高く(CEA: $\chi^2=6.61, p<0.025$; IAP: $\chi^2=4.88, p<0.05$)、また、高い測定値を示す症例も有意に多くなっていた(CEA: $\chi^2=14.78, p<0.005$; IAP: $\chi^2=6.82, p<0.05$)。なお、この傾向は IAP よりも CEA の方が強かった。

腹膜転移(P)については、いずれも P(+)=P(-)よりも陽性率は高くなっていたが、統計学的な差は認められなかった(表3)。

② 組織学的所見との関連

CEA と IAP はともに組織型と陽性率の間に明らかな関連性はなかった。また、深達度が深くなるに従い両者とも陽性率が高くなる傾向が認められたが、統計学的に有意なものではなかった。

リンパ節転移(n)、リンパ管侵襲(ly)、静脈侵襲(v)については、IAP ではいずれにおいても陽性率との間に一定の関連は認められなかったが、CEA では、おのおの因子の進行に伴って陽性率は有意に高くなっていた(n: $\chi^2=16.08, p<0.005$; ly: $\chi^2=9.16, p<0.025$; v: $\chi^2=21.14, p<0.005$)。また、高値を示す症例も、各因子の進行に伴って同様な結果であった(n: $\chi^2=23.82, p<0.005$; ly: $\chi^2=19.25, p<0.025$; v: $\chi^2=39.92, p<0.005$) (表4)。

表2 消化器癌における CEA, IAP の陽性率

	n	CEA	IAP	CEA or IAP
大腸癌	127	73(57.5)	66(52.0)	100(78.7)
肺癌	77	37(48.1)	47(61.0)	57(74.0)
肝癌	48	26(54.2)	14(29.2)	32(66.7)
胃癌	140	42(30.0)	69(49.3)	80(57.1)
食道癌	35	6(17.1)	14(40.0)	19(54.3)
計	427	184(43.1)	210(49.2)	288(67.4)

()内% 神戸大一外 昭和54年7月~昭和61年6月

表3 大腸癌の肉眼分類所見と CEA, IAP の測定結果

肉眼分類	症例数	CEA (ng/ml)			IAP (μg/ml)				
		2.6~5.0	5.1~10.0	10.1~	501~1000	1001~	陽性例		
部位	右側結腸	5	4	6	15 (60.0)	12	3	15 (60.0)	
	左側結腸	37	5	6	7	18 (48.6)	16	6	22 (59.5)
	直腸	58	15	9	10	34 (58.6)	21	2	23 (39.7)
肉眼型	0型	5	2	0	0	2 (40.0)	2	0	2 (40.0)
	1, 2型	110	22	17	23	62 (56.4)	46	10	56 (50.9)
	3, 4型	5	1	2	0	3 (60.0)	1	1	2 (40.0)
腫瘍最大径 (cm)	~3.9	22	2	2	3	7 (31.8)	4	1	5 (22.7)
	4.0~7.9	77	19	15	14	48 (62.3)	29	7	36 (46.8)
	8.0~	21	4	2	6	12 (57.1)	16	3	19 (90.5)
					$\chi^2=6.48$ $p<0.05$	$\chi^2=20.81$ $p<0.005$			$\chi^2=20.63$ $p<0.005$
肝転移	H (-)	105	23	16	15	54 (51.4)	40	8	48 (45.7)
	H (+)	15	3	3	8	13 (86.7)	9	3	12 (80.0)
			$\chi^2=14.78$ $p<0.005$		$\chi^2=6.61$ $p<0.025$	$\chi^2=6.82$ $p<0.05$			$\chi^2=4.88$ $p<0.05$
腹膜転移	P (-)	114	23	17	22	62 (54.4)	44	11	55 (48.2)
	P (+)	6	2	2	1	5 (83.3)	5	0	5 (83.3)

()内%

表4 大腸癌の組織分類所見とCEA, IAPの測定結果

組織分類	症例数	CEA (ng/ml)			陽性例	IAP (μg/ml)		
		2.6-5.0	5.1-10.0	10.1~		501-1000	1001~	陽性例
高分化型腫瘍	77	22	12	11	45 (58.4)	33	7	40 (51.9)
中分化型腫瘍	29	3	4	9	16 (55.2)	11	1	12 (41.4)
低分化型腫瘍	6	0	2	2	4 (66.7)	2	2	4 (66.7)
粘液癌	8	0	1	1	2 (25.0)	3	1	4 (50.0)
深達度								
m-pm	24	7	1	0	8 (33.3)	5	0	5 (20.8)
ss (s ₁)	31	5	4	8	17 (54.8)	13	1	14 (45.2)
s (s ₁)	50	10	10	11	31 (62.0)	22	7	29 (58.0)
si (s ₁)	15	3	4	4	11 (73.3)	9	3	12 (80.0)
リンパ管転移								
n ₀	66	13	8	7	28 (37.5)	23	2	25 (37.9)
n ₁	29	5	6	8	17 (57.5)	15	4	19 (65.5)
n ₂	17	3	3	8	14 (57.1)	8	3	11 (64.5)
n ₃	8	4	2	2	8 (100.0)	3	2	5 (62.5)
		$\chi^2=23.82$ p<0.005			$\chi^2=18.08$ p<0.005			
リンパ管浸潤								
ly ₀	32	7	1	4	12 (37.5)	14	1	15 (46.9)
ly ₁	40	11	8	4	23 (57.5)	11	4	15 (37.5)
ly ₂	28	4	5	7	16 (57.1)	13	3	16 (57.1)
ly ₃	20	3	5	8	16 (80.0)	11	3	14 (70.0)
		$\chi^2=19.26$ p<0.025			$\chi^2=8.18$ p<0.025			
腫瘍浸襲								
v ₀	47	10	3	3	16 (34.0)	13	5	18 (38.3)
v ₁	22	7	3	2	12 (54.5)	10	0	10 (45.5)
v ₂	29	8	7	6	19 (65.5)	15	3	18 (62.1)
v ₃	22	2	6	12	20 (90.9)	11	3	14 (63.6)
		$\chi^2=39.82$ p<0.005			$\chi^2=21.14$ p<0.005			

(%)内

表5 病期の進行度とCEA, IAPの測定結果

病期分類	症例数	CEA (ng/ml)			陽性例	IAP (μg/ml)		
		2.6-5.0	5.1-10.0	10.1~		501-1000	1001~	陽性例
A	6	1	0	0	1 (16.7)	1	0	1 (16.7)
B	40	9	6	1	16 (40.0)	15	4	19 (47.5)
C	58	13	9	14	36 (62.1)	24	4	28 (48.3)
D	16	2	4	8	14 (87.5)	9	3	12 (75.0)
		$\chi^2=26.66$ p<0.005			$\chi^2=15.22$ p<0.005			
I	22	3	1	0	7 (31.8)	5	0	5 (22.7)
II	37	8	5	5	16 (43.2)	16	4	20 (54.1)
III	30	6	6	5	17 (56.7)	12	3	15 (50.0)
IV	13	5	2	4	11 (84.6)	6	1	7 (53.8)
V	18	2	5	9	16 (88.9)	10	3	13 (72.2)
		$\chi^2=33.31$ p<0.005			$\chi^2=19.87$ p<0.005			

(%)内

③ 病期の進行度との関連

CEAはDukes分類stage分類のいずれにおいても、病期の進行に従って陽性率は有意に高くなっていた(Dukes分類： $\chi^2_3=15.22$, p<0.005; stage分類： $\chi^2_4=19.87$, p<0.005)。また、高値を示す症例も有意に多かった(Dukes分類： $\chi^2_3=26.66$, p<0.005; stage分類： $\chi^2_4=33.31$, p<0.005)。

一方IAPはDukes D(他臓器転移を伴うものを便宜

図1 CEA値による術後累積生存率曲線(I) (Kaplan Meier法)

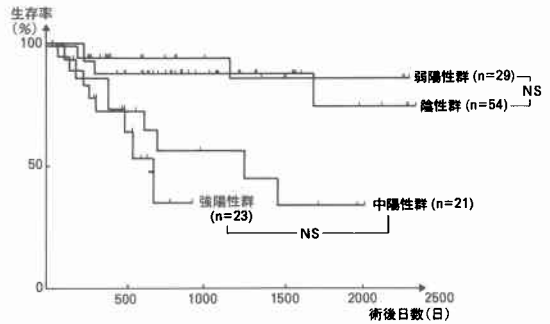
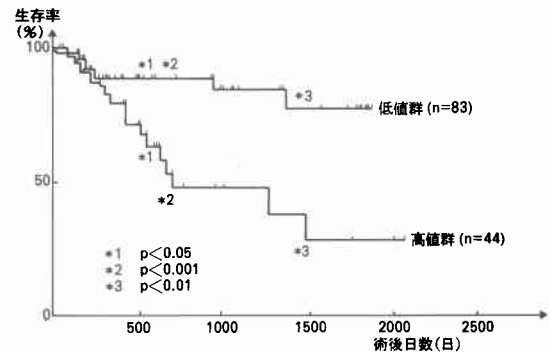


図2 CEA値による術後累積生存率曲線(II) (Kaplan Meier法)



上Dukes Dとする¹⁹⁾²⁰⁾, stage Vにおいて、それぞれ75.0% (12/16), 72.2% (13/18)と高い陽性率を示したが、CEAのように病期の進行に伴って陽性率が有意に高くなることはなかった(表5)。

(III) CEA・IAP値と予後との関連

① CEA値と予後との関連

Kaplan Meier法による術後累積生存率の比較においては、陰性群(n=54)と弱陽性群(n=29)ならびに中陽性群(n=21)と強陽性群(n=23)の間には生存率の差は認められなかった(図1)。しかし、低値群(n=83)と高値群(n=44)の間では術後512日以降において後者は前者よりも生存率は有意に低下していた(図2)。またgeneralized Wilcoxon検定にても同様であった(Z=2.43, p<0.05)。

② IAP値と予後との関連

CEAと同様に検討したところ、IAPでは陰性群(n=61)と強陽性群(n=8)の間に差がなかった。一方、陰性群と陽性群(n=58)の間においては術後1,500日以降において陽性群は陰性群よりも生存率は有意に

図3 IAP値による術後累積生存率曲線 (Kaplan Meier法)

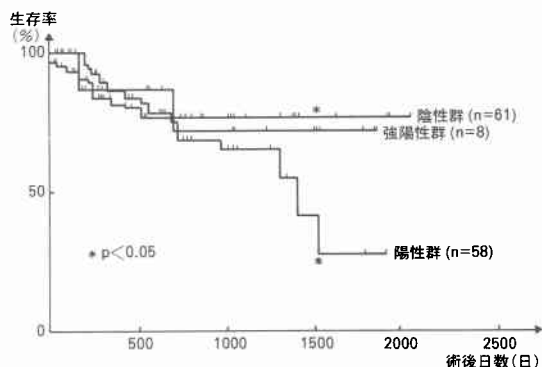


表6 皮内反応とIAPの関係

	PPD<10mm	PPD≥10mm	計
IAP(-)	4	8	12
IAP(+)	4	6	10

	SuPS<10mm	SuPS≥10mm	計
IAP(-)	8	2	10
IAP(+)	8	1	9

表7 IAP値と各種免疫学的パラメーターとの相関関係

	n	相関係数(r)	$T = r \sqrt{n-2} / \sqrt{1-r^2}$
白血球 ($10^3/mm^3$)	41	0.131	0.8253 : NS
リンパ球 (%)	41	-0.177	-1.1232 : $0.1 < p < 0.15$
リンパ球数	41	0.021	0.1312 : NS
B細胞 (%)	25	-0.399	-2.0868 : $0.025 < p < 0.05$
B細胞数	25	-0.313	-1.5806 : $0.05 < p < 0.1$
T細胞 (%)	25	0.302	1.5193 : $0.05 < p < 0.1$
T細胞数	25	0.105	0.5064 : NS
IgG	33	0.082	0.4581 : NS
IgA	33	-0.087	-0.4862 : NS
IgM	33	0.098	0.5473 : NS
FcR陽性細胞 (%)	24	0.033	0.1549 : NS
FcR陽性細胞数	24	-0.090	-0.4239 : NS
PHA (10^{-4})	21	-0.205	-0.9130 : $0.1 < p < 0.15$

低くなっていた ($p < 0.05$) (図3) が, generalized Wilcoxon 検定においては, 両者の間に生存率の差は認められなかった ($Z = -0.28$, NS).

〔IV〕 各種免疫学的パラメーターとIAP値の相関

① 皮内反応とIAPの関連

PPD, SuPS 皮内反応の皮膚発赤の大きさ ((長径+短径)/2) とIAP値の間には全く関連は認められなかった (表6).

② 定量的免疫学的パラメーターとの相関

IAP値と有意な相関を認めたのはB細胞 (%) の負の相関関係 ($p < 0.05$) のみであり, またB細胞数, T

細胞 (%) に相関傾向を認めた ($p < 0.1$) が他のパラメーターとの相関性は認められなかった (表7).

考察

〔I〕 腫瘍マーカーの陽性率に関して

腫瘍マーカー測定の意義は癌の早期診断に有用な補助検査法となりうる事が理想であるが, 今日までの研究ではこの面に関して決して満足すべき結果となっていないのが現状であろう.

CEAの大腸癌における陽性率は56~79%^{5)6)11)21)~23)}と報告され, 全消化器癌では23~61%²¹⁾, 21~56%²²⁾, 37~67%²³⁾と報告されている. 我々の結果もほぼ同様であった.

またIAPの陽性率に関しては, 大腺癌において64.5%²⁴⁾, 非治癒群では80%¹²⁾と報告され, 消化器癌全体でも32.1~89.7%が陽性を示すと報告されている²⁴⁾. またCA19-9については, 22.7%²²⁾, 26.1%²⁵⁾, 37%²⁶⁾との報告があり, ほぼ我々の検討結果も同様であった.

他の5つのマーカーについては, 陽性率は低く, その意義に関しても, TRANなFERは, 生体内の鉄代謝に関わる蛋白で癌による影響よりむしろ, 栄養状態, 血液疾患, 各種炎症性疾患, 肝腎障害などに影響を受けやすいとされている²⁷⁾. またB₂MGは腎糸球体濾過率や腎血流量の低下による影響が強く, そのうえ消化器癌において切除後CEAの低下はみたもののβ₂MGは全く変化しなかったと報告されている²⁸⁾²⁹⁾. α₁AT, α₂MGについても, とともに急性反応性物質としての性格があり, α₁ATは主として慢性炎症で高値をとる例がしばしばあり³⁰⁾, 反面, 癩固線溶系の破壊によっても減少することが認められており³¹⁾, いずれも癌そのものより多くの生体反応に伴う変化を強くあらわす傾向があり, 特異的な腫瘍マーカーとは言い難い.

CA19-9においては, 膵胆道癌に比較して大腸癌の陽性率は低く, 診断に有用なマーカーとは言い難い. さらに教室の症例を分析した結果, これらの複合的腫瘍マーカー測定の有用性はあるものの異常値出現率は30%前後であり, 単一マーカーとしての測定の意義は小さいもの³²⁾と報告している.

一方, CEA単独では57.5%, IAP単独では52.0%の陽性率であったが, 両者いずれかが陽性を示す例は127例中100例 (78.7%)であり, 大腸癌患者の約8割が両者を測定することにより捨ろいあげられるものと言えよう. また, 当科に入院した消化器癌427例中288例 (67.4%)が両者の測定により陽性であった. これらの

ことは、石井³⁹⁾の主張するように2~3種のマーカーを組み合わせた combination assay という方法に、消化器癌診断における腫瘍マーカー測定の意味があるとされた。

さらに、われわれの検討結果と同様に大腸癌の約半数はCEA陰性であり²¹⁾³⁴⁾³⁵⁾、特にstage I, Dukes Aに代表される早期の症例における診断力は弱く³⁵⁾、早期発見につながる検査法とは言い難いが、簡便かつ反復性に実施できるという検査の性格上、かつ、おのおのが示す高い陽性率を考慮すると、この2つのマーカーの測定は臨床上的意義あるものと考えられた。

〔II〕大腸癌の臨床病理所見とCEA・IAPの陽性率に関して

CEA, IAPの臨床病理所見との関連については多くの報告がみられる。CEAについては、高島ら³⁶⁾によればCEA陽性率に相関がみられたのは腫瘍径、壁深達度、静脈侵襲であり、リンパ節転移とは相関しなかったとの報告がみられ、また進藤ら³⁷⁾は静脈侵襲とリンパ節転移に、Bivinsら⁵⁾は静脈侵襲に関係が深く、他の因子との関連は否定的な報告をしている。いずれにしても、静脈侵襲との関連性が深いことについては諸氏の意見は一致している。

IAPに関しては、大腸癌では病期の進行とともにIAP値は高くなる傾向はあるが、陽性率と進行度の間には相関が認められなかったという報告¹⁶⁾や、胃癌においては肝転移、S因子がIAPの増加に相関するとの報告¹⁵⁾があり一般的にIAPはCEAほど癌の進行度と臨床病理面との関係は明らかなものではないと思われる。

われわれの検討においては、CEA陽性率と有意な関連が認められたのは、腫瘍径の大きな症例、肝転移、n, ly, v, 因子陽性例であったが壁深達度との有意な関連性は認められなかった。

その他、病期の進行度を含めCEA陽性率と有意な関連の認められた因子はすべて血中CEA上昇関連因子と考えられるが、著者らの行った門脈血中CEA値と大腸癌の臨床病理学的所見との検討結果³⁸⁾を考えると、これらの因子の中で単独因子として血中CEA上昇に最も関連が深い因子はv因子であると考えられた。

しかしながらv因子陽性例73例中22例(30.1%)が血中CEA陰性であったことについては、大腸癌原発巣のほとんどすべてがCEAを産生しているとの報告³⁹⁾⁴⁰⁾もあり、腫瘍側からみれば、原発巣における癌細

胞のCEA産生能の差も一因と思われるが、その他、癌細胞自体の壊死の有無、血中への移行程度のちがいが原因となったと考えられる。一方、宿主側からみれば、肝などでCEA代謝速度⁴¹⁾⁴²⁾のちがいが、あるいは、進藤ら³⁷⁾のいうCEAは存在してもimmuno complexにより測定されえない場合があり、これらの結果、末梢血中ではCEAが陰性となったものと考えられた。また逆に、v因子陰性例47例中16例(34.0%)が血中CEA陽性であったことは、v因子判定に関する問題もあげられる。すなわち、v因子陰性と判定された症例の中でも、多数の切片で検鏡すればv(+)と判定される症例も当然存在する可能性があるからである。そのほかにも転移リンパ節や浸潤臓器を含め原発巣以外の癌病巣からCEAが血中に移行することを考えられよう。

Thomas⁴¹⁾やSchuster⁴²⁾によれば、CEAは主として肝で比較的短時間に代謝されると報告されている。したがって、末梢血CEA値は癌細胞のCEA産生能、血中移行能、代謝速度などの血中CEA値を増減させる種々の因子が平衡状態に達した時点の血中濃度をあらわしているにすぎないと考えることができる。著者らの報告³⁸⁾のように、門脈血中CEA値を測定すれば少なくとも代謝による影響を除外することができると思われ、今後このような血中CEA値に影響を及ぼす他の要因を除外した検討がなされるべきである。

ところで大腸癌術後の予後を決定する大きな要因は肝再発であり、従来より肝転移症例と深い関連がある因子としてv因子があげられている⁴³⁾⁴⁴⁾。この点に関しては、病理組織学的にとらえ得る肝転移危険因子であるV(+)に一致して、CEA陽性率が有意に高かったことより、末梢血CEA高値例には肝転移high risk群として対処する必要があると考えられた。

また、CEA陽性率に有意な関連が認められた肉眼所見は前述のように腫瘍径と肝転移であり、病期の進行度に従ってCEA陽性率は有意に高くなっていった。さらに後述の生存率からの検討とあわせて考慮すると、CEA測定は単なる大腸癌の存在診断や進行度の術前予測のみならず、癌の生物学的悪性度を表わす指標と考えられた。

IAPに関しては、臨床病理所見との関連性をみると、肝転移に代表されるDukes D, stage Vの陽性率は高いがその他では大きな差がなく病期の進行度に伴って高い測定値を示す症例の多かったCEAとは異っていた。またIAPの陽性率に有意な関連が認めら

れた因子は肝転移と腫瘍径であり、組織学的所見のいずれの因子とも有意な関連は認められなかった。この結果は、IAP が CEA と異なり炎症反応性物質¹¹⁾であることに起因すると考えられる。つまり肝転移に代表されるように、担癌生体が保有する癌細胞という異物の絶対量の増加により、生体反応のひとつとして IAP が増加する結果になった可能性が考えられよう。

〔III〕 CEA, IAP と予後との関連について

術前の CEA 値と死亡率の間には正の相関が認められるという報告³⁵⁾があるが著者らの検討では、結果 III に示したように CEA 陰性群と弱陽性群、中陽性群と強陽性群の間には全期間を通じて生存率に差が認められなかったが CEA 値 5ng/ml を境とした低値群と高値群の間では、術後 512 日以降における全期間後者は前者よりも生存率は有意に低下していた。この結果は CEA 軽度上昇例の大部分が 5ng/ml までに分布し、これらの症例では喫煙や耐糖能低下などの癌以外の影響も否定できず、一方 5ng/dl を越える症例は進行した症例に多いことがうかがえる。したがって、術前 CEA 値 5ng/dl 以上の症例はこの意味からも注意深い経過の観察が必要と考えた。

一方 IAP は CEA のように予後との関連は密接でなく、術前 IAP 値から予後不良例を推定することは困難と思われた。これは IAP が CEA のように病期の進行度とは必ずしも一致した上昇を示さなかったことや、IAP が非特異的反応性物質¹¹⁾によるものと考えられた。

〔IV〕 IAP 値と各種免疫学的パラメーターとの相関性

IAP は当初の報告⁹⁾¹⁰⁾以後 in vivo, in vitro 両面において各種免疫能パラメーターとの比較検討が行なわれている^{10)12)~15)}。

三高ら¹²⁾は PPD, PHA 皮内反応とは相関がないと報告している。今回、われわれが検討した PPD, SuPS 皮内反応で同様であった。

生越ら¹³⁾は胃癌患者において T 細胞 (%) と IAP は負の相関関係があると報告し、中西ら¹⁴⁾は、サプレッサー細胞活性や natural killer (NK と略) 細胞活性とは相関が認められると報告している。我々の検討では、IAP 値と有意な相関関係が認められたのは B 細胞 (%) であり、B 細胞数、T 細胞 (%) に IAP 値と相関する傾向が認められた。

液性免疫や非特異的免疫反応においては、IAP は液性抗体産生抑制があるという報告¹⁰⁾と IgG に関して

は相関がないという意見¹³⁾、リンパ球 PHA 幼弱反応においては IAP の量依存性により抑制されるという報告¹⁰⁾と両者には相関がないという意見¹⁵⁾があり、見解の一致はみられない。われわれの検討では液性抗体 (IgG, IgA, IgM) の間には全く相関がみられず、リンパ球 PHA 幼弱反応とはごく軽い相関傾向が認められるにすぎなかった。

その他にも遅延型アレルギー反応の抑制¹⁰⁾や、 α_1 AT, α_1 acidic glycoprotein, 血沈値との相関性が論じられている¹³⁾。このように、IAP と各種免疫能パラメーターとの相関性に異った報告がみられるのは次の様に考えられる。IAP が非特異的炎症反応物質であるとともに加齢による退行性変化の影響をうけやすいこと、また、各報告の対象症例の栄養状態、年齢、癌の進行度などの背景因子の相異によるものと考えられる。今後さらにこれらの背景因子の分析を含めたうえで、詳細に検討する必要があると考えている。

今回のわれわれの検討によって、IAP は現在、大腸癌において最も有力な腫瘍マーカーである CEA に匹敵する高い陽性率を示す唯一のマーカーであることが確かめられた。また異った面から、すなわち主として腫瘍側の指標である CEA と宿主の生体反応の指標である IAP の両者の組み合わせは、大腸癌患者の病態をよりよく把握する上で臨床上極めて有用なものと考えた。

結 語

大腸癌 127 例を対象に各種腫瘍マーカーを測定した。その結果、陽性率の高かった CEA と IAP につき、病期組織学的検索をした切除例 120 例を対象に両者の陽性率と臨床病理学的所見の関連性、CEA, IAP 値の予後に及ぼす影響、IAP 値の各種免疫学的パラメーターとの相関性につき検討し、次のとおりの結果と結論を得た。

1) 各種マーカーの陽性率は、CEA: 57.5%, IAP: 52.0%, CA19-9: 39.1%, TRAN: 34.4%, FER: 33.3%, β_2 MG: 29.2%, α_1 AT: 21.9%, α_2 MG: 18.8% であった。

2) CEA と IAP のいずれかが陽性を示したものは、大腸癌: 78.7%, 膵癌: 74.0%, 肝癌: 66.7%, 胃癌: 57.1%, 食道癌: 54.3% であり、これら 427 例の消化器癌において 67.4% が陽性であった。

3) CEA の陽性率と有意な関連が認められた臨床病理学的所見は腫瘍径、病期の進行度、H, n, ly, v の各因子陽性例であった。

4) IAPの陽性率と有意な関連が認められた臨床病理学的所見は腫瘍径、H因子陽性例であった。

5) CEA高値群は低値群よりも術後512日以降の全期間において生存率は有意に低下していたが、IAP値によって予後不良例を推定するとは困難であると思われた。

6) IAP値と各種免疫学的パラメーターとの相関はB細胞(%)に負の相関関係を認め($p < 0.05$) B細胞数、T細胞(%)に相関傾向を認めた($p < 0.1$)。

なお、本論文の要旨は、第26回日本消化器外科学会総会(昭和60年7月、札幌)、第47回日本臨床外科医学会総会(昭和60年10月、前橋)、第27回日本消化器外科学会総会(昭和61年2月、米子)において発表した。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J Exp Med* 121: 439-462, 1965
- 2) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122: 467-481, 1967
- 3) Douglas H, Gustavo R, Chu TM: Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann Surg* 176: 559-564, 1972
- 4) Gerfo PL, Gerfo FL, Herter F et al: Tumor associated antigen in patients with carcinoma of the colon. *Am J Surg* 123: 127-131, 1972
- 5) Bivins BA, Meeker MR, Griffen WO et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels and tumor histology in colon cancer. *J Surg Res* 18: 257-261, 1975
- 6) Hirai H: A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan. *Cancer Res* 37: 2267-2274, 1977
- 7) Mackey AM, Patel S, Carter S et al: Plasma CEA assays in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinoma. *Br Med J* 16: 382-385, 1974
- 8) Miguel AH, Chu TM, Douglas H: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 183: 5-9, 1976
- 9) 松田好史, 木本宏昭, 北目文郎ほか: 担癌マウス血清中に見出された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. *医のあゆみ* 102: 747-749, 1977
- 10) 松田宏史, 田村啓二, 北目文郎ほか: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白(IAP)の性状と免疫抑制活性. *医のあゆみ* 105: 154-157, 1978
- 11) 荒木英爾, 北野美恵子: 免疫抑制酸性蛋白. 服部信編, 臨床検査 Mook 19, 腫瘍マーカー, 金原出版, 東京, 1984, p124-136
- 12) 三高祥雲: Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) 値測定の臨床的意義. *日癌治療会誌* 20: 2135-2143, 1985
- 13) 生越喬二, 近藤泰理, 中崎久雄ほか: Immunosuppressive acidic glycoprotein (IAP) と immunosuppressive substance (IS物質). *癌の臨* 29: 987-990, 1983
- 14) 中西幸造: 胃癌患者における IAP 値と各種免疫能パラメーターとの関連性について. *癌の化療* 9: 1827-1831, 1982
- 15) 多田 出: 消化器外科領域における Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) の臨床的意義. *癌の臨* 29: 315-320, 1983
- 16) 平山 隆, 菊地 秀: 外科臨床における免疫抑制酸性蛋白(IAP)およびCEA測定の意義. *癌と化療* 7: 1076-1084, 1980
- 17) 新井俊彦 訳: ロアット免疫学要説. 第5版. 理工学社, 東京, 1986, p27
- 18) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約改定第3版. 金原出版, 東京, 1983
- 19) Edward HS, Stanley MG, Santhath N: Colon, Rectum, and Anus. Edited by Schwartz SI. *Principles of Surgery. Vol 2, Second edition.* McGraw-Hill, New York, 1974, p1109-1165
- 20) 高橋 孝, 池田孝明: 大腸癌の治療成績と部位別にみた特徴. *消化器外科セミナー* 15. 大腸外科の進歩, 金原出版, 東京, 1984, p234-247
- 21) Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM et al: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 229: 448-451, 1978
- 22) 漆崎一郎, 服部 信編: 腫瘍マーカー生化学的・免疫学的研究と臨床応用. 医学書院, 東京, 1985, p15-25
- 23) 藤野雅之, 遠藤康夫: 癌胎児性抗原(CEA). *日臨* 43: 425-431, 1985
- 24) 田村啓二, 石田名香雄: 免疫抑制酸性蛋白(IAP). *日臨* 43: 484-486, 1985
- 25) 大倉久直: 糖鎖抗原19-9 (CA19-9). *日臨* 43: 435-437, 1985
- 26) 浜副隆一, 吉岡 宏, 古本豊和ほか: 胃・大腸癌における血清CA19-9測定の臨床的意義. *癌の臨* 31: 1287-1292, 1985
- 27) 斎藤 宏, 石川 薫: フェチリン. *日臨* 43: 122-125, 1985
- 28) Sakata K, Kitamura T, Ishikawa T et al: Serum β_2 microglobulin and carcinoembryonic antigen in patients with gastric disorders. *J*

- Surg Oncol 17 : 225—233, 1981
- 29) Staab HJ, Anderer FA, Hiesche K et al: Is serum β_2 microglobulin a tumor marker in gastrointestinal cancer?. Clin Chim Acta 106 : 309—317, 1980
- 30) Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD et al: Acute-phase proteins of tumor marker: The role of SAA, SAP, CRP, and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. Scand J Immunol 19 : 193—198, 1984
- 31) Arnesen H, Fagerhol MK, α_2 -macroglobulin, α_1 -antitrypsin, and antithrombin III in plasma and serum during fibrolytic therapy with urokinase. Scand J Clin Lab Invest 29 : 259—263, 1972
- 32) 宇佐美真, 村山良雄, 大柳治正ほか: 複合的腫瘍マーカー測定による消化器悪性疾患の診断. 外科治療 45 : 694—695, 1981
- 33) 石井 勝: 大腸癌の腫瘍マーカー. 日本大腸肛門病会誌 38 : 619—624, 1985
- 34) 森 武貞, 奥田 博: 癌胎児性抗原. 治療 64 : 264—270, 1982
- 35) 大橋 昭: 直腸癌の診断および再発に対する CEA の意義. 日消外会誌 13 : 58—62, 1980
- 36) 高島茂樹: 大腸癌における血中 CEA の臨床的意義. 日本大腸肛門病会誌 35 : 137—146, 1982
- 37) 進藤勝久, 森 武貞, 奥田 博: 大腸癌患者の血中 CEA 値と肝転移に関する病理組織学的研究. 日外会誌 84 : 774—777, 1983
- 38) 多淵芳樹, 出口浩之, 今西 築ほか: 大腸癌における血中 CEA 上昇関連因子に関する臨床病理学的研究—門脈血ならびに末梢血中 CEA 測定結果からの検討—. 日外会誌 87 : 1540—1547, 1986
- 39) Hamada H, Yamamura M, Hioki K et al: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. Cancer 55 : 136—141, 1985
- 40) 三輪洋子, 長谷川かをり, 谷口友章ほか: 大腸癌における CEA の組織学的検討. 日消病会誌 77 : 1562—1565, 1980
- 41) Thomas P, Zancheck N: Role of the liver in clearance and excretion of circulating carcinoembryonic antigen(CEA). Dig Dis Sci 28 : 216—224, 1983
- 42) Schuster J, Silverman M, Gold P: Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogenic animals. Cancer Res 33 : 65—68, 1973
- 43) 多淵芳樹, 中江史朗, 今西 築ほか: 大腸癌術後血行性転移再発に関する臨床的・病理学的研究—特にその予知と抑制に関する検討. 日外会誌 85 : 1359—1369, 1984
- 44) 志田晴彦, 久保啄自, 坂本昌義ほか: 大腸癌の漿膜下侵襲と肝転移に関する臨床病理学的研究. 日外会誌 82 : 277—283, 1981