日消外会誌　22（9）：2217～2222，1989年

胃癌治癒切除後の腫瘍マーカー測定の臨床的意義

石川県立中央病院外科
山田　哲司　森　善裕　北川　晋　岩上　榮
西浦　和男　広瀬　宏一　片田　正一　品川　誠
高畠　一郎　中川　正昭

CLINICAL EVALUATION OF TUMOR DETECTION OF TUMOR MARKER FOLLOWING CURATIVE OPERATION FOR GASTRIC CANCER

Tetsuji YAMADA, Yoshihiro MORI, Susumu KITAGAWA, Sakae IWAGAMI, Kazuo NISHIURA, Kouichi HIROSE, Syouichi KATADA, Makoto SINAGAWA, Ichirou TAKABATAKE and Masaaki NAKAGAWA
Department of Surgery, Ishikawa Centural Prefectural Hospital

術前腫瘍マーカー値が正常であった胃癌治癒切除患者を対象として，術後腫瘍マーカーの測定が再発の早期発見に有用か否かの検討を加えた．

腫瘍マーカーはcarcinoembryonic antigen, α-fetoprotein, carbohydrate antigen 19-9の3種を測定し，対象患者440例のうち88例に術後再発を認めたが，腫瘍マーカー陰性再発例は52例（59.1%）を占めていた．

術後のcombination assayによる腫瘍マーカー陽性率はCEAが11.1%と最も高かった．術後腫瘍マーカー低値群では15.1%に，高値群では37.5%に再発が認められた腫瘍マーカー高値群に再発率が高い（$p<0.01$）ことより，腫瘍マーカーの測定は有用性のあるものとおもわれた．

索引用語：胃癌治癒切除，腫瘍マーカー，carcinoembryonic antigen, α-fetoprotein, carbohydrate antigen 19-9

I. はじめに

近年腫瘍免疫学の進歩に伴いα-fetoprotein（以下AFPと略す）[1], carcinoembryonic antigen（以下CEAと略す）[2]をはじめとする数々の腫瘍関連抗原が発見され，腫瘍マーカーとして繁用されているのは周知のことである．

胃癌においては現在臓器特異性の高い腫瘍マーカーの発見はなされていないものの，CEA, carbohydrate antigen 19-9（以下CA19-9と略す）[3], tissue polypeptide antigen[4]などの腫瘍マーカーの測定は有用であるとの数多くの報告がある．しかし胃癌治癒手術後の定期的な腫瘍マーカーの測定が，再発の発見に有用か否かの報告はきわめて少ない．

われわれは当科で治癒手術が行われ，術後定期的に腫瘍マーカーの測定が行われた胃癌症例につき，腫瘍マーカーの測定が術後再発の早期発見に有用であるか否かに検討を加え，若干の知見をえたので報告する．

II. 対象および方法

1977年1月から1985年12月までの9年間に当科で治癒手術が行われた胃癌症例のうち，術前に測定された腫瘍マーカー値がすべて正常でかつ術後も定期的に腫瘍マーカーの測定がなされた男性288例，女性152例計440例を対象とした．腫瘍マーカーの測定は原則として術後1年以内は，3か月に1度，術後1年以後は6か月に1度以上行った．対象患者440例のうち332例に絶

＜1989年5月8日受理＞別刷請求先：山田　哲司
〒920-02　金沢市南新保町ヌ153　石川県立中央病院外科

表1　対象症例

手術内容	男	女	平均年齢(歳)
絶対治癒切除	222(19)	110(11)	66.4(65.7)
相対治癒切除	66(37)	42(21)	65.2(65.1)
計	288(56)	152(32)	66.1(65.3)

(　)内：再発例

表2　各腫瘍マーカーの測定数および陽性数

手術内容		CEA 測定数(陽性数)	AFP 測定数(陽性数)	CA19-9測定数
絶対治癒切除	再発(－)	2253(171)	2072(7)	436(33)
	再発(＋)	192(37)	174(0)	33(4)
相対治癒切除	再発(－)	465(51)	449(4)	85(9)
	再発(＋)	351(104)	316(1)	42(5)
計		3261(363)	3011(12)	596(51)

対治癒手術が108例に相対治癒手術が施行され，絶対治癒手術の30例，相対治癒手術の58例計88例において1988年7月の時点で再発が確認された（**表1**）.

測定された腫瘍マーカーはCEA, AFP, CA19-9であり，CEAはダイナボット社CEA測定キット（ビーズ固相法），AFPはダイナボット社AFP測定キット（ビーズ固相法）により当院で測定し，CA19-9はSRL社に依頼し測定を行った．CEAは30ng/ml, AFPは10ng/ml, CA19-9は40U/mlをcut off値とし，これ以上の値をとった時を腫瘍マーカー陽性とした.

以上の対象群において腹水，Virchow転移，dough-ras窩転移，腹痛などの理学的所見や，computed tomography(以下CTと略す)，urtrasonography(以下USと略す）などの画像診断により臨床的に再発したと判断される時点までに，測定した3種の腫瘍マーカーすべてがcut off値以下にあったものと，1度のみcut off値以上になったものを腫瘍マーカー正常群とし，測定した腫瘍マーカーの1種でも2度以上cut off値よる高値をとったものを腫瘍マーカー高値群と区別し，今回の検討を行った.

また腫瘍マーカーのsensitivity（感度），specificity（特異性），accuracy（正確度）は下記の式により算出した.

$$\text{sensitivity} = \frac{\text{true positive}}{\text{true positive} + \text{false negative}} \times 100(\%)$$

$$\text{specificity} = \frac{\text{true negative}}{\text{true negative} + \text{false positive}} \times 100(\%)$$

$$\text{accuracy} = \frac{\text{true positive} + \text{true negative}}{\text{true positive} + \text{false negative} + \text{true negative} + \text{false positive}} \times 100(\%)$$

true positive：再発（＋）で腫瘍マーカー陽性症例
false negative：再発（＋）で腫瘍マーカー陰性症例
true negative：再発（－）で腫瘍マーカー陰性症例
false positive：再発（－）で腫瘍マーカー陽性症例

また胃癌に対する記述，分類はすべて胃癌取扱い規約[5]にしたがった.

III. 結　果

1）腫瘍マーカー別陽性率

対象群におけるCEAは総計3,261回，AFPは総計3,011回，CA19-9は総計596回測定されており，その陽性率はCEAで11.1%，AFPで0.4%，CA19-9で8.6%とCEAが最も高く，AFPが最も低かった．再発群と非再発群とに区別しその陽性率をみるとCEAは非再発群で8.2%，再発群で26.0%の陽性率であり，AFPは非再発群0.4%，再発群で0.2%の陽性率であり，CA19-9は非再発群で8.1%，再発群で12.1%の陽性率であった．以上3種の腫瘍マーカーは非再発群，再発群のいずれにおいても高値をとりうることが判明した．しかしこの3種の腫瀦マーカーのうち再発群が，非再発群に比べ陽性率が有意に高かったのはCEAのみであり($p<0.05$)，他の2種の腫瘍マーカーでは有意差を認めなかった（**表2**）.

またそれぞれの腫瘍マーカーのspecificity，sensitivity, accuracyは**表3**のごとくであり，sensitivityはCEAが，specificityとaccuracyはAFPが最も高かった（**表3**）．しかしsensitivityの最も高かったCEAでもわずか40.9%であり，術後にCEAが高値となったとしても半数以上は再発が認められないことや，再発者数はCEA高値群よりCEA低値群において多いことを十分留意しておくことが必要と思われた.

2）手術内容とcombination assayによる腫瘍マーカーとの関係

測定した3種の腫瘍マーカーのcombination assayにより，腫瘍マーカーすべてがcut off値以下にあったものと，1度のみcut off値以上になったものを腫瘍マーカー正常群とし，測定した腫瘍マーカーの1種でも2度以上cut off値より高値をとったものを腫瘍マーカー高値群として，以下の検討を加えた.

手術内容別に腫瘍マーカーの陽性率に検討を加えて

表3　各腫瘍マーカーとCombination assay

腫瘍マーカー	腫瘍マーカー正常		腫瘍マーカー高値		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
	患者数	再発者数(再発率)	患者数	再発者数(再発率)			
CEA	344	52(15.1)	96	36(37.5)	40.9	82.9	74.5
AFP	436	60(13.8)	4	0(0)	0	98.9	85.6
CA19-9	178	25(14.0)	17	3(17.6)	10.7	86.4	80.0

表4　Combination assayと手術内容

手術内容	腫瘍マーカー正常		腫瘍マーカー高値		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
	患者数	再発者数(再発率)	患者数	再発者数(再発率)			
絶対治癒切除	274	18(6.6)	58	12(20.7)	40.0	84.8	83.8
相対治癒切除	70	34(48.6)	38	24(63.2)	41.4	72.0	55.6
計	344	52(15.1)	96	36(37.5)	40.9	82.9	74.5

表5　Combination assayとstage

stage	腫瘍マーカー正常		腫瘍マーカー高値		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
	患者数	再発者数(再発率)	患者数	再発者数(再発率)			
I	181	2(1.1)	31	3(9.7)	60.0	86.5	86.8
II	97	17(17.5)	30	9(30.0)	34.6	79.2	70.1
III	61	30(49.2)	30	19(63.3)	38.8	73.8	54.9
IV	5	3(60.0)	5	5(100)	62.5	100	70.0

みると，腫瘍マーカーが正常でありながら再発を認めた症例は52例（15.1%）であり，腫瘍マーカーが高値で再発を認めた症例は36例（37.5%）であり腫瘍マーカー高値例での再発率は高かった（$p<0.05$）．またそのsensitivityは40.9%，specificityは82.9%，accuracyは74.5%でありsensitivityが低かった（**表4**）．絶対治癒手術では30例（9.0%）に再発が認められ腫瘍マーカー高値群での再発率は腫瘍マーカー正常群より有意に高かった．しかし腫瘍マーカーが高値群においても非再発例が再発例より多いことや，再発例の半数以上（60%）は腫瘍マーカー正常群において認められたことは，絶対治癒手術において癌再発の早期発見のための腫瘍マーカー測定は，有用ではあるが十分とはいえないとおもわれた．相対治癒手術においては腫瘍マーカー正常群においても，腫瘍マーカー高値群においても約半数は再発を認めており，腫瘍マーカーの測定は再発の早期発見には何ら役立っていないとおもわれた．

3）進行度とcombination assayによる腫瘍マーカーとの関係

Stageと腫瘍マーカーとの関係に検討を加えてみるとstage Iでは腫瘍マーカー高値群での再発率は高い（$p<0.05$）が，stage II，III，IVでは有意差を認めなかった．Stage II，IIIでのsensitivity，specificity，accurasyはいずれも低値となっていた（**表5**）．腫瘍マーカーが高値となり再発した群をみる限りstageが進行するにつれ再発率が有意に上昇する（$p<0.05$）ため，腫瘍マーカーの測定は一見有用性が高いように思われる．しかし腫瘍マーカーが正常でありながら再発した群においてもstageが進行するにつれ再発率は有意に上昇していた．このため腫瘍マーカーの有用性の検討には，同じstageでの再発率に検討を加えなければならない．そこで同一stageでの再発率に検討を加えてみると，再発者数，再発率ともきわめて低いstage Iにおいてのみ腫瘍マーカーの測定は意義が認められた．しかし再発率が高く腫瘍マーカーの測定により癌

表6　Combination assay とリンパ節転移

リンパ節転移	腫瘍マーカー正常		腫瘍マーカー高値		Sensitivty (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
	患者数	再発者数(再発率)	患者数	再発者数(再発率)			
n_0	210	12(5.7)	38	7(18.4)	36.9	86.5	82.7
n_1	75	13(17.3)	28	9(32.1)	40.9	76.5	68.9
n_2	56	26(46.4)	28	19(67.8)	42.2	76.9	58.3
n_3	3	1(33.3)	2	1(50.0)	50.0	66.7	60.0
n_4							

表7　Combination assay と深達度

深達度	腫瘍マーカー正常		腫瘍マーカー高値		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
	患者数	再発者数(再発率)	患者数	再発者数(再発率)			
m	74	0(0)	10	0(0)	0	88.1	88.1
sm	86	3(3.5)	14	0(0)	0	85.6	83.0
pm	41	4(9.8)	10	3(30.0)	42.9	84.1	78.4
ssα	117	30(25.7)	47	21(44.7)	41.2	77.0	65.9
ssβ	20	13(65.0)	11	8(72.7)	38.1	70.0	48.4
ssγ以上	3	1(33.3)	3	3(100)	75.0	100	83.3

表8　Combination assay と組織型

組織型	腫瘍マーカー正常		腫瘍マーカー高値		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
	患者数	再発者数(再発率)	患者数	再発者数(再発率)			
pap	54	6(11.1)	16	8(50.0)	57.1	85.7	80.0
tub_1	52	2(3.8)	16	6(37.5)	75.0	83.3	82.4
tub_2	49	6(12.2)	26	9(34.6)	60.0	71.7	69.3
por	133	32(24.0)	27	8(29.6)	20.0	84.2	68.1
muc	10	4(40.1)	6	3(50.0)	42.9	66.7	56.3
siq	41	2(4.9)	5	2(40.0)	50.0	92.9	89.1
その他	2	0	0	0	0	100	100

の再発を早期に発見したい stage II, III, IV 症例には有意差はなく，測定の意義が認められなかった．

4）リンパ節転移と combination assay による腫瘍マーカーとの関係

組織学的リンパ節転移度と，腫瘍マーカーとの関係に検討を加えてみると，n_0症例において specificity と accuracy が n_1，n_2，n_3症例に比べ高値をとるものの，sensitivity はいずれも低値となっていた．腫瘍マーカーが正常か否かにかかわらず，n_0，n_1，n_2となるにつれ再発率は高くなるものの（$p<0.05$），同一リンパ節転移程度で検討を加えると，再発率の低いn_0症例においてのみ腫瘍マーカー高値群での再発率は有意に（$p<0.01$）高かった（**表6**）．以上より再発を早期に発見したいn_1，n_2，n_3症例には腫瘍マーカーの測定は役立たないとおもわれた．

5）組織学的深達度と combination assay による腫瘍マーカーとの関係

組織学的深達度と腫瘍マーカーとの関係に検討を加えてみると，pm では腫瘍マーカー高値群での再発率は有意に高い（$p<0.05$）ものの，他の深達度では有意差を認めなかった．ssα，ssβ などの症例では sensitivity がきわめて低値をとっており（**表7**），再発の可能性の高い症例には再発の早期発見のための腫瘍マーカーの測定は，意義のないものと思われた．

6）組織型と combination assay による腫瘍マーカーとの関係

組織型と腫瘍マーカーとの関係に検討を加えてみると，分化型（pap，tub_1，tub_2）での腫瘍マーカー高値群における再発率は有意に（$p<0.05$）高いものの，未分化型（por，sig）での再発率には有意差を認めなかった．またpor, sigなどの未分化型でのsensitivityが低値をとっていた（**表8**）．

IV．考　察

腫瘍マーカー測定の臨床的意義は癌種の存在診断，進行度判定，治痛効果判定，予後あるいは再発の予知などにあるとされる[6]．しかし現在広く使用されている腫瘍マーカーで癌を検出（sensitivity），非癌のすべてを除外できる（specificity），信頼性の高い（accuracy）ものはない．とりわけ胃癌においては臓器特異性の高い腫瘍マーカーの発見はなされておらず，数々の腫瘍マーカーを組み合わせるcombination assay法を用いることによりこの目的を達成しようとする数多くの報告がみられる[7)~9)]．それらの結論はいずれも進行胃癌の存在診断や進行度判定には有用であったとされているが，消化管造影検査，内視鏡検査，US，CTなどの形態学的診断法の発達した胃癌においては，癌種の存在診断や，進行度判定において腫瘍マーカーの果たす意義は小さいといわねばならない．そのため腫瘍マーカー測定の意義は理学的所見や，画像診断にて再発が確認される以前に再発を予知できるか否かにかかっていると思われる．

胃癌術後の腫瘍マーカーの測定は再発の発見に有力な手段となりうると報告されている論文[10)~13)]は，術前の腫瘍マーカー値が切除標本の組織学的進行度と相関すること，ごく小数例における再発と腫瘍マーカー値とに相関を認めたことを根拠にしている．しかしこの結論をえるためには，多数の治癒切除症例における統計学的検討がぜひとも必要なことと考え今回の検討を行った．

術後の癌再発の有力なモニターとなりえると報告されている[10)11)13)]CEAは，われわれの検討でも陽性率は最も高かった．しかしそのsensitivityは低く，CEAが低値でありながら再発する症例も多いことを考えれば有効性のあるものの，満足のいくものではなかった．同様な報告はCEAに関するNIHコンセンサスにもみられる[14)]．この報告ではCEA値は，CEA陽性癌のモニターとして用いる時には有効であるが，膵癌，胃癌，婦人科腫瘍などにおいて指標として用いるには信頼性は高くはないと結論されている．Staabのslope aralysis[15)]をはじめとする術後のCEA値の変動により再発を的確につかむための方法も考案されてはいるが，CEA値は個体差が大きく，性，年齢，喫煙習慣などにも影響をうける[16)]ことなども考慮すれば更に精度の高い胃癌腫瘍マーカーの開発が望まれる．

Koprowskiら[3)]により発見されたCA19-9は悪性疾患では膵癌で79%，肝内・外胆道悪性腫瘍で67%，大腸癌で39%，肝細胞癌で49%[17)]，良性疾患の慢性膵炎では20%の陽性率を示す[18)]腫瘍マーカーとされている．胃癌でも陽性率は比較的高く胃癌術前患者で20%，再発癌では40%の陽性率を示し[19)]，CEAと同程度の有用性を持つと報告されている．われわれの成績でのsensitivityはCEAより更に低くなっており，CA19-9のみでの癌再発の発見は困難と思われた．しかしCA19-9のspecificityとaccuracyはCEAより高いことより，リンパ郭清や膵切除に伴う慢性膵炎を否定さえできれば，本マーカーが高値となった時点での再発の可能性はきわめて高いものと考えられた．

AFPは胃癌では脈管侵襲やリンパ節転移度の高い進行胃癌において発現する腫瘍マーカーとされている[20)]が，われわれの成績では陽性率がきわめて低値であることより胃癌術後の腫瘍マーカーとしての意味はまったくないものと思われた．

また3種の腫瘍マーカーのcombination assayの結果は，手術内容，病期，リンパ節転移，組織学的深達度のいずれで分類してみても，sensitivityは低いながらspecificityとaccuracyはほぼ満足のいくものであった．しかしこの値も，病期ではstage I，リンパ節転移度ではn_0，組織学的深達度ではm，sm，pmなどの，まず再発は考えられない症例において良く，再発の早期発見に腫瘍マーカーの助けが必要なstage II，III，IV症例，n_1，n_2，n_3症例，ssα，ssβ症例における値はきわめて低かった．

腫瘍マーカー高値例においてはいずれも高値となった時点で詳細な理学的所見と画像診断がなされていたが，再発が発見されたのは全体の30%の症例であった．再発不明の少数例においては化学療法の変更や，再度の化学療法がなされた症例もあったが，腫瘍マーカー値の変動は，追加化学療法の有無や化学療法の変更には関係なく自然と正常値に復する症例も数多く認められた．

以上CEA，AFP，CA19-9の3種の腫瘍マーカーのcombination assayにより胃癌術後の再発の発見が可能か否かに検討を加えたところでは，AFPを除いて不十分ではあるが有用性はあるものと思われた．しかし

腫瘍マーカーの値の推移に基づいて化学療法を開始したり，変更したりするだけの信頼性に乏しく，さらに胃癌に特異的な腫瘍マーカーの開発がまたれるところである．

IV. 結　語

胃癌治癒手術後の患者440例を対象として術後に経時的にCEA, AFP, CA19-9の3種の腫瘍マーカーの測定を行い，再発の早期発見が可能か否かの検討を行い以下の結論をえた．

1. CEAの陽性率は11.1%，AFPは0.4%，CA19-9は8.6%とCEAの陽性率が最も高かった．

2. CEAは非再発群で8.2%，再発群で26.0%の陽性率で有意に再発群での陽性率が高かったが，他の2者は再発群と非再発群に有意差を認めなかった．

3. SensitivityはCEAが，specifisityとaccuracyはCA19-9がすぐれており，有用性を認めたが，AFPの有用性はないと思われた．

4. 3種の腫瘍マーカーによるcombination assayではstage I症例，深達度pm症例，リンパ節転移度n_0症例，組織型では分化型での有用性が認められた．

文　献

1) Abelev GI, Pevova S, Khramkova NI et al: α 1-globulin by transplantable mouse hepatoma. Transplantation 1：174—180, 1963
2) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. J Exp Med **121**: 439—462, 1965
3) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal antigens detected by hybrydoma antigens. Somatic Cell Genet 5：957—972, 1979
4) Bjorklund B: Antigenecity of malignant and normal human tissue by gell diffusion techniques. Int Arch Allergy 8：179—192, 1956
5) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．金原出版，東京，1985
6) 石井　勝編：腫瘍マーカーハンドブック．サイエンスフォーラム社編，東京，1985，p18—22
7) 小川健治，成高義信，湖山信篤ほか：胃癌，大腸癌における腫瘍マーカーの臨床的有用性について—外科的立場からTPA, CEAを中心に—．癌の臨 **31**：638—647，1985
8) 浜副隆一，古賀成昌，前田迪郎ほか：胃癌患者血清中のtissue polypeptide antigenとcarbohydrate antigen 19—9の臨床的評価．日消外会誌 **20**：29—33, 1987
9) 米村　豊，橋本哲夫，沢　敏治ほか：胃癌患者における血中CEA，AFP，hCG測定によるCombination Assayの臨床的意義．日臨外医会誌 **48**：174—179, 1987
10) 尾崎行男，池田芳明，水沢清昭ほか：胃癌とcarcinoembryonic antigen—とくに治療効果，予後との関係について—．日消外会誌 **17**：1403—1406, 1984
11) 島野高志，奥田　博，玉木康博ほか：癌の診断・治療における腫瘍マーカーの意義，胃癌，大腸癌とCEA，CA19-9．治療 **68**：65—69，1986
12) 浜野吉則，駒田尚直，今林伸康ほか：胃癌患者におけるcarbohydrate antigen 19-9の臨床的意義．日消外会誌 **18**：909—913，1986
13) Tamada R, Hiramoto Y, Tsujitani S et al: Serum CEA levels facilitate detection of recurence of cancer in patients after gastrectomy. Jpn J Surg 15：23—29，1985
14) Carcinoembryonic antigen: Its roles as a marker in the management of cancer. Summary of an NIH consensus statement. Cancer Res **41**：2017—2018，1981
15) Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E et al: Slope analysis of the posyperative CEA time course and its possible applification as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. Am J Surg 136：322—327，1978
16) 北村元士，伊藤寿美子，飯森糸子ほか：エンザイムイムノアッセイによる血清CEAの正常値．医のあゆみ 112：519—521，1980
17) Del Villano BC, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody defined tumor marker CA19-9. Clin Chem 29：549—552，1983
18) 石井　勝編：腫瘍マーカーハンドブック．サイエンスフォウラム社版，東京，1985，p226—237
19) 有吉　寛，桑原正喜，須山泰山ほか：糖鎖抗原CA19-9，新しい消化器関連抗原—膵癌腫瘍マーカーとしての可能性．医のあゆみ **125**：918—920，1983
20) 北岡久三：α-fetoproteinと転移細胞．胃癌との関係．癌の臨 **79**：129—130，1981