

胃癌患者における4種腫瘍マーカーcombination assayと 免疫組織学的検討の意義について

昭和大学藤が丘病院外科教室 (指導: 鈴木快輔教授)

岩井 裕子

胃癌患者149例を対象にCEA, TPA, IAP, CA19-9の4種腫瘍マーカーを術前後にわたり経時的に同時測定し、その推移を追跡し、検討した。治癒切除例99例中10例に再発がみとめられたが、うち8例に再発と前後していずれかのマーカーの陽性化がみられ、4種 combination assay による経過観察は再発確認の一助となりうると思われた。特に術前陽性マーカーの推移は再発早期確認の一助となりうるので十分留意すべきかと考える。免疫組織学的染色性では、stromal type が血清値も他の type より高値であり、進行例が多く、局在形式と血清値の関連がうかがえる。再発例のCEAは10例全例、CA19-9は7例が染色陽性であった。CA19-9染色陰性3例は術前、再発時ともCA19-9の上昇がみられず、染色陽性例ではその術後推移に十分な注意が必要であると同時に、陰性例では他のマーカーとの combination assay が再発早期診断に有用と考えられた。

Key words: gastric cancer, combination assay of tumor marker

緒 言

近年、種々の腫瘍マーカー^{1)~4)}が測定されるようになり、術前病期進行度の予測⁵⁾・術後再発の早期発見⁶⁾⁷⁾などの一助として活用されている。今回著者は胃癌手術症例に carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA), immunosuppressive acidic protein (IAP), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) の4種腫瘍マーカーを術前・術後にわたり経時的に同時測定し、その推移を追跡した。また、これらの腫瘍マーカーについて臨床病理学的事項との関連性、さらに再発形式を術後推移の面より分析することで再発形式の予知については術後再発の早期発見に対する combination assay の有用性について検討したので報告する。

対象および方法

昭和58年6月から昭和60年12月までに昭和大学藤が丘病院外科における胃癌手術症例149例についてCEA, TPA, IAP, CA19-9の同時測定を行った。臨床病理学的事項の対象症例の内訳は男性94例、女性55例。年齢は22歳~89歳で平均年齢は60.5歳であり切除例149例のうち治癒切除99例、非治癒・非切除50例であっ

た。再発例は治癒切除例中10例にみられ、再発率は10.1%の頻度であった。再発形式はリンパ節転移4例(肝門部リンパ節再発3例、大動脈周囲リンパ節再発1例)、肝転移4例(H₁2例、H₂1例、H₃1例)皮膚転移2例である。再発の確認はリンパ節転移、肝転移は腹部超音波、computed tomography (CT) にて行い、肝門部リンパ節再発例については経皮経胆道造影も再発確認のため施行した。皮膚転移例は触診、生検にて確認した。

4種腫瘍マーカーの血清値の測定は、術前・術後1, 3, 6か月にわたり施行した。CEAの測定はRIA kit (ダイナボット社) CA19-9はRIA kit (Centocor社) を使用して行った。TPAはRIA固相法、IAPはSRID法(免疫拡散法)とした。カットオフ値はCEA 2.8ng/ml, TPA 120u/l, CA19-9 37u/ml, IAP 500μg/ml に設定した。

再発例を含む切除例に酵素抗体法による免疫組織学的染色を施行した。対象となった症例はCEA 111例、CA19-9 113例で、CEAは間接法⁸⁾、CA19-9はABC法⁹⁾で行った。CEA, CA19-9の免疫組織学的染色の判定方法は、癌細胞に腫瘍関連抗原をみとめない場合を陰性とし、陽性例はその局在形成をHamadaらの分類¹⁰⁾にしたがい判定した。すなわち、腫瘍関連抗原が癌細胞腺腔側に存在するものをapical type、癌細胞質内にび

<1990年3月7日受理>別刷請求先: 岩井 裕子
〒227 横浜市緑区藤が丘1-30 昭和大学藤が丘病院外科

まん性に存在するものを cytoplasmic type, 近傍間質中にまでその局在がおよぶものは, stromal type とした。さらに分布形式として, 抗原の存在が癌組織にびまん性におよぶものを diffuse type, 散在性のものを focal type に分類した。

血中測定値の結果は平均値±標準誤差 (mean±SE) で表し, 有意差検定には t 検定を用いた。陽性率の検定には χ^2 検定を用い, 危険率 $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

1) 各種腫瘍マーカーと臨床病理学的事項

1) 術前値ならびに陽性率

4種腫瘍マーカーの術前値では TPA を除きいずれも再発例が非再発例より高値となっている。

陽性率は症例全体では TPA, IAP が50%を越える陽性率となっているが, 再発例の陽性率は TPA を除き, 非再発例よりも高値となっている。特に IAP, CA19-9は非再発例に対し, 再発例は有意に高い陽性率であった (Table 1)。

2) stage 別と術後推移

4種腫瘍マーカーの術前値の中で, 特に CEA は stage IV で stage I, II に比べて有意に高値となっている。各マーカーの術後推移については, CEA は stage I, II で, 術前・術後に大きな変動をみとめず, stage III において術前3.5±1.1ng/ml から術後1か月で1.4±0.1ng/ml まで低下している。stage IV は術後明らかな低下傾向を示さず, 術前・術後を通して平均値はいずれも正常域をこえている。TPA は stage IV で術後1か月から3か月に上昇をみとめた。IAP は stage I,

III, IV と術後有意な低下傾向をみるが, 術前から術後6か月までいずれも stage IV がもっとも高値となっている。CA19-9は stage I, II では術前・術後を通して正常域内で大きな変動をみないが, stage III では術後1か月で一時低下をみるものの, 1か月から6か月にかけてふたたび上昇している (Fig. 1)。

3) 外科的治療別検討

治癒切除例と非治癒切除例を比較すると, CEA, TPA は術前・術後を通して治癒切除例より非治癒切除例のほうが高値となっている。CEA は, 治癒切除例で術前・術後ともに正常域内で有意な変動をみとめないが, 非治癒切除では術前・術後とも正常域を越えている。TPA は治癒切除例に大きな変動をみとめないが, 非治癒切除例では術前, 治癒切除例より有意に高値となり術後1か月で正常域まで低下するものの, その後上昇がみられる。

IAP も術前, 治癒切除例に対し非治癒切除例が有意に高く, 治癒切除例, 非治癒切除例とも術後低下傾向がみられるが, 非治癒切除例では術前より有意に低下しており, その変動が大きい。CA19-9は治癒切除例で大きな変動をみないが非治癒切除例は術後1か月で正常域内に低下するが, その後上昇している (Fig. 2)。

Table 1 Preoperative data and positive rate

Preoperative Data				
Mean±SE	CEA (ng/ml)	TPA (U/ml)	IAP (μg/ml)	CA19-9 (U/ml)
Non-recurrent cases n=89	2.4±0.4	126.4±8.5	501.8±21.1	26.9±4.6
Recurrent cases n=10	2.7±0.9	117.7±16.8	567.8±82.8	143.4±97.2
Total n=149	3.2±0.4	152.4±8.2	595.0±23.1	63.8±21.7

Positive Rate (%)				
	CEA	TPA	IAP	CA19-9
Non-recurrent cases n=89	16.0	39.1	20.8**	35.3*
Recurrent cases n=10	20.0	28.6	30.0**	40.0*
Total n=149	24.3	51.3	51.4	25.9

*P<0.05
**P<0.01

Fig. 1 Changes in tumor marker values in each stage

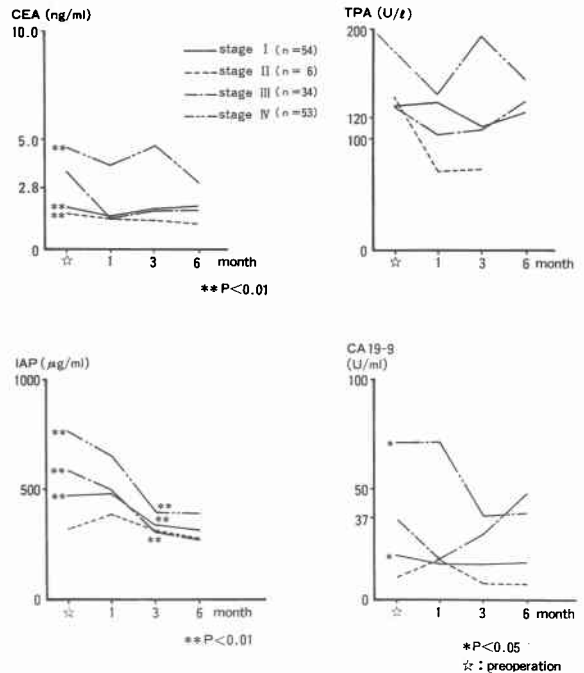


Fig. 2 Changes in tumor marker values in curative and non-curative cases

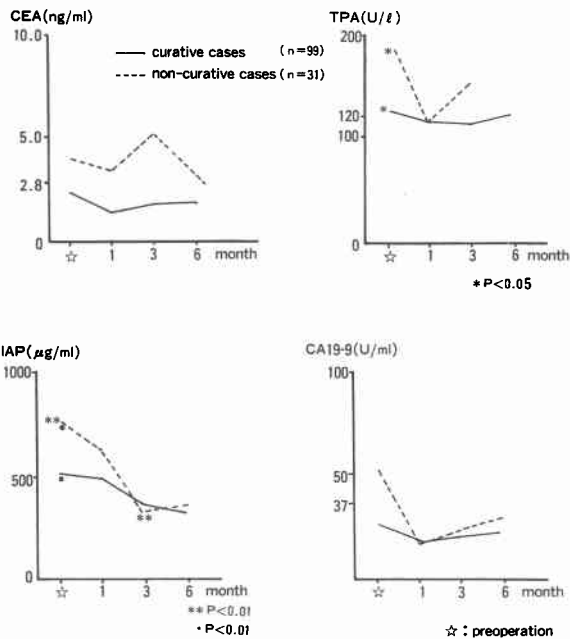
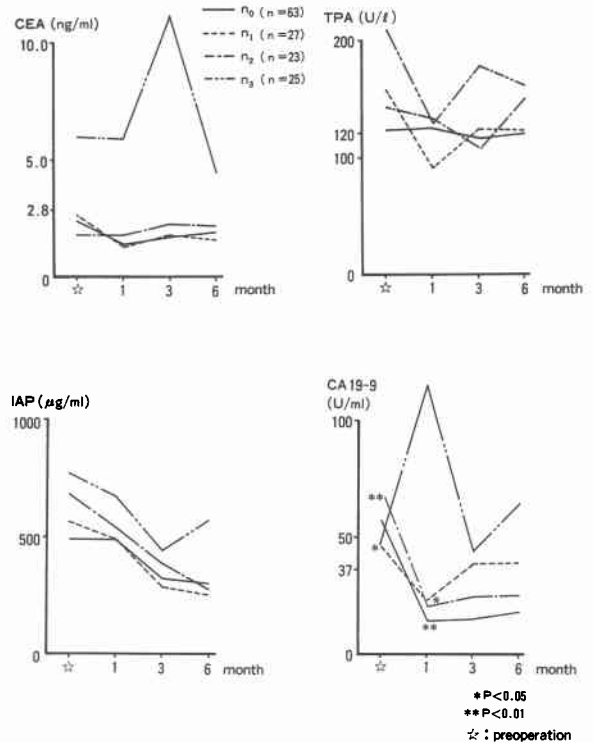


Fig. 3 Changes in tumor marker values in lymph node metastasis



4) n 因子別検討

CEA は n₀ から n₂ まで術前と比較し、術後有意な変動はみとめない。TPA も n₀ では術後大きな変動がみられていない。

IAP は n 因子進行に伴い術前値が上昇し、術後の低下傾向は n₀ に比較して n₁, n₂ でより明らかになっている。

CA19-9 は n₀ で術前・術後に有意には変動がみられないが、n₁ において術後 1～3 か月にかけて上昇がみられる。特に n₃ では術後 1 か月から 3 か月にかけて低下するもののその後ふたたび上昇し、術前・術後を通して正常域をこえている (Fig. 3)。

5) P 因子別検討

術前値はいずれも P (-) 例に対し P (+) 例が高値となっており、術後も CA19-9 を除き P (+) が P (-) 例よりも高値となっている。

TPA, IAP は P (-) 例において術後の低下傾向がみとめられた。CEA, TPA では術前・術後を通じて正常域を越えている (Fig. 4)。

6) 非治癒切除例の術前値

非治癒切除となった因子別に各マーカーの術前値を見ると、各マーカーとも非治癒切除となる因子の間で有意差はみられていないが肝転移例の CA19-9 を除き

術前平均値はいずれも正常域上限を越えていた。すなわち CEA, IAP は肝転移例でそれぞれ $11.5 \pm 3.1 \text{ ng/ml}$, $1,157.5 \pm 554.2 \mu\text{g/ml}$ と高く、リンパ節転移例では TPA, CA19-9 がそれぞれ $297.5 \pm 60.4 \text{ ng/ml}$, $121.3 \pm 55.7 \text{ u/ml}$ と高くなっているが、非治癒切除因子ごとに特異的に上昇するマーカーを見いだすまでには至らなかった (Fig. 5)。

II) 各種腫瘍マーカーと再発例の検討

1) 再発例の陽性率と陽性腫瘍マーカー

再発例についてマーカー別に陽性率をみるとリンパ節転移例では CA19-9 の陽性率が 50% であり、肝転移例では TPA の陽性率が高く、CEA は陽性例をみとめなかった。全体では TPA 57.1%, CA19-9 50% とこの 2 種が陽性率 50% をこえ、CEA は陽性率 11.1% と低値であった。

さらに症例ごとに陽性マーカーを検討すると、術後再発時に陽性となったマーカーに一定傾向はみられていない。しかし、肝転移例では 4 例全例いずれかのマーカーが陽性化しており、全体でも 10 例中 8 例 80% が術後 1 ないし 2 種の腫瘍マーカーの陽性化がみられ

Fig. 4 Changes in tumor marker values in peritoneal dissemination

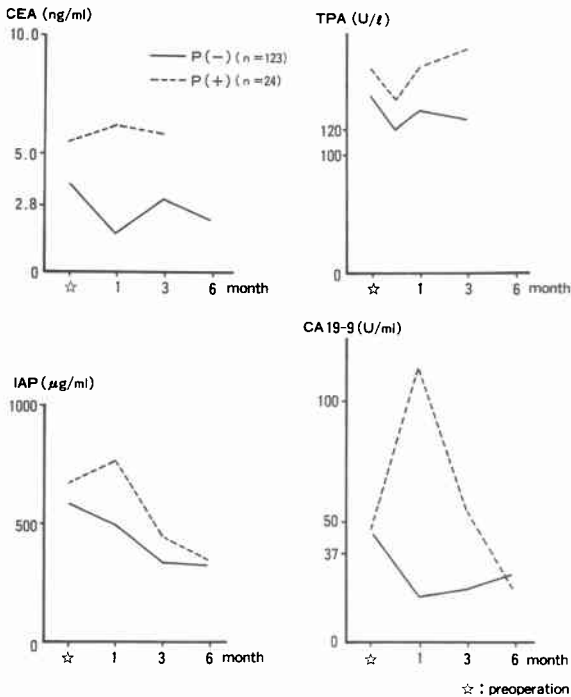


Fig. 5 Preoperative data of non-curative cases

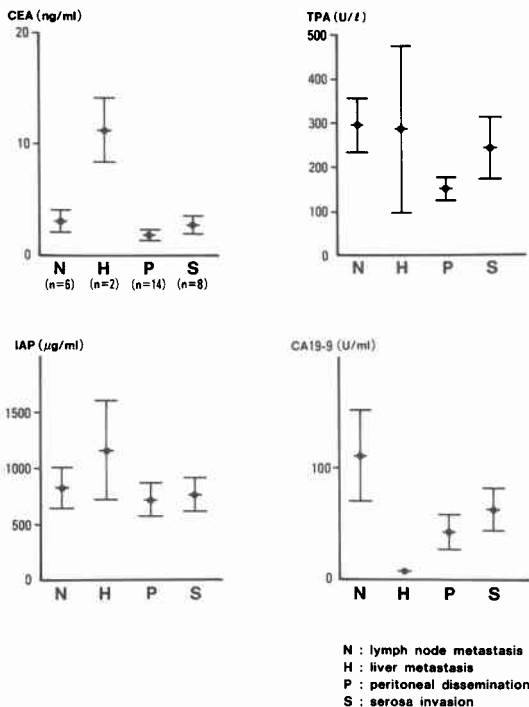


Table 2 Positive values of tumor markers in recurrent cases

	CEA	TPA	IAP	CA19-9	
N	case A	★(☆)	★(☆)		
	B				
	C			★(☆)	
	D		★	★	
positive rate	25% (1/4)	25% (1/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	
H	case A		★	★	
	B		★(☆)		
	C			★(☆)	
	D			★(☆)	
positive rate	0 (0/3)	100% (2/2)	33.3% (1/3)	50% (2/4)	
S	case A		★	★(☆)	
	B				
positive rate	0 (0/2)	100% (1/1)	0 (0/2)	50% (1/2)	
Total	positive rate	11.1% (1/9)	57.1% (4/7)	22.2% (2/9)	50% (5/10)

★ : positive value at recurrence
 ☆ : positive value at preoperation
 N : lymph node metastasis
 H : liver metastasis
 S : skin metastasis

combination assay による経過観察が術後再発の一助となりえるかと思われた。

また、再発時陽性マーカーを術前陽性マーカーと比較してみると、8例中6例は術前と再発時陽性マーカーは一致していた。なお術前腫瘍マーカーの陽性化がみとめられなかった1例を除くと、術前と再発時陽性マーカーが一致しなかったのは1例のみであった (Table 2)。

2) 再発例の推移

リンパ節転移例では症例Aが術前CEA 9.3ng/mlから術後1.4ng/mlまで低下したものの、その後8.9ng/mlまで上昇している。TPAでも症例Aは術前120u/lから術後上昇傾向がみられ、IAPは症例A, Bでは術前術後を通して正常域内であり、症例Cも術後低下をみるが、症例Dは術前正常域内より術後再発とともに910μg/mlまで上昇している。CA19-9は症例Cで術前950u/mlであり、術後230u/mlまで低下するもののふたたび上昇し、症例Dも術後200u/mlまで上昇がみられた (Fig. 6)。

肝転移例において、CEAは症例Aが術後一時3.2ng/mlまで上昇するものの、再発時陽性例はなく、TPAは症例A, B 2例とも術後上昇している。IAPは術前740μg/mlと高値の症例Dが術後130ug/mlまで一時低下しながら、980μg/mlまでふたたび上昇し、CA19-9は2例が再発時上昇しているが、特に症例Cは10,000u/mlと顕著な上昇を示した。肝転移の程度と検

Fig. 6 Changes in tumor marker values in recurrent cases 1 (Lymph node metastasis)

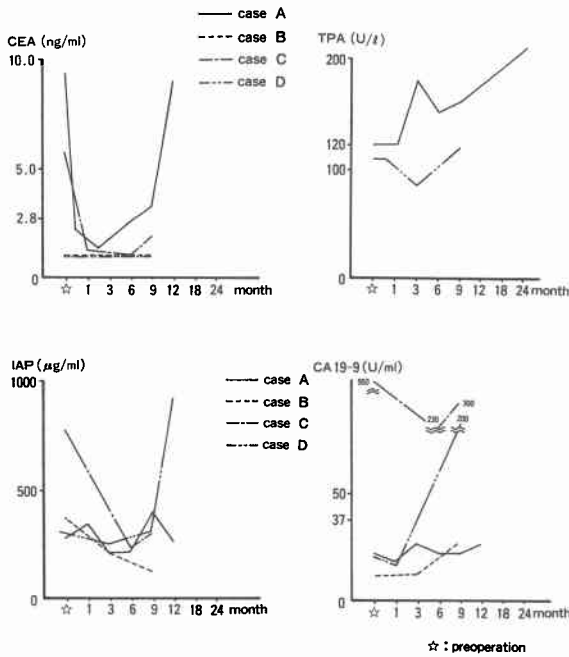
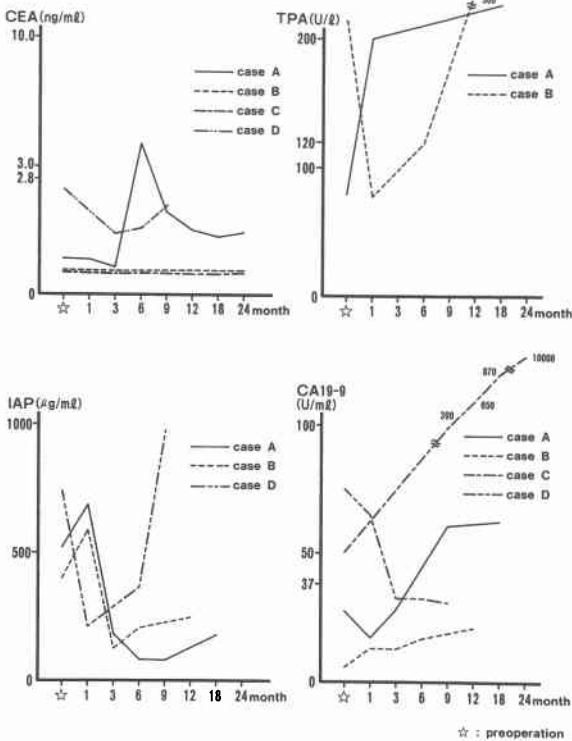


Fig. 7 Changes in tumor marker values in recurrent cases 2 (Liver metastasis)



討すると case A, Bは H₁, case Cは H₂, case Dは H₃であるが H₁では case Bの TPAが術後1か月から9か月まで約6.5倍の上昇をみたのが最高であるが, H₂では CA19-9が200倍, H₃では IAPが7.5倍と H₁と比較して高い上昇率であった (Fig. 7).

皮膚転移例は, 症例 Aが, TPAの上昇とともに術前170u/mlと高値の CA19-9が術後正常域まで低下しながら, ふたたび上昇を示した (Fig. 8).

再発例10例中8例に腫瘍マーカーの上昇をみたものの, その上昇に一定傾向をみるまでには至らなかったが, CEAは陽性例が少なく, TPA, CA19-9は半数が再発時陽性化した. 特に CA19-9は陽性化した5例中3例が200u/ml以上の上昇であった.

III) 免疫組織学的検討

1) 組織染色性と stage

CEA 111例, CA19-9 113例の組織染色性は全体では CEA陽性例が90例 (81.1%), CA19-9陽性例が57例 (50.4%)であった. 陽性例の局在形式をみると CEAは apical type 24例 (26.7%), cytoplasmic type 26例 (40.0%), stromal type 30例 (33.3%)で, CA19-9はそれぞれ13例 (22.8%), 32例 (56.1%), 12例

Fig. 8 Changes in tumor marker values in recurrent cases 3 (Skin metastasis)

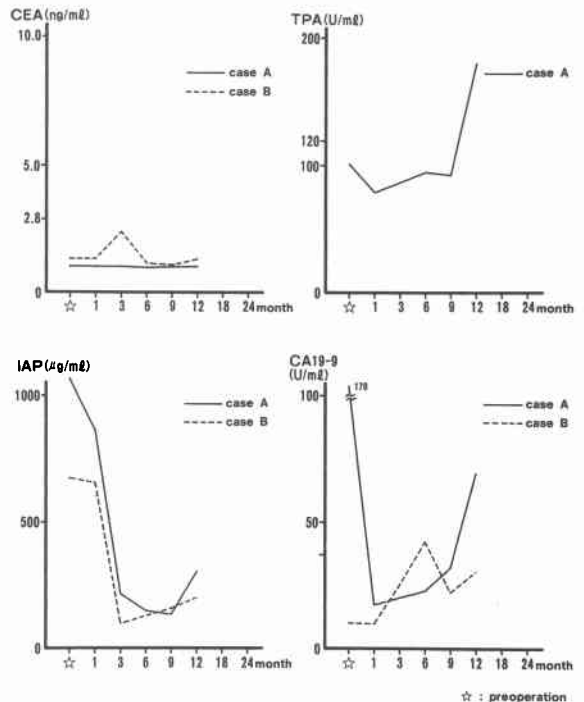


Fig. 9 Relationship between stage and location of CEA and CA19-9 in tissue

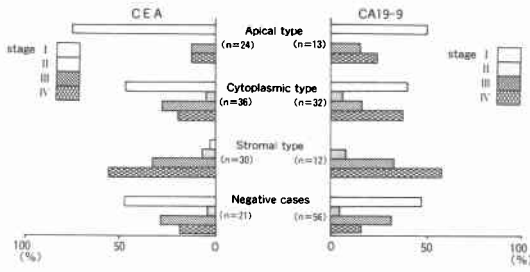


Table 3 Relationship between tissue staining and peripheral blood values of CEA and CA19-9

Type of location	CEA			CA 19-9		
	n	Positive rate (%)	Mean ± SE (ng/ml)	n	Positive rate (%)	Mean ± SE (U/ml)
Apical type	24	20.8	2.2 ± 0.3	13	38.4	31.1 ± 8.0
Cytoplasmic type	36	19.4	3.0 ± 0.9	32	19.4	33.6 ± 8.6
Stromal type	30	23.3	3.5 ± 0.8	12	33.3	46.1 ± 17.3
Negative cases	21	9.5	2.2 ± 0.4	56	12.5	20.4 ± 3.0

Type of distribution	CEA			CA 19-9		
	n	Positive rate (%)	Mean ± SE (ng/ml)	n	Positive rate (%)	Mean ± SE (U/ml)
Focal type	29	20.0	2.0 ± 0.2	33	32.3	26.1 ± 2.8
Diffuse type	61	23.3	2.3 ± 0.3	24	33.3	30.1 ± 9.8

(21.1%)であった。

局在形式とstageの関連をみるとCEAでapical typeではstage Iが75%を占めるのに対し、stromal typeではstage Iは3.3%にすぎず、stage IVが50%をこえる。CA19-9でも同様で、apical typeではstage Iが61.5%を占め、stromal typeではstage IVが58.4%となっている (Fig. 9)。

2) 組織染色性と末梢血値

局在形成と血清測定値を比較すると、CEA、CA19-9ともapical typeが低く、stromal typeが高くなっている。染色陰性例は陽性例いずれのtypeよりも陽性率、血清値とも低値であった。分布形式でもfocal typeに比較し、diffuse typeでCEA、CA19-9とも血清値が高値となった (Table 3)。

3) 再発例の免疫組織学的検討

再発例10例の組織染色性をみると、CEAは全例陽性で、CA19-9は7例(70%)が陽性であり、そのうちCEAでは6例(60%)、CA19-9では4例(57.1%)といずれも過半数がstromal typeであった。術前値はCEA陽性例2例(20%)、CA19-9は陽性例4例(40%)であった。CA19-9染色陰性の3例は術前血清CA19-9も正常域内づ、再発時にも陽性化がみられなかった (Table

Table 4 Immunohistological studies of recurrent cases

	Tissue staining		Preoperative serum value		Histologic type	Borrmann's classification	Type of recurrence
	CEA	CA19-9	CEA (ng/ml)	CA19-9 (U/ml)			
Case 1	stromal focal	(-)	9.3	21	tub.	Borrmann2	lymph node metastasis
Case 2	stromal focal	apical focal	1.0	11	por.	Borrmann3	lymph node metastasis
Case 3	stromal diffuse	stromal diffuse	5.7	950	tub.	Borrmann3	lymph node metastasis
Case 4	stromal diffuse	stromal focal	1.0	20	sig.	Ic+III advance	lymph node metastasis
Case 5	stromal focal	stromal focal	1.0	50	tub.	Borrmann2	liver metastasis
Case 6	cytoplasmic focal	cytoplasmic focal	2.7	75	por.	Borrmann3	liver metastasis
Case 7	apical diffuse	(-)	1.0	6	por.	Borrmann2	liver metastasis
Case 8	cytoplasmic diffuse	stromal focal	1.4	2.8	sig.	Borrmann3	liver metastasis
Case 9	cytoplasmic focal	cytoplasmic focal	1.0	170	por.	Borrmann2	skin metastasis
Case 10	stromal diffuse	(-)	1.3	10	sig.	Ic advance	skin metastasis

4).

考 察

近年臨床的にもっとも応用されているCEAは1965年Goldら¹⁾により大腸癌組織から抽出された糖蛋白で、TPAはBjorklundら²⁾によって発見された癌組織の細胞質膜、細胞質内小胞体に存在する polypeptide である。IAPは石田ら³⁾に発見された糖蛋白で担癌宿主における免疫抑制因子の1つとして報告され、CA19-9はKoprowskiら⁴⁾が作製したモノクローナル抗体(1116NS19-9)により認識される糖鎖抗原で、特に膀胱癌、胆道癌での高い陽性率が注目されている。

胃癌における各種腫瘍マーカーの陽性率をみると、CEA 17.6~42.3%^{5)10)~13)}、TPA 58.7~76.9%^{5)11)~13)}、IAP 47.3~68.9%^{10)~12)14)}、CA19-9 25.0~67.0%^{10)~12)14)15)}との報告があるが、今回の検討でもほぼ同様の成績であった。特にTPA、IAPが50%を越える陽性率となっており、CEAより高いsensitivityが得られた。

術前値の陽性率について、さらに病期進行の程度、各因子別にみても、stage、n、Pの進行程度の早い時期には各マーカーとも平均値はcut off値以下であり、十分なsensitivityが得られないとの指摘¹⁰⁾¹⁶⁾もあり、その有用性を期待するにはやや困難と思われる。著者もこの点について術前の陽性率をstage別、n、P、因子別に検討してみたが、進行程度の早い時期には4種腫瘍マーカーはcut off値以下であった。

術後推移を各因子別にみると、stage別ではstage I、IIの進行程度の早い時期には各種マーカーとも術前・術後に大きな変動はみとめられなかった。stage IIIに

において CEA, IAP, CA19-9 は術後低下傾向にあり, 外科的治療効果の現れと考えられた。stage IV では CEA は常に高値を示し, 他の腫瘍マーカーは術後一時低下傾向を示したが, その後は経時的に上昇した。以上より stage III, IV 症例においては再発の予知, 予後に関して combination assay は有用と思われた。n 因子は IAP, CA19-9, P 因子は CEA, TPA, IAP との関連が術後推移の検討よりみとめられた。

非治癒切除例の術前値は, 肝転移例の CA19-9 を除きいずれも cut off 値を越えている。特に肝転移例における CEA の上昇は胃癌⁶⁾のほかにも大腸癌においても報告¹⁶⁾があるが, 今回の検討でも肝転移例の CEA は $11.5 \pm 3.1 \text{ ng/ml}$ と高値であった。

以上より非治癒切除因子と上昇する腫瘍マーカーとの関連を結びつけるまでには至らなかったが, cut off 値を越える上昇例は, 肝転移をはじめ, 術前検索には十分な注意を要すると考える。

今回の検討では, 再発例は stage I, II からはみとめられておらず, 各マーカーとも stage I, II で術後有意な上昇をみない点からも経過良好な再発をみない症例では, 術後各マーカーに大きな変動はみとめられないといえるであろう。

胃癌再発と腫瘍マーカーの関連については米村ら⁶⁾は肝再発, リンパ節再発でそれぞれ 57%, 46% の CEA 陽性化をみたとしているが, CEA 陽性例に転移臓器特異性をみるまでにはいたっていない⁶⁾¹⁷⁾。

腫瘍マーカー陽性例における臓器特異性については, AFP 産生胃癌に肝転移が多いとの報告^{17)~19)}も散見されるが, 著者らの検討した 4 種マーカーにおいて再発時上昇したマーカーと再発臓器の特異性まで明確にした報告^{7)20)~23)}はみあたらなかった。

著者の成績でも再発例が少ないこともあり, 陽性腫瘍マーカーと転移臓器特異性を結びつけるまでには至らなかったが, 4 種腫瘍マーカーの術後同時測定により, 10 例中 8 例には再発と前後していずれかのマーカーの陽性化をみとめており, combination assay による経過観察は術後における再発確認の一助となりうると思われる。

また, 陽性化をみた 8 例のうち, 6 例は術前陽性マーカーと一致しており術前陽性マーカーをみとめない 1 例をのぞき, 術前と再発時陽性マーカーが一致しなかったのは肝転移の 1 例のみであった。このことは combination assay により各マーカーの術後変動に留意するのは当然であるが, 術前陽性マーカーの推移に

は特に注目すべきかと考える。

CEA 組織内局在については Gold ら²⁴⁾の蛍光抗体法による発表以後検討がなされているが, 胃癌における組織 CEA 染色については諸家の報告^{25)~27)}で陽性率が 70% 前後であり, 著者の検討とおおむね一致した。

CEA 組織染色性と血清値との関連をみると浜田ら²⁸⁾は大腸癌において apical type に比べて stromal type で血清 CEA は高値を示し, 血清 CEA 陽性率も増加すると述べている。胃癌についても CEA 染色陽性例は陰性例に対し進行例が多く, 血清値も高いという報告^{29)~31)}がある。著者も同様の結果が得られた。すなわち stromal type は血清値も他の type より高く, stage IV が 50% 以上を占めていたことは, 局在形式と血清値の関連がうかがえる。

再発例について組織染色の成績をみると, CEA 染色は再発例のうち 10 例全例陽性であり, 術前血清値も非再発例より高い平均値となっている。組織染色が全例陽性である点は, CEA 染色陽性例に予後不良なものが多いとした池田ら²⁸⁾の報告と同様の傾向であった。

また, 胃癌における CA19-9 の組織染色の報告は少ないが, 多淵ら²⁹⁾によると組織染色陽性例は 62.2% で, 血中上昇因子を検討する際に腫瘍組織における CA19-9 の産生が前提であり, CA19-9 非産生癌に血中上昇はみとめがたいと述べている。今回の検討でも再発 10 例中 7 例 (70%) に組織染色陽性であったことは前述した説を裏づけると考える。組織染色陰性例 3 例は術前血清値も cut off 値以下であり, 再発時における CA19-9 の上昇もみられていない。したがって, 術後経過観察の際, 組織染色性も念頭におくべきであり, 組織染色陽性例については, その推移に十分な注意が必要かと思われる。同時に, 染色陰性例では, 血中上昇がみとめがたい点からも他のマーカーとの combination assay により種々のマーカーの推移に注目して, 再発早期診断の一助とすべきであると考ええる。

4 種腫瘍マーカーの術前・術後推移の検討より, 術後上昇マーカーと再発形式の特異性を結びつけるまでには至らなかったが, 再発例には 80% いずれかのマーカーの上昇が確認されたことは, 4 種腫瘍マーカーの combination assay が術後再発の予知に意義あるものと思われた。

さらに, 術前陽性例と再発例の腫瘍マーカーに関連がみられたことは, その推移に注意を要する必要がある。また CEA, CA19-9 の免疫組織学的染色性はそれぞれの腫瘍組織内での産生能を知る上で重要であり, 今

術前、術後の4種腫瘍マーカーの同時測定に加え、免疫組織学的検討を行うことで、さらに再発確認の早期診断、外科的補助免疫化学療法に果たす役割は大きいと考える。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を頂きました恩師鈴木快輔教授ならびに直接御指導頂いた生田目公夫助教授に深甚なる謝意を表します。さらに御協力、御助言を頂いた外科学教室各員に深く感謝致します。

なお本論文の要旨は第30回日本消化器外科学会総会、第88回日本外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Gold P, Friedman S: Specific carcinoem bryonic antigen of human digestive system. *J Exp Med* 122: 467-481, 1965
- 2) Bjorklund B, bjorklund V: Antibenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10: 153-184, 1957
- 3) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. *医のあゆみ* 115: 422-433, 1980
- 4) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal cartinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 5: 957-972, 1979
- 5) 尾崎行男, 水沢清昭, 木村 修ほか: 胃癌と cartinoembryonic antigen (CEA). *外科診療* 25: 189-192, 1983
- 6) 米村 豊, 橋本哲夫, 沢 敏治ほか: 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—, *日消外会誌* 18: 1630-1634, 1985
- 7) 吉住 豊, 島 伸吾, 杉浦芳章ほか: 胃癌患者の血中 CEA 測定の意義—術後血中 CEA の経時的測定による癌再発発見の有効性と限界—, *埼玉医会誌* 21: 386-389, 1986
- 8) 西野武夫, 川井健司, 堤 寛: 酵素抗体法. *検査と技術* 14: 529-535, 1986
- 9) Hamada Y, Yamamura M, Hioki K: Immunohistochemical Study of Carcinoembryonic Antigen in Patients With Colorectal Cancer. *Cancer* 55: 136-141, 1985
- 10) 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
- 11) 小川健治, 成高義彦, 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, 1983
- 12) 古川 信, 小坂 進, 櫛引 健ほか: 新しい消化器癌関連抗原 (CA19-9) の検討—CEA, IAP との対比—. *癌の臨* 30: 357-362, 1984
- 13) 鳥塚莞爾, 石川演美, 浜本 研ほか: CEA の基礎と臨床—がん診断への応用 (内科より). *癌と化療* 4: 231-244, 1977
- 14) Shimizu N, Yamane T, Hamazoe R et al: Immunosuppressive acidic protein (IAP) in gastric cancer patients. *Jpn J Surg* 13: 312-316, 1983
- 15) Del Villano BC, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for monoclonal antibody-defined tumor marker CA19-9. *J Clin Chem* 29: 549-552, 1983
- 16) 島野高志, 奥田 博, 玉木康博ほか: 胃癌, 大腸癌と CEA, CA19-9, 治療 68: 65-69, 1986
- 17) 米村 豊, 橋本啓夫, 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
- 18) 北岡久三: a-Fetoprotein と肝転移. 胃癌との関連. *癌の臨* 27: 289-291, 1981
- 19) 勝部隆男, 矢川裕一, 稲葉俊三ほか: 血清 a-Fetoprotein 陽性胃癌の検討. *日臨外医会誌* 48: 169-173, 1987
- 20) 加藤 清, 赤井貞彦: Carcinoembryonic antigen (CEA) による癌再発診断とその問題点. *新潟ガスセンター病医誌* 22: 13-15, 1982
- 21) 炭山嘉信, 金親正敏, 鈴木 茂ほか: 胃癌, 大腸癌における血清 CEA の臨床学的研究. *東邦医会誌* 29: 839-846, 1983
- 22) 田口鐵男, 太田 潤, 隅田周司ほか: 癌治療における腫瘍マーカーの意義. *消化器癌 (食道, 胃, 大腸). 癌と化療* 14: 3005-3009, 1986
- 23) 小野 聡, 初瀬一夫, 横山 茂ほか: CEA, TPA, CA19-9, 5'-NPD-V の4種腫瘍マーカー同時解析の消化器癌診断能. *医のあゆみ* 145: 131-132, 1988
- 24) Gold P, freidman S: Cellular location of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Cancer Res* 28: 1331-1134, 1968
- 25) 井口公雄, 田中承男, 山岸久一ほか: CEA 産生胃癌と CEA 非産生胃癌の粘液組織化学的相連. *癌の臨* 29: 971-980, 1983
- 26) 池田英人, 小島 治, 谷奥卓郎: 胃癌における Carcinoembryonic antigen (CEA) 染色性と予後との関係. *日消外会誌* 16: 1638-1644, 1983
- 27) 西田博之: CEA 産生胃癌の臨床病理学的検討. 血清 CEA と組織 CEA の比較検討及び CEA の局在について. *日外会誌* 84: 328-335, 1983
- 28) 浜田吉利, 山村 学, 日置敏士郎ほか: 大腸癌組織

- 内 CEA の免疫組織学的研究—とくに血清 CEA 値上昇因子について—。日消外会誌 17:1002—1009, 1984
- 29) 豊野 充: 胃癌における組織内 Carcinoembryonic antigen (CEA) の局在と血清 CEA 値および予後との相関に関する研究。日消病会誌 82:1502—1511, 1985
- 30) 多淵芳樹, 山口弘之, 斉藤洋一: 胃癌における腫瘍関連抗原 CEA と CA19-9 の末梢意向機序に関する臨床病理学的・免疫組織化学的検討。日外会誌 89:1181—1191, 1988
- 31) 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

Combination Assay of Four Kinds of Tumor Markers and Immunohistological Studies in Patients with Gastric Cancer

Hiroko Iwai

Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Fujigaoka Hospital
(Professor and Chairman: Kaisuke Suzuki)

In 149 cases of gastric cancer, 4 kinds of tumor markers, namely CEA, TPA, IAP and CA19-9 were simultaneously determined, followed up for changes, and examined before and after the operation. Recurrence as noted in 10 of 99 cases of curative resection, 8 of which showed positivity for some these markers around the time of recurrence. It was suggested that follow-up by quadruple combination assay can contribute to the confirmation of recurrence. In particular, postoperative changes in preoperatively positive markers require much attention in view of their possible contribution to early confirmation of the recurrence. In terms of immunohistological stainability of CEA and CA19-9, the stromal type showed higher serum values than the other types, and some correlation between the modes of localization and serum value was suggested. In recurrent cases, CA19-9 staining-negative cases showed no increase in serum CA19-9, either before the operation or at the recurrence. These findings suggest that much attention should be paid to postoperative changes in staining-positive markers and a combination assay with some other marker is useful for early diagnosis of the recurrence in staining-negative cases.

Reprint requests: Hiroko Iwai Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Fujigaoka Hospital 1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama, 227 JAPAN