日消外会誌　25（1）：63～66，1992年

大腸癌における末梢静脈および腫瘍灌流静脈血中CEA，CA19-9，CA125値についての検討

東京慈恵会医科大学第1外科
吉田　和彦　　田部　昭博　　中川　辰郎
養田　俊之　　穴沢　貞夫　　桜井　健司

大腸癌患者において腫瘍灌流静脈血中の腫瘍関連抗原（tumor associated antigens：TAA）であるcarcinoembryonic antigen（CEA）：carbohydrate antigen 19-9（CA19-9），carbohydrate antigen 125（CA125）値（d-CEA，d-CA19-9，d-CA125）と末梢血のそれら（p-CEA，p-CA19-9，p-CA125）とを比較し，両者の関係を検討した．腹膜翻転部上に主座をもつ大腸癌患者16名を対象とし，原発巣切除前に腫瘍灌流静脈より採血し，各腫瘍関連抗原値（d-TAA）とヘマトクリット値（d-Hct）を測定した．また，同時に末梢血のHct値（p-Hct）と各腫瘍関連抗原値（p-TAA）を測定した．d-Hctはp-Hctと高い相関（$r^2=0.90$）を示し，全身血による希釈効果（×coef.＝0.89）を認めた．d-CEAとp-CEA，d-CA19-9とp-CA19-9，d-CA125とp-CA125は，それぞれ高い相関（$r^2=0.91$，0.96，0.81）を示した．以上の結果より，d-TAAとp-TAAは均衡しており，p-TAAは腫瘍より放出されるTAA量をよく反映している．

Key words：carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, carbohydrate antigen 125, colorectal cancer

はじめに

大腸癌患者におけるcarcinoembryonic antigen（CEA）値は腫瘍量を反映しており，予後の推定や無症候性患者における再発の指標，さらに治療の効果判定として有用であることが報告されている[1]．近年では大腸癌患者の中にもcarbohydrate antigen 19-9（CA19-9）やcarbohydrate antigen 125（CA125）が高値を示すものが認められており，CEAと同様にこれらの腫瘍関連抗原（tumor associated antigens，TAA）の測定は，大腸癌患者の治療方針を決定する上で重要な因子となりつつある[1]．

通常，これらのTAAは末梢血で測定されているが（peripheral vein TAA：p-TAA），門脈系の腫瘍還流静脈血中のTAA（draining vein TAA：d-TAA）の方が，腫瘍から放出される抗原量を忠実に反映していると考えられる．CEA，CA19-9，CA125はシアル化された糖蛋白であり，d-TAAは肝臓でのクリアランス，全身血での希釈，免疫複合体の形成などの影響を受けた後，p-TAAとして測定されていることが推定されている．近年，d-TAAがp-TAAに比較して鋭敏であるのでd-TAAの測定の意義を説く報告[2)～5)]と，それに反して両者は均衡するのでp-TAAはd-TAAをよく反映しているとする報告[6)7)]がある．

この研究では大腸癌患者の腫瘍還流静脈血中のCEA値（d-CEA），CA19-9値（d-CA19-9），CA125値（d-CA125）と，末梢血中のそれら（p-CEA，p-CA19-9，p-CA125）とを比較し，両者の関係を検討した．さらに，肝臓におけるsingle pass clearanceに関して考察した．

対象および方法

対象は大腸癌患者16名で，平均年齢は55.1歳（30～76歳），男女比は9：7であった．占居部位は結腸11例（盲腸1例，上行結腸3例，横行結腸1例，下行結腸1例，S状結腸5例），直腸S状部（岬角の高さより第2仙椎の下縁の高さまで[8)]）5例であった．病理学的病期ではDukes B 9例，Dukes C 7例であった．肝転移症例は，肝転移巣からも全身へTAAが放出されることから，今回の検討からは除外した．

手術中に腸管を切除する前に，腫瘍占居拠部により

＜1991年10月9日受理＞別刷請求先：吉田　和彦
〒105　港区西新橋3－25－8　東京慈恵会医科大学第1外科

灌流する主幹静脈（draining vein）に静脈カテーテルの先端を腫瘍側に向けて挿入固定し，採血した．主幹静脈は腫瘍占居部位が盲腸の場合には回結腸静脈，上行結腸の場合には右結腸静脈，横行結腸の場合には中結腸静脈，下行結腸の場合には左結腸静脈，S 状結腸の場合は S 状結腸静脈または上直腸静脈，直腸 S 状部の場合には上直腸静脈を用いた．同時に点滴の影響のない四肢より末梢血を採取した．

採取した血液のヘマトクリット値（Hct）は血液多項目自動分析装置で測定した．CEA 値は Dinabot 社製 RIA キットで，CA19-9値と CA-125値は Centocor 社製 RIA キットを用いて測定した．

測定値は回帰分析，Wilcoxon の符号付き順位和検定を用いて解析した．

結　果

1）灌流血 Hct と末梢血 Hct との関係

d-Hct と p-Hct との相関係数 r^2は0.90と，高い相関関係を認めた．X 係数（X-coefficient : X-coef）は0.89で末梢血の希釈効果が示唆された．Wilcoxon の符号付き順位和検定では d-Hct が p-Hct に比較して有意（$p<0.0019$）に高かった（**Fig. 1**）．

2）灌流血 CEA と末梢血 CEA との関係

d-CEA と p-CEA との相関係数 r^2は0.91と高く，X-coef は0.92で p-CEA は d-CEA より低値の傾向があった（**Fig. 2**）．Wilcoxon の符号付き順位和検定では d-CEA が p-CEA に比較して有意（$p<0.0039$）に高かった．Hct の希釈率（p-Hct/d-Hct）で補正した d-CEA（cd-CEA）と p-CEA との相関関係も高かった（$r^2=0.92$）（**Table 1**）．

Fig. 1　Correlation between the draing vein levels of hematocrit and the peripheral vein levels

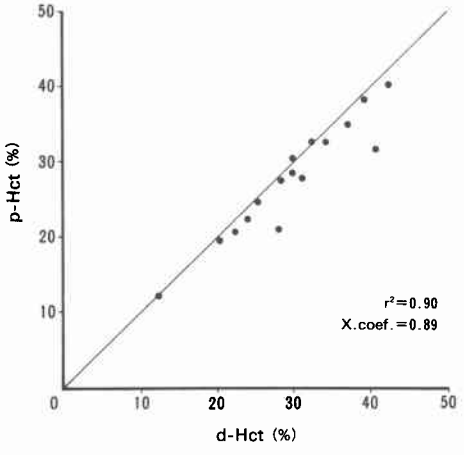


Fig. 2　Correlation between the draing vein levels of CEA and the peripheral vein levels

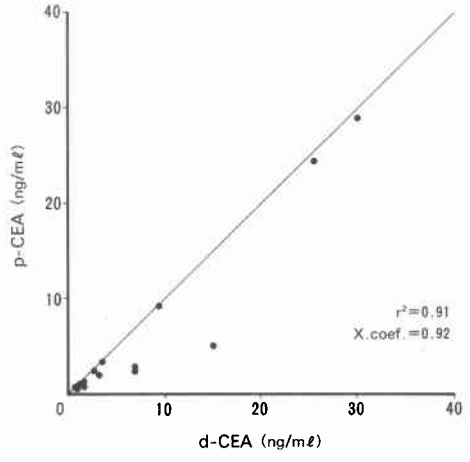


Table 1　Linear regression analysis and Wilcoxon singed rank test of relation between draining or corrected draining and peripheral blood levels of CEA, CA19-9, and CA125 tumor-associated antigens in patients with colorectal carcinoma

	Linear regression analysis		Wilcoxon signed-ranks test
	r^2	X.coef.	p-value
d-CEA vs p-CEA	0.91	0.92	0.0039
cd-CEA vs p-CEA	0.92	0.92	0.0035
d-CA19-9 vs p-CA19-9	0.96	0.88	0.0247
cd-CA19-9 vs p-CA19-9	0.96	0.93	0.5521
d-CA125 vs p-CA125	0.81	0.67	0.0007
cd-CA125 vs p-CA125	0.79	0.69	0.3942

Fig. 3 Correlation between the draing vein levels of CA19-9 and the peripheral vein levels

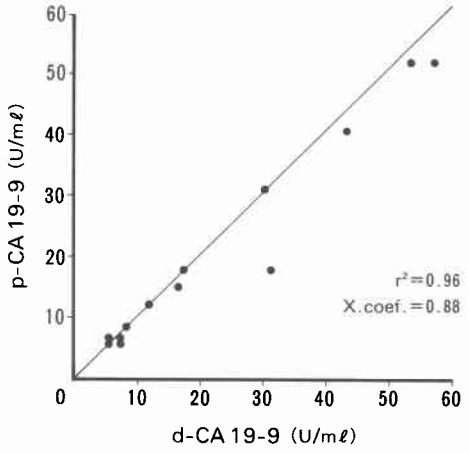
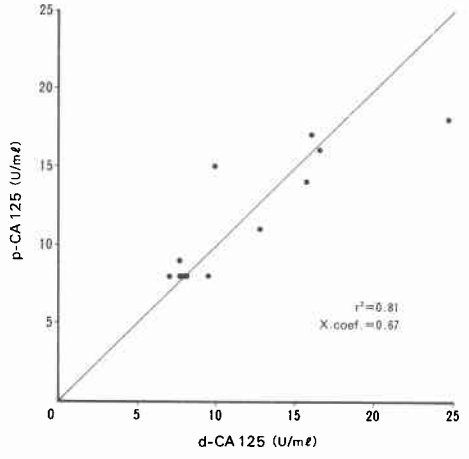


Fig. 4 Correlation between the draing vein levels of CA125 and the peripheral vein levels



3) 灌流血CA19-9と末梢血CA19-9との関係

d-CA19-9とp-CA19-9との相関係数r^2は0.96と高い相関関係を認め，X-coefは0.88でp-CA19-9はd-CA19-9より低値の傾向があった（**Fig. 3**）．Wilcoxonの符号付き順位和検定ではd-CA19-9がp-CA19-9に比較して有意（$p<0.0247$）に高かった．Hctの希釈率で補正したd-CA19-9（cd-CA19-9）とp-CA19-9との差のp値は0.5521となり，有意差は消失した（**Table 1**）．

4) 灌流血CA125と末梢血CA125との関係

d-CA125とp-CA125との相関係数r^2は0.81と高い相関関係を認め，X係数は0.67でp-CA125はd-CA125より低値の傾向があった（**Fig. 4**）．Wilcoxonの符号付き順位和検定ではd-CA125がp-CA125に比較して有意（$p<0.0007$）に高かった．Hctの希釈率で補正したd-CA125（cd-CA125）とp-CA19-9との差のp値は0.3942となり，有意差は消失した（**Table 1**）．

考　察

大腸癌患者において腫瘍灌流静脈血中の腫瘍関連抗原CEA，CA19-9，CA125値（d-CEA，d-CA19-9，d-CA125）と末梢血のそれら（p-CEA，p-CA19-9，p-CA125）とを比較した場合には，3者ともに回帰分析において強い相関が認められた．測定値の大小（異常値および正常値）に関わらず，両者が均衡していることは末梢血中のTAA量は腫瘍から放出されるTAA量を反映していると考えられた．

d-Hctはp-Hctに比較して有意に高く，d-TAAの全身血による希釈効果が示唆された．CA19-9とCA125においては希釈効果を補正することによりd-TAAとp-TAAの有意差が消失したので，全身血による希釈はp-TAAを修飾する最も大きな要素であることが示唆された．

動物の肝臓で実験的に報告されている[9][10]CEAの早いクリアランスは，今回の人間を対象とした研究では認められなかった．CA125，CA19-9の結果はCEAの結果と同様に，肝臓における緩慢なクリアランスにより，末梢血値が腫瘍灌流血値と均衡することが示唆された．これらのTAAの肝臓での緩慢なクリアランスは，Shuster[11]やLokichら[12]が報告しているCEAの二相性のカーブの緩慢な吸収相に一致していることが示唆された．

この3つのTAAは糖蛋白であり，さまざまにシアル化されている．CEAとCA19-9は原則的にはcarbohydrate determinantsである．しかし，CA125は安定した，高い分子量（Mr. 300,000～400,000）のproteinaceous complexである[13]．免疫化学的にはCEAと似ていないが，CA19-9とCA125の体内での動態，特に肝臓でのクリアランスはCEAに近似していることが推定された．

CEA，CA19-9，CA125の末梢血測定値は，腫瘍から放出される抗原量と均衡しており，肝臓でのクリアランスの影響を受けないと考えられた．

この論文の要旨は第36回日本消化器外科学会総会（東京）で発表した．

文　献

1) Cohen AM, Shank B, Friedman MA: Colorectal cancer. Edited by DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice

of Oncology. Third edition. Lippincott, Philadelphia, 1989, p895—964
2) 出口浩之, 多淵芳樹, 斉藤洋一：大腸癌における腫瘍関連抗原 CEA と CA19-9 の血中移行機序に関する臨床病理学的, 免疫組織化学的研究. 日外会誌 89：671—683, 1988
3) Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K et al: Comparison of carcinoembryonic antigen (CEA) level between portal and peripheral blood in patients with colorectal cancer. Cancer 59：1283—1288, 1987
4) Tabuchi Y, Deguchi H, Saitoh Y: Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining venous blood in colorectal cancer patients. Correlation with histopathologic immunohistochemical variables. Cancer 62：1605—1613, 1988
5) 出口浩之, 多淵芳樹, 斉藤洋一：大腸癌における還流血中 CEA 値ならびに還流末梢血 CEA 較差と予後との関連. 日外会誌 91：575—580, 1990
6) Komata T, Fujimo M, Endo Y et al: CEA and CEA-like substances in hepatobiliary disease. Edited by Lehmann RC. Carcinoembryonic proteins. vol 3. Elsevier, Amsterdam, 1979, p93—98
7) Talbot RW, Nagorney DM, Pemberton JH et al: Comparison of portal and peripheral blood levels of carcinoembryonic antigen, CA19-9, and CA125 tumor associated antigens in patients with colorectal and pancreatic cancer. Cancer Res 49：542—543, 1989
8) 大腸癌研究会編. 臨床・病理. 大腸癌取扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 1985
9) Thomas P, Hems DA: The hepatic clearance of circulating native and asialocarcinoembryonic antigen by the rat. Biochem Biophys Res Commun 67：1205—1209, 1975
10) Thomas P, Zamchech N, Rogers AE et al: Plasma clearance of carcinoembryonic antigen and asialocarcinoembryonic antigen by the liver of the nutritionally deficient rhesus monkey. Clin Lab Med 2：459—467, 1982
11) Shuster J, Sliverman M, Gold P: Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogeneic animals. Cancer Res 33：65—68, 1973
12) Lokich J, Ellenberg S, Gerson B et al: Plasma clearance of carcinoembryonic antigen following hepatic metastatectomy. J Clin Oncol 2：462—465, 1984
13) Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr et al: Characterization of the CA125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinoma. Cancer Res 46：6143—6148, 1986

Analysis of Portal and Peripheral Blood Levels of Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, CA125 Tumor Associated Antigens in Patients with Colorectal Cancer

Kazuhiko Yoshida, Hiroaki Tanabe, Tatsuro Nakagawa, Toshiyuki Yoda, Sadao Anazawa and Kenji Sakurai
First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

Synchronous serum specimens from the systemic and mesenteric circulation of 16 patients with colorectal cancer were assayed for the levels of carcinoembryonic antigen and CA19-9 and CA125 tumor-associated antigens. The hematocrit levels of draining vein were highly correlated with those of peripheral vein level (r^2=0.90), and the dilution effect was noted (x-coef.=0.89). Draining vein levels of CEA, CA19-9, and CA125 were highly correlated with the peripheral vein levels (r^2=0.91, 0.96, 0.81). These findings suggest that peripheral concentrations of these antigens are in equilibrium with shedding from tumors and that hepatic clearance of a single pass does not significantly alter the peripheral concentration.

Reprint requests: Kazuhiko Yoshida First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine JAPAN