日消外会誌　27（9）：2079～2086，1994年

胃癌におけるCEA, CA19-9の末梢血移行経路に関する検討

昭和大学藤が丘病院外科
広　瀬　忠　次　　生田目　公　夫

胃癌組織からのCEA, CA19-9の末梢血移行機序を解明する目的で，術中に末梢血，腫瘍還流静脈血（以下，還流血と略記），門脈血の両腫瘍関連抗原を測定し，さらに原発巣，リンパ節の免疫組織化学的検討を行い以下の結果を得た．1）CEAは末梢血に比べ還流血，門脈血で高値を示し，特に肝転移陽性例では有意差（$p<0.05$）を認めた．2）CEAは静脈侵襲と，CA19-9はリンパ管侵襲，リンパ節転移との関連性が推測された．3）原発巣の局在様式がStromal typeにおいてCEA値は，有意差はないものの末梢血に比べ還流血，門脈血で高い傾向がみられた．4）リンパ節転移巣の染色陽性率は，CEAに比べCA19-9で高い染色性を認め，さらに末梢血CA19-9は，リンパ節転移巣の染色陽性例が陰性例に比べ，有意（$p<0.05$）に高値であった．以上より，CEAは還流血を介しての経門脈経路が，CA19-9はリンパ行性での胸管経路による末梢血移行機序が考えられた．

Key words: gastric cancer, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, draining venous blood from tumors, immunohistochemical staining

はじめに

1965年Gold[1]は，ヒト消化器癌および2～6か月齢胎児消化器に共通して見出される特異的な物質を証明し，癌胎児性抗原（carcinoembryonic antigen；以下，CEAと略記）と命名してその臨床診断における有用性を示唆した．その後CEAは多方面からの研究[2)3)]の集積を経て，臨床各分野で今日最も広く用いられている腫瘍関連抗原の1つとなった．また，1979年Koprowskiら[4)]によって作製されたモノクローナル抗体により認識される糖鎖抗原（carbohydrate antigen 19-9；以下，CA19-9と略記）は，腫瘍特異性が高く，消化器癌，特に膵・胆道癌に有用な腫瘍関連抗原[5)6)]として臨床的に広く利用されてきている．これらの腫瘍関連抗原は末梢血中で増減することを根拠に癌腫の存在診断，病期診断，術後再発，予後，治療効果の判定などに活用されているが，癌巣から末梢血中への移行経路[7)~10)]についてはいまだ不明な点も多い．本論文は胃癌手術症例を対象に，術中末梢静脈血（以下，末梢血と略記），腫瘍還流静脈血（以下，還流血と略記），門脈血におけるCEA, CA19-9を濃度測定し，さらに原発巣および転移リンパ節におけるCEA, CA19-9の免疫組織化学的検索から，両腫瘍関連抗原の末梢血移行機序の解明ならびに転移形式予知の可能性を検討したものである．

＜1994年5月11日受理＞別刷請求先：広瀬　忠次
〒227　横浜市緑区藤が丘1－30　昭和大学藤が丘病院外科

対象および方法

昭和62年4月より平成2年2月までに当科において経験した胃癌手術症例のうち，末梢血，還流血，門脈血のCEAおよびCA19-9を術中同時に測定しえた61例を対象とした．

対象症例の背景因子の内訳は男性43例；女性18例（男女比5：2），年齢分布は34歳～85歳（平均年齢60.6歳）であった．手術方式の内訳は，非切除が15例（15/61，24.6%），胃切除術46例（46/61，75.4%）で，このうち36例（36/46，78.3%）に治癒切除，10例（10/46，21.7%）に非治癒切除が行われた．肉眼的進行程度による内訳は，stage I：11例（11/61，18%），stage II, III：23例（23/61，37.7%），stage IV：27例（27/61，44.3%）で，そのうち同時性肝転移が7例（7/61，11.5%）に認められた．また46例の切除胃を対象とし，胃癌取扱い規約[11)]に従って組織学的分類を行った．なお38例の切除胃について酵素抗体法を用いCEAおよびCA19-9を染色し，さらに，リンパ節転移陽性例のうち28例についても，転移リンパ節148個（1症例あたり平均5.3個）に同様な染色を行い，リンパ節が1個でも染色されれば染色陽性例と判定した．

1）末梢血，還流血，ならびに門脈血採取法

末梢血の採取法は，開腹前に右肘正中皮静脈から採取した．還流血は開腹後ただちに腫瘍近傍で左右胃大

網静脈のいずれかに還流する静脈分枝で翼状針を用いて採取した．門脈血は腸間膜静脈末梢より門脈本幹へ挿入したチューブを介して採取した．

2）CEAおよびCA19-9測定法

CEAはDainabot社RIA KITを，CA19-9はCentocor社RIA KITを用いて測定した．cut off値は前者で2.8ng/ml，後者で37U/mlに設定した．

各採取部位における腫瘍マーカー測定値の統計学的処理は，平均値±標準誤差(mean±SE)で表し，有意差検定にはt検定，陽性率の差の検定にはχ^2検定を用い，危険率$p<0.05$をもって有意差を認めるものとした．

3）病理組織学的ならびに免疫組織化学的検索法

10%ホルマリン溶液で固定された切除胃標本を用いて，癌腫の中心切片とそれに平行した辺縁2切片の計3切片を切り出した．この3切片をパラフィン包埋した後に4μmの薄切標本を作成してhematoxylin-eosin（以下，HEと略記）染色を行った．リンパ節は中心の1切片についてHE染色を行った．

免疫組織化学的検索も上記の薄切標本を使用した．CEAの染色法は間接法[12]で行い，2次抗体には，協和メディクス社製NCA吸収済抗CEAウサギ血清（100倍希釈）を，2次抗体には，DAKO社製HRP標識抗ウサギイムノグロブリンブタ血清（40倍希釈）を用いた．CA19-9はABC法[12]を用い，1次抗体にはCentocor社製抗CA19-9マウスモノクローナル抗体（10倍希釈），2次抗体にはDAKO社製ビオチン標識抗マウスイムノグロブリンウサギ血清（200倍希釈）を使用した．また，染色の判定は癌細胞に腫瘍関連抗原を認めない場合を陰性とし，陽性例はさらにHamadaらの分類[13]に従って，Apical type（腫瘍関連抗原が癌細胞腺腔側に局在するもの），Cytoplasmic type（癌細胞質内にもびまん性に局在するもの），Stromal type（近傍間質内にまでその局在が及ぶもの）とした．

成　績

I）部位別測定値および陽性率

CEAの測定値および陽性率は，有意差はないものの末梢血よりも還流血，門脈血で高い傾向を示し，逆にCA19-9は末梢血に比べて還流血，門脈血で低値をとる傾向が認められた（**Table 1**）．

II）外科的治療と測定値

1）手術方式

各採血部位の測定値を手術方式別に比較検討するとCEA, CA19-9とも，非切除，非治癒切除，治癒切除例の順に高値を示す傾向にあった．また，治癒切除例と非切除例を比較するとCEAは末梢血，還流血，門脈血，ともに後者で有意（$p<0.05$）に高値を示したが，CA19-9では，末梢血においてのみ後者で有意（$p<0.05$）に高値となった．

また，治癒切除例では，CEA, CA19-9とも採血部位における差は認められなかったが，非治癒切除例，非切除例のCEA値には還流血，門脈血，末梢血の順に高

Table 1　CEA and CA19-9 levels in peripheral, tumor draining venous and portal blood

	Cases	Mean±SE			Positive rate(%)		
		Peripheral	Draining	Portal	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	61	3.2±0.6	4.6±1.3	4.2±1.2	21.3	32.8	29.5
CA19-9 (U/ml)	61	77.6±22.7	67.4±21.0	65.3±20.6	27.9	24.6	26.2

Positive rate: CEA>2.8ng/ml
CA19-9>37U/ml

Table 2　CEA and CA19-9 levels in relation to surgical treatment

	Recation	Cases	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	Curative	36	2.1±0.6	2.4±0.6	2.1±0.7
	Non-curative	10	3.5±1.5 *	4.3±1.7 *	4.0±1.6 *
	Non-resective	15	5.6±1.7	10.2±4.5	8.9±4.2
CA19-9 (U/ml)	Curative	36	36.5±15.5	35.2±17.3	33.2±15.7
	Non-curative	10	149.9±53.1 *	103.7±46.2	100.7±49.9
	Non-resective	15	154.7±84.6	140.7±76.2	138.9±74.5

Mean±SE
*：$p<0.05$

Table 3 CEA and CA19-9 levels in relation to macroscopic stage

	Stage	Cases	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	I	11	1.3±0.1	1.2±0.1	1.1±0.1
	II, III	23	2.5±0.9	3.1±1.0	2.7±1.1
	IV	27	4.5±1.1	7.4±2.6	6.6±2.4
CA19-9 (U/ml)	I	11	15.3±4.8	11.5±2.6	12.9±3.4
	II, III	23	27.5±13.1 *	25.0±12.6	22.9±10.7
	IV	27	161.9±51.7	140.4±48.9	136.5±47.7

Mean±SE
* : $p<0.05$

Table 4 CEA and CA19-9 levels in relation to hepatic metastasis

	H factor	Cases	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	H(−)	54	2.4±0.5 *	2.8±0.6 *	2.6±0.6 *
	H(+)	7	9.0±2.7	18.7±8.7	16.2±8.2
CA19-9 (U/ml)	H(−)	54	66.8±20.3	55.4±18.3	54.4±18.1
	H(+)	7	176.0±143.7	177.6±138.0	165.2±131.3

Mean±SE
* : $p<0.05$

い傾向があり，逆に，CA19-9は末梢血で高い傾向にあったが有意差は認めなかった（**Table 2**）.

2）肉眼的進行度

CEA, CA19-9の各採血部位別測定値はともにstage進行に伴い上昇傾向を示した．特にstage IVにおける末梢血のCA19-9値は，stage Iに比べ，有意($p<0.05$)に高値を示した．また，stage II, III およびstage IV症例のCEA値は末梢血に比べて，還流血，門脈血で高く，CA19-9値は各stageとも末梢血に比べ還流血，門脈血で低い傾向を示したが有意差は認めなかった（**Table 3**）.

3）肝転移

同時性肝転移陽性例ではCEA値，CA19-9値ともに転移陰性例より高く，特にCEAではその差が有意($p<0.05$)であった．また陽性例のCEA値は還流血，門脈血，末梢血の順に高く，特に還流血，門脈血と末梢血との差は有意($p<0.05$)であった．一方，CA19-9ではこのような採血部位による差は認められなかった（**Table 4**）.

III）臨床病理学的事項と測定値

1）静脈侵襲

CEA値は末梢血においてはv_0, v_1より$v_{2,3}$が，また，還流血，門脈血では，v_0よりv_1および$v_{2,3}$が高い傾向を認めた．また静脈侵襲高度陽性例($v_{2,3}$)について，採血部位間の比較を行うと，末梢血に比べて還流血，門脈血でやや高い傾向が示された．しかしながら，いずれにおいても有意差は認められなかった．

採血部位別のCA19-9の測定値をみると侵襲程度の増大に応じた増加が認められず，また，侵襲程度別の値にも採血部位における差は示されなかった（**Table 5**）.

2）リンパ管侵襲

各採血部位のCEA値は，リンパ管侵襲の程度に応じた一定の増大傾向を認めなかった．

CA19-9値はいずれの採血部位においても，リンパ管侵襲が高度になるに従い，高くなる傾向にあった．また，ly_0, ly_1, $ly_{2,3}$のそれぞれにおいて，還流血，門脈血に比べ末梢血で高い傾向にあった．しかしながら，いずれにおいても有意差は認められなかった（**Table 6**）.

3）リンパ節転移

CEA値では，組織学的リンパ節転移程度の増大に応じた各採血部位別測定値の増加傾向は認められず，侵襲程度別での各採血部位間の差も認められなかった．

CA19-9値は，各採血部位ともリンパ節転移が高度になるにつれ上昇する傾向があった．さらに，リンパ節転移と各採血部位間の測定値を比較するとn_0, n_1では各採血部位間に差はみられなかったが，リンパ節転移

Table 5 CEA and CA19-9 levels in relation to venous invasion

	v factor	Cases	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	v_0	17	1.3±0.1	1.1±0.2	1.0±0.2
	v_1	8	1.3±0.1	1.4±0.1	1.3±0.1
	$v_{2,3}$	21	2.9±0.8	3.4±0.9	3.2±0.9
CA19-9 (U/ml)	v_0	17	46.2±30.6	13.1±2.5	12.8±3.1
	v_1	8	66.7±50.9	72.2±59.7	75.5±63.0
	$v_{2,3}$	21	55.8±26.5	57.4±30.6	53.1±28.2

Mean±SE

Table 6 CEA and CA19-9 levels in relation to lymphatic invasion

	ly factor	Cases	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	ly_0	12	1.2±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1
	ly_1	9	4.9±1.8	4.8±1.7	4.6±1.6
	$ly_{2,3}$	25	2.3±0.7	2.8±0.7	2.8±1.0
CA19-9 (U/ml)	ly_0	12	18.4±6.2	13.5±3.4	14.5±4.6
	ly_1	9	30.0±20.1	25.6±18.6	25.4±17.7
	$ly_{2,3}$	25	72.5±26.8	59.7±26.6	57.3±25.8

Mean±SE

Table 7 CEA and CA19-9 levels in relation to lymph node metastasis

	n factor	Cases	Peripheral	Draining	Portal
CEA (ng/ml)	n_0	19	1.4±0.2	1.9±0.5	1.3±0.3
	n_1	17	4.3±1.4	5.0±1.6	4.9±1.6
	$n_{2,3}$	10	1.9±0.5	2.1±0.6	2.1±0.6
CA19-9 (U/ml)	n_0	19	41.3±21.4	34.9±20.7	32.7±17.3
	n_1	17	46.9±22.5	47.6±25.8	48.1±27.2
	$n_{2,3}$	21	150.7±70.8	107.6±71.6	98.1±66.3

Mean±SE

の程度が高度（$n_{2,3}$）になると，還流血，門脈血よりも末梢血で高値を示す傾向が認められた．しかしながら，いずれにおいても有意差は認められなかった（**Table 7**）．

IV）免疫組織学的染色と測定値

1）原発巣の組織染色性と局在様式

原発巣におけるCEA染色陽性例は29例（29/38, 76.3%）で，陰性例は9例（9/38, 23.7%）であった．陽性例ではすべての局在様式で，末梢血に比べ，還流血，門脈血のCEA値が高い傾向を示し，特にStromal typeでは顕著であったが，いずれにおいても有意差は認められなかった．他方，陰性例は全例いずれの値もcut off値以下であった．

CA19-9の染色陽性例は26例（26/38, 68.4%）で陰性例は12例（12/38, 31.6%）であった．陽性例では，Stromal type, Cytoplasmic type, Apical typeの順に末梢血CA19-9が有意差は認めないものの高い傾向にあったが，他採血部位の測定値にはこの傾向を認めなかった．なお，陰性例は全例いずれの値もcut off値以下であった（**Table 8**）．

2）リンパ節染色性

転移リンパ節の染色陽性率は，有意差は認めないものの，原発巣の場合とは逆に，CEAに比べてCA19-9が高率であり，また，転移リンパ節148個全体の陽性率は，CA19-9がCEAのほぼ2倍であった（**Table 9**）．

3）リンパ節染色性と末梢血測定値および陽性率

CA19-9においては染色陽性例で末梢血値およびその陽性率が，陰性例に比べて有意（$p<0.05$）に高かっ

Table 8 CEA and CA19-9 levels in relation to immunohistochemical staining and localization

Staining <Localization>	Cases	CEA (ng/ml)		
		Peripheral	Draining	Portal
Positive stain	29	3.3±1.0	3.8±1.1	3.7±1.1
<Apical type>	2	2.3±1.3	2.6±1.5	2.6±1.6
<Cytoplasmic type>	19	3.6±1.5	3.8±1.5	3.7±1.6
<Stromal type>	8	2.9±1.2	4.3±2.0	4.1±2.0
Negative stain	9	1.3±0.2	1.2±0.3	1.2±0.3

Staining <Localization>	Cases	CA19-9 (U/ml)		
		Peripheral	Draining	Portal
Positive stain	26	66.5±26.7	45.9±21.2	44.9±22.3
<Apical type>	6	33.0±11.9	26.0±8.9	27.0±10.2
<Cytoplasmic type>	14	64.2±33.5	68.6±39.3	67.6±41.5
<Stromal type>	6	105.3±91.6	15.0±2.4	11.8±2.0
Negative stain	12	21.8±11.2	19.3±10.2	19.2±9.7

Mean±SE

たが，CEAにおいては，リンパ節染色性と末梢血測定値およびその陽性率との間に明らかな傾向はみられなかった（**Table 10**）．

考　察

胃癌におけるCEA, CA19-9の末梢血陽性率はおのおの17.6〜42.3%[14)〜17)]，25.0〜67.0[14)18)〜20)]と報告されているが，自験例においてもCEA 21.3%，CA19-9 27.9%であった．CEA, CA19-9の末梢血測定値とそれぞれの進行度との関係については，両腫瘍関連抗原とも stage IV や非切除症例で高値を示した．このことはCEA, CA19-9産生胃癌においては，以前から指摘されているように原発巣や転移巣からのCEA, CA19-9産生能[5)7)18)〜25)]の増大が強く影響しているものと考えられた．

Table 9 Positive rate of CEA and CA19-9 for metastatic lymph node in immunohistochemical staining

	No	CEA	CA19-9
Cases	28	53.6% (15/28)	64.3% (18/28)
Total lymph node	148	25.7% (38/148)	50.7% (75/148)

%：Positive rate
CEA>2.8ng/ml
CA19-9>37U/ml

Table 10 Serum levels of CEA and CA19-9 in relation to immunohistochemical staining of metastatic lymph node

Peripheral Lymph node Staining	CEA		CA19-9	
	Mean±SE (ng/ml)	Positive rate (%)	Mean±SE (U/ml)	Positive rate (%)
Positive cases	4.0±1.7	26.7 (4/15)	62.1±25.5 *	44.4 (8/18) *
Negative cases	2.2±0.8	23.1 (3/13)	13.3±2.6	0 (0/10)

*：$p<0.05$
Positive rate：CEA>2.8ng/ml
CA19-9>37U/ml

CEA, CA19-9の末梢血測定値と臨床病理学的事項では，CEAに関しては大腸癌症例において静脈侵襲と腫瘍壊死が末梢血中CEAの上昇に深い関連性を持つといわれており[26)]，同様な報告[8)〜10)23)27)]は少なくない．また，末梢血中CA19-9の上昇に相関する因子としては，

リンパ管侵襲とリンパ節転移[10)22)]といわれている．著者らの成績でも同一症例を用いたv因子とly因子に関する評価では前述した報告と同様の傾向にあった．しかし，CEA値が$ly_{2,3}$よりly_1で，CA19-9値が$v_{2,3}$よりv_1で高い傾向が認められた．これは，リンパ管侵襲がly_1であった9症例それぞれの静脈侵襲の程度をみると，v_0 0例，v_1 2例，$v_{2,3}$ 7例と，リンパ管侵襲に比べ静脈侵襲が高度である症例が多く，また，静脈侵襲がv_1であった8症例それぞれのリンパ管侵襲の程度をみると，ly_0 0例，ly_1 2例，$ly_{2,3}$ 6例と，静脈侵襲に比べリンパ管侵襲が高度である症例が多かったため生じたものと推測された．

さて，両腫瘍関連抗原の末梢血中への移行経路については，いまだに不明な点も多く，その研究は少ない．内藤ら[7)]は，末梢血中CEA陽性胃癌8例の還流血中CEAは末梢血より高値を示し，CEA陰性胃癌7例では末梢血と同様に還流血中CEAも低値であったと報告し，多渕ら[10)]はCEA, CA19-9産生胃癌を対象に末梢血，還流血のそれぞれについてCEA, CA19-9を測定した結果，CEAは末梢血に比べ還流血で高値を示したがCA19-9は両者間に差を認めなかったと報告している．いずれも，末梢血と還流血からの検討で，門脈血を含めた研究は見られなかった．

今回著者らは，両腫瘍関連抗原の末梢血への移行経路をより明らかにする目的で，末梢血に加え，還流血，門脈血を同時に測定し検討した．CEAについて手術方式別にみると，末梢血，還流血，門脈血ともに，治癒切除例に比べ，非切除例で有意（$p<0.05$）に高値をとった．さらにCEAは末梢血に比べ，還流血，門脈血で高値を示し，特に肝転移陽性例ではその差が有意（$p<0.05$）であった．しかも還流血では門脈血より高い傾向がみられた．このことから，CEAは還流血へ移行後，門脈へ到達する経門脈経路の末梢血移行が示唆された．

CA19-9についてみると，末梢血においては治癒切除に比べて非切除例で，またstage Iに比べてstage IV症例で有意（$p<0.05$）に高値を示すものの，還流血，門脈血中測定値と末梢血値との間に明らかな差を認めなかった．このことから，CA19-9の末梢血移行にはCEAの場合と異なる経路の存在が示唆された．

そこで，両腫瘍関連抗原の末梢血移行経路をさらに追求するために原発巣の免疫組織学的染色を行い各部位別測定値を検討した．染色陽性例，特にCytoplasmic type, Stromal typeでは末梢血CEA, CA19-9測定値は高い傾向にあった．さらに，CEA染色陽性例の各採血部位間の測定値を比較すると，すべての局在様式において末梢血に比べ還流血，門脈血で高い傾向にあったが，CA19-9染色陽性例においては各採血部位間に一定の傾向は示されなかった．

以上の結果から，原発巣における局在様式と，末梢血CEAの上昇機序について考察を加える．CEA局在様式Cytoplasmic type, Stromal typeは，免疫組織学的には，CEA産生胃癌で高度な脈管侵襲が証明されている[13)]．このうち，Stromal typeは可溶性CEAが間質に流れ出た像として認識され[28)]この可溶性CEAが静脈あるいはリンパ管に溶出して末梢血CEAが上昇すると推定されている．すなわち，CEAの末梢血移行経路については，原発組織と転移組織でのCEA産生能が絶対的な条件で，次いで可溶性CEAが溶出するのが，静脈系か，あるいはリンパ管系かが問題となる．この点について，著者らの成績から，CEAの移行経路について論じる．同時測定した各部位間の比較成績では，CEAは，還流血で最も高値をとり，門脈血，末梢血の順に低値となる傾向が見られ，特に，肝転移陽性例では末梢血に比べ，還流血，門脈血で有意（$p<0.05$）に高値をとった．原発巣におけるCEAの免疫組織学的検討でも，局在様式Cytoplasmic type, Stromal typeのCEA値は，還流血で最も高く，門脈血，末梢血の順に低下傾向を認め前述した成績と一致した．以上から，Cytoplasmic type, Stromal typeのCEA産生胃癌が，主として静脈を侵襲することで，可溶性CEAが静脈内へ流入し，流入したCEAは，胃静脈分枝から胃大網静脈や左胃静脈，すなわち，還流血へと移行し門脈へと到達する経門脈経路が推測されるのである．

次に原発巣における局在様式と，末梢血CA19-9の上昇機序について考察する．CA19-9産生胃癌，特に，Cytoplasmic type, Stromal typeにおいて，脈管侵襲が高度の場合には，可溶性のCA19-9が，静脈あるいはリンパ管に溶出して，CEAと同様に末梢血CA19-9が上昇するものと考えられている．しかし，原発組織，あるいは転移組織で産生されたCA19-9の溶出するのが，静脈系か，あるいはリンパ管系かが問題となる．著者らの成績ではCA19-9にはCEAで認められたような傾向はなく，CA19-9の末梢血移行については，他の経路の存在が示唆されたわけである．そこで臨床病理学的諸因子のうち，リンパ管侵襲とリンパ節転移が末梢血CA19-9上昇に深い関連性を認めたことに着目し，リンパ節の免疫組織学的検討を加えた．その結果，

有意差は認めないものの原発巣のCEAとCA19-9の染色陽性率は前者で高い染色性を認めたのに対し，転移リンパ節では逆に後者で高い染色性を示し，さらに，転移リンパ節148個を見るとCA19-9は，CEAのほぼ2倍の染色陽性率を示した．このことより，胃癌組織で産生されたCA19-9の末梢血移行はリンパ行性であることが推測された．そこで，リンパ節染色性と末梢血値を比較すると，CEAでは明らかな傾向を示さなかったのに対し，CA19-9の染色陽性例は，陰性例に比べ，有意($p<0.05$)に高値を示した．したがってCytoplasmic type, Stromal typeのCA19-9産生胃癌が，主としてリンパ管を侵襲することで，可溶性CA19-9がリンパ管内へ流入し，流入したCA19-9は，リンパ行性の胸管経路で末梢血へ移行するものと考えられたのである．

以上より，CEAは血行性転移，CA19-9はリンパ行性転移の予知に有用な指標となりうるものと考えられた．

本研究にみられる術中末梢血に加えた還流血あるいは門脈血のCEA, CA19-9測定，および原発巣，リンパ節の免疫組織化学的染色といった検討が，今後さらに重ねられることによってCEA, CA19-9がそれぞれ血行性転移，リンパ行性転移の予知に有用な指標となりうることが，より確実なものとされるであろう．

昭和大学藤が丘病院外科熊田　馨教授，同医学部臨床病理学教室五味邦英教授の指導に感謝する．

なお，本論文の要旨は第36回日本消化器外科学会総会において発表した．

文　献

1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121: 439—462, 1965
2) 森　武貞，奥田　博：癌胎児性抗原．治療 64: 264—270, 1982
3) 松岡雄治：腫瘍マーカー俊てのCEAとその問題点．Ocologia 6: 133—148, 1983
4) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybrydoma antiodies. Soma Cell Mol Genet 5: 957—971, 1979
5) 有吉　寛，桑原正喜，須山泰山ほか：糖鎖抗原CA19-9，新しい消化器癌関連抗原—膵癌マーカーとしての可能性．医のあゆみ 125: 918—920, 1983
6) 石田正夫，梶田芳弘，中嶋良行ほか：新しい腫瘍関連抗原CA19-9測定の臨床的意義．基礎と臨 17: 371—378, 1983
7) 内藤寿則，西田博之，磯村　正ほか：胃癌に置けるCEA局在から血中移行まで．癌の臨 30: 1384—1391, 1984
8) 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
9) Tabuchi Y, Deguchi H, Saitoh Y: Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining venous blood in colorectal cancer patiens. Correlation with histopathologic and immunohistochemical variables. Cancer 62: 1605—1613, 1988
10) 多淵芳樹，出口浩之，斉藤洋一：胃癌における腫瘍関連抗原CEAとCA19-9の末梢血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: 1181—1191, 1988
11) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約．第11班．金原出版，東京，1985
12) 西野武夫，川井健司，堤　寛：酵素抗体法．検と技 14: 386—389, 1986
13) Hamada Y, Yamamura M, Hioki K et al: Imunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer.Cancer 5: 136—141, 1985
14) 岩井　裕子：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．日消外会誌 23: 1821—1829, 1990
15) 尾崎行男，水沢清昭，木村　修ほか：胃癌とcarcinoembryonic antigen (CEA)．外科診療 25: 189—192, 1983
16) 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
17) 鳥塚莞爾，石川寅美，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
18) 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
19) Dol Villano BC, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for monoclonal antibody-defined tumor marker CA19-9. J Clin Dhem 29: 549—551, 1983
20) 荒井泰行，小林聖明，尾崎隆彦ほか：消化器癌における糖鎖抗原CA19-9の測定とその臨床的意義．癌と化療 11: 917—925, 1984
21) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M et al: Gastrointestinal cancer-associated antigen in im-

munoperoxidase assay. Cancer Res 42：4820—4823, 1982
22) 奥田康一, 小平 進, 渡辺昌彦ほか：大腸癌におけるCA19-9とCEAの腫瘍マーカーとしての意義. 日癌治療会誌 21：969—97, 1986
23) 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—特に胃癌組織内CEA活性との関連から—. 日消外会誌 18：1630—1634, 1985
24) 斉藤六温：消化器外科におけるCEA測定の意義. 新潟医会誌 97：178—196, 1983
25) Wagener C, Wallraf RN, Nisson S et al: Localization and concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal tumors. J Natl Cancer Inst 67：539—547, 1981
26) Bivins BA, Meeker WR, Griffen WO: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels and tumor histology in colon cancer. J Surg Res 18：257—261, 1975
27) 進藤勝久, 森 武貞, 奥田 博ほか：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
28) 山田 洋：大腸癌組織におけるCEA局在の免疫組織学的検討. 名古屋医 106：206—216, 1984

Drainage of CEA and CA19-9 to the Peripheral Blood in Gastric Cancer Patients

Tadatsugu Hirose and Kimio Namatame
Department of Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital

To define the route by which carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) reach the peripheral blood, we conducted simultaneous intraoperative blood sampling from a peripheral vein, a tumor draining vein, and the portal vein for detection of these tumor-associated antigens. In addition, clinicopathological and immunohistochemical evaluations were performed of the primary tumors and involved lymph nodes. The results were as follows: 1) Higher CEA levels were found in the tumor draining vein and portal vein than in the periphersal vein. Significantly higher levels were found in the patients with liver metastasis. 2) CEA levels were related to venous invasion, and CA19-9 levels to lymphatic invasion and lymph node involvement. 3) In the patients with a localized pattern of primary lesions (Stromal type), higher CEA levels were obtained in the tumor draining vein and portal vein than in the peripheral vein. 4) On immunohistochemical lymph node staining, CA19-9 showed a higher positive rate than CEA. Additionally, peripheral venous CA19-9 showed a higher positive rate than CEA. Additionally, peripheral venous CA19-9 levels were significantly higher in the patients with positive lymph node staining than in those withosut it. These results may indicate that CEA drains from tumors via the portal vein, while CA19-9 drains via the lymphatics and the thoracic duct.

Reprint requests: Tadatsugu Hirose Department of Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital
1-30 Fujigaoka, Midoriku, Yokohama, 227 JAPAN