

腫瘍形成型肝内胆管癌の外科治療における血清 CA19 9 測定の有用性

東京女子医科大学消化器外科

松村 直樹 山本 雅一 高崎 健

はじめに：腫瘍形成型肝内胆管癌切除例における術前血清 CA19 9 値と臨床病理学的因子、および切除成績との関連性を検討した。**方法：**当科で肝切除を行った腫瘍形成型肝内胆管癌 50 例を対象に、術前血清 CA19 9 値と各因子の関係を統計学的に比較検討した。**結果：**術前血清 CA19 9 値は 50 例中 27 例 (54%) が陽性 (37U/ml) であった。CA19 9 陽性率と性比、年齢、肝炎ウイルス、肝硬変、腫瘍径、腫瘍分化度との間に関連性は認めなかった。リンパ節転移、肝内転移、門脈侵襲と CA19 9 陽性率に関連性がなかったが、術前血清 CA19 9 値が 100U/ml 以上で門脈侵襲 ($P = 0.0439$)、200U/ml 以上でリンパ節転移 ($P = 0.0404$)、500U/ml 以上で肝内転移 ($P = 0.0304$) が有意に多く認められた。各因子による単変量解析において、術前血清 CA19 9 値は切除成績と有意な関連があり、CA19 9 陰性例の 5 年生存率は 0.442 で、陽性例は 0.183 であった ($P = 0.0184$)。また、多変量回帰分析においても術前血清 CA19 9 値は独立した予後因子と判定された ($P = 0.0398$)。**考察：**腫瘍形成型肝内胆管癌において術前血清 CA19 9 値は、癌の進展様式や予後の推定に有用と考えられた。

はじめに

肝内胆管癌は原発性肝癌の約 3.58% を占める比較のまれな腫瘍である¹⁾。

肝細胞癌のように high risk group が明確でなく早期発見が困難で、発見時すでに高度進行例のため根治切除不能であることも多い。主な進展形式としてリンパ節転移が重要で、リンパ節転移のある症例では一般に予後不良とされている^{2,3)}。また、明らかなリンパ節転移例では、手術適応がないとする施設もみられている^{4,5)}。しかし、術前診断においてリンパ節転移の判定は容易ではなく、術前から簡便かつ客観的に判定できる予後因子の発見が期待されている。

Carcinoembryonic antigen (以下、CEA と略記) や carbohydrate antigen 19 9 (以下、CA19 9 と略記) は代表的な腫瘍マーカーであり、一部の癌においては予後因子として評価されている⁶⁾。今回の検討では、腫瘍形成型肝内胆管癌の術前血清 CA19 9 値が、癌の進展様式と切除成績の予測に有用であるか否かを検証した。

対象と方法

1986 年 8 月から 1999 年 7 月までに、東京女子医科大学消化器外科において肝切除を行った腫瘍形成型肝

内胆管癌 50 例を対象に、術前血清 CA19 9 値と各臨床病理学的因子の比較検討を行った。

術前血清 CA19 9 値は 37U/ml 以上を陽性とした。

切除後再発の診断は臨床所見と画像診断 (CT 検査、骨シンチ検査など) および細胞診にて行われ、とくにリンパ節転移再発の診断は、CT 検査にて短径 1.5cm 以上の腫大リンパ節を認めるか、短径 1.0cm 以上の腫大リンパ節を複数個認めた場合にリンパ節転移再発ありと診断した⁷⁾。

術後経過は 7 日から 10 年 10 か月の経過を追跡し、追跡中央値は 15.5 か月であった。

統計学的解析は、各群間の比較に χ^2 検定、スチューデントの T 検定、および Mann-Whitney の U 検定を用いた。累積生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、Log-rank test で検定した。また、各因子の生存率に関する単変量および多変量解析は、Cox 比例ハザード回帰分析を用いた。統計学的有意差の判定は危険率 0.05 未満をもって有意差ありと判断した。

結 果

1. CA19 9 陽性率

術前血清 CA19 9 値は 50 例中 27 例 (54%) が陽性であった。

2. CA19 9 と臨床的背景

術前 CA19 9 陽性率と性比、年齢、肝炎ウイルス、肝硬変との間に関連性は認めなかった (Table 1)。術前

< 2001 年 10 月 31 日受理 > 別刷請求先：山本 雅一
〒162 8666 東京都新宿区河田町 8 1 東京女子医
科大学消化器外科

Table 1 Correlation between CA19-9 and clinicopathological features

| Features | CA19-9 | | Statistics |
|--|--------------------|-------------------|------------|
| | <37 U/ml (n=23) | 37 U/ml (n=27) | |
| Sex(Man : Woman) | 15 : 8 | 18 : 9 | N.S. |
| Age(yr) | 60.1 ± 10.9 | 60.5 ± 9.9 | N.S. |
| Hepatitis virus(HBV and /or HCV) | 1(43.5%) | 1(40.7%) | N.S. |
| Liver cirrhosis | 5(21.7%) | 5(18.5%) | N.S. |
| Intrahepatic bile duct dilatation | 1(4.3%) | 12(44.4%) | p < 0.01* |
| Tumor size(cm) | 6.8 ± 4.4 | 7.5 ± 4.2 | N.S. |
| Histologic differentiation(Por : Mod : Well) | 6 : 10 : 7 | 6 : 13 : 8 | N.S. |
| Lymph node metastasis | 5(21.7%) | 7(25.9%) | N.S. |
| Intrahepatic metastasis | 7(30.4%) | 13(48.1%) | N.S. |
| Portal vein invasion | 9(39.1%) | 15(55.6%) | N.S. |

Por : poorly differentiated
Mod : moderately differentiated
Well : well differentiated

*chi-square test
N.S. : not significant

のCT検査および超音波検査で、腫瘍末梢側の肝内胆管拡張を認めた症例は13例(26%, 4~8mmの拡張を認めた)で、うち12例が術前CA19-9陽性であり、腫瘍末梢側肝内胆管拡張症例では有意に術前CA19-9陽性例が多かった(P=0.0013, χ^2 検定)。

3. CA19-9と病理組織学的因子

腫瘍径、腫瘍分化度、リンパ節転移、肝内転移、門脈侵襲と術前CA19-9陽性率に関連性は認めなかったが(Table 1)、術前血清CA19-9値が100U/ml以上では有意に門脈侵襲陽性例が多く(P=0.0439, χ^2 検定)、200U/ml以上では有意にリンパ節転移陽性例が多く(P=0.0404, χ^2 検定)、500U/ml以上では有意に肝内転移陽性例が多く認められた(P=0.0304, χ^2 検定)(Table 2)。

4. CA19-9と術後再発

切除後再発は術死1例、他病死3例を除いた46例中32例(69.6%)に認めた。有再発32例中20例(62.5%)が術前CA19-9陽性例で、無再発14例中10例(71.4%)が術前CA19-9陰性例であり、切除後再発と術前CA19-9値には有意な相関がみられた(P=0.0340, χ^2 検定)(Table 3)。

また、再発例のうち13例において術後血清CA19-9値の経過を再検討できた。そのうち10例は血清CA19-9値が術後一度低下した後の再上昇を認め、2例は術後一度低下したが陰性化することなく持続的に陽性を示した。他の1例は再発診断時に血清CA19-9値の上昇を認めなかった。また、6例においては他の臨床所

Table 2 Correlation between CA19-9 and tumor progressions

| CA19-9 (U/ml) | Lymph node metastasis | Intrahepatic metastasis | Portal vein invasion |
|------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <37 (n=23) | 5(21.7%) | 7(30.4%) | 9(39.1%) |
| 37 (n=27) | 7(25.9%) | 13(48.1%) | 15(55.6%) |
| 100 (n=16) | 7(43.8%) | 8(50.0%) | 11(68.8%)* |
| 200 (n=14) | 7(50.0%)* | 7(50.0%) | 9(64.3%) |
| 500 (n=10) | 5(50.0%) | 7(70.0%)* | 7(70.0%) |
| 1,000 (n=7) | 5(71.4%)* | 5(71.4%) | 5(71.4%) |

*p < 0.05 : chi-square test

Table 3 Correlation between CA19-9 and recurrences

| Sites of recurrence | CA19-9 | | Statistics |
|------------------------|--------------------|-------------------|------------|
| | <37 U/ml (n=22) | 37 U/ml (n=24) | |
| Liver(n=25) | 9(36.0%) | 16(64.0%) | N.S. |
| Lymph node(n=5) | 0(0%) | 5(100%) | p < 0.05* |
| Peritoneum(n=4) | 2(50.0%) | 2(50.0%) | N.S. |
| Lung and/or Bone(n=12) | 6(50.0%) | 6(50.0%) | N.S. |
| No recurrence(n=14) | 10(71.4%) | 4(28.6%) | p < 0.05* |

*chi-square test

N.S. : not significant

見や画像診断に先行して再発を診断する契機となった。

5. 単変量解析

各予後因子による単変量解析において、術前血清 CA19-9 値は有意に予後に影響しており (Table 4), 術前 CA19-9 陰性例の 5 年生存率は 0.442 で、陽性例は

Table 4 Univariate analysis

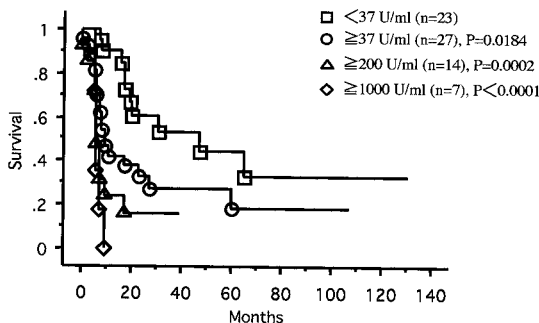
| Variables | Hazard ratio | p value | 95% Confidence limit |
|----------------------------|--------------|---------|----------------------|
| Lymph node metastasis | 2.993 | 0.0793 | 0.900 ~ 9.960 |
| Intrahepatic metastasis | 3.916 | 0.0015 | 1.684 ~ 9.108 |
| Portal vein invasion | 2.017 | 0.0656 | 0.956 ~ 4.257 |
| Tumor size | 2.845 | 0.0363 | 1.069 ~ 7.574 |
| Histologic differentiation | 3.902 | 0.0112 | 1.363 ~ 11.176 |
| CA19-9 | 2.423 | 0.0244 | 1.121 ~ 5.237 |
| AFP | 0.778 | 0.5654 | 0.330 ~ 1.832 |
| CEA | 1.835 | 0.1389 | 0.821 ~ 4.102 |

CA19-9 : carbohydrate antigen19-9
 AFP : alfa-fetoprotein
 CEA : carcinoembryonic antigen

Table 5 Correlation between CA19-9 and survival rates

| CA19-9 (U/ml) | Survival rate | | | Log-rank test |
|---------------|---------------|--------|--------|--|
| | 1 year | 3 year | 5 year | |
| <37 (n=23) | 0.905 | 0.530 | 0.442 | p=0.0184 p=0.0028 p=0.0002 p=0.0002 p<0.0001 |
| 37 (n=27) | 0.423 | 0.274 | 0.183 | |
| 100 (n=16) | 0.273 | 0.205 | 0.205 | |
| 200 (n=14) | 0.238 | 0.159 | | |
| 500 (n=10) | 0.233 | 0.117 | | |
| 1,000 (n=7) | 0.000 | | | |

Fig. 1 Comparison of survival curves of patients with mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma according to the level of serum CA19-9.



0.183 であった (P = 0.0184, Table 5, Fig. 1).

6. 多変量解析

ステップワイズ法による多変量解析において術前血清 CA19-9 値は独立した予後因子と判定された (P = 0.0398, Table 6).

考 察

CA19-9 は CEA や alfa-fetoprotein (AFP) と共に、最も繁用される腫瘍マーカーの一つである。主として消化器癌の診断補助とモニタリングに用いられてきた^{8)~11)}。

CA19-9 の本体はモノクローナル抗体 NS19-9 によって検出され、I 型糖鎖を基本骨格とする血液型ルイス A (Le^a) 糖鎖の末端にシアル酸が結合した 2-3 Sialyl Lewis A (Le^s) である¹²⁾。

日本人の約 10% はルイス A (Le^a) 糖鎖を合成するフコシル化酵素遺伝子の欠損者 (Le 陰性者) であり、ルイス糖鎖もシアリルルイス A 糖鎖も合成できないと報告されている¹²⁾。

最近、シアリルルイス A をはじめとする癌細胞上の糖鎖抗原は、血管内皮細胞上の E-セレクトリンに接着することで、癌細胞の定着 (転移) に関与していることが報告されている^{13)~14)}。神奈木¹⁴⁾ は、シアリル Le^s 抗原が血管内皮細胞との接着を媒介する細胞接着因子であり、消化器癌の血管浸潤性や血行性転移に関与している可能性を述べている。

今回の検討では、腫瘍形成型肝内胆管癌の 54% が術前 CA19-9 陽性であった。

術前画像診断において腫瘍末梢側肝内胆管に拡張が見られた症例では、術前 CA19-9 陽性例が多かった。血清 CA19-9 値は、良性疾患においても胆管や膵管の閉塞によって 100U/ml 程度まで上昇することが知られている^{15)~16)}。腫瘍形成型肝内胆管癌においても、腫瘍による当該胆管枝の圧排や浸潤によって胆管狭窄や閉塞をきたし、産生された CA19-9 が血中へ逸脱すると考えられるが、胆管拡張例でも血清 CA19-9 値が 100U/ml を超える症例では、胆管閉塞以外に腫瘍からの過剰産生が関与していると考えられた。Yamanaka

Table 6 Stepwise multivariate analysis

| Variables | Hazard ratio | p value | Wald χ^2 |
|-------------------------|--------------|---------|---------------|
| Intrahepatic metastasis | 3.191 | 0.0105 | 6.548 |
| Tumor size | 2.938 | 0.0386 | 4.279 |
| CA19-9 | 2.313 | 0.0398 | 4.225 |

ら¹⁷⁾は腫瘍形成型肝内胆管癌における肝内胆管拡張の有無を検討しており、肝内胆管拡張を伴う腫瘍形成型肝内胆管癌はCA19-9高値例、脈管侵襲陽性例が多く、その病態は肝門部胆管癌、または肝外胆管癌に類似すると述べており、同じ腫瘍形成型であっても胆管拡張例は非拡張例と区別して取り扱う必要があると考えられた。

また、術前血清CA19-9値が高くなるに従って門脈侵襲、リンパ節転移、肝内転移の確率が高くなり、術前進展度診断の目安となり有用と思われた。

さらに、術前CA19-9は術後再発と関連があり、無再発症例の71.4%は術前CA19-9陰性例であった。術後再発症例では、血清CA19-9値の再上昇や、持続陽性をきたすことが多く、他の臨床所見や画像診断に先行して異常を呈することもあり、切除後再発のモニタリングにも有用であった。

本研究で、術前血清CA19-9値は切除成績と有意な関連を認め、リンパ節転移以外の重要な予後因子として判定された。血清CA19-9陽性腫瘍形成型肝内胆管癌は、腫瘍進行度に関わらず血清CA19-9陰性腫瘍形成型肝内胆管癌より悪性度が高い可能性を示唆しており、大変興味深い結果であった。今後、術前血清CA19-9高値例に対しては、外科切除のみで長期生存を得ることは困難であり、積極的に術前術後の補助療法を行う必要があると思われた。

腫瘍形成型肝内胆管癌において、血清CA19-9値は術前から容易に測定でき、診断の補助としてだけでなく癌の進展様式や予後の推定に有用と考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査 第14報 . 肝臓 41 : 799-811, 2000
- 2) 山本雅一, 高崎 健：肝内胆管癌の長期予後 . 肝胆膵 37 : 907-911, 1998
- 3) Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T : Lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma. Jpn J Clin Oncol 29 : 147-150, 1999
- 4) 井上和人, 幕内雅敏, 山本順司ほか：切除療法を主とするもの 肝内胆管癌 . 肝胆膵 31 : 599-605, 1995
- 5) Inoue K, Makuuchi M, Takayama T et al : Long-term survival and prognostic factor in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. Surgery 127 : 498-505, 2000
- 6) 谷口哲也, 澤田 隆, 清水 哲ほか：胃癌における術前CEA, CA19-9値と手術予後についての検討 . 日臨外医会誌 58 : 2499-2504, 1997
- 7) Araki T, Hihara T, Karikomi M et al : Hepatocellular carcinoma, metastatic abdominal lymph nodes identified by computed tomography. Gastrointest Radiol 13 : 247-252, 1988
- 8) 元雄良治, 阿衣古麗哈, 渡辺弘之ほか：腫瘍マーカー . 沖田 極, 小林健一, 神代正道ほか編 . 肝内胆管癌 . 診断と治療社, 東京, 1999, p83-86
- 9) 板東悦郎, 竹下八洲男, 吉本勝博ほか：胃癌における血清CEA, CA19-9の術前および術後の動態に関する検討 . 日消外会誌 32 : 1-8, 1999
- 10) 菅野康吉：腫瘍マーカーによる大腸癌再発の予知 . 日本大腸肛門病会誌 47 : 1111-1118, 1994
- 11) Yamao T, Kai S, Kazami A et al : Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 29 : 550-555, 1999
- 12) 大倉久直：シアリルルイス A . 大倉久直, 石井勝, 高橋 豊ほか編 . 腫瘍マーカー臨床マニュアル . 医学書院, 東京, 1999, p124-127
- 13) 山下好人, 平川弘聖, 曾和融生：消化器癌とムチン . 外科 60 : 1632-1636, 1998
- 14) 神奈木玲児：癌細胞の糖鎖抗原研究の現況 . 大倉久直編 . 腫瘍マーカー最近の進歩 . 中外医学社, 東京, 1992, p58-76
- 15) 大倉久直：血清診断 . 大倉久直, 広橋説雄編 . 腫瘍マーカーの基礎と臨床 . 協和企画通信, 東京, 1988, p65-80
- 16) 竹森康弘, 澤武紀雄, 登谷大修ほか：血中CA19-9値に影響を及ぼす要因について . 胆と膵 6 : 983-988, 1985
- 17) Yamanaka N, Okamoto E, Ando T et al : Clinicopathologic spectrum of resected extrahepatic mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer 76 : 2449-2456, 1995

Usefulness of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Surgical Management of
Mass-forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Naoki Matsumura, Masakazu Yamamoto and Ken Takasaki

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women 's Medical University

Background : We studied the relationship between preoperative serum carbohydrate antigen 19 9 (CA 19 9)and clinicopathological features and surgical outcomes. Methods : We analyzed preoperative serum CA 19 9 in 50 patients with mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma(m-ICC)who underwent hepatectomy. Results : Preoperative serum CA19 9 was elevated (exceeded 37U/ml) in 27 of 50 patients. No significant relationship was seen between serum CA19 9 levels and gender, age, type of hepatitis virus, liver cirrhosis, tumor size, or histopathologic differentiation. Tumors in patients with CA19 9 of 100U/ml or more showed significantly more vascular invasion. Tumors in patients with CA19 9 of 200U/ml or more showed significantly more lymph node metastasis. Tumors in patients with CA19 9 of 500U/ml or more showed significantly more intrahepatic metastasis. In univariate and multivariate analysis, the serum CA19 9 level was a significant prognostic factor in m-ICC ($P = 0.0184$, $P = 0.0398$) Conclusions : The preoperative serum CA19 9 level appears useful in judging the extent of m-ICC and predicting surgical outcome.

Key words : mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma, carbohydrate antigen 19 9, sialyl-Lewis A (Le^a) prognostic factor

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 130 134, 2002]

Reprint requests : Masakazu Yamamoto Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women 's Medical University
8 1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 8666 JAPAN
