日消外会誌　35（11）：1644～1648，2002年

原　著

膵癌治癒切除後の胆汁中CEA値による肝転移予知の可能性

大阪警察病院外科，同　病理*

森島　宏隆　　仲原　正明　　今分　　茂　　黒住　和史
城戸　哲夫　　中尾　量保　　辻本　正彦*

はじめに：膵癌術後の胆汁中CEA値が肝転移再発の予測マーカーとなりうるか否かを検討した．**方法**：膵癌治癒切除21例を対象とした．肝転移群は13例（6か月以内の早期肝転移群6例，6か月以降の晩期肝転移群7例），非肝転移群は8例であった．術前，術後の胆汁採取は胆管ドレナージチューブより行い，胆汁中CEA値を測定した．**結果**：病理組織学的諸因子と肝転移再発に相関を認めなかった．術前胆汁中CEA値は，肝転移群（41±89ng/ml），非肝転移群（12±14ng/ml）で有意差を認めなかった．術後胆汁中CEA値は，肝転移群は295±432ng/mlで，非肝転移群の67±62ng/mlより高値の傾向を示した．早期肝転移群7例の術後胆汁中のCEA値は，肝転移群は476±572ng/mlで，非肝転移群に比べて有意に高値であった．また，第14病日と，第28病日の2回にわたって胆汁中CEA値を測定した13例の胆汁中CEA値の推移を検討すると，早期肝転移群は，術後経時的に胆汁中CEA値が増加した．**結論**：胆汁中CEA値は膵癌術後早期の肝転移再発の予測マーカーとなりうることが示唆された．

はじめに

膵癌は消化器癌の中でも特に予後不良であり，根治手術を施行してもしばしば肝転移再発を来す．そのため，肝転移再発を予測することは術後化学療法の選択や予後判定に重要と思われる．肝転移巣より排出されたcarcinoembryonic antigen（以下，CEAと略記）は肝で分解されることなく，その大部分は胆汁中に移行すると考えられている[1)2)]．今回，われわれは，胆汁中CEA値が膵癌術後の肝転移再発の予測マーカーとなりうるか否かを検討した．

対象および方法

1991年から1998年まで過去8年間に経験した膵癌治癒切除症例21例を対象とした．男性15例，女性6例，年齢は37歳から73歳（平均61歳）であった．全例，術前に閉塞性黄疸に対し経皮経肝胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage；以下，PTBDと略記）を施行した．手術術式は，膵頭十二指腸切除術14例，幽門輪温存膵頭十二指腸切除術4例，膵全摘術3例で，うち門脈合併切除再建を5例に施行した．術後に超音波検査またはCT検査を最低3か月に1回行い，肝転移再発の有無を検索した．追跡期間

＜2002年7月24日受理＞別刷請求先：森島　宏隆
〒540-0008　大阪市中央区大手前1―5―34　大手前病院外科

Table 1　Relationship between liver metastasis and pathological factors

	liver metastasis	non-liver metastasis
histological type		
well	2	2
mod.	10	3
others	1	3
tumor size		
≦4.0cm	7	7
＞4.0cm	6	1
lymph node metastasis		
negative	7	4
positive	6	4
cholangious invasion		
negative	3	4
positive	10	4
portal venous invasion		
negative	9	7
positive	4	1
arterial invasion		
negative	11	8
positive	2	0
lymphatic invasion		
negative	5	3
positive	8	5
venous invasion		
negative	7	7
positive	6	1

は最長で10年，最短で2年であった．肝転移再発を来した症例(肝転移群)は13例,肝転移再発を認めなかった症例（非肝転移群）は8例であった．なお肝転移群のうち術後6か月以内の早期に再発した症例（早期肝転移群）は6例，6か月以降に再発した症例(晩期肝転移群）は7例であった．肝転移確認時期の最短は術後43日目，最長は918日目であった．

胆汁は，術前はPTBDチューブより，術後は逆行性経肝胆道ドレナージ（retrograde transhepatic biliary drainage；以下，RTBDと略記）チューブより早朝に採取した．術後は手術侵襲の影響が少なくなった第14病日から第28病日に1回ないし2回，胆汁を採取した．血清CEA値も同時期に測定した．血清および胆汁のCEA値測定は日本ロシュ社製のCOBAS-COREを用いEIA－ビーズ固相法にて行った．胆汁のCEA高値の検体はウシアルブミンにて希釈して測定した．膵癌取扱い規約[3]に従って病理組織学的諸因子(組織型，t，n，ly，vなど）や，血清および胆汁中CEA値と肝転移再発の関係を検討した．統計学的検査は，Student-t検査，およびχ^2検定を用い，危険率0.05以下を有意差ありとした．

Fig. 1 Serum CEA

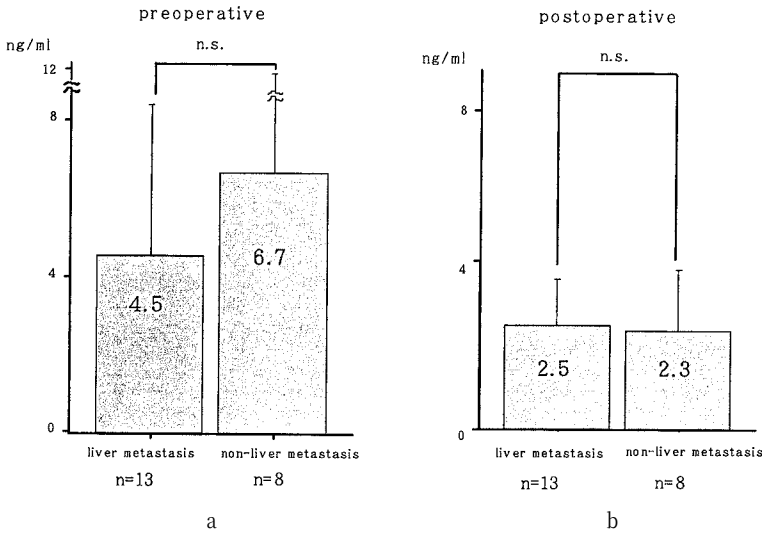


Fig. 2 Biliary CEA

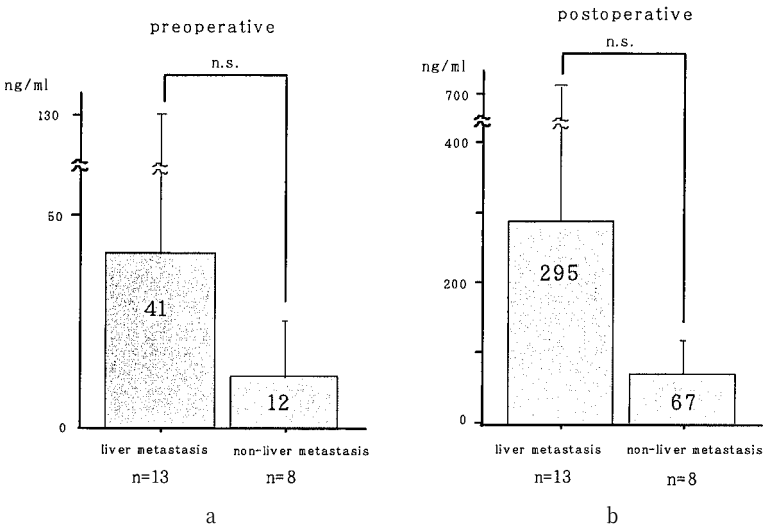


Fig. 3　Interrelation with tumor free interval（TFI）and biliary CEA

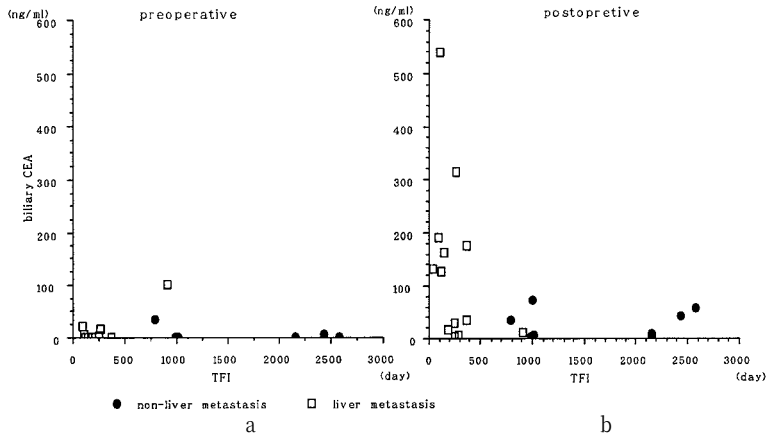


Fig. 4　Postoperative biliary CEA

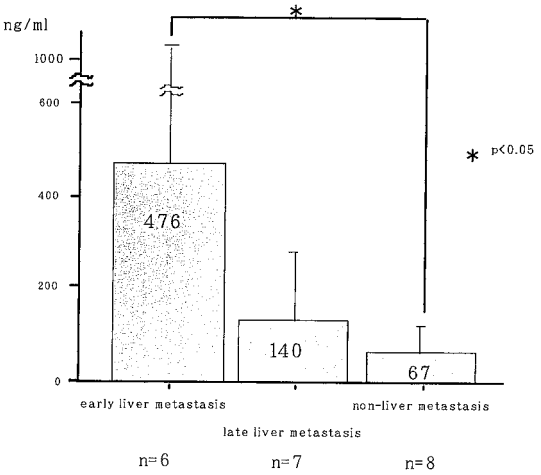
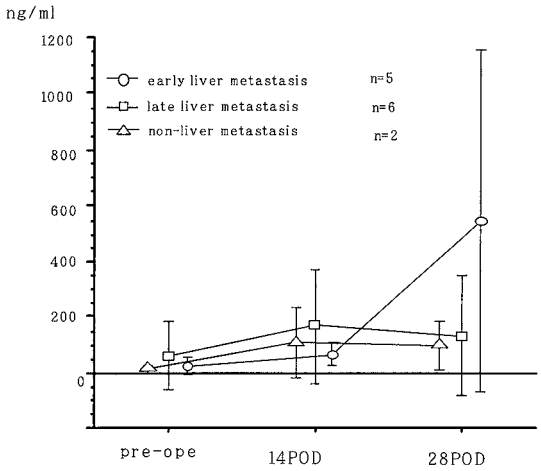


Fig. 5　Changes in the biliary CEA



結　果

1）病理組織学的諸因子

病理学的諸因子と肝転移再発の関係をみると，v（＋）は肝転移群で 6/13（46%）に対し，非肝転移群では 1/8(13%)であり，両群間に有意差を認めなかった．組織型，ts，n，ch，pv，a，ly など他の諸因子においても両群間に有意差を認めなかった（**Tabel 1**）．

2）血清 CEA 値

術前血清 CEA 値は肝転移群は 4.5±3.8ng/ml で，非肝転移群は 6.7±5.7ng/ml，術後血清 CEA 値は肝転移群は 2.5±1.1ng/ml で，非肝転移群は 2.3±1.4ng/ml であり，術前後とも，両群間に有意差を認めなかった（**Fig. 1**）．

3）胆汁中 CEA 値

術前胆汁中 CEA 値は，肝転移群 41±89ng/ml，非肝転移群 12±14ng/ml で両群間に有意差を認めなかった．術後胆汁中 CEA 値は，肝転移群は 295±432ng/ml であり，非肝転移群の 67±62ng/ml より高値の傾向を示したが，有意の差ではなかった（**Fig. 2**）．なお，術後胆汁中 CEA 値を 2 回以上測定した症例では最高値を採用した．術後胆汁中 CEA 値が 100ng/ml 以上の 10 症例中 8 例に肝転移再発を来しており，cut off 値を 100ng/ml と設定すると，sensitivity は 80%，specificity は 55% であった．また，胆汁中 CEA 値 150ng/ml

以上は5症例あり，全例肝転移再発を来した．

手術日から肝転移再発が確認されるまでの無再発期間と，術前，術後胆汁中CEA値との間にはいずれも有意な相関関係は認められなかった（**Fig. 3**）．

6か月以内に再発を来した早期肝転移群7例の術後胆汁中CEA値は，476±572ng/mlで，非肝転移群に比べて有意に高値であった（**Fig. 4**）．また，第14病日と，第28病日の2回にわたって胆汁中CEA値を測定した13例の胆汁中CEA値の推移を検討すると，早期肝転移群は，術後経時的に胆汁中CEA値が増加した（**Fig. 5**）．

なお，肝転移発見時にH_3であったのが1例で，918日目に再発しており，胆汁中CEA値は12.3ng/mlであった．H_2は2例で，いずれも早期肝転移群で，胆汁中CEA値は17.0と133.5ng/mlであり，残り10例はすべてH_1症例であった．

考　察

1965年，Goldら[4]によって見い出されたCEAは，現在腫瘍マーカーとして広く用いられている．内胚葉由来の悪性腫瘍患者では異常高値を示すことが多く，特に大腸癌，膵癌で陽性率が高く，胃癌，肺腺癌などでも高値を示す．癌細胞から血中に放出されたCEAは静脈洞よりKupffer細胞を通して，または内皮細胞の有窓部を通って肝細胞に取り込まれた後，胆管内に移行するとThomasら[5]は述べている．肝硬変などの肝障害を来すと血清CEA値が上昇するのは，CEAのクリアランスが低下し胆汁排泄が減少するためと考えられている[5]．

胆汁中CEAの値に関して，膵癌や胆管癌症例の術前や術中に採取した胆汁のCEA値は血清CEA値に比べて高値を示したとの報告が過去になされている[6)~8)]．また，西田ら[9]は肝転移をともなう膵癌は肝転移を認めない症例に比べて胆汁中CEA値が有意に高値で，腫瘍の増大にともなって値が上昇したと報告している．一方，術前の胆汁中CEA値は胆嚢癌や膵癌などの悪性疾患において有意な上昇を認めなかったとの報告もあり[10)~12)]，一定の見解が得られていない．これら過去の報告は術前診断として有用であるか否かを検討していた．今回，われわれは膵癌の根治手術症例において，手術前後に経時的に胆汁中CEA値を測定することによって，CTや超音波検査では抽出できない微小肝転移巣を診断できるか否かについて検討した．

今回の検討において，血清CEA値は肝転移群，非肝転移群とも術後に低下し，両群間に差を認めなかった．しかし，胆汁中CEA値は両群とも術前に比べて術後上昇していた．これは胆汁中CEA値は炎症や，細菌感染，膵液などに影響されて高値を示すことが多い[13]からと考えられる．よって我々は胆汁中CEA値の測定は手術侵襲の影響を除くため術後14日以降に行った．

膵癌術後の胆汁中CEA値は，肝転移群と非肝転移群の間に有意差を認めないものの，肝転移群の方が高い傾向にあり（**Fig. 2**），100ng/mlを越える場合は肝転移再発の可能性は極めて高いと思われた．そして早期に肝転移再発を来す症例は非肝転移再発症例に比べ有意に胆汁中CEA値が高く（**Fig. 4**），また術後経時的に増加した（**Fig. 5**）．今回，胆汁中CEA値は術後1か月以内に測定しており，CTや超音波検査などで肝転移が発見される前に値が上昇していた．これらのことから胆汁中CEA値の測定は肝転移再発の予測に有用であると考えられた．そして，術後早期からIshikawaら[14]が提唱する2チャンネル化学療法などといった術後化学療法の選択の指標にもなりうると思われた．

なお，本論文の要旨は第53回日本消化器外科学会総会（平成11年，京都）にて発表した．

文　献

1）神前五郎，森　武貞：CEA―その臨床と基礎．医のあゆみ　**106**：242―250, 1978
2）Thomas P：Studies on mechanisms of biliary excretion of circulating glycoproteins. Biochem J **192**：837―843, 1980
3）日本膵癌学会編：膵癌取扱い規約．改訂第4版．金原出版，東京，1993
4）Gold P, Freedman SO：Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med **122**：467―481, 1965
5）Thomas P, Zamcheck N：Role of the liver in clearance and excretion of circulating carcinoembryonic antigen. Dig Dis Sci **28**：216―224, 1983
6）矢野好弘：胆汁中carcinoembryonic antigen, nonspecific cross-reacting antigen, biliary glycoprotein．―その測定と臨床的意義について―．日外会誌　**87**：1432―1442, 1986
7）松田真佐男，清水泰博，近松英二：胆道癌，膵癌における胆汁CEA値，胆汁CA19-9値および胆汁細胞診の診断意義．日外会誌　**92**：716―721, 1991
8）鬼束惇義，矢野好博，山田直樹ほか：胆道疾患における胆汁中CEAについて．外科治療　**52**：129―133, 1985
9）西田康一，松村直幸，堀田忠弘ほか：胆汁CEA測定による肝・胆道系悪性腫瘍の診断．医のあゆみ　**112**：444―446, 1980
10）炭山嘉伸，宅間哲雄，鈴木　茂ほか：膵胆道疾患に

おける胆汁 CEA 測定の意義．日臨外医会誌 **45**：1416—1422, 1984
11）Buffet C, Fourre C, Altman C et al：Bile levels of carcinoembryonic antigen in patients with hepatopancreatobiliary disease. Euro J Gastroenterol Hepatol **8**：131—134, 1996
12）吉川正人, 伊藤新一郎, 中田俊則ほか：胆道系悪性腫瘍診断における胆汁中 CEA 測定の意義．日消病会誌　**81**：2561—2567, 1984
13）伊藤新一郎, 森永敏行, 前田　茂ほか：胆嚢癌の診断における血清 CEA 測定の意義と限界．日癌治療会誌　**14**：967—971, 1979
14）Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al：Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg **168**：361—364, 1994

Biliary Level of Carcinoembryonic Antigen after Resection of Pancreatic Cancer —Prediction of Liver Metastasis—

Hirotaka Morishima, Masaaki Nakahara, Shigeru Imabun, Kazushi Kurozumi, Tetsuo Kido, Kazuyasu Nakao and Masahiko Tsujimoto*
Department of Surgery, *Department of Pathology, Osaka Police Hospital

Introduction：We studied the relationship between biliary carcinoembryonic antigen（CEA）and liver metastasis after pancreatic cancer resection. **Methods**：The biliary level of CEA was examined in 21 patients with pancreatic cancer who underwent radical surgery with curability A and B. Postoperatively, liver metastasis occurred in 13—early metastasis within 6 months of surgery in 6, and late metastasis in 7—and no liver metastasis in 8. Bile was collected through a percutaneous transhepatic biliary drainage（PTBD）tube preoperatively and a retrograde transhepatic biliary drainage（RTBD）tube postoperatively. **Results**：No significant differences were seen in clinicopathological factors between patients with and without liver metastasis. Preoperative biliary CEA was 41±89ng/ml in the liver metastasis group and 12±14 ng/ml in the no liver metastasis group. Postoperative biliary CEA in the liver metastasis group was 295±432 ng/ml and 67±62 ng/ml in the nonmetastasis group. Postoperative biliary CEA in the early liver metastasis group（476±572 ng/ml）was significantly higher than in the non liver metastasis group（67±62 ng/ml）. Biliary CEA increased markedly on day 28 compared to that on day 14 in the early liver metastasis group. **Conclusions**：Postoperative biliary CEA is useful in predicting early liver metastasis after radical surgery for pancreatic cancer.
Key words：pancreatic cancer, liver metastasis, biliary CEA, serum CEA
〔Jpn J Gastroenterol Surg 35：1644—1648, 2002〕

Reprint requests：Hirotaka Morishima　Department of Surgery, Otemae Hospital
1-5-34 Otemae, Chuoku, Osaka, 540-0008 JAPAN