



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

出口, 浩之

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1988-01-06

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1132

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001132>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	出 ^で ^{くち} ^{ひろ} ^{ゆき} 口 浩 之 (和歌山県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第959号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和63年1月6日
学位論文題目	大腸癌における腸瘍関連抗原 CEA と CA 19-9 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

審査委員	主査 教授 斎 藤 洋 一
	教授 伊 東 宏 教授 中 村 和 夫

論文内容の要旨

緒 言

各種の消化器癌において carcinoembryonic antigen (CEA) や carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) などの腫瘍関連抗原が末梢血中に増量し、癌腫の存在診断・病期や遠隔転移の診断・予後の推定や治療効果の判定・再発の診断などに臨床応用されている。しかし、これらの腫瘍関連抗原の末梢血中移行機序の詳細は今日なお明らかではない。

著者らは大腸癌を対象に、末梢静脈血（以下末梢血）と腫瘍還流静脈血（以下還流血）中 CEA と CA 19-9（以下 CA と略）を定量し、両静脈血値と癌腫の臨床病理学的並びに免疫組織化学的所見との関連を検討し、CEA と CA の末梢血中移行機序の解明を試みると同時に、これら腫瘍関連抗原定量の臨床的意義に関して考察を加えた。

研究対象と方法

昭和59年1月以降3年間に、末梢血と還流血中 CEA と CA を定量した大腸癌切除例108例を研究対象とした。

1) 還流血採取法並びに CEA と CA 測定法：結腸では腫瘍占居部位より還流する主幹静脈、直腸では上直腸静脈に開腹後直ちに静脈カテーテルを挿入し、挿入直後（開腹時）と病巣切除直前（切除時）の2度還流血を採取した。末梢血は開腹時肘静脈より採取した。CEA は Dinabot RIA kit で、CA は Centcor RIA kit で測定し、cut off 値をそれぞれ 5 ng/ml・37 U/ml とし、これ以上の値を示す場合を陽性と判定した。

2) 臨床病理学的・免疫組織化学的検索法：10%ホルマリン固定標本を用いて、癌腫の中心と両辺縁の計3切片の4 μ 薄切標本を作製して、HE・Elastica van Gieson・Resorcin-fuchsin (Weigert) HE染色を行って、大腸癌取扱い規約に従って癌腫の臨床病理学的所見を判定した。また83例についてPAP法によりCEAとCAの免疫組織染色を行った。CEAはDAKO社製抗ヒトCEA家兎血清1mlと非癌患者摘出脾のアセトンパウダー100mgを反応させ、non specific cross-reacting antigen (NCA)を除去した血清を、CAはCIS製CAモノクローナル抗体を一次抗体として使用した。尚、CEAとCAの癌細胞ないし癌組織内における局在様式はHamadaらの分類に従って判定した。

結 果

1) 末梢血・還流血中 CEA と CA

CEA 実測値 (Mean $\pm$ SE,ng/ml) と陽性率は末梢血16.3 $\pm$ 5.2 $\cdot$ 31.5%, 還流血62.7 $\pm$ 24.3 $\cdot$ 63.9%であり、末梢血は還流血よりも有意に高い値を示した。一方、CA 実測値 (Mean $\pm$ SE,U/ml) と陽性率は末梢血568.0 $\pm$ 221.3 $\cdot$ 29.5%, 還流血576.1 $\pm$ 221.4 $\cdot$ 29.5%と両者の間に差は認められなかった。

2) CEA の免疫組織化学的所見と末梢血・還流血中 CEA

免疫組織化学的染色を行った83例すべての癌細胞にCEAはびまん性に存在していた。その局在様式はApical type 21例・Cytoplasmic type 30例・Stromal type 32例であったが、これらのCEA局在様式と末梢血並びに還流血CEAの実測値に有意な差が認められず、CEA陽性率も3様式間に有意な分布の差がみられなかった。

3) 臨床病理学的所見と末梢血・還流血中 CEA

癌腫の臨床病理学的所見12項目のうち、腫瘍占居部位・腫瘍径・肉眼型・腹膜転移・組織型・リンパ節転移と血中CEAとの間には関連は認められなかったが、末梢血並びに還流血中CEA陽性率と肝転移・深達度・リンパ管侵襲・静脈侵襲・stage並びにDukes分類の間に有意な関連が認められた。これらの血中CEAと有意な関連が認められた因子のうち巢独因子として統計学的に血中CEAと最も関連が深い因子は静脈侵襲であり、静脈侵襲が高度な例ほど、静脈侵襲位置が深い例ほどCEAの実測値と陽性率は高値を示した。

4) 還流血CEAの術中変動

開腹時と腫瘍切除時の2回還流血を採取した85例について、CEAの術中変動を検討した。

CEAの実測値と陽性率は開腹時51.7 $\pm$ 33.5 $\cdot$ 44.7%, 切除時71.9 $\pm$ 36.7 $\cdot$ 65.9%であり、切除時の陽性率は開腹時より有意に高率であった。静脈侵襲とCEAの術中変動との関連ではV₀,V₁では実測値・陽性率ともに著明な変動は認められなかったが、V₂₋₃あるいはsm-pmV・ss-extraVにおいては切除時のCEA実測値と陽性率は開腹時よりも高値を示した。

5) CA の免疫組織化学的所見と末梢血中 CA

CAは52/83 (62.7%) にその局在が確認されたが、その分布はCEAと異なり散在性で、静脈

内浸潤癌細胞には CA の局在性はほとんど認められなかった。CA の局在が認められない31例の末梢血中 CA は全例正常域にあった。CA 局在例の局在様式と末梢血中 CA の関連では、Apical type が最も低値を示したが、CA の実測値は3様式間に有意な差は認められず、CA 陽性率も3様式間に有意な分布の差は認められなかった。

6) CA 局在癌の臨床病理学的所見と末梢血中 CA

同一症例では末梢血と還流血はほぼ同値を示したため、末梢血中 CA 値と CA 局在癌の臨床病理所見との関連を検討した。末梢血中 CA 陽性率と腫瘍占居部位・腫瘍径・肉眼型・並びに血中 CEA と極めて密接な関連が認められた静脈侵襲との間には有意な関連は認められなかった。しかし、肝転移・腹膜転移・組織型・深達度・リンパ節転移・リンパ管侵襲・stage 並びに Dukes 分類と血中 CA 陽性率とは有意な関連が認められた。これらの因子の中で、単独因子として血中 CA と統計学的に最も関連の深い因子はリンパ節転移とリンパ管侵襲程度で、リンパ節転移とリンパ管侵襲程度が高度になるに従って血中 CA 実測値と陽性率は高値を示した。

7) 還流血中 CA の術中変動

還流血中 CA の術中変動を21例で検討した。

CA 実測値と陽性率は開腹時 $513.5 \pm 265.6 \cdot 28.6\%$ 、切除時 $485.3 \pm 249.2 \cdot 28.6\%$ であり、両者の間に差は認められなかった。

8) 肝転移例の末梢血・還流血中 CEA と CA

肝転移19例の CEA の実測値と陽性率は末梢血 $59.6 \pm 27.1 \cdot 52.6\%$ 、還流血 $273.6 \pm 159.3 \cdot 94.7\%$ であり、還流血は末梢血よりも陽性率は有意に高く、実測値も高値を示した。一方、CA は末梢血 $1988.3 \pm 773.4 \cdot 80.0\%$ 、還流血 $1923.3 \pm 777.7 \cdot 80.0\%$ であり、両者の間に差は認められなかった。

考 按

腫瘍関連抗原 CEA・CA の末梢血中の増量は1) 癌細胞における抗原産生能、2) 抗原リンパ管ないし静脈内への移行程度、3) 肝臓などにおける代謝・排泄速度、4) 消化管粘膜における再吸収程度などの様々な病態生理学的条件が関与していると考えられている。著者らの今回の検討症例には3)と4)に関連した疾患を合併した症例はなく、CEA と CA の末梢血中における増量は主として1)と2)の機序が関与していると考えられる。癌細胞に抗原が認められない症例では血中 CA は全例正常域にあった検討成績から、CEA・CA の末梢血中での増量は1)の癌細胞がこれらの抗原を産生していることが前提条件であると考えられる。しかし、2)の機序に関してはこれまで種々示唆されているが未だ実証されるまでに至っていない。この実証には腫瘍関連抗原の末梢血中での定量と同時に腫瘍栄養動脈または還流血中での定量が必要と考えられる。すなわち、CEA あるいは CA の末梢血中値を P_v ・腫瘍栄養動脈値を F_a ・還流血中値を D_v ・胸管リンパ液値を T_d とすると、末梢血採取部位より末梢の手指に CEA や CA 産生腫瘍が存在しない場合は常に $F_a \approx P_v$ が成立するから、

- a) $D_v > P_v \equiv T_d$ の場合：経静脈性経路
- b) $D_v \equiv P_v < T_d$ の場合：経リンパ行性経路
- c) $D_v > P_v, T_d > P_v$ の場合：a) と b) の両経路

で末梢血中に移行していると理論上判定できるからである。今回、 T_d の測定はできず一部で不完全となったが、原発巣の臨床病理学的・免疫組織化学的所見との関連を詳細に検討することによってその不完全な部分の推定を試みた。その結果、還流血 CEA は末梢血よりも高値を示し ($D_v > P_v$)、CA は末梢血と還流血はほぼ同値を示した ($D_v \equiv P_v$) 成績から、CEA は a) ないし c) の経路で、CA は b) の経路で末梢血中に移行していると考えられる。

血中 CEA と癌腫の臨床病理学的所見との関連の検討で、血中 CEA 値と最も関連が深い因子は静脈侵襲であった成績ならびに静脈侵襲陰性例では還流血中の CEA の術中変動は認められなかったが、静脈侵襲陽性例特にその高度例である V_{2-3} や比較的太い静脈侵襲である ss-extraV 症例の還流血中 CEA は機械的刺激が加わった切除時は開腹時よりも高値を示した成績から、CEA は主として静脈内に浸潤した CEA 産生癌細胞から直接還流静脈を介して経門脈性に末梢血中に移行していると考えられる。また、血中 CEA 値と有意な関連が認められた壁深達度・リンパ管侵襲・病期などの因子は血中 CEA 上昇関連因子と考えられるが、一般にこれらの因子の高度な例は静脈侵襲が高度であることが知られており、静脈侵襲以外の血中 CEA 上昇関連因子は静脈侵襲と密接に関連することによって二次的に CEA の血中上昇に関与しているものと考えられる。

一方、CA は前述の理論的根拠から経リンパ行性の胸管経路で末梢血中に移行していると考えられるが、血中 CA と癌腫の臨床病理学的所見との検討においても血中 CA と最も関連が深い因子はリンパ管侵襲とリンパ節転移であった成績、ならびに還流血中 CA 値は CEA と異なり全く術中変動が観察されなかった成績、さらに免疫組織化学的に CA 局在癌においても静脈内浸潤癌細胞には CA がほとんど局在していなかった成績からも、CA はリンパ行性の胸管経路で末梢血中へ移行していることは確実であると思われる。壁深達度・病期・肝や腹膜転移などの血中 CA 上昇関連因子はリンパ節転移やリンパ管侵襲と関連することによって二次的に血中 CA 上昇に関与しているものと推定される。

肝転移を伴う大腸癌の多くは末梢血中 CEA が高値を示すことが報告されているが、そうでない症例も少なくない。自験例において末梢血中 CEA は 19 例中 9 例が陰性であったが、還流血中では一例を除き全例陽性で、還流血中に大量の CEA が存在していることが確認された。また、肝再発 high-risk 症例と考えられている V_{2-3} ・ss-extraV の症例では還流血中は極めて高い値を示した。これらの成績は還流血中 CEA の定量によって臨床的に認識しえない肝転移や肝再発危険例を予想しうる可能性があることを示唆しているものと思われる。

結 論

108 例の大腸癌を対象として、末梢血と還流血中 CEA・CA 値を定量し、癌腫の臨床病理学的所

見と免疫組織化学的所見との関連性を検討し、以下の通りの結果と結論を得た。

1) 還流血 CEA は末梢血より有意に高値を示したが、CA は両静脈間に差は認められなかった。

2) 免疫組織化学的染色では、CEA は83例全例にびまん性に認められたが、CA は62.7% (52/83) に認められ、その分布は散在性で、静脈内浸潤癌細胞には CA はほとんど認められなかった。

3) 臨床病理学的所見では、CEA は静脈侵襲程度並びに侵襲位置と、CA はリンパ管侵襲並びにリンパ節転移程度と最も深い関連性が認められた。

4) 還流血中の術中変動は、CEA は静脈侵襲程度と侵襲位置にともなって切除時は開腹時よりも高値を示したが、CA は全く変動が認められなかった。

5) 肝転移の還流血中 CEA は末梢血よりも有意に高値を示したが、CA は両静脈間に差は認められなかった。

以上の成績より、CEA は主として還流静脈を介して経門脈経路で、CA は経リンパ行性の胸管経路で末梢血中に移行していると考えられる。この末梢血中移行機序並びに CEA と CA 局在癌におけるこれら腫瘍関連抗原の血中上昇関連因子の検討成績から、血中特に還流血中 CEA と末梢血中 CA 定量は大腸癌の進展状態の差の推定以外、肝やリンパ節など異なった臓器の再発危険例の予測に応用できる可能性があると推定される。

論文審査の結果の要旨

各種の消化器癌において carcinoembryonic antigen (CEA) や carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) などの腫瘍関連抗原が末梢血中に増量し、癌腫の存在診断・病期や遠隔転移の診断・予後の推定や治療効果の判定・再発の診断などに有用性が認められ、臨床的に広く応用されている。しかし、これらの腫瘍関連抗原が癌細胞からどのような経路を経て末梢血中に移行するのかという血中上昇機序の詳細に関しては未だ解明されていない。とくにこの機序の解明には、これら腫瘍関連抗原の末梢血中での測定以外、腫瘍から還流する静脈血中での測定が重要と考えられるが、これまで全く検討されていない。申請者は大腸癌を対象に術中末梢静脈血と腫瘍還流静脈血を採取して CEA と CA-19-9 (CA と略) を定量し、両静脈血値を比較すると同時に原発巣の免疫組織化学的並びに臨床病理学的所見との関連を検討し、腫瘍関連抗原 CEA と CA の血中移行機序の解明を試みることを目的として研究を行った。

還流血採取法並びに CEA と CA 測定法としては、結腸では腫瘍占居部位より還流する主幹静脈、直腸では上直腸静脈に開腹後直ちに静脈カテーテルの先端を腫瘍側に向けて挿入固定して、静脈カテーテル挿入直後 (開腹時) と病巣切除直前 (切除時) の 2 回還流血を採取した。CEA は Dinabot RIA kit で、CA は Centcor RIA kit で測定した。尚 CEA と CA 実測値 (Mean $\pm$ SE, 以下略) の差は t 検定で、陽性率の差の検定は Yates の補正項を伴う χ^2 検定または Fisher の直接確率計算法にて統計学的処理を行った。

また、大腸癌の臨床病理学的所見はすべて大腸癌取扱規約並びに組織所見は規約に従って判定されたが、脈管侵襲に関しては Lui らの基準に従って判定した。

さらに、各症例について免疫組織化学的検索法を行い、他の成績と対比した。その結果次の様な成績を得た。すなわち、

- (1) CEA の陽性率は還流血では63.9%，末梢血では31.5%であり、還流血中 CEA 末梢血よりも実測値・陽性率ともに有意に高い値を示した。CA の実測値は末梢血29.5%，還流血29.5%であり、CA では還流血と末梢血の実測値・陽性率の間に差を認めなかった。
- (2) 免疫組織化学的染色では、CEA 全例に主病巣や静脈内浸潤癌細胞などの全ての癌細胞にびまん性に存在していることが確認された。CA は62.7%にその局在が確認されたが、癌病巣における分布は散在性で、静脈内に浸潤した癌細胞には CA はほとんど認められなかった。
- (3) 臨床病理学的所見との関連では、CEA は静脈侵襲程度と侵襲位置との間に、CA はリンパ節侵襲とリンパ節転移程度との間に最も深い関連性が認められ、壁深達度や Dukes 並びに stage 分類などの他の血中上昇関連因子はこれらの因子と密接に関連することによって二次的に CEA・CA の血中上昇に関与しているものと推定された。
- (4) 還流血中 CEA は V₀ では術中変動はほとんど認められなかったが、静脈侵襲程度と侵襲位置が深くなるに従って切除時の実測値と陽性率は開腹時よりも高値を示した。CA は開腹時と切除時の間に差は認められなかった。
- (5) 肝転移では52.6%の症例が末梢血 CEA は陰性であったが、還流血では 1 例を除き94.7%の症例が陽性で、還流血の陽性率は末梢血よりも有意に高く還流血の実測値は末梢血より高値を示す傾向があった。CA は肝転移の80.0%の症例が陽性で、末梢血と還流血の間に差は認められず、実測値も近似していた。

以上の成績より、CEA は主として還流静脈を介して門脈経路で、CA は経リンパ行性の胸管経路で末梢血中に移行していると考えられる。この末梢血中移行機序並びに CEA と CA 局在癌におけるこれら腫瘍関連抗原の血中上昇関連因子の検討成績から、血中特に還流血中 CEA と末梢血中 C A 定量は大腸癌の進展状態の差の推定以外、肝やリンパ節などの異なった臓器の再発危険例の予測に応用できる可能性があると結論した。

本研究は大腸癌の腫瘍関連抗原について、その血中移行機序を研究したものであるが、従来行われなかった還流血採取によって血中移行機序について得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。