原 著

胃癌における術前 CEA, CA19-9値と手術予後についての検討

鳥取県立中央病院外科

谷 口 哲 也 澤 田 隆 清 水 哲
河 村 良 寛 岸 清 志

当科における最近 7 年間の胃癌手術症例 552 例を対象に術前血清 CEA, CA19-9 値と予後との関係を検討した。

全体としての術前 CEA 陽性率は 18.5%, CA19-9 陽性率は 19.5% で, stage の進行とともに陽性率は上昇した。全症例を対象とすると CEA および CA19-9 陽性例は陰性例に比べ有意に予後不良で, 特に CEA 10ng/ml 以上および CA19-9 50U/ml 以上の予後は不良であった。

これらを stage 別にみると, 進行した stage III, IV では予後に差がみられなかったのに対し, CEA に関しては stage I, II で, CA19-9 に関しては stage II においてそれぞれの陽性例の予後は陰性例に比べ有意に不良であった。

これら stage I, II についてリンパ管侵襲 (ly), 静脈侵襲 (v) との関連をみると, stage I では CEA, CA19-9 ともに陽性例で ly 陽性率が有意に高く, CA19-9 陽性例では v 陽性率が高かった。一方 stage II では関連がみられなかった。

以上より進行度の低い胃癌に関しては術前 CEA, CA19-9 の値は有用な予後因子になると考えられた。

索引用語: 胃癌, 術前 CEA 値, 術前 CA19-9 値, 胃癌手術予後

緒 言

CEA, CA19-9 は消化器悪性腫瘍の代表的腫瘍マーカーであり, 胃癌においてもその診断, 再発の予知等に広く臨床応用されている^{1)~4)}。一方, 胃癌の悪性度に関しては予後との関連から病理組織学的にあるいは最近では分子生物学的に検討が進められているが, 今回われわれは胃癌患者の術前 CEA, CA19-9 値と手術予後との関係について検討したので報告する。

対象と方法

1988 年 1 月から 1994 年 12 月までの 7 年間に当科で手術が施行された胃癌 552 例を対象に, 術前 CEA, CA19-9 を測定し, stage 別に術後の予後との関連につき検討した。また, 一部の症例については静脈侵襲 (v), リンパ管侵襲 (ly), 深達度など, 病理組織学的事項との関連についても検討を行った。なお stage 分類および病理組織学的事項については胃癌取扱規約第 11 版⁵⁾に基づいて行った。生存率算出は Kaplan-Meier 法を

用い, その有意差検定には一般化 Wilcoxon 法を用いた。統計学的有意差検定は χ^2 検定を用いた。

CEA の cut off 値は 5.0ng/ml, CA19-9 の cut off 値は 50U/ml であった。

結 果

1. 術前 CEA, CA19-9 の stage 別陽性率

胃癌 552 例中, CEA は 513 例, CA19-9 は 505 例に測定された。術前 CEA 陽性率は stage I 14.8%, II 8.9%, III 15.7%, IV 35.5% であった。一方, 術前 CA19-9 陽性率は stage I 7.7%, II 16.1%, III 22.0%, IV 49.5% で, 両者とも stage の進行とともに高くなり, 特に

表 1 術前 CEA, CA19-9 の stage 別陽性率

stage	CEA 陽性率	CA19-9 陽性率
I	14.8%	7.7%
II	8.9%	16.1%
III	15.7%	22.0%
IV	35.5%	49.5%
合計	18.5%	19.5%

1997 年 2 月 6 日受付 1997 年 5 月 21 日採用

図1 術前 CEA, CA19-9陽性群と陰性群と生存曲線の比較

図2 術前 CEA, CA19-9値と生存曲線

stage IV の陽性率が高い傾向にあった。なお全症例における陽性率は CEA 18.5%, CA19-9 19.5%とそれほど高くなかった (表 1)。

2. 術前 CEA, CA19-9陽性群と陰性群との生存曲線の比較

全症例を対象に術前腫瘍マーカー陽性群と陰性群の術後生存曲線を比較すると、CEA, CA19-9ともに陽性群の予後は陰性群に比べ有意に不良であった (図 1)。

3. 術前 CEA, CA19-9値と生存曲線の比較

次に CEA の値を 5.0ng/ml 未満, 5.0~10ng/ml, 10ng/ml 以上の 3 群に分け, また, CA19-9は 50U/ml 未満, 50~100U/ml, 100U/ml 以上の 3 群に分け, 各々における術後生存曲線を比較すると, CEA については 10ng/ml 以上の群は他の 2 群と比べ有意に予後不良であり, 5 年生存例はみられなかった。一方, CA19-9

については, 50U/ml 未満の群に比べ, 他の 2 群は有意に予後不良であった (図 2)。

4. stage 別にみた術前 CEA 陽性群と陰性群の生存曲線の比較

stage 別に術前 CEA 陽性群と陰性群の生存曲線を比較してみると stage III, IV では両群に差が認められなかったが, stage I, II では術前 CEA 陽性群の予後が有意に不良であった。また stage IV の陽性例では 3 年生存はわずか 1 例のみであった (図 3)。

5. 他病死症例を除いた stage I, II の術前 CEA 陽性群と陰性群の生存曲線の比較

術後の生存曲線に有意差のみられた stage I および II に関して, 癌と直接関わりのない他病死症例を除いて CEA 陽性群と陰性群の生存曲線を比較してみたが, CEA 陽性群の予後は陰性群に比べ有意に不良で

図3 術前 CEA 値からみた stage 別生存曲線

図4 他病死症例を除いた stage I, II の CEA 陽性群と陰性群の生存曲線の比較

あった (図4)。

6. stage 別にみた術前 CA19-9 陽性群と陰性群の生存曲線の比較

stage 別に術前 CA19-9 陽性群と陰性群の生存曲線を比較してみると stage I, III, IV では両群に差が認められなかったが, stage II では術前 CA19-9 陽性群の予後が有意に不良であった (図5)。

7. 他病死症例を除いた stage I, II の術前 CA19-9 陽性群と陰性群の生存曲線の比較

CEA と同様に stage I および II に関して他病死例

を除き, CA19-9 陽性群と陰性群の生存曲線を比較してみたが, stage II の CA19-9 陽性群の予後は陰性群に比べ有意に不良であった (図6)。

8. 他病死症例を除いた stage I, II 症例の病理組織学的因子

他病死症例を除いた stage I, II 症例について CEA, CA19-9 の陽性, 陰性と ly , v , 深達度との関係についてみると, stage I に関しては ly および v の陽性率が CEA, CA19-9 陽性群で有意に高かったが, stage II に関しては両者間に差はみられなかった。一方深達

図5 術前 CA19-9値からみた stage 別生存曲線

図6 他病死症例を除いた stage I, II の CA19-9陽性群と陰性群の生存曲線の比較

表2 他病死を除いた stage I, II 症例の背景因子

		ly 陽性率	P 値	v 陽性率	P 値	pm, ss の割合	P 値
stage I	CEA (+) (n=34)	50.0%	p<0.05	38.2%	N.S.	26.5%	N.S.
	CEA (-) (n=225)	30.4%		24.5%		14.3%	
	CA19-9 (+) (n=19)	57.9%	p<0.05	47.4%	p<0.01	21.1%	N.S.
	CA19-9 (-) (n=236)	31.5%		20.9%		16.5%	
stage II	CEA (+) (n=5)	100.0%	N.S.	100.0%	N.S.	100.0%	N.S.
	CEA (-) (n=46)	97.9%		93.6%		80.9%	
	CA19-9 (+) (n=7)	100.0%	N.S.	100.0%	N.S.	100.0%	N.S.
	CA19-9 (-) (n=44)	97.8%		93.3%		80.0%	

度については両者間に有意差はみられなかった (表 2)。

考 察

CEA は 1965 年 Gold と Freedman⁶⁾ によりヒト結腸癌組織より抽出された糖蛋白であり, CA19-9 は 1979 年 Koprowski ら⁷⁾ によって細胞融合技術を用いて作成されたモノクローナル抗体 (1116NS19-9) により認識される糖鎖抗原である。これらは腫瘍マーカーとして, 大腸癌, 膵癌等の消化器癌患者の臨床に広く用いられ, 胃癌においても癌の存在診断, 進行度の判定, 手術やその他の補助療法の効果判定, 予後の予測, 再発や転移の診断に応用されている¹⁾⁻⁴⁾。

今回, われわれが検討した胃癌患者の術前 CEA 陽性率は 18.5%, CA19-9 陽性率は 19.5% であったが, 一般に胃癌患者の CEA 陽性率は 17.6~22.2%⁴⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾, CA19-9 は 19.5~37.6%⁴⁾⁶⁾¹¹⁾ と報告されており, sensitivity はあまり高くない。

術前 CEA, CA19-9 値と予後に関しては, 全症例を対象にするとこれら腫瘍マーカー陽性例の予後は陰性例と比して有意に不良であった。さらに腫瘍マーカー値を 3 段階に細分化し, 生存曲線を比較してみると CEA $\geq 10\text{ng/ml}$, および CA19-9 $\geq 50\text{U/ml}$ の高値群の予後が有意に不良であった。Nakane ら¹²⁾ は術前 CEA 値を 5 段階に分け生存曲線を比較した結果, $<10\text{ng/ml}$ と $\geq 10\text{ng/ml}$ の間に有意な予後の差を認め, CEA 10ng/ml を clitical point であると強調している。同様に三輪ら¹³⁾ も CEA $\geq 10\text{ng/ml}$ を clitical value と報告しているが, 今回のわれわれの検討でも CEA に関しては 10ng/ml 以上が予後不良の大きな指標であり, さらに CA19-9 に関しては 50U/ml 以上, 特に 100U/ml 以上で予後不良の予測が可能である。

次に stage 別に腫瘍マーカー陽性群と陰性群について, その予後を比較してみたが, stage の進行した stage III, IV では予後に有意差を認めなかった。Nakane ら⁷⁾ も stage I, II, III では CEA $<5.0\text{ng/ml}$ と $\geq 10\text{ng/ml}$ の間に有意な予後の差を認めたが, stage IV では有意差を認めなかったと報告しており, 高度進行例の予後は術前 CEA, CA19-9 値の高低にかかわらず不良である。このことは stage の進んだ状態では, 深達度, リンパ節転移, 肝転移, 腹膜播種などの因子が予後を大きく規定し, 術前腫瘍マーカー値の予後因子としての意義は少ないと考えられる。

一方, stage I, II では術前腫瘍マーカー陽性群と陰性群との間に予後に有意差がみられた。腫瘍マーカー

が予後因子のひとつとなるかどうかを検証するのが本論文の目的であるため, これら stage I, II 症例について癌と無関係な他病死症例を除外して検討してみたところ, stage I の CEA 陽性群は陰性群と比べ ly 陽性率が有意に高く, 有意に予後不良であった。一方 stage I の CA19-9 陽性群は予後に有意差はみられなかったものの, ly 陽性率, v 陽性率が有意に高かった。したがって stage I 症例においては腫瘍マーカーは胃癌の生物学的悪性を反映し, 特に CEA は予後因子となりうると考えられる。

stage II 症例においては腫瘍マーカー陽性, 陰性と ly , v との間に有意の差は認められなかったが, CEA, CA19-9 ともに陽性群は予後不良であり, それが何を反映しているのかは明らかではないが, 少なくとも予後を予測する上で重要な因子と考えられる。

stage I で治癒切除がなされた症例でも稀に術後再発することが報告されているが,¹⁵⁾⁻¹⁷⁾ われわれの検討結果と同様, 坂本ら¹⁸⁾ も stage I, II で術前 CEA 高値群は再発の危険が高いと報告している。

近年では m 癌および sm 癌に対し, 患者の QOL を考慮した内視鏡的粘膜切除術, 胃部分切除術, 腹腔鏡下胃切除術などの縮小手術が試行され, 検討が重ねられている。縮小手術の適応に慎重でなければならないが, その際術前 CEA, CA19-9 値は大きな判断材料になると思われる。

結 語

胃癌における術前 CEA, CA19-9 値が予後に与える影響について検討した結果, stage I, II に関しては術前 CEA, CA19-9 陽性例の予後は陰性例に比して不良であり, 嚴重な経過観察が必要である。

尚, 本論文の要旨は平成 7 年 9 月 29 日第 70 回中国四国外科学会総会 (岡山) にて発表した。

文 献

- 1) 浜田吉則, 駒田尚直, 今林信康他: 胃癌患者における carbohydrate antigen 19-9 の臨床的意義. 日消外会誌 19: 909-913, 1986
- 2) Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, et al: Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. II. Stomach cancer. Br J Cancer 45: 718-727, 1982
- 3) 国枝克行, 蔭山 徹, 辻 恭嗣他: 胃癌術前血清 CEA 値および組織 CEA 局在様式と予後との関連について. 日胸外会誌 29: 677-683, 1996
- 4) 浜副隆一, 古賀成昌, 前田迪郎他: 胃癌患者血清中の tissue polypeptide antigen と carbohydrate

- antigen 19-9の臨床的評価. 日消外会誌 20: 29—33, 1987
- 5) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改定第11版, 金原出版, 東京, 1985, p1—64
 - 6) Gold P, Freedmann SO: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. J Exp Med 122: 467—481, 1965
 - 7) Koprowski M, Steplewski Z, Mitchell K: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somat Cell Genet 5: 957—972, 1979
 - 8) 蔭山 徹: 胃癌術前血清 CEA 値と組織 CEA 局在様式から見た予後と, CEA 陽性癌細胞の核 DNA 量からみた生物学的悪性度に関する検討. 岐阜大医紀 39: 598—631, 1991
 - 9) 西田哲朗, 有馬純孝, 二見喜太郎他: 胃癌と腫瘍マーカー, その臨床病理学的意義. 福岡大医紀 18: 401—407, 1991
 - 10) Yerl HK, Jaffer AA, David MO, et al: Value of carcinoembryonic antigen levels in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus and stomach. Cancer 75: 451—456, 1995
 - 11) 西田康一, 山本健男, 吉岡敬治他: 胃癌における血清 CA19-9測定の意義. 癌と化療 1: 101—108, 1986
 - 12) Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al: Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. Cancer 73: 2703—2708, 1994
 - 13) 三輪晃一, 宮崎逸夫, 松木伸一他: 胃癌患者の術前 CEA 測定の意義. 日消外会誌 14: 1563—1570, 1981
 - 14) Neville AM, Laurence DJR: Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen(CEA): The present position and proposals for future investigation. Int J Cancer 10: 1—18, 1974
 - 15) 小林 理, 岡田賢三, 西蓮寺意勲他: 早期胃癌切除後再発死亡例の検討. 外科 52: 911—915, 1990
 - 16) 手塚秀夫, 鈴木博孝, 喜多村陽一: 早期胃癌再発死亡症例の検討. 日消外会誌 23: 2202—2208, 1990
 - 17) 黒田吉隆, 堀川直樹, 高田 理他: 早期胃癌における臨床病理ならびに経過の解析からみた再発例の検討. 日消外会誌 28: 1653—1659, 1995
 - 18) 坂本純一, 中里博昭, 峠 哲哉他: 胃癌の診断, ステージング, および予後に関する術前 CEA 値とその follow up の意義. 日癌治療会誌 25: 1095—1104, 1990

THE CORRELATION BETWEEN PREOPERATIVE SERUM CEA AND CA19-9 LEVELS AND POSTOPERATIVE PROGNOSIS OF GASTRIC CANCER

Tetsuya TANIGUCHI, Takashi SAWATA, Tetsu SHIMIZU,
Yoshihiro KAWAMURA and Kiyoshi KISHI

Department of Surgery, Tottori Prefectural Central Hospital

The correlation between preoperative serum CEA and CA19-9 levels and postoperative survival was examined in 552 patients undergoing gastrectomy for gastric cancer in our department in a recent 7-year period.

As a whole the serum CEA positive-rate was 18.5% and the serum CA19-9 positive-rate was 19.5%. The higher the clinical stage, the higher the positive-rate of each tumor marker elevated. The prognosis of CEA positive group and of CA19-9 positive group were significantly poorer than each negative group, especially when the serum CEA level was above 10 ng/ml and when the serum CA19-9 level was above 50 U/ml.

Divided into each stage, there was no significant difference in prognosis between CEA, CA19-9 positive group and negative group in stage III and IV. On the other hand in stage I and II, the prognosis of CEA positive group was significantly poorer than that of negative group and so was the prognosis of CA19-9 positive group in stage II.

Concerned to lymphatic invasion (ly) and venous invasion (v) in stage I, the ly-positive rates in CEA positive group and CA19-9 positive group were significantly higher than those of negative groups and so was the v-positive rate of CA19-9 positive group. But there was no significant relation in stage II.

We think that preoperative CEA and CA19-9 levels might be useful prognostic factors of gastric cancer in a low-grade stage.