

直腸癌の診断および再発に対する CEA の意義

横浜市立大学第2外科

大橋 昭 西山 潔 大見 良裕
金子 等 小林 俊介 辻仲 康伸
犬尾 武彦 土屋 周二

DETERMINATION OF CEA IN THE DIAGNOSIS OF RECTAL CANCER AND THE RECURRENCE

Akira OHASHI, Kiyoshi NISHIYAMA, Yoshihiro OMI, Hitoshi KANEKO,
Shunsuke KOBAYASHI, Yasunobu TSUJINAKA, Takehiko INUO
and Shuji TSUCHIYA

Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

血中 CEA 値 (z-gel 法) 5.0ng/ml 以上を陽性とした場合、直腸癌再発例の陽性率は、88.0% (22/25) と著しく高い。

局所および肝シンチグラム等の臨床的再発発見より、CEA 陽性化が先行する場合がしばしば認められる。

直腸癌治療手術後、CEA が高値となったときには、臨床的に再発が確認されなくても、化学療法、再手術などの積極的な治療を行うことがすすめられる。

索引用語 : Carcinoembryonic antigen (CEA) 直腸癌再発

はじめに

1965年 Gold¹⁾ らは、大腸癌の過塩素酸抽出物中に癌特異抗原があると報告した。後にこの物質が胎児の腸管組織中にも比較的多く存在することが判明し、癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen), 略して CEA と名付けられるに至った。CEA は、最初、大腸癌に特異的な抗原として注目されてきたが、現在では、正常人の血中にも微量ではあるが存在することが明らかにされ、各種良性疾患でも高値を示す²⁾⁴⁾ ことがあり、その特異性は否定された。

一方、このような CEA という物質が生物化学的のどのような意義をもつものか、本邦でも、平井⁵⁾、神前⁷⁾ らにより研究されているが、現在のところ、まだその実体は不明である。

しかしながら、諸家の報告⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ にあるように、CEA は、その量的な差により、癌の補助診断、

治療の有効性の判定、および癌患者の予後判定などに有力な指標として臨床的に重用されている。

今回、われわれは、大腸癌の各病態における血漿 CEA を測定し、特に直腸癌の再発と、CEA 値の変動について検討を加え、臨床的に応用しうるいくつかの知見をえたので報告したい。

対 象

昭和51年10月より昭和53年5月までに横浜市大第2外科で血漿 CEA を測定した結腸直腸癌症例104例である。内訳は、術前 CEA 値を測定したものが、85例 (Dukes A 8例, Dukes B 36例, Dukes C 41例) で、そのうち経時的に測定しえたものは76例 (治療手術例67例, 非治療手術例9例) である。CEA を測定した直腸癌再発例は25例であり、そのうち手術前にも測定しえたものは6例である。

測定方法

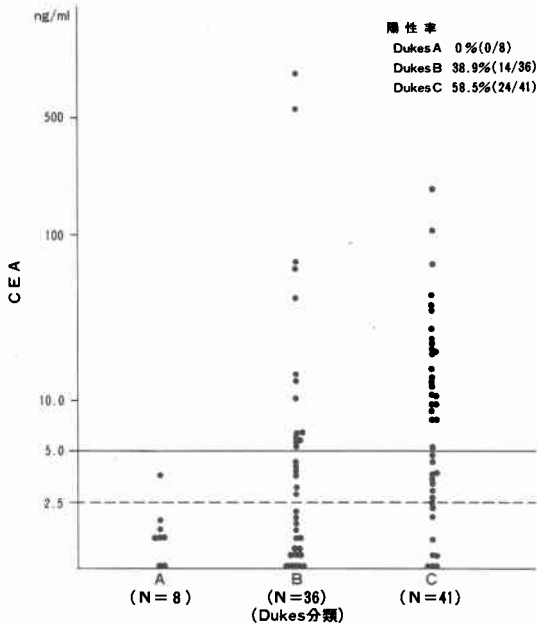
血漿 CEA 測定は, Hansen¹⁶⁾ の zirconyl gel 法を実用化した Roche 社の CEA キットを用い, 血漿 CEA 値が20.0ng/ml 以上の高値を示したものは, 直接法で測定した. 測定方法の原理については, Hansen ら¹⁶⁾の報告があるので省略する.

CEA 値については, 昭和51年10月の CEA ロシユ共同研究会¹⁷⁾で5.0ng/ml 以下を正常域とし, 5~10.0ng/ml では, 癌腫が濃厚, 20.0ng/ml 以上では, 転移を伴った進行癌と診断しようと結論された. これにしたがい, 5.0ng/ml 以上を陽性とした.

結果

1) 手術前の CEA 値と Dukes 分類との関係 (図1)
85例全体では, 44.7% (38/85) の陽性率であった. このうち Dukes A では0% (0/8), Dukes B では, 38.9% (14/36), Dukes C では, 58.5% (24/41) の陽性率であった.

図1 術前血漿値 (結腸・直腸癌患者85例)



2) 治療手術と CEA との関係 (図2)

治療手術を施行した症例のうち, CEA を経時的に追跡しえたものは67例である. そのうち 術前陽性は27例 (40.3%) であり, 術後も, 8例は, 陽性のままであった. しかし, 治療手術を施行した症例は, おおよそ, 術後約1カ月から3カ月の後に, CEA 値が減少していく傾向が認められた. また, 手術的所見では, 治療手術で

あったにもかかわらず, 術後も, CEA 値が陽性のままであった8例と, いったん陰性化した, 後に陽性になった4例, 計12例の経過を追って観察したところ, 12例中9例に, 肝シンチグラム, 局所の腫瘍触知等の臨床的検索上, 再発が認められた. 再発例についての詳細な検討

図2 血漿 CEA 値の推移 (治療手術例67例)

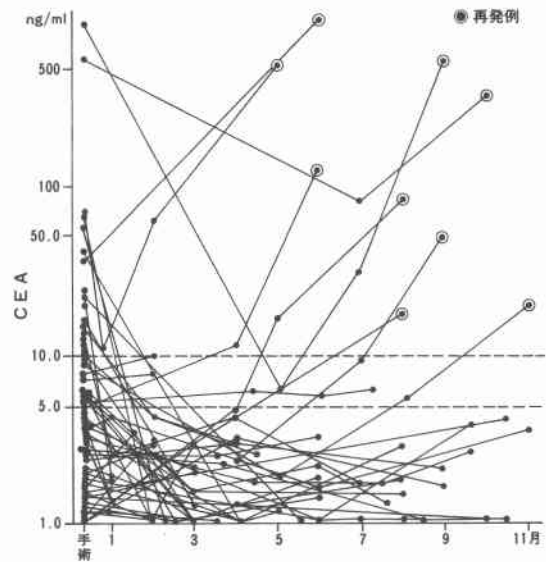
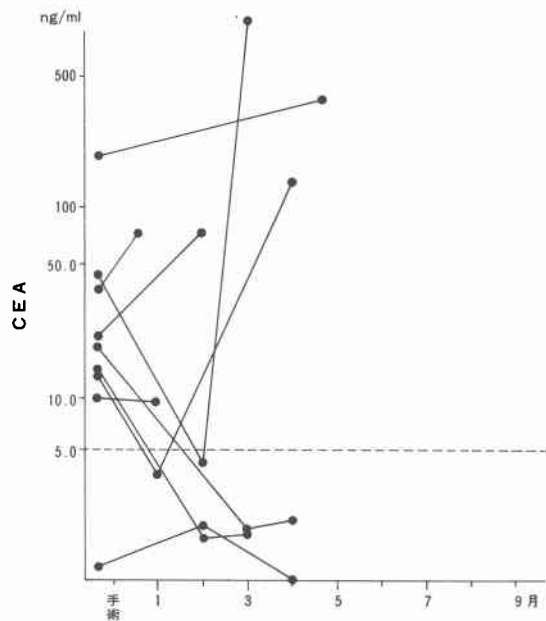


図3 血漿 CEA 値の推移 (非治療手術例)



については、後述するが、この結果、術後、CEA を頻回に測定し、その変動を経時的に観察することにより、再発を早く発見することができるかと推測された。

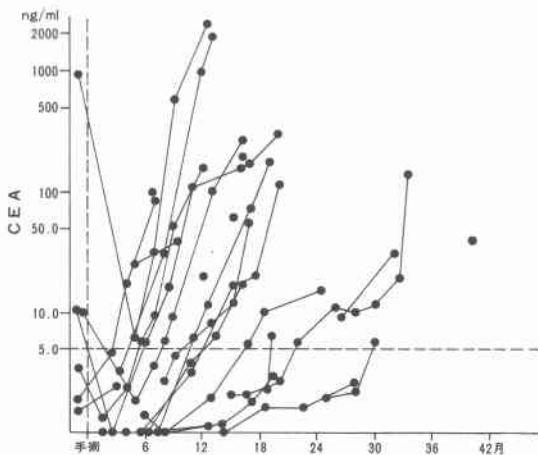
3) 非治癒手術と CEA 値との関係 (図3)

経時的に CEA を追跡しえた76例中、非治癒手術に終わったものは、9例である。9例中8例 (88.9%) は、術前 CEA 値が5.0ng/ml 以上であり、非治癒手術に終わったものは、術前の陽性者が著しく多かった。その経過をみると、陽性者の8例中2例は、術後3~4カ月後でも陰性のままであるが、4例は陽性のままであり、2例は、いったん陰性化した、術後3カ月後に陽性化した。

4) 直腸癌再発と CEA 値との関係 (図4)

治癒手術後に再発の 確認された25例について、CEA の変動 およびその 陽性率を 調べた。25例中22例 (88.0%) に、術後のある時期に CEA が陽性であるのが認められる。

図4 直腸癌再発と血漿 CEA 値との関係 (25)
.....全例再発確認例 陽性率88.0% (22/25)

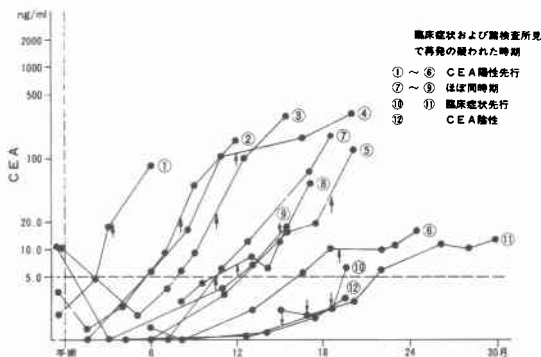


25例中7例は、再発後、1~2回しか測定できなかった症例であり、その前後の CEA 値の変動は不明である。しかし、15例では、術後いったんは、ほぼ陰性であった CEA が、ある時期に陽性化してくるのが認められる。再発が確認されても陰性のままだったのは、3例にすぎなかった。なお、これら25症例は、すべて再開腹術、生検、剖検等により病理組織学的に再発を確認するか、胸部X線検査で肺転移が確認されたものである。

5) 再発の臨床症状と CEA 値との関係 (図5)

再発が確認された症例のうち、経時的に5回以上 CEA

図5 再発臨床症状と血漿 CEA 値との関係 (12例)



値を測定した12症例について、局所の腫瘍触知、肝シンチグラム上の欠損像の存在、持続する腰部痛、会陰部痛等、臨床的に再発が疑われる症状が出現した時点と CEA 上昇との時期的関係について検討した (図5)。12例中6例に、臨床的に再発の疑われた時期に先行し、CEA 値が5.0ng/ml 以上の陽性化を示した。臨床所見と CEA 陽性化がほぼ同時期と思われるものは、3例であった。しかし残りの3例中2例は臨床的所見が先行し、1例は CEA 値が陰性のままだった。

この結果、しばしば、臨床的な再発発見より、CEA 陽性化が先行することがわかり、CEA 頻回測定が、再発癌の早期発見にきわめて有用であることがわかった。

考 察

現在、CEA は、生物化学的にその本体が充分には解明されておらず、生体内における意義はまだ不明である。

各種疾患と CEA との関係について、von Kleist¹⁸⁾ らの統計を参考に、神前ら¹⁹⁾ が各国の成績をまとめたものがある (表1)。日本のものは、ダイナボット・キットを用いて測定した成績である。Dukes 分類と CEA 陽性率に関し、測定法が異なるため、いちがいに比較はできないが、ほぼ同様な結果をわれわれもえた。なお、われわれの陽性率が米国のロシュ・キットによる値より低いのは、米国におけるロシュ・キットの基準値が2.5ng/ml であるためであろう。しかし、いずれにしても、その陽性率は癌の進行度にしたがい増加していく傾向が認められた。また、CEA は、表一1の本邦集計および図一1のわれわれの結果から、現在、早期の癌の発見には有用性は認められなかった。

つぎに本報告の成績で、治癒手術後の直腸癌再発症例で、CEA の陽性率が88.0% (22/25) と高いことが注目

表1 各国における血中 CEA による陽性率

clinical status	incidence (%)				
	Japan	England	Italy	United states	others
healthy					
non-smokers				3	
smokers				19	
malignant GIT disease of					
colorectum			90	83	
Dukes A	66	89		45	
Dukes B	0	44		54	
Dukes C	43	76		71	
Dukes D	55	60		89	
stomach	78	46		61	
pancreas	42	90		92	
esophagus	61				
23					
non-GIT malignancies					
lung(bronchus)	54	70	4		68
breast	24	46		47	
bladder		49			42
beneign disease					
colorectal polyps		18	1		15
multiple polyposis					20
ulcerative colitis		29		32	
diverticulitis		16		12	
chronic pulmonary disease		45		57	
cirrhosis	29	80		45	
hepatitis	26				

神前らより引用¹⁴⁾

される。これは、初発の症例の陽性率44.7% (38/85) に比して著しく高く、再発症例と初発症例との陽性率の間には統計学的に有意の差(p<0.01)を認めた。このように、再発症例での陽性率が高い理由のひとつとして、術前陰性だったものが、再発時に陽性になる例があるからである(図5)。

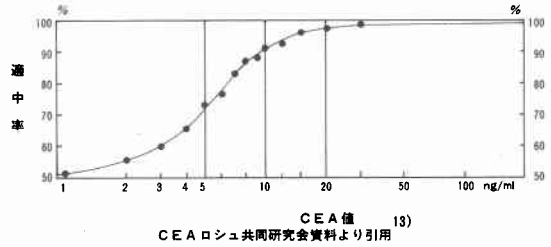
CEA の血中レベル上昇について、平井⁶⁾は、癌細胞が、大量の CEA を合成するためというよりも、癌発生部位では、血管機構の変化などにより、CEA の外分泌が妨害され、管腔内に外分泌される CEA が血中に漏出するためであると考えたいと述べている。

われわれの結果からも、このように考えることができる。すなわち、再発時には、癌はしばしば一塊となり、本来の管腔が存在しない場合が多く、CEA が血中へ流出しやすくなるのではないかと思われる。

第2の理由としては、次のようなことが考えられる。初発症例に比し、再発症例は、癌組織が、かなり増大、蔓延しないと確認しえないことが多いからである。直腸癌の再発は、局所再発でも肝転移再発でも、局所の腫瘍触知、肝シンチグラム上の欠損像の存在等の所見があった場合には、はじめて臨床的に確認される。したがってその時点では、かなり進行した状態の癌を観察している場合が多い。再発症例の陽性率(88.0%)が非治療手術に終わった症例の術前陽性率88.9%(8/9)とほぼ一致しているのは、興味深い。

そこで、CEA 値を測定し、その変動を詳細に観察することにより、症状のない再発患者を、比較的早期に発見できる場合があるのではないかと考えられる。われわれの再発例では図-5に示すように、12例中6例(50%)の CEA 陽性化が、臨床的に再発が疑われる時期よ

図6 CEA 値による癌腫の診断適中率



り先行し、また3例では、それがほぼ同時期であった。このことについては、Holyoke²⁰⁾も同様の報告をしている。

CEA ロシユ共同研究会資料¹⁷⁾によれば、CEA 値による癌腫の診断的中率は、5.0ng/ml では約70%、10.0ng/ml では、約90%であるという(図6)。われわれの治療手術後症例の CEA 値(図2)をみると、術後、再発の確認された症例は、9例で、全例 CEA 値がある時期に10.0ng/ml 以上の値になっていた。

以上の結果より、直腸癌根治手術後、CEA を経時的に測定し、その変動を詳細に観察すれば、再発を疑わせる他の所見がなくても、これまでより、かなり早く再発を発見できるものと思われる。ただし、CEA 陽性を示すことがある他の疾患を除外しなければならない。Minton ら²¹⁾は、他に所見がなく、CEA 値上昇だけで、22例の結腸癌患者の再手術を施行し、19例に再発を確認した。またこのうち6例はまだ根治的に切除可能だったという。したがって、治療手術が行われても、手術後、ある時期に CEA が高値を示した場合、再発の確認のため、各種臨床的検索をすすめるのは勿論であるが、再発が発見できなくても、化学療法、場合によっては、second look operation などの積極的な対策が必要であろう。

まとめ

1. CEA 値(z-gel 法) 5.0ng/ml 以上を陽性とした場合、その陽性率は、結腸癌の進行度に従い高くなる。
2. 早期結腸直腸癌の発見には、CEA 値の有用性は認められなかった。
3. 初発症例の CEA 陽性率(44.7%)に比し、直腸癌再発例の陽性率(88.0%)は著しく高い。
4. 直腸癌再発例では、CEA 陽性化が、臨床的な再発発見より先行する場合がしばしば認められる。
5. 治療手術後、CEA 値が10.0ng/ml 以上になったものは、ほぼ全例に早晚再発がおこる。

6. 術後、臨床的に再発が確認されないことがあっても、CEA が高値を示した場合、化学療法、時には second look operation などが積極的な対策がすすめられる。

文 献

- 1) Gold, P., et al.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, **121**: 439—471, 1965.
- 2) Gold, P., et al.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.*, **122**: 467—481, 1965.
- 3) Moore, T.L., et al.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in inflammatory bowel disease. *JAMA.*, **222**: 944—947, 1972.
- 4) Gardner, R.C., et al.: Serial carcinoembryonic antigen (CEA) blood levels in patients with ulcerative colitis. *Am. J. Dig. Dis.*, **23**: 129—133, 1978.
- 5) Hirai, H.: A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan. *Cancer Res.*, **37**: 2267—2274, 1977.
- 6) 平井秀松 : CEA について. 癌と化学療法, **5** : 316—322, 1978.
- 7) 神前五郎 ほか : CEA の不均一性とその生物学的意義. 癌と化学療法, **5** : 323—334, 1978.
- 8) A joint national cancer institute of Canada/American cancer society investigation: A collaborative study of a test for carcinoembryonic antigen (CEA) in the sera of patients with carcinoma of colon and rectum. *Can. Med. Assoc. J.*, **107**: 25—33, 1972.
- 9) Laurence, D.J.R., et al.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. *Br. Med. J.*, **3**: 605—609, 1972.
- 10) Dhar, P., et al.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer: Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA.*, **221**: 31—35, 1972.
- 11) Costanza, M.E., et al.: Carcinoembryonic antigen: Report of screening study. *Cancer*, **33**: 583—590, 1973.
- 12) Skarin, A.T., et al.: Carcinoembryonic antigen: Clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Cancer*, **33**: 1239—1245, 1974.
- 13) Vider, M., et al.: Carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring in the management of radiotherapeutic patients. *Oncology*, **30**: 257—272, 1974.
- 14) Lo Gerfo, P., et al.: Current status of carcinoembryonic antigen. *Prog. Clin. Cancer*, **6**: 65—71, 1975.
- 15) 近藤達平 ほか : 大腸癌と CEA. 癌と化学療法, **4** : 931—938, 1977.
- 16) Hansen, H.J., et al.: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gel. *Clin. Res.*, **19**: 143, 1971.
- 17) CEA ロシユ 共同研究会 : CEA 調査結果 (資料), 1976.
- 18) von Kleist, et al.: The carcinoembryonic antigen (CEA) and other carcino-fetal antigens in gastrointestinal cancers and benign diseases. *Progr. Gastroenterol.*, **3**: 595—615, 1977.
- 19) 神前五郎 : CEA…その基礎と臨床. 医学のあゆみ, **106** : 242—250, 1978.
- 20) Holyoke, D., et al.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann. Surg.*, **176**: 559—564, 1972.
- 21) Minton, J.P., et al.: The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **147**: 208—210, 1978.