

慢性膵炎および膵癌患者における血中 CEA 値の変化率 —治療効果との相関について—

大阪府立成人病センター外科, 内科*

石川 治 松井 征雄 大東 弘明
佐々木 洋 今岡 真義 岩永 剛
竜田 正晴* 森井 健* 北村 次男*

CHANGING RATE OF PLASMA CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) LEVELS IN PANCREATIC CANCER AND CHRONIC PANCREATITIS —THE RALATIONSHIPS BETWEEN CHANGING RATE AND RESPONSE TO THERAPY—

Osamu ISHIKAWA, Yukio MATSUI, Hiroaki OOHIGASHI

Yo SASAKI, Shingi IMAOKA, Takeshi IWANAGA

Masaharu TATSUTA*, Takeshi MORII* and Tsuguo KITAMURA*

The Center for Adult Diseases, Osaka Departments of Surgery and Internal Medicine*

慢性膵炎および膵癌患者で血中 CEA 値を連続測定し、その経時的変化を1ヵ月当りの変化率として表わし、その間における治療内容や効果との相関を検討した。まず慢性膵炎例では平均変化率は-3%/月であったが、膵癌例では無治療の場合高値を示し、特に癌の進行度とはよく相関した。膵癌切除例では術後 CEA 値は減少したが、特に-50%/月以下の変化率を示したものの予後は比較的良好であった。切除不能膵癌では化学療法を施行して、変化率が-20%/月以下の場合には制癌効果が認められたが、逆に+50%/月以上の場合には効果は全く認められなかった。以上より膵癌患者を follow up していく上で、CEA 変化率は治療効果を示す良い指標となるものと考えられた。

索引用語：膵癌, 慢性膵炎, Carcinoembryonic antigen (CEA)

はじめに

1965年 Gold¹⁾らによって見出された癌胎児性抗原 Carcinoembryonic antigen (CEA) は、現在では大腸癌のみならず他の消化器癌、乳癌や肺癌でも高い陽性率を示す^{2)~5)}ことは周知のごとくである。しかし膵癌においては、CEA 陽性例の大部分が根治性に乏しい進行膵癌例であり^{6)~8)}、早期発見のためのスクリーニング検査としては満足のできるものではない。

ところで近年、主として大腸癌において、血中 CEA 値の経時的測定が根治手術後の再発を早期に発見するために有用であり、またそれに対する治療効果や予後を知るための良い指標となる^{9)~12)}ことが明らかにされている。われわれは膵癌においても同様に、血中 CEA 値の変化と治療効果との間に何らかの相関々係

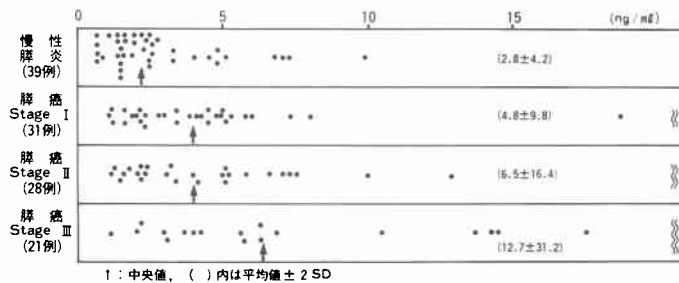
が認められれば、診断および治療の困難な膵癌患者を follow up していく上で極めて有用であると考ええる。

本稿では膵疾患、特に膵癌患者における血中 CEA 値の経時的変化と治療内容およびその効果との相関を retrospective に検討した。

症例および方法

過去5年間に大阪府立成人病センターで経験した膵癌(膨大部領域癌を含む)80例と慢性膵炎39例で測定した血中 Carcinoembryonic antigen (CEA) 値を retrospective に検討した。CEA の測定はアボット社の Enzyme immunoassay 法によるキットを用いて行なった。なお同一患者に対して連続測定した場合、連続する2つの測定値から1ヵ月当りの変化率(以下、変化率と略)を以下の数式によって算出した。

図1 対象例のCEA初回測定値



$$\text{変化率 (\%/月)} = \frac{\text{CEA}(n+1) - \text{CEA}(n)}{\text{CEA}(n)} \times \frac{30(\text{日}) \times 100(\%)}{n \text{ 回目と}(n+1)\text{ 回目間の日数}}$$

(ただし, n = 1, 2, 3, …n)

膵癌症例はすべて開腹し、組織学的検査によって癌と診断しえた例であり、その病期を以下の3群に分類した。Stage I：遠隔転移がなく切除可能であったもの。Stage II：遠隔転移はなかったが、局所浸潤が等明で切除不能であったもの。Stage III：遠隔転移陽性で切除不能であったもの。Stage Iの症例に対しては膵頭切除または膵全摘を行い、Stage IIおよびStage IIIの症例には総胆管空腸吻合および又は胃空腸吻合を施行した。

術後 follow up 期間中に施行した化学療法の内容は ① 5-fluorouracil 250mg/日 i.v. または futrafur 600 mg/日 p.o. を投与した 5FU 群と、② これに加えて Adriamycin 30mg/2 週 i.v. 投与した 5FU+ADR 群の2群に大別することができた。これらの患者に対しては術後から、詳細な理学的所見のほか超音波エコー (ECHO), Computed tomography (CT), 血液生化学的検査やときに Angiography などを頻回に施行して、その後の Stage や治療効果判定の参考とした。なお、化学療法による効果の判定は固形がん化学療法直接効果制定基準¹³⁾に従って、Partial Response (PR), Minor Response (MR), No Change (NC), Progressive Disease (PD) に分類した。

慢性膵炎例は、(1) 膵石を伴うもの、(2) PS テストで2因子以上低下のみられたもの、(3) 組織学的に膵線維化の著明なもの、のいずれかの1項目以上を満たすものとし、慢性膵炎と診断して後2年以上経過して健在である症例のみを対象とした。

結 果

慢性膵炎および膵癌例における血中 CEA 初回測定値を図1に示した。各群の中央値は慢性膵炎で2.2ng/

ml、膵癌の Stage I では3.9ng/ml、Stage II では4.0 ng/ml、Stage III では6.3ng/ml であった。また各群の平均値は順に2.8, 4.8, 6.5, 12.7ng/ml と漸増傾向を示したが、いずれのグループの間にも統計的有意差は認められなかった。

図2は慢性膵炎例で連続測定した際の変化率をプロットしたものである。のべ47の変化率の平均は-3%/月であり、減少 (< 0%/月) した場合 (26) の方が増加 (> 0%/月) していた場合 (20) よりもやや多かった。また増加していた場合でも変化率が+50%/月以上のものは全く認められなかった。なお、この間患者は主として禁酒・低脂肪食などの食事療法を受けていたが、膵炎症状の改善・増悪と変化率との間には相関々係は全く認められなかった。

次に Stage I の膵癌例では胆道閉塞の CEA 値に及ぼす影響¹⁴⁾¹⁵⁾を除外するために、術前ビリルビン値が5 ng/ml 以下で、しかもこの間に化学療法を併用しなかった19例のみを対象とした (図3 a)。手術の根治性に拘らず、全例 (1例は不変) が術後減少傾向を示した。手術時完全に癌巣を摘除しえたと考えられた根治切除群 (13例) と明らかに癌巣の遺残が考えられた姑息切除群 (6例) とで平均変化率を比較すると、前者の-57%/月に対して後者では-41%/月とやや高値を示した。しかし後者には-170%/月の率で著減したにもかかわらず、術後も6.4ng/ml の異常 (正常値 < 5ng/ml) を示した唯一の例が含まれており、この例を除くと (全例が術後正常値であったが) 平均変化率は-

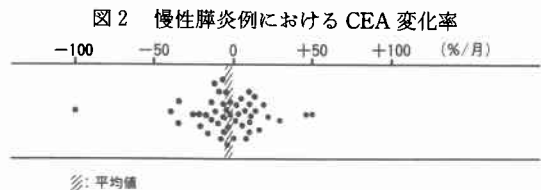
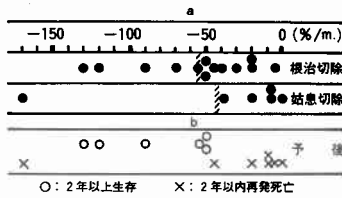


図3 肺癌切除例におけるCEA変化率



16%/月と根治切除群に比べて高い値を示した。次にこれら19例のうちで術後2年以上再発兆候がなく生存した6例と2年以内(多くは1年以内)に再発死亡した7例とで、その変化率を比較した(図3 b)。これによると、-50%/月以上の変化率を示したものはすべて2年以内再発死亡例で、2年以上再発なく生存した例はすべて-50%/月以下の変化率であった。

次に Stage II および Stage III の期間における変化率を図4に示した。まず Stage II の期間に化学療法を行わなかった場合には変化率は平均+55%/月であったが、5FU 投与期間では+16%/月、5FU+ADR 投与期間では+48%/月であった。減少(<0%/月)例は5FU 投与期間中に最も多く、のべ9例(36%)にみられた。一方、Stage III 期間中に化学療法を施行しなかった場合や5FU 単独投与だけの場合には減少傾向を示したものは一例も見られず、平均変化率もそれぞれ+170%/月、+158%/月と極めて高い値を示した。これに対して5FU+ADR 投与期間には減少した例はのべ14例(43%)に認められ、平均変化率も+13%/月と他群に比べて著明に低かった。

図5はこれらの化学療法による効果とその間における変化率との相関を示したもので、判定の困難または不可能な場合を除いた。PR または MR を示したものは3例に認められ、おのおの-20,-40,-60%/月の変化率であった。NC の場合には、変化率は約半数(12/

図4 化学療法の有無とCEA変化率

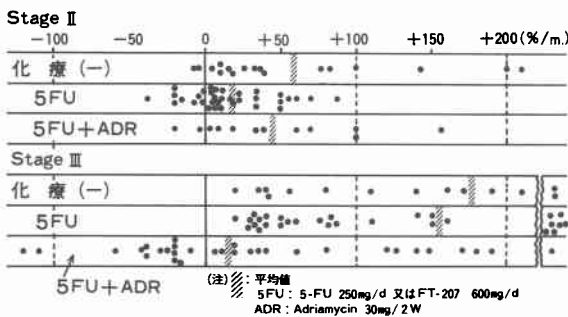


図5 CEA変化率と化学療法による効果との関係

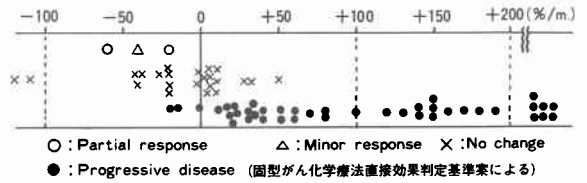
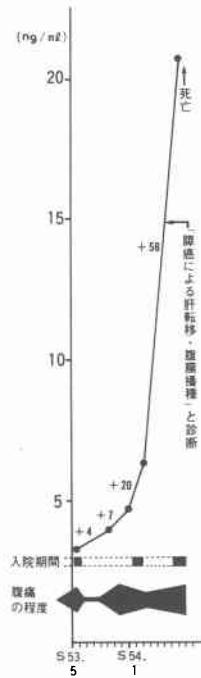


図6 症例1におけるCEAの変化 図中の数値は変化率を示す。



23=52%)が減少傾向を示し、増加していた場合でも+50%/月以上の変化率を示したものはなかった。最後にPD の場合には、すべて-20%/月以上の変化率を示し、ほとんどのものが著明に高い変化率を呈していた。

症例1(図6):77歳、男性。

主訴:食後心窩部痛。

既往歴:昭和52年8月来、糖尿病にてインスリン治療(24u./日)を受けていた。

現病歴:昭和53年3月ごろより食後に心窩部から左季肋部にかけての強い疼痛を覚え、食思不振・体重減少(7kg/月)を伴ってきた。酒:4合/日。

入院(同5月8日)後検査所見:CT、ECHO 検査で軽度の脾腫大が、P-S テストでは1因子低下(細胞診は陰性)、経口糖負荷試験では著明な糖尿病所見が認められたが、上部消化管透視、注腸透視、膵胆管造影と同

時に施行した細胞診やその他の全身検査では異常所見は全く認められなかった。血中 CEA 値も 3.3ng/ml で、食事療法だけで上記症状は軽快したので慢性膵炎と診断され、一旦退院した。同10月頃から再び上記症状が出現してきたので、再度入院した(昭和54形1月29日～2月28日)。さらに詳細な全身精査を受け、やはり CT, ECHO 検査上軽度の膵腫大が認められたものの、癌を強く疑う所見が見られないまま退院した。しかし6月頃から腹痛は著明に増強し、心窩部に腫瘤を触れはじめた。再々入院(昭和54年7月4日)した頃より腹水を認め、ECHO, CT で膵および肝内に多数の腫瘤像を認め、腹水の細胞診でも腺癌が証明された。膵癌の肝・腹膜転移と診断されたが、全身衰弱のため制癌剤治療の機会の得られないまま、昭和54年7月21日死亡した。

症例2(図7):54歳,男性

臨床経過:昭和53年12月19日、膵頭部領域癌にて膵頭切除を受けた。腫瘍径は2.0cmで、膵外浸潤や遠隔転移はなく、⑬⑭リンパ節の一部に転移を認めたが、完全に郭清しえたと考えられた。外来にて5FUを投与しつつ follow up されていたが、翌年7月 CT および ECHO 検査で肝・局所再発が指摘された。入院後5FU+ADRの投与を受け、この間 CT・ECHO・Angiography でおおのこの腫瘍径を追跡されたが明らかな変化は認められなかった。しかし同年9月頃から骨髄

抑制と肝機能障害が出現し、化学療法を中断した途端に肝転移巣は増大しはじめ、患者は10月21日死亡した。剖検所見では多数肝腫瘍が認められたが、これらは、組織学的に著明な壊死性変化を伴っており、active な癌細胞はほとんど見られなかった。

考 察

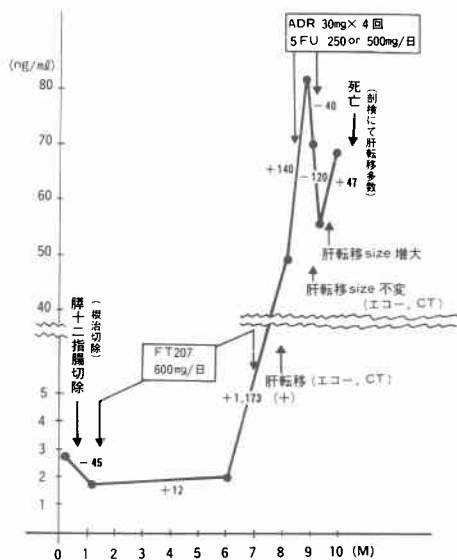
膵癌治療法の中で、外科的切除は根治が期待できる唯一の治療法であるが、その切除率は低く、またたとえ切除しえても再発する頻度は極めて高い。したがって今後早期診断法の開発が早急に望まれるところであるが、一方現時点では再発癌や切除の対象とはならない様な膵癌患者に対しても、各個人に対して最も有効な治療法を見出していくことは重要な課題といえよう。

すでに大腸癌においては、術後の血中 CEA 値を指標として再発を早期診断することが行われており¹³⁾¹⁶⁾、その結果により再手術を早期に行ない長期生存した例も報告されている¹²⁾¹⁷⁾。その際、単なる CEA 値そのものよりもその変化の程度の方がより意義深いと考えられ、Staab¹⁸⁾は1カ月当りの変化値を算出し、Bronstein¹⁹⁾も $2(a-b)/a+b$ [a, b は CEA 値] を算出して、実際にこれらは癌の進展形式や腫瘍容積の変化と良く相関したと述べている。われわれの用いた1カ月当りの変化率も一定期間における CEA 値の変化の程度を客観的な数値で表わしており、しかも個人差の大きい“単なる CEA 値”による影響が少ないので、CEA 値の異なる患者間でも癌の進展状況や治療効果を変化率でもって互いに比較することができるものと考えられた。

まず慢性膵炎例では、単に食飼療法だけでも減少傾向を示したものが多く、またたとえ増加していた場合でも+50%/月を上回ることが無く、膵癌の場合とは全く異なっていた。従って症例1のごとく3回連続して増加傾向を示し、一度は+50%/月以上の変化率を示したような場合、膵炎よりも膵癌を考えるべきである。また Delwiche²⁰⁾の述べたごとく膵炎の消長と CEA の変化との間には相関はなかったもので、膵炎と診断されても膵癌の可能性が完全には否定できない様な患者を follow up する場合、変化率は鑑別のための一助となりうるものと考えられた。

次に Stage I の膵癌では、切除後 CEA 値の増加した例はなく、しかもうち1例を除くと全例が正常値(<5ng/ml)となっていた。Barkin¹⁴⁾も術後 CEA 値は常に減少したと述べている。しかし、この中には姑息

図7 症例2におけるCEAの変化 図中の数値は変化率を示す



切除例や早期に再発死亡した例も多く含まれており、術後正常値になった例でも必ずしも治癒例ではなかったという大腸癌における Dhar²¹⁾, Moertel²²⁾の結果とよく一致する。ところで、根治切除例の変化率は姑息切除例のそれと比べて全般的に低値であったが、肺癌では手術時根治切除しえたと考えられても早期に再発死亡するものが多く、実際の予後で比較すべきであろう。われわれの結果では-50%/月以上の変化率を示すものの根治性は極めて乏しいと考えられ、このような症例では術後再発を予防するため化学療法をはじめとした強力な制癌治療併用が必要であることを示す良い指標となるものと考えられた。

Stage II および Stage III 期間中に化学療法を施行した場合、化学療法を施行しなかった場合に比べて変化率は一般に低かった。すでに松井²³⁾らは5FU 単独投与は Stage II の患者にはある程度の延命効果をもたらすが、Stage III の患者に対しては無効であったと記しており、5FU 群の変化率は Stage II では低かったが、Stage III では化学療法を行わなかった場合の変化率とほとんど差はなかったというわれわれの結果とを考え併せると、変化率は治療効果を表わす良い指標であるといえよう。Mayer²⁴⁾や Skarin¹⁰⁾は regression を示した例では常に CEA 値の低下を伴っていると述べた。また Lokitch²⁵⁾は進行乳癌では20%以上の CEA 値の減少が、Ravry⁹⁾は35%以上の減少を示したものは実際に response を示していたと報告している。われわれの結果でも-20%/月以下の変化率を示した場合には何らかの response を期待できるものと考えられた。また症例2のごとく、画像診断をはじめその他の検査では NC と判定されても、質的(組織学的)には制癌効果が十分に認められたと考えられるような症例も少なくないことが推察され、一旦、癌が診断されている場合には他の検査よりもむしろ敏感な marker であるといえるかもしれない。一方、+50%/月以上の変化率を示す場合には Stage とは関係なく PD と考えてもさしつかえないであろう。

最後に、制癌剤に対する感受性やその副作用の程度は患者によって多様であって、極端な場合制癌効果はまったく無くて副作用だけが出る場合も少なくない。したがって化学療法を施行していく場合、血中 CEA 値を頻回に測定してその変化率を治療効果判定の指標として用いることは、各肺癌患者にとって最も有効な治療法を選択していくための有用な手段であると考えられた。

結 語

慢性肺炎および肺癌患者において血中 CEA 値を経時的に測定し、連続した2つの測定値間で後値は前値に比べて何パーセント増減していたかを1カ月当りの率(変化率)として算出した。その間における治療内容や効果との相関を検討し、以下のごとき結論を得た。

1) 慢性肺炎例の中では全般的に減少傾向を示したものが多く、平均変化率も-3%/月であった。また増加していた場合でも、変化率が+50%/月を越えたことはなかった。

2) 切除可能であった肺癌例では、術後 CEA 値は低下し、根治切除群の変化率は姑息切除群の変化率に比べて低値を示した。特に変化率が-50%/月以上のものでは早期に再発死亡する可能性が高かった。

3) 切除不能であった肺癌例で化学療法を施行した場合の変化率は、無治療の場合と比べて全般的に低い値を示した。

4) 化学療法施行期間に-20%/月以下の変化率を示したものでは何らかの制癌効果が期待できたが、一方+50%/月以上の変化率を示した場合には制癌剤の効果はまったく認められなかった。

以上の結果、肺癌患者を follow up していく上で、血中 CEA 値を経時的に測定してその変化率を治療効果の判定に用いることは意義深いと考えられた。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439-462, 1965
- 2) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122: 467-481, 1965
- 3) Haagensen DE Jr, Kister SJ, Vandervoorde JP, et al: Evaluation of carcinoembryonic antigen as a plasma monitor for human breast cancer. *Cancer* 42 (Suppl): 1512-1519, 1978
- 4) Franchimont P, Zangerle PF, Hendrich JC, et al: Simultaneous assays of cancer associated antigens in benign and malignant breast diseases. *Cancer* 39 (Suppl): 2806-2812, 1977
- 5) Concannon JP, Palbow MH, Hodgson SE, et al: Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 42: 1477-1483, 1978
- 6) 富田 隆, 子日光雄, 五嶋博道ほか: 肺癌における

- 血清 CEA の検討. 日消外会誌 14 : 554—558, 1981
- 7) Ona FV, Zamcheck N, Dhar P, et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 31 : 324—327, 1978
 - 8) Kalser MH, Barkin JS, Redlhammer D, et al: Circulating carcinoembryonic antigen in pancreatic carcinoma. *Cancer* 42 : 1468—1471, 1978
 - 9) Ravry M, Moertel CG, Schutt AJ, et al: Usefulness serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) determinations during anticancer therapy or long-term follow-up of gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 34 : 1230—1234, 1974
 - 10) Skarin AT, Delwiche R, Zamcheck N, et al: Carcinoembryonic antigen-clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Cancer* 33 : 1239—1245, 1974
 - 11) Sugarbaker PH, Zamcheck N, Moore FD, et al: Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assays in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer* 38 : 2310—2315, 1976
 - 12) Martin EW, Cooperman M, King G, et al: A retrospective and prospective study of serial CEA determinations in the early detection of recurrent colon cancer. *Am J Surg* 137 : 167—169, 1979
 - 13) 小山善之: 固形がん化学療法直接効果判定基準. 齊藤達雄編, 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発. 東京, サイエンスフォーラム社, 1980, p28—39
 - 14) Barkin JS, Kalser MH, Kaplan R, et al: Initial levels of CEA and their rate of change in pancreatic carcinoma following surgery, chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 42 : 1472—1476, 1978
 - 15) Zamcheck N, Martin EW: Factors controlling the circulating CEA levels in pancreatic cancer. *Cancer* 47 : 1620—1627, 1981
 - 16) Martin EW, James KK, Hurtubise MSPE, et al: The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures. *Cancer* 39 : 440—446, 1977
 - 17) Minton JP, Martin EW: The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a secondlook operation. *Cancer* 42 : 1422—1427, 1978
 - 18) Staab HJ, Anderer FA, Sumpf E, et al: Slope analysis of the postoperative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. *Am J Surg* 136 : 322—327, 1978
 - 19) Bronstein BR, Steele GD, Ensminger W, et al: The use and limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen (CEA) levels as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy. *Cancer* 46 : 266—272, 1980
 - 20) Delwiche R, Zamcheck N, Marion N: Carcinoembryonic antigen in pancreatitis. *Cancer* 31 : 328—330, 1973
 - 21) Dhar P, Moore T, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer—Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA* 221 : 31—35, 1972
 - 22) Moertel CG, Schutt AJ, Go VLW: Carcinoembryonic antigen test for recurrent colorectal carcinoma. *JAMA* 239 : 1065—1066, 1978
 - 23) 松井征雄, 石川 治, 遠藤義彦: 疾患別薬物療法(肺癌). 日臨 39(春季増刊号): 942—943, 1981
 - 24) Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer* 42 : 1428—1433, 1978
 - 25) Lokitch J, Zamcheck N, Lowenstein M: Sequential CEA levels in the therapy of metastatic breast cancer—A predictor and monitor of response and relapse. *Ann Intern Med* 89 : 902—906, 1978