

大腸癌における CEA の臨床的意義

岐阜大学医学部第1外科

林 勝知 鬼束 惇義 矢野 好弘
山田 直樹 広瀬 光男 稲田 潔
同 中央手術部
後 藤 明 彦

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CEA VALUE IN THE COLORECTAL CANCER

Masatomo HAYASHI, Atsuyoshi ONITSUKA, Yoshihiro YANO

Naoki YAMADA, Mitsuo HIROSE and Kiyoshi INADA

First Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

Akihiko GOTO

Department of Operation Service

岐阜大学第1外科で最近約4年間に経験した大腸癌135例中、再発例や術前 CEA 測定未施行の症例を除く102例について、CEAの上昇程度と臨床および病理学的所見との関連を検討した。

CEAの上昇程度が正常、軽度、中等度の症例は、主占居部位、肉眼のおよび組織学的進行程度、壁深達度、組織分化度、癌の大きさ、術後経過についてとくに差を認めない。しかし CEAの上昇程度と Dukes 分類および肝転移とは相関を認め、そのうち60ng/ml以上の症例は Dukes C が13/14(92.9%)とときわめて高率で、さらに肝転移が8/14(57.1%)と高かった。また肝転移を有しない6症例5例が他臓器へ浸潤しており、術後経過も累積生存率が $P_2 = 0\%$ で著明に予後が悪かった。

索引用語 : Carcinoembryonic Antigen, Dukes 分類, 肝転移

はじめに

大腸癌における Carcinoembryonic Antigen (CEA) は癌の大きさとか壁深達度や肝転移とよく相関し、また術後の follow up に関してもかなり有用といわれている。しかし、われわれは最近、CEA が60ng/ml以上ときわめて高値であるにもかかわらず、肝転移を認めなかった症例をつづけて経験した。そこで最近約4年間に経験した大腸癌135例について、CEAの上昇程度と臨床および病理学的所見との関連を検討したので報告する。

I. 検索対象および方法

岐阜大学第1外科で昭和55年1月~58年10月までの3年10カ月間に経験した大腸癌135例のうち、再発例や術前 CEA を測定していない症例を除く102例につい

て検討した。年齢は22~85歳(平均58.6歳)で、男性50例、女性52例である。癌の主占居部位は、C: 4例、A: 7例、T: 7例、D: 2例、S: 22例、Rs: 8例、Ra: 20例、Rb: 30例、P: 2例である(略号は大腸癌取扱規程に準ず)。CEA [Enzyme Immuno Assay 法(以下 EIA と略す)にて測定]の上昇程度を、1群: 6 ng/ml 未満(正常56例)、2群: 6~15ng/ml(軽度上昇14例)、3群: 15~60ng/ml(中等度上昇18例)、4群: 60ng/ml 以上(高度上昇14例)と4群に分類し(表1)、癌の主占居部位、肉眼の進行程度、組織学的進行程度、Dukes 分類、壁深達度、組織分化度、癌の大きさ(腫瘍縦径×横径で近似)、肝転移、術後経過について検討を加えた。なお CEA の上昇程度の群分けの根拠は、ABBOTT 社製キットによる EIA 法では、6ng/ml 未満は健常者の大多数が含まれ、15ng/ml 未満までは少数の健常者も存在し、60ng/ml 以上では希釈測定しないと測定しえないところによった。

表1 CEA 上昇程度の種類

| | CEA (ng/ml) | 例数 (%) |
|----|-------------|----------|
| 1群 | < 6 | 56(54.9) |
| 2群 | 6~15 | 14(13.7) |
| 3群 | 15~60 | 18(17.6) |
| 4群 | ≥60 | 14(13.7) |
| 計 | | 102 |

表2 癌の主占居部位

| 部位 | 群 | | | | | 計 |
|----|----|----|----|----|--|-----|
| | 1群 | 2群 | 3群 | 4群 | | |
| C | 4 | 0 | 0 | 0 | | 4 |
| A | 5 | 1 | 1 | 0 | | 7 |
| T | 4 | 0 | 3 | 0 | | 7 |
| D | 1 | 1 | 0 | 0 | | 2 |
| S | 7 | 5 | 3 | 7 | | 22 |
| Rs | 5 | 0 | 3 | 0 | | 8 |
| Ra | 13 | 1 | 1 | 5 | | 20 |
| Rb | 16 | 6 | 6 | 2 | | 30 |
| P | 1 | 0 | 1 | 0 | | 2 |
| 計 | 56 | 14 | 18 | 14 | | 102 |

II. 結 果

1. 主占居部位 (表2)

CEA 上昇例(2, 3, 4群をまとめてみると, C 0/4 (4%), A 2/7 (28.6%), T 3/7 (42.9%), D, 1/2 (50%), S 15/22 (68.2%), Rs 3/8 (37.5%), Ra 7/20 (35.0%), Rb 14/30 (46.7%), P 1/2 (50%) であり, S においてもっとも CEA の上昇例が多い。さらに右側大腸 (C+A), 左側大腸 (D+S) を比べてみると, CEA 上昇例はそれぞれ 2/11 (18.2%), 16/24 (66.7%) と有意に左側大腸の方が高い ($p < 0.01$)。しかし各群間でみた場合, いずれも 1群が多く, かりに 1群を除いて検討しても, S の 4群, Ra の 4群がやや多い程度であり, 各群間の差は認めない。

2. 肉眼的進行程度 (Stage) (表3)

1群の Stage II 19例, 3群の Stage I 0例を除けば, 表3のごとく, 1, 2, 3群は各 Stage ほぼ均等に分布するが, 4群のみ Stage I~II の症例がなく Stage V が 14例中 10例 (71.4%) を占め, 進行例が多かった ($p < 0.05$)。

3. 組織学的進行程度 (stage) (表4)

表3 肉眼的進行程度

| Stage 群 | I | II | III | IV | V | 計 |
|------------|----|----|-----|----|----|-----|
| 1群 | 10 | 19 | 13 | 10 | 4 | 56 |
| 2群 | 1 | 4 | 2 | 3 | 4 | 14 |
| 3群 | 0 | 4 | 4 | 4 | 6 | 18 |
| 4群 | 0 | 0 | 2 | 2 | 10 | 14 |
| 計 | 11 | 27 | 21 | 19 | 24 | 102 |

表4 組織学的進行程度

| stage 群 | I | II | III | IV | V | 計 |
|------------|----|----|-----|----|----|-----|
| 1群 | 16 | 15 | 11 | 10 | 4 | 56 |
| 2群 | 2 | 5 | 1 | 3 | 3 | 14 |
| 3群 | 1 | 5 | 3 | 2 | 7 | 18 |
| 4群 | 0 | 0 | 2 | 2 | 10 | 14 |
| 計 | 19 | 25 | 17 | 17 | 24 | 102 |

表5 Dukes 分類

| Dukes 分類 群 | A | B | C | 計 |
|---------------|----|----|------|-----|
| 1群 | 16 | 16 | 24** | 56 |
| 2群 | 2 | 6 | 6* | 14 |
| 3群 | 1 | 4 | 12 | 17 |
| 4群 | 0 | 1 | 13 | 14 |
| 計 | 19 | 27 | 55 | 101 |

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ (4群との有意差)

1, 2, 3群は各 stage ほぼ均等に分布し, 4群のみ肉眼的進行程度と同様に進行例が多かった ($p < 0.05$)。

4. Dukes 分類 (表5)

1群, 2群, 3群, 4群の順に Dukes A から B, C と増加する傾向にあり, とくに 4群では Dukes C が 13/14 (92.9%) ときわめて高率であった (3群以外とは有意差あり)。

5. 壁深達度 (表6)

1群で, m, sm, pm が 33.9% とやや多いが, 各群でとくに差を認めず, ss, s もしくは a_1, a_2 が 1群 58.9%, 2群 71.4%, 3群 66.7%, 4群 64.3% と多かった。

6. 組織分化度 (表7)

各群でとくに差を認めず, 高分化および中分化腺癌が 1群 82.1%, 2群 85.7%, 3群 66.7%, 4群 78.6% と大部分を占め, 粘液癌は 1群で 62.5% ともっとも多

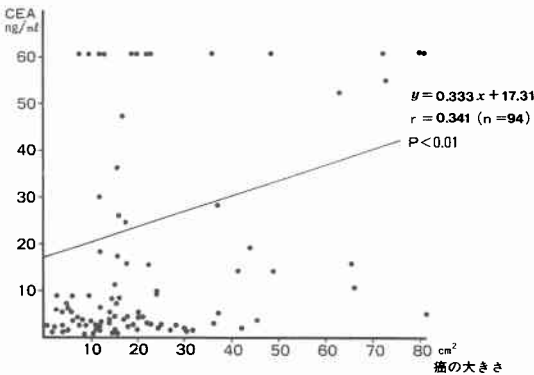
表6 壁深達度

| 群 | 壁深達度 | m | sm | pm | ss, a1 | s, a2 | si, ai | 不明 | 計 |
|----|------|---|----|----|--------|-------|--------|----|-----|
| 1群 | | 4 | 2 | 13 | 24 | 9 | 1 | 3 | 56 |
| 2群 | | 0 | 2 | 1 | 5 | 5 | 1 | 0 | 14 |
| 3群 | | 0 | 1 | 0 | 6 | 6 | 3 | 2 | 18 |
| 4群 | | 0 | 0 | 0 | 3 | 6 | 3 | 2 | 14 |
| 計 | | 4 | 5 | 14 | 38 | 26 | 8 | 7 | 102 |

表7 組織分化度

| 群 | 分化度 | 高分化 | 中分化 | 低分化 | 粘液癌 | 不 | 明 | 計 |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|-----|
| 1群 | | 20 | 26 | 3 | 5 | 2 | | 56 |
| 2群 | | 5 | 7 | 1 | 0 | 1 | | 14 |
| 3群 | | 10 | 2 | 3 | 1 | 2 | | 18 |
| 4群 | | 9 | 2 | 1 | 2 | 0 | | 14 |
| 計 | | 44 | 37 | 8 | 8 | 5 | | 102 |

図1 CEA と癌の大きさとの相関



かった。

7. 癌の大きさ

1群 $18.1 \pm 16.8 \text{ cm}^2$ (n=52), 2群 $18.8 \pm 17.3 \text{ cm}^2$ (n=15), 3群 $32.5 \pm 21.6 \text{ cm}^2$ (n=14), 4群 $33.8 \pm 27.5 \text{ cm}^2$ (n=13)で, 3, 4群でやや大きいが, 統計学的には各群で有意の差を認めない。また CEA の数値と癌の大きさとの相関をみると, $Y = 0.333X + 17.31$, $r = 0.3409$ (n=94)で, 有意の相関を認めた(図1)。

8. 肝転移(表8)

1群56例中2例(3.6%), 2群14例中2例(14.3%), 3群18例中4例(22.2%), 4群14例中8例(57.1%)で, 4群で著明に高値となっている。なお4群の肝転移をとまなわない他の6例中4例は膀胱に, 1例は回

表8 肝転移

| 群 | 肝転移 | 陽性例/例数 | 陽性率(%) |
|----|-----|--------|--------|
| 1群 | | 2/56 | 3.6** |
| 2群 | | 2/14 | 14.3* |
| 3群 | | 4/18 | 22.2* |
| 4群 | | 8/14 | 57.1 |

**P<0.01, *P<0.05 (4群との有意差)

腸に浸潤していた。肝転移の程度は1群H₁1例, H₃1例, 2群H₂1例, H₃1例, 3群H₁2例, H₂1例, H₃1例, 4群H₁3例, H₂2例, H₃3例であり, 転移の程度については各群間でとくに差を認めない。

9. 術後経過

術後経過を累積生存率でみると, 1群P₁=77.8%, P₂=65.3%, P₃=65.3%, 2群P₁=47.4%, P₂=47.4%, P₃=47.4%, 3群P₁=80.0%, P₂=48.0%, P₃=48.0%, 4群P₁=66.7%, P₂=0%であり, 1群の生存率がやや良いが, 4群は著明に予後が悪い。

III. 考 察

1965年 Canada の Gold ら²⁾により, 大腸癌に特異的な物質として, 分子量約20万の糖蛋白である Carcinoembryonic Antigen (CEA) が報告された。その後, 諸家の検索で CEA は大腸癌に特異的なものでなく, 健常者(とくに喫煙者), 良性疾患, 他の悪性疾患, とくに消化器癌, 肺癌, 乳癌でも検出されることが指摘された¹⁾³⁾。教室の斉藤⁴⁾の検索でも, 悪性疾患163例の検討で, 胃癌25.4%, 大腸癌51.5%, 食道癌28.6%, 肺癌66.6%, 胆管癌33.3%, 肝癌16.6%, 肺癌48.4%, 乳癌0%という CEA 陽性率をえており, 乳癌に関しては諸家の報告とことになっているが, 大腸癌, 肺癌, 肺癌での陽性率は高く, 諸家の指摘するごとく, CEA 陽性は大腸癌に特異的とはいえない。しかし, CEA 陽性のみでは大腸癌を疑いえなくても, 大腸癌の症例では, 癌の大きさ, 壁深達度, 組織分化度, 癌の進行程度, 肝転移などとよく相関し, また術後の follow up に関してもかなり有用といわれている¹⁾。

植木⁵⁾らは大腸癌57例について, 手術前後の血清 CEA を検討し, 癌の進行とともに CEA が上昇し, 組織学的に分化程度が高いほど CEA 値が高く, CEA 値は癌の長径および深達度, すなわち, 腫瘍容積と相関し, 肝転移群は非肝転移群に比して有意に高値を呈すと報告している。三輪⁶⁾は大腸癌の Dukes 分類と血清 CEA を対比し, Dukes C と A の間で血清 CEA に有意

差がみられ、20ng/ml 以上（サンドイッチ法）の血清 CEA 上昇例については壁深達度、肝転移、リンパ節転移、腹膜播種の因子のうち肝転移の関与が大であったとしている。しかし今回のわれわれの検索では、CEA の上昇程度と Dukes 分類および肝転移とは相関を認めしたが、癌の進行程度、壁深達度、組織分化度、癌の大きさとは相関を認めなかった。

一方、一般臨床医にとって、CEA 測定値より、大腸癌の進行程度、壁深達度、組織分化度、肝転移などについて術前どの程度まで推定しうるかという点に興味がある。Tartter⁷⁾は肝転移のスクリーニングとして、Alkaline Phosphatase 135I.U.以上、CEA10ng/ml 以上で Combination assay すると sensitivity88%、false-positive rate は12%であったことから、簡便に行える診断法として Alkaline-Phosphatase と CEA の Combination assay を推奨している。われわれの検索によると、術前 CEA から推定されるのは、60ng/ml 以上の症例では、進行度が高く、Dukes C の症例が多く、肝転移または他臓器への浸潤が強く疑われるが、上昇程度が軽度および中等度の症例に関しては、CEA のみで、進行程度、壁深達度、組織分化度、肝転移を予測することは困難である。

術前の CEA 値と予後に関し、佐野¹⁾は CEA(サンドイッチ法) 10ng/ml 以上の症例の再発率は、それ以下のものより有意に高いといい、Wanebo⁸⁾は Dukes B, C の症例で術前 CEA が 5 ng/ml 以上のものは再発率が高く、Dukes C の症例では、術前 CEA が 5 ng/ml 以上のものは、5 ng/ml 以下のものに比べ再発するまでの期間が短いとし、Goslin⁹⁾は低分化腺癌を除けば、Dukes C 症例で術前 CEA が 5.0ng/ml 以上の 18例中16例が再発したのに比べ、5.0ng/ml 未満では 15例中 3 例のみに再発をみ、Dukes C 症例の治癒切除後の治療計画をたてるのに CEA は有用と報告している。われわれの検索では、異積生存率の点から、術前 CEA が 60ng/ml 以上の症例は予後不良であったが、正常ならびに軽度および中等度の上昇例ではとくに差を認めなかった。また局所再発についてはやや難点があるが⁸⁾、再発 check に CEA の術後月 1 回連続測定が second-look surgery に有用と推奨されている¹⁰⁾¹¹⁾。Minton¹²⁾は外科的切除や再切除が結腸癌治療の最善の方法であることから、連続 CEA 測定により、再手術までの期間を短縮しえ、結腸癌の管理にきわめて有効と報告している。実際、われわれも連続測定ではないが、直腸癌で Hartmann 手術後に CEA が上昇し、

精査により肺転移を認め、肺葉切除により、Hartmann 手術後 4 年、肺葉切除後 1 年経過良好で、CEA も正常化した症例を経験した。このように、再発に関しては、術前よりむしろ術後の定期的な CEA の check が有用と思われる。

一方、最近では CEA のみでなく、いわゆる CEA family といわれる CEA 関連抗原 (NCA-2, NCA) や Normal Fecal Antigen (NFA) などの研究¹³⁾も盛んであり、一般臨床に应用されるように研究の進歩が期待される。

IV. 結 語

岐阜大学第 1 外科で最近約 4 年間に経験した大腸癌 135例中、再発例や術前 CEA を測定していない症例を除く 102例について、CEA の上昇程度と臨床および病理学的所見との関連を検討し、次の結果をえた。

- 1) CEA の上昇程度と癌の進行程度、壁深達度、組織分化度、癌の大きさとは相関を認めないが、Dukes 分類および肝転移とは相関を認めた。
- 2) CEA が 60ng/ml 以上の高値例は Dukes C の症例が多く、肝転移または他臓器への浸潤が強く疑われ、予後も不良であった。

本論文の要旨は第 22 回日本消化器外科学会総会、第 19 回大腸癌研究会で発表した。

文 献

- 1) 佐野開三：CEA の上昇。消外 5：710—712, 1982
- 2) 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
- 3) 向島 達, 大倉久直：CEA。消外 3：1271—1275, 1980
- 4) 斉藤敏明：悪性腫瘍患者の循環免疫複合体と抗体依存性細胞性細胞障害作用。岐阜大医紀 30：475—493, 1982
- 5) 植木重文, 岡本英三, 桑田圭司ほか：大腸癌における CEA の臨床病理学的研究。日消外会誌 14：1221—1229, 1981
- 6) 三浦洋子：各種消化器疾患における CEA の検討—大腸癌を中心に—。日消病会誌 77：1069—1075, 1980
- 7) Tartter PI, Slater G, Gelernt I et al: Screening for liver metastases from colorectal cancer with carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase. Ann Surg 193: 357—360, 1981
- 8) Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM et al: Preoperative carcinoembryonic antigen level as

- a prognostic indicator in colorectal cancer. *New Engl J Med* 299 : 448—451, 1978
- 9) Goslin R, Steele G Jr, Macintyre J et al : The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 192 : 747—751, 1980
- 10) Martin EW Jr, James KK, Hurtubise PE et al : The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures. *Cancer* 39 : 440—446, 1977
- 11) Steele G, Zamcheck N, Wilson R et al : Results of CEA-initiated second-look surgery for recurrent colorectal cancer. *Am J Surg* 139 : 544—548, 1980
- 12) Minton JR, Martin EW : The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operation. *Cancer* 42 : 1422—1427, 1978
- 13) 栗山 洋 : 胎便 NCA-2 の精製と抗原構造の解析 —正常成人糞便中 NFA, 腫瘍組織中 CEA との異同について—. *日外会誌* 84 : 301—309, 1983
-