

大腸癌手術における血清 CEA の臨床的意義

東京慈恵会医科大学第1外科学教室

高橋日出雄 石田 秀世 小林 進
穴沢 貞夫 桜井 健司

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) IN COLORECTAL CANCER SURGERY

Hideo TAKAHASHI, Hideyo ISHIDA, Susumu KOBAYASHI,
Sadao ANAZAWA and Kenji SAKURAI

Jikei University School of Medicine, The 1st Department of Surgery

大腸癌の手術前後に CEA を測定した87例について、CEA の臨床的意義を検討した。根治手術後肝転移の再発8例についても CEA と画像診断について検討した。大腸癌 CEA の陽性率は57.7%で、血清 CEA は癌の大きさ、深達度、Dukes 分類など、進行度に応じて相関がみられた。手術時肝転移のない H₀ の CEA は平均値 (M±SD=5.1±7.28, n=65) に対し、H₍₊₎ (M±SD=9.8±9.76, n=11) は2倍近い値であった。根治手術後、肝転移の再発症例では、CEA が術後正常値に復していたが、10ヵ月から3年2ヵ月の間に異常値を示し、画像診断で再発を確認している。follow up の際、CEA が2回以上異常を示した場合、CT scan, Echography など画像診断を積極的に併用し、再発の有無を確認すべきであろう。

索引用語：大腸癌と血清 CEA, 肝転移, 大腸癌肝転移, 画像診断, 肝転移の画像診断

はじめに

癌胎児性抗原 carcinoembryonic antigen (CEA) は1965年, Gold, Freedman ら¹⁾によって人の内胚葉由来の消化管上皮に発生した癌組織から発見された抗原である。しかし、この抗原は胎生3~6ヵ月の結腸の組織中にも存在することが明らかとなった。はじめ、これは結腸癌に特異な抗原として注目されたが、現在ではその特異性が否定され、癌以外の疾患、すなわち大腸炎症性疾患^{2)~4)}、膵炎⁵⁾、肝疾患⁶⁾、大量の喫煙者⁷⁾などの血中にも時に検出されることがわかっている。最近では、大腸粘膜のほか、小腸粘膜にも CEA の存在が組織化学的に証明されている。

このように、血清 CEA 値 (以後 CEA とする) は臨床的に癌の補助診断としての役割りのほか、大腸癌の手術後、患者の follow up に際して、CEA の推移によって治療効果や再発の予知など予後の判定にも有用

視されている。

今回、われわれは大腸癌手術に際して、手術前後にわたって経時的に CEA を測定し、その CEA の推移について臨床的意義を検討した。さらに、治療手術後、肝転移再発における CEA と画像診断についても症例を検討したので報告し、若干の文献的考察を加えて述べることとする。

検索対象と方法

1978年1月から1982年12月までの5年間に、慈恵会医科大学第1外科教室で手術した大腸癌症例のうち、CEA を測定した87例 (結腸癌46例、直腸癌41例) を検索対象とした。また、この期間中、治療手術施行後、肝転移の再発をきたした8症例に対し、再発確認までの時期 CEA の推移などのほか、CT scan, Angiography, Scintigraphy による画像診断についても検討した。

なお、血清 CEA の測定方法は Roche 社 (サンドウィッチ法) を用い、2.5ng/ml 以下は陰性、2.6ng/ml 以上を陽性とし、とくに10.0ng/ml 以上を示した場合

は異常高値とした。

また、大腸癌取り扱い規約に従い、H₁以上の肝転移例はH₍₊₎とし、肝転移を認めないものはH₀とした。組織学的壁深達度についてはそれぞれ、m, sm, pm, ss (a₁), s (a₂)とした。

結 果

1. 術前 CEA の平均値と陽性率

大腸癌78例の術前血清 CEA の平均値は (M±SD=5.7±7.8ng/ml, n=78), 陽性率 (>2.5ng/ml) は 57.7%であった (図1)。

2. 手術と CEA

大腸癌手術と術前 CEA の平均値を比較すると、根治手術52例では (M±SD=3.7±4.4, n=52), そのうち、25.4ng/ml 以上の異常高値を示した1例がある。10.0ng/ml 以上の高値は3例で、52例の根治手術のうち、49例94.2%は10.0ng/ml 以下の値であった。姑息手術26例の平均値 (M±SD=9.7±10.7, n=26), 姑息手術の CEA 平均値は根治手術のその2倍以上であった (図2)。手術前後の CEA の推移をみると、根治手術の CEA 陽性22例のうち、術後1カ月目に測定

図2 大腸癌手術と血清 CEA

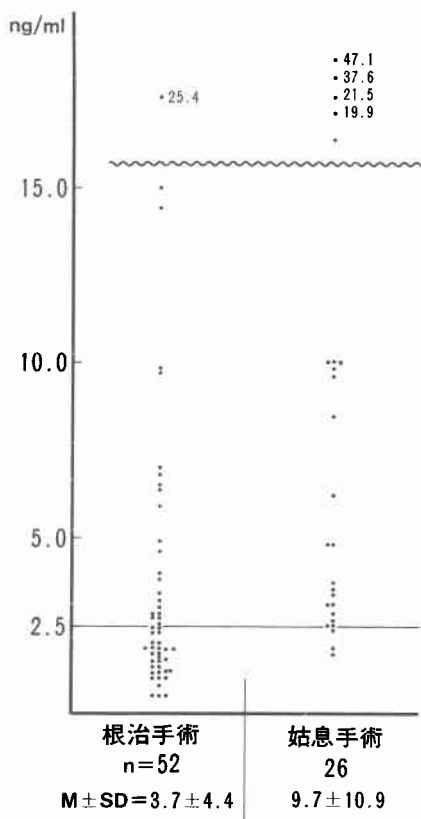
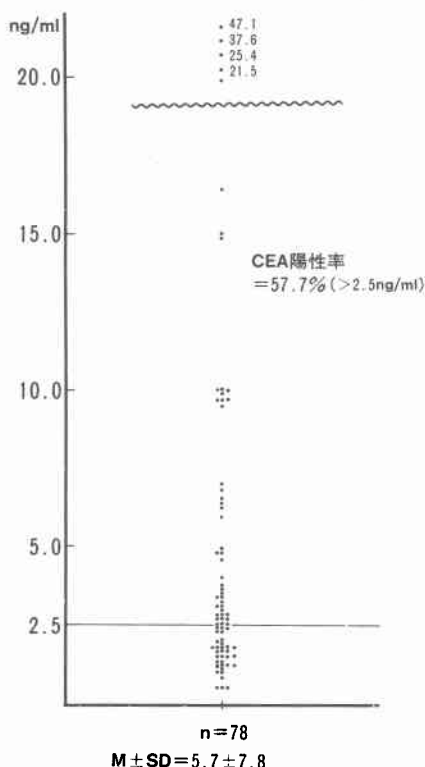


図1 大腸癌の術前血清 CEA



した CEA の72.7%が正常範囲に復していた (図3)。これに反し、姑息手術26例で CEA が陽性を示した21例のうち、手術後6例は正常値であったが、手術前後の CEA 平均値でみると、術前 (M±SD=9.7±10.9, n=26)であるのに対し、術後 (M±SD=3.5±2.9, n=19)と低値になっていた (図4)。このことは、たとえ姑息手術でも、CEA を産生した腫瘍の切除によって、術後血清 CEA が低下することを示していた。

3. 癌の進行度と CEA

大腸癌の Dukes 分類別に従った進行度と術前 CEA の平均値は、Dukes A (M±SD=1.76±0.69, n=7) で正常範囲, Dukes B (M±SD=3.93±4.81, n=24), Dukes C (M±SD=4.52±4.41, n=21) と、癌の進行度にもなって CEA も段階的に上昇する傾向がみられた。肝転移、そのほかの血行転移のあった Dukes D は (M±SD=9.8±9.76, n=11) で、2.5ng/ml 以下の陰性はわずか1例、最高値37.6ng/mlを示すものもあった (図5)。

大腸癌の占居部位別における CEA の陽性率をみる

図3 根治手術例の血清 CEA の推移

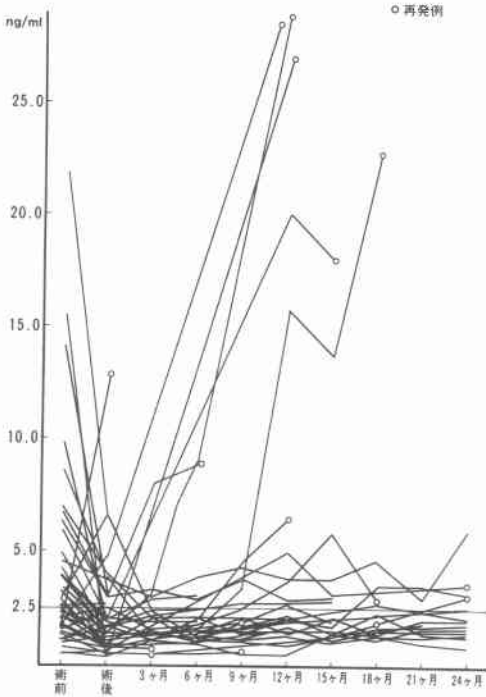


図5 Dukes 分類による術前血清 CEA

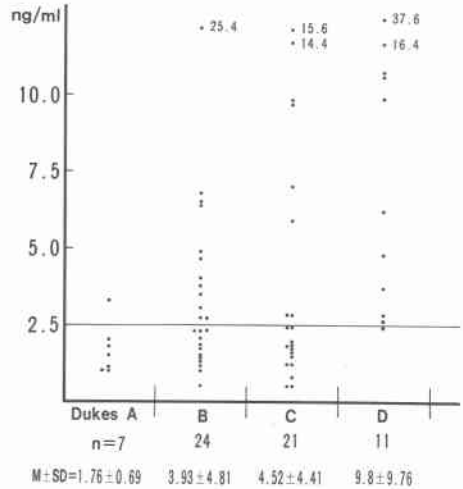


表1 大腸癌の占居部位と血清 CEA

占居部位	症例数	CEA				陽性率% (>2.5ng/ml)
		≦2.5	2.6~5.0	5.1~9.9	10~	
直腸	26	14 (53.8%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	2 (7.6%)	46.1%
右半結腸	8	5 (62.5%)	2 (25%)	0	1 (12.5%)	37.5%
左半結腸	18	11 (61.1%)	5 (27.7%)	2 (11.1%)	0	38.8%

図4 姑息手術例の血清 CEA の推移

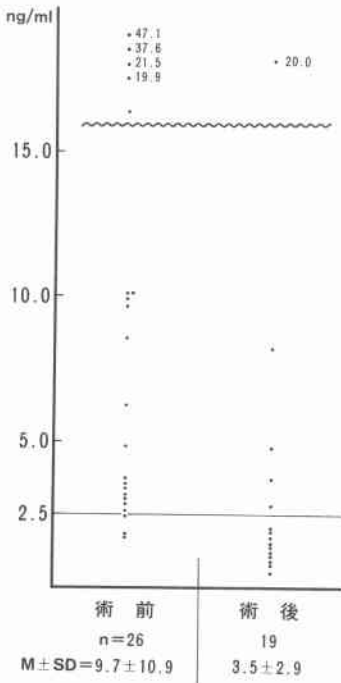


表2 大腸癌の最大径と血清 CEA

最大径	症例数	CEA				陽性率% (>2.5ng/ml)
		≦2.5	2.6~5.0	5.1~9.0	9.1~	
2cm以下	6	6(100%)	0	0	0	0%
≦5cm	24	15(62.5%)	7(29.1%)	2(8.3%)	0	37.5%
≦10cm	21	9(42.8%)	4(19.0%)	3(14.2%)	5(23.8%)	57.1%
>10cm	1	0	1(100%)	0	0	100%

と、直腸での陽性率46.1%，右側結腸37.5%，左側結腸38.8%と部位による差異を認めなかった(表1)。

癌の大きさとCEAの関係では、腫瘍の最大径が2cm以下の比較的小きなものでは全例が陰性、2~5cmの範囲の大きさの腫瘍ではその陽性率37.5%、5~10cmの大きさでは57.1%、10cm以上の大きさは100%陽性を示し、腫瘍の大きさ、すなわち最大径とCEAは明らかに相関がみられた(表2)。

癌の肉眼分類とCEAの関係を見ると、表在型は1例を除き、全例が陰性、最も症例の多い限局潰瘍型の陽性率は44.1%、腫瘤型60%、浸潤潰瘍型66.6%であっ

表3 大腸癌の肉眼分類と血清 CEA

肉眼分類	症例数	CEA				陽性率% (>2.5ng/ml)
		≦2.5	2.6~5.0	5.1~9.9	10~	
表在型	6	6 (100%)	0	0	0	0%
腫瘍型	5	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	0	60%
限局浸潤型	34	19 (55.9%)	9 (26.4%)	5 (14.7%)	1 (2.9%)	44.1%
浸潤浸潤型	6	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	66.6%
特殊型	1	1 (100%)	0	0	0	0%

表4 大腸癌の深達度と血清 CEA

深達度	症例数	CEA				陽性率% (>2.5ng/ml)
		≦2.5	2.6~5.0	5.1~9.9	10~	
m	1	1(100%)	0	0	0	0%
sm	6	5(83.3%)	1(16.6%)	0	0	16.6%
pm	4	2(50%)	1(25%)	1(25%)	0	50%
ss, a ₁	15	8(53.3%)	1(6.6%)	5(33.3%)	1(6.6%)	46.6%
s, s ₂	20	11(55%)	6(30%)	1(5%)	2(10%)	45%
si, ai	4	1(25%)	3(75%)	0	0	75%

た。このように大腸の進行癌の肉眼型から40~60%の範囲でCEA陽性を示すと考えられた(表3)。

癌の壁深達度とCEAを比較すると、いわゆるm癌の陽性率は0%、sm癌のそれは16.6%、pm~s₂では50~45%、周囲への浸潤のあったsi, aiでは75%と、深達度に応じてその陽性率も増加していった(表4)。

4. 術後再発とCEA

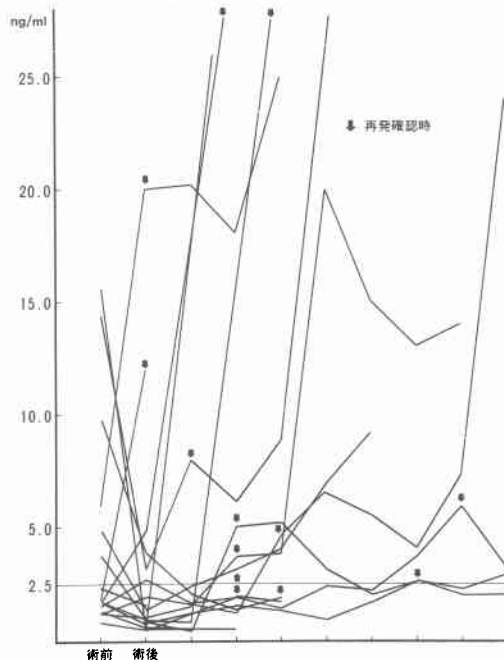
根治手術後、再発を起こしたものは19例であった。そのうち、脳、肺、肝などの血行転移は1例、局所再発9例、リンパ節転移による再発は3例であった。肝転移のみの再発は8例で、再発の確認できた時点でほとんどの症例がCEA異常値を示していた(図6)。

5. 肝転移症例のCEAと画像診断

大腸癌肝転移の有無によってCEAをみると、肝転移の無いH₀症例は(M±SD=5.1±7.28, n=65)であった。肝転移がなく、ほかに遠隔転移もない症例のうち、CEAが2.6ng/ml以上の陽性例は50.8%にみられたが、肝転移を認めたH₍₊₎では(M±SD=9.8±9.76, n=11)で、陽性率90.9%と高く、CEA陰性はわずか1例のみであった(図7)。

つぎに根治手術後、局所再発を認めず肝転移のみの再発を発見した8例について検討した。これらの肝転移再発を起こした症例のCEAと画像診断についてみると、手術前CEAが10ng/ml以上の異常高値は1例あったが、手術後全例が正常範囲内へ低下していた。

図6 大腸癌根治的切除例の術後再発と血清CEA



しかし、follow upの段階で、CEAが徐々に上昇し、術後、最短10カ月から最長3年2カ月の間にCEAが異常値を示すようになった。このうち、肝転移巣が両葉に占居しているため、姑息的な処置として肝固有動脈へ抗癌剤の持続動注用カニューレションを行った3例についてみると、初回手術後、比較的早期にCEAが上昇し、肝のCT scanによる画像診断で肝の多発性転移巣を確認している。一方、肝切除を施行しえた3例は大腸癌の根治切除後、2年を経過してCEAがはじめて2.5ng/ml以上に上昇し、その後CEAの異常値が2回以上続いたため、CT scan, Echography, Angiographyなどの画像診断を併用して再発病巣を検索した。その結果、肝の右葉または左葉に転移を発見した。転移巣が手術によって摘出されたあとのCEAは、1例は2.9ng/ml、他の2例は正常範囲にもどっていた(表5)。肝切除を行った3例はなお健在であり、現在外来にてfollow upを続けている。

考 察

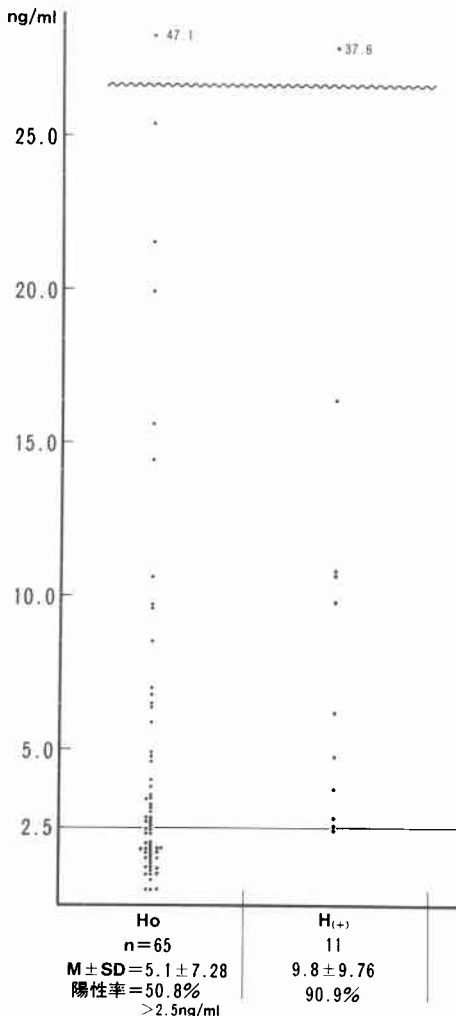
1. 大腸癌手術とCEA

ロッジ共同研究会資料によると⁹⁾、CEAの大腸癌診断の的中率は測定方法によって多少異なるようであるが、かなり高い値を示している。すなわち、5.0ng/ml(Z-gel法)以上では70%、10.0ng/ml以上では90%

表5 大腸癌根治手術後、肝転移再発例の血清 CEA の推移

症例	氏名	年齢	性別	占拠部位	大きさ	深達度	リンパ管転移	組織像	術前	術後	1年後	2年後	3年後	4年後														
1.	T.A.	60才	♀	Ra	4.0cm	ss	n ₁	Adenoca. tub.	5.90	2.0		29.6	22.4	18.2	25.3													
2.	A.O.	52才	♀	Rb	5.5cm	si	n ₂	Adenoca. tub.		0.5					28.4													
3.	M.K.	63才	♂	A	4.5cm	ss	n ₁	Adenoca. tub.	1.94	2.27	2.27	1.7	1.3	1.4	1.10	1.4	1.6	2.40	2.8		2.2	3.7	2.7	3.3	2.9	3.1		
4.	F.N.	70才	♀	C	6.5cm	s	n ₂	Adenoca. tub.	14.4	3.1	8.0	6.2	8.3		35	37		33	43									
5.	K.K.	47才	♂	Ra	6.0cm	s	n ₁	Adenoca. pap.	2.3	1.3	3.2		3.3	5.0		6.3	6.8	6.1										
6.	M.W.	43才	♂	S	3.0cm	ss	n ₁	Adenoca. pap. tub.	1.2	1.3			4.6	8.3	3.5	9.3												
7.	H.S.	45才	♂	T	3.5cm	ss	n ₁	Adenoca. pap. tub.	3.81	1.5	1.32	1.17	1.34		2.21	2.3		3.2	3.3		3.8	4.2	3.4	4.7	5.7	1.6	3.8	
8.	M.T.	33才	♂	Rb	3.0cm	si	n ₂	Adenoca. tub.	3.21	1.9																		

図7 大腸癌手術時肝転移の有無とCEA



的中率と報告されている。また、大腸癌の CEA 陽性率は 5.0ng/ml (Z-gel 法) 以上を陽性とした場合、報告者によって多少異なるが、Livingstone ら¹⁰⁾が 65%、北条ら¹¹⁾が 69.9%、大倉ら¹²⁾が 69.3%、佐々木ら¹³⁾60.0%、われわれの教室(サンドウィッチ法)では 57.7%と診断的な価値はそれほど高くないように思われる。

したがって、大腸の X線、内視鏡検査や生検などのように癌の局在を認識できる診断方法に対して、CEA は癌の存在を疑わせるほどの補助的な診断としての意味をもっているにすぎないと思われる。

CEA は大腸癌、とりわけ進行した癌において高い陽性率を示すといわれている。しかし、早期癌においても約 30%の陽性率があったと述べているものもある¹³⁾¹⁴⁾。われわれの教室の早期癌症例で異常値を示したものは、7例のうち 1例 16.6%と低く、CEA による大腸癌のスクリーニング法で大腸早期癌を発見することはかなり困難であると考えられた。

2. 大腸癌の再発と CEA

大腸癌手術後、再発例における CEA 陽性率は、大橋ら¹⁵⁾が 88%、高島ら¹⁶⁾が 82%、教室では 84.2%と明らかにその陽性率が高い。臨床的な再発の徴候にもなって、CEA は再発の補助診断として非常に有用であると考えられる。

とりわけ、再発の予知に関して、CEA の異常値が持続的に上昇している場合、一般に臨床的な再発が確認される時期よりも、約 3 カ月先に CEA が異常を示すといわれている¹⁷⁾。Minton ら¹⁸⁾は CEA が異常に上昇した 22 例の結腸癌に対して、再手術を施行し、19 例に再発を確認、そのうち 6 例が再切除可能であったと述

べている。これらのことから CEA は再発の早期予知には重要な検査法であると考えられる。

また, Sugarbaker ら¹⁹⁾は CEA が高値を示して再発が疑われる場合, 積極的に second look operation をすべきであるといっている。

大腸癌手術後の follow up に際して CEA を定期的に測定し, その推移を常に把握し, もし異常値が現われた場合, 少なくとも 1 カ月に 1 度は CEA を検査し, ほかの診断方法を併用して再発の早期発見に努力すべきであろう。

3. 肝転移再発症例の CEA と画像診断

CEA が手術後, 正常範囲から徐々に上昇し, 局所再発や肝転移の再発などを疑う場合, まず, CT scan や Scintigraphy などの画像診断を併用して再発巣を確認する必要がある。教室の症例のうち, 治癒手術後, 肝転移の再発を起した 8 例は, 1 例を除き, ほかの症例すべて手術直後から CEA が正常値に復し, その後徐々に異常値を示すようになっていた。

われわれは早期発見の立場から CEA の異常値が 2 回以上続いた場合, まず, 肝を含めた腹部の CT scan を行って再発巣の確認をしている。Mach ら⁹⁾は CEA の術後 follow up について, 切除腫瘍から産生された CEA が血中に流出し, それが排出されるまでの期間を考慮して, 術後 1 カ月目から CEA を測定することをすすめているが, われわれも術後の follow up の際, CEA を定期的に測定し, その変動を詳細に観察している。もし, CEA が異常の場合, すなわち異常値が 2 回以上続いた場合, 画像診断を併用し, 再発の有無について検索している。

CEA による肝転移の診断について, 佐々木ら¹³⁾は肝転移 17 例のうち, 12 例は 20.1 ng/ml 以上, 非転移 84 例では 2 例のみであったということから, CEA が 20.0 ng/ml 以上の値を示した場合は肝転移をとまなっているであろうと予測している。また, 植木ら¹⁴⁾も 15.0 ng/ml 以上であれば肝転移陽性を強く疑って積極的に診断すべきであるといっている。Wanebo ら²⁰⁾は肝転移の再発例に対して, 肝切除を 2 例行ったと報告しているが, われわれの教室でも CEA が 2.6 ng/ml 以上を 2 回以上続けて示したため, 肝の CT scan で肝転移を比較的早期に発見し, 肝切除ができた 3 例を経験している。しかし, 肝転移巣が大きいにもかかわらず CEA が低い場合もあり, follow up の際, 肝の Echography, CT scan などの画像診断もおおいに利用すべきであろう。また, Finlay ら²¹⁾は根治手術後, 肝転移

を早い時期にみつけるため, 肝 CT scan によって非常に小さな段階で転移巣 occult hepatic metastasis をみつけることができるとして, CT scan をすすめている。Goldenberg ら²²⁾は, 最近, CEA の Radioimmunodetection による新しい検出方法を発表し, occult neoplasm として微小な腫瘍を発見できることを述べている。

今後, 大腸癌の早期診断および術後再発巣の早期発見に対して, このような新しい検索方法は大いに期待されるであろう。

結 語

1. 教室における大腸癌手術を行った症例のうち, 手術前後の CEA を測定した 87 例について, CEA の臨床的意義を検討した。

2. 大腸癌根治手術後, 肝転移再発を起こした 8 症例に対しても, CEA と画像診断について検討した。

3. その結果, 大腸癌の CEA は癌の進行度, すなわち大きさ, 深達度, Dukes 分類などに応じて明らかな相関がみられた。

4. 手術時, 肝転移をとまなうか否かによって CEA をみると, 肝転移なしでは CEA の平均 ($M \pm SD = 5.1 \pm 7.28$, $n = 65$) であるのに, 肝転移有では ($M \pm SD = 9.8 \pm 9.76$, $n = 11$) と, 異常高値に近い値であった。

5. 術後, 局所再発や肝転移再発など早期発見の立場から, CEA が 2 回以上異常値を示す場合は CT scan, Echography, Scintigraphy などの画像診断を積極的に併用し, 再発の有無について確認すべき事を強調した。

本文の要旨は第 19 回大腸癌研究会において発表した。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *J Exp Med* 122: 464-481, 1965
- 2) Loewenstein MS, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease status. *Cancer* 42: 1412-1418, 1978
- 3) Moore TL, Kantrowitz PA, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen (CEA) in inflammatory bowel disease. *JAMA* 222: 944-947, 1972
- 4) Rule AH: Circulating carcinoembryonic antigen (CEA): Relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 14: 880-884, 1973

- 5) Moore TL, Kupchik H, Marcon N et al: Carcino-embryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive disorders. *Am J Dig Dis* 16 : 1-7, 1971
- 6) Moore TL, Dhar P, Zamcheck N: Carcino-embryonic antigen in liver disease. I. Clinical and morphologic studies. *Gastroenterology* 63 : 88-94, 1972
- 7) Alexander JC: Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 235 : 1975-1979, 1976
- 8) Mach JP, Jaeger PH, Bertholet MM: Detection of recurrence of large bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen. *Lancet* 2 : 535-540, 1974
- 9) CEA ロシユ共同研究会: CEA 調査結果-資料一. 1976
- 10) Livingstone AS, Hampson LG, Shuster J et al: Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch Surg* 109 : 259-264, 1974
- 11) 北条慶一, 小平 進, 小山靖夫ほか: 大腸癌患者における血漿 CEA 値-癌の進展度および再発との関連-. *外科* 38 : 917-921, 1976
- 12) 大倉久直, 向島 達, 岡崎伸夫ほか: 癌性胎児蛋白抗原 (CEA) のラジオイムノアッセイ. *癌と治療* 3 : 471-477, 1976
- 13) 佐々木喬敏, 丸山雅一, 舟田 章ほか: 大腸癌の血漿 CEA 値. *胃と腸* 12 : 253-261, 1977
- 14) 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
- 15) 大橋 昭, 西山 潔, 大見良裕ほか: 直腸癌の診断および再発に対する CEA の意義. *日消外会誌* 13 : 58-62, 1980.
- 16) 高島茂樹, 坂田良則, 上村卓良ほか: 大腸癌における血中 CEA の検討. *外科診療* 21 : 838-843, 1979
- 17) MacKay AM, Patel S, Carter S et al: Role of serial plasma CEA assays in detection of recurrence and metastatic colorectal carcinomas. *Br Med J* 4 : 382-385, 1974
- 18) Minton JP, James KK, Hurtubise DE et al: The use of serial carcinoembryonic antigen determinations to predict recurrence of carcinoma of the colon and the time for a second look operation. *Surg Gynecol Obstet* 147 : 208-210, 1978
- 19) Sugerbaker PH: Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assay in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer* 38 : 2310-2315, 1976
- 20) Wanebo HJ: Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to selected second look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 188 : 481-493, 1978
- 21) Finlay LG, McArdle CS: Effect of occult hepatic metastases on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 85 : 596-599, 1983
- 22) Goldenberg DM, Kim EE, Bennett SJ et al: Carcinoembryonic antigen radioimmunodetection in the evaluation of colorectal cancer and in the detection of occult neoplasms. *Gastroenterology* 84 : 524-532, 1983