

大腸癌の血清 CEA 値と予後に関する臨床病理学的検討

山形大学医学部第1外科

豊野 充 鈴木 晃 塚本 長

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY FOR SERUM CEA LEVELS AND PROGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

Mitsuru TOYONO, Akira SUZUKI and Masaru TSUKAMOTO

The First Department of Surgery, Yamagata University School of Medicine

術前の血清 CEA 値を測定しえた大腸癌132例を対象に手術所見, 予後および再発の問題について臨床病理学的に検討した。血清 CEA 値および陽性率は, 根治度, 手術前後, 深達度, リンパ節転移の程度, 組織学的進行程度(stage)に有意の相関を示した。特に肝転移例で著明な高値を認めた。血清 CEA 値が高い程累積5年生存率は不良であった。肝転移例に対して制癌剤を動注して血清値の低下をみた。また術後6年目に発見された血清 CEA 値の著しく高い肝転移例に, 肝右葉切除術を行い根治せしめた。血清 CEA 値測定は大腸癌の進行程度や遠隔転移, 根治性, 予後および術後の再発などを推定する上で有効であった。

索引用語: 大腸癌の血清 CEA 値, 大腸癌の肝転移, 大腸癌の予後

はじめに

Carcinoembryonic antigen (CEA) は1965年 Gold ら¹⁾によって, ヒト結腸癌に見い出される癌胎児共通抗原という意味で報告された。その後結腸以外の消化管や肺, 甲状腺, 乳腺などの癌にも見られるようになり, 大腸癌に対する特異性は否定されたが, 大腸癌を初めとする内胚葉性癌の補助診断として広く臨床に応用されている²⁾。術前の血清 CEA 値は早期癌の発見には非力であるが, 血清値の程度により予後を推測しうるのではないかと思われる。また根治手術後の follow up による再発の発見については多くの報告があるが^{3)~8)}, 時機を得た治療法については十分に確立されていない。このような観点から, 大腸癌症例において術前, 術後の血清 CEA 値を測定し, 病理組織学的検索を行い, 予後との関連を検討した。

検索対象および方法

術前に血清 CEA 値を測定しえた大腸癌手術例132例を対象とした。血清 CEA 値はDainabot社のRIA kitを用いてサンドイッチ法にて測定し, 正常値は2.5 ng/ml以下とした。大腸癌取り扱い規約⁹⁾に従い分類

した各因子別に血清 CEA 値および陽性率を求め, 平均値はt-検定, 陽性率は χ^2 -検定をおこなった。予後の検索には累積生存率を用いた。

結 果

1. 占居部位と血清 CEA

大腸の占居部位を右側および左側の結腸と直腸の3群に分類した。血清 CEA 値は右側結腸(23例): 6.41 ± 2.12 ng/ml, 左側結腸(38例): 9.12 ± 2.38 ng/ml, 直腸(71例): 6.80 ± 1.46 ng/mlであり, 左側結腸がやや高値を示した。陽性率は右側結腸: 52.2%, 左側結腸: 57.9%, 直腸: 56.3%であり差はなかった。

2. 腫瘍の大きさと血清 CEA

腫瘍の大きさを3cmと6cmを境に3群に分類した。血清値は2.9cm以下(12例): 2.49 ± 0.33 ng/ml, 3.0~5.9cm(55例): 7.29 ± 1.98 ng/ml, 6.0cm以上(45例): 7.52 ± 1.71 ng/mlであった。2.9cm以下は低値であり, 6.0cm以上との間に有意差を認めた($p < 0.05$)。陽性率は2.9cm以下: 25.0%, 3.0~5.9cm: 52.7%, 6.0cm以上: 57.8%で, 小さい癌は低率であった。

3. 組織学的分類と血清 CEA

血清値は高分化型(78例): 6.60 ± 1.51 ng/ml, 中低分化型(35例): 8.91 ± 2.15 ng/ml, 粘液癌(5例):

9.12±2.99ng/mlであった。陽性率は高分化型：47.4%，中低分化型：62.9%，粘液癌：80.0%であった。高分化型より中低分化型や粘液癌が高率を示す傾向にあった。

4. 根治度と血清 CEA (図1)

血清値は治癒手術例(86例)：4.16±0.68ng/ml, 非治癒手術例(46例)：13.46±2.71ng/mlであり, 非治癒手術例で高値を示した(p<0.05)。陽性率は治癒手術例：40.6%，非治癒手術例：80.4%であり, 非治癒手術例が高率だった(p<0.005)。

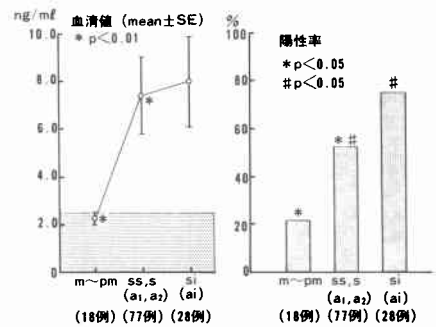
5. 手術前後の血清 CEA の比較 (図2)

手術後1~2カ月に測定しえた57例について検討した。治癒手術例41例では術前：5.13±1.28ng/mlから術後：1.85±0.19ng/mlとなり, 正常値まで低下した(p<0.02)。陽性率も48.8%から22.0%に低下した(p<0.025)。非治癒手術例16例では術前：11.87±5.26ng/mlから術後：7.35±4.13ng/ml, また陽性率は75.0%から43.8%となり, やはり低下の傾向を示した。

6. 深達度と血清 CEA (図3)

血清値は, m~pm (18例)：2.28±0.26ng/ml, ss(a₁), s(a₂) (77例)：7.39±1.60ng/ml, si(ai) (28

図3 深達度と血清 CEA



例)：8.00±1.90ng/mlであった。m~pm 群より ss, s 群が有意に高値だった(p<0.01)。陽性率は, m~pm：22.2%，ss(a₁), s(a₂)：51.9%，si(ai)：75.0%であり, 深達度が増す程高率だった(p<0.05)。

7. リンパ節転移と血清 CEA (図4)

血清値は n(-) (46例)：3.92±0.69ng/ml, n₁(+) (40例)：5.98±1.76ng/ml, n₂₋₄(+) (20例)：9.86±2.48ng/mlであり, n(-)群より n₂₋₄(+)群が有意に高値であった(p<0.05)。陽性率は n(-)：39.1%，n₁(+)：52.5%，n₂₋₄(+)：85.0%であり, n₂₋₄(+)群は n(-)群や n₁(+)群より有意に高値であった(p<0.005, p<0.05)。

図1 根治度と血清 CEA

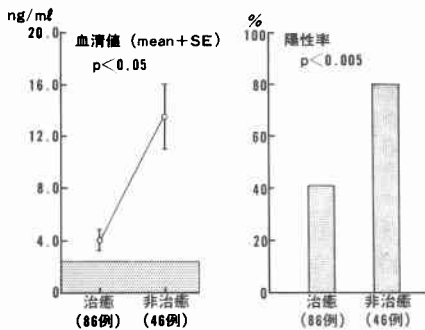


図2 手術前後の血清 CEA の比較

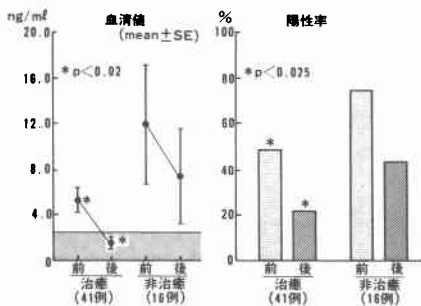


図4 リンパ節転移と血清 CEA

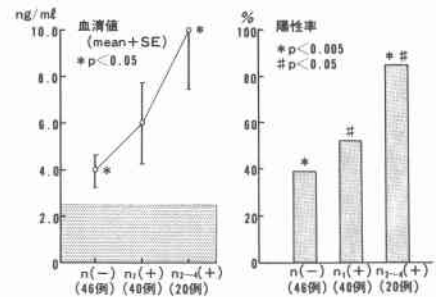
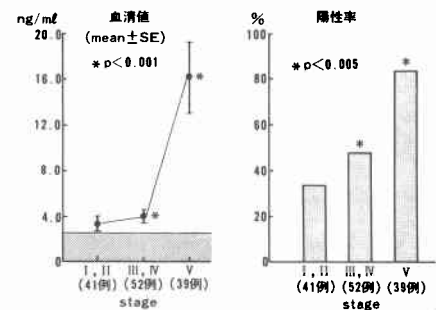


図5 組織学的進行程度 (stage) と血清 CEA



8. 組織学的進行程度 (stage) と血清 CEA (図5)

血清値は stage I, II (41例) : $3.32 \pm 0.62 \text{ ng/ml}$, stage III, IV (52例) : $3.98 \pm 0.60 \text{ ng/ml}$, stage V (39例) : $16.25 \pm 3.20 \text{ ng/ml}$ であった。stage I~IV に著明な差はみられなかったが、stage V のみ著しく高値を示した ($p < 0.001$)。陽性率は stage I, II : 34.1%, stage III, IV : 48.1%, stage V : 84.6% であり、stage V が高率であった ($p < 0.005$)。

9. 肝転移と血清 CEA (図6)

stage V の39例のうち H (-) 群20例と H (+) 群19例について比較した。血清値は H (-) : $8.75 \pm 2.54 \text{ ng/ml}$, H (+) : $24.14 \pm 5.44 \text{ ng/ml}$ であり、H (+) 群の血清値が著明に高かった ($p < 0.05$)。肝転移例の最高値は 88.2 ng/ml であった。陽性率において H (-) : 75.0%, H (+) : 94.7% で大きな差はなかった。

10. 血清 CEA 値と累積生存率 (図7)

血清値 2.5 ng/ml と 10.0 ng/ml を境に3群に分類した。累積5年生存率 ($\pm \text{SE}$) は $0 \sim 2.5 \text{ ng/ml}$ 群 (59例) : $57.7 \pm 7.58\%$, $2.6 \sim 10.0 \text{ ng/ml}$ 群 (48例) : $31.7 \pm 7.46\%$, $10.1 \sim$

7.46% , 10.1 ng/ml 以上の群 (21例) : $16.4 \pm 10.4\%$ であった。 $0 \sim 2.5 \text{ ng/ml}$ 群に比べて他の2群は有意に低率であった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

11. 治癒切除後再発例の血清 CEA 値 (図8)

症例1は55歳女性で直腸癌 (stage III) のため前方切除術を施行した。術前の血清 CEA 値は 8.7 ng/ml , 術後1カ月で 4.26 ng/ml まで下がったが正常値とならず再度上昇し、遠隔転移を思わせた。化学療法を続行したが術後1年10カ月目に骨転移を認めた。症例2は54歳男性で、直腸癌 (stage III) のため直腸切断術を行った。術前の血清 CEA 値は 6.2 ng/ml で、術後は正常となり経過をみていたが、術後2年2カ月で異常値となりその8カ月後に肺転移を認めた。症例3は43歳男性でS状結腸癌 (stage II) のため結腸切除術を行った。術前値は正常であったが、術後1年4カ月で異常値となり急速に上昇し、その1年2カ月後に肝転移を認めた。MMC 10 mg を肝動注して 55.4 ng/ml から 31.7 ng/ml に一時的に血清値の低下をみたが、肺転移も加わり再び上昇した。

12. 肝転移例に対する肝切除と血清 CEA 値 (図9)

症例4は57歳男性で、他院にてS状結腸癌として左半結腸切除術をうけた。術後3年7カ月の検査で異常値を認め化学療法を続けていたが、その2年5カ月後にCTスキャンより肝転移と判明し (図10)、肝右葉切

図6 肝転移と血清 CEA

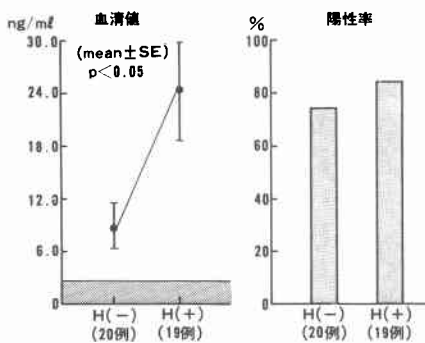


図7 血清 CEA 値と累積生存率 ($\pm \text{SE}$)

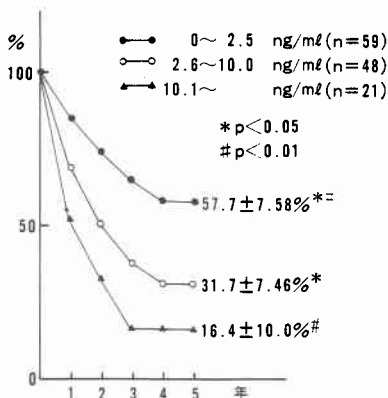


図8 治癒切除後再発例の血清 CEA 値

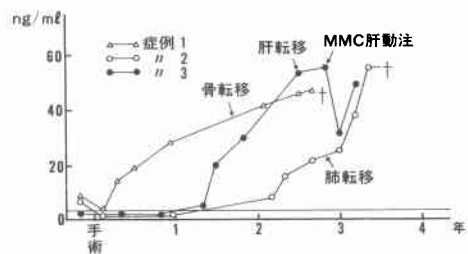


図9 肝転移例に対する肝切除と血清 CEA 値；症例4, 57歳男, S状結腸癌

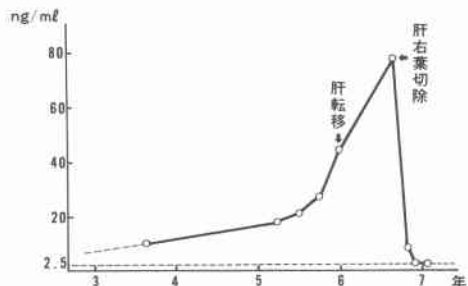


図10 症例4. 結腸切除後6年の肝CT像. 右葉に孤立性の腫瘍を認める.

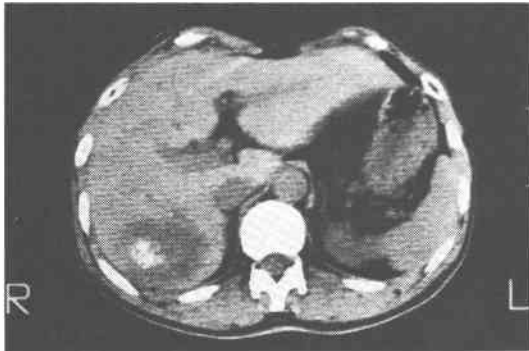
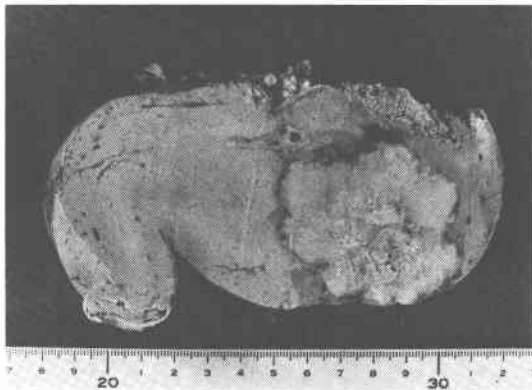


図11 肝切除標本の剖面. 6×5cm, 灰白色充実性の限局性の転移巣を認める.



除術を施行した。転移巣は6×5×5cm大の限局性、孤立性の腫瘍で(図11)、組織学的には高分化型腺癌であった。血清CEA値は肝切除前77.6ng/mlであったが、切除後3カ月で正常となり、初回手術より7年8カ月後の現在なお健在である。

考 察

CEAにはその関連物質ともいふべきNCA (non-specific cross-reacting antigen) やNCA-2が発見されており、前者は主に顆粒球に後者は主に糞便や消化液に見いだされている¹⁰⁾¹¹⁾。今回使用したCEA抗体にもこれらと反応する可能性を否定できないが、現在広く用いられている方法の臨床的意義を検討するには十分と考える。大腸癌におけるCEAの血中上昇機序としてAhnenら¹²⁾は電顕酵素抗体法の研究からCEAは正常の腸粘膜では管腔側に局在しているのに対し、大腸癌ではbasolateral plasma membraneにも認められ、これが血中への移行を容易にしているからだ

述べているのは注目される。

血清CEA値および陽性率は、占居部位、腫瘍の大きさ、組織型により大きな差異はみられなかった。左側結腸でやや高値を示したものは、S状結腸癌に肝転移が多かったからである。腫瘍の大きさでは2.9cm以下の小さい癌より6.0cm以上の大きい癌が高値、高率であったことは、腫瘍が大きくなるほどCEA産生量が増すと共に血中への移行性が高くなるものと考えられる。また粘液癌で高値、高率を示したものは粘液産生量が多いためと考えられるが、粘液癌はstageの高い進行癌であったことにも関連があろう。

根治度別には明確に差が認められ、術前値の程度で根治性を推測することができる。但し、術前47.38ng/mlで治癒切除ができた症例もあり、逆に正常値でも非治癒手術に終わった症例もあることから絶対的なものではない。また根治性の有無にかかわらず切除後低値を示すことは、腫瘍の量が血清値に大きく関与していることを示すものと思う。

深達度およびリンパ節転移と血清CEA値との相関性が高かった。この2つの因子から導かれるstage別にはstage I~IVでは高値を示さず、stage Vのみが著明に高値を示した。さらにstage Vのうち肝転移例が 24.14 ± 5.44 ng/mlと高値であった。これは血行性転移が腫瘍量の増加と共にCEAが血中に流入しやすくなり、血中CEA上昇の重要な因子となることを示している。佐々木ら¹³⁾は、術前血清CEA値が20.1ng/ml以上の例は肝転移を有すると積極的に診断してよいとしている。陣内ら¹⁴⁾はCEAの上昇は肝転移のほうが局所再発より早く、再発形式もある程度推定することが可能だと述べている。

累積5年生存率は、根治性の有無にかかわらず全手術例を対象に検討したが、血清CEA値が高くなるほど予後は不良になるといえる。治癒切除後の再発例では、臨床所見の出る前に異常値を呈し再発の早期発見に有効であるといわれている^{3)~8)}。Mintonら³⁾は術前血清CEA値の上昇を来した22例にsecond-look operationを行い、19例に再発を認め、うち6例が切除可能であり4例を根治せしめたという。Sugarbakerら⁴⁾は特に肝内や後腹膜腔の再発の早期発見に有効だったとしている。Machら⁵⁾は臨床診断がつく2~26カ月前にCEA値が上昇するという。Arnaudら⁶⁾は術後1カ月以内に血清CEA値の降下が悪いのは予後不良であるとしている。さらにHerreraら⁷⁾は術後の血清CEA値が4.5ng/mlになったら、切除後18カ月以内

に80%以上の再発があるとしている。大腸癌の根治手術後、定期的に血清CEA値を測定し、異常値をみたら早い時期に再検すべきである。血清CEA値の上昇傾向が認められたら、画像診断を駆使して肝、肺、局所を中心に転移巣を検索すべきである。転移巣が不明な場合の試験開腹についてはより慎重に対処したい。

肝転移例に対して制癌剤を動注し血清CEA値の低下を認めたことは、その治療効果を判定する良い指標と思われた。またWaneboら¹⁵⁾、植木ら¹⁶⁾は、術後の血清CEA値の上昇から肝転移を早期に発見し根治的に肝切除を行ったと報告しているが、われわれも肝転移でかなり高値を示す症例でも肝切除を行うことにより根治せしめることができた。これは比較的限局した肝転移を示すことがある大腸癌の特徴であるが、血清CEA値でその治療効果を観察できるのは有意義と思われた。

結 語

血清CEA値および陽性率は、根治度、手術前後、深達度、リンパ節転移の程度および組織学的進行程度(stage)に有意の相関を示した。また肝などへの遠隔転移や根治性、予後および術後の再発を推測しうる点で有効であった。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439-471, 1965
- 2) 神前五郎, 森 武貞: CEA—その基礎と臨床. *医のあゆみ* 106: 242-250, 1978
- 3) Minton JP, 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
- 4) Sugarbaker PH, Zamcheck N, Moore FD: Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assays in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer* 38: 2310-2315, 1976
- 5) Mach JP, Vienny H, Jaeger P et al: Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients by repeated CEA radioimmunoassay. *Cancer* 42: 1439-1447, 1978
- 6) Arnaud JP, Koehl C, Adloff M: Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 23: 141-144, 1980
- 7) Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 183: 5-9, 1976
- 8) 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
- 9) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 第3版, 東京, 金原出版, 1983
- 10) von Kleist S, Chavanel G, Burtin P: Identification of normal antigen that cross-reacts with the carcinoembryonic antigen. *Proc Nat Acad Sci USA* 69: 2492-2494, 1972
- 11) Burtin P, Sabine MC, Chavanel G: A comparative study of the localization of CEA and NCA-2 in cancerous and normal gastrointestinal tissues. *Int J Cancer* 19: 634-641, 1977
- 12) Ahnen DJ, Nanane PK, Brown WR: Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer. *Cancer* 49: 2077-2090, 1982
- 13) 佐々木喬敏, 丸山雅一, 舟田 彰ほか: 大腸癌の血漿CEA値. *胃と腸* 12: 253-261, 1977
- 14) 陣内傳之助, 福原 毅, 安富正幸: 大腸癌とCEA. 梶谷 銀, 草間 悟監修: 大腸癌診断治療の最新の進歩, 東京, へるす出版, 1982, p227-237
- 15) Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK: Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 188: 481-493, 1978
- 16) 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