

腫瘍マーカーを用いた肝転移巣の発育速度とその臨床的意義

金沢大学がん研究所外科

高橋 豊 磨伊 正義 秋本 龍一

昭和大学附属豊洲病院

草 間 悟

GROWTH RATE OF LIVER METASTASES FROM STOMACH AND COLONIC CANCER BY TUMOR MARKER AND IT'S CLINICAL SIGNIFICANCE

Yutaka TAKAHASHI, Masayoshi MAI and Ryuichi AKIMOTO

Department of Surgery, Cancer Research Institute, Kanazawa University

Satoru KUSAMA

Toyosu Hospital, University of Showa, School of Medicine

胃癌18例と大腸癌10例の肝転移巣の発育速度を、AFPとCEAの二つの腫瘍マーカーを用いて検討した。腫瘍マーカーの増加により求められたダブリングタイムは、画像診断や腫瘍マーカー間で比較してほとんど差異がなく、その平均値は胃癌 24.7 ± 11.9 日、大腸癌 68.2 ± 33.4 日で、胃癌は大腸癌の約2分の1であった。このダブリングタイムに関わる因子を臨床病理的観点より検討した結果胃癌、大腸癌ともに女性は男性より有意に発育速度が速いことが示された。さらに個々の症例のダブリングタイム(X)と生存期間(Y)との相関を求めたところ、 $Y = 0.45X - 0.58$ で示される有意の相関関係が見られた。

索引用語：胃癌肝転移、大腸癌肝転移、発育速度(ダブリングタイム)、腫瘍マーカー、癌の時間学

I. 緒言

悪性腫瘍を論ずる場合、その発育速度を知ることは従来ないがしろにされていたが、極めて重要であることは言うまでもない。しかしこれまでは、乳癌¹⁾、皮下腫瘍などの直接測定可能な表在性の腫瘍や、胸部X線で測定できる肺癌²⁾³⁾などの一部を除いて、発育速度を求めることは困難であったため、この領域の研究はほとんど省みられていなかった。近年各種の腫瘍マーカーが開発され、癌の存在診断としての価値が高まるとともに、その経時的推移が腫瘍体積とよく相関して指数関数的上昇を示すことが、実験的ばかりでなく臨床的にも報告⁵⁾⁶⁾されるようになった。著者らはこの現象を利用して、腫瘍マーカーの量の変化から胃癌と大腸癌の肝転移巣のダブリングタイムを求めた。腫瘍マ-

カーには、alpha-fetoprotein(以下AFP)、Carcinoembryonic antigen(以下CEA)の2つを用い、画像診断によるダブリングタイムと比較してその有用性を検討すると同時に、この発育速度の生物学的意義について、臨床病理学的見地から検討を加えたので報告する。

II. 対象と方法

対象は、金沢大学がん研究所外科教室にて切除しえた肝転移を伴う胃癌と大腸癌の内、血清AFP、CEAのいずれかが陽性を呈し、かつその値と経過を追跡できた胃癌18例(表1)、大腸癌10例(表2)であった。AFP、CEAの両者が高値を呈した胃癌4例については、それぞれについて検討し比較した。また画像診断上、追跡可能であった胃癌7例については、その大きさからダブリングタイムを求め、腫瘍マーカーにより求められたダブリングタイムと比較した。尚AFP及びCEAは、いずれもRadioimmuno assay法にて血清を測定した。

表1 胃癌肝再発症例

症例	年齢	性	占拠部位	肉眼型 (ポールマン分類)	組織型	腫瘍マーカー	ダブリングタイム (日)	手術からの 生存期間(月)
1	69	F	A	2	pap	AFP	15	8.5
2	70	F	A	2	por	AFP	23	10.5
3	60	M	C	2	pap	AFP	15	2.5
4	65	M	C	3	pap	AFP	15	2
5	64	M	M	2	por	AFP	13	
6	65	F	A	2	pap	CEA	14	7
7	65	M	A	2	pap	CEA	50	
8	75	M	M	2	por	CEA	29	9
9	55	M	C	2	pap	CEA	25	14
10	61	F	M	2	pap	CEA	18	8
11	60	F	M	2	tub ₂	AFP	25	生存中
12	56	M	M	2	pap	CEA	40	生存中
13	61	F	M	3	tub ₂	AFP	15	9
14	53	M	M	2	tub ₂	AFP	50	生存中
15	54	M	C	2	tub ₂	AFP	18	7
16	71	M	M	2	por	CEA	22	8
17	57	M	C	3	por	CEA	35	生存中
18	70	M	M	2	por	CEA	23	13

表2 大腸癌肝再発症例

症例	年齢	性	占拠部位	肉眼型	組織型	腫瘍マーカー	ダブリング タイム(日)
1	70	M	S	2	Well	CEA	112
2	74	F	S	2	Well	CEA	96
3	58	F	R	2	Muc.	CEA	28
4	68	F	R	2	Por.	CEA	23
5	56	F	S	2	Well	CEA	43
6	51	M	S	2	Mod.	CEA	75
7	52	M	R	2	Well	CEA	110
8	51	F	S	2	Well	CEA	45
9	66	F	A	2	Well	CEA	57
10	75	M	S	3	Mod.	CEA	93

Well : 高分化腺癌, Mod. : 中分化腺癌, Por : 低分化腺癌, Muc. : 粘液癌

発育速度は、血清の腫瘍マーカー値を経時的に片対数グラフにプロットし、指数関数的上昇を示す期間より、その量が2倍になるのに要した日数を、ダブリングタイムとして求めた。また画像診断によるダブリングタイムは、同様にしてその最大径が2倍になるまでの日数を求め、3で割った値を画像診断上のダブリン

グタイムとした。

肝転移巣のダブリングタイムを、胃癌と大腸癌と比較するとともに、胃癌18例について性、年齢、原発巣の占拠部位、組織型、AFP産生能などの臨床病理学的観点¹⁴⁾¹⁵⁾より、統計学的に検討を加えた。さらに発育速度を悪性度を示す一因子としてとらえ、各症例の手術

から死亡までの生存期間とダブリングタイムとの相関の有無を見た。

III. 成績

1. 腫瘍マーカーと画像診断の比較 (表3, 4)

腫瘍マーカー及び画像診断のいずれからでもダブリングタイムを求めることが可能であった7例で比べると、その差はダブリングタイムで-3~+5日に過ぎず、ほぼ同一視しても差し支えない値であった。またAFPとCEAが同時に高値を示した4例でも、その差は-2~+3日にすぎなかった。つまり、AFP、CEAのいずれから求められたダブリングタイムも、画像診断から求められたそれとほとんど等しいことが示された。

2. 胃癌と大腸癌の発育速度の比較 (図1)

胃癌18例の肝転移巣のダブリングタイムは、13~50

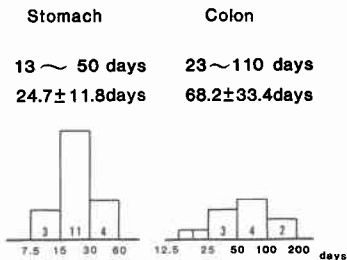
表3 腫瘍マーカーと画像診断のダブリングタイムの比較

症例	ダブリングタイム (日)			
	腫瘍マーカーから		画像診断から	
1	AFP	15	CT	18
2	AFP	23	CT	20
5	AFP	13	CT	15
11	AFP	25	Echo	21
12	CEA	40	CT	36
13	AFP	15	CT	17
14	AFP	50	CT	55

表4 腫瘍マーカー間でのダブリングタイムの比較

症例	ダブリングタイム (日)	
	AFP	CEA
1	15	17
5	13	12
11	25	22
14	50	47

図1 胃癌と大腸癌の肝転移巣のダブリングタイムの比較



日、平均24.7±11.8日で、ほぼ対数正規分布を示した。大腸癌10例では、23~110日、平均68.2±33.4日であり、両者間に有意差が認められた。(p<0.05)つまり胃癌の肝転移巣の発育速度は、大腸癌の約2倍の速さであることが示された。

3. ダブリングタイムに関わる因子 (図2)

性、年齢では、女性が18.3±4.6日、男性が27.9±13.1日と有意差が認められたが、(p<0.05)年齢では差は認められなかった。また大腸癌でも、女性が48.7±26.2日に対し、男性は97.5±17.3日と有意差が認められた(p<0.05)。

占拠部位、組織型ではいずれも有意差は認められなかった。最近早い時期に血行性転移を示すとして注目されている髄様型低分化型腺癌においても、ダブリングタイムに有意差は認めなかった。

AFP産生能の有無についても、差異は認められなかった。

4. ダブリングタイムと生存期間の相関 (図3)

術後から死亡までの生存期間が確認されている胃癌14例中、他病死した1例と化学療法が著効を示した1例の2例を除いた12例を対象とし、それぞれのダブリングタイムとの相関を求めたところ、 $Y=0.45X-$

図2 臨床病理学的性状とダブリングタイムとの関係

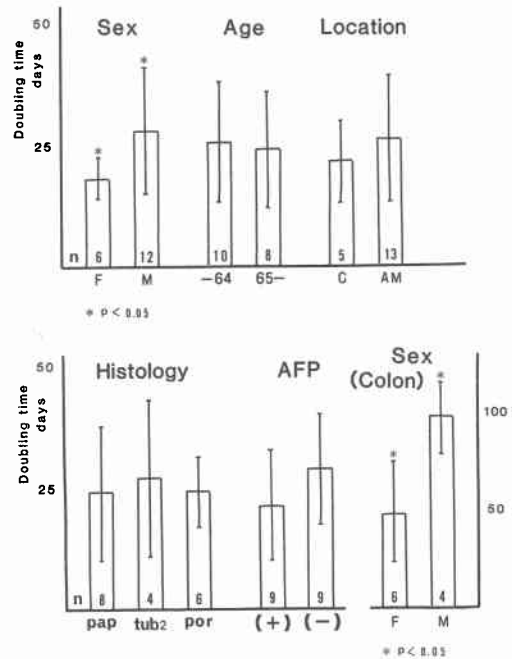
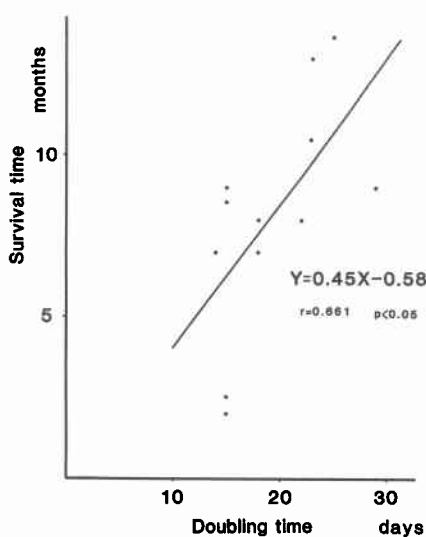


図3 ダブリングタイムと生存期間との相関関係



0.58 (Y: 生存期間, 月, X: ダブリングタイム, 日)
 $r=0.661$ $p<0.05$ で表わされる如く, 有意の相関が認められ, ダブリングタイムが短いものは, 生存期間が短いという関係が得られた。

IV. 考 察

著者らは癌の悪性を論ずるにあたって, 癌の浸潤性発育ならびに転移性発育という病理組織学的所見に加え, 癌の発育速度が重要な因子であることを, 癌の時間学的立場から主張してきた。しかし癌の発育速度を知るには, 少なくとも2つの異なった時期に腫瘍の大きさを測定せねばならないことや, 測定方法として直接測定や一部のX線写真によらざるをえないという制約があり, これまでは乳癌¹⁾, 原発性肺癌²⁾, 転移性肺癌³⁾などの一部の腫瘍にのみ検討が可能であった。最近の画像診断の飛躍的な進歩により, 肝細胞癌⁴⁾⁵⁾などの腹腔内実質臓器にまで検討が可能となってきたが, なおいくつかの問題が残されている。

ここにとりあげた腫瘍マーカーは, 一定期間毎にその血清値を求めるという簡便な方法であるばかりでなく, 画像診断で発見されえない小さな病変でも, 腫瘍マーカー値としてとらえることがしばしばあり, 有用な方法であると考えた。これまで肝細胞癌⁷⁾, 胃癌⁸⁾におけるAFPなどの各種の腫瘍マーカーの血清値と腫瘍体積の変化が, 個々の症例でよく相関し, 指数関数的上昇を示すことが報告されている。今回著者らの検討では, 画像診断によるダブリングタイムが腫瘍マ-

ーカーによるそれとほぼ等しいことが確認された。また同一症例において, AFP, CEAの両者がともに陽性の例でもAFP, CEAによるダブリングタイムの差はほとんど見られなかった。さらに最近注目されているモノクローナル抗体の一つであるCA 19-9が同時に高値を示した症例でも, ほぼ同様なダブリングタイムを示した。すなわち, 癌の発育速度を求める場合, 上昇している腫瘍マーカーのいずれかを用いれば, 極めて簡便かつすみやかに測定が可能である。今後さらによいモノクローナル抗体が開発されれば, より多くの症例に対しダブリングタイムの算出が可能になると期待される。

肝転移巣のダブリングタイムについては, 大腸癌6例においてIAN. J. Havelaarら⁹⁾がcomputed tomography (CT)を用い, 50~95日, 平均70日と報告している。今回の著者らの検討では, 23~110日, 平均68日とほぼ同様な値であった。これに対し胃癌の肝転移巣のダブリングタイムは, 13~50日, 平均25日であり, 大腸癌の約2分の1であった。この胃癌と大腸癌の発育速度の差については, 著者らが先に報告した¹⁰⁾マウス移植腫瘍による比較でも, 胃癌は大腸癌の約2分1のダブリングタイムを示しており, 今回の検討とはほぼ一致した。つまり癌のダブリングタイムは個々において異なるばかりでなく, 各臓器間においても差があり, 胃癌と大腸癌を比べるとほぼ1:2であることが示唆された。

次に個々の症例で発育速度が異なるのは, いかなる因子が関与しているかをみるため, 臨床病理学的観点より検討を加えた結果, 性差にのみ有意差が認められたが, 他の因子にはまったく有意差が認められなかった。すなわち, 女性のダブリングタイムは, 胃癌, 大腸癌いずれの場合においても男性より小さく, 発育速度が速いという成績がえられた。女性の胃癌は, スキルスに代表されるように進展が速いということは推測されていたが, これが肝転移において実証されたことは注目に値する。また著者らは, AFP産生胃癌や髄様型の低分化型腺癌を呈する胃癌は, 他の胃癌に比べ速い時期に血行性転移が発生すると報告してきたが¹¹⁾¹²⁾, 今回の検討ではAFP産生能の有無にも, 髄様型低分化型にもダブリングタイムに有意差は認められなかった。

出雲井ら¹³⁾は, 数多くの肝転移症例の手術から死亡までの生存期間を検討し, 50%生存率が胃癌では3カ月(n=312), 大腸癌では7カ月(n=59), と報告して

いる。つまり50%生存率から見た生存期間においても、胃癌と大腸癌の比は約1:2であり、ダブリングタイムの比と一致した。これは著者らが時間学において、これまで主張してきた『癌の悪性度を表現する上で、癌の発育速度は最も重要な因子の一つである。』ことを正に示す所見と考えられた。そこで著者らは、個々の症例におけるダブリングタイム(X)と生存期間(Y)との相関をみたところ、 $Y=0.45X-0.58$, $r=0.661$, $p<0.05$ と有意の相関をえることができた。個々の全身状態や転移巣の大きさなどの背景因子が異なるにもかかわらず、生存期間と有意な相関が示されたことは意義のある所見と思われた。すなわちこれは、癌の悪性度を決定する上で、癌の発育速度がいかに大きな因子を担っているかを示唆する所見と考えられた。

以上胃癌と大腸癌の肝転移巣のダブリングタイムを、腫瘍マーカーを用いて求め、その臨床的意義について述べてきたが、今後さらにCA19-9などのモノクローナル抗体を用いた新しい腫瘍マーカーを加え、より多くの症例に対し肝転移巣ばかりでなく、他の転移巣についてもダブリングタイムを検討したい。

V. 結 語

1) 胃癌18例と大腸癌10例の肝転移巣の発育速度をAFP及びCEAを用いて検討した。この腫瘍マーカーから求められたダブリングタイムは、画像診断、腫瘍マーカー間でほとんど差異を認めなかった。

2) 胃癌の肝転移巣のダブリングタイムは、 24.7 ± 11.8 日、大腸癌では 68.2 ± 33.4 日であり、胃癌は大腸癌の約2分の1であった。

3) 発育速度に関わる因子を臨床病理学的観点より検討した結果、胃癌、大腸癌の両方で女性が男性より有意の差をもって速い結果となった。しかし他の年齢、占拠部位、組織型、AFP産生能などの諸因子には、まったく有意差は認められなかった。

4) 個々の症例のダブリングタイムと手術から死亡までの生存期間には、有意の相関関係が認められ、癌の悪性度を示す因子として癌の発育速度が大きな一因子を担うことが示された。

文 献

- 1) Kusama S, Spratt JS, Donachan WL et al: The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer* 30: 594-599, 1972
- 2) Colins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76: 988-1000, 1956
- 3) Spratt JS Jr, Spratt TL: Rates of growth of pulmonary metastases and host survival. *Ann Surg* 159: 161-171, 1964
- 4) 真島康雄: 超音波断層法による肝細胞癌の発育速度とその臨床的意義. *肝臓* 25: 754-765, 1984
- 5) Ian J Havelaar, Paul H Sugarbaker, Vermess M et al: Rate of growth of intraabdominal-metastases from colorectal cancer. *Cancer* 54: 163-171, 1984
- 6) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一: 胃癌肝転移症例の natural history よりみた検討. *日消外会誌* 16: 2067-2073, 1983
- 7) Toshino M: Growth kinetics of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 13: 45-52, 1983
- 8) 草間 悟: 癌の時間学. *癌の臨* 27: 793-799, 1981
- 9) 草間 悟: 癌の治療と癌の時間学. *癌と化療* 9: 559-569, 1982
- 10) 高橋 豊, 磨伊正義, 草間 悟ほか: 胃癌と大腸癌の発育速度の比較およびその意義—ヌードマウス移植腫瘍による検討—. *日消外会誌* 17: 2241, 1984
- 11) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一ほか: 胃癌の肝転移 high risk 症例の臨床病理学的検討—とくに AFP 産生胃癌との関連について—. *日消外会誌* 17: 1732-1736, 1984
- 12) 木村 修, 万木英一, 岡本恒之ほか: 肝転移肝再発のみられた胃癌の病理組織学的特徴. *癌の臨* 30: 131-137, 1984
- 13) 出雲井士郎, 高橋 孝, 高木国夫: 血行性肝転移症例における肝合併切除症例の検討. *手術* 28: 1217-1229, 1974
- 14) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 10版, 東京, 金原出版, 1975
- 15) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 2版, 東京, 金原出版, 1980