

大腸癌再発例における血中 carcinoembryonic antigen の推移および 他の血液検査値との関連

日本赤十字社医療センター消化器外科
遠藤 健 豊島 宏

CLINICAL EVALUATION OF SERUM CEA CONCENTRATION IN PATIENTS WITH RECURRENT COLORECTAL CANCER

Takeshi ENDO and Hiroshi TOYOSHIMA

Department of Gastroenterological Surgery Japanese Red Cross Medical Center

大腸癌切除後の血中 CEA 測定による経過観察の有用性を確認する目的で、治癒切除後の大腸癌再発例45例（肝転移14例、局所再発23例、その他8例）における血中 CEA 値の推移を中心に検討した。肝転移例では術後 CEA 値が陰性に復さない例が半数を占めた。また、再発確認時の CEA 陽性率は肝転移例の93%と同様に局所再発例でも87%と高率であった。CEA の陽性化は再発確認時期より平均2.1ヵ月先行しており、再検して陽性であれば再発部位の確認を急ぐ必要があると考えられた。再発後の再切除および照射の効果判定に CEA の測定が有用であること、また CEA 値の推移とともに血沈の促進が再発の指標になりうることも確認された。

索引用語：再発大腸癌血中 CEA 値、赤血球沈降速度促進

はじめに

大腸癌の根治切除後の予後は比較的良好であるが、その成績をさらに向上させるためには再発を早期に見出し、これにいかに対処していくかが重要である。現在、血中 carcinoembryonic antigen (CEA) の測定は大腸癌切除後の経過観察の指標として欠かせないものになっているが、今回自験の再発例における血中 CEA 値の推移、ほかの検査との関連、治療との関連などを検討し、転移再発の予知、再発後の治療の効果判定などに血中 CEA の測定がどの程度意義を有するか考察を試みた。

対象および方法

昭和51年～59年の9年間で当科において治癒切除が施行され、その後再発が確認された45例を対象とした。またこの間で術後3年以上経過した非再発20例を対照症例とした。対象症例を再発部位別に分類した後、それぞれの再発確認法、CEA 値の推移、諸検査との関連、治療との関連について検討を加えた。なお、初発再発

確認部位をもってその症例の再発部位とした。CEA の測定にはロッシュ社キットのZ-ゲル法を用い5ng/ml以上を陽性とした。また進行度分類には大腸癌取扱い規約（1980年3月改訂第2版）を、有意差検定にはt検定を採用した。

結果

再発45例のうちわけは、男性29例、女性16例で、年齢は37～83歳、平均63歳であり、原発巣は右半結腸11例、左半結腸16例、直腸18例であった。また進行度はstage II 9例、III 13例、IV 23例、Dukes B 12例、C 33例であり、転移巣別にみると肝転移14例、局所再発23例、肺転移6例、脳転移2例であった。一方、対照とした非再発20例のうちわけは、男性12例、女性8例で、年齢は34～82歳、平均57歳であり、原発巣は右半結腸2例、左半結腸8例、直腸10例であった。また進行度はStage I 4例、II 8例、III 6例、IV 2例、Dukes A 4例、B 9例、C 7例であった（表1）。

(I) 再発確認法：肝転移群では11例で理学所見、7例で肝シンチグラム、2例で超音波、2例でCT、局所再発群では14例で理学所見、4例で注腸、4例で開腹（イレウス）、3例で腎盂撮影、3例でCT、2例で超音

表1 対象および対照症例

		再発群*	非再発群
年齢		37~83才	34~82才
性	男	29例	12例
	女	16	8
原発部位	右	11	2
	左	16	8
	直	18	10
Dukes	A	0	4
	B	12	9
	C	33	7

*肝転移 14例 局所再発 23例
 肺転移 6例 脳転移 2例

表2 再発確認法

肝転移	理学所見	11例
	肝シンチ	7
	超音波	2
	C.T.	2
局所再発	理学所見	14
	注腸	4
	開腹	4
	腎盂造影	3
	C.T.	3
	超音波	2
	肺転移	胸部X・P
脳転移	CT	2

波。肺転移 6例では胸部レントゲン撮影，脳転移 2例ではCTによりそれぞれ再発を確認した。また再発確認時期の平均は，肝転移群では術後15カ月，局所再発群では17カ月，そのほかでは18カ月であった（表2）。

(II) CEA 値の推移

① 術前 CEA 値：非再発群 (n=15) では4.1±2.8 ng/ml (Mean±S.D.)。肝転移群 (n=11) では20.8±30.3ng/ml。局所再発群(n=20)では16.7±26.7ng/ml，そのほか (n=5) では25.9±31.0ng/mlであり，陽性率はそれぞれ33%(5/15)，82%(9/11)，75%(15/20)，60%(3/5)であった。再発部位による有意差は認められなかったが，再発例では，非再発例に比べ有意に CEA が高値を示し (p<0.01)，陽性率も高かった (図1~4)。

② 術後の CEA 最低値：非再発群 (n=20) では1.1±0.7ng/ml (Mean±S.D.)。肝転移群 (n=12) では4.9±4.0ng/ml。局所再発群 (n=22) では2.5±3.1 ng/ml。その他 (n=7) では2.0±1.2ng/mlであった。各群間の CEA 値に有意差はなかったが，肝転移群における陽性率は50%(6/12)で，局所再発，その他の群の3.4%(1/29)に比べ高率であった (図1~4)。

③ 再発確認時の CEA 値：肝転移群 (n=14) では163.8±172.6ng/ml (Mean±S.D.)。局所再発群 (n=23)では45.2±66.3ng/ml。そのほか(n=8)では14.0±

図1 非再発群の推移

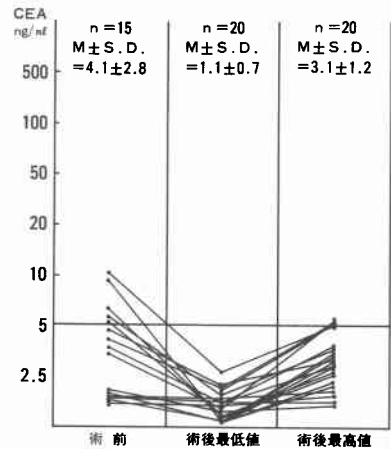


図2 肝転移再発群の推移

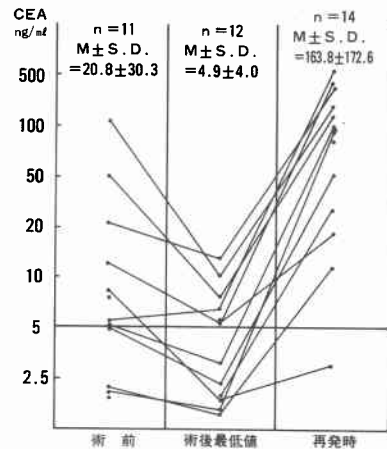


図3 局所再発群の推移

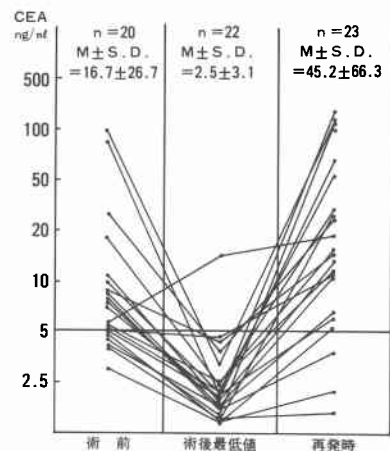


図4 肺, 脳転移再発群の推移

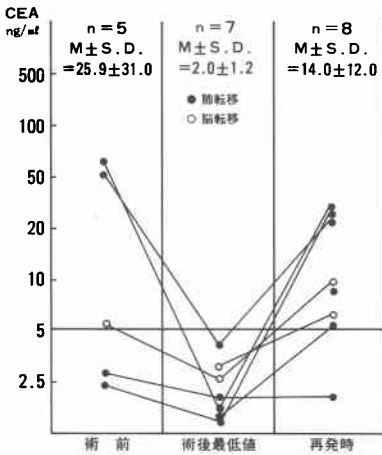


表3 CEAの陽性時期

CEAの陽性時期	症例数	●肝転移 ▲局所再発
再発確認時の12ヵ月前	▲	1例
11		0
10	▲	1
9		0
8	●	1
7	■	2
6	▲▲	2
5	●	1
4	▲■	2
3	●●▲	3
2	▲▲	2
1	●▲	2
再発確認時と同時期	●●●●▲▲▲▲■	23
再発時CEA陽性	●▲▲▲	5

12.0ng/mlで、各群間に有意差はないが、肝転移、局所再発、肺脳転移の順に高値を示す傾向が認められた。再発例全体のCEA陽性率は88.9% (5/45)で、肝転移群93% (13/14)、局所再発群87% (20/23)、その他88% (7/8)であった(図2~4)。

④ CEAの陽性時期：再発例のうち再発確認時にCEAが陰性であった5例を除く40例で術後にCEAが陽性となった時期を検討した。このうち23例で再発確認と同時に、ほかの17例では再発確認時より1~12ヵ月、平均4.9ヵ月早くCEAが陽性値を呈していた。40例全体ではCEAの陽性化は再発確認時期より平均2.1ヵ月先行していた。再発部位別の差は認められなかった(表3)。

⑤ 非再発例の術後のCEA最高値：非再発例において術後2ヵ月以後のCEAの最高値は3.1±1.2ng/ml (Mean±S.D.) (n=20)で、陽性値を呈した症例

表4 再発時の諸検査値

	肝転移	局所再発	その他	計	
LDH	正常	7例	19例	6例	32例
	高値	5(0)	2(0)	0	7(0)
AL-P	正常	8	21	6	35
	高値	4(0)	0	0	4(0)
血沈	正常	1	3	1	5
	促進	12(12)	19(12)	6(5)	37(29)

()内はCEAの陽性時期と同時もしくは先行した症例数

は20例中4例(5.0, 5.0, 5.1, 5.5ng/ml)であった。しかし、4例ともにその後の再検では陰性となり、陽性値を呈したのは1回のみであった(図1)。

(III) CEA値とほかの血液検査値との関連

肝機能障害の認められなかった例で、LDH, AL-P, 血沈に関して検討した。

① LDH, AL-P：非再発20例では経過中にLDHが異常値を呈した症例はなく、AL-Pが異常値を呈したのは1例のみであった。一方、再発39例のうち、再発確認時にLDHの異常を認めたのは7例(17.9%)で、そのうちわけは、肝転移5例、局所再発2例であった。AL-Pの異常を認めたのは4例(10.3%)で、4例ともに肝転移例であった。再発例でLDH, AL-Pの異常値の出現時期がCEAの陽性となった時期に先行した症例はなかった(表4)。

② 血沈：非再発20例の術後1年以上を経過した時点での3回にわたる血沈の平均値をみると、1時間値は7.7±5.4 (Mean±S.D.)、2時間値は18.9±11.8であった。一方、再発42例の再発確認時の血沈は1時間値で38.9±20.1、2時間値で65.8±25.3で、転移巣別に1時間値、2時間値をみると肝転移群(n=13)では45.2±27.6, 72.8±31.2, 局所再発群(n=22)では34.7±14.9, 59.9±21.0, その他(n=7)では40.6±13.5, 71.4±20.5であった。再発部位による有意差は認められなかったが、非再発例に比べ再発例で有意に血沈が促進していた(p<0.001)。血沈を1時間値、2時間値ともに非再発例のMean+S.D.以上を呈した場合に促進と判定してみると(1時間値13.1, 2時間値30.7)。再発例では再発確認時に88% (37/42)で血沈が促進しており、またこれらのうち78% (29/37)ではCEAの陽性化と同時、もしくはそれ以前に血沈の促進を認めた(表4, 図5)。

(IV) 治療とCEA値の推移

① 再切除例：再発45例のうち局所再発4例(絶対非治療切除)、肝転移3例(相対非治療切除)、肝転移1例(相対非治療切除)の計8例で再切除が行われた。

図5 非再発例と再発例における血沈の比較

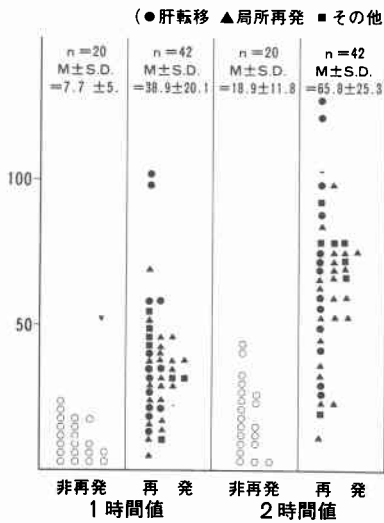


図7 照射例の推移

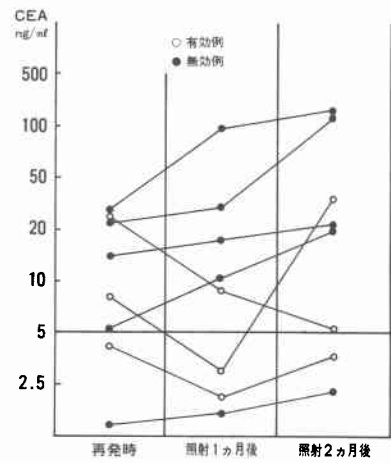


図8 再発時 CEA 陰性例の推移

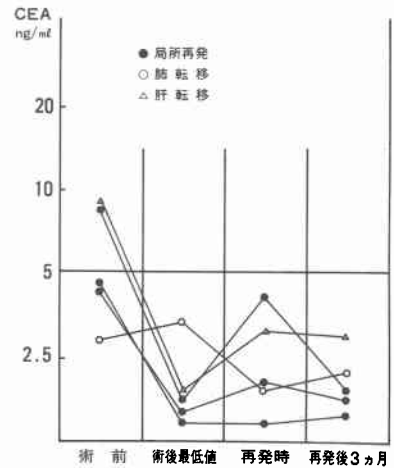
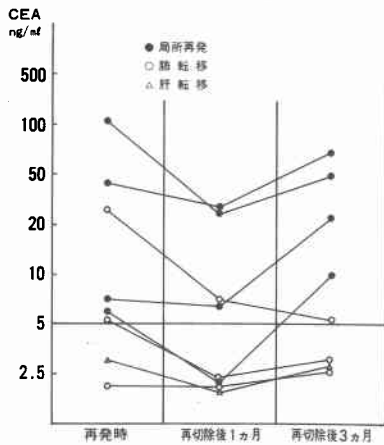


図6 再切除例の推移



再発時に CEA が陽性であった 6 例では、切除 1 カ月後に CEA 値が下降した。3 カ月後には絶対非治癒切除例では CEA 値が再上昇したが、相対非治癒切除例では再上昇はみられなかった。また、再発時に CEA が陰性であった 2 例では、切除後 1 カ月、3 カ月の検査とともに陰性値のままであった (図 6)。

② 照射例：再発 45 例のうち局所再発 7 例、肺転移 1 例の計 8 例に 2,000~5,000rad の照射が行われた。局所再発の 2 例と肺転移の 1 例に効果が認められ、いずれも照射終了後 1 カ月目の CEA 値は下降した。3 カ月目の CEA 値は 2 例で再上昇し、1 例ではさらに下降した。無効の 5 例では 1 カ月目でも CEA 値は上昇し、3 カ月目ではさらに上昇した (図 7)。

(V) 再発時 CEA 陰性例

再発 45 例のうち、局所再発 3 例 (扁平上皮癌, 中分化腺癌, 高分化腺癌), 肺転移 1 例 (高分化腺癌), 肝転移 1 例 (中分化腺癌) の計 5 例で再発確認時に CEA 値が陰性であった。これらの症例で術前 CEA 値は局所再発の 1 例 (扁平上皮癌) と肝転移の 1 例で陽性であったが (8.2, 8.8ng/ml)。ほかの 3 例では陰性であった。術前値が陽性であった 2 例はともに大腸癌によるイレウス症例であった (図 8)。

考 察

大腸癌の治療成績に関して安富²⁾は根治手術率は 75.2%, 5 年生存率は結腸癌で 75.7%, 直腸癌で 55.7% と、ほかの消化器癌に比べ良好であると述べている。

しかし再発後の予後は悪く、その対処に難渋するのが現状である。したがって、再発の早期発見が大腸癌の予後の向上につながるものと考えられる。血中CEAの測定を再発の早期発見、あるいはsecond look operationの指標にするという試みが現在までに多くなされているが、今回自験の再発例を検討して、血中CEA測定の意義づけを試みた。

再発例におけるCEA値の推移についてみると、まず術前値ではすでにわれわれも報告しているように²⁾、非再発群に比べ再発群で有意にCEA値が高かった。しかし、再発部位別の有意差は認められなかった。術後の最低値をみると、肝転移群ではCEA値が陰性に復さない例が多くみられ、肝転移例では切除後から癌が体内に残存している例の多いことが示唆される。したがって術後のCEA値が陰性に復さない例では、肝転移再発の可能性を念頭において経過観察すべきものと考えられる。再発時のCEA値の推移に関して、植木ら³⁾は肝転移再発例ではCEAが一度陽性化した後は急激に上昇するが、局所再発例ではCEA値の変化が少なく、陽性化した後もゆるやかに上昇するにすぎないとし、また藤本ら⁴⁾は骨盤内局所再発では再発巣が周囲臓器に浸潤しない限り局所で産生されるCEAは血中に入りにくいいため、直腸癌の局所再発に対しては血中CEAの測定は無力であると述べている。しかし、自験例で再発時のCEA値をみると肝転移再発群で高値を示す症例が多く認められたが、再発部位別に有意差はなく、また局所再発でもかなりの高値を示す例があり、陽性率も87%と高いことから、局所再発例においても再発の指標としてCEAの測定が有効と考えられた。

再発例における血中CEAの陽性化の時期に関して、Martinら⁵⁾は再発確認時期に2~18カ月先行していたと述べており、自験例でも再発時陰性例を除くと0~12カ月、平均2.1カ月先行していた。再発の指標としてのCEA値の推移については、一過性の上昇は再発の指標とはならず、持続的ないしは急激な上昇を認めた場合に再発と診断してよいとの意見が大勢を占めている^{5)~9)}。また、再発を示唆するCEA値を規定する試みが諸家によりなされており、Sugarbakerら¹⁰⁾は術後最低値より+5ng/ml以上上昇した場合を、Martinら⁵⁾はCEA nomogramを作成し、術後最低値の2SDを越えた場合をそれぞれ再発と診断している。自験例でみると、非再発例で術後に5ng/ml以上を呈した症例が20%認められたが、2回続けて陽性値を呈し

た症例はないこと、また再発例では一度陽性化した後陰性値に復した症例のないことから、再発を予測するCEA値としてZ-ゲル法では5ng/ml以上とするのが妥当であり、さらに再検して陽性であれば再発の可能性が高いと判断し、画像診断を含め再発部位の確認を急ぐ必要があると考えられる。

血中CEA値とほかの血液検査値との関連についてHerreraら⁹⁾およびMartinら⁵⁾は肝機能検査値とCEA値とは関連がなく、症状との関連も認められなかったとしている。また、Carlssonら¹¹⁾は血沈の促進がCEAの上昇より先行した再発例のあることを報告している。自験例では、LDHとALP値に関しては再発例における異常値の出現頻度は低く、かなり病状が進行しない限り異常値を呈さないことより、再発の早期発見の指標にはなりえないと判断された。一方、血沈は再発例で明らかに促進しており、CEAの陽性化に先行した症例も多く認められた。血沈は生体内に代謝障害あるいは組織の破壊吸収が病的に進行した場合に促進する生物学的反応であって腫瘍に特異的ではないが、再発の指標として有用であり、とくに術後正常であった血沈が促進してきた場合は再発の可能性を考慮すべきである。

腫瘍の量と血中CEA値とは相関があると考えられ²⁾、再発後の治療とCEA値の推移との相関も当然予想される。植木ら³⁾は再発に際し有効な治療が行われた場合は、CEA値は正常に復るとし、Ravryら¹²⁾およびHolyokeら⁸⁾はCEA値の推移が化学療法の有効性の指標になりうると述べている。自験例での検討では、再発時にCEA値の陽性であった症例においては再切除後に下降し、相対非治癒切除例ではその後の再上昇がなく、照射有効例でもCEA値の下降が認められた。また、ほとんどの症例に化学療法が試みられているが、有効例でもCEA値の下降は認められなかった。したがって、切除、照射といった比較的急激な腫瘍量の変動の際にはCEA値の推移が効果判定のよい指標となりうるが、化学療法による比較的緩やかな腫瘍量の変動の際には指標になりにくいものと考えられる。

再発時にCEA値が陰性であった5例についてみると、大腸癌によるイレウス症例以外は術前からCEA値は陰性であり、再発後もCEA値の変動幅は少なく、治療との関連も認められなかった。また、組織学的にも特徴的なことはなく、Livingstoneら¹³⁾のいう血中にCEAを放出する能力のない大腸癌と推定される。

これらの症例に対しては今後組織の CEA 量および局に関して検討するつもりである。

池田ら¹⁴⁾が再発肝転移巣切除例の生存期間は19ヵ月以上、再発肺転移巣切除例の生存期間は40ヵ月以上と述べているように、再発例といえども病巣が局限している時期に適切な処置がなされれば長期の延命が期待できる。再発時の CEA 値の陽性率は88.9% (自験例) と高く、再発確認時に先行して CEA 値が陽性化する症例も多いことより、術後の血中 CEA 測定による経過観察は必須と考えられる。しかし、再発時に CEA 値の陰性な例もあり、CEA 測定のみを再発の指標とするのは不十分で、CT、超音波、肝シンチグラムといった画像診断とともに、局所再発が予想される症例では注腸、腎盂撮影などを適宜に行い、また再発肝転移巣切除よりも再発肺転移巣切除の方が根治的意味が強いとの意見もあることより¹⁴⁾、胸部レントゲン撮影により定期的にチェックする必要があると考えられる。

まとめ

大腸癌再発例における血中 CEA 値の推移を中心に検討し、以下の知見が得られた。

① 肝転移再発例では、術後 CEA 値が陰性に復さない例が多い。

② 局所再発の指標としても血中 CEA の測定は有用である。

③ CEA 値の陽性化は再発確認時期より 0～12ヵ月、平均2.1ヵ月先行していた。

④ 再発を示唆する CEA 値は Z-ゲル法では5ng/ml 以上とするのが妥当であり、再検して陽性であれば再発部位の確認を急ぐ必要がある。

⑤ CEA 値の推移とともに血沈の促進が再発の指標になりうる。

⑥ 再発後の再切除、照射の効果判定に血中 CEA の測定が有用である。

稿を終えるにあたり、御校閲をいただいた東京医科歯科大学医学部第2外科学教室、三島好雄教授に深謝致します。

本論文の要旨は第26回日本消化器外科学会総会 (1985年7月札幌) にて発表した。

文 献

- 1) 安富正幸：結腸、直腸、肛門-D、病気分類と治療成績。石川七郎編。臨床腫瘍学。東京、朝倉書店、1982、p519-523
- 2) 遠藤 健、豊島 宏：大腸癌における術前血漿 CEA 測定の意義—臨床及び病理組織学的所見と

- の関連について。臨外 39：1293-1299, 1984
- 3) 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
- 4) 藤本 茂、橋川征夫、宮崎 勝ほか：血中 CEA より見た再発大腸癌の検討。癌の臨 25：1311-1315, 1979
- 5) Martin EW, 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
- 6) 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
- 7) Sorokin JJ, Sugarbaker PH, Zamcheck N et al: Serial carcinoembryonic antigen assays use in detection of cancer recurrence. JAMA 228：49-53, 1974
- 8) Holyoke ED, Chu TM, Murrphy GP: CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy. Cancer 35：830-836, 1975
- 9) Mach JP, Jaeger P, Bertholet MM et al: Detection of large-bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (C.E.A.). Lancet 7880：535-540, 1974
- 10) 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
- 11) Carlsson U, Stewenius J, Ekelund G et al: Is CEA analysis of valvalue in scureening for recurrences after surgery for colorectal carcinoma? Dis Colon Rectum 26：369-373, 1983
- 12) Ravry M, Muertel CG, Schutt AJ: Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) determination during anticancer therapy or long-term follow up of gastrointestinal carcinoma. Cancer 34：1230-1234, 1974
- 13) Livingstone AS, Hampson LG, Shuster J et al: Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal cancer. Arch Surg 109：259-264, 1974
- 14) 池田孝明、堀 雅晴、中川 健ほか：大腸癌肝転移・肺転移の頻度と切除の意義。日本大腸肛門病会誌 37：685-690, 1984