

大腸癌症例における血清 carcinoembryonic antigen の臨床的意義

大阪市立大学第1外科

池原 照幸 奥野 匡有 阪本 一次 加藤 保之
由井 三郎 東郷 杏一 鎗山 秀人 梅山 馨

CLINICAL EVALUATION OF SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN LEVELS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Teruyuki IKEHARA, Masahiro OKUNO, Kazutsugu SAKAMOTO,
Yasuyuki KATO, Saburo YUI, Kyoichi TOGO,
Hideto YARIYAMA and Kaoru UMEYAMA

The First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

手術前後に血清 CEA 値を測定しえた大腸単発癌253例を対象とし、血清 CEA 値の臨床的意義について検討した。術前の血清 CEA 値の平均は 6.6 ± 9.1 ng/ml で、陽性 (2.6ng/ml 以上) 率は54.9%であった。術前の血清 CEA 値および陽性率は肝転移、組織学的壁深達度、腫瘍最大径、癌の進行度ならびに根治性などと比較的相関したが、癌腫の占居部位、リンパ節転移および組織型とは相関しなかった。治癒切除例において、術後3カ月目の血清 CEA 値が陽性を示す症例では、再発率が高かった。全手術例を対象とした場合、血清 CEA 値が高い程累積5年生存率は不良であったが、治癒切除例においては、血清 CEA 値と5年生存率との相関は認めなかった。

索引用語：大腸癌 carcinoembryonic antigen

はじめに

種々の腫瘍markerの中でcarcinoembryonic antigen (CEA)は α -fetoproteinとともに臨床的に広く用いられている腫瘍マーカーである。CEAは当初、大腸癌に特異な抗原として注目された¹⁾が、大腸癌以外の悪性疾患やさらに良性疾患においても検出されることが明らかになり、大腸癌に対する特異性は否定された²⁾³⁾。現在では各種悪性疾患とくに大腸癌の進行度の判定や手術後の再発の予知に有用視されている。われわれは自験大腸癌症例の術前、術後の血清 CEA 値を測定し、大腸癌における血清 CEA 値の臨床病理学的意義を検討した。

対象および方法

1979年より1984年までの6年間に教室で経験した大腸腺腫症、大腸多発癌および他臓器重複癌を除いた大腸単発癌は342例であり、そのうち術前ならびに術後に

定期的に血清 CEA 値を測定しえた大腸単発癌253例を今回の検索対象とした。対象症例は男性148例、女性105例で、年齢は19歳より89歳、平均58.9歳であった。血清 CEA 値はDainabot社のSandwich法にて測定し、2.5ng/ml以下を陰性、2.6ng/ml以上を陽性とした。なお癌腫の分類ならびに記載は大腸癌取扱規規約⁴⁾に従った。これらの各項目別に血清 CEA 値の平均値(M)±標準偏差(SD)および陽性率を求め、それぞれの有意差検定にt検定および χ^2 検定を用いた。

結 果

- 1) 術前の血清 CEA 値
253例全例の術前血清 CEA 値は0.3~53.1ng/ml で、平均 6.6 ± 9.1 ng/mlであった。その陽性率は54.9%であった。
- 2) 占居部位と術前血清 CEA 値
大腸癌の占居部位を右側および左側の結腸と肛門管を含む直腸の3群に分類した場合の血清 CEA 値は、右側結腸(34例)では 6.0 ± 8.6 ng/ml、左側結腸(61例)では 6.9 ± 9.5 ng/ml、直腸(158例)では 6.6 ± 9.1 ng/ml

<1986年5月14日受理>別刷請求先：池原 照幸
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第1外科

であり、占居部位別に差は認めなかった。陽性率は右側結腸38.2%、左側結腸65.6%、直腸54.4%と右側結腸でやや低率であった(表1)。

3) 組織学的進行程度(stage)と術前血清CEA値
血清CEA値はstage I(27例)では2.2±1.4ng/ml, stage II(69例)では4.4±6.3ng/ml, stage III(65例)では6.2±8.4ng/ml, stage IV(32例)では5.1±4.8ng/ml, stage V(60例)では12.5±13.0ng/mlであった。stage Iではstage II, IV(p<0.01), stage III, IV(p<0.001)と比べ有意に低く, stage Vではstage III(p<0.01), stage I, II, IV(p<0.001)と比べ有意に高値を示した。陽性率はstage Iでは18.5%, stage IIでは46.4%, stage IIIでは64.6%, stage IVでは53.1%, stage Vでは71.7%であり, stage Iの陽性率がstage II(p<0.025), stage III, IV, V(p<0.005)と比べ有意に低率であり, またstage Vの陽性率はstage I, IIの陽性率に比べ有意に高かった(p<0.005)(表2)。

4) 肝転移(H)と術前血清CEA値

H(-)(217例)の血清CEA値は5.3±7.5ng/mlであり, 一方H(+)(36例)では14.7±13.3ng/mlで, H(+)の血清CEA値は有意に高かった(p<0.001)。陽性率においてもH(-)の49.8%に比べ, H(+)では86.1%と有意に高い陽性率であった(p<0.005)。

5) 腹膜播種(P)と術前血清CEA値

P(-)(225例)の血清CEA値は6.2±8.8ng/mlであり, P(+)(28例)では9.9±11.1ng/mlと, P(+)において高かった(p<0.05)。しかし陽性率はP(-)では54.2%, P(+)では60.7%と差はなかった。

以下の6)~9)の項目については各項目の術前の血清CEA値との関係を一層明確にするために, 肝転移や腹膜播種の認めない症例(194例)のみについて検討した。

6) 組織学的壁深達度と術前血清CEA値

術前血清CEA値はm, sm(11例)では2.2±0.8ng/ml, pm(26例)では2.1±1.6ng/ml, ss, a1(17例)では5.4±9.0ng/ml, s, a2(123例)では5.0±6.7ng/ml, si, ai(17例)では8.2±8.1ng/mlであった。m, smおよびpmではs, a2に比べ有意(p<0.001), またsi, aiとも有意(p<0.01)に低い血清CEA値であった。またそれぞれの陽性率は18.2%, 19.2%, 47.1%, 54.5%, 82.4%であり, 壁深達度が進むにつれて陽性率は高くなる傾向がみられた(表3)。

7) リンパ節転移と術前血清CEA値

n0(104例)では4.1±6.1ng/ml, n1(57例)では5.9±8.1ng/ml, n2(21例)では3.9±4.1ng/ml, n3(11例)では7.4±5.6ng/ml, n4(1例)では2.2ng/mlであり, 一方それぞれの陽性率は41.3%, 63.2%, 47.6%, 63.6%, 0%であった。血清CEA値および陽性率ともに, リンパ節転移の有無や転移陽性例におけるn-numberとは一定の関係を見い出せなかった。

8) 腫瘍組織型と術前血清CEA値

組織型別にみた術前血清CEA値は, 高分化腺癌(141例)では5.1±6.9ng/ml, 中分化腺癌(35例)では4.3±6.6ng/ml, 低分化腺癌(9例)では2.8±1.9ng/ml, 粘液癌(8例)では4.8±4.6ng/ml, 扁平上皮癌(1例)では4.0ng/mlであり, 高分化腺癌や粘液癌で血清CEA値は高い傾向であった。一方陽性率は高分化腺癌では51.8%, 中分化腺癌では37.1%, 低分化腺癌では

表1 大腸癌占居部位と血清CEA値

Table with 7 columns: 占居部位, 例数, M±SD, ~2.5, 2.6~5.0, 5.1~10.0, 10.1~20.0, 20.1~, 陽性率(%). Rows include 右結腸, 左結腸, 直腸, 計.

* 陽性: 血清CEA値2.6ng/ml以上

表2 stage分類と血清CEA値

Table with 7 columns: stage, 例数, M±SD, ~2.5, 2.6~5.0, 5.1~10.0, 10.1~20.0, 20.1~, 陽性率(%). Rows include stage I, II, III, IV, V, 計.

* 陽性: 血清CEA値2.6ng/ml以上

表3 壁深達度と血清CEA値(P0, H0症例)

Table with 7 columns: 壁深達度, 例数, M±SD, ~2.5, 2.6~5.0, 5.1~10.0, 10.1~20.0, 20.1~, 陽性率(%). Rows include m, sm, pm, ss, a1, s, a2, si, ai, 計.

* 陽性: 血清CEA値2.6ng/ml以上

55.6%, 粘液癌では50.0%, 扁平上皮癌では100%であり, 少数であった扁平上皮癌を除くと陽性率に有意の差は認めなかった。

9) 腫瘍の大きさと術前血清 CEA 値

腫瘍の大きさを最大径であらわし血清 CEA 値との関係をみると, 最大径が2.0cm 以下(9例)では 2.1 ± 0.7 ng/ml, 2.1~5.0cm (8例)では 4.2 ± 6.0 ng/ml, 5.1~10.0cm (95例)では 5.1 ± 6.5 ng/ml, 10.1cm 以上(9例)では 10.0 ± 12.0 ng/mlであった。またそれぞれの陽性率は11.1%, 42.0%, 57.9%, 66.7%であった。つまり腫瘍の大きさが増すにつれて, 血清 CEA 値および陽性率とも高くなる傾向を示した。

10) 手術の根治度と術前血清 CEA 値

治癒切除例(158例)の血清 CEA 値は 4.5 ± 6.6 ng/ml, 非治癒切除例(73例)では 8.5 ± 10.3 ng/ml, 非切除例(22例)では 15.4 ± 13.9 ng/mlであり, 治癒切除例では非治癒, 非切除例に比べ有意に低い血清 CEA 値であった ($p < 0.01$)。すなわち治癒切除が可能であった症例は概して術前の血清 CEA 値は低値を示すといえる。また陽性率は治癒切除例では48.1%, 非治癒切除例では63.0%, 非切除例では77.3%であり, 根治性が劣るほど陽性率は高率であった(表4)。

11) 治癒切除例における術前および術後血清 CEA 値の推移と再発の関係

治癒切除158例のうち術前ならびに術後3カ月目に血清 CEA 値が測定された142例について, 術前後の血清 CEA 値の推移とその後の経過期間中における再発との関係をみると, 術前後を通して血清 CEA 値が陰性症例のその後の再発率は4.5%, 術前陽性で術後陰性の症例では14.3%, 術前後を通して陽性症例では41.7%, 術前陰性で術後陽性の症例では62.5%の再発率であった。すなわち, たとえ治癒切除術が施行されたと考えられる症例でも術後3カ月目の血清 CEA 値が陽性を示す症例では, その後の観察期間中に再発を

来す頻度が高いといえる(表5)。

12) 臨床的再発確認時の血清 CEA 値と再発部位の

表5 治癒切除例における術前後の血清 CEA 値の推移と再発率

術前後の血清 CEA 値	例数	再発例数	再発率(%)
陰性 → 陰性	66	3	4.5
陽性 → 陰性	56	8	14.3
陽性 → 陽性	12	5	41.7
陰性 → 陽性	8	5	62.5
計	142	21	14.8

表6 治癒切除例における臨床的再発確認時の血清 CEA 値

再発部位	例数	血清 CEA 値 (ng/ml)				
		~2.5	2.6~5.0	5.1~10.0	10.1~20.0	20.1~
肝	10	0	3	0	2	5
肺	7	1	3	0	2	1
遠隔臓器	2	0	0	2	0	0
その他(脳, 骨)	2	0	2	0	0	0
計	21	1	8	2	4	6

図1 大腸癌全手術例の生存率 (Kaplan-Meier 法)

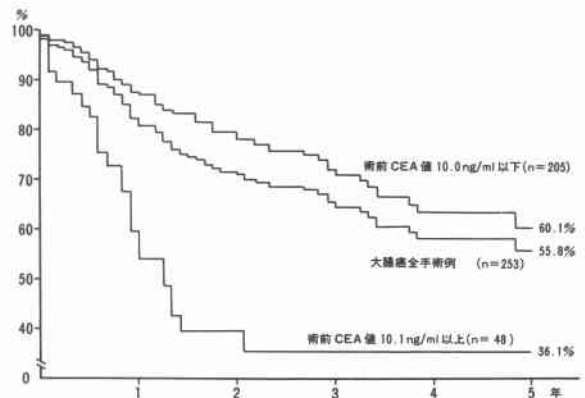


図2 大腸癌治癒手術例の生存率 (Kaplan-Meier 法)

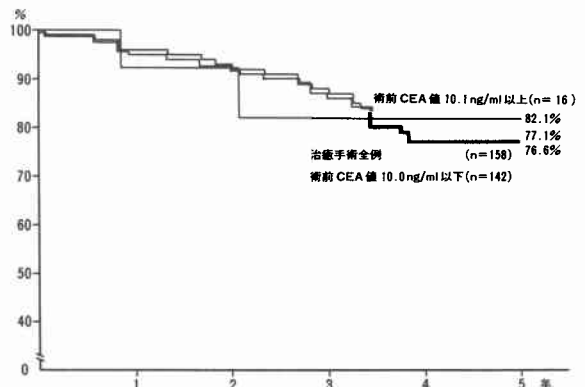


表4 根治度と血清 CEA 値

根治度	例数	血清 CEA 値 (ng/ml)					陽性率(%)	
		M±SD	~2.5	2.6~5.0	5.1~10.0	10.1~20.0		20.1~
治癒切除	158	4.5±6.6	82	49	11	9	7	48.1
非治癒切除	73	8.5±10.3	27	13	12	11	10	63.0
非切除	22	15.4±13.9	5	1	5	3	8	77.3
計	253	6.6±9.1	114	63	28	23	25	54.9

* 陽性: 血清 CEA 値 2.6 ng/ml 以上

関係

治癒切除158例の術後観察期間中に再発を来し、その際に血清 CEA 値が測定されたのは21例であり、再発形式別にみると肝転移再発が10例、局所再発が7例、腹膜播種が2例、肺、脳転移再発がそれぞれ1例であった。再発確認時に血清 CEA 値が2.5ng/ml 以下を示した症例は極めて少なく、また肝転移再発例においては血清 CEA 値が20.1ng/ml 以上の高値を示す症例が半数を占めた(表6)。

13) 累積生存率と術前血清 CEA 値

全大腸癌手術例(253例)の Kaplan-Meier 法による5年生存率(5生率)は55.8%であった。術前の血清 CEA 値を10.0ng/ml 以下と10.1ng/ml 以上に分け5生率をみると、前者(205例)では60.1%、後者(48例)では36.1%であり、後者において有意に低い5生率であった($p < 0.001$)(図1)。しかし治癒切除例では全治癒切除例(158例)の5生率は77.1%であり、10.0ng/ml 以下の症例(142例)の5生率は76.6%で、10.1ng/ml 以上の症例(16例)の5生率は82.1%と両者に差はなかった(図2)。すなわち、たとえ術前の血清 CEA 値が10.1ng/ml 以上の高値症例であっても治癒切除術が可能であった症例では、長期生存が期待しうることが示唆された。

考 察

CEA は大腸癌に特異的な抗原として1965年 Gold¹⁾により報告されたが、その後の検索で他の悪性疾患²⁾や良性疾患³⁾にも CEA 値の上昇が認められることから、大腸癌に特異的な腫瘍 marker ではないことが明らかとなり、少なくとも早期大腸癌の screening 法としての価値は少ないと考えられる。血清 CEA 値は測定法により若干の差を認めるが、われわれと同じく Dinabot 社の Sandwich 法で、2.6ng/ml 以上を陽性とした場合の術前 CEA 陽性率は41.4~66.0%^{6)~9)}と報告されている。自験例でも54.9%の陽性率であった。

大腸癌の占居部位と CEA 値との間には関連がみられないという報告¹⁰⁾もあるが、右側結腸に比べ左側結腸で高値を示すとの報告¹¹⁾¹²⁾が多い。その理由として Bivins¹¹⁾は左側結腸癌は右側結腸癌に比べて壊死に陥りやすいことが CEA 値上昇の要因であろうと推論し、藤田⁷⁾は人工肛門造設のみで CEA 値が低下した症例の経験から、狭窄症状が強い肛門側大腸癌に CEA 値が高いのではないかと推測している。

癌腫の進行度に伴う CEA 値については、Dukes 分類では Dykes¹²⁾の報告のごとく、癌腫の進展とともに

に陽性率は高くなる。一方大腸癌取扱い規約に基づく stage 分類と CEA 陽性率については全体としては相関性を示すとの報告⁹⁾¹³⁾が多いが、高島¹⁴⁾は stage III, IV での陽性率に差はみられず、これは本 stage 分類がリンパ節転移を重視した staging であり、CEA 値が必ずしもリンパ節転移程度を反映しないことに起因するであろうと述べている。自験例でも stage I, V において他の stage に比べて有意な CEA 値を示したが、stage II, III, IV においては有意差が認められなかった。CEA 値に影響を及ぼす因子としては組織学的壁深達度、腫瘍の大きさ、癌の進行度、ならびに H 因子が密接に関連したが、n 因子とはほとんど相関性がなかったことから、高島らの説に賛同できる。

肝転移の有無と術前の CEA 値については、植木¹⁵⁾は肝転移陽性13例のうち11例が15.0ng/ml 以上であり、肝転移陰性44例ではわずか3例のみが15.0ng/ml 以上であったことより、15.0ng/ml 以上の CEA 値を示す場合には肝転移を強く疑われると述べている。自験例でも H (+)症例の CEA 値は14.7±13.3ng/ml で、H (-)症例の5.3±7.5ng/ml に比べ有意に高い値を示したことから、術前の CEA 値が高い症例では肝転移の有無を詳細に検索すべきであると考えている。

術前の CEA 値から手術の根治性を検討すると、治癒切除例では低く、非治癒切除、非切除例では CEA 値は高い傾向にあった。このことより術前の CEA 値は癌根治性の有無を推測する1つの目安とはなりうるが、術前の CEA 値が高値でも治癒切除が可能である症例もみられた。

治癒切除に伴い CEA 値が低下することは諸家により指摘されている¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾が、Mach¹⁸⁾は術後1カ月目の CEA 値が陽性を示す場合は手術の根治性は期待できないとし、高島¹⁴⁾は術後3カ月間の CEA 値の推移形式で、術前後を通じ陰性の症例の再発率は低いが、術後より上昇あるいは下降後上昇する症例の再発率は高く、しかも再発期間も短く、血行再発が多いと述べている。自験治癒切除142例の術後3カ月目の CEA 値の推移とその後の再発状況をみると、術前後を通じて CEA 陰性例の再発率は4.5%、術前陽性で術後陰性例では14.3%、術前後を通して陽性例では41.7%、術前陰性で術後陽性例では62.5%の再発率であった。このように治癒切除術後3カ月目の比較的早期の CEA 値が陽性を示す症例では、再発する可能性が極めて高く、術後3カ月目の CEA 値が再発評価の1資料となりうると思われた。また再発確認時の CEA 値

は明らかに高く、再発の診断に有用である¹³⁾¹⁴⁾¹⁹⁾、再発形成との関係では、肝転移再発例では異常高値を示す頻度は高いが、局所再発例では低いといわれており¹⁵⁾¹⁷⁾、自験例でも同様の結果であった。Mintonら¹⁹⁾はCEA値が上昇した22例の結腸癌に対しsecond look operationを行い、19例に再発を認め、そのうち6例が切除可能であったと報告している。しかし1回のCEA測定値から再発の有無を決定するのは困難で、再発が確定視された時には再手術が不能であることが多いが、Machら²⁰⁾は臨床的に再発が確認される2~26カ月前よりCEA値は上昇すると述べている。このことから術後の定期的なCEA値の測定と再発の早期での確認が必要と考える。

全手術例を対象として累積5生率からCEA値の意義を検討すると、術前のCEA値が高くなるほど根治性が劣り、予後は不良であるといえる。しかし、Lewiら²¹⁾が治癒切除例では術前のCEA値と生存率とは関係がなかったと指摘しているごとく、われわれの治癒切除例においても、術前のCEA値が10.0ng/ml以下の症例の5生率は76.6%で、10.1ng/ml以上のそれは82.1%であり、両者に何ら差はなかった。すなわち、たとえ術前のCEA値が10.1ng/ml以上の高値例であっても治癒切除がなされ、術後3カ月目のCEA値が陰性であれば長期生存は可能であることが示唆された。

結 語

大腸単発癌は253例の血清CEA値の臨床的意義について検討した。

- 1) 術前の血清CEA値の平均は 6.6 ± 9.1 ng/mlで、陽性(2.6ng/ml以上)率は54.9%であった。
- 2) 術前の血清CEA値は肝転移、組織学的壁深達度、腫瘍最大径、癌進行度などと比較的相関したが、リンパ節転移、組織型とは相関しなかった。
- 3) 癌の根治度と術前の血清CEA値との関係では、根治性が劣るほど血清CEA値は高かった。
- 4) 治癒手術例において、術後3カ月目の血清CEA値が陰性を示す症例では、再発率は低かった。術後経過観察中に血清CEA値は再発とともに上昇し、20.1ng/ml以上を示す症例では肝転移再発例が多かった。
- 5) 治癒手術例の5生率は77.1%であり、血清CEA値との相関は認めなかったが、非根治手術例を含む全手術例においては、血清CEA値が10.1ng/ml以上の5生率は36.1%であったのに対して、10.0ng/ml以下の症例では60.1%であった。

以上、術前の血清CEA値は癌の進行度、手術の根治性ならびに予後の推定の補助的手段の1つとして有用であり、術後の血清CEA値の経時的観察は再発の予知ならびに再発部位の推定に役立つと考えられた。

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: 439-462, 1965
- 2) Loewenstein MS, Zamcheck N: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal diseases states. *Cancer* 42: 1412-1418, 1978
- 3) Moore TL, Kupchik HD, Marcon N et al: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am J Dig Dis* 16: 1-7, 1971
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約. 第3版, 東京, 金原出版, 1983
- 5) 赤井貞彦, 加藤 清: 大腸癌における血中CEA値の臨床評価. *日本大腸肛門病会誌* 38: 633-639, 1985
- 6) 早坂 澁, 筒井 完: 大腸癌肝転移からみた血清CEA, ALP, LDH値の評価. *消外* 7: 145-150, 1984
- 7) 藤田佳宏, 小島 治, 谷奥卓郎ほか: 大腸癌における血清CEA値の臨床的意義. *消外* 5: 1251-1257, 1982
- 8) 三輪洋子: 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
- 9) 近藤秀則, 古本福市, 池田俊行ほか: 大腸癌における血清CEAの臨床的意義. *臨外* 38: 1211-1216, 1983
- 10) 古屋 正: 大腸癌における癌胎児性抗原の血漿濃度および腫瘍内含量に関する臨床的研究. *日本大腸肛門病会誌* 35: 118-127, 1982
- 11) Bivins BA, Meeker WR, Griffen WO: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels and tumor histology in colon cancer. *J Surg Res* 18: 257-261, 1975
- 12) Dykes PW, King J: Carcinoembryonic antigen (CEA). *Gut* 13: 1000-1013, 1972
- 13) 豊野 充, 鈴木 景, 塚本 長: 大腸癌の血清CEA値の予後に関する臨床病理学的検討. *日消外会誌* 18: 697-701, 1985
- 14) 高島茂樹, 小坂健夫, 上村卓良ほか: 大腸癌に於ける血中CEAの臨床的意義. *日本大腸肛門病会誌* 35: 137-147, 1982
- 15) 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—1220, 1981
- 16) Booth SN, Jamieson GG, King JP et al: Carcinoembryonic antigen in management of colorectal carcinoma. *Br Med J* 4 : 183—191, 1974
- 17) 高橋日出雄, 石田秀世, 小林 進ほか: 大腸癌手術における血清 CEA の臨床的意義. 日消外会誌 17 : 924—930, 1984
- 18) Mach JP, Jaeger P, Bertholet MM et al: Detection of recurrence of large-bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Lancet* ii : 535—540, 1974
- 19) Minton JP, James KK, Hurtubise PE, et al: The use of serial carcinoembryonic antigen determination to predict recurrence of carcinoma of the colon and the time for a second look operation. *Surg Gynecol Obstet* 147 : 308—310, 1978
- 20) 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
- 21) Lewi H, Blumgart LH, Carter DC et al: pre-operative carcino-embryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 71 : 206—208, 1984
-