日消外会誌　21（9）：2287～2291，1988年

腫瘍マーカーおよび術前・術中超音波検査の大腸癌肝転移診断能に関する臨床的検討

防衛医科大学校第1外科
初瀬　一夫　小野　聡　胡居　郁朗　長谷　和生
横山　茂　柿原　稔　望月　英隆　玉熊　正悦

CLINICAL EVALUATION ON THE DIAGNOSIS FOR LIVER METASTASIS FROM COLORECTAL CANCERS BY TUMOR MARKERS AND PREOPERATIVE AND OPERATIVE ULTRASONOGRAPHY

Kazuo HATSUSE, Satoshi ONO, Ikuroh EBISUI
Kazuo HASE, Shigeru YOKOYAMA, Minoru KAKIHARA,
Hidetake MOCHIZUKI and Shoetsu TAMAKUMA
Ist Department of Surgery, National Defense Medical College

腫瘍マーカー（CEA，CA19-9，TPA，5′-NPD-V）および術前，術中超音波検査の肝転移診断能を知る目的で大腸癌症例288例を対象とし検討した．肝転移症例の平均血清CEA値（16.1ng/ml）は非肝転移症例（5.3ng/ml）比べ有意に高く（$p<0.001$），肝転移診断能に関してはCEA cut off値として10ng/mlが有意に優れていた．4種類の腫瘍マーカーのうち2個以上が陽性の場合有意に肝転移陽性率が高かった（$p<0.001$）．術中超音波検査は視診触診で検出される肝表面以外の深部の転移巣発見に関し有用であり，視診触診で肝転移巣がみられた場合，術中超音波検査を必ず施行し深部転移巣の有無を確認することが重要と思われた．

索引用語：大腸癌肝転移，大腸癌肝転移の腫瘍マーカー，術前，術中超音波検査

はじめに

癌の生物学的特性としては局所の持続的増殖と転移があげられ，癌の治療を施行するにあたって局所は無論のこと転移巣をいかに早期に発見し対処していくかが問題となる．最近各種腫瘍マーカーおよび画像診断の進歩に伴ない転移巣を早期に発見することが可能になってきている[1)~3)]．

今回われわれは大腸癌の肝転移症例を対象とし，従来から指摘されているcarcinoembryonic antigen（以下CEA）の肝転移診断能を再検討するとともに，他の腫瘍マーカーtissue polypeptide antigen（以下TPA），carbohydrate antigen 19-9（以下CA19-9），5′-nucleotide phosphodiesterase isoenzyme-V（以下5′-NPD-V）および術前，術中超音波検査の肝転移診断能に関し検討を加えたので報告する．

対象と方法

1977年12月より1986年9月まで防衛医科大学校で経験した大腸癌は398例で，そのうち術前CEAを測定しえた288例，CEA，TPA，CA19-9，5′-NPD-Vを測定しえた34例を対象とした．CEAはサンドイッチ法，TPA，CA19-9はradioimmunoassay法，5′-NPD-Vはpolyacrylamide disc電気泳動法で測定し，CEAは2.5ng/ml，CA19-9は37U/ml，TPAは130U/L，5′-NPD-Vは3.0mmを基準値とした．一方術前，術中超音波検査はアロカ社SSD280リニア電子スキャナー（3.5MHZ，5MHZ）を使用し術前と術中の2回超音波検査を施行しえた53例を対象とした．術中超音波検査の走査法としては探触子を直接肝表面にあてる接触法と特に肝表面の転移巣を検出するための水浸法とを別々に施行した．統計学的検討はt-検定，χ^2検定を用いた．

＜1988年6月8日受理＞別刷請求先：初瀬　一夫
〒359　所沢市並木3－2　防衛医科大学校第1外科

結　果

1. 血清CEA値と肝転移

術前CEAを測定した大腸癌288例の平均血清CEA値は7.4±11.6ng/mlであった．血清CEA値2.6ng/ml以上を陽性とした場合，135例（46.9%）が陽性であった．非肝転移症例と肝転移症例の平均血清CEA値を比較するとそれぞれ5.3±8.4ng/ml，16.1±25.2ng/mlとなり肝転移症例では有意にCEA値が高値であった（$p<0.001$）．

肝転移の状態をH-numberとしてH_0，H_1，H_2，H_3に分け平均血清CEA値を検討してみるとH_0では5.3±8.4ng/ml，H_1では7.4±6.3ng/ml，H_2では16.2±33.1ng/ml，H_3では18.4±19.0ng/mlとなりH_0に比べH_2，H_3では有意に平均血清CEA値が高値であった（**表1**）．

CEA cut off値を2.5ng/ml，5ng/ml，10ng/ml，20ng/mlに区切り肝転移に対する診断能を検討してみると**表2**のようにaccuracyおよびspecificityはcut off値2.5ng/mlにくらべ5ng/ml，10ng/ml，20ng/mlとするにつれ有意に優れたが，逆にsensitivityは2.5ng/mlにくらべ20ng/mlでは有意に劣っていた．このことからCEA値の肝転移診断能としてcut off値は10ng/mlが適当と思われた．

2. 各種腫瘍マーカーの肝転移診断能の比較

TPA，CEA，CA19-9，5′-NPD-Vを同時に測定しえた大腸癌症例34例を検討した．非肝転移症例のTPAは平均122.96±41.51U/L，CEAは2.53±4.20ng/ml，CA19-9は31.76±44.51U/ml，5′-NPD-Vは1.42±1.92mmで基準値以下であった．一方肝転移症例のTPAは平均248.89±155.76U/L，CEAは平均17.00±21.55ng/ml，CA19-9は111.00±209.99U/ml，5′-NPD-Vは5.11±10.51mmであり各マーカーとも高値を示した．TPA，CEAは肝転移症例のほうが非肝転移症例に比べ有意に高値であったが（$p<0.001$，$p<0.01$），CA19-9，5′-NPD-Vは有意差はみられなかった（**表3**）．

TPA，CEA，CA19-9，5′-NPD-Vの肝転移に対する診断能ではsensitivityはTPAが，specificityは5′-NPD-Vがよくaccuracyは4種のマーカーに差はみられなかった．

検討した4種の腫瘍マーカー中の陽性数と肝転移との関係を31例で検討すると陽性数0ないし1には肝転

表1　肝転移の程度と血清CEA値

	例数	血清CEA（ng/mℓ） M±SD			～2.5	2.6～	陽性率（%）	
H_0	231	5.3± 8.4			130	101	43.7	
H_1	16	7.4± 6.3		*	6	10	62.5	
H_2	17	16.2±33.1	16.1±25.2		9	8	47.0	59.6
H_3	24	18.4±19.0			8	16	66.7	
計	288	7.4±11.6			153	135	46.9	

＊P<0.001

表2　CEA値の肝転移に対する診断能

診断能	CEA cut off値 ng/mℓ 2.5	5	10	20
accuracy	0.569(164/288)	0.694(200/288) a	0.736(220/288) b	0.819(236/288) b
sensitivity	0.596(34/57)	0.526(30/57)	0.421(24/57)	0.281(16/57) b
specificity	0.562(130/231)	0.736(170/231) a	0.848(196/231) b	0.952(220/231) b

a：p<0.01　b：p<0.001

表3　肝転移の有無と各種腫瘍マーカーの比較

	TPA（U/L）	CEA（ng/mℓ）	CA19-9(U/mℓ)	5′-NPD-V(mm)
H（－）	122.96± 41.51	2.53± 4.20	31.76± 44.51	1.42± 1.92
	P<0.001	P<0.01	N.S	N.S
H（＋）	248.89±155.76	17.00±21.55	111.00±209.99	5.11±10.51

表4　腫瘍マーカー陽性数と肝転移

腫瘍マーカー陽性数	H(－)	H(＋)
0	8	0
1	10	0
1以下	18	0
2	3	4
3以上	1	5
2以上	4	9

＊$X^2=17.98$　$p<0.001$

表5　肝転移に対する各検査法の判定結果

術前超音波	術中視診触診	術中超音波 接触法	術中超音波 水浸法
H_0　45	H_0　43	H_0　45	H_0　43
	H_3　2		H_3　2
H_1　6	H_0　1	H_0　1	H_0　1
	H_1　3	H_1　4	H_1　3
	H_3　2	H_3　1	H_3　2
H_2　2	H_2　2	H_2　1	H_2　1
		H_3　1	H_3　1

	術前超音波	術中視診触診	術中超音波 接触法	術中超音波 水浸法
True Positive (TP)	3	7	5	8
True Negative (TN)	43	44	44	44
False Positive (FP)	1	0	0	0
False Negative (FN)	6	2	4	1

移症例はなく，陽性数2では4例，陽性数3以上では5例で肝転移全例陽性数2以上であった．一方非肝転移症例22例中18例は陽性数1以下では，2以上は4例にしかすぎずTPA, CEA, CA19-9, 5′-NPD-V 4種類の腫瘍マーカー陽性数が2以上になると有意に肝転移率が高値となった（$p<0.001$）（**表4**）．

3．超音波診断能

術前と術中ともに超音波検査を施行しえた53例のH numberでの肝転移診断能を検討してみた（**表5**）．術前超音波診断H_0は45例で術中視診触診診断ではH_0が43例，H_3が2例みられた．この転移巣は肝表面に存在する小転移巣では術中超音波でも水浸法では描出可能であったが，直接肝表面に探触子をあてるだけの接触法では描出できず接触法ではH_0 45例，水浸法併用でH_0 43例，H_3 2例となった．

術前超音波診断H_1は6例で術中視診触診診断では$H_0$1例，H_1 3例，H_3 2例であった．このH_1 3例のうち1例は術中超音波検査で触診でも触れえない深部の小転移巣が描出されH_3であった．しかしながら逆に術中視診触診診断H_3の2例は肝表面に存在する小転移巣で1例は水浸法併用で描出可能であったが，1例は描出しえず，接触法では2例とも描出しえなかったことから接触法ではH_0 1例，H_1 4例，H_3 1例，水浸法併用でH_0 1例，H_1 3例，H_3 2例となった．これらの判定結果をTrue positive (TP), True negative (TN), False positive (FP), False negative (FN)としてまとめてみるとFalse negativeが術前超音波および術中超音波でも接触法ではかなりみられた．

各検査法の肝転移に対する診断能をaccurracy (TP+TN/all), sensitivity (TP/TP+FN), specificity(TN/TN+FP)で検討した結果は表6のようになった．術前超音波と術中視診触診とを比較した場合sensitivityは術前超音波が劣っていたが，有意な差ではなかった．術中視診触診と術中超音波とを比較した場合接触法では視診触診に劣り，水浸法ではすべての診断能が優れていたが有意な差はみられなかった．術前超音波と術中超音波とを比較した場合は水浸法が有意にaccuracy, sensitivityが優れていたが，接触法に差はみられなかった．

表6　肝転移に対する各検査法の診断能

診断能	術前超音波	術中視診触診	術中超音波	
			接触法	水浸法
accuracy	0.868(46/53)	0.962(51/53)	0.925(49/53)	0.981(52/53)[a]
sensitivity	0.333(3/9)	0.778(7/9)	0.556(5/9)	0.889(8/9)[b]
specificity	0.977(43/44)	1.000(44/44)	1.000(44/44)	1.000(44/44)

a：$p<0.05$　b：$p<0.02$

考　察

近年悪性腫瘍の病態を反映するものとして各種腫瘍マーカーの有用性が報告されている．これら腫瘍マーカーは腫瘍関連抗原（tumor associated antigen: TAA）に由来するので臓器特異性はないが，腫瘍量増大とともに増加することは想像でき術前に腫瘍の広がりを知る上で重要である．特にCEAは大腸癌で他臓器に比べ高値をとる場合が多くその臨床的意義が高いとされる[4)5)]．

そこでまず教室で経験した大腸癌288例（非肝転移症例231例，肝転移症例57例）のCEA値を検討した．大腸癌288例の平均CEA値は7.4±11.6ng/mlで2.6ng/ml以上を陽性とした場合，陽性率は46.9%で各施設での報告35.4%～69.9%[6)~8)]と同一傾向であった．

一方大腸癌では局所の進展以外に遠隔転移で頻度の高い肝転移を術前に診断できるかどうかは臨床上重要なことである．一般的に肝転移時にはCEAが上昇するといわれ，著者らの検討でも同様で肝転移群では平均16.1±25.2ng/mlと非常に高く非肝転移群の平均5.3±8.4ng/mlと比べ有意に高値を示した（$p<0.001$）．

CEA値と肝転移の有無の報告ではCEA測定法により違いはみられるが，著者らと同一測定法の植木らは[9)]肝転移13例中11例が15ng/ml以上で非肝転移例はわずかに3例のみであったことから，15ng/ml以上のCEA値を示す場合は肝転移を強く疑うと述べている．著者らもCEA cut off値を2.5, 5.0, 10.0, 20.0ng/mlに分けaccuracy, sensitivity, specificityを検討した結果，10ng/mlがcut off値として肝転移診断能に関し有用であることが明らかとなった．

近年癌の細胞活性の不均一性の指摘があるように[10)]，癌の不均一性から転移巣は腫瘍関連抗原を多数表現するとも考えられるのでつぎに4種類の腫瘍マーカー（CEA, TPA, CA19-9, 5′-NPD-V）の肝転移診断能について検討してみた．4種類の腫瘍マーカーとも非肝転移症例に比べ肝転移症例では高値を示したが，統計学的に差がみられたのはTPA, CEAであった．大腸癌の肝転移との関係についてTPA, CEAでは小川ら[11)]が5′-NPD-Vでは荻原が[12)]同様の報告をしている．大腸癌の肝転移に対する各種腫瘍マーカーの診断能比較の報告は少ないが，5′-NPD-V, CEAの診断

能を比較した荻原の報告ではsensitivity以外は5′-NPD-VのほうがCEAより診断能が高い，著者らの4種類の診断能の比較ではsensitivityではTPAが，speciticityでは5′-NPD-Vが最もよかったが，accuracyに関しては4種類の腫瘍マーカーに差はなく単一腫瘍マーカーでは肝転移診断能に限界がみられることが明らかであった．

そこで4種類の腫瘍マーカーの陽性数で肝転移の有無を比較してみると肝転移症例では陽性数が1個以下ということはなく全例が2個以上であり，非肝転移症例で2個以上の症例は22例中4例しかなくこの4種類の腫瘍マーカーのうち2個以上陽性の場合，肝転移が強く疑われることが示唆された．

腫瘍マーカーで肝転移が疑われた場合には通常画像診断が施行される．著者らも以前他臓器浸潤，転移に関し第1選択として超音波検査が有用であることを報告したが[13]，今回は術前超音波検査，術中超音波検査(接触法および水浸法)の肝転移診断能に関して検討してみた．

結果としては術中超音波のうち水浸法併用のみがaccuracy，sensitivityにおいて有意に優れていたが，接触法，視診触診，術前超音波3者の検査法には差はみられなかった．特に視診触診と接触法による術中超音波検査とを比較するとかえって視診触診のほうが診断能が良好との結果がえられたわけだが，これは肝表面の小転移巣は水浸法を併用しないかぎり接触法では検出が困難でFalse negativeが増加することに由来している．しかしながら視診触診で見落とされた深部転移巣が接触法で検出できることは有用な点である．

町らも術前超音波，術中視診触診，術中超音波の肝転移診断能を比較検討し報告しているが[14]，肝表面に存在せず深部にだけ存在した転移巣が術中超音波で検討しえたことから術中超音波検査の診断能が有意に高い．著者らの今回の検討では転移が肝表面になく深部にのみ存在した症例はみられなかったことが診断能の相違として現われたと思われる．

一般的に転移巣形成は末梢毛細管レベルで形成されることから肉眼的転移と組織学的転移とはほぼ一致すると報告されている[15]．

著者も転移形成実験において肉眼的転移がみられない時期に末梢毛細管レベルでの腫瘍塞栓や，微小転移巣形成を組織学的にみているが，結節型の深部転移巣が形成されるのは表面にすでに結節型の転移巣がみられる時期であった[16]．これらは肺転移形成の実験的報告であるが，肝転移形成に関しても同様の報告がみられている[17][18]．このことから肝表面に転移がない場合，深部にのみ転移巣が存在するようなことは少ないのではないかと推察される．

以上より術中超音波検査の意義としてはGozzettiら[19]も指摘しているが，術中視診触診診断の補完であり，肝表面に転移巣がみられた場合必ず術中超音波検査を施行し深部の転移巣の有無や部位を明確にすることが重要であり，その結果肝切除を拡大するか，断念するかの適応決定に有用と思われた．

結　語

1. 血清CEA値はH_0に比べH_1, H_2, H_3になるにつれ有意に高値となり，肝転移診断能に関してはcut off値として10ng/mlが適当と思われた．

2. CEA，TPA，CA19-9，5′-NPD-Vの肝転移診断能に関してはsensitivityはTPAが，specificityは5′-NPD-Vがよく，これら4種類の腫瘍マーカーのうち2種類以上が陽性の場合肝転移の確率が高いことが示唆された．

3. 術中超音波検査で肝表面以外に深部の小転移巣が発見された症例もあり，術中超音波検査の有用性はH numberの確認，転移の局在を明確にすることにあると思われた．

文　献

1) Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK: Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to secondlook procedures in patients with colorectal cancer. Ann Surg 188：481—493, 1978
2) 小川健治，成高義彦，湖山信篤ほか：胃癌．大腸癌における腫瘍マーカーの臨床的有用性について．癌の臨　31：638—647, 1985
3) 恵畑順一：症状よりみた画像診断．転移性腫瘍．日医師会誌　96：319—335, 1986
4) Moore TL, Kupchik M, Marcon N et al: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive disorders. Am J Dig Dis 16：1—7, 1971
5) 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
6) 平井秀松：Carcinoembryonic antigen (CEA)．総合臨　27：2437—2447, 1978
7) 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
8) 下山孝俊，福田　豊，伊藤重彦ほか：大腸癌におけるCEAの臨床的評価．—血中および組織内CEA

からみた検討一．癌の臨 31：648—654，1985
9）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
10）Heppner GH：Tumor heterogeneity. Cancer Res 44：2259—2265，1984
11）小川健治，成高義彦，湖山信篤ほか：胃癌，大腸癌における腫瘍マーカーの臨床的有用性について一外科的立場からTPA，CEAを中心に一．癌の臨 31：638—647，1985
12）荻原裕之：血清5'-Nucleotide Phosphodiesterase Isoenzyme-V値よりみた胃癌並びに大腸癌の肝転移診断能に関する臨床的研究．日外会誌 87：859—869，1986
13）初瀬一夫，河野道弘，門田俊夫ほか：術前，術後消化器癌の他臓器進展診断における超音波検査の有用性．日消外会誌 17：76—80，1984
14）町 淳二，磯本浩晴，黒肱敏彦ほか：術中超音波検査による大腸癌肝転移のスクリーニング．日消外会誌 20：1923—1927，1987
15）Wexler H：Accurate identification of experimental pulmonary metastasis. J Natl Cancer Inst 36：641—645，1966
16）初瀬一夫：Lewis肺腫瘍の血管侵浸襲と肺転移に関する研究（第一報）．防衛医大誌 8：35—42，1983
17）Pal K, Kopper L, Lapis K：Chemotherapeutic sensitivity of liver metastasis from intrasplenically growing Lewis lung tumor. Clin Exp Metastasis 1：341—347，1983
18）Zoetmulder FAN, Zwaveling A：Adjuvant chemotherapy in a new metastasizing caecum tumor model. Clin Exp Metastasis 1：381—390，1983
19）Gozzetti GM, Mazziotti AM, Bolandi L et al：Intraoperative ultrasonography in surgery for liver tumors. Surgery 99：523—530，1986