

大腸癌肝・肺転移再発症例の臨床病理学的特徴と carcinoembryonic antigen ダブリングタイム値に関する検討

鹿児島大学第1外科

山田 一隆 石沢 隆 中野 静雄 春山 勝郎
桂 禎紀 長谷 茂也 鮫島 隆志 丹羽 清志
高尾 尊身 島津 久明

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER OR LUNG METASTASIS AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN DOUBLING TIME IN THE COURSE OF THE DISEASE

Kazutaka YAMADA, Takashi ISHIZAWA, Shizuo NAKANO,
Katsuro HARUYAMA, Yoshinori KATSURA, Shigeya HASE,
Takashi SAMESHIMA, Kiyoshi NIWA, Sonshin TAKAO
and Hisaaki SHIMAZU

First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima

教室の切除大腸癌308例における肝・肺転移例（同時性46例，異時性22例）と非転移例の臨床病理学的所見を比較検討した結果，有意差がみられた因子はリンパ節転移と静脈侵襲であり，両因子は肝・肺転移の危険因子であることが示唆された．carcinoembryonic antigen (CEA) ダブリングタイムから検討すると，同時性肝・肺転移11例における生存期間と CEA ダブリングタイムは有意の相関を示し，腫瘍の発育速度をよく反映していた．また，治癒切除後の CEA ダブリングタイムの平均値は，肝再発5例では51.7日，肺再発4例では129.7日であり，両者の間に有意の差異が認められた．すなわち，術後の CEA ダブリングタイム値の検討より肝再発か肺再発かの推測が可能であると思われた．

索引用語：大腸癌肝転移，大腸癌肺転移，大腸癌の増大速度，carcinoembryonic antigen

はじめに

大腸癌には分化型腺癌が多く，他の消化器癌と比べ slow growing な限局性発育を示すものが多い^{1)~3)}．しかし，一方では肝や肺などの血行性転移をきたしやすい特徴をもつために，治癒切除後の肝・肺再発は局所再発とともに治療成績向上の大きな障害になっている⁴⁾．この対策のためには，大腸癌肝・肺転移再発症例の臨床病理学的特徴を明らかにすると同時に，術後の厳重な経過観察によって肝・肺再発の早期発見，治療に努めることが重要である．大腸癌患者の血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値は，癌の進展度を知

るうえで重要な指標となるが，さらに経時的な測定より算出された CEA ダブリングタイムは，癌の増大速度を反映することが知られている⁵⁾⁶⁾．そこで本研究では，大腸癌の肝・肺転移再発について，臨床病理学的所見より再発危険度の予測を行い，また再発経過における癌の増大速度を CEA ダブリングタイムにより検討することを目的とした．

I. 対象と方法

1. 対象

1972年12月から1987年12月までに教室で切除した大腸癌症例のうち，大腸腺腫症と重複癌を除く308例を対象とした．

2. 臨床病理学的所見に関する検討

肝・肺転移再発群と非転移再発群における臨床病理

<1989年7月10日受理>別刷請求先：山田 一隆
〒890 鹿児島市宇宿町1208-1 鹿児島大学医学部
第1外科

学的因子として、性、年齢、肉眼型、腫瘍長径、組織型、深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲の計9因子について比較検討を行った。これらの因子の評価は大腸癌取扱い規約⁷⁾に従った。有意差検定には、t検定と χ^2 検定を用いた。

3. CEA ダブリングタイム

手術後、経時的に血清 CEA 値を測定しえた症例において、次式を用いて CEA ダブリングタイムを算出した。

$$Td (CEA) = \log 2 \times t / \log C_t - \log C_0$$

Td (CEA) : CEA ダブリングタイム (日), t : 任意の日数, C_t : 任意の時の CEA 値, C_0 : Day 0時の CEA 値

ただし、再発症例で再発病巣を切除した症例では、再切除までの期間の血清 CEA 値より CEA ダブリングタイムを求めた。

II. 結 果

1. 手術時に確認された同時性肝・肺転移症例

切除大腸癌308例のうち、手術時に肝転移あるいは肺転移が認められた症例は46例(14.9%)であった。そのうち肝転移のみがみられたものが36例(11.7%)、肺転移のみがみられたものが4例(1.3%)、肝および肺の両者にみられたものが6例(1.9%)であった。結腸癌と直腸・肛門癌でその頻度を比較すると、結腸癌で20.9%、直腸肛門癌で11.6%と結腸癌に多く認められた(表1)。

手術時に肝・肺転移がみられた46例と、転移がみられなかった262例において、臨床病理学的所見を比較検討した結果を表2に示す。性比、年齢、肉眼型、腫瘍長径および組織型において、両者のあいだに有意の差異は認められなかった。しかし、深達度、リンパ節転

表2 肝・肺転移症例と肝・肺非転移症例の臨床病理学的比較

	肝・肺転移症例 (46例)	肝・肺非転移症例 (262例)	有意差 (χ^2, t 検定)
1. 性比(男/女比)	33/13	158/104	N.S.
2. 年齢(平均年齢)	60.6歳	60.5歳	N.S.
3. 肉眼型			N.S.
0, 1型	1	38	
2型	31	160	
3型	11	54	
4, 5型	3	10	
4. 腫瘍長径(平均)	5.8cm	5.6cm	N.S.
5. 組織型			N.S.
高分化腺癌	39(84.8%)	191(73.2%)	
中分化腺癌	7(15.2%)	45(17.3%)	
低分化腺癌	0	10(3.8%)	
粘液癌	0	11(4.2%)	
扁平上皮癌	0	4(1.5%)	
6. 深達度			p<0.01
m・sm	0	17(6.5%)	
pm	1(2.2%)	50(19.1%)	
ss(a1)	13(28.3%)	108(41.2%)	
s(a2)	21(45.6%)	68(26.0%)	
si(ai)	11(23.9%)	19(7.3%)	
7. リンパ節転移 (陽性:陰性例)	33/13	119/143	p<0.01
8. リンパ管侵襲 (陽性:陰性例)	32/6	128/104	p<0.01
9. 静脈侵襲 (陽性:陰性例)	20/18	54/176	p<0.01

表1 切除大腸癌症例における同時性肝・肺転移の頻度

	結腸癌 (110例)	直腸・肛門癌 (198例)	計 (308例)
肝転移症例	19例(17.3%)	17例(8.6%)	36例(11.7%)
肺転移症例	1例(0.9%)	3例(1.5%)	4例(1.3%)
肝+肺転移症例	3例(2.7%)	3例(1.5%)	6例(1.9%)
計	23例(20.9%)	23例(11.6%)	46例(14.9%)

(1972.12~1987.12:鹿児島大学第1外科, ただし、ポリポージスと重複癌を除く)

移、リンパ管侵襲および静脈侵襲においては、それぞれ有意の差異が認められた(p<0.01)。すなわち、肝・肺転移例では非転移例と比較し、深達度が進行し、リンパ節転移陽性率が高く、リンパ管侵襲および静脈侵襲の陽性率が高いことが明らかにされた。次に、術後の消息が明らかで経時的に血清 CEA 値が測定された11症例を対象に、CEA ダブリングタイムと術後生存期間との関連について検討した結果を図1に示す。両者のあいだに有意の相関が認められ(相関係数 r=0.824, p<0.05)、CEA ダブリングタイムが短いほど術後生存期間が短いことが知られた。

2. 術後遠隔時における肝・肺再発症例

切除例のうち治癒切除が行われた症例は234例であったが、そのなかで術後再発が46例(19.7%)に認められた。その内訳は肝・肺再発が22例(9.4%)、局所再発が18例(7.7%)、リンパ節再発が2例(0.9%)、腹膜播種および皮膚再発がそれぞれ1例(0.4%)、不明が2例であった。結腸癌と直腸癌を比較すると、肝・肺再発および局所再発のいずれも直腸癌に多くみられた。肝・肺再発のなかでは、肝再発が5例(2.1%)、

図1 同時性肝・肺転移症例のCEAダブリングタイムと術後生存期間

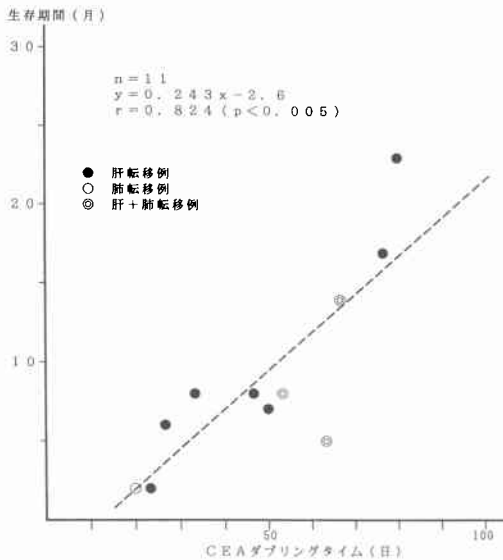


表3 大腸癌治癒切除症例の再発頻度と再発形式

	結腸癌 (76例)	直腸肛門癌 (158例)	計 (234例)
肝再発	1	4	5例 (2.1%)
肺再発	2	11	13例 (5.6%)
肝+肺再発	0	4	4例 (1.7%)
局所再発	4	14	18例 (7.7%) 局所: 13例 局所+肝: 5例
リンパ節再発	0	2	2例 (0.9%)
腹膜播種	0	1	1例 (0.4%)
皮膚再発	0	1	1例 (0.4%)
不明	1	1	2例 (0.9%)
計	8例 (10.5%)	38例 (24.1%)	46例 (19.7%)

(※ 局所+肝: 局所再発発見後、6か月以内に肝再発が認められた症例)

肺再発が13例(5.6%)、肝+肺再発が4例(1.7%)で、肺再発が高率であった。また、局所再発例のなかでも、再発発見後6か月以内に肝再発が診断されたものが5例に認められた(表3)。

再発がみられなかった188例と肝・肺再発がみられた22例において、臨床病理学的所見を比較検討した結果を表4に示す。性比、年齢、肉眼型、腫瘍長径、組織型、深達度、リンパ管侵襲などの差異は有意のものではなかったが、リンパ節転移陽性率と静脈侵襲陽性率については、有意の差異が認められた(p<0.01, p<0.05)。すなわち、手術時および遠隔時のいずれにおい

表4 肝・肺再発症例と非再発症例の臨床病理学的比較

	肝・肺再発症例 (22例)	非再発症例 (188例)	有意差 (χ ² , t検定)
1. 性比(男/女比)	15/7	108/80	N.S.
2. 年齢(平均年齢)	63.6歳	60.7歳	N.S.
3. 肉眼型			N.S.
0, 1型	2	36	
2型	13	114	
3型	7	30	
4, 5型	0	8	
4. 腫瘍長径(平均)	5.8cm	5.2cm	N.S.
5. 組織型			N.S.
高分化腺癌	17 (77.3%)	147 (78.6%)	
中分化腺癌	4 (18.2%)	29 (15.5%)	
低分化腺癌	0	4 (2.1%)	
粘液癌	1 (4.5%)	5 (2.7%)	
扁平上皮癌	0	2 (1.1%)	
6. 深達度			N.S.
m・sm	1 (4.5%)	16 (8.5%)	
pm	4 (18.2%)	41 (21.8%)	
ss(a1)	10 (45.5%)	81 (43.1%)	
s(a2)	5 (22.7%)	43 (22.9%)	
si(ai)	2 (9.1%)	7 (3.7%)	
7. リンパ節転移 (陽性/陰性例)	14/8	66/122	p<0.01
8. リンパ管侵襲 (陽性/陰性例)	11/9	80/87	N.S.
9. 静脈侵襲 (陽性/陰性例)	7/13	24/140	p<0.05

表5 大腸癌再発症例の再発形式と予後

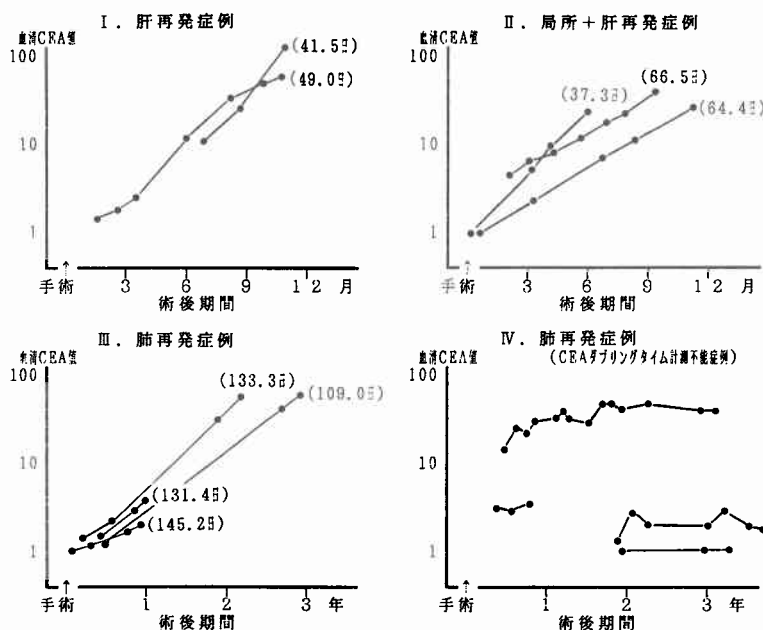
再発形式 (生存期間判明例)	術後生存期間 (Mean±S.D., 月)
肺再発(10例)	50.1±18.7 ¹⁾
肝再発(5例)	24.8±23.1 ²⁾
肝+肺再発(3例)	24.7±11.6 ³⁾
局所再発 (局所(11例) 局所+肝(5例))	32.7±17.4 ⁴⁾
腹膜播種(1例)	12
皮膚再発(1例)	42

1) vs 4): p<0.05, 4) vs 5): p<0.01,
1) vs 5): p<0.01, 他は有意差なし (t検定)

ても、肝・肺転移再発症例と非転移再発症例のあいだで有意の差異がみられた臨床病理学的因子は、リンパ節転移と静脈侵襲であった。

再発例の予後に関しては、再発後の消息が明らかでない36例を対象として再発形式別に術後生存期間を検討した(表5)。肝・肺再発例の術後生存期間の平均値は、肺再発例で50.1月、肝再発例で24.8月、肝+肺再発例

図2 術後肝・肺再発と血清CEA値の変動；()はCEAダブリングタイム



で24.7月であった。局所再発例では、局所単独再発例で32.7月、局所+肝再発例で13.6月であった。なかでも、肺再発例の生存期間は、肝再発および肝+肺再発例のそれより長い傾向がみられ、局所再発および局所+肝再発例より有意に長くなっていた ($p < 0.05$, $p < 0.001$)。また、局所再発形式のなかでも、局所再発例に比較し、局所+肝再発例の生存期間に有意に短縮していた ($p < 0.01$)。

肝・肺再発とCEAダブリングタイムの関連について、肝再発例、局所+肝再発例および肺再発例において、経時的に血清CEA値を測定しえた症例を対象に検討した。図2に術後の血清CEA値の変動と、個々の症例で計測されたCEAダブリングタイム値を示す。グラフの横軸は術後期間、縦軸は血清CEA値を対数で示したもので、片対数グラフである。肝再発例は2例で、血清CEA値はともに指数関数的に上昇しており、CEAダブリングタイムは41.5日、49.0日であった。局所+肝再発の3例も、同じく37.3日、64.4日、66.5日であった。肺再発例は8例であるが、4例では血清CEA値の指数関数的な上昇がみられ、CEAダブリングタイムは、109.0日、131.4日、133.3日および145.2日であった。しかし、他の4例では肺再発巣の増大は明らかであるにもかかわらず、血清CEA値は指数関数的な上昇を示さず、よこばいの変動を示しており、

表6 大腸癌肝・肺転移再発症例のCEAダブリングタイム

(CEAダブリングタイム計測不能な肺転移再発4症例を除く)

肝・肺転移	CEAダブリングタイム(日)	年齢・性	組織型
同時性肝転移 同時性肝+肺転移	18.6	47.6 ± 20.8 ¹⁾	79・男 高分化腺癌
	23.1		69・男 中分化腺癌
	24.6		55・男 高分化腺癌
	31.5		53・男 高分化腺癌
	38.8		51・女 高分化腺癌
	47.2		76・男 高分化腺癌
	50.2		51・男 高分化腺癌
	52.5		56・男 中分化腺癌
	62.0		72・女 中分化腺癌
	66.7		51・男 高分化腺癌
77.4	68・男 高分化腺癌		
78.9	57・男 高分化腺癌		
肝再発 局所+肝再発	37.3	51.7 ± 13.2 ²⁾	48・男 中分化腺癌
	41.5		63・男 高分化腺癌
	49.0		75・女 高分化腺癌
	64.4		44・男 高分化腺癌
肺再発	66.5	129.7 ± 15.1 ³⁾	75・女 中分化腺癌
	109.0		55・女 中分化腺癌
	131.4		75・男 高分化腺癌
	133.3		73・男 中分化腺癌
145.2	65・女 高分化腺癌		

(※ 1) vs 2): N.S., 1) vs 3): $p < 0.001$, 2) vs 3): $p < 0.001$)

CEA ダブリングタイムは計測不能であった。すなわち、大腸癌の肝・肺再発例における血清 CEA 値は指数関数的上昇を示し、CEA ダブリングタイムは腫瘍の増大速度を反映するものと思われたが、肺再発例においては腫瘍の増大速度を反映しない症例が一部に存在することが明らかにされた。

同時性あるいは異時性の大腸癌肝・肺転移再発症例で CEA ダブリングタイムが計測された症例は21例であった。そのうち同時性肝転移例と同時性肝+肺転移例は12例であり、CEA ダブリングタイムの平均値は47.6日であった。また、肝再発例と局所+肝再発例は5例で、その平均値は51.7日であった。肺再発例は4例で、その平均値は129.7日であった。とくに肺再発例では CEA ダブリングタイムが他の二者より有意に延長していたが($p < 0.001$)、他の二者のあいだには有意の差異は認められなかった。この結果は肝再発例や局所+肝再発例より、肺再発例が術後生存期間において有意に長いことを裏づけていた。また、肺単独の再発例と、肝再発単独あるいは肝再発併存の肺再発例では、CEA ダブリングタイム値を含む術後血清 CEA 値の変動に相違があることが明らかにされた。

III. 考 察

大腸癌が遠隔転移を起こしやすい主な臓器には、肝と肺がある。教室の切除大腸癌における同時性の肝・肺転移の頻度は14.9%であったが、そのほとんどは肝転移例であり、直腸肛門癌より結腸癌に高率にみられた。治癒切除後遠隔時における肝・肺再発の頻度は9.4%であったが、同時性転移とは逆に結腸癌より直腸肛門癌に高頻度に見られ、また肺再発例が同時性転移の場合より多く認められた。これらは諸家の報告⁸⁾⁹⁾と同様の結果を示すものである。このような大腸癌における高頻度の肝・肺転移再発例の存在は、なんらかの特異的因子の関与が推測され、臨床病理学的因子の数量化による転移再発予知の可能性が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。本研究では、手術時の同時性肝・肺転移症例と非転移症例の臨床病理学的比較を行い、さらに治癒切除後遠隔時の肝・肺再発症例と非再発症例の比較を行った。これらの比較において、ともに有意差が認められた因子はリンパ節転移と静脈侵襲であった。両因子の存在は、癌細胞が原発巣から静脈血中あるいはリンパ流へ遊出したことを意味するものであり、肝あるいは肺への着床に至る必要条件と考えられる。したがって、両因子は大腸癌の肝・肺転移再発の予知において、治癒切除例の高危険群を決定するうえで重要な

因子と思われる。

肝・肺再発の早期発見には、高危険群の設定とともに厳重な経過観察が必要である。大腸癌における血清 CEA 値の測定は、経時的な変動・上昇の解析により、術後再発の指標として活用されている¹²⁾¹³⁾。さらに、経時的測定により算出された CEA ダブリングタイムは、大腸癌の増大速度を反映することが知られており⁵⁾⁶⁾、肝転移症例における生存期間と相関することが報告されている⁵⁾¹⁴⁾。本研究において明らかにされた、同時性肝・肺転移症例の生存期間と CEA ダブリングタイムとの高い相関は、これらを裏付けるものである。また、肝・肺再発形式における肝再発例あるいは肝+肺再発例の生存期間はほぼ同様であり、局所再発形式における局所+肝再発例も同様に生存期間は短かった。これに対し、肺転移再発例は比較的長期の生存期間を示していた。これは、肺再発例の CEA ダブリングタイムの平均値が129.7日であるのに対し、同時性、異時性を問わず肝転移のある症例に CEA ダブリングタイムの平均値が47.6日、51.7日と有意に短いことと一致する。すなわち、CEA ダブリングタイムは大腸癌症例の予後をよく反映していることを意味すると同時に、肺再発例の腫瘍発育速度は肝のそれより有意に遅いことが明らかにされた。

術後の肝・肺再発例の血清 CEA 値の変動を詳細にみると、肝再発を有する症例では全例に指数関数的上昇がみられ、その CEA ダブリングタイムは37.3から66.5日と短い値を示していた。これに対し、肺再発例では8例中4例のみに指数関数的上昇がみられ、その CEA ダブリングタイムは109.0から145.2日と明らかな延長を示していた。他の4例の血清 CEA 値は高値を示すものもあったが、よこばいの変動を示し、CEA ダブリングタイムを計測することができなかった。この現象は CEA の肺転移巣からの血中移行性ととともに、腫瘍増大に CEA 産生を伴わない CEA 低産生腫瘍の大腸癌の存在も考慮しなければならないことを示唆している⁶⁾。以上の結果より、CEA ダブリングタイムを含む術後の血清 CEA 値の変動より、肺単独の再発であるか、肝単独あるいは肝併存の再発であるかの推測が可能であると思われる。これは術後に比較的多くみられる肺再発に対する外科療法の適応決定に貢献するものである。

結 語

教室の切除大腸癌における肝・肺転移再発症例について、臨床病理学的特徴の解析と CEA ダブリングタ

イムによる検討を行い、以下の結果を得た。

1. 同時性および異時性の肝・肺転移再発群と非転移再発群の比較において、いずれの場合にも有意の差がみられた因子はリンパ節転移と静脈侵襲であった。

2. 同時性肝・肺転移症例の生存期間とCEAダブルングタイムは有意の相関を示した。

3. 治癒切除後のCEAダブルングタイムにおいて、肝再発症例と肺再発症例では有意の差異が認められた。

以上より、リンパ節転移と静脈侵襲を有する症例は、肝・肺転移の高危険群であり、また術後のCEAダブルングタイムの検討より肝再発であるか肺再発であるかの推測が可能と思われる。

文 献

- 1) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76: 988—1000, 1956
- 2) Collins VP: Time of occurrence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 15: 387—397, 1962
- 3) 喜納 勇, 甲田安二郎: 臨床病理. 大腸癌の臨床, へるす出版, 東京, 1984, p144—155
- 4) August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH: Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 3: 303—324, 1984
- 5) Staab HJ, Anderer FA, Hornung A et al: Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 46: 773—781, 1982
- 6) 山田一隆, 高尾尊身, 島津久明ほか: 大腸癌の増大速度—ヌードマウスを用いた実験的検討—. *日消病会誌* 84: 229—238, 1987
- 7) 日本大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 1985
- 8) 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
- 9) 森谷亘皓: 肝転移の経過と予後, 大腸癌の臨床, へるす出版, 東京, 1984, p664—676
- 10) 稲葉征四郎, 田中承男, 土屋邦之ほか: 大腸癌術後再発に関する臨床的, 病理学的検討—とくに再発予知に関する数量化の試みについて—. *日消外会誌* 19: 2266—2271, 1986
- 11) 小棚木均, 永沢 治, 丹羽 誠ほか: 数量化による直腸癌の血行性転移と局所再発の予知の可能性. *日外会誌* 89: 1022—1027, 1988
- 12) Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E et al: Slope analysis of the postoperative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. *Am J Surg* 136: 322—327, 1978
- 13) 山田一隆, 石沢 隆, 桑原大祐ほか: 大腸癌再発症例における血清CEA値とCTscan像. *臨と研* 62: 2174—2178, 1985
- 14) 高橋 豊, 草間 悟, 磨伊正義ほか: 大腸癌肝転移のCEAダブルングタイムからみた発育速度に関する研究. *日外会誌* 87: 1422—1425, 1986