

大腸癌の予後因子としての術前血中 carcinoembryonic antigen 値の意義

富山県立中央病院外科

高嶋 達 黒田 吉隆 辻 政彦

THE VALUE OF PREOPERATIVE CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN LEVEL AS A PROGNOSTIC FACTOR IN COLORECTAL CANCER

Tohru TAKASHIMA, Yoshitaka KURODA and Masahiko TSUJI

Department of Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital

術前血中 carcinoembryonic antigen (以下 CEA) 値が大腸癌の予後に与える影響を調べ、予後因子としての重要性を検討した。大腸癌切除症例467例を大腸癌取扱い規約¹⁾による stage 分類別に生存率を求めたところ、stage II では5年生存率がCEA 2.5ng/ml 以下の群で88%、2.6ng/ml 以上の群で72%であり、stage III ではおのおの80%、44%であり、2.5ng/ml 以下の群が有意に良好な予後を示した。Cox の重回帰型生命表法²⁾³⁾による分析では、CEA 値の回帰係数は0.5886、P 値は2.8%、リスク比は1.802であり、リンパ節転移や壁深達度が予後に与える影響の大きさに、ほぼ匹敵する数値であった。これらのことより、CEA 値は大腸癌の予後を決定する重要な因子であると考えられた。

索引用語：術中血中 CEA 値、大腸癌の予後因子、大腸癌 stage 別生存曲線

はじめに

CEA は1965年 Gold⁴⁾が発表して以来、臨床に広く応用され、最もよく測定されている腫瘍マーカーのひとつである。発表当初に考えられていた大腸癌特異性や、早期発見のスクリーニングとしての有用性は否定されたが、大腸癌の病期の推定、治療効果の判定、再発の早期発見など^{5)~13)}の種々の有用性が認められている。しかし、予後に対する影響について詳しく検討した報告は少なく、また成績も一定していないようである。

今回われわれは、大腸癌における術前血中 CEA 値が、どの程度に予後に影響を与えるかということ調べる目的で、CEA 正常群と上昇群別に、stage ごとの生存曲線を求め、また Cox の重回帰型生命表法²⁾³⁾により、他の予後因子との関連度を求め、CEA 値の予後因子としての重要性について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象症例と測定法

<1989年7月10日受理> 別刷請求先：高嶋 達
〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学一般消化器外科

昭和52年11月より、63年5月までに当科で切除された大腸癌症例中、術前血中 CEA 値が測定された467例を対象とした。

測定には59年2月まではダイナボット社の CEA RIAKIT を、それ以降は同社の CEA RIABEAD を用いた。両方ともカットオフ値は2.5ng/ml であり¹⁴⁾同様に扱い、2.5ng/ml 以下の症例を正常群、2.6ng/ml 以上の症例を上昇群とした。

2. CEA 値と病期

正常群、上昇群別に大腸癌取扱い規約に従って、手術時の肝転移と腹膜転移、組織学的リンパ節転移と壁深達度、組織学的 stage 分類との関連を求めた。また施行された手術の治癒切除率と、治癒切除施行例の stage 分類を求めた。

3. CEA 値と生存曲線

正常群、上昇群別に術死などの再発を認めていない明らかな他病死を除き生存曲線を求めた。まず全症例427例で、つぎに治癒切除施行例334例で、最後に治癒切除例を組織学的 stage I 57例、II 130例、III 96例、IV 51例に分けて、生存曲線を Kaplan-Meier 法にて求めた。有意差の検定には Generalized Wilcoxon test

(以下 GW test)または、累積生存率の標準誤差による z test (以下 z test) を用いた。

4. Cox の重回帰型生命表法による分析

CEA 値の予後に与える影響の程度を数量的に表現し、他の多数の予後因子と比較するために、Cox の重回帰型生命表法を用いた検討を行った。この理論を数式にすると、

$$\log e \left[\frac{\lambda(t; \mathbf{x})}{\lambda_0(t)} \right] = \beta_1(x_1 - \bar{x}_1) +$$

$$\beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_p(x_p - \bar{x}_p)$$

t = 観察期間

x = 各観察症例についての p 個の変数 (予後因子)、

x_1, x_2, \dots, x_p のベクトル

$\beta = x$ の係数ベクトル (回帰係数)

$\lambda(t; \mathbf{x}) =$ 時間 t における瞬間死亡率

$\lambda_0(t) = x_1, x_2, \dots, x_p$ がすべて $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_p$ (平均値) であるときの時間 t における瞬間死亡率

で表現される²³⁾。対象症例は他病死を除いた stage II と III の 226 例で、予後因子として以下の 9 因子を選び、計算にあたり () 内に示す点数を与えた。① CEA 値 (2.5ng/ml 以下; 1, 2.6ng/ml 以上; 2), ② リンパ節転移個数 (0 個; 1, 1~3 個; 2, 4 個以上; 3), ③ 壁深達度 (sm・pm; 1, a₁・ss; 2, a₂・s; 3, ai・si; 4), ④ リンパ管侵襲 (ly₀; 1, ly₁; 2, ly₂・ly₃; 3), ⑤ 静脈侵襲 (v₀; 1, v₁; 2, v₂・v₃; 3), ⑥ 腫瘍最大径 (3cm 以下; 1, 3.1~6cm; 2, 6.1cm 以上; 3), ⑦ 環周度 (1/2 周末満; 1, 1/2~亜全周; 2, 全周; 3), ⑧ 年齢 (65 歳未満; 1, 65 歳以上; 2), ⑨ 性 (男; 1, 女; 2)。計算により回帰係数 (β) と、統計学的有意性 (P 値) を求め、また数式に各因子の有利状態または不利状態と、他の因子の平均値を代入して得た相対リスクより、リスク比を求めた。

結 果

1. CEA 正常群と上昇群の症例数

術前血中 CEA 値が 2.5ng/ml 以下の正常群は 244 例 52% であり、2.6ng/ml 以上の上昇群は 223 例 48% であった。この 2 群間に性、年齢、腫瘍占居部位、肉眼形態、組織型の違いはみられなかった。

2. CEA 値と病期

CEA 値と手術時の肝転移の関係は、正常群では H₀ が 96%, H₁ が 1%, H₂ が 2%, H₃ が 0.4% であり、上昇群ではおのおの 79%, 6%, 8%, 7% であった。また肝転移がみられた症例の 84% が上昇群症例であった。

腹膜転移は正常群では P₀ が 96%, P₁ が 2%, P₂ が 1%, P₃ が 1% であり、上昇群ではおのおの 85%, 3%, 6%, 6% であった。

リンパ節転移は正常群では n₀ が 57%, n₁ が 21%, n₂ が 15%, n₃ が 5%, n₄ が 2% であり、上昇群ではおのおの 42%, 32%, 13%, 5%, 8% であった。

壁深達度は正常群では m が 5%, sm が 5%, pm が 14%, a₁ または ss が 60%, a₂ または s が 11%, ai または si が 5% であり、上昇群ではおのおの 1%, 2%, 5%, 58%, 24%, 10% であった。

このようにこれらすべての因子で、上昇群に進行症例が多い傾向がみられた。これらの因子をまとめて表現している stage 分類を図 1 に示す。正常群では stage I が 22%, II が 33%, III が 22%, IV が 15%, V が 8% であり、上昇群ではおのおの 5%, 27%, 26%, 10%, 32% であり、両群を比較すると正常群で stage I が、上昇群で stage V が多かった。

施行された手術は、正常群で 91% が治癒切除であったのに対し、上昇群の治癒切除率は 64% にとどまっていた。治癒切除例のみの stage 分類は、正常群では stage I が 23%, II が 37%, III が 24%, IV が 16% であり、上昇群ではおのおの 8%, 40%, 38%, 14% であり、正常群で stage I が多かった。

3. CEA 値と生存曲線

図 1 CEA 値と stage 分類

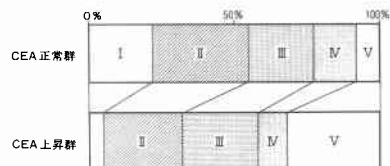
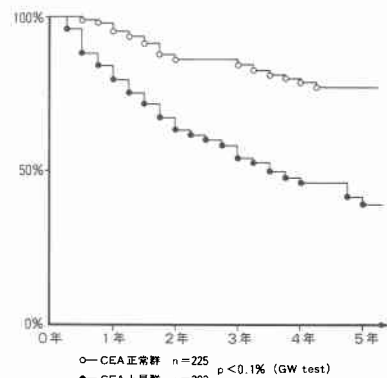


図 2 全症例の CEA 値別生存曲線



全症例の生存曲線を図2に示す。5年生存率で正常群が77%，上昇群が39%で，両群間に大きな差がみられた。図3は治癒切除例の生存曲線であり，5年生存率がおのおの82%，55%であり，正常群が有意に良好な予後を示した。しかし，この予後の差の原因として，

図3 治癒切除例のCEA値別生存曲線

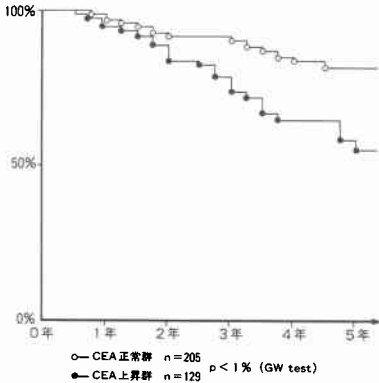


図4 stage IIのCEA値別生存曲線

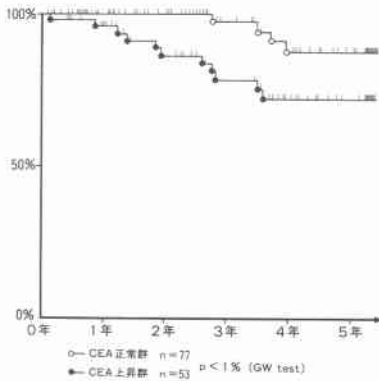
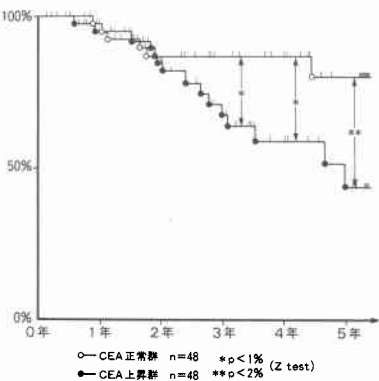


図5 stage IIIのCEA値別生存曲線



両群間の stage 分類の差がかなり大きな要因となっていてと考えられた。そこで治癒切除例を stage I, II, III, IV に分け，stage 別に両群の生存曲線を比較してみた。

stage I では他病死を除くと，両群ともに100%の生存率であった。

図4に示す stage II では，5年生存率で正常群が88%，上昇群が72%であり，GW test で $p < 1\%$ の危険率で正常群が有意に良好な予後を示した。

図5に示す stage III では，5年生存率がおのおの80%，44%であり，GW test では $p > 5\%$ であったが，z test で3年め，4年めに $p < 1\%$ ，5年めに $p < 2\%$ の有意差がみられた。

図6に示す stage IV では，5年生存率がおのおの51%，16%であり，GW test, z test ともに有意差はみられなかった。

また stage II の上昇群と stage III の正常群を比較してみると，有意差はないが2年め以降に stage III の正常群が stage II の上昇群より良好な生存曲線を示していた。

このように CEA 値は stage I や IV では予後に影響はあたえないが，stage II と III で予後に大きな影響を与えていた。

4. Cox の重回帰型生命表法による分析

分析結果を表1に示す。計算上他の予後因子の影響を取り除いた場合に，その予後因子が予後に与える影響の大きさを表わす回帰係数 (β) は，CEA 値では 0.5886 であり，これは壁深達度の 0.6785 に次いで2番目に大きく，CEA 値の予後に与える影響が大きいことを示している。またこの回帰係数の統計学的有意性は，CEA 値のみが P 値が 2.8% と有意であるが，他の 8 因

図6 stage IVのCEA値別生存曲線

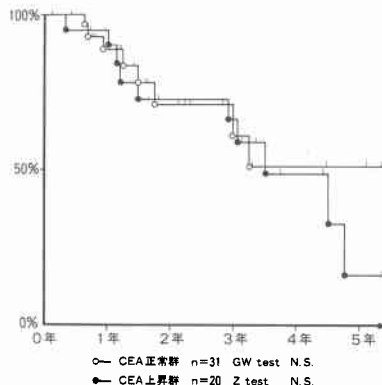


表1 Coxの重回帰型生命表法による分析結果

| 予後因子 | 回帰係数 (β) | β の標準誤差 (S.E.) | t値 ($t/S.E.$) | 統計学的 有意性 | 相対リスク | | *リスク比 |
|----------|---------------------|-------------------------|--------------------|-------------|--------|--------|-------|
| | | | | | 有利状態 | 不利状態 | |
| CEA値 | 0.5886 | 0.2677 | 2.200 | P=2.8% | 0.6717 | 1.2101 | 1.802 |
| リンパ節転移個数 | 0.4820 | 0.4233 | 1.139 | P>5% | 0.8554 | 2.2431 | 2.622 |
| 壁深達度 | 0.6785 | 0.4610 | 1.472 | P>5% | 0.4580 | 3.5066 | 7.656 |
| リンパ管侵襲 | 0.3420 | 0.4633 | 0.738 | P>5% | 0.9211 | 1.8254 | 1.982 |
| 静脈侵襲 | -0.9078 | 0.7998 | -1.135 | P>5% | 0.1838 | 1.1294 | 6.145 |
| 腫瘍最大径 | -0.1289 | 0.4357 | -0.296 | P>5% | 0.9041 | 1.1699 | 1.294 |
| 環周度 | -0.0966 | 0.3060 | -0.315 | P>5% | 0.9198 | 1.1158 | 1.213 |
| 年齢 | -0.0862 | 0.4832 | -0.178 | P>5% | 0.9493 | 1.0348 | 1.090 |
| 性別 | 0.3402 | 0.4622 | 0.736 | P>5% | 0.8672 | 1.2185 | 1.405 |

* リスク比=不利状態の相対リスク/有利状態の相対リスク

子はすべて5%以上であり、有意性はみられなかった。CEA値のリスク比は1.802であり、これは他の予後因子がすべて平均値であり、CEA値のみが2.5ng/ml以下であるか、2.6ng/ml以上であるかが違う場合に、2.6ng/ml以上の症例が2.5ng/ml以下の症例より1.802倍の可能性で再発死亡することを示している。

考 察

大腸癌における血中CEA値は、進行度の予測に有用であることは異論がないようである。今回の検討では、CEA上昇群が正常群に比較して肝転移、腹膜転移、リンパ節転移が多く、壁深達度が深く、その結果stageが進んだ症例が多くなり、非治癒切除例が多くなった。これはこれまでの多数の報告^{6)~13)}とはほぼ同様の結果である。このことより単純に正常群と上昇群の予後を比較した場合、正常群が良好な結果となることは当然のことといえる。治癒切除例に限ってみると、生存率に差がないという報告⁷⁾¹²⁾や、正常群が良好であったという報告¹⁵⁾があり、一致をみない。今回の検討では、明らかに正常群が良好な予後を示したが、これも正常群にstage I症例が多いことが大きな原因と考えられた。そこで、今回の検討は臨床上得られる情報で同一の進行度とされる症例を正常群と上昇群に分け、予後がどの程度違ってくるかということを中心のテーマにした。

Waneboら¹⁰⁾はDukes B, Cともに正常群の健存率が高く、さらに再発症例でも再発までの期間が長かったとしている。Lo Gerfoら¹³⁾はDukes A, B, Cともに上昇群の再発率が高かったとしている。Goslinら¹¹⁾はDukes Bでは差はないが、Dukes Cでは上昇群が有意に再発率が高かったとしている。Moertelら¹⁶⁾はDukes A, Bと、Cでリンパ節転移個数が1~3個の場合、両群間の生存率に有意差がなかったとしている。

Lewiら¹²⁾はDukes B, Cで両群間に生存率の差はなかったとしている。このように欧米ではDukes分類を用いた報告がほとんどであり、またCEA値とDukes分類別の予後との関係も、報告者によりさまざまである。

一方、わが国では、大腸癌取扱い規約のstage分類が用いられることが多く、この分類の方がDukes分類よりやや細かくなっている。この大腸癌取扱い規約の同一stage内で、CEA値別に予後を検討した報告は、調べうるかぎりではみあたらなかった。今回の検討では、治癒切除後に再発する可能性が低いstage Iでは、両群ともに非常に予後が良く、また2群、3群リンパ節に転移があり、治癒切除後も再発の可能性が高いstage IVでは、両群ともに予後が不良で、有意差はみられなかった。つまり、stage IやIVではstageのみで予後が決定され、CEA値はあまり予後に影響を与えないといえる。しかし、中間的なstageであるstage IIやIII、いかえると、治癒切除によって治癒する可能性が高いが、再発する可能性も十分にあり、予後を予測することが重要になるstageでは、同一stage内でも正常群が上昇群より有意に良好な予後を示した。この結果より、術前血中CEA値というごく一般的で簡単に得られる情報が、大腸癌の悪性度の指標になり、重要な予後決定因子(または予後予測因子)であると考えられた。

大腸癌取扱い規約のstage分類は、stage Vを規定する肝転移、腹膜転移、遠隔転移を除くと、stage IからIVまでは壁深達度とリンパ節転移の2つの因子だけで規定される。しかし、CEA値をはじめ、他に多数の予後因子が存在すると考えられる。これらの多数の因子を同時に考慮に入れた上で、CEA値の予後因子としての重要性をさらに確認する目的で、Coxの重回帰型生命表法による分析を行った。これは多変量解析のひとつである重回帰型分析と、生命表理論を組み合わせ、観察期間の異なる症例で、多数の他の関連(予後)因子の影響を除き、ある因子の有無または程度による死亡率への影響を求めることができる統計学的手法である。今回の検討ではstage別生存曲線で有意差がみられたstage IIとIIIのみに対象を絞ったこともあり、CEA値の回帰係数は0.5886、P値は2.8%、リスク比は1.802となり、これからもCEA値の予後に与える影響力が大きいことが証明された。この影響力は今回検討に加えたリンパ管侵襲、静脈侵襲、腫瘍最大径、環周度、年齢、性別などの予後に与える影響力とは比較にな

らないほど大きなものであり、大腸癌取扱い規約の stage 分類を規定するリンパ節転移や壁深達度の影響力に、ほぼ匹敵するものといえる。この理論を用いた検討を行っている他の報告をみると、辻仲ら¹⁷⁾は pm 以上の治癒切除例を対象に、CEA 値で回帰係数は 0.2011, P 値は 21.3%, リスク比は 1.5 であるとし、CEA 値の予後に与える影響は小さかったと報告している。この報告とわれわれの結果との差の原因は、この報告の対象症例に stage I や IV がかなり含まれているためではないかと考えられた。Moertel ら¹⁶⁾は治癒切除全例を対象に、CEA 値は有意に予後に影響を与え、特に Dukes C で 4 個以上のリンパ節転移がみられた症例に対象を絞った場合に影響力が大きく、Dukes B に限ってみると、影響はみられなかったとしている。Stahle ら¹⁸⁾は直腸癌治癒切除例を対象に、CEA 値の回帰係数は 0.206, P 値 < 5% と報告している。このように、Cox の重回帰型生命表法を用いた検討では、CEA 値の予後因子としての重要性に関し、程度の差はあるものの、これを認める報告がいくつかみられた。

実際の臨床上 CEA 値は何回も繰り返して測定できるという利点がある。術後早期の CEA 値の低下のパターンが重要であるという報告⁵⁾⁶⁾¹⁹⁾がみられ、定期的に測定することにより、再発が早期に発見されることも多く、CEA 値は経時的に増減をみることにより、一層その臨床的重要性が増す。しかし、今回の検討では術前血中 CEA 値のみに絞り、単純に正常群と上昇群の 2 群に分けて検討した結果、術後に患者の stage を決定し、予後を予測する場合に、CEA 値を参考にする必要があり、特に大腸癌取扱い規約の stage II と III は、さらに細かく分類でき、たとえば CEA 正常群を a 群、上昇群を b 群として、stage IIa, IIb, IIIa, IIIb という具合に亜分類して予後を予測することができると考えられた。

まとめ

術前血中 CEA 値により、大腸癌切除症例 467 例を正常群 244 例、上昇群 223 例の 2 群に分け、進行度と予後の関係を検討し、以下の結果を得た。

1. 上昇群は正常群より肝転移、腹膜転移、リンパ節転移陽性例が多く、壁深達度が深い症例が多かった。
2. 全切除症例、治癒切除例で、正常群が上昇群より、有意に良好な予後を示した。
3. stage I と IV では、両群間に予後の差はみられなかった。
4. stage II で正常群が 5 年生存率 88%, 上昇群が

72% であり、stage III ではおのおの 80%, 44% であり、stage II, III で正常群が有意に良好な予後を示した。

5. Cox の重回帰型生命表法による分析では、CEA 値の回帰係数は 0.5886, P 値は 2.8%, リスク比は 1.802 であった。

これらの結果より CEA 値は大腸癌症例で、特に stage II と III で、予後を決定する重要な因子であると考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約，第 4 版，金原出版，東京，1985
- 2) Cox DR: Regression models and life tables. J Royal Stat Soc Series B 34: 187-220, 1972
- 3) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学—生命表法の解説と臨床試験の実際—(再改訂版)，蟹書房，東京，1985, p123-134
- 4) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121: 439-462, 1965
- 5) 遠藤 健，豊島 宏：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，日消外会誌 19: 773-778, 1986
- 6) 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: 137-146, 1982
- 7) 池原照幸，奥野匡吾，野本一次ほか：大腸癌症例における血清 carcinoembryonic antigen の臨床的意義，日消外会誌 20: 61-66, 1987
- 8) 遠藤 健，豊島 宏：大腸癌における術前血漿 CEA 測定の意義—臨床及び病理学的所見との関連について—，臨外 39: 1293-1299, 1984
- 9) Jubert AV, Talbott TM, Maycroft TM: Characteristics of adenocarcinomas of the colon-rectum with low levels of preoperative plasma carcinoembryonic antigen(CEA). Cancer 42: 635-639, 1978
- 10) Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM et al: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. N Engl J Med 299: 448-451, 1978
- 11) Goslin R, Steel G Jr, Macintyre J et al: The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. Ann Surg 192: 747-751, 1980
- 12) Lewi H, Blumgart LH, Carter DC et al: Preoperative carcino-embryonic antigen and sur-

- vival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 71 : 206—208, 1984
- 13) Lo Gerfo P, Herter FP: Carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colon cancer. *Ann Surg* 181 : 81—84, 1975
 - 14) 瀬戸 光, 二谷立介, 柿下正雄ほか: モノクローナル抗体を使用した CEA キット「CEA・RIABEAD」による血中 CEA の測定—基礎的・臨床的検討とポリクローナル抗体キットとの比較—。 *医と薬学* 11 : 1641—1648, 1984
 - 15) Onetto M, Paganuzzi M, Secco GB et al: Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 39 : 392—395, 1985
 - 16) Moertel CG, O'Fallon JR, Go VLW et al: The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 58 : 603—610, 1986
 - 17) 辻仲康伸, 松島 誠, 土屋周二ほか: 大腸癌根治手術例の術前血中 CEA 値と治療成績との関係—Cox の重回帰型生命表法による分析。 *医のあゆみ* 126 : 251—254, 1983
 - 18) Stahle E, Glimelius B, Bergström R et al: Preoperative serum markers in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. II. Prediction of prognosis. *Eur J Surg Oncol* 14 : 287—296, 1988
 - 19) 佐々木光一, 針生常郎, 松代 隆ほか: 術前、術後の CEA 値よりみた大腸癌患者の予後。 *日臨外医会誌* 48 : 451—455, 1987
-