

## 大腸癌肝転移例に対する抗癌剤加リピオドール肝動注後 の carcinoembryonic antigen 変動の特異性

藤田学園保健衛生大学消化器外科

小森 義之 島津 元秀 長谷川 潔 藤田 順子  
木村 彰良 江崎 哲史 鈴木 治郎 黒水 丈次  
菅谷 宏 蓮見 昭武 丸田 守人 青木 春夫

大腸癌肝転移23例の carcinoembryonic antigen (以下 CEA) および肝細胞癌8例の alfa-fetoprotein (以下 AFP) 値を抗癌剤加リピオドールの肝動注前後に経日的に測定しその変動パターンを比較すると、肝細胞癌例の AFP は肝動注後漸減あるいは漸増の変動パターンを示したのに対し、大腸癌肝転移例の CEA は1~3病日に一過性の上昇を認めその後急速に下降した。この変動と肝動注後肝切除を施行した17例の切除肝の病理組織学的な腫瘍壊死率との相関を検討すると、肝動注後 CEA の上昇率が高い症例では、高い腫瘍壊死率を示し、これらの症例は上昇後の下降も著しく、肝切除後の CEA の下降パターンに類似していた。従って、大腸癌肝転移に対する肝動注の効果判定には、1~3病日の CEA の上昇率および上昇後の下降が有用な指標になると考えられた。

**Key words:** hepatic metastases from colorectal cancer, therapeutic effect of hepatic infusion of chemolipiodol, carcinoembryonic antigen

### はじめに

転移性肝癌特に大腸癌肝転移に対しては、切除適応があれば積極的に肝切除を行うことが推奨されているが、切除不能例および切除後の再発も多く見られ、これらに対しては肝切除以外の有効な治療法が必要と考えられる。肝動脈塞栓を含む抗癌剤加リピオドールの肝動脈内注入 (以下、肝動注) は非観血的治療法の1つとして施行されているが、その治療効果の向上のために、投与薬剤の種類および投与量などの検討が必要であるとともに、その効果を正確かつ早期に判定することが重要と考えられる。一般的に肝動注後の効果判定は、超音波 (ultrasonography 以下 US)、断層撮影 (computed tomography 以下 CT) などの画像診断による腫瘍サイズの縮小、腫瘍マーカーの減少度により判定されている。しかし肝動注後早期の腫瘍マーカーの経日的な変動様式を効果判定に応用した報告はほとんどみられない。今回われわれは、肝動注後早期、とくに1週間以内の腫瘍マーカーの変動様式を検討したところ、大腸癌肝転移例における carcinoembryonic

antigen (CEA) は肝細胞癌例における alfa-fetoprotein (AFP) とは全く異なる変動様式を示し、この腫瘍マーカーの変動と肝動注後切除肝の腫瘍壊死率との関連からその機序を検討した結果、腫瘍マーカーの早期変動の様式・程度は大腸癌肝転移に対する肝動注の効果判定に有用な指標となると認められたので報告する。

### 対象と方法

大腸癌肝転移23例および肝細胞癌8例を対象として、Seldinger法による血管造影時に Adriamycin (ADM) 20~30mg または Mitomycin C (MMC) 6~10mg、または両者のリピオドール3~10ml との懸濁液を肝動注し、その前後の腫瘍マーカーの変動を測定した。腫瘍マーカーとして大腸癌肝転移では CEA、肝細胞癌では AFP を用い、肝動注前、および1, 3, 5, 7, 14, 21病日と経日的に測定し、その変動様式を対比検討した。さらに大腸癌肝転移例のうち肝動注後に肝切除を施行した17例を対象として病理組織学的に腫瘍壊死率を検索し、CEA の変動様式との関係を検討した。腫瘍壊死率は腫瘍の最大割面における壊死部分の面積比を顕微鏡下に観察し、80%以上、50~80%、50%以下の3群に分類した。また術前に CEA の上昇

を認めた大腸癌肝転移15例の肝切除前後のCEAの変動を同様に経日的に測定し肝動注例と比較検討した。CEAはダイナボット社キットによるサンドウィッチ法(正常値2.5ng/ml以下)で、AFPはダイナボット社キットによるRI法(正常値20ng/ml以下)で測定した。

また腫瘍マーカーが高値を示した大腸癌肝転移4例および肝細胞癌3例の切除肝の免疫組織染色を行い、両腫瘍細胞内におけるCEAおよびAFPの局在を比較検討した。なお免疫組織染色はCEA、AFPともにDAKO社キットによる酵素抗体間接法(ABC法)で染色・検鏡した。なお統計学的な有意差の検定は、t検定を用い、p valueが0.05以下を有意差ありとした。

### 成 績

#### 1. 肝細胞癌例における肝動注後のAFPの変動

肝細胞癌8例計14回の肝動注前のAFP値は45~16,000ng/ml, 平均6,488ng/mlであった。抗癌剤加リピオドール肝動注後のAFPの変動を肝動注前のAFP値を100%としてみると、1病日に僅かな一過性の上昇を示す症例もあったが、経日的に漸減あるいは漸増の変動を示す症例が多かった(Fig. 1)。

#### 2. 大腸癌肝転移例における肝動注後のCEAの変動

大腸癌肝転移23例の肝動注前のCEA値は2.7~470ng/ml, 平均91.3ng/mlであった。抗癌剤加リピオドール肝動注後のCEAの変動を見ると、23例のうち20例に動注後1~3病日に一過性の上昇を認め、肝動注前値を100%とするとその上昇率は20~363%であり、その

後上昇率の高いものでは急速に下降し、肝細胞癌例におけるAFP値の変動様式と明らかに異なっていた(Fig. 2)。

#### 3. 切除肝の病理組織学的検索

抗癌剤加リピオドールの肝動注後に肝切除を施行した大腸癌肝転移17例の切除肝において病理組織学的に腫瘍壊死率を検索した。

腫瘍壊死率80%以上の症例は6例、50~80%は6例で、50%以下は5例であった。

#### 4. CEA変動様式とCEA前値および腫瘍壊死率との関係

前述の大腸癌肝転移切除17例において抗癌剤加リピオドール肝動注後のCEA変動様式とCEA前値および腫瘍壊死率との関連をみると、肝動注後1~3病日のCEAの変動の程度は、前値とは相関を認めなかった。一方、腫瘍壊死率が80%以上と高い症例では、肝動注後1~3病日に高度の上昇を認めるものが多く、壊死率50%以下の症例では1~3病日の上昇はほとんど見られず、壊死率50~80%の症例では両者の中間の上昇を示していた。またCEA値の一過性上昇後の下降は、上昇率の高いものでは急速で、上昇率の低いものではゆるやかであって、両者とも5~7病日には前値に近い値を示し、壊死率の高いものはその後前値より低下を示していた(Fig. 3)。

#### 5. CEA前値別にみたCEAの上昇率

肝動注後1~3病日の上昇率をCEA前値別に比較

Fig. 1 The changes in serum AFP levels after hepatic infusion (HI) in hepatocellular carcinoma. (in % to the levels before HI)

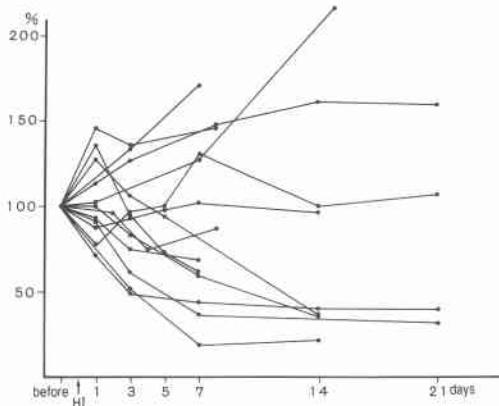
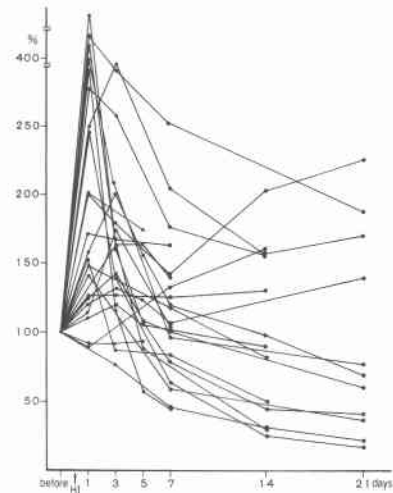
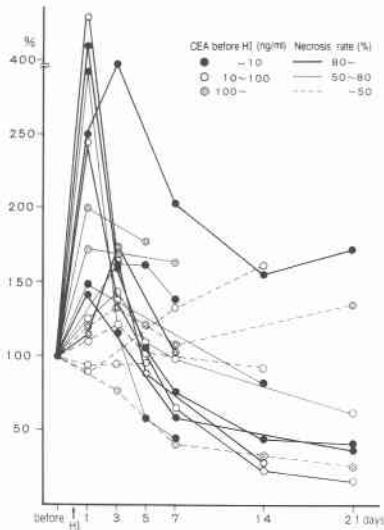


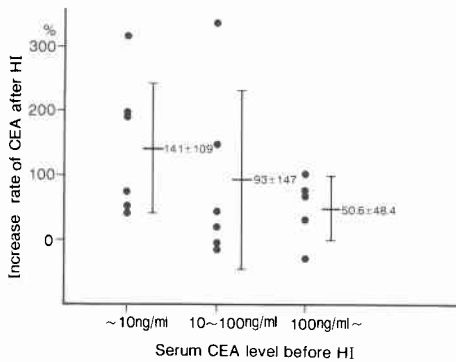
Fig. 2 The changes in serum CEA levels after hepatic infusion (HI) in hepatic metastases from colorectal cancer. (in % to the levels before HI)



**Fig. 3** The changes in serum CEA levels after hepatic infusion (HI) in the cases who underwent hepatic resection for metastases from colorectal cancer. (in % to the levels before HI)



**Fig. 4** The comparison of the increase rate of CEA after hepatic infusion (HI) according to the serum CEA levels before HI.

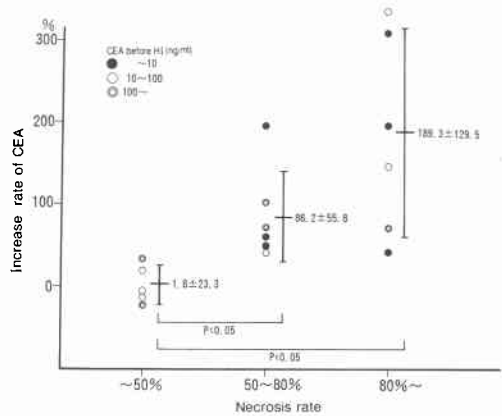


すると、CEA 前値が10ng/ml以下の症例は6例でその上昇率は41%から310%で平均141%、10~100ng/mlの症例は6例で上昇率は-10%から368%で平均93%、100ng/ml以上の症例は5例で上昇率は-24%から101%で平均50.6%であって、前値が低いものの上昇率としては高い傾向がみられたが、各群間に有意差は認めなかった (Fig. 4)。

6. 腫瘍壊死率別にみた CEA の上昇率

腫瘍壊死率別に CEA 上昇率を比較したところ、壊死率50%以下の5例中3例では動注後1~3病日の上

**Fig. 5** The comparison of the increase rate of CEA after hepatic infusion (HI) according to the necrosis rate of hepatic metastases from colorectal cancer.



昇は認めず、上昇を認めた2例でも上昇率は低く、5例の上昇率の平均はわずか1.8%であった。一方、壊死率50~80%の症例では全例上昇を認め、上昇率は42%から192%で平均86.2%と壊死率50%以下の症例にくらべて有意に ( $p<0.05$ ) 高かった。さらに壊死率が80%以上の症例では、上昇率は41%から368%平均189.3%で、壊死率50~80%の症例の上昇率よりさらに高い傾向が見られた (Fig. 5)。

7. CEA 上昇率と腫瘍壊死率の対比

CEA 上昇率と壊死率とを対比検討すると、CEA 上昇率200%以上の2例は、いずれも壊死率は80%以上であり、上昇率100~200%の4例の内2例は壊死率80%以上で、他の2例は壊死率50~80%であった。一方上昇率が0~100%の8例の壊死率は2例が80%以上、4例が50~80%、2例が50%以下であった。また上昇率0以下すなわち肝動注後に CEA の上昇を認めなかった3例は、全例壊死率は50%以下であった (Fig. 6)。

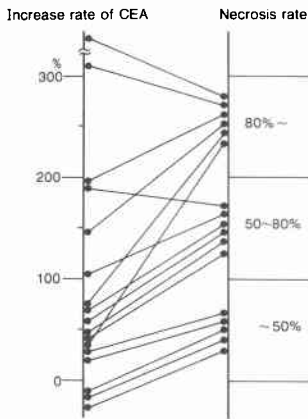
8. 上昇後の変動

肝動注後1~3病日に CEA の上昇を認めた症例において上昇後の変動を見ると、壊死率80%以上の症例では速やかに下降した症例が多かったが、壊死率の高くない症例では緩やかな下降を示した (Fig. 7)。

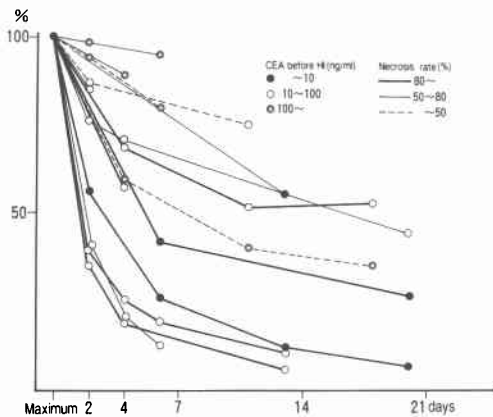
一方、大腸癌肝転移切除術後早期の CEA を測定した15例の肝切除後の CEA は、術後早期に再発を認めた2例を除き、速やかな下降を示し、肝動注後における一過性上昇後の下降と類似していた (Fig. 8)。

9. 腫瘍細胞内の腫瘍マーカーの局在

**Fig. 6** The relation between the increase rate of CEA after hepatic infusion (HI) and the necrosis rate of hepatic metastases from colorectal cancer.



**Fig. 7** The changes in serum CEA levels after initial short-term increases in the cases who underwent hepatic resection for metastases from colorectal cancer. (in % to the maximum levels)

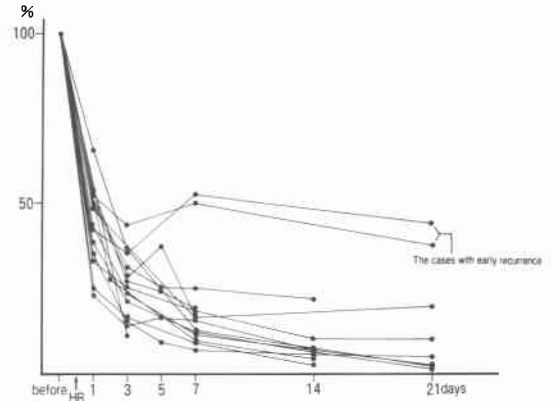


大腸癌肝転移4例における腫瘍細胞内のCEAの局在は、全例において一部細胞質内にも認められたが、大部分は細胞膜に認められた(Fig. 9)。一方肝細胞癌3例におけるAFPはいずれも細胞質内のみ認め、両者の腫瘍細胞における局在に相異が見られた(Fig. 10)。代表的な2症例を提示する。

〈症例1〉

抗癌剤加リビオドール肝動注の有効例である。直腸癌術後1年8か月の異時性肝転移で、右葉に2個の転移巣を認め、ADM 30mg, MMC 10mg, リビオドール7mlを肝動注し、22日後に肝右葉切除を施行した。肝

**Fig. 8** The changes in serum CEA levels after hepatic resection (HR) of metastases from colorectal cancer, (in % to the levels before HR)



動注前のCEA値は16ng/mlで、肝動注後第1病日に74ng/mlと363%増加し、その後急速に下降した(Fig. 11)。切除標本では、高度の壊死を認め病理組織学的にも壊死率は80%以上であった(Fig. 12)。

〈症例2〉

肝動注の効果がほとんど認められなかった症例である。直腸癌術後1年9か月に発見された肝転移症例で、ADM 30mg, リビオドール6mlを肝動注し、19日後に3か所の亜区域または部分切除を施行した。CEAの肝動注前値は20ng/mlで、肝動注後3病日に20%の上昇を認めたのみで、その後の下降も少なく(Fig. 13)、切除標本においても腫瘍壊死率は50%以下であった(Fig. 14)。

考 察

転移性肝癌特に大腸癌肝転移に対して、教室では積極的に切除を行い、肝切除30例の術後2年累積生存率は64.3%、5年累積生存率は45.9%と比較的良好で、H<sub>1</sub>症例20例に限ると2年生存率71.8%、5年生存率59.8%とさらに良好であった<sup>1)</sup>。しかし肝切除後早期に再発を認める症例もあり、また切除不能例も多く、有効な非観血的療法が集学的治療の一環として必要と考えられた。そこで切除不能例のみならず、肝切除例に対しても補助療法として術前後に、抗癌剤加リビオドールの肝動注を施行している。また最近では術中に肝動注用リザーバーおよび門脈カテーテルを留置し、術後の補助化学療法を行い一部の症例では良好な成績を得ている<sup>1)</sup>。

リビオドールは油性の造影剤で、肝動注後腫瘍内に選択的かつ長期に停滞することが知られており、この

特徴を利用して水溶性である抗癌剤と懸濁化して肝動注することにより、リピオドールとともに抗癌剤が腫瘍内に停滞し徐放的に作用し、抗癌剤のみの肝動注よりも有効であるといわれている<sup>23)</sup>。抗癌剤加里ピオドールの肝動注は、多くは肝細胞癌に対し施行され有効性が報告されているが<sup>2)</sup>~<sup>4)</sup>、転移性肝癌に対しては肝細胞癌ほどの治療効果は報告されていない<sup>5)</sup>~<sup>8)</sup>。その原因の1つとして、肝転移巣における供給血流の問題が考慮される。まず転移性肝癌は腫瘍の大きさにより血流支配が異なり、小さい腫瘍では肝動脈以外に門脈からも血流の供給を受けているといわれていること<sup>9)</sup>、また大腸癌肝転移は、原発性肝癌に比べてhypovascularであること、などが関与して抗癌剤加里ピオドール肝動注後の腫瘍内へのリピオドールの集積パターンが原発性肝癌と転移性肝癌において違いを生ずるものと考えられる。すなわち原発性肝癌ではdiffuseにリピオドールの集積を認めることが多いが、転移性肝癌ではring状に集積を認め、抗癌剤が腫瘍全体に作用し難いために治療効果が劣ると考えられている<sup>9)</sup>。抗癌剤加里ピオドールの肝動注の効果は、投与薬剤の種類、量、さらに複数薬剤の混合投与などによっても異なるが<sup>9)</sup>~<sup>8)</sup>、著者らの、ADMまたはMMCのリピオドールとの懸濁化液投与後の検討の結果、腫瘍壊死率が80%以上の肝動注有効例は、17例中6例と約1/3に過ぎず、肝動注の効果は十分ではなかった。

そこで肝動注後の効果をその後の治療方針の決定、予後の予測のためにも可及的早期に判定できる方法が望まれるが、従来一般にCT、USなどの画像診断における腫瘍サイズの縮小率、および上昇している腫瘍マーカーの肝動注後の減少率などで判定されている。今回われわれは、抗癌剤加里ピオドールの肝動注の効果判定の指標として腫瘍マーカーの早期変動に注目し、肝細胞癌に対してはAFPを、大腸癌肝転移に対してはCEAを、肝動注後1日目から経日的に測定し両者を対比検討した。その結果、肝細胞癌例では、AFP値は肝動注直後に著明な変動は示さず、漸減あるいは漸増を示す症例が多かったのに対し、大腸癌肝転移例のCEA値は肝動注後1~3病日に一過性の著明な上昇とその後の急速な下降を認めるものが多く、肝細胞癌とは全く異なる変動様式を認めた。

このようなAFPとCEAの肝動注後の早期変動が異なる理由として、両腫瘍マーカーの血中への移行機序の相違が考えられる。腫瘍マーカーの血中移行の機序に関しての報告は少ないが、大腸癌例における血中

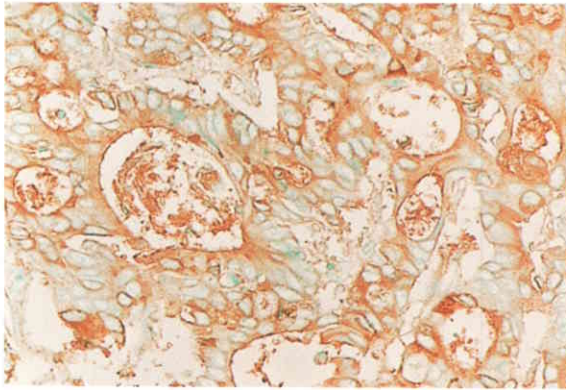
CEAの上昇と、大腸腫瘍の壊死率との相関を指摘した報告がみられる<sup>10)</sup>。今回腫瘍マーカーの血中移行と関連すると考えられる腫瘍細胞内局在について免疫組織染色標本により形態的に検討したところ、従来報告されているように<sup>10)</sup>~<sup>12)</sup>、肝細胞癌におけるAFPは主に細胞質内のみ存在していたが、一方大腸癌肝転移巣におけるCEAは細胞質より細胞膜に多く存在しており、両者の局在の相違が確認された。

このことより両腫瘍マーカーの血中移行の性質の違いとして、肝細胞癌におけるAFPは癌細胞で産生され血中に分泌・放出されるため腫瘍壊死効果に応じて血中AFP値は漸減を示すものと推測されるのに対し、大腸癌肝転移例のCEAの大部分は細胞膜に結合・蓄積されていて、肝動注効果によって壊死に陥った腫瘍細胞からCEAが血中に放出され、その結果血中CEAが一過性に急上昇を呈するものと解釈される。

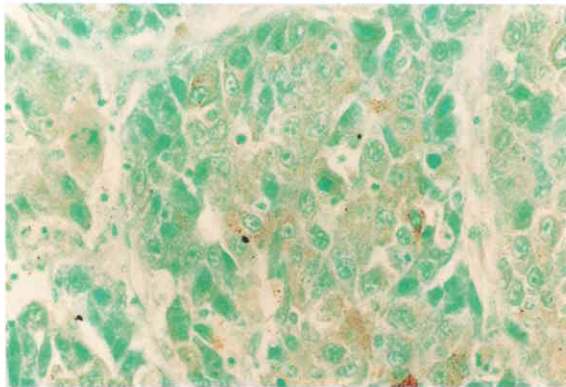
肝動注後のCEAの上昇率を肝動注前のCEA値別に比較すると、前値と上昇率との相関は認められなかったが、壊死率別に上昇率をみると、壊死率が高い症例では上昇率は高く、壊死率が低い症例では上昇率は低く、壊死率と上昇率の間に相関を認めた。次に、上昇率別に壊死率を見ると上昇率の高い症例ではいずれも腫瘍壊死率は高度であり、逆に上昇率が0以下すなわち上昇を認めなかった症例では、全例壊死率は低く肝動注の効果は認められなかった。したがって肝動注後のCEA上昇率の程度は肝動注療法の抗腫瘍効果の判定に有用と考えられた。なお上昇率が中等度の症例では、壊死率は中等度のものが多かったが、中には高度の壊死を認めた症例も一部に認めた。このように肝動注後CEAの上昇があまり高度でないにもかかわらず、壊死率が比較的高い症例を認めた理由は、腫瘍の増殖に伴う中心壊死を肝動注時に既に生じていたためと解される<sup>11)</sup><sup>12)</sup>。

肝動注後1~3病日に上昇したCEAのその後の変動について見ると、壊死率が高く上昇率の高い症例では急速な下降を示し、また壊死率が低く、上昇率の低い症例ではゆるやかに下降し、5~7病日ではいずれも前値に近い値を示していた。このCEA値の上昇後の下降は次の2つの要素からなると考えられる。すなわち肝動注の効果により壊死した腫瘍細胞から急速に放出されて上昇したCEAが、代謝によって下降する要素と、肝動注の効果によって減少した遺残腫瘍細胞から放出され続けているCEAの要素の両者の和としての変動を示していると考えられる。したがって肝動

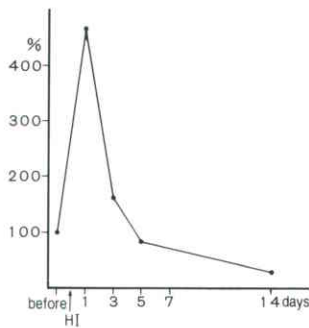
**Fig. 9** The localization of CEA in hepatic metastases from colorectal cancer. (immunoperoxidase method.  $\times 400$ ) CEA was found not only on cytoplasm, but also on cell membrane.



**Fig. 10** The localization of AFP in hepatocellular carcinoma. (immunoperoxidase method.  $\times 400$ ). AFP was found only on cytoplasm.



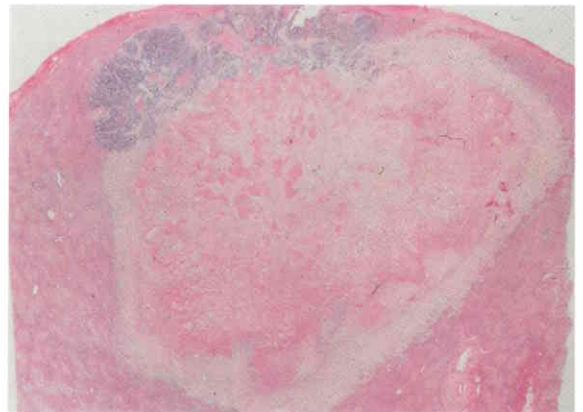
**Fig. 11** The change in serum CEA level of case 1. The serum CEA level before hepatic infusion (HI) was 16ng/ml. The serum CEA level increased rapidly on 1st day after HI and the increase rate was 363%.



**Fig. 12** The pathological finding of case 1. (A) The macroscopic finding of resected specimen with two metastatic liver tumors. (B) The microscopic finding of one of two metastatic tumors. The necrosis rate of this tumor was higher than 80%. (Hematoxylin-eosin stain  $\times 4$ )

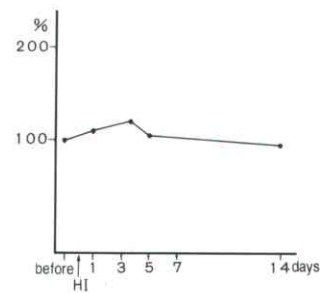


(A)

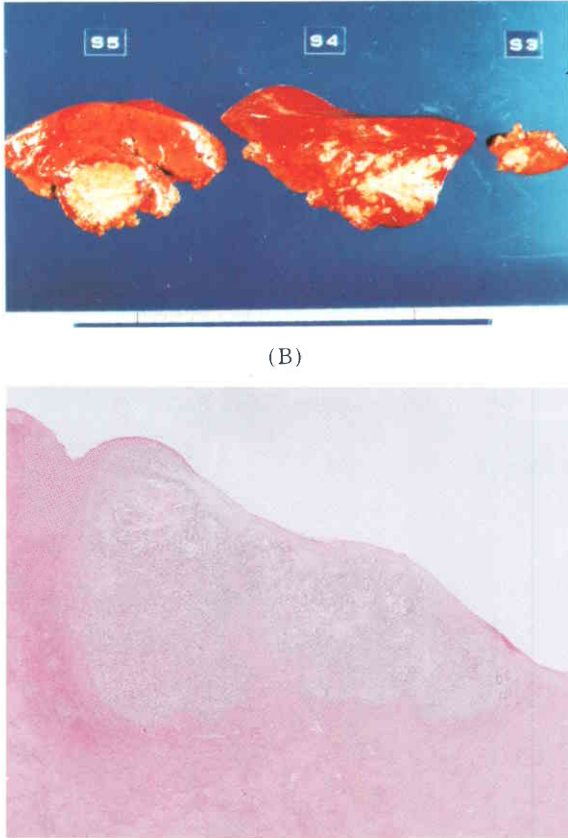


(B)

**Fig. 13** The change in serum CEA level of case 2. The serum CEA level before hepatic infusion (HI) is 20ng/ml. The serum CEA level increased slightly after HI and the increase rate was only 20%.



**Fig. 14** The pathological finding of case 2.  
 (A) The macroscopic finding of resected specimen of the liver with multiple metastatic tumors.  
 (B) The microscopic finding of one of these tumors. The rate of necrosis was less than 50%. (Hematoxylin-eosin stain ×6)



注の効果が高い症例では、腫瘍壊死による前者の要素が強く、また残存腫瘍細胞の減少により後者の要素は少ないため、上昇後の下降は肝切除後の変動に類似するものと考えられた。

このように肝動注後の効果判定にあたっては、腫瘍マーカーの変動の機序が異なるので、肝細胞癌例では効果に応じた AFP 漸減の程度によって判定されるのに対し、大腸癌肝転移例では肝動注後早期の CEA の変動様式の特徴を認識することによって、7 病日以降の低下の程度を待って判定するよりも、1～3 病日の上昇の程度と、その後の下降の程度によって 1 週以内の早期に肝動注の効果の判定が可能となり、有用かつ簡便な判定法と考えられた。

なお、本論文の要旨は第30回日本消化器病学会大会(1988年10月、鹿児島市)ならびに第27回日本癌治療学会総会(1989年10月、名古屋市)において発表した。

文 献

- 1) 島津元秀, 青木春夫, 丸田守人ほか: 大腸癌肝転移に対する肝切除の治療成績—その意義と問題点—, 日消外会誌 22: 1826—1833, 1989
- 2) 中村仁信, 橋本 勉, 田口鐵男ほか: 肝がんに対する油性塞栓化学療法, 癌と化療 14: 381—387, 1987
- 3) 谷口弘毅, 山口俊晴, 高橋俊雄: 制癌剤 (5-FU, ADM, MMC) 懸濁油性造影剤リビオドールからの薬剤徐放性に関する基礎的検討, 癌と化療 13: 255—260, 1986
- 4) 村田俊彦, 木下 豊, 松尾尚樹ほか: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術後の AFP 値の推移, 肝臓 26: 323—334, 1985
- 5) 谷口弘毅, 高橋俊雄, 山口俊晴: 転移性肝悪性腫瘍に対する SMANCS/LPD 動注症例の検討, 京都府医大誌 94: 1147—1150, 1985
- 6) 中塚誠之, 井戸邦雄, 平松京一: 大腸癌肝転移の治療, とくに肝動脈塞栓術について, 消外 10: 831—837, 1987
- 7) Fortner JG, Silva JS, Cox EB et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 199: 317—324, 1984
- 8) Niederhuber JE, Ensinger WD, Gyves G et al: Regional chemotherapy of colorectal cancer metastatic to the liver. Cancer 53: 1336—1343, 1984
- 9) Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES et al: The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to “small” and “large” tumors. Surgery 66: 1067—1072, 1969
- 10) Christoph W, Reinhard M, Sigrid N et al: Localization and concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal tumors: Correlation with CEA levels in plasma. JNCI 67: 539—548, 1981
- 11) 名倉 宏, 塩田吉宣, 渡辺慶一: 消化器癌組織における CEA 局在の免疫電顕法による観察, 癌と化療 10: 595—600, 1983
- 12) Huitric E, Laumonier R, Burtin P et al: An optical and ultrastructural study of the localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in normal and cancerous human rectocolonic mucosa. Lab Invest 34: 97—107, 1976
- 13) 山鹿博史: 転移性肝癌の病理形態学的研究, 癌の臨 33: 1437—1445, 1987
- 14) 柄沢 勉, 志方俊夫: 転移性肝癌の病理, 外科 45: 143—149, 1983

**The Specific Changes in Serum Carcinoembryonic Antigen Levels after  
Transcatheter Hepatic Chemo-lipiodol Infusion in  
Hepatic Metastases from Colorectal Cancer**

Yoshiyuki Komori, Motohide Shimazu, Kiyoshi Hasegawa, Junko Fujita, Akiyoshi Kimura,  
Tetsushi Ezaki, Jiro Suzuki, Jouji Kuromizu, Hiroshi Sugeno, Akitake Hasumi,  
Morito Maruta and Haruo Aoki

Department of Gastroenterological Surgery, Fujita Health University School of Medicine

Serum CEA levels in 23 patients with hepatic metastases from colorectal cancer and AFP levels in 8 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) were measured before and 1, 3, 5, 7, 14 and 21 days after hepatic infusion of chemo-lipiodol, as indices of therapeutic effect. The changes in AFP in HCC after infusion showed gradual increase or decrease. On the other hand, CEA levels in hepatic metastases on the 1st~3rd days after infusion increased transiently and decreased after these initial short-term increases in all but 3 cases. The degrees of increase varied from 20% to 363%. In cases with large increases, CEA levels decreased rapidly and the hepatic tumors had higher necrosis rates than in cases with small increases in post-infusion CEA level. Therefore, it is suggested that after hepatic infusion, the degree of initial increase and subsequent decrease in CEA levels in hepatic metastases is valuable as an index of therapeutic effect.

**Reprint requests:** Yoshiyuki Komori Department of Gastroenterological Surgery, Fujita Health University  
School of Medicine  
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, 470-11 JAPAN

---