

## 大腸癌術後再発症例の臨床病理学的検討 —carcino-embryonic antigen 測定の意義—

神戸大学医学部第1外科

坂根 正芳 堀田 芳樹 加藤 道男 山口 俊昌  
奥本 聰 黒田 勝哉 齋藤 洋一

治癒切除術後2年以上経過観察しえた大腸癌147例のうち再発例(41例, 27.9%)を対象とし, 初回治療時の臨床病理学的特徴と再発の早期診断法を検討した。再発41例の内訳は結腸癌18例(43.9%), 直腸癌23例(56.1%)で, 再発様式は血行再発が28例(68.3%)と最も多く(1例は局所再発を合併), 大腸癌取扱い規約による壁深達度s(a<sub>2</sub>)以上, n(+), ly(+), stage III・IV症例に多かった。局所再発は14例(34.2%)であり(1例は血行再発を合併), 中分化腺癌, n(+), ly(+), stage III・IV症例に多かった。血行再発と局所再発はそれぞれ89.3%, 85.7%の症例が2年以内に再発し, carcino-embryonic antigen(CEA) slope analysisでは局所再発より血行再発でslope値が高かった。CEA値上昇は画像診断より平均3.28か月前にみられ, 再発の診断にはCEA値の追跡が最も有用であった。直腸癌では腫瘍触知などの臨床所見も有用であった。再発41例の術後3年生存率は20.3%で再発様式による予後の差はなかった。

**Key words:** colorectal cancer, postoperative recurrence of colorectal cancer, diagnosis of recurrence of colorectal cancer, risk factor of recurrence of colorectal cancer

### はじめに

近年, 早期癌症例の増加や手術式の進歩により大腸癌の治療成績は向上しているが, なお術後再発をきたす症例が少なからず存在する。大腸癌は胃癌や食道癌などと比較するとその成長が比較的緩徐<sup>1)</sup>なことから, 再発を早期に診断すれば再度外科的治療が施行できる症例もあり, 再発に関与する因子の解析や早期診断法の分析は治療成績の向上に有用である。そこで今回われわれは再発ハイリスク群の設定と計画された経過観察による再発の早期診断確立の目的で, 大腸癌治療切除後再発例の初回治療時の臨床病理学的特徴および術後経過からみた早期診断法について検討した。

### 対象および方法

当科および関連施設で構成された神戸大腸癌研究会に登録された症例で, 1984年8月の研究会発足から1987年6月までに治癒切除され, 術後2年以上経過を観察しえた大腸癌147例(結腸癌80例, 直腸癌67例)の中で, 再発のみられた41例(27.9%)を対象として術

後経過を分析した。

再発症例はさらに肝, 肺, 骨に転移した血行再発と原発巣近傍および腹膜に再発した局所再発に分け, 大腸癌取扱い規約<sup>2)</sup>に従って, 占居部位, 腫瘍径, 壁深達度, リンパ節転移, 肉眼型, 組織型, stage, Dukes分類, 静脈侵襲, リンパ管侵襲の病理学的因子について, 非再発例と比較検討した。

再発の診断あるいは疑いは臨床所見, 画像検査, carcino-embryonic antigen(以下CEA)値, LDH値の上昇により行った。すなわち臨床所見は1か月に2度の視診・触診, 画像検査は, 腹部超音波検査を3ないし4か月ごとに定期的に施行し, 胸部X線撮影, computed tomography(以下CT), 注腸X線造影検査を1年ごとに定期的に施行した。またCEA値およびLDH値は3か月に1度定期的に測定し, それぞれ5 ng/ml以上, 500単位以上で再発を疑い, 画像診断あるいは臨床所見で再発を確認した。治癒切除後再発までの期間および再発をはじめて診断あるいは疑った方法について, 部位別と再発様式別に検討した。

またCEAの変化に関しては, 術後CEA値が正常範囲内に少なくとも一度下降した時の値と, 追跡中初め

<1990年11月19日受理> 別刷請求先: 坂根 正芳  
〒650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部第1外科

Table 1 Rates and patterns of recurrence in colorectal cancer

	Colon cancer		Rectal cancer		Total
Curative resection	80		67		147
Recurrence	18		23		41
%	22.5		34.3		27.9
Hematogenous recurrence (%)	Liver	10	Liver	7	28 (68.3)
	13 Lung	1	15 Lung	3	
	(72.2) Liver+Bone	1	(65.2) Bone	3	
	Liver+Peritoneum**	1	Liver+Lung	2	
Local recurrence (%)	Local*	4	8 Local*	14 (34.2)	
	6 Peritoneum	1			
	(33.3) Peritoneum+Liver**	1			

Patients were followed up for more than two years after curative resection performed between August '84 and June '87. "Local\*" means tumor recurrence observed near the site of primary region.

\*\*One patient had both hematogenous and local recurrence.

て正常範囲を越えて上昇した時の値との差、すなわち slope ( $\Delta$  CEA/月) を SLOPE REC (recurrence の略) とした。また正常範囲内に少なくとも一度下降した時の値と経過中の最高値との差すなわち slope ( $\Delta$  CEA/月) を SLOPE MAX (maximum の略) として再発部位別、再発様式別に検討した。

さらに術後再発までの期間 (X) と再発後生存期間 (Y) の関係について、1 次回帰直線を用いて相関係数を算出し、血行および局所の再発様式別に検討した。

なお平均値の差の検定には t 検定および Wilcoxon 検定、2 群間の差の検定には  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  をもって有意とした。手術所見、切除標本の肉眼的ならびに組織学的所見も大腸癌取扱規程<sup>2)</sup>に従った。術後遠隔成績は Kaplan-Meier 法で累積生存率を算出し、一般化 Wilcoxon 検定を用いて比較検討した。

#### 成 績

再発は147例中41例 (27.9%) にみられ、結腸癌は80例中18例 (22.5%)、直腸癌は67例中23例 (34.3%) と直腸癌に再発が多かったが、有意差はなかった。再発例の平均年齢は57.7歳で全大腸癌症例の平均年齢56.0歳と比較しても有意差はなかった。男女比は1.56:1 で全大腸癌症例の男女比1.16:1 に比べて男性が多かったが有意差はなかった。

再発をきたした41例の再発様式は、血行再発28例 (68.3%) (局所再発合併例1例を含む)、局所再発14例 (34.2%) (血行再発合併例1例を含む) であった。結腸癌、直腸癌ともに血行再発が最も多くそれぞれ13例 (72.2%)、15例 (65.2%) で、直腸癌では肺や骨などの肝以外の臓器や組織への転移が多くみられたが、有

意差はなかった (Table 1)。

初回治療時の腫瘍占居部位別に血行再発の頻度をみると、右側結腸と左側結腸では非再発との頻度に差はなかったが、直腸癌の中の Rb においては血行再発が28例中9例 (32.1%) と多く認められた ( $p < 0.05$ )。また局所再発に関しては結腸癌よりも直腸癌が多かったが有意な差ではなかった。

腫瘍径に関しては、大きさからみた血行再発や局所再発の頻度に差はなかった。

壁深達度では血行再発に s ( $a_2$ ) 以上が28例中19例 (67.9%) であり、非再発例の s ( $a_2$ ) 以上が106例中46例 (43.4%) と比較して多かった ( $p < 0.01$ ) が、局所再発では s ( $a_2$ ) 以上が14例中7例 (50.0%) と非再発例の43.4% と比較して有意差はなかった。

リンパ節転移では血行再発に転移陽性例が28例中21例 (75.0%) と多く ( $p < 0.01$ )、局所再発にも転移陽性例が14例中9例 (64.2%) と多かった ( $p < 0.01$ )。

肉眼型と再発の有無とは関連性はなかった。

組織型では血行再発には差はなかったが、中分化腺癌が局所再発で14例中7例 (50.0%) と非再発の106例中39例 (36.8%) より多く認められた ( $p < 0.05$ )。

組織学的 stage では血行再発に stage III と stage IV 例が28例中21例 (75.0%) と多く ( $p < 0.01$ )、局所再発にも stage III と stage IV が14例中10例 (71.4%) と多かった ( $p < 0.05$ )。

Dukes 分類では血行再発、局所再発ともに非再発との差はなかった。

脈管侵襲ではリンパ管侵襲が血行再発に28例中25例 (89.3%) と多く ( $p < 0.05$ )、局所再発にも陽性例が14

**Table 2** Clinicopathological features of hematogenous and local recurrence

	Hematogenous	Local	No recurrence	
Primary region	Right colon	6 (21.4%)	5 (35.7%)	25 (23.6%)
	Left colon	7 (25.0%)	1 ( 7.1%)	41 (38.7%)
	Rectum	15 (53.6%)	8 (57.1%)	40 (37.7%)
	(Rb)	(9)* (32.1%)		(14) (13.2%)
Diameter of tumor	~ 5cm	18 (64.3%)	7 (50.0%)	60 (56.6%)
	~11cm	10 (35.7%)	6 (42.9%)	45 (42.5%)
	12cm~	0	1 ( 7.1%)	1 ( 0.9%)
Depth of invasion	~pm	4 (14.3%)	1 ( 7.1%)	28 (26.4%)
	ss(a <sub>1</sub> )	5 (17.9%)	4 (28.6%)	32 (30.2%)
	s(a <sub>2</sub> )~	19** (67.9%)	7 (50.0%)	46 (43.4%)
	unknown	0	2 (14.3%)	0
Lymphnode involvement	n(-)	7 (25.0%)	5 (35.7%)	69 (65.1%)
	n(+)	21** (75.0%)	9* (64.3%)	37 (34.9%)
Macroscopic type	0	0	0	1 ( 0.9%)
	1	2 ( 7.1%)	1 ( 7.1%)	12 (11.3%)
	2	24 (85.7%)	11 (78.6%)	88 (83.0%)
	3	2 ( 7.1%)	1 ( 7.1%)	5 ( 4.7%)
	4	0	1 ( 7.1%)	0
Histological type	well	13 (46.4%)	3 (21.4%)	58 (54.7%)
	mod	15 (53.6%)	7* (50.0%)	39 (36.8%)
	por	0	0	3 ( 2.8%)
	others	0	4 (28.6%)	6 ( 5.7%)
Stage	I, II	7 (25.0%)	2 (14.3%)	65 (61.3%)
	III, IV	21** (75.0%)	10** (71.4%)	41 (38.7%)
	unknown	0	2 (14.3%)	0
Dukes' classification	A	3 (10.7%)	1 ( 7.1%)	5 ( 4.7%)
	B	3 (10.7%)	3 (21.4%)	13 (12.3%)
	C	22 (78.6%)	10 (71.4%)	88 (83.0%)
Venous invasion	v(-)	12 (42.9%)	5 (35.7%)	57 (53.8%)
	v(+)	16 (57.1%)	9 (64.3%)	49 (46.2%)
Lymphatic invasion	ly(-)	3 (10.7%)	2 (14.3%)	28 (26.4%)
	ly(+)	25* (89.3%)	12* (85.7%)	78 (73.6%)

The figures show numbers of patients.

\*\*p&lt;0.01      \*p&lt;0.05

Right colon : caecum, ascending colon, transeverse colon

Left colon : descending colon, sigmoid colon

例中12例 (85.7%) と多かった ( $p < 0.05$ )。しかし、静脈侵襲に関しては再発と非再発の間で差はなかった (Table 2)。

次に臨床所見あるいは画像診断によって再発が確認された時期に関して検討した結果では、再発例42例中22例 (52.4%) が1年以内、37例 (88.1%) が2年以内であった。再発様式別にみると血行再発例では28例中13例 (46.4%) が1年以内に再発し (局所再発合併例1例を含む)、25例 (89.3%) が2年以内に再発していた。一方局所再発例では14例中9例 (64.3%) が1

年以内に再発しており (血行再発合併例1例を含む)、12例 (85.7%) が2年以内に再発していた (Fig. 1)。

臨床所見、画像検査、CEA値の上昇、LDHの上昇のうち、最初に再発と診断あるいは疑った方法については、CEA値の上昇が41例中29例 (70.7%) と最も多く、結腸癌で18例中15例 (83.3%)、直腸癌で23例中14例 (60.9%) と最も多かった。臨床所見から再発が診断されたのは、結腸癌では18例中1例 (5.6%) のみに対し、直腸癌では23例中7例 (30.4%) と会陰部疼痛や直腸指診などの臨床所見が再発を診断する契機とな

Fig. 1 Months after the initial resection to the time of recurrence.

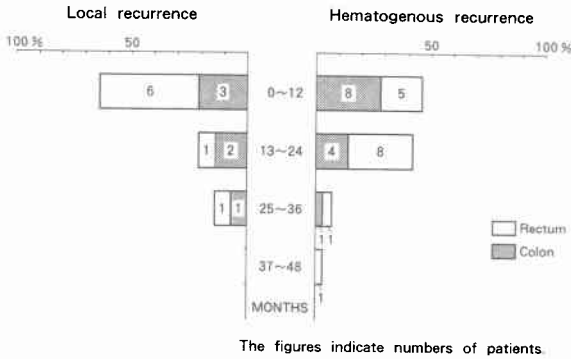
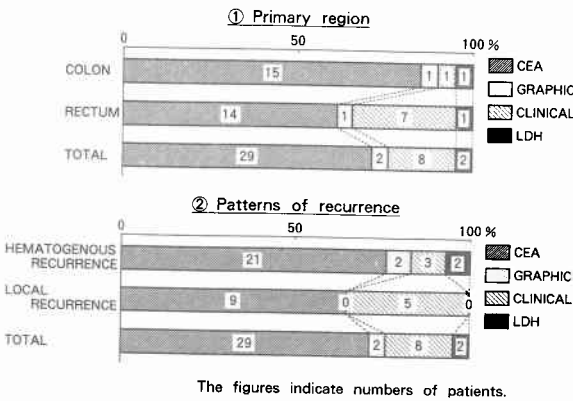


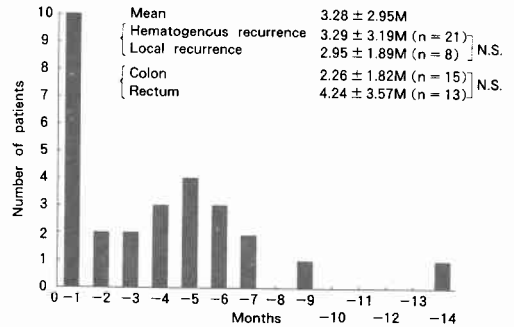
Fig. 2 Initial detection method of recurrence.



ることが多かった。再発様式別に最初に再発と診断した方法を検討すると、血行再発では CEA 値上昇が 28 例中 21 例 (75.5%) (局所再発合併例 1 例を含む)、臨床所見が 28 例中 3 例 (10.7%) であった。また局所再発では CEA 値上昇が 14 例中 9 例 (64.3%) (血行再発合併例 1 例を含む) で、臨床所見が 14 例中 5 例 (35.7%) であった (Fig. 2)。

CEA 値の測定および画像検査を施行した症例は 33 例 (結腸癌 16 例, 直腸癌 17 例) であった。CEA 値上昇以前に画像検査で再発が確認された症例は 33 例中 5 例 (15.2%) (結腸癌の血行再発 1 例, 直腸癌の血行再発 2 例, 直腸癌の局所再発 2 例) と少なかった。ところが画像診断前に CEA 値の異常上昇をみたのは結腸癌で 16 例中 15 例 (93.8%), 直腸癌で 17 例中 13 例 (76.5%) と多く、CEA 値上昇が先行した期間は平均  $3.28 \pm 2.95$  か月で、そのうち 2 か月以内の症例が 42.9% を占めていた。また CEA 値上昇が先行した期間を再発様式別、

Fig. 3 Months after the date, at which elevation of CEA level was first noticed, to the date, at which diagnosis of recurrence was confirmed in the patients with recurrence.



部位別にみると、血行再発は平均  $3.29 \pm 3.19$  か月、局所再発は平均  $2.95 \pm 1.89$  か月であり、血行再発の方が局所再発よりも再発の確認が遅れていたが有意差はなかった。また結腸癌では平均  $2.26 \pm 1.82$  か月、直腸癌では平均  $4.24 \pm 3.57$  か月と直腸癌の方が再発の確認が遅れていた (Fig. 3)。

CEA 値の推移に関して slope analysis を行った。再発例で SLOPE REC をみると、血行再発例では平均  $2.30 \pm 4.84ng/ml/月$ 、局所再発例では平均  $1.47 \pm 1.94ng/ml/月$  と血行再発の方が SLOPE REC が大きかった。結腸癌では平均  $2.81 \pm 5.41ng/ml/月$ 、直腸癌では平均  $1.16 \pm 1.65ng/ml/月$  と結腸癌の方が SLOPE REC が大きかった。SLOPE MAX に関しては、血行再発例では平均  $89.63 \pm 211.3ng/ml/月$ 、局所再発例では平均  $43.13 \pm 99.5ng/ml/月$ 、結腸癌では平均  $75.63 \pm 169.5ng/ml/月$ 、直腸癌では平均  $67.91 \pm 180.5ng/ml/月$  と SLOPE REC と同様に血行再発および結腸癌で大きかった (Table 3)。

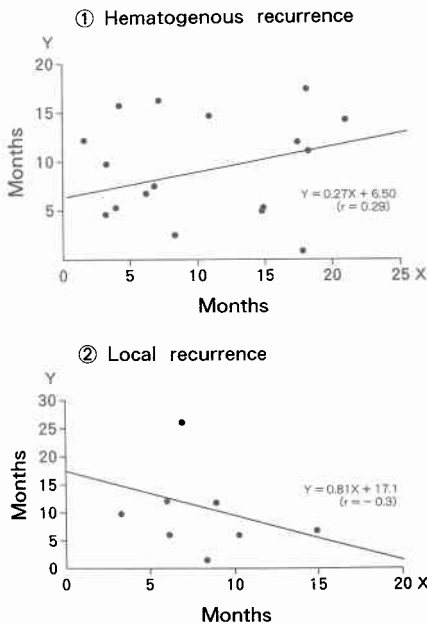
再発後死亡例の再発までの期間 (X) と再発後生存期間 (Y) の関係は血行再発では  $Y = 0.27X + 6.50$  と正の関係であったのに対し、局所再発では  $Y = -0.81X + 17.1$  と負の関係を示したが、相関係数はそれぞれ  $r = 0.29$ ,  $r = -0.3$  であり、ともに相関関係はなかった (Fig. 4)。

初回手術後の 3 年累積生存率は、血行再発では 21.7%、局所再発では 18.6% と有意差は認められなかった (Fig. 5A)。また結腸癌再発例の 3 年生存率は 20.5% であり、直腸癌再発例の 3 年生存率 20.1% との間に有意差はなかった (Fig. 5B)。

**Table 3** Slope analysis of CEA levels after operations

	Hematogenous	Local
Slope REC	2.30±4.84 (n=22)	1.47±1.94 (n=10)
Slope MAX	89.63±211.3 (n=16)	43.13±99.5 (n=10)
	Colon	Rectum
Slope REC	2.81±5.41 (n=17)	1.16±1.65 (n=16)
Slope MAX	75.63±169.5 (n=12)	67.91±180.5 (n=15)

**Fig. 4** Periods after resection to recurrence (X) and a periods of survival after recurrence (Y).

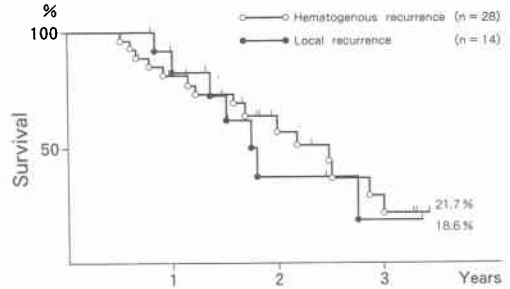


**考 察**

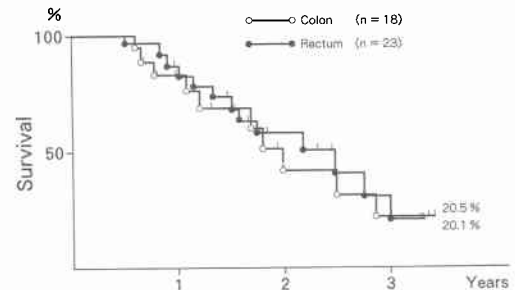
近年本邦において大腸癌の頻度が増加しており、大腸癌の生物学的特徴を的確に把握して治療にあたる必要とされる。そのなかでも、術後再発をきたす要因や再発診断の問題に関して、比較的短い観察期間に数多くの症例を分析した報告はみられない。そこで今回われわれは教室と関連施設で構成される神戸大腸癌研究会において約3年間に集積された症例について検討を加えた。

大腸癌の術後再発様式は、結腸癌では肝転移をはじめ

**Fig. 5A** Survival of patients with hematogenous recurrence and local recurrence after resection of colorectal carcinoma



**Fig. 5B** Survival of patients with colon and rectal carcinoma after resection of primary lesions.



めとする血行再発が40.4%から71.4%と最も多く<sup>3)~7)</sup>、直腸癌では局所再発が26.3%から71.4%と最も多い<sup>3)~7)</sup>と報告されている。今回われわれも大腸癌治療切除後の再発を検討したが、播種性再発は1例にすぎず、吻合部再発やリンパ節再発などの区別が困難であった症例を局所再発に含めて、血行再発と局所再発に分けて検討した。その結果、結腸癌、直腸癌ともに血行再発はそれぞれ72.2%、65.2%で、局所再発のそれぞれ33.3%、34.8%と比較して多かった。この血行再発が多かった理由としては、最近では術後の経過観察にX線検査のみではなく超音波検査など各種画像診断を利用することが多いことから、肝転移や肺転移などの遠隔転移が比較的早期に診断されるため、直腸癌においても遠隔転移の診断が多くなったと推察される。また結腸癌、直腸癌ともに限局性の発育形式を示す一方で静脈を破壊し血行性進展をきたしやすいた高分化腺癌が多い<sup>8)</sup>ことも、血行再発が多かったことの一因であろう。しかしながら、逆に局所再発が比較的少なかった理由としては、手術術式の改善により直

腸癌に対する十分なEWの確保、側方郭清の徹底、機械吻合器利用により前方切除におけるAWの延長などが可能になり、局所の根治度が高くなったことにもよると思われる。

治癒切除術後の再発症例の臨床病理学的特徴すなわち再発ハイリスク群としては、血行再発では壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲が関連する<sup>9)~11)</sup>といわれている。その中でも漿膜下静脈の癌細胞侵襲と血行再発とが強く関連している<sup>9)12)13)</sup>という報告もある。今回の検討では静脈侵襲の有無と再発の関連性はみいだせなかったが、血行再発は壁深達度s(a<sub>2</sub>)以上、リンパ節転移陽性例、stage IIIとstage IV例などの進行した症例に多かった。したがってs(a<sub>2</sub>)以上の症例や進行したstage IIIとstage IV例、リンパ節転移陽性例では特に血行再発に注意して術後の経過を観察することが必要と思われた。また占居部位では特にRbの症例に血行再発が9例と多く、このうち6例は肺あるいは骨に転移しており、直腸癌では門脈系と大静脈系の2方向に流出する静脈が存在することを考慮して腹腔外臓器の転移に注意する必要がある。

一方局所再発はリンパ管侵襲陽性例、Dukes C例にその頻度が高く<sup>4)12)</sup>、壁深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲が局所再発の予測に重要な因子であろうと考えられていた。ところが今回の検討では、壁深達度とDukes分類は局所再発との関連性はなく、リンパ節転移陽性例、リンパ管侵襲陽性例に局所再発が多くみられた。したがって、たとえ病期の進んだ症例であっても腫瘍から十分離れた切離線を設定すれば局所再発を防止することが可能と考えられるが、リンパ系に存在する腫瘍細胞は外科的アプローチのみでは制御困難であることを示していると思われ、今後リンパ節転移や静脈侵襲高度例に対しては局所に放射線治療を加えることも集学的治療の観点から必要と考えている。また組織学的に中分化腺癌に局所再発が多かったことは、中分化腺癌は高分化腺癌と比較して浸潤性発育の性格が強い可能性が推察され、局所再発にはリンパ節転移陽性例、リンパ管侵襲陽性例に加えて、癌細胞の分化度にも注意して治療計画を立てるべきであろう。

術後の観察期間と再発様式については、小平ら<sup>3)</sup>は血行再発と局所再発ともに大部分の症例で2年以内に再発し、特に結腸癌の局所再発は1年以内に再発することが多いが、肺転移は結腸癌、直腸癌ともに2年以上の経過例にもみられると報告した。また高橋ら<sup>12)</sup>は

血行再発も局所再発も術後3年以内に多く、直腸癌の局所再発と結腸癌の腹膜播種性再発は5年以後においてもかなりの頻度で認められ、二相性の再発時期があると述べている。今回の検討では、血行再発の大部分の症例は結腸癌、直腸癌ともに2年以内で、局所再発の85.7%は2年以内に認められた。一方1年以内の再発率をみると、局所再発は64.3%と血行再発の46.4%より多く、局所再発例の約2/3が1年以内に再発をきたしていた。この局所再発で1年以内の再発が多いことは、血行再発例と局所再発例では、ともにリンパ節転移陽性例、リンパ管侵襲陽性例、stage IIIとstage IVが多く、病期の分布も同程度であることを考慮すると、局所再発は血行再発よりも早期に症状が出現するために早期に診断された結果ではないかと推察している。すなわち、局所再発では再発部位が小骨盤腔内や消化管周囲であることより、神経への浸潤や骨への圧排、通過障害、腫瘍触知などの症状が血行再発よりも出現しやすいことが一因になると思われる。以上のことから、再発ハイリスク群に対しては術後2年以内の再発に注意すべきであり、特に局所再発に関しては1年以内の再発が少なくないことを考慮して、再手術や放射線治療の時期を失することのないよう、厳重に経過観察をする必要があると考えている。また、晩期再発に関してはさらに長期経過観察を行って検討したい。

再発の診断方法について、小平ら<sup>3)</sup>は直腸切断後の局所再発は会陰部痛が始まることが多いが、CEA値の上昇程度は低く、早期発見は困難であると報告した。今回われわれの検討では、全大腸癌症例において最初に再発と診断した方法で最も多かったのはCEA値上昇で、次いで疼痛や腫瘍触知などの臨床所見であった。また、結腸癌再発例や血行再発例では圧倒的にCEA値上昇による発見が多かったのに対し、直腸癌再発例あるいは局所再発例では臨床所見で診断されることも少なくなかった。したがって血行再発や結腸癌の再発ではCEA値上昇による再発の早期発見が期待できる。ところが、局所再発例や直腸癌再発例ではCEA値の上昇をみるのが少なく、CEA値の追跡のみでは再発の早期発見には限界があり、疼痛などの症状を訴える患者には常に局所再発に留意して検索を行う必要がある。また直腸指診は低位前方切除術後の局所再発に有用と思われ、日常診察において必ず定期的に施行すべきと考えている。

CEA値の上昇から超音波、CT、シンチグラフィなどの画像診断による再発確認までの期間について、安

達ら<sup>14)</sup>は4ないし6か月が必要であったと報告している。今回の検討でも平均約3か月であったが、28例中の10例と多くは1か月以内であり、その後は4~5か月に1つのピークを有する二相性の分布をとっていた。1か月以内に診断された症例ではCEA値が上昇すれば直ちに画像検査を施行することによって再発およびその部位が確認されたことを示していると思われる。しかしながら、血行再発例や直腸癌再発例では画像検査によっても確認不能であった症例の存在したことや、CEA値測定や画像検査は3か月ないし4か月に1度の割合で施行することが多かったことから、CEA値の上昇が軽度であればそのまま経過観察し、次の検索まで再発の発見が遅れた症例が経験されたことが二相性となった原因と考えられる。したがって腫瘍マーカーの上昇にもかかわらず、画像検査で再発病巣を確認したい症例には検査間隔を短縮して、より入念な検索を行うことが必要であろう。

ところで、Staabら<sup>15)</sup>はCEA slope analysisを用いた大腸癌再発例の分析で、再発症例をflat slope群とsteep slope群とに分類し、前者では限局性の局所再発が多く、後者では肝転移、腹膜転移が多いことを指摘した。また、小平ら<sup>9)</sup>の検討でもCEA slopeの値は血行再発群で高値を示していたが、局所再発群のCEA slopeは非再発群と同程度であったことから、局所再発の早期診断はCEA値上昇のみでは困難であると報告した。今回のCEA slope analysisの検討では、再発までのSLOPE RECは血行再発群、結腸癌再発群で高かった。また追跡中最大値までのSLOPE MAXも血行再発群、結腸癌再発群で高かった。このように血行再発群と結腸癌再発群では局所再発群、直腸癌再発群と比較してCEA値の上昇をみるが多かった。再発例におけるCEA値の上昇は指数関数的である<sup>16)</sup>と報告されていることから、CEA値が正常範囲内であっても上昇傾向が疑われた場合には、血行再発を念頭に置いてCEA値を頻回に測定しその経過を追跡することが必要であろう。その結果、CEA値上昇傾向が確認できた場合には、画像診断法による検索を積極的に行い、再発の早期診断に努めるべきと考えている。

草間ら<sup>17)</sup>は癌の時間学の中で対数的にデータを論ずる必要性を主張し、胃癌における検討<sup>18)</sup>では、再発までの期間と再発後の生存期間との間に対数的な相関があることを報告した。また、多淵ら<sup>13)19)</sup>は大腸癌術後肝転移例の検討で術後再発期間と再発後生存期間との間に正の相関を認め、外科的治療や免疫化学療法によって

肝転移再発の時期を可能なかぎり延長させることが直接延命に結びつくであろうと報告した。今回の検討では、血行再発については再発までの期間と再発後生存期間の間に正の相関が得られたが、局所再発では負の相関となり、相関係数も有意な値ではなかったことから、再発までの期間と再発後生存期間との関連性を一概に論じることはできなかった。したがって局所再発に関する再発までの期間と再発後生存期間との関係については、ほかに報告もみられないことから、今後さらに症例数を重ねて検討したい。

再発例の予後に関しては、これを述べた報告は少ないが、北條ら<sup>9)</sup>が再発死亡の50%が2年以内で、4年以内に80%が死亡し、予後は不良であったと報告している。今回の検討では3生率はそれぞれ21.7%、18.6%と不良であったが、血行再発例と局所再発例の間には予後の差を認めなかった。大腸癌はほかの消化器癌と比較して腫瘍発育速度が比較的緩徐である<sup>1)</sup>ことを考えると、その再発を早期に発見して早期治療を行えば良好な治療成績も期待される。したがって大腸癌初回手術時の危険因子を考慮して、注意深く術後経過を観察すべきであると考えている。その中でも特に直腸癌での臨床所見は局所再発の診断の契機となることが多く、直腸癌や局所再発を早期に発見するためには、臨床症状を訴える患者にCTや超音波などの画像検査を積極的に行うべきと考えている。またCEAの測定は血行再発の診断に有用であり、正常範囲内の値であっても上昇傾向を認めた場合には、再発を疑って積極的に画像検査を行うべきと思われる。ところがCEA値の上昇にもかかわらず画像検査で再発病巣を確認し難い症例にはさらに入念な経過観察と検査をくりかえし施行することが必要であろう。

ところで再発後の治療については肝切除、肺切除、骨盤内臓全摘などの外科的処置を受ける症例が近年増加してきており、比較的良好的な成績<sup>20)~23)</sup>も報告されている。また放射線治療や補助化学療法についてもよい成績<sup>24)25)</sup>が報告され、早期発見例に対する治療法も進歩していることから、再発の早期診断が今後さらに重要になると考えられる。

稿を終えるにあたり、貴重な症例を提供して戴いた神戸大腸癌研究会参加施設に深く感謝致します。

本論文の要旨は第34回日本消化器外科学会総会において発表した。

神戸大腸癌研究会参加施設：兵庫県立加古川病院、市立西脇病院、三田市民病院、国立明石病院、市立加西病院、兵

庫県立柏原病院, 三菱神戸病院, 神戸海岸病院, 済生会兵庫病院, 済生会中津病院, 神戸通信病院, 国立神戸病院, 神崎町立病院, 明舞中央病院, 田畑胃腸病院, 春日記念病院, 野木病院, 淀川キリスト教病院, 大阪赤十字病院, 姫路循環器病センター, 北大阪病院, 神戸大学

### 文 献

- 1) 喜納 勇, 甲田安二郎: 臨床病理, 西 満正編. 大腸癌の臨床. へるす出版, 東京, 1984, p144-155
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱規程. 改訂第4版. 金原出版, 東京, 1985
- 3) 小平 進, 阿部令彦, 寺本龍生ほか: 大腸癌術後再発の診断. 消外 8: 1201-1205, 1985
- 4) 北條慶一, 小山靖夫, 伊藤一二ほか: 大腸癌の術後再発と対策. 外科 34: 1025-1035, 1972
- 5) 松坂俊光, 若杉健三, 竹中正治ほか: 当院における大腸癌の術後成績および再発について. 愛媛医 6: 58-62, 1987
- 6) 北條慶一: 大腸癌診断治療の最新の進歩. へるす出版, 東京, 1982, p129-137
- 7) Olson RM, Prenevich NP, Malcolm AW et al: Pattern of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 45: 2969-2974, 1980
- 8) 高橋 孝: 大腸癌診断治療の最新の進歩. へるす出版, 東京, 1982, p109-117
- 9) 岡島邦雄, 原 章倫: 大腸癌肝転移症例の臨床病理学的検討. 消外 10: 803-808, 1987
- 10) 永沢 治, 小棚木均, 山崎好日児ほか: 臨床病理学的因子の数量化による結腸癌血行性転移の予知. 日消外会誌 21: 2752-2755, 1988
- 11) 吉村 平, 山際裕史: 大腸癌一予後因子と Stage 分類について一. 最新医 41: 2396-2401, 1986
- 12) 高橋 孝, 谷口正次, 小鍛治明照ほか: 初回治療からみた大腸癌の再発. 消外 8: 1195-1200, 1985
- 13) 多淵芳樹, 中江史朗, 今西 築ほか: 大腸癌術後血行性転移再発に関する臨床的病理的研究, 特にその予知と抑制に関する検討. 日外会誌 85: 1359-1369, 1984
- 14) 安達 亘, 中谷易功, 加藤邦隆ほか: 大腸癌術後再発の診断. 外科診療 3: 359-362, 1987
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 草間 悟, 高橋 豊: 再発癌の時間学. 消外 8: 1189-1194, 1985
- 18) 草間 悟, 安達秀次, 石川浩一: 胃癌再発の病態生理. 外科 36: 540-546, 1974
- 19) 多淵芳樹, 斎藤洋一: 遠隔転移を伴う大腸癌の治療方針. 外科治療 53: 643-648, 1985
- 20) Huges KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastasis: A multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 100: 278-284, 1986
- 21) 土屋周二, 大木繁男, 大見良裕ほか: 再発形式からみた再発大腸癌の治療方針, とくに直腸癌術後局所再発の再発形式および再発部位と再切除を中心に. 消外 8: 1207-1210, 1985
- 22) 北條慶一: 他臓器再発の治療. 消外 8: 1223-1228, 1985
- 23) 木村幸三郎: 大腸癌の再発. 日本外科学会教育委員会編. 外科領域における再手術. 中外医学社, 東京, 1987, p162-176
- 24) 三浦 健, 和田達雄, 灰田公彦ほか: 肝癌に対する動注化学療法. 消外 5: 447-461, 1982
- 25) 古賀成昌, 前田迪郎: 再発大腸癌の非手術的治療. 消外 8: 1229-1233, 1985

### Clinicopathological Study of Postoperative Recurrence of Colorectal Cancer —Diagnostic Usefulness of Carcino-Embryonic Antigen—

Masayoshi Sakane, Yoshiki Horita, Michio Kato, Toshimasa Yamaguchi, Satoru Okumoto,  
Katsuya Kuroda and Yoichi Saitoh

First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

The clinicopathological characteristics and the methods for early detection of recurrence of colorectal cancer were studied in 41 patients (27.9%) who had a recurrence among 147 patients who could be followed up for at least 2 years after curative resection of the primary lesion. Of the 41 patients with recurrence, 18 (43.9%) had colon cancer and 23 (56.1%) had rectal cancer. Distant blood-borne recurrence was observed in 28 (68.3%) and was frequently associated with a depth of s (a<sub>2</sub>) or above, n (+) or ly (+), and stage III or IV. Local recurrence was observed in 14



patients (34.2%) and was frequently associated with moderately differentiated adenocarcinoma, n (+) or ly (+), and stage III or IV. Blood-borne and local recurrences were detected within 2 years in 89.3% and 85.7%, respectively. Carcinoembryonic antigen (CEA) slope analysis showed higher slope values in patients with blood-borne than local recurrence. The CEA level was increased 3.28 months (mean) before detection of the recurrent lesion by imaging techniques, and the CEA level is considered to be the most useful for diagnosis of recurrence. Clinical findings such as palpation of a mass were also of diagnostic value in rectal cancer. The 3-year-survival rate for the 41 patients with recurrence was low, 20.3%, and there was no difference in outcome between blood-borne and local recurrence.

**Reprint requests:** Masayoshi Sakane First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine  
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN

---