

大腸癌肝転移症例の時間学的検討

東京慈恵会医科大学第1外科学教室 (指導: 桜井健司教授)

宮 本 栄

大腸癌肝転移症例では carcinoembryonic antigen doubling time と tumor doubling time の値はほぼ等しい。この事実に基づいて大腸癌肝転移症例30例について時間学的検討を行い以下の結論を得た。1) 大腸癌肝転移症例の無治療例, または無治療に準じる症例は肝転移巣が平均41.5回 doubling すると死亡した。2) 肝転移巣は原発巣切除時の平均4年7か月前に増殖を開始していると推定される。3) 肝転移巣は血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始するまでに平均32.6回 doubling している。4) 肝転移巣が画像診断で発見される時, 肝転移巣は平均35回 doubling しており, その直径は3.2cm に相当する。5) 以上の結果より大腸癌肝転移症例では肝転移巣が臨床上明らかとなった時点ではその natural course (肝転移から死亡まで) のは3/4を経過しているといえる。このような時間学的側面を理解することは大腸癌肝転移症例の診断と治療に非常に重要であると考えられる。

Key words: hepatic metastasis from colorectal cancer, tumor doubling time, CEA doubling time, chronology

1. はじめに

大腸癌の診療において肝転移は治療成績, 経過に大きく影響する重大な問題である。大腸癌肝転移の早期診断・早期治療が望まれている現在, 臨床上われわれが診断・治療をしている大腸癌肝転移巣がいつ転移し, いつ診断され, いつ, どのように治療されているのか, また治療による延命効果の実状はどのようであるかを知ることは大切である。

大腸癌肺転移症例において, Collins ら¹⁾は胸部 X 線写真を用いて tumor doubling time を求めることにより肺転移巣の時間的経過を明らかにしようとした。一方 Staab ら²⁾は大腸癌肝転移症例において, carcinoembryonic antigen (CEA) doubling time と大腸癌肝転移症例の無治療例の経過が相関することを示している。大腸癌肝転移症例で, もし肝転移巣の tumor doubling time を求めることができれば, Collins らと同じ方法によって時間的経過を予測することが可能と考えられる。そこで今回の研究では CEA doubling time を tumor doubling time の代わりとして用いることによって大腸癌肝転移症例の時間学的経過を明らかにした。

2. 対象および方法

時間学的検討は CEA doubling time を用いて行った。

対象症例は過去10年間に教室で扱った大腸癌肝転移症例30例で, 男女比は男性16例, 女性14例, 1.14:1.00であった。この30例中21例は死亡, 9例は現在生存中である。治療法は, 肝切除10例, 肝動脈動注化学療法施行7例, 全身化学療法施行11例, 肝実質エタノール局所注入2例であった。

このうち18例では肝転移巣の体積および CEA doubling time を算出, 測定できたが残りの12例では CEA doubling time のみが測定できた。

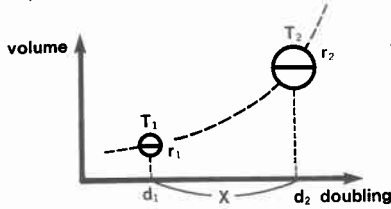
Doubling time の計算法

肝転移巣の体積は平均径より球体としてその体積を求め, 多発肝転移例では各転移巣の体積を合計したものを転移巣の体積とした。tumor doubling time は腫瘍の容積が2倍になるのに要する時間あるいは腫瘍径が2倍になる時間の1/3としてしめされる。この値は一定の期間において2回以上腫瘍径が測定できた症例では Fig. 1 に示した計算法により求めた。CEA doubling time は血中 CEA 値を経時的に片対数グラフにプロットし, 指数関数的上昇を示す期間にその血中濃度が2倍になるのに要した日数として求めた。CEA doubling time を測定できた症例では Fig. 2 の計算法により時間学的検討を行った。

Fig. 1 Relationship between the diameter or volume of metastatic tumor in the liver and number of times of doubling

Hypothesis : Metastatic tumor grows exponentially to attain a diameter of 1cm after 30doublings¹⁾²⁾.

1) Solitary metastasis



t : time in days elapsing between doubling d₁ and d₂

DT : tumor doubling time

tumor : T₁ T₂
 diameter : r₁ r₂
 volume : V₁ V₂
 doubling : d₁ d₂
 d₂-d₁ : X

$$DT = \frac{t}{x}$$

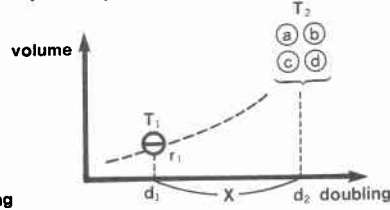
$$V_2 = V_1 \cdot 2^x$$

$$r_2 = r_1 \cdot 2^{\frac{x}{3}}$$

$$x = \frac{3}{\ln 2} (\ln r_2 - \ln r_1)$$

*d=30 if r=1

2) Multiple metastasis



t : time in days elapsing between doubling d₁ and d₂

DT : tumor doubling time

tumor : T₁ T₂
 diameter : r₁ a, b, c, d
 volume : V₁ V₂
 doubling : d₁ d₂
 d₂-d₁ : X

$$DT = \frac{t}{x}$$

$$V_1 = \frac{\pi}{6} r_1^3$$

$$V_2 = \frac{\pi}{6} (a^3 + b^3 + c^3 + \dots)$$

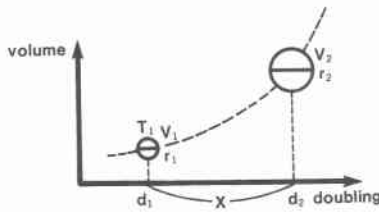
$$r_1 = \left(\frac{a^3 + b^3 + c^3 + \dots}{2^x} \right)^{\frac{1}{3}}$$

$$x = \frac{\ln \left(\frac{a^3 + b^3 + c^3 + \dots}{r_1^3} \right)}{\ln 2}$$

Fig. 2 Relationship between the diameter or volume of metastatic tumor in the liver and number of times of doubling

Hypothesis : Tumor (volume) doubling time coincides with CEA doubling time. These equations give tumor diameter or volume when serum CEA level started to show an exponential rise.

1) Solitary metastasis



↑ Serum CEA concentration started to rise exponentially

t : time in days elapsing between doubling d₁ and d₂

DT : CEA doubling time in days

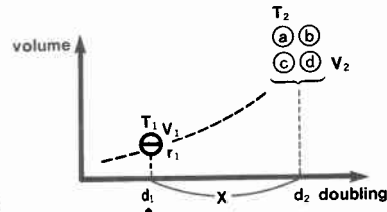
d₂-d₁ : X

$$DT = \frac{t}{x}$$

$$r_1 = \frac{r_2}{6^{\frac{x}{3}}}$$

$$V_1 = \frac{\pi}{6} r_1^3$$

2) Multiple metastasis



↑ Serum CEA concentration started to rise exponentially

t : time in days elapsing between doubling d₁ and d₂

DT : CEA doubling time in days

d₂-d₁ : X

$$DT = \frac{t}{x}$$

$$r_1 = \left(\frac{a^3 + b^3 + c^3 + \dots}{2^x} \right)^{\frac{1}{3}}$$

$$V_1 = \frac{\pi}{6} r_1^3$$

3. 成 績

対象症例30例中, tumor doubling time と CEA doubling time が同時に測定できた症例は7例あり, この7例でそれらの値はほぼ対応, 一致していた(Fig. 3).

肝転移巣の体積と CEA doubling time が求められた18症例の CEA doubling time は24日から155日, 平均63.1±28.9日であった(Table 1). 血中 CEA 値の指数関数的上昇開始時の doubling 回数は27.5回から35.9回, 平均32.6±2.8回であった. またこの時点の腫

瘍径, 体積はそれぞれ平均2.19cm, 11.4cm³に相当した.

これら18症例に体積を求められなかった12症例を加えた30症例の原発巣切除時, 血中の CEA 値が指数関数的に上昇を開始する時, 画像診断上肝転移を認めた時期および死亡時の各時点における肝転移巣の doubling 回数はそれぞれ平均28.7回, 32.6回, 35回, 41.5回であった (Table 2).

原発巣手術時の肝転移巣の doubling 回数は平均28.7回であり, この値は CEA doubling time が変化し

Fig. 3 Relationship between CEA doubling time and tumor doubling time
CEA doubling time correlates well with and it is nearly equal to tumor doubling time.

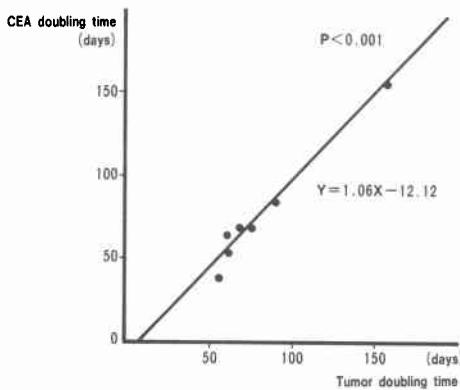


Table 1 The volume, the numbers of doublings, and the diameter of the metastatic tumor in the liver from colorectal cancer at start of exponential rise in serum CEA level

*For cases of multiple metastases, values were calculated assuming that there was a single metastatic lesion.

Case	CEA doubling time (days)	At start of exponential rise in serum CEA level		
		Tumor doubling (No. of times)	Volume (cm ³)	# diameter (cm)
1	74	35.9	30.3	3.9
2	48	32.3	5.0	2.1
3	80	35.8	50.5	4.6
4	93	32.0	0.5	1.0
5	33	33.6	6.3	2.3
6	60	29.2	0.3	0.8
7	53	32.5	3.0	1.8
8	48	28.0	0.1	0.6
9	24	35.0	16.2	3.1
10	68	29.2	0.3	0.9
11	49	35.7	38.0	3.7
12	155	32.4	2.7	1.7
13	38	27.5	0.09	0.6
14	54	30.3	0.6	1.1
15	68	35.3	16.3	3.1
16	46	33.7	7.0	2.4
17	78	35.3	19.9	3.4
18	66	33.8	7.5	2.4
Mean±S.D.	63.1±28.9	32.6±2.8	11.4±14.7	2.19±1.23

Table 2 Numbers of doublings of metastatic tumors in the liver from colorectal cancer at resection of primary lesion, at start of exponential rise in serum CEA level, at time of detecting metastasis on image diagnosis, and at time of death

*For Cases 19 thru 30 where tumor volume measurement was infeasible, the number of doublings by the time the serum CEA level began to rise exponentially was arbitrarily set at 32.6 which is the mean value for Cases 1 thru 18.

Case	At resection of primary lesion	At start of exponential rise in serum CEA level	At time of detecting metastasis on image diagnosis	At time of death
1	37.7	35.9	37.9	Alive
2	29.4	32.3	36.2	38
3	32	35.8	35.0	43.3
4	30.9	32.0	32.6	Alive
5	31.8	33.6	—	40.8
6	10.9	29.2	19.0	Alive
7	34	32.5	36.8	Alive
8	25	28.0	33.5	36.9
9	33.7	35.0	37.4	44.3
10	28.7	29.2	31.2	43.7
11	33.7	35.7	39.3	40.2
12	32.4	32.4	34.7	Alive
13	35.2	27.5	35.1	Alive
14	26.3	30.3	—	39.1
15	35.8	35.3	—	42.0
16	30.4	33.7	37.7	Alive
17	21.7	35.3	36.3	Alive
18	32.8	33.8	33.0	Alive
19	24.4	32.6 *	—	43.4
20	35.0		—	46.6
21	10.9		37.9	40.3
22	31.1		—	40.0
23	29.4		39.1	40.4
24	31.5		34.6	40.5
25	29.6		38.0	48.0
26	29.0		32.2	38.2
27	17.6		39.0	39.8
28	24.2		—	37.6
29	32.7		—	47.6
30	23.6		—	40.5
Mean	28.7	32.6	35	41.5

てもほぼ一定であった (Fig. 4).

血中 CEA 値の指数関数的上昇開始後の生存期間は死亡例21例中12例で 7 ± 1.8 CEA doubling times の範囲内であった (Fig. 5).

今回検討した30例の CEA doubling time の平均値は58.6日であった。CEA doubling time が平均値のモデル症例を想定し、これに Table 2 で得られた結果を

Fig. 4 Number of doublings of metastatic tumor in the liver by the time of operation on primary lesion vs, CEA doubling time
The metastatic tumor in the liver had undergone doubling an average of 28.7 times before surgical resection of the primary lesion. And this value was almost invaring independently of CEA doubling time.

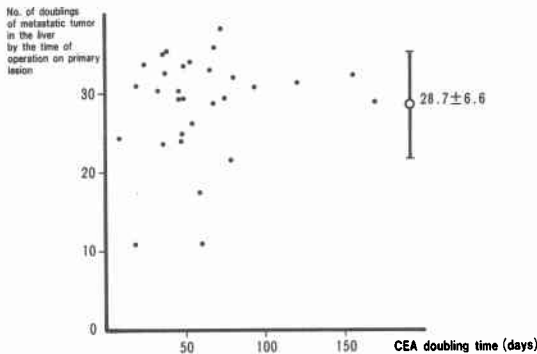
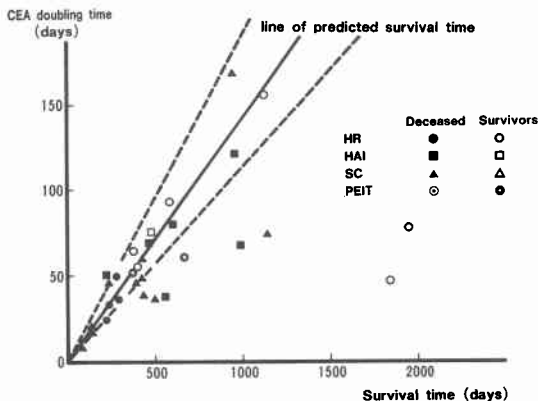


Fig. 5 CEA doubling time vs Survival time
The solid line and dotted line give the relationships within the range of 7 ± 1.8 CEA doubling times. In 12 of 21 deceased, death occurred within the range of predicted survival time and these patients may be considered to have followed a quasi-natural course.



当てはめると大腸癌肝転移の平均的症例の時間的経過が明らかとなった。この症例では肝転移巣は原発巣が手術される時すでに28.7回 doubling しており、これは4年7か月に相当する。転移から死亡までは6.4年(6年5か月)である (Table 2 で死亡時の肝転移巣の平均 doubling 回数は41.5回であるがモデル症例では39.6回であるとした。この点に関しては考察で述べる)。

4. 考 察

今回の時間学的検討は Collins ら¹⁾の報告を参考にして、次の仮説をもとにして行った。すなわち、仮説1) 肝転移巣は対数的に増殖する。肝転移巣の tumor doubling time は一定である。仮説2) 腫瘍径は30doublings で1cm になる。仮説3) 大腸癌肝転移症例の tumor doubling time と CEA doubling time は一致するという仮説である。まずこれら仮説の正当性を考察してみたい。仮説1)「肝転移巣は対数的に増殖する」に関しては、肝転移巣が肺転移巣と同様に周囲組織の影響を受けることなく増殖できる状態にあるため、腫瘍が中心壊死傾向を示すまでは対数的に増殖するとしてよいと考えられる。次に仮説2)「腫瘍径は30doublings で1cm になる」も時間学的検討を行う上ではほぼ平均的な値であり⁴⁾、とくに問題ではないであろう。仮説3)「大腸癌肝転移症例の tumor doubling time と CEA doubling time は一致する」についてであるが、この点に関してはすでに高橋ら⁵⁾⁶⁾が「tumor marker doubling time と tumor doubling time にきわめて高い相関があり、tumor marker doubling time を tumor doubling time に採用しても問題がない」と報告している。今回の結果でも Fig. 3 に示すように仮説3)が正しいことが確認された。以上より仮説1)・2)・3)は時間学的検討をする上では妥当なものと考えられる。

これらの仮説を基に時間学的計算を行った。肝転移巣の腫瘍径、体積、転移後のダブリング回数の間には仮説1)および仮説2)より Fig. 1 で示す関係式が成り立つので、Fig. 1 により画像診断で体積の変化を記録できた症例に関しては tumor doubling time を直接求めた。画像診断で体積を1回しか求められなかった症例では、仮説3)により tumor doubling time を CEA doubling time で代用し、Fig. 2 の計算式により、腫瘍径、体積、転移巣の doubling 回数の値を求めた。計算不能の多発転移例など画像診断で体積を計算できなかった症例では血中 CEA 値の指数関数的上昇開始時 doubling 回数を他の18例の平均値32.6回として計算した。

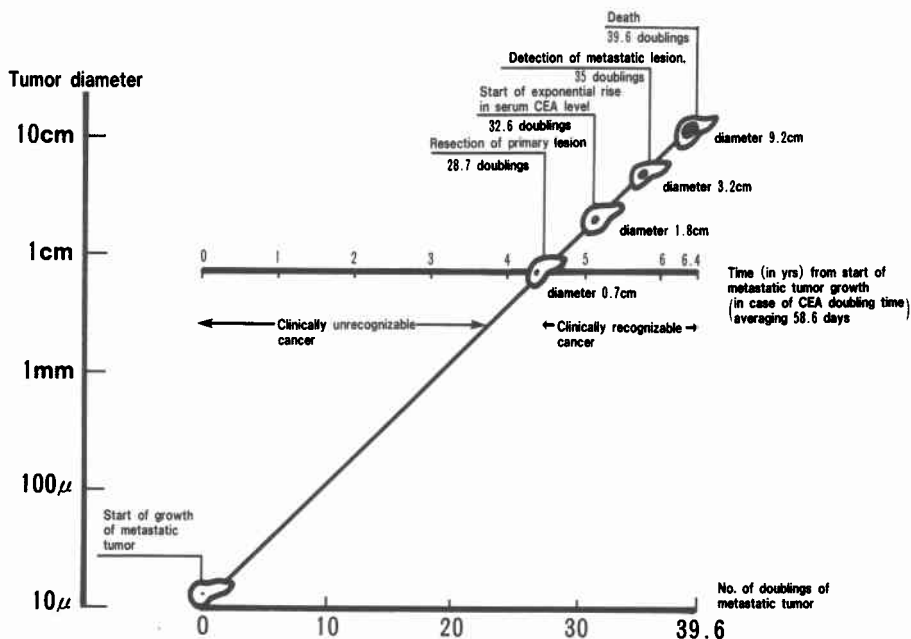
肝転移巣の増大と共に血中 CEA 値が上昇する機序はいまだ明らかにされてはいない。しかしこれらは次の事実を考えれば相関するものと思われる。大腸癌肝転移症例に対し肝動脈塞栓術を施行した直後では、血中 CEA 値が一過性に上昇する現象をわれわれは時に経験する。この現象は癌細胞の細胞壊死および細胞破壊によって血中に CEA が放出されるためとも考えられる。同様の機序により腫瘍増大とともに、破壊および壊死に陥る細胞も増加し血中 CEA 値が上昇するのではないだろうか。もし腫瘍増大ともなう癌細胞の壊死破壊とともに CEA が血中に放出されるならば、CEA doubling time が tumor doubling time とほぼ等しい値を示すのは当然である。ちなみに今回の CEA doubling time から計算した原発巣切除時の肝転移巣の doubling 数は平均28.7回 (Table 2) である。一方大腸癌肺転移症例の研究では tumor doubling time から計算した原発巣診断時の肺転移巣の doubling 数は平均29回であったという²⁾。これらの値がほぼ等しいことは CEA doubling time を tumor doubling time

に採用しても問題がないことの裏づけになると思われる。

治療による延命効果の実状をしるためにはその患者の natural course を理解することが重要である。Staab³⁾は自然経過をとった大腸癌肝転移症例は血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してから7±1.8CEA doubling times で死亡すると報告している。今回の研究結果では血中 CEA 値の指数関数的上昇開始時の tumor doubling 数は平均32.6回であったが、この結果に仮説3)と Staab の報告を考えあわせると自然経過をとった大腸癌肝転移症例は39.6±1.8tumor doublings で死亡することになる。今回の対象症例30例中死亡例は21例で、その死亡時 tumor doubling 数は平均41.5回 (36.9~47.6) であった。死亡例21例は肝切除例4例、肝動脈動注化学療法例6例、全身化学療法例11例で、かならずしも自然経過例とはいいがたいが、Fig. 5 に示すごとく、Staab の示した自然経過例の死亡予測範囲内に死亡例21例中12例が含まれ、これらは自然経過例に準ずる症例であると考えてよいと思われ

Fig. 6 Chronology of patients with liver metastasis from colorectal cancer

In case of hepatic metastasis from colorectal cancer, metastatic tumor in the liver began to proliferate an average of 4-years-and-7-months before surgical resection of the primary lesion. If allowed to go untreated, the span of time elapsing from the start of proliferation of metastatic tumor in the liver till patients' death was 6-years-and-5-months on the average.



る。今回の死亡例21例から自然経過例の死亡までの肝転移巣の doubling 数を決定することはできないが、それはおおよそ40doublings 前後であろう。

転移性肺癌の手術成績と tumor doubling time もよく相関し、tumor doubling time が40日以上症例は手術の良い適応であるとも報告されている⁷⁾。今回の検討では tumor doubling time は CEA doubling time とよく相関するので、大腸癌肝転移症例では CEA doubling time が手術適応の良い指標になると思われる。ある時点からの大腸癌肝転移症例の経過はその時点における転移巣の doubling 回数と腫瘍増大速度によって規定される。現状では肝転移巣が確認される時点は35doublings 前後で各症例ともほとんど差がない。したがって肝転移巣が確認された時点からの経過は doubling 回数のわずかな違いによってではなく腫瘍増大速度の大小によって強く規定されるのであろう。腫瘍増大速度は tumor doubling time で示されるが、tumor doubling time と CEA doubling time が密接に相関することより、大腸癌肝転移症例の経過は CEA doubling time によって規定されるともいえる。

転移性肺癌の手術成績と tumor doubling time がよく相関したように大腸癌肝転移症例の肝切除例の手術成績と CEA doubling time がよく相関することは十分予想できる。今後、肝切除の成績と CEA doubling time との関係を検討していけば、手術適応と CEA doubling time との関係が明らかになってくるであろう。

以上のことから CEA doubling time が今回検討した30例の平均値58.6日であるモデル症例を仮想してみると分かりやすい(Fig. 6)。すなわち大腸癌肝転移症例は原発巣切除時に肝転移をすでにしている。この時の転移巣の腫瘍径は0.7cm の大きさになっていると考えられる。また肝転移巣は原発巣切除時の4年7か月前にその増殖を開始していることになる。したがって no-touch techniques で手術をしても成績は向上しない⁸⁾。この仮想症例では血中 CEA 値が指数関数的に上昇を開始するのは肝転移巣が腫瘍径1.8cm, 32.6doublings の時点である。臨床的には画像診断の精度上、腫瘍径が3.2cm, 35doubling する時点までは

普通肝転移巣を発見できない。またこの症例は肝転移巣が39.6doublings, 腫瘍径9.2cm に相当する時点で死亡する。この自然経過例の肝転移巣増殖開始から死亡までの期間は6年5か月である。Fig. 6 に示した時間的経過は CEA doubling time が異なれば、その長短にともなって違ってくるが、doubling 数は何ら変化しない。つまり大腸癌肝転移症例の時間的経過は各症例により異なるが、doubling 数でみるとその経過は大差ないといえる。

以上今回得られた結果は、大腸癌肝転移症例では肝転移はいつおこり、いつ診断され、どのような時間的経過をとるかという問いに対するひとつの答えになるであろう。また今後肝転移巣の治療効果の判定、手術適応の決定、肝転移巣の生物学的性状の判定などを行う上で重要な指標になると考えられる。

文 献

- 1) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H: Observation on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76: 988—1000, 1956
- 2) Collins VP: Time of occurrence of pulmonary metastases from carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 15: 387—395, 1962
- 3) Staab HJ, Andere 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
- 4) 草間 悟: 癌の時間学。草間 悟編。臨床腫瘍学。南江堂、東京、1982, p129—156
- 5) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一ほか: 腫瘍マーカーを用いた肝転移巣の発育速度とその臨床的意義。日消外会誌 18: 927—931, 1985
- 6) 高橋 豊, 上野雅資, 磨伊正義ほか: 腫瘍マーカーを用いた発育速度の測定とその意義(1) —画像診断との比較—腫瘍マーカー研究会5回記録: 237—239, 1986
- 7) Morton DL, Joseph WL, Ketchman AS et al: Surgical resection and adjunctive immunotherapy for selected patients with multiple pulmonary metastases. *Ann Surg* 78: 360—366, 1973
- 8) Paul HS, Scott C: Influence of surgical techniques on survival in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 25: 545—557, 1982

A Chronological Study of Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer

Sakae Miyamoto

The First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

An almost equal and parallel correlation was noted between CEA doubling time and tumor (volume) doubling time among patients with hepatic metastasis from colorectal cancer. Based on these facts, a chronological study was made of 30 cases of hepatic metastasis from colorectal cancer, with the following results. (1) When the patients were left totally or virtually untreated, the metastatic tumor cells (MTC) doubled an average of 41.5 times. (2) MTC in the liver were believed to have started proliferation an average of 4 years and 7 months before surgical resection of the primary lesion. (3) MTC had presumably doubled an average of 32.6 times by the time the serum CEA level began to rise exponentially. (4) When a definite image diagnosis of hepatic metastasis could be made, MTC should have doubled an average of 35 times, and the metastatic tumor attained a diameter of 3.2 cm. (5) It is considered that in patients with hepatic metastasis the tumor has already gone through nearly three-fourths of its natural course (from the onset of the seeded hepatic tumor growth to the patient's death), before clinical manifestation of liver metastasis. Cognizance of these chronological features, therefore, is of great importance for the diagnosis and treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer.

Reprint requests: Sakae Miyamoto First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN
