

CEA ダブリングタイムからみた大腸癌肝転移切除後の再発形式

横浜市立大学第2外科

藤井 正一 大木 繁男 池 秀之
舛井 秀宣 嶋田 紘

大腸癌肝転移に対する肝切後の再発および再発形式を早期に診断, または予測することを目的として, 異時性肝転移で肝切後再発例の carcinoembryonic antigen ダブリングタイム (以下, CEA-DT) を検討した。肝切後の再発形式は残肝再発のみが20.0% (5/25), 残肝+他臓器転移 (肺, 腹膜, 局所再発など) が56.0% (14/25), 残肝以外の他臓器転移が24.0% (6/25) であった。肝切後の CEA-DT の変化が肝切前に比べて短縮したものが13例, 不変6例, 延長6例であった。残肝再発のみの5例では肝切前後で CEA-DT は不変であった。肝外臓器に再発した20例の CEA-DT は肝再発時に比べ相関は認められなかった ($r=0.23$, $p=0.33$)。大腸癌の肝転移は肝切後の残肝再発時でもその発育速度は再発時と同一であった。CEA-DT が肝切前に比べて変化した場合, 残肝再発以外に肺, 腹膜播種などの転移を考えなければならない。

Key words: CEA doubling time, recurrent mode of colorectal cancer, hepatic metastasis from colorectal cancer, growth rate of tumor

緒言

大腸癌の治療成績の向上には原発巣に対する根治切除のみならず, 手術後の肝再発や肺再発に対する予防療法や早期の切除療法が重視されてきた¹⁾²⁾。しかし現在は肝再発に対して肝切除を行っても, 残肝再発や肺, 腹膜再発を来すために肝切後の5生筋は20%前後にすぎない^{3)~6)}。肝切後の再発形式を早期に正確に診断したり予測することが可能であれば, 早期の治療を選択する上で重要と思われる。

血清中の carcinoembryonic antigen (以下, CEA) は大腸癌の再発時に上昇する腫瘍マーカーとして広く汎用されている。倍加時間すなわち CEA ダブリングタイム (以下, CEA-DT) は肝転移巣の発育速度を良く反映し悪性度を表現する指標として検討されている^{6)~13)}。また下降した CEA が再上昇する場合には再発を示す重要な診断根拠にもなっている。

日常診療上, 肺転移巣の画像上の発育や CEA の増加が肝転移巣よりも遅いことはしばしば経験するが, 再発部位が異なれば CEA-DT も異なってくるものが考えられる⁹⁾¹²⁾。今回, 大腸癌異時性肝転移切除例での再発形式を予測, 診断する目的で肝転移時と肝切除後

再発時の CEA-DT を, 肝切後の再発形式との関連性について検討した。

対象と方法

対象は1987年から1993年までに教室で経験した大腸癌異時性肝転移切除41例中, 肝切除後 CEA 値が正常範囲内に復しその後再発を認めた症例のうち CEA-DT を算出し得た25例である。肝切後再発形式は残肝再発のみが20.0% (5/25), 残肝+他臓器転移 (肺, 腹膜, 局所再発など) が56.0% (14/25), 残肝以外の他臓器転移が24.0% (6/25) であった。血清 CEA 値の測定は固相法で行い, CEA-DT の算出は既報のごとく¹⁴⁾ CEA 値の対数と術後経過日数の間で単純回帰分析を行い得られた回帰直線の傾きより求めた。回帰直線の算出は, 血清 CEA 値が原発巣切除後および初回肝切除後に一時正常範囲に復した後に, 2.5ng/ml を越え相関係数 r が0.9以上の強い順相関が認められた時点の測定値を採用した。

相関関係の検定は Pearson の積率相関係数を用い, 有意差の検定は Wilcoxon の符号付順位和検定, χ^2 検定で行い, いずれも危険率5%未満を有意差ありとした。

結果

全体の肝切前 CEA-DT は平均 86.7 ± 72.6 日, 肝切後は平均 68.5 ± 59.6 日であった。

<1996年10月9日受理>別刷請求先: 藤井 正一
〒236 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部第2外科

Fig. 1 The CEA-DTs were equal in the 5 patients whose recurrence site was remnant liver alone. In the 2 cases of them, CEA-DTs were equal even at the third hepatic metastasis (in left lower and right upper cases).

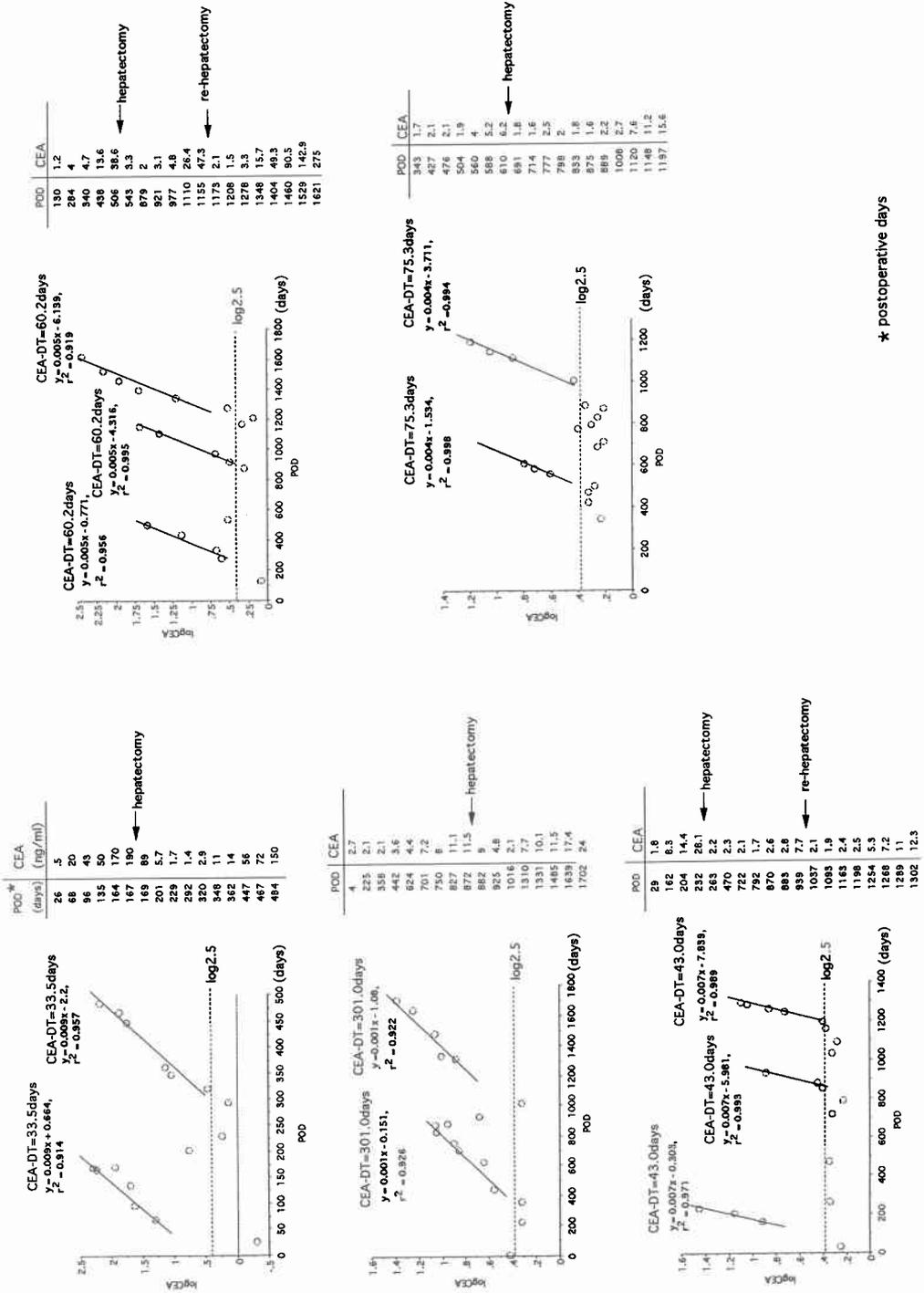


Fig. 2 There is no correlativity in CEA-DTs between pre and posthepatectomy in extrahepatic metastases cases statistically.

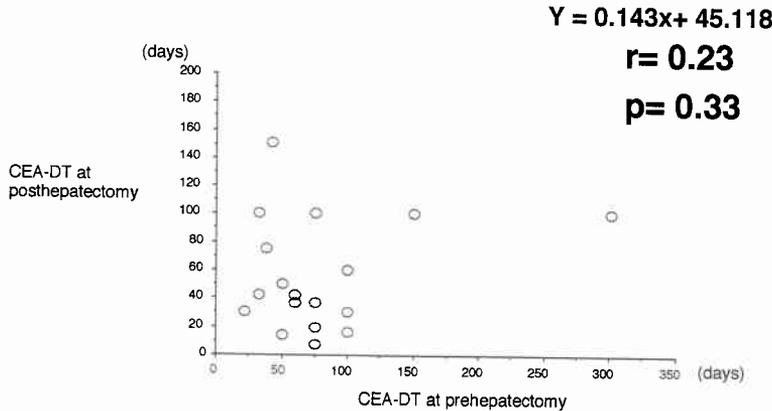


Table 1 CEA-DT between pre and posthepatectomy, in relation to recurrent mode

Remnant liver		Remnant liver + Extrahepatic organ			Extrahepatic organ		
pre (days)	post (days)	pre (days)	post (days)	recurrent organ excluding remnant liver	pre (days)	post (days)	recurrent organ
33.5	33.5	21.5	30.1	lung	100.3	30.1	peritoneum
301.0	301.0	33.5	100.3	lung	37.6	75.3	peritoneum
43.0	43.0	43.0	150.5	lung	50.2	13.7	peritoneum
60.2	60.2	50.2	50.2	lung	150.5	100.3	lymph node
75.3	75.3	100.3	60.2	peritoneum	75.3	100.3	lymph node
		100.3	60.2	peritoneum	75.3	20.1	lung, local
		75.3	7.2	lymph node			
		100.3	60.2	local, lung			
		301.0	100.3	local, lung			
		75.3	37.6	local, lung			
		60.2	43.0	bone, lung			
		60.2	37.6	brain, lung			
		100.3	16.7	local, lung, peritoneum			
		33.5	43.0	lung, bone, lymph node			

1) 再発形式別の肝切前後 CEA-DT の比較

残肝再発のみの例の肝切後 CEA-DT は平均 102.6 ± 112.1 日で肝切前と全例同一であった (Fig. 1).

残肝以外の再発形式をもつ症例は肝切前平均 82.2 ± 60.4 日, 肝切後平均 56.9 ± 37.4 日で肝切除前後で相関は認めなかった ($r=0.23, p=0.33$) (Fig. 2) (Table 1).

2) 肝切後 CEA-DT の短縮例, 延長例の検討

短縮例では腹膜や局所再発などの肝外転移や, 転移部位が 3 か所以上の多発転移例が多い傾向がみられた。延長例で肺再発が多く, 残肝+肺転移のみの場合は 3 例全例で延長していた (Table 2).

考 察

大腸癌の予後を左右する大きな因子の 1 つである肝転移再発に対して肝切除が盛んに行われている¹⁾²⁾。しかし治癒切除が行われても残肝再発や肝外転移の形で再々発をきたす例は 70~80% 前後と非常に多い³⁾⁴⁾。その再発形式の正確な早期診断は, 現在の進歩した画像診断技術によっても極めて困難である。

大腸癌の診断としての CEA は有用な腫瘍マーカーである。特に肝転移再発時には腫瘍がある程度の大きさ以上になると異常値を示し¹⁰⁾¹⁴⁾、画像からもとめられる腫瘍の発育速度とほぼ一致して指数関数的な上昇を示す¹⁶⁾ことから, 発育速度を CEA-DT として表現し

Table 2 Recurrent mode in relation to change of CEA-DT

Shortening			No change			Prolonging		
pre (days)	post (days)	recurrent organ	pre (days)	post (days)	recurrent organ	pre (days)	post (days)	recurrent organ
100.3	60.2	liver*, peritoneum	33.5	33.5	liver	43.0	150.5	liver, lung
100.3	60.2	liver, peritoneum	301.0	301.0	liver	21.5	30.1	liver, lung
50.2	13.7	peritoneum	43.0	43.0	liver	33.5	43.0	liver, lung, bone, lymph node
100.3	30.1	peritoneum	60.2	60.2	liver	37.6	75.3	peritoneum
100.3	60.2	liver, local, lung	75.3	75.3	liver	33.5	100.3	liver, lung
301.0	100.3	liver, local, lung	50.2	50.2	liver, lung	75.26	100.34	lymph node
75.3	37.6	liver, local, lung						
100.3	16.7	liver, local, lung, peritoneum						
60.2	37.6	liver, brain, lung						
60.2	43.0	liver, bone, lung						
75.3	7.2	liver, lymph node						
75.3	20.1	lung, local						
150.5	100.3	lymph node						

liver*: remnant liver

多くの研究がなされてきた。さらに山田ら⁹⁾は転移部位による CEA-DT の違いを述べ、肝転移では短く肺転移では CEA-DT は有意に延長し、術後の CEA-DT の値による転移部位の推測の可能性について報告した。高橋ら⁷⁾は画像から原発巣、肝、肺転移の発育速度は異なると報告した。多くの報告で肝転移の CEA-DT は60日前後⁷⁾⁻¹⁰⁾¹⁴⁾、肺転移のそれは110日前後⁷⁾⁹⁾¹⁷⁾となっている。著者らは CEA-DT と画像からの腫瘍ダブルリングタイムが異なる場合には肝外転移を合併している可能性があり、その理由は肝転移と肝外転移では発育速度が異なりそれが CEA の産生や血中への移行率にも反映するためであろうと報告した¹⁴⁾。

今回の結果では残肝再発のみの5例はすべて残肝再発時の CEA-DT は肝切前の CEA-DT と全く同一で、再々発時でもその発育速度は同一であることが示唆された。肝細胞癌では再発を繰り返すごとに悪性度の高い腫瘍が残ることや、肝切後の肝再生因子により発育速度は速くなるといわれている¹⁸⁾。しかし大腸癌の肝転移では肝切後も一定であり、モノクローナルなものと考えられた。

肝外転移のうち残肝+肺転移のみの場合は肝切後再発 CEA-DT は延長していたが、腹膜や局所再発では短縮する傾向を認めた。しかし、いずれの再発形式も有意差を認めなかった。再発部位個々の発育速度を検討するには、その再発部位単独かその部位+残肝再発のみの場合で検討すべきである。

梅原ら¹⁹⁾は胃癌および大腸癌で CEA-DT は生涯一定せず、末期になるほど短縮すると報告している。今回の検討でも、多発転移で末期症例では短縮しているケースも多くみられたが、多発する肺転移と残肝再発の末期患者で CEA-DT が延長していた例もあった。あくまでも個々の臓器特異性により発育速度が決まると考えられ、腫瘍が大きくなり中心壊死部分の占める割合が多くなるなど血流の変化がおこる場合や、転移臓器の正常時の大きさ以上になるなどの発育が制限されてくるまでは一定の速さで成長すると考えられる。

個々の臓器特異性により発育速度が異なるのは、臓器個々により血流や臓器構築の違いにより、CEA の産生や血行への流入の効率が異なることが考えられる。例えば肝は非常に血流が豊富で腫瘍の発育には好条件であり、かつ産生された CEA が血行へ流入する効率はよいことが考えられる。逆に肺ではその部位にもよるが、画像上指摘でき得る大きさになっても CEA の上昇はないかあっても軽減であることが多い。これも腫瘍の単位体積に対する血行から考えると、肝よりは少なく、それからも CEA の血中濃度の上昇は少なかかつ遅いと考えられる。したがって、CEA-DT が腫瘍の発育速度を反映すると考えれば、転移臓器によって CEA-DT が異なってくると思われる。末期で CEA-DT が短縮した場合は、発育速度が早い部位での転移巣が大きくなったと考えられる。前述した CEA-DT が延長していた多発肺転移と残肝再発の症例では、残

肝の腫瘍よりも多発転移した肺腫瘍の方が膨大であった。そのため残肝の腫瘍発育速度より肺での発育速度が強く反映され、結果としてCEA-DTが延長したものと考えられた。

今回の検討ではCEA-DTの変化がなければ再々発形式が初回肝転移時と同様であるという結果であった。しかし肺転移ではCEA上昇を示さない症例もあることから、CEA値に影響を及ぼさない程の小転移が存在する時はCEA-DTのみからでは正確な再発部位の診断は困難である。今回の結果で肺転移は12例あり、うち11例は多発転移であったが1例のみ腫瘍径1.2cmの単発のものがあり、その1例は残肝再発もあり肝切後のCEA-DTは不変であった。著者らの既報¹⁴⁾では肝転移であってもCEAが異常値となる腫瘍径は平均で約1.6cm以上であり、微小転移の時点ではCEA-DTの算出は不可能である。

以上のことを考慮に入れると、臨床の間では大腸癌肝転移切除後再発時のCEA-DTが初回肝転移時のCEA-DTと同一であった場合は、ほぼ同一形式の再発であると考え、画像で残肝再発を検索すべきである。しかし、同時に肝外の小転移、特に肺転移などの存在にも注意を要する。逆に肝切後CEA-DTが異なっていた場合には、残肝再発の他に詳細な画像診断により指摘しうような肝外転移の存在を強く疑い、精査にあたるべきであると思われる。

文 献

- 1) 杉原健一, 北條慶一, 森谷宣皓ほか: 大腸癌肝転移の外科治療. 日消外会誌 24: 1147-1151, 1991
- 2) 山村卓也, 及川 博, 松崎弘明ほか: 多変量解析による大腸癌切除後肝転移再発症例の生存期間に影響する因子の検討. 日臨外医学会誌 55: 2770-2775, 1994
- 3) 高橋利通, 大木繁男, 大見良裕ほか: 大腸癌肝転移切除例の成績. 日本大腸肛門病会誌 41: 128-134, 1988
- 4) 奥山和明, 小野田昌一, 唐司則之ほか: 大腸癌肝転移のための治療. 日本大腸肛門病会誌 44: 344-348, 1991
- 5) 上野雅資, 太田博俊, 堀 雅晴ほか: 大腸癌肝転移切除例の検討. 日本大腸肛門病会誌 44: 38-45, 1991
- 6) Stabb HJ, Anderer FA, Hornung A et al: Doubling time of circulating CEA and its relation survival of patients with recurrent colorectal cancer. Br J Cancer 46: 773-781, 1982
- 7) 高橋 豊, 草間 悟, 磨伊正義ほか: 大腸癌肝転移のCEAダブリングタイムからみた発育速度に関する研究. 日消外会誌 87: 1422-1425, 1986
- 8) 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
- 9) 山田一隆, 石沢 隆, 中野静雄ほか: 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. 日消外会誌 22: 2660-2665, 1989
- 10) 宮本 栄: 大腸癌肝転移の時間学的検討. 日消外会誌 24: 1990-1996, 1991
- 11) 磨伊正義, 高橋 豊, 木田百合: 結腸癌に関する腫瘍マーカーの推移と生存期間. 外科 53: 923-928, 1991
- 12) 梅原靖彦, 木村泰三, 吉田雅行ほか: 肝転移, 肺転移巣に由来すると思われる血清carcinoembryonic antigenのダブリングタイムを比較できた再発胃癌の1例. 日消外会誌 25: 860-863, 1992
- 13) 高尾良彦, 宮本 栄, 穴沢貞雄: 大腸癌におけるCEAダブリングタイムと臨床病理学的諸因子との関連性. 日本大腸肛門病会誌 46: 842-852, 1993
- 14) 藤井正一: CEAダブリングタイムからみた大腸癌肝転移の発育. 横浜医 45: 627-635, 1994
- 15) 太田博俊, 西満 正, 堀 雅晴ほか: 大腸癌転移に対する治療とその成績. 消外 16: 1641-1651, 1993
- 16) Havelaar IJ, Sugerbaker PH, Vermes M et al: Rate of growth of intraabdominal metastases from colorectal cancer. Cancer 54: 163-171, 1984
- 17) 亀山雅男, 福田一郎, 今岡真義ほか: 大腸癌肺転移の成立機序の解明. 日消外会誌 24: 1143-1146, 1991
- 18) 杉浦信之, 江原正明, 吉川正治ほか: 肝細胞癌のnatural history. 消外 14: 1345-1354, 1991
- 19) 梅原靖彦, 宮原 透, 吉田雅行ほか: 血清CEA値の経時的推移より解析される胃癌と大腸癌の発育, 悪性度に関する研究. 日消外会誌 91: 661-666, 1990

**Recurrent Mode of Colorectal Cancer after Hepatectomy for Hepatic
Metastasis with Special Reference to CEA Doubling Time**

Shoichi Fujii, Shigeo Ohki, Hideyuki Ike, Hidenobu Masui and Hiroshi Shimada
Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine

To determine the mode of recurrence of colorectal cancer, carcinoembryonic antigen doubling time (CEA-DT) was studied in 25 patients with recurrence after hepatectomy for heterochronous hepatic metastasis. Five patients (20.0%) had hepatic metastasis alone, 14 (56.0%) had hepatic metastasis besides other organ metastasis and 6 (24.0%) had other organ metastasis alone. After hepatectomy, in 13 patients (52.0%), the CEA-DTs were shorter, in 6 (24.0%), there was no change, and in 6 (24.0%), they were longer. The CEA-DTs were equal in the 5 patients whose site of recurrence was remnant liver alone. In the 20 patients whose recurrence sites were extrahepatic organs, the CEA-DTs after hepatectomy differed variably from those before hepatectomy ($r=0.23$, $p=0.33$). These findings suggest that the growth rate of hepatic metastatic tumors from colorectal cancer was constant even in remnant liver metastasis after hepatectomy. In the case of CEA-DT changing after hepatectomy, we suspect that there is metastasis to an extrahepatic organ, such as lung, peritoneum or local recurrence.

Reprint requests: Shoichi Fujii Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of
Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama City, 236 JAPAN
