

大腸癌肝転移の CEA ダブリングタイムと生存期間

東京慈恵会医科大学外科

宮本 栄 穴澤 貞夫 山崎 洋次

大腸癌肝転移症例の無治療例15例を対象として CEA ダブリングタイムと血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの生存期間との関係について検討した。両者の間には有意な相関関係があり(相関係数 $r=0.7754$)、血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの生存期間は各症例の CEA ダブリングタイムの 8.5 ± 3.1 倍であった。このように大腸癌肝転移症例では CEA ダブリングタイムを測定すれば無治療の場合の余命が推定できる。

1. 目 的

癌の適切な治療方針を決定するためには、一般にその癌がどのような時間的経過で進展するかを知ることが大切である¹⁾。癌に対する治療が延命という点からみて有効に作用しているか否かを知るためには、治療の行われていない患者の生存期間が背景に存在することが必要である²⁾。大腸癌肝転移の無治療例では、血中 carcino embryonic antigen (以下、CEA と略記) 値が指数関数的上昇を開始してからの生存期間は、 7 ± 1.8 CEA ダブリングタイム(日)であると Staab ら³⁾は報告している。この報告が事実であるならば、大腸癌肝転移例の治療成績は、無治療の場合に推定される生存期間と実際の生存期間とを比較することにより評価可能となる。癌の治療後の生存期間について明確な評価基準があれば非常に有意義と考える。

2. 対象および方法

東京慈恵会医科大学外科学講座第1において、1980年から1995年の間に大腸癌肝転移例で治療拒否や治療困難にて無治療で死亡した15例を対象とした。なお、対象はCEA陽性の肝転移例のみで、他臓器転移合併例や局所再発合併例は対象から除外した。また、対象症例は肝転移巣の増大によって肝不全死した症例のみとし、合併症で死亡した症例は対象から除外した(Table 1, 2)。各症例の follow up 状況は一様ではないが基本的には外来受診は2週間に1回で大腸癌術後のCEA測定は1回/1月から1回/2か月の間隔で施行した。なお、対象症例は癌に対しては無治療であったが、腹水または肝機能障害などに対する対症療法は適時行

われている。CT、USの一定間隔での follow up はされていない。

以上の大腸癌肝転移無治療例の CEA ダブリングタイムを計測し、血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの生存期間を求め両者の関係を調べた(Table 3)。

統計学的検定は両者の相関係数を求めておこなった。なお、血中 CEA 値を片対数グラフ上にプロットすると、血中 CEA 値が指数関数的に上昇している場合、血中 CEA 値の上昇 Slope はほぼ直線状となる。この直線が血中 CEA 値の正常値をこえた時点を血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始した時点とした。また、CEA ダブリングタイムは

$$\text{CEA ダブリングタイム} = \frac{x}{\log y_2 - \log y_1} \log 2 \quad (x :$$

血中 CEA 値が y_1 から y_2 まで上昇するに要した日数) の計算式にて算出可能である。なお、長期生存例などでは晩期に CEA Slope の平坦化が認められることはまれではない。このような症例では CEA ダブリングタイムは CEA Slope が平坦化するまでの期間内で算出した。なお通常、原発巣を切除すれば、CEA は一過性であるにしろ低下する。よって、CEA の上昇 Slope は原発巣が存在する場合この影響を受ける為、原発巣切除前後での肝転移巣の CEA ダブリングタイム測定は困難である。したがって、CEA ダブリングタイムは原発巣が切除された後、片対数グラフ上で CEA の上昇 Slope が直線状となっている期間で測定した。また、CEA の指数関数的上昇開始時とは、片対数グラフ上で CEA が直線状となっている部分を過去に延長し、CEA の正常値をこえる時点とした。この方法により CEA の指数関数的上昇開始時を決める上での原発巣

Table 1 Characteristics of patients

Patient	Sex	Age (yrs)	Survival after primary operation (days)	Primary tumors			Cause of death
				Dukes's stage	Differentiation	Location	
1	m	45	152	C	Moderate	Transverse	Liver failure
2	f	61	528	C	Well	Sigmoid	Liver failure
3	m	62	168	C	Poor	Rectum	Liver failure
4	f	50	245	C	Moderate	Ascending	Liver failure
5	m	79	548	C	Well	Rectum	Liver failure, Respiratory failure
6	m	69	429	C	Well	Rectum	Liver failure
7	m	75	450	C	Well	Rectum	Liver failure
8	m	58	506	C	Well	Rectum	Liver failure
9	m	68	610	C	Well	Descending	Liver failure
10	m	59	1,307	C	Well	Sigmoid	Liver failure, Renal failure
11	f	56	917	C	Well	Sigmoid	Liver failure
12	m	64	545	C	Well	Rectum	Liver failure
13	f	70	802	C	Well	Ascending	Liver failure
14	f	68	481	B	Well	Rectum	Liver failure
15	m	57	619	C	Well	Rectum	Liver failure

Table 2 Characteristics of hepatic metastatic lesions

Patient	Grade of hepatic metastases at the time of primary operation	The timing of the detection of hepatic metastases	Number of metastases at the time of detection of hepatic metastases	Tumor diameter at the time of detection of hepatic metastases (cm)
1	H ₀	Metachronous	Multiple	1 >
2	H ₀	Metachronous	Multiple	1 >
3	H ₀	Metachronous	Multiple	1 >
4	H ₀	Metachronous	Multiple	2
5	H ₀	Metachronous	Multiple	1
6	H ₂	Synchronous	Four	1
7	H ₁	Synchronous	Solitary	5
8	H ₀	Metachronous	Multiple	1 >
9	H ₀	Metachronous	Multiple	1
10	H ₀	Metachronous	Multiple	2
11	H ₀	Metachronous	Multiple	2.8
12	H ₀	Metachronous	Multiple	2
13	H ₀	Metachronous	Solitary	1.3
14	H ₁	Synchronous	Four	4.1
15	H ₀	Metachronous	Multiple	1

* Multiple 5

Table 3 CEA doubling times of patients who developed liver metastasis after resection of primary tumor but received no further treatment

Patients	CEA doubling time (days)	Survival after initial CEA increase	
		Days	CEA doubling times (multiples)
1	8	75	9.4
2	18	129	7.2
3	19	130	6.8
4	35	200	5.7
5	35	331	9.5
6	38	707	18.6
7	45	515	11.4
8	46	335	7.3
9	55	410	7.5
10	59	435	7.4
11	60	471	7.9
12	65	475	7.3
13	68	684	10.1
14	85	539	6.3
15	140	759	5.4

Survival after the initial CEA increase are given in days as well as in multiples of the individual CEA doubling times. (initial CEA increase: the time the serum CEA level began to rise exponentially)

の影響はなくなる。CEA ダブリングタイム測定法、および CEA の指数関数的上昇開始時点の決め方については、Fig. 1a, 1b, 1c に具体的に示した通りである。

3. 成 績

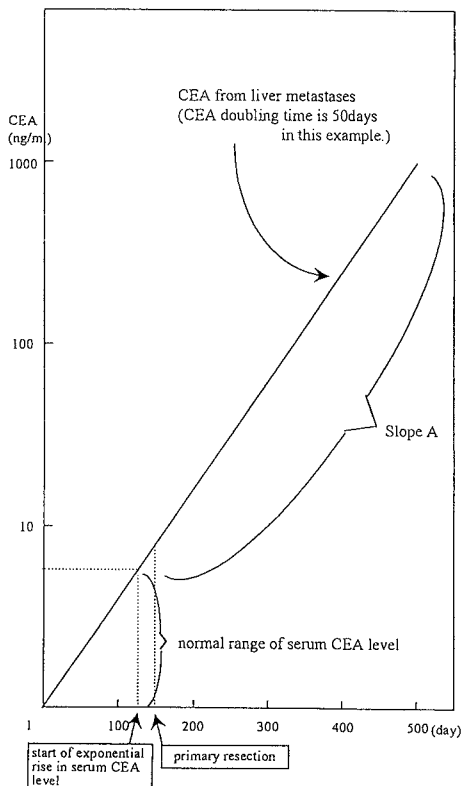
結果を Fig. 2 に示す。大腸癌肝転移の無治療例では、CEA ダブリングタイムと血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの生存期間との間に有意に相関関係があることが確認された (相関係数 $r=0.7754$)。

また、大腸癌肝転移無治療例では、血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの平均生存期間は各症例の CEA ダブリングタイムの 8.5 ± 3.1 倍であった。

4. 考 察

大腸癌肝転移の自然史については文献上数々の報告がある。Wood ら⁴は大腸癌肝転移無治療例113例で、肝転移の診断から死亡までの平均生存期間は6.6か月だったと報告している。Bengtsson ら⁵は大腸癌同時性肝転移の無治療例25例で原発巣手術後の平均生存期間は5.6か月であったと報告している。また、Wagner ら⁶は大腸癌同時性肝転移の無治療例252例を対象とした研究で、孤立性肝転移例及び片葉の多発肝転移例の median survival time はそれぞれ21か月、15か月で

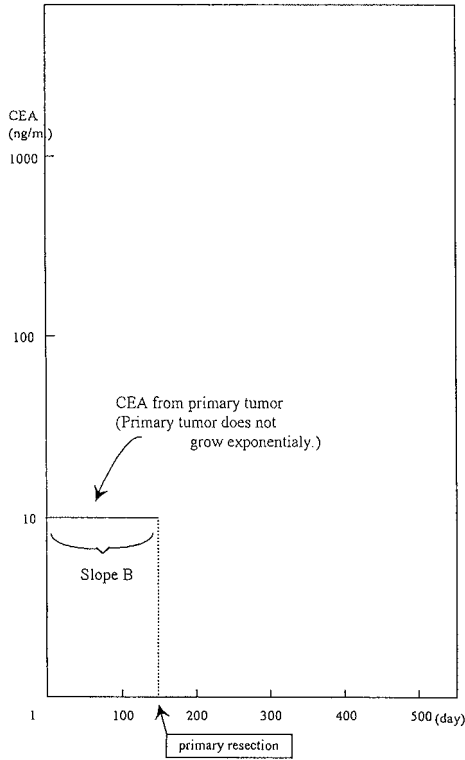
Fig. 1 a CEA from liver metastases raises exponentially like Slope A. CEA doubling time is 50 days in this example. (normal range of serum CEA level in our hospital : 0 ~ 5.8ng/ml)



あったと報告している。さらに、Gennari ら⁷の報告によると、彼らの分類による H_{1m} , H_{1b} の median survival は、それぞれ13.5か月、14か月と報告している (H_1 : Liver involvement equal to or less than 25%, m : Multiple monolateral metastases b : Bilateral metastases)。今回の検討結果では大腸癌肝転移無治療例の CEA が指数関数的上昇を開始してからの生存期間は平均413日 (75 ~ 759) であった。今回の結果は Gennari らの報告の H_{1m} , H_{1b} の症例の結果と近似している。これは CEA の指数関数的上昇開始の時期が Gennari らの分類による H_1 の時期におおむね一致しているためであると思われる。

本研究の結果より、大腸癌肝転移例では血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの生存期間は、 8.5 ± 3.1 CEA doubling times であるという明確な基準を得ることができた。ところで Staab ら³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

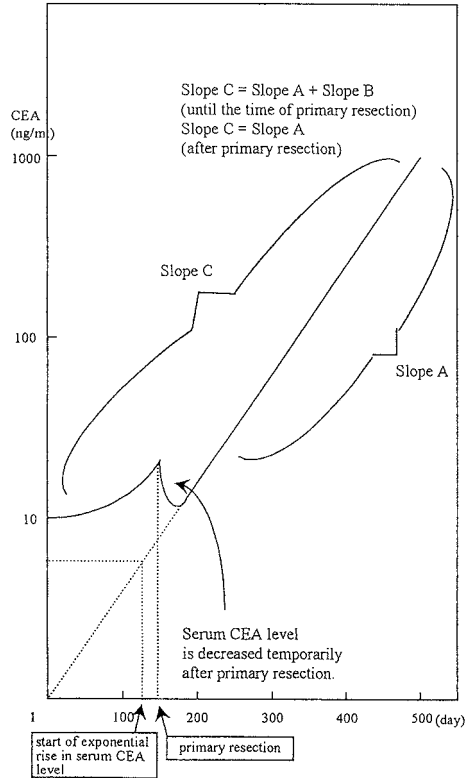
Fig. 1 b CEA from primary colorectal cancer does not rise exponentially. In this example the serum CEA level rises to 10ng/ml by primary colorectal cancer.



上昇を開始してから 7 ± 1.8 CEA doubling timesで死亡すると報告し,CEA ダブリングタイムと余命が相関することを明らかにしている. Staab の報告と本研究の結果には多少の違いがあるが, おおむね一致している. 本研究の対象症例ではさまざまな対象療法が行われている点が結果に影響しているのかもしれない.

ところで, 著者の以前の研究結果では大腸癌肝転移例では, 血中 CEA 値の指数関数的上昇開始時の腫瘍体積はほぼ一定であった. また, 腫瘍倍加時間 (tumor doubling time, volume doubling time) と CEA ダブリングタイムはほぼ一致していた⁸⁾. 今回の結果より, 大腸癌肝転移例の血中 CEA 値の指数関数的上昇開始から死亡までの期間は, 各症例の CEA ダブリングタイムの 8.5 ± 3.1 倍であった. したがって, CEA ダブリングタイムと tumor doubling time がほぼ一致することから, 大腸癌肝転移例では血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してから腫瘍が 8.5 ± 3.1 回ダブリ

Fig. 1 c CEA doubling time is measured after primary resection. Serum CEA level is decreased temporarily after primary resection. Slope C=Slope A + Slope B (until the time of primary resection) Slope C=Slope A (after primary resection). The start of exponential rise in serum CEA level is obtained by extending the part of exponential rising in serum CEA level. By this way, the start of exponential rise in serum CEA level is not affected by the timing of primary resection.

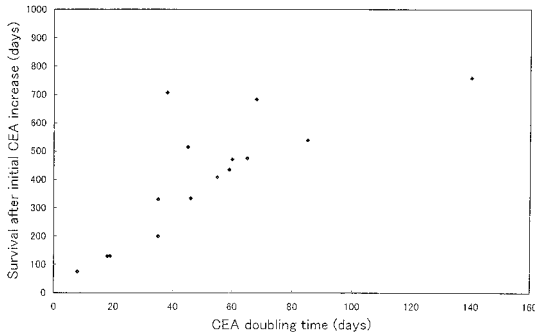


ングした腫瘍体積になると死亡すると考えられる.

以上のような点が CEA ダブリングタイムと血中 CEA 値が指数関数的上昇を開始してからの余命が相関する大きな理由であると考えられる.

一般に癌の治療成績を評価する場合, 病期を定め, 各病期別の自然経過群と治療群の生存率曲線とを比較して評価することが行われているが, この場合, 各群に相当数の症例が必要となる. また, 各群内でおのこの症例ごとに成績評価するのは不可能で, あくまでも各群の平均値での評価にならざるをえない. CEA ダブリングタイムを用いて無治療の場合の生存期間を各症例ごとに推定すれば, 各症例ごとの治療成績を評

Fig. 2 Correlation of CEA doubling time with survival after initial CEA increase of patients (n=15) who developed liver metastasis from colorectal cancer after primary resection but received no further treatment (correlation coefficient $r=0.7754$)



価できるということになる⁹⁾。これは一般的な治療成績の評価法とはまったく異なる大きな利点である。この利点を生かすためには大腸癌肝転移例では極力CEA ダブリングタイムを求めて、つねに推定余命との比較をしながら診断・治療をすることを推奨したい。

CEA ダブリングタイムを求めるには血中CEA値のプロット数が少なくとも2~3点は必要なので、血中CEA値の測定が1回/月ならば2~3か月間の、1回/2か月ならば数か月間の血中CEA値測定期間を必要とする。このように大腸癌肝転移例でCEA ダブリングタイムを診断・治療に利用する場合、基本的には“Wait and see approach”¹⁰⁾が必要である。しかしながら、臨床的に肝転移が明確で、resectabilityが十分にある場合に経過をみることに問題があり、実際の臨床では適切ではない。一方、肝転移巣の転移個数や部位が不明瞭な場合や、肝転移巣が腫瘍径1cm以下などの小さい場合には、臨床上問題がない限りにおいて“Wait and see approach”¹⁰⁾をとり入れてみるのも一方向であろう。

大腸癌肝転移例では肝転移巣が画像上あきらかになるまでに平均5年7か月が経過しており⁸⁾、CEA ダブリングタイム測定のためにさらに2~3か月間の観察期間をもうけても本質的な差はないと考えられる。たとえばCEA ダブリングタイムが60日の肝転移巣が腫

瘍径1cmの時点で発見された場合、その腫瘍径が2倍の2cmになるまでには3ダブリング、180日間を要する。この場合、肝転移巣の発見後、2~3か月間Wait and see することには大きな弊害はなく、むしろ正確なCEA ダブリングタイムの測定が可能になる。

大腸癌肝転移症例では、CEA ダブリングタイムを測定することで、推定余命の算出が可能となる。これにより治療成績の評価はより明確になり、さらには手術適応がより厳密になると考えられる。

文 献

- 1) 宮内 昭,高井新一郎,松塚文夫ほか: 甲状腺髄様癌の時間学. 日外会誌 85: 218-224, 1984
- 2) 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
- 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) Wood CB, Gillis CR, Blumgart H: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. Clin Oncol 2: 285-288, 1976
- 5) Bengtsson G, Carlson G, Hafström L et al: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 141: 586-589, 1981
- 6) Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA et al: The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. Ann Surg 199: 502-508, 1984
- 7) Gennari L, Doci R, Bozzetti F et al: Proposal for staging liver metastases. Recent Results Cancer Res 100: 80-84, 1986
- 8) 宮本 栄: 大腸癌肝転移症例の時間学的検討. 日消外会誌 24: 1990-1996, 1991
- 9) Staab HJ, Andere FA, Stumpf E et al: Eighty-four potential second-look operations based on sequential carcinoembryonic antigen determinations and clinical investigations in patients with recurrent gastrointestinal cancer. Am J Surg 149: 198-204, 1985
- 10) Bismuth H, Castaing D, Traymer O et al: Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. Scand J Gastroenterol 149: 144-149, 1988

Correlation of CEA Doubling Time with Survival of Patients who
Developed Liver Metastasis from Colorectal Cancer

Sakae Miyamoto, Sadao Anazawa and Yoji Yamazaki
Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

Following the initial CEA increase after primary resection in patients with colorectal cancer, the correlation between CEA doubling time and survival was examined in the patients who developed liver metastasis but received no further treatment (n=15). There was a significant correlation between the two (correlation coefficient $r=0.7754$). The mean survival after the initial CEA increase expressed in multiples of the individual CEA doubling times was 8.5 ± 3.1 . The survival of patients who developed liver metastasis from colorectal cancer after primary resection but received no further treatment can be presumed if the CEA doubling time is measured.

Key words : hepatic metastasis, colorectal cancer, CEA doubling time

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 21-26, 2001]

Reprint requests : Sakae Miyamoto Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8, Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461 JAPAN
