

臨床報告

大腸癌再発予知における血清 CEA の有用性

東京女子医科大学 附属第二病院外科 (指導: 梶原哲郎教授)

ハガ	シユンスケ	タカハシ	ナオキ	カトウ	ヒロユキ	モリ	マサキ
芳賀	駿介	高橋	直樹	加藤	博之	森	正樹
ウメダ	ヒロシ	アズハタ	ヒロシ	マツモト	ノリオ	ナリタカ	ヨシヒコ
梅田	浩	小豆畑	博	松本	紀夫	成高	義彦
オオタニ	ヨウイチ	ハガ	ヨウコ	キクチ	トモミツ	カジワラ	テツロウ
大谷	洋一	芳賀	陽子	菊池	友允	梶原	哲郎

(受付 平成元年10月9日)

Study of Serum CEA as an Index for Forecasting Recurrence of Colorectal Carcinoma

**Shunsuke HAGA, Naoki TAKAHASHI, Hiroyuki KATO, Masaki MORI,
Hiroshi UMEDA, Hiroshi AZUHATA, Norio MATSUMOTO,
Yoshihiko NARITAKA, Yoichi OTANI, Yoko HAGA,
Tomomitsu KIKUCHI and Tetsuro KAJIWARA**

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Variations in the level of serum CEA from the preoperative stage of recurrence of colorectal carcinoma were investigated in order to evaluate serum CEA as an index for forecasting recurrence of the disease.

The subjects were 143 patients with colorectal carcinoma treated by curative resection, as confirmed histologically. Among these patients, 30 developed recurrent carcinoma, the site of recurrence being the liver in 10, lung in 7 and regional lymph nodes in 13. The serum CEA level was determined by the sandwich method (criterion level, 2.5 ng/ml).

Serum CEA was positive in 42.7% of the patients before surgery, the positivity rate being significantly higher for those with recurrence than for those without ($p < 0.01$). Patients having positive serum CEA levels just after surgery soon developed recurrent carcinoma. Of the patients with recurrence, 76.7% showed positive serum CEA at the time of recurrence. There was a significant correlation between the serum CEA level before surgery and that at recurrence ($p < 0.05$). In 95.7% of the patients who showed positive serum CEA at the time of recurrence, the change to positivity preceded or coincided with the clinical manifestation of recurrence.

Thus, serum CEA was considered extremely useful as an index for forecasting recurrence in patients with preoperatively positive levels, whereas it was useless in some preoperatively negative patients, indicating the need for observation of their clinical courses by diagnostic imaging.

はじめに

近年, 免疫学的手法の進歩により, 多くの腫瘍関連抗原が発見され, 臨床に広く応用されている。そのなかでも cartinoembryonic antigen (以下 CEA) は大腸癌組織中に見出されて以来¹⁾, 血清

CEA は大腸癌のスクリーニング, 再発率の予知, および治療効果の判定などに最も簡便かつ有用な方法として, 広く用いられている。しかし, 血清 CEA はすべての大腸癌患者の血清中に発現するだけではなく, またかなり進行してはじめて陽性

となるものなどがあり、臨床上的の血清 CEA の有用性の評価は、個々の症例の詳細な検討が必要である。そこで、今回、血清 CEA の術前から再発までの推移を詳細に検討し、その再発予知の指標として評価を試みた。

対象および方法

対象は1982年から1987年の間に東京女子医科大学第二病院外科で治癒切除を行った大腸癌症例143例である。年齢は38～94歳、平均60.8歳で、stage は stage I 20例、stage II 67例、stage III 41例、stage IV 15例である²⁾。

そのうち再発を認めたものは30例(21.0%)で、再発部位は肝10例、肺7例、局所リンパ節13例である。血清 CEA 値はサンドウィッチ法(基準値2.5ng/ml)で行い、術前、術後1カ月以内(以後術直後)、術後1カ月以上(以下術後)を通し、経時的に測定した。術後の陽性の判定は、連続して陽性となったものとした。また、再発の確定診断はCT スキャン、超音波検査、血管造影などで行った。

なお、有意差検定には、 χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 術前血清 CEA

術前血清 CEA の陽性率は42.7%(61/143例)であった。これを再発の有無別にみると、非再発例の術前 CEA の陽性率は35.4%(40/113例)であるのに対し、再発例の陽性率は70.0%(21/30例)で、再発例の陽性率が有意に高かった($p < 0.01$) (表1)。

2. 術直後の血清 CEA 値

術前 CEA が陽性であった61例中51例(83.6%)が正常値となり、術直後も陽性のままであったものは10例であった(表2)。

3. 術直後血清 CEA と再発

術後陽性10例のうち6例(60.0%)に、3～7カ月(平均4.8カ月)の後再発を認めた。再発部位は肝転移5例、リンパ節1例であった。

また、術直後陰性113例のうち再発を認めたものは24例(18.0%)であった(表3)。

4. 再発時血清 CEA

再発30例のうち再発時血清 CEA が陽性となっ

表1 CEA positivity rate before surgery

	例数	CEA 陽性例	CEA 陽性率
非再発例	113例	40	35.4%
再発例	30例	21	70.0%
対象全症例	143例	61	42.7%

$p < 0.01$

表2 CEA levels just after surgery

術前 CEA	陽性 61例	→術直後 CEA	陽性 10例
			陰性 51例
	陰性 82例	→術直後 CEA	陽性 0例
			陰性 82例

表3 Relation between CEA levels just after surgery and those at recurrence

術直後 CEA	陽性 10例	→再発 6例 (60.0%)
	陰性 133例	→再発 24例 (18.0%)

表4 CEA levels before surgery and at recurrence in patients with recurrent carcinoma

術前 CEA	陽性 21例	→再発時 CEA	陽性 19例
			陰性 2例
	陰性 9例	→再発時 CEA	陽性 4例
			陰性 5例

$p < 0.05$

たものは23例(76.7%)であった。

5. 術前と再発時の血清 CEA

再発時血清 CEA が陽性となったものは、術前陽性21例で19例(90.5%)であったが、陰性例は9例中4例(44.4%)であった。術前と再発時と血清 CEA の間に有意な関連がみられた($p < 0.05$) (表4)。

6. 血清 CEA 陽性時期と再発確認時期

再発時陽性となった23例のうち、13例(56.5%)が臨床的な再発確認前に血清 CEA が陽性となった。また、ほぼ同時期に陽性となったものは9例(39.1%)で、両者をあわせると、22/23例(95.7%)

表5 Time interval between change to positive serum CEA and evidence of recurrence

再発確認前	13例 (56.5%)
再発確認と同時期	9例 (39.1%)
再発確認後	1例 (4.3%)
再発時 CEA (+) 全例	23例

表6 Site of recurrence and the CEA positivity rate

肝 転 移	80.0%(8/10例)
肺 転 移	85.7%(6/7例)
局所再発	69.2%(9/13例)

であった(表5)。

7. 再発部位と血清 CEA

再発時の血清 CEA 陽性率を再発部位別にみると、肝80.0% (8/10例)、肺85.7% (6/7例)、および局所再発69.2% (9/13例)で、やや局所再発が低率であったが、有意な差はみられなかった(表6)。

考 察

CEA は大腸癌患者の癌組織、血清中に高率にみられる分化関連抗原で、血清 CEA はスクリーニング、再発予知、および治療効果の指標として広く用いられている。しかし、早期の大腸癌ではその陽性率は低く、また進行癌であっても陽性を示さないもの、陽性となる時期が遅いものなどがあり、その用い方によっては、発見の遅延につながる危険がある。

そこで、大腸癌の術前から術後における血清 CEA の推移をみることにより、術後の再発の予知、早期発見に血清 CEA をどのような症例に用いることが、有用かつ適切であるかについて検討した。

大腸癌患者の治療前の血清 CEA 陽性率は、60%前後³⁾⁻⁵⁾とされ、胃癌の42%⁶⁾、乳癌の14.9%⁷⁾に比し高率である。自験例は治癒切除例だけを対象としたため陽性率は42.7%と低率であった。

また、術前血清 CEA は予後の指標としても有用で、再発例は非再発例に比し、高値であるとの報告⁸⁾⁹⁾がみられる。自験例でも非再発例の陽性率

35.4%であるのに対し、再発例はほぼ倍の70.0%であり、有意に再発例の陽性率が高く、予後の指標としてと血清 CEA は有用と考えられた。

術直後の血清 CEA は、CEA が癌細胞から産生されることを考えれば、治癒切除がなされれば、正常値に復することが予想される。谷内らは、術後も陽性が持続するものは、すでに転移をきたしている可能性が高いこと指摘している¹⁰⁾。自験例の術前血清 CEA 陽性例について臨床病理学的に治癒切除を行った後の血清 CEA 値をみると、61例中51例が正常となった。

術直後の血清 CEA と再発との関係をみると、陰性例の再発率は18.8%であったのに対し、陽性例のそれは60.0%で、平均4.8か月ときわめて短い期間に肝転移5例、リンパ節再発1例を認めた。これら6例は術前の画像診断、術中の肉眼診断では転移がないとしたが、もともと術前から肝転移があったものと考えられた。以上より、術後の血清 CEA 値は治癒切除がなされたかどうかの判定に有用で、術直後も陽性のままであるものに対しては癌遺残の可能性を考え、きめ細かい経過観察が必要であると思われる。

再発の予知としての血清 CEA は、再発時の陽性率は68.1~97.3%で¹¹⁾⁻¹⁴⁾、画像診断とともに有用とされている。自験例でも、陽性率76.7%の高率で、再発予知の手段としてはその簡便さを見ると、きわめて有用と考えられた。しかし、低率ではあるが、再発時も陰性のままのものもあり、より詳細な検討が必要と思われた。

そこで、CEA 産出が癌腫を構成する癌細胞の本来もっている性格であるとするならば、原発巣と転移巣との間の腫瘍量の差、組織から血中への CEA の移行の状態の違いはあるものの、再発時と術前の血清 CEA 値との間になんらかの関連があることが考えられる。自験例の術前と再発時の血清 CEA との関連をみると、術前血清 CEA 陽性例では85.7%が再発時も陽性となったが、陰性であったものは66.6%が陰性のままで、術前と再発時の血清 CEA との間に有意な関連を認めた。したがって、術前血清 CEA 陽性例では再発予知の指標としてきわめて有用であるが、陰性例につい

ては、陽性とならないものが多く、これらに対しては他の腫瘍マーカーの併用やCT-scanなどの画像診断を定期的に行うことが必要と思われた。

再発と血清CEAの陽性時期については、遠藤ら¹⁵⁾は全例再発巣発見より先行したか同時期であったと報告している。自験例でも、陽性を示した56.5%が再発巣発見前、39.1%が同時期に陽性化し、両者をあわせると95.6%で、血清CEAの経時的測定は再発の発見に重要であると思われた。

血清CEAと転移臓器との関連は、肝転移は局所再発に比し、高値を示すものが多いとする報告¹⁶⁾がみられる。自験例では、CEA陽性率に関してみると局所再発が低率であったが、有意な差はなく、CEA産生能の有無はもとのそれを構成する癌細胞の生物学的特徴であり、転移臓器とはなんら関係がないと考えられた。

まとめ

1) 再発例は非再発例に比し、有意に術前血清CEAの陽性率が高かった。

2) 術直後も血清CEA陽性のものは短期間に再発を認めた。

3) 再発時と術前の血清CEAは有意な関連がみられた。

4) 再発時血清CEA陽性時期は、95.7%が臨床的発見以前か同時期であった。

5) 再発時の血清CEAと再発臓器との間には差を認めなかった。

以上より、再発予知としての血清CEAは、術前陽性例では極めて有用であるが、陰性例では無効のものがあつた、画像診断などによる経過観察が必要と思われた。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific agents in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Med* 121: 439, 1965
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京(1985)

- 3) 池原照幸, 奥野匡宥, 阪本一次ほか: 大腸癌症例における血清 carcinoembryonic antigen の臨床的意義. *日消外会誌* 20: 61-66, 1987
- 4) 浜副隆一, 吉岡 宏, 古本豊和ほか: 胃, 大腸癌患者におけるCA19-9測定の臨床的意義. *癌の臨* 31: 1287-1292, 1985
- 5) 植木重文, 岡本英三, 桑田圭司ほか: 大腸癌患者におけるCEAの臨床病理学的研究. *日消外会誌* 14: 1221-1229, 1981
- 6) 谷内 昭, 今井浩三: 腫瘍マーカー. pp186-191, 医学書院, 東京(1985)
- 7) 芳賀駿介, 梶原哲郎, 芳賀陽子ほか: 乳癌における血清および組織CEAの意義. *日臨外会誌* 48: 1029-1034, 1987
- 8) Arnaud JP, Koehl C, Adloff M: Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis of prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 23: 141-144, 1980
- 9) Hevvera MA, Chu TM, Holyoke ED: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 183: 5-9, 1976
- 10) 谷内 昭, 山本公雄, 今井浩三: CEAの臨床. *医学のあゆみ* 137: 361-363, 1986
- 11) 高島茂樹, 小坂健夫, 上村卓良ほか: 大腸癌における血中CEAの臨床的意義. *日本大腸肛門病会誌* 35: 136-146, 1982
- 12) 森 武貞: 消化器癌腫瘍マーカーに関するわれわれの最近の知見. *癌の臨床* 29: 663-671, 1980
- 13) 大橋 昭, 西山 潔, 大見良裕ほか: 直腸癌の診断および再発に対するCEAの意義. *日消外会誌* 13: 58-62, 1980
- 14) 加藤王千, 森本剛史, 加藤知之ほか: 大腸癌患者経過観察におけるCEAの意義—特に再発発見および治療効果の判定について—. *日癌治療会誌* 15: 61-66, 1980
- 15) 遠藤 健, 豊島 宏: 大腸癌再発例における血中 carcinoembryonic antigen の推移および他の血液検査値との関連. *日消外会誌* 19: 773-778, 1986
- 16) Wanebo HJ, Stearns M, Schwartz MK et al: Use of CEQ as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 188: 481-492, 1978