

《原 著》

転移性肝癌における CEA と肝シンチグラフィー

油野 民雄* 利波 紀久* 多田 明* 雉田 昭男*
久田 欣一*

I. はじめに

肝腫瘍における核医学的検査法としてルーチンに RI コロイドによる肝シンチグラフィーが施行される。しかし、RI コロイド肝シンチングラフィーには二つの主要な限界が存在する。第一は肝腫瘍部の性状を評価する質的診断能力の欠如であり、第二には既存の装置の有する微小病変検出能力の欠如である。

第一の質的診断能力の欠如に対して、肝 RI アンギオグラフィー¹⁾や肝血液プールシンチグラフィー²⁾の肝腫瘍血流状態評価法、⁶⁷Ga-citrate³⁾ や⁷⁵Se-selenomethionine⁴⁾による肝腫瘍シンチグラフィー、 α_1 -胎児蛋白 (AFP)⁵⁾や癌胎児性抗原 (CEA) ラジオイムノアッセイ⁶⁾、経時的肝腫瘍部血流状態変化を観察⁷⁾することにより、原発性肝癌、転移性肝癌、その他の悪性病変と良性病変の鑑別がある程度可能となった。

第二の微小病変検出能力の欠如に関しては、 AFP や CEA ラジオイムノアッセイによる微小原発性肝癌、転移性肝癌のスクリーニングの可能性が期待される。原発性肝癌に対しては肝シンチ検出不能な微小病変が AFP により検出されること

が著者の一人利波他⁸⁾により報告されたが、今回は比較的肝転移の機会の多い消化器癌を対象とし、^{99m}Tc-コロイド肝シンチグラム所見と CEA 値とを対比しながら、血中 CEA 測定による肝シンチ検出不能な転移性肝癌スクリーニングの可能性につき検討し、核医学的方法による転移性肝癌検出能の向上を試みた。

II. 対象と方法

手術、剖検、腹腔鏡、生検等により肝転移の有無が判明した胃癌 71 例、膵癌 8 例、胆囊癌を含む胆道系癌 11 例、大腸癌 55 例の計 145 例を対象とし、血中 CEA はサンドイッチ法（ダイナボット社製）にて測定した。肝シンチグラフィーは CEA 採血とほぼ同時期に施行し、^{99m}Tc-スズコロイド 4mCi 静注 30 分後にシンチスキャナーにて前面像ならびに右側面像、後面像をルーチンに撮像し、必要に応じて左側面像を追加した。また、一部症例には、シンチカメラにて前、後、右側、左側面の 4 方向像を撮像した。

III. 結 果

1) 消化器癌における肝転移の有無と CEA との関連。

サンドイッチ法にて測定した血中 CEA 値より肝転移の有無を評価する最低陽性基準として、false negative と false positive の和が最小となる 5ng/ml を設置⁹⁾したが、Table 1 に大腸癌、胃癌、膵癌、胆道系癌での肝転移の有無と CEA との関

* 金沢大学医学部核医学教室

受付：51年7月9日

最終稿受付：51年9月8日

別刷請求先：金沢市宝町 13-1 (〒920)

金沢大学医学部核医学教室

油野 民雄

Table 1 Relationship between plasma CEA and existence of liver metastasis in digestive tract cancers.

	CEA ≥ 5 ng/ml	liver meta		
colon cancer	23/55 cases (42%)	→ (+) → (-)	15/18 cases (83%) 8/37 cases (22%)	
stomach cancer	29/71 cases (41%)	→ (+) → (-)	21/28 cases (75%) 8/43 cases (19%)	
pancreas cancer	4/8 cases (50%)	→ (+) → (-)	4/5 cases (80%) 0/3 cases (0%)	
biliary tract cancer	6/11 cases (55%)	→ (+) → (-)	6/7 cases (86%) 0/4 cases (0%)	
total	62/145 cases (43%)	→ (+) → (-)	46/58 cases (86%) 16/87 cases (18%)	

連を示した。肝転移陽性例で CEA が 5ng/ml 以上の値を呈したのは、58 例中 46 例の 86% であり、肝転移陰性例では 87 例中 16 例の 18% であった。また、原発巣別における CEA 陽性率では、肝転移陽性例で大腸癌 83%，胃癌 75%，膵癌 80%，胆道系癌 86% の値を示し、胃癌の肝転移例でやや陽性率の低下する傾向を認めた。

2) 肝シンチグラムと血中 CEA による転移性肝癌の検出。

Table 2 に転移性肝癌 58 例における血中 CEA と肝シンチグラム所見との関連を示したが、血中 CEA が 5ng/ml 以上の値を示すか、また、肝シンチングラム上明瞭な欠損を認めるか、いずれか一方の所見より肝転移の検出が可能であったのは 54 例の 93% であり、いずれの方法にても検出不能であったのは 4 例の 7% にすぎなかった。54 例中 9 例で肝シンチグラム上欠損を認めなかったが、血中 CEA 値が 5ng/ml 以上の値を示し、血中 CEA 値より肝転移の検出が可能であった。

肝シンチグラム上欠損陰性で CEA が 5ng/ml 以上の場合、真に肝に転移巣が存在するか否かその鑑別が問題となる。Table 3 に CEA が 5ng/ml 以上を呈した肝欠損陰性例における、肝転移陽性と肝転移陰性例での肝シンチグラム所見を呈したが、肝腫大像を呈した 6 例中 5 例は肝転移陽性例であり、肝転移陰性例における肝腫大像は 12 例中 1 例にすぎなかった。血中 CEA が 5ng/ml 以上を呈し、肝シンチグラム欠損陰性でも肝腫大像を

Table 2 Relationship between plasma CEA and liver scan findings in 58 cases with liver metastasis from digestive tract cancer.

	CEA (≤ 5 ng/ml)	CEA (≥ 5 ng/ml)	total
no liver scan defects	4 (7%)	9 (16%)	13 (22%)
clear-cut liver scan defects	8 (14%)	37 (64%)	45 (78%)
total	12 (21%)	46 (79%)	58

Table 3 Liver scan findings in high CEA titer (≥ 5 ng/ml) cases (metastatic cases with no clear-cut scan defects and no metastatic cases)

metastatic cases (no clear-cut scan defects)	9 cases
normal size	4 (44%)
hepatomegaly	5 (56%)
no metastatic cases	16 cases
normal size	15 (94%)
hepatomegaly	1 (6%)

呈せば転移性肝癌の可能性が極めて高いと言える。

3) 転移性肝癌の肝シンチグラムパターンと CEA :

Table 4 に転移性肝癌の各肝シンチグラムパターンにおける血中 CEA 値を示したが、欠損陽性例は欠損陰性例に比し、多発性欠損例は単一性欠損例に比し CEA の陽性率、平均値の点で高値を示す結果を得た。

Table 4 Plasma CEA titer in 58 cases with liver metastasis from digestive tract cancer classified according to the liver scan pattern.

		CEA (≥ 5 ng/ml)	mean CEA value (ng/ml)
clear-cut	multiple	24/27 (89%)	14.6 \pm 8.7
defects	single	13/18 (72%)	11.2 \pm 5.7
no-clear-cut	hepatomegaly	5/ 6 (84%)	6.0 \pm 2.6
defects	normal size	4/ 7 (57%)	7.2 \pm 3.4

IV. 考 按

核医学的肝腫瘍診断法は、肝腫瘍の有無を評価する存在診断法と、肝腫瘍が存在する場合腫瘍部の性状を評価する質的診断法とに大別される。後者の肝腫瘍質的診断法としては、肝腫瘍部の血流状態より評価する肝 RI アンギオグラフィー¹⁾や肝血液プールシンチングラフィー²⁾、⁶⁷Ga-citrate³⁾や⁷⁵Se-selenomethionine⁴⁾の集積の有無より評価する肝腫瘍シンチグラフィー、AFP ラジオイムノアッセイ⁵⁾が施行されてきた。しかし、かかる検査法は多くが比較的原発性肝癌に対する診断的特異性の高い検査法であり、転移性肝癌に対する質的診断法として CEA ラジオイムノアッセイが推奨される⁶⁾に致った。1965年、Gold, Freedman¹⁰⁾により発見された CEA は当初は消化器癌に特異的と考えられたが、他の悪性腫瘍¹¹⁾、良性疾患¹²⁾、喫煙者¹³⁾にまで CEA 高値を示すことが報告され、癌のスクリーニングの面でも early stage の癌は advanced stage に比し陽性率が低く^{14),15)}、次第に臨床的意義が薄らいできた。しかし、石川他⁶⁾は肝腫瘍における血中 CEA 測定の意義を強調し、特に転移性肝癌は原発性肝癌に比し血中 CEA が著しく高値を呈すことより、肝腫瘍における CEA 測定は AFP 測定と共に原発性肝癌と転移性肝癌の鑑別に有効であると報告している。著者ら⁹⁾も同様の検討を試み、肝腫瘍における CEA 高値は血中 AFP の結果に拘らず転移性肝癌の可能性が大であることを指摘した。

一方、肝腫瘍存在診断法としては、血中 AFP

測定は肝シンチ欠損陰性の原発性肝癌のスクリーニングに有効であることが指摘されている。既存の肝シンチグラフィーでは、通常 2~3cm 以下の病変の検出は不可能¹⁶⁾であり、原発性肝癌における AFP 同様、転移性肝癌に関しても肝シンチ検出陰性の肝転移巣をスクリーニングしうる検査法の存在が必要とされる。McCarteney 他¹⁷⁾は、肝転移の有無の評価に血中 CEA 値による判定を試みているが、今回の結果でも転移性肝癌 58 例中、血中 CEA が 5ng/ml 以上（血中 CEA 値より肝転移の有無を評価するため false positive と false negative の和が最小となる 5ng/ml を最低陽性基準として設置）の高値を示すか、または、肝シンチにて欠損を認めるか、いずれか一方の所見より肝転移が検出可能であったのは 54 例の 93% であった。そのうち 9 例は肝シンチで欠損陰性であり血中 CEA 値により肝転移のスクリーニング可能であった。

しかし、肝シンチ欠損陰性の際、血中 CEA が高値を示せばただちに肝転移に結びつくわけではない。特に、肝転移陰性例でも 87 例中 16 例の 18% で CEA 高値を呈した。肝シンチ欠損陰性で血中 CEA が高値の場合、真に肝内に転移性病変が存在するか否かが問題となるが、肝シンチグラム上肝腫大所見を呈した 6 例中 5 例は肝転移陽性例であった。肝シンチ欠損陰性で血中 CEA が高値を示す場合、肝の大きさが正常ならば肝転移の有無に関する評価は困難であるが、逆に、肝腫大所見を認めるなら肝内転移巣が存在する可能性は極めて高いと言えよう。

また、転移性肝癌の肝シンチ所見と CEA 値間には、欠損陰性例より欠損陽性例で、単一性欠損例より多発性欠損例で陽性率、平均値共高値を示す傾向が得られたが、CEA は stage の進行に伴い高値を呈す傾向があることより、ある程度推察可能であろう。

V. おわりに

RI コロイド肝シンチグラフィーと血中 CEA により消化器癌の肝転移の有無の評価を試み、肝シ

ンチグラム単独の場合に比し、著るしい肝転移検出能の向上をみた。血中 CEA 測定は転移性肝癌のスクリーニングに有効な検査法であるが、肝シンチ欠損陰性で血中 CEA が高値の場合、眞に肝に転移巣が存在するか否かが問題となるが、肝腫大所見を示せば極めて肝転移の可能性が高い結果が得られた。逆に肝の大きさが正常範囲内の場合、false positive の可能性も高く、判定には注意を要する。

以上、今回の結果より、原発性肝癌における血中 AFP 同様、転移性肝癌に対する質的診断のみならず肝シンチ検出以前の癌の肝転移の早期診断法として有効な検査法と思われる。

本論文の要旨は、日本核医学会第17回東海地方会第24回北陸地方会合同地方会にて発表した。

文 献

- 1) 利波紀久, 久田欣一, 三嶋 勉他: RI-Angiography の肝腫瘍質的診断への応用。臨床放射線, **15**: 118-125, 1970
- 2) Lubin, E. and Lewitus, Z.: Blood Pool Scanning in Investigating Hepatic Mass Lesions. Seminars in Nuclear Medicine, **2**: 128-132, 1972
- 3) Suzuki T, Honjo I, Hamamoto K, et al: Positive Scintiphotography of Cancer of the Liver with ⁶⁷Ga-citrate. Am J Roentgenol **113**: 92-103, 1971
- 4) Kaplan E and Doming M: ⁷⁵Se-selenomethionine in Hepatic Focal Lesions. Seminars in Nuclear Medicine, **2**: 139-149, 1972
- 5) 久田欣一, 利波紀久, 油野民雄他: α -フェトプロテインのラジオイムノアッセイ。日本医事新報, No. 2527: 27-31, 1972
- 6) 石川演美, 吉井正雄, 坂本力他: 肝腫瘍診断における CEA と AFP の測定および ⁶⁷Ga-citrate シンチグラフィーの意義。核医学, **12**: 605, 1975
- 7) 油野民雄, 利波紀久, 久田欣一: 肝RIアンギオグラフィー, 肝血液プールシンチグラフィー(early および delayed)による肝腫瘍血流状態評価。Radioisotopes, **25** (7): 402-406, 1976
- 8) Tonami, N., Aburano, T. and Hisada, K.: Comparison of Alpha₁ Fetoprotein Radioimmunoassay Method and Liver Scanning for Detecting Primary Hepatic Cell Carcinoma. Cancer, **36**: 466-470, 1975
- 9) 油野民雄, 利波紀久, 久田欣一: 肝腫瘍における CEA ラジオイムノアッセイ。Radioisotopes, **25**(5): 277-281, 1976
- 10) Gold P and Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med **121**: 439-459, 1965
- 11) Gerfo PL, Kruphey J and Hansen HJ: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. New Eng J Med **285**: 138-141, 1971
- 12) Moore TL, Kupchik HZ, Marcon N, et al: Carcinoembryonic Antigen Assay in Cancer of the Colon and Pancreas and Other Digestive Tract Disorders. Am J Dig Dis **16**: 1-7, 1971
- 13) Stevens DP and Mackay IR: Increased Carcinoembryonic Antigen in Heavy Cigarette Smokers. Lancet **2**: 1238-1239, 1973
- 14) Concannon, JP, Dalbow MH and Frich JC Jr.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) Plasma Levels in Untreated Cancer Patients and Patients with Metastatic Disease. Radiology **108**: 191-193, 1973
- 15) Martin EW Jr, Kibbey WE, Divecchia L, et al.: Carcinoembryonic Antigen Clinical and Histological Aspects. Cancer, **37**: 62-81, 1976
- 16) McCready VR: Scintigraphic Studies of Space-occupying Liver Disease. Seminars in Nuclear Medicine **2** (2): 108-127, 1972
- 17) McCartney WM, Hoffer PB and Lawrence E: Use of the CEA titer as an adjunct to the liver scan in the diagnosis of hepatic metastases. J. Nucl Med **15**: 514, 1974

Summary

Carcinoembryonic Antigen Radioimmunoassay and Liver Scintigraphy in Metastatic Liver Cancer

Tamio ABURANO, Norihisa TONAMI, Akira TADA, Akio KUBOTA and Kinichi HISADA

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University, School of Medicine

Carcinoembryonic antigen (CEA) radioimmunoassay with sandwich method was performed in addition to liver scintigraphy to elevate the diagnostic accuracy for the detection of the metastatic liver cancer from the digestive tract.

In metastatic liver cancer, forty-five out of 58 cases (79%) showed a strongly positive CEA titer over 5 ng/ml taken as the lower limit predicting the metastatic lesion in the liver. On the other hand, thirteen out of 58 cases (22%) showed no clear-cut focal defects on 99m Tc-colloid liver scintigram, and in these negative defect cases nine showed a strongly positive CEA titer. Over-all diagnostic accuracy for the detection of the metastatic liver cancer which showed either well-defined focal defects on liver scintigram or a strongly positive CEA titer was 93%. In only four cases (7%), a metastatic lesion in the liver could not be detected with these

two methods.

In the strongly positive CEA cases which showed no clear-cut defects, the absence of metastatic lesion could not be entirely neglected. However, in five out of 6 cases which had hepatomegaly the presence of liver metastases was confirmed, although in the cases with a normal liver size the evaluation of the existence of the liver metastases was difficult.

From the present study, it was demonstrated that the diagnostic accuracy for the detection of the metastatic liver cancer from digestive tract could be elevated by the use of both CEA radioimmunoassay and liver scintigraphy, and in the cases with the strongly positive CEA titer, but with no clear-cut focal defects on liver scintigram the finding of hepatomegaly could highly suggest the presence of the metastatic lesion in the liver.