主論文の要旨

Significance of the serum carcinoembryonic antigen level during the follow-up of patients with completely resected non-small-cell lung cancer

（非小細胞肺癌完全切除例における術後経過観察中の
血清 CEA 値の意義）

名古屋大学大学院医学系研究科　機能構築医学専攻
病態外科学講座　呼吸器外科学分野
（指導：横井 香平　教授）
尾関 直樹

【緒言】

非小細胞肺癌 (NSCLC)は世界的に癌関連死の主たる要因の一つである。NSCLC に対しては完全切除が行われたとしても、一旦再発が発生すると患者の予後は不良となる。血清 carcinoembryonic antigen (CEA)は一定の NSCLC 患者で高値を示すことが知られているが、術後経過観察中の患者において血清 CEA 値が再発発見の指標となるか否か、およびその予後的意義についてはほとんど知られていない。一方、結腸癌に関しては、American Society of Clinical Oncology (ASCO)や National Comprehensive Cancer Network (NCCN）のガイドラインでは、術後の経過観察に血清 CEA 値を測定するように勧められている。この研究の目的は、NSCLC 完全切除例の術後経過観察において、血清 CEA 値が肺癌再発発見の指標となるか、また予後因子であるかを検討することである。

【対象及び方法】

2001 年 4 月から 2006 年 3 月に完全切除術が施行された NSCLC 患者 518 例を対象とした。全ての患者の診療記録を後ろ向きに検討した。年齢中央値は 63 歳、病理病期は I 期 331 例、II 期 88 例、III 期 99 例、EGFR 遺伝子変異陽性腺癌 140 例、EGFR 遺伝子変異陰性腺癌 268 例、その他 NSCLC110 例であった。血清 CEA 値は 5.0 ng/ml をカットオフ値として正常値と高値に分け、さらに患者を手術前と手術後 1-3 カ月の血清 CEA 値によって 3 グループに分けた：術前後とも正常値－N グループ（380 例）、術前高値だが術後正常値－HN グループ（105 例）、術前値に関わらず術後高値－H グループ（33 例）。再発および死亡まで、または 5 年間以上の経過観察を行った。術後 2 年間は 3 カ月毎、それ以降は 6 カ月毎に外来にて身体診察、血清 CEA 値測定、胸部レントゲン写真撮像が行われた。また、少なくとも 12 カ月毎に胸腹部 CT が撮像された。血清 CEA 値の上昇を認めた場合は、診療医の判断によって追加の胸腹部 CT や PET、頭部 MRI などの検査が行われた。血清 CEA 値の変化と再発および予後との関連を統計学的に評価した。

【結果】

Table 1 にグループ毎の患者背景を示す。N グループは、女性、非喫煙者、病理病期 I 期が他グループに比べ多かった。再発は、N グループ 122 例（32%）、HN グループ 49 例（47%）、H グループ 19 例（58%）に確認された。N グループ 78 例（64%）、HN グループ 31 例（63%）、H グループ 7 例（37%）の患者は、再発発見時に無症状であった。術後 3 カ月以降の 1 回以上の血清 CEA 高値が再発の指標となるかの感度・特異度は、N グループで 30%（37 例/122 例）・98%（252 例/258 例）、HN グループで 82%（40 例/49 例）・73%（41 例/56 例）であった。

5 年無再発生存率は N グループで 66%、HN グループで 49%、H グループで 36%であり、5 年全生存率は N グループで 77%、HN グループで 59%、H グループで 39%であった。多変量 Cox 回帰分析では、術前血清 CEA 値ではなく、術後 1-3 カ月の血清

CEA 値が全生存期間の予後因子であった（p = 0.001）（Table 2）。

【考察】

この研究の結果では、術前血清 CEA 値ではなく、術後 1-3 カ月の血清 CEA 値が生存期間の予後因子であった。これは術前血清 CEA 値が主に病期と関連しているのに対し、術後 1-3 カ月の血清 CEA 値は完全切除後にも関わらず CEA 産生腫瘍がひそかに残存していることを示しているためと考えられた。従って、術後の血清 CEA 値は補助治療を行うかの指標となりうるかもしれない。

術後 3 カ月以降の血清 CEA 値が再発の指標となるかについての検討では、N グループでは 30%の感度であった。N グループのうちで、血清 CEA 高値が再発の指標となる集団を特定するために、EGFR ステータス、性別、喫煙歴などを検討したが、残念ながら有意な因子は認められなかった。以上より、N グループに関しては経過観察中に血清 CEA 値を測定する意義は乏しいかもしれない。一方、HN グループでは、経過観察中の血清 CEA 高値は、再発を高い感度・特異度で検出した。これにより、27 例（55%）の患者において無症状で再発が発見された。再発の早期発見が予後を改善するかについては議論の余地があるが、術後の経過観察において血清 CEA 値の測定は簡便であり、患者との良好な信頼関係を築くことにも有用であると考えられる。

【結論】

この研究は、NSCLC を完全切除された患者の血清 CEA 値を測定する意義に関する情報を提供している。血清 CEA 値が術前高値だが術後 1-3 カ月に正常化した患者に対しては経過観察中の血清 CEA 値測定が再発発見に有用であり、さらに術後 1-3 カ月の血清 CEA 値は全生存期間の独立した予後因子であると考えられた。