The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	各種疾患におけるCEA測定の臨床的意義
Author(s)	今枝, 孟義; 仙田, 宏平; 加藤, 敏光 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(10), p. 910-921
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17185
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

各種疾患におけるCEA測定の臨床的意義

岐阜大学医学部放射線医学教室
今枝　孟義　　仙田　宏平　　加藤　敏光
浅田　修一　　松浦　省三　　山脇　義晴
国枝　武俊　　土井　偉誉

（昭和51年3月10日受付）
（昭和51年4月19日最終原稿受付）

Clinical Evaluation of Carcinoembryonic Antigen Assay in Various Diseases

Takeyoshi Imaeda, Kouhei Senda, Toshimitsu Kato, Shuichi Asada, Shyozo Matsuura, Yoshiharu Yamawaki, Taketoshi Kunieda and Hidetaka Doi
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Gifu University

Research Code No.: *749*
Key Words: *Carcinoembryonic antigen, Radioimmunoassay, Malignant tumor*

Carcinoembryonic antigen (CEA) in various diseases was examined by radioimmunoassay (one-step sandwich method). By fixing the upper limit of normal CEA value to 2.5 ng/ml, CEA values with high positivity were found mainly in carcinomas of the digestive organs such as gall bladder, colon and rectum, and stomach, and in metastatic liver carcinoma, pancreatic carcinoma, lung carcinoma, etc. From the viewpoint of histological type, positive values were clearly observed in adenocarcinoma except in epidermoid carcinoma of the lung. The most elevated CEA value of 25.5 ng/ml was seen in a 69-year-old female with adenocarcinoma of the rectum with liver metastasis.

The relation of CEA value with well-differentiated and poorly differentiated types of adenocarcinoma of the stomach and large intestine was examined but no significant correlation was found between the degree of differentiation and CEA value. However, when patients of carcinoma of the stomach, large intestine, and pancreas, with and without liver metastasis, were compared, the elevated CEA value and positive result were clearly found in those with liver metastasis. Therefore, it is conceivable that CEA value is highly related with extent of carcinoma infiltration. Comparison of patients of carcinomas of the stomach and large intestine with liver metastasis, showing multiple or single defect on the liver scintigram, indicated that elevated CEA value and positive result were significant in those with multiple defect. This fact suggests that the CEA value is also highly related with the size or volume of carcinoma mass.

Through the assay of CEA and α-fetoprotein (radioimmunoassay method) in the same serum of liver carcinoma, differential diagnosis of either hepatoma or metastatic liver carcinoma from digestive organs was possible in some kind of liver carcinoma. In patients showing CEA value below 8 ng/ml and α-fetoprotein value above 20 ng/ml, 98% of the cases was hepatoma and only 2% was metastatic liver

carcinoma. On the other hand, all the cases showing CEA value above 10 ng/ml and α-fetoprotein value above 10^3 ng/ml were metastatic liver carcinoma from the stomach.

Successful surgery results in a rapid negative CEA value. The halflife of CEA is considered to be within 7 days, similar to the half-life of 3.1—5.1 days for α-fetoprotein. The CEA positivity is low in early carcinoma and the CEA assay seems not adequate for the detection of early carcinoma. The most elevated CEA value of 4.6 ng/ml out of 138 cases of benign diseases was seen in a 59-year-old male patient with chronic hepatitis (active). The CEA value for all cases of benign diseases was below 5 ng/ml. The limit of CEA value to differentiate malignant and benign cases is assumed to be 5 ng/ml.

はじめに

癌胎児性蛋白 carcino-fetal proteins のうち，ヒトの原発性肝臓癌患者血清中において発見された α-フェトプロティン (AFP) は[28]，肝細胞癌の診断に特異性が高く，ために現在広く臨床的に応用されるにいたっている．

一方1965年 Gold ら[6)7)]によつてヒトの大腸癌組織から抽出された抗原物質が胎生6カ月までの胎児腸管にも存在することから命名された carcinoembryonic antigen (CEA) は，その後多くの追試の結果，大腸癌のみならず他の消化器癌や外胚葉由来の乳癌，気管支癌，泌尿器・生殖器系癌，神経芽細胞腫などにも陽性となることが認められ，さらに肝硬変症，膵炎，胃潰瘍，潰瘍性大腸炎，大腸ポリープ，肺気腫などの良性疾患にも陽性になることが報告され，また CEA と血液型A型物質との免疫学的交叉反応[8)10)12)20)]や，CEA 類似物質または関連物質の存在[1)17)22)]が問題視されるようにいたつて，CEA は癌に特異的抗原であるよりもむしろ癌に随伴して現われる抗原 (tumor associated antigen) と考えられるようになり，これに伴つて CEA 測定の臨床的意義も更に種々の局面から検討されなければならなくなつた．

今回，著者らは，①悪性および良性疾患における CEA 陽性率，②肝転移の有無と CEA 値の関係，③同一患者血清における CEA 値と AFP 値の関係，④follow-up 例と CEA 値の変動などを CEA の radioimmunoassay (RIA) キットを用いて検討したところ興味ある臨床的結果を得たので報告する．

方法と対象症例

Onestep sandwich method (固相法) による CEA リアキットの操作法は下記の如くである．1) 血清あるいは血漿 0.5ml に 0.2M acetate buffer (pH 5.0) 0.5ml を加え，ウォーターバスにて 85℃10分間熱処理した後，(ボルテックスミキサーで撹拌し) 3,000rpm で5分間遠心する．

試験管を傾斜させて上清を別の試験管に移し，測定用検体とする．

2) 各濃度の標準液を100μl ずつ低濃度から赤血球凝集反応板の各穴に入れる (但し，標準液のうち0ng/ml のみは4穴を，他は各々2穴づつを用いる)．

3) 次に recovery 用血清および上述の検体を 100μl ずつ各穴に入れる (duplicate で行なう)．

4) ^{125}I-anti CEA Ab 100μl をすべての穴に加える．

5) 更に anti CEA Ab coated disc を1枚ずつピンセットでとり，ろ紙で軽く水分を除き，各穴に加える．

6) 凝集板にシールをはり，室温にて20時間振盪器にかけ high level で1方向のみの往復運動をさせ incubate する．

7) incubation 後，脱イオン水1ml を各穴に加え，アスピレーターチップを用いて洗液を除去する．

8) 7)の操作を更に2回くり返す．次に disc をアスピレーターチップの先に吸いつけ counting tube 内に移す．

9) ウェル型シンチレーションカウンターにてカウントする．

Table 1. Serum CEA levels in malignant diseases. Total cases don't include 74 cases of metastatic liver carcinoma

Pathohistological diagnosis	Number of cases	Distribution of CEA concentration in serum (%) (number of cases)			
		≦2.5	2.6～5.0	5.1～10.0	10.1≦ (ng/ml)
I. Malignant diseases					
1) Central nervous system					
Glioblastoma	3	100 (3)			
Malignant meningioma	1	100 (1)			
2) Respiratory system					
Squamous cell carcinoma of the larynx	7	100 (7)			
Epidermoid carcinoma (squamous cell carcinoma) of the lung	14	50 (7)	14 (2)	29 (4)	7 (1)
Small cell anaplastic carcinoma of the lung	5	60 (3)	20 (1)		20 (1)
Adenocarcinoma of the lung	4	100 (4)			
Malignant mesothelioma	1	100 (1)			
3) Digestive system					
Squamous cell carcinoma					
Maxillary sinus	7	100 (7)			
Tongue	6	100 (6)			
Epipharynx	6	100 (6)			
Esophagus	6	100 (6)			
Adenocarcinoma (papillare, tubulare, acinosum) of the stomach					
with liver metastasis	36	28 (10)	10 (7)	19 (7)	33 (12)
without liver metastasis	15	67 (10)	27 (4)		7 (1)
Leiomyosarcoma of the stomach	1	100 (1)			
Adenocarcinoma (papillo-tubulare, tubulare, muconodulare) of the colon					
with liver metastasis	4			50 (2)	50 (2)
without liver metastasis	10	60 (6)	30 (3)		10 (1)
Adenocarcinoma (papillo-tubulare, tubulare, muconodulare) of the rectum					
with liver metastasis	13	8 (1)		31 (4)	62 (8)
without liver metastasis	3	100 (3)			
Hepatoma	80	70 (56)	19 (15)	8 (6)	4 (3)
Cholangioma	6	100 (6)			
Hepatoblastoma	1	100 (1)			
Metastatic liver carcinoma					
adenocarcinoma of gastrointestinal tract and others	67	25 (17)	10 (7)	24 (16)	40 (27)
other tissues	7	71 (5)		14 (1)	14 (1)
Adenocarcinoma					
Gall bladder	7		29 (2)	29 (2)	43 (3)
Extrahepatic bile duct	10	80 (8)	10 (1)	10 (1)	
Pancreas	20	70 (14)	5 (1)	10 (2)	15 (3)
4) Urinary system					
Renal cell carcinoma	4	100 (4)			

Transitional cell carcinoma of the urinary bladder	3	100 (3)			
Squamous cell carcinoma of the urinary bladder	1			100 (1)	
Mucinous adenocarcinoma of the urinary bladder	1	100 (1)			
Squamous cell carcinoma of the urethra	1	100 (1)			
5) Genital organs					
Adenocarcinoma of the ovary	2	50 (1)		50 (1)	
Squamous cell carcinoma of the vulva and cervix	37	81 (30)	16 (6)		3 (1)
Adenocarcinoma of the cervix and uterine body	5	40 (2)		40 (2)	20 (1)
Chorioepithelioma of the uterus	2	100 (2)			
Infiltrating duct carcinoma (common type) of the breast	5	100 (5)			
Seminoma	1	100 (1)			
Adenocarcinoma of the prostate	1	100 (1)			
Squamous cell carcinoma of the penis	3	100 (3)			
6) Endocrine system					
Teratoma of the pineal gland	1	100 (1)			
Adenocarcinoma (papillary, follicular) of the thyroid gland	3	100 (3)			
Pheochromocytoma of the adrenal gland	2	50 (1)	50 (1)		
7) Blood and Lymphoreticular system					
Myelogenous leukemia	8	100 (8)			
Lymphatic leukemia	1	100 (1)			
Hodgkin's disease	5	100 (5)			
Lymphosarcoma	1	100 (1)			
Reticulosarcoma	2	100 (2)			
8) Others					
Osteosarcoma	2	100 (2)			
Neuroblastoma	1	100 (1)			
Embryonal carcinoma	1	100 (1)			
Total	359	69 (247)	12 (43)	9 (32)	10 (37)

10) 各標準液，検体の cpm の平均値より0 ng/ml の cpm の平均値を差し引く．

11) 両対数グラフの縦軸に cpm を，横軸に CEA 濃度を取り標準曲線を作製する．

12) この標準曲線に操作10) で得られた cpm をあてはめて検体の CEA 濃度を求める．

対象症例は生検，手術，剖検などで病理組織診断のついた悪性疾患359例，良性疾患138例である．

臨床的結果

1. 悪性および良性疾患における CEA 陽性率

正常成人血清中の CEA レベルは多くの報告が 2.5ng/ml 以下としており[2)3)5)10)13)20)27)29)]，我々も10人の健常者につき検討したところ，すべてが 2.5ng/ml 以下であつたので 2.6ng/ml 以上を異常とした．悪性疾患別に CEA 濃度を求め，その陽性率を Table 1 にまとめた．なお，転移性肝癌の症例数は重複をさけるために合計に含まれていない．CEA 値が2.6ng/ml 以上の異常値を示した疾患のうち陽性率の高い疾患は，胆嚢癌 100%，転移性肝癌70%，大腸癌67%（結腸癌57%，直腸癌75%），胃癌61%，肺癌39%，膵癌30%，肝細胞癌30%などであり，主に消化器系に高い傾向を認めた．また組織型別にみると結腸腺癌肝転移例 100%，胆嚢腺癌 100%，直腸腺癌肝転移例92

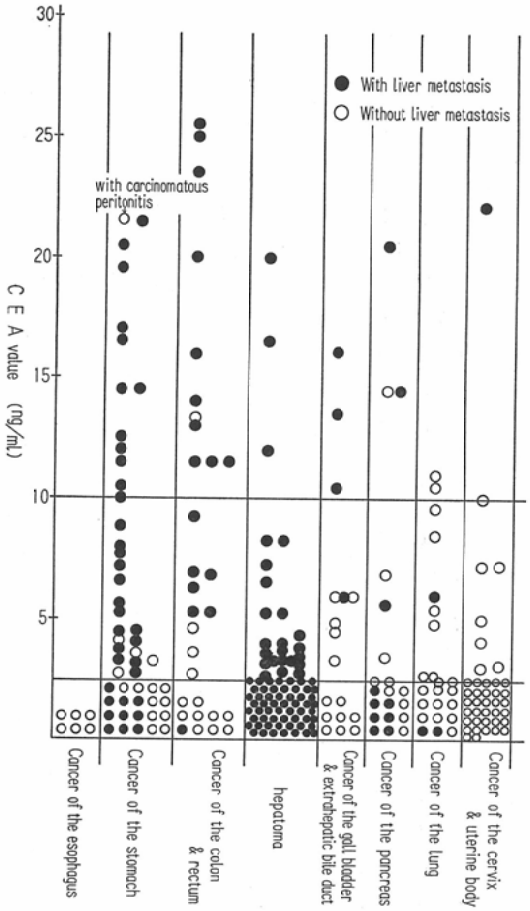

Fig. 1. Serum CEA levels in malignant diseases

%，腺癌からの転移性肝癌75%，胃腺癌肝転移例72%，子宮頸部・体部腺癌60%，肺類表皮癌50%などであり，腺癌に明らかに高い陽性率を認めた．

最も高い CEA 値を呈した症例は Fig. 1 に示す如く69歳，女性，直腸腺癌肝転移例で，その値は25.5ng/ml であつた．

また胃および大腸の腺癌において分化型，未分化型とにわけて CEA 値との関係を調べたが，分化型，未分化型と CEA 値とに有意の関係を認めえなかつた．

一方，良性疾患における CEA の陽性率は Table 2 に示す如く大腸ポリポージス 100%，胆石症33%，甲状腺腺腫20%，卵巣嚢腫20%，慢性肝炎 8%であつた．最も高い CEA 値を呈した症例は59歳，男性，慢性肝炎（活動型）例で，その値は4.6ng/ml であつた．今後症例を加え更に検討しなければならないが多くの報告同様[23]，我々のデータも良性疾患の CEA 値はすべて 5 ng/ml 以下であつた．

2．肝転移の有無と CEA 値

肝転移の有無は主に肝シンチグラムによつて判定し，手術，剖検所見などを参考にした．

症例数の比較的多い胃癌および大腸癌を対象として肝転移の有無と CEA 値を検討した．胃癌51例中肝転移を認めたものは36例であり，この内 CEA 値が 2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは26例（72%）で，更に 5.1ng/ml 以上のものは19例（53%）であつた．これに対し肝転移の認められなかつた15例では 2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは 5 例（33%）で，5.1ng/ml 以上のものはわずかに 1 例（7%）にすぎなくしかもこの 1 例は肝転移こそはつきりしなかつたが癌性腹膜炎を併発していた．

また大腸癌30例においても肝転移を認めた17例のうち CEA 値が 2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは16例（94%）で，しかもすべてが 5.1 ng/ml 以上を示したのに対し肝転移の認められなかつた13例では 2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは 4 例（31%）で，5.1ng/ml 以上のものはわずかに 1 例（8%）にすぎなかつた．

さらに，膵癌においても同様の傾向を認めた．このことより肝転移を認めた症例と認められなかつた症例とにおいて CEA 値にはつきりとした有意差を認め，またこれとは逆に早期胃癌 3 例においてすべてが CEA 値 2.5ng/ml 以下であつたことなどからみて，CEA 値は癌の進展度と深い関係のあることが考えられる．

また転移性肝癌において消化管系の癌や膵癌などの腺癌からの肝転移例は67例あり，このうち CEA 値が2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは50例（75%）で，しかも 5.1ng/ml 以上のものは43例（64%）も認められたのに対し，扁平上皮癌などその他の組織型からの肝転移例は 7 例あり，このうち 2.6ng/ml 以上の異常値を示したものはわずか 2 例（29%）にすぎなかつた．

Table 2. Serum CEA levels in benign diseases

Pathohistological diagnosis	Number of cases	Distribution of CEA concentration in serum (%) (number of positive cases)		
		≦ 2.5	2.6 ～ 5.0	5.1～10.0 (ng/ml)
Ⅱ. Benign diseases				
1) Gastrointestinal tract				
Gastric ulcer	5	100		
Chronic gastritis	5	100		
Gastric polyp	4	100		
Duodenal ulcer	5	100		
Duodenal polyp	1	100		
Submucosal tumor of the duodenum	1	100		
Colitis ulcerosa	3	100		
Polyposis of the colon	1		100 (1)	
2) Liver				
Acute hepatitis	10	100		
Chronic hepatitis	12	92	8 (1)	
Liver cirrhosis	12	100		
Cholangitis	3	100		
Cholelithiasis	9	67	33 (3)	
Abscess	1	100		
Cyst	5	100		
Hamartoma	1	100		
Adenoma	1	100		
3) Lung				
Pneumonia	5	100		
Abscess	2	100		
Sarcoidosis	5	100		
Tuberculosis	3	100		
Bronchial asthma	5	100		
4) Others				
Pancreatitis	5	100		
Insuloma	1	100		
Thyroiditis	5	100		
Adenomatous goiter	5	80	20 (1)	
Thymoma	1	100		
Myoma uteri	5	100		
Ovarial cyst	5	80	20 (1)	
Blasen mole	5	100		
Nephrose	5	100		
Tetanus	1	100		
Polimyositis	1	100		
Total	138	94.9	5.1 (7)	

Table 3. Relation between number of defect on liver scintigram and CEA value

Diagnosis	Number of defect on liver scintigram	Number of cases	Serum CEA concentration ratio (%) (number of cases)			
			≦2.5	2.6～5.0	5.1～10.0	10.1≦ (ng/ml)
Cancer of the stomach	single	5	60 (3)	40 (2)		
	multiple	31	23 (7)	16 (5)	23 (7)	39 (12)
Cancer of the colon and rectum	single	7	14 (1)		43 (3)	43 (3)
	multiple	10			30 (3)	70 (7)

次に，同じ腺癌からの肝転移例においても肝シンチグラム上多発性欠損像を呈した症例と単発性欠損像を呈した症例とにわけ，CEA 値との関係を調べ Table 3 にまとめた．

胃癌肝転移例36例中，多発性欠損像を呈したものは31例あり，この内 CEA 値が 2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは24例（77%）で，しかも 5.1ng/ml 以上のものは19例（61%）もあつたのに対し，単発性欠損像を呈した5例では2.6ng/ml 以上の異常値を示したものは2例（40%）にすぎなく，しかもすべて 5.0ng/ml 以下であつた．

また大腸癌肝転移例においても同様の傾向を認め CEA 値が10.1ng/ml 以上のものは多発性欠損像を呈した10例中7例（70%）に認められたのに対し，単発性欠損像を呈した7例では3例（43%）にすぎなかつた．

これらのことより，多発性欠損像を呈した症例と単発性欠損像を呈した症例とで CEA 値にはつきりとした有意差を認め，CEA 値は癌の進展度ばかりではなく，腫瘤の占有する大きさ（量）とも深い関係があると考えられる．

3．同一患者血清における CEA 値と AFP 値の関係

同じ癌胎児性蛋白である CEA と AFP を同一患者血清にて施行し両者の関係につき検討を加えた．AFP は α-フェト・リアキット（RIA 法）を用い，20ng/ml 以上を異常とした．

まず肝疾患を対象にしてみると，急性肝炎10例の CEA 値はすべて 2.5ng/ml 以下であつたが AFP 値は58～27×10ng/ml の間にあつた．

慢性肝炎12例中11例の CEA 値はすべて 2.5 ng/ml 以下で，その AFP 値は250～42×10^2ng/ml の間にあつた．残り1例の CEA 値は 4.6ng/ml で，その AFP 値は 230ng/ml であつた．

肝硬変症12例の CEA 値はすべて 2.5ng/ml 以下であつたが，AFP 値は 320～151×10ng/ml の間にあつた．

肝細胞癌80例と転移性肝癌74例における CEA 値と AFP 値の関係を Fig. 2 に示した．CEA 値が 8 ng/ml 以下で AFP 値が20ng/ml 以上の範囲内に入る症例数は61例あり，この内肝細胞癌が60例(98%)の大多数を占め，転移性肝癌はわずか1例（2%，この症例は adenocarcinoma tubulare of stomach で，肝シンチグラム上多発性欠損像を呈していた）にすぎなかつた．

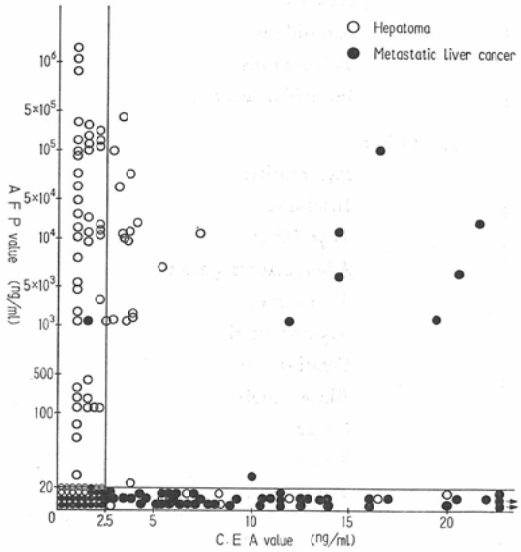

Fig. 2. Relation between CEA value and AFP value in the same sera

一方，CEA 値が10ng/ml 以上で AFP 値も10^3 ng/ml 以上の範囲内に入る症例は7例あり，これらすべてが胃癌からの転移性肝癌であつた．

この結果から肝細胞癌か，転移性肝癌かという疑問に対しては前者の範囲内に入る症例が肝細胞癌であり，後者の範囲内に入る症例が転移性肝癌であると診断しえる結果であつた．

その他の悪性および良性疾患では CEA 値が異常値を示しても AFP 値はすべて20ng/ml 以下であつたり，また少数例においてはその逆の関係を認めた．

4. follow-up 例と CEA 値の変動

術前，術後における CEA 値の測定は，42歳の子宮頸部腺癌の患者において行なつた．術前の CEA 値は10ng/ml であつたが，術後7日目の CEA 値は 2.5ng/ml 以下に減少した．その後4カ月経つて再発し CEA 値は 4.4ng/ml と再上昇を示した．更に，53歳の卵巣腺癌の患者において術前の CEA 値は 8.8ng/ml であつたが術後7日目で2.5 ng/ml 以下に減少しており，CEA の半減期が7日以内にあることを推測させた．

また59歳の慢性肝炎（活動型）の患者において CEA 値は 4.6ng/ml であつたが，その2年6カ月後に肝硬変症に肝細胞癌を合併して死亡した時の CEA 値は 2.5ng/ml 以下になつていた．

考　察

従来，CEA の RIA 法としてはすでに大きくわけて4種の方法が報告されている．

a）Thomson ら[29]（1969）の Farr 法

これはBとFの分離に際して硫酸アンモニウムを用い，抗原抗体複合物のみを沈澱させる方法である．

b）Hansen ら[10]（1971）の Zirconyl phosphate gel 法

ジルコニウムリン酸ゲルを用いて抗原抗体複合物のみを吸着させ分離する方法である．

上記のa），b）は共に過塩素酸による抽出と透析操作を必要とするために操作が繁雑で測定に長時間を要する欠点がある．

c）Egan ら[5]（1972）の二抗体法

複合物に対する第二抗体を抗原第1抗体複合物に結合させ沈澱させて分離する方法である．

d）McPherson ら[23]（1973）による固相法

抗体を塗つた polystyrene disposable tube を用いて抗原抗体複合物をつくり分離する方法である．

いずれの方法も原理は同じで，標識 CEA と検体血清中の CEA が互に拮抗しあつて抗体と結合するその割合を測定し，既知濃度の CEA 標準液から作製した標準曲線に検体の cpm をあてはめ CEA 値を読みとるものである．

これらに対し今回，北大，平井ら（1975）の研究グループが開発した CEA リアキットは固相法であるが，CEA 抗原が複数の抗原決定基を有することを利用した onestep sandwich 法のために操作が前述の如くより簡便容易であり，しかも測定感度は 0.1ng/ml から可能であり，検出限界は 1.0ng/ml である．

ただ onestep sandwich 法は disc に吸着させえる抗体数に規制をうけるために CEA 値が高くなるにつれてその cpm は頭打ちの形を呈する難点があるが，CEA の検出法が広く癌の screening test として臨床的にもちいられるための検査法としては十分に役立ち，しかも簡便さがかわれて今後更に発展する可能性があると思われる．

現在のところ CEA 抗原は広いスペクトルをもつために種々の癌性疾患に異常値を示し，各報告者[13][18][20][24][25][26][32][33]によると特に大腸癌（55～97％），胃癌（38～77％），膵臓癌（66～ 100％），肺癌（56～77％），乳癌（33～67％），食道癌（31～85％），肝癌（32～67％），腎癌・膀胱癌（25～57％）などに高く認められるという．また良性疾患においても潰瘍性大腸炎（0～71％），大腸ポリープ（7～67％），肝硬変症（0～80％），肺結核（17～79％），胃潰瘍（15～57％），アルコール性膵炎（28～53％）などに比較的高率に認められるといわれている．ただし良性腫瘍の陽性率は低く，また高値を示す症例が著しく少ないといわれている．（（）内は異常値を呈した割合を示す．）なお，炎症性疾患で高い CEA 値を示すものは，病巣が活動型であるといわれている[15][31]．

Costanza ら[2]によると，炎症性疾患をもつ非癌患者 553例中5 ng/ml 以上を呈したものは18例（3.3%）であつたと報告しており，また今回 CEA リアキットを使用した30施設の集計（平井秀松：日本臨床34巻6，7号(1976)）においても悪性疾患1,452例中5 ng/ml 以上を呈したものは305例（21%）であつたのに比べ良性疾患では554例中11例（2%）にすぎなく，これらの結果から悪性疾患と良性疾患の境界は5 ng/ml にある様に思われる．

次に CEA 値と癌の分化度についてみると分化度の高いものほど CEA 値は高く[4]，未分化なものほど却つて CEA 値は低い[1]という報告と，これとは逆に CEA 値と癌の分化度との間には何らの相関々係も認められない[18]という報告とがあり，著者らは胃癌・大腸癌において検討したところ分化型，未分化型と CEA 値とに有意の関係を認めえなかつた．

CEA 値は癌の分化度よりむしろ癌の拡がりおよび腫瘤の占有する大きさと密接な相関が認められた．

Kleinman ら[16]によると結腸癌が腸壁のみに限局している症例から周囲リンパ節転移を伴う症例，更に遠隔転移を伴う症例へと癌の浸潤度が拡がるにつれて CEA 値も順次高くなり，異常値を呈するパーセントも高率になつている[18][19][33]．著者らの胃癌51例においても肝シンチグラム上多発性の肝転移を認めた症例（31例）と肝転移を認めなかつた症例（15例）の CEA 値の高低とその異常率には明らかな有意差を認め，CEA 5.1ng/ml 以上を示した率は前者が61%であつたのに対し後者は7%にすぎなく，また大腸癌，膵癌においても同様の結果であつた．

更に Mach ら[21]によると癌腫瘤の占有する大きさが大きいほど血中 CEA 濃度は高いといい，著者らの胃癌肝転移例36例においても肝シンチグラム上多発性欠損像を呈した31例中 CEA 値が 5.1ng/ml 以上を示したものは19例（61%）であるのに対し，単発性欠損像を呈した5例ではすべて 5.0ng/ml 以下であり，また大腸癌においても同様に明らかな有意差を認める結果であつた．

これとは逆に早期癌における CEA の異常率は低く，著者らの早期胃癌3例においても共に正常値を示し，早期診断上の意義に乏しい結果であつた．これは CEA が全身の血液によつて稀釈されるために検出されるにはある程度の濃度を必要とするためと思われる．

次に CEA と AFP の関係についてみると，原発性肝細胞癌の CEA は低値で，AFP は高値を，一方転移性肝癌ではその逆で CEA は高値で AFP はおおむね正常値を示し，鳥塚[30]は CEA を測定することによつて原発性肝細胞癌と消化管からの転移性肝癌とを鑑別しうるという．

また著者らの肝細胞癌80例と転移性肝癌74例において CEA が8 ng/ml 以下で AFP 値が20ng/ml 以上の範囲内に入る61例中肝細胞癌が60例（98%）の大多数を占め，転移性肝癌はわずか1例（2%）にすぎなかつた．

一方，CEA 値が10ng/ml 以上で AFP 値も10^3 ng/ml 以上の範囲内に入る症例は7例ありすべて胃癌からの転移性肝癌であつた．

これらのことより CEA のみ，または AFP のみから肝細胞癌と転移性肝癌とを鑑別診断することは時として困難なことがあるが，両検査法を組合せることによつて，上記の範囲内に入るものは少なくとも鑑別しうる結果であつた．

また，癌に対して手術，化学療法および放射線療法を行なつた場合において CEA 値は敏感に反応し変動し，処置の成功，不成功と極めて高い関連を示すと言われ[13][32]，更に手術に際し術前の CEA 値が高いほど再発する危険性が高いともいわれている[11]．

次に CEA の半減期についてはまだはつきりとした日数を算出しえるほどの積み重ねがなされていないが AFP の 3.1～5.1日[14]と同様，3～5日前後にある様に思われる[25]．しかし，術後の創口などの炎症性変化による CEA 値への影響も考慮する必要があるので，更に今後検討しなければならない．

また生殖器・泌尿器癌において尿中にCEAない

し CEA 関連物質が顕著に上昇することや[9)27)]，全ての健康者でも常習的な大量喫煙者や妊娠[24)]の一部は低いレベルであるが CEA の異常を来すといわれているがこれらについては今回検討を行なわなかつた．

結　論

RIA 法による定量的 CEA 測定の臨床的意義は，

1．広く癌のスクリーニングテストとして用いられえる．

主に内胚葉性器官の炎症性疾患（病巣が活動型であることが多い）において CEA 値の異常を来すが，その値はほとんどが 5.0ng/ml 以下であり，CEA 値が 5.1ng/ml 以上の場合，癌の存在を疑いえ，特に消化器癌（膵，肝，胆嚢を含む），肺癌などが考えられる．

また癌における CEA の異常値は炎症性疾患に比べて持続的で，しかも進行性であることが多く，この点鑑別診断に役立つと思われる．

しかし CEA は，AFP が肝細胞癌に特異的でしかも高い濃度（多くの場合 400～10^3ng/ml 以上）で患者血中に出現するのに対し，癌の臓器特異性に乏しく，その値も高くなくほとんどが 100 ng/ml 以下である．

唯，組織型からみると肺癌を別にして，多くの場合腺癌に CEA の異常を来す傾向を認めた．

2．転移の有無を判断する際に有効な一助として役立つ

胃癌および大腸癌など（肝細胞癌例を除く）において10ng/ml 以上を呈した症例（34例）のうち，85％に肝転移などの広汎な転移・浸潤を認めた．CEA は癌の進展度や腫瘤の占有する大きさと深い関係があると考えられる．しかも転移が予測される患者の場合，定期的にしかも継続的に CEA 値を測定することによつて，転移の時期をつかむことが可能である．

しかし，CEA 値が10ng/ml 以下であつても転移や浸潤の可能性を否定するものではなく，あくまでも他の検査法や臨床所見などと総合判定する必要がある．

一方，早期癌における CEA 陽性率は低く早期診断上の意義に乏しいと思われる．

3．同一肝癌患者血清について CEA と AFP を測定することによつて肝細胞癌か消化管からの転移性肝癌かを鑑別しうる．

肝細胞癌と転移性肝癌を対象としてみると CEA 値が 8 ng/ml 以下で，AFP 値が20ng/ml 以上の範囲内に入る症例のうち肝細胞癌が98％を占め，一方 CEA が10ng/ml 以上で AFP 値が10^3ng/ml 以上の範囲内に入るものはすべて胃癌からの転移性肝癌であつた．

4．治療効果の判定および再発時期を判断する際に役立つ．

経日的に CEA を測定することによつて癌の手術，化学療法および放射線治療などに対する治療効果の判定が AFP と同様可能であり，更に CEA 値が再上昇することによつて再発時期を予測しうる．

しかし，術後の CEA 値の減少が必ずしも完治を意味するものではないので注意する必要がある．

今後，より高い臓器特異性のある抗 CEA 抗体が開発されることによつて胃癌や大腸癌など各々の臓器別に癌の免疫学的診断が可能となることが期待される．

稿を終るにあたりＣＥＡリアキットをいただいた北大平井秀松教授，ダイナボットＲＩ研究所の研究グループに感謝いたします．

引用文献

1) Burtin, P., Chavanel, G. and Hirsch-Marie, H.: Characterization of a second normal antigen that cross-reacts with CEA. J. Immunol., 111 (1973), 1926—1928.
2) Costanza, M.E., Das, S., Nathanson, L., Rule, A. and Schwartz, R.S.: Carcinoembryonic antigen: Report of a screening study. Cancer, 33 (1974), 583—590.
3) Delwiche, R., Zamcheck, N. and Marcon, N.: Carcinoembryonic antigen in pancreatitis. Cancer, 31 (1973), 328—330.
4) Denk, H., Tappeiner, G., Eckerstorfer, R. and Holzner, J.H.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relationship to

tumor-cell differentiation. Int. J. Cancer, 10 (1972), 262—272.

5) Egan, M.L., Lautenschleger, J.T., Coligan, J.E. and Todd, C.W.: Radioimmune assay of carcinoembryonic antigen. Immunochemistry, 9 (1972), 289—299.

6) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med., 121 (1965), 439—462.

7) Gold, P. and Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med., 122 (1965), 467—481.

8) Gold, J.M. and Gold, P.: The blood group A-like site on the carcinoembryonic antigen. Cancer Res., 33 (1973), 2821—2824.

9) Hall, R.R., Laurence, D.J.R., Darcy, D., Stevens, U., James, R., Roberts, S. and Neville, A.M.: Carcinoembryonic antigen in the urine of patients with urothelial carcinoma. Br. Med. J., 3 (1972), 609—611.

10) Hansen, H.J., Lance, K.P. and Krupey, J.: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gel. Clin. Res., 19 (1971), 143 (abstr.)

11) 平井秀松：癌胎児性抗原（CEA）研究の現況. Medical Postgraduates, 13 (1975), 1—14.

12) Holburn, A.M., Mach, J.P., MacDonald, D. and Newlands, M.: Studies of the association of the A,B and Lewis blood group antigens with carcinoembryonic antigen (CEA). Immunology, 26 (1974), 831—843.

13) Holyoke, D., Reynoso, G. and Chu, T.M.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. Ann. Surg., 176 (1972), 559—564.

14) 石井　勝，戸沢辰雄，池原英夫：α-fetoprotein. 最新医学，第29巻（1974），1662—1671.

15) Khoo, S.K., Hunt, P.S. and Mackay, I.R.: Studies of carcinoembryonic antigen activity of whole and extracted serum in ulcerative colitis. Gut, 14 (1973), 545—548.

16) Kleinman, M.S. and Turner, M.D.: The relationship of serum carcinoembryonic antigen to the stage of the disease in patients with carcinoma of the colon. Ann. Intern. Med., 76 (1972), 860.

17) von Kleist, S., Chavanel, G. and Burtin, P.: Identification of an antigen from normal human tissue that cross-reacts with the carcinoembryonic antigen. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 69 (1972), 2492—2494.

18) Laurence, D.J.R., Stevens, U., Bettelheim, R., Darcy, D., Leese, C., Turberville, C., Alexander, P., Johns, E.W. and Neville, A.M.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. Br. Med. J., 3 (1972), 605—609.

19) Lo Gerfo, P., Krupey, J. and Hansen, H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. New Engl. J. Med., 285 (1971), 138—141.

20) Lo Gerfo, P., Herter, F.P. and Bennett, S.J.: Absence of circulating antibodies to carcinoembryonic antigen in patients with gastrointestinal malignancies. Int. J. Cancer, 9 (1972), 344—348.

21) Mach, J.P., Pusztaszeri, G., Dysli, M., Kapp, F., Bierens de Haan, B., Loosli, R.M., Grob, P. and Isliker, H.: Dosage radio-immunologique de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) dans le plasma de malades atteints de carcinomes. Schweiz. Med. Wochschr., 103 (1973), 365—371.

22) Martin, F. and Martin, M.S.: Demonstration of antigens related to colonic cancer in the human digestive system. Int. J. Cancer, 6 (1970), 352—360.

23) McPherson, T.A., Band, P.R., Grace, M., Hyde, H.A. and Patwardhan, V.C.: Carcinoembryonic antigen (CEA): Comparison of the Farr and solid-phase methods for detection of CEA. Int. J. Cancer, 12 (1973), 42—54.

24) Moore, T.L., Kupchik, H.Z., Marcon, N. and Zamcheck, N.: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. Am. J. Digest. Dis., 16 (1971), 1—7.

25) 日本ロシュリサーチセンター：CEA 共同研究会資料（1974），CEAロシュ共同研究会中間報告（1975）.

26) Reynoso, G., Chu, T.M., Holyoke, D., Cohen, E., Nemoto, T., Wang, J.J., Chuang, J., Guinan, P. and Murphy, G.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with different Cancers. J. Am. Med. Assoc., 220 (1972), 361—365.

27) Reynoso, G., Chu, T.M., Guinan, P. and Murphy, G.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with tumors of the urogenital tract. Cancer, 30 (1972), 1—4.

28) Tatarinov, Y.S.: Embryospecific α-globulin in a serum of patient with liver cancer. Vopr. Med. Khim., 10 (1964), 90.
29) Thomson, D.M.P., Krupey, J., Freedman, S.O. and Gold, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 64 (1969), 161—167.
30) 鳥塚莞爾：RI 試料計測．第19回日本医学会総会会誌，1307—1309 (1975).
31) Turner, M.D., Kleinman, M.S. and Thayer, W.: Serum carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with chronic inflammatory bowel disease. Digestion, 9 (1973), 116—123.
32) Vincent, R.G. and Chu, T.M.: Carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 66 (1973), 320—328.
33) Zamchek, N., Moore, T.L., Dhar, P. and Kupchik, H.: Immunologic diagnosis and prognosis of human digestive tract cancer: carcinoembryonic antigens. New Engl. J. Med., 286 (1972), 83—86.