The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌胎児性抗原に関する研究 第二編 二抗体法による血清中癌胎児性抗原のRadioimmunoassayに関する基礎的検討ならびに臨床的評価
Author(s)	石川, 演美
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(2), p. 120-131
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19680
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌胎児性抗原に関する研究

第二編　二抗体法による血清中癌胎児性抗原の Radioimmunoassay に関する基礎的検討ならびに臨床的評価

京都大学医学部放射線医学教室（主任：鳥塚莞爾教授）
石　川　　演　　美*

（昭和53年7月17日受付）
（昭和53年9月19日最終原稿受付）

Fundemental study and clinical evaluation of radioimmunoassay of CEA using double antibody technique

Nobuyoshi Ishikawa
Department of Radiology, Kyoto University, School of Medicine
(Director: Prof. Dr. Kanji Torizuka)

Research Code No.: 720
Key Words: CEA, Double antibody assay

The double antibody radioimmunoassay system of carcinoembryonic antigen (CEA) was established using CEA purified by auther. Non-epuilibrium method using 100 μl of unextracted serum was adopted for the assay system. There was a good correlation (r=+0.99) of serum CEA values measured by CEA-Roche kit and auther's assay system.

By this assay system, serum CEA concentration in patients with various neoplastic and non-neoplastic diseases as well as normal individuals was determined.

97.6 per cent of 84 normal individuals showed CEA values lesst han 10.0 ng/ml, which was used as a upper limit of normal value.

More than 10.0 ng/ml of CEA was found in the serum of 45.0 per cent of 458 patients with various neoplastic diseases.

Patients with colonic, gastric, pancreatic, biliary, pulmonary and thyroidal cancer showed higher value of the serum CEA and higher incidence of abnormal CEA value than the values in other neoplastic diseases.

Even higher levels were frequently found in patients with distant metastasis.

More than 10.0 ng/ml of CEA was found in 14.4 per cent of 174 patints with non-neoplastic diseases, in whom patients with pulmonary tuberculosis and liver cirrhosis showed higher incidence

* 現愛媛大学医学部放射線医学教室
*Present address: Department of Radiology, Ehime University, School of Medicine, Ehime Prefecture.

of abnormal CEA value.

The CEA value decreased after extripation of the neoplasma, whereas the value increased in patients with recurrence after the surgery.

緒　言

Gold ら[1)2)]によつて見い出された carcinoembryonic antigen (CEA) は，1969年にそのラジオイムノアッセイ法が開発され[3)]，微量定量が可能となつて以来臨床面で癌の補助診断，経過観察，進展度の推定および治療の効果判定などの有用性について検討されて来ている[4)~7)]．

Thomson ら[3)]は飽和硫安を用いる Farr 法によつて結腸癌患者の血中 CEA 値を測定し，CEA の結腸癌特異性を報告したが，Hansen ら[3)]は Zirconyl 燐酸ゲル (Z-ゲル) 法を用いて結腸癌のみならず胃癌，膵臓癌，食道癌などの消化器系癌および肺癌，乳癌などでも上昇し，Reynoso ら[9)]は泌尿器系癌，Disaia ら[10)]は子宮癌に際しても患者血中 CEA 値は増加することを明らかにした．さらに Booth ら[11)]，Turner ら[12)]は胃潰瘍，肝硬変，大腸炎などの良性疾患でも比較的低値であるが増加することを報告した．

また Booth ら[11)]および Laurence ら[13)]は CEA 値が癌の進展と相関することを示し，Barrelet ら[14)]，Dhar ら[15)]は経時的な CEA 値測定は治療効果の判定および経過観察の指標として臨床的に有用であると報告した．

血中 CEA 値測定には現在 Z-ゲル法[8)]，二抗体法[13)]，sandwich 法[16)]が用いられている．

著者は先にディスク・ゲル電気泳動等を用いて CEA の精製を行い[17)]，得られた標品が Gold の CEA と免疫学的に同一活性をもつものであることを確めたが，これを用いて二抗体法による血清中 CEA 値測定の基礎的検討を行い，諸種疾患について血清 CEA 値を測定して臨床的有用性について検討した．

A. 方法と研究対象および成績

I．CEA の二抗体法ラジオイムノアッセイ系に関する基礎的検討

1．標識 CEA の作成とその安定性の検討

CEA は第一編に述べられた様に，結腸癌組織の過塩素酸抽出物から Sepharose 4B ゲル濾過，Sephadex G-200ゲル濾過および調製用ディスク電気泳動によつて精製され，免疫化学的に Gold から提供された CEA 標品と同一であることが認められた．

CEA の標識は Hunter ら[18)]の方法に準じて行つた．精製 CEA 20μl (1mg/ml)，^{125}I-Na (約2 mCi)，0.05M 燐酸緩衝食塩水 (pH 7.4) 60μl およびクロラミン T 200μl (1mg/ml) を混ぜて反応させ，90秒後にメタ重亜硫酸ナトリウム液 200μl (1.5mg/ml) にて反応を停止せしめ，直ちに Sephadex G-100ゲル・カラム (0.8×30cm) にて分画した．溶出液を3％牛血清アルブミンを含む燐酸食塩緩衝液1ml を入れた試験管に0.8ml ずつ分画採取した．ゲル濾過には pH 7.4，0.05 M 燐酸食塩緩衝液を用いた．この標識 CEA の比放射能は28～35μCi/μg であつた．

標識 CEA の経時的崩壊は Sephadex G-100ゲル濾過による各分画の特異抗血清との反応性によつて検討した．長期間保存された標識 CEA を前述の Sephadex G-100カラムで分画すると3峰になる (Fig. 1) が，特異抗血清との反応性は第1峰のみに認められ，第2峰および第3峰にはみられなかつた．第2峰は変性した標識 CEA，第3峰は溶出位置から遊離の ^{125}-I と考えられた．この抗体と反応性を持つ第1峰の割合は経時的にほぼ一直線に低下し，標識12日後は全放射能の70％以下になるのが認められた．

2．反応時間の検討

まず二抗体法ラジオイムノアッセイ系において標識 CEA を加えるまでの第1反応時間の影響について検討した．CEA-Roche キットで 8ng/ml であつた人血清100μl，燐酸食塩緩衝液で6,000倍に稀釈された抗 CEA 抗血清100μl および4％に正常家兎血清を含む燐酸食塩緩衝液100μl を混和

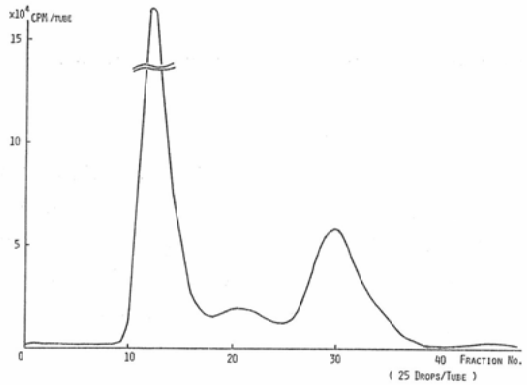

Fig. 1 Colum chromatogram of ^{125}I-CEA preserved for a long time, with Sephadex G-100 column. Response to antibody was seen only in the first peak, but not seen in the second and third peak.

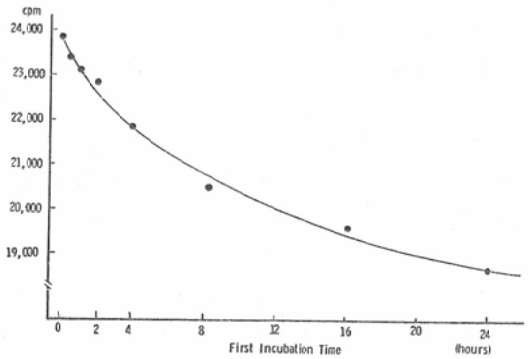

Fig. 2 Relationship between the incubation time and the radioactivities of the sediments after B/F separation. Radioactivity of the sediments showed plateau 24 hours after incubation.

し，4℃で0分，30分，60分，2時間，4時間，8時間，16時間および24時間インキュベートした後標識 CEA を加え，さらに4℃で20時間インキュベートし，20%抗家兎 IgG 抗血清（山羊）100 μl を加えて B.F を分離した．沈降物の放射能は24時間でほぼプラトーに達し，血清中 CEA と抗体のバウンド率の向上が認められた（Fig. 2）．さらに種々の濃度の CEA を添加して同様のアッセイを行い，標識 CEA の24時間の遅延添加がもつとも安定な結果を示すのが認められた．

次に標識 CEA 添加後の反応時間についても検討したが，第1反応と同様に24時間でプラトーに達した．

3．抗血清の稀釈曲線

抗 CEA 抗血清は浜田哲博士より提供された．作成の概略は第一編に述べられている．この抗血清の本測定系における至適濃度を求めるために稀釈曲線を作成し，標識直後の標識 CEA を用いた時に B/T＝30%となる6,000倍稀釈を採用した．

4．標準曲線の作成

以上の諸検討の結果，未抽出血清100μl を用い，非平衡法による二抗体測定法を設定した（Fig. 3）．この測定系で CEA-Roche キットにて0, 1.4, 0ng/ml と測定された正常人血清を用いて標準検量曲線を作成した（Fig. 4）．この標準曲線は10～125ng/ml の範囲でほぼ直線に近く，

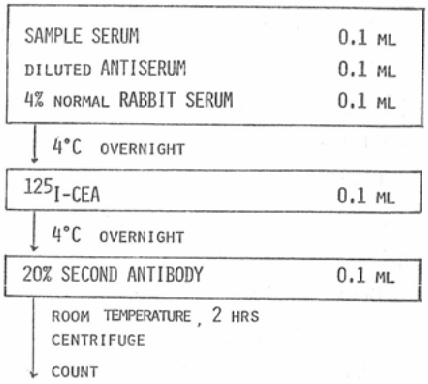

Fig. 3 Auther's method of double antibody radioimmunoassay with non-equilicrium technique.

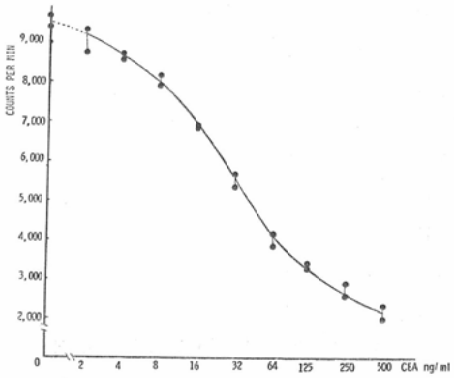

Fig. 4 Standard curve obtained in normal human serum. The curve showed approximately linear between 10 and 125ng/ml of CEA.

Gold より提供された CEA を使用した標準曲線とよく一致するのが認められた（第一編（Fig. 8）参照）.

5．同一測定内における再現性

CEA 濃度の異なる2種類の検体の同一測定内における測定回数（N），平均値，標準偏差（SD）および変動率（CV）は（Table 1）の如くであつた.

6．異なる測定間の再現性

CEA 値の異なる3種類の検体の異なる測定間における再現性検討の結果は（Table 2）に示した.

Table 1　Intrassay of serum CEA by radioimmunoassay with double antibodies.

	N	Mean (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)
Sample 1	11	13.1	± 1.3	10.0
Sample 2	10	103.1	±15.7	2.5

N : number of assay

Table 2　Interassay of serum CEA by radioimmunoassay with double antibodies.

	N	Mean (ng/ml)	SD (ng/ml)	CV (%)
Sample 1	13	2.4	± 1.5	10.62
Sample 2	13	22.0	± 4.4	6.19
Sample 3	13	43.6	± 7.3	4.82

N : number of assay

7．本測定系と CEA-Roche キットによる CEA 値測定の相関について

本測定系（X）と CEA-Roche キット（Y）とを使用し，114の検体を測定した結果，両者間の再帰直線式は $Y=0.99X+1.53$，相関係数 $\gamma=+0.99$であつた（Fig. 5）. CEA-Roche キットでは25ng/ml 以下の検体は間接法で，以上の検体は直接法によつて測定した.

8．検体の条件について

末梢静脈血から同時に血清，EDTA 凝固阻止血

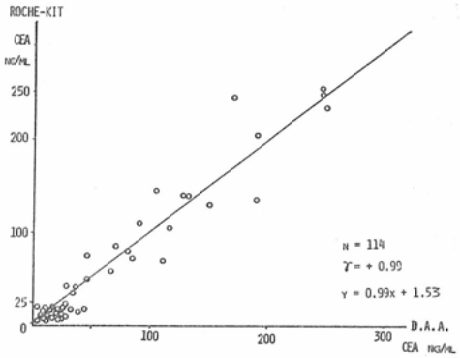

Fig. 5　Corelation between the value obtained with auther's measurement system and that with CEA-Roche kit. Good relationship was observed between both methods.

漿および凍結により全溶血させた血液の3種類の検体を作成し，本測定系に及ぼす影響について検討した.

血清と血漿では全く差異は認められないが，溶血した検体は高値の傾向が明らかであつた．また溶血検体作成後10日経た群は溶血3日後の群に比べて高値の傾向が低かつた.

9．検体蛋白濃度の影響について

本測定系の血清100μl のかわりに0，20，40，60，80および100μl の血清に生食水を加えていずれも100μl とし，これらを検体として蛋白濃度の差異による影響を検討した結果，通常血清の70%以上の蛋白濃度であれば測定系に有意の差はみられなかつた.

Ⅱ．諸疾患における血清 CEA 値測定の臨床的意義

1．測定方法

1）血清 CEA 値の測定

血清 CEA 値の測定はⅠ．に検討した二抗体法ラジオイムノアッセイ系によつて行つた.

2）血清アルファ・フェトプロテイン（AFP）値の測定

血清 AFP 値は「アルファ・フェトプロテイン・リア・キット」（ダイナボット RI 研究所）を使用して測定した.

2．測定対象

対象は京都大学医学部附属病院の外来または入

院患者で，臨床検査，X線診断，理学的所見および針生検または摘出標本によつて病理組織学的に診断が確定した悪性疾患458例，良性疾患164例，大量喫煙者（日に30本以上，5年以上喫煙）10例，正常人84例のほか術前値は不明で結腸または直腸癌切除後半年以上経た経過観察例32例，術前値不明で外科的手術後放射線治療前症例62例，合計810例であつた．被検血清は静脈血採血後すみやかに血清分離し，測定に供するまで−20℃に凍結保存した．

3．成績

1）血清 CEA 値測定の診断的意義について

（a）．正常対象

本測定系を用いて正常者84例の血清 CEA 値を測定して，その累積百分率をみると，(Table 3) に示すように6.0ng/ml 以下82.1%，8.0ng/ml 以下90.5%，10.0ng/ml 以下には97.6%が含まれ，10.1ng/ml 以上は2例，2.4%にすぎなかつた．従つて10.0ng/ml 以下を正常域とした．

Table 3　Distribution of CEA levels in the serum of normal controls.

CEA (ng/ml)	Number	Percent	Cumulative percent
＞2.0	24	28.6	—
2.1—4.0	25	29.8	58.4
4.1—6.0	20	23.7	82.1
6.1—8.0	7	8.4	90.5
3.1—10.0	6	7.1	97.6
＞10.1	2	2.4	100
Total	84	100.0%	

治療前の悪性疾患および良性疾患の CEA 陽性率を一括して (Table 4) および (Table 5) に示し，それらの血清 CEA 値を各臓器別に (Fig. 6)～(Fig. 13) に示す．

（b）．消化器系疾患

（イ）．結腸，直腸の疾患

ポリープ症6例，憩室症6例，潰瘍性大腸炎4例，クローン病2例および急性虫垂炎2例の良性疾患計20例のすべて10ng/ml 以下であつた．これに対して結腸直腸癌66例では38例（57.6%）に CEA 値の上昇がみられた (Fig. 6)．

Table 4　Incidence of CEA in the serum of the patients with various carcinomas.

Maligant Diseases	No.	Positive cases	Positivity (%)
Esophagus	21	8	38.1
Stomach	88	27	30.7
Colon & Rectum	66	38	57.6
Gallbladder & Bile Duct	9	9	(100.0)
Pancreas	32	22	68.7
Liver (Hepatoma)	36	26	72.2
Lung	62	36	59.0
Urogenital system	22	8	36.0
Breast	15	3	20.0
Uterus & Ovarium	11	6	54.5
Thyroid	53	15	28.3
Maligant Lymphoma	18	4	22.2
Brain	4	0	(−)
Head & Neck	15	3	20.0
Chordoma	1	0	(−)
Maligant Melanoma	1	0	(−)
Insulinoma	1	0	(−)
Carcinoid of Pancreas	2	0	(−)
Islet Tumor	1	1	(−)
Total	458	206	45.0%

Table 5　Incidence of CEA in the serum of the patients with various disorders.

Benign diseases	No.	Positive cases	Positivity (%)
Gastric ulcer	35	2	5.7
G-I polyp(osis)	22	1	4.8
Diverticulum	6	0	(−)
Pancreatitis	22	3	13.6
Pancreatic cyst	2	0	(−)
Liver cirrhosis	24	11	45.8
Chronic hepatitis	4	0	(−)
Ulcerative colitis	5	0	(−)
Crohn's disease	2	0	(−)
Appendecitis	2	0	(−)
Cholelithiasis	4	1	(−)
Tuberculosis	5	3	(−)
Benign thyroid diseases	31	2	6.5
Heavy smoker	10	2	20.0
Total	174	25	14.4%

癌の陽性率を部位別にみると直腸66%，S字状結腸64%，それより上部の結腸56%であつた．

結腸直腸癌で手術後半年以上経過し，経過観察

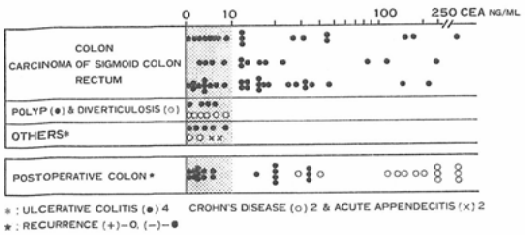

Fig. 6 The CEA values in malignant and benign diseases of the colon and rectum.

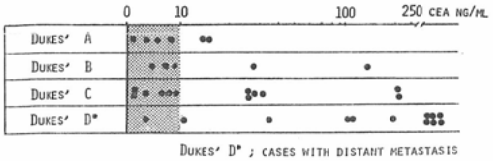

Fig. 7 Relationship between the serum CEA levels and the spread of the colonic carcinoma according to Dukes' classification.

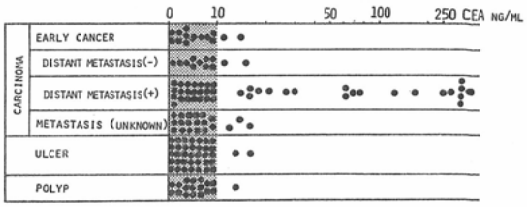

Fig. 8 The CEA values in malignant and benign stomach diseases. Patients of the gastric carcinoma with distant metastasis showed high level of serum CEA.

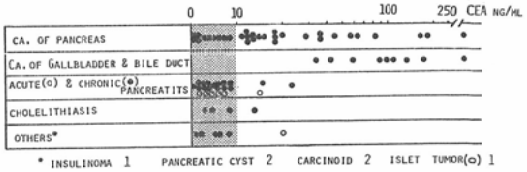

Fig. 9 The CEA values in patients with various pancreas diseases or with diseases of the biliary system. Higher CEA levels were shown in these maligmancies.

または再発の徴候で来院した32例では，臨床的に再発が認められた13例は50ng/ml 以上の高値を示し，再発とは断定出来ない19例のうち8例は陽性であつた．

結腸直腸癌を，遠隔転移の証明された症例をDukes' D とし，Dukes の病期分類[19]に従つて分類すると，癌が漿膜面に達していないA群の陽性率は33%，漿膜に達してはいるが所属リンパ節に転移のないB群40%，所属リンパ節に転移のあつたC群45%，そしてD群92%で，遠隔臓器へ転移の認められた症例では明らかに高陽性率でかつ高値の例が多くみられた（Fig. 7）

（ロ）．胃疾患

良性疾患では胃潰瘍36例中2例，ポリープ18例中1例に軽度上昇（13ng/ml）を認めた．

胃癌88例中27例（31%）が陽性であつたが，うち早期胃癌は14例中2例，噴門部癌6例中1例が軽度陽性であつた（Fig. 8）．

胃癌例を早期胃癌群，手術時転移の認められなかつた群および所属リンパ節または遠隔転移のあつた群の3群に分けてその陽性率をみると，それぞれ14%，17%，48%で転移例で高率であつた．

（ハ）．膵，胆嚢・胆道系の疾患

急性または慢性膵炎21例中2例に血清 CEA 値の軽度上昇を認めた．悪性疾患はいずれも臨床的に進行した症例で，膵癌33例では23例（70%），胆嚢胆道癌9例では全例が陽性を示し，かつその大部分が極めて高値であつた．

その他非分泌型のランゲルハンス島腫瘍および高度の黄疸を来した胆石症の1例を除き，胆石症3例，膵嚢腫2例，膵カルチノイド1例，インシュリノーマ1例はすべて陰性であつた（Fig. 9）．

（ニ）．食道癌21例

食道癌21例のうち8例（38%）に陽性が認められたが，その最高値は29ng/ml と比較的低値であつた．この食道癌は全例とも放射線治療を受けたために CEA 値分布図は（Fig. 13）に一括して示した．

（ホ）．肝疾患

慢性肝炎4例は陰性で，肝硬変症は24例中11例（45.8%）が陽性であつたが，その CEA 値はすべて40ng/ml 以下であつた．

原発性肝癌36例では26例（72%）が陽性で，最高値は60ng/ml であつた（Fig. 10）．

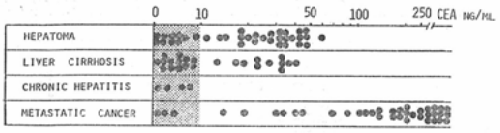

Fig. 10 The CEA valuse in patients with various liver diseases.

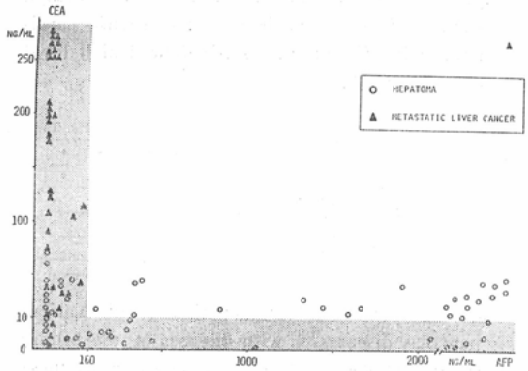

Fig. 11 Relationship between CEA and alfa-fetoprotein levels in the serum of patients with hepatoma (○) or metastatic liver cancer (▲).

消化器系癌のうち手術時所見，RI シンチグラフィー，または血管造影検査によつて肝転移を証明された38例では3例を除き陽性で，かつその大多数は明らかに高値であつた．

以上の原発性肝癌36例（56検体）および転移性肝癌のうち35例の AFP 値も同時に測定した結果（Fig. 11），前者では一般に AFP 高値 CEA 低値であるのに対し，後者では AFP 低値 CEA 高値であり，両者の鑑別に有用であると考えられた．CEA および AFP 値のいずれも高値を示した1例は組織学的には髄様癌で肝転移を有する胃癌であつた．

（c）．肺疾患

肺癌は61例中36例（59%）が陽性であつた．組織型別にみると腺癌6例中5例が陽性で，最高値は180ng/ml，扁平上皮癌5例中3例が陽性で25 ng/ml 以下で，未分化型3例は全例陽性で最高値は70ng/ml であつた．腺癌，未分化癌で高値かつ高陽性率の傾向があるが例数が少ないため有意の差は明らかではない．

活動性肺結核症5例では3例が陽性であつた．

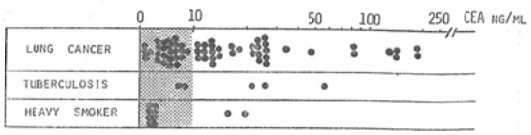

Fig. 12 The CEA values in patients with various lung diseases and in heavy smokers.

また紙巻タバコ5年以上の大量喫煙者10例のうち2例に軽度の上昇がみられた（Fig. 12）．

（d）．甲状腺疾患

Graves 病14例および嚢腫2例はすべて陰性で，腺腫8例中1例および慢性甲状腺炎7例中1例が CEA 値の軽度上昇を示した．

甲状腺癌53例中15例（28%）に陽性が認められた．組織型別にみると，髄様癌が15例中14例陽性でかつ CEA 濃度は高値であつた．その他の組織型では乳頭腺癌の1例が陽性であつた以外はすべて陰性であつた．

（e）．泌尿生殖器系疾患

Grawitz 腫瘍7例中4例および膀胱癌7例中2例が陽性であり，Grawitz 腫瘍に高値の傾向が認められた．セミノーマ3例中2例は CEA 値の軽度上昇を示したが，前立腺癌5例はすべて陰性であつた．

子宮癌7例中4例が陽性であつたが最高値22 ng/ml と比較的低値であつた．これに対し卵巣癌4例中の2例及び乳癌13例中3例が陽性でかつ高値の例がみられた．卵巣癌の陽性例は癌性腹膜炎を併発しており，乳癌の陽性例はいずれも骨および肺に転移を来していた症例であつた．

（f）．その他

悪性リンパ腫18例中4例（22%）および頭頸部悪性腫瘍15例中3例（20%）に陽性が認められた．しかし，脳腫瘍4例，脊索腫1例および悪性黒色腫1例はいずれも陰性であつた．これらの症例は放射線治療の対象とされたので（Fig. 13）にその CEA 値を示した．

2）血清 CEA 値の治療による変動について

（a）．外科的治療による変動

悪性疾患の外科的治療の前後の血中 CEA 値の変動を（Fig. 14）に示した．完全に切除または

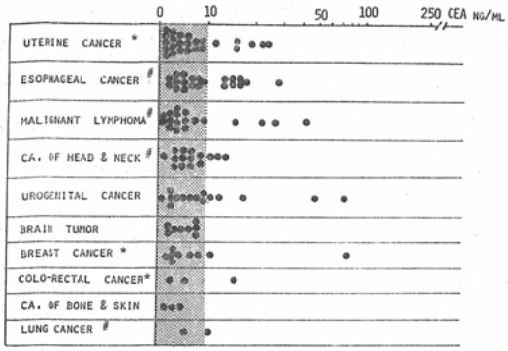

Fig. 13 Serum CEA levels in various malignancies with (*) and without (#) surgery before radiation therapy.

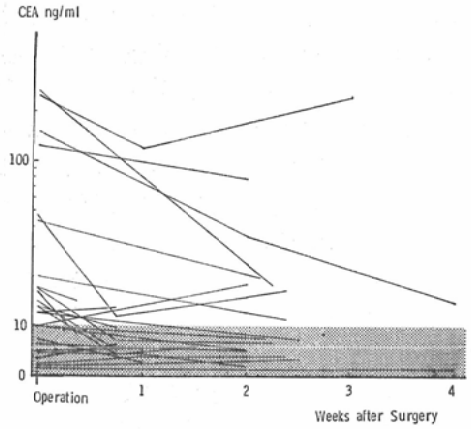

Fig. 14 Effect of the surgery on CEA levels in patients with various neoplastic diseases.

それに近い例では術後値は正常化し，不完全切除に終つた例では一旦低下した後再上昇するか，または低下しなかつた．術前高値であつた症例に不完全切除例が多くみられた．

（b）．放射線治療後の経過

放射線治療を受けた症例の疾患別の照射前血清 CEA 値を（Fig. 13）に示した．食道癌，悪性リンパ腫，頭頸部腫瘍および肺癌の全例はすべて非手術例で，子宮癌，乳癌は全例手術後照射例である．泌尿生殖器系における高値2例は，1）（e）にて述べられた卵巣癌例で，他はすべて術後照射例である．脳腫瘍は4例が非手術例で，4例は術後照射例であるが，いずれも陰性であつた．結腸直腸癌は骨盤内転移巣に対して姑息的に照射された症例である．

以上の症例のうち数例について放射線治療による血清 CEA 値の変動を観察した．癌性腹膜炎を伴つた卵巣癌および両側乳癌の2例は照射前値高値であつたが，両症例とも放射線治療による病巣の改善はみられず，血清 CEA 値は漸増傾向を示した．照射前 CEA 値が軽度上昇を示した食道癌2例では，照射終了後に病巣の著明な改善がみられ，血清 CEA 値も正常域まで低下したが，1カ月後および1.5カ月後に再発の臨床所見とともに血清 CEA 値の再上昇が認められた．

大多数の症例では照射前 CEA 値が正常域にあり，経過観察例の対象とならなかつた．

B. 考　案

I．二抗体法による CEA ラジオイムノアッセイの基礎的検討について

血中 CEA 値の二抗体法によるラジオイムノアッセイは1972年 Egan ら[20]および Laurence ら[13]によつて行われ，その臨床的有用性が報告された．Mac Sween ら[21]は0.025ml の極微量の未抽出血清を二抗体法を用いて測定した．これら二抗体法の特長は，1）検体血清からの抽出および透析を必要としない直接法であるため測定操作が簡単である．2）検体が少量で足りるので採取しやすい．3）CEA-抗 CEA 結合物のみを沈降させるのでブランクが低いことなどが挙げられる．半面，検体は未抽出であるため非特異的反応によつて正常値が高くなる欠点も指摘されている[22]．しかし臨床応用に際してはこの欠点も障害とはならないと考えられる．

ラジオイムノアッセイ系における感度向上の1つの要点は比放射能にあるが，本測定系での標識 CEA の比放射能は27～35μCi/μg であり，1969年 Thomson ら[3]の最初の標識 CEA の約250倍に相当し，Hansen ら[8]のものと同等であつた．

標識 CEA は4℃保存で24時間で約2％の割合で崩壊し，標識10日後には抗体との反応性は70％以下に低下した．崩壊した CEA は標準曲線を平担化させ，感度低下の原因となるため，測定には

標識後10日以内に使用されるのが適当であると考えられる．

標識 CEA を添加するまでの第1反応時間は4℃，24時間が適当であつた．予備実験では20℃，37℃，45℃で2時間インキュベートしたのち4℃に保つた場合も検討したが，これらの場合でも24時間でプラトーに達した．45℃，2時間のインキュベーションのみの場合は検体ごとのばらつきがみられた．Hansen らは45℃，30分で第1反応時間を終了させて測定時間を短縮しているが，Z-ゲルを用いたB・F分離法にもよるが，検体からの抽出を行うために可能であると考えられる．

ラジオイムノアッセイ系に使用される抗血清の抗体価は B/T＝50％前後になる程度が適当とされている．本測定系設定に際してまず B/T≒50％となる1,000倍稀釈の抗血清を用いたが標準曲線において0～30ng/ml 間は平担となり臨床的に応用するのは不適当であつた．従つて本測定系では6,000倍稀釈の抗血清を用いた．新鮮な標識 CEA を用いた maximum bound は B/T＝30％で，これによる標準曲線は10～100ng/ml の間でほぼ直線となり臨床応用にもつとも適当であると考えられた．

以上の諸条件を考慮して設定された本測定系では測定に3日を要し，Hansen ら[8]および Laurence ら[13]の方法より長いが，操作は簡便ですべて100 μl の pippeting であり，特別の器具機械類は不要である．また Laurence らは平衡法であつたが本測定系では非平衡法を応用したため測定感度が向上したと考えられた．

検体は溶血していなければ血清または血漿のいずれでも使用可能であつた．溶血した検体は新鮮な溶血検体ほど見掛け上高値を示す傾向がみられた．赤血球に反応を抑制する物質の存在が考えられる．

本測定系では未抽出の検体血清100μl の少量で可能である．これは Laurence ら(200μl)，Hansen ら（500μl）にくらべて少量であり，検体採取が容易である．

本測定系に使用された第二抗体（抗兎 IgG 抗血清（山羊）は Laurence ら（0.1ml）の1/5で充分であつた．これは final incubation volume が少量であること，第二抗体の抗体価の相違のほか共通に用いた正常家兎血清を適当に減量し得たためと考えられる．

この様にして設定された本測定系の同一測定内における再現性は平均値13.1ng/ml で変動係数10.0％，平均値103.1ng/ml では2.5％と良好であり，異なる測定間の再現性も低値では変動係数は稍大きいが，臨床的には十分使用可能であると結論した．

Ⅱ．血清 CEA 値測定の臨床的評価

本測定系では正常上限値を10ng/ml と設定した．Laurence ら[13]は正常対照全例が12.5ng/ml 以下であつたと報告しているが，同じく二抗体法を用いた Booth ら[11]も10ng/ml を正常上限値としており，本測定系の正常域設定も妥当であると考えられる．Z-ゲル法による正常上限値はこれよりかなり低く2.5ng/ml とされているが我国ではこれより高く6ng/ml とする報告もみられる[23]．直接法で正常値が高値を示す原因は CEA 以外の未抽出の血清蛋白が抗原抗体反応を阻害するためと考えられているが，検体からの過塩素酸による抽出は，Kupchik ら[22]は CEA を変性させる可能性を指摘している．

大量喫煙者10例中2例に軽度上昇例が認められた．これは例数は少ないが，Stevens ら[24]の成績に一致する．

良性疾患は全体の平均では14.4％に陽性がみられた．最高値は重症肺結核症の52ng/ml で，肝硬変および肺結核で高率に陽性であつた．肝硬変に際して高率に血清 CEA 値の上昇がみられることについては Hansen ら[4]，Laurence ら[13]も明らかにしている．Moore ら[25]はアルコール性肝疾患で陽性率が高く非アルコール性肝疾患では CEA 値の上昇がみられなかつたと報告している．肝硬変の最高 CEA 値は Laurence らは40ng/ml であつたと報告しており，これは著者の成績と全く一致している．肝硬変と原発性肝癌とでは CEA 値

の分布には有意の差はみられなかつた．

その他消化管ポリープ，消化管潰瘍，膵炎などで10%前後の陽性率がみられたが，いずれも22ng/ml以下であつた．憩室症，膵嚢腫，慢性肝炎，潰瘍性大腸炎，Crohn病，虫垂炎では症例は少なかつたがいずれも陰性であつた．

悪性疾患では全体平均で45.0%に陽性が認められ，これらのうち胃，結腸直腸，膵，胆嚢胆道，肺の癌および甲状腺髄様癌[26]に高値例が多く認められた．原発性肝癌は72.6%が陽性であつたが，すべて50ng/ml以下であつた．また食道，泌尿器系および子宮癌，悪性リンパ腫では進行した末期の症例でも低値であつた．以上からCEAは内胚葉性由来の消化器癌または腺癌構造のものに高陽性率かつ高値の傾向が認められた．

諸家の報告によるとCEA陽性率は胃癌で50～70%，結腸直腸癌70～80%，肝癌50～70%，食道癌40～50%であるが，進行度を考慮せずに比較すると，本測定系の成績もほぼ同様であつた．

早期胃癌例の14%が陽性であつたが，上昇は軽度であり，良性疾患の上昇例と有意の差はなく，血中CEA値のみで早期癌を疑うことは不可能であつた．進行胃癌の陽性率は34.4%でHansenらの成績より低率であつた．また所属リンパ節以上の転移を認められた群では48%，認められなかつた群では17%の陽性率であり，癌の進展と明らかに相関がみられた．

膵，胆嚢胆道系の癌は明らかに高値の傾向を示した．これは諸家の報告[4)7)]でも同様であり，癌がかなり進行して初めて発見されることによると考えられているが，これらの癌がCEA特異性の高い癌であることも容易に推定される．発見の遅れ易いこれらの癌においてCEAの診断的有用性が最も期待されている分野であると考えられる．

はじめThomsonら[3)]は結腸直腸癌11例中10例(91%)にCEA陽性を認め，Hansenらも71.5%，Laurenceらは90%と高い陽性率が報告されたが，1972年の米加共同研究では63%であつた．本測定系の成績は57.6%で，これらにくらべやや低い陽性率であつた．

消化管では肛側の癌ほど高値であるとされているが，食道癌，胃癌（進行度をそろえるため早期癌を除く）および結腸直腸癌の陽性率はそれぞれ34.8%，34.4%，57.6%であり，食道癌と胃癌との間には有意の差はみられないが，これらに対して結腸直腸癌は明らかに高率に陽性であつた．また食道癌と胃癌のCEA値分布をみると，胃癌に明らかに高値例の多い傾向がみられた．結腸直腸癌を発生部位別に直腸，S字状結腸およびそれより口側の結腸に分けてその陽性率をみると，65.4%，64.3%および55.6%であつた．これらのことから肛側の消化管癌ほど高値かつ高率にCEA陽性の傾向にあり，この傾向は組織型の差異が関与していると考えられる．

CEA値が癌の進展に密接な相関があることはすでに報告されているが本測定系においてもDukes分類[19)]による結腸直腸癌の進展度および胃癌の進行度によるCEA値の分布の成績によつてこの相関が証明された．

Martin[27)]は転移巣組織では原発巣にくらべてCEAが多量に産生されると述べている．本測定系でも肝転移例では明らかに高率かつ高値のCEA陽性が認められた．結腸直腸癌のDukes分類ではA，BおよびC群に対してD群は著明に高率かつ高値であつた．これは転移巣の原発巣との組織学的または細胞学的な相違によるCEA産生能力および血流への移行状態によると考えられる．

転移性肝癌と原発性肝癌についてCEA値とAFP値とを同時に測定することにより，両者に有意の差が認められた．臨床的にはさらに^{67}GaシンチグラフィーがAFP低値の原発性肝癌では高摂取像を示し，転移性肝癌では欠損像を示すことから，この併用によつて両者鑑別の診断能はさらに向上するとされている[28)]．

外科的治療後半年以上経過した結腸直腸癌術後例では，いずれも術前値は不明であるが，50ng/ml以上の例には臨床的に再発が認められた．また50ng/ml以下であつても陽性例については再発の可能性が非常に大きく，充分な経過観察を要す

ると考えられる.

外科的治療後，経時的に CEA 値を測定することによつて治療効果の判定，再発の早期発見の手段として臨床的有用性が報告されているが，著者の成績でもその有用性が認められた．術前値が高値の症例では癌が進行していることが示唆され，術後も再発の可能性が高く厳重に経過観察の必要があると考えられる.

放射線治療領域における CEA 値測定の有用性についてはすでに Vider ら[29]によつて報告されている．著者の成績でも放射線治療例は手術々後例または頭頸部腫瘍，脳腫瘍，悪性リンパ腫など放射線治療前 CEA 値は低値の例が多く，現在では経過観察の手段とはなり難く，これらの腫瘍に特異的な抗原による測定系の開発が必要であると考えられる.

C. 結　語

著者の精製した CEA を用いて二抗体法によるラジオイムノアッセイ系を設定し，その基礎的検討を行うとともに，多数の諸種疾患の血中 CEA 値を測定し，その臨床的有用性について診断学的意義，進展度との相関，鑑別手段，治療効果の判定，経過観察の手段などの検討を行つた.

本稿を終るに臨み直接ていねいな御指導をいただいた浜田哲先生（京大放射性同位元素総合センター）および御校閲いただいた鳥塚莞爾教授（京大放射線核医学講座）に心から御礼申しあげます．また研究に御協力いただいた吉井正雄先生（同）および貴重な検体を提供くださつた松本由朗先生（京大第一外科）に感謝いたします.

References

1) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techiques. J. Exp. Med. 121: 439—462, 1965.
2) Gold, P. and Freedman, S.O.: Sepcific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med. 122: 467—481, 1965.
3) Thomson, D.M.P., Krupey, J., Freedman, S.O. and Gold, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. N.A.S. 64: 161—167, 1969.
4) Hansen, H.J., Synyder, J.J., Miller, E., Vandevoorde, J.P., Miller, O.N., Hines, L.R. and and Burns, J.J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A Laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. Human pathology 5: 139—147, 1974.
5) A joint national cancer institute of Canada/American Cancer society investigation: A collaborative study of a test for carcinoembryonic antigen (CEA) the sera of patients with cancinoma of the colon and rectum. C.M.A. Jouranl 107: 25—33, 1972.
6) Ona, F.V., Zamcheck, N., Dhar, P., Moore, T. and Kupchik, H.Z.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of pancreatic cancer. Cancer 31: 324—237, 1973.
7) Moore, T.L., Kupckik, H.Z., Marcon, N. and Zamcheck, N.: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. Digestive Diseases 16: 1—7, 1971.
8) Gerfo, P.L., Krupey, J. and Hansen, H.J.: Demonstration of a common neoplastic antigen. Clin. Res. 19: 143, 1971.
9) Reynoso, G., Chu, T.M., Grian, P. and Murphy, G.P.: Carcinoemryonic antigen in patients with tumors the urogenital tract. Cancer 30: 1—4, 1972.
10) Desaia, P.J., Haverback, J.J., Dyce, B.J., and Morrow, C.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 159—163, 1975.
11) Booth, S.N., King, J.P.G., Leonard, J.C. and Dykes, P.W.: Serum carcinoembryonic antigen in clinical disorders. Gut 14: 794—799, 1973.
12) Turner, M.D., Kleiman, M..S and Thayer, W.: Serum carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with chronic inflammatory bowel disease. Digestion 9: 116—123, 1973.
13) Laurence, D.J.R., Stevens, U., Bettelheim, T., Darcy, D., Leese, C., Truberville, C., Alexander, P., Johns, E.W. and Neville, A.M.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastraintestinal mammary, and bronchial carcinoma. Brit. Med. J. 9: 605—609, 1972.
14) Barrelet, V. and Mach, J.P.: Variations of carcinoembryonic antigen level in the plasma of patients with gynecologic cancers during therapy. Am. J. Obstet. Gynecol 121: 164—168, 1975.

15) Dhar, P., Moore, T., Zamcheck, N. and Kupchik, H.Z.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer. Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. JAMA 221: 31—35, 1972.
16) 平井秀松：CEA（その2）．日本臨床，34：1481—1491，1976．
17) 石川演美：癌胎児性抗原に関する研究（第一編）．Polyacrylamide gel 電気泳動による精製およびその性状について．日本医放会誌投稿中．
18) Hunter, W.M. and Greenwood, F.C.: Preparation of Iodine-133 labelled human growth hormone of high specific activity. Nature: 194, 495, 1962.
19) Dukes, C.E.: The classification of cancer of the rectum. J. Path. Bact. 35: 323—322, 1932.
20) Egan, M.L., Lautenschleger, J.T., Coligan, J.E. adn Todd, C.W.: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen. Immunochemistry 9: 289—299, 1972.
21) MacSween, J.M., Warner, N.L., Bankhurst, A.D. and Mackey, I.R.: Carcinoembryonic antigen in whole serum. Brit. J. Cancer 26: 356—361, 1972.
22) Kupchik, H.Z., Zamcheck, N. and Saravis, C.A.: Immunochemical Studies of carcinoembryonic antignes: Methodologic Considerations and Some Clinial Implications. J. Nat. Cancer I rst. 51: 174—1749, 1973.
23) 吉井正雄，石川演美，鳥塚莞爾，浜田　哲：CEA-Roche kit による各種疾患々者の血中CEA 値の測定—その基礎的検討並びに臨床的評価．核医学，13：521—531，1976．
24) Stevens, D.P. and Mackay, I.R.: Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. Lancet 1238—1239, 1973.
25) Moore, T., Dhar, P., Zamcheck, N., Keeley, A., Gottlieb, L. and Kupchik, H.Z.: Carcinoembryonic antigens in liver disease. Gastroenterology 63: 88—101, 1972.
26) Ishikawa, N. and Hamada, S.: Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen. Br. J. Cancer 34: 111—115, 1975.
27) Martin, F. and Martin, M.S.: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen in extracts of human colon and stomach. Int. J. Cancer 9: 641—647, 1972.
28) 坂本　力：^{67}Ga-citrate による腫瘍シンチグラフィーに関する研究．日本医放会誌，28：457—478，1978．
29) Vider, M., Kashmiri, Hunter, L., Moses, B., Meeler, W.R., Utley, J.F. and Maruyama, Y.: Carcinoembryonic anigen (CEA) monitoring in the management of radiotherapeutic patients. Oncology 30: 257—272, 1974.