



Title	放射線科医に必要な腫瘍マーカーの基礎知識
Author(s)	萱場, 広之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(4), p. 133-139
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19758
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線科医に必要な腫瘍マーカーの基礎知識

萱場 広之

秋田大学医学部中央検査部・臨床検査医学講座

Tumor Markers: Essential diagnostic tools for radiologists

Hiroyuki Kayaba

A tumor marker is defined as a substance that is produced by the body in response to cancer or by the cancer tissue itself. Since discovery of the Bence-Jones protein in 1848 and AFP (alpha-fetoprotein), CEA (carcino-embryonic antigen), and SCC (squamous cell carcinoma antigen) in the 1960s and 1970s, a number of tumor markers have been developed for routine clinical laboratory tests. Some tumor markers are specific for one type of cancer, while others are positive for several cancer types. Furthermore, tumor markers are seen in non-cancerous conditions as well as in cancer. A positive result for one tumor marker does not necessarily indicate the presence of a malignant lesion. Because of insufficient sensitivity and specificity, most tumor markers cannot be used in screening for cancer in the early stage. When the presence of cancer is suspected, it must be confirmed using other diagnostic approaches such as radiological tests, pathological tests, or meticulous observation of disease progress. Tumor markers are useful in the follow-up of patients after treatment for malignant lesions, and they are usually superior to radiological tests in detecting recurrent lesions. When cancer is evaluated radiologically, knowledge of tumor markers is of great help to radiologists. Basic knowledge regarding tumor markers and pitfalls in their clinical usage are described.

Research Code No.: 199

Key words: Tumor markers

Received November 11, 2002

Department of Clinical & Laboratory Medicine, Akita University School of Medicine

本論文は、第38回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2002年10月)の教育講演において、「放射線科医に必要なtumor marker」の演題で発表されたもので、日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した。

別刷請求先

〒010-8543 秋田市本道1-1-1

秋田大学医学部中央検査部・臨床検査医学講座

萱場 広之

E-mail: kayaba@hos.akita-u.ac.jp

はじめに

腫瘍マーカーは、悪性腫瘍の存在やその量的指標として臨床的に使用されている。診療分野が細分化され、腫瘍マーカーも数十ある現在では、頻用される腫瘍マーカーも診療分野によって異なる状況が生じてきた。各専門分野を横断的にカバーしなくてはならない放射線科などの中央診療部門では、各専門分野で頻用される腫瘍マーカーの特性を知る必要があるが、AFP(α -fetoprotein), CEA(carcinoembryonic antigen)のほか、いくつかの限られた腫瘍マーカーで診療を行っていた時代に比して、その解釈には混乱が生じやすい。画像診断において、病変の広がり、予後予測、治療効果の判定などの判断を要求されるとき、腫瘍マーカーは、放射線科医の日常診療において有力な情報となるはずである。しかし、各腫瘍マーカーの値に対する解釈は、必ずしもクリアカットではない。腫瘍マーカーの上昇を来す良性疾患の存在、生理的変動、半減期、サンプリングや検体の保存のトラブル、性差、年齢、測定時の干渉物質など、その値や判定に影響する因子を念頭に置く必要がある。腫瘍マーカーが画像診断の裏付けになる場合はよいが、時に腫瘍マーカーの誤った解釈が、画像診断に不要なバイアスをかけることになる。放射線科医が画像から、患者の今おかれている状況のみならず、今の状況に至った経過や今後起こりうる状況の情報をも引きだそうとすると、各腫瘍マーカーの特徴や、その生物学的性状、異常値の判断上のピットフォールなどを知っておくことで、画像診断と腫瘍マーカーの整合性(あるいは不整合性)をより深く検証できるはずである。臨床検査としての腫瘍マーカーについて、臨床検査医学の基本事項に触れた後、頻用される代表的腫瘍マーカーの特徴や臨床的意義、解釈の注意点などに触れた。

腫瘍マーカーの歴史

腫瘍マーカーは、1848年に骨髓腫患者尿中に出現するBence Jones蛋白の発見にはじまるとされる¹⁾。Bence Jones

蛋白の入った尿は、56°Cで一度混濁し、100°Cで再び混濁が無くなる特徴があり、後に単クローン性に産生された免疫グロブリン軽鎖であることが判明した。1960～1970年代には胎児性蛋白であるAFP、さらにCEA、扁平上皮癌関連抗原のSCC(squamous cell carcinoma)抗原などの臨床的有用性が確立された。その後、モノクローナル抗体によって細胞表面や細胞内の種々の抗原の検出と定量が可能となると、CA19-9に代表される糖鎖抗原が腫瘍マーカーとして報告され、その数は飛躍的に増加した。さらに遺伝子検査が検査室のルーチン検査へと導入されるに従い、1990年代以降は遺伝子レベルの腫瘍マーカーの検討が行われつつある。

腫瘍マーカー検査件数の最近の動向

現在、日本で使われている数十種類の腫瘍マーカーで頻用されているもの、あるいは、件数は少なくとも最近急激に伸びてきているものにはどのようなものがあるであろうか？ 最近の全国的な趨勢を知るにはその医療経済の中での検査件数の推移をみるのが近道である。富士経済²⁾による1998年から2000年にかけての腫瘍マーカーの検査件数の変化では、CEA、CA19-9(carbohydrate antigen 19-9)が年間約1,000万件、AFPは年間約800万件で増加傾向にある。ついでHCG、フェリチン、 β -2ミクログロブリンとなるが、これらは必ずしも腫瘍マーカーとしてのみ依頼されているわけではないと思われる。卵巣腫瘍に頻用されるCA125、前立腺癌マーカーのPSA(prostate-specific antigen)は年間約300万件で年々増加。乳癌マーカーとして用いられることの多いCA15-3、肝細胞癌においてAFPと相補的に用いられるPIVKA II(protein induced by vitamin K absence or antagonist II)は、ともに年間約200万件でいずれも増加傾向にある。主に分化型乳癌で用いられるNCC-ST439は年間約70万件である。以下、主なものでは、前立腺癌の γ セミノプロテイン(年間約70万件)、肺扁平上皮癌のシフラ(年間約70万件)、DuPan2、proGRP(gastrin releasing peptide)は年間20～25万件でいずれも増加中である。シフラは3年間で約10万件増加しているが、対照的に1998年にシフラとほぼ同レベルであったSCCは3年間で約10万件減少している。前立腺癌のマーカーとして使用されてきたPAP(prostate acid phosphatase)は、PSAの増加と対照的に減少している。肺小細胞癌や神経芽細胞腫のマーカーであるNSE(neuron specific enolase)もproGRPの増加に伴って減少し、2000年度は年間約50万件である。さらに、件数は少ないものの、膀胱癌の早期診断に有用なマーカーとして尿中BTA(bladder tumor associated antigen)およびNMP22が件数を増やしている。また、胃癌の危険因子である胃粘膜萎縮のスクリーニングとして血清ペプシノーゲンが導入され、1998年度には年間5万件以下であったが、2000年度には年間20万件を越えている。

臨床医の腫瘍マーカーの使用状況および使用目的

2001年9月から1年間の秋田大学医学部附属病院における主な腫瘍マーカーの依頼件数もやはり、CEA、CA19-9、AFPがトップ3である。外来・入院の別では外来からの依頼の占める割合が大きく、主に手術や治療後のfollow-upや危険群の経過観察に用いられているのが推察できる(Fig. 1)。秋田大学附属病院の中堅医師が頻用する腫瘍マーカーのアンケート結果を診療領域別にFig. 2に示した。CEA、CA19-9などの広域腫瘍マーカーは幅広い診療領域において使用されている。一方、AFP、PIVKA II、PSA、CYFRA、NSE、proGRPなどの臓器特異性の高い腫瘍マーカーは、各々の関連診療領域で使用されていることが理解できる。すなわち、各診療部門においては各々の領域の臓器特異性の高い腫瘍マーカーと広域腫瘍マーカーの併用が一般的と考えられる。整形外科では骨転移の原発巣の検索にも利用されている。血液内科でのsIL-2R(可溶性IL-2受容体)、皮膚科でのメラノーマのマーカーである5S CD、6S CDは他の診療領域で用いられることはまれである。逆に腫瘍マーカーのオーダー状況から各診療科の分布をみると、CEAは腫瘍を扱うほとんどの科から、CA19-9は婦人科、消化器、肝胆膵などを扱う科よりオーダーされている。AFP、PIVKA IIは消化器内科がほとんどを占めており、小児科、小児外科、産婦人科はあわせてもAFPのオーダー件数の10%に満たない。慢性肝炎や肝硬変患者の肝細胞癌の発生のマーカーとして経時的モニターに利用されることがオーダーの主要な目的であると推察できる。CA125、CA72-4は卵巣腫瘍を扱う婦人科、CA15-3、ST439は乳腺外科、PSA、 γ SMは泌尿器科にはほぼ限定されている。SCCは食道外科、婦人科、呼吸器内科、呼吸器外科、耳鼻科の扁平上皮癌を扱う科に占められ、同様にシフラも食道外科、呼吸器外科、呼吸器内科で占められている(Fig. 3)。

腫瘍マーカーの使用目的は、中堅医師へのアンケート結果では、治療効果の判定、再発の検知が約60%を占め、病型診断、病勢の把握などがこれについだ。また、早期診断を含めたスクリーニングを目的とする返答も15%あった。

腫瘍マーカーによる癌のスクリーニングについて

健診の段階における腫瘍マーカーを用いた癌のスクリーニングは、費用対効果の点で一般的にはその有効性が認められておらず、保険適応も原則として認められていないことを銘記する必要がある。また、早期癌では、現在用いられている腫瘍マーカーはほとんどの場合上昇しないことも銘記すべきである。すなわち、腫瘍マーカーが増加している場合には、画像上一見早期癌でも進行癌である場合が多いことを意味している。先のアンケートで腫瘍マーカーをスクリーニングに用いるとの返答が見られたが、これは特殊外来でのハイリスクグループを対象としたスクリーニングを意味し、本来の検診時のスクリーニングとは意味合い

が異なる。現在、ハイリスク群における腫瘍マーカーによる癌の検出で実績が上がっているのは、1)慢性肝炎や肝硬変患者におけるAFP、PIVKA IIによる肝細胞癌の早期発見、2)胞状奇胎治療後のhCGによる絨毛癌の発見、3)家族性大腸ポリポージスにおける大腸癌発生のCEAによる診断、4)壮年男性のPSAによる前立腺癌診断、5)乳汁分泌異常常例における乳汁中CEA測定による乳癌の検出などである。しかし、いずれの場合も最終的には画像診断や組織診断によって病巣の質的・量的確認と確定診断を行わねばな

らず、腫瘍マーカーは補助診断として機能する。

現在のところ、腫瘍マーカーを用いて全国的に行われているマスキングスクリーニングとして、尿中HVA (Homo vanillic acid), VMA (Vanillyl mandelic acid)を用いた乳児の神経芽細胞腫に対するものがある。このマスキングスクリーニングは世界に先駆けて日本で導入されたもので、その成果が注目されていた。しかし、スクリーニングによって検出される群は自然退縮例を多く含む予後良好群であり、本来検出するターゲットとしていた予後不良群の検出には期待どおりの成果が得られていない。日本に導入された神経芽細胞腫スクリーニングシステムは、神経芽細胞腫の生物学的特徴や予後規定因子などについて学術的には貴重な知見をもたらしたが、医療活動の一端として見た場合には今後多くの課題を残している³⁾。

Fig. 4は生後1カ月で臍ヘルニアを主訴に来院した際、腹部触診と超音波検査で発見された右副腎原発神経芽細胞腫で、所属リンパ節の腫大はないものの肝内多発転移を認めた。後の検査で骨髄転移も認められ、Stage はIVsであった。1歳以下でStage IVsは予後良好であることから原発巣の切除のみで経過を観察したところ、順調にVMA, HVAとも低下し、1歳時のMRIでは、ほぼ腫瘍が消失していることが確認された。

各腫瘍マーカーの特徴と注意点

1. AFP

胎児の肝と卵黄嚢で産生され、母胎と胎児間の物質輸送

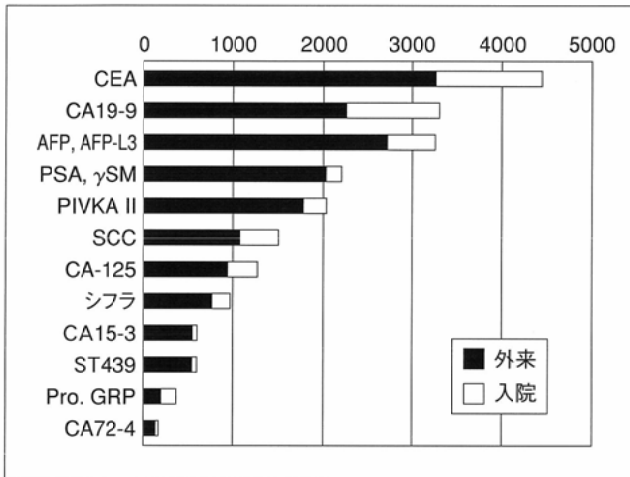


Fig. 1 秋田大学附属病院での腫瘍マーカーのオーダー状況(2001年9月～2002年8月)
外来・入院の別では、外来が大部分を占め、術後のfollow-up、あるいはハイリスクグループの経過観察が主体と考えられる。

循環器	血液	内分泌代謝	呼吸器	消化器	腎臓	整外	乳腺	泌尿器	皮膚	産婦人	新生児 周産期医学
なし	sIL-2R	CEA	CEA	CEA	CEA	CEA	CEA	CEA	5SCD	CEA	CEA
		TGB	NSE	AFP	AFP	AFP	NCC-S T439	AFP	6SCD	AFP	AFP
		シフラ	CA 19-9	CA 19-9	CA 19-9	CA 19-9	CA 15-3	CA 19-9		CA 19-9	VMA/HVA
		pro GRP	CA125	CA125	PSA			βhCG		CA125	NSE
		SCC	SCC	SCC	SCC			SCC		SCC	hCG
			DUPAN2	β2MG	ALP			PSA		CA 72-4	
			PIVKA II					γSM			
			NCC-S T439								
			シフラ								
			NSE								

Fig. 2 診療科別腫瘍マーカー(秋田大学附属病院医師へのアンケート調査より)
診療科や臓器に特色のあるマーカーと広域腫瘍マーカーが組み合わされて使用されている状況がうかがえる。

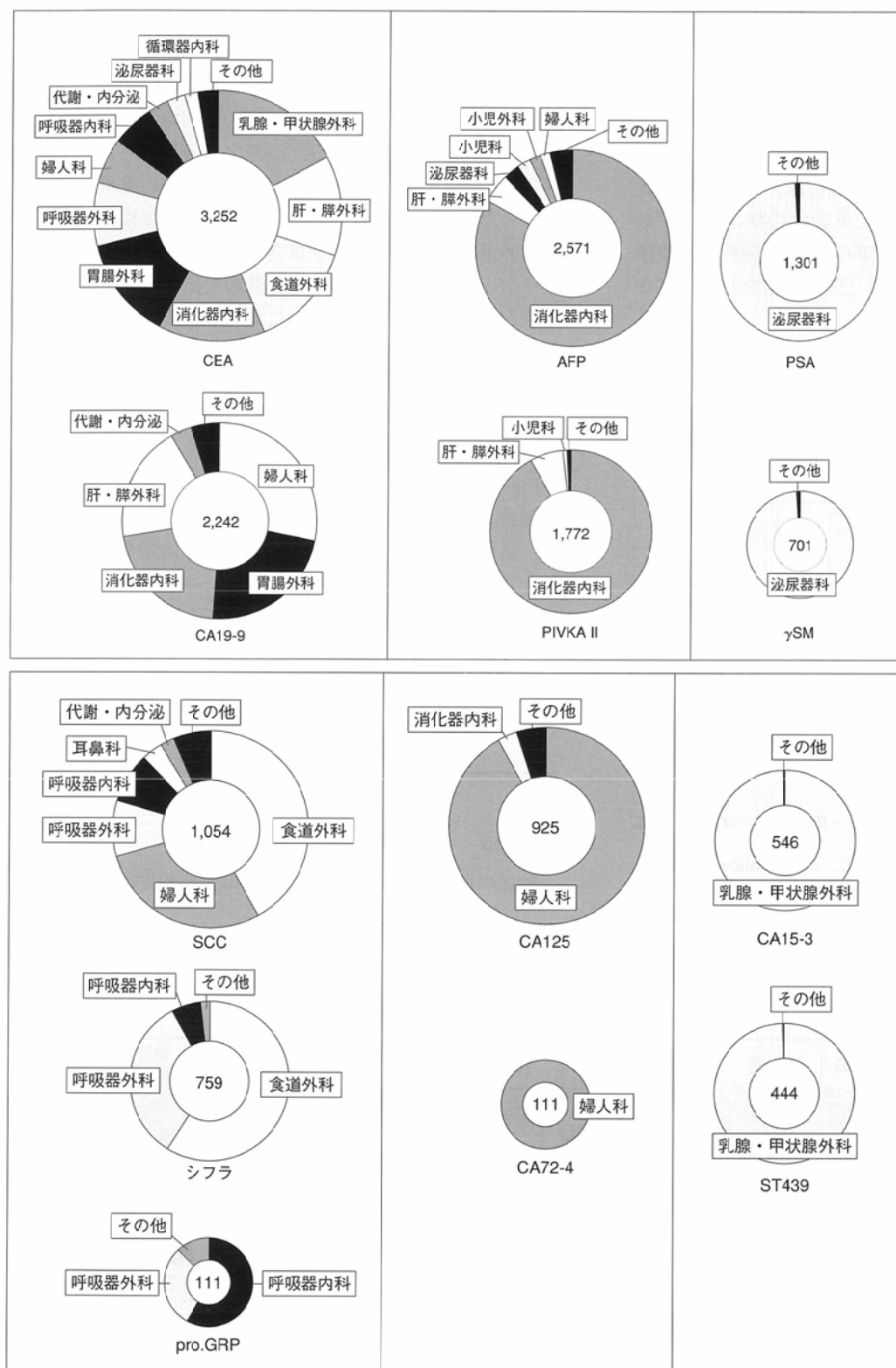
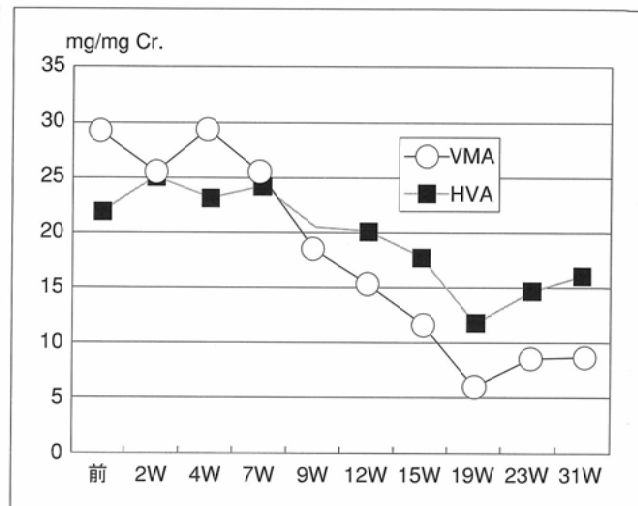
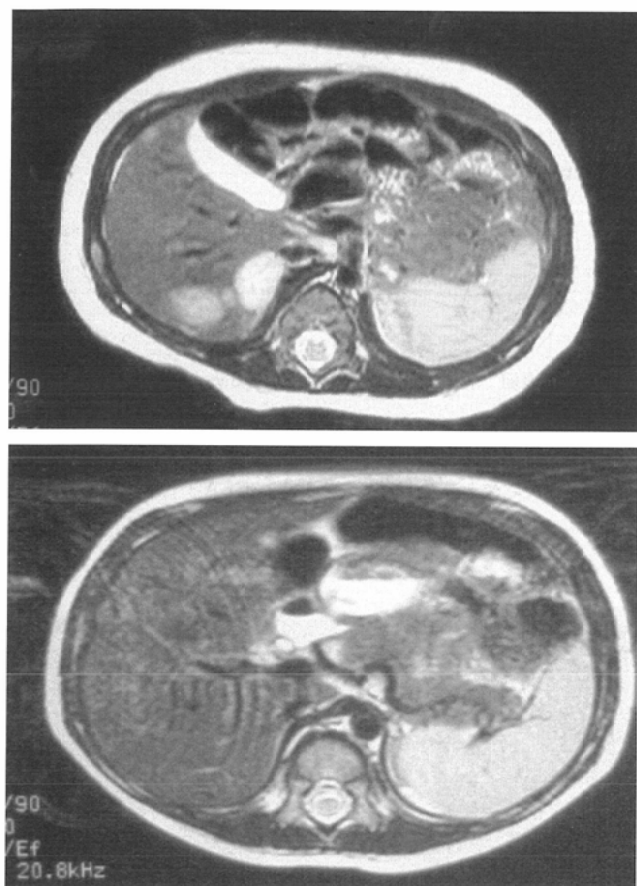


Fig. 3 腫瘍マーカーのオーダー件数と科内訳
(秋田大学付属病院 2001年9月～2002年8月)
CEA, CA19-9など広域腫瘍マーカーは多くの診療科にわたって利用され(A), PSAなど臓器特異性の高いものは該当診療科にほとんど限られている(B).

蛋白として働くと考えられている。一般に腫瘍マーカーは施設やキットによる測定値に差があり、他施設の値との比較に際して注意が必要であるが、AFPではその差が小さい。上昇する代表的なものは肝細胞癌、卵黄嚢腫瘍などであるが、新生児、乳児、妊娠、多胎妊娠、無脳児妊娠、肝炎、胆道閉鎖症などでも上昇する。新生児では生下時数万

ng/ml、生後6カ月では成人値(4ng/ml以下)になるといわれるが、ある程度の幅があり、新生児・乳児期の解釈には注意が必要である⁴⁾。妊娠では後期に最大値(数百ng/ml)となり、分娩後急速に低下する⁵⁾。肝炎では肝機能に相関してAFPも動くことが多く、AFPだけが肝機能と解離して上昇する場合は肝細胞癌の発生を考慮して精密な検査が必要で



A	B
C	

Fig. 4 神経芽細胞腫例

A: 生後1カ月の神経芽細胞腫. Stage IVs. 右副腎原発. 原発巣摘出後無治療で経過観察.

B: VMA, HVAの経過.

C: 同症例1歳児の腹部MRI. 腫瘍はほぼ消失している.

ある. また, 肝細胞癌の20%は陰性であり, 後述するPIVKA IIとの併用が推奨される. さらに, AFP高値で画像上肝腫瘍を認めた場合, AFP産生胃癌(胃癌の2~3%)の肝転移の可能性も考慮すべきである.

2. PIVKA II

ビタミンK欠乏で産生されるプロトロンビン前駆体であり, AFP陰性肝細胞癌の診断に有用である. AFPとは相関しない. 慢性肝炎の経過中の肝細胞癌発生の検出に利用する場合は保険適応のしきりでAFPと同時測定はできず, 通常隔月でAFPと交互に測定される. 転移性肝癌や胆管癌での上昇はまれである. 肝細胞癌以外でもビタミンK欠乏状態を示す病態や, 黄疸, ワーファリン内服, セフェム系抗生物質投与などで高値をとる場合があり注意を要する. また, 肝細胞癌であってもビタミンK投与によって1カ月程度はPIVKA IIが低下する⁶⁾.

3. CEA

癌胎児性蛋白として報告されたが, 正常の腸管粘膜に存在しており, 胎児にも癌にも特異的なものではない. 正常腸管上皮ではCEAはtight junctionの管腔側に局在し, 消化液や便中にも多く含まれる. 正常では血中や組織間隙にはほとんど認められないが, 癌化にともない細胞や組織の正常構造が失われるとCEAの細胞内の局在も乱れて, 血中濃

度が上昇すると考えられている. 従って, 潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患でも上昇する. その他, 肝炎, 肝硬変, 喫煙, 糖尿病(コントロール不良例)⁷⁾, 甲状腺機能低下症⁸⁾などでも上昇する. また, 治療効果の判定に有用で, 画像の変化に2~3週先行して変化するとされている.

Fig. 5は直腸癌術後1年の65歳男性の骨盤部単純CT像である. 再建された直腸近傍に腫大したリンパ節様のものがあるが, 手術による変化か局所再発かは画像のみからの判断は難しい. この例での術後のCEAの経時の変化をみると術直後は急激に低下したものの, 術後5カ月までは正常範囲ではあるが上昇を続けており, 術後7カ月にはカットオフ値を超えている. 画像診断と併せて局所再発が強く疑われる.

4. CA19-9

膵臓癌, 胆道癌で70~80%, 大腸癌で40%, その他の癌で30%程度の陽性率を示す広域腫瘍マーカーである. 膵, 肝疾患をはじめ糖尿病, 慢性肺疾患, 自己免疫疾患などの多く良性疾患でも上昇を来すため癌特異性は高くはない. 閉塞性黄疸では著しい高値を来すことがあり, 黄疸を伴う胆道系炎症では画像上も鑑別が難しくなる. 腫瘍の増大, 壊死, 血管浸潤, 転移で上昇する. CA19-9陽性膵癌根治術後, 画像上の再発発見より数カ月先行して上昇するとされる.

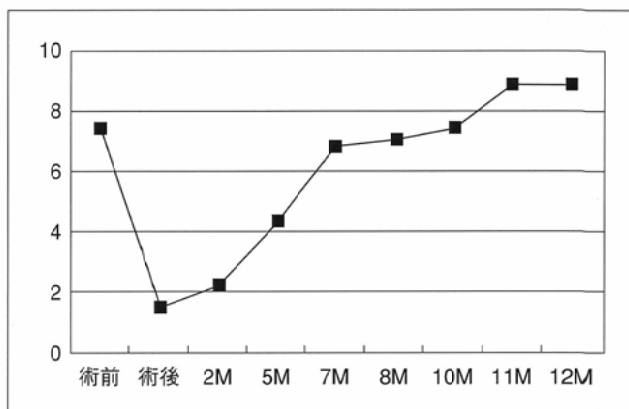


Fig. 5 CEAの経過的観察によって術後再発が確認された直腸癌症例

A: 骨盤単純CT像: 再建直腸に接してリンパ節様腫瘍が認められるが、局所再発か術後変化かの判別は難しい。

B: 術後CEAの推移: 術後2カ月～5カ月で正常範囲ながらも増加傾向が明らか。以後も一貫して増加を示し、CEAから再発が強く疑われた。

A

B

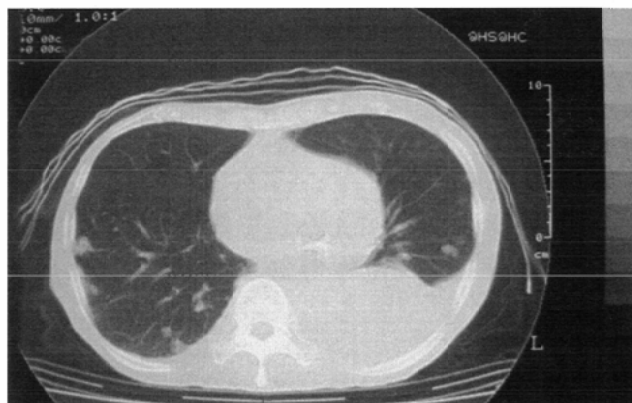
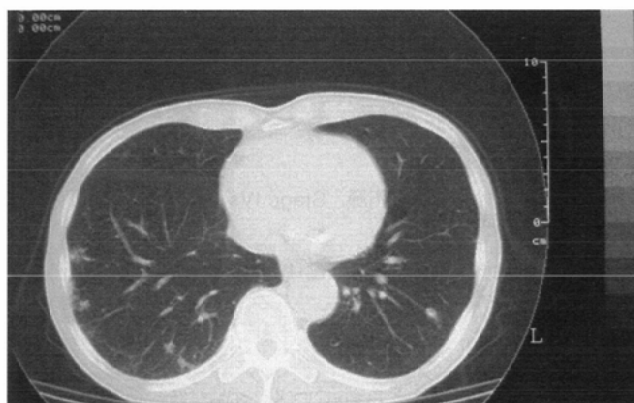


Fig. 6 肺異常陰影が炎症性か腫瘍性かの判断に迷った症例。

A: 単純胸部CT所見 多発性の結節影を認む。CA19-9が極めて高値(3686.5U/ml)であったことから、精査が進められ、腹部CTにて肝床に浸潤する胆嚢癌が確認された。

B: 胸部CT再検査でも結節影の増大が明らかで転移性腫瘍と確認された。

A

B

Fig. 6は肺の異常陰影を主訴に紹介された72歳男性例で、CTにて両側下肺野に多発性の結節状陰影を認めた。炎症性の変化との判別は困難であったが、CA19-9が3686.5 U/mlと著しい高値を示し、腹部CTにて肝臓への直接浸潤を伴った胆嚢癌と診断された。2カ月後の胸部CTでは肺の結節陰影は増大し、転移性の腫瘍と確認された。また、CA19-9は細胞表面に発現するLewis抗原を捕捉しており、血液型でLe a- (日本人の5～10%を占める)ではCA19-9は陰性であることも知っておく必要がある。糖鎖抗原に対するモノクローナル抗体はクローンごとに名称が異なり、その抗体によって検出される腫瘍マーカーにも個別の名称がつけられている。したがって、いくつかの抗体が共通の抗原の異なる部位を認識している場合でも、腫瘍マーカーとしては異なる名称で呼ばれている場合がある。そのような場合には、それらの腫瘍マーカーは同時に測定する意義はあまりない。類似抗原を認識しているグループとして、①シアリルLewis AグループのCA19-9, KMO1, CA195, CA272, CA50, Span-1, ②ムチン抗原グループのCA15-3,

BCA225, B12, ③同じくムチン抗原グループのCA125, CA130, CA602, ④シアリルTnグループのSTN, CA546, CA72-4などが挙げられる。①～④のグループ内でよく用いられるのがCA19-9, CA15-3, CA125, CA72-4といったところであろう。

5. CA125 (CA130, CA602)

卵巣癌の中でも漿液性嚢胞腺癌で上昇。ムチン性嚢胞腺癌では低値であり、ムチン性嚢胞腺癌ではCA72-4が用いられる。したがって卵巣癌ではCA125とCA72-4のコンビネーションアッセイが一般的である。CA125は癌組織ではなく、胸膜、腹膜、子宮内膜で産生される。男性に比して女性で高く、女性の中では閉経前が高い。月経時にも上昇する。胸膜炎、腹膜炎でも上昇し、子宮内膜症のマーカーとしても有用である。臨床では卵巣癌のマーカーとして用いられることが多いが、消化器系の癌で上昇がみられた場合は腹膜浸潤が疑われる。

6. PSA

前立腺特異抗原で、前立腺癌の早期診断に利用されている。癌年齢のハイリスク群のスクリーニングにも用いられている。γSMは遊離型PSAである。PSAは前立腺肥大でも上昇するため、癌特異性を向上する目的で結合型(癌で増加、ACT-PSA)の測定や遊離型と結合型の比を算出するなどの工夫がなされている。

7. 乳癌に用いられる腫瘍マーカー

乳癌を疑う腫瘍や画像診断の所見があった場合に陽性であれば進行乳癌である可能性が高く、遠隔転移でも高値となる。乳癌ではNCC-ST-439が分化型腺癌のマーカーとして利用されるが、胃癌や大腸癌でも20~60%は陽性となる。また、ErbB-2は癌遺伝子産物であるが低分化型腺癌のマーカーとしての有用性が認められている。乳汁分泌異常のある例では、乳汁中CEAを測定するマンモテックが診断に有用で腫瘍を触知しない例でも陽性率が高い。

8. 肺癌に用いられる腫瘍マーカー

組織型に応じて腫瘍マーカーが選ばれる。腺癌にはCEA, SLXなど、扁平上皮癌にはCYFRA21, SCC, 小細胞癌にはPro-GRP, NSEが利用されている。

CYFRA21は上皮細胞の細胞骨格に関与するサイトケラチン的一种であり、腫瘍崩壊でも逸脱上昇がない。現在、肺扁平上皮癌マーカーの主役であり、ハイリスク患者のチェ

ックにも用いられる。

Pro-GRPはガストリン放出ペプチド前駆体である。GRPが血中で不安定であるため、その前駆体が肺小細胞癌のマーカーとして利用されている。特異度・感度に優れ、Pro-GRP陽性、肺の異常陰影と喫煙歴が認められた場合は小細胞癌の確率が極めて高い。甲状腺髄様癌、慢性腎不全でも上昇する。

NSEはPro-GRPと関連しない。NSEは肺小細胞癌以外に腎細胞癌、脾内分泌腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫で上昇する他、溶血、脳血管障害、腎障害でも軽度上昇する。

SCCは感度・特異度ともCYFRA21に及ばないが、子宮頸癌のモニターとして有用である。

今後の腫瘍マーカーに期待するもの

秋田大学附属病院の中堅医師へのアンケートでは、①感度・特異度の向上、②現在マーカーのない腫瘍に対する新しいマーカーの開発、③早期診断に耐えうるもの、④術後早い時期に腫瘍残存を推定できるものなどが挙げられた。いずれも重要な項目と考えられる。また、ハイリスクグループにおけるスクリーニングでは腫瘍マーカーもある程度早期診断に有用であり、ハイリスクグループをどのように抽出するかということも腫瘍マーカーと併せて検討されなければならないと考えられる。

文 献

- 1) 石井 勝：腫瘍マーカーの歴史。大倉久直, 石井 勝, 高橋 豊, 他編：腫瘍マーカー臨床マニュアル 4-5, 1999, 医学書院, 東京
- 2) 診断分野別市場推移。2001臨床検査 29-79, 2001, 富士経済株式会社, 東京
- 3) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346: 1041-1046, 2002
- 4) Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, et al: Evaluation of alpha-feto-protein in early infancy. *J Pediatr Surg* 13: 155-162, 1978
- 5) 石井 勝：α-fetoprotein. *日本臨床* 38: 1387-1396, 1980
- 6) 古川みどり, 中西敏己, 奥田博明, 他：肝細胞癌におけるPIVKA-IIのvitamin k感受性に関する検討。日消誌 85: 2583-2589, 1988
- 7) 二宮陸雄, 二宮千穂：高Hb A, 糖尿病の高CEA。医学のあゆみ 124: 21-22, 1983
- 8) Amino N, Kuro R, Yabu Y, et al: Elevated levels of circulating carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 457-462, 1981