子宮頚癌における血清carcinoembryonic antigen(CEA)ラジオイムノアッセイの臨床的意義に関する研究

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 川原, 領一
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8775

金沢大学十全医学会雑誌　第88巻　第2・3号　338－353　(1979)

子宮頸癌における血清 carcinoembryonic antigen (CEA) ラジオイムノアッセイの臨床的意義に関する研究

金沢大学医学部核医学講座（主任：久田欣一教授）
川　原　領　一
（昭和54年3月6日受付）

（本論文の要旨は昭和54年4月5日，第31回日本産科婦人科学会総会にて発表した）

悪性腫瘍患者における病態の正確な指標となる物質の発見が古くより待ち望まれていたが，1965年Gold及びFreedmanは，正常成人の大腸組織抽出物に対して免疫寛容にした家兎にヒト大腸癌抽出物を免疫することによって，または大腸癌抽出物を免疫した後に正常成人の大腸抽出物で吸収することによって，ヒトの大腸癌組織抽出物中に癌に特異的な抗原性物質(tumor-specific antigen)が存在することを確認し，報告した[1]．更に，その物質が内胚葉由来臓器の癌組織中と胎生6ヵ月までのヒト正常胎児の腸管，肝臓，膵臓にも含まれていることを示し，carcinoembryonic antigen（以下CEAと略す）と命名した[2][3]．次いでKrupeyらによってCEAの物理化学的性状が明らかにされた[4][5]．Thomsonらによる血清CEAのラジオイムノアッセイによる定量法（Farr法）の開発[6]以来，HansenらによるZirconyl gel法[7][8]，Eganらによる二抗体法[9]なども報告され，CEAの微量測定が容易となるに従って，CEAラジオイムノアッセイはα-Fetoproteinラジオイムノアッセイにつぐ癌の血清学的診断法として期待が持たれた．しかし以後の研究[8][10]~[13]の結果，CEAは大腸癌のみならず他の消化器癌，膵癌，肝癌，乳癌，泌尿器系癌などでも高値を示すことがわかり，更に，良性の消化器系疾患，肝疾患，腎疾患などでも上昇例が存在することが明白となった．そのうえ，正常人でも一般的に低値ではあるがCEAの存在が認められ，喫煙習慣もCEA値上昇に影響を及ぼす[14]ことが判明するに従って最初の期待は薄れ，現在では腫瘍関連抗原（tumor-associated antigen）として癌患者のスクリーニングよりはむしろ治療上のモニターリングとしての可能性が示されている．

産婦人科領域においては，1971年のGerfoらの子宮頸癌患者6例，卵巣癌患者10例についての報告[8]を初めとし，次第に検討されて来つつあるが，他の分野に比して研究に遅れが見られ，いまだ産婦人科臨床におけるCEAの意義が必ずしも明確になっていない．本研究は子宮頸癌患者において，ラジオイムノアッセイによる血清CEA測定の臨床的意義を明らかにし，更にその新たな適応を見い出すべく，子宮頸癌臨床進行期分類，腫瘤発育形態，癌組織成熟度分類，骨盤リンパ節転移の有無などと血清CEA値との関連性，治療における血清CEA値の経時的変動，放射線照射に対する癌組織崩壊度と血清CEA値減少率との相関関係などについて検討を加えたものである．

対象及び方法

1976年7月より1978年6月までの2年間に国立金沢病院産婦人科外来を受診し，生検によって診断が確定された子宮頸癌患者のうち137例を対象とした．その内訳は表1に示すようで，carcinoma in situ（以下CISと略す）36例，Ⅰ期30例，Ⅱ期38例，Ⅲ期10例，Ⅳ期5例，再発18例である．再発18例中，上述Ⅰ期例からのもの2例，Ⅱ期例からのもの4例，Ⅲ期例からのもの2例を含んでおり，総患者数129名であるが，137症例として検討した．他に全身的に異常がないと考えられ，且つ，既往歴にも特記すべき事のな

Clinical significance of radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with cervical cancer. **Ryoichi Kawahara,** Department of Nuclear Medicine (Director: Prof. K. Hisada), School of Medicine, Kanazawa University.

い婦人30名を適宜に選び，対照として使用した．

採血は早朝空腹時に行ない，3000r.p.m. 10分間で血清を遠心分離した後，測定に供するまで－20℃にて貯蔵した．まず，治療開始前のCEAを測定し，異常値を示した症例では以後も経時的に採血を行なってCEA値の推移を調べた．

CEAの測定には固相法を利用したサンドイッチ法(one step sandwich method)[15][16]によるダイナボットRI研究所製のラジオイムノアッセイキット(CEA・リアキット)を使用した．すなわち，血清0.5 mlに0.5 mlの0.2M酢酸緩衝液を加え，水浴にて85℃，10分間加熱処理した後，ゲルを壊し，3000r.p.m.で10分間遠心分離した上清を測定用試料とした．この測定用試料又は規定のCEA標準液0.1 mlに^{125}I-anti-horse CEA血清0.1 mlとanti-goat CEA coated discを同時にwell中に入れ，室温で約24時間振盪培養した後，蒸留水で3回洗浄し，このdiscに吸着された^{125}Iをwell counterにて計測し，標準曲線からCEA値を求めた．なお，正確を期すため検体はduplicateでアッセイした．

当キットによる正常値は一般的に2.5ng/ml以下が妥当[15]と考えられており，2.5ng/mlを越えるものをCEA陽性とした．

また，有意性の検定はCEA平均値の比較にt検定を，その他にはχ^2検定を用いた．

表1　対　象

CIS	36例
I 期	30
II 期	38
III 期	10
IV 期	5
再発	18
合計	137
対照	30

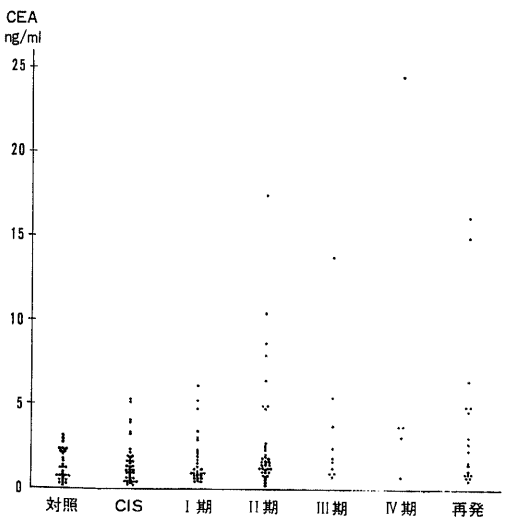


図1　子宮頸癌臨床進行期分類別にみた治療開始前のCEA値分布

成　績

1）子宮頸癌の臨床進行期分類（国際産科婦人科連合）によるCEAの平均値について：

臨床進行期分類別にみた治療開始前のCEA値の分布は図1に示すようであり，II期，III期，IV期及び再発例においてはかなり高値を示すものが散見された．

各々の病期におけるCEAの平均値は表2に示すようであり，CISでは1.66 ± 0.223ng/ml，I期1.85 ± 0.271，II期2.85 ± 0.556，III期3.35 ± 1.250，IV期7.22 ± 4.355と病期進行に伴って上昇傾向が認められた．再発例では3.91 ± 1.088であった．II期及びIII期例では$p < 0.05$で，IV期及び再発例では$p < 0.01$で対照のCEA平均値1.35 ± 0.161に比して有意に高値であった．

2）子宮頸癌の臨床進行期分類におけるCEA陽性率について：

CEA 2.5ng/mlを越えるものを陽性として各臨床進行期別に陽性率をみたものが表3である．CISで16.7％，I期20.0，II期26.3，III期30.0，IV期80.0となり，CEA平均値の場合と同様に病期進行に伴って上昇が認められた．特にIV期では高率を示した．再

表2　子宮頸癌臨床進行期分類におけるCEA平均値

	(mean±SE)
CIS	1.66±0.223 ng/ml
I 期	1.85±0.271
II 期	2.85±0.556
III 期	3.35±1.250
IV 期	7.22±4.355
再発	3.91±1.088
対照	1.35±0.161

発例では44.4％であった．また，対照例においても3例（10.0％）の陽性例が存在したが，それらにはCEA値上昇の原因となるような特記すべき身体所見，既往歴，喫煙習慣などは見られなかった．臨床進行期分類とCEA陽性率との間には$p < 0.05$で有意な関連が認められ，また対照に比較してⅣ期では$p < 0.01$で，再発例では$p < 0.05$で有意に高率であった．

3）子宮頸癌の臨床進行期分類別にみたCEA陽性例と陰性例における年令差について：

CEAレベルは加令と共に上昇するとされている[15]が，子宮頸癌患者CEA値に対する年令の影響について検討を加えた．

臨床進行期別の患者平均年令は表4に示すように病期進行に伴って漸次加令の傾向にあったが，これら各々についてCEA陽性例と陰性例とに分けて平均年令をみてみると，CISでは陽性47.0才，陰性38.4才であり，同様にⅠ期51.2才，47.1才，Ⅱ期62.0才，54.4才，Ⅲ期66.3才，61.1才，Ⅳ期74.0才，78.0才，再発62.1才，57.3才でⅣ期以外では陽性者の平均年令が陰性者のそれより若干上回ったにすぎなかった．対照においても同様の傾向が見られた．

4）CEA陽性率と血液型との関係について：

CEAは血液型様物質（A型様物質）と関連がある[39]~[41]と言われており，血液型がCEAレベルに何らかの影響を与えている可能性がある．それ故，血液型とCEA陽性率との関係について検討を試みた．

各臨床進行期分類別の血液型（ABO式）とCEA陽性例数との関係を表5に示した．対象全例を総合してみると，CEA陽性率はA型で19.3％，B型35.7％，O型26.3％，AB型42.9％であり，AB型が最も高率でB型，O型，A型の順であった．しかし血液型とCEA陽性率との間には有意な関連は証明されなかった．

5）CEA陽性率と喫煙習慣との関係について：

喫煙はCEAレベルを上昇させる因子である[14]とされているが，各臨床進行期分類別にみた喫煙習慣とCEA陽性者との関係は表6のようで，喫煙者は少な

表3　子宮頸癌臨床進行期分類におけるCEA陽性率

CIS	16.7%（6例/36例）
Ⅰ期	20.0（6/30）
Ⅱ期	26.3（10/38）
Ⅲ期	30.0（3/10）
Ⅳ期	80.0（4/5）
再発	44.4（8/18）
対照	10.0（3/30）

表4　CEA陽性例と陰性例の平均年令

	対象平均年令	陽性例平均	陰性例平均
CIS	43.9才	47.0才	43.3才
Ⅰ期	47.9	51.2	47.1
Ⅱ期	56.4	62.0	54.4
Ⅲ期	62.7	66.3	61.1
Ⅳ期	74.8	74.0	78.0
再発	59.4	62.1	57.3
全例	52.8	59.5	50.3
対照	38.8	42.3	38.4

表5　ABO式血液型とCEA陽性率

血液型	A型		B型		O型		AB型	
CEA	陽性例	陰性例	陽性例	陰性例	陽性例	陰性例	陽性例	陰性例
CIS	2	12	2	7	1	10	1	1
Ⅰ期	2	7	1	6	2	8	1	3
Ⅱ期	4	17	1	5	3	4	2	2
Ⅲ期		4	2		1	1		2
Ⅳ期		1	2		2			
再発	3	5	2		1	5	2	
合計	11	46	10	18	10	28	6	8
陽性率	19.3%（11/57）		35.7%（10/28）		26.3%（10/38）		42.9%（6/14）	

く，全体でもわずか16名にすぎなかった．総合してみたCEA陽性率は，1日21本以上の喫煙群において42.9％，20本以下の喫煙群では22.2％，非喫煙群で25.6％を示し，高度喫煙群に高率の傾向がうかがわれた．しかし，喫煙習慣とCEA陽性率の間には有意な関連は認められなかった．

6）CIS例におけるglandular involvementの有無とCEA陽性率の関係について：

CIS 36例について，生検材料並びに手術摘出物を検索し，glandular involvementの有無を調べ，CEA陽性率との関係についてみたのが表7である．glandular involvementを有するものでは27例中4例（14.8％）がCEA陽性を示し，glandular involvementの存在しないものでは9例中2例（22.2％）が陽性であった．推計学的にはglandular involvementの有無とCEA陽性率との間には有意な関連は証明されなかった．

7）腫瘤発育形態とCEA陽性率について：

子宮頸癌の腫瘤発育形態は噴火口状発育と花菜状発育に大別されるが，著者は更に癌性糜爛並びにごく浅い癌性潰瘍を糜爛状発育として分類し，検討を行なった．各臨床進行期別にみた腫瘤発育形態とCEA陽性率との関係は表8のようであった．I期からIV期までを総合してみると，噴火口状発育では28例中13例（46.4％）

表6　喫煙習慣と CEA 陽性率

喫煙数	喫煙者				非喫煙者	
	21本/1日 以上		20本/1日 以下			
CEA	陽性例	陰性例	陽性例	陰性例	陽性性	陰性例
CIS	0	1	0	3	6	26
I 期	1	0	0	0	5	24
II 期	1	1	1	3	8	24
III 期	0	1	0	1	3	5
IV 期	0	0	0	0	4	1
再発	1	1	1	0	5	10
計	3	4	2	7	31	90
CEA陽性率	42.9% (3/7)		22.2% (2/9)		25.6% (31/121)	

表7　CIS 例の glandular involvement の有無と CEA 陽性率

	CEA陽性例	CEA陰性例	CEA陽性率
glandular involvement 有	4	23	14.8% (4/27)
glandular involvement 無	2	7	22.2% (2/ 9)

表8　腫瘤発育形態とCEA陽性率

発育形態	花菜状発育		噴火口状発育		糜爛状発育	
CEA	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性
I 期	5	3	5	2	14	1
II 期	10	2	6	6	10	2
III 期	3	2	3	1	1	0
IV 期	0	0	1	4	0	0
計	18例	7例	15例	13例	25例	3例
陽性率	28.0% (7/25)		46.4% (13/28)		10.7% (3/28)	

が，花菜状発育では25例中7例（28.0％）が，糜爛状発育では28例中3例（10.7％）がCEA陽性を示し，$p < 0.05$で腫瘤発育形態とCEA陽性率には有意の関連が認められた．しかしこの関連性には各腫瘤発育形態の臨床進行期分類に対する表8に見られる分布状況から，病期の影響もある程度関与していると考えられた．

なお，2例の腺癌（いずれもCEA陰性）を認めたが除外して検討した．

8）扁平上皮癌の組織成熟度分類（日本産科婦人科学会子宮癌委員会）とCEA陽性率について：

治療開始前の生検材料を扁平上皮癌について，未熟型，中間型，成熟型の3者に分類して各々におけるCEA陽性率をみた．表9に臨床進行期別にそれらの例数を示したが，Ⅰ期からⅣ期までの総合では，未熟型で18例中7例（38.9％）が，中間型51例中11例（21.6％）が成熟型12例中5例（41.7％）がCEA陽性を示した．中間型において比較的低率であったが，組織成熟度分類とCEA陽性率との間には有意な関連は認められなかった．

9）手術治療例における骨盤リンパ節転移の有無とCEA陽性率について：

広範子宮全摘除術と骨盤リンパ節廓清を行なった患者はⅠ期からⅢ期までで61例であったが，これらについて骨盤リンパ節転移の有無とCEA陽性率の関係を表10に示した．摘出リンパ節はすべて病理組織学的に検索され，転移の有無が確認されている．転移を認めた群では12例中4例（33.3％）が，転移無しでは49例中9例（18.4％）がCEA陽性を示した．しかしリンパ節転移を示した症例数が少なく，推計学的には骨盤リンパ節転移の有無とCEA陽性率との間に有意な関連は証明されなかった．

10）治療におけるCEA値の経時的変動について：

当科における治療方針としては，CIS例に対しては一般的にvaginal cuffの一部を伴う単純子宮全摘除術を常とし，浸潤癌においてはもちろん各症例に対する個別的傾向はあるが，手術治療例では術前にラジウム腟内照射を行なった上で広範子宮全摘除術と骨盤リンパ節廓清が施行されている．今回の対象における術前ラジウム腟内照射量は2400～3500mghであった．一方，放射線治療例ではラジウム腟内照射を2回に分けて行なっており，総量で6530～7980mghであった．腟内照射の基準方式は術前照射では子宮腟内に10mgのラジウム桿2本を一列に入れてtandemとし，腟内へは両側円蓋部に各々20mgをovoidとして合計60mgを使用し，放射線治療のみの症例では子宮腟内に上方より20mg，10mg，10mgを一列に入れてtandemとし，腟内へは両側円蓋部に各々20mgをovoidとして合計80mgを用いた．なお，手術治療例及び放射線治療例共に1門のリニアックによるwhole pelvisへの外照射（4000～5000R）も施行した．

治療開始前の採血でCEA陽性を示した症例について経時的に採血を行ない，CEA値の推移を検討した．採血時期は手術後またはラジウム腟内照射後1週目，2週目，それ以後は2週間の間隔で行なった．

CISでは6例にfollow upを行ない，図2に見るように術後1週目で4例が，2週目で全例が正常値に低下した．

Ⅰ期でも6例にfollow upを行ない，経過を図3に示した．ラジウム腟内照射後1週目に半数が正常値となった．残り3例のうち2例は以後に施行された手術後1週目にて正常値を示し，放射線治療例の1例も2回目の腟内照射後2週目で正常値となっており，結局，治療開始から5週目までには全例が正常値に低下した．

表9　組織成熟度分類（扁平上皮癌）とCEA陽性率

成熟度	未熟型		中間型		成熟型	
CEA	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性
Ⅰ期	4	3	17	2	3	1
Ⅱ期	6	2	18	8	2	0
Ⅲ期	1	0	4	0	2	3
Ⅳ期	0	2	1	1	0	1
計	11例	7例	40例	11例	7例	5例
陽性率	38.9%（7/18）		21.6%（11/51）		41.7%（5/12）	

表10　骨盤リンパ節転移の有無とＣＥＡ陽性率

転　移	有		無	
ＣＥＡ	陰　性	陽　性	陰　性	陽　性
Ⅰ　期	0	2	23	2
Ⅱ　期	7	2	17	6
Ⅲ　期	1	0	0	1
計	8例	4例	40例	9例
陽性率	33.3%（4/12）		18.4%（9/49）	

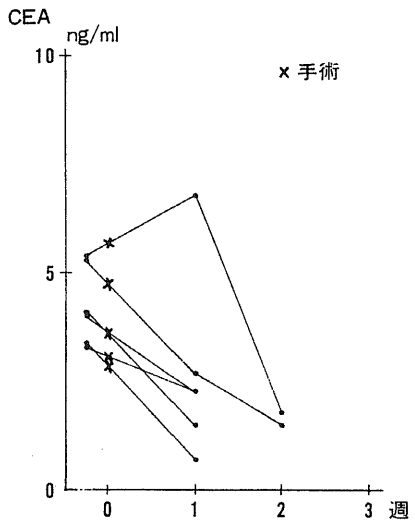


図2　CIS 例における CEA 値の経時的変動

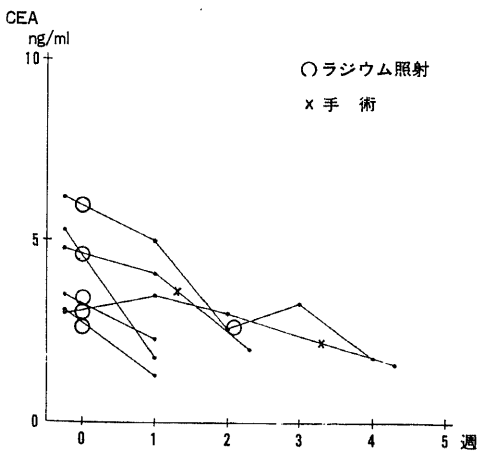


図3　子宮頸癌Ⅰ期例における CEA 値の経時的変動

Ⅱ期では図4に示すように10例が follow up された．4例は腟内照射後2週目までに正常値となった．残り6例のうち3例は以後の手術後2週目までに，1例は6週目に正常値となった．一方，放射線治療例の1例は2回目の腟内照射から4週目に正常値に低下したが他の1例は以後も高値を続け，結局死亡に至った．死因は激症肝炎であったが癌の残存もまた明白であった．

Ⅲ期においては3例が follow up され，図5にその経過を示した．1例は腟内照射後3週目に，そして他の1例は手術後1週目に正常値に低下した．残りの1例は2度の腟内照射後もかなり長期に渡って低値ながら陽性を持続し，結局は残存癌に起因する尿毒症にて死亡に至った．

Ⅳ期における CEA 値の推移は図6に示した．治療開始前に低値ながら陽性を示した1例は急速に病状の悪化を来たし，CEA 値の推移をみる暇もなく死亡した．また他の1例は2度の腟内照射後も高値を持続し，癌死に至った．残りの2例は放射線治療開始後6週目までには正常値に低下した．だが以後の病状の経過並びに CEA 値の変動は転医のため不明である．

以上のように，CIS からⅣ期に至るまでの群におけ

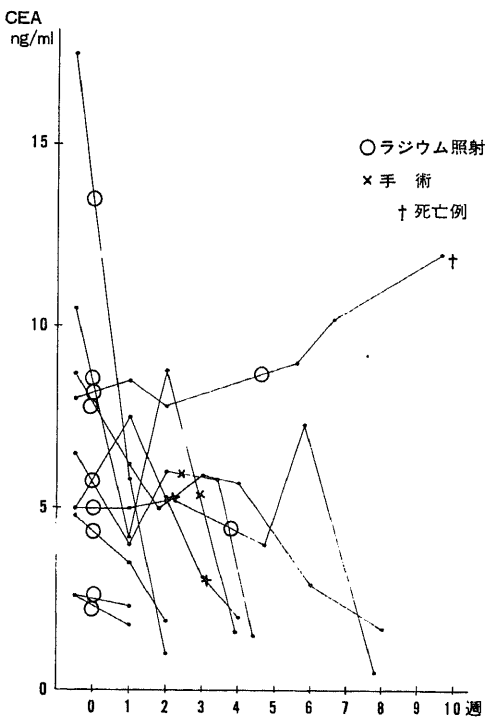


図4　子宮頸癌Ⅱ期例における CEA 値の経時的変動

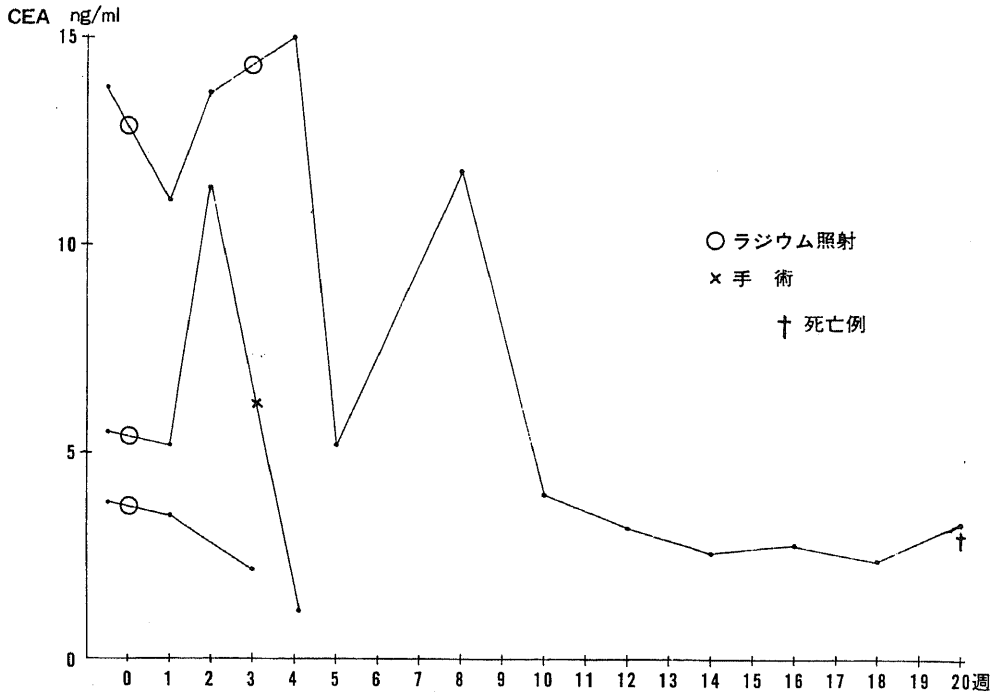


図5 子宮頸癌Ⅲ期例における CEA 値の経時的変動

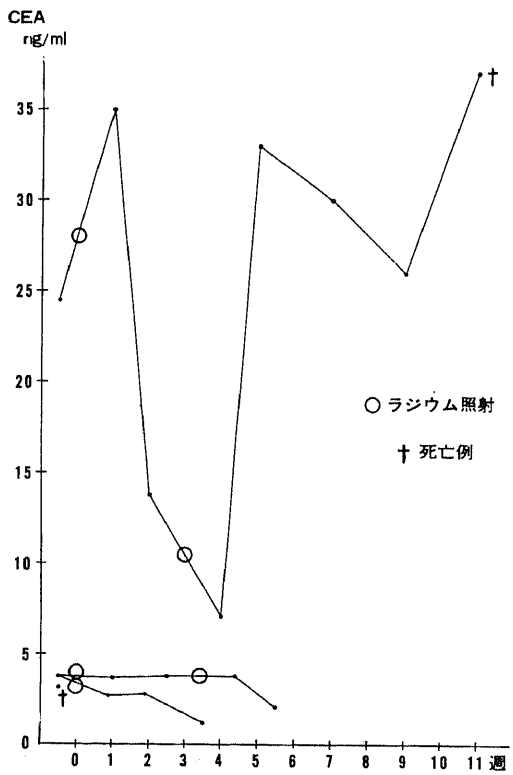


図6 子宮頸癌Ⅳ期例における CEA 値の経時的変動

る患者の follow up の成績から，CEA 値の変動はかなりよく臨床上の病態を反映していると考えられた．再発群に関しては治療がまったく画一的ではなく，治療効果の判定も困難が多いので検討をさしひかえることとした．

11）CEA 値減少率と癌組織崩壊度との関連について：

Ⅰ期からⅢ期までの症例のうち，治療前の CEA 値が陽性を示した 19 例について，ラジウム腟内照射後 1 週目に CEA 測定のための採血と同時に子宮頸部の癌巣から punch biopsy によって採取した材料を H.E 染色し，癌組織の崩壊の程度を調べ，CEA の減少率との関連性を検討した．

CEA 値減少率（y）は，治療前の CEA 値を a とし，腟内照射後 1 週目の CEA 値を b とすれば，$y = (a - b)/a \times 100$ の式にて算出するものとした．

一方，癌組織崩壊度の判定は以下に示すような事項から考察し決定した．照射量に関連して多少の違いが認められようが，一般的にみて癌組織の放射線照射による治癒過程は次のように考えられる．すなわち，まず癌細胞に変性（腫大，奇異形態化，染色性の変化，空胞化，顆粒状化など）が認められ，細胞分裂の減少を来たし，更に融解壊死へと進行する．これに平行して間質の変化（細胞浸潤，血管壁の肥厚及び変性など）

が起こる．この時期を経て終局的には線維性反応へと移行していく[17)~27)]．Warren はこれらの変化の程度から radiation response を marked, moderate, minimal の 3 つの grade に分類した[28)]．著者はこの Warren 分類を参考としてラジウム腟内照射による癌組織崩壊度を表 11 のように scoring することを考案した．そして CEA 値減少率と各スコアとの相関関係を検討した．なお scoring の概観を示すため，本研究において癌組織崩壊度スコアが最も高かった症例（スコア 10）と最も低かった症例（スコア 1）の組織所見を写真 1 ～ 8 に掲げた．

図 7 に CEA 値減少率(y)と癌組織崩壊度スコア(x)との関係を示した．両者の間には正の相関が認められ $y = 7.14x - 12.40$ の回帰直線を得た．相関係数は 0.576 で有意（$p < 0.01$）であった．

12）初回治療前の CEA 値と再発発見時の CEA 値の関係について：

再発例のうちで初回治療開始前の CEA 値が測定されていた 8 症例について検討を加えた．図 8 に示すように，初回治療前の CEA 値が陰性であった 4 例ではすべて再発発見時においても陰性を示した．そのうちの 1 例は肺に再発して死亡したが CEA は最高で 2.1ng/ml にとどまった．また他の 1 例は子宮旁組織及び鼡径部リンパ節に再発を認めたもので，2.8ng/ml と低値ながら陽性を示した後に死亡した．残りの 2 例は腟及び子宮旁組織に再発を認めた症例であるが，陰性を持続し現在も生存中である．

一方，初回治療前値が陽性であった 4 例のうち 3 例は再発発見時にも陽性を示した．その 1 例は子宮旁組織に再発したもので，最高 3.2ng/ml という低値ながら陽性を持続し癌死に至った．他の 2 例は肺並びに腹腔内に再発をみたものと腟壁に再発を認めたものであるが，高値を示しつつ存命中である．また初回治療前値が陽性であったにもかかわらず再発時には 1.0ng/ml と低値を示した 1 症例は子宮旁組織に再発を認めたものであるが，その後も CEA 値の上昇をみることなく癌死に至った．

総体的には，初回治療前に CEA 値が陽性であったものは再発時にも陽性を示し易く，元来陰性のものは再発時にも陰性を呈する事が多いようである．

考　　察

癌患者の予後は早期治療にかかっているので，いかにすれば癌の早期発見が可能かが重大な問題である．従来よりそれに対しては形態学が主体をになってきたのであるが，癌という疾患の特殊な病態は形態学以外の別の方向での診断法を必要としている．近年の免疫学的研究は次第にその方向で貢献しつつあり，診断法のみならず癌の本態解明に形態学とは別の視点を開拓しつつあると考えられる．

古くから妊娠という特殊状態と癌との間の類似性に着目されてきた．癌と胎児との間の関係については，すでに 1932 年に Hirzfeld らが胎児ホモゲネートまたは腫瘍ホモゲネートで免疫して得られた血清が各々の抗原により相互に吸収を受け，著しく抗体価が減少したことより，両者の間に血清学的に共通する物質が存在することを指摘[29)]している．そして 1963 年 Abelev らはマウス肝癌細胞が胎児期の蛋白を産生することを報告[30)]してから，ヒト肝癌においても同様な物質の産生が確認され，癌と胎児との関連についての研究が盛

表11　癌組織崩壊度スコア

findings \ score	2	1	0
Tumor cells			
Mitosis	rare or absent	diminution in mitotic activity	undiminished mitotic activity
Degeneration of nucleus	marked	moderate	slight
Degeneration of cytoplasm	marked	moderate	slight
Stromal cells			
Cell infiltration	marked	mild	slight
Thickening of vessels	marked	mild	slight
Necrosis	much	some	slight

んになった．α-Fetoprotein ラジオイムノアッセイは現在ではすでに肝癌の診断には欠くことのできない臨床検査法となっている．

一方，CEA はその発見初期の段階では内胚葉由来臓器の癌組織中に特異的[2)3)]と考えられていたがその後の測定法の進歩，特にラジオイムノアッセイの開発によって血中の微量な CEA 測定が可能となるにつれて数多くの検討がなされた結果，良性悪性を問わず種々の疾患で高値を示すことが知られてきた．更に，CEA そのものについても分子量的不均一性の存在が報告[31)32)]され，現在では CEA の subgroup の問題並びに CEA 様物質（CEA と部分的共通抗原性を示す CEA 以外の物質）の発見によって非常に複雑な様相を呈してきている．CEA 様物質には von Kleist らの NCA[33)]，Newman の CCA-Ⅲ[34)]，Mach らの NGP[35)]，Neville の CCEA-2[36)]，Burtin の NCA-2[37)]，Matuoka らの fecal antigen[38)] などがあり，また血液型様物質（A 型様物質）[39)~41)] も関連があるようである．従って CEA 測定においては，今回使用した one step sandwich method でのラジオイムノアッセイは比較的これら CEA 様物質の影響が少ない[15)16)]とされてはいるがなおその影響を考慮に入れねばならないと思われる．

正常成人血清中の CEA 値については多くの報告が見られるが，当然各測定法で差があり，正常値は各々測定法で個別に定められるべきである．平井[15)]によれば，CEA・リアキットでは 2.5ng/ml 以下のものが正常成人の 92％を占め，2.5ng/ml 以下を正常（陰性）とみなすことに妥当性を示している．本研究においても対照の 90％が 2.5ng/ml 以下を示し，その意見を支持した．更に平井[15)]は加令と喫煙習慣が CEA レベルの上昇に関与していると考えており，Stevens らも 1 日に 15 本以上の喫煙者において，非喫煙者より CEA 値が有意に上昇している[14)]ことを認めている．本研究においては表 4，表 6 に示したように加令並びに高度喫煙者においてやや CEA 陽性者の増加傾向をみたものの有意性は認められなかった．これは子宮頸癌による CEA 値に対する影響が大きいために加令と喫煙の影響がほとんど無視されたのであろうと思われる．また血液型と CEA 陽性率との関係について表 5 に示したが，O 型，A 型でやや低い傾向がみられた．しかし血液型と CEA 陽性率との間には有意な関連は認められなかった．従ってこれらの因子が CEA レベルに影響を与えているとしてもそれはかなり軽微なものであろう

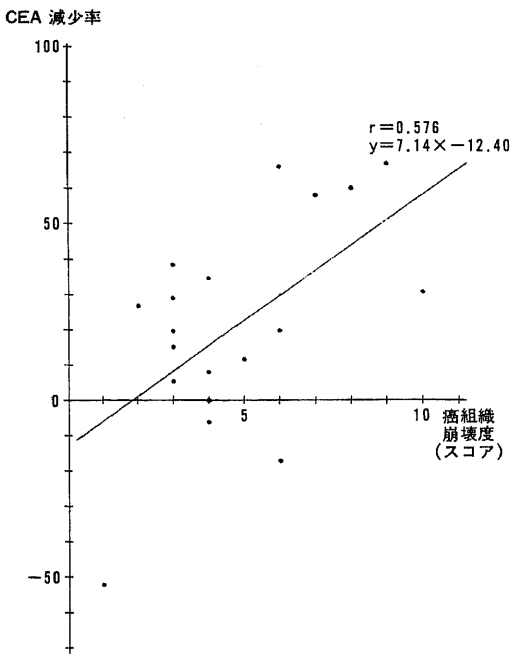


図 7　放射線照射による癌組織崩壊度と CEA 減少率

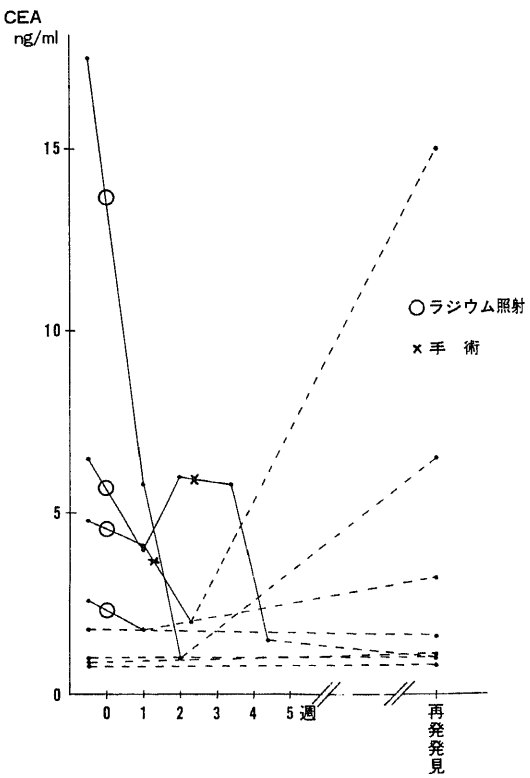


図 8　初回治療開始前と再発発見時とにおける CEA 値の比較

と推察される．

CEA 平均値及び陽性率は子宮頸癌の病期進行に伴って上昇傾向が見られ，諸家の報告[42)~47)]とほぼ一致した結果を得た．これは Kjorstad ら[47)]の言うように tumor volume と CEA 値との正の相関を意味するものと考えられる．そして彼等はまた，CEA レベルを決定づける因子には少くとも2つのものがあり，その1つは患者自身の健康状態におけるいわゆる基礎的 CEA レベルの高低であり，もう1つは腫瘍自体による positive CEA reaction 物質の産生放出能力であると言い，子宮頸癌の約 15 %のものが non CEA-producing cancer かまたは low grade CEA-producing cancer であろうと考察している．この観点から考えると，CEA 測定は子宮頸癌患者の早期発見に無力であろうと予想され，事実，本研究における CEA 陽性率は子宮頸癌Ⅲ期まででも 30 %程度にすぎず，Ⅳ期に至ってようやく 80 %となった．

骨盤リンパ節転移の有無と CEA 陽性率の関係は表10に示したように，転移有りで 33.3 %，無しで 18.4 %と Kjorstad らの成績[47)]とほぼ類似したが骨盤リンパ節転移を有した症例数が少なく，有意差は証明されなかった．現在の段階では CEA 値によって術前に骨盤リンパ節転移の有無を推測するにはやや無理があろう．

CEA レベルと腫瘤発育形態や扁平上皮癌の組織成熟度分類との関係について考察した文献はほとんど存在しない．本研究においてそれらとの関係を検討してみた．まず腫瘤発育形態については，噴火口状発育例のものに陽性率が高く，次いで花菜状発育，糜爛状発育の順であり，腫瘤発育形態と CEA 陽性率との間には $p < 0.05$ で有意な関連性が認められた．しかしこの成績は表8における分布状況から考えて，臨床進行期による影響を受けているものと思われる．糜爛状発育は比較的初期の病期に多く認められた形態であるのに対し，噴火口状発育は比較的進行した病期に多く見られたからである．組織成熟度分類との関係では特記すべき傾向はないようであるが，腫瘍組織の成熟度は部分によりかなりの差があるとされており，punch biopsy による組織片だけでなく腫瘍の全摘出物を材料に，症例を加えて更に検討する必要があろう．また，腺癌では CEA 値の上昇しているものが多い[47)48)]とされているが本研究に含まれた2症例ではいずれも低値を示した．

ところで，癌のスクリーニングには不適であると考えられている CEA ではあるが，その治療中の経時的変動に関する報告はモニターリングとしての有用性を認めている[45)49)~51)]．van Nagell ら[51)]によれば CIS においてさえも CEA レベルは tumor volume や glandular involvement に関係があると言い，cone biopsy を行なった後も CEA 陽性を持続した症例に residual tumor を認めたことからモニターリングとしての利用の可能性を示唆している．私の成績では特に glandular involvement や residual tumor との関連は認められなかった．しかし CEA 陽性者においては単純子宮全摘除術後3週間以内に全例が正常値に低下したことから，CEA 測定は CIS のモニターリングとしてある程度利用できるのではないかと思われた．浸潤癌では手術施行後早いものでは1週間，遅くとも6週以内には CEA は正常値に低下し，Barrelet らの報告[49)]と一致した．更に，放射線治療例においても Di-Saia らの結果[50)]とほぼ同じく，初回のラジウム腔内照射から8週以内にほとんど全例が正常値となった．それ以後も CEA 陽性を持続した症例では癌の残存が明白であり，早晩死亡している．Barrelet ら[49)]は放射線治療例において clinical responce が良好であるのに CEA 陽性を長期に渡って持続する例があり，その原因は nonproliferating residual tumor の CEA 産生かあるいは放射線作用後の癌細胞の大量壊死に起因するかは不明であると述べている．Khoo らは後者が原因であるとしている[52)]が，放射線の膀胱及び直腸に対する影響の結果であることも考えられる．私のデーターではそのような症例は存在しなかった．ともあれ，浸潤癌例における CEA 値の推移はかなりよく癌の治癒動態を示した．

それ故，CEA 値の変動と放射線照射による腫瘍組織の崩壊程度との間に何らかの関係を見い出すことにより，癌の放射線感受性の判定の一助となるのではないかと意図し，検討したところ図7に示すように有意の相関関係を得た．腫瘍組織崩壊度の客観的評価には種々の問題点があると考えられるが，今後の更に詳細な研究と CEA subgroup の解明などによる CEA 測定法の発達によって一層密接な関連性が発見され，血清 CEA 測定は各子宮頸癌患者の治療方針(主治療法を手術とするか放射線照射とするか）の決定に欠くべからざる検査法となる可能性があろう．

結　　論

子宮頸癌患者血清中の CEA をラジオイムノアッセイ測定法（サンドイッチ法）により測定し，次の結果を得た．

（1）CEA の平均値並びに CEA 陽性率は病期進行に伴ない上昇傾向を示し，特に子宮頸癌臨床進行期分

類とCEA陽性率との間には$p < 0.05$で有意な関連性が認められた．

（2）腫瘤発育形態とCEA陽性率との関係には$p < 0.05$で有意性があり，噴火口状発育で最も高率を示し，次いで花菜状発育，糜爛状発育の順であった．だが病期の影響も考慮に入れねばならないであろう．

（3）扁平上皮癌の組織成熟度分類とCEA陽性率との間には有意な関係はなかった．

（4）骨盤リンパ節転移の有無とCEA陽性率との関係は，転移を認めた群で高い傾向を示したが症例が少なく，有意性は証明されなかった．更に症例を追加して検討する必要があると思われる．

（5）治療中におけるCEAの経時的変動は病態の変化をよく反映していると考えられた．

（6）放射線腟内照射による癌組織崩壊度スコア（x）とCEA値減少率（y）との間には正の相関関係を認め，相関係数0.576（$p < 0.01$），回帰直線$y = 7.14x - 12.40$であった．

（7）初回治療前のCEA値が高い例では再発発見時にもCEA値の上昇を認めることが多く，初回時に低値を示した症例は再発時にも低値を示す傾向が強いようである．

子宮頸癌患者における血清CEA値は病期進行に伴なって上昇の傾向にあるが，癌の初期段階におけるCEA陽性率はわずか20％程度であり，CEA測定を子宮頸癌のスクリーニングとして用いるには全く不適当である．しかし，CEAの経時的変動は病態の変化をよく反映していると考えられたので，治療開始前のCEA値が陽性を示す症例では血清CEA測定は治療効果の指標として活用できよう．また，放射線照射による癌組織崩壊度とCEA値減少率との間に有意な相関を認めたことから，血清CEA測定は試験的放射線照射の効果判定に利用され，子宮頸癌患者の治療方針（手術を主治療とするか放射線照射を主治療とするか）の選択決定に一助となるであろう．

稿を終るに臨み，終始，御懇篤なる御指導，御校閲を賜わった恩師，久田欣一教授に謹んで感謝の意を捧げると共に，御懇篤な御校閲を賜わった西田悦郎教授，国立金沢病院産科婦人科医長高邑昌輔博士に心からの感謝の意を表します．

また，御助力頂きました国立金沢病院免疫血清室の小西奎子博士と検査技師の各位，並びに国立金沢病院産婦人科医局の各位に深く感謝致します．

文　献

1) **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**, 439－462 (1965).

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

3) **Gold P. and Freedman S. O.** : Specific antigenic similarity between malignant adult and normal fetal tissues of the human digestive system. J. Clin. Invest., **44**, 1051－1052 (1965).

4) **Krupey J., Gold P. and Freedman S. O.** : Purification and characterization of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. Nature, **215**, 67－68 (1967).

5) **Krupey J., Gold P. and Freedman S. O.** : Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med., **128**, 387－398 (1968).

6) **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).

7) **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**, 143 (Abst.) (1971).

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

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

10) **Gerfo P. L., Gerfo F. L., Herter F., Barker H. G. and Hansen H. J.** : Tumor associated antigen in patients with carcinoma of the colon. Am. J. Surg., **123**, 127－131 (1972).

11) **Reynoso G., Chu T. M., Holyoke D., Cohen E., Nemoto T., J Wang J., Chuang J., Guinan P. and Murphy G. P.** : Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. J. A. M. A., **220**, 361－365 (1972).

12) **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 cacinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. Brit. Med. J., 9, 605－609 (1972).

13) **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**, 1－7 (1971).

14) **Stevens D. P. and Mackay I. R.** : Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. Lancet, **2**, 1238－1239 (1973).

15) 平井秀松：CEA（その1）．日本臨床，**34**, 1274 － 1279 (1976).

16) 平井秀松：CEA（その2）．日本臨床，**34**, 1486 － 1491 (1976).

17) 古畑茂喜：Co^{60} による子宮頸癌原発巣直接照射法．日産婦誌，**11**, 299 － 308 (1959).

18) 中塚栄一：Co^{60} 遠隔照射の非手術子宮癌患者に及ぼす影響．日産婦誌，**12**, 659 － 668 (1960).

19) 小島　修：Co^{60} 照射療法による子宮頸癌の臨床的並びに組織学的研究．日産婦誌，**13**, 575 － 584 (1961).

20) **Dubrauszky V.** : Assessment of radiosensitivity of carcinoma of the cervix. J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth., **73**, 41－43 (1966).

21) 松浦役児：テレコバルト照射による子宮頸癌の組織学的研究（特に術前照射に於ける子宮頸部の変化について）．日産婦誌，**18**, 1445 － 1454 (1966).

22) 八木橋三郎：子宮頸癌に対する術前ラジウム照射の影響に関する研究．日産婦誌，**19**, 645 － 654 (1967).

23) 佐藤文哉：Co^{60} 遠隔照射による子宮頸癌の肉眼的・組織学的・細胞学的変化．日産婦誌，**19**, 1041 － 1048 (1967).

24) 藤間利行：子宮頸癌放射線治療．癌の臨床，**15**, 310 － 315 (1969).

25) 岩田正晴・伊村公男・石井博基・金子貴子・西浦天宜・大村峰夫：子宮頸癌の間質反応について．臨床婦産，**27**, 1021 － 1024 (1973).

26) 岩井正二・塩沢久要・塚本隆是・曽根原衛雄・野口　浩・塚原嘉治・富田和彦・小谷俊郎：子宮頸癌の放射線感受性（とくに感受性の組織学的判定基準について）．日産婦誌，**26**, 1257 － 1264 (1974).

27) 塚原嘉治・塩沢久要・塚本隆是・曽根原衛雄・野口　浩・富田和彦・小谷俊郎・岩井正二：子宮頸癌放射線感受性の組織学的判定方法の再検討．日産婦誌，**27**, 1213 － 1222 (1975).

28) **Warren S., Meigs J. V., Severance A. O. and Jaffe H. L.** : The significance of the radiation reaction in carcinoma of the cervix uteri. Surg. Gynec. Obst., **69**, 645－647 (1939).

29) **Hirszfeld V. L., Halber F. W. und Rosenblat J.** : Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal-und Krebsgewebe. Zeitschr. f. Immunitätsf., **75**, 209－216 (1932).

30) **Abelev G. I., Perova S. D., Khramkova N. I., Postnikova Z. A. and Irlin I. S.** : Production of embryonal α-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation, **1**, 174－180 (1963).

31) **Kleist S. V. and Burtin P.** : Isolation of a fetal antigen from human colonic tumors. Cancer Res., **29**, 1961－1964 (1969).

32) **Coligan J. E., Henkart P. A., Todd C. W. and Terry W. D.** : Heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. Immunochemistry, **10**, 591 － 599 (1973).

33) **Kleist S. V., Chavanel G. and Burtin P.** : Identification of an antigen from normal human tissue that Crossreacts with the carcinoembryonic antigen. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., **69**, 2492－2494 (1972).

34) **Newman E. S., Petras S. E., Hamilton J. G., Hager H. J. and Hansen H. J.** : Demonstration of two tumor associated antigens in human colonic adenocarcinoma. Fed. Proc., **31**, 639 (Abst.) (1972).

35) **Mach J. P., and Pusztaszeri G.** : Carcinoembryonic antigen (CEA) : Demonstration of a partial identity between CEA and a normal glycoprotein. Immunochemistry, **9**, 1031 － 1034 (1972).

36) **Neville A. M., Nery R., Hall R. R., Turberville C. and Laurence D. J. R.** : Aspects of the structure and clinical role of the carcinoembryonic antigen (CEA) and related macromolecules with particular reference to urothelial carcinoma. Br. J. Cancer, **28** (**Suppl.I**), 198 － 207 (1973).

37) **Burtin P., Chavanel G. and Hirsch-Marie H.** : Characterization of a second normal antigen that cross-reacts with CEA. J. Immunology, **111**, 1926－1929 (1973).

38) **Matsuoka Y., Hara M., Takatsu K., and Kitagawa M.** : Presence of antigen related to the carcinoembryonic antigen in feces of normal adults. Gann, **64**, 203－207 (1973).

39) **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**, 344－348 (1972).

40) **Turner M. D., Olivares T. A., Harwell L. and Kleinman M. S.** : Further purification of perchlorate-soluble antigens from human colonic carcinomata. J. Immunology, **108**, 1328－1339 (1972).

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

42) **DiSaia P., Haverback B. J., Dyce B. J., and Morrow M.** : Carcinoembryonic antigen in patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri and vulva. Surg. Gynec. Obst., **138**, 542－544 (1974).

43) **Van Nagell J. R., Meeker W. R., Parker J. C. and Harralson J. D.** : Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancy. Cancer, **35**, 1372－1376 (1975).

44) **DiSaia P. J., Haverback B. J., Dyce B. J. and Morrow C. P.** : Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancies. Am. J. Obst. Gynec., **121**, 159－163 (1975).

45) **Donaldson E., Van Nagell J. R., Wood E. G., Pletsch Q. and Goldenberg D. M.** : Carcinoembryonic antigen in patients treated with radiation therapy for invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Am. J. Roent., **127**, 829－831 (1976).

46) **DiSaia P. J., Morrow C. P., Haverback B. J. and Dyce B. J.** : Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system. Cancer, **39**, 2365－2370 (1977).

47) **Kjorstad K. E. and Örjaseter H.** : Carcinoembryonic antigen levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix. Obst. Gynec., **51**, 536－540 (1978).

48) **Kjorstad K. E. and Orjaseter H.** : Studies on carcinoembryonic antigen levels in patients with adenocarcinoma of the uterus. Cancer, **40**, 2953－2956 (1977).

49) **Barrelet V. and Mach J. P.** : Variations of the carcinoembryonic antigen level in the plasma of patients with gynecologic cancers during therapy. Am. J. Obst. Gynec., **121**, 164－168 (1975).

50) **DiSaia P. J., Morrow C. P., Haverback B. J. and Dyce B. J.** : Carcinoembryonic antigen in cervical and vulvar cancer patients. Obst. Gynec., **47**, 95－99 (1976).

51) **Van Nagell J. R., Meeker W. R., Parker J. C., Kashmiri R. and McCollum V.** : Carcinoembryonic antigen in intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. Am. J. Obst. Gynec. **126**, 105－109 (1976).

52) **Khoo S. K. and Mackay E. V.** : Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec. **13**, 1－7 (1973).

写 真 説 明

写真1～4はラジウム腔内照射による癌組織崩壊度スコアが10であった症例の組織像である。写真1（倍率10×10）は照射前の癌巣を示しており，写真2はその強拡大（倍率10×40）である。写真3（倍率10×10）は照射後1週目の生検による組織像であり，壊死巣がびまん性に認められ，遊走細胞浸潤も著しい。写真4はその強拡大（倍率10×40）で，残存している少数の癌細胞は高度の変性を示している．

写真5～8は癌組織崩壊度スコアが1の症例である．写真5（倍率10×10）は照射前の組織像で，写真6はその強拡大（倍率10×40）である．照射後1週目の組織像が写真7（倍率10×10）で，ごくわずかの壊死巣と癌細胞の軽度の腫大並びに空胞化が認められるにすぎない．写真8はその強拡大（倍率10×40）である．

Clinical significance of radioimmunoassay of carcinoemdryonic antigen (CEA) in patients with cervical cancer. Ryoichi Kawahara, Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University. Kanazawa, 920, Japan. J. Juzen Med. Soc., 88, 338–353 (1979)

Abstract Since Gold and Freedman originally described the existence of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with adenocarcinoma of the colon, elevated levels of this antigen have been detected in the sera of patients with various malignancies by means of a sensitive radioimmunoassay. Current studies suggest that the determination of CEA in serum has prognostic and diagnostic significance in patients with various malignancies.

Gerfo et al. first reported the levels of CEA in the sera of patients with gynecologic malignancies. In gynecologic malignancies, the role of determination of CEA in serum has not always been clearly defined in spite of many studies. The purpose of the present study is to determine the usefulness and limitations of radioimmunoassay of CEA in the diagnosis, treatment and follow-up of patients with cervical cancer. CEA levels in the sera of 129 patients with cervical cancer were determined by one step sandwich method. A positive value was considered greater than 2.5 ng/ml in this study. The obtained results were as follows:

1) Average and positive rate of CEA values gradually increased with advance of clinical stage of cervical cancer. Particularly, correlation between positive rate of CEA values and clinical staging of cervical cancer was significant ($p < 0.05$).

2) Correlation between positive rate of CEA values and macroscopic forms of tumor was significant ($p < 0.05$).

3) Correlation between positive rate of CEA values and histological findings of epidermoid carcinoma of cervix was not significant.

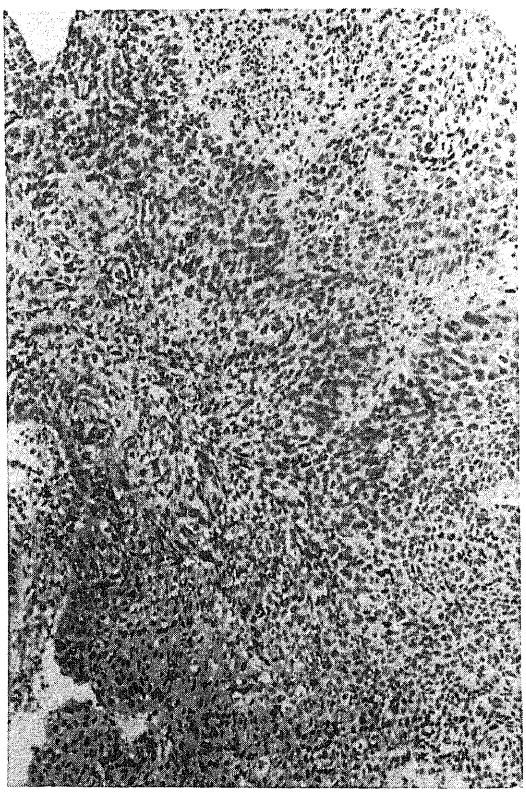
4) The positive rate of CEA values of patients with metastasis to pelvic lymphnodes was higher than that of patients without metastasis. But, no significant difference was proved because the clinical materials were few.

5) Change of CEA values during treatments was a good indicator of the condition of the disease.

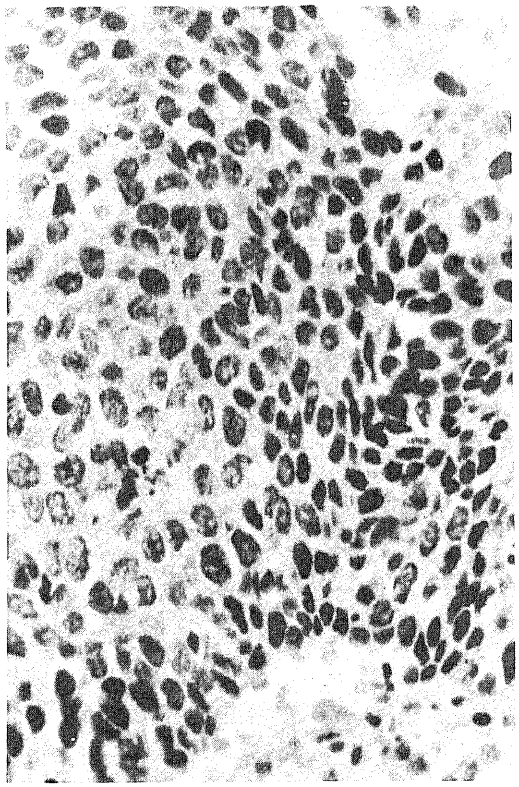
6) Correlation between score of histological changes of cervical cancer after irradiation (x) and decreasing rate of CEA values (y) was significant. $r=0.576$ ($p < 0.01$), $y=7.14x-12.40$

7) Primary CEA value was almost similar to CEA value at recurrence of the disease.

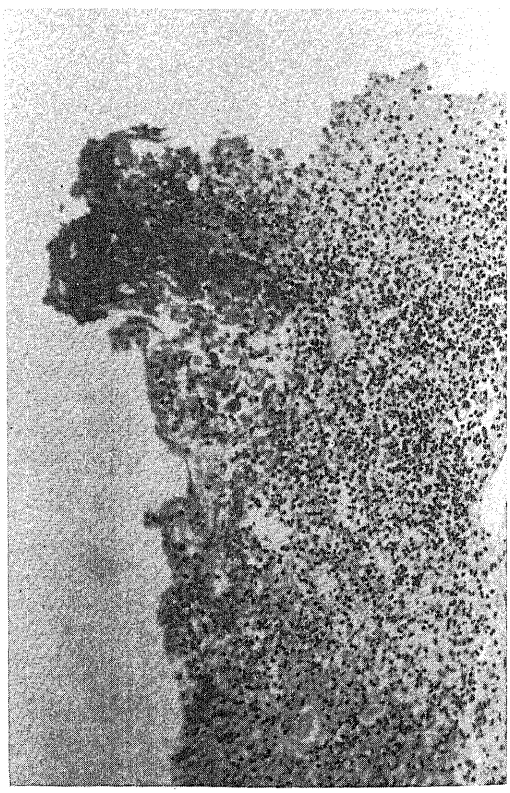
Therefore, it was concluded that radioimmunoassay of CEA in the serum of patients with cervical cancer was useful as an indicator in treatment and follow-up. Furthermore, by modification and refinement of assay techniques, determination of CEA in the serum of patients with cervical cancer may become more useful in selection of operative therapy or radiotherapy as an indicator of effect in test dose irradiation.



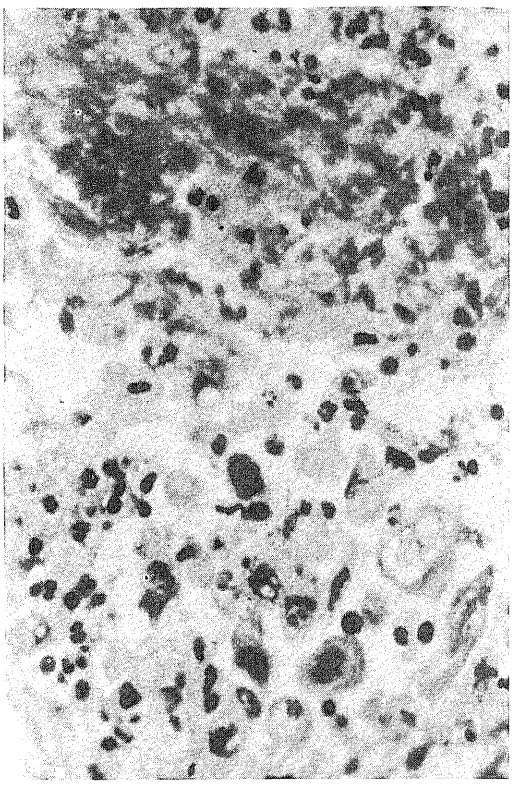
写 真 1 (10×10)



写 真 2 (10×40)



写 真 3 (10×10)



写 真 4 (10×40)

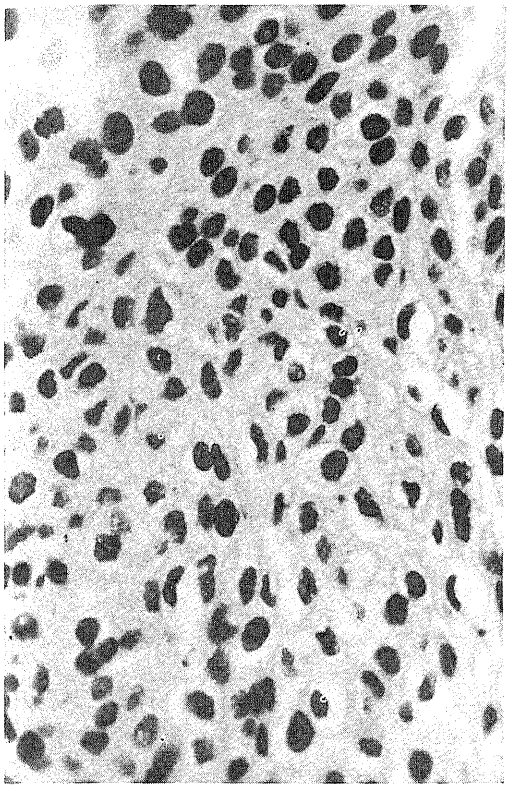


写真 6　(10×40)

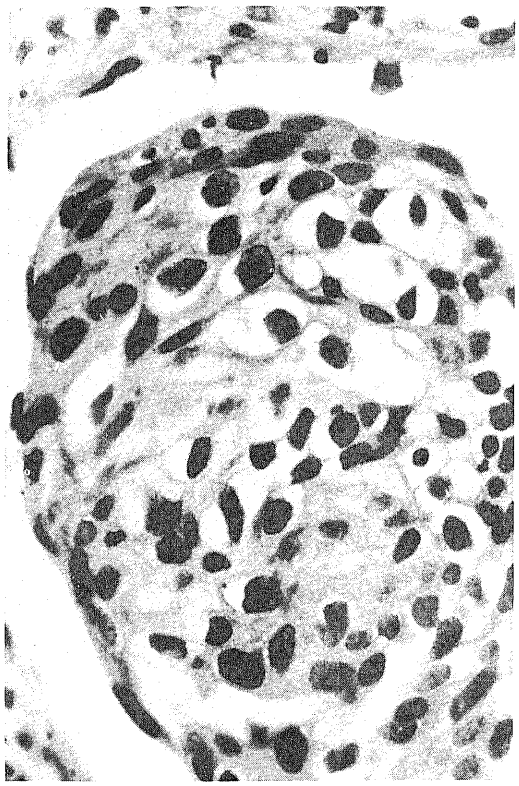


写真 8　(10×40)

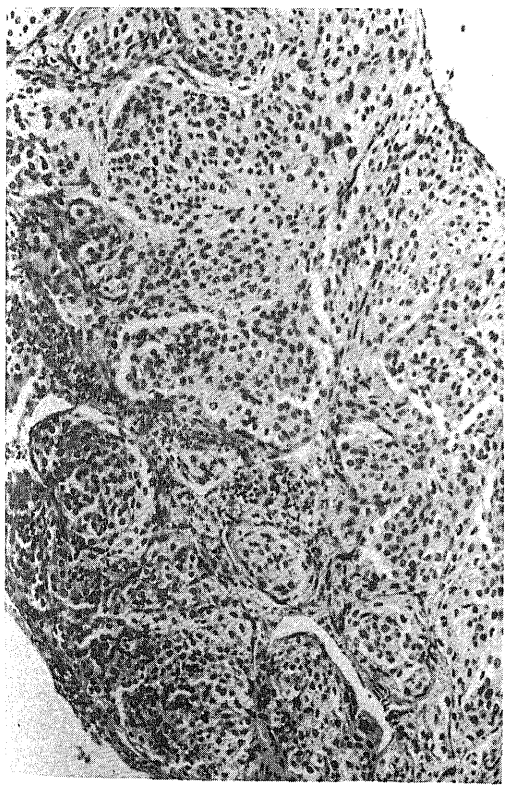


写真 5　(10×10)

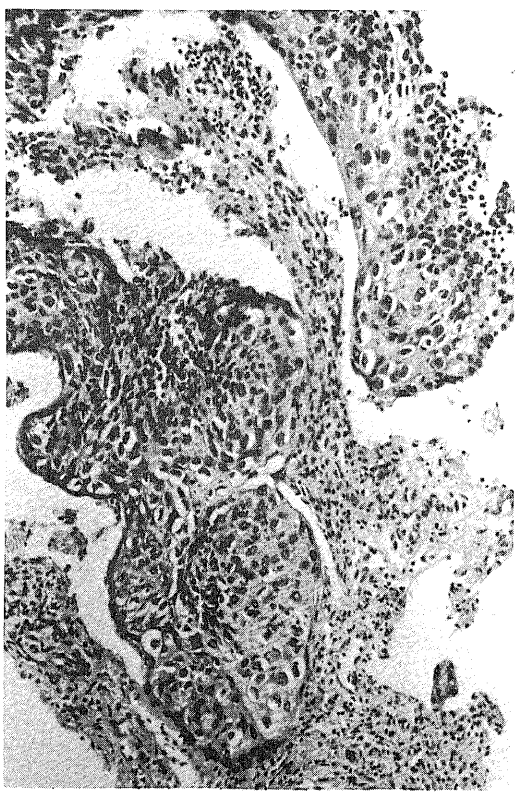


写真 7　(10×10)