泌尿器科領域の悪性腫瘍における CEA の検討

	木	戸	晃
	町	田	平
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教授	三	木	誠
(主任: 町田豊平教授)	大	石	幸彦
	上	田	正山
	柳	沢	宗利
東京都養育院病院核医学放射線部	飯	尾	正宏
(主任: 飯尾正宏部長)	山	田	英夫
	末	広	牧子

CLINICAL EVALUATION OF CEA IN PATIENTS WITH UROLOGIC CANCER

Akira Kido, Toyohei Machida, Makoto Miki, Yukihiko Ohishi,

Masataka Ueda, Munetoshi Yanagisawa

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

(Director: Prof. Toyohei Machida)

Masahiro Iio, Hideo Yamada, Makiko Suehiro

Department of Nuclear Medicine and Radiological Sciences, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Tokyo, Japan

(Director: Dr. Masahiro Iio)

CEA (carcinoembryonic antigen) determinations were performed on 96 patients with urologic disease. The results were compared with 83 patients of disease of another organs which was mainly cancer of digestive tract.

CEA of 211 serum and 37 urine samples were determined by "one step sandwich method" which was radioimmunometric assay for serum CEA.

By this method, the normal range was 0 to 2.5 ng of CEA per 1 ml of serum, and 0 to 1.5 ng of CEA per 1 ml of urine.

CEA was elevated in 28 (62%) out of 45 patients, mean value of CEA was 3.2 ± 2.3 ng/ml in the patients with urologic active cancer. On the other hand, CEA was elevated in 9 (25%) out of 36 patients with benign urologic disease, mean value of CEA was 1.8 ± 1.0 ng/ml in this group.

Value of serum CEA in patients with cancers of the lower digestive tract, lung and others was more elevated than the value of CEA in patients with urologic active cancer.

CEA determination was performed before and after the therapy for 5 to 10 weeks on the 12 patients with urologic cancer, as value of CEA was almost paralleled with clinical states.

In 37 patients, both urine and serum CEA levels were determined. Value of CEA in serum was below 2.5 ng/ml in 25 patients. Mean value of CEA in urine was 0.8 ± 0.3 ng/ml in normal subjects, and 2.2 ± 1.0 ng/ml in 4 patients with urologic cancer who had no evidence of urinary tract infection. In cases with urinary tract infection, however, urinary CEA was elevated with an average of 4.4 ± 3.3 ng/ml in 12 patients.

緒 言

悪性腫瘍の生化学的研究の一端として、近年癌特異性物質を追求する研究が進んでいる。

1965年 Gold らは、結腸癌組織から、結腸癌特異性抗原と思われる物質を発見し¹⁾、この物質が胎生2～6カ月の胎児の結腸組織中にも存在することから、carcinoembryonic antigen (CEA) と命名した²⁾。しかし現在では CEA は悪性腫瘍のみならず各種非悪性腫瘍疾患にも高値を示すものがあるとされており、CEA そのものは tumor specific ではなく tumor associated antigen と考えられてきている³⁾。

CEAは分子量20万で、電気泳動においても β -グロブリンと同じ挙動を示し、超遠沈では、沈降定数6.9S～8.0Sに単一のピークを示す糖蛋白である⁴⁾。しかし近年、糖成分の無い CEA の存在も報告されており⁵⁾、その本体は未だ不明な部分も多い。

CEA に関する研究は、現在基礎、臨床の各分野にわたって行なわれており、臨床的には結腸癌を中心とした下部消化器系悪性腫瘍を対象に、診断や臨床経過の観察に CEA の測定が利用されている。

泌尿器科領域における CEA の研究は、現在までに Reynoso ら⁶⁾、Hall ら⁷⁾、Ionescu ら⁸⁾、の報告があるが、泌尿器科領域の悪性腫瘍と CEA との関連性については、まだ充分な検索がなされていない。

今回著者は、泌尿器科領域の悪性腫瘍における CEA を評価するために、泌尿器科疾患を中心に、血清および尿中 CEA を one step sandwich 法⁹⁾¹⁰⁾ (Dinabot-Kit) で測定し、その臨床的意義を検討した。

対象および測定方法

対象は、1975年から約1年間に東京慈恵会医科大学泌尿器科および東京都養育院病院核医学放射線部で取扱った泌尿器科疾患96例と、その比較のため測定した泌尿器科以外の疾患83例であった。泌尿器科疾患の内訳は腎細胞癌12例、膀胱腫瘍23例、前立腺癌9例、睾丸腫瘍13例、陰茎癌3例、前立腺肥大症8例、尿路感染症17例、その他11例であった。

泌尿器科以外の疾患は、結腸直腸癌30例、胃癌17例、肺癌8例、その他28例であった。

検体は血清および尿で、総検体数は179症例248検体で、尿の37検体以外はすべて血清であった。

採取した検体は一たん-20℃で保存し、使用直前に融解して検査試料とした。なお尿の採取は、男子は中間尿、女子は導尿で行った。

CEA 測定には Dinabot 社製 CEA-RIAKIT を使用した。本測定法での正常値は、血清で 2.5ng/ml 以下とされている⁹⁾。測定順序は除蛋白、¹²⁵I 標識抗体添加、抗体 disc 添加、振盪、洗浄、測定と、一定の順序に従って行なった。除蛋白および振盪に用いた water bath は YAMATO-BT25 であり、counting tube は採血管 S ニススおよび auto well 用200型試験管を使用し、放射能測定には Aloka auto well gamma system JDC-207 または JDC-752を用いた。

結 果

A. 泌尿器科疾患の CEA 値 (図1, 表1)

泌尿器科疾患96例中、腫瘍保有患者45例と、非悪性腫瘍患者36例の血清 CEA の測定値を疾患別に示すと図1の如くである。

また疾患別の平均値と標準偏差値 ($\bar{X} \pm SD$) を表1にまとめた。

泌尿器科領域の悪性腫瘍疾患群で現に腫瘍保有患者45例の CEA 値は1.3～15.1ng/ml ($\bar{X} \pm SD$: 3.2±2.3ng/ml)、非悪性腫瘍疾患群では0.9～4.2ng/ml ($\bar{X} \pm SD$: 1.8±1.0ng/ml) であった。

疾患別にみると、腎細胞癌 (11例) 1.3～4.0ng/ml ($\bar{X} \pm SD$: 2.0±1.4ng/ml)、膀胱腫瘍 (14例) 1.7～8.5ng/ml

図1 泌尿器科領域の悪性腫瘍疾患 (腫瘍保有者) および非悪性腫瘍疾患の血清 CEA 値

表 1 泌尿器科領域の悪性腫瘍疾患（腫瘍保有者）および非悪性腫瘍疾患の血清 CEA の平均値および標準偏差値

疾患名		n	$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)
悪性腫瘍疾患	腎細胞癌	11	2.0 ± 1.4
	膀胱腫瘍	14	3.3 ± 1.8
	前立腺癌	8	4.7 ± 4.1
	睾丸腫瘍	9	2.6 ± 1.2
	陰茎癌	3	3.2 ± 1.4
非腫瘍疾患	前立腺肥大症	8	2.4 ± 1.4
	尿路感染症	17	1.9 ± 0.7
	その他	11	1.5 ± 0.3

ml (3.3 ± 1.8 ng/ml), 前立腺癌 (8 例) $2.0 \sim 15.1$ ng/ml (4.7 ± 1.4 ng/ml), 睾丸腫瘍 (9 例) $1.3 \sim 5.0$ ng/ml (2.6 ± 1.2 ng/ml), 陰茎癌 (3 例) $1.6 \sim 5.0$ ng/ml (3.2 ± 1.4 ng/ml), 前立腺肥大症 (8 例) $1.0 \sim 4.8$ ng/ml (2.4 ± 1.4 ng/ml), 尿路感染症 (17 例) $0.9 \sim 2.9$ ng/ml (1.9 ± 0.7 ng/ml), その他 (11 例) $0.9 \sim 1.9$ ng/ml (1.5 ± 0.3 ng/ml) であった。

正常域を 2.5 ng/ml 未満とすると, 2.5 ng/ml 以上の CEA の陽性率は, 腎細胞癌 (11 例中 5 例) 45%, 膀胱腫瘍 (14 例中 10 例) 71%, 前立腺癌 (8 例中 6 例) 75%, 睾丸腫瘍 (9 例中 5 例) 56%, 陰茎癌 (3 例中 2 例) 67% で, 悪性腫瘍疾患群の腫瘍保有患者全体では (45 例中 28 例) 62% が陽性であり, 非悪性腫瘍疾患群 (35 例中 9 例) 25% に比し陽性率は明らかに高く, 悪性腫瘍疾患群と非悪性腫瘍疾患群の陽性率の間には 0.1% 以下の危険率で推計学上有意の差がみられた。

B. 泌尿器科以外の疾患の CEA 値 (図 2)

泌尿器科疾患と比較するため, 泌尿器科以外の疾患の血清 CEA を測定しその結果を図 2 に示した。悪性腫瘍疾患 (66 例) の CEA 値は ND(not determined) ~ 48 ng/ml, 非悪性腫瘍疾患 (17 例) は ND ~ 3.1 ng/ml に分布した。

CEA の陽性率 (2.5 ng/ml 以上) は結腸直腸癌の術前 (16 例中 11 例) 67%, 術後 (14 例中 8 例) 62%, 胃癌の術前 (10 例中 7 例) 70%, 術後 (7 例中 0 例) 0%, 肺癌 (8 例中 5 例) 62%, 非悪性腫瘍疾患 (17 例中 3 例) 19% であった。

C. 泌尿器科領域の悪性腫瘍における治療前後の CEA 値の変動 (図 3)

泌尿器科領域の悪性腫瘍 12 例について, 治療前後の血

図 2 泌尿器科以外の疾患の CEA 値

図 3 泌尿器科領域の悪性腫瘍の治療前後の CEA 値の変動

清 CEA 値を 5 ~ 10 週間追跡した。治療により下降傾向を示したものは 9 例であり, 1 ng/ml 以上の変動のあった症例は睾丸腫瘍 2 例, 前立腺癌 1 例, 腎細胞癌 1 例であった。そのうち睾丸腫瘍の 1 例は, 肺転移を認めた症例で, リニアック照射による転移巣の消失と CEA 値の低下がほぼ一致していた。前立腺癌の症例は, diethyls-

図4 血清 CEA 値と尿中 CEA 値の関係

表2 血清 CEA 値と尿中 CEA 値

血清CEA値	尿路感染	n	尿中CEA値 $\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)
2.5 ng/ml ↓	(-)	9	(正常者) 0.8 ± 0.3
	(+)	4	(腫瘍保有者) 2.2 ± 1.0
	(+)	12	4.4 ± 3.3
2.5 ng/ml ↑	(+)	12	8.8 ± 8.5

tilbestrol が有効であった症例である。

反対に治療後上昇を示した症例は2例で、膀胱腫瘍と腎細胞癌の各1例であった。膀胱腫瘍の例は術後も膀胱外に浸潤を認めた症例であり、腎細胞癌の例は腫瘍剔出不能例で、肺転移が進行している症例であった。

なお、1ng/ml 以上の測定値の変動の有意性については後述する。

D. 血清 CEA と尿中 CEA (図4, 表2)

正常者9例を含む37症例について同日時の血清および尿中の CEA を測定し、両者の相関について検討した。図4は血清および尿中の CEA 値を両対数グラフ上にプロットしたものである。両者の相関係数は0.44であった。

血清 CEA 値が正常 (2.5ng/ml 以下) で、尿路感染の無い症例は13例であるが、そのうちの正常例9例の尿中 CEA 値の $\bar{X} \pm SD$ は 0.8 ± 0.3 ng/ml であった。一方血清値が正常であった睾丸腫瘍1例と膀胱腫瘍3例の尿中CEA値は、それぞれ1.6ng/ml, 1.8ng/ml, 3.9ng/ml, 1.6ng/mlであった。

血清 CEA 値が正常で、尿路感染を合併した12例の尿中 CEA 値の $\bar{X} \pm SD$ は 4.4 ± 3.3 ng/ml であり、尿路感染の無い群の値より高値を示した。しかし症例数も少なく、尿路感染の程度がさまざまであるため、推計学上の

意義については確かでなかった。

血清 CEA値が2.5ng/ml 以上の高値を示した症例は12例で、いずれも尿路感染を合併していたが、この群の尿中 CEA 値の $\bar{X} \pm SD$ は 8.8 ± 8.5 ng/ml でやはり高値であった。そのうち1例のみ尿中 CEA 値が1.5ng/ml 以下であった。膀胱腫瘍2例は3.1ng/ml, 4.2ng/ml, 前立腺癌2例は2.0ng/ml, 12.5ng/ml, また結腸直腸癌2例は10ng/ml, 32ng/ml を示した。

考 按

CEAは最初、消化器系悪性腫瘍ことに結腸癌に特異的に証明され、結腸癌に特異的な診断価値のある indicator として注目された。しかしその後の研究で結腸癌における陽性率の高率なことは確認されたが、結腸癌以外の癌での陽性率、非悪性腫瘍における CEA の上昇など、CEA の評価について種々な問題が検討されている。

泌尿器科領域においては、CEA の評価は殆んど確立されておらず、その臨床的価値をうたがう報告すらある¹¹⁾。しかし悪性腫瘍で血清 CEA は一般に上昇するといわれ⁶⁾⁷⁾⁸⁾、Reynoso⁵⁾は、泌尿器科領域の悪性腫瘍全体として、46例中25例 (54%) に陽性であったとのべている。著者らの成績も腫瘍保有患者45例中28例 (62%) が陽性であった。

腎細胞癌の血清 CEA に関しては、Reynoso は腫瘍保有患者5例中3例 (60%) に、Guinan¹²⁾ は49例中20例 (41%) に、Chu¹³⁾ は23例中12例 (56%) にそれぞれ陽性であったとのべている。著者らの成績は11例中5例 (45%) が陽性であったが、各報告者とも症例数が少なく、各陽性率の間には推計学上有意の差は認められなかった。

膀胱腫瘍の血清 CEA に関しては、Fraser¹³⁾ は90例中7例 (8%) に陽性で、特異性はないといい、Reynoso は20例中10例 (50%) に、Ionescu⁸⁾ は43%に陽性であったとのべている。著者らの成績は14例中10例 (71%) が陽性であり、Fraser の報告を除けば、陽性率に有意の差は認められなかった。

前立腺癌、睾丸腫瘍、陰茎癌の血清 CEA に関しては、やはり Reynoso が前立腺癌13例中7例 (54%)、睾丸腫瘍8例中4例 (50%)、陰茎癌2例中1例 (50%) に陽性であったとのべている。著者らの成績では前立腺癌8例中6例 (75%)、睾丸腫瘍9例中5例 (56%)、陰茎癌3例中2例 (67%) が陽性であったが、症例数が少なく、結論はさしひかえたい。Reynoso は、inactive の癌を加えた睾丸腫瘍のうち、seminoma 9例中4例

に CEA 値が陽性であつたと報告しているが、著者らの seminoma 3例は、いずれも陽性値を示さなかつた。辜丸腫瘍例で陽性であつた著者らの症例は embryonal carcinoma および teratocarcinoma であつた。

泌尿器科疾患以外の悪性腫瘍においては、特に結腸直腸癌、胃癌でその血清 CEA 値は泌尿器科領域の悪性腫瘍の CEA 値に比べ明らかに高い値を示した症例が多かつた。また肺癌、白血病に関しても平井らの集計¹⁰⁾に一致する結果を得た。なおその他の悪性腫瘍の中には脾臓癌、食道癌、乳癌などが含まれているが、高値を示した2例は高齢のため検査ができず、臨床上確定診断を下し得なかつた症例である。

非悪性腫瘍疾患では、前立腺肥大症、尿路感染症等の泌尿器科疾患の CEA 値も、泌尿器科以外の非悪性腫瘍疾患の CEA 値もともに略正常値で、両者の間には有意の差は認められなかつた。

上記の成績を総括すると、泌尿器科領域の悪性腫瘍の CEA 値は、正常値よりやや上昇する傾向を示すが、結腸直腸癌、胃癌の測定値に比べ上昇値が低く、明らかな特異性を示すものではないようである。しかし発生学上、直腸と同じ cloaca より発生する膀胱部の腫瘍の診断、あるいは胎児性組織をもつ辜丸腫瘍の診断には、CEA の有用性が高いように思われる。ただ泌尿器科領域において測定している CEA なる物質が、はたしてその臓器の癌と直接関係あるものなのか、NCA (nonspecific cross reacting antigen), fecal antigen¹⁴⁾ などの非特異性物質も含まれているのか、また一部に交叉反応を示す泌尿器科領域の悪性腫瘍の特異抗原が含まれているのか、今後かかる点に関して基礎的な検討が必要であらう。

CEA のような特殊な微量物質の測定値を評価する場合は、測定資料や測定方法にも緻密な配慮が要求される。

現在特に問題となつているのは測定法による測定値の違いである。著者らは、one step sandwich 法による CE A-RIAKIT を使用したが、本法は抗体標識による assay であり、厳密には radioimmunoassay と区別されよう。radioimmunoassay 法による CEA の測定法としては、Todd らの二抗体法¹⁵⁾、Hansen らの Z-gel 法¹⁶⁾、および Thomson らの硫酸アンモニウムを用いる方法¹⁷⁾などがある。さらに Go らは Z-gel 法を簡粗化した方法¹⁸⁾を開発している。一方 Collier らは抗体標識による radioimmuno-electrophoretic binding assay 法を用いたが、操作は簡便であるが、radioimmunoassay 法に比し

感度は低いようである。

著者らの経験では、Z-gel 法は操作が繁雑であり、二抗体法は操作は簡便であるが、10ng/ml 以下の値（正常値は10ng/ml 以下）で測定値のばらつきが多いという欠点がある。今回著者らが使用した one step sandwich 法は、操作が簡便な上、成績が比較的安定しており、臨床上に満足できる測定法で、日常の臨床検査に有用と考えられる。

つぎの問題は、正常値の基準設定である。著者らの使用した one step sandwich 法による CEA の正常値は、約400例のデータをもとに、2.5ng/ml 以下と決定されている⁹⁾。Thomson の方法では Reynoso⁵⁾ が、Z-gel 法では Ionescu⁹⁾、Guinan¹¹⁾、Chu¹²⁾ が、いずれも2.5ng/ml以下を正常値と報告し、Z-gel 法の簡便法¹⁸⁾では Fraser¹³⁾ が、3.5ng/ml 以下を正常値としている。また二抗体法では Booth²⁰⁾ が、12.5ng/ml 以下を正常値としている。このように、まだ普遍的な CEA の正常値は決められていない。この違いは抗 CEA 抗体の抗体価の差によるものと考えられる。現在のところ、各測定法による正常値の相互関係を詳細にのべたデータもないので、データの提示にあたっては、必ず測定法を明示する必要がある。

なお著者らは、CEA の測定時に Kit 中の control 検体をも測定しているが、3~4ng/ml の標示値に対し、異なる Kit 間の between assay の CV (coefficient of variation) %は12.6%であり、1.0ng/ml 以上の変動は測定上有意であると考えている。

ところで CEA 測定の意義は、悪性腫瘍の診断のみならず、術後の経過観察のモニターとしても臨床上有用であるといわれる。しかし泌尿器科領域において、現在まで治療の前後における CEA 値の変動を検討した報告¹²⁾は少なく、泌尿器科領域の悪性腫瘍の術後モニターとしての意義は明確にされていない。著者らの成績では、CEA値は臨床経過と比較的一致した変動を示しており、術前に CEA 値が高値を示した症例の術後モニターとして、CEA 測定の有用性はある程度認められた。しかし今後、多症例のデータ検定によつて CEA 測定の臨床的有用性が確められて初めて、CEA も α -fetoprotein のように²¹⁾泌尿器科領域の悪性腫瘍の治療効果ならびに予後の判定に活用されるようになるであろう。

泌尿器科領域の悪性腫瘍を取り扱うに当つて、尿中の CEA が注目されるのは当然であるが、尿中 CEA の由来はまだ不明なところが多い。基礎的には Neville²²⁾ は血清および尿中の CEA を、アミノ酸分析、ゲル濾過

法、電気泳動法、超遠沈法で比較し、尿中の CEA が直腸癌由来の CEA と類似する部分と、微妙な違いのある部分がある事を指摘している。

尿中 CEA の正常値は報告者によりまちまちで、Hall⁷⁾ は女子 35ng/ml 以下、男子 10ng/ml 以下とし、Guinan は 10ng/ml 以下¹¹⁾ とともに 2.3ng/ml 以下²³⁾ ともいい、Fraser¹³⁾ は 1.5ng/ml 以下、Ionescu⁸⁾ は 2.5ng/ml 以下と報告し、血清 CEA 以上に報告者による正常値が異なる。著者らのシリーズからみた正常者の尿中 CEA 値の $\bar{X} \pm SD$ は 0.8 ± 0.3 ng/ml であり、すべて 1.5ng/ml 以下であった。この結果から著者らは正常値を 1.5ng/ml 以下として考えている。しかし尿中 CEA が臨床的診断の指標になるには、これらの測定値の差異が充分検討されてのちのことであろう。

尿中 CEA 値に変動を起す因子として、尿の汚染や尿路感染があげられる。一般に女子は陰分泌物などの汚染により男子に比し尿中 CEA 値が高く⁶⁾、これを避ける意味から Fraser¹²⁾ は膀胱鏡施行時に採尿している。また尿路感染と膀胱腫瘍において尿中 CEA は高値を示し、尿路感染を除外すれば膀胱腫瘍の診断に有用であるとも報告している。概して膀胱腫瘍には尿路感染を合併していることが多く、著者らの症例も感染を認めた例が多かつたため、現時点では結論はさしひかえたい。この様に尿中の CEA には多くの因子が関与するため、尿中 CEA の評価は尿所見や一般所見を併せて慎重に行わねばならない。

その他、大量喫煙者で血清 CEA 値が高値を示すとされており⁹⁾、著者らが使用した one step sandwich 法による CEA 値と喫煙に関する検討は、増岡ら、加藤らが行ない、平井が集計している⁹⁾。増岡らは健康人を対象とし、喫煙者と CEA 値の間に正の相関があるとし、加藤らは疾患保有患者を対象とし、相関はないとしている。今回の著者らの対象症例と喫煙との関係については特に検討しなかつた。

結 語

1. 泌尿器科領域における各種疾患の CEA の測定を 96 症例を対象に one step sandwich 法で施行した。本法における正常値は血清 2.5ng/ml 以下であり、尿中の正常値は 1.5ng/ml 以下と設定した。

2. 泌尿器科領域における悪性腫瘍（腫瘍保有患者）45 例の血清 CEA の平均値と標準偏差値は 3.2 ± 2.3 ng/ml であり、非悪性腫瘍 36 例の 1.8 ± 1.0 ng/ml に比し高値を示した。

3. 泌尿器科領域の悪性腫瘍のうち血清 CEA 値が 2.5ng/ml 以上の CEA 陽性例は、腎細胞癌 11 例中 5 例（45%）、膀胱腫瘍 14 例中 10 例（71%）、前立腺癌 8 例中 6 例（75%）、睪丸腫瘍 9 例中 5 例（55%）などで、悪性腫瘍全体では 45 例中 28 例（62%）であった。

4. 泌尿器科領域の悪性腫瘍の治療前後の CEA 値の変動を 5～10 週間追跡し、治療効果の発現と CEA 値がある程度一致する傾向を認めた。

5. 正常者 9 例の尿中 CEA の平均値と標準偏差値は 0.8 ± 0.3 ng/ml であり、尿中 CEA 値は尿路感染により影響をうけ、感染尿は高値を示した。

6. 泌尿器科領域における CEA の臨床的意義はまだ充分確立されておらず、今後測定法も含めさらに検討される必要があろう。

（尚本論文の要旨は第 64 回日本泌尿器科学会総会にて発表した。）

文 献

- 1) Gold, P. and Freedman, S.O.: J. Exp. Med., **121**, 439, 1965.
- 2) Gold, P. and Freedman, S.O.: J. Exp. Med., **122**, 467, 1965.
- 3) 吉井正雄, 石川演美, 鳥塚莞爾, 浜田 哲: 核医学, **13**, 521, 1976.
- 4) Krupey, J., Gold, P. and Freedman, S.O.: J. Exp. Med., **128**, 387, 1968.
- 5) Terry, W.D., Henkart, P.A., Coligan, J.E. and Todd, C.W.: Transplant. Rev., **20**, 100, 1974.
- 6) Reynoso, G., Chu, T.M., Guinan, P. and Murphy, G.P.: Cancer, **30**, 1, 1972.
- 7) Hall, R.R., Laurence, D.J.B., Darcy, D., Stevens, U., James, R., Roberts, S. and Neville, A.M.: Brit. Med. J., **3**, 609, 1972.
- 8) Ionescu, G., Romas, N.A., Ionascu, L., Bennett, S., Tannenbaum, M., Veenema, R.J. and Latimer, J.K.: J. Urol., **115**, 46, 1976.
- 9) 平井秀松: 日本臨床, **34**, 1274, 1976.
- 10) 平井秀松: 日本臨床, **34**, 1486, 1976.
- 11) Guinan, P.D., Ablin, R.J., Dubin, A., Noukayhan, S. and Bush, I.M.: Urology, **5**, 185, 1975.
- 12) Chu, T.M., Shukla, S.K., Mittleman, A.O. and Murphy, G.P.: J. Urol., **111**, 742, 1974.
- 13) Fraser, R.A., Ravry, M.J., Segura, J.W. and Go, V.L.W.: J. Urol., **114**, 226, 1975.
- 14) 松岡雄治: 代謝, **12**, 9, 1975.
- 15) Egan, M.L., Lautenschleger, J.T., Coligan, J.E. and Todd, C.W.: Immunochemistry, **9**, 289, 1972.

- 16) Hansen, H.J., Lance, K.P. and Krupey, J.: Clin. Res., **19**, 143, 1971.
- 17) Thomson, D.M.P., Krupey, T.J., Freedman, S.O. and Gold, P.: Proc. Nat. Acad. S., **64**, 161, 1969.
- 18) Go, V.L.W., Schutt, A.J., Moertel, C.G., Summerskill, W.H.J. and Butt, H.R.: Gastroenterology, **62**, 754, 1972.
- 19) Collier, J.A., Crichlow, R.W. and Yin, L.K.: Cancer Res., **33**, 1684, 1973.
- 20) Booth, S.N., King, J.P.G., Leonard, J.C. and Dykes, P.W.: Gut., **14**, 794, 1973.
- 21) 土田正山, 町田豊平, 増田富士男, 三木 誠, 南 武: 日癌治, 10, 379, 1975.
- 22) Neville, A.M., Nery, R., Hall, R.R., Turberville, C. and Laurence, D.J.R.: Br. J. Cancer, **28**, 198, 1973.
- 23) Guinan, P., John, T., Sadoughi, N., Ablin, R.J. and Bush, I.: J. Urol., **111**, 350, 1974.

(1976年12月16日受付)