尿路, 性器悪性腫瘍患者における CEA の再評価

加 藤 次 朗

名古屋市立大学泌尿器科学教室
(主任: 大田黒和生教授)

津 ケ 谷 正 行

大 田 黒 和 生

NEGATIVE ASPECTS CLINICAL EVALUATION OF CEA IN PATIENTS WITH UROGENITAL CARCINOMA

Jiro Kato, Masayuki Tsugaya and Kazuo Otaguro

Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. K. Otaguro)

Serum CEA and urine CEA were determined by the one-step sandwich method (DINABOT CEA-RIAKIT) in 200 serum and 110 urine samples collected from 108 cases.

The serum CEA level is of little diagnostic value in determining the malignancy, since there was no significant difference in the serum CEA value between the group of patients in early stage of malignant tumors ($n=30$, $\bar{X} \pm S.D. = 1.7 \pm 0.7$ ng/ml) and the groups of patients without tumors or with nonmalignant disease ($n=49$, $\bar{X} \pm S.D. = 1.6 \pm 1.1$ ng/ml).

The urine CEA level is also of little use, if the upper limit of normal CEA level is 16.8 ng/ml in infected urine and 3.2 ng/ml in non-infected urine. It was proved statistically by our measurements, too.

No significant correlation was found between serum CEA and urine CEA with the correlation coefficients 0.34 in infected urine and 0.26 in non-infected urine.

However, it appeared to be possible in certain cases to evaluate the growth and regression of cancers on the basis of the serum CEA value.

緒 言

CEA は1965年, Gold および Freedman らによつてヒトの大腸癌組織中に見出された物質であり, この物質は胎生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 (癌胎児性抗原) と命名されている¹⁾²⁾.

当初は大腸癌に特異的な抗原として期待されていたが, その他の悪性腫瘍や各種非悪性腫瘍疾患に高値を示したり, 正常人からも検出されることによつて, CEA は癌に特異的な抗原であるというよりむしろ癌に随伴してあらわれる抗原 (Tumor Associated Antigen=TAA) と考えられている。

CEA の生化学的性状は沈降定数6.9S~8.0S で分子量は20万であり, pH 7~8.5における電気泳動では β -globulin に相当する動きを示す糖蛋白である⁴⁾⁵⁾。現在のところ CEA の抗原性は糖部分や蛋白部分にあるとされて

おり, 抗原決定基も複数であろうといわれている¹⁶⁾。

泌尿器科領域における CEA の研究は, Reynosa ら⁶⁾, Guinan ら⁷⁾¹⁰⁾, Hall ら⁸⁾, Neville⁹⁾, 木戸ら¹¹⁾の報告がある。しかし尿中についてはまだ充分な検索がなされていない。今回われわれは尿路, 性器悪性腫瘍患者における CEA を評価するために血清ならびに尿中 CEA を one step sandwich 法¹²⁾¹³⁾ (DINABOT CEA・RIAKIT) にて測定し, その測定値から悪性腫瘍の有無を診断することができるか否か, また悪性腫瘍の進展消退の指標となりうるか否かを検討した。

資料ならびに測定方法

対象は1977年の1年間に名古屋市立大学泌尿器科および国家公務員共済組合連合会名城病院泌尿器科で取り扱った膀胱癌42例, 前立腺癌12例, 腎癌2例, 辜丸癌2例, 陰茎癌2例, 尿道癌1例および尿路系へ浸潤した骨盤内腫瘍(直腸癌, S状結腸癌)2例, 計63例の尿路性

器悪性腫瘍患者と非悪性腫瘍患者46例，総計109例について行った．

採取した検体すなわち血液および尿は3,000rpm で10分間遠心分離した．血清ならびに上清は使用する直前まで-25℃で保存した．最長保存期間は約6カ月であつた．また一部は測定直前に採取し実験に供した．尿の採取方法は男子では自排尿を女子では膀胱尿を原則とした．

CEA 値の測定は DAINABOT 社の CEA・RIAKIT の一定の手順に従つた．Incubate は室温で16～18時間行い，counting tube には EIKEN TUBE 1号（栄研器材株式会社，東京）を用い，counting には AUTO WELL ALOKA JDC-755 DATAMAT 701（アロカ株式会社，東京）を用いた．なお immunoassay はすべて duplicate で行つた．

悪性腫瘍患者で腫瘍保有（active disease）とは臨床所見や内視鏡的検査，レ線学，組織学的検査等により悪性腫瘍組織の存在を認め得た症例であり，非保有患者（inactive disease）とは根治術が成功し，その後他の治療も十分行い，最低3ヶ月以上経過観察し諸検査にて腫瘍の存在が認め得られなかつた症例である．

成 績

1. 診断時における血清 CEA 値

腫瘍の存在を示す指標として CEA 値を用いる時，癌末期の状態での CEA 値を比較検討するのは無意味であると考え除外した．したがつてわれわれは入院患者では入院時と術後（1～2週後）に採血した．外来患者では検体を採取してから3ヶ月以上経過観察を続け腫瘍保有患者か非保有患者かを判定し，不明確な患者については除外した．

すでに報告されているように血清 CEA 値が2.5ng/ml 以上を陽性⁽¹²⁾⁽¹³⁾とした場合表1のようになる．なおその

他の腫瘍とは腎癌2例，率丸癌2例，陰茎癌，尿道癌各1例と大腸癌の膀胱内浸潤を示した2例の計8例である．

腫瘍保有患者群での陽性率は膀胱癌では6.3%（16検体中1検体），前立腺癌では12.5%（8検体中1検体）であり悪性腫瘍全体でも10%（30検体中3検体）であつた．一方，非保有患者群での陽性率は19.2%（26検体中5検体）であり，非悪性腫瘍患者群では17.4%（23検体中4検体）である．保有患者群と非保有患者群と非悪性腫瘍患者群との3者の間で X^2 検体を行うと $0.50 < P < 0.70$ であり有意差はなかつた．次いで，2.5ng/ml 以上が陽性であるという規定を除き，測定値を図1に示した．膀胱癌の保有患者群（ $n=16$ ， $\bar{X} \pm SD$ ； 1.7 ± 0.6 ng/ml）と非保有（ $n=15$ ， $\bar{X} \pm SD$ ； 1.7 ± 1.2 ng/ml）との間で t 検定を行うに実現値は0.10（ $0.5 < P$ ）となり，また前立腺癌の保有患者群（ $n=8$ ， $\bar{X} \pm SD$ ； 1.8 ± 0.7 ng/ml）と非保有患者群（ $n=4$ ， $\bar{X} \pm SD$ ； 1.2 ± 0.6 ng/ml）との間では実現値が1.53（ $0.10 < P < 0.25$ ）となり，有意水準を10%とすると推計学的に有意差は認められない．全ての悪性腫瘍保有患者群（ $n=30$ ， $\bar{X} \pm SD$ ； 1.7 ± 0.7 ng/ml）と非保有患者と非悪性腫瘍患者とを合わせた群（ $n=49$ ， $\bar{X} \pm SD$ ； 1.6 ± 1.1 ng/ml）との間も t 検定を行うと実現値が0.52（ $0.5 < P$ ）となり有意差はなかつた．

2. 経過観察時における血清 CEA 値

根治術を施行した膀胱癌8例，前立腺癌5例と他の悪性腫瘍5例の計18例について術前術後の血清 CEA 値を比較した．

図2は根治術が成功した場合と不成功に終つた場合の術前，術後（1～2週後）の血清 CEA 値の推移である．どちらも術後に下降する傾向を示してはいない．図3は一度でも CEA 値が2.5ng/ml 以上を示した症例の経過をグラフに示した．術前陽性であつた2例のうち1例（#1，陰茎癌）は術後も陽性を保持し，1例（#2，

表1 症例数と血清 CEA

	Number of patients	Total blood samples	active disease		inactive disease	
			CEA (+)	CEA (-)	CEA (+)	CEA (-)
Bladder cancer	25	31	1	15	3	12
Prostatic cancer	9	12	1	7	0	4
Other cancer	8	13	1	5	2	5
Subtotal	42	56	3	27	5	21
Noncancer	23	23	—	—	4	19

* The upper limit of normal was 2.4ng/ml of serum

図1 血清 CEA 値

図2 術前術後の CEA 値の変動

図3 術後血清 CEA 値の推移

前立腺癌)は術後陰性化している。共に根治術は成功し現在腫瘍非保有の状態である。また術前陰性であつて術後陽性化した3例のうち1例(#3, 膀胱癌)は根治術が不成功に終り術後4カ月で死亡した。またS状結腸癌の膀胱浸潤例では根治術が不成功(切除末梢部に腫瘍細胞が存在していた。)であつた症例(#4)は術後7カ月経た現在でも無症状である。根治術が成功した1例(#5, 膀胱腫瘍)は術後10カ月でも腫瘍非保有の状態である。18例中5例は上記したような経過をとつたが、残り13例は術前術後共に血清 CEA 値が陰性であつた。そのうち11例が根治術に成功し、不成功に終った2例も共に術後5~12カ月経過した時点でも陰性であつた。

3. 尿中 CEA 値

図 4 尿中 CEA 値

* infection (●) noninfection (○)

われわれは尿路感染の有無とCEA値を比較検討した。なおわれわれが定義した尿路感染とは検鏡にて白血球が400倍視野で10個以上認められるか、または尿培養にて10⁵/ml以上の菌数が認められた症例である。

用いた症例は悪性腫瘍患者として膀胱癌26例、前立腺癌7例、陰茎癌、睪丸癌、結腸癌の膀胱への浸潤を示した症例各1例計36例、非悪性腫瘍患者22例総計58例であつた。測定値は図4に示した。

尿中CEA値の正常値は報告例によつて種々異なるが、今回はわれわれの測定値から正常値を設定した。尿路感染のない腫瘍非保有患者23検体と非悪性腫瘍患者11検体を合わせた平均値と標準偏差値をみると $\bar{X} \pm SD: 1.8 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ となり、一方感染のある非保有患者9検体と非悪性腫瘍患者12検体を合わせたのは $\bar{X} \pm SD: 9.5 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$ となる。ここでわれわれは尿路感染のない場合は3.2ng/ml以下を、感染のある場合は16.8ng/ml以下を陰性として表2に示した。腫瘍保有患者群の陽性率は20% (10検体中2検体)であり、非保有患者群は21.9% (32検体中7検体)、非悪性腫瘍患者群は26.1% (23検体中6検体)の陽性率である。これら3群の間で χ^2 検定を行うに有意差 ($80 < P < 90$) を認めなかつた。

ではその測定値において比較検討してみると腫瘍保有患者群の場合、感染尿は5例 $\bar{X} \pm SD: 8.7 \pm 6.5 \text{ ng/ml}$ 、感染のない尿は5例 $\bar{X} \pm SD: 2.3 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ となる。

表 2 尿中 CEA の陽性例と陰性例

	active disease CEA		inactive disease CEA		noncancer CEA	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
with urinary infection	0	5	4	5	3	9
without urinary infection	2	3	3	20	3	8
total	2	8	7	25	6	17

* The upper limit of normal was 3.2ng/ml of noninfected urine.
* The upper limit of normal was 16.8ng/ml of infected urine.

非保有患者と非悪性腫瘍患者を合わせた群の場合は前述した通り感染尿では $9.5 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$ 、感染のない尿では $1.8 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ である。ここで腫瘍保有患者群と非保有と非悪性腫瘍と合わせた患者群の間で推計学的考察を加え、 t 検定を行つてみると、感染のある場合は実測値が0.22 ($0.5 < P$)であり、感染のない場合は実測値が0.80 ($0.25 < P < 0.5$)となりどちらにおいても有意の差を見つけ出すことはできなかつた。しかし腫瘍保有患者群において感染の有無によつて比較すると実測値が2.14 ($0.05 < P < 0.1$)であつた。また非保有・非悪性腫瘍患者群で尿路感染の有無によつて比較した場合実測値は6.04 ($P < 0.005$)となり推計学的に有意の差を認めた。

4. 血清CEA値と尿中CEA値の関係
膀胱腫瘍9例、前立腺癌4例およびその他の腫瘍2例

図5 血清 CEA 値と尿中 CEA 値との関係

の計15症例から血清と尿を同時に採取した18組36検体を用いて血清 CEA 値と尿中 CEA 値を測定した。前項で述べたように感染尿と非感染尿では CEA 値にかなりの違いがある為、感染尿10組と非感染尿8組とを別々に比較した。図5は血清および尿中 CEA 値を両対数グラフ上にプロットしたものである。

感染尿での両者の間の相関係数は0.34であり、また非感染尿では0.26であつた。有意水準を25%としたt検定を行つてみても感染尿は実現値が1.02、非感染尿は0.25となり感染の有無を問わず両者の間には相関関係を認め得なかつた。

考 按

CEA は Gold らにより発見されて以来消化器系悪性腫瘍に対して診断価値のあるものとして注目されている。しかし泌尿器科領域においては CEA の評価はまだ確立していない。

血清 CEA 値についてみると Reynosa ら⁸⁾は尿路性器系の腫瘍保有患者群の陽性率は54.3% (46例中25例)、非保有患者群は15.9% (63例中10例)と報告し、Guinan¹⁰⁾らは保有患者群は49.5% (541検体中268検体)、非保有患者群では35.6% (433検体中154検体)と報告している。両者の報告は腫瘍保有患者と非保有患者と

の間には推計学的にみて有意水準を0.1%としても有意差があつた。しかしわれわれの場合では腫瘍保有患者群の陽性率は10%と低かつた。これは血清 CEA 値が悪性腫瘍の診断に使用できるか否かを検討した時点で、癌末期の血清 CEA 値を加えなかつたためであらうと考えた。

経過観察においては Guinan ら⁹⁾や木戸ら¹¹⁾の報告があり、彼らは治療に反応すると述べている。根治術が施行できなく今回の検討には加えなかつたが、前立腺癌で肺肝に転移のある2症例はそれぞれ44.8ng/ml, 63.4ng/ml であり膀胱癌で肝転移のある2症例は4.0ng/ml, 4.1ng/ml および直腸癌で膀胱、肝に浸潤転移のある症例では18.4ng/ml とかなりの高値を示すものがあつた。しかし一方、転移が明らかにあり癌死した前立腺癌2例は2.0ng/ml, 1.5ng/ml, 膀胱癌では2.2ng/ml, 睪丸癌で1.0ng/ml と死亡前1ヵ月以内であつても低値であつた。したがつて一部の症例に限り血清 CEA は α -fetoprotein のように予後の良否の指標となり得るものと思われる。

尿中 CEA 値の正常値は Hall ら⁸⁾の報告では女性 は35ng/ml 以下、男性は10ng/ml 以下といい、Guinan ら¹⁰⁾は10ng/ml 以下、Persijn ら¹⁴⁾¹⁵⁾は30ng/ml以下と述べており報告者によつてまちまちである。尿中 CEA として測定しているものがはたして血清 CEA と同一物質であるか否かの疑問があるが今回はふれないでおく。われわれは KIT によつて示されたものを CEA とした。正常者の尿中 CEA を測定しなかつたが、非腫瘍保有患者と非悪性腫瘍患者群の平均値と標準偏差値は感染のない場合 1.8 ± 1.4 ng/ml であり、感染のある場合 9.5 ± 7.3 ng/ml となつた。このことより一応正常値を前者では3.2ng/ml 以下、後者では16.8ng/ml 以下として検討してみた。また測定値にても比較をしてみたが、尿中 CEA は腫瘍に随伴するというより、尿路感染と深い関係を有しているものと考えた。

血清 CEA 値と尿中 CEA 値との間の相関関係は認め得なかつた。

以上のように血清ならびに尿中 CEA を DAINABOT CEA・RIAKIT を用い測定し、その値を検討してきたが消化器系の悪性腫瘍と比較した場合、尿路性器悪性腫瘍では診断および予後の判定指標としてはその価値は低いように思われる。

発生学的に考えれば膀胱腫瘍や睪丸腫瘍については有用であるように思われるが、われわれの測定した結果や諸報告をみてもその測定値は低い。したがつて現在測定

に使用されている種々の CEA 抗体は泌尿器科領域において、診断の目的で使用するにはあまりにも特異性が低いのではなかろうか。今後、尿路生殖器悪性腫瘍によく随伴する CEA 抗体の出現をまちたい。(本論文の要旨は第66回日本泌尿器科学会総会において発表した。)

結 語

血清および尿中 CEA を one step sandwich 法 (DI NABOT CEA・RIAKIT) にて測定した。使用した検体は108症例中、血清200例、尿110例であつた。

血清 CEA 値は初期の悪性腫瘍保有患者群 ($n=30$, $\bar{X} \pm SD: 1.7 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$) と非保有患者と非悪性腫瘍患者とを合わせた群 ($n=49$, $\bar{X} \pm SD: 1.6 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$) との間に有意差はなく、診断的価値は低かつた。

尿中 CEA についてはその正常値を我々は感染尿の時 16.8 ng/ml 以下、非感染尿の時は 3.2 ng/ml 以下を陰性として推計学的に検討したが診断的価値は低かつた。測定値で検討しても同様な結果であつた。

血清 CEA 値と尿中 CEA 値との間の相関係数は感染尿では0.34であり、非感染尿では0.26であり、相関関係は認めなかつた。

血清 CEA 値から腫瘍の進展、消退を推察することは一部の症例において可能であろうと考えた。

文 献

- 1) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J. Exp. Med.*, **121**, 439—462, 1965.
- 2) Gold, P. and Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of human digestive system. *J. Exp. Med.*, **122**, 467—481, 1965.
- 3) 吉井正雄, 石川演美, 鳥塚莞爾, 浜田 哲: CEA-ROCHE KIT による各種疾患患者の血中 CEA 値の測定. *核医学*, **13**, 521—531, 1976.
- 4) 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.
- 5) Krupey, J., Wilson, T., Freedman, S.O. and Gold, P.: The preparation of purified carcinoembryonic antigen of the human diges-

- 6) Reynoso, G., Chu, T.M., Guinan, P. and Murphy, G.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with tumors of the urogenital tract. *Cancer*, **30**, 1—4, 1972.
- 7) Guinan, P., Ablin, R.J., Barakat, H., John, T., Sadoughi, N. and Bush, I.M.: Carcinoembryonic antigen in patients with urologic cancers. *Urol. Res.*, **1**, 101—105, 1973.
- 8) Hall, R.R., Laurence, D.J.R., Neville, A.M. and Wallace, D.M.: Carcinoembryonic antigen (CEA) and urothelial carcinoma. *Br. J. Urol.*, **45**, 88—92, 1973.
- 9) Neville, A.M., Nery, R., Hall, R.R., Tuberville, 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. **1**, 198—207, 1973.
- 10) Guinan, P., Dubin, A., Bush, I., Alsheik, H. and Ablin, R.J.: The CEA test in urologic cancer: An evaluation and a review. *Oncology*, **32**, 158—168, 1975.
- 11) 木戸 晃, 町田豊平, 三木 誠, 大石幸彦, 上田正山, 柳沢宗利, 飯尾正宏, 山田英夫, 末広牧子: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における CEA の検討. *日泌尿会誌*, **68**, 751—757, 1977.
- 12) 平井秀松: CEA(その1). *日本臨床*, **34**, 1274—1299, 1976.
- 13) 平井秀松: CEA(その2). *日本臨床*, **34**, 1486—1491, 1976.
- 14) Persijn, J.P., Korsten, C.B. and Renaud, J.: Clinical evaluation of CEA in urine of patients with bladder carcinoma. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, **12**, 232, 1974.
- 15) Persijn, J.P. and Renaud, J.: Clinical evaluation of CEA in urine of patients with bladder carcinoma. *B.A.C.R. 15th Annual General Meeting*: 174—175, 1974.
- 16) Banjo, C., Gold, P., Gehrke, C.W., Freedman, S.O. and Krupey, J.: Preparation and isolation of immunologically active glycopeptides from carcinoembryonic antigen (CEA). *Int. J. Cancer*, **13**, 151—163, 1974.

(1978年12月16日受付)