

放射線治療患者の CEA 値の推移について

北里大学医学部放射線科 (主任: 松林隆教授)

伊東 啓 石井 勝己 堀池 重治

慶応義塾大学医学部放射線科

橋 本 省 三

(昭和52年2月1日受付)

(昭和52年4月15日最終原稿受付)

A Time-Span Survey of Carcinoembryonic Antigen Responses
in Radiotherapeutic Patients

Kei Ito, Katsumi Ishii and Shigeharu Horiike

Department of Radiology, School of Medicine, Kitasato University

(Director: Prof. Takashi Matsubayashi)

Shozo Hashimoto

Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

Research Code No.: 699

Key Words: Carcinoembryonic antigen, Radiotherapy

Carcinoembryonic antigen (CEA) values were assayed in time-span surveys with the CEA Roche Kit, on 90 Radiotherapeutic patients with malignant tumors who were admitted to the Kitasato University Hospital. We also evaluated the correlation between clinical and CEA responses in radiotherapeutic patients.

The method we used is the Hansen radioimmunoassay, Z-Gel Method. A CEA value of 5.0 ng/ml was considered to be the upper normal limit.

Ten (71%) of fourteen radiotherapeutic patients, whose CEA values rose higher than 5.0 ng/ml, or were initially higher than 5.0 ng/ml, and later rose still higher, had poor prognoses. By contrast, 59 (86%) of 69 patients whose values fell, or remained under 5.0 ng/ml and showed little change, had good prognoses. The CEA responses from the mid of radiation treatment time to its end had a very good correlation to the clinical responses.

The CEA levels of smokers were slightly higher than those of nonsmokers. However, the correlation between clinical and CEA responses seems not to be affected by smoking.

はじめに

CEA (Carcinoembryonic Antigen 癌胎児性抗原) は1965年 Gold, Freedman らによつて結腸癌

組織から発見された糖蛋白質 (分子量約20万) の抗原性物質で、胎生3~6カ月の胎児の結腸組織中にも同じ物質が存在することから、その名がつ

けられた¹⁾²⁾.

当初は結腸癌に特異的であると考えられていたが、その後の研究から CEA は結腸のみでなく内胚葉性の癌組織、さらには正常組織中にも微量存在することが判明し、一般的には癌およびある種の疾患を有する患者において、血漿中 CEA 値は健康人に比し高い値を示すことが分つた³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾. 従つて現在では CEA は癌の種類や部位に特異的な抗原というより、癌に随伴してあらわれる抗原 (tumor associated antigen) として考えられるようになった.

今回われわれは北里大学病院における、放射線治療患者 (悪性腫瘍) の CEA 値を CEA ロシュキットを用いて経時的に測定し、その変動と臨床経過との関連を検討したので報告する.

方法および症例

CEA の Radioimmunoassay による測定法は Thomson らの Farr 法⁷⁾, Hansen らの Zirconyl phosphate Gel 法⁸⁾, Todd⁹⁾, 浜田¹⁰⁾らの二抗体法, 平井らの Onestep sandwich method (固相法)¹⁰⁾ に代表され, CEA ロシュキットは, これらのうち Hansen らの考案せるジルコニウムリン酸ゲル (Z-ゲル) によつて抗原抗体複合物を吸着させ分離する Z-ゲル法によつている (Fig. 1). 測定原理は ¹²⁵I で標識した CEA と抗体との結合を, 検体中の CEA が抑制する度合を測定し,

既知濃度の CEA 標準液を使用して作製した検量線から検体中の CEA の量を読みとるものである. 測定は CEA ロシュキットに添付せる説明書にしたがい間接法で行ない, 20ng/ml 以上を示した検体は直接法で再検した. また測定はすべて duplicate で行なつた.

(間接法)

1) 除蛋白: 0.5ml の血漿に生食水 2ml を加えて攪拌し, 1.2Mol の過塩素酸 2.5ml を添加, 30秒混和後遠沈.

2) 透析: 透析袋に上澄を入れ透析器にセットし, 脱イオン水にて21時間透析後, 0.01Mol 酢酸アンモニウム (pH 6.5) 緩衝溶液で透析.

3) スタンダード調製: CEA スタンダード 0, 10, 25, 50, 100 μ l を EDTA 希釈液 5.0ml におのおの加える.

4) 抗原抗体反応: CEA 抗血清 25 μ l を加え 45°C, 30分間 incubate. ¹²⁵I-CEA 25 μ l を加え 45°C, 30分間 incubate.

5) 沈澱生成反応: Z-ゲル 2.5ml を加え攪拌, 遠心分離後上澄を廃棄, 0.1Mol 酢酸アンモニウム (pH 6.25) 5.0ml を加え遠心分離し, 沈澱を測定.

(直接法)

1) 検体希釈: 0.01Mol 酢酸アンモニウム (pH 6.25) 5.0ml に検体 50 μ l を加え攪拌.

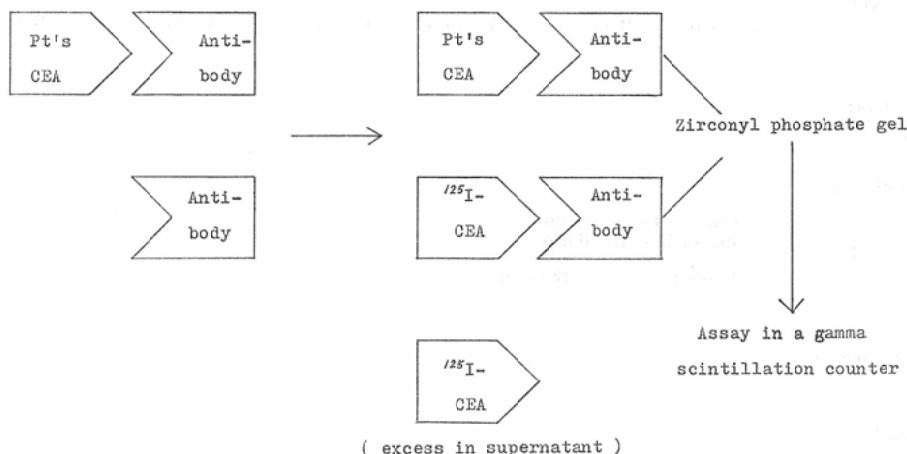


Fig. 1 CEA-Radioimmunoassay (Z-Gel Method)

2) スタンダード調製: CEA スターダード 0, 10, 25, 50, 100 μ l を 0.01Mol 酢酸アンモニウム (pH 6.25) 5.0ml に加える.

3) 抗原抗体反応: CEA 抗血清25 μ l を加え攪拌後45°C, 30分間 incubate. 125 I-CEA 25 μ l を加え攪拌後45°C, 30分間 incubate.

4) 沈澱生成反応: Z-ゲル 2.5ml 加え攪拌後遠心分離, 上澄廃棄後 0.1Mol 酢酸アンモニウム (pH 6.25) 5.0ml を加え攪拌後遠心分離し上澄廃棄後, 沈澱を測定.

症例は北里大学病院における悪性腫瘍の放射線治療患者90名, 延べ 100例で, 昭和49年10月より昭和51年3月までに測定された CEA 値について調べた. その内訳は治療前・後の CEA 値を測定したものが70例 (うち40例は治療途中の CEA 値を測定), 照射後の経過観察例が30例である. 治療は ^{60}Co γ 線または 4.3MeV Liniac X線を用いて行ない, 経過観察例の観察期間は1カ月から1年までのものがはいつており平均 4.7カ月であった.

結 果

北里大学病院では正常者の測定を行なっていないが, 地域差などを考慮して 5.0ng/ml 以上を異常値とするのが適当と思われる, われわれは 5.0

ng/ml 以上を異常値とした¹²⁾¹³⁾.

放射線治療前後の値CEAを測定したものは, 治療効果の認められた群 (A群) と, 治療効果の認められなかった症例及び治療中に新たな転移の認められた群 (B群) に分けた. 但し治療効果に関しては肉眼的にみて腫瘍の縮小したもの, レントゲン写真等で腫瘍の縮小したもの及び症状の改善されたものを治療有効とした. 又, 治療後の経過観察例は経過良好群 (A群) と, 再発, 新たな転移, 状態悪化等の認められた経過不良群 (B群) に分け, CEA 値の変動との関係を見た. CEA 値の変動は 5.0ng/ml 以下では 1.0ng/ml 以上の変動があつたもの, 又 5.0ng/ml 以上では20%以上の変動があつたものを CEA 値上昇又は下降とした (Table 1).

表で見ると CEA 値が上昇したにもかかわらず治療効果の認められたものがかなりあるが, これを 5.0ng/ml 以上に上昇したもの及び 5.0ng/ml 以上でさらに上昇したもののうち50%以上の上昇をみたものをとると, 14例中 4例が治療効果のあつたもの及び経過良好例であつたが, うち2例は治療前より転移のあつた症例であり, 大多数 (71%) は経過不良例であつた. 又, CEA 値が下降したにもかかわらず治療効果の認められなかった

Table 1 Correlation between CEA and clinical response

CEA level	Irradiation		Follow up		Total	
	A group	B group	A group	B group	A group	B group
Rise ↗	5	8	5	5	10/23 (43%)	13/23 (57%)
Little change →	27	8	14	2	41/51 (80%)	10/51 (20%)
Fall ↘	19	3	4	0	23/26 (88%)	3/26 (12%)
Total	51	19	23	7	74/100 (74%)	26/100 (26%)
CEA level	Change from the mid to the end of irradiation					
	A group	B group				
Rise ↗	1	6				
Little change →	12	6				
Fall ↘	15					
Total	28	12				

A group: good prognosis

B group: poor prognosis

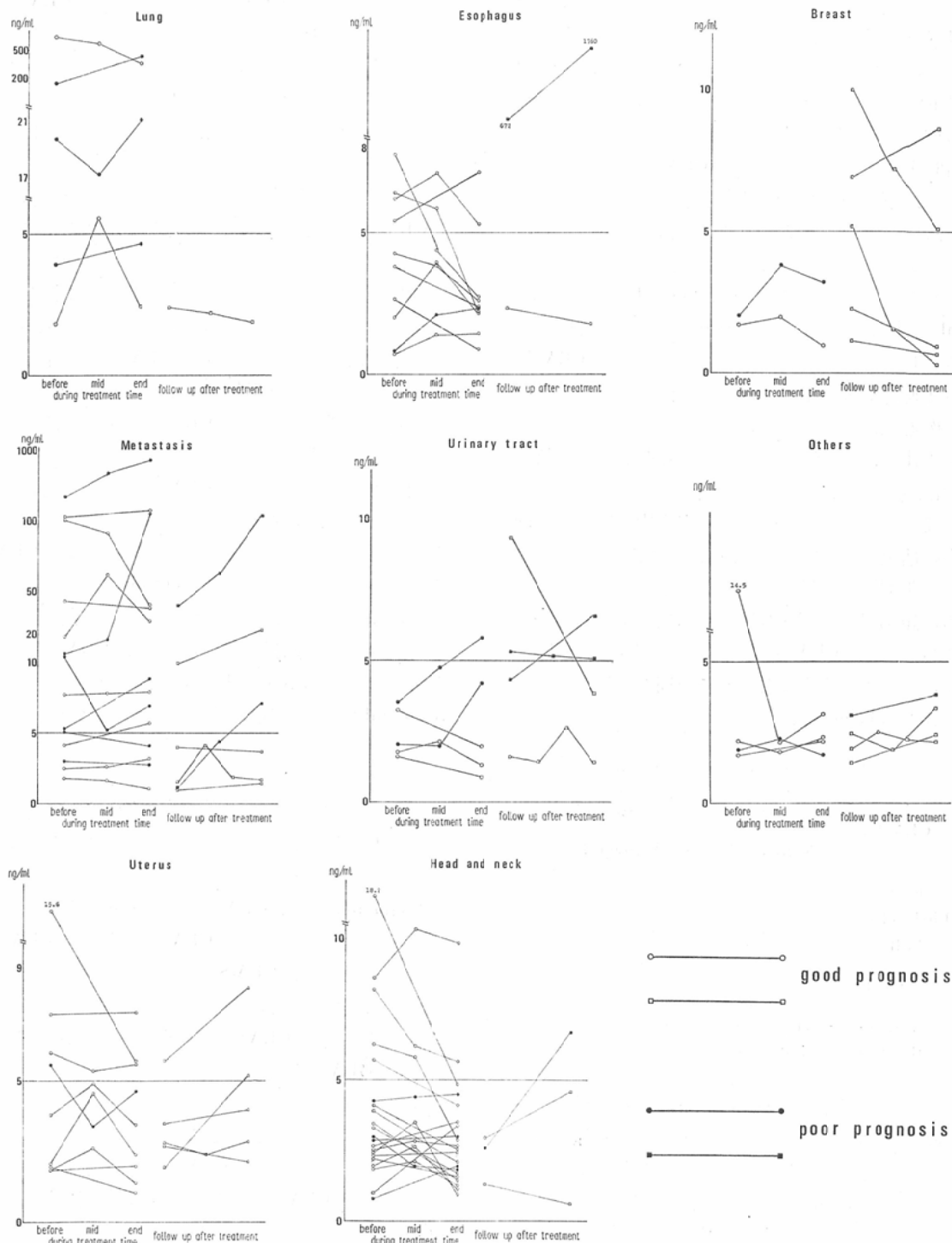


Fig. 2 Correlation to the site of irradiation

ものが26例中3例あるが、うち2例は1.5ng/ml以下の変動であり、大部分(88%)は治療有効例又は経過良好例である。又、CEA値が5.0ng/ml以下ではほぼ同値を持続したものは43例中36例(84%)が経過良好例及び治療有効例であつた。次に治療途中と治療終了時とのCEA値の変動を検討する。下降例はすべて治療効果の認められたものであり、上昇例も7例中6例が治療効果の認められなかつたもので、治療効果が認められたにもかかわらず上昇した1例は2.08ng/mlから3.20ng/mlへ上昇したもので正常範囲内での上昇である。したがつて治療途中と治療終了時のCEA値の変動は臨床経過とより強い相関関係を示した。

疾患別に検討すると、症例数は少ないが、肺癌、乳癌、食道癌等において、比較的良好な相関関係が認められた(Fig. 2)。

又、喫煙との関係は諸家の報告¹¹⁾¹³⁾¹⁷⁾とはほぼ同様の結果で喫煙者は全体的にやや高い値を示した。非喫煙者は最初から低値を示すものが多いため、経過観察中のCEA値に変動が少ないものが多かつたが、CEA値の推移と臨床経過との関係は、喫煙者、非喫煙者ともほぼ同様の傾向が認められた(Table 2)。

Table 2 Correlation to smoking

CEA level	Smoker		Nonsmoker	
	A group	B group	A group	B group
Rise	5	8	5	4
Little change	13	5	25	4
Fall	14	2	7	1
Total	32	15	37	9

A group: good prognosis

B group: poor prognosis

腫瘍の進展度との関係は、従来の報告¹⁴⁾¹⁵⁾とはほぼ同様であり、進展度に比例してCEA値が上昇し、多発性に遠隔転移のみられたものは7例で、すべて20.0ng/ml以上であつた。

考 案

われわれはZーゲル法をもとにしたCEAロシ

ュキットにより、CEA値を測定したが、CEAロシュキットの基礎的検討は、石井らにより再現性、日差変動、添加回収率、希釈テストなどいずれも安定せる値が得られており、測定手技については、検体量が多く必要であり、透析をしなければならぬ等複雑であるが、感度は良好であると報告している¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

CEAの癌の診断における意義は現在諸家により諸説ありその評価はいまだ一定していないが、癌の経過観察への応用についてはその有用性が認められつつある。すなわち放射線療法、化学療法、手術などが有効の場合はCEA値が低下し、再発、転移などでCEA値が上昇し、なかには臨床所見の認められる前にCEA値の上昇をみることがある⁸⁾⁹⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

内胚葉性の癌におけるCEA値の測定が特に有効であるとの報告もあるが、われわれは他の癌においてもかなりの相関を認めた。すなわちCEA値の低下を見たもの及び5.0ng/ml以下ではほぼ同値を持続したものは大部分が治療効果が認められたもの、又は経過良好例であつた。CEA値が上昇したもので5.0ng/ml以上に上昇したものは、5.0ng/ml以上でさらに上昇したものは治療効果の認められなかつたものか、経過不良例として高頻度にみられた。特に上昇率の高かつたものについてはその傾向が強かつた。また、治療途中と治療後のCEA値の推移をみたものに特に強い臨床経過との相関が認められた。

Edgingtonらは、CEAの中から比較的均一な分子群を分離精製し、このCEAの異性体をCEA-Sとよんでいる²⁰⁾。CEA-Sは従来の成績と比べると消化器癌に比較的特異性を示しており、こういう特異性の高いCEAが分離精製されていくことによりCEAの臨床への応用がさかんになつていくものと思われる。

ま と め

Zーゲル法を用いたCEAロシュキットによるヒト血漿中CEAの経時的測定を、放射線治療患者について行ない次の結果を得た。

1. 放射線治療患者の治療経過及び経過追跡に

において臨床経過と比較的高い相関を示した。

2. 治療途中と治療終了時の CEA 値の推移は臨床経過とより強い相関を示した。

3. 喫煙者の CEA 値は非喫煙者の CEA 値より一般にやや高い値を示すが、臨床経過との関連においては両者とも同様の傾向を示した。

従つて CEA 値の経時的測定は放射線治療患者の治療効果及び経過を観察する上での有用な補助検査の一つであると考えられる。

本論文の要旨は昭和51年4月、第35回日本医学放射線学会に於いて報告した。

文 献

- 1) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration of tumorspecific antigen in human colonic carcinomata by absorption techniques. *J. Exp. Med.*, 121: 439—462, 1965
- 2) Gold, P. and Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *J. Exp. Med.*, 122: 467—481, 1965.
- 3) 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. *Amer. J. Dig. Dis.*, 16: 1—7, 1971
- 4) LoGerfo, P., Krupey, J. and Hansen, H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *New Engl. J. Med.*, 285: 138—141, 1970
- 5) Reynoso, G., Chu, T.M., Holyoke, D., Cohen, E., Nemoto, T., Wang, J.J., Chuang, J., Guinan, P. and Murphy, G.P.: Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *J. Amer. Med. Ass.*, 220: 361—365, 1972
- 6) Chu, T.M., Hansen, H.J. and Reynoso, G.: Demonstration of carcinoembryonic antigen in normal human plasma. *Nature*, 238: 152—153, 1972
- 7) Thomson, D.M.P., Krupey, J., Freedman, S.O. and Gold, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 64: 161—167, 1969
- 8) Hansen, H.J., Lancet, K.P. and Krupey, J.: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gel. *Clin. Res.*, 19: 143, 1971
- 9) Egan, M.L., Lautenschleger, J.T., Coligan, J.E. and Todd, C.W.: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen. *Immunochemistry*, 9: 289—299, 1972
- 10) 浜田 哲, 石川 演美, 吉井正雄, 鳥塚莞爾: 二抗体法による Carcinoembryonic Antigen の Radioimmunoassay の基礎的検討. *核医学*, 12: 604, 1975.
- 11) 平井秀松: CEA (その1) —測定法とその臨床的検討—. *日本臨床*, 34: 1274—1279, 1976.
- 12) CEA ロシユ共同研究会資料: 10月3日, 1976.
- 13) 増岡忠道, 三本重治, 増田由美: Z-ゲル法による血漿 CEA (癌胎児性抗原) 測定の基礎的検討と正常値について. *ホルモンと臨床*, 24: 467—471, 1976.
- 14) 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.
- 15) 今枝孟義, 仙田宏平, 加藤敏光, 浅田修一, 松浦省三, 山脇義晴, 国枝武俊, 土井偉吾: 各種疾患における CEA 測定の臨床的意義. *日本医放会誌*, 36: 910—921, 1976.
- 16) 石井勝己, 齊藤 馨, 依田一重, 橋本省三, 阿曾弘一, 比企能樹, 武田秀雄, 岡部治弥, 柴田久雄, 野登隆, 橋本純一, 高橋広臣, 石橋 晃, 遠藤紀夫: CEA ロシユキットの基礎的ならびに臨床的検討. *薬理と治療*, 4: 33—40, 1976.
- 17) Hoffmann-La Roche Inc.: CEA Collaborative Study Data, 1973
- 18) Vider, M., Kashimiri, R., Meeker, W.R., Moses, B. and Maruyama, Y.: Carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring in the management of radiotherapeutic and chemotherapeutic patients. *Am. J. Roentgenol.*, 124: 630—635, 1975
- 19) 原 満: Carcinoembryonic Antigen について—外科—から. *新薬と治療*, 204: 12—19, 1976.
- 20) Edgington, T.S., Astarita, R.W. and Plow, E.F.: Association of an isomeric species of carcinoembryonic antigen with neoplasia of the gastrointestinal tract. *N. Eng. J. Med.*, 293: 103—107, 1975