

泌尿器科領域の悪性腫瘍における 癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen)

—第2報—尿路上皮癌患者の血漿
CEA および 尿中 CEA 様物質について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)
伊 東 三 喜 雄

CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) IN PATIENTS WITH UROLOGIC CANCER

II. THE CLINICAL UTILITY OF PLASMA CEA AND URINARY CEA-LIKE SUBSTANCE IN UROTHELIAL CANCER

Mikio ITOH

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. O. Yoshida)*

Determinations were made of plasma CEA in 124 bladder cancer and 26 renal pelvic and ureteral cancer patients and also of urinary CEA in 86 bladder cancer patients by radioimmunoassay (zirconylphosphate-gel) with the following results.

1) Plasma CEA levels (mean $\pm$ SD) thus found were 2.4 ± 1.6 ng/ml for normal subjects and 3.0 ± 1.9 ng/ml for patients with benign urologic diseases (abbreviated to benign diseases). Patients with localized bladder cancer and those with metastasis gave respective values of 5.7 ± 3.9 ng/ml and 10.7 ± 8.1 ng/ml, which were significantly higher than a corresponding value for those with previous history of bladder cancer of 3.1 ± 1.8 ng/ml ($P<0.01$). Of patients with renal pelvic and ureteral cancer, those with localized lesion gave a value of 6.0 ± 6.0 ng/ml and those with metastasis showed a value of 13.8 ± 9.9 ng/ml, the latter value being significantly higher than a corresponding value for those with previous history of renal pelvic and ureteral cancer of 3.6 ± 2.4 ng/ml ($P<0.05$).

2) If cases showing plasma CEA levels of 6 ng/ml or above are regarded as CEA-positive, the positivity rates of plasma CEA in bladder cancer patients were 40.8% for the group with localized cancer and 67% for the group with metastasis; both figures were significantly higher than that for the group with previous history of bladder cancer, 7.6% ($P<0.01$). Among patients with renal pelvic and ureteral cancer, 38.5% of those with localized cancer and 71.4% of those with metastasis were positive for plasma CEA, with the latter figure being found to be significantly higher than a corresponding value for patients with previous history of renal pelvic and ureteral cancer of 16.7% ($P<0.05$).

3) Fifty-four bladder cancer patients who were followed up for more than 6 months after operation were divided into 2 groups, with and without recurrence, and plasma CEA levels as determined before and 1 month after operation were compared between the two groups. In the group without recurrence, the plasma CEA values was 6.3 ± 3.2 ng/ml preoperatively and 2.9 ± 1.6 ng/ml after operation. Of 29 cases in this group, 17 (58.6%) were positive for plasma CEA before operation, while only 1 (3.4%) was CEA-positive after operation. In the group with recurrence, on the other hand, the pre- and

postoperative plasma CEA levels were 7.0 ± 3.9 ng/ml and 7.4 ± 4.4 ng/ml, respectively, and 13 (52%) and 15 (60%), respectively, of 25 cases were found to be CEA-positive pre- and postoperatively. Of 16 cases labelled as positive for plasma CEA at 1 month after operation, 15 (94%) had a recurrence postoperatively, a fact stressing the necessity of making a careful follow-up for possible recurrence of cancer in those cases with the plasma CEA exceeding 6 ng/ml after operation. Of 38 cases categorized as plasma CEA-negative postoperatively, no more than 10 (26%) had a recurrence.

4) Plasma CEA levels were further studied in relation to smoking habit. In 47 patients with benign urologic diseases the mean plasma CEA levels were 3.7 ± 1.3 ng/ml for 17 smokers and 2.6 ± 2.1 ng/ml for 30 non-smokers, with no statistically significant difference between the smokers and non-smokers. Of 47 patients with urothelial cancer, 31 smokers gave a plasma CEA value of 7.7 ± 4.5 ng/ml and the remaining 16 non-smokers had a value of 6.4 ± 3.2 ng/ml; both figures were significantly greater than corresponding values for patients with benign diseases ($P < 0.01$). The positivity rates of plasma CEA were 6% (1/17) for benign disease patients with smoking, 10% (3/30) for those without smoking, 61% (19/31) for urothelial cancer patients with smoking and 50% (8/16) for those without smoking. Thus, urothelial cancer patients, regardless of whether smokers or non-smokers, showed a significantly higher positivity rate of plasma CEA than benign disease patients ($P < 0.01$).

5) Urinary CEA levels tended to be higher in females than in males. Even benign disease patients exhibited abnormally elevated urinary CEA levels in the presence of urinary tract infection, with a positivity rate in excess of 60%. Of bladder cancer patients without urinary tract infection, males gave a urinary CEA level of 9.4 ± 11.4 ng/ml with a positivity rate of 56%, while females showed respective values of 23.4 ± 36.7 ng/ml and 40%. These values were higher than corresponding values for benign disease patients without urinary tract infection (male: 2.3 ± 2.0 ng/ml, 6%; female: 3.4 ± 3.6 ng/ml, 6%).

6) These results suggest that the plasma CEA as determined by immunoassay provides a useful means of assessing the efficacy of surgical treatment, determining the likelihood of recurrence and the presence or absence of metastasis and evaluating prognosis in patients with urothelial cancer. Further immunochemical studies seem to be indicated for the clarification of what is called urinary CEA-like substance, which is thought to be related to bladder cancer.

緒 言

Gold と Freedman (1965)¹⁾ によって報告された carcinoembryonic antigen (CEA) は腫瘍関連抗原として癌の診断的価値を有するものと考えられている^{2,3,4)}. 著者は泌尿器科領域の悪性腫瘍である膀胱癌、腎盂・尿管癌、腎細胞癌、前立腺癌、陰茎癌および睾丸腫瘍における血漿 CEA について検討をおこない、膀胱癌と腎盂・尿管癌において血漿 CEA 陽性を示す頻度が高いという結果を報告した⁵⁾.

欧米文献によると膀胱癌患者の血漿 CEA 陽性率は 8%~60%と非常な差がみられる. このようなデータのばらつきの原因には測定法上の問題もあろうが、症例数も少ないためと考えられ、症例をかさね信頼性のある結果を得る必要がある. さらに患者の喫煙によ

る CEA 値への影響も考慮する必要があるといわれている⁶⁾. したがって著者はより多くの症例を検討するとともに喫煙による血漿 CEA 値への影響をも検討した.

前立腺癌における酸性フォスファターゼ、肝癌や睾丸腫瘍におけるアルファフェト・プロテイン、また絨毛癌においては HCG が腫瘍マーカーとして有効に用いられているが、尿路上皮癌においてはこのような臨床上有意義な腫瘍マーカーは見出されていない. したがって CEA の尿路上皮癌に対する腫瘍マーカーとしての有用性が非常に期待されるところである. しかし血漿 CEA の測定により患者を長期間経過観察しその monitoring indicator としての有用性についてはまだ十分検討がなされていない. そこで著者は尿路上皮癌患者において血漿 CEA を測定するとともに臨床

経過を長期間観察し検討した。

また CEA は癌細胞表面に局在することが証明されており⁷⁾、尿路上皮癌患者の場合尿中に CEA が検出されることは十分考えられる。そして膀胱癌患者においてこの尿中 CEA の測定の方が血漿 CEA 測定よりも有効な検査であるという報告もみられる⁸⁾。しかし膀胱癌患者が高頻度にもなる尿路感染は尿中 CEA 値を上昇させる⁹⁾ので、この測定が臨床的に有用な検査になるかはまだ疑問がもたれる。

したがって著者は膀胱癌患者における尿中 CEA を尿路感染の有無との関連において検討した。

以上の研究結果について報告する。

対象および方法

京都大学医学部附属病院および京都市立病院泌尿器科を1975年1月から1977年4月までに受診した尿路上皮癌患者を対象とした。血漿 CEA を測定したのは膀胱癌124例（男性103例、女性21例、平均年齢65歳）と腎盂尿管癌26例（男性17例、女性9例、平均年齢63歳）であった。第1報においては対照を泌尿器科領域における良性疾病（以下良性疾病と略す）と健康正常人とを合せていたが、今回はさらにくわしく検討するため良性疾病49例（男性35例、女性14例、平均年齢55歳）と健康正常人21例（男性10例、女性11例、平均年齢29歳）とにわけて検討した。

尿中 CEA 様物質（以下尿中 CEA と略す）を測定したのは膀胱癌86例（男性61例、女性25例）と良性疾病113例（男性68例、女性45例）であった。

血漿 CEA 値と陽性率を検討するにあたり膀胱癌、腎盂尿管癌の患者をおのおのつぎの3群にわけた。①限局性病変群：再発腫瘍を含めて腫瘍が膀胱または腎盂尿管に限局していて転移を認めないもの。②転移群：局所リンパ節転移あるいは遠隔転移を認めるもの。③既治療群：治療後で臨床的に再発および転移を認めないもの。なお既治療群には限局性病変群の治療後の症例が含まれる。

血漿 CEA が手術の治療効果の判定や予後を推定するためのマーカーとなりうるかを検討するために、膀胱癌54例において手術後最低6ヵ月最高16ヵ月間月1回血漿 CEA を測定し臨床経過を観察した。この経過観察例54例の手術療法は15例が膀胱全摘除術、8例が膀胱部分切除術、残りの31例が経尿道的腫瘍切除術であった。この経過観察例を再発転移を認めなかったもの（非再発群）と再発あるいは転移を認めたもの（再発群）との2群にわけ術前と術後1ヵ月における血漿 CEA を検討した。

喫煙の血漿 CEA に対する影響を調べるため良性疾病47例、尿路上皮癌47例、既治療群43例を対象として喫煙者と非喫煙者にわけ血漿 CEA 値を検討した。

血漿および尿中 CEA 測定法：EDTA 入り採血管に1回10mlの静脈採血にて得た血漿を測定日まで凍結保存した。採尿は男女とも中間尿にておこない遠心分離をした後上清を凍結保存した。一方尿の沈渣は尿路感染の有無を調べるため強拡大にて鏡検し白血球、赤血球の数を測定した。

血漿 CEA と尿中 CEA とともに測定には radio-immunoassay 法である zirconylphosphate-gel 法¹⁰⁾ (Roche kit 米国 Roche 社製)を用いた。このキットによる測定法については前報にて述べたが概略を記すと、検体 0.5 ml に 1.2 M 過塩素酸 2.5 ml を加えて遠心分離し除蛋白をおこなう。上澄を脱イオン水にて12時間透析、さらに 0.01 M 酢酸アンモニウム緩衝液にて3時間透析をおこなう。これに CEA 抗血清 25 μ l に加え恒温槽にて 45°C 30分間加温、ついで¹²⁵I-CEA 25 μ l を加えて再び 45°C 30分間加温する。この操作により抗原抗体複合物をつくらせる。つぎに Z-gel 2.5 ml を加えてできていた抗原抗体複合物を吸着させる。遠心分離し上澄中の余剰の遊離¹²⁵I-CEA を捨てる。沈殿物すなわち抗原抗体複合物中の放射能を計測する。測定日ごとに CEA 標準液を使用して作製する検量線から検体中の CEA 値を読みとる。この測定法による感度は 0.5 ng/ml である。

なお推計学的検討は Welch の方法、Fisher の直接確率計算法および χ^2 検定によりおこなった。

結 果

1) 血漿 CEA

健康正常人21例の血漿 CEA 平均値は 2.4 ± 1.6 ng/ml であった。したがって平均値に2倍の標準偏差値を加えた値をとりこの測定法による血漿 CEA の正常値上限を 5.9 ng/ml とし、6 ng 以上を血漿 CEA 陽性とした。良性疾病49例中14例が前立腺肥大症で残りの35例は尿路結石症と膀胱炎の患者であった。この良性疾病の血漿 CEA 値は 3.0 ± 1.9 ng/ml と正常人にくらべてやや高いが推計学的有意差は認めていない。陽性例は健康正常人の場合21例中1例(4.7%)、良性疾病では49例中3例(6.1%)と少なかった。

Table 1 に膀胱癌・腎盂尿管癌患者を限局性病変群、転移群、既治療群にわけ血漿 CEA 平均値と陽性率を一括表示した。

膀胱癌の限局性病変群では 5.7 ± 3.9 ng/ml で良性疾病にくらべて1%の危険率にて有意に高い値であり

Table 1.
Plasma CEA levels and positivities in patients with urothelial cancer

	No of patients	Plasma mean $\pm$ SD ng/ml	Incidence of positive results (%)
Localized bladder cancer	98	5.7 $\pm$ 3.9 *	40.8 *
Bladder cancer with metastases	12	10.7 $\pm$ 8.1 *	66.6 *
Previous bladder cancer	78	3.1 $\pm$ 1.8 ^{NS}	7.6 ^{NS}
Localized renal pelvic and ureteral cancer	13	6.0 $\pm$ 6.0 ^{NS}	38.5 *
Renal pelvic and Ureteral cancer with metastases	7	13.8 $\pm$ 9.9 **	71.4 *
Previous renal pelvic and ureteral cancer	12	3.6 $\pm$ 2.4 ^{NS}	16.7 ^{NS}
Benign urologic diseases	49	3.0 $\pm$ 1.9	6.1
Normal subjects	21	2.4 $\pm$ 1.6	4.7

Statistic significance from the benign urologic diseases ** = $p < 0.01$

** = $p < 0.05$ NS = not significant

Effect of operation on plasma CEA in bladder cancer patients.

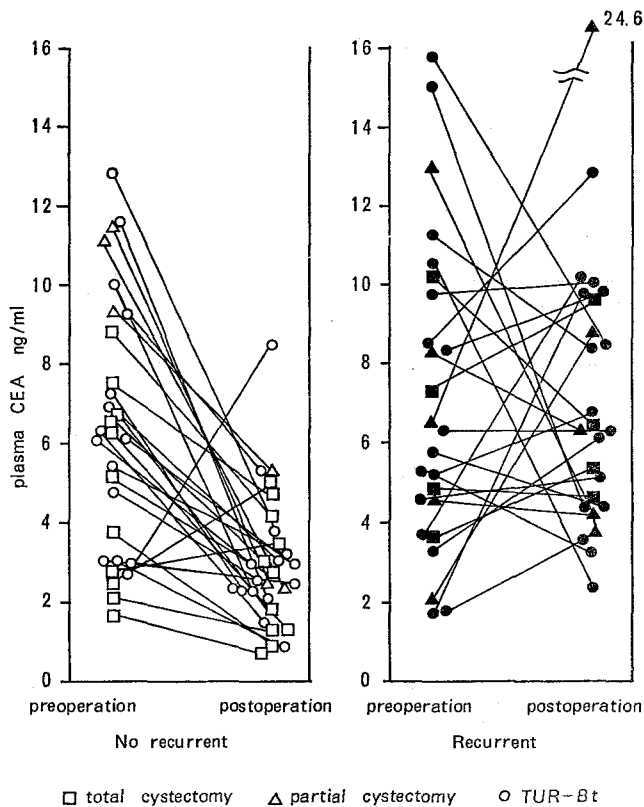


Fig. 1.

陽性例も98例中40例(40.8%)であった。転移群では 10.7 ± 8.1 ng/ml とさらに高く限局性病変群にくらべ5%の危険率にて高値を示し、陽性率も66.6%と高かった。これら2群に対して既治療群では 3.1 ± 1.8 ng/ml と良性疾患の値 3.0 ng/ml と近似値であり陽性率も7.6%と低く、限局性病変群および転移群より明らかに低値であった ($P < 0.01$)。腎盂尿管癌の限局性病変群では 6.0 ± 6.0 ng/ml で良性疾患にくらべ高い値を示すが推計学的有意差は認めていない。陽性率は38.5%であり膀胱癌の陽性率よりやや低かった。ところが転移群では 13.8 ± 9.9 ng/ml、陽性率71.4%と高

く、良性疾患にくらべ平均値では5%、陽性率では1%の危険率にて有意に高値を示した。既治療群では 3.6 ± 2.4 ng/ml と良性疾患の値に近く、陽性率も16.7%であり転移群の平均値、陽性率にくらべて低い値であった ($P < 0.05$)。

経過観察例54例を非再発群と再発群にわけその術前術後の血漿 CEA 値を Fig. 1 に示した。非再発群では術後明らかに血漿 CEA 値の減少傾向がみられるが、再発群では血漿 CEA 値の減少を示す症例は少なくむしろ増加する症例が多かった。術前術後の血漿 CEA 平均値と陽性率を Table 2 に示した。非再発

Table 2.

Effect of operation on plasma CEA in bladder cancer patients

	No recurrent		Recurrent	
	preoperation	postoperation	preoperation	postoperation
Total cystectomy	4.9 ± 2.4 ng/ml (n=11)	2.5 ± 1.5 ng/ml	6.5 ± 2.8 ng/ml (n=4)	6.4 ± 2.2 ng/ml
Partial cystectomy	10.7 ± 1.2 (n=3)	3.3 ± 1.6	6.8 ± 4.1 (n=5)	9.6 ± 8.6
TUR-Bt	6.5 ± 3.1 (n=15)	3.1 ± 1.8	7.3 ± 4.3 (n=16)	7.0 ± 3.0
Total	6.3 ± 3.2 (n=29)	2.9 ± 1.6	7.0 ± 3.9 (n=25)	7.4 ± 4.4
Positive ratio	58.6%	3.4%	52 %	60 %

群の術前値は 6.3 ± 3.2 ng/ml であり術後は 2.9 ± 1.6 ng/ml と低下し、陽性率も術前58.6%から術後3.4%と減少している。これに対し再発群では術前 7.0 ± 3.9 ng/ml、術後 7.4 ± 4.4 ng/ml とほとんど変化なく陽性率においても術前52%から術後60%と増加がみられた。また経過観察例54例を術前術後の血漿 CEA 値の変化によりつぎの4群にわけ再発の有無をみてみた (Table 3)。術前術後とも陽性であった10例では全例再発があった。術前陽性であったのが術後陰性化した20例では17例(85%)が再発を認めていないが、残りの3例(15%)は術後血漿 CEA 陰性化したのに再発をみている。しかしこのうち2例は数カ月後陽性となり再発をみた。他の1例は観察期間中つねに陰性であるが術後6カ月目に再発がみられている。術前陰性であったのが術後陽性となった6例中5例(83%)に再発がみられ、残りの1例には再発を認めなかった。術前術後とも陰性であったのが18例ありそのうち11例(61%)は再発なく、7例(39%)に再発を認めた。以上の結果術後値が陽性であったのに再発がなかった false positive は6% (1/16) であり術後値が陰性であった

Table 3.

Effect of operation on plasma CEA in bladder cancer patients.

Plasma CEA		No. of patients	No. recurrent (%)	Recurrent (%)
pre ope.	post ope.			
+	→ +	10	0 (0)	10 (100)
+	→ -	20	17 (85)	3 (15)
-	→ +	6	1 (17)	5 (83)
-	→ -	18	11 (61)	7 (39)
+ : positive ≥ 6 ng/ml			- : negative < 6 ng/ml	

のに再発があった false negative は26% (10/38) であった。

腎盂尿管癌症例で6カ月以上経過を追って血漿 CEA が測定できたのは腎盂癌2例と尿管癌2例であった。腎盂癌の1例は術前より血漿 CEA 13.6 ng/ml と高く術後も陽性で転移をきたしている。腎盂癌の他

Table 4.

Plasma CEA levels and cigarette smoking

	mean plasma CEA ng/ml	
	non-smokers	smokers
Benign urologic diseases	2.6 ± 2.1 (n = 30)	3.7 ± 1.3 (n = 17)
Urothelial cancer	6.4 ± 3.2 ^{P < 0.01} (n = 16)	7.7 ± 4.5 ^{P < 0.01} (n = 31)
Previous urothelial ca.	3.6 ± 2.0 ^{NS} (n = 16)	3.9 ± 1.9 ^{NS} (n = 27)

※ statistic significance from the benign urologic diseases

の1例は術前術後とも血漿 CEA 陰性で再発の徴候はみられず6カ月を経過している。尿管癌の2例は術前血漿 CEA 陽性であったが術後は陰性となり再発転移を認めていない。

喫煙者と非喫煙者にわけ血漿 CEA 値を検討した結果を Table 4 に示す。良性疾患でも喫煙者17例の血漿 CEA 値は 3.7 ± 1.3 ng/ml と非喫煙者30例の値 2.6 ± 2.1 ng/ml よりわずかに高い値を示した。しかし両者の間に統計学的有意差は認めなかった。尿路上皮癌患者において喫煙者31例の血漿 CEA 値は 7.7 ± 4.5 ng/ml, 非喫煙者16例の値は 6.4 ± 3.2 ng/ml と喫煙者、非喫煙者ともに1%の危険率で良性疾患より高い値であった。しかし喫煙者と非喫煙者との間には有意差が認められなかった。また既治療患者において喫煙者27例の血漿 CEA 値は 3.9 ± 1.9 ng/ml, 非喫煙者16例では 3.6 ± 2.0 ng/ml とともに良性疾患の値と近似値であり、尿路上皮癌患者の値より低値であった ($P < 0.01$)。なお陽性率でみると良性疾患では喫煙者6% (17例中1例), 非喫煙者10% (30例中3例) と低い陽性率であった。ところが尿路上皮癌の場合喫煙者61% (31例中19例), 非喫煙者50% (16例中8例) と喫煙にかかわらず良性疾患より高い陽性率であった

($P < 0.01$)。そして喫煙者と非喫煙者の間に有意差は認められなかった。

2) 尿中 CEA

尿中 CEA 値は尿沈渣所見における赤血球数の有無による影響は受けなかった。しかし尿中白血球数が多いほど、すなわち高度の感染尿ほど高い値を示した。尿沈渣の鏡検にて強拡大視野に白血球10個以上の場合尿路感染があると考え、10個以上を感染尿、10個以下を非感染尿として尿中 CEA 値を検討した。良性疾患における非感染尿の尿中 CEA 平均値は男性 2.3 ± 2.4 ng/ml, 女性 3.4 ± 3.6 ng/ml であり、非感染尿であっても女性尿では男性尿よりも高い値を示す傾向にあった。したがって男性尿においては 6.0 ng/ml 以上を、女性尿においては 10 ng/ml 以上を尿中 CEA 陽性とした。

男性患者の尿中 CEA 測定結果を Fig. 2 に示した。非感染尿の場合良性疾患 2.3 ± 2.0 ng/ml に対し膀胱癌では 9.7 ± 11.4 ng/ml と高く ($P < 0.01$), 陽性率でも良性疾患6%に対し膀胱癌では56%と有意に高かった ($P < 0.01$)。感染尿の場合良性疾患 21.3 ± 33.8 ng/ml, 膀胱癌 51.7 ± 71.3 ng/ml と高値を示し、陽性率でも良性疾患61%, 膀胱癌85%と両者とも高かった。

Urinary CEA in male patients

		No of Urinary CEA pt. ng/ml		Incidence of positive results (above 6ng)		
				0	50	100%
Benign urologic disease	Non-infective	50	2.3 ± 2.0	6%		
	Infective	18	21.3 ± 33.8		61%	
Bladder cancer	Non-infective	25	9.7 ± 11.4		56%	
	Infective	13	51.7 ± 71.3		85%	

Fig. 2.

Urinary CEA in female patients

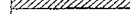
		No of Urinary CEA pt.	ng/ml	Incidence of positive results (above 10 ng)		
				0	50	100 %
Benign Urologic disease	Non- infective	33	3.4 ± 3.6		6 %	
	Infective	12	39.5 ± 60.5		75 %	
Bladder cancer	Non- infective	10	23.4 ± 36.7		40 %	
	Infective	8	189.9 ± 328.2		87.5 %	

Fig. 3.

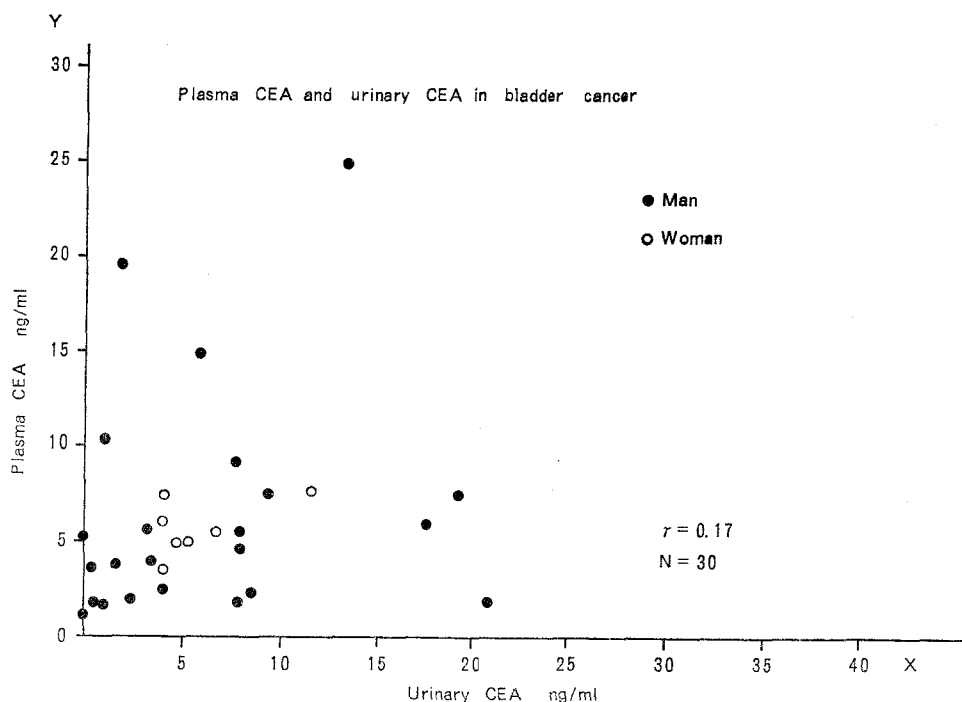


Fig. 4.

女性患者の尿中 CEA 測定結果を Fig. 3 に示した。非感染尿の場合、良性疾患 3.4 ± 3.6 ng/ml に対し膀胱癌では 23.4 ± 36.7 ng/ml と高いが推計学的有意差は認めなかった。しかし陽性率でみると良性疾患 6% に対し膀胱癌では 40% と有意に高かった ($P < 0.05$)。感染尿の場合良性疾患 39.5 ± 60.5 ng/ml、膀胱癌 189.9 ± 328.2 ng/ml と高く、陽性率でも良性疾患 75%、膀胱癌 87.5% と両者とも高かった。

以上のように感染尿では男性尿、女性尿とも膀胱癌の有無に関係なく尿中 CEA 値は高く、高頻度に陽性を示した。ところが非感染尿では膀胱癌患者の尿中 CEA は良性疾患の尿中 CEA より高値を示し陽性率

も高かった。

また膀胱癌患者 30 例について血漿 CEA と同時に尿中 CEA を測定したが両者の間には全く相関関係は見い出しえなかった (Fig. 4)。

考 察

臨床的に血漿 CEA を検討する場合、年齢および喫煙の有無を考慮する必要があるといわれている^{6,11)}。Alexander ら⁶⁾による健康正常人についての検討では高齢者ほど血漿 CEA 値は高くなる。しかし本研究における患者の平均年齢は膀胱癌 65 歳、腎盂尿管癌 63 歳で、対照とした良性疾患でも 55 歳と高齢者が多かった

こと、また米国ではこの測定法による正常上限を 2.5 ng/ml としているが^{4,12)}、6 ng/ml 以上という高い値を陽性として検討したため年齢的考慮はおこなわなかった。

健康正常人で非喫煙者の血漿 CEA 陽性率は1.8～5%であるのに対し喫煙者では12～13%と高い陽性率 ($P<0.05$) を示すことが報告されている^{6,11)}。尿路上皮癌患者において喫煙の有無を考慮して血漿 CEA を検討した報告はみあたらない。著者が検討した良性疾患患者、尿路上皮癌患者ともに喫煙の方が非喫煙者より血漿 CEA 値は高くなる傾向にあったが、明らかな有意差は認められず、尿路上皮癌患者では喫煙の有無にかかわらず良性疾患より血漿 CEA は高値であった ($P<0.01$)。

Guinan ら¹³⁾や Fleisher ら¹⁴⁾による膀胱癌患者の血漿 CEA 陽性率の検討では有腫瘍患者と治療後の無腫瘍患者、さらに転移を有する患者の間に有意差はなく血漿 CEA 測定の臨床的有用性に否定的な意見もみられる。しかし Reynoso ら¹⁵⁾は種々の泌尿器科領域の癌について血漿 CEA を測定した結果、特に膀胱癌において、有腫瘍患者 (50%) のほうが無腫瘍患者 (8%) より陽性率が高いことを述べている。また Hall ら¹⁶⁾によると膀胱癌患者で転移を有さない73例中31例 (42%) が陽性で、転移を有する患者では13例中11例 (85%) が陽性であった。

本研究では膀胱癌の限局性病変群の血漿 CEA 陽性率は40.8%で良性疾患とくらべ明らかに高く、特に転移群では66.6%とさらに高い陽性率であった。これは Reynoso ら¹⁵⁾、Hall ら¹⁶⁾の成績と同様の傾向を示すものである。

また Coombes ら¹⁷⁾は個々の膀胱癌患者において継続的に血漿 CEA を測定すれば血漿 CEA 値の変動により再発転移を発見するのに役立つとしている。著者は膀胱癌患者を術前・術後をとって長期間経過観察し術後1カ月における血漿 CEA 値と術後の再発転移の有無を検討した。術後血漿 CEA 陽性例では16例中15例 (94%) と高頻度に再発がみられ、一方術後血漿 CEA 陰性例では38例中10例 (26%) と再発例は少なかった。

これらの結果より著者は血漿 CEA の測定が膀胱癌患者において手術治療効果の判定や、術後の再発転移の有無を知るための有効な手段であると考えた。

腎盂尿管癌は再発転移の発見が困難で予後は一般に膀胱癌にくらべて悪いため、膀胱癌とは区別して腎盂尿管癌の血漿 CEA を検討した。腎盂尿管癌の限局性病変群の陽性率は38.5%と膀胱癌の陽性率よりやや低

値であったが、転移群の陽性率は71.4%と膀胱癌転移群より高かった。したがって腎盂尿管癌の場合は特に転移の有無を知るうえに有効な手段になりうると考える。

Wechsler ら¹⁸⁾は膀胱癌における浸潤度が進むにつれて血漿 CEA 陽性率は高くなることを報告している。著者も病理組織所見と血漿 CEA について第1報に報告しているが⁵⁾、Reynoso ら¹⁵⁾の報告と同様組織学的悪性度および浸潤度と血漿 CEA との間に明らかな相関を見出しえなかった。そしてこの研究における症例のなかにも悪性度および浸潤度が明らかに高くても血漿 CEA が陰性のものもあった。今後血漿 CEA 陽性の膀胱癌と陰性癌との相違が何に基因するかをさらに検討する必要がある。

尿中 CEA の値は尿路感染の有無により影響される。膀胱癌患者は高頻度に尿路感染をともなっており、この感染尿の測定結果をどのように評価するかという問題がある。Hall ら⁹⁾により初めて尿中 CEA の測定が行なわれているが、感染尿で高率に陽性になっている。その後検討が加えられ感染をともなわない膀胱癌患者では52%の陽性率であり治療後の患者では9.2%と低い陽性率であり¹⁹⁾、浸潤度が進むほど、また腫瘍が大きいほど尿中 CEA は高くなる²⁰⁾、治療前にくらべ治療後尿中 CEA は低下する⁹⁾と報告されている。しかし先に述べたように膀胱癌患者の尿中 CEA は尿路感染による似陽性例が多く診断的価値は少ないとし、むしろ尿中 CEA と同時に検討された血漿 CEA の方が臨床的に有用であり、特に転移の有無の判定に有効な手段であるとする報告がある¹⁷⁾。

著者は男女とも中間尿にて測定したが、女性尿は高値を示す傾向にあった。これは膈分泌物の混入による影響と考えられ⁹⁾、したがって導尿にて採尿すると男女差は認められないといわれている⁹⁾。このように採尿法のちがいで尿中 CEA 値は影響される。文献上、自然排尿によるもの^{9,19)}、中間尿¹⁷⁾、早朝尿²⁰⁾、24時間尿²¹⁾によるものについて尿中 CEA が測定されている。どのような採尿法によると臨床的にもっとも信頼できる結果が得られるかはさらに検討が必要である。

また採尿後の尿保存法にも問題がある。膿尿をそのまま凍結保存し測定した場合と、沈渣上清をすなわち白血球を除去した後凍結保存し測定した場合とでは前者の方が明らかに尿中 CEA 高値であることを著者は経験している (Fig. 5)。これは白血球中に NCA (nonspecific crossreacting antigen) が含まれており^{21,22)}、凍結により破壊された白血球からの NCA が測

Comparison of urinary CEA values between directly stored and supernatant stored of mid-stream urine.

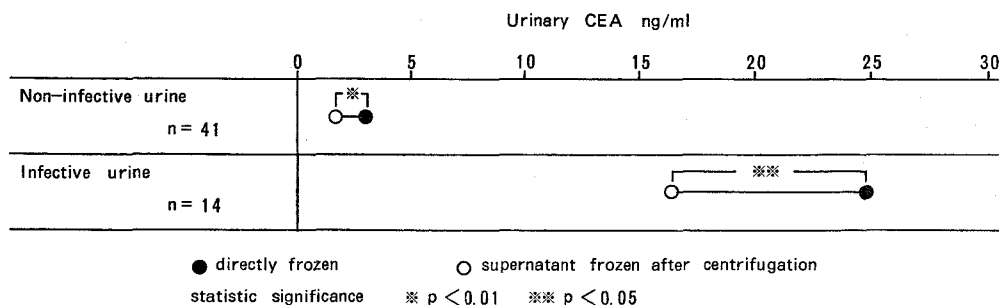


Fig. 5.

定値に影響を与えるためであると考えている。したがって著者が本研究で行なったごとくすべての尿を採取後直ちに遠心分離し上清を凍結保存し測定に用いる必要がある。

以上のごとく尿中 CEA の測定にあたり尿路感染による影響を十分考慮しなければならないが、尿路感染のない膀胱癌患者の尿中 CEA は明らかに高かったことより、この尿中 CEA 様物質といわれるものが膀胱癌に関連した物質であると考えられる。この物質がいかなる成分のものであるかは今後の研究にまたねばならない。

結 語

膀胱癌患者 124 例と腎盂尿管癌患者 26 例を対象として血漿 CEA を、また膀胱癌患者 86 例において尿中 CEA を radioimmunoassay (zirconylphosphate-gel) 法を用いて測定しつぎの結果を得た。

1) 血漿 CEA 値は健康正常人 2.4 ± 1.6 ng/ml 泌尿器科系良性疾病 (以下良性疾病と略す) 3.0 ± 1.9 ng/ml であった。膀胱癌において限局性病変群 5.7 ± 3.9 ng/ml, 転移群 10.7 ± 8.1 ng/ml であり、既治療群の値 3.1 ± 1.8 ng/ml より高値であった ($P < 0.01$)。腎盂尿管癌において限局性病変群 6.0 ± 6.0 ng/ml, 転移群 13.8 ± 9.9 ng/ml であり転移群が既治療群の値 3.6 ± 2.4 ng/ml より高値であった ($P < 0.05$)。

2) 6 ng/ml 以上を陽性とした血漿 CEA 陽性率は膀胱癌において限局性病変群 40.8%, 転移群 67% であり、既治療群 7.6% より高い陽性率を示した ($P < 0.01$)。また腎盂尿管癌においては限局性病変群 38.5%, 転移群 71.4% であり転移群においてのみ既治療群の 16.7% より高い陽性率であった ($P < 0.05$)。

3) 手術治療後 6 カ月以上経過観察した 54 例の膀胱

癌患者を非再発群と再発群にわけ術前と術後 1 カ月目の血漿 CEA 値を検討した。非再発群の術前値は 6.3 ± 3.2 ng/ml であり術後は 2.9 ± 1.6 ng/ml と低下した。血漿 CEA 陽性患者も術前 29 例中 17 例 (58.6%) から術後は 29 例中 1 例 (3.4%) と減少した。これに対し再発群では術前 7.0 ± 3.9 ng/ml, 術後 7.4 ± 4.4 ng/ml と変化なく陽性患者は術前 25 例中 13 例 (52%) から術後は 25 例中 15 例 (60%) と増加した。なお術後 1 カ月目の血漿 CEA 値が陽性であった 16 例中 15 例 (94%) に再発がみられ、術後の血漿 CEA 値が 6 ng/ml 以上の場合は特に再発を考慮して経過観察する必要がある。一方術後血漿 CEA が陰性であった患者は 38 例ありこの内 10 例 (26%) に再発がみられたのみであった。

4) 喫煙者と非喫煙者にわけ血漿 CEA 値を検討した。良性疾患 47 例において喫煙者 17 例の血漿 CEA 値は 3.7 ± 1.3 ng/ml, 非喫煙者 30 例では 2.6 ± 2.1 ng/ml であり両者の間に推計学的有意差は認めなかった。尿路上皮癌患者 47 例においても喫煙者 31 例の血漿 CEA 値は 7.7 ± 4.5 ng/ml, 非喫煙者 16 例では 6.4 ± 3.2 ng/ml であり再者とも良性疾患にくらべて高値であった ($P < 0.01$)。また陽性率は良性疾患の喫煙者 6% (17 例中 1 例), 非喫煙者 10% (30 例中 3 例) であり、尿路上皮癌患者においては喫煙者 61% (31 例中 19 例), 非喫煙者 50% (16 例中 8 例) であった。尿路上皮癌患者においては喫煙の有無に関係なく良性疾患より高い陽性率であった ($P < 0.01$)。

5) 中間尿における尿中 CEA を測定した結果女性では男性より高値を示す傾向にあった。また良性疾患でも尿路感染があれば異常に高い値を示し陽性率も 60% 以上であった。しかし尿路感染が認められない膀胱癌患者の男性尿中 CEA 値は 9.4 ± 11.4 ng/ml, 陽性率

56%, 女性尿中 CEA 値は 23.4 ± 36.7 ng/ml, 陽性率 40% であり尿路感染のない良性疾患の値 (男性 2.3 ± 2.0 ng/ml 陽性率 6%, 女性 3.4 ± 3.6 ng/ml 陽性率 6%) より高値であった。

6) 以上の検討結果より血漿 CEA の測定は膀胱癌・腎盂尿管癌患者の手術治療効果の判定や再発転移の有無の検討, さらに予後を推察するうえに有効な手段であると考えられた。なお尿中 CEA 様物質といわれるものが膀胱癌と関連した物質であると考えられ, 今後はこの物質についての免疫化学的検討に興味がもたれた。

稿を終えるにあたり, 御指導御校閲を賜った京都大学医学部泌尿器科教授 吉田 修先生に深甚なる謝意を表します。また CEA の測定にあたり御協力をいただいた京都大学医学部放射線科 吉井正雄先生に感謝いたします。

本研究は文部省科学研究費補助金の援助を受けた。

参 考 文 献

- 1) Gold, P. and Freedman, S. D.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, **121**: 429~459, 1965.
- 2) Thomson, D. M. P., Krupy, J., Freedman, S. O. and Gold, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **64**: 161~167, 1969.
- 3) Chu, T. M., Hansen, H. J. and Reynoso, G.: Demonstration of carcinoembryonic antigen in normal human plasma. *Nature*, **238**: 152~153, 1972.
- 4) Lo Gerfo, P., Krupey, J. and Hansen, H. J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. Assay using zirconyl-phosphate gel. *New. Eng. J. Med.*, **285**: 138~141, 1971.
- 5) 伊東三喜雄: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen) 第1報 臨床的意義。泌尿紀要, **22**: 555~564, 1976.
- 6) Alexander, J. C., Silverman, N. A. and Chretien P. B.: Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA*, **235**: 1975~1979, 1976.
- 7) Gold, P., Krupey, J. and Ansari, H.: Position of the carcinoembryonic antigen of the human digestive system in ultrastructure of tumor cell surface. *J. Nat. Cancer Inst.*, **45**: 219~225, 1970.
- 8) Fraser, R. A., Ravry, M. J., Segura, J. W. and Go, V. L. W.: Clinical evaluation of urinary and serum embryonic antigen in bladder cancer. *J. Urol.*, **114**: 226~229, 1975.
- 9) Hall, R. R., Laurence, D. J. R., Darcy, D., Stevens, U., James, J. and Roberts, S.: Carcinoembryonic antigen in the urine of patients with urothelial carcinoma. *Brit. Med. J.*, **3**: 609~611, 1972.
- 10) Hansen, H. J., Lance, K. P. and Krupey, J.: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gell. abstracted. *Clin. Res.*, **19**: 143, 1971.
- 11) Stevens, D. P. and Mackay, I. R.: Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. *Lancet*, **2**: 1238~1239, 1973.
- 12) Hansen, H. J., Snyder, J. J., Miller, E., Vandevoorde, J. P., Miller, O. N., Himes, L. R. and Burns, J. J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay, a laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Human Pathology*, **5**: 139~147, 1974.
- 13) Guinan, P., Dubin, A., Bush, I., Alskeik, H. and Ablin, R. J.: The CEA test in urologic cancer: an evaluation and a review. *Oncology*, **32**: 158~168, 1975.
- 14) Fleisher, M., Grabstald, H., Whitmore, W. F., Pinky, C. M., Oettgen, H. F. and Schwartz, M. K.: The clinical utility of plasma and urinary carcinoembryonic antigen in patients with genitourinary disease. *J. Urol.*, **117**: 635~637, 1977.
- 15) Reynoso, G. and Chu, T. M.: Carcinoembryonic antigen in patients with tumor of the urogenital tract. *Cancer*, **30**: 1~4, 1972.
- 16) Hall, R. R., Laurence, J. R., Neville, A. M. and Wallace, D. M.: Carcinoembryonic antigen and urothelial carcinoma. *Brit. J. Urol.*, **45**: 88~92, 1973.
- 17) Coombes, G. B., Hall, R. R., Laurence, D. J. R.: Urinary carcinoembryonic antigen (CEA)-like

- molecules and urothelial malignancy: A clinical appraisal. *Br. J. Cancer*, **31** : 135~142, 1975.
- 18) Wechsler, M., LoGerfo, P., Feminella, J. and Lattimer, J. K.: The cancer associated antigen test as an index to failure of complete removal of urological cancers. *J. Urol.*, **109** : 699~701, 1973.
- 19) 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.
- 20) Guinan, P., John, T., Sadoughi, N., Ablin, R. J. and Bush, I.: Urinary carcinoembryonic-like antigen levels in patients with bladder carcinoma. *J. Urol.*, **111** : 350~352, 1972.
- 21) Ionescu, G., Romas, N. A., Ionascu, L., Bennett, S., Tannenbaum, M., Veenema, R. J. and Lattimer, J. K.: Carcinoembryonic antigen and bladder carcinoma. *J. Urol.*, **115** : 46~48, 1976.
- 22) Burtin, P., Quan, P. C. and Sabine, M. C.: Nonspecific cross-reacting antigen as a marker for human polymorphs, macrophages and monocytes. *Nature*, **255** : 714~716, 1975.
- 23) Bordes, M., Knobel, S. and Martin, F.: Carcinoembryonic antigen (CEA) and related antigen in blood cell and hematopoietic tissues. *Europ. J. Cancer*, **11** : 783~786, 1975.

(1980年12月19日迅速掲載受付)