

《ノート》

CEA キット「第一」の基礎的ならびに臨床的検討

Fundamental and Clinical Studies on CEA Kit "Daiichi"

綾部 善治* 一矢 有一* 馬場 裕子** 桑原 康雄*
 桂木 誠* 松浦 啓一*

Zenji AYABE*, Yuichi ICHIYA*, Hiroko BABA**, Yasuo KUWABARA*,
 Makoto KATSURAGI* and Keiichi MATSUURA*

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

**Department of Radiology, Kyushu University Hospital

I. 緒 言

1965年, Gold ら^{1,2)}によって発見された carcinoembryonic antigen (CEA) は, 当初, 消化管癌に特異的なものと考えられていた。しかし, その後, 健常者血中にも微量ながら存在すること, 消化器癌以外の癌や非腫瘍性疾患でも CEA 上昇例があることが分かり, 現在では, 腫瘍関連抗原の1つとして扱えられている。

血中 CEA のラジアイムノオッセイによる測定法としては, 硫安沈澱による方法³⁾, Z-gel 法⁴⁾, 2抗体法^{5~7)} および種々の固相法^{8~10)} などが報告されているが, いずれも, 抽出, 透析, 熱処理などの煩しい前処理が必要である。こうした前処理を必要とせず, またごく微量の血清から測定可能なビーズ固相抗体法に基づく測定法が松岡ら¹¹⁾により開発されたが, この方法をもとにして, CEA 測定用キットが第一ラジオアイソトープ研究所により作られた。今回, この測定用キットを

用い, CEA 測定精度の基礎的検討を行うとともに, 正常値の決定ならびに種々の疾患での CEA 値の測定を行った。また, ダイナボット・ラジオアイソトープ研究所製 CEA・リアキット®や栄研化学製 CEA '栄研'®による測定値との比較検討も行ったので報告する。

II. 対象と方法

測定対象は, 健常者 37 例 (男 34 例, 女 3 例, 20~42 歳) と各種疾患患者 245 例 (悪性疾患 191 例, 良性疾患 54 例) で, 血清は測定時まで -20°C で凍結保存した。測定法は, キット添付説明書に従い, Fig. 1 に示すとく行った。

III. 結 果

1. 標準曲線

キット添付の標準 CEA 液 (1, 3, 10, 50, 300 ng/ml) を測定して得られた標準曲線を Fig. 2 に示す。6回の測定系で, (B-Bo)/T (%) の各標準濃度における変動係数 (C.V. 値) は, 2.4~16.6% で, 低濃度ほど C.V. 値は大きかった。

2. Response error relationship (RER)

今回の検討は, 6回の測定系で行ったが, それ

* 九州大学医学部放射線科学教室

** 同 附属病院放射線部

受付: 58年8月2日

最終稿受付: 58年10月20日

別刷請求先: 福岡市東区馬出3-1-1 (番812)

九州大学医学部放射線科学教室
 綾部 善治

Key words: carcinoembryonic antigen (CEA), radioimmunoassay.

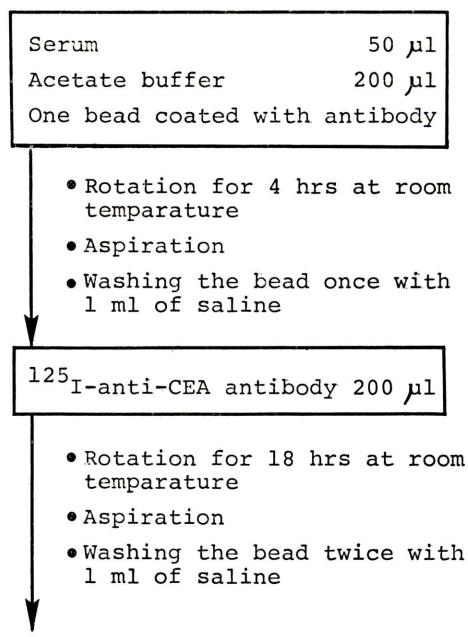


Fig. 1 Procedure for the measurements.

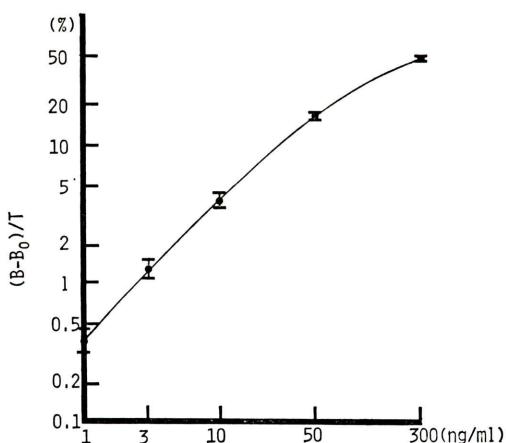


Fig. 2 Standard Curve.

それらの系での RER を Fig. 3 に示す。おのおのの測定系における slope は最小値 0.019, 最大値 0.036 であった。

3. 再現性

Intraassay variance の検討は、10 検体をそれぞ

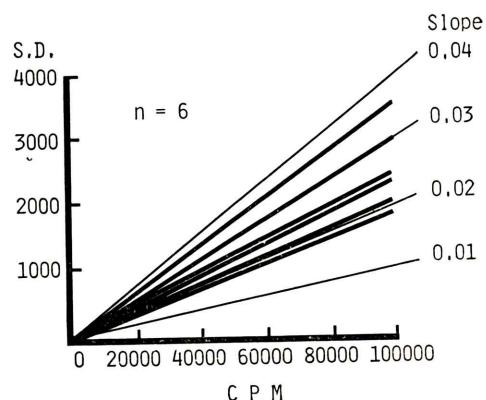


Fig. 3 Response error relationship.

Table 1 Intraassay variance

Sample No.	n	Mean (ng/ml)	S.D. (ng/ml)	C.V. (%)
1	10	1.3	0.08	6.2
2	10	2.1	0.20	9.5
3	10	2.7	0.26	9.6
4	10	6.8	0.45	6.6
5	10	11	0.99	9.0
6	10	44	2.5	5.7
7	10	48	3.2	6.7
8	10	126	9.8	7.8
9	10	243	6.4	2.6
10	10	382	19	5.0

れ10回ずつ測定して行った (Table 1)。C.V. 値はすべて 10% 以下であった。Interassay variance の検討は、12 検体を、lot の異なる 4 種類のキットで測定して行った (Table 2)。C.V. 値は 3.1~24.7% で、低濃度域での C.V. 値が比較的大きかった。

4. Recovery test

CEA 濃度 2.3 ng/ml から 34 ng/ml の 12 種類の血清に、キット添付の標準 CEA 液を加え、回収率を検討した (Table 3)。5.6 ng/ml の血清に 50 ng/ml および 300 ng/ml を加えた 2 検体で、80% 以下の回収率しか得られなかつたが、その他は、80.0~105.1% であった。

5. Dilution test

CEA 濃度 34 ng/ml から 293 ng/ml までの 13 種類の血清を、キット添付の 0 濃度液で希釈し、

dilution test を行った (Fig. 4). 原血清が 62 ng/ml 以上の検体では、1 検体を除き、希釈倍数が大きくなるに従い高値傾向となった。そのうち、原血清が 110 ng/ml 以上の 9 検体中 5 検体では、2 倍 (1 検体は 2, 3 および 4 倍) 希釈の方が原血清よりも高値を示した。

6. 健常者における血清 CEA 値

健常者 37 例における平均 CEA 濃度は 2.0 ng/ml で、 $+2S.D.$ をとると、正常値は 3.4 ng/ml 以下であった。

7. 各種疾患における血清 CEA 値

各種悪性・良性疾患および健常者における血清

CEA 値を Fig. 5 に示す。消化器癌、肺癌では比較的広範囲に分布していた。良性疾患では肝硬変で高値例が多く見られた。

8. 他キットとの相関

健常者および各種疾患患者について、本法による測定値と他の測定法による測定値との相関を検

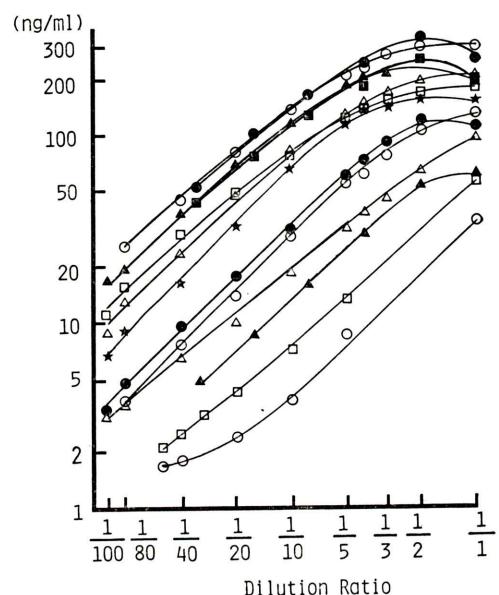


Fig. 4 Dilution test.

Table 3 Recovery test

Sample No.	Added (ng/ml)						
	0	1	3	10	50	300	
23	Measured (ng/ml)	2.3	2.7	3.7	6.3	22	133
	Calculated (ng/ml)	—	2.8	3.8	7.3	27.3	152.3
	Recovery (%)	—	96.4	97.4	86.3	80.6	87.3
24	Measured (ng/ml)	2.7	3.2	3.9	7.0	23	146
	Calculated (ng/ml)	—	3.2	4.2	7.7	27.7	152.7
	Recovery (%)	—	100.0	92.9	90.9	83.0	95.6
25	Measured (ng/ml)	5.6	5.9	6.8	9.1	23	113
	Calculated (ng/ml)	—	6.1	7.1	10.6	30.6	155.6
	Recovery (%)	—	96.7	95.8	85.8	75.2	72.6
26	Measured (ng/ml)	15	15	15	17	32	139
	Calculated (ng/ml)	—	15.5	16.5	20.0	40	165
	Recovery (%)	—	96.8	90.9	85.0	80.0	84.2
27	Measured (ng/ml)	34	35	36	41	61	173
	Calculated (ng/ml)	—	34.5	35.5	39	59	184
	Recovery (%)	—	101.4	101.4	105.1	103.4	94.0

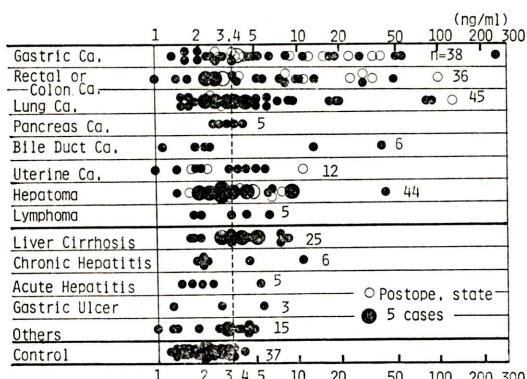


Fig. 5 Serum CEA levels in miscellaneous conditions.

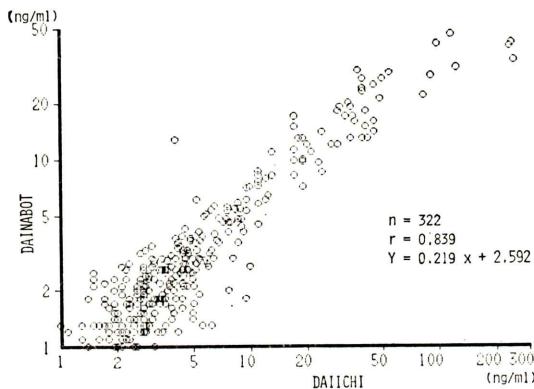


Fig. 6 Correlation of CEA values between Dainabot and Daiichi kits.

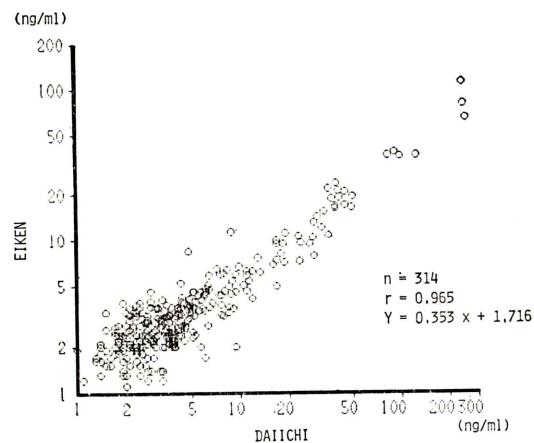


Fig. 7 Correlation of CEA values between Eiken and Daiichi kits.

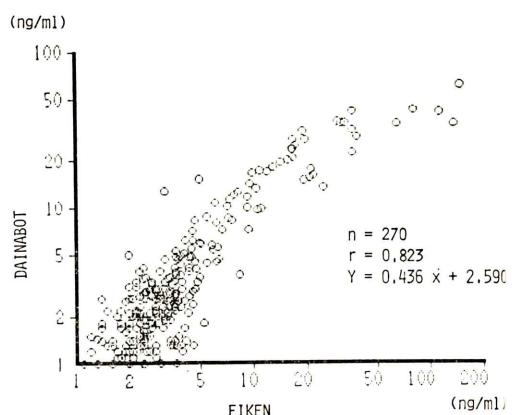


Fig. 8 Correlation of CEA values between Dainabot and Eiken kits.

討した。ダイナボット・ラジオアイソトープ研究所製 CEA・リアキットによる測定値との相関は、回帰直線 $Y=0.219X+2.592$ 、相関係数 $r=0.839$ で、あまり良い相関は見られなかった。特に、高濃度域では、両者の測定値に大きな差が見られた (Fig. 6)。栄研化学製 CEA ‘栄研’による測定値との相関は、 $Y=0.353X+1.716$ 、 $r=0.965$ で、良い相関が見られた (Fig. 7)。なお、栄研化学製 CEA ‘栄研’による測定値とダイナボット・ラジオアイソトープ研究所製 CEA・リアキットによる測定値との相関は、 $Y=0.436X+2.590$ 、 $r=0.823$ であった (Fig. 8)。

IV. 考 察

CEA は、腫瘍マーカーの一つとして把えられ、その血中濃度の測定は、臨床的に広く利用されている。一方、血中 CEA の測定は Farr 法による RIA 法³⁾の開発以来、これまでに種々の方法が開発され臨床的に応用されてきたが、いずれの方法でも日常業務としては煩しい血清の前処理や遠心操作が必要であった。今回検討した CEA キット「第一」は、こうした煩しい業務が一切なく、日常検査手技としては、非常に簡便なキットである。

基礎的検討については、標準曲線 (Fig. 2)、RER (Fig. 3)、再現性 (Table 1, 2) および回収率 (Table 3) は、ほぼ満足できるものであった。しかしながら

ら、希釈試験 (Fig. 4) での高値検体の高濃度域で、著しい不良性、特に上方凸の曲線が見られたことから、カウント (B) が高濃度域 (300 ng/ml 以上) で、再び下降してくる可能性があり、再検討が必要と考えられる。また、その測定範囲も 1~300 ng/ml^{12,13)} とはいえず、今回の希釈試験の結果から、50~100 ng/ml 以上の測定値が得られた検体は、適当に希釈しての再検が必要と考えられる。以上の点より、本キットは、未だ改良の余地があると思われた。

臨床的検討では、健常成人37例における正常上限は、3.4 ng/ml であったが、これは、従来の報告^{12,14)}と近似していた。しかし、より精度の高い正常上限の設定には、多数例における、年齢や喫煙習慣を考慮しての検討が必要¹⁵⁾と思われる。CEA・リアキットまたは CES ‘栄研’ による測定値と本法による測定値との相関は、前者とは $r=0.839$ 、後者とは $r=0.965$ で、特に、高値域では、本法による測定値の方が 3~5 倍高く、大きな差が見られた。このことは、追跡検査時は、本法の方が CEA 値の変動をとらえやすく、有利に働くものと思われるが、予後判定因子としての有用性については、臨床所見と対比しての今後の検討が必要と考えられる。また、従来の方法による測定値に引き続いて本法による測定値で経過観察を行う場合には、変動の解釈には十分注意する必要がある。

V. まとめ

CEA キット「第一」の基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結論が得られた。

- 1) 測定手技は、従来の CEA 測定キットに比べ、非常に簡便である。
- 2) 標準曲線、RER、再現性および回収率は、ほぼ満足できるものであった。
- 3) 希釈試験は、高値検体の高濃度域では不良であった。
- 4) 本キットの測定範囲は、50~100 ng/ml 程度と考えられ、それ以上の測定値の検体は、希釈しての再検が必要である。

5) 健常者37例における正常上限は、3.4 ng/ml であった。

6) 本キットによる測定値と CEA・リアキットによる測定値との相関は、回帰直線 $Y=0.219X+2.592$, $r=0.839$, CEA ‘栄研’ による測定値との相関は、回帰直線 $Y=0.353X+1.716$, $r=0.965$ であった。

7) 本キットは、臨床上十分使用できると考えられた。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colon carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* **121**: 439~462, 1965
- 2) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* **122**: 467~481, 1965
- 3) Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, et al: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Nat Acad Sci* **64**: 161~167, 1969
- 4) Hansen HJ, Lance KP, Krupey J: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconyl phosphate gel. *Clin Res* **19**: 143, 1971
- 5) Egan ML, Lautensleger JT, Coligan JE, et al: Radioimmune assay of carcinoembryonic antigen. *Immunochemistry* **9**: 289~299, 1972
- 6) Martin F, Martin MS: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen in extracts of human colon and stomach. *Int J Cancer* **9**: 641~647, 1972
- 7) Laurence DJR, Stevens U, Betteheim R, et al: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. *Br Med J* **9**: 605~609, 1972
- 8) McPherson TA, Band PR, Grace M, et al: Carcinoembryonic antigen (CEA): Comparison of the Farr and solid-phase methods for detection of CEA. *Int J Cancer* **12**: 42~54, 1973
- 9) Nishii S, Hirai H: A new radioimmunoassay of α -fetoprotein and carcinoembryonic antigen. *Proteides Biol Fluids Proc Colloq* **23**: 303~307, 1975
- 10) Hirai H: A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan. *Cancer Res* **37**: 2267~2274, 1977
- 11) Matsuoka Y, Kuroki M, Koga Y, et al: A new direct solid-phase radioimmunoassay for carcinoembryonic antigen without pretreatment of serum samples. *J Immunol Methods* **58**: 31~47, 1983

- 12) 松岡雄治, 黒木政秀, 古賀芳子, 他: 血中癌胎児性抗原(CEA)の新しい測定法の検討——CEA キット「第一」の基礎的検討とその臨床応用——. 核医学 **19**: 1023-1033, 1982
- 13) 高橋和男, 藤井真理子, 大場操児: プラスチック・ビーズ固相法(RIA 法)を用いた CEA 測定キット の検討. 医学と薬学 **9**: 1855-1859, 1983
- 14) 平田文雄, 甲賀エリ子: CEA キット「第一」に関する基礎的ならびに臨床的検討. 医学と薬学 **9**: 1563-1568, 1983
- 15) 平井秀松: CEA(その 2・完)——測定法とその臨床的検討——. 日本臨牀 **34**: 1486-1491, 1976