日消外会誌　10（3）：279～286，1977年

消化器癌における Carcinoembryonic antigen (CEA) の臨床的検討

千葉大学第1外科学教室（主任：伊藤健次郎教授）
橘　川　　征　夫

CLINICAL STUDIES ON SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) OF THE GASTROINTESTINAL CANCER PATIENTS

Y. KITSUKAWA
1st Dept. of Surgery, Chiba Univ., School of Med.

大腸癌55例，胃癌51例などの消化器悪性腫瘍症例113例に対して，radioimmunoassay の one step sandwich（平井法）により血清 CEA を測定した．さらに PHA による末梢リンパ球幼若化能を同時に測定することにより，担癌症例のより正確な monitoring が可能である結果を得た．

1）健常人28名の血清 CEA 値は2.74±1.06ng/ml であり，「平均値＋2×標準偏差」＝4.9ng/ml 以上を異常値とした．

2）胃癌 curative 例を除いて，胃癌 non-curative および大腸癌例の術前 CEA 値は，健常人との間に $p<0.001$ において有意差を認めた．また，大腸癌の Dukes 分類では A・B・C の順に異常高値出現率が大きかった．

3）腫瘤切除により，血清 CEA は一度減少し，その後 curative 例ではさらに減少するが，non-curative 例では再び上昇する傾向にあった．

4）大腸癌27例について CEA と末梢リンパ球幼若化能（SI）の両者を，制癌治療中，経時的に測定した．術後経過良好の例は，「CEA の低下・SI の上昇」という逆相関がみられることより，これを持続させるような制癌治療が望ましいと考える．

索引用語　Serum carcinoembryonic antigen, Stomach cancer, Colorectal cancer, Correlation between CEA and lymphocyte blastogenesis.

はじめに

Gold & Freedman は，結腸癌腫瘤辺縁より7cm 以上離れた，粘膜筋板を含む正常結腸粘膜組織の抽出液によって前処置した家兎を，結腸癌腫瘤の中心より採った癌組織抽出液で免疫することにより，正常結腸粘膜には見出されないが結腸癌に特異的である抗原が得られたと報告した[1]．この抗原は大腸癌には共通したものであるが，食道・胃・十二指腸などの消化管と，膵臓の内胚葉由来の上皮より発生した悪性腫瘍にも共通して認められ，また妊娠2～6月の胎児消化管・肝・膵にも認められることが判ったため，Carcinoembryonic antigen (CEA) と名付けた[2]．このように CEA は，最初は消化器癌の診断に対する適用が考えられたが，その後の追試の結果，消化器癌以外の癌組織にも含まれており，また正常組織，健康人血清中にも微量ではあるが検出されることが判明した．一方，血中 CEA は組織内 CEA から由来したものと考えられているので，組織中の CEA が多ければ，すなわち CEA を多く含む癌腫が大きければ，それだけ血清 CEA の上昇をみることは当然と考えられ，さらに Holyoke ら[3] は消化器癌症例に対する腫瘤摘除に

より血中 CEA の低下を報告している．

しかるに，最近 CEA 関連物質として CEA と交叉反応を示す物質が見出されており，これは Non-specific cross-reacting antigen (NCA) といわれ，肺・脾・膿・糞便中に存在し，少なくとも免疫学的には CEA と同じ抗原性を有するもの[4)5)] と推定される．さらに CEA 分子上には，人血液型のA型物質と共通する決定基がある[6)] ので，抗 CEA 血清の吸収の際にはこれを念頭に入れるべきである．これらの事実により，健常人血清中の CEA が癌細胞由来の CEA とは相異なるものか同一のものかという疑問が浮かぶのは当然のことであり，これに対する解明の先駆として CEA の構造研究[7)8)] が行われており，部分的な解明はみているがいまだ決定的な報告はないのが現状である．

以上のことより CEA, CEA 関連抗原に関する preclinical approach が完全でないために，将来 CEA の癌特異性が再検討されるべきかも知れない．このような事実にもかかわらず，著者は消化器癌の消長を判定する parameter として価値のあることを認め，大腸癌を初めとする消化器癌についての serum CEA level を検討した．さらに癌患者に対して，放射線・癌化学療法・免疫化学療法施行時の monitoring として serum CEA level と phytohemagglutinin (PHA) による末梢リンパ球幼若化能を同時に測定することにより，一層正確な monitoring が可能であると考えられたので，その詳細について報告する．

対象および実験方法

1．検査対象

対象とした症例は表1のようであり，大腸癌55例，胃癌51例などの悪性腫瘍症例113例であり，対照は24～52歳（平均33歳）の健常人28例である．健常人28例中には喫煙者・慢性気管支炎・気管支喘息例は含まれていない．

表1　Summary of 113 patients tested for carcinoembryonic antigen

Diseases	Number of patients
Stomach carcinoma	51
Stomach sarcoma	3
Colorectal carcinoma	55
Rectum sarcoma	1
Retroperitoneal tumor	3
Total	113

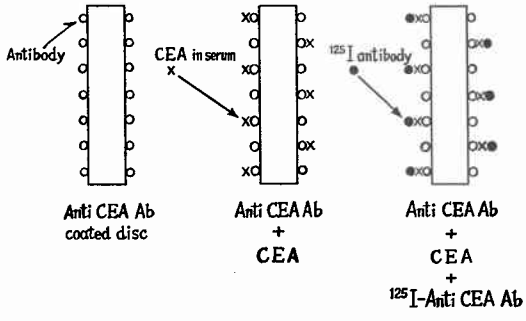
2．測定方法

A．CEA 測定法

被検者より早期空腹時または外来で2.0～2.5ml を肘静脈より採血し，その内0.5ml をリンパ球幼若化能測定用とした後 2,500 g，30分間遠沈して得た血清を材料とした．

測定は平井の考案になる one step sandwich 法[9)] であり多くの利点を持っている．その測定原理は図1のようである．すなわち抗 CEA 血清を coat した disc を血清（CEA 溶液）中に浸した後，^{125}I で label した抗 CEA 抗体を加え，結合した CEA 量を count するのである．

図1　Principle of sandwich method[9)].



a）試薬

1）anti CEA Ab coated disc (Ab : antibody)

2）Standard CEA (0.1M acetate buffer, pH 5.0) 0ng/ml, 1ng/ml, 2.5ng/ml, 5ng/ml, 20ng/ml, 100ng/ml

3）^{125}I-anti CEA Ab

b）測定方法

1）血清に等量の0.2M acetate buffer (pH5.0) を加え，85℃の水溶液に10分間浸した後，2,500 g，5分間遠沈し，その上清を測定用試料とした．

2）試料あるいは standard CEA 溶液各100μl を，測定用 plate の well 内に注入する．

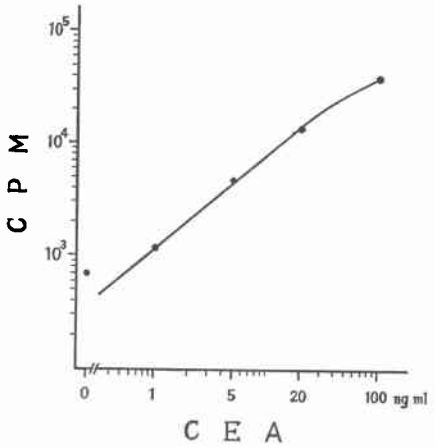
3）^{125}I-anti CEA Ab 100μl を同様に各 well 内に入れる．

4）Anti-CEA Ab coated disc を各 well 内に入れる．

5）測定用 plate を室温にて約20時間，shaker により shake する．

6）余剰の ^{125}I-anti CEA Ab を disc より除いた後，

図2 Calibration curve of one step sandwich method.



disc に sandwich 状に吸着している ^{125}I の isotope activity を γ-scintillation counter により count する.

7) 0 ng/ml の standard CEA の cpm を, 各 standard CEA の cpm より差し引いた補正済の standard CEA によって得られた cpm を plot することにより標準曲線を作成する(図2). この標準曲線より各検体の cpm 値(0 ng/ml の standard CEA の cpm を差し引いた値)をもとにして CEA 値を読み取る.

8) 各検体はすべて duplicate で行い, その平均値を測定値とした.

B. PHA によるリンパ球幼若化能測定法

これは微量全血法である Park & Good の藤本・南[10]による変法であり, CEA 測定に採血した血液のうち0.5 ml を heparin 10単位により heparinize し, その全血を PHA 添加培養液と培養する. 幼若化したリンパ球を ^{3}H-thymidine (^{3}H-TdR) により label した後, ^{3}H-TdR の isotope activity を測定する.

a) 試薬

1) Bacto Phytohemagglutinin M (Difco 製)

2) Roswell Park Memorial Institute medium 1640

3) Bray 液

b) 測定方法

1) heparinize した末梢血50μl づつを Falcon 3040 Micro Test Tissue Culture Plate の6つの well 内に注入した後, その内3 well 内に PHA-M 1mg/ml を含む RPMI 1640 100μl を添加する. 残りの 3 well は対照として PHA-M を含まない RPMI 1640を注入する.

2) この Falcon plate を CO_2 incubator 内で24時間培養する.

3) 培養24時間後に ^{3}H-TdR 0.5μCi を各 well に添加し, さらに24時間培養する.

4) 培養終了後, 水3 ml の注入により赤血球を溶血させた後, 濾紙上に内容を移し, その濾紙上の ^{3}H-TdR isotope activity を Bray 液を scintillator として測定する.

5) PHA を含まない3 well の平均 cpm により, 含 PHA 3well の平均 cpm を除した値を, stimulation index (SI) とした.

成 績

1. One step sandwich 法の再現性

健常人と大腸癌症例の pooled serum を10回測定し, その再現性について検討した. 表2のように CEA の高低のいかんを問わず優れた再現性を示した.

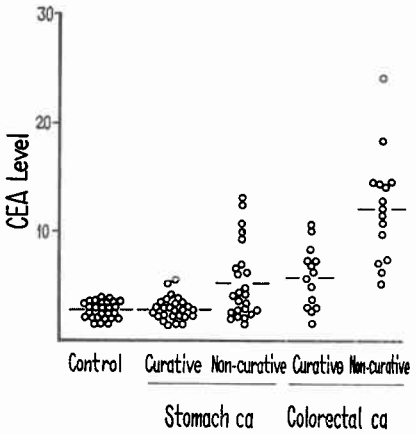
表2 Reproducibility of one step sandwich method

No.of assay	CPM	
	Healthy volunteer	Rectum ca.
1	981	10435
2	1074	11748
3	1045	11412
4	1003	10499
5	1094	10717
6	890	11064
7	994	10904
8	1007	11208
9	941	11120
10	1091	—

2. 臨床成績

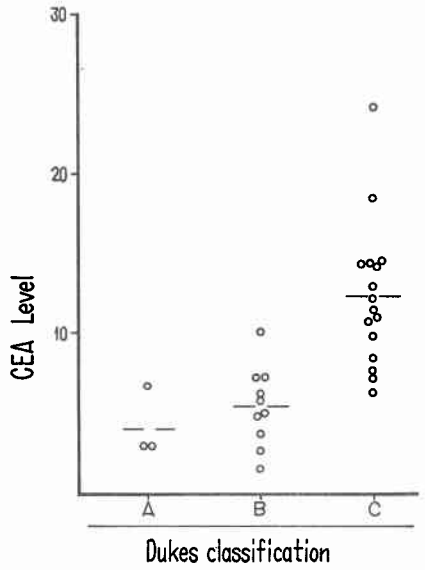
対照とした健常人28名の血清 CEA 値は図3のようであり, 平均値とその標準偏差は2.7±1.0ng/ml であった. 胃癌症例の中, 根治手術を施行し得た27例の術前の測定値は図3のようであり, その平均値は2.7±1.0ng/ml である. これは健常人と同一の値である. 一方 non-curative の症例24名の術前値は図3のようであり, その平均値は5.2±3.4ng/ml であり, 健常人との間には $t=3.399$ すなわち $p<0.01$ において有意差を認めた. 大腸癌の中, curative 症例14名の術前値は図3のようであり,

図3　Serum CEA levels in healthy volunteers and presurgical levels of serum CEA in patients with gastric or colorectal cancer.



The mean value for the control group, the curative gastric cancer group and the non-curative gastric cancer group is 2.7ng/ml, 2.7 ng/ml and 5.2 ng/ml, respectively. The mean value of the curative and non-curative colorectal cancer groups is 5.6 ng/ml and 12.1 ng/ml, respectively.

図4　Comparison of serum CEA levels based upon Dukes classification of patients with colorectal cancer.



The mean serum CEA level of patients in the stage A is 4.1 ng/ml ; that in the stage B is 5.3 ng/ml ; that in the stage C is 12.2 ng/ml.

その平均値は5.6±2.8ng/ml であり，non-curativeの15症例のそれは12.1±4.9ng/ml である．大腸癌 curative と non-curative 両群の Student t 値はそれぞれ t=4.62, t=9.33と計算されたので，両群とも $p<0.001$において健常人との間に有意差を認めた．

さらに，これら大腸癌29例を Dukes 分類に従い3群に分けた結果は図4のようである．A群は3例のみであるが，その平均値と標準偏差は4.1±1.7ng/ml であり，B・C 群はそれぞれ5.3±2.5ng/ml, 12.2±4.5ng/ml である．A・B群間の t 値は0.747であるので，$p<0.5$であり有意差はないが，B・C群間のそれは t=4.51であるので $p<0.001$にて有意差ありと判定された．

次に，異常高値の出現頻度について検討した．健常人28名の CEA 値は2.74±1.06ng/ml であるので，「平均値＋2×標準偏差」＝4.9以上を異常高値とした．胃癌症例の curative 群では図3のように2/27 (7.4%), non-curative 群9/24 (37.5%) であり，大腸癌 curative 群8/14 (57.1%), non-curative 群15/15 (100%) であった．大腸癌症例を Dukes 分類に従い異常値出現率を見ると図4のように，A群1/3 (33%), B 群5/10 (50%), C 群16/16 (100%) であった．

腫瘤摘除による CEA 値の変動は図5に示した．腫瘤摘除が curative に行われた14例の術前値5.6ng/ml は，腫瘤摘除1～2月後には3.4ng/ml と減少した．この術後の CEA 値は健康人と有意差を示さない．non-curative

図5　Comparison between preoperative and postoperative CEA levels in serum from colorectal cancer patients.

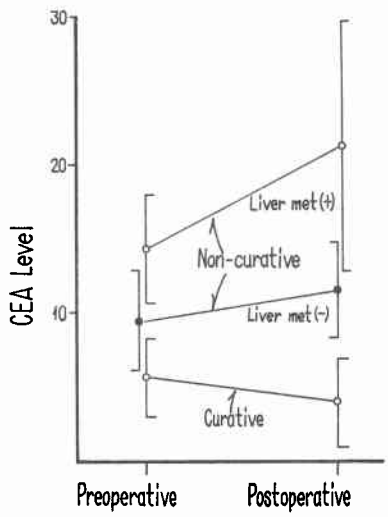


表3 Summary of 7 patients with malignant tumor except for g.i. cancer.

Name	Age & sex	Histological diagnosis	Serum CEA level (ng/ml)
M.Y.	44 m	Retroperitoneal liposarcoma	3.5
Y.I.	36 m	Retroperitoneal fibrosarcoma	2.0
S.I.	21 m	Reticulum cell sarcoma of stomach	3.3
T.H.	56 f	Retroperitoneal fibrosarcoma	2.6
M.N.	40 f	Leiomyosarcoma of stomach	3.3
R.I.	49 m	Leiomyosarcoma of stomach	4.6
Y.K.	69 m	Malignant melanoma of rectum	4.4

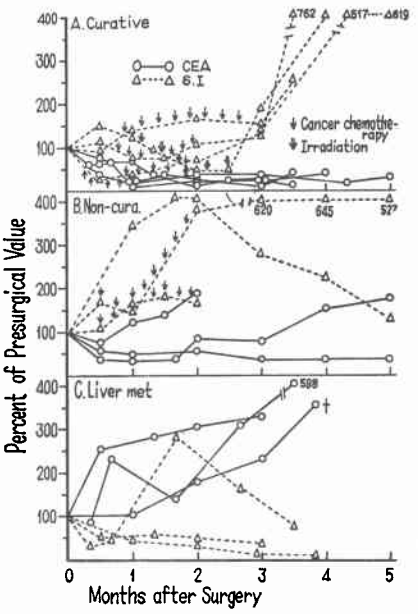
症例のうち手術時，肝転移を認めなかった7例の術前CEA値=9.5ng/mlであり，術後1～2月の値は11.3（6例の平均）である．この術前後のCEA値間のt値=0.752であるので，術前後での有意差は認められない．non-curative症例中肝転移を有する8例の術前後CEA値は，それぞれ14.3ng/ml，21.0ng/mlである．この両者間のt値は1.750であり，$p<0.1$において有意差を認めた．

癌以外の悪性腫瘍症例7名の組織診断とCEA値は表3のようであり，平均値と標準偏差は3.3±0.8ng/mlであり健常人と差異を示さなかった．

術後経過観察中，連続的にCEAの測定を行った51例（curative 39例，non-curative 12例）を手術より経過した年数で分類した（これら51例中，術前にCEAを測定した症例は25例）．**表4**のようにcurative群は有意高値を示した経過年度はないが，non-curative群の0～1，1～2年は正常値の5～7倍の高値を示した．

これら51例中，術前にCEAを測定してありかつ術後も頻回に測定し得たcurative 4例，non-curativeで肝転移のない3例，肝転移のある3例のCEA値のtime courseは**図6**のようである．術前CEA値を100%として，その後の増減は全て%で表わした．上段Aのcurative群は術後10～15日に術前値の50%前後となり，その後は正常範囲内の経過を示した．中段のBのnon-curative群中1例は手術1月後に術前値より高くなり，再発が疑われている．一方，肝転移例Cの3例は全て原発巣は摘除してあるが，術後漸次CEAの上昇を示した．

図6 Time course of serum CEA levels and lymphocyte blastogenesis (stimulation index) in colorectal cancer patients.



Preoperative values of these studies were shown in 100%. The changes in these values by surgery and antitumor treatments were indicated in percentage.

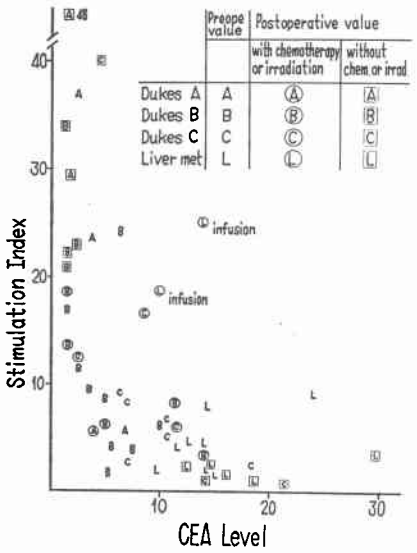
図7はCEAとStimulation index (SI) の両方を経時的に測定した大腸癌症例27例（Dukes A：3例，Dukes B：9例，Dukes C：7例，肝転移：8例）の術前，制

表4 Serum CEA levels of 51 patients with colorectal cancer, who have been followed up postoperatively.

Years after surgery	0～1	1～2	2～3	3～4	4～5	5～
Curative cases	13pts 2.5±1.4 (33)	8 pts 3.0±1.2 (26)	8 pts 3.2±1.2 (8)	4 pts 2.6±1.7 (6)	4 pts 2.4±1.3 (4)	2 pts 2.7±1.9 (6)
Non-curative cases	9 pts 19.1±10.1 (17)	3 pts 15.1±3.3 (9)	—	—	—	—

The numbers in each parenthesis indicate the measurement frequency.

図7　Correlation of serum CEA levels with stimulation index in 27 colorectal cancer patients.



癌治療（化学療法・放射線）中，その後の経過観察期間中の値を plot したものである．術前の SI<10，CEA>5の症例は19/27（70.4%）であり，SI<10の6例中 Dukes C は1例で，他の5例は，A，B である．次に制癌治療施行中に CEA と SI の両方を測定した10例（Dukes A：1例，Dukes B：5例，Dukes C：2例，肝転移：2例)全例が CEA<14，3.5≦SI≦35（平均12.0）である．さらに，その後の経過観察期間では低 CEA 値と高 SI を示す症例，すなわち縦軸に沿って分布する症例は Dukes A：2例，Dukes B：4例，Dukes C：1例であり，逆に横軸に沿って分布する症例は Dukes C：2例，肝転移5例である．

CEA と SI の相関を経過を追って観察したものが図6である．上段Aの curative 症例では，腫瘤切除により CEA 値は低下する．一方，SI は術後一時上昇するが，制癌剤・放射線治療により低下し，その終了により急増し plateau を示すようになった．non-curative では，術後2～3月に SI が plateau を示す1例は CEA 値も低値を示し続けたが，SI が術後1～2月頃より急減するような他の2症例では CEA も漸増した．肝転移例では CEA と SI が，curative 症例と全く逆転した関係を示した．

考　案

人癌の証明に免疫学的方法を早くより利用したのは，感作 guinea pig の anaphylaxy 反応を用いた Zilber[11]，Schultz-Dale 反応を応用した Burrows[12] であるが，癌特異抗原が種々検討されるにしたがい最初着目されていた cancer specific より cancer distinctive antigen へと移行した．著者が施行している carcinoembryonic antigen も同様な経過をたどったが，大腸癌に高い特異性をもつことは多くの報告より明らかである．CEA の radioimmunoassay（RIA）法には幾つかの報告があるが，本研究で用いた one step sandwich（平井）法[9] は中でも最も簡便な測定法である．血中 CEA を測定する場合 CEA 以外の蛋白質などを除去する必要があり，Krupey & Gold[8] は0.6Mの perchloric acid（PCA）をこのために用いており，0.6～2.0M PCA が一般に用いられている．しかし次の段階でこの PCA を除去するのに透析を必要とする．本研究で用いた方法は，血清を pH 5.0，85℃，10分間の処理により CEA 以外の血清中の蛋白質の大部分を除去[9] している．

このような簡単な処理にもかかわらず，one step sandwich 法の再現性は表2のようにすぐれており，またその standard CEA による calibration curve より見ても信頼性は高いといえる．著者が対象とした胃癌 curative 症例の術前 CEA で異常高値を示したものは2/27，non-curative では9/24（37.5%）であり，Holyoke ら[3] は胃癌8例中3例に異常高値を示したとしており，Lo Gerfo ら[13]は30例中23例と報告している．これら胃癌の臨床病期は不明であるが，森ら[14]は腸上皮化生部位を母地として発生したいわゆる腸型胃癌組織に CEA が認められ，胃型胃癌には CEA の認められないことを報告しており，著者を含めた胃癌症例の CEA 陽性率の大小はこの発生母地に関連していると考えられる．いずれにしろ胃癌の場合は陽性症例の術後 follow-up の monitoring として有用であり，特に著者の場合肝・腹腔内転移を有した症例で腹部腫瘤の計測が全く不能例に有用な parameter となった．次に大腸癌症例では Dukes A 1/3，B5/10，C16/16 の割合で異常高値が認められた．Thompson[15]，Lo Gerfo[13]，Holyoke[3]，Costanza[16] は大腸癌症例の CEA 陽性率をそれぞれ1/11（91%），87/101（86%），39/47（83%），15/20（75%）と報告しており，著者の22/29（76%）とほぼ同じといえる．Costanza は術前20例の測定例を Dukes 分類により区別して Dukes B 2/5（40%），C7/8（88%），D 6/7（86%）としており著者の成績と良く一致している．

Thomson[15] は大腸癌の術後症例を no residual cancer，recurrent or metastatic cancer，residual cancer の3群

に分け，CEA 陽性はそれぞれ0/26，15/15，9/9 と報告している．著者の成績は**図5**，**6**，**表4**のように curative 症例では術直後より術後5年以内に亘って正常範囲内にあるのに対し，non-curative 例では**図6**のように再発に先行して CEA 値が上昇し，とくに肝転移例では著明である．組織内 CEA が release されて血中に入り，これが血清 CEA として検出されることを考えると，組織より血液に release される条件が同じであれば血清 CEA 値は大腸癌腫瘤の大きさに比例すると考えられる．著者の用いた RIA は大腸癌の肝転移組織から得られた[9]ので，肝転移の場合は比較的に高い CEA 値が得られたとも考えられるが，それ以外に肝という場が CEA を腫瘤より血流中に放出するのに適しているとも考えられる．

また，著者の用いたものは平井が報告しているように正常人肺組織，糞便中のいわゆる NCA と弱い交叉反応[9]を示す．血清中 CEA をさらに正確に測定するには，これら NCA によって吸収除去をする必要があるが，現在臨床上 NCA との交叉反応が症例の monitoring に影響を及ぼすとは考えられない．しかし CEA と CEA 関連物質に反応する抗体によって測定している以上，厳密には CEA ならびにその isoantigen の全ての値と解すべきである．

一方，癌の進展に伴い細胞性免疫能の低下することは周知の事実であり，著者ら[10)17)]もすでに報告した．著者らは担癌症例の細胞性免疫の parameter として末梢リンパ球数，DNCB 反応，PPD 反応と微量全血法によるリンパ球幼若化能を測定している．血中 CEA は前述のように癌腫瘤の大きさにほぼ平行して消長するが，制癌治療に際しては腫瘤縮小と同時に宿主の状態を常に考慮すべきである．すなわち，host-tumor relationship を考慮しつつ症例の follow-up をすべきであり，**図6—A** curative 症例に対する制癌処置は明らかに細胞性免疫能の低下を来たしている．しかし**図6—B** non-curative 症例（S状結腸癌）の1例は，adjuvant chemotherapy にもかかわらず，Stimulation index は術前値の400%増を示しており，逆に CEA 値は低下している．これは adjuvant chemotherapy 施行の2週後（術後1月）より immunostimulator を併用したことによると解される．これは**図7**でも明らかであり，肝転移例は全く横軸に接し，すなわち高 CEA・低 SI を示している．しかし肝動脈内 infusion を行った2例（肝動脈内への immunopotentiator 投与を併用）は，術前 CEA・SI 値よりそれぞれ CEA は40～60%減，SI は100～200%増を示し，その他自他覚的にもいちじるしい改善を示した．

以上のことより，とくに大腸癌の病勢進行と薬剤投与の適応に関して，CEA 単独よりは末梢リンパ球の幼若化能との両者を parameter とする方が，よりよい示唆を得られた．著者の行っている CEA とリンパ球幼若化能の測定は，2.5～3.0ml の採血で充分でありかつ両者の測定結果がほとんど同じ2日後に判明することは，制癌治療の方針決定・変更などに大きく貢献すると考えられた．

おわりに

大腸癌55例，胃癌51例などの消化管悪性腫瘍症例113例に対して，RIA の one step sandwich（平井）法により血清 CEA を測定した．さらに PHA による末梢リンパ球幼若化能を同時に測定することにより，担癌症例のより正確な，monitoring が可能である結果を得た．

1) 健常人28名の血清 CEA 値は2.74±1.06ng/ml であり，「平均値＋2×標準偏差」＝4.9ng/ml 以上を異常値とした．

2) 胃癌 curative 例を除いて，胃癌 non-curative および大腸癌例の術前 CEA 値は，健常人との間に $p<0.001$ において有意差を認めた．また，大腸癌の Dukes 分類では A・B・C の順に異常高値出現率が大きかった．

3) 腫瘤切除により，血清 CEA は一度減少し，その後 curative 例では減少するが，non-curative 例では再び上昇する傾向にあった．

4) 大腸癌27例について CEA と末梢リンパ球幼若化能（SI）の両者を制癌治療中，経時的に測定した．術後経過良好の症例は，「CEA の低下・SI の上昇」という逆相関がみられることより，これを持続させるような制癌治療が望ましいと考える．

本研究のご指導をいただいた，伊藤健次郎教授，藤本茂講師，協同研究者一同に深謝する．また，本研究に用いた試薬の提供を頂いたダイナボット RI 研究所，茗荷昭男氏に謝意を表する．

文　献

1) Gold, P. & Freedman, S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med., **121**: 439—462, 1965.

2) Gold, P. & Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive

system. J. Exp. Med., **122**: 467—481, 1965.

3) Holyoke, D., Reynoso, G. & Chu, T.M.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. Ann. Surg., **176**: 559—564, 1972.

4) Von Kleist, S., Chavanel, G. & Burtin, P.: Identification of an antigen from normal human tissue that crossreacts with the carcinoembryonic antigen. Proc. Nat. Acad. Sci., **69**: 2492—2494, 1972.

5) Mori, T., Wakumoto, H., Shimano, T., Lee, P.K. & Higashi, H.: Immunopathological studies on CEA and CEA-associated antigens with reevaluation of the cancer specificities of CEA. Ann. New York Acad. Sci., **259**: 412—416, 1975.

6) Gold, J.M., Freedman, S.O. & Gold, P.: Human anti-CEA antibodies detected by radioimmunoelectrophoresis. Nature New Biology, **239**: 60—62, 1972.

7) Banjo, C., Gold, P., Freedman, S.O. & Krupey, J.: Structure of the immunodominant tumor grouping of carcinoembryonic antigen (CEA) of the human digestive system. Fed. Proc., **32**: 1007, 1973. (Abstract).

8) Krupey, J., Gold, P. & Freedman, S.O.: Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med., **128**: 387—398, 1968.

9) 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.

10) Fujimoto, S., Minami, T. Itoh, B., et al.: Clinical evaluation of lymphocyte reactivity induced by phytohemagglutinin in the treatment of malignant diseases. Jap. J. Surg., **7**: 35—43, 1977.

11) Zilber, L.A.: Studies on tumor antigens. J. Nat. Cancer Inst., **18**: 341—358, 1957.

12) Burrows, D.: The Schultz-Dale test for detection of antigen in patients with carcinoma. Ann. New York Acad. Sci., **101**: 271—273, 1962.

13) Lo Gerfo, P., Krupey, J. & Hansen, H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. Assay using Zirconyl phosphate gel. New Engl. J. Med., **285**: 138—141, 1971.

14) 森　武貞, 和久本博司, 島野高志：CEA の癌診断的価値. 臨床科学, 9：1133—1139, 1973.

15) Thomson, D.M.P., Krupey, J., Freedman, S.O. & Gold, P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Nat. Acad. Sci., **64**: 161—167, 1969.

16) Costanza, M.E., Das, S., Nathanson, L., Rule, A. & Schwartz, R.S.: Carcinoembryonic antigen. Report of a screening study. Cancer, **33**: 583—590, 1974.

17) 藤本　茂, 伊藤健次郎, 赤尾建夫, 橋川征夫, 他：抗腫瘍蛋白多糖体による免疫化学療法. 臨床免疫, 8：1115—1121, 1976.