

乳頭分泌液中 CEA 測定試薬 (マンモテック) の使用経験

佐々木 久美子, 浅尾 敦子, 高橋 堅治
今野 純夫, 森 洋子*, 平 幸雄*

はじめに

乳頭異常分泌とは妊娠, 授乳期以外に認められる持続性の分泌であり, これが乳癌, 特に無腫瘍性乳癌の早期発見につながる重要な症状である。乳頭異常分泌症例に対する従来からの診断法として乳管造影, 分泌液塗抹細胞診が実施されているが, 信頼性の点で問題がないわけではない。昨年10月に持田製薬から発売された乳頭分泌液中 CEA 測定試薬 (以下マンモテックと略す) は, 乳癌で産生された CEA の大部分が血中ではなく乳管内に放出される特性に着目したもので, 乳頭分泌液中の CEA を測定することにより乳癌を早期に発見しようとする検査試薬である。

当院においては, 昨年12月より乳癌スクリーニング法の1つとしてマンモテックが導入され, 今年8月までに30例の症例を得た。当院における本法の現況と展望について報告する。

対象および方法

1. 対象

乳頭異常分泌を呈した当院外科外来, 入院患者 30 例

2. 原理および使用方法

1) 原理

マンモテックは, 反応プレート上のフィルムに固定化された単クローン性抗 CEA 抗体と酵素で標識した酵素標識 CEA 抗体を利用したサンドイッチ型 EIA に基づくもので, 検体中に CEA が存在すると, フィルム上に固定化抗体-CEA-酵素標識抗体のサンドイッチ型複合体が形成される。洗浄により未結合の酵素標識抗体を除去すれば, CEA の量に応じた酵素標識抗体がフィルム上に残る。ここに基質を添加すると, 標識抗体の量に応じた強さの呈色反応がおこるので, 検体反応部の呈色を標準品反応部の呈色 (200 ng/ml 400 ng/

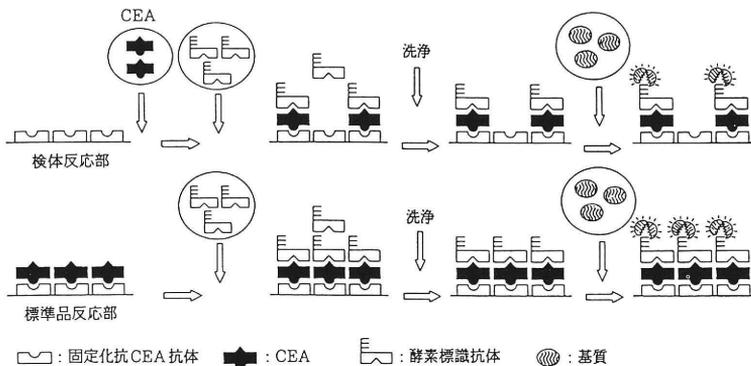


図1. マンモテックの原理 (EIA 法)

仙台市立病院中央臨床検査室

* 同 外科

ml 1,000 ng/ml) と比較して肉眼で判定する (図 1)。

2) 使用方法

- ① 患者から採取した乳頭分泌液を反応プレート上の検体反応部に 1 μl 添加後、室温で 30 分放置、乾燥させる。
- ② 検体反応部および標準品反応部の 3 カ所 (CEA 濃度 200, 400, 1,000 ng/ml) に標識抗体溶液を 1 滴ずつ滴下し、免疫反応用カバーを装着し 30 分反応させる。
- ③ 免疫反応カバーを外し、カバーに洗浄液を入れ、反応プレートが下にならないよう装着し、約

15 秒間激しく振とう洗浄する。

- ④ 反応面の水分を十分に吸収除去する。
- ⑤ 反応部 4 カ所に基質を 1 滴ずつ滴下し、カバーを装着し、基質が乾くまで約 90 分静置する。その後、判定台プレートに載せ、検体反応部の呈色を標準 CEA の呈色と比較し肉眼で判定する。

検討結果

1. マンモグラフィーとの関連性

マンモグラフィーは乳癌健診に全例行われている検査である。マンモテックとの関連性を (表 1) に示した。病理組織学的に悪性と診断された 2 症

表 1. 乳頭分泌液中 CEA 濃度とマンモグラフィーの関連性

マンモグラフィー CEA 濃度	腫瘍 (-) 石灰化 (-)	腫瘍 (+) 石灰化 (-)	腫瘍 (-) 石灰化 (+)	腫瘍 (+) 石灰化 (+)
<400 ng/ml	▲▲▲▲▲ ○●○●○●○ ○●○●○●○ ○○○		○▲	
400~1,000 ng/ml	▲▲▲○●○ ○●○ ○ ○ ○○		○▲	
≥1,000 ng/ml	■ ■○●○ ○		▲	

■ 悪性 ▲ 良性 ○ 経過観察中 ● 両側測定患者

表 2. 乳頭分泌液中 CEA 濃度と塗抹細胞診との関連性

塗抹細胞診 CEA 濃度	no malignancy	suggestive of malignancy	malignancy
<400 ng/ml	▲▲▲▲▲ ○●○●○●○ ○●○●○●○ ○○○○	▲	
400~1,000 ng/ml	▲▲▲▲○ ○●○●○●○ ○○○○		
≥1,000 ng/ml	■ ■○●○ ▲●○		

■ 悪性 ▲ 良性 ○ 経過観察中 ● 両側測定患者

表3. 各疾患における乳頭分泌液中 CEA 値

疾患名	CEA < 200	200 ≤ CEA < 400	400 ≤ CEA < 1,000	1,000 ≤ CEA
無腫瘍性乳癌				●
有腫瘍性乳癌				●
乳管内乳頭腫	●●		●●	
乳腺症	●	●*●*●	●●	●*
経過観察中	●*●●●	●*●*●*●*●* ●*●*●*●●	●*●*●*●*●* ●●●●●●●●	●*●*●*●*

* 両側測定患者

例について、マンモテックは1,000 ng/ml 以上と高値を示したが、マンモグラフィーでは腫瘍、石灰化とも認められなかった。

2. 分泌液細胞診との関連性

乳管内から排出される分泌液の細胞診と考えるともっとも期待が持たれる検査であるが、実際は細胞収集が少ないこともあり、文献的にも乳癌陽性率は良くない。マンモテックと塗抹細胞診の関連性を(表2)に示した。病理組織学的に悪性と診断された2症例ともマンモテックは1,000 ng/ml 以上と高値であったが、塗抹細胞診は no malignancy という結果であった。

3. 各疾患におけるマンモテック CEA 濃度

各疾患における CEA 濃度を(表3)に示した。無腫瘍性乳癌、有腫瘍性乳癌と診断された症例は、いずれもマンモテック 1,000 ng/ml 以上と高値を示した。

4. 興味ある疑陽性例の検討

症例は39歳の女性で、平成4年1月子供が右胸にぶつかった際しこりを発見、痛みが持続したため、2月当院外科を受診した。乳頭分泌もあったためマンモテック検査を行ったところ、左右とも1,000 ng/ml 以上と高値を示した。その後4月6日、6月8日、6月22日、の検査においても1,000 ng/ml 以上と高値が続いたため、8月精査のため入院、病理組織診断において悪性は認められなかったがかなり多くの乳汁分泌細胞が認められた。患者が3歳の子供に乳首を吸わせていたことから、マンモテック高値に何らかの関係があると

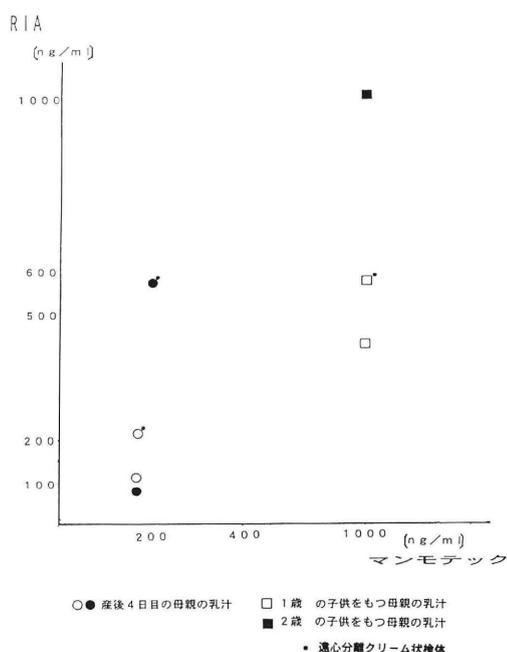


図2. 乳汁中の CEA 濃度

思われた。そこで同じように1~2歳の子供をもつ母親の乳汁と産後4日目の母親の乳汁を、マンモテックとRIA法でCEA濃度を測定した(図2)。産後4日目の母親の乳汁ではマンモテックは、200 ng/ml 以下であったが、1~2歳の子供をもつ母親の乳汁は、いずれも1,000 ng/ml 以上と高値であった。

考 察

近年、我が国における乳癌の罹患率は急激な上昇を示し、西暦2000年に乳癌は、女性の癌死のトップの座を占めると予測されている。このような状況の中、早期に癌を発見するための診断法を確立することが重要な課題となっている。

今回、我々が検討したマンモテックは、検体量が $1\mu\text{l}$ と微量で患者負担も少なく、2時間半で判定できる点で画期的な検査法である。症例数が30例と少なかったが、従来スクリーニング検査で検出できなかった悪性例を2例検出できたことから、スクリーニング検査にマンモテックを加えることにより乳癌検出率を上げることが可能と思われた。

マンモテック $1,000\text{ ng/ml}$ 以上であれば、明らかに悪性を疑うが、cut off 400 ng/ml とした場合、 $400\sim 1,000\text{ ng/ml}$ で良性例が数例あったことから、この点をどうとらえていくのが問題になると思われる。また疑陽性例があったことから、分泌液の性状が乳汁様の時は十分な問診が必要と思われる。

ま と め

乳頭異常分泌症例に対しマンモテック法を行っ

た。本法は、1) 検体量が $1\mu\text{l}$ と微量で、非観血的、患者負担が少ない。2) 短時間で判定が可能である。3) スクリーニングに本検査法を加えることにより乳癌検出率を上げることが可能であり、2例の乳癌患者を発見した。4) 疑陽性例については、今後とも慎重な検討が必要である。

尚、本稿の要旨は第33回東北臨床衛生検査学会において発表した。

文 献

- 1) 西口隆偉 他：乳頭異常分泌症における乳頭分泌液中CEA測定の意義. 医学検査 **41**, 45~48, 1992.
- 2) 西口隆偉 他：乳頭分泌液中CEA測定用簡易キット (MS-1002改良型)の検討. 臨床検査 **35**, 413~417, 1991.
- 3) 森 武貞 他：無腫瘍性乳癌の診断. 臨床科学 **25**, 1563-1567, 1989.
- 4) 乳頭分泌液中CEA研究会：乳頭分泌液中CEA測定用簡易キット (MS-1002)による乳癌診断能の検討. 乳癌の臨床 **4**, 99-103, 1989.
- 5) 稲治英生 他：腫瘍マーカー—私の経験—, 癌と化学療法 **18**, 313-317, 1991.
- 6) 稲治英生 他：乳頭分泌液と腫瘍マーカー. 乳癌の臨床 **5**, 616-623, 1990.
- 7) 難波 清 他：異常乳頭分泌の鑑別診断. 外科治療 **61**, 131-140, 1989.