

## 大腸癌症例における胆嚢胆汁 CEA 測定の意味に関する臨床的検討

千葉労災病院外科, \*千葉大学第1外科

志村 賢範 鈴木 秀 塚本 剛  
真田 正雄 宮崎 勝\* 外川 明\*

胆嚢胆汁 CEA が大腸癌の潜在性肝転移の予知に有用であると報告されているが、その追跡調査や胆汁 CEA 上昇の機序に関しては不明である。今回これらの点に注目して大腸癌症例における胆汁 CEA 測定の意味について検討した。大腸癌肝転移例の胆汁 CEA 値は $1,182.9 \pm 1,624.7$  ng/ml で、肝転移のない症例 $34.8 \pm 69.9$  ng/ml に比べて有意に高値であった。肝転移のない症例の追跡調査の結果、初回手術時の胆汁 CEA 値が60ng/ml 以上の症例は肝転移再発が有意に高かった(42.9% vs 8%,  $p < 0.05$ )。肝転移巣の CEA 染色能と胆汁 CEA 値の間には強い相関が認められた。以上より、胆嚢胆汁 CEA 値は肝転移を強く反映し、60ng/ml 以上は潜在性肝転移再発の高危険群と思われた。さらに、肝転移例における胆汁 CEA 値の上昇は肝転移巣より分泌される CEA が強く影響していることが推測された。

**Key words:** colorectal cancer, liver metastasis, CEA, gallbladder bile

### はじめに

肝転移再発は大腸癌治療後再発のうちで最も高頻度に認められ、これに対する治療法の選択は大腸癌の予後向上のうえで非常に重要である<sup>1)~3)</sup>。しかるに、肝転移症例の多くは診断された時点で、すでに切除不可能な場合が多く<sup>4)</sup>、予後向上のためには、肝転移再発をできるだけ早期に診断することや肝転移再発が強く予想される症例に対しては術直後より強力な予防的癌化学療法を行うなどの積極的な対策が必要と思われる。

現在、carcinoembryonic antigen (以下、CEA) は消化器癌を中心に免疫学的診断法として高く評価されており<sup>5)</sup>、大腸癌においても術後の再発転移の診断において非常に感度の高いパラメーターとしてその有用性が認められている<sup>6)~9)</sup>。しかし、術前の血清 CEA に関しては必ずしも癌の進行度を反映しないことが多く、その問題点もしばしば指摘されている<sup>10)</sup>。

1989年、Yeatman ら<sup>11)</sup>は、肝転移症例においては胆汁中の CEA 値はほぼ全例で高値を示し、さらに潜在性肝転移の予測においても非常に有用であることを報告した。しかし、その後、胆汁中 CEA に関する報告は少なく<sup>12)~14)</sup>、その臨床的意義(特に潜在性肝転移予測

の遠隔成績に関して) や肝転移症例における胆汁中への CEA の分泌機序などに関しては不明な点も多い。そこで、著者らはこれらの問題点に着目し、大腸癌手術例における胆汁中 CEA 測定の臨床上の有用性について検討し、考察を加えたので報告する。

### I. 対象および方法

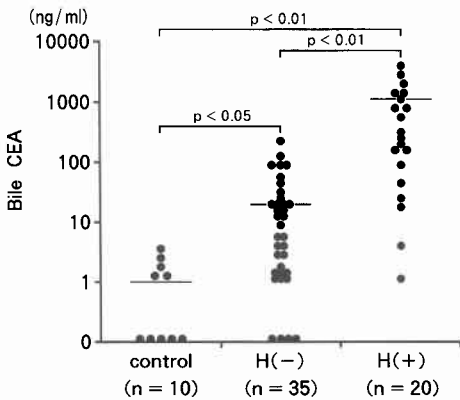
#### 1. 対象

1993年4月より1995年9月までに当科および千葉大学第1外科で手術を施行された大腸癌症例のうちで、術中に胆嚢胆汁を採取し得た55例を対象とした。内訳は、術前術中検査で肝転移を認めないもの(以下、肝転移(-)群)35例、肝転移を認めるもの(以下、肝転移(+)群)20例(同時性8例、異時性12例)である。なお、対照(以下、対照群)は早期胃癌10例とし、さらに胆嚢病変を有する症例は今回の対象から除外した。

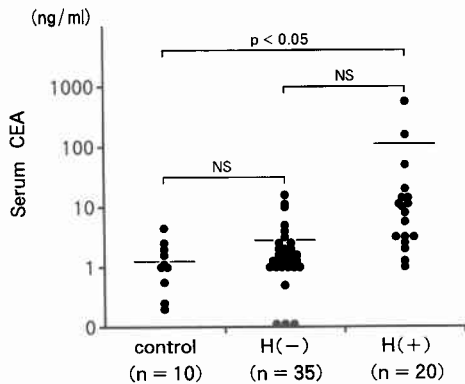
#### 2. 方法

胆汁は術中胆嚢穿刺にて採取し、Yeatman ら<sup>11)</sup>の方法に準じて、9,000g で10分間遠心した後、その上清を測定に用いた。測定方法は胆汁上澄を正常血清にて40倍に希釈し、CEA 関連抗体との交差反応が少ない抗ヒトモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法(EIA)(グラオザイム CEA 和光)を用いて行った<sup>15)~17)</sup>。なお、血清は末梢静脈より胆汁採取と同時に採取し、同キットにて測定した。

**Fig. 1** Comparison of bile CEA levels in three groups (control groups; H(-) : groups without liver metastasis; H(+) : groups with liver metastasis)



**Fig. 2** Comparison of serum CEA levels in three groups (control groups; H(-) : groups without liver metastasis; H(+) : groups with liver metastasis)



3. 検討項目

1) 肝転移の有無, 血清 CEA および組織学的病期と胆嚢胆汁 CEA (以下, 胆汁 CEA) の関係, 2) 肝転移巣体積 (computed tomography : 以下, CT) の volumetry による測定<sup>18)</sup> と胆汁 CEA との関係, 3) 再発形式と胆汁 CEA との関係, 4) 肝転移巣の CEA 染色所見と胆汁 CEA の関係などを検討した。なお, 組織学的病期分類は大腸癌取扱規約<sup>19)</sup> による。

4. 統計学的処理

平均値は Mean±SD で表示し, 有意差検定は Student t-test および  $\chi^2$  検定を用い, 2 群間の相関は Pearson の相関係数として表した。すべての統計学的

**Table 1** Relationship between histological stage and CEA levels in serum and bile

Histological Stage	Serum CEA	Bile CEA
0, I (n=4)	2.4±2.3	6.8±4.8
II (n=15)	4.2±6.9	46.2±100.8
III a,b (n=12)	4.3±5.6	18.6±26.3
IV (n=11)	197.5±349.1	650.9±933.4

\*p<0.05

検討は p<0.05 を有意差有り と判定した。

II. 結果

1. 肝転移の有無と胆汁および血清 CEA 値との関係

胆汁 CEA 値は対照群 1.4±1.8 (n=10), 肝転移(-) 群 34.8±69.9 (n=35), 肝転移 (+) 群 1,182.9±1,624.7ng/ml (n=20) であり, 肝転移 (+) 群は他の群に比べて有意に高値であった。さらに, 肝転移(-) 群と対照群の間にも有意の差が認められた (Fig. 1)。一方, 血清 CEA 値は, 対照群 2.3±1.9 (n=10), 肝転移(-) 群 4.9±8.4 (n=35), 肝転移 (+) 群 138.3±283.6ng/ml (n=20) であり, 肝転移 (+) 群は対照群に比べては有意に高値であったが, 肝転移 (-) 群との間には有意の差は認めなかった (Fig. 2)。

2. 組織学的病期と胆汁および血清 CEA 値との関係

胆汁 CEA 値は stage (0, I) 6.8±4.8 (n=4), stage II 46.2±100.8 (n=15), stage (III<sub>a,b</sub>) 18.6±26.3 (n=12), stage IV 650.9±933.4ng/ml (n=11) であり, stage IV は他の stage に比べて有意に高値であった。しかし, 他の stage 間には進行度の差を反映するような結果は認められなかった。一方, 血清 CEA 値では, stage IV が高値を示したが, 各 stage 間に有意差は認めなかった (Table 1)。

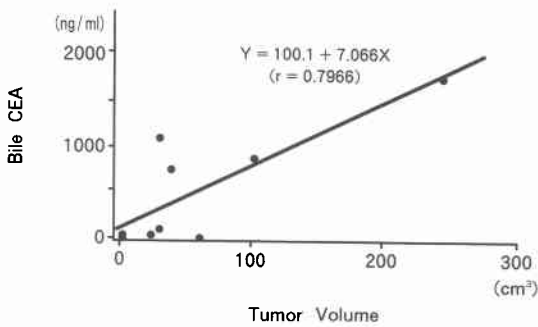
3. 肝転移巣体積と胆汁 CEA 値との関係

CT による体積測定が可能であった 9 例について検討した結果, 平均体積は 57.8±45.3cm<sup>3</sup> で, 肝転移巣体積と胆汁 CEA 値の間には, r=0.797 の正の相関関係 (Pearson の相関係数) が認められた (Fig. 3)。一方, 血清 CEA 値との関係も同様に検討したが, r=0.047 と相関関係は認めなかった。この結果からは, 体積 1 cm<sup>3</sup> で胆汁 CEA 値は約 100ng/ml となるが, 症例により多少のバラツキも認められ, 肝転移巣の壊死の程度

**Table 2** Relationship of CEA levels in serum and bile to the recurrent site in patients with colorectal cancer

Patient	Age	Sex	Cell type	Depth of invasion	Lymph node metastases	Histological stage	CEA Levels(ng/ml)		Recurrent Site
							Serum	Bile	
1	72	M	sig	mp	n0	I	3.9	3.1	Lymph node
2	57	F	well	ss	n1	IIIa	6.5	13.0	Lung
3	70	M	well	se	n1	IIIa	3.1	28.6	Local
4	65	F	mod	se	n0	II	0.1	1.0	Local
5	56	M	por	sm	n1	IIIa	2.4	6.3	Liver
6	63	M	well	ss	n0	II	7.1	5.7	Liver
7	62	M	por	se	n3	IIIb	3.0	69.7	Liver, Lymph node
8	70	F	mod	si	n1	IIIa	1.1	2.1	Lymph node
9	50	M	mod	si	n2	IIIb	2.7	2.5	Local
10	50	F	well	a2	n1	IIIa	5.1	126.8	Liver
11	55	F	mod	ss	n1	IIIa	19.1	77.8	Liver

**Fig. 3** Correlation between bile CEA levels and tumor volume in patients with liver metastasis



や胆汁の濃縮能の違いなどが影響している可能性が考えられた。

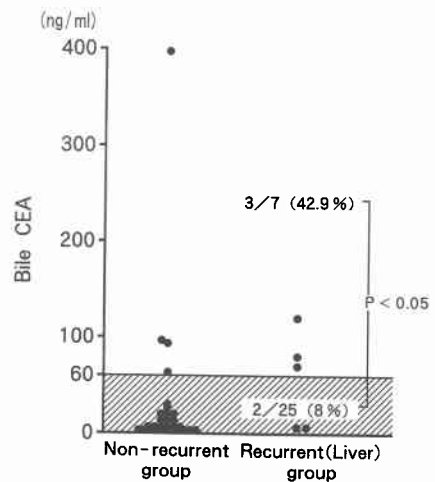
4. 再発形式と胆汁および血清 CEA 値との関係

術前術中検査で肝転移を認めなかった肝転移（一）群35例について再発形式と初回手術時の胆汁および血清 CEA 値との関係を検討した。観察期間は2か月から30か月で平均19.5か月である。現在までに11例の再発を認めており、内訳は肝5例、肺1例、局所3例、リンパ節3例である。肝転移再発5例の胆汁 CEA 値は、5.7、6.3、69.7、77.8、126.8ng/mlで他の再発形式に比べ、比較的高値であり、さらに、これらはいずれも1年以内の再発であった。一方、血清 CEA 値では再発形式による差はなく、肝転移を来した1例のみが高値であった (Table 2)。なお、術後は血清 CEA を3か月ごと、USあるいはCTを6か月ごとに定期的に施行し、再発の有無を検討した。

5. 肝転移再発の有無と胆汁 CEA 値との関係

初回手術時に肝転移を認めなかった症例を肝転移再

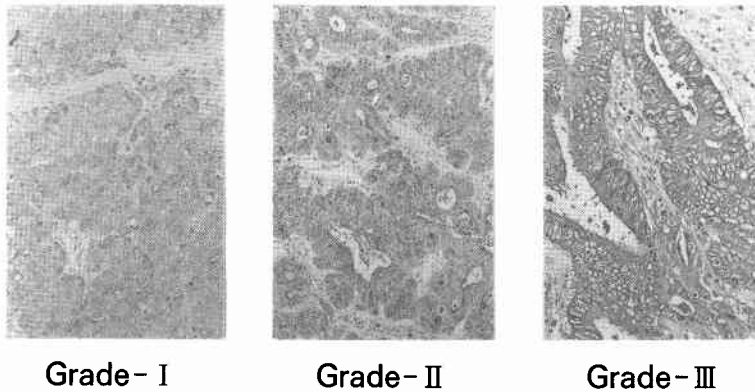
**Fig. 4** Relationship between bile CEA levels and liver recurrence



発の有無で胆汁 CEA 値を比較すると、60ng/ml を cut off 値として設定した場合、60ng/ml 以上では7例中3例 (42.9%) に肝転移再発を認めたのに対して、60ng/ml 以下では25例中2例 (8.0%) に認めただけで両者の間に  $p < 0.05$  の有意差が認められた。この結果より、胆汁 CEA 60ng/ml 以上を肝転移再発の高危険群として設定し得る可能性が示唆された。また、これら5例の肝転移再発は7か月、7か月、7か月、8か月、12か月といずれも1年以内に認められ、60ng/ml 以上と、60ng/ml 以下の再発例の間に再発時期の差はなかった (Fig. 4)。一方、血清 CEA においては、cut off 値の設定は困難であった。

6. 肝転移巣の CEA 染色程度と胆汁 CEA 値との関

**Fig. 5** CEA immunohistochemical staining (Resected specimen of hepatic lesion)



**Fig. 6** Correlation between bile CEA levels and CEA staining

Bile CEA (ng/ml)	CEA staining		
	Grade-I	Grade-II	Grade-III
0 }	3	1	0
50 }	0	1	1
500 }	0	1	3

係

肝転移巢の CEA 染色を行った症例は、同時性肝転移 2 例、異時性肝転移 8 例の計 10 例である。CEA 染色の程度を市原ら<sup>20)</sup>、Hamada ら<sup>21)</sup>の分類に準じて 3 段階 (Grade-I~細胞が染まらないか淡く染まっているもの、Grade-II~主に細胞の brush border が染まっているもの、Grade-III~細胞質や間質が強く染まっているもの) に、また胆汁 CEA 値も 3 段階 (0~50, 50~500, 500~ng/ml) に分類して両者の間の相関をみると、10 例中 7 例が一致し、CEA 染色の程度と胆汁 CEA 値との間には比較的強い相関が認められた (Fig. 5, 6)。

### III. 考 察

近年、肝切除手技の向上や周術期管理の進歩により肝切除が比較的安全に行われるようになり、特に大腸癌の肝転移においては肝切除の意義が広く認められて

いる<sup>31)22)23)</sup>。しかるに、多くの症例では初回手術時、すでに 10~30%の症例に同時性あるいは潜在性の肝転移が存在することが報告されており<sup>24)25)</sup>、大腸癌の予後向上のためには、いかに早く肝転移を診断し、適切な治療を行うかが重要である<sup>26)27)</sup>。大腸癌の肝転移診断に関しては肝シンチグラム、超音波検査、CT、magnetic resonance imaging (以下、MRI) などで詳細に検討されており<sup>28)</sup>、比較的大きな病変に対しては正診率は高いが、φ1cm 以下の小さい病変に対する正診率は依然として低いのが現状である。また、大腸癌の治療切除後の潜在性肝転移再発に対して経門脈的<sup>29)</sup>あるいは経動脈的補助化学療法<sup>30)</sup>なども試みられているが、その評価は定まっておらず、これらの治療成績を向上させるためには肝転移再発の高危険群を選定し、効率の良い化学療法を行うことが、必要と思われる<sup>31)</sup>。大腸癌の再発を予測する試みは、以前より盛んに行われており<sup>32)33)</sup>、特に血清 CEA は大腸癌の腫瘍マーカーとして現在も広く用いられ、その有用性を支持する報告も多い<sup>7)9)10)34)</sup>。その反面、術前の癌の進行度を必ずしも反映しないなどの臨床上的の問題点を指摘する報告も見られる<sup>10)</sup>。1989年 Yeatman ら<sup>11)</sup>は、簡便かつ非侵襲的な検査手段として胆汁中 CEA を測定した結果、胆汁中 CEA は肝転移例においてほぼ全例高値を示し、かつ潜在性肝転移の予測においても非常に有用であることを報告した。しかし、その後、胆汁 CEA に関する報告は少なく<sup>12)~14)</sup>、その臨床的意義あるいは肝転移例における胆汁 CEA 上昇の機序に関しても不明な点が多く、さらに肝転移の予測に関する遠隔成績を示した報告も少ない<sup>14)</sup>。そこで、著者らはこれらの点に着目して、大腸癌患者の胆汁中 CEA 測定の臨床的意

義に関して検討を行った。

胆汁中 CEA 測定の有用性を述べた報告は、以前より主に胆道系悪性疾患において認められたが<sup>35)~37)</sup>、これらの多くは CEA 測定上の阻害因子についてはあまり考慮されていなかった。今回の著者らの方法は、Yeatman<sup>11)</sup>、岡部ら<sup>12)</sup>の方法に従って、正常血清による40倍希釈を行うことで良好な CEA 回収率と感度を得られ、その簡便性からも十分臨床応用にたえられるものと思われた。その後、Yeatman らは<sup>38)</sup>、過塩素酸 (PCA) 法を用いることで40ng/ml以下の詳細な定量が可能であることを報告しており、その有用性が確立されれば今後期待できる方法と思われる。さらに、胆汁中 CEA 測定に際しては、nonspecific crossreacting antigen (以下、NCA)、biliary glycoprotein (以下、BGP)、normal fecal antigen (以下、NFA) などの CEA 類似物質の影響<sup>37)38)</sup>も考慮しなければならない。今回、著者らが用いた抗ヒトモノクローナル抗体 (グラオザイム CEA 和光) は、これら類似物質との交差反応が他の試薬に比べて最も少ないことが報告されており<sup>15)~17)</sup>、現時点では臨床上、最良の CEA キットと思われた。

今回の著者らの成績では、胆汁 CEA 値においては肝転移 (+) 群 $1,318.0 \pm 1,862.7$ ng/ml、肝転移 (-) 群 $34.8 \pm 70.9$ ng/ml と、有意に肝転移 (+) 群で高値であったが、血清 CEA 値においては、両群間に有意な差は認められず、諸家の報告<sup>11)~13)</sup>とほぼ同様に、胆汁 CEA のほうが血清 CEA よりも大腸癌の肝転移をより強く反映することが確認された。しかるに、肝転移 (-) 群の中にも胆汁 CEA 値が高値を示す場合があり、測定手技上の問題なのか潜在的肝機能障害の影響なのか不明な点も多い。この点に関しては、以前より胆道系に胆石症、胆嚢炎、慢性肝炎などの疾患を有する場合は胆汁中 CEA が高値を示すことは知られており<sup>11)40)</sup>、今回の検討からはこれらの病態を有する症例は除外した。また、肝転移 (-) 群と対照群の間にも胆汁 CEA 値に差を認めた点に関しては、肝転移 (-) 群の中には STAGE の進んだ症例も多く含まれており、さらにこれらの症例においては胆汁 CEA 値および血清 CEA 値とも高い傾向にあることより、両者の間に差が生じたものと思われた。

Thomas ら<sup>41)42)</sup>は、胆汁中への CEA 分泌の機序に関して、大腸癌の原発巣で産生され門脈系に分泌された CEA は肝に取り込まれた後、その一部 (1~1.5%) が直接胆汁中に分泌されるのみであると報告し、また

Yeatman ら<sup>11)</sup>は、胆嚢における濃縮能は約12倍であると述べている。したがって、肝転移を伴わない症例では、原発巣で産生された CEA の一部のみが胆汁中に移行するだけであり、胆汁中 CEA はさほど高値にはなりえないことは容易に予想された。一方、肝転移例においては、血清と胆汁の CEA 値の差が非常に大きく原発巣から分泌される CEA より転移巣から分泌される CEA が強く影響していることが推測された。また、肝転移巣の CEA 染色の程度とその胆汁 CEA 値がほぼ相関する結果が得られたこと、さらには組織の CEA 局在様式および染色程度と CEA 産生能との相関を示唆する報告<sup>21)41)</sup>もみられることより、Yeatman ら<sup>11)</sup>、岡部ら<sup>12)</sup>が推測しているごとく、肝転移例の胆汁中 CEA は主に肝転移巣から直接胆汁中に分泌された CEA が関係している可能性が強く示唆された。

大腸癌の予後に関する臨床病理学的因子については以前より多くの検討がなされているが<sup>32)34)</sup>、これらはいずれも大腸癌の進行度を表しているに過ぎず、一般的な再発や予後予測の指標にはなるが、肝転移再発の予測に対しては特異的とは言いがたい。胆汁 CEA 測定の臨床的意義を論ずる場合、やはり潜在性肝転移を予知しえるかどうか、また術後の補助化学療法を行う際の高危険群選択の有力な指標となりうるかどうか最も重要と思われる。Yeatman ら<sup>11)</sup>は、肝転移巣体積と胆汁 CEA 値との間には強い相関があり $1\text{cm}^3$ が41.7ng/mlに相当すると述べ、潜在性肝転移を予測するうえで非常に有力な指標になりうると報告し、また本邦でも岡部ら<sup>12)</sup>が同様の報告をしているが、いずれも遠隔調査による肝転移再発予知に関する成績は示されていない。1994年 Paganuzzi ら<sup>14)</sup>は、肝転移例では確かに胆汁 CEA は高値であるが肝転移陰性例で術後の肝転移再発の有無を検討した結果、肝転移再発を認めた3人の内で胆汁 CEA が高値であったのは1人であり、胆汁 CEA 測定の有効性は見いだせなかったと述べている。しかるに今回の著者らの成績では、胆汁 CEA 値の cut off 値を60ng/mlに設定した場合、60ng/ml以上では7例中3例 (42.9%) に肝転移を認めたのに対して、60ng/ml以下では25例中2例 (8%) にしか肝転移を認めず、両者の間に有意の差を認めた。さらに、これら肝転移はいずれも術後7か月から12か月の間に認められており、手術時における潜在性肝転移の存在が強く疑われた。これらの結果より、初回手術時の胆汁 CEA 60ng/ml 以上の場合は潜在性肝転移再発の高危険群と考えられ、臨床上非常に意義深いも

のと思われた。しかし、60ng/ml以上でも7例中4例では肝転移再発を認めておらず、この原因に関しては、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。このように胆汁CEA測定が潜在性肝転移を予測しうるかどうかについての評価は定まっていないのが現状である。この原因として石田ら<sup>13)</sup>は、1) 原発巣から産生されるCEAがどの程度胆汁に排泄されるのかヒトでの検討がなされていないこと、2) 胆汁の産生量と胆嚢の濃縮能が一定していないこと、3) 腫瘍のCEA産生能に幅があることを挙げている。いずれにしても今回の成績より胆汁CEA値60ng/ml以上を肝転移再発の高危険群として設定し、術後の厳重な経過観察を行い、肝転移再発の早期発見に努めること、さらにはこのような高危険群に対する予防的肝局所療法(経門脈的化学療法<sup>29)</sup>)を考慮することは大腸癌の予後改善に寄与する可能性が大と思われる。今後、さらに症例を集積して遠隔成績をより詳細に検討する予定である。

なお、本文の要旨は第57回日本臨床外科医学会総会(1995年11月、福島)および第48回日本消化器外科学会総会(1996年7月、東京)において発表した。稿を終えるにあたり、終始御協力をいただいた当院検査室の市東 功技師、山本普美祥技師および千葉大学第1外科第5研究室の諸先生方に深謝します。

## 文 献

- Hughes KS, Rosenstein R, Simon R et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases—a multiinstitutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum* 31:1—4, 1988
- Rougier P, Nordlinger B: Large scale trial for adjuvant treatment in high risk resected colorectal cancers. Rationale to test the combination of loco-regional and systemic chemotherapy and to compare I-leucovorin+5FU to levamisole+5FU. *Ann Oncol* 4: 21—28, 1993
- Fortner JG, Silva JS, Golbey RB et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 199: 306—316, 1984
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A: Hepatic metastasis from colorectal carcinoma. Impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 77: 1241—1246, 1990
- Norton JA, Fraker DL: Malignant neoplasms: The role of specific serum tests in the diagnosis, management and evaluation of recurrence. Edited by Saiston DC Jr. *Textbook of surgery, Update 2*. WB Saunders, Philadelphia, 1989, p19—37
- Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T et al: Pre- and Postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 219: 135—143, 1994
- Chu DZJ, Erickson CA, Russel MP et al: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. *Arch Surg* 126: 314—316, 1991
- Lewi H, Blumgart LH, Carter DC et al: Preoperative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 71: 206—208, 1984
- Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED: Carcinoembryonic antigen(CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 183: 5—9, 1976
- Steele G, Ellenberg S, Ramming K et al: CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant G. I. therapy protocols. *Ann Surg* 196: 162—169, 1982
- Yeatman TJ, Bland KI, Copeland EM III et al: Relationship between colorectal liver metastases and CEA levels in gallbladder bile. *Ann Surg* 210: 505—512, 1989
- 岡部建二, 池田栄一, 佐藤敏彦ほか: 大腸癌症例の胆嚢胆汁CEA測定の意義. *日本大腸肛門病会誌* 46: 27—33, 1993
- 石田秀行, 北条郁生, 権田 剛ほか: 大腸癌潜在肝転移の診断と予防的肝局所療法の適応決定に胆汁CEA測定は有効か? 癌と化療 20: 1551—1554, 1993
- Paganuzzi M, Onetto M, Depaoli M et al: Carcinoembryonic antigen(CEA) in serum and bile of colorectal cancer patients with or without detectable liver metastases. *Anticancer Res* 14: 1409—1412, 1994
- 松岡雄治: CEA検査の問題点. *臨免疫* 18: 742—751, 1986
- 藤原拓樹, 飯田建一, 丸井洋二ほか: CEA測定におけるCEA関連抗原の影響. *生物試料分析* 13: 83—88, 1990
- 瀬戸 光, 二谷立介, 柿下正雄ほか: モノクローナル抗体を使用したCEAキット「CEA・RIABEAD」による血中CEAの測定. *医と薬学* 11: 1641—1648, 1984
- Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J et al: Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. *Radiology* 141: 525—527, 1981

- 19) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第5版。金原出版，東京，1994
- 20) 市原 透，中尾昭公，名倉 宏ほか：膵管上皮における CA19-9の免疫組織学的染色性—CEA との対比—。消と免疫 16：268—272，1986
- 21) Hamada Y, Yamamura M, Hioki K et al: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. Correlation with plasma carcinoembryonic antigen level. *Cancer* 55: 136—141, 1985
- 22) 宮崎 勝，高橋 修，志村賢範ほか：転移性肝癌。肝・胆・膵 15：469—472，1987
- 23) 外川 明，宮崎 勝，伊藤 博ほか：転移性肝癌に対する肝切除+局所化学療法の治療成績。消化器科 21：312—317，1995
- 24) Goligher JC: The operability of carcinoma of the rectum. *Br Med J* 11: 393—397, 1941
- 25) Taylor R: Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br Med J* 284: 1266—1271, 1982
- 26) Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multiinstitutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 100: 278—284, 1986
- 27) Coppa GF, Eng K, Ranson JHC et al: Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. *Ann Surg* 202: 203—208, 1985
- 28) Ohleson B, Tranberg KG, Lundstedt C et al: Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. *Eur J Surg* 159: 275—281, 1993
- 29) Taylor I, Machin D, Mullee M et al: A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 72: 359—363, 1985
- 30) 竹川 茂，高島茂樹，熊木健雄ほか：大腸癌肝転移に対するリザーバーを用いた動注化学療法。癌と化療 18：1925—1929，1991
- 31) O'connel MJ, Schaid DJ, Ganju V et al: Current status of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Can molecular markers play a role in predicting prognosis? *Cancer* 70: 1732—1739, 1992
- 32) 多淵芳樹，中江史朗，今西 築ほか：大腸癌術後血行性転移再発に関する臨床的・病理学的検討—特にその予知と制御に関する検討。日外会誌 85：1359—1369，1984
- 33) 小棚木均，永沢 治，丹羽 誠ほか：数量化による直腸癌の血行性転移と局所再発の予知の可能性。日外会誌 89：1022—1027，1988
- 34) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colon carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439—462, 1965
- 35) Tatsuta M, Yamaura H, Yamamoto R et al: Carcinoembryonic antigen in the bile in patients with pancreatic and biliary cancer. *Cancer* 50: 2903—2909, 1982
- 36) 松田真佐男，清水泰博，近松英二ほか：胆道癌，膵癌における胆汁 CEA 値，胆汁 CA19-9値および胆汁細胞診の診断的意義。日外会誌 92：716—721，1991
- 37) Rolny P, Elwing H, Nilsson LA: The CEA concentration in duodenal fluid in patients with pancreatic disease. *Scand J Gastroenterol* 12: 759—763, 1977
- 38) Yeatman TJ, Kimura AK, Copeland EM et al: Rapid analysis of carcinoembryonic antigen levels in gallbladder bile. *Ann Surg* 213: 113—117, 1990
- 39) Svenberg T: Carcinoembryonic antigen-like substances of human bile. Isolation and partial characterization. *Int J Cancer* 17: 588—596, 1976
- 40) 矢野好弘：胆汁中 carcinoembryonic antigen, non-specific cross-reacting antigen, biliary glycoprotein, その測定と臨床的意義について。日外会誌 87：1432—1442，1986
- 41) Thomas P: Studies on the mechanism of biliary excretion of circulating glycoproteins. *Biochem J* 192: 837—843, 1980
- 42) Thomas P, Zamcheck N: Role of the liver in clearance and excretion of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Dig Dis Sci* 28: 216—224, 1983
- 43) 国枝克行，蔭山 徹，辻 恭嗣ほか：胃癌術前血清 CEA 値および組織 CEA 局在様式と予後との関連について。日消外会誌 29：677—683，1996
- 44) 丸岡康洋，前谷俊三，戸部隆吉ほか：大腸癌の予後に関する病理学的因子の統計学的解析。日外会誌 86：181—199，1988

**A Clinical Study on the Significance of CEA Levels in Gallbladder  
Bile from Patients with Colorectal Cancer**

Takanori Shimura, Masaru Suzuki, Tsuyoshi Tsukamoto, Masao Sanada,  
Masaru Miyazaki\* and Akira Togawa\*

Department of Surgery, Chiba Rosai Hospital

\*The First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

It has been reported that gallbladder bile CEA levels could represent a sensitive index for the detection of occult hepatic metastases in patients with colorectal cancer. However, the mechanism of elevation of gallbladder bile CEA levels or the result of a follow-up study has not been fully clarified. In this study, the clinical value of gallbladder bile CEA measurement in patients with colorectal cancer was evaluated in regard to these problems. Gallbladder bile CEA levels in patients with liver metastasis were significantly higher than those in patients without it ( $1182.9 \pm 1624.7$  vs  $34.8 \pm 69.9$  ng/ml,  $p < 0.05$ ). As a result of our follow-up study, the incidence of liver metastasis in patients with elevated gallbladder bile CEA levels more than 60 ng/ml was found to be significantly higher than those in patients with gallbladder bile CEA levels less than 60 ng/ml (42.9% vs 8%,  $p < 0.05$ ). There was a close correlation between the gallbladder bile CEA level and the grade of CEA stain in a metastatic liver lesion. In conclusion, we confirm that patients with elevation of gallbladder bile CEA levels ( $> 60$  ng/ml) may be candidates for occult hepatic metastases, and suspect that elevation of gallbladder bile CEA levels in patients with liver metastasis is mainly due to direct secretion into the bile of CEA produced by the metastatic liver lesion.

**Reprint requests:** Takanori Shimura Department of Surgery, Chiba Rosai Hospital  
2-16 Tatsumidai Higashi, Ichihara, 290 JAPAN

---