

原 著

大腸癌症例における胆嚢胆汁中 CEA 測定の意義に関する研究
—肝転移を中心に—

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 浜野恭一教授)

アラ タク カズ キ
荒 武 寿 樹

(受付 平成7年7月27日)

**Analysis of Gallbladder Bile Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in
Colorectal Cancer Patients****Kazuki ARATAKE**Department of Surgery II (Director: Prof. Kyoichi HAMANO),
Tokyo Women's Medical College

To determine the potential relationship between gallbladder bile carcinoembryonic antigen (CEA) levels and the development of liver metastases in colorectal cancer, 80 patients with colorectal cancer with (n=20) or without liver metastases (n=60), and 19 patients with early gastric cancer (control group) were investigated.

The mean serum CEA level (S-CEA) was 5.3 ± 8.13 ng/ml in the group without liver metastases [H(-)], 261.4 ± 1017.0 ng/ml in the group with liver metastases [H(+)], and 2.5 ± 3.05 ng/ml in the control group, respectively. The mean bile CEA level (B-CEA) was 54 ± 35.1 ng/ml in H(-) group, 1670.4 ± 3695.8 ng/ml in the H(+) group, and 1.68 ± 7.34 ng/ml in the control group, respectively. There were statistically significant differences between the H(-) group and the H(+) group in S-CEA and B-CEA ($p < 0.01$).

There was a statistically significant correlation between S-CEA and B-CEA in the H(+) group ($r = 0.805$, $p < 0.0001$), but not in the H(-) group ($r = 0.017$, $p = 0.32$). There was a statistically significant correlation between B-CEA and the volume of liver metastases, ($r = 0.753$, $p = 0.001$) but not between S-CEA and the volume of liver metastases ($r = 0.179$, $p = 0.22$).

If the cut-off value of CEA levels in gallbladder bile were set at 124 ng/ml, its specificity was 93.3%. Thus, there would be little probability of liver metastasis at the level of CEA below this cut-off value.

These results suggest that in colorectal cancer, B-CEA levels are more closely related to liver metastases than S-CEA and could therefore serve as a parameter of liver metastases.

緒 言

Carcinoembryonic antigen (CEA) は1965年 Gold¹⁾により報告され、現在、悪性腫瘍のマーカーとして広く臨床応用されている。特に、大腸癌においては高度進行例あるいは肝転移等の再発に伴い血中 CEA は著しく上昇することが知られ、重要な腫瘍マーカーとして位置付けられてい

る。

一方、1989年 Yeatman²⁾の報告以来、胆嚢胆汁中 CEA 値が注目されているが、測定法、cut off 値、血中 CEA との相関、微小肝転移の診断的意義については未だ十分に明らかにされていない。今回、大腸癌患者における胆嚢胆汁中 CEA (以下、胆汁中 CEA) を測定しこれらの点を明らかにする

とともに、臨床的意義、肝転移との関連についても検討した。

対象と方法

1. 対象

東京女子医科大学病院第二外科において1991年2月～1994年11月までに手術を施行した大腸癌症例80例を対象とした。その内訳は、男性52例、女性28例、平均年齢 59.6 ± 9.5 歳であった。Dukes stage別では、Dukes A：8例、Dukes B：23例、Dukes C：25例、Dukes D：24例であり、うち肝転移症例は20例（同時性肝転移例15例、異時性肝転移例5例）、非肝転移症例は60例であった。また、胆嚢病変のない早期胃癌症例19例（壁深達度mでリンパ節転移のない症例）をcontrol群とした。

2. 方法

1) 胆嚢胆汁採取方法

胆嚢胆汁は手術中に胆嚢の直接穿刺により採取した。採取した胆嚢胆汁は、3,000g、15分間遠心分離し胆砂などの沈殿物を除去した後、上澄を -80°C にて凍結保存した。

2) 胆嚢胆汁測定における希釈濃度決定および測定方法

胆汁中CEA測定の至適希釈濃度を検討するために、大腸癌肝転移患者の原胆汁を1～160倍まで生理食塩水を用いて希釈してCEA濃度を測定するとともに、胆汁中CEA値の期待値が500ng/mlとなるように正常胆嚢胆汁上澄に高CEA標準血清を加えた胆汁を同様に希釈してそのCEA濃度を測定し、至適な希釈濃度を決定した。

胆汁中CEAの測定は、大腸癌症例において凍結保存した胆汁を解凍した後、生理食塩水にて希釈し、ダイナボット社のCEAリアビーズキットを用いてradio immunoassay法（RIA法）にてCEAを測定した。

血中CEA値の測定は、術前に採取した末梢血清を希釈せずにダイナボット社のCEAリアビーズキットを用いてRIA法にて行った。

3) 検討項目

以上の方法で得られた胆汁中CEA値につき以下の項目で検討した。

(1) Stage別胆汁中CEAと血清中CEAの相

関

(2) 肝転移の有無と胆汁中CEAと血清中CEAの相関

(3) 胆汁中CEA値と血清中CEA値との相関係数

(4) 肝転移巣の体積と胆嚢胆汁中CEAおよび血清中CEAの相関

肝転移の体積の計測は、術前CTにおいて肝転移巣の計測可能であった10例において病巣の各スライスでの面積を計測しスライス間隔にて積分しその総和を体積とした。

(5) 胆汁中CEAのcut off値の決定

4) 統計学的検定

統計学的有意差検定は、linear regression test、 χ^2 検定、Mann-Whitneys testを用いた。

結果

胆嚢胆汁測定における希釈濃度について、原胆汁での希釈による影響をみると希釈倍率が低い場合CEAの測定は抑制され、40倍希釈で測定値はプラトーに達していた。また、高CEA添加胆汁標準液での希釈によるCEA測定値への影響は、胆汁中CEAの期待値500ng/mlに対して2～16倍では期待値より低値をとり回収率は抑制されていた。32～160倍までは期待値に近い値をとっていた。以上より希釈倍率が低いと胆汁中CEAの測定は抑制され、逆に希釈倍率が大き過ぎても測定誤差が増幅されると考えられ、40倍の希釈が妥当と考えられた（図1）。

以下の検討は、術中胆嚢穿刺にて採取した胆汁

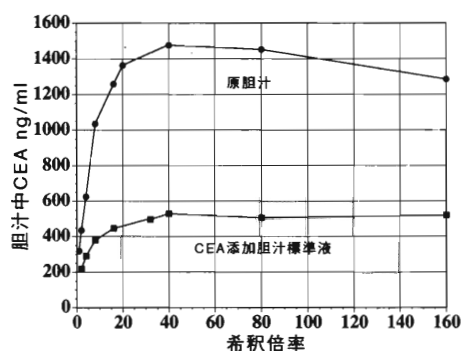


図1 各希釈濃度における胆嚢胆汁中CEA値

を3,000g, 15分間遠心分離後の上澄を凍結保存したものを解凍し, 生理食塩水にて40倍に希釈してRIA法にて測定したものをを用いた。

1. Stage別胆汁中CEAと血清中CEAの相関

胆汁中CEA測定値はDukes stage別にみるとDukes A, B, C, Dにおいてそれぞれ 43 ± 19.8 , 64.7 ± 46.8 , 46.4 ± 22.7 , 1402.3 ± 3414.5 ng/ml, でありstageが進むにつれて高値をとる傾向があった。同様に血清中CEA値では, Dukes A, B, C, Dにおいてそれぞれ 1.53 ± 0.78 , 4.98 ± 8.29 , 6.87 ± 9.42 , 218.4 ± 929.6 ng/mlであり, 胆汁中CEAと同様にstageが進むにつれて高値をとる傾向があった。血清中CEA, 胆汁中CEAともにDukes Dと他の群の間には有意差を認めたと($p < 0.05$), Dukes A, BおよびCの各群間においては統計学的有意差は認めなかった(図2)。

2. 肝転移の有無と胆汁中CEAと血清中CEAの相関

肝転移の有無で分けて検討すると, control群の胆汁中CEA値は測定感度以下(1.68 ± 7.34 ng/ml), 肝転移陰性群(H(-)群)では, 54.0 ± 35.1 ng/ml, 肝転移陽性群(H(+))群では, 1670.4 ± 3695.8 ng/mlであった。control群の血清中CEA値は, 2.5 ± 3.05 ng/ml, H(-)群では, 5.3 ± 8.13 ng/ml, H(+))群では, 261.4 ± 1017.0 ng/mlで

あった(図3)。胆汁中CEA値と血清中CEA値の両群においてcontrol群とH(-)群との間には有意差はないが, H(-)群とH(+))群, control群とH(+))群の間では有意にH(+))群が高値を示していた($p < 0.0001$)。肝転移群においては胆汁中CEA値と血清中CEA値の両者とも高値をとっていた。

3. 胆汁中CEA値と血清中CEA値との相関係数

血清中CEAがどの程度胆汁中CEAに影響しているかを検討するために, 肝転移陽性, 陰性両群において胆汁中CEA値と血清中CEA値との相関関係を比較した(図4, 5)。

H(+))群において(図4), 血清中CEAと胆汁中CEAとの間に統計学的相関が認められたが(linear regression test, $r = 0.805$, $p < 0.0001$), H(-)群においては(図5), 血清中CEAと胆汁中CEAとの間に有意な統計学的相関は認められなかった(linear regression test, $r = 0.017$, $p = 0.32$)。

4. 肝転移巣の体積と胆嚢胆汁中CEAおよび血清中CEAの相関

CTより算出した肝転移巣の体積と胆汁中CEA値および血清中CEAとの関連を検討すると, 血清中CEAにおいては相関関係を認めなかったが(linear regression test, $r = 0.179$, $p =$

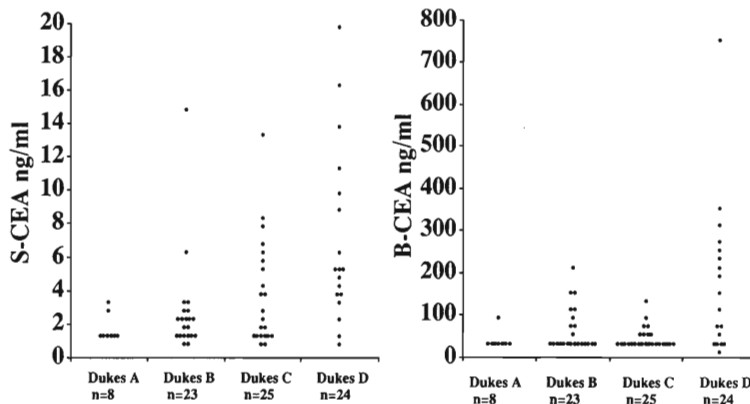


図2 Dukes stage別血清中CEA (S-CEA)と胆嚢胆汁中CEA (B-CEA) 血清中CEA (S-CEA)と胆汁中CEA (B-CEA)ともにDukes stageに従って高値を示していた。

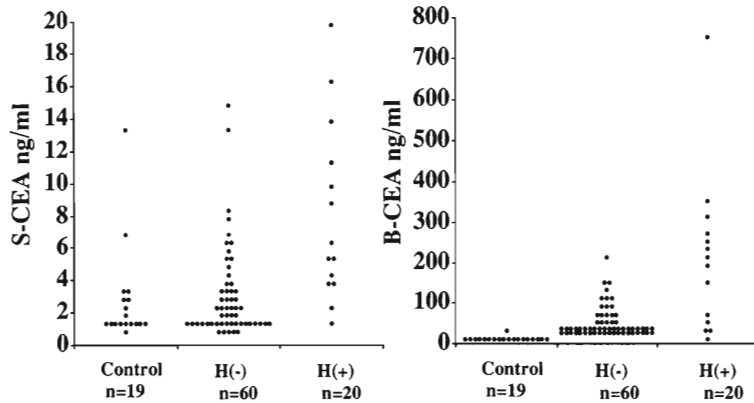


図3 肝転移の有無別血清中 CEA (S-CEA) と胆嚢胆汁中 CEA (B-CEA)
 S-CEA 値は肝転移陰性群 H(-) で $5.3 \pm 8.13 \text{ ng/ml}$, 肝転移陽性群 H(+) で $261.4 \pm 1017.0 \text{ ng/ml}$, control 群で $2.5 \pm 3.05 \text{ ng/ml}$ であった。
 H(-) と H(+)との間に統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$, Mann-Whitney test).
 B-CEA は H(-) で $54.0 \pm 35.1 \text{ ng/ml}$, H(+)で $1670.4 \pm 3695.8 \text{ ng/ml}$, control 群では測定感度以下 ($1.68 \pm 7.34 \text{ ng/ml}$) であった。
 H(-), H(+)および control 群の間には統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$, Mann-Whitney test).

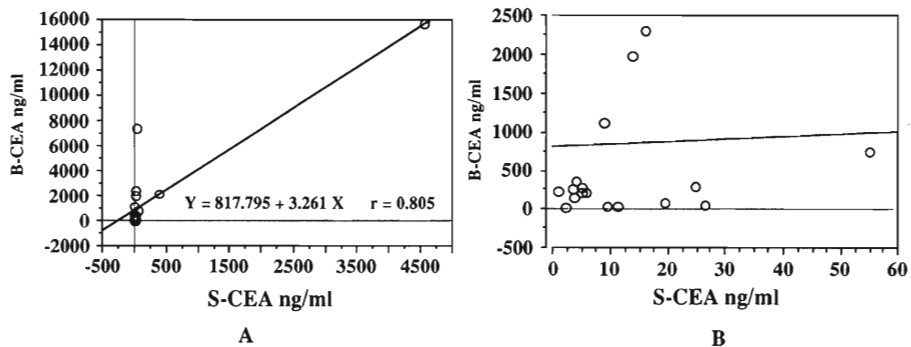


図4 肝転移陽性例における血清中 CEA (S-CEA) と胆嚢胆汁中 CEA (B-CEA) との関連
 S-CEA と B-CEA の間には統計学的有意差を認めた ($p < 0.0001$, linear regression analysis).
 (B は A を部分的に拡大した).

0.22) (図6), 胆汁中 CEA については, 統計学的に有意な相関を認めた (lineal regression test, $r = 0.753$, $p = 0.001$) (図7).

5. 胆汁中 CEA の cut off 値の決定

胆汁中 CEA の肝転移の有無に関して, 肝転移陰性群における平均値 + 2 標準偏差 (B-CEA = 124 ng/dl) を cut off 値に設定して肝転移の有無を検討すると, specificity 93.3%, sensitivity 75%,

positive predict value 76%で統計学的に有意差を認めた (χ^2 検定 $p < 0.01$) (表).

考 察

Carcinoembryonic antigen (CEA) は1965年 Goldら¹⁾により報告された分子量約20万の糖蛋白である。以来, 血清中 CEA 値は消化器癌をはじめとする悪性腫瘍のマーカーとして, 広く臨床応用されている。大腸癌においても, 病期の推定, 治

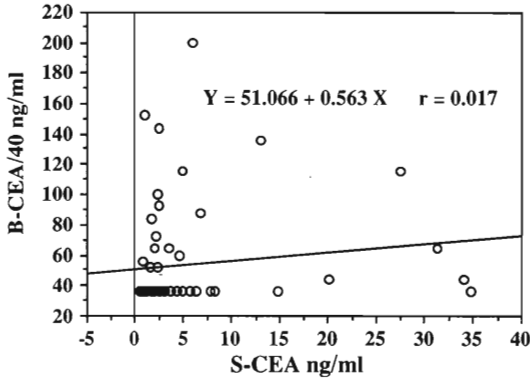


図5 肝転移陰性例における血清中 CEA (S-CEA) と胆汁中 CEA (B-CEA) との関連
S-CEA と B-CEA の間には統計学的有意差は認めなかった ($p=0.32$, linear regression analysis).

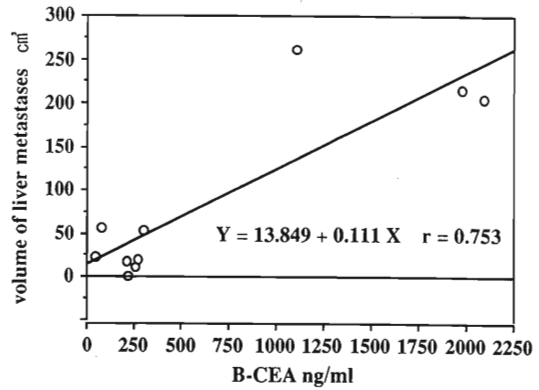


図7 肝転移巣体積と胆汁中 CEA (B-CEA) との関連
B-CEA と肝転移体積の間には統計学的有意差を認めた ($p=0.001$).

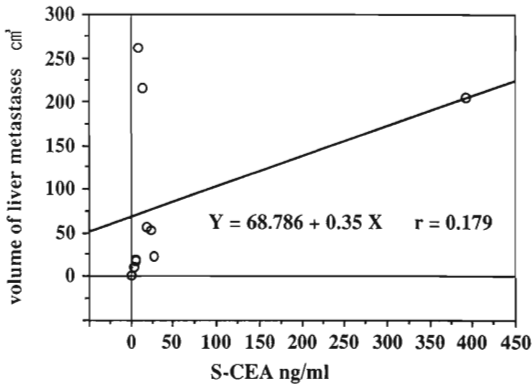


図6 肝転移巣体積と血清中 CEA (S-CEA) との関連
S-CEA と肝転移体積の間には統計学的有意差は認めなかった ($p=0.22$).

療効果の判定および転移の早期診断について有用性が認められ、予後規定因子としても利用されている^{3)~6)}。なかでも肝転移については、血清中 CEA 値が画像診断より早い時期に上昇し、経時的 CEA 値の観察による CEA 倍加速度が再発のマーカーとして有用であるとの報告もある^{7)~10)}。

CEA が消化器癌において有用な診断手段であることは認められているが、早期診断についての意義は、どの程度病期に敏感に反映されるかに左右され、血清中 CEA 値の測定では原発巣の早期診断に必ずしも貢献していないようである。そこで、CEA が腫瘍発生部位に由来する体液から高濃

表 B-CEA 値と肝転移

	H(-)	H(+)
B-CEA < 124	56	5
B-CEA ≥ 124	4	15

sensitivity : 75%, specificity : 93.3%,
positive predict value : 76%, $p < 0.01$
chi-square test.

度に分泌される可能性を検討する目的で、胸水、腹水をはじめ、尿、胃液、胆汁、糞便および乳汁などの各種体液についても CEA が測定され、その有用性が報告されている^{2)11)~16)}。

そのなかで胆道系疾患における胆汁中 CEA 測定の意味については、良性腫瘍でも高値をとるものの、胆道系悪性腫瘍では胆汁中 CEA はより高値をとり、陽性率も血清中に比べて高く有効な検出方法であると報告されている¹⁴⁾。さらに肝転移または肝浸潤のある例ではより高値をとるとされている。

大腸癌においては、Yeatman ら²⁾が肝転移症例における胆汁中 CEA を測定し報告して以来、その有用性が指摘され、画像診断でとらえがたい微小肝転移の診断の可能性が示唆されている¹⁷⁾¹⁸⁾。著者は大腸癌の予後を規定する大きな因子である肝転移に着目し、胆嚢胆汁中 CEA 値と肝転移の相関につき詳細な検討を加えた。本研究により、

胆汁中 CEA が血清中 CEA よりも肝転移陽性例では相関がより高いという結果を得られた。

胆汁中 CEA の測定に際しては、胆汁中の阻害物質の存在、CEA 類似抗原の存在、粘稠度、などのために原胆汁では正確な測定が阻害されているとされている^{13)14)19)20)~22)}。なかでも、粘稠度については測定上大きな阻害因子と考えられる。胆嚢内胆汁を生理食塩水による希釈を行いその作用の減弱を試みたが、希釈倍率が低いとその粘稠度のために反応が阻害され、また希釈倍率が大き過ぎても測定操作による誤差が増幅されるため期待値との誤差が大きくなると考えられた。従って、生理食塩水による希釈倍率は、諸家の報告しているごとく40倍が適当であった²¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

一般に CEA は腫瘍細胞内ではその細胞質内に強く発現される²³⁾。正常細胞でもその産生は活発にあるが、管腔側に速やかに輸送され分泌される²⁴⁾。事実、糞便中には大量の CEA が存在するとされている²⁵⁾。腫瘍細胞では、CEA の産生、輸送メカニズムに異常を来しているため静脈血中に流出しているとされているが、詳細については未だ十分に解明されていない。

しかし、大腸癌においては、腫瘍還流血液中の CEA の測定による検討から、主として静脈内に浸潤した癌細胞から直接静脈を介して経門脈的に末梢血液中に移行しているとされている²⁶⁾。また、肝転移巣からの CEA は肝静脈へ直接流入していると考えられている。原発巣で産生された CEA は門脈血中に入り、肝臓に到達して一定量は胆汁中に排泄され、循環血液中に spill-over してくるものと考えられる。そこでどの程度の CEA が胆汁中に排泄されるかについては議論の余地のあるところである。Thomas ら²⁷⁾²⁸⁾によるラットでの CEA 静脈注入における胆汁中への排泄量の検討では、胆汁中の CEA 量は血中の CEA 濃度と CEA が血中を循環している時間に左右され、1~1.5%が胆汁中へ排泄されていると報告されており、その量は多くないと考えられた。今回の検討において、肝転移陰性群の胆嚢胆汁中 CEA 値は $54 \pm 35.1 \text{ ng/ml}$ であり肝転移陰性群の血清中 CEA 値 5.3 ± 98.1 の約10倍の濃度で排泄されてい

ることになるが、これは胆汁の濃縮による影響と考えられた。

また、肝転移陰性群の血清中 CEA 値が高値をとっても、胆汁中 CEA 値は必ずしも高値ではなかった。このことは、胆汁中 CEA 値が単に血清中 CEA 値を反映しているだけではないこと、さらに血清中 CEA 値は肝転移以外の遠隔転移因子（肺転移、局所再発、リンパ節転移等）を含む病態も反映していることを示唆するものと考えられた。肝転移症例において胆汁中 CEA と血清中 CEA とが有意な相関関係を示したことは、肝転移巣由来の CEA が胆汁中、血清中ともに遊離しているためと考えられた。

次に、胆汁中 CEA 値と肝転移巣体積について検討すると、血清中 CEA の相関係数が $r=0.179$ であるのに対して胆汁中 CEA の相関係数は $r=0.753$ であり、胆汁中 CEA 値は血清中 CEA に比べより鋭敏に肝転移の体積と相関していた。従って、胆汁中 CEA 値は、血清中 CEA 値に比べてより定量的意義を持ち合わせていると考えられた。

一般に再発肝転移巣の体積の増大と血清中 CEA の増大は相関するとされ、CEA 倍加速度としても利用されている^{8)~10)}。血清中 CEA 値は肝転移の体積と相関を示さなかったが、この原因として CEA が循環血液中に immune-complex を形成し、見掛け上の低値を示していること²¹⁾²⁹⁾、血清中 CEA 値が肝転移巣だけでなく原発巣より産生される CEA をも反映していることなどが考えられた。

本研究では肝転移陰性群の胆汁中 CEA 値の平均値+2標準偏差より求めた胆汁中 CEA 値 124 ng/ml を cut off 値とした。肝転移との相関では、sensitivity は75%であるものの specificity は93.3%となり偽陰性は少なく、この値より小さければ潜在する同時性肝転移の可能性は小さいと考えられた。

胆嚢胆汁中 CEA 値の測定に微小肝転移診断の可能性を期待したが、検討症例中肝転移再発を来した症例は平均 19.65 ± 15.12 カ月の観察期間中に2例のみであった。原発巣手術時における微小肝転移存在診断への胆汁中 CEA 値の意義について

は、今後症例の蓄積と遠隔成績の調査で明らかにしたいと考えている。

結 論

大腸癌症例における胆嚢胆汁中 CEA 値を検討し以下の結論を得た。

1. 胆嚢胆汁中 CEA の測定には生理食塩水を用いた40倍の希釈が至適であった。

2. 胆嚢胆汁中 CEA 値は、肝転移症例で有意に高値を示していた。

3. 肝転移症例においては胆嚢胆汁中 CEA と血清中 CEA とは相関関係を認めたと、非肝転移例においては相関関係を認めず、胆嚢胆汁中 CEA 値は単に血清中 CEA 値を反映しているだけではないことが判明した。

4. 肝転移症例においては、胆嚢胆汁中 CEA 値は肝転移集積と有意な相関関係を示していた。

5. 胆汁中 CEA 値の cut off 値を124ng/ml と定めたが、胆汁中 CEA 値が124ng/ml 未満であれば肝転移の存在する可能性は低いと考えられた (specificity 93.3%)。

以上より胆嚢胆汁中 CEA 値は血清中 CEA よりも鋭敏に肝転移を反映していた。

稿を終えるに当たり、懇切なる御指導と御校閲を賜りました浜野恭一教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに、終始直接御指導、御教示を頂きました亀岡信悟教授に深謝、御礼申し上げます。また、検査に当たり深い御理解と多大なる御協力を賜りました第二外科学教室の諸先生方にも厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は第5回亜細亜大腸肛門病学会(1995年)において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Yeatman TJ, Bland KI, Copeland EM et al: Relationship between colorectal liver metastases and CEA levels in gallebladder bile. *Ann Surg* 210: 505-512, 1989
- 3) 高嶋 達, 黒田吉隆, 辻 政彦: 大腸癌の予後因子としての術前血中における carcino-embryonic antigen 値の意義. *日消外会誌* 22: 2671-2676, 1989
- 4) 遠藤 健, 豊島 宏: 大腸癌再発例における血中 carcinoembryonic antigen の推移および他の血液検査と関連. *日消外会誌* 19: 773-778, 1986
- 5) 池原照幸, 奥野匡宥, 野本一次ほか: 大腸癌症例における carcino-embryonic antigen の臨床的意義. *日消外会誌* 20: 61-66, 1987
- 6) McCall JI, Black RB, Rich CA et al: The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37: 875-881, 1994
- 7) 坂根昌義, 堀田芳樹, 加藤道男ほか: 大腸癌術後再発症例の臨床病理学的検討—carcino-embryonic antigen 測定の意義—. *日消外会誌* 24: 1013-1021, 1991
- 8) 高尾良彦, 宮本 栄, 穴沢貞夫: 大腸癌における CEA-ダブリングタイムと臨床病理学的因子との関連性. *日本大腸肛門病会誌* 46: 842-852, 1993
- 9) 山田一隆, 石沢 隆, 中野静雄ほか: 大腸癌肝, 肺転移再発症例の臨床病理学的特徴と carcino-embryonic antigen ダブリングタイム値に関する検討. *日消外会誌* 22: 2660-2665, 1989
- 10) 宮本 栄: 大腸癌肝転移症例の時間学的検討. *日消外会誌* 24: 1990-1996, 1991
- 11) 鹿子木基二: 尿路系腫瘍における腫瘍組織, 血清および尿中 carcinoembryonic antigen (CEA) について. *日泌尿会誌* 75: 1558-1561, 1984
- 12) Bunn PA, Cohen MI, Widerlite L et al: Simultaneous gastric and plasma immunoreactive carcinoembryonic antigen in 108 patients undergoing gastroscopy. *Gastroenterology* 76: 734-738, 1979
- 13) 古川正人, 伊東新一郎, 中田俊則ほか: 胆道悪性腫瘍診断における胆汁中 CEA 測定の意義. *日消病会誌* 81: 2561-2564, 1984
- 14) 矢野好弘: 胆汁中 carcino-embryonic 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
- 15) 菅野康吉: 分泌液中の腫瘍マーカー早期診断をめざして 大腸癌. 「腫瘍マーカー 最近の進歩」(大倉久直編), pp136-148, 中外医学社, 東京(1992)
- 16) 稲治英生: 分泌液中の腫瘍マーカー早期診断をめざして 乳癌. 「腫瘍マーカー 最近の進歩」(大倉久直編), pp125-135, 中外医学社, 東京(1992)
- 17) 岡部健二, 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
- 18) 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適応決定に胆汁 CEA 測定は有効か. *癌と化療* 20: 1551-1554, 1993

- 19) 松岡雄治：腫瘍マーカーとしての CEA とその問題点. *Oncologia* 6 : 133-148, 1983
- 20) 神前五郎, 森 武貞：CEA—その基礎と臨床—。医のあゆみ 106 : 242-250, 1978
- 21) Gold P: Circulating antibodies against carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Cancer* 20 : 1663-1667, 1967
- 22) Uchino R, Kanemitsu K, Obayashi H et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related substances in the bile of patients with biliary diseases. *Am J Surg* 167 : 306-308, 1994
- 23) Ahnen DJ, Nakane PK, Brown WR: Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer. *Cancer* 49 : 2077-2090, 1982
- 24) 松井孝夫：大腸癌細胞における carcinoembryonic antigen の分泌動態—電子顕微鏡法による検討—。米子医誌 44 : 272-282, 1993
- 25) Kuroki M, Aratawa F, Yamamoto H et al: Active production and membrane anchoring of carcinoembryonic antigen observed in normal colon mucosa. *Cancer Lett* 43 : 151-157, 1988
- 26) 下山孝俊, 福田 豊, 草野裕幸ほか：大腸癌患者における門脈血中 Carcinoembryonic Antigen (CEA) について。癌と化療 15 : 2245-2250, 1988
- 27) Thomas P: Studies on the mechanisms of biliary excretion of circulating glycoproteins. *Biochem J* 192 : 837-843, 1980
- 28) Thomas P, Zamcheck N: Role of the liver in clearance and excretion of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Digest Dis Sci* 28 : 216-224, 1983
- 29) Kapsopoulou-Dominos K, Anderer FA: An approach to the routine estimation of circulating carcinoembryonic antigens immune complexes in patients with carcinomata of the gastrointestinal tract. *Clin Exp Immunol* 37 : 25-32, 1979