

## 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究

第3編：膀胱粘膜多部位生検組織における ABH 抗原の検討

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

井 川 幹 夫

### STUDIES ON THE MULTIPLE MUCOSAL BIOPSY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

#### 3. EVALUATION ON ABH ANTIGENICITY OF IN SPECIMEN MULTIPLE MUCOSAL BIOPSY AND TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Mikio IGAWA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine*

*(Director: Prof. H. Nihira)*

Eighty-nine patients with bladder cancer underwent multiple mucosal biopsies of the bladder mucosa 129 times between April 1980 and June 1983. In total there were 126 tumor specimens and 723 mucosal biopsies. Blood group antigens (BGA) were detected by means of the specific red cell adherence (SRCA) test in blood group A, AB, and B patients and direct immunoperoxidase method in blood group O patients. Histological abnormalities in this paper indicate transitional cell carcinoma, microinvasion of carcinoma in situ, carcinoma in situ, dysplasia and hyperplasia. The Kaplan-Meier's method was used for the estimation of recurrence-free rate and logrank test for testing the significance of difference in recurrence-free rate.

The BGA-positive rate in mucosal biopsies was 17% for microinvasion of carcinoma in situ, 29% for carcinoma in situ, 47% for transitional cell carcinoma, 35% for dysplasia, 71% for hyperplasia, 100% for squamous metaplasia, 87% for proliferative cystitis and 77% for normal epithelium. Of histological findings, microinvasion of carcinoma in situ, carcinoma in situ, transitional cell carcinoma and dysplasia showed a significantly lower BGA-positive rate than proliferative cystitis and normal epithelium ( $P<0.001$ ).

The BGA-positive rate of main tumor was 61% in G1 tumors, 23% in G2 tumors and 21% in G3 tumors. The BGA-positive rate was shown to be decreasing with the increase in the histological grade of main tumor, and this reciprocal relationship was statistically significant ( $P<0.005$ ).

No statistical correlation between BGA in tumors and histological stage was found. The frequency of histological abnormalities in mucosal biopsy was 5.2% in patients with BGA-positive tumors, 21.2% in those with BGA-negative tumors, the difference being statistically significant ( $P<0.001$ ).

The 5-year recurrence-free rate after transurethral resection (TUR) was 57.3% in patients with BGA-positive tumors, 18.2% in those with BGA-negative tumors, the difference between the 2 groups being significant ( $P<0.001$ ).

Analysis in relation to the recurrence-free rate at the same area of biopsy site after TUR for visible tumor was carried out according to the BGA status of mucosal biopsy. The recurrence-free rate was 82.8% after 35 months postoperatively in BGA-positive areas, and 44.9% after 42 months postoperatively in BGA-negative areas, the difference being statistically significant ( $P < 0.001$ ). In areas with dysplasia and normal epithelium, the recurrence-free rate was significantly higher in the BGA-positive areas than in BGA-negative areas ( $P < 0.005$ ,  $P < 0.001$ ).

The loss of BGA was seen significantly more often in tumors and multiple mucosal biopsies of those who later experienced progression of recurrent tumors. This study revealed good clinical correlation between tumor recurrence and the BGA status of the tumor and bladder mucosa.

**Key words:** ABH antigen, Multiple mucosal biopsy, Tumor recurrence

## 緒 言

膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検（以下粘膜生検法と略記）により、可視的腫瘍以外に粘膜病変が存在することが明らかとなり<sup>1)</sup>、またこの粘膜病変と膀胱癌の再発との間に関連性が存在することも明瞭となり<sup>2)</sup>、膀胱癌症例に対する粘膜生検法は膀胱癌の治療法の選択、経過観察を行なううえで重要な情報を提供するものであると考えられる。しかし粘膜生検法によって粘膜病変が証明されない症例においても少なからず再発が認められており<sup>2)</sup>、粘膜生検法によって得られる組織学的所見のみでは膀胱癌の潜在的悪性度を認識するのは不十分と考えられる。一方従来より膀胱癌の組織内血液型抗原の有無が潜在的悪性度のマーカーとして用いられており、その有用性が評価されている<sup>3-7)</sup>。

著者は膀胱癌の潜在的悪性度をより正確に認識することを目的として、主腫瘍および生検粘膜の組織内血液型抗原の検索を行ない、その臨床的有用性、臨床応用上の問題点などについて検討を加えた。

## 対 象 と 方 法

### 1. 対 象

対象症例は、1980年4月より1983年6月までの期間に広島大学医学部附属病院泌尿器科において入院治療を行なった膀胱癌患者89名である。全例が粘膜生検法施行例であり、延べ生検回数129回である。研究の対象は主腫瘍の生検組織126検体、粘膜生検組織723検体、総計849検体の生検組織である。

### 2. 方法

被検組織は生検後ホルマリン固定、パラフィン包埋され、病理診断に供されたブロックより作製した薄切切片を用いた。なおパラフィン包埋ブロックが利用で

きない場合は、染色済みのスライド標本をキシレンに浸漬し、カバーガラスを除去して用いた。

血液型抗原の検出方法は血液型がA、B、AB型の71症例ではSpecific red cell adherence test（以下SRCA testと略記）、O型の18症例ではSRCA testはfalse negativeを生じやすいなどの問題点が指摘されているため<sup>8-11)</sup>、酵素抗体直接法を利用した。

抗体はSRCA testではA型、B型赤血球に対する凝集素価が256倍の抗A、抗B血清（オルソー社）を用い、酵素抗体直接法では抗Hとしてペルオキシダーゼ標識 UEA-I（E.Y. Lab.）を使用した。

SRCA testに用いる標識赤血球は輸血用血液を0.01 M phosphate buffered saline, pH 7.2（以下PBSと略記）で洗浄し、PBSで調製して3%の赤血球浮遊液とした。

#### a. SRCA test

薄切切片をキシレン、エタノール系列により脱パラフィンした後、PBSによる洗滌を5分間ごとに3回繰り返す。組織切片周囲のPBSを十分に除き、対応する抗血清を滴下し、組織切片を37°Cで湿室に15分間置いて反応させた後、PBSによる洗滌を10分間ごとに3回行なう。次に血液型に対応する3%赤血球浮遊液を組織切片上に滴下し、組織切片を37°Cの湿室に15分間放置する。続いて時計皿に組織切片が下向きとなるようにスライドグラスを置き、組織切片が充分浸漬するまで時計皿にPBSを注ぎ10分間静置する。スライドグラスを緩徐に反転し反応の状態を光顕で観察、写真撮影を行なった後、2%グルタルアルデヒドで1時間固定した。最後にヘマトキシリン・エオジン染色を行ないエタノール系列で脱水、キシレンで透徹しオイキットで封入して永久標本とした。反応の特異性は(1)組織切片の血液型に対応しない抗血清、同型の標識赤血球を用いた場合、(2)組織切片の血液型

に対応する抗血清、異型の標識赤血球を用いた場合、(3)組織切片の血液型に対応しない抗血清、異型の標識赤血球を用いた場合、いずれも組織切片に標識赤血球の付着をみないことで確認した。反応の判定は諸家の基準に従い<sup>1,12-17)</sup>、粘膜および腫瘍組織において30%以上の領域に標識赤血球の付着が認められた場合血液型抗原陽性と判定した。なお判定の際、組織内の血管内皮細胞および赤血球は built in positive control, 結合組織および筋層は built in negative control として利用した。

#### b. 酵素抗体直接法

薄切切片をキシレン、エタノール系列で脱パラフィンし、PBS で洗滌した後、0.3%  $H_2O_2$  加メタノール中に30分間浸漬して内因性ペルオキシダーゼ活性を阻止する。非特異的反応を防ぐため20倍希釈正常ウサギ血清を切片上に滴下する。次に PBS 希釈ペルオキシダーゼ標識 UEA-I (50  $\mu g/ml$ ) を滴下し、湿室内で 37°C, 1 時間反応させる。組織切片を 3,3'-DAB- $H_2O_2$  溶液に浸漬して染色し、冷 PBS で洗滌して DAB 反応を停止する。マイヤーのヘマトキシリン液で核染色を行ないエタノール系列で脱水、キシレンで透徹し、オイキットで封入して永久標本とした。各 step の間、PBS による組織切片の洗滌を行なった。反応の特異性は、過剰量の L-フコースを添加したペルオキシダーゼ標識 UEA-I を用いた吸収試験により確認した。判定は SRCA test と同様、粘膜あるいは腫瘍組織において30%以上の領域に染色が認められた場合を陽性とし、血管内皮および赤血球を built in positive control, 結合組織および筋肉組織を built in negative control とした。

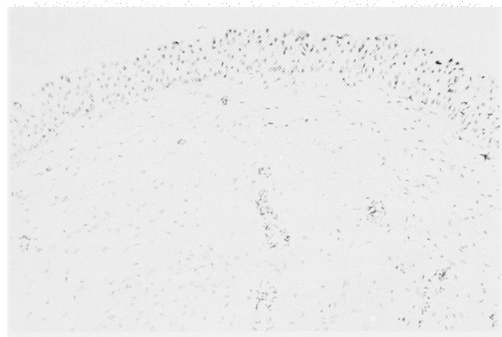


Fig. 1. Normal epithelium demonstrates negative red cell adherence. Adherence of red blood cells in vascular endothelium.  $\times 100$ .

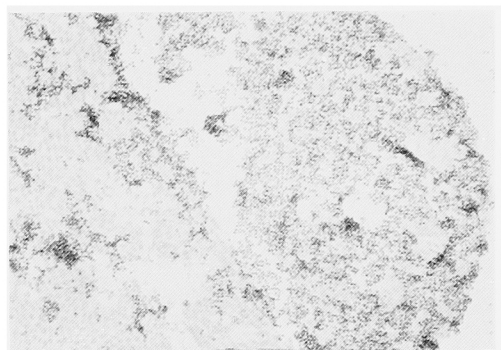


Fig. 2. Grade 1 transitional cell carcinoma demonstrates positive red cell adherence.  $\times 100$ .

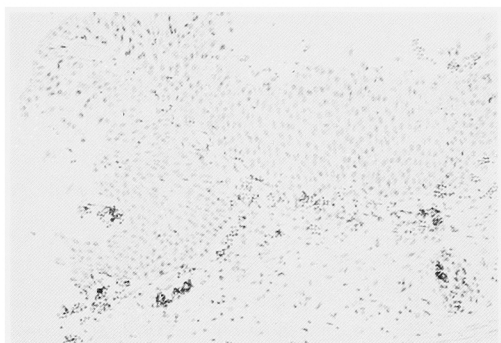


Fig. 3. Grade 2 transitional cell carcinoma demonstrates negative red cell adherence. Adherence of red cells in blood vessels is observed.  $\times 100$ .

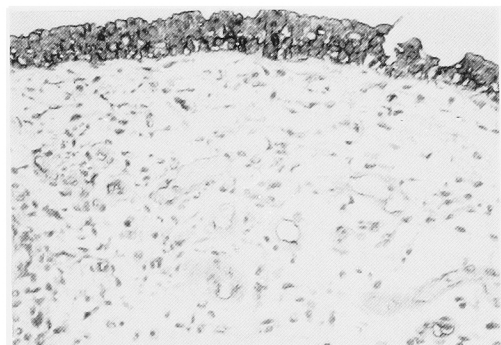


Fig. 4. Immunoperoxidase staining of the H antigen is observed in normal epithelium. Immunoperoxidase staining is also seen in endothelial cells below the epithelium.  $\times 200$ .

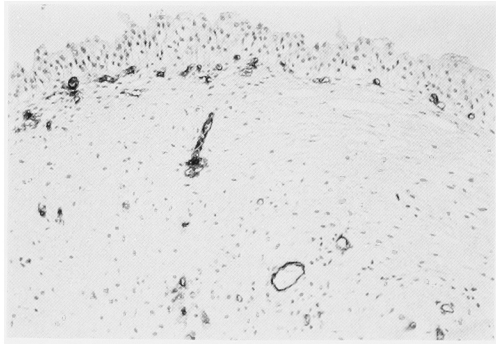


Fig. 5. Normal epithelium illustrates the absence of H antigen by immunoperoxidase method. The presence of H antigen on the vascular endothelium is shown.  $\times 100$ .

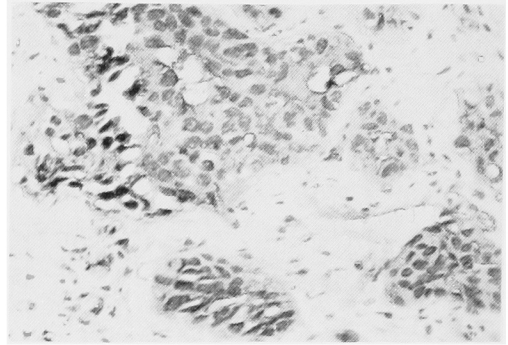


Fig. 7. Microinvasion of carcinoma in situ illustrates the presence of H antigen by immunoperoxidase method.  $\times 200$ .

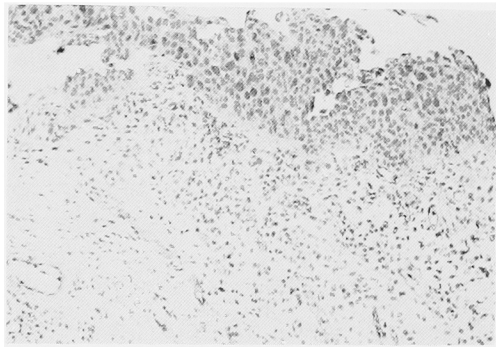


Fig. 6. Carcinoma in situ illustrates the absence of H antigen by immunoperoxidase method. Immunoperoxidase staining is seen in vascular endothelium.  $\times 100$ .

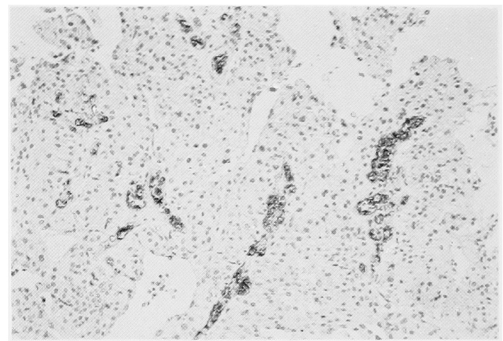


Fig. 8. Grade 2 transitional cell carcinoma illustrates the absence of H antigen by immunoperoxidase method. The presence of H antigen is demonstrated in vascular endothelium and erythrocytes.  $\times 100$ .

## 結 果

### 1. 生検粘膜の組織型と血液型抗原 (Table 1)

生検粘膜組織のうち血液型抗原の検索を行なったものは723検体あり、組織の状態が不良、あるいは血液型抗原の有無の判定が困難であった23検体を除いた700検体について組織型と血液型抗原の陽性率を検討した。組織型の内訳は上皮内癌の微小浸潤12検体、上皮内癌31検体、移行上皮癌36検体、上皮異形成20検体、上皮過形成7検体、扁平上皮化生4検体、増殖性膀胱炎38検体、炎症細胞浸潤を含めた正常粘膜が552検体である。組織型別に血液型抗原の陽性率をみると、上皮内癌の微小浸潤17%、上皮内癌29%、移行上皮癌47%、上皮異形成35%、上皮過形成71%、扁平上皮化生100%、増殖性膀胱炎87%、正常粘膜77%であった。検体数が少ない扁平上皮化生を除き、各組織型間で血液型抗原陽性率を比較すると、上皮内癌の微小浸潤、上皮内癌、移行上皮癌および上皮異形成はい

ずれも増殖性膀胱炎、正常粘膜よりも血液型抗原陽性率が有意に低値であった ( $P < 0.001$ )。

### 2. 主腫瘍の組織学的異型度と血液型抗原 (Table 2)

主腫瘍の生検組織126検体のうち、組織学的所見が上皮内癌あるいは非腫瘍性病変であるものを除いた116検体を対象として血液型抗原の有無を検討した。主腫瘍の血液型抗原は116検体中46検体が陽性で陽性率は40%であった。膀胱癌取扱い規約<sup>1)</sup>に準じて分類した組織学的異型度別に血液型抗原の陽性率をみると、G1が61%、G2が30%、G3が21%であった。主腫瘍における血液型抗原の陽性率は組織学的異型度が上昇するとともに逆に低下する傾向が認められ、この関係は統計学的にも有意であった ( $P < 0.005$ )。

### 3. 主腫瘍の組織学的深達度と血液型抗原 (Table 3)

Table 1. Correlation between histological type of mucosal biopsy and ABH antigen.

| Histological type      | ABH antigen                 |             |
|------------------------|-----------------------------|-------------|
|                        | No.Pos. (%)                 | No.Neg. (%) |
| Microinvasion of CIS   | 2 (17) <sup>a</sup>         | 10 (83)     |
| CIS                    | 9 (29) <sup>b</sup>         | 22 (71)     |
| TCC                    | 17 (47) <sup>c</sup>        | 19 (53)     |
| Dysplasia              | 7 (35) <sup>d</sup>         | 13 (65)     |
| Hyperplasia            | 5 (71)                      | 2 (29)      |
| Squamous metaplasia    | 4 (100)                     | 0           |
| Proliferative cystitis | 33 (87) <sup>a,b,c,d</sup>  | 5 (13)      |
| Normal                 | 424 (77) <sup>a,b,c,d</sup> | 128 (23)    |
| Total                  | 501 (72)                    | 199 (28)    |

a, b, c, d  $P < 0.001$ 

Table 2. Correlation between grade of main tumor and ABH antigen.

| Histological grade of main tumor | ABH antigen |             |
|----------------------------------|-------------|-------------|
|                                  | No.Pos. (%) | No.Neg. (%) |
| G1                               | 25 (61)     | 16 (39)     |
| G2                               | 17 (30)     | 39 (70)     |
| G3                               | 4 (21)      | 15 (79)     |
| Total                            | 46 (40)     | 70 (60)     |

 $P < 0.005$ 

Table 3. Correlation between stage of main tumor and ABH antigen.

| Histological stage of main tumor | ABH antigen |             |
|----------------------------------|-------------|-------------|
|                                  | No.Pos. (%) | No.Neg. (%) |
| pTa                              | 7 (39)      | 11 (61)     |
| pT1                              | 11 (27)     | 29 (73)     |
| pT2                              | 0           | 10 (100)    |
| ≥ pT3                            | 1 (25)      | 3 (75)      |
| Total                            | 19 (26)     | 53 (74)     |

腫瘍のTUR標本では、正確な組織学的深達度を決定することが困難な場合が多く、主腫瘍116検体のうち組織学的深達度が明らかな72検体について、組織学的深達度別に血液型抗原の有無をみた。血液型抗原の陽性率はpTa 18検体中7検体陽性で39%、pT1 40検体中11検体陽性で27%、pT2 10検体はすべて陰性、pT3以上では4検体中1検体陽性で25%であり、主腫瘍の組織学的深達度と血液型抗原の陽性率には一定の関係はみられず、統計学的にも有意の相関は認められなかった。

#### 4. 主腫瘍における血液型抗原の有無と再発 (Fig. 9)

TUR施行例を対象として、主腫瘍における血液型抗原の有無とTUR後膀胱腔内再発との関係について検討した。同一症例で複数回の再発がみられた場

合、それぞれ単独の症例として扱ったため、延べ症例数は92例である。再発は生存率の計算法であるKaplan-Meier法を利用し、膀胱腔内再発を死亡と見做して累積非再発率を計算して検討した。再発までの期間は、TUR施行日より膀胱鏡で再発腫瘍を観察した日までとした。5年累積非再発率は主腫瘍の血液型抗原陽性例では57.3%、血液型抗原陰性例では18.2%であり、血液型抗原陽性例が陰性例よりも有意に高かった ( $P < 0.001$ )。第2編<sup>2)</sup>での検討で主腫瘍の単発症例と多発症例、粘膜生検法で組織学的異常が認められた症例と認められなかった症例との間で累積非再発率に有意差が認められているため、これらの因子により層別化して累積非再発率を算出した。まず主腫瘍の単発症例では累積非再発率は血液型抗原陽性群が陰性群よりも有意に高値 ( $P < 0.025$ ) であるが、同様の検討で多

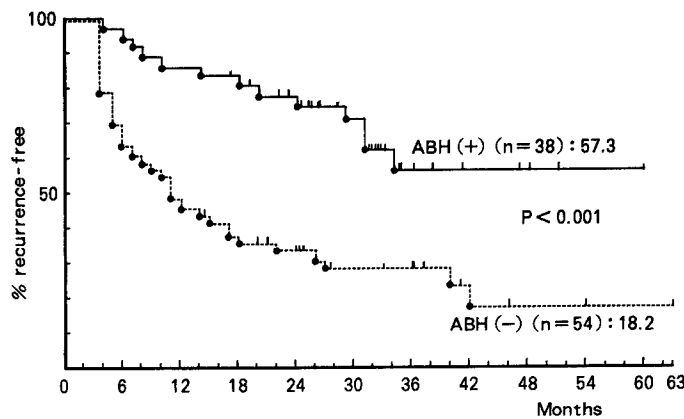


Fig. 9. Recurrence-free rate after TUR-Bt according to ABH antigen status of main tumor.

発症例では有意の差が認められなかった。粘膜生検法で組織学的異常が認められなかった症例では累積非再発率は主腫瘍の血液型抗原陽性群が陰性群よりも有意に高い ( $P < 0.01$ ) もの、組織学的異常が認められた症例では、主腫瘍における血液型抗原の有無により累積非再発率に有意の差はみられなかった。

再発腫瘍の組織学的異型度は、主腫瘍の血液型抗原陽性例では G1 が 5 例 (38%), G2 が 27 例 (54%), G3 が 1 例 (8%), 主腫瘍の血液型抗原陰性例では G1 が 10 例 (26%), G2 が 21 例 (54%), G3 が 8 例 (20%) であり、主腫瘍の血液型抗原陰性例が陽性例よりも G1 が少なく G3 の頻度が高い傾向がみられたが、統計学的には両群間の差は有意ではなかった。主腫瘍と再発腫瘍における組織学的異型度の推移をみると、主腫瘍の血液型抗原陽性例では再発腫瘍の組織学的異型度の下降 3 例 (23%), 不変 7 例 (54%), 上昇 3 例 (23%), 血液型抗原陰性例では下降 7 例 (18%), 不変 20 例 (51%), 上昇 12 例 (31%) であり、主腫瘍における血液型抗原の有無により差は認められなかった。

再発腫瘍の組織学的深達度は、主腫瘍の血液型抗原陽性例では pTa が 3 例 (50%), pT1 が 2 例 (33%), pT2 が 1 例 (17%), 主腫瘍の血液型抗原陰性例では pTa が 4 例 (17%), pT1 が 14 例 (58%), pT2 が 3 例 (12.5%), pT3 以上が 3 例 (12.5%) であり、主腫瘍の血液型抗原が陰性の症例において再発腫瘍の組織学的深達度が高い傾向が認められたが、統計学的には有意差はなかった。主腫瘍と再発腫瘍における組織学的深達度の変動を主腫瘍の血液型抗原の有無により比較すると、主腫瘍の血液型抗原陽性例では再発腫瘍の組織学的深達度が下降した症例はみられず、不変

3 例 (75%), 上昇 1 例 (25%), 主腫瘍の血液型抗原陰性例では下降 4 例 (20%), 不変 8 例 (40%), 上昇 8 例 (40%) であり、主腫瘍における血液型抗原の有無により再発腫瘍の組織学的深達度に変動は認められなかった。

5. 生検粘膜組織における血液型抗原の有無と生検部位と同一領域における再発との関係 (Fig. 10)

TUR 症例の生検粘膜組織 469 検体を対象として、血液型抗原の有無と生検部位と同一領域における再発との関係について検討した。TUR に際しては主腫瘍の周囲粘膜に凝固を加えるため、主腫瘍の近接部位の生検粘膜は検討より除いた。血液型抗原陽性の 341 検体、血液型抗原陰性の 128 検体について、生検と同一領域における累積非再発率を Kaplan-Meier 法を利用して算出し比較検討した。累積非再発率は血液型抗原が陽性である生検粘膜の領域では主腫瘍に対する TUR 後 35 カ月より 63 カ月までの期間では 82.8%, 血液型抗原が陰性の生検粘膜の領域では TUR 後 42 カ月より 54 カ月までの期間では 45.9% であり、両群間の累積非再発率に有意の差が認められた ( $P < 0.001$ )。再発腫瘍の組織学的異型度は生検粘膜の血液型抗原が陽性の領域では G1 が 11 (24%), G2 が 30 (65%), G3 が 5 (11%), 生検粘膜の血液型抗原が陰性の領域では G1 が 5 (8%), G2 が 30 (52%), G3 が 23 (40%) であり、生検粘膜の血液型抗原が陰性の領域で再発腫瘍の組織学的異型度が高い傾向がみられ、この関係は統計学的にも有意であった ( $P < 0.025$ )。再発腫瘍の組織学的深達度は、生検粘膜の血液型抗原の有無により差は認められなかった。

次に生検粘膜の組織学的所見別に、生検粘膜における血液型抗原の有無と生検と同一領域における累積非

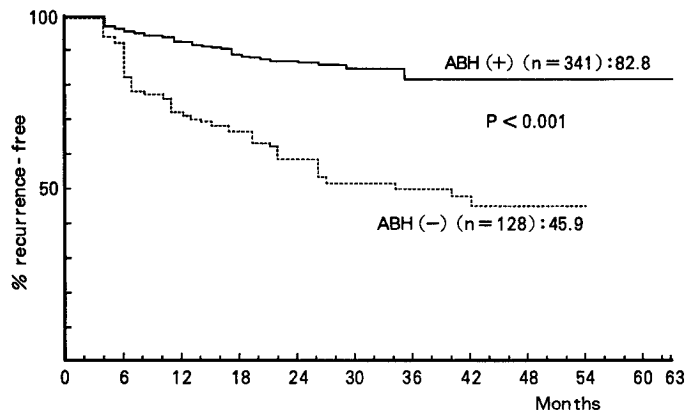


Fig. 10. Recurrence-free rate at the area of biopsy site according to ABH antigen status of biopsied specimen.

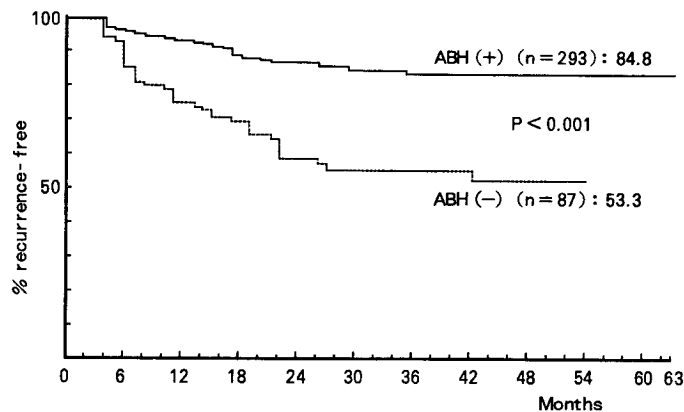


Fig. 11. Recurrence-free rate at the area of biopsy site according to ABH antigen status of biopsied specimen (Normal).

再発率を検討した。対象は生検粘膜の組織学的所見が上皮内癌(13検体)、移行上皮癌(24検体)、上皮異形成(13検体)、増殖性膀胱炎(29検体)、正常(380検体)の領域である。なお上皮内癌の微小浸潤、扁平上皮化生、上皮過形成などは検体数が少なく検討より除いた。生検粘膜の組織学的所見が上皮内癌、移行上皮癌、増殖性膀胱炎の領域では、累積非再発率は血液型抗原の有無による差は認められなかった。生検粘膜の所見が上皮異形成の領域では、血液型抗原陽性の4領域には最長60ヵ月までの観察期間中に再発がみられず、全期間を通じて累積非再発率は100%であり、血液型抗原陰性の9領域では7領域に再発がみられ、主腫瘍に対するTUR後26ヵ月より29ヵ月までの累積非再発率は16.6%であり、血液型抗原の有無により有意の差が認められた( $P<0.05$ )。

生検粘膜の組織学的所見が正常の380領域のうち、生検粘膜の血液型抗原が陽性の293領域では累積非再

発率は主腫瘍の切除後35ヵ月より63ヵ月までの期間では84.8%、生検粘膜の血液型抗原が陰性の87領域では累積非再発率は主腫瘍の切除後42ヵ月より54ヵ月までの期間では53.3%であり、累積非再発率は生検粘膜の血液型抗原が陽性の領域が陰性の領域よりも有意に高値であった( $P<0.001$ , Fig. 11)。再発腫瘍の組織学的異型度は生検粘膜の血液型抗原が陽性の領域ではG1が12(31%)、G2が25(64%)、G3が2(5%)、血液型抗原が陰性の領域ではG1が4(11%)、G2が23(64%)、G3が9(25%)であり、生検粘膜の血液型抗原が陰性の領域が陽性の領域よりも再発腫瘍の組織学的異型度が高く、この関係は統計学的にも有意であった( $P<0.025$ )。なお再発腫瘍の組織学的深達度は、生検粘膜の血液型抗原の有無により一定の傾向はみられなかった。

6. 主腫瘍の血液型抗原と生検粘膜の組織学的所見との関係

延べ 116 例における主腫瘍の血液型抗原と生検粘膜の組織学的所見との関係について検討を行なった。原発性上皮内癌、および主腫瘍が移行上皮癌でなかった症例は検討より除いた。主腫瘍の血液型抗原が陽性である 46 症例の生検粘膜は 250 検体あり、このうち移行上皮癌、上皮内癌、上皮内癌の微小浸潤、上皮異形成および上皮過形成などの組織学的異常が認められたものは 13 検体 (5.2%)、一方、主腫瘍の血液型抗原が陰性の 70 症例では生検粘膜 387 検体のうち 82 検体 (21.2%) に組織学的異常がみられ、統計学的に有意の差が認められた ( $P < 0.001$ )。さらに生検粘膜組織における組織学的異常のなかでも移行上皮癌、上皮内癌、上皮異形成の頻度は主腫瘍の血液型抗原が陽性よりも陰性の膀胱の生検粘膜組織において有意に高い結果が得られた ( $P < 0.005$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.005$ )。なお第 1 編<sup>1)</sup>で既述のごとく、主腫瘍の組織学的異型度と生検粘膜に組織学的異常が認められる頻度に相関があるため、主腫瘍の組織学的異型度別に主腫瘍における血液型抗原の有無と生検粘膜の組織学的所見との関係について検討した。いずれの組織学的異型度においても、生検粘膜に組織学的異常が認められる頻度は主腫瘍の血液型抗原が陽性よりも陰性の膀胱に高い傾向が認められ、このような所見は組織学的異型度が G2 の膀胱においては統計学的に有意であった ( $P < 0.001$ )。

## 考 察

膀胱癌の再発、あるいは浸潤傾向などの潜在的悪性を認識する上で、粘膜生検法によって得られる所見は有用な指標となり得ることが明瞭となった<sup>2)</sup>。一方膀胱癌組織における血液型抗原の有無と再発、特に浸潤性再発との間に関連性が存在することは既に多数の

報告により示されている<sup>3-7)</sup>。したがって粘膜生検法により得られた所見に加えて生検粘膜組織における血液型抗原を検索することにより、膀胱癌の潜在的悪性をより正確に認識できるものと考えられる。このような観点より生検粘膜組織を対象として血液型抗原の検出が行なわれ、臨床的な検討が報告されている<sup>19-22)</sup>。著者も報告と同様な検討を行ない、さらに膀胱粘膜を生検部位により区分し、生検粘膜組織における血液型抗原の有無と生検部位と同一領域における再発との関連についても検討を加えた。

組織内血液型抗原の検出は A, B 抗原は SRCA test, H 抗原は酵素抗体直接法により行なった。H 抗原について SRCA test はその検出感度が低いことが指摘されており<sup>8-11)</sup>、著者は酵素抗体法を用いた。SRCA test については反応に用いる赤血球の変化、スライド回転などの因子により結果の再現性に限界が存在すること<sup>23,24)</sup>、赤血球が組織を被覆するため組織構造の詳細がわかりにくい<sup>16,23)</sup>、結果の客観的な判定を行ないにくい<sup>4,7)</sup>などの問題点が指摘されている。そしてこのような問題点を克服するため種々の工夫がなされている。例えば H 抗原の検出感度を高めるため O 型標識赤血球のパパイン処理<sup>25-27)</sup>、UEA-I レクチンの代りに Bombay 型ヒト血清の使用<sup>21)</sup>、H 抗原の検出に限らず反応を強めるため組織切片のトリプシン処理<sup>25)</sup>、あるいは 37°C で反応を行なう<sup>25)</sup>、判定を定量化するため被検組織を細胞浮遊液とする方法<sup>21,28)</sup>などである。著者も検出感度を高める目的で SRCA test では抗血清、標識赤血球、酵素抗体法では UEA-I レクチンを反応させる間は 37°C に維持することを実験条件とした。

血液型抗原にはアルコール可溶性の糖脂質と、水溶

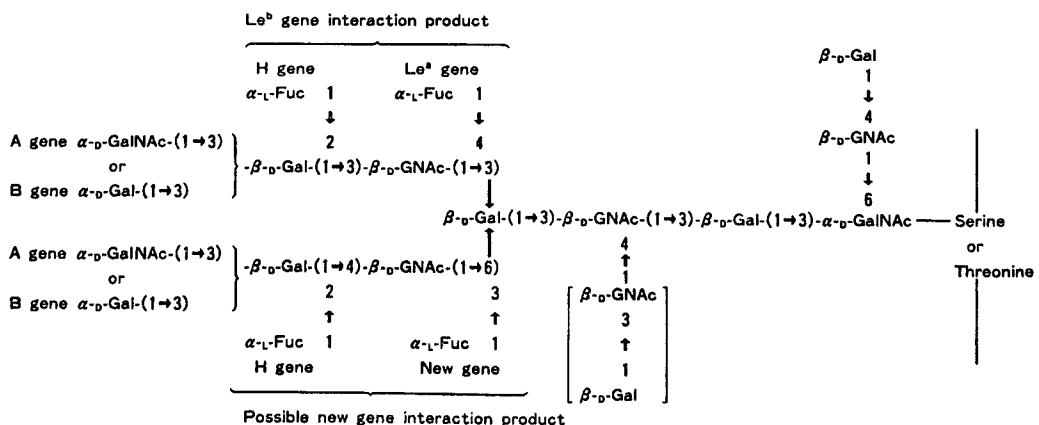


Fig. 12. Proposed composite megalosaccharide structure showing the relation of the various blood group determinants. (Cited from Feizi T et al.<sup>37)</sup>)

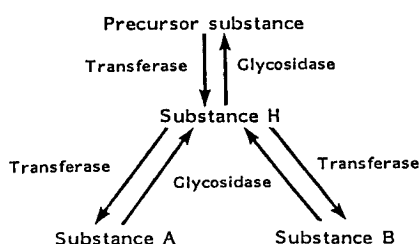


Fig. 13. Simplified diagram of the biosynthesis of A, B, H blood group substances. The amount of A, B, H substance depends on the relative activities of the enzymes involved in their synthesis (glycosyl-transferases) and degradatin (glycosidases). (Cited from Limas C and Lange P<sup>39)</sup>.)

性の糖蛋白の2型がある<sup>29,30)</sup>。糖脂質型は主として上皮細胞、上皮細胞などに、糖蛋白型は分泌液に存在しており<sup>31-35)</sup>、尿路の移行上皮ではアルコール可溶性の型が単独あるいは優性としてされている<sup>33)</sup>。水溶性およびアルコール可溶性血液型抗原のいずれも特異性を決定しているものは糖であって、蛋白や脂質は免疫原性や血清学的反応には関与していても、血液型特異性には直接の関係はない<sup>36)</sup>。血液型抗原決定基の構造、相互の関係などについては Fig. 12 の如く呈示されている<sup>37)</sup>。A, B, H の各遺伝子是对應する前駆体にそれぞれ N-アセチルガラクトサミン、D-ガラクトース、L-フコースを結合する作用を有する転移酵素の合成をコントロールしている<sup>37)</sup>。正常組織においても H 抗原から A 抗原または B 抗原への転移は不完全とされ、A 型または B 型の正常尿路上皮に H 抗原を検出することは可能であり<sup>38)</sup>、A, B, H 抗原の量は転移酵素と glycosidase 酵素の相対的な活性によると述べられている<sup>39)</sup> (Fig. 13)。A, B, H 抗原決定基である糖が結合する配糖体糖鎖の末端は、 $\beta$ -galactosyl 残基と N-アセチルグルコサミンとの結合の性質により type 1 (1→3) と type 2 (1→4) に分けられている<sup>14)</sup>。アルコール可溶性である細胞膜の糖脂質は血液型抗原決定基を主として type 2 の末端糖鎖に結合しているため、組織のパラフィン処理に至る過程で type 2 の末端糖鎖に結合した決定基が減少するが、type 1 の末端糖鎖の多くはアルコール処理の影響を受けないとされている<sup>29)</sup>。抗 A および抗 B 血清は type 1 および type 2 の末端糖鎖に結合した抗原決定基と反応するが、H 抗原検出に用いる UEA-I レクチンは type 2 の末端糖鎖に結合した H 抗原決定基のみを認識するので、組織のアルコール処理により H 抗原が UEA-I レクチンによって検出されないレベルまで減少すると述

べられている<sup>40)</sup>。したがって組織内 A, B 抗原を検出するにはパラフィン包埋標本でも支障はないが、UEA-I レクチンを使って H 抗原を検出するには新鮮凍結切片を用いる方が望ましいと考えられる。しかしながら retrospective な検討を行なう場合にはアルコール処理、パラフィン包埋切片を用いざるを得ない。著者はパラフィン包埋切片の H 抗原の検出を酵素抗体直接法により行なったが、H 抗原の検出には減少した H 抗原をより鋭敏に検出できると考えられる PAP 法、ABC 法を用いるべきであろう。

尿路上皮細胞の細胞膜には hexosamines と N-acetyl-neuraminic acid (シアル酸) の両者が含まれており、シアル酸が主要な成分と考えられている<sup>41,42)</sup>。したがって組織内血液型抗原が減少、あるいは検出されない場合、その機序として過度のシアル化による血液型抗原決定基の masking が考えられる。これに対しては組織 homogenates のシアル酸量測定の結果から、シアル酸量は正常粘膜よりも膀胱癌が少ないことより過度のシアル化による血液型抗原決定基の masking は否定的である<sup>39)</sup>。一方、膀胱癌における血液型抗原の欠除は、(1) 特異的な転移酵素活性の低下、(2) 特異的な glycosidase 活性の上昇、(3) 血液型抗原決定基が結合する糖鎖の構造異常あるいは合成の減少などの要因が推定されている<sup>14)</sup>。消化器系腺癌では、これらの要因のなかで glycosidase 活性の上昇は認められず<sup>43,44)</sup>。血液型抗原の消失は主として転移酵素活性の低下によるものであることが示されている<sup>43-45)</sup>。膀胱癌においても血液型抗原糖鎖の末端における糖転換酵素の欠損、あるいは抑制が観察されている<sup>46)</sup>。膀胱癌発生と血液型抗原消失との関係について、血液型抗原を表現する糖鎖の欠除により例えば膀胱粘膜の表面荷電が変化し、癌原物質の結合を生じやすくなるなど推測がなされている<sup>47)</sup>。一方、膀胱癌において血液型抗原の消失に至る代謝異常と悪性転換の過程には幾分関連が存在するかもしれないが、必ずしも原因と結果との関係ではないとされ<sup>14)</sup>、大腸の腺癌においても血液型抗原の消失は悪性転換の過程における一般的な表現であると考えられている<sup>44)</sup>。

生検粘膜の組織学的所見別に血液型抗原の有無をみると、自験例ではその陽性率は上皮内癌の微小浸潤では 17%、上皮内癌 29%、移行上皮癌 47%、上皮異形成 35%、増殖性膀胱炎 87%、正常粘膜 77% であり、上皮内癌の微小浸潤、上皮内癌、移行上皮癌、上皮異形成は、それぞれ増殖性膀胱炎および正常粘膜よりも血液型抗原の陽性率が有意に低い結果が得られている。報告によると血液型抗原の陽性率は上皮内癌

では11%<sup>16)</sup>, 13%<sup>48)</sup>, 18%<sup>49)</sup>, 増殖性膀胱炎<sup>1)</sup>では100%<sup>48)</sup>, 正常粘膜では98%<sup>50)</sup>, 100%<sup>51,52)</sup>などの結果が示されている。上皮内癌については病変が長期間上皮内に止まっているものか,あるいは浸潤癌へ進行するものか,または微小浸潤の開始など病変の経過の推定に有用なマーカーが存在すれば理想的である。自験例の成績では血液型抗原の陽性率は上皮内癌29%, 上皮内癌の微小浸潤17%と上皮内癌の微小浸潤に低い傾向がみられたが,両者間には統計学的な有意差は認められなかった。したがって上皮内癌の浸潤傾向という潜在的悪性度の認識に関しては,組織内血液型抗原は十分なマーカーとはなり得ないようである。

非担癌患者では増殖性膀胱炎, 正常粘膜などの血液型抗原は100%陽性であるが<sup>20)</sup>, 自験例のように担癌膀胱では増殖性膀胱炎, 正常粘膜においても血液型抗原が陰性のものがそれぞれ13%, 23%認められている。一般に組織内血液型抗原の消失は脱抑制による細胞の機能異常の表現と見なされており, 担癌膀胱においては非腫瘍部上皮でも細胞の脱抑制が生じている場合があり, 特に主病巣である腫瘍組織の血液型抗原陰性例にこの傾向が強いと説明されている<sup>20)</sup>。実際に生検粘膜と主腫瘍の両者の間には, 組織内血液型抗原の陽性率に相関が存在することが示され, 報告では生検粘膜における血液型抗原の陽性率は, 主腫瘍の血液型抗原が陽性の場合生検粘膜の組織学的異常の有無にかかわらず100%, 主腫瘍の血液型抗原が陰性の場合27%であり, 主腫瘍と生検粘膜における血液型抗原の一致率は89%である<sup>19)</sup>。自験例では生検粘膜の血液型抗原の陽性率は主腫瘍の血液型抗原が陽性の場合93%, 主腫瘍の血液型抗原が陰性の場合64%であり, 主腫瘍と生検粘膜組織における血液型抗原一致率は63%となっており, 報告例よりも低値であった。さらに自験例の生検粘膜のうち組織学的所見が正常である506検体の血液型抗原と主腫瘍の血液型抗原との関係を見ると, 正常粘膜の血液型抗原陽性率は主腫瘍の血液型抗原が陽性の場合93%, 主腫瘍の血液型抗原が陰性の場合64%, 正常粘膜と主腫瘍の血液型抗原一致率は61%であった。組織学的に正常な粘膜における血液型抗原の消失は, 尿路上皮の潜在的悪性度を評価するうえで最も早期より認識し得る変化であるとされている<sup>19,22)</sup>。したがって正常粘膜組織と主腫瘍の血液型抗原が陰性であることは, 組織学的異常という形態的变化に先行して免疫学的な変化が膀胱に出現していることを示唆するものと考えられている<sup>19)</sup>。

主腫瘍の組織学的異型度と血液型抗原との関係について, 相関がみられた報告が多い<sup>5,50,52-55)</sup>。組織学的

異型度別の血液型抗原陽性率は報告ではG1が55.6%, G2が12.8%, G3が5.9%<sup>55)</sup>, 自験例ではG1が61%, G2が30%, G3が21%であり, 組織学的異型度の上昇に伴って血液型抗原の陽性率が低下する傾向が認められた。組織学的異型度がG1の腫瘍においても血液型抗原陰性のものがかなりの頻度を占めており, このことは膀胱癌において機能的脱分化が形態的脱分化に先行することを示唆するものと思われる。そして組織学的異型度の上昇とともに血液型抗原が段階的に消失する傾向は, 細胞が悪性転換を生じる際の機能的脱分化の段階的過程を表現するものと考えられている<sup>54)</sup>。

主腫瘍の組織学的深達度と血液型抗原陽性率との間には有意の相関はみられなかったが, 浸潤性腫瘍に血液型抗原の陽性率が低い傾向は認められ, 報告例においても同様の結果が述べられている<sup>27,57,58)</sup>。

主腫瘍における血液型抗原の有無と予後との関係について, 再発の頻度は主腫瘍の血液型抗原が陰性の症例が陽性の症例よりも高い結果が得られたもの<sup>2,50,53,54)</sup>,あるいは血液型抗原の有無で差がみられなかった報告<sup>11,57)</sup>などがあるが, 主腫瘍における血液型抗原が陰性の症例では陽性の症例よりも浸潤性再発の頻度が高値であったとする報告が多い<sup>3-6,11,17,27,54,57,58)</sup>。自験例で主腫瘍切除後の再発について累積非再発率を算出して検討したところ, 累積非再発率は主腫瘍の血液型抗原陽性例が陰性例よりも有意に高い成績であった。そして再発腫瘍の組織学的異型度, および組織学的深達度は統計学的には有意の差は認められなかったが, 主腫瘍における血液型抗原が陽性例よりも陰性例に高い傾向がみられた。膀胱癌の保存的治療に際して浸潤性再発が予後に関して最も問題となる点であり, これを初回治療時の膀胱癌組織における血液型抗原によりある程度まで予測が可能と示されたことは評価すべきである。しかし腫瘍切除後の膀胱腔内再発として重要な異所性再発は, 原発腫瘍とは離れた部位における粘膜病変から可視的腫瘍への転換の反映と考えるべきである。したがって原発腫瘍に加えて, 膀胱粘膜の血液型抗原を考慮する必要があると考えられる。

主腫瘍の血液型抗原と生検粘膜の組織学的所見との関連性をみると, 自験例では生検粘膜に上皮内癌の微小浸潤, 上皮内癌, 移行上皮癌, 上皮異形成および上皮過形成などの組織学的異常が認められる頻度は主腫瘍の血液型抗原が陽性の症例では5.2%, 陰性の症例では21.2%と主腫瘍の血液型抗原が陰性の膀胱の生検粘膜に組織学的異常が認められる頻度が高く, 主腫瘍の組織学的異型度別の検討でも同様であった。報告でも

表在性膀胱癌症例において主腫瘍の血液型抗原が陰性の症例は高率に上皮内癌と上皮異形成を伴っているが、陽性例では上皮内癌、上皮異形成のいずれも合併していないと述べられている<sup>59)</sup>。この成績は主腫瘍の血液型抗原が陰性の膀胱に再発、さらに浸潤性再発を生じやすい傾向を説明する根拠となり得るものと考えられる。

膀胱癌の膀胱腔内異所性再発は、腫瘍部とは異なる部位の膀胱粘膜が悪性転換、増殖の過程を経過して隆起性病変を生じたものと考えられるが、粘膜生検法によって組織学的異常が認められない正常領域における可視的腫瘍の再発も少なからず認められている<sup>2)</sup>。この理由として、粘膜生検法によって得られる情報には限界があって、生検部位以外の領域内に粘膜病変が存在していた可能性、また手術操作などによる腫瘍細胞のimplantationなどが考えられる。しかし生検粘膜の細胞が形態的には正常であっても何らかの機能的変化がすでに出現し、このように形態的には識別できない変化が後になって腫瘍への進展をもたらしした可能性が推測される。自験例において生検粘膜の組織学的所見が正常であった生検部位の領域における累積非再発率は、生検粘膜の血液型抗原が陰性の領域よりも陽性の領域に有意に高い成績が得られた。この成績から膀胱粘膜における組織内血液型抗原の検索は、粘膜が形態的には正常でも後に腫瘍発生の可能性が高い潜在的悪性度に関する情報を得る方法の一つといえるであろう。

膀胱癌の治療に際して従来の主腫瘍の組織学的異型度、組織学的深達度などの所見に、主腫瘍および生検粘膜組織の血液型抗原の検索結果が加われば予後に關する情報量の増加をもたらす、予後のより正確な推測が期待できることになる。しかし実際には組織内血液型抗原の検索が臨床的に十分には活用されていないのが現状で、この検査の結果が膀胱癌の治療方針を左右するところまでは至っていない。この理由の一つに、組織内血液型抗原検出法の技術上の問題点がある。これに関しては組織の処理に伴う血液型抗原の変動<sup>14,39,60)</sup>、H抗原の検出感度が低いこと<sup>8,9)</sup>、SRCA testでは反応の再現性が低いこと<sup>25,24)</sup>、各施設で検出方法が異なっている<sup>7)</sup> ことなどがあげられている。したがって組織内血液型抗原検索の結果を実際に臨床の場で活用するためには、検出方法の標準化、再現性が高く、信頼性がある検査方法の確立が望まれる。そして今後はさらに多くの症例を対象として組織内血液型抗原の検索を継続し、膀胱癌の潜在的悪性度に関する本検査の臨床的有用性について検討を行なうことが必要と考

えられる。

## 結 語

1980年4月より1983年6月までの期間に加療した膀胱癌89症例に延べ129回の粘膜生検法を行ない、主腫瘍の生検組織126検体、生検粘膜組織723検体を対象として組織内血液型抗原を検索して以下の成績を得た。

1. 生検粘膜組織の血液型抗原陽性率は上皮内癌の微小浸潤17%、上皮内癌29%、移行上皮癌47%、上皮異形成35%、上皮過形成71%、扁平上皮化生100%、増殖性膀胱炎87%、正常粘膜77%であった。上皮内癌の微小浸潤、上皮内癌、移行上皮癌および上皮異形成などの血液型抗原陽性率は増殖性膀胱炎、正常粘膜のそれよりも有意に低かった ( $P<0.001$ )。

2. 主腫瘍の血液型抗原陽性率を組織学的異型度別にみると、G1が61%、G2が30%、G3が21%と血液型抗原陽性率は組織学的異型度の上昇とともに低下し、この関係は統計学的に有意であった ( $P<0.005$ )。

3. 主腫瘍の血液型抗原陽性率を組織学的深達度別に検討したが、pTaが39%、pT1が27%、pT2が0%、pT3以上25%と主腫瘍の組織学的深達度と血液型抗原陽性率との間には相関が認められなかった。

4. 主腫瘍における血液型抗原の有無と生検粘膜の組織学的所見との関連をみると、生検粘膜に上皮内癌の微小浸潤、上皮内癌、移行上皮癌、上皮異形成および上皮過形成などの組織学的異常がみられる頻度は主腫瘍の血液型抗原陽性例では5.2%、陰性例では21.2%で、血液型抗原の有無による有意差が認められた ( $P<0.001$ )。

5. TUR施行症例について主腫瘍における血液型抗原の有無と膀胱腔内再発との関係を累積非再発率により検討すると、5年累積非再発率は主腫瘍の血液型抗原陽性例では57.3%、陰性例では18.2%で、主腫瘍の血液型抗原陽性例が陰性例よりも有意に高値であった ( $P<0.001$ )。層別の検討では、主腫瘍の単発症例、粘膜生検法で組織学的異常が認められなかった症例において主腫瘍の血液型抗原の有無により累積非再発率に有意差が認められた ( $P<0.025$ ,  $P<0.01$ )。

6. 生検粘膜組織における血液型抗原の有無と生検部位と同一領域における再発との関係を累積非再発率により比較すると、累積非再発率は血液型抗原陽性の領域では手術後63カ月の時点で82.8%、陰性の領域では手術後54カ月の時点で45.9%であり、血液型抗原の有無による有意差が認められた ( $P<0.001$ )。層別の検討では生検粘膜の組織学的所見が上皮異形成、正常粘膜の領域において、同様に累積非再発率に有意差が認

められた ( $P<0.05$ ,  $P<0.001$ ).

本論文の要旨は第35回日本泌尿器科学会西日本総会(北九州)において発表した。

稿を終るにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師仁平寛已教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 井川幹夫: 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究. 第1編: 膀胱粘膜多部位生検における組織学的所見の検討. 泌尿紀要 32: 1617~1631, 1986
- 2) 井川幹夫: 膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究. 第2編: 膀胱粘膜多部位生検の所見と臨床経過. 泌尿紀要 32: 1633~1647, 1986
- 3) Limas C, Lange P, Fraley EE and Vessella RL: A,B,H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder. Cancer 44: 2099~2107, 1979
- 4) Lange PH, Limas C and Fraley EE: Tissue blood-group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 119: 52~55, 1978
- 5) Johnson JD and Lamm DL: Prediction of bladder tumor invasion with the mixed cell agglutination test. J Urol 123: 25~28, 1980
- 6) Decenzo JM, Howard P and Irish CE: Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma. J Urol 114: 874~878, 1975
- 7) Finan PJ, Anderson JR, Doyle PT, Lennox ES and Bleehen NM: The prediction of invasive potential in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Brit J Urol 54: 720~725, 1982
- 8) Flanigan RC, King CT, Clark TD, Cash JB, Greenfield BJ, Sniecinski IJ and Primus FJ: Immunohistochemical demonstration of blood group antigens in neoplastic and normal human urothelium: A comparison with standard red cell adherence. J Urol 130: 499~503, 1983
- 9) Coon JS and Weinstein RS: Variability in the expression of the O (H) antigen in human transitional epithelium. J Urol 125: 301~306, 1981
- 10) 藤岡知昭: Peroxidase-antiperoxidase 法による膀胱癌組織における血液型抗原の検索. 日泌尿会誌 74: 379~383, 1983
- 11) Nelson RP: New concepts in staging and follow-up of bladder carcinoma. Urology 21: 105~112, 1983
- 12) Wolk FN and Bishop MC: The specific red cell adherence test in transitional cell carcinoma of the bladder before and after radiotherapy in patients with blood group A. J Urol 130: 71~73, 1983
- 13) Stein BS and Kendall AR: Specific red cell adherence testing and radiotherapy. Cancer 50: 2329~2332, 1982
- 14) Limas C and Lange P: A,B,H antigen detectability in normal and neoplastic urothelium. Cancer 49: 2476~2484, 1982
- 15) Gorelick JI, Oyasu R, Golmon ME and Grayhack JT: Correlation of ABH antigenicity and urine cytology results in transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 24: 287~290, 1984
- 16) Karlsen S, Jordfald G and Svaar H: A,B and O (H) isoantigens in tumor of the urinary bladder. Urol int 39: 150~153, 1984
- 17) D'elia FL, Cooper HS and Mulholland SG: ABH isoantigens in stage O papillary transitional cell carcinoma of the bladder: Correlation with biological behavior. J Urol 127: 665~667, 1982
- 18) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取扱規約, 第1版, PP. 68~69, 金原出版, 東京, 1980
- 19) Stein BS, Reyes JM, Petersen RO, McNellis D and Kendall AR: Specific red cell adherence: Immunologic evaluation of random mucosal biopsies in carcinoma of the bladder. J Urol 126: 37~40, 1981
- 20) 阿部良悦: 組織内血液型同種抗原の研究. 第1報 担癌膀胱非腫瘍部膀胱上皮における同種抗原の検索. 日泌尿会誌, 76: 1049~1058, 1985
- 21) Srinivas V, Orihuela E, Lloyd KO, Old LJ and Whitmore WF Jr: Estimation of ABO(H) isoantigen expression in bladder tumors. J Urol 133: 25~28, 1985

- 22) Huland H, Kloppel G, Otto U and Droese M : The value of histologic grading and staging, random biopsies, tumor and bladder mucosa blood group antigens, in predicting progression of superficial bladder cancer. *Eur Urol* **10**: 28~31, 1984
- 23) Hammou J-C, Fella C, Vacant J, Maiolini R and Masseyeff R : Improvement of the demonstration of A,B,H surface antigens in bladder tumors by a simple immunofluorescence technique. *J Urol* **128** : 1183~1187, 1982
- 24) Devonec M, Fontaniere B, Blanc-Brunat N, Muchada E and Dubernard JM: Revelation of AB cell surface antigens on bladder-washing specimens with the immunofluorescence technique. *Eur Urol* **10** : 323~325, 1984
- 25) Gunter PA, De Abela-Borg J and Pugh RCB : Urothelium and the specific red cell adherence test. *Brit J Urol* **55**: 10~16, 1983
- 26) Javadpour N, Roy JB, Bottomley R and Dagg K : Combined cell surface antigens and chromosomal studies in bladder cancer. *Urology* **19**: 29~32, 1982
- 27) Richie JP, Blute RD Jr and Waisman J : Immunologic indicators of prognosis in bladder cancer: The importance of cell surface antigens. *J Urol* **123**: 22~24, 1980
- 28) Srinivas V and Kiruluta HG : ABO(H) isoantigens in bladder tumors: A new technique of quantitative analysis. *J Urol* **131** 245~248, 1984
- 29) Davidsohn I, Kovarik S and Lee CL: A,B, and O substances in gastrointestinal carcinoma. *Arch Path* **81**: 381~390, 1966
- 30) Kay HEM and Wallace DM : A and B antigens of tumors arising from urinary epithelium. *J Nat Cancer Inst* **26** : 1349~1365, 1961
- 31) Glynn LE and Holborow EJ : Distribution of blood group substances in human tissues. *Brit Med Bull* **15**: 150~153, 1959
- 32) Glynn LE, Holborow EJ and Johnson GD: The distribution of blood group substances in human gastric and duodenal mucosa. *Lancet* **2**: 1083~1088, 1957
- 33) Holborow EJ, Brown PC, Glynn LE, Hawes MD, Gresham GA, O'Brien TF and Coombs RRA: The distribution of the blood group A antigen in human tissues. *Brit J Exp Path* **41**: 430~437, 1960
- 34) Szulman AE : The histological distribution of blood group substances A and B in man. *J Exp Med* **111**: 785~800, 1960
- 35) Szulman AE : The histological distribution of the blood group substances in man as disclosed by immunofluorescence : II. The H antigen and its relation to A and B antigens. *J Exp. Med* **115**: 977~996, 1962
- 36) 井関尚栄 : 9 血液型の化学, 新版日本血液学全書 10 血液型と輸血, PP.159 ~ 160, 丸善, 東京, 1977
- 37) Feizi T, Kabat EA, Vicari G, Anderson B and Marsh WL : Immunochemical studies on blood groups. XLIX. The I antigen complex: Specificity differences among anti-I sera revealed by quantitative precipitin studies; partial structure of the I determinant specific for one anti-I serum. *J Immunol* **106**: 1578~1592, 1971
- 38) Watkins WM : Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis and P blood group systems, *Advances in Human Genetics*, Harns H, Hirschhorn K, pp. 1~136, Plenum Press, New York, 1980
- 39) Limas C and Lange P : Altered reactivity for A,B,H antigens in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Cancer* **46**: 1366~1373, 1980
- 40) Graham HA, Hirsch HF and Davis DM : Genetic and immunochemical relationships between soluble and cell-bound antigens of the Lewis system, *Human Blood Groups*, Mohn JF, Plunkett RW, Cunningham RK, Lambert RM, pp. 257~267, Karger, Basel, 1977
- 41) Alroy J, Szoka FC, Heaney JA and Ucci AA : Lectins as a probe for carbohydrate residues in non-neoplastic urothelium of human urinary bladder. *J Urol* **128**: 189~193, 1982
- 42) Glick MC, Comstock C and Warren L :

- Membranes of animal cells. VII. Carbohydrates of surface membranes and whole cells. *Biochim Biophys Acta* **219** : 290~300, 1970
- 43) Stellner K, Hakomori S and Warner GA : Enzymic conversion of "H-glycolipid" to A or B-glycolipid and deficiency of these enzyme activities in adenocarcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* **55**: 439~445, 1973
- 44) Kim YS, Isaacs R and Perdomo JM : Alterations of membrane glycopeptides in human colonic adenocarcinoma. *Proc Nat Acad Sci USA* **71**: 4869~4873, 1974
- 45) Simmons DAR and Perlmann P : Carcinoembryonic antigen and blood group substances. *Cancer Res* **33**: 313~322, 1973
- 46) Fujita J, Matsumoto K, Kishi K and Ishiyama I : Synthesis of ABH blood group substances in bladder tumors. *Brit J Urol* **53**: 448~452, 1981
- 47) Rearden A, Nachtsheim DA, Frisman DM, Chiu P, Elmajian DA and Baird SM : Altered cell surface antigen expression in bladder carcinoma detected by a new hemagglutinating monoclonal antibody. *J Immunol* **131**: 3073~3077, 1983
- 48) Emmot RC, Droller MJ and Javadpour N : Studies of A, B or O(H) surface antigen specificity: Carcinoma in situ and non-malignant lesions of the bladder. *J Urol* **125** 32~35, 1981
- 49) 佐々木絹子・丸 彰夫・坂下茂夫・小柳知彦 : 膀胱の Carcinoma in situ の臨床と Thomsen-Friedenreich antigen の検討. *日泌尿会誌*, **75** : 269~277, 1984
- 50) Catalona WJ : Practical utility of specific red cell adherence test in bladder cancer. *Urology* **18**: 113~117, 1981
- 51) Coon JS, McCall A, Miller III AW, Farrow GM and Weinstein RS : Expression of blood-group related antigens in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer* **56** : 797~804, 1985
- 52) 井口正典・松浦 健・秋山隆弘・八竹 直・栗田孝 : 膀胱腫瘍における ABO(H)-antigen. *日泌尿会誌* **73** : 1444~1451, 1982
- 53) 兼田達夫 : 尿路性器の正常および腫瘍組織における ABH 同種抗原の検討. *日泌尿会誌* **70** : 1401~1413, 1979
- 54) 公文裕巳・朝日俊彦・森岡政明・松村陽右・大森弘之 : 膀胱腫瘍における malignant potential の指標としての ABH isoantigen. *日泌尿会誌* **71** : 767~774, 1980
- 55) Das G, Buxton NJC and Glashan RW : Invasive potential of superficial bladder cancer. *Brit J Urol* **57**: 32~36, 1985
- 56) Emmott, RC, Javadpour N, Bergman SM and Soares T : Correlation of the cell surface antigens with stage and grade in cancer of the bladder. *J Urol* **121**: 37~39, 1979
- 57) Jakse G and Hofstadter F : ABH-antigenicity in T1 urothelial tumors, *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr F, pp. 157~160, Plenum Press, New York, 1980
- 58) Jakse G and Hofstadter F : Further experiences with the specific red cell adherence test (SRCA) in bladder cancer. *Eur Urol* **4**: 356~360, 1978
- 59) Jakse G and Hofstadter F : Investigation of ABH antigenicity of random mucosal biopsies and transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* **9**: 97~101, 1983
- 60) Thorpe SJ, Abel P, Slavin G and Feizi T : Blood group antigens in the normal and neoplastic bladder epithelium *J Clin Pathol* **36**: 873~882, 1983

(1986年7月17日迅速掲載受付)