

膀胱腫瘍における isoantigen の意義

—全摘除標本の Mapping 法による基礎的研究—

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 守殿貞夫教授)

小川 隆義, 杉本 正行, 浜見 学, 守殿 貞夫

SIGNIFICANCE OF ISOANTIGEN IN THE MANAGEMENT OF THE URINARY BLADDER TUMOR

—A BASIC STUDY OF ABO ISOANTIGEN IN STEP SECTIONS OF ENTIRE BLADDER—

Takayoshi OGAWA, Masayuki SUGIMOTO,
Gaku HAMAMI and Sadao KAMIDONO

*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Director : Prof. S. Kamidono)*

Twenty cases of bladder cancer which had been treated by radical cystectomy were investigated, five out of these twenty were rendered to a specific red cell adherence test (SRCA test) using step section of entire bladder and for the other 15 cases malignant lesions and surrounding non-malignant lesions, which had been determined by histological mapping, were compared using the SRCA test.

The SRCA test positive and negative lesions could coexist within the same tumor. Thus in the case of a large tumor, multiple biopsies were required to evaluate the results of the SRCA test. Since multiple bladder cancer lesions of the same patient revealed different results of the SRCA test, each lesion should be evaluated individually. Some dysplasia, down growth and squamous metaplasia were SRCA test negative and this phenomenon was frequently observed in the surrounding tissue of the bladder cancer. Histologically normal bladder epithelium and hyperplasia showed SRCA test positive by 100%. All the CIS showed SRCA test negative. Positive percentage of SRCA test in grade II and grade III tumors were 40% and 23.1% respectively. There was no relationship between the pathological stage and the results of SRCA test. There was no relationship between the existence of the intramural lymphatic invasion and/or the intramural venous invasion and the result of the SRCA test.

From these results, we conclude that the SRCA test is a useful tool to predict the malignant potential of the bladder cancer, but when we utilize this test for the bladder biopsy specimens we found its reliability limited.

(Acta Urol. Jpn. 35: 13-25, 1989)

Key words: Bladder tumor, ABO isoantigen, SRCA test, Mapping

緒 言

膀胱腫瘍は多中心発生であること、また再発率が高いなどのことより、本症の治療方針の決定には未だ多くの検討課題が残されている。事実、他の多くの悪性腫瘍に比べ本症の予後は決して良好とはいえない。近年、細胞膜上の糖鎖構造が癌化に伴い変化することが注目され、膀胱腫瘍でもその ABO isoantigen の消退を調べることにより予後を推測することが試みら

ている。この腫瘍細胞上の isoantigen の消失は腫瘍の malignant potential が高いことを標示することから、これまでの報告例の多くは¹⁻⁷⁾、本症の予後を推測する有意義な marker となり得るとしている。著者もこれまでに TUR-Bt により得られた膀胱腫瘍に対し ABO isoantigen を検索し、その消退が予後と相関することを確認した⁸⁾。しかし、Kovarik ら⁹⁾の開発した Specific red cell adherence test (SRCA テスト) を始めとする isoantigen を応用した悪

Table 1. 全症例の病理組織像別 SRCA

Age & Sex	血液型	組織	Grade	Stage	尿管浸潤		各組織におけるSRCAテスト							prognosis
					L	V	Normal	Hyper	Dys	Down	Tumor	CIS	SquamousM.	
① 45 M	A	TCC	2	PT _{1a}	+	-	##	##	##	+	##	->+		5年以上生
② 68 M	A	TCC	3	PT _{3a}	-	-	##	##		##	-<##			5年以上生
③ 56 M	B	TCC	3	PT ₂	+	-	##	##	##	-	##	-	-	5年以上生
④ 66 M	B	TCC	3>2	PT ₂	+	+	##	##	##	-	##	->##		10ヶ月後癌死
⑤ 52 M	B	TCC	2>1	PT _{1a}	-	-	##	##	##	##	##	->##	##	5年以上生
6 58 M	A	TCC	2	PT _{1a}	-	-	##	##	##	##	##	->##		3年生以後不明
7 68 M	AB	SCC	中等度分化型	PT _{3a}	-	-	##	##	##	-	##	-	##	5年以上生
8 61 M	A	TCC	2	PT _{3b}	+	+	##	##	##	##	##	##		2年3ヶ月後癌死
9 68 M	A	TCC	3	PT _{1b}	-	-	##	##	##	##	##	##		5年以上生
10 60 F	AB	SCC	中等度分化型	PT ₄	+	-	##	##	##	##	##	##	##	術後死
11 64 M	A	TCC	3	PT ₄	+	-	##	##	##	##	##	##		3ヶ月後癌死
12 74 F	B	TCC	3	PT _{3a}	+	-	##	##	##	##	##	##	##	1年3ヶ月後癌死
13 61 M	A	TCC	3	PT _{1a}	+	-	##	##	##	##	##	-	-	2年後癌死
14 55 M	A	TCC	2	PT ₂	-	-	##	##	##	##	##	-		5年以上生
15 72 M	A	TCC	3>2	PT ₄	+	-	##	##	##	##	##	-		6ヶ月後癌死
16 63 M	B	TCC	1=2=3	PT ₄	+	+	##	##	##	##	##	-<##		2年7ヶ月後癌死
17 52 F	AB	TCC	3	PT ₂	-	-	##	##	##	##	##	-		5年以上生
18 69 F	A	TCC	3	PT _{3b}	+	-	##	##	##	##	##	-	-	5年以上生
19 65 M	A	TCC	3	PT _{1b}	-	-	##	##	##	##	##	-	##	5年以上生
20 63 M	A	TCC	3	PT ₂	+	+	##	##	##	##	##	-		3ヶ月後癌死

○ mapping症例、空欄はそれぞれの症例において該当する組織像が認められないことを示している。

性度判定法は、細胞表面に付着した赤血球の割合によりその抗原の有無を判定するものであり、またこれまでの報告例のほとんどは、腫瘍の一部のみを検索するだけで、その膀胱全体の性状（悪性度）を判定している。膀胱腫瘍が時間的にも部位的にも多中心性発生であることを考慮すると、腫瘍部のみにかぎらず、さらに腫瘍以外の粘膜部の isoantigen の検索も必要と思われる。この問題に関連して、膀胱粘膜多部位生検組織における ABO isoantigen の試験成績が一律のものでないことが一部の研究者から報告されているが¹⁰⁻¹³⁾、より重要な情報をもたらすと考えられる膀胱全割切片を用い、この膀胱全体にわたる膀胱腫瘍と ABO isoantigen との関係を検索した報告はない。そこで著者は膀胱腫瘍全摘標本の全割切片に SRCA テストを行い、膀胱全体におよぶ腫瘍分布 (mapping) を作成し、それら成績と組織学的 mapping とを比較検討することにより若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1) 対象

神戸大学泌尿器科および関係病院において、1978年から1982年に膀胱全摘除術を受け、病理組織学的に膀胱腫瘍と診断された患者のうち、術前化学療法および放射線療法を受けていない無処理例20例を対象とした。対象症例の組織学的分類は、移行上皮癌18例、扁

Table 2. 全症例における Grade と Stage の関係

	PT _{1a}	PT _{1b}	PT ₂	PT _{3a}	PT _{3b}	PT ₄	計
GI							0
II	3	1	1		1		6
III	1	1	4	2	1	3	12
SCC				1		1	2
計	4	2	5	3	2	4	20

平上皮癌2例であり、悪性度では Grade III: 12例、Grade II: 6例、扁平上皮癌の2例はともに中等度分化型であった。TNM 分類による浸潤度では、PT_{1a}: 4例、PT_{1b}: 2例、PT₂: 5例、PT_{3a}: 3例、PT_{3b}: 2例、PT₄: 4例であった。血液型では A型12例、B型5例、AB型3例である。O型については SRCA の反応度に問題があるため、今回の対象から除外した (Table 1, 2)。

2) 方法

膀胱癌取り扱い規約¹⁴⁾に準じ、摘除膀胱を切開し、10%リリー緩衝ホルマリン液にて固定。その後尿管口を結ぶ線に平行して5~7 mm 間隔の連続平行剖面法にて、症例ごとに80前後の block を作製した。それら各 block からミクロトームにて5μに薄切された4枚の組織切片を作製し、1枚に HE 染色を行い、残り3枚を SRCA テスト用とした。20例中5例にはその全切片に対して SRCA テストを行い、病理組織学的 mapping 成績と比較検討した。すなわち、HE

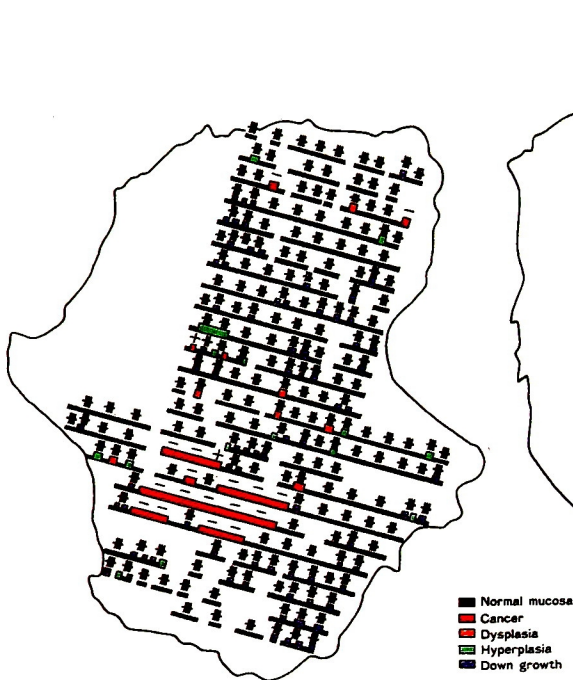


Fig. 1. No. 1

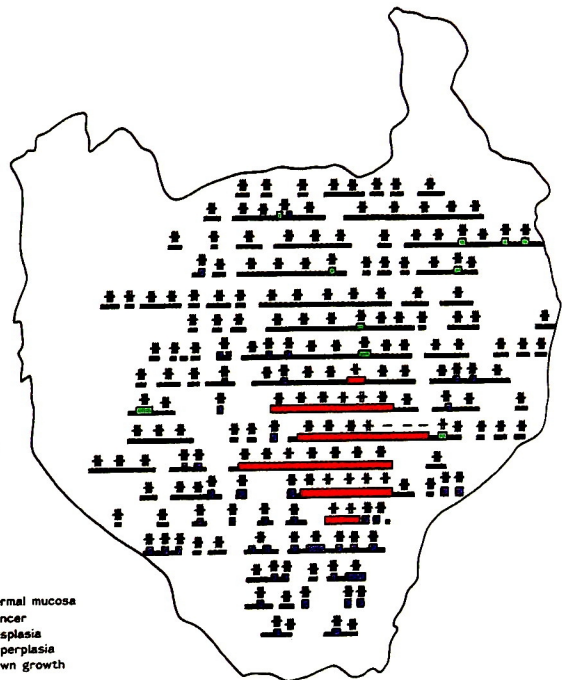


Fig. 2. No. 2

染色にて得られた 200 倍顕微鏡像をスケッチした上、同一 block より得られた組織切片に SRCA テストを行い、各切片ごとの反応度をスケッチ上に記録した。同一 block において HE 染色上明らかに組織学的に差がみられた場合は、それぞれの組織別に判定した。20 例中残り 15 例に対しては、全割切片の HE 染色所見にて認められた腫瘍病変、その周囲の非腫瘍性病変（原則として腫瘍周辺の近位部および腫瘍と離れた遠位の 2 カ所の hyperplasia, dysplasia, down growth および squamous metaplasia）ならびに正常部に SRCA テストを行った。

SRCA テスト

市販の血液型判定用抗 A、抗 B 標準血清を使用し、赤血球は各血液型の健康人より採取されたものを pH 7.4 のリン酸緩衝液 (PBS) にて 3 回洗浄後、0.1% パパインと 37°C 30 分混和し、再度 PBS にて 3 回洗浄後 1% の赤血球浮遊液とした。薄切組織切片に対する操作は以下の手順で行った。

①各切片を脱パラフィン後、pH 7.4 の PBS で 5 分間洗浄、

②次いで各症例の ABO 血液抗原に対応する抗血清で切片を被い、湿潤室に 30 分間放置、

③その後、PBS にて 15 分間ずつ 3 回洗浄、

④1% 赤血球浮遊液でその切片を被い、湿潤室に 15 分間放置、

⑤PBS を入れたペトリ皿に、反応終了後の切片を裏返し、余分な赤血球をペトリ皿へ沈下させてから光顕下にてその付着率を算定した。

成績の判定は、血管内皮細胞を positive control、結合繊成分を negative control とし、100~75% の細胞に赤血球の付着を認めるもの (+++), 以下 75~50% (++)、50~25% (+)、25% 未満を陰性とし、(+) 以上を陽性と判定した。

予備実験として同じ block より 4 枚の組織切片を作成し、それぞれに時期をずらして SRCA テストを行ったところ、その再現率は 97% であった。また実際の操作上、病理組織学的に同一の、連続した上皮において判定が部分的に異なれば、改めて SRCA テストを繰り返して 3 回までを行い、最も良好な付着率を採用した。

結 果

Table 1 に症例一覧表および SRCA テストの成績が一括して示されている。

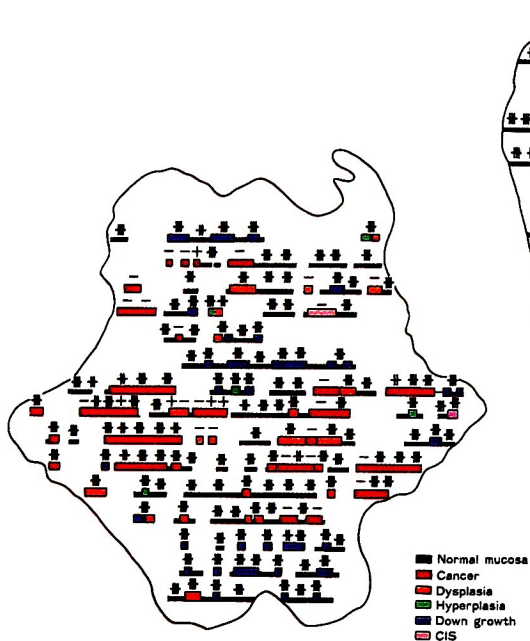


Fig. 3. No. 3

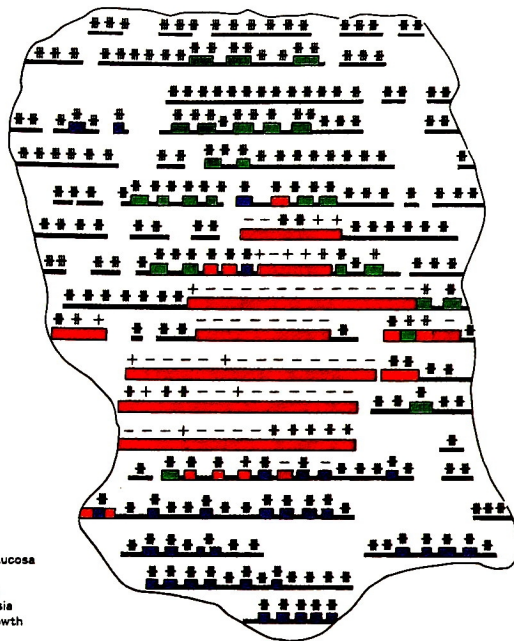


Fig. 4. No. 4

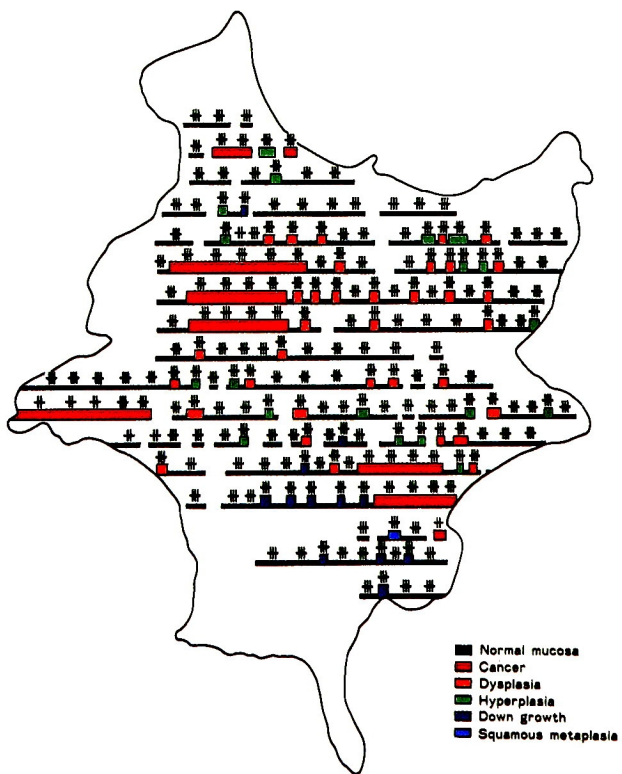


Fig. 5. No. 5

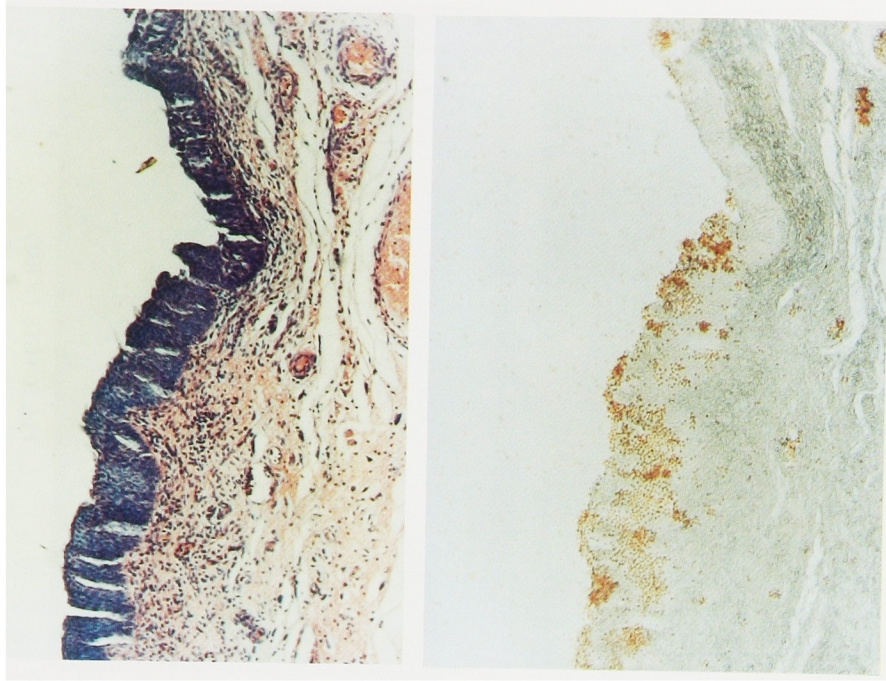


Fig. 7. Hyperplasia と Dysplasia (×200)
(右側 Dysplasia 部 SRCA (-))

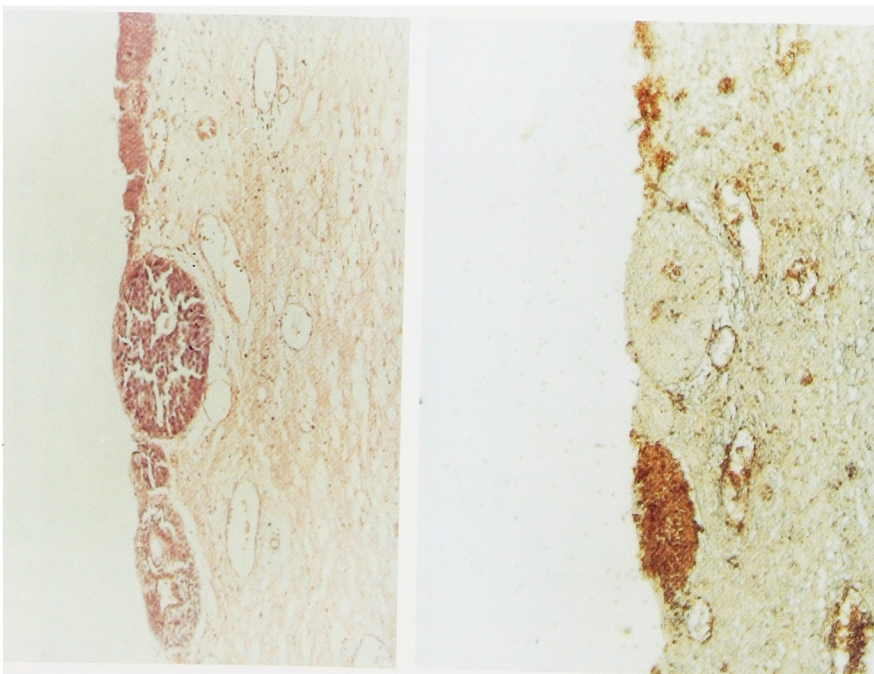


Fig. 6. Down growth (×200)
同一組織内での SRCA テスト陽性, 陰性, 陰性である中
央および右側の down growth は陽性である左側のもの
より異形性が強い.

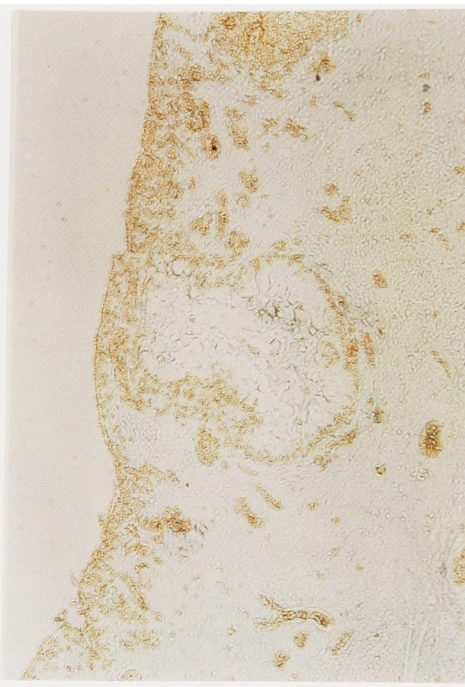


Fig. 9. CIS ($\times 200$)

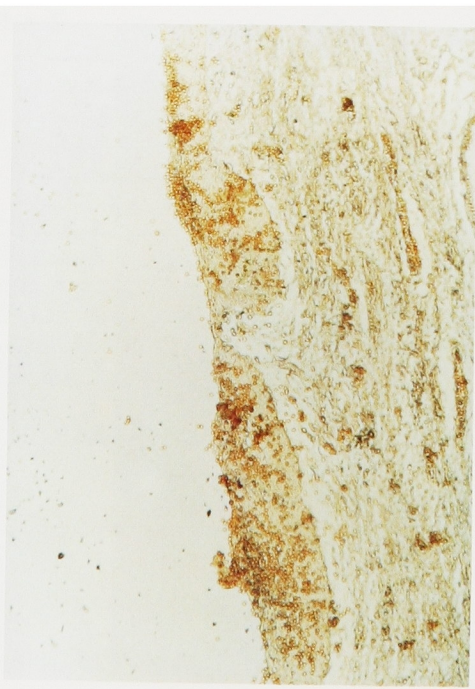


Fig. 8. Squamous metaplasia ($\times 200$)

Table 3. mapping 症例5例における病理組織と SRCA

		病 理 組 織 像						
		Normal	Hyper	Dys	Down	Tumor	CIS	Squamous Meta
S R C A テ ス ト	陽性	5	5	3	3	1	0	1
	陽性陰性 混在	0	0	1	2	4	0	0
	陰性	0	0	0	0	0	1	0

Table 4. 非 mapping 症例15例における病理組織と SRCA

		病 理 組 織 像						
		Normal	Hyper	Dys	Down	Tumor	CIS	Squamous Meta
S R C A テ ス ト	陽性	15	15	11	12	3	0	4
	陽性陰性 混在	0	0	4	3	2	0	1
	陰性	0	0	0	0	10	4	0

症例 No. 1 から5までの5症例に SRCA テストによる mapping を行った (Fig. 1~5).

1) SRCA テストによる mapping

Mapping を施行した5例のうち症例5は腫瘍全般に陽性と判定された。同症例においては周囲の非腫瘍性病変でも陰性所見はみられなかった (Fig. 5)。しかし、残り4例の腫瘍部 SRCA は陽性陰性が混在しており、すべて陽性あるいは陰性のものはみられなかった。症例1は大部分(一)の中に一部(十)が、症例2は大部分(十)~(十)の中に一部(一)が含まれており (Fig. 1, 2), 症例3, 4においては症例1, 2に比べ、陽性陰性がより混在する形でみられた (Fig. 3, 4)。特に, carcinoma in situ (CIS) を含み, 多発性腫瘍であった症例3における染色性は多彩で、ほとんど陽性部で占められる腫瘍, あるいはすべて陰性の腫瘍が別々に認められるなど、同一膀胱の各腫瘍間でも反応に明らかな差がみられた。症例3, 4では腫瘍周囲の dysplasia, down growth 部で陰性のものがみられたが、これらは同一病変のごく一部に認められただけであった。

Mapping を行った5例の病理組織像と SRCA の関係を一括して Table 3 に示す。

2) 同一腫瘍内における反応の差

今回使用した組織切片は全摘標本をもとに作製されたものであり、これまでの報告例にみられる cold punch biopsy や TUR により得られた切片より極めて大きかった。20例中 mapping を行った5例については前述したが、残り15例についてもそれらと同様の検討を行った。15例中2例 (症例6, 16) におい

て、一つの切片上の同一腫瘍内で陰性部と陽性部が併存していた。また症例8, 10では、すべて陽性であってもその程度が(十)から(十)の範囲にあったものなど、陽性反応にも差を認めるものがみられた。

3) 非腫瘍性病変および CIS と SRCA テスト

Mapping を行わなかった15例の各非腫瘍性病変につき、原則として腫瘍周囲の近位部および腫瘍と離れた遠位部のそれぞれ2切片ずつに対し SRCA テストを行った。陰性を示したものはすべて近位部のものであったが、一般に同一切片内にみられる病変部がすべて一様に陰性ではなく、そのうち一部分に陰性が認められた (Fig. 6)。

正常粘膜, hyperplasia については15症例全例 (それぞれ30切片) とも陽性であり、陽性率は100%であった。dysplasia は15例中11例 (73.3%) が陽性であったが、4例では腫瘍の近位の dysplasia 組織像の一部に陰性がみられ、それら4症例 (No. 9, 17, 19, 20) の腫瘍部 SRCA テストは全例陰性であった。down growth は15例中12例 (80%) で腫瘍の近位と遠位の両部位とも陽性であったが、3例 (No. 7, 9, 18) で近位の一部に陰性がみられた (Fig. 6)。陰性3例の腫瘍部 SRCA テストは全例陰性であった。扁平上皮化生は5症例 (No. 7, 10, 12, 18, 19) 9切片にみられ、うち4症例 (80%) は陽性(十)であった。陰性のみられた1例は症例18で、腫瘍近位部は(一)、遠位部を染色性は弱く(十)と抗原性の低下がみられた。またこれら5例の腫瘍部 SRCA テストは3例で陽性、2例で陰性であり、扁平上皮化生 SRCA テスト陰性の症例18の腫瘍部は陰性であった。CIS は4

Table 5. 全症例における病理組織と SRCA

		病 理 組 織 像						Squamous Meta
		Normal	Hyper	Dys	Down	Tumor	CIS	
S R C A テ ス ト	陽性	20	20	14	15	4	0	5
	陽性陰性 混在	0	0	5	5	6	0	1
	陰性	0	0	0	0	10	5	0

症例 (No. 9, 11, 13, 19) 5 切片にみられたが, 全例陰性であり, これら 4 症例の腫瘍部 SRCA テストもまた全例陰性であった (Fig. 9).

症例 6 から 20 までの 15 例の病理組織像と SRCA との関係を一括して Table 4 に示す.

4) grade と SRCA テストの関係 (Table 6)

20 症例中移行上皮癌 18 例につき, grade と SRCA テストの関係を検討した. SRCA テスト判定については, 該当する腫瘍部位の面積における陽性と陰性部位の比率により判定した.

全例 grade II, III で, grade III 13 例中 SRCA テスト陽性 3 例 (23.1%), 陰性 10 例 (76.9%) であり, また症例は少ないが grade II 5 例では陽性 2 例 (40%), 陰性 3 例 (60%) と, どちらも陰性例が多かった.

5) stage と SRCA テストの関係 (Table 7)

20 症例中, PT_{1a} 4 例では 1 例 (25%) のみ SRCA テスト陽性であり, PT_{1b} 2 例は 2 例とも陰性, PT₃ 5 例も全例陰性, PT_{3a} 3 例中陽性 2 例, PT_{4b} 2 例中 1 例陽性および PT₄ 4 例中 2 例陽性と, 一定の傾向は認めなかった.

6) 脈管浸潤と SRCA テストの関係 (Table 8)

20 症例中リンパ管浸潤を認めたものは 12 例あり, このうち腫瘍の SRCA テスト陽性のものは 4 例 (33.3%), 陰性のもの 8 例 (66.7%) であった. 一方, リンパ管浸潤のなかった 8 例での腫瘍の SRCA テスト陽性は 2 例 (25%), 陰性 6 例 (75%) であった. 血管内への浸潤は 4 例に認められ, うち 2 例 (50%) が SRCA テスト陽性, 2 例 (50%) が陰性であり, 血管内浸潤を認めない 16 例では陽性 4 例 (25%), 陰性 12 例 (75%) と, リンパ管, 血管内浸潤の有無と SRCA テストとの間には一定の傾向はみられなかった.

7) 予後と SRCA テストとの関係

mapping を行った 5 例のうち, 3 例は腫瘍部 SRCA テスト陽性が優位であったが, これらの予後は良好であった. 陰性優位の残り 2 例中 1 例は予後良

Table 6. Grade と SRCA

		SRCA テスト		計
		(+)	(-)	
G R A D E	I	0	0	0
	II	2	3	5
	III	3	10	13
計		5	13	18

※ T. C. C. のみ

Table 7. Stage と SRCA

		SRCA テスト		計
		(+)	(-)	
S T A G E	PT _{1a}	1	3	4
	PT _{1b}	0	2	2
	PT ₂	0	5	5
	PT _{3a}	2	1	3
	PT _{3b}	1	1	2
	PT ₄	2	2	4
	計	6	14	20

Table 8. 脈管浸潤と SRCA

		SRCA テスト		計
		(+)	(-)	
脈 管 浸 潤	L (-)	2	6	8
	L (+)	4	8	12
	V (-)	4	12	16
	V (+)	2	2	4

好であったが, 1 例は 10 ヶ月後に癌死していた. これに対し, mapping を行わなかった 15 例においては一定の傾向はみられなかった.

考 察

癌細胞の示す最も普遍的な表現形質は造腫瘍性であり, これは細胞表面膜の異常に由来するとされている¹⁵⁾. 血液型物質抗原は赤血球表面のみならず, さまざまな組織にも存在し, 癌化に伴い血液型物質抗原を構成する細胞膜上の糖脂質や糖蛋白に変化がもたらされる. 今回用いた ABO 血液型抗原においては, O

型はH遺伝子によってガラクトース残基末端にフコースが付いたものであり(H物質), A型はこれにさらにN-アセチルガラクトサミンが付いたもの, B型はH物質にガラクトースがついたものとされている¹⁶⁾. これらABO血液型抗原もまた癌化によりそれらの糖鎖に変化をきたし, 抗原の欠損, 減少といった現象をひきおこす. Limasら¹⁷⁾は, 癌化に伴うこれらの現象を, 1)特異的な配糖体転移酵素活性の低下, 2)特異的な配糖体酵素活性の増加, 3)血液型抗原決定基の結合する糖鎖の構造異常または合成低下などのうち1つないしいくつかを組み合わさってもたらされるものであろうとし, Fujitaら¹⁸⁾も配糖体酵素活性の低下に基づくものと推測している.

ところで, 今回の対象からはO型患者および術前に補助療法が行われた患者が除外されている. 前者については, A型, B型のないO型は, H抗原が強く発現するためUlexを用いて検索されているが, Ulexの凝集価は低く, A型, B型に比べ検出率が低く⁵⁾, Coonら¹⁹⁾は正常膀胱粘膜でSRCAテストを行い, A型, B型での陰性が3%以下であったのに対し, O型では34%もみられたとしていることなどから対象に入れなかった. 後者については, Alroyらは非浸潤性移行上皮癌31例中, 術前に放射線治療を受けていない再発例18例すべてがSRCAテスト陰性であるのに対し, 術前に放射線療法とThio-tepaの膀胱内注入療法を受けた再発例では4例ともSRCAテスト陽性であり, 浸潤性膀胱癌においても術前放射線療法を受けた8例は全例SRCAテスト強陽性であったとし, 術前の補助療法がSRCAテストに影響することを示唆している²⁰⁾. またJakseらはCISをもった10例に対しdoxorubicin hydrochloride膀胱内注入療法を行い, 8例において最終的にSRCAテスト陽性になったとしている²¹⁾ことなどから除外された.

1968年Kovaríkら⁹⁾は, 組織レベルでのSRCAテストを行うためCoomsの混合凝集法を応用し, cervical cancerに本テストを行いisoantigenの消失と組織学的悪性度の間に相関を認めた. 膀胱腫瘍においては, 1973年Davidsohnら²²⁾が124例の膀胱腫瘍にSRCAテストを行い, gradeの高いものほどisoantigenの消失しているものが多く両者に相関がみられたとして以来, 著者らも含め数多くの膀胱腫瘍とisoantigenとの関係についての報告がみられる¹⁻⁸⁾. すなわち, Emmottら²³⁾は76例の膀胱腫瘍にSRCAテストを行い, grade Iでは10例中7例(70%)が陽性であったが, grade IIでは40例中15例(35.7%), grade IIIでは26例中0例(0%)であ

り, gradeとSRCAテストには相関がみられたとし, Jaskeら²⁴⁾も両者に相関があったとしている. Newmanら⁶⁾は322例のstage Aの膀胱腫瘍に対しSRCAテストを行い, SRCAテストとgrade間には相関はみられなかったが, SRCAテスト陰性の80例中71例(88%)に浸潤性再発を認めたのに対し, SRCAテスト陽性146例中127例(87%)が再発なく, またSRCAテスト陽性96例中87例(90%)は再発はあっても浸潤性再発とはならなかったとし, SRCAテストは予後を推測する上で有用であるとしている. 著者らの過去の成績もNewmanらと同様であった⁸⁾. 一方, KayとWallace²⁵⁾は浸潤性膀胱癌の75%でSRCAテスト陽性であったとし, またAlroyら²⁰⁾は浸潤性膀胱癌と非浸潤性膀胱癌のSRCAテスト陽性率に差がみられなかったことなど, 本テストのmalignant potentialの指標としての有用性を否定するような報告もみられるが, 過去における著者の報告を含め他の多くの報告はSRCAテストを予後推測の手段として有用としている^{1-9, 22)}. しかし, これらの報告には, 以下に示すような問題が提起される.

これまでの膀胱腫瘍に関するSRCAテストの報告は, 腫瘍部に関するものがほとんどである. 膀胱腫瘍が多中心性で再発をきたしやすく, また再発例のいくつかは浸潤癌に移行することを考えると, 腫瘍周囲や他の組織学的には正常と思われる部位の粘膜を無視すわけにはいかない. 病理組織学的にも, 膀胱粘膜多部位生検, 膀胱全摘標本におけるmappingなど, 腫瘍周囲病変の検討が行われている. Kakizoeらは118例の膀胱全摘標本のmappingにおいて, 1) dysplasiaに連続して58%にpapillary carcinomaがみられたこと, 2) papillary tumorまたはnodular tumorに隣接して55%にCISがみられたこと, 3) 同じ膀胱内でdysplasia, CIS, さまざまな腫瘍が段階的变化をもってみられたことなどより, dysplasia, CISは腫瘍に変化する前段階であると位置づけている²⁶⁾. またUtzらも, CIS, dysplasia, hyperplasiaは膀胱癌に発展する早期の姿であるとし²⁷⁾, 教室の杉本も腫瘍周囲の下方増殖性病変の重要性を唱えている²⁸⁾. このような事実から, 腫瘍部のみのSRCAテストで腫瘍の悪性度や患者の予後を推測することは極めて危険であることが示唆され, より多くの, 大きな切片を用い, かつ腫瘍部のみに限らず, 非腫瘍性病変の探索も重要である.

最近Dasら¹⁰⁾は36症例において膀胱粘膜多部位生検を行い, 病理組織学的に正常と思われる粘膜のABO isoantigenの有無別の再発率と, 従来より再

発の指標とされる腫瘍の数, 大きさ, grade, および腫瘍部の ABO isoantigen の有無とを比較し, 特に dysplasia で ABO isoantigen 陰性であったものでは再発率が高かったとしている. また, 他部位に severe dysplasia または CIS のみられた3症例(5検体)では, 正常粘膜でも ABO isoantigen 陰性がみられ, 陽性のものと比較して優位に再発率が高かったとして腫瘍周囲粘膜における ABO isoantigen の検索の重要性を唱えている. 井川¹¹⁾も89症例, 700検体(CISの微小浸潤12検体, CIS 31検体, 移行上皮癌36検体, dysplasia 20検体, hyperplasia 7検体, 扁平上皮化生4検体, 増殖性膀胱炎38検体, 正常粘膜552検体)の膀胱粘膜多部位生検により得られた組織に ABO isoantigen の検索を行い, 陽性率が CIS(微小浸潤型)17%, CIS 29%, 移行上皮癌47%, dysplasia 35%, hyperplasia 71%, 扁平上皮化生100%, 増殖性膀胱炎87%, 正常粘膜77%であったとし, また生検粘膜が dysplasia, 正常であったものでは, ABO isoantigen の有無によりその生検周囲での再発率に有意差を認めたとして膀胱粘膜多部位生検における ABO isoantigen の検出の有用性を唱えている.

今回著者らの膀胱全摘標本を用いた20例の SRCA テストの成績での陽性率(Table 5)は, 病理組織学的正常部, hyperplasia では100%, dysplasia 73.7%, down growth 75%, 扁平上皮化生83.3%, CIS 0%であった. また腫瘍部は, 対象が全摘除標本であったためか35%と低かったが, 著者らの前回の粘膜生検標本を用いた検討では57.7%の SRCA テスト陽性率であった⁸⁾.

非腫瘍性病変における isoantigen の検出率については, これまでいくつかの報告がみられる. 正常部においては, Coon ら²⁰⁾, 井口ら³⁰⁾は100%, Catalona³¹⁾は98%, 兼田³²⁾は78.6%としている. hyperplasia, dysplasia については Jakse ら²⁴⁾はそれぞれ67%, 45%の陽性率としている. 扁平上皮化生は Emmott ら³³⁾は4例全例が陰性であったと報告しているのに対し, 井口ら³⁰⁾は5例全例が陽性であったとし, 報告に差がみられる. 著者らの成績は陽性率83.3%と井口らに近いものであった. 増殖性膀胱炎については, 今回著者らは山田³⁷⁾にしたがい Brunns nest, cystitis glandularis, cystitis cystica などを含め down growth とした. Emmott ら³³⁾は cystitis cystica, cystitis glandularis とともに100%陽性であったとしており, 著者らの成績75%と差がみられた. CIS は Emmott ら³³⁾は13%, Weinstein ら³⁵⁾は11%, 佐々木³⁶⁾は18%の陽性率であったとしている.

一方, Stein ら¹²⁾は膀胱粘膜多部位生検において, 腫瘍部の isoantigen 陽性例では正常部, 炎症部, dysplasia, 他の腫瘍部のすべてが100% isoantigen 陽性であったのに比べ, 腫瘍部陰性例ではそれぞれ25%, 33%, 44%, 0%であり, 腫瘍部の isoantigen の有無により周囲非腫瘍性病変の陽性率に差がみられたとしており, 阿部¹³⁾も同様の結果を報告している. 今回の著者らの20例において同様の検討をすると, 腫瘍部陽性6例では全例非腫瘍性病変は100%の陽性率であったが, 腫瘍部陰性14例では正常粘膜, hyperplasia は100%であるにもかかわらず, dysplasia 73.7%, down growth 75%, 扁平上皮化生83.3%, CIS 0%と Stein らに比べ全体的には少し陽性率が高いが, 腫瘍部陰性例では周囲の非腫瘍性病変部に陰性のものがみられた. これらは, 従来より腫瘍の前段階と疑われているこれらの病変部の重要性を SRCA 所見からも裏付けられる結果であった.

これまでの報告例においては, ABO isoantigen の検索を行った腫瘍の大きさ, 数などについての詳細な記載はみられない. 今回の mapping による結果では, 同一腫瘍内でも陽性部, 陰性部が混在しているものがみられ, また多発性腫瘍においては腫瘍間の反応に差を認めるものがあり, 大きな腫瘍, 多発性腫瘍においては数ヶ所の生検組織の SRCA テストの成績によりその症例の悪性度を判定する必要があると思われる.

今回のこれらの知見は, 本腫瘍に対する SRCA テストの有用性を否定するものではない. しかし, 膀胱粘膜生検による SRCA テストの成績が各報告に差がみられても当然であることを裏付けるものであり, 1つの生検組織の SRCA テストの成績にてその膀胱腫瘍の悪性度, 再発率ならびに予後を推測することの危険性をあらためて証明するものである.

ABO isoantigen と stage については, Emmott ら²³⁾は stage A 28例中12例(43%)が陽性であったのに対し, stage B₁~D 48例では陽性率0%であったとし, 両者に相関を認めている. また井口ら³⁰⁾は, 表在性腫瘍では71%が陽性であったのに対し, 浸潤性腫瘍では48%と低下していたとしている. しかし, Aloroy ら²⁰⁾は表在性腫瘍の68%が陰性であり, 浸潤性腫瘍の65%陰性と比べて相関はみられなかったとしている. 著者らの成績でも ABO isoantigen の有無と stage には一定の関係はみられなかった.

尿管浸潤の有無は, 従来より腫瘍の malignant potential を示すものとされている. 小林³⁷⁾は尿管浸潤のみられるものは, そうでないものに比べ, 抗原消

失率が有意に高かったとしているが, 著者らの結果では, 両者間に一定の関係は認められなかった。

予後については, 今回の20例中 SRCA テストによる mapping を行った5例において SRCA テスト陽性のものの予後が良好であるように思われたが, 残り15例においては一定の傾向はみられなかった。これは今回の対象が膀胱全摘標本であり, 15例における腫瘍部 SRCA テストが大きな腫瘍の一部を調べただけであったことが影響していることも予想された。

最後に, SRCA テストには手技上の問題として, 赤血球の吸着そのものが弱く, かなりの注意深い操作を要し, false negative を生じやすいとされ, 0型の問題と合わせてこれを immunoperoxidase 法^{37,38)}, peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法³⁹⁾, Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) 法³⁶⁾ などにより解決しようという試みがなされている。しかし SRCA テストはこれらの方法に比べ多少その感度が落ちるものの, 比較的容易に, しかも短時間で観察可能であり, 特異性, 再現性も技術に習熟すれば十分可能である²⁾。Coon らは SRCA テストと immunoperoxidase 法を比較し, A型, B型についてはほぼ同様の結果であったが, 0型については immunoperoxidase 法の方が false negative が少なく, 有効であるとしている³⁷⁾。

結 語

膀胱全摘標本20例のうち5例に SRCA テストによる mapping を行い, 組織学的 mapping と対比し, 15例に組織学的 mapping より得られた情報をもとに, 腫瘍および周囲の非腫瘍性病変に対し SRCA テストを行い, 以下の知見を得た。

- 1) 同一腫瘍内でも SRCA テスト陽性陰性が混在しているものがあり, 大きな腫瘍においては数カ所の生検により総合的に SRCA テストの判定を行うべきである。
- 2) 多発性腫瘍においては, 各腫瘍間で SRCA テストに差がみられることがあり, SRCA テストの判定は少なくとも各腫瘍別に行うべきで, 1つの腫瘍の SRCA テストの成績でその症例の腫瘍の性状(悪性度)を代表するものではない。
- 3) dysplasia, down growth, 扁平上皮化生の中には SRCA テスト陰性のものがみられ, 特に腫瘍周囲に多かった。
- 4) 病理組織学的正常部, hyperplasia の SRCA テスト陽性率は100%であった。
- 5) CIS は全例陰性であった。

6) grade と SRCA テストの関係では, grade II で40%, grade III で23.1%の陽性率であった。

7) stage と SRCA テストとの成績には, 一定の関係はみられなかった。

8) 尿管浸潤と SRCA テストには相関がみられなかった。

9) SRCA テストは腫瘍の malignant potential の推測に有用と思われた。しかし, 今回の mapping 成績から膀胱生検組織での SRCA テスト成績の信頼性については限界があるものと思われた。とくに生検組織で SRCA テストが陽性の場合, 一律に悪性度が低いものと評価することは危険であり, 陰性の組織が得られなかったことを想定し, やはり厳重な follow up が望まれる。

稿を終えるにあたり, ご指導を賜りました恩師石神襄次名誉教授ならびに御助言をいただきました本学病院病理部岡田 聡助教授に深く感謝の意を表します。

本論文の要旨は第71回日本泌尿器科学会総会(大阪・1983年)において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Lange P, Limas G and Fraley EE: Tissue blood-group antigen and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **119**: 52-55, 1978
- 3) Bergman S and Javadvpour N: The cell surface antigen A, B or O (H) as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma: preliminary report. *J Urol* **119**: 49-51, 1978
- 4) Limas G MD, Lange P MD, Fraley EE MD and Vessella RL PH D: A, B, H antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder: correlation with the clinical course. *Cancer* **44**: 2099-2107, 1979
- 5) Délia FL, Cooper HS and Mulholland SG: ABH isoantigen in stage O papillary transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with biological behavior. *J Urol* **127**: 665-667, 1982
- 6) Newman AJ JR, Carlton CE JR and Johnson R: Cell surface A, B or O (H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J Urol* **124**: 27-29, 1980
- 7) 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
- 8) 小川隆義, 藤井 明, 小田芳経, 守殿貞夫, 石神 襄次: 膀胱腫瘍と血液型抗原に関する研究, 第2報: 表在性膀胱腫瘍における ABO isoantigen と Thomsen-Friedenreich antigen. 西日泌尿 47, 111-115, 1985
 - 9) Kovarik S MD, Davidsohn I MD and Stejskal R DDS: ABO antigen in cancer. Detection with the mixed cell agglutination reaction. Arch Pathol 86: 12-21, 1968
 - 10) Das G, Buxton NJC, Stewart PAH and Glashan RW: Prognostic significance of ABH antigenicity of mucosal biopsies in superficial bladder cancer. J Urol 136: 1194-1196, 1986
 - 11) 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3編: 膀胱粘膜多部位生検組織における ABH 抗原の検討. 泌尿紀要 32: 1649-1662, 1986
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科病理膀胱癌取扱い規約, 第1版, 1980
 - 15) 箱守仙一郎: 癌細胞膜. 代謝 17: 1403-1416, 1980
 - 16) Bellanti JA MD: Immunology II, 94-97, Igaku Shoin, 1978
 - 17) Limas C MD and Lange P MD: ABH antigen detectability in normal and neoplastic urothelium, influence of methodologic factors. Cancer 49: 2476-2484, 1982
 - 18) Fujita J, Matsumoto K, Kishi K and Ishiyama I: Synthesis of ABH blood group substances in bladder tumors. Br J Urol 53: 448-452, 1981
 - 19) Coon JS and Weinstein RS: Variability in the expression of the O (H) antigen in human transitional epithelium. J Urol 125: 301-306, 1981
 - 20) Alroy J, Teramura K, Miller III AW, Pauli BU, Gottesman JE, Flanagan M, Davidsohn I and Weinstein RS: Isoantigens A, B and H in urinary bladder carcinomas following radiotherapy. Cancer 41: 1739-1745, 1978
 - 21) Jakse G and Hofstädter F: ABH antigenicity of in situ carcinoma of the urinary bladder during intracavity treatment with doxorubicin hydrochloride. Urol Res 9: 153-156, 1981
 - 22) Davidsohn I, Stejskal R and Lill P: The loss of isoantigens A, B and H in carcinoma of the urinary bladder. Lab Invest 28: 382, 1973
 - 23) 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
 - 24) Jakse G and Hofstädter F: Investigation of ABH antigenicity of random mucosal biopsies and transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Eur Urol 9: 97-101, 1983
 - 25) Kay HE and Wallace DM: A and B antigens of tumors arising from urinary epithelium. J Nat Cancer Inst 26: 1349-1365, 1961
 - 26) Kakizoe T, Matsumoto K, Nishio Y, Ohtani M and Kishi K: Significance of carcinoma in situ and dysplasia in association with bladder cancer. J Urol 133: 395-398, 1985
 - 27) Utz DC, Farrow GM, Rife CC, Segura JW and Zincke H: Carcinoma in situ of the bladder. Cancer 45: 1842-1848, 1980
 - 28) 杉本正行: 膀胱癌の病理学的研究: 癌病巣と増殖性膀胱炎について. 泌尿紀要 29: 755-775, 1983
 - 29) 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
 - 30) 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
 - 31) Catalona WJ: Practical utility of specific red cell adherence test in bladder cancer. Urology 18: 113-117, 1981
 - 32) 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: 特に前立腺と膀胱について. 日泌尿会誌 70: 1401-1413, 1979
 - 33) Emmott RC, Droller MJ and Javadpour N: Studies of A, B or O (H) surface antigen specificity: carcinoma in situ and non-malignant lesion of the bladder. J Urol 125: 32-35, 1981
 - 34) 山田 喬: 膀胱腫瘍の病理, 泌尿器疾患一主に腫瘍の臨床と病理一, 横川正之・山田 喬編, 第1版, 34-68, 文光堂, 東京, 1980
 - 35) Weinstein RS, Alroy J, Farrow GM, Miller III AW and Davids Iohn: Blood group isoantigen deletion in carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer 43: 661-668 1979
 - 36) 佐々木絹子: Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) 法を用いた表在性尿路腫瘍及び膀胱の Carcinoma in situ ABH 同種抗原の検索. 日泌尿会誌 74: 1326-1338, 1983
 - 37) 小林弘明: 膀胱腫瘍における膜抗原の検討: ABH isoantigen と Thomsen-Friedenreich antigen について. 泌尿紀要 33: 535-544, 1987
 - 38) Coon JS and Weinstein RS: Detection

- of ABH tissue isoantigens by immunoperoxidase methods in normal and neoplastic urothelium: comparison with the erythrocyte adherence method. *Am Soc Clin Pathol* **76**: 163-171, 1981
- 39) 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 urothelium: a comparison with standard red cell adherence. *J Urol* **130**: 499-503, 1983
- 40) 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
(1988年7月15日迅速掲載受付)