

膀胱癌における epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen および secretory component の免疫組織化学的局在

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三矢英輔教授）

高 士 宗 久
村 瀬 達 良
三 矢 英 輔

名古屋大学医学部病態制御研究施設生体防御研究部門（主任：名倉 宏教授）

越 川 卓
名 倉 宏

名古屋大学医学部第一病理学教室（主任：浅井淳平教授）

灰 本 元

IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF EPITHELIAL MEMBRANE ANTIGEN, CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AND SECRETORY COMPONENT IN URINARY BLADDER CANCER

Munehisa TAKASHI, Tatsuro MURASE and Hideo MITSUYA

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

(Director: Prof. H. Mitsuya)

Takashi KOSHIKAWA and Hiroshi NAGURA

From the Laboratory of Germfree Life, Research Institute for

Disease Mechanism and Control, Nagoya University School of Medicine

(Director: Prof. H. Nagura)

Hajime HAIMOTO

From the Department of First Pathology, Nagoya University School of Medicine

(Director: Prof. J. Asai)

To clarify the relationship between the immunohistochemical distribution pattern of epithelial antigens in transitional cell carcinomas and their histopathological grading and staging, epithelial membrane antigen (EMA), carcinoembryonic antigen (CEA) and secretory component (SC) were localized. Formalin-fixed paraffin-embedded sections from 55 patients with bladder carcinoma were stained by the indirect immunoperoxidase method.

In normal transitional epithelium, EMA was found on the luminal side of the plasma membrane of a few surface layers, and in the cytoplasm of the superficial cells. In the lower grade and stage of transitional cell carcinoma, only the luminal surface of superficial cells was positively stained. Membrane and cytoplasmic staining of EMA was frequently found in the intermediate and basal layers of the carcinoma, and the incidence of cytoplasmic staining increased with the higher grade and stage.

CEA was not detected in normal epithelium. Cytoplasmic staining of CEA was progressively more frequent in the higher grade and stage of transitional cell carcinoma.

In normal epithelium SC was observed on the apical surface plasma membrane and in the cytoplasm of the superficial cells, as shown in the immunohistochemical staining for EMA. The correlation of immunohistochemical detection of SC with the grade or stage was not as good as the correlations for EMA or CEA.

These findings suggest that immunohistochemical examination for EMA, CEA and SC in bladder carcinoma could provide valuable information for grading or staging in pathological diagnosis.

Key words: Epithelial membrane antigen, Carcinoembryonic antigen, Secretory component, Immunohistochemistry, Urinary bladder carcinoma

緒 言

膀胱癌はその発育増殖様式により深部浸潤癌と表在性癌に大別され、腫瘍の深達度が重要な予後決定因子とされているが¹⁻⁵⁾、その治療方針もまた主として深達度に従って決定されている³⁾。一方、腫瘍の組織学的異型度は深達度との間に密接な関係があり^{6,7)}、膀胱癌の生物学的悪性度を表わす指標のひとつとして用いられてきた。しかし、低異型度腫瘍の症例の一部に浸潤癌がみられることや高異型度腫瘍の症例にも表在性癌がみられることから、必ずしも従来からの異型度分類だけでは浸潤性という生物学的特性を十分に説明しつくすことはできない。それ故、異型度分類に加えて、腫瘍の浸潤性という特性をより明確に示しうるような免疫組織学的指標が与えられるならば臨床上的その有用性は高いといわねばならない。

現在、膀胱癌組織の免疫組織化学的検討は carcinoembryonic antigen(CEA), epithelial membrane antigen (EMA), ケラチン、血液型抗原などについて行なわれている。EMA はヒトの milk fat globule membrane に含まれる抗原として Ceriani ら⁸⁾により同定され、その後 Heyderman ら⁹⁾、Sloane ら^{10,11)}によりヒトの多くの上皮性組織とその腫瘍組織に存在することが報告されている。膀胱癌においても EMA の存在が認められているが^{10,11)}、Pocock ら¹²⁾は EMA の局在様式と腫瘍の異型度・深達度との関係について検討している。また、carcinoembryonic antigen (CEA) は Gold ら^{13,14)}の報告以来、消化器系腫瘍・非内胚葉性腫瘍組織とその患者血清中に検出されているが、血中・組織内濃度の測定による診断的意義が注目されている。さらに免疫組織化学による組織内・細胞内局在様式から癌・非癌の鑑別に有用な指標として、またひとつの分化抗原として癌組織細胞

の細胞生物学的特性の解明に広く用いられている¹⁵⁾。膀胱癌においても一部の患者血清で高値を示し、術後経過観察や治療効果の評価のうえで、腫瘍マーカーとしての有用性が認められ¹⁶⁾、免疫組織化学的には異型度とその染色性との関係が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。また、secretory component (SC) は分泌型 IgA の受容体として知られているが^{20,21)}、近年、胃・大腸などの消化管上皮とその腫瘍性病変との間で、SC の局在様式に差があることが認められ、腫瘍化に伴う膜糖蛋白の局在の変化という点で CEA 同様注目されている²²⁻²⁴⁾。

今回、筆者は膀胱癌組織のより厳格な生物学的悪性度の判定法ならびに臨床経過に対応できる指標を確立する目的で、膀胱癌組織における EMA・CEA・SC の免疫組織化学的局在様式と異型度分類および深達度との関係を検討した。その結果、これらのマーカーの免疫組織化学的検索が極めて有用であることがわかった。

材料および方法

1. 材料

経尿道的切除術 (TUR-Bt) と膀胱全摘術によって得られた異型度分類および深達度の判定が明らかな膀胱移行上皮癌組織 (55例) および正常膀胱組織 (4例) の10%ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。

一次抗体としての抗 EMA 抗体は Sera-labo 社製のものを、抗 CEA 抗体・抗 SC 抗体は DAKO 社製を用いた。抗 CEA 抗体はヒト脾臓の perchloric acid (PCA) extract で吸収後¹⁵⁾、抗 SC 抗体はわずかに混入している抗 α 鎖をヒト血清吸収後、前者は肝転移大腸癌組織の PCA extracts と、後者はヒト初乳より分離精製した free SC と monospecific に反応することを確認してから使用した。また、二次

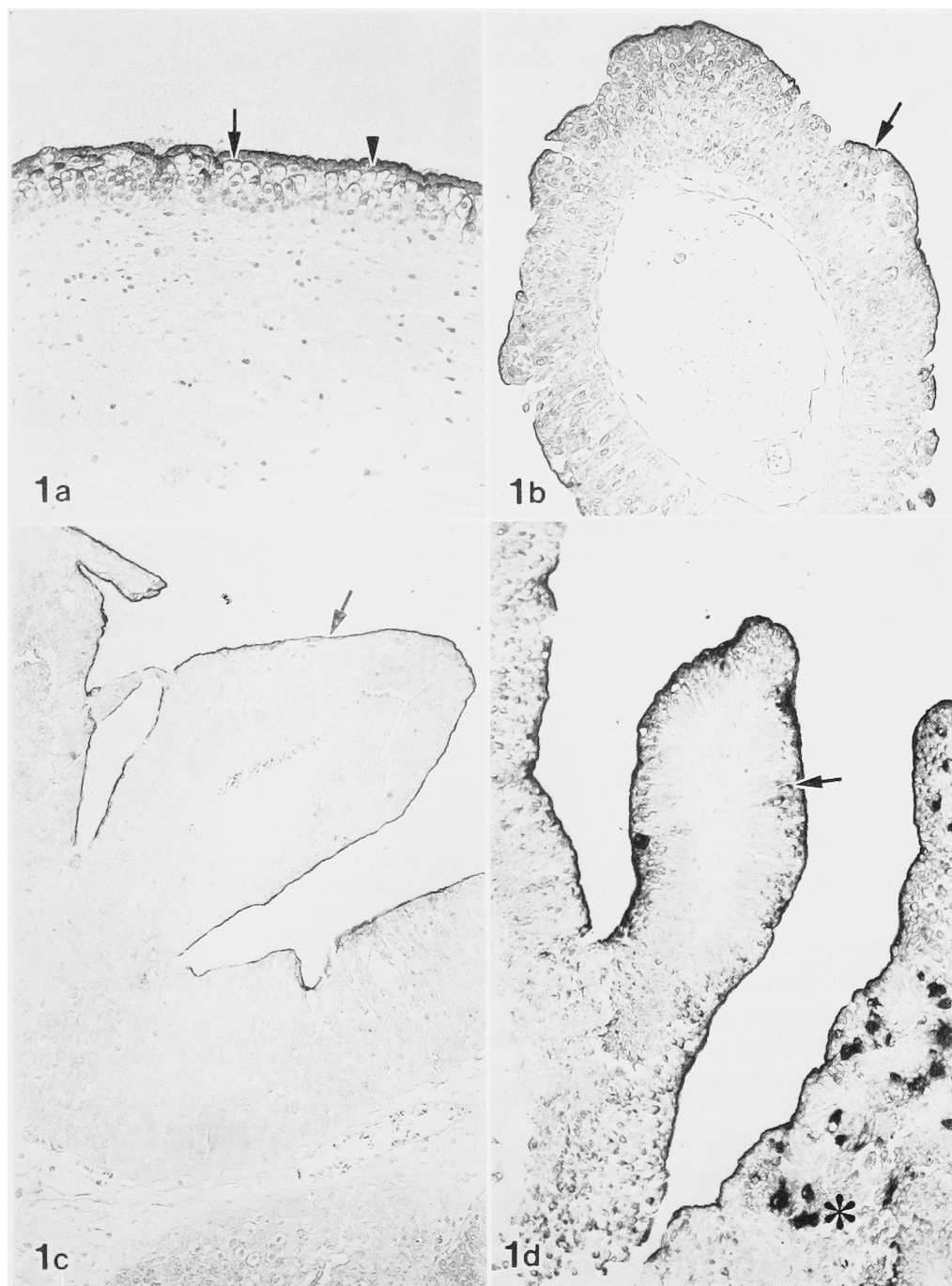


Fig. 1. Immunohistochemical localization of EMA: (a) Histologically normal epithelium. Positive staining on the luminal side of the plasma membrane of transitional cells (→), and in the cytoplasm of the superficial cells (▶). (b) Transitional cell carcinoma (TCC) grade 1 and (c) TCC grade 2. Localization of EMA on the luminal surface of the plasma membrane of superficial cells (→). (d) TCC grade 2. Positive staining on the luminal side of the plasma membrane (→) and in the cytoplasm (*) in intermediate and basal cells.

抗体は抗ウサギ IgG あるいは抗ヤギ IgG の Fab' にペルオキシダーゼを標識したものを用いた。染色の特異性は、特異抗血清のかわりに未感作家ウサギ血清あるいは未感作ヤギ血清を用いるとともに、それぞれ該当する抗原で特異抗体を吸収することにより、それぞれの特異染色が消失することを確認した。

2. 方法

EMA・CEA・SC は中根の酵素抗体間接法^{15,25)}に準じて染色し観察した。また、異型度は Koss の分類²⁶⁾に、深達度は膀胱癌取扱い規約²⁷⁾に従って複数の病理医により、ヘマトキシリン-エオジン染色標本を用いて分類された。

免疫組織化学的手技を略述すると、パラフィン包埋した組織を 4 μ m に薄切し、脱パラフィン後 phosphate buffered saline (PBS) にて洗浄。内因性ペルオキシダーゼ活性の阻止のため 100%メチルアルコールおよび 0.3%過酸化水素溶液でのおおの室温30分間浸漬し²⁸⁾、さらに PBS にて洗浄。その後一次抗体を切片にのせ湿室内で2時間反応、つづいて二次抗体を湿室内で2時間反応させた。これら切片を、Graham-Karnovsky の diaminobenzidine (DAB)-過酸化水素溶液に 10 mM アジ化ナトリウムを加えたもので、約5分間室温にて反応させ発色させた。最後に1%メチルグリーン液にて後染色した後、エタノール脱水、キシロール透徹、バルサム封入した。

結 果

1. EMA の局在と組織学的異型度・深達度との関係

EMA の局在性のうち、(a)表層細胞の内腔側表層の細胞膜の染色性と、(b)腫瘍深層 1/3 の細胞（以下、深層細胞と略）の細胞質内染色性の2つを指標として用い、これらと異型度・深達度との関係をみた。

(a) 表層細胞の内腔側表層の細胞膜における EMA の染色性

正常粘膜上皮では、表層細胞の内腔側表層の細胞膜と細胞質に局限して EMA が染色されていた (Fig. 1a)。

移行上皮癌における表層細胞の内腔側表層細胞膜の染色性と異型度との関係をみると、grade 1 では14例中全例 (100%) に、grade 2 では23例中21例 (91%) に表層細胞の内腔側表層の細胞膜に局在が認められた (Fig. 1)。grade 3 では18例中5例 (28%) に認められ、grade 1、grade 2 に比してその頻度は低かった (Table 1)。表層細胞の内腔側表層の細胞膜における局在性と移行上皮癌の深達度との関係については、

Table 1. Relationship between surface staining of EMA and histological grade

Grade	Surface staining		Total
	(-)	(+)	
normal	0	4	4
grade 1	0	14	14
grade 2	2	21	23
grade 3	13	5	18
Total	15	44	59

Table 2. Relationship between surface staining of EMA and histological stage

Stage	Surface staining		Total
	(-)	(+)	
pTa	1	32	33
pT1	3	5	8
pT2-pT4	11	3	14
Total	15	40	55

Table 3. Relationship between cytoplasmic staining of EMA and histological grade

Grade	Cytoplasmic staining			Total
	(-)	(±)	(+)	
normal	4	0	0	4
grade 1	9	4	1	14
grade 2	16	5	2	23
grade 3	0	1	17	18
Total	29	10	20	59

Table 4. Relationship between cytoplasmic staining of EMA and histological stage

Stage	Cytoplasmic staining			Total
	(-)	(±)	(+)	
pTa	23	8	2	33
pT1	2	1	5	8
pT2-pT4	0	1	13	14
Total	25	10	20	55

pTa では33例中32例 (97%)、pT1 では8例中5例 (63%)、pT2~pT4 では14例中3例 (21%) であり、深達度が高くなるにつれてその頻度は低くなった (Table 2)。

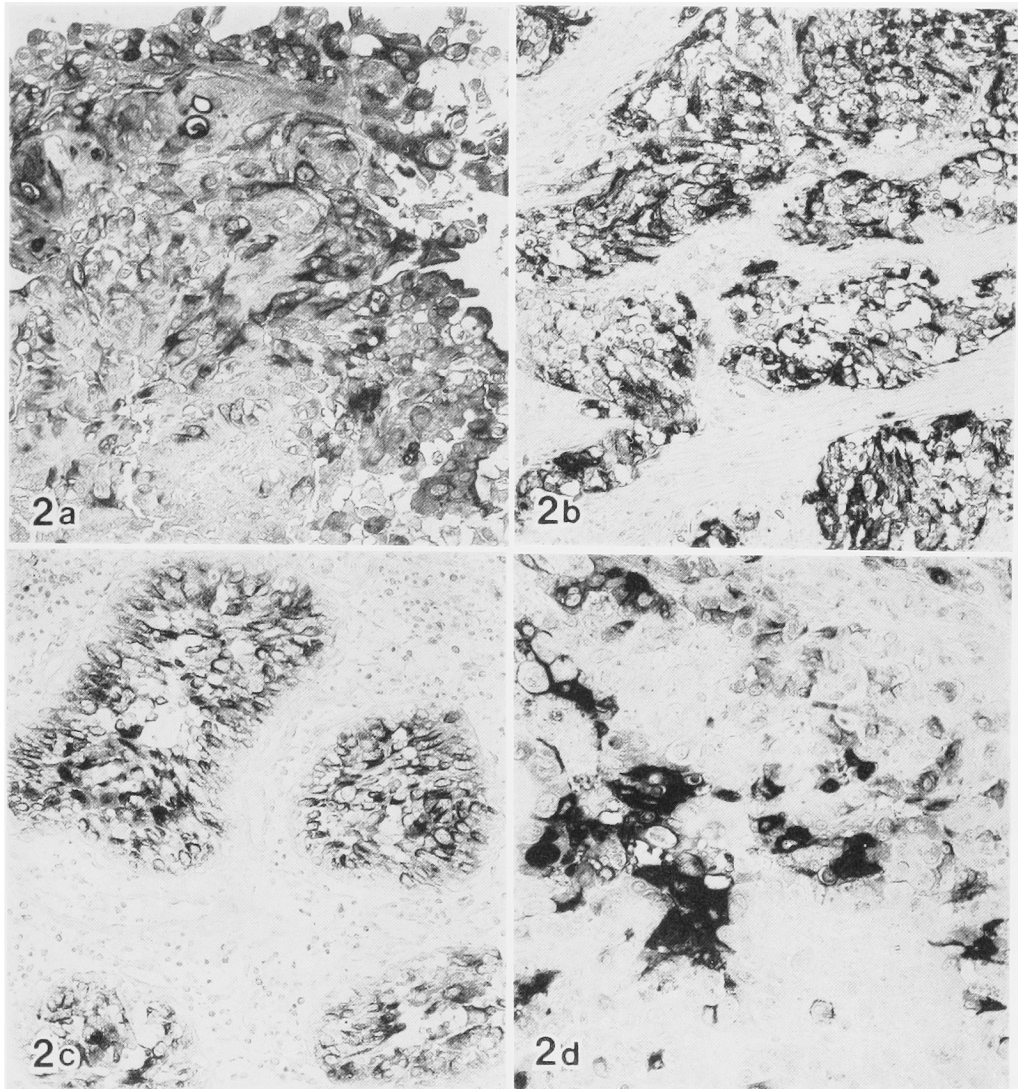


Fig. 2. TCC grade 3. Positive staining for EMA in the cytoplasm of deep layer cells with different morphological appearances.

(b) 深層の腫瘍細胞の細胞質内 EMA 染色性

深層の腫瘍細胞の細胞質内染色性を、(－): 染色されないもの、(±): わずかに染色のみられるもの、(+): 中等度から高度に染色されているものの3群に分けて異型度・深達度との関係を見た。

正常粘膜上皮では中間層から深層の細胞の細胞質には陽性像は認められなかった。

深層の腫瘍細胞の細胞質内染色性と移行上皮癌の異型度との関係を見ると、grade 1 では14例中1例(7%)に、grade 2 では23例中2例(9%)に、grade 3 では18例中17例(94%)に、深層腫瘍細胞の細胞質内に中等度以上の染色性が認められた (Table. 3)。

深層腫瘍細胞の細胞質内染色性と移行上皮癌の深達度との関係を見ると、深層腫瘍細胞の細胞質内に中等度以上の染色性がみられるのは pTa では33例中2例(6%)、pT1 では8例中5例(63%)、pT2～pT4 では14例中13例(93%)であった Fig. 1d, 2, Table 4)。すなわち異型度、深達度が高くなるにつれて細胞質内染色が顕著になっていた。

2. CEA の染色性と組織学的異型度・深達度との関係

腫瘍細胞の細胞質内の CEA 染色性の有無と異型度・深達度との関係を見た。

正常粘膜上皮では CEA は染色されていなかった。

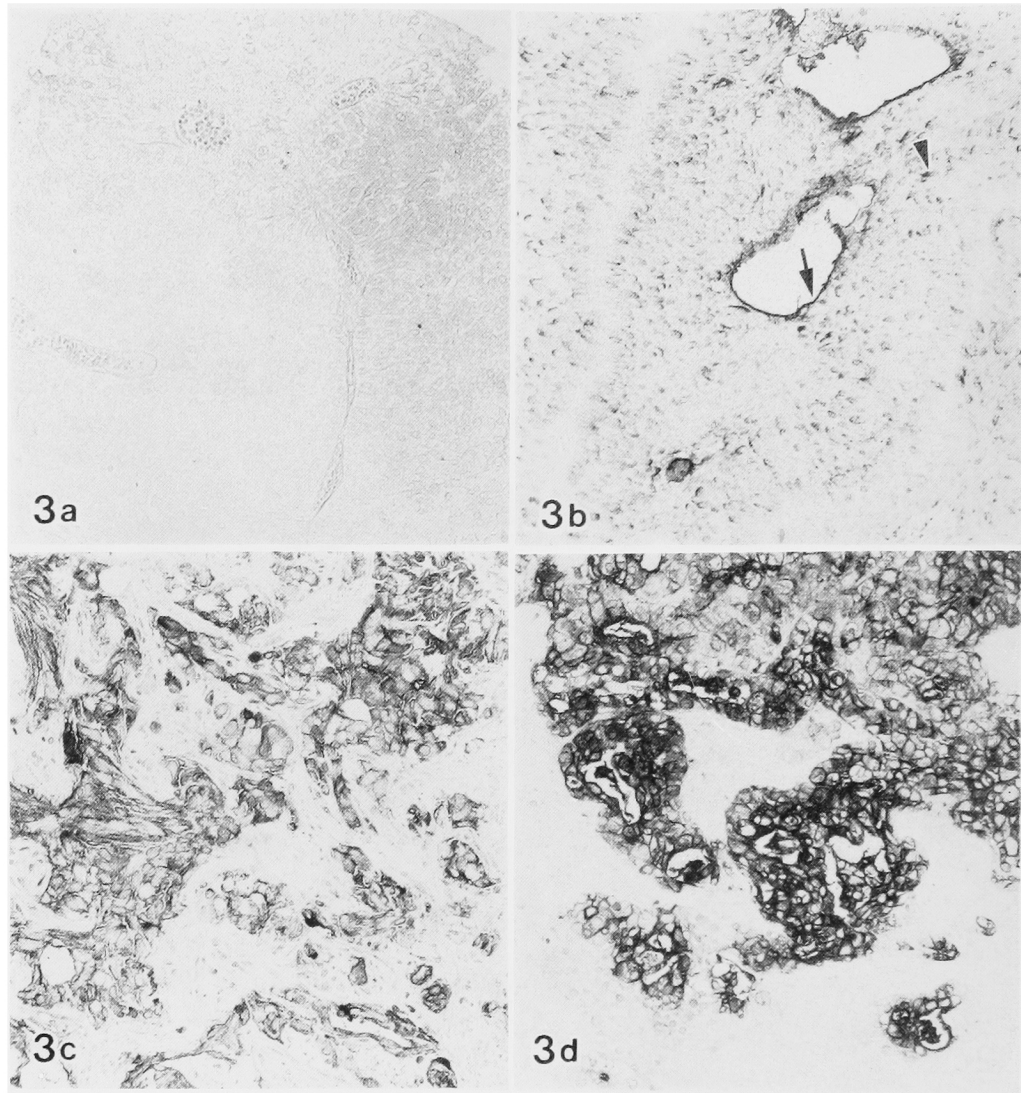


Fig. 3. Immunohistochemical localization of CEA. (a) TCC grade 2. No staining. (b) TCC grade 2. Positive staining on the luminal surface (→) and in the cytoplasm (▶). (c) TCC grade 3. Positive staining in the cytoplasm. (d) TCC grade 3. Membrane and cytoplasmic staining.

Table 5. Relationship between cytoplasmic staining of CEA and histological grade

Grade	Cytoplasmic staining		Total
	(-)	(+)	
normal	4	0	4
grade 1	9	5	14
grade 2	11	12	23
grade 3	3	15	18
Total	27	32	59

Table 6. Relationship between cytoplasmic staining of CEA and histological stage

Stage	Cytoplasmic staining		Total
	(-)	(+)	
pTa	18	15	33
pT1	3	5	8
pT2-pT4	2	12	14
Total	23	32	55

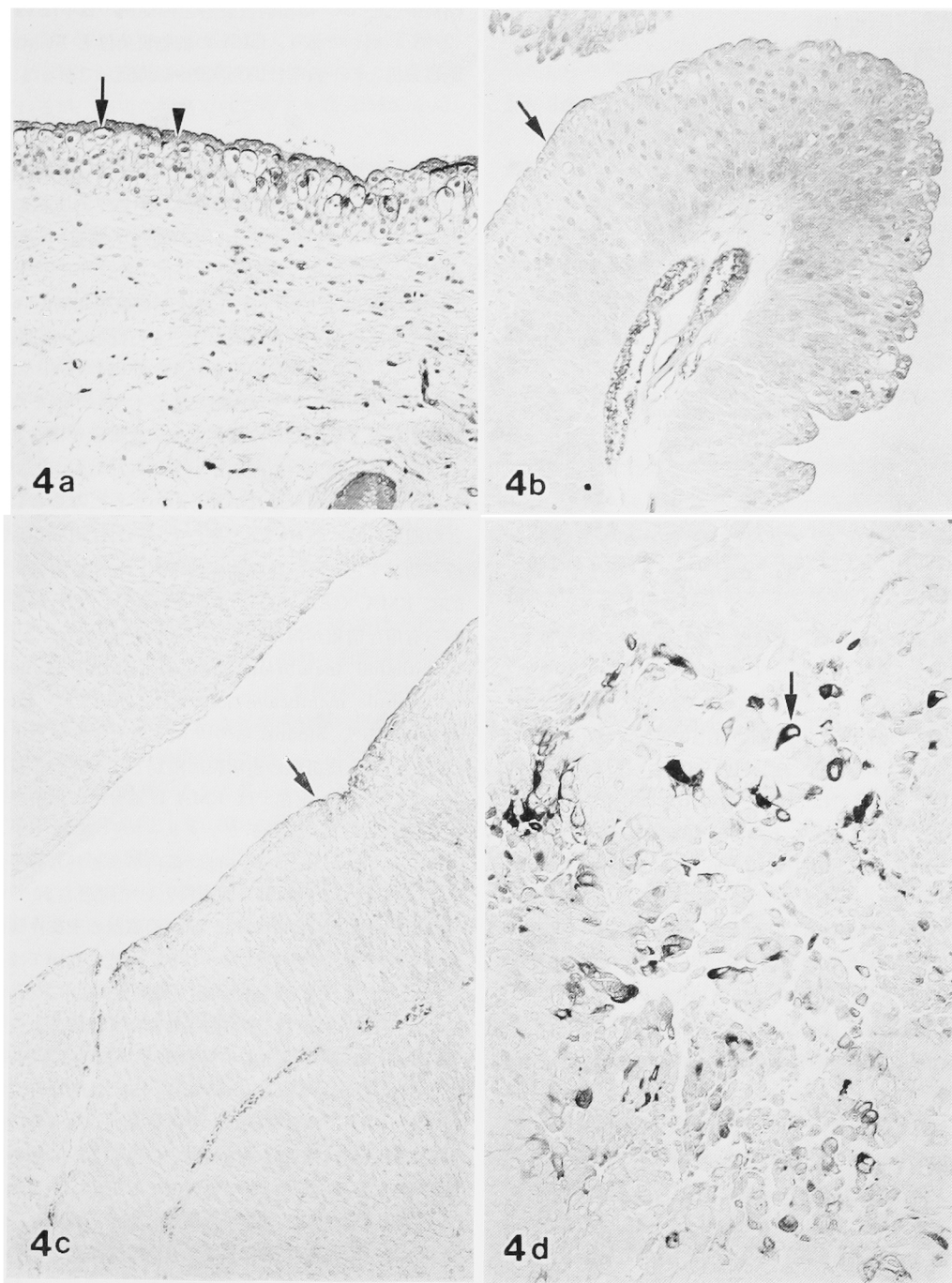


Fig. 4. Immunohistochemical localization of SC. (a) Normal epithelium. Positive staining on the luminal side of the plasma membrane (→) and weak staining of the cytoplasm in superficial cells (▶). (b) TCC grade 1 and (c) TCC grade 2. Slight staining in the luminal surface (→). (d) TCC grade 3. Cytoplasmic staining in a few carcinoma cells (→).

Table 7. Relationship between cytoplasmic staining of SC and histological grade

Grade	Cytoplasmic staining		Total
	(-)	(+)	
normal	4	0	4
grade 1	12	2	14
grade 2	16	7	23
grade 3	11	7	18
Total	43	16	59

Table 8. Relationship between cytoplasmic staining of SC and histological stage

stage	Cytoplasmic staining		Total
	(-)	(+)	
pTa	26	7	33
pT1	6	2	8
pT2-pT4	7	7	14
Total	39	16	55

腫瘍細胞の細胞質内染色性と移行上皮癌の異型度との関係をみると、grade 1 では14例中5例 (36%) に、grade 2 では23例中12例 (52%) に、grade 3 では18例中15例 (83%) に細胞質内染色性が認められた (Fig. 3, Table 5). 細胞質内染色性と移行上皮癌の深達度との関係では Table 6 に示すように、pTa では33例中15例 (45%)、pT1 では8例中5例 (63%)、pT2-pT4 では14例中12例 (86%) であった。すなわち EMA と同様、異型度や深達度が高くなるに従って CEA の細胞質の陽性染色の頻度が高くなっていた。なお CEA の細胞質染色と EMA の細胞質染色との症例一致率は47% (26例/55例) であった。

3. SC の染色性と組織学的異型度・深達度との関係
深部腫瘍細胞の細胞質内の SC 染色性の有無と異型度・深達度との関係をみた。

正常粘膜上皮では SC は表層細胞の内腔側表層の細胞膜と細胞質に染色されていた (Fig. 4a)。

SC の深部腫瘍細胞の細胞質内染色性と異型度との関係をみると、grade 1 では14例中2例 (14%) に、grade 2 では23例中7例 (30%) に、grade 3 では18例中7例 (39%) に細胞質内染色性が認められた (Fig. 4, Table 7). 細胞質内染色性と深達度との関係は Table 8 に示すように、pTa では33例中7例 (21%)、pT1 では8例中2例 (25%)、pT2-pT4 では14例中7例 (50%) であった。EMA, CEA ほど明瞭ではないが、SC も異型度・深達度が進むに従っ

て細胞質染色頻度が上昇していた。なお EMA の細胞質染色と SC の細胞質染色との症例一致率は49% (27例/55例) であり、CEA の細胞質染色と SC の細胞質染色との一致率は53% (29例/55例) であった。

考 察

現在、膀胱癌の治療方針の決定は、経尿道的切除術 (TUR-Bt) により得られた標本の組織学的所見によるところが大きい、なかでも異型度と筋層への浸潤の有無が特に重要な所見とされている^{3,29,30)}。しかし、TUR により得られた標本が膀胱壁全層の所見を必ずしも提供するとは限らず、また採取時の二次変化のため、正しい所見の得られない症例もあり、組織像を十分検討することが困難な場合も多い²⁹⁾。また、腫瘍の粘膜下層への真の浸潤と、上皮組織の粘膜下層への陥入との鑑別や組織切片上で切られた方向により見掛け上粘膜下層へ浸潤があるかのようにみえるものとの鑑別も時に難しい³⁰⁾。そこで、筆者は組織診断上の一助とするため、膀胱癌症例において免疫組織化学的に EMA, CEA, SC の染色を行ない、これら所見から有用な情報が得られるかどうかを検討した。

epithelial membrane antigen (EMA) は milk fat globule membrane に含まれる抗原で⁸⁾、Heyderman ら⁹⁾、Sloane ら^{10,11)} によりヒトの扁平上皮以外の正常上皮組織の表層膜に局限してみられる抗原として同定され、現在では EMA は部分的に精製され、生化学的にその大部分がガラクトースと N-アセチルグルコサミンからなり、一部に蛋白が含まれる分子量 4.4×10^5 以上の不均質な糖蛋白として同定されている³¹⁾。免疫組織化学的には、種々の臓器の上皮性腫瘍に存在することが示されているが、膀胱においては正常移行上皮とその炎症性病変・腫瘍性病変にみられ^{10,11)}、それらの染色性・局在性について報告されている。移行上皮癌の深達度・異型度と EMA の局在性との関係については、Pocock ら¹²⁾ により報告されているが、筆者は腫瘍組織の染色パターンのうち、(1) 表層細胞の内腔側表層の細胞膜の染色性と、(2) 深層細胞の細胞質内染色性の2つを指標として用い、これらと深達度・異型度との関係を検討したが、この2つの染色パターンが浸潤性の有無の推定や異型度分類の指標として有用性の高いものであることが明らかとなった。Pocock ら¹²⁾ は筆者と同様に、grade 1 腫瘍と非浸潤性の grade 2 腫瘍では、浸潤癌や grade の高い腫瘍に比べて、上皮表面の EMA 染色が高頻度に見られると報告している。一方、筆者と異なり、中間層から基底層にかけての細胞の細胞質染色性と異型

度・深達度との間には特別な関係はみられなかったとしている。また、Pocock ら¹²⁾は“one-sided basal staining” (EMA 染色が基底層より偏在して認められる所見) が浸潤癌の指標のひとつとなることを挙げているが、筆者の観察ではこのような EMA の局在性は明らかでなかった。

正常移行上皮はその基底層から表層へと組織構築に極性を有しているが、EMA の表層の内腔側細胞膜に限局するという局在様式は、組織構築の極性のひとつを表わすものと考えられ、分化抗原として位置づけられる。grade 3 症例と pT2~pT4 症例では高頻度に深層細胞の細胞質の EMA 染色性が認められたが、これは腫瘍細胞の極性の喪失を示唆する所見であり、EMA が細胞質内に合成されたのち細胞膜に移送され、そこに局在するという一連の過程において、EMA 産生過剰・細胞内移送障害・分泌障害などが起こったことを表わすものと考えられる。Koss²⁶⁾は正常移行上皮や低異型度の乳頭状移行上皮癌では、表層細胞 (umbrella cell) が認められるが、異型度の高い乳頭状移行上皮癌では表層細胞が脱落する傾向にあることをあげ、この所見を異型度分類のひとつの指標としている。今回筆者の注目した、表層細胞の細胞膜表面における EMA の局在の有無という指標は、Koss のあげた表層細胞の有無という異型度分類の指標と対比されようが、EMA 染色のほうが、より判別が容易であるという点で価値があると考えられる。

CEA は分子量約 1.8×10^5 の糖蛋白で、その糖組成にはかなりの不均一性が認められ³²⁾、また non-specific cross-reacting antigen (NCA)³³⁾、NCA-2³⁴⁾、biliary glycoprotein I (BGP-I)³⁵⁾、normal fetal antigen (NFA)^{36,37)} などの免疫学的に抗 CEA 抗体と交叉反応を示す抗原の存在も知られている。CEA について免疫組織化学的に検討する場合には、抗体の特異性や組織の固定・包埋・染色法の差により染色性が異なるため、その評価に際しては十分な注意を必要とする¹⁵⁾。今回の筆者の検討ではホルマリン固定パラフィン切片を用い、抗 CEA 抗体は脾臓の perchloric acid (PCA) extract で吸収したものをを用いたが、前述のように移行上皮癌の異型度が高くなるにつれて、また深達度が高くなるにつれて CEA 染色陽性率は高くなる傾向があった。Jautzke ら¹⁸⁾も、CEA 陽性例は異型度別では grade 1: 24%, grade 2: 72%, grade 3: 74%, 深達度別では pTa: 34%, pT1: 59%, pT2~pT3: 80% と報告し、CEA の染色性と異型度・深達度との間にそれぞれ関連性を認めている。しかし一方では、CEA の染色性と異型度・

深達度との間に特定の関係はみられないとする報告もみられる¹⁷⁾。これらの相違は CEA 染色の有無のみで判定されることが多いため、筆者のように CEA の局在極性の喪失という細胞生物学的な視点^{15,24)}を加味して観察することが肝要であろう。

SC は、近年、胃・大腸などの消化管上皮とその腫瘍性病変においてその局在様式に変化のみられることが報告され、CEA とともに、腫瘍化に伴う膜糖蛋白の局在の変化という点で注目されている²²⁻²⁴⁾。今回の検討では、細胞質内の染色性の有無に注目して、移行上皮癌の異型度・深達度との関係をみたが、正常膀胱組織と移行上皮癌 grade 1 との間では明確な局在極性の変化が観察されたものの、異型度・深達度に関しては EMA や CEA ほど明らかな相関は認められなかった。

EMA の染色性と CEA・SC の染色性を比較した場合、EMA の染色性は grade 2 と grade 3 との間、非浸潤癌と浸潤癌との間をより明確に区分することができることがわかった。CEA の染色性も同様の傾向を示しているが、EMA ほど明瞭ではなく、SC ではそうした傾向があるものの、前二者 EMA・CEA に比して相関は少ないとみられた。以上より EMA は臨床病理学的に grading の指標として、また浸潤性という生物学的態度を表現する指標として有用性が高いと考えられる。

免疫組織化学を用いた組織検索の際、つねに固定、包埋による抗原性の失活が問題になるが、EMA⁹⁻¹¹⁾、CEA^{38,39)}、SC⁴⁰⁾ はホルマリン固定パラフィン切片においてもその抗原性の変化が少ないとされている。ちなみに筆者も、ホルマリン固定パラフィン切片による標本と periodate-lysine-paraformaldehyde (PLP) 固定凍結切片法^{25,41)}を用いたものを対比観察し、両者の染色性を検討しているが、これら抗原の抗原性はホルマリン固定パラフィン切片においても十分保持されていることを確認している。したがって、今後膀胱粘膜の病理組織診断の際こうした酵素抗体法を用いた免疫組織化学的検索法はもっと容易に利用されて良いと考えている。

総括および結論

膀胱移行上皮癌における EMA・CEA・SC の免疫組織化学的局在と異型度・深達度との関係について検討し、それらの移行上皮癌における grading の指標や浸潤性の指標としての有用性について検討した。その結果、EMA の表層細胞の内腔側表層細胞膜における染色性と深層の腫瘍細胞の細胞質内の染色性の 2 つはそ

れぞれ移行上皮癌の異型度・深達度との間に最も高い関連性をもっていることが明らかとなった。CEA, SC についてもそれらの染色性と異型度、深達度との間に一定の相関はあったが、移行上皮癌の grading と浸潤性の指標として、EMA が CEA・SC に比してより有用性が高いことが示された。また、ホルマリン固定パラフィン切片で EMA, CEA, SC の抗原性の保存は良好であり、TUR-Bt により得られた HE 標本で腫瘍の浸潤性を判定することが難しい症例では、これら抗原の免疫組織化学的局在を検討することは補助診断として意義のある方法と考えられる。

本論文の要旨は第73回日本泌尿器科学会総会(東京, 1985)にて発表した。

文 献

- 1) Jewett HJ and Strong GH : Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 55: 366~372, 1946
- 2) Jewett HJ : Carcinoma of the bladder : influence of depth of infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth. *J Urol* 67 : 672~676, 1952
- 3) Skinner DG: Current state of classification and staging of bladder cancer. *Cancer Res* 37: 2838~2842, 1977
- 4) Narayana AS, Loening SA, Slymen DJ and Culp DA: Bladder cancer: factors affecting survival. *J Urol* 130: 56~60, 1983
- 5) 高士宗久・村瀬達良・三宅弘治・三矢英輔・大野良之・浜島信之・膀胱腫瘍の統計学的研究—多変量解析による予後因子の検討。日泌尿会誌 77 : 掲載予定, 1986
- 6) Marshall VF: The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. *J Urol* 68: 714~723, 1952
- 7) 吉田 修: 膀胱癌に関する研究。第三編 悪性度に関する病理組織学的研究 (予後に影響をおよぼす組織像の分析と抽出)。泌尿紀要 12 : 1374 ~ 1396, 1966
- 8) Ceriani RL, Thompson K, Peterson JA and Abraham S: Surface differentiation antigens of human mammary epithelial cells carried on the human milk fat globule. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 582~586, 1977
- 9) Heyderman E, Steele K and Ormerod MG: A new antigen on the epithelial membrane: its immunoperoxidase localisation in normal and neoplastic tissue. *J Clin Pathol* 32: 35 ~39, 1979
- 10) Sloane JP and Ormerod MG Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. *Cancer* 47: 1786 ~1795, 1981
- 11) Sloane JP, Hughes F and Ormerod MG : An assessment of the value of epithelial membrane antigen and other epithelial markers in solving diagnostic problems in tumour histopathology. *Histochem J* 15: 645~654, 1983
- 12) Pocock RD, Ibrahim SK, Sloane JP, Ponder BAJ and Shearer RJ : Potential value of antisera to epithelial membrane antigen in detecting early invasion in transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 55: 670~675, 1983
- 13) Gold P and Freedman SO : Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439 ~462, 1965
- 14) Gold P and Freedman SO : Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122: 467~481, 1965
- 15) 名倉 宏・堤 寛: 癌胎児性抗原 (2) Carcinoembryonic antigen (CEA). 病理と臨床 2 : 1544~1553, 1984
- 16) Reynoso G, Chu TM, Guinan P and Murphy GP Carcinoembryonic antigen in patients with tumors of the urogenital tract. *Cancer* 30: 1~4, 1972
- 17) Shevchuk MM, Fenoglio CM and Richart RM: Carcinoembryonic antigen localization in benign and malignant transitional epithelium. *Cancer* 47: 899~905, 1981
- 18) Jautzke G and Altenaehr E : Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue sections of

- urinary bladder carcinomas. *Cancer* **50** : 2052~2056, 1982
- 19) 鹿子木基二：尿路系腫瘍における腫瘍組織、血清および尿中の carcinoembryonic antigen (CEA) について一免疫組織化学および Radio-immunoassay による検討。日泌尿会誌 **75** : 1558~1571, 1984
- 20) Brown WR, Isobe Y and Nakane PK: Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. II. Immunoelectron-microscopic localization of immunoglobulins and secretory component in human intestinal mucosa. *Gastroenterology* **71** : 985~995, 1976
- 21) Nagura H, Nakane PK and Brown WR. Translocation of dimeric IgA through neoplastic colon cells in vitro. *J Immunol* **123** : 2359~2368, 1979
- 22) 浅井俊夫・名倉 宏・渡辺慶一・長谷川英章・鈴木荘太郎・三輪 剛・中沢三郎：大腸腫瘍の免疫組織化学的研究—CEA, SC を中心に。消化器と免疫 **7** : 145~150, 1981
- 23) Nagura H, Tsutsumi Y, Shioda Y and Watanabe K: Immunohistochemistry of gastric carcinomas and associated diseases: novel distribution of carcinoembryonic antigen and secretory component on the surface of gastric cancer cells. *J Histochem Cytochem* **31** : 193~198, 1983
- 24) 名倉 宏・塩田吉宣・渡辺慶一：消化器癌組織における CEA 局在の免疫電顕法による観察。癌と化学療法 **10** : 595~600, 1983
- 25) 渡辺慶一・中根一穂・長村義之・名倉 宏・堤寛・小松達至・和泉伸一・吉村真一・伊藤丈夫・武市光司：酵素抗体法。渡辺慶一・中根一穂編，改訂版，学際企画，東京，1985
- 26) Koss LG: Tumors of the urinary bladder. Atlas of tumor pathology, Second series, fascicle 11, pp.9~61, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1975
- 27) 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，金原出版，東京，1980
- 28) Streefkerk JG: Inhibition of erythrocyte pseudoperoxidase activity by treatment with hydrogen peroxide following methanol. *J Histochem Cytochem* **20** : 829~831, 1972
- 29) 住吉昭信：膀胱癌の臨床病理—非乳頭型を中心として。西日泌尿 **43** : 1~9, 1981
- 30) Mostofi FK: Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. *JAMA* **206** : 2764~2769, 1968
- 31) Ormerod MG, Steele K, Westwood JH and Mazzini MN: Epithelial membrane antigen: partial purification, assay and properties. *Br J Cancer* **48** : 533~541, 1983
- 32) 松岡雄治：CEA および関連抗原の新しい腫瘍マーカーとしての可能性。癌と化学療法 **10** : 1754~1763, 1983
- 33) von Kleist S, Chavanel G and Burtin P: Identification of an antigen from normal human tissue that crossreacts with the carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* **69** : 2492~2494, 1972
- 34) Burtin P, Chavanel G and Hirsch-Marie H: Characterization of a second normal antigen that cross-reacts with CEA. *J Immunol* **111** : 1926~1928, 1973
- 35) Svenberg T: Carcinoembryonic antigen-like substances of human bile. Isolation and partial characterization. *Int J Cancer* **17** : 588~596, 1976
- 36) Matsuoka Y, Hara M, Takatsu K and Kitagawa M: Presence of antigen related to the carcinoembryonic antigen in feces of normal adults. *Gann* **64** : 203~206, 1973
- 37) Kuroki M, Koga Y and Matsuoka Y: Purification and characterization of carcinoembryonic antigen-related antigens in normal adult feces. *Cancer Res* **41** : 713~720, 1981
- 38) Goldenberg DM, Sharkey RM and Primus FJ: Carcinoembryonic antigen in histopathology: immunoperoxidase staining of conventional tissue sections. *J Natl Cancer Inst* **57** : 11~22, 1976
- 39) Goldenberg DM, Sharkey RM and Primus FJ: Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. *Cancer* **42** : 1546~1553, 1978
- 40) 名倉 宏・堤 寛・渡辺慶一・長谷川英章・杉田輝地・藤本隆夫・三富利夫：ヒト胆管における

- SC, CEA の局在一癌, 非癌組織の免疫組織化学
的鑑別を中心に. 病理と臨床 2: 99~107, 1984
- 41) McLean IW and Nakane PK: Periodate-
lysine-paraformaldehyde fixative: a new fix-

ative for immunoelectron microscopy. J
Histochem Cytochem 22 1077~1083, 1974
(1985年12月10日迅速掲載受付)