

膀胱腫瘍における Malignant potential の 指標としての ABH-isoantigen

CEA, BMG, Leu-M1, H 抗原の併用に関する検討

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

三 枝 道 尚

ISOANTIGENS ABH IN BLADDER TUMORS AS AN INDICATOR OF MALIGNANT POTENTIAL AN COMBINED STUDY WITH CEA, BMG, Leu-M1 AND H-Ag

Michihisa SAEGUSA

From the Department of Urology, Okayama University Medical School

The author performed immunohistochemical staining of blood group antigen (BGA), CEA, BMG, Leu-M1 and H-Ag on 43 patients with primary superficial bladder tumor to evaluate the malignant potential of bladder tumor. There were no obvious relationships among reactivities to BGA, CEA, BMG, Leu-M1 and H-Ag in identical tissue. Although BGA, CEA and Leu-M1 could be used individually as indicators of malignant potential, of the three, BGA was found to be most useful. Concomitant use of Leu-M1 with BGA might compensate for the disadvantages of BGA alone and make prediction of prognosis more objective. Then, a new evaluation criteria for detecting malignant potential of bladder tumor was proposed.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1311-1321, 1989)

Key words: Superficial bladder tumor, Blood group antigen, Leu-M1, Malignant progression

緒 言

膀胱腫瘍は表在性腫瘍と浸潤性腫瘍とに分けられ、浸潤性腫瘍では予後の改善、表在性腫瘍では再発防止が臨床上的問題である。表在性腫瘍は一般に60~80%が再発するといわれており、その多くは表在性腫瘍のまま経過するものの、10~20%は再発時浸潤性腫瘍に移行し、不幸な転帰をとることも少なくない¹⁻³⁾。したがって、表在性腫瘍である時期に将来の変化を予測することが重要な課題となる。

その予測の指標の一つに血液型抗原 (ABH-isoantigen, blood group isoantigen, 以下 BGA) がある。われわれの施設では、PAP 法 (Peroxidase-antiperoxidase 法) を用いた染色パターン分類を用いて、BGA の有用性について報告を行ってきた⁴⁻⁶⁾。しかしながら、この BGA による予後予測についても別報⁷⁾で報告したごとく、以下の問題がある。1) 血液型物質抗原構造の相違に基づく糖鎖不全の差異、2) 尿路上皮における非分泌型症例の存在する可能性、3) 腫瘍の heterogeneity と BGA 検索可能腫瘍量の

問題、4) 固定ならびにパラフィンブロック化にともなう抗原性の低下、5) 判定の客観性の問題、などである。そこで今回著者は、最近報告のあった BMG (β_2 -microglobulin)⁸⁾、ならびに Leu-M1 (移行上皮癌にも特異性を有する human myelomonocytic antigen)⁹⁾、CEA, H 抗原 (血液型 O 型の赤血球表面抗原, H-Ag) の malignant potential の指標としての有用性を検討し、BGA にこれらの指標を併用することで上記問題の解決が可能か否かを検討した。

対象および方法

対象は、おもに1983年~1985年の間に、岡山大学医学部泌尿器科を受診した初発表在性膀胱腫瘍患者とし、同時期の進行膀胱腫瘍患者を比較のために加えた。表在性膀胱腫瘍43例、年齢は34~90歳、平均63.5歳。男性38例、女性5例。これらの患者の follow-up 期間は6~119カ月、平均48.5カ月である。grade は、G1: 12例、G2: 25例、G3: 6例、stage は、Ta: 23例、T1: 20例、血液型はA型: 24例、B型: 4例、AB型: 7例、O型: 8例であった。進行性膀胱腫

瘍は6例で, grade は, G2: 3例, G3:3例, stage は, T2: 4例, T3: 1例, T4: 1例, 血液型はA型: 5例, AB型: 1例であった。上記のパラフィン包埋組織について那須の報告⁵⁾に準じ, PAP法にてBGA, CEA, Leu-M1, BMG, H-Agを検出した(Fig. 1)。一次抗体として, mouse anti-A, B, H, Leu-M1 monoclonal antibody または rabbit anti-CEA, BMG polyclonal antibody を4°C overnight で反応させ, 二次抗体として rabbit anti-mouse immunoglobulin または swine anti-rabbit immunoglobulin を室温にて20分間反応させた。なお, BMGの染色の際には内因性 peroxidase 除去後, 36°C, 10分間 trypsin にて前処理を行った。BGA, CEA, BMG に対する抗体は DAKO 社製, Leu-M1 に対する抗体は BECTON DICKINSON 社製を使用した。また, これらの染色は HE 染色を含め5~6枚の連続切片にて行った。染色性の判定は, 那須の報告した染色パターン分類^{5,6)}を用い, type I~type IV の5段階に分け (Table 1) それぞれの

抗原において, 各 type と組織学的異型度との関連性, ならびに BGA の typing との関連性を検討した。また表在性腫瘍については, それぞれの抗原の染色性と浸潤性腫瘍への移行 (stage-up) との関連性, および BGA との併用による予後予測に関する有用性を検討した。これらの指標は, ある意味ではマス・スクリーニング的性格も有することから, 感度 (sensitivity), 特異性 (specificity) の算出を行い, さらに, χ^2 検定にて有用性を評価した。なお, 膀胱腫瘍の組織学的異型度および深達度については, 膀胱癌取り扱い規約に準じた。

結 果

1) 組織学的異型度と染色性

A) BGA

染色性の良好な type I あるいは II は, G3 や浸潤性腫瘍には認められず, 全く染色性のない type IV は G3, 浸潤性腫瘍とともに50%に及び, G3, 浸潤性腫瘍は, G1, G2 に比し, 染色性が低い傾向にあった (Fig. 2)。

B) CEA

染色陽性細胞の面積が1/2以上である type II, IIIa の割合が, G1, G2 に比し, G3, 浸潤性腫瘍でやや高かった。BGA の染色性との関係については明らかな関連性は認められなかった (Fig. 3A, B)。

C) BMG

表在性腫瘍のみにおいては, grade が進むにつれ染色性の低下する傾向が認められた。BGA の染色性との関係については, 明らかな関連性は認められなかった (Fig. 4A, B)。

D) Leu-M1

染色陽性細胞の面積が1/2以上である type I, IIIa の割合が, G1, G2, G3, 浸潤性腫瘍でそれぞれ16.7%, 28%, 50%, 66%と異型度が進むにつれ染色性が高まる傾向にあった。BGA の染色性との関係については, 明らかな関連性は認めなかった (Fig. 5A, B)。

E) H-Ag

血液型O型を除く症例の総数は41例であり, grade

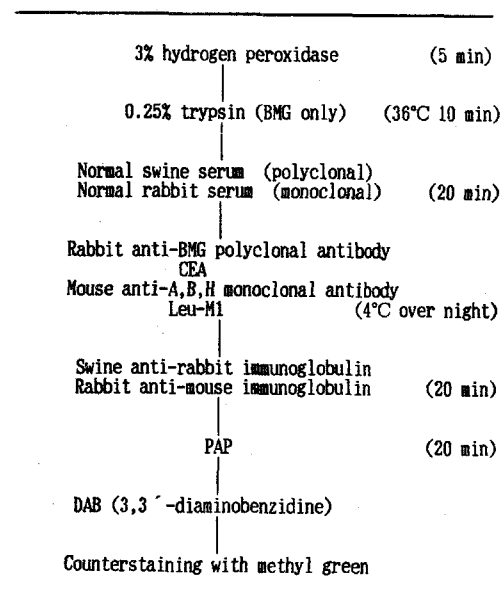


Fig. 1. Method (paraffin embeded tissue)

Table 1. Staining pattern

Type I	: Stained homogeneously and as intensely as normal urothelium
Type II	: Stained homogeneously but less intensely than normal urothelium
Type IIIa	: Stained non-homogeneously with negative area (less than 50%)
Type IIIb	: Stained non-homogeneously with negative area (more than 50%)
Type IV	: Stained negatively with no positive area

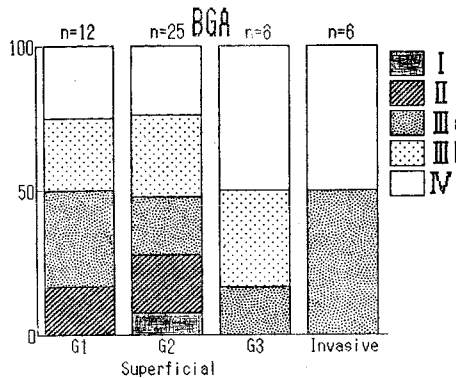
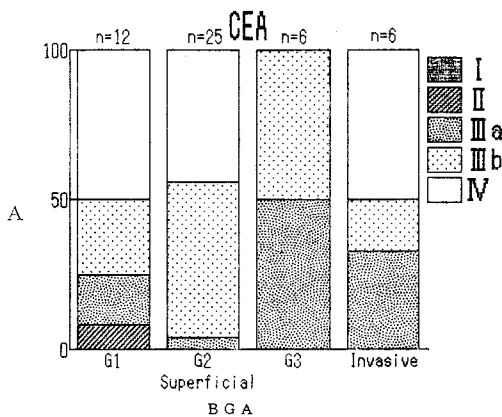


Fig. 2. Correlation between staining pattern and histology



B		I + II	IIIa	IIIb	IV
	I + II	1			
	IIIa	1	2	1	2
	IIIb	4	4	6	5
	IV	3	4	5	5

Fig. 3. Correlation between staining pattern and histology

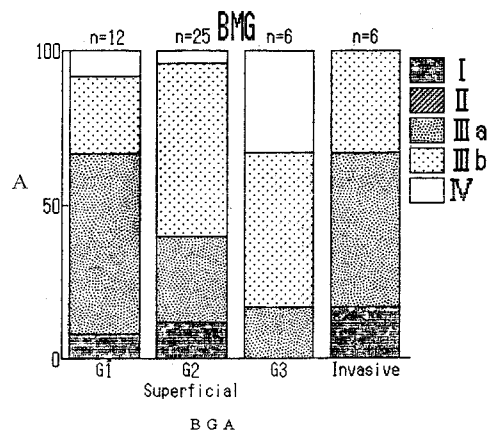
と染色性との間には明らかな関連性は認められなかった。また、個々の症例において、H-Ag 陽性部分とBGA 陰性部分との間、および双方の染色性の間には、明らかな関連性は認められなかった (Fig. 6A, B)。

なお、同一組織において、BGA, CEA, Leu-M1, BMG, H-Ag の各染色性陽性部分は、相互に明らかな関連性は認められなかった。

2) 染色性と stage-up

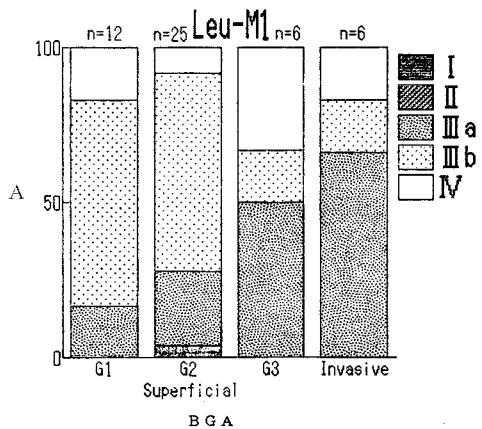
A) BGA

Stage-up 症例は、43例中8例に認められたが、Fig. 7 のごとく、染色性が低下するにつれ stage-up



B		I + II	IIIa	IIIb	IV
	I + II	2			2
	IIIa	5	4	3	3
	IIIb	2	4	8	6
	IV		2	1	1

Fig. 4. Correlation between staining pattern and histology



B		I + II	IIIa	IIIb	IV
	I + II				1
	IIIa	2	2	5	2
	IIIb	6	6	5	8
	IV	1	2	2	1

Fig. 5. Correlation between staining pattern and histology

する比率が高くなる傾向にあった。type I, II を予後良好、その他を予後不良とすると、感度 (sensitivity: 以下 Sen. と略す) が1.0, 特異性 (specificity: 以

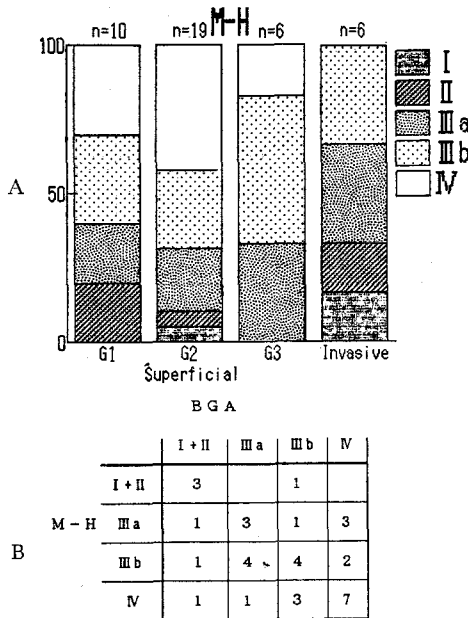


Fig. 6. Correlation between staining pattern and histology

下 Spe. と略す) が 0.257 であった。また, type I ~ IIIa を予後良好とすると, Sen. 0.875, Spe. 0.514 であった。

B) CEA

Type II の 1 例には stage-up は生じていなかった

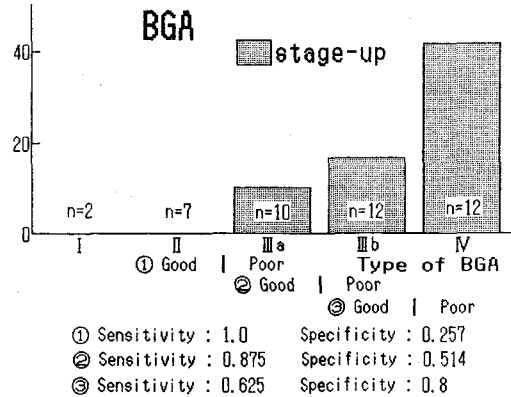
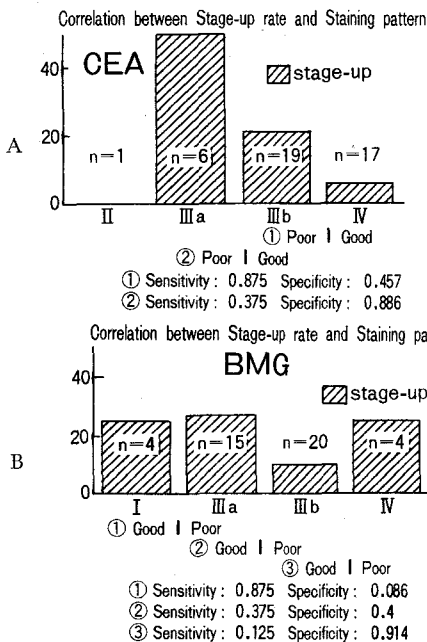


Fig. 7. Correlation between stage-up rate and staining pattern

た。この type II の 1 例を除くと, 染色性が高まるにつれ stage-up する比率が高くなる傾向にあった。type IV のみを予後良好とすると, Sen. 0.875, Spe. 0.457, type IV, IIIb を予後良好とすると, Sen. 0.375, Spe. 0.886 であった (Fig. 8A)。

C) BMG

BMG については, 今回の結果で存在しなかった type II 以外のどの染色パターンにも stage-up が認められ, stage-up と BMG の染色性との関連性は認められなかった。理論的には染色性の保たれている方が正常な状態に近いことより, type I, II を予後良好

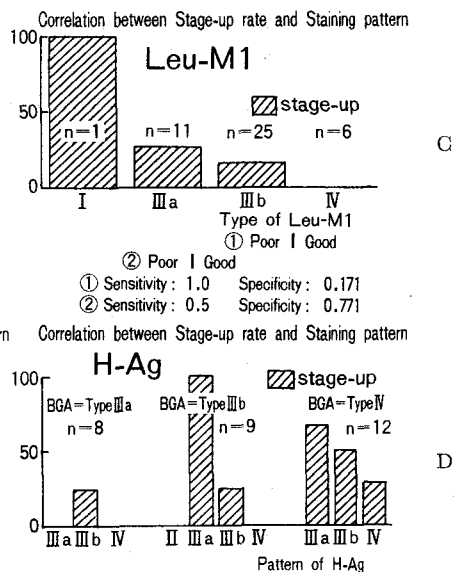


Fig. 8.

とすると Sen. 0.875, Spe. 0.086, type IIIa 以上を予後良好とすると Sen. 0.375, Spe. 0.4, type IIIb 以上を予後良好とすると Sen. 0.125, Spe. 0.914 であった (Fig. 8B).

D) Leu-M1

Type I の 1 例は後に stage-up を認めた。従って、1 例ではあるが type I の stage-up 率が 100% であるため、染色性が高まるにつれ、stage-up の比率が高くなる傾向にあった。そこで、type IV を予後良好とすると Sen. 1.0, Spe. 0.171, type IV, IIIb を予後良好とすると、Sen. 0.5, Spe. 0.771 であった (Fig. 8C).

E) H-Ag

BGA の type IIIa, IIIb, IV ごとに、H-Ag の type と stage-up の関係をみた。BGA: IIIa では、H-Ag: IIIb にのみ 25% に、BGA: IIIb では、H-Ag: IIIa, IIIb にそれぞれ 100%, 25% に、BGA: IV では H-Ag: IIIa, IIIb, IV にそれぞれ 66.7%,

50%, 28.6% に stage-up が認められた。全体としては、H-Ag: type IIIa に 37.5%, IIIb に 27.3%, IV に 16.7% の stage-up 例を認めた (Fig. 8D).

3) BGA と各指標との併用

BGA による予後予測においてやや客観性に欠ける染色性の消失した部分の存在する type III について、他の抗原の染色性との併用を試みた。

A) BGA と CEA との併用

Fig. 9 において境界線の左側が予後良好、右側が予後不良となる。①の境界の場合、Sen. 1.0, Spe. 0.514, ②の境界の場合、Sen. 0.875, Spe. 0.743 であった。Sen., Spe. の数値より、両者併用による①あるいは②が、BGA 単独、CEA 単独に比し優れていた。①、②について χ^2 検定を行うと、それぞれ $\chi^2 = 5.12$, $\chi^2 = 9.30$ であり、②がより優れていた (Fig. 9).

B) BGA と BMG との併用

BMG については特に stage-up についての傾向はなかったが、染色性の高い方を良好とすると、Fig.

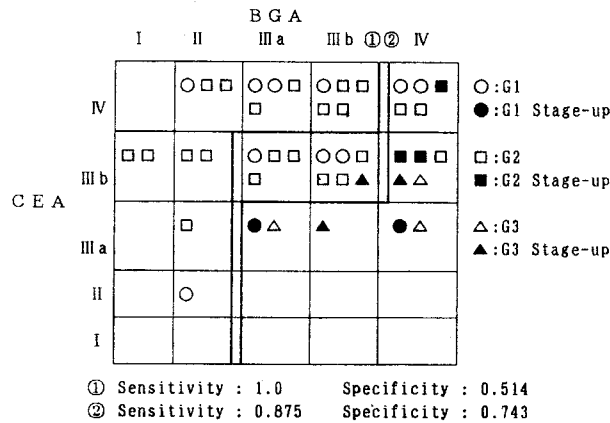


Fig. 9. Combination of BGA and CEA

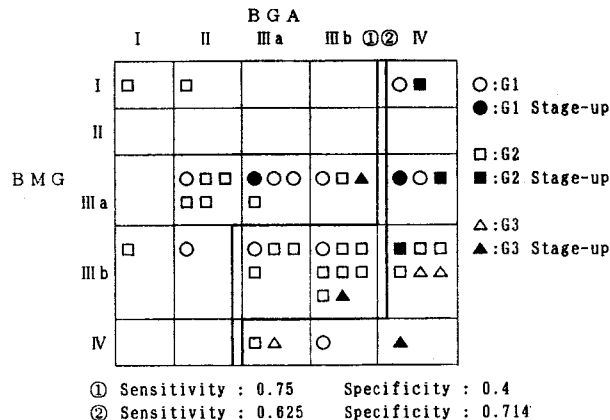


Fig. 10. Combination of BGA and BMG

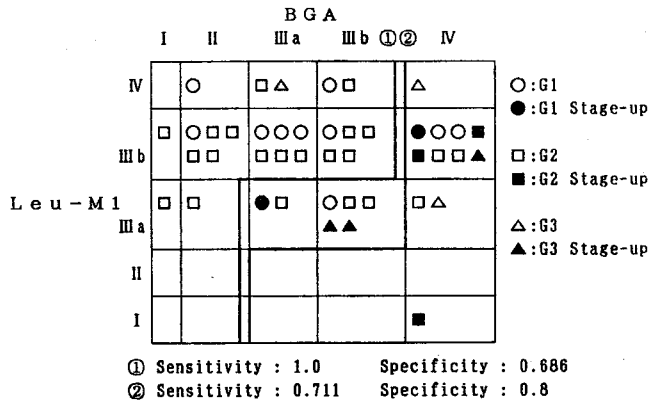


Fig. 11. Combination of BGA and Leu-M1

10において境界線の左側が予後良好、右側が予後不良となる。①の境界の場合、Sen. 0.75, Spe. 0.4, ②の境界の場合、Sen. 0.625, Spe. 0.714であった。Sen. Spe. の数値からは、BGA 単独の方が優れていた (Fig. 10)。

C) BGA と Leu-M1 との併用

Fig. 11 において境界線の左側が予後良好、右側が予後不良となる。①の境界の場合、Sen. 1.0, Spe. 0.686, ②の境界の場合、Sen. 0.711, Spe. 0.8であった。Sen., Spe. の数値より、この併用は、それぞれ単独によるものに比し優れていた。①, ②について χ^2 検定を行うと、それぞれ $\chi^2=9.79$, $\chi^2=3.92$ であり、①がより優れていた (Fig. 11)。

D) BGA と H-Ag との併用

H-Ag に関しては、その type と stage-up の間に明らかな関連性は認められず、BGA との併用は不可能であった。

考 察

1) BGA

初発膀胱腫瘍における BGA の消失が、malignant potential の指標となりうることは多くの研究者が報告しており¹⁰⁻¹⁴⁾、われわれの施設においても以前より検討を加え、その有用性を報告してきた^{4-6, 15, 16)}。しかしながら、血液型物質抗原構造の相違に基づく糖鎖不全の差異、尿路上皮にも非分泌型症例¹⁷⁾の存在する可能性、腫瘍の heterogeneity と BGA 検索可能腫瘍量の問題、固定ならびにパラフィンブロック化にともなう抗原性の低下¹⁸⁾、判定の客観性の問題などが存在し、これらは BGA 単独の予後予測の限界とも言えよう。しかし、今回の検討でも BGA の消失と表

在性膀胱腫瘍の浸潤性腫瘍への移行、すなわち stage-up との関係については、stage-up 例は、type I, II には認められず、type IIIa, IIIb, IV に認められ、その比率はそれぞれ 10%, 16.4%, 41.7% と BGA 消失の程度の強い程高く、これまでのわれわれの検討⁵⁻⁷⁾と同様の結果が得られた。これらの事実は若干の問題点を残しながらも、BGA が malignant potential の指標として有用性の高い指標であることを意味するものと思われる。

ところで、正常移行上皮における BGA の抗原分布について、小川ら¹⁹⁾、阿部²⁰⁾はそれぞれ 13 例、4 例の非担癌患者より得られた膀胱正常移行上皮を SRCA 法にて調べており、25% 以上の付着をもって陽性とする判定において全例陽性であったと報告し、兼田は¹⁰⁾、同じく SRCA 法にて 14 例の正常移行上皮を調べ、同じ陽性基準で 11 例 79% の陽性率であったと述べ、陰性例はいわゆる非分泌型症例であろうと考察している。著者が正常移行上皮の BGA の染色性について検討した結果では、染色性が全く消失した例はなかったが、明らかに 1/2 以上の部分に染色性の消失した例が数例存在していた。もし非分泌型という現象が問題となるのなら、それは all or none である可能性が高く、むしろ固定ならびにパラフィンブロック化の過程での抗原性の低下が関与するのではないかと考えられる。

一方、膀胱腫瘍患者の非腫瘍部の BGA の分布に関しては、著者の検討では 11 例中 3 例に BGA の完全に消失した type IV を、1 例に type IIIb を認め、非担癌膀胱の正常上皮に比し、明らかに染色性が低下している症例が存在していた。この点に関して、Jakse と Hofstadter²¹⁾ は膀胱腫瘍患者において腫瘍と非腫瘍部の BGA を検索し、腫瘍が陰性である

場合には、非腫瘍部も陰性である場合が有意に多いことを報告している。また、Das ら²²⁾も同様の検討を行い、非腫瘍部の BGA の消失の有無が再発とより関連を持ち、TUR-Bt の際、非腫瘍部の生検が重要であると述べている。このことは、腫瘍が存在する場合、周囲の上皮には形態的に正常でも機能的にはすでに脱分化を起こしている場合があること、BGA は、その初期変化を捉えることが可能であることを意味するものであり、膀胱腫瘍の多中心性、易再発性という性格を表現しているものと考えられる。

2) CEA

消化器腫瘍における CEA の意義についてはよく知られている。尿路悪性腫瘍についても CEA が免疫組織化学的に染色可能であり、これまでに膀胱腫瘍の染色性に関する報告も散見される^{5,23-27)}。

腫瘍の異型度、深達度との関連性については、それを否定する報告²⁷⁾もあるが、逆に肯定する報告²³⁻²⁶⁾も多い。正常移行上皮の CEA の存在については、著者の検討した結果では、20例中 type I, II 合せて10例、50%であり、CEA は正常移行上皮に存在することが確認された。このことに関しては、Shevchuk ら²⁸⁾も、正常移行上皮、cystitis cystica、担癌膀胱の正常上皮の CEA 局在を酵素抗体法にて検討し、全ての症例にその存在を認め、特に正常移行上皮に強い染色性があったことを報告している。また、彼らは、腫瘍においては、非腫瘍組織よりもむしろ染色性が低下していることを報告しているが、これも著者の成績と同じであり、腫瘍においては、type I は存在せず、type II が49例中1例に認めるのみであった。ところが、腫瘍組織に限ってみると、G1, G2 よりも G3、浸潤性腫瘍の方が高い染色性を有する傾向があり、stage-up との関係については染色性が高い程 stage-up の頻度が高く、非腫瘍部の高い染色性と矛盾する結果であった。この矛盾と、移行上皮癌患者において尿中 CEA が上昇するという報告²⁹⁾を説明しようとすれば、正常移行上皮に存在する CEA と移行上皮癌に存在する CEA が同一のものではないという仮説が必要となる。さらに、現在用いている抗 CEA 抗体は双方に交差反応を有すると考えれば説明がつく。この可能性については今後検討すべき課題であり、現時点での、CEA の malignant potential の指標としての有用性については問題が残る。仮に、予後良好、不良の境界を type IIIb と IV の間、あるいは type IIIb と IIIa の間としても sensitivity, specificity の点から BGA には劣るものと考えられる。

3) BMG

β_2 -microglobulin (BMG) は 100個のアミノ酸から構成される分子量11,800のポリペプチド鎖であり、HLA I 型抗原のアロ抗原鎖と結合している。その生物学的意義については未だ不明な点が多いものの、赤血球を除く全ての有核細胞と血小板上に存在するとされている³⁰⁾。

この BMG と移行上皮との関係については、Walton ら⁸⁾が正常移行上皮、異型上皮、膀胱腫瘍について酵素抗体法にて染色し、正常から異型、腫瘍となるにつれて染色性が低下することから malignant potential の指標としての有用性を論じている。著者の非腫瘍組織での検討では、19例中 type I, II が合せて13例、68.4%であるのに対し、今回の膀胱腫瘍の染色では、49例中5例の10.2%であり、Walton らと同様、癌化により消失していくことが確かめられた。しかし、stage-up との関係については、type I から type IV までのどの type にも stage-up がみられ、BMG 単独では malignant potential の指標とはなりえないと考えられた。

4) Leu-M1

Leu-M1 は顆粒球、単球の表面に存在し、白血球サブセットの検索、血液疾患の診断等に利用されてきた。最近では血球以外、例えば正常腎実質の近位尿細管細胞、ヘレンの係蹄の下行脚細胞にも存在することが確認され、腎癌の発生母地の検索などにも応用されている³¹⁾。さらに、移行上皮癌にも存在することから、Hoshi ら⁹⁾は膀胱腫瘍と正常移行上皮について ABC 法にて染色し、正常上皮では染色されず、膀胱移行上皮癌で陽性と報告している。

今回の著者の検討では、腫瘍においては、type I は G2 に1例、type II は存在しなかったが、type IIIa の頻度は、G1, G2, G3、浸潤性腫瘍の順に高くなり、組織学的異型度と伴に染色性の亢進が認められた。stage-up との関係についても、染色性が高まるにつれ、その頻度が高くなり、これらは Leu-M1 の移行上皮癌の腫瘍関連抗原としての性格を表すものと考えられた。もちろん malignant potential の指標としても有用であると考えられたが、sensitivity, specificity で比較すると、BGA には劣っていた。

5) H-Ag

O型血液物質であるH型物質はA、B型の前駆物質と言える¹⁷⁾。そこで、BGA が段階的に消失すると仮定するならば、A、B、AB 型においてはまず N-アセチルガラクトサミン、あるいは α -ガラクトースが消失、次の段階でフコースが消失するという事象も想定可能である。フコースまで消失した状態、すなわち

H-Ag も消失したものが最も糖鎖不全が進んだものとも想像できる。

今回の結果では、BGA と H-Ag の type 間、また相互の染色部位については、明らかな関連性は認められず、さらに、BGA の個々の type ごとに H-Ag と stage-up の関係を検討しても、上記仮説を支持するものではなかった。したがって、今回の成績は、先に述べた抗原の段階的消失を否定するものではないが、BGA の消失による予後予測という点に関しては、N-アセチルガラクトサミンや、 α -ガラクトースが消失するということで、すでに十分な機能的脱分化を表現しうると解釈される。従って、H-Ag の染色性は malignant potential の指標としての価値は低いものと考えられる。

6) BGA と 他 の 指 標 と の 併 用

それぞれの抗原単独の成績では、BMG の有用性はなく、CEA, Leu-M1 については有用性はあるものの BGA には劣る成績であった。したがって、併用は BGA を基本として他の抗原を組入れるという方法が妥当であろう。

BGA の type I, II はこれまで stage-up 例は存在せず、理論的にも抗原性の保存より相対的に正常に近いと考えられ、また、非分泌型とは関係がなく、この type I, II は BGA のみで予後良好と判定して問題ないであろう。

Type IV は、stage-up の頻度も高く、抗原性の完

全な消失より予後不良と考えられる。もちろん、非分泌型の存在を想定すれば、この type IV の中に予後良好な例が存在する可能性はあるが、先の著者の検討では、正常上皮にこの type を認めていないことより、type IV は、予後不良と判定すべきと考えられる。

したがって、併用は、type IIIa, IIIb の判定に主として用いられるべきものと考えられる。

それぞれの併用の結果に関して、sensitivity, specificity の面から検討すると、単独でも有用性のある CEA, Leu-M1 との組合せが BGA 単独に勝っていた。その双方について推計学的側面から考えると、 χ^2 検定において、双方とも 0.5% 以下の危険率で有意差を認め、 χ^2 値も CEA: 9.30, Leu-M1: 9.79 と近似していた。しかし、CEA に関しては先に述べた正常移行上皮の CEA と移行上皮癌の CEA の分子種が異なる可能性が存在するという問題が残る。今回染色した CEA は、理論的には移行上皮癌の CEA ということになるが、非腫瘍組織での高い染色性は、使用した抗 CEA 抗体が正常移行上皮の CEA 様物質との交差反応性を示すものであることより、現時点では CEA の併用は問題があると考えられる。したがって、BGA との併用は Leu-M1 で行なうべきであろう。Leu-M1 との併用で、少なくとも BGA の type III において、緒言で述べた幾つかの問題点がある程度解消できるだけでなく、より客観性の高い予

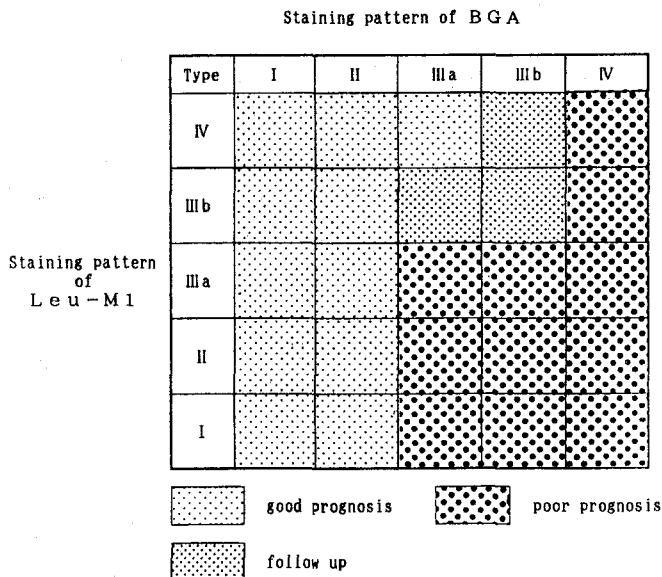


Fig. 12. Prediction of malignant potential

後予測が可能になるものと考えてる。

今回検討した以外の指標ということでは、これまでに、chromosome mode, marker chromosome³²⁾, T-Ag, FN⁵⁾,あるいはEMA (epithelial membrane antigen), SC (secretory component)³⁴⁾等が検討されている。特にT-Agについては、その有用性を報告する論文も多く^{6,19,33-39)},またBGAとの併用による有用性の報告もある^{19,33-35)}。しかし、以前にわれわれの施設で検討した成績では必ずしも併用による有用性は認められず⁶⁾,またT-Agは、癌化による細胞膜抗原の消失という意味においては、BGAと同系統のものとも考えられる。これに対し、Leu-M1は細胞の癌化により出現するという点ではBGAとは異なるものであり、BGAとLeu-M1との併用はT-Agとの併用とは異なる意味を持つものと考えられる。

最後に、BGAとLeu-M1の併用による予後予測を実際に臨床応用する場合においても、腫瘍のheterogenicityと検索可能腫瘍量の問題、ならびに固定等にもなる抗原性の低下の問題を考慮しなければならず、予後良好、予後不良と完全に2分割するのはやや危険であろう。そこでFig. 12に示すごとく、経過観察という判定保留群を設定した3群判定が、現時点では妥当と考える。

結 語

初発表在性膀胱腫瘍43例を対象に、免疫組織化学的手法にてBGA, CEA, BMG, Leu-M1, H-Agを検索し、以下の結果を得た。

1. 同一組織におけるBGA, CEA, BMG, Leu-M1, H-Agの染色性に関しては、相互に明らかな関連性は認められなかった。
2. BGA, CEA, Leu-M1は、それぞれ単独でmalignant potentialの指標となりうるが、その中では特にBGAの有用性が最も高いと考えられた。
3. BGAを基本とするBGAとLeu-M1の併用は、BGA単独に比して、より客観的な予後予測法と考えられ、今回新しい判定法を提唱した。

尚、本論文の要旨は第47回日本癌学会にて発表した。

稿を終えるにあたり、御指導 御校閲頂いた大森弘之教授、松村陽右助教授、直接御指導頂いた公文裕巳講師に心から感謝致します。また本研究に御協力頂いた大野勝雄技官、守谷由美子、原淵尚子技術員、ならびに泌尿器科教室員各位に深謝致します。

文 献

- 1) 朝日俊彦, 池 紀征, 尾崎雄治郎, 西 光雄, 棚橋豊子, 万波廉介, 陶山文三, 吉本 純, 藤田幸利, 大森弘之, 松村陽右, 白石哲郎, 片山泰弘: 膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察, 第2報 手術術式別および病理組織像による再発率について. 泌尿紀要 24: 713-719, 1978
- 2) 藤田幸利, 朝日俊彦: 膀胱癌に対する手術療法の現況と問題点ならびに今後の課題. 癌の臨床 25: 830-835, 1979
- 3) 大森弘之: 表在性膀胱腫瘍. 日泌尿会誌 75: 172-1728, 1984
- 4) 那須保友, 公文裕巳, 松村陽右, 大森弘之: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen, その3, PAP法による検出と染色パターンとの分類. 日泌尿会誌 75: 739-743, 1984
- 5) 那須保友: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen, PAP法による染色パターンに基づく判定基準の作成ならびに CEA, fibronectin との関連性. 日泌尿会誌 77: 977-987, 1986
- 6) 那須保友, 公文裕巳, 松村陽右, 大森弘之: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen, その4, Thomsen-Friedenreich antigen ならびに CEA との関連性. 日泌尿会誌 77: 1511-1518, 1986
- 7) 三枝道尚, 那須保友, 公文裕巳, 松村陽右, 大森弘之: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen, PAP法による染色パターンと予後. 日泌尿会誌, 投稿中
- 8) Walton GR, McCue PA and Graham SD Jr.: Beta-2-microglobulins as a differentiation marker in bladder cancer. J Urol 136: 1197-1200, 1986
- 9) Hoshi S, Orikasa S, Numata I and Nose M: Expression of Leu-M1 antigens in carcinoma of the urinary bladder. J Urol 135: 1075-1077, 1986
- 10) 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
- 11) 阿部良悦, 加藤哲郎, 森 久, 佐藤一成, 守山正胤, 原田昌興: 組織内血液型同種抗原の研究, 第2報, 担癌膀胱の同種抗原と予後. 日泌尿会誌 77: 482-488, 1987
- 12) 深津英捷, 野々村仁志, 宮川嘉貞, 和気正史, 羽田野幸夫, 平岩規輔, 村松 直, 高村淑恵, 山田芳彰, 西川英二, 佐藤孝充, 本多靖明, 瀬川昭夫: 膀胱腫瘍における ABH 同種抗原の研究. 泌尿紀要 33: 857-863, 1987
- 13) 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

- 14) Cuadrado E, Rodriguez-Trinidad A, Blasco E, Torrado J, Garcia JAL and Arozena F: Blood group isoantigens ABO (H) in transitional carcinoma of the bladder: a clinicopathological study. *J Urol* **135**: 409-415, 1986
- 15) 公文裕巳, 朝日俊彦, 森岡政明, 松村陽右, 大森弘之: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen. *日泌尿会誌* **71**: 767-774, 1980
- 16) 公文裕巳, 那須保友, 松村陽右, 大森弘之: 膀胱腫瘍の Malignant potential の指標としての ABH isoantigen, その 2, 長期 follow up の成績と検出法. *日泌尿会誌* **75**: 731-738, 1984
- 17) 広橋説雄: 癌胎児性抗原, 血液型物質の変化と癌関連糖鎖抗原. 免疫組織化学. 病理と臨床, vol. 6, 臨時増刊号, 渡辺慶一編集. pp. 129-133, 文光堂, 東京, 1988
- 18) Limas C and Lange P: A, B, H antigen detectability in normal and neoplastic urothelium. Influence of methodologic factors. *Cancer* **49**: 2476-2484, 1982
- 19) 小川隆義, 藤井 明, 小田芳経, 守殿貞夫, 石神囊次: 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
- 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) Jakes 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
- 22) 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
- 23) 藤岡知昭, 丹治 進, 小池博之, 久保 隆, 大堀勉: 膀胱癌組織中 carcinoembryonic antigen と血液型抗原の検討. *泌尿紀要* **31**: 1709-1715, 1985
- 24) 高士宗久, 村瀬達良, 三矢英輔, 越川 卓, 名倉宏, 灰本 元: 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. *泌尿紀要* **32**: 541-552, 1986
- 25) 河野信一: 原発性膀胱癌における carcinoembryonic antigen の組織学的証明と尿中測定について. —Immunogold-Silver Staining 法および Radioimmunoassay による検討—. *日泌尿会誌* **79**: 469-474, 1988
- 26) Nakatsu H, Kobayashi I, Onishi Y, Igawa M, Ito H, Tahara E and Nihira H: ABO (H) blood group antigens and carcinoembryonic antigens as indicators of malignant potential in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **131**: 252-257, 1984
- 27) Wiley EL, Mendelsohn G, Droller MJ and Eggleston JC: Immunoperoxidase detection of carcinoembryonic antigen and blood group substances in papillary transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **128**: 276-280, 1982
- 28) Shevchuk MM, Fenoglio CM and Richart RM: Carcinoembryonic antigen localization in benign and malignant transitional epithelium. *Cancer* **47**: 899-905, 1981
- 29) Hetherington JW, Ewing R and Cooper EH: Evaluation of a double-monoclonal radioimmunoassay for the measurement of carcinoembryonic antigen in the urine of patients with bladder cancer. *Eur Urol* **12**: 270-273, 1986
- 30) 中室嘉郎: β_2 -マイクログロブリンと主要組織適合抗原, 免疫学, 岸本忠三, 渡邊 武, 平野俊夫編集, 山村雄一監修, 第3巻, 第1版, pp. 31-41, 中山書店, 東京, 1982
- 31) 仙賀 裕, 里見佳昭, 福田百邦, 絵鳩哲哉, 穂坂正彦, 田中祐吉, 三杉和章: 単クローン性抗 Leu-M1 抗体による腎細胞癌の免疫組織化学的検討. *日泌尿会誌* **78**: 1246-1251, 1987
- 32) Gorelick JI, Oyasu R, Golmon ME and Grayhack JT: Correlation of ABH antigenicity and urine cytology results in transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* **24**: 287-290, 1984
- 33) 佐々木絹子: 尿路上皮性腫瘍における血液型抗原 (ABH および T 抗原) の検討. *北海道医学雑誌* **59**: 679-689, 1984
- 34) 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
- 35) 深津英捷, 山田博彦, 野々村仁志, 宮川嘉真, 和氣正史, 羽田野幸夫, 平岩親輔, 村松 直, 西川英二, 山田芳彰, 佐藤孝充, 本田靖明, 瀬川昭夫, 千田八郎, 平田紀光, 早瀬喜正: 膀胱腫瘍における Thomsen-Friedenreich antigen の研究. *泌尿紀要* **34**: 260-267, 1988
- 36) Summers JL, Coon JS, Ward RM, Falor WH, Miller III AW and Weinstein RS: Prognosis in carcinoma of the urinary bladder based upon tissue blood group ABH and Thomsen-Friedenreich antigen status and karyotype of the initial tumor. *Cancer Research* **43**: 934-939, 1983
- 37) 小田芳経: 膀胱腫瘍における Thomsen-Friedenreich antigen に関する研究. *泌尿紀要* **31**: 407-418, 1985
- 38) 小林弘明, 小幡浩司, 定藤 正: 膀胱腫瘍の予後因子としての Thomsen-Friedenreich antigen

の検討. 日泌尿会誌 **78** : 674-679, 1987
 39) 織田英昭, 小田剛士, 横山雅好, 竹内正文, 大岡
 啓二, 内海 爽: Thomsen-Friedenreich anti-
 gen に対する monoclonal antibody と soy-

bean agglutinin による膀胱腫瘍抗原の検索.
 日泌尿会誌 **79** : 713-718, 1988
 (1989年3月13日迅速掲載受付)