

膀胱腫瘍における膜抗原の検討

—ABH isoantigen と Thomsen-Friedenreich antigen について—

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三矢英輔教授）

小 林 弘 明

THE STUDY OF CELL SURFACE ANTIGENS IN
BLADDER TUMORS: ABH-ISOANTIGEN AND
THOMSEN-FRIEDENREICH ANTIGEN

Hiroaki KOBAYASHI

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine**(Director: Prof. H. Mitsuya)*

ABH isoantigen (ABH-ag) and Thomsen-Friedenreich antigen (T-ag) was investigated by the Avidin-Biotin peroxidase Complex (ABC) method in 85 bladder tumors. Furthermore mapping of epitheliums and related expression of ABH-ag and T-ag was studied in 34 bladders surgically removed for cancer. There was a correlation between histological grade, stage and deletion of the antigenicity (ABH-ag and T-ag). The recurrence rate after surgery of the cases with the normal antigenicity (ABH-ag and T-ag) was significantly lower than that of the cases with the abnormal antigenicity. The 5-year survival rates of the cases with the normal antigenicity (ABH-ag and T-ag) was relatively higher than that of the cases with the abnormal antigenicity. Combination of two markers (ABH-ag and T-ag) was significantly more effective than the single marker. The deletion of the antigenicity (ABH-ag and T-ag) was related to the intramural lymphatic invasion, the intramural venous invasion and the intramural histological mode of spread in mapping of 34 bladder tumors. Fourteen cases of 34 mapped bladders had the abnormal ABH-antigenicities in the bladder tumors and the normal ABH-antigenicities in the other epitheliums. Eleven cases of 34 mapped bladders had the abnormal T-antigenicities in the bladder tumors and the normal T-antigenicities in the other epitheliums. The cases that expressed the abnormal antigenicities of the tumors with the normal antigenicities of the other epitheliums had good clinical course after operation. There was no relation between the abnormal epitheliums (dysplasia, hyperplasia and Brunn's nest) and the antigenicity. Therefore the study of expression of ABH-ag and T-ag in bladder epitheliums may be valuable for predicting the malignant potential in bladder tumors.

Key words: Bladder tumor, ABH isoantigen, T antigen, Mapping

緒 言

細胞膜複合糖質の一つである血液型を決定する抗原物質は、細胞の異型変化に伴い、糖鎖不全あるいは糖

鎖の変異が起こり、その抗原性が減弱あるいは消失するとされている。1968年の Kovarik¹⁾ の ABH 種抗原報告以来、癌細胞の細胞膜複合糖質の変化を調べることにより癌患者の予後に推測することが可能である

との報告が数多く見られる。今回、膀胱腫瘍組織における ABH isoantigen (以下 ABH-ag) と MN 型

Table 1. Avidin-Biotin-peroxidase complex method

ABH-Isoantigen	
1) deparaffinization	
2) treat with 0.3 % methanol-H ₂ O ₂ (30 min)	
3) wash tissue section with PBS	
4) treat with 10 % NSS (10 min)	
5) treat with ISO-antibody (A.B. AB) or Biotin Ulex europaeus I (0) (2 hour room temperature and one night at 4°C)	
6) wash tissue section with PBS	
7) treat with biotin antihuman IgG+IgM (A.B. AB) (30 min)	
8) wash tissue section with PBS	
9) treat with Avidin-Biotin Peroxidase Complex (30 min)	
10) wash tissue section with PBS	
11) DAB (diamino benzidine)	
12) Mayer hematoxylin	
13) mount	
T-antigen	
1) deparaffinization	
2) treat with 0.3 % methanol-H ₂ O ₂ (30 min)	
3) wash tissue section with PBS	
4) treat with 10 % NSS + PNA (0.005 mg/ml) (2 hour room temperature and one night at 4°C)	
5) wash tissue section with PBS	
6) treat with Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (30 min)	
7) wash tissue section with PBS	
8) DAB (diamino benzidine)	
9) Mayer hematoxylin	
10) mount	
Cryptic T-antigen	
1) deparaffinization	
2) treat with 0.3 % methanol-H ₂ O ₂ (30 min)	
3) wash tissue section with PBS	
4) treat with neuraminidase type V (0.04 Unit/ml)	
5) treat with 50 % NSS + PNA	
The other same as T-antigen	

抗原の precursor といわれる Thomsen-Friedenreich antigen (以下 T-ag) の有無を、Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) 法を用いて調べ、腫瘍マーカーとしての有用性を検討すると共に膀胱全摘出標本の mapping を作成し、それらについて ABH-ag と T-ag の有無を調べ、従来の病理組織学的変化と抗原性との関係を検討した。

1) 膀胱腫瘍85例による検討

目的および対象・1975年より1984年までの10年間に治療した膀胱腫瘍患者中、経過観察が可能であった85例について、細胞膜上の血液型抗原である ABH-isoantigen と MN 型の precursor である Thomsen-Friedenreich antigen の有無を検討した。対象の性別は男63例、女22例で、平均年齢は64歳であった。血液型はA型36名、B型17名、O型27名、AB型5名で

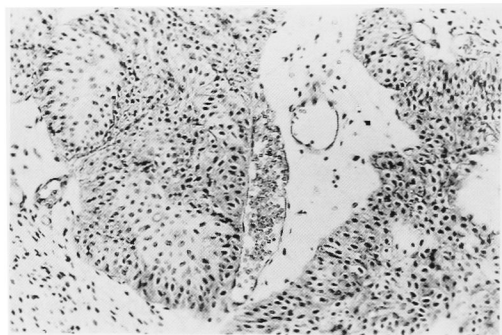


Fig. 1. Grade II transitional cell carcinoma. ABH, normal antigenicity. $\times 100$

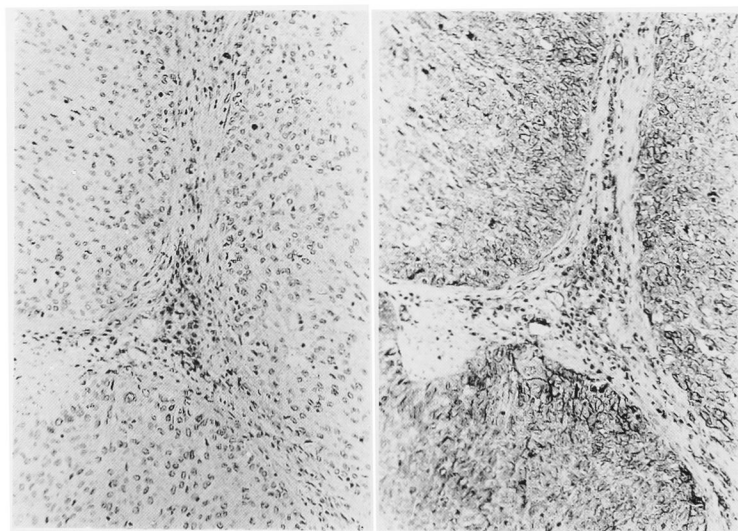


Fig. 2. Grade III transitional cell carcinoma. T, normal antigenicity. T-antigen negative (left). Cryptic T-antigen positive (right). $\times 100$

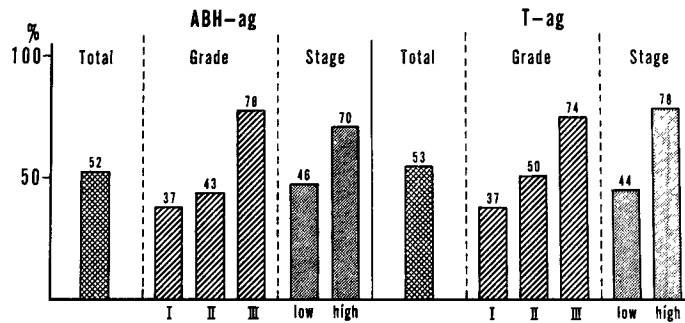


Fig. 3. Disappearance rates of antigenicity in 85 cases of bladder tumors

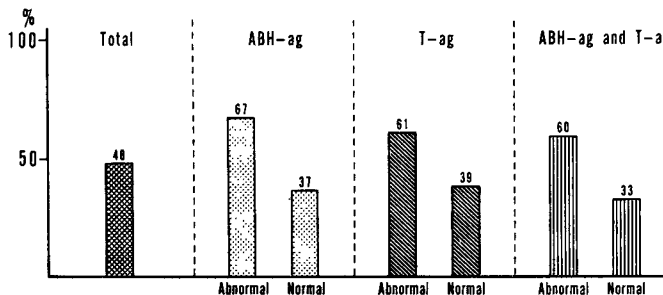


Fig. 4. Recurrence rates of superficial tumors according to antigenicity (N=56)

あった。初回治療は TUR-Bt 56例、膀胱部分切除術 3例、膀胱全摘出術22例で、手術不能4例は生検のみが行なわれた。組織学的分類では、grade I 30例、grade II 28例、grade III 27例、Cis 1例、low stage (Ta, T1) 61例、high stage (T2, T3, T4) 23例であった。

方法：初回治療の際採取したパラフィン包埋された組織を、脱パラフィン後、ABH-ag, T-ag とともに、Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) 法にて染色を行なった (Table 1)。

ABH-ag は血液型がA型、B型、AB型では、30%以上の反応のみられたものを陽性とし、O型については20%以上反応のみられたものを陽性とした。陽性のものを抗原性正常とした (Fig. 1)。

T-ag は正常組織ではシアルダーゼに mask された形で存在するため、脱シアルダーゼ処置前の T-ag 陰性で、かつ脱シアルダーゼ処置後の Cryptic T antigen 陽性のものを正常な抗原と考えた (Fig. 2)。この際の判定にあたっては、それぞれ20%以上反応のみられた場合を陽性とした。以下、2者間の有意差の検定には χ^2 検定および Fisher 検定を用いた。

結果

1) 抗原性消失率 (Fig. 3)

ABH-ag の抗原性は85例中44例 (52%) に消失し

ていた。異型度別では、grade I の37%、grade II の43%、grade III の78%に、深達度別では low stage の46%、high stage の70%に ABH-ag の抗原性の消失をみた。

T-ag の抗原性は85例中45例 (53%) に消失しており、異型度別では grade I の37%、grade II の50%、grade III の74%に、深達度別では low stage の44%、high stage の78%に T-ag の抗原性の消失がみられた。

ABH-ag, T-ag とともに抗原性の消失と異型度、深達度間に相関傾向がみられた。

2) ABH-ag と T-ag の関係

85例中 ABH-ag および T-ag とともに抗原性の消失していたものは、35例 (41%) でもり、ABH-ag, T-ag とともに抗原性の正常であるものは、31例 (36%) であった。どちらかの抗原性が消失していたものの割合は、35/54 (65%) であった。

3) 再発率と抗原性 (Fig. 4)

膀胱保存手術のなされた59例において再発率を検討した。59例中3例の high stage 腫瘍は全例再発があり、56例の low stage 腫瘍では、全体の48%に再発がみられた。

抗原性の有無による再発率は、ABH-ag の抗原性

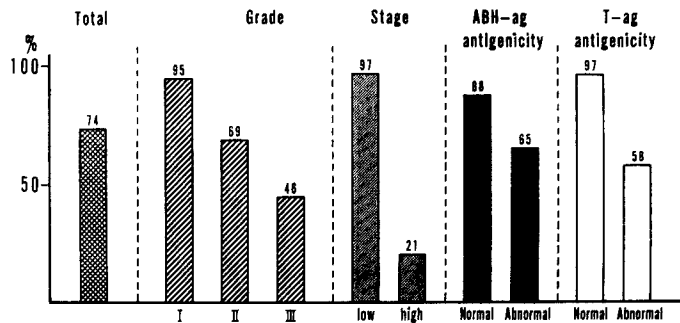


Fig. 5. 5 year survival rates: 85 cases of bladder tumors

消失例21例中14例(67%), 正常例35例中13例(37%), T-ag の抗原性消失例23例中14例(61%), 抗原性正常例33例中13例(39%)であった。ABH-ag や T-ag の抗原性の消失したものは、抗原性正常のものよりも有意に再発率が高かった ($P<0.05$)。特に ABH-ag または T-ag のどちらかの抗原性の消失した群と、両者とも抗原性が消失した群での再発率を比較すると、両者とも抗原性の消失した群は再発率が、さらに高くなっている。

4) 生存率と抗原性 (Fig. 5)

85例の5年実測生存率は、全体で74%, 異型度別では grade I 95%, grade II 69%, grade III 46%, 深達度別では low stage 97%, high stage 21%であった。

抗原性の有無による5年実測生存率は、ABH-ag では、抗原性正常群88%, 抗原性消失群66%, T-ag では抗原性正常群97%, 抗原性消失群58%であった。

Generalized Wilcoxon 法を用いて抗原性の有無による生存率曲線を検定すると、全体では、T-ag については生存率曲線に有意差がみられたが ($P<0.05$), ABH-ag については有意差がみられなかった。また、各 grade, stage 別に抗原性の有無による生存率曲線を検討したところ、抗原性の消失した方が全て低い傾向を示した。

2) Mapping による検討

1) 対象

1979年より1984年までの6年間に、膀胱全摘出術を行なった34例の摘出膀胱を、連続平行剖面法により mapping を行なった。各標本において、腫瘍以外の上皮組織および腫瘍組織の見られた所を任意に10カ所選び、各々につき T-ag および ABH-ag の抗原性の有無を検討した (Table 2)。

34例の内訳は、男27名、女7名、平均年齢は65歳であった。以前に TUR-Bt などの膀胱保存手術が行なわれたが、後に再発したため膀胱を摘出したものは7

例である。血液型はA型12名、B型6名、AB型2名、O型14名であった。

2) 形態別分類

最大腫瘍の大きさ別では、2 cm 以下が最も多く11例、3 cm 代9例、4 cm 代4例、5 cm 代3例、6 cm 以上7例であった。腫瘍の数別では、1個が最も多く19例(56%), 2個が5例(15%), 3個、4個、6個が各々2例、5個、8個が各々1例で10個以上のものは2例であった。

3) 組織学的分類

異型度別では grade II 8例(24%), grade III 26例(76%)であり、深達度別では Ta 1例、T1 3例、T1a 2例、T1b 6例、T2 3例、T3a 5例、T3b 10例、T4 4例で、T2 未満の low stage は12例、T2 以上の high stage は24例であった。34例中手術時リンパ節転移(N)のみられたものは、6例(18%)であった。膀胱壁内リンパ管浸潤(ly)のみられたものは20例(59%), 膀胱壁内静脈浸潤(v)のみられたものは13例(38%)であった。浸潤増殖様式(INF)別では、 α type が12例(35%), β type が5例(15%) γ type が17例(50%)であった。組織型別では、移行上皮癌(TCC)26例(76%), 扁平上皮癌(SCC)1例(3%), 移行上皮癌と扁平上皮癌の混合が7例(21%)で移行上皮癌と扁平上皮癌の混合が7例(21%)で移行上皮癌が多かった。発育様式別では乳頭状非浸潤型(PNT)8例(24%), 乳頭状浸潤型(PIT)12例(35%), 非乳頭状非浸潤型(NNT)1例(3%), 非乳頭状浸潤型〔NIT〕12例(35%), 潰瘍形成浸潤型〔UIT〕1例(3%)であり、浸潤型が多かった。

4) Mapping による他病変の分類

Mapping 標本で dysplasia のみられたものは15例(44%), hyperplasia のみられたものは6例(18%), Brunn's nest のみられたものは15例(44%)であり、17例(50%)に、なんらかの炎症性細胞の浸潤がみら

Table 2. Cases of bladder tumors with mapping

No.	AGE	SEX	AD	SIZE	CNT	TYPE	Histology	G	T	N	L	V	INF	T-ag	ABH-ag	Blood type	T-ag D.	ABH-ag D.
1	63	M	A	25	2	PNT	TC	2	1	0	0	0	α	—	—	A+	—	—
2	58	M	A	10	8	PNT	TC	2	1a	0	0	0	α	+	+	A+	—	—
3	50	M	A	80	7	PNT	TC	2	1b	0	0	0	α	+	+	O+	—	—
4	72	F	D	30	10	PIT	TC	2	1b	0	1	0	β	—	—	O+	—	+
5	62	M	D	40	1	NIT	TC	2	3a	0	2	0	γ	—	—	O+	+	+
6	76	M	D	50	2	NIT	TC>SC	2	3b	0	2	0	γ	—	—	AB+	—	+
7	59	M	D	80	1	NIT	TC=SC	2	3b	1	2	0	γ	+	—	B+	—	—
8	52	M	A	40	3	PNT	TC	2	a	0	0	0	α	+	—	O+	—	—
9	61	M	A	30	1	PNT	TC	3	1	0	0	0	α	+	+	O+	—	—
10	54	M	A	30	1	NMT	TC	3	1	0	0	0	α	+	+	AB+	—	—
11	62	F	A	20	7	PNT	TC	3	1a	0	0	0	α	+	—	B+	—	—
12	71	F	A	20	1	PNT	TC	3	1b	0	0	0	α	+	+	O+	—	—
13	62	M	A	20	10	PNT	TC	3	1b	0	0	0	α	—	—	O+	—	—
14	70	M	A	20	5	NIT	TC	3	1b	0	0	0	β	—	—	B+	+	+
15	73	M	D	10	1	NIT	TC	3	1b	0	1	0	γ	—	—	O+	+	+
16	58	M	A	20	1	PIT	TC	3	2	0	0	0	α	+	+	B+	—	—
17	73	M	A	30	2	PIT	TC	3	2	0	0	0	α	—	+	A+	+	—
18	58	M	A	30	1	PIT	TC	3	2	0	0	0	α	—	—	B+	+	+
19	62	M	D	40	1	NIT	TC	3	3a	0	1	1	γ	—	—	O+	+	—
20	50	M	A	45	1	PIT	TC	3	3a	0	1	1	γ	—	—	A+	+	+
21	49	M	A	30	1	NIT	TC	3	3a	0	2	1	γ	—	—	A+	—	+
22	76	M	D	60	1	PIT	TC	3	3a	1	2	1	γ	—	+	A+	+	—
23	76	M	D	50	4	PIT	TC>SC	3	3b	0	1	1	γ	—	—	A+	—	—
24	70	M	D	50	1	PIT	TC	3	3b	0	2	0	β	—	—	O+	—	—
25	78	M	D	30	1	UIT	TC>SC	3	3b	0	2	1	β	+	—	A+	—	+
26	67	M	A	20	2	NIT	TC	3	3b	0	2	1	γ	—	+	A+	+	—
27	70	M	D	30	3	NIT	TC	3	3b	0	2	1	γ	—	—	O+	—	+
28	64	F	D	20	1	PIT	TC	3	3b	0	2	1	γ	—	+	A+	—	—
29	63	M	D	30	4	PIT	TC>SC	3	3b	1	1	0	β	—	+	O+	—	—
30	67	F	D	12	2	PIT	TC	3	3b	2	2	0	γ	—	—	O+	+	+
31	66	F	D	60	1	NIT	SC>TC	3	4	0	1	1	γ	+	—	B+	—	+
32	67	F	D	90	1	NIT	SC	3	4	0	1	1	γ	+	+	A+	—	—
33	62	M	D	70	1	PIT	SC>TC	3	4	1	2	1	γ	—	—	O+	+	+
34	77	M	D	90	1	NIT	TC	3	4	2	2	1	γ	—	—	A+	—	+

* AD: A=alive D=dead

* SIZE: size of tumor (mm)

* CNT: count of tumor

* T-ag, ABH-ag: +=normal antigenicity —=abnormal antigenicity of bladder tumor

** T-ag D., ABH-ag D.: +=The antigenicity of bladder tumor is not same as the antigenicity of other epithelium.

—=The antigenicity of bladder tumor is same as the antigenicity of other epithelium.

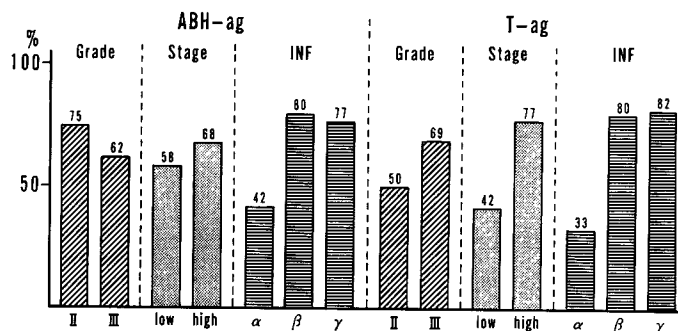


Fig. 6. Disappearance rates of antigenicity in 34 bladder tumors with mapping

れた。広範に表皮の剝離がみられたものは、19例（56%）であった。

5) 腫瘍組織の抗原性消失率

Mapping を行なった34例について、先の85例の膀胱腫瘍と同様に、ABH-ag の抗原性と T-ag の抗原性の有無を検討した。ABH-ag は22例（65%）に抗原性の消失がみられ、T-ag も22例（65%）に抗原性

の消失がみられた。ABH-ag および、T-ag とともに抗原性が消失していたのは17例（50%）で、両者とも抗原性が保たれていたのは、7例（21%）にすぎなかった。

6) 抗原性と組織学的分類 (Fig. 6)

a) 異型度、進達度別の抗原性の消失率は ABH-ag では、grade II 75%, grade III 62%, low stage 58%, high stage 68%に消失がみられた。T-ag で

は, grade II 50%, grade III 69%, low stage 42%, high stage 77%に消失がみられ, high grade, high stage のものほど消失率が高かった. 抗原性消失率が, 同じ異型度でも, 先の膀胱腫瘍85例における場合より高いのは, 膀胱全摘出術を行なった例は grade II でも high stage のものが多いためと考えられる.

b) リンパ節転移, 膀胱壁内リンパ管浸潤, 膀胱壁内静脈浸潤, 浸潤増殖様式別の抗原性の消失率は, INF α のものは, 全て, リンパ節転移, 膀胱壁内リンパ管浸潤, 膀胱壁内静脈浸潤とも陰性であり, その抗原性の消失率は ABH-ag では5/12 (42%), T-ag では4/12 (33%) と低かった. INF β では, 5例中4例にリンパ管浸潤がみられ, 静脈浸潤は1例にみられた. その抗原性消失率は ABH-ag では4/5 (80%), T-ag では4/5 (80%) であった. INF γ は全てリンパ管浸潤が陽性で, 静脈浸潤も 12/17 (71%) にみられ, その抗原性消失率は, ABH-ag では13/17 (77%), T-ag では14/17 (82%) であった. 浸潤増殖様式が γ で, リンパ管および静脈内に腫瘍の浸潤のみられるものは, そうでないものに比べ, 抗原性の消失率が有意

に高かった ($P<0.01$).

7) Mapping による腫瘍以外の上皮の抗原性

Mapping 標本の任意に選んだ組織において抗原性を調べた. 腫瘍組織では抗原性が消失していたが, 腫瘍以外の組織では抗原性が保たれている (以下, 抗原性の分離と記載 (Fig. 7)) のものが, T-ag では, 抗原性消失例22例中11例 (50%), ABH-ag では, 抗原性消失例22例中14例 (64%) にみられた. すなわち腫瘍組織の抗原性が消失しているからといって, 腫瘍以外の組織の抗原性がすべて消失しているわけではなかった. 腫瘍組織の抗原性が正常で, 腫瘍以外の上皮組織の抗原性が消失しているものは1例もなかった.

抗原性の分離の有無と腫瘍の異型度, 進達度, 浸潤増殖様式などとの関連も調べたが, 有意な関係はなかった. また, dysplasia, hyperplasia, Brunn's nest, 炎症の有無と抗原性の有無との関連, および腫瘍の大きさ, 数と抗原性の有無との関連も調べたが有意な関係はみられなかった.

8) 生存率 (Fig. 8)

Kaplan Meier 法に従って生存率を求め, Generalized Wilcoxon 法を用いて生存率曲線の有意差の検定を行なった. 全34例の5年生存率は, 42%であった. 異型度別5年生存率は, grade II 47%, grade III 41%で, 両生存曲線間に有意差はなかった. 進達度別5年生存率は, low stage 76%, high stage 24%で, 両生存曲線間に有意差がみられた ($p<0.001$).

浸潤増殖様式別5年生存率は INF α 100%, INF β 20%, INF γ 18%で, INF α と, INF β , INF γ の生存曲線間に有意差がみられた ($p<0.001$).

抗原性別5年生存率は, ABH-ag では抗原性正常群67%, 抗原性消失群31%, T-ag では抗原性正常群67%, 抗原性消失群33%であり, 抗原性の消失している方が低い生存率であったが, 統計学的有意差はなかった.

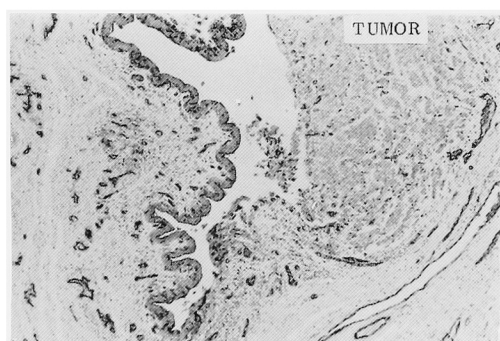


Fig. 7. Grade III transitional cell carcinoma stained for the ABH antigen. The bladder tumor is negative but the other epithelium show strong staining. $\times 100$

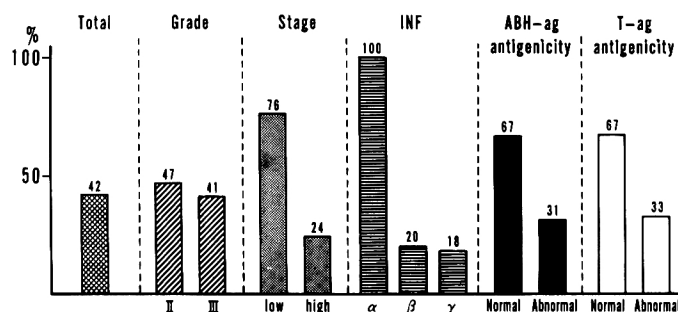


Fig. 8. 5 year survival rates: 34 cases with mapping of Bladder

考 察

細胞が組織学的に異型化するに伴い、またはそれ以前にその細胞膜に分化異常が起こり、細胞膜上の糖鎖の変化が起こるとの考えより、腫瘍の biological malignant potential の判定の手段として、細胞膜上の糖鎖の一つである ABH 血液型決定抗原や、MN 型抗原の precursor である Thomsen-Friedenreich 抗原（以下 T-ag）を調べることが有用であるとの報告がみられる。ABH isoantigen（以下 ABH-ag）は、1968 年 Kovarik¹¹ の報告以来数多くの研究がなされ、その抗原性の消失は細胞膜での糖複合体合成時における glycosyl-transferase 活性の変化による糖鎖の合成不全に基づくもの²⁾と考えられている。

Davidsohn ら³⁾ は、胃癌、子宮癌、膀胱腫瘍などにおいて、specific red cell adherence test (SRCA) 法を用いて、ABH-ag の消失と組織学的悪性度との関係を報告している。また、Decenzo ら⁴⁾ も膀胱腫瘍について、ABH-ag の消失と腫瘍の進展に関して相関があるとの報告をしている。その後も諸家より報告がなされ⁵⁻¹⁰⁾、組織の悪性化と ABH-ag の消失との間に密接な関係があることが示された。また、ABH-ag の消失が、段階的に消失傾向を示すことから、正常細胞から異型化する際における免疫学的退行現象の一つであると考えられ、従来の組織学的悪性度だけでなく、ABH-ag という組織化学的反応を調べることは、その組織のもつ biological malignant potential を知り、その疾患の予後を予測する上に有用であると認識されるようになってきている。

T-ag も、細胞膜上の糖鎖合体の末端にある Gal β 1-3 GalNAc 糖鎖を含むため¹¹⁾、異型化に伴う糖鎖変化による膜構造の変化がおこり、それにより、抗原性の消失がみられるものと推察されている。膀胱腫瘍における T-ag の検出方法は、ABH-ag が red cell adherence (RCA) 法^{3,11)}、Immunofluorescence (IF) 法⁸⁾、Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) 法⁹⁾などと報告されてきたのと同様に、Javadopour ら¹⁵⁾ の red cell adherence (RCA) 法、Coon ら^{12,13)} の peroxidase anti peroxidase (PAP) 法、Lehman ら¹⁶⁾ の Immunofluorescence (IF) 法が報告され、特異性があり再現性にすぐれた方法が確立されて来ている。Coon ら^{12,13)} が、PAP 法にて T-ag の有無と異型度との関係を見だし、また再発および浸潤再発の推測に関しても T-ag の検索が有用であるとの報告をして以来、膀胱腫瘍における malignant potential の指標としての T-ag の有用性が

考えられている。本邦においても小田ら^{18,19)}、佐々木ら¹⁷⁾ によって膀胱腫瘍における T-ag の検討の有用性が報告され、抗原性の消失した例は high grade 腫瘍ほど高頻度にみられ、また再発率も高いとの報告がある。

今回 85 例の膀胱腫瘍について、ABC 法を用いて ABH-ag と T-ag の検索を行なった所、ABH-ag、T-ag とともに、それぞれ公文ら⁷⁾、小田ら^{18,19)} の報告と同じように異型度と抗原性の消失との間に相関がみられた。進達度に関しては、high stage 腫瘍ほど抗原性消失例が多く、相関傾向がみられた。再発率に関しても Coon ら^{12,13)}、公文ら⁷⁾、小田ら^{18,19)} の報告と同様、ABH-ag、T-ag とともに、それぞれの抗原性の消失例の方が有意に高かった。

ABH-ag と T-ag の関連は Javadopour ら¹⁵⁾ が ABH-ag 陰性の 28% に T-ag の出現があり、ABH-ag を補足するものとし、Coon ら¹²⁾ は ABH-ag、T-ag の間に明瞭な相関関係はないが、特に ABH-ag の抗原性が正常のもののうち T-ag の抗原性の消失したものは、ABH-ag の抗原性正常のものや、ABH-ag の抗原性消失のものでも T-ag の抗原性の正常のものに比べ、予後が悪かったと報告している。佐々木ら¹⁷⁾ は、膀胱 carcinoma in situ 13 例および腎盂尿管腫瘍 13 例の検索に於いて、有意な相関関係はないが、ABH-ag と T-ag の抗原性の有無を検索することにより、より良く予後を予測できる可能性があると報告している。

今回の検索においても、ABH-ag 陰性例の 77% に T-ag の抗原性の消失がみられ、それら両方の抗原性の消失したものは、片方だけ抗原性が消失していたものに比べて、再発率がより高い傾向を示した。また、抗原性が消失しているものは、同じ異型度、進達度でも生存率が低い傾向を示したが、ABH-ag と T-ag のどちらか一方が、予後の推測に対してより有意に有用であることはなく、ABH-ag と T-ag の抗原性の有無を組み合わせることで調べることにより、より良く予後を予測できると思われた。

抗原性の消失は low grade, low stage でもみられ、組織学的異型度や進達度では区別できない細胞膜上の機能分化異常が起こっているものと考えられ、その検索は、免疫学的なパラメーターの一部にもなるものとも考えられる。抗原性の消失という糖鎖合成不全による膜の異常な機能分化がみられた症例は、そうでないものに比べ、腫瘍以外の膀胱上皮組織よりの再発率が高いことから、腫瘍以外の上皮組織も腫瘍組織の異型化に先立ち、またはその後に抗原性が消失してい

る可能性が考えられる。

腫瘍組織の mapping により、腫瘍の発育様式を病理組織学的に研究することは、膀胱腫瘍の予後を推測し、治療を効果的に進めていくうえで重要であることは周知のことである。

膀胱腫瘍の mapping は Melamed ら²⁰⁾ Koss ら^{21,22)}により確立され、本邦でも村瀬ら²³⁾を初めとして、湯下ら²⁴⁾、黒田ら²⁵⁾の報告などがみられ、異型度、進達度だけでなく、腫瘍の発育様式と浸潤増殖様式および膀胱壁内のリンパ管および静脈への浸襲などを検討することが、予後および治療の決定するうえに於いて重要であるとされている。

今回、34例の摘出膀胱の mapping 組織について、従来の病理組織学的検索に加え、ABH-ag および T-ag の抗原性の有無を調べ、histological malignant potential と biological malignant potential の関係を検討した。

その結果、ABH-ag、T-ag とともに抗原性の消失率は、リンパ節転移、膀胱壁内リンパ管浸潤、膀胱壁内静脈浸潤があり、浸潤増殖様式の悪いものほど高い傾向を示した。腫瘍以外の組織の抗原性との関連は、ABH-ag については1982年 Stein ら²⁶⁾が mapping 標本を作成し検討を行ない、腫瘍の抗原性が消失している場合に、正常組織の抗原性が保たれているものは、25%であると報告をしている。T-ag に関しては小田ら¹⁸⁾が33例111カ所の膀胱粘膜の random biopsy を行ない、生検粘膜は、主腫瘍組織と同様の抗原性を示すものが多かったと報告している。今回の検討では、主腫瘍組織の抗原性の正常のものは、腫瘍以外の組織での抗原性も全て正常であったが、主腫瘍組織で抗原性が消失している場合、腫瘍以外の組織でも抗原性が消失していたのは、ABH-ag では36%、T-ag では50%にすぎず、必ずしも腫瘍組織の抗原性が消失していた場合、主腫瘍組織と同一の抗原性を腫瘍以外の組織が持つとは限らなかった。このことや、抗原性の消退が段階的にみられることなどより全ての組織が同時に抗原性を消失していくのではなく、biological な細胞膜の変化とともに組織の抗原性が消失していく可能性を示していると思われた。

Mapping 組織における抗原性の消失は、dysplasia, hyperplasia, Brunn's nest などの病理組織学的病変とは、有意な相関はみられなかった。腫瘍組織と腫瘍以外の病変組織との間の抗原の相違は、その腫瘍組織と正常上皮組織との間にみられるのと同様であり、腫瘍以外の病変組織が正常上皮組織より、腫瘍組織に近い反応を示すというような関係は、明確には認められ

なかった。

腫瘍組織と同様に腫瘍以外の組織の抗原性が消失していたものに比べ、腫瘍組織では抗原性が消失していても腫瘍以外の組織の抗原性が正常であるものは、生存期間が長い傾向があり、特に膀胱壁内リンパ浸潤、膀胱壁内静脈浸潤のみられた例で INF γ にかかわらず生存している症例は、このような抗原性の分離がみられたものであった。

これらのことより、従来の histological malignant potential の判断としての病理組織学的診断に加え、biological malignant potential の判断を行なうために ABH-ag や T-ag の抗原性を検討することは、膀胱腫瘍の予後を推測、治療方針を決定する上に有用であると考えられた。

結 語

膀胱腫瘍85例および34例の mapping 標本における ABH-isoantigen (ABH-ag) と Thomsen-Friedenreich antigen (T-ag) の有無を、Avidin-Biotin-peroxidase Complex (ABC) 法を用いて調べ、腫瘍マーカーとしての有用性を検討し、以下の結果を得た。

- 1) ABH-ag および T-ag の抗原性の消失率は、異型度、進達度がすすむほど高くなり、統計学的にも有意差がみられた。
- 2) 一方の抗原性の消失していたものは、もう一方も消失していることが多く、どちらか一方の抗原性が消失していた症例中両方とも抗原性が消失している場合は、65%であった。
- 3) 85例中56例の low stage 腫瘍について再発率を検討した。ABH-ag および T-ag とともに抗原性の消失した例の方が、抗原性の正常なものに比べ、再発率は有意に高かった。また、両抗原の有無を合わせて検討することにより、より正確に再発率を推測しえようと考えられた。
- 4) 抗原性の消失したものは、そうでないものに比べ、異型度、深達度にかかわらず生存率が低い傾向を示した。
- 5) Mapping 標本では、リンパ節転移、膀胱壁内リンパ管浸潤、膀胱壁内静脈浸潤があるものほど、また浸潤増殖様式が γ のものほど抗原性の消失率が高かった。
- 6) 腫瘍組織では抗原性が消失しているが、正常組織は抗原性が正常であるものは、ABH-ag では抗原性消失例の64%、T-ag では50%にみられ、それらは正常組織の抗原性も消失していたものに比べ、予後が良

い傾向を示した。それは異型度，浸潤度，発育様式，浸潤増殖様式と無関係であった。

7) 抗原性の消失の有無と，*dysplasia*, *hyperplasia*, *Brunn's nest* などとの関連，および腫瘍の大きさ，個数との関連を調べたが，有意な関連はなかった。

8) ABH-ag と T-ag の一方が，より有意に有用であることはなく，両者を合わせて検索することにより，より正確に予後の推測ができると考えられた。

以上により，従来の病理組織学的検索に加え ABH-ag および T-ag を，膀胱腫瘍組織および摘出標本の mapping 組織や膀胱粘膜の random biopsy などにて検索することは，その腫瘍の持つ histological malignant potential に加えて，biological malignant potential も知ることができ，予後の推測および治療の決定に，有用であると考えられる。

稿を終えるにあたり，終始深甚なる御指導，御校閲を賜りました名古屋大学医学部泌尿器科学教室三矢英輔教授に深謝致します。

なお本論文の要旨の一部は第36回泌尿器科中部連合総会にて発表した。

文 献

- 1) Kovarik S, Davidsohn I and Stejskal R: ABO antigen in cancer detection with the mixed cell agglutination. *Arch Pathol* **86**: 12~21, 1968
- 2) Limas C and Lange PH: Altered reactivity for A, B, H antigens in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A study of the mechanisms involved. *Cancer* **46**: 1366~1373, 1980
- 3) 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
- 4) Decenzo JM, Howard P and Irish E: Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* **114**: 874~878, 1975
- 5) 加藤哲郎：特異的赤血球吸着法 (SRCA) による尿路移行上皮の ABH (O) 同種抗原の観察. *日泌尿会誌* **68**: 71~81, 1977
- 6) Lange PH, Limas C and Fraley E: Tissue blood-group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* **119**: 152~155, 1978
- 7) 公文浩巳・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) Vallancien G, Rouger P, LeClerc JP and Kuss R: Immunofluorescence study of the distribution of A, B and H cell surface antigens in bladder tumors. *J Urol* **130**: 67~70, 1983
- 9) 佐々木絹子：Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) 法を用いた表在性尿路悪性腫瘍及び膀胱の carcinoma in situ の ABH 同種抗原の検索. *日泌尿会誌* **74**: 1326, 1338, 1983
- 10) 山田拓巳・福井 敏・関根英明・横川正之・神山隆一・稲田俊雄・石渡大介・細田和成・有輪六朗：表在性膀胱腫瘍に於ける組織血液型抗原の検討. *日泌尿会誌* **75**: 1430~1436, 1984
- 11) Springer GF, Desai PR, Yang H and Murthy MS: Carcinoma-associated blood group MN precursor antigens which all humans possess antibodies. *Clin Immun Immunopath* **7**: 426~441, 1977
- 12) Coon JS, Weinstein RS and Summers JL: Combination of ABH and T antigen detection in prognosis of urinary bladder carcinoma. *Lab Invest* **46**: 15, 1982
- 13) Coon JS, Weinstein RS and Summers JL: Blood group precursor T antigen expression in human urinary bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* **77**: 6i~699, 1982
- 14) Summers JL, Coon JS, Ward RM, Falor WH, Miller 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. *Can Res* **43**: 934~939, 1983
- 15) Javadopour N: Current concepts on tumor markers in urology. *Current Trends in Urology* **2**: 45~58, 1983
- 16) Lehman TP, Cooper HS and Mulholland SG: Peanut lection binding sites in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **53**: 272~277, 1983
- 17) 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
- 18) 小田芳経・森下真一・小川隆義・守殿貞夫・石神 寛次: 膀胱腫瘍に関する研究 一第1報, 表在性膀胱腫瘍における T-ag の意義一. 西日泌尿 46: 1023~1026, 1984
- 19) 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
- 20) Melamed MR, Grabstald H and Whitmore WF: Carcinoma in situ of bladder : Clinicopathologic study of case with a suggested approach to detection. J Urol 97: 466~471, 1966
- 21) Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA : Mapping cancerous and precancerous bladder changes. JAMA 226: 281~286, 1973
- 22) Koss LG, Nakanishi I and Freed SZ: Non-papillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders : Further studies of surgically removed bladders by mapping. Urology 9: 442~455, 1977
- 23) 村瀬達良・藤田 潤・垣添忠生・松本恵一・岸紀代三・下里幸雄: Mapping による膀胱癌の発育進展形式に関する病理学的研究. 日泌尿会誌 71: 829~839, 1980
- 24) 湯下芳明・森下直由・草場泰之・金武 洋・進藤和彦・斎藤 泰・松尾栄之進・原 種利・岩崎昌太郎: 膀胱腫瘍の臨床病理学的研究: 第1報: Mapping による腫瘍の発育進展様式の研究. 西日泌尿 45 : 993~1002, 1983
- 25) 黒田昌男: 膀胱癌の臨床的病理学的研究 一浸潤性膀胱癌の予後規則制因子の検討一. 日泌尿会誌 75 : 379~390, 1984
- 26) Stein BS and Kendall AR : Blood group antigens and bladder carcinoma: A perspective. Urology 20: 229~233, 1982
- (1986年11月18日迅速掲載受付)