

大腸癌組織内 CEA の免疫組織学的研究 —とくに血清 CEA 値上昇因子について—

関西医科大学外科

浜田 吉則 山村 学 日置紘士郎
山本 政勝

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA CORRELATION WITH PLASMA LEVELS

Yoshinori HAMADA, Manabu YAMAMURA, Koshiro HIOKI
and Masakatsu YAMAMOTO

Kansai Medical University, Department of Surgery

遠隔転移のない大腸腺癌51例に対し、間接酵素抗体法(PAP法)を用いて、CEAの癌組織内における局在様式を検討し、以下の3型(I型:apical type, II型:cytoplasmic type, III型:stromal type)に分類した。この分類にもとづき血清CEA値を比較したところ、III型の患者の血清CEA値および陽性率は有意に高値を示し、病理学的にはv, ly因子陽性の浸潤癌であり、臨床的にも進行癌であった。すなわち癌化にともなう膜糖蛋白の局在極性の変化喪失にもとづくCEAの腫瘍間質への出現が、脈管侵襲の存在とともに大腸癌患者の血清CEA値の上昇に大きく関与していることが示唆された。

索引用語:大腸癌, CEA, 酵素抗体法

はじめに

carcinoembryonic antigen (CEA)は、1965年Goldらによってヒト大腸癌組織より発見された大腸癌特異抗原であり、ヒト胎児腸抽出液中からも発見されたことから、癌胎児性抗原と命名された¹⁾²⁾。しかしながらその後の免疫化学的³⁾、免疫組織化学的研究⁴⁾⁵⁾により大腸癌をはじめとする各種消化器癌のみならず、非消化器癌や正常腸粘膜にも量的な差はあるものの、その存在が認められることより、当初いわれていた大腸癌特異性は否定され、現在ではむしろCEAは癌関連抗原、あるいは癌随伴抗原として考えられるに至っている^{3)~5)}。臨床的には大腸癌の病期判定や、外科手術、化学療法、放射線療法などの治療効果の判定、術後の再発や転移の予知などの指標として広くその有用性が認められている^{6)~8)}。しかしながら癌患者における血清CEA値の上昇機序に関してはいまだ不明な点が少ない。

そこで今回著者らは通常ホルマリン固定、パラフィン包埋処理した大腸癌組織を用いて、酵素抗体法によるCEAの癌組織内における局在様式を光顕的に観察し、CEAの局在の変化が血清CEA値におよぼす影響について検討した。

I. 対象症例

昭和54年1月より55年12月までの2年間に関西医科大学外科に入院の上、手術を受けた症例のうち主病巣を切除しえた大腸癌症例69例(結腸癌23例、直腸癌46例)を対象とした。男女比は男性40人、女性29人で年齢は32歳から81歳に分布し、平均年齢は59歳であった。

II. 方法

外科的手術により切除された大腸癌組織をただちに10%緩衝ホルマリン溶液にて固定、パラフィン包埋処理したのち、4 μ の切片を作成し、Sternbergerら⁹⁾のperoxidase-antiperoxidase (PAP)法に準じた酵素抗体法によりCEA染色を行った(表1)。抗血清はDakopatts社(Denmark)より購入し抗CEA血清は脾臓のperchloric acid (PCA) extractsにて吸収した⁵⁾。

表1 酵素抗体法(PAP法)

I. Prestaining procedure	
1. Fixation in 10% formalin	
2. Embedding in paraffin	
3. Cut section to 4 μ thick	
4. Deparaffinization with xylene	
5. Rehydration in graded alcohol	
6. Removing any endogenous peroxidase activity with hydrogen peroxide-methanol	
7. Treat with Tris-PBS	
II. Staining procedure	
1. Normal swine serum	1 : 5, 45min.
2. Rabbit anti-CEA serum	1 : 250(1000), 30min
Normal rabbit serum	1 : 250, 30min.
3. Swine anti-rabbit serum	
	1 : 50, 30min.
4. Rabbit PAP complex	1 : 100, 30min.
5. DAB-hydrogen peroxide	10min.
6. Hematoxylin	
7. Mount on glass slide	

また同時に作成した連続切片より HE 染色による病理組織学的検索を行い、必要に応じて Elastica-van Gieson 染色を追加した。CEA の局在様式よりみた分類は遠隔転移による血清 CEA 値の上昇因子を除外するため、腫瘍が原発巣および所属リンパ節に局限していた51例の腺癌（高分化型14例，中分化型37例）を対象に行い、その臨床理学的検討は大腸癌取扱い規約¹⁰⁾にもとづいて行った。

血清 CEA 値は、術前早朝空腹時に採血した血清を用い、CIS Kit（ミドリ十字社提供）による二抗体法にて測定、10ng/ml 未満を陰性（正常）、それ以上を陽性とした¹¹⁾。

III. 成績

A. CEA の組織内局在

a) 組織型別 CEA 染色

結腸癌23例，直腸癌46例の大腸癌69例の原発巣の通常固定切片に対し、PAP法を用いた酵素抗体法による CEA 染色の結果を表2に示した。腺癌60例（高分化型15例，中分化型45例），粘液癌3例，印環細胞癌2例は全例が CEA 染色に陽性であった。しかし扁平上皮癌および悪性リンパ腫は陰性であった。

癌巣周辺の正常大腸粘膜上皮の管腔側細胞膜表面には非常に弱い CEA の染色性が認められた（図1）。

CEA の細胞内局在を組織型別にみると、粘液癌や印環細胞癌では、CEA は癌細胞質内に diffuse な細顆粒

表2 組織型と CEA 染色

Tumor features	No.	Tissue CEA	
		Positive	Negative
Adenocarcinoma	60	60	0
{ Well differentiated	{ 15	{ 15	{ 0
{ Moderately differentiated	{ 45	{ 45	{ 0
Mucinous carcinoma	3	3	0
Signet-ring cell carcinoma	2	2	0
Squamous cell carcinoma	3	0	3
Malignant lymphoma	1	0	1
Total	69	65	4

状の局在性が認められた。次に大腸癌で最も頻度の高い腺癌では、CEA は管腔側細胞膜表面（apical surface）、細胞質内のほか、basolateral plasma membrane (BPM) にも認められ、染色性は著しく増強していた。また腺管ごと、細胞ごとの染色性は不均一であり、粘膜上皮の apical 側に強く、basal 側に弱いという CEA の局在極性は喪失していた。さらに管腔内や細胞間隙にも CEA の貯留がみられ、腫瘍腺管に近接した間質には腫瘍細胞から遊離あるいは浸潤したと思われる CEA が diffuse に出現していた。また静脈内やリンパ管内の浸潤巣では、管腔内の癌細胞質のみならず、内皮細胞にも CEA の染色性が認められた（図2）。

こうした CEA の局在性の変化を、腺癌の分化度から検討したところ、高分化型腺癌では CEA は管腔側細胞膜表面に主として局在するのに対して、中分化型腺癌においては、管腔側細胞膜表面のみにとどまらず、BPM や細胞質にもみられ、CEA は細胞質の全周にわたって局在し、さらに細胞膜表面より遊離し腫瘍間質にも CEA の出現が観察されるようになった。このような CEA の局在様式の変化は、癌細胞の分化度の変化にもなって、膜構成糖蛋白の1つである CEA にもその局在極性に变化を来たしたためであることが考えられた。

b) 組織 CEA 分類

すなわちこうした CEA の局在様式から大腸腺癌組織を次の3型に分類することが可能であり、それらと血清 CEA 値、分化度、脈管侵襲、壁深達度との関係を検討し、CEA の局在様式の変化が血清 CEA 値におよぼす影響について検討した。

CEA の免疫組織学的分類は以下のごとくである（表3および図3）。

表3 局在よりみた CEA の免疫組織学的分類

Classification	Apical	Cytoplasmic	Basolateral	Stromal
I (Apical type)	+	-	-	-
II (Cytoplasmic type)	+	+	+	-
III (Stromal type)	+	+	+	+

表4 Dukes 分類と血清 CEA 値

Dukes	No.	Plasma CEA	
		Mean(ng/ml)	Positivity(%)
A	14	7.5	28.6
B	12	25.1	58.3
C	25	40.8	68.0
D	9	672.7	100

I型：apical type (図3 a)

管腔側細胞膜に主として局在するもの

II型：cytoplasmic type (図3 b)

細胞質内にも diffuse に局在するもの

III型：stromal type (図3 c)

腫瘍間質にも CEA が出現するもの

各症例の分類には抗 CEA 血清の1,000倍希釈を用いて行い、局在様式に混在のみられた症例では最も優勢な型で判定した。

Dukes 分類にもとづいた腫瘍の進展状況と血清 CEA 値との相関を検討したところ、腫瘍の進展にしたがって血清 CEA 値は上昇し、ことに Dukes D 症例において著明に高値を示した(表4)。したがって、上記の CEA に関する免疫組織学的分類と以下の検討を行う場合、遠隔転移による血清 CEA 値上昇因子を除外するため、遠隔転移のない51例の腺癌を対象とした。

B. 組織 CEA 分類と血清 CEA 値

腺癌51例を組織 CEA 分類別にみると、I型8例、II型30例、III型13例であった。上記分類別の平均血清 CEA 値および血清 CEA 陽性率はそれぞれ、I型5.4 ng/ml, 12.5%, II型18.2ng/ml, 50%, III型70.0ng/ml, 92.3%であり、血清 CEA 陽性率は上記分類の進行にしたがって有意に増加した (p<0.01)。また血清 CEA 値はIII型において著明に高値を示し (p<0.02)、CEA が腫瘍間質に出現することが血清 CEA 値の上昇に大きく関与していることが示唆された(表5および図4)。

C. 組織 CEA 分類と組織型

表5 組織 CEA 分類と血清 CEA 値

Classification	No.	Plasma CEA	
		Mean (ng/ml)	Positivity (%)
I (Apical type)	8	5.4	12.5
II (Cytoplasmic type)	30	18.2	50.0
III (Stromal type)	13	70.0	92.3

表6 組織CEA分類と組織型

Classification	No.		Plasma CEA (ng/ml)	
	Well	Moderately	Well	Moderately
I (Apical type)	5	3	3.1	9.3
II (Cytoplasmic type)	9	21	21.9	16.6
III (Stromal type)	0	13	—	70.0
Total	14	37	15.2	34.7

図4 組織 CEA 分類と血清 CEA 値

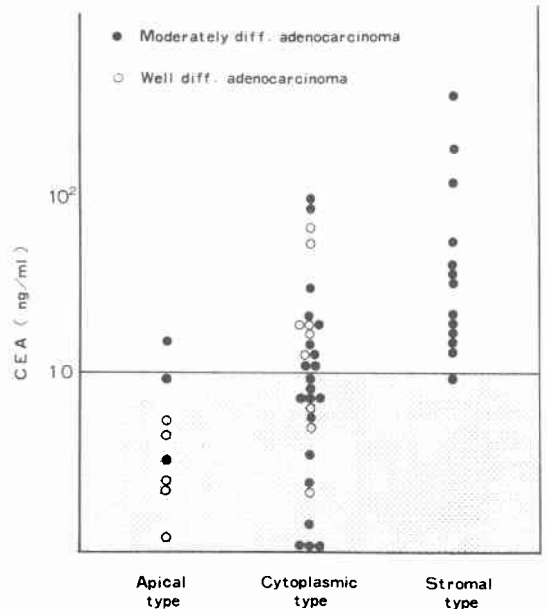


表6に示すごとく、腺癌51例を分化度からみると高分化型14例、中分化型37例であった。組織 CEA 分類と組織型との関連をみたところI型には高分化型腺癌が多く、III型になるにしたがって中分化型腺癌が増加する傾向が認められ、CEA の局在の変化が癌の分化度と密接に関係していることが明らかになった (p<0.05)。しかし組織型による血清 CEA 値をみると、高

図1 癌巣周辺の正常大腸粘膜上皮における CEA の局在
CEA は非常に弱い表層上皮細胞の管腔側表面に認められる。(×250)



図2 脈管侵襲陽性部位における CEA の局在
リンパ管内に腺管構造をもった癌細胞が認められる。癌細胞およびリンパ管内皮細胞に CEA が認められる。(×250)

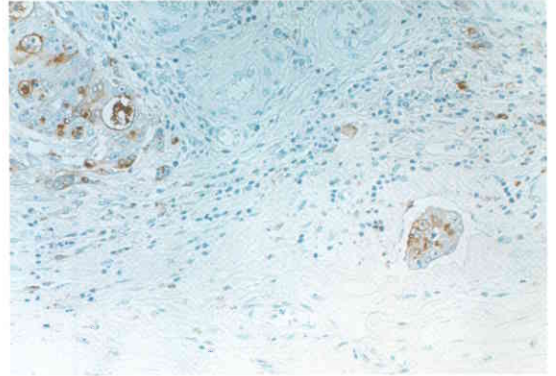


図3 a I型 (apical type)
CEA は腺管の主として管腔側細胞膜に認められる。(×250)

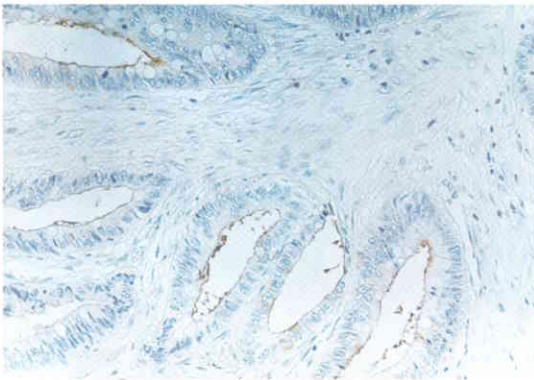


図3 b II型 (cytoplasmic type)
CEA は細胞質内に diffuse に局在する。CEA の集積性は管腔側細胞膜に比較的強く、管腔内にも認められるが、CEA は細胞膜全周にわたって局在している。しかし腫瘍間質には出現していない。(×250)

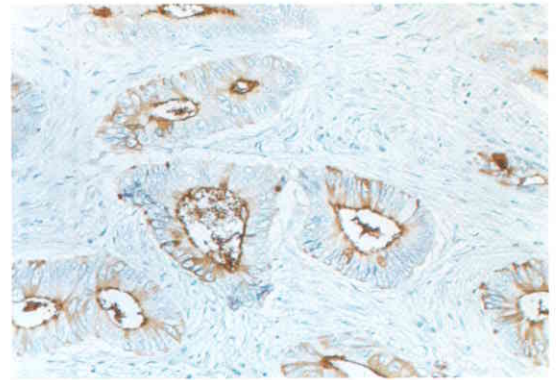


図3 c III型 (stromal type)
細胞質内、細胞膜全周に強く CEA が認められ、腺管に近接する腫瘍間質には腫瘍細胞から遊離したと思われる CEA が diffuse に出現している。(×250)

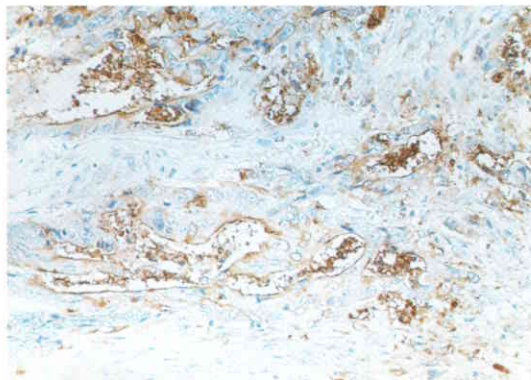


図5 組織 CEA 分類と壁深達度

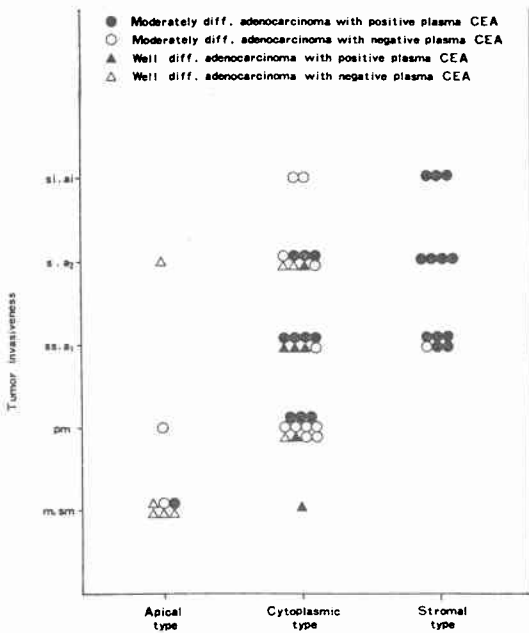


表7 組織 CEA 分類と脈管侵襲

Classification	No.	v factor		ly factor	
		-	+	-	+
I (Apical type)	8	5	3	4	4
II (Cytoplasmic type)	30	3	27	0	30
III (Stromal type)	13	0	13	0	13

分化型の15.2ng/mlに比べて中分化型では34.7ng/mlと、やや高値を示したが有意差はみられなかった。

D. 組織 CEA 分類と癌進展度

a) 脈管侵襲

静脈侵襲およびリンパ管侵襲の陽性率は、組織 CEA 分類の進行にもなって統計学的に有意に増加する傾向が認められ(p<0.01およびp<0.001),とくに III 型では全例脈管侵襲をともなっていた(表7)。

b) リンパ節転移

またリンパ節転移の陽性率も組織 CEA 分類の進行にもなって有意に増加し(p<0.001), 原発巣における CEA の局在様式の変化とリンパ節転移の有無に相関がみられた(表8)。

c) 壁深達度

図5に示すごとく, I型では8例中7例がpm以下にとどまるのに対して, III型では全例がss(a₁)以上の浸潤癌であり, 統計学的に有意(p<0.01)に組織

表8 組織 CEA 分類とリンパ節転移

Classification	No.	n factor	
		-	+
I (Apical type)	8	8	0
II (Cytoplasmic type)	30	17	13
III (Stromal type)	13	1	12

表9 組織 CEA 分類と Dukes 分類

Classification	Dukes			
	A	B	C	D
I (Apical type)	7	1	0	0
II (Cytoplasmic type)	7	10	13	0
III (Stromal type)	0	1	12	9
Total	14	12	25	9

CEA 分類の進行にもなって壁深達度も進行する傾向がみられた。

d) 病期進展度

Dukes 分類による病期進展度との関連をみると, 組織 CEA 分類の進行とともに病期の進行が認められ(p<0.001), CEA の局在様式の変化から大腸癌患者の病期進展度のある程度推測しうることが示唆された(表9)。

IV. 考 察

大腸癌組織における CEA は, 腺癌では100%の陽性率を示し, 最近の諸家の報告⁴⁾¹²⁾と同様の成績であったが, Goldenberg ら¹³⁾は, 結腸腺癌で85%, 直腸腺癌で50%が陽性であったと報告している。この違いは用いた抗 CEA 血清や酵素抗体法の手技上の違いにもよるが, 検索症例の組織型にもよるものと考えられる。すなわち, 大腸癌はほとんどが高分化型あるいは中分化型腺癌で占められ, これらは CEA 染色に強陽性であるが, 低分化型腺癌や未分化癌では癌細胞は CEA を産生しないか, 産生しても非常に微量であり, CEA 染色は陰性のことが多いことが最近の報告⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾で明らかにされてきている。さらに CEA には当初考えられていたような癌特異性はなく, 多くの免疫組織学的観察からも, 癌組織と正常組織の間には CEA の質的というよりはむしろ量的な差が存在するにすぎないことが明らかにされている^{3)~6)16)}。

腺癌における CEA の局在に関しては, 蛍光抗体法や酵素抗体法を用いた多くの光顕的ならびに電顕的な免疫組織学的研究がある^{4)5)12)~15)17)~19)}。Gold¹⁷⁾らは当初 CEA は細胞膜表面の glycolix にのみ存在すると

考えていたが、その後の研究により管腔内や細胞質内にもその局在が認められるようになった⁵⁾¹²⁾¹⁴⁾。さらに最近の間接酵素抗体法を用いた電顕的研究により、CEAは細胞内小器官である粗面小胞体 (ER)、Golgi装置や核膜周囲腔のみならず basolateral plasma membrane (BPM) や細胞間隙、さらに腫瘍間質にもわずかであるが反応産物が認められることが報告されている⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。しかもこうしたCEAの局在の変化は癌細胞における膜糖蛋白の局在における極性の変化喪失によるものと考えられ⁴⁾⁶⁾、この癌組織におけるCEAの局在様式の変化が、癌患者の血清CEA値の上昇に参与している可能性のあることが指摘されている⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

今回著者らは通常ホルマリン固定、パラフィン包埋処理した大腸癌組織より Sternberger らの peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法⁹⁾に準じて光顕的にCEAの局在を検討したところ腫瘍間質におけるCEAの局在性を明瞭に認めることができた。ホルマリン固定、パラフィン包埋処理の通常病理標本を用いたCEAの免疫組織学的研究を行う場合、固定不良による抗原物質の移動や流出、パラフィン包埋時の加熱による抗原性の低下、組織構築保存の不良などの問題があり、微細な細胞内局在の解釈には慎重でなければならない¹⁹⁾、CEAは正常成人の結腸粘膜にも存在すること、抗血清の力価をあげていくと正常大腸粘膜にも染色性を示してくること²¹⁾、さらに非特異的染色は主に抗CEA血清の高倍希釈により最小におさえられること⁵⁾などから、われわれは抗CEA血清は通常250倍に希釈して用い、局在様式からの分類を行うにあたっては1,000倍希釈をもって検討したところ、明らかにCEAの特異染色が腫瘍間質に認められた。

また現在CEAには交叉反応を示す抗原としてNCA、NCA-2などの存在が明らかにされており³⁾²²⁾、免疫組織学的検索において使用される抗体の特異性が問題にされている²³⁾。今回著者らの使用した抗血清はNCAにのみ吸収されているが、NCA-2に対する反応はわずかながらも残っていると考えられ、広義のCEAを対象にしていることになる。しかしCIS Kitをはじめ、現在臨床的に用いられているRIA法のCEA抗体はNCAやNCA-2などとの交叉反応を多少なりとも有しており¹¹⁾、血清CEA陽性率や病理学的各因子との相関をみる上で問題はないと思われる。

一方Dukes分類による病期進展度と血清CEA値との関係をみたところ、Dukes分類の進行にしたがっ

て血清CEA陽性率は高くなる傾向が認められた。この成績は諸家の多くの報告と同様^{6)~8)12)16)24)}であり、とくに肝転移などの遠隔転移をきたすことによって血清CEA値は著明に上昇することが今回の検討においても認められた。

そこで著者らは遠隔転移による血清CEA値の上昇因子を除外し、原発巣における血清CEA値上昇因子を検索するために、遠隔転移のない大腸腺癌患者51例を対象とし、CEAの癌組織内における局在様式を大きく3型に分類することを試み、臨床病理学的に検討した。その結果CEAの局在が管腔側細胞膜にとどまっているapical typeに分類される症例に比べて、CEAが腫瘍間質に出現しているstromal typeの症例では、血清CEA値は著明に高値を示し、血清CEA陽性率においても有意な増加が認められた。また病理学的にはapical typeを示す癌は壁深達度がpm以下にとどまり脈管侵襲、リンパ節転移も乏しい高分化型腺癌が多いのに対して、stromal typeの癌はすでに浸潤癌であり高率に脈管侵襲、リンパ節転移をともった中分化型腺癌が多く認められた。さらにDukes分類による病期進展度をみると、原発巣がapical typeからstromal typeを示すにつれて進行癌症例が増加する傾向があり、CEAの局在様式の変化をみることによって臨床的に大腸癌患者の病期をある程度推測することが可能であると考られた。

Denk¹⁴⁾らはCEAの量が癌の分化度により異なることを指摘しており、高分化癌では管腔側細胞膜表面に多量に存在するが、その程度は分化度の低下につれて量的に減少し検出されなくなると報告している。われわれの今回の観察においても高分化型腺癌では管腔側細胞膜にのみCEAが認められることが多く、ときに細胞質内にも認められた。一方、中分化型腺癌では細胞膜全周にみられ、しかも管腔側にその集積が強い傾向は消失しむしろ基底膜側に強い場合も多く、さらにその外側の腫瘍間質にもCEAの出現が認められるようになり、CEAの局在性が管腔側に強く基底膜側に弱いという分化極性は喪失していた。大腸癌や胃癌を用いた免疫組織学的観察より、Ahnen⁴⁾やNagura¹⁸⁾はすでに同様の結果を報告しており、こうしたCEAの局在極性の変化が血清CEA値の上昇の要因である可能性を指摘している。

Ahnen⁴⁾は、CEAが小腸のgoblet cellや結腸のgoblet cell、円柱上皮細胞、結腸癌細胞よりの産生物であり、CEAの極性は正常腸上皮や高分化型腺癌では

保持されているが、低分化型腺癌では極性の変化喪失がみられ、分化度の低下にともなって癌細胞の極性が失われていくことを示し、間質にCEAが出現する機序として、① 癌細胞質内で産生され、管腔側細胞表層にまで細胞質内を輸送されたCEAが管腔側細胞表層より管腔内に入り、それが細胞間隙に漏出し、細胞間質や基底膜表面に移行する、あるいは、② 癌細胞は正常細胞では発現されるべき極性を維持、表現する能力に異常があるためであると述べている。また血清CEA値の上昇に関しては、CEAの局在が細胞間膜や基底膜に認められる場合の方が、管腔側細胞膜表面にのみ局在している場合よりも、より血中に到達しやすいのではないかと推測している。

また、浅井ら¹⁹⁾は間接酵素抗体法を用いた大腸腫瘍の光顕的、電顕的観察より、CEAは正常腸上皮では管腔側細胞膜に限局されているが、大腸癌では量的に増加するのみならず、正常では観察しえなかった細胞間膜、基底膜さらに腫瘍間質にもその局在をみたことについて、その機序の一端として腫瘍化にともなうCEAの局在における極性の変化や喪失によるところが大きいと考えている。さらに血中CEA値が大腸癌とくに進行癌において陽性率が上昇する原因として癌細胞自体のCEAの量的増加、血管侵襲の存在だけでなく、CEAの局在様式の変化すなわち正常では管腔中に分泌されていたCEAが癌細胞では細胞間膜あるいは基底膜から腫瘍間質を経て脈管内に入るといった機序が関与する可能性を推定している。

われわれはCEAの局在極性の変化という観点より、大腸癌患者における血清CEA値の上昇因子として以下のように考えている。すなわち高分化型腺癌ではCEAは管腔側細胞膜表面に局在しているため、通常血中に反映され難いが、臨床的に癌腫が大きくなり腸管が閉塞あるいは狭窄されることによって、管腔内に分泌されたCEAが、大腸壁リンパ流の増加にともなう再吸収され量的に多量に及ぶ場合には血清CEA値は上昇するものと考えられる。一方、中分化型腺癌では、CEAが細胞質や細胞膜全表面とくに基底膜、さらにその外側の腫瘍間質に出現しやすく、しかも癌細胞がより脈管侵襲や壁浸潤をとまっていることから、容易に血中に反映されることが血清CEA値上昇により大きな影響を与えているものと考えられる。近年CEAの染色性の強弱にもとづいた分類から血清CEA値を論じた報告¹⁵⁾が多くみられるが、以上の観点よりわれわれはむしろCEAが癌細胞内や組織

内のどこに局在しているかがより重要であろうと考えている。

現在までにCEAの局在の変化から血清CEA値を論じた報告は少ない。Pihlら¹²⁾は蛍光抗体法を用いて大腸癌におけるCEAの局在を検討し、その局在様式をluminal, linear at surface of the tumor cellsおよびcytoplasmicの3つの違ったパターンに分類し、血清CEA値、組織型、Dukes分類などとの関係を検討したが、何ら相関は得られなかったと報告している。しかしながら彼らのCEAの局在に関する分類が根本的に異なっており、著者らの検討との比較は困難であろうと思われる。

また癌の組織型から血清CEA値との関係を論じた報告は数多くみられる^{7)16)24)~26)}。Zamcheckら²⁴⁾は、Broders分類による組織分類から検討した結果、分化度の高い症例に血清CEA値は低く、分化度の低い症例ほど血清CEA値は高くなる傾向を認めており、著者らの検討と同様の結果を報告している。しかし報告者によっては分化型腺癌が未分化腺癌より血清CEA陽性率が高く両者間に差があるとする報告²⁵⁾や、両者間に関連はないとする報告⁷⁾¹⁶⁾²⁶⁾もある。その理由としておのおの臨床的検討で症例数や組織型、病期などが一定しないことなどがあげられ、現在のところ結論は無理であろうと思われる。

血清CEA値は、CEAを産生する腫瘍容積⁷⁾²⁵⁾、癌の分化度¹⁴⁾²⁴⁾、壁深達度²⁴⁾、脈管侵襲²⁴⁾²⁶⁾、大腸管腔よりの再吸収²⁷⁾、肝での代謝排泄²⁸⁾など多くの因子によってcontrolされている²⁷⁾ことが明らかになっており、今回の著者らの検討でも、遠隔転移の存在すなわちCEAの産生腫瘍容積の増大や脈管侵襲の存在、壁深達度の進行などにともなう血清CEA値は上昇した。さらに癌の分化度の低下にともなうCEAの局在極性が変化喪失をきたすことにより、CEAが腫瘍間質に出現して、血清CEA値を上昇させることが免疫組織学的観察によって明らかとなり、臨床的に証明されたことは非常に興味あることと思われる。しかも今回用いた酵素抗体法の手技も簡便で、CEAに関する限り通常のホルマリン固定標本を用いても検索が可能であり、日常の臨床病理に容易に応用できることから、大腸癌の病期診断さらに予後判定にも有用な補助診断法の1つになりうるものと考えられる。

V. まとめ

大腸腺癌51例におけるCEAの局在様式をSternbergerらの間接酵素抗体法(PAP法)に準じて観察

し、癌組織内における CEA の免疫組織学的分類を試み、その臨床病理学的検討より以下の結論を得た。

血清 CEA 値上昇因子として

1) 癌細胞の分化度の低下にともなう CEA の局在極性の変化、喪失による腫瘍間質への CEA の出現

2) それにともなう脈管侵襲の存在

が大きく関与していることが考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜わった東海大学医学部病理学教室渡辺慶一教授ならびに名倉宏助教授(現、名古屋大学医学部病態制御研究施設、生体防御研究部門)に深謝する。

なお本論文の要旨は、第81回日本外科学会総会にて発表した。また本研究の一部は文部省科学研究費(第56770587号)による。

文 献

- 1) Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439-462, 1965
- 2) Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122: 467-481, 1965
- 3) Fritsche R, Mach JP: Isolation and characterization of carcinoembryonic antigen (CEA) extracted from normal human colon mucosa. *Immunochemistry* 14: 119-127, 1977
- 4) Ahnen DJ, Nakane PK, Brown WR: Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer. Abnormal distribution of CEA on the surfaces of colon cancer cells. *Cancer* 49: 2077-2090, 1982
- 5) Wagener C, Csaszar H, Totovic V et al: A highly sensitive method for the demonstration of carcinoembryonic antigen in normal and neoplastic colonic tissue. *Histochemistry* 58: 1-11, 1978
- 6) Go VLW, Zamcheck N: The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. *Cancer* 50: 2618-2623, 1982
- 7) Holyoke D, Reynoso G, Chu TM: Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann Surg* 176: 559-564, 1972
- 8) Dhar P, Moore T, Zamcheck N et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer. Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA* 221: 31-35, 1972
- 9) Sternberger LA, Hardy PH, Cuculis JJ et al: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J Histochem Cytochem* 18: 315-333, 1970
- 10) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱規約. 東京, 金原出版, 1980
- 11) 川原田信, 福島祥三, 荒木明夫ほか: Carcinoembryonic antigen の radioimmunoassay に関する研究—CEA-I-125 キット (CIS) についての基礎的検討とその臨床応用—. *癌の臨* 23: 991-997, 1977
- 12) Pihl E, McNaughtan J, Ma J et al: Immunohistological patterns of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Correlation with staging and blood levels. *Pathology* 12: 7-13, 1980
- 13) Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ: Carcinoembryonic antigen in histopathology: Immunoperoxidase staining of conventional tissue sections. *J Natl Cancer Inst* 57: 11-22, 1976
- 14) Denk H, Tappeiner G, Eckerstorfer R et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal and extra-gastrointestinal tumors and its relationship to tumor-cell differentiation. *Int J Cancer* 10: 262-272, 1972
- 15) Goslin R, O'Brien MJ, Steele G et al: Correlation of plasma CEA and CEA tissue staining in poorly differentiated colorectal cancer. *Am J Med* 71: 246-253, 1981
- 16) Laurence DJR, Stevens U, Bettelheim R et al: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary, and bronchial carcinoma. *Br Med J* 3: 605-609, 1972
- 17) Gold P, Gold M, Freedman SO: Cellular location of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Cancer Res* 28: 1331-1334, 1968
- 18) Nagura H, Tsutsumi Y, Shioda Y et al: 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
- 19) 浅井俊夫, 名倉 宏, 渡辺慶一ほか: 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*, No 7, 東京, 医歯薬出版, 1981, p145-150

- 20) Huitric E, Laumonier R, Burtin P et al: An optical and ultrastructural study of the localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in normal and cancerous human rectocolonic mucosa. *Lab Invest* 34: 97-107, 1976
 - 21) 塚田英昭, 加納 正, 三宅建夫ほか: ホルマリン固定材料の蛍光抗体法への適用—消化器癌における SC, s-IgA, CEA と粘液の関係—. *消化器と免疫*, No 8, 東京, 医歯薬出版, 1982, p208-212
 - 22) Burtin P: The carcinoembryonic antigen of the digestive system (CEA) and the antigens crossreacting with it. *Ann Immunol* 129c: 185-198, 1978
 - 23) 塩田吉宣, 名倉 宏, 堤 寛ほか: ヒト胃の異型腺管, 腺癌組織における SC・CEA・lysozyme(LZ)の局在. *消化器と免疫*, No 9, 東京, 医歯薬出版, 1982, p68-74
 - 24) Zamcheck N, Doos WG, Prudente R et al: Prognostic factors in colon carcinoma. Correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology. *Human Pathol* 6: 31-45, 1975
 - 25) 植木重文, 岡本英三, 桑田圭司ほか: 大腸癌における CEA の臨床病理学的研究. *日消外会誌* 14: 1221-1229, 1981
 - 26) Bivins BA, mEEKER wr, gRIffen WO et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) levels and tumor histology in colon cancer. *J Surg Res* 18: 257-261, 1975
 - 27) Sugarbaker PH: Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 184: 752-757, 1976
 - 28) Shuster J, Silverman M, Gold P: Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogeneic animals. *Cancer Res* 33: 65-68, 1973
-