

胃癌における癌関連抗原発現様式と予後

金沢大学第2外科

米村 豊 沢 敏治 橋本 哲夫 嶋 裕一
杉山 和夫 西村 元一 鎌田 徹 藤村 隆
三輪 晃一 宮崎 逸夫

THE RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSIS AND PRODUCTIVE PATTERNS OF ONCODEVELOPMENTAL GENE PRODUCTS IN GASTRIC CANCER

Yutaka YONEMURA, Toshiharu SAWA, Tetsuo HASHIMOTO,
Kazuo SUGIYAMA, Genichi NISHIMURA, Toru KAMATA,
Yuichi SHIMA, Takashi FUJIMURA, Kouichi MIWA
and Itsuo MIYAZAKI

Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

胃癌435例の原発巣をPAP法によりCEA, AFP, hCG産生能を検討した。これら癌関連抗原陰性例は21%, CEA陽性74%, AFP陽性7%, hCG陽性19%であった。また1因子陽性59%, 2因子陽性16%, 3因子陽性2%であった。陽性例では脈管侵襲, リンパ節転移が高度で, 産生因子数が多いほどその傾向は強くなった。Stageでは陰性例でのStage IV 22%に対しCEA, AFP, hCG陽性例では, それぞれ38%, 45%, 48%と進行した例が多くみられた。治癒切除例の予後を見るとStage I, IVでは陰性例と陽性例間に差はないが, Stage II, IIIでは陽性例の予後は不良であった。以上より胃癌のCEA, AFP, hCG産生能と予後は密接な関係があり, 悪性度を示すparameterの1つになり得ると考えられた。

索引用語: carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, 胃癌悪性度

I. はじめに

悪性腫瘍における癌関連抗原発現の heterogeneity やその質的变化は近年 radioimmunoassay, 免疫組織学の発展によりよく知られている。すなわち癌患者の血中における癌関連抗原を数種類組み合わせるモニターする combination assay は臨床で広く用いられている¹⁾²⁾。また, 同一臓器から発生した癌腫でも組織内癌関連抗原発現様式も多彩であり, この発現様式から分類を行なう試みもなされている³⁾。

われわれは胃癌における癌関連抗原発現の heterogeneity について免疫組織学的に検索し, 予後との関連からその発現様式を検討したので報告する。

II. 対象および方法

過去14年間に教室で切除した胃癌435例(他病死をのぞく)の原発巣のホルマリン固定, パラフィン包埋ブロックを用いた。435例中治癒切除294例, 非治癒切除は141例である。このブロックを5 μ に薄切後, 脱パラし0.3% H₂O₂メタノールで内因性ペロキシダーゼをブロックした。その後 carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP), chorionic gonadotropin (hCG) に対する1次抗体と4 $^{\circ}$ C, 24時間反応させた。抗体はすべてDAKO社製を用い, CEA抗体は脾パウダーにより nonspecific cross-reacting antigen (NCA) を吸収した。抗体の希釈倍数は100倍とした。2次抗体は抗ウサギIgG プタIgG (30倍) で2時間反応後, ウサギPAP (30倍) で30分反応させ, H₂O₂加 diaminobenzidine (20mg/dl) にて発色させ

た。また増殖活性の指標として癌先進部の1,500個の癌細胞の有糸分裂像を観察し分裂指数(%)を算出した⁴⁾。

病理組織学的事項は胃癌取扱い規約⁵⁾にしたがい、生存率の算出はKaplan-Meier法で、有意差は χ^2 検定およびgeneralized Wilcoxon testにより検定した。

III. 結果

1. 組織内局在

図1aのごとく細胞質内に顆粒状に存在する例が最も多くCEA, AFP, hCGすべてにみられた。

図1bは管腔内に分泌物様にみられる型で分化型腺癌にみられ、CEAに最も多く、AFP, hCGで少数例に認められた。図1cは細胞膜上にみられる型で図1dは封入体様にみられるもので、後者はAFP, CEA陽性の一部の症例に認められた。細胞内局在パターンはCEAで分泌型21%, 膜型16%, 顆粒型42%, 混合型21%, hCGは全例顆粒型であった。AFPは分泌型25%, 封入

体型12.5%, 顆粒型50%, 混合型12.5%であった。

2. 組織内 CEA, AFP, hCG 陽性率および陽性パターン

表1のごとくすべて陰性93例(21%), 1因子陽性255例(59%), 2因子陽性78例(16%), 3因子陽性9例(2%)であった。このうちCEA陽性例が324例(74%)と最も多く、hCG陽性83例(19%), AFP陽性31例(7%)であった。

3. 肉眼型

表2のごとくCEA, AFP, hCGすべて陰性群では3型・4型が28例(30%)であったのに対し、CEA, AFP, hCG陽性例ではそれぞれ3型・4型は43%, 55%, 56%であった。また表3のごとく早期癌が陰性例中31%を占めたのに対し陽性例では進行癌が多くみられた。逆に3・4型は産生因子数が多いほど増加する傾向を示した。さらに2因子以上産生例ではO型13%, 1~2型18%, 3型41%, 4型16%, 5型11%と、3・4型が多くなる傾向がみられた。

4. 組織型

表4のごとく陰性群とCEA, hCG陽性群では分化

図1 癌関連抗原の組織内局在

- a) 顆粒型: 細胞質内に顆粒状にみられるもの
- b) 分泌型: 癌細胞の管腔内の分泌物に活性をみるもの
- c) 膜型: 癌細胞の管腔側面の細胞膜上に活性をみるもの
- d) 封入体型: 細胞質に封入体様にみられるもの

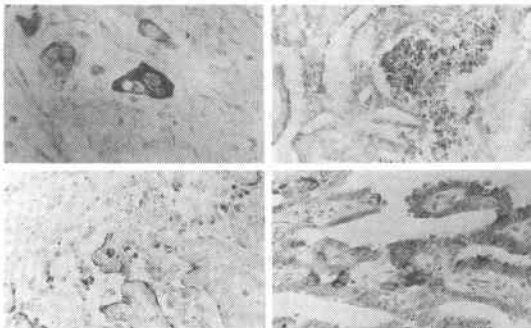


表1 癌胎児蛋白産生パターンと予後

| | CEA | AFP | hCG | n (%) | 再発例 (%) |
|-----|-----|-----|-----|---------|---------|
| 0因子 | - | - | - | 93 (21) | 30 (32) |
| 1因子 | + | - | - | 239 | 112 |
| | - | + | - | 6 (59) | 5 (47) |
| 2因子 | + | + | - | 14 | 8 |
| | + | - | + | 62 (16) | 42 (65) |
| 3因子 | - | + | + | 2 | 1 |
| | + | + | + | 9 (2) | 7 (77) |

*p<0.025

表2 CEA, AFP, hCG 産生能と肉眼型 (%)

| 肉眼型 | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|------|--------------|----------|---------|---------|
| 0 | 29 (31) | 56 (17) | 5 (16) | 11 (13) |
| 1, 2 | 27 (29) | 98 (30) | 7 (23) | 15 (19) |
| 3 | 24 (26) | 105 (32) | 13 (42) | 35 (42) |
| 4 | 4 (4) | 35 (11) | 4 (13) | 12 (14) |
| 5 | 8 (10) | 30 (10) | 2 (6) | 10 (12) |

表3 CEA, AFP, hCG 産生スペクトラムと肉眼型 (%)

| 肉眼型 | 0因子 | 1因子⊕ | 2因子以上⊕ |
|------|---------|---------|---------|
| 0 | 29 (31) | 49 (19) | 11 (13) |
| 1, 2 | 27 (29) | 86 (33) | 16 (18) |
| 3 | 24 (26) | 76 (30) | 36 (41) |
| 4 | 4 (4) | 22 (9) | 14 (16) |
| 5 | 8 (10) | 22 (9) | 10 (11) |

表4 CEA, AFP, hCG 産生能と組織型

| | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|-----|--------------|-----------|----------|----------|
| pap | 17 (58%) | 38 (48%) | 2 (32%) | 13 (51%) |
| tub | 37 | 119 | 8 | 29 |
| sig | 6 | 18 | 3 | 4 |
| por | 31 (42%) | 134 (52%) | 18 (68%) | 35 (49%) |
| mmc | 0 | 15 | 0 | 2 |
| sq | 2 | 0 | 0 | 0 |

a; p<0.05

型・未分化型比に差はないが、AFP 陽性群では未分化型が多い傾向を示した。これを産生スペクトラムで見ると産生数が多いほど未分化型が多くなる傾向を示した(表5)。

5. 深達度

表6のごとく ps (-) は陰性例で73%であったのに

表5 CEA, AFP, hCG 産生スペクトラムと組織像

| | 0 因子 | 1 因子 | 2 因子以上 |
|-----|------|------|--------|
| pap | 17 | 30 | 9 |
| tub | 37 | 93 | 30 |
| sig | 6 | 12 | 4 |
| por | 31 | 107 | 2 |
| mmc | 0 | 13 | 42 |
| sq | 2 | 0 | 0 |

a: p<0.05

表6 CEA, AFP, hCG 産生能と深達度

| | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|-------|--------------|---------|---------|---------|
| m | 15 | 28 | 4 | 4 |
| sm | 14 | 28 | 1 | 7 |
| pm | 16 | 25 | 3 | 4 |
| ss | 23 | 76 | 4 | 15 |
| γ | 9 | 66 | 8 | 25 |
| e, ei | 16 | 101 | 11 | 28 |

a,b,c; p<0.05

表7 CEA, AFP, hCG 産生スペクトラムと深達度

| | 0 因子 | 1 因子 ⊕ | 2 因子以上 ⊕ |
|-------|------|--------|----------|
| m | 15 | 24 | 4 |
| sm | 14 | 21 | 5 |
| pm | 16 | 20 | 2 |
| ss | 23 | 59 | 19 |
| γ | 9 | 36 | 21 |
| e, ei | 16 | 95 | 36 |

a,b; p<0.01

表8 CEA, AFP, hCG 産生と浸潤増殖様式 (INF) (%)

| INF | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|-----|--------------|----------|---------|---------|
| α | 22 (24) | 35 (11) | 4 (13) | 9 (11) |
| β | 41 (44) | 144 (44) | 14 (45) | 30 (36) |
| γ | 30 (32) | 145 (45) | 13 (42) | 44 (53) |

| INF | 0 因子 | 1 因子 ⊕ | 2 因子以上 ⊕ |
|-----|---------|----------|----------|
| α | 22 (24) | 33 (13) | 7 (8) |
| β | 41 (44) | 120 (47) | 32 (37) |
| γ | 30 (32) | 102 (40) | 48 (55) |

対し CEA, AFP, hCG 陽性例ではおのおの48%, 39%, 36%であった。また産生スペクトラムで見ると産生数が増加するにつれ ps (+) 率は多くなった(表7)。早期胃癌では陰性29例(35%), 1因子陽性45例(54%), 2因子陽性9例(11%)であったが、進行癌ではそれぞれ18%, 60%, 22%と進行癌での陽性率は高値を示した。

6. 浸潤増殖様式

表8のごとく、陰性例では INFγ が32%であったのに対し、CEA, AFP, hCG 陽性例ではそれぞれ45%, 42%, 53%と INFγ が陽性例で多い傾向を示した。また産生スペクトラムが広いほど INFα が減少し、INFγ が増加した。

7. 脈管侵襲

表9 CEA, AFP, hCG 産生能と脈管侵襲 (%)

| | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|--------|--------------|----------|---------|---------|
| ly (-) | 30 (32) | 61 (19) | 10 (32) | 10 (12) |
| ly (+) | 63 | 263 | 21 | 73 |
| v (-) | 65 (70) | 174 (54) | 14 (45) | 30 (36) |
| v (+) | 28 | 150 | 17 | 53 |

a,b,c,d,e; p<0.05

表10 CEA, AFP, hCG 産生スペクトラムと脈管侵襲 (%)

| | 0 因子 | 1 因子 ⊕ | 2 因子以上 ⊕ |
|--------|---------|----------|----------|
| ly (-) | 30 (32) | 50 (20) | 14 (16) |
| ly (+) | 63 (68) | 205 (80) | 73 (84) |
| v (-) | 65 (70) | 137 (54) | 33 (38) |
| v (+) | 28 (30) | 118 (46) | 54 (62) |

a,b,c,d; p<0.05

表11 CEA, AFP, hCG 産生とリンパ節転移 (%)

| n | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|-----|--------------|---------|---------|---------|
| 0 | 43 (46) | 89 (27) | 7 (23) | 11 (13) |
| 1 | 17 (18) | 65 (20) | 6 (19) | 23 (28) |
| 2 | 20 (22) | 89 (27) | 7 (23) | 22 (27) |
| 3,4 | 13 (14) | 81 (25) | 11 (35) | 27 (32) |

a,b; p<0.05

| n | 0 因子 | 1 因子 ⊕ | 2 因子以上 ⊕ |
|-----|---------|---------|----------|
| 0 | 43 (46) | 78 (31) | 14 (15) |
| 1 | 17 (18) | 53 (21) | 20 (22) |
| 2 | 20 (22) | 71 (28) | 22 (24) |
| 3,4 | 13 (14) | 53 (21) | 31 (33) |

a; p<0.05

脈管侵襲も同様でly・vともに陽性例は陰性例にくらべly (+), v (+)が多く, かつ産生スペクトラムが広いほど脈管侵襲は高度となった(表9, 10).

8. リンパ節転移

表12のごとく陰性例ではn (+)は54%であったが, CEA, AFP, hCG陽性例ではおのおの73%, 77%, 87%であった. また表13のごとく産生数が多いほど転移率は上昇し, かつより遠位へ転移する傾向がみられた(表11).

9) Stage

表12のごとく陰性例ではStage Iが多いのに対し陽性例ではCEA, AFP, hCGでそれぞれStage IVが38%, 45%, 48%と多くみられた. これを産生スペクトラムでみると, スペクトラムが広いほどStageの進

行した例が多くなった. したがって表13のごとく, 手術根治度は産生スペクトラムが広いほど低下し, 2因子以上陽性例では53%が治癒切除されたにすぎない. 非治癒因子は陰性例でH24%, P35%, N₃₋₄, 65%, CEA・陽性例でおのおの20%, 63%, 89%, AFP陽性例で29%, 44%, 71%, hCG陽性例で18%, 59%, 64%であった.

10) 分裂指数

表14のごとく陰性例の分裂指数 7.802 ± 4.438 , 1因子陽性 10.641 ± 8.001 , 2因子陽性 $11.735 \pm 4.438\%$ と産生スペクトラムが広いほど有意に分裂指数は高くなった. また分裂指数と予後をみると分裂指数が高いほど予後は不良となり, 5生率は10%以下67%, 10~20%40%, 20%以上10%であった(表15).

11. 予後

治癒切除例の予後を図3に示す. Stage I, IVでは陰性例と陽性例で差をみないが, Stage II, IIIでは陰性例の5生率76%, 57%に対しCEA, AFP, hCG陽性例でそれぞれ62%・40%, 54%・41%, 26%・0%と陽性例の予後は不良であった(図2). また産生スペクトラムでもスペクトラムが広いほどStage II・IIIで陰性例に比べ予後不良な傾向を示した.

表12 CEA, AFP, hCG 産生と stage (%)

| Stage | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|-------|--------------|----------|---------|---------|
| I | 41 (44) | 69 (21) | 7 (23) | 10 (12) |
| II | 14 (15) | 62 (19) | 5 (16) | 15 (18) |
| III | 18 (19) | 70 (22) | 5 (16) | 18 (22) |
| IV | 20 (22) | 123 (38) | 14 (45) | 40 (48) |

| Stage | 0 因子 | 1 因子 ⊕ | 2 因子以上 ⊕ |
|-------|---------|---------|----------|
| I | 41 (44) | 59 (23) | 13 (15) |
| II | 14 (15) | 55 (22) | 12 (14) |
| III | 18 (19) | 54 (21) | 19 (22) |
| IV | 20 (22) | 87 (34) | 43 (49) |

表13 CEA, AFP, hCG 産生と手術根治度 (%)

| | all negative | CEA (+) | AFP (+) | hCG (+) |
|-------|--------------|----------|---------|---------|
| 治癒切除 | 76 (82) | 209 (65) | 17 (55) | 44 (53) |
| 非治癒切除 | 17 (18) | 115 (35) | 14 (45) | 39 (47) |

| | 0 因子 | 1 因子 ⊕ | 2 因子以上 ⊕ |
|-------|---------|----------|----------|
| 治癒切除 | 76 (82) | 175 (69) | 46 (53) |
| 非治癒切除 | 17 (18) | 80 (31) | 41 (47) |

表14 CEA, AFP, hCG 産生スペクトラムと分裂指数

| 産生スペクトラム | 分裂指数 (0/00) |
|-------------|--------------------|
| 0 因子 n=40 | 7.802 ± 4.438 |
| 1 因子 n=50 | 10.641 ± 8.001 |
| 2~3 因子 n=49 | 11.735 ± 4.438 |

*p < 0.05

表15 分裂指数と予後

| 分裂指数 (0/00) | 5 生率 | 再発率 |
|--------------|------|-----|
| 1.0以下 n=10 | 67% | 36% |
| 1.0~2.0 n=25 | 40% | 69% |
| 2.0以上 n=11 | 10% | 91% |

図2 CEA, AFP, HCG 産生例の stage 別予後

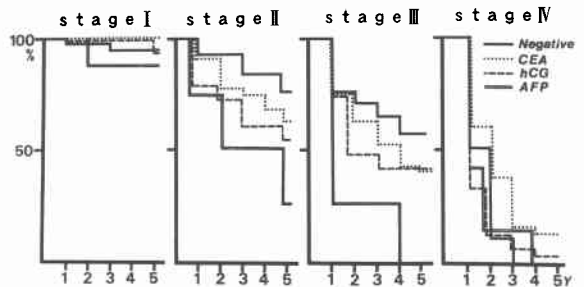
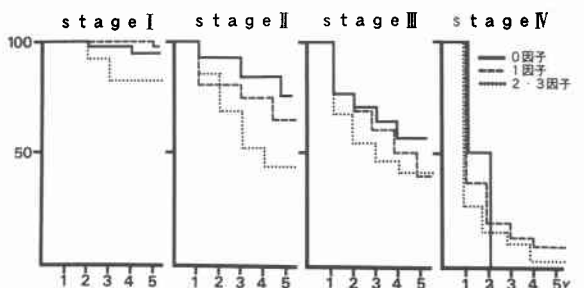


図3 CEA, AFP, HCG 産生スペクトラムと stage 別予後



IV. 考 察

近年、胃癌における形質発現の多様性を癌関連抗原産生能から検討した報告が散見される。この癌関連抗原発現の多様性は胃癌発生時から multiclonal に出現しているときと、進展するにしたがい形質発現が変化してくる場合があるといわれている。Itoh ら⁹⁾は早期胃癌の10%に hCG 産生能がみられ、発生初期から hCG 産生 genome が発動しているとしている。われわれの成績でも粘膜内癌の時期からすでに CEA, AFP, hCG 産生能がみられ、しかも多種類の抗原産生が認められた。一方、AFP・hCG 産生癌では極めて進行した癌に多いことはよく知られている⁷⁾⁸⁾。自験例でも同様で、進行胃癌における CEA, AFP, hCG 産生率は高く、かつ産生スペクトラムも早期癌に比較し広範であった。Rosenthal ら⁹⁾は大腸癌培養株が parent cell line と異なった増殖能、核型、CEA 産生能を示したことを報告している。このように癌の進展発育にしたがいこれら癌関連抗原の発現様式が変化することも考えられる。

ところで CEA, AFP, hCG 産生例では脈管侵襲・リンパ節転移が高頻度にみられ、この傾向は産生スペクトラムが広いほど強くみとめられた。さらに増殖活性のパラメーターの1つである分裂指数も産生スペクトラムが広いほど有意に高値を示した。Burchiel ら¹⁰⁾は melanoma associated antigen を産生する melanoma では G₂+M 期の細胞が多いとし、Kufe ら¹¹⁾は breast carcinoma associated antigen が S 期に出現するとしている。Tahara ら⁶⁾¹²⁾も Borrmann 4 型胃癌では CEA, hCG, CEA などのほか EGF など増殖因子もふくめた広い多分化能を有することを報告している。このようにある種の癌関連抗原は腫瘍の増殖活性と強い相関を示すことが推定されている。また最近、Inokuchi ら¹³⁾は胃癌における DNA 量分布パターンが胃癌の悪性度を反映するとしている。Durrant ら¹⁴⁾は予後不良な aneuploid を示す大腸癌では多種類の癌関連抗原が発現していることが多いと報告している。

われわれの成績でも予後不良な Borrmann 3・4 型胃癌では他の癌型にくらべ CEA, AFP, hCG 産生率が高く、産生スペクトラムも広がっていた。Hattori ら¹⁵⁾は DNA 量分布パターンも Borrmann 3・4 型で広いとしている。このように DNA 量の分布と胃癌における癌関連抗原発現の相関性のあることが示唆された。以上より CEA, AFP, hCG 産生胃癌は肉眼型 3・4 型、浸潤増殖様式 INF γ 、リンパ球侵襲・四管侵襲高

度、リンパ節転移高度な例が多く、増殖活性も高いことが示された。しかしながら癌関連抗原発現様式と予後に関しては相関があるとする報告と、ないとする報告がある。Smith ら¹⁷⁾は乳癌では CEA 強染例の予後は比較的良好であったとしているが、池田ら¹⁶⁾は CEA 産生胃癌の予後は不良であると述べている。自験例でも表 1 のごとく産生スペクトラムが広いほど有意に生存率は低下しているが、先にも述べたごとく、これら癌関連抗原産生例は非産生例にくらべ不良な予後規定因子を有する例が多く含まれているためと考えられた。そこで背景因子をそろえるため Stage 別に予後を検討した。その結果、Stage I・IV では差をみとめなかったが、Stage II・III では CEA, AFP, hCG 産生例の予後は非産生例にくらべ不良で、かつ産生スペクトラムが広いほど生存率は低下する傾向がみられた。これは Stage I・IV では手術による影響と癌の進行度が大きく予後を左右しているが、Stage II・III では脈管侵襲・PS・組織型など癌関連抗原産生例の生物学的性質が関係している可能性が考えられる。また CEA, AFP, hCG 産生による宿主免疫能の低下¹⁶⁾や化学療法に対する反応の低さ¹⁷⁾、さらには増殖能の高さなども関与しているものと推察される。児玉ら¹⁸⁾は卵巣腫瘍において悪性度とともに CEA, hCG 産生能が高くなることから、組織内 CEA, hCG 局在パターンと悪性度が相関するとしている。以上より胃癌において CEA, AFP, hCG 産生能とその組織内局在パターンは予後と密接な関係があり、悪性度のパラメーターの1つとなることが示された。また生検材料や切除標本を免疫組織学的に CEA, AFP, hCG 産生能を検索することにより胃癌患者の予後を判断する材料になると考えられた。

V. 結 語

胃癌切除胃435例の原発巣を PAP 法により CEA, AFP, hCG を染色し、以下の成績を得た。

1) 組織内陽性率は CEA 74%, hCG 19%, AFP 7% であり、すべて陽性21%, 1 因子陽性59%, 2 因子陽性16%, 3 因子陽性 2% であった。

2) 早期癌では CEA 63%, AF 6%, hCG 12% が陽性であり、胃癌発生の初期から CEA, AFP, hCG 産生 genome が発現していた。また産生因子数でみると進行癌で産生数が多くなる傾向がみられた。

3) CEA, hCG 陽性例では陰性例と比較しても組織型に差をみとめなかったが、AFP 陽性例は未分化型が 68% と多くみられた。

4) CEA, AFP, hCG 陽性例では $INF\gamma$ がそれぞれ 45%, 42%, 53% と陰性例の 32% より多く, 産生スペクトラムが広いほど浸潤増殖様式は $INF\gamma$ の率が高くなった。

5) 脈管侵襲でも陽性例は $ly(+)$ 81%, $v(+)$ 49% と陰性例の $ly(+)$ 68%, $v(+)$ 30% にくらべ高率であった。

6) リンパ節転移は CEA, AFP, hCG 陽性例で転移率が, それぞれ 73%, 77%, 87% と陰性例の 54% にくらべ高率で, かつ産生数が多いほど転移率は上がり, より遠位のリンパ節へ転移する傾向がみられた。

7) 陰性例では, Stage I が 44% と多いのに対し陽性例は Stage IV が 38% にみられた。したがって手術根治度も陽性例では低下する傾向をみとめた。

8) 癌細胞核有糸分裂の分裂指数は陰性例 7.802 ± 4.438 , 1 因子陽性 10.641 ± 8.001 , 2 因子以上陽性 11.735 ± 4.438 と産生数が多いほど有意に高値を示した。このことから CEA, AFP, hCG 産生能と増殖活性は相関のあることが示唆された。

9) 治癒切除例の予後をみると Stage I, IV では CEA, AFP, hCG 産生能と相関はないが, Stage II・III では陽性例の予後は陰性例に比べ不良であった。また産生数が多いほど予後は不良となった。

以上より胃癌において CEA, AFP, hCG 産生能は予後と密接な関係があり, 悪性度を示すパラメーターの 1 つになりうることが示された。

文 献

- 1) 澤武紀雄, 里村吉威, 太田英樹ほか: 膀胱癌の腫瘍マーカー(CA19-9以外), 胆と膀胱 6: 1097-1106, 1985
- 2) Gupta MK, Arciaga R, Bocci L et al: Measurement of a monoclonal antibody-defined antigen (CA19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. *Cancer* 56: 277-283, 1985
- 3) Burg-Kurland CB, Purnell DM, Comba JW et al: Immunocytochemical evaluation of human esophageal neoplasms and preneoplastic lesions for -chorionic gonadotropin, placental lactogen, -fetoprotein, carcinoembryonic antigen and nonspecific cross-reacting antigen. *Cancer Res* 46: 2936-2943, 1986
- 4) 多淵芳樹, 滝口安彦, 村山良雄ほか: ヒト胃癌細胞の分裂能の担癌生体諸因子との関連について, 日外会誌 82: 42-49, 1981
- 5) 胃癌研究会編: 外科・病理, 胃癌取扱規程, 東京, 金原出版, 1979
- 6) Itoh H, Tahara E: Human chorionic gonadotropin in human gastric carcinoma. A retrospective immunohistochemical study. *Acta Pathol Jpn* 33: 287, 1983
- 7) 北岡久三: α_1 fetoprotein と転移細胞, 胃癌との関係, 癌の臨 79: 129-130, 1981
- 8) 米村 豊, 橋本哲夫, 沢 敏治ほか: α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin 産生胃癌の 1 例, 病理と臨 3: 541-545, 1985
- 9) Rosenthal KL, Tompkins WAF, Frank GL et al: Variants of a human colon adenocarcinoma cell line which differ in morphology and carcinoembryonic antigen production. *Cancer Res* 37: 4024-2030, 1977
- 10) Burciel SW, Martin CJ, Imai K et al: Heterogeneity of HLA-A B, Ia-like, and melanoma-associated antigen expression by human melanoma cell lines analysed with monoclonal antibodies and flow cytometry. *Cancer Res* 42: 4110-4115, 1982
- 11) Kufe DW, Nadler L, Sargent L et al: Biological behavior of human breast carcinoma-associated antigens expressed during cellular proliferation. *Cancer Res* 43: 851-857, 1983
- 12) Tahara E, Sumiyoshi H, Hata J et al: Human epidermal growth factor in gastric carcinoma as a biologic marker of high malignancy. *Jpn J Cancer Res* 77: 145-152, 1986
- 13) Inokuchi K, Kodama Y, Sasaki O et al: Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis. *Cancer* 51: 1138-1141, 1983
- 14) Durrant LG, Robins RA, Armitage NC et al: Association of antigen expression and DNA ploidy in human colorectal tumors. *Cancer Res* 46: 3543-3549, 1986
- 15) Hattori T, Hosokawa Y, Fukuda M et al: Analysis of DNA ploidy patterns of gastric carcinomas of Japanese. *Cancer* 54: 1591-1597, 1984
- 16) 池田栄人, 小島 浩, 上原泰夫ほか: 胃癌における CEA 染色性と予後の関係, 日消外会誌 16: 1638-1644, 1983
- 17) Smith SR, Howell A, Minawa A et al: The clinical value of immunohistochemically demonstrable CEA in breast cancer: A possible method of selecting patients for adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 46: 757-764, 1982
- 18) 児玉省二: ABO (H) 血液型物質および癌胎児蛋白 (CEA, hCG) の組織内局在からみた細胞レベルにおける悪性化の診断, 日癌治療会誌 18: 1987-1997, 1983