

## 胆嚢癌の壁深達度と核 DNA 量および CEA 発現との関連性

琉球大学医学部第1外科, 同 臨床検査科\*

富田 秀司 武藤 良弘 玉城 哲 伊佐 勉  
出口 宝 高江洲 裕 戸田 隆義\*

癌の生物学的悪性度の指標として, 癌組織の異型度, 深達度およびリンパ節転移などが用いられ, 臨床的に有用であるが, この病理組織学的診断(深達度)と癌細胞核 DNA 量および CEA 発現性との関連性を検討し, これらが予後の指標となりうるかを追究した。

胆嚢癌41例(m, pm 癌9例; ss 癌13例; sei 癌19例)を対象として検索を行い, 以下の成績を得た。①癌深達度と DNA index, DNA ploidy pattern および CEA の発現性とは相関し, ②核 DNA 量と CEA の発現性との間も相関し, ③多倍体の癌細胞の比率が増加する high ploidy 化に伴い深達度は進展し, CEA の発現性は増強する傾向が認められた。以上の成績より, 核 DNA 量と CEA の発現性とは癌深達度と良く相関し, ある程度の予後の指標となりうると思われた。

**Key words:** gallbladder cancer, nuclear DNA content, expression of CEA

### はじめに

胆嚢癌はほかの消化器癌と同様に癌の診断は病理組織学的<sup>1)</sup>に行われて, 臨床上有用であり, それなりの成果を得ている。なかでも癌の組織型(悪性度), 深達度, リンパ節転移などは手術術式の選択や予後を決定する要因となっている。

この病理組織学的診断に加えて, 近年, モノクローナル抗体<sup>2)~8)</sup>や cytometry<sup>9)~12)</sup>を用いた病理組織学的検索, 細胞分子生物学を用いた癌遺伝子レベルの変化<sup>13)14)</sup>などの研究が癌の生物学的特性を求めて盛んに行われている。そこで今回著者らは, 胆嚢癌切除症例41例を対象として, 核 DNA 量解析と抗 cartinoembryonic antigen (CEA) 抗体を用いた CEA 免疫組織学的検索を行い, 両者の癌の深達度との関連性を検討し, 癌の病理組織学的診断にこれら核 DNA 量や CEA の免疫組織学的検索がどの程度の補助的役割を果たしているかを深達度との関連性に限って検討してみた。

### I. 対象と方法

#### 1. 対象

昭和47年から平成元年(7年間)に琉球大学第1外科および関連病院にて外科的に切除された胆嚢癌41例を対象とした。男性10例女性31例で, 年齢は33歳~86歳(平均67.4±12.1歳)であった。

これら症例を胆嚢癌の壁深達度の程度により, m, pm 癌(癌が粘膜内および固有筋層内に止まるもの), ss 癌(癌が漿膜下層内に止まるもの)および se 癌(癌が漿膜表面に直接接しているか, 漿膜面を越えて直接他臓器に浸潤しているもの)の3群に分けた。その結果, m, pm 癌は9例(男性2, 女性7:平均年齢62.2±18.1歳)(Table 1), ss 癌は13例(男性2, 女性11:平均年齢70.1±8.5歳)(Table 2), se 癌は19例(男性6, 女性13:平均年齢67.9±11.0)(Table 3)となった。

#### 2. 方法

標本は摘出後10%中性ホルマリンに24~48時間固定後パラフィン包埋ブロックとし, このブロックより4μの Hematoxylin & Eosin (HE) 染色および CEA 免疫染色用の薄切切片とそれに連続する DNA 測定用の100μの厚切切片をおのおの作成した。

##### 1) DNA 測定

100μ厚切切片を用いて, 細胞単離法による DNA 蛍光顕微測定法<sup>9)</sup>により DNA 測定を行った。1標本につき対象とする癌細胞500個およびコントロールとして同一標本上の小リンパ球20個の核 DNA 量を同一条件下にて測定し, 小リンパ球20個の核 DNA 量の平均を2Cとして DNA ヒストグラムを作成した。DNA ヒストグラムのピークより DNA ploidy の stemline として DNA index (2C=DNA index 1) を求め, DNA ploidy pattern (以下 pattern) を以下の3型に分類した (Fig. 1)。

<1992年7月6日受理>別刷請求先: 富田 秀司  
〒903-01 沖縄県中頭郡西原町字上原207 琉球大学  
医学部第1外科

**Table 1** Summary of patients with m, pm-carcinoma

Case	Age/Sex	Histology	DI	PI	Pattern	Group	CEA Expression
1	73 F	tub <sub>2</sub>	1.05	19.1	D	Lo	-
2	63 M	pap	1.05	17.5	D	Lo	-
3	35 F	tub <sub>1</sub>	1.00	5.8	D	Lo	+
4	79 F	pap	0.95	39.0	D	Lo	-
5	61 M	tub <sub>1</sub>	1.00	17.4	D	Lo	-
6	78 F	tub <sub>1</sub>	1.00	25.3	D	Lo	±
7	57 F	pap	1.00	47.1	D	Lo	-
8	81 F	pap	1.00	35.3	D	Lo	±
9	33 F	pap	1.75	30.2	A	Int	+

DI: DNA index, PI: Proliferative index, Pattern: DNA ploidy pattern, Group: Ploidy group, Lo: Low ploidy group, Int: Intermediate ploidy group, Hi: High ploidy group, D: Diploid pattern, A: Aneuploid pattern, M: Mosaic pattern  
m-ca.: case 1 to case 3

**Table 2** Summary of patients with ss-carcinoma

Case	Age/Sex	Histology	DI	PI	Pattern	Group	CEA Expression
10	63 F	tub <sub>2</sub>	1.05	24.3	D	Lo	±
11	62 F	tub <sub>1</sub>	1.90	63.8	A	Hi	+
12	74 F	tub <sub>2</sub>	1.55	55.0	A	Int	-
13	72 F	sq	1.65	53.2	A	Hi	+
14	51 F	pap	1.65	81.8	A	Hi	++
15	65 F	tub <sub>2</sub>	1.10	35.6	D	Int	±
16	77 M	pap	1.05	46.0	D	Int	+
17	75 F	as	1.60	75.2	A	Hi	+
18	80 F	pap	/	/	M	Hi	+
19	71 M	tub <sub>2</sub>	1.05	30.0	D	Int	-
20	82 F	tub <sub>1</sub>	1.70	33.3	A	Int	+
21	74 F	tub <sub>2</sub>	2.15	45.9	A	Hi	++
22	67 F	pap	1.60	60.8	A	Hi	+

DI: DNA index, PI: Proliferative index, Pattern: DNA ploidy pattern, Group: Ploidy group, Lo: Low ploidy group, Int: Intermediate ploidy group, Hi: High ploidy group, D: Diploid pattern, A: Aneuploid pattern, M: Mosaic pattern

**Diploid (D) pattern:** ヒストグラム上ピークが1つだけ明瞭に認められ、しかも誤差を考慮してそのピークの値が2Cの20%未満の偏移にとどまるもの (DNA index < 1.2).

**Aneuploid (A) pattern:** ヒストグラム上ピークが1つだけ明瞭に認められ、しかもその値が2Cの20%以上の偏移を示すもの (DNA index ≤ 1.2).

**Mosaic (M) pattern:** ヒストグラム上ピークが2つ以上あるものや明瞭なピークがなく幅広い分布を示すもの。

また増殖能の指標として proliferative index (以下PI) を算出した。これは増殖期の (S+G<sub>2</sub>+M) 細胞が全細胞 (G<sub>0</sub>+G<sub>1</sub>+S+G<sub>2</sub>+M) に占める割合をパーセ

ントで表したものである。

さらに、検索対象全例について4Cおよび6Cを越えるDNA量を有する細胞核の出現の頻度を求め、この値より症例を以下の3群に分類<sup>10)</sup>した。

**Low ploidy group:** 4C以上の細胞が10%未満かつ6C以上の細胞が2%未満のもの。

**Intermediate ploidy group:** 4C以上の細胞が10%以上かつ6C以上の細胞が10%未満のもの。

**High ploidy group:** 6C以上の細胞が10%以上のもの。

#### (2) 免疫組織染色

4μの薄切切片のそれぞれを、抗CEA抗体 (Dako社) を用い peroxydase antiperoxydase (PAP) 法に

Table 3 Summary of patients with se-carcinoma

Case	Age/Sex	Histology	DI	PI	Pattern	Group	CEA Expression
23	74 F	pap	1.75	39.1	A	Int	+
24	68 F	pap	2.10	29.8	A	Hi	+
25	78 F	muc	1.45	63.3	A	Hi	++
26	60 M	as	2.30	47.8	A	Hi	-
27	60 F	pap	1.70	57.0	A	Int	++
28	84 F	tub <sub>2</sub>	2.70	21.8	A	Int	++
29	66 F	tub <sub>2</sub>	1.90	45.2	A	Hi	+
30	49 M	pap	1.60	47.6	A	Int	+
31	68 M	pap	/	/	M	Hi	++
32	71 F	tub <sub>2</sub>	2.00	40.6	A	Hi	+
33	59 M	tub <sub>2</sub>	1.55	34.6	A	Int	++
34	81 F	tub <sub>2</sub>	2.50	66.8	A	Hi	++
35	77 F	tub <sub>2</sub>	1.75	43.7	A	Int	+
36	49 M	pap	1.00	48.0	D	Int	-
37	55 M	tub <sub>1</sub>	1.75	56.0	A	Hi	+
38	61 F	muc	/	/	M	Hi	++
39	76 F	tub <sub>1</sub>	/	/	M	Hi	±
40	69 F	cd	1.05	49.0	D	Int	++
41	86 F	pap	/	/	M	Int	-

DI: DNA index, PI: Proliferative index, Pattern: DNA ploidy pattern, Group: Ploidy group, Lo: Low ploidy group, Int: Intermediate ploidy group, Hi: High ploidy group, D: Diploid pattern, A: Aneuploid pattern, M: Mosaic pattern

より免疫組織染色を施行して染色性を比較した。染色程度は、陰性(-); 全く染色されない、弱陽性(±); 組織全体の30%以下が染色される、陽性(+); 30%~60%が染色される、強陽性(++); 60%以上が染色される、の4段階とした。

### (3) 病理組織学的検索

胆道癌取扱い規約<sup>9)</sup>に準拠した。

## II. 成績

### 1. 核DNA量解析

まず全症例についての成績をみると、DNA indexは $1.53 \pm 0.47$  (M $\pm$ SD, n=36)であり、その値は1.0~2.7の間に分布していた。PIは $42.6 \pm 16.8$  (M $\pm$ SD, n=36)であった。PatternはD patternが14例、A patternが22例、M patternが5例であった。またlow ploidy groupは9例、intermediate ploidy groupは15例、high ploidy groupは17例であった。代表例を提示する(Fig. 1)。

つぎに、癌の深達度別にみた3群の核DNA量の成績をみると、m, pm癌ではDIは $1.08 \pm 0.24$  (0.95~1.75)、PIは $26.3 \pm 12.8$  (5.8~47.1)であった。PatternはA patternの1例を除いた8例全例D patternであり、ploidy groupでは、1例のintermediate ploidy groupを除いて残りの8例はlow

ploidy groupであった。ss癌ではDIは $1.50 \pm 0.36$  (1.05~2.15)、PIは $50.4 \pm 18.0$  (24.3~81.8)であった。PatternはD pattern 4例、A pattern 8例とM pattern 1例で、ploidy groupはlow ploidy group 1例、intermediate ploidy group 5例およびhigh ploidy group 7例であった。最後にse癌ではDIは $1.81 \pm 0.49$  (1.00~2.70)、PIは $43.5 \pm 16.0$  (21.8~66.8)、patternは2例のD pattern、13例のA patternと4例のM patternであった。

### 2. CEAの染色性

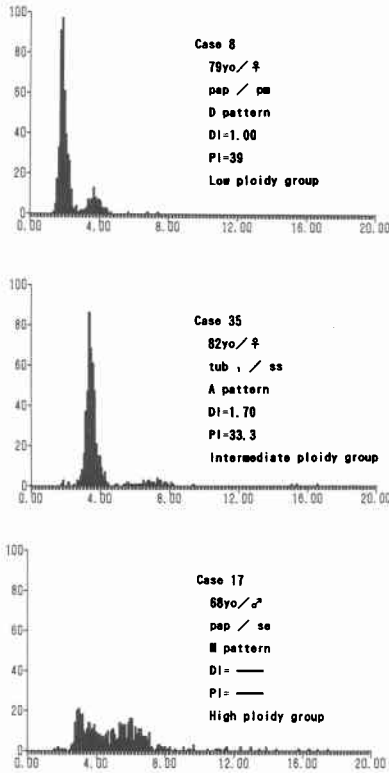
CEAの染色程度は全症例では陰性(-) 9例、弱陽性(±) 6例、陽性(+) 17例、強陽性(++ ) 10例であり、陽性率(+, ++ )は63.4%であった。

このCEAの発現程度を癌深達度別にながめると、m, pm癌では(-) 5例、(±) 2例、(+) 2例であり、ss癌では(-) 2例、(±) 2例、(+) 7例、(++ ) 2例であった。最後のse癌では(-) 3例、(±) 1例、(+) 7例、(++ ) 8例であった。

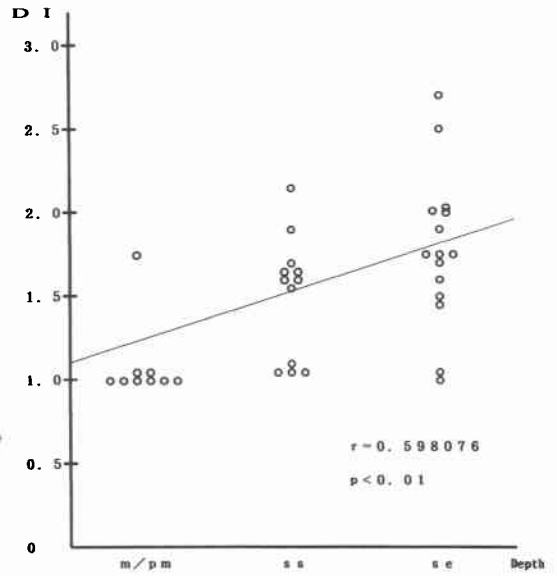
### 3. 核DNA量と壁深達度との関係

DNA index (DI)を深達度別にみると、m, pm癌は $1.08 \pm 0.24$ 、ss癌は $1.50 \pm 0.36$ 、se癌は $1.81 \pm 0.49$ であって、深達度が進展するにしたがいDI値は増加し、この両群間には相関性( $r=0.598076$ ,  $p<0.01$ )

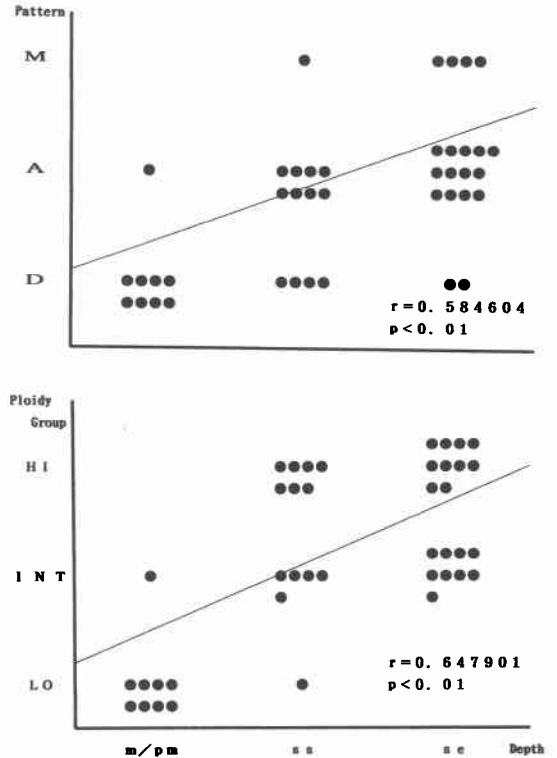
**Fig. 1** Representative DNA ploidy patterns. Diploid pattern and low ploidy group (top), aneuploid pattern and intermediate ploidy group (middle) and mosaic pattern and high ploidy group (bottom)



**Fig. 2** Relation between the infiltrative depth and DNA index



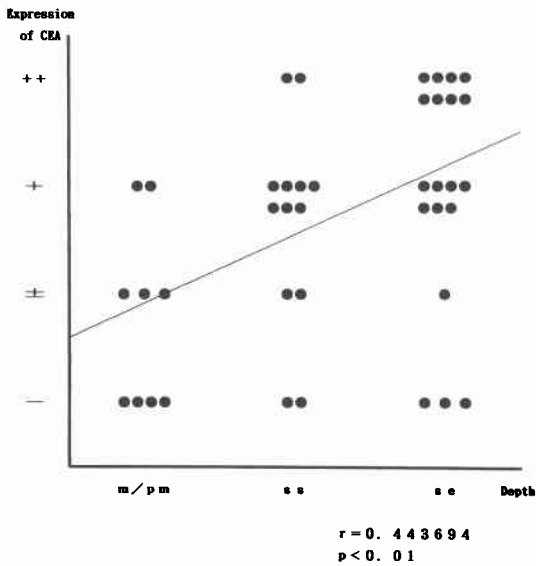
**Fig. 3** Relation of the infiltrative depth with DNA ploidy pattern (top) and ploidy group (bottom)



(Fig. 2) が認められた。PIはおおの26.3±12.8, 50.4±18.0, 43.5±16.0であり、PIと深達度との間には相関性は認められなかった。

次に、ploidy patternとの関連性についてみると、深達度がm, pmからss,そしてseに進展するにしたがってD patternの頻度は88.9%, 30.7%, 10.5%と減少し、逆にnon-diploid pattern(A, M)が11.1%, 69.3%, 89.5%と増加していて、深達度とploidy patternとの間には相関性( $r=0.584604$ ,  $p<0.01$ )がみられた(Fig. 3)。さらに、ploidy groupとの関連性はm, pm癌ではlow ploidy groupが88.9%であるのに、ss癌ではintermediate ploidy groupが38.5%, high ploidy groupが53.8%であって、se癌でおおの47.4%, 52.6%であり、深達度とploidy groupとの間にはより強い相関性( $r=0.647901$ ,  $p<0.01$ )が認められた(Fig. 3)。

Fig. 4 Relationship between the degree of expression of CEA and the infiltrative depth



#### 4. CEAの染色性と壁深達度との関係

深達度別にCEA染色性の程度の割合(+, ++/-, ±)は, m, pm癌では0.28, ss癌では2.25, se癌では3.75となり, CEAの染色性が増すにつれて癌の壁深達度が高度になる傾向を示し, 両者の間には相関関係( $r=0.43694$ ,  $p<0.01$ )が認められた(Fig. 4).

#### 5. 核DNA量とCEAの染色性との関係

DNA index ( $r=0.521974$ ,  $p<0.01$ ), PI ( $r=0.361956$ ,  $p<0.05$ ), pattern ( $r=0.420657$ ,  $p<0.01$ ), ploidy group ( $r=0.54765$ ,  $p<0.01$ )とCEAの染色性との間には相関関係が認められた。

### III. 考 察

癌の生物学的進行度を表すものであって, しかも癌の予後を反映するものは, 病理組織学的診断によるstage分類である。このstageを規定する因子のなかでも深達度(漿膜面浸潤:s因子)は, とくに消化管癌においては, リンパ節転移(n因子)やその他の進展規定因子と深く関連していて, 手術術式の決定や予後規定因子として最も重要視できる。とくに消化管における早期癌の組織学的定義<sup>15)16)</sup>はこの深達度で規定されていて, 進行期癌との区別に有用されている。

このような癌の病理組織学的診断は胆嚢癌の診断でも重要であり, 同様に深達度が最も重要な予後規定因子<sup>17)~21)</sup>といえる。ところがこの病理組織学的診断は確かに予後判定に有効ではあるが, 十分ではない。そこ

で, 病理組織学的レベルで知ることの出来ない, 腫瘍細胞の生物学的悪性度を示すその他の指標を求めて癌細胞核DNA量の測定<sup>22)</sup>, モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的検索や癌遺伝子など<sup>14)</sup>の研究が行われている。そこで, 胆嚢癌を対象に癌の深達度と癌細胞核DNA量および免疫組織化学的なCEAの発現性との関連性を検討した。

癌細胞核DNA量解析のうち, まずDNA量(DNA Index:DI)を深達度別での検討では, m, pm癌, ss癌, そしてse癌と深達度が進展するに伴い核DNA量は増加した。このことは胃癌においてもほぼ同様な成績であって, m癌はsm癌, pm癌に比べてDNA量の値は低い傾向<sup>23)24)</sup>ないし統計学的に有意に低値<sup>25)26)</sup>と述べられている。筆者らの胆嚢癌では, m癌とpm癌を同一範疇としてm, pm癌と一括したが, 胆嚢癌では癌深達度がm層であってもpm層であってもリンパ節転移はなく, 予後も同一で(癌の再発死なし)ある<sup>21)</sup>から, 両者を同一なものとして一括した。この点は核DNA量からみても, 胆嚢癌ではm癌もpm癌はほぼ同一量であり, 両者を一括して取り扱うことが合理的といえる。そして, m, pm癌はその他のss癌などとは核DNA量は有意に低値であった。ところが, 胃癌ではm癌と深達度が一層増すsm癌では核DNA量が異なり, 一方胆嚢ではm癌とpm癌を一緒にしても同一である。つまり, 癌深達度は臓器それぞれを構成する層の特徴を考慮すべきであろう。

次にploidy patternと深達度との関係は, 筆者らの胆嚢癌では, m, pm癌ではdiploid patternが多く, 深達度が進むに伴ってnon-diploid (polyploid)なaneuploid, mosaic patternが有意に増加していった。ところが, 胃癌におけるDNA ploidy patternと癌の深達度との関係はなおcontroversialであり, 関係がないとする報告<sup>23)</sup>, m, sm癌ではdiploid型が多く, 深達度が進行するとaneuploid, polyploid型が多くなるとする研究<sup>24)</sup>, そしてm癌とそれ以下に浸潤した癌の間にはDNA ploidy patternに差があり, m癌と他の癌との間に有意の差を認めるとする報告<sup>25)~27)</sup>が多くなってきている。そして, 同じ早期胃癌であっても, diploid癌は再発がなく, aneuploid癌は予後不良<sup>28)29)</sup>であり, リンパ節転移がある例<sup>30)</sup>が多いと述べられている。このように, aneuploid型を示す癌がdiploid癌に比べて予後不良であるとするのはほぼ一致した報告であり, 癌細胞核DNA量測定は予後の判定の1指標として生物学的悪性度を示唆するとの意見が多い。

さらに大腸癌や胃癌で、癌細胞核 DNA 分布パターンや分散度の分析から4C以上や6C以上の細胞の占める割合で3~4型に分類 (ploidy group)<sup>10)31)</sup>し、この ploidy group と予後との関連性が報告されている。筆者らも前述のように、3型に分けて ploidy group と深達度との関連性をみると、深達度が進むに伴い low, intermediateそして high ploidy group の占める割合が増加していき、深達度と ploidy group との間には有意の関連性が認められた。High ploidy group は癌進展度が強く、リンパ節転移率や再発率が高く、生存率も不良<sup>28)31)</sup>とされている。High ploidy は多倍体の比率が多い group であり、多倍体は一般に癌の発育進展に伴いその頻度は増加する<sup>32)</sup>といわれている。

次に深達度と CEA 発現についてみると、筆者らの症例では深達度が進むに伴い CEA 発現性も強くなり、有意の関連性が認められた。

CEA は、Gold と Freedmann<sup>33)</sup>により大腸癌抽出液中より発見され、消化器癌に特異的な抗原と考えられていた。しかし、その後の研究で消化器以外の癌や正常大腸粘膜にも存在することが明らかになり、現在ではその特異性は質的なものより量的なものと考えられている。抗 CEA 抗体を用いた胆嚢癌を含む消化器悪性腫瘍の免疫組織学的検索は、これまで数多く報告されており<sup>34)~39)</sup>、その陽性率は68~100%と高率である。癌組織の CEA の検索には、免疫組織学的手法を用いた定性的な方法と組織中の CEA を測定する定量的な方法があるが、前者の定性法においてはその判定基準が定まっておらず、染色反応の強さで決められるものから、染色反応面積の比率で決めるものまでさまざま<sup>4)</sup>ある。いずれの基準でも主観的判定になりがちであるが、著者らの今回の検討では反応面積の比率で反応程度を分け、陽性率は63.4%で諸家の報告とほぼ一致していた。佐藤ら<sup>39)</sup>は胆嚢の正常粘膜よりは粘膜過形成巣、異型上皮、癌巣と悪性病変に近づくほど CEA の陽性率が高率であったとし、CEA の発現は悪性化への過程を示す指標となると報告している。小林ら<sup>8)</sup>は乳頭部腫瘍において癌と腺腫との比較では両者間では CEA の染色強度、染色様式が異なり、良悪性の鑑別の指標となりうるとしている。一般に、癌の進展が進むに従い、CEA の発現の程度が強度となり、発生様式が細胞内での局在極性が多様化し、間質への漏出傾向が増してくる<sup>40)</sup>と述べられている。著者らの検討では、CEA の染色程度と深達度は相関関係にあった。つまり胆嚢癌においては CEA の発現程度の増強は進展度の

増加を意味し、その1つである深達度と良く相関した。

さらに、核 DNA 量と CEA の発現性とは良く相関しているが、癌細胞の核内の核酸量と細胞質内の癌関連糖鎖抗原は癌が進展するに伴い、それぞれ別々に、あるいは協調して増加するの否かは今後の研究課題であり、これらが病理組織学的診断に勝る予後判定の指標となるまでには至っていないのが現状といえよう。しかし、病理組織学的に得ることが出来ない情報を提供してくれることもある。例えば、膀胱癌の組織分類で同じ grade II であっても DNA ploidy pattern が aneuploid であればこの癌は浸潤性で再発しやすい癌<sup>40)</sup>であることを示唆し、前立腺癌では diploid 癌であれば筆者の胆嚢癌と同様に早期癌である可能性<sup>41)</sup>を示唆する。一方、CEA の強度の発現は進行期癌の可能性が高い。核 DNA 量測定や癌関連糖鎖抗原の発現性は限られた組織で十分な病理組織診断が不可能な生検組織では、癌の進行程度や悪性度に関するより多くの情報<sup>6)</sup>を提供してくれる。このように、癌の予後を規定する腫瘍側の要因も多数あって、より決定的な予後因子の究明が望まれる。

#### 文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：外科・病理胆道癌取扱い規約。第2版。金原出版、東京、1986
- 2) Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M et al: Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 42: 4820-4823, 1982
- 3) Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K: Immunohistochemical observations of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related substances in normal and neoplastic pancreas—Pitfalls and caveats in CEA immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 82: 535-542, 1984
- 4) 岸本英雄, 二村雄二: 胆道上皮における CEA, CA19-9 の免疫組織学的研究—経皮経肝胆道鏡直視下生検材料を用いて—。日消病会誌 83: 2402-2410, 1986
- 5) 斎藤大三, 吉田茂昭, 大倉久直ほか: 胃生検組織中の CEA の検討; その定量化と胃癌診断への応用。 *Oncologia* 21: 75-83, 1988
- 6) Kamisawa T, Fukayama M, Koike M et al: Carcinoma of the ampulla of Vater: Expression of cancer-associated antigens inversely correlated with prognosis. *Am J Gastroenterol* 83: 1118-1122, 1988
- 7) 佐々木亮孝: 胆道癌における癌関連糖鎖抗原の免疫組織化学的研究。日外会誌 90: 1976-1988,

- 1989
- 8) 小林 匡, 恩田昌彦, 内田英二ほか: フェーター乳頭腫瘍における carcinoembryonic antigen および癌関連糖鎖抗原の免疫組織学的検討—特に癌と腺腸との比較—. 日消外会誌 24: 1947—1953, 1991
  - 9) 浜田新七: 細胞単離法による DNA 蛍光測光法. 日本組織細胞化学会編. 組織細胞化学 1988. 学際企画, 東京, 1988, p25—37
  - 10) 浜田新七: 顕微蛍光 DNA 測光法によるヒト大腸腫瘍の解析. 京都府医大誌 92: 129—148, 1985
  - 11) Auer G, Askensten U, Ahrens O: Cytophotometry. Hum Pathol 20: 518—527, 1989
  - 12) Koss LG, Czerniak B, Herz F et al: Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: A critical appraisal. Hum Pathol 20: 528—548, 1989
  - 13) Bishop JM; The molecular genetics of cancer. Science 235: 305—311, 1987
  - 14) 武藤良弘, 濱田雄志, 伊佐 勉ほか: 癌遺伝子, 胆道癌. 肝胆膵 23: 729—735, 1991
  - 15) 食道疾患研究会編: 臨床・病理. 食道癌取り扱い規約. 第7版. 金原出版, 東京, 1989
  - 16) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約. 第11版. 金原出版, 東京, 1085
  - 17) 横溝清司, 中山和道, 西村祥三: 胆嚢癌の進展と予後. 胃と腸 22: 549—553, 1987
  - 18) 吉田奎介, 塚田一博, 白井良夫ほか: 早期胆嚢癌 (m, pm) の治療方針. 臨外 44: 1731—1736, 1989
  - 19) 胆のう・胆管がんの集学的治療に関する研究班: 胆のう・胆管がんの集学的治療に関する昭和62年度研究報告. 厚生省, 東京, 1988
  - 20) 羽生富士夫, 吉川達也: 胆嚢癌の進展様式と手術術式. 肝胆膵 14: 367—373, 1987
  - 21) 武藤良弘, 内村正幸: 胆道早期癌の治療, 早期胆嚢癌. 肝胆膵 118: 921—924, 1989
  - 22) 後藤浩志, 大内清昭, 大和田康夫ほか: 胆嚢癌における核 DNA pattern の解析. 日外会誌 89: 1843—1849, 1989
  - 23) 小橋恵津: 胃隆起性病変の臨床病理学的研究—生検材料の細胞核デオキシリボ核酸 (DNA) 解析と良性悪性病変の鑑別に関する検討—. Gastroenterol Endosc 24: 1353—1362, 1982
  - 24) 芳野祐明: 胃癌細胞核 DNA パターンに関する研究—とくに臨床病理学的所見との関連について—. 日外会誌 89: 522—533, 1988
  - 25) 榛澤清昭, 石岡国春, 及川正道ほか: 胃潰瘍および胃癌の細胞核内 DNA 量の解析. 日臨細胞会誌 25: 621—630, 1986
  - 26) 塚本 剛, 堀中悦夫, 鈴木 秀ほか: 胃癌細胞核内 DNA 量および ploidy pattern に関する研究. 日臨細胞会誌 30: 683—690, 1991
  - 27) 田中雄二: 胃癌の DNA ploidy pattern と臨床病理学的所見の関連について—分化型腺癌と未分化型腺癌の比較—. 日消外会誌 24: 2345—2353, 1991
  - 28) Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T et al: Correlation of DNA ploidy and proliferative activity in human gastric cancer. Cancer 62: 1497—1502, 1988
  - 29) Korenaga D, Haraguchi M, Okumura T et al: DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Arch Surg 124: 314—318, 1989
  - 30) 橋爪立雄, 山浦武彦, 福田敬宏ほか: sm 胃癌における核 DNA 量とリンパ節転移についての検討. 日外会誌 92: 397—399, 1991
  - 31) 杉町圭蔵, 岡村 健, 是永大輔ほか: 細胞核 DNA 量分析による胃癌の悪性度診断と治療への応用. 日外会誌 88: 1084—1086, 1987
  - 32) 服部隆則: 腫瘍細胞の生体内動態. 飯島宗一, 石川栄世, 影山圭三ほか編. 現代病理学大系, 9A. 腫瘍 1. 中山書店, 東京, 1985, p289—304
  - 33) Gold p, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121: 439—462, 1965
  - 34) 小平, 進, 渡辺昌彦, 奥田康一ほか: 大腸癌組織における腫瘍マーカー. 日本大腸肛門病学会誌 38: 625—632, 1985
  - 35) 三輪洋子, 長谷川かをり, 谷口友章ほか: 大腸における CEA の組織学的検討. 日消病会誌 77: 1562—1565, 1980
  - 36) Kojima O, Tanioku T, Kitagawa N et al: Comparative study of CEA staining in gastric and colorectal cancer tissues. Gastroenterol Jpn 19: 18—23, 1984
  - 37) 大東誠司, 村上義昭, 河毛伸夫ほか: 胆嚢癌における CEA の検討. 胆と膵 6: 1661—1666, 1985
  - 38) Albores-Saavedra J, Nadji M, Moras AR et al: Carcinoembryonic antigen in normal, preneoplastic and neoplastic gallbladder epithelium. Cancer 52: 1069—1072, 1983
  - 39) 佐藤博道, 大村晃一, 水島睦枝ほか: 胆嚢癌, 胆嚢異型上皮および粘膜過形成巣における組織内 CEA の発現. 川崎医学会誌 7: 144—149, 1981
  - 40) Tribukait B: Flow cytometry in assessing the clinical aggressiveness of genito-urinary neoplasms. World J UROL 5: 108—122, 1987
  - 41) Stephenson RA, James BC, Gay H et al: Flow cytometry of prostatic cancer: Relationship of DNA content to survival. Cancer Res 47: 2504—2507, 1987

### Relation of the Infiltrative Depth with DNA Content and Expression of CEA in Carcinoma of the Gallbladder

Shuji Tomita, Yoshihiro Muto, Satoshi Tamaki, Tsutomu Isa, Shigeru Deguchi,  
Yutaka Takaesu and Takayoshi Toda\*

Department of Surgery I and Clinical Laboratory Medicine\*, Ryukyu University School of Medicine

To better assess the prognostic factors of carcinoma of the gallbladder, the relation of the infiltrative depth to DNA content and expression of CEA in 41 patients with gall-bladder cancer was studied. The patients were divided into 3 groups according to the infiltrative depth; m, pm-Ca (n=9) (tumor confined within the mucosa or the muscularis propria), ss-Ca (n=13) (tumor invading the subserosa without serosal invasion) and se-Ca (n=19) (tumor invading the serosa or beyond). The DNA index was  $1.08 \pm 0.24$  in m, pm-Ca,  $1.50 \pm 0.36$  in ss-Ca and  $1.81 \pm 0.49$  in se-Ca. Regarding the DNA ploidy pattern, the diploid pattern was accounted for 88.9% of m, pm-Ca, 30.7% of ss-Ca and 10.5% of se-Ca. In the ploidy group, low ploidy was found in 88.9% of m, pm-Ca; in contrast ss-Ca showed 38.5% intermediate and 53.8% high ploidy, and se-Ca showed 47.4% and 52.6%, respectively. CEA was diffusely positive in 22.2% of m, pm-Ca, 69.2% of ss-Ca, and 78.9% of se-Ca. DNA content and expression of CEA were significantly correlated with the infiltrative depth. DNA measurement and expression of CEA may be used as important objective predictors complementary to the staging system, based on the infiltrative depth in gallbladder cancer.

**Reprint requests:** Shuji Tomita Department of Surgery I, Ryukyu University School of Medicine  
207 Aza Uehara, Nishihara-cho, Okinawa, 903-01 JAPAN

---