

## 直腸癌における予後因子としての糖鎖抗原 (Lewis<sup>a</sup>, sialyl Lewis<sup>a</sup>, Lewis<sup>x</sup>, sialyl Lewis<sup>x</sup>) の発現

慶應義塾大学医学部外科<sup>1)</sup>, 国立療養所神奈川病院外科<sup>2)</sup>

中山 隆盛<sup>1)2)</sup> 渡邊 昌彦<sup>1)</sup> 勝又 貴夫<sup>2)</sup>

寺本 龍生<sup>1)</sup> 北島 政樹<sup>1)</sup>

直腸癌における癌関連抗原の発現性と予後の関連性を明らかにすることを目的とした。1981年1月より1988年12月までの直腸癌治癒切除 mp, ss (a1) 例の原発巣105例および転移リンパ節40例 (124個) を対象とし、癌関連抗原 Lewis<sup>a</sup> (LA), sialyl Lewis<sup>a</sup> (SLA), Lewis<sup>x</sup> (LX), sialyl Lewis<sup>x</sup> (SLX) に対するモノクローナル抗体を用いて免疫染色を行った。

原発巣における SLA の発現はリンパ節転移 ( $p < 0.025$ ) および再発 ( $p < 0.005$ ) と高い相関性を示し、転移リンパ節における SLA の発現も再発 ( $p < 0.05$ ) と相関性を示した。さらに、原発巣および転移リンパ節における SLA の発現は、生存率とも高い相関性を示した。一方、LA, LX, SLX の発現と臨床病理学的諸因子および予後は、有意な関連性を認めなかった。

以上より、直腸癌において SLA の発現は新しい予後因子と考えられた。

**Key words:** rectal carcinoma, carbohydrate antigen, immunohistochemistry, tumor marker, sialyl Lewis<sup>a</sup>

### 緒言

モノクローナル抗体作製法の開発以来<sup>1)</sup>, 数多くの腫瘍マーカーが発見された<sup>2)</sup>. そして、癌の診断に有用な抗体の多くが、糖鎖抗原を認識していることが明らかとなった<sup>3)</sup>. 糖鎖抗原は細胞表面に存在し、癌細胞の特性を反映すると考えられている<sup>4)5)</sup>.

1型糖鎖抗原 (sialyl Lewis<sup>a</sup>)<sup>6)</sup>は痔瘻をはじめとする消化器癌に対して、2型糖鎖抗原 (sialyl Lewis<sup>x</sup>)<sup>7)</sup>は肺癌、卵巣癌に陽性率が高いとの報告もある。一方で、sialyl Lewis<sup>x</sup><sup>8)~10)</sup>および sialyl Lewis<sup>a</sup><sup>11)12)</sup>は、細胞接着因子の Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1 (ELAM-1) のリガンドであり、癌転移との関連性が注目されている<sup>13)</sup>.

リンパ節転移は予後を左右する重要な因子のひとつであり、これまで根治性を求めてリンパ節郭清が重点的に行われてきた<sup>14)</sup>. 直腸癌の拡大郭清後は局所再発率の減少<sup>15)</sup>および生存率の向上<sup>16)</sup>が認められたものの、新たな課題として術後の機能障害が出現した<sup>17)</sup>. そこで、画一的に拡大郭清を行うのではなく、癌根治性

を保ちつつ、合理的なリンパ節郭清を行うために、最近では癌の悪性度に基づいた術式が求められている。さらに、生物学的悪性度の高い症例に対しては、積極的な集学的治療ならびに厳重な外来 follow up が必要である。

今回、われわれは糖鎖抗原が生物学的悪性度 (特にリンパ節転移) の指標および予後因子となりうるかどうか検討した。

### 対象と方法

#### 1. 対象

慶應義塾大学医学部外科学教室において、1981年1月より1988年12月までの、直腸癌の重複・多発癌を除く治癒切除、mp, ss (a1) 105例を対象とした。

臨床病理学的分類は大腸癌取扱い規約<sup>18)</sup>に準じた。

#### 2. 方法

##### a. 免疫組織学的染色

当教室にて切除された直腸癌のホルマリン固定パラフィン包埋切片 (4 $\mu$ ) を作成し、hematoxyline-eosine (HE) 染色および免疫染色 (酵素抗体間接法) を行った<sup>19)</sup>.

すなわち、抗 Lewis<sup>a</sup> (LA) モノクローナル抗体; NCC-ST-421 (IgM) は Chembiomed 社 (Edmonton,

<1994年10月12日受理>別刷請求先: 渡邊 昌彦  
〒160 新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部外科

**Table 1** Structures of carbohydrate antigens

Antigen	Structure
Type 1 Lewis <sup>a</sup> (NCC-ST-421)	Galβ1→3GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glcβ1→1Cer ↑ 4 Fucα1
sialyl Lewis <sup>a</sup> (NS19-9)	NeuAcα2→3Galβ1→3GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glcβ1→1Cer ↑ 4 Fucα1
Type 2 Lewis <sup>x</sup> (NCC-Lu-279)	Galβ1→4GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glcβ1→1Cer ↑ 3 Fucα1
sialyl Lewis <sup>x</sup> (FH-6)	NeuAcα2→3Galβ1→4GlcNAcβ1→3Galβ1→4GlcNAcβ1→3Galβ1→4Glcβ1→1Cer ↑ 3 Fucα1

Monoclonal antibody are shown in parentheses.

Gal : D-galactose, Glc : D-glucose, Fuc : fucose, GlcNAc : N-acetylglucosamine,

NeuAc : acetylneuraminic acid, Cer : ceramide

Alberta, Canada), 抗 sialyl Lewis<sup>a</sup> (SLA) モノクローナル抗体; NS19-9 (IgG1) はトーレ・フジバイオニクス社(池袋, 豊島区, 東京)より購入し, 抗 Lewis<sup>x</sup> (LX) モノクローナル抗体; NCC-Lu-279 (IgM) は国立がんセンター研究所広橋説雄博士, 抗 sialyl Lewis<sup>x</sup> (SLX) モノクローナル抗体; FH-6 (IgM) は Biomembrane Institute and University of Washington 箱守仙一郎博士よりおのおの供与され, 本実験に用いた (Table 1).

なお, FH-6は, Sialyl dimeric Lewis<sup>x</sup>を抗原決定基としているが Sialyl Lewis<sup>x</sup>と交差反応を示すため, 今回は SLX とした.

2次抗体にはビオチン化抗マウスイムノグロブリン抗体 (Vecter Co, Burlingame, California, USA) を, さらに ABC Kit (Vecter Co, Burlingame, California, USA) を用い, 常方にしたがって染色した.

**b. 評価**

標本の評価は, 癌組織における腺管の細胞表面・胞体内・粘液産生物などの染色陽性部位を対象とした. 判定は染色されないものを陰性(-), 染色陽性部位が全視野の1/2未満を(+), 全視野の1/2以上を(++)とした (Fig. 1).

ただし, 同一症例において複数存在する転移リンパ節の評価は, すべての転移リンパ節のうち最も強い染色判定を, その症例の染色程度とした.

**c. 統計**

統計学的検討は年齢・大きさについては t 検定, その

他の因子については  $\chi^2$  検定, Wilcoxon 順位検定を用いた. 生存率は Kaplan-Maier 法より求め, 一般化 Wilcoxon 法を用いて検定した. 相関関係については, 一次回帰直線を用いて相関係数を算出した. 危険率 5%以下を有意とした.

なお以下, 原発巣; P, 転移リンパ節; LN と略した.

**結 果**

**1. 背景因子**

直腸癌105例の内訳は以下のごとくであった. 年齢は 59.7±12.3 (30~88) 歳, 性別は男性64例, 女性41例, 占居部位は Rs 21例, Ra 32例, Rb 48例, P 4例, 壁深達度は mp 52例, ss(a) 53例, リンパ節転移は n(-) 65例, n(+) 40例, 転移リンパ節は, 124個3.1±2.4 (1~10) 個であった.

**2. 生存率解析**

Cox の多変量解析より生存率を検討したところ, 年齢, 性, 大きさ, 肉眼型, 周径, 組織型, n, s, ly, v, INF の因子のうち, n(p=0.0007) および ly(p=0.017) が生存率と有意に関連していることが認められた.

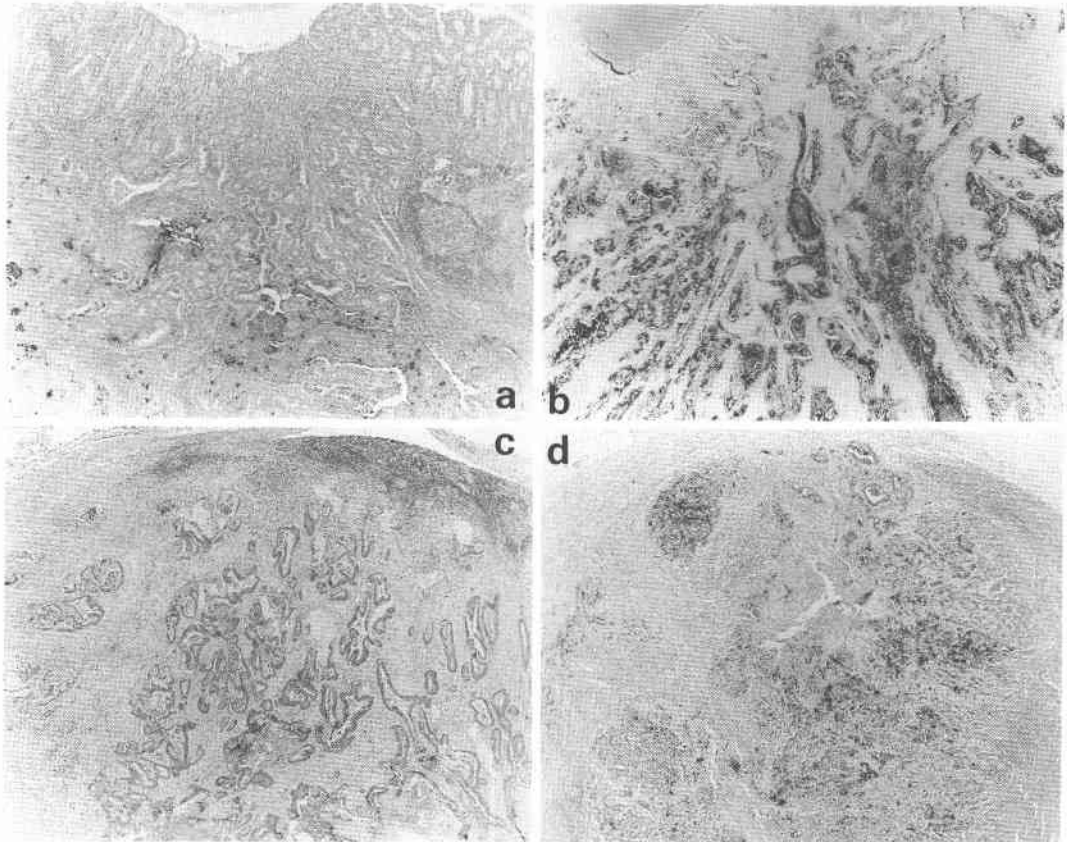
**3. 各種糖鎖抗原の発現**

原発巣における発現陽性率は, LX 96.2% (101/105) が最も高く, 次いで SLA および SLX 74.3% (78/105) が同率であり, 最後に LA 41.9% (44/105) であった.

転移リンパ節における発現陽性率は, LX 97.5% (39/40) が最も高く, 次いで SLA 80.0% (32/40), LA 72.5% (29/40), 最後に SLX 55.0% (22/40) であった. このように, LX の発現は, 原発巣と転移リンパ節

**Fig. 1** Immunohistochemical staining of P-SLA and LN-SLA ( $\times 30$ ).

(a) P-SLA (+): SLA is weakly expressed in the apical membranes but rarely in the cytoplasm. (b) P-SLA (++) : SLA is strongly expressed in both the cytoplasm and the stroma. Positive staining is also seen in the glandular fluid. (c) LN-SLA (+): SLA is weakly expressed in the apical membranes. (d) LN-SLA (++) : SLA is strongly expressed in the cytoplasm and the stroma.

**Table 2** Expression of primary lesions and metastatic lymphnodes

LA	(-)	(+)	(++)	SLA	(-)	(+)	(++)
P	61 (58.1)	33 (31.4)	11 (10.5)	P	27 (25.7)	44 (41.9)	34 (32.4)
LN	11 (27.5)	19 (47.5)	10 (25.0)	LN	8 (20.0)	11 (27.5)	21 (51.5)
LX	(-)	(+)	(++)	SLX	(-)	(+)	(++)
P	4 (3.8)	24 (22.8)	77 (73.4)	P	27 (25.7)	61 (58.1)	17 (16.2)
LN	1 (2.5)	10 (25.0)	29 (72.5)	LN	18 (45.0)	17 (42.5)	5 (12.5)

Percentages are shown in parentheses.

において、高率であった (Table 2)。転移リンパ節の発現性は、Wilcoxon 順位検定から LA ( $p=6.3E-7$ )

および SLA ( $p=5.5E-6$ ) においてのみ、原発巣より強いことが認められた (Table 3)。

**Table 3** Relationship between primary lesions and metastatic lymphnodes

LA	LN(-)	LN(+)	LN(++)	SLA	LN(-)	LN(+)	LN(++)
P(-)	8	8	6	P(-)	3	1	1
P(+)	2	9	3	P(+)	3	6	10
P(++)	1	2	1	P(++)	2	4	10

p=6.3E-7

p=5.5E-6

なお、転移リンパ節が多数存在する症例でも、転移リンパ節間において糖鎖抗原は、おのおの互いに類似した発現様式を示していた。

4. 各種糖鎖抗原の発現における相関性

原発巣におけるLAとSLA (p=8.6E-5), LXとSLX (p=6.4E-3) は発現性に相関性を認めた。

同様に、転移リンパ節におけるLAとSLA (p=1.0E-5), LXとSLX (p=8.1E-4) も相関性を認めた。

おのおの発現性は、LA陽性の範囲にSLAが含まれており、SLXも同様にLXの発現範囲内にとどまっていた。

5. 糖鎖抗原の発現と臨床病理学的因子

原発巣におけるおのおの糖鎖抗原の発現と臨床病理学的因子(年齢, 性, 占居部位, 大きさ, 肉眼型, 周径, 組織型, n, s, ly, v, INF)との間には、SLAとnのみが有意な相関性を認めたが、他の糖鎖抗原では相関性を認めなかった。

すなわち、原発巣におけるSLA(-)27例のリンパ節転移様式はn<sub>0</sub>が81.4%(22/27), n<sub>1</sub>が14.8%(4/27), n<sub>2</sub>が3.8%(1/27)であるのに対し、SLA(++)34例ではn<sub>0</sub>が52.9%(18/34), n<sub>1</sub>が14.7%(5/34), n<sub>2</sub>が32.4%(11/34)であり、SLAの発現性にもなってリンパ節転移度は有意(p<0.025)に増加していた(**Table 4**)。

6. 糖鎖抗原の発現と再発

再発は、24.7%(26/105)に認められた。再発部位は、局所8例、肝臓15例、肺12例、脳2例、骨1例であった。

原発巣におけるSLAの発現と再発には有意な相関を認めたが、LA, LX, SLXの発現と再発には相関を認めなかった。すなわち、原発巣におけるSLAの発現にしたがって、再発は有意(p<0.005)に増加し、しかもSLAの発現陰性例では再発を認めなかった。

リンパ節転移陽性の40例において37.5%(15/40)に再発を認め、陰性65例では16.9%(11/65)にのみ再発を認めた。一方、原発巣におけるSLAの発現陰性27例では、リンパ節転移の有無にかかわらず、再発は認め

**Table 4** Relationship between expression of SLA and lymph node metastasis

P-SLA	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>
(-)	22 (81.4)	4 (14.8)	1 (3.8)
(+)	25 (56.8)	13 (29.5)	6 (13.6)
(++)	18 (52.9)	5 (14.7)	11 (32.4)

Percentages are shown in parentheses.

p<0.025

**Table 5** Relationship of recurrence between expression of SLA and lymph node metastasis

P-SLA	Lymph node metastasis		
	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>
(-)	0/22 (0)	0/4 (0)	0/1 (0)
(+)	8/25 (24.0)	3/13 (23.0)	5/6 (83.3)
(++)	5/18 (27.7)	2/5 (40.0)	5/11 (45.4)

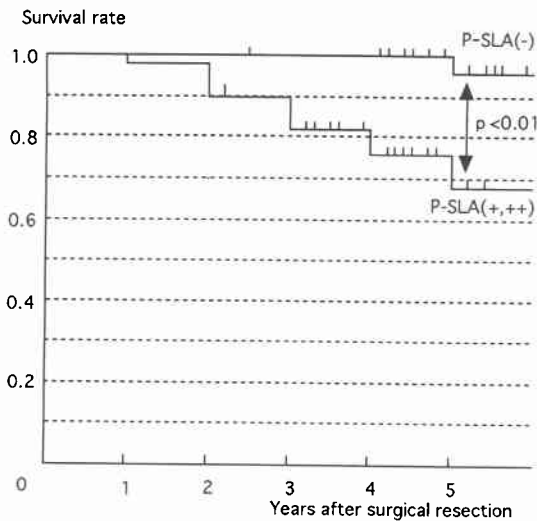
Percentages are shown in parentheses.

られなかった。さらに、SLAの発現陽性例のうちリンパ節転移が陰性でも30.2%(13/43)に再発を認めた。すなわち、リンパ節転移が陰性の症例であっても、SLAが陽性であれば比較的高率に再発が認められた(**Table 5**)。

原発巣におけるおのおの糖鎖抗原の発現と再発形式(局所, 肝臓, 肺, 脳, 骨)について比較検討したところ、SLAの発現と肝再発にのみ有意な相関を認めた。すなわち、SLA(++)34例の肝再発は20.6%(8/34), SLA(+)44例は16.0%(7/44)であったのに対し、SLA(-)27例では肝再発を認めず、肝再発はSLAの発現とともに有意(p<0.05)に増加した。

原発巣と同様に、転移リンパ節におけるSLAの発現と再発を比較すると、発現陰性例と陽性例の間に有

**Fig. 2** The survival curves after curative surgery in 105 colorectal cancer patients. The patients with P-SLA (+, ++), had a poor prognosis than those with P-SLA (-).



**Table 6** The 5-yr survival rate and univariate analysis using generalized Wilcoxon method

	(-)	(+, #)	p values
P-LX	75.0	76.6	Not significant
P-SLX	80.8	75.0	Not significant
P-LA	79.2	72.9	Not significant
P-SLA	95.6	69.9	$P < 0.01$

意 ( $p < 0.05$ ) の相関を認めた。すなわち、転移リンパ節の SLA (++) 21例の再発率は52.4% (11/21)、SLA (+) 11例は36.4% (11/4) であったが、SLA (-) 8例では再発を認めなかった。

#### 7. 糖鎖抗原の発現と生存率

5年生存率は、原発巣における SLA の発現陰性27例が95.6%であるのに対し陽性78例が69.9%であり、一般化 Wilcoxon 法より両者の間に有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた (Fig. 2)。しかし、LA, LX, SLX の発現においては生存率に有意差は認められなかった (Table 6)。

リンパ節転移との関連性は、リンパ節転移が陰性の65例の5年生存率は87.0%であり、そのうち原発巣における SLA の発現が陰性の22例は100%、陽性の43例は80.4%となり、リンパ節転移が陰性でも SLA が陽性の症例では比較的予後は不良であった。一方、リンパ節転移陽性の40例の5年生存率は66.7%であり、そ

のうち SLA の発現陰性の5例は5年生存率が80.0%に対し、陽性の45例では57.0%と低率であり、リンパ節転移が陽性でも SLA が陰性の症例では比較的予後は良好であった。

原発巣と同様に、転移リンパ節における SLA の発現が陰性の8例は、5年生存率が100%であるのに対し、陽性の32例は48.7%であり、SLA の発現陰性例の5年生存率は良好であり、両者の間に明らかな有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。このように、転移リンパ節における SLA の発現は、生存率と高い相関性を示した。

#### 考 察

糖鎖抗原の直腸癌の予後因子としての有用性を明らかにするために、癌関連抗原 Lewis<sup>a</sup> (LA), sialyl Lewis<sup>a</sup> (SLA), Lewis<sup>x</sup> (LX), sialyl Lewis<sup>x</sup> (SLX) の発現性と臨床病理学的諸因子および予後を比較検討した。その結果、SLA の発現性は直腸癌のリンパ節転移および予後と有意な相関性を示したが、LA, LX, SLX では有意な相関性は認められなかった。

現在、血清中における糖鎖抗原 CA19-9 (SLA)<sup>20)</sup>および SLX<sup>21)</sup>は、腫瘍マーカーとして臨床的に広く応用されている。他方、糖鎖抗原の免疫組織学的研究に関してはシアロ型糖鎖を中心として積極的に行われており、大腸癌における SLA または SLX の発現性は、リンパ節転移<sup>22)</sup>、肝転移<sup>23)24)</sup>ならびに生存率<sup>25)~27)</sup>と相関しているとの報告もある。しかし、これらの検討では進行程度分類などの背景因子の厳密な均等化がなされておらず、各種糖鎖抗原の有用性に関して、統計学的に明確な相関性が得られていない。

これまでわれわれは、大腸癌における SLA の発現が正常粘膜、腺腫、癌細胞の順で増加し<sup>28)</sup>、腺腫では異型度が高くなるにつれて SLA の発現が増加し<sup>29)</sup>、さらに SLA の発現がリンパ節転移および肝転移と相関性を示すことを報告した<sup>30)~32)</sup>。今回は、直腸癌治療切除、mp, ss(al)を対象とし、原発巣のみならず転移リンパ節の免疫染色も加え、SLA の予後因子としての有用性を検討した。

再発の多くは術前に診断できない微小転移であるとも考えられているが、実際にそれを明らかにし再発を予測することは困難である<sup>33)</sup>。今回の検討より、SLA の発現性はリンパ節転移の有無にかかわらず、再発と極めて高い相関性を示しており、しかも独立した新たな予後因子と考えられた。このことから、原発巣や転移リンパ節における SLA の発現性は、手術の適応や術後の補助療法の決定において良い指標となり、治療

成績の向上につながる可能性もあると考えられた。

直腸癌の原発巣における SLA の発現性は、リンパ節転移と極めて高い相関性を示しており、合理的なリンパ節郭清範囲の指標となる可能性が示された。さらに、転移リンパ節における SLA の発現性は原発巣に比べ増強しており、この発現性の変化はいかなる機序によるものかは興味深く、リンパ管侵襲やリンパ節における癌細胞膜上の SLA の生物学的機能の解明は、臨床的にも重要であろう。

SLA と SLX は接着因子のセレクトインファミリーのリガンド糖鎖であることが明らかになりつつある。なかでも、ELAM-1は Interleukin-1の刺激によって血管内皮細胞に発現し、SLA を発現する細胞と血管内皮細胞との接着を媒介すると考えられている<sup>34)</sup>。この分子レベルにおける転移機構の解明が、実際の臨床で癌転移とどこまでかかわっているかは今後の研究成果を待たなければならないが、われわれの結果からは癌細胞に発現した SLA が、転移において何らかの役割を果たしていることが推察された。いずれにせよ、SLA は細胞間の相互認識・接着を媒介すると考えられており、細胞接着レセプターファミリーであるセレクトインと SLA に関する基礎的および臨床的研究は、転移機構を解明する上で重要な鍵を握っているものと考えられる。

免疫染色標本に対する評価は、染色技術や反応条件によって糖鎖抗原の発現が異なる可能性もあるが、一般的に曖昧な主観的評価である。われわれの評価法は、誰でも容易に追試が行える簡便な評価基準であると考えられたが、やはり統一された染色標本に対する評価基準が必要であり、また単位組織中における糖鎖抗原量の測定などのより客観的評価の検討も必要であると考えられた。

今後さらに SLA の発現性と予後との相関性を証明するためには、Prospective Study に加えて、癌転移に対する SLA の細胞生物学的役割について遺伝子レベルでの基礎的研究も重要な課題となろう。

なお、本研究は平成6年度国立療養所地区研究費(個別、課題番号・35)の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) Koehler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 265: 495-497, 1975
- 2) 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
- 3) 神奈木玲児: 血液型物質・糖鎖抗原・腫瘍マーカー. *生物化学* 35: 421-426, 1991
- 4) Fukusima K, Hirota M, Terasaki PI et al: Characterization of sialosylated Lewis<sup>x</sup> as a new tumor associated antigen. *Cancer Res* 44: 5279-5283, 1984
- 5) Watanabe M, Hirohasi S, Simosato Y et al: Carbohydrate antigen defined by a monoclonal antibody raised against a gastric cancer xenograft. *Jpn J Cancer Res* 76: 43-52, 1985
- 6) Zenita K, Kirihata Y, Kitahara A et al: Fucosylated type 2 chain polyactosamine antigens in human lung cancer. *Int J Cancer* 41: 344-349, 1988
- 7) Kannagi R, Fukusi Y, Tachikawa T et al: Quantitative and qualitative characterization of cancer-associated serum glycoprotein antigens expressing fucosyl or sialyl-fucosyl type 2 chain polyactosamine. *Cancer Res* 46: 2619-2626, 1986
- 8) Lowe JB, Stoolman LM, Nair RP et al: ELAM-1-dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA. *Cell* 63: 475-484, 1990
- 9) Phillips ML, Nudelman E, Gaeta FCA et al: ELAM-1 mediates cell adhesion by recognition of a carbohydrate ligand sialyl-Le<sup>x</sup>. *Science* 250: 1130-1132, 1990
- 10) Waiz G, Aruffo A, Klotman W et al: Recognition by ELAM-1 of the sialyl Le<sup>x</sup> determinant on myeloid and tumor cells. *Science* 250: 1132-1135, 1990
- 11) Berg EL, Robinson MK, Mansson O et al: A carbohydrate domain common to both sialyl Le<sup>a</sup> and sialyl Leis<sup>x</sup> recognizing by the endothelial cell leukocyte adhesion molecule ELAM-1. *J Biol Chem* 266: 14869-14872, 1991
- 12) Takada A, Ohmori K, Takahashi N et al: Adhesion of human cancer cells to vascular endothelium mediated by a carbohydrate antigen sialyl Lewis A. *Biochem Biophys Res Commun* 279: 713-719, 1991
- 13) 神奈木玲児: 糖鎖と ELAM-1 を介した細胞接着. *癌と化療* 20: 338-347, 1993
- 14) 高橋 孝, 梶谷 銀: 直腸癌における側方リンパ流への転移とその郭清の意義について. *日本大腸肛門病学会誌* 31: 207-219, 1978
- 15) 小山靖夫, 森谷宜皓, 北條慶一: 骨盤内悪性腫瘍の治療における問題点. *癌の臨* 28: 632-638, 1982
- 16) 加藤岳人, 高橋 孝, 太田博俊ほか: 直腸癌側方リンパ節転移の検討. *日消外会誌* 19: 963-968,

- 1986
- 17) 寺本龍生：直腸癌手術と術後機能障害。慶應医 64：1—13, 1987
  - 18) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第5版。金原出版, 1994
  - 19) 猪野義典, 広橋説雄, 佐藤雄一ほか：Avidin-Biotin Peroxydase Complex (ABC)法を用いた免疫およびレクチン組織化学。病理と臨 1：637—640, 1983
  - 20) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z et al：Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 212：53—55, 1981
  - 21) Herlyn M, Sears HF, Steplewski Z et al：Monoclonal antibody detection of circulating tumor associated antigen 1. Presence of antigen in sera of patients with colorectal gastric and pancreatic carcinoma. *J Clin Immunol* 2：135—140, 1982
  - 22) Simano R, Mori M, Akazaki K et al：Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 89：101—105, 1994
  - 23) Hoff SD, Matsushita Y, Ota DM et al：Increased expression of sialyl dimeric Le<sup>x</sup> antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma. *Cancer Res* 49：6883—6888, 1989
  - 24) Matsushita Y, Cleary KR, Ota DM et al：Sialyl-dimeric Lewis<sup>x</sup> antigen expressed on mucin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases. *Lav Invest* 63：780—791, 1990
  - 25) 渡辺 正, 浅井秀司, 坂本純一ほか：糖鎖抗原の各種癌における悪性度・予後要因としての有用性。日外会誌 92：1098—1101, 1991
  - 26) 小島正幸, 小西文雄, 岡田真樹ほか：大腸癌組織における CA19-9 の発現組織と術後再発についての検討。日本大腸肛門病会誌 45：992—998, 1992
  - 27) Irimura T, Ota DM, Clearl KR et al：Ulex europeus agglutinin I-reactive high molecular weight glycoproteins of adenocarcinoma of distal colon and rectum and their possible relationship with metastatic potential. *Cancer Res* 47：881—889, 1987
  - 28) Gong EG, Hirohasi S, Simosato Y et al：Expression of carbohydrate antigen 19-9 and stage-specific embryonic antigen 1 in nontumorous epithelia of the human colon and rectum. *J Nalt Cancer Inst* 75：447—454, 1985
  - 29) Hara A, Watanabe M, Kodaira S et al：The expression of stage-specific embryonic antigen 1 in noncancerous colorectal epithelia of familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 30：440—443, 1987
  - 30) 奥田康一, 小平 進, 渡邊昌彦ほか：大腸癌における CA19-9 と CEA の腫瘍マーカーとしての意義。日癌治療会誌 21：969—977, 1986
  - 31) Takabayashi T, Watanabe M, Sakurai Y et al：Western blot analysis of glycoproteins bearing Lewis<sup>a</sup> and sialyl Lewis<sup>a</sup> antigens in human colorectal mucosa. *J Surg Oncol* 54：91—97, 1993
  - 32) Hasegawa H, Watanabe M, Arisawa Y et al：Carbohydrate antigens and liver metastasis in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 23：336—341, 1993
  - 33) 北條慶一：大腸癌の外科的治療とその成績向上のための対策。手術 32：171—179, 1978
  - 34) 神奈木玲児：免疫における細胞接着と糖鎖。Med Immunol 25：89—94, 1993

**Expression of Lewis<sup>a</sup>, Sialyl Lewis<sup>a</sup>, Lewis<sup>x</sup> and Sialyl Lewis<sup>x</sup> Antigens with  
Prognosis of Human Rectal Carcinoma**

Takamori Nakayama<sup>1)2)</sup>, Masahiko Watanabe<sup>1)</sup>, Takao Katsumata<sup>2)</sup>,  
Tatsuo Teramoto<sup>1)</sup> and Masaki Kitajima<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

<sup>2)</sup>Department of Surgery, Kanagawa National Hospital

The present study investigated the expression of cancer-associated carbohydrate antigens in rectal carcinoma and determined whether expression of antigens was correlated with the prognosis. One hundred and five primary rectal carcinoma (mp ss and al) and 124 metastatic lymph nodes were obtained from patients undergoing curative surgery between 1981 and 1988. Immunohistochemical studies were performed using monoclonal antibodies to the carbohydrate antigens (Lewis<sup>a</sup>, sialyl Lewis<sup>a</sup>, Lewis<sup>x</sup> and sialyl Lewis<sup>x</sup>). Expression of sialyl Lewis<sup>a</sup> (SLA) in primary tumors correlated with lymph node metastasis ( $p < 0.025$ ) and recurrence ( $p < 0.005$ ). SLA in the metastatic lymph nodes was also correlated with recurrence ( $p < 0.05$ ). Analysis of survival indicated a statistically significant difference between patients with and without SLA in both the primary tumor ( $p < 0.001$ ) and metastatic lymph nodes ( $p < 0.05$ ). Other carbohydrate antigens failed to demonstrate these associations. These results demonstrated the significance of SLA in colorectal carcinoma in association with evaluating the prognosis of patients.

**Reprint requests:** Masahiko Watanabe Department of Surgery, School of Medicine, Keio University  
35 Sinanomachi, Sinjuyuku-ku, Tokyo, 160 JAPAN

---