日消外会誌　31（10）：2071～2079，1998年

大腸癌におけるNCC-ST-439抗原の血清学的および免疫組織化学的検討

東邦大学外科学第3講座
恩田　昌邦　　小沢　義行　　本庄　達哉
奥田　　整　　炭山　嘉伸

大腸癌200例を対象として，病巣内NCC-ST-439（以下，ST-439と略記）に対して血清学的および免疫組織化学的発現と免疫染色陽性面積比（positive area）を臨床病理学的諸因子の面より検索しその相関性から臨床的有用性を検討した．染色様式は，腺腔内面や分泌物に染色されるapicalやintraluminal typeが81.6％に，細胞質が染色されるcytoplasmic typeが18.4％に観察された．大腸癌症例でのST-439の血清学的陽性率は33％で，免疫組織化学的陽性率は76％であった．組織型別では血清および組織化学的発現とpositive areaは分化型に有意に高率であった．進行度別では高度になるほど，深達度が進むにつれ，腫瘍径が大きくなるほど，脈管侵襲，リンパ節転移および肝転移陽性例は陰性例に比較し，ともに発現率は高率であり，positive areaも高かった．以上よりST-439発現は，臨床病理学的進行度と良く相関し，免疫染色の定量化も臨床的有用性が十分期待できる．

Key words: colorectal cancer, NCC-ST-439, immunohistochemical staining, tumor marker, positive area

I. 緒　言

大腸癌に対する腫瘍マーカーは，carcino-embryonic antigen（以下，CEAと略記）を初めとして，数多く開発されてきたが，近年モノクローナル抗体作成法の飛躍的進歩により，さらに次々と新しい腫瘍マーカーが登場し，その中でも糖鎖抗原が注目されている．また，細胞表面に存在すると考えられている糖鎖は細胞の分化，発育および癌化などと密接に関連しているとも報告されている[1)~3)]．

一方，渡辺ら[4)]，広橋ら[5)]により胃癌株St-4を免疫源として作られたST-439は，癌患者の血清より高率に検出されるのみならず，免疫組織化学的検索により大腸癌や膵癌などに極めて高率に反応し，腫瘍特異性に優れているところから腫瘍マーカーとして臨床的に有用性が確認されつつある[6)]．さらにコンピューター技術の進歩により，今まで半定量的であった免疫組織学的検索も，イメージ分析装置を用いて免疫染色の定量化が可能となってきた．そこで今回，著者らは大腸癌におけるST-439抗原を免疫染色し，免疫組織化学的発現と免疫染色陽性面積の定量および血清学的発現を検索し，腫瘍関連抗原としての有用性を検討したので報告する．

＜1998年6月10日受理＞別刷請求先：恩田　昌邦
〒153-8515　東京都目黒区大橋2－17－6　東邦大学医学部第3外科

II. 対象および方法

1．対象症例

大腸癌組織は，1990年11月から1996年12月の間に東邦大学外科学第3講座で手術を施行し，術前にST-439の血清値の検査および術後にST-439の免疫染色を施行しえた大腸癌200例を対象とした．男性112例，女性88例で，平均年齢64.5歳であった．

免疫組織化学的検討には手術切除標本を用い，癌組織200例，同一症例で癌辺縁からの距離が1cm以内の移行正常粘膜75例と5cm以上離れた正常粘膜100例を採取し検討対象とした．

2．血清中抗原量の測定

血清ST-439の測定は，ST-439 sandwich EIAKIT（日本化薬(株)社製ラナ®エンザイム439）を用いて測定を行った．カットオフ値は，NCC-ST-439研究会の報告[7)]に準じ，女性49歳以下は7.0U/ml，女性50歳以上と男性は4.5U/mlと設定した．

3．免疫組織化学的染色法

対象大腸癌の10％緩衝ホルマリン固定パラフィン切

片を用いて，脱パラフィン後streptoavidin biotin (SAB)法[8]に準じて免疫組織染色を施行し，ST-439を染色した．

4．腫瘍組織内ST-439の発現の評価と染色様態の判定

染色標本の評価は，全く染色されないものを発現陰性，少しでも染色されるものを発現陽性とした．発現陽性でのST-439の染色様態は，腫瘍細胞の腺腔側内面に線状に染色されるapical type，分泌物に染色されるintraluminal typeおよび細胞質が瀰満性に染色されるcytoplasmic typeに分類した．

5．画像解析的検討

ST-439陽性細胞は，CAS-200イメージ分析装置(BECTON-DICKINSON Co.)にて，連続切片20枚を使用し，免疫染色陽性症例の発現部位の単位面積当たりのpositive areaを測定した．positive areaは以下のごとく定義した．

$$\text{positive area}\ (\%) = \frac{\text{免疫染色で陽性となる面積}}{\text{検体の組織の面積}} \times 100$$

上記の式より得られた測定結果を15%以下のpositive areaの低い染色性I，15～50%の染色性II，50%以上のpositive areaの高い染色性IIIに分類して評価した．

6．評価方法

大腸癌の臨床病理学的事項に関しては，組織学的進行程度(stage)，腹膜播種性転移(P因子)，肝転移(H因子)，リンパ節転移(n因子)，脈管侵襲(lyおよびv因子)，深達度，腫瘍肉眼型および組織型の各項別に検討した．

7．大腸癌の病理学的記載方法と組織分類はすべて『大腸癌取扱い規約』[9]に準じた．

8．統計学的処理

陽性率の差の検定にはχ^2検定を施行して，危険率5%以下を有意とした．

III．結　果

1．ST-439血清発現率と病理組織学的所見

大腸癌症例での組織型別ST-439の陽性率は，高分化腺癌32.5%，中分化腺癌44.2%，低分化腺癌17.4%，印鑑細胞癌16.7%，粘液癌35.7%であり，中分化腺癌の陽性率が最も高かった．大腸癌症例全体の陽性率は33.0%であった(**Table 1**)．進行度別の陽性率は，stage Iでは0%であったが，stage IVは69.6%と，進行度が高くなるほど有意に陽性を示した($p<0.001$)(**Table 2**)．発生部位別による陽性率は，直腸に36.8%と最も多く，以下，S状結腸34.9%，横行結腸30.8%で，下行結腸は22.2%と最も少なかったが，統計学的有意差は認められなかった(**Table 3**)．深達度別に陽性率をみると，m～smは13例中0例0%，mpは12例中2例16.7%，ss(a1)は102例中22例21.6%，se(a2)は60例中31例51.7%，si(ai)は13例中10例76.9%と，深達度が進むにつれて陽性率が有意に高くなった($p<0.001$)(**Table 4**)．腫瘍肉眼型別での陽性率は，限局型癌と浸潤型癌の比較では，浸潤型癌に有意に高かった($p<0.001$)(**Table 5**)．年齢別の陽性率は，60歳代の男性に高い傾向が見られたが，有意差は認められなかった(**Table 6**)．

Table 1　Positive rate of serum level, immunohistochemical expression and type of immunostaining in ST-439 antigen according to normal mucosa, transitional mucosa and histological types of colorectal cancer

	Number of tumors	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)	Type of immunostaining	
				Apical type (%)	Cytoplasmic type (%)
Normal mucosa	100	0(0.00)	0(0.0)		
Transitional mucosa	75	38(50.7)	38(50.7)		
Colorectal cancer					
Well defferentiated adenocarcinoma	114	37(32.5)	91(79.8)	78(85.7)	13(14.3)
Moderately differentiated adenocarcinoma	43	19(44.2)	37(86.0)	34(91.9)	3(8.1)
Poorly differentiated adenocarcinoma	23	4(17.4)	11(47.8)	3(27.3)	8(72.7)
Signet ring cell carcinoma	6	1(16.7)	2(33.3)	0(0.0)	2(100.0)
Mucinous carcinoma	14	5(35.7)	10(71.4)	9(81.8)	2(18.2)
Total	200	66(33.0)	152(76.0)	124(81.6)	28(18.4)

Table 2 Positive rate of serum level, immunohistochemical expression and grade of positive area in ST-439 antigen according to histological stage of colorectal cancer

Histological stage	Number of cases	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)	Grade of positive area		
				I	II	III
I	22	0(0.0)	10(45.5)	8	2	0
II	48	9(18.8)	32(66.7)	14	15	3
IIIa	43	7(16.3)	33(76.7)	6	17	10
IIIb	31	11(35.5)	26(83.9)	3	9	14
IV	56	39(69.6)	51(91.1)	1	19	31
Total	200	66(33.0)	152(76.0)	32	62	58

Table 3 Positive rate of serum level and immunohistochemical expression of ST-439 antigen according to different anatomic sites

Site	Number of cases	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)
Cecum	15	4(26.7)	10(66.7)
Ascending colon	31	9(29.0)	26(83.9)
Transvers colon	26	8(30.8)	20(76.9)
Descending colon	9	2(22.2)	5(55.6)
Sigmoid colon	43	15(34.9)	34(79.1)
Rectum	76	28(36.8)	57(75.0)
Total	200	66(33.0)	152(76.0)

Table 4 Positive rate of serum level, immunohistochemical expression and grade of positive area in ST-439 antigen according to depth of invasion

Depth of invasion	Number of cases	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)	Grade of Positive area		
				I	II	III
m～sm	13	0(0.0)	6(46.2)	5	1	0
mp	12	2(16.7)	6(50.0)	4	2	0
ss (a1)	102	22(21.6)	80(78.4)	15	38	27
s (a2)	60	31(51.7)	49(81.7)	8	18	23
si (ai)	13	10(76.9)	11(84.6)	0	3	8
Total	200	66(33.0)	152(76.0)	32	62	58

腫瘍径別の陽性率は3cm以下では16.7%で，10cm以上では66.7%と，腫瘍径が大きくなるほど陽性率も有意に高くなった（$p<0.001$）（**Table 7**）．P因子別の陽性率はP（−）で31.3%，P（+）で47.6%と有意差はなかった．H因子別の陽性率はH（−）で25.0%，H（+）で69.4%と肝転移陽性例の陽性率が有意に高かった（$p<0.01$）（**Table 8**）．脈管侵襲とリンパ節転移での陽性率は，おのおのの陽性例の陽性率がやはり有意に高かった．（$p<0.01$，$p<0.001$）（**Table 9**）．

2．ST-439の免疫組織化学的検索

a）ST-439の染色様態

対照正常大腸粘膜には染色性は全く認められなかった．一方，大腸癌病巣内には高い染色性が認められたが，染色される部分とされない部分とが混在して観察された．染色様態の検索では，腺腔側内面に線状に染色されるapical typeや分泌物に染色されるintraluminal type（**Fig. 1a**）が大部分で，152例中124例81.6%に観察され，細胞質に染色されるcytoplas-

Table 5 Positive rate of serum level, immunohistochemical expression and grade of positive area in ST-439 antigen according to gross findings of colorectal cancer

Gross findings	Number of cases	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)	Grade of positive area		
				I	II	III
0	14	0(0.0)	5(35.7)	4	1	0
I	11	0(0.0)	5(45.5)	3	2	0
II	118	30(25.4)	91(77.1)	16	43	32
III	50	31(62.0)	44(88.0)	9	15	20
IV	7	5(71.4)	7(100.0)	0	1	6
Total	200	66(33.0)	152(76.0)	32	62	58

Table 6 Positive rate of serum level, immunohistochemical expression and grade of positive area in ST-439 antigen according to different age-groups of colorectal cancer

Age	Number of cases	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)	Grade of positive raea		
				I	II	III
20-29	3 [1]	1 [0] (33.3)	2 [0] (66.7)	1 [0]	1 [0]	0
30-39	5 [2]	1 [0] (20.0)	2 [1] (40.0)	0	1 [0]	1 [1]
40-49	14 [9]	5 [3] (35.7)	9 [4] (64.3)	2 [2]	4 [1]	3 [1]
50-59	36 [15]	13 [6] (36.1)	28 [6] (77.8)	7 [2]	9 [3]	12 [1]
60-69	52 [21]	21 [9] (40.4)	44 [9] (84.6)	7 [2]	17 [3]	20 [4]
70-79	65 [34]	19 [10] (29.2)	49 [16] (75.4)	10 [4]	22 [5]	17 [7]
80-89	25 [6]	6 [2] (24.0)	18 [3] (72.0)	5 [1]	8 [0]	5 [2]
Total	200 [88]	66 [30] (33.0)	152 [39] (76.0)	32 [11]	62 [12]	58 [16]

[ ] : femel

Table 7 Positive rate of serum level, immunohistochemical expression and grade of positive area in ST 439 antigen according to tumor diameter (mm) of colorectal cancer

Tumor diameter (mm)	Number of cases	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)	Grade of positive area		
				I	II	III
>30	36	6(16.7)	20(55.6)	12	6	2
30<60	97	24(24.7)	75(77.3)	14	37	24
60<100	52	26(50.0)	44(84.6)	6	16	22
100<	15	10(66.7)	13(86.7)	0	3	10
Total	200	66(33.0)	152(76.0)	32	62	58

mic type (**Fig. 1b**) は少なく，152例中28例18.4%に認められたにすぎなかった．また，組織型によりST-439の染色様態は異なり，高分化と中分化腺癌の分化型では apical および intraluminal stain を呈し，低分化腺癌や印鑑細胞癌の未分化型では cytoplasmic stain を呈する傾向が強く，粘液癌では粘液に染色されることが多かった (**Table 1**).

b) ST-439染色発現率および positive area と病理組織学的所見

大腸癌巣内 ST-439陽性率は200例中152例76.0%であった．まず組織型別の免疫組織化学的発現率は，中分化腺癌86.0%と最も高く，以下高分化腺癌，粘液癌，低分化腺癌の順で，印鑑細胞癌が33.3%と最も少なかった．これらを分化型と未分化型に分けて検討する

Table 8 Positive rate of serum level and immunohistochemical expression of ST-439 antigen according to peritoneal dissemination and liver metastasis of colorectal cancer

	Number of tumors	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)
Peritoneal dissemination			
P(−)	179	56(31.3)	135(75.4)
P(+)	21	10(47.6)	17(81.0)
Liver metastasis			
H(−)	164	41(25.0)	119(72.6)
H(+)	36	25(69.4)	33(91.7)

Table 9 Positive rate of serum level and immunohistochemical expression of ST-439 antigen according to lymphatic and venous invassion and lymph node metastasis of colorectal cancer

	Number of tumors	Positive rate of serum level (%)	Immunohistochemical expression (%)
Lymphatic invasion			
ly(−)	24	3(12.5)	10(41.7)
ly(+)	176	63(35.8)	142(80.7)
Venous invasion			
v(−)	58	6(10.3)	38(65.5)
v(+)	142	60(42.3)	114(80.3)
Lymph node metastasis			
n(−)	120	19(15.8)	82(68.3)
n(+)	80	47(58.8)	70(87.5)

Fig. 1 Immunohistochemical expression of ST-439 antigen in colorectal carcinoma (Original magnification, ×200)
a : Apical and intraluminal type, b : Cytoplasmic type

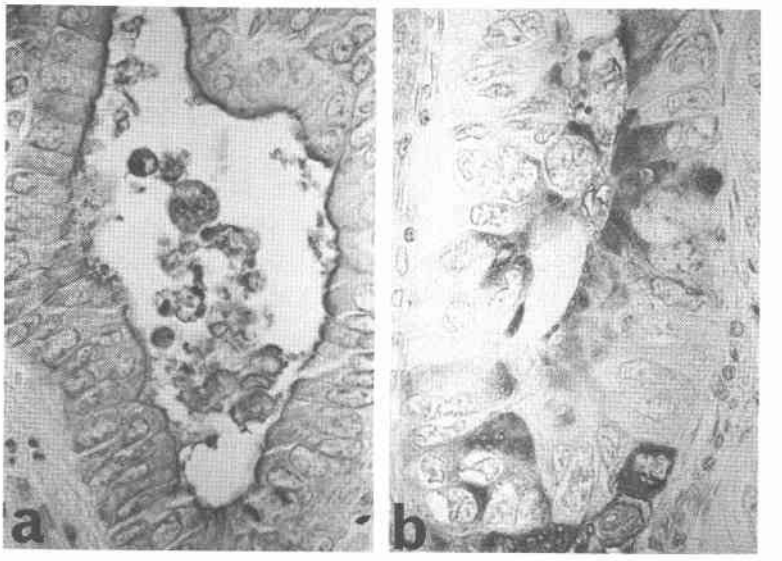

Table 10 ST-439 antigen between immunohistochemical expression and serum level in primary colorectal cancer

	Immunohistochemical expression of ST-439 (+) (n=152)	Immunohistochemical expression of ST-439 (−) (n=48)
Serum level of ST-439 (+) (n=66)	56	10
Serum level of ST-439 (−) (n=134)	96	38

と，それぞれ157例中128例81.5%，43例中23例53.5%で分化型が有意に高率であった（$p<0.001$）（**Table 1**）．次に進行度別の発現率の検索では，stage I では22例中10例45.5%であったが，stage IV では56例中51例91.1%と，進行度が高くなるほど有意に高くなった（$p<0.001$）．Positive area も，stage I では，免疫染色陽性面積比が少ない染色性 I が多く，進行度が高くなるほど，高い染色性IIIが多くなった（**Table 2**）．発生部位別による発現率は，上行結腸が83.9%と最も多く，下行結腸は55.6%と最も少なかったが，統計学的有意差は観察されなかった（**Table 3**）．深達度別の発現率では，m～sm では46.2%，mp50.0%，ss (a1) 78.4%，se (a2) 81.7%，si (ai) 84.6%で，深達度が進むにつれ発現率は有意に高くなった（$p<0.01$）．Positive area も深達度が進むにしたがい，高い染色性IIIが多くなった（**Table 4**）．次に腫瘍肉眼型別での限局型癌と浸潤型癌の発現率の比較では，浸潤型癌に有意に高かった（$p<0.01$）．Positive area の検索でも，浸潤型癌に高い染色性IIIが多かった（**Table 5**）．年齢別の発現率は，60歳代の男性に84.6%と最も高い傾向を示したが，有意差は認められなかった．年齢別の positive area は，染色性に差はみられなかった（**Table 6**）．腫瘍径別の発現率の検討では，3cm 以下では55.6%，10cm 以上では86.7%と，腫瘍径が大きくなるほど発現率も有意に高くなり（$p<0.01$），同時に陽性面積比も高い染色性IIIが多くなった（**Table 7**）．P 因子別の発現率では，P（−）では75.4%，P（+）では81.0%と有意差は観察されなかった．H 因子別の発現率は H（−）で72.6%，H（+）で91.7%と肝転移陽性例の発現率が有意に高く（$p<0.01$），腹膜播種および肝転移陽性例での positive area は，染色性IIIが多かった（**Table 8**）．脈管侵襲とリンパ節転移の発現例は，おのおのの陽性例の発現率が有意に高く（$p<0.001$），positive area も高い染色性IIIが多かった（**Table 9**）．

3．血清値と組織染色との相関

大腸癌における ST-439の血清値と組織染色との相関をみると，血清値陽性症例での組織染色陽性症例は有意に高かった（$p<0.05$）（**Table 10**）．

IV．考　察

ST-439は，ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株 St-4を免疫原に作成されたモノクローナル抗体であり，細胞の癌化に伴い出現するシアル酸残基を新しい糖鎖に対する抗体であることが確認された．また，癌関連抗原抽出の技術とモノクローナル抗体作成の進歩は癌の血清学的診断による臨床的応用も可能にした．近年，血清中における糖鎖抗原 CA19-9[10)11)]と SLX[12)]は，腫瘍マーカーとして臨床的に広く応用されている．同様に ST-439も，偽陽性が低く，そのうえ癌特異性が高いため腫瘍マーカーとしての有用性が報告されるようになった[13)14)]．また，李[15)]はリンパ節転移とともに大腸癌治癒切除後の再発に寄与する因子と報告している．

一方，糖鎖抗原の免疫組織化学的検討はシアロ型糖鎖を中心におこなわれているが，ヒト正常組織において ST-439が明確に染色されるのは気管支腺と顎下腺のみで，組織レベルでは癌特異性に優れているとも報告されている[16)]．大腸癌における CA19-9や SLX 発現は，肝転移[17)]，リンパ節転移[16)]や再発[19)]と深く相関しているとも報告されている．しかし，大腸癌に対して ST-439を血清学的および免疫組織化学的に詳細に検討した報告はいまだなされておらず，同時に免疫染色の定量化に関する検討も婦人科領域に散見されるのみで，消化器癌に対する報告はみられない．そこで今回，著者らは大腸癌患者の血清と癌組織を使用して，大腸癌の ST-439について検索し，腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を検討した．

大腸癌における術前血清 ST-439の陽性率は，著者らの検討では200例中66例33.0%であった．桜井ら[13)]は93例中29例31.2%，Yamaguchi ら[20)]は121例中33例27.3%と著者らの報告とほぼ一致した．大倉ら[7)]は202例中89例44.1%で著者らと比較して高率であった．これら陽性率の違いの理由は色々考えられるが，対象症例や cut off 値の相違によることが最も考えられる．次に大腸癌組織中の ST-439は正常大腸粘膜には全く発現しなかったが，大腸癌巣内の陽性率は，著者らは200例中152例76.0%であった．小平ら[21)]は98%に陽性で，

特に luminal border, mucus に強く陽性であったと報告し，渡辺ら[22]は80例中79例98.8%に陽性と報告した．著者らと比較して高率であったが，対象症例，染色方法および染色性の判定の違いによることなどが考えられる．また移行正常粘膜に75例中38例50.7%と高率に観察できたが，この事はその部位へ癌が徐々に進展してゆく可能性が推測され，前癌状態の同定に応用出来る可能性も考えられる．著者らの結果を含めて，いずれの報告でも血清中の陽性率より組織中の発現率の方が高い頻度を示した．染色性の検討では同一大腸癌巣内において，抗原が染色される部分とされない部分とが観察され，CEA における胃癌での報告[23]と同様に大腸癌でも抗原産生の heterogeneity の存在が推測される．また，大腸癌巣内 ST-439の染色様態は，分化型は apical および intraluminal type を，未分化型は cytoplasmic type を呈する傾向が強かった．つまり，組織型と生物学的活性の相関性が強く認められた．

近年 CEA は癌の悪性度や進展度の推測および予後の推定に有用であるとされている[24)25]．胃癌においては癌病巣内 ST-439の発現が進展度や予後に関係するとの鎌田ら[26]の報告がみられるが，大腸癌での研究は成されていない．そこで著者らは大腸癌巣内 ST-439を臨床病理学的事項の面より検討を加えた．まず，癌発生部位別の検討では，血清内陽性率は直腸で36.8%，組織内では上行結腸が83.9%と最も高かったが，統計学的有意差は認められなかった．年齢および性別別では，60歳台の男性に，血清および癌巣内陽性率が高く，positive area も染色性IIIが多かったが，有意差は認められなかった．次に，組織型別に観察すると，血清中および癌巣中ともに中分化腺癌に陽性率が高く，おのおの44.2%，86.0%であった．この抗原は組織型を表現する細胞の分化になんらかの影響を与えることが推測される．次に進行度別の検索では，血清中陽性率と同様に浸潤癌症例に陽性率が高く，stage I では，血清中は0%，組織内は45.5%で以下徐々に高くなり，stage IV では，おのおの69.6%，91.1%で，進行度が高くなるほど陽性率も高くなり，positive area も高い染色性IIIを示す症例が多くなった．腫瘍肉眼別では，0型は血清中は0%，癌巣中は35.7%であったが，浸潤癌のIV型では，おのおの71.4%，100%と有意に高率を示した．Positive area も浸潤癌症例ほど染色性IIIが多くなった．つまり血清と癌巣内陽性率および positive area とはお互いに強い相関が伺われ，ST-439の発現と大腸癌の悪性度は密接に関連していることが確認された．また同時に，ST-439の血清中と癌巣内陽性率は，大腸癌の壁深達度，腹管侵襲およびリンパ節転移が高度になるほど高くなり，これらの互いの強い相関は，大腸癌の悪性度を評価する1つの指標になるものと考えられる．腫瘍径別では陽性率は，3cm 以下では血清中16.7%，癌巣内55.6%で，染色性は密度の低いIが多かった．10cm 以上では血清中66.7%，癌巣内86.7%，染色性はIIIがほとんどであった．腫瘍径と陽性率および陽性面積比とは強く相関した．次に，腹膜転移と肝転移での検索では，腹膜転移は陰性例での血清中および癌巣内陽性率は，おのおの31.3%，75.4%であったのに対して陽性例ではおのおの47.6%，81.0%で有意差は認められなかった．一方，肝転移については陰性例ではおのおの25%，72.6%であったが，陽性例では69.4%，91.7%と有意に陽性率は高かった．この事は，ST-439の発現は遠隔転移能，特に肝転移を強く表現し，術前の肝転移を推定する指標となりうる可能性が示唆された．

ST-439の血清陽性例での癌巣陽性例は有意に高く，同時に，血清高値例は，全例癌巣でも陽性を示し，ST-439の血清値と癌巣内発現の間に強い相関が認められた．有用な腫瘍マーカーの少ない大腸癌に対して，術前血清値と術後の摘出組織での検索は，ST-439の大腸癌における腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を示すものと期待できる．

結論として，大腸癌における ST-439は極めて癌特異性の高い抗原であり，血清学的には早期診断は困難であるが，術前病期の進行度，悪性度，局所と遠隔転移能などの判定および進行癌のモニタリング・マーカーとして有用であると考えられる．また，血清学的検索のみならず，コンピューター画像解析による癌病巣内 ST-439の定量化の併用は診断率向上の一手段となる可能性が示唆された．今後生検材料を使用して，術前より術式や化学療法の決定および予後の正確な把握などについての研究の進展が待たれるところである．

文　献

1) Metzgar R, Gaillard M, Levine S et al: Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. Cancer Res 42：601—608, 1982
2) Mansson J, Fredman P, Nilsson O et al: Chemical structure of carcinoma ganglioside antigens defined by monoclonal antibody C-50 and some allied gangliosides of human pancreatic adenocarcinoma. Biochem Biophys Acta

834：110—117，1985
3) Hakomori S: Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation, and oncogenesis. Annu Rev Biochem 50：733—764，1981
4) Watanabe M, Hirohashi S, Shimosato Y et al: Carbohydrate antigen defined by a monoclonal antibody raised against a gastric cancer xenograft. Jpn J Cancer Res 76：43—52，1985
5) Hirohashi S, Watanabe M, Shimosato Y et al: Monoclonal antibody reactive with the sialyl-sugar residue of a high molecular weight glycoprotein in sera of cancer patients. Jpn J Cancer Res 75：485—488，1984
6) Sugano K, Ohkura H, Maruyama T et al: Sandwich radioimmunometric assay with murine monoclonal antibody, NCC-ST-439, for serological diagnosis of human cancers. Jpn J Cancer Res 79：618—625，1988
7) 大倉久直，服部　信，宮崎逸夫ほか：各種癌・良性疾患患者血清によるNCC-ST-439 EIAキットの臨床的検討(1)．癌と化療　16：1901—1906，1987
8) Guesdon JL, Ternynck T, Avrameas S: The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. J Histochem Cytochem 27：1131—1139，1979
9) 大腸癌研究会編：臨床・病理　大腸癌取扱い規約．東京，金原出版，1994
10) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z et al: Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. Science 212：53—55，1981
11) 奥田康一，小平　進，渡辺昌彦ほか：大腸癌におけるCA19-9とCEAの腫瘍マーカーとしての意義—血清値と組織分布との対比—．日癌治療会誌 21：969—977，1986
12) Chia D, Terasaki P, Suyama N et al: Use of monoclonal antibodies to sialyated Lewis^{x} and sialylated Lewis^{a} for serological tests of cancer. Cancer Res 45：435—437，1985
13) 桜井洋一，小平　進，寺本龍生ほか：大腸疾患におけるNCC-ST-439の血清腫瘍マーカーとしての臨床的評価—大腸癌患者の術前術後の血清値の変動および再発例のFollow up症例を中心に—．癌と化療　16：3205—3212，1989
14) 山口明夫，黒阪慶幸，太田長義ほか：大腸癌における腫瘍マーカーNCC-ST439の臨床的意義．癌と化療　16 PART-1：2645—2650，1989
15) 李　樺：NCC-ST-439の大腸癌腫瘍マーカーとしての意義に関する研究，日本大腸肛門病会誌 50：1—10，1997
16) Watanabe M, Hirohashi S, Shimosato Y et al: Carbohydrate antigen defined by a monoclonal antibody rasised against a gastric cancer xenograft. Gann 76：43—52，1985
17) Matushita Y, Cleary KR, Ota DM et al: Sialyl-dimeric Lewis^{x} antigen expressed on mucin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases. Lab Invest 63：780—791，1990
18) Shimono R, Mori M, Akazawa K et al: Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. Am J Gastroenterol 89：101—105，1994
19) 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の発現様式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
20) Yamaguchi A, Kurosaka Y, Ishida T et al: Clinical significance of tumor marker NCC-ST 439 in large bowel cancers. Dis Colon Rectum 34：921—924，1991
21) 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．日本大腸肛門病会誌　38：625—632，1985
22) 渡辺昌彦，広橋説雄：モノクローナル抗体の作製とNCC-ST-439抗体．肝・胆・膵　11：7—12，1985
23) 西田博之：CEA産性胃癌の臨床病理学的検討—血清CEAと組織CEAの比較検討及びCEAの局在について—．日外会誌　84：328—335，1983
24) Kojima O, Ikeda E, Uehara Y et al: Correlation between carcinoembryonic antigen in gastric cancer. Gann 75：230—236，1984
25) Mansour E, Hastert M, Park C: Tissue and plasma carcinoembryonic antigen in early breast cancer: A prognostic factor. Cancer 51：1243—1248，1983
26) 鎌田　徹，米村　豊，杉山和夫ほか：胃癌組織内NCC-ST-439の検討—病理組織学的所見．術後生存率および核DNA量分布パターンとの対比を中心に—．日外会誌　90：222—227，1989

Serological and Immunohistochemical Examination of NCC-ST-439 Antigen in Colorectal Cancer

Masakuni Onda, Yoshiyuki Ozawa, Tatsuya Honjo, Tadashi Okuda
and Yoshinobu Sumiyama
Third Department of Surgery, School of Medicine, Toho University

We investigated serologically and immunohistochemically the correlation between positive area of immunoreactivity in NCC-ST-439 (ST-439) antigen and the degree of clinicopathological factors and examined its utility as a tumor-associated antigen of colorectal cancer. The colorectal cancer tissue was removed surgically from 200 patients with colorectal cancer in our department. For the immunohistochemical examination, the streptoavidin-biotin (SAB) method was conducted with a specific monoclonal antibody. For measuring of the positive area, we used the CAS 200 Image Analyzer. The rates of an immunohistochemical expression of ST-439 were 81.6% for the apical and intraluminal types and 18.4% for the cytoplasmic type. The expression of ST-439 and the positive area in differentiated adenocarcinoma were higher than in undifferentiated adenocarcinoma. There was a close correlation among staging, depth of invasion, tumor diameter and lymph node metastasis, liver metastasis, peritoneal dissemination and positive area and expression of ST-439 antigen. These results demonstrated that the grade of the positive area and expression of ST-439 antigen were strongly associated with malignancy and prognosis of colorectal cancer. It is suggested that ST-439 antigen is useful as a tumor marker for colorectal cancer.

Reprint requests: Masakuni Onda Third Department of Surgery, School of Medicine, Toho University
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, 153-8515 JAPAN