

大腸腫瘍における CEA の免疫組織学的研究

— 良性と悪性の腫瘍を鑑別するための有用性について —

須田 武保^{1) 2)}・岩渕 三哉¹⁾・渡辺 英伸¹⁾
 岡本 春彦²⁾・鹿嶋 雄治²⁾・山井 健介²⁾
 下田 聡²⁾・井上雄一朗²⁾・工藤 進英²⁾
 畠山 勝義²⁾・小山 真²⁾・武藤 輝一²⁾

1) 新潟大学医学部第一病理

2) 新潟大学医学部第一外科

Immuno-histological Study for Carcinoembryonic Antigen
 in the Colorectal Tumor

—Significance of Tissue CEA in Differential Diagnosis—

Takeyasu SUDA^{1) 2)}, Mitsuya IWABUCHI¹⁾, Hidenobu WATANABE¹⁾,
 Haruhiko OKAMOTO²⁾, Yuuji KASHIMA²⁾, Kensuke YAMAI²⁾,
 Satoshi SHIMODA²⁾, Yuichiro INOUE²⁾, Shinei KUDO²⁾,
 Katsuyoshi HATAKEYAMA²⁾,
 Shin KOYAMA²⁾ and Terukazu MUTO²⁾

*Department of Pathology¹⁾ and Surgery²⁾, Niigata
 University, School of Medicine*

Localization of cellular and tissue carcinoembryonic antigen (CEA) was studied for the colorectal tumor by immunoperoxidase technique using monoclonal antibody against CEA (CM-010), and this specific localization was examined whether useful or not in differential diagnosis of the colorectal tumor.

Twelve hyperplastic polyps, 107 adenomas, 188 carcinomas and 6 anticancer drug-induced colitis in formalin-fixed and paraffin-embedded specimens obtained by surgical operation and polypectomy were studied.

The positive CEA staining was classified according to its localization in the cells as follows; Grade 1: CEA was positive only along the apical surface of the cells, Grade 3: CEA was positive along the apical surface and basolateral cell membrane as well as in the cytoplasm and intraglandular material, Grade 2: CEA was localized intermediately between Grade 1 and Grade 3.

The positive ratio and Grade 3 frequency of CEA were demonstrated respectively as follows;

Reprint requests to: Takeyasu Suda, 1st
 Department of Surgery, Niigata University
 School of Medicine, Asahimachi 1, Niigata
 City, 951, JAPAN

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
 新潟大学医学部外科学教室第一講座

須田武保

hyperplastic polyps 58.3% and 8.3%, adenomas 71.0% and 11.2%, and carcinomas 91.5% and 77.1%.

These findings suggested Grade 3 localization of CEA was high frequency for the carcinoma and useful in differential diagnosis of the malignancy from the benign colorectal tumor.

KEY WORD: CEA (carcinoembryonic antigen), PAP (peroxidase anti-peroxidase) method, monoclonal antibody.
組織 CEA 酵素抗体法

1965年にGoldら¹⁾により報告された癌胎児性抗原 carcinoembryonic antigen (CEA) は、癌特異性抗原として、血清値の測定という臨床分野のみでなく、酵素抗体法を用いた大腸の免疫組織学分野においても利用されてきた²⁾³⁾。

しかし、その後の研究で、この時期の CEA は癌特異的でないことが明らかにされた。すなわち、CEA にはその複雑な抗原構造から、non-specific crossreacting antigen (NCA)⁴⁾, normal fetal antigen (NFA)⁵⁾ を代表とする多くの関連抗原が存在することが示された。モノクローナル抗体による CEA 染色でも癌ばかりでなく、非腫瘍性粘膜や大腸腫瘍のような良性腫瘍でも、CEA 陽性像が認められることがわかってきた。

一方最近の研究から、大腸において腫瘍化に伴ない CEA の特徴的局在があることが明らかになった⁶⁾。そこで我々も今回、大腸腫瘍のモノクローナル抗体による CEA 染色性を CEA の細胞質内分布だけでなく、細胞膜上の分布も加味して Grade 分類し、これが癌の質的診断に有用かどうか検討した。それと同時に大腸癌の発育進展と CEA 発現との関係についても検討したところ興味ある知見を得たので報告する。

材料と方法

検索材料は、大腸の外科的切実材料 (142例) と内視鏡的ポリペクトミー材料 (26例) で合計 168例、313病巣である。その病変別うちわけを Table 1 に示す。

切除材料を10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋とした。腫瘍の最深浸潤部ブロックから、3μm の2連続組織切片をつくり、一方にヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色を、他方に CEA 染色を行なった。CEA 染色は酵素抗体間接法で行ない、一次抗体にはマウス抗 CEA 血清 (モノクローナル、持田製薬、CM 010) を、二次抗体にはウサギ抗マウス免疫グロブリン血清 (DAKO) を用いた。内因性ペルオキシターゼを除去するために、0.3% 過酸化水素を含むメタノールに組織切

Table 1 Number of lesions examined in colon and rectum

| | |
|------------------------------------|-----|
| 1. Carcinoma | 188 |
| limited to the mucosa (m) | 62 |
| invading | |
| submucosa (sm) | 41 |
| muscle layer (pm) | 17 |
| subserosa and further (ss~) | 68 |
| 2. Adenoma with | 107 |
| low grade atypia | 72 |
| high grade atypia | 35 |
| 3. Hyperplastic polyp | 12 |
| 4. Anticancer drug-induced colitis | 6 |

片を20分間浸した。核染にはメチルグリーン染色を用いた。

CEA の局在を細胞における陽性像の分布から以下のように3つに grading した。

Grade 1: 分化型癌 (高分化腺癌, 中分化腺癌) では、CEA 陽性像が細胞の管腔側表面、つまり apical surface 部のみ見られるものとし、低分化型癌 (低分化腺癌, 印環細胞癌および粘液癌) では、陽性像が cell membrane のみにみられるものとした。

Grade 3: 分化型癌では、baso-lateral cell membrane を含め、細胞質が基底側まで均一に染まるものとした。低分化型癌では細胞質全体が均一に染まっているものとした。

Grade 2: Grade 1 と Grade 3 の中間型であり、分化型癌では、apical surface 部と管腔側の細胞質が染まるが、baso-lateral cell membrane まで染まらないものとした。

陽性の判定は、明らかに細胞質あるいは細胞膜に一致して CEA が染まっており、そうした細胞が数個以上にわたって認められるものとした。Grade 分類は同一病巣中で最も高い Grade の所で行なわれた。非腫瘍性

粘膜と腫瘍の管腔側最表層上皮の陽性像は、非特異性染色である可能性もあるため除外した。大腸腺腫、過形成性ポリープの陽性および Grade の判定も上記基準によって行なった (Fig. 1)。

大腸癌の組織分類は、大腸癌取り扱い規約⁷⁾に従って行なわれた。大腸腺腫の異型度は大きく2つに分類した。すなわち、高度異型を示す high grade atypia の群と、中等度、軽度異型を示す low grade atypia の群とに2大別した。

有意差検定として、陽性率および Grade 3 の割合の検定には χ^2 検定を、Grade 分布の検定には Wilcoxon の2標本検定を用い、いずれも $P < 0.05$ で有意とした。

成 績

1. 非腫瘍性大腸粘膜

非腫瘍性大腸粘膜として、77例の切除標本にみられた病巣から 1cm 以内の近位粘膜と病巣より 1cm 以上離れた遠位粘膜とを選んだ。CEA 陽性例は近位粘膜の49例 (65.3%) に対し、遠位粘膜で37例 (49.3%) で、前者で有意に陽性率が高かった。近位粘膜より遠位粘膜で、すなわち病巣より離れるにつれて、CEA の grading が低下あるいは CEA が陰性化したものは21例に認め

られた。CEA 陽性の近位粘膜は、粘液滴の減少を示し、やや幼若化した高円柱状の吸収上皮様細胞から成り、腺管の伸長を示した。

非腫瘍性粘膜では、陰窩上部にある細胞は apical surface だけでなく、管腔側の細胞質にも陽性像を示したが、陰窩深部に及ぶにつれて陽性像を減弱させ、陰窩底部の細胞は、CEA 陰性か、apical surface に軽微の陽性を示すのみであった。CEA 陽性像は主に吸収細胞に認められ、一部の杯細胞にも存在したが、粘液滴は CEA 陰性であった。同一切片内で癌部に CEA 陰性で、隣接する非腫瘍性近位粘膜にのみ CEA 陽性を示す例が癌全体のうち5例に認められた (Fig. 2)。陰窩底部の非腫瘍性粘膜でも、嚢状に拡張し、腺管では、それを構成する細胞でも特に淡い好酸性で広い胞体を持つものに Grade 3 の染色を示すものがあった。しかし、同様の拡張腺管を有する抗癌剤性大腸炎6例では、拡張腺管構成細胞に CEA 陽性像は認められなかった。

過形成性ポリープでは12例中8例 (66.7%) が CEA 陽性であり、HE 染色上 CEA 陽性例と陰性例で細胞形態に差は認められなかった。陽性例では Grade 1 の陽性像を示し、しかも陰窩底部まで陽性細胞を有するものが6例 (75%) と多かった (Table 2, Fig. 3)。

Table. 2 Results on grading of CEA staining of small polyps (<1cm) in colon and rectum

| | CEA staining | | | | |
|--------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| | Grade | | | | Positive |
| | (-) | 1 | 2 | 3 | |
| Hyperplastic polyp | 4 (33.3) | 6 (50.0) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 8/12 (66.7) |
| Adenoma | 15 (35.7) | 17 (40.5) | 7 (16.7) | 3 (7.1) | 27/42 (64.3) |
| Carcinoma | 5 (22.7) | 4 (18.2) | 2 (9.1) | 11 (50.0) | 17/22 (77.3) |
| Total | 24 (31.6) | 27 (35.5) | 10 (13.2) | 15 (19.7) | 52/76 (68.4) |

() %

Table. 3 Results on grading of CEA staining in colorectal adenoma

| | CEA staining | | | | |
|-------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| | Grade | | | | Positive |
| | (-) | 1 | 2 | 3 | |
| High grade atypia | 6 (17.1) | 9 (25.7) | 9 (25.7) | 11 (31.4) | 29/35 (82.9) |
| Low grade atypia | 25 (34.7) | 29 (40.3) | 17 (23.6) | 1 (1.4) | 47/72 (65.3) |
| Total | 31 (30.0) | 38 (35.5) | 26 (24.3) | 12 (11.2) | 76/107 (71.0) |

() %

2. 大腸腺腫

腺腫内癌の腺腫部と癌を合併しない純粹の腺腫との間で、CEA 陽性率や陽性 Grade の分布に有意差を認めなかった。従ってこれらを一括して大腸腺腫の CEA 染色結果として取り扱ひ、それを Table 3 に示した。

陽性率は high grade atypia 群で 29/35 (82.9%)、low grade atypia 群で 47/72 (65.3%) であった。陽性率の点では両者間に有意差はなかった。しかし Grade 分布では両者間に有意差を認め、high grade atypia 群の方が、low grade atypia 群に比し Grade 3 が有意に多かった。同一腺腫内で CEA 陽性の Grade 分布をみると、CEA が同一の Grade、特に Grade 1 で陰窩の表層から底部まで均一に染まっているもの (35.5%) が多かった。

3. 大腸癌

1) 組織型別にみた CEA 染色性:

癌の組織型と CEA 陽性率およびその Grade 分布との関係を見た (Table 4)。

どの組織型でも 88% 以上の陽性を示し、74% 以上の Grade 3 を示した。組織型間で陽性率や陽性 Grade 分布に有意差は認められなかった。CEA 陽性像は分化型腺癌では、一般に個々の腺管ごとにおよび単位腺管の構成細胞ごとに不規則であり、特に細胞異型や構造異型の強い腺管や cribriform pattern を示すものでは、陽性率や Grade 3 の出現率が高い傾向にあった。低分化腺癌、髓様腺癌、印環細胞癌および粘液癌のいずれでも陽性像が認められた (Fig. 1-d)。髓様腺癌では癌細胞ごとに同じ陽性 Grade を示す細胞が集合していた。印環細胞癌や粘液癌の癌細胞内粘液はともに CEA 陰性であり、粘液癌の粘液中に染色されたものは、HE 染色で好酸性の変性細胞であった。

2) 大きさ別にみた CEA 染色性:

腫瘍の最大径と陽性率および Grade 分布との関係を見た (Table 5)。陽性率は最大径 1cm 未満では 77.3% であったが、1cm 以上になると 90.2~97.6% と増加した。しかし両者間に有意差は認められなかった。Grade

Table 4 Results on grading of CEA staining in colorectal carcinoma according to histological type

| Histological type of ca. | CEA staining | | | | |
|--------------------------|--------------|----------|-----------|-----------|----------------|
| | Grade | | | | Positive |
| | (-) | 1 | 2 | 3 | |
| Well. | 13 (9.8) | 8 (6.1) | 14 (10.6) | 97 (73.5) | 119/132 (90.2) |
| Mod. | 1 (3.3) | 3 (10.0) | | 26 (86.7) | 29/30 (96.7) |
| Por. | 2 (12.8) | 1 (5.9) | | 14 (82.3) | 15/17 (88.2) |
| Muc. | | 1 (12.5) | | 7 (87.5) | 8/8 (100.0) |
| Sig. | | | | 1 (100.0) | 1/1 (100.0) |

(%)

Well.: Well differentiated adenocarcinoma.
 Mod.: Moderately "
 Por.: Poorly "

Muc.: Mucinous carcinoma.
 Sig.: Signet-ring cell carcinoma.

Table 5 Results on grading of CEA staining in colorectal carcinoma in each size

| Size of tumor (cm) | CEA staining | | | | |
|--------------------|--------------|----------|----------|-----------|--------------|
| | Grade | | | | Positive |
| | (-) | 1 | 2 | 3 | |
| ~ < 1 | 5 (22.7) | 4 (18.2) | 2 (9.1) | 11 (50.0) | 17/22 (77.3) |
| 1 ≤ ~ < 2 | 4 (9.8) | 2 (4.9) | 6 (14.6) | 29 (70.7) | 37/41 (90.2) |
| 2 ≤ ~ < 3 | 2 (5.4) | 4 (10.8) | 5 (13.5) | 26 (70.3) | 35/37 (94.6) |
| 3 ≤ ~ < 5 | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 38 (90.5) | 41/42 (97.6) |
| 5 ≤ ~ < | 4 (8.7) | 1 (2.2) | | 41 (89.1) | 42/46 (91.3) |

(%)

Table. 6 Results on grading of CEA staining in colorectal carcinoma according to depth of invasion

| Depth of invasion | CEA staining | | | | |
|-------------------|--------------|----------|-----------|------------|-----------------|
| | Grade | | | | Positive |
| | (-) | 1 | 2 | 3 | |
| m | 11 (17.7) | 6 (9.7) | 10 (16.1) | 35 (56.5) | 51/62 (82.3) |
| sm | 1 (2.4) | 3 (7.3) | 4 (9.8) | 33 (80.5) | 40/41 (97.6) |
| pm | | 1 (5.9) | | 16 (94.1) | 17/17 (100.0) |
| ss~ | 4 (5.9) | 3 (4.4) | | 61 (89.7) | 64/68 (94.1) |
| Total | 16 (8.5) | 13 (6.9) | 14 (7.4) | 145 (77.1) | 172/188 (91.5) |

() %

分布別にみると、最大径の増大と共に Grade 3 の割合が高くなり、3cm 以上の群では 3cm 以下の群に比して Grade 3 の割合が有意に高くなった。

3) 深達度別にみた CEA 染色性

腫瘍の深達度と CEA 陽性率、および Grade 分布について検討した (Table 6)。陽性率は粘膜内癌で 82.3% であるのに比し、粘膜下層以深の浸潤癌で 96.0% と有意に高く、粘膜下層浸潤癌 (sm 癌) から漿膜下層以深浸潤癌 (ss~癌) までの間に陽性率の差はなかった。腫瘍内の CEA 陽性領域は深達度が進むにつれて拡大する傾向にあった。Grade 分布では、深達度が進むにつれて Grade 2 の割合が減少すると共に Grade 3 の割合が増加し、固有筋層以深に浸潤した癌では Grade 3 の割合が 90.6% と高くなっていた。粘膜下層以深の浸潤癌例で同一症例内の Grade 分布をみると、浸潤部深層では全体の細胞が Grade 3 で染まり、細胞間や管腔内にも大量に CEA 陽性分泌物が認められた。これに対し、腫瘍組織の浅層や最表層では、Grade 1, Grade 2 に細胞が染まり、CEA 陽性分泌物も少なかった。この時表層と深層で癌の異型度に相違は認められなかった。この傾向は、Grade 分布が大きく変化する粘膜下層浸潤癌でみると、CEA 陽性41例中33例 (80.5%) に認められた (Fig. 4)。

次に早期癌の CEA 反応性についてみると、同一病巣内に腺腫を合併している癌では、腺腫を合併しない癌に比べて陽性率や Grade 3 の割合が共に低かったが、両病変群で有意差は認められなかった。

癌全体と腺腫で CEA 陽性率と Grade 3 の出現率を比較すると、癌では陽性率と Grade 3 の割合はそれぞれ 91.5% と 77.1% であるのに対し、腺腫では 71.0% と 11.2% で有意に癌の方が高かった。Grade 3 の面積

比も癌の方に高かった。

4. 病理診断への Grade 分類の応用

1) 1cm 未満の大腸ポリープ

対象は過形成性ポリープ12個、腺腫42個、癌22個である (Table 2)。各病変間で陽性率に有意差は認めなかった。しかし癌では他の群に比して Grade 分布における Grade 3 の病変数の割合が有意に高く、Grade 3 の細胞も量的に多かった。

2) 高度異型腺腫と癌の CEA による鑑別

高度異型腺腫と粘膜内癌とでは CEA 陽性率に差はなかったが、Grade 分布では粘膜内癌に Grade 3 の出現の割合が有意に高く (Table 3, 6)、しかも Grade 3 の占める面積も広がった。HE 染色で高度異型腺腫で癌化はないと診断した8例中 CEA 反応性より癌化を強く疑われた例も4例認めた。

高度異型腺腫を伴う腺腫内癌 25 例において Grade 分布を検討すると、癌の方が腺腫より Grade が高かったものは12例であり、そのうち11例で癌は Grade 3 を示していた。逆に腺腫の方が癌より Grade の高かったものが2例あった。この2例は Grade 3 を示し、これは変性細胞を含む拡張した腺腫、腺管部に相当していた。腺腫部と癌とが共に CEA 陰性であった2例を含む残り11例は、癌と腺腫の CEA の Grade が同じであった。Fig. 5 は鑑別に CEA の Grade 分類が有用と考えられた1例である。

考 察

最近のモノクローナル抗体開発は急速に進歩し、癌に特異性の高い本来の CEA に対するモノクローナル抗体が次々に開発されている。今回用いた抗 CEA モノクローナル抗体、CM 010 も本来の CEA に特異性が

高いとされている⁹⁾。久保田ら¹⁰⁾は同モノクローナル抗体を用いた CEA 陽性率が、大腸腺腫 44/91 (48%)、腺腫内癌 5/7 (72%)、大腸進行癌 12/12 (100%) であったと報告している。今回の我々の検索では、CEA 陽性率は、過形成性ポリープ 8/12 (66.7%)、大腸腺腫 76/107 (71.0%)、大腸癌 172/188 (91.5%) であった。この結果より明らかなように大腸癌では CEA 陽性率が腺腫や過形成性ポリープより高いことはわかるが、単に CEA 陽性、陰性の比較で個々の大腸腫瘍、特に癌と腺腫の鑑別に CEA を利用することはできない。

一方最近腫瘍化に伴ない CEA の局在が異常となることが指摘されている。浅井ら⁹⁾は、NCA のみ吸収した広義の抗 CEA 血清を用いた電顕的観察の結果、CEA が正常の大腸上皮では管腔側細胞膜や微絨毛表層、およびそれらの糖衣に、また悪性化するとその他に baso lateral plasma membrane, 蛋白合成細胞内小器管内や腫瘍間質にも認められたとしている。胃癌培養細胞にモノクローナル抗体 CM 010 を用いた電顕的観察で、Motoyama ら¹¹⁾は CEA が細胞表面と細胞内小器管に認められたが、細胞表面の CEA 局在は組織型により異なっていると述べている。すなわち分化型腺癌では微絨毛のある apical surface 部に、低分化腺癌では細胞膜全周性に、印環細胞癌では細胞膜片側性に認められたとしている。川瀬¹⁰⁾はやはり胃癌培養細胞で、Ahnen ら¹²⁾は大腸癌組織で Motoyama らと同様な観察結果を報告している。

我々の行なった Grade 分類で Grade 3 (CEA が baso-lateral cell membrane を含め細胞質全体に分布

するもの)が、過形成性ポリープ 1/12 (8.3%)、腺腫 12/107 (11.2%)、癌 145/188 (77.1%) であったという結果を得たことは、Grade 3 が癌に特有な CEA 分布であるということだけでなく、癌の質的診断にもかなり有用であることを示している。

次にこの Grade 3 の CEA 分布がどうしておこるかを考察してみた。浅井ら⁹⁾は癌細胞の膜糖蛋白局在の極性が喪失した結果であるとしている。今回の我々の観察では、1) 癌の深層部に Grade 3 の陽性像が多く、ここでは細胞間や管腔内にも CEA 陽性分泌物が大量に存在した。それに対して表層部では Grade 1 や Grade 2 の陽性像が多く、CEA 陽性分泌物も少なかった。しかし深部と表層で組織異型度に差はなかった。2) Grade 3 の割合が粘膜内癌よりも粘膜下層以深の浸潤癌で高かった。3) Grade 3 の局在分布は腺腫の深部にある変性性の腺管でも認められることがあったが、表層にある変性腺管には認められなかった。4) しかし、同じ深さにある腺管でも腺腫と癌では Grade 分類が異なっていた。

以上の所見より Grade 3 の局在分布には癌化という生物学的性質の変化に伴ない細胞極性の喪失だけでなく、癌組織による CEA 産生と排泄の不均衡に起因する CEA の組織内貯留も大きく関与することが示唆された。

腫瘍の最大径と CEA の関係を検索した結果、3cm 以上で有意に Grade 3 の割合が高くなったのは、腫瘍の最大径よりも深達度の影響が強いと考えられた。つまり今回の検索対象に粘膜内癌の占める割合が多く、これ

Fig. 1 a Grade 1 positive CEA: CEA is positive only along the apical surface of the cells of tubular adenoma with moderate cellular atypia (NC-1051).

b Grade 2 positive CEA: CEA is positive on the apical surface and in the apical cytoplasm of the cells of tubular adenoma with moderate cellular atypia (NC-1852).

c Grade 3 positive CEA for well differentiated adenocarcinoma: CEA is positively stained along the apical surface and the basolateral cell membrane as well as in the cytoplasm and intraglandular material (NI-289-6).

d Grade 3 positive CEA for poorly differentiated adenocarcinoma: CEA is positively stained along the cell surface and in the cytoplasm (NI-548-2).

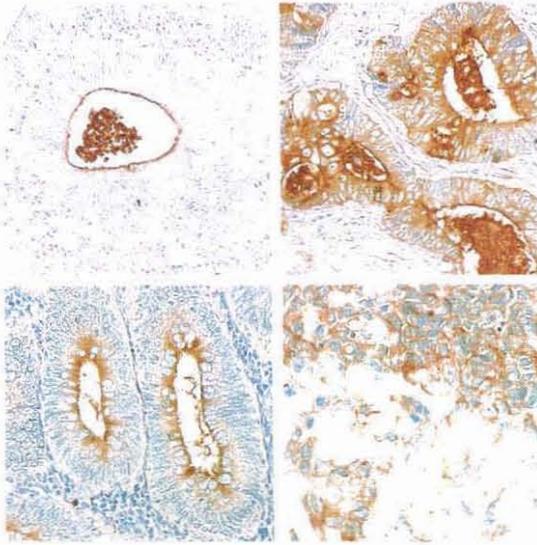
Fig. 2 CEA is stained only in the surrounding colonic mucosa, but not in the carcinoma (NI-171-7).

Fig. 3 A hyperplastic polyp shows positive CEA along the apical surface of the cells in the entire length of crypts (NI-1448-3).

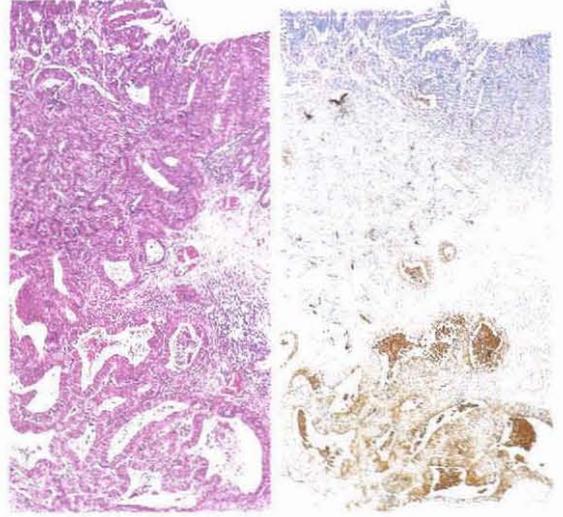
Fig. 4 An early carcinoma of the colon shows a stronger positive CEA in the deeper layer than in the superficial layer (NI-892-4).

Fig. 5 CEA is positive only along the apical surface of the adenoma cells (left), but more positive along the all cell membrane and cytoplasm of the carcinoma cells (right) (NI-921-3).

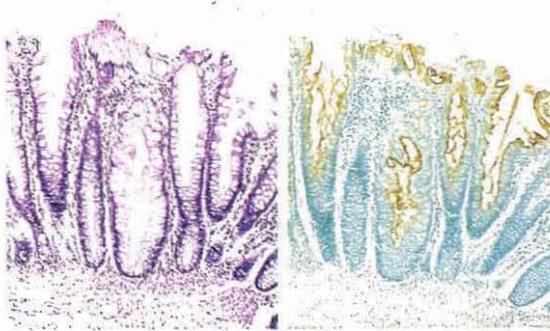
須田他論文付図



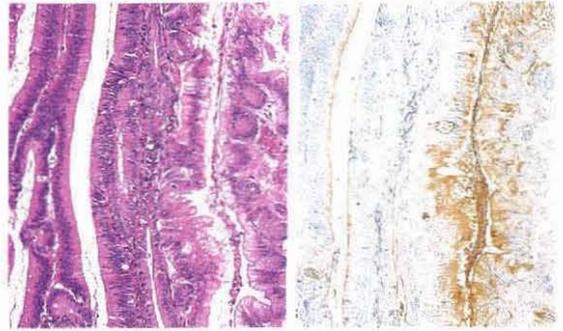
(1)



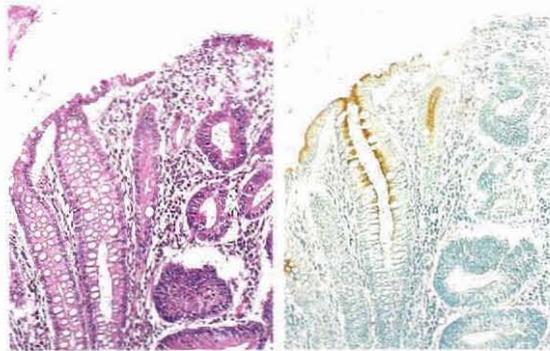
(4)



(2)



(5)



(3)

が3cm以下の病変の大多数を占めており、逆に3cm以上の病変では、Grade 3の割合が高い進行癌の数が多かったためと考えられた。

腫瘍の悪性化とCEAとの相関について述べた報告は多い。腺腫の異型度が高度になるに従いCEA染色性が増強することは、松田¹⁴⁾、高田ら¹⁵⁾、および久保田ら¹⁰⁾の他にも多くの報告がある。今回我々のCEA染色の結果でも腺腫では形態学的異型度が高い方が、癌では粘膜内癌よりも粘膜下層以深への浸潤癌の方が陽性率およびGrade 3の出現の割合が高くなっていた。浜田¹⁶⁾は高度異型上皮と高分化腺癌には類似した細胞質内CEA反応を示す細胞が存在するを見出した。この両者は形態学的には異なるが、CEAの面では本質的な差がなく、高度異型上皮は上皮内癌あるいは非浸潤癌として扱おうべきだと述べている。しかし今回の検索結果から軽度異型腺腫であってもGrade 3の局在分布を示す細胞群が出現すること、および高度異型腺腫と腺腫内癌でCEA陽性率は同じでもGrade 3の出現の割合が後者に有意に多く、Grade 3の局在分布を示す細胞群の占める割合も多かったことが示された。このことはたとえ同じCEA局在分布を示す細胞群を有していても、形態学的に異型度が異なるものを同一に扱うことに疑問があることを示すものである。

最後に非腫瘍性病変と考えられている過形成性ポリープやのlow grade atypiaの腺腫の中に認められたGrade 3の局在分布を示す細胞群の評価について検討してみたい。これらの細胞群をHE標本でみると、異型性の認められない、やや胞体の広い幼若な円柱上皮、非腫瘍性あるいは腺腫性の変性腺管、および軽度異型を示すが、形態学的にはそれ以外何の特徴もつかまえない腺腫性腺管が大部分であった。このことよりGrade 3を示すこれらの細胞群をすぐに癌の指標あるいは前癌性の変化とみなすことはできない。しかし当然HE染色標本、すなわち形態学的な面だけではとらえられない変化を含んでいる可能性もあり、この問題に関してはこれからの研究が望まれる。

おわりに

以上より大腸腫瘍におけるCEAの局在分布に対するGrade分類は、大腸癌の質的組織診断に有用であるが、その運用に注意する必要があることを述べた。

参考文献

1) Gold, P. and Freedman, S.O.: Demonstration

of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, **121**: 439~471, 1965.

- 2) Isaacson, P., et al.: The demonstration of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma and colonic polyps using an immunoperoxidase technique. *Cancer*, **38**: 1348~1356, 1976.
- 3) Goldenberg, D.M., Sharkey, R.M., Primus, F.J.: Carcinoembryonic antigen in histopathology; immunoperoxidase staining of conventional tissue sections. *J. Natl Cancer Inst.*, **57**: 11~22, 1976.
- 4) Kleist, S.V., Chavanel, G. and Burtin, P.: Identification of antigen from normal human tissue that crossreacts with the carcinoembryonic antigen. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **69**: 2492~2494, 1972.
- 5) Matsuoka, Y., Hara, M. and Takatsu, K.: Presence of antigen related to the carcinoembryonic antigen in feces of normal adults. *Gann.*, **64**: 203~206 1973.
- 6) 浅井俊夫, 名倉 安, 渡辺慶一, 他: 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, **7**: 145~150, 1981.
- 7) 大腸癌取り扱い規約, 改訂第4版, 大腸癌研究会編, 金原出版社, 1985.
- 8) 畑田率達, 森 武貞, 中屋照逸: Monoclonal抗体によるCEAの免疫組織学的科究, 最新医学, **38**: 401~404, 1983.
- 9) 堤 寛, 名倉 宏, 渡辺慶一: 脾におけるCEAおよびCEA関連抗原の免疫組織化学的検討, 消化器と免疫, **12**: 207~214, 1984.
- 10) 久保田芳郎, 武藤徹一郎, 阿川千一郎, 他: CEAモノクローナル抗体を用いた大腸腺腫, 腺腫内癌, 進行癌の免疫組織化学的科究, 胃と腸, **20**: 183~189, 1985.
- 11) Motoyama, T., Watanabe, H. and Kawase, T.: Immunocytochemical study of carcinoembryonic antigen in cultured gastric cancer cells with monoclonal antibodies. *Acta. Med. Biol.*, **32**(4): 129~137, 1985.
- 12) 川瀬 正: ヒト癌培養細胞における癌胎児性抗原産生に関する研究, 新潟医学会雑誌, **99**(12): 762

- ～773, 1985.
- 13) Ahnen, D.J., Nakane, P.K. and Brown, W.R.: Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer. *Cancer*, **49**: 2077～2090, 1982.
- 14) 松田泰次：癌を中心とした大腸組織における酵素抗体法による CEA (carcinoembryonic antigen) の細胞組織化学的研究, 近大医誌, **6**: 45～77, 1981.
- 15) 高田育明, 小平 進, 寺本龍生, 他：大腸腺腫の異型度と酵素抗体法による CEA 染色性, 消化器と免疫, **7**: 140～144, 1981.
- 16) 浜田修二：大腸のポリープと癌における CEA に関する免疫組織学的研究, 福大医紀, **10**: 145～155, 1983.

(昭和61年2月25日受付)