

## 子宮体癌における臨床病理学的並びに 免疫組織化学的研究

藤 原 久 也

広島大学医学部産科婦人科学教室(主任:藤原 篤教授)

受付 平成1年11月10日

受理 平成1年12月6日

子宮体癌84例(内膜型腺癌高分化型33例・中分化型9例・低分化型7例,漿液性腺癌3例,腺扁平上皮癌12例,腺棘細胞癌20例)を対象として,臨床病理学的所見並びに各種腫瘍関連抗原の免疫組織化学染色所見と予後(累積5年生存率)との関係を比較し,子宮体癌の予後推定因子について検討した。

### 1. 臨床病理学的所見について検討した結果,

- (1) 臨床進行期のⅠ期及びⅡ期は内膜型腺癌高分化型及び同中分化型が,Ⅲ期及びⅣ期は同低分化型及び漿液性腺癌が最も多かった。
- (2) 脈管侵襲は漿液性腺癌,ついで内膜型腺癌低分化型に多く認められた。
- (3) 筋層浸潤は内膜型腺癌低分化型,漿液性腺癌及び腺扁平上皮癌の全例に認められ,とくに内膜型腺癌低分化型及び腺扁平上皮癌の過半数が深達度2/3以上であった。
- (4) 転移は,内膜型腺癌低分化型及び漿液性腺癌に最も多くみられた。
- (5) 閉経後の症例は漿液性腺癌,内膜型腺癌中分化型,同低分化型及び腺扁平上皮癌に多くみられた。

### 2. 臨床病理学的所見と累積5年生存率(以下5生率)を比較検討した結果,

- (1) 内膜型腺癌高分化型,腺棘細胞癌,臨床進行期Ⅰ期・Ⅱ期,脈管非侵襲,筋層非浸潤・浸潤1/3まで,閉経前並びに癌巣周囲リンパ球浸潤高度の各症例は全例生存し,5生率は100%であった。
- (2) 内膜型腺癌低分化型,漿液性腺癌,臨床進行期Ⅲ期・Ⅳ期,脈管侵襲,筋層浸潤2/3以上,転移,閉経後並びに癌巣周囲リンパ球浸潤中等度以下の症例には死亡例が多く,5生率が低下していた。

### 3. CA125, vimentin, SSEA-1, Searyl SSEA-1, Fucosyl SSEA-1, UEA-I Lectin, EMA 並びに PLAP の免疫組織化学染色所見と臨床病理学的所見を比較検討した結果,

- (1) CA125 の陽性率は,内膜型腺癌高分化型及び腺棘細胞癌の症例で高く,内膜型腺癌低分化型,臨床進行期Ⅳ期並びに筋層浸潤2/3以上の症例で低い傾向が認められた。
- (2) Vimentin の陽性率は,内膜型腺癌高分化型,脈管非侵襲並びに筋層非浸潤・浸潤1/3未満の症例で高く,内膜型腺癌低分化型,臨床進行期Ⅳ期並びに筋層浸潤2/3以上の症例で低い傾向が認められた。
- (3) Searyl SSEA-1 の陽性率は,内膜型腺癌高分化型,腺棘細胞癌,脈管非侵襲,筋層非浸潤,非転移並びに閉経前の症例で高く,内膜型腺癌低分化型,腺扁平上皮癌並びに筋層浸潤2/3以上の症例で低い傾向が認められた。SSEA-1 及び Fucosyl SSEA-1 については,陽性率の差は認められなかった。
- (4) UEA-I Lectin の陽性率は,内膜型腺癌高分化型及び腺棘細胞癌で高く,内膜型腺癌低分化型で低い傾向が認められた。

- (5) EMA の陽性率は、脈管侵襲及び筋層浸潤の症例で高い傾向が認められた。
- (6) PLAP の陽性率は、臨床進行期 I 期並びに閉経前の症例で高い傾向が認められ、筋層浸潤2/3以上の例では低い傾向が認められた。
4. 各種腫瘍関連抗原の免疫組織化学染色所見と累積5年生存率を比較検討した結果、
- (1) CA125 陽性群の5生率は100%、陰性群の5生率は87.5%であり、両者の間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。
- (2) Vimentin 陽性群の5生率は100%、陰性群の5生率は88.0%であり有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。
- (3) その他の腫瘍関連抗原の染色所見については、予後との間に明かな差異は認められず、子宮体癌の予後を推定する腫瘍関連抗原としては、CA125 と vimentin が最も有用であることが示唆された。

**Key words** : Endometrial carcinoma, Clinicopathology, Immunohistochemistry, Prognostic factor

子宮内膜は、第二次性徴発来以後卵巢ホルモンの影響により増殖期、分泌期さらには月経期という周期的変化を繰り返しており、生殖の場としての機能を整えると共に増殖、分化という現象を観察できるモデルとしても興味深い組織である。

近年わが国においても子宮内膜上皮より発生する子宮体癌の増加が問題となっている。元来子宮という同一臓器でありながら頸部より発生する子宮頸癌に比し進行例が少なく、その予後は良好とされてきたが、近年子宮頸癌による死亡者数の減少に比較して、子宮体癌による死亡者数は発生数の増加に伴い増加傾向にあり、かつ、同一進行期においても早期に再発転移を来す予後不良な経過をたどる症例の存在が注目されている。

治療成績向上のためにはこれら予後不良群を予め選別し、各々の症例に対して個別化されたより的確な治療を行うかが臨床的には重要となってきた。そのためには腫瘍の性格を詳細に把握することが必要であるが、同じような病理学的所見を呈してもその予後に差が認められる場合がある。そこで今回臨床病理学的所見に加え免疫組織化学的手法により子宮体癌における腫瘍関連抗原発現の有無を比較検討し予後因子の検索を試みた。

本研究では、はじめに①子宮体癌の臨床病理学的所見について検討し、これと予後の関係を累積5年生存率で比較した。次に②子宮体癌の免疫組織化学的検討結果と各種臨床病理学的所見との関係についての検討を行った。さらに③腫瘍関連抗原発現の有無の予後推定因子としての有用性について累積5年生存率の差で比較検討を行った。

## 材料と方法

### 1. 研究材料

1978年9月から1988年1月の間に広島大学産科婦人科学教室において診断治療した子宮体癌のうち、手術療法を施行した86例より他因子にて死亡した2例を除いた84例を今回の研究対象とした。病理学的分類及び診断基準は子宮体癌取扱規約<sup>34)</sup>に基づいて行ったが、その内訳は Table 1 に示す如く内膜型腺癌49例(高分化型33例, 中分化型9例, 低分化型7例)、漿液性腺癌3例、混合型では腺扁平上皮癌12例、腺棘細胞癌20例であった。

### 2. 研究方法

#### (1) 臨床病理学的検討

##### 1) 組織切片作製

摘出子宮は、前壁正中線で切開後速やかに10%ホル

**Table 1.** Distribution of endometrial carcinoma by histologic type

Adenocarcinoma, endometrial type	49 cases
well differentiated (G1)	33 cases
moderately differentiated (G2)	9 cases
poorly differentiated (G3)	7 cases
Serous adenocarcinoma	3 cases
Adenosquamous carcinoma	12 cases
Adenoacanthoma	20 cases
<b>Total</b>	<b>84 cases</b>

**Table 2.** Immunohistochemical staining procedure of avidin biotin peroxidase complex method

1. Paraffin sections were dewaxed and hydrated through xylene and graded alcohol series.
2. The sections were incubated for 30 minutes in 0.3% hydrogen peroxide in methanol to quench the endogenous peroxidase activity.
3. Wash in distilled water 3 times, 10 minutes each wash.
4. Incubate the sections for 30 minutes with normal blocking serum diluted to 1/20 parts PBS.
5. Blot excess serum from the sections.
6. Incubate with optimally diluted in PBS primary antibody at ideal temperature.
7. Wash in PBS 3 times, 10 minutes each wash.
8. Incubate at room temperature for 60 minutes with secondary antibody diluted to 1/200 parts PBS.
9. Wash in PBS 3 times, 10 minutes each wash.
10. Incubate for 60 minutes with avidin biotin peroxidase complex.
11. Wash in PBS 3 times, 10 minutes each wash.
12. For staining of the endproduct, incubate for 2-7 minutes in peroxidase substrate solution, 0.01% 3, 3' diaminobenzidine tetrahydrochloride containing 0.003% hydrogen peroxide in tris buffer (pH 7.6).
13. Wash for 30 minutes in tap water and then wash for 10 minutes in distilled water.
14. Counter stain with 1.0% methyl green and dehydrated and cleared through graded alcohol.
15. Dehydrate and clear using graded alcohol and xylene.
16. Mount.

マリンで固定し、パラフィン包埋ブロックを作製した。ブロック毎に作製した H-E 染色標本から各症例毎に至適組織切片を 1-2 枚選択した。

## 2) 病理組織学的検討

組織切片の観察により各症例毎に組織型・分化度・脈管侵襲・筋層浸潤・癌巣周囲のリンパ球浸潤の有無を検討し、一部次のような判定基準を設けた。

脈管侵襲すなわちリンパ管あるいは血管侵襲の有無に関しては、明瞭な脈管構造を認め、その中に癌細胞の侵入の認められた症例のみを陽性と判定し、間質への癌細胞浸潤が甚だしく高度な脈管構造自体の構築が不明瞭な症例は判定不能とした。

筋層浸潤の組織学的深達度の判定は子宮体癌取り扱い規約に準じて(1)子宮内膜に局限したものを Da, (2)筋層の内側1/3までを Db, (3)筋層の内側1/3から2/3までを Dc, (4)筋層の内側2/3を越える浸潤を Dd と 4 段階に分類した。

癌巣周囲のリンパ球浸潤の程度に関する検討は(1)リンパ球浸潤が無いが存在しても軽度のもの (L1) (Photo. 1), (2)中等度 (L2) (Photo. 2), (3)高度なもの (L3) (Photo. 3a, b) と 3 段階に分類し検討した。

## (2) 免疫組織化学的検討

### 1) 切片作製

パラフィン包埋ブロックより 4 μm の薄切連続切片を作製し、15% Borden meshcement (応研商事) 加トルエンでコートしたプレパラートをを用い免疫組織化

学染色用切片を作製した。

### 2) 免疫組織化学的染色方法

免疫組織化学的染色は、Hsu ら<sup>22)</sup> の方法に準じ avidin-biotin-peroxidase complex 法 (以下 ABC 法) により行い、その手順は Table 2 に示した。

まず、パラフィン包埋薄切切片をキシレンにて脱パラフィンし、エタノール系列中で段階的に親水化を行い、続いて内因性ペルオキシダーゼ活性阻害のため 0.3% 過酸化水素含有メチルアルコール中で 30 分間浸漬後、蒸留水中で 10 分間の洗浄を 3 回繰り返した。

今回の検討で使用した一次抗体及びその供給源・免疫動物・抗体の種類・希釈倍率・反応温度及び反応時間を Table 3 に示した。また、Table 4 には Ulex Europaeus I Lectin (UEA-I Lectin) を除く 7 種の各一次抗体に対する二次抗体の非特異的反応を阻止する目的で用いた正常血清及び二次抗体を示している。すなわち一次抗体の免疫動物がマウスである CA125-vimentin Stage Specific Embryonic Antigen-1 (SSEA-1)・Searyl Stage Specific Embryonic Antigen-1 (Searyl SSEA-1)・Fucosyl Stage Specific Embryonic Antigen-1 (Fucosyl SSEA-1)・Epithelial Membrane Antigen (EMA) に対しては正常ウマ血清を、免疫動物がウサギである Placental Alkaline Phosphatase (PLAP) に対しては正常ヤギ血清を用いた。これらの正常血清は、phosphate buffered saline (以下 PBS) にて 5% の濃度となるよう希釈し、室温、

**Table 3.** Primary antibodies used for immunohistochemical staining

Primary antibody	Source	Immunized animal	Type of antibody	Dilution	Reacting temperature	Reacting time
Anti-CA125	Centocor, Malvern, U. S. A.	Mouse	MAB <sup>2)</sup>	1 : 5	4°C	over night (14 hours)
Anti-Vimentin (V9)	Dako Patts Co., Glostrup, Denmark	Mouse	MAB <sup>2)</sup>	1 : 30	4°C	over night (14 hours)
Anti-SSEA-1 <sup>1)</sup>	Ohtsuka Co., Tokushima, Japan	Mouse	MAB <sup>2)</sup>	1 : 3	4°C	over night (14 hours)
Anti-Searyl-SSEA-1 <sup>1)</sup>	Ohtsuka Co., Tokushima, Japan	Mouse	MAB <sup>2)</sup>	1 : 3	4°C	over night (14 hours)
Anti-Fucosyl-SSEA-1 <sup>1)</sup>	Ohtsuka Co., Tokushima, Japan	Mouse	MAB <sup>2)</sup>	1 : 3	4°C	over night (14 hours)
Ulex Europaeus-I Lectin	Vector Laboratories, Burlingame, U. S. A.			1 : 400	room temperature	1 hour
Anti-Epithelial Membrane Antigen (E29)	Dako Patts Co., Glostrup, Denmark	Mouse	MAB <sup>2)</sup>	1 : 100	room temperature	1 hour
Anti-Placental Alkaine Phosphatase	Dako Patts Co., Glostrup, Denmark	Rabbit	PAb <sup>3)</sup>	1 : 100	room temperature	1 hour

1) SSEA-1=stage specific embryonic antigen-1,

2) MAb=monoclonal antibody,

3) PAb=polyclonal antibody

**Table 4.** Normal blocking serum and secondary antibody to each primary antibody

Primary antibody	Source of normal blocking serum	Secondary antibody
Anti-CA125	horse	biotinylated anti mouse IgG (H+L)
Anti-Vimentin	horse	biotinylated anti mouse IgG (H+L)
Anti-SSEA-1 <sup>1)</sup>	horse	biotinylated anti mouse IgG (H+L)
Anti-Searyl-SSEA-1 <sup>1)</sup>	horse	biotinylated anti mouse IgG (H+L)
Anti-Fucosyl-SSEA-1 <sup>1)</sup>	horse	biotinylated anti mouse IgG (H+L)
Anti-Epithelial Membrane Antigen	horse	biotinylated anti mouse IgG (H+L)
Anti-Placental Alkaline Phosphatase	goat	biotinylated anti rabbit IgG (H+L)

1) SSEA-1=stage specific embryonic antigen-1

湿箱内で30分間反応させた後余分の血清を切片より吸い取り, Table 3 に示した如く各種一次抗体を至適希釈倍率に PBS で希釈後, 湿箱内で各々の至適反応温度, 反応時間で処理した。その後, PBS 内で10分間3回洗浄した。続いて PBS で0.5%に希釈した二次抗体を室温, 湿箱内で一時間反応させた後, PBS に

て10分間3回洗浄した。以後の抗原検索のための操作はすべて同一であり, まず使用30分前に VECTAS-TAIN STANDARD ABC KIT 中のアビジン DH 及びビオチン化ワサビペルオキシダーゼを PBS にて 9 : 9 : 1000の比率で速やかに攪拌調整し, 室温湿箱内で1時間反応させた後室温 PBS で10分間3回洗浄

した。呈色反応は、0.05 M トリス塩酸緩衝液 (PH7.6)内に0.003%過酸化水素水及び0.01%3, 3ジアミノベンチジン, 4塩化水素を含有する様に使用時に調整し各種一次抗体別に2-7分間反応させた。反応の停止は流水洗にて行った後、核染色を行うために蒸留水中で10分間3回洗浄後、メチル緑 (Veronal acetate buffered 1% methyl green solution, PH 4.0) 溶液中に30分間浸漬して核染色を行い、脱水、透徹後封入した。

なお、以上の反応に際し既知の陽性切片を使用した陽性対照並びに一次抗体の代わりに同種動物の正常血清及び PBS による陰性対照実験を同時に行うことにより、それぞれの操作の妥当性及び非特異的反応の生じていないことを確認した。

陽性判定に際しては、陰性対照切片と比較検討し、特に壊死部あるいは組織辺縁部など非特異的反応の生じやすい部位を除外し、明瞭に判定できる細胞を陽性と判定した。また、染色像の強さではなく、陽性か否かという all or none の基準で判定することが望ましいという考えに基づき<sup>40)</sup>、本研究では定量的ではなく、染色性あるいは陽性細胞数の大小に関わらず、定性的に陽性あるいは陰性と判定し、陽性所見を有する症例を陽性例と判定した。

### (3) 統計学的解析方法

比率の検定は $\chi^2$ 検定または Fisher の直接確率法を用い、生存率の算出は日本癌治療学会生存率算出規約<sup>33)</sup>に基づき Kaplan-Meier 法による累積生存率を用い、観察開始日は手術施行日、観察打ち切り日を平成元年4月30日とした。またその有意差検定には Z

検定を使用し、以上の検定に際し有意水準を5%以下とした。

## 成 績

### 1. 臨床病理学的検討

84例の病理組織診断を行いその病理組織像と、臨床進行期・脈管侵襲・筋層浸潤・転移の有無・閉経前後・癌巣周囲のリンパ球浸潤との関係を検討した。

組織型と臨床進行期との関係については Table 5 に示したが、内膜型腺癌についてはⅠ期+Ⅱ期では高分化型と中分化型が90.5% (38/42) を、Ⅲ期+Ⅳ期では低分化型が最も多く、42.9% (3/7) を占めていた。

漿液性腺癌ではⅠ期66.7% (2/3)、Ⅳ期33.3% (1/3)であったが、腺扁平上皮癌と腺棘細胞癌は大半がⅠ期・Ⅱ期に属しそれぞれ83.3%、85.0%で、全症例での臨床進行期別頻度はⅠ期73.8% (62/84)、Ⅱ期10.7% (9/84)、Ⅲ期9.5% (8/84)、Ⅳ期6.0% (5/84)であった。

組織型毎の脈管侵襲・筋層浸潤・転移の有無・閉経の割合については Table 6 に示した。脈管侵襲は判定不能であった9例 (内膜型腺癌高分化型2例・中分化型2例・低分化型2例、漿液性腺癌1例、腺棘細胞癌2例)を除いた75例で検討を加えた。

脈管侵襲群の割合は、全症例では49.3% (37/75)であるが内膜型腺癌高分化型45.2% (14/31)、中分化型57.1% (4/7)、低分化型80.0% (4/5)と低分化になる程高率になる傾向を認めた。さらに漿液性腺癌では全例 (2/2)に脈管侵襲を認めたが、腺棘細胞癌で

Table 5. Correlation between histologic type and clinical stage

Clinical stage		I	II	III	IV	Total
Histologic type						
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	26/33(78.8)	4/33(12.1)	3/33(9.1)	0/33(0)	33/84(39.3)
	G2	7/9(77.8)	1/9(11.1)	1/9(11.1)	0/9(0)	9/84(10.7)
	G3	4/7(57.1)	0/7(0)	1/7(14.3)	2/7(28.6)	7/84(8.3)
Serous adenocarcinoma		2/3(66.7)	0/3(0)	0/3(0)	1/3(33.3)	3/84(3.6)
Adenosquamous carcinoma		9/12(75.0)	1/12(8.3)	1/12(8.3)	1/12(8.3)	12/84(14.3)
Adenoacanthoma		14/20(70.0)	3/20(15.0)	2/20(10.0)	1/20(5.0)	20/84(23.8)
Total		62/84(73.8)	9/84(10.7)	8/84(9.5)	5/84(6.0)	84/84(100)

G1:well differentiated

G2:moderately differentiated

G3:poorly differentiated

( ):%

**Table 6.** Correlation between histologic type, vessel permeation, myometrial invasion, metastasis and menstruation

Clinicopathologic factor		Vessel permeation	Myometrial invasion	Metastasis	Post menopause
Histologic type					
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	14/31 (45.2)	23/33 (69.7)	7/33 (21.2)	13/33 (39.4) <sup>2)3)4)</sup>
	G2	4/7 (57.1)	7/9 (77.8)	0/9 (0)	8/9 (88.9) <sup>2)</sup>
	G3	4/5 (80.0)	7/7 (100)	3/7 (42.9)	6/7 (85.7) <sup>3)</sup>
Serous adenocarcinoma		2/2 (100)	3/3 (100)	1/3 (33.3)	3/3 (100)
Adenosquamous carcinoma		8/12 (66.7)	12/12 (100) <sup>1)</sup>	3/12 (25.0)	9/12 (75.0) <sup>4)</sup>
Adenoacanthoma		5/18 (27.8)	12/20 (60.0) <sup>1)</sup>	3/20 (15.0)	10/20 (50.0)
Total		37/75 (49.3)	64/84 (76.2)	17/84 (20.3)	49/84 (58.3)

G1: well differentiated

( ): %

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

1)2)3)4) p &lt; 0.05

**Table 7.** Correlation between histologic type and depth of myometrial invasion

Myometrial invasion		Da (none)	Db (<1/3)	Dc (1/3-2/3)	Dd (2/3<)
Histologic type					
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	10/33 (30.3)	15/33 (45.5)	6/33 (18.2)	2/33 (6.1)
	G2	1/9 (11.1)	6/9 (66.7)	1/9 (11.1)	1/9 (11.1)
	G3	0/7 (0)	3/7 (42.9)	0/7 (0)	4/7 (57.1)
Serous adenocarcinoma		0/3 (0)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)
Adenosquamous carcinoma		0/6 (0)	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)	7/12 (58.3)
Adenoacanthoma		5/20 (25.0)	13/20 (65.0)	1/20 (5.0)	1/20 (5.0)
Total		16/84 (19.0)	41/84 (48.8)	11/84 (13.1)	16/84 (19.0)

G1: well differentiated

( ): %

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

は27.8% (5/18) と、腺扁平上皮癌の66.7% (8/12) に対して低率であった。

筋層浸潤群の割合 (Table 6) は、全症例中76.2% (64/84) に認められたが内膜型腺癌では高分化型69.7% (23/33), 中分化型77.8% (7/9), 低分化型100% (7/7) と分化度が低くなる程高率に認められた。また漿液性腺癌では全例 (3/3) にみられたが、腺扁平上皮癌では100% (12/12) にみられ腺棘細胞癌の60.0% (12/20) に対し有意に高率であった (p < 0.05)。

特に4群に分類した筋層浸潤深達度別の陽性率につ

いて検討した結果は Table 7 に示した。癌組織が内膜に局限している Da の割合は内膜型腺癌高分化型30.3% (10/33), 腺棘細胞癌25.0% (5/20) に対し、内膜型腺癌中分化型では11.1% (1/9), 低分化型・漿液性腺癌及び腺扁平上皮癌は0%であった。また全症例における検討では、高分化型腺癌では Da+Db で75.8%, 中分化型では Da+Db で77.8%と1/3までの深達度が大半であるのに対し、低分化型腺癌では2/3を越える Dd が57.1% (4/7) と過半数を占めていた。また漿液性腺癌では Db, Dc, Dd がそれぞれ1例ずつ

(1/3)認められ、腺扁平上皮癌では1/3以上のDc+Ddが75.0% (9/12)であるのに対し腺棘細胞癌では1/3未満のDa+Dbが90.0% (18/20)と大半を占めていた。

また転移の有無に関しては84例中17例 (20.3%)に転移が認められた。転移例の組織型別陽性率について検討した結果はTable 6にもどるが、転移群の割合が内膜型腺癌高分化型21.2% (7/33)、中分化型0% (0/9)と低率であるのに対し低分化型では42.9% (3/7)と高率にみられた。また、漿液性腺癌、腺扁平上皮癌、腺棘細胞癌ではそれぞれ33.3% (1/3)、25.0% (3/12)、15.0% (3/20)であった。

尚、脈管侵襲と転移の有無との相関性についてみると、脈管侵襲を有した37例中転移の認められたのは11例、29.7%であった。また、転移17例中脈管侵襲判定が可能であった15例中では11例、73.3%に脈管侵襲が認められた。

閉経後症例の割合 (Table 6) は、内膜型腺癌高分化型39.4% (13/33)に対し中分化型では88.9% (8/9)、また低分化型では85.7% (6/7)とそれぞれ有意に高率に認められた (各々  $p < 0.05$ )。また漿液性腺癌では全例閉経後であったが、腺扁平上皮癌では75.0% (9/12)に対し腺棘細胞癌では50.0% (10/20)であった。全症例中では58.3%が閉経後であり特に内膜型腺癌では中・低分化型が、混合型では腺扁平上皮癌症例が高率に認められた。

次に、癌巣周囲のリンパ球浸潤の程度と組織型と

の関係について検討した結果はTable 8に示した。リンパ球浸潤の程度について検討した結果は、全体で見るとL1-46.4% (39/84)、L2-32.1% (23/84)、L3-21.4% (18/84)であり、内膜型腺癌では低分化型のL2が71.4%と高率であった以外は特に分化度による差は明かでなかった。漿液性腺癌や腺扁平上皮癌、腺棘細胞癌においてもL1がやや多い傾向がみられたが著しい差はなかった。

## 2. 臨床病理学的所見と累積5年生存率に関する検討

臨床進行期別のKaplan-Meier法による累積生存曲線をFig. 1に累積5年生存率 (5年率) をTable 9に示した。I期62例及びII期9例では全例生存中で、その5年率は100%、III期では8例中2例が1年以内に死亡し5年率は75.0%、IV期の5例中4例は1年以内に死亡し、1例は5年未満生存打ち切り例であり、全症例84例での5年率は92.9%であった。

組織型別の累積生存曲線はFig. 2に、その5年率はTable 9に示した通りである。内膜型腺癌高分化型33例及び腺棘細胞癌20例は共に死亡例はなく、腺扁平上皮癌12例、内膜型腺癌中分化型9例及び漿液性腺癌3例では1年以内にそれぞれ1例ずつ死亡し、低分化型7例では1年以内に3例が死亡していた。組織型別5年率を良好なものからみていくと内膜型腺癌高分化型、腺棘細胞癌では共に100%であるのに対し、腺扁平上皮癌では91.7%、内膜型腺癌中分化型88.9%、漿液性腺癌66.7%で、内膜型腺癌低分化型は57.1%と

Table 8. Correlation between histologic type and degree of lymphocytic infiltration

Lymphocytic infiltration		L1	L2	L3
Histologic type				
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	16/33 (48.5)	10/33 (30.3)	7/33 (21.2)
	G2	4/9 (44.4)	3/9 (33.3)	2/9 (22.2)
	G3	1/7 (14.3)	5/7 (71.4)	1/7 (14.3)
Serous adenocarcinoma		1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)
Adenosquamous carcinoma		6/12 (50.0)	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)
Adenoacanthoma		11/20 (55.0)	5/20 (25.0)	40/20 (20.0)
Total		39/84 (46.4)	23/84 (32.1)	18/84 (21.4)

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

L1: none of mild lymphocytic infiltration

L2: moderate lymphocytic infiltration

L3: severe lymphocytic infiltration

( ) : %

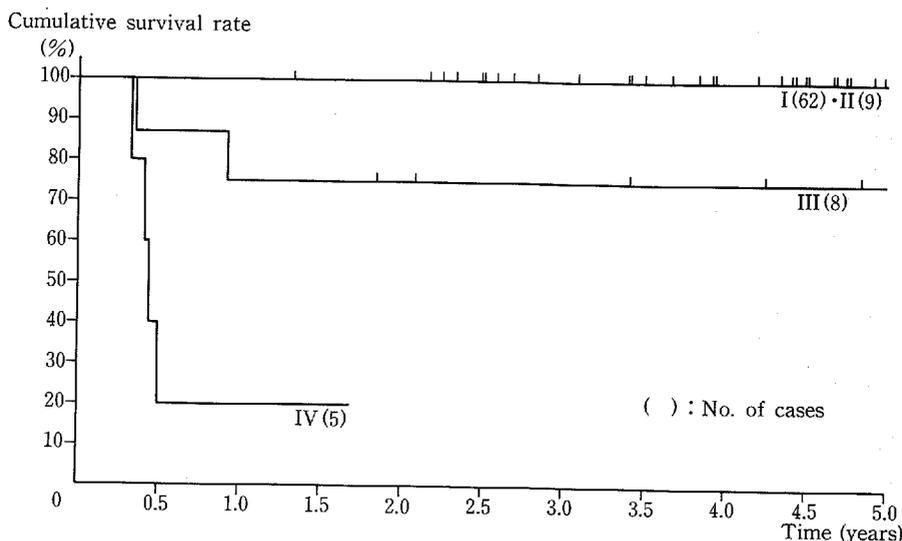


Fig. 1. Cumulative survival curve by clinical stages

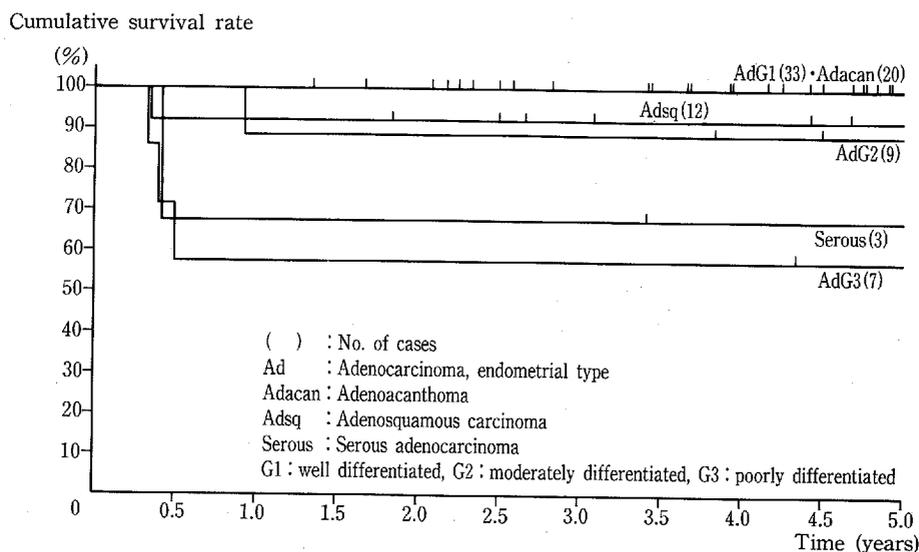


Fig. 2. Cumulative survival curve by histologic types

最も低率であった。内膜型腺癌低分化型及び漿液性腺癌に対し、内膜型腺癌高分化型と腺棘細胞癌は、それぞれ有意に高い生存率であった (各々  $p < 0.01$ )。

組織型及び臨床進行期と5生率との関係は Table 9 にみられるようにどの組織型をみても、I期・II期では全例生存中である。III期・IV期例については、内膜型腺癌高分化型ではIII期3例は5年未滿生存打ち切り例であるが、中分化及び低分化型ではIII期・IV期の4例は全て死亡している。腺扁平上皮癌2例ではIV期の1例が死亡しているが、腺棘細胞癌3例ではいずれも生存していた。つまり臨床進行期のみならず、組織型

もその予後に大きく関係していることが示唆された。

脈管侵襲の有無及び組織型と生存率との関係を検討した結果は Table 10 に示した。脈管非侵襲群38例では組織型に関係なく5生率は100%であったのに比較し、脈管侵襲群37例の5生率は89.2%と有意に低率であった ( $p < 0.05$ )。脈管侵襲群での組織型別5生率を検討すると、内膜型腺癌では高分化型100%、中分化型75.0%、低分化型50.0%と低分化になる程生存率は低率であり、腺扁平上皮癌でも87.5%と低下しているのに対し、腺棘細胞癌では100%と予後良好であった。

筋層浸潤の有無に関し、組織型別5生率については

**Table 9.** Correlation between histologic type, stage and cumulative 5 year survival rate

Clinical stage		I	II	III	IV	Total
Histologic type	G1	26(100)	4(100)	3(NE)#	*	33(100) <sup>1)2)</sup>
	G2	7(100)	1(100)	1(0)	*	9(88.9)
	G3	4(100)	*	1(0)	2(0)	7(57.1) <sup>1)3)</sup>
Serous adenocarcinoma		2(100)	*	*	1(0)	3(66.7) <sup>2)4)</sup>
Adenosquamous carcinoma		9(100)	1(NE)#	1(NE)#	1(0)	12(91.7)
Adenoacanthoma		14(100)	3(NE)#	2(100)	1(NE)#	20(100) <sup>3)4)</sup>
Total		62(100)	9(100)	8(75.0)	5(NE)&	84(92.9)

( ): cumulative 5 year survival rate, %

NE: Not Estimative

\*: No cases

#: living

&: 4 deceased and 1 living

1)2)3)4) p<0.01

**Table 10.** Correlation between histologic type, vessel permeation and cumulative 5 year survival rate

Veseeel permeation		Absent	Present
Histologic type	G1	17(100)	14(100)
	G2	3(100)	4(75.0)
	G3	1(NE)#	4(50.0)
Serous adenocarcinoma		*	2(100)
Adenosquamous carcinoma		4(100)	8(87.5)
Adenoacanthoma		13(100)	5(100)
Total		38(100) <sup>1)</sup>	37(89.2) <sup>1)</sup>

( ): cumulative 5 year survival rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

NE: Not Estimative

\*: No cases

#: living

1) p<0.05

**Table 11.** Correlation between histologic type, myometrial invasion and cumulative 5 year survival rate

Myometrial invasion		Absent	Present
Histologic type	G1	10(100)	23(100)
	G2	1(100)	8(85.7)
	G3	*	7(57.1)
Serous adenocarcinoma		*	3(66.7)
Adenosquamous carcinoma		*	12(91.7)
Adenoacanthoma		5(100)	15(100)
Total		16(100) <sup>1)</sup>	68(91.2) <sup>1)</sup>

( ): cumulative 5 year survival rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

\*: No cases

1) p<0.05

Table 11 に示した。筋層非浸潤群16例では5生率が100%に対し、筋層浸潤群68例では91.2%と有意に低率であった (p<0.05)。組織型別の検討結果は、内膜

型腺癌高分化型及び腺棘細胞癌では筋層浸潤の有無に関わらず100%の5生率を示したが、中分化型では浸潤のないものは100%であったが、浸潤のある場合に

**Table 12.** Correlation between histologic type, grades of myometrial invasion and cumulative 5 year survival rate

Myometrial invasion		Da (none)	Db (<1/3)	Dc (1/3-2/3)	Dd (2/3<)
Histologic type					
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	10 ( 100)	15 ( 100)	6 ( 100)	2 ( 100)
	G2	1 ( 100)	6 ( 100)	1 ( 0)	1 ( 100)
	G3	*	3 ( 100)	*	4 (25.0)
Serous adenocarcinoma		*	1 (NE)#	1 ( 100)	1 ( 0)
Adenosquamous carcinoma		*	3 ( 100)	2 ( 100)	7 (85.7)
Adenoacanthoma		5 ( 100)	13 ( 100)	1 ( 100)	1 (NE)#
Total		16 ( 100) <sup>1)</sup>	41 ( 100) <sup>2)</sup>	11 (90.9)	16 (68.8) <sup>1)2)</sup>

( ): cumulative 5 year's survival rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

NE: Not Estimative

\*: No cases

#: No deceased

1) 2) p &lt; 0.01

は85.7%であった。また、内膜型腺癌低分化型、漿液性腺癌、腺扁平上皮癌ではすべて筋層浸潤例でありその5生率は腺扁平上皮癌の91.7%の他はそれぞれ57.1%、66.7%で、筋層浸潤は予後不良因子であることが推測された。

筋層浸潤深達度に関する組織型別の5生率は Table 12 に示した。筋層浸潤が1/3までの Da, Db では100%、1/3-2/3の Dc は90.9%、2/3以上の Dd では68.8%と深達度が深くなるに従い生存率は低下していた。特に、Dd は Da 及び Db に比べ有意に低率であった (各々 p < 0.01)。また Dc+Dd における組織型別5生率を検討すると高分化型8例では100%であるのに対し中分化型2例では50%で、低分化型4例では25.0%と低分化になるほど低下しており、漿液性腺癌2例では50.0%、腺扁平上皮癌9例では88.9%であった。

転移の有無と生存率との関係を検討した成績は Table 13 に示した。全体としてみると非転移群67例の5生率は98.5%に対し、転移群17例では70.6%と有意に低率であった (p < 0.05)。また、内膜型腺癌高分化型、腺棘細胞癌では転移の有無に関わらず100%と良好であるが、内膜型腺癌低分化型、漿液性腺癌、腺扁平上皮癌は非転移群では共に100%であるのに対し、転移群ではそれぞれ0%、0%、66.7%と予後不

**Table 13.** Correlation between histologic type, metastasis and cumulative 5 year survival rate

Metastasis		Absent	Present
Histologic type			
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	26 ( 100)	7 ( 100)
	G2	9 (88.9)	*
	G3	4 ( 100)	3 ( 0)
Serous adenocarcinoma		2 ( 100)	1 ( 0)
Adenosquamous carcinoma		9 ( 100)	3 (66.7)
Adenoacanthoma		17 ( 100)	3 ( 100)
Total		67 (98.5) <sup>1)</sup>	17 (70.6) <sup>1)</sup>

( ): cumulative 5 year survival rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

\*: No cases

1) p &lt; 0.05

良であった。

閉経前と後の症例について組織型別5生率の関係を検討した結果は Table 14 に示した。5生率は閉経前の35症例では組織型に関係なく100%であるのに対し、

閉経後の49症例では87.8%と有意に低率であった ( $p < 0.01$ )。閉経後群の組織型別の5生率は高分化型

**Table 14.** Correlation between histologic types, menstruation and cumulative 5 year survival rate

Menstruation		Pre-menopause	Post-menopause
Histologic type			
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	20 ( 100)	13 ( 100)
	G2	1 ( 100)	8 (87.5)
	G3	1 ( 100)	6 (50.0)
Serous adenocarcinoma		*	3 (66.7)
Adenosquamous carcinoma		3 ( 100)	9 (88.9)
Adenocanthoma		10 ( 100)	10 ( 100)
Total		35 ( 100) <sup>1)</sup>	49 (87.8) <sup>1)</sup>

( ): cumulative 5 year survival rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

\*: No cases

1)  $p < 0.01$

13例、腺棘細胞癌10例は100%であるのに対し、腺扁平上皮癌9例では88.9%、中分化型8例87.5%とやや不良、漿液性腺癌3例66.7%、低分化型6例では50.0%とこれらの予後はかなり不良であった。

組織型別に癌巣周囲のリンパ球浸潤の程度 (L1, L2, L3) と累積5年生存率との関係を検討した結果は Table 15 に示した。全体では L1 は92.3%, L2 は88.9%であるのに対し, L3 では100%生存であった。L1, L2 について組織型別に検討してみると内膜型腺癌高分化型は L1, L2 共100%を示したが, 中分化型では L1-75.0%, L2-100%, 低分化型では L1-0%, L2-60.0%と共に L1 に比べ L2 の方が良好な生存率を示し, 漿液性腺癌でも L1-0%, L2-100%であった。腺扁平上皮癌の L1-100%, L2-66.7%に対し腺棘細胞癌では L1, L2 共に100%と予後良好であった。

### 3. 免疫組織化学的検討

今回検討した8種の各種腫瘍関連抗原 CA125・vimentin・SSEA-1・Searyl SSEA-1・Fucosyl SSEA-1・UEA-I Lectin・EMA・PLAP の発現率を各組織型毎に Table 16 に示した。腺扁平上皮癌及び腺棘細胞癌の混合型については癌組織を腺成分及び扁平上皮成分に分けて検討し, 全症例での陽性率は腺癌成分に関する割合を検討した。

**Table 15.** Correlation between histologic type, degree of lymphocytic infiltration and cumulative 5 year survival rate

Lymphocytic infiltration		L1	L2	L3
Histologic type				
Adenocarcinoma, endometrial type	G1	16 ( 100)	10 ( 100)	7 ( 100)
	G2	4 (75.0)	3 ( 100)	2 ( 100)
	G3	1 ( 0)	5 (60.0)	1 (NE) <sup>#</sup>
Serous adenocarcinoma		1 ( 0)	1 ( 100)	1 (NE) <sup>#</sup>
Adenosquamous carcinoma		6 ( 100)	3 (66.7)	3 ( 100)
Adenocanthoma		11 ( 100)	5 ( 100)	4 ( 100)
Total		39 (92.3)	27 (88.9)	18 ( 100)

( ): cumulative 5 year survival rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

L1: none or mild lymphocytic infiltration

L2: moderate lymphocytic infiltration

L3: severe lymphocytic infiltration

#: living

**Table 16.** Correlation between immunohistochemical reactivity of endometrial carcinoma and histologic type

	Adenocarcinoma, endometrial type			Serous adeno-carcinoma	Adenosquamous carcinoma		Adenocanthoma		Total
	G1	G2	G3		AD	SQ	AD	SQ	
CA125	19/33 <sup>1)</sup> (57.6)	3/9 (30.0)	0/7 <sup>1)</sup> (0)	0/3 (0)	4/12 (33.3)	7/12 (58.3)	10/20 (50.0)	7/20 (35.0)	36/84 (42.9)
Vimentin	20/33 <sup>2)3)</sup> (60.6)	2/9 <sup>2)</sup> (22.2)	0/7 <sup>3)</sup> (0)	0/3 (0)	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)	8/20 (40.0)	3/20 (15.0)	34/84 (40.5)
SSEA-1	15/33 (45.5)	7/9 (77.8)	3/7 (42.9)	1/3 (33.3)	3/12 (25.0)	5/12 (41.7)	12/20 (60.0)	2/20 (10.0)	41/84 (48.8)
Searyl SSEA-1	26/33 <sup>4)</sup> (78.8)	5/9 <sup>5)</sup> (55.6)	0/7 <sup>4)5)</sup> (0)	2/3 (66.7)	4/12 <sup>7)</sup> (33.3)	9/12 <sup>6)</sup> (75.0)	15/20 <sup>7)</sup> (75.0)	5/20 <sup>8)</sup> (25.0)	52/84 (61.9)
Fucosyl SSEA-1	29/33 (87.9)	8/9 (88.9)	7/7 (100)	2/3 (66.7)	11/12 (91.7)	12/12 <sup>9)</sup> (100)	19/20 (95.0)	13/20 <sup>9)</sup> (65.0)	76/84 (90.5)
UEA-I Lectin	24/33 <sup>6)</sup> (72.7)	4/9 (44.4)	1/7 <sup>6)</sup> (14.3)	2/3 (66.7)	5/12 (41.7)	2/12 (16.7)	14/20 (70.0)	3/20 (15.0)	50/84 (59.4)
EMA	29/33 (87.9)	9/9 (100)	6/7 (85.7)	3/3 (100)	11/12 (91.7)	6/12 (50.0)	16/20 (80.0)	6/20 (30.0)	74/84 (88.1)
PLAP	19/33 (57.6)	6/9 (66.7)	2/7 (28.6)	1/3 (33.3)	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)	9/20 (45.0)	4/20 (20.0)	40/84 (47.6)

( ): positive rate, %

G1: well differentiated

G2: moderately differentiated

G3: poorly differentiated

AD: adeno component, SQ: squamous component

1)3)4)6)8) p&lt;0.01, 2)5)7)9) p&lt;0.05

## (1) CA125

腺癌成分全体の陽性率は42.9% (36/84) であるが、内膜型腺癌では高分化型で57.6% (19/33), 中分化型30.0% (3/9), 低分化型0%と高分化程高い陽性率であり、特に高分化型は低分化型に対し有意に高率であった (p<0.01)。漿液性腺癌3例では全例陰性であった。また混合型の腺成分については腺扁平上皮癌33.3% (4/12) に対し腺棘細胞癌では50.0% (10/20) であり、扁平上皮成分では腺扁平上皮癌の58.3% (7/12) に対し腺棘細胞癌は35.0% (7/20) と逆の陽性率を示していた。染色部位は、腺成分では主に腺腔側細胞膜を主体とする細胞膜に局在しており、扁平上皮成分では細胞質にびまん性に陽性像を認めた (Photo. 4)。また、非癌内膜部分の腺管上皮細胞膜にも陽性所見が認められた。

## (2) Vimentin

腺癌成分全体としての陽性率は40.5% (34/84) であり、内膜型腺癌では高分化型60.6% (20/33), 中分化型22.2% (2/9), 低分化型0%と分化度に従いその

陽性率は低下しており、高分化型は中分化型 (p<0.05) と低分化型 (p<0.01) に対しそれぞれ有意に高い陽性率を示していた。漿液性腺癌では全て陰性であった。混合型の腺成分では腺扁平上皮癌33.3% (4/12), 腺棘細胞癌40.0% (8/20) とその陽性率に差を認めず、扁平上皮成分では腺扁平上皮癌16.7% (2/12), 腺棘細胞癌15.0% (3/20) と同様の陽性率であった。その組織内局在は腺成分及び扁平上皮成分共に細胞質核周囲に認められた (Photo. 5)。

尚、非癌内膜部分の腺管上皮細胞の細胞質にも陽性像を認めた。また、間葉系細胞では血管内皮細胞の細胞質に陽性所見が認められた。

## (3) SSEA-1 (Stage Specific Embryonic Antigen-1)

全体の陽性率は48.8% (41/84) であったが、腺成分に関する検討では内膜型腺癌中分化型77.8% (7/9), 腺棘細胞癌60.0% (12/20) とやや高率であるが内膜型腺癌高分化型, 低分化型, 腺扁平上皮癌及び漿液性腺癌ではそれぞれ45.5% (15/33), 42.9% (3/7), 25.0% (3/12), 33.3% (1/3) と低い陽性率であった。扁

扁平上皮成分に関しては腺扁平上皮癌が41.7% (5/12) に対し腺棘細胞癌では10.0% (2/20) と差を認めた。主たる局在部位は腺成分では細胞膜及び細胞質に観察されたが、扁平上皮成分では細胞質に認められた (Photo. 6)。また、非癌内膜腺管上皮細胞にも陽性所見を認めた。

(4) Searyl SSEA-1 (Searyl Stage Specific Embryonic Antigen-1)

全体の陽性率は61.9% (52/84) を示したが、組織型別検討では、内膜型腺癌高分化型78.8% (26/33)、中分化型55.6% (5/9)、低分化型0%と内膜型腺癌では高分化程高い陽性率であった。特に高分化型は中分化型 ( $p < 0.05$ ) 及び低分化型 ( $p < 0.01$ ) に対しそれぞれ有意に高い陽性率を示していた。混合型の腺成分に関しては腺扁平上皮癌の33.3% (4/12) に対し、腺棘細胞癌では75.0% (15/20) で有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。扁平上皮成分では腺扁平上皮癌に75.0% 認められたのに対して腺棘細胞癌では25.0% と有意に低率であった ( $p < 0.01$ )。主たる陽性部位は腺成分及び扁平上皮成分共に細胞質であり、特に癌巣深層浸潤部において強い陽性所見を認めた (Photo. 7)。また、一部の非癌内膜腺管上皮細胞の細胞質に陽性像を認めた。

(5) Fucosyl SSEA-1 (Fucosyl Stage Specific Embryonic Antigen-1)

内膜型腺癌高分化型87.9% (29/33)、中分化型88.9% (8/9)、低分化型100% (7/7)、漿液性腺癌66.7% (2/3)、腺棘細胞癌91.7% (11/12)、腺扁平上皮癌95.0% (19/20) と陽性率は組織型に関係なく一様に高く、全体での陽性率も90.5% (76/84) と高率であったが、扁平上皮成分については腺扁平上皮癌は100% (12/12) に対し腺棘細胞癌では65.0% (13/20) と有意に低率であった ( $p < 0.05$ )。その局在部位は組織型に関係なく細胞膜及び細胞質に観察された (Photo. 8)。また、非癌部分では、癌組織に比較して染色性は弱いながら一部の腺管上皮細胞に陽性像を認めた。

(6) UEA-I Lectin (Ulex Europaeus I Lectin)

内膜型腺癌では高分化型72.7% (24/33)、中分化型44.4% (4/9)、低分化型14.3% (1/7) と高分化型程高い陽性率を示し、高分化型と低分化型の間に有意の差を認めた ( $p < 0.01$ )。漿液性腺癌は66.7% (2/3) の陽性率であった。混合型の腺成分に関してはそれぞれ41.7% (5/12)、70.0% (14/20) であったが、扁平上皮成分では腺扁平上皮癌16.7% (2/12)、腺棘細胞癌では15.0% (3/20) と差を認めなかった。全体の陽性率は59.4% (50/84) であり、その主たる陽性部位

は腺成分では細胞膜に、扁平上皮成分では細胞質に認められた (Photo. 9)。また、粘膜内の非癌腺管上皮細胞の細胞膜に陽性所見をみとめた。

(7) EMA (Epithelial Membrane Antigen)

全体の陽性率は88.1% (74/84) であり、腺成分については内膜型腺癌高分化型87.9% (29/33)、中分化型100% (9/9)、低分化型85.7% (6/7)、漿液性腺癌100% (3/3)、腺扁平上皮癌91.7% (11/12)、腺棘細胞癌80.0% (16/20) と組織型に関係なく高い陽性率を認めた。しかし扁平上皮成分では腺扁平上皮癌50.0% (6/12)、腺棘細胞癌30.0% (6/20) と共に比較的低い陽性率にとどまっていた。腺成分における主たる陽性部位は高分化型では細胞膜であったが、充実性部分では細胞質内にも顆粒状の陽性所見も観察され、細胞質内の局在割合は低分化型の方が中分化型に比べ高率にみられた。一方、扁平上皮成分では細胞質に認められた (Photo. 10a, b)。また、非癌粘膜部の腺管上皮細胞の細胞膜にも陽性所見を認めたが、癌組織に比較し染色性は弱かった。

(8) PLAP (Placental Alkaline Phosphatase)

全体の陽性率は47.6% (40/84) であり、内膜型腺癌では高分化型57.6% (19/33)、中分化型66.7% (6/9) の陽性率に対し、低分化型では28.6% (2/7) とやや低率であった。漿液性腺癌では33.3% (1/3) 陽性であった。混合型の腺成分に関しては腺扁平上皮癌25.0% (3/12) に対し腺棘細胞癌では45.0% (9/20) と高率であったが、扁平上皮成分では腺扁平上皮癌25.0% (3/12)、腺棘細胞癌20.0% (4/20) と差を認めなかった。主たる陽性部位は腺成分では細胞膜であり、扁平上皮成分では細胞質であった (Photo. 11)。また、一部の非癌粘膜部分の腺管上皮細胞の細胞膜に陽性像を認めた。

以上をまとめてみると、内膜型腺癌で分化度が高いもの程高い陽性率を認めたものは CA125·vimentin·Searyl SSEA-1·UEA-I Lectin·PLAP であり、組織型に関係なく高い陽性率を示したのは Fucosyl SSEA-1 と EMA であった。扁平上皮成分に関しては、腺扁平上皮癌が腺棘細胞癌に比べて高い陽性率を示したものは、Searyl SSEA-1 ( $p < 0.01$ ) · Fucosyl SSEA-1 ( $p < 0.05$ ) の2種類であった。

4. 腫瘍関連抗原の陽性率と臨床病理学的所見との関係について

免疫組織化学的に検討した各種腫瘍関連抗原の陽性率とそれぞれの臨床病理学的所見 (臨床進行期・脈管侵襲の有無・筋層浸潤の有無・転移の有無・閉経前後・癌巣周囲のリンパ球浸潤の程度) との関係と比較

**Table 17.** Correlation between immunohistochemical reactivity of endometrial carcinoma and clinical stage

Clinical stage	I	II	III	IV
Antibody				
CA125	28/62 (45.2)	4/9 (44.4)	4/8 (50.0)	0/5 (0)
Vimentin	29/62 (46.8)	2/9 (22.2)	3/8 (37.8)	0/5 (0)
SSEA-1	30/62 (48.4)	5/9 (55.6)	4/8 (50.0)	2/5 (40.0)
Searyl SSEA-1	40/62 (64.5)	5/9 (55.6)	5/8 (62.5)	2/5 (40.0)
Fucosyl SSEA-1	55/62 (88.7)	8/9 (88.9)	8/8 (100)	5/5 (100)
UEA-I Lectin	38/62 (58.1)	7/9 (77.8)	3/8 (37.5)	4/5 (80.0)
EMA	54/62 (87.1)	8/9 (88.9)	8/8 (100)	4/5 (80.0)
PLAP	32/62 <sup>1)</sup> (51.6)	4/9 (44.4)	4/8 (50.0)	0/5 <sup>1)</sup> (0)

1)  $p < 0.05$ , ( ): positive rate, %

**Table 18.** Correlation between immunohistochemical reactivity and vessel permeation

Vessel permeation	Absent	Present
Antibody		
CA125	16/38(42.1)	17/37(45.9)
Vimentin	23/38(60.5) <sup>1)</sup>	9/37(24.3) <sup>1)</sup>
SSEA-1	16/38(42.1)	21/37(56.8)
Searyl SSEA-1	29/38(76.3) <sup>2)</sup>	18/37(48.6) <sup>2)</sup>
Fucosyl SSEA-1	35/38(92.1)	33/37(89.2)
UEA-I Lectin	24/38(63.2)	21/37(56.8)
EMA	30/38(78.9) <sup>3)</sup>	36/37(97.3) <sup>3)</sup>
PLAP	18/38(47.4)	15/37(40.5)

1)  $p < 0.01$ , 2)  $p < 0.05$ , ( ): positive rate, %

検討した。

臨床進行期別の各種腫瘍抗原の陽性率については Table 17 に示しているが、進行例程陽性率が低率であったのは CA125・vimentin・PLAP の3種類であり、SSEA-1・Searyl SSEA-1・Fucosyl SSEA-1 及び

**Table 19.** Correlation between immunohistochemical reactivity and myometrial invasion

Myometrial invasion	Absent	Present
Antibody		
CA125	6/16(37.5)	30/68(44.1)
Vimentin	9/16(56.3)	25/68(36.8)
SSEA-1	8/16(50.0)	33/68(48.5)
Searyl SSEA-1	14/16(87.5) <sup>1)</sup>	38/68(55.9) <sup>1)</sup>
Fucosyl SSEA-1	15/16(93.8)	61/68(89.7)
UEA-I Lectin	11/16(68.8)	39/68(57.4)
EMA	10/16(62.5) <sup>2)</sup>	64/68(94.1) <sup>2)</sup>
PLAP	7/16(43.8)	33/68(48.5)

1)  $p < 0.05$ , 2)  $p < 0.01$ , ( ): positive rate, %

EMA における陽性率では進行期による差はなく、UEA-I Lectin は一定の傾向は認められなかった。

脈管侵襲の有無と各種腫瘍抗原の陽性率について検討した結果は Table 18 に示した。脈管非侵襲群が侵襲群に対し有意に高い陽性率を認めたのは vimentin ( $p < 0.01$ ), Searyl SSEA-1 ( $p < 0.05$ ) の2種類であり、その陽性率は脈管非侵襲群、侵襲群でそれぞれ vimentin では60.5% (23/38), 24.3% (9/37), Searyl SSEA-1 は76.3% (29/38), 48.6% (18/37) を示していた。逆に、脈管非侵襲群の方が侵襲群に対し有意に低率であったのは EMA ( $p < 0.05$ ) であり、その陽性率は78.9% (30/38), 97.3% (36/37) であった。他の腫瘍関連抗原の陽性率では両者間に差を認めなかった。

筋層浸潤の有無と各種腫瘍抗原の陽性率については Table 19 に示している。筋層非浸潤群の方が浸潤群に対し有意に高率であったのは Searyl SSEA-1 であり、逆に有意に低率であったのは EMA で、それぞれの筋層非浸潤群及び浸潤群における陽性率は Searyl SSEA-1 では87.5% (14/16), 55.9% (38/68) ( $p < 0.05$ ), EMA は62.5% (10/16), 94.1% (64/68) ( $p < 0.05$ ) であった。

筋層浸潤深達度毎に検討した各種腫瘍抗原の陽性率については Table 20 に示した通りである。CA125 は Db, Dc が51.2% (21/41), 54.5% (6/11) とほぼ同じ陽性率であるが Da は37.5% (6/16), Dd では18.8% (3/16) と低率であった。特に Db は Dd に対し有意に高い陽性率を示していた ( $p < 0.05$ )。Vimentin は深達度に応じて陽性率が減少し、Da で

**Table 20.** Correlation between immunohistochemical reactivity and depth of myometrial invasion

Myometrial invasion Antibody	Da (none)	Db (<1/3)	Dc (1/3-2/3)	Dd (2/3<)
CA125	6/16(37.5)	21/41(51.2) <sup>1)</sup>	6/11(54.5)	3/16(18.8) <sup>1)</sup>
Vimentin	9/16(56.3) <sup>2)</sup>	19/41(46.3) <sup>3)</sup>	3/11(27.3)	3/16(18.8) <sup>2)3)</sup>
SSEA-1	8/16(50.0)	17/41(41.5)	8/11(72.7)	8/16(50.0)
Searyl SSEA-1	14/16(87.5) <sup>4)5)</sup>	25/41(61.0) <sup>4)6)</sup>	8/11(72.7) <sup>7)</sup>	5/16(31.3) <sup>5)6)7)</sup>
Fucosyl SSEA-1	15/16(93.8)	37/41(90.2)	9/11(81.8)	15/16(93.8)
UEA-I Lectin	11/16(68.8)	26/41(63.4)	5/11(45.5)	8/16(50.0)
EMA	10/16(62.5) <sup>8)</sup>	39/41(95.1)	11/11(100) <sup>8)</sup>	14/16(77.8)
PLAP	7/16(43.8)	23/41(56.1) <sup>9)</sup>	6/11(54.5)	4/16(25.0) <sup>9)</sup>

1)2)3)4)6)7)8)9) p<0.05, 5) p<0.01, ( ):positive rate, %

56.3% (9/16) と最も高く、Dd では18.8% (3/16) と最も低率であり、Da と Db は Dd に対し有意に高い陽性率を示していた (各々 p<0.05)。SSEA-1 では、Dc でやや高率であったが Da, Db, Dd では同程度の陽性率を示し差は認められなかった。

Searyl SSEA-1 では Da-87.5%(14/16), Db-61.0%(25/41), Dc-72.7%(8/11)といずれも Dd-31.3%(5/16) に比較して高率であった。特に Da は Db (p<0.05) と Dd に対し (p<0.01), Db と Dc は Dd に対し有意に (各々 p<0.05) 高い陽性率を認めた。

Fucosyl SSEA-1 の陽性率は全体的に高率であり、深達度による差は認められなかった。また、UEA-I Lectin では全般的にやや低率で著しい差はみられなかった。

EMA は全体的に高い陽性率を示しているが、その中でも Dc の陽性率が Da に対し有意に高率に認められた (p<0.05)。

PLAP では、Da-43.8%(7/16), Db-56.1%(23/41), Dc-54.5%(6/11) に対し Dd では25.0%(4/16) と低率であり、特に Db と Dd の間で有意差を認めた (p<0.05)。

次に転移の有無と各種腫瘍抗原の陽性率との関係を見ると Table 21 の如くで、非転移群と転移群間に差の認められたのは Searyl SSEA-1 であり、その陽性率は非転移群67.2% (45/67), 転移群41.2% (7/17) となり非転移群の陽性率が有意に高かった (p<0.05)。

閉経前と後の症例における腫瘍抗原の発現率については Table 22 に示している。Searyl SSEA-1 及び PLAP は閉経前群の方が閉経後群に比べ有意に高率に認められ、それぞれの陽性率では Searyl SSEA-1

**Table 21.** Correlation between immunohistochemical reactivity and metastasis

Metastasis Antibody	Absent	Present
CA125	28/67(41.8)	8/17(47.1)
Vimentin	28/67(41.8)	6/17(35.3)
SSEA-1	35/67(52.2)	6/17(35.3)
Searyl SSEA-1	45/67(67.2) <sup>1)</sup>	7/17(41.2) <sup>1)</sup>
Fucosyl SSEA-1	61/67(91.0)	15/17(88.2)
UEA-I Lectin	39/67(58.2)	11/17(64.7)
EMA	58/67(86.6)	16/17(94.1)
PLAP	33/67(48.5)	7/17(41.2)

1) p<0.05, ( ):positive rate, %

が80.0% (28/35), 49.0% (24/49) (p<0.01), PLAP では68.6% (24/35), 32.7% (16/49) (p<0.01) であった。

癌巣周囲のリンパ球浸潤の程度別各種腫瘍抗原の陽性率との関係については Table 23 に示した。

リンパ球浸潤の程度別による各種腫瘍関連抗原の発現率に関する検討では、Fucosyl SSEA-1, EMA は浸潤の程度に関係なく高い陽性率を示した。また他の6種の腫瘍関連抗原についても、浸潤の程度別による明かな差は確認できなかった。

##### 5. 腫瘍関連抗原陽性群、陰性群における累積5年生存率の比較検討

各種腫瘍関連抗原の陽性群、陰性群における症例数

**Table 22.** Correlation between immunohistochemical reactivity and menstruation

Menstruation Antibody	Pre- menopause	Post- menopause
CA125	19/35 (54.3)	17/49 (34.7)
Vimentin	18/35 (51.4)	16/49 (32.7)
SSEA-1	18/35 (51.4)	23/49 (46.9)
Searyl SSEA-1	28/35 <sup>1)</sup> (80.0)	24/49 <sup>1)</sup> (49.0)
Fucosyl SSEA-1	32/35 (91.4)	44/49 (89.8)
UEA-I Lectin	25/35 (71.4)	25/49 (51.0)
EMA	31/35 (88.6)	43/49 (87.8)
PLAP	24/35 <sup>2)</sup> (68.6)	16/49 <sup>2)</sup> (32.7)

1) 2)  $p < 0.01$ , ( ) : positive rate, %

**Table 24.** Correlation between immunohistochemical reactivity and cumulative 5 year survival rate

	Positive	Negative
CA125	36 (100) <sup>1)</sup>	48 (87.5) <sup>1)</sup>
Vimentin	34 (100) <sup>2)</sup>	50 (88.0) <sup>2)</sup>
SSEA-1	41 (92.7)	43 (93.0)
Searyl SSEA-1	52 (96.2)	32 (87.5)
Fucosyl SSEA-1	76 (92.1) <sup>3)</sup>	8 (100) <sup>3)</sup>
UEA-I Lectin	50 (94.0)	34 (91.2)
EMA	74 (93.2)	10 (90.0)
PLAP	40 (97.5)	44 (88.6)

( ) : cumulative 5 year survival rate, %

1) 2)  $p < 0.01$ , 3)  $p < 0.05$

**Table 23.** Correlation between immunohistochemical reactivity and degree of lymphocytic infiltration

Lymphocytic infiltration Antibody	L1	L2	L3
CA125	17/39 (51.5)	10/27 (37.0)	9/18 (50.0)
Vimentin	19/39 (48.7)	10/27 (37.0)	5/18 (27.8)
SSEA-1	17/39 (43.6)	14/27 (51.9)	10/18 (55.6)
Searyl SSEA-1	26/39 (66.7)	15/27 (55.6)	11/18 (61.1)
Fucosyl SSEA-1	36/39 (92.3)	23/27 (85.2)	17/18 (94.4)
UEA-I Lectin	22/39 (56.4)	15/27 (55.6)	13/18 (72.2)
EMA	33/39 (84.6)	23/27 (85.2)	18/18 (100)
PLAP	20/39 (51.3)	12/27 (44.4)	8/18 (44.4)

( ) : positive rate, %

L1: none or mild lymphocytic infiltration

L2: moderate lymphocytic infiltration

L3: severe lymphocytic infiltration

と5生率については Table 24 に示した通りである。CA125 では陽性群の5生率は100%、陰性群では87.5%で陽性群が有意に良好であった ( $p < 0.01$ )。Vimentin でも陽性群の5生率は100%で陰性群は88.0%と陽性群の方が有意に予後良好であった ( $p < 0.01$ )。一方 Fucosyl SSEA-1 では、陽性群92.1%に対し陰性群100%と陰性群の5生率が有意に高率を示していた ( $p < 0.05$ )。

また、他の5種の腫瘍抗原の発現の有無による生存率には有意の差は認められなかった。

## 考 察

子宮内膜は、卵巣のホルモン作用の支配を受け増殖期、分泌期そして月経という性周期を形成しながら増殖、分化という一連の変化を観察できる他には類を見ない組織である。

その子宮内膜上皮より発生する子宮体癌は、発癌過程及び癌増殖において性ホルモンの影響を強く受けていることが推察されているものの、その機構については未だ解明には至っていない。

従来より子宮癌では子宮頸癌の頻度が体癌に比して遙かに高率であったが、子宮癌登録委員会第28回治療年報<sup>39)</sup>(1988)の報告にみられるように近年体癌の増加傾向が顕著になっている。1971年から1975年までの5年間の登録参加11機関の体癌治療患者数は449人であり、同じく1976年から1980年までの5年間では635人と1.41倍に増加していた。一方子宮頸癌における108参加機関の登録では1971年から1975年の5年間では25966人に対し、同じく1976年から1980年の5年間では15260人と0.59倍に減少しており、11機関における子宮癌のうち体癌の占める割合は6.6%から9.8%となっている。

以上の如く近年罹患者数の増加は顕著であり、今後平均寿命の延長に伴う高齢化、食習慣や日常生活様式の欧米化に伴い今後とも子宮体癌の増加傾向が続くものと思われる。この様に増加傾向を認める子宮体癌の治療成績向上のためには早期発見のみならず、本腫瘍の詳細な病態や特性の解析を行って予後を推定し得るような因子を求め、的確な診断と最善の治療体系の確立が望まれている。

本研究ではまず子宮体癌の原発巣について臨床病理学的所見を検討し、これらと累積5年生存率との相関性から予後推定因子としての重要性について検討した。さらに免疫組織化学的手法による各種腫瘍抗原の発現の有無を検討して機能形態学的な面から多角的に比較検討を加え、悪性度・浸潤性・脈管侵襲・転移の有無などの臨床病理学的所見と腫瘍の性格としての腫瘍抗原の発現との間に特異的な関係が存在するか否かを検討し、腫瘍関連抗原の発現性と生存率との関連性から予後推定因子としての有用性について解析を試みた。

### 1. 臨床病理学的検討

臨床病理学的所見として組織型・臨床進行期・脈管侵襲・筋層浸潤の有無及びその深達度・転移の有無・閉経前後・癌巣周囲のリンパ球浸潤の程度について検討を加えた。

組織型別の検討では、内膜型腺癌の全体に占める割合については尾崎ら<sup>36)</sup>の92.1% (140/152)、池谷ら<sup>23)</sup>の94.1% (48/51)の報告と比較すると極めて低率であるが、自験例中では58.3%と最も頻度が高く、分化度分類でも尾崎ら<sup>36)</sup>、池谷ら<sup>23)</sup>と同様に高分化型が最も頻度が高く内膜型腺癌中の67.3% (33/49)、続いて中分化型18.4% (9/49)、低分化型14.3% (7/49)の順であった。腺扁平上皮癌、腺棘細胞癌の全体に占める割合は、尾崎ら<sup>36)</sup>は5.9% (9/152)、0%、池谷ら<sup>23)</sup>は2.0% (1/51)、3.9% (2/51)で、今回の結果

(14.3% (12/84), 23.8% (20/84))はこれらに比べ高率であった。この相違に関しては扁平上皮成分の診断に際して、小細胞型あるいは大細胞非角化型の場合には腺癌との鑑別が困難であるという鑑別診断上の原因が考えられ、診断基準の確立が組織診断上の重要課題であると思われる。

現在、日本で使用され臨床及び病理学的取扱いの基本となっている子宮体癌取扱い規約<sup>34)</sup>の進行期分類は、国際臨床進行期分類 (FIGO, 1982)を採用しており、これは surgical staging ではなく術前に決定される点で予後との関係で若干の問題を残している。進行期別頻度については、子宮癌登録委員会の第28回治療年報<sup>39)</sup>(1988)ではI期及びII期が89.4%と大半を占めており、今回の対象例でも84.5%と同様の傾向であり、子宮頸癌と比較するとI期・II期の頻度が高い。予後についてみると、子宮癌登録委員会第28回治療年報<sup>39)</sup>では、1971年から1980年までの1084症例を対象とした5年生存率は全体で78.7%、進行期別成績はI期87.3%、II期72.8%、III期44.8%、IV期13.5%であり、また FIGO 報告<sup>37)</sup>によると1979年から1981年までの14906例の5年生存率は全体では65.1%で、進行期別ではI期72.3%、II期56.4%、III期31.5%、IV期10.5%と報告されている。しかし、福岡ら<sup>14)</sup>は内膜型腺癌70例の検討でI期94.1%、II期77.8%、III期50.0%、IV期0%と FIGO 報告より予後が良好であることを報告している。今回の自験成績については累積5年生存率はI期100%、II期100%、III期75.0%、IV期では5例中4例死亡し、1例は5年未満生存打ち切り例であった。これは子宮癌登録委員会<sup>39)</sup>、FIGO<sup>37)</sup>、福岡ら<sup>14)</sup>の報告に比べ全体的傾向は同様であるが生存率は極めて良好で高率であった。この点については、今回の対象例が手術施行例のみであることと近年の進行例に対する化学療法の導入などによる治療因子が生存率向上に関与していることが主たる原因ではないかと推測された。

また、臨床進行期と組織型との関係についてみると内膜型腺癌では他の報告と同様に<sup>14)</sup> <sup>36)</sup> <sup>38)</sup> I期及びII期では高分化型、中分化型が90.5% (38/42)と大半を占めるのに対し、III期・IV期になるに従い分化度分布が分散していた。また腺扁平上皮癌、腺棘細胞癌を Sato ら<sup>38)</sup>は Adenocarcinoma with squamous component として一括して検討しI期及びII期が83.3%と大半を占めていたと報告している。今回の対象例でも同様にI期及びII期が約85%と多いことが5年生存率で腺扁平上皮癌91.7%、腺棘細胞癌100%と比較的良好であった原因と考えられた。

他の病理学的因子と予後については山崎が<sup>45)</sup> 脈管侵襲・筋層浸潤・骨盤リンパ節転移の有無と5年生存率について検討し、いずれもそれぞれ陽性群の生存率が低率であったと報告している。脈管侵襲については非侵襲群・侵襲群でそれぞれ93.5%, 82.1%と侵襲群で低率であり<sup>45)</sup>、今回の成績でも100%, 87.2%と同様の結果であった。

筋層浸潤に関して山崎<sup>45)</sup> は、内膜限局または筋層浸潤1/3以内、筋層浸潤1/3-2/3、筋層浸潤2/3以上の3段階に分類し検討し5年率はそれぞれ93.5%, 82.4%, 84.6%と報告しており、FIGOの報告<sup>37)</sup>でも、1/3以下、1/3-1/2、1/2以上と3段階に分類して、6584手術例について検討しているが深達度が進展するにつれてその5年生存率は80.8%, 74.7%, 57.2%と同様に低下している。今回の検討では子宮体癌取扱い規約<sup>34)</sup>に従い内膜限局型(Da)を独立群とし4段階に分類した点で異なるものの、やはり同様に深達度が進展するにつれて生存率はDa100%, Db100%, Dc90.9%, Dd68.8%と低下しており、筋層1/3までの浸潤例が予後良好であるのに対し、筋層2/3以上の浸潤例は予後不良群として追加治療が必要と考えられる。

転移の有無に関して今回の検討では、転移部位別に分類せず一括して検討したが、やはり転移群(70.6%)は非転移群(98.5%)に比較して低い生存率であった。

また組織型と閉経前後及び5年生存率の関係について検討してみた結果では、閉経前群は100%、閉経後群は87.8%で、蔵本ら<sup>29)</sup>の報告と同様に閉経群の生存率が低率であることから、閉経前後で発癌機序あるいは癌の進展における相違が類推されると共に予後推定の一因子として考慮しておくべきことが示唆された。組織型別で、特に閉経群で内膜型腺癌中分化型・低分化型及び腺扁平上皮癌患者の占める割合が高かったことも予後不良の一因と考えられた。また漿液性腺癌の予後が不良であるのは、その組織特異性と共に Gallion ら<sup>16)</sup>、Hendrickson ら<sup>19)</sup>の検討と同様に全例閉経後であることも関与していると考えられた。

腫瘍組織におけるリンパ球浸潤は局所免疫に関与していると考えられ胃癌・甲状腺癌・子宮頸癌などではよく検討されているが子宮体癌における検討は極めて少ない。Menczer ら<sup>30)</sup>は、50例の生検材料における検討において癌組織へのリンパ球浸潤を軽度、著明の二段階に分類し検討しているが、分化度・臨床進行期・5年生存率のいずれにも関係がなかったと報告している。これに対し、山崎は<sup>45)</sup>リンパ球浸潤度を3段階に分類し検討を加えた結果、その5年生存率が軽度86.8%、中等度86.7%、高度100%とリンパ球浸潤の

程度と予後との間に関連を認めている。今回の検討では、Menczer ら<sup>30)</sup>の報告と同様に組織型による差は認められなかったものの、高度例(L3)では生存率100%でありリンパ球浸潤が高度である程、山崎の報告<sup>45)</sup>と同様に予後は良好であった。つまり癌巣周囲のリンパ球浸潤が高度である場合には予後良好であることが示唆された。

以上をまとめると、組織型別検討では内膜型腺癌においては分化度の低下に伴い、また漿液性腺癌、腺扁平上皮癌では他の組織型に比べて予後は不良であった。さらには、臨床進行期の進行群、脈管侵襲群、筋層浸潤2/3以上群、転移群、閉経後群、リンパ球浸潤軽度群では予後が不良なことが判明した。

以上より予後推定因子としては組織型・臨床進行期・脈管侵襲・筋層浸潤・転移の有無・閉経前後・リンパ球浸潤の程度が有用であると考えられた。

## 2. 免疫組織化学的検討

血中腫瘍マーカーは、種々の腫瘍において早期診断・経過観察などに用いられ、その有用性が高く評価されているが子宮体癌においては現在のところ実用的なものは認められていないのが現状である。そこで、免疫組織化学的手法を用い8種の腫瘍関連抗原(CA125・vimentin・SSEA-1・Searyl SSEA-1・Fucosyl SSEA-1・UEA-I Lectin・EMA・PLAP)について組織内局在を検索し、予後推定因子としての有用性を検討してみた。

CA125は、1981年 Bast ら<sup>3)</sup>によりヒト卵巣漿液性嚢胞腺癌患者の腹水細胞培養系OVCA 433を免疫源としBALB/Cマウスに免疫することにより作製したモノクローナル抗体OC125により認識される抗原であり、全国8施設による共同研究<sup>28)</sup>の結果卵巣悪性腫瘍の早期診断や臨床症状のモニターとしての臨床的意義は高いことが認められている。しかしながら子宮体癌においては、進行癌では血清値が上昇するとの報告<sup>8)</sup>はあるものの、血清診断の臨床的意義は低く、また免疫組織化学的所見に関する系統的報告も少ない。今回の組織局在に関する検討では、分化度が低下するに従い陽性率が低下し特に低分化型では0%であり、これはDuk ら<sup>8)</sup>の充実部は陰性であったという報告と同様の成績であった。

Kawat ら<sup>26)</sup>の検討でCA125は、元来胎生体腔上皮とそれに由来するミューラー管上皮に存在する抗原であるとされ、正常子宮内膜にも局在が確認されている。抗原発現の有無を考えるとCA125の認められた組織は、ミューラー管でCA125が発現する時期以降の分化程度を示し、低分化型程この発現時期からの逸脱

が強いいため、陽性率が低下するものと考えられる。

また子宮体癌の一重型の漿液性腺癌における今回の検討では、症例数が3例と少数ではあるが全例陰性であった。形態的に類似している卵巣の漿液性腺癌に関する Kabawat ら<sup>26)</sup>の報告では86%と高率に CA125の局在を認めていることから、組織像の類似性にも関わらず CA 125 発現の面ではかなり性格が異なっていることが類推され、今後症例数を増やして検討していかねばならない課題と思われた。

Vimentin は、microtubule-microfilament 及び微細な繊維構造からなる立体的網目構造として観察される microtrabecular lattice と共に細胞骨格を構成する intermediate filament の中の一種類であり、核の支持装置としての役割が類推されている<sup>10)</sup>。元来 vimentin は、Franke ら<sup>15)</sup>による多種類の培養細胞を用いた検討で間葉系由来の細胞に特異的な intermediate filament であるとされ、今回の検討でも血管内皮細胞に陽性所見を認めているが、近年では腎<sup>17)</sup>・甲状腺<sup>31)</sup>・子宮<sup>6)</sup>など数種の上皮性組織にもその存在が認められている。

Dabbs ら<sup>6)</sup>はヒト線維芽細胞中の vimentin を免疫源とし作製された抗 vimentin 抗体43βE8 を使用し子宮体癌29例(高分化型16例・中分化型10例・低分化型3例)で検討した結果、65% (19/29)の陽性率を認めている。しかしながら、Dabbs ら<sup>6)</sup>の報告では分化度による検討は行われていない。

今回の検討に使用した抗 vimentin 抗体 V9 については、1984年 Osborn ら<sup>35)</sup>がブタの眼球を6週から8週の間 BALB/C マウスに免疫して作製したものである。これにより組織型別の検討を行なったところ、内臓型腺癌高分化型60.6% (20/33)、中分化型22.2% (2/9)、低分化型では0% (0/7)と高分化型程高い陽性率を認めた。

鶴長ら<sup>44)</sup>は V9 を用い正常子宮内膜で検討し、増殖期・分泌期での陽性率は、それぞれ機能層では60.0%、100%、基底層：80.0%、100%と分泌期に高い発現率を認めている。このことより子宮体癌で高分化程高い陽性率であった今回の結果は、子宮体癌において分化度の低下に伴い機能形態学的に成熟度が低下し増殖能が活発であることを示していると類推される。

SSEA-1 は、1978年 Solter and Knowles<sup>41)</sup>がマウスのテラトカルチノーマの細胞株 F9 を同型マウスに免疫して得たモノクローナル抗体 FH-2 の認識する抗原でありマウスでの初期胚の発生過程に於て8細胞期から出現し、桑実胚の時期に最も強く認められ、胚盤胞の形成以降には消退する。このように、胚発生

特定の時期に限って認められる抗原の第一号という意味で Stage Specific Embryonic Antigen-1 と名付けられた。また、1982年には Kannagi ら<sup>27)</sup>によるヒト血液細胞に存在する SSEA-1 抗原の生化学的解析の結果、その全糖鎖構造が判明している糖脂質として重要な腫瘍抗原の一つである。またその後の解析により SSEA-1 抗原は単一の抗原ではなく、様々な糖鎖が付加した抗原が多数存在する一連の抗原群であることが判明している<sup>18)</sup>。

今回の検討では、SSEA-1、SSEA-1 にシアル酸の付加した Searyl SSEA-1 及びフコースの付加した Fucosyl SSEA-1 を用いた。

Searyl SSEA-1 は、1984年 Fukushi ら<sup>12)</sup>がヒト結腸腺癌より抽出した 6B ガングリオシドを免疫源として作製したモノクローナル抗体 FH-6 の認識する抗原であり、SSEA-1 の末端にシアル酸が結合した構造を有している。Fucosyl SSEA-1 は、Abe ら<sup>11)</sup>によりヒト胃癌細胞株 MKN 74 を免疫源にして作製されたモノクローナル抗体 AH-6 により認識される抗原であり、SSEA-1 の末端にフコースが付加した構造をしている。

今回の成績では、Searyl SSEA-1 が内臓型腺癌高分化型78.8%、中分化型55.6%、低分化型0%と高分化型程高い陽性率を示し、さらに低分化型では Searyl SSEA-1 は全て陰性であるのに対し Fucosyl SSEA-1 は全例陽性であり、陽性率からみると SSEA-1 は、Searyl SSEA-1 と Fucosyl SSEA-1 の中間的な性質を示していた。

一方、SSEA-1 抗原群は初期胚のみならず、器官形成期にも再び発現することが報告されている<sup>32)</sup>。Miyake ら<sup>32)</sup>はヒト胎児肺の器官形成過程での SSEA-1 抗原群発現に関する検討から、Fucosyl SSEA-1、SSEA-1、Searyl SSEA-1 の順に発現し消退することを免疫組織化学的に確認しており、肺癌におけるこれらの抗原の発現は癌細胞における胎児期抗原の発現された結果であり、それぞれの抗原の発現は癌細胞の分化度と強く関連していると類推している。また、扁平上皮成分に関する検討で腺癌扁平上皮癌の方が腺棘細胞癌に比べ Searyl SSEA-1 の発現が高率であった点に関しては、腺棘細胞癌の扁平上皮成分は Searyl SSEA-1 抗原消退後の高度な分化程度を示しているとも類推され、生物学的悪性度が腺棘細胞癌の方が腺扁平上皮癌に比べて低いことを示す結果と推測した。

このように SSEA-1 抗原群の発現は器官発生における分化段階を反映している可能性が示唆されたが、

現在までのところ子宮に関する器官発生期における SSEA-1 抗原群の組織局在に関する報告はなく今後の検討課題と考えられる。

Ulex Europaeus I (UEA-I) Lectin は、L-フコースを末端に持つ糖鎖に結合し、抗 H 凝集素活性を持っているレクチンである<sup>42)</sup>。1987年 Tsuji ら<sup>43)</sup> は H 抗原と反応する新たに作製した C12 及び UEA-I Lectin, 抗 H 型物質抗体を用いた検討を行い子宮体癌症例の血清中及び組織中での増加を報告している。青木ら<sup>2)</sup> は、体癌症例につき免疫組織化学的に UEA-I Lectin を用い検討した結果、分化度の低下に伴い染色性の低下を報告し、また Inoue ら<sup>25)</sup> は抗 H 抗体 (DAKO) を用いて検討し、高分化型あるいは中分化型では75.0% (49/63) 陽性であったのに対し低分化型では16.7% (1/6) と同様に分化度の低下による陽性率の低下を指摘している。今回の検討では青木ら<sup>2)</sup>, Inoue ら<sup>25)</sup> の報告と同様に内膜型腺癌高分化型72.7%, 中分化型44.4%, 低分化型14.3%と高分化型ほど陽性率は高率であった。A 型物質, B 型物質は H 型物質が分化して作製される物質であり、癌化の結果より原始的な抗原である H 型物質が蓄積するのではないかと類推された。また低分化型程陽性率が低い点に関して Inoue ら<sup>25)</sup> は、癌組織での血液型物質の消退は予後不良例の指標となる可能性を指摘しているが、予後との関係に関して多面的な検討は行われていない。今回の結果からは分化度の違いによる陽性率の差は認められたものの、H 型抗原の発現の有無により他の臨床病理学的所見や生存率に差を認めず、予後の指標としての H 抗原の有用性は低いものと考えられた。

EMA は、1977年 Ceriani ら<sup>5)</sup> がヒト乳脂肪球をウサギに免疫して得た、ヒト乳脂肪球被膜上の抗原に対するポリクローナル抗体であり、その認識抗原を1979年 Heyderman ら<sup>20)</sup> が Epithelial Membrane Antigen と名付けたことに始まる。その後、1981年 Sloane ら<sup>40)</sup> の検討により、その抗原局在は乳腺のみならず多種の腺上皮由来及び扁平上皮由来の腫瘍に存在することが確認された。すなわち、上皮性腫瘍全般にその局在が認められることから、上皮性腫瘍のマーカーと考えられている。

組織局在に関する検討は、1984年 Eusebi ら<sup>9)</sup> の報告によるとポリクローナル抗体を用い子宮体癌80.0% (8/10) にその局在を認め、高分化型では83.3% (5/6), 中分化型75.0% (3/4) といずれも高値を示している。さらに、1985年には Heyderman ら<sup>20)</sup> によりモノクローナル抗体 E 29 が作製され、福田

ら<sup>13)</sup> はこの抗体を用い、子宮体癌15例 (高分化型10例, 中分化型4例, 低分化型1例) に関する検討を行っている。その部位は、高分化型では腺腔側細胞表面にのみ観察されたのに対し、中分化型あるいは低分化型では、細胞質内にも陽性所見を認め分化度の違いにより局在様式が異なることを指摘している。モノクローナル抗体 E29 を用いた今回の検討においても、福田ら<sup>13)</sup> の報告と同様に、高分化型では細胞膜のみにその局在を認めたのに対し、低分化になるにつれ細胞質内にも陽性所見を認め、細胞質内の局在割合は低分化型の方が中分化型に比べ高い割合であった。

EMA の発現意義について Sloane ら<sup>40)</sup> は細胞の障害に対する防衛的な役割を類推しており、分化度の相違に伴う局在様式の違いは細胞自身の EMA の産生亢進による可能性を報告しているが、免疫電顕による核膜周囲腔や粗面小胞体腔などの微細構造の観察が今後必要と考えられた。

Alkaline phosphatase は、Hughes<sup>21)</sup> によると子宮内膜においては諸物質の代謝に関与し、glucose など種々の物質の取り込み及び放出に関与している事が報告されており、placental alkaline phosphatase はその isoenzyme の一つで oncodevelopmental protein である。癌における研究は、1968年 Fishman ら<sup>11)</sup> が肺癌患者の血清及び組織中に高率に含有されていたことを報告したことに始まった。

1985年 Davies ら<sup>7)</sup> はモノクローナル抗体 N-DOG<sub>2</sub> を用い子宮体癌の凍結材料を対象とし検討した結果では、全体としての陽性率は66.7% (8/12) で、その詳細は内膜型腺癌中分化型77.8% (7/9), 低分化型100% (1/1), 腺扁平上皮癌0% (0/2) であったと報告している。

今回の検討では、ホルマリン固定材料を使用しヒト胎盤を抗原としウサギに免疫して作製されたポリクローナル抗体 (DAKO 社) を用いているため、全体の陽性率は47.6% (40/84) と Davies ら<sup>7)</sup> の報告に比較すると若干低率であった。内膜型腺癌における分化度別の検討でも高分化型, 中分化型がそれぞれ57.6% (19/33), 66.7% (6/9) であるのに対し低分化型は28.6% (2/7) と異なり低率となっていた。Davies ら<sup>7)</sup> の報告に比べ中分化型での検討結果はほぼ同率であるが、低分化型では Davies ら<sup>7)</sup> は100%の陽性率であったとしているものの、検討症例は1例に過ぎず比較検討は困難であると思われた。

以上より、内膜型腺癌の中で分化度が高くなるにつれ陽性率が高くなるものは、CA125, vimentin, Searyl SSEA-1, UEA-I Lectin であった。これらの

腫瘍抗原発現の面からさらに客観性のある分化度分類を行える可能性が示唆された。

また、量的に限られた生検材料での H-E 染色像では、基本となる組織型、分化度などの組織診断についても診断が困難なことが多く、この点腫瘍関連抗原の検討からさらに多くの情報が術前に得られれば、術式を選択あるいは術後の追加治療を前もって考慮できる可能性も期待でき臨床的には極めて有意義であろう。

尚、CA125、SSEA-1、UEA-I Lectin、EMA、PLAP では、その主たる局在部位が腺成分では細胞膜、扁平上皮性分では細胞質と組織型の違いにより細胞内局在様式の差が認められた。これらの局在部位の相違の意義解明の為、今後腫瘍関連抗原の産生・発現を光顕レベルのみならず免疫電顕により追求することが重要であると考えた。

### 3. 腫瘍関連抗原の予後推定因子としての有用性に関する検討

現在までのところ予後推定因子としての臨床病理組織学的検討は多数報告されているが、腫瘍抗原発現の面から検討した報告はない。今回は、各種腫瘍抗原の発現の有無が予後にいかに反映されるかという点に着目し、臨床病理学的所見との相関性に関する検討と実際の生存率との比較検討を行うことにより予後推定因子としての有用性を検討してみた。

CA125 の臨床病理学的予後因子との相関性に関する検討の結果、その陽性率は内膜型腺癌では高分化程また腺棘細胞癌で高く、臨床進行期との比較 (Table 17) では I 期 45.2% に対し IV 期では 0% と進行例で低率であった。また筋層浸潤 (Table 20) については浸潤 2/3 以上の群でその陽性率は 18.8% と低率であったが、脈管侵襲、閉経前後、リンパ球浸潤の程度による陽性率の差は認められなかった。また、Burchuck ら<sup>4)</sup> は、凍結切片を用いた検討結果より、CA125 陽性例は陰性例に比べ、高い転移の危険性があると指摘しているが、今回の検討では転移の有無により CA125 陽性率に明かな差を認めなかった。この相違の原因としては、固定法の差などが考えられるが、転移組織に於ける CA125 の染色性を原発巣と比較検討することが必要と思われた。以上より、CA125 陽性群では分化度・臨床進行期・筋層浸潤との検討において予後良好な因子に相関し、また累積 5 年生存率の検討 (Table 24) では CA125 陽性群で 100% と、陰性群 87.5% に比較し高率であった ( $p < 0.01$ )。以上より、CA125 陽性群ではより良好な予後が期待されることが判明し、有力な予後推定因子であることが示唆された。

Vimentin の臨床病理学的予後因子との相関に関する検討では、高分化程、脈管非侵襲群で、筋層浸潤の深達度による検討では浸潤が浅い程高い陽性率を認めた。またさらに、臨床進行期 IV 期並びに筋層浸潤 2/3 以上例では 0% と低率であった。つまり今回検討した病理学的所見のうち、多くの予後良好な所見に一致して高い陽性率が認められた。また、累積 5 年生存率に関する検討 (Table 24) においても vimentin 陽性群では陰性群に比較して高い生存率を認めた ( $p < 0.01$ )。以上より vimentin も、予後良好と推定する因子としての有用性が強く示唆された。

SSEA-1 抗原群のうち Searyl SSEA-1 は内膜型腺癌中の高分化程、また腺棘細胞癌で陽性率が高く、脈管非侵襲群、筋層非浸潤群、あるいは転移陰性群、閉経前群でその陽性率は高率であり、腺扁平上皮癌並びに筋層浸潤 2/3 以上の群では低い陽性率であったため予後良好因子と考えられたが、累積 5 年生存率による検討では陰性群が 87.5% に対し、陽性群が 90.2% とその間に差は確認できなかった。内膜型腺癌では高分化型に陽性例が多く、また他の臨床病理学的予後良好因子で高い陽性率を認めるにも関わらず、その予後に差を認めなかった。この点より、特に高分化型では Searyl SSEA-1 陽性例は陰性例に比べむしろ生物学的悪性度が強い可能性もあり、通常の H-E 染色での組織像とは独立した、免疫組織化学的染色で初めて認識し得る予後因子である可能性が示唆された。

また、Fucosyl SSEA-1 では、5 生率に差を認めたのみであった。

UEA-I Lectin は内膜型腺癌では分化度に相関し高分化程並びに腺棘細胞癌で陽性率が高かったものの、他の所見に関してはその差を確認できず、累積 5 年生存率についても陽性群、陰性群の間に差を認めなかった。内膜型腺癌では高分化型程陽性率に差を認めなかった点より、高分化型に限ると陽性例程生物学的悪性度が不良であることが推測され、免疫組織化学的予後因子としての有用性が示唆された。

EMA の臨床病理学的所見との相関性に関する検討では、脈管侵襲陽性群が陰性群に対し高い陽性率を認め ( $p < 0.05$ )、筋層浸潤の有無に関する検討では浸潤陽性群に高い陽性率を認め ( $p < 0.01$ )、以上より EMA 陽性群は病理学的所見では予後不良因子に相関することが明らかになった。しかしながら累積 5 年生存率は陽性群 94.3%、陰性群 90.0% と差を認めなかった。

今回の検討では、EMA の陽性率が病理学的予後不良因子で高いにも関わらず、EMA 陽性群と陰性群の

間で生存率に差を認めなかった。この点に関して、EMA の発現は、Sloane ら<sup>40)</sup>の類推するように細胞の障害に対する防御的な役割を果たしており、予後不良因子に於ての陽性例では、陰性例に比べ生物学的悪性度がむしろ低いのではないかと推測され、免疫組織化学的予後因子としての有用性が示唆された。

Placental alkaline phosphatase の臨床病理学的所見との比較検討では、PLAP の陽性率は臨床進行期 I 期で 51.6% と IV 期 0% に対し有意の差を認め ( $p < 0.05$ )、閉経前群の陽性率が 68.6% (24/35) に対し閉経後群では 32.7% (16/49) と閉経前群の方が明らかに高率であり ( $p < 0.01$ )、筋層浸潤 2/3 以上例ではその陽性率は 25.0% (4/16) と低率であったが、累積 5 年生存率の比較結果では陽性群 97.5% に対し、陰性群 88.6% と差を認めなかった。

以上より、臨床病理学的所見並びに累積 5 年生存率における検討の結果、CA125, vimentin は子宮体癌の予後を良好と推定する因子として、有用であることが強く示唆された。

尚、各種腫瘍関連抗原の組合せにより、さらに明確な予後との関連が明らかになる可能性もあり、今後症例数を増やすと共に長期の観察を行い検討を続けていくことが必要と思われた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始懇切なるご指導ご校閲を賜りました恩師・藤原 篤教授に深甚なる謝意を表します。また終始多大なご鞭撻、ご教示を頂いた当教室・勝部泰裕元講師に深く感謝の意を表し、種々ご助言、ご教示を頂いた当教室・藤井恒夫講師に心から感謝致します。

本論文の要旨は、第 40 回日本産科婦人科学会総会 (昭和 63 年 4 月)、第 41 回日本産科婦人科学会中国・四国合同地方部会総会 (昭和 63 年 10 月)、第 27 回日本癌治療学会総会 (平成元年 10 月) において発表した。

## 参 考 文 献

1. Abe, K., Mckibbin J. M. and Hakomori, S. 1983. The monoclonal antibody directed to difucosylated type 2 chain (Fuc $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4[Fuc $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3]Glc NAc; Y determinant) J. Biol. Chem. 258 : 11793-11797.
2. 青木大輔, 野沢志朗, 久布白兼行, 高山泰子, 宇田川康博 1987. 子宮体癌におけるレクチンの反応性-PNA, UEA-I を中心として. 日婦人科病理・コルポスコピー会誌 5 : 44.
3. Bast, R. R. C., Jr., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L. M., Colvin, R. B. and Knapp, R. C. 1981. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J. Clin. Invest. 68 : 1331-1337.
4. Berchuck, A., Poisson, A. P., Clarke-Pearson, D. L., Soper, J. T., Boyer, C. M., Kinney, R. B., McCarty, K. S., Jr. and Bast, R. C., Jr. 1989. Immunohistochemical expression of CA125 in endometrial adenocarcinoma: correlation of antigen with metastatic potential. Cancer Res. 49 : 2091-2095.
5. Ceriani, R. L., Thompson, K., Peterson, J. A. and Abraham, S. 1977. Surface differentiation antigens of human mammary epithelial cells carried on the human milk fat globule. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74 : 582-586.
6. Dabbs, D., Geisinger, K. R. and Norris, H. T. 1986. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. The diagnostic utility of vimentin pattern. Am. J. Surg. Pathol. 10 : 568-576.
7. Davies, J. O., Howe, K., Stirrat, G. M. and Sunderland, C. A. 1985. Placental alkaline phosphatase in benign and malignant endometrium. Histochem. J. 17 : 605-612.
8. Duk, J. M., Aalders, J. G., Fleuren, G. J. and de Bruijn H. W. A. 1986. CA125 : A useful marker in endometrial carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 155 : 1097-1102.
9. Eusebi, V., Pelusi, G., Bondi, A., Morichelli, M. P., Ceccarelli, C., Cavallina, R. and Mancini, A. M. 1984. Morphofunctional findings in adenocarcinoma of endometrium. Tumori 70 : 291-295.
10. Fawcett, D. W. 1986. Bloom and Fawcett A textbook of Histology, 11th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
11. Fishman, W. H., Inglis, N. I., Stolbach, L. L. and Krant, M. J. 1968. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. Cancer Res. 28 : 150-154.
12. Fukushi, Y., Nudelman, E., Levery, S. B. and Hakomori, S. 1984. Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. III. A hybridoma antibody (FH 6) defining a human cancer-associated difucoganglioside (IV<sup>3</sup>NeuAc V<sup>3</sup> III<sup>3</sup> Fuc<sub>2</sub>nLc<sub>6</sub>). J. Biol. Chem. 259 : 10511-10517.
13. 福田耕一, 藤本郁野, 増淵一正 1987. 子宮癌における Epithelial Membrane Antigen (EMA) の免疫組織化学的研究. 日産婦誌 39 : 739-745.

14. 福間啓造, 東矢俊光, 莊田恭仁, 藤崎俊一, 前山富男, 三森寛幸 1986. 子宮体癌145例の臨床的検討(予後因子, 特に組織型に関する検討). 日産婦誌 38 : 1508-1514.
15. Franke, W. W., Schmid, E., Osborn, M. and Weber, K. 1978. Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75 : 5034-5038.
16. Gallion, H., Van Nagell, J. R. Jr., Powell, D. F., Donaldson, E. S., Higgins, R. V., Kryscio, R. J., Pavlik, E. J. and Nelson, K. 1988. Stage 1 serous papillary carcinoma of the endometrium. Cancer 63 : 2224-2228.
17. Gown, A. M. and Vogel, A. M. 1984. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. II. Distribution of filament proteins in normal human tissues. Am. J. Pathol. 114 : 309-321.
18. Hakomori, S., Nudelman, E., Lavery, S. B. and Kannagi, R. 1984. Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. I. Glycolipids with di- or trifucosylated type 2 chain. J. Biol. Chem. 259 : 4672-4680.
19. Hendrickson, M., Ross, J., Eifel, P., Martinez, A. and Kempson, R. 1982. Uterine papillary serous carcinoma. A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 6 : 93-108.
20. Heyderman, E., Strudley, I., Powell, G., Richardson, T. C., Cordell, J. L. and Mason, D. Y. 1985. A new monoclonal antibody to epithelial membrane antigen (EMA) -E29. A comparison of its immunocytochemical reactivity with polyclonal antiEMA antibodies and with another monoclonal antibody, HMFG-2. Br. J. Cancer 52 : 355-361.
21. Hughes, E. C. 1976. The effect of enzymes upon metabolism, storage and release of carbohydrates in normal and abnormal endometria. Cancer 38 : 487-502.
22. Hsu, S. M., Raine, L. and Fanger, H. 1981. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J. Histochem. Cytochem. 29 : 577-580.
23. 池谷東彦, 伊藤孝徳, 富岡尚徳, 帆足純, 猪原照夫, 松浦俊平 1987. 子宮体癌の臨床病理学的検討と治療成績. 日産婦誌 39 : 339-346.
24. 池内正憲, 星野達二, 島田逸人, 道本知子, 高島英世 1988. 手術療法を行った子宮体癌113例の検討-特に骨盤リンパ節廓清と予後の関連性について-. 日産婦誌 23 : 1031-1038.
25. Inoue, M., Sasagawa, T., Saito, J., Shimizu, H., Ueda, G., Tanizawa, O. and Nakayama, M. 1987. Expression of blood antigens A, B, H, Lewis-a, and Lewis-b in fetal, normal, and malignant tissues of the uterine endometrium. Cancer 60 : 2985-2993.
26. Kabawat, S. E., Bast, R. C., Jr., Bhan, A. K., Welch, W. R., Knapp, R. C. and Colvin, R. B. 1983. Tissue distribution of a coelomic epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. Int. J. Gynecol. Pathol. 2 : 275-285.
27. Kannagi, R., Nudelman, E., Lavery, S. B. and Hakomori, S. 1982. A series of human erythrocyte glycosphingolipids reacting to the monoclonal antibody directed to a developmentally regulated antigen, SSEA-1. J. Biol. Chem. 257 : 14865-14874.
28. 加藤俊, 西村治夫, 浜井潤三, 山辺徹, 中島久良, 中野龍夫, 野田起一郎, 手島研作, 鈴木宏志, 上田外幸, 井上正樹, 阿部良人, 葛谷和夫, 福島雅典, 有吉寛, 桑原正喜, 高見沢裕吉, 稲葉憲之, 深沢一雄, 栗原操寿, 野沢志朗, 蔡篤仁, 蜂屋祥一, 寺島芳輝, 木村英三 1985. 卵巣腫瘍における腫瘍マーカーCA125の臨床的試査(全国8施設による共同研究). 日産婦誌 20 : 2338-2345.
29. 蔵本博行, 上坊敏子, 秦宏樹, 大河原聡 1987. 体癌予後不良例の検討-当院で経験した症例から-. 産と婦 9 : 1649-1656.
30. Menczer, J., Horowitz, A., Ezra, D. and Czernobilsky, B. 1976. Lymphocytic infiltration in endometrial adenocarcinoma correlation with histological differentiation, clinical staging and prognosis. Israel J. Med. Sci. 12 : 1148-1152.
31. Miettinen, M., Franssila, K., Lehto, V. P., Pausivuo, R. and Virtanen, I. 1984. Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumours. Lab. Invest. 50 : 262-270.
32. Miyake, M., Zenita, K., Tanaka, O., Okada, Y. and Kannagi, R. 1988. Stage-specific expression of SSEA-1-related antigen in the developing lung of human embryos and its relation to the distribution of these antigens in lung cancers. Cancer Res. 48 : 7150-7158.
33. 日本癌治療学会. 癌の治療に関する合同委員会. 第2分科会 癌の臨床に関する規約総論作成委員会(編) 1985. 日本癌治療学会・生存率算出規約. 金原出版, 東京.
34. 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編) 1987. 子宮体癌取扱い規約. 金原

- 出版, 東京.
35. **Osborn, M., Debus, E. and Weber, K.** 1984. Monoclonal antibodies specific for vimentin. *Eur. J. Cell Biol.* **34** : 137-143.
  36. 尾崎公巳, 本郷二郎, 澤田益臣, 広田義和, 稲垣実, 奥平吉雄 1988. 子宮体癌症例の臨床的検討. *日産婦誌* **40** : 729-735.
  37. **Pettersson, F.** 1988. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer F. I. G. O., twentieth volume. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Stockholm.
  38. **Sato, Y., Ozaki, M., Ueda, G. and Tanizawa, O.** 1985. A clinicopathologic study of endometrial carcinoma with special reference to new histological variants. *Acta. Obst. Gynaec. Jpn.* **37** : 1015-1019.
  39. 子宮癌登録委員会 1988. 子宮癌登録委員会第28回治療年報. *日産婦誌* **40** : 271-310.
  40. **Sloane, J. P. and Ormerod, M. G.** 1981. Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. *Cancer* **47** : 1786-1795.
  41. **Solter, D. and Knowles, B. B.** 1978. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **75** : 5565-5569.
  42. 辻勉, 大沢利昭 1983. レクチンとその糖結合特異性. *蛋白質・核酸・酵素* **28** : 118-131.
  43. **Tsuji, Y., Yoshioka, M., Ogasawara, T., Takemura, T. and Isojima, S.** 1987. Identification of an H antigen-like blood group antigen in sera of cancer patients using a novel monoclonal antibody raised against endometrial carcinoma. *Cancer Res.* **47** : 3543-3550.
  44. 鶴長建充, 植田政嗣, 岡本吉明, 山田隆司, 御前治, 清水康雄, 岩井恵美, 植木実, 杉本修 1989. 子宮内膜症の病巣周囲間質動態に関する病理組織学的検討. *エンドメトリオーシス研究会会誌* **10** : 70-73.
  45. 山崎輝行 1987. 子宮内膜癌の予後因子に関する臨床病理学的検討. *日癌治* **22** : 827-837.
  46. 渡辺慶一, 中根一穂 (編) 1985. 改訂版酵素抗体法. 学際企画, 東京.

### Explanation of photoplates

- Photo. 1.** Endometrial adenocarcinoma (G1) with mild lymphocytic infiltration (L1 case) (H. E. stain  $\times 120$ ).
- Photo. 2.** Adenoacanthoma with moderate lymphocytic infiltration (L2 case) (H. E. stain  $\times 120$ ).
- Photo. 3a.** Adenoacanthoma with massive lymphocytic infiltration (L3 case) (H. E. stain  $\times 120$ ).
- Photo. 3b.** Adenosquamous carcinoma with massive lymphocytic infiltration (L3 case) (H. E. stain  $\times 120$ ).
- Photo. 4.** CA125 immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 5.** Vimentin immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 6.** SSEA-1 immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 7.** Searyl SSEA-1 immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 8.** Fucosyl SSEA-1 immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 9.** UEA-I Lectin immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 10a.** EMA immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 10b.** EMA immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G3) (ABC method  $\times 170$ ).
- Photo. 11.** PLAP immunoreactivity in endometrial adenocarcinoma (G1) (ABC method  $\times 170$ ).

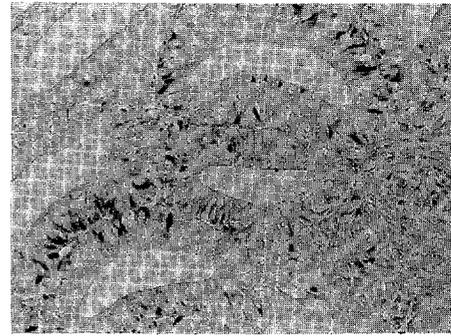
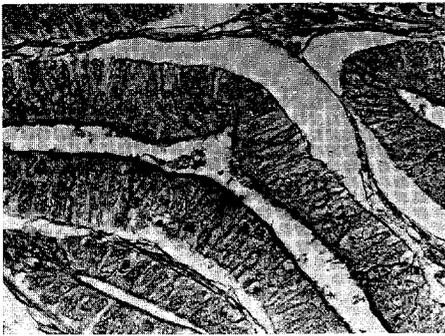
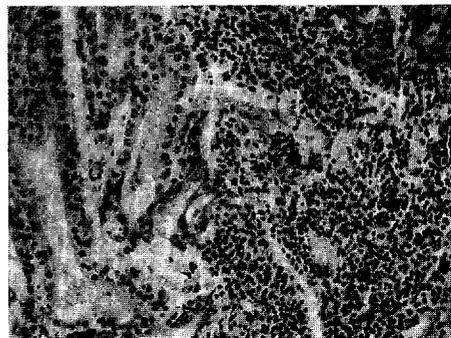
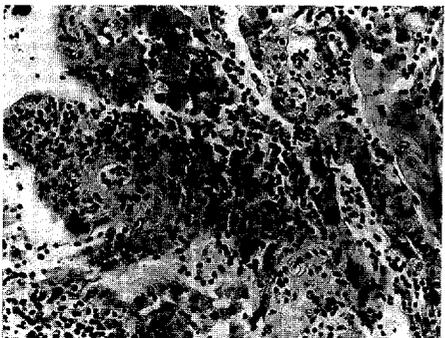
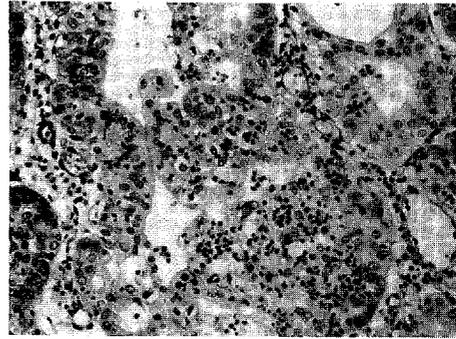
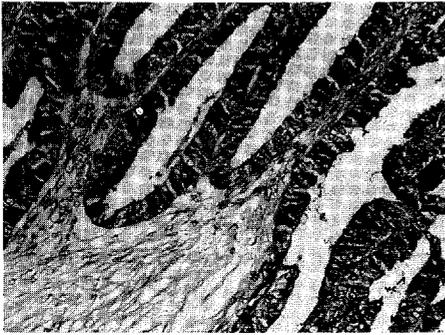


Photo. 1	Photo. 2
Photo. 3a	Photo. 3b
Photo. 4	Photo. 5

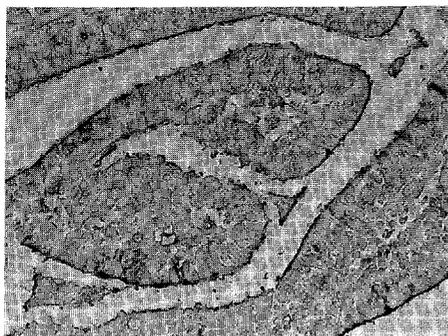
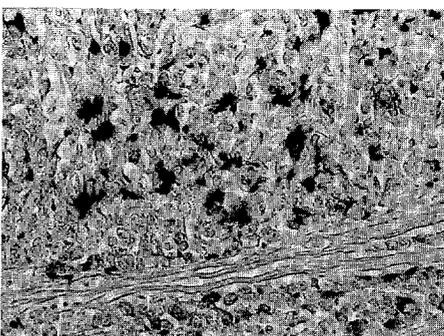
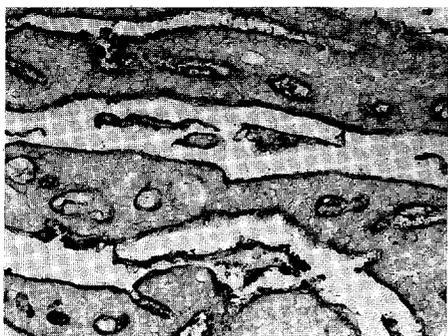
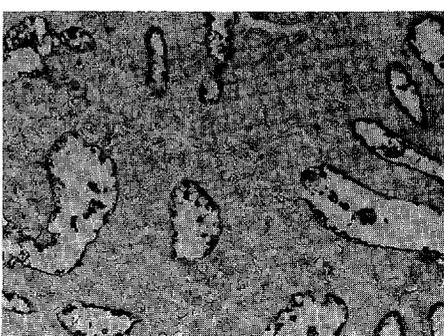
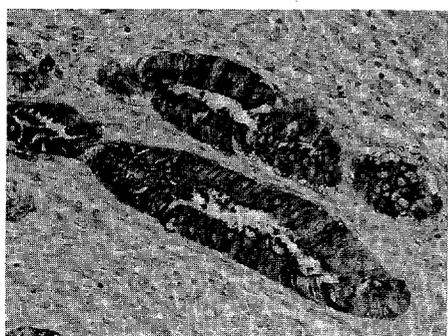
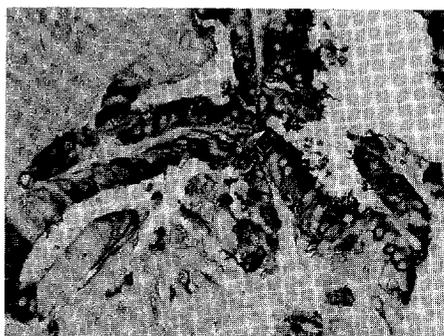


Photo. 6	Photo. 7
Photo. 8	Photo. 9
Photo. 10a	Photo. 10b
Photo. 11	

## Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Endometrial Carcinoma

Hisaya FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine  
(Director : Prof. Atsushi FUJIWARA)

To evaluate prognostic factors of endometrial carcinoma, 84 cases were examined clinicopathologically and immunohistochemically. Results obtained were also compared with survival rate. The following results were obtained:

- (1) Clinicopathologically, histologic type of adenocarcinoma (G1) and adenoacanthoma, clinical stage I · II, no vessel permeation, no or lesser degree ( $<1/3$ ) of myometrial invasion, pre-menopausal state and high degree of lymphocytic infiltration were regarded as good prognostic factors. Histologic type of adenocarcinoma (G3) and serous adenocarcinoma, clinical stage III · IV, higher degree ( $2/3 <$ ) of myometrial invasion and no-metastasis were regarded as poor prognostic factors.
- (2) Immunohistochemically, CA125 expression rate was high in adenocarcinoma (G1) and adenoacanthoma and low in adenocarcinoma (G3), clinical stage IV and myometrial invasion ( $2/3 <$ ) cases.

Immunoreactivity of vimentin was observed at high percentage of cases in adenocarcinoma (G1), no vessel permeation, and no or lesser degree ( $<1/3$ ) of myometrial invasion cases and low in adenocarcinoma (G3), clinical stage IV and myometrial invasion ( $2/3 <$ ) cases. Positive rate of searyl SSEA-1 was high in adenocarcinoma (G1), adenoacanthoma, no-vessel permeation, no-myometrial invasion, no-metastasis and pre-menopause cases and low in adenocarcinoma (G3), adenosquamous carcinoma and myometrial invasion ( $2/3 <$ ) cases. Positive rate of UEA-I Lectin was high in adenocarcinoma (G1) and adenoacanthoma and low in adenocarcinoma (G3) cases. Positive rate of EMA was high in vessel permeation and myometrial invasion cases. Positive rate of PLAP was high in clinical stage I and pre-menopause cases and low in myometrial invasion ( $2/3 <$ ) cases. Cumulative 5 year survival rate was high in positive cases of CA125 and vimentin.