

綜 説

膵癌と糖鎖性腫瘍マーカー

川 茂 幸  
 信州大学医学部第2内科学教室

Cancer-Associated Carbohydrate Antigens in Patients with  
 Pancreatic Cancer

Shigeyuki KAWA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** cancer-associated carbohydrate antigen, pancreatic cancer  
 糖鎖性腫瘍マーカー, 膵癌

はじめに

膵癌診断に多くの腫瘍マーカーが検討されてきたがその理由としてCT, US, ERCPなどの画像診断法の進歩が著しいにもかかわらず、未だ切除可能例の発見が困難な事実があげられる。これは膵癌に対する解剖学的アプローチが困難であることが大きな要因である。胃癌に対しては透視による胃集検、子宮癌に対しては細胞診、肺癌に対しては胸部X線検査が早期診断にある程度の成果をあげており、従来の検査法で容易にアプローチ可能なこれらの腫瘍に対して腫瘍マーカーを検討する臨床的な必要性は、膵癌に比較して乏しい。膵癌切除例のほとんどは腫瘍自身は小さいが膵内胆管を閉塞し黄疸を来たした症例である<sup>1)</sup>。しかし、多くの膵癌がこの様に都合よく発生、浸潤してゆくとは限らず、また発生率を考慮すれば罹病の可能性のある世代の成人に種々の画像診断法を施行することは実際上不可能である。つまり早期の膵癌を発見するには精密検査の前段階で高危険因子群を人工的に設定する必要があり、この目的で血清診断という簡便な検査法である腫瘍マーカーが精力的に研究されてきた。

表1におもな腫瘍マーカーを示す。AFPの発見を契機に癌と胎児性抗原に着目され、CEA, POA, などが開発された。CEAは大腸癌と胎児大腸, POAは膵癌と胎児膵の共通抗原を想定して発見され、おのお

表1 膵腫瘍マーカー

|                       |
|-----------------------|
| Polyclonal 抗体で認識される抗原 |
| CEA                   |
| POA                   |
| PCAA                  |
| TPA                   |
| BFP                   |
| Isoferritin           |
| AFP                   |
| Monoclonal 抗体で認識される抗原 |
| I型糖鎖                  |
| CA19-9                |
| CA50                  |
| II型糖鎖                 |
| Sialyl SSEA-1         |
| 構造未決定                 |
| DuPan-2               |
| KMO-1                 |
| CA125                 |
| NCC-ST-439            |

の膵癌診断に対する有用性はある程度確認された。しかし膵癌の早期発見という観点からは充分満足できる成績ではなかった。

Köhler と Milstein によるモノクローナル抗体の

普及により多くの膵癌診断に有用とされる腫瘍マーカーが報告されてきた。これらのモノクローナル抗体により開発されたマーカーと従来のマーカーの決定的な相違は、従来のマーカーはまず抗原を精製し測定法が確立されたのに対し、モノクローナル抗体以後のマーカーは測定法の有用性が確立された後に、認識抗原決定基の検討が行われることである。そしてモノクローナル抗体によるマーカーのなかには認識抗原決定基がなお不明なものが多い。CA19-9 が Koprowski ら<sup>2)</sup>により最初に報告され、切除可能な膵癌の診断にもある程度の有用性が示された。現在世界中で最も広く応用されており、CA19-9以後に開発されたマーカーが広く受け入れられるためには、CA19-9を凌駕する特徴がなければならない。膵癌マーカーに関して多くの総説があるが、本稿ではCA19-9を中心に臨床的な問題点を整理し、CA19-9以後の新しいマーカーが、これらを克服しうる特徴があるかを概説する。

## I 糖鎖性腫瘍マーカーの臨床

### A CA19-9

CA19-9の膵癌における sensitivity は 69-92%と報告されている<sup>2)-27)</sup>。当科での成績は 80%であった(表2)。慢性膵炎がしばしば膵癌との鑑別が困難であるため、腫瘍マーカーの膵癌に対する診断能は慢性膵炎と比較して検討されることが多い。当科での成績は specificity 79% で efficiency 80%であった。これ

は本マーカーが最も早期に発見されたにもかかわらず、それ以後に開発されたマーカーと比較しても良好な成績であることを示している。そして世界中で CA19-9が広く測定されるようになり、臨床データが集積するにつれて、従来のポリクローナル抗体で認識されるマーカーである CEA や POA などが有していた問題点が多かれ少なかれ指摘されるようになってきた。最も大きな問題点は早期例での陽性率が充分満足できるものではないという指摘である。早期膵癌として広く認められている定義はないと思われるが、たとえば Domschke<sup>28)</sup>が提唱している腫瘍径 2 cm 以下で、被膜下に留まり、遠隔転移を認めない症例ではほとんど陽性例はないと思われる。この様な根治手術可能例を診断することが理想であるが、現時点で腫瘍マーカーにそこまで期待することは無理なことと思われる。血清値と腫瘍径、病期 (stage) とは密接な相関が報告されている。Malesci ら<sup>9)</sup>によれば  $T_1 \cdot T_2$  症例(腫瘍径、 $T_1 < 2$  cm,  $2 \leq T_2 < 4$  cm)で 120U/ml 以上の値は 33%にしか認められず、Sakahara ら<sup>10)</sup>や Steinberg ら<sup>13)</sup>は腫瘍径 3cm 以下の陽性率は 13%で 5 cm 以上では 90%と報告している。Safi ら<sup>17)</sup>によれば、血清の平均値は Stage I では 93U/ml, Stage II 172U/ml, Stage III 455U/ml である。他の報告でも Stage I での陽性率は 40%程度である<sup>4)-8)29)</sup>。この場合、各報告者が用いている Stage 分類は統一されたものではないが、多くの場合 Stage I は腫瘍が

表2 膵癌診断における膵腫瘍マーカーの成績 (信州大学第2内科)

| Tumor marker         | Cut-off value | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Efficiency(%) |
|----------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|
| CA19-9               | 37 U/ml       | 80             | 79             | 80            |
| CA50                 | 40 U/ml       | 73             | 84             | 78            |
| Sialyl SSEA-1        | 38 U/ml       | 51             | 89             | 66            |
| DuPan-2              | 150 U/ml      | 64             | 83             | 71            |
| CA19-9/sialyl SSEA-1 |               | 85             | 72             | 80            |
| CA19-9/DuPan-2       |               | 87             | 71             | 80            |
| CA50/sialyl SSEA-1   |               | 79             | 78             | 78            |
| CA50/DuPan-2         |               | 82             | 75             | 80            |

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{膵癌で陽性症例数}}{\text{膵癌全症例数}} \times 100$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{慢性膵炎で陰性症例数}}{\text{慢性膵炎全症例数}} \times 100$$

$$\text{Efficiency} = \frac{\text{膵癌で陽性症例数} + \text{慢性膵炎で陰性症例数}}{\text{膵癌全症例数} + \text{慢性膵炎全症例数}} \times 100$$

局所に限局して摘出手術可能例、StageIV は肝臓などの遠隔臓器に転移を認める例で、II, IIIはそれぞれの基準で grading されている。膵癌の予後を切除例と非切除例と比較すると、切除例では明らかに良好である<sup>30)</sup>。昭和56年より始められた膵癌全国登録の集計でも、切除例の1年生存率が50.0%、3年生存率が23.7%に対し、単開腹などの非切除例では数%以下である(図1)。したがって、根治性の有無はともかく、当面は

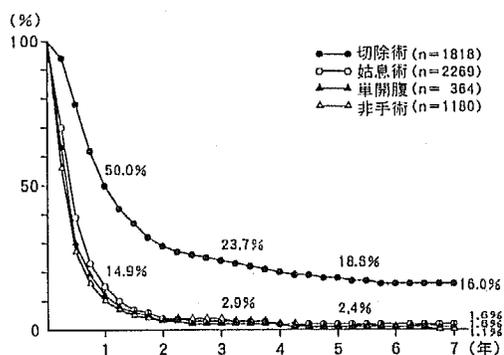


図1 膵癌全国症例の累積生存率(全国膵癌登録調査報告, 1987年度症例)

切除例の発見を目標とすることが实际的と思われる。Sakahara ら<sup>10)</sup>は切除例の陽性率は79%で、非切除例では91%と報告しており、ほぼ満足できるものである。当科では膵癌症例172例中17例に切除可能例を認め、そのうち10例(59%)で陽性であった<sup>31)32)</sup>。従来のマーカーと比較すれば、ほぼ満足できる成績と考えられる。しかしこれらは retrospective study の成績であり、真の意味で診断の有用性を評価するためには prospective study が必要である。Frebourg ら<sup>33)</sup>は366名の良性疾患と診断された患者群を2年間追跡し、117名の陽性者を認めたが、そのうち115名が偽陽性であった。結局2名が膵癌と診断されたが、診断前の8カ月の時点では CA19-9 値の上昇は認められず、早期発見は困難であると結論している。我々は、特定地域で974名の40歳以上の人間ドック受診者について、KMO-1, elastase-1, CA19-9 によるスクリーニング検査で1名の摘出手術可能膵尾部癌を発見し得た。詳細な病理学的検討では、左腎ならびに、横行結腸に浸潤を認め StageIV であったが、当院第2外科で手術後、1年経過した現在も再発の徴候を認めず、健在で

ある。経済効率の面で問題が残るが、CA19-9 によるスクリーニング検査の有用性は十分に期待できると考えており、さらに大きな集団での検討が必要であろう。またこの場合、根治手術が期待できる、膵癌の肉眼的進行度分類(Stage)<sup>34)</sup>の StageI 症例の発見を目的とすることは实际的ではなく、当面は本症例のごとく、摘出手術可能例の発見に努めることが肝要と思われる。

良性疾患での偽陽性が、特に慢性膵炎、慢性肝炎、肝硬変などで指摘されている。慢性膵炎での陽性率は9~22%と報告されている<sup>5)6)12)</sup>。当科の成績では、慢性膵炎I群(表3)115例中24例(21%)の陽性率であった。慢性膵炎症例で CA19-9 が陽性化する機序としては①膵管の狭窄、閉塞による膵液の鬱滞②膵内胆管の狭窄、閉塞による胆汁鬱滞がおもなものと考えられる。①の機序について考察する。CA19-9 は癌組織だけではなく、非癌膵組織のおもに導管細胞に存在し<sup>11)35)</sup>、膵液中に分泌されている<sup>5)36)</sup>。したがって、慢性膵炎で膵石や蛋白栓、線維化により膵管が狭窄、閉塞し、膵液の鬱滞が生ずると、CA19-9 が血中に逸脱し上昇することが予想される。教室では最近、主膵管乳頭近傍に膵石が嵌頓し CA19-9 が996U/ml と高値を示した特発性膵石例で、膵尾部切除、膵管空腸吻合による膵液ドレナージ手術にて血清値が正常化した症例を経験した<sup>37)</sup>。さらに Tatsuta ら<sup>6)</sup>は、膵液中のCA19-9 値は膵石例で高いと報告している。②の胆汁鬱滞の関与については、本抗原は肝内胆管上皮にも存在し<sup>38)</sup>、膵内胆管の狭窄による胆汁鬱滞でも上昇することが報告されている<sup>3)32)</sup>。この場合 Al-p と良好

表3 慢性膵炎の臨床診断基準

(日本消化器病学会, 1983)

- 1) 膵組織像に確診所見がある
- 2) 膵に確実な石灰化像がある
- 3) 膵外分泌に確実な機能障害がある
- 4) 膵管像または膵画像に確診所見がある
- 5) 膵酵素逸脱を伴う上腹部痛・圧痛が6カ月以上持続または継続し、膵機能、膵管像、膵画像あるいは膵組織像に細則に示す異常所見がある

1)~4)の項目を1つ満たせば慢性膵炎(I群)、5)を満たすものは慢性膵炎(II群)とする。

なお、上記の診断基準を満たさないが、自・他覚所見、細則に示す参考所見、治療効果、除外診断などを総合して慢性膵炎を否定しにくい例は臨床的疑診とする。

な相関を認めるとされている<sup>32)</sup>。その他の機序としては、組織壊死による抗原の血中への逸脱も考えられる。これら慢性膵炎での上昇は、膵癌との鑑別という観点から臨床的に問題となるが、cut off 値を再検討して、100U/ml 以上ではほぼ慢性膵炎を否定できるという報告<sup>39)</sup>がある。しかし我々の検討<sup>40)</sup>ではclear cut に両者を鑑別する cut off 値の設定は現時点では困難と考える。

良性肝疾患、慢性肝炎、肝硬変でも本抗原は上昇するとされている<sup>12)-14)41)</sup>。前述したごとく本抗原は肝内胆管上皮にも豊富に存在し<sup>39)</sup>、胆汁中にも分泌されている。肝細胞内には存在していないので、これらの疾患での上昇機序は、胆汁うっ滞や、炎症壊死などの障害が、胆管上皮に及ぶためと考えられている。一方、肝機能障害による本抗原の肝での代謝障害の関与は少ないと考えられる。Talbot ら<sup>42)</sup> は種々の病態で、末梢血と門脈血中の抗原値を比較して、ほとんど差がないことを認め、本抗原の肝での up take は非常に緩徐であり、末梢血の値は、産生臓器からの放出を正確に反映していると報告している。また本抗原のように末梢にシアル酸を持つ糖鎖は肝臓での分解を受けにくいとされている<sup>43)</sup>。前述したごとく、悪性疾患と良性疾患を clear cut に分ける cut off 値の設定は困難と考えられる。しかし膵癌などの悪性疾患では、経時的に測定すると漸増してくるのに対し、良性疾患では、変動することもあるが、上昇することはほとんどなく、2 points 以上測定することが鑑別上重要と考える。

CA19-9 のもう一つの重要な問題点は、ルイス式血液型の影響を受け、膵癌症例でも陰性化しうることである<sup>44)-47)</sup>。CA19-9 は血液型物質 Lewis<sup>a</sup> がシアル化した構造である(図2)。ルイス式血液型陰性例は、人口の約5%に存在する<sup>48)</sup>とされており、この様な症例ではCA19-9の前駆物質であるLewis<sup>a</sup>を合成でき

ず、したがって、癌が発生しても、陽性化することがない。ルイス式血液型は通常、血球凝集反応で判定されるが、進行膵癌例では、血球上の抗原量が少なくなり、この方法では判定が不正確になり、唾液や血清などで判定する必要がある<sup>45)</sup>。我々は膵癌170例中、ルイス式血液型陰性例を5例判定し得たが、血中CA19-9値は1例を除き検出されず、組織中のLewis<sup>a</sup>、CA19-9も認めなかった。CA19-9は、ルイス式血液型陰性例で陰性化する以上に、血清値が本血液型に影響されることが予想される。ルイス式血液型は大きく(a<sup>-</sup>, b<sup>-</sup>), (a<sup>+</sup>, b<sup>-</sup>), (a<sup>-</sup>, b<sup>+</sup>), (a<sup>+</sup>, b<sup>+</sup>)に分類されるが、血球上の抗原量の違いにより、無限に連続的な亜型が存在し、それぞれ、前駆物質であるLewis<sup>a</sup>の産生様式に相違があると考えられ、CA19-9値に影響を及ぼすとされている<sup>49)</sup>。つまり本抗原の発現には遺伝的に規定される個体差(individuality)が強く存在し、偽陰性のみならず、偽陽性化にも影響を及ぼしている可能性がある。

**B CA50**

CA50はCA19-9と構造が類似しており、(図2) Lewis<sup>a</sup>の前駆体であるLewis<sup>c</sup>にシアル酸がついたもので、したがってルイス遺伝子の影響を受けないとされていた<sup>50)</sup>。1983年にLindholm ら<sup>50)</sup>により最初に報告されてからCA19-9の欠点を補い得るマーカーとして期待され、広く検討されてきた。膵癌でのsensitivityは71~88%と報告されている<sup>15)16)51)52)</sup>。当科での成績は、sensitivity 73%, specificity 84%であった(表2)。ルイス遺伝子の影響を受けないことより、測定系はCA19-9より広い範囲の抗原を認識し、したがってsensitivityは上昇specificityは低下することが予想されたが、逆の結果であった。原因は不明であるが、測定方法の違いが関係しているのかも知れない。ルイス抗原系の影響に関する、免疫組織化学的研究では、ルイス抗原陰性組織でCA19-9が染色されず、CA50が陽性に染色されるという報告がある<sup>53)54)</sup>。しかし、ルイス陰性でCA19-9陰性例の血清値の検討<sup>55)</sup>では、これらの症例のCA50値は低値に留まるようである。当科のルイス陰性5例の検討でも1例陽性を認めたが、45U/mlと軽度上昇であった。これは、抗体がCA19-9構造中に存在するCA50構造にも反応し、結果として測定系がCA50、CA19-9の両者を認識し、さらにCA19-9の方に親和性が強いことに起因することが考えられる<sup>56)57)</sup>。その他の臨床成績はCA19-9とほぼ同様であり、したがって同様の問題

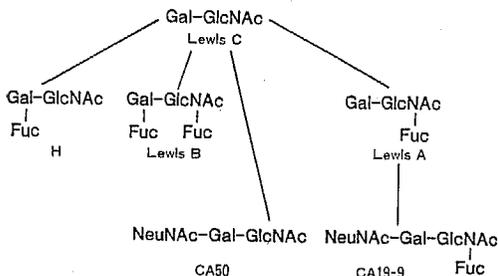


図2 血液型抗原と腫瘍マーカー糖鎖の構造

点を有していると考えられる。

#### C KMO-1

KMO-1 は Ohyanagi ら<sup>58)</sup> により報告されたマーカーであるが、構造は決定されていない。しかし CA19-9 と高い相関を有している。CA19-9 の問題点をどの程度補うことが可能かは今後の検討課題と考えられる。

#### D Sialyl SSEA-1

Fukushi, Hakomori, Kannagi ら<sup>59)60)</sup> により開発されたモノクローナル抗体 FH6 が認識する抗原で、CA19-9 や CA50 とは異なる 2 型糖鎖である。本抗原は、stage specific embryon-al antigen (SSEA-1) という、細胞分化の特定の時期に発現される胎児性抗原<sup>61)62)</sup> がシアル基による修飾を受けたもので、癌細胞が胎児期の細胞に retro-differentiation をおこすことにより生成されると考えられている。したがって、高い cancer specificity が期待される。膵癌の陽性率は FH-6 研究会の成績によれば 62.3% で、膵胆道系の良性疾患の陽性率は 17.5% と報告されている<sup>63)</sup>。当科の成績は sensitivity 51% で specificity 89% と specificity が優れていた (表 2)。本抗原の慢性膵炎での偽陽性率が低い要因として、膵管閉塞が上昇機序に関与していない可能性が考えられる<sup>38)</sup>。本抗原の慢性膵炎での組織局在を検討した報告は見当たらないが、非膵癌組織では、retro-differentiation がおこらないので CA19-9 や CA50 のようには存在していないのではないかと考えられる。また本抗原は慢性膵炎例で肝細胞に表現され、炎症の強さと染色性は相関すると報告されている<sup>64)</sup>。良性肝疾患での成績は FH-6 研究会によれば、肝炎 5/39 (5.1%)、肝硬変 0/17 (0%) である<sup>63)</sup> が、症例数が少ないので現状では正確な評価はできない。CA19-9 などのマーカーとの combination に期待がもたれ、FH-6 研究会の成績では膵癌診断の sensitivity は CA19-9 単独の 70% から 95% に向上したと報告されている<sup>63)</sup>。しかし、当科の成績では CA19-9 と、CA50 との組合せで、それぞれ単独の 80%、73% から 85%、79% に向上したが、specificity は、それぞれ単独の 79%、84% から 72%、75% に低下し、著しく診断能が向上したとは結論できなかった (表 2)。本抗原は膵癌だけでなく肺腺癌への診断に有用性を期待されている<sup>63)</sup>。

#### E Dupan-2

培養膵癌細胞を免疫して、より膵癌に特異性の高いモノクローナル抗体を作製するとの考えから Metz-

ger ら<sup>65)66)</sup> により開発された。構造は未決定である。膵癌診断の sensitivity に関する報告は 60~94% と幅広いが<sup>66)68)</sup>、我々の成績では sensitivity 64% で specificity 80% であった (表 2)。慢性膵炎での偽陽性率は低い<sup>69)</sup>。Takasaki ら<sup>70)</sup> は、免疫組織化学的な検討より、非膵癌組織では CA19-9 は、中等大以上の導管細胞の管腔面に存在しているのに対して、Dupan 2 は介在部導管に至るまでのすべての導管の細胞質内に存在しており、膵の炎症などで導管が障害されても CA19-9 ほどは細胞外に放出されないのではないかと推定している。しかし、Dupan 2 は肝炎、肝硬変などの良性肝疾患での偽陽性が高いといわれている<sup>66)71)</sup>。本抗原が肝管上皮細胞に存在しており、胆汁鬱滞で、血中へ逸脱することが大きな要因と考えられる<sup>72)</sup>。良性肝疾患の中でも primary biliary cirrhosis (PBC) 例で最も高率に偽陽性例を認め、Haviland ら<sup>71)</sup> は 77% の症例が 400U/ml であったと報告している。活動性の強い慢性肝炎や、PBC 組織で肝内の胆管上皮に強く染色されるとされている。臨床データより本抗原は CA19-9 や CA50 とは相関が乏しいと考えられ、これらのマーカーとの combination により診断能の向上が期待される。しかし、当科の成績では CA19-9、CA50 と組み合わせることにより、膵癌診断における sensitivity はそれぞれ単独測定 of 80%、73% から、87%、82%、に向上したが、specificity は、単独測定 of 79%、84% から、71%、75% に低下した (表 2)。結果として診断能の著明な向上は、認められなかった。

#### F CA125

CA125 は Bast ら<sup>73)</sup> により卵巣癌細胞を免疫して作製されたマーカーである。当科の成績では、膵癌の sensitivity は 66% であった<sup>33)</sup>。本抗原の膵癌での上昇機序として、癌組織での産生以外に、癌細胞の腹膜播種などによる癌性腹膜炎が関与している。本抗原が中皮組織でも産生されていることによると考えられる。

## II 癌糖鎖の構造と分類

癌糖鎖の構造と分類に関しては箱守、神奈木らの優れた総説<sup>49)74)77)</sup> があり、詳細についてはこれらを参照していただきたい。モノクローナル抗体で認識される腫瘍マーカーは、その構造が決定される以前に測定法が完成し、臨床的有用性が確認されている。したがって、未だ構造が決定されていないものが多い。構造が判明しているものに関して分類が試みられている。

これらのマーカーは血清中には高分子糖蛋白として存在すると考えられている。これらの糖蛋白糖鎖は、コア蛋白質との結合様式により血漿蛋白型糖鎖(N-グリコシド結合)とムチン型糖鎖(O-グリコシド結合)に分類されるが、糖鎖性癌抗原はムチン型糖鎖として存在している。また糖鎖性癌抗原は糖脂質としても存在している。癌糖鎖の分類は、十分な分析が可能であることより、糖脂質として行われてきた。糖脂質はガングリオシリース、グロボシリース、ラクトシリースの3つに分類されるが、癌糖鎖はほとんどがラクトシリースに属している。またラクトシリースは幹構造の違いから、1型糖鎖と2型糖鎖に分類され、CA19-9、CA50は1型に sialyl SSEA-1は2型に属している。これらの糖鎖は細胞の分化過程で発現様式が異なるとされている。2型糖鎖が早期に表現され、成熟するにつれて外側を覆うようにして1型糖鎖の合成がおこる。またA、B、O(H)式の血液型糖鎖はさらに最外層を覆うようにして合成される。つまり現在利用されている癌糖鎖は、細胞の分化過程で正常に表現されている抗原であり、2型糖鎖の方が、retro-differentiationの程度が強いことを反映しており、理論的には cancer-specificityが高いと言われている。

癌糖鎖のもう一つの構造上の特徴として、血液型抗原に関連しているという点と、シアル酸が付加した構造が多いという点である。CA19-9はLewis<sup>a</sup>に、CA50はLewis<sup>c</sup>に sialyl SSEA-1はLewis<sup>x-i</sup>にシアル酸が付加した構造である(図2)。血液型抗原に関連しているということより、これら癌糖鎖の合成は、担癌固体の血液型に規定されるという制約があり、病期が進行しても血清値が上昇しない症例が存在する。これは前述したごとくCA19-9とルイス式血液型の関連で顕著である。したがってCA19-9の評価はルイス式血液型を考慮する必要がある。シアル酸を有する糖鎖が多いという点に関しては、この様な糖鎖が癌細胞から活発に遊離されるのか、肝脾などの網内系で除去されにくいのか、2つの可能性が考えられる。

### III 画像診断, 治療への応用

画像診断 (radio-immunodetection), 治療 (targeting therapy) への応用に関しては未だ臨床的評価が確立していない。Hnatowich ら<sup>78)</sup>は、<sup>111</sup>In を標識した抗 CA125 と抗CA19-9 抗体の体内動態について検討しているが、標識抗体が効率よく脾癌部位に集積するためには、抗体の affinity や specificity

だけではなく薬理動態的な特性についても考慮すべきであると報告している。また、血液プールによる background が腫瘍に集積した特異抗体との分別を困難にしているとも考えられる。この点を改善する為に幾つかの工夫がなされているが、Goldenberg ら<sup>79)</sup>は dual-isotope subtraction 法を <sup>131</sup>I 標識抗 CEA 抗体について行った。<sup>99m</sup>Tc 標識アルブミンを血液プールの補正をするために使用したが、isotope 間の分布特性の違いを補正することが困難であった。また IgG そのものより、抗体 fragment (Fab) を使用することにより、血中からの除去を増強させる試みもなされたが、intact IgG と比較して腫瘍への集積が悪いとされている。標識一次抗体を投与した後に、二次抗体を投与して血中よりの消失率を増強する試みが動物実験で行われている<sup>80)</sup>。interferon- $\gamma$  の投与により、腫瘍組織の癌抗原 (CA19-9) の expression が増強される可能性が示唆されており<sup>81)</sup>、抗体の腫瘍局在性を高めることが可能かも知れない。しかし、radio-immunodetection に応用しうるマーカーは流血中には量が少なく組織に豊富に表現されていることが望ましい。また、癌抗原はすべての担癌固体に発現されているわけではなく固体差が存在し、以上の問題が解決されても、すべての症例に応用できるわけではないという問題が残る。この点、Epstein ら<sup>82)</sup>は癌組織では変性壊死が著しく、細胞の透過性が高まっているという共通の性質を利用して、癌抗原ではなく核内蛋白に対する標識抗体で腫瘍の局在診断を試みている。つまり核内蛋白ヒストンに対する標識抗体を投与すると、健康部細胞では、抗体が細胞内に浸透できないが、癌組織の変性の強い細胞では透過性が高まっており、抗体が細胞内へ浸透してヒストンと結合することにより、腫瘍の局在診断が可能となる。この場合、腫瘍マーカーの問題点である個体差を克服し得ると報告している。

Targeting therapy についても同様の問題点が存在すると思われる。肝癌に対してアドリアマイシン封入リポゾームを結合した抗 AFP 抗体投与による抗腫瘍効果は動物実験で確かめられた<sup>83)</sup>。同様の試みを脾癌で抗CA19-9 抗体で行われているが、脾癌は血流に乏しい腫瘍である点が問題となる。Weiner ら<sup>84)</sup>は、MoAb17-1A という、癌組織の表面糖鎖抗原に対する、抗体を脾癌患者に投与して抗腫瘍効果を報告している。彼らはその機序として ADMC (antibody-dependent monocyto cytotoxicity) により、腫瘍組織の破壊がおこるのではないかと推測している。

文 献

- 1) Kasler, M.H., Barkin, J. and MacIntyre, J.M. : Pancreatic cancer ; assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer*, 56 : 397-402, 1985
- 2) Koprowski, H., Steplewski, Z., Mitchell, K., Herlyn, M. and Fuhner, P. : Colo-rectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*, 5 : 957-972, 1979
- 3) Piantino, P., Andriulli, A., Gindro, T., Pecchio, G., Masoero, G., Maccarato, R. and Dobrilla, G. : CA 19-9 assay in differential diagnosis of pancreatic carcinoma from inflammatory pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol*, 81 : 436-439, 1986
- 4) Satake, K., Kanazawa, G., Kho, I., Chung, Y.S. and Umeyama, K. : A clinical evaluation of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol*, 29 : 15-21, 1985
- 5) Schmigel, W.H., Kreiker, C., Eberl, W., Arndt, R., Classen, M., Greten, H., Jessen, K., Kalthoff, H., Soehendra, N. and Thiele, H.G. : Monoclonal antibody defines CA 19-9 in pancreatic juices and sera. *Gut*, 26 : 456-460, 1985
- 6) Tatsuta, M., Yamamura, H., Iishi, H., Ichii, M., Noguchi, S., Yamamoto, R. and Okuda, S. : Values of CA 19-9 in the serum, pure pancreatic juice, and aspirated pancreatic material in the diagnosis of malignant pancreatic tumor. *Cancer*, 56 : 2669-2673, 1985
- 7) Safi, F., Beger, H.G., Bittner, R., Buchler, M. and Krautzberger, W. : CA 19-9 and pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 57 : 779-783, 1986
- 8) Del Favero, G., Fabris, C., Plebani, M., Panucci, A., Piccoli, A., Perobelli, L., Pedrazzoli, S., Baccaglini, U., Burlina, A. and Naccarato, R. : CA 19-9 and cartinoembryonic antigen in pancreatic cancer diabnosis. *Cancer*, 57 : 1576-1579, 1986
- 9) Malesci, A., Tommasini, M.A., Bonato, C., Bocchia, P., Bersani, M., Zerbi, A., Beretta, E. and Di Carlo, V. : Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 92 : 60-67, 1987
- 10) Sakahara, H., Endo, K., Nakagima, K., Nakashima, T., Koizumi, M., Ohta, H., Hidaka, A., Kohno, S., Nakano, Y., Naito, A., Suzuki, T. and Torizuka, K. : Serum CA 19-9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 57 : 1324-1326, 1986
- 11) Del Villano, B.C., Brennan, S., Brock, P., Bucher, C., Liu, V., McClure, M., Rake, B., Spacd, S., Westrick, B., Schoemaker, H. and Zurawski, V.R. : Radioimmunometric assay for monoclonal antibody defined tumour marker CA 19-9. *Clin Chem*, 29 : 549-552, 1983
- 12) Jalanko, H., Kuusela, P., Roberts, P., Sipponen, P., Haglund, C. and Makela, O. : Comparison of a new tumour marker, CA 19-9 with alpha fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. *J Clin Pathol*, 37 : 218-222, 1984
- 13) Steinberg, W.M., Gelfand, R., Anderson, K.K., Glenn, J., Scott, H.K., William, F.S. and Philip, P.T. : Comparison of the sensitivity and specifity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology*, 90 : 343-349, 1986
- 14) Haglund, C., Roberts, P.J., Kuusela, P., Scheimin, T.M., Makela, O. and Jalanko, H. : Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 53 : 197-203, 1986
- 15) Harmenberg, U., Wahren, B. and Wiechel, K.L. : Turmor markers carbohydrate antigens CA 19-9 and CA-50 and carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer and benign diseases of the pancreatobility. *Cancer Res*, 48 : 1985-1988, 1988
- 16) Benini, L., Cavallini, G., Zordan, D., Rizzotti, P., Rigo, L., Brocco, G., Perobelli, L.,

- Zanchetta, M., Pederzoli, P. and Scuro, A. : A clinical evaluation of monoclonal (CA 19-9, CA 50, CA 12-5) and polyclonal (CEA, TPA) antibody-defined antigens for the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas*, 3 : 61-66, 1988
- 17) Safi, F., Roscher, R., Bittner, R., Schenkluhn, B., Dopfer, H.P. and Beger, G. : High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas*, 2 : 398-403, 1987
- 18) Klapdor, R., Lehmann, U., Bahlo, M., Greten, H., van Acrean, H. and Schreiber, H.W. : CA 19-9 in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms. Teil 1. Tumor Diagnostik and Therapie, 4 : 197, 1983
- 19) Yoshikawa, T., Nishida, K., Tanigawa, M., Fukumoto, K. and Kondo, M. : Carbohydrate antigenic determinant (CA 19-9) and other tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Digestion*, 31 : 67-76, 1985
- 20) Gupta, M.K., Arciaga, R., Bocci, L., Tubbs, R., Bukowski, R. and Deodhar, S.D. : Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA 19-9) in the sera of a patients with malignant and nonmalignant diseases. *Cancer*, 56 : 277-283, 1985
- 21) Savarino, V., Mansi, C., Pugliese, V., Ferrara, G.B., Arcuri, V. and Celle, G. : Evaluation of a new tumor-associated antigen in pancreatic cancer. *Digestion*, 29 : 1-4, 1984
- 22) Vincent, D., Venot, J., Catanzano, G., Clement, M.N., Piquet, M.F., Veyriras, E. and Beck, C. : Evaluation d'un marqueur tumoral pancreatique serique : l'antigene carbohydrate CA 19-9. *Ann Med Interne (Paris)*, 136 : 142-144, 1985
- 23) Klapdor, R., Klapdor, U., Bahlo, M., Dallek, M., Kremer, B., van Ackeren, H., Schreiber, H.W. and Greten, H. : CA 12-5 bei karzinomen des Verdauungstraktes. *Dtsch Med Wochenschr*, 109 : 1949-1954, 1984
- 24) Lehmann, U., Klapdor, R., Bahlo, M. and Greten, H. : The new tumorassociated antigen Ca 12-5 in gastrointestinal disorders. (XVI Meeting EPC, Cascais, 1984) *Digestion*, 30 : 121, 1984
- 25) Safi, F., Buchler, M. and Beger, H.G. : Diagnostische bedeutung des tumor-makers CA 19-9 beim pankreaskarzinom. *Dtsch Med Wochenschr*, 109 : 1869-1873, 1984
- 26) Schmiegel, W.H., Eberl, W., Kreiker, C., Piccoli, A., del Favero, G., Venturini, R., Panucci, A. and Naccarato, R. : Multiparametric tumor marker (CA 19-9, CEA, AFP, POA) analyses of pancreatic juices and sara in pancreatic diseases. *Hepatogastroenterology*, 32 : 141-145, 1985
- 27) Farini, R., Fabris, C., Bonvicini, P., Piccoli, A., del Favero, G., Venturini, R., Panucci, A. and Naccarato, R. : CA 19-9 in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 21 : 429-432, 1985
- 28) Domschke, W. : Selective methodology for a precocuous diagnosis of pancreatic cancer. Lecture held at the XVI European Pancreatic Club meeting. Cascais, Sept : 12-15, 1985
- 29) Wang, T.H., Lin, J.T., Chen, D.S., Sheu, J.C. and Sung, J.L. : Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real-time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9. *Pancreas*, 1 : 219-223, 1986
- 30) Pollard, H.M. : Staging of cancer of the pancreas. Cancer of the pancreas task force. *Cancer*, 47 : 1631-1637, 1981
- 31) 小口寿夫, 川 茂幸, 床尾万寿雄, 本間達二 : 膵腫瘍マーカー. 臨床と研究, 66 : 1441-1446, 1989
- 32) 川 茂幸, 小口寿夫, 本間達二 : 膵癌・膵炎と糖鎖性腫瘍マーカー. 最新医学, 43 : 479-985, 1988
- 33) Frebourg, T., Bercoff, E. and Manchon, N. : The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer : A prospective study of 866 patients. *Cancer*, 62 : 2287-2290, 1988
- 34) 日本膵臓病研究会編 : 外科・病理 膵癌取扱い規約 (第2版). 金原出版, 東京, 1982

- 35) Arends, J.W., Verstyne, C., Bosman, F.T., Hilgers, J. and Steplewski, Z. : Distribution of monoclonal antibody-defined monosialoganglioside in normal and cancerous human tissues : an immunoperoxidase study. *Hybridoma*, 2 : 219-229, 1983
- 36) Tommasini, M.D., Bocchia, P. and Marchi, R. : Serum and pancreatic juice CA 19-9 determination in pancreatic cancer diagnosis. *Ital J Gastroenterol*, 17 : 171 (Abstract), 1985
- 37) 床尾万寿雄, 川 茂幸, 嶋倉勝秀, 赤松泰次, 小口寿夫, 平野 賢, 小林武司, 小岩井俊彦, 古田精市, 野口 徹, 志賀知之, 本間達二 : 膵石の主膵管内嵌頓により血清 CA 19-9 値の著明な上昇を来した慢性石灰化膵炎の1例. *日消誌*, 86 : 270-274, 1989
- 38) Atkinson, B.F., Ernst, C.S., Herlyn, M., Steplewski, Z, Sears, H.F. and Koprowski, H. : Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res*, 26 : 456-460, 1982
- 39) 鈴木 敏, 宮下 正, 内藤厚司, 谷 友彦, 戸部隆吉 : 膵癌と腫瘤形成型慢性膵炎の鑑別. *医学のあゆみ*, 127 : 8-15, 1983
- 40) 川 茂幸, 小口寿夫, 田村泰夫, 古川 猛, 門野 聡, 長田敦夫, 本間達二 : POA (pancreatic oncofetal antigen) および CA 19-9 による慢性膵炎と膵癌の鑑別. *胆と膵*, 5 : 951-956, 1984
- 41) Kew, M.C., Berger, E.L. and Koprowski, H. : Carbohydrate antigen 19-9 as a serum marker of hepatocellular carcinoma : Comparison with alphafoetoprotein. *Br J Cancer*, 56 : 86-88, 1987
- 42) Talbot, R.W., Nagorney, D.M., Pemberton, J.H., Wieand, H.S. and Ritts, R.E. Jr. : Comparison of portal and peripheral blood levels of carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 125 tumor-associated antigen in patients with colorectal and pancreatic cancer. *Cancer Res*, 49 : 542-543, 1989
- 43) 大倉久直 : 癌特異糖鎖抗原. *内科*, 58 : 728-731, 1986
- 44) Margaret, A.T., Uchida, E., Takasaki, H., David, A.B., Steplewski, Z. and Pour, P.M. : Relationship of carbohydrate antigens 19-9 and lewis antigen in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 47 : 5501-5503, 1987
- 45) Hirano, K., Kawa, S., Oguchi, H., Kobayasi, T., Yonekura, H., Ogata, H. and Homma, T. : Loss of lewis antigen expressoin on erythrocytes in some cancer pancreatic with high serum CA 19-9 levels. *J Natl Cancer Inst*, 79 : 1261-1268, 1987
- 46) Pour, P.M., Tempero, M.M., Takasaki, H., Uchida, E., Takiyama, Y., Burnett, D.A. and Steplewski, Z. : Expression of blood grouprelated antigens ABH, Lewis A, Lewis B, Lewis X, Lewis Y and CA 19-9 in pancreatic cancer cells in comparison with the patient's blood group type. *Cancer Res*, 48 : 5422-5426, 1988
- 47) Heriyn, M., Shen, J.W., Seavs, H.F., Civin, C.I., Verrill, H.L., Goldberg, E.M. and Koprowski, H. : Detection of a circulating gastrointestinal cancer antigen in sera of patients with gastrointestinal malignancies by a double determinant immunoassay with monoclonal antibodies against human blood group determinants. *Clin Exp Immunol*, 55 : 22-35, 1984
- 48) Race, R.P. and Sanger, R. : Blood groups in man. pp.323-349, Oxford., Blackwell, 1985
- 49) 神奈木玲児 : 細胞分化・癌化と糖鎖合成異常. *医学のあゆみ*, 149 : 457-462, 1989
- 50) Lindholm, L., Holmgren, J., Svennerholm, L., Fredman, P., Nilsson, O., Persson, B., Myrvold, H. and Legergard, T. : Monoclonal antibodies against gastrointestinal tumor-associated antigens isolated as monosialogangliosides. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 71 : 178-181, 1983
- 51) Haglund, C., Kuusela, P., Jalanko, P. and Robert, P. : Serum CA 50 as a tumor marker in carcinoma cancer : A comparison with CA 19-9. *Int J Cancer*, 39 : 477-481, 1987
- 52) Holmgren, J. : Clinical experience with the carbohydrate antigen CA 50 in the serum of carcinoma patients. *Tumor Marker Antigen* : 92-103, 1985
- 53) Hagland, C., Lindgren, J., Roberts, P.J. and Nordlig, S. : Tissue expression of the tumor

- marker CA 50 in benign and malignant pancreatic lesions: A comparison with CA 19-9. *Int J Cancer*, 38 : 841-846, 1986
- 54) 市原 透, 中尾昭公, 鈴木祐一, 鈴木夏生, 野浪敏明, 原田明生, 高木 弘, 名倉 宏: 膵癌における CA 50, CA 19-9, DuPAN 2 (I) 血清値と手術所見および病理組織所見との関連について. *膵臓*, 2 : 439-449, 1987
- 55) 市原 透, 中尾昭公, 坂本純一, 鈴木祐一, 野浪敏明, 原田明生, 渡辺 正, 高木 弘, 名倉 弘: 膵癌における CA 50, CA 19-9, DuPAN 2 (II), 組織内分布と血清値との対比. *膵臓*, 2 : 460-471, 1987
- 56) Mansson, J.E., Fredman, P., Nilsson, O., Lindholm, L., Holmgren, J. and Sevennerholm, L. : 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
- 57) Nilsson, O., Mansson, J.F., Lindholm, L., Holmgren, J. and Sevennerholm, L. : Sialosyl-lactotetraosyl ceramide, a novel ganglioside antigen detected in human carcinomas by a monoclonal antibody. *FEBS Lett*, 182 : 398-402, 1985
- 58) Ohyanagi, H., Saitoh, Y., Okumura, S., Ishida T., Uesaka, K., Ishida, H., Yamamoto, M., Uemura, Y., Kano, Y. and Suyama, T. : A new monoclonal antibody defined tumor marker (KMO 1) for pancreatic carcinoma. *Mt Sinai J Med*, 54 : 393-400, 1987
- 59) Fukushi, Y., Nudelman, E., Levery, S.B., Hakomori, S. and Rauvala, H. : Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. *J Biol Chem*, 46 : 10511-10517, 1984
- 60) Kannagi, R., Fukushi, Y., Tachikawa, T., Noda, A., Shin, S., Shigeta, K., Hiraiwa, N., Fukuda, Y., Inamoto, T., Hakomori, S. and Imura, H. : Quantitative and qualitative characterization of human cancer associated serum glycoprotein antigens expressing fucosyl or sialyl-fucosyl type 2 chain polylactosamine. *Cancer Res*, 46 : 2619-2626, 1986
- 61) Hakomori, S., Nudelman, E., Levery, S., Solter, D. and Knowles, B.B. : The hapten structure of a developmentally regulated glycolipid antigen (SSA-1) isolated from human erythrocytes and adenocarcinoma: A preliminary note. *Biochem Biophys Res Commun*, 100 : 1578-1586, 1981
- 62) Kannagi, R., Nudelman, E., Levery, S.B. and Hakomori, S. : 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, 1982
- 63) 井村裕夫, 遠藤治郎, 大倉久直, 石井 勝, 有吉 寛, 阿部令彦, 正宗 研, 西本幸男, 福士泰夫, 折笠精一, 箱守仙一郎, 神奈木玲児: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性. *癌と化学療法*, 14 : 1322-1331, 1987
- 64) Okada, Y., Shimoe, T., Mugaruma, M., Usumoto, R., Tsuji, T., Jinno, K., Moriwaki, S., Shin, S. and Hakomori, S. : Hepatocellular expression of a novel glycoprotein with sialylated difucosyl Le activity in the active inflammatory lesions of chronic liver disease. *Am J Pathol*, 130 : 97-105, 1988
- 65) Metzgar, R.S., Gaillard, M.T., Levine, S.J., Tuck, F.L., Bossen, E.H. and Borowitz, M.J. : Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer*, 42 : 601-608, 1982
- 66) Metzgar, R.S., Borowitz, M.J., Hollingsworth, M.A., Kim, Y.W. and Lan, M.S. : Monoclonal antibody assays for pancreatic cancer. In: Kupchik, E.H. (ed), *Monoclonal antibodies in *in vitro* diagnosis of tumors*, pp.169-193, Marcel Dekker, New York, 1988
- 67) Mahvi Meyers, W.C., Bast, R.C., Seigler, H.F. and Metzgar, R.S. : Carcinoma of the pancreas. Therapeutic efficacy as defined by a serodiagnostic test utilizing a monoclonal antibody. *Ann Surg*, 202 : 440-444, 1985
- 68) Metzgar, R.S., Rodriguez, N., Finn, O.J., Lan, M.S., Daasch, V.N., Fernsten, P.D., Meyers, W.C., Sindelar, W.F., Sandler, R.S. and Seigler, H.F. : Detection of a pancreatic

- cancer-associated antigen (DU-PAN-2 antigen) in serum and ascites of patients with adenocarcinoma. *Proc natl Acad Sci USA*, 81 : 5242-5246, 1984
- 69) Mahvi, D.M., Seigler, H.F., Meyer, W.C., Kalthoff, H., Schmiegel, W.H. and Metzgar, R.S. : DU-PAN-2 levels in serum and pancreatic ductal fluids of patients with benign and malignant pancreatic disease. *Pancreas*, 3 : 488-493, 1988
- 70) Takasaki, H., Tempero, M.A., Uchida, E., Buchler, M., Ness, M.J., Burnett, D.A., Metzgar, R.S., Colcher, D., Schlom, J. and Pour, P.M. : Comparative studies on the expression of tumor-associated glycoprotein (TAG-72), CA 19-9 and DUPAN-2 in normal, benign and malignant pancreatic tissue. *Int J Cancer*, 42 : 681-686, 1988
- 71) Haviland, A.E., Borowitz, M.J., Killenberg, P.G., Lan, M.S. and Metzgar, R.S. : Detection of an oncofetal antigen (DU-PAN-2) in sera of patients with non-malignant hepatobiliary diseases and hepatomas. *Int J Cancer*, 41 : 789-793, 1988
- 72) Metzgar, R.S., Mahavi, D.M., Borowitz, M.J., Lan, M.S., Meyers, W.C., Seigler, H.F. and Finn, O.J. : DU-PAN-2 : A pancreatic adenocarcinoma associated antigen. In : Reisfeld RA and Sell S. (eds.), *Monoclonal antibodies and cancer therapy*. pp.63-75, Alan R. Liss, New York, 1985
- 73) Bast, R.C., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L.M., Colvin, N.B. and Knapp, R.C. : Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*, 68 : 1331-1337, 1981
- 74) Hakomori, S. and Kannagi, R. : Glycosphingolipids as tumor-associated and differential markers. *J Natl Cancer Inst*, 71 : 231-251, 1983
- 75) 神奈木玲児 : 糖鎖性腫瘍マーカーの生化学と臨床的意義. *臨床病理*, 11 : 1247-1264, 1986
- 76) 神奈木玲児, 箱守仙一郎 : モノクローナル抗体による糖鎖性抗原の分析. *代謝*, 23 : 141-154, 1986
- 77) 神奈木玲児, 北原愛子, 板井茂行, 平岩 望, 銭田晃一 : 膵癌関連糖鎖抗原の分類と構造. *臨床科学*, 23 : 600-612, 1987
- 78) Hnatowich, D.J., Gionet, M., Ruskowski, M., Siebecker, D.A., Roche, J., Shesly, D., Mattis, J.A., Wilson, J., MaGann, J., Hunter, R.E., Griffin, T. and Doherty, P.W. : Pharmacokinetics of <sup>111</sup>In-labeled OC-125 antibody in cancer patients compared with the 19-9 antibody. *Cancer Res*, 47 : 6111-6117, 1987
- 79) Goldenberg, D.M., Deland, F., Kim, E., Bennett, S., Primus, F.J., Van Nagell, J.R., Ester, N., Desimone, P. and Rayburn, P. : Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Engl J Med*, 298 : 1384-1388, 1978
- 80) Robert, M.S., Mabus, J. and Goldenberg, D.M. : Factors influencing anti-antibody enhancement of tumor targeting with antibodies in hamsters with human colonic tumor xenografts. *Cancer Res*, 48 : 2005-2009, 1988
- 81) Michael, J.O., Roy, A.R., Charles, G.M., Allan, J.S. and Stephen, A.S. : Recombinant interferon- $\gamma$  lacks activity against metastatic colorectal cancer but increases serum levels of CA 19-9. *Cancer Res*, 63 : 1998-2004, 1989
- 82) Epstein, A.L., Chen, F.M. and Taylor, C.R. : A novel method for the detection of necrotic lesions in human cancers. *Cancer Res*, 48 : 5842-5848, 1988
- 83) Konno, H., Suzuki, H., Tadakuma, T., Kumai, K., Yasuda, T., Kubota, T., Ohta, S., Nagaike, K., Hosokawa, S., Ishibiki, K., Abe, O. and Saito, K. : Antitumor effect of adriamycin entrapped in liposomes conjugated with anti-human  $\alpha$ -fetoprotein monoclonal antibody. *Cancer Res*, 47 : 4471-4477, 1987
- 84) Weiner, L.M., Stelewski, Z., Koprowski, H., Sears, H.F., Litwin, S. and Comis, R.L. : Biologic effects of gamma interferon pre-treatment followed by monoclonal antibody 17-1A administration in patients with gastrointestinal carcinoma. *Hybridoma*, 5 : 65-77, 1986

(1. 6. 21 受稿)