

卵巣癌患者における予後因子としての血清 sialyl Tn 値測定の有用性

浜松医科大学産科婦人科学教室

小林 浩 寺尾 俊彦 川島 吉良

Serum Sialyl Tn Antigen as a Prognostic Marker in Patients with Epithelial Ovarian Cancer

Hiroshi KOBAYASHI, Toshihiko TERAO and Yoshiro KAWASHIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

概要 卵巣癌89例, 婦人科良性疾患157例及び正常者126例について血清 sialyl Tn (STN) 値を測定し, 腫瘍マーカーとしての有用性を検討するとともに, 卵巣癌患者の予後と術前 STN 値との関係を検討した。

1. 血清 STN 値は偽陽性率が正常者で4.0%, 良性疾患で9.6%と非常に低く, 卵巣癌で48.3%の陽性率を示した。臨床進行期との関係では, I期26.1%, II期33.3%, III期63.2%, IV期70.0%を示し, また, 腫瘍最大径とよく相関した。

2. 組織型では漿液性嚢胞腺癌47.4%, 粘液性嚢胞腺癌59.3%, 類内膜癌42.9%, 類中腎癌30.0%の陽性率を示し, 陽性率及びその値とも粘液性嚢胞腺癌において高値を示したが, 他組織型の癌との間に有意差は認めなかつた。Grade との相関は認められなかつた。

3. 術前血清 STN 値と卵巣癌患者の予後との関連を検討した。術前血清 STN 値が50.0U/ml (mean+3SD)以上を STN 陽性例とすると, STN 陽性例の1, 2, 3, 4及び5年生存率は59.5, 29.7, 18.9, 10.8及び10.8%に対して, STN 陰性例ではそれぞれ, 96.2, 92.3, 86.5, 82.7及び76.9%と有意に延長し($p < 0.05$), 術前 STN 陽性例では予後不良例が多いことが判明した。また, 1, 2, 3, 4及び5年目における percent progression-free は STN 陰性例が90.4, 86.5, 76.9, 59.6及び51.9%に対して, STN 陽性例ではそれぞれ, 35.1, 16.2, 8.1, 8.1及び5.4%と有意に短縮し($p < 0.05$), 術前 STN 陽性例では短期間に再発, 死亡していることが確認された。各進行期, 組織別及び Grade 別に検討しても, STN 陽性例では予後不良例が多いことが確認された。

4. 多変量解析の結果, 患者の予後を規定する因子として血清 STN 値, 進行期, PS, Grade が重要であり, STN は予後を推定する独立した因子であることが判明した。

以上より, 卵巣癌における腫瘍マーカーのなかで, 血清 STN 値は specificity が高いのみならず, 卵巣癌の予後を反映するマーカーとして使用できる。

Synopsis Circulating serum sialyl Tn (STN) antigen levels were measured in 89 patients with epithelial ovarian cancer, 157 benign disease, and in 126 healthy controls. Serum antigen levels were increased in 48.3% of patients with ovarian cancer. The false positive rate is significantly low (4.0% in healthy controls and 9.6% in benign disease). The levels of STN antigen were significantly higher in sera of patients with cancer than in those in benign and healthy controls ($p < 0.05$). The rise in serum STN antigen levels correlated to the size of the primary tumors. Of the histological type, it is interesting to note the high sensitivity in mucinous-type ovarian cancer. Survival at 1, 2, 3, 4 and 5 years for patients with STN-negative (serum STN levels < 50 U/ml) versus STN-positive (serum STN levels ≥ 50 U/mol) was 96.2, 92.3, 86.5, 82.7, and 76.9% versus 59.5, 29.7, 18.9, 10.8, and 10.8%, respectively ($p < 0.05$). The overall survival probability was worse in patients with STN-positive sera. Percent progression-free survival at 1, 2, 3, 4 and 5 years for patients with STN-negative versus STN-positive was 90.4, 86.5, 76.9, 59.6, and 51.9% versus 35.1, 16.2, 8.1, 8.1, and 5.4%, respectively ($p < 0.05$). The overall progression-free period of survival was shorter in patients with STN-positive sera. Multivariate regression analysis revealed that positive STN, stage, PS and histologic grade were the four variables of most importance in predicting survival. These results indicate that a positive STN antigen level in sera is an independent predictor of poor prognosis in ovarian cancer.

Key words: Sialyl Tn • Ovarian cancer • Prognostic factor • Progression-free interval • Survival

結 言

CA125をはじめとして新しい腫瘍マーカーが卵巣癌の血清診断, 経過観察のために用いられている⁶⁾。しかし, 単独の腫瘍マーカーで感度, 特異性とも満足するものはなく, CA125を凌駕する腫瘍マーカーを検索しているのが現状である。最近の monoclonal antibody (moAB) は糖鎖を認識するものが多く, CA19-9, CA50, Sialyl Le^x-i, sialyl Tn (STN), CA72-4, CA54/61³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾などが報告されており, これら糖鎖抗原は1型, 2型, その両者のいずれにも属さない抗原に分類されつつある。癌細胞の糖鎖の偏奇, すなわち, 糖蛋白や糖脂質の量的, 質的相違のみならず, 糖鎖合成酵素である transferase も腫瘍マーカーとして臨床応用されつつある。理論的には同じ性質の腫瘍マーカーの combination assay よりも異なった性質を有するもの, 例えば, コア蛋白質を認識する抗体, 糖鎖の母核構造を認識する抗体, その他の糖鎖抗原を認識する抗体などを組み合わせたほうが陽性率の向上につながる可能性がある。

患者の予後を規定する因子としては, DNA ploidy や Grade¹⁵⁾などが知られているが, 予後的確に反映する腫瘍マーカーの報告は卵巣癌では知られていない。癌細胞膜における糖脂質や糖蛋白の偏奇は発癌過程と密接に関連している。Springer²¹⁾によれば, T 及び Tn 抗原は癌細胞に発現されており, 癌細胞の aggressiveness や cell adhesion に深く関与していると報告されている。したがって, これらを含めたムチン型糖鎖に対する抗体によつて認識される糖蛋白が細胞膜に表現されている癌細胞ほど正常細胞から偏奇しており, 換言すれば, 悪性度が高く予後が悪い可能性がある。そこで今回はムチンの母核構造を認識する moAB, TKH2を用いて卵巣癌患者の予後との関連を検討した。なお, TKH2は O-linked sialyl 2-6- α -N-Acetylgalactosaminyl epitope (STN) を認識する moAB である¹⁴⁾。

材料及び方法

1. 患者血清

STN 測定に使用した血清は浜松医大産婦人科で治療した症例と, 静岡県下で実施している「卵

巣がん検診⁴⁾に提出された検体の一部で, -80°C に保存したものを使用した。正常者126例, 婦人科良性疾患157例, 上皮性卵巣癌89例であり, 良性疾患と卵巣癌患者はいずれも開腹手術により組織を確認した症例である。婦人科良性疾患の内訳は子宮筋腫37例, 子宮腺筋症35例, 良性卵巣腫瘍85例(漿液性嚢胞腺腫25例, 粘液性嚢胞腺腫19例, 類皮嚢胞腫15例, 内膜症性嚢胞26例)である。上皮性卵巣癌の内訳はI期23例, II期18例, III期38例, IV期10例であり, 組織型別分類は漿液性嚢胞腺癌38例, 粘液性嚢胞腺癌27例, 類内膜癌14例, 類中腎癌10例である。Grade は grade 1, 2及び3がそれぞれ27, 38及び24例である。腫瘍最大径は画像診断時の, あるいは手術摘出時の腫瘍最長径で示した。

2. 血清 STN 値測定

血清 STN 値は大塚アッセイ研究所より提供された「STN オーツカ」を用い, radioimmuno-metric competitive inhibition assay により測定した。患者血清50 μ l と¹²⁵I で標識した TKH2 抗体を, 精製した STN antigen をコートしたビーズとともに90分 incubation し, 洗浄後ビーズの radioactivity を gammacounter で測定した²⁾。すべての検体は duplicate で測定した。

3. 卵巣癌患者の予後

血清 STN 値が50U/ml (mean+3SD) 以上を呈した症例を STN 陽性例とし, 50U/ml 未満を STN 陰性例とした。卵巣癌患者の予後は Kaplan-Meier 法¹³⁾によりその両群の survival rate と progression-free survival rate を求め比較し, 有意差検定は generalized Wilcoxon test⁹⁾を使用した。また, 各群の有意差検定は chi-square 検定¹⁸⁾¹⁹⁾により行つた。

4. 予後を規定する因子の多変量解析

卵巣癌患者の予後を規定する因子として, 年齢, 進行期, 組織型, Grade, Performance Status (PS), 血清 STN 値を選択し, Cox proportional Hazard general linear model により解析し, 予後に寄与する因子を抽出した¹¹⁾。

結 果

1. 婦人科疾患における血清 STN 値測定

正常者126例の mean±standard deviation (SD) は23.3±8.9U/mlであり, cut off 値を mean+2SDである41.1U/mlとした. 表1に示すように, 正常者126例のうち41.1U/ml以上を示したのは5例(4.0%)のみであり, 婦人科良性疾患157例のうち血清STN値が陽性を示したのは15例(9.6%)である. すなわち, 偽陽性率は7.1%と非常に低値を示した. 一方, 卵巣癌における血清STN値及び陽性率は進行期が進むにつれて上昇し, 全症例における陽性率は48.3%であった. 卵巣癌におけるSTN陽性率を組織型別に比較した(表2). その陽性率は漿液性嚢胞腺癌47.4%, 粘液性嚢胞腺癌59.3%, 類内膜癌42.9%, 類中腎癌30.0%であり, 粘液性嚢胞腺癌において高い陽性率を示した. Grade別陽性率はgrade 1, 2及び3がそれぞれ44.4, 47.4及び54.2%であり, Gradeと血清STN値には相関を認めなかった.

血清STN値と腫瘍最大径を比較すると, 腫瘍最大径が5cm以上になると血清STN値は急激に上昇した(表3). したがって, 血清STN値の早

表1 各種疾患における血清STN値の分布

| | No. of patients | mean±SD | STN levels >41.1 (%) |
|------|-----------------|-------------|----------------------|
| 正常者 | 126 | 23.3±8.9* | 5 (4.0) |
| 良性疾患 | 157 | 29.8±9.6 | 15** (9.6) |
| 卵巣癌 | | | |
| I期 | 23 | 35.5±41.7 | 6 (26.1) |
| II期 | 18 | 48.0±62.6 | 6 (33.3) |
| III期 | 38 | 148.0±173.1 | 24 (63.2) |
| IV期 | 10 | 283.4±305.6 | 7 (70.0) |

*: 血清STN値の単位はU/mlで示す.

** : 婦人科良性疾患のうち, 血清STN値が41.1U/ml (mean+2SD)以上を示した症例は子宮筋腫37例中3例, 子宮腺筋腫35例中3例, 漿液性嚢胞腺腫25例中1例, 粘液性嚢胞腺腫19例中2例, 類皮嚢胞腫15例中3例, 内膜症性嚢胞26例中3例である.

表2 卵巣癌患者における組織型別STN陽性率

| | No. of patients | STN levels >41.1 (%) |
|---------|-----------------|----------------------|
| 漿液性嚢胞腺癌 | 38 | 18 (47.4) |
| 粘液性嚢胞腺癌 | 27 | 16 (59.3) |
| 類内膜癌 | 14 | 6 (42.9) |
| 類中腎癌 | 10 | 3 (30.0) |

期癌における有用性には限界がある.

2. 卵巣癌における血清STN値と予後との相関

卵巣癌において血清STN値が50U/ml (mean+3SD)以上を示した症例をSTN陽性例とし, 50U/ml未満を示した症例をSTN陰性例としてその予後を比較検討した. STN陽性例37例及びSTN陰性例52例において, その背景因子

表3 卵巣癌患者における血清STN値と腫瘍最大径

| | 腫瘍最大径* | | | |
|------------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| | <2cm | 2~5cm | 5~10cm | >10cm |
| n | 14 | 19 | 36 | 20 |
| 血清STN値 (mean±SD) | 32.7±39.8 | 41.9±58.4 | 125.9±194.0 | 217.6±310.1 |

*: 腫瘍最大径は術前の画像診断, あるいは摘出組織をもとに測定した.

表4 卵巣癌患者における血清STN陽性例と陰性例の臨床病理的比較

| Variables | 症例数の比較 | |
|-----------|-----------------------|------------------------|
| | Sialyl Tn 陽性例* (n=37) | Sialyl Tn 陰性例** (n=52) |
| 年齢 (範囲) | 54.9 (35~74) | 57.0 (34~70) |
| 進行期 | | |
| I期 | 4 | 19 |
| II期 | 5 | 13 |
| III期 | 22 | 16 |
| IV期 | 6 | 4 |
| 組織型 | | |
| 漿液性癌 | 14 | 24 |
| 粘液性癌 | 16 | 11 |
| 類内膜癌 | 5 | 9 |
| 類中腎癌 | 2 | 8 |
| Grade | | |
| grade 1 | 10 | 17 |
| grade 2 | 16 | 22 |
| grade 3 | 11 | 13 |
| PS | | |
| 0 | 30 | 38 |
| 1 | 4 | 7 |
| 2 | 3 | 4 |
| 3 | 1 | 2 |

*: STN陽性例は血清STN値が50U/ml (mean+3SD)以上の症例である.

** : STN陰性例は血清STN値が50U/ml未満の症例である.

両群間において背景因子(年齢, 組織型, Grade, PS)には有意差を認めない.

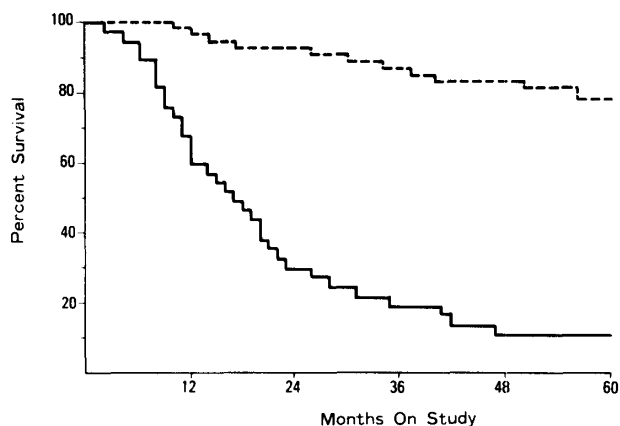


図1 Probability of survival in patients with ovarian cancer according to STN status

STN陽性例の1, 2, 3, 4及び5-year survival rateはそれぞれ, 59.5, 29.7, 18.9, 10.8及び10.8%であり, 一方, STN陰性例はそれぞれ, 96.2, 92.3, 86.5, 82.7及び76.9%であった. 50% survivalはSTN陽性例が17カ月であるがSTN陰性例はまだ50% survival rateに達していない ($p < 0.05$).

(年齢分布, 進行期, 組織型, Grade, PS)につき chi-square 検定を行つたところ STN陽性例はIII期以上の進行癌に多く認められた. しかし, それ以外には両群間に有意差を認めなかつた(表4). そこで, STN陽性例とSTN陰性例を合わせた89例において各群ごとにKaplan-Meier法による overall survival(図1)と progression-free interval(図2)を算出した. その結果, STN陽性例の1, 2, 3, 4及び5-year survival rateはそれぞれ, 59.5, 29.7, 18.9, 10.8及び10.8%であるのに対して, STN陰性例の1, 2, 3, 4及び5-year survival rateはそれぞれ, 96.2, 92.3, 86.5, 82.7及び76.9%とSTN陰性例の予後が有意に延長した($p < 0.05$). すなわち, 術前STN陽性例では予後不良例が多いことが判明した. また1, 2, 3, 4及び5-year percent progression-free survival rateはSTN陽性例においてそれぞれ, 35.1, 16.2, 8.1, 8.1及び5.4%であるのに対して, STN陰性例の場合はそれぞれ, 90.4, 86.5, 76.9, 59.6及び51.9%とSTN陽性例が短期間に再発, 死亡していることが確認された ($p < 0.05$). 各進行期, 組織型別及びGrade別に検討しても, STN陽性例では予後不良例が多いことが確認された. すなわち, STN陽性例とSTN陰性例につき,

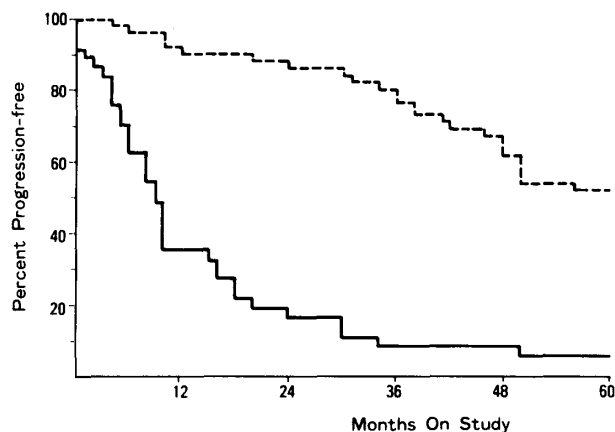


図2 Probability of progression-free survival in patients with ovarian cancer according to STN status

STN陽性例の1, 2, 3, 4及び5-year percent progression-free survivalはそれぞれ, 35.1, 16.2, 8.1, 8.1及び5.4%であり, STN陰性例ではそれぞれ, 90.4, 86.5, 76.9, 59.6及び51.9%であった. 50% progression-free survivalはSTN陽性例が9カ月であるがSTN陰性例はまだ50% progression-free survivalに達していない ($p < 0.05$).

5-year survival rateを各進行期ごとにKaplan-Meier法により計算すると, I期症例のうちSTN陽性例とSTN陰性例の5-year survival rateはそれぞれ, 25%と100%であった. これを stage I=25%/100% (STN+/STN-)と表記すると, stage II=20%/85% (STN+/STN-), stage III=9%/56% (STN+/STN-), stage IV=0%/25% (STN+/STN-)となり, 各進行期ごとに比較してもSTN陽性例は予後不良の傾向を認めた. 組織型別に検討すると, 粘液性嚢胞腺癌においてSTN陽性例の5-year survival rateは6.3%であるのに対し, STN陰性例は全例生存しており100%の生存率が得られた. また, grade 1の高分化型腺癌でもSTN陽性例の5-year survival rateは40%であるのに対し, STN陰性例は全例生存しており100%の生存率が得られた. 比較的予後良好と考えられているgrade 1の粘液性嚢胞腺癌においても再発, 死亡例はSTN陽性例に認められ, STNは症例の予後を明確に反映した. したがって, 血清STN値は卵巣癌において予後を反映する新しい腫瘍マーカーとしての価値を有することが確認された. なお, 血清STN値を50

表5 生存期間についての proportional Hazard general linear model

| Variables | Beta | STD. Error | Chisquare | p | Z: PH |
|-----------|-------------|------------|-----------|--------|-------|
| 年齢 | -0.07236530 | 0.03127064 | 4.95 | 0.0128 | 1.67 |
| 進行期 | 4.92304115 | 0.99830125 | 18.69 | 0.0000 | 1.08 |
| 組織型 | -0.02377508 | 0.21397639 | 0.01 | 0.8720 | 0.31 |
| Grade | 2.00064520 | 0.64650120 | 13.34 | 0.0001 | 0.10 |
| 群 | -4.45809123 | 1.09654970 | 19.09 | 0.0000 | 1.50 |
| PS | 2.90876852 | 0.61209643 | 24.89 | 0.0000 | 1.63 |

群とはSTN陽性例と陰性例の2群である。Beta値の絶対値の大きいほど予後に影響する。すなわち、進行期が進んだ症例、STN陽性例、PSの悪い症例、組織学的に未分化の症例(grade 3)の順に予後が悪くなり、STN陽性は他とは独立した予後因子である。また、年齢や組織型は予後には関連しない。

U/mlでSTN陽性例と陰性例に分けた理由は、血清STN値を41.1U/ml(mean+2SD), 50U/ml(mean+3SD), 100U/mlで分けてその予後をKaplan-Meier法で求めたところ、50U/mlで2群に分けた時が最も予後に関して両群間に有意差を認めたからである。

3. 卵巣癌における多変量解析による予後因子の解明

Coxのproportional Hazard general linear modelによる多変量解析により予後に関係すると思われる因子を抽出した結果、患者の予後を規定する因子として、進行期、血清STN値50U/ml以上、PS、Grade(grade 3)の4目が重要であり、血清STN値は進行期と同様の重みをもっているが、進行期とは無関係に予後を反映する独立した因子であつた(表5)。

考 案

腫瘍マーカーの臨床的役割は癌の血清診断、経過観察のfollow upマーカー、予後を反映するマーカー、として役立つものでなければならない。最近腫瘍マーカーとして臨床応用可能なmoABの多くは糖鎖抗原を認識するものであり、TKH1, TKH2, B72.3, CC49, MA54, MA61¹⁴⁾¹⁷⁾²²⁾などが報告されている。いずれもムチンの母核構造を認識するmoABであり、類似したepitopeを認識するが、それぞれの異同はまだ正確には断定されていない。我々の検討では早期癌における血清診断にはSTNのみでは不十分であつたが、粘液性嚢胞腺癌における高い陽性率は意義のある結果である。また、血清STN陽性卵巣癌症例とSTN陰

性例においてoverall survivalとprogression-free survivalを比較した結果、STN陽性例のほうが有意に予後が不良であり、早期に再発し死亡に至つた症例が多いことが判明した。今回、図表には示さなかつたが、進行期別、組織型別、Grade別に検討してもSTN陽性例ではSTN陰性例に比較して、survivalのみならずprogression-free survivalにおいても有意に短縮していることが確認された。予後因子としての腫瘍マーカーの有用性に関しては、大腸癌における組織内STN染色性と予後の関係を検討したItzkowitz et al.¹⁰⁾の報告が唯一の論文である。今回の我々の成績は組織内STN染色性やその局在を調べなくとも血清STN値を測定すれば予後を推定することができることになり、臨床的には非常に簡便な方法である。更にCoxのproportional Hazard general linear modelによる多変量解析の結果は、予後因子として従来より考えられている進行期、GradeやPSなどとは独立したマーカーであつた。

CA125が正常子宮内膜組織、子宮内膜症組織、腹膜や胸膜などの体腔上皮に染色されるのとは異なり¹²⁾、STNは良性疾患での組織染色性はほとんど認められず、また、非常に偽陽性率が低いため、血中でSTNが検出されるということは、癌組織にSTNが存在し血中に遊離していくことが考えられる。しかし、腫瘍最大径が5cm以上にならないと血中に遊離しにくい事実を考えると、組織染色性と予後との関連を調べたほうがより正確に予後を反映する可能性があり、現在、組織内STN染色性と予後の関係を検討しているところである。

大腸癌をはじめ消化器系の悪性腫瘍では組織内に高頻度に STN 抗原を認めるが、血中レベルは上昇しにくい傾向がある。土屋ら⁵⁾の報告でも消化器系統の癌では血清 STN 値は10~20%台の陽性率であった。癌細胞の膜に存在している糖鎖抗原が血中に遊離するメカニズムは不明だが、卵巣癌のほうが血管構築の破綻などにより糖鎖抗原が比較的血液中に遊離しやすい環境におかれているものと思われる。

最近、癌細胞自身の持つ悪性度の heterogeneity を反映する指標の報告が散見される。Jänicke et al.¹¹⁾によれば乳癌に関しては癌細胞の産生する urokinase-type plasminogen activator (uPA) の濃度が予後を左右する独立した因子であると報告されており、現在我々も卵巣癌における予後を反映する因子を検索中である。癌細胞の産生する uPA⁷⁾や collagenase, cathepsin B, cathepsin D などの proteases が癌細胞の浸潤能と関係すると報告されている⁸⁾¹⁶⁾²⁰⁾が、いずれも組織内の抗原量や活性を測定したり、免疫染色をしなければならぬ煩雑さがある。これらの protease を産生する癌細胞は extra cellular matrix を分解して浸潤、転移しやすい環境をつくると考えられるが、このような細胞がより積極的に STN 抗原を産生している可能性もあり、これらの protease と STN 抗原が独立した因子なのかどうかを検討することは非常に興味がある。

STN が卵巣癌の予後を反映する腫瘍マーカーとして利用できることをはじめて報告した。また、予後因子として血中の STN 抗原を利用することができることは、将来、治療法の個別化につながる可能性が示唆された。

「卵巣がん検診」に参加し、血清を提供して下さった静岡県産婦人科医会（静岡県がん対策委員会委員長：甲田 誠先生）の先生方に感謝いたしますとともに、血清 sialyl Tn 抗原測定にあたり、大塚アッセイ研究所の申 貞均先生に深謝いたします。

文 献

1. 浜島信之, 佐々木隆一郎, 柴田敦子, 鈴木貞夫, 玉腰暁子, 青木国雄: Cox の proportional hazard model を用いて自分のデータを解析したい研究者のために, 日癌治誌, 24: 579, 1989.

2. 井村裕夫, 森 徹, 大倉久直, 石井 勝, 有吉寛, 遠藤治郎, 北尾 学, 武田 勇, 小林 浩, 井上正樹, 廣田正毅, 山木戸道郎, 箱守仙一郎, 神奈木玲児: 血清中シアリル Tn 抗原の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (1) 正常値および測定条件の基礎的検討. 癌と化療, 16: 3213, 1989.
3. 井村裕夫, 森 徹, 大倉久直, 石井 勝, 有吉寛, 遠藤治郎, 北尾 学, 武田 勇, 小林 浩, 井上正樹, 廣田正毅, 山木戸道郎, 箱守仙一郎, 神奈木玲児: 血清中シアリル Tn 抗原の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性 (2) 各種悪性および非悪性患者血清の測定結果. 癌と化療, 16: 3221, 1989.
4. 小林 浩, 住本和博, 寺尾俊彦, 川島吉良, 甲田 誠: 卵巣癌患者早期発見のためのフィールドトライアル. 日産婦誌, 41: 1743, 1989.
5. 土屋敦雄, 畠山優一, 菅野浩樹, 菊池洋一, 石井芳正, 阿部力哉, 野水 整, 八巻義雄: 胃癌, 大腸癌における血清中シアリル Tn 抗原の臨床的検討. 基礎と臨床, 24: 409, 1990.
6. Bast, R.C., Klug, T.L., St. John, E., Jenison, E., Niloff, J.M., Lazarus, H., Berkowitz, R.S., Leavitt, T., Griffiths, C.T., Parker, L., Zurawski, V.R. and Knapp, R.C.: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 309: 883, 1983.
7. Dano, K., Andreasen, P.A., Grondahl-Hansen, J., Kristensen, P.I., Nielsen, L.S. and Skriver, L.: Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. Adv. Cancer Res., 44: 139, 1985.
8. Eeckhout, Y. and Vaes, G.: Further studies on the activation of procollagenase, the latent precursor of bone collagenase. Biochem. J., 166: 21, 1977.
9. Gehan, E.A.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. Biometrika, 52: 203, 1965.
10. Itzkowitz, S.H., Bloom, E.J., Kokal, W.A., Modin, G., Hakomori, S. and Kim, Y.S.: Sialosyl Tn A novel mucin antigen associated with prognosis in colorectal cancer patients. Cancer, 66: 1960, 1990.
11. Jänicke, F., Schmitt, M., Ulm, K., Gossner, W. and Graeff, H.: Urokinase-type plasminogen activator antigen and early relapse in breast cancer. Lancet, 8670: 1049, 1989.
12. Kabawat, S.E., Bast, R.C., Bahn, A.K., Welch, W.R., Knapp, R.C. and Colvin, R.B.: Tissue distribution of a coelomic epithelium-related

- antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Lab. Invest.*, 48 : 42A, 1983.
13. *Kaplan, E.L. and Meier, P.* : Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, 53 : 457, 1958.
 14. *Kjeldsen, T., Clausen, H., Hirohashi, S., Ogawa, T., Iijima, H. and Hakomori, S.* : Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2-6 α -N-acetylgalactosaminyl (sialosyl-Tn). *Cancer Res.*, 48 : 2214, 1988.
 15. *Kokal, W.A., Gardine, R.L. and Sheibani, K.* : Tumor DNA content in resectable, primary colorectal carcinoma. *Ann. Surg.*, 209 : 188, 1984.
 16. *Liotta, L.A., Rao, C.N. and Barsky, S.H.* : Tumor invasin and the extracellular matrix. *Lab. Invest.*, 49 : 636, 1983.
 17. *Nozawa, S., Yajima, M., Kojima, K., Iizuka, R., Mochizuki, H., Sugawara, T., Iwamori, M. and Nagai, Y.* : Tumor-associated mucin-type glycoprotein (CA54/61) defined by two monoclonal antibodies (MA54 and MA61) in ovarian cancers. *Cancer Res.*, 49 : 493, 1989.
 18. *Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N. E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mantel, N., McPherson, K., Peto, J. and Smith, P.G.* : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patients. I. Introduction and design. *Br. J. Cancer*, 34 : 585, 1976.
 19. *Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N. E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mantel, N., McPherson, K., Peto, J. and Smith, P.G.* : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patients. II. Analysis and examples. *Br. J. Cancer*, 35 : 1, 1977.
 20. *Rochefort, H.A., Augereau, P., Briozzo, P., Brouillet, J.P., Capony, F., Cavailles, V., Freiss, G., Garcia, M., Maudelonde, T., Montcourrier, P., Vignon, F., Thorpe, S., Christensen, I.J. and Rose, C.* : In Prognosis in biology, clinical management and prevention Breast cancer (eds. M.A. Rich, J.C. Hager and I. Keydar), 171. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989.
 21. *Springer, G.F.* : T and Tn, General carcinoma autoantigens. *Science*, 224 : 1198, 1984.
 22. *Thor, A., Gorstein, F., Ohuchi, N., Szpak, C.A. and Jhonston, W.W.* : Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. *J.N.C.I.*, 76 : 995, 1986.

(No. 7059 平3・8・19受付)