

# **Annals of Cancer Research and Therapy**

**掲載原著 / 要旨録**

**Ann Cancer Res Ther (Pub quart)  
Official Journal of the Japanese Society of  
Strategies for Cancer Research and Therapy**

***Augmentated Anti-Pseudomonas Activity in Cyclophosphamide-Induced Neutropenic Tumor-Bearing Mice Induced by Granulocyte Colony-Stimulating Factorin Combination with Protein-Bound Polysaccharide***

*Vol.1, No.1, p41~48*

Sumiaki Tsuru, Shinsuke Kayashima et al.

好中球減少担癌マウスの緑膿菌 (E-2) 感染に対するリコンビナントヒト顆粒球コロニー刺激因子 (rhG-CSF) と PSK の併用による防御効果を検討した。好中球減少担癌マウスは、感染10日前に Meth A 腫瘍を  $1 \times 10^6$  個皮下接種し、その6日後にサイクロフォスファミド (CPA: 200mg/kg) を腹腔内投与して作成した。rhG-CSF (500 $\mu$ g/kg) は、感染前または感染後に連続4日間腹腔内投与した。PSK (500mg/kg) は、rhG-CSFと同様に連続4日間経口投与した。

感染予防効果の検討には、緑膿菌  $2 \times 10^5$  cfu (colony forming unit) を、治療効果の検討には、 $2 \times 10^4$  cfu を用い、菌を静脈内接種後、生存率や肝内生菌数を経時的に測定して防御効果を判定した。予防効果の検討では、対照群は感染2日目までに全例死亡したが、rhG-CSFを前投与した群は50%の生存率を認めた。さらに、rhG-CSFとPSKを併用した群では、rhG-CSFのみを前投与した群に比して肝内生菌数は有意に低下し、マウスは全例生存した。治療効果の検討では未治療対照群は感染2

日後までに全例死亡したが、rhG-CSFのみを感染後に投与した群は生存率が20%と多少上昇し、弱いが防御効果を示した。rhG-CSFとPSKを併用した群は、肝内生菌数も抑制され、生存率も70%といちじるしい防御効果の上昇を認めた。rhG-CSFとPSK併用による感染防御効果の増強機序を、食食能、DCFH酸化能 ( $H_2O_2$ 酸性能)、Mac-1陽性率の面より検討した。好中球減少担癌マウスでは食食能、 $H_2O_2$ 酸性能、Mac-1陽性率ともにいちじるしく低下していたが、rhG-CSFとPSKの併用投与により、食食能、 $H_2O_2$ 酸性能、Mac-1陽性率は正常値まで回復した。

以上の結果から、好中球減少担癌マウスにrhG-CSFを予防的あるいは治療的に投与した場合、緑膿菌感染に対する防御効果は得られるが、PSKとの併用によりさらにその防御効果が増強された。その増強効果のメカニズムは deferoxamine mesylate 投与によって DCFH 酸化能がいちじるしく抑制されたことから、PSKに含まれる鉄イオンが重要であると考えている。

(鶴 純明, 防衛医科大学細菌学教室)

***Transient Expression of c-myc Gene in Rat Colon Mucosa-Induced by Single Instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and Deoxycholate***

*Vol.1 No.1, p49~54*

Hideo Imaseki Haruyuki Hayashi et al.

ヒト大腸癌において *c-myc* 遺伝子の発現増大が認められ、さらに大腸ポリープにおいてその組織学的悪性度と発現量との間に正の相関が認められている。このことから大腸癌の発生と維持に *c-myc* の発現増大が密接に関与している可能性が考えられた。ラット大腸の化学発癌実験は、大腸癌発生過程の解析を行ううえで有用なモデルと考えられている。そこで先の仮説を実験的に検証する

ために、ラットの化学発癌モデルを用いて、発癌物質である MNNG と発癌プロモーターであるデオキシコール酸注腸投与後の大腸粘膜における *c-myc* 遺伝子の発現変化につき検討した。

6週齢の雄SDラットを用いて MNNG 17 $\mu$ mol、またはデオキシコール酸 12 $\mu$ mol を注腸投与した。1回投与実験では、投与後経時的にラットを犠牲せしめ、大腸粘膜を採取した。発癌実験では、MNNG を 2週間連日投与し、さらにデオキシコ

ル酸を30週間毎週1回投与した。33または43週目に犠死せしめ腫瘍を採取した。凍結保存した組織よりguanidinium isothiocyanate/CsCl法によりRNAを抽出し、ノーザンブロット分析を行い、各遺伝子の発現量をデンストメーターにより定量化した。図2に示すように、腫瘍における*c-myc*の発現は非癌部位粘膜に比し1.8~8.4(平均4.2)倍に増大していた。この結果はヒト大腸癌における結果(約6倍)とよく一致した。一方、*c-fos*、*H-ras*、ornithine decarboxylase (ODC)の発現増大は認められず、この結果もヒト大腸癌と同様であった。

1回投与と実験：MNNG、デオキシコール酸投与30分後に*c-fos*の、さらに2~4時間で*c-myc*の一過性の発現増大が認められた(図3)。またデオキシコール酸投与ではこれらに加え、0.5~2時間でODCの一過性の発現増大が認められた。

今回の検討により、ラットの化学発癌で発生し

た腫瘍においても、ヒト大腸癌と同様に*c-myc*の発現が増大していることが確認された。一方、検討した他の遺伝子の発現は、ヒトでもラットでも発現増大は認められなかった。これらの結果より*c-myc*の発現増大は種を超えて認められる大腸腫瘍の特徴であり、その維持に重要な機能を果たしていることが考えられた。MNNGやデオキシコール酸により大腸粘膜において*c-myc*をはじめとする数種の遺伝子の発現増大が認められたことより、発癌作用またはプロモーター作用には、これらの遺伝子の発現増大が関与していることが想像された。一方、発生した腫瘍においては*c-myc*の発現のみが高いレベルに維持されていた。このことより、*c-myc*の発現増大が一過性のものから恒常的発現に変化する過程が、大腸細胞の癌化に重要なステップの一つとなっている可能性が考えられる。

(今関英男、千葉大学医学部第二外科学教室)

### ***Effect of Perioperative Blood Transfusion on Prognosis of Gastric Cancer ; Retrospective Evaluation Using the Proportional Hazard Model of Cox***

*Vol.1 No.1, P55~60*

Nobukuni Terata, Haruo Sano et al.

1973年、Opelzらが腎移植において、手術前に輸血を行えば、移植腎の生着率が向上することを発表した。癌免疫学の分野でも輸血により同じような現象が起り、担癌生体の予後をわるくするのではないかと考えられ、臨床例ではBurrowらが、最初の解析を発表した。ところが、その後の報告を見ると、輸血の予後に及ぼす影響の有無については、controversialである。これは、輸血の影響を解析しようとする、retrospectiveな手法に頼らざるをえないことに問題があると考えられる。そこで、背景因子の片寄りによって生じるbiasを少しでも除外する目的で、Cox比例ハザードモデルを用いて、胃癌症例に対して輸血の影響に関する検討を行った。

[対象と方法] 教室の1979年1月から89年12月にかけての、治癒切除が出来た胃癌247例について

検討した。手術のために外科に入院している期間に全血あるいは濃厚赤血球輸血を受けたものを輸血群とした。輸血群は145例、非輸血群は102例であった。生存曲線はKaplan-Meier法で求め、有意差はlog-rank法およびgeneralized Wilcoxon法で求めた。多変量解析は、Cox比例ハザードモデルによりSASを用いてコンピューターで解析した。

[結果] ① 全症例における生存率の解析では、輸血群の5年生存率は63.9%であり、非輸血群のそれは86.4%であった。有意に輸血群で生存率の低下が観察された(log-rank試験： $p=0.0040$ 、generalized Wilcoxon試験： $p=0.0014$ )。② この全症例において、輸血の予後にあたえる因子としての重みを検討する目的で、Cox比例ハザードモデルを適用してみた。輸血はここでは有意に予後を決定する因子ではなくなった。その理由として、非輸血群にstage I症例が片寄ってあま

りにも多く含まれており、その因子としての独立性が失われたためと考えられた。③ そこで、stage II, III, IV症例において生存率を検討すると、やはり輸血群において生存率の低下が観察され(log-rank試験:  $p=0.0177$ , generalized Wilcoxon試験:  $p=0.0057$ )、背景因子では、年齢、腫瘍径、合併切除臓器に片寄りがあった。④ stage II, III, IV症例でCox比例ハザードモデルによる解析を行うと、輸血は、ps, 切除範囲について予後を左右する因子であることがわかった。⑤ 輸血量はどのくらいのところで線を引けば、その量の上下の検定で有意差が出るかを調べた。輸血量の増

加に従って、log-rank試験のpの値の低下がみられ、900ml以上で5%程度の有意水準が得られた。

[結論] 輸血の担癌患者に与える影響の研究は理想的には、retrospectiveなアプローチでなく、randomized control studyを組むべきであろうが、倫理的にはそれは不可能であり、その点では、多変量解析は背景因子の片寄りを補うことが出来、この種の解析に有益であった。また、輸血量の解析から、少しでも輸血を減らす努力が必要であることが、再確認された。

(寺田信国, 滋賀医科大学第一内科学教室)

### ***Splenectomy, Immunosuppressive Acidic Protein and Postoperative Immunotherapy in Gastric Cancer Patients with Total or Proximal Gastrectomy ; A Multivariate Analysis***

*Vol.1, No.1, p61~66*

Kyoji Ogoshi, Masao Miyaji et al.

胃上部胃癌で胃全摘術、または噴門側胃亜全摘術を施行する場合、胃癌の根治手術を行うためのリンパ節郭清の面で脾臓を摘出することがしばしば行われてきた。しかし、脾臓を温存した症例のほうが予後良好であるとの報告が散見されるようになった<sup>4,5)</sup>。そこで、担癌生体の脾臓の役割を再検討するために免疫抑制作用を有し、急性相反応物質でもあるimmunosuppressive acidic protein (IAP) を術前に測定し、IAPが脾臓摘出のよい臨床マーカーとなるかどうか検討を行った。

[対象と方法] 対象は、胃全摘術、または噴門側胃亜全摘術を施行された177例である。組織学的ステージ1は全例生存していたので今回の検討から除外した。術後補助化学療法として、術中、術後のMMC、およびフッ化ピリミジン剤 (MF療法)、術後補助免疫化学療法としてMF+PSKを施行し、Coxの比例ハザードモデルを用いて予後因子を検討した。予後因子として、年齢、性差、pTNMステージ、術後補助療法、術前IAP値、脾臓摘出の有無、組織の分化度を検討した。IAP値は558 $\mu$ g/mlを超える症例を陽性例とした<sup>12)</sup>。

[結果] ① 術前のIAP値は、リンパ球サブ

セットのCD4 (%), CD4/CD8と、負のCD8 (%)とは正の相関を示した(Table 2), ② IAP陰性例では、pTNMステージ、年齢が有意な予後規定因子であり、IAP陽性例では、pTNMステージ、術後補助療法が有意な予後規定因子であった。IAP陽性例では、PSK併用免疫化学療法で予後向上が推測された (Table 5)。③ 脾臓温存症例では、pTNMステージ、IAP値、脾臓摘出症例ではpTNMステージ、年齢が予後規定因子であった (Table 6)。④ IAP例で陰性例で脾臓温存例は術後補助化学療法、IAP陽性例で脾臓摘出例ではPSK併用術後補助免疫化学療法で予後向上が期待された (Table 7)。

[考察] 脾臓摘出の適応は、脾臓摘出により容易にリンパ節郭清が行われ、その結果として、完全な根治手術が出来る利点と脾臓摘出による免疫学的な欠損による不利益のバランスのうえで議論されてきた。担癌生体における脾臓の免疫学的な役割が癌に抑制的に働いているのか、促進的に働いているのか不明である。よって、術前に脾臓を取ったほうがよいか温存したほうがよいか、予測できるマーカーを検討することは有意義であると考えられた。今回検討した結果、術前のIAP値は

脾臓摘出のよい臨床マーカーであり、IAP陰性例は脾臓を温存し、術後に化学療法を、IAP陽性例では脾臓摘出を行って術後に免疫療法を行うことが予後向上につながるものと考えられた。

すなわち、担癌生体の病態と治療法により、脾臓摘出の適応は決定されうるものと考えられた。

(生越喬二, 東海大学医学部第二外科学教室)

### ***Usefulness of the Sequential Post-Surgical Tumor Markers Monitoring ; Prediction of Remaining Cancers by Calculating Dissociation from a Half Life Period Line***

*Vol.2, No.1, p87~89*

Yutaka Takahashi

より早期に術後の癌の遺残、ひいては再発の存在を診断する、あるいは癌の化学療法の効果を予測する目的で、治療後のCEAの推移を指数関数的に観察し、半減期直後からの解離から癌の遺残を予測する方法を考案したので報告する。

[対象と方法] 教室において手術がなされた胃癌、大腸癌のうち、術前の血清CEAが高値を呈した44例を対象とし、これらの症例を術後1年以内に再発がみられた19例とみられない25例に分類した。

これらの症例の術後の腫瘍マーカーの推移を、術前CEA値を片対数グラフにプロットし、正常範囲に下降するまで、または画像診断などで再発が発見されるまで観察した。

[成績] 1年以上経過し再発がみられない25例では、ほとんどの症例で術後CEAは正常域に達するまで指数関数的に下降し、半減期は4日から5日であった(図1)。これに対し、再発がみられた19例では、正常域に達したのは13例であり、他の6例は著明に下降したものの正常域に達しなかった。さらにCEAの推移を指数関数的に観察すると、6例を除く13例では、最初のCEAの指数関数的下降が、正常域に達する前に徐々になだらかとなり、矢印に示す半減期直線からの解離としてとらえることができた(図2)

[考察] 腫瘍を完全に摘除した場合、腫瘍マ-

ーカーは理論的に一定の半減期で減少するとされているが、今回のCEAによる検討でも4~5日であることが示された。これに対して1%の腫瘍が遺残した場合、理論的には図4のAに示した99%の腫瘍摘除による腫瘍マーカーの減少とBで示した1%の遺残した腫瘍の増大を加えたものが術後の推移となる。つまり腫瘍マーカーの推移は最初は遺残99%の腫瘍摘除による腫瘍マーカーの減少に比し、1%の遺残腫瘍の影響が少ないため、指数関数的に下降するが、徐々に遺残腫瘍の影響が大きくなるため、しだいに指数関数的下降から離れ、いいかえれば半減期直線から解離する形をとる。つまり、この解離を指摘することにより、癌の遺残、ひいては再発を予測できると考えられる。今回の検討でも、1年以内に再発が認められた19例中、13例においてCEAの半減期直線の解離を指摘することが可能であり、この理論を支持するものと考えられた。特に、正常域に達した15例のなかでも、解離を指摘しえたことは、注目に値するものと考えられた。

以上本法は、癌治療の効果をより早期に予測することが可能であり、換言すればリアルタイムの効果判定が可能と考えられた。今後さらに他の腫瘍マーカーにおいても同様に検討し、本法を数多くの症例に応用すべきと考えられた。

(高橋 豊, 金沢大学がん研究所附属病院外科)

## ***Clinical Significance of Overexpression of ras p21 Protein in Patients with Colorectal Carcinoma***

*Vol.2, No.1, p91~94*

Koichi Matsumoto et al.

ヒト悪性腫瘍にしばしば見出される癌遺伝子、*ras* oncogene p21の大腸癌における出現率を検討し、大腸癌症例において従来用いられている臨床病理学的諸因子との相関、および予後との関連を検討した。

[対象と方法] 1988年11月から90年1月までの期間に三重大学医学部附属病院第二外科にて切除された結腸癌31例、直腸癌35例の計66症例について検討した。男42例、女24例で、年齢は20歳から87歳、平均63歳であった。病期は、Astler-Coller分類、AおよびB<sub>1</sub>9例、B<sub>2</sub>26例、C<sub>1</sub>およびC<sub>2</sub>21例、Dが10例で、組織型は高分化型腺癌43例、中分化型22例、低分化型は1例のみであった。手術は54例に治癒切除がなされたが、他の12例は非治癒切除に終わった。

検体は、手術にて切除された癌組織と腫瘍から少なくとも10cm以上離れた正常大腸粘膜から採取し、ただちにOCT compound (Division of Miles Laboratories, Inc. Naperville, IL, USA) にて包埋、液体窒素で瞬間凍結した後マイナス80℃にて保存、必要に応じて研究に供した。*ras* oncogene p21の免疫組織学的染色には、抗ラットIgG用ABCキット (Vector Laboratories, Inc, Burlingame, CA, USA) を用い、一次抗体には、抗V-H-ras p21モノクローナル抗体Y13-259 (Oncogene Science, Inc. Manhasset, NY, USA, Lot No. 16880101) を用いた。

## ***HLA Antigens and Postoperative Adjuvant Immunotherapy in Gastric Cancer ; A Multidimensional Data Analysis***

*Vol.2 No.1. p95~99*

Kyoji Ogoshi

癌治療を行う前に、効果のある、患者個人個人に最適な治療法の予測が可能であれば、癌患者の quality of life (QOL) の向上に役立つものと考え

凍結標本を室温に30分置いたあと、PBS (Flow Laboratories, UK) にて5分間3回洗浄後アセトンにて10分間固定し、再度PBSにて洗浄した。ついで正常ウサギ血清を20分間反応させたあと、一次抗体を2時間、二次抗体を30分間反応させたあと、PBSにて3回洗浄、ABC溶液を加え30分間反応させた。PBSにて3回洗浄後ペルオキシダーゼを反応させて発色、水洗後Meyerヘマトキシリンにて対比染色を行った。

*ras* oncogene p21発現の判定は、正常粘膜では、腺管構成上皮細胞全体が染色されたものを陽性とし、染色の弱いもの以下を陰性とした。癌においては、腫瘍全域が染色されたものを陽性、染色されなかったものや周辺平滑筋組織の染色よりも弱いものは陰性とした。これらの判定は2人、ときに3人の検者が行った。

[結果] p-21の発現率は、大腸癌50%、正常大腸粘膜9%と有意に大腸癌が高かった。臨床病理学的諸因子との関連においては、年齢、性、腫瘍の局在、リンパ節転移の有無、病期等とは相関なく、手術の治癒度、術後再発、および予後との相関も認められなかった。

以上の結果より、*ras* oncogene p21は、大腸癌の発生過程においてなんらかの役割を有すると考えられるが、予後を左右するものではないことが示唆された。

(松本好市、三重大学医学部第二外科学教室)

られる。そこで、本研究では、個人を同定出来るHLA抗原を用いて、個人個人の治療法が予測できないかどうか検討を行った。

[対象と方法] 対象患者の術前にmicrocytotox-

icity assayを用いてHLA-A, -B, -C抗原を測定した。HLA抗原の分類は、胃癌切除429例を対象とし、数量化Ⅲ類<sup>11,13)</sup>を用いて四つの型に分類した。予後因子の検討は、胃切除術単独90例、胃切除術+化学療法98例、胃切除術+PSK併用免疫化学療法133例を対象として、Coxの比例ハザードモデルを用いて解析した。

〔結果〕① 数量化Ⅲ類により、1型はA-3, Aw-19, Aw-33, B-12, B-44, Bw-56, B-35抗原、2型はAw-31, B-5, B-51, B-13, Cw-4抗原、3型はA-2, A-9, Bw-52, B-7, B-15, Bw-62, B-16, B-39, B-40, Bw-60, Bw-48, Cw-7抗原、4型はA-10, A-11, Bw-22, Bw-54, Bw-55, Bw-61, Bw-46, Bw-59, Cw-1, Cw-3抗原に分類された(図1)。

② 単一予後因子としての年齢は49歳以下の患者がもっとも予後良好で、60歳以上の患者との間、進行度では、pTNM stage 1Aの患者がもっとも予後良好で、stage 2, 3A, 3B, 4の患者との間、治療別では、PSK併用免疫化学療法群がもっとも予後良好で、胃切除との間、HLA分類型は、3型がもっとも予後良好で、1型との間に有意差を認めた(表2)。

③ 多因子での検討では、HLA抗原型4型で

PSK併用免疫化学療法施行群がもっとも予後良好で、1型、2型、3型の胃切除群、1型の化学療法施行群に比し有意に予後良好であった(表3)

〔考察〕われわれは、術前のシアル酸が異常値を示す症例、または血清IAP (immunosuppressive acidic protein) 値が異常値を示し、脾臓摘出がなされた症例では、術後PSK併用免疫化学療法が最適な治療法であることを報告した<sup>14,15)</sup>、一方、個人を同定出来るHLA抗原を用いて検討を行ったところ、HLA-Bw-40抗原陽性胃癌患者のPSK併用免疫化学療法施行例は予後良好であった<sup>32)</sup>。しかし、HLA抗原はその特徴として多様性を示すことが知られている。そこで、本研究では、数量化Ⅲ類を用いてHLA抗原の発現頻度からHLA抗原を群として分類し、治療法と予後を検討したところ、HLA抗原のパターンと治療法により予後が異なっていた。このことはHLA抗原パターン(そのようなHLA抗原を持っている患者)に相対する最適な治療法が存在することを示しているものと考えられる。よって、癌患者のHLA抗原の測定は、個人個人の最適な治療法の予測に有用であると考えられた。

(生越喬二, 東海大学医学部第二外科学教室)

### *Investigation of Thymidylate Synthase Induction in Colorectal Tissues after Administration of Anticancer Drug, Fluorinated Pyrimidine Fluoride Derivatives.*

*Vol.2, No.1, p101~104*

Kitaro Futami et al.

大腸癌に対してUFTならびにTegafurの術前投与を行い、組織内5Fu濃度およびTS阻害率を比較検討するとともに、薬剤非投与例をコントロールして、抗癌剤投与による組織内TSの変動についても検討を加えた。

〔対象と方法〕大腸癌切除症例48例を対象とした。37例は薬剤投与例(UFT投与群20例, Tegafur投与群17例)であり、術前7日間おのおの600mg, 分3とし経口連続投与を行った。手術時、腫瘍組織、正常の部位粘膜、リンパ節(1群領域)を採

取し、凍結保存ののち各組織における5Fu濃度, TS量, TS阻害率を測定し, UFT群とTegafur群を比較した。また, 11例の薬剤非投与例についても各組織のTS量を測定し, 薬剤投与群と比較した。

〔結果〕薬剤投与群における5Fu濃度の比較では腫瘍組織においてUFT群がTegafur群に比し, 有意に高値であった。また, TS阻害率についてもUFT群で有意に高い阻害率を示した。各組織におけるTS量については, UFT群Tegafur群とも薬剤非投与群に比較し, 有意に高いTS量を示し, UFT群でより顕著であった。腫瘍組織におけるTS量と

TS阻害率の関係をみると、TS量に関係なく、TS阻害率は50~60%の値であった。

[考察] 術前1週間連投による組織内5Fu濃度およびTS阻害率の検討を行い、腫瘍組織においてUFT群でTegafur群に比し有意に高い値を示し、大腸癌に対してもUFTがより強い抗腫瘍効果を期待しうる因子を備えていると考えられた。抗癌剤による組織内TSの変動については、腫瘍組織において非投与群に比べUFT群で3.3倍、Tegafur群で2.4倍、正常粘膜でもおのおの3.2倍、2.3倍のTS誘導が生じていた。しかしながら、TS量に関係なくTS阻害率は50~60%に留まっていた。この程度の値が臨床投与量におけるUFT単独投与の限界とも考えられる。

最近の知見にて、5FuとCDDPあるいはLeucovorin併用効果のメカニズムが解明されている。5

FuのDNA合成障害に最も重要となるFdUMP-TS-met-hylen hydrofolate (Me-THF) のternary complex形成の上で不足したMe-THFがCDDP代謝過程で補えることにより、ternary complex形成が促進され相乗効果を発揮することが証明されている。今回のTS量が増えても、阻害率に反映しないという結果もその原因をMe-THF枯渇に求めることもできるが、今後TSだけでなく、Me-THFの検索が必要であろう。

大腸癌は胃癌に比べ、TSにより強く依存し、TS阻害により感受性が高いとも考えられており、薬剤側因子からみて大腸癌に対してもTegafurに比べTSの誘導が強いUFTの効果が期待される場所である。

(二見喜太郎, 福岡大学附属筑紫病院外科)

### ***Rat Model of Bone Metastasis Obtained by Mammary Cancer Transplantation***

*Vol.2 No.2, p193~198*

Akishige Ohta et al.

骨転移に対する放射線の照射効果を実験的に調べるための動物モデルをつくることを目的として、近郊系のラットに発癌物質で発生させた乳癌細胞を骨髓腔に移植し、形態学的・X線学的検索を行い、骨転移ラットモデルの性質について検討した。

[対象と方法] 乳癌(腺癌)は、近郊系雌性のFischer-344系のラットに7,12-dimethylbenz (a)anthracene (DMBA)を経口投与して発生させた。この乳癌を同系のラット皮下に移植して継代維持のできる移植性乳癌を得た。この移植性乳癌細胞を同系ラットの骨髓腔に注入して転移性骨腫瘍の動物モデルを作成した。

本研究では、乳癌細胞をラットの膝の部位から大腿骨の骨髓腔に移植した時の動物の生存率の測定、X線写真および組織病理学的検索を行った。また、乳癌細胞を移植した大腿骨に対するX線照射の影響も調べた。

[結果] 本実験で使用したラット移植性乳癌

細胞は、同系のラットの皮下あるいは骨髓腔に移植すると、移植したラットの全例に生着した。

100万個の乳癌細胞をラットの皮下および骨に移植したときの生存日数は、それぞれ $47 \pm 24$ 日と $21 \pm 11$ 日であった。乳癌細胞を移植された骨では、移植後約7日目頃からX線写真上に骨膜反応が認められた。

組織学的には移植後、内膜および骨膜表面の休止期の扁平な骨芽細胞層の近傍から多数の骨芽細胞と破骨細胞が発生した。腫瘍組織の増大に伴って、既存骨および新生骨の両部位における破骨細胞による骨溶解と腫瘍細胞による骨損傷が進行して、最終的に骨折や骨破壊が起こって動物は死に至る。乳癌細胞を骨に移植したラットでは、全例に乳癌の肺への転移が起こった。一方、同様に皮下に移植したラットでは、乳癌の肺への転移は認められなかった。乳癌細胞を移植した部位の骨をX線で照射するとラットの寿命は延長した。

(太田顕成, 北里大学医学部放射線科学教室)



**Radioimmunolocalization of Human Colorectal Carcinoma Xenografts with  $F(ab')_2$  Fragments of Anti-sialyl Lewis A Monoclonal Antibody (MoAb) and A Case Report of Radioimmunoscintigraphy with The Radiolabelled Fragment on Recurrent Rectal Carcinoma Patient**

Vol.2, No.2, p199~203

Junichi Sakamoto et al.

大腸癌培養細胞HT-29の細胞表面に発現しているシアル化Lewis<sup>a</sup>抗原に対するモノクローナル抗体 (MoAb) H-15を精製し、ペプシン、パパインによりFab,  $F(ab')_2$ のfragmentを作成して、*in vitro*, *in vivo*の系においてdosimetry analysisを行い、腫瘍画像診断における有用性を検討した。

[対象と方法] *in vitro*の系では、whole MoAbとFab,  $F(ab')_2$ の抗原に対する親和性を大腸癌培養細胞株SW403をターゲットとして、mixed hemagglutination test (MHA)にて判定した。*in vivo*の系では、whole MoAbと $F(ab')_2$ の双方をクロラミンT法にて<sup>125</sup>Iにより標識し、ヌードマウス腹腔内に投与し、その腫瘍：筋肉比、腫瘍：肝比、および腫瘍：血液比を抗体投与直後より7日目まで連日測定した。また、標識抗体投与後4日目には、移植大腸腫瘍、移植メラノーマ、血液、肝、正常大腸、および筋肉における% injected dose per gram (%ID) の測定も行った。

ヌードマウスにおける腫瘍画像診断は、<sup>125</sup>I標識抗体 (whole MoAbと $F(ab')_2$  fragment) 投与後連日シンチレーションカメラを用いて、A-PおよびP-A画像の撮影を行った。

この結果をもとにして、直腸癌局所再発患者1例において<sup>131</sup>I標識 $F(ab')_2$ 抗体を投与し、ガンマカメラを用いて抗体の局在を検討した。抗体投与による重篤な副作用は認められなかった。

[結果] ヨード標識をしたwhole MoAbとFab,  $F(ab')_2$ の大腸癌細胞株SW403に対するMHAテストではwhole MoAbが $\times 10^4$ 、Fabが $\times 10$ 、 $F(ab')_2$ が $5 \times 10^3$ の希釈まで反応を示した。こ

の結果、H-15MoAbに関しては、放射性ヨード標識後はFab fragmentの抗原結合能がいちじるしく低下することが明らかになった。

*in vivo*の系においては、標識抗体投与後4~7日目において腫瘍：筋肉比がwhole MoAbで $\times 5$ 、 $F(ab')_2$ では $\times 75$ であり、腫瘍：肝比は、whole MoAbで $\times 3$ 、 $F(ab')_2$ で $\times 25$ 、腫瘍：血液比はwhole MoAbで $\times 1.5 \sim 1.8$ であるのに対し、 $F(ab')_2$ では $\times 10$ と $F(ab')_2$  fragmentのより高い腫瘍特異的集積が明らかになった。また、%IDも $F(ab')_2$ は移植大腸腫瘍0.56 (whole MoAbでは0.36)、移植メラノーマ0.03 (0.08)、血液0.09 (0.25)、肝0.07 (0.10)、正常大腸0.05 (0.09)、筋肉0.02 (0.06)と移植大腸腫瘍部において高値を示していた。ヌードマウスにおける画像診断では、 $F(ab')_2$ 抗体投与後36時間で、移植大腸腫瘍部に抗体の集積がみられ、whole MoAbに比し、早期に腫瘍画像を得ることができた。また、直腸癌局所再発症例において $F(ab')_2$ を投与した1例では、投与後3日目において腫瘍画像が抽出され、臨床応用への有用性が示唆された。

[考察] wholeのMoAbに対し $F(ab')_2$  fragmentを腫瘍画像診断に用いることは、① 早いclearance, ② 抗体の腫瘍へのaccess, ③ Fcによる非特異的集積の減少などの利点があるといわれている。

今回の検討により、*in vivo*, *in vitro*, また臨床の場合においても $F(ab')_2$  fragmentの高度な腫瘍特異的集積が証明され、今後の臨床応用への有用性が示されたものと考えられる。

(坂本純一, 愛知県がんセンター)

## ***Prognostic Value of Sialyl-Tn Antigen in Gastric Carcinoma***

*Vol.2, No.2, p205~208*

Kiyoshi Maeda et al.

近年、糖鎖抗原は腫瘍マーカーとして重要な位置を占めている。糖鎖性腫瘍マーカーの一つである carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), sialyl Lewis<sup>x</sup>-i (SLX)などは基幹糖鎖を抗原としたものであるが、これに対しシリアルTn抗原 (sialyl Tn antigen, STN) はモノクローナル抗体TKH2が認識する糖鎖抗原であり、母核糖鎖に属する。近年、STN抗原の癌関連抗原としての意義が認識され、各種癌において新しい腫瘍マーカーとして注目されている。

今回、筆者らは術後再発および再発形式と原発巣におけるSTN抗原の発現との関係について免疫組織化学的に検討した。

[対象と方法] 1986, 87年に当院に入院した胃癌患者のうち治癒切除された152例を対象とした。

これらの症例の切除標本を10%ホルマリン固定の後、パラフィン包埋し4 $\mu$ m切片を作成した。一次抗体としてTKH2 (Otsuka Assay Lab.) を20倍希釈して用い、室温にて組織切片と1時間反応させた。streptoavidine-biotin法にて免疫組織化学染

色を行い、発色はdiaminobenzidineを用いた。判定は切片を光顕的に観察し、癌組織中の陽性範囲が5%以上のものを陽性とした。

有意差検定はX<sup>2</sup>検定を用いた。

[結果] STN抗原は胃癌組織、特に細胞質、細胞膜において強い発現を認めた。胃癌発巣におけるSTNの発現は74例 (48.7%) にみられた。

臨床病理学的諸因子別にSTNの発現を検討した。リンパ節転移陽性症例ではリンパ節転移陰性の症例にくらべて有意に (P<0.01) STNの発現率は高かった。また、壁深達度、組織学的進行度が進むにつれ、STN発現率は高値を示した。

STNの発現と予後との関係については、STN発現陽性例では有意に (P<0.01) 予後不良であった。

[結論] 胃癌組織中のSTN抗原の発現は組織学進行度と相関し、STN抗原発現例では発現陰性例にくらべ、有意に予後不良であった。STN抗原の免疫組織化学的検討は予後の指標の一つとして、また術後の補助療法の選択において有用であると思われた。

(前田 清, 大阪市立大学医学部第一外科学教室)

## ***Changes in Estrogen and Progesterone Receptor Levels before and after Preoperative Treatments in Primary advanced Breast Cancers***

*Vol.2, No.2, p209~212*

Yuichi Iino, Noritaka Sugamata et al.

原発進行乳癌24例において術前治療前後のエストロゲンレセプターおよびプロゲステロンレセプターがdextran-coated charcoal法で測定された。エストロゲンレセプターレベルの平均値は、術前治療後有意に低下 (p<0.005) したが、プロゲステロンレセプターレベルの平均値は有意には変動しなかった。すべての症例においてエストロゲンレセプターもプロゲステロンレセプターも陰性から陽性へとは変動しなかった。治療前におけるエストロゲンレセプターレベルの平均値は有効例の

ほうが無効例よりも高かった。エストロゲンレセプターレベルの平均値は、有効群では有意に低下 (P<0.03) したが、無効群では有意には変動しなかった。

これらの結果は、ホルモンレセプターに関しては定性よりも定量的値のほうが臨床的により有用であることを示している。ヒト乳癌のエストロゲンレセプターレベルは通常、治療後に低下するかまたは変動しないかのどちらかであり、陰性から陽性に変動することはないと思われる。

(飯野祐一, 群馬大学医学部第二外科学教室)

## ***Systemic Induction Chemotherapy in Multidisciplinary Treatment for Locally Advanced Breast Cancer***

Vol.2, No.2, p213~216

Yuichi Iino, Noritaka Sugamata et al.

21人の局所進行乳癌患者を対象にアンストラサイクリン系抗癌剤を用いた術前化学療法が行われた。奏効率は術前ホルモン療法や術前照射を行った18人のhistorical control群の乳癌患者よりも高かった(48%対28%,  $P < 1.0$ )。導入化学療法後に定型的乳房切除術や拡大乳房切除術が施行され、stage IIIまたは炎症性乳癌患者の90%が治癒切除であった。両群間の生存曲線に有意差はなかったが、術前化学療法群の50%生存期間はコントロール群の

それよりもながかった(118カ月対23カ月)。術前の化学療法剤としてアンストラサイクリン系抗癌剤であるアドリアマイシン、エピルピシン、THP-アドリアマイシンが、それぞれ単剤または他剤との併用で用いられた。副作用は耐えうるものであった。

アンストラサイクリン系抗癌剤を用いた全身性化学療法は、集学的治療の一環として局所進行乳癌に有効である。

(飯野祐一, 群馬大学医学部第二外科学教室)

## ***Chemosensitivity Test of Advanced Lung Cancers Using the Chick Embryo Assay***

Vol.2, No.2, p217~222

Motohiro Tanaka et al.

肺癌に対する術後多剤併用化学療法の有用性を検討する目的で、受精鶏卵の漿尿膜上にヒト腫瘍が移植可能な実験系(鶏卵法)を抗癌剤感受性試験として応用し、臨床効果との比較を行った。

[対象と方法] 本施設において手術を施行された原発性肺癌117症例に対し、その切除材料を用いて抗癌剤感受性試験を行った。内訳は男91例、女26例で、年齢は平均64.3歳、組織型別では腺癌51例、扁平上皮癌46例、腺扁平上皮癌8例、大細胞癌5例、小細胞癌7例であった。孵卵11日目の受精鶏卵の漿尿膜上に細切した腫瘍を移植し、3日後に抗癌剤を漿尿膜の血管内に投与した。腫瘍移植の7日後に生育した腫瘍塊を摘出して抗腫瘍効果を判定した。抗癌剤は、臨床投与量を胎児の平均体重に換算して投与した。現在、肺癌に対して頻用されているCDDP+VDS(PV療法)、CDDP+ADM+MMC(PAM療法)、MMC+VDS+CDDP(MVP療法)の三つの多剤併用化学療法について鶏卵法と臨床効果との比較検討を行った。感受性試験を行った117症例のうち、臨床効果との相関性が検討可能な症例は26例であった。

臨床効果は、術後のfollow upを参考にし、IV期または絶対非治癒切除例では1年、それ以外のIII期では2年、II期では3年以上生存した場合その化学療法を、“有効”と判定した。

[結果] 鶏卵法を用いて感受性試験を行った117症例に対する各化学療法の有効率は、PV療法が16.9%、PAM療法が13.8%、MVP療法が19.0%であった。肺癌の大部分を占める腺癌と扁平上皮癌についてプロトコール別に有効率をみると、腺癌に対してPV療法は14.8%、MVP療法は17.6%であり、扁平上皮癌に対してPV療法は23.8%、MVP療法は42.1%であり、特に扁平上皮癌に対するMVP療法の有用性が示唆された。retrospectiveに臨床効果との相関性が評価可能な26症例のうち観察期間の短い症例を除く24例の臨床相関性はtrue positiveが4例、true negativeが15例、false negativeが5例であった。以上より鶏卵法の肺癌に対する臨床での併用化学療法の予測率は79.2%であった。

[考察] 肺癌は比較的早期から遠隔転移を生じやすいという臓器特異性があり、予後の改善には術後の全身化学療法の併用が不可欠である。し

たがって、肺癌の個々の症例に対して有効な術後の多剤併用化学療法が選択できる抗癌剤感受性試験法が開発されれば、肺癌の治療成績の向上に大きく貢献できると考えられる。本研究は、臨床に即した多剤併用化学療法を評価できる感受性試験法として *in vivo* 鶏卵法の基礎的な検討を行い、臨床効果との相関性を検討した。鶏卵法を用いた感

受性試験法は、短期間に効果判定が可能であり、試験成功率も高く、肺癌に対する多剤併用療法が的確に評価可能である。

さらに、臨床効果の予測率が高く、再現性も良いことから、有用な抗癌剤感受性試験であると考えられた。

(田中基裕, 金沢大学がん研究所化学療法部)

## ***Recurrence of Gastric Cancer in the Transverse Colon 10 Years after Gastrectomy***

*Vol.2, No.2, p223~226*

Tatsuo Makino et al.

胃癌の直接浸潤または腹膜播種による横行結腸再発はけっしてまれではないが、横行結腸への孤立性再発は非常にまれである。今回筆者らは、胃癌根に術後10年目に横行結腸に孤立性の再発をきたした1例を経験したので報告する。

症例は52歳の男性で、1976年に胃癌に対して Appleby 手術を施行した。肉眼的にはM領域症小弯を中心とした潰瘍性病変であり、組織学的には低分化腺癌でse, n1であった。術後経過は非常に順調であったが、1986年満腹感を主訴に近医を受診し、注腸検査にて横行結腸の狭窄を指摘され当科を受信した。大腸内視鏡検査では、狭窄部位粘膜は浮腫を伴った不規則な多数の結節を呈していたが、潰瘍性病変は認められなかった。また、生検では悪性組織は得られなかった。確定診断つかないも狭窄部位切除の目的で手術を施行した。開腹所見では、横行結腸の中央部に約10cmの腫瘤を認め、横行結腸切除術を施行した。標本の粘膜面は浮腫状を呈しており、一部に結節を形成していた。組織学的には漿膜下にまで達していたが粘膜面は正常であり、結腸外から浸潤してきたものと考えられた。また、癌組織所見が前回の胃癌組織と非常に類似しており、以上より胃癌術後10年目に横

行結腸再発をきたした症例と診断した。

胃癌の再発は約80%が術後5年以内に起こるといわれており、筆者らの施設でも、86.5%が治癒切除後3年以内に起こっている。

胃癌の大腸への孤立性転移という形での再発例はまれであり、筆者らの症例を含めて検討してみると、約40%のものは5年以上経過してから再発しており注目すべき点である。また、肉眼型はBorrmann3型で、胃体中部に存在するものが多く、進達度はすべてss $\gamma$ あるいはseとps (+)の症例である。この症例はse, n1であり、大腸への転移経路としては腹膜播種がもっとも考えられるが、血行性、リンパ行性に起こった可能性も否定しきれない。また、linitis plastica型の大腸癌との鑑別も必要である。ただこの型のものは圧倒的に直腸、S状結腸に発生するものが多く、横行結腸という部位、腸管壁内の癌の進展形式などより、筆者らの症例は胃癌の孤立性転移と考えられた。

胃癌術後再発例において、切除できる症例は多くはないが、10年経過してから再発を確認し切除できる症例もあり、手術後長期にわたる経過観察は非常に重要であると思われる。

(牧野達郎, 横浜市立大学医学部第一外科学教室)

**Serum Immunosuppressive Acidic Protein in Renal Cell Carcinoma**

Vol.3, No.1, p17~21

Tomoaki Fujioka et al.

Ehlich担癌マウスの腹水, および血清より免疫能抑制物質として分離されたIAPは, 各種腫瘍の非特異的腫瘍マーカーとして用いられている。今回, 腎癌において血清IAP値の有用性について検討したので報告する。

[対象と方法] 腎癌と診断された38~87歳の68症例(女:16, 男:52)を対象とし, 40~68歳の健康成人30人をその対象とした。臨床病期は, Robson分類に準じ, stage I~IIをlow stage, stage III~IVをhigh stageとした。血清IAPは, IAPプレートを用いたsingle radical immunodiffusion法による測定, 500 $\mu$ g/mlをcut off値とした。

統計学的検討は, Fisherのプログラムを使用し, 多群間の比較はWilcoxonの手法を, また生存率の比較はKaplan-Meierの手法により行った。

[結果] ① 腎癌患者と健康成人の血清IAP値: 腎癌症例での平均IAP値は, 707.6 $\pm$ 281.3 $\mu$ g/mlで, 対照群の426.5 $\pm$ 99.2 $\mu$ g/mlに比較し, 有意な高値を示した(P<0.01)。500 $\mu$ g/ml以下を正常とすると, 陽性例は腎癌患者68症例中43例, 対照30人中5人であった(P<0.01)。

② 腎癌患者の血清IAP値と臨床病期の関係: low stage例の平均IAP値は515.1 $\pm$ 72.1 $\mu$ g/mlで, high stage例の936.8 $\pm$ 120.2 $\mu$ g/mlに比較し, 有意の低値を示し, (P<0.01), その陽性例は各々37症例中13例, 31症例中26例と両群間に有意の差異を認めた(P<0.01)。

③ 腎癌患者の血清IAP値と予後の関係: 腎癌

患者を, 便宜上, IAP値により3群に分類した。正常群( $\leq$ 500 $\mu$ g/ml)の予後は, やや高値群(500 $\mu$ g/ml< $\leq$ 1,000 $\mu$ g/ml)および高値群(>1,000 $\mu$ g/ml)に比較して良好で(P<0.01), やや高値群は高値群に比し良好であった(P<0.05)。high stage例において, 正常群は, やや高値群および高値群に比較し予後良好であり(P<0.01), また, low stage症例において, 高値群は正常群および高値群に比較し予後不良であった(P<0.05)。さらに, low stage症例では, 入院時に比較し手術後, 有意に減少し(P<0.05), その正常群では, 他の2群に比較し予後は良好であった(P<0.01)。

[考察] 腎癌患者の血清IAP値は, 健康成人に比較し有意に高値を示し, その陽性率は症例全体で63.2%, 対照で16.7%であった。さらに, high stageに限ると83.9%となり, 従来報告されていたb-FP, TPA, 血清鉄, ハプトグロブリンなどの陽性率より高率ではあるが, 腎癌スクリーニングにおける診断マーカーとしての役割, 特にlow stage例においては, 限られたものであると考えられた。

一方, 予後と血清IAP値の関係では, low stage症例でもIAP1,000 $\mu$ g/dl以上の症例では予後不良であり, またhigh stage症例でも500 $\mu$ g/dlでは予後が良好であった。また, IAP値の変動は, 臨床経過をよく反映し, 術後IAP正常群では長期生存が期待された。

以上より, IAPは予後マーカーであり, 臨床病期診断を併用によりその有用性は増すと考えられた。

(藤岡知昭, 岩手医科大学泌尿器科学教室)

**Secretory Carcinoma of The Breast Diagnosed by Aspiration Biopsy Cytology : Report of A Case**

Vol.3, No.1, p23~25

Tatsuro Makino et al.

乳腺の分泌癌は別名若年性癌ともよばれ, 乳癌取扱い規約にも記されているが, まだその報告は非常にまれである。今回筆者らは, 穿刺吸引細胞

診にて特徴的な所見を呈した成人の乳腺分泌癌を経験したので報告する。

症例は55歳女性で, 右乳腺腫瘤を主訴に来院した。触診では右乳房BED領域に1.5cm大の弾性硬,

境界明瞭で可動良好な腫瘤を触知したが、皮膚変化は認めず、腋窩リンパ節も触知しなかった。超音波検査では、腫瘤触知部に一致して境界鋭、不整型で内部エコーはほぼ均一な低エコー像を認めた。マンモグラフィーでは、触診と同じ部位に、径1.7cmの辺縁やや不明瞭な円形腫瘤陰影を認めたが、微細切開化像は明らかではなかった。以上の所見より乳癌を疑い、穿刺細部診を行った結果、Class Vで右乳癌 (T1 N0 M0) と診断し、非定型乳房切除術を施行した。

細胞診所見では、核小体の目立つ核を有する細胞の重積ないしシート状の細胞集塊がみられた。細胞質は豊富で淡く空胞や粘液を有しており、核は三日月型で偏在しているものも認められた。これらの細胞集積はあたかも“ぶどうの房”の様であった。

組織所見では、大小不同の管腔を形成し、管腔内と細胞質にPAS, Alcian-blue陽性の分泌物を認めた。また、腫瘍は間質に富むscirrhousな像を呈し、一部で乳腺外脂肪組織への浸潤を認めた。以上の所見より乳腺分泌癌と診断した。

なお、腫瘍組織内ER, PgRはともに陰性であった。術後経過は順調で、現在再発の兆候はない。

分泌癌は、1966年にMcDivitらが、腫瘍細胞が著明に分泌像を示し、PAS陽性物質が細胞内、腺房様腔内にみられる組織学的特徴を有する3歳から15歳の7例の若年性乳癌を最初報告した。しかし、1980年にTavassoliらは、成人においても同様な組織像を呈する乳癌を提示し、若年者のみにみられるものではないことを報告した。筆者らが調べ得た限りでは、本邦では14例の報告があるが、穿刺吸引細胞診について述べた報告はほとんどみあたらない。Shinagawaらは最近、分泌癌の穿刺吸引細胞診において、本症例においても認められた“ぶどうの房”様の細胞診所見が特徴的であることを述べている。

本疾患の予後に関しては、他の乳癌より良好という報告もあるが、本邦報告14例についてみると、42%にリンパ節転移が認められており、今後症例を重ねて検討していく必要性があると思われる。

(牧野達郎, 横浜市立大学医学部第一外科学教室)

## ***A Clinical Study of CEA Doubling Time in Recurrent Lung Adenocarcinoma***

*Vol.3, No.1, p27~29*

Yutaka Takahashi et al.

CEA高値を呈した肺腺癌再発症例46例を対象に、無治療時のCEAダブリングタイムを求めるとともに、それに関わる因子を臨床的病理学的諸因子から検討した。

その結果、CEAダブリングタイムは、13~168日と広い範囲に分布し、平均 $64.8 \pm 47.1$  (SD) 日、中央値47日であった。CEAダブリングタイムを左右する因子の検討では、性別で差はみられなかったのに対し、年齢では、60歳以下の19例では15~62日、平均 $34.9 \pm 15.5$ 日、60歳以上の27例では13~168日、平均 $80.6 \pm 49.1$ 日であり、両者のあいだに有意差が認められた。組織分化度では、低分化型腺癌9例で13~58日、平均 $27.8 \pm 15.8$ 日、高分化型腺癌18例が22~153日、平均 $71.5 \pm 48.3$

日、中分化型腺癌19例が23~168日、平均 $71.5 \pm 50.1$ 日であるのにくらべると、有意に小さい値であった。さらに、再発部位では、脳の12例で15~76日、平均 $33.2 \pm 18.5$ 日、骨の10例で28~156日、平均 $81.8 \pm 48.8$ 日、頸部リンパ節の11例で13~156日、平均 $74.8 \pm 47.4$ 日、肺の10例で22~168日、平均 $94.2 \pm 63.8$ 日であり、脳と他の部位で有意の差が認められた。

以上より、肺腺癌のCEAダブリングタイムからみた発育速度に影響する因子は、年齢では若い症例、組織分化度では低い症例で発育速度が速いことが示された。

また、再発部位では、脳が他の部位に比し有意に発育速度が速い成績が得られたが、これは肺腺癌の再発の中で、脳再発がもっとも早い時期に発

生する臨床的所見と一致するものと考えられた。

(高橋 豊, 金沢大学がん研究所付属病院)

### **Locally Recurrent Gastric Adenocarcinoma Responsive to Cisplatin, 5-Fluoracil and Ieucovorin**

Vol.3, No.1, p31~34

Yasushi Rino et al.

当科では胃癌術後再発に対し, CDDP, 5FU, ロイコポリンを併用したFLP療法を施行している。CRの症例を経験したので報告する。

FLP療法 (CDDP, 5FU, ロイコポリン) で病理解学的にCRを得た1例を報告する。

症例は68歳, 女性。stage II (N<sub>1</sub>, S<sub>1</sub>, P<sub>0</sub>, H<sub>0</sub>) の胃癌で平成2年3月8日, 胃全摘, ROUX-Y再建を施行, 絶対治癒切除であった。

術後, 5-FU (150mg/day) の経口投与で外来通院していた。平成4年5月よりつかえ感出現し, 6月29日内視鏡検査にて吻合部小腸側に潰瘍形成,

吻合部狭窄を認めた。生検にてgroup V, 局所再発の診断を得た。食餌摂取困難のため8月11日入院, IVH管理し, 全身状態改善し, 9月7日, 9月30日よりFLP療法 (経静脈的投与) を2回施行した。副作用は一過性の食思不振, 下痢のみであった。FLP療法後, 2回内視鏡的生検施行し, group I, IIであったが, 狭窄症状改善せず, 11月13日狭窄部切除術施行。病理学的検索で切除標本に癌細胞は認められず, CRを得たと考えた。術後再発の徴候はなく, 現在, 外来通院中。

(利野 靖, 神奈川県立がんセンター外科)

### **A Randomized Trial of Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Gastric Cancer with Peritonitis Carcinomatosis**

Vol.3, No.1, p35~39

Toshio Mitomi et al.

胃癌の癌生腹膜炎患者は, 肝転移患者同様に非常に予後不良である。鳥巢らは, 癌性腹水に対しOK-432を腹腔内に投与し, 良好な成績を報告している<sup>9)</sup>。本稿では, 癌性腹膜炎患者に対するOK-432の有用性を検討するために神奈川県下で行われた比較対照試験の結果を報告する。

[対象と方法] 対象は癌性腹膜炎を有する胃癌患者である。1986年10月より88年12月までに67例が登録された。67例の内6例(8.9%)が治療後30日以内死亡例で, 2例が消息不明例となった。化学療法は35例(胃切除例18例, 非切除例12例, 再発, 非手術例5例), 化学療法+OK-432療法は32例(胃切除例11例, 非切除例14例, 再発, 非手術例7例)に施行された。一部の患者には, 術前にACT, シアル酸, IAP, ASP, およびSUPS皮膚皮内反応を測定した。

[結果] ① OK-432投与の有無では生存率

に差を認めなかった (Fig.1)。

② 胃切除例では, OK-432投与例が予後良好であったが, 有意の差は認められなかった (Fig.2)。

③ SUPS皮膚皮内反応陽性例では, OK-432投与の有無で差は見られなかったが, SUPS皮膚皮内反応陰性例では, OK-432投与例が有意に予後良好であった (Fig.3)。

④ Coxの比例ハザードモデルでの解析では, SUPS皮膚皮内反応陽性例では化学療法が, SUPS皮膚皮内反応陰性例ではOK-432投与が有意に予後良好であった (Table 2)。

[考察] OK-432には腹水中の癌細胞に対する直接殺細胞効果があること, フッ化ピリミジン剤の中では, HCFUの腹水中の濃度が高値であるとの理由で<sup>16-18)</sup>, OK-432とHCFUの併用は, 癌性腹膜炎に有用であると考えられた。癌性腹膜炎に対するstrategyとして上記の薬剤併用がもっともよ

い組み合わせであると考えられた。しかし、結果としてはOK-432の効果は認められなかった。このことは癌集学的治療財団の特定研究8“胃がんと腹膜播腫例に対するOK-432投与の有用性に関する研究”の研究報告書でも同様であった<sup>15)</sup>。

本研究では、症例数も少なく断定的なことは将来の問題としても、治療前にSUPS皮膚皮内反応陰性例ではOK-432の有用性が期待でき、有意義であると考えられた。

(三富利夫, 東海大学医学部第二外科学教室)

### ***Retrospective Analysis of Immunotherapy for Esophageal Cancer in Combination with Chemotherapy and Radiochemotherapy***

*Vol.3, No.1, p41~43*

Kyoji Ogoshi et al.

術後補助療法はいつまでつづけるべきか、内服状況と遠隔成績に関しては関係が認められるのか、などの問題はいままであまり議論がなされていない。そこで、PSKの有用性を検討した食道癌における比較対照試験のデータ(食道癌クレスチン研究会)<sup>9)</sup>を解析し、検討したので報告する。

[対象と方法] 対象は1983年から85年までに登録された187例のうち、完全に治療が行われた食道癌切除例の158例である。その内訳は、放射線療法(RT) 32例、放射線+PSK療法(RT+PSK) 36例、放射線療法+化学療法(RT+CT) 41例、放射線療法+化学療法+PSK療法(RT+CT+PSK) 49例である。全例5年以上の予後追跡がなされている。

[結果] ① 6カ月以上生存例での検討:放射線療法では、PSKの内服が6カ月未満の症例の5年生存率は33.3%、6カ月以上の内服例は51.1%であった。一方、放射線療法+化学療法では、PSKの内服が6カ月未満の症例の5年生存率は0.0%、6カ月以上内服例は51.8%であった(Fig.1)。放射線療法+化学療法群では有意の差がみられた。

② 1年以上生存例での検討:放射線療法ではPSKの内服が1年未満の症例の5年生存率は55.6

%、1年以上内服例は56.5%であった。一方、放射線療法+化学療法では、PSKの内服が1年未満の症例の5年生存率は12.0%、6カ月以上内服例は61.5%であった(Fig.2)。放射線療法+化学療法群では有意の差がみられた。

[考察] PSKの有用性を検討した食道癌における比較対照試験では、放射線療法、放射線療法+PSK療法、放射線療法+化学療法、放射線療法+化学療法+PSK療法の5年生存率は、それぞれ40.0%、42.3%、29.1%、37.2%でPSK療法の有無で有意の差は見られなかったが、Cox療法の比例ハザードモデルでの検討では、放射線療法+化学療法ではPSK投与の有無がもっとも有意な予後因子であった。プロトコールに準じて完全に治療が行われた症例でretrospectiveに検討すると、放射線療法、放射線療法+PSK療法、放射線療法+化学療法、放射線療法+化学療法+PSK療法の5年生存率は、それぞれ46.3%、41.5%、31.5%、39.4%と放射線療法+化学療法群ではPSKの有無で有意の差が認められた。

以上の結果より、3カ月以上のPSKを内服する意義が認められたが、今回の結果を併わせ考えると、PSKの有用性を期待する場合には、6カ月以上の内服が好ましいと考えられた。

(生越喬二, 東海大学医学部第二外科学教室)

### ***Japanese Version of Questionnaire for Quality of Life Measurement***

*Vol.3, No.1, p45~53*

Kazue Yamaoka

本研究では、自記式簡易QOL調査票の日本語版

の作成を行った。この調査票は、患者の一般的な(疾患特有でない)QOLを測定するための調査票



であり、疾患に関連する態度 (F) が病気の状態 (D) に影響し、QOLが変化するという作業仮説に基づいて作成されたものである。調査票の作成に当っては、FとDのそれぞれに関連する項目をスキームに応じて考えだした。この簡略化を、患者を対象とした実際の調査から行った。すなわち、患者を対象とした調査が可能のように、これらの項目をそれぞれ共通の質問項目を含む短い二つの調査票にわけ、実際の調査結果に基づき、数量化Ⅲ類による構造分析を利用して簡略化を行った。

本研究では、このような方法による一般的なQOLを測定するための日本語版簡易調査票の作成方法について述べる。

(山岡和枝, 帝京大学医学部公衆衛生学教室)

簡略版QOL調査票 (第2版)	
D1.	身体の不調はいかがですか。 1. とてもよい 2. まあまあ 3. よくない
D2.	寝れやすいと感じることがありますか。 1. よくある 2. たまにある 3.ほとんどない
D3.	11常的なことで、いつも気にかかっていること、心算の構えなことがありますか。 1. よくある 2. 少しある 3. まったくない
D4.	身体の不調が原因で、何かが損なうことがありますか。 1. 意に感ずるがある 2. 時々ある 3. ない
D5.	いららするすることがありますか。 1. よくある 2. あまりない 3. まったくない
D6.	病状であることを忘れることがありますか。 1. よく忘れる 2. たまに忘れる 3. 忘れな
D7.	何か暇(のど)や胸につかえているような感じがありますか。 1. よくある 2. たまにある 3. まったくない
D8.	気分はいかがですか。 1. よい 2. ふつう 3. 悪い
D9.	自分がかたいと思っていることがありますか。 1. よくできる 2. まあまあできる 3. できてない
D10.	現在の生活に満足感がありますか。 1. ある 2. まあまあある 3. ない
D11.	身体の不調が心配することがありますか。 1. よくある 2. 時々ある 3. ない
D12.	孤独感を感じることがありますか。 1. よくある 2. たまにある 3. ない
D13.	食欲がありますか。 1. ある 2. まあまあある 3. ない
D14.	睡眠は充分とれていますか。 1. よく眠れる 2. ときどき眠れないことがある 3. 眠れないことが多い
F1.	日々のストレス(いらいら)の解消はうまくいっていますか。 1. うまくいっている、またはストレスはない 2. まあまあ、うまくいっている 3. うまくいっていない
F2.	病気がおならないのではないかと考えることがありますか。 1. よくある 2. たまにある 3. ない
F3.	家族や職場などであなたのまわりの人はあなたを必要としていると思いますか。 1. 必要としていると思う 2. 少しは必要としていると思う 3. 必要としていないと思う
F4.	経済的な面で生活に不安を感じることがありますか。 1. よくある 2. たまにある 3. ない
F5.	家族、隣人、友人とのつきあいは、うまくいっていますか。 1. うまくいっている 2. まあまあ、うまくいっている 3. うまくいっていない
F6.	ペットや植物など大事にしているものがありますか。 1. ある 2. ない

..... : プラスの得点の算出で+1点とする      ~~~~~ : マイナス側の得点の算出で-1点とする

### Expression of Lewis<sup>x</sup> and Sialyl-Lewis<sup>x</sup> Antigens in Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Vol.3, No.2, p91~96

Akihito Torii et al.

[目的] 正常肝組織の胆管付属腺および肝内胆管癌におけるLewis-X (LeX) とSialy-Lewis-X (SLeX) の発現を免疫組織化学的に検索し、その意義について検討した。

[対象と方法] 名古屋大学の剖検例より得られた9例の正常肝組織、名古屋大学第二外科および関連病院で手術的に切除された24例の肝内胆管癌症例を対象とした。

免疫組織化学的検討は、LeX, SLeX, HLA-DA に対するモノクローナル抗体を用い、Peroxidase labeled stre-ptaavidin-biotin techniqueにて行った。

LeX, SLeXの染色様式は以下の4 typeに分類した。type-N : negative, type-P(+) : membranous or cytoplasmic type with polarity, type-P (-) : membranous or cytoplasmic type without polarity, type-S : stromal staining adjacent to the cancer cells.

[結果] 剖検例より得られた9例の正常肝組織における検討で、LeXは6例に胆管付属腺(peribiliary gland)での発現を認めしたが、胆管上皮細胞では全例で発現を認めなかった。それに対し、SLeXは4例に胆管付属腺での発現を認めしたが、同症例で胆管上皮細胞にもその発現を認め、胆管付

属腺で発現のなかった5例では、胆管上皮細胞でも発現を認めなかった (Table 1).

24例の肝内胆管癌症例のうち、17例が肝門型、7例が末梢型であった、LeXの染色様式はTable 4に示す。Table 5に示すようにHLA-DR陰性症例は陽性症例に比してtype-N・-P (+) 症例が多かった。肝門型において、5年生存率は、type-P (-)・-S症例はtype-N・-P (+) よりも良好な成績を示した (Fig.4, 有意差なし)。末梢型では、LeXの染色様式にかかわらず、予後不良であった。

SLeXに関してはHLA-DRの染色様式との関連は認めなかった。また、SLeXの染色様式による生

存率の相違もみられなかった。

[考察] 近年肝内胆管周囲にみられる胆管付属腺が肝内胆管癌の原発臓器として注目されている。筆者らも以前に肝内胆管癌におけるHLA-DRの発現から、同様の報告をした<sup>3)</sup>。正常肝組織ではLeXはHLA-DRと同様に胆管付属腺で発現するが、胆管細胞上皮では発現しない。本論文ではこのような性質を有する膜抗原を検索することで、肝内胆管癌のOrigin、さらに予後についても検討できるという可能性を示した。

(鳥井彰人, 名古屋大学医学部第二外科学教室)

### ***Enhancement of Tumor-Specific Cytotoxic T Lymphocyte Activity in Cancer Patients by Pretreatment with Cyclophosphamide***

*Vol.3, No.2, p97~101*

Maki Mitsuhashi et al.

[目的] 胆癌患者においては、多くの免疫抑制因子が存在し、癌は生体の免疫監視機構をすりぬけて増殖する。腫瘍特異的サブレッサーT細胞は、癌に対する細胞障害性T細胞 (CTL) の活性を抑制すると考えられており、癌患者からCTLを誘導するためにはサブレッサーT細胞を抑制する必要がある。今回、癌患者末梢血よりCTLを誘導する系でCyがCTLの誘導に与える影響について検討した。

[方法] Ficoll-Hypaqueを用いた比重遠心法により癌患者末梢血単核球を分離し、200 $\mu$ g/mlのMMCで60分間処理した自己癌細胞、または当科で樹立したHLA class-Iの明らかな癌細胞株と50:1の割合で3日間混合培養を行った。その後、1,000U/ml IL-2を加えた培養液でさらに4日間培養しCTLを誘導した。CTL活性はすべて4時間<sup>51</sup>Cr放出試験にて測定した。①*in vitro*でのCyの効果を得るために、Cyを0.1~10 $\mu$ g/mlの濃度で腫瘍リンパ球混合培養時に加え、3日後Cyを除いたあとIL-2を加え、さらに4日間培養しCTL活性を比較した。②*in vivo*での検討では300mgのCyを癌患者に投与し、2日後に得られた末梢血単核球から同様の方法でCTLを誘導し、Cy投与前の

CTL活性と比較した。

[結果] 腫瘍リンパ球混合培養時に0.1, 1.0, 10 $\mu$ g/mlのCyを添加すると、10 $\mu$ g/mlの濃度で4回の実験中3回でCTL活性が増強された (0 $\pm$ 0.9%から73.4 $\pm$ 12.9%, 5.2 $\pm$ 2.5%から19.6 $\pm$ 5.3%, 39.5 $\pm$ 0.4%から44.9 $\pm$ 0.7%)。つぎに300mg投与前後のCTL活性を調べると (2人の患者を各々、実験1, 実験2とする)、実験1ではCyを投与することによってHLA class-IのA locusが一致する腫瘍に対する抗腫瘍活性が非常に増強するとともに (15.9 $\pm$ 1.1%より26.5 $\pm$ 1.1%)、HLAの一致しない同種癌細胞に対しても活性が増強した。

実験2ではすべての腫瘍に対する活性が増強されたが、とりわけHLA class-IのA locusが一致した腫瘍に対する活性が増強された (7.6 $\pm$ 2.3%より28.7 $\pm$ 2.3%)。

[考察] 筆者らは以前、進行した肝癌患者に対するCTL療法はLAK療法よりも効果的であることを報告した。しかし、なかには、この方法が奏効しない患者もあり、癌の進行につれて増加する様々な免疫抑制因子を除去しなければならないと考えてきた。

今回の検討では比較的少量のCyを患者に投与することによって、CTL活性の低い患者にもCTL

が誘導可能となり、その活性はHLA class-Iの一部が一致する腫瘍のみならず、HLAの一致しない腫瘍に対しても増強されることより、CyはCTLのポリクローナルな増強を誘導すると考えられた。養

子免疫療法にCyを併用することは非常に有用と考えられた。

(三橋 牧, 東京女子医科大学第二外科学教室)

### ***Chemosensitivity Testing by Nuclear Damage Assay of Needle Biopsy Tissue in 19 Patients with Advanced Pancreatic Cancer***

*Vol.3, No.2, p103~108*

Hiromitsu Saisho et al.

進行膵癌の治療において抗癌剤を用いた化学療法は重要な位置を占めるが、現在のところその治療成績はあまり期待できない。筆者らは進行膵癌治療において抗癌剤感受性試験を応用し、化学療法の成績向上を試みた。

[対象と方法] 切除不能な進行膵癌19例(男11例, 女8例, 平均年齢64歳)に対し、経皮的針生検によって得られた組織を用いて抗癌剤感受性試験を行った。感受性試験は時田らによって開発された。核の形態変化を応用したnuclear damage assay (NDA) によって行った。組織採取は21G組織生検針を用いて超音波映像下に経皮的に行い、得られた癌組織を細切遠心分離し、一定濃度の抗癌剤を溶解した培養液中で4~8時間incubationした。核の変化は断裂、破碎あるいは濃縮を陽性所見とし、その出現数を対照との間で統計的に5%以下の危険率で判定した。感受性試験の成績により陽性薬剤のある場合はもっとも核変化の大きい薬剤を1剤、また陽性薬剤のない場合は5FUをそれぞれ単独で投与し、その効果を比較検討した。

[成績] 19例中16例において感受性試験の判定が可能であった。1例当りの判定可能薬剤数は平均6.7剤で、16例中13例に陽性薬剤が得られ、その平均は1.2剤であった。CDDP, JM8が比較的陽性率の高い薬剤であった。固形癌化学療法効果判定基準による評価では、陽性薬剤治療群13例で

Complete Response (CR) 1例, No Change (NC) 5例, Progressive Disease (PD) 7例であったのに対し、5FU治療群3例全例がPDであった。Generalized Wilcoxon検定では陽性薬剤治療群のほうが5FU治療群にくらべ、有意に生存期間の延長が認められ、また、それぞれの平均生存期間は23.4週間と11.1週間であった。CRの得られた症例は75歳の男性で、診断時すでに肝転移がみられた。感受性試験によりVP16が陽性と判定され、経静脈的に80mg/m<sup>2</sup>を2クール行った結果、画像上原発巣および転移巣とも消失し、1年10カ月長期生存した。

[考察] 癌は同一組織に発生したものであっても、抗癌剤に対する感受性は各々の症例で異なることが知られている。症例ごとに適切な薬剤を選択し、化学療法の成績を向上させようとする目的で、様々な感受性試験が考案されているが、必ずしも臨床的に応用されているとはいいがたい。今回、切除不能な進行膵癌に対し、経皮的針生検により開腹することなく組織採取し、感受性試験が施行可能なことを明らかにした。また、陽性薬剤治療群の成績が良好なことを示した。さらに、従来膵癌に対しほとんど無効と報告されているVP16によりCRが得られたことは、感受性試験により適切な薬剤選択が行いければ、治療成績の向上に結びつくことを示唆するものと考えられた。

(税所宏光, 千葉大学医学部第一内科学教室)

## ***Evaluation of Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions (AgNOR) in Breast Cancer***

*Vol.3, No.2, p109~112*

Yoshinari Ogawa et al.

[目的] AgNORは腫瘍増殖活性を反映するとされているが、癌腫における予後因子としての有用性は報告により異なる。今回、乳癌におけるAgNOR染色像と臨床病理学的因子との関連および予後因子としての有用性を検討した。

[対象と方法] 乳癌157例(平均観察期間82ヵ月)、対照として乳腺線維腫瘍9例、硬化性腺症9例、正常乳腺15例を用い比較検討した。AgNOR染色はCrocker法に準じて行い、1症例100核の核内dot数の平均値を算出し、AgNOR scoreとした。

[結果] AgNOR scoreは、正常乳腺(1.97±0.22)、硬化性腺症(2.19±0.26)、線維腺腫(2.49±0.51)に比し、癌腫(3.95±1.17)にて有意に高値であった(P<0.001)、乳癌においてAgNOR scoreは腫瘍性、リンパ節転移との関連がみられた

が、閉経の有無、組織型、エストロゲンレセプターとの関連は、みられなかった。乳癌症例を平均AgNOR score3.95を境として、AgNOR高値群と低値群の2群に分け比較すると、高値群の健存率は低値群に比し有意に不良であったが(P<0.05)、生存率に有意差は認められなかった。多変量解析では、AgNOR scoreの独立した予後因子としての有用性は認められなかった。

[考察] AgNOR scoreは、乳癌においても腫瘍増殖活性を反映すると考えられた。AgNOR scoreは独立した予後因子としての有用性を認めないものの、高値群と低値群間の健存率に有意差が認められることより、リンパ節転移など他の予後因子が不明な症例においては、再発予測因子として活用できると考えられた。

(小川佳成、大阪市立大学医学部第一外科学教室)

## ***Correlation between Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions and Immunostaining for Carbohydrate Antigen 19-9 in Human Gastric Cancers***

*Vol.3 No.2, p113~116*

Haruhiko Nagami et al.

[目的] 胃癌における腫瘍組織内CA19-9の免疫組織化学的発現を検討すると同時に、腫瘍生物学的悪性度の一指標であるAgNORs数を測定し、CA19-9染色強度とAgNORs数との相関を検討した。また、臨床病理学的因子別にAgNORs数、CA19-9発現率を求め比較検討した。

[対象と方法] 胃癌50症例を対象に、ホルマリン固定後のパラフィン切片を用い癌部の薄切片を作製後、Plotonらの方法に準じ銀染色を行い、腫瘍細胞核200個の総AgNORs数を求め、1核当りのAgNORs数を求めた。同時に抗CA19-9モノクローナル抗体を用い、SAB法により腫瘍組織内を免疫組織化学的染色した。なお、染色強度はG<sub>0</sub>: negative type, G<sub>1</sub>: apical or focal cyto-plasmic type, G<sub>2</sub>: diffuse cytoplasmic type, G<sub>3</sub>: stromal

typeの4型に分類した。

[結果] (1) 胃癌50例中、早期胃癌、進行胃癌のAgNORs数は4.99±1.33, 7.04±2.45であり、進行胃癌が有意に高値であった。また、CA19-9の発現は33例(66.0%)において認められた。

(2) 染色強度別のAgNORs数はG<sub>0</sub>: 5.19±1.63 (n=17), G<sub>1</sub>: 5.78±2.26 (n=5), G<sub>2</sub>: 6.82±2.23 (n=16), G<sub>3</sub>: 7.76±2.80 (n=12)であり、G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>はG<sub>0</sub>にくらべ有意に高値であった。

(3) 病理学的因子別にみたAgNORs数は肉眼的進行度別にはstage IVはstage I, IIにくらべ有意に高値であり、腹膜播種性転移陽性例、漿膜浸潤陽性例、リンパ節転移陽性例においてAgNORs数は有意に高値であった。

(4) 病理学的因子とCA19-9染色陽性率との関連は有意な相関は認めなかった。

(5) 胃癌50例のAgNORs数の平均値である6.48をcut off pointとして50症例をAgNORs高値群, 低値群に二分し, 累積生存率を求めたところ, AgNORs高値群の予後が有意に有効であった。

[考察] 胃癌における腫瘍組織内CA19-9発現は古くはAtkinsonらの報告があるものの, いまだその臨床病理学的意義については明らかではない。今回, 筆者らの症例では33例(66.0%)にその発現を認めたと, 病理学的因子との相関は認めなかった。一方, 腫瘍増殖能を反映するAgNORs数については進行癌は早期癌にくらべ有意に高値

であり, さきの癌組織内CA19-9発現形式別にみれば, diffuse cytoplasmic type, stromal typeにおいてAgNORs数は高値であり, 腫瘍増殖能の強度な細胞は機能的にCA19-9産生が亢進している点がかがえた。胃癌において癌進展度の強度例はAgNORs数は高値でありその相関性が認められた。さらに, AgNORs数高値群は明らかに予後不良であり, 胃癌における予後規定因子になりうる可能性が示唆された。

(長見晴彦, 島根医科大学第一外科学教室)

### **Classification of Gastric Cancer Patients Based on HLA Antigen Expression Using Quantification Method III**

Vol.3, No.2, p117~120

Fumi Hayashi et al.

HLA抗原によって胃癌の治療に対する反応が予測でき, HLA抗原を測定することにより, 癌患者個人個人に適切な治療ができることをすでに発表している。本研究では, HLA抗原治療効果の関係をみるための, HLA抗原に基づく胃癌患者の分類を, 数量化III類を使って行った。さらに臨床の場で適用しやすいようにその簡便な分類法を示した。

数量化III類は林の開発した多次元解析の一つであり, 調査対象(患者)の調査項目(HLA抗原)への反応パターンから項目の分類, 対象の分類を同時に行うという考え方に基づく方法である。まず, 626人のデータから分析し, 後に741人のデータについて分析し, その安定性を確認した。

HLA抗原は1%以上の頻度のあるものを取り上げ, つぎの42抗原についての分析となった。

数量化分析の結果得られた42抗原の付置から, 四つのクラスターができることがわかった。bクラスターはA3, A33, B12, B13, DR6:cクラスターはBw46, Bw54, Bw55, Bw56, Bw59, Cw1, DR4, DQw4, Bw54, Bw55, Bw56:dクラスターはB7, B15, Cw7, DR1で, 残りがaクラスターである。これに対応して得られる患者の付置から患者を四つの型(I型, II型, III型, IV型)に分け

ることができる。この患者の型はもっているHLA抗原をパターンでみた特徴としてとらえた分類である。

ここで, この特徴を簡便にとらえるために, 別の分類を考えた。T(b)はクラスターbのHLA抗原を二つ以上もつ患者でそれ以外がN(b), T(c)はクラスターcのHLA抗原を三つ以上もつ患者でそれ以外がN(c), T(d)はクラスターdのHLA抗原を二つ以上もつ患者でそれ以外がN(d), とした。これらの三つの分類は重複しているので改めてつぎのように四つの型を作成した。すなわち, (T(b)&N(c)&N(d)) or (T(b)&T(c)&N(d))ならばI'型, (N(b)&T(c)&N(d)) or (N(b)&T(c)&T(d))ならばII'型, (N(b)&N(c)&T(d)) or (T(b)&N(c)&T(d))ならばIII'型, そしてこれ以外のすべてをIV'型とした。I~IVの型分類とI'~IV'の型分類との相関は非常に高いことが示された。

741例のデータに関しても同様の分析を行った結果, 42抗原の付置に多少の違いはあるが, クラスターとして安定していることが示された。2種類の群分けの相関関係も同様に安定していた。このことから, データが新しくなるごとに数量化III類の分析を行わなくても, 決まったクラスターに属するHLA抗原の数を数えていけば作成できる後述のI'~IV'の群分けは, 今後臨床データで治療

効果とHLA抗原の関係をみていくうえで有用である。

(林 文, 東洋英和女学院大学)

## ***Postoperative Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer : A Muftivaratte Analysis***

*Vol.3, No.2, p121~125*

Kyoji Ogoshi et al.

胃癌は術後の補助療法が有効であるか、議論が多く、外国文献では無効であるとの報告が多い。そこで、筆者らの経験した胃癌切除例における術後補助療法の有用性につきretrospectiveに検討を行った。

[対象と方法] 対象は1976年10月より94年1月までに胃切除術が行われた胃癌症例541例である。術後の補助療法は、MMC(手術当日MMC0.4mg/kg, 翌日0.2mg/kg静注)+fluoropyrimidine剤(術後14日目よりfutrafal(600mg/day), または5-FU(150mg/kg), またはHCFU(400mg/day), またはUFT(300mg/kg, 内服)(MF群), fluoropyrimidine剤(F剤)で、それぞれにPSK(3.0g/day)を投与した(それぞれ, MF+PSK群, F+PSK群)。また、同時期に行った胃切除術で、補助療法を拒否した症例や、主治医が補助療法をしなかった症例を手術単独群として検討を行った。Coxの比例ハザードモデルを用いて予後因子(性別, 年齢, 腫瘍最大径, pTNMステージ, 術後補助療法)を検討した。

[結果] (1) pTNMステージIB, II, III(III A+III B)およびIVの5年生存率は、それぞれ87.1%, 69.1%, 42.3%, 6.6%であった(図1)。

(2) 術後補助療法は胃癌患者には有用であったが、化学療法とPSK併用化学療法との間には有意差を認めなかった(図2)。

(3) Coxの比例ハザードモデルを用いた予後因子の検討では、①胃切除術vsMF群では、pTNMス

テージ, 年齢がもっとも強い予後因子で、ついで性別, 腫瘍最大径, 補助療法の順であった(表3)。②胃切除術vsF群では、pTNMステージがもっとも強い予後因子で、ついで腫瘍最大径, 補助療法の順であった(表3)。③胃切除術vsMF+PSK群および胃切除術vsF群では、pTNMステージがもっとも強い予後因子で、ついで腫瘍最大径, 補助療法の順であった(表4)。④MF群vsF群では、pTNMステージ, 年齢がもっとも強い予後因子で、ついで性別, 組織型, 補助療法の順であった(表4)。⑤MF+PSK群vsF+PSK群ではpTNMステージがもっとも強い予後因子で、ついで腫瘍最大径の順であった(表5)。

(4) 10年相対生存率は、胃切除術, MF群, MF+PSK群, F群, F+PSK群は、それぞれ0.0%, 61.9%, 78.2%, 57.2%, 76.3%であった(図3)。

[考察] 西洋諸国では、胃癌に対する補助療法は有効ではないと報告されたり、ステージII, III, IVの5年生存率も、Hallisseyらの報告では、それぞれ、39%, 18%, 5%と予後不良でわが国の報告とは異なっていることより、胃癌そのものが異なっているのではないかと考えられている。

今回の検討では、胃癌に対する術後補助療法は胃切除術単独に比し有用であり、特にPSK併用化学療法の有用性が認められた。しかし、MF化学療法を選択する場合には患者の年齢を配慮する必要がある、高齢者には、非適応と考えられた。

(生越喬二, 東海大学医学部第二外科学教室)