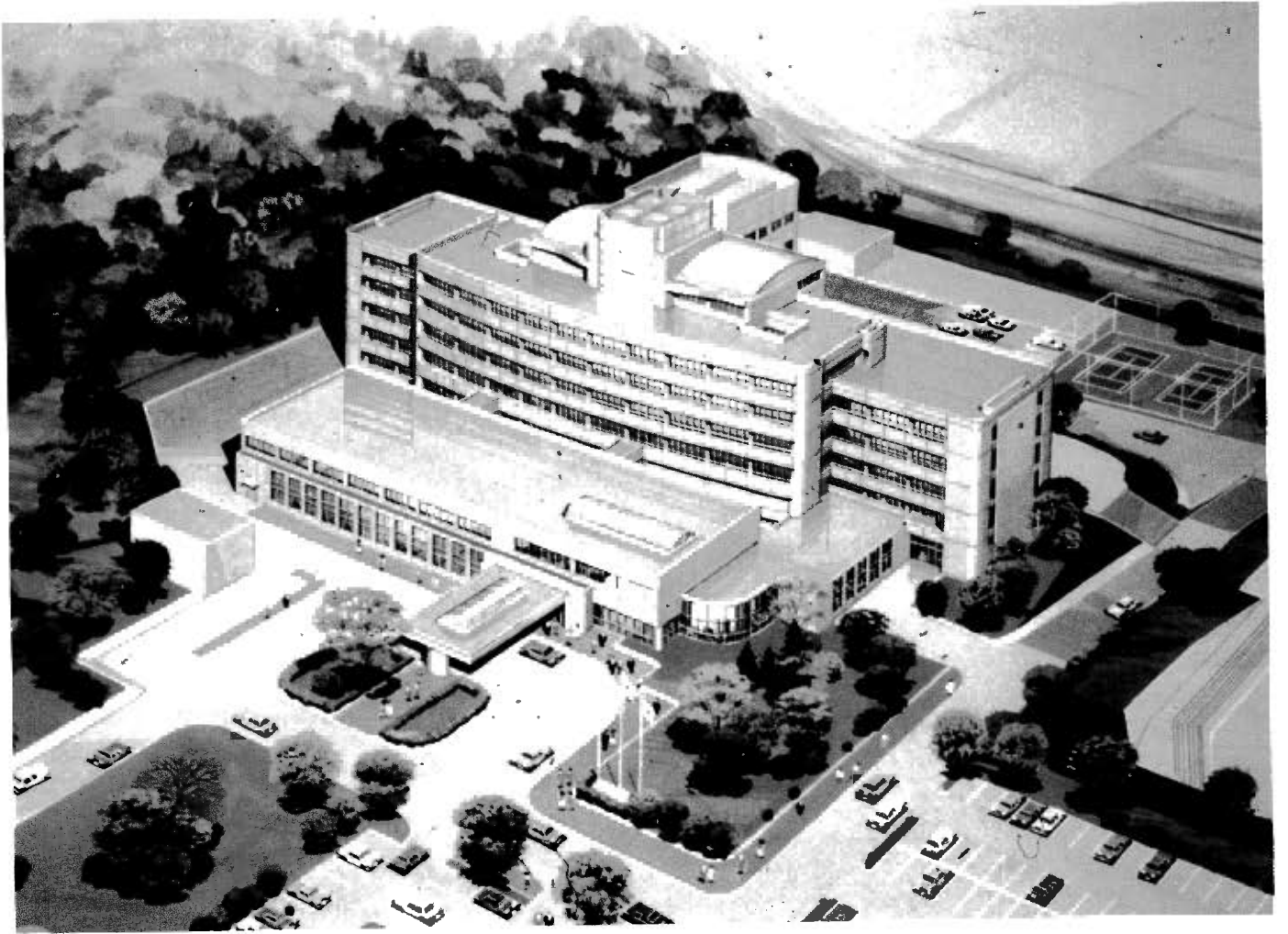


宮城県立がんセンター年報

第 3 号

(平成7年度)

宮城県立がんセンター



序

宮城県立がんセンター年報第3号ができあがりましたので、お届けいたします。

当センターは、時代の流れに伴って高まってきた本県におけるがん制圧拠点施設設置の要望に対応するため、四半世紀にわたり存続してきた宮城県立成人病センターが、全面的に改組・改築されて、平成5年4月から新たに発足いたしました。

当センターは、がんセンターとしての機能が充分に発揮できるように、総務局、病院、研究所が相互に緊密な連携を取りながら運営を進めており、情報収集の効率化などセンターの機能強化を図るため、トータルオーダリングシステムも導入されております。開設後3年間の経験によりそれらの運用もかなり円滑になり、医療体制も整備され、未だいろいろの課題を抱えながらもがんセンターとしての基盤も固まりつつあります。

病院には11診療科がありますが、人的構成の面から開床されなかった病床も、近く開床される予定になっている無菌室（6床）をのこし、平成7年6月全開（352床）される運びになり、研究所においても、これまで病理学、生化学、免疫学、薬物療法学の4研究部門が開設されて、臨床応用を指向した基礎的研究が展開されてきましたが、昨年12月から疫学部門、人文科学部門も開設することができました。

このように、当センターの体制はかなり整ってきましたが、まだ発展途上にあるセンターを一步一步前進させ、「高度先端医療」、「患者本位の医療」、「地域におけるがん診療の質的向上」という目標達成のため、全職員一丸となって努力しているところであります。今後とも一層のご指導、ご鞭撻の程をお願い申し上げます。

本年報は平成7年4月1日から平成8年3月31日までの当センターの資料をまとめたものでありますが、ご高覧いただければ幸いに存じます。

平成8年9月

宮城県立がんセンター

総 長 涌 井 昭

目 次

序

総 括 編

第1章	がんセンターの概況	1
1.	現 況	1
2.	病院の沿革	2
3.	施設・設備	4
(1)	土地・建物	4
(2)	主要備品	6
4.	組織・機構	9
5.	職種別・組織別職員数	10
6.	経理状況	11
第2章	がんセンター内活動状況	12
1.	会議及び各種委員会	12
2.	各種委員会報告	13
第3章	研究所の活動状況	22
1.	研究所部長会議	22
2.	動物実験施設	22
3.	R I 研究施設	22
4.	がんセンターセミナー	23

統 計 編

第1章	医療統計	25
1.	内視鏡検査件数	25
2.	部位別手術件数	26
3.	検査延件数	27
4.	画像診断・放射線治療件数	28
5.	患者食数と食材料費	29
6.	栄養指導実施状況	29
7.	血液使用状況	29
8.	医薬品購入状況	30
9.	処方箋統計	31

第2章	患者統計	32
1.	登録患者の市町村別分布状況	32
2.	登録患者数の状況	33
(1)	患者数	33
(2)	外来患者数	33
(3)	入院患者数	33
3.	登録患者の主要病類・性・住所地別状況	34
4.	登録患者の主要病類・性・年齢別状況	34
5.	新患患者悪性新生物数	36
6.	癌登録患者部位別・男女別総数	38
7.	がん患者追跡調査年次別実測生存率表（全がん）	40

研究編

第1章	学会発表	41
第2章	論文発表	50
第3章	著書	53
第4章	講演	54
第5章	論文別刷集	55

職員名簿	247
------	-----

総 括 編

第1章 がんセンターの概況

1. 現 況 (平成8年3月31日現在)

項 目	内 容
名 称	宮城県立がんセンター
所 在 地	宮城県名取市愛島塩手字野田山47-1 (〒981-12) (TEL 022-384-3151 FAX 022-381-1168)
開 設 者	宮城県知事 浅 野 史 郎
管 理 者	総 長 涌 井 昭
開 設 年 月 日	平成5年4月1日
病 床 数	358床
特 色	本県におけるがんの制圧拠点として、がんに関する専門的かつ高度な診療機能を確保するとともに、臨床研究を中心とする研究所を併設し、研究機能の充実を図る。
診 療 科 名	内科、呼吸器科、外科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科、婦人科、眼科、耳鼻咽喉科、放射線科、麻酔科
指 定 医 療	健康保険法による保険医療機関、国民健康保険法による療養取扱機関、生活保護法による医療機関、結核予防法による医療機関
診 療 点 数 表	甲表採用
基 準 サ ー ビ ス	看護 新看護 (2.5 : 1 看護、10 : 1 看護補助)、夜間勤務等加算 (Ⅱ) 寝具 病衣貸与加算、療養環境加算 食事 入院時食事療養 (Ⅰ)、特別管理加算
臨床実習指定	宮城県高等看護学校、宮城県立名取病院附属准看護学校、宮城県総合衛生学院
環 境	名取駅の西方約2km、小高い丘の上に位置し、周囲は田園と緑に囲まれた自然環境に恵まれたところである。
診 療 圏	県内一円 (仙台市14.6%、県南地区70.6%、県北地区5.9%、県外8.9%)
施 設 の 状 況	敷地の面積 69,289.72㎡ 建物延面積 29,413.87㎡
医 療 機 器	コンピューター断層撮影装置 (CT)、リニアック、ガンマカメラ、MRI、術中ICU用超音波診断装置、ジャイロ式X線テレビ、超音波診断装置、放射線画像処理装置、自動血球計数器、血液像自動分類装置外
職 員 数	職員 311人 非常勤 5人
交 通 機 関	① JR東日本…東北本線名取駅下車、仙台市営バス (名取駅前、名取市農協前、大手町の各停留所を利用) またはタクシーを利用 ② 仙台市営バス利用…名取駅前から「がんセンター」行を利用 (所要時間約10分) ③ 高速道路…仙台南インターより県道仙台岩沼線を経て約20分

2. 病院の沿革

年 月 日	事 項
昭和 35.12. 3	宮城県経済長期計画に成人病対策の一環として成人病センターの建設が計画された。
36. 8. 1	県経済振興審議会に成人病センターの建設を諮問
38. 5.18	成人病センター建設促進世話人、同専門調査員を委嘱
39. 6.23	県経済振興審議会より「成人病センター設立基本構想」答申
39. 7.13	成人病センター敷地を名取市野田山地内に内定、買収を宮城県開発公社に依頼し取得
40. 3.17	建設敷地造成工事完了
40. 4.12	成人病センター建設設計完了
40. 7.24	成人病センター起工式、着工
41.11. 1	成人病センター準備事務局設置（昭和41年宮城県告示第264号）
41.12. 1	病院建設竣工
42. 4. 1	宮城県立成人病センター開設（昭和41年宮城県条例第38号）
	診療科 内科、外科、婦人科、放射線科、眼科、耳鼻咽喉科
	病床数 50床
	初代院長 医学博士 黒川 利雄 就任
〃	保険医療機関の指定
〃	国民健康保険療養取扱機関の指定
〃	生活保護法による医療機関の指定（宮城県指令第8420号）
〃	診療報酬点数表 甲表採用
42. 4. 5	診療業務開始
42. 6. 1	基準看護1類、基準給食、基準寝具実施承認（宮城県指令第9960号）
42. 6.16	第2代院長 医学博士 武藤 完雄 就任
42. 8. 1	結核予防法による医療機関の指定（宮城県指令第13281号）
43. 4. 1	看護婦宿舎、医師住宅新築
44. 6.30	東病棟新築（50棟）
44.10. 1	病床変更（50床→100床）
45. 3.25	放射線特殊診療棟新築
45. 9. 7	西病棟（100床）、管理棟新築
〃	看護婦宿舎新築（北棟）
45.10. 1	病床変更（100床→200床）
47. 6. 1	基準看護変更承認（1類看護→特類看護）（宮城県指令第2502号）
47. 6.21	第3代院長 宮城県衛生部長事務取扱 茂庭 秀高 就任
47. 8.16	第4代院長 医学博士 二階堂 昇 就任
48. 1. 1	診療科 循環器科、呼吸器科増設

年 月 日	事 項
49.10. 1	基準看護変更承認（特類看護→特 2 類看護）（宮城県指令第9708号）
55. 3.30	新リニアック棟新設
56. 4. 1	第 5 代院長 医学博士 庄司 忠實 就任
56. 8. 1	病室の内、特別室使用料廃止
56. 9. 1	重症者の看護及び重症者の収容の基準実施承認（ 9 床）（宮城県指令第4337号）
56.12.10	カルテ保管棟新設
57. 3. 1	重症者の看護及び重症者の収容の基準実施追加承認（ 5 床）（宮城県指令第12630号）
58. 3.15	コンピューターの断層撮影棟新設
62.10. 5	成人病センター整備懇談会設置
62.12. 7	成人病センター整備懇談会より知事に対し、「宮城県立成人病センターの整備に関する意見」具申
63. 5.30	成人病センター整備専門委員会設置
63.12. 1	成人病センター整備専門委員会より知事に対し「がんセンターの整備に関する意見」具申
平成 元. ～	県立がんセンター（仮称）整備事業、実施計画、造成設計、造成工事を施工
2.12.	県立がんセンター（仮称）建設工事着工
4.12.25	県立がんセンター（仮称）建設工事竣工
5. 4. 1	県立がんセンターと名称変更し、研究所を新設。総長 涌井 昭 就任 診療科 循環器科を内科に吸収、整形外科、脳神経外科、泌尿器科、麻酔科を増設
5. 4.30	新センターに移転（200床→308床）
5. 5.10	外来診療業務開始
7. 6. 1	6 階病棟診療開始（358床）

3. 施設・設備

(1) 土地・建物

敷地面積 69,289.72 m^2

建築延面積 29,413.87 m^2

(単位： m^2)

区 分	面 積	区 分	面 積
地下 1 階	2,921.69	3 階	2,387.42
栄養管理部門	550.36	東病棟部門	1,042.91
物品管理部門	439.82	共用	301.60
薬剤部門	142.39	西病棟部門	1,042.91
解剖部門	198.60	4 階	2,387.42
管理部門	758.78	東病棟部門	1,042.91
共用	831.74	共用	301.60
1 階	6,159.12	西病棟部門	1,042.91
管理部門	727.56	5 階	2,387.42
医事部門	363.48	東病棟部門	1,042.91
薬剤部門	358.69	共用	301.60
放射線診断部門	1,483.02	西病棟部門	1,042.91
生理検査部門	162.77	6 階	1,661.99
臨床検査部門	72.78	病棟部門	1,661.99
内視鏡部門	239.94	7 階	743.53
看護部門	31.12	管理部門	743.53
共用	1,683.56	塔屋	183.18
外来診療部門	1,036.20	管理部門	183.18
2 階	4,654.21		
事務局部門	526.81		
医局部門	462.81		
看護部門	103.06		
臨床検査部門	646.17		
手術部門	1,091.48		
R I 病棟部門	118.26		
H C U 部門	269.38		
共用	1,436.24	小 計	23,485.98

(単位：㎡)

区 分	面 積	区 分	面 積
研究棟地下2階	1,162.40	そ の 他	499.04
管 理 部 門	1,162.40		
研究棟地下1階	1,555.21		
放 射 線 治 療 部 門	707.71		
核 医 学 部 門	176.38		
研 究 所			
R I 研 究 部 門	311.19		
共 用	359.93		
研 究 棟 1 階	1,123.61		
管 理 部 門	409.20		
人文科学研究部門	63.42		
疫 学 研 究 部 門	351.29		
共 用	299.70		
研 究 棟 2 階	1,123.61	合 計	29,413.87
病 理 学 研 究 部 門	360.71		
生 化 学 研 究 部 門	387.98		
免 疫 学 研 究 部 門	95.04		
共 用	279.88		
研 究 棟 3 階	90.29		
管 理 部 門	90.29		
動 物 実 験 棟	373.73		
動 物 実 験 部 門	373.73		
小 計	5,428.85		

(2) 主要備品（取得価格1,000万円以上）

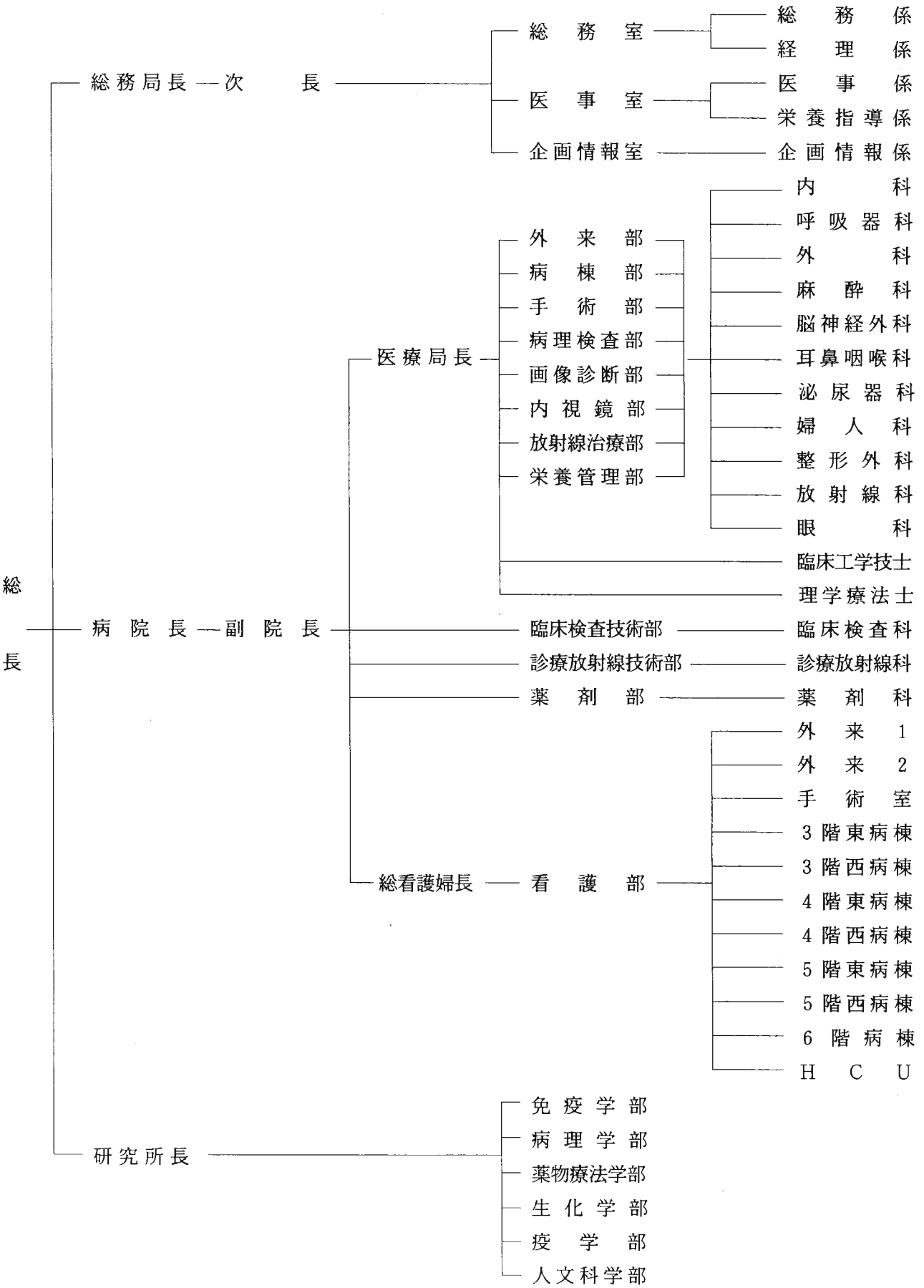
区 分	構 造	取得年月日	数量	メーカー	部 署
コンピューター断層撮影装置	SOMATOM DR-3	58. 3. 31	1	シーメンス社	診療放射線部
近 接 型 X 線 テ レ ビ	GCS	59. 1. 31	1	東 芝	診療放射線部
島 津 胸 部 X 線 装 置	SHD 150G	59. 3. 21	1	島 津	診療放射線部
消化管検査用X線テレビ装置	ZS30	60. 3. 15	1	島 津	診療放射線部
腹 部 超 音 波 診 断 装 置	SSA-90A	60. 3. 15	1	東 芝	診療放射線部
患 者 監 視 装 置	MG143	60. 3. 15	1	フクダ電子	病 棟
腹 部 血 管 撮 影 装 置	KXO-2050	61. 3. 31	1	東 芝	診療放射線部
ジャイロ式万能X線テレビ装置	UG	61. 3. 31	1	東 芝	診療放射線部
血流イメージング超音波診断装置	SSH-65A	61. 3. 31	1	東 芝	臨床検査部
放 射 線 画 像 処 理 装 置	CR-201	62. 3. 31	1	東 芝	診療放射線部
総合呼吸機能解析システム	65	62. 3. 31	1	チェスタック	臨床検査部
自 動 血 球 計 数 器	S-PN	62. 3. 31	1	コールター	臨床検査部
日立血液像自動分類装置	8200型	63. 3. 25	1	日 立	臨床検査部
ガンマーカメラシステム	ZLCDIG TRAC型	1. 3. 7	1		診療放射線部
全自動免疫血清検査装置	COBASU MIRA型	1. 3. 8	1		臨床検査部
自 動 錠 剤 分 包 機	ATC型	1. 3. 10	1		薬 剤 部
医療用NDヤグレーザー	メデイラス 2型	1. 3. 17	1		内 視 鏡
自 動 化 学 分 析 装 置	JCA-RX 20S型	1. 3. 31	1		臨床検査部
超音波内視鏡診断システム	EU-M3	2. 2. 6	1		内 視 鏡
超 音 波 診 断 装 置	SSA-270A	2. 2. 28	1		外 来
内視鏡ビデオ情報システム	SDF-3D	2. 3. 19	1		内 視 鏡
微生物分類同定装置	バイテックジュニア	2. 3. 23	1		臨床検査部
レーザープリンター	コダック	2. 3. 24	1		診療放射線部
医用画像ファイリングシステム	東芝	2. 3. 24	1	東 芝	診療放射線部
臨床検査システム	K-670	2. 3. 24	1		臨床検査部
超音波内視鏡システム	EU-M3	3. 2. 28	1	オリンパス	内 視 鏡
外軌道X線診断撮影装置	HLZ-110	3. 3. 25	1	島津メディカル	診療放射線部
画像ファイリングシステム	SDF-3D	3. 3. 25	1	オリンパス	内 視 鏡
消化管用X線テレビ装置	MEDEX 250シリーズ	3. 3. 25	1	日立メディカル	診療放射線部
人 工 呼 吸 器	サーボベンチレーター900	4. 3. 16	1	シーメンス社	MEセンター
酸化エチレンガス滅菌器	5XL-10J	5. 3. 10	1	スリーエム	中央材料室
高圧蒸気滅菌装置	Σ IIR-GO9W	5. 3. 10	2	サクラ精機	中央材料室
高圧蒸気滅菌装置	FLC-S12 S30	5. 3. 10	1	サクラ精機	研 究 所
高圧蒸気滅菌装置	FLC-M09W P3T	5. 3. 10	1	サクラ精機	研 究 所

区 分	構 造	取得年月日	数量	メーカー	部 署
腔 内 治 療 装 置	ラルストロン 20B	5. 3. 10	1	島 津	診療放射線部
腔内治療位置決定装置	CH50	5. 3. 10	1	島 津	診療放射線部
C T シ ュ ミ レ ー タ ー	GS20X SAT-20	5. 3. 10	1	島 津	診療放射線部
放 射 線 治 療 計 画 装 置	M2000	5. 3. 10	1	兼 松	診療放射線部
泌 尿 器 X 線 T V 装 置	DHF-A-155H	5. 3. 10	1	日立メディコ	診療放射線部
リ ニ ア ッ ク	ML-20MDX型	5. 3. 10	1	三 菱 電 機	診療放射線部
C T	ゾマトムPLUS	5. 3. 10	1	シーメンス社	診療放射線部
M R I	MRT-200FX/3	5. 3. 10	1	東 芝	診療放射線部
骨 部 撮 影 装 置	DC-50F	5. 3. 10	1	東 芝	診療放射線部
尿 検 査 分 類 装 置	UA-1000	5. 3. 10	1		臨床検査部
手 術 用 手 洗 装 置	TU-2AP 3AP	5. 3. 10	4		手術室
洗 浄 滅 菌 装 置	Σ II WV-H06	5. 3. 10	2		手術室
X 線 フィ ル ム 自 動 現 像 機	SRX-503	5. 3. 10	3		診療放射線部
自 動 化 学 分 析 装 置	TBA-30FR	5. 3. 10	1	東 芝	臨床検査部
血 清 分 注 装 置	PREP-A1	5. 3. 10	1		臨床検査部
薬 袋 印 字 シ ス テ ム	KC-2000P	5. 3. 10	1		薬 剤 部
画 像 解 析 シ ス テ ム 一 式	TRI	5. 3. 25	1	ケイエスオリンパス	病理検査室
透 過 型 電 子 顕 微 鏡	JEM-1200EX2	5. 3. 25	1		病理検査室
走 査 型 電 子 顕 微 鏡	JSM-5400LV	5. 3. 25	1		病理検査室
電 子 顕 微 鏡 資 料 作 成 装 置	ULTRACUT-S	5. 3. 25	1		病理検査室
細 胞 自 動 解 析 装 置	FACS CAN	5. 3. 25	1		研 究 所
プ ロ テ イ ン シ ー ケ ン サ ー	476A	5. 3. 18	1		研 究 所
自 動 細 胞 解 析 分 取 装 置	コールターエピックスリート	5. 3. 25	1		研 究 所
画 像 処 理 装 置	FCR-7000 FCR-7501	5. 3. 25	3		診療放射線部
染 色 体 画 像 解 析 装 置	サイトスキャンRK-1	5. 3. 25	1		研 究 所
D N A シ ー ケ ン サ ー	ファルマシアALF 373A-18	5. 3. 24	1		研 究 所
バ イ オ イ メ ー ジ ア ナ ラ イ ザ ー	BAS-2000	5. 3. 25	1		研 究 所
多 機 能 超 遠 心 器	XL-70	5. 3. 25	2		研 究 所
カ テ ー テ ル 検 査 装 置	レーカー	5. 3. 25	1	シーメンス社	診療放射線部
超 音 波 洗 浄 シ ス テ ム	MU-1100	5. 3. 25	2		手術室・中央材料室
全 自 動 免 疫 血 清 検 査 装 置	ボセイドンII	5. 3. 25	1	ア ロ カ	臨床検査部
ベ ー タ カ ウ ン タ ー	ファルマシア1450	5. 3. 25	1		研 究 所
デ ジ タ ル 血 管 撮 影 装 置	DEP-2000A	5. 3. 30	1		診療放射線部
二 方 向 X 線 テ レ ビ 装 置	DCW-15A	5. 3. 30	1		診療放射線部
超 音 波 装 置 用 ハ ー ド コ ピ ー	LI-10A	5. 3. 30	1	コ ニ カ	診療放射線部

区 分	構 造	取得年月日	数量	メーカー	部 署
移動型 X 線 テレビ 装置	ジレモビール2000	5. 3. 30	1		手 術 室
超 音 波 診 断 装 置	SSD-2000 SSA-260A	5. 3. 30	1		外 来 1
純 水 製 造 装 置	MF-4000CN	5. 3. 30	1		中央材料室
全 自 動 洗 浄 乾 燥 器	WDLS-76CS	5. 3. 30	1		中央材料室
液体シンチレーションカウンター	パッカーD1900-TR	5. 3. 30	1		研 究 所
定 位 脳 手 術 装 置	モデルG MR対応型	5. 3. 30	1		診療放射線部
放 射 線 手 術 装 置	KMM-1000A	5. 3. 30	1		診療放射線部
手 術 用 顕 微 鏡 等	WILD-M690	5. 3. 30	2		手術室(脳外科)
コ ン タ ク ト レ ー ザ ー	SLTジャパン	5. 3. 30	1		手 術 室
循環器用超音波診断装置	YHP77035A	5. 3. 30	1		臨床検査部
病 棟 血 圧 モ ニ タ ー	BX-2 セントラル2	5. 3. 30	42		病 棟
病 棟 心 電 図 モ ニ タ ー	ダイナスコープ3400	5. 3. 30	34		病 棟
患 者 監 視 モ ニ タ ー	YHP	5. 3. 30	26		HCU/手術室/病棟
麻 酔 器	PH-5F2	5. 3. 30	12		手 術 室
全自動血液ガス電解質	スタットプロファイル5	5. 3. 30	2		手 術 室
人 工 呼 吸 器	EVT-1000	5. 3. 30	5		MEセンター
総合情報システム一式		5. 3. 31	1	N E C	企画情報室
カルテ管理システム一式		5. 3. 31	1	N E C	企画情報室
物品管理システム一式		5. 3. 31	1	N E C	企画情報室
マ イ コ ン 心 電 計	FCP-4301	6. 1. 26	3	フクダ電子	病 棟
内視鏡検査ビデオシステム	MD-194	6. 3. 25	2	オリンパス光学	内 視 鏡
超 音 波 診 断 装 置	SSA-260A	6. 3. 25	1	東芝メディカル	画 像 診 断
自 動 血 球 計 算 器	STKS	6. 3. 25	1	コールター	臨床検査部
自 動 錠 剤 分 包 機	ATC-240	6. 3. 25	1	産洋電気特	薬 剤 部
共焦点レーザースキャン顕微鏡	LSM310	6. 3. 23	1	カールツアイス	研究所(病理)
ジャイロ式 X 線 T V 装置	DT-UG-4	6. 3. 25	1	東芝メディカル	画 像 診 断
術中 I C U 用超音波診断	HPSONOS1500	6. 3. 25	1	横河ヒューレット パ ッ カ ー ド	手 術 室
画 像 表 示 端 末 装 置	PACS-DIT	6. 3. 25	1	N E C	画 像 診 断
6 M e v リ ニ ア ッ ク	ML-6M	7. 3. 27	1	三 菱 電 機	診療放射線部
ホルダー心電図解析装置	DMW-9000	7. 3. 27	1	フクダ電子	臨床検査部
画 像 読 取 装 置	FCR-9501ES	7. 3. 27	1	富 士 写 真 フ ィ ル ム	診療放射線部
患 者 監 視 装 置	DS-3500	8. 3. 25	1	フクダ電子	無 菌 室
高 圧 蒸 留 滅 菌 装 置		8. 3. 25	1	サクラ精機	無 菌 室
がん診療施設情報ネットワークシステム		8. 3. 25	1	N E C	企画情報室

4. 組織・機構

(平成8年3月31日現在)



(平成8年3月31日現在)

— 10 —

6. 経理状況

(1) 損益計算書（平成7年4月1日～8年3月31日）

（単位：円）

科 目	金 額	科 目	金 額
医 業 費 用	6,624,354,991	医 業 収 益	4,299,066,705
給 与 費	2,701,713,442	入 院 収 益	3,176,162,380
材 料 費	1,489,870,429	外 来 収 益	1,058,472,395
経 費	1,069,599,232	そ の 他 医 業 収 益	64,431,930
減 価 償 却 費	1,287,238,558		
資 産 減 耗 費	5,833,146	医 業 外 収 益	2,137,905,648
研 究 研 修 費	70,100,184	受 取 利 息 配 当	14,838,350
医 業 外 費 用	751,965,119	補 助 金	2,244,000
支払利息及び企業債取扱諸費	661,503,710	負 担 金 交 付 金	2,078,000,000
そ の 他 医 業 外 費 用	90,461,409	そ の 他 医 業 外 収 益	42,823,298
特 別 損 失	1,460,480		
特 別 損 失	1,460,480	特 別 収 益	0
当年度純利益	△940,808,237		
合 計	7,377,780,590	合 計	6,436,972,353

(2) 貸借対照表（平成8年3月31日）

科 目	金 額	科 目	金 額
(資産の部)		(負債の部)	
固 定 資 産	18,522,805,149	固 定 負 債	550,000,000
有 形 固 定 資 産	18,522,553,649	企 業 債	0
土 地	344,566,607	他 会 計 借 入 金	550,000,000
建 物	13,422,742,869	流 動 負 債	904,893,213
構 築 物	549,280,021	一 時 借 入 金	0
器 械 備 品	4,205,802,952	未 払 金	876,417,599
車 両	161,200	そ の 他 の 流 動 負 債	28,475,614
放 射 性 同 位 元 素	0	(資本の部)	
		資 本 金	15,450,528,206
建 設 仮 勘 定	0	自 己 資 本 金	601,760,021
無 形 固 定 資 産	251,500	借 入 資 本 金	14,848,768,185
電 話 加 入 権	251,500	剰 余 金	4,335,207,114
流 動 資 産	2,717,823,384	資 本 剰 余 金	9,058,804,000
現 金 預 金	200,000	国 庫 補 助 金	286,926,000
未 収 金	676,700,201	他 会 計 補 助 金	762,532,000
貯 蔵 品	80,100,371	他 会 計 負 担 金	8,009,182,000
前 払 金	0	受 贈 財 産 評 価 額	164,000
その他の流動資産	1,960,822,812	利 益 剰 余 金	△4,723,596,886
資 産 合 計	21,240,628,533	負 債 ・ 資 本 合 計	21,240,628,533

第2章 がんセンター内活動状況

1. 会議及び各種委員会

平成8年3月31日現在

会議及び委員会	構成委員	備 考
管 理 運 営 会 議	8名	毎月定例1回、必要に応じ臨時開催
運 営 調 整 会 議	28名	〃
電 算 シ ス テ ム 管 理 委 員 会	13名	必要に応じて開催
医学資料管理・癌登録委員会	15名	〃
編 集 委 員 会	11名	〃
外 来 ・ 病 棟 委 員 会	28名	〃
手 術 委 員 会	11名	〃
画 像 診 断 委 員 会	8名	〃
診 療 報 酬 委 員 会	7名	隔月開催
委 託 業 務 委 員 会	10名	必要に応じて開催
医療機器・診療材料整備委員会	5名	〃
薬 事 委 員 会	13名	隔月開催
栄 養 委 員 会	17名	偶数月に1回開催
感 染 対 策 委 員 会	11名	隔月開催
防 災 対 策 委 員 会	11名	必要に応じて開催
受 託 研 究 審 査 委 員 会	9名	毎月定例1回開催
交 通 安 全 対 策 委 員 会	8名	必要に応じて開催
医療事故防止対策委員会	8名	〃
放 射 線 安 全 管 理 委 員 会	10名	年2回開催
安 全 衛 生 委 員 会	5名	〃
倫 理 審 査 委 員 会	11名	必要に応じて開催
医療ガス安全対策委員会	16名	〃
組換えDNA実験安全委員会	6名	〃
医療廃棄物委員会	7名	〃

2. 各種委員会報告

◎ 電算システム管理委員会

院内のオーダーリングシステムは3年目に入ってほぼスムーズに稼働しているが、平成7年度に企画情報室に要望のあった障害あるいは変更の事項は約70件あった。仕事量あるいは予算の関係で12月末でその約70%の処理のみ終了している状態である。

また、現在完成していない病理情報システム及び注射オーダーリングシステムについては、引き続き各作業部会で検討を重ねることとなっている。

検体検査の画面のうち、最近外注の新しい検査項目が増えたため外注の画面の変更を近いうちに行うことになった。

新たに国立がんセンター等とのネットワーク構築、院内ネットワークの構築について、小委員会において検討が重ねられている。多地点とのテレビ会議システムは大会議室に設置、院内LANの端末を各病棟など計11ヶ所に設置の予定である。また、それに伴い病名のICD-9からICD-10への変更作業や悪性新生物のcharacter data baseの作成が必要で、順次進める予定である。(松田 堯)

◎ 医学資料管理・癌登録委員会

カルテの運用や癌登録など大きな問題なく行われているが、7月と12月に二回委員会を開催し、以下の討議を行った。

- ① コンピュータ稼働時間の延長に伴い、従来検体検査を行うたびに打出されていた「検体検査結果報告書」を、入院の症例に限り保存用及び退院時のみの打出とし、検査結果は画面でみることとした。外来は従来通り毎回打出す予定である。
- ② 入院カルテの厚さの対策として、入院歴の用紙と薬歴の用紙を取り除くこととした。また、各科の初診時をわかり易くするため一号紙に、受診科と初診日を打出すようNECに検討を依頼した。
- ③ 入院カルテ及びレントゲンフィルムの保管場所が残り少なくなったため、その対策について、病院として検討してもらうよう依頼した。
- ④ 現在行っている院内癌登録の基準として、同臓器内の同時重複癌については、一つの登録とすることとし、同時重複癌(多発癌)の項目を新たに設けることとした。(松田 堯)

◎ 編集委員会

1. 第1回編集委員会を平成7年5月22日開催致し、以下を決定した。

- 1) がんセンターセンター年報第2号の発刊について

昨年度に準じて年報を発行する(刊行予定10月)。見出しや文章の体裁は昨年度に準じる。予算額、及びタイムスケジュールは昨年度と同様とする。業績目録はセンター内の各部局に依頼し、7月初旬の第2回委員会で検討する。扉の写真は放射線部 千葉委員に一任、次回委員会までに準備する。

- 2) 副委員長を選出

本委員会副委員長として海老名先生を選出した。

なお、海老名委員より、昨年度の文部省科学研究費申請資格施設の認定申込についての説明があっ

た。それによれば、申請資格施設としては、研究所の研究員定数が未だ満たされていないため、昨年度は認定されなかったと（定員にあと4名不足している）。本年度も研究実績を作る上で、年報発行が必要であり、内容は昨年の方の年報の形で良い旨の報告があった。

2. 平成7年6月1日に原稿依頼状を各部門に配布

3. 第2回編集委員会を平成7年7月3日開催致し、編集進行状態について協議した。

1) 業績報告の提出について

医局分はほぼ、終了した。研究所分はあと1週で提出可能である。医事室分は終了。原稿が揃ったら情報室より海老名先生に提出し、印刷ページ数の概算を行い、8月初旬に印刷業者による競争入札を行う。8月下旬にはゲラ刷りができる予定。

2) 扉写真について

放射線部千葉さんから数枚のがんセンター全景写真が提示され、このうち適当と思われる一枚を選択した。予算が許せばカラー写真として掲載したい。

3) 医療統計は現在のコンピュータ出力画面にあわせて、一部、発表形式を改めることで了承された。

4) 年報の印刷予定

現在のペースで進めば昨年同様に10月には発刊できる予定である。

4. 第3回編集委員会を平成7年9月4日開催致し、以下について協議した。

1) 編集進行状態について

8月30日に業者の見積り合わせを行い、前年同様、田端印刷に決定した。

印刷部数は昨年より50部増の300部とする。

扉の写真はカラー写真とする。

2) 今後の予定について

9月11日、校正刷り仕上がり、1週間の予定で部署ごとに校正依頼。研究所分の校正は海老名先生が担当する。

9月25日、印刷終了予定。

なお、昨年度年報で薬剤部原稿の脱落があり、この分については今回年報に追補の形で追加印刷する。

3) 別刷りの著作権の問題について

年報は営利印刷物ではなく、300部に限定した報告文書であるので、著作権に関する問題はないと判断される（大内委員、海老名委員）。よって昨年同様の手順で出版することとした。

以上の委員会決定に基づき、平成5年度年報を『宮城県立がんセンター年報 第2号（平成6年度）』として平成7年10月に刊行した。なお、扉の写真は別刷りページの増加に伴い、予算が高んだため残念ながらモノクロ写真となったことを付記する。

（桑 原 正 明）

平成6年度年報 第2号 編集委員

桑 原 正 明（医 療 局） 委員長

海老名 卓三郎（研 究 所） 副委員長

石 川 潔（薬 剤 部）

大 内 清 昭 (医 療 局)
小野寺 博 義 (医 療 局)
鹿 又 み ゑ (栄養指導室)
白 井 克 彦 (臨床検査部)
千 葉 俊 雄 (診療放射線部)
富 田 きよ子 (婦 長 室)
吉 田 紀 雄 (医 事 室)
古 川 光 男 (企画情報室)
庄 司 糸 子 (企画情報室)

◎ 外来病棟委員会

平成7年度の最大の出来事は、平成7年1月17日に発生した阪神大震災に宮城県より阪神大震災医療救護派遣チーム第1～9班（構成－医師、看護婦～保健婦、薬剤師、事務担当）が派遣され、平成7年1月26日～7月29日まで、神戸市兵庫区中道通六丁目1－32 会下山小学校に診療所開設して、多くの大震災被災住民の診療に当たられ、当初は診療班自体も被災住民同様不自由な生活で、次第に改善はされてきましたが、医療派遣医療班員の方々大変御苦労様でした。

帰って来られてからレポートを提出され、大災害発生時における対応に大きな問題提起になりました。

阪神大震災後、宮城県自身が大地震等の大災害時のマニュアル作成に乗り出しています。

今後当がんセンター自身も大災害時に対応するマニュアル作成を必要としており、対応試案1を作成して検討する予定です。

更に当がんセンター病棟部門の拡充として、期待されていた6階病棟は平成7年6月1日に一般病棟40床（内科）、特別個室4床（各診療科の共有部分）で開棟しています。

無菌室6床部分の開所は平成8年度に予定しています。 (中 野 昇)

◎ 診療報酬委員会

宮城県立がんセンターは保険診療が基本であり、保険診療基準に従って診療報酬を請求しています。

平成7年度の査定状況は0.64%でした。査定率0.5%以上だと、厚生省監査の可能性が出てきますので今後更に改善するよう努力しています。

平成8年1月30日“新看護等の基準及び入院時食事療養に係わる基準並びに厚生大臣の定める施設基準の実施状況調査”について、本庁保険福祉部保険課より指導を受け、種々の診療上及びカルテ書式と記載上の不適正部分の改善に努力している。（詳細は省略）

更に平成8年4月1日より大幅な診療報酬改正があり、初診紹介患者加算、院内感染防止対策加算、夜間勤務等看護加算、入院治療計画加算、集団栄養指導料、画像写真診断料等、麻酔管理料、治験の特性療養費等が新設されて、それに伴う院内体制の調整が必要となり整備中である。

特に治験に伴う院内コンピュータシステムは治験委員会にて今後検討することになる。

(中 野 昇)

◎ 委託業務委員会

がんセンターの業務を効率的に運用するため、各種業務の委託契約を行っているが、平成8年度の委託業務内容の検討のため2回開催した。

1. 平成8年2月7日開催

本庁契約執行分に係る清掃業務、患者給食業務等8業務について検討した。

① 物品管理業務については、バーコード方式による物品管理の導入を決定した。

2. 平成8年2月29日開催

センター契約執行分に係る設備保守業務等41業務、機器装置保守業務65業務について検討した。

(松 木 親 夫)

◎ 医療機器・診療材料整備委員会

当初予算作成時、各診療科～部門責任者とヒヤリングを行い、機種選定を決め、機器選定資料を作成し、医療機器選定委員会の議定を経て、発注を執行した。

運用部会において、かねて懸案だった診療材料在庫の適正管理を計った。

当初、従来通りの管理をしていたが、不良在庫品が増加してきて、整理せねばならなくなりました。

成人病センター時代よりの在庫品、期限の切れた在庫品、近く期限切れとなる在庫品、不動在庫品等の管理方法について検討し、実行に移した。

更に、コンピュータ利用のバーコード方式で、物品管理業務－当面診療材料部分について、検討して、この方式を採用する事に決定した。

平成8年4月1日より従来の管理方法とバーコード方式の管理方式を重複させる試行期間を経て、平成8年8月1日からはバーコード方式の診療材料管理に移ることになり、適正在庫管理を進めることとなります。

(中 野 昇)

◎ 薬事委員会

1. 平成7年度薬事委員会 4回(8月、9月、11月、2月)

2. 委員

委員長 浅川 洋

他 医師7名、看護婦1名、総務1名、医事1名、薬剤師2名

3. 主な協議事項

・申請医薬品の臨時購入状況

内服薬37品目、注射薬39品目、外用薬17品目

・削除品目28品目、不動薬につき期限切れ次第削除とするもの63品目

・院内製剤についての取り決め(粉碎化も含む)

PL法に基づき、出来るだけ市販品で類似薬はないか製造方法に問題はないか等よく検討し、薬事委員会において承認を得てから製造する。

- ・麻薬使用時の診療録記載について

診療録表紙、指示簿、看護記録、チャート等に使用指示、実施記録等を記入した場合必ず㊦を朱記すること。

- ・3階西病棟用として、休日、夜間用として3種類の麻薬を定数配置。

- ・医薬品の供給不足（文書にて各部署に連絡）

ソリブジン問題でメーカー（日本商事）が工場の操業停止

異物混入（微小金属、昆虫等）により該当ロット回収

- ・その他 薬品鑑別連絡票

外来患者への返金

4. 院外処方箋に関して

- ・オーダー入力の改善

院内→院外、院外→院内への切り替え方法

白紙の院外処方箋を出力するためのお知らせ配布

- ・患者向け新パンフレットを配布

5. 医薬品の薬効別使用状況は別記。

（ 荘 司 良 子 ）

◎ 栄養委員会

1. 開催状況

本委員会は社会保険庁の通知により設置されなければならない委員会である。偶数月、第3金曜日に定例的に開催された。

6回（4・6・8・10・12・2月）

2. 委員

委員長…副院長

医療局…栄養管理部長、外科医、内科医、耳鼻咽喉科医

看護部…各病棟婦長、外来婦長（1名）

総務局…医事室長、管理栄養士

3. 主な協議事項

1) 栄養食事指導依頼票について

平成6年10月、医療保険法の改正に伴い様式等について再検討を加えた。

依頼票を、入院・外来の二種類にし指導料の請求漏れが多かった入院依頼票をカルテ挿入用、医事室用、栄養管理室用の3枚複写にすることによって解決。

指示変更のない場合の再指導については、依頼票のコピーに再指導のゴム印を押して使用することとした。

2) 経管濃厚流動食について

従来YH80のみで対応してきたところであるが、耳鼻咽喉科より粘度が高すぎ不向きな面もあるとのことで、MA8の採用と、YH80に食物繊維・ベーターカロチン・蛋白質等で改良を加えたファイ

ブレンYHの採用についても提案があり、約3ヶ月試行と検討を重ねたが、特に問題もなく成分上も良好であるところから、これら2種類を採用し、YH80を廃止した。これに伴い、約束食事箋のマニュアル差し替えと早見表を添付し、使用上の便宜を図った。

3) 頭頸部・舌癌患者の食事オーダーマニュアルについて

嚥下困難に対応できる食事の供食について検討。

コンピュータへのオーダー取り込みが整備されるまで暫時、一般流動食にフリーコメントとして、嚥下1・嚥下2・訓練食を入力し、追加献立で対応していくこととした。

4) 患者からの意見・提案に関することについて

患者からの意見・提案の多い部門の1つに栄養部門がある。

平成5年5月～平成7年10月までまとめた結果、

改善してほしい点……39件……59%

良かった点……27件……41%であった。

改善してほしい点では、薄味でまずい・副食の量が少ない等が目立った。

入院中の食事は治療の一環であることを理解し、喫食率を上げるために「治療食について」「塩分を制限した食事について」の2種類のリーフレットを作成し必要に応じ患者に配布するようにした。医師、看護婦の要請があれば出来るだけベッドサイドへも訪問したい。

5) 行事食について

年間17回実施しており患者から大変喜ばれている。しかし、全く行事食のない月もあるので出来るだけ内容を充実し、治療の中にも食べる楽しみを盛り込んだ食事づくりに努力していきたい。

6) その他

* 食事オーダーの〆切時間について

* 麺類時の温食供食について

入院患者さんへの食事は医療の一環として提供されるべきものであり、それぞれ患者の病状に応じて必要とする栄養量が与えられ、食事の質の向上と患者サービスの改善をめざして行われるものである。これらのことから、患者食事サービスへの推進、約束食事箋の見直し等、解決しなければならない問題は山積みの状態である。微力ではあるが一つずつ解決していきたいと思っているので、職員皆様のお力添えをよろしくお願いいたします。

(遊 佐 ひでよ)

◎ 感染対策委員会

当委員会の通常業務として

1. 院内感染月報は大体2ヶ月毎に発行していて、MRSA、B型及びC型肝炎、緑膿菌、結核菌、梅毒等の病棟別感染症発生状況を細菌検出状況（診療科別、病棟別、採取材料別）と検出細菌の体制状況を院内関係部署に配布し、診療に役立てている。
2. 院内清掃小委員会（副委員長主催）が病院関係部署と清掃業者で毎月開催されて病院の清潔度の保持に努力している。
3. 平成7年度の病院職員HB抗体測定が行われ、抗体が陰性～低抗体者はHBワクチン接種が3回実施

された。

H I V感染者診療対策として、各診療科～部門のH I V取り扱い基準について検討して貰っている。現在、県庁より要望されているH I V感染患者さんへの支援病院としての院内体制整備を急いでいます。

病院全体の感染対策上の基準は既に決定されて、「院内感染防止対策の手引き」に記載されています。

平成7年度は各診療科～各部門における取り扱い基準を検討して頂き、一部の診療科～部門より提出されています。来年度に正式にH I Vの取り扱い基準が完成する事が期待されています。

最後に感染対策委員会と医療廃棄物委員会は表裏一体の者で分離して検討することは無理で、来年度より一つの委員会とするようにしたい。(中 野 昇)

◎ 防災対策委員会

災害発生時における患者と職員の安全確保と迅速な避難を行うための訓練を2回実施した。「地震防災訓練を平成7年7月6日に、また、名取市消防署の指導による防火管理体制指導マニュアル訓練を平成7年11月8日に、それぞれ一部患者や警備等の業務委託企業の職員も含む全部門参加のもとに実地訓練を行った。当委員会は、その準備と評価反省を目的に4回開催し、訓練の実効をあげるため万全を期した。

(板 宮 功)

◎ 受託研究審査委員会

薬剤治験の依頼は年々増加の傾向にある。薬剤の有用性と副作用、対象となる患者さんの心からの同意、当センターにおける受託研究の可能性などを中心として審査している。

平成7年度に審査の結果受託された総件数は62件である。受託研究を実施した診療科は10、これに1研究部門が加わる。従って、全診療科で受託研究を行ったことになる。

受託研究には第1相試験は含まれないが、第2相試験17件、第3相試験20件、第4相試験25件に分けられる。また、試験された薬剤の種類は多岐に亘るが、癌治療に関係する薬剤が27件(43.5%)と最も多く、癌センターの姿を示している。

当審査会の役目ではないが、受託研究と日常診療との整合性、受託研究費の使用法など全病院的に検討しなければならない課題も多いことを付記したい。(浅 川 洋)

◎ 交通安全対策委員会

職員の交通事故等の防止については、その周知徹底に努めてきたが、必ずしも事故発生に歯止めがかからない状況にあるため、平成7年11月30日に当委員会の開催のほか、12月1日には、岩沼警察署の協力を得て「安全運転講習会」を開催し、管内の交通情勢や、冬道の事故防止についての職員への注意喚起を図った。

(松 木 親 夫)

◎ 放射線安全管理委員会

昨年11月、放射線安全委員会(委員長 浅川院長)が開催された。本委員会のはがんセンターが開設されて以来、初めての開催であったが、議題としては、本委員会の構成委員の変更、及び事務局、放射線治療部

門等の各責任者の変更のみであった。平成7年度の委員会の報告事項としては特記すべきところはない。そこで今回は、がんセンターにおける放射線管理行政の1年間の総括を記したいと思う。

まず、大きな流れとしては、科学技術庁長官への許可使用に係る変更許可申請であった。これは、病院では、放射線発生装置、医療用密封小線源の追加使用、研究所では、非密封放射性核種の追加使用である。2度の科学技術庁舎での原子力安全局放射線安全課担当官によるヒアリングを受け、どうにか、本申請へところぎつけることができた。その申請も平成8年3月によりやく許可され、科学技術庁の指定検査機関である原子力安全技術センターによる施設検査及び定期検査を受けたが、施設がまだ新しいこともあって、特段の指摘事項もなく合格し、めでたく4月末に使用可能となった。申請の準備期間も含めると合格まで1年掛かりの大仕事であった。

次に、がんセンター放射線管理の今後の課題を記したいと思う。まず個人管理についてであるが、健康診断を充実させることが急務であり、具体的には、問診の徹底が必要と思われる。2番目は施設管理である。がんセンターの施設はまだ新しいが、今後、施設の老朽化対策が必須になってくるとと思われる。特に研究所において、非密封放射性核種の使用に伴う、排気あるいは排水設備の老朽化による漏れ等は、日常の細かな点検が重要となってくる。最後は、がんセンター放射線管理組織についてである。丸3年が経過した現在、適切に機能していないところもあるので、できれば見直しをして、がんセンター内での管理及び監督体制を強化したほうがよいかもしれない。以上、簡単ではあるが、放射線安全委員会の報告、1年間の総括及び今後の懸案事項を記した。

(小 野 敦)

◎ 安全衛生委員会

当センターは労働安全衛生法により、衛生委員会を設置しなければならない事業所である。センター開設以来、諸般の事情で委員会の開催がなく、本年度に初めて開催した。

当委員会の所轄する事項は、定期健康診断、成人病健康診断、特殊業務従事者健康診断、予防接種である。なお、当センターでは、予防接種に関しては感染対策委員会で管理されている。

委員会での審議結果では、定期健診の受診率は高く、成人病健診の受診率は低かったが、異常者が少ないことは幸いである。また、給食従事者及び放射線診療従事者健診においても異常者は認められない。更に、公務災害（特に針の誤刺）、交通事故も調査されたが、結果は減少傾向にない。今後職員全員が注意すべきことである。

委員会の活動というよりは、職員各自が健康に留意し、明るく楽しい職場を作ることが重要である。

(浅 川 洋)

◎ 倫理審査委員会

癌センターの使命は、高度先進的診療に加えて、新しい診断法、治療法の開発にある。

当センター設立時からその必要性が論じられてきた倫理審査委員会が本年度発足した。

先ず、宮城県立がんセンター倫理審査委員会設置規定を作成し、その規定に基づいて委員会が設置された。委員会の構成は、病院5名、研究所3名、総務局1名及び院外2名（弁護士1名、宮城教育大学教授1名）からなる。当面、1）薬剤治験第1相試験、2）新しい診断法、治療法、3）PL法に定められた

以外の機器の使用法などを審議することとした。審査にあたっては、研究対象となる個人の人權の尊重、被験者の同意を得る方法、研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益の予測などを重点として、研究における医学倫理的な問題を審査して行く予定である。

（浅 川 洋）

◎ 組換えDNA実験安全委員会

第4回組換えDNA実験安全委員会が平成7年10月19日に開かれ、次の3項目について報告・審議が行われた。

初めに、安全委員会委員及び安全主任者の任期満了に伴い、委員について総長の委嘱または指名が行われた。委員長及び委員（浅川、氏家、海老名、立野、板宮、宮城）は再任することになり、その他に総務局企画情報室から委員（古川）1名が加えられ、会議議事録を担当することになった。また、安全主任者には新たに志賀委員が任命された。

次に、3件のDNA実験の申請があったので、実験計画の承認の良否について審議された。当センター「組換えDNA実験安全管理規程」に基づいて審議された結果、3件ともこの規程に適合していたので承認された。平成6年度に終了した実験についての報告があった。

最後に、次回以降の組換えDNA実験申請には、書類申請のみではなく、研究目的、内容、安全性等に関して実験責任者による説明を受けることが決定された。

（宮 城 妙 子）

◎ 医療廃棄物委員会

平成6年度より独立した委員会となり、目的は「産業廃棄物の処理及び清掃に関する法律」と「感染性廃棄物処理マニュアル」に基づき、当センターにおける医療廃棄物の管理及び処理について定め、感染性廃棄物による事故の発生を防止し、合わせて公共の生活環境の保全を図ることを目的としている。

宮城県立がんセンター全体の処理すべき医療廃棄物量の増大がテンポが早く、現在の焼却設備では処理が困難になり、限界になってきております。

平成7年8月7～11日の5日間に医療廃棄物の実態調査を実施したところ、5日間の総量は非感染性医療廃棄物2,681.4kg＋感染性医療廃棄物669.3kgとなり、全体のプラスチック＋塩化ビニールの占める割合は21.5%となっており、やはり現在の焼却設備では十分機能を果たしているといい難い。

そこで、来年度に向けて当センターの医療廃棄物の処理に十分耐え得る焼却設備が必要で、平成8年3月に具体的に機種選定して、平成8年度に現在の焼却設備の隣に新焼却設備を工事着工の予定である。

次に大きな問題は細胞毒性医薬品の取り扱いで、この内、特に制癌剤の取り扱いについては全世界的に検討されている。

米国は米国病院薬剤師会（1985年）、米国労働省（1986年）の「抗悪性腫瘍剤の取り扱い」の基本文献があり、日本では日本病院薬剤師会学術委員会第1小委員会の「抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針」が編纂、公表されている。

当センターとしての性格上、多くの抗悪性腫瘍剤の調剤等を薬剤師、看護婦、医師等が取り扱っております。

また、医療廃棄物としての抗悪性腫瘍剤の処理に関する事項も検討せねばならない。

来年度より抗悪性腫瘍剤の取り扱いについての勉強～検討する小委員会を発足させることに決めています。

（中 野 昇）

第3章 研究所の活動状況

研究所の活動は研究編にまとめてあるように学会発表、論文発表が中心である。それ以外の一般活動状況について報告する。

1. 研究所部長会議

研究所部長会議は、原則として毎月2回開催され、研究所の管理・運営に関する事項について報告・審議が行われた。主に、研究費予算、セミナー、研究環境改善に関する事項が討議された。

会議はこれまで、所長（涌井）、免疫学（海老名）、病理学（立野）、薬物療法学（氏家）、生化学（宮城）の各部長で構成されていたが、7年度開設の疫学（南）、人文科学（長井）部門から各1名の部長代行が12月から加わり、構成員は7名となった。また、部長会議及びがんセンターセミナーなどの年間世話役として、担当部長制を導入し、4部門の部長が交代でその任に当たることになった。

会議は主に隔週水曜日の3時半から、以下の日程で開催された。

平成7年4月11日、26日、5月10日、25日、6月7日、21日、7月5日、26日、9月6日、25日、10月11日、25日、11月8日、21日、12月6日、21日、平成8年1月10日、24日、2月7日、21日、3月13日。

（宮 城 妙 子）

2. 動物実験施設

今年度動物実験施設において使われた動物は、マウス1,404匹、ラット167匹、ウサギ15羽に上った。動物実験取扱者講習を受講した実験者に施設入口の磁気カードを交付し、施設が利用出来るようになっている。現在研究所並びに医療局合わせて22名に磁気カードを交付している。動物の日常飼育管理は委託業者の3名の方に委託してある。

平成8年3月18日(月)午後4時30分から、動物実験施設玄関前において、平成7年度実験動物慰霊祭を行った。涌井昭総長、門沢勝三総務局長をはじめ27名が出席、癌研究のため、その尊い命を捧げてくれた動物の霊に黙祷し、慰霊の言葉を捧げ、献花して冥福を祈った。

（海老名 卓三郎）

3. R I 研究施設

小野敦R I主任者の安全管理指導の下、安全に活発に施設使用がなされた。昨年度に引き続き、管理業務の補助を委託業者に委託し、月曜から金曜までの連日午前中管理補助をいただいた。

7年度の施設利用申請者は、研究所15名、医療局6名、臨床検査部1名の22名であったが、放射線障害予防規定に基づいて、教育訓練及び健康診断が5月に実施され、全員許可、個人利用カードの交付を受けた。

平成7年度の新しい試みとしてR I利用者会議が平成8年2月に発足した。利用者、管理者双方から意見や要望を提出、討議することにより、R I利用上の安全性、円滑性を推進することが目的である。3ヵ月に1回の割合で開催される予定である。

（宮 城 妙 子）

4. がんセンターセミナー

宮城県立がんセンターセミナーは、がん制圧を目的とした研究を推進させる活動のひとつとして、平成5年以来、毎月約1回の割合で開催されている。このセミナーは、センター内外の講演者に、がん研究に関する最新情報を発表あるいは解説してもらい、それに関して、質問・討議を行う場であり、さらに、基礎研究の臨床応用への推進、円滑化を目的として、研究者、臨床家が一堂に会して討議する場でもある。

7年度は、以下の通り11回開催された。

1) 平成7年4月20日(木)

演者：桑 原 正 明 (宮城県立がんセンター・泌尿器科・部長)

演題：水中衝撃波と癌

2) 平成7年5月17日(水)

演者：浅 川 洋 (宮城県立がんセンター・院長)

演題：X線発見百周年を記念してー放射線治療の歴史

3) 平成7年6月21日(水)

演者：田 村 真 理 (東北大学加齢医学研究所・教授)

演題：細胞機能の制御とプロテインホスファターゼ

4) 平成7年7月5日(水)

演者：西 條 茂 (宮城県立がんセンター・耳鼻咽喉科・科長)

演題：頭頸部癌切除後の再建術について

5) 平成7年9月13日(水)

演者：熊 谷 勝 男 (東北大学・名誉教授)

演題：癌免疫は誘導できるか？ーインターロイキン12 (IL-12) の話ー

6) 平成7年10月12日(水)

演者：貫 和 敏 博 (東北大学加齢医学研究所・呼吸器腫瘍研究分野教授)

演題：固型癌に関する分子生物学の知見から肺癌を考える

7) 平成7年11月22日(水)

演者：大 槻 健 蔵 (北里大学医療衛生学部・教授)

演題：Glycyrrhizinの抗炎症作用および抗ウイルス作用の分子機構について

8) 平成7年12月13日(水)

演者：片 倉 隆 一 (宮城県立がんセンター・脳神経外科・科長)

演題：悪性脳腫瘍の治療

9) 平成8年1月18日(木)

演者：田 勢 亨 (宮城県立がんセンター・婦人科・科長)

演題：子宮頸癌とHPV感染

10) 平成8年2月7日(水)

演者：新 津 洋司郎 (札幌医科大学・内科・教授)

演題：癌の遺伝子治療

11) 平成8年3月6日(水)

演者：濃 沼 信 夫 (東北大学医学部・病院管理学講座・教授)

演題：国際調査にみる緩和医療の課題と展望

(宮 城 妙 子)

統計編

第1章 医療統計 (平7.4.1～8.3.31)

1. 内視鏡検査件数

種 別	件 数	種 別	件 数
食道・胃・十二指腸ファイバースコープ	(1,728) 4,469	緊急内視鏡上部	2
大腸ファイバースコープ	(791) 1,671	緊急内視鏡下部	1
気管支ファイバースコープ	(109) 179	止血術上部	36
E R C P	0	止血術下部	16
小腸ファイバースコープ	0	O K 432 局注上部	0
超音波 上部	26	点 墨 上部	21
超音波 下部	62	点 墨 下部	1
拡張術 上部	8	クリッピング 上部	29
ポリペクトミー 上部	93	クリッピング 下部	72
ポリペクトミー 下部	232	インジゴ散布 上部	69
レーザー 上部	70	ルゴール 散布	61
食道静脈瘤硬化療法	31	計	(2,628) 7,149

() 書きは生検数で内数

2. 部位別手術件数

部位別		月別	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	計	備 考
中 神 枢 経 系	脳・骨髄		7	10	4	3	2	1	2	1	6	3	3	3	45	
	その他		3	2	2	2	3	2	1	2	3	3	4	3	30	
頭 頸 部	喉頭		3	2	3	1	3	4	1	2	2	3	2	8	34	
	咽頭			2	2	1	3					2	1		11	
	口腔		2	1	3	3	1	2	2	3	4	1	3	2	27	
	鼻・副鼻腔		2	1	2	1	1			1			1		9	
	甲状腺		3			1	1	1	1					1	8	
	唾液腺			1			3		1			1	1		7	
	顔面・頸部		1	4	2	2	1	1	3	2	1	2		4	23	
	その他		1	2	1	6	3	1	4	4	2	3	1	2	30	
乳 腺	乳房（切除）		6	6	7	5	5	4	2	3	6	1	4	5	54	
	その他					1	1	1						1	4	
呼 吸 器 系	肺		3	3	1	3	5	7	7	6	9	8	7	4	63	
	縦隔						1		2	2		1		1	7	
	胸壁															
	その他															
消 化 器 系	食道			1			1		1	1		2			6	
	胃		11	12	12	13	12	8	12	12	7	11	8	10	128	
	小・大・直腸		7	7	9	7	11	13	10	14	11	7	11	9	116	
	肝・胆道・膵		4	2	9	6	5	6	9	5	8	7	5	7	73	
消 化 器	腹壁		2	1	1		1	1			1				7	
	その他			1	1					1		1		1	5	
泌 尿 生 殖 器 系	副腎			2	1		2			1					6	
	腎		1	2		4	3	1	1	2		3	1	3	21	
	尿管			1	1	1	4	3	1	1	1			2	15	
	膀胱		1		3	2	6	4	5	3	3	2	2	2	33	
	前立腺		4	3	1		1	4		3		1	5	6	28	
	尿道・陰茎		2				1	1			1			1	6	
	睾丸						1		1			1			3	
	子宮		3	4	7	4	9	4	2	4	5	3	5	3	53	
	子宮付属器		1	4	3	7	5	6	6	5	7	5	3	1	53	
	その他		1	1	3			2	3						10	
運 動 器 系	脊椎		1	1	1		1	3		2	1	1	2	1	14	
	四肢		5	6	4	5	6	6	7	5	7	5	6	4	66	
	体幹		1	2	2	2	3	2	5	5	3	2	2	5	34	
皮 膚																
リンパ・造血器			1							1				1	3	
そ の 他																
計			76	84	85	80	105	88	89	91	88	79	77	90	1,032	

※ 臓器が重複する場合には、それぞれの臓器に分けて記載。

※ （ ）内は切除、再建例。

※ その他は、試験切除を含む。

3. 検査延件数

部門 \ 月別	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	1 月	2 月	3 月	合 計
一 般 検 査	16,776	17,253	19,380	18,446	19,224	17,495	18,416	19,105	17,768	18,205	19,311	19,069	220,448
生化学検査	40,708	45,447	48,144	47,321	48,849	46,766	49,613	49,755	48,386	48,419	47,143	47,394	567,945
血 液 検 査	18,821	20,946	22,148	21,953	22,100	21,165	22,546	22,568	21,596	21,216	21,606	21,625	258,290
血 清 検 査	2,695	2,973	3,111	2,952	3,089	3,080	3,135	3,141	2,934	2,983	2,995	3,048	36,136
輸 血 検 査	4,542	4,404	4,518	4,547	3,969	5,698	4,719	5,509	4,955	4,531	4,279	4,587	56,258
細 菌 検 査	2,064	1,753	2,259	2,878	2,608	2,496	2,004	2,504	1,914	1,661	1,953	1,473	25,567
生 理 検 査	1,066	1,112	1,211	1,227	1,212	1,224	1,241	1,259	1,272	1,176	1,244	1,175	14,419
病 理 検 査	1,238	1,438	1,539	1,543	1,536	1,388	1,573	1,486	1,561	1,501	1,296	1,443	17,542
細胞診検査	786	914	1,135	1,197	1,079	1,212	1,270	1,167	1,056	905	908	915	12,544
合 計	88,696	96,240	103,445	102,064	103,666	100,524	104,517	106,494	101,442	100,597	100,735	100,729	1,209,149
解 剖	0	1	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0	6
受 託 検 査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
委 託 検 査	1,291	1,271	1,550	1,674	1,442	1,366	1,494	1,663	1,572	1,591	1,627	1,763	18,304
職員HBS－AG	0	0	0	249	0	0	2	0	0	0	0	0	251
職員HBS－AB	0	0	0	249	0	0	2	0	0	0	0	0	251
院内細菌検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4. 画像診断、放射線治療件数

区分 月別	画 像 診 断 部 門									放射線治療部門			計
	単 純 撮 影		造 影 検 査		特 殊 検 査					リ ニ ア ッ ク	治療 計画 等	小 計	
	一 般 撮 影	断 層 撮 影	消化器 撮 影	その他	C T	M R I	超音波	核医学	小 計				
7 年 4 月	1,358	32	172	79	285	114	229	65	2,334	410	45	455	2,789
5 月	1,506	29	160	110	305	122	222	70	2,524	371	80	451	2,975
6 月	1,689	46	250	90	329	130	237	100	2,871	553	79	632	3,503
7 月	1,663	42	234	94	320	124	218	95	2,790	454	78	532	3,322
8 月	1,658	50	199	95	282	119	245	86	2,734	631	104	735	3,469
9 月	1,586	47	197	119	341	141	233	95	2,759	640	126	766	3,525
10月	1,623	52	231	85	358	118	237	99	2,803	718	94	812	3,615
11月	1,627	60	205	83	333	142	220	89	2,759	592	90	682	3,441
12月	1,568	49	219	87	344	133	260	88	2,748	524	95	619	3,367
8 年 1 月	1,562	31	158	104	332	127	209	68	2,591	674	121	795	3,386
2 月	1,553	33	170	81	365	129	236	82	2,649	678	97	775	3,424
3 月	1,704	33	184	87	358	131	256	83	2,836	626	105	731	3,567
計	19,097	504	2,379	1,114	3,952	1,530	2,802	1,020	32,398	6,871	1,114	7,985	40,383

5. 患者食数と食材料費

区分 月別		患 者 食 数		検 食 等	合 計	食 材 料 費			
		常 食	特 別 食			購 入 費 (千円)	1 食 当 り (円)	1 人 1 日 当 り (円)	
			加 算						そ の 他
7 年 4 月		11,643	4,313	3,779	360	20,095	4,589	228	678
5 月		11,494	3,810	3,332	372	19,008	4,386	231	692
6 月		13,320	3,910	4,130	360	21,720	5,071	233	700
7 月		13,531	3,543	4,729	372	22,175	4,928	222	667
8 月		12,835	3,621	4,625	372	21,453	4,928	230	689
9 月		13,025	4,687	3,696	360	21,768	5,122	235	706
10月		13,615	4,131	4,575	372	22,693	5,278	233	698
11月		13,412	4,631	4,370	360	22,773	4,633	203	610
12月		12,674	5,184	4,028	372	22,258	4,766	214	642
8 年 1 月		13,038	4,370	4,138	372	21,918	4,629	211	634
2 月		13,234	4,551	4,238	348	22,371	4,645	208	623
3 月		14,490	4,719	4,562	372	24,143	5,321	220	661
計		156,311	51,470	50,202	4,392	262,375	58,296	222	667
年度別	6	138,874	44,187	48,962	4,380	236,403	60,328	255	766
	5	107,427	46,872	43,414	4,290	202,003	53,466	265	794

6. 栄養指導実施状況

病態別 年度	個 人 指 導														集 団 指 導			総 計 (人)
	外 来							入院時・入院中・退院時							合 計 (人)	入院時・入院中・退院時		
	糖 尿 病	高 血 圧 症	高 脂 血 症	肝 臓 病	心 臓 病	そ の 他	小 計 (人)	糖 尿 病	高 血 圧 症	心 臓 病	腎 臓 病	そ の 他	小 計 (人)	糖 尿 病 室		病棟訪問指導 (人)		
6	685	31	10	4	8	3	741	94	5	3	1	6	109	850	22回	78人	22	950
7	547	23	23	4	3	3	603	50	3		1	8	62	665	21回	72人	17	754

7. 血液使用状況

(1単位 200ml)

項 目	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	1 月	2 月	3 月	合 計
生 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自 己 血	0	4	10	22	0	0	6	8	18	4	10	0	82
人 全 血 液	16	9	3	5	7	7	12	0	0	0	1	4	64
新 鮮 血	0	0	0	0	0	0	0	2	0	6	0	0	8
濃厚赤血球	325	410	348	414	347	533	389	407	381	460	358	353	4,725
洗浄赤血球	55	20	38	54	39	24	16	2	13	4	18	36	319
新鮮凍結血漿	200	210	225	307	250	490	325	490	349	211	229	465	3,751
濃厚血小板	809	360	476	360	285	519	205	576	445	224	705	775	5,739
合 計	1,405	1,013	1,100	1,162	928	1,573	953	1,485	1,206	909	1,321	1,633	14,688

8. 医薬品購入状況（薬効別）

（単位；購入額：千円、構成比：％）

年度別 薬効分類	平成 5 年 度		平成 6 年 度		平成 7 年 度	
	購 入 額	構 成 比	購 入 額	構 成 比	購 入 額	構 成 比
中 枢 神 経 系 薬	14,911	2.49	22,086	2.45	22,942	2.32
末 梢 神 経 系 薬	5,179	0.87	8,031	0.89	8,444	0.85
感 覚 器 官 用 薬	920	0.15	1,547	0.17	1,760	0.18
循 環 器 官 用 薬	84,016	14.04	107,243	11.88	106,449	10.74
呼 吸 器 官 用 薬	6,584	1.10	8,871	0.98	9,184	0.93
消 化 器 官 用 薬	45,889	7.67	76,810	8.51	88,054	8.88
ホルモン剤（抗ホ剤を含む）	24,815	4.15	39,576	4.38	53,711	5.42
泌尿生殖器官及び肛門用薬	2,981	0.50	5,109	0.57	6,548	0.66
外 皮 用 剤	10,806	1.81	16,803	1.86	15,951	1.61
そ の 他 の 個 々 の 器 官 系 の 用 医 薬 品			57	0.01	309	0.03
ビ タ ミ ン 剤	3,698	0.62	4,836	0.54	4,880	0.49
滋 養 強 壮 変 質 薬	27,892	4.66	49,206	5.45	51,761	5.22
血 液 及 び 体 液 用 薬	39,903	6.67	70,239	7.78	94,248	9.51
人 工 灌 流 用 剤	6	0.00		0.00		
そ の 他 の 代 謝 性 医 薬 品	24,163	4.04	43,927	4.87	44,926	4.53
腫 瘍 用 薬	105,072	17.56	158,961	17.61	180,246	18.18
ア レ ル ギ ー 用 薬	2,101	0.35	3,485	0.39	4,054	0.41
漢 方 製 剤	7,910	1.32	9,264	1.03	9,687	0.98
抗 生 物 質 製 剤	35,643	5.96	70,506	7.81	67,740	6.83
化 学 療 法 剤	7,346	1.23	11,716	1.30	13,537	1.37
生 物 学 的 製 剤	89,605	14.97	86,873	9.62	71,689	7.23
寄 生 動 物 に 対 す る 薬			62	0.01	16	0.00
調 剤 用 薬	2,011	0.34	3,323	0.37	3,476	0.35
診 断 用 薬	32,920	5.50	70,028	7.76	81,010	8.17
その他治療を目的としない医薬品	11,528	1.93	14,899	1.65	12,544	1.27
アルカロイド系製剤（天然麻薬）	7,224	1.21	11,964	1.33	30,018	3.03
非アルカロイド系麻薬	169	0.03	526	0.06	1,400	0.14
そ の 他	5,107	0.85	6,915	0.77	6,659	0.67
合 計	598,399	100.00	902,863	100.00	991,243	100.00

（注） 1. この表には、保存血関係は除外している。

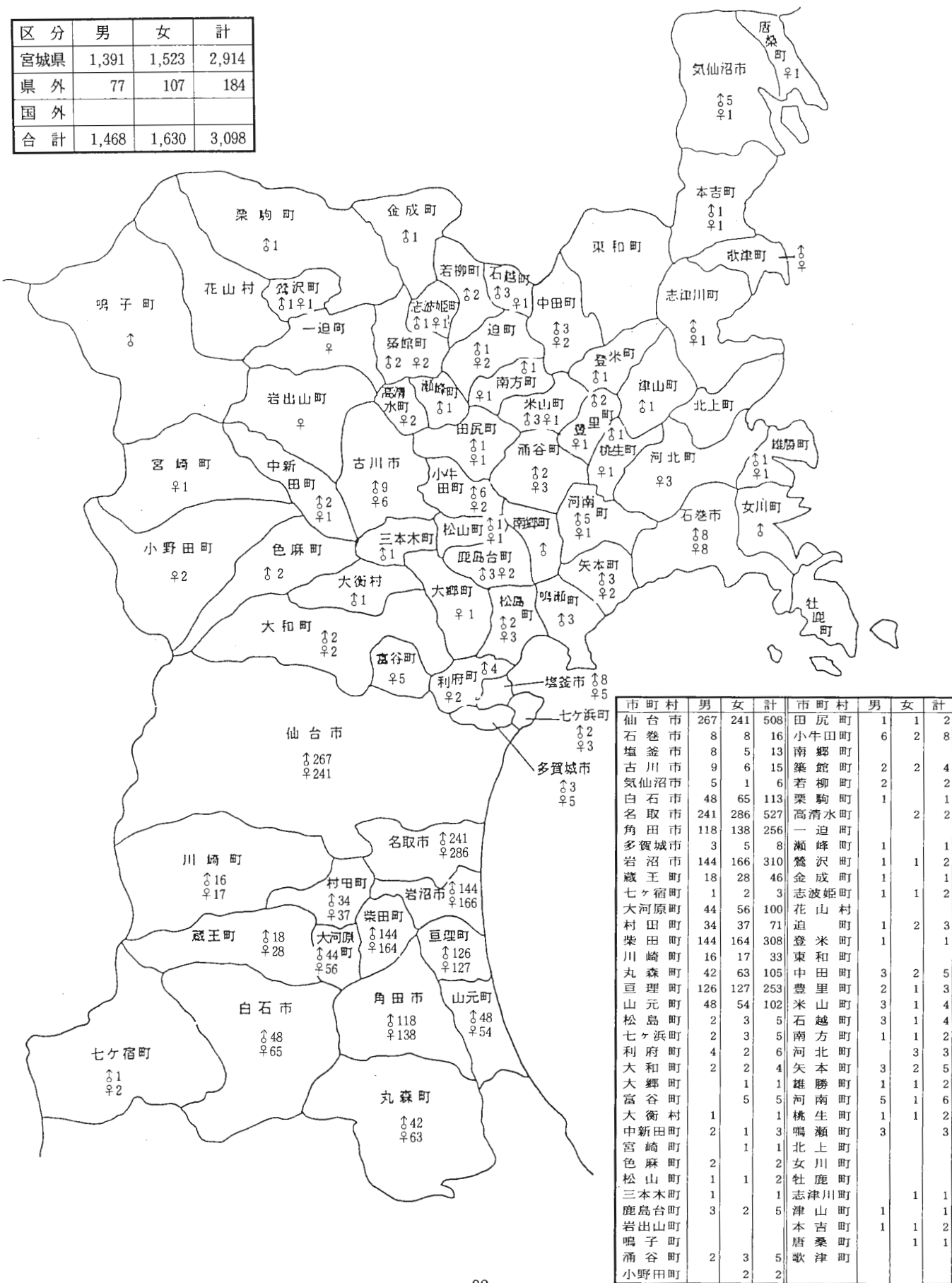
9. 処方箋統計

月 別 処方箋		平 成 7 年									平 成 8 年			当年度 計	平 成 6年度	増 減
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3			
枚 数 (枚)	入院	1,959	2,095	2,421	2,651	2,620	2,627	2,776	3,123	3,214	2,760	2,723	2,828	31,797	24,880	6,917
	外来	3,407	3,459	3,580	3,543	3,766	3,547	3,815	3,709	3,790	3,603	3,735	3,682	43,636	40,260	3,376
	計	5,366	5,554	6,001	6,194	6,386	6,174	6,591	6,832	7,004	6,363	6,458	6,510	75,433	65,140	10,293
剤 数 (剤)	入院	4,003	4,260	4,826	4,907	5,057	4,769	5,120	5,901	6,026	5,389	5,289	5,337	60,884	51,114	9,770
	外来	9,905	10,250	10,444	10,330	10,876	10,200	11,033	10,769	11,130	10,293	10,942	10,683	126,855	117,983	8,872
	計	13,908	14,510	15,270	15,237	15,933	14,969	16,153	16,670	17,156	15,682	16,231	16,020	187,739	169,097	18,642
延剤数 (日)	入院	31,802	33,280	37,169	36,969	36,353	32,623	36,391	40,155	193,446	38,532	38,155	38,924	593,799	400,931	192,868
	外来	172,148	177,192	176,890	176,850	188,865	177,167	190,880	184,551	42,889	178,309	187,082	184,265	2,037,088	2,029,657	7,431
	計	203,950	210,472	214,059	213,819	225,218	209,790	227,271	224,706	236,335	216,841	225,237	223,189	2,630,887	2,430,588	200,299
院外処方箋枚数		280	282	265	269	278	259	302	300	287	295	292	292	3,401	3,108	293

第2章 患者統計 (平7.4.1~8.3.31)

1. 登録患者の市町村別分布状況

区分	男	女	計
宮城県	1,391	1,523	2,914
県外	77	107	184
国外			
合計	1,468	1,630	3,098



2. 登録患者数の状況

(1) 患者数 (単位：人)

診療日数		外 来 患 者				入 院 患 者						外来入院	1日平均
外来	入院	新患	再来(含 再来初診)	計(A)	1日平均 患者数	入院	退院	延患者数 (B)	1日平均 患者数	平均在院 日数	病 床 利用率	患者合計 (A)+(B)	入院外来 患者数
246	366	3,098	67,415	70,513	287	2,409	(275) 2,387	109,797	300	45.8	85.8	180,310	587

(注) () 書は死亡退院で内書

(2) 外来患者数 (単位：人)

区 分		年 度		7 年									8 年		
		6年度	7年度												
月 別		総 数	総 数	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
初診患者	新規登録患者	2,968	3,098	229	259	298	274	291	248	296	278	225	229	227	244
	再来初診患者	3,517	2,887	214	180	291	248	287	268	270	284	230	184	202	229
再 来 患 者		54,911	64,528	4,689	4,805	5,084	5,039	5,458	5,072	5,530	5,358	5,938	5,567	5,919	6,069
(外 来 患 者 延 数)		61,396	70,513	5,132	5,244	5,673	5,561	6,036	5,588	6,096	5,920	6,393	5,980	6,348	6,542
1 日 平 均 患 者 数		251	287	257	262	258	265	262	279	290	296	320	315	317	327

(3) 入院患者数 (単位：人)

区 分	年 度 月 別	6年度	7年度	7年								8年			
		総 数	総 数	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
入 院 患 者		2,089	2,409	179	193	217	201	220	181	210	193	199	207	196	213
退 院 患 者		2,056	2,387	192	183	195	195	220	192	188	191	235	176	195	225
(同 上 中 死 亡)		233	275	20	27	16	21	28	22	20	15	27	28	30	21
入 院 患 者 延 数		97,655	109,797	8,203	8,117	8,870	9,262	9,155	9,109	9,361	9,559	9,691	9,455	9,175	9,840
1 日 平 均 患 者 数		268	300	273	262	296	299	295	304	302	319	313	305	316	317
病 床 利 用 率 (%)		86.9	85.8	88.8	85.0	82.6	83.5	82.5	84.8	84.3	89.0	87.3	85.2	85.4	88.7
平 均 在 院 日 数 (日)		47.1	45.8	44.2	43.2	43.1	46.8	41.6	48.8	47.0	49.8	44.7	49.4	46.9	44.9

3. 登録患者の主要病類・性・住所地別状況

(単位：人)

主要病類			合計	Ⅰ	Ⅱ ₁	Ⅱ ₂	Ⅲ ₁	Ⅲ ₂	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Ⅸ	Ⅹ	Ⅺ	Ⅻ	Ⅼ	Ⅽ	Ⅾ	ⅰ	ⅱ
住所地	性																					
県内	仙台市	男	267	9	92	38	9	4	1		4	7	13	52	7		1	7	2		20	1
		女	241	5	68	40	2	2	5		7	6	18	36	17	1	2	8	2		20	2
		計	508	14	160	78	11	6	6	0	11	13	31	88	24	1	3	15	4	0	40	3
	仙台市以外	男	1,124	39	281	183	26	36	6	2	11	30	82	229	60		6	32	4		88	9
		女	1,282	56	207	256	32	23	22	4	19	40	83	200	164		7	46	3		106	14
		計	2,406	95	488	439	58	59	28	6	30	70	165	429	224	0	13	78	7	0	194	23
	合計	2,914	109	648	517	69	65	34	6	41	83	196	517	248	1	16	93	11	0	234	26	
県外	男	77	2	28	14		1				1	2	17	1						11		
	女	107	3	30	19			1		1	1	5	17	15			2			12	1	
	計	184	5	58	33	0	1	1	0	1	2	7	34	16	0	0	2	0	0	23	1	
総計	男	1,468	50	401	235	35	41	7	2	15	38	97	298	68	0	7	39	6	0	119	10	
	女	1,630	64	305	315	34	25	28	4	27	47	106	253	196	1	9	56	5	0	138	17	
	計	3,098	114	706	550	69	66	35	6	42	85	203	551	264	1	16	95	11	0	257	27	

(注) 3及び4表中「主要病類」の分類は次のとおりである。

- | | |
|---------------------------------|---------------------|
| I . 伝染病および寄生虫病 | Ⅸ . 消化器系の疾患 |
| Ⅱ ₁ . 悪性新生物 | Ⅹ . 泌尿器系の疾患 |
| Ⅱ ₂ . 良性および物質不詳の新生物 | Ⅺ . 妊娠・分娩および産褥の合併症 |
| Ⅲ ₁ . 内分泌・栄養および代謝の疾患 | Ⅻ . 皮膚および皮下組織の疾患 |
| Ⅲ ₂ . 糖尿病 | Ⅼ . 筋骨格系および結合組織の疾患 |
| Ⅳ . 血液および造血器の疾患 | Ⅽ . 先天異常 |
| Ⅴ . 精神障害 | Ⅾ . 周産器疾病および死亡の主要原因 |
| Ⅵ . 神経系および感覚器の疾患 | Ⅿ . 症状および診断不明確の状態 |
| Ⅶ . 循環器系の疾患 | ⅰ . 不慮の事故・中毒および暴力 |
| Ⅷ . 呼吸器系の疾患 | |

4. 登録患者の主要病類・性・年齢別状況

(単位：人)

性	主要病類 年齢	合計	I	Ⅱ ₁	Ⅱ ₂	Ⅲ ₁	Ⅲ ₂	Ⅳ	V	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Ⅸ	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII
男	10才未満	7		1	4											1				1	
	10～19才	53		1	7			2		1		8	13	5		4	1		10	1	
	20～29才	91	3	4	7	2	4			2	2	11	30	7		3	2	1		13	
	30～39才	170	7	10	25	8	2	1		4	4	17	62	4		8	1		15	2	
	40～49才	258	8	34	53	11	14	4		2	7	10	68	14		8			24	1	
	50～59才	277	15	78	57	6	11				8	11	53	12		3	6		15	2	
	60～69才	361	8	148	52	7	9			4	7	24	47	16		6	1		29	3	
	70才以上	251	9	125	30	1	1		2	2	10	16	25	10		1	4	2	12	1	
	計	1,468	50	401	235	35	41	7	2	15	38	97	298	68	0	7	39	6	0	119	10
女	10才未満	13			3					2		3		1				2		1	1
	10～19才	45	1	1	7	1		4		1		5	9	4		1	7			4	
	20～29才	186	4	6	29	1	3	7	1	2	4	25	32	29	1	3	6	1		27	5
	30～39才	197	6	34	40	6		4		5	8	8	33	31		1	5			15	1
	40～49才	382	13	55	95	10	3	8	2	6	11	13	46	70		1	16	1		29	3
	50～59才	288	12	47	67	9	9	3		4	11	15	54	23		2	6			25	1
	60～69才	300	16	87	47	5	5		1	1	6	22	50	27		1	10			19	3
	70才以上	219	12	75	27	2	5	2		6	7	15	29	11			6	1		18	3
	計	1,630	64	305	315	34	25	28	4	27	47	106	253	196	1	9	56	5	0	138	17
合 計	10才未満	20	0	1	7	0	0	0	0	2	0	3	0	1	0	0	1	2	0	2	1
	10～19才	98	1	2	14	1	0	6	0	2	0	13	22	9	0	1	11	1	0	14	1
	20～29才	277	7	10	36	3	7	7	1	4	6	36	62	36	1	6	8	2	0	40	5
	30～39才	367	13	44	65	14	2	5	0	9	12	25	95	35	0	1	13	1	0	30	3
	40～49才	640	21	89	148	21	17	12	2	8	18	23	114	84	0	1	24	1	0	53	4
	50～59才	565	27	125	124	15	20	3	0	4	19	26	107	35	0	5	12	0	0	40	3
	60～69才	661	24	235	99	12	14	0	1	5	13	46	97	43	0	1	16	1	0	48	6
	70才以上	470	21	200	57	3	6	2	2	8	17	31	54	21	0	1	10	3	0	30	4
	総 計	3,098	114	706	550	69	66	35	6	42	85	203	551	264	1	16	95	11	0	257	27

5. 新患者悪性新生物数 平成7年度

病 名	件 数		
	男 性	女 性	合 計
141 舌の悪性新生物	7	7	14
142 大唾液腺の悪性新生物	2	2	4
143 歯肉の悪性新生物		2	2
144 口腔床の悪性新生物	4		4
145 その他の部位及び部位不明の口腔の悪性新生物	1		1
146 中咽頭の悪性新生物	9		9
147 鼻＜上＞咽頭の悪性新生物	1		1
148 下咽頭の悪性新生物	11	1	12
149 その他及び部位不明確の口唇、口腔及び咽頭の悪性新生物	2		2
150 食道の悪性新生物	21	4	25
151 胃の悪性新生物	77	41	118
152 小腸の悪性新生物、十二指腸を含む	2		2
153 結腸の悪性新生物	16	16	32
154 直腸、直腸S状結腸移行部及び肛門の悪性新生物	21	11	32
155 肝及び肝内胆管の悪性新生物	15	5	20
156 胆のう＜嚢＞及び肝外胆管の悪性新生物	8	3	11
157 膵の悪性新生物	8	3	11
158 後腹膜及び腹膜の悪性新生物		1	1
160 鼻腔、中耳及び副鼻腔の悪性新生物	3	2	5
161 喉頭の悪性新生物	19		19
162 気管、気管支及び肺の悪性新生物	65	29	94
164 胸腺、心及び縦隔の悪性新生物	1		1
170 骨及び関節軟骨の悪性新生物	1		1
171 結合組織及びその他の軟部組織の悪性新生物	5	3	8
172 皮膚の悪性黒色腫	1		1
173 皮膚のその他の悪性新生物	1		1
174 女性乳房の悪性新生物		65	65
179 子宮の悪性新生物、部位不明		1	1

病 名	件 数		
	男 性	女 性	合 計
180 子宮頸の悪性新生物		34	34
181 胎盤の悪性新生物		1	1
182 子宮体の悪性新生物		8	8
183 卵巣及びその他の子宮付属器の悪性新生物		9	9
184 その他及び部位不明の女性生殖器の悪性新生物		2	2
185 前立腺の悪性新生物	17		17
186 睪丸＜精巣＞の悪性新生物	1		1
188 膀胱の悪性新生物	17		17
189 腎並びにその他及び部位不明の泌尿器の悪性新生物	8	4	12
191 脳の悪性新生物	8	3	11
192 その他の部位及び部位不明の神経系の悪性新生物	1		1
193 甲状腺の悪性新生物	3		3
196 リンパ節の続発性悪性新生物	1		1
197 呼吸系及び消化系の続発性悪性新生物	4	6	10
198 その他部位の続発性悪性新生物	20	7	27
199 部位の明示されない悪性新生物	2	1	3
202 リンパ（球）様及び組織球組織のその他の悪性新生物	15	14	29
203 多発性骨髄腫及び免疫増殖性新生物	1	1	2
204 リンパ性白血病	2	1	3
205 骨髄性白血病		2	2
233 乳房及び泌尿生殖系の上皮内癌		16	16
合 計	401	305	706

6. 癌登録患者部位別・男女別総数

平成8年3月31日現在

病 名	件 数		
	男 性	女 性	合 計
140 口唇の悪性新生物	9	6	15
141 舌の悪性新生物	18	12	30
142 大唾液腺の悪性新生物	10	5	15
143 歯肉の悪性新生物	2	3	5
144 口腔床の悪性新生物	8		8
145 その他の部位及び部位不明の口腔の悪性新生物	5		5
146 中咽頭の悪性新生物	11	2	13
147 鼻＜上＞咽頭の悪性新生物	8	2	10
148 下咽頭の悪性新生物	21	2	23
149 その他及び部位不明確の口唇、口腔及び咽頭の悪性新生物	11	1	12
150 食道の悪性新生物	338	76	414
151 胃の悪性新生物	1,557	686	2,243
152 小腸の悪性新生物、十二指腸を含む	17	9	26
153 結腸の悪性新生物	315	228	543
154 直腸、直腸S状結腸移行部及び肛門の悪性新生物	249	165	414
155 肝及び肝内胆管の悪性新生物	193	73	266
156 胆のう＜嚢＞及び肝外胆管の悪性新生物	81	79	160
157 膵の悪性新生物	132	74	206
158 後腹膜及び腹膜の悪性新生物	3	8	11
160 鼻腔、中耳及び副鼻腔の悪性新生物	17	9	26
161 喉頭の悪性新生物	60	5	65
162 気管、気管支及び肺の悪性新生物	698	242	940
163 胸膜の悪性新生物	1	1	2
164 胸腺、心及び縦隔の悪性新生物	7	7	14
170 骨及び関節軟骨の悪性新生物	7	2	9
171 結合組織及びその他の軟部組織の悪性新生物	17	11	28
172 皮膚の悪性黒色腫	5	3	8
173 皮膚のその他の悪性新生物	7	3	10

病 名	件 数		
	男 性	女 性	合 計
174 女性乳房の悪性新生物		686	686
175 男性乳房の悪性新生物	2		2
179 子宮の悪性新生物、部位不明		17	17
180 子宮頸の悪性新生物		281	281
181 胎盤の悪性新生物		2	2
182 子宮体の悪性新生物		49	49
183 卵巣及びその他の子宮付属器の悪性新生物		60	60
184 その他及び部位不明の女性生殖器の悪性新生物		11	11
185 前立腺の悪性新生物	75		75
186 睪丸＜精巣＞の悪性新生物	4		4
187 陰茎及びその他の男性生殖器の悪性新生物	9		9
188 膀胱の悪性新生物	54	18	72
189 腎並びにその他及び部位不明の悪性新生物	52	23	75
191 脳の悪性新生物	23	21	44
192 その他の部位及び部位不明の悪性新生物	1		1
193 甲状腺の悪性新生物	17	29	46
194 その他の内分泌腺及び関連組織の悪性新生物		3	3
195 その他の部位及び不明確な部位の悪性新生物	18	10	28
199 部位の明示されない悪性新生物	23	24	47
200 リンパ肉腫及び細網肉腫	27	20	47
201 ホジキン＜HODGKIN＞病	3	4	7
202 リンパ（球）様及び組織球組織のその他の悪性新生物	32	30	62
203 多発性骨髄腫及び免疫増殖性新生物	15	12	27
204 リンパ性白血病	8	6	14
205 骨髄性白血病	23	15	38
206 単球性白血病	1	1	2
208 細胞形態不明の白血病	2	1	3
233 乳房及び泌尿生殖系の上皮内癌		34	34
合 計	4,196	3,071	7,267

7. がん患者追跡調査年次別実測生存率表（全がん）

平成8年7月1日現在

登 録 年		57	58	59	60	61	62	63	元年	2	3	4	5	6	7	8
登 録 数		379	394	416	470	397	410	409	452	474	455	496	343	824	831	391
1 年生存	生存数	221	213	251	285	230	252	245	284	305	297	337	227	506	635	
	%	58.3	54.1	60.3	60.6	57.9	61.5	59.9	62.8	64.3	65.3	67.9	66.2	61.4	76.4	
2 年生存	生存数	191	188	209	236	205	218	218	248	262	266	286	200	482		
	%	50.4	47.7	50.2	50.2	51.6	53.2	53.3	54.9	55.3	58.5	57.7	58.3	58.5		
3 年生存	生存数	178	165	195	226	192	204	200	231	240	246	269	188			
	%	47.0	41.9	46.9	48.1	48.4	49.8	48.9	51.1	50.6	54.1	54.2	54.8			
4 年生存	生存数	168	154	179	208	180	195	190	215	220	237	262				
	%	44.3	39.1	43.0	44.3	45.3	47.6	46.5	47.6	46.4	52.1	52.8				
5 年生存	生存数	160	146	167	202	165	184	183	206	212	233					
	%	42.2	37.1	40.1	43.0	41.6	44.9	44.7	45.6	44.7	51.2					
6 年生存	生存数	150	141	163	192	162	178	173	198	210						
	%	39.6	35.8	39.2	40.9	40.8	43.4	42.3	43.8	44.3						
7 年生存	生存数	142	135	159	188	156	172	167	197							
	%	37.5	34.3	38.2	40.0	39.3	42.0	40.8	43.6							
8 年生存	生存数	140	124	152	177	151	166	166								
	%	36.9	31.5	36.5	37.7	38.0	40.5	40.6								
9 年生存	生存数	137	120	145	168	148	165									
	%	36.1	30.5	34.9	35.7	37.3	40.2									
10 年生存	生存数	132	117	143	156	147										
	%	34.8	29.7	34.4	33.2	37.0										

注：平成5年以降外来患者登録は除く

研 究 編

第1章 学会発表

平成7年度(平成7年4月～8年3月)

a. 国際学会発表

◦ 研究所・免疫学部門

- 1) Ebina, T. : Antitumor effect of various *Basidiomycetes* preparations. 12th Asia Pacific Cancer Conference. Singapore, 1995. 10.
- 2) Ebina, T. : Prophylaxis of rotavirus gastroenteritis by immunoglobulin. Sapporo International Symposium on Viral Gastroenteritis. Tomakomai, Hokkaido, 1995. 6.

◦ 研究所・薬物療法学部門

- 1) Shigeki Ujiie, Hiroaki Kikuchi, Akira Wakui and Tatuo Saito. : Enhancement of Antitumor effect of Anticancer Drugs by Progesterone. 19th International Congress of Chemotherapy. Montreal, Canada, 1995. 7.

◦ 研究所・生化学部門

- 1) Miyagi T., Sato K., Hata K. and Wada T. : Genomic organization and expression of the rat cytosolic sialidase gene. The 13th International symposium on Glycoconjugates. Seattle, USA, 1995. 8.
- 2) Hata K., Wada T. and Miyagi T. : Purification and characterization of gannglioside-hydrolyzing sialidase from bovine brain particulate. Satallite Symposium on "Sphingo (glyco) lipid function". Port Ludlow, WA, USA, 1995. 8.

◦ 医療局・呼吸器科

- 1) S. Iwabuchi, K. Koike et al. : Phosphodiesterase inhibifor III (AMURINONE) reduced hypoxic pulmonary Vasoconstriction in human, American Thoracic Society, Seatle, USA, 1995. 5.
- 2) Y. Hoshikawa, K. Koike, et al. : Generation of oxidative stress contributes to pulmonary hypertenson induced by chronic hypoxia. American Thoracic Society, Seatle, USA, 1995. 5.
- 3) S. Koinumaru, J. Saito and Y. Nakai : Phase I / II study of oral UFT in Combination with Cisplatin (CDDP) for advanced Non-small cell lung cancer (NSLLC). Lung cancer : strategies for the 21st Century, Toronto, Canada, Sep. 23-30, 1995.

◦ 医療局・泌尿器科

- 1) Saito, S., Orikasa, S., Satoh, M., Ohyama, C., Itoh, A., Tateno, H., Kuwahara, M. and Fukushi, Y : Expression of globo-series gangliosides is associated with metastatic potential of human renal cell carcinoma. American Urological Association 90th Annual Meeting, LasVegas, USA. April, 23-28, 1995.

b. 国内学会発表

◦ 研究所・免疫学部門

- 1) 海老名卓三郎、村田和子：BRM腫瘍内投与による抗腫瘍効果：癌細胞浸潤阻害、第17回癌局所療法研究会、東京、1995. 6.
- 2) 海老名卓三郎：MHC非拘束性 $\gamma\delta$ 細胞による自己癌細胞に対する殺細胞効果—何故小児に癌が少ないか、第6回日本生体防御学会、新潟、1995. 7.
- 3) 村田和子、海老名卓三郎：担子菌製剤PSKによる抗腫瘍効果のエフェクター解析、第49回日本細菌学会東北支部総会、秋田、1995. 8.
- 4) 村田和子、小鎌直子、海老名卓三郎：マウスMeth-A腫瘍細胞へのヒトIL-1 β 遺伝子導入、第13回日本染色体遺伝子検査学会、仙台、1995. 9.
- 5) 海老名卓三郎、藤宮芳章、横山純吉、鈴木洋一、片倉隆一：MHC非拘束性 $\gamma\delta$ 細胞による自己癌細胞に対する殺細胞効果（第2報）、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10.
- 6) 鈴木洋一、片倉隆一、海老名卓三郎、藤宮芳章、関根暉彬、吉木高志：脳腫瘍患者抹消血由来TCR $\gamma\delta$ cellsの自己腫瘍に対するHLA class I 抗原非拘束性殺細胞効果、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10.
- 7) 横山純吉、西條 茂、志賀清人、海老名卓三郎：頭頸部癌における自己血輸血の有用性の検討、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10.
- 8) 村田和子、海老名卓三郎：PSK による抗腫瘍効果のエフェクター解析、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10.
- 9) 桑原正明、栃木達夫、海老名卓三郎、村田和子、立野紘雄、高橋通宏：選択的抗トロンビン剤（アルガトロバン）による化学療法効果増強—マウスMeth-A腫瘍による検討、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10.
- 10) 海老名卓三郎：ヒトロタウイルス下痢発症予防効果を持つ免疫牛常乳の大量生産（第2報）、第43回日本ウイルス学会総会、岡山、1995. 10.
- 11) 海老名卓三郎、藤宮芳章：固相化CD3抗体による $\gamma\delta$ 細胞の誘導と自己腫瘍細胞に対する殺細胞効果（第2報）、第25回日本免疫学会総会、福岡、1995. 11.
- 12) 海老名卓三郎、村田和子：各種担子菌製剤の腫瘍内投与における抗腫瘍効果の差異、第8回JBRM学会学術集会総会、岐阜、1995. 11.
- 13) 村田和子、遠藤康男、海老名卓三郎：BRMによるヒスタミン合成酵素の誘導、第8回JBRM学会学術集会総会、岐阜、1995. 11.
- 14) 海老名卓三郎、村田和子：乳酸桿菌 (*Lactobacillus bulgaricus* 878R) の抗腫瘍効果、第69回日本細菌学会総会、福岡、1996. 3.
- 15) 金丸義敬、宋項光、恵藤径子、長岡 利、源 宣之、島村誠一、海老名卓三郎：ヒトロタウイルス下痢症予防へのウシ牛乳の利用性について、日本農芸化学会、札幌、1995. 7.
- 16) 金丸義敬、恵藤径子、宋項光、長岡 利、源 宣之、島村誠一、海老名卓三郎：ヒトロタウイルス増殖抑制活性を示す牛乳中の糖タンパク質の解析、日本農芸化学会、札幌、1995. 7.

- 17) 金丸義敬、宋項光、恵藤徑子、山田佳照、長岡 利、源 宣之、早澤宏紀、御子神隆、海老名卓三郎：ヒトロタウイルス感染予防効果を示す牛乳中の二つの有効成分の利用性、第91回日本畜産学会、名古屋、1996. 3.

◦ 研究所・病理学部門

- 1) 立野紘雄、佐藤郁郎：Schwann細胞腫瘍を母地病変として発生したと考えられる腔悪性黒色腫、第84回日本病理学会総会、名古屋、1995. 4.

◦ 研究所・薬物療法学部門

- 1) 伊藤友美、氏家重紀、菊池寛昭、涌井 昭：腫瘍増殖と腫瘍組織内Zn濃度、日本微量元素学会、東京、1995. 7.
- 2) 氏家重紀、菊池寛昭、涌井 昭：腫瘍組織内Zn分布と腫瘍増殖、日本癌学会、京都、1995. 10.
- 3) 菊池寛昭、氏家重紀、涌井 昭：ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍におけるアポトーシスの発現、第54回日本癌学会、京都、1995. 10.
- 4) 菊池寛昭、氏家重紀、涌井 昭：細胞周期とアポトーシス発現の関連について、第29回制癌剤適応研究会、盛岡、1996. 3.

◦ 研究所・生化学部門

- 1) 宮城妙子、窪田朗子、秦 敬子、和田 正、安井 明、谷口俊一郎：高転移細胞におけるシアリダーゼとシアリルトランスフェラーゼの発現とその修飾、第4回がん転移研究会、東京、1995. 4.
- 2) 秦 和子、和田 正、宮城妙子：膜結合性ガングリオシド・シアリダーゼの精製と性状解析、日本生化学会東北支部例会、仙台、1995. 6.
- 3) 秦 敬子、和田 正、宮城妙子：ガングリオシドを特異的に水解する膜結合性シアリダーゼの精製と性状解析、第17回糖質シンポジウム、京都、1995. 7.
- 4) 秋田博敏、加賀山学、宮城妙子：細胞質シアリダーゼの口腔粘膜上皮および歯胚における発現、免疫、遺伝子組織化学的検討、歯科基礎医学会、37巻 p.161、東京、1995. 8.
- 5) 和田 正、秦 敬子、宮城妙子：SM/Jマウスにおけるシアリダーゼ欠損分子種の検索、日本生化学会、仙台、1995. 9.
- 6) 徳山 聡、石川和浩、森谷節子、安井 明、宮城妙子：シアリダーゼ遺伝子導入による癌細胞の形質変化、日本生化学会、仙台、1995. 9.
- 7) 宮城妙子、秦 敬子、和田 正、佐藤 馨、徳山 聡：細胞の増殖・分化とシアリダーゼ遺伝子発現、日本生化学会シンポジウム、仙台、1995. 9.
- 8) 宮城妙子、佐藤 馨、安井 明、谷口俊一郎、涌井 昭：シアリダーゼ遺伝子導入によるラット3Y1悪性転換細胞の増殖抑制、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10. (p.323)
- 9) 秦 敬子、和田 正、涌井 昭、宮城妙子：細胞増殖におけるガングリオシド・シアリダーゼの役割、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10. (p.397)

◦ 医療局・内科

- 1) 大方俊樹、本島 正、高橋 功、中野 昇：胃粘膜ヘキソサミン値と各種胃病変に関する検討、テプレノン治療例を中心に第257回仙南消化器病研究会、特別講演会（研究発表）、柴田町、1995. 7.

- 2) 大方俊樹、本島 正、高橋 功：術前診断が困難であった胃悪性リンパ腫の1例、第12回仙台消化器内視鏡懇話会、仙台市、1996. 2.
- 3) 小野寺博義、千田信之：「シンポジウムⅡ 集検発見肝癌の特徴と予後」集検発見肝細胞癌の予後と肝癌予防の可能性、第34回日本消化器集団検診学会総会、東京、1995. 4.
- 4) 小野寺博義、鶴飼克明：肝血管腫における超音波映像下穿刺細胞診、第65回日本超音波医学会研究発表会、福岡、1995. 5.
- 5) 鶴飼克明、小野寺博義、鈴木 裕、大方俊樹、本島 正、桑島一郎、萱場佳郎、佐々木明德、高橋 功、中野 昇：放射線療法が有効であった肝細胞癌脳転移の2症例、第154回日本消化器病学会東北支部例会、仙台、1996. 2.
- 6) 鶴飼克明、小野寺博義、鈴木 裕、大方俊樹、本島 正、桑島一郎、萱場佳郎、佐々木明德、高橋 功、中野 昇：胆管内腫瘍増殖を認めた肝細胞癌の2症例、第154回日本消化器病学会東北支部例会、仙台、1996. 2.
- 7) 佐々木明德、桑島一郎、萱場佳郎、大方俊樹、中野 昇、小野日出磨、神山泰彦、大内清昭、立野 紘雄：虫垂粘液産生腫瘍の1例、第110回日本消化器内視鏡学会東北支部例会、仙台、1996. 2. 10.

○医療局・呼吸器科

- 1) 松田 堯、小犬丸貞裕、小池加保児、岡部 健、植田信策：術後8年後に再発した気管支カルチノイドの1例、第34回日本肺癌学会東北支部会、盛岡、1995. 7.
- 2) 鈴木 聡、小池加保児、他5名：肺胞上皮細胞におけるNa-K-ATPase活性の調節とその意義、日本臨床生理学会、札幌、1995. 10.
- 3) 植田信策、小池加保児、他6名：低酸素曝露による急性肺障害発症機序への好中球-血管内皮細胞への接着の関与、日本臨床生理学会、札幌、1995. 10.
- 4) 茅野有悟、小池加保児、他6名：肺水腫時の臓側胸膜透過係数の測定、日本臨床生理学会、札幌、1995. 10.
- 5) 小池加保児、他5名：肺切除療法の術中・術後における低酸素血症に対する肺循環動態のモニタリング、日本臨床生理学会、札幌、1995. 10.
- 6) 西條康夫、小池加保児、他8名：ヒト自己肺腺癌に対する高活性細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の誘導、日本癌学会、京都、1995. 10.
- 7) 遠藤直美、小池加保児、他7名：過酸化水素によるヒト気道収縮の機序、気道過敏性研究会、東京、1995. 7.
- 8) 鈴木 聡、小池加保児、他5名：ラット肺胞2型上皮細胞Na-K-ATPase活性に対する β 刺激剤の急性効果、日本胸部疾患学会、名古屋、1995. 5.
- 9) 小犬丸貞裕、小池加保児、岡部 健、松田 堯：小細胞肺癌に対するCBDCA、VP16および放射線による治療成績、第34回日本肺癌学会東北支部会、盛岡、1995. 7. 28.

○医療局・外科

- 1) 大内清昭、三国潤一、立野紘雄：大腸癌肝転移例における静脈侵襲の特性・肝切除例での検討、厚生省班会議、東京、1995. 11.

- 2) 菅原 暢：進行・再発乳癌に対するlow-dose CTF療法、第2回東北乳腺疾患研究会、仙台、1996. 3. 2.
- 3) 小野日出麿、大越崇彦、三国潤一、角川陽一郎、藤谷恒明、神山泰彦、菅原 暢、大内清昭：直腸癌の術前局所癌画像診断のprospective な検討よりみた限界、第47回日本消化器外科学会、大阪、1996. 2. 22-23.
- 4) 神山泰彦、他：局所切除術後に根治切除術を追加した直腸カルチノイドの1例、第129回東北外科集談会、仙台、1995. 6.
- 5) 神山泰彦、他：局所再発直腸癌に対して仙骨合併直腸切断術を施行した一例、第130回東北外科集談会、青森、1995. 9.
- 6) 神山泰彦、他：経仙骨的直腸切除術施行例の検討、仙台、1996. 2.
- 7) 藤谷恒明、他：びまん浸潤性胃癌（スキルス）の治療成績について（切除例を中心に）、第60回胃癌研究会、東京、1996. 1. 19.
- 8) 角川陽一郎、大越崇彦、三国潤一、藤谷恒明、神山泰彦、小野日出麿、菅原 暢、大内清昭：臍頭部腫瘍との鑑別診断が困難であった十二指腸憩室症の2例、第154回日本消化器病学会東北支部例会、仙台、1996. 2.

○医療局・整形外科

- 1) 村上 享：多発性の転移性脊椎腫瘍に対する手術成績、日本整形外科学会、骨・軟部腫瘍学術集会、東京、1995. 7.
- 2) 田子悟史、村上 享：原発性後腹膜悪性腫瘍の3例、第85回東北整形災害外科学会、仙台市、1995. 4.
- 3) 田子悟史、村上 享、羽鳥正仁、立野紘雄、佐藤郁郎、大谷明夫、国分正一：ヌードマウス可移植性ヒト由来悪性線維性組織球腫細胞株樹立の試み、第11回日本整形外科学会基礎学術集会、軽井沢、1995. 10.

○医療局・麻酔科

- 1) 山室 誠：シンポジウム癌患者への対応－医療側は何を提供できるか？、第29回日本ペインクリニック学会、札幌、1995. 7. 27.
- 2) 山室 誠：パネルディスカッション「癌の緩和医療の最近のトピックス」－癌性疼痛の治療、第13回進行末期癌患者治療懇話会

○医療局・脳神経外科

- 1) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：小児グリオーマと成人グリオーマにおける末梢血中の免疫応答細胞の解析、第13回日本脳腫瘍病理研究会、熊本、1995. 4.
- 2) 片倉隆一、鈴木洋一、立野紘雄、吉本高志：Microcystic meningiomaの2例、北日本脳神経外科連合会、大沼、1995. 6.
- 3) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：脳腫瘍患者末梢血由来TCR $\gamma\delta$ T cellの自己腫瘍に対するHLA class I抗原非拘束性殺細胞効果、第8回脳と免疫研究会、新潟、1995. 7.
- 4) 片倉隆一、鈴木洋一、菱沼民生、吉本高志：転移性脳腫瘍に対するRadiosurgeryの役割、日本定

位的放射線治療研究会、1995. 7.

- 5) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：脳腫瘍患者末梢血由来TCR $\gamma\delta$ T cell の自己腫瘍に対するHLA class I抗原非拘束性殺細胞効果、第54回日本癌学会総会、京都、1995. 10.
- 6) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：脳腫瘍患者末梢血由来TCR $\gamma\delta$ T cell の自己腫瘍に対するHLA class I抗原非拘束性殺細胞効果、第54回日本脳神経外科学会総会、名古屋、1995. 10.
- 7) 片倉隆一、鈴木洋一、吉本高志：転移性脳腫瘍に対する治療方針、日本脳神経外科学会総会、名古屋
- 8) 鈴木洋一、片倉隆一、関根暉彬、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：固相化CD 3 抗体活性化リンパ球によるglioblastoma 4 例に対する治療効果の検討、第4回日本脳腫瘍カンファレンス、大津、1995. 11.
- 9) 片倉隆一、鈴木洋一、吉本高志：悪性リンパ腫の治療上の諸問題、日本脳腫瘍カンファレンス、大津

○医療局・耳鼻咽喉科

- 1) 西條 茂、横山純吉、志賀清人：当科における喉頭癌治療、第1回北日本頭頸部癌治療研究会、仙台、1995. 11.
- 2) 西條 茂、横山純吉、志賀清人：甲状腺扁平上皮癌の1例、東北甲状腺懇話会、仙台、1996. 3.
- 3) 西條 茂、横山純吉、志賀清人：当科における治療の現況、日本耳鼻咽喉科学会宮城県地方部会第83回例会、仙台、1996. 3.
- 4) 志賀清人、横山純吉、西條 茂、宮城妙子、松浦一登：頭頸部癌における遺伝子座9 p21領域の欠失の検討、日本耳鼻咽喉科学会宮城県地方部会第82回例会、仙台、1995. 12.
- 5) 志賀清人、横山純吉、西條 茂、宮城妙子、松浦一登：頭頸部領域腫瘍におけるTelomerase活性を指標としたborder-line malignancyの評価、日本耳鼻咽喉科学会宮城県地方部会第83回例会、仙台、1996. 3.
- 6) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭頸部腫瘍手術における自己血輸血の有用性の検討(1)、日本頭頸部腫瘍学会、大阪、1995. 6.
- 7) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：悪性リンパ腫細胞株樹立とその性状、宮城県耳鼻科地方会、仙台、1995. 9.
- 8) 横山純吉、志賀清人、西條 茂、海老名卓三郎：頭頸部癌における自己血輸血の有用性の検討(2)、日本癌学会、京都、1995. 10
- 9) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭頸部癌における腫瘍抑制遺伝子P53.APCの変異、宮城県耳鼻科地方会、仙台、1995. 12.
- 10) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭頸部癌における自己血輸血の有用性の検討(3)、日本自己血輸血学会、横浜、1996. 3.
- 11) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭頸部癌に対するシスプラチンとSodium Thiosulfateによる2経路化学療法、宮城県耳鼻科地方会、仙台、1996. 3.

◦医療局・婦人科

- 1) 地子久美子、田勢 亨：子宮頸癌に対する照射前・術前化学療法としてのBIP療法の有用性について、日産婦会東北連合地方部会、山形県上山市、1995. 5.
- 2) 地子久美子、田勢 亨、矢嶋 聡：広間膜に発生した未熟奇形腫の一例、日本婦人科病理・コルポスコーピー学会、盛岡、1995. 7.
- 3) 地子久美子、田勢 亨、小室邦子、大沼眞喜子、植木美幸、阿部美和、佐藤郁郎、立野紘雄：腹水を主訴とした悪性リンパ腫の一症例、日本臨床細胞学会、東京、1995. 11.

◦医療局・泌尿器科

- 1) 桑原正明、栃木達夫、今井克忠、大山 力：前立腺癌患者におけるGHおよびGH関連物質の検討、第83回日泌尿総会、幕張、1995. 4. 13.
- 2) 栃木達夫、桑原正明、立野紘雄、今井克忠、大山 力：BCG膀胱内注入療法における副作用の経験、第212回泌尿器科東北地方会、山形、1995. 5. 20.
- 3) 栃木達夫、桑原正明、洞口龍夫、佐藤滋彰：地域医師会との協力による前立腺がん検診予備調査、第213回日本泌尿器科東北地方会、青森、1995. 9. 23.
- 4) 栃木達夫、桑原正明、立野紘雄、大山 力、今井克忠：CDDP少量連日投与による癌化学療法、第60回日本泌尿器科東部総会、盛岡、1995. 10. 18.
- 5) 栃木達夫、桑原正明、立野紘雄、大山 力、今井克忠：膀胱癌における集学的治療の臨床的治療効果と組織学的治療効果について、第33回日本癌治療学会、札幌、1995. 9. 21.
- 6) 桑原正明、栃木達夫、海老名卓三郎、村田和子、立野紘雄、高橋通宏：選択的抗トロンビン剤（アルガトロバン）による化学療法効果増強—マウスMeth-A腫瘍による検討、第54回日本癌学会、京都、1995. 10. 3.
- 7) 田口勝行、庵谷尚正、白井修一、稲葉康夫、折笠精一、桑原正明：結石患者に対する食事療法指導・尿中しゅう酸排泄量に対する牛乳摂取の効果について、第60回日本泌尿器科東部総会、盛岡、1995. 10. 18.

◦医療局・放射線科

- 1) 松本 恒ら：鼻腔原発小細胞癌の2症例について、日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、1995. 6.
- 2) 松本 恒ら：動注化学療法にて顔面神経麻痺を来した頸部腫瘍の1例、日本医学放射線学会北日本地方会、盛岡、1995. 11.
- 3) 菱沼民生、松本 恒、小田和浩一、浅川 洋：局所（領域）再発例における再発時期と予後因子の関係、第3回乳癌学会総会、大阪、1995. 6.
- 4) 菱沼民生、松本 恒、小田和浩一、浅川 洋：子宮頸癌放射線治療後再発例の検討、第33回日本癌治療学会総会、札幌、1995. 8.
- 5) 菱沼民生、中嶋美佳、松本 恒、小田和浩一、浅川 洋：乳癌骨転移症例における予後因子の検討、第54回日本医学放射線学会総会、名古屋、1995. 4.
- 6) 菱沼民生、星 章彦、松本 恒、小田和浩一、浅川 洋：乳癌脳転移症例におけるQuality

Adjusted Survival Time評価の試み、第18回宮城福島乳腺疾患研究会

- 7) 星 章彦、菱沼民生、松本 恒、小田和浩一、浅川 洋：食道小細胞癌の放射線治療、第93回日本医学放射線学会北日本地方会、盛岡、1995年11月
- 8) 星 章彦、菱沼民生、松本 恒、小田和浩一、浅川 洋：放射線治療による再発乳癌 5 年生存例の検討、第 2 回東北乳腺疾患研究会、仙台、1996. 3.

◦臨床検査技術部

- 1) 小室邦子、佐藤郁郎、武田鉄太郎、小野寺博義、大沼眞喜子、村田孝次、植木美幸、阿部美和、松田 堯、立野紘雄：良悪性の鑑別が問題となった胆嚢非上皮性病変について、日本臨床細胞学会総会、千葉、1995. 6.
- 2) 小室邦子、佐藤郁郎、武田鉄太郎、小野寺博義、大沼眞喜子、植木美幸、阿部美和、中村克宏、立野紘雄：胆嚢擦過細胞診における精度管理－組織診との不一致例の検討を中心にして－、日本臨床細胞学会秋期大会、東京、1995. 11.
- 3) 大沼眞喜子：乳腺領域における細胞診の誤陽性と誤陰性－頻度、原因と対策、日本臨床細胞学会宮城県支部学術集会・シンポジウム、仙台、1996. 2.
- 4) 山田豊子、野池道子、岡本優子、石川和浩、白井克彦、鶴飼克明：血中総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比（BTR）測定法の基礎的検討、第44回日本臨床衛生検査学会、山形、1995. 5. 11～12
- 5) 植木美幸、小野寺博義、小室邦子、武田鉄太郎、大沼眞喜子、村田孝次、阿部美和、田勢 亨、佐藤郁郎、立野紘雄：肝血管腫の細胞所見、日本臨床細胞学会総会、千葉、1995. 6.

◦診療放射線技術部

- 1) 千葉俊雄・小野 敦・小山 洋・早川博文・島倉満男：患者さん・術者にやさしい放射線部をめざして（第 2 報）－メデカルテクノロジーアセスメントを中心に－、宮城県放射線技師総合学術大会、仙台、1995. 11.
- 2) 渡辺ヒサ子、熊谷祐子、千葉俊雄：肺集検（二次検診）へのスパイラルCTの検討、日本放射線技師会東北地域学術研修会、新潟、1995. 10. 15.
- 3) 渡辺ヒサ子、熊谷祐子、千葉俊雄：スパイラルCTによるCTAP（大腸癌による肝転移を中心に）、日本放射線技師総合学術大会、四日市、1995. 11. 10.
- 4) 小山 洋、小野 敦、千葉俊雄、早川博文：肺癌における脳転移のMR検査の検討、日本放射線技師学術大会、四日市、1995. 10. 9.
- 5) 菅 尚明、荒ふみ子、渡辺信二、片倉隆一、千葉俊雄、早川博文、菱沼民生、星 章彦：リニアックによるラジオサージェリの照射条件に伴う線量分布の変化、第 5 回宮城県放射線技師学術大会、仙台、1995. 11.
- 6) 小野 敦、千葉俊雄、早川博文：患者さん・術者にやさしい放射線部をめざして（第 1 報）－施設環境・機器を中心に－、日本放射線技師総合学術大会、四日市、1995. 11. 10.
- 7) 熊谷祐子、本田悦雄、今野千香子、小山 洋、小野 敦、千葉俊雄、早川博文：FCR 9501ESのルーチン撮影への利用－主に画像処理を中心に－、宮城県立がんセンター診療放射線技術部、宮城県放射線技師会総合学術大会、仙台、1995. 11.

◦看護部

- 1) 斉藤たか子：インディアナパウチ造設術後患者の看護（セルフケア自立への援助）、宮城ストーマケア研究会、仙台、1995. 11. 25.
- 2) 佐々木香織、鈴木かほる：生への意欲が危機を乗り越えた症例の一考察、県立3病院看護研究発表会、仙台、1996. 2.

第2章 論文発表

a. 英文誌

◦ 研究所・薬物療法学部門

- 1) Shigeki Ujiie, Yumi Itoh, Hiroaki Kikuchi and Akira Wakui : Zinc distribution in malignant Tumors.

Biomedical Research on Trace Elements. Vol.6, No.1, 45-50, 1995.

◦ 研究所・生化学部門

- 1) Sato K. and Miyagi T. : Involvement of endogenous sialidase in skeletal muscle cell differentiation.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 221, 826-830. 1996.

◦ 研究所・疫学部門

- 1) Minami Y., Takano A., Okuno Y., Fukao A., Kurihara M. and Hisamichi S : Trends in the incidence of female breast and cervical cancers in Miyagi Prefecture, Japan, 1959-1987. Japanese Journal of Cancer Research. 87, 10-17, 1996.

◦ 医療局・内科

- 1) Hiroyoshi Onodera, Katsuaki Ukai and Yuko Minami : Hepatocellular Carcinoma Cases with Five-Year Survival and Prognostic Factors Affecting the Survival Time. Tohoku J. Exp. Med. 176, 203-211, 1995.

◦ 医療局・呼吸器科

- 1) Hiroshi Kubo and Kaoru Koike, et al : Adhesion molecule CD18 on polymorphonuclear cells correlates to the lung injury caused by continuous infusion of endotoxin in sheep, Tohoku J. exp. Med. 177 : 213-222, 1995.

◦ 医療局・外科

- 1) Htwe T., Suzuki M., Ouchi K., Fukuhara K. and Matsuno S. : Effects of urinastatin and free radical scavengers on hepatic lipid peroxidation in endotoxemia. J Surg Res 61, : 206-214, 1996.

◦ 医療局・泌尿器科

- 1) Saito S., Orikasa S., Satoh M., Ohyama C., Itoh A., Tateno H., Kuwahara M. and Fukushima Y. : Expression of globo-series gangliosides is associated with metastatic potential of human renal cell carcinoma, J. Urol. 153, 496A, 1995.

◦ 医療局・放射線科

- 1) Tomihiko Okawa and Hiroshi Asakawa et al. : Superficial Esophageal cancer : Multi center Analysis of Results of Definitive Radiation Therapy in Japan Radiology. 196 : 271-274. 1995.

- 2) Ko Matsumoto, Shoki Takahashi and Atsushi Sato, et al. Leukoencephalopathy in childhood hematopoietic neoplasm caused by moderate-dose methotrexate and prophylactic cranial radiotherapy -an MR analysis- Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 32, 913-918, 1995.

b. 邦 文 誌

◦ 研究所・免疫学部門

- 1) 海老名卓三郎： $\gamma\delta$ T細胞を多く含む末梢血由来細胞の自己腫瘍細胞に対する殺細胞効果、医学のあゆみ、173、739-740、1995.
- 2) 海老名卓三郎、村田和子：BRM腫瘍内投与による抗腫瘍効果：癌細胞浸潤阻害、癌と化学療法22、1626-1628、1995.
- 3) 海老名卓三郎、村田和子：免疫賦活剤PSKの抗腫瘍効果：分子量分画による差異とG-CSFとの併用効果、Biotherapy 9、402-403、1995.
- 4) 海老名卓三郎、小鎌直子、村田和子：各種担子菌由来抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果の検討、Biotherapy 9、803-807、1995.
- 5) 海老名卓三郎、村田和子：免疫賦活剤PSKの抗腫瘍効果(7)：癌細胞浸潤阻害、Biotherapy 9、1019-1022、1995.
- 6) 海老名卓三郎：第13回日本染色体遺伝子検査学会の話題、メディカル・アカデミー・ニュース、591、14-15、1995.
- 7) 海老名卓三郎：PSKの腫瘍免疫増強機構、Biotherapy 10(1)、26-32、1996.
- 8) 海老名卓三郎：サイトカイン活性化白血球による癌治療、JSICR New Letter 1、3、1996.
- 9) 海老名卓三郎、村田和子：各種担子菌製剤の抗腫瘍効果の差異、Biotherapy 10(3)、474-476、1996.
- 10) 村田和子、海老名卓三郎、遠藤康男：BRMによるヒスタミン合成酵素の誘導、Biotherapy 10(3)、516-518、1996.

◦ 研究所・薬物療法学部門

- 1) 伊藤友美、氏家重紀、菊池寛昭、涌井 昭：腫瘍増殖と腫瘍組織内Zn濃度、Biomedical Research on Trace Element Vol. 6、No. 3、153-154、1995.

◦ 研究所・生化学部門

- 1) 宮城妙子：シアリダーゼスーパーファミリー、生体の科学、46、483-485、1995.
- 2) 宮城妙子、秦 敬子、和田 正：動物シアリダーゼの構造と機能の研究、Yamada Science Foundation Annual Report 19、29-33、1996.

◦ 研究所・疫学部門

- 1) 南 優子、深尾 彰、久道 茂、高野 昭、西郡光昭、山本玲子：難病患者のがん罹患について（第2報）、厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成6年度研究業績集、117-119、1995.

◦ 医療局

- 1) 涌井 昭：高齢者の癌薬物療法の特徴、癌治療と宿主、7(2)：123-130、1995.
- 2) 涌井 昭：がん化学療法における患者と私、Practical Oncology、8(3)：20-21、1995.

- 3) 涌井 昭：がん患者のサイコオンコロジー的アプローチ総論－、心身医療、7(9)：1177-1181、1995.

◦医療局・内科

- 1) 小野寺博義、鶴飼克明、千田信之、池田 卓：集検発見肝細胞癌の予後からみた今後の対策、消化器集団検診、33(6)、850-854、1995.
- 2) 小野寺博義、武田鉄太郎、植木美幸、小室邦子、大沼眞喜子、阿部美和、佐藤郁郎、立野紘雄：肝血管腫の超音波映像下穿刺細胞診における細胞像、日本臨床細胞学会誌、35(2)、77-80、1996.
- 3) 鶴飼克明、小野寺博義：「 ^{99m}Tc -GSAを用いた肝予備能評価」、動態核医学、12、93-98、1995.
- 4) 佐々木明德、及川眞一：糖尿病と血管障害、カレント内科(6)糖尿病、42-53、1996.

◦医療局・外科

- 1) 大内清昭、菅原 暢、小野日出麿、藤谷恒明：術後肝障害、術後黄疸、良性術後胆汁うっ滞、日本臨床、8、538-540、1995.
- 2) 大内清昭、神山泰彦、角川陽一郎、三国潤一：術後1週間の患者管理、閉塞性黄疸患者、臨床外科50、370-371、1995.
- 3) 藤谷恒明、他： α -fetoprotein産生早期胃癌の1例、日本消化器外科学会雑誌第29巻(3)、732～736、1996.

◦医療局・麻酔科

- 1) 山室 誠、佐藤 智：がん患者の在宅医療と痛みの治療、ペインクリニック15：509-515、1995.
- 2) 山室 誠、佐藤 智：緩和ケアにおけるがん患者の痛みの治療、臨床外科50：1551-1558、1995.
- 3) 山室 誠：がん患者に起こる痛みの治療におけるモルヒネの使い方－モルヒネ製剤の選択基準－、実験治療639：11-17、1995.
- 4) 山室 誠：がん患者の痛みの管理－モルヒネの経口投与、カレントセラピー14：24-32、1996.
- 5) 山室 誠：癌性疼痛患者への対応－医療側は何を提供できるか、ペインクリニック17：16-19、1996.

◦医療局・泌尿器科

- 1) 桑原正明、栃木達夫：膀胱部分切除術、臨床泌尿器科、48、1047-1054、1995.
- 2) 桑原正明、栃木達夫：最近の前立腺癌について－宮城県立がんセンター受診患者および名取地区前立腺癌検診予備調査の結果を中心に、名取・岩沼医師会報、47、2-7、1995.
- 3) 桑原正明：ESWLによる結石破碎原理の医工学、Clinical Engineering、6、597-605、1995.

◦医療局・放射線科

- 1) 日向野修一、桑島一郎、小野日出麿、立野紘雄、小田和浩一、中嶋美佳、菱沼民生、浅川 洋、他：直腸癌の術前局所病期診断－CTとMRIを比較して、臨放、40：199-206、1995.

◦臨床検査技術部

- 1) 小室邦子、佐藤郁郎、武田鉄太郎、小野寺博義、大沼眞喜子、村田孝次、田勢 亨、立野紘雄：肉腫と炎症性偽腫瘍の鑑別が問題とされた胆嚢病変の2例、日本臨床細胞学会雑誌、第34巻(6号)、1165-1171.

第3章 著 書

◦ 医療局

- 1) 涌井 昭：癌告知、Key Word 1995-'96癌（赤沢修吾ら編）先端医学社、72-73、1995.

◦ 医療局・内科

- 1) 小野寺博義：肝胆膵がん検診システムの実際とその問題点、よりよい消化器集団検診のために、（有賀槐三）杏林書院、370-376、1995.

◦ 医療局・呼吸器科

- 1) 鈴木 聡、小池加保児、他5名：低酸素曝露が肺胞上皮のイオントランスポートに及ぼす影響、日胸疾会誌、34(1)：52-56、1996.
- 2) 鈴木 聡、小池加保児、他4名： β アゴニストが培養ラット肺胞Ⅱ型上皮細胞の Na^+ イオン取り込みに及ぼす長期的効果、日胸疾会誌、34(3)：297-303、1996.
- 3) 茅野有悟、小池加保児、他13名：透過性肺水腫における胸水動態の解明－胸膜透過係数からみた胸膜中皮の役割、呼吸15(4)：436-442、1996.
- 4) 小池加保児、植田信策：急性呼吸不全の病態－修飾因子としての自律神経、呼と循、44：35-39、1996.

◦ 医療局・麻酔科

- 1) 山室 誠：家で死ぬと言うこと、テンタクル社、1995.

◦ 医療局・脳神経外科

- 1) 片倉隆一：脳腫瘍の薬物療法、ハンドブック神経疾患：339-345、1995.

◦ 医療局・泌尿器科

- 1) 桑原正明：経皮的腎結石摘出法（PNL）、泌尿器科診療Q & A、182-185、1995.
- 2) 桑原正明：水中衝撃波のフォーカシング、衝撃波ハンドブック、高山和喜編、シュプリング・フェアラーク東京、882-898、1995.
- 3) 桑原正明：衝撃波の生体におよぼす影響－生体と衝撃波、衝撃波ハンドブック、高山和喜編、シュプリング・フェアラーク東京、927-928、1995.
- 4) 桑原正明：結石破碎への応用－腎結石、衝撃波ハンドブック、高山和喜編、シュプリング・フェアラーク東京、929-938、1995.

◦ 医療局・放射線科

- 1) 浅川 洋：胃癌の放射線療法、消化器病セミナー59胃癌、へるす出版、153-165、1995.
- 2) 浅川 洋、松田 堯：“地域医療計画から見た地域がん診療施設の整備拡充に関する研究”、厚生省班会議報告書、1996.

第4章 講演（特別・招請・依頼）

○研究所・免疫学部門

- 1) 海老名卓三郎：癌に対する新しい免疫療法、高知癌免疫研究会、高知、1995. 9. 12.
- 2) 海老名卓三郎：新しい癌免疫療法、NHKラジオ放送「今日の医学」、1995. 11. 6.
- 3) 海老名卓三郎：癌の遺伝子治療を考えるーアポトーシスとキラー細胞、宮城県耳鼻科金曜会、1996. 2. 16.

○医療局

- 1) 涌井 昭：がんの疫学ーがん死を防ぐためにー、第14回全国保健所長会研修会、仙台、1995. 11.

○医療局・内科

- 1) 小野寺博義：肝胆膵検診のフォローについて、第15回八戸超音波懇話会、八戸、1996. 3. 19.
- 2) 鶴飼克明：C型肝炎のIFN療法、名取・岩沼医師会学術講演会、岩沼、1995. 7.
- 3) 鶴飼克明：肝疾患の画像診断、第260回仙南消化器病研究会特別講演会、柴田町、1995. 11.
- 4) 鶴飼克明：肝障害の見方、日本医師会認定産業医研修会、白石市、1996. 3.

○医療局・呼吸器科

- 1) 松田 堯：肺癌の臨床と薬剤、宮城県薬剤師会、仙台、1996. 3.
- 2) 松田 堯：宮城県における肺癌診療の実態と問題点、第43回呼吸器疾患症例検討会、仙台、1995.11.
- 3) 小池加保児：ARDSの現状と未来、秋田大学、1995. 6.
- 4) 小池加保児：肺癌の手術と適応、仙台市医師会太白ブロック学術講演会、仙台、1995. 11.
- 5) 小池加保児：急性呼吸促迫症候群の現状、仙南呼吸器懇話会、宮城、1996. 2.

○医療局・麻酔科

- 1) 山室 誠：第27回全国看護高等学校協会東北協議会ー特別講演、癌性疼痛の治療とターミナル・ケア、仙台、1995. 5. 11.
- 2) 山室 誠：東北国立病院薬剤師会ー特別講演、癌性疼痛の治療とターミナル・ケア、仙台、1995. 6. 17.
- 3) 山室 誠：福島薬剤師会ー特別講演、癌性疼痛の治療ーモルヒネを中心に、福島、1995. 11. 8.
- 4) 山室 誠：岩手医科大学麻酔科同窓会ー特別講演、癌性疼痛の治療とペインクリニック、花巻、1995. 11. 11.
- 5) 山室 誠：宮崎疼痛研究会ー特別講演、癌性疼痛の治療とペインクリニック、宮崎、1996. 1. 27.
- 6) 山室 誠：宮城県県立3病院薬剤師会ー依頼講演、癌性疼痛の治療とターミナル・ケア、仙台、1996. 2. 17.

○医療局・耳鼻咽喉科

- 1) 横山純吉：頭頸部癌における自己血輸血の実際、宮城臨床輸血研究会、自己血輸血研修会、仙台、1996. 1.

○医療局・泌尿器科

- 1) 桑原正明：前立腺癌発見のコツ、仙南地区前立腺癌勉強会、岩沼、1995. 7. 21.
- 2) 桑原正明：前立腺がん検診について、長春市第一臨床医学院講演会、長春市第一医学院、1995. 12. 1.
- 3) 桑原正明：前立腺がんと成長ホルモン関連物質、白求恩医科大学基礎医学院講演会、白求恩医科大学、1995. 12. 2.

○医療局・放射線科

- 1) 松本 恒：MRーいままでとこれからー、名取・岩沼医師会学術講演、名取市、1995. 7.

第5章 論文別刷集

原 著

Zinc distribution in malignant tumors

Shigeki Ujiie, Yumi Itoh, Hiroaki Kikuchi and Akira Wakui

Division of Cancer Pharmacotherapy, Miyagi Cancer Center Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori 981-12, Japan

Zn has been found previously to be essential for tumor cell proliferation. However, the mean tumor Zn content is often smaller than that of normal tissue. The essentiality of Zn for tumor cell proliferation has thus been called into question. In the present study, the Zn distribution in malignant tumors was examined in detail with an atomic absorption spectrophotometer (Shimazu SM-30). The Zn content of the tumor tissues was measured with only 1 mg of sample by the Shimazu SM-30. An uneven distribution of Zn in the tumors was observed, and in lower mean Zn value tumors, relative high Zn value areas were found in the marginal parts of the tumor. It has not been possible to determine the tumor Zn distribution in detail by the conventional ashing method because of the requirement for large quantities of tumor tissue to be analyzed. In order to investigate the relationship between Zn and cell proliferation, the tumor Zn distribution must be evaluated in detail. If in the high Zn area, the tumor cells were actively proliferous, the lower mean Zn content of a tumor could be compatible with the Zn requirements of the tumor cells for proliferation. Further confirmation of active tumor cell proliferation in high Zn areas is required.

Key words : Zinc, tumor tissue, tumor cell proliferation

Introduction

Zinc is said to be essential for the proliferation of tumor cells. In dietary zinc deficient rats bearing Yoshida Sarcoma (YS), prolongation of the G2M phase in the YS cells and inhibition of YS tumor growth have been observed.^{1,2)} Nevertheless, the zinc content of malignant tumor tissue is not always high. In our recent work on tumor zinc determination by the ashing method, the zinc content

of gastric and colonic cancer tissues in patients was found to be significantly smaller than that of the respective normal tissues. In the present study, the causes of the low zinc values observed in malignant tumors which have been said to require zinc were evaluated.

Materials and Methods

1) Rats transplanted with YS subcutaneously (sc) were fed on a zinc deficient diet (Zn : 0.7

Address for correspondence : Shigeki Ujiie. Division of Cancer Pharmacotherapy, Miyagi Cancer Center Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori 981-12, JAPAN

TEL : 022-384-3151 FAX : 022-381-1196

Received for publication : March 20, 1995

ppm) in order to examine the influence of zinc on tumor growth.

2) The cell cycle time and each phase time of YS cells which were transplanted into zinc deficient rats intraperitoneally (ip) were determined by autoradiography.

3) The ^{65}Zn uptake of YS tumors transplanted into rats was determined at 4, 5, 6, and 7 days after transplantation. The ^{65}Zn activity was measured with a γ -counter after tumor excision. ^{65}Zn (carrier free, New England Nuclear Corp.) was administered to the rats ($2.5 \mu\text{Ci}/\text{rat}$, ip) at one hour before tumor excision.

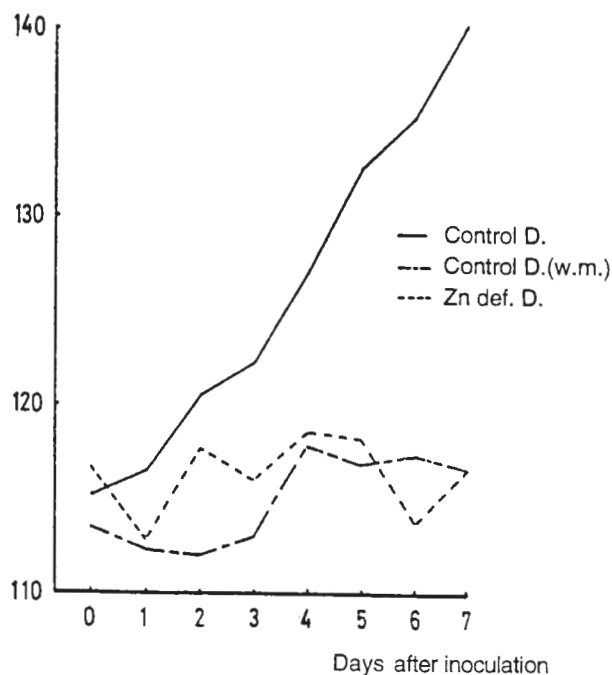
4) The zinc content in cancer tissue of resected materials from patients was determined with an atomic absorption spectrophotometer for solid samples (Shimazu SM-30) after freeze-drying.

Results

1) Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency.

The data for YS tumor growth after transplantation into rats (sc) are shown in Fig.1. No difference in tumor growth was found between the control group and weight-matched group. The body weight of the rats in the weight-matched group was kept at the same level as that in the zinc deficient group rats by dietary low calorie intake. The mean tumor weight in the control and weight-matched groups was about 5.3 g on the 7th day after transplantation. Significant inhibition of tumor growth was observed in the group fed on the zinc deficient diet. The mean tumor weight in this group was about 1.1 g on the 7th day after transplantation.

Body weight (g)



Tumor volume (mm^3)

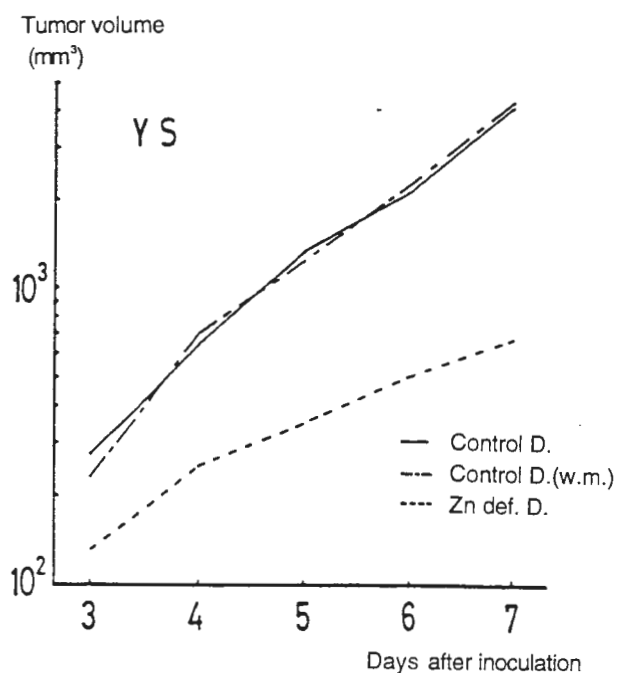


Fig.1. Mean carcass growth rate (left) and tumor growth rate (right) of Yoshida Sarcoma (YS) bearing rats. $n=5$. Tumor growth was markedly inhibited by dietary zinc deficiency, and no difference in tumor growth was observed between the control group and weight-matched (w. m.) group. D: diet.

2) Prolongation of the tumor cell cycle time by zinc deficiency.

Table 1 lists the cell cycle time and each phase time of YS cells which were transplanted into rats (ip) fed on a zinc deficient or control diet. In the case of YS cells transplanted into zinc deficient rats, a significant prolongation of the G2M phase was noted.

Control.D		Zn def.D	
Tc	15.06	Tc	18.98(h)
TG1	3.34	TG1	3.81
Ts	10.51	Ts	11.03
TG2	0.50	TG2	1.00
TM	0.71	TM	3.14

Table 1. Cell cycle time (Tc) and each phase time (TG1, Ts, TG2, and TM) of YS cells which were transplanted into rats (ip) fed on a zinc deficient (Zn def. D) or control diet (control D).

3) ^{65}Zn uptake of YS tumors.

The ^{65}Zn uptake and mean zinc content of YS tumors transplanted into rats (sc) are shown in Fig.2. In the early stages, at 4-5 days after transplantation, ^{65}Zn uptake by the tumors was very active. Thereafter, in the later stages, at 6-7 days after transplantation, a lowering of the ^{65}Zn uptake was observed. Nevertheless, the mean zinc content of the YS tumors did not change markedly from the 4th day to 7th day after transplantation.

• ^{65}Zn uptake of YS tumors ($\times 10^4$ cpm/g)

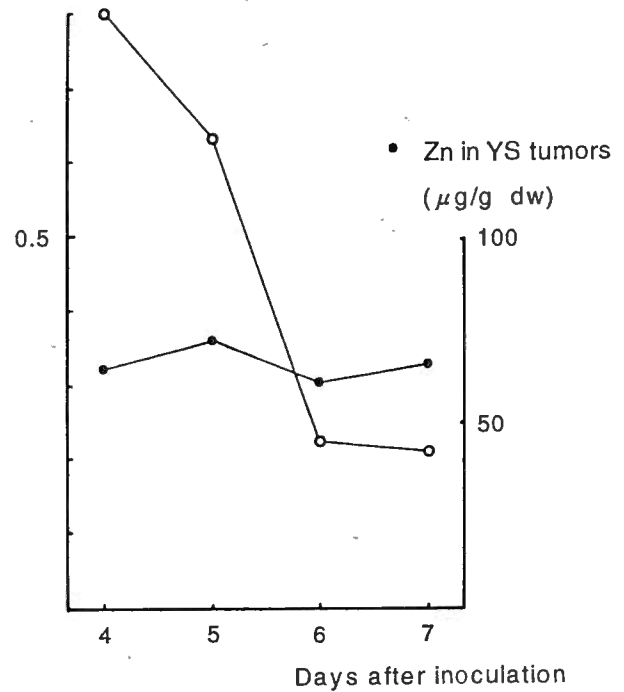


Fig.2. ^{65}Zn uptake and mean zinc content of YS tumors transplanted into rats (sc) from the 4th day to 7th day after transplantation.

4) Zinc content of cancer tissue from patients.

Case I: Gastric cancer, Borr II, Sig-por, T2.

The zinc content of the normal gastric tissue was distributed as follows: mucosa, $79.13 \mu\text{g/g dw}$; submucosa, $21.57 \mu\text{g/g dw}$; and muscularis propria ~ serosa, $120.74 \mu\text{g/g dw}$. Data for the zinc content of the cancer tissue are shown in Fig.3. In total, 22 samples, weighing about 1 mg each, were cut from the tumor tissue continuously, and their zinc contents were determined. The zinc content of the greater part of the tumor was less than $30 \mu\text{g/g dw}$. However, the marginal parts of the tumor (sample Nos.18-20) displayed relatively high zinc values ($39-47 \mu\text{g/g dw}$). The high Zn levels of sample No.8 and sample No.9 were due to mixing of muscular tissue in the samples.

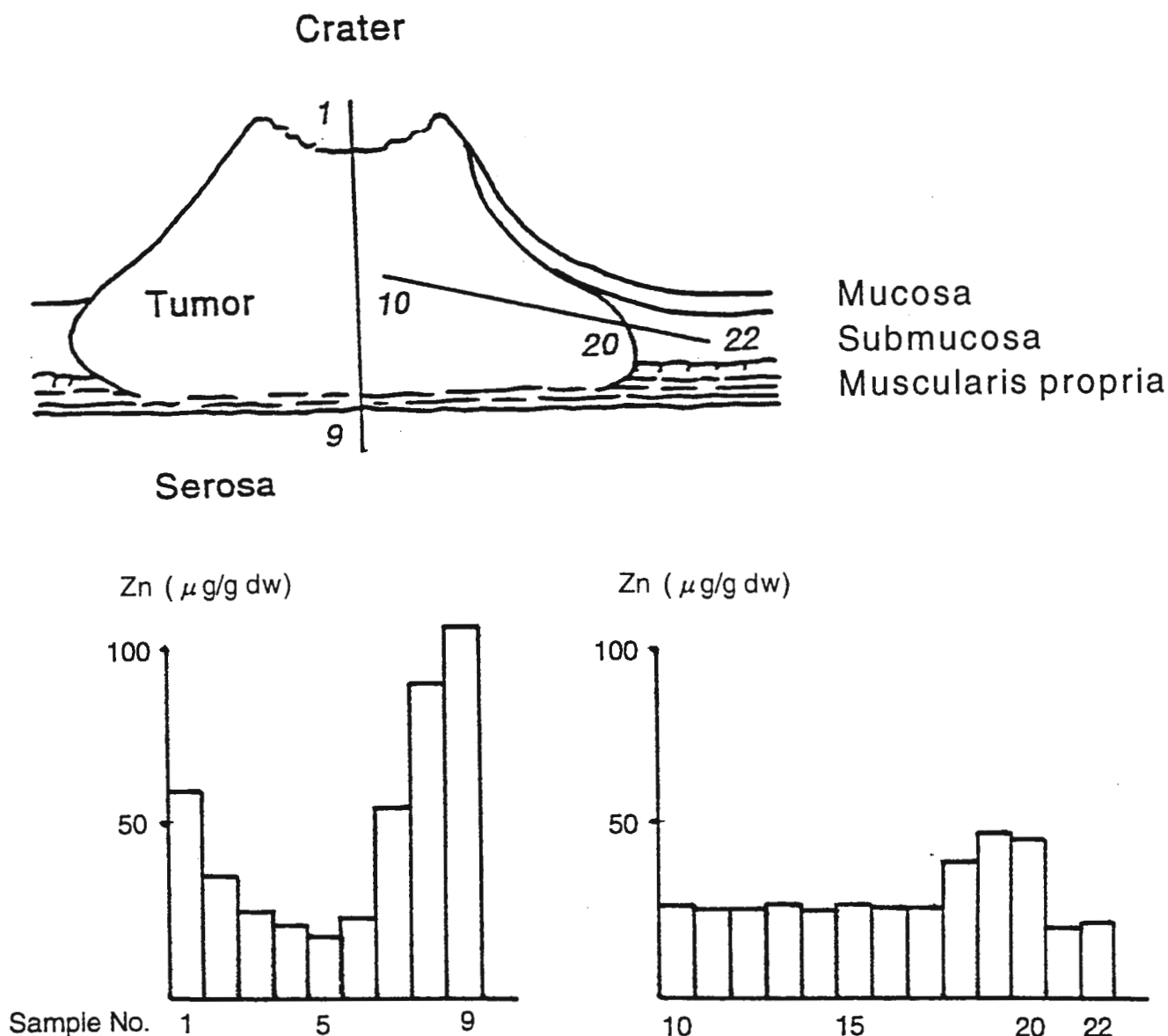


Fig.3. Zinc content of gastric cancer from a patient. 9 samples (Nos. 1 ~ 9) were cut from the central part of the gastric cancer along the vertical axis of the tumor ; 11 samples (Nos.10~20) were cut from the central part to the margin of the tumor along an approximately horizontal axis ; sample No.21 and sample No.22 comprised normal submucosal tissue. dw : dry weight.

Case II: Rectal cancer, Mod, T4.

($\mu\text{g/g dw}$).

The zinc contents of the normal mucosal tissue and submucosal tissue of the rectum were $105.53 \mu\text{g/g dw}$ and $37.7 \mu\text{g/g dw}$, respectively. Data for the zinc content of the rectal cancer tissue are shown in Fig.4. The zinc content of the greater part of the tumor was $50\text{--}70 \mu\text{g/g dw}$. However, the marginal parts of the tumor (sample Nos.43-48) displayed relatively high zinc values ($90\text{--}126 \mu\text{g}$

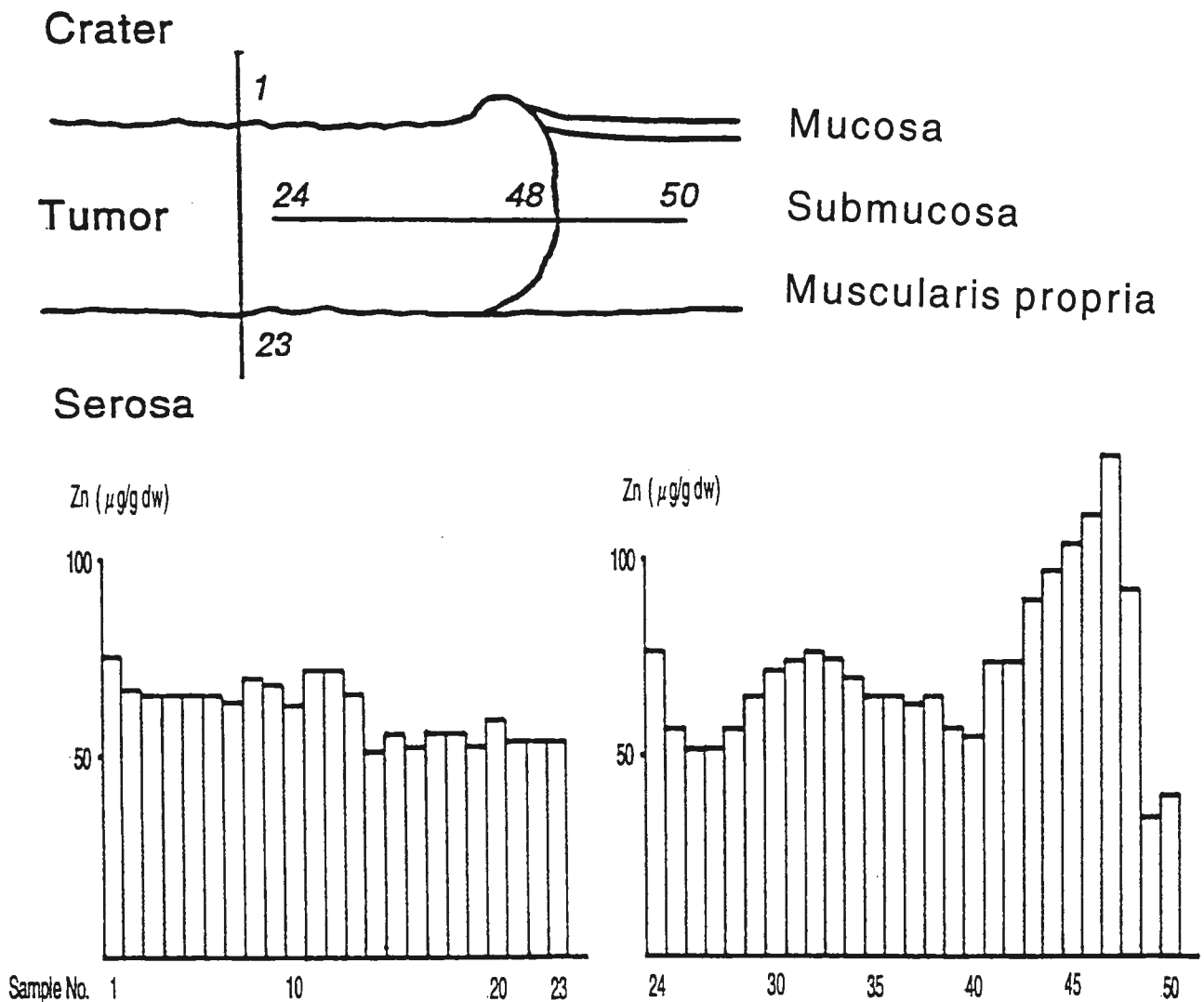


Fig.4. Zinc content of rectal cancer from a patient. 23 samples (Nos. 1 ~ 23) were cut from the central part of the rectal cancer along the vertical axis of the tumor ; 25 samples (Nos.24~48) were cut from the central part to the margin of the tumor along the horizontal axis; sample No.49 and sample No.50 comprised normal submucosal tissue. dw : dry weight.

Discussion

It seems likely that Zn is required for tumor cell proliferation, since inhibition of tumor growth is observed in Zn deficient tumor bearing rats. The results in Fig.1 indicate that the inhibition of tumor growth was not related to inhibition of growth of the host but depended on Zn deficiency in the YS tumors transplanted into the rats. Prolongation of the G2M phase was noted in the Zn deficient YS cells, and it could be a cause of the retardation of YS tumor growth observed in Zn defi-

cient rats. These findings suggest that Zn is indeed necessary for tumor cell proliferation. Eckhart and Hurley³⁾ reported that zinc deficient rat embryos demonstrated a markedly lower uptake of tritiated thymidine than did the controls, and Duncan and Hurley⁴⁾ found that zinc deficient rat embryos had a significantly lower activity of thymidine kinase, which is important for the synthesis of DNA, than did the controls. Fujii⁵⁾ reported that accumulation of Zn into the spindle and chromosomes was observed in M phase cells,

and Zn plays an important role in cell division.

Although Zn may be essential for cell proliferation, the finding that the Zn content of malignant tumors is often lower than that of normal tissue does raise some question over the essentiality of the presence of Zn for tumor cell proliferation. Tumor Zn has previously been measured by the conventional ashing method which requires large quantities of tumor tissue for analysis. It was unavoidable therefore that the Zn content of the tumor tissue was obtained as a mean value for the tumor, in which the distribution of Zn tends to be uneven. In the present study, the tumor Zn was determined in detail using an atomic absorption spectrophotometer for solid samples (Shimazu SM-30). With this method, the Zn content of the tumor tissue is determined for only 1 mg of sample, so that the Zn distribution in the tumor can clearly be investigated in detail. Even in malignant tumors that revealed low Zn values for the most part, relatively high Zn areas were found in the marginal parts of the tumor. If in this high Zn area, the tumor cells were actively proliferous, the low mean Zn value of a tumor could be compatible with the Zn requirement for tumor cell proliferation. In investigations of the detailed relationship between tumor cell proliferation and Zn, taking large quantities of tumor tissue for ashing is not an appropriate method for determining the Zn, because the Zn distribution is not homogeneous. Further confirmation of active tumor cell proliferation in high Zn areas is required.

In the case of YS tumors transplanted subcutaneously, the Zn distribution was again found to be uneven in our experiments. The time courses of the changes in ^{65}Zn uptake and Zn content of the YS tumors (Fig.2) may be interpreted as follows: only small proportions of tumor cells are actually involved in active Zn metabolism and incorporate ^{65}Zn in the marginal areas of the YS tumors and the prop-

ortion of these actively Zn-metabolizing tumor cells decreases relatively along with tumor growth at 6 - 7 days after transplantation. The ^{65}Zn uptake of YS tumors (cpm/g) thus decreases in the later stages. Due to the small proportion of actively Zn-metabolizing tumor cells in YS tumors, the mean Zn content of the tumors does not change markedly from the 4th day to 7th day after YS transplantation.

Thus, an inhomogeneous Zn distribution and narrow high Zn area were found in malignant tumors in the present study, and this inhomogeneity of Zn may be a cause of the low mean Zn values occurring in malignant tumors which have been said to require Zn. Indeed, Zn may be essential for tumor cell proliferation, with active proliferation of tumor cells taking place in high Zn areas.

References

- 1) Saito, T., Ujiie, S., Yokoyama, M., Himori, T. and Sugawara, N.: Studies on serum zinc content and anticancer effect by dietary zinc deficiency in tumor bearing rats. In: Nieburgs HE (ed), Prevention and Detection of Cancer, Marcel Dekker Inc., New York, 1978, pp 1713-1728.
- 2) Ujiie, S., Wakui, A., Himori, T., Asamura, M., Sugiyama, Z. and Saito, T.: Analysis of cell cycle time in Yoshida Sarcoma cells transplanted to the dietary zinc deficient rats. *Kosankinbyo Kenkyu Zassi* 30 : 350-354, 1978.
- 3) Eckhart, C. D. and Hurley, L. S.: Reduced DNA synthesis in zinc deficiency: Regional differences in embryonic rats. *J. Nutr.* 107 : 855-861, 1977.
- 4) Duncan, J. R. and Hurley, L. S.: Thymidine kinase and DNA polymerase activity in normal and zinc deficient developing rat embryos. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 159 : 39-43, 1978.
- 5) Fujii, T.: Presence of zinc in nucleoli and its possible role in mitosis. *Nature, Lond.* 174 : 1108-1109, 1954.

Involvement of an Endogenous Sialidase in Skeletal Muscle Cell Differentiation

Kaoru Sato and Taeko Miyagi¹

Division of Biochemistry, Research Institute, Miyagi Cancer Center, Medeshima-shiode, Natori, Miyagi 981-12 Japan

Received March 23, 1996

We have previously observed that the cytosolic sialidase gene is highly expressed in rat skeletal muscle and that it contains an enhancer/promotor region which is transcriptionally active in rat L6 myogenic cells. Here we present evidence for the involvement of cytosolic sialidase in myoblast differentiation. During L6 myoblast differentiation induced by serum depletion, cytosolic sialidase is increased in activity as well as in terms of mRNA level. Sialidase activity is essentially lacking in untreated myoblasts but appears concomitantly with myotube formation after induction of differentiation. The mRNA becomes able to be detected after 3 days at the time which myogenin mRNA reaches a maximum level. Myotube formation can, in fact, be blocked by the addition of an antisense oligodeoxyribonucleotide complementary to the first 8 codons of the cytosolic sialidase. © 1996 Academic Press, Inc.

Although it has been demonstrated that rat tissues possess at least four types of sialidase, differing in subcellular location and in catalytic and immunological properties (1–3), the physiological function of each sialidase is still unclear. The cytosolic sialidase, whose cDNA is the only one so far cloned of mammalian sialidases (4, 5), was found to be highly expressed in skeletal muscle and to contain two E-box pairs known to be consensus binding sites for muscle-specific transcription factors in the 5'-flanking enhancer/promotor region of the gene. This region exhibits transcriptional activity in rat L6 myogenic cells, and the activity is increased during myotube formation (6). These findings suggest a possible involvement of this enzyme in the events underlying myogenic differentiation.

Differentiation of skeletal muscle cells is known to be associated with glycosylation events as revealed by studies of β -D-galactosyl specific lectins (7–9) and use of glycoprotein processing inhibitors (10). Alterations of glycolipid content in myogenic cells have also been demonstrated during differentiation (11, 12). However, the actual mechanisms by which glycosylation takes part remain to be resolved. To obtain further insights into the muscle cell differentiation phenomena and to examine if the cytosolic sialidase gene plays a critical role, we have investigated its expression during L6 myoblast differentiation.

MATERIALS AND METHODS

Cell culture. Rat myoblast L6 cells were obtained from the Japanese Cancer Research Resources Bank. Rat fibroblast 3Y1 cells were generously provided by Dr. S. Taniguchi, School of Medicine, Shinshu University. These cells were grown in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) in 5% CO₂. To stimulate myotube formation, after 24–48h feeding, the culture medium were replaced with DMEM containing 1% FBS plus 5 μ g/ml bovine insulin (Wako, Japan) designated as the differentiation medium.

cDNA probe and oligonucleotides. A cytosolic sialidase cDNA (1.3kb fragment) containing the entire open reading frame was excised from the pGEX2T-SD sialidase construct (4), radiolabelled with [α -³²P] dCTP using a random primer DNA labeling kit (Takara, Japan) and used as a probe. The cDNA probes for myogenin (13), embryonic myosin heavy chain (14) and Gal β 1-3(4)GlcNAc α 2-3sialyltransferase (15, 16) were prepared by amplifying cDNAs synthesized by reverse transcription of appropriate rat RNAs using primers based on published information, by inserting the amplified products into Bluescript II and by excising the fragments after confirmation of the sequences. The myogenin probe and the myosin heavy chain probe were prepared with the use of RNA from rat L6 cells grown in differentiation medium for 6 days and their sizes

¹ To whom correspondence and reprint requests should be addressed. Fax: 81-22-381-1195.

were 919bp (nucleotides 52-970) and 624bp (nucleotides 1-624), respectively. The α 2-3 sialyltransferase probe was a 865 bp fragment (nucleotides 157-1021) homologous to the mRNA of rat skeletal muscle. A cytosolic sialidase antisense oligomer complementary to the first 24 bases of rat cytosolic sialidase mRNA (5'-CTGGAGGACGGGGCAGGT CTC-CAT-3') and the control sense oligomer (5'-ATGGAGACCTGCCCCGTCCTCCAG-3') were prepared as phosphorothioate forms and purified by reverse phase high pressure liquid chromatography.

RNA preparation and Northern blot analysis. Total RNA was prepared from rat L6 cells and from rat skeletal muscle by the acid guanidium-phenol-chloroform extraction procedure. RNA (15 μ g) was electrophoresed in a 1% agarose, transferred to a Hybond N⁺ membrane and probed with labeled cDNA at 42°C in a 50% (v/v) formamide solution.

Sialidase assay. Cells scraped from dishes were washed with phosphate-buffered saline and sonicated for 15 sec on ice in 9 vol. of ice-cold 0.25M sucrose containing 1mM EDTA and centrifuged at 600 $\times$ g for 10 min. The supernatant was then centrifuged at 105,000 $\times$ g for 60 min at 4°C. The resultant supernatant was used as the cytosolic fraction and the pellet suspended in 9 vol. of sucrose solution was used as the particulate fraction. Protein was determined by the method of Bradford (17). The assay mixture contained 60nmol of 4-methylumbelliferyl-N-acetylneuraminic acid, 10 μ mol of sodium acetate buffer (pH 5.5 or pH 4.5), and enzyme (50–100 μ g protein) in a final volume of 0.2 ml. The mixture was incubated at 37°C for 1–2h and the reaction was terminated by the addition of 0.25 M glycine-NaOH (pH 10.4). 4-Methylumbelliferone released was determined fluorometrically as described previously (2).

Quantitation of myotube formation. Culture cells were fixed in 100% methanol and stained with Gimsa stain. Nuclei in myotubes, defined as structures containing three or more nuclei, were counted in at least 5 fields. The percentage fusion was determined by the ratio of nuclei within myotubes to total nuclei (18).

RESULTS AND DISCUSSION

L6 myoblast was found to possess acidic sialidase activity in the particulate fraction, but barely in the cytosolic fraction at either pH4.5 or pH5.5. We previously demonstrated that transcription activity in the 5'-flanking enhancer/promotor region of the cytosolic sialidase gene increases with myotube formation in L6 cells, suggesting an appearance of the cytosolic sialidase during myogenic differentiation. As expected, the cells began to show sialidase activity at pH 5.5 in the cytosolic fraction on the third day of differentiation stimulation, with increase in line with the number of nuclei within multinucleated myotubes (Table 1). A lysosomal type sialidase, which was detected as acidic sialidase activity in the particulate fraction, was also increased more rapidly than the cytosolic sialidase and reached a maximum within 4–6 days. The mRNA expression levels of cytosolic sialidase during myotube formation were determined by Northern blot analysis using a rat skeletal muscle sialidase cDNA probe (Fig. 1 A). The mRNA was substantially increased on 3 day of serum depletion and remained at the same level for at least 12 days, but was hardly detectable in untreated cells. 3Y1 cells shown not to possess the sialidase activity in the cytosol did not express this mRNA (data not shown). Unlike the sialidase activity, the mRNA expression level on

TABLE 1
Sialidase Activity during L6 Cell Differentiation

Days after stimulation	Nuclei in myotubes (%)	Sialidase activity	
		Cytosol (pH 5.5)	Particulate (pH 4.5)
		(nmol/h/mg protein)	
0	0	1.17 ± 0.61	7.35 ± 2.01
1	0	1.97 ± 0.53	10.53 ± 2.47
3	37	9.24 ± 3.70	31.79 ± 6.90
6	71	13.52 ± 3.42	52.75 ± 6.42
8	82	26.70 ± 4.64	58.91 ± 10.94
10	92	30.12 ± 5.13	57.55 ± 8.73

After 24h of plating, cells were fed a differentiation medium. On the day indicated cells were harvested and assayed for sialidase activity as described in Materials and Methods. The values for the activity are the means $\pm$ S.D. of determinations from three or four separate dishes. One dish for each time point was fixed and the percentage fusion determined by counting 5 fields.

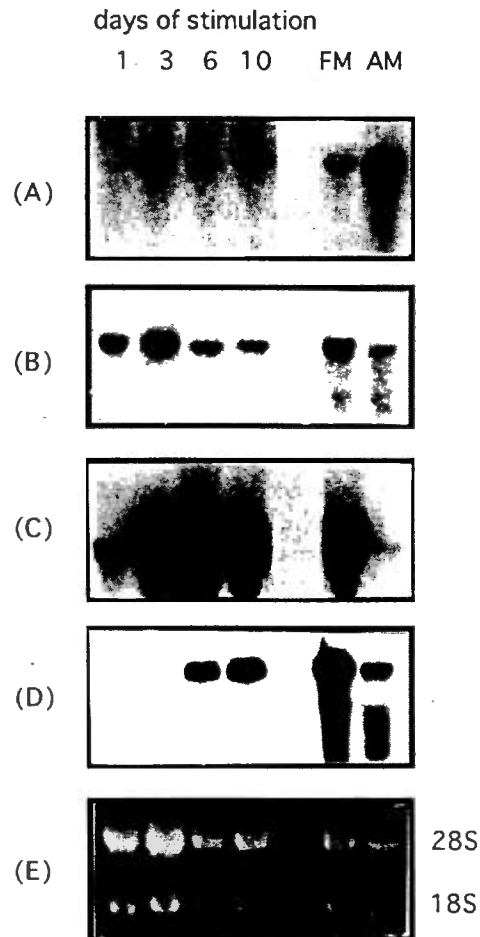


FIG. 1. Expression of cytosolic sialidase in differentiating L6 cells and in rat skeletal muscle. The total RNAs were prepared from L6 cells at the time indicated and from fetal (FM) and adult (AM) skeletal muscle and were subjected to Northern hybridization as described in Materials and Methods. The mRNA level of the sialidase (A) was compared with those of α 2-3sialyltransferase (B), myogenin (C) and myosin heavy chain (D). Integrity of the ribosomal RNAs (E) is shown by ethidium bromide staining.

day 5–10 of the induction did not exhibit further increase. This discrepancy with activity may be due to instability of the mRNA or to posttranscriptional modification in the enzyme processing.

The differentiation stage of L6 cells after induction was determined by investigating the expression of muscle-specific genes for myogenin and myosin heavy chain (Fig. 1 C and D): the former is known as a member of the MyoD family and has a unique function in the transition from a determined myoblast to a differentiated myotube (13), and the latter is a major component of the thick filament in vertebrate muscles and its mRNA is induced to a high level in myotubes (14). Myogenin mRNA expression was greatly increased 3 days after serum depletion, while the myosin heavy chain mRNA started to increase after 6 days. These data indicate that sialidase and myogenin mRNA expression occurs almost concurrently, with that of myosin heavy chain appearing thereafter. It should be noted here that the alteration of these mRNA levels in muscle development from fetal to adult muscle showed the tendency similar to those during L6 myogenesis except that the myosin heavy chain is known to be also expressed in the fetal stage (14).

To ascertain whether cytosolic sialidase gene expression is important for myogenic differentiation, we then applied a cytosolic sialidase antisense oligonucleotide. Addition of the antisense oligomer inhibited the myotube formation by 78% whereas the corresponding sense oligomer did not affect significantly the myotube formation as shown in Fig. 2. Data for sialidase activity in the cells treated and untreated with the oligomers provided direct support for an inhibitory effect of the antisense oligomer: the sialidase activity remained low in cells not exhibiting myotube formation.

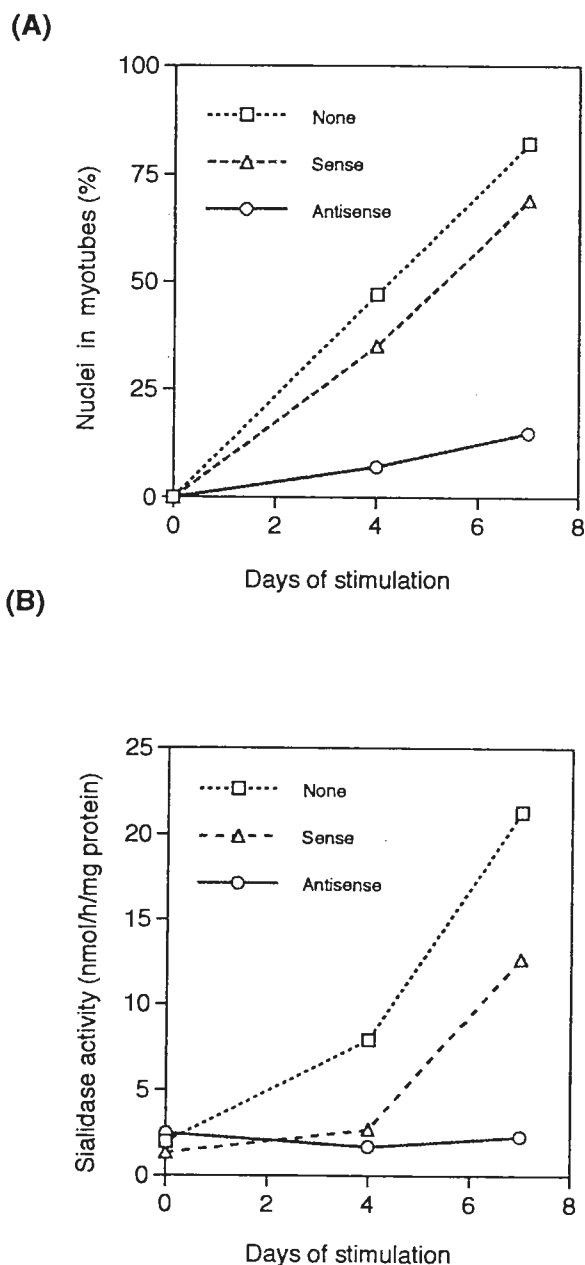


FIG. 2. Inhibition of myotube formation by sialidase antisense oligomer. Either sense or antisense oligomer was added to cultures at the concentration of $10 \mu\text{M}$ on day 0 after shift to differentiation medium, and fresh oligomer was then added every 24h for 6 days. Percentage myotube formation (A) was determined on the day indicated. At the same time sialidase activity (B) was assayed at pH 5.5 in the cytosol.

To determine the sialic acid transfer level under the conditions when the cytosolic sialidase is activated, we observed the mRNA level of $\text{Gal}\beta 1\text{-}3(4)\text{GlcNAc}\alpha 2\text{-}3\text{sialyl transferase}$, since this enzyme has been reported to be highly expressed in rat skeletal muscle (16) and to synthesize the $\alpha 2\text{-}3\text{sialyl}$ linkage that is an effective substrate for the cytosolic sialidase. In contrast to the sialidase expression, the sialyltransferase mRNA level was decreased at 6–10 days after the induction and then tended to increase (Fig. 1 B), suggesting that a transient possible decrease in sialic acids of glycoconjugates occurs due to fluctuation in these enzymes. This may be an important event during muscle differentiation. In this context, the finding of evidence for involvement of a β -galactosyl-specific lectin, galectin (19, 20), in myoblast fusion is of interest. A target molecule of this lectin could be desialylated by the cytosolic sialidase and the galactosyl residues thus

exposed become accessible. Like galectin, this sialidase localizes in cytosol and also nucleoplasm (unpublished data), and moreover the substrate specificity studies of this enzyme elicit its capability of releasing sialic acid from functional glycoproteins and glycolipids at near neutral pH. It is possible that an increase in lysosomal sialidase activity may also be related to the differentiation, but it would rather be the result of an activation of general glycoprotein catabolism in lysosomes. All the results described above strongly suggest that the cytosolic sialidase indeed plays an important role in myoblast differentiation by desialylating some glycoconjugate(s) involved in this process.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Mrs. Setuko Moriya for her excellent technical assistance. This work was supported in part by a grant from Yamada Science and by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas No. 05274103 from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan.

REFERENCES

1. Miyagi, T., and Tsuiki, S. (1984) *Eur. J. Biochem.* **141**, 75–81.
2. Miyagi, T., and Tsuiki, S. (1985) *J. Biol. Chem.* **260**, 6710–6716.
3. Miyagi, T., Sagawa, J., Konno, K., Handa, S., and Tsuiki, S. (1990) *J. Biochem.* **107**, 787–793.
4. Miyagi, T., Konno, K., Emori, Y., Kawasaki, H., Suzuku, K., Yasui, A., and Tsuiki, S. (1993) *J. Biol. Chem.* **268**, 26435–26440.
5. Ferrari, J., Harris, R., and Warner, T. G. (1994) *Glycobiology* **4**, 367–373.
6. Sato, K., and Miyagi, T. (1995) *Glycobiology* **5**, 511–516.
7. Gartner, T. K., and Podleski, T. R. (1975) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **67**, 972–978.
8. Den, H., Malinzak, D. A., and Rosenberg, A. (1976) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **69**, 621–627.
9. MacBride, R. G., and Przybylski, R. J. (1980) *J. Cell Biol.* **85**, 617–625.
10. Trudel, G. C., and Holland, P. C. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **184**, 125–130.
11. Leskawa, K. C., Erwin, R. E., Buse, P. E., and Hogan, E. L. (1988) *Molec. Cell. Biochem.* **83**, 47–54.
12. Cambron, L. D., and Leskawa, K. C. (1994) *Molec. Cell. Biochem.* **130**, 173–185.
13. Wright, W. E., Sassoon, D. A., and Lin, V. K. (1989) *Cell* **56**, 607–617.
14. Periasamy, M., Wydro, R. M., Strehler-Page, M.-A., Strehler, E. E., and Nadal-Ginard, B. (1985) *J. Biol. Chem.* **260**, 15856–15862.
15. Wen, D. X., Livingston, B. D., Medzihradszky, K. F., Kelm, S., Burlingame, A. L., and Paulson, J. C. (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 21011–21019.
16. Kitagawa, H., and Paulson, J. C. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **194**, 375–382.
17. Bradford, M. M. (1976) *Anal. Biochem.* **72**, 248–254.
18. Kodama, K., and Ozawa, E. (1977) *Develop. Growth Differ.* **19**, 139–148.
19. Hirabayashi, J., and Kasai, K. (1993) *Glycobiology* **3**, 297–304.
20. Barondes, S. H., Cooper, D. N. W., Gitt, M. A., and Leffler, H. (1994) *J. Biol. Chem.* **269**, 20807–20810.

Trends in the Incidence of Female Breast and Cervical Cancers in Miyagi Prefecture, Japan, 1959–1987

Yuko Minami,^{1,3,4} Akira Takano,² Yoshi Okuno,² Akira Fukao,¹ Minoru Kurihara² and Shigeru Hisamichi¹

¹Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980, ²Miyagi Prefectural Cancer Registry, c/o Miyagi Cancer Society, 6-2-81 Kamisugi, Aoba-ku, Sendai 980 and ³Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori, 981-12

Trends in the incidence of female breast and cervical cancers were examined, using the cancer registry data in Miyagi Prefecture, Japan, during 1959–1987. The age-standardized incidence rate of breast cancer has been increasing, while that of cervical cancer has been decreasing. Age-period-cohort models were applied to clarify the trends in incidence. For breast cancer incidence, the age-period model adequately represented the data, and demonstrated that the risk of developing breast cancer has been increasing in recent time periods. The effect of cohort on breast cancer incidence was insignificant and the full model containing age, period and cohort showed irregularities in the cohort effect. For cervical cancer incidence, the effect of period was significant, while the effect of cohort was marginal. The full model containing age, period and cohort showed that cervical cancer risk has been decreasing in recent time periods and younger birth cohorts. Using published reports, we investigated the trends in the prevalence of various risk factors and compared them with the trends in the incidence at both sites. It is suggested that the effects of period and cohort might be related to the changes in the prevalence of these risk factors as well as to improvements of the diagnostic procedures.

Key words: Breast cancer — Cervical cancer — Incidence — Time trend — Age-period-cohort model

In recent years, the age-standardized incidence rate of female breast cancer has been gradually increasing, while that of cervical cancer has been decreasing, in Japan. Accordingly, a graph of the age-standardized incidence rates of breast and cervical cancers shows inverse time trends during the last 30 years.¹⁾

In the US and the Nordic countries, the trends in breast and cervical cancer age-standardized incidence rates are similar to those in Japan.^{2–7)} But, comparing the trends and the patterns in incidence rates between Japan and these western countries in detail, the slopes of the age-standardized incidence rates in the two cancer sites during the last 30 years are larger in Japan, and the shapes of the age-specific incidence curves are different, especially in breast cancer. Age-specific incidence rates of breast cancer after the age of 50 years in Japan decrease or flatten with aging.⁸⁾ Although several studies have reported that the rising breast cancer incidence in the US and Nordic countries might be attributed to a birth cohort effect,^{9–11)} such studies in Japan are few.¹²⁾ On the other hand, analyses of the trend in cervical cancer incidence have not been performed in either western countries or Japan.

In the present study, using the cancer registry data in Japan, we investigated the trends in the incidence of breast and cervical cancers and the determinants of such trends. A regression model, an age-period-cohort model, which offers considerable advantages over simple descriptive methods, was applied in this study. The time period effect and the birth cohort effect were disentangled.

MATERIALS AND METHODS

Study population The Miyagi Prefectural Cancer Registry, covering the entire prefecture, was initiated in 1951 and reorganized in 1959. Cases are registered from clinics and hospitals, radiology and pathology departments, autopsy records, mass screening records and death certificates.¹³⁾ Cancer incidence data since 1959 have been stored and reported regularly.

Incidence data of female breast and uterine cancers were obtained by sex and age from the Miyagi Prefectural Cancer Registry for six periods (1959–61, 1962–67, 1968–72, 1973–77, 1978–82, 1983–87). Uterine cancer consists of several subsites; ICD-9 rubric code; 179 (uterus, part unspecified), 180 (cervix), 181 (placenta), 182 (body of uterus) and 2331 (carcinoma *in situ*, uterus). However, as it is likely that most of the part-unspecified uterine cancer cases belong to the leading subsites, i.e., cervix or body, there is a possibility that the

⁴ To whom correspondence should be addressed, at the Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research Institute.

official cervical cancer incidence rates might be underestimated. Accordingly, the corrected number of cervical cancer cases was calculated using the following equation, and the analyses on cervical cancer were carried out based on this number. *In situ* cases were not included in the analyses:

$$\begin{aligned} \text{Corrected number of cervical cancer cases} \\ = n_1 + n_3 \times n_1 / (n_1 + n_2) \end{aligned}$$

where, n_1 = number of cases in rubric 180 (ICD-7; 171, ICD-8; 180); n_2 = number of cases in rubric 182 (ICD-7; 172, ICD-8; 182.0); n_3 = number of cases in rubric 179 (ICD-7; 174, ICD-8; 182.9).

Since the incidence rates of breast and cervical cancers increase rapidly over age 30 and the recent life expectancy of Japanese women is around 80 years,¹⁴ the data for ages 30–79 were used for this study. During the six periods, the percentages of breast cancer cases and the corrected percentages of cervical cancer cases registered from death certificates were each below 10%. The percentages of breast cancer cases verified histopathologically have been increasing (1959; 66.7%, 1987; 95%), while the corrected percentages of cervical cancer cases verified histopathologically have been constant at around 80%.

The incidence data were organized into 10 five-year age groups (30–34 to 75–79 years) and six time periods (1959–61, 1962–67, 1968–72, 1973–77, 1978–82 and 1983–87). Incidence rates by time period were calculated by dividing the mean annual incidence frequency by the mid-year population. From these incidence data, 15 synthetic overlapping birth cohorts (1878–87 to 1948–57) were constructed by combining age and time periods, with treating the incidence rates in 1959–61 and in 1962–67 as those in 1958–62 and in 1963–67, respectively.

To summarize the incidence by time period, direct age standardization to the world population was performed. Age-specific incidence curves by time period and birth cohort are also presented, since graphical presentation may be useful to interpret trends.¹⁵

Statistical methods To investigate the effects of age, cohort and period on incidence, models were estimated on the assumption that the number of cases constituted a variable with a Poisson distribution. For the analyses, the incidence data were reorganized into six equal 5-year periods (1958–62, 1963–67, 1968–72, 1973–77, 1978–82 and 1983–87). The numbers of cases for 1968–72, 1973–77, 1978–82 and 1983–87 were obtained from the registry and those for 1958–62 and 1963–67 were estimated by using the incidence rates in 1959–61 and 1962–67, respectively. Finally, model fitting was based on 10 five-year age groups and six 5-year time periods and 15 overlapping birth cohorts. As a denominator, person-years for each category were calculated by summing the population

counts in the census year and those in the non-census years which were estimated by linear interpolation using the censuses. In the model, it is assumed that each factor has an additive effect on the log rate (λ_{ijk}),¹⁶

$$\log \lambda_{ijk} = \mu + \alpha_i + \pi_j + \gamma_k$$

where the age effects are represented by α_i , the period effects by π_j , and the cohort effects by γ_k . The model is fitted by the maximum likelihood method.¹⁷ The statistical significance of each term was tested after making adjustment for the other terms. As age was regarded as an important predictor of the incidence rate, age was taken into account in each model fitting. But, since there are many potential sources of variation in population-based data, the variance in models may be considerably larger than the mean (over-dispersion). In that case, the quasi-likelihood approach^{9,18,19} was applied and the F-test was used for the test of statistical significance of each term. The fit of each model was judged based on adjusted R^2_A ($\text{adj-}R^2_A$).⁹

In age-period-cohort models, age, period and cohort are linearly dependent. Namely, when two of them are fixed, the third is also fixed.²⁰ It is not possible to disentangle the linear effects of all three terms (non-identifiability problem). Therefore, non-linear effects, which can be uniquely defined, were estimated.^{9,16,19,21} Year of diagnosis 1958–62 and year of birth 1883–92 were taken as referent categories and relative risks by time period and birth cohort were calculated, respectively. The 95% confidence interval was corrected by the quasi-likelihood approach. However, as the first and last cohorts contain only one cell each and risk estimates are uncertain, the relative risks for these were not presented. Modeling procedure was performed using the GLIM system.²²

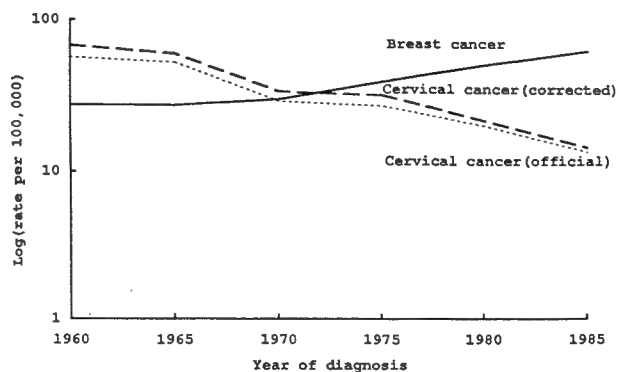


Fig. 1. Trends in age-standardized incidence rates to the world population aged 30–79 during 1959–1987.

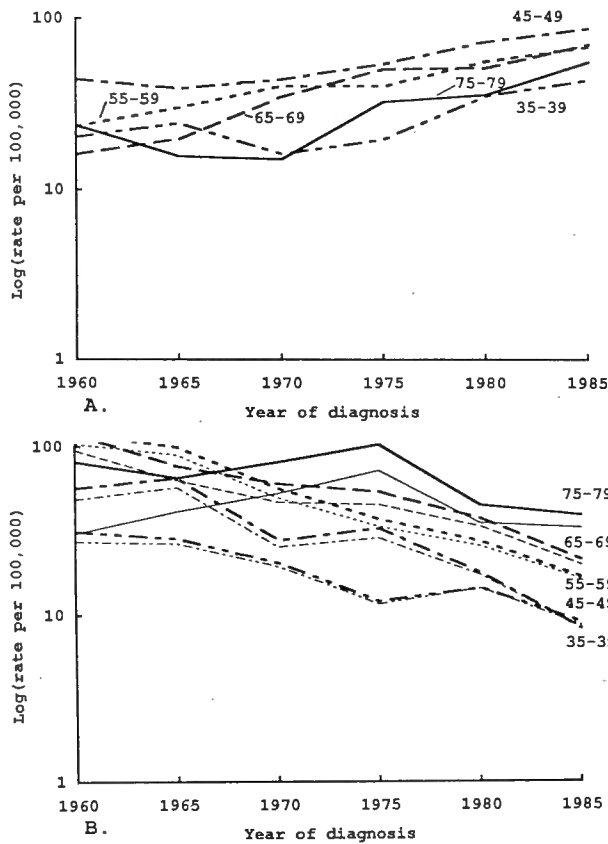


Fig. 2. Trends in age-specific incidence rates by year of diagnosis during 1959-1987. A, breast cancer; B, cervical cancer; thick line, corrected rates; thin line, official rates.

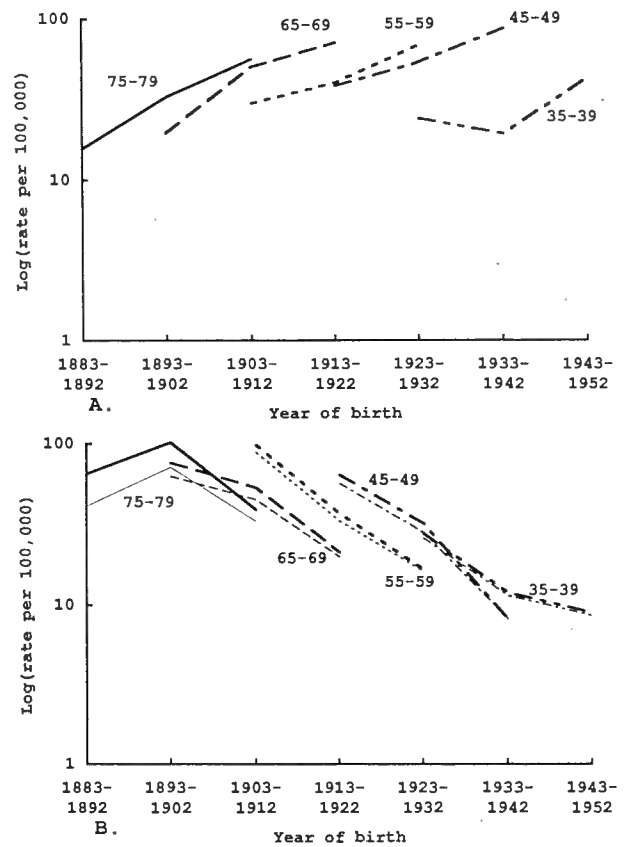


Fig. 3. Trends in age-specific incidence rates by year of birth during 1883-1952. A, breast cancer; B, cervical cancer; thick line, corrected rates; thin line, official rates.

RESULTS

Graphical presentation The trends in age-standardized incidence rates are presented in Fig. 1 on a logarithmic scale. The incidence curves of breast and cervical cancers cross each other at around 1970, showing inverse trends. Fig. 2 and Fig. 3 present the trends in the age-specific incidence rates by time period and birth cohort, respectively. For cervical cancer, both official and corrected rates are presented. The breast cancer incidence rates by time period and birth cohort showed increasing tendencies in all age groups, but the curves were not smooth. The cervical cancer incidence rates by time period and birth cohort decreased in general. However, in the incidence rates by time period, the decreasing tendency in the oldest age group was less marked. The differences between official rates and corrected rates were large in old age groups and earlier periods, indicating the effects of higher rates of part-unspecified uterine cancer in these age groups and periods on cervical cancer incidence.

As a whole, the shapes of graphs are irregular, and it was impossible to disentangle period and cohort effects from the graphical presentation.

Age-period-cohort model The fit of various models to the incidence of breast and cervical cancers is shown in Table I. Age was statistically significant in each model, although the results of statistical testing are not shown. The table is limited to present only the effects of time period and birth cohort. As age-period-cohort modeling revealed some overdispersion in the submodel and full model, statistical test for each term was based on the F-test, taking the value of adj-R^2_A into consideration.

For breast cancer incidence, the addition of period to a model containing age and cohort was statistically significant, while the addition of cohort to a model containing age and period was not. The value of adj-R^2_A for the age-period model (0.86) was higher than that for the age-cohort model (0.79) and was consistent with that for the full model (0.86). Thus, it was considered that the age-period model represented the breast cancer incidence

Table I. Summary Statistics for Age-period-cohort Models of Female Breast Cancer and Cervical Cancer, Year 1958–1987, Aged 30–79 Years

Terms in model	Summary statistics			
	df	Deviance	F-test ^{a)}	adj-R ² _A
Breast cancer incidence				
Age	50	689.15		
Age + Period	45	85.46	0.84	0.86
Age + Cohort	36	102.37	4.84 ^{b)}	0.79
Age + Period + Cohort	32	63.78		0.86
Cervical cancer incidence				
Age	50	1487.1		
Age + Period	45	183.60	1.87 ^{c)}	0.86
Age + Cohort	36	150.18	3.52 ^{b)}	0.86
Age + Period + Cohort	32	104.31		0.89

a) F-statistic of a model refers to a comparison of the submodel with the full model.

b) Statistically significant at $P < 0.05$.

c) $P = 0.07$.

Table II. Relative Risks of Breast Cancer in Miyagi Prefecture 1958–1987 by 5-Year Period of Diagnosis Based on Age-period Model, and by Year of Birth Based on the Full Model

	Relative risk	95% confidence interval
Year of diagnosis		
1958–1962	1.00	
1963–1967	0.99	0.84–1.18
1968–1972	1.05	0.89–1.24
1973–1977	1.39	1.20–1.62
1978–1982	1.78	1.55–2.06
1983–1987	2.24	1.95–2.57
Year of birth		
1883–1892	1.00	
1888–1897	0.73	0.39–1.37
1893–1902	0.96	0.55–1.69
1898–1907	1.12	0.65–1.95
1903–1912	1.24	0.71–2.19
1908–1917	1.17	0.65–2.12
1913–1922	1.18	0.63–2.22
1918–1927	1.26	0.65–2.46
1923–1932	1.22	0.60–2.50
1928–1937	1.18	0.55–2.52
1933–1942	1.14	0.51–2.56
1938–1947	1.25	0.53–2.96
1943–1952	1.22	0.49–3.06

Table III. Relative Risks of Cervical Cancer in Miyagi Prefecture 1958–1987 by 5-Year Period of Diagnosis and by Year of Birth Based on the Full Model

	Relative risk	95% confidence interval
Year of diagnosis		
1958–1962	1.00	
1963–1967	0.93	0.79–1.09
1968–1972	0.57	0.46–0.70
1973–1977	0.59	0.46–0.77
1978–1982	0.44	0.32–0.61
1983–1987	0.32	0.22–0.46
Year of birth		
1883–1892	1.00	
1888–1897	1.30	0.86–1.98
1893–1902	1.36	0.89–2.06
1898–1907	1.35	0.87–2.08
1903–1912	1.26	0.79–2.02
1908–1917	1.15	0.69–1.93
1913–1922	0.95	0.54–1.69
1918–1927	0.86	0.46–1.60
1923–1932	0.73	0.37–1.44
1928–1937	0.75	0.36–1.57
1933–1942	0.51	0.22–1.17
1938–1947	0.61	0.25–1.50
1943–1952	0.71	0.26–1.90

better than the age-cohort model and that there was no reason to disentangle the effects of the full model.

Table II shows the relative risks by time period obtained from the age-period model and the relative risks by birth cohort obtained from the full model. The relative risks by time period increased markedly and continuously after 1968. However, the relative risks by birth cohort showed irregularities, indicating neither an in-

creasing tendency nor a decreasing tendency. The values of relative risks by time period presented in Table II were similar to those obtained from the full model (data not shown).

For cervical cancer incidence, the addition of period to a model containing age and cohort was statistically significant, but the effect of cohort was marginal when cohort was added to the age-period model (Table I). The

Table IV. Trends in the Prevalence of Various Risk Factors of Breast and Cervical Cancers

Factor	Year							
	1950	1955	1960	1965	1970	1975	1980	1985
Age at menarche (yr.) ^{a), 29)}	Downward trend by 0.11/year until 1966							
Age at first marriage (yr.) ³⁰⁾	23.0	23.8	24.4	24.5	24.2	24.7	25.2	25.5
Age at first birth (yr.) ³¹⁾	24.4	24.8	25.4	25.7	25.6	25.7	26.4	26.7
Total fertility rate ³²⁾	3.65	2.37	2.00	2.14	2.13	1.91	1.75	1.76
Adult height (cm) ³³⁾	152.7	153.2	153.7	154.8	155.6	156.3	157.0	157.6
Intake of nutrients per capita per day ³⁷⁾								
Energy (kcal)	2098	2104	2096	2184	2210	2226	2119	2088
Protein (g)	68	69.7	69.7	71.3	77.6	81	78.7	79
Fat (g)	18	20.3	24.7	36	46.5	55.2	55.6	56.9
Participation rate								
in breast cancer screening program (%) ^{a), 35)}							3.4	4.8
Participation rate								
in cervical cancer screening program (%) ^{a), 35)}				5.4	9.5	16.9	20.4	25.1

a) Data in Miyagi Prefecture.

value of adj-R^2_A of the full model (0.89) was larger than those for the submodels (AP model 0.86; AC model 0.86). Furthermore, in age-period and age-cohort models, large residuals were observed around several fitted values. Thus, as the fit of the full model was regarded as better than those of age-period and age-cohort models, the full model was used for summary description. Table III shows the relative risks by time period and birth cohort obtained from the full model. The relative risks by time period decreased markedly after 1968. The relative risks by birth cohort suggest a declining trend, beginning with the cohort in 1898–1907.

DISCUSSION

The analyses of the data from the Cancer Registry of Miyagi Prefecture, Japan, during 1959–1987 revealed significant effects of period on female breast and cervical cancer incidence. Although a linear effect for each term was not estimated on an age-period-cohort model, the relative risk estimates for each category indicate that the trends of incidence are opposite for breast and cervical cancers; the relative risks by time period are increasing for breast cancer, and decreasing for cervical cancer. Furthermore, the effect of cohort on the breast cancer incidence, which was insignificant, showed irregularities. In contrast, the risk for cervical cancer decreased in younger birth cohorts. Although, in western countries, the rising breast cancer incidence is explained chiefly by cohort effects,^{9–11)} and Wakai and his colleagues recently reported a increase of breast cancer risk among Japanese women born after 1900,¹²⁾ a steady increase of breast cancer risk with birth cohort was not observed in this study. In Wakai's study, the observation period is 1975–1985, which is shorter than that in ours, and period

effects were not analyzed. The inconsistency between this study and Wakai's study is likely to be attributed to this difference in the observation period.

Epidemiological studies of breast and cervical cancers have identified several risk factors for both sites. It is well known that reproductive factors are associated with risks of breast^{23–25)} and cervical²⁶⁾ cancers. Recent studies reported that dietary factors might also be responsible for the development of cancers at both sites.^{27, 28)} The present findings are most likely to be explained by the changes in the prevalence of these risk factors. In addition, there is a possibility that changes in diagnostic procedures and the introduction of cancer screening programs might influence time trends in cancer incidence. We obtained data on the prevalence of various known risk factors and other factors in Japan or in Miyagi Prefecture from published reports and compared them with the present results. The data are shown in Table IV. The prevalence data before World War II are not presented, because of incomplete data.

Based on the previous epidemiological studies, decreasing age at menarche,²⁹⁾ increasing age at first marriage³⁰⁾ and age at first birth,³¹⁾ decreasing fertility rate³²⁾ and increasing adult height³³⁾ are likely to be related to the cohort effect on breast cancer incidence. But the increase in incidence at young age was merely observed in recent birth cohorts (Fig. 3) and the relative risks by birth cohort were irregular (Table II). Taking this result into consideration, it seems that recent changes in reproductive behaviors might not yet have produced a clear cohort effect. It may still take some time before the cohort effect emerges.

The significant period effect on breast cancer incidence in the present study might be related to increased diagnostic activities. Mammography was introduced in the

1960s and spread gradually,³⁴⁾ and the breast cancer screening program started in 1977, in Miyagi Prefecture. However, the participation rate in screening being relatively low,³⁵⁾ the impact of screening during the study period is likely to have been small. In the light of other various possible risk factors listed in Table IV, it seems that the most important factor producing the period effect may be changes in dietary habits, although the relationship between breast cancer and dietary habits is controversial.^{27, 36)} In Japan, the westernization of dietary habits has progressed since the end of World War II. Especially, intakes of energy, protein and fat per capita have increased rapidly.³⁷⁾ The changes in these dietary intakes might be related to the period effect. In addition, it is possible that dietary habits may influence growth at an early age and endocrine events in life,³⁸⁾ and promote the cohort effect in the future.

On the other hand, the role of exogenous hormones in the development of breast cancer has been noted and discussed in trend studies in Nordic countries.^{10, 11)} In Miyagi Prefecture, the recent usage rate of exogenous hormones is estimated to be 13.4%,³⁹⁾ much lower than that in Nordic countries. The effects of exogenous hormones on breast cancer incidence seem likely to be trivial in Japan.

For cervical cancer, the direction of the association with reproductive factors is known to be opposite to that for breast cancer, and the trend of age-standardized incidence rate is quite inverse to that of breast cancer. Furthermore, our analyses indicate a declining trend in cervical cancer risk with successive time period, which was in contrast with the increasing trend in breast cancer risk. Although the cohort effect on cervical cancer incidence was marginal, the relative risks by birth cohort suggested a declining trend in younger birth cohorts. As this trend of cervical cancer risk with birth cohort is regarded as parallel with the changes of reproductive behavior, the cohort effect on cervical cancer incidence might be attributed to this factor. However, the difference in the patterns of birth cohort effects between breast

and cervical cancers suggests that the roles of factors associated with cohort effects, including reproductive behavior, are very complex. The identification of unknown risk factors would also be needed.

The period effect on cervical cancer incidence is likely to be closely related to improvements of diagnostic procedure and the spread of screening programs.⁴⁰⁾ According to a report on cancer screening, the number of cases of carcinoma *in situ* and dysplasia detected at screening was larger than that of invasive cancer registered.³⁵⁾ As the detection and treatment of carcinoma *in situ* and dysplasia prevent the development of invasive cervical cancer, it seems that a decrease of risk with time period has been produced. Furthermore, in this study, the analyses on cervical cancer incidence were performed based on the corrected cervical cancer incidence. Although similar analyses were carried out for the official cervical cancer incidence and the results were consistent with those on the corrected values (data not shown), the cohort effect on the official cervical cancer incidence was statistically significant. As the small difference between official and corrected cervical cancer incidence is regarded as reflecting the trend of part-unspecified uterine cancer incidence, our results are likely to be slightly influenced by period effects relating to the reliability of incidence data during the study periods.

In conclusion, this study showed significant period effects on breast and cervical cancer incidences. The analyses of birth cohort effects revealed that the association of breast cancer risk with birth cohort was insignificant and irregular and that cervical cancer risk was declining in younger birth cohorts. Using published reports, the trends in the prevalence of various risk factors were investigated. It was suggested that these effects might be related to the changes in prevalence of these risk factors and improvements of diagnostic procedure. But, the relations to several factors are still not clear. Successive observations are needed to elucidate the determinants of the trends in incidence.

(Received August 2, 1995/Accepted October 20, 1995)

REFERENCES

- 1) The research group for population-based cancer registration in Japan. Cancer incidence in Japan. *Gann Monogr. Cancer Res.*, **41**, 107-158 (1994).
- 2) Doll, R., Payne, P. and Waterhouse, J. "Cancer Incidence in Five Continents, A Technical Report" (1966). International Union against Cancer, Geneva.
- 3) Doll, R., Muir, C. and Waterhouse, J. "Cancer Incidence in Five Continents, Vol. II" (1970). International Union against Cancer, Geneva.
- 4) Waterhouse, J., Muir, C., Correa, P. and Powell, J. "Cancer Incidence in Five Continents, Vol. III" (1976). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 5) Waterhouse, J., Muir, C., Shanmugaratnam, K. and Powell, J. "Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV" (1982). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 6) Muir, C., Waterhouse, J., Mack, T., Powell, J. and Whelan, S. "Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V" (1987). International Agency for Research on Cancer, Lyon.

- 7) Parkin, D. M., Muir, C. S., Whelan, S. L., Gao, Y.-T., Ferlay, J. and Powell, J. "Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI" (1992). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 8) Whelan, S. L., Parkin, D. M. and Masuyer, E. "Patterns of Cancer in Five Continents," pp.134-135 (1990). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 9) Holford, T. R., Roush, G. C. and McKay, L. A. Trends in female breast cancer in Connecticut and the United States. *J. Clin. Epidemiol.*, **44**, 29-39 (1991).
- 10) Persson, I., Bergström, R., Sparén, P., Thörn, M. and Adami, H.-O. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958-1988 by time period and birth cohort. *Br. J. Cancer*, **68**, 1247-1253 (1993).
- 11) Ewertz, M. and Duffy, S. W. Incidence of female breast cancer in relation to prevalence of risk factors in Denmark. *Int. J. Cancer*, **56**, 783-787 (1994).
- 12) Wakai, K., Suzuki, S., Ohno, Y., Kawamura, T., Tamakoshi, A. and Aoki, R. Epidemiology of breast cancer in Japan. *Int. J. Epidemiol.*, **24**, 285-291 (1995).
- 13) Parkin, D. M., Muir, C. S., Whelan, S. L., Gao, Y. T., Ferlay, J. and Powell, J. "Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI," p. 490 (1992). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 14) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. "The 17th Life Tables" (1992). Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (in Japanese).
- 15) Clayton, D. and Schifflers, E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat. Med.*, **6**, 449-467 (1987).
- 16) Holford, T. R. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*, **39**, 311-324 (1983).
- 17) Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L. and Muller, K. E. "Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods," pp. 483-519 (1988). PWS-KENT Publishing Company, Boston.
- 18) Wedderburn, R. W. M. Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton method. *Biometrika*, **61**, 439-447 (1974).
- 19) Tango, T. and Kurashina, S. Analysis of trends in mortality from main causes of death in Japan during 1955-79 based on age-period-cohort models. *Jpn. J. Appl. Stat.*, **16**, 23-42 (1987) (in Japanese).
- 20) Holford, T. R. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu. Rev. Public Health*, **12**, 425-457 (1991).
- 21) Clayton, D. and Schifflers, E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat. Med.*, **6**, 469-481 (1987).
- 22) Baker, R. L. and Nelder, J. A. "The GLIM System: Release 3.77" (1987). Royal Statistical Society, Oxford.
- 23) Hirohata, T., Shigematsu, T., Nomura, A. M. Y., Nomura, Y., Horie, A. and Hirohata, I. Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **69**, 187-190 (1985).
- 24) Kato, I., Miura, S., Kasumi, F., Iwase, T., Tashiro, H., Fujita, Y., Koyama, H., Ikeda, T., Fujiwara, K., Saotome, K., Asaishi, K., Abe, R., Nihei, M., Ishida, T., Yokoe, T., Yamamoto, H. and Murata, M. A case-control study of breast cancer among Japanese women: with special reference to family history and reproductive and dietary factors. *Breast Cancer Res. Treat.*, **24**, 51-59 (1992).
- 25) Yoo, K.-Y., Tajima, K., Kuroishi, T., Hirose, K., Yoshida, M., Miura, S. and Murai, H. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am. J. Epidemiol.*, **135**, 726-733 (1992).
- 26) Yanagawa, H., Fujita, Y., Nagai, M., Nakamura, Y., Noda, K., Teshima, K., Ikeda, M., Kawaguchi, T., Papilaya, A., Lapau, B., Sjamsddin, S. Comparative epidemiological study of cervical cancer between Japan and Indonesia. In "Epidemiology & Prevention of Cancer," ed. R. Sasaki and K. Aoki, pp. 84-94 (1990). The University of Nagoya Press, Nagoya.
- 27) Byers, T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer*, **74**, 288-295 (1994).
- 28) Herrero, R., Potischman, N., Brinton, L. A., Reeves, W. C., Brenes, M. M., Tenorio, F., de Britton, R. C. and Gaitan, E. A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators. *Am. J. Epidemiol.*, **134**, 1335-1346 (1991).
- 29) Moriyama, M., Kashiwazaki, H., Takemoto, T. and Suzuki, T. A secular trend in age at menarche in Sendai City and its surroundings. *Tohoku J. Exp. Med.*, **123**, 393-394 (1977).
- 30) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. "Marriage Pattern, Special Report of Vital Statistics" (1987). Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (in Japanese).
- 31) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. "Vital Statistics of Japan 1991" (1993). Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (in Japanese).
- 32) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. "Live Birth, Special Report of Vital Statistics" (1992). Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (in Japanese).
- 33) Ministry of Education, Science and Culture. "School Health Statistics," p. 161 (1990). Ministry of Finance Printing Bureau, Tokyo (in Japanese).
- 34) Inoue, Y. Radiologic examination for breast disease. In "Encyclopedia of Clinical Radiology, Vol. 10," ed. H. Tasaka, pp. 101-113 (1986). Nakayama Shoten, Tokyo (in Japanese).
- 35) Miyagi Cancer Society. "Annual Report of Cancer Screening in Miyagi Prefecture, 1987" (1988). Miyagi

- Cancer Society, Administrative Office, Sendai (in Japanese).
- 36) Howe, G. R. Dietary fat and breast cancer risks. An epidemiological perspective. *Cancer*, **74**, 1078–1084 (1994).
 - 37) Bureau of Public Health, Ministry of Health and Welfare. “Current Status of National Nutrition” (1949–1987). Dai-ichi Shuppan, Tokyo (in Japanese).
 - 38) Merzenich, H., Boeing, H. and Wahrendorf, J. Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am. J. Epidemiol.*, **138**, 217–224 (1993).
 - 39) Health and Welfare Department, Miyagi Prefecture. “Report on Special Investigation for Cancer Prevention,” pp. 46, 86 (1993). Miyagi Prefecture, Sendai (in Japanese).
 - 40) Yajima, A., Higashiiwai, H., Sato, A., Watanabe, M., Hoshi, K., Mori, T., Yonemoto, Y., Suzuki, M. and Noda, K. Mass population screening for cervical cancer in Miyagi Prefecture. *Gynecol. Oncol.*, **8**, 131–140 (1979).

Hepatocellular Carcinoma Cases with Five-Year Survival and Prognostic Factors Affecting the Survival Time

HIROYOSHI ONODERA, KATSUAKI UKAI and YUKO MINAMI*

*Department of Internal Medicine, Miyagi Cancer Center Hospital, *Department of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Institute, Natori, Miyagi 981-12*

ONODERA, H., UKAI, K. and MINAMI, Y. *Hepatocellular Carcinoma Cases with Five-Year Survival and Prognostic Factors Affecting the Survival Time.* Tohoku J. Exp. Med., 1995, 176 (4), 203-211 — Between 1980 and 1994, 178 patients were confirmed to have hepatocellular carcinoma (HCC) in our hospital. The 5-year survival rates in patients with HCC of stage I, II and IVA were 38.1%, 31.8% and 3.9%, respectively. No patient in stage III or IVB survived for more than four years. The 5-year survival rates of the patients treated by hepatic resection, ultrasonically guided percutaneous ethanol injection and transcatheter hepatic arterial embolization were 53.7%, 38.7% and 13.5%, respectively. The logrank test showed a significant difference in cumulative survival rates obtained in patients with HCC according to the tumor stage ($p < 0.001$) or principal treatment procedure ($p < 0.001$). Twelve patients survived for more than five years. We employed a Cox's proportional hazards model to estimate the factors significantly affecting the survival time. Variables with statistical significance were the clinical stage ($p < 0.001$), tumor size (maximal tumor diameter) ($p < 0.001$) and patient's age ($p < 0.05$). Conclusively, patients in the early stage of HCC associated with mild liver cirrhosis have a significantly better chance for long survival. ——— hepatocellular carcinoma; long survival; Cox's proportional hazards model

According to the Liver Cancer Study Group of Japan, liver cirrhosis was observed in 73.8% of Japanese hepatocellular carcinoma (HCC) patients as accompanying change in the noncancerous portion of the liver, and the rate of hepatic resection in patients with HCC was only 18.1% (Liver Cancer Study Group of Japan 1990) because of accompanying severe liver cirrhosis. On the other hand, transcatheter hepatic arterial embolization (TAE) (Chuang and Wallace 1981; Yamada et al. 1983), ultrasonically guided percutaneous ethanol injection (PEI) (Livraghi et al. 1986; Shiina et al. 1987; Giorgio et al. 1992) and

Received February 10, 1995; revision accepted for publication April 25, 1995.

Address for reprints: Hiroyoshi Onodera, M.D., Department of Internal Medicine, Miyagi Cancer Center Hospital, 47-1 Nodayama, Medeshima-shiote, Natori, Miyagi 981-12, Japan.

hepatic arterial infusion of iodized oil (Lipiodol Ultra Fluide, an ethylester of poppyseed oil fatty acid) through a catheter (LPI) (Nakamura et al. 1985; Ohishi et al. 1985; Yumoto et al. 1985) have been widely performed for the treatment of unresectable HCC.

In a previous paper (Onodera et al. 1994), we concluded that PEI for early HCC and hepatic resection in patients with good liver function significantly improved the chances for survival than other procedures. For early detection and treatment of HCC, we recommended clinical follow-up of patients with chronic liver diseases. In the present study, we analyze the significant clinical factors affecting the survival time by using Cox's proportional hazards model.

PATIENTS AND METHODS

Between January 1980 and December 1994, 178 patients were confirmed to have HCC in our hospital. The age of the patients ranged from 34 to 80 years (64.2 ± 8.9 years, mean $\pm$ s.d.). The male-to-female ratio was 2.79 (Table 1). The 178 cases included 19, 53, 30, 66 and 10 cases in tumor stages I, II, III, IVA and IVB, respectively, according to the staging of tumor progression (tumor stage) presented in the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer (Table 2; Liver Cancer Study Group of Japan 1992a).

For the treatment of HCC, we employed hepatic resection, PEI, TAE, LPI, one-shot injection of an anticancer agent into the hepatic artery via catheter, chemotherapy (injection of an anticancer agent into a peripheral vein or oral administration of an anticancer agent) and radiation (Table 3). The hepatic resection and PEI were performed mainly in the early stage of HCC, while LPI, one-shot injection and chemotherapy were performed mainly in the late stage of HCC. TAE was performed in all tumor stages except for stage I.

The survival rates were calculated according to the Kaplan-Meier method and compared by the logrank test. Statistical significance was defined as a *p* value of less than 0.05.

TABLE 1. *Age and sex distribution of 178 patients with hepatocellular carcinoma*

Age (years)	Sex	
	Male	Female
30-39	1	0
40-49	8	0
50-59	35	7
60-69	51	22
70-79	34	18
80-89	2	0
Total	131	47

TABLE 2. *State of tumor progression^a (tumor stage)*

Stage	T factor	N factor	M factor
I	T 1	N 0	M 0
II	T 2	N 0	M 0
III	T 3	N 0	M 0
	T1-3	N 1	M 0
IVA	T 4	Any N	M 0
IVB	Any T	Any N	M 1

T 1 : Solitary, ≤ 2 cm, without vascular invasion

T 2 : Solitary, ≤ 2 cm, with vascular invasion

Solitary, > 2 cm, without vascular invasion

Multiple, ≤ 2 cm, limited to one lobe

T 3 : Solitary, > 2 cm, with vascular invasion

Multiple, > 2 cm, limited to one lobe

T 4 : Multiple tumors in more than one lobe

Tumor(s) involve(s) the first branch of the portal or hepatic vein(s)

N 0 : No regional lymph node metastasis

N 1 : Regional lymph node metastasis

M 0 : No distant metastasis

M 1 : Distant metastasis

^aAccording to the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer published by Liver Cancer Study Group of Japan.

TABLE 3. *Principal treatment procedures and stages of tumor progression (tumor stage) in 178 patients*

Principal treatment procedure	Stage of tumor progression					Total
	I	II	III	IVA	IVB	
Hepatic resection	6	13	2	2	0	23
PEI ^a	9	12	2	1	0	24
TAE ^b	0	15	9	10	3	37
LPI ^c	2	4	6	15	0	27
One-shot intra-arterial injection	0	1	2	10	2	15
Chemotherapy	0	5	6	8	1	20
Radiation	0	1	0	0	0	1
No treatment	2	2	3	18	4	29
Unknown	0	0	0	2	0	2
Total	19	53	30	66	10	178

Numbers of cases are indicated.

^aUltrasonically guided percutaneous ethanol injection

^bTranscatheter hepatic arterial embolization

^cHepatic arterial infusion of iodized oil (Lipiodol)

TABLE 4. *Variables in the analysis using Cox's proportional hazards model*

Age (years)
Sex (0=female, 1=male)
Clinical stage (1=stage I, 2=stage II, 3=stage III)
Tumor size (maximal tumor diameter, cm)
Number of tumors (0=solitary, 1=multiple)
Platelet count ($\times 10^4/\text{mm}^3$)

TABLE 5. *Clinical stage of patients with hepatocellular carcinoma^a*

	Clinical stage		
	I	II	III
Ascites	None	Easily controlled	Poorly controlled
Serum bilirubin (mg/100 ml)	<2.0	2.0-3.0	≥ 3.0
Serum albumin (g/100 ml)	≥ 3.5	3.0-3.5	<3.0
ICG R15 ^b (%)	<15	15-40	≥ 40
Prothrombin time (%)	≥ 80	50-80	<50

^aAccording to the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer published by Liver Cancer Study Group of Japan.

^bIndocyanine green retention rate at 15 min after intravenous injection.

We employed Cox's proportional hazards model to estimate the factors (variables) significantly affecting the survival time. The variables included are shown in Table 4. When HCC was multi-nodular type, the diameter of the largest HCC nodule was measured as a maximal tumor diameter (tumor size). The clinical stage of patients with HCC, which is listed in Table 4 as one of the independent variables, was presented in the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer (Table 5; Liver Cancer Study Group of Japan 1992b). The statistical significances were evaluated using the Chi-square test.

RESULTS

The 3- and 5-year survival rates in all HCC patients were 24.5% and 14.9%, respectively. Fig. 1 shows the survival curves of the patients in each tumor stage. The 3-year survival rates of patients in stages I, II, III, IVA and IVB were 76.2%, 44.5%, 4.9%, 3.9% and 10.0%, respectively. The 5-year survival rates in stages I, II and IVA were 38.1%, 31.8% and 3.9%, respectively. No patient in stage III or IVB survived for more than four years. The logrank test showed a significant difference ($p < 0.001$).

The 3-year survival rates of the patients treated by hepatic resection, PEI

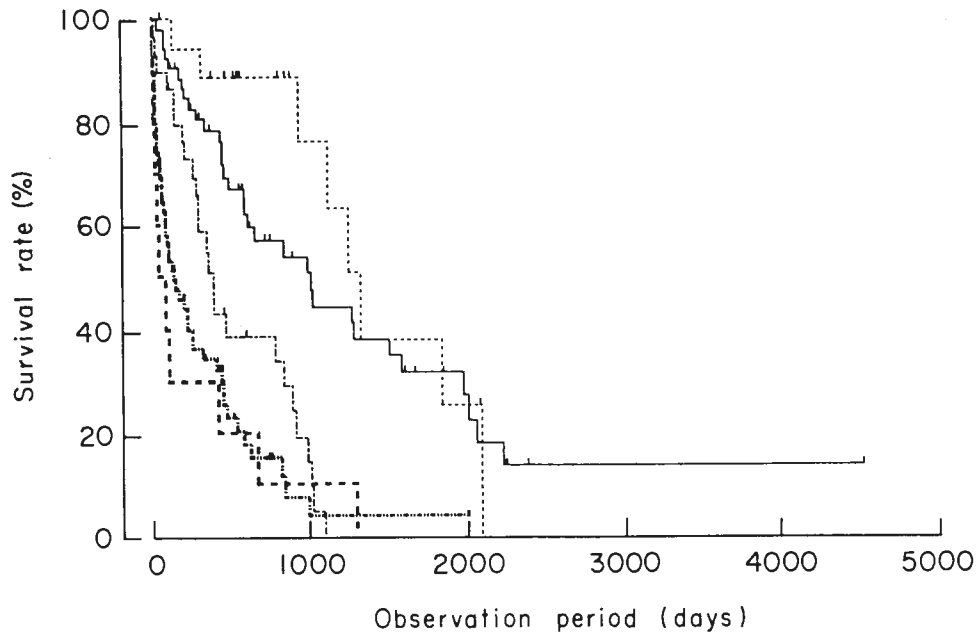


Fig. 1. Cumulative survival rates (Kaplan-Meier method) obtained in patients with HCC according to the tumor stage as proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan. patients in stage I, $n=19$; — stage II, $n=53$; - - - stage III, $n=30$; - - - stage IVA, $n=66$; - · - stage IVB, $n=10$. The logrank test showed a significant difference ($p < 0.001$).

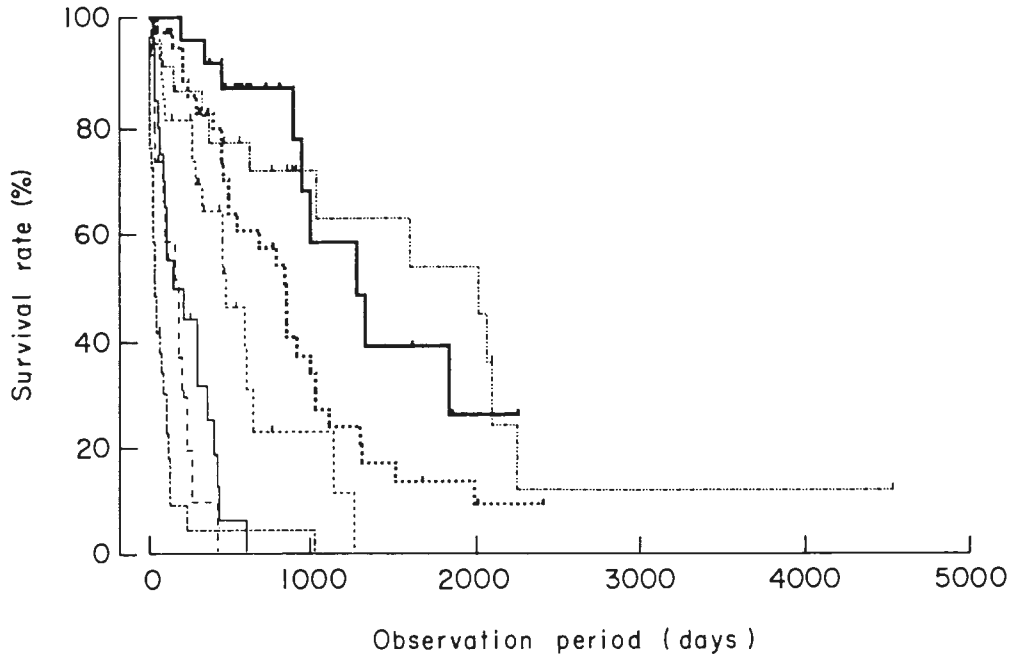


Fig. 2. Cumulative survival rates (Kaplan-Meier method) obtained in patients with HCC according to the principal treatment procedure. patients treated by hepatic resection, $n=23$; — PEI, $n=24$; - - - TAE, $n=37$; - - - LPI, $n=27$; - · - one-shot intra-arterial injection, $n=15$; - - - chemotherapy, $n=20$; - - - no treatment, $n=29$. The logrank test showed a significant difference ($p < 0.001$).

TABLE 6. *Summary of the clinical data of HCC patients with five-year survival*

Case No.	Age (years)	Sex	Clinical stage	Tumor diameter (cm)	Numbers of tumors	Tumor stage	Principal treatment procedure	Survival time (months)	Outcome
1	69	M	I	6.5	1	II	Resection	149	Alive ^a
2	64	F	II	2.5	1	II	TAE ^b	78	Alive ^a
3	52	F	II	2.3	1	II	PEI ^c	73	Alive ^a
4	54	M	I	6.8	1	II	Resection	73	Dead
5	65	M	II	2.0	1	I	Resection	68	Dead
6	57	F	I	1.5	1	I	Resection	68	Alive
7	65	M	I	3.7	1	II	Resection	67	Dead
8	68	F	I	4.5	2	II	TAE	66	Dead
9	67	F	I	3.0	1	II	Resection	65	Dead
10	73	F	I	10.0	1	IVA	TAE	65	Alive ^a
11	69	F	I	1.9	1	I	PEI	60	Dead
12	55	M	II	2.8	1	II	PEI	60	Alive

^aNo recurrence detected during the observation^bTranscatheter hepatic arterial embolization^cUltrasonically guided percutaneous ethanol injectionTABLE 7. *Results of Cox's proportional hazards model*

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-square	p Value
Age	0.038928	0.01587	6.02008	0.0141
Sex	0.413308	0.27507	2.25770	0.1330
Clinical stage	0.783194	0.21157	13.70324	0.0002
Platelet count	-0.008624	0.01760	0.24012	0.6241
Tumor size	0.183556	0.03922	21.89996	0.0001
Number of tumors	0.368491	0.25914	2.02207	0.1550

and TAE were 62.6%, 58.1% and 26.9%, respectively. The 5-year survival rates of the patients treated by hepatic resection, PEI and TAE were 53.7%, 38.7% and 13.5%, respectively. The 3- and 5-year survival rates in patients with HCC of tumor stage II and treated by TAE were 40.0% and 24.0%, respectively. Although the 3-year survival rate of the patients treated by LPI was 23.0%, no patient survived for more than four years. Moreover, no patient treated by one-shot intra-arterial injection, chemotherapy or radiation survived for more than two years (Fig. 2). The logrank test showed a significant difference ($p < 0.001$).

Twelve patients, 5 males and 7 females with a mean age of 63.3 ± 6.7 years, survived for more than five years (Table 6). The tumor was solitary in 11 cases. The tumor diameter was 2.0 cm or less, 2.1 to 5.0 cm and 5.0 cm or more in three,

six and three cases, respectively. The principal treatment procedures, hepatic resection, PEI and TAE, were performed in six, three and three cases, respectively. Recurrence of HCC was not observed in four cases.

The results of Cox's hazards model are shown in Table 7. Clinical stage and tumor size (maximal tumor diameter) were the most significant variables ($p < 0.001$). Patient's age was also a significant variable ($p < 0.05$). Other variables were not significant.

DISCUSSION

The 3-year survival rate in patients with untreated HCCs, measuring less than 3 cm in diameter, was 12.8% (Ebara et al. 1986). On the other hand, the 3-year survival rates in HCC patients in stages I and II were much better than that of untreated HCC (Ebara et al. 1986). The 3-year survival in HCC patients treated by hepatic resection, PEI or TAE which were mainly performed in early stage HCC, was also high. This fact implies that the improvement of the survival is attributable to not only lead time bias but also to recently developed treatment procedures, i.e., TAE or PEI. "Lead time bias," an epidemiological term, means that the earlier a malignant tumor is detected, the longer a patient can live, even if no treatment is performed.

Twelve out of the 178 patients survived for five years or more. Eight of these twelve cases (67%) were in clinical stage I and eleven cases (92%) were in either tumor stage I or II, and the tumor size was less than 5 cm in diameter in 75% of cases. These facts imply that early detection of HCC associated with mild cirrhosis improves the chances for good prognosis.

What are the important factors significantly affecting long survival? Several investigators (Kawano et al. 1989; Yamanaka et al. 1990; Hsieh et al. 1992; Nakao et al. 1992; Yamamoto et al. 1992; Kawarada et al. 1994) have studied these factors in relation to TAE or surgical results. Significant factors previously reported (Kawano et al. 1989; Yamanaka et al. 1990; Hsieh et al. 1992; Nakao et al. 1992; Yamamoto et al. 1992; Kawarada et al. 1994) could be divided into three groups; cirrhotic, tumor and therapeutic factors. Cirrhotic factors included serum total bilirubin level, Child's classification, HBsAg negativity and the maximal removal rate of indocyanine green ($R_{\max}$). Tumor factors included tumor size, the number of tumors, tumor stage, tumor type (nodular, massive or diffuse), capsule formation, the degree of extension of tumor embolus in the portal vein, intrahepatic metastasis and DNA ploidy. Therapeutic factors included completeness of TAE and decrease of AFP after treatment.

In the present study, we first listed the factors (variables) considered to affect the survival. Treatment procedures were excluded from variables, since generally the choice of treatment is decided by factors which are listed in Table 4 as variables. Serum levels of AST, ALT, ALP, LDH and cholinesterase were also excluded, because these values varied extremely and sometimes changed within

several days. We employed tumor size and the number of tumors instead of tumor stage, because these factors could be determined easily using non-invasive examination procedures, ultrasonography. The results of the analysis using Cox's proportional hazards model showed that clinical stage and tumor size were the most significant prognostic factors. The earlier a clinical stage is, the longer a patient can live. The smaller a tumor is, the longer a patient can live.

On the basis of our findings, we conclude that patients in the early stage of HCC associated with mild liver cirrhosis have a significantly better chance for long survival. Furthermore, appropriate treatment, i.e., hepatic resection in patients with good liver function and PEI for early HCC, should be performed.

References

- 1) Chuang, V.P. & Wallace, S. (1981) Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology*, **140**, 51-58.
- 2) Ebara, M., Ohto, M., Shinagawa, T., Sugiura, N., Kimura, K., Matsutani, S., Morita, M., Saisho, H., Tsuchiya, Y. & Okuda, K. (1986) Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. *Gastroenterology*, **90**, 289-298.
- 3) Giorgio, A., Tarantino, L., Francica, G., Scala, V., Mariniello, N. & Aloisio, T. (1992) Percutaneous ethanol injection under sonographic guidance of hepatocellular carcinoma in compensated and decompensated cirrhotic patients. *J. Ultrasound Med.*, **11**, 587-595.
- 4) Hsieh, M.Y., Chang, W.Y., Wang, L.Y., Chen, S.C., Chuang, W.L., Lu, S.N. & Wu, D.K. (1992) Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization and analysis of prognostic factors. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **31**, Suppl. I, S82-S85.
- 5) Kawano, N., Ohmori, Y., Inoue, S., Nagano, T. & Morioka, Y. (1989) Long-term prognosis of surgical patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **23**, Suppl., S129-S132.
- 6) Kawarada, Y., Ito, F., Sakurai, H., Tanigawa, K., Iwata, M., Imai, T., Yokoi, H., Noguchi, T. & Mizumoto, R. (1994) Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **33**, Suppl., S12-S17.
- 7) Liver Cancer Study Group of Japan (1990) Primary liver cancer in Japan. *Ann. Surg.*, **211**, 277-287.
- 8) Liver Cancer Study Group of Japan (1992a) *The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*. Kanehara & Co., Tokyo, p. 22.
- 9) Liver Cancer Study Group of Japan (1992b) *The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*. Kanehara & Co., Tokyo, p. 20.
- 10) Livraghi, T., Festi, D., Monti, F., Salmi, A. & Vettori, C. (1986) US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology*, **161**, 309-312.
- 11) Nakamura, K., Tashiro, S., Hiraoka, T., Ogata, K. & Ootsuka, K. (1985) Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology*, **154**, 15-17.
- 12) Nakao, N., Uchida, H., Kamino, K., Nishimura, Y., Ohishi, H., Takayasu, Y., Nakamura, H., Kuroda, C., Fujita, M., Yoshioka, H., Miura, T. & Ishida, O. (1992) Effectiveness of lipiodol in transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **31**, Suppl. I, S72-S76.
- 13) Ohishi, H., Uchida, H., Yoshimura, H., Ohue, S., Ueda, J., Katsuragi, M., Matsuo, N. & Hosogi, Y. (1985) Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology*,

- 154, 25-29.
- 14) Onodera, H., Ukai, K., Nakano, N., Takeda, T., Suzuki, H., Okata, T., Motojima, T., Kuwashima, I., Ujiie, S. & Shoji, T. (1994) Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **33**, Suppl., S103-S108.
 - 15) Shiina, S., Yasuda, H., Muto, H., Tagawa, K., Unuma, T., Ibukuro, K., Inoue, Y. & Takanashi, R. (1987) Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. *Am. J. Roentgenol.*, **149**, 949-952.
 - 16) Yamada, S., Sato, M., Kawabata, M., Nakatsuka, H., Nakamura, K. & Takashima, S. (1983) Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*, **148**, 397-401.
 - 17) Yamamoto, K., Masuzawa, M., Kato, M., Okuyama, T. & Tamura, K. (1992) Analysis of prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial embolization. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **31**, Suppl. I, S77-S81.
 - 18) Yamanaka, N., Okamoto, E., Toyosaka, A., Mitunobu, M., Fijihara, S., Kato, T., Fujimoto, J., Oriyama, T., Furukawa, K. & Kawamura, E. (1990) Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer*, **65**, 1104-1110.
 - 19) Yumoto, Y., Jinno, K., Tokuyama, K., Araki, Y., Ishimitsu, T., Maeda, H., Konno, T., Iwamoto, S., Ohnishi, K. & Okuda, K. (1985) Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology*, **154**, 19-24.
-

Effects of Urinastatin and Free Radical Scavengers on Hepatic Lipid Peroxidation in Endotoxemia

TINT HTWE, M.D.,¹ MASANORI SUZUKI, M.D., KIYOAKI OUCHI,* M.D.,
KENJI FUKUHARA, M.D., AND SEIKI MATSUNO, M.D.

*First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan;
and *Miyagi Cancer Center, Sendai, Japan*

Submitted for publication November 14, 1994

In gram-negative septicemia, endotoxin-induced free radicals probably damage the liver cells by membrane lipid peroxidation. Phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH), a primary lipid peroxidation product can be applied as a parameter to measure the extent of liver damage. The protective effects of urinastatin and free radical scavengers, superoxide dismutase (SOD), and catalase against hepatic lipid peroxidation and tissue energy reserves in the liver during endotoxemia were evaluated in rats with gram-negative septicemia induced by cecal ligation and puncture (CLP). One hundred and sixty-five rats were divided into three groups. The first two groups consisted of 45 rats each. Group (1) was used for blood endotoxin level and liver function tests, group (2) for hepatic energy charge and PCOOH measurement, and group (3) ($n = 75$) for survival study. In each group, control animals received saline injection only. Urinastatin was injected twice intravenously through tail veins using 50,000 u/kg at 0 and 12 hr after CLP. SOD 90,000 u/kg and catalase 50,000 u/kg were given subcutaneously just before CLP and every 3 hr thereafter up to 24 hr. Liver and blood specimens were taken at time points 0, 12, and 24 hr after CLP. Increased concentration of PCOOH in liver denotes that endotoxemia can damage the liver by hepatocellular lipid peroxidation. Attenuation of lipid peroxidation, which correlated with liver enzyme leakage, was noted by finding significant decreased concentrations of PCOOH ($P < 0.001$), improvement in energy charge ($P < 0.05$), and survivability ($P < 0.05$) was seen in urinastatin or radical scavenger-treated groups. These results suggested that urinastatin has protective effect against free radical-induced lipid peroxidation probably by inhibiting proteases especially elastase, from polymorphonuclear leukocytes. SOD and catalase, which scavenged oxygen free radicals, also suppressed free radical-induced lipid peroxidation. Improvement in survivability was also seen in treated groups. © 1996 Academic Press, Inc.

INTRODUCTION

Free radicals are responsible for many pathophysiological reactions occurring in the course of gram-negative septicemia, such as fever, disseminated intravascular coagulation, hemodynamic changes, and ultimately, the development of lethal shock with liver failure. Many factors are responsible for the onset of liver failure during nonhepatic infection with gram-negative bacteria. In attempting to understand the pathophysiology of endotoxemia, several investigators have studied various animal models with endotoxemia. The pathogenesis of this clinical manifestation remains obscure. Recently the role of endotoxin in the production of oxygen free radicals in the liver by polymorphonuclear neutrophils (PMN), macrophages, and Kupffer cells has been described [1-3]. These endotoxemia-induced free radicals probably damage the liver by lipid peroxidation reaction, thus producing high mortality [4, 8, 9, 16]. Superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radical ($OH^\bullet$) are mainly responsible for this damage [15]. Polyunsaturated lipids, such as those in cell membranes are vulnerable to attack by these free radicals yielding peroxides, which are themselves unstable and reactive, resulting in extensive membrane, organelles, and cellular damage [7].

Phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH) has recently gained attention as this is a primary peroxidative product of phosphatidylcholine, which is the most important functional lipid in the cell membrane [8]. By using chemiluminescent high performance liquid chromatography (CL-HPLC), PCOOH can be measured with high sensitivity and specificity [9]. Recently urinastatin, a protease inhibitor has received attention as an antishock drug. By inhibiting the neutrophil proteases, it might have suppressive action on hepatic lipid peroxidation in endotoxemia [5, 10, 11]. Protective effects of antioxidants in endotoxemia have also been described [12, 13]. The present studies were conducted in animals with endotoxemia to investigate the effect of SOD, catalase, and

¹ To whom correspondence should be addressed at First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan. Telephone: 022-274-1111. FAX: 022-274-3944.

TABLE 1

Blood Endotoxin Levels in Control, Urinastatin and Radical Scavenger Group at 0, 12, and 24 hr after Cecal Ligation and Puncture (CLP)

Group	n	Time	After	CLP
		0 hr	12 hr	24 hr
Control	15	0.213 $\pm$ 0.202	8.520 $\pm$ 3.350	20.380 $\pm$ 3.380
Urinastatin	15	0.213 $\pm$ 0.202	9.930 $\pm$ 2.510	22.430 $\pm$ 2.050*
Radical Scavenger	15	0.213 $\pm$ 0.202	8.520 $\pm$ 3.350	20.380 $\pm$ 3.368*

n = 5 each for 0-, 12-, or 24-hr model.

Values are expressed as mean $\pm$ SEM in picogram per milliliter of blood.

* No significant difference compared with control.

urinastatin against hepatic lipid peroxidation, which was correlated with liver enzymes leakage, together with changes in hepatic energy metabolism, and finally their impact on survivability.

MATERIALS AND METHODS

Animals. Male Sprague-Dawley rats weighing 350–370 g ($n = 165$) were used. They were kept under standardized conditions of temperature (21–22°C) and light (12 hr light/12 hr dark) and had free access to drinking water and pelleted food and were maintained throughout the study in accordance with the guidelines of the committee on Animal Care of Tohoku University (Japan). Under ether anesthesia, cecal ligation and puncture (CLP) was done as described by I. H. Chaudry *et al.* [14], which is clinically similar to the pathologic condition of septicemia and endotoxemia following intestinal perforation in humans. The method in brief is as follows: Under ether anesthesia, via a 2.5-cm midline abdominal incision, the cecum was exposed and ligated with silk sutures just below the ileocecal valve without causing intestinal obstruction. The cecum was double punctured with an 18-gauge needle and the abdominal wound was closed in layers. They were allowed to take laboratory chew and water after CLP.

The rats were divided into three groups. The first two groups consisted of 45 rats each. Group (1) was used for endotoxin, group (2) for liver function tests, hepatic energy charge, and phosphatidylcholine hydroperoxide, and group (3) for survivability. In each group control animals received saline injection only. Urinastatin was injected twice intravenously through tail veins using 50,000 u/kg at 0 and 12 hr after CLP. SOD and catalase were injected subcutaneously just before CLP and every 3 hr thereafter up to 24 hr. Liver and blood specimens were taken at time points 0, 12,

and 24 hr after CLP. For each parameter measurement at different time points, we used at least five animals. Liver samples, for measurement of adenine nucleotides and PCOOH were taken with steel tongs precooled in liquid nitrogen. All the samples were stored in liquid nitrogen until measured. The remaining 75 animals in group (3) were divided equally to compare survival rate. The following parameters were measured: blood endotoxin level, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), hepatic PCOOH level, and energy charge. The liver PCOOH was measured by the method of Miyazawa *et al.* [15]. The method in brief is as follows:

Lipid extraction. Total lipid was extracted from rat liver with a mixture of chloroform and methanol (2:1, vol/vol) and 0.15 M NaCl containing 0.002% butylated hydroxytoluene (BHT) was added as an antioxidant. The mixture was homogenized in a Teflon-glass homogenizer under ice-cooled condition. The homogenate obtained was again mixed vigorously for 1 min with chloroform/methanol (2:1, vol/vol) and centrifuged at 3000 rpm for 10 mins. The lower chloroform layer containing liver total lipid was collected. This extraction procedure was repeated for three times. After dehydration with anhydrous sodium sulfate, the chloroform layer was concentrated in a rotary evaporator and dried under a nitrogen stream. The lipid obtained was gravimetrically weighed and diluted with 200 μ l of chloroform/methanol (2:1, vol/vol) and a 20- μ l portion was injected into HPLC machine for PCOOH assay.

PCOOH determination by CL-HPLC. This analytical system consists of normal-phase HPLC and a hydroperoxide specific chemiluminescence detector. The HPLC column, JASCO Finapak SIL (5 μ m, 250 $\times$ 4.6 mm) was placed in a column oven (JASCO 860-CO, at 30°C). The column mobile phase was chloroform/methanol (1:9, vol/vol) and the flow rate was 1.1 ml/min using a JASCO 880-PU pump. After having passed through a JASCO 875-UV detector set at 234 nm, the column eluate was mixed with a chemilu-

TABLE 2

Energy Charge of Liver Tissue in Control, Urinastatin and Radical Scavenger Group at 0, 12, and 24 hr after Cecal Ligation and Puncture (CLP)

Group	n	Time	After	CLP
		0 hr	12 hr	24 hr
Control	15	0.860 $\pm$ 0.025	0.808 $\pm$ 0.034	0.726 $\pm$ 0.060*
Urinastatin	15	0.860 $\pm$ 0.025	0.860 $\pm$ 0.040	0.820 $\pm$ 0.050**
Radical Scavenger	15	0.860 $\pm$ 0.025	0.823 $\pm$ 0.020	0.790 $\pm$ 0.020**

n = 5 each for 0-, 12-, or 24-hr model.

* $P < 0.001$, 24 hr vs 0 hr in control.

** $P < 0.05$, 24 hr urinastatin or radical scavenger group vs control.

TABLE 3

Hepatic Adenine Nucleotide Concentration and Energy Charge Level in Control, Urinastatin, and Radical Scavenger-Treated Rats with Endotoxemia at 0 hr

Group	n	ATP	ADP	AMP	Total adenine nucleotide	Energy charge levels
Control	5	2.866 ± 0.633	0.82 ± 0.02	0.12 ± 0.01	3.809 ± 0.050	0.860 ± 0.025
Urinastatin	5	2.866 ± 0.633	0.82 ± 0.02	0.12 ± 0.01	3.809 ± 0.050	0.860 ± 0.025
Radical Scavenger	5	2.866 ± 0.633	0.82 ± 0.02	0.12 ± 0.01	3.809 ± 0.050	0.860 ± 0.025

ATP indicates adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; and AMP, adenosine monophosphate. CLP means cecal ligation and puncture. The values are expressed as mean ± SEM in micromoles per gram wet liver tissue, except in energy charge levels. All models showed the same data at 0 hr after CLP.

minescence reagent at a postcolumn mixing joint. The chemiluminescence reagent was prepared by dissolving 10 μm/ml of cytochrome c (from horse heart, type VI; Sigma Chemical, St. Louis, MO) and 1 μg/ml of luminol (3-aminophthaloyl hydrazine; Wako Pure Chemical, Tokyo, Japan) in 50 mM borate buffer (pH 9.3) and the flow rate was 1.0 ml/min. The generated chemiluminescence was measured by an OX-7 Chemiluminescence Analyzer (Tohoku Electronic, Sendai, Japan). A calibration curve was prepared by using authentic PCOOH prepared by photooxidation of egg yolk phosphotidylcholine, which had previously been purified. The hydroperoxide concentration of PCOOH was determined by KI titration and expressed as picomoles of hydroperoxide.

Nucleotide measurement. Liver samples were weighted and powdered in a stainless steel mortar then mixed with 0.9 N HClO₄ for homogenization. Then the mixture was centrifuged at 1750 rpm for 10 min at 4°C. The supernatant was neutralized with cold 3.75 m K₂CO₃ and centrifuged again. The final supernatant was taken to measure the adenine nucleotides by high-performance liquid chromatography (HPLC) by a method described elsewhere [16]. The energy charge (EC) was calculated by the following equation proposed by Atkinson [17]:

Energy charge (EC) = $\frac{ATP + 0.5 ADP}{(ATP + ADP + AMP)}$

Blood samples for endotoxin were taken aseptically by direct heart puncture and assayed with the Limulus colorimetric test (Toxicolor test, Seigaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) with perchloric pretreatment. Serum AST, ALT, LDH were measured by RaBa-Ace system.

Statistical method. The results are expressed as mean ± standard deviation. Comparison between urinastatin, radical scavenger, and control groups were done by Student's *t* test and *P* values of

<0.05 were considered significant. Survival curves were drawn by using *Macintosh Statview J 4.02* software, applying Kaplan-Meier method, and comparison of survival curves between treated and control groups were done by generalized Wilcoxon's test.

RESULTS

Endotoxin level expressed in picogram per milliliter of blood was found to increase significantly as time goes by. Serum endotoxin concentration increased from 0.213 ± 0.202 to 8.520 ± 3.350 in 12 hr (*P* < 0.001) and 20.380 ± 3.380 in 24 hr (*P* < 0.001), respectively, in control rats. In urinastatin-treated rats the endotoxin level increased from 2.020 ± 0.920 to 9.930 ± 2.510 in 12 hr (*P* < 0.001) and 22.430 ± 2.050 in 24 hr (*P* < 0.001), respectively. In SOD and catalase-treated animals 0.213 ± 0.202 at 0 hr to 8.520 ± 3.350 at 12 hr (*P* < 0.001) and 20.380 ± 3.368 in 24 hr (*P* < 0.001), respectively. These data show no significant changes in endotoxin levels between the control and urinastatin or SOD and catalase-treated rats (Table 1).

In control rats the EC of the liver tissue after CLP decreased significantly after 24 hr of 0.726 ± 0.060 when compared with preoperative value, which showed 0.860 ± 0.025 (*P* < 0.001). Significant improvement was seen in urinastatin or SOD and catalase-treated group at 24 hr of CLP. Urinastatin

TABLE 4

Hepatic Adenine Nucleotide Concentration and Energy Charge Level in Control, Urinastatin, and Radical Scavenger-Treated Rats with Endotoxemia at 12 hr

Group	n	ATP	ADP	AMP	Total adenine nucleotide	Energy charge levels
Control	5	2.770 ± 0.367	0.88 ± 0.08	0.32 ± 0.03	3.972 ± 0.019	0.808 ± 0.034
Urinastatin	5	2.718 ± 0.179	0.233 ± 0.045	0.344 ± 0.018	3.295 ± 0.137	0.860 ± 0.040*
Radical Scavenger	5	2.766 ± 0.516	0.600 ± 0.13	0.356 ± 0.02	3.722 ± 0.032	0.823 ± 0.020*

ATP indicates adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; and AMP, adenosine monophosphate. CLP means cecal ligation and puncture. The values are expressed as mean ± SEM in micromoles per gram wet liver tissue, except in energy charge levels.

* *P* < 0.05, urinastatin and radical scavenger vs control.

TABLE 5

Hepatic Adenine Nucleotide Concentration and Energy Charge Level in Control, Urinastatin, and Radical Scavenger-Treated Rats with Endotoxemia at 24 hr

Group	n	ATP	ADP	AMP	Total adenine nucleotide	Energy charge levels
Control	5	2.278 ± 0.167	0.94 ± 0.13	0.57 ± 0.07	3.797 ± 0.039	0.726 ± 0.060
Urinastatin	5	2.708 ± 0.135	0.24 ± 0.041	0.50 ± 0.03	3.448 ± 0.039	0.820 ± 0.050**
Radical Scavenger	5	2.622 ± 0.218	0.92 ± 0.08	0.53 ± 0.07	3.901 ± 0.020	0.790 ± 0.020**

ATP indicates adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; and AMP, adenosine monophosphate. CLP means cecal ligation and puncture. The values are expressed as mean ± SEM in micromoles per gram wet liver tissue, except in energy charge levels.

** $P < 0.001$, urinastatin and radical scavenger vs control.

group showed 0.820 ± 0.050 and SOD and catalase group had 0.79 ± 0.02 compared to the control group ($P < 0.05$) as shown in Table 2. In control animals after CLP, a significant decrease in hepatic ATP levels with significant increase in AMP levels, thus causing a significant decrease in EC levels, denoting impaired hepatic energy metabolism (Table 3). These

levels were significantly improved in treatment groups at 12 and 24 hr after CLP as shown in Tables 4 and 5.

The PCOOH concentration per gram of liver tissue increased progressively from 741 ± 263 pmol/g to 1101 ± 66 pmol/g at 12 hr ($P < 0.01$) and 2628 ± 1006 pmol/g at 24 hr in control rat models ($P <$

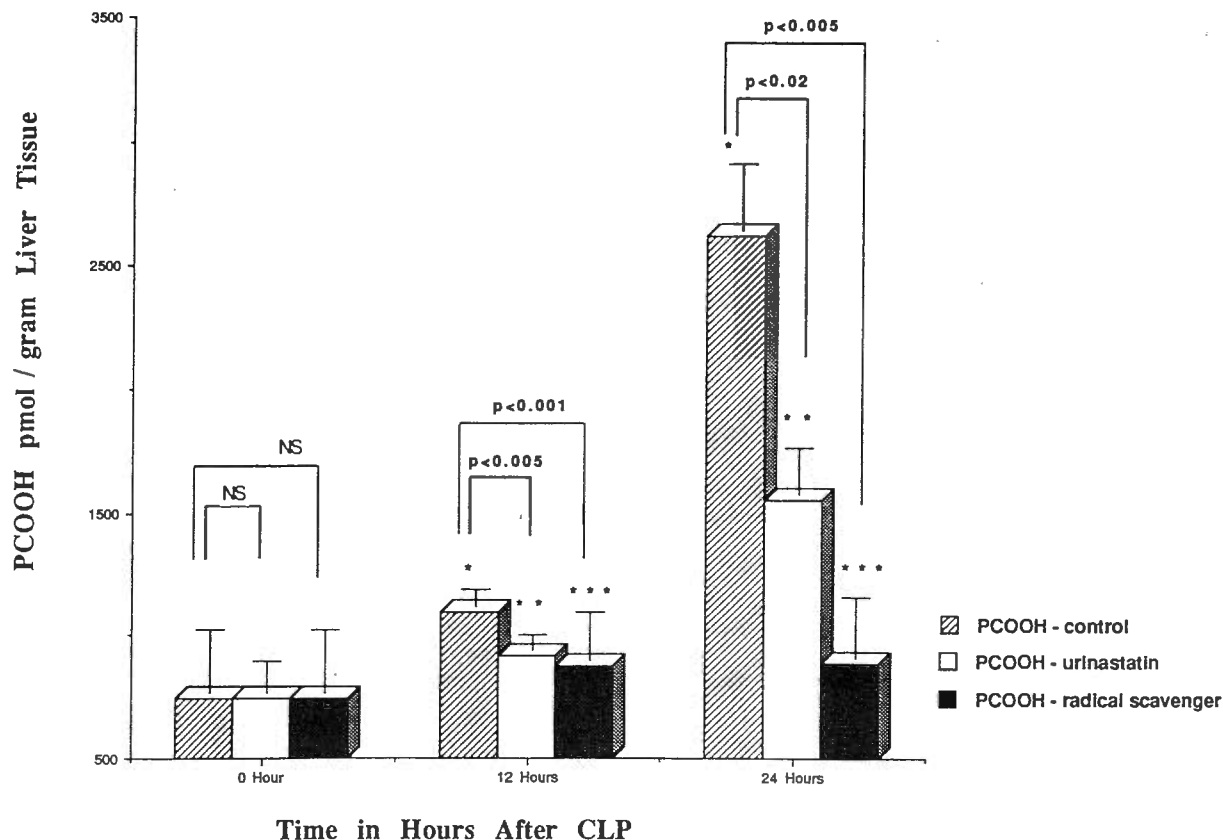


FIG. 1. Comparison between PCOOH content of liver tissue in picomoles per gram liver tissue in urinastatin, radical scavenger-treated and control rats at 0, 12, and 24 hr after CLP. Single asterisk indicates $P < 0.001$, 0 hr vs 12 or 24 hr in controls. Double asterisks mean $P < 0.01$, 0 hr vs 12 or 24 hr in urinastatin-treated models. Triple asterisks denote $P < 0.005$, 0 hr vs 12 or 24 hr radical scavenger-treated models. At 12 hr, $P < 0.005$ and $P < 0.001$ between control against urinastatin and radical scavenger-treated models, respectively. At 24 hr $P < 0.02$ and $P < 0.005$ between control and urinastatin and radical scavenger treated rats, respectively. NS = not significant.

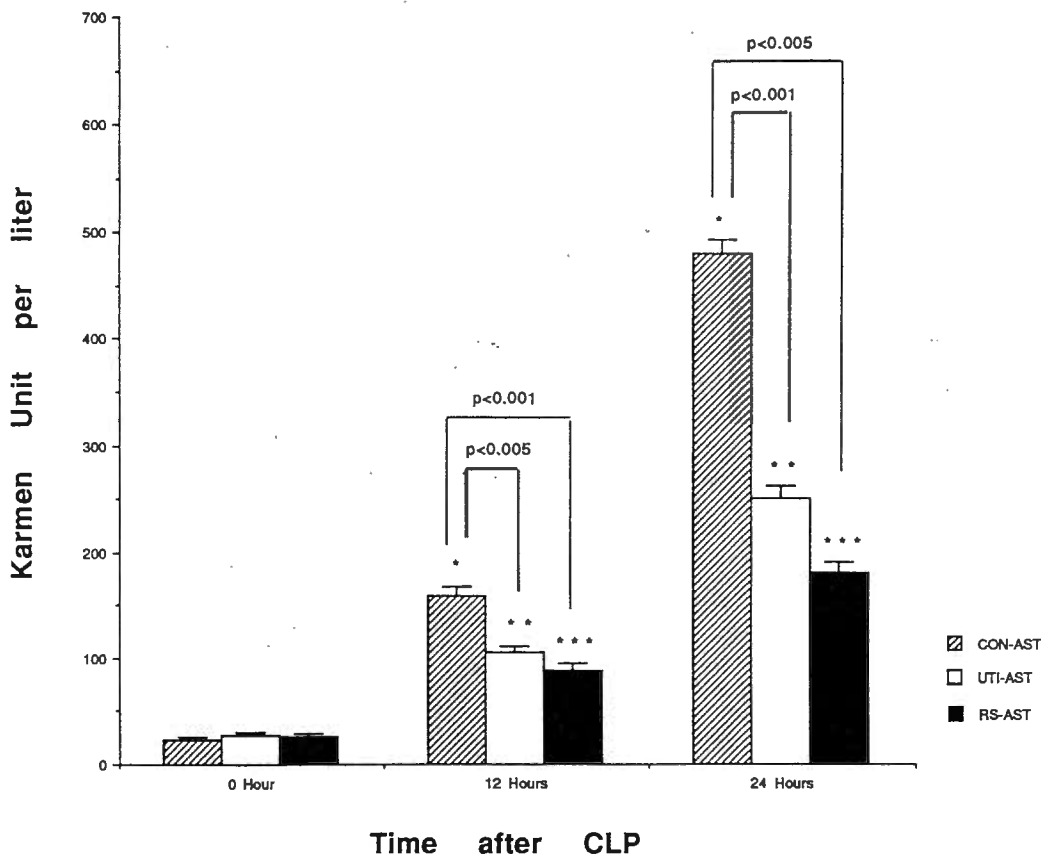


FIG. 2. Comparison of serum AST in control, urinastatin, and radical scavenger groups at 0, 12, and 24 hr after CLP. Single asterisk means $P < 0.001$, 0 hr vs 12 or 24 hr in controls. Double asterisks indicate $P < 0.05$, 0 hr vs 12 or 24 hr urinastatin group and triple asterisks denote $P < 0.005$, 0 hr vs 12 or 24 hr radical scavenger group. At 12 hr, $P < 0.005$ and $P < 0.001$ between control against urinastatin and radical scavenger models, respectively. At 24 hr, $P < 0.001$ and $P < 0.005$ between control and urinastatin and radical scavenger groups, respectively.

0.001). After urinastatin or SOD and catalase treatment, the PCOOH concentration in liver tissue was significantly decreased when compared with saline-treated rats. In the urinastatin-treated model the PCOOH was 921 ± 65 pmol/g ($P < 0.005$) at 12 hr and 1556 ± 187 pmol/g ($P < 0.02$) at 24 hr, and in the radical scavenger group the PCOOH concentration at 12 and 24 hr was 879.267 ± 198.204 pmol/g ($P < 0.001$) and 884.02 ± 247.400 pmol/g ($P < 0.005$), respectively (Table 6, Fig. 1). Although the PCOOH level increased in all groups at 12 or 24 hr after CLP, in urinastatin or radical scavenger-treated groups the degree of escalation was significantly suppressed.

AST, ALT, and LDH were used as markers of hepatic cellular damage. In control rats the serum AST and ALT levels increased by about 7 to 10 times at 12 hr (AST, $P < 0.001$ and ALT, $P < 0.05$) and 15 to 20 times at 24 hr (AST, $P < 0.05$ and ALT, $P < 0.05$) after CLP when compared to control values at the same duration. In treatment groups AST and ALT levels rose only moderately (about three to five times 0-hr level) as shown in Fig. 3. Serum LDH values are

also attenuated in treated groups when compared to controls ($P < 0.005$). These result denote lesser hepatocellular damage in treatment groups, which can also be correlated with PCOOH concentration in liver tissue (Table 6).

In control group, the survival rate of rats after CLP was 80% in 24 hr, 60% in 30 hr, and 20% in 72 hr. The urinastatin-treated rats showed significantly improved survival; 100% at 40 hr and 60% at 48 hr ($P < 0.05$). In the radical scavenger-treated group survival was 100% at 40 hr and 80% at 48 hr ($P < 0.05$) Fig 4.

DISCUSSION

Patients who develop liver failure during the course of severe gram-negative septicemia have been reported to experience a 53–63% mortality [29]. Although the precise mechanism of hepatic dysfunction in these patients is not well defined, endotoxemia is thought to be the important contributing factor. The release of oxygen-derived free radicals mainly from leucocytes, macrophages, and Kupffer cells during endotoxemia

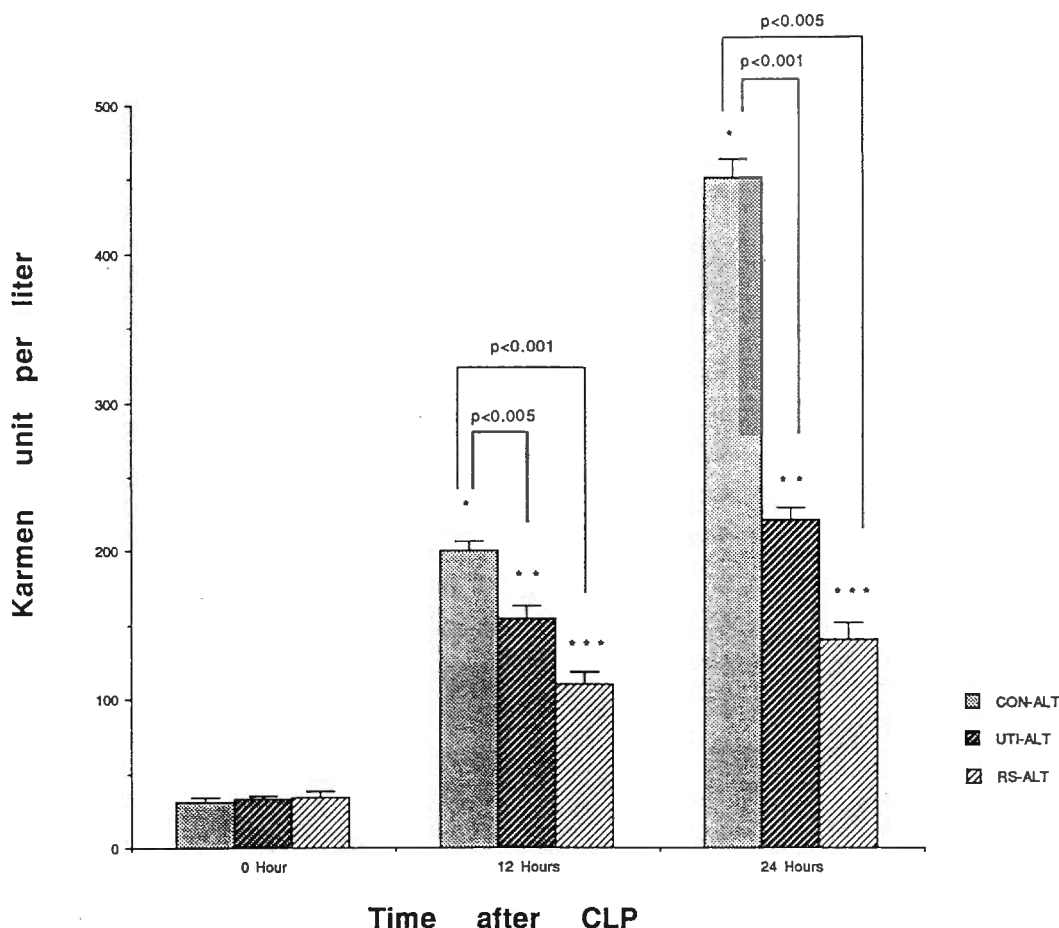


FIG. 3. Comparison of serum ALT in control, urinastatin, and radical scavenger groups at 0, 12, and 24 hr after CLP. Single asterisk means $P < 0.005$, 0 hr vs 12 or 24 hr in controls. Double asterisks indicate $P < 0.001$, 0 hr vs 12 or 24 hr urinastatin group and triple asterisks denote $P < 0.05$, 0 hr vs 12 or 24 hr radical scavenger group. At 12 hr, $P < 0.005$ and $P < 0.001$ between control against urinastatin and radical scavenger-treated models, respectively. At 24 hr, $P < 0.001$ and $P < 0.005$ between control against urinastatin and radical scavenger groups, respectively.

has recently been implicated in mediating endotoxin injury in the liver [1–3, 7, 18]. These free radicals can cause damage to many components of the liver cell, such as to cell wall, enzyme destruction, damage to DNA, degradation of collagen, depolymerization of lipids, and lipid peroxidation (LPO) [10, 11, 19]. The early accumulation of polymorphonuclear leucocytes (PMNLs) into the liver following a lethal injection of *E. coli* was documented by Saito *et al.* [4] and they are generally ascribed either to the production of oxygen metabolites (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) or to the release of proteases. Membrane LPO is one of the most prominent mechanisms caused by oxidative injury, which can lead to irreversible cell damage and death. This study employs direct detection of the primary product of LPO such as phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH), which seems to be advantageous and it is used as an indicator for LPO for the following reasons: LPO of cellular membranes produces many products, such as phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH), phos-

photidylethanolamine hydroperoxide (PEOOH), and malondialdehyde (MDA) etc. Measurement of MDA, a secondary peroxidation product, by means of thiobarbituric acid assay (TBA) test has been commonly employed. But there are many limitations in specificity and sensitivity in using the TBA reaction in measuring MDA [20]. It is well recognized that MDA is generated from tissue sources other than peroxidation of polyunsaturated fatty acids, such as from by-products of prostaglandin biosynthesis and also as a result of free radical-induced damage to DNA, amino acids, and carbohydrates [21]. In addition, there is distinct lack of specificity associated with the TBA assay itself, as it may detect saturated and unsaturated nonfunctional aldehydes, as well as MDA and potentially other non-lipid-related reactive materials. Therefore, "TBA-reactive substance" cannot be equated with free MDA levels [22, 23].

Out of various markers of hepatic damage, serum AST, ALT, and LDH were used in this study. Leakage

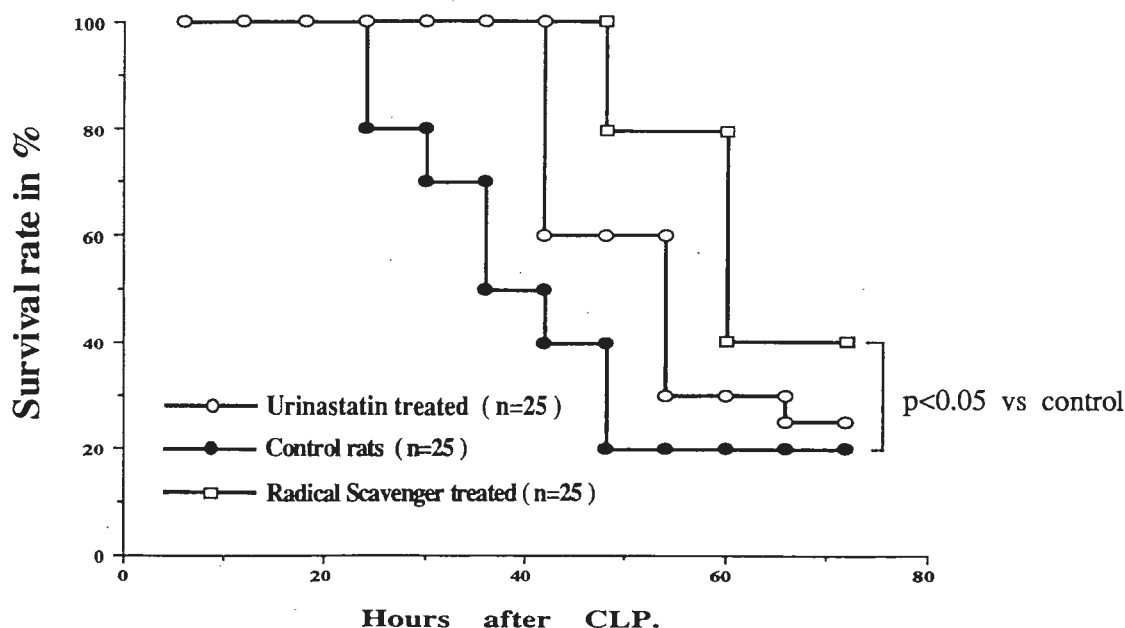


FIG. 4. Comparison of survival in control, urinastatin, and radical scavenger treated after 20, 40, 60, and 80 hr after CLP (Kaplan-Meier method). At 48 hr survival was 40% in control group ($P < 0.05$), 60% in urinastatin group ($P < 0.05$) and 80% in radical scavenger group ($P < 0.05$).

of these enzymes increased as time went by and a close relationship was found with PCOOH level, a primary LPO product in liver. This study proved that endotoxemia can damage the liver by increased in hepatocellular LPO and also it was correlated with the level of endotoxin concentration in the blood. The PCOOH concentration per gram of liver tissue increased progressively in control rats with endotoxemia probably because of the unabated production of free radicals causing LPO.

This experiment also showed that hepatic LPO in endotoxemia can be significantly attenuated by application of urinastatin or radical scavengers. PCOOH production was significantly low in urinastatin and radical scavenger-treated animals especially in the 24-hr model denoting that there was significantly less LPO in these groups probably due to a lower level of free radicals to react with membrane phospholipids. In treated groups the rise of these liver cell injury parameters is significantly reduced ($P < 0.001$). Y. Kudo *et al.* had reported that urinastatin did not exhibit superoxide or hydroxyl trapping action as measured by electron spin resonance and also it did not inhibit either xanthine oxidase activity or the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase [26]. Urinastatin neither have antimicrobial activity nor activate phagocytes sufficiently [27]. This might be due to less production of free radicals in the livers of urinastatin-treated rats as urinastatin has membrane stabilization action on leukocytes and macrophages and also by its protease inhibiting action [3, 5, 6, 21, 26]. Radical scavenging action

of SOD and catalase played an important role in suppressing LPO reactions [28, 29].

Urinastatin and radical scavengers seemed to have no effect on the production or absorption of endotoxin so that the levels were almost the same in UTI-treated and urinastatin and radical scavengers seemed to have no effect on the production or absorption of endotoxin so that the levels were almost the same in UTI-treated and nontreated groups. There is a general conception that the depletion of the energy status in cells may be caused by the free radicals and lipid peroxidation [15, 30]. In control rats with CLP, endotoxin appears to trigger the liberation of free radicals accelerating depletion of hepatic energy reserves, which eventually overwhelm defense mechanisms and produce LPO. This was seen in control group, in which the highest PCOOH concentration in the liver was associated with the lowest EC level. Decline in EC was significantly improved in 12- and 24-hr models after CLP, together with lesser production of PCOOH, was noted in treated groups.

The survival rate of urinastatin and radical scavenger-treated endotoxemic rats was significantly improved, which might be due to lesser liver cellular damage due to reduced hepatic LPO. These results suggested radical scavenging action of SOD and catalase on the superoxide and hydroxyl radicals and membrane stabilization action and antiprotease activity of urinastatin [5, 6, 32-34] might be responsible for reduction of hepatic cellular membrane lipid peroxidation and improvement in EC. Consequently, the combined usage of urinastatin and radical scavengers in the treatment

TABLE 6
Serum AST, ALT, and LDH Level an PCOOH Concentration of Liver Tissue in Control, Urinastatin, and Radical Scavenger Groups at 0, 12, and 24 hr after CLP

Group	n	Time After CLP					
		0 hr		12 hr		24 hr	
		Control	UTI	Control	UTI	Control	UTI
AST	15	23.4 ± 3.03	27.6 ± 2.05	158.44 ± 9.34*	105.7 ± 5.34**	480.8 ± 13.06*	250.8 ± 10.7**
ALT	15	30.5 ± 3.22	32.72 ± 2.66	200.42 ± 6.5†	155.3 ± 7.85†	450.31 ± 12.6†	220.6 ± 8.5†
LDH	15	670.0 ± 30.33	650.0 ± 34.55	2705 ± 165.4††	1850 ± 245.76††	3900.0 ± 126.9††	2250.0 ± 245.9††
PCOOH	15	741 ± 263	741 ± 263	1101 ± 66†	921 ± 65§	2628 ± 1006††	1556 ± 187§§

n = 5 each for 0-, 12-, or 24-hr model. CLP means cecal ligation and puncture. AST, ALT, LDH & PCOOH (Values are expressed as mean ± SEM). AST (Aspartate aminotransferase) and ALT (Alanine aminotransferase) in Karmen U/liter, LDH (Lactate dehydrogenase in Cabaub-Wroblewski U/liter, PCOOH (Phosphatidylcholine hydroperoxide) in picomole per Gm of wet liver tissue.

** P < 0.001, 12 hr AST in treated groups against control.

*** P < 0.005, in 24 hr AST in treated groups against control.

† P < 0.05, in 12 or 24 hr ALT in treated groups against control.

†† P < 0.005 1 or 24 hr LDH in treated groups against control.

‡ P < 0.01 and ‡‡ P < 0.001 vs 0 hr, § P < 0.005 and §§ P < 0.02 vs 0 hr, ¶ P < 0.001 and ¶¶ P < 0.005 vs 0 hr PCOOH values. CLP means Cecal Ligation and Puncture.

of endotoxemia in clinical settings might prevent the liver cell damage with improvement in the survival of patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We are most grateful to Professor Teruo Miyazawa and staff at the Department of Food Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University, for placing laboratory facilities to measure PCOOH at our disposal. We thank Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan for providing urinastatin.

REFERENCES

- Bautista, A. P., and Spitzer, J. J. Acute ethanol intoxication stimulates superoxide anion production by in situ perfused rat liver. *Hepatology* 15: 892-898, 1992.
- Rokke, O., Revhaug, A., and Giercksky, K. E. Polymorphonuclear leucocyte activation after trauma: evidence for increased generation of oxygen free radicals in response to in vitro endotoxin stimulation. *Acta Chir. Scand.* 155: 233-239, 1989.
- Sugino, K., Dohi, K., Yamada, K., Kawasaki, T. Changes in the level of endogenous antioxidants in the liver of experimental endotoxemia and the protective effects of antioxidants. *Surgery* 105: 200-206, 1989.
- Saito, T. The role of endotoxin in the pathogenesis of bacterial peritonitis with special reference to superoxide in polymorphonuclear leucocytes stimulated by endotoxin. *Nippon Ika Dai-gaku Zasshi* [English Abstract] 58: 630-639, 1991.
- Abadi, D. M. Studies on Urinary Trypsin Inhibitor. *Enzymol biol clin (Basel)*. 10: 131-136, 1969.
- Ohnishi, H., Suzuki, K., Niho, T., Ito, C., and Yamaguchi, K. Protective effects of Urinary Trypsin Inhibitor in experimental shock. *Jpn. J. Pharmacol.* 39: 137-144, 1985.
- Powell, S. R., and Tortolani, A. J. Recent advances in the role of reactive oxygen intermediates in ischemic injury. *J. Surg. Res.* 53: 417-429, 1992.
- Yamamoto, Y., Niki, E., Kamiya, Y., Eguchi, J., and Shimasaki, H. Oxidation of biological membranes and its inhibition. Free radical chain oxidation of erythrocyte ghost membranes by oxygen. *Biochem. Biophys. Acta* 819: 29-36, 1985.
- Takayama, F., Egashira, T., Kudo, Y., and Yamanaka, Y. Chemiluminescence-HPLC assay of phosphatidylcholine hydroperoxide generated by ischemia-reperfusion in the liver of rats. *Biochem. Pharmacol.* 44: 2412-2414, 1992.
- Halliwell, H., and Chirico, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significant. *Am. J. Clin. Nutr.* 57(suppl): 715-725, 1993.
- Gutteridge, J. M. C. Lipid peroxidation: some problems and concepts. In B. Halliwell (Ed.), *Oxygen Radicals and Tissue Injury*. Lawrence, Kansas: Allen Press, 1988. Pp. 9-19.
- Nakajima, K., and Goto, Y. Differentiation of the anti-shock effect of Urinastatin from steroid hormone, by the continuous observation of micro-circulation dynamics. *Circ. Shock* 36: 284-289, 1992.
- Hirano, T., Manabe, T., Steer, M., Printz, H., Calne, R., and Tobe, T. Protective effects of therapy with a protease and xanthine oxidase inhibitor in short form pancreatic biliary obstruction and ischemia in rats. *Surg. Gynecol. Obstet.* 176: 371-381, 1993.
- Chaudry, I. H., Wichterman, K. A., and Baue, A. E. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. *Surgery* 85: 205-211, 1979.
- Miyazawa, T., Suzuki, T., Fujimoto, K., and Yasuda, K. Chemiluminescent simultaneous determination of phosphatidylcholine hydroperoxide and phosphatidylethanolamine hydroperox-

- ide in the liver and brain of the rat. *J. Lipid. Res.* **30**: 1051–1059, 1992.
16. Schweinsberg, P. D., and Loot, T. L. Simultaneous analysis of ATP, ADP, AMP and other purines in human erythrocytes by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **181**: 103–107, 1980.
 17. Atkinson, D. E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* **7**: 4030–4034, 1968.
 18. Hinder, R. A., and Stein, H. J. Oxygen-Derived Free Radicals. *Arch. Surg.* **126**: 104–105, 1991.
 19. Willis, A. L. The eicosanoids: An introduction and an overview. *Handbook of Eicosanoids*. A. L. Willis and BocaRaton (Eds.), *Prostaglandins and Related Lipids*. FL: CRC Press, 1987. Pp. 3–46.
 20. Gutteridge, J. M. C. Free radical damage to lipids, amino acids, carbohydrates and nucleic acids determined by thiobarbituric acid reactivity. *Int. J. Biochem.* **14**: 649–653, 1982.
 21. Novelli, G. P., Casali, R., Bonzzoli, M., Giorgi, L., La-Grúa, M., Lemma, M., and Piscitelli, P. Increased in capillary permeability induced by endotoxin: Protection with antioxidants and glutathione *Minerva-Anaesthesiol* [Abstract] **59**: 211–216, 1993.
 22. Ceconi, C., Cargnoni, A., Pasini, E., Condorelli, E., Curello, S., and Ferrari, R. Evaluation of phospholipid peroxidation as malondialdehyde during myocardial ischemia and reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* **260** (Heart Circ. Physiol.) **29**: H1057–H1061, 1991.
 23. Fantini, G. A., and Yoshioka, T. Use and limitations of thiobarbituric acid reaction to detect lipid peroxidation. *Am. J. Physiol.* **262** (Heart Circ. Physiol.) [Letter] **31**: H981–H982, 1991.
 24. Miyazawa, T. Determination of phospholipid hydroperoxide in human blood plasma by a chemiluminescence-HPLC assay. *Free radic. Biol. Med.* **7**: 209–217, 1989.
 25. Miyazawa, T., Suzuki, T., Fujimoto, K., and Kaneda, T. Phospholipid hydroperoxide accumulation in the liver of rats intoxicated with carbon tetrachloride and its inhibition by dietary α -tocopherol. *J. Biochem.* **107**: 689–693, 1990.
 26. Kudo, Y., Egashira, T., and Yamanaka, Y. Protective effect of ulinastatin against liver injury caused by ischemia-reperfusion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **60**: 239–245, 1992.
 27. Tani, T., Aoki, H., Yoshioka, T., Lin, K. J., and Kodama, M. Treatment of septic shock with a protease inhibitor in a canine model: A prospective, randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.* **21**: 925–930, 1993.
 28. Ito, Y., Hiraishi, H., Razadi, M., Terano, A., Harada, T., and Ivey, K. J. Role of superoxide dismutase against reactive oxygen metabolite-induced cell damage in cultured rat hepatocytes. *Hepatology* **16**: 247–254, 1992.
 29. Daryani, R., Lalonde, C., Zhu, D., and Demling, R. H. Changes in catalase activity in lung and liver after endotoxemic shock. *Circ. Shock* **32**: 273–280, 1990.
 30. Ouchi, K., Tanabe, J., Tominaga, T., Ito, K., Saijo, S., and Matsuno, S. Altered energy metabolism and oxidative injury following endotoxemia in rats with normal or cirrhotic livers. *Res. Exp. Med. Berl.* **193**: 81–88, 1993.
 31. Nishizaki, Y., Guth, P. H., and Kaunitz, J. D. Isoproterenol enhances rat gastric mucosal barrier function in vivo. *Gastroenterology* **105**: 340–346, 1993.
 32. Nowak, S. The Urinary Trypsin Inhibitors in some diseases. *Enzymol. Biol. Clin.* [Basel] **9**: 41–52, 1968.
 33. Shikimi, T., Suzuki, S., Wessel, T., Joh, T. H., Hattori, K., and Takaori, S. Human Urinary Trypsin Inhibitor (Ulinastatin) like substance in mouse liver. *Life Sci.* **50**: 1399–1406, 1992.
 34. Endo, S., Inada, K., Taki, K., Hoshi, S., and Yoshida, M. Inhibitory effect of Ulinastatin on the production of cytokines: Implication for the prevention of septic shock. *Clin. Ther.* **12**: 323–326, 1990.

Tomohiko Okawa, MD • Makiko Tanaka, MD • Midori Kita-Okawa, MD
Masamichi Nishio, MD • Yuzo Kikuchi, MD • Hiroshi Shirato, MD • Syogo Yamada, MD
Hiroshi Asakawa, MD • Hideo Niibe, MD • Takushi Dokiya, MD • Yoshiaki Tanaka, MD
Yoshio Hishikawa, MD • Saeko Hirota, MD • Yoshinari Imajo, MD • Yutaka Hirokawa, MD
Naohumi Hayabuchi, MD • Noriaki Miyaji, MD

Superficial Esophageal Cancer: Multi-center Analysis of Results of Definitive Radiation Therapy in Japan¹

PURPOSE: To assess the effectiveness of definitive radiation therapy in patients with superficial esophageal cancer.

MATERIALS AND METHODS: Method of irradiation, local control rate, survival rate, and complications were assessed in 105 patients (89 men, 16 women; age range, 50–88 years) with superficial esophageal cancer treated with definitive radiation therapy at 15 hospitals in 1981–1990.

RESULTS: All lesions were confirmed to be squamous cell carcinoma. The overall 5-year survival rate was 38.7%; the 5-year disease-specific survival rate was 71.0%. The 2-year local control rate was 83.0%. Late complications occurred in 16 patients. The prevalence of complications was relatively high in the group treated with intraluminal radiation therapy.

CONCLUSION: Local control and survival rates in patients treated with radiation therapy were excellent, especially in the group treated with external and intraluminal radiation therapy; however, the optimal dose and optimal combination of external and intraluminal radiation therapy should be further assessed.

Index terms: Esophagus, neoplasms, 71.32, 71.33 • Esophagus, therapeutic radiology, 71.1299, 71.47 • Therapeutic radiology, interstitial and intracavitary, 71.1299, 71.47

Radiology 1995; 196:271–274

RECENTLY, the detection rate of superficial esophageal cancer has rapidly increased in Japan as endoscopic examination of the esophagus has become common (1,2). According to the Report of Esophageal Carcinoma Registration in Japan (3,4), superficial carcinoma accounted for 8.5% of esophageal cancer treated in 1979–1982 but accounted for 16% in 1986. The number of patients treated with radiation therapy has also increased. Knowledge of the effectiveness of definitive radiation therapy in patients with superficial esophageal cancer is important in making decisions about which modality to use. We, therefore, performed our study to assess the efficacy of definitive radiation therapy in patients with superficial esophageal cancer.

MATERIALS AND METHODS

We sent forms with questions about methods of radiation therapy, survival, disease recurrence, and complications after treatment of superficial esophageal cancer to the radiation therapy sections of 15 hospitals. The definition of superficial cancer is a tumor limited to the area from the epithelium to the submucosa (Fig 1). In pre- or nonoperative patients, the diagnosis of superficial cancer was made on the basis of endoscopic and radiographic findings according to Guidelines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (5); histologic esti-

mates of depth of tumor invasion were not required.

We received replies about 140 patients with superficial esophageal cancer treated by means of radiation therapy in 1981–1990. These 140 patients were those in whom planned radiation therapy had been completed. Four patients had distant metastases and 10 patients had another advanced cancer at the time of initial treatment. Seven patients were lost to follow-up within 2 years after radiation therapy. Nine patients were palliatively treated by means of intraluminal radiation therapy alone. In five patients, even though superficial cancer was diagnosed by means of endoscopic and radiographic findings, endoscopic ultrasonographic findings indicated that tumors had invaded the muscularis propria. Exclusion of these patients resulted in a total of 105 patients (age range, 50–88 years; mean age, 70 years) whose records were analyzed retrospectively.

Patient and tumor characteristics are shown in Table 1. Mean age at diagnosis was 70 years. In all patients, lesions were histologically confirmed to be squamous cell carcinoma. Tumor length ranged from 1 to 10 cm (mean, 2.8 cm). In two patients, disease had recurred after performance of laser therapy. Three patients had been treated with chemotherapy before radiation therapy. Depth of tumor invasion had been assessed with endoscopy and radiography. Some patients had been examined with endoscopic ultrasonography.

In 15 patients, lesions had been diagnosed as tumor limited to the mucous membrane (m-cancer). In 53 patients, findings had indicated that tumors invaded the submucosal layer (sm-cancer). Depth of tumor invasion had not been determined in 37 patients. Definitive radiation therapy was chosen as the primary method of management because of advanced age in 33 patients, morbid conditions in 47 patients, and refusal of surgery in 16 patients.

Abbreviations: EX = external radiation therapy, EX + IL = external and intraluminal radiation therapy, m-cancer = tumor limited to mucous membrane, sm-cancer = tumor that has invaded submucosal layer.

¹ From the Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College, 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan (T.O., M.T., M.K.); Department of Radiotherapy, National Sapporo Hospital, Japan (M.N.); Department of Radiotherapy, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan (Y.K.); Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan (H.S.); Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan (S.Y.); Department of Radiology, Miyagi Cancer Center, Natori, Japan (H.A.); Department of Radiology, Gumma University School of Medicine, Maebashi, Japan (H.N.); Department of Radiology, National Tokyo Second Hospital, Japan (T.D.); Department of Radiology, Nippon University School of Medicine, Tokyo, Japan (Y.T.); Department of Radiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan (Y. Hishikawa); Department of Radiology, Hyogo Medical Center of Adults, Akashi, Japan (S.H.); Department of Radiology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan (Y.I.); Department of Radiology, Hiroshima University School of Medicine, Japan (Y. Hirokawa); Department of Radiology, Kurume University School of Medicine, Japan (N.H.); and Department of Radiology, Kagoshima University School of Medicine, Japan (N.M.). From the 1994 RSNA scientific assembly. Received December 12, 1994; revision requested January 25, 1995; revision received February 27; accepted March 13. Address reprint requests to T.O.

© RSNA, 1995

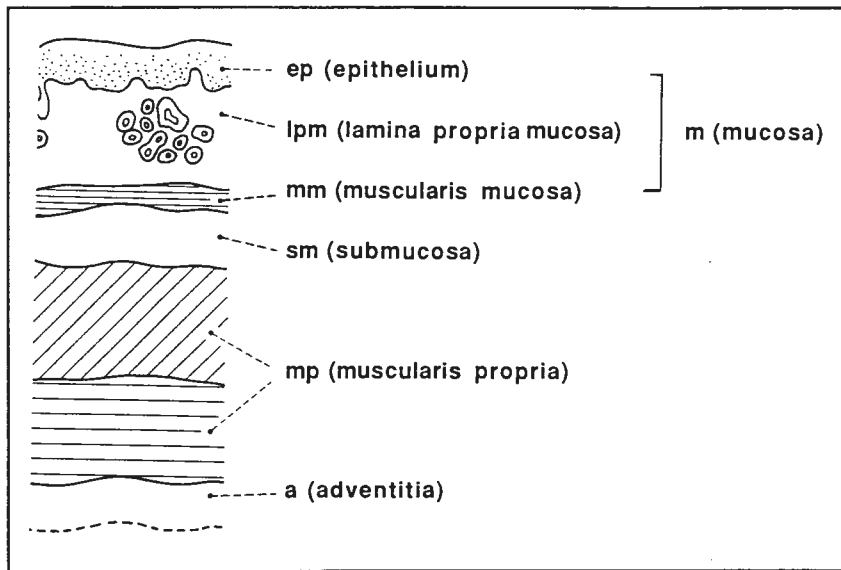


Figure 1. Structure of the esophageal wall. Superficial carcinoma is a tumor limited to submucosa (ep through sm).

Radiation methods and radiation doses were determined according to institutional policy. External radiation therapy alone was used to treat 58 (55%) of 105 patients and both external and intraluminal radiation therapy were used to treat 47 patients (45%).

In general, the bilateral greater and lesser supraclavicular fossae and superior mediastinum were irradiated in patients with the primary lesion located in the upper thoracic esophagus. Only the mediastinum was irradiated in patients with the tumor located in the middle thoracic esophagus. The lymph nodes in the cardiac region were irradiated when the lesion was located in the lower thoracic esophagus.

The width of each field in irradiation of the mediastinum was 5–6 cm. In the group of patients who underwent only external radiation therapy (EX group), the radiation fields were reduced to cover only the primary tumor after 40–50 Gy had been administered; an additional 20–30 Gy was administered. In the group of patients who underwent external radiation therapy and intraluminal radiation therapy (EX + IL group), intraluminal radiation therapy was performed after 40–50 Gy of external radiation had been administered at a high dose rate in 31 patients, at a medium dose rate in four patients, and at a low dose rate in 12 patients. The reference point for dose estimation in intraluminal radiation therapy was 5 mm below the surface of the mucous membrane. The mean dose in intraluminal radiation therapy was 11.7 Gy per two or three fractions (Table 2).

The last follow-up examination was performed in July 1993. Duration of follow-up was 0.2–10.0 years (median, 3 years). Findings in patients lost to follow-up more than 2 years after radiation therapy were included in the survival data. The survival rate was calculated with the Kaplan-Meier

method; statistical significance was calculated with the log-rank test.

RESULTS

Survival and Local Control Rates

The overall 5-year survival rate was 38.7%, and the disease-specific 5-year survival rate was 71.0% (Fig 2). Disease in almost all patients was inoperable. In 54% of the patients, cause of death was intercurrent disease. The disease-specific 5-year survival rate was 100.0% in patients with m-cancer and 68.5% in patients with sm-cancer (Fig 3). These survival rates are equivalent to those in patients who undergo surgery (6–9). There was no difference in disease-specific 5-year survival rates between the EX group and the EX + IL group (72.0% vs 70.1%). The overall 2-year local control rate was 83.0%. The 2-year local control rate in the EX group was 77.3%; that in the EX + IL group was 90.2% (Table 3).

Recurrence

In 31 patients (29.5%), disease recurred. In 22 of these patients, recurrence was locoregional within radiation fields (Table 4). Three patients with local recurrence were treated with esophagectomy. Two of these patients were alive and without disease 8.0 and 3.4 years after surgery. The third patient died of esophageal cancer 1.8 year after surgery. Disease in the lymph node recurred in six patients; distant metastases, in two pa-

Table 1
Patient and Tumor Characteristics

Characteristic	No. of Patients (n = 105)
Sex	
Male	89
Female	16
Age (y)	
50–65	30
66–75	40
76–88	35
Histologic finding of squamous cell carcinoma	105
Location of tumor	
Cervical	4
Upper thoracic	9
Middle thoracic	69
Lower thoracic	23
Tumor length (cm)	
≤ 2.0	44
2.1–5.0	55
≥ 5.1	6
Depth of tumor invasion	
Mucosa	15
Submucosa	53
Undetermined	37
Reason for radiation therapy	
Advanced age	33
Morbid conditions	47
Refusal of surgery	16
Unknown	9

Table 2
Radiation Methods and Dose

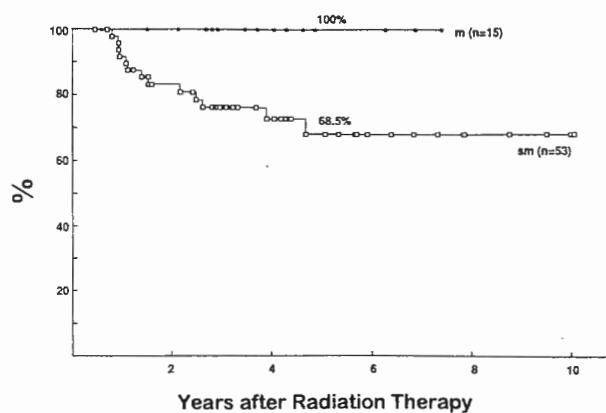
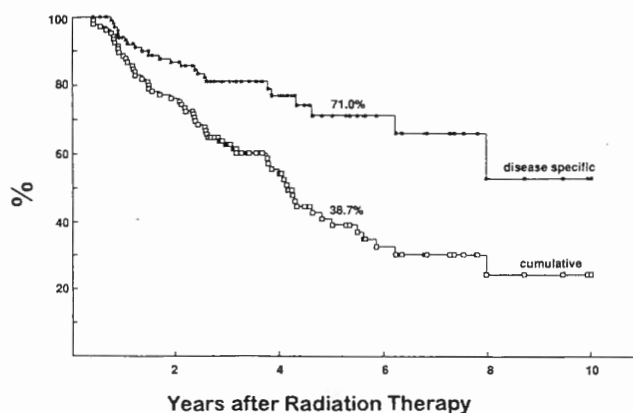
Radiation Method	Dose (Gy)	
	Range	Mean ± Standard Deviation
EX alone (n = 58)	40–84	65.9 ± 6.5
EX + IL (n = 47)		
EX	30–70	52.7 ± 7.0
IL	5–36	11.7 ± 6.3
Both	52–76	66.1 ± 5.9

* Administered at a high dose rate in 31 patients, a medium dose rate in four patients, and a low dose rate in 12 patients.

tients. In one patient, esophageal cancer recurred in an area outside the radiation field (it was considered multicentric cancer). Distant metastases occurred in two patients with local recurrence.

Complications

Late complications occurred in 16 patients. The prevalence was relatively high in the EX + IL group (Table 5). Most of the late complications occurred within 1 year after radiation therapy. One patient with esophageal bleeding and two patients with fistulas died of complications. These three patients were treated with 40 Gy of external radiation and



2. (2) Survival rates in patients with superficial esophageal cancer treated with definitive radiation therapy ($n = 105$). (3) Survival rates in patients with superficial esophageal cancer according to depth of tumor invasion.

Table 3
Treatment Results according to Radiation Method

Radiation Method	2-Year Local Control Rate (%)	Disease-specific 5-Year Survival Rate (%)	Complication Rate (%)
EX ($n = 58$)	77.3	72.0	6.9
EX+IL ($n = 47$)	90.2	70.1	25.5
Total ($n = 105$)	83.0	71.0	15.2

Table 4
Recurrent Sites

Site	EX Group ($n = 58$)	EX+IL Group ($n = 47$)	Total
Within field			
Local	15	7	22
Lymph node	1	0	0
Out of field			
Esophagus	1	0	1
Lymph node	3 (1)	3	6
Distant organ	1 (1)	1 (1)	2

Note.—Numbers in parentheses indicate the number of patients with local recurrence.

Table 5
Late Complications and Radiation Methods

Complication	EX Group ($n = 58$)	EX+IL Group ($n = 47$)
Bleeding	0 (0)	1* (2)
Ulcer	1 (2)	7 (15)
Fistula	0 (0)	2* (4)
Stenosis	3 (5)	2 (4)
Total	4 (7)	12 (26)

Note.—Numbers in parentheses are percentages. Percentages do not total 100 because of rounding.

* Patient died of complication.

four fractions of 24 Gy (high dose rate) of intraluminal radiation, 40 Gy of external radiation and three fractions of 15 Gy (high dose rate) of intraluminal radiation, and 49 Gy of external radiation and three fractions of 13 Gy (high dose rate) of intraluminal radiation.

One patient with a painful ulcer was treated by means of esophagectomy. Pain with swallowing had started 4 months after radiation therapy (EX + IL). Conservative treatment with medication, denial of food, and intravenous hyperalimentation had not resulted in improvement. This patient underwent esophagectomy 8 months after radiation therapy. No cancer cells were found in the resected esophagus. The other patients with radiation ulcers were cured by means of conservative treatment.

DISCUSSION

In Japan, the 5-year survival rate is more than 90% in patients with surgically treated superficial esophageal m-cancer as opposed to about 60% in patients with sm-cancer (7,8,10). The overall disease-specific 5-year survival rate in patients in this series was 71.0% (100.0% for m-cancer and 68.5% for

sm-cancer), which is almost equal to the results of surgery. Thus, we believe that definitive radiation therapy can be used as an alternative to surgery.

The local control rate was better in the EX + IL group; however, complications of radiation therapy were more frequent in this group. Intraluminal radiation therapy may be beneficial in treatment of superficial cancer, because the mucous membrane can be irradiated with high doses. In a nationwide survey performed by Nishio et al (11) on esophageal cancer treated with radiation therapy, the survival of patients with stage I or II disease treated with intraluminal radiation therapy was significantly better than that of patients with stage I or II disease treated with external radiation therapy alone ($P = .01$). Reports from China (12,13) have indicated that there is no difference in survival between groups treated with external radiation therapy alone and groups treated with combined intraluminal radiation therapy; however, these data were of patients with advanced cancer. A prospective study is necessary to determine the optimal dose and optimal combination of external and intraluminal radiation therapy.

Lymph node metastasis is rare in patients with m-cancer. Endoscopic mucosal resection and laser treatment have yielded good results in these patients (14–18).

In Japan, surgeons recommend total esophagectomy and two- or three-field lymph node dissection in patients with sm-cancer (7,8) because lymph node metastasis is common, as it is in patients with advanced cancer (7,9,19,20). Despite such extended radical surgery, the 5-year survival

rate in patients with lymph node metastases is poor (about 30%); thus, sm-cancer should be treated with a combination of chemotherapy and surgery or radiation therapy.

Recently, performance of both chemotherapy and radiation therapy has been reported to be effective in patients with advanced esophageal cancer (21). Herskovic et al (22) reported improvements in survival and disease-free survival and a decreased rate of metastasis. We, therefore, expect that radiation therapy combined with chemotherapy will provide more favorable results in patients with superficial cancer.

In summary, local control and survival rates are excellent in patients who have undergone definitive radiation therapy. Definitive radiation therapy could be an alternative to surgery in patients with superficial cancer. Local failure could be salvaged by means of esophagectomy in patients with good general conditions. We recommend localized field irradiation or endoscopic mucosal resection in patients with m-cancer and extended field radiation therapy with a boost to the primary tumor with the shrinking technique or intraluminal radiation therapy in patients with sm-cancer. ■

References

1. Sugimachi K, Ohno S, Matsuda H, Mori M, Kuwano H. Lugol-combined endoscopic detection of minute malignant lesions of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1988; 208:179-183.
2. Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer* 1990; 66:2068-2071.
3. Japanese Society for Esophageal Diseases and National Cancer Center. The reports of esophageal carcinoma registration in Japan. Tokyo, Japan: National Cancer Center 1988; 10. [Japanese]
4. Japanese Society for Esophageal Diseases and National Cancer Center. The reports of esophageal carcinoma registration in Japan. Tokyo, Japan: National Cancer Center 1994; 14. [Japanese]
5. Japanese Society for Esophageal Diseases. Guidelines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus. 8th ed. Tokyo, Japan: Kanehara, 1992. [Japanese]
6. Froelicher P, Miller G. The European experience with esophageal cancer limited to the mucosa and submucosa. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:88-90.
7. Endo M, Ide H, Yoshino K, Yoshida M. Diagnosis and treatment of early esophageal cancer. In: Siewert JR and Holsher AH, eds. *Diseases of the esophagus*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1988; 725-728.
8. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Yamaguchi H, Ishikawa T, Itabashi M. Superficial esophageal carcinoma: surgical treatment and the results. *Cancer* 1990; 66:2319-2323.
9. Ide H, Nakamura T, Hayashi K, et al. Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World J Surg* 1994; 18:321-330.
10. Endo M. Early-stage esophageal cancer: the report of nationwide survey. *Gastroenterol Endosc* 1990; 32:2466-2470. [Japanese]
11. Nishio M, Morita K, Yamada T, et al. Clinical results of radiotherapy for M0 esophageal cancer in Japan. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1992; 27:912-924. [Japanese]
12. Liu T. Radiotherapy of carcinoma of the esophagus in China: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:875-879.
13. Liu T. Oesophageal brachytherapy: experience in the People's Republic of China. In: *Brachytherapy from radium to optimization*. The Netherlands: Nucletron International, 1994; 200-206.
14. Inoue H, Endo M, Takeshita K, et al. Endoscopic resection of early-stage esophageal cancer. *Surg Endosc* 1991; 5:59-62.
15. Karita M, Tada M, Okita K, Kodama T. Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:128-132.
16. Inoue H, Takeshita T, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:58-62.
17. Fujimaki M, Nakayama K. Endoscopic laser treatment of superficial esophageal cancer. *Semin Surg Oncol* 1986; 2:238-256.
18. Okushima N, Yoshida M, Fukui H, et al. Endoscopic photodynamic therapy for esophageal cancer. In: Siewert JR, Holsher AH, eds. *Diseases of the esophagus*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1988; 725-728.
19. Bogomolets WV, Molas G, Gayet B, Potet F. Superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:535-546.
20. Isono K, Sano H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48:411-420.
21. Coia LR. Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:483-492.
22. Herskovic A, Marts K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-1598.



● Clinical Original Contribution

LEUKOENCEPHALOPATHY IN CHILDHOOD HEMATOPOIETIC NEOPLASM CAUSED BY MODERATE-DOSE METHOTREXATE AND PROPHYLACTIC CRANIAL RADIOTHERAPY—AN MR ANALYSIS

KO MATSUMOTO, M.D.,*[‡] SHOKI TAKAHASHI, M.D.,* ATSUSHI SATO, M.D.,[†]
 MASUE IMAIZUMI, M.D.,[†] SHUICHI HIGANO, M.D.,* KIYOHICO SAKAMOTO, M.D.,*
 HIROSHI ASAKAWA, M.D.[‡] AND KEIYA TADA, M.D.[†]

*Department of Radiology and [†]Department of Pediatrics, Tohoku University, School of Medicine,

[‡]Department of Radiology, Miyagi Cancer Center

Purpose: The main purpose of this study was to determine influential factors related to minor leukoencephalopathy (LEP) caused by moderate-dose methotrexate (MTX) and prophylactic cranial radiotherapy (CRT) in childhood hematopoietic malignancies. We also compared the incidence of LEP following this treatment to that reported in the literature following treatment with high-dose MTX alone.

Methods and Materials: Thirty-eight pediatric patients of hematopoietic malignancies (37 acute lymphoblastic leukemias, 1 non-Hodgkin lymphoma) who were given CRT (18–24 Gy) as well as prophylactic intrathecal and per os MTX were studied for leukoencephalopathy by magnetic resonance (MR) imaging. All the patients were free from grave neuropsychiatric disturbances. The data were examined to elucidate the influential ones of five factors (patients' age, doses of intrathecal and per os MTX, dose of CRT, interval between treatment, and MR study) to develop LEP using multiple regression analysis. To compare the effect of moderate-dose MTX and prophylactic CRT on LEP to that of high-dose MTX alone, we conducted literature review.

Results: Seven out of 38 patients (18%) developed LEP. From multiple regression analysis and partial correlation coefficients, the age and CRT dose seemed influential in the subsequent development of LEP. The incidence of LEP following treatment with moderate-dose MTX and prophylactic CRT appears to be less than that reported in the literature following treatment with intravenous high-dose MTX. However, even moderate-dose MTX in combination with CRT can result in a significant incidence of MR-detectable LEP, particularly in children 6 years of age or younger receiving 24 Gy.

Conclusion: Leukoencephalopathy was caused by moderate-dose MTX and prophylactic CRT in pediatric patients, probably less frequently than by high-dose MTX treatment alone. The influential factors were patient's age and CRT dose.

Childhood leukemia, Leukoencephalopathy, MR imaging, Methotrexate, Prophylactic cranial radiotherapy, Risk factor.

INTRODUCTION

A better prognosis has been attained in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) since the introduction of prophylactic cranial radiotherapy (CRT) of moderate dose (17, 18). On the other hand, chemotherapeutic agents, especially methotrexate (MTX), combined with CRT have been known to cause significant brain damage (12), including leukoencephalopathy (LEP). The same entity has been reported (7, 10, 15) following the administration of high-dose MTX for osteogenic sarcoma. Histopathologic studies of treatment-related central nervous system

(CNS) disorders were intensively conducted in the pre-CT era (22, 23). In recent years, computed tomography (CT) (3, 4, 8, 10, 13, 19, 21, 25) and, less frequently, magnetic resonance (MR) imaging (7, 9, 14, 15, 20, 25) have been used for evaluation. Of these two modalities, MR has become the choice of neuro-imaging over CT because of its superior tissue resolution (20) and multidirectional imaging capability. However, there have been a limited number of articles regarding MR evaluation of pediatric LEP associated with treatment, especially in terms of incidence.

Because more ALL pediatric patients are expected to

Table 1. Cases of leukoencephalopathy

Case	Sex	Age (year)	ITMTX (mg)	POMTX (mg)	CRT (Gy)	Interval (month)	Site of lesion
1	M	3.9	60	0	24	1	Centrum semiovale
2	M	3.6	72	500	24	15	Periventricular
3	M	3.4	60	120	24	18	Periventricular
4	M	6.5	57	3233	24	46	Frontal
5	F	4.1	60	675	18	18	Periventricular
6	F	2.3	43	1060	24	24	Temporal
7	F	4.2	42	3165	24	96	Parietal

ITMTX: intrathecal methotrexate, POMTX: per os methotrexate, CRT: cranial radiotherapy.

enjoy longevity, long-term side effects are a significant challenge to pediatric oncologists (2, 5, 16). Brain damage resulting from CNS treatment, therefore, must be strictly evaluated, and the results should form in part the basis of the assessment of new treatment regimens (16).

The purpose of this study was twofold; first, to examine the distribution of foci of brain damage detected on MR and analyze the incidence of LEP by several factors, and second, to assess the combination treatment of moderate-dose MTX and prophylactic CRT in terms of brain damage by referring to the incidence of LEP caused by MTX alone.

METHODS AND MATERIALS

From March 1991 through September 1992, 38 consecutive pediatric patients (19 males, 19 females) with hematopoietic neoplasm who had undergone both chemotherapy and prophylactic CRT at Tohoku University Hospital were studied for LEP by MR. The patients' age at the initial treatment ranged from 1.1 to 14.9 years. Thirty-seven patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), and the remaining one was affected by non-Hodgkin lymphoma. The patients were treated according to the protocols of Tohoku Children's Leukemia Study Group, or modified LSA2-L2 protocol (24) (for T-cell type ALL and non-Hodgkin lymphoma patients). The protocols included MTX, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, L-asparaginase, and prednisolone. Among these drugs, MTX and prednisolone are known to be toxic to the CNS. Although steroids have been associated with reversible brain atrophy, white matter changes have not been reported (11). For the present study, therefore, the dosing of drugs other than MTX were not taken into account in the analysis. The protocols had been slightly altered from one period to another, but, in principle, MTX was administered intrathecally in consolidation therapy, followed by per os administration (POMTX) in the maintenance period. In no case was intravenous MTX administered. Prophylactic radiotherapy for the whole brain was given concomitantly with intrathecal MTX (ITMTX) injections. The dose ranged from 8 to 12 mg/m² body surface per injection, with a total amount of 24–90 mg. Methotrexate was also administered orally in the mainte-

nance period with the dose of 25 mg/m² per week. Four patients did not receive POMTX. Maximum total dose amounted to 5913 mg. The CRT dose ranged from 18 to 24 Gy with conventional 2 Gy per fraction. Although minimal symptoms might have been missed due to lack of specific neuropsychiatric examination, all the patients in the present series were free from grave CNS disturbances at the time of the MR study. They were also considered clinically to be without evidence of CNS leukemia or infectious diseases. Magnetic resonance studies were conducted on a high field unit (1.5 T) with 6–8 mm slice thickness, and basically in axial plane. Hyperintense

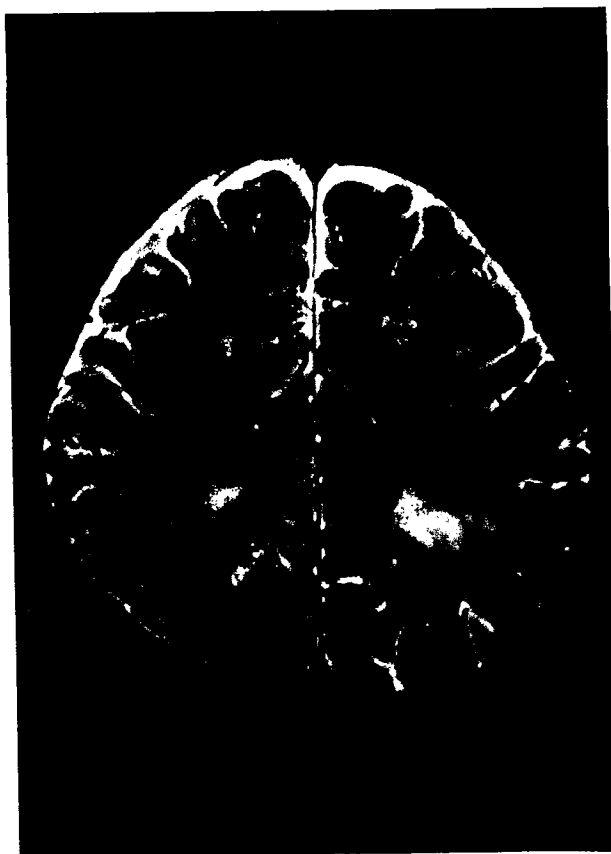


Fig. 1. T₂-weighted image of a typical case of leukoencephalopathy.

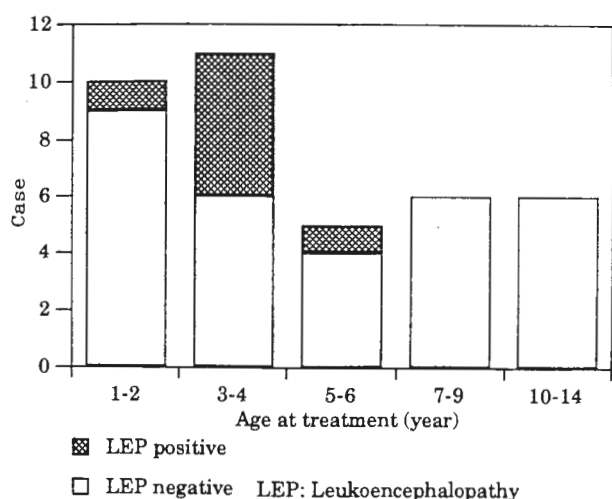


Fig. 2. Incidence of leukoencephalopathy by patients' age at the initiation of treatment.

regions on T2-weighted images, irrespective of the presence or absence of hypointensity on T1-weighted images, were regarded as LEP, as had been the cases in the previous literature (1, 20). T1-weighted images, including those of contrast study, were mainly used to exclude other pathologic entities such as leukemic infiltration. The time period between the start of treatment and MR imaging was from 1 month to 10 years.

The cases with LEP were analyzed from five perspectives: (a) distribution of brain lesions; (b) incidence of LEP by patients' age at the initiation of treatment; (c) incidence of LEP by interval between the initiation of treatment and MR examination; (d) incidence of LEP by dose of MTX (ITMTX and POMTX); (e) incidence of LEP by CRT dose. The determinants in (b) through (e) were further explored by multiple linear regression analysis (6) to determine influential factors in developing LEP. Partial correlation coefficients were also calculated.

The results of the present investigation were compared with data from the literature on MTX treatment without CRT (7, 15, 26).

RESULTS

Seven out of 38 patients (18%) showed LEP of varying degrees. In no patients was significant brain atrophy seen. Patients with LEP are tabulated with aforementioned items in Table 1. The analytical outcomes were compared to the reported results of LEP caused by chemotherapy (essentially MTX) alone.

Distribution of leukoencephalopathy

The lesions were located mainly in the deep cerebral white matter (Table 1). A typical LEP is presented in Fig. 1. No portion of the cortical gray matter, subcortical U-fibers, or basal ganglia showed any signal abnormality.

The distribution of the lesions did not differ from those caused by MTX or radiation alone (12).

Incidence of leukoencephalopathy by patients' age at initiation of treatment

Figure 2 shows the distribution of the incidence of LEP by patients' age at the initiation of the treatment. LEPs were seen most frequently in the 3–4-year-old group, whereas there were no LEPs in the age groups of 7–9 or more. Younger patients aged 6 years or less seemed liable to LEP.

Incidence of leukoencephalopathy by interval between treatment and MR

As can be seen from Fig. 3, the incidence of LEP did not seem strongly associated with the interval period from the start of treatment to the MR study.

Incidence of leukoencephalopathy by dose of MTX

An analysis was made of the relationship between the incidence of LEP and cumulative dose of ITMTX. The incidence did not definitely correlate with the dose (Fig. 4). Also, the incidence of LEP did not depend on the total amount of POMTX (Fig. 5).

Incidence of leukoencephalopathy by CRT dose

Cranial radiotherapy (CRT) dose seemed highly influential in creating LEP (Fig. 6). Although 6 (22%) out of 27 patients with CRT dose of 24 Gy had LEP, only 1 (9%) out of 11 patients receiving CRT dose of less than 24 Gy showed LEP.

The result of multiple regression analysis showed the patients' age and CRT dose were important in developing LEP, while doses of ITMTX and POMTX did not seem to be contributory (Table 2). Partial correlation coefficients of the age and CRT with LEP were also relatively high (Table 2). The significance of the interval period

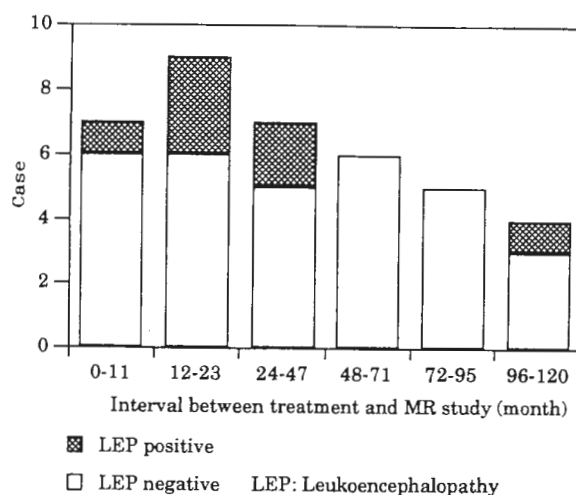


Fig. 3. Incidence of leukoencephalopathy by interval between the initiation of treatment and MR study.

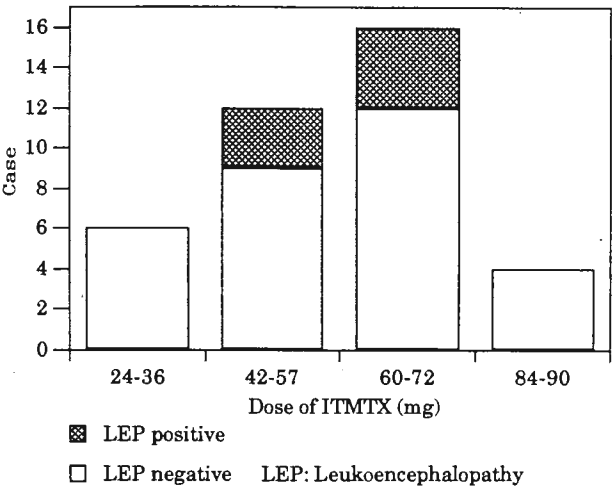


Fig. 4. Incidence of leukoencephalopathy by cumulative dose of ITMTX.

between the treatment and MR study could not be determined.

There were three reports, to our knowledge, in which the MTX-alone-related LEP had been studied on MR and the incidence could be calculated. Two of them (7, 15) were on intravenous high-dose MTX treatment of osteogenic sarcomas, and the other (26) was on chemotherapy of childhood ALL without prophylactic CRT. The incidence of LEP in osteogenic sarcoma series was 4 out of 8 (50%) (7) and 14 out of 22 (64%) (15), while that of ALL series was 17 out of 25 (68%) (26). Those seemed much higher than in our series, even when considering the small numbers of patients.

DISCUSSION

Treatment-related LEP in pediatric patients has long been studied by many investigators since the introduction

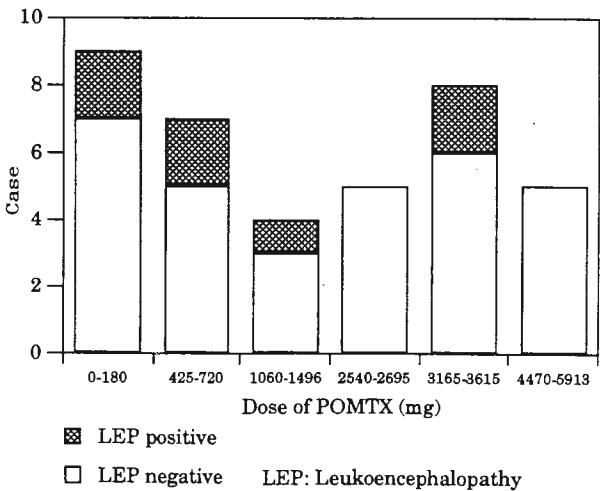


Fig. 5. Incidence of leukoencephalopathy by cumulative dose of POMTX.

Table 2. Multiple regression analysis and partial correlation coefficients of five factors in developing leukoencephalopathy

Factor	Partial correlation coefficient	t-value	p
Age	−0.339	−2.036	0.049
CRT	0.314	1.874	0.068
Interval	−0.233	−1.357	0.183
ITMTX	0.160	0.915	0.366
POMTX	0.121	0.689	0.495

Leukoencephalopathy: 1 if present, 0 if absent.
R = 0.430.
t = partial coefficient/standard error.

of prophylactic CRT with MTX administration for childhood ALL. Histopathologic studies of LEP showed demyelination, necrosis, astrocytosis, and spongiosis (7, 10, 12, 16, 22, 23). Those changes did not necessarily accompany vascular fibrinoid degeneration (22, 23). Whereas those necropsy data should be properly evaluated, studies on LEP during patients' life times are equally as important. Because brain biopsy of LEP patients (16) is not practical, life-time assessment of LEP is achieved only by conducting imaging studies. High resolution of tissue contrast has made MR emerge as a choice of *in vivo* examination of the brain over CT (20). Because of its relatively short history, there has been very little written concerning MR investigation of LEP caused by a combination treatment of MTX and CRT (9, 14, 20, 26). With the aid of MR, the incidence of LEP is expected to be more properly analyzed.

In the present series, lesions were confined to the deep cerebral white matter, which was in accordance with the previous CT and MR reports (1, 3, 4, 19, 20, 21, 25). The basal ganglia and subcortical U-fibers were spared any damage. This fact implies that the preferential target of LEP created by a combination of MTX and radiation of moderate dose is still limited to the deep cerebral white matter that is also affected by either high-dose CRT or MTX alone (7, 12, 15, 26).

The overall incidence of LEP in the present series was 18%, which was comparable to that reported by Biti *et al.* (1), while Kramer *et al.* (14) reported that no LEP was observed in 10 patients. Both reports were based on the patients with almost the same background as ours. The difference of the latter report could have been derived from a small number of patients.

Of the five items taken as factors for positive findings, multiple regression analysis and partial correlation coefficients suggested that patients' age and CRT were influential in developing LEP. Radiation tolerance of CNS was discussed in terms of myelination of the white matter (5). However, myelination itself could not explain the liability of younger patients to LEPs, since most of the patients in the present series had completed myelination. Some other mechanisms need to be clarified to explain the age-related phenomenon. The fact that a small amount

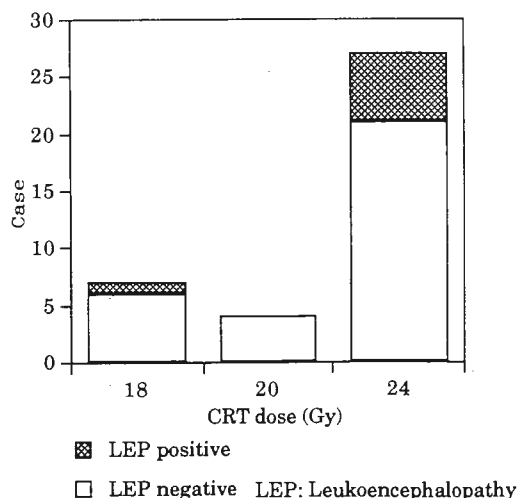


Fig. 6. Incidence of leukoencephalopathy by total dose of cranial irradiation.

of increase in the CRT dose, i.e., from 18 Gy to 24 Gy, induced more LEPs in the presence of ITMTX may indicate a steep complication probability curve in this dose

range. The dose of MTX did not seem to significantly alter the incidence of LEP, irrespective of its route of administration, if it remained within the range of the present series. On the other hand, the significance of the interval was yet to be determined. Early delayed injury of CNS, which, in animal studies, is considered to take place 5 to 6 months after irradiation (12), has been reported on MR to be transient (1, 26). More LEPs, hence, had been expected for the patients group with an interval of less than a year. Such is not the case with the present result. This may suggest that the radiation dose was low enough for CNS tissue to escape the early delayed injury, but just enough to cause late delayed injury more than a year after radiotherapy (12). The present result might have been attributed to the small number of the subjects. The result should be further assessed with the accumulation of patients.

The incidence of LEP following treatment with moderate-dose MTX and prophylactic CRT appears to be less than that reported in the literature following treatment with intravenous high-dose MTX. However, even moderate-dose MTX in combination with CRT can result in a significant incidence of MR-detectable LEP, particularly in children 6 years of age or younger receiving 24 Gy.

REFERENCES

1. Biti, G. P.; Magrini, S. M.; Villari, N.; Caramella, D.; Guazzelli, G.; Rosi, A.; Lippi, A. Brain damage after treatment for acute lymphoblastic leukemia. A report of 34 patients with special regard to MRI findings. *Acta Oncol.* 28:253-256; 1989.
2. Blayer, A. W. Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: A new classification. *Cancer Treat. Rep.* 65:8-98; 1981.
3. Brecher, M. L.; Berger, P.; Freeman, A. I.; Krisher, J.; Boyett, J.; Glicksman, A. S.; Foreman, E.; Harris, M.; Jones, B.; Cohen, M. E.; Duffner, P. K.; Rowland, J. H.; Huang, Y.; Batnitzky, S. Computer tomography scan findings in children with acute lymphocytic leukemia treated with three different methods of central nervous system prophylaxis. *Cancer* 56:2430-2433; 1985.
4. Brouwers, P.; Riccardi, R.; Fedio, P.; Poplack, D. G. Long-term neurologic sequelae of childhood leukemia: Correlation with CT brain scan abnormalities. *J. Pediatr.* 106:723-728; 1985.
5. Donaldson, S. S. Pediatric patients tolerance levels and effects of tolerance. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 23:390-407; 1989.
6. Draper, N. R.; Smith, H. Applied regression analysis. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1966.
7. Ebner, F.; Ranner, G.; Slavic, I.; Urban, Ch.; Kleinert, R.; Radner, H.; Einspieler, R.; Justich, E. MR findings in methotrexate-induced CNS abnormalities. *AJNR* 10:959-964; 1989.
8. Fritsch, G.; Urban, C. Transient encephalopathy during the late course of treatment with high-dose methotrexate. *Cancer* 53:1849-1851; 1984.
9. Gay, C. T.; Bodensteiner, J. B.; Nitschke, R.; Sexauer, C.; Wilson, D. Reversible treatment-related leukoencephalopathy. *J. Child. Neurol.* 4:207-212; 1989.
10. Glass, P. J.; Lee, Y.; Bruner, J.; Fields, W. S. Treatment-related leukoencephalopathy. A study of three cases and literature review. *Medicine* 65:154-162; 1986.
11. Gordon, N. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev. Med. Child Neurol.* 22:502-506; 1980.
12. Gutin, P. H.; Leibel, S. A.; Sheline, G. E. Radiation injury to the central nervous system. New York: Raven Press; 1991.
13. Hara, T.; Ishii, E.; Kishikawa, T.; Goya, N.; Miyazaki, S. Central nervous system complications in childhood leukemia. Correlation between clinical and computed tomographic findings. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 6:129-136; 1984.
14. Kramer, J. H.; Norman, D.; Brant-Zawadzki, M.; Ablin, A.; Moore, I. M. Absence of white matter changes on magnetic resonance imaging in children treated with CNS prophylaxis therapy for leukemia. *Cancer* 61:928-930; 1988.
15. Lien, H. H.; Blomlie, V.; Saeter, G.; Solheim, O.; Fosså, S. D. Osteogenic sarcoma: MR signal abnormalities of the brain in symptomatic patients treated with high-dose methotrexate. *Radiology* 179:547-550; 1991.
16. Meadows, A. T.; Evance, A. E. Effects of chemotherapy on the central nervous system. *Cancer* 37:1079-1085; 1976.
17. Miller, D. R. Childhood acute lymphoblastic leukemia. 1. Biological features and their use in predicting outcome of treatment. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 10:163-173; 1988.
18. Miller, D. R. Childhood acute lymphoblastic leukemia. 2. Strategies and innovations for producing more cures. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 10:174-179; 1988.
19. Ochs, J. J.; Berger, P.; Brecher, M.; Sinks, L. F.; Kinkel, W.; Freeman, A. I. Computed tomography brain scans in children with acute lymphocytic leukemia receiving methotrexate alone as central nervous system prophylaxis. *Cancer* 45:2274-2278; 1980.
20. Packer, R. J.; Zimmerman, R. A.; Bilaniuk, L. T. Magnetic

- resonance imaging in the evaluation of treatment-related central nervous system damage. *Cancer* 58:635–640; 1986.
21. Peylan-Ramu, N.; Poplack, D. G.; Pizzo, P. A.; Adornato, B. T.; Di Chiro, G. Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 298:815–818; 1978.
 22. Price, R.; Jamieson, P. A. The central nervous system in childhood leukemia II. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 35:306–318; 1975.
 23. Rubinstein, L. J.; Herman, M. M.; Long, T. F.; Wilbur, J. R. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: A complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 35:291–305; 1975.
 24. Shuster, J. J.; Falletta, J. M.; Pullen, J. D.; Crist, W. M.; Humphrey, B. G.; Dowell, B. L.; Wharam, M. D.; Borowitz, M. Prognostic factors on childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *Blood* 75:166–173; 1990.
 25. Wendling, L. R.; Bleyer, W. A.; Di Chiro, G.; McIlvanie, S. K. Transient, severe periventricular hypointensity after leukemic prophylaxis with cranial irradiation and intrathecal methotrexate. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2:502–505; 1978.
 26. Wilson, D. A.; Nitschke R.; Bowman, M. E.; Chaffin, M. J.; Sexauer, C. L.; Prince, J. R. Transient white matter changes on MR images in children undergoing chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: Correlation with neuropsychologic deficiencies. *Radiology* 180:205–209; 1991.

$\gamma\delta$ T 細胞を多く含む末梢血由来細胞の自己腫瘍細胞に対する殺細胞効果

海老名卓三郎

臨床の癌養子免疫療法ではいかに自己の癌細胞をリンパ球が殺することができるかが問題となる¹⁾。一方、組織適合抗原 (MHC) に拘束されないあらたな T 細胞の存在が知られるようになり、これを $\gamma\delta$ T 細胞とよんでいる²⁾。すなわち、T 細胞の表層にあつて抗原認識を担っている T 細胞レセプター (TCR) には、従来のヘルパー T 細胞とキラー T 細胞がもっている $\alpha\beta$ 鎖と、それとは異なる $\gamma\delta$ 鎖をもっているものがあり、前者を $\alpha\beta$ T 細胞、後者を $\gamma\delta$ T 細胞と総称し、 $\gamma\delta$ T 細胞は MHC に拘束されない³⁾。 $\alpha\beta$ または $\gamma\delta$ 二量体は T 細胞表層で CD 3 の蛋白質複合体と非共有結合で会合し、TCR 複合体を形成していることが知られている。従来のキラー T 細胞と異なる TCR をもっている $\gamma\delta$ T 細胞は皮膚や腸管上皮に存在していることは知られているが⁴⁾、血中にわずかに存在している $\gamma\delta$ T 細胞がどのような働きをしているかは知られていなかった。

今回著者らは 3 例の脳腫瘍患者から腫瘍細胞を培養し、それら細胞をターゲットとし、同患者末梢血から種々の方法でリンパ球を培養してそれをエフェクターとした。そのうちどの T 細胞がとくに自己の癌細胞を効率よく殺傷することができるか検討した。

その結果、新鮮末梢血中にはほとんど検出されない $\gamma\delta$ T 細胞を増殖させることにより、 $\gamma\delta$ T 細胞を多く含む T 細胞が自己癌細胞を特異的に殺すことができ、しかも自己の正常リンパ球にはまったく傷害を示さないことにより $\alpha\beta$ 細胞と違った傷害キラー細胞であることを見出したので報告する。

材料と方法

標的細胞 (target) として神経膠芽腫培養細胞 2 例 (NT, 38 歳女; KI, 12 歳男)、星状膠細胞腫培養細胞 1 例 (TT, 11 歳女) ならびに各患者の新鮮末梢血から分離した白血球、さらに NK 細胞に感受性のある K-562 細胞を対照として使用した。エフェクター細胞として同患者の末梢血に IL-2 を 50 単位または 700 単位/ml を加えたもの、さらに抗 CD 3 抗体を処理して培養したリンパ球を使用した。抗 CD 3 抗体 (オルソク

ローン OKT-3) は、最初の 1 週間プレートに 5 μ g/ml 固定したもので培養するもの (固相)⁵⁾と、培養液中に抗 CD 3 抗体を 10 ng/ml を加えて培養するもの (液相)⁶⁾の 2 条件で比較検討した。

リンパ球表面マーカーは 5 $\times$ 10⁵ のリンパ球に以下に記す FITC または PE 標識した抗体と 4°C 20 分の反応の後、Becton-Dickinson 社製 FACSscan にて解析した。使用した抗体はつぎのとおりである。抗 CD 3; anti-Leu-4, SK-7; 抗 TCR $\alpha\beta$; anti-TCR-1, WT-31; 抗 TCR $\gamma\delta$; anti-TCR- γ/δ -1, 11 F 2; 抗 CD 4; anti-Leu-3 a, SK 3; 抗 CD 8; anti-Leu-2 a, SK 1; 抗 CD 16; anti-Leu-11 c, B 73.1; 抗 CD 14; anti-Leu-M 3, M ϕ -P 9 (以上 Becton-Dickinson 社製); 抗 CD 19; anti HD 37, F 768 (Dako 社製)。

癌細胞の培養は、腫瘍組織を 2~3 mm³ に細切した後、40 mg/ml の DNase (Sigma, Type 1) と 250 mg/ml の collagenase (Sigma, Type 1 A) で 37°C 45 分処理して行った。

細胞障害活性は、標的細胞を ⁵¹Cr で標識し、エフェクター細胞のリンパ球と各種比で混合し 37°C 4 時間反応後、遊離してきた ⁵¹Cr 量で測定した。

結果

まず TT 例で IL-2 (700 単位/ml) に抗 CD 3 抗体を 10 ng/ml 加えて液相で培養したところ、 $\gamma\delta$ T 細胞が 20% あったものが、1 か月後 1.8% に減少していた。

つぎに NT 例で IL-2 を 700 U/ml 処理したリンパ球は $\gamma\delta$ T 細胞が 4.9% みられ、自己グリオーマ細胞を殺すのに対し IL-2 を 50 U/ml 処理したリンパ球では $\gamma\delta$ T 細胞は 1.7% に減少し、自己癌細胞を殺す能力はなかった。同じく IL-2 で培養した TT 例のリンパ球は NT 例のグリオーマ細胞を殺すことはなかった。以後、IL-2 は 700 U/ml で使うことにした。

つぎに KI 例と NT 例で抗 CD 3 抗体を液相で培養したものと、固相で培養したものを 3 週間後に TCR $\alpha\beta$ と TCR $\gamma\delta$ 保持細胞の比率を調べたところ、

$\gamma\delta$ rich T cells kill autologous tumor cells

Takusaburo EBINA: 宮城県立がんセンター研究所免疫学

連絡先: 海老名卓三郎 (〒 981-12 名取市愛島手字野田山 47-1)

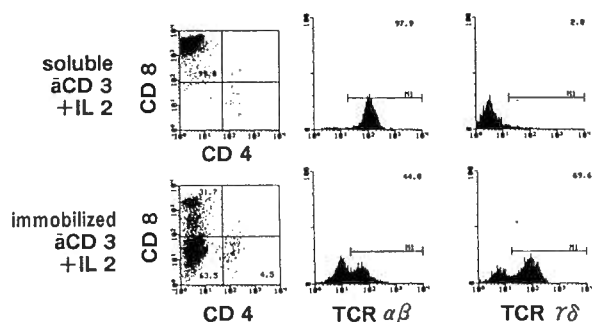


Fig. 1 Phenotypes of T lymphocytes (KI) stimulated with anti-CD 3 antibody+IL-2 for 3 weeks

$\gamma\delta$ T 細胞が KI 例では液相で 2.8%に減少しているのに対し、固相では 69.6%に増加していることがわかった (Fig. 1)。また、NT 例では液相で 1.5%と変わらないのに対し固相では 15.3%と増加していた。

一方、抗 CD 3 抗体を液相で培養したものは $\alpha\beta$ T 細胞が NT 例では 15.0%から 98.2%に、KI 例で 36.2%が 97.9%に増加し、液相培養が $\alpha\beta$ T 細胞の増殖に関与していることがわかった。

つぎに固相ならびに液相で培養したときの NT 例、KI 例で自己グリオーマ細胞、他人のグリオーマ細胞、K-562 細胞、自己末梢血白血球細胞に対する殺細胞効果を調べたところ、Fig. 2 に示すように KI 例、NT 例とも固相で培養し、 $\gamma\delta$ T 細胞が増加したものでは自己癌細胞を含め腫瘍細胞を殺しているのに対し液相で 3 週間培養し、ほとんど $\alpha\beta$ T 細胞になったものは自己の白血球だけを殺し、自己癌細胞を殺していないことがわかった。

考察

以上の結果から、抗 CD 3 抗体を液相で処理すると $\alpha\beta$ T 細胞が増え、固相で培養すると $\gamma\delta$ T 細胞が増加することがわかったが、その機序について今後検討を加えたい。つぎに $\gamma\delta$ T 細胞が増えた細胞では自己癌細胞を含めて癌細胞を殺すことがわかったが、 $\alpha\beta$ T 細胞

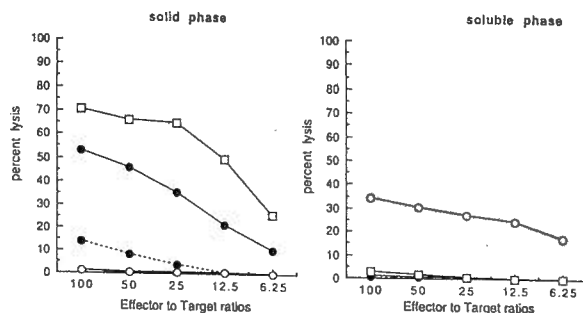


Fig. 2 Cytolytic activity of T lymphocytes (NT) stimulated with anti-CD 3 antibody+IL-2 for 3 weeks

Target cell, —●—: autologous glioma (NT), ---●---: allogeneic glioma (KI), □: K 562, ○: autologous PBM (NT).

Solid phase: immobilized anti-CD 3 antibody (5 μ g/ml), soluble phase: soluble anti-CD 3 antibody (10 ng/ml)

は自己癌細胞を殺さず、自己白血球を殺すことがわかったので、養子免疫療法において副作用を出している可能性がある。

最後に固相化 CD 3 抗体で活性化した $\gamma\delta$ T 細胞が CD 4⁺、CD 8⁻の double negative 細胞なのか、CD 8⁺の細胞か検討していきたい。

まとめ

以上の結果から、固相化 CD 3 抗体と IL-2 により $\gamma\delta$ T 細胞が誘導され、自己癌細胞を殺すようになることが示され、臨床での養子免疫療法に期待ができる。

- 1) Rosenberg, S. A. et al.: *N. Engl. J. Med.* **316**: 889-897, 1987.
- 2) Brenner, M. B. et al.: *Nature*. **322**: 145-159, 1986.
- 3) Haas, W. et al.: *Ann. Rev. Immunol.* **11**: 637-685, 1993.
- 4) Mombaerts, P. et al.: *Int. Immunol.* **6**: 1061-1070, 1994.
- 5) 関根暉彬: *Biotherapy*. **4**: 1606-1613, 1990.
- 6) Ochoa, A. C. et al.: *Cancer Res.* **49**: 963-968, 1989.

(受理日: 1995 年 1 月 25 日)

＜特集＞ 癌局所療法研究会

BRM 腫瘍内投与による抗腫瘍効果：
癌細胞浸潤阻害

海老名卓三郎 村田 和子*

要旨 BRM のある種のを原発腫瘍内に投与すると、原発腫瘍のみならず遠隔転移腫瘍まで治癒させることを、われわれが考案したマウス“二重移植腫瘍系”で明らかにしてきた。今回は転移抑制機序の一つとして腫瘍細胞の浸潤抑制活性について調べた。*in vitro* 浸潤能はベクトン・ディッキンソン社製 invasion chamber を使って測定した。PSK ならびに OK-432 は濃度依存性でマウスリンパ腫由来 RL ♂ 1 細胞の浸潤を阻害した。次に腫瘍細胞を変えてマウスの大腸癌細胞 Colon 26 細胞、ヒトメラノーマ A 375. S2 細胞を使っても PSK, OK-432, Cepharanthin は浸潤阻害能がみられた。一方、抗腫瘍効果のなかった Lentinan, Sizofilan は浸潤阻害能が弱かった。

〔癌と化学療法 22(11): 1626-1628, 1995〕

緒 言

今までわれわれは各種 BRM を原発腫瘍内に投与すると原発腫瘍のみならず、遠隔地の腫瘍（転移巣）も治癒させるもののあることを、われわれが考案した“二重移植腫瘍系”で明らかにしてきた。すなわち BALB/c マウスの右側腹および左側腹にそれぞれ 1×10^6 , 2×10^5 の同系 Meth-A 腫瘍細胞を皮内移植し（0日目）、3日目より右側腫瘍内に各種 BRM を3日間投与すると、右側腫瘍のみならず、遠隔左側腫瘍まで退縮・治癒するものがみられた。本作用機序に関して局所リンパ節細胞、脾臓リンパ球細胞、腫瘍内浸潤リンパ球などが重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた¹⁻³⁾。

今までは BRM の宿主側細胞に対する働きを調べてきたが、BRM が転移抑制活性をもっていることが示唆されたことから、腫瘍細胞にも直接働いている可能性があった。そこで *in vivo* の転

移抑制に対応する *in vitro* 浸潤抑制について調べたので報告する。癌転移の機構として、1) 癌細胞の原発巣からの離脱、2) 間質への浸潤・基底膜の破壊（血管内侵入）、3) 遠隔部位の血管内皮細胞への選択的接着、4) 基底膜への接着・破壊（血管外脱出）、5) 新しい転移巣の形成増殖が考えられるが、このうち特に2)、4)に関与した浸潤能に及ぼす BRM の効果について検討を加えた。

I. 材料と方法

1. 腫瘍細胞

転移能のある腫瘍細胞として BALB/c マウスリンパ腫由来 RL♂ 1細胞、BALB/c マウス結腸癌由来 Colon 26細胞、ヒトメラノーマ A 375. S2細胞（大塚製薬（株）・細胞工学研究所より恵与を受けた）を使用した。

2. 薬 剤

調べた BRM は以下のとおりである。担子菌製剤カワラタケ由来の蛋白結合多糖体 Krestin® (PSK: 呉羽化学工業（株）製)、担子菌製剤シイ

* 宮城県立がんセンター研究所・免疫学部門

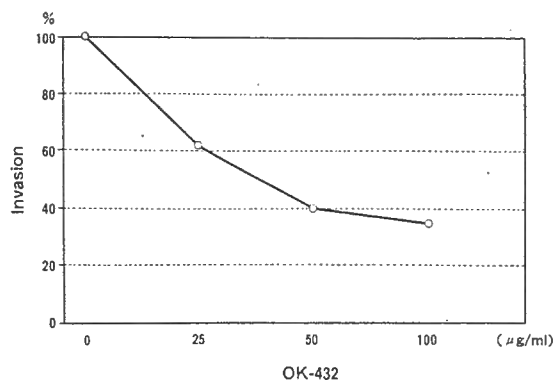


Fig. 1 Inhibition of OK-432 on RL ♂ 1 invasion

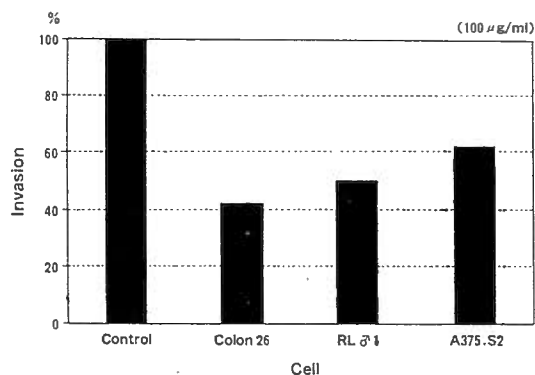


Fig. 2 Inhibitory action of PSK on invasion

タケの子実体より抽出した多糖体 Lentinan (味の素(株)製), 担子菌製剤スエヒロタケの菌糸体の培養濾液から得られた多糖体 Sizofilan (科研製薬(株)製), 溶連菌製剤ピシバニール® (OK-432: 中外製薬(株)製), 植物性アルカロイド製剤 Cepharanthin (CR: 化研生薬(株)製)。

3. 浸潤能測定

BIOCOAT Matrigel Invasion Chamber (Becton Dickinson Labware) を用い, チャンバー上室に各細胞浮遊液 ($1 \sim 2 \times 10^5/200 \mu\text{l}$) を入れ, これに BRM を添加した。下室には 10% FCS/RPMI 1640 $500 \mu\text{l}$ を入れ, 37°C で 24~72 時間インキュベートした後, 孔径 $8 \mu\text{m}$ のフィルターを通過して下室に浸潤した細胞数を計測し, 浸潤能とした。

II. 実験結果

まず PSK を 25, 50, $100 \mu\text{g/ml}$ 処理した時

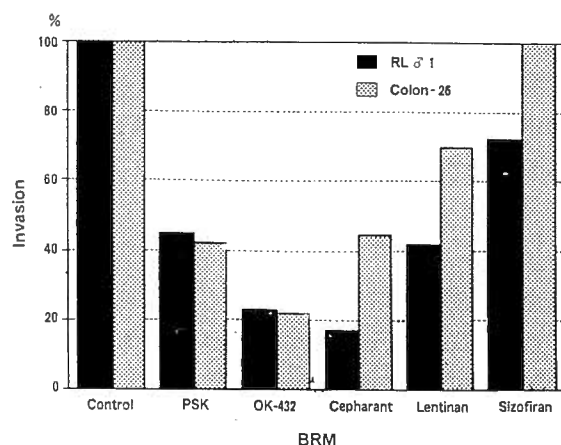


Fig. 3 Inhibitory action of BRM on invasion

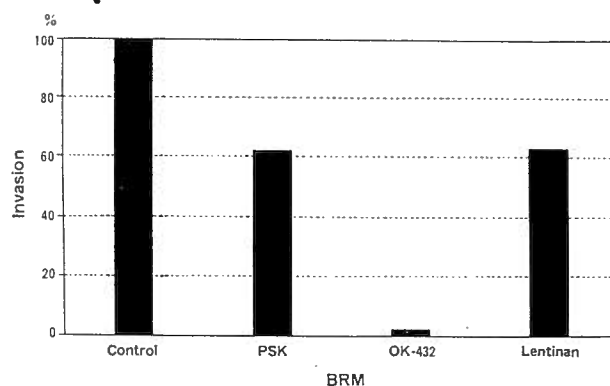


Fig. 4 Inhibition of BRM on A375 invasion

の RL ♂ 1 細胞の浸潤阻害能を調べたところ, 濃度依存性の浸潤阻止活性がみられた。同様に OK-432 についても RL ♂ 1 細胞に関して浸潤阻害能を調べたところ, Fig. 1 に示すように濃度依存性の阻害活性がみられた。すなわち PSK, OK-432 には *in vitro* 浸潤阻害能があることが確かめられた。

次に腫瘍細胞を変えて, マウス大腸癌 Colon 26 ならびにヒトメラノーマ A 375. S2 細胞を使い, PSK を $100 \mu\text{g/ml}$ 処理してそれぞれの浸潤阻害能を調べたところ, Fig. 2 に示すように, いずれも浸潤阻害能を示した。

次に BRM の PSK, OK-432, Cepharanthin, Lentinan, Sizofilan についてマウス腫瘍 RL ♂ 1, Colon 26 に対しての浸潤阻害能を調べたところ, Fig. 3 に示すように, PSK, OK-432, Cepharanthin では浸潤阻害能がみられたが, Lentinan,

Sizofilan に関しては余り阻害能はみられなかった。次にヒトの癌細胞である A 375 細胞についての浸潤阻害能を調べたところ、Fig. 4 に示すように OK-432 が著明に阻害し、PSK, Lentinan は中等度の阻害であった。

III. 考 察

以上の結果から各種 BRM に関して今まで示してきた BALB/c マウス-Meth-A 腫瘍の“二重移植腫瘍系”での抗腫瘍効果とほぼ一致して浸潤阻害能がみられたことから (Fig. 3), 蛋白結合多糖体 PSK, 溶連菌製剤 OK-432, 植物性アルカロイド CR には *in vivo* での転移抑制効果が期待されることになる。このことは BRM が基底膜成分である laminin, collagen などを分解する酵素活性を阻害し、*in vivo* における転移抑制にも関与していることが示唆された。今後さらにその詳細な阻害機構について検討を加えたい。

本研究の一部は (財) 仙台微生物研究所の研究助成金により行った。

文 献

- 1) Ebina, T., Kohya, H. and Ishikawa, K.: Anti-tumor effect of PSK: Role of regional lymph nodes and enhancement of concomitant and sine-comitant immunity in the mouse. *Jpn. J. Cancer Res.* **80**: 158-166, 1989.
- 2) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site: Inductions of interleukin-8-like factor and macrophage chemotactic factor in murine tumor. *Jpn. J. Cancer Res.* **81**: 1307-1313, 1990.
- 3) Ebina, T., Murata, K. and Tamura, K.: Anti-tumor effect of intratumoral administration of biological response modifiers: Induction of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 -acid glycoprotein, in mice. *Jpn. J. Cancer Res.* **85**: 93-100, 1994.

Summary

[*Jpn J Cancer Chemother* **22**(11): 1626-1628, September, 1995]

ANTITUMOR EFFECT OF INTRATUMORAL ADMINISTRATION OF BRM: INHIBITION OF TUMOR CELL INVASION *IN VITRO*

Takusaburo Ebina and Kazuko Murata

Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center

The effect of intratumoral administration of BRMs in Meth-A solid tumor has been analyzed in BALB/c mice. The effect of BRMs on *in vitro* invasion by murine RL σ -1 leukemia cells was studied using Biocoat Matrigel Invasion Chamber (Becton Dickinson Labware). We determined the ability of tumor cells to penetrate matrigel-coated filters in the presence or absence of BRM. PSK or OK-432 inhibited tumor cell invasion of matrigel-coated filters in a dose-dependent manner. PSK, OK-432 and Cepharanthin inhibited invasion of murine Colon 26 carcinoma cells and human A 375, S2 melanoma cells. On the other hand, polysaccharide preparations without protein, Lentinan or Sonifilan inhibited neither tumor growth nor tumor cell invasion.

Key words: Biological response modifier (BRM), Intratumoral administration, Invasion, Double grafted tumor system

原 著

各種担子菌由来抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果の検討

*宮城県立がんセンター研究所・免疫学部門

海老名卓三郎 小鎌 直子 村田 和子*

要旨 BALB/c マウスに Meth-A 腫瘍を移植する“二重移植腫瘍系”を用いて担子菌由来 BRMs の腫瘍内投与による効果を比較検討した。カワラタケ由来の蛋白結合多糖体であるクレスチン (PSK) とカルボクリンでは、クレスチンは原発腫瘍・遠隔腫瘍の双方とも増殖を抑制したのに対し、カルボクリンは原発腫瘍に対する効果は認められたが遠隔腫瘍に対する効果はまったく認められなかった。この効果の差はカルボクリンに含まれる水不溶解分やエンドトキシン、およびそれに起因すると思われる IAP の異常誘導によるものであることが推定された。蛋白質が結合していない多糖体であるレンチナン、ソニフィランではいずれの腫瘍に対する抑制効果も認められなかった。

Summary: ANTITUMOR EFFECT OF VARIOUS BASIDIOMYCETES PREPARATIONS: Takusaburo Ebina, Naoko Ogama and Kazuko Murata: *Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center*

The antitumor effect of biological response modifiers (BRMs) from Basidiomycetes in an experimental mouse model, “the double grafted tumor system” using Meth A inoculated BALB/c mice, was analyzed. Krestin (PSK) from *Coliolum versicolor* cured not only the right tumor but also the left, non-treated tumor in a double-grafted tumor system. However, with the same *Coliolum* preparation, Carbocrin cured only the right tumor but did not show any effect on the left tumor. It is suggested that the difference of antitumor activity by Carbocrin was caused by the over-induction of inflammatory IAP stimulated by water insoluble fragments and endotoxins contained in Carbocrin. Polysaccharide preparations without protein, Lentinan or Sonifilan inhibited neither the right nor the left tumor.

Key words: Biological response modifier, Double-grafted tumor system, Intratumor administration, Immunosuppressive acidic protein, Endotoxin

Address request for reprints to: Dr. Takusaburo Ebina, Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center, 47-1 Nodayama, Medeshima-shiode, Natori 981-12, Japan

(Received December 26, 1994/Accepted January 13, 1995)

[*Biotherapy* 9 (6): 803-807, June, 1995]

緒 言

現在わが国で抗悪性腫瘍剤として臨床的に多用されている担子菌製剤は以下のようなものがあげられる。カワラタケ由来の蛋白結合多糖体クレスチン (Krestin (PSK): 呉羽化学工業 (株) 製), カルボクリン (Carbocrin: 大洋薬品工業 (株) 製), シイタケの子実体より抽出した多糖体レンチナン (Lentinan: 味の素 (株) 製), スエヒロタケの菌糸体の培養濾液から得られた多糖体ソニフィラン (Sonifilan: 科研製薬 (株) 製)。そこで、これらの薬剤の抗腫瘍効果をわれわれが考案した原発腫瘍内投与によるマウス“二重移植腫瘍系”¹⁻⁵⁾で比較した。さらに活性化マクロファージと好中球の指標としての炎症性 IAP の誘導能⁶⁾ならびに物理化学的性状についても検討した。

I. 材料と方法

1. マウスと腫瘍

(株) 船橋農場より購入した7週齢 BALB/c 雄マウスを使用した。腫瘍は BALB/c マウスと同系の Meth-A 線維芽肉腫細胞を皮下に接種し、固形腫瘍として使用した。

2. 二重移植腫瘍系

BALB/c マウスの右側腹皮内に 10^6 個, 左側腹皮内に 2×10^5 個の Meth-A 細胞を同時に移植し, 右側の大きな腫瘍 (原発巣と想定) が指で触れるようになる3日目より腫瘍内に薬剤を3日間連日投与することにより治療し, 治療していない左側の遠隔腫瘍 (転移巣と想定) の退縮を観察した。まず蛋白結合多糖体であるクレスチン, カルボクリンを MEM 培地に溶解し, 5 mg/0.1 ml ずつ右側腫瘍内に3回投与し, Meth-A 腫瘍の大きさならびに腫瘍重量を比較した。次に担子菌由来の蛋白質が結合していない多糖体制剤であるレンチナンを 0.1 mg/0.1 ml, ソニフィランを 1 mg/0.1 ml ずつ3日間右側 Meth-A 腫瘍内に投与して経過を観察した。

3. 抗腫瘍効果の評価

腫瘍接種後経日的に腫瘍径を測定し, $\sqrt{\text{長径} \times \text{短径 (mm)}}$ で腫瘍の大きさを表し, 21日目の腫瘍重量 (g) とともに判定した。治癒率の比較に

は χ^2 検定を, 腫瘍の大きさならびに腫瘍重量の比較には t 検定を行った。

4. 血清 IAP 値測定

担子菌製剤間での作用機序の差異を調べるため, BALB/c マウスに担子菌製剤を皮内注射した時の血清 IAP 値を single radial immuno diffusion (SRID) 法を用い測定した。

5. エンドトキシンの定量

カプトガニ・ライゼートと発色合成基質の混合物を主剤とするトキシカラーシステム・LS セット (生化学工業 (株) 製) を用いて行った⁷⁾。薬剤をエンドトキシンフリー蒸留水に溶解, または均一混合液としたのち, エンドトキシン定量可能濃度まで希釈した。対照として標準エンドトキシン溶液をエンドトキシンフリー蒸留水で2倍に希釈し, 172~2.7 pg/ml 溶液を調製し, サンプル標準溶液を呈色し, サンプル中のエンドトキシン量を比色定量した。

6. 生菌数測定

一般細菌数は標準寒天平板培地法により, 真菌数はポテトデキストロース (10%) 寒天平板培地法により測定した。

7. 水不溶解分

各薬剤を 50 mg/50 ml に溶解し, 0.45 μm のメンブランフィルターで吸引濾過し, 乾燥後, 濾紙の重量を測定し, 濾過前の重量を差し引き不溶解分とした。

II. 実験結果

1. 担子菌製剤の腫瘍内投与による抗腫瘍効果

“二重移植腫瘍系”で担子菌製剤のうち蛋白結合多糖体であるクレスチンは原発腫瘍のみならず, 遠隔転移腫瘍も治癒させることをすでに報告してある¹⁻⁵⁾。そこで同じカワラタケ菌糸体から抽出した蛋白結合多糖体であるカルボクリンに関して, 同じ条件で抗腫瘍効果を比較した。また, 蛋白質が結合していない多糖体制剤であるレンチナンとソニフィランについても抗腫瘍効果について調べた。

その結果, Table 1 ならびに Fig. 1 に示すように, クレスチンは左右腫瘍とも抗腫瘍効果が認められたが, カルボクリンは左側腫瘍に関してま

Table 1 Antitumor effects of *Basidiomycetes* preparations in the double grafted tumor system

Drugs	Right tumor (1×10^6 cells)			Left tumor (2×10^5 cells)		
	Tumor free /tested	Tumor diameter (mm $\pm$ SD)	Tumor weight (g $\pm$ SD)	Tumor free /tested	Tumor diameter (mm $\pm$ SD)	Tumor weight (g $\pm$ SD)
Control	0/7	18.3 $\pm$ 5.8	3.3 $\pm$ 2.3	0/7	11.4 $\pm$ 4.3	0.8 $\pm$ 0.5
PSK	3/7*	3.0 $\pm$ 3.3**	0.2 $\pm$ 0.2**	7/7**	0.0 $\pm$ 0.0**	0.0 $\pm$ 0.0**
Carbocrin	6/7**	1.3 $\pm$ 3.1**	0.1 $\pm$ 0.3**	0/7	10.8 $\pm$ 5.0	1.3 $\pm$ 1.3
Control	0/7	22.5 $\pm$ 2.5	3.4 $\pm$ 0.9	0/7	13.6 $\pm$ 2.9	1.0 $\pm$ 0.5
Sonifilan	0/7	19.1 $\pm$ 2.5	2.5 $\pm$ 0.5	0/7	10.7 $\pm$ 4.9	0.8 $\pm$ 0.7
Control	0/6	25.9 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 1.1	0/6	21.8 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 0.9
Lentinan	0/9	26.7 $\pm$ 1.6	5.8 $\pm$ 1.0	0/9	21.7 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 0.8

Significant difference from the control : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

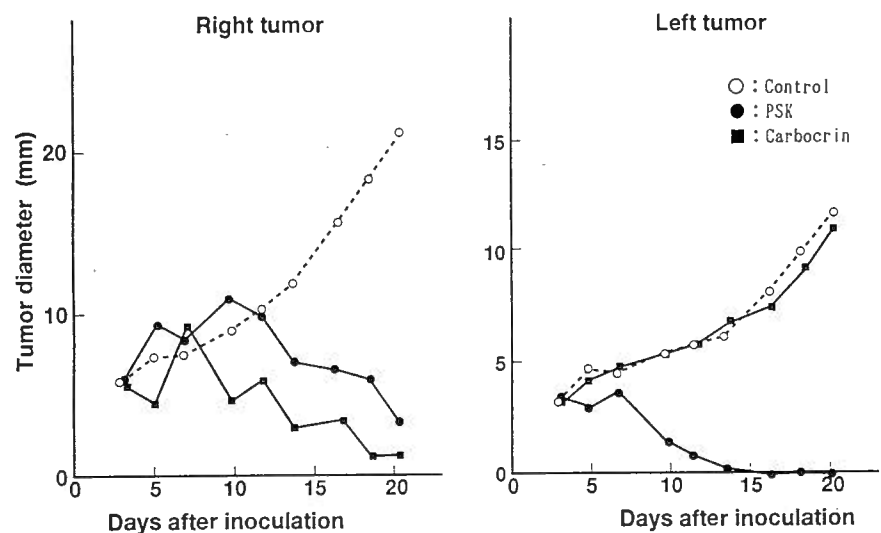


Fig. 1 Effect of PSK and Carbocrin in the double grafted tumor system

まったく抗腫瘍効果は見いだされず、クレスチンとの活性の差が認められた。また、Table 1, Fig. 2, 3に示すように、蛋白質が結合していない多糖体製剤レンチナン、ソニフィランはこの系においては左右腫瘍とも有意の抗腫瘍効果は見いだされなかった。

2. 担子菌製剤投与による IAP の誘導

クレスチンを BALB/c マウスの皮内に投与すると 900 $\mu\text{g/ml}$ の IAP が血中に誘導されること、一方レンチナン投与では誘導されないことを報告してある⁶⁾。そこで同じカワラタケ菌糸体由来蛋白結合多糖体製剤であるカルボクリンに関して同条件で血中 IAP の誘導能について検討した結果、Table 2に示すようにカルボクリンの場

合には 2,850 $\mu\text{g/ml}$ と異常に高い値を示した。蛋白質が結合していない多糖体製剤であるソニフィランに関しては Table 2に示すように IAP の高値の上昇は認められなかった。

3. 担子菌製剤の物理化学的性状の比較

1. 2. で示すように、同じ担子菌製剤でもその抗腫瘍効果や IAP 誘導能において明らかにその生物学的活性が異なることがわかったので、担子菌製剤そのものの物理化学的性状の違いについて検討した。その結果 Table 3に示すように、カルボクリンでは生菌の含量、エンドトキシン含量とも多量に検出された。さらにカルボクリンには水不溶解分も多く含まれていた。

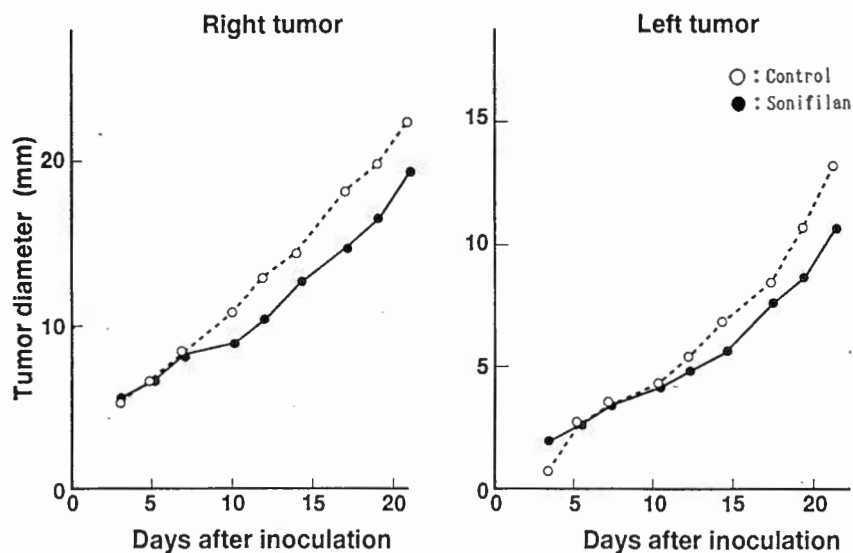


Fig. 2 Effect of Sonifilan in the double grafted tumor system

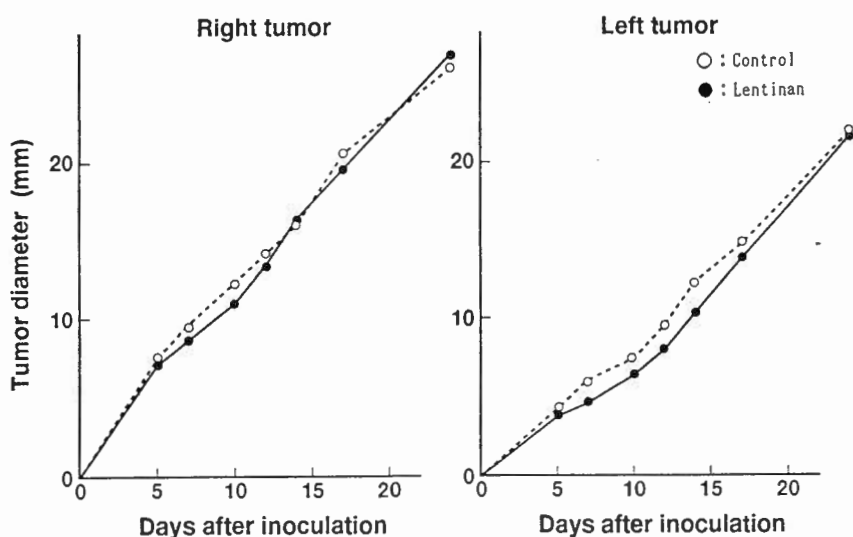


Fig. 3 Effect of Lentinan in the double grafted tumor system

Table 2 Induction of IAP in serum by *Basidiomycetes* preparations

Drugs	IAP ($\mu\text{g/ml}$)
Control	133 $\pm$ 18
PSK (5mg $\times$ 3)	930 $\pm$ 77
Carbocrin (5mg $\times$ 3)	2,850 $\pm$ 177
Sonifilan (1mg $\times$ 3)	121 $\pm$ 23
Lentinan (0.1mg $\times$ 3)	189 $\pm$ 42

One day after intradermal injections of drugs, serum IAP levels in BALB/c mice were assayed.

考 察

抗悪性腫瘍剤として認められている担子菌製剤でも、われわれが考案した“二重移植腫瘍系”で原発腫瘍内投与によっては蛋白結合多糖体制剤であるクレスチン、カルボクリンは原発腫瘍を治癒させるが、蛋白質が結合していない多糖体制剤であるレンチナンとソニフィランは治癒させないことがまずわかった (Table 1, Fig. 1~3)。さらにカルボクリンはまったく遠隔転移巣を治癒さ

Table 3 Properties of several *Basidiomycetes* preparations

Property	PSK	Carbocrin	Lentinan	Sonifilan
Viable Cell No.				
Bacteria	< 3	>1.100	< 3	< 3
Fungi	< 3	>1.100	< 3	< 3
(colony/g)				
Endotoxin	<0.01	2,014	<0.01	<0.01
(ppm)				
Water unsoluble fraction	1.7	19.7	0	0
(%)				

せないことから、原発腫瘍内投与による一連の免疫カスケード反応⁴⁾を誘起させないことが示唆された。次にマクロファージ、好中球を活性化させて炎症反応の引き金となる血清 IAP の誘起能についても蛋白結合多糖体であるクレスチン、カルボクリンは誘導させるけれども、蛋白質を結合しない多糖体制剤であるレンチナン、ソニフィランは誘導させないことがわかった (Table 2)。さらにカルボクリンは異常に高い IAP を誘導していた。そこでカルボクリンそのもののエンドトキシン含量を測定したところ、異常に高いエンドトキシンを含んでいることがわかった (Table 3)。すなわち、これが IAP 誘導の異常高値の原因であることが示唆された。そこで生菌数も調べたところ、クレスチン、レンチナン、ソニフィランはまったく存在しないのに対し、カルボクリンは生菌ならびにエンドトキシンが存在し、このようなエンドトキシンの混入が薬剤を直接投与した右側腫瘍を縮小させるが、左側腫瘍を治癒させない理由の一つとも考えられ⁶⁾、クレスチンとカルボクリンの抗腫瘍活性が異なる可能性のあることが推測された。今後このような事実につき他の実験系でも確認し、臨床効果に関する検討も行うべきと考えられた。

本研究の一部は (財) 仙台微生物研究所の研究助成金により行った。

文 献

1) Ebina, T., Kohya, H., Yamaguchi, T. *et al.*: Antimetastatic effect of biological response modifiers in the "double grafted tumor system". *Jpn. J. Cancer Res.* **77**: 1034-1042, 1986.

2) Ebina, T. and Kohya, H.: Antitumor effector mechanism at a distant site in the double grafted tumor system of PSK, a protein-bound polysaccharide preparation. *Jpn. J. Cancer Res.* **79**: 957-964, 1988.

3) Ebina, T., Kohya, H. and Ishikawa, K.: Antitumor effect of PSK: Role of regional lymph nodes and enhancement of concomitant and sinecomitant immunity in the mouse. *Jpn. J. Cancer Res.* **80**: 158-166, 1989.

4) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site; Inductions of interleukin-8-like factor and macrophage chemotactic factor in murine tumor. *Jpn. J. Cancer Res.* **81**: 1307-1313, 1990.

5) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site; Tumor-specific immunity and combination with other chemotherapeutic agents. *Jpn. J. Cancer Res.* **83**: 775-782, 1992.

6) Ebina, T., Murata, K. and Tamura, K.: Antitumor effect of intratumoral administration of biological response modifiers; Induction of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 -acid glycoprotein, in mice. *Jpn. J. Cancer Res.* **85**: 93-100, 1994.

7) Levin, J., Poore, T. E., Zauber, N. P. *et al.*: Detection of endotoxin in the blood of patients with sepsis due to gram-negative bacteria. *N. Engl. J. Med.* **283**: 1313-1316, 1970.

原 著

免疫賦活剤 PSK の抗腫瘍効果 (7)

—癌細胞浸潤阻害—

*宮城県立がんセンター研究所・免疫学部門
海老名卓三郎 村田 和子*

要旨 担子菌製剤 PSK を原発腫瘍内に投与すると原発腫瘍のみならず、遠隔転移腫瘍まで治癒させることを、われわれが考案したマウス“二重移植腫瘍系”で明らかにしてきた。今回は、転移抑制機序の一つとして腫瘍細胞の浸潤抑制活性について調べた。*In vitro* 浸潤能は Becton-Dickinson 社製 invasion chamber を使って測定した。PSK 100 $\mu\text{g/ml}$ をマウスリンパ腫由来 RL- δ 1 細胞に処理したところ、PSK 無添加群に比して浸潤細胞数は半分に減少し PSK の濃度依存性もあった。さらに腫瘍細胞を変えてマウスの大腸癌細胞 Colon 26 細胞、ヒトメラノーマ A 375.S2 細胞を使っても PSK の浸潤阻害能がみられた。

Summary ANTITUMOR EFFECT OF AN IMMUNOPOTENTIATOR, PSK (7)—INHIBITION OF TUMOR CELL INVASION *In Vitro*—, Takusaburo Ebina and Kazuko Murata, *Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center*

The effect of intratumoral administration of PSK (Polysaccharide Kureha), a *Coriolus* preparation, in Meth-A solid tumor has been analyzed in BALB/c mice. The effect of PSK on *in vitro* invasion by murine RL- δ 1 leukemia cells was studied using Biocoat Matrigel Invasion Chamber (Becton Dickinson Labware). We determined the ability of tumor cells to penetrate matrigel-coated filters in the presence or absence of PSK. PSK (100 $\mu\text{g/ml}$) reduced to half the number of invasive tumor cells for 24 hr incubation. PSK inhibited tumor cell invasion of matrigel-coated filters in a dose-dependent manner. PSK also inhibited invasion of murine Colon 26 carcinoma cells and human A 375.S2 melanoma cells. Matrigel includes laminin, collagen, fibronectin and heparan sulfate proteoglycan. It is possible, therefore, that PSK may inhibit enzymes which digest the components of basement membranes, extracellular matrices (ECM). This phenomenon suggests that PSK also inhibits metastatic activity of tumor cells *in vivo*.

Key words: Biological response modifier (BRM), Intratumoral administration, Invasion, Extracellular matrix, Metallo-protease

Address request for reprints to: Dr. Takusaburo Ebina, Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center, 47-1 Nodayama, Medeshima-shiode, Natori 981-12, Japan

(Received January 10, 1995/Accepted February 23, 1995)

[**Biotherapy** 9 (8): 1019-1022, August, 1995]

緒 言

前報¹⁻⁶⁾でわれわれは、免疫賦活剤である担子菌製剤 PSK を原発腫瘍内に投与すると遠隔地の腫瘍（転移巣）も治癒させることを、われわれが考案した“二重移植腫瘍系”で明らかにした。すなわち、BALB/c マウスの右側腹および左側腹にそれぞれ 1×10^6 , 2×10^5 の同系 Meth-A 腫瘍細胞を皮内移植し（0日目）、3日目より右側腫瘍内に PSK を 5 mg ずつ3日間投与すると、右側腫瘍のみならず、遠隔左側腫瘍まで退縮・治癒がみられる。本作用機序に関して局所リンパ節細胞、脾臓リンパ球細胞、腫瘍内浸潤リンパ球などが重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた⁷⁾。さらに PSK を腫瘍内に投与すると抗腫瘍サイトカインネットワークが働き、IL-8 様因子（好中球走化因子）がまず誘導され、好中球が浸潤し、次に腫瘍細胞ならびに好中球が MCAF（単球走化活性因子）を産生し、細胞障害活性をもったマクロファージが浸潤し、右側原発腫瘍の退縮に働く。次にこのマクロファージが腫瘍細胞との反応により IL-1 を産生し、Lyt-1, L3 T4 陽性T細胞が局所リンパ節ならびに脾臓中に増加してくる。この L3 T4 陽性細胞が左側遠隔腫瘍に達すると腫瘍細胞を認識し、MCAF を産生し、左側腫瘍にも細胞障害活性をもったマクロファージが浸潤し、遠隔腫瘍の増殖も抑制させることがわかった⁸⁻¹⁰⁾。

すなわち今までは PSK の宿主側細胞に対する働きを調べてきたが、PSK が転移抑制活性をもっていることから、腫瘍細胞にも直接働いている可能性があった。そこで *in vivo* の転移抑制に対応する *in vitro* 浸潤抑制について調べたので報告する。癌転移の機構として、①癌細胞の原発巣からの離脱、②間質への浸潤・基底膜の破壊（血管内侵入）、③遠隔部位の血管内皮細胞への選択的接着、④基底膜への接着・破壊（血管外脱出）、⑤新しい転移巣の形成増殖が考えられるが、このうち特に②、④に関与した浸潤能に及ぼす PSK の効果について検討を加えた。従来浸潤能を調べるには Boyden チャンバーを使ったり、血管内皮細胞を培養して調べなければならず手技

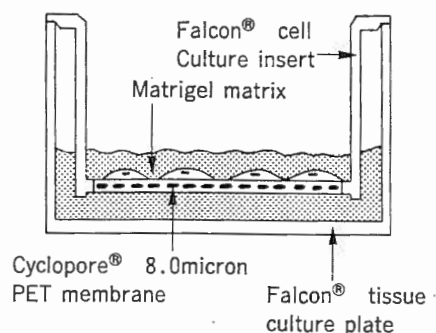


Fig. 1 Matrigel invasion chamber

が複雑であった¹¹⁻¹³⁾。近年、血管内皮細胞のすぐ外側にある基底膜が extracellular matrix といわれる laminin, collagen, fibronectin, heparan sulfate proteoglycan などからできていることがわかり、これらは VLA をはじめとする β_1 -integrin と結合する能力があることが知られるようになった。最近 Becton-Dickinson 社が作製した Matrigel は基底膜蛋白を豊富に含むマウス腫瘍 (EHS sarcoma) の結合組織由来の再構成基底膜で、この Matrigel を $8 \mu\text{m}$ の孔径をもったフィルターに均一・無菌的にコートした invasion チャンバーを作り、Matrigel を通過した腫瘍細胞を容易に算定することにより *in vitro* での浸潤能を調べることができるようになったので PSK について検討した。

I. 材料と方法

1. 腫瘍細胞

転移能のある腫瘍細胞として BALB/c マウスリンパ腫由来 RL- ϕ 1 細胞、BALB/c マウス結腸癌由来 Colon 26 細胞、ヒトメラノーマ A 375.S 2 細胞¹⁴⁾ (大塚製薬 (株)・細胞工学研究所より恵与を受けた) を使用した。

2. 薬 剤

蛋白質結合・ β -D-グルカンを主成分とする多糖体である担子菌製剤 PSK を呉羽化学工業 (株) より恵与を受けた。

3. 浸潤能測定

血管内皮細胞の下側に存在する細胞外基質である基底膜のモデルとして BIOCOAT Matrigel Invasion Chamber (Becton-Dickinson Labware, Fig. 1) を用い、腫瘍細胞としては RL- ϕ 1,

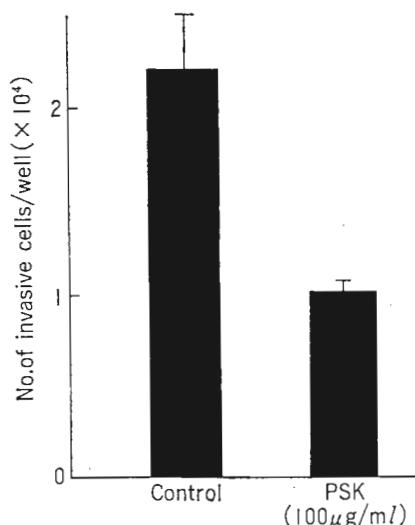


Fig. 2 Inhibitory action of PSK on tumor cell invasion

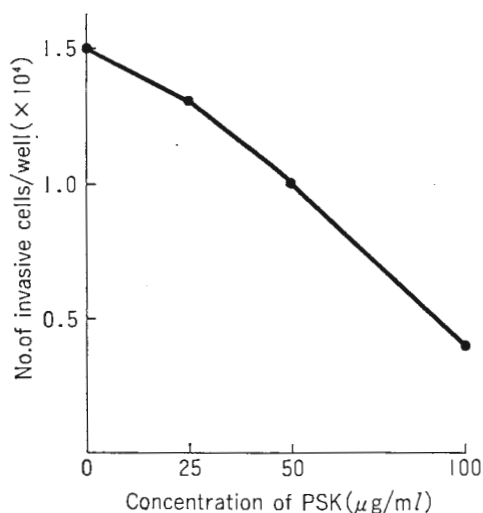


Fig. 3 Inhibitory action of PSK on tumor cell invasion (dose response)

Colon 26, A 375.S 2 を用いた。フィルター上面に Matrigel がコートされているチャンパー上室に各細胞浮遊液 ($1 \sim 2 \times 10^5/200 \mu$ l) を入れ、これに PSK を添加した。下室には 10 %FCS/RPMI-1640 500 μ l を入れ、37 °C で 24~72 時間インキュベートした後、孔径 8 μ m のフィルターを通過して下室に浸潤した細胞数を計測し、対照 BRM 添加群と比較検討した。

II. 実験結果

まず PSK 100 μ g/ml を RL- ϕ 1 細胞に 24 時間処理したところ、Fig. 2 に示すように PSK

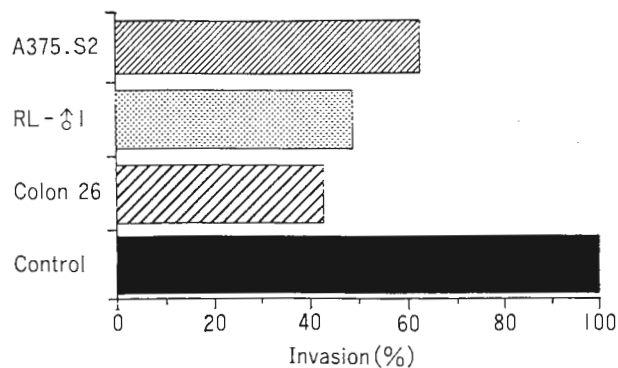


Fig. 4 Inhibitory action of PSK on tumor cell invasion (100 μ g/ml)

無添加群に比して浸潤細胞数は半分に減少した。次に PSK の濃度依存性について調べたところ、Fig. 3 に示すように PSK の 25, 50, 100 μ g/ml 処理で濃度依存性の浸潤阻止活性がみられた。すなわち、PSK には *in vitro* 浸潤阻害能があることが確かめられた。

次に腫瘍細胞を変えて、マウス大腸癌 Colon 26 ならびにヒトメラノーマ A 375.S 2 細胞を使い、PSK を 100 μ g/ml 処理してそれぞれの浸潤能阻害能を調べたところ、Fig. 4 に示すように、いずれも浸潤阻害能を示した。

考 察

以上の結果から腫瘍細胞の Matrigel 通過抑制に関して、PSK 処理により腫瘍細胞が一般的な損傷を受け運動能が低下した可能性がある。そこで PSK 100 μ g/ml を処理した腫瘍細胞を alamar Blue 法による生細胞数ならびに走化活性を調べたところ、いずれも低下は認められなかった。また *in vitro* における PSK 100 μ g/ml の濃度は *in vivo* における腫瘍内投与濃度 5 mg/マウスに相当することから、PSK は転移性腫瘍細胞に直接働いて浸潤能を阻害する作用のあることがわかった。さらに *in vitro* における PSK の浸潤阻害は *in vivo* における PSK の転移抑制にも関与していることも示唆された。すなわち、*in vivo* において転移能がまったくない Meth-A 腫瘍は *in vitro* においてまったく浸潤能がないことが確かめられ、RL- ϕ 1, Colon 26 腫瘍は転移能、浸潤能がともにあることが明らかであるからである。さらに転移性癌細胞が基底膜成分である lami-

nin, collagen, fibronectin, heparan sulfate proteoglycanなどを分解する酵素活性をもっているのに対し、PSKがそれらの酵素活性を抑制していることが考えられる。このことはPSKが基底膜成分である laminin, collagenなどを分解する酵素活性を阻害し、*in vivo*における転移抑制にも関与していることが示唆された。すなわち、転移・浸潤阻害能をもった薬剤は aminopeptidase, collagenase IV など metallo-protease の阻害剤であることが知られているからである¹⁵⁻¹⁷⁾。今後さらにその詳細な阻害機構について検討を加えたい。

本研究の一部は(財)仙台微生物研究所の研究助成金により行った。

文 献

- 1) 海老名卓三郎, 神谷英彦, 井上英男・他: PSK の抗腫瘍効果 (1) IFN 誘起能と腫瘍内投与療法. 癌と化学療法 14: 1841-1846, 1987.
- 2) 海老名卓三郎, 神谷英彦: PSK の抗腫瘍効果 (2) "double grafted tumor system" による転移抑制機序解析. 癌と化学療法 14: 1847-1853, 1987.
- 3) 海老名卓三郎, 石川慶子, 神谷英彦・他: 免疫賦活剤 PSK の抗腫瘍効果 (3) 局所リンパ節と腫瘍内浸潤リンパ球の役割. BIOTHERAPY 2: 1100-1106, 1988.
- 4) 海老名卓三郎, 石川慶子: 免疫賦活剤 PSK の抗腫瘍効果 (4) 随伴免疫と切除免疫の増強. BIOTHERAPY 3: 557-563, 1989.
- 5) 海老名卓三郎, 村田和子: PSK の二重移植腫瘍系における抗腫瘍効果 (5) 手術療法と IL-8, MCAF の産生. BIOTHERAPY 4: 915-922, 1990.
- 6) 海老名卓三郎, 村田和子: 免疫賦活剤 PSK の抗腫瘍効果 (6) 分子量分画による差異と G-CSF との併用効果. Biotherapy 8: 863-868, 1994.
- 7) Ebina, T., Kohya, H. and Ishikawa, K.: Antitumor effect of PSK: Role of regional lymph nodes and enhancement of concomitant and sine-comitant immunity in the mouse. Jpn. J. Cancer Res. 80: 158-166, 1989.
- 8) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site: Inductions of interleukin-8-like factor and macrophage chemotactic factor in murine tumor. Jpn. J. Cancer Res. 81: 1307-1313, 1990.
- 9) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site: Tumor-specific immunity and combination with other chemotherapeutic agents. Jpn. J. Cancer Res. 83: 775-782, 1992.
- 10) Ishikawa, K., Majima, T. and Ebina, T.: Antitumor effect of a Coliolus preparation, PSK: Induction of macrophage chemotactic factor (MCF) in spleens of tumor bearing mice BIOTHERAPY 5: 251-258, 1992.
- 11) Albini, A., Iwamoto, Y., Keinman, H. K. et al.: A rapid *in vitro* assay for quantitating the invasive potential of tumor cells. Cancer Res. 47: 3239-3245, 1987.
- 12) Thompson, E. W., Nakamura, S., Shima, T. B. et al.: Supernatants of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma cells induce endothelial cell chemotaxis and invasiveness. Cancer Res. 51: 2670-2676, 1991.
- 13) Isoai, A., Giga-Hama, Y., Shinkai, K. et al.: Tumor invasion-inhibiting factor 2: Primary structure and inhibitory effect on invasion *in vitro* and pulmonary metastasis of tumor cells. Cancer Res. 52: 1422-1426, 1992.
- 14) Nakai, S., Mizuno, K., Kaneta, M. et al.: A simple, sensitive bioassay for the detection of interleukin-1 using melanoma A 375 cell line. Biochem. Biophys. Res. Commun. 154: 1189-1196, 1988.
- 15) Umezawa, H., Aoyagi, T., Suda, H. et al.: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by actinomycetes. J. Antibiot. 29: 97-99, 1976.
- 16) Wood, W. R., Seftor, E. A., Lotan, D. et al.: Retinoic acid inhibits human melanoma tumor cell invasion. Anticancer Res. 10: 423-432, 1990.
- 17) Sato, H., Takino, T., Okada, Y. et al.: A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. Nature 370: 61-65, 1994.

特集

● 免疫賦活剤 (PSK, OK-432, Lentinan) の新しい展開

PSK の腫瘍免疫増強機構

* 宮城県立がんセンター研究所・免疫学部門

海老名卓三郎*

要旨 担子菌製剤 PSK の抗腫瘍免疫増強機構を“二重移植腫瘍系”を用いて解析した。原発腫瘍内に PSK を投与すると遠隔転移腫瘍まで増殖抑制がみられる。その時脾臓細胞を Meth-A 腫瘍細胞と混合させるとマクロファージ走化因子 (MCF) を誘導し、その産生細胞は L3T4 細胞であることがわかった。また PSK 投与により活性化した好中球も MCF を産生していた。以上の結果から、PSK を原発腫瘍内に投与するとまず IL-8 が誘導され好中球が浸潤し、この好中球ならびに腫瘍細胞が MCF を誘導し、細胞障害活性をもったマクロファージ (Mφ) が浸潤し、原発腫瘍を治癒させる。引き続き局所リンパ節ならびに脾臓に L3T4 細胞が増加し、血流を介して遠隔転移巣に達すると Meth-A 腫瘍細胞を認識し MCF を誘導し、細胞障害活性をもった Mφ が浸潤し遠隔転移巣まで治癒させることがわかった。

活性化 Mφ と好中球の指標として血中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) を測定した。PSK の皮内投与で IAP が誘導され、担癌末期に現れる腫瘍性 IAP とは異なる炎症性 IAP の存在が示唆された。そこで Con A を使った免疫電気泳動 (CIAE) で比較したところ、それぞれ糖鎖の違いがあることがわかった。すなわち、PSK 投与により炎症性 IAP が誘導される時、抗腫瘍効果が現れ、responder の指標になることが示唆された。

最後に、PSK は転移性癌細胞の浸潤阻害能があることから、直接癌細胞に働いて転移を予防していることが示唆された。

Summary ANTITUMOR EFFECT OF INTRATUMORAL ADMINISTRATION OF A *CORIOLUS* PREPARATION, PSK, Takusaburo Ebina, *Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center*

The antitumor effect of PSK, a *Coriolus* preparation in an experimental mouse model, the “double grafted tumor system”, was analysed. Intratumoral administration of PSK into primary tumor induced cure of not only the primary solid tumor but also the metastatic, distant tumor. Spleen cells from PSK-treated tumor bearing mice produced macrophage chemotactic factor (MCF) after 48 hrs cultivation in the presence of Meth-A tumor cells. MCF producing cells were indicated to be L3T4 positive cells. PMN activated by PSK treatment produced MCF in the culture supernatant. Therefore, our present and previous studies on the antitumor effect of PSK show that the intratumoral administration of PSK first induced neutrophils in the right tumor via an IL-8 and then cytotoxic macrophages were induced by MCF. Then L3T4-positive cells are induced in the right regional lymph nodes and in the spleen. Subsequently, L3T4-positive cells reach the left tumor through the bloodstream, come into contact with Meth-A tumors and then produce MCF. Intratumoral administration of PSK in the right tumor thus induces cytotoxic macrophages in the left, non-treated tumor, thereby bringing about the regression of the distant tumor. Immunosuppressive acidic protein (IAP) in serum was increased transiently soon after intradermal injection of PSK, in BALB/c mice. IAP in serum was gradually increased after intradermal inoculation of Meth-A tumor in BALB/c mice. The biochemical differences between PSK-induced IAP (early, inflammatory IAP) and Meth-A-induced IAP (late, tumor-induced IAP) was investigated by crossed immunoaffino electrophoresis (CIAE) with concanavalin

A. IAP of murine serum was separated into 4 peaks. IAP in normal mouse was rich in high-mannose type sugar chain (Peak 3) and retained no hybrid-type sugar chain (Peak 4) which inflammatory and tumor-induced IAP retained. Inflammatory IAP was rich in biantennary sugar chain (Peak 2), and tumor-induced IAP was rich in tri-tetraantennary sugar chain (Peak 1). The effect of PSK on *in vitro* invasion by murine RL σ -1, Colon 26 cells and human melanoma A375.S cells, was studied using Biocoat Matrigel Invasion Chamber. PSK (100 μ g/ml) reduced to half the number of invasive tumor cells by 3 hr incubation. PSK inhibited tumor cell invasion of matrigel-coated filters in a dose-dependent manner. This phenomenon suggests that PSK also inhibits metastatic activity of tumor cells *in vivo*.

Key words: Biological response modifier (BRM), Intratumoral administration, Immunosuppressive acidic protein (IAP), Macrophage chemotactic factor (MCF), Invasion

Address request for reprints to: Dr. Takusaburo Ebina, Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center, 47-1 Nodayama, Medeshima-shiode, Natori 981-12, Japan

[**Biotherapy** 10 (1): 26-32, January, 1996]

はじめに

1990年に“クレスチンその後の展開”「PSKの二重移植腫瘍系における抗腫瘍効果」¹⁾について述べて以後、PSKの抗腫瘍効果の機構についてかなりわかってきたので、ここでまとめてみたい。

I. “二重移植腫瘍系”におけるサイトカインネットワークの誘導

BALB/c マウスの右側腹皮内に 10^6 、左側腹皮内に 2×10^5 の Meth-A 細胞を移植し、右側の大きな腫瘍（原発巣）が指で触れるようになる3日目より、腫瘍内に薬剤を3日間投与することにより治療し、左側の遠隔腫瘍（転移巣）も退縮させる“二重移植腫瘍系”で BRM のうち蛋白結合多糖体 PSK、セファランチン、サイトカイン IL-1 は原発腫瘍のみならず、遠隔転移腫瘍も治癒させた。溶連菌製剤 OK-432, BCG は原発腫瘍を治癒させ、遠隔腫瘍は増殖抑制がみられた。TNF は原発腫瘍だけを治癒させた。多糖体 Lentinan, Sonifilan, サイトカイン IL-2, IL-6, IL-8, CSFs はこの系でいずれも左右腫瘍ともにまったく抗腫瘍効果は認められなかった。

そこで PSK の抗腫瘍効果の機構を調べるため、まず脾培養上清の MCF（マクロファージ走化因子）を測定した²⁾。Boyden chamber 下層に 20% 脾細胞培養上清を含む 10% FCS 含有 RPMI-1640 を満たし、5 μ m ポリカーボネート膜の上層にマクロファージ (M ϕ , 1×10^6 cells)

を加え、炭酸ガス培養器にて 37°C, 4 時間培養した。培養後、ポリカーボネート膜をギムザ染色し、膜穴から遊走したマクロファージを 1,000 倍顕微鏡下にて 10 視野算定した。

PSK を腫瘍内投与した担癌 10 日目の脾臓細胞を採取し、Con A または Meth-A 細胞を添加し、48 時間培養上清の MCF 活性を調べた。その結果、MCF 活性は PSK を投与した Meth-A 担癌マウスにのみみられ (Fig. 1), その産生細胞は L3T4 細胞であることがわかった。さらに PSK の腫瘍内投与により抗腫瘍効果が認められる腫瘍接種後 6, 7, 8 日目に投与したマウス (Table 1) までに MCF 活性が認められた (Fig. 2)。

PSK を右側腫瘍内に投与すると、NCF の誘導により好中球が浸潤してくる。この活性化された好中球が MCF を産生するか否か検討した結果、Table 2 に示すように、*in vitro* 処理でも、*in vivo* 処理でも、その培養上清に MCF 活性が認められた。

以上の結果をまとめると³⁻⁷⁾、Fig. 3 のようになる。すなわち、PSK, IL-1, セファランチンなどの BRM を腫瘍内に投与すると IL-8 様因子がまず誘導され、好中球が浸潤し、この活性化された好中球が MCF を産生し、MCF の誘導により、細胞障害活性をもった M ϕ が浸潤し右側原発腫瘍の退縮に働く。次にこのマクロファージが腫瘍細胞との反応により IL-1 を産生し、Lyt-1, L3T4 陽性 T 細胞が局所リンパ節ならびに脾臓中に増加してくる。この Lyt-1 陽性細胞が左側

遠隔腫瘍に達すると腫瘍細胞を認識し, MCAFを産生し, 左側腫瘍にも細胞障害活性をもったマクロファージが浸潤し, 遠隔腫瘍の増殖も抑制されることがわかった。

以上, 一連の免疫カスケード反応において IL-8

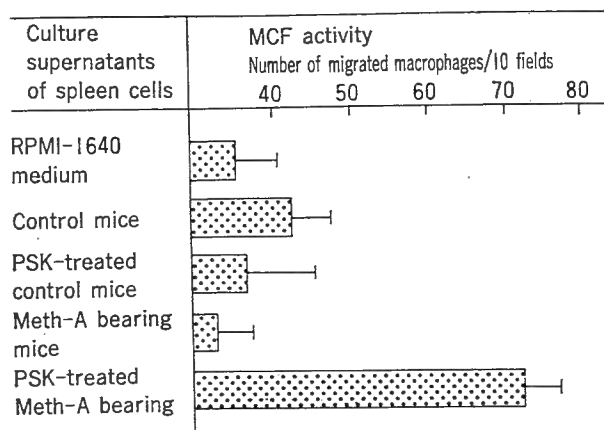


Fig. 1 MCF activity of culture supernatant of Con A activated spleen cells

Table 1 Effect of time of PSK treatment on antitumor activity

Days of PSK treatment	Tumor diameter (mm $\pm$ SD)	Spleen weight (g $\pm$ SD)
3-4-5	0	0.16 $\pm$ 0.07
4-5-6	0	0.19 $\pm$ 0.01
6-7-8	0	0.29 $\pm$ 0.09
8-9-10	13.95 $\pm$ 2.05	0.39 $\pm$ 0.13
10-11-12	23.75 $\pm$ 2.74	0.36 $\pm$ 0.04
None	23.90 $\pm$ 5.52	0.31 $\pm$ 0.11

ならびに MCF の産生が重要であることがわかった。Hirose ら⁸⁾はヒト末梢血単核細胞に PSK (5~40 μ g/ml) を投与すると, 1時間後から IL-8 と MCAF の mRNA が誘導され, 両因子とも産生されることを見いだしている。

II. 炎症性 IAP の誘導—responder の探索

免疫抑制酸性蛋白 (IAP) は癌や炎症などの急性期に増加する α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG) の一成分であり, マイトジェン反応の抑制, natural killer (NK) 細胞活性の抑制, 腫瘍の生着や増殖の促進作用, 抑制性マクロファージ (M ϕ) の誘導などの作用を有する免疫抑制蛋白質として知られている。一方, IAP は手術侵襲直後や起炎剤カラゲナン, エンドトキシン投与により高値

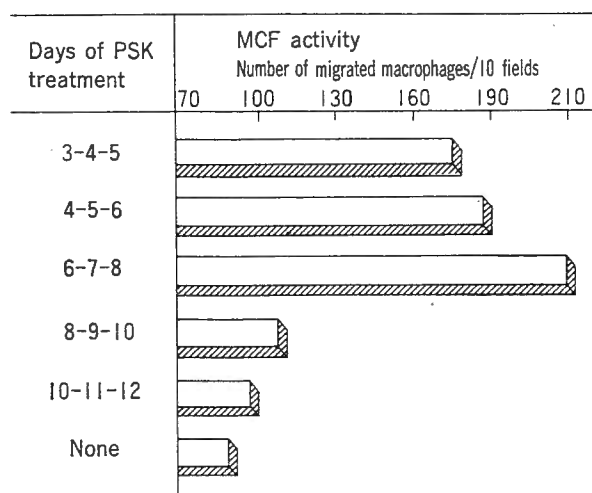


Fig. 2 Effect of time of PSK treatment on MCF activity

Table 2 Induction of MCF from PSK-activated PMN

Culture supernatant	No. of migrated macrophages $\pm$ SD per visual field ($\times 1,000$)
Medium control (RPMI-1640, 10% FCS)	1.3 $\pm$ 1.1
PMN <i>in vitro</i> control ^{a)}	0.9 $\pm$ 0.8
PSK <i>in vitro</i> treated PMN ^{b)}	5.4 $\pm$ 1.5
PSK <i>in vivo</i> treated PMN ^{c)}	4.6 $\pm$ 0.9

a) One ml of 12% proteose peptone was injected ip BALB/c mice and 6h after injection peritoneal exudate cells (PEC) were obtained.

b) PMN (10^6 /ml) were treated with PSK (100 μ g/ml) for 24hr.

c) One ml of PSK (5mg) was injected ip and 6h after injection PEC were obtained and cultured for 24hr.

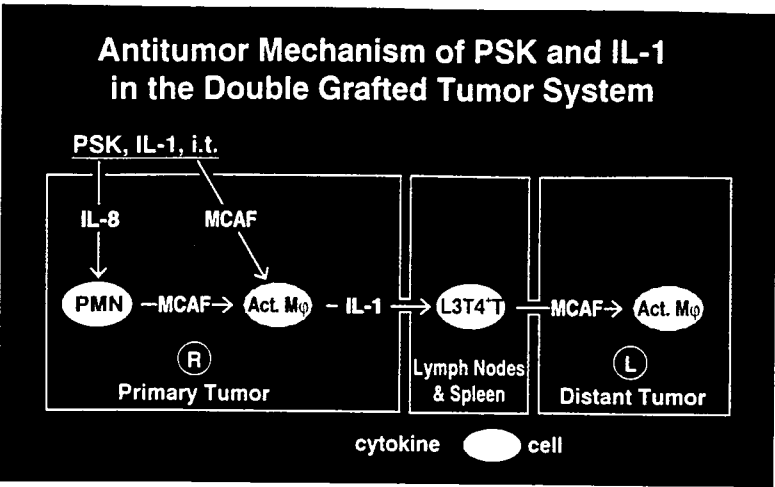


Fig. 3 Antitumor mechanism of PSK and IL-1 in the double grafted tumor system

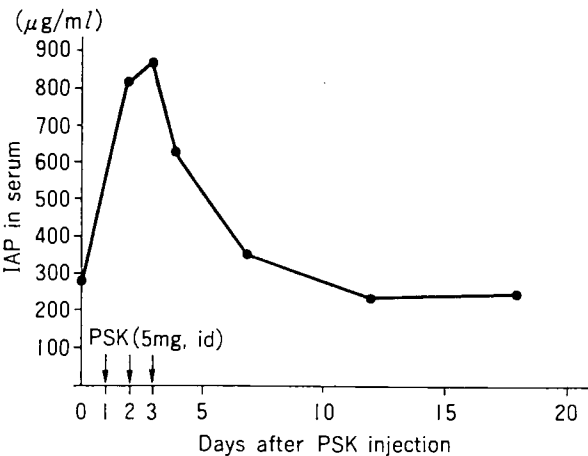


Fig. 4 Change of serum IAP levels in BALB/c mice after PSK administration

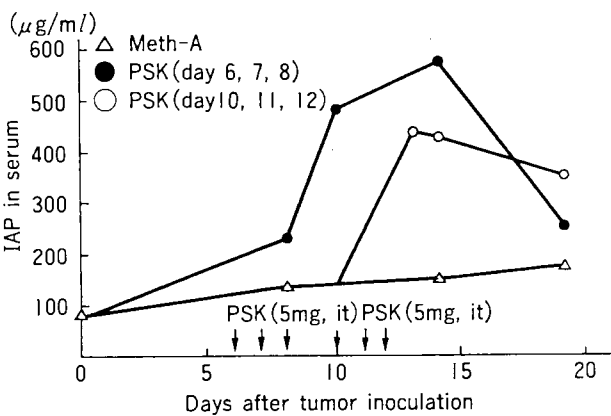


Fig. 5 Effect of time of PSK treatment on serum IAP levels in Meth-A-Bearing BALB/c mice

の IAP が誘導されることから、炎症性 IAP の存在が示唆されていた。また IAP は主にマクロファージ (Mφ), 好中球, 肝細胞が産生することがわかっているので、活性化 Mφ と好中球の指標として測定した。

BRM を投与した担癌マウスならびに非担癌対照マウスに BRM を皮内注射した時の血清 IAP 値を、single radial immunodiffusion (SRID) 法を用い測定した。またマウス血清中の IAP の heterogeneity に関して Con A を使った crossed immunoaffino electrophoresis (CIAE) により解析した⁹⁾。

PSK 5 mg を投与した非担癌マウスの IAP 値を測定したところ、850 $\mu\text{g/ml}$ の IAP 産生

がみられた (Fig. 4)。次に担癌マウスに PSK を腫瘍内投与したところ、600 $\mu\text{g/ml}$ の IAP 値の増加が認められ、その後腫瘍の縮小に伴い急速に減少した。一方、非治療担癌マウスでは徐々に IAP 値は上昇し、担癌 21 日目には 300 $\mu\text{g/ml}$ に達した。PSK の投与時期を遅らせても IAP の上昇は認められたが、その後の回復は遅く抗腫瘍効果は認められなかった (Table 1, Fig. 5)。すなわち、IAP 値の一時増加という Mφ の活性化により PSK が炎症反応を起こすことが、抗腫瘍効果につながるということが示唆された。

炎症性 IAP と腫瘍性 IAP の物性の違いを Con A-CIAE で検討した結果、正常血清 IAP にはない P4 (hybrid type 糖鎖) が両者とも出

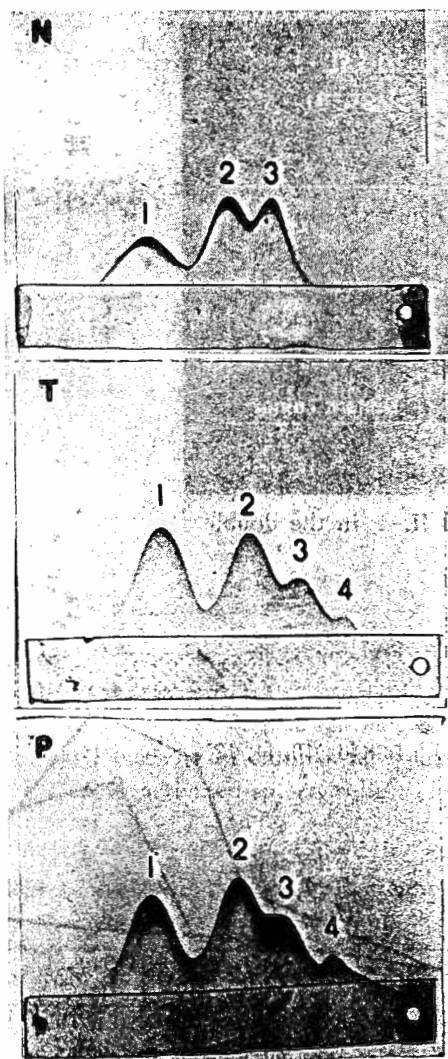


Fig. 6 Con A-CAIE patterns of murine serum IAP

N: Normal BALB/c, 8-week male mice. T: Meth-A tumor-bearing mice, 24 days after tumor inoculation. P: PSK-treated mice, one day after PSK injection.

現し、炎症性 IAP では P2 (biantennary 糖鎖) が増加し、腫瘍性 IAP では P1 (tri-tetraantennary 糖鎖) が増加していることがわかった (Fig. 6)。

すなわち、IAP の糖鎖部分が正常から炎症性に変わる時、炎症性から腫瘍性に変わる時にそれぞれ変化し、生体に微妙な影響を与えていることが示唆された。

今までに IAP 値が $580 \mu\text{g/ml}$ 以下の人は PSK 投与による癌の生存率がよいことがわかって¹⁰⁾ので、今後炎症性 IAP と腫瘍性 IAP

Table 3 Induction of IAP in serum by *Basidiomycetes* preparations

Drugs	IAP ($\mu\text{g/ml}$)
Control	133 ± 18
PSK ($5\text{mg} \times 3$)	930 ± 77
Carbocrin ($5\text{mg} \times 3$)	$2,850 \pm 177$
Sonifilan ($1\text{mg} \times 3$)	121 ± 23
Lentinan ($0.1\text{mg} \times 3$)	189 ± 42

One day after intradermal injections of drugs, serum IAP levels in BALB/c mice were assayed.

を前もって分けて測定することができればより詳細に responder と non-responder を前もって知ることができるものと期待される。さらに PSK の皮内注により血清 IAP の増加する人は PSK の腫瘍内投与に反応し抗腫瘍効果が期待されるので、炎症性 IAP の産生は抗腫瘍のマーカーに使われる可能性が出てきた。

次に現在日本で臨床に使われている担子菌製剤 4 種について、その IAP 誘導能について調べたところ、Table 3 に示すようにカルボクリンが異常に高値を誘導し、多糖体製剤レンチナンとソニフィランは IAP を誘導しなかった。蛋白結合多糖体であるカルボクリンはエンドトキシン、生菌が含まれ、IAP が異常に高く誘導されることがわかった。一方、精製多糖体であるレンチナン、ソニフィランは IAP の誘導能がなく、抗腫瘍効果も認められなかった。一方、蛋白結合多糖体である PSK (Fig. 7) は炎症性 IAP を適度に誘導し、腫瘍内投与により抗腫瘍サイトカインネットワークが働くことが示された。

III. 癌細胞浸潤阻害作用

今までは PSK の宿主側細胞に対する働きを調べてきたが、PSK が転移抑制活性をもっていることから、腫瘍細胞にも直接働いている可能性があった。そこで *in vivo* の転移抑制に対応する *in vitro* 浸潤抑制について調べたので報告する。癌転移の機構として、1) 癌細胞の原発巣からの離脱、2) 間質への浸潤・基底膜の破壊(血管内侵入)、3) 遠隔部位の血管内皮細胞への選択的接着、4) 基底膜への接着・破壊(血管外脱出)、5) 新しい

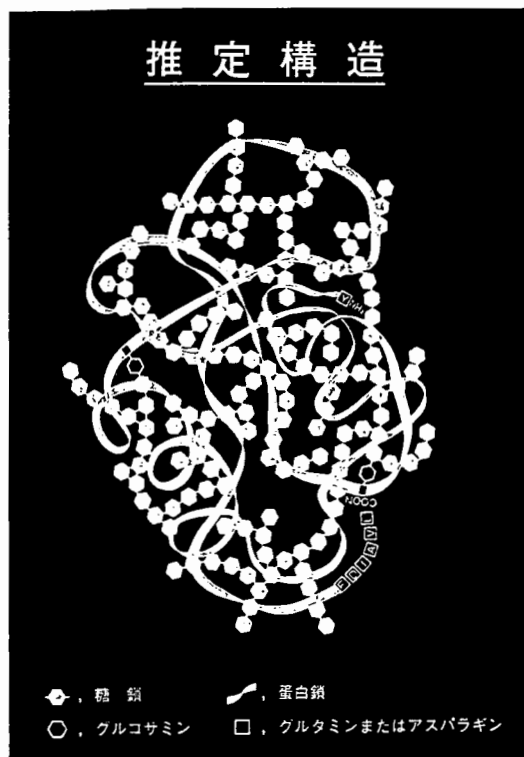


Fig. 7 PSK の推定構造

転移巣の形成増殖が考えられるが、このうち特に2), 4)に関与した浸潤能に及ぼすPSKの効果について検討を加えた。従来、浸潤能を調べるにはBoyden chamberを使ったり、血管内皮細胞を培養して調べなければならず手技が複雑であった。近年、血管内皮細胞のすぐ外側にある基底膜がextracellular matrixといわれるlaminin, collagen, fibronectin, heparan sulfate proteoglycanなどからできていることがわかり、これらはVLAをはじめとする β_1 -integrinと結合する能力があることが知られるようになった。最近、Becton-Dickinson社が作製したMatrigelは基底膜蛋白を豊富に含むマウス腫瘍(EHS sarcoma)の結合組織由来の再構成基底膜で、このMatrigelを8 μ mの孔径をもったフィルターに均一・無菌的にコートしたinvasionチャンバーを作り、Matrigelを通過した腫瘍細胞を容易に算定することにより*in vitro*での浸潤能を調べることができるようになったのでPSKについて検討した。

腫瘍細胞としてはRL γ 1, Colon 26, A375.S2を用いた。フィルター上面にMatrigelがコート

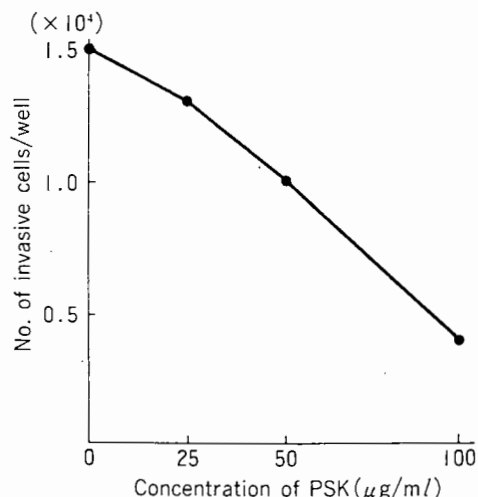


Fig. 8 Inhibitory action of PSK on tumor cell invasion (Dose response)

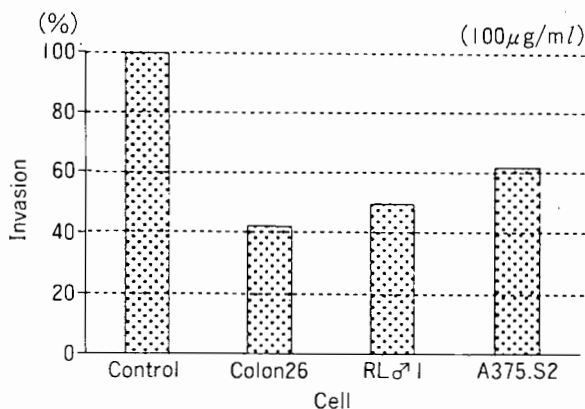


Fig. 9 Inhibitory action of PSK on invasion

されているチャンパー上室に各細胞浮遊液(1~2 $\times 10^5$ /200 μ l)を入れ、これにPSKを添加した。下室には10%FCS/RPMI-1640 500 μ lを入れ、37 $^{\circ}$ Cで24~72時間インキュベートした後、孔径8 μ mのフィルターを通過して下室に浸潤した細胞数を計測し、対照MEM添加群と比較検討した。

RL γ 1細胞にPSK各濃度を24時間処理して浸潤阻害能を調べたところ、Fig. 8に示すように濃度依存性に浸潤阻止活性がみられた。

次に腫瘍細胞を変えて、マウス大腸癌Colon 26ならびにヒトメラノーマA375.S2細胞を使い、PSKを100 μ g/ml処理してそれぞれの浸潤能阻害能を調べたところ、Fig. 9に示すようにいずれも浸潤阻害能を示した。

*In vitro*におけるPSK 100 μ g/mlの濃度は

in vivo における腫瘍内投与濃度 5 mg/マウスに相当することから、PSK は転移性腫瘍細胞に直接働いて浸潤能を阻害する作用のあることがわかった。さらに *in vitro* における PSK の浸潤阻害は *in vivo* における PSK の転移抑制にも関与していることも示唆された。すなわち *in vivo* において転移能がまったくない Meth-A 腫瘍は *in vitro* においてまったく浸潤能がないことが確かめられ、RL♂1, Colon 26 腫瘍は転移能、浸潤能がともにあることが明らかであるからである。今後さらにその詳細な阻害機構について検討を加えたい。

本研究の一部は(財)仙台微生物研究所の研究助成金により行った。

文 献

- 1) 海老名卓三郎, 村田和子: PSK の二重移植腫瘍系における抗腫瘍効果(5). 手術療法と IL-8, MCAF の産生. *BIOOTHERAPY* 4: 915-922, 1990.
- 2) Ishikawa, K., Majima, T. and Ebina, T.: Antitumor effect of a Coliolum preparation, PSK: Induction of macrophage chemotactic factor(MCF) in spleens of tumor bearing mice. *BIOOTHERAPY* 5: 251-258, 1992.
- 3) Ebina, T., Kohya, H. and Ishikawa, K.: Antitumor effect of PSK: Role of regional lymph nodes and enhancement of concomitant and sine-comitant immunity in the mouse. *Jpn. J. Cancer Res.* 80: 158-166, 1989.
- 4) Ebina, T. and Ishikawa, K.: Antitumor effect of interleukin- 1β in the double grafted tumor system. *Jpn. J. Cancer Res.* 80: 570-576, 1989.
- 5) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site: Inductions of interleukin-8-like factor and macrophage chemotactic factor in murine tumor. *Jpn. J. Cancer Res.* 81: 1307-1313, 1990.
- 6) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effector mechanism of interleukin- 1β at a distant site in the double grafted tumor system. *Jpn. J. Cancer Res.* 82: 1292-1298, 1991.
- 7) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effect of PSK at a distant site: Tumor-specific immunity and combination with other chemotherapeutic agents. *Jpn. J. Cancer Res.* 83: 775-782, 1992.
- 8) Hirose, K., Zachariae, C. O. C., Oppenheim, J. J. et al.: Induction of gene expression and production of immunomodulating cytokines by PSK in human peripheral blood mononuclear cells. *Lymphokine Res.* 9: 475-483, 1990.
- 9) Ebina, T., Murata, K. and Tamura, K.: Antitumor effect of intratumoral administration of biological response modifiers: Induction of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 -acid glycoprotein, in mice. *Jpn. J. Cancer Res.* 85: 93-100, 1994.
- 10) Sakamoto, J., Koike, A., Saji, S. et al.: Pre-operative serum immunosuppressive acidic protein (IAP) test for the prognosis of gastric cancer: a statistical study of the threshold level and evaluation of the effect of the biological response modifier PSK. *Surgery Today* 22: 530-536, 1992.

特集

● 第8回日本BRM学会学術集会総会 ●

各種担子菌製剤の抗腫瘍効果の差異

*宮城県立がんセンター研究所・免疫学部門

海老名卓三郎 村田 和子*

要旨 BALB/c マウスに Meth-A 腫瘍を移植する“二重移植腫瘍系”を用いて担子菌由来 BRMs の腫瘍内投与による効果を比較検討した。かわらたけ由来の蛋白結合多糖体であるクレスチン (PSK) とカルボクリンでは、クレスチンは原発腫瘍・遠隔腫瘍の双方とも増殖を抑制したのに対し、カルボクリンは原発腫瘍に対する効果は認められたが遠隔腫瘍に対する効果は全く認められなかった。この効果の差はカルボクリンに含まれる水不溶解分やエンドトキシン、及びそれに起因すると思われる IAP の異常誘導によるものであることが推定された。蛋白質が結合していない多糖体であるレンチナン、ソニフィランではいずれの腫瘍に対する抑制効果も IAP の誘導も認められなかった。

Summary ANTITUMOR EFFECT OF VARIOUS *BASIDIOMYCETES* PREPARATIONS, Takusaburo Ebina and Kazuko Murata, *Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center*

The antitumor effect of biological response modifiers (BRMs) from *Basidiomycetes* in an experimental mouse model, “the double grafted tumor system” using Meth-A inoculated BALB/c mice, was analyzed. Krestin (PSK) from *Coliolum versicolor* cured not only the right tumor but also the left, non-treated tumor in a double grafted tumor system. However, the same *Coliolum* preparation, Carbocrin, cured only the right tumor but did not show any effect on the left tumor. It is suggested that the difference of antitumor activity by Carbocrin was caused by the over-induction of inflammatory IAP stimulated by water insoluble fragments and endotoxins contained in Carbocrin. Polysaccharide preparations without protein, Lentinan and Sonifilan inhibited neither the right nor the left tumor.

Key words : Biological response modifier, Double grafted tumor system, Intratumoral administration, Immunosuppressive acidic protein, Endotoxin

Address request for reprints to : Dr. Takusaburo Ebina, Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center, 47-1 Nodayama, Medeshima-shiode, Natori 981-12, Japan

[**Biotherapy** 10(3) : 474-476, March, 1996]

Table 1 Antitumor effects of *Basidiomycetes* preparations in the double grafted tumor system

Drugs	Right Tumor (1×10^6 cells)			Left tumor (2×10^5 cells)		
	Tumor free /tested	Tumor diameter (mm $\pm$ S. D.)	Tumor weight (g $\pm$ S. D.)	Tumor free /tested	Tumor diameter (mm $\pm$ S. D.)	Tumor weight (g $\pm$ S. D.)
Control	0/7	18.3 $\pm$ 5.8	3.3 $\pm$ 2.3	0/7	11.4 $\pm$ 4.3	0.8 $\pm$ 0.5
PSK	3/7*	3.0 $\pm$ 3.3**	0.2 $\pm$ 0.2**	7/7**	0.0 $\pm$ 0.0**	0.0 $\pm$ 0.0**
Carbocrin	6/7**	1.3 $\pm$ 3.1**	0.1 $\pm$ 0.3**	0/7	10.8 $\pm$ 5.0	1.3 $\pm$ 1.3
Control	0/7	22.5 $\pm$ 2.5	3.4 $\pm$ 0.9	0/7	13.6 $\pm$ 2.9	1.0 $\pm$ 0.5
Sonifilan	0/7	19.1 $\pm$ 2.5	2.5 $\pm$ 0.5	0/7	10.7 $\pm$ 4.9	0.8 $\pm$ 0.7
Control	0/6	25.9 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 1.1	0/6	21.8 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 0.9
Lentinan	0/9	26.7 $\pm$ 1.6	5.8 $\pm$ 1.0	0/9	21.7 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 0.8

Significant difference from the control : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

緒 言

現在我が国で抗悪性腫瘍剤として臨床的に多用されている担子菌製剤は以下のものがあげられる。かわらたけの由来の蛋白質結合多糖体、クレスチン (PSK：呉羽化学工業(株)製)；カルボクリン (Carbocrin：大洋薬品工業(株)製)；シイタケの子実体より抽出した多糖体，レンチナン (Lentinan：味の素(株)製)；スエヒロタケの菌糸体の培養ろ液より得られた多糖体，ソニフィラン (SONIFILAN：科研製薬(株)製)。そこでこれから薬剤の抗腫瘍効果をわれわれが考案した原発腫瘍内投与によるマウス“二重移植腫瘍系”で比較した。更に活性化マクロファージと好中球の指標として炎症性 IAP の誘導能¹⁾ 並びに物理化学的性状についても検討した。

I. 実験結果

1. 担子菌製剤の腫瘍内投与による抗腫瘍効果

“二重移植腫瘍系”で担子菌製剤のうち蛋白質結合多糖体であるクレスチン (PSK) は原発腫瘍のみならず、遠隔転移腫瘍も治癒させることを既に報告してある²⁾。そこで同じかわらたけ菌糸体から抽出した蛋白質結合多糖体という Carbocrin に関して同じ条件で抗腫瘍効果を比較した。又多糖体製剤である Lentinan と SONIFILAN についても抗腫瘍効果について調べた。

その結果 Table 1 に示すように PSK は左右腫瘍共抗腫瘍効果が認められたが、Carbocrin は

Table 2 Induction of IAP in serum by *Basidiomycetes* preparations

Drugs	IAP ($\mu\text{g/ml}$)
Control	133 $\pm$ 18
PSK (5 mg $\times$ 3)	930 $\pm$ 77
Carbocrin (5 mg $\times$ 3)	2,850 $\pm$ 177
Sonifilan (1 mg $\times$ 3)	121 $\pm$ 23
Lentinan (0.1mg $\times$ 3)	189 $\pm$ 42

One day after intradermal injections of drugs, serum IAP levels in BALB/c mice were assayed.

左側腫瘍に関して全く抗腫瘍効果は見出されず、PSK とは全く別の物であることが示唆された。又 Table 1 に示すように多糖体製剤 Lentinan, Sonifilan はこの系においては左右腫瘍共有意の抗腫瘍効果は見い出されなかった。

2. 担子菌製剤投与による IAP の誘導

PSK を BALB/c マウスの皮内に投与すると 900 $\mu\text{g/ml}$ の IAP が血中に誘導されること、一方 Lentinan 投与では誘導されないことを報告してある¹⁾。そこで同じかわらたけ菌糸体由来蛋白質結合多糖体製剤であるといわれている Carbocrin に関して同条件で血中 IAP の誘導能について検討した結果、Table 2 に示すように Carbocrin が異常に高い値を示した。次に多糖体製剤である Sonifilan に関し 1mg ずつ Lentinan に関して 0.1mg ずつ BALB/c マウスに皮内に 3 回投与して、その血中 IAP 値の変化を測定した結果 Table 2 に示すように誘導は認められなかった。

Table 3 Properties of several *Basidiomycetes* preparations

Property	PSK	Carbocrin	Lentinan	SONIFILAN
Viable Cell No.				
Bacteria	<3	>1,100	<3	<3
Fungi (colony/g)	<3	>1,100	<3	<3
Endotoxin (ppm)	<0.01	2,014	<0.01	<0.01
Water unsoluble fraction (%)	1.7	19.7	0	0

3. 担子菌製剤の物理化学的性状の比較

1.2. で示すように同じ担子菌製剤でもその抗腫瘍効果や IAP 誘導能において明らかにその生物学的活性が異なることがわかったので、担子菌製剤そのものの物理化学的性状の違いについて検討した。その結果 Table 3 に示すように、Carbocrin では生菌の含量、エンドトキシン含量とも多量検出された。更に Carbocrin の水不溶解分も多いことがわかった。

II. 考 察

抗悪性腫瘍剤として認められている担子菌製剤でも、われわれが考案した“二重移植腫瘍系”で原発腫瘍内投与によっては蛋白結合多糖体製剤である PSK, Carbocrin は原発腫瘍を治癒させるが、単純多糖体製剤である Lentinan と SONIFILAN は治癒させないことがまずわかった (Table 1)。更に Carbocrin は全く遠隔転移巣を治癒させないことから、原発腫瘍内投与による一連の免疫カスケード反応²⁾を誘起させないことが示唆された。次にマクロファージ、好中球を活性化させて炎症反応の引き金となる血清 IAP の誘起能についても蛋白多糖体である PSK, Carbocrin は誘導させるけれども、単純多糖体製剤である Lentinan, SONIFILAN は誘導させないことがわかった (Table 2)。更に Carbocrin は異常に高い IAP を誘導していた。そこで Carbocrin そのもののエンドトキシン含量を測定した

ところ、異常に高いエンドトキシンを含んでいることがわかった (Table 3)。すなわちこれが IAP 誘導の異常高値の原因であることが示唆された。そこで生菌数も調べたところ、PSK, Lentinan, SONIFILAN は全く存在しないのに対し、Carbocrin は生菌並びに、エンドトキシンが存在し、この様なエンドトキシンの混入が薬剤を直接投与した右側腫瘍を縮小させるが、左側腫瘍を治癒させない理由の一つと考えられ¹⁾、PSK と Carbocrin の抗腫瘍活性が異なる可能性のある事が推測された。今後この様な事実につき他の実験系でも確かめ、臨床効果に関する検討も行うべきと考えられた。

本研究の一部は助仙台微生物研究所の研究助成金により行った。

文 献

- 1) Ebina, T., Murata, K. and Tamura, K. : Antitumor effect of intratumoral administration of biological response modifiers : Induction of immunosuppressive acidic protein, a type of $\alpha 1$ -acid glycoprotein, in mice. *Jpn. J. Cancer Res.* 85 : 93-100, 1994.
- 2) Ebina, T. and Murata, K. : Antitumor effect of PSK at a distant site : Inductions of interleukin-8-like factor and macrophage chemotactic factor in murine tumor. *Jpn. J. Cancer Res.* 81 : 1307-1313, 1990.

特集

● 第8回日本BRM学会学術集会総会 ●

BRM によるヒスタミン合成酵素の誘導

*¹宮城県立がんセンター研究所・免疫部門, *²東北大学歯学部・薬理学村田 和子*¹ 海老名卓三郎*¹ 遠藤 康男*²

要旨 ヒスタミンは骨髄幹細胞の増殖や細胞性免疫反応の調節作用を示し、また、腫瘍の増殖や転移を抑制することが報告されている。そこで、ヒスタミン合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) の誘導を免疫応答を調節して抗腫瘍効果を示す物質として知られている BRM について検討を行った。

BRM として PSK, OK-432, シゾフィラン, レンチナン, セファランチン, BCG を用い、これらの薬剤を BALB/c マウスの腹腔内に投与し、4時間後の肝臓、脾臓、肺、骨髄における HDC 活性を測定した。

その結果、脾臓と骨髄においては、用いた全ての BRM が HDC を誘導した。しかし、肝臓においては PSK と OK-432 のみが、また、肺においては PSK, BCG, OK-432 が HDC を誘導し、BRM の投与により、免疫系の臓器である脾臓と造血臓器の骨髄において著しい HDC の誘導が見られた。

Summary INDUCTION OF HISTIDINE DECARBOXYLASE ACTIVITY IN MOUSE TISSUE BY BRM, Kazuko Murata*¹, Takusaburo Ebina*¹ and Yasuo Endo*², *¹Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center, *²Department of Pharmacology, Tohoku University School of Dentistry

The effects of various BRMs on the synthesis of histamine in BALB/c mice were examined to clarify the base of *in vivo* biological activities of BRMs. PSK, OK-432, sizofiran, lentinan, cepharantin and BCG were used in this study. Within 3 to 6 hours after injection into mice, PSK induced histidine decarboxylase (HDC), the enzyme forming histamine in the spleen, liver, lung and bone marrow. OK-432 also induced the enzyme in the same tissue, but the effects were less than those of PSK. BCG increased the enzyme activities in the spleen, lung and bone marrow. Sizofiran and cepharantin enhanced HDC activities in the spleen and bone marrow, and lentinan induced them in the spleen only. PSK was most effective in inducing HDC activity among BRMs used in this study.

Key words: Biological response modifier, Histidine decarboxylase

Address request for reprints to: Dr. Kazuko Murata, Division of Immunology, Research Institute, Miyagi Cancer Center, 47-1 Nodayama, Medeshima-shiode, Natori 981-12, Japan

[Biotherapy 10(3): 516-518, March, 1996]

緒 言

即時型炎症のメディエーターであるヒスタミンは細胞性免疫反応の調節や骨髄幹細胞の増殖などの作用を示し、免疫反応の調節因子として働いていることが示唆されている。また、ヒスタミンは腫瘍の増殖や転移を抑制することが報告されている¹⁾。ヒスタミン合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) は正常マウスにおいては極めて低い²⁾が、しかし、肝臓、肺、脾臓において LPS や IL-1, TNF の投与により誘導される²⁾。

そこで、免疫応答を調節して抗腫瘍効果を示す物質として知られている各種 BRM の HDC 誘導について検討を行った。

I. 材料と方法

1. 動 物

船橋農場(株)より購入した7週齢 BALB/c 雄マウスを使用した。

2. 薬 剤

BRM として用いた PSK, OK-432, シゾフィラン, レンチナン, セファランチン, BCG はそれぞれ呉羽化学工業(株), 中外製薬(株), 科研製薬(株), 味の素(株), 化研生薬(株), 厚生会 BCG 研究所より恵与を受けた。

3. HDC 活性測定

生理食塩水に溶かした薬剤を BALB/c マウスの腹腔内に投与し、4 時間後に肝臓、脾臓、肺、骨髄の各組織を摘出した。HDC 活性の測定は P-cellulose を用いた遠藤の方法³⁾に従い蛍光法にて測定した。

II. 実験結果

1. PSK による HDC 活性誘導

正常なマウスの組織における HDC 活性は骨髄をのぞいては非常に低い。しかしながら、PSK を腹腔内投与すると、脾臓、肺、肝臓において HDC 活性の著しい誘導がみられた。そして、HDC 活性の誘導は PSK 投与後 3 - 4 時間で最大に達した。また、PSK 投与による HDC 活性の誘導は用量依存的であった。

2. 各種 BRM による HDC 活性誘導

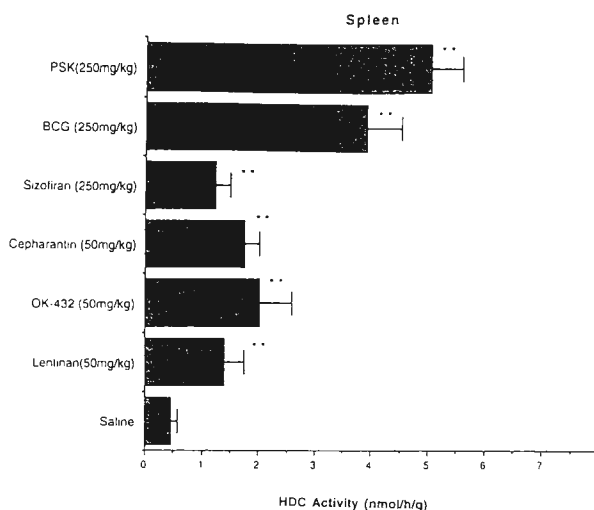


図 1

HDC 活性は BRM 投与 4 時間後に脾臓、肝臓、肺、骨髄において調べた。

図 1 に示すように、各種 BRM 投与後の HDC 活性は脾臓において著しい増加が見られ、なかでも PSK と BCG において顕著であった。骨髄においては正常組織においても HDC 活性が見られるが、BRM の投与により有意な HDC 活性の誘導が見られた。

脾臓と骨髄においては、用いた全ての BRM が HDC を誘導した。しかし、肝臓においては PSK と OK-432 のみが、また、肺においては PSK, BCG, OK-432 が HDC を誘導した。

結 論

免疫応答を調節する BRM とヒスタミンの合成酵素である HDC 活性の誘導について検討を行った結果、BRM の投与により、免疫系の臓器である脾臓と造血臓器の骨髄において著しい HDC の誘導が見られた。

文 献

- 1) Helstrand, K., Asea, A. and Hermodsson, S. : Role of histamine in natural kill cell-mediated resistance against tumor cells. *J. Immunol.* **145**(12) : 4365-4370, 1990.
- 2) Endo, Y. : Induction of histidine and ornithine decarboxylase activities in mouse tissues by recombinant interleukin-1 and tumor necrosis factor.

- Biochem Pharmacol* 38(8) : 1287-1292, 1989.
- 3) Endo, Y. : A Simple method for the determination of polyamines and histamine and its application to the assay of ornithine and histidine decarboxylase activities. *Methods Enzymol.* 94: 42-47, 1983.
-

腫瘍増殖と腫瘍組織内Zn濃度

伊藤友美、氏家重紀、菊池寛昭、涌井 昭

宮城県立がんセンター薬物療法部

はじめに

腫瘍細胞の分裂、増殖にZnは必須の元素といわれている。しかし、腫瘍組織のZn含量についてみると、臓器によっても異なるが正常組織のそれより低値であるとする報告がむしろ多い。ここで“腫瘍細胞は増殖しない正常組織より低いZn濃度のもとで増殖しているのだろうか”という疑問が生じる。腫瘍のZn値が低く出る原因として、腫瘍組織内Zn濃度が不均一であることが推測されたので、腫瘍内の部位別Zn含量が解るよう、腫瘍組織を細切した小片を用い、固体検体用原子吸光光度計（島津SM-30）でZn濃度を測定した。さらに組織内Zn濃度と細胞増殖の関連も含めて検討した。

材料と方法

1. 材料

- (1) ヒト胃癌、大腸癌の手術摘出標本
- (2) 雄性呑竜ラットに皮下移植した吉田肉腫

2. 方法

(1) 腫瘍組織内Zn濃度の測定

ヒト手術摘出標本、ラット移植腫瘍とも摘出、凍結乾燥した後、組織を約1mgの切片に連続的に細切し原子吸光光度計（島津SM-30）で測定した。

(2) 細胞増殖と組織内Zn濃度の関連の検討

Cell proliferation kit (Amersham) を用いて、ラット皮下移植吉田肉腫におけるBromodeoxyuridine (BrdU) 陽性細胞の分布とZn分布を対比し、Znと細胞増殖の関連について検討した。

結 果

1. ヒト癌手術摘出標本のZn分布

(1) 症例1 胃癌、Borr II（組織型sig~por、深達度Pm）

腫瘍の中心部から側縁に向かってほぼ水平に、連続的に組織を切り出してZn含量を測定すると、腫瘍の中心部のZn値は $30 \mu\text{g/g dry weight}$ （以下dw）以下であったのに対し、腫瘍の辺縁に近い部位では、 $45 \sim 47 \mu\text{g/g dw}$ と比較的高値を示した。

(2) 症例2 直腸癌（組織型mod、深達度S₂）

腫瘍組織のZn値は大部分の部位で $50 \sim 70 \mu\text{g/g dw}$ であったが、壁に水平の断面からの標本では症例1と同様、腫瘍の側縁で $110 \sim 127 \mu\text{g/g dw}$ と高いZn値が観察された。

このようにヒトの胃癌、直腸癌では腫瘍の中心部より辺縁部で比較的高いZn値を示す例がしばしば見られた。

2. ラット皮下移植吉田肉腫のZn含量

腫瘍の直径沿いに連続的に切り出した組織片で測定すると、移植後日数が進むにつれて腫瘍内Zn分布の不均一さが目立つようになり、例えば移植6日目では、腫瘍の中心部は比較的低値を示し（ $39 \sim 42 \mu\text{g/g dw}$ ）、周辺部で高値を示す（ $67 \sim 84 \mu\text{g/g dw}$ ）傾向が見られた。

3. 細胞増殖と組織Znの関連

ラットに皮下移植後6日目の吉田肉腫では、細胞分裂を示す、核が濃染されたBrdU陽性細胞が腫瘍の周辺部に多く見られ、Zn含量の多い周辺部で細胞分裂が活発であることが示唆された。

考察とまとめ

固形腫瘍のZn含量を測定する場合、組織を灰化後、原子吸光法で定量するのが一般的であるが、ある程度大量の組織が必要となるため、Zn分布の不均一な腫瘍では腫瘍組織の平均値を測る結果にならざるを得なかった。今回我々は、ごく微量なサンプルで測定可能な固体検体用原子吸光光度計を用いて腫瘍組織のZn濃度を細部にわたって測定した。この方法では凍結乾燥後の組織片が約1mgあればZnが定量可能であるため、腫瘍組織内のZn分布が不均一であることがよく把握できた。

その結果、腫瘍内のZn分布は中心部が低い値を示しても、辺縁部の組織は比較的高値を示す場合が多く見られた。また、この辺縁部でBrdU陽性細胞が数多く検出されたことにより、腫瘍細胞はZn値の高い辺縁部で、より活発に増殖していることが示唆された。

したがって、“腫瘍細胞は増殖しない正常組織より低いZn濃度のもとで増殖しているのであろうか”という当初の疑問に対しては、“灰化法による測定で低いZn値を示す腫瘍が存在しても、それは多量の腫瘍組織の平均値であり、実は腫瘍の辺縁部には高いZn値を示す部分もあって、その部分の細胞が活発に増殖しているので、低いZn値のもとで腫瘍細胞が

増殖していることを意味するわけではない”という解答が得られることになる。これらのことから、腫瘍のZn含量と腫瘍細胞増殖の関連を検討する場合には、腫瘍のZn分布が不均一であることから、多量の組織をZnの測定に要するような方法を用いるのは不適當であると考えられた。

THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR ZINC CONTENT AND TUMOR CELL PROLIFERATION

Y. Itoh, S. Ujiie, H. Kikuchi, and A. Wakui
(Miyagi Cancer Center Institute)

Zn has been found to be essential for the tumor cell proliferation. However, the tumor Zn content is often lower than normal tissue. Is Zn essential for tumor cell proliferation at all?

Tumor Zn has been measured by ashing-method that requires large quantity of tumor tissue for measurement. Therefore, it was unavoidable in the conventional method by ashing, Zn content of tumor tissue that has uneven Zn distribution is determined as the mean value of tumor.

But, in measurement of Zn by atomic-absorption spectrometer for solid sample (Shimazu SM-30), Zn content of tumor tissue is determined with only 1mg sample, so Zn distribution in tumor is investigated clearly in detail.

In the measurement of Zn by this method, relative high Zn value area was found out in the marginal part of the tumor. Tumor cells in this area incorporated Bromodeoxyuridine actively suggesting active proliferation of tumor cells in high Zn area. Zn may be essential for tumor cell proliferation. Then, in the studies on relationship between tumor cell proliferation and tumor Zn content, a method of Zn measurement that requires large quantity of tumor tissue is not suitable.

酵素・酵素阻害剤/酵素

シアリダーゼスーパーファミリー

[同義語] シアリダーゼ, ノイラミニダーゼ

概説

糖蛋白や糖脂質の非還元末端からシアル酸（ノイラミン酸のアシル誘導体）残基を取り除くと、蛋白分子のコンホメーションが変化したり、分子や細胞による認識や免疫原性など、重要な生理現象が大きく影響を受ける。この反応を触媒するシアリダーゼは、“受容体破壊酵素”として最初にウイルスに発見されて以来、生物界に広く見いだされているが、その分布は一見、不規則で、系統的ではないように見える。棘皮動物から哺乳動物に至るまで動物に広く分布する一方、植物や他のほとんどの後生動物にはシアリダーゼもその基質となるシアロ複合糖質も存在しない。ところが、動物宿主に常在したり、そこで病原性を現す細菌や寄生虫にもシアリダーゼは見いだされており、また、同種属の細菌間でもその陽性率はかなり異なっている。

シアリダーゼ遺伝子の生物界におけるこのような特異な分布状態により、この遺伝子の起源に関して、二つの相反する仮説が提出される。ひとつは、これまで観察されてきたシアリダーゼ分子間の生化学的性質の多様性と一次構造の低い相同性に立脚した多系統発生説であり、他は、いくつかの共通配列の存在と二次・三次構造の高い相同性に基づいた単一系統発生説である¹⁾。後者はシアリダーゼの起源が棘皮動物より高等の動物に存在し、微生物は動物宿主から獲得した遺伝情報によりシアリダーゼを発現させている可能性を示す。本稿では、シアリダーゼスーパーファミリーが存在するという観点に立って論述する。しかし、動物シアリダーゼについては、現在までひとつのタイプの構造が明らかになっているにすぎず、スー

パーファミリー構成員の詳細についてはいまだ不明の点が多い。

各論

1. ウイルスおよび細菌のシアリダーゼ

ウイルスのシアリダーゼは、表面膜抗原の主成分のひとつとして、インフルエンザウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ファウルプラクウイルスなどから高度に精製され、早くから構造研究が進んでいる。そのいくつかはX線結晶解析により高次構造やシアル酸との結合様式もわかってきた。40-60 kDaの単量体からなる150-200 kDaの4量体を形成していることが多い。細菌のシアリダーゼも培養ろ液から高純度の精製標品が得られており、*Vibrio cholerae* や *Salmonella typhimurium* LT2 からのものは結晶化され、三次構造も解析された。これらの微生物にはほとんど病原性があることから、シアリダーゼと病原性との関連が推察されたが、現在では栄養源の獲得と密接すると考えられている。

一次構造について比較すると、同種属間でも必ずしも一次構造全体の相同性はそれほど高くはなく、細菌シアリダーゼ間の一次構造の相同性は高々35%程度であるという。

ウイルス-細菌間においては一次構造全体に対する有意の相同性は認められない。しかしながら詳細な比較検索により、シアリダーゼ間にいくつかの共通配列が見いだされた(図1)。代表的な例が Roggentin ら²⁾による Asp-box (Ser-X-Asp-X-Gly-X-Thr-Try) 配列である。彼らは4種の細菌シアリダーゼ (*Clostridium sordellii* G12, *Clostridium perfringens* A99, *S. typhimurium* LT2, *V. cholerae* 395) および2種のインフルエンザA型ウイルスシアリダーゼ (H7N1, H13N9)

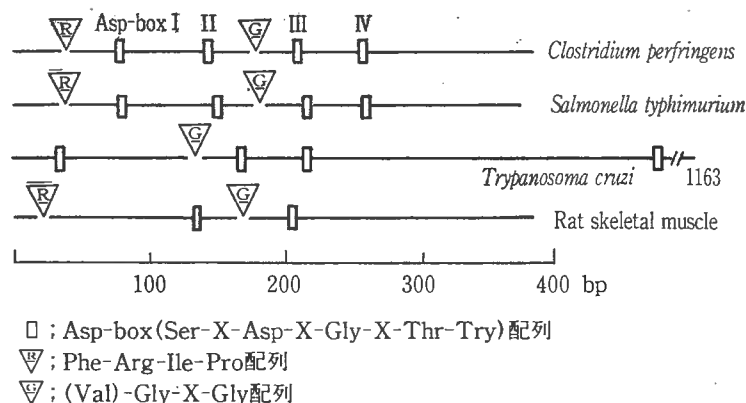


図1 シアリダーゼファミリーに保存されているアミノ酸配列とその相対的位置

のアミノ酸配列を比較したところ、Asp-box が繰り返し保存されていることに気づいた。この配列はその後、細菌シアリダーゼに4～5個、インフルエンザA型ウイルス酵素に1個（不完全型）存在することがわかった。二つの Asp-box 間の距離は保存されていることが多く、とくに2番目と3番目間は60～70アミノ酸残基で、これまでに一次構造が明らかになったほとんどすべてのシアリダーゼに該当する。

Asp-box のほかにも共通配列がある。N末端に近い部位の (Phe)-Arg-Ile-Pro 配列と、二つの Asp-box 間に位置する (Val)-Gly-X-Gly である。この両配列間の距離もほぼ保存されている。これらの共通配列に部位特異的変異を施すと、Asp-box については、著しい変化がみられなかったが、この配列の上流に位置する (Phe)-Arg-Ile-Pro の Arg-37 を Lys に置換したとき、著しい K_m の上昇および V_{max} の低下が起こった。Asp-box の役割についてはいまだはっきりせず、糖分子との結合や分泌に関与する可能性が推察されている。実際、Asp-box を欠いているインフルエンザB型ウイルス、センダイウイルス、ニューカッスル病ウイルスにもシアリダーゼ活性が認められている。

一次構造とは異なって、高次構造にはかなりの共通性があるようである。最近、*S. typhimurium* LT2 シアリダーゼが結晶化され、一次構造の相同性が15%と低いインフルエンザウイルス酵素と三次構造が比較された³⁾。折りたたみ構造や活性部位アミノ酸残基の立体配置が驚くほど似ている

ことがわかった。ウイルス酵素は、ホモ4量体であるが、単量体のサルモネラ酵素はウイルス酵素と同様、二つの α -ヘリックス部位を含む β シート構造で構成されていた。折りたたみ構造のトポロジーはウイルス酵素と同一であり、4本の β -ストランドからなる逆平行 β シート6個からなっていた。活性部位についても、シアル酸残基が入る疎水性ポケットを構成するアミノ酸残基がすべて保存されていた。

2. *Trypanosoma cruzi* のシアリダーゼ/トランスシアリダーゼファミリー

T. cruzi は、中部・南部アメリカでヒトに寄生し Chagas' disease を起こす寄生虫である。宿主に侵入し循環血中に入ると、宿主細胞の表層や血中複合糖質から、シアル酸を自身の細胞表層へと $\alpha 2 \rightarrow 3$ 結合で転移させるトランスシアリダーゼを発現する。シアル酸転移により標的細胞への接着・侵入を可能にしているらしい。シアリルトランスフェラーゼの基質である CMP-シアル酸はシアル酸のドナーとならない。シアル酸を転移させる適当なアクセプター分子がない状態ではシアリダーゼとして働き、ひとつの蛋白分子が両活性を併せもつことがわかってきた。

シアリダーゼ/トランスシアリダーゼファミリー⁴⁾は、遺伝子配列の比較によって四つのサブファミリーに分類される。C末のくりかえし領域の長さに応じて、分子量が60-200 kDaの数百の関連するシアリダーゼ遺伝子が存在する。これらのうち、活性型のトランスシアリダーゼをコードするIグループ遺伝子、活性のない gp85 表層糖

蛋白を含むIIグループは、細菌酵素の一次構造との相同性は25%以下であるが、Asp-boxを2-4個含む。

3. 動物シアリダーゼ

極端な不安定性と低活性が災いして、動物シアリダーゼの分子生物学的研究は遅れている。これまでラットを酵素源として、4種のシアリダーゼが存在することがわかった。これらは、各々、リソゾーム内腔、リソゾーム膜、細胞質、形質膜に局在し、基質特異性や免疫学的性状が異なっている。このうちラット骨格筋の細胞質シアリダーゼ cDNA がクローン化され、一次構造が明らかとなった⁵⁾。微生物酵素のそれと比較すると、一次構造全体に有意の相同性は認められなかったが、Asp-box が2個存在し、さらにN末付近に Phe-Arg-Ile-Pro 配列および (Val)-Gly-X-Gly 配列も見いだされた。アミノ酸配列から β シート構造傾向を予想すると、インフルエンザA型ウイルス

の活性部位の構造と類似する β シート構造が2ヵ所存在する。ウイルス酵素と同様、高含量(9個)のシステインが検出された。最近、このラット酵素と性状が類似する CHO 細胞の可溶型酵素の cDNA が Warner らにより単離され、両者の一次構造の相同性が85%と非常に高いことがわかった。他種の動物シアリダーゼがこれらと異なった構造を示すのか、共にファミリーを構成するのか、動物酵素の構造解析の進展が待たれる。

文 献

- 1) Roggentin, P., et al.: *Mol. Microbiol.*, **9**: 915-921, 1993.
- 2) Roggentin, P., et al.: *Glycoconj. J.*, **6**: 349-353, 1989.
- 3) Crennell, S. J., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 9852-9856, 1993.
- 4) Cross, G. A. M., & Takle, G. B.: *Ann. Rev. Microbiol.*, **47**: 385-411, 1993.
- 5) Miyagi, T., et al.: *J. Biol. Chem.*, **268**: 26435-26440, 1993.

宮 城 妙 子 (宮城県立がんセンター研究所生化学部門)

動物シアリダーゼの構造と機能の研究

Structure and function of mammalian sialidase

(日本生化学会推薦)

代表研究者	宮城県立がんセンター	宮城 妙子	Miyagi Cancer Center	Taeko Miyagi
協同研究者	宮城県立がんセンター	秦 敬子	Miyagi Cancer Center	Keiko Hata
協同研究者	宮城県立がんセンター	和田 正	Miyagi Cancer Center	Tadashi Wada

研究目的

動物シアリダーゼは、糖蛋白やガングリオシドの生理的な異化分解を開始するばかりでなく、分子のコンホメーションや認識機構に影響を与えて重要な生理現象に関与することが期待されている。われわれはこれまで、動物シアリダーゼの分離・精製、性状の検索を進め、少なくとも4つの分子種が存在することを明かにした。それらはリソゾーム内腔、リソゾーム膜、細胞質、形質膜に局在するシアリダーゼであって、それぞれユニークな基質特異性をもち、免疫学的にも互いに区別されることから、異なった遺伝子によってコードされ、異なった機能を有することが推察された。本研究では、それぞれの分子の構造・機能を明かにし、生理的脱シアリル化機構の実体解明をめざして、動物シアリダーゼのプロトタイプと考えられる細胞質性シアリダーゼ、癌化で活性上昇を示し細胞内情報伝達への関与が期待される形質膜性シアリダーゼに焦点を絞って研究を進めた。細胞質性シアリダーゼについては、すでにわれわれがクローン化したcDNAを用いて、生理機能や発現機構の解析を行い、形質膜性シアリダーゼについては、cDNAクローニングを目的として高度精製を完成した。さらに、癌転移におけるシアル酸の役割を探るため、高転移細胞におけるシアリダーゼについて調査し、高転移細胞へのシアリダーゼ遺伝子導入を行った。

研究経過

I. 細胞質性シアリダーゼ

先にクローン化したラット細胞質性シアリダーゼcDNAをプローブとして、ゲノムDNAのクローニングを行い、ゲノム構造、発現機構、機能についての新しい知見を得た。すなわち、図1に示すように、細胞質性シアリダーゼ遺伝子は3つのエクソンから構成され、全長約3.4 kbであること、転写開始点を決定し、その上流の塩基配列を検索すると、33 bp上流に典型的なTATA-boxが存在し、さらに上流には筋特異的転写因子

の結合部位である 2 対の E-box を含んでいることがわかった。この領域をルシフェラーゼ遺伝子上流に結合し、細胞に導入すると、細胞質性シアリダーゼ活性を欠くラット繊維芽細胞 3 Y 1 や筋芽細胞 L 6 では殆どルシフェラーゼ活性が検出できなかったが、分化誘導によって筋管形成が見られるようになった L 6 細胞では、著しい活性の上昇が認められた。

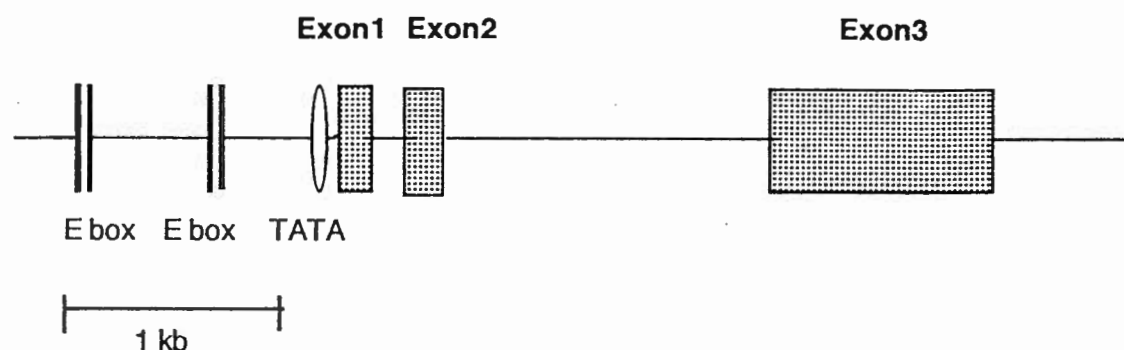


図 1. Organization of rat cytosolic sialidase gene

そこで、L 6 細胞の分化時における細胞質性シアリダーゼ発現の変化を調べると、mRNA レベルおよび活性のレベルが分化に伴って上昇し、このシアリダーゼ遺伝子の発現が骨格筋細胞の分化に密接に関与している可能性があることがわかった。つぎに、分化誘導培地にこの酵素の N 末端 8 アミノ酸に相補的なアンチセンスオリゴマーを添加し発現を抑制すると、実際に筋管形成が阻害されることがわかった。センスオリゴマーではこのような影響は見られなかった。以上の結果は、このシアリダーゼ遺伝子の発現が骨格筋細胞の分化に密接に関連していることを示している。

II. 形質膜性シアリダーゼ

(1) 形質膜性シアリダーゼの分離・精製

形質膜性シアリダーゼの cDNA クローニングを目的として、高度精製を試みた。初めにラット脳を酵素源として、酵素の精製を進めたが、活性が低く不安定なため、高度精製には至らなかった。そこで、ラット脳酵素の部分精製品に対する抗血清を調製し、ラット組織分布や他の動物種における活性分布を調べたところ、ウシ脳にこの酵素が多く含まれることがわかった。ラット脳と同様、ウシ脳においてもシナプトソーム膜に局在すること

を確認したが、大量精製を目的としたため、顆粒画分を出発材料とした。Triton X-100とデオキシコール酸で可溶化後、DEAE-セルロース、オクチルセファロース、セファクリルS-200、RCA-アガロース、Mono-Q、さらにチオールセファロースおよびガングリオシドアフィニティのカラムクロマトをつないで、顆粒画分から約10万倍以上の精製標品を得た。最終標品の密度勾配法による沈降係数は4.8Sで、ゲル濾過による分子量は約6万であった。また、RCA-レクチンに完全に吸着し、ガラクトース残基をもつ糖鎖を含むことがわかった。最終標品についてSDS-PAGE電気泳動を行ったところ、52k蛋白バンドが活性の強さと平行して認められた。このバンドをPVDF膜にプロットし、アミノ酸のマイクロシーケンシングを行った。得られた情報に基づいて、cDNAクローニングを進めている。

(2) 形質膜性シアリダーゼの性状

活性には表面活性剤を必要とし、0.1% TritonX-100存在下で最大活性が得られた。DTT、Neu5Ac2en, グリセロールに安定化作用があった。また、本酵素は Cu^{2+} (1 mM) などの重金属イオンや4-ヒドロキシマーキュリー安息香酸 (10 mM) によって、強く阻害されたが、この点はリソゾーム膜のシアリダーゼと対比される特徴である。基質特異性を調べると、ガングリオシドをほぼ特異的に水解し、他の多くのシアリダーゼと異なって、糖蛋白やオリゴ糖には働かなかった。 $\alpha 2-6$ シアリル結合の分解は、 $\alpha 2-3$ 結合の約1/3の速度であった。GM3の糖部分に相当する $\alpha 2-3$ シアリルラクトースには働かず、セラミド部分が不可欠であることがわかったので、セラミドの脂肪酸やスフィンゴシン部分に修飾を加えた誘導体を基質として調べた。脂肪酸の炭素数を減らしたものでも水解されたが、スフィンゴシンを変化させると、大きく影響することがわかった。GM3に対する K_m は100-150mMであった。

表1. Substrate specificity of sialidase purified from bovine brain particulate

Substrate	Hydrolysis ratio (%)
Gangliosides	
GM3	100
GD1a	95
GM2	10
Synthetic gangliosides :	
GSC-17 ($\alpha 2-3$)	110
GSC-61 ($\alpha 2-6$)	44
Orosomucoid	2
Fetuin	0
Glycophorin	3
Ovine submaxillary mucin	3
Bovine submaxillary mucin	0
Sialyllactose	2
4MU-NeuAc	15

(3) 形質膜シアリダーゼの活性変動

細胞増殖時のこのシアリダーゼの活性変動について、ヒト類上皮癌由来のKB細胞を用いて観察した。この細胞には、ガングリオシドおよび合成基質4MU・NeuAcを水解するシアリダーゼ活性が検出され、前者は上記ウシ脳酵素と類似することがわかった。細胞増殖時に、4MU・NeuAcを水解するシアリダーゼ活性には活性変化が認められなかったが、ガングリオシド・シアリダーゼは活性上昇し、EGFを添加するとこの効果が著しかった。

III. シアリダーゼと癌転移

細胞の癌化時に見られる膜糖鎖シアル酸変化は、癌細胞の浸潤・転移能と深く関連している。シアル酸と癌転移との関係を検索し、変化の意義を明かにする目的で、転移能の異なる癌遺伝子導入3Y1細胞(SR-3Y1, fos-SR-3Y1)を用いて、シアリダーゼ活性を比較調査した。その結果、図2に示すように、3Y1細胞にラウス肉腫ウイルスを感染させたSR-3Y1低転移細胞のシアリダーゼ活性は対照細胞のその50%に低下しており、さらにv-fosを導入し高転移能(とくに高浸潤能)を獲得させたfos-SR-3Y1細胞では、シアリダーゼ活性が10%にまで激減していた。

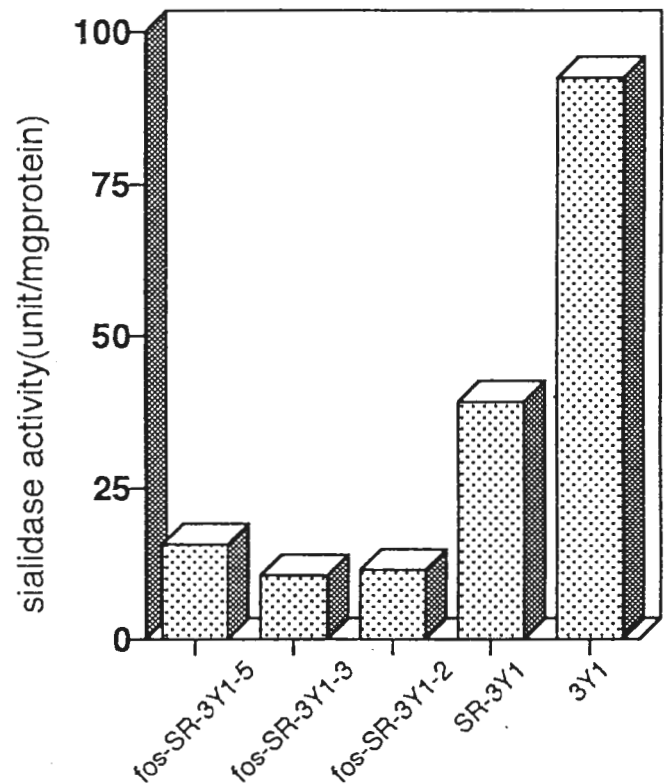


図2. Sialidase activities in 3Y1 cells and their transformant

一方、細胞質性シアリダーゼcDNAを、高いシアル酸量をもつ転移細胞に導入した。B16メラノーマ細胞株のうち、高転移・高浸潤能を有するBL6細胞が低転移細胞に比べ、シアリダーゼ活性は低いが各種シアリルトランスフェラーゼ活性が高く、シアル酸量も高いことがわかった。そこでBL6細胞を対象として、シアリダーゼ遺伝子導入を行い、高発現細胞株を得た。C57BL/6マウスの尾静脈から注入し、肺におけるコロニー形成数を調べると、トランスフェクタントでは、母細胞やモックトランスフェクタントに比べて、著しくコロニー形成が抑制されていた。細胞増殖曲線やマトリゲルなどへの接着の程度には大きな変

化は見られなかった。Boyden Chamber 法によって浸潤能を調べると、トランスフェクタントでは抑制傾向を示した。その全シアル酸量は約 50% に減少していたが、レクチンを用いたフローサイトメトリーによる細胞表層シアル酸の調査では、対照に比べ、大きな差異は認められなかった。しかしながら、細胞抽出液による糖蛋白や糖脂質の分析では、シアリダーゼ遺伝子導入細胞で GM3 の明かな低下とラクトシルセラミドの増加が認められた。以上の結果は、シアリダーゼが癌転移に深く関わっていることを示している。

考察

動物シアリダーゼの分子生物学的研究の歩みは、他のグリコシダーゼのそれと比較し非常に遅れている。その原因として、この酵素の活性が極端に低く不安定で、しかも主に膜結合性であるため、分離・精製が困難であること、さらに、既知の微生物シアリダーゼ一次構造との低い相同性により、クロスハイブリダイゼーションや PCR が有効でないことなどが考えられた。先にわれわれは、細胞質性シアリダーゼの分離・精製を完成させ、その部分アミノ酸配列を情報として、動物シアリダーゼでは初めての cDNA のクローニングに成功した。この cDNA を利用し、これまで同定してきた他の 3 種のシアリダーゼの cDNA クローニングを試みた。ところがこの cDNA をプローブとしたハイブリダイゼーションや微生物シアリダーゼとの共通配列である Asp-box 配列をプライマーとした PCR による試みはことごとく失敗に終わった。この結果はわれわれに、動物シアリダーゼ間においても一次構造のホモロジーが低いことを推察させた。そこで、細胞質性シアリダーゼの場合と同様、部分アミノ酸配列の獲得を目的として、形質膜性シアリダーゼの高度精製をめざすこととなった。以上のようなシアリダーゼ研究の状況下で、このたびのウシ脳膜画分からの高度精製の完成およびその標品のペプチドシーケンシングの成功は本課題の遂行に大変意義深い。cDNA が得られれば、細胞内局在や基質特異性の相違の構造上の由来や、動物シアリダーゼ間の共通配列の有無など、動物シアリダーゼ構造研究に大きく貢献することが期待される。

また、細胞質性シアリダーゼの機能に関して、興味ある知見得られた。骨格筋細胞の分化に、このシアリダーゼの発現が重要な役割を果たしていることが明らかになった。糖鎖が筋分化に何らかの役割を果たしている証拠が蓄積しつつある中で、この結果は糖鎖遺伝子が実際関与していることを示す初めての例である。さらに、この遺伝子を B16 メラノーマ高転移細胞に導入すると、肺転移が著しく抑制されることがわかった。細胞骨格系におけるシアル酸量の変化が癌転移に深く関与している可能性が推察される。この機構と意味を追求している。

研究発表

口頭発表

- 1) Miyagi T.: Structure and expression of rat cytosolic sialidase gene. Sialidase Workshop. Rigi Kaltbad, Switzerland, 1994, 4.
- 2) 宮城妙子、秦 敬子、和田 正：ガングリオシドを水解するシアリダーゼの性状と機能の解析、日本脂質生化学研究会、札幌、1994、6.
- 3) 宮城妙子、佐藤 馨、秦 敬子、和田 正：遺伝子導入による細胞質性シアリダーゼの機能解析、第16回糖質シンポジウム、鹿児島、1994、8.
- 4) 佐藤 馨、和田 正、安井 明、宮城妙子：ラット細胞質シアリダーゼ遺伝子の構造と発現機構の解析、日本生化学会、大阪、1994、9.
- 5) 秦 敬子、和田 正、長谷川 明、宮城妙子：ウシ脳ガングリオシド・シアリダーゼの精製と性状解析、日本生化学会、大阪、1994、9.
- 6) 宮城妙子、佐藤 馨、安井 明、涌井 昭：シアリダーゼ遺伝子を導入したラット3Y1細胞の性状解析、第53回日本癌学会総会、名古屋、1994、10.
- 7) 秦 敬子、和田 正、涌井 昭、宮城妙子：ガングリオシド・シアリダーゼと細胞増殖、第53回日本癌学会総会、名古屋、1994、10.
- 8) 宮城妙子、佐藤 馨、秦 敬子、和田 正：シアリダーゼの構造、機能、および発現制御、日本薬学会115年会生物化学部会シンポジウム、仙台、1995、3.
- 9) 宮城妙子、秦 敬子、和田 正、安井 明、谷口俊一郎：高転移細胞におけるシアリダーゼとシアリルトランスフェラーゼの発現とその修飾、第4回がん転移研究会、東京、1995、4.
- 10) 秦 敬子、和田 正、宮城妙子：ガングリオシドを特異的に水解する膜結合性シアリダーゼの精製と性状解析、第17回糖質シンポジウム、京都、1995、7.
- 11) Miyagi T., Sato K., Hata K. and Wada T.: Genomic organization and expression of the rat cytosolic sialidase gene. The 13th International symposium on Glycoconjugates. Seattle, USA, 1995, 8.
- 12) Hata K., Wada T, and Miyagi T.: Purification and characterization of ganglioside-hydrolyzing sialidase from bovine brain particulate. Satellite Symposium on "Sphingo(glyco) lipid function". Port Ludlow, WA, USA, 1995, 8.
- 13) 和田 正、秦 敬子、宮城妙子：SM/Jマウスにおけるシアリダーゼ欠損分子種の検索。日本生化学会、仙台、1995、9.
- 14) 徳山 聡、石川和浩、森谷節子、安井 明、宮城妙子：シアリダーゼ遺伝子導入による癌細胞の形質変化。日本生化学会、仙台、1995、9.

15) 宮城妙子、秦 敬子、和田 正、佐藤 馨、徳山 聡：細胞の増殖・分化とシアリダーゼ遺伝子発現。日本生化学会シンポジウム、仙台、1995、9。

16) 秦 敬子、和田 正、涌井 昭、宮城妙子：細胞増殖におけるガングリオシド・シアリダーゼの役割。第54回日本癌学会総会、京都、1995、10。

誌上発表

1) Miyagi T., Sato K., Hata K., and Taniguchi S.: Metastatic potential of transformed rat 3Y1 cell lines is inversely correlated with lysosomal-type sialidase activity.

FEBS Lett. 349, 255-259, 1994.

2) Sato K. and Miyagi T.: Genomic organization and the 5'-upstream sequence of the rat cytosolic sialidase gene. *Glycobiology*, 5, 511-516, 1995

3) Sato K. and Miyagi T.: Involvement of an endogenous sialidase in skeletal muscle cell differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 221, 826-830, 1996

4) Tokuyama S., Moriya S., Yasui A., Miyazaki R., Taniguchi S. and Miyagi T.: Suppression of pulmonary metastasis of mouse B16 melanoma cells by sialidase gene transfection. submitted.

(Summary)

The removal of sialic acid residues from glycoproteins and glycolipids, catalyzed by sialidase, has been implicated in many important biological processes. To elucidate the significance and the regulation mechanism of physiological desialylation, we have been investigating sialidases of mammalian origin, earlier demonstrating four types of sialidase located in intralysosomal, cytosolic, plasma membrane and lysosomal membrane, respectively. They differ in catalytic and immunological properties from one another. To elucidate the structure and physiological function of these sialidases, Here we have studied further on the further studies on plasma membrane sialidase and cytosolic sialidase. For the purpose of cDNA cloning, the former enzyme has been extensively purified from bovine brain particulate and the partial amino acid sequence has been determined. The cytosolic sialidase, which we previously cloned, was found to be highly expressed in skeletal muscle and to contain an enhancer/promotor region transcriptionally active in myogenic cells. During myogenic cell differentiation, the expression of cytosolic sialidase was increased and an antisense oligomer of the gene, in fact, inhibited the differentiation. In addition, when the cytosolic sialidase cDNA was stably transfected into a B16 melanoma of highly metastatic potential, the cells overexpressing sialidase exhibited extremely reduced metastatic capability.

Cancer Therapy & Host

癌治療と宿主

—別刷—

高齢者の癌薬物療法の特徴

涌井 昭*¹

はじめに

平均寿命の延長によるいわゆる高齢者(何歳以上を指すか明確に規定されているわけではないが、WHOによると65歳以上を指している)人口の増加に伴って、この年齢層の癌死亡率も高率となり、昨年度においては、わが国の総癌死亡数の43.3%を占めるに至っている。したがって、わが国においても高齢癌患者に対する対応はますます重要な領域になってきつつある。しかし、高齢者では種々臓器の生理的予備能が低下しているうえに合併症を併発していることが多く、また、精神的、社会的にも種々の問題を抱えている場合が多いためか、薬物療法に関する情報はきわめて少ないのが現状である。

本稿においては、このような現状を背景に、高齢者の癌薬物療法の特徴を薬理学的側面および加齢に伴う主要臓器機能の変化と、それらに及ぼす薬物の影響の面から考察してみたい。

高齢者癌患者の薬理学的特徴

Pharmacokineticsの面からみて、高齢者では薬物の吸収は一部のものを除き、若・中年者と比較してもそれほどの変化はみられない。これに対し、分布は加齢に伴う体内水分量の減少、体脂肪量の増加などにより、薬物によっては異なった挙動を示すことがある。例えば、水溶性

薬物の分布量は加齢とともに減少し、脂溶性薬物では逆に増加する傾向にある。また、高齢者で時にみられる循環タンパク量の低下は、加齢による薬物結合性タンパクの変化を示唆するもので、薬物の毒性の発現にも関与している¹⁾。

薬物の主要な代謝の場である肝のmixed function oxidase system(MFOS)の活性や抱合反応、すなわち薬物の活性化、不活化は加齢の影響をそれほど受けないと考えられている。

薬剤の排泄経路中、加齢に伴う最も普遍的な生理的变化は腎糸球体濾過率(GFR)の低下である²⁾³⁾。GFRの低下は、メソトレキセート(MTX)、ブレオマイシン(BLM)、シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン(CBP)、シクロホスファミド(CPM)、イホスファミド、マイトマイシンC(MMC)、ニトロソウレア(NUs)およびL-アスパラギナーゼ(L-ASP)などの薬剤では腎からの排泄遅延があり、AUCが大になって毒性の増強をもたらす¹⁾。Gelmanら⁴⁾は、65歳以上の患者にMTXやCPMを投与する場合、creatinine clearance(Ccr)の程度に応じて投与量を調節することにより、効果を低下させることなく毒性の軽減をはかり得たという。MTX、CBPのGFRの程度に応じた投与量の補正に関し、以下の式が提唱されている。

*1 わくい あきら／宮城県立がんセンター総長

1) MTX²⁾

2) CBP⁵⁾

$$D \times \frac{Ccr}{70}$$

$$AUC \times (GFR + 25)$$

D: 通常投与量 AUC: 望まれる AUC

目標 AUC は単独投与では 5-7 $\mu\text{g}/\text{min}$ の間にあることが推奨されるが、併用では今後明確にされる必要がある。

これに対し anthracyclines, vinca alkaloids, epipodophyllotoxins のような胆汁排泄型薬物の排泄は、それほど加齢の影響を受けないようである¹⁾。

このように、加齢に最も影響される薬物動態パラメーターは腎機能の低下による薬物排泄の遅延(AUC の増大)であるので、毒性の増強という観点から高齢者に対する薬物投与にあたってはこの点を特に留意すべきであろう。

薬物とその標的細胞・分子との相互作用を研究する pharmacodynamics の面からみた高齢者癌の特性として、以前から薬剤耐性が指摘されている。加齢に伴って合成される異常タンパクが、薬剤と膜レセプターとの結合や薬物代謝、およびその効果発現に関与する酵素系の抑制を含む過程を障害することや²⁾、培養系ではあるが加齢細胞では DNA 修復能が亢進してくること³⁾などが、その要因として考えられている。

Rockwell⁷⁾は、種々の週齢マウスに増殖している腫瘍中、anoxic cells の出現は高齢マウスで最も高率であったことを見出し、この所見は高齢者癌で薬剤耐性癌が高率にみられる可能性があることを支持するものとしている。最近、Young ら⁸⁾は少なくとも実験系においては、低酸素状態は多剤耐性(MDR)の原因であることを示した。

臨床的にも、高齢者癌は薬物療法に対し感受性が低いことを示唆する観察がある。高齢者にもよくみられる前癌病変では、そのなかの悪性クローンの細胞分裂数の増加に伴って MDR 発現頻度が高率になるという²⁾。このことは、骨髓異形成細胞の細胞膜、核膜における P-糖タンパク発現が高率であることからもうかがえる⁹⁾。

加齢に伴う臓器機能の変化と薬物反応性

高齢者では、程度の差はあっても加齢に伴う変化として各臓器の機能が低下している場合が多いので、薬物による臓器障害が他の年齢層に比べ強く発現する内在的要因が潜在していることになる。したがって、高齢者癌患者に薬物療法を施行するにあたっては、治療の前提条件として各臓器の予備能を十分に評価し、治療に伴う変化を慎重に観察していくことが、若・中年層の患者に対するよりも一層重要になる。

1. 骨髓機能

有核細胞数が減少し、脂肪細胞、脂肪面積が増加している高齢者の骨髓では造血予備能が低下しているので、造血器腫瘍の治療に用いられているような強力化学療法後にみられる骨髓障害は遷延し重篤になりうる。しかし毒性が中等度の治療レジメンは、腎からの薬物の排泄がうまく調節されてさえいれば、強い毒性の発現はみられないので十分耐えることができる。

高齢者、特に白血球数および血小板数が正常下限にあるような患者の抗癌剤による骨髓毒性と、それに伴う合併症(感染、出血)の発生には、その防止のための対応が必要となる。それにはあらかじめ骨髓像あるいは hydrocortisone

持続点滴後の顆粒球リザーブなどの検索によって造血予備能を評価しておいたほうがよい。また、このような患者に対しては治療レジメンの選択や投与スケジュールに対する工夫も必要である。例えば、高齢胃癌患者に対するエトポシド、5-FU およびロイコボリン(LV)レジメンの効果はエトポシド、CDDP およびアドリアマイシン(ADR)レジメンと同等であるが、毒性は軽度であったと報告されている¹⁰⁾。

骨髄障害は抗癌剤の毒性中頻度も高く、dose limiting factor(DLF)となりうるものであるが、発現時期、程度および回復に要する時間は、抗癌剤の種類、投与量、投与法および宿主条件によって異なるので、治療の施行にあたってはこれらを十分考慮のうえレジメンを選択すべきである。薬物のこの毒性に対する最近の対応としてCSFの使用が一部の癌腫に可能となったが、高齢者に対してはより詳細に検討する必要がある。

2. 腎機能

金井ら¹¹⁾が年齢別に Ccr を調べた成績によれば、70 歳以上では 40 歳以下に比べ約 27 % 減少していたという。BUN や血清クレアチニン値には加齢による変化は少なく、腎予備能を十分反映しているとはいえない¹⁾。PSP テストからも高齢者では腎血流量の低下が推定され、また、尿濃縮力の低下、尿量の減少もみられる。したがって、高齢者に対し特に既述のような腎を直接障害する薬剤を投与する場合には、毒性の発現が強く、腎機能も一層低下する可能性がある¹⁾ので、慎重に対処する必要がある¹⁾。

GFR に基づいた抗癌剤投与量の調整に関し、MTX, CBP については既述の方式もあるが²⁾⁵⁾、表 1¹²⁾のようなガイドラインが提案されているので、高齢者に対しても一応の目安となろう。

3. 心機能

心臓にも加齢に伴い多様な病理学的変化がみ

表 1. 腎機能異常時の抗癌剤の投与量の変更¹²⁾

薬 剤	常用投与量に対するパーセント 治療開始時の GFR		
	≥50ml/分	10~50ml/分	<10ml/分
Adriamycin	100	100	100
Bleomycin	100	75	50
Cisplatin	100	50	
Cyclophosphamide	100	100	50
Cytarabine	100	100	100
5-Fluorouracil	100	100	100
Melphalan	100	100	100
Methotrexate	100	50	
Mithramycin	100	75	50
Nitrosoureas	100		
Vincristine	100	100	100
Vinblastine	100	100	100

られるようになり、心電図異常も多発する。高齢者の心機能は、安静時には収縮期血圧の上昇を除き若年者に比べてもそれほどの変化はみられないが、労作時には心血管系の β 刺激に対する反応性の低下に基づく機能低下がみられる¹⁾。また、高齢者では心筋予備力の低下がみられ、さらに心筋節はフリーラジカルの除去能も低下している可能性があるので、加齢は抗癌剤、特に anthracyclines の心毒性発現にとって危険因子となる。

抗癌剤のうち、心毒性の発現に最もかわり合いをもつのは anthracyclines であるが、CPM anthraquinones でも報告されており、そのほか 5-FU、ブスルファン、MMC、CDDP にも心毒性誘発の可能性が指摘されている。ADR による慢性型の心毒性は投与量依存性の心筋症であるが、60%が死の転帰をとり、本剤投与例の 0.4-9%に発生するという¹⁾。このため ADR の総投与量は 550 mg/m²が一応の目安になっているが、70 歳以上では総投与量を 300 mg/m²に制限することが望ましいとされている。

Anthracyclines が投与されている患者、特に高齢者においては、心駆出率の評価が薬剤の減量あるいは中止の指標を得る一法として推奨されている。これによると、これらの薬剤は駆出率が基準より 20%以上低下した場合には中止すべきであるとしている²⁾。

4. 肺機能

加齢に伴って肺には肺実質系および血管系の形態学的変化に基づく予備能の低下があり、肺胞気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)の拡大など機能面でも変化がみられる。

肺毒性を発現する抗癌剤には BLM、ペプロ

マイシン(PEP)、MMC、ブスルファン、CPM および NUs が知られているが、本毒性が DLF となっている BLM、PEP の肺毒性(肺線維症)の発現頻度は 70 歳以上で著しく増加するという。高齢者になると換気-ガス交換機能の低下していることがあり、また、慢性閉塞性肺疾患に罹患している場合も多いので、これらの薬剤の投与には一層の注意が必要であろう。一応の目安として肺拡散能(DLco)が正常値の 80%以下、あるいは動脈血酸素濃度(PaO₂)70 mmHg 以下、または A-aDO₂が 20 mmHg を超えるような場合には慎重に投与すべきであり、PaO₂が前値の 20%以上減少したようなときには以後の投与は中止したほうがよい¹⁾。

5. 肝機能

前述のように、加齢が肝薬物代謝能そのものに与える影響は少ないと考えられているのであるが、高齢者では肝容積の減少、肝血流量の低下がみられることが多いので、薬物の排泄が減少しているものと考えられる。したがって、高齢者においては薬物動態が変化し、他の年齢層に比べ肝障害が発現しやすいことは念頭に置かなければならない¹³⁾。

肝機能異常時における抗癌剤の用量変更に関し、Perry¹⁴⁾が表 2 のような指標をあげているので、高齢者においても参考になるであろう。

6. 粘膜障害

高齢者では他の年齢層に比べ、より重篤な粘膜障害が発生し、下痢、飲食料の経口摂取障害による脱水のため不幸な転帰をとることがある。

粘膜障害は MTX、5-FU、BLM、ADR および vinca alkaloids などの投与時に生じやすい。Gelman ら⁴⁾によれば、MTX 投与の場合、高齢者では GFR に基づいて投与量を調節して

表 2. 肝機能異常時における抗癌剤の用量変更¹⁴⁾

抗 癌 剤	通常投与量に対するパーセント 治療時の検査値			
	Bili. < 1.5mg % および sGOT < 60 IU	Bili. = 1.5~3.0 または sGOT = 60~180	Bili. = 3.1~5.0 または sGOT > 180	Bili. > 5.0
5-Fluorouracil	100 %	100 %	100 %	Omit
Cyclophosphamide	100 %	100 %	75 %	Omit
Methotrexate				
Daunorubicin	100 %	75 %	50 %	Omit
Adriamycin®	100 %	50 %	25 %	Omit
Vinblastine	100 %	50 %	Omit	Omit
Vincristine				
VP-16				

Bili. : bilirubin

も粘膜障害は防ぎ得ず、回復も遅延するという。Glucocorticoidsはこの障害の回復を早める²⁾。

7. 免疫能

高齢者には免疫能にも変化が現れることはよく知られている。その変化はサプレッサー T 細胞が減少しているとか、あるいは総 T 細胞数には変化はないがヘルパー T 細胞は増加しているなどと報告されているが、主体は T 細胞の機能失調による細胞性免疫の障害である¹⁵⁾。マクロファージおよび NK 活性は健常高齢者では障害されていないという。IL-2 などのリンホカイン分泌は減少している。したがって、高齢者に対するリンホカイン療法の有用性は免疫反応におけるよいブーストが得られるかどうかによる。

高齢者癌患者に対する薬物療法

高齢者では既述のような薬理学的特徴、臓器機能の変化が一般論として指摘されていることから、薬物療法において温和な療法が現実的で

あるとする主張がある。例えば、70 歳以上の AML 45 例をダウノルビシン、Ara-C および 6-TG レジメンの full dose と、各薬剤量を減じたレジメンで無作為に治療した成績を比較した Kahn ら¹⁶⁾の報告では、CR 率は両レジメン間に差はみられていないが、2 か月内の早期死亡例は前者 60 %、後者 20 %で前者に著しく高率であり、在宅生活日数および QOL の点からみても後者で優れていたことから、高齢者においては投与量を減じたレジメンを用いるべきであるとしている。

乳癌に対しタモキシフェン療法は、高齢者でも深部静脈血栓症の発生などに留意すれば、2 年あるいはそれ以上の期間の投与が勧められているが、補助化学療法についてはいまだ結論は得られていない。

Gelman ら⁴⁾は 65 歳以上の化学療法未施行例 92 例とそれ以下の年齢層の 126 例を対象にして CMF レジメンの成績を比較した。高齢者群では腎 Ccr 値に応じて MTX、CPM 量を調整

し、5-FU は 600 mg/m^2 を 400 mg/m^2 に減量して施行したところ、奏効率、奏効期間は両群間に差はみられなかったが、副作用は高齢者群で軽く、治療関連死亡例はみられなかったという。このことは、特に抗癌剤感受性癌腫においては臓器機能の程度に応じた薬剤投与量の調整により、高齢者でも full dose で治療された若・中年者層に匹敵する効果をあげ、副作用の軽減をはかりうることを示唆するものである。

温和な治療といっても、その解釈には幅があり一定しない。65 歳以上の AML 患者に対する最も温和なものとして、支持療法を主体とし症状出現時に軽度の cytoreduction を行なう治療では CR 例も得られず、2 年生存例もみられなかったので(標準化学療法では CR 58 %, 2 年生存率 17 %), このような消極的療法には何らの利点はなかったと結論されている¹⁷⁾。また、65 歳以上の AML 患者を対象に Ara-C 大量と少量レジメンの成績を検討した報告では、CR 率は前者で高いが早期死亡例、感染合併例も多く、全体としての生存期間には差はみられなかったという¹⁸⁾。

高齢者に対する薬物療法に関する情報は少なく、一定の見解に達していないのが現状であり、若・中年者層の患者に用いられている療法の枠組みのなかから高齢者に適したものを選択、修正する努力がなされつつある。したがって、高齢者の薬物療法の特徴といっても現状ではそれほど特異のものではないが、治療法を選択、修正にあたっては以下の点を特に考慮に入れるべきであろう^{19) 20)}。

- (1) 薬剤感受性：高齢者であっても薬剤に感受性のある癌腫(造血系腫瘍、小細胞性肺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、頭頸部癌など)に

対しては積極的に治療するが、一般に感受性が低いと目されている他の固形癌(消化器癌、非小細胞性肺癌など)に対しては強力な治療は避けたほうがよい。しかし、このような癌腫でも症例により感受性を示すことがあるので、レジメンの選択、調整など治療計画は個々に立てるべきである。

- (2) 高齢者では一般に各臓器機能が低下していることが多いので、治療前の各機能を精査しそれに基づいて治療の可否および方法を決定すべきである。また、治療に対する各臓器機能の反応(特に骨髓機能の反応)は他の年齢層に比べて強いので、治療コース中における各機能をチェックし、それに対応した計画の変更をはかるべきである。その一部についてはすでに述べた。
- (3) 治療の毒性発現に対しては速やかに対応する。高齢者では他の年齢層に比べ重篤な結果を招くことが多いので、それぞれ症状に応じた支持療法(成分輸血、G-CSF、5-HT₃受容体拮抗剤など)が必要である。
- (4) BRM 療法は高齢者にみられる免疫学的変化に対応するための選択肢の一つであるが、IFN、IL-2 などにはそれ自身副作用があるので注意が必要である。

まとめ

高齢者の癌薬物療法の特徴を薬理学的特性、主要臓器機能の変化と薬物に対する反応性の面から考えてみた。高齢者の薬物療法といっても、他年齢層に対するその枠組みのなかで、特に臓器機能の変化とその薬物反応性から考えていくべきで、biological age を重視すべきである。したがって、症例によっては十分な療法を行な

うべきと考えている。また、高齢者では心理面、家庭・社会的環境も複雑と考えられるので、特に十分なインフォームド・コンセントのうえで、QOLの実をあげようような配慮が望ましい。高齢者に対する薬物療法の情報は乏しいので、今後は独立した分野として積極的な研究、議論が必要である。

●文 献

- 1) 涌井 昭：高齢者における抗癌剤使用上の留意点。癌治療と宿主 4：281-289, 1992
- 2) Balducci, L., Mowrey, K., Parker, M. : Pharmacology of antineoplastic agents in older patients. In : Geriatric Oncology. eds. by Balducci, L., Lyman, G. H., Ershler, W. B., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, pp. 169-180
- 3) Anderson, S., Brenner, B. M. : Effects of aging on the renal glomerulus. *Am. J. Med.* 80 : 435-442, 1986
- 4) Gelman, R. S., Taylor, S. G. : Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer : The elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *Clin. Oncol.* 21 : 1406-1414, 1984
- 5) Calvert, A. H., Newell, D. R., Gumbrell, L. A. et al. : Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 7 : 1748-1756, 1989
- 6) Balducci, L., Wallence, C., Khansur, T. et al. : Nutrition, cancer and aging : An annotated review. 1. Diet, carcinogenesis, and aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 34 : 127-136, 1989
- 7) Rockwell, S. : Tumor radiation response and tumor oxygenation in aging mice. *Exp. Gerontol.* 24 : 37-48, 1989
- 8) Young, S. D., Hill, R. P. : Effect of reoxygenation on cells from hypoxic regions of solid tumors : Anticancer drug sensitivity and metastatic potential. *J. Natl. Cancer Inst.* 82 : 371-380, 1990
- 9) Gajewski, J. L., Ho, W. C., Nimer, S. D. et al. : Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 7 : 1637-1645, 1989
- 10) Wilke, H., Preusser, P., Fink, U. et al. : New development in treatment of gastric carcinoma. *Semin. Oncol.* 17 (Suppl. 2) : 61-70, 1990
- 11) 金井 泉, 金井正光：糸球体機能に関する試験。臨床検査法提要(28版)。金原出版, 東京, 1978, pp. 805-806
- 12) Schilsky, R. L. : Renal and metabolic toxicities of cancer treatment. In : Toxicity of Chemotherapy. eds. by Perry, M. C., Yarbrow, J. W., Grune & Stratton INC, Orland, Florida, 1984, pp. 317-342
- 13) James, O. F. W. : Drugs and aging liver. *J. Hepatol.* 1 : 431-435, 1985
- 14) Perry, M. C. : Hepatotoxicity of Chemotherapeutic agents. In : Toxicity of Chemotherapy. eds. by Perry, M. C., Yarbrow, J. W., Grune & Stratton INC, Orland, Florida, 1984, pp. 297-315
- 15) Rosen, S. T., Benson III, A. B., Kuzel, T. et al. : Biologic therapies in cancer patients : Implications for treatment in older patients. In : Geriatric Oncology. eds. by Balducci, L., Lyman, G. H., Ershler, W. B., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, pp. 181-189
- 16) Kahn, S. B., Begg, C. B., Mazza, J. J. et al. : Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2 : 865-870, 1984

-
- 17) Orlandi, E., Lazzarino, M., Morra, E. et al. : Impact of advanced age on the management of acute nonlymphocytic leukemia : A study of 103 patients. *Acta Haematol.* 84 : 144-148, 1990
- 18) Tilly, H., Castaige, S., Bordessoule, D. et al. : Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 8 : 272-279, 1990
- 19) 小川一誠, 小林 直 : 高齢者のがん治療特集—化学療法. 癌と化学療法 8 : 1695-1709, 1981
- 20) 古江 尚 : 高齢者癌の化学療法. 癌と化学療法 19 : 1796-1800, 1992

特集：心身医療からみたサイコオンコロジー

がん患者のサイコオンコロジー的 アプローチ ～総論～

涌 井 昭*

はじめに

サイコオンコロジー(psycho-oncology, psycho-oncology)は欧州での psycho-social oncology と同義語であり、精神腫瘍学と邦訳されていたが、現在はわが国でも「サイコオンコロジー」が一般に用いられるようになってきた。この学問領域は後述するような背景において、腫瘍学、精神医学および社会学を包括した学問として誕生し、わが国にも導入されたのであるが、がん診療において現在最も重要かつ関心がもたれている分野の1つである。

サイコオンコロジーの重要性が認識され、これへの関心が高まってきた1984年、国際的な情報交換の場として国際サイコオンコロジー学会(International Psycho-Oncology Society; IPOS)が発足、1992年には国際誌“Psycho-Oncology”が発刊されるようになった。わが国におけるこの領域の学術集会には1977年、“死の臨床研究会”が設立され活動が続けているが、1986年には日本臨床精神腫瘍学会(Japan Psycho-Oncology Society; JPOS、後に日本サイコオンコロジー学会と改称)が発足し、現在にいたっている。

本稿においては、サイコオンコロジーの背景についてふれ、その枠組みから本主題について概説したい。

I. サイコオンコロジーの背景

何世紀もの間、がん患者は病気が不治のものであるとの恐怖感に加え、疼痛、悪臭、腫瘍の存在のため、羞恥心、恥辱感に苛まれ、周囲の人たちから嫌われながら悲惨な運命を辿るのが常であった。このような人たちに対し徐々にではあるが、救いの手が差しのばされはじめたのは19世紀になってからである。しかし、がんがすべての患者にとって致命的であったこの時代には、患者および家族がこの避けることのできない結果(死)を受容するのを助けることに努力がなされたに過ぎなかった。

その後がんの診断、治療法にも進歩がみられるようになり、19世紀の半ばから全身麻酔が用いられ、外科切除が可能となった。1920年代になると、放射線療法が第2の治療法として臨床に登場してきた。その後、さらに新しい治療法の開発が必要となるに伴い、生物医学的研究が進み、1940年代後半から抗がん剤が開発されはじめ、がん化学療法の幕開けとなった。その後のがん診断、治療の進歩には目覚ましいものがあり、現在ではがんの治療率は約50%に達するようになった。しかし、このような状況下でもがんに対する恐怖感は依然として強く、がん患者の心理的苦悩の根源となっているが、がんの診断・治療の進歩は患者に対する精神的、社会的

*Akira Wakui 宮城県立がんセンター総長

特集：心身医療からみたサイコオンコロジー

支援の質的な面に大きな影響を与えるようになった。

一方、がん患者に対する精神医学的ケアに関しては、1930～1950年代にかけて一般病院に精神科の設置が増加し、一般患者に対する精神的ケアの経験が積まれるとともに、がん患者に対する関心も高まり、1950年にはMemorial Sloan-Ketteringがんセンターに設置された精神科ユニット、あるいはMassachusetts総合病院に設置された精神科グループなどにより、がんと精神的適応についての研究がなされた。それらによる初期の研究は主にがんの外科的治療が患者に与える精神的、社会的影響やがん患者の性格と病気との心身相関に関するものなどであった。この時期、米国ではソーシャルワーカーや看護婦が精神的、社会的ケアの側面に注目しており、がん患者の感情的な問題を理解するのに欠くことができない役割を演じていたのに対し、研究者や医師の関心はがんの病因論に集中しており、がん患者の積極的ケアにおける精神科医の役割は明確にされていなかったのが実状のようである¹⁾。

最も困難な終末期がん患者にかかわる精神医学的研究には、すでにEissler²⁾やNorton³⁾による死に直面した患者とそれにかかわる医師の精神的問題についての重要な洞察があったが、終末期がん患者の精神的側面に医学的、社会的な関心が集ってきたのは、死を迎えるがん患者とのオープン・コミュニケーションによるKübler-Ross⁴⁾の先駆的な業績によることが大きい。この仕事は、また、米国における死生学(thanatology)の発展に拍車をかけ、米国人に死を真剣にみつめさせるきっかけとなった¹⁾。Kübler-Ross⁴⁾は1969年に刊行された“On Death and Dying”のなかで、末期患者の心理過程を以下の5段階に区分し、患者はこの過程を経て死を受け入れるようになるとしている。

第1段階：隔離と否認(isolation, denial)

第2段階：怒り(anger)

第3段階：取り引き(bargaining)

第4段階：抑うつ(depression)

第5段階：受容(decathexis)

まず、死を否認しようとする自己防衛があり(第1段階)、否認が期待できなくなると怒り、恨みの感情をあらわすようになる(第2段階)。これらの感情がおさまると、がんのことでも治療のことでも自由に話ができるようになり、生前もう1度旅行をしたいというような願望すらもつようになる(第3段階)。次の段階は現世からお別れをするための準備的、反動的な抑うつ状態で(第4段階)、この段階を経ると最終段階に入り、がんに罹患し死を迎えなければならないことを自分の運命と受容し、怒りも抑うつも消失するようになる(第5段階)、というのである。しかし、実際にはがん患者のすべてがこの各段階を経て死を受容するようになるとは限らないし、順序が逆になりうることも指摘されている⁵⁾。

一方、1970年代には1930年頃から臨床の場に登場してきたコンサルテーション・リエゾン精神医学(consultation-liaison psychiatry)が発達してきて、この訓練をうけたリエゾン精神科医ががん患者の精神的ケアに関し実地医家に影響を与えるようになってきた⁶⁾。その上、米国では1972年がん国家計画(National Cancer Plan)にがんに関する社会心理学的研究がとり入れられたことにより、研究者、臨床家のこの領域に対する関心が一段と高まってきた。

このような背景において、がん患者の精神・心理面、社会面に対する対応が徐々に進みつつあるなかで、学問としての体系も次第に整備され、腫瘍学、精神医学および社会学を包含した学問分野として誕生したのがサイコオンコロジーである。

II. サイコオンコロジーについて

サイコオンコロジーに関する唯一の教科書であるHandbook of Psychooncologyの編集者Holland⁷⁾は、IPOSの機関誌の創刊号のなかで、この分野は①すべての病期にあるがん患者やその家族およびケア担当者の情緒的反応、②がんの発生率や死亡率に影響を与える心理的・行動

的・社会的因子, という2つの精神的側面を研究対象にしている学問であるとしている。前者は心理社会的側面を, 後者は心理生物学的側面を研究対象にしている。特に後者は精神神経免疫学(Psychoneuroimmunology)という新しい学問分野とも関連し, 感情的な要因が免疫系, 内分泌系にどのような影響を与え, がんの発生, 進展とどのように関係するかを研究するもので, 心理学と自然科学との接点を考える上でも重要であろう。

わが国におけるサイコオンコロジーが米国のそれと異なる特色として, 丸田⁹⁾は次の点をあげている。①この学問誕生の経緯から米国ではサイコオンコロジーを提唱し, 実践している中心は精神科医であるのに対し, わが国では臨床的必然というより, 学問的概念が先行してきた関係上, 実践の中心は精神科医ではなく直接がん患者に接触がある麻酔科医, 外科医, 内科医や特に oncologist である。②わが国のサイコオンコロジーは米国のそれに備わっている精神分析的な精神医学をベースとした患者理解の方法論とチーム・アプローチという治療手段が, 臨床医学において基本的に欠けている。③さらに, 米国のサイコオンコロジーは疾患の告知が大前提とされているが, わが国ではがんの告知それ自身がサイコオンコロジーの範疇にあり, 課題の1つになっている。

Ⅲ. サイコオンコロジーの枠組み

IPOSはサイコオンコロジーの当面の研究課題として, 以下の10項目をあげている。

- 1) QOLを高める医療の研究と実践
- 2) QOLの評価とこれを阻害する因子
- 3) 心理社会的因子と腫瘍との関係
- 4) 各種の治療法と副作用
- 5) 患者の安寧と自助グループ
- 6) 自然治癒力を活性化する意義と方法
- 7) ストレスと腫瘍との関係
- 8) 痛みと心身相関
- 9) QOLを高める医療と文化の国際統合
- 10) がん患者と生命倫理

これらを見ると, 研究課題として掲げられている10項目中3項目にQOLという言葉が入ってきている。QOLにはその人の幸福感と生活に関する満足度に関連していることが多いが, そのなかには身体的, 精神的・心理的および社会的問題, 病気に対する姿勢, 家族との相互関係, 経済的問題なども含まれている⁹⁾。また, 願望と実際の生活状況間の矛盾は患者に重圧感を与える因子になり, QOLにとっても重要である。したがって, QOLはサイコオンコロジーの恰好な研究対象となるが, 多くの努力にもかかわらずこれを評価するのに十分な方法がないのが現状である。できるだけ早くこの領域におけるQOL評価法を確立し, それに基づいてQOL向上のための対応策を研究する必要がある。既述のように, 情緒, 行動, 性格あるいは心理社会的因子が, がんの発生や進展あるいは自然治癒力の活性化にどのように影響するかを研究することもサイコオンコロジーの重要な領域の1つである。これに関し, 精神神経免疫学的研究の果たす役割が次第に明らかにされつつある。また, 精神, 情緒状態の改善などQOLの向上を目指した患者相互の支え合い(自助グループ, self help group)に関する研究も, この領域の重要な課題である。

生命倫理(bioethics)はジョージタウン大学のケネディ研究所が1978年に出版したバイオエシックス百科辞典の前文によると, 生命科学と医学における人間の行為を倫理原則の見地から検討する体系研究とある。これまでの医の倫理が, 主として医師と患者間の問題を扱っていたのに対し, 医師以外の医療関係者をも含めた広い意味での医療体系の問題や人間以外の生物を含めた基礎的研究の問題, さらに環境問題や人口問題をも含み, これらを倫理, 宗教, 文化, 法律, 哲学など複数の専門領域から考察する総合学である⁹⁾。したがって, がん患者に対する対応をQOLの根底をなしている生命倫理の側面から研究していくことは, サイコオンコロジーの集約された対象としてきわめて重要である。

特集：心身医療からみたサイコオンコロジー

Ⅳ. がん患者の臨床経過とサイコオンコロジー

がん患者はがんを疑うようになった時にはじまって、医療施設への訪問、診察、検査、診断を経て治療に入り、治癒あるいは死亡に至るまでの間腫瘍種、進行度などにより異なるが、さまざまな臨床経過をたどる。そして経過中のどの段階にあっても、程度の差こそあれ不安、緊張、恐怖、抑うつなどの精神・心理面での苦悩があり、さらに疼痛、全身倦怠感などの身体面での苦痛、不快感などがそれらに拍車をかけるので、そのときどきの状況に応じた精神面ケアと支援が必要となる。

病気ががんであることを知らされた時、患者は死の恐怖(death)、家族、医師への依存(dependency)、人生目標の中断(disability)、人間関係の途絶(disruption)、容姿の変貌(disfigurement)、倦怠・疼痛などの不快感(discomfort)の少なくとも6つのストレスを受けるといわれている⁹⁾。これらのストレスに対する患者の反応は年齢、性格、社会的背景およびがん種、病期、症状などによって異なるが、告知された場合、患者の多くは最初の1週間はそれを否定しようとすると同時に絶望感に陥り、次の1～2週間は日常生活に支障をきたすような不安、抑うつ、不眠などに悩まされるようになるが、その後の2週間から数カ月の間に病気に関する知識を習得するなどして現実を受けとめるようになり(coping)、治療を受けるようになるという⁹⁾。このcopingにはかなりの個人差があると考えられるが、それを支援していくにあたっては医療従事者および家族は、上述のプロセスを患者の正常な精神反応のプロセスであると認識しておく必要がある。このcopingに対する援助はサイコオンコロジーの重要な課題の1つでもある。

いろいろの理由でがんの発見が遅れ、積極的治療の対象にならなくなった患者のなかで、依存型性格のため自分の気持ちを素直に表現できないでいる人、家族、友人などの支援が難しい人、精神科的疾患の既往ある人、などに対して

は医療者と患者間に信頼関係が生まれるよう特に注意して説明し、その後のフォローもきちんとすることが肝要である。

固形がんに対する最初の治療である手術の時期には、手術による治癒の期待感と手術そのものに対する不安感が同居しているので、それらに対するケアも必要となる。特に術後には標的臓器機能障害などのため、一時的にも体力低下の回復が遅延すると悲観的になったり、抑うつの気分になることがある。

治療後の寛解期は外来におけるフォローの時期となるが、この時期の患者には退院後の家庭生活や職場復帰などに対する不安から抑うつ状態になることがある上に、手術による臓器機能の喪失、低下あるいは抗がん剤投与に伴う悪心・嘔吐、食思不振などの出現ががん再発の恐怖感ともなりうる。がん再発の時期には死への恐怖が現実のものとして捉えられるようになり、再発発見の遅れなどに対する不満、後悔、再発ということより生ずる医師への不信感、怒りなどから、医療スタッフと患者間の信頼関係に亀裂を生じることもある。このような状況においては、両者間の亀裂の修復に努めながら、現実的な対応策を見いだすための援助が必要となる。

進行期治療の主体は薬物療法、放射線療法であるが、この時期におけるケアの中心はこれらの治療による副作用の防止に努めながら効果の増強をはかり症状を改善させることや、疾患の進行に基づく不眠、疼痛などの緩和である。

終末期における患者の反応は極めて多様である。例えば、やがて訪れるであろう生の終結を受容し、そのための準備に懸命な努力を続ける人、病状の進行、悪化に対応できなくなって現状を否認し無気力状態になる人、周囲に関心を示さなくなって自閉状態になる人、希死念慮を訴えたり混乱状態を呈したりする人、などさまざまな¹⁰⁾。したがって、末期患者に対しては患者の心理状態を十分に把握した上で、それぞれの患者にとって最も適切と考えられる精神的ケア、支援が求められる。

お わ り に

主題の理解のために記述が少し冗漫になったきらいがあるが、いずれにしても、がん患者に対するサイコオンコロジー的アプローチは、単に終末期にある患者に対するだけではなく、臨床経過の流れのなかで出現してくるすべての課題に対してなされるべきである。期待するところは、それぞれの stage にある患者の QOL の改善、向上にある。そのため現状においてなされるべきことは、がんの告知と informed consent のあるべき姿をめぐる議論と実践であろう。

文 献

- 1) Holland JC : Historical overview, Handbook of Psychooncology (Holland JC, Rowland JH ed), Oxford University Press, New York, 1989, p3-21
- 2) Eissler KR : The Psychiatrist and the Dying Patient. International Universities Press, New York, 1955
- 3) Norton J : Treatment of a dying patient. Psychoanal Study Child 18 : 541-560, 1963
- 4) Kübler-Rose E : On Death and Dying. Macmillan Publishing Co, New York, 1969
- 5) 坪井栄孝, 新庄八重 : ホスピスの役割. 癌と化学療法 21 : 2355-2363, 1994
- 6) 濃沼信夫 : サイコオンコロジーの概念と意義. CRC 1 : 139-145, 1992
- 7) Holland JC : Psycho-oncology : Overview, obstacles and opportunities. Psycho-oncology 1 : 1-13, 1992
- 8) 丸田俊彦 : アメリカにおけるサイコオンコロジーの現状と日本への応用. 癌治療と宿主 6 : 115-119, 1994
- 9) 涌井 昭 : 癌患者のQuality of Life～海外状勢を含め～. 癌治療と生存－自然史・延命・QOL－(齊藤達雄編著), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1991, p278-284
- 10) 岸 佳子, 立石香織 : がん専門病院における精神科医の役割－サイコオンコロジーの立場から－. 癌治療と宿主 6 : 127-132, 1994

〔原 著〕

集検発見肝細胞癌の予後からみた今後の対策

小野寺博義*・鶴飼 克明・千田 信之**・池田 卓***

Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma detected in ultrasonic mass survey.

Hiroyoshi ONODERA, Katsuaki UKAI*, Nobuyuki CHIDA** AND Takashi IKEDA***

*Department of Internal Medicine, Miyagi Cancer Center Hospital.

**Department of Gastroenterology, National Sendai Hospital.

***Cancer Detection Center of Miyagi Cancer Society.

はじめに

肝細胞癌（以下肝癌と記す）の予防の第一は1次予防であることは言うまでもない。宮城県対がん協会では2次予防を目的とした肝胆膵超音波地域集検を実施してきた。この集検で発見された肝癌の予後については以前にも報告¹⁻²⁾した。今回はその後の予後について調査し、他のスクリーニング方法で発見された肝癌症例の予後および病院発見肝癌の予後と比較検討し報告する。

一方、われわれは肝癌集検においては、肝癌の早期発見のみならず、肝癌のハイリスク群を拾い上げて肝癌の発生を予防する1.5次予防も重要であることを述べてきた²⁾。本論文では、インターフェロン（以下IFNと略記）治療後の肝癌の発生率についても調査し、肝癌予防のための今後の施策展開について考察を加える。

対象と方法

1. 集検発見肝癌症例の予後

1981年1月から1993年12月までに宮城県対がん協会の肝胆膵超音波地域集検（受検者数は経過観察者

も含めて15,957人）で発見された肝癌20例（発見率は0.125%）、同じく成人病健診（受検者数は23,291人）で発見された7例（発見率0.030%）、胃集検で胃外圧排や腹部石灰化などを指摘されたものに対する2次検査としての超音波検査（受検者数2,978人）で発見された5例（発見率0.168%）を対象とした。なお、予後の比較にあたっては肝癌の拾い上げが本来の目的ではない成人病健診発見例と胃集検の2次検査での発見例を合わせて一つの群として、地域集検発見群と比較した。

また、対照として1980年1月から1994年12月までに宮城県立がんセンターで発見された肝癌175例を用いた。また、特に原発性肝癌取り扱い規約の肉眼的進行程度分類のstage Iとstage IIの症例と集検発見群との予後を比較した。

生存率の計算にはKaplan-Meier法を用い、有意差の検定にはlogrank検定あるいは一般化Wilcoxon検定を用いた。

2. 肝癌の1.5次予防の可能性

1992年1月以降に宮城県立がんセンターにおいてIFN治療を実施したC型慢性活動性肝炎患者で、1995年3月現在で厚生省の効果判定基準により効果判定が可能であった139例（表1）を対象とした。これらの症例では、投与前と投与終了6カ月後にHCV-RNA定量（PCR法）を実施した。対照として宮城県立がんセンター肝臓外来通院患者で1992年1月の時点でC型慢性肝炎として登録されており、その後

*宮城県立がんセンター 内科

**国立仙台病院 消化器科

***宮城県対がん協会 がん検診センター

IFN 治療を実施していない146例(表2)を用いた。

投与した IFN は α 2 a が19例, α 2 b が24例, HLBI が78例そして β が18例である。投与量は α 2 a が9 MU, α 2 b が10MU, HLBI が6 MU そして β が6 MU を基本とした。副作用が出現した場合にはいずれも最大で3 MU まで減量して可能な限り投与を継続した。基本的な投与方法は α 2 a, α 2 b, HLBI では初めの2週間は連日投与, その後6カ月まで週3回投与とした。今回は投与量にかかわらず3カ月以上投与可能であった症例のみを対象とした。 β では6週間の連日投与とし, 投与期間が6週に満たないものは対象から除外した。

1992年1月1日を観察開始日, 1995年3月15日を観察終了日として, 人年法により肝細胞癌の罹患率を求めた。

結 果

1. 集検発見肝癌症例の予後

集検発見肝癌症例および病院発見肝癌症例の性

表1 インターフェロン投与症例の性別, 年齢別症例数

年齢階級	男	女	合計
20 - 29	2	1	3
30 - 39	5	3	8
40 - 49	32	6	38
50 - 59	24	25	49
60 - 69	17	21	38
70 - 79	3	0	3
合 計	82	56	139

表2 宮城県立がんセンター肝臓外来のC型慢性肝炎症例の性別, 年齢別症例数

年齢階級	男	女	合計
20 - 29	2	3	4
30 - 39	7	4	11
40 - 49	10	9	19
50 - 59	19	18	37
60 - 69	23	26	49
70 - 79	8	17	25
合 計	69	77	146

別・年齢別症例数を表3に示した。地域集検発見肝癌症例の男女比と年齢の平均値は, 他の2群(成人病健診・胃集検2次発見群, 病院発見群)のそれらと統計学的な有意差はなかった。

各群における最大径2 cm 以下の単結節例(small liver cancer)の割合を表4に示した。地域集検群(20.0%)では病院発見群(10.3%)より高値であ

表3 発見された肝細胞癌の性別, 年齢別症例数

年齢階級	スクリーニング法				宮城県立がんセンター発見例	
	地域集検	男	女	成人病健診胃集検2次	男	女
30 - 39	0	0	0	0	1	0
40 - 49	0	1	1	1	7	0
50 - 59	4	1	4	0	35	6
60 - 69	10	2	3	2	51	22
70 - 79	1	1	1	0	34	17
80 - 89	0	0	0	0	2	0
合 計	15	5	9	3	130	45
平均年齢	63.1±7.0		58.1±8.1		64.3±8.9	

表4 各群における small liver cancer の割合

スクリーニング法	肝細胞癌発見数	最大径2cm以下の単結節症例数
地域集検	20	4例 (20.0%)
成人病健診胃集検の2次	12	2例 (16.7%)
病院発見例	175	18例 (10.3%)

(χ^2 検定, $p=0.3730$)

表5 各群における肝細胞癌症例の生存率の比較

スクリーニング法	症例数	3年生存率	5年生存率
地域集検	20	45.0	20.0
成人病健診胃集検の2次	12	51.6	20.6
病院発見例全症例	175	24.4	13.2
病院発見例 stage I	18	77.2	30.9
病院発見例 stage II	52	46.9	29.8

(1995. 3. 31.)

ったが、統計学的 (χ^2 検定) に有意差はなかった。

各群の3年生存率と5年生存率を表5に、各群の生存曲線を図1および図2に示した。地域集検発見群の3年生存率は45.0%, 5年生存率は20.0%であった。3年生存率は病院発見のstage Iの症例が77.2%と最も良好であり、5年生存率は病院発見のstage Iが30.9%, stage IIが29.8%で良好であった。

地域集検発見群と病院発見群全症例の生存率(図1)を比較すると、logrank 検定では $p=0.0578$ で有意差はなかったが、一般化 Wilcoxon 検定では $p=0.0051$ で有意差が認められた。地域集検発見群、成人病健診・胃集検2次発見群、病院発見例 stage I

および病院発見例 stage IIの4群の生存率(図2)を比較すると logrank 検定で有意差は認められなかった。また、2群ずつ組み合わせて検定をおこなっても有意差はなかった。

2. 肝癌の1.5次予防の可能性

岡本らにより報告³⁾された HCV genotype を測定しえた112例の結果はII型58例 (51.8%), III型32例 (28.6%), IV型19例 (17.0%) で、II+III型, II+IV型, III+IV型がそれぞれ1例 (0.9%) ずつであった。HCV genotype 毎に complete responder (厚生省判定基準での著効例で、IFN 投与終了6カ月後の HCV-RNA が陰性であった症例, 以下 CR と略記)

図1 地域集検発見肝細胞癌症例と病院発見肝細胞癌症例の生存率 (Kaplan-Meier 法)

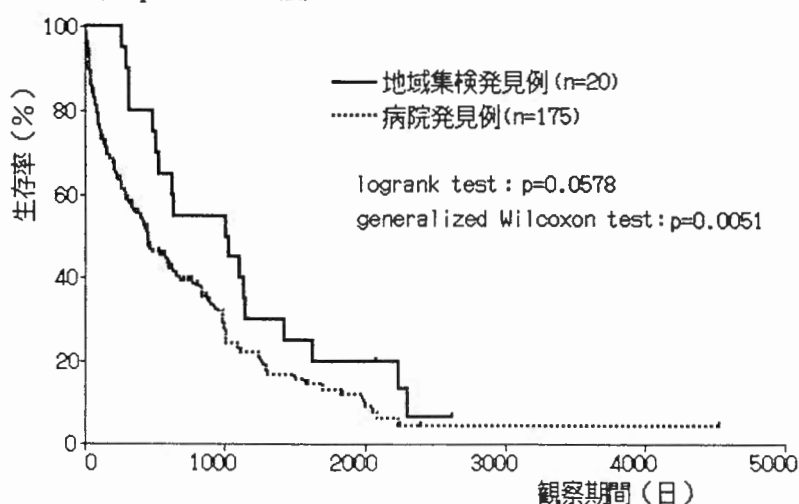


図2 地域集検発見肝細胞癌症例、成人病健診・胃集検2次発見肝細胞癌症例と病院発見肝細胞癌症例の生存率 (Kaplan-Meier 法)

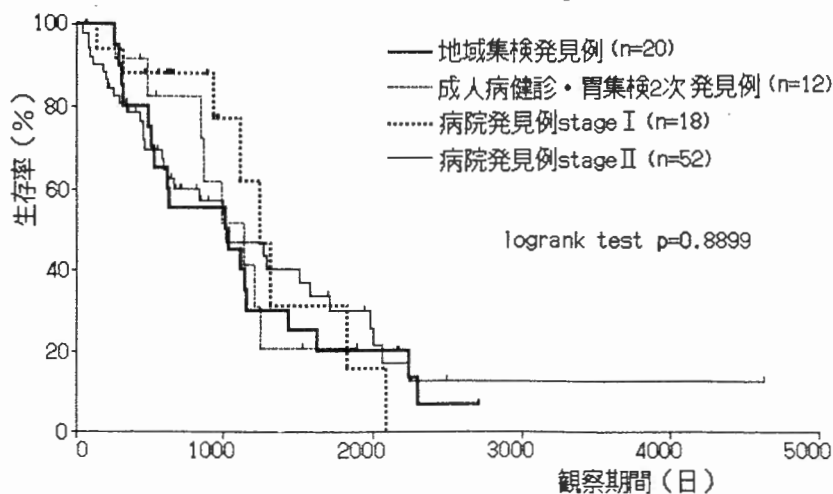


図3 HCV genotype 別の CR (complete responder) と NR (non-responder) の割合

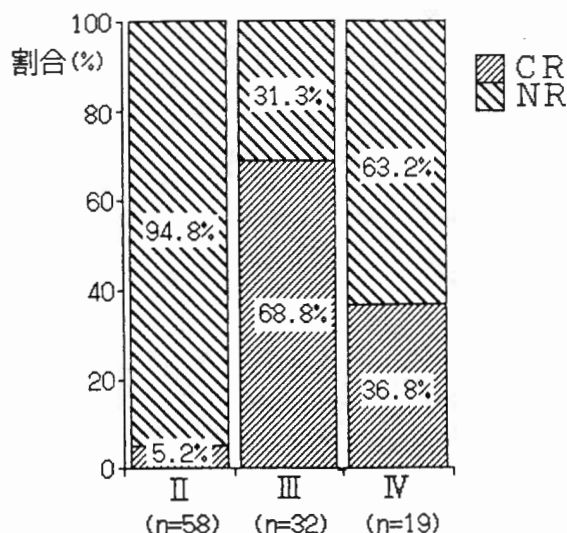


表6 インターフェロン治療開始後に発見された肝細胞癌症例

症例	年齢	性	臨床病期	腫瘍stage	治療法	インターフェロン投与開始から肝細胞癌発見まで
1	66	男	I	I	切除	8か月
2	56	男	I	II	切除	7か月

表7 インターフェロン治療群とインターフェロン治療を実施していない肝臓外来C型慢性肝炎群における肝細胞癌罹患率

	症例数	観察人年	肝細胞癌罹患数	罹患率 (対100人年)
インターフェロン治療群 CR症例	45	105.00	0	0
インターフェロン治療群 NR症例	94	212.25	2	0.94
インターフェロン治療群 全症例	139	317.25	2	0.63
肝臓外来 C型慢性肝炎群	146	294.00	4	1.36

の割合をみるとIII型が68.8%と最も良好であった(図3)。

発生した肝癌は2例で(表6), いずれも non-responder (CR 以外の症例, 以下 NR と略記) であった。したがって, IFN 治療後の肝癌罹患率(対100観察人年)はCR 群0, NR 群0.94であり, IFN 治療群全体では0.63であった(表7)。一方, 肝臓外来のC型慢性肝炎群における罹患率は1.36であった。

考 察

集検発見肝癌の予後については, 1989年に福本らが全国16施設で発見された147症例について報告⁴⁾している。それによれば, 根治手術例の5年生存率は68.4%であったが, 全体としては4年生存率が37.8%にすぎなかった。この全国集計以降に消化器集団検診学会誌に掲載された論文とみると, 1995年の三原らの報告⁵⁾では手術例の5年生存率は66.8%と良好であったが, TAE・PEIT 例の5年生存率は25.1%と低率であった。また, 井手口らの報告⁶⁾では集検発見癌全体の4年生存率は35%であった。

病院発見肝癌症例の予後との比較では, 福本らの全国集計の結果⁴⁾によれば病院発見例の4年生存率は10.7%であり, 集検発見例の予後が有意に良好であった。また, 日本肝癌研究会による原発性肝癌に関する調査(第8報)での治療切除例の5年生存率が45.2%であることから, 集検では長期生存例を発見し得ると述べている。

われわれは1989年に集検発見肝癌は病院発見例よりも予後が良好である(3年生存率は集検発見例60.8%, 病院発見例12.0%であった)ことを報告¹⁾しているが, 前回より6年を経過した今回の検討では病院発見例の予後との比較では検定方法によっては有意差が認められず, 病院発見例のstage Iあるいはstage IIの症例の予後とは有意差がなかった。また, small liver cancer の割合も集検発見例と病院発見例との間に有意差はみられなかった。一方, 慢性肝疾患に対して3カ月に一度の超音波検査を含む厳重な経過観察システムを実施している宮城県立がんセンターの肝臓外来で発見される肝癌の32%がstage I, 47%がstage IIの症例である⁷⁾。このように, 集検発見例と病院発見例との間に著明な差がみられないことから, 予後良好な早期の肝癌を発見するためには肝癌のための「検診システム」を新たに構築する必要はなく, 以前に報告⁸⁾したように人間ドックや老人保健法の基本健康審査などの「健診」で肝機能異常者や肝炎ウィルス陽性者などの肝癌のハイリスク群を拾い上げ, これらを医療機関に紹介して「医療」として厳重に経過観察して肝癌を早期に発見すべきであると考えられる。

今回のわれわれの予後調査の結果からは, 集検発見肝癌の予後が一般臨床例に比較して特に優れているわけではなく, 「検診」の目的である死亡率減少効果を期待できるとは言い難い。肝癌症例の65.6%に前癌状態ともいえる肝硬変が合併している⁹⁾ことから,

予後の改善は可能であっても死亡率の減少は困難であるとわれわれは考えている。すなわち、早期発見・早期治療による死亡率の減少を目的とした集団検診（2次予防）は肝癌の場合には適切でないといえよう。議論しなければならないのは「検診システム」をどうするかではなく、肝癌のための「医療システム」をどのように構築し、その医療システムの中での超音波スクリーニングの位置づけをどう考えるかを議論しなければならない。また、実際には検診機関のみでは不十分で地元医師会や行政をも含めたシステムが必要⁹⁾である。

ところで、IFNによる肝癌の1.5次予防は可能なのであろうか。もし可能であれば肝癌による死亡率の減少を期待できることになる。今回のわれわれの検討は、IFN投与開始から3年しか経過しておらず、また肝臓外来のC型慢性肝炎患者はIFN治療群よりやや高齢で慢性肝炎の程度もやや進んでいると考えられることから、厳密なものではなく中間報告的なものと言わざるを得ない。また、症例のHCV genotypeはIII型とIV型の割合が多く、CR症例の割合もgenotypeにより大きな差があり偏りがみられる。しかし、少なくともCR症例からの肝癌の発生がないことから、IFN治療による肝癌発生の抑制効果が期待される。また、発生した2例においてはIFN投与開始から7ないし8カ月で肝臓が発見されており、肝癌の自然史を考えるとIFN治療開始前から既に癌が存在していたと考えられ、現在のところIFN治療群からの肝癌の発生はないということもできる。現段階では、「健診」などで拾い上げたC型肝炎に対しては積極的にIFN治療を実施して肝癌の発生の抑制をはかるのが良いと考える。今後のデータの集積が待たれる。

まとめ

肝癌の集団検診は、「検診」の目的である死亡率減少を期待できるものとは言い難い。

肝癌のハイリスク群を「健診」で拾い上げて、医療機関で厳重に経過観察し、肝癌の早期発見に努めるのが良いと考える。

C型慢性肝炎患者に対して積極的にIFN治療をおこなうことにより肝癌の発生が減少することが期待される。

本論文の要旨は第34回日本消化器集団検診学会シンポジウム（平成7年4月、東京）で発表した。

本研究の一部は平成6年度厚生省がん研究助成金（6-4）「C型肝炎ウイルス感染と肝細胞がんの発生に関する研究」の助成を受けた。

文 献

- 1) 小野寺博義, 他: 腹部超音波スクリーニングによる肝胆膵疾患集検の適性化に関する検討(VII)——集検発見肝細胞癌と病院発見肝細胞癌の比較——, 日消集検誌: 85, 40, 1989.
- 2) 小野寺博義, 他: 超音波地域集検発見肝細胞癌の予後と肝細胞癌の1.5次予防を目的とした老人保健法の基本健康審査に対する2次検診, 日消集検誌: 32(4), 96, 1994.
- 3) Okamoto, H., et al.: Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infections sources. J. Gen. Virol.: 73, 673, 1992.
- 4) 福本四郎, 他: 集検発見肝癌とその予後, 日消集検誌: 85, 71, 1989.
- 5) 三原修一, 他: 腹部超音波検診にて発見された悪性疾患の実態, 日消集検誌: 33(1), 69, 1995.
- 6) 井手口清治, 他: 腹部超音波検査の立場からみた肝癌集検の問題点, 日消集検誌: 33(3), 388, 1995.
- 7) Onodera, H., et al.: Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol: 33 (suppl), S103, 1994.
- 8) 小野寺博義, 他: 医療システム構築による肝癌検診体系の確立に関する研究, 日消集検誌: 33(3), 38, 1993.
- 9) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査第11報, 肝臓: 36, 208, 1995.

原 著

肝血管腫の超音波映像下穿刺細胞診における細胞像

宮城県立がんセンター内科¹⁾, 武田内科クリニック²⁾,宮城県立がんセンター病理部³⁾小野寺博義¹⁾ 武田鐵太郎²⁾ 植木 美幸³⁾ 小室 邦子³⁾大沼眞喜子³⁾ 阿部 美和³⁾ 佐藤 郁郎³⁾ 立野 紘雄³⁾

肝血管腫の超音波映像下穿刺吸引細胞診における細胞像を検討した。一般的な像は血性背景で、結合織の破片が存在するものであった。細胞集塊は二種類に分けられた。第1は長橢円形の核を有する紡錘形の細胞が含まれる集塊で、血管内腔と思われる間隙が認められた。この長橢円形の核を有する紡錘形の細胞は、その形態的特徴や間隙を取り囲むように存在していることから内皮細胞と考えられた。第2は長橢円形の核を有する紡錘形の細胞が含まれておらず、類円形の核を有する細胞のみの集塊である。このような集塊でも、血管内腔と思われる間隙が認められる場合には、血管腫と診断することは可能であると思われた。

Key words : Hepatic hemangioma — Ultrasonically guided aspiration — Morphology

I. はじめに

日常の超音波検査で発見される肝腫瘍の中で最も頻度が高いのは肝血管腫である。その診断の確定は通常MRIやCTでなされることが多いが、しばしば病変が明瞭に描出されないなどの理由で診断を確定し得ず、超音波映像下穿刺細胞診を実施する症例も存在する。そこで、われわれは血管腫の細胞像について検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は1989年～1993年に宮城県立がんセンターで患者の承諾のもとに超音波映像下穿刺細胞診を実施した14症例17病変である。対象の性別・年齢別の症例

表1 対象症例の性別・年齢別症例数

年齢	男	女	合計
30～39	2	1	3
40～49	2	1	3
50～59	1	3	4
60～69	2	2	4
合計	7	7	14

表2 対象病変の存在部位と大きさ

存在部位	最大径
S4 3病変	≤2.0 cm 4病変
S5 1	2.1～5.0 cm 12
S6 5	≥5.1 cm 1
S7 6	
S8 2	

Cytologic features of hepatic hemangioma

Hiroyoshi ONODERA¹⁾, M.D., Tetsutaro TAKEDA²⁾, M.D., F.I.A.C., Miyuki UEKI³⁾, C.T., Kuniko KOMURO³⁾, C.T., I.A.C., Makiko ONUMA³⁾, C.T., C.M.I.A.C., Miwa ABE³⁾, C.T., Ikuro SATO³⁾, M.D., Hiroo TATENO³⁾, M.D.

¹⁾Department of Internal Medicine, Miyagi Cancer Center Hospital

²⁾Takeda Medical Clinic

³⁾Department of Pathology, Miyagi Cancer Center Institute.

論文別刷請求先 ☎ 981-12 名取市愛島塩手宇野田山47の1
宮城県立がんセンター内科 小野寺博義

平成7年9月11日受付

平成7年12月16日受理

数を表1に、病変の存在部位と大きさを表2に示した。そもそも血管腫は切除されることがほとんどないため、その確定診断はCT, MRI, 血管造影によりなされた。穿刺は、21 Gまたは22 GのPTC針を使用し、針先が腫瘍内に入ってから陰圧をかけ、腫瘍内にてピストン運動を行い、腫瘍内で陰圧を解除してから抜針した。採取された検体は圧挫標本とし、パパニコロウ染色を実施した。また、同一標本を脱色後に抗ヒト第八因子関連抗原・マウスモノクローナル抗体(クローン:F8/86 サブクラス:IgG1, κ)を用いて染色した。また、摘出された血管腫1例で、切除標本に対して21 G針を用いて穿刺吸引して同様の染色を行い比較検討した。

III. 結 果

超音波映像下に穿刺吸引により採取された検体の肉眼所見では、実質性の組織はほとんど含まれておらず、末梢血液様であった。一般的に標本の背景には無数の赤血球が認められた。肝細胞はほとんど採取されていなかった。以下に、超音波映像下吸引細胞診での細胞像を呈示する。

写真1では、紡錘形細胞よりなる細胞集塊で、集塊内に大小の間隙がみられ、それを縁取るように長楕円形の核を有する細胞が存在していた。そのほかに類円形の核が多数認められた。核溝や核膜の肥厚などはみられなかった。第八因子関連抗原染色では長楕円形の核を有する細胞が淡く茶褐色に染まった。

写真2は紡錘形細胞よりなる均一な細胞集塊で、長楕円形の核がみられ、それにまわりつくように類円形の核が散在していた。核溝や核膜の肥厚などはみ

れなかった。

写真3では、類円形の核を有する紡錘形細胞よりなるシート状集塊がみられた。核に大小不同がみられるが、異型性には乏しかった。シート状集塊のなかに比較的小さな間隙が確認された。第八因子関連抗原染色では、集塊全体が茶褐色に染まった。

写真4では、類円形の核を有する紡錘形細胞よりなるシート状集塊で、かなり大きな間隙が確認された。

以上のような細胞集塊は17病変すべてにおいて認められた。写真1と写真2に示したような紡錘形細胞よりなる長楕円形の核を有する細胞集塊は9病変(52.9%)で、写真3と写真4に示したような類円形の核を有する紡錘形細胞よりなるシート状集塊は3病変(17.6%)で認められ、5病変(29.4%)では両者ともに認められた。



写真1 超音波映像下穿刺により得られた細胞集塊。紡錘形細胞よりなる細胞集塊で、集塊内に間隙がみられる。長楕円の核がみられ、そのほかに類円形の核も認められる(パパニコロウ染色, 対物20倍)

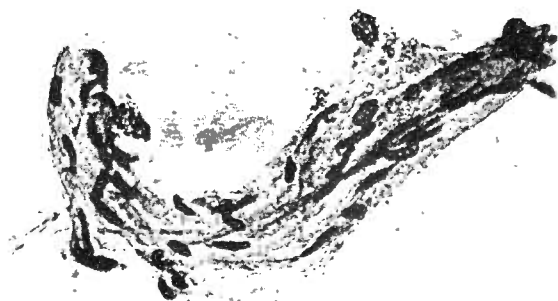


写真2 超音波映像下穿刺により得られた細胞集塊(パパニコロウ染色, 対物60倍)



写真3 類円形の核を有する紡錘形細胞よりなるシート状集塊がみられる。比較的小さな間隙が確認される(パパニコロウ染色, 対物20倍)



写真4 類円形の核を有する紡錘形細胞よりなるシート状集塊で、かなり大きな間隙が確認される（パパニコウ染色、対物20倍）



写真5 肝血管腫の切除標本の組織所見（H-E染色、対物10倍）

切除された血管腫の組織像（H-E染色）を写真5に示したが、海綿状血管腫の所見であった。第八因子関連抗原の免疫染色では血管腫の内腔に面して陽性像が得られた。この切除標本からの穿刺吸引細胞所見を写真6に示した。細胞質がライトグリーンに濃く染まり、不規則な線維性結合組織のシート状集塊が認められた。核は長楕円形のものと、類円形のものとがみられた。また、核には核溝や核膜の陥凹などは認められなかった。細胞集塊中には大小さまざまな間隙がみられた。この間隙の周辺を縁取るように長楕円形の核を有する細胞が存在した。



写真6 肝血管腫の切除標本を穿刺して得られた細胞集塊。核は長楕円形のものと、類円形のものとがみられる。細胞集塊中には間隙がみられる（パパニコウ染色、対物20倍）

IV. 考 察

人間ドックあるいは集団検診における発見率は0.1ないし1.1%と報告^{1,2)}されている。通常、肝血管腫の確定診断はCT³⁾やMRI⁴⁾などの非侵襲的診断法でなされる場合がほとんどである。また、長期経過観察でも悪性化した例はなく⁵⁾、肝腫瘍が発見された場合にその診断が肝血管腫と確定されることはその後の方針決定に重要である。しかし、病変の大きさや存在部位などにより画像診断上、原発性ないし転移性肝癌との鑑別が困難な症例ではしばしば超音波映像下穿刺吸引生検の適応となる。

われわれは、血管腫と思われる病変を穿刺吸引する場合には腫瘍の内部でのみ陰圧をかけ、周囲の肝組織が吸引されないようにしている。したがって、本論文で呈示した細胞集塊は周囲の肝組織のものではなく、血管腫由来のものであるといえる。このことは切除標

本を吸引して得られた細胞集塊に類似した細胞像が認められることから裏付けされよう。

血管腫から採取された細胞集塊はその特徴から大きく二種類に分けられる。第1は長楕円形の核を有する紡錘形の細胞が含まれる集塊で、血管内腔と思われる間隙が認められるものである。なかには写真2に示したような間隙のない場合もみられる。この長楕円形の核を有する紡錘形の細胞は、その形態的特徴や間隙を取り囲むように存在していることから内皮細胞と考えられる。これらの集塊は、腎血管筋脂肪腫における毛細血管由来の細胞集塊⁶⁾と似ているが、核溝（コーヒー豆様核）は認められない。第2の細胞集塊は内皮細胞と考えられる長楕円形の核を有する紡錘形の細胞が含まれておらず、類円形の核を有する細胞のみの集塊である。このような集塊では、写真3, 4に示したような血管内腔と思われる間隙が認められる場合には、

たとえ内皮細胞が含まれていなくても血管腫と診断することは可能であると思われる。

血管内皮細胞であることを証明するのには、しばしば第八因子関連抗原染色が用いられる⁷⁾。われわれも同染色法を用いて検討した。その結果は、長楕円形の核を有する紡錘形の細胞のみが茶褐色に染まる集塊もみられたが、類円形の核を有する細胞も含めて集塊全体が茶褐色に染まる集塊もみられ、内皮細胞とその他の細胞とは明瞭に区別されなかった。この理由としては、検体採取後の固定が不良であったこと、パパニコロウ染色を脱色した後に第八因子関連抗原染色を実施したこと、あるいは圧挫標本であるために組織標本よりかなりの厚みが存在したことなどが考えられた。

今回の検討では第八因子関連抗原染色は不良であったが、腫瘍内に針先が入ってから陰圧をかけて吸引し、採取された標本が血性背景で肝細胞がほとんど含まれていない場合には、今回提示したような細胞集塊が認められれば肝血管腫と診断することは可能であると思われた。また、切除例が少ないことから cavernous hemangioma と capillary hemangioma の細胞像の相違については明らかにすることは不可能であったが、日常診療において両者の厳格な鑑別が必要とされることはほとんどなく、実際の診療への応用には問題ないと考えられる。

Summary

In order to clarify the cytologic features of a hepatic hemangioma, ultrasonically guided aspiration cytology was performed in 17 lesions of hepatic hemangioma.

Cell clusters of fibrovascular tissue were observed against a background of numerous red blood cells. Few liver cells were observed, because we aspirated at the point at

which the tip of needle had been inserted into the tumor. Cell clusters were divided into two groups. First, the clusters were characterized by sheets of spindle-shaped cells. They contained elongated or round nuclei. Cells with elongated nuclei were considered to be endothelial cells. Lumina were observed in the cell clusters, indicating a vascular nature. Second, the clusters consisted of cells containing round nuclei without elongated nuclei. In some clusters, factor VIII revealed that the cells with elongated nuclei were endothelial cells.

文 献

- 1) 藤田 亨, 板橋 司, 竹田喜信, 大柴三郎. 超音波検査の肝血管腫に対する検出能の検討. 日消集検誌 1988; 80: 29~35.
- 2) 小野寺博義, 千田信之, 木村 敏, 簡野泰裕, 後藤由夫, 菅原伸之. 肝胆脾の超音波集検—肝腫瘍症例についての検討. 日超医講演論文集 1987; 51: 681~682.
- 3) 阿部眞秀, 小野寺博義, 及川正道, 大田 恵, 後藤由夫, 大東寿夫・ほか. 肝血管腫のCT像. 臨床放射線 1984; 29: 279~283.
- 4) Stark, D.D., Felder, R.C., Wittenberg, J., Saini, S., Butch, R.J. White, M.E., et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue specific characterization. Am. J. Rentgenol. 1985; 145: 213~222.
- 5) 小野寺博義, 菅原伸之, 千田信之, 小田和浩一, 鶴飼克明. 肝胆脾超音波集検で発見される良性病変の取扱い. 超音波医学 1993; 20: 212~218.
- 6) 広川満良, 伊禮 功, 三上芳喜, 物部泰昌, 森谷卓也, 清水道生・ほか. 腎血管筋脂肪腫の塗抹細胞像. 日臨細胞誌 1994; 33: 452~457.
- 7) 稲垣伸介, 椎名義雄, 堀内文男, 島山良紀, 福岡 貢, 藤井雅彦. 子宮内膜増殖症における内皮細胞の出現様式の免疫組織化学的解析. 日臨細胞誌 1994; 33: 7~13.

XII. そ の 他

術後肝障害、術後黄疸、良性術後胆汁うっ滞*

大内 清 昭¹
菅 原 暢¹
小野日出磨¹
藤 谷 恒 明¹

1. 概念・定義—同義語—

手術を契機として術後に発生する肝機能障害には、単に AST や ALT の異常値として把握されるものから、顕性黄疸のごとく臨床的に明確な症状を呈するものまで存在する。その定義は報告者によりまちまちであり、一定の基準は確立されていない。また、術後一過性にみられる胆道系酵素の上昇を伴う直接型優位の高ビリルビン血症を、良性術後胆汁うっ滞 (benign postoperative intrahepatic cholestasis) と呼称する¹⁾。

2. 病 因

術後早期にみられる肝機能障害の多くは明確な誘因を指摘できないことが多く、手術侵襲、低酸素血症、出血、輸血、麻酔、薬剤などのいくつかの因子が重なり合って生じていることを考えるべきである。術中、術後の血圧低下や低酸素血症を誘因とする肝機能障害はしばしば遷延し、重篤化する場合もみられる。また、術後数週間後にピークに達する肝障害の原因としては、肝炎ウイルスの関与や感染症に伴うものを考えるべきである。

3. 病 態

宮城県立がんセンターにおける 1994 年 1 月から 12 月までの術前の肝機能、および術中の肝肉眼所見が正常な消化器癌外科手術症例を対象として検討した。肝機能に直接影響を与えると考

えられる肝切除術、胆道手術、脾臓十二指腸切除術施行例などは対象より除外した。対象症例 188 例中術後肝機能異常 (河野ら²⁾ の定義に準じ、総ビリルビン 0.5 mg/dl 以上、AST 50 IU/l 以上、ALT 50 IU/l 以上のいずれかを満たすものとした) を示した症例は 118 例 (62.8 %) であった。河野ら²⁾ は、今回著者らが対象外とした甲状腺、乳腺などの肝機能異常発生の頻度の低い体表手術を含めて、その発生頻度は 39.2 % と報告している。

術式別の肝機能異常発生頻度は食道亜全摘術 100 %、胃全摘・脾尾側切除術 95.5 %、直腸切断術 66.7 %、胃全摘術 65.0 %、直腸切除術 63.6 %、幽門側胃切除術 58.6 %、結腸切除術 51.1 % と手術侵襲に応じて高くなる傾向がみられた (図 1)。

ちなみに、手術侵襲の指標である平均術中出血量は、食道亜全摘術 1,540 ml、胃全摘・脾尾側切除術 1,346 ml、直腸切断術 1,164 ml、胃全摘術 594 ml、直腸切除術 467 ml、幽門側胃切除術 454 ml、結腸切除術 256 ml であった。

総ビリルビン値 1.5 mg/dl 以上の術後高ビリルビン血症は 188 例中 61 例 (32.4 %) にみられ、うち 29 例 (47.5 %) が 2.0 mg/dl 以下、31 例 (50.8 %) が 2.1~5.0 mg/dl と、1 例を除く全例が不顕性または軽度黄疸例であった (図 2)。それら症例の大多数は、術後 7 日以内にビリルビン増加のピークを示す一過性の高ビリルビン血症例であり、間接型ビリルビンが優位となっていた。服部ら³⁾ は、この群のビリルビン上昇は、

Key words : 術後肝障害、一過性術後肝障害、術後黄疸、良性術後胆汁うっ滞 *Postoperative liver damage, postoperative jaundice, benign postoperative cholestasis ¹Kiyoaki OUCHI, Tohru SUGAWARA, Hidemaro ONO, Tsuneaki FUJIYA : 宮城県立がんセンター外科 Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

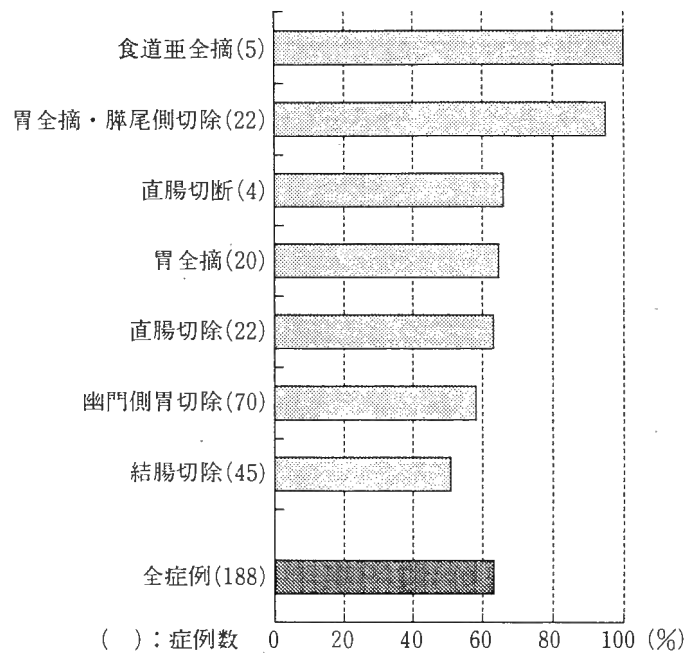


図1 術式別術後肝障害発生頻度

溶血などで負荷された血色素の処理に際し、ビリルビンが肝にうっ滞した結果と推察している。

一方、術後15日以降にビリルビン値がピークを示す症例の多くは、直接型ビリルビン優位の肝内胆汁うっ滞性の黄疸を呈した。血清ビリルビン値が5.1 mg/dl以上を示した1例は、術後腹膜炎および肺炎を併発し、白血球数の増加とともに直接型ビリルビン優位のビリルビン値の増加を認め、肝不全および呼吸不全にて死亡した。高頻度にエンドトキシン血症を伴ってくる重症肝障害では多臓器不全を呈しやすいとされている^{4,5)}。

また、血清ASTおよびALT値が50 IU/l以上を示した症例はそれぞれ78例(41.5%)、101例(53.7%)であった。それらのうち多くの症例は200 IU/l以下で、術後14日以内にピークを有する一過性の上昇例であった(図2)。AST、ALT値は術直後に200 IU/l以上の高値を示す例、術後15日以降に100 IU/l以下の軽度の増加を示すものも少数ながらみられ、その変動パターン、および血清ビリルビン値の変化との間に一定の傾向は認められなかった。

肝機能正常群に比較して肝機能障害群では、有意差をもって手術時間は長く、術中出血量は

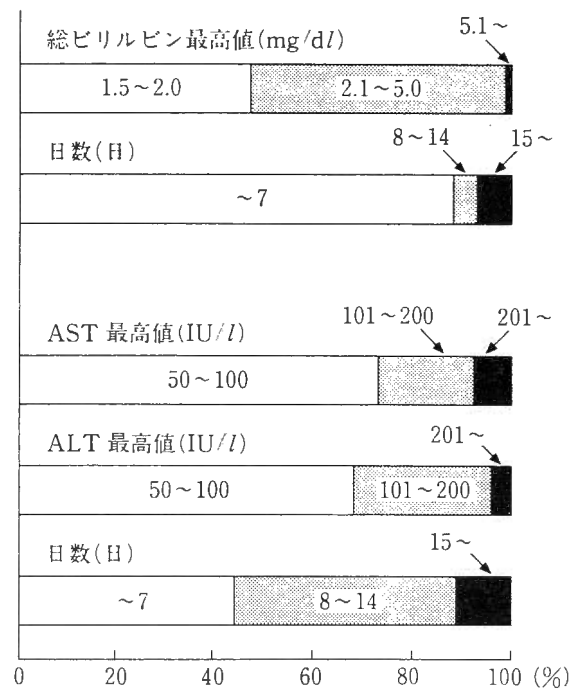


図2 血清ビリルビン、AST、ALTのピーク値とピークまでの術後日数分布

多く、それに応じて輸血を受けた症例も多くみられた(表1)。一方、縫合不全、脾瘻、出血などの術後合併症も後者で多い傾向があるものの、有意差はみられなかった。

表1 術後肝機能正常群, 肝機能障害群における手術関連因子

	手術時間(分)	出血量 (ml)	輸血頻度 (%)	合併症頻度 (%)
肝機能正常群	137 ± 39	330 ± 225	13.0	7.4
肝機能障害群	186 ± 69	656 ± 594	27.0	15.7
有意差 (p)	< 0.001	< 0.001	< 0.05	NS

4. 鑑別診断

肝外胆汁うっ滞(閉塞性黄疸)との鑑別が重要であるが、肝機能検査上は肝内胆汁うっ滞との鑑別はしばしば困難である。超音波検査による肝内胆管の拡張の有無の検索が大切であり、必要に応じて経皮経肝性胆道造影(PTC)や、内視鏡的胆道造影(ERC)を施行すべきである。

5. 治療と予後

術後肝障害の多くは一過性であり、特別な治療を必要とせず、予後は良好である。しかし、遷延例や重症化する症例も一部にはみられ、安静、高カロリー高蛋白食などの一般的治療に加え、糖質ステロイドの短期投与なども考慮される。術後肝障害の延長線上に肝不全が存在することを念頭におき、発症時には血漿交換療法な

どの肝不全対策も必要となる。また、感染に起因した肝障害の場合、感染巣の積極的な除去またはドレナージを治療法の第一選択とすべきである⁶⁾。

文 献

- 1) 水戸廸郎, 葛西真一: 肝内胆汁うっ滞. 消化器外科 8: 968-969, 1985.
- 2) 河野信博ほか: 一般外科における術後肝機能異常の病態と経過. 外科 52: 660-664, 1990.
- 3) 服部道男ほか: 教室における良性術後肝内胆汁うっ滞症と術後ビリルビン値異常症例の検討. 外科診療 8: 975-978, 1986.
- 4) 安倍弘彦ほか: 肝疾患とエンドトキシン血症. 肝胆膵 12: 551-556, 1986.
- 5) 大内清昭, 佐藤寿雄: 術後黄疸. 日本臨牀 46: 1057-1064, 1988.
- 6) Norton L, et al: Liver failure in the postoperative patient: The role of sepsis and immunologic deficiency. Surgery 78: 6-13, 1975.

閉塞性黄疸患者

宮城県立がんセンター外科

大内 清昭

神山 泰彦

角川陽一郎

三国 潤一

■■■

術前のリスク評価

閉塞性黄疸は胆道閉塞による胆汁うっ滞という単純な機序によるが、肝のみならず腎、胃粘膜、血液凝固能など多臓器障害の準備状態にあるといっても過言ではない重篤な病態である。血清総ビリルビン値が 10 mg/dl 以上の高度黄疸例では胆道ドレナージによる減黄をはかるべきであり、それにより肝を中心とした各種臓器機能の改善が期待される。一般的には胆道ドレナージ施行後 4 週間前後に根治手術が予定されることが多く、その間に各臓器機能の詳細な評価が必要とされる。

また、手術侵襲の大きさが異なるため、各種画像診断法を用いての良性または悪性閉塞性黄疸の鑑別、後者では胆管閉塞部位と範囲、脈管を含む周囲臓器への浸潤の有無・程度の判定が大切である。胆管の閉塞期間が長期に及ぶものは肝機能が不良なことが多いため、患者の病歴の詳細な聴取も大切である。

黄疸遷延例に対しては過大な手術侵襲は禁物で、根治性を犠牲にしても最小限の手術を行うことが得策である。

■■■

術前管理のポイント

閉塞性黄疸に伴う病態の治療として、低栄養状態に対する術前からの積極的な栄養管理、電解質異常の是正などを行うべきである。また、ビタミン K の吸収障害による凝固障害およびそれに基づく二次止血の障害に対するビタミン K の投与が必要である。

血清総ビリルビン値が 10 mg/dl 以上の高度黄疸例や重症胆管炎合併例では、胆道ドレナージに

よる減黄、胆管炎の鎮静化をはかるべきである。欧米では胆道ドレナージでの合併症が多く、入院期間も長期となることから、根治手術前の胆道ドレナージの意義に関しては否定的な意見が多い。一方、わが国では術前胆道ドレナージをルーチンに行っているところが多く、ビリルビン値が 5 mg/dl 前後に減黄されたところで根治手術を施行するのが一般的である。

経皮経肝胆道ドレナージ術 (PTBD) は、近年、超音波ガイド下に施行されるようになり、穿刺成功率の向上とともに合併症も激減した。本法は胆管ドレナージ法 (PTCD) と胆嚢ドレナージ法 (PTGBD) に大別される。後者は下部胆管閉塞例や急性胆嚢炎併存例などが適応となるが、一般的には前者が選択される。前者では瘻管の形成を待って結石例に対する内視鏡下 (PTCS) 切石法や、切除不能癌腫例に対する胆汁の十二指腸への流出を目的とした胆道内瘻化や胆管腔内照射療法などが可能となる。また、肝門部胆管癌で左右肝内胆管の交通が分断されている症例では、少なくとも 1 本ずつ左右肝内胆管にドレナージチューブを挿入すべきである。減黄途中でのチューブの胆道からの逸脱を防止するためには、バルーン付カテーテル、フラワーカテーテルなどを用いてのドレナージが望ましい。

高度の腹水や出血傾向合併例、肝内胆管非拡張例では内視鏡的逆行性胆道ドレナージ術 (ERBD) を施行し、場合により経鼻的ドレナージ術 (ENBD) を選択すべきである。本法には PTBD 穿刺に伴う出血や腹腔内胆汁漏出などの合併症の危険はないが、手技的には十分な習熟を要し、肝門部の閉塞に対しては施行困難なことが

多い。

胆道ドレナージ術後の減黄効果を不良とする因子として、胆道閉塞期間が長期にわたり肝障害が高度なもの、閉塞部位が肝側のもの、胆管炎を合併するもの、ドレナージ前のビリルビン値が異常高値を示すものなどが挙げられる。減黄不良例に対しては、減黄期間の短縮を目的に血漿交換療法を行っている施設もみられる。

■■■

手術適応

筆者らは、血清総ビリルビン値が5 mg/dl 以下に減黄され、ICG_R 0.12 以上に回復した時点で根治的手術を施行することにしてきた。しかし、血清ビリルビン値は肝障害度を必ずしも反映はしないとされ、より正確な肝予備能の評価が必要とされる。ICG 負荷後、外瘻チューブからの胆汁中のICG 最高濃度時間より ICG Bmax を求め、その値がマイナスを示す例では肝葉切除は禁忌で、0.5 以上を示す場合には肝葉切除を施行しても良好な予後が期待できると報告されている¹⁾。また、減黄術後1週間の1日あたりの胆汁中排泄ビリルビン量 (V-Bil) の平均を求め、2 区域以上の肝切除では240 mg/日以上が、臍頭十二指腸切除では100 mg/日以上が基準になると報告されている²⁾。これら両因子は比較的簡便に測定できることから、今後症例数を重ねての検討が必要となろう。

■■■

術中管理のポイント

術中の出血量過多による低血圧時期の発生は絶対に避けるべきである。閉塞性黄疸における肝および腎皮質ミトコンドリア機能障害は、減黄4～5 週後といえども継続していると考えるべきである。筆者らは、閉塞性黄疸動物モデルにおいて、一定時間の脱血負荷後に還血し血圧を正常化しても、肝・腎組織血流量およびエネルギー代謝に回復は認められなかったことを報告している³⁾。出血による局所循環障害を契機として容易に肝不全、腎不全に陥る可能性が示唆される。術中および術後早期のPGE₁ 投与は、虚血に伴うミトコンドリア機能低下に対する保護作用があるとされ、微小循環障害、組織障害を抑制しうる可能性も指

摘されており、試みるべき治療法と考えられる。

■■■

術後管理のポイント

閉塞性黄疸では主として低栄養状態に起因して創傷治癒は障害され、網内系機能の低下に起因して易感染性の状態にあることを念頭においた管理が必要である。術後早期における栄養管理はきわめて重要であるが、特に黄疸肝切除直後の糖処理能力の低下した状態に大量のブドウ糖を投与すると、この時期の肝のエネルギー基質である脂肪酸の末梢からの遊離、利用を阻害することになるため、過血糖の状態におくことは厳に慎むべきである。また、脂肪乳剤は網内系に取り込まれるため、術後早期の投与は避けるべきと考える。

術後急性潰瘍は一度発生するときわめて重篤な合併症となりうるため、その予知および予防が大切である。急性潰瘍を発症した症例では、術直後より胃粘膜 potential difference の低下および胃内 pH の低下が著明であったことより、それらの連続モニタリングはその発症予知の1つの指標となりうるものと考えられる。術後急性潰瘍発生には、減弱した胃粘膜防御因子とともに攻撃因子としての胃酸の関与も重要である。減酸効果の高いH₂ blocker の投与は必須であり、また防御因子を高めるべきとの考えから cytoprotective action を有するとされる PGE₁ の投与なども考慮されるところである。



文 献

- 1) 井沢邦英, 佐々木誠, 富岡 勉, 他: 閉塞性黄疸肝切除における ICG Bmax 測定の意義. 胆道 8 : 197-203, 1994
- 2) 熊沢健一, 大谷洋一, 窪田公一, 他: 閉塞性黄疸患者に対する減黄後胆汁中ビリルビン濃度測定の意義に関する検討. 日消外会誌 27 : 1771-1777, 1994
- 3) 藤谷恒明, 大内清昭, 大和田康夫: 閉塞性黄疸における肝腎組織血流量及びエネルギー代謝について: 特に低血圧の影響を中心として. 肝臓 29 : 1389-1396, 1988

α -fetoprotein 産生早期胃癌の1例

宮城県立がんセンター外科, 同 研究所病理部*

藤谷 恒明 大越 崇彦 三国 潤一
角川陽一郎 神山 泰彦 菅原 暢
大内 清昭 佐藤 郁郎* 立野 紘雄*

症例は79歳の女性。食欲不振を主訴に近医を受診し胃癌と診断され当院へ入院した。左季肋部に手拳大の腫瘤を触れ腫瘍マーカーはAFP:990ng/ml, CEA:6.8ng/mlを示した。胃X線および内視鏡検査で食道胃接合部直下に隆起性病変が、胃幽門前庭部後壁に辺縁の結節状隆起を伴うIIa+IIc型の腫瘍が認められた。CTで胃小彎側に接し境界明瞭な腫瘤陰影を認めたが、肝転移は認めなかった。手術は胃幽門側切除術(D₂)を施行した。病理検査で胃小彎側の大きな腫瘤は胃小彎の転移リンパ節であり、主病変はsmで組織像は高分化型腺癌を示す早期胃癌であった。AFP, CEAの免疫組織染色は陽性で特に前者は病変の小領域を占める好酸性胞体の癌細胞に陽性像を示した。術後の血清AFP値は正常化した。AFP産生胃癌は進行癌が多く肝転移率も高いため予後不良であるが本症例は術後1年2か月の現在無再発生存中である。

Key words: α -fetoprotein, early gastric cancer

はじめに

α -fetoprotein (AFP) 陽性胃癌は全胃癌の2~9%¹⁾²⁾といわれるが、手術時には既に進行した例が多いため予後は悪い。今回、早期癌例を経験し免疫組織染色によりAFPの局在を検討したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者:79歳, 女性

主訴:食欲不振

家族歴, 既往歴:特記すべきことなし。

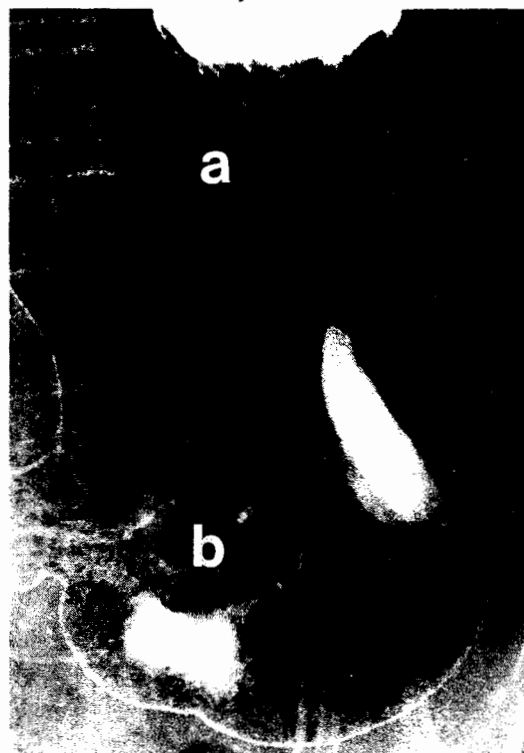
現病歴:食欲がなく近医を受診し胃精査で胃癌の診断を受け当院へ入院した。

臨床所見:腹部の触診で左季肋部に手拳大の腫瘤を触れた。

入院時検査成績:腫瘍マーカーはAFP;990ng/ml, carcinoembryonic antigen (CEA);6.8ng/ml, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9);64u/mlであった。

胃X線検査:胃噴門部小彎側に壁外からの圧排と思われる所見を認め、胃角部~幽門前庭部後壁には辺縁に隆起を伴い中心に浅い潰瘍を持つ腫瘍陰影を認め

Fig. 1 Upper GI series demonstrating a protruded lesion at the cardia (a) and a crater with round wall at lesser curvature of the antrum (b).



た (Fig. 1)。

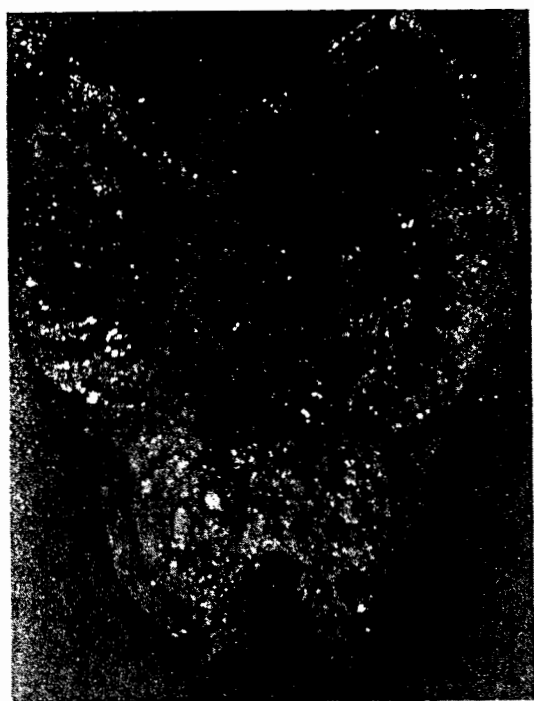
胃内視鏡検査:食道胃接合部直下の病変は粘膜に異

<1995年11月15日受理>別刷請求先:藤谷 恒明
〒981-12 名取市愛島塩手字野田山47-1 宮城県立
がんセンター外科

Fig. 2 Abdominal CT scan, A poorly enhanced lesion (T) was seen between the left lobe of the liver (H) and the stomach (S). Metastatic lesion was not demonstrated in the liver.



Fig. 3 Macroscopic appearance of the resected specimen showing a shallow depression and an elevation (IIa+IIc type) in the antrum.

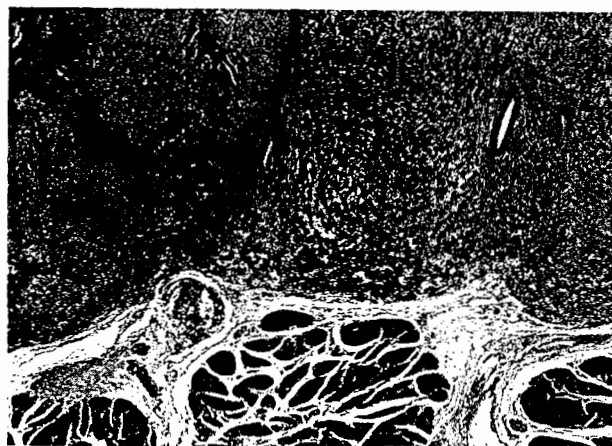


常はない隆起性腫瘤で、胃角部の病変は辺縁に結節状の周堤を伴っていた。

CT 検査：造影 CT では肝左葉外側区域の直下に胃小彎側を圧排する境界明瞭な造影されない腫瘤陰影を認めた (Fig. 2)。肝内に転移を疑わせる所見はえられなかった。

手術所見：腫瘍は幽門前庭部後壁に位置し、CT で

Fig. 4 Macroscopic picture demonstrated moderately differentiated tubular adenocarcinoma which was growing medullary with a distinct border and limited to the submucosal layer. (HE, $\times 60$).



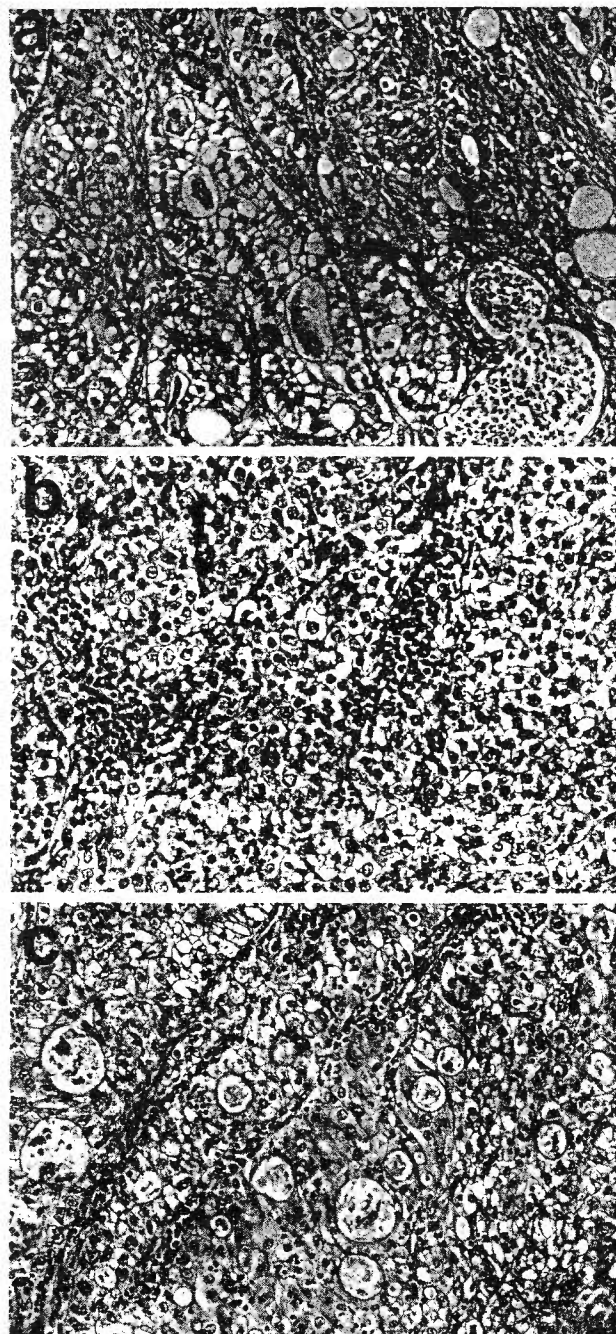
見られた肝と胃小彎側の間にある腫瘤は胃を圧排する小彎リンパ節であった。ほかに 4, 5, 6 番のリンパ節が腫大していたが、肝転移は確認できなかった。H₀P₀N₁T₂, Stage IIIa で幽門側切除術 (D₂)³⁾を施行した。

標本肉眼所見：幽門前庭部後壁に周堤が結節状隆起により形成された限局潰瘍型の腫瘍を認めた (Fig. 3)。小彎リンパ節は直径 7cm に腫大していた。

組織所見：腫瘍は腺腔形成の明瞭な分化型の管状腺癌が主体で連続切片での検索では固有筋層近くまで達するが髄様性で境界明瞭な深達度 sm の早期癌であった (Fig. 4)。更に詳しく観察すると、胞体が著しく clear な cancer cell から構成されている領域を多く認め (Fig. 5a)、これに充実性でリンパ球浸潤が散在し一見精細胞腫瘍類似の像を示す未分化部や (Fig. 5b)、管状腺癌だが好酸性で細顆粒状の豊かな胞体を持ち濃縮化したと思われる硝子様分泌物が腺腔内に目立つ小領域を認めた (Fig. 5c)。

免疫組織学的検索：抗 AFP 抗体を用いた免疫組織染色 (Streptavidin-Biotin 法) では好酸性胞体の腺癌細胞のみが著しい陽性像を呈し、AFP を産生していたと考えられた (Fig. 6)。この AFP を産生している腫瘍部分は全体の 1 割にも満たない小領域を占めるに過ぎず HE 染色と比較すると肝細胞に類似する好酸性の胞体の特徴とする部分に一致していた。転移リンパ節は未分化な癌細胞が主体で AFP 染色は陰性であった。抗 CEA 染色では腫瘍内のいずれの部位も陽性を

Fig. 5 The adenocarcinoma including the moderately differentiated part with clear cytoplasm (a), the undifferentiated part similar to seminoma (b), moderately differentiated and more eosinophilically stained part with granular cytoplasm (c). (HE, $\times 280$)



示した。

術後経過：術後血清 AFP 値は正常化し1年2か月現在再発の兆候もないが、血清 CEA 値がやや上昇傾向にあるため厳重に経過観察中である (Fig. 7)。

Fig. 6 Immunohistochemical studies demonstrated that the cancer cells stained positively were localized in the part of the tumor with eosinophilic granular cytoplasm. (AFP staining, $\times 150$)

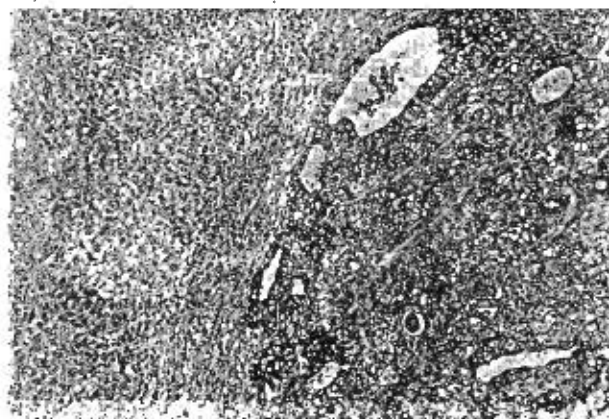
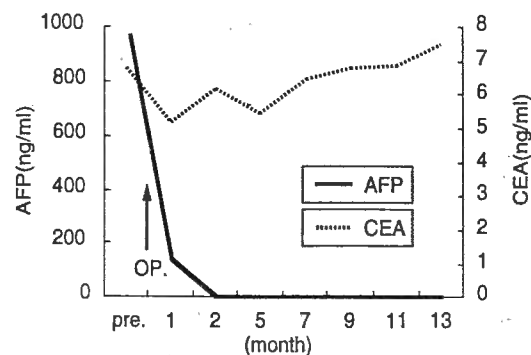


Fig. 7 Changes of serum AFP and CEA levels before and after surgery. Serum AFP decreased to normal after operation. However, serum CEA increased gradually.

OP.; operation, pre; preoperation



考 察

AFP は胎児肝および卵黄嚢で主に産生される蛋白である。原発性肝癌や卵黄嚢癌でも産生されることが1964年 Tatarinov⁴⁾により発見され、さらに1970年 Bourreille⁵⁾が胃癌や膵臓癌でも産生されることを報告して以来本邦でも報告例が散見されるようになった。

1974年に加藤ら¹⁾は全国調査で57例の AFP 陽性胃癌例を集計し特徴として大部分が肝転移を有する肉眼型が2, 3型の進行癌で組織学的には分化型が大部分を占め予後不良であった。また1985年に村上ら²⁾は過去11年間に報告され免疫組織染色で腫瘍内に AFP の局在を証明しえた症例や血清 AFP 値が1,000ng/ml以上の症例60例を文献的に考察し加藤らの集計とほぼ

同様な結果であったが、組織型で低分化型が30%と多くを占めた点が異なっていた。今回我々は1985年以降の報告例を渉猟した結果 AFP の腫瘍内局在が証明されている症例は86例（進行癌63例，早期癌23例）を数えた。男女比は6：4，年齢は22～84歳（平均63歳）で進行癌の腫瘍型は2，3型が90%を占め，過去の集計とほぼ同様であった。組織型は分化型が全体の65%を占め，中分化型腺癌と診断されたものが27例と最も多かったが，低分化～高分化まですべての組織型が見られた。AFP 産生部位は腫瘍内にびまん性に存在するのではなくその多彩な組織型の中で低分化で髄様構造を呈する部分に局在するとの報告が多く¹⁾²⁾，転移巣のAFP 産生の有無は原発病変の異なる組織型の中でどの部分が転移したかによって決まる。今回の症例ではAFP が局在した好酸性の胞体を持つ中分化部ではなしに AFP 非産生の低分化部からリンパ節に転移したため AFP が証明されなかったものと思われた。また，肝転移が見られた進行癌例は全体の68%を占め高率に肝転移を伴っていた。加藤ら¹⁾は血清 AFP 値が1,000 ng/ml 以上の場合ほとんどが肝転移を有していたと報告しているが，今回の調査では1,000ng/ml 以下では58%が肝転移を伴っていたのに対し1,000以上では81%であり血清 AFP 値は肝転移の有無の指標として

参考になると思われた。

一般に血清 AFP 値の推移は再発の予知に有用であると言われる。松田ら⁹⁾は術後に肝転移巣の増大とともに血清 AFP 値は上昇せず血清 CEA, CA19-9値が上昇した症例を報告し AFP 胃癌は多分化能を持つためほかの腫瘍マーカーの推移にも注意すべきであるとしている。本症例でも手術時点で血清 CEA 値が高くかつ CEA の組織内局在が証明されたため血清 CEA 値にも十分注意した経過観察が肝要と思われた。

AFP 産生胃癌は進行癌の症例が多く本症例のごとく早期癌例の報告は少ない。本邦報告例23例のうち詳細が確認できた15例についてまとめると (Table 1)，血清 AFP 値は進行癌に比べて低いという傾向はなく，部位では幽門部に，腫瘍型は隆起を伴うものが多かった。深達度はすべてが sm でリンパ節転移を有するものは10例，肝転移を有するものは7例と AFP 非産生胃癌に比べ早期からリンパ節や肝に転移する傾向があった。予後は1年以内の死亡が2例，2年以内が3例と不良であった。従って本症例では肝臓を中心とした慎重な経過観察を要すると思われた。

文 献

1) 加藤 清，赤井貞彦，飛田祐吉ほか：ヘパトーマ・悪性奇形腫以外の α-Fetoprotein 陽性についての

Table 1 Reported cases of AFP producing early gastric cancer in Japan

No	Age	Sex	AFP(ug/ml)	Location	Type	metastasis	Histology	Prognosis	Author
1	73	F	187	A	Ila+Ilc	N	tub2	2 M (a)	Takahashi 7)
2	48	F	2,780	C	I		por	3 Y 2 M (a)	Yokota 8)
3	54	M	58,479	A	Ila+Ilc	N, Li, Lu	pap	3 Y 10M (a)	Hirato 9)
4	55	M	39,000	A	Ila+Ilc	N, Li	por	7 M (d)	Tanaka 10)
5	73	F	187	A	Ila+Ilc	N	tub2	2 Y (a)	Ohota 11)
6	62	F	146	M	Ila	N, Li	por	10M (d)	Chang 12)
7	59	M	4,800	A	Ilc	N, Li, Lu	por	2 Y (d)	Chang 12)
8	65	M	1>	A	Ila	N, Li	pap	1 Y 11M (d)	Chang 12)
9	58	M	91.3	A	Ila+Ilc	N, Li	por	5 M (a)	Kato 13)
10	61	M	125.1	A	Ila+Ilc		por	10M (a)	Takiguchi 14)
11	60	M	44.9	A	Ila+Ilc	N	tub1	3 Y 2 M (a)	Kubo 15)
12	72	M	21.2	A	Ila+Ilc	Li	por	1 Y 2 M (d)	Kubo 15)
13	61	M	51.2	A	Ila+Ilc		por	1 Y 6 M (a)	Kurita 16)
14	59	M	53.1	M	Ilc+Ila		tub2	1 Y 4 M (a)	Morikage 17)
15	79	F	990	A	Ila+Ilc	N	por	1 Y 4 M (a)	our case

Sex F; female, M; male Location C; upper third, M; middle third, A; lower third
Metastasis N; lymph node, Li; liver, Lu; lung
Histology pap; papillary adenocarcinoma, tub1; well differentiated adenocarcinoma
thb2; moberately diffrenrtiated adenocarcinoma
por; poorly differentiated adenocarcinoma
Prognosis Y; year, M; month, (a); alive, (d); died

- 考察—全国調査結果を中心として—。癌の臨
20:376—362, 1974
- 2) 村上義昭, 大東誠司, 河毛伸夫ほか: α -fetoprotein (AFP)産生胃癌の1例—本邦報告114例の検討—。広島医 38:1204—1208, 1985
 - 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 改訂第12版, 金原出版, 東京, 1993
 - 4) Tatarinov YS: Presence of embryospecific alpha-globulin in the blood serum of patients with primary hepatocellular carcinoma. Vop Med Khim 10:90—91, 1964
 - 5) Bourreille J, Metayer P, Sauger F et al: Existence d'alpha foeto protein au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. Presse Med 58:1277—1278, 1970
 - 6) 松田哲郎, 赤木重典: 多分化増殖能を示唆した alpha-fetoprotein 産生胃癌の1例。日消外会誌 26:847—878, 1993
 - 7) 横田欽一, 成沢恒男, 折居 裕ほか: AFP 産生 I 型早期胃癌の1例。Gastroenterol Endosc 27:513—521, 1985
 - 8) 平戸純子, 鈴木 豊, 小板橋宏ほか: 血清 α -Fetoprotein 異常高値を示した胃癌の2剖検例。病理と臨床 4:429—434, 1986
 - 9) 高橋 豊, 磨伊正義, 萩野知己ほか: AFP 産生胃癌の臨床病理学的検討—胃癌における AFP の意義—。日外会誌 88:696—699, 1987
 - 10) 田中 誠, 大澤二郎, 網 政明ほか: 肝内門脈腫瘍塞栓をきたした AFP 産生胃癌の肝転移症例。日臨外医会誌 49:81—87, 1988
 - 11) 太田孝仁, 高橋 豊, 北村徳治ほか: AFP 産生性の II a + II c 型早期胃癌の1例。消外 12:1753—1755, 1989
 - 12) 張 玉川, 末永直文, 阿部俊一ほか: AFP 産生早期胃癌の臨床病理学的特性。日外会誌 91:1574—1580, 1990
 - 13) 加藤真史, 木下一夫, 沢 敏治ほか: 肝転移を伴った α -fetoprotein 産生性 II a + II c 型早期胃癌の1例。日消外会誌 23:2624—2628, 1990
 - 14) 滝口 哲, 渡辺清朗, 川上克彦ほか: Alpha-fetoprotein 産生早期胃癌の1例。日消外会誌 24:2206—2210, 1991
 - 15) 久保俊彰, 鄭 容錫, 小野田尚佳ほか: AFP 産生早期胃癌の2例。日消病会誌 89:2047—2051, 1992
 - 16) 栗田 啓, 高嶋成光, 多幾山涉ほか: alpha-fetoprotein 産生早期胃癌の1例。胃と腸 28:203—207, 1993
 - 17) 森影則保, 松井則親, 守田知明ほか: alpha-fetoprotein 産生 II c + II a 型早期胃癌の1例。日消外会誌 27:1800—1804, 1994

A Case of Early Gastric Cancer Producing Alpha-fetoprotein

Tsuneaki Fujiya, Takahiko Ohgoshi, Junnichi Mikuni, Yoichiro Kakugawa, Yasuhiko Kamiyama, Tohru Sugawara, Kiyooki Ouchi, Ikuro Sato* and Hiroo Tateno*

Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

*Division of Pathology, Miyagi Cancer Center Research Institute

A 79-year-old woman was admitted to our hospital for surgical treatment of gastric cancer. A man-fist-size tumor was palpated in the left hypochondrial region. The serum AFP level was increased to 990 ng/ml. X-ray and endoscopic examinations of the stomach revealed a lesion with a shallow depression combined with an elevation (IIa + IIc type, Japanese classification of gastric carcinoma), on the posterior wall of the antrum and a protruded lesion on the subcardia. Although a round tumor was revealed by contrast medium in the subcardia of the stomach, liver metastasis was not demonstrated by X-ray examination. A regional lymph node along the lesser curvature of the stomach enlarged to 70 mm in diameter, which was oppressing on the subcardia, was found intraoperatively. Distal gastrectomy with D₂ lymph node dissection was performed. The main pathological feature of the gastric lesion was moderately differentiated adenocarcinoma which was limited to the submucosa of the stomach. Positive immunohistochemical staining of AFP was demonstrated in about 10% of the total amount of the cancer with eosinophilic granular cytoplasm. The serum AFP level decreased to normal after the operation. The prognosis of the patient with AFP-producing gastric cancer has been reported to be poor because of advance of the disease in most of the cases, but this patient is alive without recurrence 14 months after surgery.

Reprint requests: Tsuneaki Fujiya Department of Surgery, Miyagi Cancer Center
47-1 Nodayama, Medeshima-Shoide, Natori, 981-12 JAPAN

膀胱部分切除術*

桑原正明・栃木達夫・宮城県立がんセンター泌尿器科

要旨

膀胱部分切除術は膀胱癌においては経尿道的切除術 (TUR) と膀胱全摘除術の狭間にあり, その手術適応には多少の曖昧さがある。近年の膀胱癌における neo-adjuvant therapy の進歩は, その治療効果によっては浸潤癌の一部も部分切除術の適応となる可能性を示唆している。膀胱部分切除術では他の手術と同様に良好な術野の展開と効率的で病状に即した手術手順が大切である。ここでは筆者らの手術手技を手順を追って紹介すると共に有力な neo-adjuvant therapy が出現している現在の浸潤性膀胱癌に対する膀胱部分切除術の手術適応について考察した。

キーワード: 膀胱部分切除術, 手術, 膀胱腫瘍

はじめに

膀胱部分切除の対象はほとんどが膀胱腫瘍であるが, その多くは経尿道的な切除 (TUR) によって目的を達することができるため, 一般には本術式の適応は TUR では切除困難な膀胱腫瘍と考えられている。例えば周囲臓器悪性疾患の膀胱浸潤や膀胱線維腫, 筋腫などの良性疾患は本術式のよい適応と考えられているが¹⁾, 浸潤性膀胱癌については意見の分かれるところである。

浸潤性膀胱癌は原則として膀胱全摘の適応と考えられるが, 部分切除は全身状態が major surgery に耐えられない患者や, 高齢者で癌が膀胱側壁や頂部に限局しているような場合, または転移癌を有する患者の姑息的手術法として施行されて

いる²⁾。膀胱癌が多中心性の発生であり, 浸潤癌ではすでにリンパ節に転移していることが多いことから積極的に部分切除が行われていないのは当然ではあろうが, 現実には浸潤性癌においても施行される頻度が増加している。その背景には neo-adjuvant therapy の成績が向上し, これによって浸潤性膀胱癌の stage down が期待できるようになったことがあげられる^{2~4)}。

筆者らは浸潤性膀胱癌に対し放射線照射を併用した動注化学療法を neo-adjuvant therapy として施行している。放射線照射は手術を前提とする場合には術後の創治癒を考慮して 40Gy を上限として術前照射し, この間にシスプラチン (CDDP 70 mg/m²), ピラルビシン (THP 30 mg/m²), メトトレキセート (MTX 20 mg/m²) を 2~3 コース施行する。その前後に膀胱壁全層生検^{5,6)}を行ってその病理所見から全摘か部分切除かを決定している。

手術適応

一般的な手術適応はすでに述べたところであるが, 筆者らの neo-adjuvant therapy 施行後の本術式の適応は以下の 3 条件を満たすものである:

- 1) 腫瘍が画像検査あるいは全層生検によって T3a 以下で他臓器に明らかな転移巣を有しないもの,
- 2) 初発, 単発腫瘍で術直前の腫瘍直径が 3 cm 以下,
- 3) 腫瘍外縁より 3 cm 以上離れた部位で切除しても術後に 200 ml 以上の膀胱容量が期待できるもの。

なお, 腫瘍が膀胱後壁または頂部にあり腹水が

* Partial Cystectomy

** Masa-aki Kuwahara and Tatsuo Tochigi :
Division of Urology, Miyagi Cancer Center

ない場合には T3b でも上記の条件を満たしていれば手術適応に含めている。

腫瘍存在部位については頂部または側壁が好ましいが必ずしも局在性にはこだわらない。しかし、膀胱三角部腫瘍で正中線を超えて反対側の膀胱にかけて切除しなければならない場合、両側尿管口を切除しなければならない場合、さらに内尿道口部の腫瘍では原理的にみて部分切除には無理があり、これらは膀胱全摘の適応と考えている。ここでは筆者らの浸潤性膀胱癌における膀胱部分切除手術手技を中心に述べる。

術前検査

1. 術前 biopsy

姑息的手術の場合は別にして、根治性を期待する手術であれば術前の multiple biopsy を欠かすことはできない。術前 1～2 週に i) 腫瘍本体, ii) 腫瘍縁より 3 cm 離れた部位で上下, 左右の 4 箇所, iii) 膀胱頸部, 三角部, 右側壁, 左側壁, 後壁, 頂部, 前壁の 7 箇所 (現入院時前後に同部の生検を施行し, 腫瘍 (一) が確認されていれば省略する), の計 12 箇所の生検を行い, 切除範囲に腫瘍が限局していることを確認する。Neoadjuvant therapy を施行した時には画像診断や内視鏡検査に加え, 組織学的治療効果と腫瘍深部における組織学的深達度の変化を見るために腫瘍本体の cold punch biopsy と膀胱壁全層生検を同時に行っている。なお, 膀胱壁全層生検には現在は Biopty (TM) を使用している。手術は組織学的異形度と深達度を念頭において施行する。

2. 手術室での膀胱切離縁のマーキング

腫瘍より 3 cm 離れた部位で切除するので術直前に膀胱容量を 250～300 ml として電気凝固 (TUR) 装置を用いて切離縁のマーキングを行う。膀胱は手術操作によって収縮したり, 過進展したりすることが多いので, 本手順は煩わしいものではあるが正確な切除には必要な操作である。

手術術式

患者を切石位に固定し, 外陰部を含めて手術野を消毒する。無菌操作にてフォリーカテーテルを膀胱内に留置 (すでにカテーテルを留置している

患者はあらかじめイソジン生食液で膀胱内を十分に洗浄した後, 新しいカテーテルを留置) する。

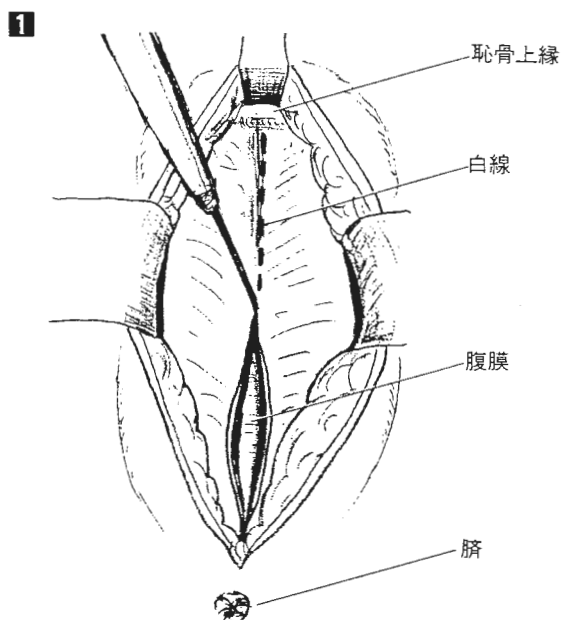


図 1 皮膚切開

臍直下より恥骨上縁に至る下腹部正中切開を加える。白線を目安に腹直筋鞘を正中で切離し, 下方では錐体筋を恥骨上縁まで十分に切離し, 恥骨後隙 (Retzius cavity) に入り, これを開大する。

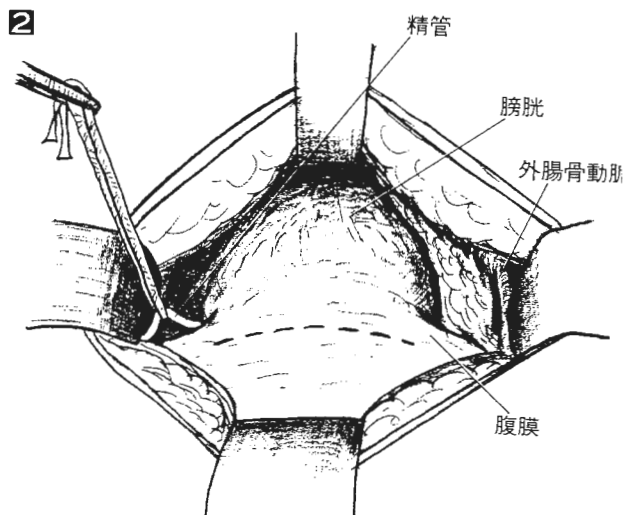


図 2 膀胱側腔隙の剝離と腹膜の切開

切除側の膀胱側腔隙を剝離, 開大する (図では左側の場合を示す。切除部が中央の場合には両側腔隙を剝離する)。男性では精管を同定して血管テープをかけてオリエンテーションとする。次いで, 膀胱頂部で腹膜翻転部を確認した後, 腹膜を切開する。

図 3 腹腔側からの観察

巻きガーゼ等をを用いて小腸を頭側に圧排し、腹膜側膀胱および左右の総腸骨動脈部を視診、触診し、腫瘍の腹膜浸潤の有無、リンパ節腫脹の有無、腹水の有無について腹腔内から広く検査する。次いで、腹壁からの腹膜剝離を膀胱側から頭側に向けて、側方および後方へ進める。腹膜は前方では深鼠径輪部で腹壁と固定されているので、この部の遊離は腹腔内、外から付着部を確認しながら行う（腹腔を開ける前にこの操作をする場合には腹膜損傷を避けるために膀胱側腔隙（図2）の後、側方より深鼠径輪に向かって剝離するとよい）。

図 4 リンパ節郭清

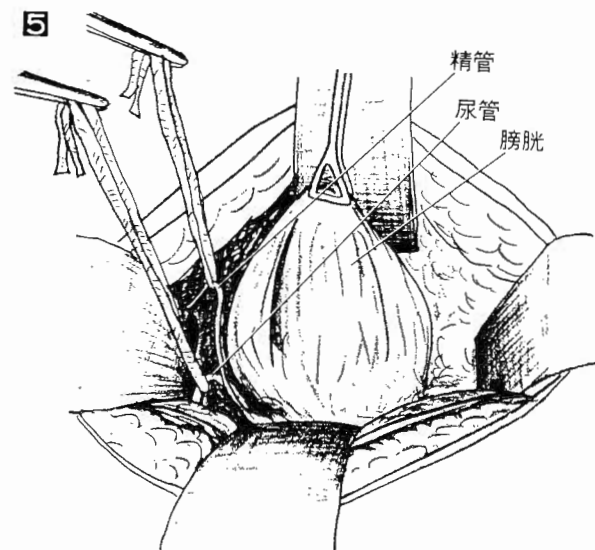
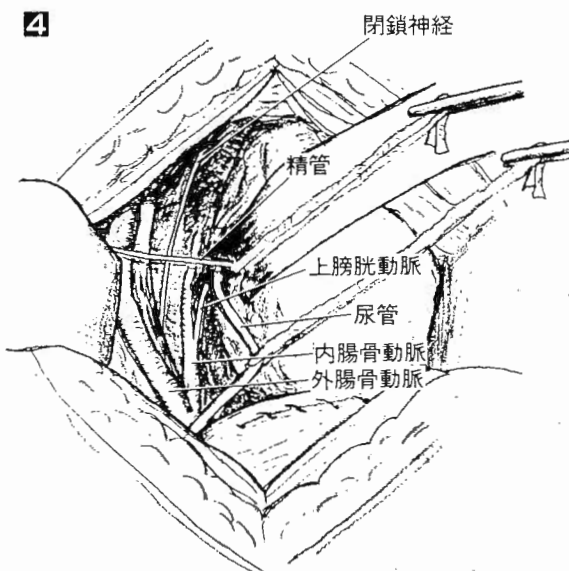
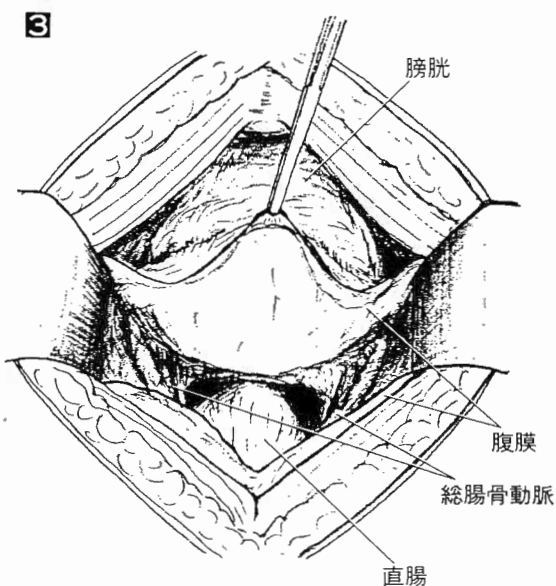
リンパ節郭清は膀胱部分切除を終了してから行う方法もあるが、リンパ節郭清を先にすれば自然に膀胱が剝離されるばかりか、膀胱動脈、尿管、精管などの位置関係も確認できることからリンパ節郭清を先に施行している。リンパ節郭清は経腹膜的に行う方法と腹膜外に行う方法があるが、後の腹膜修復を最小限にするために腹膜外から施行している。左または右側の膀胱腫瘍では同側のリンパ節を郭清し、正中部の腫瘍では両側の郭清を行う。この操作中に尿管を同定しテープをかけてオリエンテーションとする。

腹腔からの視診、触診で総腸骨動脈領域にリンパ節転移がないと思われる場合にはこの部の郭清は省略し、外腸骨動脈リンパ節、内腸骨動脈リンパ節、閉鎖リンパ節を郭清している。

以上の操作によって尿管、精管、内外腸骨動脈、閉鎖神経が露出され、膀胱側壁・後壁は剝離される。ここで腫瘍が腹膜付着部にある場合には同部の腹膜を再度、触診する。腹膜に可動性があり、腫瘍が触知されない時は腹膜浸潤がないと考え、腹膜を膀胱底部に向けて剝離を進める。余裕をもって部分切除が施行できるところまで腹膜を剝離した時点で腹膜を連続縫合して腹腔を閉鎖し、以後の操作は腹膜外に行う。腫瘍部の腹膜に可動性がない場合、あるいは可動性があっても腫瘍を触知する場合には腹膜浸潤を疑い、その部の腹膜には手を触れず、腹腔を開放したままで次の操作に移る。

図 5 膀胱の剝離（腹膜浸潤のない場合）

男性では精管および尿管に通したテープを牽引しながら膀胱底部にかけて必要なところまで膀胱側腔隙を剝離する（高齢者では結紮、切断し、末梢端の糸を長めに切断してオリエンテーションとする）。こうした精管および尿管の操作は単純な膀胱部分切除では不必要なこともあるが尿管新吻合が予想される場合には必ず施行し、膀胱底部まで十分に剝離しておくことが必要である。



6

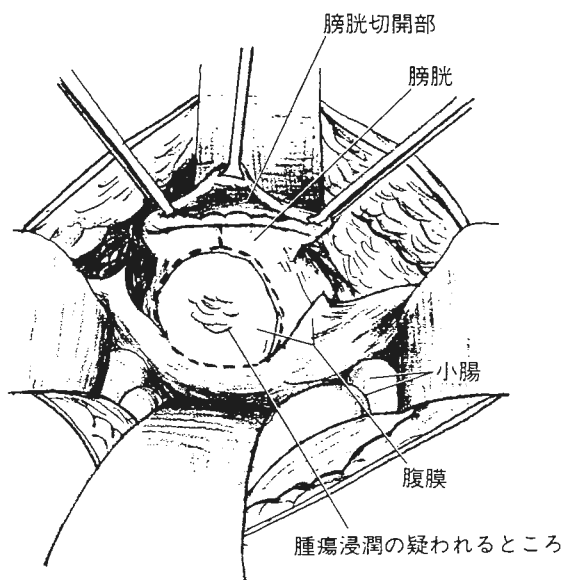


図 6 腹膜浸潤が疑われる場合の処置

この時は膀胱正常部を電気メスでいったん切開し、腫瘍位置を膀胱内と腹膜側から確認した後、術前のマーキングを参考に腫瘍部の膀胱部腹膜に切開を加える。腫瘍部膀胱に付着した腹膜はそのままに、周りの腹膜を余裕をもって部分切除が施行できるところまで剥離したら、腹腔を閉鎖し、その後に部分切除をしている。

7

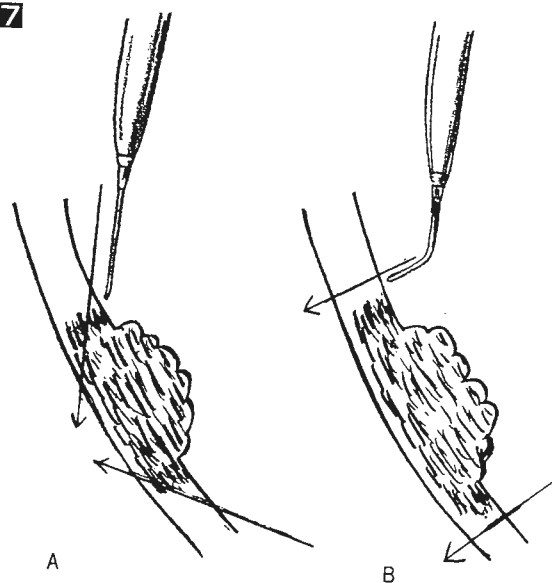


図 7 切除における注意点

術前の切離縁マーキングを確認しながら粘膜側から電気メスで膀胱を切離する。この時に大事なことは切開線が膀胱に対して直角に入ることである。切開線が斜めに入ると、図 7、A のように切除不十分となる危険性が高い。このようなケースは膀胱の剥離が不十分な時に起こりやすい。切開線が斜めになる場合には図 7、B のように電気メスのブレードを 2 cm ほど折曲げて直角に入るように調整するとよい。切除標本は迅速診断に供し、切除縁に腫瘍が残存すれば腫瘍残存のないところまで切除範囲を拡大する（正確な迅速診断のためには電気メスよりも外科メスの使用が望ましいが、腫瘍本体より 3 cm 離せばほとんどの場合 tumor free となるので実際には診断困難なことは少ない。診断困難な場合には改めて外科メスによる切除を追加している）。

8

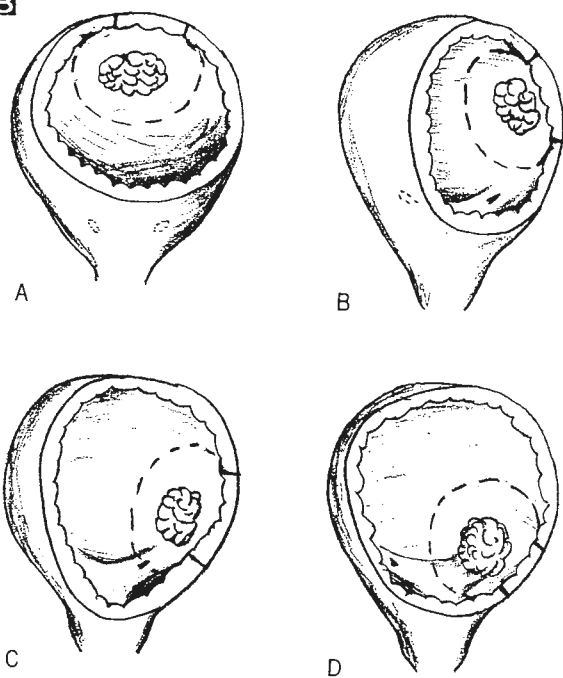


図 8 部分切除様式

腫瘍本体より 3 cm の位置で切除するので図 8 A, B のように尿管口と無関係に切除できる場合と C, D のように尿管口を含めて切除しなければならない場合とがある。後者の場合には当然のことながら尿管新吻合が必要になる。以後の操作は尿管新吻合をする場合としない場合に分けて述べる。

図 9 単純部分切除

留置カテーテルより尿を排除して空気を約 200 ml ほど膀胱内に注入し膀胱を拡大して、切除範囲をイメージしてから膀胱を切開する。切離縁にはアリス鉗子をかけて創を開大し、膀胱内腔の腫瘍を観察できるところまで切開線を延長する。術前の膀胱切離縁マーキング上縁まで切開を延長したら、アリス鉗子をかけ直し、適度な緊張をかけて膀胱を牽引、展開し、マーキングに沿って切開を加え、膀胱を切除する。

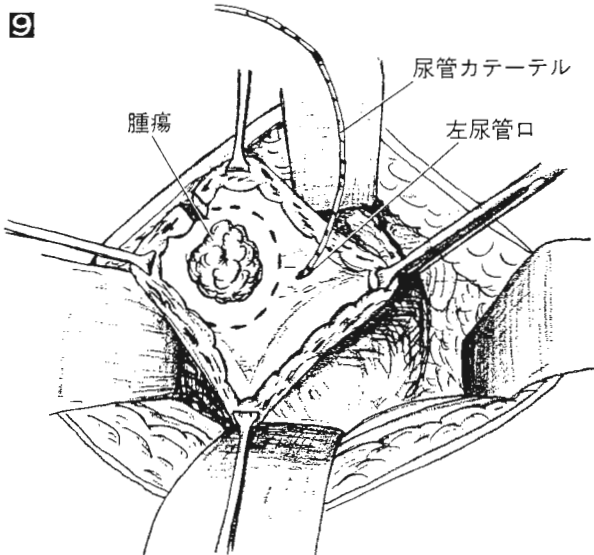


図 10 尿管新吻合を伴った部分切除

尿管口部の腫瘍や膀胱切離縁が尿管口にかかる場合には尿管新吻合を行う。この時の膀胱剝離は膀胱正中中部まで及ぶことがあるので前記図 5 の操作はより完全に施行しておく必要がある。膀胱切除は単純切除に準じるが、尿管口が同定できる時には尿管カテーテルを留置して操作した方が確実である。患側の尿管口の同定が困難な時はあらかじめ切断した尿管より逆行性に尿管カテーテルを挿入しておく。

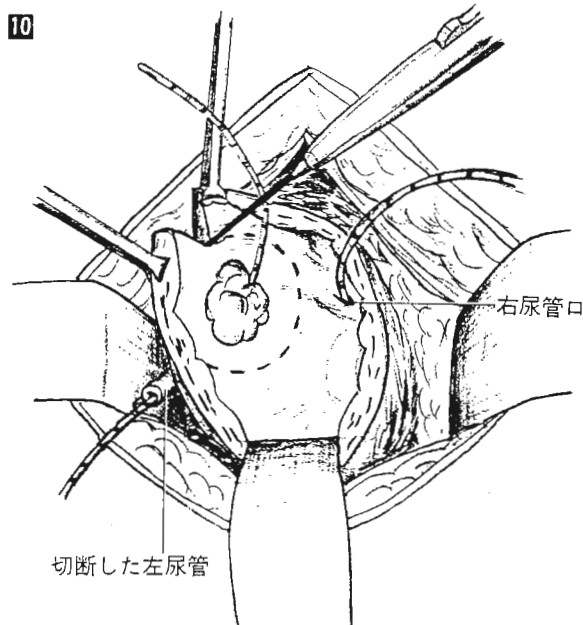
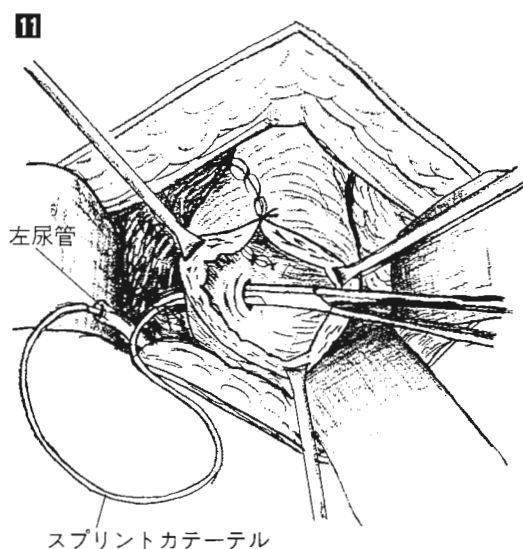


図 11 尿管の吻合

尿管はできるだけ膀胱三角部に近い場所に吻合するが、膀胱切除領域と尿管の長さによって自然な位置に吻合できればよく、吻合位置にはあまりこだわらない。あらかじめ尿管内に 6-7Fr のスプリントカテーテルを腎まで留置し、尿管末端は絹糸でカテーテルに固定しておく。膀胱閉鎖時の縫いしろを念頭において、吻合予定部膀胱粘膜側からケリー鉗子で膀胱壁を穿破し、穿刺部を十分に拡大した後、尿管をカテーテルごと膀胱内に引き出す。



12

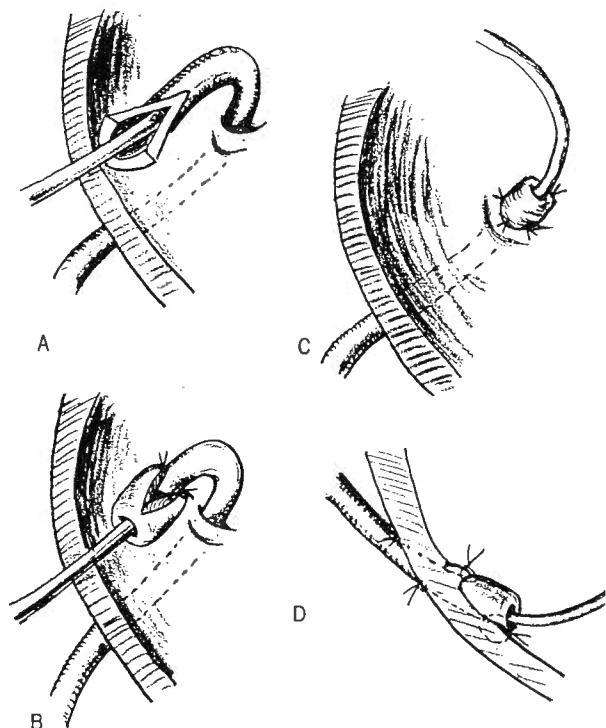


図 12 尿管末端の整形

尿管末端は切り落とし、新鮮末端部の6時の位置にスリットを入れ(図12 A)、通常は上側だけを翻転したセミニップルの形としている。翻転部は4-0 バイクリルで翻転が解けないように3針漿膜筋層縫合で固定し(図12 B)、次いで、ニップルを6時の位置に3-0 バイクリルを用いて膀胱筋層まで十分に深く縫合する。さらに9時, 12時, 3時の位置に4-0 バイクリルで粘膜縫合し固定する(図12 C)。念のため膀胱外の尿管進入部にも4-0 バイクリルで4針漿膜縫合し固定を補強しておく(図12 D)。尿管吻合が終了したらスプリントカテーテルは4-0 カットグットを用い、膀胱粘膜に一針固定した後、膀胱を穿破して膀胱外に引き出しておく。

13

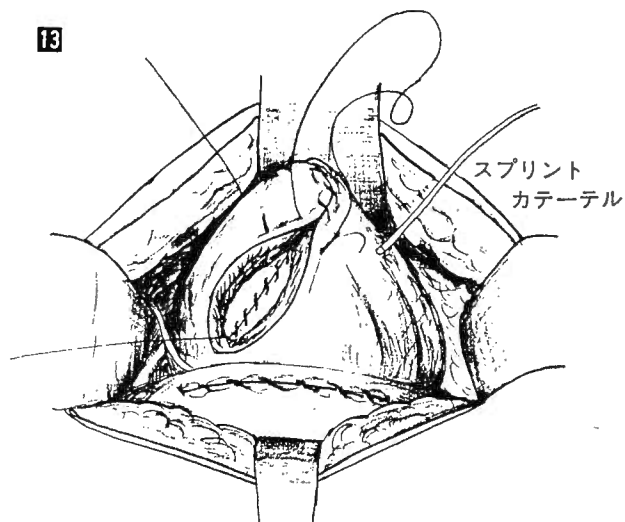


図 13 膀胱の縫合閉鎖

膀胱は二層連続縫合で閉鎖している。一層目は4-0 バイクリルで粘膜縫合し、次いで3-0 バイクリルで筋層連続縫合する。それぞれ補強のため3 cm 間隔で結節縫合を加えておく。縫合終了後はフォーリカテーテルから膀胱内に100~150 ml 前後の生食水を注入して、water proofを確認する。スプリントカテーテルのある場合は4-0 カットグットで膀胱漿膜側に再度、固定する。

14

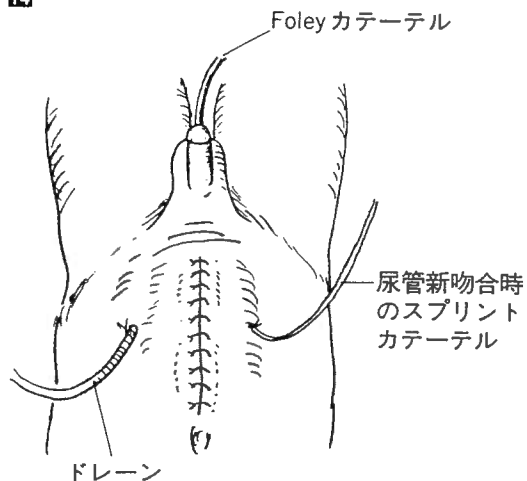


図 14 皮膚縫合

部分切除側(膀胱正中部の切除では両側)の膀胱側腔隙にドレーンをおき、皮膚に固定する。スプリントカテーテルのある場合はこれも同様に固定し、創を筋膜、皮下脂肪、皮膚の順に縫合して術を終了する。

術後ケア

他の手術と特に異なるところはないが、万一の尿瘻発生に備え、ドレーンは7日間留置し、異常がなければ膀胱カテーテルと同時に抜去している。もし尿瘻が発生すれば膀胱カテーテルを適当期間再留置する。尿管新吻合術施行例では術後10日頃にスプリントカテーテルより進行性腎盂造影を行って尿通過を確かめ、さらにこれをクランプして異常がないことを確認した後に抜去する。

考察

膀胱癌における部分切除術の適応については Prout のクライテリア⁷⁾がよく知られている。これは (i) 腫瘍周囲 3 cm の正常膀胱が切除できること、(ii) 初発腫瘍であること、(iii) 単発腫瘍で尿管膀胱新吻合を要しないこと、(iv) 切除すべき場所より遠隔部の粘膜がバイオプシーで正常であること、(v) TUR では切除できないこと、(vi) 十分な膀胱容量であること、の6項である。本間ら⁸⁾はこのクライテリアの妥当性について考察し、尿管膀胱新吻合に関する項は除外し、膀胱容量についてはさほど重要ではないとしている。膀胱容量は neo-adjuvant あるいは adjuvant therapy を加えない無処置膀胱では広範部分切除を施行しても1年以上経過すると術前の容量に回復することが示されている⁹⁾。しかし neo-adjuvant あるいは adjuvant therapy を積極的に行うほど、特に放射線療法を加えた場合には膀胱容量が縮小する危険性があり、こうした際にはこれまで以上に膀胱容量に注意する必要があると思われる。

腫瘍本体から切離縁までの距離について Prout⁷⁾ はこれを 3 cm としているが必ずしも見解は一致していない。Campbell's Urology では 2 cm¹⁾、Glenn's Urologic Surgery では 3 cm¹⁰⁾ としている。この点に関して穴戸ら⁹⁾は膀胱癌で部分切除した摘出標本で検討し、浸潤度 B₁、(pT2 に相当) の膀胱腫瘍でも腫瘍本体から 2 cm の距離で 41.6% に乳頭状増殖あるいは粘膜下に腫瘍細胞が認められ (3 cm では検討されていない)、こうした粘膜下浸潤が腫瘍本体の深達度と密接に関連することを指摘している。実際に neo-ajuvant

therapy を施行する症例のほとんどが high stage であることを考慮すると、現時点では切除縁までの距離は 3 cm が妥当な線ではないかと考えている。切除範囲の問題に関してはさらに検討が必要がある。

腫瘍径について筆者らは 3 cm 以下としているが、これは放射線療法を加えた動注化学療法による neo-adjuvant therapy が非常に有効であることと、術後の膀胱容量を考慮した結果である。すなわち、現時点では neo-adjuvant therapy を施行した浸潤癌で腫瘍径が 3 cm 以下に縮小しないのは治療抵抗性であり、部分切除を施行しても予後が期待できないこと、3 cm 以上の腫瘍では切除範囲が 9×9 cm を超えるために術後に良好な QOL を維持する膀胱容量が期待できないのではないかと危惧したことによる。筆者らと同様の neo-adjuvant therapy を施行している星ら²⁾はその臨床的奏効率 (CR+PR) は 18/20 (90%)、pT0 も 50% に達したと報告している。筆者らの症例でも観察期間は短いものの、浸潤性癌の膀胱部分切除症例と未手術症例の多くは腫瘍なし (NED) の状態にある。しかし、手術適応に関しての腫瘍の大きさの問題も今後の検討課題である。

すでに述べたごとく、最近の neo-adjuvant therapy の効果には目を見張るものがあり、これによって深達度の低下 (stage down) した症例では部分切除であっても膀胱全摘と同様の予後が期待できる段階にきていると考えられる。最近、こうした考えの妥当性を支持する報告²⁻⁴⁾が増えており、今後、膀胱部分切除術はその適応が拡大されると共に膀胱癌における治療的な意義も増大してくることが予想される。

文 献

- 1) Freiha FS: Open bladder surgery. In: Campbell's Urology, 6th Ed, Edited by Walsh PC, et al. pp. 2767, WB Saunders, Philadelphia, 1992.
- 2) 星 宣次, 折笠精一: 浸潤性膀胱癌の化学療法. 医学のあゆみ, **162**: 406-408, 1992.
- 3) 関根英明, 峰 正英, 大矢和宏, 金親史尚, 横川正之: 浸潤性膀胱癌に対する術前動注併用療法, 膀胱部分切除術の経験. 泌尿紀要, **38**: 155-159, 1992.
- 4) 後藤修一, 福井 巖, 木原和徳, 北原聡史, 小林剛, 大島博幸: 術前動注療法による膀胱癌の治療

- 成績, CDDP 単独と CDDP+THP-ADM の比較. 日泌尿会誌 84:1865-1871, 1993.
- 5) 星 宣次, 折笠精一, 吉川和行, 栃木達夫, 沼田功, 小野久仁夫, 加藤正和, 松田尚太郎. 針生検による膀胱腫瘍の全層標本を用いた膀胱癌の浸潤度診断. 日泌尿会誌 77:923-929, 1986.
- 6) 栃木達夫, 吉川和行, 星 宣次, 折笠精一, 小野久仁夫, 加藤正和: 経皮的膀胱壁全層針生検による膀胱癌深達度診断の試み. 日泌尿会誌 77:1578-1584, 1986.
- 7) Prout GR: The role of surgery in the potentially curative treatment of bladder carcinoma. Cancer Res 37:2764-2770, 1977.
- 8) 本間之夫, 親松常雄, 岩動孝一郎, 堀内誠三: 膀胱部切除術の治療成績-移行上皮腫瘍 55 例の検討. 日泌尿会誌 78:1723-1727, 1987.
- 9) 穴戸仙太郎, 鈴木騏一, 杉田篤生, 三浦忠雄, 加藤正和, 小野寺豊, 矢吹日出雄, 加藤輝彦: 膀胱癌に対する膀胱部分切除術施行例の検討. 外科診療 8:1175-1183, 1966.
- 10) Fithpatrick JM: Partial cystectomy and simple cystectomy. In: Urologic Surgery, 4th Ed, Edited by Glenn J F, pp. 435, Lippincott, 1991.

最近の前立腺癌について

—宮城県立がんセンター受診患者および名取地区前立腺癌検診予備調査の結果を中心に—

宮城県立がんセンター泌尿器科

部 長 桑原 正明・主任医長 栃木 達夫



1. はじめに

前フランス大統領のミッテラン氏が前立腺癌に罹患していることが判明し、今回の大統領選挙への出馬を断念したことは記憶に新しい。欧米では前立腺癌は男性高齢者の代表的な癌であり、社会的に主導的な立場にある男性に特に恐れられている疾患である。本邦においてはなお関心が薄いのが、その原因の一つに欧米と本邦における発生頻度の違いが挙げられる。すなわち、1994年の合衆国における前立腺癌発生は年間200,000人、前立腺癌による死亡は38,000人と予想されている¹⁾。これを合衆国の人口を253,000,000(1991年)とすると、10万人あたりの発生率は79.1、死亡率は15.0となり、男性が罹患する癌の中で第一位、死亡率では肺癌に次いで第2位となっている。

一方、本邦における前立腺癌の発生は以前から極めて低率であるとされてきたが(10万人あたり発生率は5.1~8.8人、1980年)、最近の群馬県における調査結果では10万人あたり13.9人の発生率となっており、過去5年間に実に1.7倍も増加していることが報告されている²⁾。全国の検診結果でも同様の増加傾向が示されており、本邦においても男性の代表的な癌として前立腺癌が恐れられる日が遠くないものと予想される。

ところで前立腺癌は治療の面からみると早期であれば癌のなかではもっともコントロールしやすい癌である。また、集団検診による発見率も他の癌に比べ高率であることから(50才以上の場合、1,000人あたりの発見率は胃癌、子宮癌の1~2人に比べ前立腺癌では10.5人³⁾)、その検診効率が極めて高く、前立腺癌検診は国民保健の立場からも大きな意義があると思われる。ここでは過去2年間に、宮城県立がんセンター泌尿器科を受診した前立腺癌患者、および平成6年度に実施した名取地区前立腺癌検診予備調査の結果を中心に前立腺癌について述べる。

2. 対象と方法

1) 宮城県立がんセンター泌尿器科における対象

平成5年5月10日の泌尿器科診療開始以来、平成7年3月31日までの1年11か月間に受診した新患は



780名で、このうち病理組織的に前立腺癌が確定した43名(5.5%)について調査した。

2) 前立腺癌検診予備調査における対象

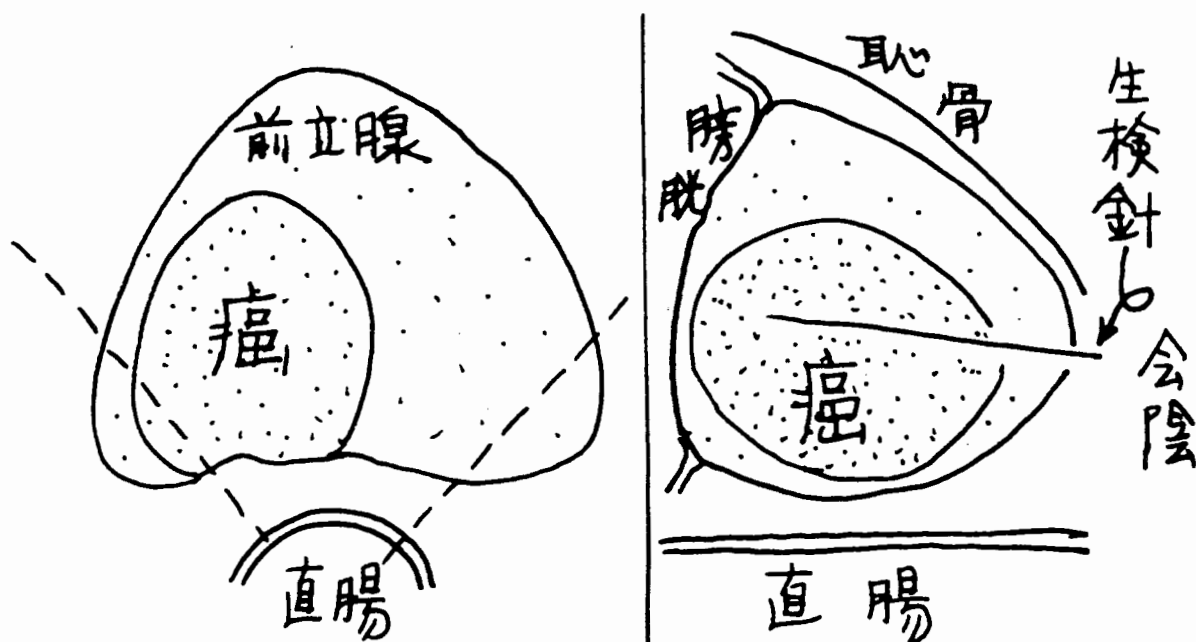
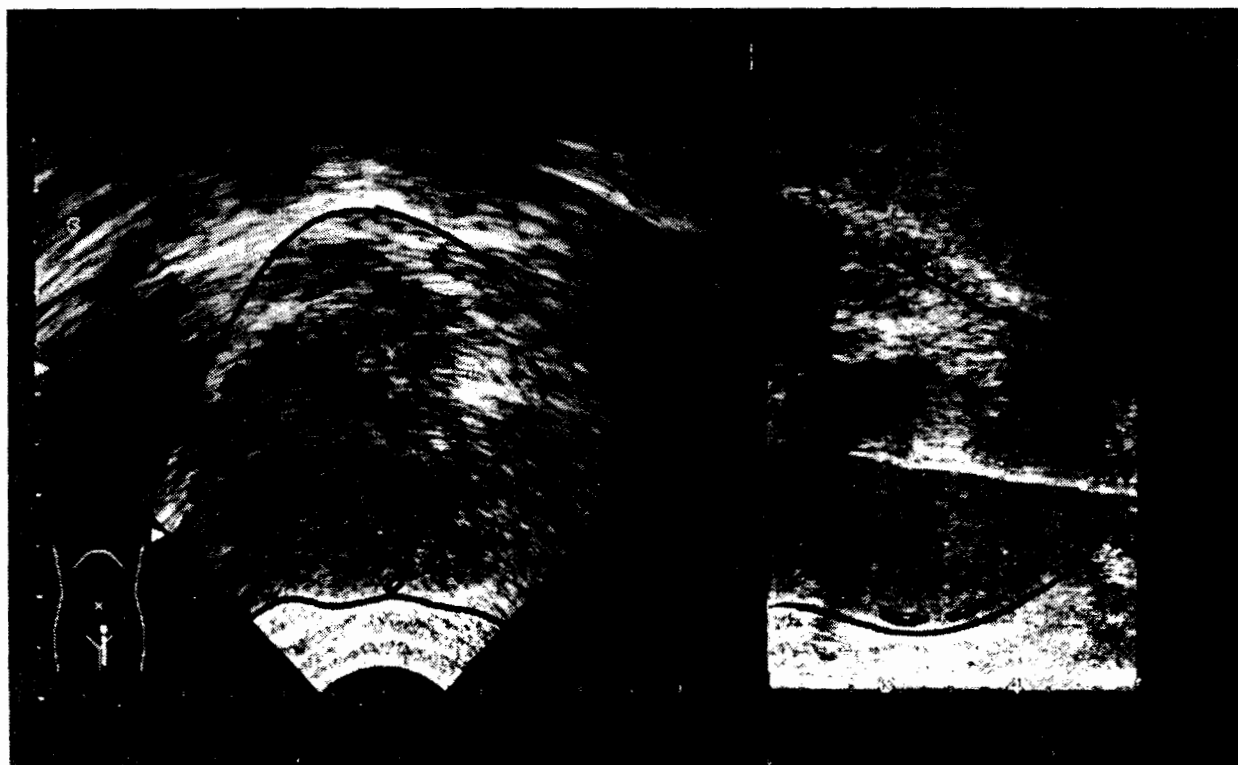
宮城県立がんセンターの協力のもとに、名取市(保健センター)と名取地区前立腺癌研究会(浅川洋会長)との共同事業により予備調査を施行した。対象は名取市在住の55才以上の男性で、今回は名取市増田地区を中心に120名の検診希望者を募った。検診は一次検診、二次検診より成り、一次検診は問診票に基づく自己申告、血清前立腺特異抗原(PSA)測定、泌尿器科医による経直腸的前立腺触診の3項とし、平成6年11月7日より同年11月12日までの期間に調査を施行した。担当泌尿器科医は桑原正明、栃木達夫(宮城県立がんセンター)、洞口龍夫(洞口病院)、佐藤滋彰(さとうクリニック)の4名である。なお、PSAのcut-off値は5.0 ng/ml(Delfia PSAキット、SRL)とした。二次検診は経直腸的超音波ガイド下の前立腺を、平成6年12月8日・9日・15日・22日の4日間、宮城県立がんセンター(桑原正明・栃木達夫)で施行した。

3) 超音波ガイド下の前立腺バイオプシー

前立腺癌を超音波診断装置で観察すると一般に低信号域(hypoechoic region)として観察されることから、局所の病期診断においても超音波診断が利用されている。前立腺の観察には経腹的、経会陰的、経尿道的、経直腸的の4法があるが、バイオプシーを併用する場合には経直腸的な観察が一般的である。バイオプシーにはバネ式のバイオブティ(TM)を使用し、18Gのバイオブシー針にて組織を採取した。癌の見逃しを避けるため、6か所の系統的バイオブシーが推奨されているが、今回は4か所の経会陰的系統的バイオブシーとした。麻酔は1%キシロカイン10mlによる仙骨硬膜外麻酔とし、同剤の局所麻酔を併用し、外来で施行した。図1にバイオブシーにおける超音波画像(経直腸)を示す。

図1 前立腺バイオプシーの経直腸的超音波画像

上図左、前立腺の横断像（破線で囲んだ部分が癌、他の部分に比べて低信号となり、黒ずんで見える）、
上図右、前立腺の矢状面像（生検針が癌病巣を正確に穿刺していることが判る）下図は模式図。



セクター画像
(横断面)

リニア画像
(矢状面)

表1 診断までの患者背景（宮城県立がんセンター泌尿器科 平成5年5月10日－平成7年3月31日）

患者数	紹介の有無	癌診断の契機
43	あり 39 (91%)	前立腺の直腸診 15 (35%)
	内 訳:他 泌尿器科 20 (51%)	血清PSA高値 11 (26%)
	開 業 医 7 (18%)	転移の原発巣検索 11 (26%)
	院内整形外科 4 (10%)	経尿道的前立腺
	院 内 他 科 8 (21%)	切除後の病理検査 5 (14%)
	な し 4 (9%)	

表2 前立腺癌患者内訳（宮城県立がんセンター泌尿器科 平成5年5月10日－平成7年3月31日）

患者数	年齢(年)	主 訴	*臨床病期	病理診断分化度
43	72.1 (49～ 88)	排 尿 異 常 19 (44%)	A 0	高分化 7 (16%)
		肩腰足の痛み 10 (23%)	B 8 (19%)	中分化 23 (54%)
		血 尿 2 (5%)	C 8 (19%)	低分化 12 (28%)
		そ の 他 7 (16%)	D 27 (62%)	
		な し 5 (12%)		
		不 明 1 (2%)		

*臨床病期 A：臨床的には前立腺癌と診断されず、手術標本で病理学的に発見される微小癌、B：前立腺内に限局する癌、C：前立腺被膜を越える癌、D：転移がある癌（注：Bの大部分は直腸診で発見できる）

3. 結 果

1) 宮城県立がんセンター泌尿器科における調査結果

1-1) 受診までの患者背景について

表1に受診に至までの患者背景を示す。受診の契機は他医からの紹介が39名と91%を占め、自分の判断で受診したのは4名、9%にすぎなかった。紹介先としては泌尿器科医から20名、51%と半数を占めた。これらの患者はすでに前立腺癌が確定し、病期診断のための紹介が大部分である。一般開業医からの紹介は7名であり（内科医から5名、外科医から2名）、およそ2割の患者は一般開業医の協力によって癌が発見されたといえる。癌診断の契機となったものは前立腺の経直腸的触診、血清PSA高値、転移巣の検索、前立腺肥大症手術（TUR）などであった。全体的にみると、触診および血清PSAの測定によって発見された数は61%となった。

1-2) 主 訴

表2に前立腺癌患者の主訴の内訳の他に、臨床病期、前立腺癌分化度についての内訳を示す。平均年齢は72.1才であったが、最小年齢は49才であ

り、必ずしも高齢者の癌とばかり言えないことに注意を要する。（なお、49才の症例はすでに腰椎転移があり、前立腺癌の確定診断後に脊髄麻痺が発症したため、整形外科で緊急手術に準じて対応し、麻痺から回復することができた。）主訴としては泌尿器科的な訴え（排尿異常、血尿）は半数に過ぎず、肩、腰、足など整形外科的な主訴が2割を占めたことに注目したい。

1-3) 臨床病期

これらの患者の当センターにおける画像診断装置（CT、MRI、骨シンチグラム）を駆使した臨床病期分類（内容については表2の脚注参照）の結果は病期A 0名、B 8名（19名）、C 8名（19名）、D 27（62%）であった。

1-4) 病理学的な癌の分化度

病理組織学的前立腺癌の分化度は、すなわち癌の未熟度（悪性度）であるが、43名の分化度は高分化7名（16%）、中分化23名（54%）、低分化12名（28%）であった。

2) 前立腺癌検診予備調査結果

120名の検診希望者のうち、実際に検診に参加したのは95名であった（受診率=79.2%）。このうち、

13名(14%)が要二次検診者と判断された。13名に経直腸的超音波ガイド下に4箇所を系統的バイオプシー(経会陰)により前立腺癌患者1名(臨床病期B、中分化癌)を発見した(癌発見率 $1/95=1.05\%$)。この患者は3か月間のホルモン療法後に前立腺全摘術を施行した。病理組織では一部に被膜浸潤が示唆される前立腺癌であったが、リンパ節転移は陰性で腫瘍残存なく摘出することができた。

患者は退院後、正常な日常生活を送っており、現在、フォローアップ中である。

4. 考 察

1) 宮城県立がんセンター泌尿器科における調査結果について

患者受診までの患者背景において、転移の原発巣検索によって発見されたものが26%と多かったのはがんセンターとしての当科の特殊性によるものと思われる。これらの症例を特殊例として除くと、直腸診、および血清PSA測定で発見される前立腺癌症例の割合はさらに増加する。直腸診、血清PSA測定は前立腺癌を発見する上に、もっとも有効な手段であるということができよう。転移の原発巣検索の11名の内訳は、9名が骨転移、2名が肺転移であった。前立腺癌の転移は骨に好発することを裏付けた臨床結果である。

経尿道的前立腺切除(TUR)の切除標本で癌と判明した患者は、すべて泌尿器科医が携わっていた訳であるが、5名、14%という数字は意外に多いという印象を受ける。この背景にはこれらの患者が手術を受けた時期がすべて3年以上前であることが関係している。後述するように鋭敏な前立腺腫瘍マーカーであるPSAが普及したのは2-3年前のことであり、現在にあってはこれら患者の大部分は術前診断が可能であると思われる。

今回の調査結果では当センターを受診した癌患者のうち泌尿器科以外の開業医からの紹介はおおよそ2割であったが、他施設泌尿器科への紹介も考慮すれば、大半の患者は一般開業医で疑診がつけられて紹介されたと言えよう。前立腺癌の発見率を高めるためには一般開業医の協力が不可欠であることを示す結果である。

主訴としては前立腺の解剖学的位置から排尿障害が多いと考えられたが、実際には泌尿器科的訴えを持つものは半数であり、その他の訴えとしては肩、腰、足の痛みを訴えるものが多い結果であった。これらは骨転移による症状であり、こうした患者では

もはや手術の適応とはならないものの、適切な治療により疼痛や麻痺から免れることができる。

前立腺癌の治療は現在、抗男性ホルモン療法と手術療法が主体である。放射線療法や化学療法が試みられた時期もあったが、治療効果は悲観的であり、少なくともこれらの単独治療を行っている泌尿器科医はいない。現在、病期Aは経過観察、病期Bは手術療法(前立腺全摘)、病期Cは手術あるいはホルモン療法、病期Dはホルモン(+ α)療法というのが一般的である。ホルモン療法としては過去において合成エストロゲン剤や去勢術が主体であったが、現在ではLH-RHアタログおよび男性ホルモンブロッカーが主体になっている。

臨床病期の診断は適切な治療を選択するうえで、欠かすことはできない。すなわち、ホルモン療法は未治療前立腺癌の約80%に有効であり、現在でも前立腺癌治療のgolden standardであるが、問題はこれらのホルモン感受性癌の大半が経年的に反応性を消失し、5年後にはわずかに25%が制癌されるのみとなることである。すなわち5年を経る間に、患者の75%は再燃癌となる。この傾向は当然のことながら低分化型の前立腺癌に著明である。ホルモン非感受性の進行癌となれば、もはや有効な治療はほとんどなく、姑息的な治療が残されているのみである。従って、前立腺癌患者を救命するためには臨床病期の早い時期に発見して、手術的に摘出することが必要であることは他臓器の癌と全く同様である。手術の最も良い適応となる臨床病期は癌が前立腺内に限局する病期Bであるが、年齢は70-75才以下であることが望ましい。病期Cでも手術によって生存率が高まる、として手術している施設も少なくない。

ここで前立腺癌の手術療法について少し、説明を加えたい。およそ20年程前、アメリカで前立腺癌(病期A、B)に対する手術療法の可否についての大規模な臨床試験が行われ⁹⁾、その結果、手術療法は生存率、癌進行阻止に寄与しないという結果が発表された。加えて、前立腺全摘術は手術侵襲が大きく、術後合併症であるインポテンスが嫌われて、欧米においては手術療法は一時下火になった。しかし、こうした結果となった大きな原因が、術前の不正確な病期診断にあったことが反省されている(当時はレントゲンが唯一の画像診断であった)。1980年代におけるCT、MRIなどの画像診断装置の普及、そして1990年代に入って前立腺特異抗原(PSA)が鋭敏な前立腺腫瘍マーカーとして登場するに及んで、

臨床病期診断は格段に正確となり、加えて神経保存的前立腺全摘術が工夫されて、術後のインポテンスも回避できるようになり、現在では手術療法は以前にも増して積極的に行われるようになってきている。現在、私たちも臨床病期Bの前立腺癌を手術しない限り、前立腺癌の生存率の向上は期待できないと考え、適応症例には積極的に手術を施行している。

前立腺癌の治療には癌の分化度の検索も不可欠である。高分化癌では一般にホルモン感受性が高い。一方、低分化癌ではホルモン感受性が少なく、予後不良であり、中分化癌はその中間にある。こうしたことから臨床病期がA、Bの低分化癌では積極的に手術療法を行うべきであると考えられる。

以上、述べたように前立腺癌の治療方針を決定するためには、初診時における病理検査を含めた正確な病期診断が極めて重要であり、これなくしては正しく前立腺癌を治療することができない、と言っても過言ではない。

ここで問題を一つ、提起しておきたい。昨今、前立腺肥大症治療薬の発展には目覚ましいものがあり、この中には男性ホルモンブロッカーやLH-RHアナログ、エストロゲン剤などが含まれる。こうしたホルモン関連薬剤は排尿障害をもつ前立腺肥大症患者の自覚症を著明に改善することから、あまりにも安易に投与されている傾向がなし、とは言えない。前立腺癌を治療する側から見れば、前立腺癌にホルモン療法が施行されると、正確な病期診断が不能となるばかりか、手術時期を逸して進行癌症例を増やしてしまう危険性がある。私たちは前立腺肥大症の患者では癌が除外できるまでの期間は漢方剤や $\alpha 2$ ブロッカーを主体に投与し、癌が除外できてから初めてホルモン剤を投与することを心がけている。こうした注意は一般的な注意事項として泌尿器科以外の医師にも求められる社会情勢にあるのではないかと思われるのである。

2) 前立腺癌検診予備調査結果について

本邦における前立腺検診は前立腺検診協議会および前立腺研究財団が全国的な組織として推進しており、検診の現況については『前立腺検診の手引き』(文献参照)にまとめられている。それによれば平成5年2月時点で全国の検診組織は20グループである。しかし、それらの検診システムや検診対象には統一性が少なく、それぞれ独自に活動しているのが現況であり、将来の共通した基盤整備を模索中であるといつてよい。

ところで、前立腺癌検診が全国規模で拡大されると、検診医を含めた人手の問題が浮上してくる可能性が大きい。前記20グループのうち12グループは大学医学部が中心となっている。このような単一の組織による検診システムでは検診数におのずから限界があり、継続的な検診を続けることには困難が予想される。この件に関して、私たちは将来の検診規模拡大のためには国民保健の見地からも国、地方自治体の協力と共に、地域医師会の協力による検診システムが必要ではないかと考えている。『前立腺検診の手引き』によれば前記20グループの中で医師会との協力で検診を推進しているのはわずかに1グループである。私たちは名取地区の検診において医師会との共同事業としての検診モデルを作りたいと考えており、平成6年度に実施した前立腺癌検診予備調査はこうしたコンセプトを念頭において施行したものである。

ところで、すでに述べたように前立腺癌検診による癌発見率は他の癌検診に比べ、はるかに高率である。しかも癌患者の病期をみると、病院で受診してから癌が発見される患者に比べ、検診で発見される癌は早期癌の割合が圧倒的に高いことから、検診の普及によって前立腺癌患者生存率の大幅な向上が期待できる。たとえば群馬県グループのデータを基に前立腺癌患者の生存率を算定すると、7年後の実測生存率では病院受診群で31.5%であるのに対して、検診群では58.6%となり、明らかに検診群が良好である。このことは病院受診群の前立腺癌患者が、もし、検診で早期に発見されたとするならばその死亡率は40%も低下することを意味する⁵⁾。効率的な検診が確立されると同時に、一般開業医が前立腺癌に対する関心を一層、高めることによって、その効果はさらに著しいものになることが期待できよう。

5. ま と め

宮城県立がんセンター受診患者および名取地区前立腺癌検診予備調査の結果を中心に最近の前立腺癌について述べた。

現状では前立腺癌の発見が遅延しているため、すでに晩期癌の症例が多く、結果的に癌が発見されても生存率の向上は望みえない状況にある。前立腺癌による死亡を減少させるキーポイントは、75才以下の男性において、いかに多くの早期癌症例を発見するかにかかっている。言い換えれば、いかに多くの癌患者を病期Bの状態が発見し、手術的に根治するか、であることを強調したい。そのためには、一般開業医の先生方が前

立腺癌の早期発見への関心を高められると同時に、無症状期で早期癌を発見するための検診の普及が欠かせない。今回、検診で発見された患者が病期Bで、これを手術的に治療できたことは、その証左である。一般開業医の先生方のご理解とご協力をお願いして稿を終えたい。

—文 献—

- 1) Israel, R. S., Miller, W. H. Jr., Su, S. L., Mamadi, D. S., Powell, S. C., Heston, W. D. W., Wise, G. J. and Fair, W. R. Sensitive detection of prostatic hematogenous tumor cell dissemination using prostate specific antigen and prostate specific membrane-derived primers in the polymerase chain reaction. J. Urol., 153:573-577, 1995.
- 2) 前立腺癌検診のすすめ. 前立腺検診の手引き、第1版、前立腺検診協議会、前立腺研究財団編集、pp. 126、金原出版、東京、1993.
- 3) 前立腺癌検診のすすめ. 前立腺検診の手引き、第1版、前立腺検診協議会、前立腺研究財団編集、pp. 90、金原出版、東京、1993.
- 4) Byar, D. P.: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's Studies of cancer of the prostate. Cancer 32:1126, 1973.
- 5) 前立腺癌検診のすすめ. 前立腺検診の手引き、第1版、前立腺検診協議会、前立腺研究財団編集、pp. 90、金原出版、東京、1993.

ESWLによる碎石原理の医工学

人体には手を触れずに、身体の外から結石だけを破碎する体外衝撃波碎石術（ESWL）は、科学が発達した現代においても、15年前にはほとんどの人が信じられない治療法であった。ここでは、なぜ結石だけが破碎されて人体には無害なのか？と尋ねられて正しく答えられるような知識が得られることを主題に記述した。内容を理解するためには物理学的な基礎知識がどうしても必要である。多少、難解な部分は、物理の教科書を座右においてチャレンジされんことを。

Key Word

衝撃波の基礎 水中衝撃波 衝撃波のフォーカシング 体外結石破碎 結石破碎様式

宮城県立がんセンター泌尿器科

桑原 正明

KUWAHARA, Masaaki

1. 衝撃波とは

衝撃波は、気体、液体あるいは固体中に蓄えられた大きなエネルギーが瞬間的に解放されるときに発生する圧力波である。衝撃波は一般に爆発現象で発生するが、これを定義すると、“圧力が大きく（数気圧以上）、しかも波面が非常に薄く、急峻な圧力波である”ということができる¹⁾。衝撃波は、自然界にあっては雷、海底火山の爆発、地震などで発生するが、これらは、気体、液体、固体中に発生する衝撃波の例でもある。空気中での爆薬の爆発を例にとれば、爆発直後に発生する高温、高圧の爆発気体が衝撃波を駆動する原動力となる。この際に発生する衝撃波は空中衝撃波と呼ばれ、空気中を音速を超えて津波のように伝播し、その背後に大きな流れが誘起される。物体はこうした

大きな圧力と流れ（爆風）に曝露されることによって大きな損傷を受けることになる。衝撃波は遠方に伝播すると次第に圧力が低下し、やがて衝撃波としての性質を失い、音となって消滅する。こうした場合には弱い衝撃波と強い音波（超音波）の違いは必ずしも明確ではなくなる。

一方、音は、超音波も含め、正弦波（サインウェーブ）の微小圧力振幅の繰り返しである。衝撃波圧力は通常の音圧とは100万倍以上の桁で異なり、ESWLにおいてはその焦点領域圧力は500～1000気圧に達する。衝撃波と音の違いを模式的に図1に示す。

ところで、人体の結石を破碎する衝撃波は、水中を伝播する衝撃波である。これらは水中衝撃波と呼ばれ、空中衝撃波とは性質が異なることを理解しなければならない。一般に空気を密閉した容

POINT

・衝撃波とは：一般に爆発現象により発生し、圧力が大きく（数気圧以上）、しかも波面が非常に薄く、急峻な圧力波のこと。

・水中衝撃波：水中を伝播する衝撃波のことで、結石破碎に用いられる。伝播距離の増加とともに波形は正弦波から、鋸歯状の三角波に移行する。

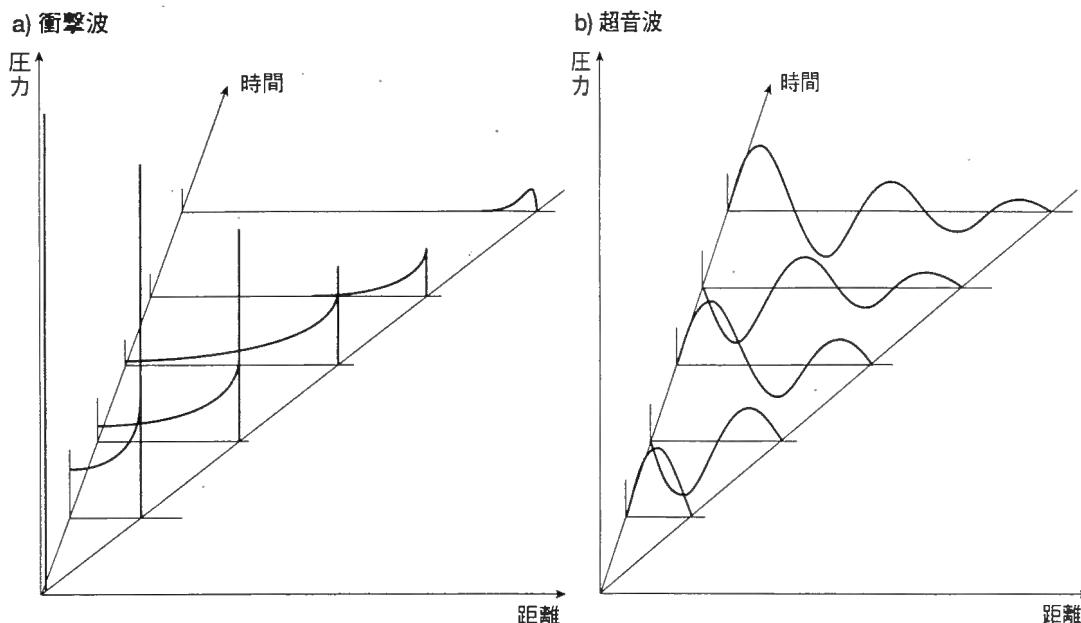


図1 衝撃波と音波（超音波）の違い

衝撃波a)と音波b)の波形を圧力、時間、距離の3次元表示で模式的に示す。衝撃波の実際の圧力軸スケールは音波のおよそ100万倍である。衝撃波は圧力振幅のきわめて大きな三角波であるが、減弱すると音波に近づく。これに対して音波は発生段階から微小振幅の正弦波である。

器は圧縮することができるが、水を密閉した容器は圧縮することが困難である。これは水の圧縮性が空気のそれよりも著しく小さいことに起因する。こうした圧縮性の違いにより、水中での圧力波の伝播様式は空気中とは著しく様相を異にする。空気中では圧力波は容易に音速を超える速度で伝播するが、水中では音速をわずかに超えるに過ぎない。圧力振幅比が100の圧力波を例にあげれば、この圧力波が媒体中を伝わる速度とその媒体中の音速の比、マッハ数 M を定義するとき、空気中ではこの圧力波はマッハ9を超えるが、水中では高々1.01となるにすぎない。したがって水中を伝播する衝撃波は、その圧力振幅が大きくても特殊な場合を除き、ほとんど音波として取り扱うことができるのである²⁾。また、後にも述べるように、高電圧でピエゾ素子や電磁振動によって駆動された高振幅の正弦超音波が水中を伝播するときには、伝播距離の増加とともに高次高調波の発生

のために波形は正弦波から次第に歪み、鋸歯状の三角波に移行する。この現象は、超音波の粒子速度の変化が媒質の密度変化に対して非線型になっていることに起因している^{3), 4)}。以下は、ESWLに関連して、もっぱら水中衝撃波について述べることにする。

衝撃波の厚さ

衝撃波の波形は三角波の形状を示すが、波面の厚さは標準状態（温度0℃、圧力1気圧）で赤外線波長のおよそ1/40（ $0.025 \mu\text{m}$ ）と非常に薄い。

音波と衝撃波の圧力

音の圧力は、通常、音圧レベル（ $20 \log_{10} (p/p_0)$ 、単位はデシベル、dB）で表される。ここで p_0 は基準音圧であり、正常の聴力を持つ人の1 kHzの平面波の音に対する最小可聴値（ $2 \times 10^{-4} \text{ dyn/cm}^2 = 2 \times 10^{-4} \mu\text{bar}$ ）を示す。1 barはおよそ1気圧なので、基準音圧（ p_0 ）は 2×10^{-10} 気圧となる。これに対して、衝撃波の圧力は通常、数気圧以上である。

POINT

・電気スパーク法 (Electro-hydraulic shock wave: EH): コンデンサーに蓄えられた高電圧をプラグに印加して水中でスパーク放電させる。

・圧電法 (Piezoelectric: PE): ピエゾ素子に高電圧を負荷して高振幅の超音波を駆動し、水中を伝播する間に衝撃波に変化することを利用する。

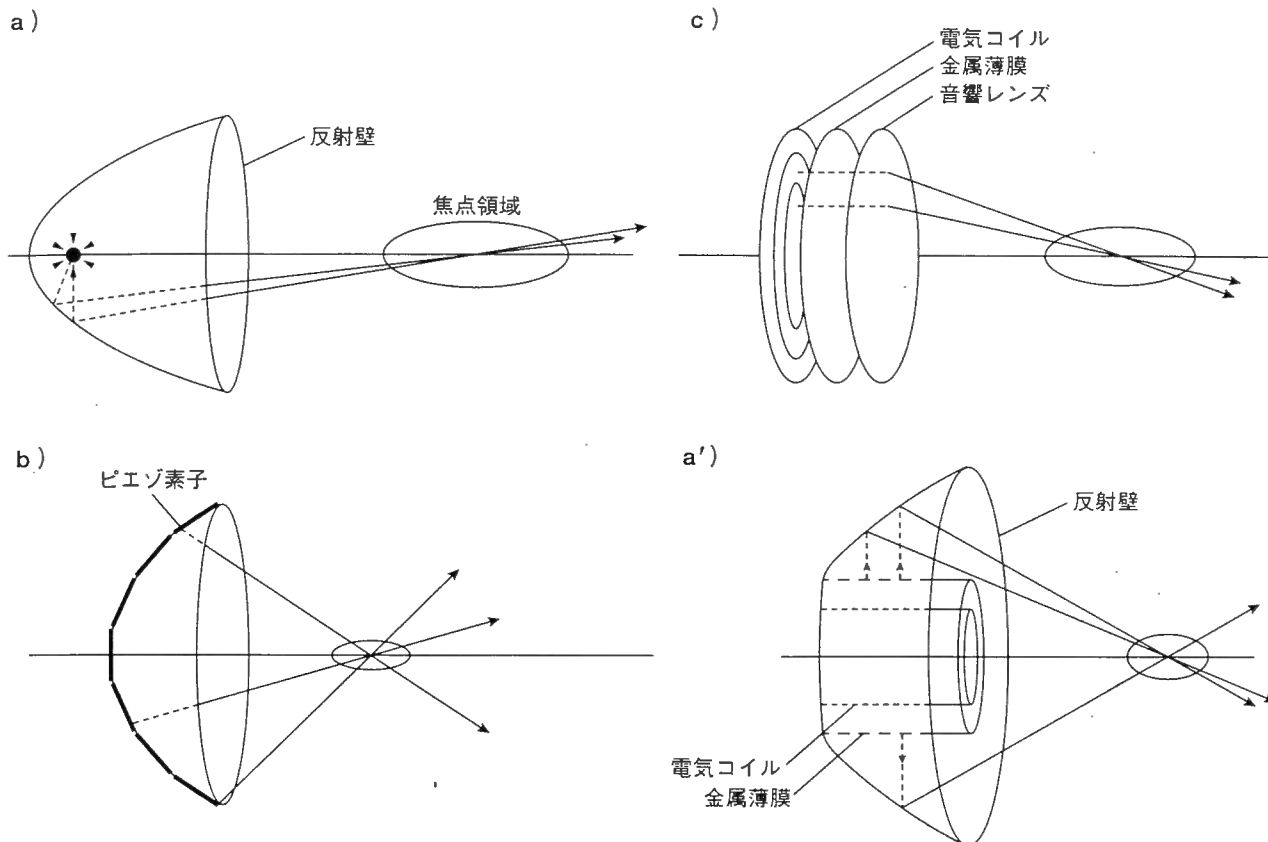


図2 各種ESWL機の衝撃波発生法と集束法

a) 電気スパーク法 (Electro-hydraulic shock wave: EH), b) 圧電法 (Piezoelectric: PE), c) 電磁加速法 (Electromagnetic: EM). EHはコンデンサーバンクに蓄えられた高電圧をプラグを用いて水中でスパーク放電させ、発生した衝撃波を反射壁を利用して集束する。PEでは複数のピエゾ素子に高電圧を負荷して高振幅の超音波を駆動し、それが水中に伝播する間に非線型な性質から衝撃波に変化することを利用する。複数の超音波を指向させて一点に集束する。EMでは円板上の電気コイルに瞬間的に大電流を流し、発生した磁場の変動によって近接した金属板に渦電流を誘起し、コイルを流れる電流 i_c と渦電流 i_e が互いに反発することにより金属板が加速され、衝撃波が駆動されるものである。発生した平面衝撃波を音響レンズを利用して集束する方法(c)と放物面の反射壁で集束する方法(a')とがある。

2. 衝撃波の発生原理—ESWLを中心に—

すでに述べたように、衝撃波は大きなエネルギーが瞬間的に解放されるときに発生する。現在、ESWLで利用されるエネルギー源には電気エネルギーが広く用いられているが、その他のエネルギー源としては微小爆薬を用いた独特な機器がわが国で開発され、実用化されている⁵⁾。電気による衝撃波の駆動法としては、電気スパーク法

(Electro-hydraulic shock wave: EH), 圧電法 (Piezoelectric: PE), 電磁加速法 (Electromagnetic: EM) がある。EHは、コンデンサーバンクに蓄えられた高電圧を自動車の点火プラグに類似したプラグを用いて水中でスパーク放電させるものである。PEでは、ピエゾ素子に高電圧を負荷して高振幅の超音波を駆動し、それが水中を伝播する間に非線型な性質から衝撃波に変化することを利用する。EMでは、円板上の電気コイルに瞬間的に大電

POINT

- ・電磁加速法 (Electromagnetic : EM) : 円板上の電気コイルと近接した金属板が互いに反発することにより金属板が加速され、衝撃波が駆動。

- ・水中衝撃波の生体への影響 : 低周波成分の寄与が大きい水中衝撃波のほうが超音波に比べ透過性が大きく、生体への影響が少ない。

表1 生体組織の音響インピーダンス (水を1とした場合の相対インピーダンス)

組織	インピーダンス ¹⁾
ヒト 血液	1.06~1.10
ヒト 骨	2.3~4.4
豚 脂肪	0.9
豚 腎	1.08
豚 肝	1.1
豚 肺	0.16~0.9
豚 筋肉	1.1
豚 脾	1.07
犬 歯	4.0~9.0
組織	インピーダンス ²⁾
ヒト 胆石	1.32
ヒト 尿路結石	
シスチン	3.66
尿酸	3.43
尿酸カルシウム	2.71
ストルバイト	2.40
ヒト 軟骨	2.46
ヒト 肋骨	2.10

水中音速を 1500 m/sec, 水の密度を 1.0 g/ml として計算。

1) Goss SA, Johnston RL, Dunn F : J Acoustic Soc Am 64 : 423-457, 1978 2) Kambe K, Kuwahara M, Orikasa S, Takayama K : Urol Int 43 : 275-281, 1988¹²⁾ より改変して引用

流を流し、発生した磁場の変動によって近接した金属板に渦電流を誘起し、コイルを流れる電流 i_c と渦電流 i_e が互いに反発することにより金属板が加速され、衝撃波が駆動されるものである。これらのESWL機における模式図を、それぞれの集束法とともに図2に示す。

3. 衝撃波の集束 (フォーカシング) 原理

結石の破碎に有効な水中衝撃波は、大きな圧力振幅と急峻な立ち上がりを持つ単発の三角波である。このような繰り返しを伴わない大振幅圧力波は、低周波成分の寄与が卓越し、非線形性を示す。超音波も水中では同じく音波の性質を有するが、

音響インピーダンス

音波の伝播については、

$$dp = a \rho du \quad (1)$$

の関係が成立する。ここで dp は媒体の微小部分における微小圧力変動、 du はこれに対応する微小部分の速度変動、 a は音速、 ρ は密度を示し、 $a \rho$ は音響インピーダンスに対応する。

(1) 式より、音速と密度がそれぞれ異なる2つの媒体が境界面で接しているとき、もし相互の音響インピーダンス $a \rho$ が等しい場合には、この2つの媒体は音響学的に同一の媒体と見なすことができる。音響インピーダンスの異なる媒体の界面における音波の正面反射については、古くから Rayleigh の関係が知られている。入射波と反射波の強さをそれぞれ I_i , I_r とすれば、

$$I_r / I_i = (m - 1)^2 / (m + 1)^2 \quad (2)$$

となる。ここで $m = (a \rho)_2 / (a \rho)_1$, 添字 1, 2 は2つの媒体を示し、添字 1 の媒体から入射した波は添字 2 の媒体中に伝播すると考える。音響インピーダンスが等しいとき $(a \rho)_2 = (a \rho)_1$, $m = 1$ となり、(2) 式より $I_r = 0$ となる。この場合は全透過となり、反射損失はない。 $m \gg 1$ では反射損失が著しくなる。

この場合は高周波数の微小圧力振幅の繰り返しである。一方、生体における音波の挙動を考えると、低周波の音波は容易に生体を通過するが、高周波成分の音波は透過性が著しく劣ることが知られている。したがって生体内の圧力波伝播についてみると、低周波成分の寄与が大きい衝撃波のほうが超音波に比べ透過性が大きく、生体への影響が少ないと考えられる²⁾。

物体に音波や衝撃波が当たると通過や反射が起こるが、こうした物体の音響学的な性質を表すものとして音響インピーダンスがある。音響インピーダンスは、ここでは反射の程度を表す指標と考えると理解しやすい。生体のさまざまな組織の音響インピーダンスを表1に示す。表にみるように、軟部組織の音響インピーダンスは、水に比べ

POINT

・音響インピーダンスと結石破碎の原理：軟部組織の音響インピーダンスは水とほぼ等しいが、歯、骨、結石などの硬組織の音響インピーダンスは水

の2～4倍であるため、大きな反射波が発生する。これが、結石だけが破碎される大きな要因となる。

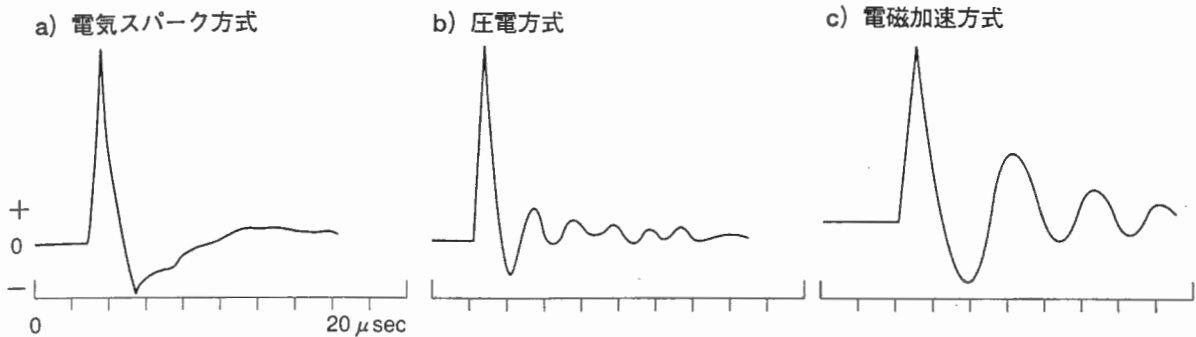


図3 各種ESWL機における正規化した焦点領域の衝撃波波形

a) 電気スパーク方式（ドルニエ社HM3）、b) 圧電方式（Piezolith2200）、c) 電磁加速方式（Lithostar）. 波形はそれぞれの機器を低～中出力電圧で作動させて記録（Coleman AJ, et al: Ultrasound Med Biol 15:218, 1989⁶⁾より改変して引用）

ると高々10%程度の差にすぎず、ここでは音は単に通過するのみで反射損失はわずかであると考えられる。すなわち、生体内では衝撃波はほぼ水中と同じように伝播すると考えてよい。これに対して、歯、骨、結石などの硬組織の音響インピーダンスは2～4倍の値であり、こうした組織では反射される割合が著しく大きくなることを意味する。この反射波の大きいことが、後に述べるように結石だけが破碎される大きな要因となる。

これまで述べてきたように、水中衝撃波はほとんど音波として挙動するので、衝撃波を指向させるか反射させることによりフォーカシングすることができる。さらに生体の音響インピーダンスが水とほぼ等しいことから、水を媒体とすれば、体外で発生させた衝撃波を体内の目的部位にフォーカシングできることになる。

ところで、ESWLの各方法で駆動される衝撃波の形態は大別して2種類がある。すなわち、球状衝撃波と平面衝撃波である。EHは前者であり（微小爆薬法も同様）、PE、EMは後者である。集束方法はこれらの衝撃波の形態によって異なり、反射集束法（図2a, a'）、指向性を利用した集束法（図2b）、音響レンズ集束法（図2c）の3法が行われている。

4. ESWLにおける焦点領域の衝撃波性状

ESWLの焦点領域における衝撃波性状については、その最高圧が100 MPaに達する高压であり、また1 MHz領域の高周波成分であることから、これを記録する信頼性のあるハイドロフォン（圧力記録計）が開発されておらず、波形は報告者によってまちまちである。したがって、それぞれの衝撃波の絶対的な比較は困難であるが、同一の記録装置を用いて記録したものであれば少なくともそれぞれの衝撃波を相対的に比較することは可能であると思われる。この点に関してColemanら⁶⁾は、直径1 mmのPVDF膜型ハイドロフォンを用いて7種類のESWL機の衝撃波について検討している。焦点領域におけるEH、PE、EMの代表的なESWL機の波形模式図を図3に示す。この図で共通することは、いずれも急峻な立ち上がりを持つ高压成分とそれに続く負圧成分を有することである（私たちの実験結果では、微小爆薬における焦点部波形もPVDF膜型ハイドロフォンを用いた記録ではPEによる波形ときわめて類似していた）。それぞれの焦点領域における最高圧力（peak pressure (+p MPa)）および負圧（negative pressure

- ・ESWLの焦点領域における衝撃波の性状と波形：
最高圧が100 MPaに達する高圧であり、また1
MHz領域の高周波成分をもつ。波形は、急峻な立

ち上がりを持つ高圧成分とそれに続く負圧成分
を有する。

表2 ESWL機における焦点部圧力（陽圧および負圧）

機種（製品）	陽圧（+p MPa）	SD（%）	負圧（-p MPa）	SD（%）
EH（Dornier HM3）	33～50	16～25	7.1～9.5	18
PE（Piezolith2200）	56～（114）	5	9.5～9.9	10
EM（Lithostar）	26～44	2～3	5.0～2.8	7

（Coleman AJ, et al : Ultrasound Med Biol 15 : 217, 1989^{6）}より改変して引用）

表3 ESWL機における焦点部圧力の立ち上がり時間、パルス幅、周波数

機種（製品）	立ち上がり時間（ns）	パルス幅（半値ns）	周波数（MHz）
EH（Dornier HM3）	30	560	0.15
PE（Piezolith2200）	130～70	250～180	0.55～0.78
EM（Lithostar）	120～30	340	0.17

（Coleman AJ, et al : Ultrasound Med Biol 15 : 220, 1989^{6）}より改変して引用）

表4 ESWL機における焦点領域の広さと深さ（長軸方向の長さ）

機種（製品）	広さ（ $\text{m}^2 \times 10^{-4}$ ）	深さ（cm）
EH（Dornier HM3）	1.77	12.0
PE（Piezolith2200）	0.03	1.2
EM（Lithostar）	0.24	6.0

（Coleman AJ, et al : Ultrasound Med Biol 15 : 222, 1989^{6）}より改変して引用）

（-p MPa）を表2に示す。陽圧（基線の上方の部分）は22～114 Mpa，負圧（基線の下方の部分）は2.8～9.9 Mpaの範囲にあるが，特徴的なのはEHにおける陽圧のばらつき（SD：16～25%）がPE，EMに比べ大きいことである。この原因は電極先端部におけるgap sparkがgap間の任意位置で発生するため，たとえそれが数mmの揺らぎであっても遠方に反射フォーカシングされるときには，数cmの大きな揺らぎとなることと，gap sparkによる衝撃波の発生圧そのものにも多少の変動があることに起因する^{7）}。こうした焦点部における圧力の揺らぎは，EH方式においては宿命的に避けがたいものと思われる（微小爆薬においても約 $1 \times 1 \times 1$ mmのサイズを有するため，同様の揺らぎが記録

されている）。

高圧成分の立ち上がり時間とパルス幅の半値時間，および基線を横切る時点における周波数（MHz）を表3に示す。立ち上がり時間はそれぞれ印加電圧を上昇させることにより急峻となり，およそ30 nsとなる。印加電圧が低い状態ではPE，

圧力について

大気圧は従来ミリバール（mb，1気圧は1013 mb，すなわち1バール（bar）はほぼ1気圧）で表されていたが，現在はパスカル（Pa）が用いられている（1 Pa = 10×10^{-6} bar）。衝撃波圧力は現在はメガパスカル（MPa）で表示される（1 MPa = 10 bar = 約10気圧）。

POINT

・引っぱり主応力破壊理論：衝撃波が結石中を伝播するとき進行方向と垂直に引っぱり力が発生するため結石が破碎される。

・衝撃波破壊理論：衝撃波が音響インピーダンスの大きな媒体から小さな媒体へ通過するとき膨張波となって反射し、発生した引っぱり力で破碎。

EMの双方とも120～130 nsと比較的立ち上がりが鈍い。半値幅はPE, EM, EHの順に厚くなっているが、それぞれの圧力を考慮した半値幅は衝撃波あたりのエネルギー量を反映していると思われる。

焦点領域の大きさを表4に示す。この大きさはPEがかなり小さく、EHが最も大きく、EMはその中間にある。EHの大きさも他の2種に比べると桁違いに大きなものとなっているが、これは先に述べたように焦点部における圧力の揺らぎに起因するものである。このように、焦点領域の衝撃波性状には機器によって特徴があるが、こうした違いが後に述べるように結石の破碎様式にも影響してくる。しかし EH, PE, EMなどの衝撃波エネルギーの種類によらず、衝撃波圧が30 nsで最高圧に達した後、0.5 μ sで0に戻り、その後 μ sのオーダーで少なくとも-2 MPaの陰圧成分を伴うことは各機種に共通している。

ところで、EHや微小爆薬で発生する圧力波は当初から衝撃波としての性質を有するが、PEやEMでは当初発生する圧力波は超音波としての性質が卓越する。しかし、後二者の場合も、その陽圧成分は高圧における水の非線形的な振舞いにより、基線部の成分よりも早い速度で伝播することになるため、伝播に伴って圧力波の立ち上がりは次第に急峻になり、焦点領域に達する頃には衝撃波として振舞うようになる^{3), 4)}。

5. なぜ結石だけが破碎されるか

水中衝撃波は、音響インピーダンスの大きな媒体から小さな媒体に伝播するときにはその界面で圧力振幅の符号を変え、逆向きとなって反射するため膨張波として作用する。衝撃波による結石破碎機構を考えると、発破における引っぱり主応力破壊理論および衝撃波破壊理論⁹⁾が適用できよう。前者は爆発によって衝撃波が岩石中を伝播す

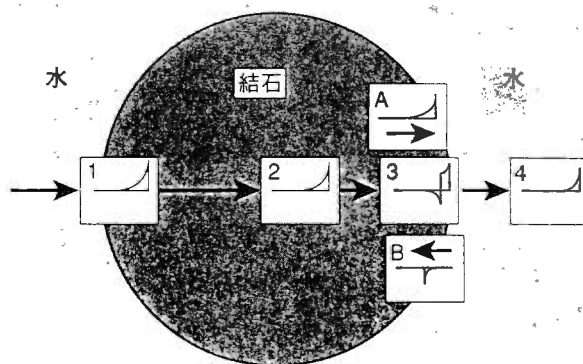


図4 結石を伝播する衝撃波波形

衝撃波が結石へ入射し(1)、内部を伝播する間(2)は圧縮波としての形状を維持する。結石から再び水中に抜ける際には両者の音響インピーダンスの違いにより、境界面で一部は反射され波形の位相が反転する(B, 陰圧)。したがって、境界面における実際の波形はAとBが合成された(3)のような波形になる。残りの衝撃波は液体側に抜けていく(4)。(Kambe K, et al: Urol Int 43:279, 1988¹²⁾より改変して引用)

るとき、その衝撃波背後において進行方向に圧縮力が、進行方向の垂直方向に主応力による引っぱり力が存在し、この引っぱり力が破碎の駆動力となるとするものである。一方後者では、前述したように、衝撃波は音響インピーダンスの大きな媒体から小さな媒体へ通過するときは膨張波となって反射する。これが引っぱり力となり、この力が岩石の引っぱり強度限界を超えたときに破碎の駆動力となるとするものである。岩石あるいは結石⁹⁾でも、その引っぱり強度は圧縮強度に比して著しく低いことが知られており、引っぱり力が破碎の主な駆動力になると考えられる。ここに述べた2つの考え方は、それぞれ独立の完結した理論というよりは、むしろ、それぞれの理論の不備を補い合った1つの理論と考えられよう。

衝撃波破壊理論によれば、結石に作用する衝撃波背後の圧力波形と結石形状、大きさとの関係は

・なぜ結石だけが破碎されるか：結石は圧縮に強いが引っ張り力にかなり弱いため、引っ張り主応力破壊理論や衝撃波破壊理論によって発生した

引っ張り力によって破碎されるというのが通説。

重要である。破碎のためには、衝撃波背後の圧力半値幅が狭いほうが有利であると考えられる。結石が破碎される衝撃波圧力については、Chaussyら¹⁰⁾は結石の引っ張り強度はかなり低いものであり、in vitroでは8 MPa前後の圧力で破碎されると述べている。このように衝撃波による結石破碎が主に衝撃波の応力波としての作用に起因するという考えは、電気スパーク (Chaussy et al¹⁰⁾, Whelan and Finlayson¹¹⁾),あるいは微小爆薬によるESWLの研究者¹²⁾により支持されている。衝撃波が水中から結石に入射し、再び水中に抜ける間の波形形態についての模式図を図4に示す。

一方、生体組織は粘弾性に富むものであり、しかも音響インピーダンスは先に述べたように水と近似しているため、結石におけるような現象はほぼ無視できる。こうしたことから、生体内の結石に衝撃波が集束すると、結石だけが選択的に破碎され、生体組織は損傷から免れると考えられる。しかし、衝撃波はキャビテーション現象を伴うので、生体組織がまったく損傷されないというわけではないことに注意を要する¹³⁾。特に同一患者に繰り返しESWLを施行するような場合、あるいはすでに腎機能が低下しているような患者ではさらに腎機能が低下し、腎不全となったり、健常者でも腎内に出血が起こることが指摘されており、腎機能のチェックとともに術前、術後の画像診断をおろそかにしてはならない。通常の画像チェックとしては超音波検査が有用である。さらに液体～気体の音響インピーダンスは、液体～結石のそれ以上に異なるため、体内の気体含有臓器（肺や腸管）は衝撃波に曝露されると容易に損傷されることも銘記すべきである。小児や体の小柄な患者で肺に衝撃波が照射される危険性があるときは、胸壁をスチロフォーム（含気材）で被覆することで衝撃波の侵入を阻止することができる。

6. 各機種による結石破碎様式の違い

実際のESWL治療において結石破碎状態を観察すると、EHや微小爆薬では2～3 cmまでの結石では全体が崩れるように破碎され、またサンゴ状結石のように大きな結石では一瞬にしてヒビ割れが入る状態がみられる。これに対してPEによる破碎では、結石の衝撃波入射面から砂状に欠け落ちるようにしてやがて全体が破碎される。

こうした破碎様式はあたかも前二者ではハンマーで石を砕くごとくであり、後者ではノミで石を砕くごとき状態にたとえることができる。治療後に排石される破碎結石も、前者ではそのサイズが比較的大きく、粒度分布も大きい、後者では砂状で小さく粒度分布も小さい。

こうした傾向はChuong et al¹⁴⁾によるin vitroの実験結果によっても裏付けられている。彼らはEH, PE, EM臨床機の結石破碎様式を石膏表面の変形から検討し、印加電圧の低い場合には石膏表面の脱落量はいずれの機器においても加えた衝撃波数に比例し、その傾向は印加電圧が上昇するにつれ顕著になること、同一の衝撃波数での脱落量はEH, EM, PEの順に多いこと、脱落形態はEHでは広く浅く、PEでは狭く深く、EMはその中間であることなどを定量的に観察している。こうした治療機による破碎様式の差異は、先に述べたように、焦点部における衝撃波形状の違い、焦点領域の違い、そして衝撃波のエネルギー量の違いを反映している。このことは、ESWLにおいては本来、結石のサイズや種類によって破碎に最適な機器を選択することが望ましいことを意味している。しかし、現実には機器がきわめて高価なため、複数の機器を有することは困難なので、実際に治療にあたっては、それぞれの機器の特徴をよく理解した上で治療にあたる必要があるであろう。

■文 献

- 1) グラス II: 高山和喜 (訳), ショックウェーブ, 第一版, p3, 丸善, 1987
- 2) 桑原正明, 黒須清一, 神部広一, 影山鎮一, 折笠精一, 高山和喜: 水中衝撃波のフォーカシングに関する研究: 体外からの腎, 尿管結石破碎を目的として, 日泌尿会誌 **76**:174-182, 1985
- 3) Pfeiler M, Matura E, Ifflaender H, Seyler G: Lithotripsy of renal and biliary calculi: Physics, technology and medical-technical application, *Electromedica* **57**:52-63, 1989
- 4) Okazaki K, Iwama N, Nomura S: Process of change from ultrasonic wave to shock wave in extracorporeal shock wave lithotripsy using piezoceramic transducer, *Jpn J Applied Physics* **30-1**:216-218, 1990
- 5) 桑原正明, 折笠精一: 微小爆発尿路結石破碎法, 最新医学 **43**:1722-1726, 1988
- 6) Coleman AJ, Saunders JE: Survey of the acoustic output of commercial extra-corporeal shock wave lithotripters, *Ultrasound Med Biol* **15**:213-227, 1989
- 7) Coleman AJ, Saunders JE, Prestone RC, Bacon DR: Pressure waveforms generated by a Dornier extracorporeal shock-wave lithotripter, *Ultrasound Biol Med* **13**:651-657, 1987
- 8) 若園吉一: 爆発による岩石破碎理論, 工業火薬ハンドブック, p453-459, 共立出版, 1966
- 9) 金子 宏, 渡邊 決, 高橋 徹, 渡邊康介, 秋山喜久夫, 近藤和彦, 古沢浩美, 生沼仙三: 微小発破の生体応用に関する研究, 第4報, 湿状態および乾燥状態における尿路結石の強度, 日泌尿会誌 **70**:61-66, 1979
- 10) Chaussy Ch, Schmiedt E, Jocham D, Walther V, Brendel W, Forssmann B, Hepp W: Extracorporeal shock wave lithotripsy, 1st ed, p4, Karger, Basel, Munchen, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, 1982
- 11) Whelan JP, Finlayson B: An experimental model for the systematic investigation of stone fracture by extracorporeal shock wave lithotripsy, *J Urol* **140**:395-400, 1988
- 12) Kambe K, Kuwahara M, Orikasa S, Takayama K: Mechanism of fragmentation of urinary stones by underwater shock wave, *Urol Intern* **43**:275-281, 1988
- 13) Kuwahara M: Tissue injuries during extracorporeal shock wave lithotripsy from the standpoint of basic physics and experimental pathophysiology, *Jpn J Endourol ESWL* **6**:5-12, 1993
- 14) Chuong CJ, Shong P, Preminger GM: A comparison of stone damage caused by different modes of shock wave generation, *J Urol* **148**:200-205, 1992

直腸癌の術前局所病期診断 CT と MRI を比較して

日向野修一*¹ 小山周樹*² 高橋昭喜*¹ 桑島一郎*³
小野日出磨*⁴ 萱場佳郎*³ 立野紘雄*⁵ 小田和浩*⁶
中島美佳*⁶ 菱沼民生*⁶ 浅川 洋*⁶ 坂本澄彦*¹

はじめに

直腸癌の術前病期診断についての computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) 画像の有用性については今までにも多数の報告がある¹⁻¹²⁾。特に最近では、フェイズドアレイ法や経直腸コイルと高速スピネコー法を用いたより高分解能の MR 画像による評価も試みられている⁸⁾。

一方、こうした最新の MR 技術は、利用できる装置・施設が限られており一般的ではない。また、最近、通常の装置と body coil を用い、直腸内にバルーンカテーテルを挿入し腫瘍部を伸展固定して MR 画像を撮像することにより、良好な結果を得たとの報告もある³⁾。しかし、この方法も腫瘍部にバルーンを合わせるなどの手技が比較的煩雑ともいえる。

我々は直腸癌症例において、より簡便に直腸内に空気を注入し腹臥位にて MR 像を撮影してきたので、その診断能を、従来より術前評価に施行してきた CT (希釈ガストログラフィン注腸) と比較検討した。

また、一部の症例では造影剤 (Gd-DTPA) 投

与によるダイナミックスキャンも施行したので、固有筋層浸潤の評価における有用性を T2 強調像と比較した。

1. 対象と方法

1993 年 5 月に MR 装置が導入されてから、1994 年 4 月までの 1 年間に直腸癌の診断で CT, MR の両者が施行され、手術により腫瘍の壁深達度、リンパ節転移について病理学的診断がえられた症例 17 例を検討した。CT と MRI の検査日の間隔は 1~13 日 (平均 4.0 日) であった。

症例は男性 12 例、女性 5 例で年齢は 43 歳から 80 歳 (平均 63 歳)、部位は Rs 7 例、Rs - Ra 2 例、Ra 3 例、Rb 5 例であった。

CT, MRI の検査前夜に下剤の経口投与を行い、当日撮像前に排便させた。

CT は Siemens 社製 Somatom plus を使用した。検査前に直腸内にネラトンカテーテルを挿入し、4% 希釈ガストログラフィンを部位に応じて 100~200 ml 注入後、非イオン性造影剤 100 ml を静注しつつ撮影した。スキャン厚、スキャン間隔はともに 8 mm である。

MR は東芝製 1.5 T 超伝導装置 MRT 200

*1 S. Higano, S. Takahashi, K. Sakamoto 東北大学医学部放射線科 *2 K. Koyama 東北厚生年金病院放射線科 *3 I. Kuwashima, Y. Kayaba 宮城県立がんセンター内科 *4 H. Ono 同外科 *5 H. Tatenno 同病理 *6 K. Otawa, M. Nakajima, T. Hishinuma, H. Asakawa 同放射線科

[索引用語: rectal cancer, computed tomography, magnetic resonance, diagnosis]

FXIII super vesion を用いた。スキャンに先立ち、バルーンカテーテルを直腸内に留置し、room air を100~200 ml 注入して腹臥位にて撮像した。なお腸管の蠕動を抑制するため、ほとんどの症例で検査直前に抗コリン剤（ブスコパン）1 アンプルを筋注した。

MRI 検査は全例に T1 強調像 spin echo 600~800/15/2~3 (TR/TE/excitation), T2 強調像 fast spin echo 4000/80 or 111/4 を撮像後、Gd-DTPA (0.1 mmol/kg) を静注し、T1 強調像と同様な条件にて造影 T1 強調像を撮像した。撮像断面は軸位断、矢状断を主としたが、17 例中 3 例では T2 強調像の軸位断を撮像していなかった。撮像は body coil を用い、matrix size は 192~224×256, FOV は 25~35 cm で行った。なお 1 例では T2 強調像のみ 320×512 の高分解マトリックスを使用した。

17 例中 10 症例では造影 T1 強調像撮像前に、Gd-DTPA 静注によるダイナミックスキャンを腫瘍部において施行した。撮像は 8 例では fast spin echo 150~200/16/1 による single slice で、1 例で spin echo 120/13/1 により single slice で、1 例で spin echo 120/13/1 による 3 slice で施行した。使用した matrix は 128×256 である。ダイナミックスキャンは手背部に確保した静脈経路から Gd-DTPA (0.1 mmol/kg) を用手的に急速静注した後、生理食塩水 10 ml でフラッシュし、これと同時にスキャンを開始し、約 3 分間繰り返し撮像した。fast spin echo 法では 1 回の撮像時間が約 8.5 秒である。しかし、初期の数例では生理食塩水によるフラッシュを施行していない例もあった。

スキャンは体幹に垂直な軸位断を基本としたが、ダイナミックスキャンを施行した Rs-Ra 症例 5 例中 4 例では腫瘍存在部の腸管に垂直な断面を選んだ。

ダイナミックスキャンを除く画像の評価は、術前に prospective に行った。読影結果は 2 名の放射線科医と消化器内科医 1 名、同外科医 1 名の合議により判定したが、合意の得られないときは、CT は放射線科医 (K.K.) の評価を、MRI は放射線科医 (S.H.) の評価をそれぞれ採用した。検

討項目は腫瘍の同定の可否、転移リンパ節の有無および壁深達度である。

腫瘍の同定の可否は CT, MR とも注腸造影を参照して行った。

リンパ節は直腸周囲のみを評価し、CT, MRI ともに画像上認められた場合を陽性とした。MRI では T1 強調像を中心に各シーケンスの画像を参照した。なお、17 例中他臓器浸潤を認めた 2 例ではリンパ節の廓清は施行されなかったため、15 例のみで検討した。

壁深達度の評価は、CT では周囲脂肪組織浸潤と隣接臓器浸潤の有無を、MRI では固有筋層断裂、周囲脂肪組織浸潤、隣接臓器浸潤の有無を評価した。周囲脂肪組織浸潤は、腫瘍部で周囲脂肪層の不整像を認める場合を陽性とした。MRI での固有筋層断裂の評価は、T2 強調像での直腸壁部の低輝度線の断裂の有無により行った。軸位断 T2 強調像を撮像していない 3 症例では、周囲脂肪組織浸潤ありと評価した例では筋層浸潤もありと判断したが、脂肪組織浸潤の指摘できない例では評価不能とした。

大腸癌取り扱い規約¹³⁾に基づき、MP' : 筋層断裂なし、A 1'(SS') : 筋層断裂あるが脂肪層浸潤なし、A 2'(SE') : 脂肪層浸潤あるが他臓器浸潤なし、Ai'(Si') : 周囲他臓器浸潤あり、と評価した。なお、CT では筋層断裂の評価ができないため、脂肪層浸潤のない場合「A 1'(SS') 以下」と判定した。

ダイナミックスキャンでは固有筋層断裂の有無を T2 強調像と比較検討した。病理結果の分からない状態で、ダイナミックスキャンの画像のみをみて 1 名の放射線科医 (S.H.) が評価した。

2. 結 果

腫瘍の存在部位は注腸造影を参照して、CT では全例において、MRI では 1 例を除き全例で同定できた。MRI で腫瘍の部位が不明であった 1 例は、再度にわたる直腸内への空気の注入に関わらず患者の協力が十分にえられず排ガスしてしまい腸管の良好な伸展がえられなかったためであった。この症例では壁浸潤度の評価も MRI 上は不能であった。

表 1A リンパ節転移と腫瘍の壁深達度の評価における CT, MR の診断能

	リンパ節転移		筋層断裂	脂肪組織浸潤		周囲臓器浸潤	
	CT	MR	MR	CT	MR	CT	MR
感度	6/6 (100)	5/6 (83)	11/12(92)	9/10(90)	9/10(90)	2/2 (100)	2/2 (100)
特異度	3/9 (33)	2/9 (22)	3/5 (60)	3/7 (43)	4/7 (57)	15/15(100)	15/15(100)
PPV	6/12(50)	5/12(42)	11/12(92)	9/13(69)	9/11(82)	2/2 (100)	2/2 (100)
NPV	3/3 (100)	2/3 (67)	3/3 (100)	3/4 (75)	4/5 (80)	15/15(100)	15/15(100)
正診率	9/15(60)	7/15(47)	14/17(82)	12/17(71)	13/17(76)	17/17(100)	17/17(100)

数値は症例数, ()内は%を示す。PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

表 1B リンパ節転移と腫瘍の壁深達度の診断能: CT, MR の比較

	N	CT=MR(正)	CT=MR(誤)	CT<MR	CT>MR
リンパ節転移	15	6(40)	4(40)	0(0)	3(20)
脂肪組織浸潤	17	10(59)	2(12)	3(18)	2(12)
他臓器浸潤	17	17(100)	0(0)	0(0)	0(0)

数値は症例数, ()内は%を示す。N: 全症例数, CT=MR(正): CT, MR で共に正しく評価できた症例, CT=MR(誤): CT, MR とも評価の誤った症例, CT<MR: CT で誤, MR で正, CT>MR: CT で正, MR で誤

転移リンパ節および壁深達度の評価における CT, MRI の診断能を表 1A, B に示す。表 1B には CT と MR と比較した結果を示している。転移リンパ節の評価では CT, MR ともに感度は約 80~100% と高いが、特異度は約 20~30% と低かった。全体的に CT のほうが MRI より診断能はやや高い傾向を認められた。両者の比較では、MR で誤診し CT で正診できた症例が 3 例 (20%) に認めたのに対し、CT で誤診し MR で正診できた症例はなかった。

周囲脂肪組織浸潤の診断能は CT, MR ではほぼ同等であり、正診率はそれぞれ 71%, 76% であった。59% の症例で両者で正診でき、CT で誤診、MR で正診できた例は 3 例 (18%), その逆は 2 例 (12%) であった。

隣接臓器浸潤は 2 症例で認められた (子宮 1 例, 仙骨 1 例)。これらの症例はいずれも CT, MR にて術前に評価可能であった。しかし、仙椎に浸潤の認められた 1 例は Rs の腫瘍であり、軸位断のみの CT では部分容積効果の影響もあり、やや評価困難で、MR の矢状断像が優れていた (図 1)。

周囲臓器浸潤も含めた壁深達度の総合評価の結果を表 2 に示す。MR では腸管伸展の得られな

った 1 例と、T2 強調像の軸位断像がなく脂肪組織浸潤を認めなかった 1 例の計 2 例で壁深達度は評価不能であった。CT, MR ともに 65% で正に評価されたが、CT では過大評価例がやや多く、MR では過小評価例がやや多い傾向にあった。CT で正に評価できた 11 例のうち 3 例は、組織学的に m (癌は粘膜内に留まる), mp (癌が固有筋層に留まる) 例であり、MR ではそのうち 2 例で “mp 以内” と診断できた (他の 1 例は腸管の十分な進展が得られず評価不能であった症例である)。また、組織学的に mp の 1 例では、MR で正しく診断できたが、CT では脂肪浸潤ありと判断した (図 2)。なお、評価不能例を除いた場合の MR の正、過大、過小評価例の頻度はそれぞれ 73, 4, 18% であった。

表 3 に、10 例で施行されたダイナミックスキャンによる固有筋層浸潤の診断能を対応する 10 例の T2 強調像での評価結果とともに示す。全体として T2 強調像に比べ診断能は劣っており、特に真陰性例はなく、特異度および negative predictive value (NPV (術)) は 0% となった。また、T2 強調像での評価が誤っていて、ダイナミックスキャンで正しく評価された症例もなかった。しかし、T2 強調像と同等に正しく評価でき



図 1 58 歳男性 Rs の直腸癌例 手術所見から仙骨浸潤ありと診断された。

A 造影 CT 腫瘍が仙骨前腔の脂肪層に突出し、連続スライスで観察して、仙骨との間の脂肪層が一部で消失しており浸潤が強く疑われた (→)。 B 矢状断 T1 強調像 腫瘍の仙骨浸潤が明瞭に描出されている (→)。

表 2 壁深達度の総合評価

	正当	過大	過少	評価不能
CT	11(65)	5(29)	1(6)	0(0)
MR	11(65)	1(6)	3(17)	2(12)

n=17

数値は症例数, ()内は%を示す。N: 全症例数

たが、画像上ダイナミックスキャンの方が、より明瞭に壁浸潤度を描出できた症例も少数ながら認められた (図 3)。

3. 考 案

腫瘍の同定は注腸撮影を参照して CT では全例で可能であった。MR では 1 例で直腸内に注入した空気が撮像中に流出してしまい、腸管の十分な

伸展がえられず評価できなかった。こうした症例では腫瘍部を直接バルーンで伸展固定させる方法が有利と考えられる。一方、腫瘍部をバルーンで固定する方法ではバルーンの拡張程度がややむずかしく、拡張が強すぎると壁深達度評価が困難になると言われる¹⁴⁾。注入した空気による伸展法では、狭窄がきわめて高度でない限り、過伸展になることはなくほとんどの症例では良好な伸展が得られた。

MR での腫瘍の同定には Gd-DTPA による造影 T1 強調像の有用性が報告されているが¹¹⁾、我々の症例でも腫瘍の同定に造影 T1 強調像が役に立った。特に直腸内に食物残渣の残存の多かった 1 症例で、腫瘍と残渣との鑑別に造影像がきわめて有用であった。

転移リンパ節の評価ではCT, MRともに感度は良好なのに対し, 特異度は低く, 偽陽性症例が多かった。一方, 過去の報告では, CT, MRおよび経直腸超音波 (EUS) とも感度は低く, 特異度が高い傾向がある。CTの報告では, Thompsonら¹⁾の感度22%, 特異度75%, Freenyら⁶⁾の感度25.9%, 特異度96%, などで

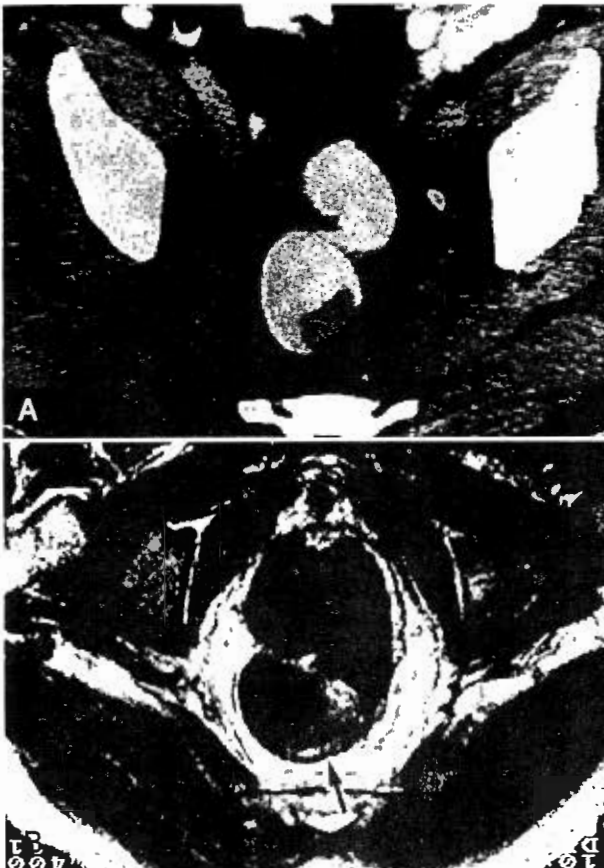


図2 62歳男性 Raの直腸癌例 病理所見では固有筋層内に限局しmpであった。

A 造影CT 腫瘍と周囲脂肪組織との境界は不整で脂肪浸潤ありと評価した。直腸周囲にリンパ節の腫脹あり。B T2強調像 (320×512の高分解能マトリックス使用) 腫瘍部で直腸壁の低輝度線は明瞭に保たれている (→)。

ある。また, Rifkinら²⁾はCTとEUSを比較し, CTでは感度, 特異度がそれぞれ27%, 88%であったのに対し, EUSではそれぞれ, 50%, 93%とより良好であったと報告している。Tioら¹⁵⁾はEUSにて感度57%, 特異度96%と報告している。MRの報告は少ないが, Guinetら^{4,5)}の感度40%, 特異度100%, Okizukaら³⁾の感度57%, 特異度80%などの報告がある。リンパ節の評価ではどの程度の大きさのものを有意とするかによりその診断能は変わってくる。前述の報告例でも, Okizukaら³⁾はMR画像上認識し得たものすべてを陽性としているが, その他は数mm~十数mmを基準としている。特異度をある程度犠牲にしても感度をあげるにはより小さな病変を拾いあげる必要がある。直腸周囲リンパ節ではある程度の大きさがあっても転移のない場合もあるが, きわめて小さくても転移リンパ節であることも少なくなく, 最近では画像上指摘できるものはすべて病的と判断することが多くなっている。

こうした基準で, AngelelliらはCTでの感度を88%と向上させている¹²⁾。また起塚らは同様な基準でのMRの診断能を感度71%, 特異度94%と報告している¹¹⁾。CTとMRの転移リンパ節の診断能を同一症例で比較した報告は少ないが, Butchら¹⁰⁾はCTで指摘できた5mm以上の直腸周囲リンパ節で, MRで見逃したものはないとしている。我々の検討では有意差はないもののMRに比べややCTが優れている傾向があった。より小さな病変を拾いあげる観点からは空間分解能の優れたCTのほうが勝っていたことが原因の一つと考えられる。我々の結果は他の報告例に比べ感度が高く, 偽陽性例が多かった。直腸周囲のリンパ節の評価では, 血管との鑑別が問題となるが, CTでは増強効果で, MRではflow voidを参考にしたが, これらの誤読影が高い偽陽性率の

表3 筋層浸潤の診断能 (T2強調像 vs ダイナミックスキャン)

	感度	特異度	PPV	NPV	正診率
T2強調像	6/7 (86)	2/3 (67)	6/7 (86)	2/3 (67)	8/10 (80)
dynamic	5/7 (72)	0/3 (0)	5/8 (63)	0/2 (0)	5/10 (50)

n=10。数値は症例数, ()内は%を示す。N:全症例数, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

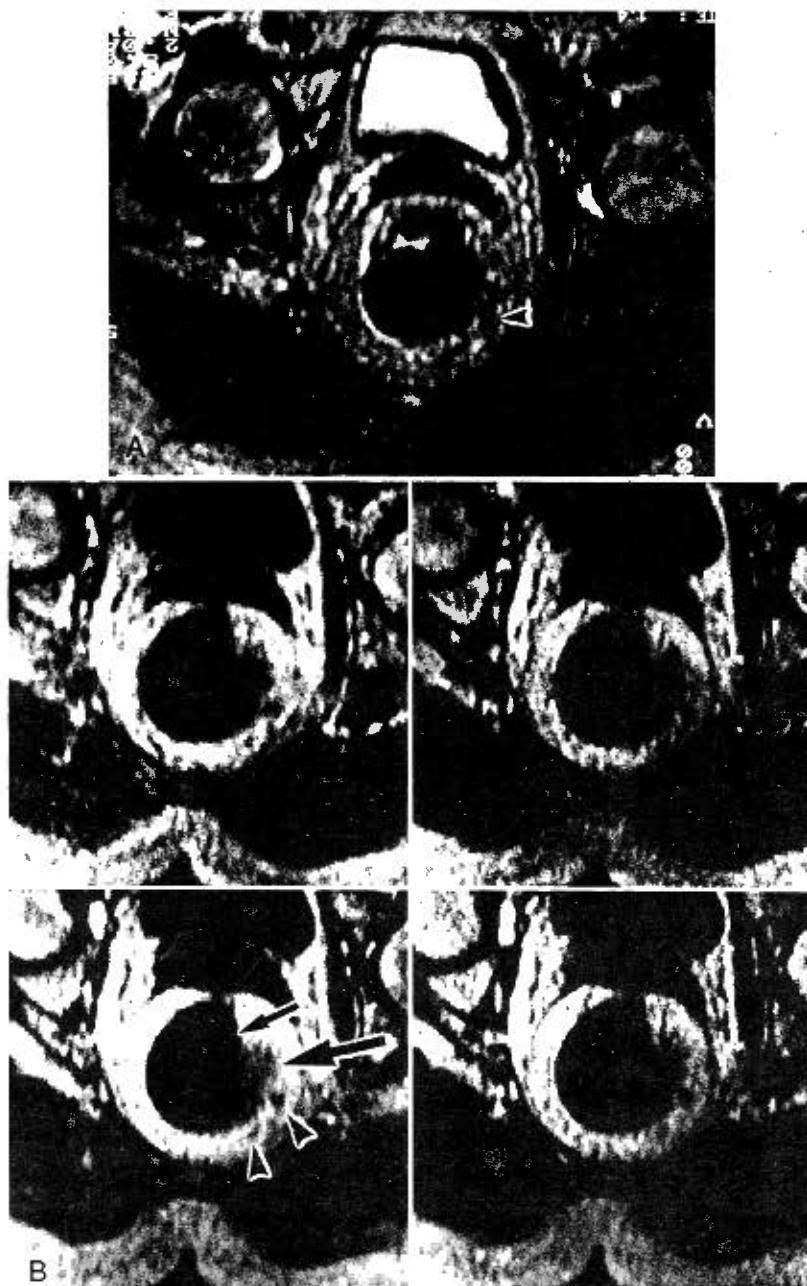


図 3 68 歳女性 Ra の直腸癌例 病理所見では脂肪組織浸潤あり a2 であった。
 A T2 強調像 直腸壁の低輝度線は認められず、周囲脂肪組織との境界も不整で脂肪浸潤ありと評価した。 B ダイナミック MR 像（左上、右上、左下、右下の順に、それぞれ、造影剤静注後、45, 54, 63, 72 秒後のものを示す）筋層の保たれた部位（→）と、これが断裂し腫瘍が脂肪層へ突出した部位（→）とが明瞭に描出されている。直腸周囲のリンパ節腫脹あり（▲、A, B）。

一因かもしれない。

MR では CT で評価することのできない固有筋層浸潤を評価できる。正診率は 14/17 (82%) で、診断を誤った 3 例のうち 2 例は評価不能例で

あった (1 例は腸管の十分な進展の得られなかった例, 1 例は T2 強調像の軸位断像がなく mp 以内であった例である)。他の 1 例は mp 癌であったにも関わらず, MR, CT とともに辺縁不整像か

ら脂肪浸潤ありと判断した例である。腫瘍はRbにあり部分容積効果による影響は考えにくく、詳細は不明であったが周囲に炎症などを伴っていたのかもしれない。Okizukaら³⁾は直腸内においたバルーンカテーテルで腫瘍部を伸展固定してbody coilで撮影したT2強調像で筋層浸潤を評価し、感度90%、特異度84%、positive predictive value (PPV) 90%、NPV 84%、正診率88%と報告しているが、我々の結果もほぼ同等であった。

バルーンカテーテルで腫瘍部を直接伸展固定する方法は、腸管の伸展状態を一定に保てる、腸管の蠕動運動などによるモーションアーチファクトを軽減できる、被検者が仰臥位をとれるなどの利点があるが、腫瘍部にバルーンの位置を合わせることや伸展の調節などがやや煩雑である。一方、空気を注入するだけの方法は、時間とともに空気が移動し腸管の伸展が不良になる、腹臥位のため被検者の苦痛がやや大きいなどの欠点があるものの、高速スピネコー法を適用し撮像時間を短縮することで補いうると考えられ、前述のごとく比較的良好な結果をえた。

起塚らは直腸癌壁深達度診断におけるGd-DTPAの有用性を検討しているが、そのなかで、筋層浸潤の診断においては通常の造影T1強調像は腫瘍と筋層のコントラストが不良で有用性は低いと報告している¹¹⁾。彼らは膀胱癌での造影パターンから推察し、造影早期では腫瘍と筋層を区別できる可能性を考察している。そこで我々はダイナミックスキャンを施行した10例で筋層浸潤の診断能をT2強調像と比較した。結果は全体的にダイナミックスキャンのほうが劣っており、特に真陰性症例は1例も認めなかった。原因としては、まず低い空間分解能と不良な信号/雑音比があげられる。また、single sliceのみの撮影ため3次元的な評価ができなかったこともあろう。さらに、数例では造影剤投与後にフラッシュをしていないことや、腹臥位では肘静脈に血管を確保しにくく手背から投与したためボーラス性の悪かったことも原因と思われる。したがってダイナミックスキャンについてはさらに工夫の余地があると思われるが、現在のT2強調像でも筋層断裂

の診断能は比較的高いこと、高速スピネコー法の進歩・普及によるより高分解能、高信号/雑音比の画像が得られるようになっていたりことやフェイズトアレイ法、経直腸コイルの開発などに伴って今後より詳細なT2強調像が得られる可能性を考慮すると、この目的でのダイナミックスキャンの意義は薄いものと考えられる。

周囲脂肪層浸潤をCT、MRにて評価した報告はいくつかある。CTではThompsonら¹⁾は正診率70%、Angelelliら¹²⁾は正診率83%、Freenyら⁶⁾は感度61%、特異度81%と報告している。MRでは、Guinetら⁴⁾⁵⁾は感度83%、特異度77%、de Langeら⁷⁾は正診率90%、Okizukaら³⁾は感度64%、特異度89%、正診率79%と報告している。これらの結果からは両者はほぼ同等かややMRが優れると思われる。ButchらもCTとMRを比較し、その診断能は同等かややMRが優れていたとしている¹⁰⁾。我々の結果もほぼ同様であった。CTで特異度がやや低く、偽陽性例が多い傾向があったが、この原因の一つとして、上部直腸では腸管の走行が水平に近くなるため、その部分容積効果が軸位断のみから評価するCT診断に影響したことが考えられる。

隣接臓器への浸潤の評価は、CT、MRともに全例で正当に評価され、偽陽性、偽陰性例は認めなかった。しかし、その描出においては、仙骨浸潤を認めた1例では、軸位断のみのCTに比べ、矢状断MRがきわめて有用であり、自由な裁面の得られるMRの優位性が示唆される。AngelelliらはCTでの評価で、隣接臓器浸潤のあった5例中1例に偽陽性例があったとしている¹²⁾。また、Chanらの経直腸コイルを用いた評価では、その有効FOVが狭いため、腔壁浸潤を認めた1例では同部の画質は不良で過小評価している⁸⁾。Guinetら、Okizukaらはbody coilを用いたMRで全例で正当に評価できたと報告している³⁾⁵⁾¹¹⁾。

総合的に評価すると、壁深達度の評価においては、直接筋層浸潤の有無の評価できる点、自由な裁面が得られ部分容積効果などによる誤診率を低減できる点から、MRのほうがCTに優っていると考えられる。一方、直腸周囲の転移リンパ節の

評価では、高い感度を目的とすれば、空間分解能の優れたCTが有意と考えられた。また、今回我々の施行した、直腸内に空気を注入し、body coilを用いたMRの撮像法も、その簡便さや一般に普及した装置でも可能なことを考慮すれば、他の方法に比べ遜色なく、直腸癌の局所病期診断に有用と考えられる。

文 献

- 1) Thompson WM et al : Preoperative and postoperative CT staging of rectosigmoid carcinoma. *AJR* 146 : 703-710, 1986
- 2) Rifkin MD et al : Staging of rectal carcinoma ; prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 170 : 319-322, 1989
- 3) Okizuka H et al : Preoperative local staging of rectal carcinoma with MR imaging and a rectal balloon. *J Magn Reson Imaging* 3 : 329-335, 1993
- 4) Guinet C et al : Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch Surg* 125 : 385-388, 1990
- 5) Guinet C et al : Preoperative assessment of the extension of rectal carcinoma ; correlation of MR, surgical, and histopathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 12 : 209-214, 1988
- 6) Freeny PC et al : Colorectal carcinoma evaluation with CT ; preoperative staging and detection of postoperative recurrence. *Radiology* 158 : 347-353, 1986
- 7) de Lange EE et al : Preoperative staging of rectal carcinoma with MR imaging ; surgical and histopathologic correlation. *Radiology* 176 : 623-628, 1990
- 8) Chan TW et al : Rectal carcinoma : staging at MR imaging with endorectal surface coil ; work in progress. *Radiology* 181 : 461-467, 1991
- 9) Butler H, Bryan PJ : Magnetic resonance imaging of rectal carcinoma. *J Natl Med Assoc*

81 : 87-90, 1989

- 10) Butch RJ et al : Staging rectal cancer by MR and CT. *AJR* 146 : 1155-1160, 1986
- 11) 起塚裕美ほか : 直腸癌ステージングにおける Gd-DTPA の有用性. *日本医放会誌* 53 : 403-409, 1993
- 12) Angelelli G et al : Rectal carcinoma ; CT staging with water as contrast medium. *Radiology* 177 : 511-514, 1990
- 13) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取扱い規約 (第5版). 金原出版, 東京, 1994
- 14) 杉村和朗, 起塚裕美 : 直腸, 板井悠二 ; 腹部 MRI 診断. p 230~240, 秀潤社, 東京, 1993
- 15) Tio TL et al : Colorectal carcinoma ; preoperative classification with endosonography. *Radiology* 179 : 165-170, 1991

Summary

Preoperative staging of rectal cancer ; comparison between MR and CT

Seventeen patients with pathologically proved rectal cancer were prospectively evaluated by CT and MR before surgery. MR were performed with intraluminal air injection to the rectum, and CT with contrast medium. We also compared dynamic MR with i.v. Gd-DTPA injection to T2-weighted images (T2WI) in evaluating invasion of the proper muscular layer in 10 cases. CT was slightly superior to MR in evaluating metastatic perirectal lymph nodes probably due to higher spatial resolution. MR was fairly superior in diagnosis of the wall invasion and adjacent organ extension. The dynamic MR was less effective than T2WI because of lower spatial resolution and degraded signal-to-noise ratio.

Shuichi Higano et al

Department of Radiology

Tohoku University School of Medicine

症 例

肉腫と炎症性偽腫瘍の鑑別が問題とされた
胆嚢病変の2例

宮城県立がんセンター

小室 邦子 佐藤 郁郎 武田鉄太郎 小野寺博義
大沼眞喜子 村田 孝次 田勢 亨 立野 紘雄

肉腫か炎症性偽腫瘍かの鑑別診断が問題となった胆嚢病変2例について、ピットフォールに陥る原因となった細胞像の問題点を中心として検討した。

症例は74歳・女性の黄色肉芽腫性胆嚢炎例と58歳・女性の悪性線維性組織球腫例。両者はいずれも細胞診がなされ、前者では核形不整な異型紡錘形細胞と類円形細胞が混在して観察されたことから肉腫を疑った。また、後者では紡錘形細胞は低異型性で多形性に乏しく多数の炎症性細胞をまじえていたため、黄色肉芽腫などの炎症性偽腫瘍との鑑別は容易ではなかった。

両者とも異型紡錘形細胞がみられたが、炎症性異型細胞と低多形性肉腫細胞の細胞像は酷似していて再鏡検によっても鑑別は困難であった。

正診が得られなかった理由を考察すると、前者では偽肉腫様変化を示す筋・線維芽細胞が多数出現したこと、黄色肉芽腫性胆嚢炎に対する認識が十分でなかったことがあげられた。また、後者では肉腫細胞自体の異型性・多形性が高度ではなかったこと、炎症の場になりやすいという胆嚢の臓器特異性などがあげられた。

これらの症例のごとく、胆嚢の非上皮性病変では多くの未解決問題をかかえていて、誤診を避け診断精度を向上させるためには、多数例についてその細胞像をさらに詳細に観察する必要がある。また、免疫細胞化学的検索を積極的に導入することが細胞診断の一助になるものと思われた。

Key words : Cytodiagnosis — Gallbladder — Non-epithelial tumor — Xantho-granulomatous cholecystitis — Malignant fibrous histiocytoma

I. はじめに

Cytodiagnostic pitfall of gallbladder diseases—Report of two confused cases, sarcoma or inflammatory pseudotumor?

Kuniko KOMURO, C.T., I.A.C., Ikuro SATO, M.D., Tetsutaro TAKEDA, M.D., F.I.A.C., Hiroyoshi ONODERA, M.D., Makiko ONUMA, C.T., C.M.I.A.C., Takatsugi MURATA, C.A., I.A.C., Tooru TASE, M.D., M.I.A.C., Hiroo TATENNO, M.D.

Miyagi Cancer Center

論文別刷請求先 ☎ 981-12 名取市愛島塩手字野田山47の1
宮城県立がんセンター 小室邦子

平成7年1月26日受付

平成7年6月23日受理

胆嚢肉腫と黄色肉芽腫性胆嚢炎はいずれも比較的まれな胆嚢疾患であるが、胆嚢肉腫の中でも多形性に乏しい症例や炎症を合併した症例では、組織診においても腫瘍性が炎症性偽腫瘍かの判定がしばしば問題となる。今回、われわれは、良悪性の鑑別に苦慮した胆嚢病変2例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例 1：74 歳の女性。1986 年，胆嚢胆管結石症の診断で手術を施行されたが，多数の胆石に加えて，胆

嚢内腔にカリフラワー状の隆起性・腫瘤性病変を認め，術中迅速細胞診がなされた。

摘出標本肉眼所見：萎縮した胆嚢から piece by piece に摘出された。

細胞所見：術中迅速擦過細胞診では核形不整な紡錘形細胞が主体をなし，一部に類円形細胞が混在して観察された。泡沫状の組織球はみられず，また，不規則に錯綜して配列する紡錘形細胞が重積して観察されたことから胆嚢原発の肉腫を疑った（写真 1，2）。

病理組織学的所見：摘出標本の組織診では，肉芽腫性炎症巣の中に線維芽細胞の偽肉腫様増生を伴って認められ，線維黄色肉芽腫性胆嚢炎（Xanthogranulomatous cholecystitis，以下 XGC と略す）と診断された（写真 3，4，5）。細胞診では肉腫との鑑別が紛らわしかった症例ではあるが，組織診では H-E 染色標本だけで炎症性偽腫瘍の診断は容易であった。

免疫組織染色：炎症性肉芽組織では，紡錘型細胞に抗 alpha smooth muscle actin の陽性反応が示され，



写真 1 症例 1 の細胞像。不規則に錯綜して配列する線維芽細胞・炎症性細胞の重積集塊 (Pap. 染色, ×20)



写真 2 症例 1 の細胞像。核形不整な紡錘形の線維芽細胞と類円形の組織球が混在する (Pap. 染色, ×60)

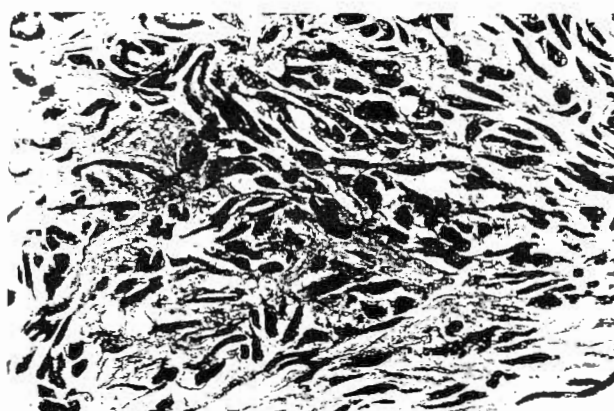


写真 3 症例 1 の組織像。線維芽細胞の増生の著しい瘢痕・肉芽部分 (H-E 染色, ×60)



写真 4 症例 1 の組織像。線維芽細胞と組織球が混在し，storiform pattern 類似の配列をとる炎症性肉芽腫部分 (H-E 染色, ×60)

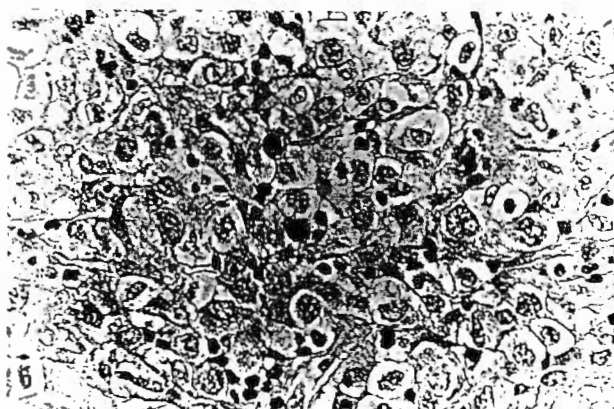


写真 5 症例 1 の組織像。黄色腫細胞の著明な浸潤を認める (H-E 染色, ×60)

表 1 紡錘形細胞の免疫細胞化学的検討

抗 体	症例 1	症例 2
抗 vimentin	±	+
抗 alpha smooth muscle actin	+	+
抗 desmin	—	—
抗 myoglobin	—	—
抗 α1-antichymotrypsin	—	+
抗 lysozyme	—	±
抗 macrophage	—	—
抗 s-100 蛋白	—	—
抗 EMA	—	—
抗 cytokeratin	—	—
抗 PCNA	—	+

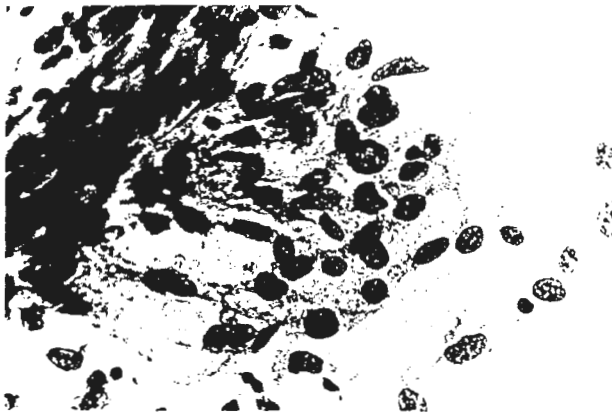


写真 7 写真 6 の一部拡大像。左上方には一定方向に走る紡錘形細胞の重積集塊, 中央にはやや多形性で核が膨らみ類円形となったシート状の腫瘍細胞 (Pap. 染色, ×60)

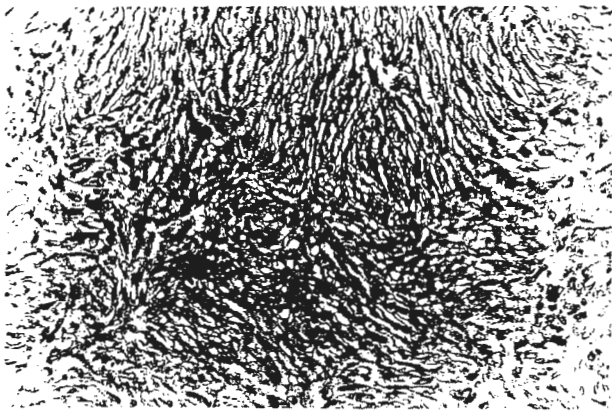


写真 9 症例 2 の組織像 (腫瘍中心部), storiform pattern を示している (H-E 染色, ×20)

筋・線維芽細胞 (myofibroblast) と推定された (表 1)。

症例 2 : 58 歳の女性, 1993 年, 胆石合併胆嚢癌の疑いのもとに, 胆摘と肝床合併切除がなされた。

摘出標本肉眼所見 : 摘出胆嚢の底・体部に 4.0×

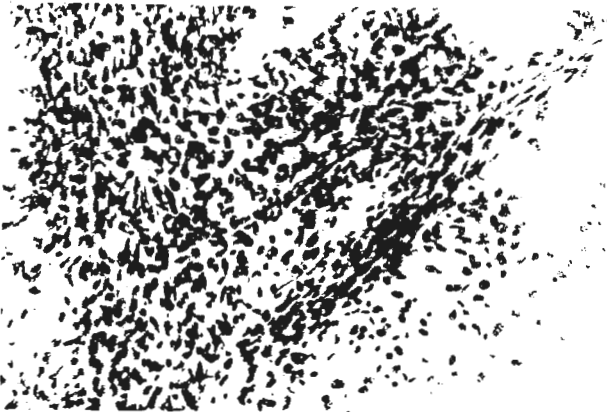


写真 6 症例 2 の細胞像 (腫瘍中心部より採取), storiform pattern を窺わせる腫瘍細胞の錯綜集塊 (Pap. 染色, ×20)

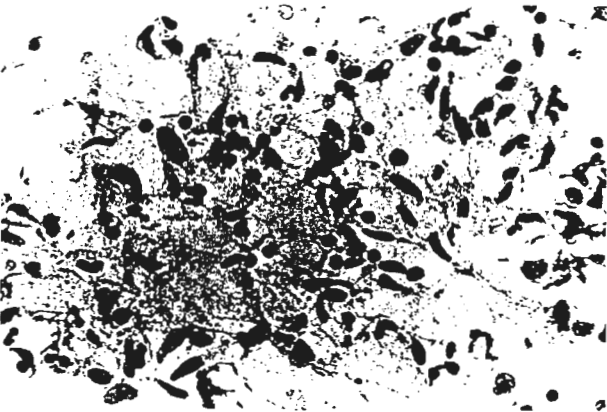


写真 8 症例 2 の細胞像 (腫瘍辺縁部より採取), 多数の炎症性細胞と混在する腫瘍細胞は, 低異型性で多形性に乏しく XGC との鑑別は困難である (Pap. 染色, ×60)

3.5×0.8 cm の腫瘍が認められた。胆嚢内には胆石とゼリー状の凝血・フィブリン塊が充満していた。

細胞所見 : 腫瘍中心部から採取された圧挫細胞診 (写真 6, 7) では紡錘形の異型細胞が密集してみられ, 肉腫の診断は比較的容易であったが, 辺縁部より採取された細胞 (写真 8) は低異型性で多形性に乏しく, 多数の炎症性細胞浸潤をまじえていて, XGC など炎症性偽腫瘍との鑑別が問題となった。

病理組織学的所見 : 腫瘍中心部, 辺縁部の組織像をそれぞれ写真 9 と写真 10, 11 に示す。中心部 (写真 9) では, 線維芽細胞様の細胞が膠原線維とともに storiform pattern と呼ばれる特徴的な配列を示した。一方, 辺縁部 (写真 10, 11) では, 腫瘍細胞に混じり炎症性細胞浸潤を伴っていた。肉腫であることは明白であったが, 悪性線維性組織球腫か平滑筋肉腫かの鑑別のため, 免疫細胞学的検索と電顕的検索に供され

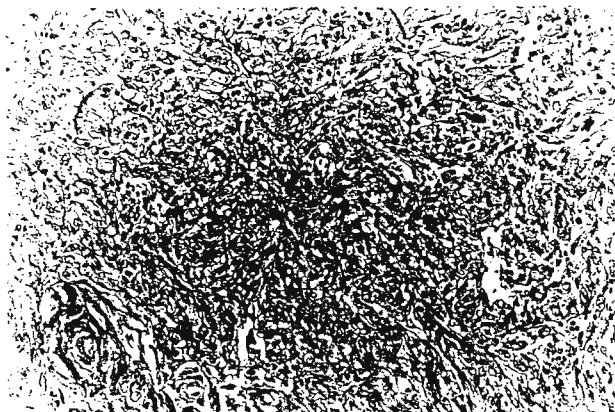


写真 10 症例 2 の組織像 (腫瘍辺縁部)。XGC 類似の所見を呈する (H-E 染色, ×20)

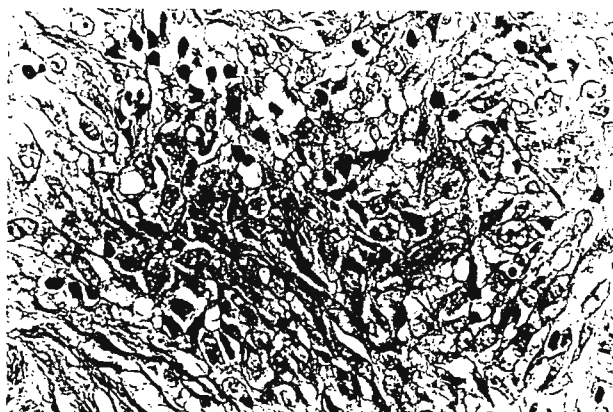


写真 11 写真 10 の一部拡大像。腫瘍細胞に混じって炎症性細胞の浸潤を認める (H-E 染色, ×60)



写真 12 症例 2 の電顕像。細胞辺縁部を裏打ちするように myofilament が配列している (bar=1 μ m)

た。

免疫組織染色：表 1 に示す通り、抗 vimentin と抗 α smooth muscle actin は陽性、抗 lysozyme, 抗 α 1-antichymotrypsin は弱陽性であった。抗 desmin, 抗 myoglobin, 抗 macrophage, 抗 s-100 蛋白はいずれも陰性であった。すなわち、平滑筋マーカー陽性像を示すとともに組織球マーカーも同時に陽性であった。上皮性マーカーは陰性で癌肉腫は否定的であった。また、PCNA (proliferating cell nuclear antigen) に対する免疫染色では、50% 以上の細胞に陽性像が得られた。

電顕像：粗面小胞体の豊富な紡錘形細胞の細胞辺縁部に dense patch や myofilament がみられた (写真 12)。免疫染色の結果も抗 α smooth muscle actin が陽性で平滑筋肉腫との鑑別が問題となったが、電顕所見にて pinocytic vesicle が少数で目立たず、また、basal lamina が認められないことから、筋・線維芽細胞への分化を示す悪性線維性組織球腫 (Malignant fibrous histiocytoma, 以下 MFH と略す) と最終診断された。なお、この症例は術後 9 ヶ月目に多発性肝転移により死亡した。肝転移巣も原発巣と同様の組織であった。

III. 考 察

胆嚢原発の悪性腫瘍という点、まず胆嚢癌が思い浮かぶのが自然であろう。実際、胆嚢肉腫はきわめてまれな疾患で、われわれが検索した限り、これまでに 148 例の症例報告¹⁾があるにすぎない。胆嚢原発の肉腫は癌腫に比べ、その発生頻度ははるかに低いことが判る。表 2 にその組織型の内訳を示したが、平滑筋肉腫、紡錘型肉腫、多形性肉腫がもっとも多い (MFH は多形性肉腫の範疇に分類した)。

自験例 (2) は MFH と診断されたが、本邦例の集計に限ってみれば、6 例の症例報告²⁾があり、本例が本邦第 7 例目となる。なお、かつてはまれとされた MFH が現在もっとも頻度の高い肉腫となったことの背景には組織像の解釈上の問題があり、MFH が wastebasket 的な entity として扱われていることも見逃してはならない。MFH の病理組織学的診断基準はいまだ流動的であり、組織型の解釈に関しては依然として問題が残されているが、このこと自体、各種の肉腫は相互に鑑別が難しい例があることを示しており、組織学的診断の不明確さはある程度不可避である。

一方、胆嚢には腫瘍類似の外観を呈する、いわゆる炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor) もいくつか知られていて、その代表が XGC である。XGC は 1948 年、Weismann と McDonald らにより初めて報告³⁾され、1970 年、Christensen らに報告⁴⁾されて以来、多くの臨床家の知るところとなったが、組織学的な検索にとどまることが多いために、細胞診に携わる人にとっては馴染みが浅く十分認識されているとはいえない胆嚢疾患である。さらにいえば、胆嚢の細胞診自体が minor であり、細胞診担当者の比較的関

心の薄い領域でもある。

以上のことを基礎として、自験例 (1) の XGC の肉芽腫組織より異型細胞が出現した例、自験例 (2) の多形性の目立たない MFH 症例について鑑別を困難にした点を中心として考察を加えてみたい。

症例 (1)

いわゆる黄色肉芽腫は、組織学的には線維芽細胞、泡沫状の組織球、炎症性細胞浸潤などにより構成される病変で、外科的に切除された胆嚢の 0.7%~11.2% に存在するとされていて、報告⁵⁾によりかなりの幅がある。これは巣状の黄色肉芽腫病変を含めるかどうかの差であって、肉眼的に新生物と紛らわしいような腫瘤を形成するタイプの XGC は比較的まれ (1.1~1.2%) である。XGC は非特異性慢性胆嚢炎の特殊型で、その成因については胆嚢粘膜損傷と内圧の上昇により胆嚢壁内に胆汁が滲入 (insudation) し、肉芽腫の形成に引き続いて線維化が進行していくものと考えられている。

腫瘤形成性 XGC で問題となるのは、胆嚢癌との鑑別である。近年発達した各種画像診断においても鑑別の決め手に乏しく、術前診断は困難な場合が多いとされる。経皮経肝針生検である程度大きな組織片が採取された症例では術前に確定診断された報告⁶⁾はあるにせよ、穿刺吸引細胞診が有用であったとされる報告はみあたらない。XGC など構成細胞が一様ではない病変の穿刺吸引細胞診では穿刺部位によっては 1~2 種類の細胞成分しか採取できないことがあるためであろうと推察される。

また、XGC は高率に胆嚢癌を合併することが臨床的な特徴であり、同時合併率は Goodman の報告⁷⁾では 40 例中 5 例 (12.5%)、柴田の報告⁸⁾でも 40 例中 3 例 (7.5%) ときわめて高率である。このことが問

表 2 胆嚢肉腫報告例の組織分類 (1994)

spindle cell sarcoma	35	angiogenic sarcoma	10
round cell sarcoma	5	melanosarcoma	2
pleomorphic cell sarcoma	23	neurogenic sarcoma	1
myogenic cell sarcoma	4	osteosarcoma	1
leiomyosarcoma	28	myxosarcoma	2
rhabdomyosarcoma	7	liposarcoma	1
fibrosarcoma	10	alveolar sarcoma	1
lymphosarcoma	8	fusocellular sarcoma	1
giant cell sarcoma	1	kaposi's sarcoma	2
reticulum cell sarcoma	6		
total			148

題を一層複雑なものにしている。したがって、XGC に対しては術中の迅速な検索が必須なものとなる。症例 (1) は胆石症の診断で手術を施行されたが、カリフラワー状の隆起性・腫瘤性病変を認め、術中迅速細胞診がなされた。迅速擦過細胞診は、迅速組織診に比べて広範囲を検索できるという利点を有するため、当院では積極的に採り入れ迅速組織診と併用している。

XGC では癌の合併に留意する必要があることはすでに述べたが、細胞診上鑑別の対象となるのはむしろ肉腫 (MFH を含む) であろう。この症例の細胞所見は写真 1, 2 に示したとおりであるが、核形不整な紡錘形細胞が主体をなし、不規則に錯綜して配列して観察されたことから胆嚢原発の肉腫と診断した。活動性の幼弱な線維芽細胞ではしばしば偽肉腫様変化を示し、肉腫細胞と誤診される可能性が常につきまとう。retrospective にみれば、本例では、異型性の高度な線維芽細胞は肉腫細胞と紛らわしく誤診の原因になったことに加え、一部に類円形細胞が混在して観察されたものの泡沫状の組織球は組織診においても少数個しかみられなかったことも誤診にいたった一因である。

しかし、interpretation 上の原因に帰するまえに、われわれの XGC に対する認識不足が正診が得られなかった最大の原因であったものと反省させられる。胆嚢の腫瘤性病変では XGC も念頭にいれる必要があり、また、XGC の基礎知識の普及を促したいものである。

症例 (2)

この症例では、組織診において線維芽細胞様の細胞が膠原線維とともに cartwheel あるいは storiform pattern と呼ばれる特徴的な配列を示したものの、線維芽細胞様細胞、組織球様細胞、多核細胞、泡沫細胞より構成され多様性に富む定型的な MFH に比べ、紡錘型細胞の比較的単一な増殖よりなっていて、その組織型について詳細な検討がなされた。

表 1 にその免疫組織化学の結果を示したが、肉腫ではしばしば各組織型間の境界が不確かできわめてあいまいになり、画然と線を引くことに困難を感じている病理医は少なくないであろう。残念ながら、それに従う細胞診ではますます歯切れ悪く表現せざるをえない。この症例の場合も、特定の分化を示さない肉腫が MFH であるとする診断基準から外れていて、特に低分化型ないし脱分化型平滑筋肉腫との鑑別が問題となり、最終診断は電頭にて委ねられた。

写真 12 には電頭所見を供覧したが、粗面小胞体の

豊富な紡錘形細胞の細胞辺縁部に dense patch や myofilament がみられ筋・線維芽細胞 (myofibroblast) への分化を示したものと推測された。偽肉腫様筋膜炎 (pseudosarcomatous fasciitis) や XGC のような炎症性肉芽組織中に出現する異型細胞の多くは筋・線維芽細胞であり、瘢痕収縮に一役演じているといわれている⁹⁾が、本例でみられた異型細胞は炎症が加わったことによって平滑筋への分化能を獲得した線維芽細胞様の細胞である可能性が高い。また、平滑筋肉腫を示唆させる所見である pinocytic vesicle や basal lamina に乏しく、これらの結果より MFH と最終診断された。

ところが、組織診に先だって行われた細胞診では細胞密度が高いだけで、肉芽腫巣から得た線維芽細胞と比較して、核の多様性やクロマチン量などに明らかな違いを認めず、炎症性細胞浸潤を交えるなど構成細胞の点からはむしろ XGC との鑑別が問題となった。

非上皮性腫瘍のもっとも基本的な形態は線維状・紡錘型細胞である。紡錘型細胞が高度の異型性をもち多形性に富む場合は一見しただけで肉腫と判定できるが、この症例のような低多形性肉腫の場合や炎症を伴った肉腫の場合にはわれわれのみならず、恐らく誰しもが戸惑いを感じていることと思われる。この症例に対する細胞診がピットフォールに陥った原因を考えてみると、(1) 胆嚢は軟部組織に比べ炎症の場となりやすく、胆嚢肉腫では多少なりとも炎症の影響を免れ得ないし、肉芽組織の存在もしばしば観察されること、(2) MFH の細胞の基本構成も線維芽細胞様および組織球様細胞、多核組織球、泡沫状組織球からなり、構成細胞の点からも XGC に類似していること、(3) 異型性および多形性に乏しい MFH の亜型¹⁰⁾ (xantho-granulomatous MFH とか inflammatory MFH と呼称される) があり、このタイプは組織診においても非腫瘍性病変と誤診されることが少なくないこと、などがあげられる。

なお、この症例では低多形性であったものの脈管侵襲を示し、生物学的予後に関しては低悪性度ではなかったこと (術後 9 ヶ月目に肝転移により死亡)、また、細胞診を施行しなかったため本論文中には掲載しなかったが、著しい多形性と細胞結合の疎性化を示したため肉腫と診断した胆嚢腫瘍が中間径フィラメントなどの細胞骨格マーカーの再検討により、肉腫ではなく多形性型の胆嚢癌 (pleomorphic spindle cell carcinoma) であることが示された自験例もあるなど胆

嚢腫瘍の細胞診では診断上の未解決な問題が多数残っているものと思われる。

IV. おわりに

以上、胆嚢疾患において反応性増殖性肉芽と炎症を伴う低多形性肉腫の鑑別を困難なものとする点を列挙してきたが、本論文では誤診の可能性など悲観的な面を強調しておきたかったのでも、細胞診に関わる人たちを失望させるために企画されたものでもない。ここで述べた診断上の問題は、症例の積み重ねや腫瘍マーカーの導入などによって今後解決できる分野であり、今後の発展につなげるつもりで鑑別の問題点を提起したことを最後に申し添えておきたい。

Summary

To provide observations useful for avoiding misdiagnosis of benign lesions or a malignancy, two complicated cases of non-epithelial tumors of the gallbladder are reported. The diagnosis was not successful with intraoperative cytodiagnosis. From the incised surface of the surgically resected gallbladder, imprint smears were prepared in the former and squash smears in the latter. The two showed similar cytologic features; bizarre and atypical spindle-shaped cells with prominent nucleoli were predominant in the background of polymorphic inflammatory cells and collagen fibers.

In the first case, a cauliflower-like tumor was resected. On the imprint specimen of this lesion, the presence of atypical spindle-shaped cells suggested a sarcoma of the gallbladder. On the contrary, the tumor was mostly composed of activated fibroblasts. Histiocytes were observed only in part and characteristic foam cells were rarely seen, histologically. The final diagnosis of this lesion was a pseudotumorous type of fibro-xanthogranulomatous cholecystitis, an uncommon, benign disease of the gallbladder. It was apparent that the benign atypical cells of mesenchymal origin were mistaken for sarcoma cells because of our lack of knowledge of xanthogranulomatous cholecystitis.

In the second case, the squash specimen looked like a xanthogranulomatous lesion and the spindle cells showed no remarkable pleomorphism. Based on these findings, the differential diagnosis between inflammatory pseudotumor and the sarcoma was complicated. Fortunately, from the bundle-like arrangement of spindle cells, it was possible to

diagnose sarcoma intraoperatively and the 40×35×8 mm ill-circumscribed tumor was then resected. Histologically, the tumor was composed of spindle-shaped cells with a frequent storiform pattern in the fibrous areas, and it was diagnosed as a primary sarcoma (malignant fibrous histiocytoma) of the gallbladder, a very rare clinical entity.

As in the cases reported above, there are many difficulties in the intraoperative cytodiagnosis of non-epithelial tumors of the gallbladder. To improve the cytodiagnosis of gallbladder diseases, we resolve the diagnostic problems. Actually, we believe that the conventional cytological technique is useful for the diagnosis of gallbladder tumors and that the correct diagnosis can be made if the cytological findings are collected and accumulated.

文 献

- 1) 間島國博, 堀見忠司, 武田 功, 阿波谷敏英, 近藤慶二, 森田莊二郎・ほか. 石灰化を伴う胆嚢平滑筋肉腫の1例. 胆と膵 1993; 14: 683~689.
- 2) 宮川隆平, 安部龍一, 宮崎 要, 河 一京, 浜野恭一. 胆嚢 Malignant fibrous histiocytoma の1例. 日臨外医学会誌 1992; 53: 955~959.
- 3) Weismann, R.E., McDonald, J.R. Cholecystitis. Arch. Pathol. 1948; 45: 639~657.
- 4) Cristensen, A.H., Ishak, K.G. Benign tumor and pseudotumors of the gallbladder. Arch Pathol 1970; 90: 423~432.
- 5) 木暮道夫, 植竹正紀, 飯室勇三, 草野 佐, 小澤俊総, 矢川彰治・ほか. 特異な画像所見を呈した黄色肉芽腫性胆嚢炎の1例. 胆と膵 1994; 15: 183~188.
- 6) 柴田 高, 高見元敏, 藤本高義, 高田俊明, 北田昌之, 塚原康生・ほか. 経皮経肝胆嚢針生検にて術前に確定診断しえた Xanthogranulomatous cholecystitis の1例. 胆と膵 1993; 14: 557~561.
- 7) Goodman Z.D., Ishak, K.G. Xanthogranulomatous cholecystitis. Am. J. Surg. Pathol. 1981; 5: 653~659.
- 8) 柴田 高, 高見元敏, 藤本高義, 高田俊明, 北田昌之, 塚原康生・ほか. Xanthogranulomatous cholecystitis と胆嚢癌一特に同時合併3例を中心に. 胆と膵 1991; 12: 1041~1046.
- 9) 山田 喬, 原 互助, 佐藤豊彦, 垣花昌彦, 浦崎政浩, 岡本一也・ほか. 横紋筋細胞および活動性線維芽細胞の偽肉腫様変化—皮下穿刺吸引細胞診上の問題点—. 日臨細胞誌 1987; 26: 991~999.
- 10) 牛込新一郎, 町並陸生. 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 軟部. 東京: 文光堂本郷, 1993.

肝胆膵

5. 肝胆膵がん検診システムの実際とその問題点

〈要 旨〉 罹患率、死亡率および発見率の点からみると、肝胆膵がんは検診 (cancer screening) になじむものではない。あえて検診の対象となり得るのはハイリスク群が設定可能である肝細胞がんのみであり、しかも肝炎多発地域などで実施し効率の良いシステムを構築する必要がある。

肝細胞がんの 97.1%では肝機能異常があることから、肝がん検診の第一歩は肝機能異常者を拾い上げることである。肝がん検診としての特別な体系を組織せずに、地域集団から肝機能異常者を拾い上げるためには、一次スクリーニングとして老人保健法の基本健康診査を利用するのがよい。二次検診では HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体測定と超音波検査を実施する。肝炎ウイルスマーカー陽性者は肝細胞がんのハイリスク群として医療機関で事後管理を実施し、特に HCV 抗体陽性者には 1.5 次予防を目指してインターフェロン治療を実施する。肝がん集検では行政、地元医師会、その地域の基幹病院との間の連携に基づく施策展開が重要である。

胆嚢がん、膵臓がんについては検診になじむものではないので、人間ドックなどの健診 (health check-up) に積極的に超音波検査を導入して発見に努める意外に方法はない。

がん検診 (cancer screening) とは、早期発見・早期治療により目標とするがんの予後を改善し、最終的にはそれぞれの地域集団での死亡率の減少を目標とするものである。この意味において、健康の確認や疾病のリスクを保有しているかどうかをみるための健診 (health check-up) とは、対象選定、処理効率、費用効果などの面で区別して考えなければならない。しかし、この点についてはしばしば混同され、あるいは理解されずに議論されていることが多い。著者はこの点を考慮し、これまでの地域集検の経験から肝胆膵がん検診のシステムと問題点について述べる。

1. 集団検診の条件

集団検診を行う条件として、(1)死亡率、罹患率が高いこと、(2)集団に適したスクリーニング法であること、(3)診断精度が高いこと、(4)疾患の早期発見による治療効果があること、(5)費用効果、費

用便益のバランスがすぐれていること、(6)目的に対する有効性があること、(7)検査は安全であること、(8)総合的にみてメリットがデメリットを上回っていることがあげられる¹⁾。これらの条件のうち(2)、(3)、(7)は超音波検査を用いた場合には問題はない。しかし、肝胆膵がんの場合に、他の条件が満たされるかどうかは問題の多いところである。

悪性新生物による死亡率は 1991 年についてみると肝が人口 10 万対男 31.1、女 11.2、胆のうおよび肝外胆管が男 9.0、女 11.4、膵が男 12.5、女 9.6 である²⁾。平成 3 年度消化器集団検診全国集計³⁾によれば集検でのがん発見率は肝細胞がん 0.02%、胆のうがん 0.003%、膵がん 0.003%である。罹患率 (1988 年、人口 10 万人対) は肝細胞がんが男性 37.3、女性 12.6 であり、胆のうがんは同じく 10.0 および 12.8、膵臓がんは同じく 13.3、10.1 である⁴⁾。久道¹⁾はがんの集団検診の場合、罹患率が 10 万人対 20 以下の性、年齢層では集検に

表 5-1 肝がん取り扱い規約による肉眼的進行程度別の肝細胞がん
症例生存率

肉眼的進行程度 (症例数)	(宮城県立がんセンター症例) (%)				
	I (n=17)	II (n=46)	III (n=26)	IV A (n=56)	IV B (n=8)
1 年生存率	90.0	80.6	47.0	28.7	37.5
3 年生存率	64.9	46.7	0.0	2.9	12.5
5 年生存率	24.4	37.1	—	—	—

「なじまない」とし、10 万人対 40 以上を「なじむ」ものとしている。この点からみると肝胆膵のがんはいずれも集検になじまない。しかし、一般に検診の対象となる 40 歳から 69 歳で年齢階級別にみると、肝細胞がんで男性が 50 歳以上および女性が 65 歳以上で、膵がんで 60 歳以上の男性で罹患率が 40 以上である⁴⁾。この点を考慮すると、あえて検診の対象となりうるのはハイリスク群を設定可能な肝細胞がんのみで、その場合でも肝炎多発地域で実施するなどして効率の良い検診システムを構築する必要があるだろう。一方、胆のうがんと膵がんについては肝細胞がんとは別に考える必要がある。

肝臓、胆のう、膵臓、腎臓など超音波検査で発見される腹部のがんの罹患率を合計すれば罹患率の面でも超音波集検は充分条件を満たすとする議論があるが、検診の目的を考えた場合には個々の臓器別に論ぜられるべきものである。スクリーニングを行うにあたっては、その目的を明確に認識した上でシステムを構築する必要があり、超音波検査を用いるとさまざまながんが発見されるからといった安易な考えで実施すべきではない。

2. 肝がん検診

(1) 早期発見による治療効果と目的に対する有効性

肝細胞がん予防の基本は肝炎ウイルスへの感染を防ぐ 1 次予防である。しかし、すでに感染している場合には 2 次予防あるいは 1.5 次予防が必要である。ここで、1.5 次予防とは集検で肝細胞がん

のハイリスク群である慢性肝疾患などを拾い上げて、厳重な事後管理により肝細胞がんへの進展を防ぐことである。

宮城県立がんセンターにおける 1980 年から 1993 年までの肝細胞がん 153 例の生存率を表 5-1 に示した。肝細胞がん取り扱い規約の肉眼的進行程度の stage I と II の症例の予後が stage III, IV よりも良好である。また、3 cm 以下の肝細胞がん非治療症例の 3 年生存率が 12.8%⁵⁾であることを考慮すると、単に lead time bias (早期に発見した分だけ長く生存する) のためだけではなく、早期発見・早期治療による予後の改善効果があるといえる。しかし、わが国における肝細胞がんの 85.4% (剖検例) が前がん状態といえる肝硬変を合併⁶⁾していることから、予後の改善と死亡率の減少は同義とはいえない。

近年の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (以下 IFN) 療法の普及はすさまじい。肝炎多発地区である宮城県 A 町の住民で宮城県立がんセンターで IFN 治療を受けた慢性活動性肝炎患者における効果を表 5-2 に示した。IFN 投与終了 6 カ月後に HCV-RNA (PCR 法) を測定した症例の 36.5% で HCV-RNA が陰性化した。HCV-RNA が陰性化することで肝細胞がんの発生がなくなるものとすれば、IFN 治療によりがんの 1.5 次予防の可能性が期待される。もっとも、慢性肝炎が発症してから IFN 治療開始までの期間が長い場合には、すでにがんが潜在している可能性もあり、どの程度予防可能であるかは今後の検討が必要である。

このように、早期発見による治療効果がある程度認められ、IFN 治療による肝細胞がん発生の抑

表 5-2 肝炎多発地区におけるインターフェロン治療効果
(宮城県立がんセンター症例)

インターフェロン治療効果 (n=58)			インターフェロン治療終了 6カ月後の HVC-RNA (n=52)		
効果	症例数	%	結果	症例数	%
著効	30	51.7			
有効	15	25.9	陰性	19	36.5
不変	10	17.2	陽性	33	63.5
悪化	3	5.2			

表 5-3 肝細胞がん症例における肝機能異常の有無と肝炎ウイルスマーカー
(宮城県立がんセンター症例) n=103

	症例数	%
肝機能正常	3	2.9
肝機能異常	100	97.1
HBs 抗原陽性	9	8.7
HCV 抗体陽性	74	71.8
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陽性	2	1.9
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陰性	8	7.8
HBc 抗体陽性		
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陰性	10	9.7
HBc 抗体陰性		

制も期待されうる。

(2) 対象選定

宮城県立がんセンターの肝細胞がん症例で HBs 抗原, HBc 抗体と HCV 抗体を測定した 103 例の結果を表 5-3 に示した。肝細胞がんの 97.1% で肝機能異常があり, 82.4% で HBs 抗原あるいは HCV 抗体が陽性である。また, HBs 抗原と HCV 抗体がともに陰性である 18 症例中 8 例で HBc 抗体が陽性であることから, HBc 抗体も測定すると肝細胞がんの 90.2% では HBs 抗原, HBc 抗体, HCV 抗体のいずれかが陽性である。肝がん検診の第一歩は何らかの手段により肝機能異常者を拾い上げることである。

(3) 一次スクリーニング

宮城県立がんセンター, 地元医師会, 行政, 管轄保健所が共同で 1990 年から 1992 年にかけて肝炎多発地区である宮城県 A 町で肝疾患予防対策事業として実施した, 肝がんの 1.5 次予防を目的とした集検のシステムを図 5-1 に示した。このシステムでは老人保健法の基本健康診査での肝機能異常者に対して 2 次検診を行った。A 町の 40 歳以上の人口 16,098 人中, 6,333 人が基本健康診査を受診し, その中で GOT または GPT が 51 IU/ml 以上であった 604 人の中で希望した 295 人(実際には 30 歳代の受検者も少数あり, これらを含める

と二次検診受検者 298 人である) に二次検診を実施した。以後本項(肝がん検診)では, この集検のデータを示しながら検診システムについて述べる。

前述のように罹患率の面から肝細胞がんは検診になじむとは言い難いことから, 新たに肝細胞がんのための一次スクリーニングシステムを構築するのは問題がある。肝がん検診としての特別な体系を組織せずに, 地域集団から肝機能異常者を効率よく拾い上げるためには, われわれも実施したように一次スクリーニングとして老人保健法の基本健康診査の結果を利用するのがよい。このカバー率を上げるために, 地元医師会との協力のもとに行政サイドにおいて保健計画の作成, 住民の理解を得るための疾患に対する知識の普及, 前年度の未受診者を把握して受診勧奨をすることなどの活動が不可欠である。

(4) 二次検診

基本健康診査での肝機能異常者に対して, 肝機能再検, HBs 抗原, HCV 抗体, 超音波検査を実施する。HBc 抗体陽性者では HBc 抗体陰性者に比べて肝疾患の有病率が有意に多い⁷⁾ことから HBc 抗体測定も望ましい。超音波検査により肝機能異常者の中の肝細胞がん有病者を発見することができる。また, 肝機能は異常であるが肝炎ウイルス陰性の脂肪肝を除外することが可能である。

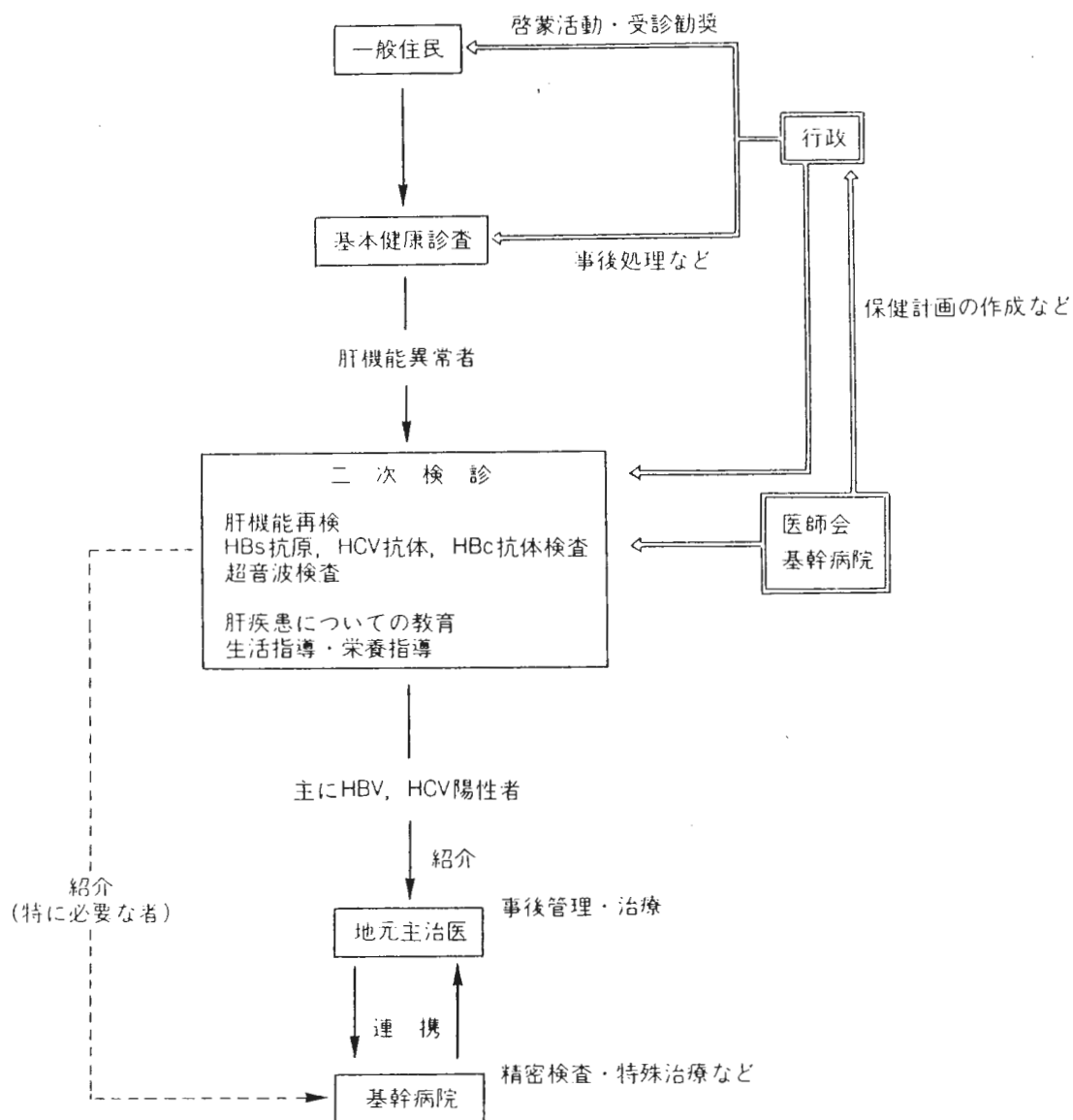


図 5-1 肝細胞がんの1.5次予防のための検診システム

宮城県A町での二次検診における肝炎ウイルスマーカーの陽性数を表5-4に示した。HBs抗原、HBc抗体、HCV抗体のいずれかが陽性であるものは72.1%であった。HBs抗原、HBc抗体、HCV抗体のすべてが陰性である76例中41例(53.9%)では超音波検査で脂肪肝が認められた。同じA町でも肝炎ウイルスの陽性率は行政区によりかなりの差があり、特に陽性率の高い地区を選んで実施するのが効率的である。なお、この検診ではstage IVAの肝細胞がんが一例発見されている(表5-5)が、初年度対策時には罹患率ではなく有病率をみていることになるので、進行した肝細胞がん症例

が発見されるのはやむを得ないことである。したがって、小肝細胞がんを発見するためには肝機能異常者の経過観察過程において新たに発生するものを発見する必要がある。

二次検診の方法としては、予め採血を実施し、肝機能と肝炎ウイルスの結果が判明してから超音波検査を実施する。こうすることにより、超音波検査終了後に検診会場において検査結果を受検者に直接説明し、今後の方針の説明、生活指導や栄養指導、肝疾患についての受検者の教育を行うことができる。二次検診の結果を一片の通知書の郵送によって済ませるべきではない。しかし、この

表 5-4 肝炎多発地区であるA町の2次検診における行政区別の肝炎ウイルスマーカー陽性数（陽性率）

行政区 (症例数)	A 地区 (n=80)	B 地区 (n=74)	C 地区 (n=51)	D 地区 (n=67)	合計 (n=272)
HBs 抗原陽性	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	3 (4.5)	6 (2.2)
HCV 抗体陽性	61 (76.3)	47 (63.5)	9 (17.6)	19 (28.4)	136 (50.0)
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陽性	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	3 (1.1)
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陰性 HBc 抗体陽性	11 (13.8)	7 (9.5)	13 (25.5)	20 (29.9)	51 (18.8)
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陰性 HBc 抗体陰性	3 (3.8)	10 (13.5)	16 (31.4)	12 (17.9)	41 (15.1)
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陰性 HBc 抗体陰性 脂肪肝あり	3 (3.8)	8 (10.8)	11 (21.6)	13 (19.4)	35 (12.9)
HBs 抗原と HCV 抗体が共に陰性 HBc 抗体陰性 脂肪肝なし	3 (3.8)	8 (10.8)	11 (21.6)	13 (19.4)	35 (12.9)

症例数を呈示。() 内は%.

表 5-5 肝炎多発地区であるA町の2次検診における超音波検査で発見された肝疾患 (n=274)

超音波所見	例数	%
異常なし	93	33.9
肝細胞がん	1*	0.4
肝腫瘍	1	0.4
脂肪肝	90	32.8
肝嚢胞	26	9.5
慢性肝炎	12	4.4
肝硬変	6	2.2
肝血管腫	4	1.5
肝内結石	3	1.1

* : stage IVA

の説明と教育,生活指導,栄養指導は町の保健婦,医師会員,その地域の基幹病院が協力して実施すべきである。

(5) 事後管理

検診とは健康な人あるいは健康であると思っている人が受検するものである。一次スクリーニングで肝機能異常を指摘された人は疾患を有しているのであるから、事後管理は検診機関ではなく、医療として医療機関で実施すべきである。

HBs 抗原, HBc 抗体, HCV 抗体のいずれかが陽性である肝機能異常者は肝細胞がんのハイリスク群として医療機関に紹介して、3カ月に1度の超音波検査を含む経過観察または治療を実施する。HCV 抗体陽性者では肝細胞がんの1.5次予防を目指してIFN治療を積極的に行う。肝炎ウイルスマーカーが陰性の脂肪肝は2次検診時に栄養指導と生活指導を実施して除外する。肝炎ウイルスマーカーが陰性で脂肪肝もないものは肝機能が軽度の異常であれば毎年基本健康診査を受診することを勧奨して除外するが、肝機能異常が高度の場合や超音波検査で慢性肝疾患の所見がある場合には経過観察とする。なお、肝細胞がんの早期発見のためには、3カ月に1度の超音波検査が必須である。

ためには採血時と超音波検査時の2回にわたり受検者を呼び出さなければならず、かなりのマンパワーを必要とする。そこで、われわれが用いた方法は2次検診の採血を地元医師会の医療機関に依頼することである。すなわち、一次スクリーニングの結果通知時に二次検診採血協力医療機関一覧を添付し、その中の希望する医療機関で採血を実施、その結果を医療機関から報告してもらうシステムとした。これにより、早い時期から受検者と地元主治医との関係を作ることが可能となる。採血結果の報告を受けた後で、対象者を集めて超音波検査と指導会を実施した。なお、患者への結果

ここでの問題点は、肝疾患を専門とする医師が少ないこと、肝細胞がんの診断と治療が可能である医療機関が限定されることである。したがって、集検で拾い上げた肝機能異常者を肝疾患の専門医に集中すればマンパワーが破綻する。そこで、肝疾患の専門的な診断と治療が可能な基幹病院と地元医療機関との連携が必要となる。宮城県立がんセンターの肝臓外来では3カ月に1度来院してもらい肝機能検査と超音波検査を実施し、その間の日常の診療と指導は地元医療機関で行うのを基本としている。

超音波診断装置の普及にはめざましいものがあるが、診断技術はまだ一定ではなく、如何にして超音波検査の診断レベルの向上を達成するかも問題である。将来的には日本超音波医学会の専門医や超音波検査士の資格を有するものが、検診における超音波検査を担当すべきであろう。

また、行政の役割は二次検診で紹介した医療機関を受診していない者を把握し、経過観察や治療の必要性を理解させて医療機関の受診を勧奨することにある。ちなみに、われわれが実施した二次検診後に医療機関を継続して受診している割合は69.6%であり、HCV 抗体陽性者に限ってみると83.5%が継続受診していた⁹⁾。また、行政機関は常に追跡調査を実施し、その結果をもとに常により良い保健計画を作成する必要がある。

(6) 費用効果

検診を進める上では費用効果分析も重要である。全国集計のデータ³⁾を用いて計算すると、宮城県A町の基本健康診査受検者6,333人全員に超音波検査を実施しても、発見される肝胆膵がんは1.65人にすぎない。これに対して肝細胞がんのみを目標としたわれわれのシステムでは274人に対して超音波検査を実施して1例の肝細胞がんが発見されていることから、費用の面からも検診では目標を肝細胞がんのみとして超音波検査は2次検診で実施するのが効率的である。こうすることにより、以前に報告⁹⁾したように肝細胞がん1例発見に要する費用は胃集検で胃がん1例を発見する

費用に近くなる。

3. 胆のうがん、膵臓がんの拾い上げ

前述のように胆のうがん、膵臓がんは頻度が極めて低い。また、これらのがんでは肝細胞がんのようにハイリスク群を設定することも困難である。胆のう結石に胆のうがんが合併する率が多いことは知られているが、われわれが胆のう結石143例を最長で10年間追跡した調査ではがんの発生はみられなかった¹⁰⁾。また、胆のう隆起性病変215例を最長11年間追跡してもがんの発生はなかった¹⁰⁾。また、宮城県対がん協会が実施した超音波地域集検受検者7,022人の中に血清アミラーゼが高値を示したものが486名あったが、その後がん登録との照合で確認された膵がん9名の中に初回受検時のアミラーゼが高値であったものはなかった。

胆のうがんと膵臓がんについては、がんの早期発見・早期治療により当該がんによる死亡率の減少を目指す検診(cancer screening)の対象とはなり得ない。これらのがんについては、人間ドックなどのいわゆる健診(health check-up)に積極的に超音波検査を導入して発見に努める以外方法はない。

本書は検診に関する内容であるので、胆のうがん膵臓がんについては割愛するが、問題点はやはり超音波検査レベルに差があり過ぎること、胆道や膵臓に関する精検を実施可能な医療機関が限定されることであろう。

おわりに

本書のタイトルからみると、著者がこの項で述べたことは肝胆膵検診に対してむしろ否定的であることに読者は戸惑いを覚えたかもしれない。肝胆膵ケンシンには手軽に実施できる超音波検査が導入され、胃集検がそうであったように実施することが先行してしまっており、適確な評価が伴っていないと思われる。また、多くの肝胆膵ケンシンに関する報告の中には健診(health check-up)

を検診 (cancer screening) として報告しているものが多くみられ、検診の原点に立ち返った冷静な再評価が必要であろう。

〔小野寺博義〕

文 献

- 1) 久道茂：第2章8. マス・スクリーニングを行なうための条件. 医学判断学入門 (久道茂編)：南江堂, p 39-41, 1990.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生指針, 40(9)：428, 1993.
- 3) 山田達哉：平成3年度消化器集団検診全国集計. 日消集検誌, 32(2)：54-72, 1994.
- 4) 「地域がん登録」研究班：日本のがん罹患率とその推移. がん・統計白書 (富永祐民, 青木國雄, 他)：篠原出版, p 107-144, 1993.
- 5) Ebara M, Ohto M, et al : Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. Gastroenterology, 90 : 289-298, 1986.
- 6) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第9報—. 肝臓, 32 : 1138-1147, 1991.
- 7) 深尾彰, 久道茂, 他：肝臓検診の効率に関する疫学的考察. 日消集検誌, 66 : 20-26, 1985.
- 8) 宮城県岩沼保健所：患者の受診状況等調査結果. 平成5年度地域における肝疾患予防対策事業報告書：宮城県岩沼保健所, p 9-19, 1994.
- 9) 小野寺博義, 千田信之, 他：腹部超音波スクリーニングによる肝臓疾患集検の適性化に関する検討 (III). 日消集検誌, 74 : 10-17, 1987.
- 10) 小野寺博義, 菅原伸之, 他：肝臓超音波集検で発見される良性病変の取扱い. 超音波医学, 20 : 212-218, 1993.

経皮的腎結石摘出法 (PNL)



経皮的腎結石摘出法 (PNL) について。

- 1) 適応
- 2) 結石破碎法

適

応



経皮的腎結石摘出法は腎瘻を通して内視鏡的に結石を破碎、摘出するものであり、腎瘻を造設することが前提となる。超音波穿刺法の発達により腎瘻造設が安全に施行できるようになったとはいえ、それ自体が侵襲性であるため、体外衝撃波結石破碎機 (ESWL) が普及した今日では腎結石に対して PNL が一義的に施行される機会は減少している。こうしたことから現在の PNL の適応は ESWL による結石破碎が困難な腎結石に限定されてきている。たとえば、サンゴ状結石のように巨大な結石ではあらかじめ PNL で結石を縮小してから ESWL を施行する方が治療成績がよいし、ESWL 後の遺残結石の処置では PNL が必要となることが少なくない。さらに、膿腎を合併した腎結石では緊急に腎瘻を造設する必要があり、こうした場合は PNL がよい適応となる。いずれにしても泌尿器科医にとっては今日でも PNL は習得しなければならない技術であることに変わりはない。

結石破碎手段と手順

結石破碎手段として現在利用できるものは破碎鉗子類による機械的破碎のほかに、超音波破碎、電気水圧波破碎、レーザー破碎がある。これらの破碎法にはそれぞれ長所、短所があり、内視鏡の選択とともに結石側の条件により、いくつかの破碎法を組み合わせ使用することが効果的である。選択基準を図 1 に、実際の PNL 手順を図 2 に示す。まず、超音波ガイド下に適当な腎杯を穿刺し、ガイドワイヤーを腎盂あるいは尿管内へ挿入する(図 2-2)。次いで腎瘻を使用する内視鏡が挿入できるサイズまで拡張器を用いて拡張する(図 2-3)。この後、直ちに結石を摘出する場合(一次的摘出法)と、4~5 日後に腎瘻部の創治癒を待って摘出する場合(二次的摘出法)がある。1 回の PNL 操作で結石が摘出できる場合には一次的摘出法でよいが、複数回の操作が予想される時は二次的摘出法が安全である。結石を破碎、摘出したら腎瘻にカテーテルを挿入し、遺残結石

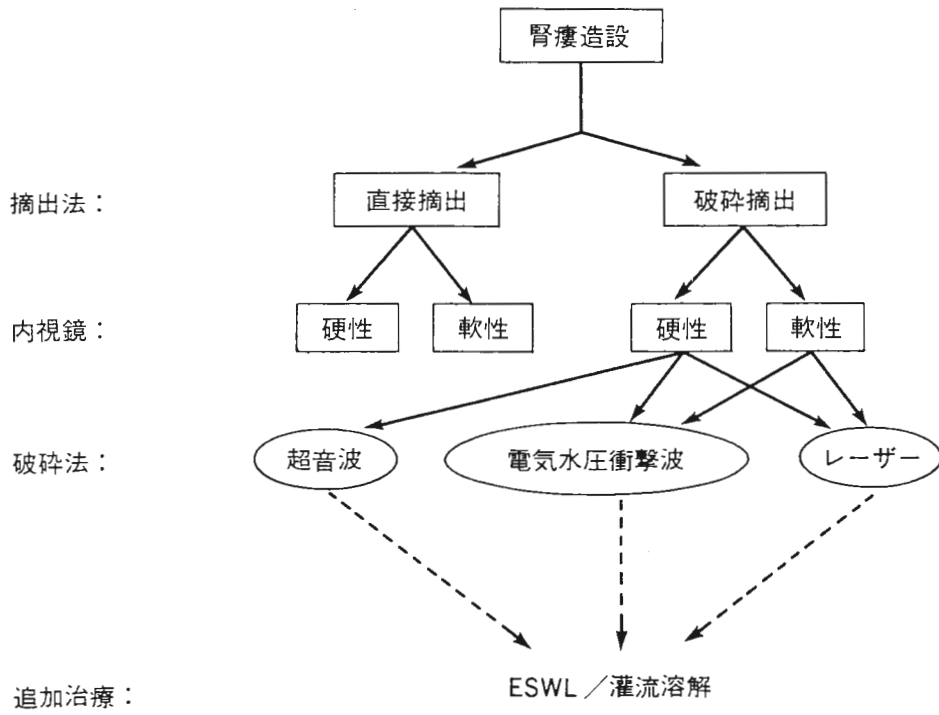


図1 経皮的腎結石摘出法

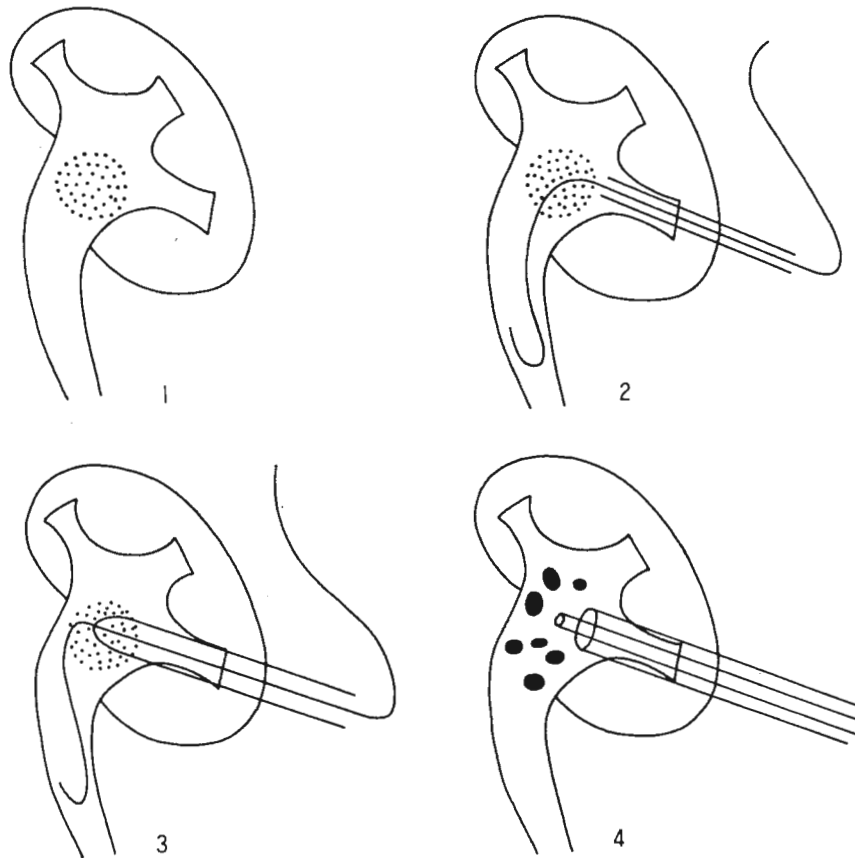


図2 経皮的結石摘出手順

や尿路通過障害のないことを確かめた後、2～3日後にカテーテルを抜去する。以下、結石の破碎法について述べる。

超音波破碎法 一般には直径3～4 mm、有効長30～35cmの中空性超音波振動プローブを用い、これを専用の超音波発生装置に接続して使用する¹⁾。硬性鏡を通してプローブ先端を結石に接触させ直視下に結石を破碎する。プローブが直線で屈曲性がないため、硬性鏡でしか使用できない欠点があるが、破碎した結石片をプローブ内腔を通じて吸引排除することができる。またプローブが直接、組織に接触しても損傷は軽微で安全性が高い。硬性鏡で結石に到達できる場合には超音波破碎法が第一選択と考えられる。最近では強力な破碎用超音波発生装置が開発されており、直径2～3 mmのプローブでも効率のよい結石破碎ができる。この場合にはF14程度の細径腎盂鏡が利用できる。

電気水圧破碎法 特殊な通電用プローブを使用する²⁾。電極先端に高電圧スパークを起こして、この時発生する水中衝撃波によって結石を破碎する。プローブ径は現在ではF3前後と細く、屈曲性であるため、軟性鏡で使用することができる。硬性鏡では到達できない腎杯結石や尿管結石の破碎に適している。実施には直視下にプローブ先端が結石に接触していることを確認して通電することが不可欠である。プローブが組織に接触した状態で通電すると穿孔する危険性がある。破碎した結石は鉗子で摘出するか、吸引排除するが小さな結石では自然排石を待つ。

レーザー破碎法 光ファイバーを通してレーザー光線を結石に照射して破碎する。従来のNd-YAGレーザーでは熱作用により結石を破碎したが、局所的に高温となるため、現在ではほとんど使用されない。最近はパルスレーザーが使用されている³⁾。この方法ではファイバー先端で発生する高熱は瞬間的であるため局所の高温化は問題とならず、加えて水がプラズマ化して衝撃波が発生することにより結石が破碎される。しかし、使用されるファイバーは直径が0.1～0.3mmと極めて細径であるため、破碎効率は劣る。本法は経尿道的尿管結石破碎を目的に開発されたため、本来、腎結石の破碎には不向きである。実際の使用には電気水圧破碎と同様の注意が必要であるが、安全性は電気水圧破碎法よりも高いと思われる。

その他の破碎法 空気ハンマーの原理で機械的に金属棒を振動させて結石を破

砕する装置が最近開発されている⁴⁾。

ま と め 各種の破碎手段を組み合わせることによって内視鏡で到達できる腎結石はすべて PNL で摘出することができる。現在では ESWL の普及により適応が限られてきているとはいえ、エンドウロロジー的な結石治療に PNL はなお欠かすことができない。いずれにせよ、すべての腎結石が PNL で摘出できるということは ESWL 時代にあっても念頭に置くべきであると思われる。

〔文 献〕

- 1) 棚橋善克ほか：経皮的腎尿管結石摘出術——強力超音波による結石破碎について。日超医論文集, 43 : 325-326, 1983.
- 2) 桑原正明ほか：電気水圧衝撃波による経皮的腎尿管結石の破碎摘出。臨床泌尿器科, 37 : 893-898, 1983.
- 3) Zerbib, M. et al. : Clinical experience with a new pulsed dye laser for ureteral stone lithotripsy J. Urol., 143 : 483-484, 1990.
- 4) Shulze, H. et al. : The swiss lithoclast a new device for endoscopic stone disintegration. J. Urol, 149 : 14-18 1993

(桑原 正明)

胃癌の治療

胃癌の放射線療法

Radiation therapy of gastric cancer

浅川 洋*

Hiroshi Asakawa

*宮城県立がんセンター院長

Miyagi Cancer Center

消化器病セミナー・59：153～165，1995．6．

へるす出版

はじめに

胃癌の治療は手術療法にあることは論を俟たない。手術療法が長足な進歩を遂げた現在でも、全国胃がん登録調査報告¹⁾によれば、胃癌切除率は総登録数 6363 例の 85 %、組織学的治癒切除率は 63 %である。したがって、医学的原因による手術不能例、高度に進行した切除不能例、非治癒切除例に対しては、手術療法以外の治療が必要である。

一方、胃癌に対する放射線治療は古くからいろいろな試みがなされてきた。その課題は、①手術不能例および切除不能例に対して永久治癒が期待できるか？ ②高度進行例に対して、自他覚症を寛解し、生存期間を延長できるか？ ③非治癒切除例に対して、補助療法として有効であり、手術療法の成績向上に役立つか？ などである。

ここでは、筆者の経験に加えて文献的考察を行い、胃癌に対する放射線治療の価値を述べたい。なお、古い文献については、筆者の報告²⁾を参照されたい。

I 放射線治療上の問題点

胃癌に対する放射線治療上の問題点は、①胃癌は腺癌で、放射線治療効果が扁平上皮癌と比較して少ない。②リンパ節転移が確実に診断できないため、転移が想定されるリンパ節は、相当広範な領域に及ぶ。③胃は呼吸性移動が著しく、胃内容物によっても形状が変化しやすい。したがって、胃癌を放射線治療により制御するためには、大線量を広い領域に照射しなければならない。その結果、④胃を含めた正常周辺臓器（小腸、大腸、腎、肝、脊髄など）に重篤な放射線障害が発生する危険性が高いなど、解決しなければならない点も少なくない。

II 放射線治療効果

胃癌に対する臨床的治療効果に関する報告は少ない。Gauss ら³⁾は手術不能胃癌に 50 Gy の照射を行い、13 例中 3 例 (23 %) に 50 %以上の腫瘍縮小を認め、Bukowski ら⁴⁾は導入、維持療法に多剤化学療法、地固め療法として少線量の放射線治療を施行した結果、30 例中 12 例 (40 %) に PR 以上の効果を認めている。

次に筆者の成績を示す (表 1)。総症例 247 例のなかで、胃癌の原発巣に対して評価が可能であり、照射線量が 50 Gy 以上 (単剤化学療法併用または非併用例) あるいは 40 Gy 以上 (多剤化学療法併用例) の症例は 163 例である。胃癌取扱い規約⁵⁾の判定基準に準ずると、163 例中 CR は 8 例 (4.9 %), PR は 58 例 (35.6 %), 奏効率 40.5 %である。残る 97 例 (59.5 %) は NC または PD である。

この結果を進行度 (T)、癌型別に検討すると、進行度では奏効率は T₂ 69.0 %, T₃ 40.9 %, T₄ 18.2 %で、癌型別でのそれは 1 型 76.5 %, 2 型 37.2 %, 3 型 34.3 %, 4 型 0 %である。進行度

表 1 臨床的効果

T・型	例数	PD+NC	P R	C R	奏効率 (%)
T ₂	42	13	26	3	69.0
T ₃	66	39	24	3	40.9
T ₄	55	45	8	2	18.2
1	34	8	22	4	76.5
2	43	27	13	3	37.2
3	67	44	22	1	34.3
4	18	18	0	0	0
5	1	0	1	0	—
計 (%)	163 (100)	97 (59.5)	58 (35.6)	8 (4.9)	66 (40.5)

が低く癌腫が小さいほど、腫瘍形成傾向が強く潰瘍が浅く小さな病巣で浸潤性発育の少ないほど、有効性が高い。表在型（0型，T₁）は，腫瘍縮小の度合をX線学的あるいは内視鏡的に評価することは必ずしも容易でないので，生検による癌細胞消失によって効果を判定した。評価可能18例中6例（33.3%）に癌細胞消失を認めている。

最後に組織学的効果について述べる。愛甲ら⁶⁾は，ヌードマウス可移植性ヒト胃癌（乳頭腺癌，高分化腺癌，中分化腺癌，低分化腺癌）に30 Gy 1回照射を施行し，腫瘍増殖抑制率ならびに組織学的効果を検討した。その結果，移植胃癌の増殖は著明に抑制され，組織学的変化も大で，とくに高分化腺癌，乳頭腺癌において高い放射線感受性が認められたとしている。山田ら⁷⁾は，早期胃癌10例（11病巣）に26～62.5 Gyの術前照射を行い，手術標本の連続ブロックの組織学的検索において，3病巣（27%）に癌細胞の完全消失を認めている。消失例は陥凹型で管状腺癌であるとしている。御厨ら⁸⁾は間欠大量照射（総線量24～40 Gy）によって，大星・下里分類のIIB以上の変化を14例中10例に認めている。森田ら⁹⁾は噴門癌を対象として30 Gyの照射と5-FU 6～7 gの経口投与で45例中40%に有効例（Ef₂およびEf₃）を認め，X線学的効果判定と組織学的効果判定とは一致し，中等分化腺癌に著効例が多いと述べている。

これらの組織学的効果と臨床的効果からみて，胃癌に対する放射線治療効果は，癌組織の消失は少ないが，かなりの効果が期待できると結論できる。

Ⅲ 放射線単独療法

単独療法とは，ここでは非手術例に対する化学療法の併用を含めた放射線治療とする。

A. 照射方法

⁶⁰Co γ 線あるいは高エネルギーX線（4～10 MV）による外部照射が一般に用いられる。小線源を利用する腔内照射あるいは組織内照射は行われない。また，速中性子線，陽子線による治療が試

みられている^{10)~12)}が、装置が高価で一般に利用することはできない。

照射領域は原発巣と胃癌取り扱い規約⁵⁾により、癌腫の占居部位別に定められた第1次および第2次リンパ節を含む広い領域とすることが理想的である。大照射野を設定すると耐容線量の低い周辺臓器が含まれ、その障害も無視できない。照射野の広さは、総線量とも関連するが、筆者は原発巣とそれに近接したリンパ節（UICC分類¹³⁾のN₁に相当）に局限した比較的小範囲に限定している。しかし、総線量を40 Gy以下にして腹腔動脈幹部から上部傍腹部大動脈リンパ節まで含めた大照射野を設定した報告⁴⁾¹⁴⁾もみられる。

照射方法は前後対向2門照射が一般的であるが、前方1門、側方2門の3門照射の報告¹⁴⁾もみられる。治療用CT、治療計画装置がしだいに普及し、線量分布の三次元表示が可能となった現在、周辺臓器を除いた理想的な線量分布を示す照射法が望まれる。

小照射野の設定は、胃の可動性、胃内容物による形状の変化を十分に考慮し、できるだけ頻回に照射野の検討をすることが必要である。また早朝空腹時など、一定の時間に照射することも重要である。

B. 1回線量、総線量、線量分割

筆者らは2 Gy/日・週5回照射、2.5 Gy/日・週4回照射を原則とし、ごく一部に4~5 Gy/日・週2回照射を用いた。総線量はいずれの照射法によっても50~60 Gyを目標としている。また副作用、治療効果に1回照射線量による相違を認めていない¹⁵⁾。総線量60 Gyは胃癌の制御に必要な線量ではなく、上腹部に比較的安全に照射可能な最大線量と理解すべきである。

化学療法との併用において、放射線治療を寛解導入療法として用いた報告¹⁶⁾では、総線量を30~40 Gyに、また放射線治療を地固め療法として用いた報告⁴⁾では、1.5 Gy/日、総線量30 Gy未満に減量している。

筆者は総線量60 Gy照射する場合、後述する合併症（放射線胃炎）を軽減するため、30 Gy照射後に2~3週の休止をおく split course radiotherapy を施行している。したがって全照射期間は8~9週を要する。この照射法は Gauss ら³⁾の30 Gy照射後の4週休止、Caudry ら¹⁴⁾の、20 Gy照射後の休止などと一致している。

C. 化学療法

化学療法併用の目的は、同時併用では照射局所に対して放射線治療効果の増強、照射領域外の潜在転移巣あるいは明らかな転移巣に対して、薬剤単独の制癌効果を期待することにある。

筆者らの化学療法併用の状況をみると、全症例247例中非併用8例（3.2%）、同時併用201例（81.4%）、異時併用（放射線治療先行）38例（15.4%）である。同時併用201例中162例（80.6%）が単剤併用で、薬剤としては5-FU, tegafur, carmofur などが投与されている。投与法は、経口、坐剤、静注などまちまちである。また、残る39例（19.4%）では多剤化学療法が施行されている。多剤化学療法は、5-FU, cyclophosphamide, mitomycin C, toyomicin, cytosine arabinoside の薬剤のうち、2~4種を組み合わせ投与している。異時併用療法では放射線治療を寛解

表2 治療成績（年次生存率）

群	例数	生存率（％）				50％生存月数
		1年	2年	3年	5年	
根治群	126	59.5	30.2	23.0	10.3	13
中止群	39	35.9	15.4	10.3	5.1	2
転移群	82	18.3	6.1	2.4	0	5
再発群	52	15.4	3.8	1.9	1.9	4

注：根治群は $T_{1\sim4}$ 、 M_0 で、多剤化学療法併用で40Gy以上、単剤化学療法併用で50Gy以上照射したもの。中止群は $T_{1\sim4}$ 、 M_0 で、上記線量未満のもの。転移群は $T_{2\sim4}$ 、 M_1 例。

導入に用い、地固め療法として adriamycin, mitomycin C を主体とした多剤化学療法を施行している¹⁶⁾。

文献的には、化学療法を先行し、その後放射線治療と化学療法を同時併用する方法¹⁴⁾や、化学療法を導入および維持療法として施行し、その間に放射線治療を地固め療法として用いる方法⁴⁾などが報告されている。投与薬剤は、5-FU, adriamycin, BCNU, mitomycin C である。

D. 治療完遂率

筆者の対象165例（ $T_{1\sim4}$ 、 M_0 ）中、多剤化学療法併用では総線量40Gy、単剤化学療法併用では総線量50Gy以上を完了例とすると、完遂率は76.4％（126例）である。一方、化学療法の中止率は単剤併用で5％、多剤併用で52％である。筆者は放射線治療を主体としているので、副作用が出現した場合には薬剤の減量、投与間隔の延長を図り、次いで薬剤の中止、最後に放射線治療を中止している。化学療法を主体とした治療⁴⁾では、34例中15例（44％）において放射線治療が不可能であったとされる。

治療中止の原因は、全身状態の悪化、強い消化器系の副作用、治療拒否、末梢血液所見の悪化（白血球数2000/mm³以下、血小板数50000/mm³以下）である。最近白血球減少に著効を示す薬剤、著効のある制吐剤が開発されているので、治療中止の割合は著明に減少すると思われる。

E. 治療成績

長期生存率からみた治療成績の報告は少なく、進行度、癌型、組織型などの臨床的諸因子と治療成績との関係はほとんど検討されていない。しかし、少数の長期生存を認めた報告も散見される（Brandl¹⁷⁾、Sauerbrey ら¹⁸⁾、Wieland ら¹⁹⁾、大川ら²⁰⁾、Asakawa ら²¹⁾）。

筆者の成績を示す（表2）。対象は247例（男168例、女79例）で、平均年齢は68.4歳である。対象247例中165例は $T_{1\sim4}$ 、 M_0 で、残る82例は遠隔転移例（ $T_{2\sim4}$ 、 M_1 ）である。前者のなかで、126例は単剤併用では総線量50Gy以上、多剤併用では40Gy以上が照射できた症例で、これを根治群とする。残る39例は上記線量未満で放射線治療を中止した群である。遠隔転移群における照射総線量は6～60Gyとまちまちである。なお、全例が放射線治療開始日から起算して、5年以上

表 3 進行度（T）別治療成績

T	例 数	生存率（％）				50％生存月数
		1 年	2 年	3 年	5 年	
1	21	81.0	81.0	62.0	33.3	43
2	25	80.0	44.0	36.0	12.0	20
3	42	54.8	16.7	11.9	4.8	13
4	38	39.5	7.9	2.6	2.6	9

表 4 癌型別治療成績

癌 型	例 数	生存率（％）				50％生存月数
		1 年	2 年	3 年	5 年	
1	21	67.7	33.4	28.6	9.5	15
2	27	70.4	29.6	18.5	11.1	20
3	46	47.8	13.0	8.7	2.2	11
4	11	27.3	0	0	0	8

経過し、かつ、追跡率は 100％である。

根治群 126 例の年次生存率は 1 年 59.5％，3 年 23.0％，5 年 10.3％で 13 例の 5 年生存例を認めている。中止群 39 例のそれは 1 年 35.9％，3 年 10.3％，5 年 5.1％で 2 例の 5 年生存例がある。この 2 例は早期胃癌の症例である。転移群 82 例では、治療成績は不良で、1 年 18.3％，3 年 2.4％，5 年生存例を認めない。50％生存月数は、根治群 13 カ月，中止群 2 カ月，転移群 5 カ月である。

次に根治群 126 例について進行度別の治療成績を示す（表 3）。早期癌（T₁：0 型）21 例の 5 年生存率は 33.3％で、7 例の 5 年生存例を認める。進行癌 105 例の 5 年生存率は 5.7％で、5 年生存例は 6 例である。また進行癌のなかで T₂ 25 例では 5 年生存率 12.0％，T₃、T₄ のそれはそれぞれ 4.8、2.6％である。50％生存月数は T₁ 43 カ月，T₂ 20 カ月，T₃ 13 カ月，T₄ 9 カ月で、癌腫の進行とともに治療成績は悪化している。

進行癌 105 例について癌型別の治療成績を示す（表 4）。1、2、3 型の 5 年生存率はそれぞれ 9.5、11.1、2.2％で、1 型 2 例，2 型 3 例，3 型 1 例の 5 年生存例を認める。4 型では、成績はきわめて不良で、2 年生存例を認めない。各型の 50％生存月数は、1 型 15 カ月，2 型 20 カ月，3 型 11 カ月，4 型 8 カ月である。

進行癌における治療成績は放射線治療効果と関連し、治療効果の高い T₂、1 型および 2 型の成績が良好である。進行癌における 5 年生存 6 例の概要を示す（表 5）。長期生存 6 例の治療効果は、CR 4 例，PR 2 例である。PR に長期生存例がみられることは、癌が遺残したまま長期に生存したと考えるよりは、治療後長い日数を経て消失することもあるので、効果判定時期に問題があったものと思う。

表5 進行癌における5年生存例

年齢	性	部位	T	癌型	組織型	放治(Gy/日)	化学療法	効果
72	男	CE	3	1	乳頭	60/57	単剤(同)	CR
74	男	CE	2	1	高分化型	60/41	単剤(同)	CR
66	男	CE	2	2	高分化型	57/26	単剤(同)	CR
68	女	A	4	2	乳頭	60/43	単剤(同)	CR
76	男	A	2	2	中分化型	40/34	多剤(異)	PR
72	男	CE	3	3	高分化型	65/54	単剤(同)	PR

注：同は同時併用，異は異時併用。

F. 副作用と合併症

正常胃の耐容線量はあまり高くない。Rubin ら²²⁾は5年間に5%以下の頻度で障害が発生する線量を臓器の耐容線量と定義し、胃では潰瘍穿孔を指標として胃の耐容線量を45 Gyとしている。また Gabriel-Juergens ら²³⁾は全身の主要組織の耐容線量を計算して、胃の耐容線量は全胃照射で1400 ret、部分胃照射で1550 retとしている。臨床的検討では、Brick²⁴⁾は胃にみられる放射線障害は放射線胃炎、胃潰瘍、胃穿孔で、安全に照射できる線量は4000 R/50～60日としている。

正常胃の放射線による病理組織学的変化は松田ら²⁵⁾の術前照射例における切除胃の検索によると、粘膜のびらん、萎縮、粘膜下層および筋層の浮腫、膠原線維の断裂、筋線維の萎縮変性、リンパ組織の減少、毛細管の拡張などであるが、照射終了から手術までの期間が短いいためか胃潰瘍などの晩発性変化については明らかにされていない。

放射線治療による副作用は、急性障害と晩発性障害とに分けられる。

急性障害は、全身的なものとして放射線宿酔、末梢血液の変化が認められる。宿酔は他部位の照射と比較して、上腹部の照射では一般に高度である。末梢血の変化は、放射線治療単独では白血球数が2000/mm³、血小板数が50000/mm³以下になることはほとんどないが、多剤化学療法の併用では当然のことながら血液障害は増強される。局所的なものとしては照射野内に含まれる胃、肝、脾、腎などの障害が考えられる。肝、脾、腎機能が異常を示すことはきわめてまれである。胃の急性期変化は放射線胃炎、大出血、穿孔があげられる。放射線胃炎は30 Gy程度の線量で発生し、内視鏡的には充血、びらん、小出血が認められる。これに伴う症状は、放射線宿酔と同一であるが、症状の強さには個人差が大である。2～3週の休止で完全に治癒する。大出血、穿孔は正常胃に発生することはないが、癌組織の壊死が放射線治療によって急速に進むと癌巣からの大出血、穿孔が発生する危険がある。潰瘍が大で深い症例には注意が必要である。筆者も1例の穿孔例を経験している。これらの急性障害で放射線治療の継続が困難となる症例は15%程度である。

胃に認められる晩発性障害は出血性胃炎、潰瘍および穿孔である。出血性胃炎、潰瘍は3～6カ月の潜伏期を経て発症し、きわめて難治性である。大出血を伴うことも少なくない。筆者は出血性胃炎3例、胃潰瘍2例を経験している。しかし、潰瘍穿孔例の経験はない。晩発性障害の発生率は、長期観察例、長期生存例が少ないので、正確に求めることは不可能である。

上述の放射線治療効果、治療成績、副作用などを総合的に考察してみると、放射線単独治療（薬

剤併用)は胃癌に対して癌腫を縮小消失させ、延命効果とまれではあるが永久治癒をもたらすことができるといえる。しかし、その成績は手術成績とは比すべくもなく不良で、胃癌の治療上第一選択となる治療法ではない。放射線治療の選択は、他科の医師も含めた総合的判断に基づく手術不能例、開腹術による切除不能例に対象を限定し、さらに放射線治療の効果が十分に期待できる癌型に適応を絞るべきであると結論される。

IV 合併療法

合併療法とは、本稿では手術療法との併用とする。手術との併用の時期によって、術前照射、術中照射および術後照射に分けられる。

A. 術前照射

放射線治療によって癌腫を縮小させ、切除率の向上を図り、さらに手術そのものによって促進する可能性のある腹膜播種ならびに血行性転移を防止し、手術成績を向上させることを目的とする。

術前照射によって、照射領域内の潜在的転移巣および組織学的レベルの胃外浸潤巣が制御され、治癒的切除率が向上する。また脈管侵襲癌細胞、漿膜露出癌細胞の生活力低下あるいは死滅によって、手術中に撒布される癌細胞数が減少し、さらに撒布された癌細胞の転移形成能力も著しく減退する。その結果、リンパ行性、血行性転移および腹膜播種が防止される。

適応は手術可能な胃癌で、進行度からみると胃癌取扱い規約⁵⁾に従えば、総合的進行程度Ⅱ期ないしⅢ期である。またリンパ節転移は照射領域内にとどまることが理想的である。

照射法、1回線量、線量分割法などは、一般的には放射線単独治療と同一である。西尾ら²⁶⁾は電子線を利用した前方1門照射を施行している。また御厨ら⁸⁾は宿醉の軽減、免疫機能の低下防止を目的として、間欠大量少分割照射を提唱している。総線量は比較的広い領域に照射する場合には20~30 Gy、原発巣中心の小照射野では40~50 Gyが照射される。手術までの待機日数は2~3週である。

術前照射は、遠隔成績の分析から手術成績の向上に有用な補助療法であることが証明されている。根本²⁷⁾は、20~30 Gyの術前照射を施行し、進行癌199例の治療成績を分析した結果、対照群と比較して切除率で14%、5年生存率で15%の向上を認めている。なかでもⅡ期およびⅢ期の成績向上が顕著で、推計学的に5%の危険率で有意差を認めている。臨床的諸因子との相関も検討し、P、H、n因子とは相関がなく、s因子と密接に相関し、術前照射の効果は、漿膜表面に浸潤した癌細胞が変性壊死をきたすとともに、間質反応により癌細胞が被包され非露出型に変化し、治癒切除率の向上と転移形成の抑制をもたらすと結論している。また西尾ら²⁶⁾は、20~60 Gy照射した186例の治療成績を分析し、治癒切除率が22%向上し、Ⅲ期例では5年生存率で10%の向上を認めている。またⅣ期例では1~2年の生存例が増加するとしている。両報告とも術前照射が手術に対して不利となる副作用を認めていない。

術前照射の有用性が認められたにもかかわらず、現在ではほとんど施行されていない。その理由

は、術前照射の真の適応となる症例の術前診断が必ずしも容易ではないこと、最近流行の術前化学療法に術前照射と同じ効果が期待できること、術前照射では照射期間ならびに手術までの待機期間を含めると、治療期間（入院日数）が著明に延長することなどの欠点を有するためである。

B. 術中照射

術中照射が開始された当初は、切除不能胃癌に対して癌腫の縮小と延命効果を期待して治療されたこともあるが、治療成績は不良で現在は施行されない。胃切除術後の明瞭な遺残巣あるいは再発の可能性の高い顕微鏡的な遺残巣を放射線治療によって制御し、局所再発を防止し、手術成績を向上させることを目的とする。

適応は絶対的あるいは相対的非治癒切除に終わった症例のなかで、肝転移、腹膜播種性転移がなく、腫瘍床ならびにリンパ節に肉眼的あるいは顕微鏡的遺残のある症例である。

胃切除術ならびにリンパ節郭清を先行し、再建術を施行する前に照射する。電子線照射筒を腹腔内に挿入し、放射線感受性の高い腸組織を可及的に照射領域から排除し、目的とする病巣に確実に照射する。目的とする病巣の深度を計測し、深さに応じた至適エネルギーを決定する。照射線量は明瞭な遺残巣では 30～35 Gy、顕微鏡的遺残巣では 25 Gy である。照射筒は遺残巣の形、大きさを考慮して種々なものが用いられるが、腹腔動脈幹部および脾を含めた領域の照射には、肋骨弓に一致した五角形の照射筒も工夫されている²⁸⁾。

最近外国で、胃癌に対する術中照射の再評価が試行されている。これらの報告^{29)～31)}をみると、術中照射に術後照射を併用し、非治癒切除例の治療成績の向上を目標としている。照射線量は術後照射を加えるため 15 Gy あるいは 20 Gy と少ないが、照射法では多門を設定し、低酸素細胞放射線増感剤 (misonidazole) を併用している報告³⁰⁾もみられる。

腹腔動脈幹部および腫瘍床を中心として施行された術中照射の治療成績をみると、阿部ら³²⁾はⅠ期を除いた各病期の 5 年生存率が、対照とした手術単独例のそれと比較して、いずれの病期でも有意に向上し、Ⅳ期 (P₀ H₀ N₂₋₃ S₃) で 20% の 5 年生存率が得られたことは、術中照射が局所再発防止に有効であることを示し、本療法の有用性を立証している。前述の外国の報告²⁹⁾³⁰⁾では、症例数も少なく、治療後の経過観察期間も短いため、局所再発防止には効果を認めているものの、生存期間の延長、生存率の向上については結論していない。

術中照射の有用性は結論をみているが、本邦ではあまり普及していない。その理由は、10 MeV 以上の電子線発生装置が設置されている施設が少ないこと、照射室の無菌度合、照射室に麻酔装置など手術に必要な設備が完備されていないこと、手術室と照射室が離れていて患者搬送などに問題があること、さらにマシンタイム上術中照射のために時間を割くことが困難なことなど、解決しなければならない運用上の問題が多いためと思われる。

C. 術後照射

目的は術中照射と同一で、筆者は限局した明瞭な遺残巣すなわち腫瘍床、切除断端、郭清不十分なリンパ節転移を制御し、局所再発を防止することを目的としている。最近では明瞭な遺残巣に加

えて、再発の危険性の高い症例に対して、潜在的転移巣の制御を目的として術中照射を併用^{29)~31)}あるいは強力な化学療法を併用^{14)33)~38)}した術後照射の報告もみられる。

適応は限局した明瞭な遺残巣のある症例、あるいは局所再発の危険性の高い顕微鏡的遺残巣が想定される症例で、肝転移あるいは腹膜播種のあるものは除外される。

照射法は放射線治療単独と同一で外部照射による。筆者は、明瞭な遺残巣のある症例を対象として術後照射を施行してきたが、術中必ず金属クリップを遺残巣に留置し、照射領域を明確にしている。1回線量は2 Gy、週5回照射で総線量60 Gyを目標としている。前述の術中照射を併用した報告²⁹⁾³¹⁾では総線量も45 Gy未満に減らされている。また多剤化学療法との併用では、副作用軽減の目的で1回線量を減量した報告³³⁾³⁵⁾もみられ、総線量も50 Gy未満^{36)~38)}にしている。さらに、広範な照射領域の照射では、腎および脊髄などに遮蔽ブロックが使用されている。

術後照射の成績をみると、筆者は18例の明瞭な遺残巣を対象として、口側断端遺残3例およびn₃遺残1例、計4例(22.2%)に5年生存を認めている。術後照射が有効であることを示す結果であると思う。Scheinらの報告³³⁾では術後遺残癌に対して多剤化学療法単独と放射線治療を加味した集学治療とを比較し、術後照射の併用は予後の改善に有用であるとされている。さらに、Caudryら¹⁴⁾、Regineら³⁷⁾も多剤化学療法との併用で局所制御率の向上を認めているが、Hallisseyら³⁸⁾は多剤化学療法あるいは術後照射は生存率の向上に意義がないとしている。

本邦では、胃癌の術後化学療法に関しては数多くの報告がみられるが、放射線治療を併用した試みはまったく行われていない。その理由は、放射線治療医の胃癌への関心の低さにあると思われるが、術後照射の正しい評価のための研究は施行されねばならない課題であると思う。

D. 再発癌

術後再発癌の放射線治療の報告³⁹⁾⁴⁰⁾は少ない。限局した再発巣の制御を目的として、放射線単独治療に準じて治療される。筆者は52例の再発癌の治療で、食道断端再発の1例に長期生存を認めている(表2)。築山ら⁴⁰⁾も局所再発に60 Gyの照射で予後の改善をもたらすことを報告している。再発癌のなかで再切除が不能な症例に対しては試みる価値があると思う。また、骨転移例に対しては疼痛の緩和、消失が期待できることを強調したい。

おわりに

胃癌の放射線治療について、筆者の成績を中心に、文献的考察を加えて概説した。胃癌の治療のなかで、放射線治療は適応を正しく選択すれば、単独治療においても合併療法においても有用な治療法であるといえる。

今後評価に耐える組織的な研究によって、生物学的基礎に基づく照射法の検討、薬物療法との理想的な併用法の検討など、解明しなければならない問題も少なくないと考えている。

文 献

- 1) 三輪潔：全国胃がん登録調査報告．第 37 号，胃癌研究会，三輪胃がん登録研究所，東京，1994，別表 2. 3.
- 2) 浅川洋，渡部信之：胃癌の超高圧放射線治療 第 1 報 経皮照射（大量照射）とその副作用．日本医放会誌，29：1304-1312，1970.
- 3) Gauss, G., Reisner, K. and Haase, W. : Die Strahlentherapie des inoperablen Magenkarzinoms. Strahlentherapie, 158 : 524-530, 1982.
- 4) Bukowski, R. M., Theodors, A., Purvis, J. D., Budd, G. T., Weick, J. K. and Gahbauer, R. : Phase II trial of sequential chemotherapy and low-dose radiotherapy in advanced gastric adenocarcinoma. Am. J. Clin. Oncol., 10 : 376-379, 1987.
- 5) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約，第 12 版，金原出版，東京，1993，pp. 8-13, p. 16, pp. 116-119.
- 6) 愛甲孝，西満正：胃癌の放射線治療上の問題点．日外会誌，85：1062-1066，1984.
- 7) 山田章吾，浅川洋，小田和浩一，松本恒：胃癌の高エネルギー X 線治療成績，（3）早期胃癌（T1 癌）．日本医放会誌，41：1073-1080，1981.
- 8) 御厨修一，此枝紘一，三上明彦：週 1 ～ 3 回照射法にて術前照射を行った進行噴門癌の放射線照射効果．日癌治療会誌，15：1152-1161，1980.
- 9) 森田皓三，丹羽幸吉：胃噴門部癌に対する放射線治療効果について一術前照射例の組織学的検討．日本医放会誌，45：855-861，1985.
- 10) Eichhorn, H. J., Lessel, A. and Matschke, S. : Comparison between neutron therapy and ^{60}Co gamma ray of bronchial, gastric and oesophagus carcinoma. Eur. J. Cancer, 10 : 361-364, 1974.
- 11) Catterall, M. : The effects of fast neutrons on inoperable carcinoma of the stomach. Gut, 16 : 150-156, 1975.
- 12) Koyama, S., Kawanishi, N., Fukutomi, H., Osuga, T., Iijima, T., Tsujii, H. and Kitagawa, T. : Advanced carcinoma of the stomach treated with definitive proton therapy. Am. J. Gastroenterol., 85 : 443-447, 1990.
- 13) UICC : TNM Classification of Malignant Tumors. Hermanek, P. and Sobin, L. H., eds., 4th Ed., Springer-Verlag, Tokyo, 1987, pp. 43-46.
- 14) Caudry, M., Escarmant, P., Maire, J. P., Demeaux, H., Guichard, F. and Azaloux, H. : Radiotherapy of gastric cancer with a three field combination : feasibility, tolerance, and survival. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 13 : 1821-1827, 1987.
- 15) Asakawa, H. and Takeda, T. : High energy X-ray therapy of gastric carcinoma. J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 8 : 362-371, 1973.
- 16) 中野昇，氏家重紀，庄司忠実，武田鉄太郎，甲斐之泰，佐々木賢二，大方俊樹，貝山仁，金澤義彦，千葉順子，浅川洋：寛解導入に非根治照射を組み込んだ胃，直腸癌化学療法の試み 第一報．癌と化学療法，11：247-252，1984.
- 17) Brandl, W. : Die Pendelbestrahlung des Magenkarzinoms. Strahlentherapie, 87 : 185-194, 1952.
- 18) Sauerbrey, R. and Reinhold, H. : Zur Strahlentherapie des Magenkarzinoms. Strahlentherapie, 121 : 193-199, 1963.
- 19) Wieland, C. and Hymmen, U. : Megavolttherapie maligner Neoplasien des Magens. Strahlentherapie, 140 : 20-26, 1970.

- 20) 大川智彦, 中間昌博, 金田浩一, 津屋旭: 手術不能進行胃癌に対する放射線治療経験. 日本医放会誌, 36: 902-909, 1976.
- 21) Asakawa, H., Ottawa, H., Yamada, S. and Matsumoto, K.: Combination therapy of gastric carcinoma with radiation and chemotherapy. *Tohoku J. exp. Med.*, 137: 445-452, 1982.
- 22) Rubin, P. and Casarett, G.: A direction for clinical radiation pathology: the tolerance dose in radiation effect and tolerance, University Park Press, Baltimore, 1972, pp. 1-16.
- 23) Gabriel-Juergens, P., Gremmel, H. and Wendhausen, H.: Die Entwicklung und Anwendung der Nominal Standard Dose fuer die Toleranzdosis des gesunden Gewebes in der Strahlentherapie. *Strahlentherapie*, 151: 99-112, 1976.
- 24) Brick, I. B.: Effects of million volt irradiation on the gastrointestinal tract. *A. M. A. Arch. Intern. Med.*, 96: 26-31, 1955.
- 25) 松田忠義, 伴和友, 須知泰山, 牛島宥: 術前照射胃癌の病理組織学的検討. 日本医放会誌, 24: 1078-1086, 1964.
- 26) 西尾碩人, 阿部公彦, 高橋勝正, 新谷陽一郎, 原正博, 網野三郎, 岡元十二郎: 進行胃癌に対する術前照射の予後. 日本医放会誌, 35: 313-320, 1975.
- 27) 根本宏: 遠隔成績からみた胃癌術前照射の効果. 癌の臨床, 19: 838-846, 1973.
- 28) 阿部光幸, 藪本栄三, 高橋正治, 戸部隆吉: 胃癌に対する術中照射の研究. 日本医放会誌, 34: 146-154, 1974.
- 29) Calvo, F. A., Aristu, J. J., Azinovic, I., Abuchaibe, O., Escude, L., Martinez, R., Tangco, E., Hernandez, J. L., Pardo, F. and Alvarez-Cienfuegos, J.: Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: Updated report of a phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 24: 729-736, 1992.
- 30) Sindelar, W. F., Kinsella, T. J., Tepper, J. E., Delaney, T. F., Maher, M. M., Smith, R., Rosenberg, S. A. and Glatstein, E.: Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am. J. Surg.*, 165: 178-187, 1993.
- 31) Gilly, F. N., Gerard, J. P., Braillon, G., Romestaing, P., Sentenac, I., Rocher, F., Brachet, A., Rebaudet, H., Vignal, J., Berard, P., Sayag, A. C., Carry, P. Y., Descos, L. and Gouillat, C.: Intraoperative radiotherapy for gastric adenocarcinoma: forty-five cases (In French). *Ann. Chir.*, 47: 234-239, 1993.
- 32) 阿部光幸, 高橋正治, 小野公二: 難治癌に対する術中照射療法について. 日癌治療会誌, 17: 124-126, 1982.
- 33) Gastrointestinal tumor study group: A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 49: 1771-1777, 1982.
- 34) Gunderson, L. L. and Sosin, H.: Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks). Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8: 1-11, 1982.
- 35) Gunderson, L. L., Hoskins, R. B., Cohen, A. C., Kaufman, S., Wood, W. C. and Carey, R. W.: Combined modality treatment of gastric carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9: 965-975, 1983.
- 36) Haas, C. D., Mansfield, C. M., Leichman, L. P., Considine, B. and Bukowski, R. M.: Combined nonsimultaneous radiation therapy and chemotherapy with 5-FU, Doxorubicin, and Mitomycin for residual localized gastric adenocarcinoma: A Southwest oncology group pilot study. *Cancer Treat. Rep.*, 67: 421-424, 1983.

- 37) Regine, W. F. and Mohiuddin, M. : Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 24 : 921-927, 1992.
- 38) Hallissey, M., Dunn, J. A., Ward, L. C. and Allum, W. H. : The second British stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer : five-year follow-up. *Lancet*, 343 : 1309-1312, 1994.
- 39) 浅川洋, 小田和浩一, 山田章吾 : 胃癌の高エネルギーX線治療成績, (2) 再発胃癌. *日本医放会誌*, 39 : 48-52, 1979.
- 40) 築山巖, 梶浦雄一, 萩野尚, 秋根康之, 柄川順, 北川俊夫 : 術後再発胃癌に対する放射線治療. *癌の臨床*, 33 : 269-272, 1987.

平成 7 年 度

厚生省がん研究助成金による

地域医療計画から見た地域がん診療
施設の整備拡充に関する研究

宮城県における肺癌の実態分析と
診療体系確立に関する研究

—— 宮城県における肺癌診療の実態と問題点 ——

平成 8 年 3 月

宮城県立がんセンター	班 員	浅 川	洋
	協力者	松 田	堯

はじめに

癌の中でも治癒の難しい肺癌は、近年その患者の数が急激に増加してきており、現在その診療の対策についての新たな検討をすべき時期に来ている。その対策を考えるには、肺癌の診療の実態を、診療する側および診療される側双方から把握しておく必要があり、そのうえで、地域がん診療施設の今後の果たすべき責務と役割を検討し、急増する肺癌患者の診療に対応する必要がある。

目 的

宮城県における肺癌の診療について、その実態を調べることにより、診療における問題点を浮き彫りにし、地方がんセンターの限りある病床数の中でいかにすれば肺癌患者をより効率的に診療出来る体制をつくれるかを考えることが必要である。今後、地域がん診療施設がどのような方針をもって診療に当るべきかを検討することを目的とし、併せて、宮城県内の医療施設へのアンケート、住民検診からの資料および肺癌患者家族へのアンケートなどの調査結果と当センターにおける肺癌患者の診療とを照し合わせ、肺癌診療の設備を持つ施設が今後肺癌患者に対し如何なる対応をすべきかという問題を解決する基礎資料を作成することを目的とした。

方 法

今後、地域がん診療施設として如何なる方針で肺癌診療に当るべきかを検討する資料として、

- (1) 宮城県内の医療機関にアンケートを依頼し、肺癌診療の実態調査を行うとともに、当センターにおける肺癌の治療法別の入院期間をもとに、宮城県における肺癌診療に必要とするベッド数を算出する。
- (2) 現在行われている住民検診による肺癌検診における患者の流れを調査し、肺癌専門施設としての受入体制の問題点を検討する。
- (3) 肺癌患者の家族への診療についてアンケート調査し、肺癌のとくに末期医療について検討する。

以上の3項目について調査を行い、分析・検討を行った。

結 果

1. 宮城県における肺癌治療の実態調査

宮城県内の国公立病院、公的病院、主たる私的医療機関56施設に、1993年度一年間の、肺癌の症例数およびその治療内容について、アンケートを依頼した。56施設中43施設77%から回答が得られたが、得られた症例数は844例で、1992年の宮城県肺癌登録症例854例と比較して、県内の殆どの肺癌症例が拾い上げられたと考えられる(表1、表2)。

五つの医療圏別(図1)の施設数と治療件数は、表1)に示すように、82.3%が仙台圏において治療が行われている。これを、表2)の各医療圏の人口の割合と合わせて考えると、県内の患者の流れが推測される。仙台医療圏に集中している最大の原因は、鉄道や道路などの交通手段が仙台市に向かっており、さほどの時間を要せずに行けるため、また大病院が仙台医療圏に集中しているためと考えられる。

図1) 二 次 医 療 圏

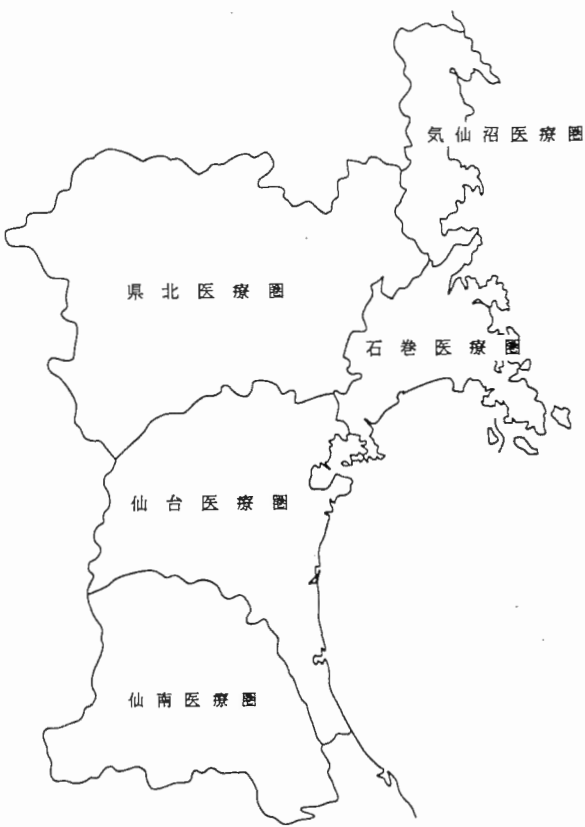


表1) 医療圏別施設数と治療件数

医 療 圏	施 設 数	治 療 件 数 (%)
気 仙 沼	2	22 (2.6)
県 北	11	78 (9.2)
石 巻	3	39 (4.6)
仙 台	19	695 (82.3)
仙 南	8	10 (1.2)
計	43	844 (100.0)

表2) 1992年の宮城圏医療圏別人口および肺癌登録症例数

医 療 圏	人 口	肺 癌 登 録 症 例 数
気 仙 沼	109,600	49
県 北	413,200	205
石 巻	237,400	91
仙 台	1,292,300	439
仙 南	196,100	70
計	2,248,600	854

宮城県内全体の肺癌の治療法別の件数を集計したのが、表3)で、手術件数は283件(33.5%)、放射線治療件数は196件(23.2%)、化療件数は388件(46.0%)である。表には示してはいないが、手術件数、放射線治療件数も仙台医療圏に集中している。放射線治療の可能な施設は仙台医療圏に8施設、気仙沼医療圏に1施設で特に放射線治療が仙台圏に集中している。

表3) 治療法別件数

治 療 法	件 数 (%)
手 術 (単 独)	191 (22.6)
放 治 (単 独)	69 (8.2)
化 療 (単 独)	196 (23.2)
手 + 放	6 (0.7)
手 + 化	71 (81.4)
放 + 化	106 (12.6)
手 + 放 + 化	15 (1.8)
そ の 他	190 (22.5)
計	844 (100.0)

肺癌患者は、その病理学的な診断やその病期あるいは身体的な状態などによって、それぞれいろいろな治療を受けることになるが、その診療に際し、はたして宮城県全体でどの程度の病床数が必要であるかを推定してみた。表４）に示した当センターでの肺癌の治療別による再入院も含めた入院期間をもとに、表３）に示したアンケートから得られた宮城県の治療法別の割合から、宮城県における肺癌診療での推定必要ベッド数を求めた。その結果、肺癌診療における必要ベッド数は305.2床であった（表５）。

表４）当センターでの肺癌の治療法別による一人当りの入院期間（日）

(1990.1～1992.12)

治 療 法	件 数	初回入院期間	再入院期間	総入院期間
手術（単独）	49	55.5	30.3	85.8
放 治（単独）	7	108.3	49.3	157.6
化 療（単独）	49	91.6	57.3	148.9
手 + 放	2	120.5	115.0	235.5
手 + 化	11	107.3	77.8	185.1
放 + 化	11	128.3	50.7	179.0
手 + 放 + 化	1	181.0		
な し	18	36.9	66.7	103.6

表５）宮城県における肺癌診療での推定必要ベッド数

治 療 法	件 数	初回入院時	再入院時	総入院時
手術（単独）	191	29.0	15.9	44.9
放 治（単独）	69	20.5	9.3	29.8
化 療（単独）	196	49.2	29.2	78.4
手 + 放	6	2.0	1.7	3.7
手 + 化	71	20.9	15.1	36.0
放 + 化	106	37.3	14.8	52.1
手 + 放 + 化	15	7.4		7.4
な し	190	19.2	34.7	53.9
計	844	185.5	120.7	305.2

2. 宮城県における肺癌検診の実態

肺癌の検診は、職場検診と住民検診が殆どを占める。職場検診の実態を把握する事は難しいので、検診における患者の流れを、住民検診のみについて検討した。宮城県における肺癌の住民検診は、レントゲン写真と喀痰細胞診を用いて、県対がん協会と結核予防会宮城県支部が協同で行っている。1993年の検診受診数381,320、要精査数525、肺癌発見数145で、要精査のうち389名が、肺癌診療の設備の整った施設に紹介され精査を行っている。当センターに要精査として紹介された症例は、103例で、そのうち検査などのために入院の必要であった患者数は、51例であった。51例のうち肺癌が38例、肺癌以外が13例（紹介数の12.6%に相当）であった。この肺癌以外の患者の平均入院日数は、36.5日であった。このデータから、検診で要精査とされ入院が必要な肺癌以外の症例の必要ベッド数を計算すると、宮城県全体で6.6床が必要ベッド数となる。

3. 終末期医療についての遺族の意識調査

近年、末期癌患者に対する医療の考え方が変わってきており、患者のQOLを考慮にいたれた医療になってきた。在宅医療もその一環として行われるようになってきているが、その際、患者サイドとくに看護する家族が、肺癌患者の在宅医療についてどのような考えを持っているかについて、知っている必要がある。これを主な目的として、表6)の如くアンケートを実施した。

調査対象は、1993年1月から1994年12月の間に肺癌で死亡した患者の家族79人で、53人(67%)から回答が得られた。

がん告知について、告知しなくてよかった、と回答したのが70%と高かったが、その反面、告知をして告知しなければよかった、との回答は0であった(表7)。

終末期の治療に関して、患者についても自分自身についても、緩和のみを希望するとの回答が、半数以上あった(表8)。しかし、最後まで癌の治療を、との回答が、20%ぐらいあった。

終末期の治療場所に関しては、自宅希望との回答が20%弱と思ったより低かった(表9)。これは、肺癌の末期には、呼吸困難という傍からはみていられないという状態になることが多く、それを、肺癌患者を見取った家族がよく知っているためと思われる。

緩和医療施設については、利用したいとの回答が多かったが、わからない、がほぼ半数で、その中には緩和医療施設の内容がわからない、とのコメントもあり、この施設についての啓蒙も必要に思われた(表10)。

表6) 家族へのアンケート内容

ご家族へのアンケート依頼

患者さんのお名前 ()

該当する項目 a. b. c. ……に○を付して下さい。

1、お答えいただく方の患者さんからみてのご関係。

a. 配偶者 b. 親 c. 兄弟 d. 子供 e. 孫 f. その他 ()

2、がん告知について

(1) 患者さんは、自分が「がん」であることを知っておられましたか。

a. よく知っていた b. ほぼ知っていた c. 知っていたと思う
d. 知らなかったと思う e. わからない f. その他 ()

(2) 患者さんのがんの認識について、現在あなたはどのようにお考えですか。

a. 告知してよかった b. 告知しなければよかった c. 告知しなくてよかった
d. 告知すればよかった e. その他 ()

3、亡くなられた患者さんの診療について、あなたの現在のお考えを、お答え下さい。

(1) 最後の1～2ヶ月間の治療内容について、どのようにお考えですか。

a. がんの治療は最後まで十分やってほしかった
b. 苦痛・疼痛を和らげる治療のみにしてほしかった
c. その他 ()
d. わからない

(2) 最後の1～2ヶ月間の療養される場所は、どこがよかったと思いますか。

a. がんセンター b. 自宅に近い病院 c. 自宅 d. その他 ()

(3) もし緩和利用施設があれば、どうしましたか。

a. 利用したかった b. 利用しなかった c. わからない d. その他 ()

4、がんで亡くなられた患者さんを介護された経験から、あなた自身ががん末期になられた場合を想定して、お答え下さい。

(1) 最後の1～2ヶ月間の治療内容について、どのようにお考えですか。

a. がんの治療は最後まで十分やってほしい
b. 苦痛・疼痛を和らげる治療のみにしてほしい
c. その他 ()
d. わからない

(2) 最後の1～2ヶ月間の療養される場所は、どこがよいと思いますか。

a. がんセンター b. 自宅に近い病院 c. 自宅 d. その他 ()

5、ご意見、ご希望など、ございましたら、お知らせ下さい。

表7) がん告知について

患者さんは自分が「がん」であることを知っていたか？

	よく知って いた	ほぼ知って いた	知っていた と思う	知らなかった と思う	わからない	計
告知して よかった	2	2	0	0	0	4
告知しなければ よかった	0	2	5	0	1	8
告知しなくて よかった	0	2	21	12	0	35
告知すれば よかった	0	0	0	0	0	0
そ の 他	1	0	2	0	0	3
計	3	6	28	12	1	50

表8) 終末期の治療内容について

	患 者 に つ い て	自分自身について
癌の治療を希望	10	9
緩和のみを希望	25	33
わ か ら な い	10	8
そ の 他	5	2
計	50	52

表9) 終末期の治療場所について

	患 者 に つ い て	自分自身について
当 セ ン タ ー	21	20
近 く の 病 院	20	17
自 宅	8	10
そ の 他	2	3
計	51	50

表10) 緩和医療施設の利用について

	患者自身について	自分自身について
利用したかった・したい	18	25
利用しなかった・したくない	5	5
わ か ら な い	26	21

考 案

宮城県における肺癌の発生数とその診療場所について検討してみると、かなりの症例が仙台医療圏に流れていることがわかった。肺癌を診療する設備が仙台医療圏に集まっていることが、その原因である。このように、診断や治療の難しい患者を集中した場所で行う形態は、非常に効率のよいことと考えられる。

県内の肺癌診療に必要なベッド数と住民検診からの肺癌を疑われた症例の診療に必要なベッド数を加えると約312床であるが、これに職場検診からの症例など加え、さらに、ベッドの回転率を加味すると、現在の県内の肺癌症例に使われているベッド数では、恐らく足りないと思われる。また、肺癌の死亡率を下げるには早期発見が現時点では最も重要で、そのためには検診発見例を如何に多くするかということである。そのためには、集検率を上げることも必要で、その結果、検査に要するベッドの数も増やさなければならなくなる。肺癌が今後とも増え続けることも考えると、仙台医療圏のベッド数を増やすだけでなく、将来各医療圏ごとに肺癌診療専門施設のある程度の分散化も必要となってくるかも知れない。患者の利便性、社会的環境を考えることも重要である。

当センターは、仙台医療圏の一角にあり、主として仙台以南の肺癌の約半数をカバーしている。限られたベッド数での今後の対策として、地域がん診療施設としての役割を明確にしなければならない。アンケートからもわかるが、症例によっては、最後まで癌の治療を希望するし、また、在宅医療を希望しない。このような患者本人および家族の意向に十分配慮しながら、地域の医療施設との連携を密にし、在宅医療にも力を入れ、ベッドを有効に活用することにより、出来る限り多くの患者を診療できるような運用を図ることが必要と考えられる。

ま と め

急増が予想される肺癌に対し、宮城県における肺癌の発生および診療の実態をしらべ、患者のQOLをも考慮に入れた地域がん医療施設の役割と将来の方向性について検討した。

職 員 名 簿

職員名簿

平成8年3月31日現在

職 名	氏 名	職 名	氏 名
総 長	涌 井 昭	【企画情報室】	
【総 務 局】		企画情報室長（兼）	板 宮 功
総 務 局 長	門 澤 勝 三	情 報 室 長 補 佐	古 川 光 男
総 務 局 次 長	板 宮 功	兼企画情報係長	
【総 務 室】		主 査	庄 司 糸 子
総 務 室 長	松 木 親 夫	主 事	菅 野 秀 和 子
室長補佐兼総務係長	佐々木 隆 雄	非 常 勤 嘱 託	長 谷 川 洋 子
主 査	坂 本 節 子	【病 院】	
主 事	高 野 由 紀	院 長	浅 川 洋
〃	榊 原 潤	【医 療 局】	
技 師（運）	高 橋 正 志	医 療 局 長	中 野 昇
技 師（庁務）	今 野 正 男	医 療 部 長	粉 川 嗣 敏
室長補佐兼経理係長	松 川 安 夫	〃	松 田 堯 明
主 事	菊 地 正 志	〃	桑 原 正 浩 一 夫
〃	堀 喜 昭	〃	小 田 和 信
【医 事 室】		〃	富 澤 信 夫
医 事 室 長	吉 田 紀 雄	〃	山 室 誠 昭
室長補佐兼医事係長	菅 井 宏	主 任 医 長	大 内 清 裕
主 事	佐 藤 圭 子	〃	鈴 木 加 保 児
非 常 勤 嘱 託	引 地 て る 子	〃	小 池 茂
上 席 技 術 主 幹	鹿 又 み ゑ	〃	西 條 貞 裕
栄 養 指 導 係 長		〃	小 犬 丸 健
技 術 主 幹	遊 佐 ひ で よ	〃	岡 部 隆 一 樹
技 師（庁務）	引 地 清 次	〃	片 倉 俊 達 夫
		〃	大 方 智 亨
		〃	栃 木 恒 正
		〃	佐 藤 本 島
		〃	田 松 本
		〃	本 島

職 名	氏 名	職 名	氏 名
主 任 医 長	小 野 寺 博 義	技 術 主 査	近 野 寿 美 枝
“	村 上 享	技 師	加 藤 浩 之
“	菅 原 暢	“	横 野 玲 子
“	桑 島 一 郎	“	石 川 和 浩
“	小 野 日 出 磨	“	山 田 豊 子
“	神 山 泰 彦 明	“	阿 部 美 和
“	藤 谷 恒 明	“	植 木 美 幸
“	杉 山 公 利	“	岡 本 優 子
“	鶴 飼 克 明	“	野 池 道 子
“	菱 沼 民 生	“	富 樫 郁 子
医 長	志 賀 清 人	“	田 村 広 子
“	角 川 陽 一 郎	技 師 (試)	山 田 千 代 子
“	萱 場 佳 郎		
“	佐々木 明 徳	【診療放射線技術部】	
“	星 章 彦	診療放射線技術部長	早 川 博 文
“	地 子 久 美 子	診療放射線科長	千 葉 俊 雄
“	高 橋 功	技 術 主 査	荒 ふ み 子
“	鈴 木 洋 一	“	本 田 悦 雄
“	大 越 崇 彦	“	今 野 千 香 子
“	三 国 潤 一	技 師	渡 辺 信 二 子
技 師	横 山 純 吉	“	渡 辺 ヒ サ 子
“	田 子 悟 史	“	金 子 美 和 子
“	植 田 信 策	“	小 山 洋 明
“	村 上 憲 孝	“	菅 尚
臨 床 工 学 技 士	齋 藤 美 香	“	小 野 敦 子
理 学 療 法 士	谷 口 和 代	“	熊 谷 祐 子
【臨床検査技術部】		【薬 剤 部】	
臨床検査技術部長 兼臨床検査科長	白 井 克 彦	薬 剤 部 長	莊 司 良 子
技 術 主 査	小 室 邦 子	技術主幹兼科長	石 川 幹 子
“	小 佐 藤 裕 美 子	“	鈴 木 村 千 津 子
“	岡 崎 妙 子	“	高 坂 卓 哉
“	長 谷 と み よ	技 師	小 斎 恵 美
“	大 沼 眞 喜 子	“	鈴 木 ち え み

職 名	氏 名	職 名	氏 名
技 師	梶 原 由 紀 子	技 術 主 査	小 山 田 美 千 代
【看 護 部】		技	村 上 則 子
総 看 護 婦 長	高 橋 美 佐 子	”	大 槻 玲 子
主 任 看 護 婦 長	足 沢 孝 子	”	高 山 玲 子
”	富 田 き よ 子	”	大 槻 尚 子
		”	日 下 加 代 子
外 来 1		”	木 島 祐 子
看 護 婦 長	佐 久 間 文 子	”	斎 藤 尚 美
技 術 主 査	相 澤 ミ ヨ	”	赤 間 由 佳 紀
”	布 田 基 子	”	及 川 真 こ と
技 師	亀 山 実 穂 子		
”	阿 部 京 子	3 階 東 病 棟	
”	岩 倉 成 美 子	看 護 婦 長	芦 名 容 子
”	大 友 美 佐 子	技 術 主 査	市 川 子
”	熊 谷 有 希 恵	”	沼 邊 百 合 子
”	千 葉 る り こ	技 師	石 原 和 枝
”	森 谷 恭 子	”	鈴 木 由 美 子
”	菱 沼 和 子	”	千 葉 由 香 里
”	岡 崎 節 子	”	佐 々 木 頼 子
		”	成 田 枝 利 子
外 来 2		”	丸 山 知 子
看 護 婦 長	鈴 木 ミ ツ 子	”	大 場 政 子
技 術 主 査	早 坂 教 子	”	齋 藤 三 恵 枝
”	鈴 木 や す 子	”	平 間 文 枝
”	森 下 栄 子	”	三 浦 香 織
”	玉 井 喜 代 子	”	岩 崎 み ゆ き
技 師	二 階 堂 せ い 子	”	高 橋 温 子
”	菅 野 小 百 合	”	大 杉 規 子
”	菅 原 佳 美 江	”	江 刺 理 子
”	伊 藤 孝 子	”	庄 司 香 子
		”	今 野 陽 子
手 術 室		”	山 内 宗 子
看 護 婦 長	高 橋 勝 子		
技 術 主 査	河 東 田 ヤ ス 子		

職 名				氏 名				職 名				氏 名			
3 階西病棟								技		師		高	橋	美	和
看	護	婦	長	平	岡	玲	子		"			森		幸	恵
技	術	主	査	高	橋	幸	子		"			後	藤	夕	子
技			師	後	藤	け	い		"			猪	又	恵	美
	"			三	浦	由	美		"			高	橋	由	美
	"			鈴	木	裕	恵		"			大	友	か	づ
	"			南	條	あ	け		"			三	浦	祐	子
	"			岩	渕	恵	美		"			長	田	歳	子
	"			阿	部	宏	子								
	"			清	水	真	理		4 階西病棟						
	"			高	橋	さ	と		看	護	婦	星		し	げ
	"			小	寺	美	由		技	術	主	目	黒	裕	子
	"			小	原	美	智		技		師	星		久	美
	"			金	田		幸			"		木	村	佳	枝
	"			木	戸	浦	美			"		大	久	加	子
	"			白	井	佳	代			"		菊	地	裕	子
	"			丹	野	盟	子			"		浅	野	か	お
	"			星		明	恵			"		守		明	り
	"			高	橋	節	子			"		川	島	ひ	と
	"			佐	藤	と	し			"		須	藤	洋	み
										"		清	水	い	子
										"		引	地	美	み
										"		秋	山	由	紀
										"		齋	藤		薫
										"		大	和	理	子
										"		阿	部	江	津
										"		片	岡	理	子
										"		高	橋	昭	子
										"		今	野	た	け
										"		高	子	よ	し
															子
4 階東病棟									5 階東病棟						
看	護	婦	長	太	田	き	み		看	護	婦	菊	池	か	づ
技	術	主	査	星		和	佳		技	術	主	船	迫	好	子
	"			吉	田	藤	子			"		石	川	和	子
技			師	齋	藤	弘	子								
	"			横	山	貴	代								
	"			佐	藤	真	由								
	"			菅	原	美	幸								
	"			小	野	由	美								
	"			佐	々	木	美								
	"			伊	藤	浩	子								
	"			原	田	一	美								
	"			宮	前	久	美								
	"			星		久	美								

職 名	氏 名	職 名	氏 名
技 師	森 曉 美	技 師	安 倍 志 保
"	齋 藤 た か 子	"	佐 竹 直 子
"	渋 谷 幸 江 子	"	大 久 保 由 紀 子
"	鈴 木 か よ 子	"	佐 藤 よ し 子
"	菊 地 宏 子	"	佐 藤 多 津 子
"	本 名 小 穂 里 子		
"	横 山 和 子	6 階病棟	
"	丸 子 恵 美 穂 子	看 護 婦 長	兼 平 礼 子
"	星 美 穂 子	技 術 主 査	門 間 京 子
"	千 葉 幸 子	"	高 橋 玲 子
"	榊 田 香 代 子	"	伊 藤 睦 子
"	門 脇 由 香 美 子	"	阿 部 泰 子
"	日 下 久 美 子	技 師	秋 村 順 子
"	浅 野 洋 子	"	松 本 智 代 子
"	佐 藤 寛 子	"	大 場 美 代 子
"	高 橋 和 子	"	塙 ゆ か り 子
"	菊 さ 子	"	柴 田 修 子
		"	鈴 木 有 里 子
5 階西病棟		"	津 久 井 淳 浩 子
看 護 婦 長	曾 我 ふ く 子	"	菅 原 司 聖 子
技 術 主 査	三 浦 哲 子	"	庄 司 田 芳 浩 子
"	井 上 な み 江 美 子	"	山 田 泉 藤 佳 子
技 師	鈴 木 晴 紀 子	"	小 佐 藤 浦 齋
"	星 川 真 恵 子	"	三 安
"	及 川 ひ ろ え 子		
"	荒 森 亮 子	H C U	
"	平 山 淳 仁 子	看 護 婦 長	庄 司 咲 子
"	佐 藤 佳 奈 子	技 術 主 査	我 妻 和 久 美 子
"	氏 家 希 子	"	鈴 木 大 関 和 加
"	佐 々 木 香 峰 子	技 師	大 槻 野 田 藤
"	渡 木 か お る 子	"	
"	高 橋 清 子	"	

職 名	氏 名	職 名	氏 名
技 師	高 子 利 美	【病 理 学 部】	
”	小 山 佳 奈 子	部 長	立 野 紘 雄
”	相 原 智 子	上 席 主 任 研 究 員	佐 藤 郁 郎
”	武 者 佳 名 子		
”	熊 谷 直 美	【薬物療法学部】	
”	菊 地 義 弘	部 長	氏 家 重 紀
”	今 野 英 子	上 席 主 任 研 究 員	菊 池 寛 昭
”	遠 藤 美 雪	技 師	伊 藤 友 美
”	相 沢 ト ヨ		
”	折 居 陽 子	【生 化 学 部】	
研 究 所		部 長	宮 城 妙 子
研 究 所 長 (兼)	涌 井 昭	研 究 員	和 田 正
【免 疫 学 部】			
部 長	海 老 名 卓 三 郎	【疫 学 部】	
技 師	小 鎌 直 子	研 究 員	南 優 子
		【人 文 科 学】	
		上 席 主 任 研 究 員	長 井 吉 清

退 職 者				転 出 者			
	職 名	氏 名	異動年月日		職 名	氏 名	異動年月日
退 職 者	技 師	岩 渕 悟	7. 5. 31	転 出 者	総務局次長	佐々木 勝 典	7. 4. 1
	副 院 長	武 田 鐵太郎	7. 6. 30		医 事 室 長	高 橋 貞 義	〃
	医 長	中 嶋 美 佳	〃		看 護 婦 長	今 野 とし子	〃
	技 師	佐々木 規 喜	7. 11. 30		主 任 主 査	島 倉 満 男	〃
	〃	八重樫 律 子	7. 12. 31		主 査	吉 岡 宗 子	〃
	〃	高 田 智 美	8. 3. 25		技 術 主 査	今 野 テツ子	〃
	上席技術主幹	鹿 又 み ゑ	8. 3. 31		〃	片 田 光 子	〃
	医 長	大 越 崇 彦	〃		主 事	西 條 昇 平	〃
	技 師	横 野 玲 子	〃		〃	鈴 木 幸 正	〃
	〃	千 葉 佳 奈	〃		〃	石 川 一 利	〃
	〃	丸 子 恵 美	〃		技 師	大 村 悦 子	〃
	〃	森 谷 恭 子	〃		〃	齋 藤 泰 子	〃
					〃	佐 藤 真由美	〃
					〃	氏 家 恭 子	〃
					〃	村 田 孝 次	〃
					〃	佐 藤 るみ子	〃
					〃	武 藤 千代美	〃
					〃	安 藤 順 子	〃
					〃	小 原 喜美子	〃
					〃	佐 藤 千 賀	〃

がんセンター編集委員会

編 集 後 記

平成7年度宮城県立がんセンター年報・第3号をお届けします。前年度までの医療局・桑原正明委員長に代わって今年度から研究所の海老名が編集委員長を務めさせていただきますが、編集方針は前年度までのものを踏襲させていただきました。すなわち本委員会の目的が「がんセンターとしての機能を十分に果たすために情報伝達に係わる計画・実施を行う」となっており、この目的に沿って本年報を発行いたしました。特に研究所においてはその業績を公表するところは、この年報の研究編しかなく本年度の研究業績を学会発表と論文発表に分けて掲載いたしました。本年度も研究所から多くの学会発表と論文発表があり、活発な研究活動が見られ嬉しく思います。これは研究所として文部省に科学研究費の申請資格施設として認定してもらうため、是非必要なことであり今後も益々研究活動を活発に進め、最終的には癌制圧を目指し、県民の福祉向上に務めたいと考えております。最後になりましたが、本年度も本年報の発行に協力いただきました各部署の多くの方々に厚く御礼を申し上げ編集後記といたします。

(海老名)

平成7年度年報 第3号 編集委員

海老名 卓三郎	(研 究 所)・委 員 長
大 内 清 昭	(医 療 局)・副委員長
小野寺 博 義	(医 療 局)
白 井 克 彦	(臨床検査技術部)
千 葉 俊 雄	(診療放射線部)
石 川 潔	(薬 剤 部)
佐久間 文 子	(婦 長 室)
遊 佐 ひでよ	(栄養指導室)
吉 田 紀 雄	(医 事 室)
古 川 光 男	(企画情報室)
庄 司 糸 子	(企画情報室)

宮城県立がんセンター年報

第 3 号

平成 8 年 10 月発行

発 行 〒981-12

宮城県名取市愛島塩手字野田山47-1

宮城県立がんセンター

TEL 022 (384) 3151

編集者 宮城県立がんセンター年報編集委員会

印刷所 田端印刷株式会社

