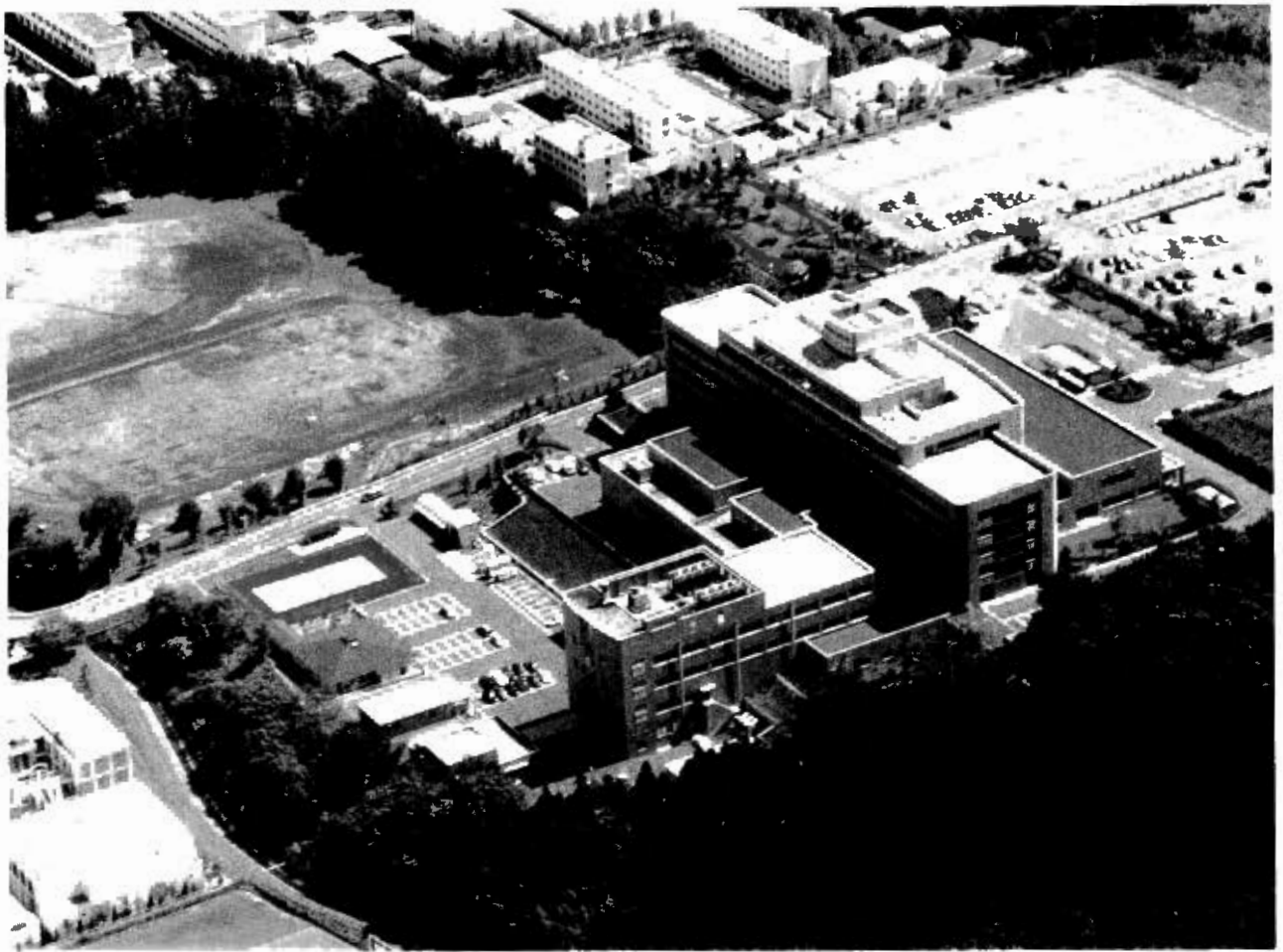


宮城県立がんセンター年報

第 5 号

(平成 9 年度)

宮城県立がんセンター



宮城県立がんセンター全景
(海老名卓三郎 編集委員長 空撮)

序

宮城県立がんセンターは平成5年（1993）4月に前身の宮城県立成人病センターの全面的な改組・改築によって開設されました。それ以来5年の歴史を踏み、設立目的である本県におけるがん制圧拠点としての体制や陣容が整備され、着実にその成果を積んでいるところであります。各年次毎に、主として研究面の実績を中心にまとめたものを年報として発刊してまいりました。本年もこれまでと同様の主旨で平成9年度「宮城県立がんセンター年報第5号」を発刊いたしました。

当がんセンターは病院と研究所から成っており、がん診療に加えて、臨床的研究や基礎的研究や社会医学的研究が活発に行なわれております。このような事情によると思われますが、例年の年報は研究面に偏りが出ている様に思われます。各診療料のがん治療成績を含めた臨床的実績の記述も今後加えて行く必要があると考えております。病院の情報公開の趨勢に應えると共に、病院に対する峻厳な社会的評価の資料を整えることになるものと思います。

県の行財政改革の中にあって、当がんセンターにおいても経営環境の改善や経営の健全化が要請されております。一方、設立理念であるがんの専門的かつ高度の医療の充実と患者サービスの向上を図って行かねばなりません。このような状況の認識は職員の共有するところであります。

ともあれ、種々の問題点を拘えながらも、職員一同は日夜当がんセンターに課せられた使命を果すべくそれぞれの職務に専念しております。その努力の成果をこの年報から読み取っていただければ幸いに存じます。

最後に、皆様のなお一層の御指導、御鞭撻の程をお願い申し上げます。

平成10年7月

宮城県立がんセンター

総 長 今 野 多 助

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	5
4. 組織・機構	7
5. 職種別・組織別職員数	8
6. 経理状況	9
第2章 がんセンター内活動状況	10
1. 会議及び各種委員会	10
2. 各種委員会報告	11
第3章 研究所の活動状況	21
1. 研究所部長会議	21
2. 動物実験施設	21
3. RI研究施設	21
4. がんセンターセミナー	22

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. 血液製剤使用量	27
5. 画像診断・放射線治療件数	28
6. 栄養指導実施状況	29
7. 患者食数と食材料費	29
8. 医薬品購入状況（薬効別）	30

9. 患者数の状況..... 31

9-1. 患者数 31

9-2. 平成9年度新規登録患者数の主要病類・性・住所地状況 31

9-3. 平成9年度新規登録患者の主要病類・性・年齢別状況 32

9-4. 平成9年度新規登録患者悪性新生物数 33

9-5. 癌登録患者の部位別総数 35

9-6. 癌登録患追跡調査年次別実測生存率表（全がん） 36

研 究 編

第1章 学会発表 37

第2章 論文発表 48

第3章 著 書 53

第4章 講 演 54

第5章 論文別刷集 57

部・科だより 217

職 員 名 簿 237

總 括 編

第1章 がんセンターの概況

1. 現況

(平成10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 (〒981-1293)・(TEL022-384-3151)
開設者	宮城県知事 浅野 史郎
管理者	総長 西郡 光昭
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看護学校、宮城県総合衛生学院
診療圏	宮城県内一円
施設の状況	敷地の面積 69,289.72㎡ 建物延面積 29,413.87㎡
職員数	職員 非常勤
交通機関	① JR東日本…東北本線名取駅下車、宮城交通バス(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 宮城交通バス利用…名取駅から「県立がんセンター」行を利用(所要時間約10分) ③ 高速道路…仙台南インターから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
40. 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
40. 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	宮城県成人病センター開設（昭和 41 年宮城県条例第 38） 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 13281 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	看護婦宿舍、医師住宅新築
44. 6. 30	東病棟新築（50 床）
44. 10. 1	病床変更（50 床から 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 看護婦宿舍新築（北棟）
45. 10. 1	病床変更（100 床から 200 床）
47. 6. 1	基準看護変更承認（Ⅰ類看護から特類看護）（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
49. 10. 1	基準看護変更承認（特類看護から特 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
平成元年	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 床から 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 m²
 建築延面積 29, 413.87 m²

(単位：m²)

区分	面積	区分	面積
地下1階	2,921.69	研究棟地下2階	
栄養管理部門	550.36	管理部門	1,162.40
物品管理部門	439.82	研究棟地下1階	1,555.21
薬剤部門	142.39	放射線治療部門	707.71
解剖部門	198.60	核医学部門	176.38
管理部門	758.78	研究所	
共用	831.74	RI研究部門	311.19
1階	6,159.12	共用	359.93
管理部門	727.56	研究棟1階	1,123.61
医事部門	363.48	管理部門	409.20
薬剤部門	358.69	人文科学研究部門	63.42
放射線診断部門	1,483.02	疫学研究部門	351.29
生理検査部門	162.77	共用	299.70
臨床検査部門	72.78	研究棟2階	1,123.61
内視鏡部門	239.94	病理学研究部門	360.71
看護部門	31.12	生化学研究部門	387.98
共用	1,683.56	免疫学研究部門	95.04
外来診療部門	1,036.20	共用	279.88
2階	4,654.21	研究棟3階	
事務局部門	526.81	管理部門	90.29
医局部門	462.81	動物実験棟	
看護部門	103.06	動物実験部門	373.73
臨床検査部門	646.17	小計	5,428.85
手術部門	1,091.48		
RI病棟部門	118.26	その他	499.04
HCU部門	269.38		
共用	1,436.24		
3階	2,387.42		
東病棟部門	1,042.91		
共用	301.60		
西病棟部門	1,042.91		
4階	2,387.42		
東病棟部門	1,042.91		
共用	301.60		
西病棟部門	1,042.91		

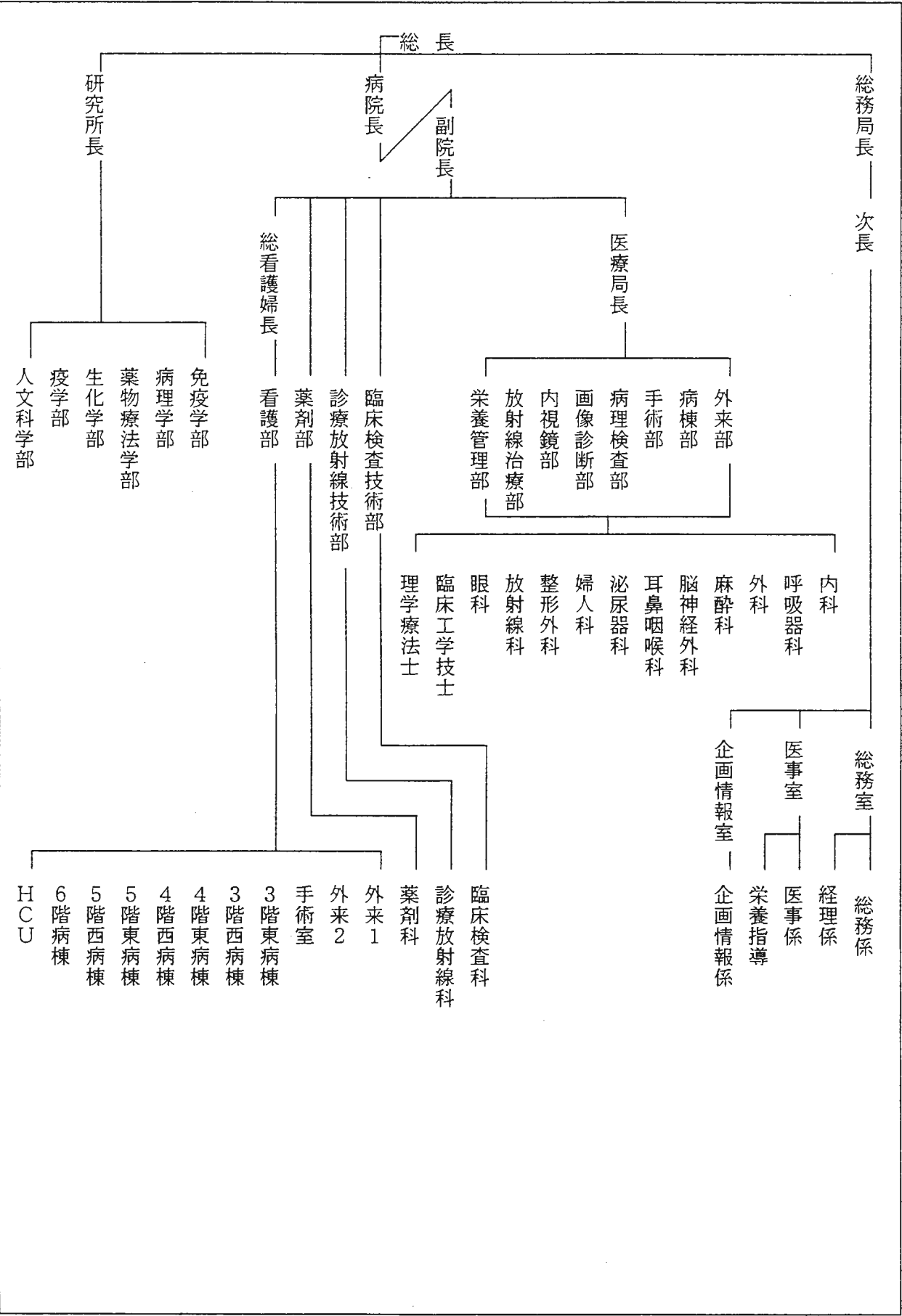
5階		2,387.42		
	東病棟部門	1,042.91		
	共用	301.60		
	西病棟部門	1,042.91		
6階	病棟部門	1,661.99		
7階	管理部門	743.53		
塔屋	管理部門	183.18		
	小計	23,485.98	合計	29,413.87

(2)主要備品（取得価格 1,000 万円以上）

名称	取得年号	取得年月日	所属名称
東芝近接型X線テレビ	S	590305	診療放射線部
血流イメージング超音波診断装置(東芝SSH-65A)	S	610331	臨床検査部
腹部血管撮影装置(東芝KXO-2050)	S	610331	診療放射線部
総合呼吸機能解析システム CHESTAC-65V	S	620331	臨床検査部
日立血液像自動分類装置 8200型	S	630325	臨床検査部
ガンマーカメラシステム ZLCDIGTRAC型	H	10307	診療放射線部
全自動免疫血清検査装置	H	10308	臨床検査部
自動錠剤分包機 ATC-1247型	H	10310	薬剤部
医療用NDヤグレーザー メディラス2型	H	10317	内視鏡
超音波内視鏡診断システム EU-M3	H	20206	内視鏡
超音波診断装置 SSA-270A	H	20228	外来1
内視鏡ビデオ情報システム SDF-3D	H	20319	内視鏡
微生物分類同定装置 バイテックジュニア	H	20323	臨床検査部
臨床検査システム K-670	H	20324	臨床検査部
レーザープリンター コダック	H	20324	診療放射線部
医用画像ファイリングシステム 東芝	H	20324	診療放射線部
画像ファイリングシステム SDF-3D	H	30325	内視鏡
多軌道X線断層撮影装置 HLZ-110	H	30325	診療放射線部
消化管用X線テレビ装置 MEDIX250CR	H	30325	診療放射線部
人工呼吸器 サーボベンチレーター900C	H	40316	MEセンター
高圧蒸気滅菌器 Σ IIR-G09W	H	50310	中央材料室
高圧蒸気滅菌器 Σ IIR-G09W	H	50310	中央材料室
酸化エチレングス滅菌器 5XL-10J	H	50310	中央材料室
自動化学分析装置 TBA-30FR	H	50310	臨床検査部
尿検査分類装置 UA-1000	H	50310	臨床検査部
血清分注装置 PREP-A1	H	50310	臨床検査部
腔内治療位置決定装置 CH50	H	50310	診療放射線部
腔内治療装置 ラルストロン20B	H	50310	診療放射線部
CTシュミレーター GS20X・SAT-20	H	50310	診療放射線部
リニアック ML-20MDX型	H	50310	診療放射線部
CT ソマトムPLUS	H	50310	診療放射線部
放射線治療計画装置 M2000	H	50310	診療放射線部
骨部撮影装置 DC-50F	H	50310	診療放射線部
MRI MRT-200FX/3	H	50310	診療放射線部
泌尿器X線TV装置 DHF-A-155H	H	50310	診療放射線部
薬袋印字システム KC-2000P	H	50310	薬剤部
全自動免疫血清検査装置 ポセイドンⅡ	H	50323	臨床検査部
画像解析システム一式 TRI	H	50325	病理検査室
走査型電子顕微鏡 JSM-5400LV	H	50325	病理検査室
電子顕微鏡用試料作成装置 ULTRACUT-S	H	50325	病理検査室
透過型電子顕微鏡 JEM-1200EXⅡ	H	50325	病理検査室
画像処理装置(CR)	H	50325	診療放射線部

名称	取得年号	取得年月日	所属名称
画像処理装置(CR)	H	50325	診療放射線部
画像処理装置(CR)	H	50325	診療放射線部
カテーテル検査装置(呼吸器科) シーメンス・レーカー	H	50325	診療放射線部
移動型X線テレビ装置 ジレモビール2000	H	50330	手術室
手術用顕微鏡等(脳外科) WILD M690	H	50330	手術室
手術用顕微鏡等(脳外科) WILD M690	H	50330	手術室
コンタクトレーザー	H	50330	手術室
純水製造装置 MF-4000CN	H	50330	中央材料室
全自動洗浄乾燥器 WDLS-76CS	H	50330	中央材料室
超音波診断装置 SSD-2000・SSA260A	H	50330	外来1
循環器用超音波診断装置 YHP77035A	H	50330	臨床検査部
超音波装置用ハードコピー コニカ・LI-10A	H	50330	診療放射線部
定位脳手術装置(脳外科) モデルG MR対応型	H	50330	診療放射線部
二方向X線テレビ装置 DCW-15A	H	50330	診療放射線部
デジタル血管撮影装置 DEP-2000A	H	50330	診療放射線部
放射線手術装置(脳外科) KMM-1000A	H	50330	診療放射線部
カルテ管理システム一式	H	50331	企画情報室
総合情報システム一式	H	50331	企画情報室
物品管理システム一式	H	50331	企画情報室
術中ICU用超音波診断装置	H	60325	手術室
ジャイロ式X線TV装置	H	60325	画像診断部
画像表示端末装置	H	60325	画像診断部
自動血球計算装置	H	60325	臨床検査部
自動錠剤分包機	H	60325	薬剤部
超音波診断装置	H	60325	その他
総合情報システム開発	H	60331	その他
ホルター心電図解析装置	H	70327	5階西
胸部エネルギーサプトラクション 画像読取装置	H	70327	診療放射線部
6Mevリニャック	H	70327	診療放射線部
がん診療施設情報ネットワークシステム	H	80325	企画情報室
患者監視装置	H	80325	6階
高圧蒸留滅菌装置	H	80325	給食
血液成分分離装置	H	90130	臨床検査部
自動化学分析装置	H	90321	臨床検査部
乳房撮影装置M-IV	H	100325	診療放射線部
CTアンギオ装置SOMATOM	H	100325	診療放射線部
内視鏡画像取得システム	H	100325	企画情報室

4. 組織・機構



5. 職種別・組織別職員数

(平成10年3月31日現在)

組織 \ 職種		事務 吏員	技 術 吏 員										小 計	労 務 職 員	合 計	非 常 勤
			医 師	看 護		職 計	臨 床 検 査 技 師	放 射 線 技 師	薬 剤 師	管 理 栄 養 士	臨 床 工 学 技 師	理 学 療 法 士				
				看 護 婦	准 看 護 婦											
総務局	総務室	10											0	2	12	
	医事室	3								2			2	1	6	1
	企画情報室	3											0		3	1
	小計	16	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	3	21	2
病院	医療部	内科		14									14		14	
		呼吸器科		5									5		5	
		外科		8									8		8	
		整形外科		2									2		2	
		脳神経外科		2									2		2	
		泌尿器科		3									3		3	
		婦人科		2									2		2	
		耳鼻咽喉科		3									3		3	
		放射線科		5									5		5	1
		麻酔科		4									4		4	
	その他										1	1	2		2	
	小計	0	48	0	0	0	0	0	0	0	1	1	50	0	50	1
	臨床検査技術部							17					17	1	18	
	診療放射線技術部								16				16		16	
薬剤部									9			9		9		
院看護部	看護部	総看護婦長		1		1							1		1	
		副総看護婦長		2		2							2		2	
		外来1		10	2	12							12		12	2
		外来2		7	2	9							9		9	2
		手術室		12	1	13							13		13	
		3階東病棟		21	2	23							23		23	1
		3階西病棟		20	2	22							22		22	
		4階東病棟		20	2	22							22	1	23	
		4階西病棟		20	2	22							22		22	
		5階東病棟		20	2	22							22	1	23	
		5階西病棟		21	2	23							23		23	
		6階病棟		21	2	23							23		23	
		HCU		17	1	18							18		18	
小計	0	0	188	20	208	0	0	0	0	0	0	212	2	214	5	
研究所	免疫学部		1				1					2		2	1	
	病理学部		2									2		2		
	薬物療法学部		2				1					3		3		
	生化学部		1				1					2		2	1	
	疫学部		1									1		1		
	人文科学部		1									1		1		
小計	0	8	0	0	0	3	0	0	0	0	0	11		11	2	
合計		16	56	188	20	208	20	16	9	2	1	1	317	6	339	10

6. 経理状況

(1) 損益計算書 (平成9年4月1日から平成10年3月31日)

(単位:円)

科目	金額	科目	金額
医業費用	7,157,302,152	医業収益	4,744,850,549
給与費	3,030,539,661	入院収益	3,446,605,994
材料費	1,611,455,836	外来収益	1,209,357,867
経費	1,157,491,303	その他医業収益	88,886,688
減価償却費	1,279,469,772	医業外収益	2,146,082,963
資産減耗費	14,186,699	受取利息配当	11,907,855
研究研修費	64,158,881	補助金	12,685,000
医業外費用	713,315,571	負担金交付金	2,080,000,000
支払利息及び企業債取扱諸費	561,182,897	その他医業外収益	41,490,108
その他医業外費用	152,132,674		
特別損失	3,238,274	特別収益	63,797
当期純利益	△ 982,858,688		
合計	6,890,997,309	合計	6,890,997,309

(2) 貸借対照表 (平成10年3月31日)

科目	金額	科目	金額
(資産の部)		(負債の部)	
流動資産	3,138,655,359	流動負債	932,887,053
現金預金	200,000	一時借入金	0
未収金	756,921,983	未払金	929,464,962
貯蔵品	68,666,492	その他の流動負債	3,422,091
前払金	0	固定負債	550,000,000
その他流動資産	2,312,866,884	企業債	0
固定資産	16,482,843,859	他会計借入金	550,000,000
有形固定資産	16,482,592,359	(資本の部)	
土地	344,566,607	資本金	13,202,055,355
建物	12,644,554,024	自己資本金	601,760,021
構築物	493,670,008	借入資本金	12,600,295,334
器械備品	2,997,076,720	剰余金	4,936,556,810
車両	2,725,000	資本剰余金	11,660,526,000
放射性同位元素	0	国庫補助金	269,094,000
建設仮勘定	0	他会計補助金	762,532,000
無形固定資産	251,500	他会計負担金	10,628,736,000
		受贈財産評価額	164,000
		利益剰余金	△ 6,723,969,190
合計	19,621,499,218	合計	19,621,499,218

第2章 がんセンター内活動状況

1. 会議及び各種委員会

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	31名	"
電算システム管理委員会	15名	必要に応じて開催
医学資料管理・癌登録委員会	16名	"
編集委員会	10名	"
外来・病棟委員会	25名	"
手術委員会	11名	"
画像診断委員会	10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
医療器具・診療材料整備委員会	17名	"
薬事委員会	13名	隔月開催
栄養委員会	16名	偶数月に1回開催
感染対策・医療廃棄物委員会	14名	毎月定例1回開催
防災対策委員会	23名	必要に応じて開催
受託研究審査委員会	10名	毎月定例1回
交通安全対策委員会	9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	7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	18名	"
組換えDNA実験安全委員会	8名	"
図書委員会	13名	"
レジデント委員会	10名	"

2. 各種委員会報告

◎ 電算システム管理委員会

電算システム委員会は、平成9年9月と12月に開催した。

現在のオーダリングシステムの老朽化と2000年対応の必要性から、新しいシステムへの変更を考え、各部署からの現システムの問題点・改善点・要望などのアンケートをまとめた。

当がんセンターの公開ホームページを作成することになり、各部署に委員をお願いして運営にあたってもらい、学術的なよりよいホームページ作成をめざしている。

院内ネットワークの関連する「がん診療施設ネットワーク」プロジェクト会を、NEC等を加えて毎月1回開催し、各症例の病歴・画像・病理のデータを研究に利用できるよう検討している。

(報告者：平成9年度委員長 松田 堯)

◎ 図書委員会

例年どおり、各部署に購入希望図書を募り、平成10年1月29日と3月19日の2回、委員会を開いて購入図書の決定を行った。

平成10年度の図書費の予算要求額は、病院分3,590千円、研究所分5,817千円であった。

これに対し、予算額は、病院分3,052千円、研究所分3,000千円で、前年度とほぼ同額であったため、各部署からの購入希望を十分に適えることができなかった。

しかし、購入先との交渉により、昨年度購入月刊誌に加え、新たに11種の月刊誌の追加購入が可能となった。

また、9年度執行残から、50冊の単行本を購入した。

(報告者：平成9年度委員長 松田 堯)

◎ 診療報酬委員会

本委員会は、隔月開催している。

審議内容は、レセプトの査定減をできるかぎり少なくするほか、診療面での赤字を減らす対策についての検討が主である。

平成9年度の医業収益は、前年度に比し、入院、外来とも約5,500万円の増となったものの、収支をみると、依然大幅な赤字が続いている。

当委員会として、その対策を考え、実施すべき点がまだ山積みしていると考える。

当委員会では、平成9年度のレセプトの年間平均査定率を0.5%以下に抑えることを目標の一つとした。

その手段として、1) 3ヶ月毎に査定減の対象となっている薬剤・検査項目を設定し、努力目標として関係者の協力を得る。 2) 入院レセプトに関しては、各診療科の責任者(内科については、各主治医)が最終的に目を通す。 3) 10万点以上のレセプトには必ずコメントを記入する。 こととした。

また、呼吸心拍監視、血液ガス分析、抹消血、尿などの検査回数で査定されるものに関しては、事務レベルでチェックし、主治医の指示を仰ぐこととした。

収益増をすすめる方法として、 1) 有料個室についての減免の基準をはっきり定め、できるだけ有料により使用する。 2) 入院在院日数をできるだけ短縮するよう、主治医に協力を求める。 3) 外泊による減収があるため、これを念頭において外泊許可を出すよう関係者に依頼する。 4) 診療情報提供料の算定についての要件を再確認してもらう。 5) 衛生材料を外来患者に無料で提供する例があるため、これらを院内売店において取り扱ってもらう。こととした。

さらに、特に注射薬について、購入額と請求額の差が大きいことが判明し、その原因を調査し対策を講じることにした。

(報告者：平成9年度委員長 松田 堯)

◎ 医学資料管理・癌登録委員会

この委員会は、簡単に言うと、カルテ委員会と癌登録委員会が一つになったものである。昨年度は、

- 1) カルテ第1ページ「診療録」裏面に患者の薬剤過敏、感染症及びアレルギー情報を記入する欄を設けたこと。
- 2) 患者が院外にて死亡し、それを主治医が把握した場合、すみやかに企画情報室へ連絡すること。
- 3) 南先生の提案により、院内がん登録票が変更されたこと。従来のものに比較し、簡略化され、原発部位もICD-9からICD-10へ対応となった。
- 4) カルテ保管庫の問題

本来、がんセンターであり、がん患者のカルテ等は貴重な資料として永久保存されるべきものであるが、保管庫の収納スペースが開院5年にしてほぼ満杯となった。そのためカルテ保管庫の整理、カルテの整理、新たな収納スペースの確保が問題となり、現在、新たなカルテ庫の増設が具体化している。

以上の4点が主な討議事項でありましたが、カルテと癌登録に関しては同一の委員会として存続することは範囲が広すぎることから、平成10年度からカルテ委員会に外来病棟委員会が組み込まれ、癌登録委員会は独立することとなった。

カルテに関しては永久保存の件、レ線の保管、将来的には電子カルテへの移行など、問題が山積みしている。

今後この問題に関しては、外来病棟委員会において引き続き取り扱うことになっている。

(報告者：平成9年度委員長 西條 茂)

◎ 院内感染防止・医療廃棄物対策委員会

本委員会は、規定に基づき毎月1回開催してきたものである。

院内感染でもっとも注意が必要とんされているものの一つは、MRSAである。

入院患者のMRSAの発生状況については、毎月を各病棟単位で調べているが、それによると、年間のMRSA発生件数は57例でそのうち31例は入院時に菌をもっていた既発生、

26例が後発生である。

MRSA発症数は3例であった。

MRSA発生の誘因の一つである第3世代セフェム系抗生剤の使用にあたっては、届出制としており、それによると思われるMRSAの発生はなかった。

院内感染が原因による発症症例はみられなかったものの、定期的に行っている院内の環境調査において、単発的に病棟の廊下やトイレなどでMRSAが検出されることがあり、院内感染防止のため、職員各自が十分注意することとした。

当センターは、エイズ拠点病院であり、常時HIVの症例の診療を整える体制にある必要がある。

平成9年6月と11月に国立仙台病院において東北ブロックエイズ拠点病院連絡会議が催され、当センターからも委員が参加し、拠点病院のあり方やHIV治療に対する最新情報を得た。

また、HIV針刺し事故に際しては、緊急の治療を要するため、院内マニュアルを用意し、その薬剤は薬剤部に設置してある。

内視鏡検査時における感染の危険性については、肝炎ウィルスや細菌に対する対応は行っているが、感染の可能性のあるヤコブ病のほか未知の病原体の対応について検討したが、内視鏡の本数及び洗浄器の数など一期に解決できない問題があり、今後の検討課題とした。

一般焼却炉からのダイオキシンによる環境汚染が問題化され、当センターでの焼却炉からのダイオキシン濃度を確認する必要があると、測定した結果、全く問題はなかった。

清掃小委員会は、毎月1回清掃委託業者を交えて開催し、院内の清掃を徹底させている。

(報告者：平成9年度委員長 松田 堯)

◎ 受託研究審査委員会

受託研究審査委員会への審査申し込みは、増加傾向が認められる。

治験の実施基準が厚生省令として規定され、平成10年4月1日以降は、移行期に設けられた経過措置を過ぎ、完全遵守が必要になる。

平成9年6月2日、当センター管理調整会議において、基本的には「医薬品の市販後調査の実施に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）」の遵守が可能な状況に至るまでの期間は、使用成績調査及び特別調査以外に関しては、実施しない（審査しない）ことを決定した。

ただし、平成9年度については、経過措置として次のように取り扱った。

1) Phase I～Ⅲ及び市販後臨床試験は、治験実施計画書が平成9年4月1日以前に作成されたことが客観的に明らかになるものについては、旧GCPに則り審査および実施する。

2) 使用成績調査及び特別調査は、院内受託研究審査委員会の取扱が明文化されるまでの間、これまでと同様の取扱をする。

平成10年度は、種々検討した結果として「宮城県立病院受託研究標準業務手順書等」の案を本庁県立病院管理課に提出済みである。

この名取病院及び瀬峰病院を含んだ「宮城県立病院受託研究標準業務手順書」が施行されるまでの間の平成10年度の受託研究の取扱については、次のように審査及び実施することとした。

- 1) 受託研究依頼者と担当医師が前年度に継続して実施するとして申し込みしたもの。
- 2) 前年度の研究等の実施において、重篤な副作用の報告がないもの。
- 3) Phase I～Ⅲ及び市販後臨床試験のうち、平成9年4月1日以前に治験実施計画書が作成され、前年度において当センターで実施されているもの。
- 4) 使用成績調査及び特別調査で、前年度において当センターで実施されているもの。

(報告者：平成9年度委員長 中野 昇)

◎ 輸血療法委員会

当センター開設以来の念願であった血液管理室が組織上、正式に認められ、血液管理室主任として、奥田光崇先生（内科・血液専門医）が任命された。

しかし、専門職員は配属されず、臨床検査部が併任されている形で運用されている。

医療事故の未然防止のためには、血液管理室専任医師・臨床検査技師・看護職員・事務職員という組織配置が必要であり、これによって本来の輸血業務の円滑化につながるものとなる。

平成9年度の血液管理室における血液製剤取扱実績は次のとおりである。

・濃厚赤血球	5,326 単位	・新鮮凍結血漿	3,577 単位
・洗浄赤血球	128 単位	・濃厚赤血球	6,320 単位
・白血球除去赤血球	64 単位	・自己血	100 単位

GVHD防止のため、平成9年4月から開始した血液製剤に対する放射線照射は、種々の事情により、今年度は濃厚赤血球のみを対象として、約1,900単位に実施された。

照射場所は、平成9年4月から平成10年5月までは、診療放射線部で実施し、平成10年6月1日からは、血液管理室において行うことになっている。

また、血液製剤全般の製剤名、製造番号、使用者、使用年月日、使用量等の記録保存が平成9年後半により義務づけられたことに対応し、パソコン（MS-Access）を利用したデータベースを作成している。

なお、当センターの「輸血マニュアル」は、病院の実状にあわせ当委員会において検討中であり、近々完成する予定である。

(報告者：平成9年度委員長 中野 昇)

◎ 薬事委員会

本委員会は院内薬剤の適正な運用を図り、投薬指導に関する諸問題を検討する委員会である。平成9年度の構成委員は次のとおりである。

- ・桑原（委員長）・荘司（薬剤部）・石川（薬剤部）・富沢（医療局）・西條（医療局）
- ・菅原（医療局）・小犬丸（医療局）・片倉（医療局）・松本（医療局）・萱場（医療局）
- ・菊地（看護部）・五十嵐（医事室）・佐藤（総務局）

委員会内容

第1回会議：平成9年6月25日、医薬品採用申請状況、申請審査状況の説明。

採用申請薬品の審査、申請手順につき、新規申請の際には申請者が委員会で説明することを決定。

第2回会議：平成9年8月27日、医薬品採用申請状況、申請審査状況の説明

採用申請薬品の審査、9月から医療保険で薬品情報提供料として患者一人当たり70円／月がとれるようになった。

麻薬処方に関する諸注意

第3回会議：平成9年10月29日、医薬品採用申請状況、申請審査状況の説明

採用申請薬品の審査、薬剤情報提供状況について説明（発行率90％）。
院外処方現在7％であるが、目標は30％とすることを決定。

第4回会議：平成9年12月25日、保健所麻薬監査結果報告。

院内製剤では保険適用外であっても、必要なものは調剤することを決定。

第5回会議：平成10年1月22日、院外処方薬局における抗癌剤については当センター

の説明文を利用したいとの申し出があり、院長決済とすることを決定した。
麻薬処方数が県内一となっていることから、麻薬管理についての問題を協議し、麻薬に関する諸問題は以後、当委員会で協議することとした。

第6回会議：平成10年3月26日、循環器関係の薬品の削除について、循環器科に依頼する。

期限切れ薬品の使用を督促依頼する。

この件に関する情報は、医局会に提出すること。

なお、同種同効薬は、原則として3種類以内とする。

委員会総括

病院外来処方については、すでに院外処方に移行するという厚生省指導があり、近い将来、院外処方に全面移行する趨勢にある。

しかし、現実には患者にとってのメリットが少ないことから、全面的に移行することについては、問題がある。

院外処方への移行が病院にとってはどのような形でメリットになるかについて、薬剤部でデータ作成を行ってもらい、これを基に病院全体としての院外処方移行に対する討議を行いたい。

がん病院として麻薬処方の煩雑さは問題の多いところである。

一般薬品と同様、今後とも適正、かつ効率的な運用に取り組みなくてはならない。

（報告者：平成9年度委員長 桑原 正明）

◎ 栄養委員会

本委員会は院内給食および患者の栄養指導に関する諸問題を検討する委員会である。

平成9年度の構成委員は次のとおりである。

- ・ 桑原（委員長） ・ 富沢（栄養管理部長） ・ 西條（医療局） ・ 佐々木（医療局）
- ・ 三国（医療局） ・ 各病棟婦長 ・ 第1外来婦長 ・ 五十嵐（医事室）

・遊佐（栄養指導係）　・高梨（栄養指導係）

委員会内容

第1回会議：平成9年4月17日、平成8年度食事療養実施状況報告、平成9年度食事指導予定報告、がんセンターとしての特徴ある栄養指導（術後食、嚥下困難食など）を施行する予定。

○ー157予防に関して外泊患者への注意書きを配布する。

第2回会議：平成9年6月19日、外来DM患者の弁当チェックを停止したことにより、栄養指導回数は減少しているが、病棟訪問が増加しているとの報告がなされた（他がんセンターに比し、栄養指導件数は7倍（747件）である。）
食中毒予防対策として、遅食の取扱、配膳車の消毒について討議した。

第3回会議：平成9年8月21日、遅食の取扱については各病棟に冷蔵庫を設置することが望ましいが、場所がないために設置されていない。

外来栄養指導については、委託栄養士の雇用について病院側と折衝する。

第4回会議：平成9年10月19日、厚生省通知で調理済食品は10度以下で冷蔵保存しなければならなくなった。

遅食は軽食（パン、牛乳）とすることで検討した。

第5回会議：平成9年10月30日、遅食問題について討議した。

軽食（パン、牛乳）で牛乳が不可の時はジュースとする。

第6回会議：平成9年12月19日、検査に伴う遅食の取扱について検討した。

第7回会議：平成10年2月19日、食事オーダー特別画面変更、遅食の配膳上の問題について討議した。

委員会総括

平成9年度の委員会はがんセンターとしての栄養指導のあり方、○ー157問題に関する食中毒対策、遅食の取扱を中心に検討を重ねた。

医療に対する満足度の中で入院食事は大きな位置を占め、治療結果にも影響を及ぼす。

引き続き安全な、きめの細かいサービスの実現に取り組んで行きたい。

（報告者：平成9年度委員長 桑原 正明）

◎ 医療機器・診療材料整備委員会

本委員会は、診療に伴う医療機器整備のための年度購入計画作成を主とする委員会と、診療材料の適正な運用を図るための運用部会からなる。

平成9年度の構成委員は次のとおりである。

委員会

・桑原（委員長）　・松田（副委員長）　・小田和（医療局）　・氏家（研究所）
・各診療科長（医療局）　・診療放射線部長　・臨床検査技術部長　・薬剤部長
・総務担当補佐

運用部会

・桑原　・松田　・西條（病棟部長）　・大内（外科部長）　・山室（手術部長）

- ・ 芦名、桜井、平岡、富田（看護部） ・ 五十嵐、山田（医事室） ・ 松川（総務局）
・ 鈴木、菊地（物品管理委託業者） ・ 鈴木（医事業務委託業者）

委員会内容

第 1 回会議：平成 9 年 4 月 18 日、平成 9 年度医療機器購入計画について審議した。

病院要求 12 億円に対して 3 億 7 千万円の予算内示。

このうち、アンギオ C T など既決分を除いた実質予算額は 5 千百万円に過ぎないので、この枠内で各科の診療器材要求を調整購入することを了承した。

第 2 回会議：平成 9 年 5 月 1 日、調整要求診療機器をリストアップし、委員会に提示、了承を得る。

本年度の医療機器予算としては診療レベルの最低限の維持にとどまるものであり、この予算状態ではがんセンターとしての活動に支障が生じる。

次年度からは、病院側が主体となって、機器のリスト作りをすべきであること、放射線科関係の大型機器予算と一般医療機器を別枠として予算を組むことなどを要求して行くことで各委員の見解が一致した。

第 3 回会議：平成 9 年 10 月 19 日、平成 10 年度医療機器購入要求書の提出を関係者に伝達した。

関係部署で要求リストをまとめて期限までの提出を依頼した。

運用部会内容

予備会議：平成 9 年 8 月 4 日、現時点までの診療材料の在庫状況についての報告を受けて、有効期限切れ物品と不良在庫品（率）の減少を図ることで協議、各部署ごとの検討を依頼、新規材料および臨時購入については委員会承認を必要として、手続きを統一するのに伴い、本委員会を月 1 回の開催とする。

第 1 回会議：平成 9 年 9 月 4 日、各部署別の定数について、在庫品リストを資料として協議した。

定数調整の実施を依頼した。

また、購入依頼書の購入ランク別整備を図る。

第 2 回会議：平成 9 年 10 月 9 日、調整結果の成果について協議した。

依頼書の種類を新規材料購入依頼書と医療機器に伴う消耗品依頼書の 2 種類とすること。

依頼書は、部門管理者の認可を得て提出することを委員会決定した。後日医局会の承認を経て実施することにする。

今後は許認可権を有する委員会となることから、本会を月 1 回の開催とすることに決定した。

第 3 回会議：平成 9 年 10 月 9 日、本委員会の決定事項の実効をあげるため、協議事項、決定事項は各部門にその都度配布することに決定した。

第 4 回会議：平成 9 年 12 月 4 日、有効期限切れ物品、新規診療材料の購入依頼について、A ランク（定数管理）、B ランク（倉庫に在庫）、C ランク（コード登録のみ）、D ランク（一時使用）の、各物品について協議、審査した。

第5回会議：平成10年1月14日、同上

第6回会議：平成10年2月12日、同上

第7回会議：平成10年3月12日、同上

委員会総括

県立がんセンターは、宮城県のがん診療・研究の中心的役割を担う施設として開設された。

癌治療には新しい知識と技術が要求され、診療レベルの向上が常に求められる。

そのためには、職員の医療に関する向上心と共に、最新の医療機器の整備が必要である。

昨今の低迷する経済情勢にあっては、高額医療機器を整備することは容易ではないが、限られた予算を効率よく運用することが以前にも増して重要な課題となっている。

当センターにおける医療機器整備で最も大きな問題は、成人病センター時代から引き継いだ大型レントゲン機器類の多くが、耐用年数を超え、更新の時期にあることである。

いずれも億を超す値段の機器が多いため、他の診療部門の機器整備までにはなかなか至らないのが現状である。

特に平成8年度は病院の機器整備に回った総額は、5千万円余りに過ぎず、機器整備というよりも機器の維持費というに等しい金額であった。

県立病院といえども経営努力が必要なことは、職員にもその意識が浸透しており、成果があがりつつある。

医療収入の増加と経費の節減に努力することと平行して、がんセンターとしての診療レベル維持、向上のために必要な医療機器は何としても整備していかなければならない。

本委員会でも総智を集めてこうした問題に取り組んで行きたい。

運用部会総括

本部会では、診療材料の運用効率の向上、すなわち、診療材料の経費節減に向けて、さまざまな改革に取り組んできた。

各診療部門における在庫管理、期限切れ物品対策、診療材料購入手続きの見直し、購入における委員会審査などが、その主なものである。

その成果は数字の上にも現れつつあるが、一層の努力を続けたい。

なお、本部会においては中央材料室において作成した資料をもとに検討が進められた。

中央材料室は、現在、委託業者に運用委託されているが、診療材料は、年間4億円を超える取扱高であり、医療現場と密接に関連している部門でもあることから、現場責任者としては、直接、県職員があたる必要があるのではないかと思われる。

(報告者：平成9年度委員長 桑原 正明)

◎ レジデント委員会報告

当センターでは、平成5年度の開設以来のレジデント制度創設の願望が実り、平成8年度から定員2名のところ、1名（放射線科）の応募・採用となった。

平成9年度の採用枠は1年、2名と決定されたものの、応募期間が短期であったこと、案内状送付先が不足していたことなどにより、応募者が0であった。

この反省を踏まえ、本庁県立病院管理課との間で交渉し、平成 10 年度のレジデント募集期間を夏休み頃から開始することおよび、定員を 4 名とすることが決定された。

また、レジデントの研修条件の改善にも取り組み、宿舍の有償提供、学会及び研究会への参加も可能にはなったものの、非常勤職員という身分の取扱枠に拘束され、「非常勤医療職」という形で時間外勤務または日当直勤務が認められるには至っていない。

今後は、勤務条件の改善に向けて努力するとともに、現在、全国がんセンター協議会で検討されている全国的に統一されたレジデントの勤務・研修条件の整備に期待したい。

さらに研修カリキュラムについては、レジデントの意見を取りいれて作成してゆきたいと考えている。

（報告者：平成 9 年度委員長 中野 昇）

◎ 倫理委員会

平成 9 年 11 月 12 日、「腹膜播種高危険群に対する術中術後腹腔内補助化学療法の無作為化比較試験」について審査された。

当試験は、厚生省がん研究助成金による固形癌の集学的治療研究班、胃がん外科グループの第 4 次研究であり、全国 20 施設に対して治験依頼があったものである。

審議の結果、委員全員の承認を得た。

（報告者：平成 9 年度事務局 伊東 教夫）

◎ 組み替え DNA 実験安全委員会

第 5 回組換え DNA 実験安全委員会が 10 月 22 日に開催された。

主な議題は組換え DNA 実験の審査および組換え DNA 実験安全委員会委員の委嘱に関する事項であった。

組換え DNA 実験の期間終了に伴い、3 件の継続申請が提出された。

はじめに、各実験責任者より実験計画の説明を受け、審査の結果、3 件すべて承認された。

また、当施設で初めて行なわれる予定の遺伝子組換え動物作成実験について、実験責任者より安全性に関する説明を受けた。

安全委員会委員が、10 月末日で任期終了となるので、総長による委員委嘱が行なわれた結果、前期のメンバーが再任することになった。

（報告者：平成 9 年度委員長 宮城 妙子）

◎ 編集委員会

編集委員会は、「がんセンターとしての機能を十分に果たすため情報伝達に係わる業務を行なう」よう年報を発行して「がんセンター」の活動状況を県民に知らしめることを目的として活動してきました。

本年度は、以下の活動を行なった。

1. 平成 9 年 6 月 13 日に編集委員会を開催し、以下のことを決定した。

1) 年報第 4 号の発刊について

本年度から、各部・科の活動状況を分かりやすく、各部・科長の方々に書いていただく「部・科だより」の欄を設けることにした。他は昨年度に準じて発行する。

2)副委員長の選出

本委員会副委員長に医療局大内清昭先生を選出した。

2. 平成9年6月16日に原稿依頼を各部・科長に送った。

3. 平成9年10月に年報第4号（平成8年度）300部の印刷を終了した。

（報告：平成9年度委員長 海老名卓三郎）

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。
以下その他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・審議が行なわれた。

主に、研究所予算、がんセンターセミナー、研究環境改善に関する事項が討議された。

会議の構成員は、所長（浅川）、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、疫学（南）、人文科学（長井）の部長代行である。

部長会議及びがんセンターセミナーの年間世話役であるが、今年度は長井が4月～9月、南が10月～3月と分担した。

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9年4月9日、同月23日、5月28日、6月11日、同月25日、7月16日、同月30日、8月27日、9月17日、10月1日、11月5日、同月19日、12月10日、平成10年1月7日、同月28日、2月10日、同月25日、3月10日。

なお、5月14日、10月14日には、保健福祉部長及び県立病院管理課の同席を仰ぎ、研究員増員願い等を提示した。

（報告：長井吉清）

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1,489匹、ラット7匹、ウサギ6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、施設が利用できるよ
うになっている。

現在、研究所並びに医療局合わせて16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2名が当たっている。

平成10年3月18日（水）午後4時30分から、動物実験施設玄関前において、平成9年度実験動物慰霊祭を行なった。

浅川洋病院長、工藤功公総務局長をはじめ、20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。

（報告：海老名卓三郎）

3. RI 研究施設

前年度に引き続き、小野敦 RI 主任者の安全管理指導の下に安全に活発に施設利用がなされた。

9年度の施設利用申請者は、研究所13名、医療局6名、臨床検査部1名の計20名であった。

放射線障害予防規定に基づいて、6月に教育訓練および健康診断が実施され、全員許可、個人カードの交付を行なった。

教育訓練では、安全で能率の良い RI 実験施行をめざして、利用者全員にそれらに関する基礎知識についてテストを行ない、自己評価による研修を行なった。

また、施設内の RI 実験廃棄物処理等の実体について、年間を通じた詳細な報告がなされ、一部の利用者に対して注意が喚起された。

(報告：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・討議を行なう場であり、さらに、基礎研究の臨床応用の推進、円滑化を目的として、研究者、臨床医が一同に会して討議する場でもある。

9年度は、以下のとおり11回開催された。

1) 第41回 平成9年4月23日

小野寺 博義 宮城県立がんセンター病院 内科

『肝細胞癌の1.5次予防と2次予防』

2) 第42回 平成9年5月21日

帯刀 益夫 東北大学加齢医学研究所 分化発達部門 教授

『不死化細胞株を用いた組織機能の再構成』

3) 第43回 平成9年6月25日

佐藤 智 宮城県立がんセンター病院 麻酔科

『大切な日々をご家庭で ～最新の在宅ケア事情～』

4) 第44回 平成9年7月16日

松島 綱治 東京大学医学部 衛生学 教授

『癌悪液質の分子制御』

5) 第45回 平成9年9月17日

堀井 明 東北大学医学部 分子病理学 教授

『癌の遺伝子診療への展望』

6) 第46回 平成9年10月29日

氏家 重紀 宮城県立がんセンター研究所 薬物療法部長

『セレンによる癌予防と治療の可能性』

7) 第47回 平成9年11月19日

里見 進 東北大学医学部 第二外科 教授

『生体部分肝移植の現状と問題点』

8) 第48回 平成9年12月17日

小池 加保兒 宮城県立がんセンター病院 呼吸器科

『肺癌の外科療法』

9) 第 49 回 平成 10 年 1 月 28 日

野田 哲生 東北大学医学部 分子遺伝学 教授

『ジーンターゲティングによるヒト発癌機構の解明』

10) 第 50 回 平成 10 年 2 月 10 日

山本 雅之 筑波大学先端学際領域研究センター 教授

『赤血球系転写因子と発癌』

11) 第 51 回 平成 10 年 3 月 10 日

浅川 洋 宮城県立がんセンター病院長 放射線科

『消化器癌の放射線治療』

統計編

第 1 章 医療統計

1. 内視鏡検査件数

種別	平成7年度	平成8年度	平成9年度
上部消化管内視鏡検査	4,469	4,185	4,435
ERCP	0	142	133
胆膵超音波内視鏡検査	26	131	180
大腸内視鏡検査	1,671	1,755	1,927
大腸ポリペクトミー	232	167	256
大腸クリッピング	72	154	186
大腸超音波内視鏡検査	62	30	23
気管支内視鏡検査	179	161	197
	6,711	6,725	7,337

(抜粋)

2. 部位別手術件数

月別		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	計
部位別														
中 枢 神経系	脳・骨髄	2	7	8	7	3	4	6	3	2	1	0	2	45
	その他	2	4	0	1	1	3	2	2	3	1	2	3	24
頭 頸 部	喉頭	1	4	4	5	1	5	5	0	1	2	4	3	35
	咽頭	1	1	0	3	2	0	0	0	0	0	2	1	10
	口腔	0	1	2	2	0	2	3	2	2	4	3	4	25
	鼻・副鼻腔	0	0	2	1	2	2	1	1	1	4	0	0	14
	甲状腺	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	6
	唾液腺	1	0	0	1	2	3	1	1	1	0	2	1	13
	顔面・頸部	4	3	1	1	2	0	0	4	3	2	0	3	23
	その他	2	2	1	3	0	0	5	3	3	2	4	2	27
乳 腺	乳房（切除）	4	10	3	6	6	4	7	3	5	1	4	9	62
	その他	5	3	3	5	4	1	4	2	5	2	2	3	39
呼 吸 器 系	肺	5	5	7	6	3	6	6	6	9	7	7	8	75
	縦隔	0	1	1	2	0	0	0	0	2	0	1	0	7
	胸壁	0	2	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	7
	その他	1	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	1	6
消 化 器 系	食道	2	2	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	8
	胃	7	6	9	12	8	10	13	7	4	9	7	8	100
	小・大・直腸	6	8	12	7	6	12	9	8	11	16	12	10	117
	肝・胆道・膵	7	9	2	4	8	5	4	7	8	5	8	6	73
消 化 器	腹壁	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	5
	その他	0	2	1	0	0	1	2	2	0	0	1	1	10
泌 尿 生 殖 器 系	副腎	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
	腎	2	1	1	0	1	0	3	2	2	0	1	2	15
	尿管	2	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	3	10
	膀胱	2	4	5	3	2	4	1	2	4	4	0	3	34
	前立腺	2	3	4	1	2	2	2	3	2	3	3	2	29
	尿道・陰茎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	睾丸	1	0	1	1	2	3	0	1	2	3	2	0	16
	子宮	7	4	5	2	3	2	3	0	5	4	3	5	43
	子宮付属器	4	4	4	7	5	5	7	5	3	3	6	7	60
	その他	3	1	0	3	0	2	1	0	1	2	2	0	15
運 動 器 系	脊椎	1	0	0	3	1	1	1	0	0	1	1	0	9
	四肢	8	7	9	5	4	6	8	8	8	5	3	11	82
	体幹	2	3	5	1	3	5	4	2	3	6	5	7	46
リンパ・造血器		1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
その他		0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	2	8
計		88	101	93	96	76	91	104	78	94	89	87	109	1,106

※ 臓器が重複する場合には、それぞれの臓器に分けて記載

※ その他は、試験切除を含む

3. 検査延件数

	臨床検査合 計	解剖	受託検査	委託検 査	職員 HBS-AG	職員 HBS-AB	院内細 菌検査
4月	95,263	1	0	1,417	0	0	30
5月	98,578	1	0	1,365	0	0	9
6月	100,087	0	0	1,430	0	0	25
7月	98,451	1	0	1,559	0	0	28
8月	88,626	1	0	1,503	0	0	29
9月	90,833	1	0	1,432	0	0	30
10月	101,965	1	0	1,842	0	0	71
11月	86,124	1	0	1,659	0	0	155
12月	94,732	0	0	1,599	0	0	39
1月	91,127	2	0	1,474	0	0	16
2月	88,553	1	0	1,655	0	0	28
3月	100,797	1	0	1,867	0	0	30
合計	1,135,136	11	0	18,802	0	0	490

	一般検 査	生化学 検査	血液検 査	血清検 査	輸血検 査	細菌検 査	生理検 査	病理検 査	細胞診 検査
4月	17,347	46,002	20,922	2,798	3,426	1,746	1,023	1,159	840
5月	17,255	46,299	21,113	2,956	4,790	2,553	976	1,562	1,074
6月	17,321	47,831	21,812	2,880	4,816	1,857	993	1,584	993
7月	18,645	48,095	20,511	3,027	2,335	1,878	1,131	1,672	1,157
8月	16,870	43,248	18,378	2,900	1,972	1,881	920	1,480	977
9月	17,370	43,416	18,732	2,977	2,141	2,388	1,021	1,499	1,289
10月	19,823	48,988	20,707	3,311	2,345	2,720	1,102	1,670	1,299
11月	16,843	41,793	17,657	2,732	1,946	1,896	964	1,318	975
12月	17,131	46,485	19,828	3,014	2,557	2,192	976	1,359	1,190
1月	16,972	44,126	18,809	2,995	2,626	2,071	1,031	1,387	1,110
2月	16,448	42,899	18,564	2,937	2,325	1,960	950	1,323	1,147
3月	18,302	49,176	21,554	3,351	2,406	2,071	1,140	1,615	1,182
合計	210,327	548,358	238,587	35,878	33,685	25,213	12,227	17,628	13,233

4. 血液製剤使用量

	人全血 液	濃厚赤 血球	洗浄赤 血球	白血球 除去赤 血球	新鮮凍 結血漿	濃厚血 小板	自己血	新鮮血	合計
4月	0	336	10	8	330	175	18	0	877
5月	0	525	8	16	295	395	29	0	1,268
6月	0	531	16	20	315	700	12	0	1,594
7月	0	489	16	20	310	535	19	0	1,389
8月	0	471	12	0	295	650	2	0	1,430
9月	0	463	4	0	165	470	9	0	1,111
10月	0	469	24	0	270	600	4	0	1,367
11月	0	353	8	0	165	750	4	0	1,280
12月	0	411	16	0	351	550	3	0	1,331
1月	0	489	6	0	471	435	0	0	1,401
2月	0	370	0	0	310	450	0	0	1,130
3月	0	419	8	0	300	610	0	0	1,337
合計	0	5,326	128	64	3,577	6,320	100	0	15,515

5. 画像診断・放射線治療件数

	画像診断部門								
	単純検査		造影検査		特殊検査				小計
	一般撮影	断層撮影	消化器撮影	その他	CT	MRI	超音波	核医学	
9年4月	1,825	16	151	180	413	135	285	97	3,102
9年5月	2,073	18	163	155	423	132	266	95	3,325
9年6月	1,976	29	172	155	428	130	280	103	3,273
9年7月	2,099	17	192	182	453	153	306	94	3,496
9年8月	1,794	24	178	139	397	125	269	93	3,019
9年9月	1,848	18	191	213	406	135	282	102	3,195
9年10月	2,160	22	194	208	464	164	327	115	3,654
9年11月	1,811	28	163	166	370	139	278	85	3,040
9年12月	2,082	21	180	187	406	135	334	85	3,430
10年1月	2,007	12	127	156	391	135	304	105	3,237
10年2月	1,903	15	126	124	411	145	294	108	3,126
10年3月	2,250	19	148	201	462	162	370	134	3,746
計	23,828	239	1,985	2,066	5,024	1,690	3,595	1,216	39,643
	治 療			合計					
	リニ アック	治 療 計画等	小計						
9年4月	877	295	1,172	4,274					
9年5月	798	310	1,108	4,433					
9年6月	789	356	1,145	4,418					
9年7月	1,151	344	1,495	4,991					
9年8月	1,287	328	1,615	4,634					
9年9月	1,274	304	1,578	4,773					
9年10月	973	342	1,315	4,969					
9年11月	1,051	284	1,335	4,375					
9年12月	1,081	289	1,370	4,800					
10年1月	917	363	1,280	4,517					
10年2月	1,033	384	1,417	4,543					
10年3月	1,161	392	1,553	5,299					
計	12,392	3,991	16,383	56,026					

6. 栄養指導実施状況

年度	病態別	個別指導															集 団 指 導		合 計
		外 来							入 院							合 計	延 回 数	延 人 数	
		糖 尿 病	高 血 圧 症	高 脂 血 症	肝 臓 病	心 臓 病	そ の 他	小 計	糖 尿 病	高 血 圧 症	肝 臓 病	心 臓 病	そ の 他	小 計	病 棟 訪 問				
平成 6 年度	685	31	10	4	8	3	741	94	5	3	1	6	109	22	872	22	78	950	
平成 7 年度	547	23	23	4	3	3	603	50	3	0	1	8	62	17	682	21	72	754	
平成 8 年度	436	70	53	1	7	7	574	33	1	0	1	3	38	79	691	22	131	822	
平成 9 年度	182	28	54	-	1	4	269	18	9	-	2	3	32	158	459	22	84	543	

7. 患者食数と食材料費

区分 月別	患者食数			検食 保存食	食数の 合 計 (食)	食材料費	
	一般治療食		特別治療食 (加算)			購入費 (千円)	1人1日 当り(円)
	常食	特別食(非加算)					
8年4月	13,930	3,040	4,965	360	22,295	5,559	748
8年5月	13,970	3,715	4,179	372	22,236	5,694	768
8年6月	13,827	4,004	4,528	360	22,719	6,134	810
8年7月	14,874	3,901	4,439	372	23,586	5,970	759
8年8月	14,243	3,887	3,457	372	21,959	5,613	766
8年9月	13,689	4,618	3,465	360	22,132	5,377	729
8年10月	14,147	4,340	4,240	372	23,099	5,395	700
8年11月	13,380	4,053	4,405	360	22,198	5,053	683
8年12月	12,063	5,189	3,706	372	21,330	5,212	733
9年1月	12,568	4,266	3,741	372	20,947	4,988	714
9年2月	12,772	4,118	4,402	336	21,628	5,223	724
9年3月	14,025	5,029	5,169	372	24,595	6,240	761
合計	163,488	50,160	50,696	4,380	268,724	66,458	8,895
月平均	13,624	4,180	4,225	365	22,394	5,538	741
平成8年度	162,780	47,844	53,199	4,380	268,202	60,453	645
平成7年度	156,311	50,202	51,470	4,392	262,375	58,296	667
平成6年度	138,874	48,962	44,187	4,380	236,403	60,328	766

8. 医薬品購入状況(薬効別)

薬物分類	平成7年度		平成8年度		平成9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	22,942	2.50%	21,297	1.96%	23,200	2.29%
末梢神経系薬	8,444	0.92%	8,528	0.78%	8,267	0.82%
感覚器官用薬	1,760	0.19%	2,697	0.25%	2,905	0.29%
循環器官用薬	106,449	11.58%	109,766	10.09%	99,750	9.86%
呼吸器官用薬	9,184	1.00%	10,077	0.93%	12,651	1.25%
消化器官用薬	88,054	9.58%	100,073	9.20%	93,516	9.24%
ホルモン剤(含抗ホ剤)	53,711	5.84%	61,343	5.64%	64,524	6.38%
泌尿生殖器官及び肛門用薬	6,548	0.71%	7,352	0.68%	7,425	0.73%
外皮用剤	15,951	1.74%	17,196	1.58%	17,417	1.72%
その他個々の器官系用医薬品	309	0.03%	559	0.05%	249	0.02%
ビタミン剤	4,880	0.53%	5,674	0.52%	5,241	0.52%
滋養強壮変質剤	51,761	5.63%	54,308	4.99%	49,215	4.86%
血液及び体液用剤	94,248	10.25%	131,974	12.13%	110,086	10.88%
人工灌流用剤	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
その他の代謝性医薬品	44,926	4.89%	44,519	4.09%	41,425	4.09%
細胞賦活用薬	0	0.00%	11	0.00%	28	0.00%
腫瘍用剤	108,246	11.78%	187,285	17.21%	172,993	17.09%
アレルギー用薬	4,054	0.44%	5,217	0.48%	5,264	0.52%
漢方製剤	9,687	1.05%	8,628	0.79%	6,476	0.64%
抗生物質製剤	67,740	7.37%	79,973	7.35%	73,471	7.26%
化学療法剤	13,537	1.47%	17,973	1.65%	16,965	1.68%
生物学的製剤	71,689	7.80%	65,949	6.06%	60,401	5.97%
寄生動物に対する薬	16	0.00%	31	0.00%	46	0.00%
調剤用薬	3,476	0.38%	3,699	0.34%	3,476	0.34%
診断用薬	81,010	8.81%	91,408	8.40%	83,383	8.24%
その他治療を目的としない医薬品	12,544	1.36%	14,775	1.36%	15,916	1.57%
アルカロイド系製剤(天然麻薬)	30,018	3.27%	28,825	2.65%	29,591	2.92%
非アルカロイド系麻薬	1,400	0.15%	2,513	0.23%	1,831	0.18%
その他	6,659	0.72%	6,565	0.60%	6,429	0.64%
合 計	919,243	100.00%	1,088,215	100.00%	1,012,141	100.00%

9. 患者数の状況

9-1. 患者数

診療 日数		外来患者			入院 患者					
外来	入院	新患	再来（含再来初診）	1日平均患者数	入院	退院	延 患 者数	1日平均 患者数	平均在 院日数	病床利 用率
245	365	6,085	82,270	88,355	361	2,674	(225) 2,650	311	42.6	86.8

9-2. 平成9年度新規登録患者の主要病類・性・住所地状況

平成9年度			合計	I	Ⅱ 1	Ⅱ 2	Ⅲ 1	Ⅲ 2	Ⅳ	V	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Ⅸ
県内	仙台市	男	244	3	80	43	3	8	4	2	1	5	13	41
		女	264	3	75	39	5	4	7	0	3	8	14	23
		計	508	6	155	82	8	12	11	2	4	13	27	64
	仙台市以外	男	1,137	28	281	179	15	40	11	0	4	49	73	239
		女	1,276	22	247	266	27	17	19	2	6	47	69	201
		計	2,413	50	528	445	42	57	30	2	10	96	142	440
	合計	2,921	56	683	527	50	69	41	4	14	109	169	504	
県外	男	101	1	58	18	1	0	0	0	2	1	4	6	
	女	113	1	36	20	3	0	1	0	0	5	6	13	
	計	214	2	94	38	4	0	1	0	2	6	10	19	
総計	男	1,482	32	419	240	19	48	15	2	7	55	90	286	
	女	1,653	26	358	325	35	21	27	2	9	60	89	237	
	計	3,135	58	777	565	54	69	42	4	16	115	179	523	
平成9年度			合計	X	XⅠ	XⅡ	XⅢ	XⅣ	XⅤ	XⅥ	XⅦ			
県内	仙台市	男	244	11	0	1	8	1	0	13	7			
		女	264	44	0	7	8	0	0	20	4			
		計	508	55	0	8	16	1	0	33	11			
	仙台市以外	男	1,137	60	1	8	29	1	0	113	6			
		女	1,276	184	1	11	29	3	0	118	7			
		計	2,413	244	2	19	58	4	0	231	13			
	合計	2,921	299	2	27	74	5	0	264	24				
県外	男	101	2	0	0	1	0	0	6	1				
	女	113	16	0	0	5	1	0	6	0				
	計	214	18	0	0	6	1	0	12	1				
総計	男	1,482	73	1	9	38	2	0	132	14				
	女	1,653	244	1	18	42	4	0	144	11				
	計	3,135	317	2	27	80	6	0	276	25				

(注) 表中の「主要病類」の分類は次のとおりである。

- I. 伝染病及び寄生虫病
- II 1. 悪性新生物
- II 2. 良性及び不詳の新生物
- III 1. 内分泌・栄養及び代謝の疾患
- IV. 血液及び造血器の疾患
- V. 精神障害
- VI. 神経系及び感覚器の疾患
- VII. 循環器系の疾患
- VIII. 呼吸器系の疾患

9-3. 平成9年度新規登録患者の主要病類・性・年齢別状況

(単位：人)

		合計	I	Ⅱ ₁	Ⅱ ₂	Ⅲ ₁	Ⅲ ₂	Ⅳ	V	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Ⅸ
男	10才以上	12	0	0	6	0	0	0	0	0	0	1	0
	10～19才	52	0	4	10	0	0	0	0	1	2	6	10
	20～29才	97	0	3	13	1	3	0	0	0	6	13	36
	30～39才	142	5	7	24	6	6	6	0	0	6	10	38
	40～49才	277	9	33	62	8	15	3	0	3	9	20	69
	50～59才	266	6	67	49	2	14	0	0	0	12	8	64
	60～69才	329	5	141	46	2	6	5	0	2	11	17	47
	70才以上	307	7	164	30	0	4	1	2	1	9	15	22
	計	1,482	32	419	240	19	48	15	2	7	55	90	286
女	10才以上	10	0	0	5	0	0	0	0	0	0	1	1
	10～19才	50	1	3	13	2	0	0	0	0	1	3	7
	20～29才	166	5	5	31	9	0	5	0	5	6	14	28
	30～39才	202	5	28	38	7	1	7	1	0	5	13	30
	40～49才	387	2	59	109	9	6	9	1	1	4	8	53
	50～59才	298	5	72	52	5	4	1	0	2	13	16	45
	60～69才	267	4	88	37	0	7	3	0	1	16	17	38
	70才以上	273	4	103	40	3	3	2	0	0	15	17	35
	計	1,653	26	358	325	35	21	27	2	9	60	89	237
合計	10才以上	22	0	0	11	0	0	0	0	0	0	2	1
	10～19才	102	1	7	23	2	0	0	0	1	3	9	17
	20～29才	263	5	8	44	10	3	5	0	5	12	27	64
	30～39才	344	10	35	62	13	7	13	1	0	11	23	68
	40～49才	664	11	92	171	17	21	12	1	4	13	28	122
	50～59才	564	11	139	101	7	18	1	0	2	25	24	109
	60～69才	596	9	229	83	2	13	8	0	3	27	34	85
	70才以上	580	11	267	70	3	7	3	2	1	24	32	57
	計	3,135	58	777	565	54	69	42	4	16	115	179	523
		合計	X	XⅠ	XⅡ	XⅢ	XⅣ	XⅤ	XⅥ	XⅦ			
男	10才以上	12	0	0	1	0	0	0	2	2			
	10～19才	52	4	0	2	6	0	0	6	1			
	20～29才	97	2	1	2	2	1	0	10	4			
	30～39才	142	11	0	3	7	0	0	12	1			
	40～49才	277	10	0	0	6	0	0	30	0			
	50～59才	266	10	0	0	5	0	0	28	1			
	60～69才	329	15	0	0	7	1	0	22	2			
	70才以上	307	21	0	1	5	0	0	22	3			
	計	1,482	73	1	9	38	2	0	132	14			
女	10才以上	10	0	0	1	0	0	0	2	0			
	10～19才	50	5	0	3	5	1	0	3	3			
	20～29才	166	31	1	3	2	0	0	17	4			
	30～39才	202	46	0	1	3	0	0	17	0			
	40～49才	387	89	0	3	9	1	0	23	1			
	50～59才	298	39	0	4	10	0	0	29	1			
	60～69才	267	14	0	1	8	1	0	30	2			
	70才以上	273	20	0	2	5	1	0	23	0			
	計	1,653	244	1	18	42	4	0	144	11			
合計	10才以上	22	0	0	2	0	0	0	4	2			
	10～19才	102	9	0	5	11	1	0	9	4			
	20～29才	263	33	2	5	4	1	0	27	8			
	30～39才	344	57	0	4	10	0	0	29	1			
	40～49才	664	99	0	3	15	1	0	53	1			
	50～59才	564	49	0	4	15	0	0	57	2			
	60～69才	596	29	0	1	15	2	0	52	4			
	70才以上	580	41	0	3	10	1	0	45	3			
	計	3,135	317	2	27	80	6	0	276	25			

9-4. 平成9年度新規登録患者の悪性新生物数

病名	件数		
	男性	女性	合計
141 舌の悪性新生物	9	5	14
142 大唾液腺の悪性新生物	2	1	3
143 歯肉の悪性新生物	1	2	3
144 口腔内の悪性新生物	2	0	2
145 その他の部位及び部位不明の口腔の悪性新生物	5	2	7
146 中咽頭の悪性新生物	7	0	7
147 鼻<上>咽頭の悪性新生物	4	0	4
148 下咽頭の悪性新生物	6	0	6
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	3	1	4
150 食道の悪性新生物	19	7	26
151 胃の悪性新生物	63	34	97
152 小腸、十二指腸の悪性新生物	2	1	3
153 結腸の悪性新生物	28	21	49
154 直腸、直腸S状結腸移行部及び肛門の悪性新生物	10	13	23
155 肝及び肝内胆管の悪性新生物	23	9	32
156 胆のう<嚢>及び肝外胆管の悪性新生物	5	7	12
157 膵の悪性新生物	14	2	16
158 後腹膜及び腹膜の悪性新生物	0	0	0
159 その他及び部位不明確の消化器及び腹膜の悪性新生物	1		
160 鼻腔、中耳及び副鼻腔の悪性新生物	10	4	14
161 咽頭の悪性新生物	15	0	15
162 気管、気管支及び肺の悪性新生物	73	34	107
164 胸腺、心及び縦隔の悪性新生物	0	0	0
170 骨及び関節軟骨の悪性新生物	1	1	2
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	0	4	4
173 皮膚その他の悪性新生物	2	0	2
174 女性乳房の悪性新生物	0	70	70
179 子宮の悪性新生物、部位不明	0	1	1
180 子宮頸の悪性新生物	0	25	25
182 子宮体の悪性新生物	0	14	14
183 卵巣及びその他の子宮付属器の悪性新生物	0	16	16
184 その他及び部位不明の女性生殖器の悪性新生物	0	1	1
185 前立腺の悪性新生物	30	0	30
186 睪丸<精巣>の悪性新生物	0	0	0
187 陰茎及びその他の男性生殖器の悪性新生物	3	0	3
188 膀胱の悪性新生物	18	9	27
189 腎並びにその他及び部位不明の泌尿器の悪性新生物	12	5	17
191 脳の悪性新生物	10	5	15
192 その他の部位及び部位不明の神経系の悪性新生物	1	0	1
193 甲状腺の悪性新生物	4	2	6
194 その他の内分泌腺及び関連組織の悪性新生物	0	2	2
195 その他の部位及び不明確な部位の悪性新生物	0	0	0
196 リンパ節の続発性及び詳細不明の悪性新生物	0	0	0
197 呼吸系及び消化系の続発性悪性新生物	3	5	8

198	その他の明示された部位の続発性悪性新生物	8	8	16
199	部位の明示されない悪性新生物	6	3	9
202	リンパ（球）様及び組織球組織のその他の悪性新生物	11	17	28
203	多発性骨髄腫及び免疫増殖性新生物	2	2	4
204	リンパ性白血病	0	2	2
205	骨髄性白血病	1	3	4
207	その他の明示された白血病	0	2	2
233	乳房及び泌尿生殖器系の上皮内癌	0	15	15
合 計		419	358	777

9-5. 癌登録患者の部位別総数

病名	件数		
	男性	女性	合計
140 口唇の悪性新生物	8	6	14
141 舌の悪性新生物	35	20	55
142 大唾液腺の悪性新生物	13	7	20
143 歯肉の悪性新生物	8	5	13
144 口腔床の悪性新生物	10	0	10
145 その他の部位及び部位不明の口腔の悪性新生物	11	5	16
146 中咽喉の悪性新生物	31	3	34
147 鼻<上>咽頭の悪性新生物	10	4	14
148 下咽頭の悪性新生物	42	4	46
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	14	1	15
150 食道の悪性新生物	416	89	505
151 胃の悪性新生物	1,810	792	2,602
152 小腸の悪性新生物、十二指腸を含む	19	14	33
153 結腸の悪性新生物	409	314	723
154 直腸、直腸S状結腸移行部及び肛門の悪性新生物	304	202	506
155 肝及び肝内胆管の悪性新生物	257	103	360
156 胆のう<嚢>及び肝外胆管の悪性新生物	102	99	201
157 膵の悪性新生物	174	94	268
158 後腹膜及び腹膜の悪性新生物	3	9	12
159 その他および部位不明確の消化器および腹膜	1	0	1
160 鼻腔、中耳及び副鼻腔の悪性新生物	29	14	43
161 咽頭の悪性新生物	109	7	116
162 気管、気管支及び肺の悪性新生物	892	318	1,210
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	8	9	17
170 骨及び関節軟骨の悪性新生物	11	8	19
171 結合組織及びその他の軟部組織の悪性新生物	26	18	44
172 皮膚の悪性黒色腫	7	7	14
173 皮膚その他の悪性新生物	12	5	17
174 女性乳房の悪性新生物	0	846	846
175 男性乳房の悪性新生物	4	0	4
179 子宮の悪性新生物、部位不明	0	18	18
180 子宮頸の悪性新生物	0	337	337
181 胎盤の悪性新生物	0	2	2
182 子宮体の悪性新生物	0	81	81
183 卵巣及びその他の子宮付属器の悪性新生物	0	110	110
184 その他及び部位不明の女性生殖器の悪性新生物	0	11	11
185 前立腺の悪性新生物	175	0	175
186 睪丸<精巣>の悪性新生物	6	0	6
187 陰茎及びその他の男性生殖器の悪性新生物	15	0	15
188 膀胱の悪性新生物	100	35	135
189 腎並びにその他及び部位不明の泌尿器の悪性新生物	87	42	129

191	脳の悪性新生物	41	31	72
192	その他の部位及び部位不明の神経系の悪性新生物	2	2	4
193	甲状腺の悪性新生物	22	39	61
194	その他の内分泌腺及び関連組織の悪性新生物	3	5	8
195	その他の部位及び不明確な部位の悪性新生物	18	11	29
199	部位の明示されない悪性新生物	51	38	89
201	ホジキン<HODGKIN>病	4	6	10
202	リンパ（球）様及び組織球組織のその他の悪性新生物	94	84	178
203	多発性骨髄腫及び免疫増殖性新生物	23	20	43
204	リンパ性白血病	11	11	22
205	骨髄性白血病	29	26	55
206	単球性白血病	1	2	3
207	その他の明示された白血病	1	2	3
208	細胞形態不明の白血病	3	1	4
233	乳房及び泌尿生殖器系の上皮内癌	0	75	75
234	その他および部位不明の上皮内癌	0	1	1
239	性質の明示されない新生物	1	0	1
合 計		5,463	3,994	9,457

※ 癌登録は、原発病名で行っている。

9-6. がん患者追跡調査年次別実測生存率表(全がん)

前号まで掲載してきた表の作成方法については、現在その標準化について検討中であり、可能な限り早急にとりまとめた上で、下記アドレスにおいて公開する予定ですので、後日ご確認ください。

<http://www.mcc.pref.miyagi.jp>

問い合わせ先：宮城県立がんセンター総務局企画情報室

Tel 022-384-3151 内線 114

研究編

第1章 学会発表

平成9年度（平成9年4月～10年3月）

a. 国際学会発表

○研究所・免疫学部門

- 1) Ebina, T., Murata, K. and Wakui, A.: Inhibition of tumor cell invasion in vitro by a Coriolus preparation, PSK. 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney, Australia, 1997. 6.
- 2) Ebina, T., Yamaguchi, T., Ohta, M. and Sasaki, E.: Extent of bovine rotavirus infection and diarrhea prevention by immunization to pregnant cows. The 6th China-Japan International Congress of Microbiology. Beijing, China, 1997. 8.

○研究所・薬物療法学部門

- 1) Shigeki Ujii and Hiroaki Kikuchi : Serum Se contents and the risk of cancer in epidemiologic research. 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney. 1997. 6.

○研究所・生化学部門

- 1) Miyagi T., Wada T., Iwamatsu A, Hata K, Yoshikawa Y. and Tokuyama S.: Cloning and expression of membrane-associated ganglioside sialidase. The 14th International Symposium Glycoconjugates. Zurich, Switzerland, 1997. 9.
- 2) Sawada M., Tokuyama S., Moriya S., Yamori T., Tsuruo T. and Miyagi T.: Sialidase activities of mouse colon adenocarcinoma 26 sublines with different metastatic potentials. The 14th International Symposium Glycoconjugates. Zurich, Switzerland, 1997. 9.
- 3) Swada M. and Miyagi T.: Sialidase expression in mouse B16 melanoma cells. International Symposium on Structure, Metabolism and Functions of Glycosphingolipids and Sphingolipids. Warsaw, Poland. 1997. 9.

○研究所・疫学部門

- 1) Y. Minami, N. Ohuchi, Y. Watanabe, A. Fukao, S. Hisamichi: Relationships between infant feeding methods and risk factors for breast cancer. The 2nd Asian-Pacific Congress of Epidemiology Jointly with the 8th Scientific Meeting of Japan Epidemiological Association. Tokyo. 1998. 1.

○医療局・内科

- 1) Akinori Sasaki et al : Relationship between urinary excretion of albumin, transferrin, and diabetic retinopathy in NIDDM. 16th International Diabetes Federation Congress. Helsinki, Finland. 1997. 7

○医療局・外科

- 1) T. Fujiya, K. Ouch, J. Mikuni, Y. Kakugawa, Y. Kamiyama, H. Ono and T. Sugawara: Prognostic factors in surgical treatment for gastric carcinoma : Results of 1933 patients with curative resection. The 2nd International Gastric Cancer Congress. Munich, 1997. 4

- 2) Junichi Mikuni, Kiyooki Ouchi, Yoichiro Kakugawa, Yasuhiko Kamiyama : A case of cholangiocellular carcinoma undergoing left hepatic lobectomy and caudate lobe resection with lymph nodes dissection. The 4th Congress of the Asian Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 1997. 6.

◦医療局・呼吸器科

- 1) S. Koinumaru, J. Saito. Y. Nakai: Tohoku lung cancer chemotherapy group concurrent hyperfractionated thoracic radiotherapy (TRT) with carboplatin and etoposide for the treatment of limited small cell cancer (LSCLC). 8th World Conference on Lung Cancer. Dublin, Ireland, 1997. 8.

◦医療局・泌尿器科

- 1) Tochigi, T., Kuwahara, M.: Neoadjuvant therapy by intra-arterial bolus or consecutive intravenous low-dose cisplatin with concurrent radiation for invasive bladder cancer. 24th Congress, Societe Internationale D' urologie, Montreal, Canada, 1997. 9.

◦医療局・耳鼻科

- 1) Yokoyama, J., Shiga, K., Saijo, S., Matsumoto, K., Ogawa, Y.: Newly developed two-route chemotherapy by super-selective intra-arterial infusion Cisplatin and STS for head and neck cancer. Japan-Taiwan Otolaryngology, Head and Neck Surgery Conference. Taiwan. 1997. 12.

b. 国内学会発表

◦研究所・免疫学部門

- 1) 海老名卓三郎：QOL向上を目指した新養子免疫療法（BAK,CAL）療法におけるCD56陽性細胞の役割、第8回日本生体防御学会、東京、1997. 7.
- 2) 小鎌直子、磯野法子、海老名卓三郎：タヒボ茶抽出物の抗腫瘍効果、第51回日本細菌学会東北支部総会、仙台、1997. 9.
- 3) 海老名卓三郎、藤宮芳章、永田欽也、田中和也、田村啓二：QOL向上を目指した新養子免疫療法、第56回日本癌学会総会、京都、1997. 9.
- 4) 山口智宏、藤宮芳章、鈴木洋一、片倉隆一、海老名卓三郎：glioblastoma患者由来 γ δ T細胞の抗腫瘍活性及び養子免疫療法への応用、第56回日本癌学会総会、京都、1997. 9.
- 5) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：glioblastoma患者末梢血由来 γ δ T cellsのIL-2 及びIL-12による活性化機構の中のIL-2 receptorの役割、第56回日本癌学会総会、京都、1997. 9.
- 6) 大志万浩一、藤宮芳章、小堀英和、海老名卓三郎：ヒメマツタケ（Agaricus blazei）抽出物の抗腫瘍効果及びそのメカニズム、第56回日本癌学会総会、京都、1997. 9.
- 7) 海老名卓三郎：QOL向上を目指した新養子免疫（BAK）療法、第35回日本癌治療学会総会、京都、1997. 10.
- 8) 海老名卓三郎、藤宮芳章、田村啓二：新養子免疫療法におけるCD56陽性細胞の役割、第27回日本免疫学会総会、札幌、1997. 10.

- 9) 磯野法子、海老名卓三郎：抗CD44抗体によるマウスlymphoma R L Ⅱ-1 細胞の肝転移の抑制、第27回日本免疫学会総会、札幌、1997. 10.
- 10) 海老名卓三郎、高野昇一：BRM活性化キラー（BAK）養子免疫療法におけるIFN- γ 産生 γ δ T細胞の役割、第10回日本BRM学会学術集会総会、広島、1997. 12.

◦研究所・病理学部門

- 1) 立野紘雄、鈴木洋一、片倉隆一、吉本高志：深部静脈閉塞を来したpapillary meningiomaと思われる一例、第15回日本脳腫瘍病理学会、佐賀、1997. 4.
- 2) 立野紘雄、佐藤郁郎：肉芽腫性炎症？と誤診した悪性疾患の一例、第27回東北新潟病理検討会、秋田、1997. 7.

◦研究所・薬物療法学部門

- 1) 氏家重紀、伊藤友美、菊池寛昭：血清Se値と癌罹患のリスク、日本微量元素学会、東京、1997. 7.
- 2) 氏家重紀、菊池寛昭：血清Se値と癌罹患の関連、日本癌学会、京都、1997. 9.
- 3) 菊池寛昭、氏家重紀：抗がん剤感受性とDNA障害の関連、第15回日本ヒト細胞学会大会、大阪、1997. 9.

◦研究所・生化学部門

- 1) 澤田正志、森谷節子、矢守隆夫、鶴尾 隆、宮城妙子：マウス結腸癌colon26細胞の転移能に関与するシアリダーゼの検索、第6回がん転移研究会、広島、1997. 4.
- 2) 宮城妙子、和田 正、岩松明彦、秦 敬子、吉川裕子、徳山 聡：形質膜シアリダーゼのcDNAクローニングとその発現、第63回日本生化学会東北支部会、仙台、1997. 5.
- 3) 宮城妙子、和田 正、岩松明彦、吉川裕子、徳山 聡：形質膜に局在するガングリオシド・シアリダーゼのcDNAクローニング、第19回糖質シンポジウム、西宮、1997. 8.
- 4) 澤田正志、森谷節子、和田 正、宮城妙子：COS細胞における脳由来ガングリオシド・シアリダーゼの発現とその酵素の性状、第70回日本生化学会、金沢、1997. 9.
- 5) 吉川裕子、徳山 聡、長谷川隆文、和田 正、宮城妙子：ヒト由来ガングリオシド・シアリダーゼのcDNAクローニングとその組織発現、第70回日本生化学会、金沢、1997. 9.
- 6) 和田 正、岩松明彦、吉川裕子、徳山 聡、宮城妙子：ウシ脳ガングリオシド・シアリダーゼのcDNAクローニング、第70回日本生化学会、金沢、1997. 9.
- 7) 澤田正志、和田 正、矢守隆夫、鶴尾 隆、谷口俊一郎、宮城妙子：がん転移に関するシアリダーゼ分子種の検索—マウス結腸癌colon26及びB16メラノーマ細胞について、第56回日本癌学会総会、京都、1997. 9.

◦研究所・疫学部門

- 1) 南 優子、大内憲明、田枝督教、深尾 彰、久道 茂：良性乳腺疾患の組織型別リスクファクター、第56回日本癌学会、京都、1997. 9.

◦研究所・人文科学部門

- 1) 長井吉清：地方がんセンターと市中病院に於ける予後告知の状況、第20回日本プライマリ

ー・ケア学会、東京、1997. 6.

- 2) 長井吉清：インフォームド・コンセントの在り方とQOLとの関係、第56回日本癌学会、京都、1997. 9.
- 3) 長井吉清：在宅ケアへのご遺族の評価、第3回日本緩和医療学会、京都、1998. 3.

○医療局・内科

- 1) 大方俊樹、本島 正、高橋 功：胃内多発病変をきたした2症例、第275回仙南消化器病研究会、大河原町、1997. 9.
- 2) 大方俊樹、本島 正、高橋 功：Krukenberg腫瘍の1例、第17回仙台消化器内視鏡懇話会、仙台市、1997. 11.
- 3) 大方俊樹、本島 正、高橋 功：胃神経鞘腫の1例、第277回仙南消化器病研究会、大河原町、1998. 3.
- 4) 小野寺博義、鵜飼克明：シンポジウム「危険因子からみた肝癌の予知を集検にどう生かし得るか」——ハイリスク群における肝細胞の予防——、第36回日本消化器集団検診学会総会、浜松、1997. 5.
- 5) 小野寺博義、鵜飼克明、鈴木雅貴：肝細胞癌ハイリスク群から発見された肝細胞癌症例の検討、日本超音波医学会第69回研究発表会、東京、1997. 5.
- 6) 小野寺博義：モーニングレクチャー——やさしい肝の超音波診断——、日本超音波医学会第70回研究発表会、仙台、1997. 11.
- 7) 小野寺博義：シンポジウム「成人病と超音波」——超音波検査と肝胆膵疾患のスクリーニング——、日本超音波医学会第70回研究発表会、仙台、1997. 11.
- 8) 小野寺博義、他：ワークショップ「腹部超音波検診の今日的課題とその対応」——超音波集検で拾い上げた肝癌ハイリスク群の経過観察における問題点——、第35回日本消化器集団検診学会秋季大会、鹿児島、1997. 11.
- 9) 桑島一郎、萱場佳郎、佐々木明德、本島 正、高橋 功、大方俊樹、鈴木 裕、中野 昇、島田剛延、池田 卓：名取市における大腸がん検診（第6報）、第35回日本消化器集団検診学会東北支部例会、福島、1997. 7.
- 10) 鵜飼克明、小野寺博義、鈴木雅貴：IDUSにて診断された肝細胞癌の胆管内発育に伴う胆道出血、日本超音波医学学会第69回研究発表会、東京、1997. 5.
- 11) 鵜飼克明、小野寺博義、鈴木雅貴：肝細胞癌の長期生存に関与する因子、第158回日本消化器病学会東北支部例会、シンポジウム（肝細胞癌治療の長期成績）、福島、1997. 7.
- 12) 鵜飼克明、小野寺博義、三國潤一：肝悪性腫瘍に対する経動脈性門脈造影下CT（CTduring arterial portography；CTAP）における偽腫瘍の検討、第160回日本消化器病学会東北支部例会、仙台、1998. 2.
- 13) 鵜飼克明、小野寺博義、鈴木雅貴、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、三國潤一、大内清昭：術前診断の困難であった肝Hyalinized hemangiomaの一症例、第160回日本消化器病学会東北支部例会、仙台、1998. 2.

- 14) 鈴木雅貴、小野寺博義、高橋 功、佐々木明德、萱場佳郎、鵜飼克明、桑島一郎、本島 正、大方俊樹、鈴木 裕、中野 昇：管腔内超音波検査法（IDVS）による胆管癌水平方向進展の検討、第10回東北膵・胆道研究会、山形、1997. 10.
- 15) 鈴木雅貴、小野寺博義：シンポジウム「胆膵疾患における内視鏡の役割」～胆膵疾患に対する経乳頭的管腔内超音波検査法（IDVS）の臨牀的意義、第116回日本消化器内視鏡学会東北支部例会、仙台、1998. 2.
- 16) 鈴木雅貴：EVS,IDVSが有用であった微小膵腫瘍の一例、第54回東北腹部画像診断研究会、仙台、1998. 2.

○医療局・外科

- 1) 大内清昭、菅原 暢、藤谷恒明、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤一：生存率、QOLからみた胃癌に対する姑息手術の意義、第35回日本癌治療学会総会、京都、1997. 8.
- 2) 橋本博史、山並秀章、三國潤一、角川陽一郎、神山泰彦、藤谷恒明、小野日出磨、菅原 暢、大内清昭：非触知乳癌の検討、第59回日本臨床外科医学会総会、大阪、1997. 11.
- 3) 菅原 暢、大内清昭、小野日出磨、藤谷恒明、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤一、遠藤公人：大腸癌における血中E-カドヘリン濃度測定の意義、第97回日本外科学会、京都、1997. 4.
- 4) 菅原 暢、大内清昭、藤谷恒明、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤一：検診で発見された乳癌の特徴と治療上の問題点、第35回日本癌治療学会、京都、1997. 10.
- 5) 小野日出磨、大内清昭、菅原 暢、藤谷恒明、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤一、遠藤公人：大腸癌転移リンパ節におけるカドヘリン、カテニン発現についての検討、第26回癌とリンパ節研究会、京都、1998. 4.
- 6) 神山泰彦、大内清昭、菅原 暢、小野日出磨、藤谷恒明、角川陽一郎、三國潤一、山並秀章：リンパ節転移リスクファクターからみた直腸sm癌の外科治療方針、第21回仙台臨床外科学会、仙台、1997. 4.
- 7) 神山泰彦、大内清昭、菅原 暢、小野日出磨、藤谷恒明、角川陽一郎、三國潤一、山並秀章：リンパ節転移リスクファクターからみた下部直腸sm癌の手術適応と術式について、第50回日本消化器外科学会総会、横浜、1997. 7.
- 8) 神山泰彦、大内清昭、菅原 暢、小野日出磨、藤谷恒明、角川陽一郎、三國潤一、山並秀章：bipolar scissorsを用いた自律神経温存・D3郭清低位前方切除術、第51回日本消化器外科学会総会、東京、1998. 2.
- 9) 神山泰彦、大内清昭、菅原 暢、小野日出磨、藤谷恒明、角川陽一郎、三國潤一、山並秀章：大腸sm癌手術症例からみた治療方針、第24回東北大腸癌研究会、仙台、1998. 2.
- 10) 神山泰彦、大内清昭、菅原 暢、小野日出磨、藤谷恒明、角川陽一郎、三國潤一、山並秀章：大腸癌における腫瘍灌流血および抹消血中SLX,STn測定の意義、第98回日本外科学会総会、東京、1998. 4.
- 11) 藤谷恒明、他：相対生存率を参考とした高齢者（80歳以上）胃癌の外科治療方針、第97回日

本外科学会総会、京都、1997. 4.

- 12) 藤谷恒明、他：胃癌手術後の予後因子—治癒・非治癒切除例における差について、第50回日本消化器外科学会総会、横浜、1997. 7.
- 13) 藤谷恒明、他：80歳以上の胃癌患者の外科的治療成績、第7回がん臨床研究フォーラム、東京、1997. 6.
- 14) 藤谷恒明、他：胃全摘・噴門側切除後の空腸嚢（パウチ）を用いた再建術の経験、第22回仙台地区臨床外科医会、仙台、1997. 10.
- 15) 藤谷恒明、他：高齢者（65歳以上）胃癌症例の外科治療成績と治療上の問題点、第159回日本消化器病学会東北地方会シンポジウム、仙台、1998. 2.
- 16) 藤谷恒明、他：仙台における胃癌治療の特徴：特に集検例を含めた胃癌治療における宮城県立がんセンターの特徴と治療成績、第51回日本消化器外科学会シンポジウム、東京、1998. 2.
- 17) 角川陽一郎、遠藤公人、三國潤一、藤谷恒明、神山泰彦、小野日出麿、菅原 暢、大内清昭、宮城妙子：大腸癌組織におけるシアリダーゼ活性の増加、第6回日本癌病態治療研究会、高崎、1997. 5.
- 18) 角川陽一郎、三國潤一、藤谷恒明、神山泰彦、菅原 暢、大内清昭、宮城妙子：大腸癌組織におけるシアリダーゼ活性上昇とその意義、第35回日本癌治療学会、京都、1997. 10.
- 19) 角川陽一郎、宮城妙子：大腸癌および胃癌組織におけるシアリダーゼ活性の上昇、第56回日本癌学会、京都、1997. 9.
- 20) 三國潤一、大内清昭、菅原 暢、小野日出麿、藤谷恒明、神山泰彦、角川陽一郎、山並秀章：HARMONIC SCALPELを用いた開胸開腹肝切除術、第50回日本消化器外科学会総会ビデオシンポジウム、1997. 7.
- 21) 山並秀章、藤谷恒明、大内清昭、菅原 暢、小野日出麿、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤一：胃全摘術における脾臓合併切除術の検討、第134回東北外科集談会、郡山、1997. 9.
- 22) 山並秀章、藤谷恒明、菅原 暢、小野日出麿、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤一、大内清昭：胃癌における胃全摘・脾臓合併切除例でのNa10,11リンパ節転移状況、第51回日本消化器外科学会、東京、1998. 2.

○医療局・呼吸器科

- 1) 松田 堯、小犬丸貞裕、小池加保兒、斎藤 亮、杉田 真：過敏性肺臓炎の一例、日本呼吸器学会東北支部会、仙台、1998. 3.
- 2) 小犬丸貞裕、杉田 真、斎藤 亮、小池加保兒、松田 堯：肺癌非切除長期生存例の検討、第38回日本肺癌学会、仙台、1997. 11.
- 3) 斎藤 亮、近藤 丘、松村輔二、大浦裕之、広瀬正秀、杉田 真、佐渡 哲、箕輪宗生、藤村重文：悪性胸膜中皮種に対し胸膜外肺全摘術を施行した6例の検討、日本呼吸器外科学会、金沢、1997. 5.

○医療局・放射線科

- 1) 松本 恒、菱沼民生、小川芳弘、山本理佳、小田和浩一、浅川 洋、横山純吉、志賀清人、西條 茂：チオ硫酸ナトリウム加CDDP動治療法に放射線を併用した難治性頭頸部癌の治療経験、第96回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、1997. 6.
- 2) 松本 恒、菱沼民生、小川芳弘、山本理佳、小田和浩一、浅川 洋、横山純吉、志賀清人、西條 茂：二経路投与による頭頸部腫瘍動治療法の検討、第97回日本医学放射線学会北日本地方会、盛岡、1997. 10.
- 3) 山本理佳、松本 恒、小田和浩一、菱沼民生、小川芳弘、浅川 洋、田勢 亨、地子久美子：Ovarian Torsion 2例のMR画像、第96回日本医学放射線学会北日本地方会、仙台、1997. 6.
- 4) 菱沼民生、星 章彦、松本 恒、山本理佳、小田和浩一、浅川 洋：TCP (tumor control probability), NTCP (normal tissue complication probability) からみた食道癌外照射方法の検討、第56回日本医学放射線学会総会、横浜、1997. 4.
- 5) 小川芳弘、菱沼民生、松本 恒、山本理佳、小田和浩一、浅川 洋：前立腺癌の放射線治療、第97回日本医学放射線学会北日本地方会、札幌、1997. 10、第2回東北泌尿器悪性腫瘍研究会、盛岡、1997. 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成長ホルモン周辺物質の検討—未治療患者における治療後の変動について—、第85回日本泌尿器科学会総会、横浜、1996. 4.
- 2) 沼畑健司、徳山 聡、栃木達夫、桑原正明、真嶋 光、中川晴夫、今井克忠：尿膜管腫瘍の3例、第216回日本泌尿器科学会東北地方会、仙台、1997. 6.
- 3) 桑原正明、栃木達夫、沼畑健司：前立腺生検におけるバイオプシーのしぼり込みについての検討、平成9年度厚生省がん研究助成金「前立腺がん集団検診の妥当性に関する研究」、第1回班会議、京都、1997. 6.
- 4) 沼畑健司、桑原正明、栃木達夫、洞口龍夫、佐藤滋彰：前立腺がん検診におけるPSA-densityのCut-off値についての検討、第6回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、仙台、1997. 7.
- 5) 沼畑健司、栃木達夫、桑原正明、真嶋 光、中川晴夫、今井克忠：浸潤性膀胱癌における膀胱部分切除術の検討、第217回日本泌尿器科学会東北地方会、福島、1997. 9.
- 6) 栃木達夫、徳山 聡、桑原正明、立野紘雄、今井克忠：浸潤性膀胱癌に対する集学的治療の効果と膀胱温存の試み、第34回日本癌治療学会総会、京都、1997. 10.
- 7) 栃木達夫、沼畑健司、徳山 聡、桑原正明：集学的治療で救命し得た大量の消化管出血を伴う脳転移を有したstageⅢC精巣腫瘍の一例、第62回日本泌尿器科学会東部総会、山梨、1997. 10.
- 8) 栃木達夫、沼畑健司、桑原正明：前立腺癌の各種内分泌療法におけるPSAとTestosteroneの

経時的変動について、第2回東北泌尿器悪性腫瘍研究会、盛岡、1997. 11.

- 9) 桑原正明、栃木達夫、沼畑健司：前立腺生検の適応決定における“バイオプシーのしぼり込み”についての検討、平成9年度厚生省がん研究助成金「前立腺がん集団検診の妥当性に関する研究」、第2回班会議、京都、1997. 11.

○医療局・耳鼻科

- 1) 西條 茂、横山純吉、志賀清人、松本 恒、小川芳弘：当科における上顎洞扁平上皮癌症例の治療について、日本耳鼻咽喉科学会宮城県地方部会、1997. 12.
- 2) 西條 茂、横山純吉、志賀清人：甲状腺扁平上皮癌の一例、日本耳鼻咽喉科東北連合学会、山形、1997. 7.
- 3) 西條 茂、横山純吉、志賀清人：下咽喉癌の治療について、第3回北日本頭頸部癌治療研究会、仙台、1997. 11.
- 4) 西條 茂、横山純吉、志賀清人：当科における臨床統計について、日本耳鼻咽喉科学会宮城県地方部会、1998. 3.
- 5) 志賀清人、松浦一登、横山純吉、西條 茂、宮城妙子、高坂知節：頭頸部腫瘍の診断および治療における患者血液中癌細胞の検出の有効性、日本外科学会総会、京都、1997. 4.
- 6) 志賀清人、横山純吉、西條 茂、宮城妙子、松浦一登、館田 勝：頭頸部癌における polymorphic markerを用いた遺伝子欠失およびRERの検討、日本頭頸部腫瘍学会総会、福岡、1996. 6.
- 7) 志賀清人、横山純吉、西條 茂：広範な舌癌頸部再発に対して行なった集学的治療の1例、日本耳鼻咽喉科学会、宮城県地方部会第89回例会、仙台、1997. 9.
- 8) 志賀清人、横山純吉、西條 茂、宮城妙子、松浦一登、飯田 勝：RT-PCR法を用いた頭頸部癌患者術後の免疫抑制機構の解析、日本耳鼻咽喉科学会、宮城県地方部会第90回例会、仙台、1997. 12.
- 9) 横山純吉、志賀清人、西條 茂、海老名卓三郎：頭頸部癌における輸血と免疫能の変動の検討、日本自己血輸血学会、大宮、1998. 2.
- 10) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：上顎に発生した菌原性石灰化皮腫の1例、日本耳鼻咽喉科宮城地方部会、仙台、1998. 3.
- 11) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：顎関節軟骨肉腫の1例、日本耳鼻咽喉科宮城地方部会、仙台、1997. 9.
- 12) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭頸部領域の抗酸菌感染症の遺伝子診断、日本口腔咽頭学会、千葉、1997. 9.
- 13) 横山純吉、志賀清人、西條 茂、松本 恒、小川芳弘：二経路投与法による超選択的動注療法、日本頭頸部腫瘍学会、福岡、1997. 6.
- 14) 横山純吉、志賀清人、西條 茂、松本 恒、奥田光崇：診断困難であった顎下部成人T細胞性リンパ腫の治療経験、日本耳鼻咽喉科東北連合学会、山形、1997. 7.

○医療局・脳神経外科

- 1) 立野紘雄、鈴木洋一、片倉隆一、吉本高志：深部静脈閉塞を来したpapillary meningiomaと思われる一例、日本脳腫瘍病理学会、
- 2) 鈴木洋一、片倉隆一、吉本高志：悪性腫瘍を疑わせた海綿静脈洞アスペルギルスの一例、北日本脳神経外科連合会、
- 3) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、吉本高志：Glioblastoma患者末梢血由来 T-cellのIL-2及びIL-12による活性化機構中のIL-2receptorの役割、脳と免疫
- 4) 片倉隆一：膠芽腫における治療成績の現状、全国がんセンターメデカルカンファレンス、
- 5) 鈴木洋一：膠芽腫に対する新たな養子免疫療法の模索、全国がんセンターメデカルカンファレンス、
- 6) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：Glioblastoma患者末梢血由来 T-cellのIL-2及びIL-12による活性化機構中のIL-2receptorの役割、日本癌学会
- 7) 片倉隆一、鈴木洋一、吉本高志、関根、垣添忠生：膠芽腫に対する固相化抗CD3抗体IL-2刺激リンパ球による長期維持療法、日本癌学会
- 8) 鈴木洋一、片倉隆一、吉本高志：中枢神経系悪性リンパ腫における免疫グロブリンH鎖再構成PCR検出法を用いたクローン解析、日本脳神経外科学会総会
- 9) 鈴木洋一：神経膠腫患者末梢血由来活性化リンパ球による免疫療法のための基礎的研究、厚生省がん研究助成金高倉班 松谷班合同班会議、1997. 7.
- 10) 鈴木洋一：Glioblastoma患者末梢血由来 T cellにおけるIL-2とIL-12によるIFNとTNFの産生、1997. 10.

○医療局・整形外科

- 1) 田子悟史、村上 亨：長管骨アダマンチノーマの一例、第89回東北整形災害外科学会、山形、1997. 4.
- 2) 村上 亨、佐藤明弘：転移性近位大腿骨骨腫瘍に対する手術療法、第90回東北整形災害外科学会、秋田、1997. 11.
- 3) 村上 亨、佐藤明弘：転移性胸椎腫瘍の臨床症状、手術成績の検討、第8回東北脊椎外科研究會、仙台、1998. 1.
- 4) 村上 亨：筋皮弁を用いて手術を行った軟部肉腫例の検討、第354回整形外科談論会、仙台、1998. 2.

○医療局・麻酔科

- 1) 安藤泰志、村上憲孝、佐々木規喜、山室 誠：術後疼痛管理に必要な期間の検討、第31回日本ペインクリニック学会総会、東京、1997. 7.
- 2) 山室 誠：パネルディスカッション：がん性疼痛と麻薬鎮痛薬、第18回日本麻酔薬理学会総会、東京、1996. 6.
- 3) 山室 誠：パネルディスカッション「在宅医療におけるペインクリニックの役割と問題点」、第31回日本ペインクリニック学会総会、東京、1997. 7.

- 4) 山室 誠：河北新報公開シンポジウム「高齢者のいのち・こころ」、「緩和医療の立場から」
仙台、1997. 12.

◦臨床検査技術部

- 1) 白井克彦：ミニシンポジウム「検体輸送システム」、第29回日本臨床病理学会東北支部総会、盛岡、1997. 7.
- 2) 小室邦子、佐藤郁郎、武田鉄太郎、大沼真喜子、植木美幸、阿部美和、田勢 亨、横山純吉、立野紘雄：ピットフォールに陥った顎下腺原発成人T細胞性リンパ腫の1例、第38回日本臨床細胞学会総会、高松、1997. 5.
- 3) 小室邦子：胃粘膜下腫瘍の1例―術中迅速腹水細胞診―、第29回細胞検査士会東北地区総会並びに研修会、仙台、1998. 3.
- 4) 大沼真喜子：シンポジウム「形態診断学における細胞診と組織診―その整合性について」乳腺、第34回日本臨床細胞学会東北支部連合会学術集会、郡山、1997. 7.
- 5) 石川和浩、野池道子、近野寿美枝、及川敏彦、白井克彦：検体搬送システム（TPS-600）の使用経験、第38回東北臨床衛生検査学会、山形、山形国際交流プラザ、1997. 10.
- 6) 阿部美和、立野紘雄、佐藤郁郎、小室邦子、大沼真喜子、加藤浩之、植木美幸：脱灰操作による免疫染色への影響（リンパ球関連抗原について）、第33回宮城県臨床衛生検査学会、仙台、1998. 3.
- 7) 植木美幸、小室邦子、大沼真喜子、阿部美和、加藤浩之、立野紘雄、佐藤郁郎、田勢 亨、鹿野和男：子宮体部異所性癌肉腫の1例、日本臨床細胞学会宮城県支部、第12回学術集会、仙台、1998. 3.
- 8) 野池道子、山田豊子、馬場みどり、岡崎妙子、佐藤裕美子、小室邦子、白井克彦：尿沈渣鏡検における異型細胞の検討、第46回日本臨床衛生検査学会、名古屋、1997. 5.

◦診療放射線技術部

- 1) 菅 尚明、荒ふみ子、渡邊信二：肝腫瘍の外照射法におけるNTCPの検討、第25回日本放射線技術学会秋季学術大会、奈良、1997. 10.
- 2) 菅尚 明、荒ふみ子、渡邊信二：肝腫瘍の外照射におけるNTCPの検討、第7回宮城県放射線技師会総合学術大会、仙台、1997. 11.
- 3) 平山 昭、山口道弘：SOMATOM PLUS, SOMATOM PLUS4におけるデータ互換性の検討及び両機種と比較、日本放射線技術学会第53回総合学術大会、横浜、1997. 4.
- 4) 平山 昭、山口道弘、前沢裕道：3D-CTにおける再構成補間法がStair-Step-Artifactに及ぼす影響、日本放射線技術学会第25回秋季学術大会、奈良、1997. 10.
- 5) 平山 昭、山口道弘、前沢裕道：3D画像におけるStair-Step-Artifactの評価について、第3回三次元CT研究会、名古屋、1998. 3.
- 6) 小山 洋、渡辺ヒサ子、千葉俊雄、足沢 信：多地点 テレビカンファランス システムについて、宮城県放射線技師会総合学術大会、仙台、1997. 11.

◦看護部

- 1) 佐藤寛子：尿路変更術を受け入れるまでの援助の一考察、看護業務検討部会 県立病院看護研究発表会、仙台、1998. 2.
- 2) 安部志保：終末に近いことを自覚し悲嘆を訴える患者と家族の看護、看護業務検討部会 県立病院看護研究発表会、仙台、1998. 2.
- 3) 津久井淳子、大場美代子、高橋玲子：無菌室におけるストレスへの援助—環境・食事・身体的変化について—、看護業務検討部会 県立病院看護研究発表会、仙台、1998. 2.
- 4) 荒木ひろえ：上部消化管内視鏡検査における洗浄消毒について、第16回東北地区消化器内視鏡技師研究会、仙台、1997. 12.
- 5) 木村佳枝、秋山由紀、大和理恵子、金子治江、星しげ子：意識障害のある患者の舌苔予防への援助、全国自治体病院学会、山形、1997. 10.
- 6) 星しげ子、佐久間文子、高橋美佐子：がん専門病院における告知とインフォームド・コンセント—病名告知とQOLの関係から—、第3回日本緩和医療学会、京都、1998. 3.

第2章 論文発表

a. 英文誌

◦研究所・免疫学部門

- 1) Fujimiya, Y., Suzuki, Y., Katakura, R., Miyagi, T., Yamaguchi, T., Yoshimoto, T. and Ebina, T.: In vitro interleukin 12 activation of peripheral blood CD3⁺ CD56⁺ and CD3⁺ CD56⁻ γ δ T cells from glioblastoma patients. Clin. Cancer Res. 3, 633-643, 1997.
- 2) Yamaguchi, T., Fujimiya, Y., Suzuki, Y., Katakura, R. and Ebina, T. : A simple method for the propagation and purification of γ δ T cells from the peripheral blood of glioblastoma patients using solid-phase anti-CD3 antibody and soluble IL-2. J. Immunol. Meth. 205, 19-28, 1997.

◦研究所・生化学部門

- 1) Tokuyama S., Moriya S., Yasui A., Miyazaki J., Taniguchi S. and Miyagi T. : Suppression of pulmonary metastasis in mouse B16 melanoma cells. Int. J. Cancer 73,410-415,1997.
- 2) Sawada M., Moriya S., Shineha R., Satomi S. and Miyagi T.:Comparative study of sialidase activity and GM3 content in B16 melanoma variants with different metastatic potential. Acta Biochimica Polonica 45,10-17,1998.
- 3) Hata K., Wada T., Hasegawa A., Kiso M., and Miyagi T. : Purification and characterization of a membrane-associated ganglioside sialidase from bovine brain. J. Biochem. 123, 899-905, 1998.

◦研究所・疫学部門

- 1) Sauvaget C, Tsuji I, Minami Y, Fukao A, Hisamichi S, Asano H, Sata M:Dementia-free life expectancy among elderly Japanese. Gerontology. 43, 168-175, 1997.
- 2) Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S : Risk factors for breast cancer : A case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. Breast Cancer Research and Treatment. 44, 225-233, 1997.
- 3) Minami Y, Ohuchi N, Taeda Y, Fukao A, Hisamichi S : Risk factors for benign breast disease according to histopathological type: Comparisons with risk factors for breast cancer. Japanese Journal of Cancer Research. 89, 116-123, 1998.

◦医療局・外科

- 1) Kiyoaki Ouchi, Tohoru Sugawara, Hidemaro Ono, Tsuneaki Fujiya, Yasuhiko Kamiyama, Yoichiro Kakugawa, Junichi Mikuni, Kojin Endo: Differences in tumor growth measured by carcinoembryonic antigen doubling time between synchronous and metachronous hepatic colorectal metastases. Dig. Surg. 14, 393-397, 1997.
- 2) Kiyoaki Ouchi, Tohoru Sugawara, Hidemaro Ono, Tsuneaki Fujiya, Yasuhiko Kamiyama, Yoichiro Kakugawa, Junichi Mikuni, Hideaki Yamanami : Palliative operation for cancer of the head of the pancreas : significance of pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation

therapy for survival and quality of life. World J. Surg. 22, 413-417, 1998.

◦医療局・呼吸器科

- 1) Satoru Iwabuchi, Kaoru Koike, et al : Iatrogenic paraplegia caused by surgicel used for hemostasis during a thoracotomy : Report of a case. Surg. Today 27 : 969-970, 1997.
- 2) Satoru Iwabuchi. Kaoru Koike, et al : Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung, Respiration, 64 : 54-58, 1997.
- 3) S. Koinumaru. T. Matsuda. J. Saito, Y. Nakai : Pilot study of UFT combined with 5 consecutive days cisplatin in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 18, 241-251, 1997.

◦医療局・泌尿器科

- 1) Ichiiyanagi, O., Nakada, T., Ishigooka, M., Hayami, S., Sanjyo, Y., Kubata, Y., Nakashima, K. Sakai, H., Kuwahara, M. : Pure silicate fragment in a recurrent stone former of calcium oxalate. Urologia Int. 58 : 192-196, 1997.

◦医療局・耳鼻科

- 1) Kazuto Matsuura, Kiyoto Shiga, Junkichi Yokoyama, Shigeru. Saijo, Taeko Miyagi, Tomonori Takasaka : Loss of heterozygosity of chromosome 9p21 and. 7q31 is correlated with high incidence of recurrent tumor in head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Research, 18, 453-458, 1998.

◦医療局・脳神経外科

- 1) Yoshiaki Fujimiya, Youichi Suzuki, Ryuichi Katakura, Taeko Miyagi, Tomohiro Yamaguchi, Takashi Yoshimoto, and Takusaburo Ebina : In vitro interleukin 12 activation of peripheral blood CD3⁺ CD56⁺ and CD3⁺ CD56⁻ γ δ T cells from glioblastoma patients. Clinical Cancer Research 3 : 633-643, 1997.
- 2) Tomohiro Yamaguchi, Yoshioaki Fujimiya, Youichi Suzuki, Ryuichi Katakura, Takusaburo Ebina : A simple method for the propagation and purification of γ δ T cells from the peripheral blood of glioblastoma patients using solid-phase anti-CD3 antibody and soluble IL-2. J. Immunological Methods 205 : 19-28, 1997.
- 3) Yoshiaki Fujimiya, Youichi Suzuki, Koichi Ohshima, Hidekazu Kobori, Takusaburo Ebina and Ryuichi Katakura : Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the Basidiomycetes, Agaricus blazei via NK cell activation and apoptosis. Cancer Immunol. Immunother 46 : 147-159, 1998.
- 4) S. Higano, S. Takahashi, N. Kurihara, K. Matsumoto, R. Shirane, R. Katakura, L.N. Singh and S. Yamada : Supratentorial primary intra-axial tumors in children MR and CT evaluation. Acta Radiologica 38 : 945-952. 1997.

b. 邦 文 誌

◦研究所・免疫学部門

- 1) 海老名卓三郎：がん共生しようーMHC非拘束性白血球を利用した新癌免疫療法、東北の
コロニー 30、41-47、1997.
- 2) 海老名卓三郎、小鎌直子、村田和子：結核菌製剤 Z-100 の転移抑制効果、Biotherapy.
11 (12)、1265-1269、1997.
- 3) 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2報）、自己血輸血、10 (2)、230-238、1997.
- 4) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：glioblastoma患者末梢血由来 γ
 δ T cells のIL-2 及びIL-12による活性化機構の中のIL-2 receptorの役割、神経免疫研
究、10、35-39、1997.

◦研究所・薬物療法学部門

- 1) 氏家重紀・伊藤友美・菊池寛昭：血情 S e 値と癌罹患のリスク
Biomed. Res. Trace Elements. 8 (3) 75-76. 1997.

◦研究所・疫学部門

- 1) 高野 昭、奥野ヨシ、南 優子、坪野吉孝：がん登録者の死亡情報について、死亡者リスト
と登録者リストのリンケージ、厚生省がん研究助成金地域がん登録の精度向上と活用に関す
る研究班（主任研究者、大島 明）平成8年度報告書、87-89、1997.
- 2) 南 優子、渡辺洋子、坪野吉孝、奥野ヨシ、高野 昭：がん罹患の地域差を規定する要因に
関する研究、肺がんの地域分布について、厚生省がん研究助成金地域がん登録の精度向上と
活用に関する研究班（主任研究者、大島 明）平成8年度報告書、107-109、1997.

◦医療局・内科

- 1) 小野寺博義、鵜飼克明、鈴木雅貴、他：地域を対象とした肝胆膵がん集団検診の限界、日消
集検誌 35 (4) : 541-544、1997.
- 2) 小野寺博義、鵜飼克明、鈴木雅貴、他：肝細胞癌ハイリスク群の取り扱いとその問題点、日
消集検誌 36 (1) : 59-64、1998.
- 3) 佐々木明德、鈴木 裕：高血圧症合併インスリン非依存糖尿病 (N I D D M) 患者における
早期糖尿病性腎症に対する塩酸イミダプリルの効果、臨牀と研究、75 (3) 196-198、
1998.
- 4) 奥田光崇：造血器悪性腫瘍の治療について、名取岩沼医師会報 58
- 5) 中野 昇：消化器癌の内科的治療、名取岩沼医師会報 57. 1997.

◦医療局・外科

- 1) 橋本博史、遠藤公人、三國潤一、角川陽一郎、神山泰彦、藤谷恒明、小野日出麿、菅原 暢、
大内清昭：腫瘍内にビリルビン生成を認めた胃平滑筋腫の1例、日本消化器外科学会雑誌、
30、2186-2190、1997.
- 2) 遠藤公人、大内清昭、藤谷恒明、菅原 暢、小野日出麿、神山泰彦、角川陽一郎、三國潤

一：同時性多発胃癌切除例の検討、日本臨床外科学会雑誌、59、31－35、1998.

- 3) 菅原 暢、佐藤 智、山室 誠、岡部 健：特集がん患者の訴える痛みの治療病院と地域の連携－勤務医の立場から－、治療、79 (10)、89－92、1997.
- 4) 藤谷恒明、他：原発巣に著明な骨形成を伴い、切除後に骨転移をきたした早期胃癌の1例、癌の臨床、43、541－545、1997.
- 5) 藤谷恒明、他：直接・遠隔成績からみた高齢者胃癌の外科治療方針、消化器癌、7、223－228、1997.
- 6) 藤谷恒明、他：加齢に伴う胃癌の臨床病理学的特徴の変化と治療上の問題点、日本消化器外科学会雑誌、30、1966－1705、1997.

○医療局・呼吸器科

- 1) 鈴木 聡、小池加保兒、他：糖代謝の抑制が肺胞水分吸収におよぼす影響、日本臨床生理学会雑誌 27 (6)、381－387、1997.

○医療局・放射線科

- 1) 菱沼民生、富沢信夫、他：乳癌術後予防照射後に高度房室ブロックを来したと思われる1例、臨床放射線 42 (8)、957－960、1997.
- 2) 菱沼民生、星 章彦、他：他臓器転移を有する4期食道癌症例に対する放射線治療の検討、癌の臨床 43 (5)、506－510、1997.

○医療局・耳鼻科

- 1) 西條 茂：頭頸部悪性腫瘍について、名取岩沼医師会報58、2－5、1998.
- 2) 横山純吉、志賀清人、西條 茂、松本 恒、小川芳弘：二経路投与法による超選択的動注療法、頭頸部腫瘍 24 (1) 18－24、1998.
- 3) 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 (第2報)、自己血輸血 10 (2)、230－238、1997.
- 4) 横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭頸部領域の抗酸菌感染症の遺伝子診断 口腔咽頭誌 10 (3)、307－313、1998.

○医療局・脳外科

- 1) 鈴木洋一、片倉隆一、藤宮芳章、海老名卓三郎、吉本高志：Glioblastoma患者末梢血由来 γ δ T cells のIL-2及びIL-12による活性化機構の中のIL-2 receptorの役割、神経免疫研究 10:35－39、1997.

○医療局・麻酔科

- 1) 山室 誠：がん性疼痛と麻薬鎮痛薬、Pharmacoaesthesiology 10 (1) : 2－4 : 1997.
- 2) 山室 誠：がん性疼痛治療法の実践、治療 789 (10) : 9－21、1997.
- 3) 山室 誠、佐藤 智、堀 正樹：がん性疼痛と神経ブロック療法、ペインクリニック 18 (8) : 1135－1145、1997.
- 4) 山室 誠：神経ブロックの可能性－がん患者の痛み、新薬と治療 48 (1) : 18、1998.
- 5) 山室 誠、佐藤 智、堀 正樹、岡部 健：在宅医療におけるペインクリニックの役割

と問題点ーがん専門病院の立場から、ペインクリニック 19(2) : 198-205、1998.

- 6) 山室 誠：ターミナル・ケアの実際ー麻酔科医による緩和医療ー、日臨床会誌 18(3) : 222-228、1998.
- 7) 山室 誠：仙骨硬膜外腔アルコール連続注入法、ペインクリニック 18(6) : 752-757、1997.
- 8) 佐藤 智、山室 誠：神経ブロック、癌のPalliative Therapy、3(4) : 8-12、1997.
- 9) 佐藤 智、山室 誠、堀 正樹：大切な日々をご家庭でー痛みの治療ー病院から在宅医療チームへー、山室誠(編)：がん患者の訴える痛みの治療、治療、79 : 55-61、1997.
- 10) 佐藤 智：在宅でのがん性疼痛治療のポイント、仙台市医師会報、404 : 5-7、1998.2.
- 11) 佐藤 智：「大切な日々をご家庭でー癌性疼痛外来が目指すもの」、病院だより、東北大学医学部付属病院、68 : 4-5、1998.

○診療放射線技術部

- 1) 平山 昭：3D画像とネットワーク(医用画像におけるインターネット技術の応用)、月刊画像ラボ、11、35-39、1997.
- 2) 平山 昭：個人ホームページ有効活用の実践と展望、映像情報メディカル、1、129-130、1998.

第3章 著 書

◦研究所・疫学部門

- 1) 長井吉清：医療計画、医療・病院管理用語事典：日本病院管理学会用語委員会編、ミクス、14、1997.
- 2) 長井吉清：地域医療計画からみ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、1998.

◦医療局・外科

- 1) 大内清昭ほか：ビジュアル外科外来マニュアル、日本臨床社、1997.
- 2) 大内清昭：乳び腹水、OPE nursing、メディカ出版、1997.
- 3) 大内清昭：胆嚢癌、専門医のための消化器外科科学レビュー、総合医学社、197－201、1998.

◦医療局・呼吸器科

- 1) 小池加保兒：胸壁および胸膜、呼吸器外科学、仲田 祐・藤岡重文編、東北大学出版会、233－270、1997.

◦医療局・泌尿器科

- 1) 桑原正明：泌尿器科手術のための解剖学－隣接臓器の解剖学的注意点－腎、副腎の手術と肝、横隔膜、十二指腸、脾、脾臓pp.114－118、一肝および下大静脈へ浸潤する腎癌手術の注意点pp.119－123、一膀胱、前立腺全摘時の隣接臓器pp.124－125、一尿路変更、再建時の注意点pp.126－130、一女性骨盤腔の隣接臓器pp.131－133、泌尿器科手術のための解剖学、吉田修監修・岡田裕作・荒井陽一編、メジカル・ビュー社、東京、1998.

◦医療局・放射線科

- 1) 松本 恒、横山純吉、志賀清人、西條 茂：頭部悪性腫瘍に対する動治療法、I V R－手技、合併症とその対策、メジカル・ビュー社、25－31、1998.

◦医療局・麻酔科

- 1) 山室 誠：がん患者の痛みの治療－第2版、中外医学社、東京、1997.
- 2) 山室 誠、兼子忠延、編・著：図説痛みの治療入門－第3版、中外医学社、東京、1997.
- 3) 山室 誠：がん性疼痛の治療とターミナル・ケア、宮崎東洋（編）ペインクリニック－痛みの理解と治療、克誠堂、217－233、1997.

◦診療放射線技術部

- 1) 平山 昭：3D画像とネットワーク、3DC T作成技術マニュアル（山口道弘、平野透）、映像情報メディカル編集部、99－102、1997.

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：QOL向上を目指した新養子免疫療法（BAK、CAL）、山梨医大腫瘍免疫談話会、甲府、1997.5.
- 2) 海老名卓三郎：ロタウイルス下痢症とその対策、家畜衛生技術セミナー、仙台、1998.2.

◦研究所・病理学部門

- 1) 立野絃雄：乳癌の病理、第96回日本医学放射線学会北日本地方会（マンモグラフィ読影医講習会）、仙台、1997.6.

◦研究所・生化学部門

- 1) 宮城妙子：シアリダーゼとがんの浸潤・転移、第56回日本癌学会総会シンポジウム、京都、1997.9

◦医療局・内科

- 1) 小野寺博義：やさしい肝の超音波診断、第119回宮城腹部エコー同好会、仙台、1997.11.
- 2) 鶴飼克明：肝硬変・肝癌の臨床、山形県社保・国保審査委員会合同講演会、山形、1997.11.
- 3) 鶴飼克明：肝障害いかに解釈し、いかに対処するか、一関、
- 4) 佐々木明德：肥満はなぜ悪いのか～体脂肪を落とすには～、生活習慣病予防ヘルスアップ教室、名取、1997.11.
- 5) 鈴木雅貴：胆膵疾患の画像診断、第99回古川医師会画像研究会、古川、1997.6.
- 6) 中野 昇：消化器癌の内科的治療、名取岩沼医師会、岩沼、1997.7.

◦医療局・外科

- 1) 大内清昭：肝、胆道癌の外科、亶理郡医師会講演会、亶理、1997.8.
- 2) 菅原 暢：がんの在宅医療、訪問看護講習会、仙台、1997.9.
- 3) 菅原 暢：がん治療の新しい流れ、公開セミナー　がんと生きる、名取、1998.2.

◦医療局・呼吸器科

- 1) 小池加保兒：肺梗塞、第17回日本臨床麻酔学会総会、北九州市、1997.11.

◦医療局・泌尿器科

- 1) 栃木達夫、桑原正明：前立腺の治療、前立腺癌の疫学、白求恩医科大学基礎医学院および第一汽車工人病院講演会、長春、中国、1997.5.
- 2) 桑原正明：前立腺癌検診の問題点、宮城県泌尿器科勤務医会、仙台、1997.8.
- 3) 桑原正明、栃木達夫、沼畑健司：前立腺がん検診の実際とデータ解析について、白求恩医科大学基礎医学院および第一汽車工人病院講演会、長春、中国、1997.9.
- 4) 桑原正明：前立腺癌検診の意義と問題点、第9回広南臨床研究会、仙台、1997.9.
- 5) 桑原正明：前立腺癌検診の意義と問題点、大崎地区医師会学術講演会、古川、1997.10.
- 6) 桑原正明：日常診療で前立腺癌を見つけるには？、白石市医師会学術講演会、白石、1998.1.

7) 桑原正明：日常診療で前立腺癌を見つけるには？、柴田郡医師会学術講演会、柴田、1998.

2.

◦医療局・耳鼻科

1) 西條 茂：嚥下障害、在宅ケアシンポジウム、仙台、1997. 8.

◦医療局・放射線科

1) 松本 恒：頭頸部領域におけるMRI、宮城県MR技術研究会、仙台、1998. 1.

2) 松本 恒：最近の放射線診断学の進歩、仙南医師会学術講演、船岡、1998. 1.

◦医療局・脳外科

1) 片倉隆一：脳と老化、太白区保健衛生大会、仙台、1997. 10.

◦医療局・婦人科

1) 田勢 亨：子宮頸部腺癌の細胞像、第23回細胞診断学セミナー、東京、1997. 8.

2) 田勢 亨：子宮頸部腺系病変：腺異形成～微小浸潤腺癌の細胞像、第12回日本臨床細胞学会宮城県支部学術集会、仙台、1998. 1.

3) 田勢 亨：角化型扁平上皮癌の細胞像（スライドセミナー出題）、平成9年度細胞検査士従事者講習会、仙台、1998. 3.

◦医療局・麻酔科

1) 山室 誠：がん患者の痛みの治療、第44回 日本麻酔学会総会関連事業、市民特別講座、新潟、1997. 4.

2) 山室 誠：がん患者の痛みの治療、第1回東北緩和医療研究会、仙台、1997. 6.

3) 山室 誠：がん性疼痛の治療とターミナル・ケア、平成9年度、九州麻酔専門医会夏期セミナー、福岡、1997. 7.

4) 山室 誠：我々が行ってきた在宅医療、第6回 HIT研究会公開セミナー、東京、1997. 8.

5) 山室 誠：ターミナル・ケアの実際、第17回日本臨床麻酔学会総会、北九州、1997. 11.

6) 山室 誠：がん患者の痛みの治療、第6回 南近畿麻酔懇話会、堺、1997. 12.

7) 佐藤 智：麻薬性鎮痛薬のデリバリーの現状、第6回HIT研究会公開セミナー、東京、1997. 8.

8) 佐藤 智：腹腔神経ブロック：ビデオワークショップ「神経ブロックー安全で確実な神経ブロック手技の追求ー」、第17回日本臨床麻酔学会、北九州、1997. 11.

9) 佐藤 智：癌性疼痛の緩和と在宅医療、名取岩沼医師会、岩沼、1998. 3.

10) 佐藤 智：麻酔科ペインクリニックによる疼痛治療、第3回日本緩和医療学会、京都、1998. 3.

11) 佐藤 智：大切な日々をご家庭でーがんの在宅ターミナルケア、岩手県医師会、盛岡、1998. 3.

◦臨床検査技術部

- 1) 小室邦子：細胞異型の少ない悪性病変における細胞診誤陰性例の検討、第34回細胞検査士教育セミナー、東京、1997. 8.

◦看護部

- 1) 高橋美佐子：在宅ホスピス・ケア推進についてー当院看護部の取り組みー、末期医療患者のQOL推進事業講習会 テーマ がん患者の在宅医療 仙台、1997. 12.
- 2) 高橋美佐子：在宅ホスピス・ケアをめざして、平成9年度 宮城県在宅ホスピス・ケア調査研究事業 公開セミナー、名取、1998. 2.

第5章 論文別刷集

In Vitro Interleukin 12 Activation of Peripheral Blood CD3⁺CD56⁺ and CD3⁺CD56⁻ $\gamma\delta$ T Cells from Glioblastoma Patients

Yoshiaki Fujimiya,¹ Youichi Suzuki,
Ryuichi Katakura, Taeko Miyagi,
Tomohiro Yamaguchi, Takashi Yoshimoto, and
Takusaburo Ebina

Divisions of Immunology [Y. F., T. Ya., T. E.], Neurosurgery [Y. S., R. K.], and Biochemistry [T. M.], Miyagi Cancer Center Research Institute, Natori-Shi, Miyagi 981-12, and Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai 980 [T. Yo.], Japan

ABSTRACT

Interleukin (IL)-12 has recently been shown to be directly involved in the activation of natural killer and $\alpha\beta$ T cells via an IL-2-independent pathway. We show here that another type of human cytotoxic cell, $\gamma\delta$ T cells activated by solid-phase anti-CD3 antibody and expanded using IL-2, obtained, in this case, from the peripheral blood of glioblastoma patients, displays significant tumoricidal activity. In addition, its cytotoxic activity against K562 or Daudi cells or against autologous glioblastoma targets (but not lymphocytes) is significantly enhanced when costimulated with IL-2 and IL-12.

To study this synergistic activation by the two interleukins of the patients' $\gamma\delta$ T cells, we screened the cells for the presence of the IL-2 receptor (IL-2R) and IL-12 receptor (IL-12R) using both flow cytometric analysis and PCR. The patients' $\gamma\delta$ T cells constitutively expressed the high-affinity IL-2R; when stimulated with IL-12 plus IL-2, the levels of IL-2R α and IL-2R β increased, whereas that of IL-2R γ did not. They also expressed marginal levels of low-affinity IL-12R both immediately after IL-2 expansion and after 24-h incubation, and significantly higher levels after 72-h incubation, consistent with the level of $\gamma\delta$ T-cell activation. IL-12 alone induced little proliferation of patients' $\gamma\delta$ T cells in a 24-h assay and none in a 72-h assay; however, it caused a marked inhibition of the IL-2-induced proliferative response in the 72-h assay.

The synergistic action of IL-2 and IL-12 was completely abolished by combined pretreatment with anti-IL-2R α , β , and γ mAbs. IL-12-mediated enhancement of $\gamma\delta$ T cell cytotoxic activity was inhibited by anti-IL-2R β mAb in a dose-dependent manner but not by anti-IL-2R α or anti-IL-2R γ mAbs. Thus, the increased expression of the IL-2R β is

critical for the synergistic activation of $\gamma\delta$ T cells by IL-12 plus IL-2; it is also probable that at least the low-affinity IL-12R contributes to the activation of $\gamma\delta$ T cells mediated by either IL-12 alone or IL-12 plus IL-2.

We have, therefore, demonstrated that IL-12 can stimulate the cytotoxic activity of $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients, acting via the IL-2R β component of the IL-2R and low-affinity IL-12R. IL-12 activation of patients' $\gamma\delta$ T cells could possibly be of potential use in the treatment of glioblastoma patients.

INTRODUCTION

Until recently, it has been widely believed that the CNS² is not included in systemic immunity and that the components of the immune system are excluded by the blood-brain barrier. However, it has now been shown that immunological mechanisms are involved in a growing number of disease processes affecting the brain, *e.g.*, experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis, both characterized by T-cell infiltration (1-3), indicating that the CNS does, in fact, interconnect with the systemic immune system.

Despite considerable efforts using various aggressive multimodal regimens, malignant glioblastoma has a poor prognosis, with a low median survival after recurrence (4, 5). Very recently, it has been demonstrated that coadministration of LAK cells and IL-2 into the CNS results in increased long-term survival in patients with recurrent glioblastoma (6); unfortunately, cumulative IL-2-related CNS toxicity was noted in these clinical trials. Because of the undesirable side effects seen with IL-2, we have evaluated the approach of administering LAK cells, activated by solid-phase anti-CD3 antibody, to achieve maximal efficacy in eradicating tumor cells without the use of cytokines. It is clear that the success of any treatment involving the systemic administration of LAK cells will be dependent on the ability of the cells to traffic and reach the tumor site; however, there is increasing evidence that $\gamma\delta$ T cells do have the ability to accumulate at primary tumor sites (7-10) and regulate tumor growth (reviewed in Ref. 11).

IL-12 is a pleiotropic lymphokine with multiple actions on both NK and T cells, including stimulation of proliferation, up-regulation of membrane antigens, enhancement of cytotoxicity, and increased production of IFN- γ and TNF- α (12-15). We have found that enhanced propagation of $\gamma\delta$ T cells can be achieved by incubating PBM cells with soluble IL-2 plus solid-

Received 9/27/96; revised 12/23/96; accepted 12/30/96.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

¹ To whom requests for reprints should be addressed. Phone: 81 (022) 381-1164; Fax: 81 (022) 381-1195.

² The abbreviations used are: CNS, central nervous system; LAK, lymphokine-activated killer; IL, interleukin; IL-2R and IL-12R, IL-2 receptor and IL-12 receptor, respectively; NK, natural killer; PBM, peripheral blood mononuclear; FBS, fetal bovine serum; NHS, normal human serum; mAb, monoclonal antibody; TGF, transforming growth factor; CPE, cytopathic effect.

phase anti-CD3 antibody. To obtain optimal lymphocyte activity with the minimum of IL-2 side effects during adoptive immunotherapy, we examined the effects of IL-12 alone or the combined effect of IL-12 plus IL-2 on the cytotoxicity and proliferative activity of $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients and the role of the IL-2R and IL-12R in the process.

PATIENTS AND METHODS

Patients and Normal Volunteers. Peripheral blood and glioblastoma tissue were obtained from five glioblastoma patients undergoing surgery. None were receiving chemotherapy or radiotherapy when blood was taken. Five healthy age-matched volunteers were entered for comparison in some studies.

Tumor Cell Preparation. The fresh glioblastoma tissue was minced and then digested for 45 min at 37°C with a mixture of collagenase type IA (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO; 250 μ g/ml, 550 units/mg) and DNase type II (Sigma; 40 μ g/ml). After several washes, the cells were put into culture in Iscove's modified Dulbecco's medium (Sigma), supplemented with 20% FBS (Mitsubishi Kasei, Tokyo), containing 2 mM L-glutamine, 200 units/ml penicillin, and 200 μ g/ml streptomycin. Cells in the fifth to tenth passages were used in these studies; they were removed from the culture flasks (Corning, Corning, NY) by trypsinization (final concentration of trypsin, 0.05%; Difco laboratories, Detroit, MI) in PBS containing EDTA (final concentration, 0.05%; Kanto Chemical, Tokyo, Japan) at 37°C and re-suspended in Iscove's modified Dulbecco's medium.

Preparation of Solid-Phase Anti-CD3-activated LAK Cells. PBM cells were isolated from heparinized blood from patients or normal volunteers by Ficoll-Paque (Uppsala, Sweden) density gradient centrifugation at 350 $\times$ g for 25 min. The cells were washed three times with RPMI 1640 (Sigma) and resuspended at a concentration of 1×10^6 /ml in medium RPMI 1640, supplemented with 10% heat-inactivated NHS plus recombinant human IL-2 (750 units/ml; a generous gift from Shionogi Pharmaceutical, Tokyo, Japan), 2 mM L-glutamine, and antibiotics (growth medium). The plasma was centrifuged at 37,000 $\times$ g for 2 h and then filtered through a 0.45 μ m membrane (Corning) before addition to the medium. Culture flasks (25 cm²; Sumitomo Bakelite, Tokyo, Japan) were coated with anti-CD3 antibody (5 μ g/ml in PBS; OKT3, Ortho Diagnostics Systems, Westwood, MA) overnight at 4°C and then washed three times with cold PBS. Five ml of the mononuclear cell suspension were added to the coated flasks, and the cells were cultured in 5%CO₂/95% air at 37°C. These "solid-phase" cultures were fed daily for 4 days with 1 ml of growth medium and then transferred to non-antibody-treated, 75-cm² canted neck culture flasks (Corning) containing 10 ml of growth medium. The propagated cells (LAK cells) were subcultured as necessary by the addition of fresh growth medium. After 14 or 20 days in culture, cell numbers had increased 1000- or 1500-fold, respectively (data not shown).

Purification of Activated $\gamma\delta$ T Cells. Freshly isolated PBM cells (5×10^6) were incubated on ice for 1 h, with occasional shaking, with sheep anti-mouse IgG magnetic beads (10^8 beads in 1 ml of growth medium; Dynal, Great Neck, NY), coated with anti-CD16 mAb (70 μ g; Oncogene Science, Union-

dale, NY). The rosetted cells and free beads were removed using a magnet, and the CD16⁺ cells were treated with solid-phase anti-CD3 antibody plus soluble IL-2 for 4 days and then with IL-2 alone for 6–10 days, as described in the previous section, at which point CD4⁺CD8⁺ and CD4⁺CD8⁺ cells were removed from the suspension by two successive rounds of depletion, each consisting of an initial absorption on magnetic beads coated with anti-CD4 mAb, followed by absorption on magnetic beads coated with anti-CD8 mAb (Dynal), as described above. When further purification was necessary, as determined by re-analysis, the cells were treated with anti-CD16 and anti-TCR $\alpha\beta$ (T Cell Sciences, Cambridge, MA) mAb-coated magnetic beads. The purity of the final $\gamma\delta$ T cells was >95%, as assessed by flow cytometric analysis using CD4 CD8 dual staining and single staining with anti-TCR $\alpha\beta$, anti-TCR $\gamma\delta$, and anti-CD16 mAbs. No CD16⁺ cells were detectable in the final preparation. All $\gamma\delta$ T cells were CD3⁺ (>99%; data not shown). In some experiments, CD56⁺ and CD56⁺ $\gamma\delta$ T cells were separated using BioMag goat anti-mouse IgG-coated magnetic beads (a generous gift from PerSeptive Biosystems, Framingham, MA), according to the manufacturer's instructions. Briefly, the pure $\gamma\delta$ T cells were incubated with anti-CD56 mAb (20 μ g; Cambridge Research Biochemicals, Cheshire, England) for 30 min on ice. After washing, the cells were incubated with BioMag anti-mouse IgG for 1 h on ice, and the CD56⁺ and CD56⁺ subsets were separated using a magnet (purity >80% by fluorescence-activated cell sorter reanalysis).

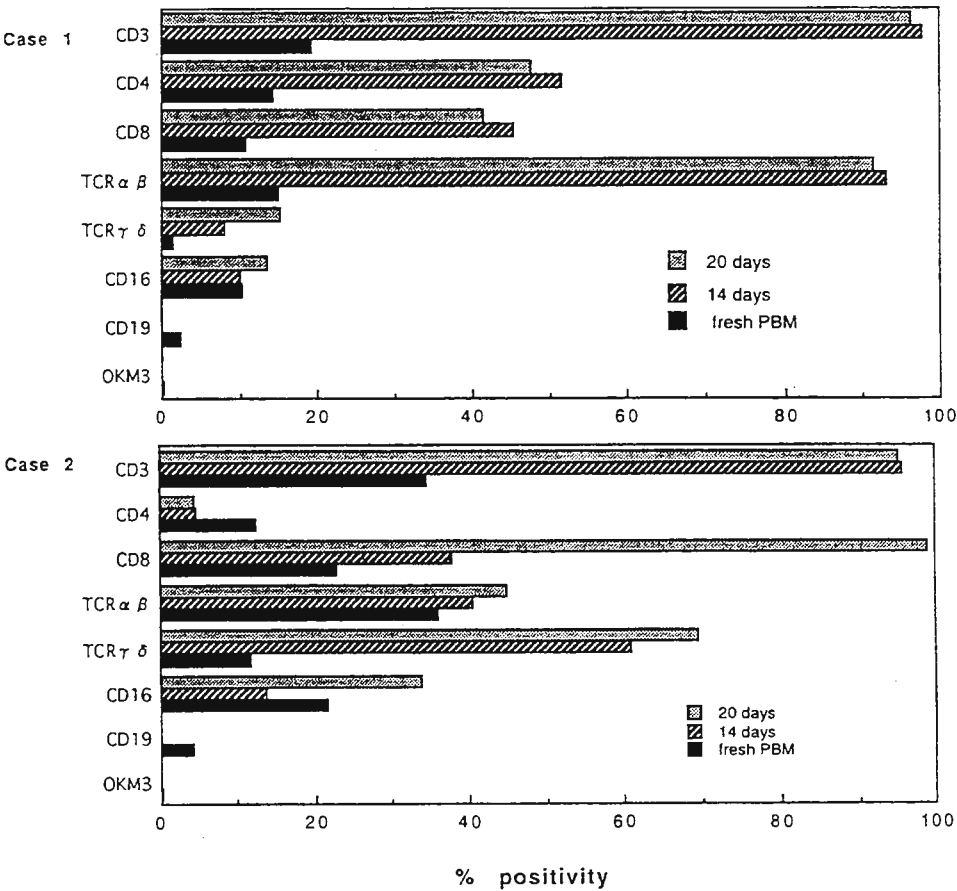
mAbs. Anti-IL-2R α /CD25 mAb was obtained from Serotec (Kiddington, Oxford, England), anti-IL-2R β Mik β 1 from Nichirei (Tokyo, Japan), and anti-IL-2R γ AG184 from PharMingen (San Diego, CA). FITC-conjugated anti-CD16, anti-TCR $\alpha\beta$ and TCR $\gamma\delta$ mAbs, phycoerythrin-conjugated anti-CD56 mAb and dual color CD4 CD8 mAb (Simul test) for analysis were purchased from Becton Dickinson (Mountain View, CA). Unlabeled anti-CD16 and anti-CD56 mAbs for cell purification were obtained from Oncogene Science and Cambridge Research Biochemicals, respectively.

Flow Cytometry. Aliquots of cells were stained on ice for 30 min with an appropriate amount of FITC-conjugated and/or phycoerythrin-conjugated mAb. For indirect staining, the cells were incubated with unlabeled mAb for 30 min on ice, washed with cold RPMI 1640, and then stained with FITC-conjugated goat F(ab')₂ anti-mouse immunoglobulin or anti-rat immunoglobulin (Cappel, Durham, NC). After two washes, the cells were resuspended in 0.5 ml of cold RPMI 1640 and analyzed using a FACScan flow cytometer (Becton Dickinson). Isotype-matched mAbs were used as negative controls.

Cell Proliferation Assay. Cultured $\gamma\delta$ T cells (2×10^5) were plated in quintuplicates in the presence or absence of recombinant human IL-12 (50 ng/ml; R & D Systems, Minneapolis, MN) or IL-2 (750 units/ml) in RPMI 1640 containing 10% NHS in flat-bottomed, 96-well microplates (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) in a final volume of 200 μ l and incubated for either 24 or 72 h at 37°C. They were then pulse-labeled with [³H]thymidine (0.5 μ Ci/well) for 6 h, and the incorporated radioactivity was measured using a Microbeta liquid scintillation counter (Wallac, Turku, Finland).

Cytotoxicity Assay. Cultured $\gamma\delta$ T cells (2×10^6) were incubated in 24-well, flat-bottomed plates in 1 ml of RPMI 1640

Fig. 1 Surface marker profile of LAK cells cultured with solid-phase anti-CD3 antibody and soluble IL-2. Cell surface marker expression of fresh PBM LAK cells from two glioblastoma patients, propagated in anti-CD3-coated flasks containing growth medium, as described in "Materials and Methods," was analyzed by flow cytometry prior to and after 14 or 20 days in culture.



supplemented with 10% NHS in the presence or absence of IL-12 or IL-2. After 24 or 72 h incubation at 37°C, the effector cells were washed three times with RPMI 1640 and resuspended in RPMI 1640–10% FBS medium. Autologous target cells, K562 cells, or Daudi cells were labeled with 0.05 ml of sodium chromate (specific activity, 5 mCi/ml; ICN, Costa Mesa, CA) for 90 min at 37°C, washed three times in RPMI 1640–10% FBS medium, resuspended in fresh medium, and aliquoted at 1×10^4 targets/well in 96-well, U-bottomed plates (Becton Dickinson Labware) to which the effector cells had been added previously at predetermined concentrations. The E:T cell ratios varied, depending on the experiment. The plates were then centrifuged at $50 \times g$ for 5 min and incubated in 5%CO₂/95% air for 4 h at 37°C, after which the supernatants were harvested from each well and counted on a Spectra gamma counter (Packard Instrument, Downers Grove, IL). All determinations were performed in triplicate. Maximum release was determined by incubating target cells with 3% Triton X-100 (Sigma), and spontaneous release was determined by incubating the targets in medium alone. The percentage of specific release was calculated as follows:

% specific release

$$= \frac{\text{Mean experimental cpm} - \text{mean spontaneous cpm}}{\text{Mean maximum cpm} - \text{mean spontaneous cpm}} \times 100$$

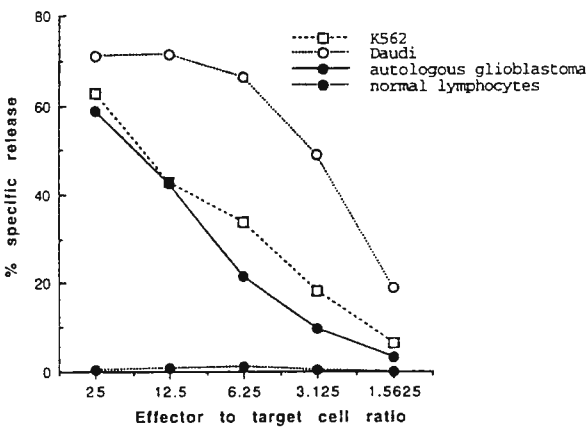


Fig. 2 Target cell specificity of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients. PBM cells from patients were cultured for 14 days by the solid-phase method, as described in "Materials and Methods," and the $\gamma\delta$ T cells were purified with magnetic beads and assayed for cytotoxicity against a panel of target cells using a 4-h chromium release assay. The results shown are representative of four independent experiments using cells from four different patients.

One lytic unit was defined as the number of effector cells that induced 30% specific release from 1×10^4 target cells, and the number of lytic units per 10^7 effector cells was calculated.

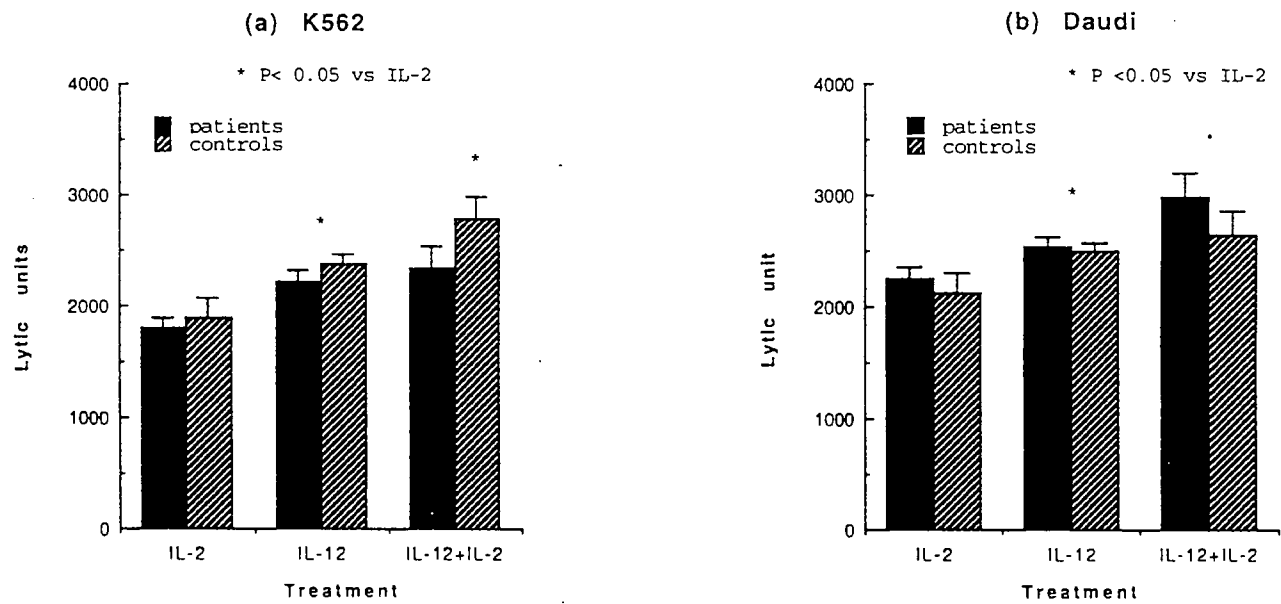


Fig. 3 IL-12 enhancement of the cytotoxic activity of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients and normal volunteers against K562 and Daudi targets. PBM cells from five glioblastoma patients or four normal controls were cultured for 14 days by the solid-phase method, as described in "Materials and Methods." $\gamma\delta$ T cells were then purified using magnetic beads, cultured overnight in medium plus IL-2 (750 units/ml), with or without the addition of 50 ng/ml of IL-12, and then assayed for cytotoxic activity in the 4-h chromium release assay. The lytic units were calculated as described in "Materials and Methods." The data shown are the means; bars, SD.

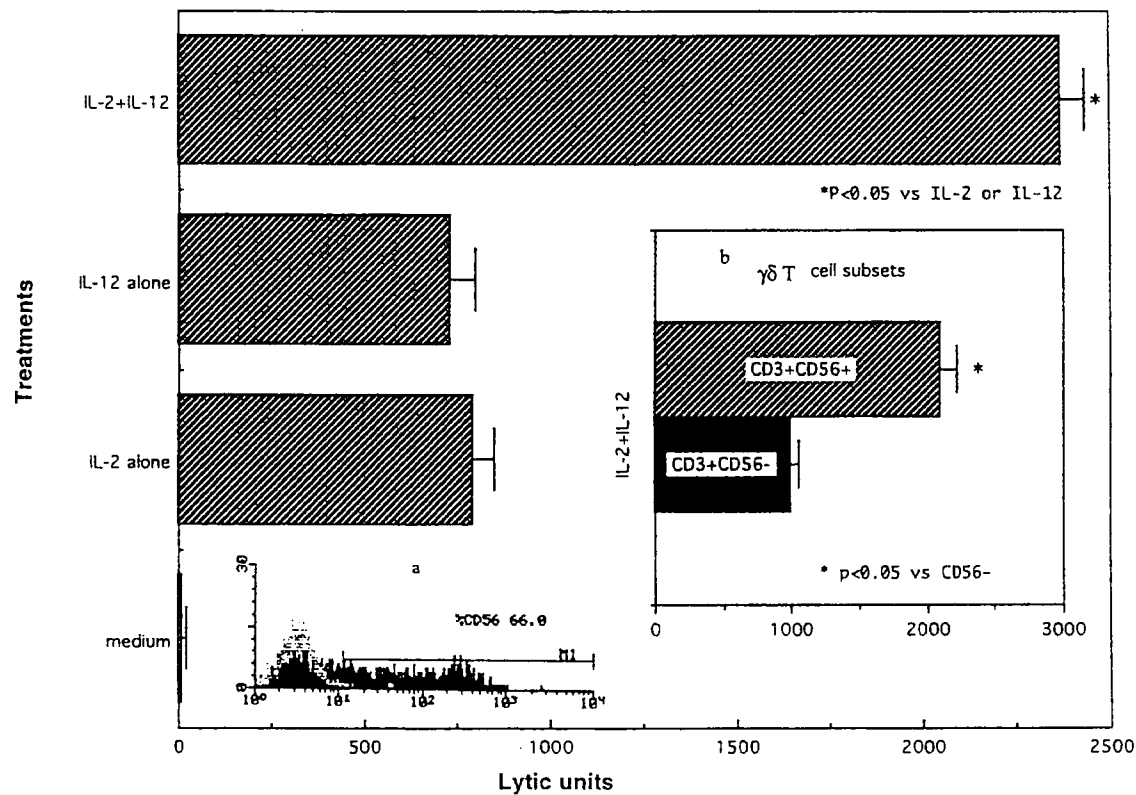


Fig. 4 IL-12 enhancement of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cell cytotoxic activity against autologous glioblastoma cells. Purified $\gamma\delta$ T cells were cultured for 24 h in medium alone or medium plus IL-2 (750 units/ml), with or without the addition of 50 ng/ml of IL-12, and then assayed for cytotoxic activity in the 4-h chromium release assay. The lytic units were calculated as described in "Patients and Methods." The data are from five independent experiments on cells from five patients. a, the cell population before incubation contained more than 60% CD56⁺ $\alpha\delta$ T cells; b, the cytotoxicity of the CD56⁺ subset was higher than that of the CD56⁻ cells.

Blocking Experiments. $\gamma\delta$ T cells were preincubated with 1–10 μg of anti-IL-2R α , β , or γ mAb for 1 h on ice and were then incubated in the presence or absence of cytokine for 24 h at 37°C. After three washes, the cytotoxicity of the effector cells against autologous glioblastoma cells was assayed using a 4-h chromium release assay.

RNA Extraction, cDNA Synthesis, and PCR. $\gamma\delta$ T cells ($0.5\text{--}1 \times 10^6$) from patients were frozen in dry ice immediately after purification. Total RNA (1 μg), isolated using the acid guanidinium thiocyanate/phenol-chloroform method (16), was mixed with 0.5 μg of oligo dT and denatured at 70°C for 10 min, chilled on ice, and then transcribed for 1 h at 37°C in a reaction mixture (25 μl) containing 50 mM Tris-HCl (pH 8.3), 75 mM KCl, 3 mM MgCl_2 , 8 mM DTT, 500 μM deoxynucleotide triphosphate, and 200 units of reverse transcriptase (Superscript; Life Technologies, Inc.). Reverse transcription was terminated by heating at 80°C for 3 min, and the reaction mixture was diluted with 75 μl of double distilled water. A 4- μl aliquot of the products, 200 μM deoxynucleotide triphosphate, 1 μM of each oligonucleotide primer, and 0.5 unit of Taq DNA polymerase (Takara, Tokyo, Japan) in a total volume of 20 μl of 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 1.5 mM MgCl_2 , 50 mM KCl, and 0.1% Triton X-100 was subjected to PCR (17).

The reaction cycle consisted of 94°C for 0.5 min, 55°C for 0.5 min, and 72°C for 1 min and was repeated 35 times. The oligonucleotide primers used to amplify a 225-bp fragment of IL-12R cDNA (United States patent 94649 and European patent 0 638 644 A1) were the sense primer, IL-12RS (5'-AGGGAC-CTGAGATGCTATCGGA-3'; 206/227) and the anti-sense primer, IL-12RA (5'-CTGGTTCCTGGCCAGGATTC-3'; complementary to 410/430). The other set of primers, used simultaneously in the PCR mixture to produce a 140-bp fragment of β -actin cDNA, were the sense primer, BACTS (5'-ATGTGCAAGGCCGGCTTCGC-3'; 87/106), and the anti-sense primer, BACTA (5'-CTCTTGCTCTGGGCCTCGTCG-3'; complementary to 206/226; Ref. 18).

TNF- α and IFN- γ Release from Patients' $\gamma\delta$ T Cells Stimulated with IL-2, IL-12, or IL-2 plus IL-12. $\gamma\delta$ T cells (2×10^6 /cells in 2 ml) were incubated in the presence of the above cytokines, alone or in combination, for 24 or 72 h; the levels of IFN- γ and TNF- α in the culture supernatants were then measured, respectively, by the CPE inhibition method (NIH standard) or ELISA, by the company BML, Inc. (Tokyo, Japan).

RESULTS

Surface Markers of Expanded LAK Cells after 14 or 20 Days in Culture. Analysis of the surface marker profile of expanded cells from two patients using a panel of mAbs showed the proportion of both $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells to be markedly increased after 14 or 20 days in culture (Fig. 1). After 20 days in culture, some increase in CD16 $^+$ cells was also seen, and it was, therefore, deemed necessary to remove these cells from the initial population when purifying $\gamma\delta$ T cells for use in long-term culture; unless otherwise stated, all experiments were performed using populations of cells from which CD16 $^+$ cells had been depleted entirely using magnetic beads, as described in "Materials and Methods."

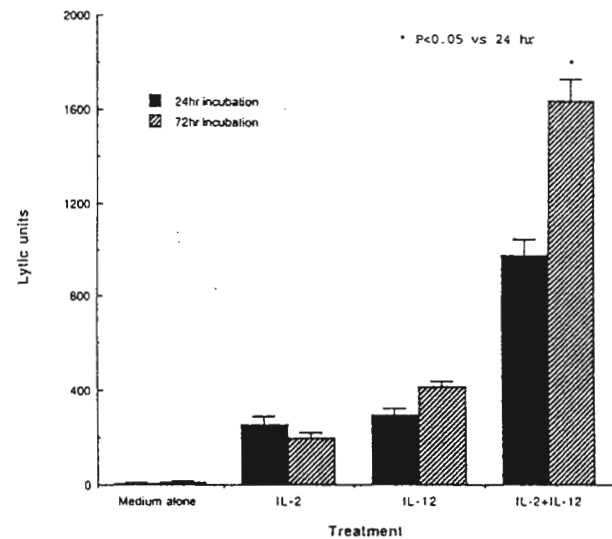


Fig. 5 Comparison of the cytotoxic activity of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells on autologous glioblastoma targets after 24 (■) or 72 (▨) h incubation with IL-2 or IL-12 alone or the combination of IL-2 plus IL-12. Purified $\gamma\delta$ T cells from five glioblastoma patients were cultured for 24 or 72 h in medium alone or medium plus cytokines as described above and then assayed for cytotoxic activity against autologous glioblastoma cells using a 4-h chromium release assay. The data shown are the means; bars, SD ($n = 5$). *, $P < 0.05$ versus 24 h.

Target Cell Specificity of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T Cells from Glioblastoma Patients. $\gamma\delta$ T cells from patients were incubated for 24 h with fresh RPMI 1640 containing 10% NHS and IL-2 (750 units/ml). After incubation, the cells were washed with RPMI 1640 and resuspended in RPMI-10% FBS, and their cytotoxic activity against a panel of target cells was measured in a 4-h chromium release assay. Fig. 2 shows that the patients' $\gamma\delta$ T cells exhibited significant cytotoxicity against K562, Daudi, and autologous glioblastoma cells, being most effective against Daudi cells and less so against K562 and autologous cells. The specificity of the stimulated cells in terms of autologous target cells was demonstrated by the fact that, although they showed marked activity against autologous glioblastoma cells, they showed no cytotoxic action whatsoever against autologous lymphocyte targets (Fig. 2).

IL-12 Enhancement of the Cytotoxic Activity of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T Cells from Glioblastoma Patients and Normal Volunteers against K562 and Daudi Cells. When $\gamma\delta$ T cells were incubated in medium (RPMI 1640–10% FBS) alone, their cytotoxic activity was completely lost (data not shown). However, as shown in Fig. 3, when $\gamma\delta$ T cells from patients or normal volunteers were treated with IL-2 and/or IL-12, cytotoxic activity was seen; similar results were seen when using either K562 or Daudi cells. Cytotoxicity was significantly higher ($P < 0.05$) with either IL-12 alone or IL-2/IL-12 combined treatment compared with IL-2 alone, but there was no significant difference between the results using IL-12 or IL-2/IL-12 ($P > 0.05$), indicating that the interleukins did not act synergistically.

IL-12 Enhancement of the IL-2-expanded $\gamma\delta$ T Cell Cytotoxic Activity of Patients' Cells against Autologous Glioblastoma Cells. The potential of specifically activating

the patients' own cells to attack autologous glioblastoma cells was investigated by incubating the $\gamma\delta$ T cells for 24 or 72 h with IL-2, IL-12, or the combined interleukins, then testing their activity on autologous glioblastoma cells. Fig. 4 shows the combined data for a 24-h incubation, and Fig. 5 shows the results for both a 24- and 72-h incubation period using cells from five patients; again, incubation in medium alone resulted in essentially zero activity, whereas incubation in IL-2 or IL-12 alone induced similar ($P > 0.05$) cytotoxic activity; however, incubation with the combined interleukins induced a much greater increase ($P < 0.05$ compared with either IL-2 or IL-12 alone); this shows, in contrast to the results in the previous section (K562 and Daudi targets), a marked synergistic effect of the two cytokines.

The cell population before incubation contained more than 60% CD56⁺ $\gamma\delta$ T cells (Fig. 4a) and the cytotoxicity of the CD56⁺ subset was higher than that of the CD56⁻ cells (Fig. 4b). A 72-h incubation period resulted in enhanced cytotoxicity of these cells treated with the combined interleukins but not with the single interleukins (Fig. 5).

Effect of IL-12 on the Proliferation of IL-2-expanded $\gamma\delta$ T Cells from Patients. IL-12 is reported not to stimulate the proliferation of resting lymphocytes from cancer patients (19, 20). However, as shown in Fig. 6a, when $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients were incubated for 24 h with IL-12, slight but statistically significant ($P < 0.05$ compared with medium alone) stimulation of proliferation was seen; this effect was enhanced by IL-2 in a dose-independent manner over the range tested ($P < 0.05$). In contrast, after 72 h incubation, IL-12 alone did not itself stimulate proliferation but had an inhibitory effect on the stimulatory effect of IL-2 (Fig. 6b; $P < 0.05$). The human serum used had no stimulatory or inhibitory effect on the cells.

Immunofluorescence Analysis of IL-2R Expression on $\gamma\delta$ T Cells. Analysis by indirect immunofluorescence showed that the TCR- $\gamma\delta$ T cell-enriched population obtained after 14 days' expansion in medium containing 750 units/ml of IL-2 expressed high levels of IL-2R α (52.4%; Fig. 7a-2) and IL-2R γ (58.0%; Fig. 7c-2) and low levels of IL-2R β (7.1%; Fig. 7b-2) as compared to FITC-conjugated, isotypic-negative controls. The cells were then washed three times with RPMI 1640 and incubated overnight with 750 units/ml of IL-2 and/or 50 ng/ml of IL-12 and then re-tested. As shown in Fig. 7, IL-2R α and IL-2R β expression increased in all three cases. Treatment with IL-12 alone induced greater expression of IL-2R α , β than did treatment with IL-2 alone; treatment with the combination resulted in lower expression of IL-2 α or β than did treatment with IL-12 alone and in a significant increase in IL-2R α and a slight increase in IL-2 β compared with IL-2 alone. The high level of IL-2R γ expression on $\gamma\delta$ T cells was unaffected by treatment with either IL-2 or IL-12, but combined treatment resulted in a slight decrease.

Mechanism of the Synergistic Enhancement of the Cytotoxic Activity of $\gamma\delta$ T Cells from Patients Seen with Combined IL-2/IL-12. As shown above, stimulation by IL-12 resulted in increased expression of the IL-2R on $\gamma\delta$ T cells, especially IL-2R α and IL-2R β . We, therefore, examined the effect of mAbs directed against IL-2R α , IL-2R β , or IL-2R γ

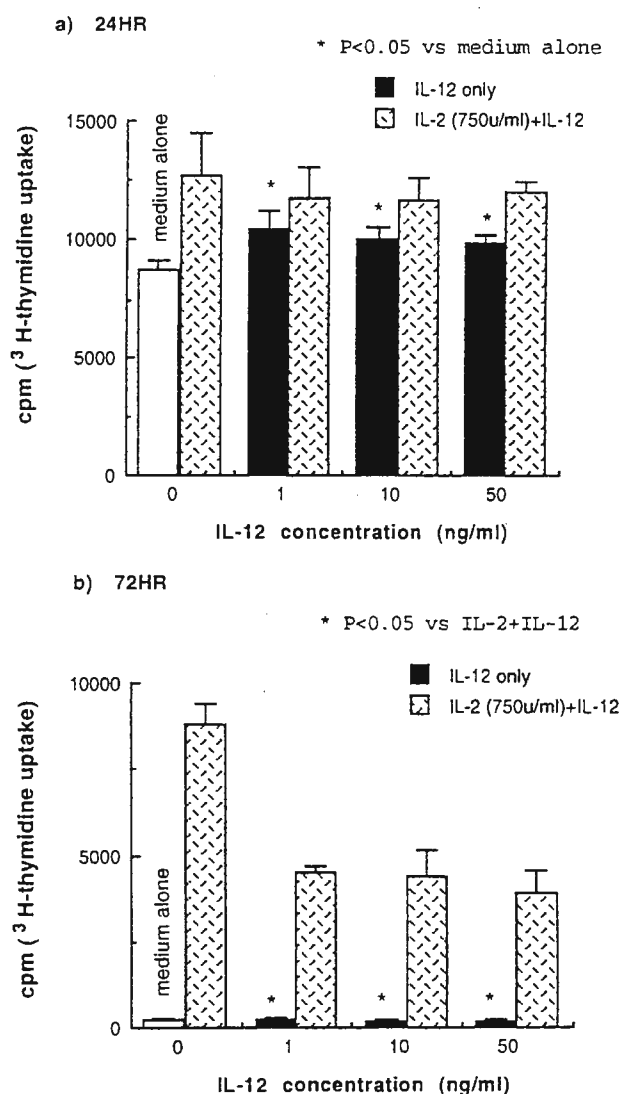


Fig. 6 Effect of IL-2 or IL-12 alone or the combination of IL-2 plus IL-12 on the proliferation of $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients. Purified $\gamma\delta$ T cells were cultured in medium or IL-2 alone or medium plus increasing concentrations of IL-12 in the presence of a constant amount of IL-2 (750 units/ml) for 24 h (a) or 72 h (b) and then assayed for [³H]thymidine incorporation. The results are the means of quintuplicate tests on cells from five patients; bars, SD.

on the IL-2- or IL-12-induced activation of $\gamma\delta$ T cells. Preincubation of the cells with a previously defined suboptimal concentration of mAb for the selective blocking of the binding of IL-2 to IL-2R α , β , or γ resulted in a slight decrease in IL-2-induced activity in the case of anti-IL-2R α and anti-IL-2R β mAbs but had a much greater effect in the case of anti-IL-2R γ mAb (Fig. 8a; $P < 0.05$; $n = 5$); in terms of IL-12-induced activity, a slight decrease was seen using anti-IL-2R α or anti-IL-2R γ mAbs and a marked decrease using anti-IL-2R β mAb (Fig. 8b; $P < 0.05$; $n = 5$), and this last effect was mAb dose dependent (Fig. 8c). Thus, IL-2R γ and IL-2R β appear to be critical in signal transduction using IL-2 or IL-12, respectively. In addition, the suboptimal blocking concentration ($5 \mu\text{g}/2 \times$

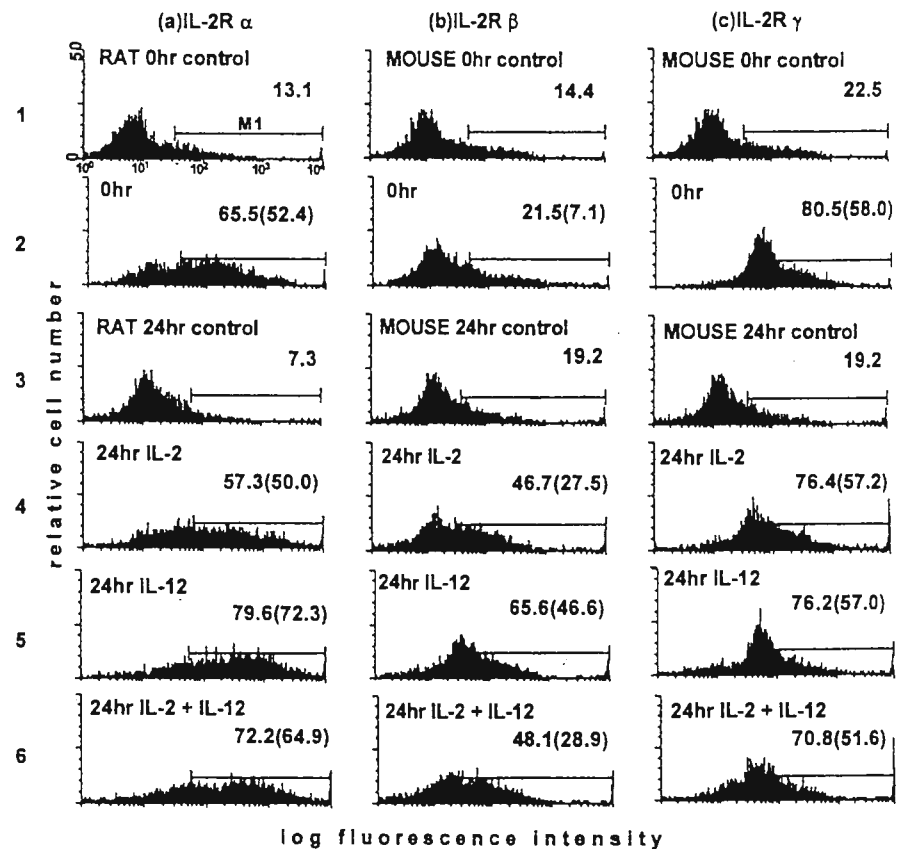


Fig. 7 Expression of IL-2 receptors on $\gamma\delta$ T cells stimulated by IL-2 or IL-12 alone or IL-2 plus IL-12. The data shown are from a single patient but are representative of seven separate experiments using cells from five different patients. $\gamma\delta$ T cells were incubated for 24 h with IL-2 or IL-12 alone (750 units/ml or 50 ng/ml, respectively) or the combination of the two at the same concentrations and then assayed for IL-2R expression by flow cytometry. Figures in parentheses represent the percentage after subtraction of the respective control value. Positivity was evaluated using FITC-conjugated isotype-matched controls (negative control).

10^6 cells) of anti-IL-2R β mAb inhibited IL-2-induced activation by only 10% but blocked IL-12-induced activation by 30%, suggesting that IL-12 uses the β signaling subunit of the IL-2R. We then examined the effect of the same mAbs using the IL-2/IL-12 mixture. As shown in Fig. 9a, a cocktail of all three mAbs essentially completely blocked enhancement of cytotoxic activity; anti-IL-2R γ mAb alone produced marked inhibition, and anti-IL-2R α or anti-IL-2R β mAbs had a relatively small effect ($P < 0.05$); the anti-IL-2R β mAb effect was again dose dependent (Fig. 9b).

Expression of IL-12R mRNA in $\gamma\delta$ T Cells. Expression of IL-12R mRNA was examined by semiquantitative PCR in IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells stimulated with either IL-2 or IL-12. The results, shown in Fig. 10, are representative of three experiments. Only marginal levels of IL-12R mRNA (expected migration site indicated by A) were seen in non-fractionated, IL-2-expanded T lymphocytes (Lane 1). However, IL-12R mRNA could be clearly seen in IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells in the absence of any further IL-2 stimulation (Lane 2); similar levels were seen after 24 h stimulation with IL-2 (Lane 3), whereas an increase was apparent after 72 h incubation (Lane 4). In the same experiment, marginal levels of IL-12R mRNA were expressed after 24 h stimulation with either IL-12 alone (Lane 5) or IL-12 plus IL-2 (Lane 7), but after 72 h stimulation (Lanes 6 and 8), IL-12- or IL-12/IL-2-stimulated cells expressed much higher levels of IL-12R mRNA; the amounts were similar in the two sets of cells and

the highest seen in the entire experiment. The cytotoxic activity of these same sets of cells was measured after 24 and 72 h incubation with the above cytokine. The synergistic effect was much greater after 72 than 24 h (Fig. 5).

TNF- α and IFN- γ Levels in Culture Supernatants of $\gamma\delta$ T Cells from Glioblastoma Patients. $\gamma\delta$ T cells were stimulated with IL-2, IL-12, or IL-2 plus IL-12 for 24 or 72 h, and the supernatants were assayed for TNF- α and IFN- γ by ELISA or the CPE inhibition method, respectively. As shown in Table 1, highly significant levels of both cytokines were detectable in the supernatants from $\gamma\delta$ T cells stimulated for 72 h with the combination of IL-2 plus IL-12.

DISCUSSION

Peripheral blood NK cells have been postulated to play an immunoregulatory role in the development and progression of malignant disease. However, the immunotherapeutic use of IL-2-activated NK cells has been rather limited in patients with solid tumors, because it seems that the NK cell does not home to the tumor site, as shown by the fact that scarcely any B73.1+ NK cells are detectable in solid primary tumors (21). However, it is probable that NK cells play a pivotal role in regulating metastatic tumors (22, 23).

In contrast to the $\alpha\beta$ -type tumor-infiltrating lymphocytes, which can produce IL-2 but have a low proliferative capacity (19, 20, 24), fresh $\gamma\delta$ -type tumor-infiltrating lymphocytes can

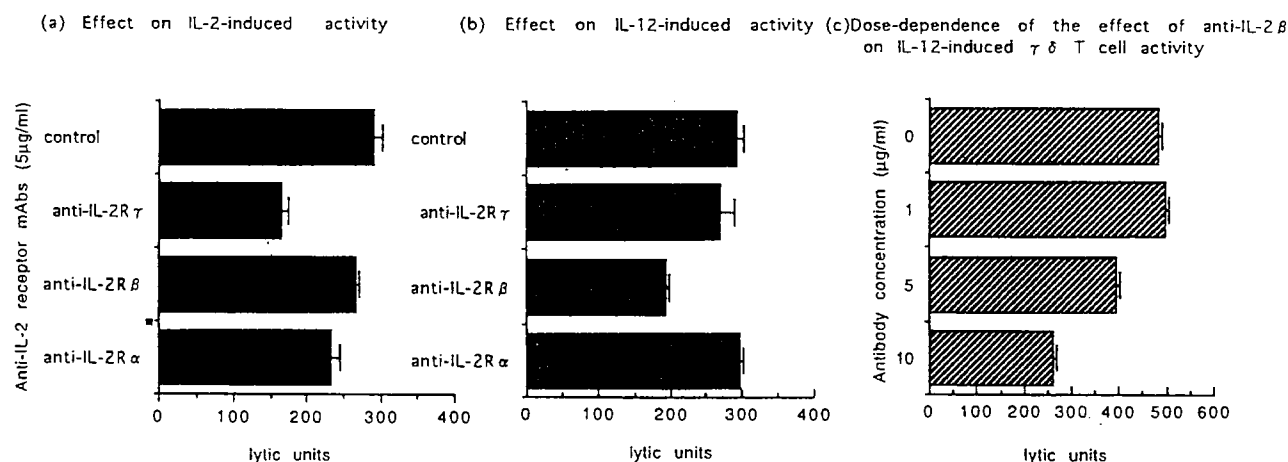


Fig. 8 Effect of neutralizing anti-IL-2R mAbs on the IL-2- or IL-12-induced cytotoxic activity of $\gamma\delta$ T cells. $\gamma\delta$ T cells from patients were preincubated with a suboptimal concentration (5 μ g) of the different anti-IL-2 mAbs for 1 h at 4°C and then cultured overnight in the presence or absence (control) of IL-2 (750 units/ml; a) or IL-12 (50 ng/ml; b). The cells were then washed three times, and their cytotoxic activity against autologous glioblastoma cells was measured. c, the dose dependency of the anti-IL-2 β mAb effect. Bars: a–c, SD.

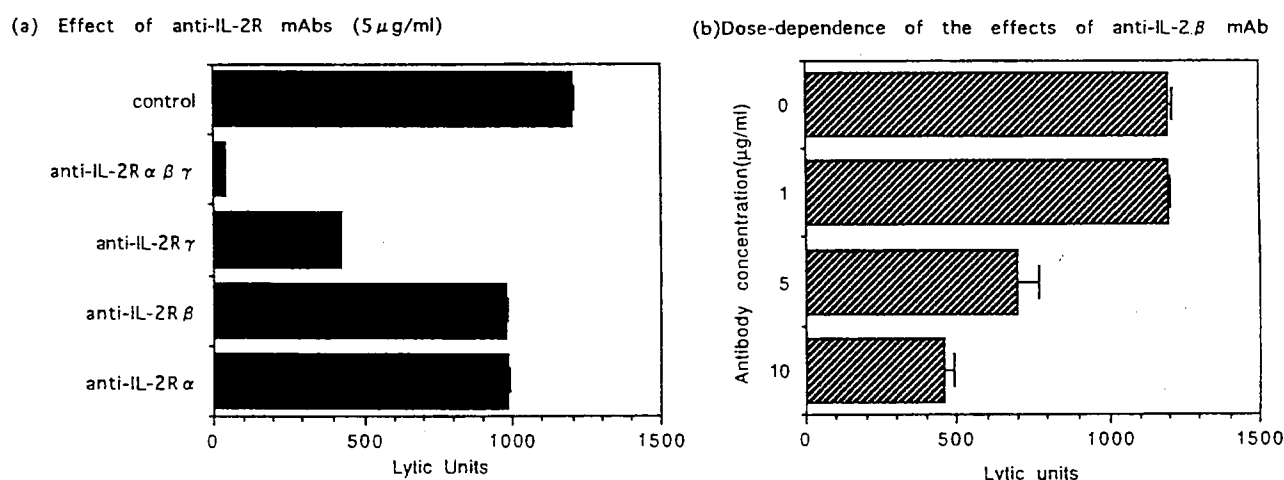


Fig. 9 Effect of neutralizing anti-IL-2R mAbs on the anti-glioblastoma cytotoxic activity of $\gamma\delta$ T cells induced by IL-2 plus IL-12. Cells were incubated in the presence or absence (control) of 5 μ g of neutralizing anti-IL-2R α , β , or γ mAb (a) or increasing concentrations of anti-IL-2R β mAb (b) for 1 h at 4°C and then overnight in the presence of the two cytokines prior to the cytotoxicity assay. Bars, SD.

be selectively expanded *in vitro* by co-stimulation with either immobilized anti-CD3 antibody plus soluble IL-2 or by autologous tumor cells plus IL-2 (8, 10). In addition, $\gamma\delta$ T cells differ from $\alpha\beta$ T cells in not being restricted by the MHC expression of the target cell (25, 26). It is possible that the use of $\gamma\delta$ T cells may be beneficial in the treatment of patients with brain tumors, because no alternative therapeutic regimen may be available after recurrence, and in addition, treatment may help in delaying onset of recurrence or potentially eradicate any microscopic tumors remaining after successful surgical resection. IL-12 was originally identified as a NK cell stimulatory factor or cytotoxic lymphocyte maturation factor; it can, therefore, directly increase the cytotoxic activity of freshly isolated CD3⁺CD16⁺/CD56⁺ NK cells from healthy donors or patients with hematological and solid malignancies (14, 27–29). IL-2 and IL-12 have been shown to act synergistically in the activation of CD3⁺CD56^{dim}

NK cells but not of CD3⁺CD56^{bright} NK cells (29). In contrast, IL-12 alone, at high dose, potentially inhibits NK cell proliferation, despite stimulating the expression of both IL-2R α and β (27, 28), and does not induce any detectable proliferation of PBMs from metastatic cancer patients (14).

In our experiments, IL-2 and IL-12 showed no synergistic effect whatsoever in stimulating the cytotoxic activity of $\gamma\delta$ T cells from patients against either K562 or Daudi targets. However, in contrast to reported data for NK cells (13, 29), when autologous glioblastoma targets were used, preincubation of patients' $\gamma\delta$ T cells with the combination of IL-12 plus IL-2 resulted in a marked synergistic effect, which was also seen with the subsets of $\gamma\delta$ T cells (CD3⁺CD16⁺CD56⁺ or CD3⁺CD16⁺CD56^{dim}), which is greater in the former. The function of the CD56 molecules on $\gamma\delta$ T cells remains to be clarified.

In the 24-h [³H]thymidine incorporation assay, IL-12 alone

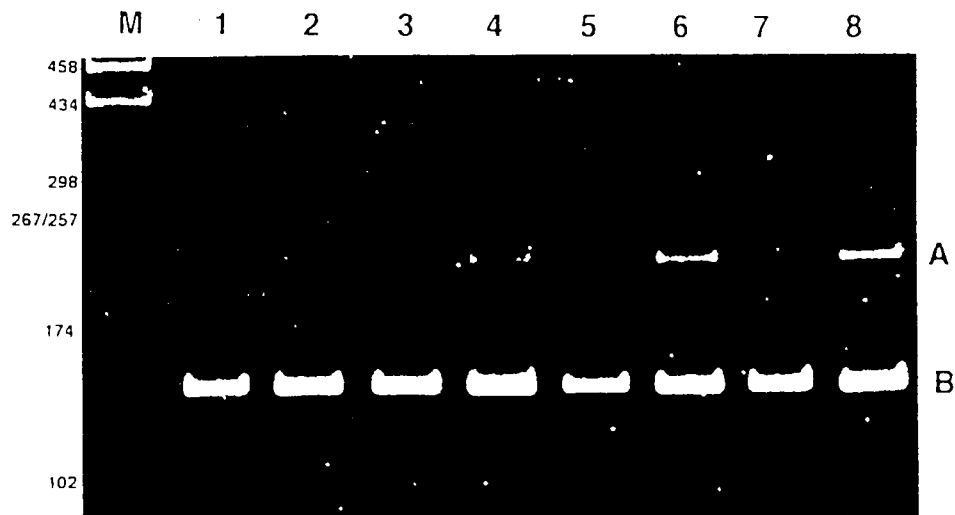


Fig. 10 Expression of IL-12R mRNA in $\gamma\delta$ T cells stimulated by IL-2 or IL-12 alone or the combination of IL-2 plus IL-12. Total RNA from IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells or IL-2-expanded whole T lymphocytes was isolated as described in "Materials and Methods." One μ g of total RNA was transcribed into cDNA using reverse transcriptase, and a portion of the product was subjected to PCR. The resulting material was electrophoresed on a 5% polyacrylamide gel in $0.5 \times$ TBE, followed by ethidium bromide staining. The size markers, pUC19-HaeIII fragments, are shown in Lane M. Lane 1, unfractionated T cells; Lane 2, purified $\gamma\delta$ T cells; Lanes 3 and 4, $\gamma\delta$ T cells after 24 or 72 h stimulation with IL-2 (750 units/ml), respectively; Lanes 5 and 6, $\gamma\delta$ T cells after 24 or 72 h stimulation with IL-12 (50 ng/ml); and Lanes 7 and 8, $\gamma\delta$ T cells after 24 or 72 h stimulation with IL-2 plus IL-12, respectively. A and B indicate the position of IL-12R mRNA and β -actin mRNA (internal control), respectively. Representative data from cells obtained from two patients are shown.

Table 1 Levels of TNF- α and IFN- γ in the culture supernatants of $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients

Period of incubation	Treatment ^a	IFN- γ (IU/ml)	TNF- α (pg/ml)
24 h	IL-2	24 $\pm$ 1	232 $\pm$ 3
	IL-12	245 $\pm$ 3	463 $\pm$ 3
	IL-2 + IL-12	981 $\pm$ 7 ^b	489 $\pm$ 1 ^c
72 h	IL-2	44 $\pm$ 2	792 $\pm$ 2
	IL-12	402 $\pm$ 1	787 $\pm$ 2
	IL-2 + IL-12	2695 $\pm$ 6 ^d	2415 $\pm$ 6 ^e

^aTwo $\times 10^6$ $\gamma\delta$ T cells (in 2 ml) were incubated with various cytokines for 24 or 72 h, and then their culture supernatants were harvested for the assay of cytokine levels.

^b $P < 0.1$.

^c $P < 0.1$.

^d $P < 0.01$.

^e $P < 0.01$.

had a lower proliferative effect on $\gamma\delta$ T cells than did IL-2 plus IL-12 and had only a slight inhibitory effect on IL-2-induced $\gamma\delta$ T cell proliferation, despite stimulating the expression of IL-2R α , β , and γ (Figs. 6a and 7); the slight inhibitory effect was, therefore, not due to defective IL-2 receptors. In the 72-h [³H]thymidine incorporation assay, no uptake was seen with medium or IL-12 alone, but IL-12 had a pronounced, but concentration-independent, inhibitory effect on IL-2-induced proliferation.

As shown by PCR, IL-12R mRNA levels were unaffected, suggesting that autocrine factors produced by IL-12-stimulated $\gamma\delta$ T cells are involved in inhibition of proliferation and that IL-12 itself does not induce proliferation. As shown previously for CD56^{dim} NK cells (26), co-stimulation with IL-12 and IL-2 resulted in the production of significant amounts of TNF- α and

IFN- γ by patients' $\gamma\delta$ T cells (Fig. 10). Because $\gamma\delta$ T cells produce TNF- α and IFN- γ in an autocrine fashion, this could result in a pronounced antiproliferative effect (28). The inhibitory effect of TNF- α and IFN- γ , produced either naturally or following co-stimulation with IL-2 and IL-12, increases with time of incubation. However, a recent study has shown that IL-12 inhibition of the IL-2-induced proliferation of NK cells and $\gamma\delta$ T cells is not completely abrogated by either anti-TNF or anti-IFN- γ antibodies, suggesting that other factors or mechanisms are also involved (13). At first sight, the effects of IL-12 alone or in combination with IL-2 on the proliferation and activation of effector cells seem apparently contradictory. However, this is probably due to differences in experimental conditions; effects on activation and proliferation are seen after 24 and 72 h, respectively.

IL-12 appears to act via an IL-2-independent mechanism, because the effects of IL-12 on NK cells are not blocked by anti-IL-2R mAbs (28). Our data clearly show that IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells express high-affinity IL-2R and that sub-optimal concentrations of mAbs directed against IL-2R α , β , or, especially, γ , significantly inhibit IL-2-induced activation of $\gamma\delta$ T cells. Furthermore, mAbs directed against the high-affinity receptor $\alpha\beta\gamma$ completely abolished enhancement of $\gamma\delta$ T cytotoxicity induced by the combined interleukins, suggesting the involvement of IL-2R components in IL-12-induced activation. When the effect of different anti-IL-2R mAbs was examined, it was found that anti-IL-2R β mAb caused a dose-dependent inhibition of the up-regulation of $\gamma\delta$ T cells induced by either IL-12 alone or the combination of IL-2 plus IL-12. Thus, IL-12 appears to use the IL-2R β component of the IL-2R in the induction of $\gamma\delta$ T-cell cytotoxic activity. The fact that NK activation by IL-2 plus IL-12, although additive (13), is not

blocked by anti-IL-2R mAb (28, 29) suggests that IL-12-dependent activation pathways of $\gamma\delta$ T and NK cells may differ.

After 24 h stimulation with either IL-12 or IL-2 plus IL-12, $\gamma\delta$ T cells expressed only marginal levels of IL-12R mRNA, but after 72 h stimulation, levels increased in parallel with cytotoxic activity, suggesting the possibility that the low-affinity IL-12R contributes functionally to the synergistic activation of $\gamma\delta$ T cells.

The low-affinity human IL-12R has been cloned recently and its amino acid sequence deduced (30). By computer analysis, we found little sequence homology between IL-2R β and the β -type IL-12R. However, it is known from binding assays that an additional, and as yet unidentified, subunit is required to generate the high-affinity IL-12R complex (30). Once a functional anti-IL-12R antibody becomes available, it will be possible to evaluate the potential function of a high-affinity IL-12R in signal transduction during activation of $\gamma\delta$ T cells.

In addition to the involvement of antiproliferative cytokines, we have now shown that the decreased proliferation and enhanced cytotoxic activity of $\gamma\delta$ T cells induced by IL-2 plus IL-12 is due to the binding of IL-12 to IL-2R β , which probably results in an additional transduction signal for activation, but not proliferation, and in the inhibition of the binding of IL-2 to the IL-2R β . This complicated activation pathway can be further explored using anti-IL-12R mAb. In the present study, the cytotoxic activity of the $\gamma\delta$ T cell and its mechanism of activation by IL-12 were examined using autologous glioblastoma cells; whether these results can be extended to normal control $\gamma\delta$ T cells is not known, but it is quite possible that they may be applicable to $\gamma\delta$ T cells from patients with other brain tumors.

IL-2 treatment of $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients was shown to result in significant specific cytotoxic activity. If IL-2 can stimulate the cytotoxic activity of both $\gamma\delta$ T and NK cells, both of which have a potential regulatory role against metastatic tumors, and if these cells were stimulated by IL-12 just prior to adoptive transfer, these subset-enriched LAK cells might have a much greater beneficial effect in cancer patients than hitherto expected, because one inhibits metastases and the other infiltrates the tumor and inhibits tumor growth *in situ*.

REFERENCES

1. Cross, A. H., Cannella, B., Brosnan, C. F., and Raine, C. S. Homing to central nervous system vasculature by antigen-specific lymphocytes. I. Localization of ^{14}C -labelled cells during acute, chronic, and relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *Lab. Invest.*, 63: 162–170, 1990.
2. Hvas, J., Oksenberg, J. R., Fernando, R., Steinman, L., and Bernard, C. C. A. $\gamma\delta$ T cell receptor repertoire in brain lesions of patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 46: 225–234, 1993.
3. Sitnissen, P., Vandevyver, C., Medaer, R., Vandegaer, L., Nies, J., Tuyls, L., Hafler, D. A., Raus, J., and Zhang, J. Increased frequency of $\gamma\delta$ T cells in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with multiple sclerosis: reactivity, cytotoxicity and T cell receptor V gene rearrangement. *J. Immunol.*, 154: 4883–4894, 1995.
4. Burger, P. C., Vogel, F. S., Green, S. B., and Strike, T. A. Glioblastoma multiforme and anaplastic implications. *Cancer (Phila.)*, 56: 1106–1112, 1985.
5. Mahaley, M. S., Mattlin, C., Natarajan, N., Laws, E. R., and Peace, B. B. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J. Neurosurg.*, 71: 826–836, 1990.
6. Hayes, R. L., Koslow, M., Hiesiger, E. M., Hymes, K. B., Hochster, H., Moor, E. J., Pierz, D. M., Chen, D. K., Budzilovich, G. N., and Ransohoff, J. Improved long term survival after intracavity interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *Cancer (Phila.)*, 76: 840–852, 1995.
7. Mitropoulos, D., Kooi, S., Rodriguez-Villanueva, J., and Platsoucas, C. D. Characterization of fresh (uncultured) tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and TIL-derived T cell lines from patients with renal cell carcinoma. *Clin. Exp. Immunol.*, 97: 321–327, 1994.
8. Bachelez, H., Flagueul, B., Degos, L., Boumsell, L., and Bensussan, A. TCR $\gamma\delta$ bearing T lymphocytes infiltrating human primary cutaneous melanomas. *J. Invest. Dermatol.*, 98: 369–374, 1992.
9. Ferrarini, M., Pupa, S. M., and Zocchi, M. R. Distinct pattern of HSP72 and monomeric lamin receptor expression in human lung cancers infiltrated by $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Int. J. Cancer*, 57: 486–490, 1994.
10. Kitayama, J., Atomi, Y., Nagawa, H., Kuroda, A., Mutoh, T., Minami, M., and Juji, T. Function analysis of TCR $\gamma\delta$ T cells in tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) of human pancreatic cancer. *Clin. Exp. Immunol.*, 93: 442–447, 1993.
11. Kabelitz, D. Role of $\gamma\delta$ T cells in the immune response against tumor cells. *Cancer J.*, 8: 190–194, 1995.
12. D'Andrea, A., Rengaraju, M., Valiante, N. M., Chehimi, J., Kubin, M., Aste, M., Chan, S. H., Kobayashi, M., Young, D., Nickbarg, E., Chizzonite, R., Wolf, S. F., and Trinchieri, G. Production of natural killer cells stimulatory factor (interleukin 12) by peripheral blood mononuclear cells. *J. Exp. Med.*, 176: 1387–1398, 1992.
13. Perussia, B., Chan, S. F., D'Andrea, A., Tsuji, K., Santoli, D., Pospisil, M., Young, D., Wolf, S. F., and Trinchieri, G. Natural killer (NK) cell stimulatory factor or IL-12 has differential effects on the proliferation of TCR- $\alpha\beta$ $^{+}$, TCR- $\gamma\delta$ $^{+}$ T lymphocytes, and NK cells. *J. Immunol.*, 149: 3495–3502, 1992.
14. Soiffer, R. J., Robertson, M. J., Murray, C., Cochran, K., and Ritz, J. Interleukin-12 augments cytolytic activity of peripheral blood lymphocytes from patients with hematologic and solid malignancies. *Blood*, 82: 2790–2796, 1993.
15. Chan, S. F., Perussia, B., Gupta, J. W., Kobayashi, M., Pospisil, M., Young, H. A., Wolf, S. F., Young, D., Clark, S. C., and Trinchieri, G. Induction of interferon γ production by natural killer cell stimulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other inducers. *J. Exp. Med.*, 173: 869–879, 1991.
16. Chomczynski, P., and Sacci, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, 162: 156–159, 1987.
17. Saiki, R. K., Scharf, S., Faloona, F., Mullis, K. B., Horn, G. T., Erlich, H. A., and Arnheim, N. Enzymatic amplification of β -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science (Washington DC)*, 230: 1350–1354, 1985.
18. Ponte, P., Ng, S. Y., Engel, J., Gunning, P., and Kedes, L. Evolutionary conservation in the untranslated regions of actin mRNAs: DNA sequence of human β -actin cDNA. *Nucleic Acids Res.*, 12: 1687–1696, 1984.
19. Miescher, S., Stoeck, M., Qiao, L., Barras, C., Barrelet, L., and Von Flidner, V. Proliferative and cytolytic potentials of purified human tumor-infiltrating lymphocytes: impaired response to mitogen-driven stimulation despite T cell receptor expression. *Int. J. Cancer*, 42: 659–666, 1988.
20. Alexander, J. P., Kudoh, S., Melsop, K. A., Hamilton, T. A., Edinger, M. G., Tubbs, R. R., Sica, D., Tuason, L., Klein, E., Bukowski, R. M., and Finke, J. H. T-cells infiltrating renal cell carcinoma display a poor proliferative response even though they can produce interleukin 2 and express interleukin 2 receptors. *Cancer Res.*, 53: 1380–1387, 1993.
21. Vose, B. M., and Moor, M. Human tumor-infiltrating lymphocytes: a marker of host response. *Semin. Hematol.*, 22: 27–40, 1985.
22. Yasumura, S., Lin, W.-c., Hirabayashi, H., Vujanovic, N. L., Herberman, R. B., and Whiteside T. L. Immunotherapy of liver metastases of human gastric carcinoma with interleukin-2-activated natural killer cells. *Cancer Res.*, 54: 3808–3816, 1994.

23. Soiffer, R. J., Murray, C., Shapiro, C., Collins, H., Chartier, S., Lazo, S., and Ritz, J. Expansion and manipulation of natural killer cells in patients with metastatic cancer by low-dose continuous infusion and intermittent bolus administration of interleukin-2. *Clin. Cancer Res.*, 2: 493-499, 1996.
24. Miescher, S., Stoeck, M., Qiao, L., Barras, C., Barrelet, L., and von Flidner, V. Preferential clonogenic deficit of CD8-positive T-lymphocytes infiltrating human solid tumors. *Cancer Res.*, 48: 6992-6998, 1988.
25. Haas, W., Pereira, P., and Tonegawa, S. $\gamma\delta$ cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 11: 673-686, 1993.
26. Schild, H., Mavaddat, N., Litzenberger, C., Ehrich, E. W., Davis, M. M., Bluestone, J. A., Matis, L., Draper, P. K., and Chien, Y. H. The nature of major histocompatibility complex recognition by $\gamma\delta$ T cells. *Cell*, 76: 29-37, 1994.
27. Wolf, S. A., Temple, P. A., Kobayashi, M., Young, D., Dicig, M., Lowe, L., Dzialo, R., Fitz, L., Ferentz, C., Azzoni, L., Chan, S. H., Trinchieri, G., and Perussia, B. Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells. *J. Immunol.*, 146: 3074-3081, 1991.
28. Robertson, M. J., Soiffer, R. J., Wolf, S. F., Manley, T., Donahue, C., Young, D., Hermann, S. H., and Ritz, J. Response of human natural killer (NK) cells to NK cell stimulatory factor (NKSF): cytolytic activity and proliferation of NK cells are differentially regulated by NKSF. *J. Exp. Med.*, 175: 779-788, 1992.
29. Carson, W. E., Giri, J. G., Lindemann, M. J., Linett, M. L., Ahdieh, M., Paxton, R., Anderson, D., Eisenmann, J., Grabstein, K., and Caligiuri, M. A. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-12 receptor. *J. Exp. Med.*, 180: 1395-1403, 1994.
30. Chua, A. O., Chizzonite, R., Desai, B. B., Truitt, T. P., Nunes, P., Minetti, L. J., Warrier, R. P., Presky, D. H., Levine, J. F., Gately, M. K., and Gubler, U. Expression cloning of a human IL-12 receptor component: a new member of the cytokine receptor superfamily with strong homology to gp130. *J. Immunol.*, 153: 128-136, 1995.

A simple method for the propagation and purification of $\gamma\delta$ T cells from the peripheral blood of glioblastoma patients using solid-phase anti-CD3 antibody and soluble IL-2

Tomohiro Yamaguchi ^a, Yoshiaki Fujimiya ^{a,*}, Youichi Suzuki ^b, Ryuichi Katakura ^b, Takusaburo Ebina ^a

^a Division of Immunology, Miyagi Cancer Center Research Institute, Natori, Miyagi, Japan 981-12

^b Division of Neurosurgery, Miyagi Cancer Center, Natori, Miyagi, Japan 981-12

Received 8 October 1996; revised 17 February 1997; accepted 11 March 1997

Abstract

Although $\gamma\delta$ T cells make up no more than 10% of the peripheral blood mononuclear (PBM) cells, they appear to play an important role in host defense against tumor growth. In order to evaluate their functional activity against tumors and their response to various cytokines, large numbers of cells are required. Here, we describe a newly-devised method for the isolation and expansion of $\gamma\delta$ T cells from the peripheral blood of cancer patients, in particular those with glioblastoma. Using this approach, a 1000–1500-fold increase in total cell numbers was achieved in two weeks, the proportion of $\gamma\delta$ T cells in the expanded population being, on average, approximately 30% after 14 days of culture. The method therefore gives a yield of approximately $10\text{--}15 \times 10^8$ $\gamma\delta$ T cells from only 5 ml of peripheral blood from glioblastoma patients and normal controls. The highly purified $\gamma\delta$ T cells of glioblastoma patients were shown to bear both a high-affinity interleukin-2 receptor (IL-2R) and a low-affinity IL-12 receptor (IL-12R). They also displayed significant cytotoxicity against autologous tumor cells, but not against autologous fresh or IL-2-treated lymphocytes, and proliferated in response to IL-2, both effects being dependent on the dose of IL-2 used for activation. In addition, overnight incubation with 700 U/ml of IL-2 or 50 ng/ml of IL-12 resulted in significant cytotoxic activity of patients' $\gamma\delta$ T cells against K562 target cells, the level of activity being almost the same as with similarly-treated $\gamma\delta$ T cells from normal controls ($P > 0.05$). These results demonstrate that the patients' $\gamma\delta$ T cells obtained using this method are intact in terms of cytotoxic function. Thus, this method not only makes it possible to produce large numbers of purified $\gamma\delta$ T cells but also to produce populations containing both $\gamma\delta$ T cells and NK cells, both active against tumor targets which might be suitable for clinical trials of adoptive immunotherapy, especially in cancer patients for whom no effective therapy is available. © 1997 Elsevier Science B.V.

Keywords: $\gamma\delta$ T cells; Solid-phase anti-CD3 mAb; IL-2; Glioblastoma

1. Introduction

Abbreviations: IL-2R, interleukin-2 receptor; PBM, peripheral blood mononuclear

* Corresponding author. Tel.: +81 (22) 381-1164; fax: +81 (22) 381-1195.

It has become increasingly apparent from many studies that tumor-infiltrating $\gamma\delta$ T cells play a regu-

latory role in tumor growth (reviewed by Kabelitz, 1995). However, it has always proved difficult to expand in vitro the number of $\gamma\delta$ T cells needed for adoptive immunotransfer. $\gamma\delta$ T cells represent only 1–10% of the total peripheral blood T cells and it has therefore been difficult to examine their immunological role in the regulation of tumor growth. A procedure for the enrichment of $\gamma\delta$ T cells, using negative selection of cells reacting with a mixture of anti-CD4 and anti-CD8 monoclonal antibodies (mAbs), has been described and gives a population consisting of approximately 90% fresh $\gamma\delta$ T cells (Perussia et al., 1992). Unfortunately, since a considerable amount of peripheral blood is needed in order to obtain the enriched $\gamma\delta$ T cells by negative selection, this approach may not be applicable to cancer patients. In the murine system, using a mAb plus complement to remove $\alpha\beta$ T cells, purification is partially successful and gives a reasonable recovery of $\gamma\delta$ T cells (Ramsdell et al., 1994). A multi-step panning technique using a number of mAbs has also been described as an enrichment procedure for $\gamma\delta$ T cells from healthy volunteers in order to evaluate the function of $\gamma\delta$ T cells in response to dendritic cells (Takimizawa et al., 1995). More recently, cloning autologous mixed lymphocytes-tumor cultures has been used, but this method requires the continuous presence of stimulator and feeder cells plus interleukin-2 (IL-2) for cell propagation (Wei et al., 1996). Although there is no doubt that these studies on methods for $\gamma\delta$ T cell enrichment, especially from normal volunteers, have demonstrated the significant importance of $\gamma\delta$ T cells in tumoricidal activity, large volumes of blood are still required. In an effort to solve this problem it has recently been shown that immortalized normal human $\gamma\delta$ T cells transformed with Herpes virus saimiri display remarkable tumoricidal activity following activation with PHA, IL-2 or IL-12 (Klein, 1996). The cell line obtained in this fashion from normal donor cord mononuclear cells were $\text{TCR}\gamma\delta^+\alpha\beta^-\text{CD3}^+\text{CD4}^-$, but also CD16^+ , which is a representative NK cell marker. Apart from the argument about whether this population falls into the category of $\gamma\delta$ T cells or NK cells, this study has contributed to defining activation of $\gamma\delta$ T cells by tyrosine phosphorylation. An additional parameter that should be studied when examining $\gamma\delta$ T cell function in cancer patients is whether the effector

cells obtained from patients are functionally intact as compared to those obtained from normal controls.

In the present study, we have devised a method for obtaining large numbers of $\gamma\delta$ T cells, approximately $10-15 \times 10^8$ of the $\text{CD3}^+\text{CD16}^-\text{CD4}^-\text{CD8}^-\text{TCR}\gamma\delta^+$ phenotype, from only 5 ml of peripheral blood from glioblastoma patients. These IL-2-expanded $\gamma\delta$ T cells show significant cytotoxicity against freshly-isolated autologous glioblastoma cells, but not against autologous fresh or IL-2-treated peripheral lymphocytes. Both the degree of cytotoxicity and proliferation (^3H -thymidine test) of these cells is dependent on the dose of cytokine used for activation. This simple technique may contribute greatly to the examination of $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients and perhaps from other types of cancer patients, and may be applicable to clinical trials using LAK cells.

2. Materials and methods

2.1. Patients and normal healthy volunteers (normal controls)

All eight patients had undergone surgery and stereotactic biopsy prior to this study. None were receiving chemotherapy or radiotherapy when the blood samples were taken. Patients with a histologically-proven diagnosis of glioblastoma were eligible for entry. The ages of the patients ranged from 12 to 50 years. Informed consent was obtained from all patients. Five age-matched normal controls were used in some studies.

2.2. Preparation of autologous tumor and PBM target cells

2.2.1. Tumor targets

Freshly isolated glioblastoma tissue was minced, then digested for 45 min at 37°C in a 5% CO_2 incubator with a mixture of collagenase type IA (Sigma; 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 550 units/mg) and DNase type II (Sigma; 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$). After several washes, the cells were cultured in Iscove's modified Dulbecco's medium (IMDM) (Sigma Chemical, St Louis, MO), supplemented with 30% fetal bovine serum (FBS)

(Mitsubishi Kasei, Tokyo), containing 2 mM L-glutamine, 200 U/ml of penicillin and 200 µg/ml of streptomycin. Cells in the fifth to tenth passages were used in these studies; they were collected from the canted neck culture flasks (Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ) by trypsination (final concentration of trypsin 0.05%; Difco Laboratories, Detroit, MI) at 37°C in phosphate-buffered saline (PBS) containing EDTA (final concentration 0.05%; Kanto Chemical, Tokyo) and re-suspended in IMDM medium.

2.2.2. PBM cell targets

Fresh autologous PBM cells were isolated as described in Section 2.3 for use as targets. In some studies, they were additionally propagated for 14 days using solid-phase anti-CD3 antibody and soluble IL-2, as described below, and used as target cells.

2.3. Cell propagation

PBM cells were isolated from 5 ml of patients' heparinized blood using Ficoll-Paque (Pharmacia, Uppsala, Sweden) density gradient centrifugation (350 g for 25 min). The cells from the interface were washed three times with RPMI 1640 (Sigma Chemical, St Louis, MO) and resuspended at a concentration of 1×10^6 /ml in RPMI 1640 medium, supplemented with 10% heat-inactivated normal human serum plus recombinant human IL-2 (700 U/ml, Shionogi Pharmaceuticals, Osaka), 2 mM L-glutamine and antibiotics (growth medium). Plastic culture flasks (25 cm², Sumitomo Bakelite, Tokyo) were coated with OKT3 monoclonal antibody (mAb) (5 µg/ml in PBS; Ortho Diagnostics Systems, Westwood, MA) for 24 h at 4°C, then washed three times with cold PBS immediately before use. 5 ml of the cell suspension (5×10^6 /flask) were added to each coated flask and the cells cultured in a 5% CO₂ incubator at 37°C. They were fed daily for 4 days with 1 ml of growth medium, and then, on the fifth day of culture, were transferred to 75 cm² canted neck culture flasks (Corning, Corning, NY) containing 10 ml of growth medium without OKT3 antibody. They were then subcultured as necessary by the addition of fresh growth medium.

2.4. $\gamma\delta$ T cell purification

0.3 ml of sheep anti-mouse IgG-coated magnetic beads (10^8 beads; Dynal, Great Neck, NY) were removed from suspension using a magnet and the supernatant discarded. The beads, without further washing, were incubated with 0.07 ml of mouse anti-CD16 mAb (200 µg/ml; total amount of antibody, 14 µg for 10^8 beads; Oncogene Science, Uniondale, NY) for 2 h on ice, then removed, using a magnet. After 3 washes, the anti-CD16 mAb-coated beads were mixed with 0.5 ml of freshly isolated PBM cells (5×10^6) in RPMI 1640 medium without FBS, and incubated on ice with occasional shaking for 2 h. Then the rosetted cells and free beads were removed using a magnet. The non-rosetted CD16[−] cells were cultured with solid-phase OKT3 antibody for 14 days, as described in Section 2.2. CD4⁺ and CD8⁺ cells were removed by two successive rounds of depletion, each consisting of an initial adsorption step using magnetic beads coated with 2 ml of mouse anti-CD4 mAb (Dynal, 2.8×10^8 beads/ 200×10^6 cells) and a second step using magnetic beads coated with mouse anti-CD8 mAb (2 ml; 2.8×10^8 beads/ml) for 30 min on ice. CD16⁺ cells were found to grow, to some extent, under these conditions, and in cases in which it was necessary to remove them this was achieved by treating the cells with anti-CD16 mAb-coated beads for 2 h on ice as described above.

2.5. Monoclonal antibodies and flow cytometry

Rat anti-IL-2R α /CD25 mAb was obtained from Serotec (Kiddington, Oxford), mouse anti-IL-2R β Mik- β 1 from Nichirei (Tokyo, Japan) and mouse anti-IL-2R γ AG184 from Pharmingen (San Diego, CA). Mouse anti-IL-12R mAb was kindly provided by Hoffmann-LaRoche (New Jersey, NJ). Mouse FITC-conjugated anti-CD16 and anti-TCR $\gamma\delta$ mAbs and PE-conjugated anti-CD56 mAb for analysis were purchased from Becton Dickinson (Mountain View, CA). Aliquots of cells (5×10^5) were stained on ice for 30 min with 0.01 ml of appropriately-diluted FITC-conjugated mAbs and/or PE-conjugated mAbs. For indirect staining, the cells were incubated with 0.01 ml of appropriately diluted unlabelled

mAb for 30 min on ice, washed with cold RPMI 1640, then stained with appropriately-diluted FITC-conjugated goat F(ab')₂ anti-mouse Ig or anti-rat Ig (Cappel, Durham, NC). After three washes, the cells were resuspended in 0.5 ml of cold RPMI 1640 containing 0.1% sodium azide and analyzed using a FACScan flow cytometer (Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ). Isotype-matched mAbs were used as negative controls.

2.6. Cell proliferation assay

$\gamma\delta$ T cells (1×10^5) were plated in quintuplicate in a final volume of 200 μ l of RPMI 1640 containing 10% normal human serum and various concentrations of recombinant human IL-2 (Shionogi Pharmaceuticals) in flat-bottomed 96-well microplates (Becton Dickinson) and incubated for 72 h at 37°C. They were then pulse-labelled with [³H] thymidine (0.5 μ Ci per well; specific activity, 1 mCi/ml, ICN, Costa Mesa, CA) for 6 h, and the incorporated radioactivity measured on a Microbeta Liquid Scintillation Counter (Wallac, Turku, Finland).

2.7. Cytotoxicity assay

Cultured $\gamma\delta$ T cells (2×10^6) were incubated in 24-well flat-bottomed plates in 1 ml of RPMI 1640 medium supplemented with 10% normal human serum in the presence of IL-2. After 24 h incubation at 37°C, the effector cells were washed three times with RPMI 1640 and resuspended in RPMI 1640–10%FBS medium. Autologous glioblastoma, PBM or IL-2-treated lymphocyte target cells were labelled with 0.05 ml of sodium chromate ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$, specific activity, 5 mCi/ml, ICN) for 90 min at 37°C, washed three times in RPMI 1640–10%FBS medium, resuspended in fresh medium and aliquoted at 1×10^4 targets/well in 96-well U-bottomed plates (Becton Dickinson) to which the effector cells had been previously added at predetermined concentrations as previously described (Fujimiya et al., 1987). The effector-to-target cell ratio differed depending on the experiment. The plates were then centrifuged at 50 g for 5 min and incubated in 5%CO₂/95% air for 4 h at 37°C, after which the supernatants were harvested from each well and counted in a Spectra Gamma Counter (Packard Instrument, Downers Grove, IL).

All determinations were performed in triplicate. The maximum release was estimated by incubating target cells with 3% Triton X-100 (Sigma) and the spontaneous release by incubating the targets in medium alone. The percentage specific release was calculated as follows:

$$\frac{\text{mean experimental cpm} - \text{mean spontaneous cpm}}{\text{mean maximum cpm} - \text{mean spontaneous cpm}} \times 100(\%)$$

One lytic unit was defined as the number of effector cells that induced 30% specific release from 1×10^4 target cells and the number of lytic units per 10^7 effector cells was calculated.

3. Results

After 14 days in culture with immobilized anti-CD3 mAb and soluble IL-2, as described in Section 2 the number of total mononuclear cells obtained from 5 ml blood samples increased approximately 1000-fold [Fig. 1; 5×10^6 to $5836 \times 10^6 \pm 1867 \times 10^6$ ($n = 8$) for patients and from 5×10^6 to $5377 \times 10^6 \pm 1909 \times 10^6$ ($n = 4$) for normal controls]. Cell numbers continued to increase to a plateau on day 21 of culture. Thereafter, a significant number of cells were found to adhere to the plastic flasks and the

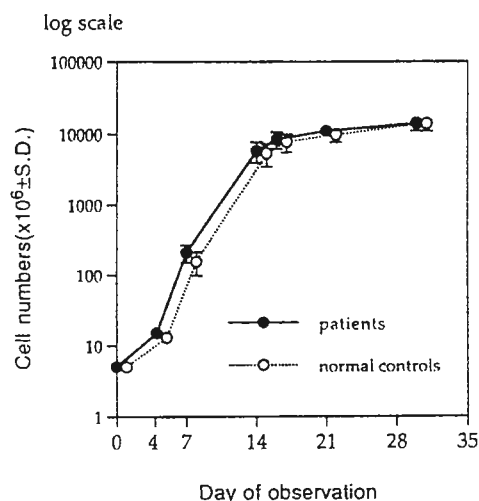


Fig. 1. Propagation of PBM cells during culture with immobilized anti-CD3 mAb and soluble IL-2. Values plotted are the mean $\pm$ SD (three experiments).

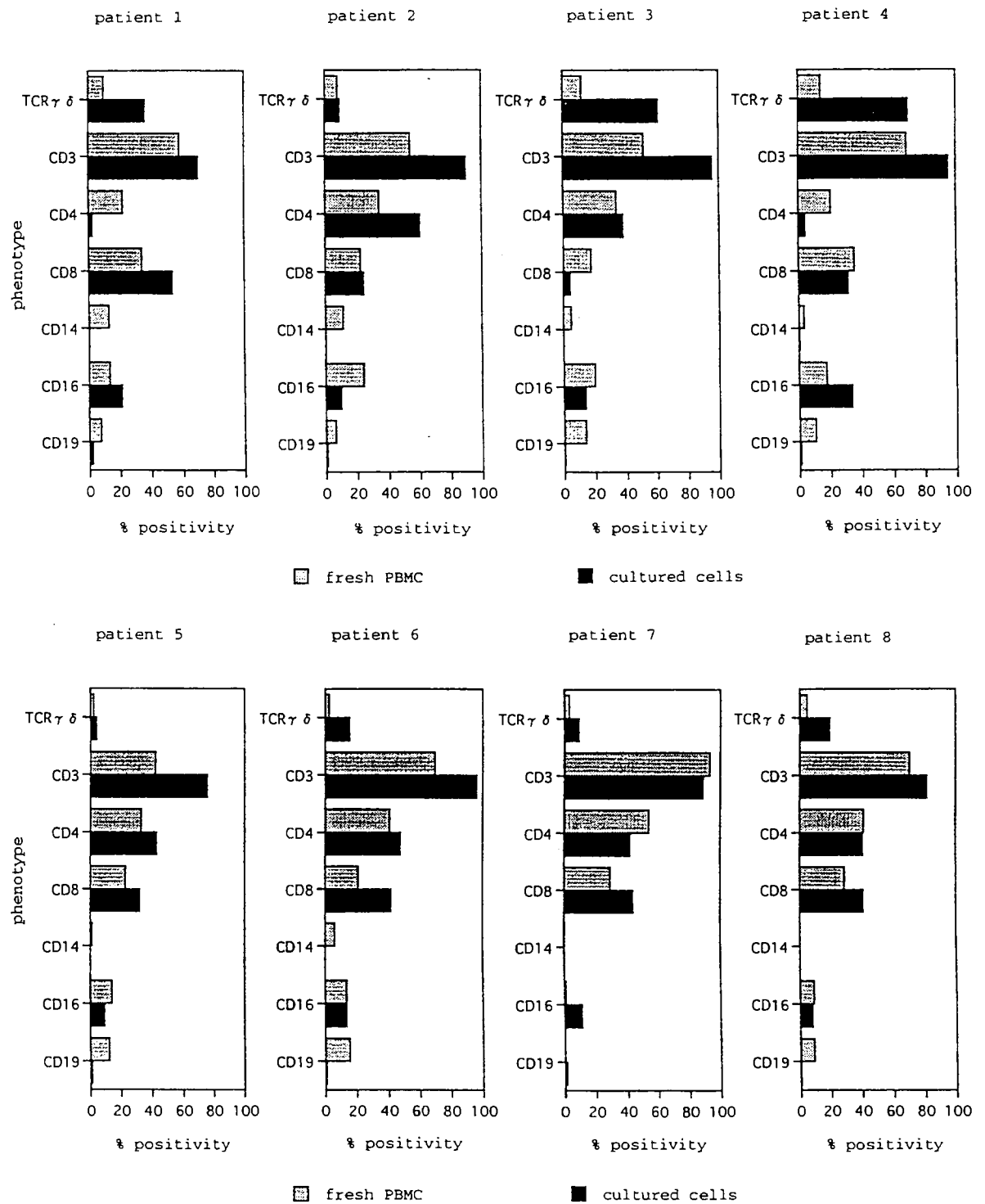


Fig. 2. Surface marker profile of mononuclear cells propagated in the presence of solid-phase anti-CD3 mAb plus soluble IL-2. Cell surface marker expression of fresh PBMCs, from 8 glioblastoma patients, analyzed by flow cytometry prior to, and after, 14 days in culture. The experiment is representative of five performed with similar results.

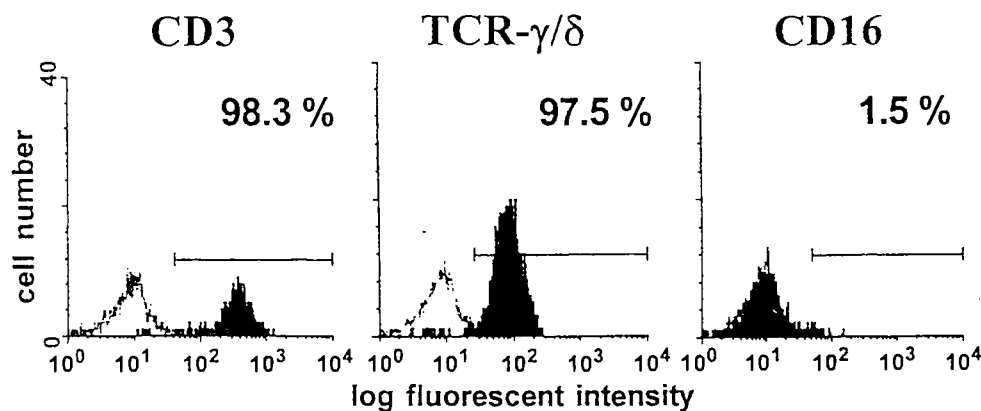


Fig. 3. Phenotypic analysis of $\gamma\delta$ T cells purified using magnetic beads after propagation. Histograms were generated and compared with isotype-matched negative controls (gray lines). One profile, representative of 4 experiments performed on cells from patients, is shown.

cells ceased to grow by day 30 of culture (unpublished data). The phenotype of these cells on day 14 of culture is shown in Fig. 2. An increase in the proportion of $\gamma\delta$ T cells was a constant finding for all patients. The average percentage of $\gamma\delta$ T cells was $7.5\% \pm 4.5$ ($n = 8$) in freshly isolated PBM cells and $28.1\% \pm 24.8$ ($n = 8$) on day 14 of culture (Fig. 2); this increased to a plateau of 35.0% on day 21 of culture (data not shown). In contrast, the proportion of $\alpha\beta$ T cells, defined as CD4⁺ or CD8⁺, increased in the PBM cells from some patients, but not in others. Considering that purified CD16⁺ cells

do not grow in the presence of even high levels of IL-2 alone in the absence of feeder cells (Fujimiya et al., 1987; Whiteside et al., 1988), it is interesting to note that the proportion of CD16⁺ cells in PBM cells from some patients either remained constant or even increased (patient 1 and 4). It is noteworthy that the percentage of $\gamma\delta$ T cells in patients in whom the original proportion was less than 10% had also slightly increased after culture (from 7% to 11% in patient 2 and from 3% to 7% in patient 5).

After removal of CD4⁺, CD8⁺ and CD16⁺ cells from the 14-day expanded cell population, the phe-

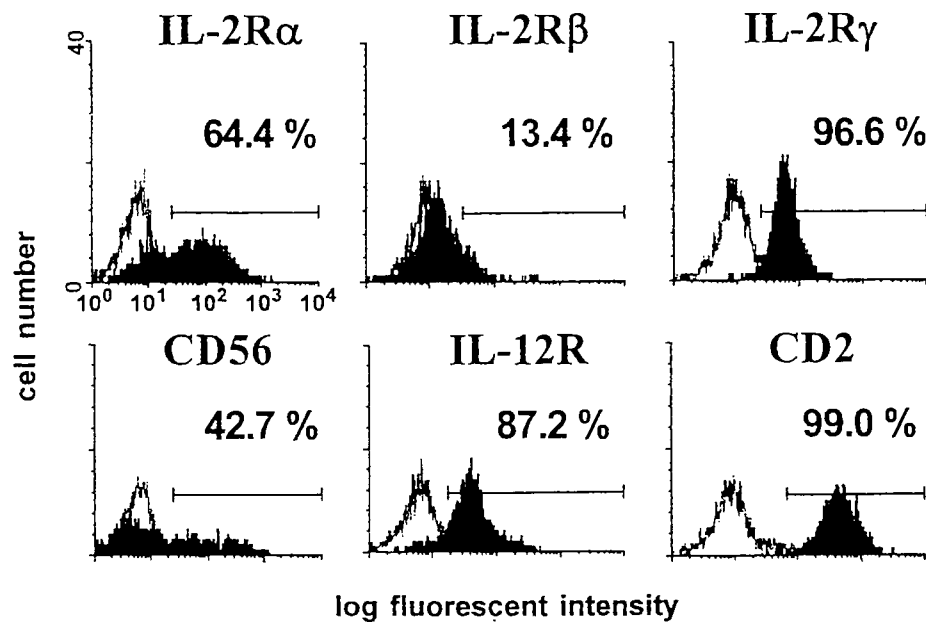


Fig. 4. Expression of IL-2R, IL-12R and other markers on purified $\gamma\delta$ T cells. Other details as for Fig. 3.

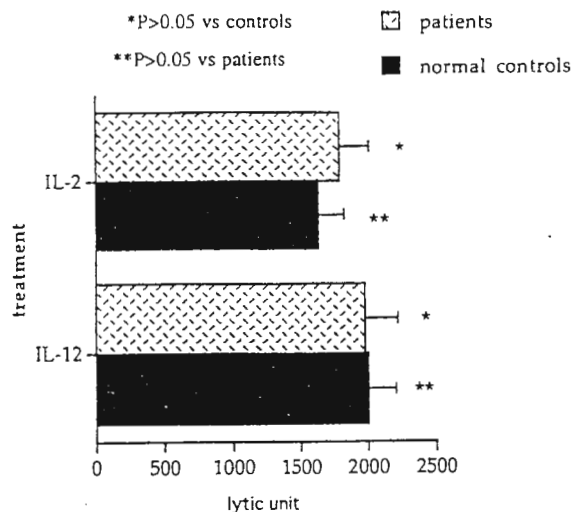


Fig. 5. Cytotoxic activity of purified $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients and normal controls against K562 target cells. PBM cells were cultured for 14 days as described in Section 2 and the $\gamma\delta$ T cells, purified using magnetic beads, were incubated in the presence of IL-2 (700 U/ml) or IL-12 (50 ng/ml) for 24 h. After incubation, the $\gamma\delta$ T cells were washed three times and assayed for cytotoxic activity against K562 target cells. The concentration of IL-2 or IL-12 was predetermined prior to this experiment. The activity of $\gamma\delta$ T cells incubated in RPMI 1640 medium alone was essentially zero. The results are the mean $\pm$ SD ($n = 4$).

notype of the cells was again analyzed and the population found to contain a high proportion of TCR $\gamma\delta^+$ CD3 $^+$ CD16 $^-$ cells ($> 95\%$ TCR $\gamma\delta^+$; Fig. 3). When analyzed for the presence of low-affinity IL-12R, IL-2Rs and other markers which may be

involved in the activation process, the cells were found to express significant amounts of IL-2R α , γ or IL-12R and a lower amount of IL-2R β . In terms of activation markers, the CD56 antigen adhesion molecule was expressed in 50% of the $\gamma\delta$ T cells, which also expressed significant amounts of CD2 antigen (Fig. 4).

To examine whether the cytotoxic activity of $\gamma\delta$ T cells isolated from patients by this newly devised approach was intact, their activity against K562 target cells was assessed in comparison with cells from normal controls. Cells were incubated for 24 h in the absence or presence of IL-2 (700 U/ml) or IL-12 (50 ng/ml), then assessed, in the absence of cytokine, for cytotoxic activity against K562 target cells using a 4 h chromium release assay. As shown in Fig. 5, $\gamma\delta$ T cells, both from patients or normal controls, showed significant cytotoxicity with no statistically significant difference between them ($P > 0.05$; $n = 4$). In addition, $\gamma\delta$ T cells from patients were incubated for 24 h in the absence or presence of IL-2, then assessed, in the absence of cytokines, for cytotoxic activity against freshly-isolated autologous glioblastoma cells or autologous fresh or IL-2-treated PBM cells. As shown in Fig. 6, the cells showed no cytotoxicity against either PBM targets or IL-2-treated PBM cells, but showed cytotoxicity against autologous glioblastoma cells, the extent of which was dependent on the concentration of IL-2 used for activation, the maximum effect being reached at 700

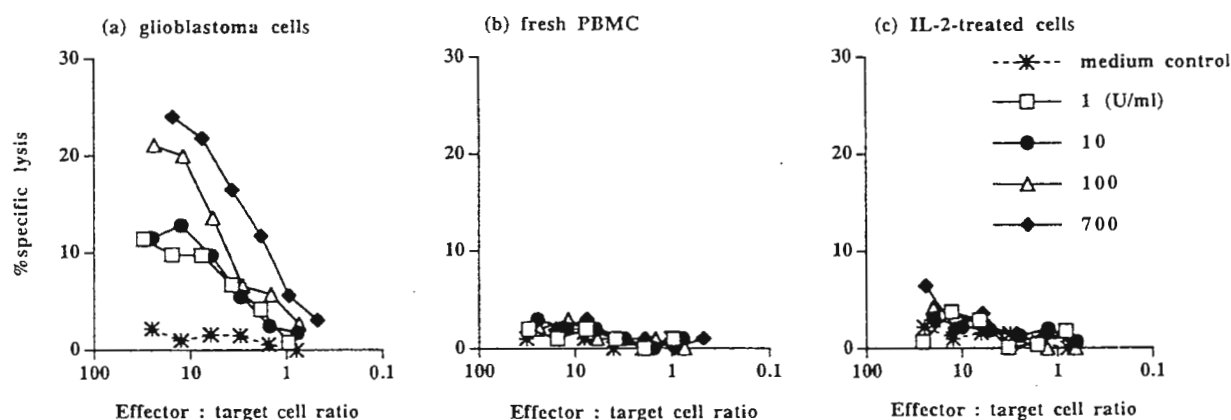


Fig. 6. Cytotoxic activity of purified $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients against autologous glioblastoma and autologous fresh or IL-2-treated PBM target cells. PBM cells were cultured for 14 days as described in Section 2 and the $\gamma\delta$ T cells purified using magnetic beads, then incubated in the presence of various concentrations of IL-2 or medium control for 24 h. After incubation, the $\gamma\delta$ T cells were assayed for cytotoxicity against autologous glioblastoma (a), fresh PBM cells (b) and IL-2-treated PBM target cells (c) using a 4 h chromium release assay. The results shown are representative of four independent experiments from four patients.

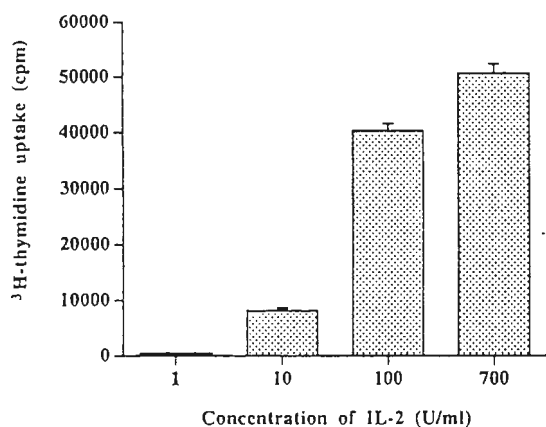


Fig. 7. Thymidine incorporation of $\gamma\delta$ T cells in response to IL-2. Patients' $\gamma\delta$ T cells were cultured either in medium alone or medium plus increasing concentrations of IL-2 for 72 h, then assayed for [^3H] thymidine incorporation. The results are the mean $\pm$ SD of quintuplicate tests ($n = 3$).

U/ml of IL-2. $\gamma\delta$ T cells incubated in medium alone for 24 h showed no cytotoxic activity whatsoever.

Since the patients' $\gamma\delta$ T cells expressed IL-2Rs, their proliferation capacity was tested using a [^3H] thymidine incorporation assay. As shown in Fig. 7, the cells showed dose-dependent stimulation of proliferation by IL-2.

4. Discussion

It is certain that a variety of cell populations cooperate in the destruction of disseminated tumors. It is most probable that the natural killer (NK) cell is a major player in the suppression of metastatic tumors in the periphery before they disseminate to distant organs (Fujimiya et al., 1995; Soiffer et al., 1996). Recently, it was demonstrated that $\gamma\delta$ T cells are not restricted to the recognition of major histocompatibility antigens (MHC) on target cells (Haas et al., 1993; Schild et al., 1994) and that they may have the ability to home to tumor sites (Bachelez et al., 1992; Mitropoulos et al., 1994). It is therefore essential that expanded lymphoid cells used for transfer should contain efficient killers, preferably both NK cells and $\gamma\delta$ T cells. Unfortunately, $\gamma\delta$ T cells are present in both the peripheral blood and at the tumor site at much lower levels than other cell types, such as CD8^+ or CD4^+ $\alpha\beta$ T cells.

The aim of the present study was to develop a procedure for obtaining large numbers of purified

$\gamma\delta$ T cells from a small volume of blood from cancer patients (glioblastoma patients) in order to examine their efficacy in terms of cytotoxic activity against autologous tumor cells, thereby exploring the possibility of transferring the expanded cells, containing the potentially efficient killer cell into the cancer patients. If large numbers of lymphoid cells containing NK cells and $\gamma\delta$ T cells could be obtained and demonstrated to attack the autologous tumor cells in vitro, it would then be feasible to test the transfer of populations containing these effector cells into cancer patients, especially those with no alternative regimens. Indeed, there is evidence that therapeutic regimens using IL-2 plus LAK cells have resulted in improved long-term survival in patients with recurrent malignant glioma (Hayes et al., 1995).

Recently, methods using either negative selection and panning techniques or complement plus mAbs have been used to isolate enriched $\gamma\delta$ T cells from the PBM cells of normal controls (Takimizawa et al., 1995; Ramsdell et al., 1994; Perussia et al., 1992). Considering that $\gamma\delta$ T cells make up only a small proportion of total T cells, large numbers of PBM cells would be required to separate $\gamma\delta$ T cells for functional evaluation studies. It is not feasible to use this technique in cancer patients, since no methods are yet available for the in vitro propagation of isolated $\gamma\delta$ T cells for prolonged periods. Multiple panning steps make it possible to obtain pure $\text{CD4}^-\text{CD8}^+$ double negative $\gamma\delta$ T cells, but also eliminate CD56 antigen-expressing cells (Takimizawa et al., 1995). In contrast, in our study, the majority of highly purified $\gamma\delta$ T cells showed significant expression of CD56 antigen (Fig. 4). Autologous heat-treated tumor cells and PBM feeders, together with IL-2, have been used to clone and propagate $\gamma\delta$ T cells, but this is a rather cumbersome and time-consuming process (Wei et al., 1996). A human $\gamma\delta$ T cell line immortalized using oncogenic viruses has been proposed as a model for studying IL-12 signal transduction (Klein, 1996); however, this is unlikely to be of direct use as an immunotherapeutic approach. There are 3 factors that must be considered when using lymphoid cells for immunotherapeutic regimens: (a) to be able to administer sufficient numbers of cells, including either, or both, CD4^+ or CD8^+ , which may potentially support the activation or growth of effective cytotoxic cells; (b)

to administer lymphoid cell suspensions containing a large proportion of effective cytotoxic cells, particularly those acting on freshly isolated tumor cells; (c) to eliminate the possibility that the lymphoid cells may display deleterious side effects; this may be overcome not only by minimal administration of cytokines, but also by checking that the effector cells do not attack self components. In the present paper, using solid-phase anti-CD3 mAb plus soluble IL-2, we have succeeded in devising a simple method to obtain large numbers of $\gamma\delta$ T cells from a small volume of blood (5 ml). In order to investigate $\gamma\delta$ T cell function in isolation, it was first necessary to remove the CD16⁺ cells at the beginning of the PBM cell culture, because, as shown in Fig. 2, CD16⁺ NK cells were also found to propagate in certain cases and, if their removal from the whole lymphoid suspension was left until after culture, huge amounts of anti-CD16 mAb-coated magnetic beads would be required. It was then necessary to demonstrate that the highly purified $\gamma\delta$ T cells (purity > 95%) obtained after expansion were effective in killing target cells. This was initially tested on K562 targets; cells purified either from patients or controls were equally active, showing that the $\gamma\delta$ T cells of patients are still active (Fig. 5). In the second stage, patients' $\gamma\delta$ T cells were shown to be cytotoxic for autologous glioblastoma cells, but not for autologous fresh or IL-2-treated lymphoid cells (Fig. 6).

The $\gamma\delta$ T cells were found to express significant levels of high-affinity IL-2Rs; as shown in Fig. 4, IL-2R α and IL-2R γ were expressed at high levels and IL-2R β at a lower level. Both IL-2R β and IL-2R γ are critical for $\gamma\delta$ T cell activation (Fujimiya et al., 1997). The thymidine incorporation assay (Fig. 7) also indicates that $\gamma\delta$ T cells show a good response to IL-2, this again being dose-dependent. These results show that a functionally intact $\gamma\delta$ T cell population can be obtained by a simple procedure using magnetic beads after expansion with solid-phase anti-CD3 mAb plus soluble IL-2. Unfortunately, the purified $\gamma\delta$ T cells are unlikely to proliferate in the presence of IL-2 alone for periods greater than one week and the method is therefore only applicable to short-term studies. However, since there is increasing evidence that immunocompetent cells do indeed penetrate the central nervous system (Hvas et al., 1993; Stinissen et al., 1995), it would not be

unreasonable to apply this method in an immunotherapeutic approach for those glioblastoma patients completely resistant to all other therapeutic regimens. Since large numbers of lymphoid cells will be needed to destroy a tumor mass *in vivo*, the first step was to show that suitable numbers of cells could be obtained from a small volume of the patients' peripheral blood and this we have shown to be the case. In the past, soluble anti-CD3 mAb plus IL-2-activated cultures have yielded an approximately 500-fold increase in cell numbers after 14 days (Anderson et al., 1988). Our method gave a more than 1000-fold increase in cell numbers after 14 days of culture. The lymphoid suspension must also contain killer cells guaranteed to mount an effective attack on the tumor cells in the total absence of cytokines. Again, we have demonstrated that the $\gamma\delta$ T cells isolated by this procedure are able to kill autologous glioblastoma cells, as well as K562 target cells, efficiently and are not non-specifically cytotoxic. In addition, they express a number of functional molecules, i.e., CD56, CD2 and a low affinity IL-12R and it was demonstrated that the cytotoxicity of these cells was further increased by the use of additional cytokines, e.g., IL-12 (Fujimiya et al., 1997).

Immunotherapeutic approaches using IL-2 have been hampered because of the considerable side effects encountered (Rosenberg et al., 1989). The approach of using whole lymphoid cell populations containing efficient $\gamma\delta$ T cells and NK cells, as in this study, further activated by treatment with cytokines such as IL-12 just prior to transfer, is most promising for adoptive immunotransfer since the LAK cells can act as effective killer cells in the absence of infused cytokines.

References

- Anderson, P.M., Bach, F.H., Ochoa, A.C., 1988. Augmentation of cell number and LAK activity in peripheral blood mononuclear cells activated with anti-CD3 and interleukin-2. Preliminary results in children with acute lymphocytic leukemia and neuroblastoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 27, 82–88.
- Bachelez, H., Flagueul, B., Degos, L., Bensussan, A., 1992. TCR $\gamma\delta$ bearing T lymphocytes infiltrating human primary cutaneous melanomas. *J. Invest. Dermatol.* 98, 369–374.
- Fujimiya, Y., Chang, W.-C., Bakke, A., Horwitz, D., Pattengale,

- P.K., 1987. Natural killer (NK) cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer Immunol. Immunother.* 2, 213–217.
- Fujimiya, Y., Wagner, R.J., Groveman, S., Sietluff, K., Kohasaka, T., Nakayama, M., 1995. In vivo priming effects of interferon- β on NK activity of peripheral blood mononuclear cells in cancer patients. *Therapeutic Immunol.* 2, 15–22.
- Fujimiya, Y., Suzuki, Y., Katakura, R., Miyagi, T., Yamaguchi, T., Yoshimoto, T., Ebina, T., 1997. In vitro interleukin-12 activation of peripheral blood CD3⁺ CD56⁺ and CD3⁺ CD56⁺ γ δ T cells from glioblastoma patients. *Clin. Cancer Res.* 3, 633–643.
- Haas, W., Pereira, P., Tonegawa, S., 1993. Gamma/Delta cells. *Annu. Rev. Immunol.* 11, 673–686.
- Hvas, J., Oksenberg, J.R., Fernando, R., Steinman, L., Bernard, C.C.A., 1993. γ δ T cell receptor repertoire in brain lesions of patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunology* 46, 225–234.
- Hayes, R.L., Koslow, M., Hiesiger, E.M., Hymes, K.B., Hochster, H.S., Moore, E.J., Pierz, D.M., Chen, D.K., Budzilovich, G.N., Ranshoff, J., 1995. Improved long term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *Cancer* 76, 840–852.
- Kabelitz, D., 1995. Role of γ δ T cells in the immune response against tumor cells. *Cancer J.* 8, 190–194.
- Klein, J.L., 1996. Herpesvirus saimiri immortalized γ δ T cell line activated by IL-12. *J. Immunol.* 156, 2754–2760.
- Mitropoulos, D., Kooi, S., Rodriguez-Villanueva, J., Platsoucas, C.D., 1994. Characterization of fresh (uncultured) tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and TIL-derived T cell lines from patients with renal cell carcinoma. *Clin. Exp. Immunol.* 97, 321–327.
- Perussia, B., Chan, S.H., D'Andrea, A., Tsuji, K., Santoli, D., Pospisil, M., Young, D., Wolf, S.F., Trinchieri, G., 1992. Natural killer cell stimulatory factor or IL-12 has differential effects on the proliferation of TCR- $\alpha\beta$ ⁺, TCR- $\gamma\delta$ ⁺ T lymphocytes, and NK cells. *J. Immunol.* 149, 3495–3507.
- Ramsdell, F., Seaman, M.S., Clifford, K.N., Fanslow, W.C., 1994. CD40 ligand acts as a stimulatory signal for neonatal thymic γ δ T cells. *J. Immunol.* 152, 2190–2197.
- Rosenberg, S.A., Lotz, M.T., Yang, J.C., Aebersold, P.M., Linehan, W.M., Seipp, C.A., White, D.E., 1989. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann. Surg.* 210, 474–484.
- Schild, H., Navadhat, N., Litzemberger, C., Ehrlich, E.W., Davis, M.M., Bluestone, J.A., Matis, L., Draper, P.K., Chien, Y.H., 1994. The nature of major histocompatibility complex recognition by γ δ T cells. *Cell* 76, 29–37.
- Stinissen, P., Vandevyver, C., Medaer, R., Vandegaer, L., Nies, J., Tuyls, L., Hafler, D.A., Raus, J., Zhang, J., 1995. Increased frequency of γ δ T cells in cerebrospinal fluid and peripheral blood of patients with multiple sclerosis. Reactivity, cytotoxicity and T cell receptor V gene rearrangement. *J. Immunol.* 154, 4883–4894.
- Soiffer, R.J., Murray, C., Shapiro, C., Collins, H., Chartier, S., Lazo, S., Ritz, J., 1996. Expansion and manipulation of natural killer cells in patients with metastatic cancer by low-dose continuous infusion and intermittent bolus administration of interleukin-2. *Clin. Cancer Res.* 2, 493–499.
- Takimizawa, M., Fagnoni, F., Mehta-Damani, A., Rivas, A., Engleman, E.G., 1995. Cellular and molecular basis of human γ δ T cell activation. *J. Clin. Invest.* 95, 296–303.
- Wei, Y.-Q., Kariya, Y., Fukuta, H., Teshigawara, K., Uchida, A., 1996. Induction of autologous tumor killing by heat treatment of fresh human tumor cells: involvement of γ δ T cells and heat shock protein 70. *Cancer Res.* 56, 1104–1110.
- Whiteside, T.L., Heo, D.S., Takagi, S., Johnson, J.T., Iwatsuki, S., Herbermann, R.B., 1988. Cytolytic antitumor effector cells in long-term cultures of human tumor-infiltrating lymphocytes in recombinant interleukin 2. *Cancer Immunol. Immunother.* 26, 1–10.

SUPPRESSION OF PULMONARY METASTASIS IN MURINE B16 MELANOMA CELLS BY TRANSFECTION OF A SIALIDASE cDNA

Satoru TOKUYAMA^{1,4}, Setsuko MORIYA¹, Shun'ichiro TANIGUCHI², Akira YASUI³, Jun-ichi MIYAZAKI³, Seiichi ORIKASA⁴ and Taeko MIYAGI^{1*}

¹Division of Biochemistry, Research Institute, Miyagi Prefectural Cancer Center, Natori, Miyagi, Japan

²Shinshu University, School of Medicine, Matsumoto, Nagano, Japan

³Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan

⁴Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

A cytosolic sialidase cDNA was transfected into a highly metastatic and invasive cell line, B16-BL6, derived from the murine B16 melanoma. Stable transfection of a cytosolic sialidase expression vector yielded 4 transfectants with high content of the exogenous sialidase protein as well as enzyme activity. These transfectants exhibited markedly decreased experimental pulmonary metastasis, invasiveness in collagen gels and cell motility on colloidal gold-coated glass plates but no change in cell attachment to fibronectin, collagen type VI or laminin. To cast light on the underlying mechanisms, cellular constituents of the transfectants were analyzed. Sialidase over-expression did not lead to any significant changes in cell surface carbohydrates or intracellular glycoproteins, as revealed by lectin flow cytometry and lectin blotting, respectively. Thin layer chromatography of intracellular glycolipids, however, revealed decreased ganglioside GM3 and increased lactosylceramide as major changes. *Int. J. Cancer* 73:410–415, 1997.

© 1997 Wiley-Liss, Inc.

Cell surface carbohydrates are generally considered to be altered in neoplasia with increased branched asparagine-linked and poly-lactosamine sugar chains as well as sialylation (Warren *et al.*, 1978; Santer *et al.*, 1989; Yamashita *et al.*, 1984; Pierce and Arango, 1986). This also is associated with the metastatic potential of malignant cells (Collard *et al.*, 1986; Dennis *et al.*, 1987). Despite numerous reports on the involvement of sialic acids in metastasis, it remains uncertain how such aberrant sialylation occurs in malignant cells and why such changes affect metastasis. In a previous study (Miyagi *et al.*, 1994), we found that metastatic potential was inversely correlated with an endogenous sialidase activity in transformed rat 3Y1 cell lines, whereas it did not have a significant relation with sialic acid levels. These results led us to the idea that the alteration of sialidase expression may be important for metastasis. To investigate whether sialidase expression has an influence on metastasis, we introduced a cytosolic sialidase cDNA, which we previously cloned (Miyagi *et al.*, 1993), into a B16-BL6 murine melanoma cell line known to be highly invasive and metastatic. We have demonstrated 4 types of sialidase in rat tissues differing from each other in subcellular localization and in catalytic and immunological properties (Miyagi and Tsuiki, 1984, 1985; Miyagi *et al.*, 1990). The cytosolic type can hydrolyze glycoproteins and oligosaccharides as well as gangliosides at an approximately neutral pH (Miyagi and Tsuiki, 1985) and is involved in the differentiation of skeletal muscle cells (Sato and Miyagi, 1996). Since B16 melanoma cells do not express this sialidase endogenously, we used these as acceptor cells for gene transfer. We now report marked suppression of experimental metastasis by B16-BL6 cells transfected with the sialidase gene.

MATERIAL AND METHODS

Cell lines and DNA transfection

The murine melanoma variant B16-BL6, a highly metastatic and invasive subclone (Poste *et al.*, 1980), was grown in DMEM supplemented with 10% FBS. A sialidase expression vector (pCY4B-SD) was constructed by subcloning the rat cytosolic sialidase cDNA into the EcoRI site of pCY4B-o, a derivative of

pCAGGS with the chicken β -actin promoter. The sialidase cDNA contained the entire coding sequence within a 1.2 kb fragment. The neomycin-resistant plasmid pCV107 (0.3 μ g) was co-transfected with the expression vector pCY4B-SD (4 μ g) into B16-BL6 cells ($1 \times 10^5/35$ mm dish) using lipofectamine (GIBCO BRL, Grand Island, NY) as recommended by the manufacturer. Colonies resistant to G418 (Geneticin, GIBCO BRL) at 600 mg/ml for 14–18 days were isolated.

Sialidase assay

Cells were washed with PBS and sonicated on ice in 9 vol. of ice-cold 0.25 M sucrose containing 1 mM EDTA and 0.2 mM phenylmethyl-sulfonylfluoride for 10 sec at an intermediate setting (Sonifier 250; Branson, Danbury, CT). The mixture was centrifuged at 600 g for 10 min and the supernatant spun again at 105,000 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 as the particulate fraction, both being assayed for sialidase activity in optimal conditions. The assay mixture contained 60 nmol of the substrate 4-methylumbelliferyl *N*-acetylneuraminic acid (Nakarai, Kyoto, Japan), 5 μ mol of sodium acetate (pH 4.7 or 5.5), 100 μ g of BSA and aliquots of the enzyme fractions (20–60 μ g protein) in a final vol. of 0.1 ml. After incubation at 37°C for 1–2 hr, the reaction was terminated by addition of 0.25 M glycine-NaOH (pH 10.4); the amount of 4-methylumbelliferone released was determined fluorometrically as described previously (Miyagi and Tsuiki, 1985).

GM3 synthase activity assay

Cell homogenates after centrifugation at 600 g for 10 min were assayed for GM3 synthase activity using lactosylceramide and CMP-[¹⁴C]NeuAc (NEN, Boston, MA) as described previously (Miyagi *et al.*, 1994).

Western blotting

Cell homogenates (10 μ g) were subjected to 10% SDS-PAGE under reducing conditions. After electrophoresis, samples were transferred electrophoretically onto nitrocellulose membranes (Hybond C; Amersham, Aylesbury, UK) and blocked for 2 hr in 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl and 1% BSA. Blots were then incubated for 1 hr in the blocking solution containing an antibody to the cytosolic sialidase (1:200) at room temperature, washed extensively and incubated with alkaline phosphatase-conjugated anti-rabbit IgG (1:5,000) for a further 1 hr at room temperature. After washing with 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl and

Contract grant sponsor: Yamada Science; Contract grant sponsor: Ministry of Education, Science and Culture, Japan; Contract grant number 05274103; Contract grant sponsor: Ministry of Health and Welfare, Japan.

*Correspondence to: Division of Biochemistry, Research Institute, Miyagi Prefectural Cancer Center, Medeshima-shiode, Natori, Miyagi 981-12, Japan. Fax: 81-22-381-1195. E-mail: tmiyagi@mcc.pref.miyagi.jp

Received 23 April 1997; Revised 16 June 1997

0.05% Tween 20 (TBST), immunoreactive proteins were stained with nitroblue tetrazolium and the 5-bromo-4-chloro-3-indolyl-phosphate-p-toluidine salt (BCIP). The specific antibody to the cytosolic sialidase used above was prepared by immunizing rabbits with oligopeptides corresponding to amino acid residues 39–58, to which cystein residues were added and keyhole limpet hemocyanine (KLH) was coupled according to standard procedures. The specific anti-peptide antibody was affinity-purified from the sera of immunized animals using the immobilized peptides.

Lectin blotting

The lectins used were *Sambucus siebaldiana* agglutinin (SSA), *Maackia amurens* mutagen (MAM), wheat-germ agglutinin (WGA), peanut agglutinin (PNA) and *Ricinus communis* agglutinin (RCA) (Honen, Tokyo, Japan). Cell homogenates or cytosolic fractions were resolved by 10% SDS-PAGE and transferred to Hybond C membranes as described above. Blots were washed in TBST solution and incubated with TBST containing biotinylated lectins (2–5 mg). After washing, lectin-binding glycoproteins were visualized with horseradish peroxidase–streptavidin (Vector, Burlingame, CA).

Thin layer chromatography

Cells (10^7) harvested at subconfluence were washed with PBS and lyophilized. Glycolipids were extracted in sequence with 5 ml chloroform/methanol (C/M, 1:1, v/v), 2.5 ml C/M (2:1, v/v) and 2.5 ml C/M (1:2, v/v), then evaporated to dryness. After desalting by dialysis, the glycolipids were lyophilized again, dissolved in a small vol. of C/M (2:1, v/v) and one-tenth was chromatographed on high-performance thin layer chromatographic (HPTLC) plates (Baker, Phillipsburg, NJ) in C/M/0.5% CaCl_2 (60:40:9, v/v/v). Glycolipids were visualized with the orcinol- H_2SO_4 and resorcinol-HCl reagents and quantified by densitometric scanning (Image Master; Pharmacia, Uppsala, Sweden). HPTLC immunostaining was performed using monoclonal antibody (MAb) M2590 (anti-GM3) and an avidin–biotin immunoperoxidase staining kit (Vector).

Determination of cellular sialic acids

Cells (10^6) were incubated with 0.04 U of *Arthrobacter ureafaciens* sialidase (Nakarai) in 1 ml of 0.01 M sodium phosphate buffer (pH 6.5) containing 0.15 M NaCl at 37°C for 1–2 hr. Viability remained above 90%. After centrifugation, the supernatant was assayed for sialic acids by the thiobarbituric acid method of Aminoff (1961). For total sialic acid determinations, cells were treated with 0.1 N H_2SO_4 at 80°C for 1 hr and centrifuged. The resulting supernatant was assayed for sialic acid as above. To estimate small amounts of sialic acids, fluorometric high-performance liquid chromatography with 1,2-diamino-4,5-methylene dioxybenzene was used (Hara *et al.*, 1986).

Flow-cytofluorimetric analysis

Aliquots of 10^6 viable cells were stained on ice for 30 min with FITC-labeled lectins (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$). For immunofluorescence, cells were incubated for 1 hr with unlabeled anti-GM3 MAb (M2590) or anti-sialyl Le^x anti-sera, which was kindly supplied by Dr. R. Kannagi, Aichi Cancer Center (Nagoya, Japan). After washing twice with PBS containing 0.5% BSA, cells were stained with FITC-conjugated goat anti-mouse IgG F(ab')₂ (Tago, Burlingame, CA) for 30 min on ice. They were then washed, suspended in 0.5 ml of cold PBS and analyzed using a FACS (Becton Dickinson, San Jose, CA).

Analysis of metastasis in vivo

The experimental metastatic ability of the cell lines was determined by injecting 2×10^5 viable cells into the tail vein of male C57BL/6J mice and male athymic BALB/c nude mice. Colonies visible on the lung surface were counted following death, 21 days after injection. To assess spontaneous metastasis, 5×10^5 cells were inoculated into the posterior footpad of male C57BL/6J mice. After 13 days, tumor-bearing feet were amputated under ether

anesthesia. Mice were killed 7 weeks after inoculation and the metastatic colonies in their lungs counted.

Cell and tumor growth

Cell growth curves were generated by seeding cells in 12-well tissue culture plates at 2.5×10^4 cells/well and counting every 24 hr with a hemocytometer. Tumor growth was evaluated by measuring the dimensions of tumors which were formed by inoculation of the cells (5×10^5) into the thigh muscles of mice. Tumor size was calculated from the equation: $V = (a \times b^2) \times 0.5$, where a is the length and b the width.

Cell attachment

Cells (2×10^5) were suspended in 1 ml of serum-free DMEM containing 0.5% BSA and plated in triplicate onto 35 mm dishes coated with Matrigel, laminin, fibronectin or collagen IV, obtained from Collaborative Research (Bedford, MA). At 30 min intervals, dishes were washed with PBS and the attached cells trypsinized and counted.

In vitro invasion

Invasive potential was assayed using Biocoat Matrigel Invasion Chambers (Collaborative Research) according to the method of Albini *et al.* (1987). Cells (1×10^4) suspended in DMEM containing 0.1% BSA were applied to the upper chamber, and NIH-3T3-conditioned medium was used to fill the lower chamber. The chambers were incubated at 37°C for 24 hr, and invasive cells on the underside of the filter were then fixed, stained and counted. The extent of invasion was determined by observing the morphology of colonies formed in collagen gels, as described elsewhere (Shimokawa-Kuroki *et al.*, 1994). Type I collagen solution (Nitta Gelatin, Osaka, Japan) at 2.1 mg/ml concentration was prepared in DMEM–10% FBS following the manufacturer's instructions and poured into 60 mm tissue culture dishes. After polymerization at 37°C for 30 min, collagen solution containing 1.5×10^3 cells was overlaid onto the collagen layer and the polymerization step was repeated. After 10 days in culture, dispersed colonies and cells migrating into the matrix from the main colonies were counted as invading colonies.

Cell motility

Colloidal gold-coated coverslips were prepared as described previously (Shimokawa-Kuroki *et al.*, 1994) and placed in 60 mm tissue culture dishes. Cells (1×10^4) were added to each, and after incubation for 24 hr phagokinetic tracks were assessed under an inverted microscope at a magnification of 200 $\times$. The areas cleared of gold particles by at least 50 cells were measured, and the average area of track per cell was calculated.

RESULTS

Expression of exogenous sialidase

Assessment of the endogenous sialidase activity of B16-BL6 cells revealed enzyme activity at acidic pH in the particulate fraction but none at either pH 4.5 or 5.5 in the cytosolic fraction, indicating that the cells do not possess a cytosolic sialidase. Stable transfection of the cytosolic sialidase cDNA into B16-BL6 cells yielded 4 positive clones, BL6-SD3, 4, 5 and 7. Exogenous sialidase expression was assessed by Western blot analysis with the anti-cytosolic sialidase antibody as well as by measuring the cytosolic sialidase activity. As illustrated in Figure 1, immunoblots of the cell extracts of the positive transfectants exhibited a protein band of 43 kDa corresponding to the sialidase purified from skeletal muscle, while no band was detected in the parent cells or G418-resistant control cells (BL6-Neol–2). These results are in line with our sialidase assay findings (Table I). The enzyme activities of the positive transfectants were 10–20 times higher in

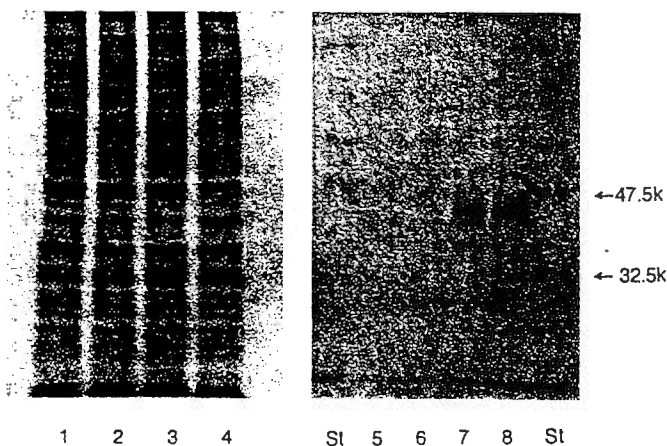


FIGURE 1 – Western blot analysis of cytosolic sialidase protein expression in control and sialidase-transfected B16-BL6 cells. St, molecular size markers; 1–4, Coomassie blue staining of a polyacrylamide gel after electrophoresis in SDS; 5–8, Western blots with anti-cytosolic sialidase antibody. 1 and 5, 5B16-B16; 2 and 6, BL6-neo; 3 and 7, BL6-SD3; 4 and 8, BL6-SD4.

TABLE I – EXPRESSION OF CYTOSOLIC SIALIDASE ACTIVITY IN SIALIDASE-TRANSFECTED B16-BL6 CELLS¹

Cell lines	Cytosolic fraction (units/mg protein)	Particulate fraction
B16-BL6	0.8	13.6
BL6-neo	1.4	19.3
BL6-SD3	311.7	27.2
BL6-SD4	228.4	11.3
BL6-SD5	236.0	9.5
BL6-SD7	153.3	24.2

¹Values represent means of 3 independent experiments. Enzyme activity was determined at pH 5.5 for cytosolic fractions and at pH 4.5 for particulate fractions.

TABLE II – SIALIC ACID CONTENTS OF CONTROL AND SIALIDASE-TRANSFECTED B16-BL6 CELLS¹

Cell lines	Total sialic acids (nmol/10 ⁷ cells)	Sialidase-released sialic acids
B16-BL6	40.1 ± 3.7	10.7 ± 0.9
BL6-neo	46.0 ± 6.5	12.4 ± 3.3
BL6-SD3	32.3 ± 2.7	12.1 ± 1.4
BL6-SD4	35.8 ± 4.9	10.1 ± 0.7

¹Contents of cell surface sialic acid were determined by measuring those released by treating intact cells with a bacterial sialidase.

the cytosol at pH 5.5 than in the particulate at pH 4.5, indicating that the level of expression of the exogenous sialidase was much higher than that of the endogenous lysosomal-type sialidase. Sialidase activity was not detectable in the culture medium of positive transfectants. Total sialic acid contents of the cells over-expressing sialidase were decreased to a certain extent as compared to those of control cells, though sialidase-released sialic acids were not altered (Table II). No morphological change was observed following transfection.

Decreased metastatic ability of sialidase-transfected BL6 cells

When the BL6-SD transfectants were injected i.v. into syngeneic C57BL/6 mice, the numbers of lung metastatic colonies were strikingly decreased, whereas with BL6-Neo, the ability was similar to that of parent B16-BL6 cells (Table III). Spontaneous metastasis from footpad tumors also was reduced, with the average number of lung nodules being significantly lower than with the

TABLE III – EXPERIMENTAL METASTASIS OF CONTROL AND SIALIDASE-TRANSFECTED B16-BL6 CELLS

Cell lines	Number of colonies/lung	Mean ± SD
B16-BL6	125, 76, 60, 78	84.8 ± 28.1
BL6-neo	64, 117, 88, 28, 138, 33, 72	77.1 ± 40.8
BL6-SD3	1, 0, 4, 6, 3, 1, 8, 0	2.9 ± 2.8 ¹
BL6-SD4	4, 2, 9, 12, 0, 12, 2	6.4 ± 4.9 ¹
BL6-SD5	0, 9, 3, 10, 33, 8, 15	11.1 ± 10.8 ²
BL6-SD7	12, 2, 8, 6, 10, 7, 3, 13	7.6 ± 4.0 ²

C57BL/6 mice were given tail vein injections of 2×10^5 viable cells. Mice were killed after 24–27 days and lung metastatic colonies counted. Significant differences from BL6-neo: ¹ $p < 0.001$, ² $p < 0.01$ evaluated by Student's *t*-test.

TABLE IV – SPONTANEOUS METASTASIS OF CONTROL AND SIALIDASE-TRANSFECTED B16-BL6 CELLS

Cell lines	Number of colonies/lung	Mean ± SD
B16-BL6	34, 19, 42	31.7 ± 11.7
BL6-neo	42, 16, 12, 21	22.8 ± 13.4
BL6-SD3	0, 8, 11, 12, 5	7.2 ± 4.9 ¹
BL6-SD4	3, 8, 6, 8, 1	5.2 ± 3.1 ¹

Cells were inoculated into the footpad of mice, and after 13 days the tumor-bearing feet were amputated. Mice were killed 7 weeks after inoculation, and lungs were examined for metastatic colonies. Significant difference from BL6-neo: ¹ $p < 0.05$ by Student's *t*-test.

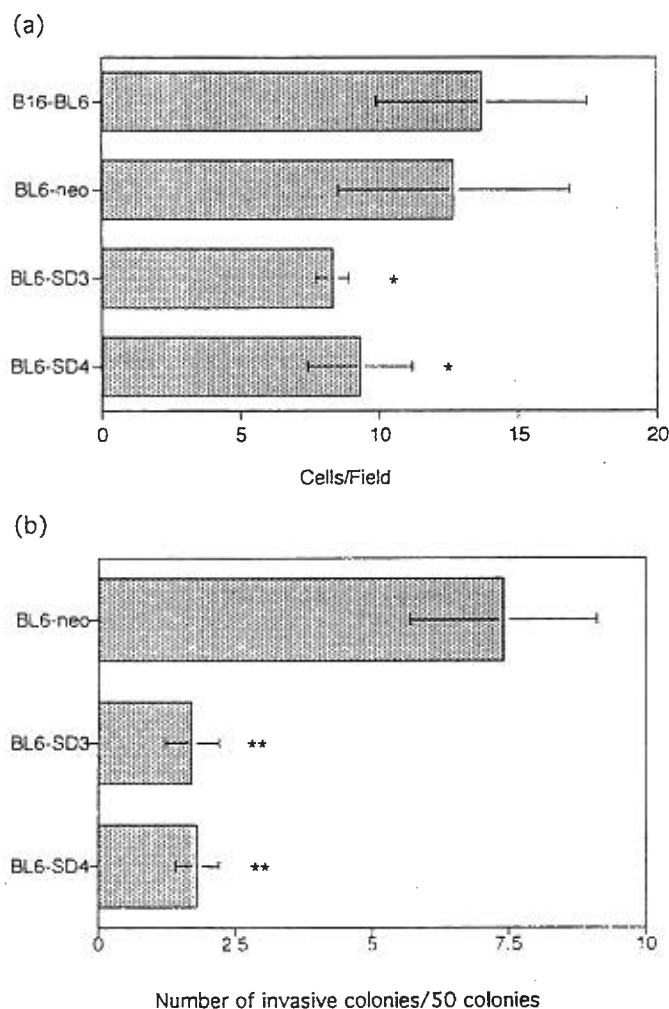


FIGURE 2 – Results of invasion assays of areas of cells that penetrated Matrigel-coated filters (a) and counts of invasive colonies in collagen gels (b). Bars indicate standard errors¹ of means for 3 independent experiments in each case. Significantly different from BL6-neo (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ evaluated by Student's *t*-test).

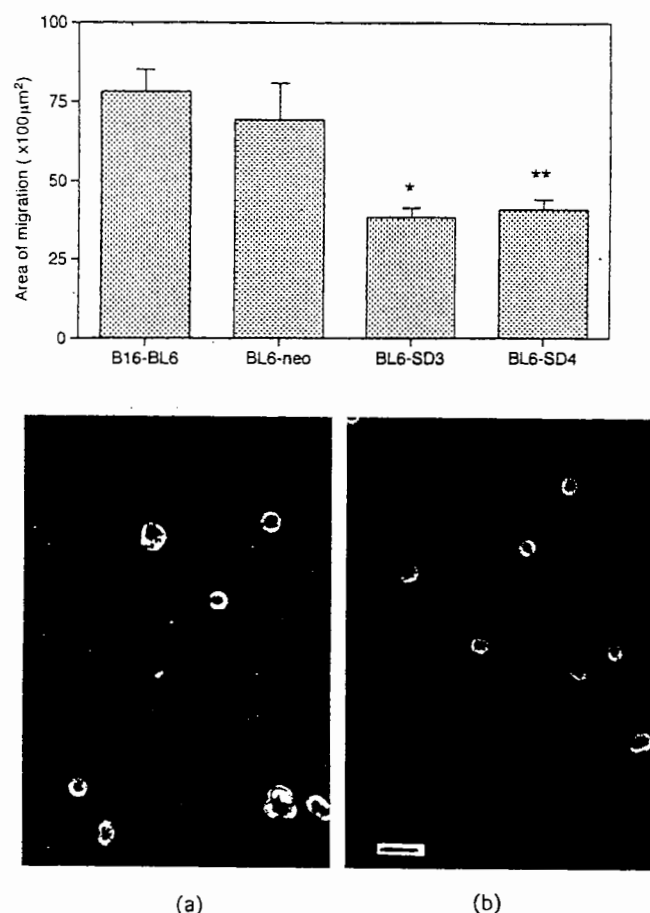


FIGURE 3—Cell migration on colloidal gold-coated coverslips. In the upper part of the figure, the areas of tracks made by single cells are given, measured as described in "Material and Methods." Photographs (below) show typical examples. (a) B16-BL6, (b) BL6-SD3. Bar: 100 μm. Significantly different from BL6-neo (* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ by Student's *t*-test).

control clones, though the extent of suppression was lower than that observed after i.v. injection (Table IV). A similar reduction in metastasis was observed in athymic BALB/c nude mice (data not shown), suggesting that the immune system may not be involved in the observed suppression of metastatic ability.

Decreased invasiveness and cell motility without affected cell attachment and growth

Assessment of the penetration through Matrigel-coated filters in a Boyden chamber revealed that the BL6-SD cells migrated through the filters to a significantly lower extent than the control cells (35–40% decreased) as shown in Figure 2a. The number of dispersed colonies also was decreased in collagen gels inoculated with BL6-SD cells (Fig. 2b). The other 2 lines of BL6-SD cells (BL6-SD5 and 7) showed a similar tendency of reduced invasiveness. To study the cause of the decreased invasiveness, we tested cell motility and attachment to extracellular matrix material. BL6-SD demonstrated a 40–50% reduction in cell motility as compared with the control cell lines (Fig. 3). However, cell attachment to Matrigel, type IV collagen, laminin or fibronectin was not altered significantly by sialidase cDNA transfection (data not shown). Transfection did not affect either cell growth or tumor growth (Fig. 4).

Decreased GM3 level in sialidase-transfected cells

To elucidate the molecular basis of the decreased invasiveness and cell motility described above, we attempted to identify intracellular and cell surface glycoproteins and glycolipids that

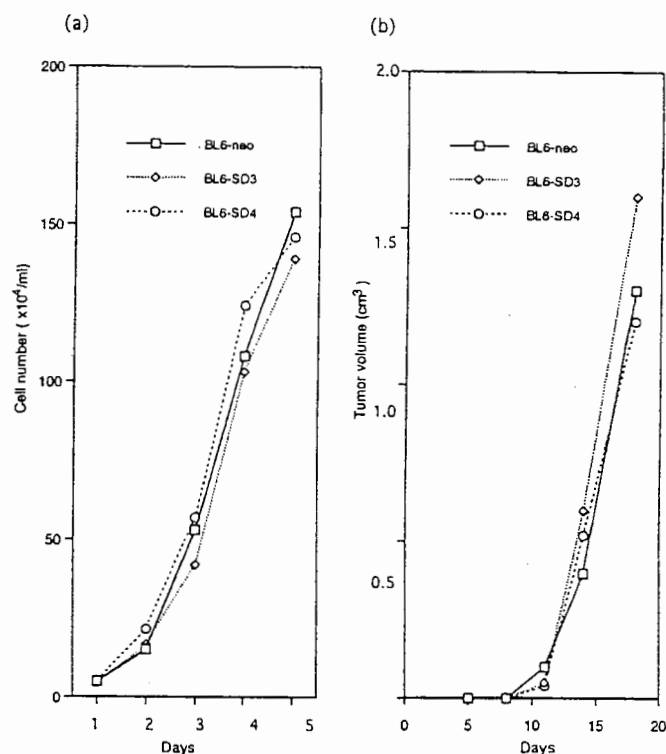


FIGURE 4—Cell proliferation and tumor growth of control and sialidase-transfected B16-BL6 cells. Curves for cell growth (a) and tumor growth (b) were determined, respectively, by counting viable cells every 24 hr in 12-well plates in duplicate and by measuring tumors in 2 dimensions as described in "Material and Methods". Each point of tumor volume represents a mean of tumors from 3 mice.

might have been altered by sialidase expression. We first tested whether sialic acid-containing molecules on the cell surface were altered qualitatively. Flow-cytometric analysis was performed with various lectins and antibodies recognizing molecules containing sialic acids. The lectins used were SSA and MAM, which recognize preferentially $\alpha 2 \rightarrow 6$ and $\alpha 2 \rightarrow 3$ sialyl linkages, respectively, and WGA, which has affinity for clustered sialyloligosaccharide groups as well as for terminal *N*-acetylglucosamine. While there was hardly any reaction with SSA lectin, all cells reacted with MAM and WGA lectins, though without any differences in the binding affinities between positive transfectants and control cells. Binding to RCA and to PNA lectin was also similar among these cells. Testing of the cell surface expression of the sialyl Le^x known to be a ligand of E-selectin using anti-sera reactive to murine sialyl Le^x demonstrated a degree of staining in BL6-SD cells similar to that in control cells (Fig. 5a). To determine whether sialic acids in intracellular molecules had undergone any alteration, a lectin blot analysis for glycoproteins and thin layer chromatography for glycolipids were carried out. Lectin blots of cell extracts with all lectins used did not show any significant difference between BL6-SD and control cells. When glycolipids extracted from the same number of these cells (10^7) were compared by HPTLC, the patterns revealed that the level of GM3, which was confirmed to be a major ganglioside in B16 melanoma cell lines as previously reported (Ruan and Lloyd, 1992), was reduced in BL6-SD cells (Fig. 6). Densitometric analysis showed that the GM3 levels in the BL6-SD3 and BL6-SD4 cells were 51% and 46%, respectively, of the control values in B16-BL6 cells. In contrast, the level of lactosyl-ceramide produced probably by GM3 desialylation was increased. The component that migrated at the position corresponding to GM3 was confirmed to be GM3 by immunostaining with anti-GM3 antibody (data not shown). The diffuse bands at the bottom of Figure 6 were almost resorcinol-negative except that a very faint band (less than 5% of GM3 content in densitometric

quantity) with an HPTLC mobility identical to that of GT1b was detected only in control cells. Total lipid-bound sialic acids were 22.2, 20.8 and 30.3 nmol/10⁷ cells for BL6-SD3, 4 and BL6-neo cells, respectively. The other 2 BL6-SD lines gave results similar to those with BL6-SD3 and 4. We then measured GM3 synthase activity levels in these cells to assess their involvement in GM3 reduction: the levels of BL6-SD3 and 4 were 96% and 81%, respectively, of that of BL6-neo cells, with a specific activity of 6.8 nmol/hr/mg protein. These results indicate that the GM3 reduction is most probably due to an enhancement of desialylation by the expressed sialidase. GM3 reduction, however, was not apparent when BL6-SD cells were subjected to flow-cytometric analysis using an anti-GM3 antibody (Fig. 5b).

DISCUSSION

Our results on the effects of an exogenous sialidase expressed in murine melanoma B16-BL6 cell lines demonstrate a major influence on metastatic ability. The experimental pulmonary metastases, markedly reduced by transfection of cytosolic sialidase cDNA, were accompanied by decreased invasiveness and cell migration. Our findings point to intracellular GM3 as being a major target molecule of sialidase, with over-expression causing GM3 reduction. In addition to GM3, a longer-chain ganglioside with an HPTLC mobility identical to GT1b, even though present in small amounts, tended to decrease in the positive transfectants.

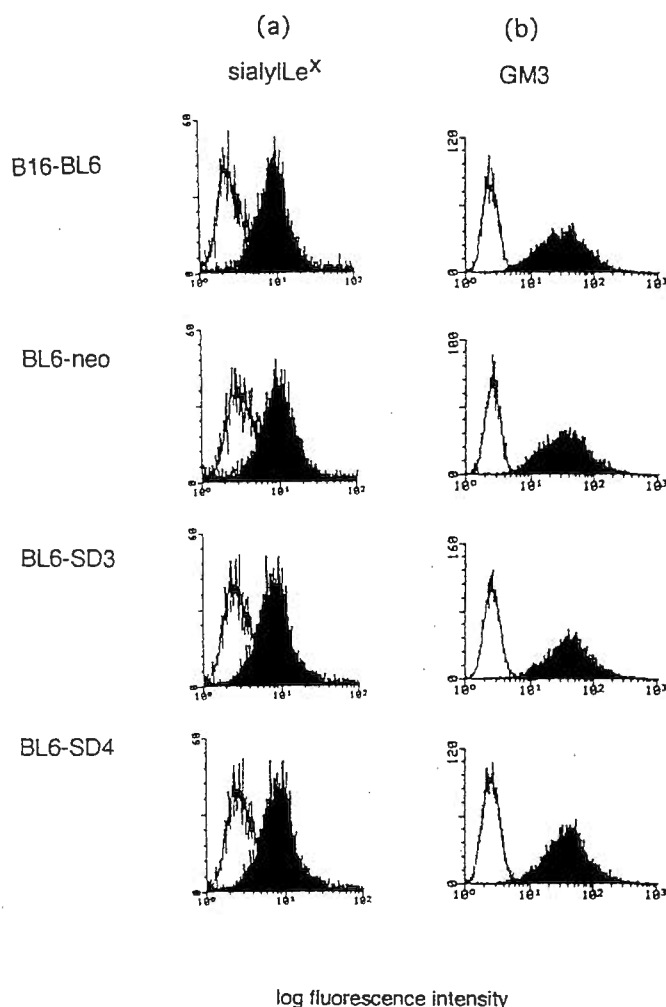


FIGURE 5—Flow-cytometric analysis of control and sialidase-transfected B16-BL6 cells. Staining with MAb to sialyl Le^x (a) and with GM3 (b).

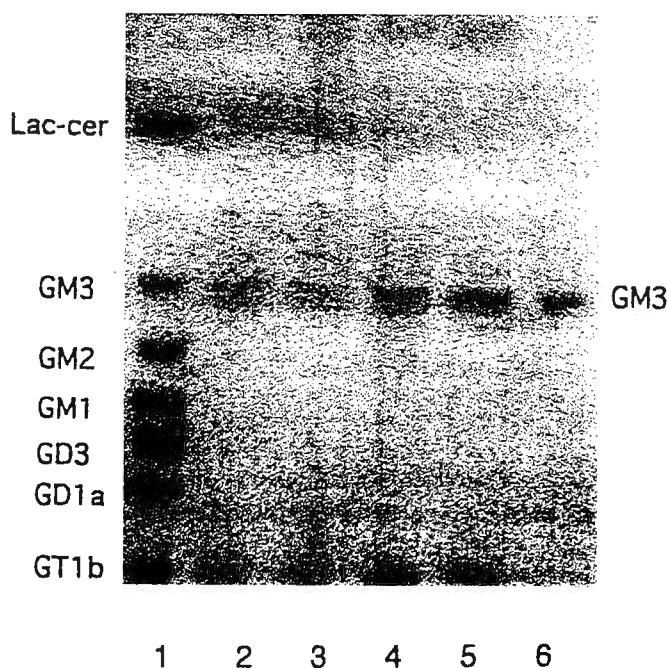


FIGURE 6—Thin-layer chromatography pattern of glycolipids extracted from control and sialidase-transfected B16-BL6 cells. Glycolipids were analyzed on an HPTLC plate and visualized with orcinol-H₂SO₄ reagent. 1, Glycolipid reference mixture; 6, GM3 reference; 2 and 3, BL6-SD3 and BL6-SD4; 4, BL6-neo; 5, B16-BL6.

Correlations between the metastatic potential and the levels of cell surface sialic acids have been described for various murine tumor cells (Yogeeswaran and Salk, 1981; Fogel *et al.*, 1983; Collard *et al.*, 1986), including the B16 melanomas and T-cell lymphomas. However, our results do not reveal significant differences in sialidase-accessible sialic acid of the cell surface in transfected cells as compared to control cells. There are observations that metastatic ability does not correlate with the overall sialic acid content but only with specific molecules. For example, a decrease in the sialic acid components of some glycoproteins has been found to reduce the metastatic potential in WGA-resistant clones of B16 melanoma cells (Tao and Burger, 1982). The relative numbers of penultimate oligosaccharide structures may play a role in metastasis (Passaniti and Hart, 1988). Our present comparison of cell surface glycoconjugates by flow cytometry has not revealed differences between the positive transfectants and control cells using either sialic acid-recognizing lectins, anti-GM3 or anti-sialyl Le^x antibody. In addition, while changes in cell surface sialic acids have been shown to affect attachment of murine lymphoma cells to type IV collagen and fibronectin (Dennis *et al.*, 1982), sialidase transfection did not alter the attachment to the extracellular matrix in our experiments.

Zebda *et al.* (1995) have reported that GM3 biosynthesis is decreased in highly metastatic human melanoma cells, which appears to contradict our conclusion that GM3 reduction occurs in cells with suppressed metastatic ability. The GM3 reduction in our study appeared to occur mainly in the cytosol compartment but hardly on the cell surface, though the possibility that surface GM3 also might be decreased cannot be excluded because of accessibility of anti-GM3. There is evidence that glycosphingolipids localize not only in the outer leaflet of the plasma membrane but also in intracellular organelles, and gangliosides have been associated with cytoskeleton components, such as microtubules and intermediate filaments (Gillard *et al.*, 1993). In this context, cytosolic sialidase was demonstrated to be involved in the differentiation of a rat skeletal muscle cell in our previous studies (Sato and Miyagi, 1996). Taken together, these findings suggest that the following possible cellular events occur in positive transfectants: intracellular

GM3 associated with the cytoskeleton is desialylated by the expressed sialidase, leading to alteration of cytoskeletal functions and, consequently, of cell motility, which is an important factor for invasiveness. Although a direct relationship between cytosolic sialidase and the cytoskeleton remains to be proved, our results indicate that desialylation of gangliosides by this type of sialidase could regulate cytoskeleton-related functions including metastatic potential.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr. I. Satoh, Miyagi Prefectural Cancer Center, for helpful advice with the statistical analysis. This study was supported in part by a grant from Yamada Science; a Grant in Aid for Scientific Research on Priority Areas (05274103) from the Ministry of Education, Science and Culture; and a Grant in Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare, of Japan.

REFERENCES

- ALBINI, A., IWAMOTO, Y., KLEINMAN, H.K., MARTIN, G.R., AARONSON, S.A., KOZILOWSKI, J.M. and MCEWAN, R.N., A rapid *in vitro* assay for quantitating the invasive potential of tumor cells. *Cancer Res.*, **47**, 3239–3245 (1987).
- AMINOFF, D., Methods for the quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids. *Biochem. J.*, **81**, 384–392 (1961).
- COLLARD, J.G., SCHUIVEN, J.F., BIKKER, A., LA RIVIERE, G., BOLSCHER, J.G.M. and ROOS, E., Cell surface sialic acid and the invasive and metastatic potential of T-cell hybridomas. *Cancer Res.*, **46**, 3521–3527 (1986).
- DENNIS, J., WALLER, C., TIMPL, R. and SCHIRRMACHER, V., Surface sialic acid reduces attachment of metastatic tumor cells to collagen type IV and fibronectin. *Nature (Lond.)*, **300**, 274–276 (1982).
- DENNIS, J.W., LAFARTÉ, S., WAGHORNE, C., BREITMAN, M.L. and KERBEL, R.S., β 1–6 Branching of Asn-linked oligosaccharides is directly associated with metastasis. *Science*, **236**, 582–585 (1987).
- FOGEL, M., ALTEVOGT, P. and SCHIRRMACHER, V., Metastatic potential severely altered by changes in tumor cell adhesiveness and cell-surface sialylation. *J. exp. Med.*, **157**, 371–376 (1983).
- GILLARD, B.K., THURMON, L.T. and MARCUS, D.M., Variable subcellular localization of glycosphingolipids. *Glycobiology*, **3**, 57–67 (1993).
- HARA, S., YAGUCHI, M., TAKEMORI, Y. and NAKAMURA, M., Highly sensitive determination of N-acetyl- and N-glycolylneuraminic acids in human serum and urine and rat serum by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, **377**, 111–119 (1986).
- MIYAGI, T., KONNO, K., EMORI, Y., KAWASAKI, H., SUZUKU, K., YASUI, A. and TSUIKI, S., Molecular cloning and expression of cDNA encoding rat skeletal muscle cytosolic sialidase. *J. Biol. Chem.*, **268**, 26435–26440 (1993).
- MIYAGI, T., SAGAWA, J., KONNO, K., HANDA, S. and TSUIKI, S., Biochemical and immunological studies on two distinct ganglioside-hydrolyzing sialidases from the particulate fraction of rat brain. *J. Biochem.*, **107**, 787–793 (1990).
- 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).
- MIYAGI, T. and TSUIKI, S., Rat-liver lysosomal sialidase. Solubilization, substrate specificity and comparison with the cytosolic sialidase. *Europ. J. Biochem.*, **141**, 75–81 (1984).
- MIYAGI, T. and TSUIKI, S., Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J. Biol. Chem.*, **260**, 6710–6716 (1985).
- PASSANITI, A. and HART, G.W., Cell surface sialylation and tumor metastasis. Metastatic potential of B16 melanoma variants correlated with their relative numbers of specific penultimate oligosaccharide structures. *J. Biol. Chem.*, **263**, 7591–7603 (1988).
- PIERCE, M. and ARANGO, J., Rous sarcoma virus-transformed baby hamster kidney cells express higher levels of asparagine-linked tri- and tetraantennary glycopeptides containing [GlcNAc- β (1,6)Man- α (1,6)] and poly-N-acetylglucosamine sequences than baby hamster kidney cells. *J. Biol. Chem.*, **261**, 10772–10777 (1986).
- POSTE, G., DOLL, J., HART, I.R. and FIDLER, I.J., *In vitro* selection of murine B16 melanoma variants with enhanced tissue invasive properties. *Cancer Res.*, **40**, 1636–1644 (1980).
- RUAN, S. and LLOYD, K.O., Glycosylation pathways in the biosynthesis of gangliosides in melanoma and neuroblastoma cells: relative glycosyltransferase levels determine ganglioside patterns. *Cancer Res.*, **52**, 5725–5731 (1992).
- SANTER, U.V., DE SANTIS, R., HARD, K.J., VAN KUIK, J.A., Vliegenthart, J.F.G., WON, B. and GLICK, M.C., Linked oligosaccharide changes with oncogenic transformation require sialylation of multiantennae. *Europ. J. Biochem.*, **181**, 249–260 (1989).
- SATO, K. and MIYAGI, T., Involvement of an endogenous sialidase in skeletal muscle cell differentiation. *Biochem. biophys. Res. Comm.*, **221**, 826–830 (1996).
- SHIMOKAWA-KUROKI, R., SADANO, H. and TANIGUCHI, S., A variant actin (β m) reduces metastasis of mouse B16 melanoma. *Int. J. Cancer*, **56**, 689–697 (1994).
- TAO, T.-W. and BURGER, M.M., Lectin-resistant variants of mouse melanoma cells. I. Altered metastasizing capacity and tumorigenicity. *Int. J. Cancer*, **29**, 425–430 (1982).
- WARREN, L., BUCK, C.A. and TUSZYNSKI, G.P., Glycopeptide changes and malignant transformation, a possible role for carbohydrate in malignant behaviour. *Biochim. biophys. Acta*, **516**, 97–127 (1978).
- YAMASHITA, K., OHKURA, T., TACHIBANA, Y., TAKASAKI, S. and KOBATA, A., Comparative study of the oligosaccharides released from baby hamster kidney cells and their polyoma transformants by hydrazinolysis. *J. Biol. Chem.*, **259**, 10834–10840 (1984).
- YOGESWARAN, G. and SALK, P., Metastatic potential is positively correlated with cell surface sialylation of cultured murine tumor cell lines. *Science*, **212**, 1514–1516 (1981).
- ZEBDA, N., PEDRON, S., REBBAA, A., PORTOUKALIAN, J. and BERTHIER-VERGNES, O., Deficiency of ganglioside biosynthesis in metastatic human melanoma cells: relevance of CMP-NeuAc:LacCer α 2-3 sialyltransferase (GM3 synthase). *FEBS Lett.*, **362**, 161–164 (1995).

Purification and Characterization of a Membrane-Associated Ganglioside Sialidase from Bovine Brain¹

Keiko Hata,* Tadashi Wada,* Akira Hasegawa,[†] Makoto Kiso,[†] and Taeko Miyagi*²

*The Division of Biochemistry, Research Institute, Miyagi Prefectural Cancer Center, Natori, Miyagi 981-1293; and

[†]The Department of Bioorganic Chemistry, Gifu University, Gifu 501-1193

Received for publication, December 3, 1997

A membrane-associated ganglioside-hydrolyzing sialidase was purified to apparent homogeneity from bovine brain. The enzyme was solubilized with Triton X-100 plus sodium cholate from the particulate fraction and purified over 100,000-fold by sequential chromatography on DEAE-cellulose, octyl-Sepharose, heparin-Sepharose, Sephacryl S-200, MonoQ, RCA-agarose, thiol-activated Sepharose, and ganglioside-affinity Sepharose. The final enzyme preparation exhibited a specific activity of 4,851.3 $\mu\text{mol/h/mg}$ protein and an apparent molecular mass of 52 kDa on SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. The enzyme preferentially hydrolyzed gangliosides other than GM1 and GM2 but demonstrated hardly any activity against glycoproteins and oligosaccharides. Gangliosides GD3, GD1a, and GT1b were much better substrates than GM3 and GD1b in the presence of Triton X-100, but the latter became more sensitive to the sialidase with addition of sodium cholate. The enzyme was activated by dithiothreitol, strongly inhibited by 4-hydroxy-mercuribenzoate, and firmly adsorbed to thiol-activated Sepharose, indicating that free sulfhydryl groups are essential for its catalytic activity. Subcellular fractionation experiments revealed that the enzyme is mainly located in the synaptosomal fraction.

Key words: bovine brain, gangliosides, sialic acid, sialidase, synaptosome.

Although the removal of sialic acid residues from glycoproteins and glycolipids has been observed to exert a great influence on the biological function of sialo-glycoconjugates (1-3), the mechanisms of physiological regulation of desialylation remain obscure, since the properties, structure, and functions of sialidases from mammalian sources are not yet fully understood. We previously demonstrated four types of sialidase in rat tissues, differing in subcellular location and in catalytic and immunological properties. They are intralysosomal (4), cytosolic (5), and two membrane-associated sialidases (6). Membrane sialidase I is mainly located in the plasma membrane, and sialidase II in lysosomal membranes. We have purified the cytosolic sialidase (5), cloned its cDNA (7), and discovered its essential role in skeletal muscle cell differentiation (8). To obtain further information on the molecular biology of mammalian sialidases, our recent studies have focused on the plasma membrane sialidase.

We previously found that a partially purified rat brain enzyme exhibits a substrate specificity distinct from that of

the lysosomal membrane sialidase, *i.e.*, that it is incapable of hydrolyzing glycoproteins and oligosaccharides (6). Kopitz *et al.* (9, 10) also reported that the sialidases of human neuroblastoma cells and of human brain desialylate gangliosides selectively. Ganglioside sialidases have been suggested to be involved in the regulation of important physiological phenomena including cell differentiation and cell growth by modifying membrane gangliosides, although their identity remains to be determined. We have extensively purified and characterized the ganglioside sialidase from bovine brain particulates to analyze its properties precisely and obtain the information necessary to clone a cDNA for elucidation of its structure, function, and mechanism of expression. No membrane-associated mammalian sialidase has hitherto been purified to homogeneity, except that from rabbit erythrocyte membranes (11), whose properties are quite different from the bovine enzyme described here. The major intracellular location of the sialidase purified here was found to be the synaptosomes, and its specific activity was determined to be approximately 1,600 times higher than that of the erythrocyte enzyme.

MATERIALS AND METHODS

Materials—Bovine brain mixed gangliosides (type II) were purchased from Sigma (St. Louis, MO). GM3 and GD3 from bovine milk were products of Snow Brand (Tokyo). GM1, GM2, GD1a, GD1b, and GT1b from bovine brain were obtained from Wako (Osaka). Their sialic acid residues were all of *N*-acetylneuraminic acid type. GM3

¹ This work was supported in part by The Naito Foundation and by Grants-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare, and for Scientific Research on Priority Areas from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

² To whom correspondence should be addressed. Tel: +81-22-384-3151 (Ext. 910), Fax: +81-22-381-1195

Abbreviations: 4MU-Neu5Ac, 4-methylumbelliferyl- α -*N*-acetyl-*N*-neuraminic acid; 4-MU, 4-methyl-umbelliferone; Neu5Ac2en, 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid; DTT, dithiothreitol; PMSF, phenylmethylsulfonylfluoride.

containing *N*-glycolyl neuraminic acid was a generous gift from Dr. A. Makita, then of Hokkaido University, Sapporo. Triton X-100 was purchased from Sigma, and other detergents were from Calbiochem (La Jolla, CA). DEAE-cellulose (DE-52) was from Whatman (Kent, UK), and octyl-Sepharose, heparin-Sepharose, MonoQ, Sephacryl S-200, activated-thiol Sepharose, and ECH-Sepharose were from Pharmacia (Uppsala, Sweden). RCA lectin (RCA-120) agarose was purchased from Seikagaku Kogyo (Tokyo). Synthetic GM3 analogs GSC-211 [NeuAc α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc β 1-0 (CH₂)₈NH₂], GSC-17 (NeuAc α 2 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc β 1 $\rightarrow$ 1ceramide), and GSC-61 (NeuAc α 2 $\rightarrow$ 6Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc β 1 $\rightarrow$ 1ceramide) were synthesized according to Hasegawa *et al.* (12), and GSC-211 was coupled with ECH-Sepharose by *N*-ethyl-*N'*-(3'-dimethyl-aminopropyl)carbodiimide hydrochloride according to the manufacturer's protocol. The amount of GSC-211 bound to the gel was 1.2 mg/ml of gel. The sources of the other materials are described elsewhere (5, 6).

Sialidase Assay—The standard assay mixture was composed of substrates containing 50–100 nmol of bound sialic acid, 0.2 mg of bovine serum albumin, 15 μ mol of sodium acetate (pH 4.6), 0.2 mg of Triton X-100, and enzyme in 0.2 ml. Bovine mixed gangliosides were routinely used as the substrate. After incubation at 37°C for 15–60 min, the reaction was terminated by immediate freezing, and the sialic acid released was determined by Warren's thiobarbituric acid method (13). Absorbance was measured at 532 and 549 nm. When crude enzyme preparations were assayed, for example, after step 1 or 2 described below, the reaction mixture was passed through an AG1X-2 mini column prior to the color reaction. The desialylated products from ganglioside substrates were identified by thin layer chromatography. In brief, the reaction products were lyophilized, dissolved in chloroform/methanol (C/M, 2:1 v/v), and chromatographed on a high-performance thin layer chromatographic (HPTLC) plate (Baker, NJ) in C/M/0.5% CaCl₂ (60:40:9 v/v/v). Glycolipids were visualized with orcinol-H₂SO₄ and resorcinol-HCl reagents. Sialidase activity towards 4-methylumbelliferyl- α -*N*-acetyl-D-neuraminic acid (4MU-Neu5Ac) was determined by spectrofluorometric measurement of 4-methyl-umbelliferone (4MU) released (5). One unit of sialidase was defined as the amount of enzyme which catalyzed the release of 1 nmol of sialic acid/h.

Other Assays— β -*N*-Acetylgalactosaminidase, β -galactosidase, acid phosphatase, and ouabain-sensitive (Na⁺, K⁺) ATPase were assayed as described previously (6). Protein was determined by either a dye-binding assay (Bio-Rad) or the BCA assay (Pierce Chemical).

Immunoprecipitation Study—Antiserum against rat membrane sialidase I was prepared as described previously (6) by immunizing rabbits with partially purified sialidase I. Immunoprecipitation was conducted as described previously (6). Briefly, the antiserum was immobilized to Protein A Sepharose (Pharmacia) and incubated with sialidase at 37°C for 30 min. After centrifugation, the resulting supernatant was assayed for enzyme activity. When crude particulate fractions were tested, they were solubilized prior to immunoprecipitation.

Subcellular Fractionation—Bovine brain subfractions were prepared by discontinuous sucrose density gradient centrifugation according to Whittaker *et al.* (14): the crude

mitochondrial fraction (P₂) was further separated by discontinuous sucrose density gradient centrifugation into fractions P₂A having myelin fragments, P₂B synaptosomes, and P₂C mitochondria.

Buffers—The following buffers were used for the purification: buffer A, 20 mM potassium phosphate, pH 6.8, 0.1% (w/v) Triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM dithiothreitol (DTT), and 0.1 mM phenylmethylsulfonylfluoride (PMSF); buffer B, 20 mM potassium phosphate, pH 6.8, 0.04% (w/v) Triton X-100, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, and 0.02 mM 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid (Neu5Ac2en); buffer C, 20 mM potassium phosphate, pH 6.8, 0.02% (w/v) Triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, and 0.02 mM Neu5Ac2en; buffer D, 20 mM potassium phosphate, pH 6.8, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02 mM Neu5Ac2en; buffer E, 20 mM potassium phosphate, pH 6.8, 0.1% (w/v) Triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02 mM Neu5Ac2en, and 10% glycerol; buffer F, 10 mM potassium phosphate, pH 6.8, 0.04% Triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, and 20% glycerol.

Solubilization and Purification of Membrane-Associated Sialidase—All procedures were carried out at 4°C. Adult bovine brains were obtained from a slaughterhouse, put on ice immediately, and stored at -80°C until used.

Steps 1 and 2: Portions of 200 g of stored brains were homogenized in 9 volumes of 0.32 M sucrose containing 1 mM EDTA, 0.1 mM PMSF, and 1 mM DTT using a glass-Teflon homogenizer and centrifuged at 1,000 $\times g$ for 10 min. The supernatant was centrifuged at 20,000 $\times g$. The resulting pellet (P₂, step 1) was homogenized in a mixture of 180 ml of buffer A and 20 ml of 5% (w/v) sodium deoxycholate in a glass-Teflon homogenizer, and centrifuged at 100,000 $\times g$ for 1 h (step 2).

Step 3. DE-52 chromatography: The supernatant obtained above was applied to a DEAE-cellulose column (4.5 $\times$ 20 cm) equilibrated with buffer A. After washing the column with buffer A (400 ml), the enzyme was eluted with buffer A containing 0.2 M NaCl, and the effluent was collected in fractions of 15 ml. The active fractions were pooled and dialyzed against 2 liters of buffer A for 2 h.

Step 4. Octyl-Sepharose chromatography: The dialyzed solution was applied to an octyl-Sepharose column (2.5 $\times$ 7 cm) equilibrated with buffer A. The column was washed with buffer A (100 ml) and developed with a linear gradient of Triton X-100, 0.1–0.4%, in 400 ml of buffer A, and the effluent was fractionated into 10-ml portions.

Step 5. Heparin-Sepharose chromatography: The active fractions from the octyl-Sepharose column were subjected to chromatography on heparin-Sepharose (1.5 $\times$ 1 cm) equilibrated with buffer A. After washing the column with

TABLE I. Sialidase activity in subfractions of the crude mitochondrial pellet (P₂).

	Percent of the P ₂ activity			Sialidase specific activity (units/mg)	Activity precipitated by anti-I sialidase* (%)
	Acid phosphatase	Ouabain-sensitive ATPase (%)	Ganglioside sialidase		
P ₂ A	21	23	18	19.7	40
P ₂ B	31	53	62	58.6	85
P ₂ C	48	24	20	23.4	21

*Solubilized particulates were assayed for ganglioside sialidase activity after immunoprecipitation with antiserum against rat membrane sialidase I.

buffer A containing 0.25 M NaCl, the enzyme was eluted with a linear gradient of 0.25–1.0 M NaCl in 200 ml of buffer A. The active fractions from three heparin-Sepharose columns (600 g of bovine brain as starting material) were pooled, diluted with three volumes of buffer A, then applied to a heparin-Sepharose column (0.8 × 1 cm) equilibrated with buffer A containing 0.2 M NaCl. The enzyme was eluted with buffer A containing 1 M NaCl and concentrated to a volume of 3–4 ml using an Amicon YM-10 membrane.

Step 6. Sephacryl S-200 chromatography: The concentrated solution was applied to a Sephacryl S-200 column (1.5 × 43 cm) equilibrated with buffer B. The enzyme was eluted with the same buffer, and 2-ml fractions were collected at a flow rate of 10 ml/h.

Step 7. RCA-lectin chromatography: A RCA-agarose column (1.5 × 2.5 cm) was equilibrated with buffer C. An equal volume of buffer D was added to the active fractions from step 6 (6–8 ml) to reduce the concentration of Triton X-100. The enzyme solution was then applied to the

column, the column was washed with 50 ml of buffer C, and the enzyme was eluted with 100 ml of buffer C containing 0.2 M lactose.

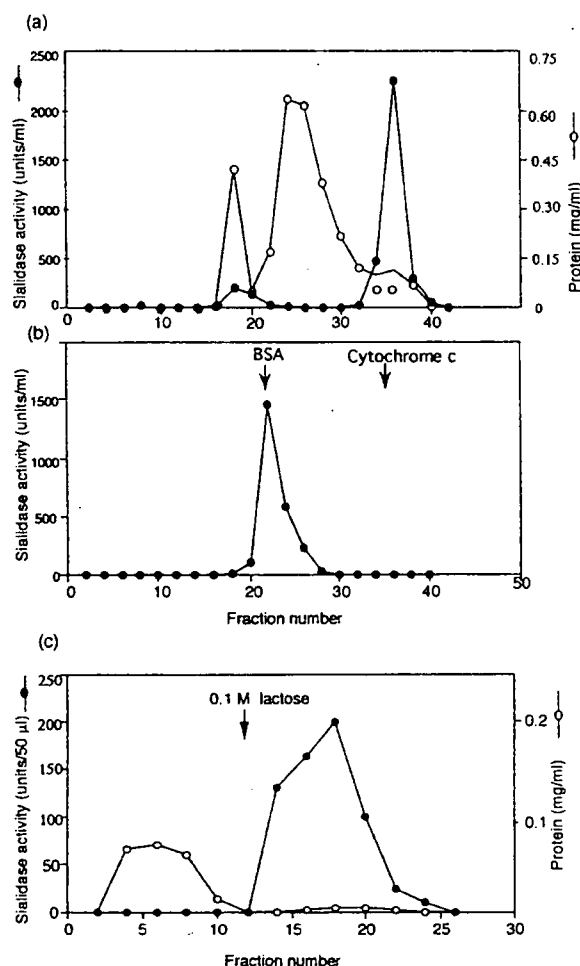


Fig. 1. Elution profiles of the ganglioside sialidase on Sephacryl S-200 (a, b) and RCA-lectin agarose (c) column chromatographies. The enzyme from step 5 was chromatographed under low ionic strength (a) or in the presence of 0.15 M NaCl (b) as described in the text. BSA (bovine serum albumin) and cytochrome c were applied as standards. The enzyme from step 6 (fractions 34–37) was applied to a RCA-lectin column (c) and the sialidase activity was assayed with mixed gangliosides as the substrate.

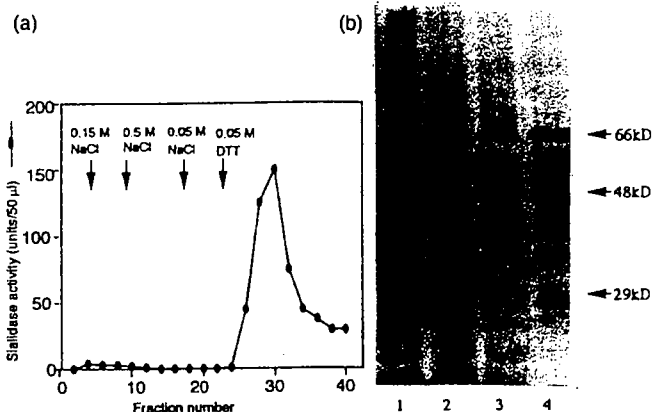


Fig. 2. Elution profile (a) and SDS-PAGE (b) of the ganglioside sialidase from thiol-activated Sepharose column chromatography. The step 7 enzyme was chromatographed on thiol-activated Sepharose column and aliquots (500 µl) of the fractions eluted with 0.15 M NaCl, 0.5 M NaCl, and DTT, respectively, were dialyzed, lyophilized, and applied to lanes 1, 2, and 3 in a 10% acrylamide gel. Lane 4 is molecular mass markers. The sialidase activity was assayed with mixed gangliosides as the substrate. Protein bands were detected by silver staining.

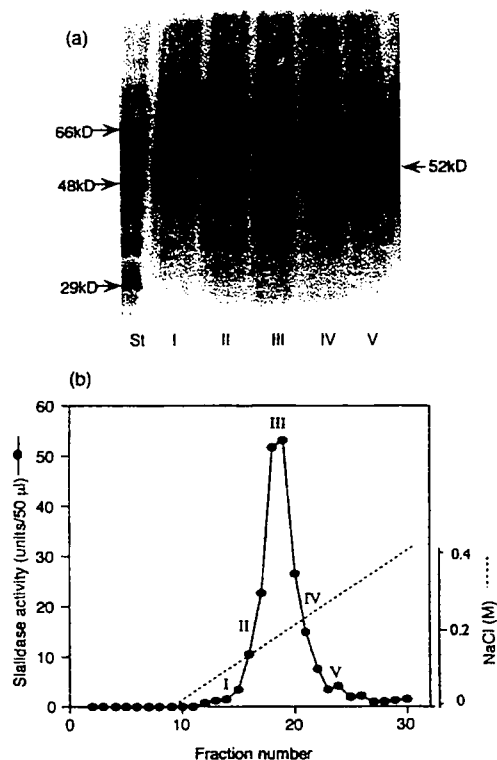


Fig. 3. SDS-PAGE (a) of the purified sialidase obtained on GM3-analogue affinity chromatography (b). The fractions (I–V) from the affinity column were applied to the lanes indicated in the 10% acrylamide gel. The sialidase activity was assayed with mixed gangliosides as the substrate and the protein bands on the gel were detected by silver staining. St, molecular mass markers; I, fractions 14 and 15 from the affinity column; II, 16 and 17; III, 18 and 19; IV, 20 and 21; and V, 22 and 23.

TABLE II. Purification of ganglioside sialidase from brain particulate. Sialidase activity was assayed with mixed gangliosides as the substrate in the presence of Triton X-100.

Steps	Total protein (mg)	Total activity (units)	Specific activity (units/mg)	Purification (-fold)	Yield (%)
Particulate	36,622	1,666,327	45.5	1	100
Solubilized particulate	23,057	1,616,337	70.1	1.5	97
DE-52	13,440	1,051,740	78.3	1.7	63
Octyl-Sepharose	1,581	486,000	307	6.7	29
Heparin-Sepharose	112	245,520	2,188	48	15
Sephacryl S-200	5.37	53,322	9,930	218	3.2
RCA-agarose	1.38	43,325	31,394	690	2.6
MonoQ	0.385	19,996	51,996	1,143	1.2
Thiol-Sepharose	0.0103	18,660	1,811,650	39,816	1.1
Ganglioside-affinity	0.0012	5,773	4,851,260	106,621	0.34

TABLE III. Substrate specificity of bovine brain membrane sialidase. Sialidase from step 10 was assayed using substrates at the concentrations of 30–50 nmol of bound sialic acid per assay mixture in the presence of 0.05% of Triton X-100 or sodium cholate. The activities were expressed as the percentage of sialic acid released relative to the desialylation of GD3. Sialic acids released from GD3 were 25.0 and 29.5 nmol for Triton X-100 and sodium cholate, respectively.

Substrate	Relative hydrolysis rate (%)	
	Triton X-100	Sodium cholate
Gangliosides:		
GD3	100	100
GD1a	57	59
GD1b	16	53
GT1b	67	50
GM3	25	92
GM3 (<i>N</i> -glycolyl)	11	43
GM2	3	4
GM1	0	1
Mixed gangliosides	70	68
Synthetic GM3:		
GSC-17(α 2-3)	ND	99
GSC-61(α 2-6)	ND	39
Sialyllactose	9	7
4-MUNeuAc	15	13
Orosomucoid	2	1
Fetuin	2	2
Glycophorin	3	2
Ovine submaxillary mucin	3	0
Bovine submaxillary mucin	0	0

ND, not determined.

Step 8. MonoQ chromatography: Step 7 enzyme was subjected to MonoQ (HR5/5) anion exchange FPLC. The column was equilibrated with buffer E and developed with a linear 0–0.5 M NaCl gradient in 20 ml buffer E, and 0.5-ml fractions were collected. The active fractions were stored at -20°C until the enzymes from the three MonoQ columns were pooled.

Step 9. Activated thiol-Sepharose chromatography: The pooled step 8 enzyme was dialyzed against buffer E containing 0.15 M NaCl for 2.5 h, then loaded at a flow rate of 8 ml/h on an activated thiol-Sepharose column (1.5×2 cm) that had been equilibrated with buffer E containing 0.15 M NaCl. The column was washed sequentially with 50 ml each of the same buffer, buffer E containing 0.5 M NaCl, and buffer E containing 0.05 M NaCl. The enzyme was then eluted with 100 ml of buffer E containing 0.05 M NaCl and 50 mM DTT. The active fractions were concentrated immediately by adsorption onto a MonoQ column equilibrated with buffer E containing 0.05 M NaCl, then eluted with the

TABLE IV. Kinetic constants of membrane sialidase. Step 9 enzyme was used under the standard conditions with 0.05% of Triton X-100 or sodium cholate.

Substrates	Triton X-100		Sodium cholate	
	K_m (μM)	V_{max} (nmol/h)	K_m (μM)	V_{max} (nmol/h)
GD3	219	49.7	131	59.6
GD1a	554	24.2	277	34.5
GD1b	985	6.2	326	28.9
GM3	457	9.7	142	54.2
Sialyllactose	6,250	45.2	6,250	47.0
4MU-Neu5Ac	265	10.4	282	8.9

same buffer containing 0.5 M NaCl.

Step 10. GM3 analog (GSC-211)-affinity chromatography: The concentrated enzyme was dialyzed against buffer F, then applied to a column (0.7×3 cm) equilibrated with the same buffer. The column was allowed to stand for 2 h and the flow-through fractions were applied again to the column. After washing the column with 20 ml of buffer F, the enzyme was eluted with a 0–0.5 M NaCl gradient in 40 ml of buffer F, and 1.5-ml fractions were collected. Active fractions were stored at -20°C until use.

Molecular Weight Determination—A Sephacryl S-200 column (1.5×43 cm) was operated as described for step 6 except for use of buffer A containing 0.15 M NaCl. Catalase (M_r 240,000), aldolase (150,000), bovine serum albumin (67,000), and cytochrome *c* (12,400) were used for calibration. The molecular weight was also determined by sucrose density gradient centrifugation as described previously (5) and by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis according to Laemmli (15).

RESULTS

Purification of Ganglioside Sialidase—To search for an appropriate tissue for extensive purification of membrane ganglioside sialidase, particulate fractions of several animal tissues were assayed for sialidase activity. Ganglioside sialidase activities in bovine, porcine, rabbit, rat, and mouse brains were 580, 42, 144, 57, and 67 units/g tissue, respectively. When the cross-reactivity with rat membrane sialidase I, whose major localization was previously demonstrated to be synaptosomes, was examined by immunoprecipitation, 79% of the ganglioside sialidase in bovine brain particulates was found to be immunoprecipitated with the antibody, suggesting that the major ganglioside sialidase of this tissue is similar or identical to rat membrane sialidase

I. Bovine brain was thus used as the enzyme source for the purification.

To confirm that the bovine sialidase is located in the synaptosomes, subcellular fractions of bovine brain homogenate were prepared and assayed for sialidase activity as shown in Table I. The homogenates were fractionated by differential centrifugation into the crude nuclear pellet (P_1), crude mitochondrial pellet (P_2), and microsomes (P_3), then P_2 was subfractionated into P_{2A} , P_{2B} , and P_{2C} by sucrose density gradient centrifugation. With mixed gangliosides as the substrate, more than 70% of the initial sialidase activity was recovered in P_2 , and the highest activity both in distribution and specific activity was associated with P_{2B} , which was judged to be synaptosome fraction on the basis of enrichment of the ouabain-sensitive (Na^+ , K^+) ATPase. In addition, 85% of the activity in the P_{2B} fraction was immunoprecipitated with anti-membrane sialidase I. The P_{2B} fraction was then isolated from 200 g of bovine brain and used as starting material for the sialidase purification. Ganglioside sialidase in the fraction was solubilized and purified by the procedures of steps 1–8 as outlined in the "MATERIALS AND METHODS." However, much larger amount of starting material was found to be needed for the complete purification. The P_2 fraction showed essentially identical activity profiles on column chromatographies to those of the P_{2B} fraction. We therefore decided to use P_2 instead of the P_{2B} fraction to improve purification efficiency.

The procedures for steps 1–4 were similar to those employed for the rat enzyme, and the following steps 5–9 were added for further purification. To maintain the enzyme in a soluble state and to minimize non-specific adsorption, a low concentration of Triton X-100 (0.02–0.1%) was included in all solutions used for column chromatography. NeuAc2en (0.02 mM), a known sialidase inhibitor, DTT (1 mM), and glycerol were also added at later chromatography steps, since they were found to stabilize the enzyme. When the sialidase was applied to a Sephacryl S-200 column in the absence of NaCl, the enzyme unexpectedly emerged from the column mainly at about a position corresponding to that of cytochrome *c*, a reference protein of 12.4 kDa, with a small amount of the activity in the void volume and over 95% of the protein contaminants eluted prior to the sialidase (Fig. 1a). In the presence of NaCl, however, the sialidase was eluted much earlier at the position for molecular mass 65 kDa (Fig. 1b). The change of elution positions was reversible by adding or removing NaCl, and the condition without NaCl was employed for the purification. Almost all the sialidase activity in the fractions obtained by the gel filtration chromatography bound to a RCA₁₈₀ lectin column (Fig. 1c), suggesting that the enzyme is a glycoprotein having non-reducing galactose residues on its sugar chains. The enzyme concentrated by a MonoQ column was further purified by activated thiol-Sepharose chromatography. As shown in Fig. 2, low molecular weight contaminants were removed by the column, and the SDS-PAGE pattern of the eluate with DTT showed two diffuse, main bands of 50–52 kDa and a faint band of 66 kDa. We then used GM3 analog-immobilized affinity chromatography with a gradient elution of increasing NaCl concentrations, resulting in removal of the 66 kDa band (Fig. 3). The enzyme thus obtained gave a band corresponding to a molecular mass of 52 kDa together

with other faint bands on SDS-PAGE. The elution profile of the 52-kDa band coincided with the distribution of sialidase activity, which was confirmed by densitometric measurement of the intensity of the bands. Furthermore, the band was concentrated by this affinity chromatography, whereas the intensity of other bands was decreased. We therefore conclude that the 52 kDa band is the sialidase. The enzyme did not enter polyacrylamide gels under non-denaturing conditions even in the presence of Triton X-100, and neither was it able to be reconstituted from SDS-polyacrylamide gels even under mild conditions. The purification was repeated three times and the results were reproducible. The purification procedure with 3.5 kg of bovine brain as starting material is summarized in Table II. Overall, the sialidase was purified over 100,000-fold from bovine brain particulates with a yield of 0.34%. β -Galactosidase and β -hexosaminidase activities were not detectable in enzyme fractions after step 7. The enzyme was stable at -20°C in the presence of 10% glycerol, 1 mM DTT, and 0.2 mM Neu5Ac2en for at least 2 months without a significant loss of activity.

Characterization of Ganglioside Sialidase—The molecular weight of purified sialidase was determined by three different methods. As described above, gel filtration on Sephacryl S-200 and SDS-PAGE gave values of 65,000 and 52,000, respectively. On sucrose density gradient centrifugation, the sialidase sedimented with an $s_{20,w}$ value of 4.5S, corresponding to an apparent molecular weight of 63,000. The pH optimum of the purified sialidase activity was 4.6–4.8 in either sodium acetate buffer or phosphate-citrate buffer. The enzyme activity after step 4 was reduced by 80% when bovine serum albumin was removed from the assay mixture. Triton X-100, sodium cholate, and sodium deoxycholate maximally activated the sialidase at the concentration of 0.05% (w/v), while sodium deoxytaurocholate and sodium taurocholate showed less effects even at higher concentrations. The divalent cations Ca^{2+} , Mn^{2+} , and Mg^{2+} had no effect on the activity at a 1 mM concentration, but Cu^{2+} and Hg^{2+} demonstrated complete inhibition. K^+ and Na^+ did not affect the activity even at 0.5 M in the assay system. A thiol-modifying reagent, 4-hydroxymercuribenzoate, caused a total loss of activity at a $5\text{ }\mu\text{M}$ concentration, while DTT activated the sialidase to the maximum (140%) at 2 mM, indicating that sulfhydryl groups are essential for the catalytic activity.

Table III summarizes the activities of the purified sialidase toward various substrates relative to that toward GD3 in the presence of Triton X-100 or sodium cholate. The sialidase preferentially hydrolyzed gangliosides other than GM1 and GM2 but acted poorly on sialyllactose and 4MU-Neu5Ac. This tendency was particularly clear in the presence of sodium cholate. None of the glycoproteins tested could serve as substrate for the enzyme. GM3 containing *N*-glycolyl-neuraminic acid was hydrolyzed at a lower rate than that containing Neu5Ac. The rate of hydrolysis of a synthetic GM3 analog (GSC-61) having $\alpha 2\rightarrow 6$ sialyl linkage was less than half that for GM3 itself. The internal sialic acids of GM1 and GM2 were resistant to the action of this sialidase, and GD1b was also a poor substrate as compared to GD1a and GT1b, probably because both the sialic acids are present at internal sites. The end products from GD1a, GD1b, and GT1b were demonstrated to be GM1 by HPTLC (data not shown).

When the kinetic properties of the sialidase were compared using GM3, sialyllactose, and 4MU-Neu5Ac as substrates (see Table IV), the K_m for sialyllactose (6.25 mM) was found to be 13 and 44 times higher than those for GM3 with Triton X-100 and with sodium cholate, respectively, although the V_{max} values for sialyllactose and GM3 with sodium cholate were almost same, indicating that GM3 was hydrolyzed much more preferentially than sialyllactose. The V_{max} for 4MU-Neu5Ac was only one-fifth to one-seventh of that for GM3, while the K_m values were similar for both. Altogether these data indicate that the purified sialidase desialylates the terminal sialic acids of gangliosides in a specific manner.

The hydrolysis rates for ganglioside substrates with Triton X-100 differed from those with sodium cholate: GD3, GD1a, and GT1b were much better substrates than GM3 and GD1b in the presence of Triton X-100, while the latter were hydrolyzed almost as well as GD3 and GD1a after addition of sodium cholate. Sodium cholate generally reduced the K_m values and increased the V_{max} (Table IV). When the step 6 enzyme was used to examine the substrate specificity, it hydrolyzed GM3 equally effectively with either Triton X-100 or sodium cholate. Addition of step 6 enzyme fraction to step 9 enzyme did not enhance the hydrolysis rate of these gangliosides over the sum of the two enzyme fractions (data not shown). After prolonged storage (more than 3 weeks) at 4°C, the step 6 enzyme was found to become less active against GM3 and GD1b (71 and 80% decrease, respectively, from the initial hydrolysis rates after 2 months) on being assayed with Triton X-100. The activity was restored by addition of sodium cholate, whereas the hydrolysis rate for GD3 and GD1a hardly changed.

DISCUSSION

Through our experience of partial purification of rat membrane sialidase I, we found that large amounts of the enzyme source are needed for extensive purification. Assays of ganglioside-hydrolyzing sialidases of various mammalian tissues and their immunoprecipitation revealed bovine brain to be an appropriate source for membrane sialidase I. Although bovine brain had been utilized for the studies of ganglioside sialidase (16-19), the properties of its major sialidase are not fully understood. Therefore, we purified and characterized a ganglioside sialidase from the particulate fraction of bovine brain.

The low apparent molecular weight of this sialidase on gel filtration at low ionic strength on Sephacryl S-200 columns allowed removal of a large proportion of contaminating proteins. Although the underlying molecular mechanism is unclear, this phenomenon appears to be due to a few negatively charged groups on the crosslinked dextrans. The discrepancy among molecular weight values demonstrated by gel filtration, sucrose density gradient, and SDS-polyacrylamide gel electrophoresis might be due to the hydrophobic and glycoprotein nature of the enzyme, which has been shown to possess galactose residues at non-reducing ends by its binding to RCA-lectin (20). Our studies on the subcellular fractionation, shown in Table I, indicate that the majority of this sialidase is present in the synaptosomal fraction. This is consistent with the observations of Schengrund and Rosenberg (17) and is supported by our previous

finding (6) that rat membrane sialidase I cross-reactive with this bovine sialidase is located in plasma membranes. The fact that the sialidase is sensitive to sulfhydryl reagents and is activated by DTT indicates a requirement for cysteine residues for its enzymatic action.

The experiments on substrate specificity of the purified enzyme revealed a unique character. Unlike cytosolic and lysosomal sialidases, this enzyme acts preferentially on gangliosides other than GM1 and GM2 but hardly on glycoproteins and oligosaccharides. In this it is similar to sialidases partially purified from rat brain (6) and human brain (10), although the human enzyme seems to differ from the bovine and rat enzymes in its apparent molecular weight and the low involvement of its sulfhydryl groups in the catalytic activity. The bovine enzyme is quite different from the rabbit erythrocyte sialidase reported by Chen *et al.* (11) in terms of substrate specificity and specific activity. The rabbit enzyme hydrolyzes GM1 and GM2 as well as glycoprotein and oligosaccharides and has much lower specific activity than the bovine enzyme. The bovine sialidase was found to be stimulated by both Triton X-100 and sodium cholate. Interestingly, the preference of the purified bovine enzyme for ganglioside substrates differs from that of the partially purified enzyme in the presence of Triton X-100. The former hydrolyzes GD3 and GD1a much faster than GM3, probably due to the better solubility of GD3 and GD1a compared to GM3. However, the partially purified enzyme cleaves GM3 as fast as GD3. The reasons for this discrepancy are not known, but two possibilities are (a) that factors necessary for GM3 hydrolysis such as the sulfatide (21, 22) and GM2 (23) activators, which were demonstrated to stimulate sialidase reaction, are removed during the purification; and (b) that a structural conformation of the sialidase needed for GM3 hydrolysis is lost during purification, probably at the thiol-activated Sepharose step. The latter possibility seems reasonable, since accessibility of the partially purified enzyme to GM3 was changed by long-term storage, and addition of step 6 enzyme fraction did not enhance the activity. Since anionic cholate-type detergents have been suggested to mimic the activator action in making gangliosides more sensitive to sialidase, the quick hydrolysis of GM3 and GD1b in the presence of sodium cholate could be a result of an increase in solubility of these gangliosides caused by the detergent. Triton X-100, on the other hand, seems to act on the enzyme rather than the substrate and to keep enzyme soluble. Cantz and his coworkers (9, 24) have presented evidence that Triton X-100-stimulated activity represents plasma membrane sialidase activity with cell homogenates as the enzyme source. Their proposal does not conflict with our present data, although cholate may also stimulate the plasma membrane sialidase, as shown here and earlier (21, 25). With regard to the sialyl linkage preference, the sialidase was found capable of cleaving gangliosides having $\alpha 2 \rightarrow 8$, $\alpha 2 \rightarrow 3$, and $\alpha 2 \rightarrow 6$ in this order. This is in contrast with results for lysosomal sialidase published by Fingerhut *et al.* (21), who demonstrated that the sialidase purified from human placenta does not act on GD3 or GD1b, even in the presence of sulfatide activator protein or taurodeoxycholate. It is therefore likely that the longer-chain gangliosides including GD3, GD1a, and GT1b are degraded mainly in plasma membranes, while GM3 is also hydrolyzed in lysosomes.

Cell surface gangliosides have been implicated in cell-cell interactions and transmembrane signaling (26). Therefore, the sialidase resident in plasma membranes might be involved in some of these important functions by modulating the gangliosides content. Ganglioside sialidases, in fact, have been suggested to play a role in cell differentiation of cerebellar granule (27) and human neuroblastoma cells (28), and the observations by Usuki *et al.* (29, 30) led them to propose the participation of ganglioside sialidase in cell growth regulation. Alterations of the levels of ganglioside sialidase expression associated with malignant transformation have been described: loss of cell density-dependent suppression in 3T3-transformed cells (31) and appearance of ganglioside sialidase activity in BHK-transformed cells (32), although no information is available as to what type of sialidase is involved. We previously demonstrated an increase of membrane sialidase I during induction of anchorage-independent growth and tumorigenicity in mouse epidermal JB6 cells exposed to phorbol ester, along with a decrease of lysosomal-type sialidase (33). To obtain further insights into the biological function, the significance of pathological alterations, and the expression mechanism of this sialidase, we have undertaken cDNA cloning. Based on the partial amino acid sequence of the enzyme purified in the present work, we have just succeeded in cloning a cDNA (34).

We thank Mrs. Setsuko Moriya for her skillful assistance and also Mr. Kimio Konno, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, for his help in the early stage of this work.

REFERENCES

- Schauer, R. (1985) Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem. Sci.* 10, 357-360
- Corfield, T. (1992) Bacterial sialidases-roles in pathogenicity and nutrition. *Glycobiology* 2, 509-521
- Pilatte, Y., Bignon, J., and Lambré, C.R. (1993) Sialic acids as important molecules in the regulation of the immune system: pathophysiological implications of sialidases in immunity. *Glycobiology* 3, 201-218
- Miyagi, T. and Tsuiki, S. (1984) Rat-liver lysosomal sialidase. Solubilization, substrate specificity and comparison with the cytosolic sialidase. *Eur. J. Biochem.* 141, 75-81
- Miyagi, T. and Tsuiki, S. (1985) Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J. Biol. Chem.* 260, 6710-6716
- Miyagi, T., Sagawa, J., Konno, K., Handa, S., and Tsuiki, S. (1990) Biochemical and immunological studies on two distinct ganglioside-hydrolyzing sialidases from the particulate fraction of rat brain. *J. Biochem.* 107, 787-793
- Miyagi, T., Konno, K., Emori, Y., Kawasaki, H., Suzuki, K., Yasui, A., and Tsuiki, S. (1993) Molecular cloning and expression of cDNA encoding rat skeletal muscle cytosolic sialidase. *J. Biol. Chem.* 268, 26435-26440
- Sato, K. and Miyagi, T. (1996) Involvement of an endogenous sialidase in skeletal muscle cell differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221, 826-830
- Kopitz, J., von Reitzenstein, C., Sinz, K., and Cantz, M. (1996) Selective ganglioside desialylation in the plasma membrane of human neuroblastoma cells. *Glycobiology* 6, 367-376
- Kopitz, J., Sinz, K., Brossmer, R., and Cantz, M. (1997) Partial characterization and enrichment of a membrane-bound sialidase specific for gangliosides from human brain tissue. *Eur. J. Biochem.* 248, 527-534
- Chen, X.-G., Nagai, T., and Yamada, H. (1994) Sialidase in rabbit blood. Characterization of sialidase purified from rabbit erythrocyte membrane. *Eur. J. Biochem.* 221, 655-664
- Hasegawa, A., Murase, T., Morita, M., Ishida, H., and Kiso, M. (1990) Synthetic studies of sialoglycoconjugates 15: synthesis of ganglioside GM3 analogs containing a variety of lipophilic parts. *J. Carbohydr. Chem.* 9, 201-214
- Warren, L. (1959) The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J. Biol. Chem.* 234, 1971-1975
- Whittaker, V.P., Michaelson, I.A., and Kirkland, R.J.A. (1964) The separation of synaptic vesicles from nerve-ending particles ('synaptosomes'). *Biochem. J.* 90, 293-303
- Laemmli, U.K. (1970) Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227, 680-685
- Leibovitz, Z. and Gatt, S. (1968) Enzymatic hydrolysis of sphingolipids. VII. Hydrolysis of gangliosides by a neuraminidase from calf brain. *Biochim. Biophys. Acta* 152, 136-143
- Schengrund, C.-L. and Rosenberg, A. (1970) Intracellular location and properties of bovine brain sialidase. *J. Biol. Chem.* 245, 6196-6200
- Sandhoff, K. and Pallmann, B. (1978) Membrane-bound neuraminidase from calf brain: Regulation of oligosialoganglioside degradation by membrane fluidity and membrane components. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 122-126
- Scheel, G., Acevedo, E., Conzelmann, E., Nehrkorn, H., and Sandhoff, K. (1982) Model for the interaction of membrane-bound substrates and enzymes. Hydrolysis of ganglioside GD1a by sialidase of neuronal membranes isolated from calf brain. *Eur. J. Biochem.* 127, 245-253
- Baenziger, J.U. and Fiete, D. (1979) Structural determinants of *Ricinus communis* agglutinin and toxin specificity for oligosaccharides. *J. Biol. Chem.* 254, 9795-9799
- Fingerhut, R., van der Horst, G.T.J., Verheijen, F.W., and Conzelmann, E. (1992) Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur. J. Biochem.* 208, 623-629
- Klein, A., Henseler, M., Klein, C., Suzuki, K., Harzer, K., and Sandhoff, K. (1994) Sphingolipid activator protein D (sap-D) stimulates the lysosomal degradation of ceramide *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 200, 1440-1448
- Li, S.-C., Wu, Y.-Y., Sugiyama, E., Taki, T., Kasama, T., Casellato, R., Sonnino, S., and Li, Y.-T. (1995) Specific recognition of *N*-acetylneuraminic acid in the GM2 epitope by human GM2 activator protein. *J. Biol. Chem.* 270, 24246-24251
- Lieser, M., Harms, E., Kern, H., Bach, G., and Cantz, M. (1989) Ganglioside GM3 sialidase activity in fibroblasts of normal individuals and of patients with sialidosis and mucopolidosis IV. *Biochem. J.* 260, 69-74
- Waters, P.J., Corfield, A.P., Eisenthal, R., and Pennock, C.A. (1994) Freeze-stable sialidase activity in human leucocytes: substrate specificity, inhibitor susceptibility, detergent requirements and subcellular localization. *Biochem. J.* 301, 777-784
- Hakomori, S. (1993) Structure and function of sphingoglycolipids in transmembrane signalling and cell-cell interactions. *Biochem. Soc. Trans.* 21, 583-595
- Pitto, M., Chigorno, V., Giglioni, A., Valsecchi, M., and Tettamanti, G. (1989) Sialidase in cerebellar granule cells differentiating in culture. *J. Neurochem.* 53, 1464-1470
- Kopitz, J., von Reitzenstein, C., Muhl, C., and Cantz, M. (1994) Role of plasma membrane ganglioside sialidase of human neuroblastoma cells in growth control and differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 199, 1188-1193
- Usuki, S., Lyu, S.-C., and Sweeley, C.C. (1988) Sialidase activities of cultured human fibroblasts and the metabolism of GM3 ganglioside. *J. Biol. Chem.* 263, 6847-6853
- Usuki, S., Hoops, P., and Sweeley, C.C. (1988) Growth control of human foreskin fibroblasts and inhibition of extracellular sialidase activity by 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid. *J. Biol. Chem.* 263, 10595-10599
- Yogeeswaran, G. and Hakomori, S. (1975) Cell contact-dependent ganglioside changes in mouse 3T3 fibroblasts and a suppressed sialidase activity on cell contact. *Biochemistry* 14, 2151-2156
- Schengrund, C.-L., Lausch, R.N., and Rosenberg, A. (1973) Sialidase activity in transformed cells. *J. Biol. Chem.* 248, 4424-4428
- Miyagi, T., Sagawa, J., Kuroki, T., Matsuya, Y., and Tsuiki, S. (1990) Tumor-promoting phorbol ester induces alterations of sialidase and sialyltransferase activities of JB6 cells. *Jpn. J. Cancer Res.* 81, 1286-1292
- Miyagi, T., Wada, T., Iwamatsu, A., Hata, K., Yoshikawa, Y., and Tokuyama, S. (1997) Cloning and expression of membrane-associated ganglioside sialidase. *Glycoconj. J.* 14, S 16 (abstract)

Report

Risk factors for breast cancer: A case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan

Yuko Minami,^{1,2} Noriaki Ohuchi,³ Akira Fukao,⁴ and Shigeru Hisamichi²

¹Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori, 981-12, Japan; ²Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980, Japan; ³Second Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980, Japan; ⁴Department of Public Health, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Jida-Nishi, Yamagata, 990-23, Japan

Key words: age, breast cancer, case-control study, risk factors, screening

Summary

We examined the associations between reproductive factors and the risk of breast cancer on the basis of information from a total of 201,363 breast cancer screening program participants in Miyagi Prefecture, Japan, during 1987–1991. A case-control study method was applied on analysis. Data on 204 breast cancer cases identified and 810 screening year-, age- and screening area-matched normal controls were extracted. After adjustment for potential confounders, a trend of decreasing risk of breast cancer with increasing number of parity was observed (p for trend = 0.03). Among parous women, lactation for the last child decreased the risk of breast cancer (odds ratio (OR) = 0.61, 95% confidence interval (95% CI) 0.39–0.94). These findings were consistent with those in clinical breast cancer reported previously. When cases were divided into two age groups, younger (≤ 49 y.o.) and older (50 y.o. $\leq$), family history of breast cancer among mother and sisters (OR = 3.51, 95% CI 1.05–11.80), and lactation for the last child (OR = 0.46, 95% CI 0.25–0.84) were associated with younger age breast cancer, whereas number of parity was associated with older age breast cancer (p for trend = 0.03). The results by age group suggest that different mechanisms may exist in breast cancer developing at early and late onsets.

Introduction

Since the report by MacMahon et al. [1], the associations between reproductive history and risk of breast cancer have been examined [2–9]. Important risk factors relating to reproductive history were identified in previous studies, included early age at menarche, late age at natural menopause, few or no child births, and late age at first birth. In addition, recent studies demonstrated that the effect of lacta-

tion on breast cancer risk might be independent of above risk factors [10, 11].

Although Japan is one of the countries with low risk for female breast cancer, the incidence rate of female breast cancer is gradually increasing; the age-standardized breast cancer incidence rate to the world population in Japan is 19.5 in 1975 and 26.2 in 1988 [12]. The etiology of breast cancer has been noted and a number of epidemiological studies have recently been conducted in Japan [13–17].

Address for offprints: Yuko Minami, Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori, 981-12, Japan; *Phone:* (81)223843151940; *Fax:* (81)223811168

The findings relating to reproductive factors in Japan were generally consistent with those in Western countries. However, these Japanese studies were hospital-based ones. Whether these factors have independent effects on the development of breast cancer or not is a matter of controversy, since reproductive factors are usually interrelated. Furthermore, the age-specific breast cancer incidence curve in Japan shows a unique shape; age-specific incidence rates after the age of 50 years decrease or flatten with aging [12, 18]. There is a possibility that age at diagnosis may influence the associations between reproductive factors and breast cancer risk.

This study was initiated to investigate the associations between reproductive history and the risk of breast cancer among participants in breast cancer screening program, taking the interrelations among reproductive factors and age at diagnosis into consideration.

Materials and methods

Study subjects

Breast cancer screening in Miyagi Prefecture, initiated in 1977, was re-established in 1987 based on Health and Medical Services Law for the Elderly. The screening was conducted as follows. The conventional first stage screening consisted of clinical breast examination, e.g., inspection and palpation of the breasts and the regional lymph nodes. Smear cytology was performed on the subjects with abnormal nipple discharge. The subjects with any abnormal findings detected by the clinical breast examination, and those with abnormal cytologic features (class II to V), entered the second stage of screening with film mammography and ultrasonography. The women requiring aspiration biopsy cytology and surgical biopsy were referred to community hospitals.

From 1987 to 1991, a total of 201,363 women had participated in the breast cancer screening and 204 breast cancer cases were detected. For each case, 4 controls were randomly selected from women who had attended the screening in the same municipality and were diagnosed as normal, matching for age

(± 2 years) and the year of the screening. In six cases, only 3 controls per case were eligible. Consequently, 810 controls were selected in total and 204 case-control pairs were taken as study subjects. The distributions of cases are shown in Table 1. The annual detection rate of breast cancer was constantly around 0.1%. The mean age of the cases was 52.6 years, and that of controls was also 52.6 years.

Information on reproductive history (age at menarche, age at first birth, age at last birth, history of abortion, number of parity, history of lactation for the last child, and age at menopause) and medical history (history of benign breast disease and gynecologic disease and family history of breast cancer) has been routinely collected from all screening participants. Before the first stage screening, public health nurses interviewed and entered the above information in medical records. Data on study subjects were obtained from these records.

Statistical analysis

Data analyses were performed by using conditional logistic regression analysis [19]. In the analyses, age at menarche, age at first birth, age at last birth, and number of parity were categorized into four groups, and age at menopause was categorized into three groups, with surgical menopause as the missing value. The odds ratio for each level versus reference

Table 1. Distributions of 204 breast cancer cases during 1987–1991

	Number of cases	Number of screenees
Year of diagnosis		
1987	29	33,488
1988	38	38,251
1989	38	37,104
1990	55	44,647
1991	44	47,873
Age (years)		
30–39	19	35,357
40–49	69	61,890
50–59	53	62,079
60–69	56	37,040
≥ 70	7	4,997
Total	204	201,363

level was calculated along with the 95% confidence interval. Adjusted odds ratio was also calculated using the multivariate conditional logistic regression analysis, and an independent effect of each variable

was evaluated. In the adjustment, the variables interrelating with each other were not entered into the same regression model. For variables categorized into three or four groups, the linear relation of

Table 2. Odds ratios and 95% confidence intervals of reproductive factors and family history associated with breast cancer risk estimated by univariate conditional logistic regression analysis for participants in breast cancer screening, Miyagi Prefecture, Japan, 1987–1991

Factors	Number of cases	Number of controls	Odds ratio	95% confidence interval
Age at menarche (years)				
≤ 13	56	210	1.00	
14	48	192	0.92	0.59–1.42
15	55	179	1.08	0.69–1.71
≥ 16	44	226	0.66	0.40–1.08
				Trend $p = 0.19$
Age at first birth (years)				
≤ 24	86	401	1.00	
25–29	78	313	1.22	0.86–1.73
≥ 30	20	45	2.08	1.16–3.71*
Nulliparous	16	41	1.85	0.95–3.64
				Trend $p = 0.01^*$
Age at last birth (years)				
≤ 29	95	404	1.00	
30–34	62	277	0.96	0.66–1.39
≥ 35	26	79	1.45	0.86–2.46
Nulliparous	16	41	1.69	0.86–3.33
				Trend $p = 0.10$
History of abortion				
Absent	97	385	1.00	
Present	96	397	0.96	0.70–1.32
Number of parity				
0	16	41	1.00	
1	24	67	0.93	0.44–1.95
2	84	346	0.64	0.34–1.20
≥ 3	78	353	0.57	0.31–1.06
				Trend $p = 0.03^*$
Lactation for the last child				
Never	37	106	1.00	
Ever	146	660	0.64	0.42–0.97*
Nulliparous	16	41	1.08	0.51–2.26
Age at menopause (years)				
≤ 49	29	146	1.00	
50–54	50	213	1.14	0.66–1.99
≥ 55	6	23	1.60	0.55–4.67
				Trend $p = 0.43$
History of benign breast disease				
Absent	194	792	1.00	
Present	10	18	2.28	1.02–5.07*
Family history of breast cancer				
Absent	195	790	1.00	
Present	9	20	1.80	0.81–4.00

*: $p < 0.05$.

Table 3. Odds ratios and 95% confidence intervals according to age group of reproductive factors and family history associated with breast cancer risk estimated by univariate conditional logistic regression analysis for participants in breast cancer screening, Miyagi Prefecture, Japan, 1987–1991

Factors	Younger age (≤ 49 y.o.) 88 pairs		Older age (≥ 50 y.o.) 116 pairs	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Age at menarche (years)				
≤ 13	1.00		1.00	
14	0.80	0.45–1.41	1.10	0.54–2.22
15	1.38	0.72–2.64	0.97	0.50–1.87
≥ 16	0.50	0.13–1.88	0.68	0.36–1.28
	Trend $p = 1.00$		Trend $p = 0.11$	
Age at first birth (years)				
≤ 24	1.00		1.00	
25–29	1.41	0.84–2.38	1.08	0.67–1.74
≥ 30	1.77	0.69–4.50	2.30	1.09–4.84*
Nulliparous	0.98	0.20–4.74	2.12	0.99–4.58
	Trend $p = 0.27$		Trend $p = 0.02^*$	
Age at last birth (years)				
≤ 29	1.00		1.00	
30–34	0.72	0.41–1.25	1.24	0.75–2.06
≥ 35	1.46	0.58–3.64	1.61	0.83–3.11
Nulliparous	0.71	0.15–3.43	2.36	1.07–5.20*
	Trend $p = 0.78$		Trend $p = 0.03^*$	
History of abortion				
Absent	1.00		1.00	
Present	1.00	0.62–1.59	0.93	0.60–1.44
Number of parity				
0	1.00		1.00	
1	1.84	0.35–9.61	0.85	0.34–2.10
2	1.44	0.31–6.83	0.48	0.23–1.02
≥ 3	1.18	0.24–5.73	0.49	0.24–0.97*
	Trend $p = 0.46$		Trend $p = 0.03^*$	
Lactation for the last child				
Never	1.00		1.00	
Ever	0.57	0.32–0.99*	0.76	0.40–1.45
Nulliparous	0.47	0.10–2.30	1.57	0.61–4.01
Age at menopause (years)				
≤ 49			1.00	
50–54			1.14	0.66–1.99
≥ 55			1.60	0.55–4.67
			Trend $p = 0.43$	
History of benign breast disease				
Absent	1.00		1.00	
Present	1.53	0.39–6.02	2.86	1.05–7.79*
Family history of breast cancer				
Absent	1.00		1.00	
Present	3.33	1.02–10.92*	1.13	0.36–3.48

*: $p < 0.05$.

the variable was tested as trend across categories, by testing the significance of a single variable coded as the category of exposure.

Taking the shape of the age-specific incidence curve in Japan into consideration, all pairs were divided into younger age pairs (88 pairs) and older age pairs (116 pairs) according to a cut off point, the ages of cases, 50 years. Analyses were carried out for all pairs, as well as these two subgroups respectively. Among the younger age pairs, 3 cases (3.4%) and 23 controls (6.6%) were natural menopausal. On the other hand, 17 cases (14.7%) and 46 controls (10.0%) among the older age pairs were premenopausal. Among all pairs, the ages at menopause of 24 cases (11.8%) and 70 controls (8.6%) were unknown, because of surgical menopause.

Results

Odds ratio and 95% confidence interval of each study variable for all women (204 pairs) are presented in Table 2. Significant linear trends of age at first birth and number of parity were observed. Lactation for the last child was significantly associated with a decreased risk of breast cancer. History of benign breast disease elevated the risk. The odds ratio for late age at menopause, which was estimated for natural menopausal women (85 pairs), was not significant. In Table 3, all pairs were divided into younger age pairs (88 pairs) and older age pairs (116 pairs). A negative association with lactation and a positive association with family history of breast cancer among mother or sisters were observed for younger age breast cancer. The factors relating to child birth and history of benign breast disease were

Table 4. Adjusted odds ratios and 95% confidence interval of reproductive factors and family history associated with breast cancer risk estimated by multivariate conditional logistic regression analysis for participants in breast cancer screening, Miyagi Prefecture, Japan, 1987–1991

Factors	All age, 204 pairs		Younger age (≤ 49 y.o.), 88 pairs		Older age (≥ 50 y.o.), 116 pairs	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Age at menarche (years)						
≤ 13	1.00		1.00		1.00	
14	0.93	0.59–1.47	0.86	0.47–1.55	1.05	0.50–2.18
15	1.08	0.67–1.72	1.48	0.76–2.88	0.89	0.45–1.74
≥ 16	0.67	0.40–1.12	0.57	0.15–2.22	0.64	0.33–1.23
Trend	$p = 0.21$		$p = 0.76$		$p = 0.08$	
Number of parity						
0	1.00		1.00		1.00	
1	0.93	0.43–1.99	2.09	0.37–11.94	0.86	0.33–2.20
2	0.62	0.33–1.19	1.62	0.32–8.23	0.48	0.22–1.03
≥ 3	0.56	0.30–1.06	1.35	0.26–7.01	0.48	0.24–0.97*
Trend	$p = 0.03^*$		$p = 0.53$		$p = 0.03^*$	
History of benign breast disease						
Absent	1.00		1.00		1.00	
Present	2.23	0.99–5.01	1.52	0.38–6.15	2.67	0.97–7.37
Family history of breast cancer						
Absent	1.00		1.00		1.00	
Present	1.86	0.83–4.18	3.51	1.05–11.80*	1.15	0.36–3.70

*: $p < 0.05$.

significantly associated with a risk of older age breast cancer.

Adjusted odds ratios are shown in Table 4. Among statistically significant variables presented in Tables 2 and 3, the category indicating nulliparity on age at first birth, age at last birth, number of parity, and lactation consists of the same nulliparous subjects. It is not appropriate to enter all these variables in categorized form into a multivariate regression model. Therefore, to evaluate the independent effect of parity, number of parity was selected. Accordingly, three statistically significant variables (number of parity, history of benign breast disease, family history of breast cancer) and one biologically plausible variable (age at menarche) were included in the multivariate conditional logistic regression model and adjusted odds ratios were estimated. For all pairs, the adjusted odds ratio of breast cancer decreased with increasing number of parity (*p* for trend = 0.03). After stratification by the ages of cases, the association with number of parity was evident among the older age pairs (*p* for trend = 0.03). Family history of breast cancer was significantly associated with an increased risk of younger age breast cancer (OR 3.51, 95% CI 1.05–11.80). The as-

sociations with age at menarche and history of benign breast disease were not significant among all pairs and two subgroups. However, among older age pairs, the odds ratio decreased with increasing age at menarche (*p* for trend = 0.08) and the odds ratio for history of benign breast disease increased (OR 2.67, 95% CI 0.97–7.37), which is in contrast with those among younger age pairs.

The multivariate conditional logistic regression analysis was also performed for parous women (188 pairs). Since strong correlations were not indicated among variables listed, age at first birth was added to the above logistic model including 5 variables. The evaluation of independent effects of age at first birth and number of parity were attempted. The association with age at first birth was similar to that in univariate analysis. However, the effect of number of parity adjusted for age at first birth was unity among all parous women, as well as for the younger and older parous women (data not shown in the table).

Using another multivariate conditional logistic model, the effect of lactation for the last child was examined. Age at menarche, age at first birth, age at last birth, number of parity, history of benign breast

Table 5. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of lactation associated with breast cancer risk estimated by multivariate conditional logistic regression analysis among parous women in breast cancer screening participants, Miyagi Prefecture, Japan, 1987–1991

Factors	All age, 188 pairs		Younger age (≤ 49 y.o.), 86 pairs		Older age (≥ 50 y.o.), 102 pairs	
	Odds ratio ^a	95% confidence interval	Odds ratio ^a	95% confidence interval	Odds ratio ^a	95% confidence interval
Lactation for the last child						
Never	1.00		1.00		1.00	
Ever	0.61	0.39–0.94*	0.46	0.25–0.84*	0.81	0.40–1.64
Duration of lactation for the last child (months)						
Never	1.00		1.00		1.00	
≤ 6	0.51	0.30–0.85*	0.40	0.20–0.81*	0.61	0.26–1.40
7–12	0.67	0.39–1.16	0.57	0.25–1.33	0.89	0.40–2.01
≥ 13	0.71	0.42–1.19	0.47	0.21–1.05	0.99	0.45–2.18
	Trend p = 0.54		Trend p = 0.15		Trend p = 0.58	
Sufficiency of milk for the last child						
Never	1.00		1.00		1.00	
Insufficient	0.62	0.35–1.07	0.48	0.23–1.01	0.84	0.35–2.02
Sufficient	0.64	0.40–1.00	0.46	0.24–0.87*	0.87	0.42–1.78

^a Odds ratios were adjusted for age at menarche, age at first birth, age at last birth, number of parity, history of benign breast disease, and family history of breast cancer.

^b *: *p* < 0.05.

disease, family history of breast cancer, and lactation were entered into the model, and the adjusted odds ratios for lactation were calculated. As shown in Table 5, lactation for the last child was associated with a decreased risk of breast cancer among all parous women (188 pairs; OR 0.61, 95% CI 0.39–0.94) and younger parous women (86 pairs; OR 0.46, 95% CI 0.25–0.84). However, among older parous women (102 pairs), the effect of lactation on breast cancer risk was not significant. To further investigate the effect of lactation, the associations with sufficiency of milk and duration of lactation were evaluated respectively. Sufficiency of milk was categorized into three groups and duration of lactation was categorized into four groups. The odds ratio for each category was calculated, adjusting for same variables mentioned above (Table 5). Among younger parous women, sufficient milk reduced a risk of breast cancer. But there was no association between sufficiency of milk and breast cancer risk among older parous women. No relation between the duration of lactation and the risk of breast cancer was observed for all parous women, or for the younger and older age groups.

Discussion

We have shown the associations between reproductive factors and the risk of screen-detected breast cancer. The analyses of a total of 204 case-control pairs demonstrated that late age at first birth and history of benign breast disease elevated the risk, and that high parity and lactation for the last child reduced the risk. These results are consistent with the findings in earlier hospital-based studies in Japan [13–17]. In Western countries, it has already been revealed that the risk factors for screen-detected breast cancer are consistent with those for clinical breast cancer [3, 9]. The present study confirmed that this consistency holds true for breast cancer in Japan, in which the incidence rate of breast cancer [20] and the detection rate in breast cancer screening [3, 9] are much lower than those in Western countries.

In the epidemiological studies of breast cancer, socioeconomic status is usually regarded as an im-

portant confounder [21], and appropriate adjustment for socioeconomic factors is necessary to identify risk factors. Accordingly, the limitation of this study may be that detailed information on socioeconomic status was not obtained from screening participants. Selection bias is controlled, however, as differential diagnoses of study subjects are carried out based on same diagnostic criteria, and controls were selected from the participants in same municipality as cases. In addition, there was no difference in the distribution of occupation (housewife or worker) between the cases and the controls. Therefore, socioeconomic background is not likely to influence the present results.

With regard to the limitations accompanying a case-control study method, there are possibilities of several types of bias [22]. Among them, recall bias is controlled adequately, since the data were collected before the first stage examination. The problem for selection bias was already described above.

In this study, statistical analyses were performed for older and younger age women, separately and totally, and the effect of age at diagnosis on breast cancer risk was investigated. The results show contrasts between younger and older age women, although the number of younger age pairs was relatively small. In younger age breast cancer, lactation decreased the risk and family history of breast cancer increased the risk, whereas low parity and late age at first birth increased the risk of older age breast cancer. Thus, compared to younger age breast cancer, the associations between parity and breast cancer risk were more evident for older age breast cancer. Recently, Pathak et al. [6] and Rosner et al. [23] showed the excess risk of ever-parous younger age women and nulliparous older age women, using a prospective study method, and Adami et al. [8] reported the absence of an association between parity and the risk of breast cancer in young women. Our results are relatively consistent with those in these studies in Western countries.

The independent effects of number of parity and age at first birth, and the association between lactation and breast cancer risk, were evaluated in the analysis restricted to parous women. Some of recent studies showed that early age at first birth and increasing parity have independent protective ef-

fects [2, 5, 6], while other studies including Japanese studies observed no additional protective effect due to increasing parity after adjustment for age at first birth [1, 7, 13]. In our results, the effect of age at first birth was dominant. To disentangle the effects of number of parity and age at first birth, a larger-scaled study might be needed.

Concerning lactation, a significantly reduced risk of breast cancer was observed among parous women who lactated for the last child. This finding was especially pronounced in younger parous women, and a significant protective effect of sufficient milk was also indicated. Although our results are based on the information for the last child and the history of lactation for all children was not obtained, the present results by age group are relatively consistent with those of previous studies which revealed the protective effect of lactation among premenopausal parous women [10, 11, 15]. Mechanisms including hormonal and physical changes accompanying milk production are proposed to explain the protective effect. However, since lactation practice is one of the common lifestyles, there is a possibility that lactation is confounded by other lifestyle factors including diet. The clarification of relations between lactation practices and several lifestyle factors seems important in the Japanese population, whose lifestyles have been westernized since the end of World War II. Adjustment by other lifestyle factors is needed in further studies.

The association between family history of breast cancer and breast cancer risk has been observed in previous studies [5, 13, 14, 17, 24, 25]. The risk for family history of breast cancer in early onset is higher than that in late onset [14, 24], and a genetic background has been noticed. The present study also indicates the important role of the genetic background in the etiology of early onset breast cancer.

As in previous studies [3, 5, 13], a positive association between history of benign breast disease and breast cancer risk was observed. But, detailed histological classification of the benign breast disease was not described in this study. Increased risk of subsequent cancer development was demonstrated by Dupont and Page [26] in benign breast disease specimens with atypical epithelial hyperplasia. Now, a retrospective cohort study based on histo-

logical classification of the benign breast disease is under way to further define whether any histologic component has a risk of subsequent cancer development in this study population.

In conclusion, this study presented the risk factors of breast cancer among screening program participants. The analyses by age groups suggest that different mechanisms may exist in breast cancer developing at early and late onsets.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Advisory Committee of Breast Cancer Screening, Miyagi Cancer Society.

References

1. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Rav-nihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S: Age at first birth and breast cancer risk. *Bull Wld Hlth Org* 43: 209–221, 1970
2. Tulinius H, Day NE, Jóhannesson G, Bjarnason Ó, Gonzales M: Reproductive factors and risk for breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 21: 724–730, 1978
3. Brinton LA, Williams RR, Hoover RN, Stegens NL, Fein-leib M, Fraumeni JF Jr: Breast cancer risk factors among screening program participants. *J Natl Cancer Inst* 62: 37–44, 1979
4. Bain C, Willett W, Rosner B, Speizer FE, Belanger C, Hen-nkens CH: Early age at first birth and decreased risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 114: 705–709, 1981
5. Helmrich SP, Shapiro S, Rosenberg L, Kaufman DW, Slone D, Bain C, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Knapp RC, Leavitt T Jr, Schottenfeld D, Engle RL Jr, Levy M: Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 117: 35–45, 1983
6. Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ: Parity and breast cancer risk: Possible effect on age at diag-nosis. *Int J Cancer* 37: 21–25, 1986
7. Ewertz M, Duffy SW: Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in Denmark. *Br J Cancer* 58: 99–104, 1988
8. Adami H-O, Bergström R, Lund E, Meirik O: Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 62: 122–126, 1990
9. Joensuu H, Tuominen J, Hinkka S, Klemi P, Toikkanen S, Räsänen O, Parvinen I: Risk factors for screen-detected breast cancer: A case-control study. *Acta Oncologica* 31: 729–732, 1992

10. Yang CP, Weiss NS, Band PR, Gallagher RP, White E, Dal-
ing JR: History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epi-
demiol* 138: 1050–1056, 1993
11. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R,
Greenberg R, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMa-
hon B: Lactation and a reduced risk of premenopausal
breast cancer. *N Engl J Med* 330: 81–87, 1994
12. The Research Group for Population-Based Cancer Regis-
tration in Japan: Cancer incidence in Japan. *Gann Monogr*
Cancer Res 41: 107–158, 1994
13. Hirohata T, Shigematsu T, Nomura AMY, Nomura Y, Horie
A, 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
14. 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, 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
15. Yoo K-Y, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Yoshida M, Miura
S, Murai H: Independent protective effect of lactation
against breast cancer: A case-control study in Japan. *Am J*
Epidemiol 135: 726–733, 1992
16. Wakai K, Ohno Y, Watanabe S, Sakamoto G, Kasumi F, Su-
zuki S, Kubo-Fujiwara N: Risk factors for breast cancer
among Japanese women in Tokyo: A case-control study. *J*
Epidemiol 4: 65–71, 1994
17. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Ku-
roishi T, Yoshida M, Tokudome S: A large-scale, hospital-
based case-control study of risk factors of breast cancer ac-
cording to menopausal status. *Jpn J Cancer Res* 86: 146–154,
1995
18. Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E: Patterns of cancer in
five continents. International Agency for Research on Can-
cer, Lyon, 1990, pp 134–135
19. Breslow NE, Day NE: Statistical Methods in Cancer Re-
search, volume 1 – The Analysis of Case-Control Studies.
International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980,
pp 248–279
20. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell
J: Cancer Incidence in Five Continents, volume VI. Interna-
tional Agency for Research on Cancer, Lyon, 1992
21. Hirayama T: Life-style and Mortality. Contributions to Epi-
demiology and Biostatistics, Vol. 6. Karger, Basel, 1990, pp
113–120
22. Schlesselman JJ: Case-Control Studies. Oxford University
Press, New York, 1982, pp 124–143
23. Rosner B, Colditz GA, Willett WC: Reproductive risk fac-
tors in a prospective study of breast cancer: The Nurses'
Health Study. *Am J Epidemiol* 139: 819–835, 1994
24. Bain C, Speizer FE, Rosner B, Belanger C, Hennekens CH:
Family history of breast cancer as a risk indicator for the dis-
ease. *Am J Epidemiol* 111: 301–308, 1980
25. Parazzini F, Vecchia CL, Negri E, Franceschi S, Tozzi L:
Family history of breast, ovarian and endometrial cancer
and risk of breast cancer. *Int J Epidemiol* 22: 614–618, 1993
26. Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in
women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:
146–151, 1985

Risk Factors for Benign Breast Disease according to Histopathological Type: Comparisons with Risk Factors for Breast Cancer

Yuko Minami,^{1,2,6} Noriaki Ohuchi,³ Yoshinori Taeda,⁴ Akira Fukao⁵ and Shigeru Hisamichi²

¹Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research Institute, 47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori 981-12, ²Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, ³Second Department of Surgery, ⁴First Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980 and ⁵Department of Public Health, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-23

We evaluated risk factors for benign breast disease by using a case-control study method. The series was taken from participants in breast cancer screening programs during 1978–1986 in Miyagi Prefecture, Japan. All benign breast lesions diagnosed during this period were reviewed and reclassified into proliferative and non-proliferative types based on the Dupont and Page classification. Data on 382 benign breast disease cases (130 proliferative-type cases and 252 non-proliferative-type cases) and 1,489 screening year-, age- and screening area-matched normal controls were used for analysis. Nulliparity or low parity and family history of breast cancer in mother or sisters were significantly associated with an increased risk of proliferative type. Premenopausal status was significantly associated with an increased risk of non-proliferative type. No significant association with history of lactation for the last child was observed in either type, but the risk of proliferative type increased with increasing duration of lactation ($P=0.08$). A comparison between the present findings and the risk factors for breast cancer indicated epidemiologic similarities between proliferative benign and malignant breast lesions in general. The associations of these two lesions with lactation patterns were, however, dissimilar.

Key words: Benign breast disease — Breast cancer — Risk factors

Many epidemiologic studies of breast cancer have shown that a history of benign breast disease (BBD) increases the risk of breast cancer.^{1–4)} An excess risk of developing breast cancer among women with BBD has been demonstrated, mainly based on retrospective cohort studies that followed women with biopsy-defined BBD.^{5–8)} In addition, most studies found that the magnitude of the risk varies according to the histopathological type. Thus, it seems important to identify risk factors for BBD according to histopathological type and to compare them with those for breast cancer, in order to cast light on the relationship between two conditions.

However, in contrast to the many epidemiologic studies of breast cancer, there have been few of BBD.^{9–21)} Furthermore, there are remarkable inconsistencies among the results of these epidemiologic studies of BBD, possibly because of differences in histopathological classification and the relatively small sample sizes of the studies.^{22, 23)} Recently, Dupont and Page proposed a standardized histopathological classification of BBD, which is widely accepted.^{6, 24–26)} Several studies have already reported the risk of breast cancer among women with BBD, based on this classification.^{6, 27–30)}

In this study, we evaluated risk factors for BBD according to histopathological type, using the Dupont and Page classification, and compared them with those for breast cancer. Study subjects were selected from participants in

breast cancer screening programs and a case-control study method was applied.

MATERIALS AND METHODS

Study subjects The series in this study consisted of participants in breast cancer screening programs during 1978–1986 in Miyagi Prefecture, Japan. The screening was conducted as follows. The conventional first-stage screening consisted of clinical breast examination, e.g., inspection and palpation, of the breasts and the regional lymph nodes. Smear cytology was performed on subjects with abnormal nipple discharge. Subjects with any abnormal findings detected by clinical breast examination, and those with abnormal cytologic features (class II to V) entered the second stage of screening with film mammography and ultrasonography. The women requiring aspiration biopsy cytology and surgical biopsy were referred to community hospitals.

During the screening period, a total of 172,015 women participated in the breast cancer screening and a total of 678 women underwent surgical biopsy at community referral hospitals. Among them, 107 biopsies were diagnosed as breast cancer, and the remaining 571 biopsies were diagnosed as benign at 47 referral hospitals. Since 34 biopsies were derived from 17 women (double biopsies), only the first biopsy was taken for the purpose of this study. Consequently, 554 women were selected as candidates for cases in this study. In 1991, we attempted to collect the relevant slides from the various hospitals for

⁶To whom correspondence should be addressed at the Division of Epidemiology, Miyagi Cancer Center Research Institute.

review. We found that 164 slides for 164 women were missing, so that 390 cases were available. For each case, 4 controls were randomly selected from among women who had attended the screening program in the same municipality and were diagnosed as normal, matching for age (± 2 years) and the year of the screening. But, only one control in 8 cases, 2 controls in 5 cases and 3 controls in 5 cases were eligible. No eligible controls were found in 5 cases. In total, 1,489 controls were selected.

Information on reproductive history (age at menarche, age at first birth, age at last birth, history of abortion, number of parity, history of lactation for the last child and age at menopause) and medical history (histories of benign breast disease and gynecologic disease and family history of breast cancer) has been routinely collected from all screening participants. Before the first-stage screening, public health nurses interviewed the screenees and entered the above information in their medical records. Data on study subjects were obtained from these records.

Histopathological classification Three hundred and ninety slides with the first BBD diagnosis were reviewed and reclassified by two of the authors (Y. T. and N. O.). Histopathological diagnosis was made according to the classification of Dupont and Page.²⁴⁻²⁶ The frequencies of diagnoses in the 390 cases are shown in Table I. Three cases with a diagnosis of carcinoma *in situ* were excluded from subsequent investigation. Five cases mentioned above, for which no eligible controls were found, were also excluded: those included proliferative disease without atypia (one case), fibroadenoma (two cases) and fibrocystic change (two cases). Consequently, 382 pairs (382 cases and 1,489 controls) were available for data analysis.

For analysis, all study subjects were regrouped into two major categories according to epithelial proliferation of BBD, i.e. (1) proliferative type including atypical hyperplasia, and proliferative disease without atypia and (2) non-proliferative type including fibrocystic change, fibroadenoma, lipoma and panniculitis.

Statistical analysis Data analyses were performed by using a conditional logistic regression model.³¹ In the analyses, age at menarche, age at first birth, age at last birth and number of parity were each categorized into four groups, and age at menopause was categorized into three groups, with surgical menopause as the missing value. The odds ratios for each level versus the reference level were calculated along with the 95% confidence intervals. Adjusted odds ratios were also calculated using the multivariate conditional logistic regression model, and the independent effect of each variable was evaluated. For variables categorized into three or four groups, the linear relation of the variable was tested as a trend across the categories by testing the significance of the single variable coded as the category of exposure. Analyses were carried out for two major categories, proliferative and non-proliferative types, respectively. The mean age of the cases of proliferative type was 44.1 ± 7.3 (SD) years, and that of cases of non-proliferative type was 45.8 ± 9.1 (SD) years. The cases of proliferative type were younger than those of non-proliferative type ($P=0.05$).

RESULTS

Odds ratio and 95% confidence interval of each study variable according to histological type are presented in Table II. Family history of breast cancer in mother or sisters was associated with an increased risk of proliferative-type BBD. Increasing number of parity, the risk of proliferative-type BBD decreased. On the other hand, premenopausal women had an increased risk of non-proliferative-type BBD. The direction of the effect of age at menopause, though not significant, was inverse between proliferative and non-proliferative types. No association with age at menarche was observed in either type.

The variables, which have been known to be associated with breast cancer risk, were entered into a multivariate conditional logistic regression model and adjusted odds

Table I. Distributions of 390 Benign Breast Disease Cases during 1978–1986

Age (years)	Proliferative type		Non-proliferative type ³			DCIS	Total
	AH	PDWA	FCC	FA	Others		
<39	2	32(1)	41(2)	29(1)	0	0	104(4)
40–49	11	65	77	27(1)	5	1(1)	186(2)
50–59	3	14	40	11	7	2(2)	77(2)
60–	1	3	9	7	3	0	23
Total	17	114(1)	167(2)	74(2)	15	3(3)	390(8)

() Number of cases excluded from the analysis. AH, Atypical hyperplasia; PDWA, proliferative disease without atypia; FCC, fibrocystic change; FA, fibroadenoma; Others, panniculitis or lipoma; DCIS, ductal carcinoma *in situ*.

Table II. Crude Odds Ratios and 95% Confidence Intervals according to Histopathological Type, for Reproductive Factors and Family History Associated with Benign Breast Disease Risk for Participants in Breast Cancer Screening, Miyagi Prefecture, Japan, 1978–1986

	Proliferative type 130 pairs				Non-proliferative type 252 pairs			
	No. of cases	No. of controls	Odds ratio	95% confidence interval	No. of cases	No. of controls	Odds ratio	95% confidence interval
Age at menarche (years)								
≤13	41	157	1.00		65	267	1.00	
14	34	142	0.94	0.56–1.57	76	256	1.22	0.83–1.79
15	36	116	1.23	0.70–2.15	52	228	0.94	0.61–1.46
16≤	18	91	0.78	0.39–1.53	55	227	0.97	0.60–1.58
				Trend $P=0.79$				Trend $P=0.68$
Age at first birth (years)								
≤24	59	266	1.00		133	508	1.00	
25≤ ≤29	50	193	1.20	0.77–1.86	86	381	0.86	0.63–1.17
30≤	6	30	1.03	0.39–2.69	16	45	1.40	0.76–2.58
Nulliparous	11	17	3.27	1.37–7.78 ^{b)}	10	44	0.83	0.40–1.73
				Trend $P=0.03^b$				Trend $P=0.81$
Age at last birth (years)								
≤29	77	279	1.00		140	529	1.00	
30≤ ≤34	34	180	0.67	0.42–1.07	74	330	0.84	0.61–1.16
35≤	5	26	0.66	0.24–1.85	22	70	1.14	0.66–1.98
Nulliparous	11	17	2.50	1.06–5.90 ^{b)}	10	44	0.81	0.39–1.68
				Trend $P=0.52$				Trend $P=0.64$
History of abortion								
Absent	64	217	1.00		122	450	1.00	
present	62	280	0.76	0.51–1.15	117	520	0.83	0.62–1.11
Number of parity								
0	11	17	1.00		10	44	1.00	
1	9	50	0.27	0.09–0.81 ^{b)}	27	89	1.35	0.59–3.09
2	69	252	0.39	0.17–0.94 ^{b)}	120	445	1.24	0.60–2.57
3≤	38	186	0.29	0.12–0.69 ^{b)}	88	402	0.94	0.44–1.98
				Trend $P=0.03^b$				Trend $P=0.23$
Lactation for the last child								
Never	21	79	1.00		42	141	1.00	
Ever	93	407	0.83	0.48–1.44	194	789	0.85	0.57–1.25
Nulliparous	11	17	3.03	1.16–7.88 ^{b)}	10	44	0.76	0.34–1.66
Menopausal status								
Postmenopausal	21	91	1.00		48	254	1.00	
Premenopausal	102	373	1.68	0.68–4.15	181	656	2.22	1.24–3.97 ^{b)}
Surgical menopause ^{a)}	7	43			23	72		
Age at menopause (years)								
≤49	11	54	1.00		22	123	1.00	
50≤ ≤54	9	36	1.25	0.39–4.03	25	124	0.87	0.41–1.81
55≤	1	1	4.75	0.26–87.90	1	7	0.49	0.05–4.88
				Trend $P=0.46$				Trend $P=0.55$
Family history of breast cancer								
Absent	122	499	1.00		240	956	1.00	
Present	8	8	4.31	1.55–11.95 ^{b)}	12	26	1.80	0.90–3.59

a) Surgical menopause was treated as a missing value in the logistic model.

b) Statistically significant at $P<0.05$.

ratios were estimated. Since the subjects with nulliparity in the categories of age at first birth, age at last birth, number of parity and lactation consisted of the same nulliparous women, number of parity was entered into the model. The adjusted odds ratios are shown in Table III.

Associations with number of parity and family history of breast cancer were evident in the proliferative type.

The effect of parity was further examined using another multivariate logistic regression model. "Number of parity" was regrouped into two categories (nulliparous and par-

Table III. Adjusted Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Reproductive Factors and Family History Associated with Benign Breast Disease Risk Estimated by Multivariate Analysis for Participants in Breast Cancer Screening, Miyagi Prefecture, Japan, 1978–1986

Factors	Proliferative type 130 pairs		Non-proliferative type 252 pairs	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Age at menarche (years)				
≤13	1.00		1.00	
14	0.99	0.58–1.70	1.22	0.83–1.81
15	1.35	0.76–2.40	0.94	0.60–1.46
16≤	0.93	0.47–1.85	0.99	0.61–1.61
	Trend $P=0.82$		Trend $P=0.71$	
Number of parity				
0	1.00		1.00	
1	0.29	0.09–0.87 ^{a)}	1.42	0.61–3.27
2	0.39	0.16–0.93 ^{a)}	1.26	0.60–2.64
3≤	0.29	0.12–0.70 ^{a)}	0.94	0.44–2.02
	Trend $P=0.03^a)$		Trend $P=0.20$	
Family history of breast cancer				
Absent	1.00		1.00	
Present	4.13	1.46–11.71 ^{a)}	1.95	0.96–3.94

a) Statistically significant at $P<0.05$.

Table IV. Adjusted Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Lactation Associated with Benign Breast Disease Risk Estimated by Multivariate Analysis among Parous Women in Breast Cancer Screening Participants, Miyagi Prefecture, Japan, 1978–1986

	Proliferative type 119 pairs				Non-proliferative type 242 pairs			
	No. of cases	No. of controls	Odds ratio ^{a)}	95% confidence interval	No. of cases	No. of controls	Odds ratio ^{a)}	95% confidence interval
Lactation for the last child								
Never	21	79	1.00		42	141	1.00	
Ever	93	407	0.88	0.48–1.59	194	789	0.96	0.63–1.45
Duration of lactation for the last child (months)								
Never	21	9	1.00		42	141	1.00	
≤6	36	190	0.63	0.33–1.23	73	318	0.89	0.57–1.39
7≤ ≤12	23	104	1.01	0.47–2.16	53	198	1.08	0.65–1.81
13≤	34	113	1.55	0.75–3.22	68	273	1.02	0.62–1.67
			Trend $P=0.08$				Trend $P=0.74$	
Sufficiency of milk for the last child								
Never	21	79	1.00		42	141	1.00	
Insufficient	31	123	0.97	0.49–1.91	55	232	0.95	0.58–1.54
Sufficient	61	282	0.85	0.45–1.58	139	556	0.96	0.62–1.47

a) Odds ratios were adjusted for age at menarche, age at first birth, age at last birth, number of parity and family history of breast cancer.

Table V. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for Reproductive Factors, Family History and Lactation Associated with Breast Cancer Risk for Participants in Breast Cancer Screening, Miyagi Prefecture, Japan, 1987-1991^{a)}

Factors	Breast cancer 204 pairs		Odds ratio	95% confidence interval
	No. of case	No. of controls		
Age at menarche (years)				
≤13	56	210	1.00	
14	48	192	0.92	0.59-1.42
15	55	179	1.08	0.69-1.71
16≤	44	226	0.66	0.40-1.08
			Trend $P=0.19$	
Age at first birth (years)				
≤24	86	401	1.00	
25≤ 29	78	313	1.22	0.86-1.73
30≤	20	45	2.08	1.16-3.71 ^{c)}
Nulliparous	16	41	1.85	0.95-3.64
			Trend $P=0.01^c)$	
Age at last birth (years)				
≤29	95	404	1.00	
30≤ 34	62	277	0.96	0.66-1.39
35≤	26	79	1.45	0.86-2.46
Nulliparous	16	41	1.69	0.86-3.33
			Trend $P=0.10$	
History of abortion				
Absent	97	385	1.00	
Present	96	397	0.96	0.70-1.32
Number of parity				
0	16	41	1.00	
1	24	67	0.93	0.44-1.95
2	84	346	0.64	0.34-1.20
3≤	78	353	0.57	0.31-1.06
			Trend $P=0.03^c)$	
Menopausal status				
Postmenopausal	85	382	1.00	
Premenopausal	94	351	2.08	1.02-4.22 ^{c)}
Surgical menopause	24	70		
Age at menopause (years)				
≤49	29	146	1.00	
50≤ 54	50	213	1.14	0.66-1.99
55≤	6	23	1.60	0.55-4.67
			Trend $P=0.43$	
Family history of breast cancer				
Absent	195	790	1.00	
Present	9	20	1.80	0.81-4.00
Lactation ^{b)}				
Never	37	106	1.00	
Ever	146	660	0.61	0.39-0.95 ^{c)}
Duration of lactation for the last child (months) ^{b)}				
Never	37	106	1.00	
≤6	47	232	0.53	0.30-0.84 ^{c)}
7≤ 12	47	200	0.68	0.39-1.17
13≤	52	228	0.71	0.42-1.18
			Trend $P=0.55$	
Sufficiency of milk for the last child ^{b)}				
Never	37	106	1.00	
Insufficient	33	149	0.61	0.35-1.06
Sufficient	115	511	0.64	0.41-1.01

a) Abstracted from tables in Minami *et al.*⁴⁾

b) Reanalysis for 188 parous pairs. Odds ratios were adjusted for age at menarche, age at first birth, age at last birth, number of parity and family history of breast cancer.

c) Statistically significant at $P<0.05$.

ous) and the effect of nulliparity was re-evaluated. The risk for nulliparous women compared with parous women significantly increased in proliferative type (odds ratio 3.01, 95% CI 1.29–7.01); in non-proliferative type, the odds ratio for nulliparity was 0.86 (95% CI 0.42–1.79) (data not shown in the table).

The risk of BBD associated with lactation was examined based on the history of lactation for the last child. Age at menarche, age at first birth, age at last birth, number of parity, family history of breast cancer and lactation were entered into the regression model, and the adjusted odds ratios for factors relating to lactation were calculated. As shown in Table IV, there was no association between history of lactation itself and the risk of BBD in either histopathological type. However, in the case of proliferative type, the odds ratio increased with increasing duration of lactation (P for trend=0.08), which is in contrast with the case of the non-proliferative type.

DISCUSSION

One of the general problems in epidemiological studies of BBD is that the benign lesions which are biopsied represent only a portion of all such lesions in the study population. Since BBD is a very common condition in women, the cases in the studies might include the most clinically significant lesions.^{22, 23, 32} In our study, the study subjects were selected from the participants in breast cancer screening programs and the differential diagnoses between cases and controls were based on the standardized screening manual. Therefore, the study population is represented by the study subjects selected and the comparison of cases and controls in this study setting seems reasonable.

The major limitation of this study is probably that 164 women, whose slides were missing, were excluded from the analyses. Comparing the 164 excluded women with the 390 cases, the mean age of the excluded women (45.2 years) was similar to that of the cases (45.1 years). Furthermore, there was no difference in prognosis between the excluded women and the cases, as measured in terms of the cumulative rate of breast cancer development during 1979–1992 (unpublished result). Taking these facts into consideration, it is not likely that there is a big difference in characteristics between the 164 excluded women and the 390 cases.

The present study examined risk factors for BBD based on the histopathological classification proposed by Dupont and Page. We found some characteristics to be associated with the risk of BBD. Low parity and family history of breast cancer significantly and independently increased the risk of proliferative-type BBD. Premenopausal women had a significantly higher risk of non-proliferative type than women with menopause. In parous women, the risk

of proliferative type increased with increasing duration of lactation for the last child. Similar findings have been reported in previous studies.^{10, 11, 13, 17–19, 21} It is difficult, however, to make direct comparisons among the studies because of the differences in the histopathological classification and terminology employed.^{9–21} Histopathological categories used in previous studies include such diverse terms as cystic disease, chronic cystic disease, fibrocystic disease, fibroadenoma, mammary dysplasia, hyperplasia and sclerosing adenosis. The histopathological classification systems are not completely comparable. Although it seems that these studies have revealed the general epidemiological characteristics of BBD, direct comparisons of the findings should be avoided.

We have already reported that a history of BBD was associated with an increased risk of screen-detected breast cancer.⁴ Several other studies reported that women with proliferative BBD had an excess risk of breast cancer development.^{5–8, 27–30} These findings indicate that the presence of proliferative BBD might be an important prognostic sign for subsequent breast cancer development. Accordingly, we compared the present findings with the risk factors for breast cancer in our previous study, which covered 204 screen-detected breast cancer cases⁴ (Table V). Family history of breast cancer in mother or sisters was associated with an increased risk of proliferative BBD and of breast cancer. Premenopausal status was associated with an increased risk of non-proliferative BBD and of breast cancer. Increasing number of parity decreased the risks of proliferative BBD and breast cancer. Thus, our consecutive studies showed that women with proliferative BBD share major breast cancer risk factors. Furthermore, the mean age of women with breast cancer (52.6 years) was greater than that of women with proliferative BBD (44.1 years). These results suggest that there is a similarity in etiologic factors between proliferative BBD and breast cancer and that a part of the benign lesions may progress to malignant lesions. Actually, in our study population, the risk of breast cancer development among women with proliferative BBD was significantly elevated (unpublished result). However, among several BBD risk factors, the magnitude of the odds ratios for family history of breast cancer and low parity was larger than that in breast cancer, and the association with lactation for the last child was different from that of breast cancer; in breast cancer, lactation for the last child significantly reduced risk and no trend of the risk associated with duration of lactation was observed ($P=0.55$). In the progression from normal breasts to proliferative lesions, family history and low parity may play more important roles. Concerning lactation, similar results to ours have been reported in other studies on BBD.^{12, 16} Although the choice of lactation practice might be influenced by lifestyle factors, breast function itself might be a determinant

of prognosis, i.e. benign or malignant, in breast diseases. It seems that the role of breast function in the etiology of breast diseases should be considered.

Among the comparisons mentioned above, the findings relating to menopausal factors may be influenced by selection bias, because surgical menopausal women were excluded from the analysis. Moreover, since the study subjects were relatively young in the present study, the number of subjects might have been too small to allow precise estimation of the effect of age at menopause. However, the differences in risk between two benign histopathological types and the similarity in the association with age at menopause between proliferative BBD and breast cancer could not be entirely explained by selection bias. The situation requires further examination.

In this study, the risk factors for BBD by age group were not evaluated. On the other hand, the risk factors previously reported for breast cancer varied between early and late onsets. Family history of breast cancer in mother or sisters and lactation were associated with early onset, and number of parity was related to late onset.⁴⁾ Since

aging seems an important factor in the etiologies of breast diseases, there may be differences in the relation between BBD and breast cancer among age groups. The evaluation of age-specific risk factors is needed in future studies. To our knowledge, no epidemiological study of risk factors using the Dupont and Page classification has yet been published, except for this study. Additional studies using the same classification may lead to both the resolution of inconsistencies between previous epidemiological studies and the clarification of the etiologies of BBD and breast cancer.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by the Kurokawa Cancer Foundation, Sendai. We are grateful to the Advisory Committee of Breast Cancer Screening, Miyagi Cancer Society. We are also grateful to Mr. S. Kawana for his assistance with data collection.

(Received October 28, 1997/Revised November 28, 1997/
Accepted December 3, 1997)

REFERENCES

- 1) Brinton, L. A., Williams, R. R., Hoover, R. N., Stegens, N. L., Feinleib, M. and Fraumeni, J. F., Jr. Breast cancer risk factors among screening program participants. *J. Natl. Cancer Inst.*, **62**, 37–43 (1979).
- 2) Helmrich, S. P., Shapiro, S., Rosenberg, L., Kaufman, D. W., Slone, D., Bain, C., Miettinen, O. S., Stolley, P. D., Ronshein, N. B., Knapp, R. C., Leavitt, T., Jr., Schottenfeld, D., Engle, R. L., Jr. and Levy, M. Risk factors for breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, **117**, 35–45 (1983).
- 3) 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).
- 4) Minami, Y., Ohuchi, N., Fukao, A. and Hisamichi, S. Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast Cancer Res. Treat.*, **44**, 225–233 (1997).
- 5) Hutchinson, W. B., Thomas, D. B., Hamlin, W. B., Roth, G. J., Peterson, A. V. and Williams, B. Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, **65**, 13–20 (1980).
- 6) Dupont, W. D. and Page, D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.*, **312**, 146–151 (1985).
- 7) Carter, C. L., Corle, D. K., Micozzi, M. S., Schatzkin, A. and Taylor, P. R. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.*, **128**, 467–477 (1988).
- 8) Nomura, Y., Tashiro, H. and Katsuda, Y. Benign breast disease as a breast cancer risk in Japanese women. *Jpn. J. Cancer Res.*, **84**, 938–944 (1993).
- 9) Morgan, R. W., Vakil, D. V. and Chipman, M. L. Breast feeding, family history, and breast disease. *Am. J. Epidemiol.*, **99**, 117–122 (1974).
- 10) Kelsey, J. L., Lindfors, K. K. and White, C. A case-control study of the epidemiology of benign breast diseases with reference to oral contraceptive use. *Int. J. Epidemiol.*, **3**, 333–340 (1974).
- 11) Nomura, A., Comstock, G. W. and Tonascia, J. A. Epidemiologic characteristics of benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.*, **105**, 505–512 (1977).
- 12) Cole, P., Elwood, M. and Kaplan, S. Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms. *Am. J. Epidemiol.*, **108**, 112–120 (1978).
- 13) Sartwell, P. E., Arthes, F. G. and Tonascia, J. A. Benign and malignant breast tumors: epidemiological similarities. *Int. J. Epidemiol.*, **7**, 217–221 (1978).
- 14) Soini, I. and Hakama, M. Inverse association between risk factors for benign and malignant breast lesions. *Scand. J. Soc. Med.*, **7**, 79–85 (1979).
- 15) Brinton, L. A., Vessey, M. P., Flavel, R. and Yeates, D. Risk factors for benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.*, **113**, 203–214 (1981).
- 16) Soini, I., Aine, R., Lauslahti, K. and Hakama, M. Independent risk factors of benign and malignant breast lesions. *Am. J. Epidemiol.*, **114**, 507–514 (1981).
- 17) Parazzini, F., Vecchia, C. L., Franceschi, S., Decarli, A., Gallus, G., Regallo, M., Liberati, A. and Tognoni, G. Risk factors for pathologically confirmed benign breast disease. *Am. J. Epidemiol.*, **120**, 115–122 (1984).
- 18) Berkowitz, G. S., Kelsey, J. L., LiVolsi, V. A., Holford, T.

- R., Merino, M. J., Ort, S., O'Connor, T. Z. and White, C. Risk factors for fibrocystic breast disease and its histopathologic components. *J. Natl. Cancer Inst.*, 75, 43-50 (1985).
- 19) Bright, R. A., Morrison, A. S., Brisson, J., Burstein, N. A., Sadowsky, N. L., Kopans, D. B. and Meyer, J. E. Histologic and mammographic specificity of risk factors for benign breast disease. *Cancer*, 64, 653-657 (1989).
 - 20) Yu, H., Rohan, T. E., Cook, M. G., Howe, G. R. and Miller, A. B. Risk factors for fibroadenoma: a case-control study in Australia. *Am. J. Epidemiol.*, 135, 247-258 (1992).
 - 21) Rautalahti, M., Albanes, D., Haukka, J. and Virtamo, J. Risk factors for histologically confirmed benign breast tumors. *Eur. J. Epidemiol.*, 10, 259-265 (1994).
 - 22) Ernster, V. L. The epidemiology of benign breast disease. *Epidemiol. Rev.*, 3, 184-202 (1981).
 - 23) Wang, D. Y. and Fentiman, I. S. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res. Treat.*, 6, 5-36 (1985).
 - 24) Consensus Meeting. Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 110, 171-173 (1986).
 - 25) Page, D. L., Anderson, T. J. and Rogers, L. W. Epithelial hyperplasia. In "Diagnostic Histopathology of the Breast," ed. D. L. Page and T. J. Anderson, pp. 120-156 (1987). Churchill Livingstone, Edinburgh.
 - 26) Page, D. L. and Simpson, J. F. Benign, high-risk, and pre-malignant lesions of the mamma. In "The Breast-Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases," ed. K. I. Bland and E. M. Copeland, III, pp. 113-134 (1991). W. B. Saunders Co., Philadelphia.
 - 27) Palli, D., Rosselli Del Turco, M., Simoncini, R. and Bianchi, S. Benign breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int. J. Cancer*, 47, 703-706 (1991).
 - 28) London, S. J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J. and Colditz, G. A. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 267, 941-944 (1992).
 - 29) Dupont, W. D., Parl, F. F., Hartmann, W. H., Brinton, L. A., Winfield, A. C., Worrell, J. A., Schuyler, P. A. and Plummer, W. D. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 71, 1258-1265 (1993).
 - 30) Marshall, L. M., Hunter, D. J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., Byrne, C., London, S. J. and Colditz, G. A. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 6, 297-301 (1997).
 - 31) Breslow, N. E. and Day, N. E. "Statistical Methods in Cancer Research Volume 1—The Analysis of Case-Control Studies," pp. 248-279 (1980). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
 - 32) Sasano, N., Tateno, H. and Stemmermann, G. N. Volume and hyperplastic lesions of breasts of Japanese women in Hawaii and Japan. *Prev. Med.*, 7, 196-204 (1978).

Kiyoaki Ouchi
Tohoru Sugawara
Hidemaro Ono
Tsuneaki Fujiya
Yasuhiko Kamiyama
Yoichiro Kakugawa
Junichi Mikuni
Kojin Endo

Department of Surgery, Miyagi Cancer
Center, Natori, Japan

Differences in Tumor Growth Measured by Carcinoembryonic Antigen Doubling Time between Synchronous and Metachronous Hepatic Colorectal Metastases

Key Words

Carcinoembryonic antigen doubling
time
Colorectal carcinoma
Synchronous hepatic metastasis
Metachronous hepatic metastasis
Operative results

Abstract

The operative results and carcinoembryonic antigen (CEA) doubling times of patients with synchronous hepatic metastasis (group A) and metachronous hepatic metastasis (group B) from colorectal carcinoma were compared. Better survival was exhibited in group A and group B patients who underwent hepatic resection than in those who did not undergo hepatic resection. Group B patients with resectable metastasis also exhibited longer survival times compared to patients with similar CEA doubling times and without hepatic resection. Among the patients who did not undergo hepatic resection, group B showed better survival times than group A after colorectal resection, and the CEA doubling time obtained from 6 patients in group B (83 ± 22 days) was significantly longer than that obtained from 10 patients in group A (55 ± 19 days). The CEA doubling time correlated well with the survival time in unresectable group B patients. The better survival of group B patients may be due not only to the delay in detection of hepatic metastasis but also to the slower growth kinetics of the tumor per se, which were suggested by a longer CEA doubling time.

Introduction

Hepatic metastasis complicates 20–30% of colorectal cancer cases [1, 2]. Recent advances in imaging techniques facilitate accurate identification of the number, size and location of hepatic metastasis for planning surgical procedures [3, 4]. During the last decade, numerous reports have confirmed that 25 to 40% of patients treated by hepatic resection have a 5-year survival [5–7]. However, despite a significant improvement over the results of unresectable hepatic metastasis in recent years, 5-year survivors are still rare [8, 9].

There are two types of hepatic metastasis: synchronous hepatic metastasis, which is diagnosed within 6 months after the diagnosis of colorectal carcinoma as defined by Attiyeh et al. [10], and metachronous hepatic metastasis, manifesting evident hepatic metastasis during the follow-up periods after colorectal resection. In the latter type of metastasis, despite the fact that no visible metastasis is recognized at the time of colorectal surgery, it is possible that micrometastasis exists in the liver. It seems to be important to elucidate the significance of the resectional procedure and the difference in growth kinetics between these two types of hepatic metastasis. A question arises as

KARGER

E-Mail karger@karger.ch
Fax + 41 61 306 12 34
<http://www.karger.ch>

© 1997 S. Karger AG, Basel
0253-4886/97/0145-0393\$12.00/0

This article is also accessible online at:
<http://BioMedNet.com/karger>

Kiyoaki Ouchi, MD
Department of Surgery, Miyagi Cancer Center
47-1 Nodayama Shiode-Medeshima
Natori 981-12 (Japan)
Tel. 022 384 3151, fax 022 381 1174, e-mail k-ouchi@mcc.pref.miyagi.jp

to whether the difference in the two types of hepatic metastasis depends only on the timing of detection or the diagnosis of a tumor. Data collected by Attiyeh et al. [10] and Morrow et al. [11] suggested longer survival in patients with metachronous metastasis. However, others have not found this to be important [12, 13]. No researchers, however, have studied the growth kinetics of the metastatic tumor. Therefore, in the present study, the carcinoembryonic antigen (CEA) doubling time was calculated in patients who showed a logarithmic increase in circulating CEA, and a comparative study of the two types of hepatic metastasis was made by calculating the CEA doubling time which was correlated with the tumor growth.

Patients and Methods

The subjects of this study were 56 patients with synchronous or metachronous hepatic metastasis from colorectal carcinoma, who had been treated at Miyagi Cancer Center Hospital from 1985 to 1996. Patients who had local recurrence, peritoneal dissemination and/or pulmonary metastasis were excluded from the study. Synchronous metastasis was defined not only as hepatic metastasis simultaneously diagnosed with colorectal carcinoma but also as hepatic metastasis diagnosed within 6 months after colorectal resection [10]. Resections of the liver and the colon or rectum for synchronous hepatic metastasis and colorectal carcinoma were performed in 12 patients. Ten patients underwent hepatic resection for metachronous hepatic metastasis more than 6 months after colorectal resection. The interval between colorectal resection and hepatic resection ranged from 12 to 45 months, with a mean of 26 months. Twenty-six patients underwent only colorectal resection for colorectal carcinoma with synchronous hepatic metastasis mainly due to unresectable multicentric lesions. Metachronous hepatic recurrence of colorectal carcinoma following colorectal resection was also unresectable due to advancement of lesions in 8 patients. Patients with unresectable hepatic metastasis who were treated by intra-arterial or systemic chemotherapy were excluded from the study.

CEA levels were measured by an enzyme immunoassay (EIA) using an AxSYM CEA Dainapack (Dainabot Co., Ltd., Tokyo, Japan). The cutoff level in this kit was 5 ng/ml. In order to determine the CEA doubling time, only the cases showing a linear increase of at least 3 serum CEA levels plotted on a semilogarithmic graph were selected. The regression line ($Y = aX + b$) was obtained, and the CEA doubling time was calculated using the following formula:

CEA doubling time = $\log 2/a$ (days) [14].

The CEA doubling time was determined in 4 patients who underwent hepatic resection for metachronous hepatic metastasis, 6 patients who were not indicated for hepatic resection for metachronous hepatic metastasis, and 10 patients whose synchronous hepatic metastasis was not resectable. In patients with synchronous hepatic metastasis who underwent resections of the liver and the colon and rectum, the CEA doubling time was not determined because serial preoperative measurements of CEA were not performed.

The cumulative survival rates of 56 patients were obtained using the Kaplan-Meier method, and a statistical comparison of cumula-

tive survival rates was determined using the Wilcoxon rank-sum test. Results of the CEA doubling time of synchronous and metachronous hepatic metastasis are expressed as mean $\pm$ SD. Statistical analyses were performed using the Student's unpaired *t* test, and *p* values of <0.05 were considered significant.

Results

Survival of Patients

Among the patients with both synchronous and metachronous hepatic metastasis, those who underwent hepatic resection exhibited better survival after colorectal resection than those who were not indicated for hepatic resection ($p < 0.01$; fig. 1). The 5-year survival rate of the hepatectomized patients was 19.9% in synchronous hepatic metastasis cases, and 47.6% in metachronous hepatic metastasis cases after colorectal resection. There was no statistically significant difference in the survival between the 2 groups of patients. In contrast, none of the patients who had unresectable hepatic metastasis survived 4 or more years following colorectal resection. Patients who were not indicated for hepatic resection for metachronous hepatic metastasis, however, showed significantly better survival than those for synchronous hepatic metastasis ($p < 0.01$).

CEA Doubling Time

A linear increase of at least three serum CEA levels plotted on a semilogarithmic graph was obtained in 10 patients with synchronous hepatic metastasis and in 6 patients with metachronous hepatic metastasis who did not undergo hepatic resection (fig. 2). It is likely that the slope of CEA increase during the observation period after colorectal resection was steeper in patients with synchronous hepatic metastasis than in those with metachronous hepatic metastasis. Thus, the CEA doubling time for the patients with metachronous hepatic metastasis (83 ± 22 days) was significantly higher than that for the patients with synchronous hepatic metastasis (55 ± 19 , $p < 0.05$; fig. 3). No significant correlation was found between the CEA doubling time and the survival period after colorectal resection in unresectable synchronous hepatic metastasis cases (fig. 4). A positive correlation, however, was found between the CEA doubling time and the survival period after an initial increase in serum CEA in unresectable metachronous hepatic metastasis cases (fig. 5). In addition, 4 patients with resectable metachronous metastasis exhibited longer survival periods compared to those with a similar CEA doubling time and without hepatic resection.

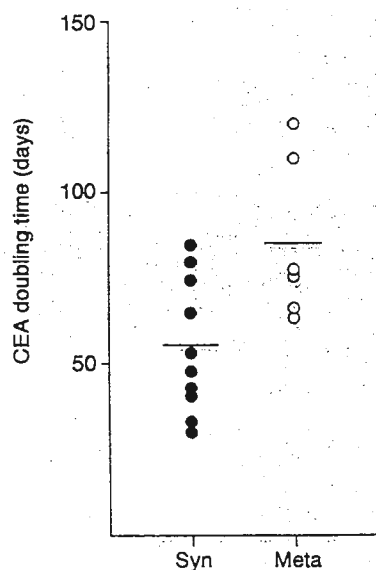
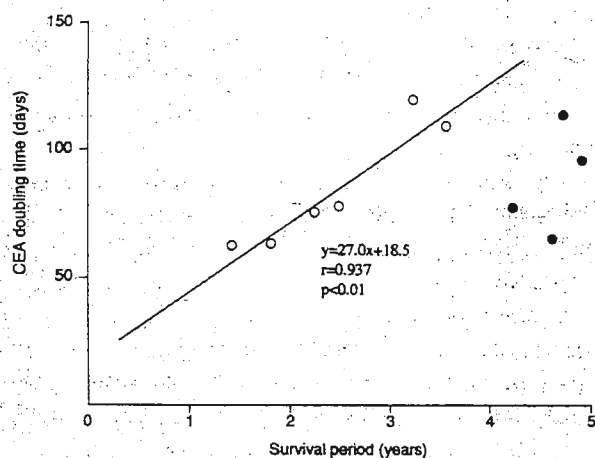
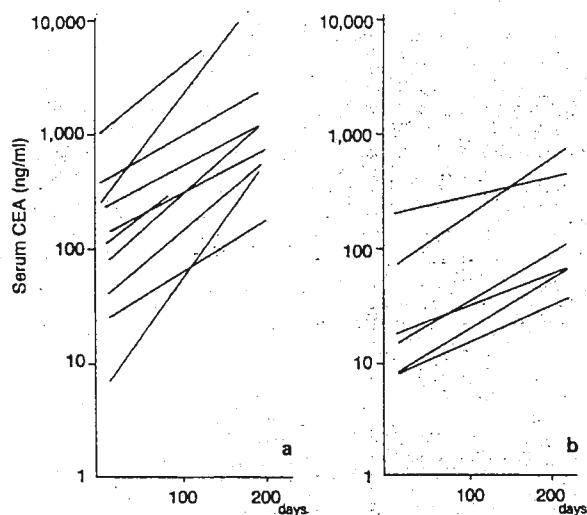
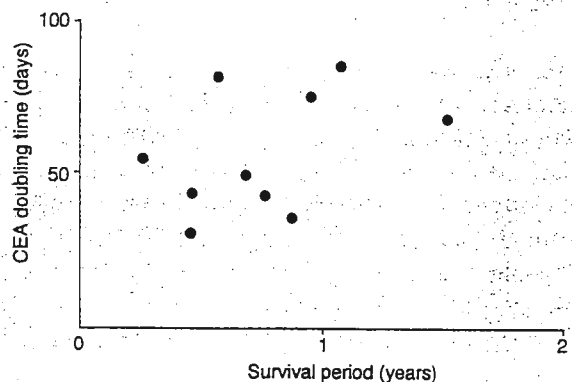
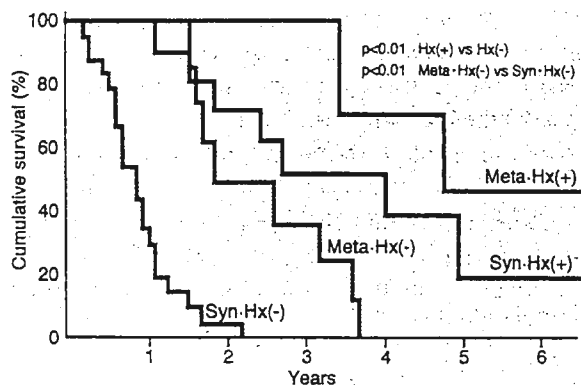


Fig. 1. Survival curves for patients with synchronous (Syn) or metachronous (Meta) hepatic metastasis subjected to hepatic resection [Hx(+)] or not [Hx(-)] following colorectal resection.

Fig. 2. Exponential increase in serum CEA levels plotted on a semilogarithmic graph in patients with synchronous (a) and metachronous hepatic metastasis (b).

Fig. 3. CEA doubling time in patients with synchronous (Syn) or metachronous hepatic metastasis (Meta).

Fig. 4. Correlation between CEA doubling time and survival period of the patients with unresectable synchronous hepatic metastasis following colorectal resection.

Fig. 5. Correlation between CEA doubling time and survival period of the patients with unresectable metachronous hepatic metastasis after an initial increase in serum CEA (O) or resectable metachronous hepatic metastasis (●).

Discussion

Tumor growth rate is an important factor in the prognosis of cancer patients. The simplest model of cancer growth is exponential [15, 16]. Recently, tumor growth has been studied using tumor markers. The serum CEA level increases exponentially with tumor growth, and the doubling time of the serum CEA level is correlated with tumor volume and survival of the patients [16, 17]. In this series, however, the growth of metastatic liver tumors was not necessarily associated with an increase in the serum CEA levels, as the serum CEA levels either showed no change or decreased in almost half of the patients, despite the fact that tumors continued to grow gradually. In contrast, when the serum levels increase exponentially, the tumor volume also shows an exponential increase. Only in such a situation does the doubling time of the serum CEA level represent the tumor growth rate. The CEA doubling time was determined in 16 of 34 patients who were not indicated for hepatic resection and further treatment for hepatic metastasis.

A significantly prolonged CEA doubling time in metachronous hepatic metastasis cases compared to that in synchronous hepatic metastasis cases possibly reflects a slower growth rate of the tumor in the former than the latter, even though both had a similarly advanced stage of unresectable hepatic metastasis. A longer survival period for patients with metachronous hepatic metastasis may be due not only to the delay in diagnosis of hepatic metastasis but also to the slower growth rate of the tumor. The CEA doubling time in our patients ranged from 30 to 120 days, while that in patients with metachronous metastasis ranged from 63 to 120 days. The CEA doubling time in patients with hepatic metastasis following resection of the primary colorectal carcinoma (metachronous metastasis) was reported by Staab et al. [18] to range from 10 to 102 days, while that in patients with single hepatic metastasis was reported by Umehara et al. [14] to average 31 ± 10 days. Finlay et al. [19] estimated tumor volume doubling time using serial computed tomography, and noted that hepatic metastasis in colorectal carcinoma exhibited prolongation of the doubling time with increasing size. There seemed to be wide variation in doubling time between metastases in the same patients and also between patients.

In patients with unresectable synchronous hepatic metastasis, a correlation between CEA doubling time and survival following colorectal resection could not be established because the initial increase in CEA at the log CEA phase was not obtained in the majority of the patients.

The CEA doubling time in patients with unresectable metachronous hepatic metastasis, in contrast, correlated well with the time of survival after the initial CEA increase in the log CEA phase. These results were consistent with the result of hepatic colorectal metastasis cases reported by Staab et al. [18], and those of lung cancer cases reported by Mizuno et al. [20]. Staab et al. [18] also reported that patients in whom hepatic metastasis developed generally lived for a period of 7 ± 1.8 CEA doubling times after the initial CEA increase if they did not receive further treatment.

Even less information on CEA doubling time is available regarding resectable synchronous hepatic metastasis due to ethical consideration. Patients with resectable metastasis exhibited longer survival times compared to patients showing similar CEA doubling times and without resectional treatment. The benefit of resection in hepatic metastasis cases was also shown in this study. Moreover, after administration of intra-arterial chemotherapy, the diameter as well as the number of doublings in metastatic lesions has been reported to show a marked regression [21]. As long as the lesions are limited to the liver, aggressive treatment is recommended to modify the tumor growth rate and to improve the survival of patients.

References

- 1 Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241-1249.
- 2 Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T: Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993;80:1032-1035.
- 3 Vogel SB, Drane WE, Ros PR, Kerns SR, Bland KJ: Prediction of surgical resectability in patients with hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 1994;219:508-516.
- 4 Small WC, Mehard WB, Langmo LS, Dagher AP, Fishman EK, Heiken JP, Bernardino ME: Preoperative determination of the resectability of hepatic tumors: Efficacy of CT during arterial portography. *AJR* 1993;161:319-322.
- 5 Cady B, McDermott WV: Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann Surg* 1985;201:204-209.
- 6 Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP: Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991;110:13-29.
- 7 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jack D: Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1,568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-1262.
- 8 Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976;2:285-288.
- 9 Hafstrom L, Engaras B, Holmberg SB, Gustavsson B, Jonsson PE, Lindner P, Naredi P, Tidebrant G: Treatment of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery occlusion, intraportal 5-fluorouracil infusion, and oral allopurinol: A randomized clinical trial. *Cancer* 1994;74:2749-2756.
- 10 Attiye F, Wanebo HJ, Stearns MW: Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1978;21:160-162.
- 11 Morrow CE, Grage TB, Sutherland DER, Najarian JS: Hepatic resection for secondary neoplasms. *Surgery* 1982;92:610-614.
- 12 Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, MacClean BJ: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984;199:306-316.
- 13 Kortz WJ, Meyers WC, Hanks JB, Schirmer BD, Jones RS: Hepatic resection for metastatic cancer. *Ann Surg* 1984;199:182-186.
- 14 Umehara Y, Kimura T, Yoshida M, Oba N, Harada Y: Comparison of doubling times of serum carcinoembryonic antigen produced by various metastatic lesions in recurrent gastric and colorectal carcinomas. *Cancer* 1993;71:4055-4059.
- 15 Collins VP: Time of occurrence of pulmonary metastasis from carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 1962;15:387-395.
- 16 Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E, Hornung A, Fischer R, Kieninger G: Eighty-four potential second-look operations based on sequential carcinoembryonic antigen determinations and clinical investigations in patients with recurrent gastrointestinal cancer. *Am J Surg* 1985;149:198-204.
- 17 Staab HJ, Anderer FA: Growth of human colonic adenocarcinoma and development of serum CEA in athymic mice: Strict correlation of tumour size and mass with serum CEA concentration during logarithmic growth. *Br J Cancer* 1982;46:841-847.
- 18 Staab HJ, Anderer FA, Hornung A, Stumpf E, Fischer R: Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 1982;46:773-781.
- 19 Finlay IG, Brunton F, McArdle CS: Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:641-644.
- 20 Mizuno T, Masaoka A, Ichimura H, Sibata K, Tanaka H, Niwa H: Comparison of actual survivorship after treatment with survivorship predicted by actual tumor-volume doubling time from diameter at first observation. *Cancer* 1984;53:2716-2720.
- 21 Havelaar IJ, Sugarbaker PH, Vermess M, Miller DL: Rate of growth of intra-abdominal metastases from colorectal cancer. *Cancer* 1984;54:163-171.



Palliative Operation for Cancer of the Head of the Pancreas: Significance of Pancreaticoduodenectomy and Intraoperative Radiation Therapy for Survival and Quality of Life

Kiyoaki Ouchi, M.D., Tohoru Sugawara, M.D., Hidemaro Ono, M.D., Tsuneaki Fujiya, M.D.,
Yasuhiko Kamiyama, M.D., Yoichiro Kakugawa, M.D., Junichi Mikuni, M.D., Hideaki Yamanami, M.D.

Department of Surgery, Miyagi Cancer Center Hospital, 47-1 Nodayama, Shiode-Medeshima, Natori 981-12, Japan

Abstract. The benefits of a palliative operation and intraoperative radiation therapy (IORT) for survival and quality of life (QOL) of patients with cancer of the head of the pancreas are not clear. Survival and hospital-free survival (HFS), which are considered to be objective indicators of QOL, were studied in 13 patients who underwent palliative pancreaticoduodenectomy (PD) and 32 patients who underwent surgical bypass. Although there was no significant difference in the survival of patients who underwent PD or bypass (median survivals of 9 months and 7 months, respectively), HFS for 3 months or longer was achieved in 84.6% of the patients who underwent PD, which was significantly higher than that of the 53.1% in patients who underwent surgical bypass ($p < 0.05$). Among TNM stage III patients, a significant difference in survival was observed between surgical bypass associated with IORT and bypass alone ($p < 0.05$); the median survival time of the IORT group was 10 months, whereas that of the control group was 5 months. In addition, HFS of 3 months or longer was achieved in 83.3% of patients who underwent bypass with IORT but in only 25.0% of the patients who underwent surgery alone ($p < 0.01$). The addition of IORT to palliative PD neither prolonged survival nor improved HFS. These results show the beneficial effect of palliative PD on QOL, and the efficacy of IORT for survival and QOL was proved in cases with stage III pancreatic cancer who underwent surgical bypass. For patients subjected to palliative PD, however, IORT is not thought to be beneficial for either survival or QOL.

Palliative surgery for cancer of the head of the pancreas is either pancreaticoduodenectomy (PD) with an apparent residue of the tumor in resected margins or biliary or gastric bypass (or both) due to an unresectable primary lesion. Although the long-term results of surgical bypass are satisfactory, PD has potential benefits as a palliative procedure [1]. The aims of a palliative operation for cancer of the head of the pancreas are to (1) relieve obstructive jaundice without the use of a biliary drainage tube, (2) enable oral food intake after improving stenotic symptoms when necessary, and (3) allow the patient to be discharged from the hospital and stay at home for a certain period of time with a relatively comfortable condition.

Although the need for a method of measuring the quality of life (QOL) in patients undergoing therapy for cancer has been widely recognized, no adequately feasible method has yet been established [2]. Hospital-free survival (HFS), which refers to the

condition of allowing a patient to spend his or her daily life at home or away from the hospital until the final readmission, may be related to QOL. We defined one objective of palliative surgery as the achievement of HFS for 3 months or longer following postoperative discharge. The achievement of this objective was examined in patients with cancer of the head of the pancreas who were subjected to palliative surgery with or without intraoperative radiation therapy (IORT).

In this study we performed retrospective analysis on postoperative survival and HFS in patients who underwent two types of operative procedure. IORT allows delivery of large radiation doses to a tumor mass or to the tumor bed after resection, with a low risk of radiation damage to normal structures [3]. The therapeutic significance of IORT for resected or unresected cancer of the head of the pancreas is still controversial.

Patients and Methods

Palliative operations were performed on 45 patients with cancer of the head of the pancreas from January 1982 to December 1996. Of 13 patients with macroscopically positive margins undergoing pancreatic resection, PD was performed in 12 patients and total pancreatectomy in one patient; segmental resection of the portal vein was also required in 3 patients. All patients underwent classic PD. The final surgical margins were grossly positive or recognized to be positive at the time of operation or were microscopically positive as determined by histologic examination. Of 32 patients who underwent surgical bypass, 16 had a gastrojejunostomy concomitant with bilioenteric anastomosis, 14 bilioenteric anastomosis alone, and 2 gastrojejunostomy alone. Patients who did not undergo resection were diagnosed as having cancer based on intraoperative biopsy findings in 28 cases and on preoperative imaging and operative findings in 4 cases. In many of the patients, a biliary drainage tube was inserted preoperatively by either a percutaneous or endoscopic approach to alleviate jaundice. Altogether 6 of 13 patients undergoing PD and 14 of 32 patients undergoing surgical bypass were treated with IORT. Radiation doses ranged from 20 to 30 Gy in all patients except one, who was a 78-year-old woman undergoing PD followed by IORT at a

Correspondence to: K. Ouchi, M.D.

Table 1. Characteristics of patients undergoing pancreaticoduodenectomy or surgical bypass with or without intraoperative radiation therapy.

Characteristics	PD		Bypass	
	IORT	Non-IORT	IORT	Non-IORT
No. of patients	6	7	14	18
Age (years), mean and range	64.7 (58–78)	61.0 (45–76)	64.4 (38–79)	65.6 (40–81)
Male/female	4/2	7/0	12/2	13/5
Tumor stage				
II	1	1	—	—
III	5	6	12	12
IV	—	—	2	6

PD: pancreaticoduodenectomy; IORT: intraoperative radiation therapy.

radiation dose of 15 Gy. The IORT dose was 20 to 25 Gy for pancreatic resection and 25 to 30 Gy for surgical bypass. The electron beam was delivered from a betatron (20 meV) (Shimazu BT-20, Kyoto, Japan) to the tumor bed and to the pancreas tumor with an appropriate margin. The gastrointestinal tract was never included in the treatment volume. Irradiation cones with diameters ranging from 4 to 12 cm were used; an 8-cm cone was used in about 50% of all irradiated patients. At the end of the procedure the patient was transferred back to the operating room, where reconstructive or bypass procedures were performed.

Another 7 patients undergoing PD and 18 patients undergoing surgical bypass were not treated with IORT during the same period owing to the unavailability of a radiation system or the patient's refusal. The cancer extent in the groups treated with IORT and in those without IORT was similar. The characteristics of these groups are shown in Table 1. To assess the clinical efficiency of IORT, the survival and the achievement of HFS for 3 months or longer were studied in patients with stage III tumors, which demonstrate advanced but localized disease according to the TNM classification [4]. Stage III tumors involve regional lymph nodes, without clinical evidence of distant metastases. Stage IV tumors include positive peritoneal, hepatic, or distant metastasis.

Statistical analysis of the achievement of HFS for a period of 3 months or longer was performed by the chi-square test. Cumulative survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and were compared with the Wilcoxon rank sum test. Significance was indicated at $p < 0.05$.

Results

Mortality, morbidity, and the length of hospital stay after surgery are summarized in Table 2. No operative deaths occurred following PD, regardless of whether IORT was performed. Two operative deaths followed bypass operations without IORT due to progressive disease and anastomotic leakage, respectively. A minor anastomotic leak at the pancreaticojejunostomy site was found in one case associated with IORT and in another case with resection alone. Two complications were observed following bypass with IORT: one case of ileus requiring reoperation and one case of intraabdominal abscess requiring percutaneous drainage. One case of gastrointestinal bleeding following bypass alone

Table 2. Perioperative mortality and morbidity and postoperative hospital stay for patients undergoing pancreaticoduodenectomy or surgical bypass with or without intraoperative radiation therapy.

Characteristics	PD		Bypass	
	IORT	Non-IORT	IORT	Non-IORT
Mortality rate (%)	0	0	0	11.1
Morbidity rate (%)	16.7	14.3	14.3	5.6
Hospital stay (days), mean $\pm$ SD	63.5 $\pm$ 35.6	43.4 $\pm$ 13.9	66.0 $\pm$ 41.7	59.9 $\pm$ 47.7

See Table 1 for abbreviations.

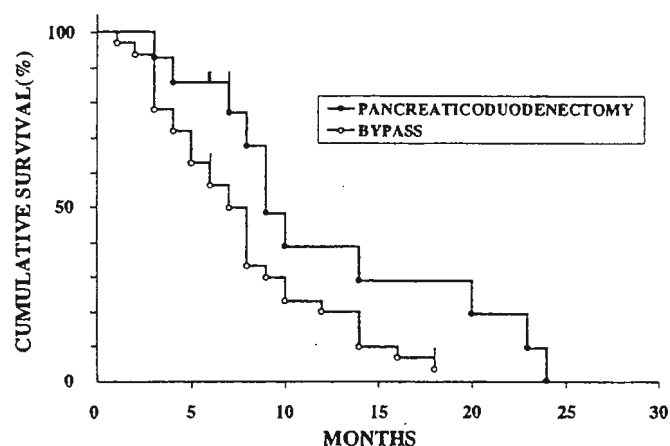


Fig. 1. Survival curves of 13 patients undergoing palliative pancreaticoduodenectomy and 32 patients undergoing surgical bypass for cancer of the head of the pancreas ($p = 0.059$).

required alcoholic injection therapy. No late gastrointestinal ulcerations were found following IORT. There was no statistically significant difference in the length of hospital stay after surgery among the four groups of patients.

Survival curves of the patients undergoing palliative PD and surgical bypass are illustrated in Figure 1. The 6- and 12-month survival rates were 85.7% and 38.6% (median survival 9 months), respectively, in the former group of patients, and 56.3% and 19.9% (median survival 7 months), respectively, in the latter group of patients. The difference in survival rates between these two groups was not statistically significant ($p < 0.06$). Among the patients with stage III tumors who underwent PD, the 6- and 12-month survival rates were 83.3% and 0% (median survival 8 months), respectively, in patients treated with IORT, and 80.0% and 60.0% (median survival 14 months), respectively, in patients who underwent resection alone. There was no statistically significant difference in the survival between these two groups of patients (Fig. 2). Among stage III tumor patients who underwent surgical bypass, the subgroup that received IORT showed a significantly higher survival rate than that of the group receiving bypass alone; the 6- and 12-month survival rates were 81.8% and 36.4%, respectively, versus 46.2% and 9.2%, respectively; and the median survival was 10 months versus 5 months, respectively ($p < 0.05$) (Fig. 3).

The HFS for 3 months or longer after discharge from the hospital was achieved in 84.6% of patients who underwent PD, which was significantly higher than the 53.1% in patients who

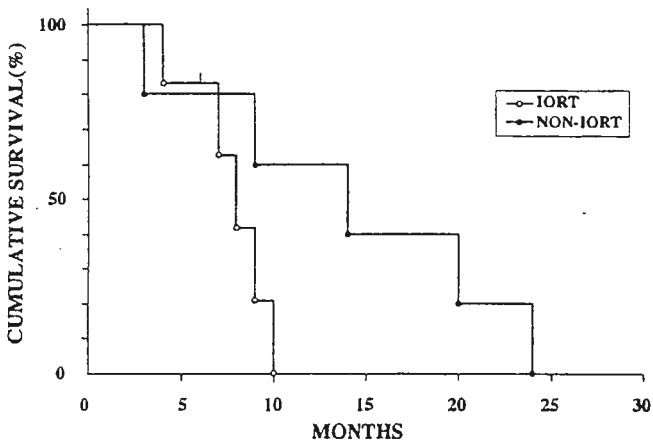


Fig. 2. Survival curves of five patients undergoing palliative pancreaticoduodenectomy with intraoperative radiation therapy (IORT) and six patients undergoing pancreaticoduodenectomy alone (non-IORT) for TNM stage III pancreatic cancer ($p = 0.091$).

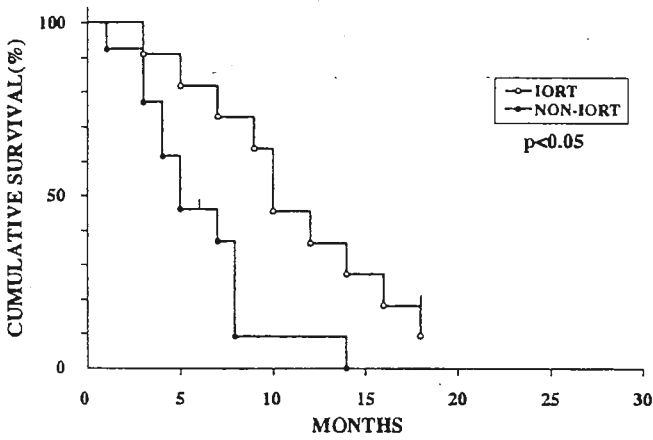


Fig. 3. Survival curves of 12 patients undergoing bypass with intraoperative radiation therapy (IORT) and 12 patients undergoing bypass alone (non-IORT) for TNM stage III pancreatic cancer ($p < 0.05$).

underwent bypass ($p < 0.05$), (Table 3). No significant difference in the achievement of HFS for a period of 3 months or longer was obtained between patients (all patients and stage III patients) undergoing PD treated with IORT and those undergoing PD alone. Among patients who underwent surgical bypass, however, HFS of 3 months or longer was achieved in 85.7% at all stages of disease and 83.3% of stage III in patients who received IORT; it was achieved in 27.8% of all patients and 25.0% of stage III patients who underwent surgery alone. These differences were statistically significant ($p < 0.01$).

Discussion

Carcinoma of the pancreas still has a generally dismal prognosis. Although an improved overall survival has been recently observed following PD, the survival for patients resected with positive margins (palliative resection) fared significantly worse [5]. However, there is a tendency among surgeons to use PD as a palliative

Table 3. Patients who achieved hospital-free survival for 3 months or longer after pancreaticoduodenectomy or bypass with or without intraoperative radiation therapy.

Operative procedure	Total cases	Patients who achieved HFS >3 months	Percent
PD			
With IORT	6 (5)	5 (4)	83.3 (80.0)
Without IORT	7 (6)	6 (5)	85.7 (83.3)
Total	13 (11)	11 (9)	84.6 (81.8)
Bypass			
With IORT	14 (12)	12 (10)	85.7 (83.3)
Without IORT	18 (12)	5 (3)	27.8* (25.0*)
Total	32 (24)	17 (13)	53.1** (54.2)

HFS: hospital-free survival. See Table 1 for other abbreviations. Numbers in parentheses represent the patients with stage III disease.

* $p < 0.01$ vs. bypass operation combined with IORT; ** $p < 0.05$ vs. PD.

procedure, because of the markedly improved safety of this operation [6, 7].

A median survival of 10 months for patients with positive margins was reported from the Johns Hopkins Medical Institutions [5], and the median survival for patients with unresectable carcinoma treated by surgical bypass was reported to be in the range of 5 to 7 months [8–10]. Some authors have reported PD to be superior to bypass in terms of operative mortality, morbidity, and survival [1, 9], whereas others have reported the opposite to be true [8, 11].

In our series of patients, both PD and surgical bypass were performed safely with minimal perioperative mortality (two operative deaths following bypass). Although PD tended to show better survival than that of bypass, which included 8 cases with distant metastasis (stage IV), this difference was not statistically significant. The present study was not prospectively randomized, but both PD-treated and surgical bypass-treated patients receiving IORT were considered to be comparable in tumor stage to those not receiving IORT. IORT could be performed safely, with low mortality and acceptable morbidity, even after PD.

In patients with stage III tumors who underwent surgical bypass, the survival time was significantly longer for the IORT group than for the non-IORT group. In contrast, no favorable effect of IORT on survival was found in stage III patients who underwent PD. The small number of patients with stage III tumors in our series made it difficult to assess the impact of IORT on patients undergoing palliative resection. Shibamoto et al. [12] have reported that external beam plus IORT improved the survival of patients who underwent noncurative resection (median survival 12 months vs. 6.5 months for resection alone) and those who underwent no resection (8 months vs. 3.5 months for no treatment). They also reported that the combination of external beam and IORT did not yield better results than those of IORT alone.

Even in patients who underwent complete resection, combined use of IORT did not significantly improve survival compared with patients undergoing resection alone, although an improvement in local tumor control was obtained [3, 13, 14]. Median survival was reported to be in the range of 13 to 19 months in patients undergoing complete resection with IORT [3, 14, 15]. Although it

has been reported that the combination of IORT and external radiation therapy did not result in any major improvement in overall survival for patients with locally advanced unresectable pancreatic carcinoma [16, 17], encouraging results from this combination treatment were reported by Tepper et al. [15] and Shipley et al. [18], who reported median survivals of 14.0 and 16.5 months, respectively. Significantly improved survival was obtained following surgical bypass plus IORT in stage III patients who had no distant metastasis in our series; and a favorable effect of IORT even in patients with distant metastasis (i.e., stage IV in the TNM classification) was reported by Nishimura et al. [19].

There have been few reports on the objective assessment of QOL in patients with pancreatic cancer following palliative operations. HFS may be related to QOL and could be used as an objective indicator for assessing the QOL in such patients [20]. In the present study, HFS for a period of 3 months or longer following postoperative discharge until the final readmission was considered one objective of palliative surgery. During this period of HFS, patients were able to consume an essential, but not always sufficient, dietary intake without catheters for intravenous hyperalimentation or biliary drainage; and appropriate control of pain was possible. We considered the achievement of HFS for 3 months or longer following discharge as one objective of palliative surgery for the patients in this study because the postoperative hospital stay of the patients averaged about 2 months, and the median survival was 9 months in patients undergoing palliative PD and 7 months in patients undergoing surgical bypass. The difference in the survival of patients who underwent palliative PD and those who underwent bypass was not significant. However, an achievement of HFS for 3 months or longer was significantly higher in patients undergoing palliative PD than in those undergoing surgical bypass. The addition of IORT to palliative PD did not prolong postoperative survival or improve HFS. These results show that palliative PD is beneficial for patients with pancreatic carcinoma, but IORT has little effect on the QOL of such patients. In patients who underwent surgical bypass, however, an improved QOL was found following IORT. The achievement of HFS for 3 months or longer for patients undergoing surgical bypass seemed to be comparable to that of patients undergoing palliative PD. Among eight patients who preoperatively complained of abdominal or back pain, seven obtained pain relief after surgical bypass plus IORT, suggesting effective palliation. IORT was well tolerated and a potentially effective treatment strategy against unresectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. In contrast, the QOL of the patients who underwent surgical bypass alone was poor owing to insufficient alleviation of pain and high failure rates of biliary-enteric or gastric bypass [21].

References

1. Lillemoe, K.D., Cameron, J.L., Yeo, C.J., Sohn, T.A., Nakeeb, A., Sauter, P.K., Hruban, R.H., Abrams, R.A., Pitt, H.A.: Pancreaticoduodenectomy: does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann. Surg.* 223:718, 1996
2. Selby, P.J., Chapman, J.A.W., Etazadi-Amoli, J., Dalley, D., Boyd, N.F.: The development of a method for assessing the quality of life of cancer patients. *Br. J. Cancer* 50:13, 1984
3. Zerbi, A., Fossati, V., Parolini, D., Carlucci, M., Balzano, G., Bologna, G., Staudacher, C., Carlo, V.D.: Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 73:2930, 1994
4. Cancer of the Pancreas Task Force: Staging of cancer of the pancreas. *Cancer* 47:1631, 1981
5. Yeo, C.J., Cameron, J.L., Lillemoe, K.D., Sitzmann, J.V., Hruban, R.H., Goodman, S.N., Dooley, W.C., Coleman, J., Pitt, H.A.: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann. Surg.* 221:721, 1995
6. Nitecki, S.S., Sarr, M.G., Colby, T.V., van Heerden, J.A.: Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: is it really improving? *Ann. Surg.* 221:59, 1995
7. Janes, R.H., Niederhuber, J.E., Chmiel, J.S., Winchester, D.P., Ocwieja, K.C., Karnell, L.H., Clive, R.E., Menck, H.R.: National patterns of care for pancreatic cancer: results of a survey by the commission on cancer. *Ann. Surg.* 223:261, 1996
8. Shyr, Y.-M., Su, C.-H., Wang, H.-C., Lo, S.-S., Lui, W.-Y.: Comparison of resectable and unresectable periampullary carcinomas. *J. Am. Coll. Surg.* 178:369, 1994
9. Wade, T.P., Radford, D.M., Virgo, K.S., Johnson, F.E.: Complications and outcomes in the treatment of pancreatic adenocarcinoma in the United States Veteran. *J. Am. Coll. Surg.* 179:38, 1994
10. Wade, T.P., Halaby, I.A., Stapleton, D.R., Virgo, K.S., Johnson, F.E.: Population-based analysis of treatment of pancreatic cancer and Whipple resection: Department of Defense hospitals, 1989-1994. *Surgery* 120:680, 1996
11. Gudjonsson, B.: Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J. Am. Coll. Surg.* 181:483, 1995
12. Shibamoto, Y., Manabe, T., Baba, N., Sasai, K., Takahashi, M., Tobe, T., Abe, M.: High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19:605, 1990
13. Johnstone, P.A., Sindelar, W.F.: Patterns of disease recurrence following definitive therapy of adenocarcinoma of the pancreas using surgery and adjuvant radiotherapy: correlations of a clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27:831, 1993
14. Staley, C.A., Lee, J.E., Cleary, K.R., Abbruzzese, J.L., Fenoglio, C.J., Rich, T.A., Evans, D.B.: Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am. J. Surg.* 177:118, 1996
15. Tepper, J.E., Shipley, W.U., Nardi, G.L., Wood, W.C., Orlow, E.L.: The role of misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 5:579, 1987
16. Gunderson, L.L., Martin, J.K., Kvols, L.K., Nagorney, D.M., Fieck, J.M., Wiedan, H.S., Martinez, A., O'Connell, M.J., Earle, J.D., McIlrath, D.C.: Intraoperative and external beam irradiation + 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13:319, 1987
17. Kinsella, T.J., Sindelar, W.F.: Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma: experimental and clinical studies. *Cancer* 78:598, 1996
18. Shipley, W.U., Wood, W.C., Tepper, J.E., Warshaw, A.L., Orlow, E.L., Kaufman, S.D., Battit, G.E., Nardi, G.L.: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann. Surg.* 200:289, 1984
19. Nishimura, A., Nakano, M., Otsu, H., Nakano, K., Iida, K., Sakata, S., Iwabuchi, K., Maruyama, K., Kihara, M., Okamura, T., Todoroki, T., Iwasaki, Y.: Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the pancreas. *Cancer* 54:2375, 1984
20. Yasue, M., Sakamoto, J., Morimoto, T., Yasui, K., Kuno, N., Kurimoto, K., Teramukai, S., Ohashi, Y.: Evaluation of the effect of pancreatic resection in advanced pancreatic cancer with special reference using hospital-free survival as a measure of quality of life. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 25:37, 1995
21. De Rooij, P.D., Rogatko, A., Brennan, M.F.: Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 78:1053, 1991

Invited Commentary

Arun Pausawasdi, M.D., Prasit Watanapa, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

During the past few years, several institutions have reported a sharp decline in operative morbidity and mortality rates after proximal pancreateoduodenectomy for carcinoma of the head of the pancreas. Resection of the pancreatic head is now commonly performed even in some patients with incurable disease, particularly in institutions with an operative mortality of less than 5%. Ouchi et al. share such an experience. No operative deaths occurred among the 13 patients with pancreatic head cancer and macroscopically positive margins. Although the median survival after resection was only 9 months and the 1-year survival rate was 38.6%, which was not significantly different from that of the bypass procedure, the quality of life was much better after tumor resection. We believe that quality of life after treatment is important, particularly in patients with dismal disease; and in our hospital we perform palliative proximal pancreateoduodenectomy except in patients with far-advanced cancer. In our experience, removing the tumor seems to alleviate gastrointestinal symptoms related to anatomic distortion or direct invasion into the gut.

It is difficult to have a universal method for evaluating the quality of life after treatment in patients with pancreatic cancer. Some types of scoring system are used in some areas of the world

but cannot be used reasonably in others owing to different life styles and customs. We believe that the hospitalization-free survival reported by Ouchi et al. is an easy, sensible, acceptable method for assessing quality of life, although it might not be an accurate one and is unable to evaluate the psychosocial status.

Experience at several institutions has shown that further refinements in surgical technique to resect pancreatic head cancer seem unlikely to improve survival, and the search continues for more effective adjuvant therapies. Intraoperative radiation therapy (IORT) has emerged as a potentially effective treatment for pancreatic cancer and has been used for just over a decade. However, its real benefits are still unclear. Previous studies showed that IORT appeared to enhance local tumor control, particularly if combined with radiosensitizers, but had little influence in altering the effects of distant micrometastases. IORT may therefore have a role as a potential effective adjuvant therapy after pancreatic cancer resection in patients with locally advanced disease. The data of this paper showed a different outcome. IORT improved both survival and quality of life among patients with stage III disease who underwent bypass procedure but had no significant effect after tumor resection. It is obviously difficult to draw any solid conclusion about the role of IORT on pancreatic cancer at the moment. The fact is that the pattern of treatment failure in pancreatic cancer is both local and systemic; therefore an improvement in survival can be achieved only by a combination of effective local and systemic adjuvant therapy. Large-scale phase III trials for such regimen are awaited.

がんと共生しよう — MHC 非拘束性白血球を
利用した新癌免疫療法

宮城県立がんセンター研究所 免疫学部長

海老名 卓三郎

はじめに

現代の医療は“病気”を治して、“病人”を治さない憾みがある。すなわち化学療法や放射線療法で癌組織を叩くことは出来るが、分裂している正常細胞も叩くことになり副作用によりQOL（生活の質）が悪い状態のまま結局亡くなることが多くなる。そこで最近ではQOLがよい状態のまま過ごせる治療法の開発が望まれている。

ただ現在まで QOL の指標は患者さんの気分
の問題で客観的に判断できないでいた。ところが我々は血清中の $\alpha 1$ -acid glycoprotein の一
種である IAP (immuno suppressive acid pro-
tein) を M ϕ が主に産生していることから
QOL のマーカーになりうると考え実験を行っ
た。人血清中の IAP の heterogeneity に関して

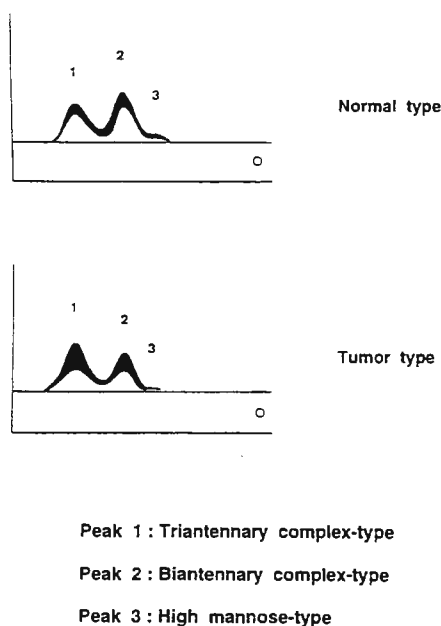
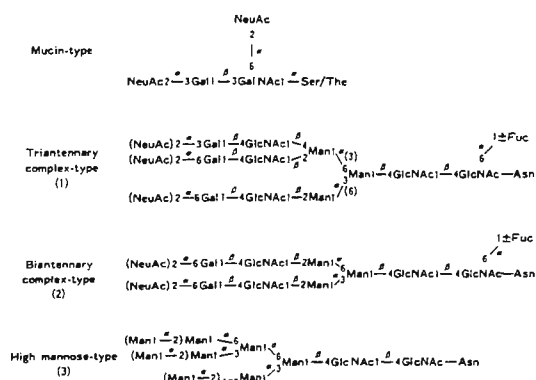


Fig. 1. ConA-crossed affinity immunoelectrophoresis (CAIE) patterns of human serum IAP



2 Various Types of Sugar Chains of Glycoproteins

Con A を使った crossed immunoaffino electrophoresis (CIAE) により糖鎖の違いについて解析した。その結果図 1, 図 2 に示すように正常人が peak 2. の biantennary complex-type が大きいのに対し、腫瘍患者では peak 1. の triantennary complex-type が大きいことがわかった。すなわち IAP は主にマクロファージが産生しているので、体内で腫瘍が大きくなると、それを認識したマクロファージが、糖鎖が少し異った IAP を産生することが考えられます。IAP は炎症や手術侵襲によっても高値になるので、定量だけではなく電気泳動による定性により現在の QOL が客観的にわかるようになるものと考えました。

一方今迄の免疫療法は効き目が今一つという
 感じでした。そこで我々は副作用が少なく QOL
 を維持したまま、延命効果が得られる新しい 3
 免疫療法を考案しました。これらはいずれも
 MHC 非拘束性白血球を利用したものですの
 で、ここにそれをお示しいたします。

1. BRM 局所療法 — 活性化 Mφ の利用

現在臨床の癌治療で問題になるのは如何に転移を防ぎ、転移巣を治癒させるかが問題となります。すなわち癌が原発巣だけであれば手術して摘出すれば問題ないわけですが、問題はすでに転移巣がある場合、または目に見えない取り残しの転移巣がある場合です。そこで我々は原発の固型癌も治癒させ、遠隔転移巣の増殖を抑えることが出来る BRM の治療法を検討し、マウスで“二重移植腫瘍系”を考案しました(図3)。すなわち BALB/c マウスに同系の Meth-A 腫瘍細胞を右側腹皮内に 10^6 個(これを原発巣と想定します)、左側腹皮内に 2×10^5 個(これを遠隔腫瘍と想定し)接種し、3日目から3日間 BRM を右側腫瘍内に投与し、投与していない左側腫瘍の増殖を21日間観察する系です。対照として左側腹皮内にだけ 2×10^5 癌細胞を接種し3日目に右側皮下に薬剤を投与する“Single tumor system”を作り、薬剤が血流を介して左側腫瘍を直接治癒させる化学療法剤と区別しました。

その結果免疫賦活剤の中では蛋白結合多糖体で、担子菌製剤である PSK が(図4)、サイトカインの中では IL-1 が“二重移植腫瘍系”で左右の腫瘍を治癒させ、“Single tumor system”では治癒させないことがわかりました。すなわち両薬剤は原発腫瘍内に投与することにより体の免疫機構が働いて遠隔腫瘍も治癒させることの出来ることを見出しました。直接薬剤が遠隔腫瘍に達して作用しているのではなく、原発腫

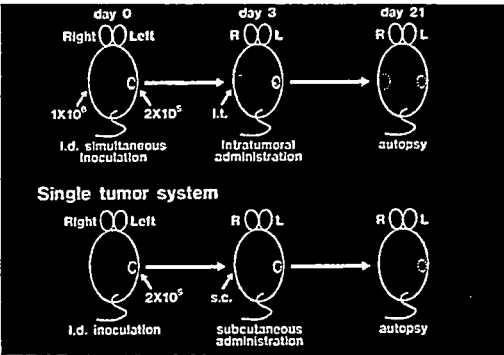


図3 Double grafted tumor system

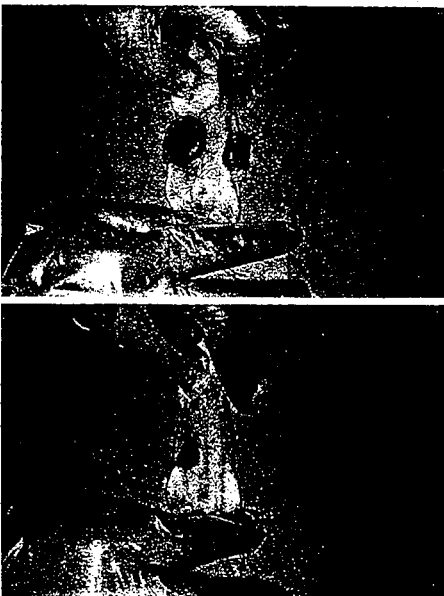


図4 (上) Control マウス (20 days)
(下) PSK 投与マウス (20 days)

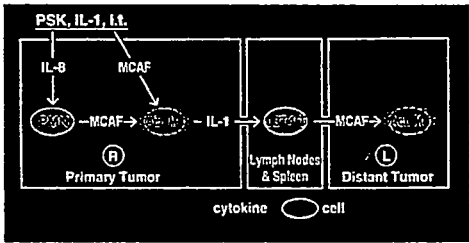


図5 Antitumor Mechanism of PSK and IL-1 in the Double Grafted Tumor System

瘍内に投与することにより宿主の細胞系、サイトカイン系が働き遠隔腫瘍を治癒させていることがわかりました。詳しくその機構を調べた結果図5に示すように原発・転移両腫瘍共活性化した Mφ が抗腫瘍効果に重要な働きをしていることがわかりました。現在臨床では膀胱癌に対する BCG 局所注入療法、癌性腹、胸水症例に対する溶連菌製剤 OK-432 の腔内投与、頭頸部癌、乳癌など体表癌或いは胃癌、大腸癌など管腔臓器癌に対する OK-432 の腫瘍内投与が行われております。

2. BAK (BRM activated killer) 療法 — 活性化 $\gamma\delta$ T 細胞の利用

従来の養子免疫療法として患者さんの血液から末梢血単核球を分離し、試験管内で IL-2 を

作用させて lymphokine activated killer (LAK) 細胞を大量に培養し、IL-2 と共に患者さんに戻す LAK 療法が考えられましたが、副作用があり、効果も今一つというところでした。次に腫瘍組織中から腫瘍細胞とリンパ球を調製し、混合培養してリンパ球を活性化し、IL-2 で増殖させ IL-2 と共に養子免疫する tumor infiltrating lymphocytes (TIL) 療法が考えられましたが、同じく副作用があることと、操作が難しい欠点があります。次に最も腫瘍細胞を殺す能力があると思われる腫瘍特異的 CD8 陽性キラー細胞である CTL 療法が考えられました。この CTL は MHC 拘束性で末梢単核球を MMC 処理自家または同種交叉反応性腫瘍細胞で刺激して作るもので、やはり操作が繁雑で、更に培養に時間がかかる難点があります。すなわち臨床の養子免疫療法では如何に操作が簡単で、かつ癌細胞だけを殺し、正常細胞を殺さないリンパ球を得ることが出来るかが問題となります。そこで我々は癌患者さんから自己癌細胞を培養し、それら細胞を同患者末梢血から種々の方法で培養したリンパ球が殺しているかどうか、更にその内どの T 細胞が特に自己の癌細胞を効率よく殺傷することが出来るか検討しました。

その結果成人末梢血には 2-3% しか含まれていない新しいタイプの T 細胞である $\gamma\delta$ T 細胞 (図 6) を固相化抗 CD3 抗体と IL-2 処理で増殖させることが出来 (図 7)、この固相化抗 CD3 抗体と IL-2 で活性化したリンパ球が自己の腫瘍細胞を含め、NK 細胞の標的細胞である K-562

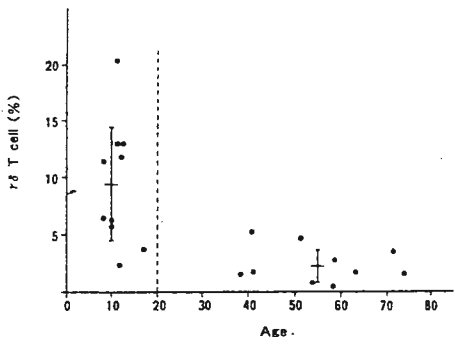


図 6 $\gamma\delta$ T Cell Population in Peripheral Blood Mononuclear Cells

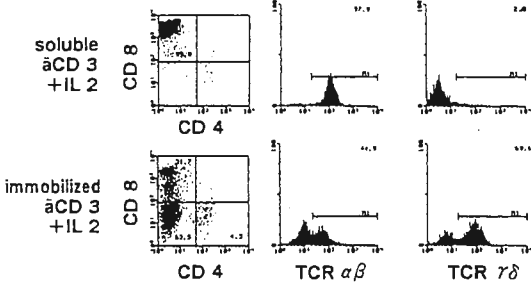


図 7 Phenotypes of T Lymphocytes Stimulated with Anti-CD3 Antibody plus IL-2 for 3 Weeks

細胞など腫瘍細胞を殺し、正常自己単核細胞は殺さないことが判りました (図 8)。一方従来の IL-2 と液相抗 CD3 抗体処理で増殖させた $\alpha\beta$ T 細胞は、腫瘍細胞を殺さず、かえって自己の正常単核細胞を殺すことがわかり、従来の $\alpha\beta$ T 細胞を利用した免疫療法は副作用が考えられました。

固相化抗 CD3 抗体と IL-2 では最低培養に 2 週間かかりますが、その時に単球系細胞を除いて培養すると CD56 陽性細胞が減少し、K-562 並びに LAK 細胞の標的細胞である Daudi 細胞に対する細胞障害活性が落ちること (表 1)、また培養最終日に 1,000 U/ml の IL-2 を 1 時間だけ加えると、NK 並びに LAK 活性が有意に上昇することから、最終的に表 2 のような BAK (BRM activated killer) 細胞を作り、これを患者さんに戻す BAK 療法を考案した。一方精製した $\gamma\delta$ T 細胞について、その細胞障害活性機構を調べたところ、IL-2 並びに IL-12 処理により抗腫瘍活性のあるサイトカイン IFN- γ と TNF- α を産生し (表 3)、特に CD56 陽性細胞が細胞障害活性が強いことがわかった (図

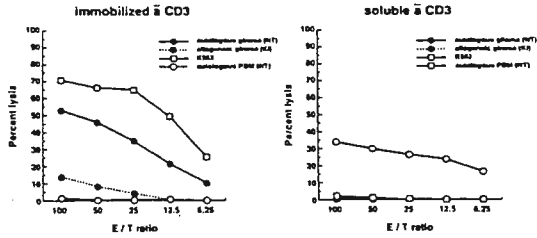


図 8 Cytolytic Activity of T Lymphocytes Stimulated with Anti-CD3 Antibody plus IL-2 for 3 Weeks

表1 Effect of Presence of M ϕ on Cytotoxic Activity of BAK Cells

Cell Population*		M ϕ (+) BAK Cells	M ϕ (-) BAK Cells
Cytotoxic Activity (LU30)	K-562	258.1	57.9
	Daudi	1,088.1	65.8
CD56 Positive Cells (%)	Day 14*	39.9	9.7

* BAK Cells were cultured for 14 days.

表2 BRM Activated Killer (BAK) Cell Preparation

20 ml of patients' heparinized peripheral blood
↓
Ficoll-Paque centrifugation at 350 g for 25 min
↓
Peripheral blood mononuclear cells (PBMC, 10 ⁶ /ml) in RPMI1640 +7 (Nikken Biomedical Lab) containing 10% human AB serum plus rh IL-2 (700 U/ml)
The 225 cm ² culture flask was incubated with anti-CD3 antibody (OKT3, Ortho Diagnostics, 5 μ g/ml) overnight at r.t.
↓
30 ml of PBMC were added to the coated flask and cultured in CO ₂ incubator at 37°C for 2 days
↓
20 ml of RPMI1640 +7 medium were added and cultured for 2-3 days
↓
Split to 3 flasks and culture for 2-3 days
↓
Transfer into gas-permeable bag containing 1L of HyMedium 930 B-10 (Nipro) with 175 U of IL-2 and 2% human AB serum
↓
Culture for 2-3 days and split 2 bags
↓
Culture for 2-3 days and split 4 bags
↓
Sterilization test and endotoxin assay
↓
Treatment of IL-2 (1,000 U/ml) for 1 hr
↓
Harvest lymphocytes (5 $\times$ 10 ⁹) in 200 ml of saline with 2.5% human albumin

9)。

そこで informed consent の得られた化学療法を拒絶した患者さんに pilot study を開始した。大腸癌の肝転移例 (KO), 腎細胞癌の肺転移例 (KW), 血管肉腫の肺転移例 (TG), 大腸癌の肝・肺・脳転移例 (HT) に最初の1ヶ月は週一回ずつ4回, 後月一回ずつ BAK 細胞を平均5 $\times$ 10⁹ ずつ1時間かけて点滴静注して約1年経過を観察した。その結果 KO 例では図10のように培養により必ず $\gamma\delta$ T 細胞が増加し,

IAP の糖鎖パターンを腫瘍 (T) タイプから正常 (N) タイプに変化し (図11), QOL がいい状態で1年以上経過した。KW 例では一時風邪をひき IAP が900 μ g/ml を越し, 心配したが, IAP の糖鎖パターンが腫瘍パターンから正常パターンに回復し, 現在元気に通院している (図12)。TG 例では最初から痛みがある時にはペインクリニックに通院して痛みの治療だけをしながら免疫療法だけを行ってほぼ1年を経過したが, BAK 療法を行って2~3週間は体調がよいと

表3 Cytokine Production from $\gamma\delta$ T Cells

Treatment		IFN- γ (IU/ml)	TNF- α (pg/ml)
24 hrs	IL-2	24	232
	IL-12	245	463
	IL-2+IL-12	981	489
72 hrs	IL-2	44	792
	IL-12	402	787
	IL-2+IL-12	2,695	2,415

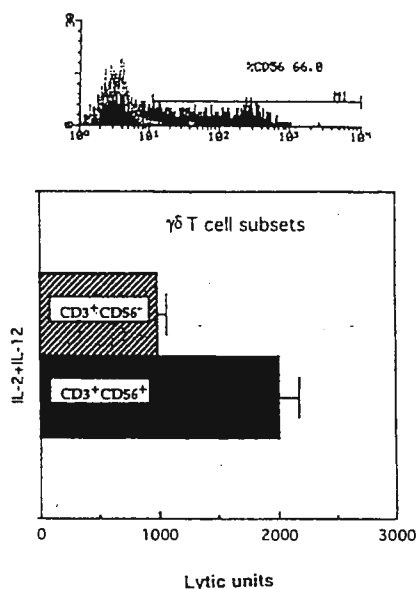


図9 The cytotoxicity of CD56⁺ subset

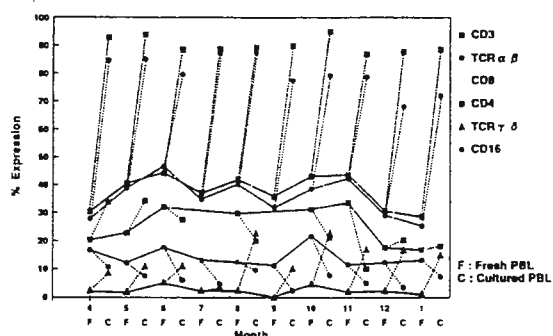


図10 Changes of PBLs Phenotype (KO) Effect of 2 W Culture

の事で、BAK 細胞は2週間は効果が期待出来るものと思われる。HT 例は免疫療法を行う時すでに体中に転移が多数あった例だが、免疫療法を行うことによって体調よく過し、結局8ヶ月後に亡くなったが、この8ヶ月の間に患者さ

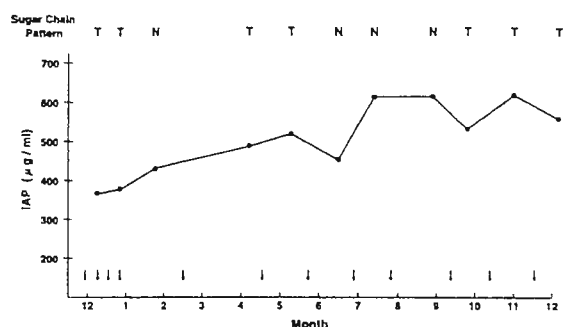


図11 Patient: KO, male, 52 y.o.
Present illness: Colon cancer, metastatic cancer of the liver

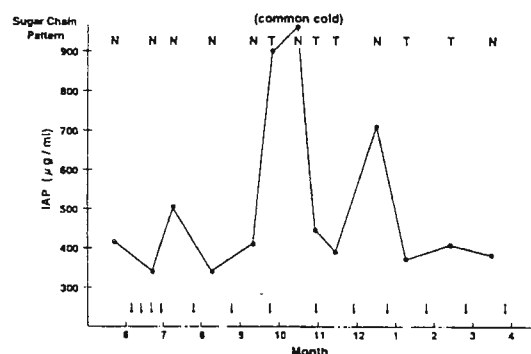


図12 Patient: KW, male, 65 y.o.
Present illness: Renal cell carcinoma, multiple lung metastasis

んの好きなことが出来、家族の方にも大変喜ばれた。すなわち“がん”が体中にたくさんあっても、それを完全に無くそうと思わないで、免疫療法を行いながら“がん”と共生し、QOLのいい状態で患者さんのやりたいことを最後にさせてあげればと思っている。

3. CAL (cytokine activated leukocytes) 療法—活性化NK細胞の利用

BAK 療法は培養に2週間かかる欠点がある。また化学療法などで $\gamma\delta$ T細胞が非常に少なくなり、固相化CD3抗体法で $\gamma\delta$ T細胞が増えない人がいる。そこで成分採血機を使い、2~3時間かけて 5×10^9 の白血球を得て、IFN- α 500 U/ml とIL-2 175 U/ml を加えて1日だけ培養し、NK, LAK 活性を増加させ、血球の2.5A合成酵素を上昇させて、患者さんに戻すCAL療法(表4)を考案した。そこでinformed consentの得られた肺癌ですでに骨転移があるKI例で

表4 Cytokine Activated Leukocytes (CAL) Preparation

Leukocytes ($6 \times 10^9/200$ ml) are collected by the COBE Spectra Apheresis System
 ↓
 Washed 3 times by centrifugation at 1,600 rpm for 10 min at 4°C in saline with 0.1% human albumin
 ↓
 Transfer into Nipro gas-permeable bag containing 500 ml of RPMI1640 +7 medium with IFN- α (500 U/ml) plus IL-2 (175 U/ml) and 10% human same blood type FFP
 ↓
 Cultured in Co₂ incubator at 37°C overnight
 ↓
 Washed 3 times by centrifugation in saline with 0.1% human albumin
 ↓
 Transfer into Terumo transfusion bag containing 200 ml of saline with 2% albumin

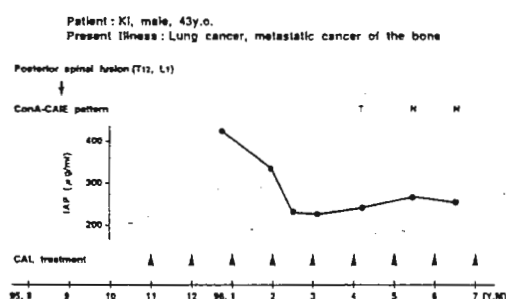


図13 Course of CAL Treatment

毎月1回ずつ投与したところ図13にあるようにIAP糖鎖パターンがTからNに改善し、QOLがよい状態で経過した。BAK療法もCAL療法も今迄のところ副作用が全くないのが特徴である。KI例は10ヶ月目に亡くなったが、人生の最後のところで自分の好きなことが出来て、患者さん並びに家族の方に喜ばれ、大変嬉しく思っている。そこで今後更により強力にがん細胞だけを殺すように、一つは培養の最後のところにIL-12並びにIL-15を加えること、 $\gamma\delta$ T, NK細胞共細胞障害活性が強いCD56陽性細胞がそれぞれ半分ずつ含まれていることから、CD56陽性細胞を精製・増殖させて養子免疫療法に利用すべく研究中である。

本研究は宮城県立がんセンター研究所・免疫学部門、藤宮芳章、小鎌直子、佐々木裕子、磯野法子、菊地由美、山口智宏；脳神経外科、鈴木洋一、片倉隆一；外科、三國潤一、大内清昭；呼吸器科、小犬丸貞裕、松田 堯；耳鼻咽喉科、横山純吉、志賀清人、西條 茂；内科、鈴木雅

貴、鶴飼克明；整形外科、田子悟史、村上 享、泌尿器科、栃木達夫、桑原正明；(株)細菌化学研究所、田村啓二との共同研究である。

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. (Gann) 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. (Gann) 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 Ishikawa, K.: Antitumor effect of interleukin-1 β 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., Murata, K. and Tamura, K.: Antitumor effect of intratumoral administration of biological response modifiers: Induction of immunosuppressive acidic protein, a type of α -acid glycoprotein, in mice. *Jpn. J. Cancer Res.* 85: 93-100, 1994.
- 8) 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.
- 9) 海老名卓三郎, 藤宮芳章, 小鎌直子, 佐々木裕子, 阿部美和, 立野紘雄, 横山純吉, 鈴木洋一, 片倉隆一, 丹野兼夫: MHC 非拘束性末梢血由来 $\gamma\delta$ T 細胞による自己腫瘍細胞に対する殺細胞効果。医学のあゆみ 177: 333-334, 1996.
- 10) 海老名卓三郎: $\gamma\delta$ T 細胞による腫瘍細胞傷害。臨床免疫 29: 274-280, 1997.
- 11) 海老名卓三郎: 養子免疫療法における $\gamma\delta$ T 細胞の役割。Biotherapy 11: 181-186, 1997.
- 12) 海老名卓三郎: 末梢血由来 $\gamma\delta$ T 細胞と NK 細胞を使った BRM 活性化キラー (BAK) 養子免疫療法。Biotherapy 11: 347-349, 1997.
- 13) Fujimiya, T., Suzuki, Y., Katakura, R., Miyagi, T., Yamaguchi, T., Yoshimoto, T. and Ebina, T.: In vitro interleukin 12 activation of peripheral blood CD3⁺ CD56⁺ and CD3⁺ CD56⁻ $\gamma\delta$ T cells from glioblastoma patients. *Clinical Cancer Research* 3: 633-643, 1997.
- 14) Yamaguchi, T., Fujimiya, Y., Suzuki, Y., Katakura, R. and Ebina, T.: A simple method for the propagation and purification of $\gamma\delta$ T cells from the peripheral blood of glioblastoma patients using solid-phase anti-CD3 antibody and soluble IL-2. *J. Clin. Method.* in press, 1997.

原 著

結核菌製剤 Z-100 の転移抑制効果

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 結核菌製剤 Z-100 の転移抑制活性についてわれわれが考案したマウス“二重移植腫瘍系”で解析した。BALB/c マウスに Meth-A 腫瘍細胞を右側腹皮内に 10^6 , 左側腹皮内に 2×10^5 個接種し, 3 日目から 3 日間 Z-100 を 0.5 mg ずつ右側腫瘍内に投与し, 投与していない左側腫瘍の増殖を 21 日間観察した結果, Z-100 の腫瘍内投与は左側遠隔転移腫瘍の増殖を抑制した。その作用機序として, Z-100 の投与が血中に免疫抑制酸性蛋白である IAP を誘導し, $M\phi$ ならびに好中球を活性化していた。次に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結果, Z-100 ($100 \mu\text{g/ml}$) の処理はマウスリンパ腫 RL δ -1 細胞, マウス大腸癌 Colon 26 細胞の浸潤を阻害した。そこで *in vivo* における自然転移モデルで転移抑制活性を調べた結果, Z-100 の 0.5 mg 3 回の腫瘍内投与は Colon 26 の肺転移, RL δ -1 の肝転移のいずれをも阻害した。

Summary ANTIMETASTATIC EFFECT OF Z-100, AN IMMUNOMODULATOR EXTRACTED FROM HUMAN TYPE TUBERCLE BACILLI, Takusaburo Ebina, Naoko Ogama and Kazuko Murata, *Division of Immunology, Research Institute Miyagi Cancer Center*

The antitumor effect of Z-100 at a distance was examined in a double-grafted tumor system, in which mice received simultaneous intradermal inoculations of Meth-A in both right (10^6 cells) and left (2×10^5 cells) flanks and were then injected with 0.5 mg of Z-100 in the right tumor on days 3, 4 and 5. Z-100 inhibited growth of both the right tumor and the left, non-treated tumor. Immunosuppressive acidic protein (IAP) was produced by activated macrophages and neutrophils. IAP in serum of Z-100-treated mice was measured as a marker protein of activated macrophages and neutrophils. IAP in serum was increased transiently soon after intradermal injection of $200 \mu\text{g}$ of Z-100. The effect of Z-100 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 Z-100. Z-100 ($100 \mu\text{g/ml}$) completely inhibited invasion of RL δ -1 cells for 24 hr incubation. Z-100 also inhibited invasion of murine Colon 26 carcinoma cells. Antimetastatic effect of Z-100 on the spontaneous lung metastases of Colon 26 and liver metastases of RL δ -1 tumor in BALB/c mice was examined. Intratumoral administration of Z-100 (0.5 mg $\times$ 3 d) significantly decreased the number of metastatic nodules.

Key words: Biological response modifier (BRM), Intratumoral administration, Immunosuppressive acidic protein (IAP), Z-100, Invasion

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

(Received October 15, 1997/Accepted November 10, 1997)
[Biotherapy 11 (12): 1265-1269, December, 1997]

はじめに

各種 BRM を原発腫瘍内に投与すると原発腫瘍のみならず、遠隔転移腫瘍まで治癒させるものがあることを、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。すなわち腫瘍がまだ原発巣しかない場合、手術して摘出すれば問題はないが、すでに遠隔転移巣がある場合、特に肉眼で確認できない微小転移巣がある場合は、手術によって原発巣を摘出すると転移巣が増殖を開始し、癌治療には結び付かない。すなわち、転移巣の治療が癌治療の大きな課題といえる。

そこで今回結核菌製剤 Z-100 の転移抑制効果について検討を加えたので報告する。ヒト型結核菌体抽出物質 Z-100 は、これまでに実験腫瘍に対する抗腫瘍効果や^{1,2)}放射線照射との併用による抗腫瘍効果³⁾が報告され、さらに内因性敗血症に対する防御効果⁴⁾、血小板系造血機能亢進作用⁵⁾など多彩な免疫活性を有していることが報告されている。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 Z-100 の効果について検討を加え、次に Colon 26 の自然肺転移モデルと RL δ -1 の自然肝転移モデルを使って Z-100 の転移抑制活性を調べた。

I. 材料と方法

1. マウスと腫瘍細胞

(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。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 δ -1、細胞 BALB/c マウス結腸癌由来 Colon 26 細胞を使用した。

2. Z-100

ヒト型結核菌青山 B 株から抽出された蛋白結合多糖体である結核菌製剤 Z-100、ならびに対照として中性アラビノ・マンナン (ara-Man) をゼリア新薬工業(株)中央研究所から恵与を受けた。

3. 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)の退縮を観察する系。

4. 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。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。

5. 血清 IAP (immunosuppressive acidic protein) 値測定

BALB/c マウスに薬剤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。

6. 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) を用い、腫瘍細胞としては RL δ -1、Colon 26 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バー上室に各細胞浮液 ($1 \sim 2 \times 10^5 / 200 \mu\text{l}$) を入れ、これに薬剤を添加した。下室には 10% FCS/RPMI-1640 $500 \mu\text{l}$ を入れ、37℃ で 24~72 時間インキュベートした後、孔径 8 μm 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た。

7. Colon 26 自然肺転移モデル

BALB/c マウスの皮下に 1×10^5 個の Colon 26 細胞を接種し、Z-100 を接種後 9、10、11 日目の 3 日間腫瘍内投与し、21 日目に肺転移結節数を算定した。

8. RL δ -1 自然肝転移モデル

BALB/c マウスの皮下に 1×10^6 個の RL δ -1 細胞を接種し、Z-100 を接種後 10、11、12 日目の 3 日間腫瘍内投与し、19 日目に肝転移結節数を算定した。

Table 1 Antitumor effect of Z-100 in the double grafted tumor system

	Right tumor		Left tumor	
	Tumor diameter (mm±SD)	Tumor weight (g±SD)	Tumor diameter (mm±SD)	Tumor weight (g±SD)
Control	24.6±1.3	5.2±0.8	18.7±1.3	2.6±0.6
Z-100 (0.1 mg)	22.4±2.3*	3.6±0.7*	17.6±1.5*	2.3±0.6*
Z-100 (0.5 mg)	18.4±2.8**	2.4±1.0**	17.1±1.4**	1.9±0.4**

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

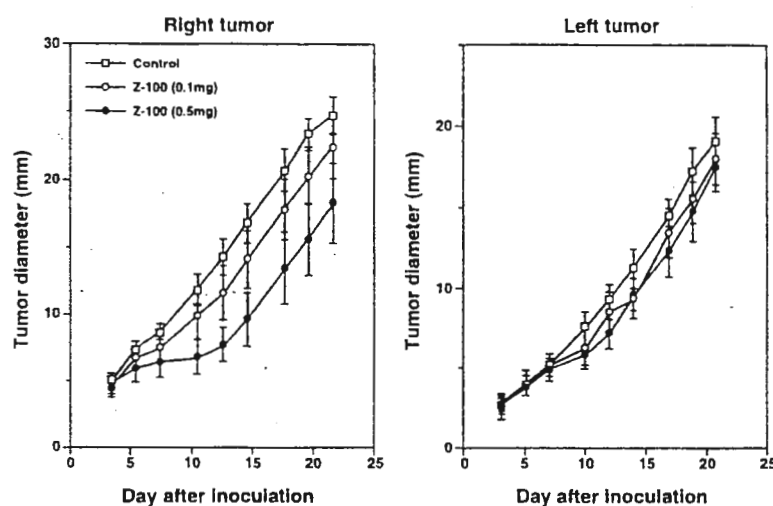


Fig. 1 Antitumor effect of Z-100 in the double grafted tumor system

II. 実験結果

1. 腫瘍内投与による“二重移植腫瘍系”における抗腫瘍効果

Z-100 を 0.1, 0.5mg ずつ腫瘍移植後 3 日目から 3, 4, 5 日目の 3 回右側腫瘍内に投与したところ, Table 1, Fig. 1 に示すように濃度依存性に左・右の腫瘍の増殖を抑制した。

2. Z-100 投与による血清 IAP の誘導

1. の結果から左側腫瘍の増殖抑制に免疫能が働いている可能性があるため、活性化好中球ならびにマクロファージが産生することが知られている免疫抑制蛋白 IAP の産生に関して検討した⁶⁾。Z-100 を 200 μ g ずつ 3 日間皮内投与した時の血清 IAP 値を調べた結果 Fig. 2 に示すように一過性の IAP 値の増加が認められた。

3. Z-100 の癌細胞浸潤阻害

1. の右側腫瘍の増殖抑制に関して Z-100 が腫瘍細胞に直接働いている可能性が高いので, *in*

vitro の浸潤阻害能について検討した。BALB/c マウスリンパ腫由来 RL δ -1 細胞に Z-100 を 100 μ g/ml 24 時間処理したところ Fig. 3 に示すように完全に浸潤を阻害した。一方抗腫瘍効果が認められないアラビノ・マンナン (ara-MAN) を 100 μ g/ml 処理しても浸潤阻害は認められなかった。次に腫瘍細胞を変えて BALB/c マウス結腸癌由来 Colon 26 細胞に対する浸潤阻害能を調べたところ Fig. 4 に示すように Z-100 (100 μ g/ml) に浸潤阻害能がみられた。

4. Colon 26 自然肺転移に対する効果

3. の実験から *in vivo* における Colon 26 の転移予防に Z-100 が働いている可能性があるため以下の実験を行った。Colon 26 細胞を BALB/c マウスの皮下に接種し、腫瘍が大きくなった 9 日目から 9, 10, 11 日目の 3 日間腫瘍内に Z-100 を 0.5 mg ずつ接種し、21 日目に肺に転移した結節数を調べたところ, Table 2 に示すように Z-100 が有意に転移を抑制していた。

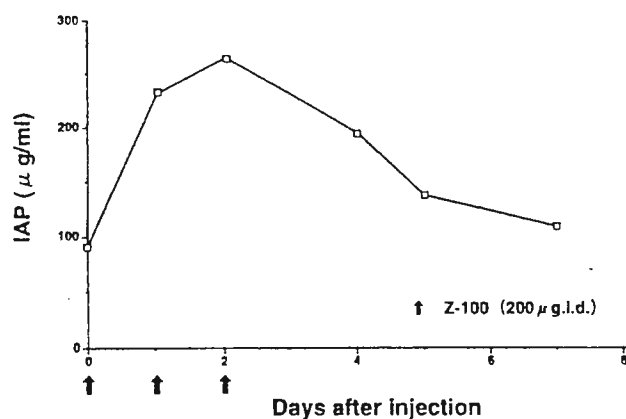


Fig. 2 Production of serum IAP after intradermal injection of Z-100

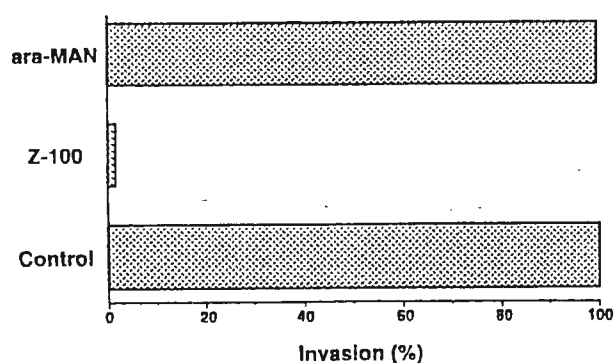


Fig. 3 Inhibitory action of Z-100 on RL δ -1 cell invasion
ara-MAN : arabinomannan

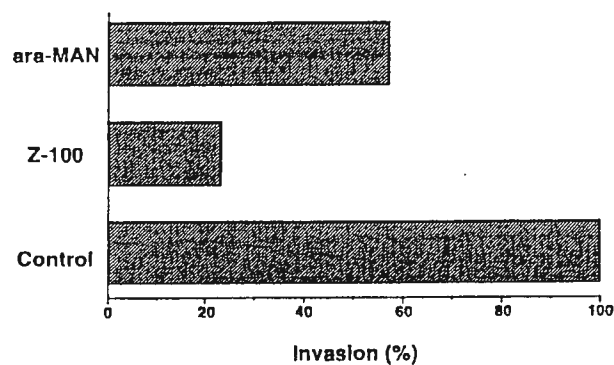


Fig. 4 Effect of Z-100 on Colon 26 cell invasion
ara-MAN : arabinomannan

Table 2 Antimetastatic effect of Z-100 on Colon 26 lung metastasis

	No. of lung metastatic nodules	
	Exp. 1	Exp. 2
Control	34.9	23.5
Z-100 (0.5 mg $\times$ 3)	19.4**	9.3**

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

Table 3 Antimetastatic effect of Z-100 on RL δ -1 liver metastasis

Group	Primary tumor		Metastatic tumor	
	Tumor weight (g)	Tumor diameter (mm)	Liver weight	Metastatic nodules
Control	3.0 $\pm$ 1.1	16.8 $\pm$ 1.8	2.1 $\pm$ 0.8	65.6 $\pm$ 70.2
Z-100 (0.5 mg $\times$ 3)	2.2 $\pm$ 1.0*	15.1 $\pm$ 2.9	1.6 $\pm$ 0.1**	8.0 $\pm$ 9.2**

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

5. RL δ -1 自然肝転移に対する効果

3. の結果から RL δ -1 の *in vivo* における自然肝転移も予防する可能性があるので、以下の実験を行った。RL δ -1 細胞を BALB/c マウスの皮下に接種し、腫瘍が大きくなった 10 日目から 3 日間、Z-100 を 0.5 mg ずつ腫瘍内に投与し、19 日目に原発腫瘍重量・大きさと転移した肝臓の重量と転移結節数を算定した。その結果 Table 3 に示すように有意に肝転移を抑制していることがわかった。

III. 考 察

今までわれわれは BRM の最も効果的な投与法を検討した結果、“二重移植腫瘍系”の原発腫瘍内に BRM を投与することによって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見だしてきた⁷⁾。特に担子菌製剤で蛋白結合多糖体である PSK^{8,9)} と、サイトカイン IL-1^{10,11)} について、その抗腫瘍機構について検討してきた結果、PSK ならびに IL-1 を原発腫瘍内に投与すると IL-8, MCAF (macrophage chemotactic activat-

ing factor) が誘導され、好中球ならびに活性化 Mφ が浸潤してくる。次に活性化 Mφ が産生する IL-1 によって局所リンパ節ならびに脾臓に CD4 ヘルパー T 細胞が集まり、これが血流を介して遠隔転移巣に達すると MCAF が誘導され、活性化 Mφ により遠隔転移巣の増殖が抑制されることがわかった⁶⁾。

そこで PSK と同じ蛋白結合多糖体である Z-100 が“二重移植腫瘍系”で左右腫瘍の増殖を抑制し (Table 1, Fig. 1), 血清 IAP を誘導すること (Fig. 2) から、同じ抗腫瘍免疫機構が働いて、遠隔転移腫瘍の増殖を抑制していることが示唆された。

一方 Z-100 が腫瘍細胞にも直接働いている可能性があるため、まず *in vitro* における浸潤阻害について調べたところ Fig. 3, 4 に示すように著明に浸潤阻止がみられた。転移性癌細胞が基底膜成分である laminin, 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、Z-100 がそれらの酵素活性を抑制していることが考えられ *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。

そこで *in vivo* における自然転移モデルでの Z-100 による抑制効果を調べたところ Table 2, 3 に示すように RL♂-1, Colon 26 それぞれの転移を抑制していることがわかった。今後さらにその詳細な阻害機構に検討を加えたい。

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) Emori, Y., Sasaki, H., Hayashi, Y. *et al.*: Effect of Z-100, an immunomodulator extracted from human type tubercle bacilli, on the pulmonary metastases of Lewis lung carcinoma in attempt to regulate suppressor

T cells and suppressor factor, IL-4. *Biotherapy* 9: 249-255, 1996.
 2) 林 芳郎, 佐々木秀貴, 江森 豊・他: 結核菌体抽出物質 (Z-100) の抗腫瘍効果には、熱ショック蛋白質が重要な役割を演じている. *Biotherapy* 10: 885-889, 1996.
 3) Hayashi, Y., Sasaki, H., Emori, Y. *et al.*: The effect of combination therapy of radiation and Z-100, an arabinomannan on tumor growth in mice. *Biotherapy* 7: 63-69, 1994.
 4) 佐々木秀貴, 小林真紀子, 大矢 幸・他: 担癌マウスの内因性敗血症に対する感染抵抗性の低下に及ぼすヒト型結核菌体抽出物質 (Z-100) の防御効果. *BIOOTHERAPY* 7: 1366-1370, 1993.
 5) 佐々木秀貴, 江森 豊, 小谷かおり・他: IL-6 の産生を介したヒト型結核菌体抽出物質 (Z-100) の血小板系造血機能亢進作用. *Biotherapy* 9: 1273-1277, 1995.
 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) 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.
 8) 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.
 9) 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.
 10) Ebina, T. and Ishikawa, K.: Antitumor effect of interleukin-1 β in the double grafted tumor system. *Jpn. J. Cancer Res.* 80: 570-576, 1989.
 11) Ebina, T. and Murata, K.: Antitumor effector mechanism of interleukin-1 β at a distant site in the double grafted tumor system. *Jpn. J. Cancer Res.* 82: 1292-1298, 1991.

血清Se値と癌罹患のリスク

伊藤友美、氏家重紀、菊池寛昭

宮城県立がんセンター薬物療法部

はじめに

これまで血清Se値と癌の関連についての疫学的報告は数多く見られたが、癌罹患以前から患者の血清Se値を観察した報告は比較的少ないようである。

我々は血清Se値と癌のリスクとの関連をうかがう目的で、まず4921人の患者の血清を集めた。そしてこの中の非癌患者2127人を3年間追跡し、この中で採血後、新たに癌に罹患した患者の血清Se値について検討した。一方、集めた4921人の患者の血清についてはSe値を測定中であるが、すでに測定が終了した2099人の結果から、血清Se値の男女差、年齢差、癌、非癌による差、癌患者の転移の有無による差などについて検討した。

対象と方法

血清を集めた4921人の内訳は癌患者2730人、非癌患者2127人、正常人64人である。このうち血清Se値の測定が終了したのは癌患者1344人、非癌患者691人および正常人64人の計2099人で、これらを対象として癌と血清Seの関連を検討した(表1)。

表1 癌、非癌患者、正常人の性別、年齢別人数

年齢	癌		非癌		正常		計
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	
～30	7	12	13	19	3	3	57
31～40	10	28	22	27	2	2	91
41～50	65	88	68	48	1	7	277
51～60	115	159	77	111	4	17	483
61～70	288	203	78	108	6	8	691
71～	239	130	50	70	6	5	500
計	724	620	308	383	22	42	2099

Se値は、血清、40ppmPd液(塩酸酸性)、1% TritonXを1:1:2の割合で混合、除蛋白後、フレイムレス原子吸光法(島津6500S)で測定した。

結果および考察

1. 血清Se値の測定が済んだ全患者を男女別にみると、男性のSe平均値は、女性に比べて高く、また男女とも加齢とともに低下する傾向がみられた。
2. 全患者を癌、非癌、正常人に分けて血清Seの平均値を求めると、癌患者は101.0ppb、非癌患者は111.6ppbで、癌患者は非癌患者に比べ、有意に低い値を示した。また、正常人の平均値は110.1ppbで、癌患者との間には有意差がみられたが、非癌患者との間に有意差はみられなかった。
3. 血清Se値には性差があるため、癌患者と非癌患者をさらに男女別に比較してみた。男性の癌患者のSe平均値は103.1ppb、非癌患者は118.3ppb、女性の癌患者は98.6ppb、非癌患者は106.2ppbで、男女別にみても癌患者のSe値は非癌患者より低値であった(図1)。

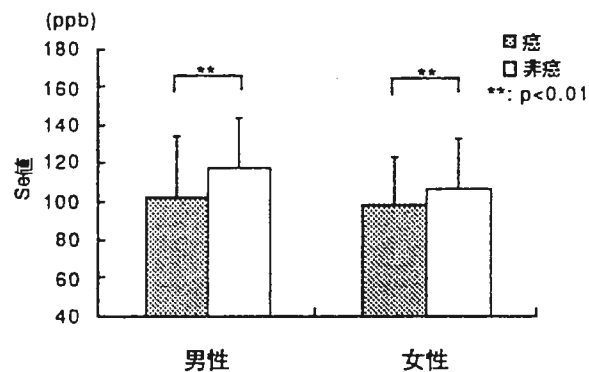


図1 癌・非癌別の血清Se平均値

4. 癌患者と非癌患者を年齢別に比較しても、やはり癌患者の血清Se値は非癌患者に比べて低い傾向がみられた。
5. 癌患者の血清Se値を転移の有無別に比較してみると、男性の転移(+)群の平均値は100.4ppb、転移(-)群は104.3ppb、女性の転移(+)群は97.7ppb、転移(-)群は98.9ppbで、男女とも両者の間に有意差は認められなかった。活動性の病変を持つ転移(+)群と、大部分の患者が術後で非担癌の状態である転移(-)群との間に有意差がみられないことは、癌患

者にみられる血清Seの低値は担癌になることによって引き起こされたものではなく、癌罹患以前からのものであった可能性を示唆していると思われる。

6. 血清を集めた4921人のうち、2127人の非癌患者を3年間追跡して、採血後新たに癌に罹患した14人の患者の血清Se値を測定した。この14人の内訳は男性7人、女性7人だがそれぞれ7人中6人が非癌患者の血清Se平均値以下の値を示した(図2)。

すなわち、血清Seの低値は癌罹患のリスクを大きくする可能性が示唆される結果だった。今後、さらに非癌患者の追跡を続け、新たに癌に罹患する患者の血清Se値について検討していきたい。

まとめ

- 1) 血清Se値は男性が女性に比べ有意に高値で、男女とも加齢とともに低下した。
- 2) 癌患者の血清Se値は、非癌患者、正常人に比べ有意に低値だった。
- 3) 非癌患者の中から新たに癌に罹患した患者の86%までが、非癌患者の平均値以下の血清Se値を示したことから、血清Seの低下は癌のリスクを大きくすることが示唆された。

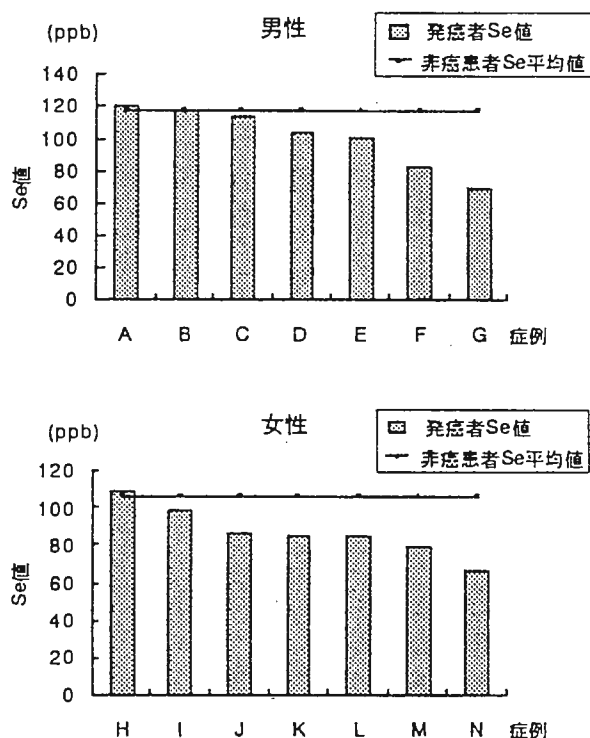


図2 新たに癌に罹患した患者の血清Se値

SERUM SELENIUM CONTENTS AND THE RISK OF CANCER.

Y. Itoh, S. Ujiie, and H. Kikuchi

(Division of Cancer Pharmacotherapy, Miyagi Cancer Center Institute)

To investigate the relationship between serum Se contents and the risk of cancer, 4857 serum samples of the cancerous (2730) and the non-cancerous patients (2127) were collected. In this cohort, the incidence of cancer in the non-cancerous patients had been pursued for the subsequent 3years. Serum Se level of non-cancerous patients who later developed cancer during the 3years was determined and compared with that of the non-cancerous. A high incidence of cancer was observed in the lower serum Se patients of the non-cancerous group. The serum Se levels of cancerous patients is significantly lower than in non-cancerous patients. These results suggest that Se deficiency increase the risk of cancer, and the possible cancer be prevented by supplementation of Se.

〔原 著〕

地域を対象とした肝胆膵がん集団検診の限界

小野寺博義*・岩崎 隆雄**・池田 卓***・鶴飼克明*
鈴木 雅貴*

The Limit of Cancer Screening for Liver, Biliary and Pancreatic Cancers.

Hiroyoshi ONODERA*, Takao IWASAKI**, Takashi IKEDA***, Katsuaki UKAI*
Masaki SUZUKI*

*Department of Internal Medicine, Miyagi Cancer Center.

**Third Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine.

***Cancer Detection Center of Miyagi Cancer Society.

要 旨

肝胆膵がんを目的とした地域集団が対象の検診結果をみると、胆嚢、膵臓、腎臓の癌は発見率が低く集検に「なじまない」と考えられた。発見率が集検に「なじむ」のは肝細胞癌（以下肝癌）のみであった。地域集検発見肝癌症例の予後は病院の一般外来発見肝癌症例の予後に比べると有意に良好であったが、死亡率を減少させるという「検診」の目的を達成できるものではなかった。また、超ハイリスク群のスクリーニングを行っている肝臓外来発見肝癌症例の予後と地域集検発見例の予後に差がなく、肝癌発見のために莫大な費用と労力を費やして新たなシステムを構築するのはメリットが少ないといえる。肝癌については「健診」でハイリスク群を拾い上げ医療機関で厳重に経過観察し早期発見に努め、インターフェロンによる1.5次予防にも努めるべきである。その他の癌については総合的な「健診」の一部として超音波検査を導入して発見に努めるのがよいと考えられた。

はじめに

検診とは対象とする人々のなかから目標とする癌を発見するのが目的で、その集団の当該癌の死亡率を減少させるために行うものである。一方、健診は健康の確認あるいは健康の程度を知るため、また疾病のリスクを持っているかどうかをみるために行なうもので、ある集団から特定の疾患を発見する必要はない¹⁾。超音波検査を用いた腹部のスクリーニングについては数多くの報告がなされてきたが、「検診」なのか「健診」なのかが明確にされず議論されてきたように思える。

宮城県対がん協会が実施した超音波地域集検については報告を重ねてきたが、今回は宮城県対がん協会における「検診」としての肝胆膵超音波地域集検と「健診」としての人間ドックの結果について検討して得られた結論について報告する。また、今後のスクリーニングのあり方について考察を加える。

対象と方法

肝胆膵超音波地域集検は1981年に開始した。受検対象は40歳から69歳までの男女とし、HBs抗原陽性率と肝癌標準化死亡比の多い市町村をモデル地域とし、その市町村に出張して実施した。集検に先だって40歳から69歳までの住民に調査票（問診表）を配布し、その中で肝疾患の既往歴、家族歴、輸血歴、常習性飲酒のうち一つ以上の肝疾患の危険因子を保

*宮城県立がんセンター 内科

**東北大学 第3内科

***宮城県対がん協会がん検診センター

有するものを初年度に優先し実施した。翌年度からは危険因子を保有しないものも含めた。1995年までの受検者総数は16,515人であった。検査方法は、超音波検査を実施する前にあらかじめ肝機能, HBs 抗原, α フェトプロテインのための採血を行ない, その結果が判明した後に超音波検査を実施した。超音波診断装置一台に医師2名を配置し, 超音波画像をビデオテープに録画し検査終了後にダブルチェックを行なった。癌が疑われる超音波所見を呈した症例に対する追跡調査, 紹介された医療機関からの最終報告あるいは市町村の保健婦からの報告により, 癌

の発見率および1996年7月31日における予後を調査した。また, 肝細胞癌の予後を比較するために, 対照として宮城県立がんセンターの一般外来発見肝細胞癌191例と, 3 か月から4 か月毎の超音波検査を含む厳重な経過観察を実施して早期発見に努めている宮城県立がんセンター肝臓外来発見肝細胞癌41例を用いた。

人間ドックは宮城県対がん協会において実施した。対象は市町村, 農協, 職域, 個人などであり, 1981年から1995年までの受検者は33,089人であった。ドックは日帰りであるため, 検査担当者は問診表の情報のみ知ることができた。超音波検査は医師または臨床検査技師(日本超音波学会認定超音波検査士1名を含む3名)が担当し, 超音波画像をビデオテープに録画し, 後日ビデオテープを2ないし3倍速再生してダブルチェックを行なった。癌が疑われる超音波所見を呈した症例に対して追跡調査を行ない, 癌の発見率について調査した。

表1 超音波スクリーニングでの発見癌症例数

診 断	地域集検 (n=16,515)		人間ドック (n=33,089)	
	発見数	発見率	発見数	発見率
肝細胞癌	23	0.139	10	0.030
胆管細胞癌	1	0.006	0	
肝内胆管癌	0		1	0.003
肝嚢胞腺癌	1	0.006	0	
胆嚢癌	6	0.036	2	0.006
膵臓癌	1	0.006	1	0.003
乳頭部癌	0		1	0.003
膵ラ島腫瘍	1	0.006	0	
腎細胞癌	5	0.030	8	0.024
副腎皮質癌	0		0	
大腸癌	0		1	0.003
合計	38	0.230	22	0.073

(宮城県対がん協会 1981-1995)

結 果

超音波地域集検で発見された悪性腫瘍は38例(0.230%)で, その内訳は肝細胞癌23例(0.139%), 胆管細胞癌1例(0.006%), 肝嚢胞腺癌1例(0.006%), 悪性膵ラ島腫瘍1例(0.006%), 腎細胞癌5例(0.030%)であった(表1)。肝細胞癌の3年, 5年および8年生存率(Kaplan-Meier法)はそれぞれ48.8%, 21.7%, 10.8%であった(図1)。一方, 宮城県立がんセンターの一般外来発見肝細胞癌の3年, 5年および8年生存率はそれぞれ17.0%, 10.9%, 5.8%で, 集検発見癌との間に有意差(一般化 Wicoxon 検定, $p<0.0001$)が認められた。宮城県立がんセ

図1 肝細胞癌症例の生存率 (Kaplan-Meier 法)

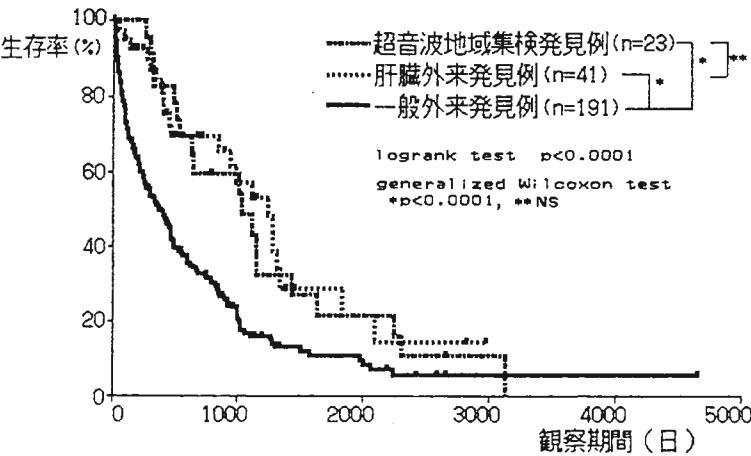
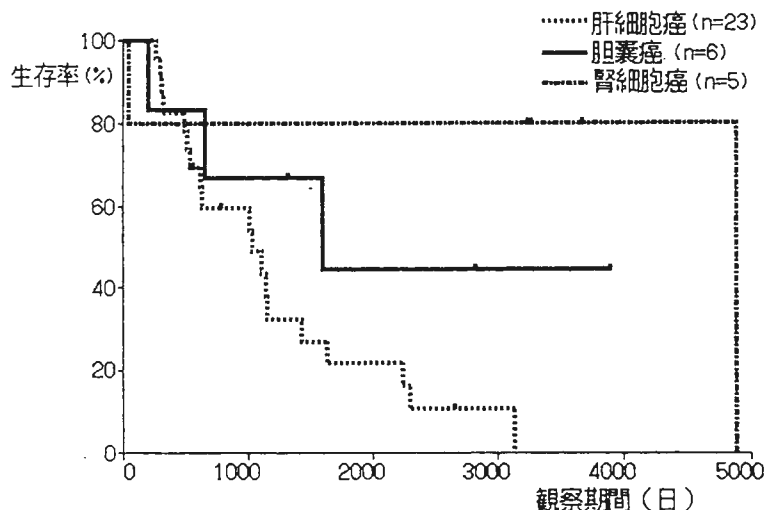


図2 肝胆膵超音波地域集検で発見された肝細胞癌, 胆嚢癌, 腎細胞癌症例の生存曲線 (Kaplan-Meier 法)



ンター肝臓外来発見肝細胞癌の3年, 5年および8年生存率はそれぞれ53.2%, 29.0%, 14.5%で, 集検発見癌との間に有意差はなかった(図1)。肝嚢癌の3年, 5年および8年生存率はそれぞれ66.7%, 44.4%, 44.4%, 腎細胞癌は全て80.0%であった(図2)。胆管細胞癌症例と膵臓癌症例は共に発見後6ヶ月で死亡した。肝嚢胞腺癌は発見後11年, 悪性ラ腫瘍は発見後12年を経過した現在も生存中である。発見数の多い肝細胞癌について腫瘍が単発で最大径2 cm以下であった細小肝癌例は4例(17.4%)であった。初回受検時に肝機能異常があった症例の逐年検診(経過観察)で発見された13例についてみると3例(23.1%)が単発で最大径2 cm以下であった。一方, 宮城県立がんセンターの一般外来発見肝細胞癌のなかで単発で最大径2 cm以下の症例は10例(5.2%), 肝臓外来発見肝細胞癌では18例(43.9%)であった。

人間ドックで発見された悪性腫瘍は22例(0.073%)で, その内訳は肝細胞癌10例(0.030%), 肝内胆管癌1例(0.003%), 胆嚢癌2例(0.006%), 膵臓癌1例(0.003%), 乳頭部癌1例(0.003%), 腎細胞癌8例(0.024%), 大腸癌1例(0.003%)であった(表1)。肝細胞癌について腫瘍が単発で最大径2 cm以下であった最小肝癌例は2例(20.0%)であった。

考 察

集団検診を行う条件²⁾として, 死亡率と罹患率が高いこと, 集団に適したスクリーニング法であること,

診断精度が高いこと, 疾患の早期発見に治療効果があること, 費用効果と費用便益のバランスがすぐれていること, 目的に対する有効性があること, 検査は安全であること, 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の8項目があげられる。このなかで癌検診での発見効率, 精度評価および費用効果分析などに影響するもっとも重要なものは, 罹患率と死亡率が高いことである。

久道は罹患率が10万人対40以上を集検に「なじむ」としている²⁾。われわれの地域集検での癌発見率をみると, 肝細胞癌が10万人対40以上であり, 胆嚢癌と腎細胞癌がそれに近い値となっている。それ以外の癌は集検における胃癌や大腸癌の発見率³⁾に比較しても二桁少ない。集検初回受診者における発見率は罹患率というよりはむしろ有病率であり, 実際の罹患率は発見率よりはかなり下回るのは明らかである。基準となる数値として何を用いるかは問題となるであろうが, 久道の10万人対40という数値を用いると検診の対象となりうるのは肝細胞癌のみであるといえる。

集検で発見された肝細胞癌は最大径2 cm以下の単発例が病院の一般外来よりも多く発見されている。また, 肝細胞癌の予後についても集検発見肝細胞癌症例と宮城県立がんセンター一般外来発見肝細胞癌症例の生存率との間には有意差が認められ, 集検により予後の改善は達成されていると考えられる。しかし, 8年生存率をみると両群の数値には大きな差はなく, 検診の目的である死亡率の減少が達成でき

るとは言い難いであろう。検診の目的が達成し得ないのであれば、肝胆膵癌は集検に「なじまない」と考えられる。また、超ハイリスク群のスクリーニングを行なっている肝臓外来発見肝細胞癌症例の予後と差がないことは、莫大な費用と労力を費やして新たなシステムを構築してまで集検を実施するメリットが少ないといえる。以上のような結果から宮城県対がん協会では1995年をもって肝胆膵超音波地域集検を打ち切った。なお、集検発見例よりも肝臓外来で早期発見例が多いのにもかかわらず両者の予後に差がないのは、肝臓外来発見例の方が肝予備機能が低いことによると推測され、今後の検討が必要である。

しかし、筆者らは集団検診以外における超音波スクリーニングまでも否定しているわけではない。少なくとも胃集検のように地域の「集団」を対象としたようなスクリーニングの形態は適切ではないと考えているのである。罹患率が低く死亡率が減少しないとはいえ、超音波スクリーニングで早期癌を発見された一個人にとってはそのスクリーニングは益するところが大きいのである。肝胆膵癌には集団を対象とした従来の「検診」とは異なった考えに基づくスクリーニングが必要であることは否定しない。

それではどのようなシステムが適しているのだろうか。著者らはハイリスク群が設定できる肝細胞癌⁶⁾については胆膵とは別のシステムを考える必要があると考えている。以前から主張しているように⁵⁾肝細胞癌については新たな検診システムを構築する必要はなく、人間ドックや老人保健法の基本健康診査などの「健診」で肝機能異常者や肝炎ウイルス陽性者などのハイリスク群を拾い上げ、これらを医療機関で「医療」として厳重に経過観察して早期発見・早期治療に努めるべきであると考えている。また、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療でC型肝炎ウイルスが消失した症例での肝細胞癌発生が抑制される⁶⁾ことから、「健診」で拾い上げたC型肝炎症例については積極的にインターフェロン治療を実施して1.5次予防に努めることも重要である。ただし、問題点としては医療側にも肝癌ハイリスク群についての理解不足がみられ⁷⁾、超音波検査やその他の精検技術レベルにも大きな差がある点である。したがって、現時点では健診機関が事後管理にも責任を持つ必要性がある。しかし、健診機関だけでは受診拡大に限度があるのは明らかであり、一方では医療側に対す

る啓蒙活動を行なって医療側の考え方の統一や技術レベルの向上にも努力して協力医療機関の拡大を図る必要がある。

胆膵その他の癌については発見頻度が少なく、死亡率の減少についての結論を得るのは困難で、胆膵の癌を目的としたスクリーニングのシステムを構築することは適切ではないであろう。癌の発見率は総合健診や人間ドックと消化器集検ではほとんど差がないとの報告⁸⁾もあり、胆膵その他の癌については人間ドックなどの総合的な「健診」の一部として超音波検査を導入して発見に努める以外にないと思われる。集団ではなく「個」を対象としたスクリーニングがどうあるべきかについては今後の検討が必要であるが、各地域、各医療機関などの実情に合ったシステムをそれぞれが構築していくべきであろう。

文 献

- 1) 久道 茂：検診と健診の違い，医学判断学入門（久道 茂著），南江堂，東京，1990，23-24.
- 2) 久道 茂：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 茂著），南江堂，東京，1990，39-41.
- 3) 山田達哉，池田 敏，岩崎政明，他：平成5年度消化器集団検診全国集計，消化器集団検診：1996，34(2)：156-174.
- 4) 新沢陽英，富樫 整，若林博人，他：肝癌ハイリスクの選定に基本健康診査を利用した超音波肝集団検診，消化器集団検診：1996，34(4)：470-474.
- 5) 小野寺博義，鶴飼克明，千田信之，他：集検発見肝細胞癌の予後から見た今後の対策，消化器集団検診：1995，33(6)：850-854.
- 6) Onodera H, Ukai K, Suzuki M et al.: Incidence of Hepatocellular Carcinoma after Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C, Tohoku J. Exp. Med.: 1997, 181: 275-283.
- 7) 増田英明，今村清子，依田 敏，他：施設検診発見肝癌の特徴とその予後に関する検討，消化器集団検診：1996，34(3)：348-353.
- 8) 田村政紀：21世紀へ向けての消化器集検は如何にあるべきか，消化器集団検診：1996，34(1)：86-91.

〔原 著〕

肝細胞癌ハイリスク群の取り扱いとその問題点

小野寺博義*・岩崎 隆雄**・鵜飼 克明*・鈴木 雅貴*
池田 卓***

Management of the High Risk Group of Hepatocellular Carcinoma

Hiroyoshi ONODERA*, Takao IWASAKI**, Katsuaki UKAI*, Masaki SUZUKI*
Tsuyoshi IKEDA***

*Department of Internal Medicine, Miyagi Cancer Center, Natori.

**Third Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

***Cancer Detection Center of Miyagi Cancer Society, Sendai.

要 旨

宮城県対がん協会でハイリスク群の経過観察中に発見された肝細胞癌症例と宮城県立がんセンター肝臓外来通院中に発見された症例では、後者で小さな腫瘍が多く予後もやや良好であった。この事実は、莫大な費用と労力を費やして健診機関がハイリスク群の管理をするメリットが少ないことを示唆している。ハイリスク群には慢性肝炎や肝硬変など治療を要する疾患も含まれており、経過観察は日常の指導や治療とともに被検者に身近な地元医療機関で医療として実施して肝癌の早期発見に努めるべきである。しかし、現実として医療側のハイリスク群に対する理解不足、超音波検査技術レベル格差などの問題があり、現時点では健診機関が責任を持ち要経過観察者をコントロールする必要性が残る。インターフェロンの肝癌発生の抑制効果は明らかで積極的に投与すべきであり、健診機関はこの点についての情報も被検者に充分与える必要がある。

はじめに

われわれは超音波地域集検での肝細胞癌（以下肝癌と記す）の発見率や予後の検討から、肝癌では新たな検診システムを構築する必要はなく、人間ドックや老人保健法の基本健康診査などの健診でハイリスク群を拾い上げ、医療機関で医療として経過観察して早期発見に努めるべきであると考えている^{1,2)}。また、C型肝炎患者に対するインターフェロン（以下IFNと記す）治療により肝癌発生の抑制効果が期待される³⁾ことから、健診で拾い上げたC型肝炎症例では積極的にIFN治療に努めることも重要である¹⁾。今回は、宮城県対がん協会の集検で拾い上げた肝癌ハイリスク群の経過観察中に発見された肝癌症例と宮城県立がんセンター肝臓外来通院中に発見された肝癌症例とを比較検討し、ハイリスク群の経過観察のあり方と問題点について検討を加える。また、IFNによる長期的な肝癌発生抑制効果についても検討する。

対象と方法

対象は宮城県対がん協会の超音波地域集検または人間ドックで肝機能異常やHBs抗原陽性を指摘され宮城県対がん協会で経過観察をしていた症例から発生した肝癌19例（以下集検経観時発見例と記す）、および宮城県立がんセンターの肝臓外来通院中に発見された肝癌53例（以下肝臓外来発見例と記す）である（表1）。これらの症例で腫瘍の大きさ、予後を比

*宮城県立がんセンター 内科

**東北大学 第3内科

***宮城県対がん協会 がん検診センター

表1 肝細胞癌症例各群の性別・年齢階級別症例数

年齢	宮城県対がん協会 集検経観時発見例		宮城県立がんセンター 肝臓外来発見例		宮城県立がんセンター 一般外来発見例	
	男	女	男	女	男	女
20-29	0	0	0	0	0	0
30-39	0	0	0	0	2	0
40-49	1	0	2	1	13	0
50-59	6	1	7	4	43	6
60-69	7	0	18	7	59	21
70-79	3	1	9	5	36	19
80-89	0	0	0	0	5	2
合計	17	2	36	17	158	48

表2 インターフェロン投与終了後3年以上経過した症例の性別・年齢別症例数

年齢	男	女
20 - 29	1	0
30 - 39	8	2
40 - 49	25	5
50 - 59	26	32
60 - 69	13	14
合計	73	53

較した。大きさは超音波検査などの画像診断により測定した。集検経観時発見例の中には日本肝癌研究会肝癌取り扱い規約の肉眼的進行程度の判定が困難な例があり、大きさは最大径2.0cm以下の単結節, 2.1cm以上で3.0cm以下の単結節, その他の3群に分けて検討した。対照として宮城県立がんセンター肝臓外来以外の外来受診者からの発見肝癌206例(以下一般外来発見例と記す)を用いた(表1)。この206例を発見年により1980年から1988年, 1989年から1991年, 1992年から1994年, 1995年から1997年7月1日の4群に分けて大きさや発見経緯を検討した。また, 集検経観時発見肝癌19例, 宮城県対がん協会で1992年4月現在経過観察中であったハイリスク群135例, 1994年2月から1996年2月までの宮城県立がんセンター肝臓外来(429例, 肝癌発生例を含む)での超音波検査間隔を検討した。

肝癌は1997年7月1日までの発見例とし, 予後は同日現在で計算した。生存率の計算はKaplan-Meier法を用い, 有意差検定はlogrank検定を用いた。大きさの比較, 発見経緯の比較では χ^2 検定を用いた。

INFの効果は宮城県立がんセンターでIFNを投与したC型慢性活動性肝炎273例中, 1997年7月1日に投与終了後3年以上経過し効果判定可能であった126例(表2)を対象とした。著効症例と非著効症例,

表3 投与したインターフェロンの種類と投与量

インターフェロンの種類	総投与量	一日投与量(MU)	症例数
natural IFN- α	480 MU 以上	6	51
	480 MU 未満	3 または 6	23
rIFN- α 2a	480 MU 以上	6 または 9	7
	480 MU 未満	3, 6 または 9	9
rIFN- α 2b	480 MU 以上	6, 9 または 10	6
	480 MU 未満	3, 6, 9 または 10	16
natural IFN- β	252 MU 以上	6	13
	252 MU 未満	3 または 6	1

complete responder (以下CRと記す) と non-responder, 充分量投与群と少量投与群に分けて人年法により肝癌罹患率を求めた。充分量投与群とは α 2a, α 2b および natural α の場合は総投与量が480MU(6 MUを2週間連日, その後週3回22週間投与した量)以上, natural β の場合には252MU(6 MUを連日6週間投与した量)以上の群である。投与したINFの種類と総投与量を表3に示した。

結 果

集検経観時発見例の3年, 5年, 8年生存率はそれぞれ37.5%, 22.5%, 22.5%, 肝臓外来発見群では59.9%, 36.1%, 18.1%, 一般外来発見例では18.1%, 11.6%, 5.8%であった(図1)。一般外来発見例と集検経観時発見例($p<0.05$), 一般外来発見例と肝臓外来発見例($p<0.0001$)との間には有意差があったが, 集検経観時発見例と肝臓外来発見例との間に有意差はなかった($p=0.3156$)。最大径2.0cm以下の単結節例は集検経観時発見例では21.1%, 肝臓外来発見例では41.5%, 一般外来発見例では5.8%であった。2.1cm以上3.0cm以下の単結節例の割合はそれぞれ10.5%, 13.2%, 4.4%であり(図2)有意差($p<0.0001$)があった。二群ずつでは一般外来発見例と集検経観時発見例($p<0.05$), 一般外来発見例と肝臓外来発見例($p<0.0001$)との間には有意差

図1 肝細胞癌各群の生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

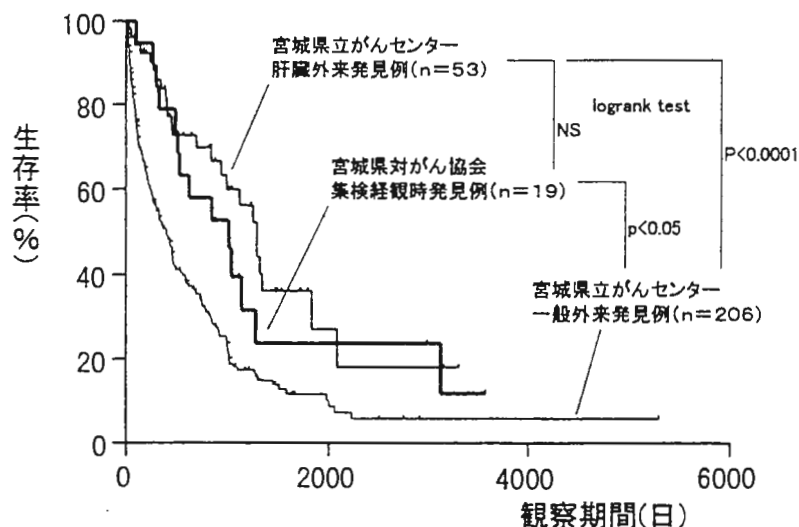
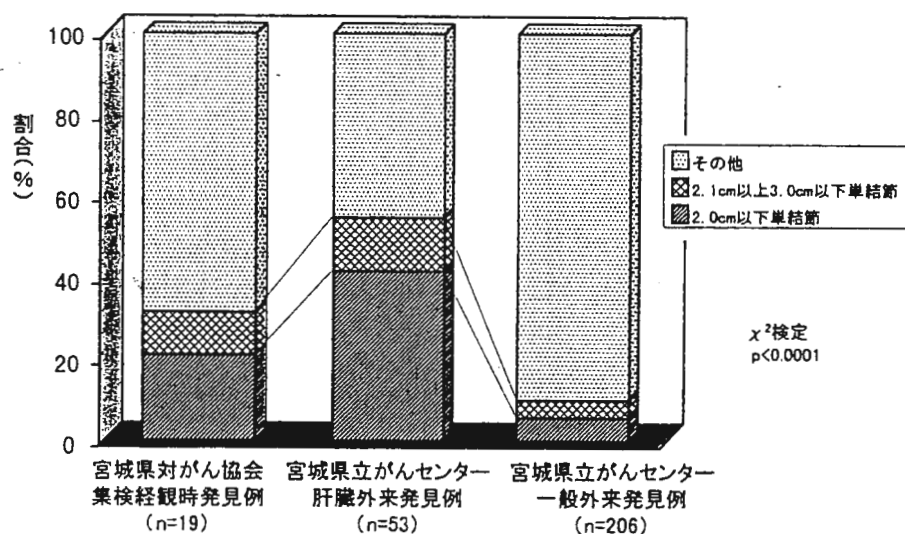


図2 肝細胞癌各群における腫瘍の大きさ



があったが、集検経観時発見例と肝臓外来発見例との間に有意差はなかった ($p=0.2061$)。超音波検査間隔は協会経観時発見肝癌例で 361.3 ± 327.7 日 (平均値 $\pm$ 標準偏差)、宮城県対がん協会ハイリスク群で 376.1 ± 166.2 日、宮城県立がんセンター肝臓外来で 103.3 ± 37.6 日であった (表4)。

一般外来発見例の発見経緯では他院で肝癌発見後に紹介となる症例が1988年以前の30.0%に比べ、1995年から1997年には70.5%と増加していた。他院からの紹介だが肝癌は宮城県立がんセンター初診時に発見された症例は1988年以前の34.0%に比べ、1995年から1997年には13.1%と低下していた (図3: $p=0.1961$)。他院で発見後紹介された肝癌113例中最大

表4 経過観察時の超音波検査間隔

群	症例数	超音波検査間隔 (日) (平均値 $\pm$ 標準偏差)
宮城県対がん協会 集検経観時発見肝癌症例	19	361.3 ± 327.7
宮城県対がん協会 経過観察中の肝癌ハイリスク群	135	376.1 ± 166.2
宮城県立がんセンター 肝臓外来	429	103.3 ± 37.6

径2.0cm以下の単結節例は1991年以前は0%であったが、1995年から1997年には7.0%であった。2.1cm以上3.0cm以下の単結節例の割合は1988年以前は0%であったが、1992年から1995年は10.7%、1995年から1997年には9.3%であった (図4: $p=0.4493$)。

図3 宮城県立がんセンター—一般外来で発見された肝細胞癌の発見経緯

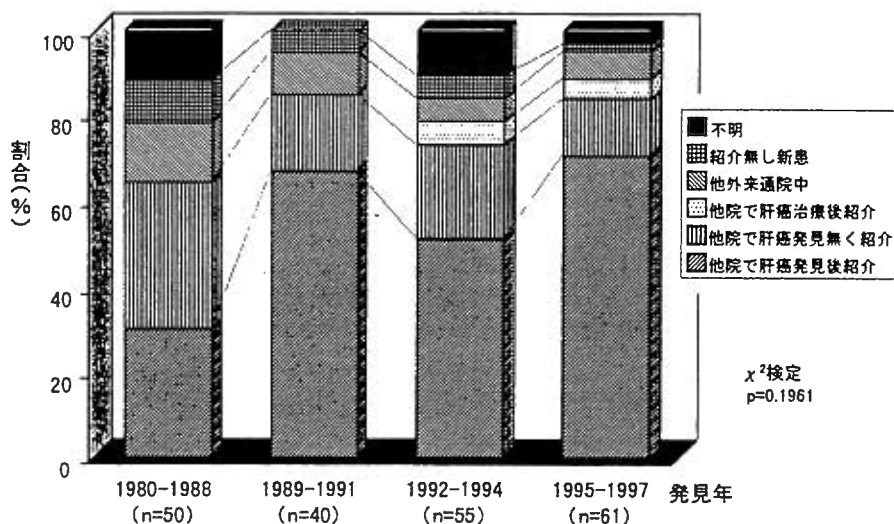
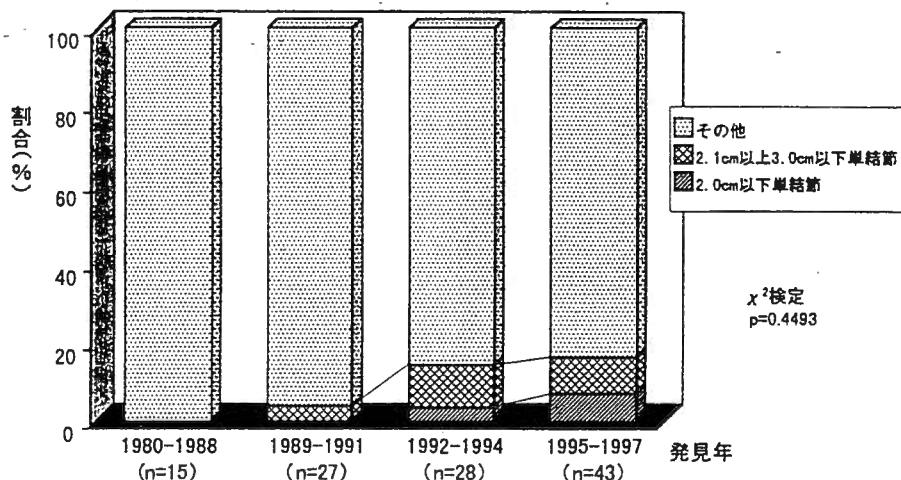


図4 他院で発見後に宮城県立がんセンターに紹介されてきた肝細胞癌症例の腫瘍の大きさ



この113例中で HCV 抗体と HBs 抗原の両者を測定した92例では B 型 6 例, C 型 72 例, B & C 型 2 例, 非 B 非 C 型 12 例であった。

次に経過観察について示唆に富む症例を呈示する。症例は 71 歳男性で町の健診で肝機能異常を指摘され地元の A 医院通院中であつたが, 1988 年 5 月に宮城県対がん協会の健診を受診し肝機能異常を指摘された。A 医院のほかに一年に一度宮城県対がん協会でも経過観察を開始した。1993 年 2 月を最後に経過観察を全面的に A 医院に依頼。以後は A 医院で 3 ケ月毎の血液検査を実施したが超音波検査は超音波診断装置がなく実施しなかった。1997 年 2 月に宮城県対がん協会の健診を再び受診し, 超音波検査で多発性の肝癌が発見された (図 5)。この症例は HCV 抗体

陽性であった。

INF 投与終了後に発生した肝癌は全 273 例中 6 例 (表 5) であったが, IFN 投与終了後 3 年以上の経過観察後に発生したのは 2 例であった。充分量投与群, 著効症例, CR からの発生はなかった (表 6)。

考 察

集検経観時発見例と肝臓外来発見例の予後は一般外来発見例より有意に良好で, ハイリスク群を経過観察し発見することで予後の改善がなされている。肝臓外来発見例の 3, 5 年の予後は集検経観時発見例よりもやや良好で, 最大径 3.0 cm 以下の単結節例の割合も肝臓外来発見例の方が集検経観時発見例よりもやや多い。このように宮城県対がん協会の経過

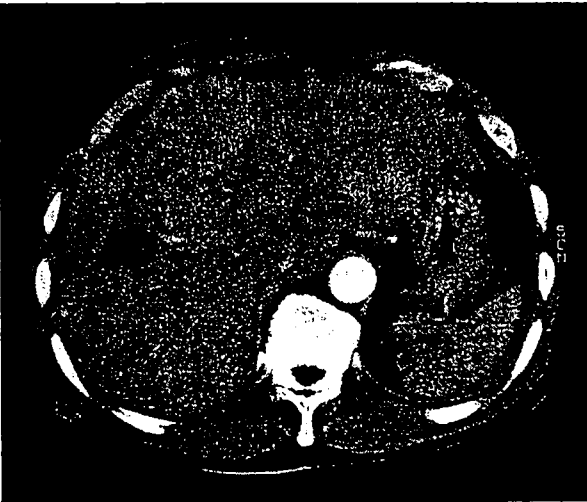
表 5 インターフェロン投与後に発生した肝細胞癌

症例 番号	年齢	性	使用 IFN	総投与量(MU)	治療効果	HCV-RNA ジェノタイプ	IFN 終了から肝癌 発生までの期間
1	66	M	nIFN-α	264	NR	1b	2ヵ月
2	56	M	nIFN-β	252	NR	1b	3ヵ月
3	67	M	nIFN-α	36	NR	2a	1年2ヵ月
4	57	F	rIFN-α2b	126	NR	2a	8ヵ月
5	53	M	rIFN-α2b	260	NR	NT	4年1ヵ月
			nIFN-α				
6	56	M	rIFN-α2a	444	NR	1b	4年1ヵ月

nIFN :natural IFN, rIFN:recombinant IFN, NR:Non-responder, NT:not tested

症例3では血小板減少で投与中止, 症例5ではALT, AST上昇したためIFNの種類を変更

図 5 症例 (71歳男性) の肝癌発見時の CT 所見



観察中発見例と宮城県立がんセンターの肝臓外来発見例では、後者に小さな腫瘍が多く予後もやや良好である。この事実は健診機関が莫大な費用と労力を費やしてハイリスク群の管理を実施することにあまりメリットがないことを示唆しているといえる。拾い上げたハイリスク群は身近な医療機関で医療として事後指導および経過観察を実施して肝癌の早期発見に努めるべきであろう。なお、集検経観時発見例に小さな肝癌が少ない理由としては超音波検査間隔が宮城県対がん協会では約1年と長いことがあげられる。超音波検査の間隔は3ヶ月前後とする報告^{4),5)}が多い。宮城県対がん協会では3ヶ月毎の経過観察ができなかった理由にマンパワー不足があげられる。また、経過観察は宮城県対がん協会（仙台）で実施したが、遠隔地では往復の時間や交通費などの負担が大きく（離島の被検者は一泊二日必要）短期間での呼び出しが不可能であった。健診機関でも頻繁な経過観察で早期発見率は増加するであろう。実際にハイリスク群の管理検診で小さな肝癌が発見されて

表 6 インターフェロン投与終了後3年以上経過した症例での肝細胞癌罹患率

群	症例数	観察年	肝癌発生数	肝癌罹患率*
充分量投与症例	77	284.8	0	0
少量投与症例	49	205.6	2	972.8
著効症例	53	205.7	0	0
非著効症例	73	284.7	2	702.5
Complete responder	34	131.9	0	0
Non-responder	78	293.5	2	681.4

*: 対 100,000 観察年

いる^{6),7)}。しかし、ハイリスク群には慢性肝炎や肝硬変など治療を要する疾患が含まれ、生活指導や治療を行うためには被検者にとり身近な地元医療機関との連携が必須であると考ええる。

ハイリスク群の経過観察を医療機関に委託する場合の問題点として医療側のハイリスク群への理解不足⁷⁾、超音波検査技術レベル格差などがある。今回のデータでは他院で肝癌発見後紹介となる例が増加しているが、最大径3.0cm以下の単結節例は15%にすぎない。このような症例の87%が肝炎ウイルス陽性であることから、地元医療機関での早期発見率を増加させることが急務である。他院で肝癌を発見された症例の中には健診未受検者や健診後の経過観察を怠っていた者も含まれると推測されるが、このような者には三原ら⁸⁾が指摘しているように啓蒙活動を行い健診の場に引き出すことが重要である。また、地元医療機関はハイリスク群での3ヶ月毎の超音波検査の必要性⁹⁾を理解し、超音波診断技術レベルの向上に努める必要がある。しかし、直ちにこれを実現することは現実的に困難であると思われ、現時点では健診機関が責任を持ち要経過観察者をコントロールする必要性が残る。たとえば経過観察の必要性につ

いての啓蒙, 経過観察に適した医療機関の紹介, 経過観察を受けているか否かの追跡調査, 場合によっては定期的な超音波検査の実施などである。

一方, 特定の専門的医療機関に経過観察者が集中することにより当該医療機関のマンパワーが不足する。この解決には専門的医療機関と地元医療機関とがネットワークを形成し経過観察を実施する必要がある。宮城県立がんセンターでは日常の指導や投薬は住居近くの医療機関に依頼し, 3ヶ月に一度宮城県立がんセンターでも超音波検査を含む経過観察を行うことを原則としており, データは日常的にフィードバックしている。さらに, 年に1, 2回の研究会を主催して治療成績や最新知見を報告している。まだ限られた医療機関との連携ではあるが, 患者にとっては日々身近な主治医に相談することができるメリットがあり, 宮城県立がんセンター肝臓外来としては多くの症例の経過観察が実施可能となる。

C型肝炎患者では肝癌の発生を抑制することも重要である。IFNによる肝癌発生が抑制されるとの報告¹⁰⁾がみられる。IFN投与終了後短期間で発生した肝癌はIFN投与前から潜在している可能性があるため3年以上経過した症例で検討したが, 今回のデータでも肝癌発生の抑制効果は示唆されている。3年以上経過した後の発生肝癌は2例と少ないが, 著効症例, CRからの発生はない。444MUを投与した症例からの発生はみられたものの, 480MU以上発生した群からの発生はなかった。IFN投与後に発生した全6例をみてもCRからの発生はない。現時点では肝生検が必須である(註: 1997年10月からフェロンについては肝生検が必須ではなくなった)ためにIFN治療を実施する医療機関は限定されている。したがって, 健診機関はこの点についての情報も被検者に充分与えて, 希望する者にはIFN治療を実施している医療機関を照会する責任がある。

本論文の内容は第36回日本消化器集団検診学会総会(浜松, 1997年5月)および第35回同秋季大会(鹿

児島, 1997年11月)において発表した。

文 献

- 1) 小野寺博義, 鶴飼克明, 千田信之, 他: 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: 1995, 33(6): 850-854.
- 2) 小野寺博義, 岩崎隆雄, 池田 卓, 他: 地域を対象とした肝胆膵がん集団検診の限界, 消化器集団検診: 1997, 35(4): 541-544.
- 3) Onodera H, Ukai K, Suzuki M et al: Incidence of Hepatocellular Carcinoma after Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C, Tohoku J. Exp. Med.: 1997, 181: 275-283.
- 4) 廣瀬雄一: 腹部超音波検診によって発見された肝細胞癌の臨床的特徴, 消化器集団検診: 1992, 94: 77-85.
- 5) 島田宣浩, 並木正義, 小幡 裕, 他: 肝細胞癌に対する集団検診方式の検討, 消化器集団検診: 1993, 31(2): 24-31.
- 6) 河村 奨, 有山重美, 稲本善人, 他: 地域逐年肝癌 high risk group 検診〜第3報〜, 消化器集団検診: 1995, 33(2): 144-150.
- 7) 増田英明, 今村清子, 依田 敏, 他: 施設検診発見肝癌の特徴とその予後に関する検討, 消化器集団検診: 1996, 34(3): 348-353.
- 8) 三原修一, 吉岡律子, 佐渡美智代, 他: 腹部超音波検診にて発見された悪性疾患の実態: 消化器集団検診: 1995, 33(1): 69-79.
- 9) 真島康雄: ハイリスクグループと早期診断(集団検診も含めて), 消化器セミナー: 1992, 48: 45-56.
- 10) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S. et al.: Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis, Lancet: 1995, 346: 1051-1055.

高血圧症合併インスリン非依存糖尿病 (NIDDM) 患者における早期糖尿病性腎症に対する 塩酸イミダプリルの効果

佐々木 明 徳 鈴 木 裕

は じ め に

早期糖尿病性腎症の時期に尿中に増加するアルブミン (uAlb) は陰性荷電蛋白である¹⁾。これは糖尿病性腎症の初期に増加し, microalbuminuria と呼ばれる。このような微量蛋白の尿中排泄は糸球体基底膜の charge barrier 障害に関連²⁾する。すなわち基底膜の荷電は, 糖尿病ではより正に変化していることが予想され, 負に荷電した Alb は, 糖尿病ではより多く腎糸球体基底膜から漏出すると考えられる。一方, Alb とは異った等電点を有する尿中トランスフェリン (uTf) がより早期の診断マーカーになるとする報告もある^{3)~7)}。

糖尿病性腎症の治療として, ACE 阻害薬 (ACEI) の降圧効果と蛋白尿減少効果が報告されている⁸⁾⁹⁾。また microalbuminuria の時期から顕性腎症への進展を抑制するために ACEI が有用である, との報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。

そこで今回, われわれは高血圧および microalbuminuria を合併したインスリン非依存糖尿病 (NIDDM) 患者に対し, ACEI である塩酸イミダプリルを投与し, 早期糖尿病性腎症の指標として uAlb, uTf の推移について検討を行った。

I. 対 象 と 方 法

対象は, 当科糖尿病外来に定期的に通院しているインスリン非依存糖尿病 (NIDDM) 患者で, uAlb が 30mg/gCr 以上かつ高血圧分類¹²⁾にて基準を満たした高血圧未治療症例 5 例を対象とした。すなわち, 収縮期血圧 (SBP) 140mmHg 以上, 拡張期血圧 (DBP) 90mmHg 以上のいずれか一方を満たす症例である。主な臨床背景を表 1 に示した。平均年齢は 68 歳, 糖尿病の平均罹病期間は 11 年であった。治療法は経口血糖降下剤治療例が 4 名, インスリン療法が 1 名であった。網膜症については, 単純性, 増殖性がそれぞれ 2, 1 例であった。血糖コントロールは

空腹時血糖 (グルコースオキシダーゼ法にて測定) および HbA_{1c} (HPLC 法にて測定) で評価した。投与前の空腹時血糖および HbA_{1c} の平均値はそれぞれ 166mg/dl, 7.4% であった。

uAlb, uTf, および尿中クレアチニン (uCr) の測定には外来受診時の随時尿を用いた。Tf は, ラテックス凝集法 (日本 DPC コーポレーション) により測定を行った¹³⁾。すなわち, 検体とラテックス懸濁液の反応により, 検体中の Tf とラテックス粒子に吸着した抗 Tf 抗体は抗原抗体反応を開始する。ラテックス粒子の凝集反応を吸光度変化としてとらえたときに, その変化量が検体中の Tf 濃度に比例する。既知濃度の標準品を使用し検量線を作成, 検体中の Tf 濃度を求めた。(測定波長は, 主波長が 570nm, 副波長が 800nm)。Alb は, 免疫比濁法 (日本 DPC コーポレーション) により測定を行った¹⁴⁾。すなわち, uAlb と試薬中の抗ヒト Alb 抗体が起こす抗原抗体反応を直接濁度として定量した (主波長が 340nm, 副波長が 700nm)。uCr をアルカリ性ピクリン酸法で測定し, uAlb と uTf の値は, Cr との重量比 (Albumin index, Transferrin index, mg/gCr) として換算した。

これらの症例に対し, 塩酸イミダプリル 1 日 5 mg (朝食後 1 回) を 24 週間経口投与した。uAlb と uTf は, 投与前, 投与 4, 8, 12, 24 週後に測定し, 同時

表 1 臨 床 背 景

症例数 (男性/女性)	5 (2/3)
年齢 (歳)	68±3.2
罹病期間 (年)	11±2.1
食事療法/経口剤/インスリン	0/4/1
網膜症 (なし/単純性/増殖性)	2/2/1
空腹時血糖 (mg/dl)	166±19.7
HbA _{1c} (%)	7.4±0.3
収縮期血圧 (mmHg)	150±7.7
拡張期血圧 (mmHg)	84±5.3
総コレステロール (mg/dl)	187±13.7
中性脂肪 (mg/dl)	103±22.7
HDL-コレステロール (mg/dl)	51±7.9

(mean±SE)

に血圧を坐位にて測定した。

統計処理には、uAlb、uTfとも、補正值について対数変換を行い、paired-t testにて検定を行った。

Ⅱ. 結 果

1. 降 圧 効 果

全症例のSBP、DBP、および平均血圧(MBP)の経時的変化を図1に示した。SBPは投与前 157 ± 5.8 mmHg (M $\pm$ SE 以下同じ)に比し、投与24週で 142 ± 3.7 mmHgと有意($p < 0.05$)な低下を認めた。DBPは投与前 84 ± 6.1 mmHgから投与12週で 75 ± 6.6 mmHgと有意($p < 0.05$)な低下を認めた。また、MBPは投与前 108 ± 5.6 mmHgから投与8週で 102 ± 4.4 mmHgと有意($p < 0.03$)な低下を認め、投与12週でも 98 ± 5.1 mmHgと有意($p < 0.02$)な低下を認め、投与24週でも 100 ± 4.0 mmHgと低下傾向を認めた。

2. uAlb, uTf 排泄の推移

uAlb, uTf 排泄の経時的変化を図2に示した。

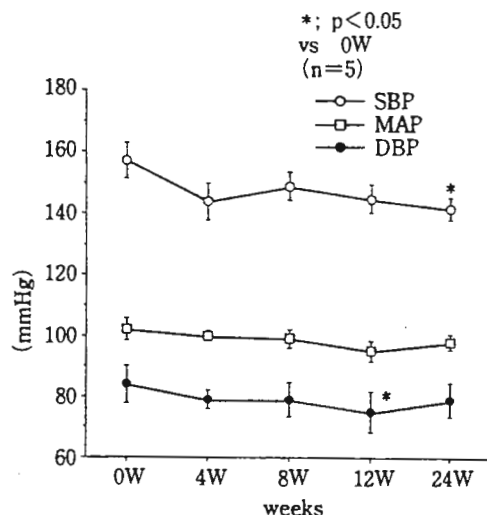


図1 血 圧 の 推 移

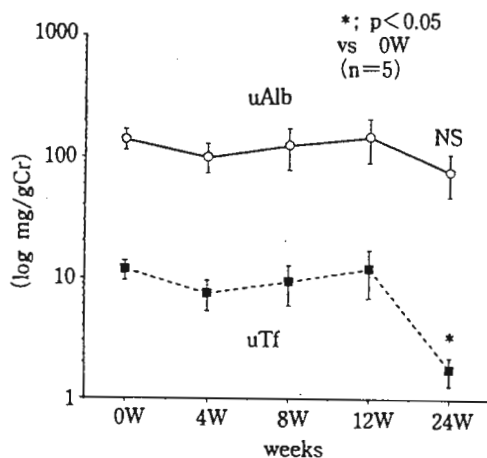


図2 uAlb および uTf の推移

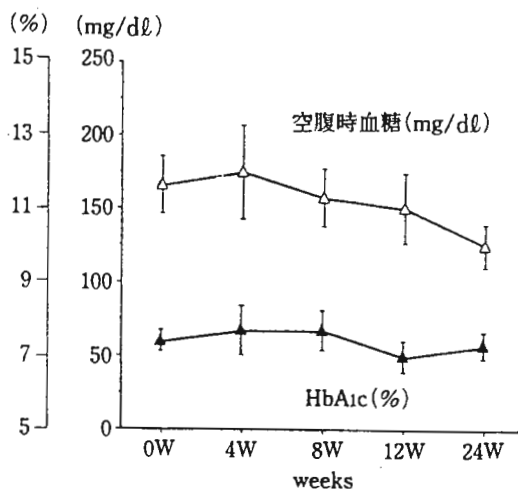


図3 空腹時血糖および HbA_{1c} の推移

uAlbは投与前 141.5 ± 27.4 mg/gCrから投与24週で 77.1 ± 29.3 mg/gCrと低下傾向を認めた。一方、uTfは投与前 11.68 ± 2.11 mg/gCrから投与24週で 1.76 ± 0.47 mg/gCrと有意($p < 0.05$)な低下を認めた。

3. 血糖コントロールの推移

空腹時血糖および HbA_{1c} の経時的変化を図3に示した。投与前値 166 ± 19.7 mg/dL, $7.4 \pm 0.3\%$ に比し、投与後各週で有意差を認めなかった。

4. 血清脂質の推移

投与24週の血清総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロールはそれぞれ 183 ± 15 mg/dL, 92 ± 32 mg/dL, 54 ± 6.8 mg/dLであり、投与前値に比し有意差を認めなかった。

5. 副作用および異常検査値

副作用と思われる自覚症状の出現、諸検査値の異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

本邦で開発された ACEI である塩酸イミダプリルは、その化学構造中にメルカプト基を持たず、プロドラッグとして、経口投与後に生体内で加水分解を受け、ジアシド体に変換され作用する。このことから1日1回投与での有効性と安全性が報告されている¹⁵⁾。

また、ACEI には降圧作用のみならず、糸球体基底膜血管壁での size barrier と charge barrier を保持し、蛋白尿抑制効果を有することが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

我々はこのような ACEI による糸球体基底膜の陰性荷電減少阻止効果に着目し、ACEI である塩酸イミダプリルを、高血圧を有する早期糖尿病性腎症患者に投与した。そして早期糖尿病性腎症の指標であ

る uAlb および uTf を測定した。

その結果, ACEI である塩酸イミダプリルは, 降圧効果に加え, uAlb および uTf の低下作用を示した。

本検討では, uAlb に比し uTf の有意な改善を認めたが, uAlb, uTf とも12週までは変化を認めず, 24週で改善しており, 症例数が5例と少ないこともこの結果に影響していると考えられる。今後, 長期の経過観察および症例数の追加が必要と考えられる。

また, 今回の検討では随時尿を採取し, クレアチニンで補正した値を用いた。microalbuminuriaの評価には24時間蓄尿の検体を用いる¹⁾ことが多い。しかしクレアチニン補正值でも, 糖尿病性腎症の指標として有用であるとの報告¹⁸⁾¹⁹⁾もみられることから, 本成績は信頼し得ると考えられる。

また本剤 5 mg/day, 24週間の経口投与にて, 糖代謝に悪影響を及ぼさず, 咳嗽などの副作用症状の発現も認められなかったことから, 本剤の安全性が確認された。

結

語

ACEI である塩酸イミダプリルは早期糖尿病性腎症の進展を阻止する可能性が示唆された。また, 早期糖尿病性腎症の治療指標として, uAlb のみならず, uTf についても早期の指標となる可能性が示唆された。

文

献

- 1) Mogensen, C.E. and Christensen, C.K.: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med.*, 311: 89-93, 1984.
- 2) Parthasarathy, N. and Spiro, R.G.: Effect of diabetes on the glycosaminoglycan component of the human glomerular basement membrane. *Diabetes*, 31: 738-741, 1982.
- 3) O'Donnell, M.J., Martin, P., Florkowski, C.M. et al.: Urinary transferrin excretion in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 8: 657-661, 1991.
- 4) Bernard, A.M., Ouled Amor, A.A., Goemaere-Vanneste, J. et al.: Microtransferrinuria is a more sensitive indicator of early glomerular damage in diabetes than microalbuminuria. *Clin Chem*, 34: 1920-1921, 1988.
- 5) McCormick, C.P., Konen, J.C. and Shihabi, Z.K.: Microtransferrinuria and microalbuminuria. *Clin Physiol Biochem*, 8: 53-58, 1990.
- 6) 中島直樹, 杉村隆史, 石丸敏之ほか: 糖尿病における尿中トランスフェリンの測定と合併症との関連. *医学と薬学*, 31: 723-729, 1994.
- 7) 金内雅夫, 西岡久之, 赤井真弓ほか: 糖尿病患者における尿中微量トランスフェリン測定の意義. *新薬と臨牀*, 43: 209-216, 1994.
- 8) Taguma, Y., Kitamoto, Y., Futaki, G. et al.: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med.*, 313: 1617-1620, 1985.
- 9) Rossing, P., Hommel, E., Smidt, U.M. et al.: Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes*, 42: 715-719, 1993.
- 10) Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P. et al.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.*, 329: 1456-1462, 1993.
- 11) Kasiske, B.L., Kalil, R.S.N., Ma, J.Z., et al.: Effect of anti-hypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Am. Intern. Med.*, 118: 129-138, 1993.
- 12) The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.*, 153: 154-183, 1993.
- 13) 遠藤隆, 佐藤雅子, 平田洋子ほか: 尿中トランスフェリン測定の基礎検討—スベリオル・マイクロトランスフェリン測定キット—. *医学と薬学*, 28: 1055-1061, 1992.
- 14) Teppo, A.M.: Immunoturbidimetry of albumin and immunoglobulin G in urine. *Clin Chem*, 28: 1359-1361, 1982.
- 15) 猿田享男, 尾前照雄, 飯村政ほか: 本態性高血圧症に対するアンジオテンシン I 変換酵素阻害薬 Imidapril (ACE/TA-6366) 単独投与時の有効性, 安全性の検討—多施設共同オープン試験—. *臨床医薬*, 7: 2485-2504, 1991.
- 16) Morelli, E., Loon, N., Meyer, T. et al.: Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes*, 39: 76-82, 1990.
- 17) Remuzzi, A., Ruggenti, P., Mosconi, L. et al.: Effect of low-dose enalapril on glomerular size-selectivity in human diabetic nephropathy. *J. Nephrol.*, 6: 36-43, 1993.
- 18) 佐藤昌志, 灰塚尚敏, 朝倉裕士ほか: 随時尿の蛋白/クレアチニン比による一日尿蛋白量としての評価と問題点. *日腎会誌*, 38: 8-12, 1996.
- 19) Bennett, P.H., Haffner, S., Kasiske, B.L. et al.: Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.*, 25: 107-112, 1995.

症例報告

腫瘍内にビリルビン生成を認めた胃平滑筋腫の1例

宮城県立がんセンター外科

橋本 博史 遠藤 公人 三国 潤一
角川陽一郎 神山 泰彦 藤谷 恒明
小野日出麿 菅原 暢 大内 清昭

症例は70歳の女性。胃噴門部に6×4cm大の粘膜下腫瘍を認め噴門側胃切除術を施行した。病理組織学的には胃平滑筋腫と診断され、腫瘍内には石灰化とともに、黄色の色素沈着を認めた。色素はSchrorl反応, Hall法が陽性であり、ビリルビンと考えられた。腫瘍組織内にはBerlin blue染色陽性のヘモジデリンと多数のマクロファージの浸潤を認めた。腫瘍は胆道系とは交通なく、胃粘膜に潰瘍も認めなかったことより、腫瘍内出血巣において、マクロファージにより貪食されたヘモグロビンがビリルビンへ変換された可能性が示唆された。

Key words: bilirubin formation in tumor, gastric leiomyoma, macrophage

はじめに

胃平滑筋腫は良性胃粘膜下腫瘍のうちで最も多くみられるものである¹⁾²⁾。一方、ビリルビンは通常、ヘモグロビンのヘムから脾、骨髄などの網内系細胞により生成されるもので、胆道系と交通のない腫瘍内にビリルビンが局在することは極めてまれである。今回、我々は、胃平滑筋腫の腫瘍結節内に黄色の色素を認め、その色素をビリルビンと同定しえた1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：70歳、女性
主訴：心窩部痛
既往歴：昭和35年、虫垂切除、昭和43年より、慢性関節リウマチにて加療中。
家族歴：特記すべきことなし。
現病歴：平成6年夏頃からときおり心窩部痛あり、平成7年2月、全身倦怠感、食欲不振も認め、近医を受診した。上部消化管造影X線検査で異常を指摘され、当院内科紹介となった。上部消化管内視鏡で、噴門部に二こぶ状の粘膜下腫瘍を認め、3月28日、精査目的で入院となった。
入院時現症：身長153cm、体重44.3kg、血圧132/64 mmHg。眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄疸はみられな

い。心窩部に軽度の圧痛を認める以外、胸腹部身体所見は異常なく、表在リンパ節腫脹も認めなかった。

入院時検査所見：特記すべき異常を認めなかった。腫瘍マーカーではAFP 3ng/ml, CEA 2.7mg/ml, CA19-9 69U/mlといずれも正常範囲内であった (Table 1)。

上部消化管造影X線検査所見：胃噴門部後壁にbridging foldを伴う計6.5cm、高さ2cmの山田II型の隆起性病変を認めた。

上部消化管内視鏡所見：噴門部後壁に二こぶ状の40×30mm大の粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 1)。病変部粘膜に潰瘍の所見はみられなかった。

超音波内視鏡所見：第3層下に存在する腫瘍により第4層は中断されていた。径は52mm、内部エコーは

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5,000 / μ l	LDH	261 IU/dl
RBC	358×10 ⁴ / μ l	γ -GTP	16 IU/dl
Hb	10.9 g/dl	ChE	1,651 IU/dl
Ht	31.6 %	BUN	16.0 mg/dl
Plt	26.8×10 ⁴ / μ l	Crea	0.60 mg/dl
T.P	7.1 mg/dl	Na	143 mEq/dl
T. Bil	0.63 mg/dl	K	4.0 mEq/dl
D. Bil	0.10 mg/dl	Cl	106 mEq/dl
AST	19 IU/dl	AFP	3 mg/ml
ALT	11 IU/dl	CEA	2.7 mg/ml
ALP	95 IU/dl	CA19-9	69 U/ml

<1997年7月2日受理>別刷請求先：橋本 博史
〒989-16 宮城県柴田郡柴田町大字船岡字大沼端1
-1 陸上自衛隊船岡駐屯地医務室

Fig. 1 Endoscopic examination reveals a sub-mucosal tumor with a diameter of 40×30mm in the posterior wall of the cardia. The surface of the tumor was two-humped form.

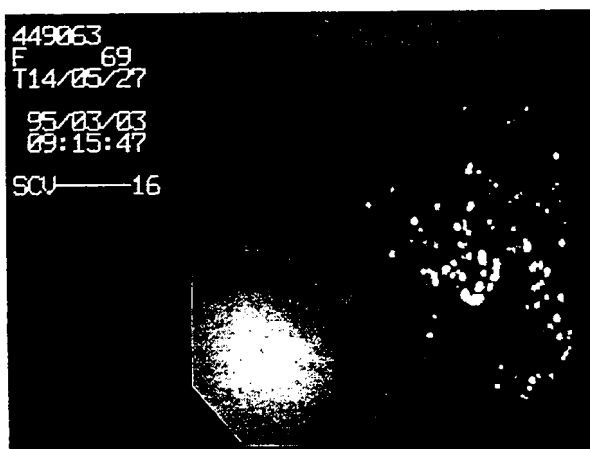
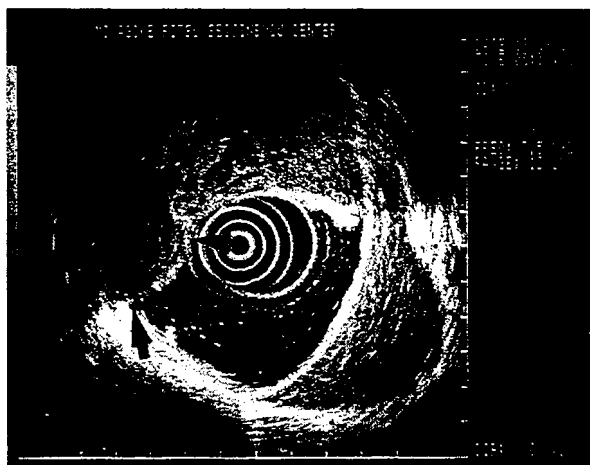


Fig. 2 Endoscopic ultrasonography reveals mixed irregular patterns of a tumor showing extramural growth.



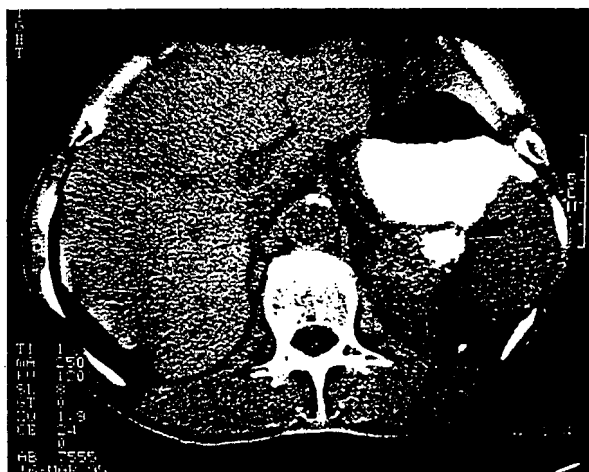
mixed irregular type であり、壁外性に発育していた (Fig. 2)。

腹部 CT 所見：胃噴門部後壁に接して、リング状石灰化と板状石灰化を伴った low density area を認めた。ほぼ円形で径は4cm 程度であり、境界は明瞭で浸潤傾向はみられなかった (Fig. 3)。

以上より胃平滑筋腫（肉腫の可能性も否定できず）と診断し、9月18日、手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹。腹水、腹膜播種、肝転移なし。胃底部後壁に壁外性に突出する腫瘍を認めた。周囲組織への浸潤、癒着、リンパ節腫脹はなかった。噴門側胃切除、D₁+No. 7郭清を行い、幽門形成を

Fig. 3 Computed tomography shows a round-shaped low density tumor with calcifications.



追加した。

肉眼所見：胃底部後壁に6×4×4cm 大の壁外に突出する腫瘍を認め、断面では、壊死組織が充満しており、一部壁が硬化していた (Fig. 4)。

病理組織所見：固有筋層に連続して平滑筋細胞の束状の増生からなり、ところどころに石灰化を伴っている。cellularity は高いものの、核の腫大やクロマチンの増量などの核異型はみられず、核分裂像も認めなかった (Fig. 5)。以上の所見より胃平滑筋腫と診断した。腫瘍組織中にはマクロファージが散在していた。

腫瘍内には石灰化とともに黄色の色素沈着を認めた (Fig. 6a, 6b)。このため、この色素の性状につき同定を試みた。3つの組織学的診断法を用い、黄色の色素の同定を行った (Fig. 7)。Schmorl 反応はリポフスチン、メラニン等の銀好性顆粒のもつ還元性を利用し、フェリシアン化カリウムと塩化第2鉄を作用させ深青色の沈澱を生じさせるものである。Hall 法は胆汁色素を塩化第2鉄で酸化し、緑色を呈させるもの、Berlin blue 染色は3価の鉄イオンがフェロシアン化カリウムも結合し、青色のフェロシアン化鉄（ベルリン青）を形成するものである。黄色の色素は Hall 法で緑色に染まり、Schmorl 反応で青色に染まったことにより、ビリルビンであることが証明された。また、Berlin blue 染色陽性の部分が存在し、組織標本で同染色の対象となるものはほとんどヘモジデリンであることから、その沈着も証明された。

考 察

胃筋原性腫瘍の良悪性の鑑別は非常に難しいといわれる^{3)~6)}。自験例でも、上部消化管造影 X 線検査で腫瘍

Fig. 4 Resected specimen of the tumor measured 6×4cm in a diameter. Cut surface of the specimen is filled with necrotic tissue surrounded by partially calcified wall.

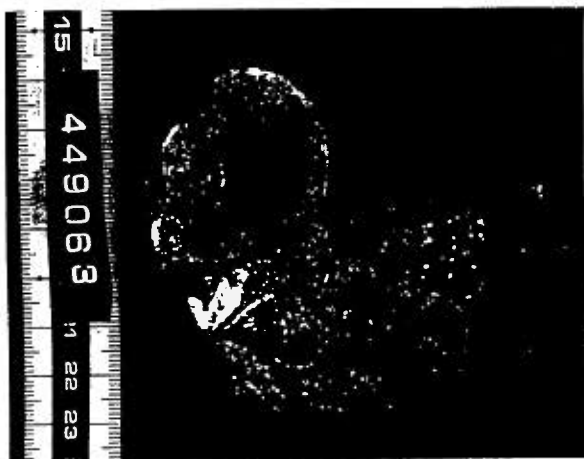
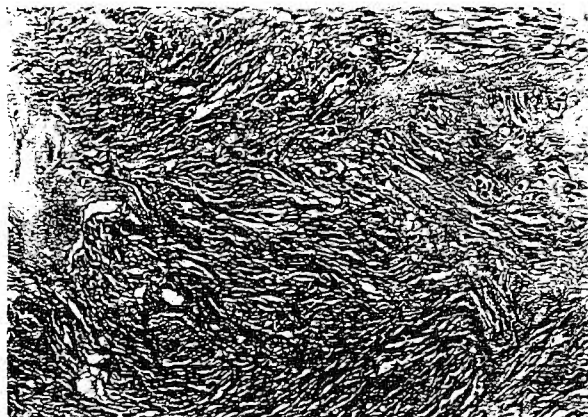


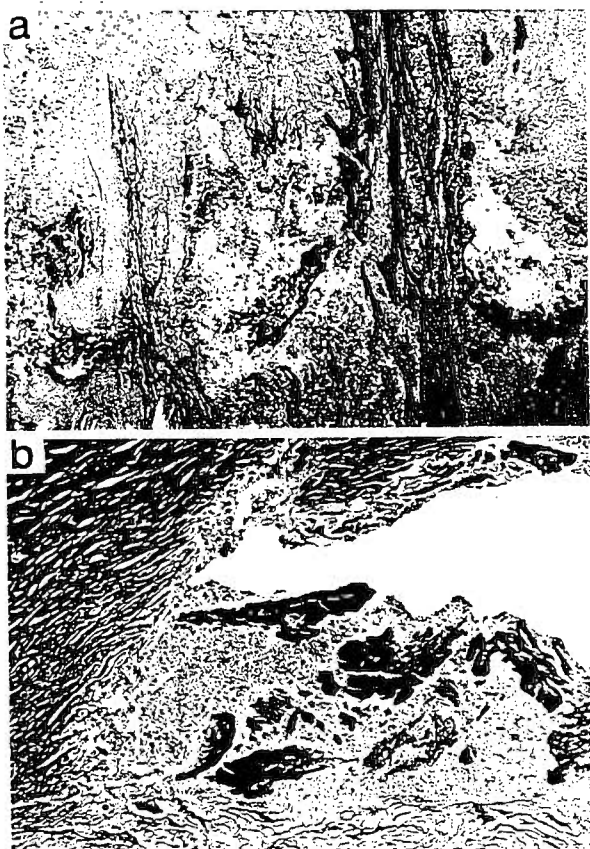
Fig. 5 Histological examination shows the interlacing bundles of smooth muscle cells (Hematoxylin-Eosin). Cell atypia and mitosis are not seen.



径が6.5cmと大きく、超音波内視鏡で長南⁷⁾のいう高エコー域、無エコー域混在型であることから、平滑筋肉腫の可能性も否定できなかったことより、D₁+No. 7郭清の噴門側胃切除を施行した。摘出標本の病理組織検査の結果、核異型や核分裂像を認めず、平滑筋腫と診断した。

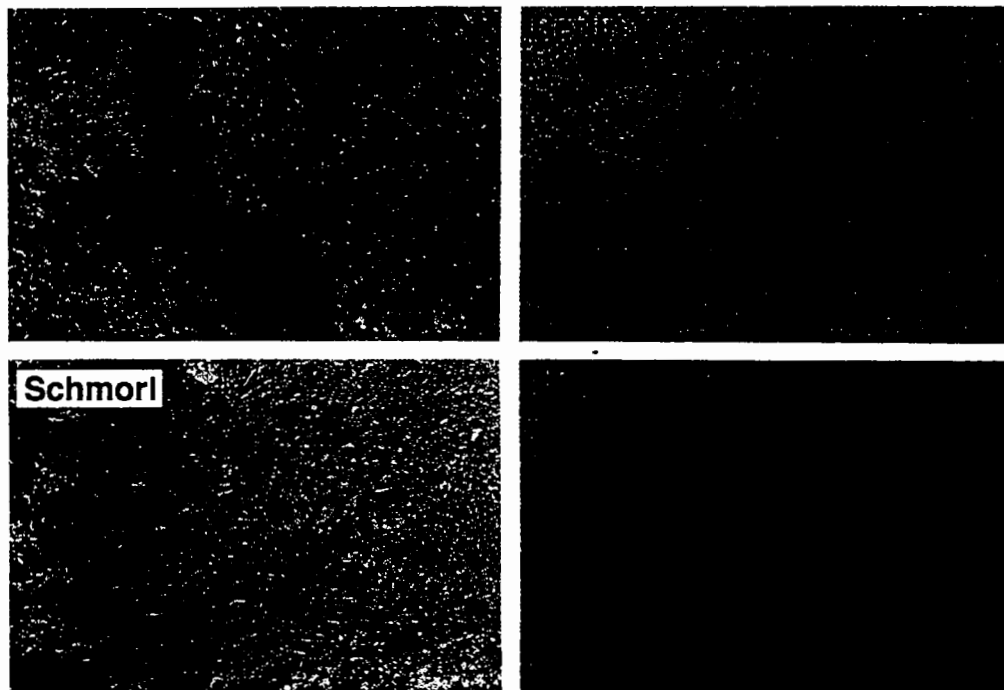
本症例は腫瘍の変性が著明で、強い中心部壊死と石灰化を認めた。一般に胃平滑筋腫は潰瘍形成、囊胞化、壊死などの変性を高率に示すが、石灰化は比較的にまれであり、報告も多くはない⁸⁾⁹⁾。それらの報告によると、石灰化の機序は、組織の出血、変性、壊死に伴って起

Fig. 6 The yellow pigment is found in the necrotic tissue of the tumor. a: low power view (I.I.E.). b: high power view (H.E.)



こる dystrophic calcification が有力と考えられている。本症例ではこうした強い変性に伴い、腫瘍内に黄色の色素の沈着を認めた。この色素は Hall 法および Schmorl 反応が陽性であり、特に Hall 法はビリルビンに特異的な染色法である¹⁰⁾ことより、ビリルビンと同定された。ヘマトイジン¹¹⁾はビリルビンと化学的組成が同一であるが、形態が結晶状または顆粒状であり¹²⁾、本症例のような液状の沈着とはならない。ビリルビンの大部分は老廃赤血球ヘモグロビンのヘムに由来する。ヘムは主として肝臓、脾臓、骨髓の細網内皮系細胞で分解される。ヘムはミクロゾーム分画中のヘムオキシゲナーゼによって異化され、緑色の胆汁色素であるビリベルジンとなる。ビリベルジンにビリベルジンリダクターゼが作用して、ビリルビンが生成される。ビリルビン、ビリベルジンなどの胆汁色素が肝臓以外の組織中で認められるのは、閉塞性黄疸、溶血性黄疸などの場合が多く、細胞内および間質等に黄褐色から緑褐色調を呈し、顆粒状、滴状に沈着してみられる。

Fig. 7 Hemosiderin was stained blue by Berlin blue stain, otherwise the yellow pigment on left side was not stained. The yellow pigment was stained blue by Schmorl reaction and also stained green by Hall's method.



本症例のごとく、無黄疸で、腫瘍組織内にビリルビンの沈着を認めることはまれである。腫瘍は胆道系とは全く交通なく、胃粘膜の潰瘍も認めなかったことより、腫瘍内でのビリルビンの生成が示唆された。一方、細網内皮系細胞によるヘムからビリルビンへの化学変化は、生体でも血腫中でヘムの紫色がビリルビンの黄色に変換されることにより観察される¹²⁾ことから、腫瘍内でも血腫が存在すれば、ビリルビンの生成は十分に考えられるところである。本症例では腫瘍内に明らかな血腫を認めなかったが、強い壊死の存在とヘモジデリンが証明されたことで、出血がみられたことが推察される。さらに、腫瘍組織内にマクロファージが多数認められており、出血塊のヘモグロビンがこれにより貪食されて、ビリルビンに変換されたものと考えられた。今回、検索した限りでは、他の腫瘍も含め、腫瘍内でビリルビンが形成されたという報告はない。出血壊死を起こした腫瘍ではビリルビン形成が認められても良いはずであるが、そのためには多数のマクロファージによる貪食が必要と考えられる。自験例では他の出血性腫瘍と比較してマクロファージの浸潤が著明であり、それが広範なビリルビン形成に関与したと考えている。腫瘍内に液状に沈着した黄色の色素をビリルビンと同一視した、極めて貴重な症例と考え報告

した。

本症例の病理組織診断に関して御教示を頂いた宮城県立がんセンター病理、立野紘雄先生、佐藤郁郎先生に深謝致します。

文 献

- 1) 大井 実, 三穂乙実, 伊藤 保: 非癌性胃腫瘍—全国93主要医療施設からの集計的調査. 外科 29: 112—123, 1967
- 2) 井上修一: 胃粘膜下腫瘍—その概念について—. 日消病会誌 72: 444—445, 1975
- 3) 湯浅典博, 高木國夫, 太田博敏: 胃筋原性腫瘍76例の臨床的検討. 日外会誌 93: 248—256, 1992
- 4) Shiu MN, Farr GH, Papachristou DN et al: Myosarcomas of the stomach. Cancer 49: 177—187, 1982
- 5) Evans IIL: Smooth muscle tumor of the gastrointestinal tract. Cancer 56: 2242—2250, 1985
- 6) 北岡久三, 岡林謙蔵, 木下 平ほか: 胃平滑筋肉腫の予後因子と手術法—とくに局所切除の適応について—. 癌の臨 29: 811—816, 1983
- 7) 長南明道, 望月福治, 結城豊彦: 超音波内視鏡による胃平滑筋腫瘍の良・悪性鑑別診断. 胃と腸 30: 1133—1139, 1995
- 8) 神谷 武, 長尾俊宗, 安藤高司: 著名な石灰化を呈した胃平滑筋腫の一例. 総合臨 43: 1047—1050, 1994

- 9) 最勝寺正智, 木戸川秀生, 碓 秀樹: 石灰化を伴う胃平滑筋腫の一例. 臨と研 70: 2217-2220, 1993
- 10) 篠田 宏: 胆汁色素の染色ーホール(Hall)法ー. Medical Technology 編. カラー版染色法のすべて. 第1版. 医歯薬出版, 東京, 1988, p52-53
- 11) 前田隆英, 伊原信夫: ビリルビンならびに類血素. 小川和男, 武内忠男, 森 富 編. 新組織化学. 朝倉書店, 東京, 1975, p615-620
- 12) 堀江滋夫: ポリフィリンと胆汁色素. 上代淑人 監訳. ハーパー生化学. 原書23版. 丸善, 東京, 1993, p367-382

A Case of Gastric Leiomyoma Presenting Bilirubin Formation in the Tumor

Hiroshi Hashimoto, Kojin Endo, Junichi Mikuni, Yoichiro Kakugawa,
Yasuhiko Kamiyama, Tsuneaki Fujiya, Hidemaro Ono,
Tohoru Sugawara and Kiyooki Ouchi
Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

A 70-year-old woman was diagnosed as having a gastric submucosal tumor with a diameter of 6 × 4 cm in the cardia of the stomach. The histological diagnosis of gastric leiomyoma was made following proximal gastrectomy. Histological examination revealed yellow pigment in the resected tumor, with calcification. The pigment was determined as bilirubin by positive Schmorl and Hall reactions. In addition, hemosiderin pigment, which was stained with Berlin blue, and numerous macrophages were found in the tumor. It can be said that bilirubin may be formed from hemoglobin in intra-tumor hemorrhage with macrophage-related phagocytosis, because there was no connection of the biliary system with the tumor and no ulcer in the gastric mucosa.

Reprint requests: Hiroshi Hashimoto Medical Section, Camp Funaoka, Ground Self Defense Force
1-1 Oonumahata, Funaoka, Shibata-cho, Shibata-gun, Miyagi, 989-16 JAPAN

原 著

同時性多発胃癌切除例の検討

宮城県立がんセンター外科

遠 藤 公 人 大 内 清 昭 藤 谷 恒 明 菅 原 暢
小 野 日出麿 神 山 泰 彦 角 川 陽一郎 三 国 潤 一

1967年から1994年における同時性多発胃癌176例について単発例との比較のうえで臨床病理学的な比較検討を行った。多発癌の発生頻度は6.3%であった。多発例は単発例より高齢であり、男性優位であった。主病変、副病変とも胃体部以下にある例が61.9%を占め、32例ではC領域とA領域に病変を認めた。多発早期癌の107例では、単発例に比べ肉眼型では隆起型が多く、組織型では分化型が多かった。肉眼型は主病変、副病変とも同型の肉眼型が64.8%であった。リンパ節転移は単発例に比較して有意に転移陽性が少なかった。累積生存率は両群間で有意差は認めなかったが、早期癌では多発例で不良であった。しかし、相対5年生存率では差はみられず、多発例には高齢者と男性が多いことが予後に影響していると考えられた。

常に多発癌を考慮した治療方針の決定と術後の残胃の慎重なフォローアップが重要である。

索引用語：同時性多発胃癌，進行度，累積生存率，単発胃癌

はじめに

内視鏡による診断手技の進歩は胃癌の早期発見に貢献しており、早期癌症例の増加とともに胃癌の予後は経時的に向上している。また、早期癌に対しては内視鏡的治療法が導入されるようになり、患者の quality of life は大いに改善された。一方、手術療法も縮小手術、拡大手術を両極とした type oriented therapy の考え方が一般化し、術後管理の進歩と相まって手術成績の向上がみられている。

診断手技の進歩とより詳細な切除胃の検索から、多発胃癌症例に遭遇する機会は増加する傾向にある。従って内視鏡治療も含め、手術時の胃切除範囲の決定には、より慎重で詳細な術前診断が必要とされる。

今回われわれは、当施設における同時性多発胃癌症例を分析し、その臨床病理学的特徴を単発胃癌症例と比較検討したので報告する。

対象および方法

宮城県立成人病センターおよび宮城県立がんセンター外科での1967年から1994年までの28年間における胃癌手術例数は2,960例であり、そのうち単開腹や吻合

術のみの症例を除いた切除例数は2,792例であった。多発癌の診断は Moertel ら¹⁾の定義に従い、多発病変の確認が術前に可能であったもの、および切除標本の切り出し時に確認されたものを対象とした。主病変は深達度のより深い病変とし、深達度が同じ場合は病変の最大径の大きい方とした。統計学的有意差の検討は Student's t-test, 生存率は生命保険数理法により求め、有意差検定は logrank test により $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成 績

胃切除2,792例のうち、176例(6.3%)が多発例であった。7年ごとに分けた年次別推移では、多発胃癌例数は増加傾向がみられた(表1)。

多発胃癌症例の平均年齢は63.1歳と単発群の58.6歳に比べ有意に高齢であった(表2)。また多発胃癌症例は男女比4.9:1と、単発群の2:1に比べ有意に男性優位であった。

主病変の占拠部位は、多発例、単発例ともにA領域が最も多く、次いでM、C領域の順であった。しかし、C領域に主病変を認めた症例は、単発例に比べ多発例に有意に多く認められた(表3)。

主病変と副病変(第2病変)の存在部位の組合せは、

1997年3月26日受付 1997年10月14日採用

表 1 多発胃癌症例数とその年次別推移

切除例数	2,792
単発胃癌	2,616
多発胃癌	176 (6.3%)
年次別推移	
1967-1973	17
1974-1980	37
1981-1987	57
1988-1994	65

(1967~1994)

表 2 年齢および男女比

	多発例	単発例
年 齢	63.1±10.5*	58.6±11.2
男女比	146 : 30 (4.9 : 1)*	1,748 : 868 (2.0 : 1)

*p<0.001

表 3 主病変の占拠部位別症例数

	多発例	単発例
全体癌	0(0.0)	135(5.1)
C	45(25.6)*	441(16.9)
M	52(29.5)	824(31.4)
A	79(44.9)	1,219(46.6)

()% *p<0.001

表 4 主病変と副病変の占拠部位別症例数

主病変	副病変	C	M	A	計
C		10	18	17	45
M		7	25	20	52
A		15	27	37	79
計		32	70	74	176

表 5 主病変、副病変の進行度と病変数別症例数

病変数	早期癌	進行癌			計
		1 病変	2 病変	数不明	
2	94	37	13	6	150
3	7	6	5	2	20
4	5	0	0	0	5
6	1	0	0	0	1
	107	43	18	8	176

表 6 早期癌における肉眼型別症例数

	多発例	単発例
隆起型	31 (29.5)	236 (19.7)
複合型	13 (12.3)	142 (11.9)
平坦型	0 (0.0)	8 (0.1)
陥凹型	61 (58.1)	810 (67.6)

()%

A 領域+A 領域が37例(21.0%), A 領域+M 領域が27例(15.3%), M 領域+M 領域が25例(14.2%)の順であり, 胃体部以下に両病変が存在する例が109例(61.9%)であった(表4)。一方, A 領域+C 領域, C 領域+A 領域の症例もそれぞれ15例, 17例存在していた。

病変数は2病変が176例中150例と最も多くみられたが, 最大6病変を有する1例を認めた(表5)。176例中107例は多発早期胃癌症例であり, 進行癌1病変と早期癌合併例が43例(進行癌1病変+早期癌1病変37例, 進行癌1病変+早期癌2病変6例), 進行癌2病変は13例に, 進行癌2病変+早期癌1病変の3病変は5例にみられた。4病変を有する5例, 6病変を有する1例ともに全病変が早期癌であった。

早期癌症例の肉眼型を, I 型とIIa 型を隆起型, IIa+IIc 型あるいはIIc+IIa 型を複合型, IIb を平坦型, IIc 型, III 型, IIc+III 型, III+IIc 型を陥凹型の4型に分類し, 肉眼型が明確に記載されている多発105例, 単発1,196例で検討した。多発, 単発例とも陥凹型が多数を

占めていたが, 隆起型は単発例の9.7%に比較し, 多発例では29.5%と後者に多い傾向を認めた(表6)。

多発早期癌の肉眼型の組合せは105例中, 主病変+副病変(第2病変)が, 陥凹型+陥凹型が46例(43.8%), 隆起型+隆起型が21例(20.0%)であり, 主病変と副病変が同じ肉眼型を示した症例が68例(64.8%)であった(表7)。

主病変と副病変の組織型を, 乳頭腺癌, 管状腺癌を分化型, 低分化腺癌, 印環細胞癌と粘液癌を未分化型に分類し, 記載の明確な多発166例, 単発2,598例につき検討した。

多発例ではその77.1%が分化型であり, 単発例の56.2%に比べ有意に高率であった(表8)。

多発例の組織型の組合せは, 主病変, 副病変とも分化型であったものが100例と最も多数であったが, 主病変が未分化型で副病変も未分化型であった症例が12例認められた。多発早期癌例もほぼ同様の傾向を示した(表9)。

リンパ節転移については, 多発例の70.9%に転移を

表7 多発早期癌における主病変と副病変の肉眼型別症例数

主病変 \ 副病変	隆起型	複合型	平坦型	陥凹型	計
隆起型	21	4	0	6	31
複合型	6	1	1	5	13
陥凹型	10	4	1	46	61
計	37	9	2	57	105

表8 主病変の組織型別症例数

	多発例	単発例
分化型	128(77.1)*	1,470(56.2)
未分化型	38(22.9)	1,128(43.8)

()% * $p < 0.001$

表9 多発癌における主病変と副病変の組織型別症例数

主病変 \ 副病変	分化型	未分化型
分化型	100(64)	5(2)
未分化型	16(6)	12(3)

() 早期癌症例

表10 リンパ節転移度別症例数

	多発例	単発例
n 0	124(70.9)*	1,534(58.9)
n 1	35(20.0)	605(23.2)
n 2 ≤	16(9.1)	467(17.9)

()% * $p < 0.005$

認めず、n2以上は9.1%であった(表10)。それに対し、単発例では58.9%が転移陰性であり、多発例に比較してリンパ節転移陰性例は有意に少なかった。

全症例での累積生存率は、両群間に有意差は認められなかった(図1)。一方、早期癌では単発例の5年累積生存率92.1%、多発例81.3%と有意差を認めた(図2)。また、年齢、性を補正した相対5年生存率では、多発例が92.5% (95%信頼区間: 82.9~102.1%)、単発例が100.1% (95%信頼区間: 98.2~102.0%) となり、差はみられなくなった。

考 察

診断手技の向上により、早期胃癌の頻度が増加している。それに伴い、低侵襲の治療法が一般的となり内視鏡的切除や腹腔鏡を用いた胃部分切除術などが選択される機会も増えてきた。こうした縮小治療を選択す

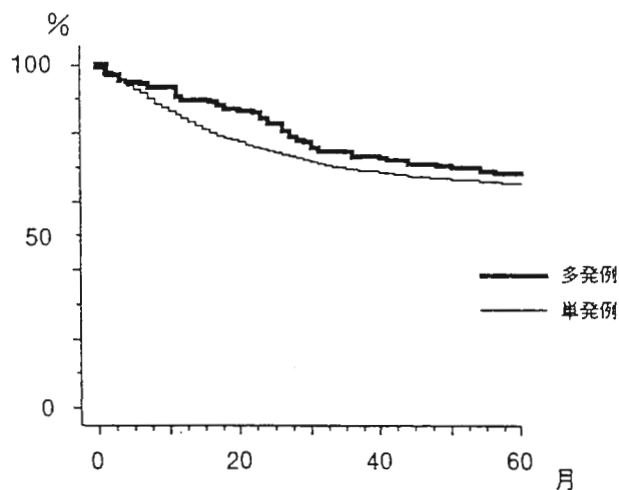


図1 多発および単発胃癌症例の生存曲線

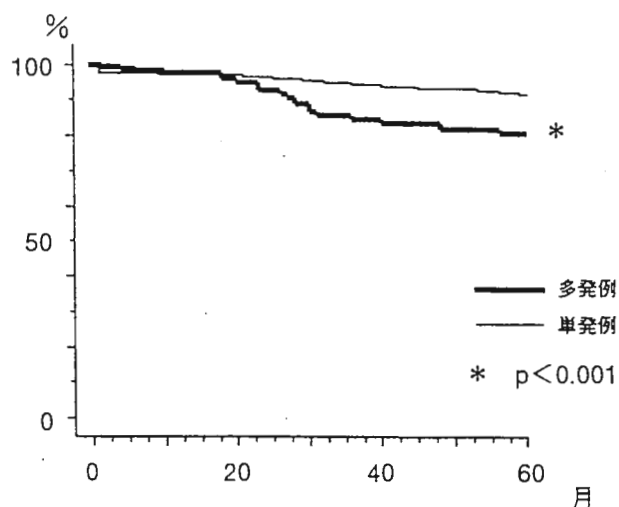


図2 多発および単発早期胃癌症例の生存曲線

る場合、術前の多発病変の診断にはより一層の注意が必要とされる。また、広範囲胃切除術が選択された場合でも、多発病変の見逃しは残胃の癌に直結するものであり、多発癌を常に念頭においた検索がなされなければならない。これに対処するためにも、多発癌の病態の検討は極めて重要である。

近年、術前のより注意深い内視鏡的検索と手術標本の検索により、多発胃癌の診断頻度は増加傾向にあるとする報告が多く^{2)~4)}、当院においても同様であった。同時性多発胃癌の発生頻度は最近の報告では5.0%⁵⁾から23.0%⁶⁾とやや差はあるものの、10%前後とする報告が多い。

年齢は多発例が単発例に比し、有意に高齢であった。また、男女比では4.9:1と男性に多くみられた。これは他の報告でも同様であり^{2)3)5)~7)}、磨伊ら⁸⁾は60歳以上

の男性が特に大きなリスクを有すると述べている。岩渕ら⁹⁾は年齢層別に多発胃癌の発生頻度を検討し、多発胃癌、特に多発早期胃癌は高齢者に高頻度であり、それには外科的切除症例の高齢化も要因の一つと考察している。

好発部位は A あるいは M 領域であり、61.9%で副病変も胃体部以下の領域に認めた。富松ら¹⁰⁾、鈴木ら³⁾は多発早期胃癌の副病変は主病変と同一領域か隣接領域に高頻度にみられたとしている。ただし、われわれの検討では C 領域に主病変が認められる頻度が単発例に比べ高く、また、C と A 領域に病変が存在する頻度も32例18.1%にみられたことより、C 領域に病変のある場合には他領域の検索がさらに重要である。

176例中107例 (60.8%) が早期癌多発例であった。両病巣とも早期癌であったものは斉藤ら⁷⁾が71.4%、鈴木ら³⁾は52.1%としている。多発癌での早期癌の肉眼型は29.5%が隆起型であり、単発例に比べ隆起型が多く見られる傾向は他の報告でも同様であった¹¹⁾。肉眼型の組合せは同型のものが多いとされているが⁹⁾¹²⁾、われわれの検討でも陥凹型同士が最も多く、次いで隆起型同士と、62.9%が同型を示した。より詳細な病理学的検討により平坦型と陥凹型の副病変が増加するといった報告¹³⁾や、見逃し病変の80%以上が IIc, IIb 型であったという報告¹⁴⁾があり、平坦型に対する注意が必要であろう。組織型は、多発例は分化型が77.1%と単発例に比べ有意に高率であった。さらにその組合せでは、分化型同士が75.2%を占め、早期癌では85.3%であり、他にも同様の傾向が指摘されている⁸⁾⁹⁾。

生存率については、古河ら¹¹⁾は、多発例、単発例の5年生存率がそれぞれ73.5%、70.0%であったとし、両群間に有意差を認めなかったとしている。前田ら¹⁵⁾は、術後累積生存率を stage 別に比較し、stage I と stage III で多発癌が低率であり、stage III では原病死が、stage I では他病死が最も多い死因であったとしている。われわれの検討でも両群間に有意差を認めなかった。早期癌の累積生存率では、多発例が有意に不良であったが、年齢と性を補正した相対5年生存率では、この差がみられなくなったことから、多発例は高齢者に多いことと、男性優位であることが生存率に影響しているものと思われた。リンパ節転移は、多発例で有意に低率であり、早期癌が多いためと考えられたが、古河ら¹¹⁾も同様の結果であり、多発癌にはリンパ節転移以外の予後因子が関与する可能性を指摘している。前述の年齢はそのうちの一つの因子と考えられた。今

回は、背景胃粘膜の変化についての検討はなされていないが、腸上皮化生が分化型腺癌の発生に関与しているとされており⁷⁾⁸⁾¹²⁾、加齢によるその進展が多発胃癌の重要な発生因子の一つであることも指摘されるところである。

おわりに

多発胃癌の臨床病理学的特徴について、単発胃癌との比較のもとに検討した。

胃癌に対する切除を伴う治療法では、常に多発胃癌の存在を考慮しながら治療方針を決定し、切除後の残胃の慎重なフォローアップが重要である。

文 献

- 1) Moertel CG, Borgen A, Soule EH: Multiple gastric cancers— Review of the literature and study of 42 cases. *Gastroenterol* 32: 1095—1103, 1957
- 2) 川口 実, 三神 竜, 谷 穰他: 早期胃癌に対する内視鏡的治療における多発癌の問題点. *胃と腸* 29: 683—689, 1994
- 3) 鈴木成治, 須田雍夫, 関根 毅他: 胃多発癌の単発癌との比較検討. *埼玉医会誌* 30: 1333—1337, 1996
- 4) 孝富士喜久生, 掛川暉夫, 末松 哲他: 副病巣, 併存病変からみた多発胃癌の術式選択. *日消外会誌* 28: 2083—2086, 1995
- 5) 岩永力三, 中西昌美, 山上秀樹他: 同時性多発胃癌の臨床病理学的検討. *札幌病医誌* 55: 27—33, 1995
- 6) 三上哲夫, 滝澤登一郎, 猪狩 亨他: 多発胃癌—病理学的立場から. *胃と腸* 29: 627—632, 1994
- 7) 斉藤善広, 大内明夫, 後藤慎二他: 多発胃癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 22: 32—37, 1989
- 8) 磨伊正義, 源 利成, 伊藤 透他: 多発早期胃癌の臨床病理学的検討, 外科的立場から. *胃と腸* 29: 691—700, 1994
- 9) 岩渕三哉, 渡辺英伸: 多発早期胃癌の特徴と診断. *日臨* 54: 1217—1223, 1996
- 10) 富松久信, 馬場保昌, 加来幸生他: 多発早期胃癌—内視鏡治療の立場から. *胃と腸* 29: 667—681, 1994
- 11) 古河 洋, 平塚正弘, 石黒信吾他: 予後からみた多発胃癌. *胃と腸* 29: 701—706, 1994
- 12) 岩下明德, 野見山祐次, 喜多村邦弘: 同時性多発胃癌の臨床病理. *外科* 56: 143—149, 1994
- 13) 岩渕三哉, 渡辺英伸: 多発胃癌. 城所 仿編, *胃*

- 癌の臨床, へるす出版, 東京, 1983, p121—127
- 14) 八尾隆史, 大屋正文, 宇都宮尚他: 多発早期胃癌の見逃し病巣の検討. 胃と腸 29: 633—642, 1994
- 15) 前田勉郎, 堅野国幸, 岡 淳夫他: 多発胃癌症例の諸問題—重複癌, 免疫能の関与と遠隔成績を中心に. 日消外会誌 28: 2125—2129, 1995

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF SIMULTANEOUS MULTIPLE GASTRIC CANCER

Kojin ENDO, Kiyoaki OUCHI, Tsuneaki FUJIYA, Tohoru SUGAWARA, Hidemaro ONO,
Yasuhiko KAMIYAMA, Yoichiro KAKUGAWA and Junichi MIKUNI

Department of Surgery, Miyagi Cancer Center Hospital

Clinicopathological studies were conducted in 176 cases with simultaneous multiple gastric cancer (MGC) for comparison with solitary gastric cancer (SGC) cases operated on during the 1967 to 1994 period. The prevalence of MGC was 6.3% of resected gastric cancers. MGC was found more frequently in older and male patients than SGC. Both main and second lesions were located in the gastric body and antrum in 112 cases (61.9%) with MGC, and 32 cases had tumors located in the cardia and the antrum. Multiple early gastric cancer was found in 107 MGC cases. In multiple early cancer (MEC), macroscopically elevated lesion (31/105 cases: 29.5%) and histologically differentiated type (128/176 cases: 77.1%) were found more frequently than in solitary early cancer (SEC). Second lesions macroscopically similar to the main lesion were revealed in 64.8% of the patients. Lymph node metastasis was significantly less evident in MGC cases. Although the survival rate of patients with MGC was almost identical to that of patients with SGC, that of MEC patients was significantly lower than that of SEC patients. Since the relative survival rate of MEC patients was almost the same as that of SEC patients, age and sex were considered to influence the prognosis of MEC. This study suggests that careful decisions regarding surgical indications for gastric cancer and meticulous follow-up of the remnant stomach should be carried out with consideration of MGC.

勤務医の立場から

菅原 暢¹⁾ 佐藤 智²⁾ 山室 誠²⁾ 岡部 健³⁾

宮城県立がんセンター 1) 外科 2) 麻酔科 3) おかべ医院

はじめに

終末期の癌患者が、残された時間が限られていることを理解した時、可能であれば最期の時間は自宅で過ごしたいと望むのはごく自然なことである¹⁾。しかし、癌のターミナルケアを家庭に持ち込むためには様々な阻害因子があり、身体的精神的な痛みの少ない環境は、一般的には病院でのみ可能であると考えられている。

癌患者の在宅ターミナルケアの経験を通して、がん専門病院と地域の連携によるがん患者の痛みの治療の現況とシステム化の可能性について検討した。

I. 対象と方法

1993年5月から1997年4月までの4年間に、当院の医師3名が兼任する在宅医療グループが診療のために定期的な往診をした末期癌在宅患者64例を対象とし、家庭におけるターミナルケアの内容と、そのために必要であった地域の医師や訪問看護婦との連携システムについて検討した。

II. 結 果

1. 症例の概要

症例数は64例であり、男性が39例、女性24例、年齢は20歳から89歳までで平均64歳であった。在宅ターミナルケアとなっ

た動機は、3つに分類された。外来通院が不可能になった時点でそのまま往診を依頼された症例（外来移行型）が18例、入院中有効な治療手段がなくターミナルケアが中心となった時点で在宅ケアの希望があった症例（在宅療養型）が20例、死期が迫り最期は家でと望んだ症例（臨終型）が26例であった。在宅期間は最短2日から最長395日で平均は30日であった。在宅移行の動機別に在宅期間の平均をみると、外来移行型が60日と最も長く、在宅療養型が40日、臨終型が18日と最も短かった。実際に死亡した場所をみると、64例中41例(64.1%)がそのまま在宅死となり23例は症状コントロールの限界や家庭の都合などで再入院し病院死亡となった。これら病院死亡例の再入院から死亡までの平均日数は14日であった。

癌の原発臓器別に症例を分類すると消化器癌が最も多く28例、次いで肺癌が24例、その他の臓器が11例であった。在宅期間中の愁訴のうち最も苦痛としたものを主訴として1つだけ挙げると、疼痛が圧倒的に多く40例(62.5%)、次が経口摂取不能で9例(14.1%)、呼吸困難8例(12.5%)、その他7例(10.9%)であった(図1)。

2. 在宅での疼痛管理

64症例中51例(79.7%)に各種モルヒネ製剤が使用された。主な投薬方法は、経口のみが28例(43.8%)、坐薬が2例(3.1%)

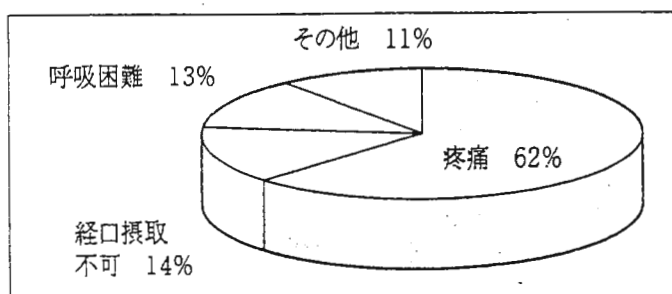


図 1 在宅ターミナルケア患者の主な症状

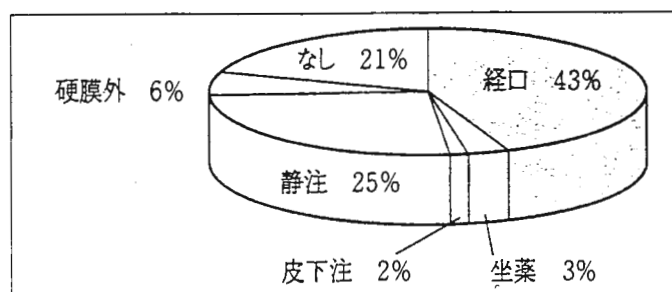


図 2 在宅ターミナルケアで必要としたモルヒネ製剤

であり、注射液としては、持続皮下注入が 1 例、持続静脈内注入が 16 例 (25.0%)、硬膜外カテーテルからの持続注入が 4 例 (6.2%) であった (図 2)。当院では癌性疼痛に対して腹腔神経節ブロックを中心とする神経ブロックを積極的に施行しており、64 例中 19 例 (29.7%) が入院時の神経ブロックによって疼痛コントロールができ在宅移行が可能となっていた。神経ブロックの対象となった症例の原発臓器は直腸癌 5 例、肺癌 4 例、胃癌 3 例、子宮癌 2 例、その他が 5 例であった。

最も多くのモルヒネ製剤を必要とした症例は 45 歳男性の直腸癌局所再発例で経静脈的に最高 1 日 2,400 mg のモルヒネを要した。以上の症例のモルヒネ製剤による疼痛管理は全て当院医師の管理のもとに行われた。

3. 疼痛以外の症状に対する治療

中心静脈カテーテルを使用した症例は 64 例中 24 例 (37.5%) であった。そのうち 15 例 (62.5%) が消化器癌症例であった。投与カロリーは高カロリー輸液の症例はむしろ少なく浮腫の出ない程度の水分補給と長

期の静脈ライン確保のためのものが大半を占めていた。在宅酸素療法を行った症例は 22 例 (34.4%) であり、このうち肺癌の症例が 15 例 (68.2%) であった。酸素投与量は呼吸困難の症状が和らぐ程度を目安に決定していた。その他の治療としては、鎮静剤の投与、胃管の挿入、腹水や胸水の吸引、喀痰の吸引、ギプス固定や牽引などであった。

4. 地域との連携

在宅ターミナルケアが開始された当初は、各家庭との連絡は主に看護する方 (キーパーソン) との電話によるものであり、往診は急変時を除き医師のみによる時間外の定期的な往診であった。症例数が増加するに当たって訪問看護が導入されるケースが増加し、電話のほかに FAX による状態報告と指示書の発行という医療体制となり、より綿密かつ系統だったケアが可能となった。さらに往診可能な開業医や地域の病院勤務医が協力できるネットワークができてくるに当たって、症例数が急速に増加していった。64 例中自治体や民間の訪問看護を依

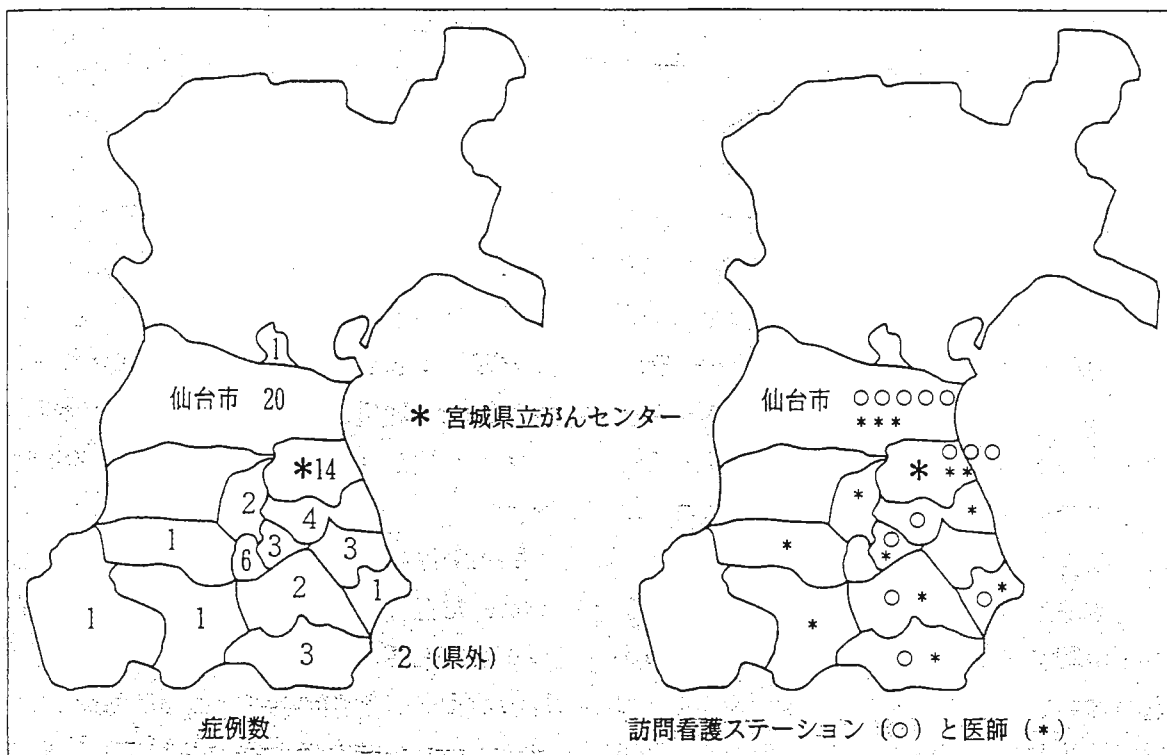


図3 在宅ターミナルケア症例の分布とネットワーク (1997年4月現在)

頼した症例は36例(56.3%)であり、在宅期間が1ヵ月以上となった38例では29例(76.3%)と高い頻度で訪問看護がなされていた。

一方、開業医や地域の病院勤務医に往診を依頼した症例は13例(20.3%)のみであった。しかしこれらの症例では緊急時の対応がスムーズとなり往診回数の増加により細かなケアが可能となった。また、一度依頼した医師にはその地域の患者であれば繰り返し依頼することができネットワーク化が可能となった(図3)。

III. 結 語

在宅ターミナルケア64例の経験から病院と地域の連携によるがんの痛みの治療について検討した。がん患者のターミナルケアはがん専門施設と地域との密な連携によって在宅でも十分可能であると考えられた。

IV. 考 察

WHO方式による癌性疼痛の普及などにより末期癌患者の痛みの治療は、鎮静剤や麻酔剤で眠らせるだけの方法から、最期まで患者の意志を尊重し痛みからの解放をめざす治療に変わってきている^{2,3)}。しかしモルヒネ製剤の普及はその取り扱い方の煩雑さや社会的な誤解によって未だ十分とはいえない。

一方、近年の社会的状況や高齢者の増加は、病院や施設における死をいわば社会常識化している。病気であれば病院で治療し、たとえ治療の甲斐なく亡くなってもそれは仕方のないこととして社会的に受けとめられている。そしてがんという疾患に対しては特にその傾向が強くなっている。現在年間25万人以上の方が癌で亡くなっているにもかかわらず在宅死亡者数はその一割にも

達していないのである。これは癌医療の正しい情報が知らされていないあるいは理解されていない結果であると考えられる。

がんという疾患は日々進行する病気であるが終末期においてもある程度慢性の経過をたどるものである。身体的精神的な苦痛のコントロールができれば、癌患者は自分の人生の最期の時を自分の希望に近い環境で過ごすことが可能なのである。このような考え方は最近少しずつ理解され始め緩和医療や在宅ホスピスケアに対する関心が高まってきている。

日本癌治療学会では1995年以降末期癌患者に対するターミナルケアについての演題が増加している。一方、1996年には日本緩和医療学会が発足し、第1回から1,000人以上の医療関係者を集めている。宮城県での例をあげると、今回の症例に関わった医師や訪問看護婦やボランティアの方々を中心に在宅ホスピスケア連絡協議会ができ癌性疼痛についての講習や症例の検討を中心に活動をしている。また在宅医療グループの1人が最近在宅緩和医療を専門として開業し、さらに同じような開業形態を目指す医師も増えつつある。

さらに、モルヒネ製剤の普及や緩和医療に対する理解を深めるため1997年5月、東北緩和医療研究会が発足した。医師や薬剤師、看護婦ら約170名が会員となり活動を始めており病院間あるいは病診の連携のきっかけになることも目的としている。

宮城県は1997年度よりモデル事業として在宅ホスピスケア調査研究事業を開始した。これは在宅ホスピスケアのモデル的活動を行いながら基礎的研究と各機関との連携システムの構築や地域住民への啓蒙を目的としたもので、3年計画で宮城県立がんセンターと県看護協会に委託したものである。行政機関によるこの事業によってがん専門病院と地域の連携によるがんの痛みの治療のシステム化がさらに発展するものと期待されている。

緩和医療病棟やホスピスの普及はわが国では未だ全く不十分な状況であり、自験例からがん専門病院におけるホスピスなしの緩和ケア部門の設立が急務であることが示された。それは今回の在宅ターミナルケア症例のニーズが、日常がん診療の延長として自然に発生してきたものであるからである。

がん終末期の患者に対するホスピスケアの導入は今後急速に発展するものと予想される。その中で在宅ホスピスケアを行ってゆくには、そして病院と地域の連携によるがん患者の痛みの治療をめざすためには、緊急入院用のベッド、専門の外来、往診システム、情報の収集と発信システム、教育システムなどを兼ね備えた地域の中心となる緩和医療専門システムの早期導入が必要であると考えられた。

(この論文の内容の一部は第34回日本癌治療学会1996.11.東京において発表した。)

文 献

- 1) 佐藤 智：がん患者の在宅医療、大友英一他編：老年者の在宅医療。医薬ジャーナル、大阪、1995。
- 2) 山室 誠：がん患者の痛みの治療。中外医学社、東京、1994。
- 3) 蘆野吉和、他：在宅ターミナルケアにおける緩和治療、特に疼痛管理について。癌と化学療法 21：477-481、1994。



症例

原発巣に著明な骨形成を伴い、切除後に骨転移をきたした 早期胃癌の1例

藤谷恒明^{*1} 大越崇彦^{*3} 大内清昭^{*1}
 遠藤公人^{*1} 三国潤一^{*1} 角川陽一郎^{*1}
 神山泰彦^{*1} 小野日出麿^{*1} 菅原 暢^{*1}
 立野 紘雄^{*2}

抄 録

症例は42歳、女性、胃内視鏡検査で胃癌の診断を受け手術のため入院した。病変は食道胃接合部直下の小彎中心にみられ、手術は胃全摘・脾臓合併切除術(D₂)を施行した。摘出標本ではC領域小彎中心の11.0×4.5 cmの広いIIa型病変の中に2.6×1.5 cmのI型の隆起病変を認めた。病理所見では大部分は粘膜内に限局した高分化型腺癌であったが、一部が粘膜下層まで浸潤しsm, v0, ly0, aw(-), ow(-), n0, stage Iaであった。I型とされた隆起部の増殖癌細胞組織間質内に成熟した層状骨組織を認めた。術後12カ月目に右大腿骨近位側に骨転移を認め大腿骨頭置換術を施行したが、転移巣に骨形成は認めなかった。文献的考察を含め報告する。

キー・ワーズ：異所性骨形成，早期胃癌，胃癌骨転移

Heterotopic Ossification in Gastric Cancer—A Case Report and a Review of the Literature—Fujiya, T.^{*1}, Ohgoshi, T.^{*3}, Ouchi, K.^{*1}, Endo, K.^{*1}, Mikuni, J.^{*1}, Kakugawa, Y.^{*1}, Kamiyama, Y.^{*1}, Ono, H.^{*1}, Sugawara, T.^{*1} and Tateno, H.^{*2} (^{*1}Dept. of Surgery, ^{*2}Division of Pathology, Miyagi Cancer Center, ^{*3}Obihiro Daiiti Hospital)

We report a rare case of heterotopic ossification in a carcinoma of the stomach. A 42-year-old woman was admitted to our hospital for surgical treatment of gastric cancer. Endoscopic examination revealed a protruding lesion of the esophagocardia. Total gastrectomy with caudal pancreatectomy, splenectomy, and lymph-node dissection was performed. In the resected specimen, a polypoid lesion (type I, 2.6×1.5 cm) surrounded by a slightly elevated lesion (type IIa, 11.0×4.5 cm) was present in the upper part of the stomach. Microscopic examination revealed a well-differentiated adenocarcinoma that had invaded the submucosal layer with lamellar bone formation only in the polypoid lesion. Metastasis to the proximal part of right femur was found 12 months after surgery. The proximal part of the right femur was resected and replaced with an artificial joint to improve the patient's activity. Ossification was not present in the resected metastatic lesion. The pathogenesis of heterotopic ossification is discussed and the literature is reviewed.

Key words : Heterotopic ossification in gastric cancer, Early gastric cancer, Bone metastasis of gastric cancer

Key code : C169, 80013 ; 63 胃 , 80013.

Jpn. J. Cancer Clin., 43(5) : 541~545, 1997.

^{*1} 宮城県立がんセンター外科

^{*2} 宮城県立がんセンター研究所病理部

^{*3} 帯広第一病院外科

はじめに

悪性腫瘍内に石灰化や石灰沈着をみることは比較的多く経験されるが、胃癌腫瘍内や転移巣内に成熟した骨形成を認めることはきわめてまれである。今回、われわれは、原発巣に著明な骨形成を伴った早期胃癌の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：42歳，女性。

主 訴：特になし（検診例）。

家族歴：兄が胃癌で手術。

既往歴：26歳時に豊胸手術。

現病歴：1994年2月の胃内視鏡検診にて異常を指摘されて近医を受診し、精査の結果、胃癌の診断を受け当院に入院した。

入院時現症：腹部は平坦・軟、腫瘍・肝・脾は触知せず。貧血・黄疸も認めず。

入院時検査所見：血算・生化学検査上に異常なく、血清カルシウム(Ca:9.0 mg/dl)，や腫瘍マーカー値も正常範囲であった。

上部消化管造影検査：食道胃接合部直下小彎にポリープ状の病変を認め、その周辺に広い範囲にわたって不整な隆起性病変が存在した。また、X線検査上は石灰化を示す所見は得られなかった。

胃内視鏡検査：胃上部に広範囲に大小不整な結節状の0(Ia)型病変が認められ、生検でgroup Vであった。

手術所見：腫瘍は胃噴門下部小彎および後壁にかけて存在し、T₁N₀P₀H₀、Stage Iaと判断し、胃全摘・脾脾合併切除術(D₂)を施行した。

摘出標本所見：C領域小彎中心の11.0×4.5 cmの広いIIa型病変の中に2.6×1.5 cmのポリープ状のI型病変を認めた。なおこのポリープ状の隆起部は胃摘出時に崩れ、胃の全体標本と分離していた(図1)。

病理所見：大部分は粘膜内に局限した高分化型腺癌(tub₁)がびまん性に広がり、一部が粘膜下層(sm)まで浸潤していた。I型とされた隆起部の癌細胞増殖塊の間質内に層状構造が明らかで、大きいものでは径3 mm大まで成長した成熟骨組織を散在的に認めた(図2a)。lacunaの多くにはま



図1 標本所見

胃上部小彎中心の11.0×4.5 cmの広いIIa型病変の中に2.6×1.5 cmのI型病変を認めた。なお、このポリープ状のI型病変(矢印)は胃摘出時に崩れ胃の全体標本と分離していた(*はI型病変の付着部を示す)。

だ骨細胞は認められるものの、辺縁に骨芽細胞や破骨細胞を有する骨組織は一部に限られ大半の骨小塊は代謝的には不活動の状態と考えられた。一部では骨芽細胞が縁取りをしている未熟なwoven boneが認められ(図2b)、石灰化に伴った骨形成を思わせる所見もみられた(図2c)。5 mm間隔の切片による病理診断はsm, v₀, ly₀, aw(-), ow(-), n₀, stage Iaであった。

術後経過：術後12カ月目より右大腿部痛が生じX線検査を受けた結果骨転移と診断され当院へ再入院した。なお、入院後の諸検査で腹腔内に再発の徴候を認めなかった。大腿骨転移部に骨折が生じたため1995年10月18日大腿骨頭置換術を施行した。この時の摘出標本では骨転移巣内および筋浸潤部に骨形成は認めなかった。以後大腿部の局所に放射線治療を施したが、全身状態が徐々に悪化し術後24カ月目の1996年5月29日死亡した。剖検では多数の肺転移を認めたが右大腿部を含め異所性の骨形成は認めなかった。



図2a 組織所見 (HE染色, ×30)

I型とされた隆起部には乳頭状に増殖する癌組織間質中に成熟した層状骨組織を散在性に認めた。

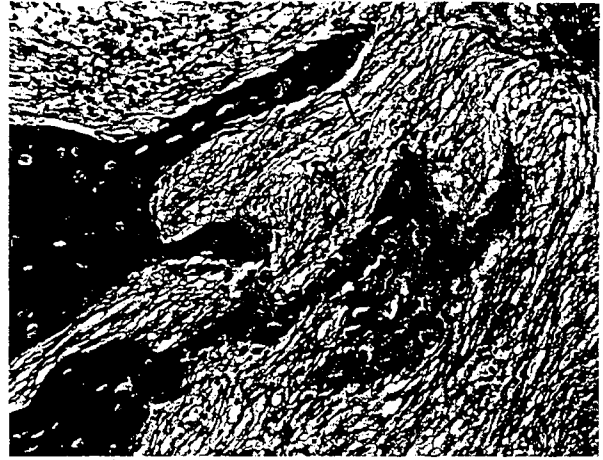


図2b 組織所見 (HE染色, ×240)

骨芽細胞が縁取る未熟な woven bone 部分の高倍像で intramembranous ossification を示唆する。



図2c 組織所見 (HE染色, ×170)

石灰化に伴った骨形成機序を思わせる所見もみられた。

考 察

胃癌の原発巣および転移巣に骨形成がみられた報告は、われわれが集計し得た範囲で本症例を含め23例であった(表1)。それによると原発巣の骨形成例は10例、転移巣は14例、両者にみられたものは2例であった。骨形成がみられた転移部位の内訳は大腿部筋が5例、リンパ節4例、横隔膜2例、腹直筋2例などで横紋筋に転移したものが多数を占めた。進行癌が多いため症例によっては多数の臓器に転移を認める場合もあったが、すべての転移巣に骨形成が証明された訳ではなかった。今回の症例でも右大腿骨近位側への骨転移と

剖検で肺転移も証明されたが骨形成がみられたのは原発巣だけであった。また、骨形成とともに石灰化が証明された報告は9例であった。

異所性の骨形成の機序には癌細胞自体が骨芽細胞に化生するという説¹⁾と、間質細胞が癌細胞からの何らかの誘因を受け骨芽細胞になるという説があり後者が有力である。Werner²⁾らは、胃切除後と無処置のラットに発癌物質である nitrosoguanidine を経口投与した結果前者の38%が発癌し27%に腺腫様過形成がみられ、それら組織変化のあったラットにのみ骨形成像が認められたのに対し、胃切除後であっても発癌や過形成が生じなかったものや無処置のラットでは骨形成は全く認められなかった。このことから間質細胞が骨芽細胞に化生するには手術による環境の変化と発癌や過形成などの組織変化が不可欠で、癌細胞から分泌されるホルモン様物質、 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 、胆汁逆流によるpHの変化などの因子が骨形成に関与していると推定している。したがって、胃粘膜は潜在的に周囲の間質細胞を骨芽細胞に化生させる能力(骨誘導能)を持ち、発癌や周囲の環境の変化などの何らかの誘因によってその能力が発揮されるようになるものと推察される。臨床例では加納ら³⁾は、胃平滑筋肉腫に、Ohtsukiら⁴⁾は、胃過形成ポリープに骨形成を認めた症例を報告していることは骨形成に胃癌細胞の存在が必須の要件ではないことを示しこの考えを支持するものである。

胃癌における組織学的な石灰化の頻度は山際

表1 骨化を伴う胃癌の報告例

No	Author	year	age	gender	primary		metastasis		calcification
					ossification	location	ossification	location	
1	Gruber	1913	53	M	(+)	pylorus	(-)		(-)
2	Hasegawa	1923	66	M	(+)	cardia	(-)		(-)
3	Laubmann	1932	65	M	(-)	pylorus	(+)	lung	(-)
4	Takamatu	1953	53	M	(+)	antrum	(+)	lymph node	(-)
5	Netto	1957	52	M	(+)	antrum	(-)		(-)
6	Ruttner	1968	63	M	(-)	prepylorus	(+)	thigh	(-)
7	Yasuma	1973	45	F	(+)	antrum	(+)	lymph node	(+)
8	Dominok	1975	56	M	(-)	?	(+)	lymph node	?
9	Rhone	1976	66	M	(-)	pylorus	(-)	lung	(-)
10	Imai	1979	65	M	(+)	transition	(-)		(-)
11	Imai	1979	62	M	(-)	transition	(+)	lymph node	(+)
12	Sakata	1982	54	M	(-)	antrum	(+)	thigh, scapula, etc.	(+)
13	Isizuka	1983	73	M	(+)	antrum	(-)		(-)
14	Obley	1983	54	M	(-)	?	(+)	thigh, etc.	?
15	Fujiwara	1983	74	F	(-)	angle	(+)	thigh	?
16	Tada	1984	63	F	(+)	angle	(-)		(+)
17	Rosenbaum	1984	54	M	(-)	?	(+)	thigh, etc.	?
18	Tanaka ⁶⁾	1985	?	?	(-)	?	(+)	rectus, diaph.	(+)
19	Tokura	1986	61	F	(-)	antrum	(+)	rectus, diaph	(+)
20	Hayasi ⁷⁾	1989	89	F	(+)	fundus	(-)		(+)
21	Murao ⁸⁾	1990	78	F	(-)	antrum	(+)	gluteal	?
22	Makimoto ⁹⁾	1995	48	F	(-)	?	(+)	coxa	(+)
23	our case	1996	44	F	(+)	cardia	(-)		(+)

M : male, F : female, rectus : abdominal rectal muscle, diaph. : diaphragm

ら⁵⁾によると手術胃の0.5%,剖検胃の4.4%にみられその機序は1) metastatic calcification : 副甲状腺機能亢進, ビタミンD過剰投与など血清カルシウム値の上昇によるとする説, 2) dystrophic calcification : 壊死組織ではCO₂産生が減少し組織がアルカリ性に傾くことによりカルシウム塩の溶解度が低下し石灰沈着を生ずる説, 3) ontogenic calcification : 癌細胞からの mucopolysaccharide がカルシウムとリン酸イオンの結合を促進させ石灰沈着を生ずるとの説がある。今回の症例では血清カルシウム値は正常であったことから1) は否定的で2), 3) の可能性があると思われる。また, 文献的に骨形成とともに石灰化が証明されている9例では腫瘍内の石灰化が骨形成に大きく関与していたものと思われる。

まとめ

原発巣に骨形成を伴った早期胃癌例を文献的考

察を含め報告した。胃癌原発巣の骨形成例は非常にまれで報告例は本例を含め10例である。骨形成の機序はいまだ未解明の問題であり, 今後の研究が待たれる。

文 献

- 1) Plenge K : Uber Knochenbildung in Karzinomen. *Zentralbl Allg Pathol* 93 : 160-167, 1955
- 2) Werner B, Dahm K, Breucker H : Ossification in cancer of the stomach. *Krebsforsch* 86 : 147-154, 1976
- 3) 加納宣康, 山田直樹, 和田英一・他 : 十二指腸 Brunner 腺腫を合併し石灰化および骨化巣を有した胃平滑筋肉腫の1例. *日臨外会誌* 51 : 980-988, 1990
- 4) Ohtsuki Y, Danbara Y, Takeda I, et al : Metaplastic bone formation in a hyperplastic polyp of the stomach. *Acta Med Okayama* 41 : 43-46, 1987
- 5) 山際裕史 : 胃癌における石灰沈着について. *胃と腸* 4 : 1305-1315, 1969
- 6) 田中 勲 : 石灰化胃癌と転移巣に著明な骨形成を伴っ

- た胃癌の2症例. 日病理会誌 74: 332, 1985
- 7) 林 一彦, 大槻祐治, 園部 宏・他: 癌化と化生骨形成を伴う胃過形成性ポリープの1例. 癌の臨床 35: 851-854, 1989
- 8) 村尾之義, 丸山圭史, 垣内 孟, 他: 骨格筋転移に異所性骨形成を伴った切除胃癌の1例. 内科 65: 796-799, 1990
- 9) 牧本裕美, 大西範生, 城野良三・他: 骨形成を伴った胃癌の軟部組織への転移. 臨床放射線 40: 1621-1624, 1995
- (受付: 1996.12.12)

がん・アナウンスメント

第15回 消化器レーザー内視鏡研究会のお知らせ

第15回 消化器レーザー内視鏡研究会を下記の要項で開催いたします。多数の演題のご応募をお願いいたしたくご案内申し上げます。

日 時: 1997年7月4日(金) 9:00~17:30

会 場: グランドヒル市ヶ谷 (〒162 新宿区市谷本村町4-1 TEL 03-3268-0111)

教育講演: 『蛍光計測による Optical Biopsy』

曾澤勝夫 (東京医科大学第二生理学)

蛍光計測を用い内視鏡下で生体組織の診断, 鑑別がどこまで可能か, 現状と将来に関してわかりやすく御講演いただきます。

ミニシンポジウム: (公募) 今回は従来的一般演題を全てミニシンポジウムとして扱います。総合討論は予定しておりませんが, 十分な討論が可能なように計画しております。

ビデオセッション: 『我々の治療方法』 (公募)

ラウンドテーブル: 『新しい内視鏡下治療・診断技術』 (公募)

募集要項: B5サイズの用紙に所定の形式で, 演題名, 所属, 発表者名と400字以内の講演要旨をワープロ打ちしていただき, 事務局にご送付ください。打出形式に関しましては下記事務局までお問い合わせ下さい。

演題締切: 1997年4月26日(土)

問い合わせ,

演題送付先: 〒359 埼玉県所沢市並木3-2

防衛医科大学校医用電子工学講座内 (担当: 吉川美弥, 國谷美砂)

第15回 消化器レーザー内視鏡研究会事務局

当番世話人 荒井恒憲

TEL 0429-95-1596 FAX 0429-96-5199

E-mail hqk 00720@niftyserve.or.jp

直接・遠隔成績からみた高齢者胃癌の 外科治療方針

ORIGINAL ARTICLE
JJCO

藤谷恒明・大内清昭・三国潤一・角川陽一郎・
神山泰彦・小野日出麿・菅原 暢*

75 歳以上の高齢者胃癌例の臨床病理学的因子、手術成績を 70~74 歳例と比較した。両群間に進行度、治癒切除率、直死率に差はなかったが、前者でリンパ節郭清度は低く、原病死の頻度が高かった。治癒切除後の前者の累積 5 年生存率が有意に不良であったが、相対生存率では差を認めなかった。多変量解析でもっとも重要な予後因子はリンパ節転移であり、原病死の減少を目的として D₂ 郭清を行うことにより、75 歳以上の高齢者においても遠隔成績のさらなる改善が得られる可能性が示唆された。

Surgical indication of aged patients with stomach cancer with regard to short and long-term results

To evaluate the surgical indication of the aged patients with stomach cancer, we compared the patients older than 75 years of age (the aged group) with those of 70~74 years old (the control group) relating to factors such as tumor, treatment and operation retrospectively. Although there was no significant difference in the stage of disease, curability of operation and operative mortality rate between the two groups, the aged group had operation of lower extent of lymph node dissection and higher incidence of death with gastric cancer. The cumulative survival rate of the aged group was significantly lower than that of the control group, but relative survival rate was not different between two groups of the patients. Since lymph node metastasis was the most variable prognostic factor in multivariate analysis, D₂ lymph node dissection may be also indicated for the aged patients to reduce death of gastric cancer and to improve long-term survival.

Tsuneaki Fujiya・Kiyooki Ouchi・Junichi Mikuni・
Yoichiro Kakugawa・Yasuhiko Kamiyama・
Hidemaro Ono・Tohru Sugawara*

key words : gastric cancer, aged patients,
surgical treatment, prognostic factor,
multivariate analysis

近年の医療技術の進歩により、高齢者の胃癌手術はより安全に行われるようになってきた。それに伴い、胃癌に対する外科診療上の高齢者の定義も徐々に高齢化し、従来は 70 歳以上を対象にしていたものが¹⁻⁴⁾、最近では 80 歳以上を高齢者として定義し、手術の安全性や限界を検討している報告もみられるようになってきた⁵⁻⁸⁾。したがって、いまでは 74 歳以下の症例に対して、年齢のみを理由に手術操作が控えられることはほとんどないものと思われる。一方、多くの施設では、80 歳以上になるとなんらかの縮小手術が行われており、現時点で外科治療上のもっとも議論が多い年齢は、75~79 歳の症例に関するものと思われる。

筆者らは以前より高齢者に対して、特に原則を設けず症例個々のもつリスクに応じた切除、郭清を行ってきた。そのため合併症を恐れるあまり、切除・郭清範囲がどうしても消極的となるきらいがあった。しかし、近年の手術症例の高齢化に対処し、治療成績を向上させるには、過去における 75 歳以上の症例の治療成績を分析し、今後の治療方針を変更する必要がある。

以上の理由から、今回は 75 歳以上の高齢者の手術のあり方を、過去の症例をもとに検討した。

* Department of Surgery, Miyagi Cancer Center 宮城県立がんセンター外科

表1 全身因子

項目	対照群	高齢者	P	検定法
%VC(%)	100.7±18.9	93.3±20.2	0.004	T
%FEV(%)	74.5±9.9	75.4±10.2	>0.05	T
Hb(g/dl)	12.7±2.2	12.1±2.4	0.03	T
TP(g/dl)	6.62±0.66	6.26±0.69	<0.001	T
BUN(mg/dl)	16.1±3.7	16.3±4.4	>0.05	T

(mean±SD). T: Student-T test

表2 総合的進行度(stage)

総合的進行度	対照群	高齢群	p	検定法
I a	58(39)	35(36)		
I b	15(10)	10(10)		
II	20(13)	13(14)		
IIIa	20(13)	12(13)		
IIIb	12(8)	6(6)		
IVa	11(7)	6(6)		
IVb	15(10)	4(15)	>0.05	U

(%). U: Mann-Whitney-U test

対象と方法

対象は、1979年から90年の間に当施設で胃癌により胃切除術を受けた75歳以上の高齢者96例(高齢群)であり、70～74歳であった151例を対照群として以下の項目を比較検討した。対象の平均年齢と男性の割合はそれぞれ、対照群71.8±1.1歳、男性70%、高齢群77.6±2.7歳、男性68%であった。また、80歳以上の超高齢者は19例で75～79歳の症例に比較して少数であった。

① 全身因子として、入院時の臨床検査成績のうち%肺活量(%VC)、1秒率(%FEV)、血色素量(Hb)、血清総蛋白量(TP)、血清尿素窒素量(BUN)を比較した。

② 腫瘍因子として、部位、リンパ節転移(n)、壁深達度(t)、肝・腹膜転移(H, P)、組織型、肉眼型および総合的進行度を比較した。

③ 治療因子として、術式、郭清度(D)、根治度、手術時間、術中出血量を比較した。

④ 直接成績として術後入院日数、在院死亡率を比較した。遠隔成績として累積生存率、相対生存率を比較した。

⑤ Coxの比例ハザードモデルを使用し、治癒

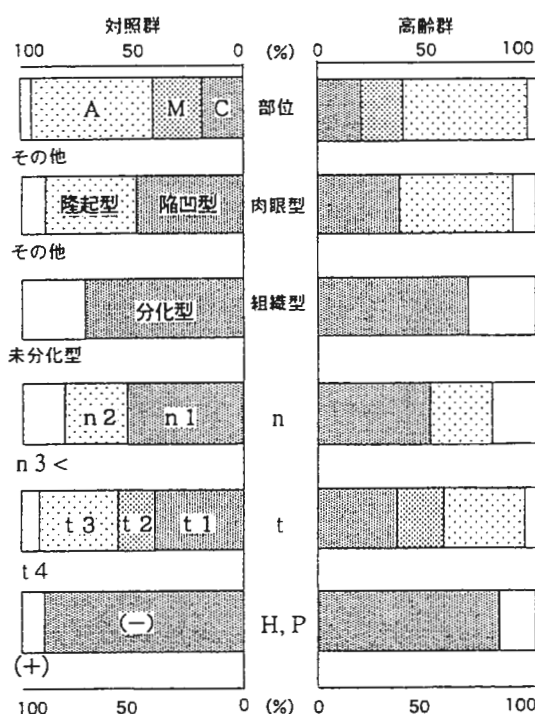


図1 腫瘍因子

切除症例について、高齢群の対照群に対する相対リスクを算出した。すなわち、前述した全身因子、腫瘍因子、治療因子の各項目のなかで生存率に寄与する項目を単変量解析で求め、それらについて多変量解析を行った。

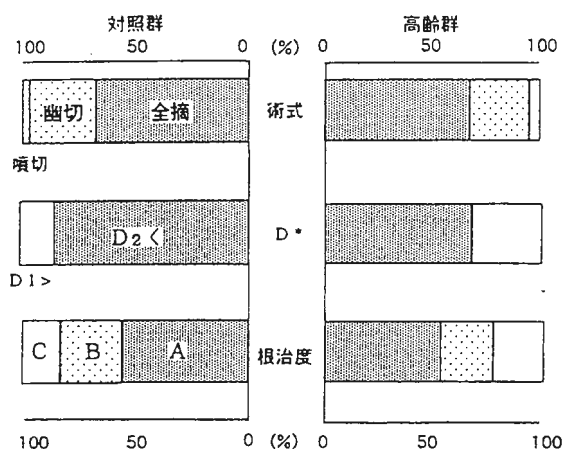


図2 治療因子(* p<0.05)

各臨床病理項目は胃癌取り扱い規約(第12版)⁹⁾によった。また、有意差の検定は臨床病理的項目には χ^2 検定、T-検定、Mann-Whitney(U)検定を使用し、生存率の検定にはLogrank検定と信頼区間による検定を使用した。

結果

全身的因子では、%VCは、対照群に比較して高齢群で有意(p=0.004)に低値を示したが、%FEVには差を認めなかった。Hb、TPともに高齢群で有意に低値を示したが、BUNには差を認めなかった(表1)。

腫瘍因子では、腫瘍部位に差はなく、リンパ節転移陰性例の割合は対照群、高齢群ともに52%であり、その程度(n)にも差を認めなかった。早期癌の割合は対照群40%、高齢群37%であり、壁深達度(t)にも差はなく、さらに肝・腹膜転移を認めた症例の割合にも差を認めなかった。組織型を分化型(pap, tub₁, tub₂)と未分化型(por₁, por₂, muc)にわけ、それらの頻度を比較したが、有意差は認めなかった。同様に肉眼型を隆起型(1, 2型, I, IIa型)と陥凹型(3型, IIc, IIc+IIa, IIc+III, III型)にわけ比較したが、有意差は認めなかった(図1)。

総合的進行度の比較では、対照群と高齢群の間に有意差は認めなかった(表2)。

治療因子では、各切除術式のうち胃全摘の占め

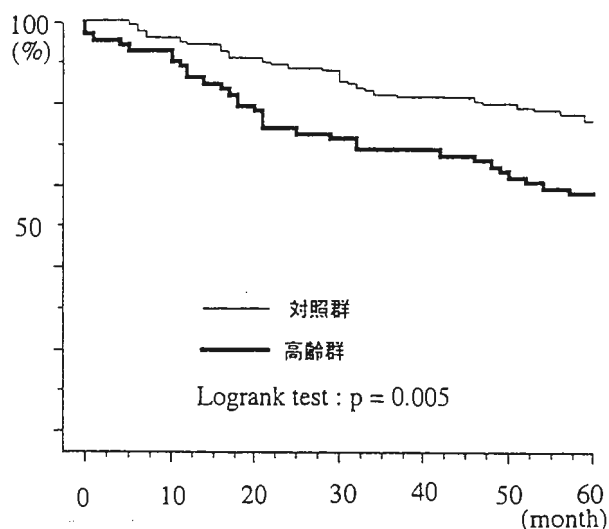


図3 治癒切除例の累積生存曲線(Kaplan-Meier法)

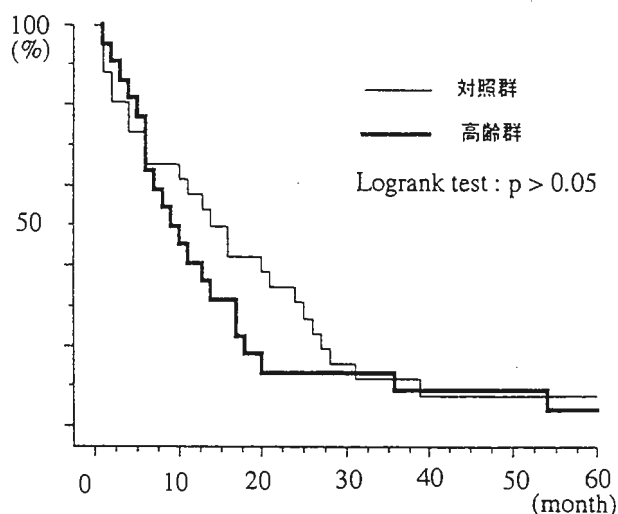


図4 非治癒切除例の累積生存曲線(Kaplan-Meier法)

る割合は、対照群29%、高齢群27%と差を認めなかった。また、リンパ節郭清度(D)は、対照群でD₂以上が84%を占めたのに対し、高齢群では68%と後者で有意(p=0.012)に郭清度が低かった。根治度は両者間で差がみられず、治癒切除率(根治度AとB)も対照群で82.8%、高齢群で77.1%と差を認めなかった(図2)。

手術時間は対照群124±37分、高齢群104±34分と後者で有意(p=0.025)に短く、術中出血量は対照群357±296g、高齢群290±246gと後者で有意(p=0.018)に少なかった。

直接成績では、術後入院日数は対照群38±25日、高齢群31±14日と高齢群で有意に短く、在院

表 3 遠隔成績と死因

遠隔成績(死因)	対照例(%)	高齢者例(%)	p	検定法
生存中	97(64)	44(46)	0.013	χ^2
原病死	39(26)	41(43)		
他病死	15(10)	10(11)		

(%). χ^2 : chi-square test

表 4 治癒切除例の相対生存率

生存期間(年)	対照群(%)	高齢群(%)	p	検定法
1	97.6±2.1	92.2±4.2	>0.05	C
2	95.4±3.0	85.1±5.8	>0.05	C
3	92.4±3.8	85.5±6.7	>0.05	C
4	94.0±4.2	87.6±7.5	>0.05	C
5	94.1±4.7	86.2±8.5	>0.05	C

(mean±SE). C:信頼区間による比較

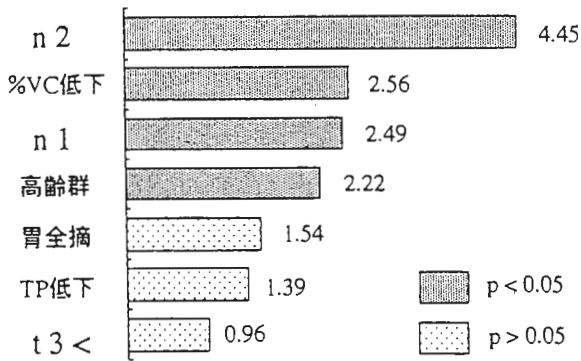


図 5 多変量解析による相対ハザード比

目以降低下しなかった(表 4)。

前述した各予後因子を単変量解析すると,%VCの低下(79%以下),TPの低下(6.4 g/dl以下),胃全摘,リンパ節転移陽性(n1,n2),進行癌(t2,t3<)が有意なものとして選択された。これらについて多変量解析をした結果,相対ハザード比はn2以上の転移例4.45,%VCの低下例2.56,n1転移例2.49,75歳以上の高齢者群2.22の順に有意差を認めた(図5)。

死率は対照群が2.0%,高齢群3.1%と両群間に差を認めなかった。

治癒切除例の累積生存率は,対照群で3年70.2±3.7%,5年64.2±3.9%であったのに対し,高齢群ではおのおの55.2±5.1%,45.8±5.1%と,後者で有意に不良であった(図3)。

非治癒切除例(根治度C)では対照群で3年11.5±6.3%,5年7.7±5.2%,高齢群でおのおの9.1±6.1%,4.5±4.4%と両群間に差はみられなかった(図4)。

死因は対照群で原病死が26%であったのに対し,高齢群では43%であり,有意(p=0.013)に胃癌による死亡の頻度が高かった。他病死の割合には差を認めなかった(表3)。

治癒切除例の1~5年の相対生存率はいずれの時点でも両群間に有意差を認めず,生存率は3年

考 察

高齢者の手術の危険因子を各種臨床検査成績で評価すると,75歳以上と70~74歳の両群では,前者で%VC,Hb,TPが有意に低下していた。東山ら⁸⁾は,高齢者胃癌の術後合併症でもっとも重要なものは縫合不全と肺合併症であり,それらの発症に%VCが関与するとしている。また,縫合不全には貧血と栄養状態が関与しているとし,筆者らの検討結果とほぼ一致している。また,寺本ら¹⁰⁾によれば,身体機能のほとんどは30歳を境に直線的に低下し,その程度は腎・肺機能がもっとも著しいとしている。したがって,高齢者間では年齢上のわずかな差が臨床検査上,大きな差となっていること,%VCが老化の1指標となりうることが示唆される。

一般に胃癌では,高齢化に従い,部位では幽門

側が、肉眼型では隆起型が、組織型では分化型の割合が増加するとされている^{1,2,11)}。しかし進行度については一定したものはなく、進行例が多いとするものや⁴⁾、進行が遅いとするものなどがみられる。今回の検討では、占居部位、肉眼型、組織型、リンパ節転移の程度、壁深達度、肝・腹膜転移に関して70～74歳と75歳以上の間に有意差はみられなかった。同様に総合的進行度についても有意差は認めなかった。これらの結果は、2群間の年齢に大差がないため、病理学的にはほぼ均質な対象であったと推察される。

高齢者に対する胃切除範囲や郭清の程度を一概に規定するのは困難である。筆者らは、早期の上部胃癌に対して噴門側切除術を行う方針を採っているが、高齢者では症例によって柔軟に対応している。押淵ら³⁾は、胃全摘術は合併症が多いため、上部胃癌に対して噴門側切除術を推奨しているが、藤井ら⁷⁾は上部胃癌に対する全摘と噴門側切除は、ともに直接・遠隔成績が不良で、上部胃癌そのものの治療の困難性を指摘している。また、郭清範囲については多くの検討がなされている。すなわち、80歳以上の症例ではD₁が半数を占めているとの報告⁵⁾や直接、遠隔成績ともにD₂がD₁より良好であったため可能であればD₂を目指し、全身状態が不良の場合はD₁+重点的郭清を行うとの報告⁷⁾、さらにD₁を行った経験からD₂を行えば治癒切除率が20%程度上昇することが予測されるため、D₂郭清の必要性を述べている報告もみられる⁶⁾。また、70歳代と80歳代を比較し前者では若年者と同様な手術が可能であるとし、70代では積極的な切除郭清を推奨している報告もみられる^{1,2)}。筆者らの検討では、75歳以上の高齢者ではD₁以下の郭清例の割合が70～74歳に比較して多く、それを反映して手術時間、術中出血量ともに少なかった。

75歳以上で3例、70～74歳で3例の合計6例の在院死がみられたが、その内訳は、3例が原病死や他癌死で、術後合併症に起因する死亡は誤飲性肺炎の2例と腎不全の1例であった。これらの症

例では術前からの合併症はなく、臨床検査成績も異常は指摘できなかった。また、術後入院日数が40日以上と入院が長期化した症例の原因は、肝障害4例、縫合不全3例、肺合併症2例でほかに腹腔内膿瘍、イレウス、胆嚢炎、腹膜炎各1例であった。これらについても術前の喘息合併例と無気肺の、糖尿病合併例と縫合不全の関連が示唆されるのみであった。したがって、術前の検査成績より術後合併症の発生を予測することは困難と考えられた。なお、予想に反して高齢群で有意に入院期間が短かったのは、70～74歳に比較して補助化学療法を行う機会が少なかったためと推察される。

治癒切除施行例では高齢者群の累積5年生存率が有意に不良であったが、非治癒切除例では70～74歳に比較して差を認めなかった。一方、治癒切除例の相対生存率にはいずれの時点でも両群間に有意差がみられなかった。このことは手術適応となった高齢者は大きな合併症をもたない、比較的全身状態の良好な集団と考えられ、他病死の危険が相対的に低いと考えられる^{1,2)}。

しかし、75歳以上の高齢者では、その68%にD₂以上の郭清が施行されているものの、その割合は70～74歳の症例に比較して少なく、それによると考えられる原病死の頻度が有意に高かった。このことにより、少なくとも75～79歳の症例に対しては、より積極的なリンパ節郭清を行うことにより遠隔成績のさらなる改善が得られる可能性も十分考えられる。

70歳以上の全症例の予後を規定する因子は2群以上のリンパ節転移、%VCの低下、1群リンパ節転移、75歳以上の高齢者の順であった。すなわち、70歳以上の高齢者を手術する場合には、2群までのリンパ節転移がもっとも予後に影響しているため、D₂以上の郭清が望ましい。一方、拘束性肺障害の合併は遠隔成績を不良にしていること、75歳以上では他病死を含め約2.2倍の相対リスクがあることは念頭に置かなければならない。

特に、今回の検討対象で少数であった80歳以上の症例では、リスクがさらに高くなることが予想

されるため、従来通りの D₁ 郭清が一般的なものと考える。

文 献

- 1) 古河 洋, 岩永 剛, 平井国夫・他: 高齢者胃癌手術の問題点とその予後について. 日外会誌 83(9): 1073-1076, 1982.
- 2) 紀藤 毅, 山田栄吉, 宮石成一・他: 高齢者胃癌の外科的治療における問題点. 日外会誌 83(9): 1077-1080, 1982.
- 3) 押淵英晃, 大津哲雄, 野田剛稔・他: 癌占居部位と切除範囲からみた高齢者胃癌治療の問題点. 日外会誌 83(9): 1085-1089, 1982.
- 4) 高橋宣胖, 平井勝也, 久富 沖・他: 手術死亡例からみた高齢者胃癌治療の問題点. 日外会誌 83(9): 1094-1098, 1982.
- 5) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫: 高齢者と若年者胃癌の臨床病理学的特徴および手術成績の比較. 日消外会誌 25(3): 756-762, 1992.
- 6) 佐野千秋, 神代龍之介, 内藤英明・他: 80 歳以上の高齢者胃癌症例の検討. 日消外会誌 21(8): 2090-2093, 1988.
- 7) 藤井一郎, 広瀬周平, 高橋健治・他: 80 歳以上高齢者胃癌切除の問題点. 日消外会誌 19(4): 729-733, 1986.
- 8) 東山孝一, 梨本 篤, 佐々木壽英・他: 80 歳以上の高齢者胃癌における外科治療上の問題点. 日消外会誌 24(3): 771-778, 1991.
- 9) 胃癌研究会・編: 胃癌取扱い規約 第 12 版. 金原出版, 東京, 1993.
- 10) 寺本信嗣, 福地義之助, 折茂 肇: 加齢と老化の生理. 外診 11(9): 1505-1513, 1990.
- 11) 表 和彦, 磨伊正義, 伊藤 透: 胃癌. 外科 54(4): 375-381, 1992.

加齢に伴う胃癌の臨床病理学的特徴の変化と治療上の問題点

宮城県立がんセンター外科

藤谷 恒明 遠藤 公人 三国 潤一 角川陽一郎
神山 泰彦 小野日出麿 菅原 暢 大内 清昭

加齢に伴う胃癌の臨床病理学的特徴の変化と手術成績を検討した。切除例を49歳以下(若年群, 511例), 50~69歳(中年群, 1,476例), 70歳以上(高齢群, 363例)に分けると加齢に伴い占居部位では胃上部と下部, 肉眼型では早期癌の隆起型, 進行癌の1型と3型の割合が増加した。深達度, リンパ節転移, 腹膜転移, 肝転移の程度に差はなかったが, 組織型では高齢群に膨張型の浸潤増殖様式と分化型が多かった。高齢群にリンパ節郭清度のD₁と根治度Bの割合が多く, 他臓器重複癌, 胃内多発癌の頻度も高かった。治癒切除例の5年生存率は高齢群で有意に不良であったが, 相対生存率では差は認めなかった。多変量解析で高齢群に対する若年群, 中年群の相対ハザード比は0.51, 0.61と有意に低値を示した。高齢者の治癒切除例の予後は他病死の影響を補正した結果からD₁郭清, 根治度Bの切除でも十分な治療成績をあげ得ると思われた。

Key words: gastric cancer, surgical treatment of gastric cancer, gastric cancer in elderly, prognostic factor of gastric cancer, multivariate analysis of gastric cancer

はじめに

従来は, 高齢者(70歳以上)の胃癌に対して手術のリスクを考慮し縮小手術(切除範囲または郭清範囲の縮小)を行う場合が多かった¹⁾²⁾が, 最近では, 70歳代前半の高齢者に対して若年者同様の手術が可能であるとする報告が見られるようになり³⁾, さらに80歳以上の超高齢者についての検討⁴⁾⁵⁾も行われている。しかし, 患者の年齢によって社会復帰後の目標となる quality of life (QOL) が異なるため, 特に高齢者では短期の治療成績の改善に目を奪われるだけでなく, 外科治療後にみられる他病死の問題をも十分に念頭に置き治療を進める必要がある。今回は, 周術期の安全性が向上したといわれる70歳以上の高齢者を対象に加齢に伴う胃癌の臨床病理学的特徴の変化と術後成績, さらに高齢者の術後に生ずる問題点について検討した。

対象と方法

1967年5月より1990年12月までの24年間における当院での胃癌手術総数は2,493例で, 胃切除術は2,350例(切除率94.3%)に行われ, 平均年齢は59.3歳であった。初めにこれら切除例を49歳以下(若年群), 50~69歳(中年群), 70歳以上(高齢群)の3群に分け, 高齢群と他

の2群を比較し加齢と臨床病理学的変化との関係について検討した。次ぎに各群を治癒切除例(根治度A, B)と非治癒切除例(根治度C)に分け累積生存率を比較し, さらに前者では術後1年毎の相対生存率を算出した。最後に年齢が独立した予後因子であるかを見るために治癒切除例を対象に多変量解析を行った。すなわち高齢群の若年群, 中年群に対する真のリスクを求めるため以下の5項目をとりあげ相対ハザード比を補正した。

- 1) 術式(噴門側切除, 幽門側切除, 全摘)
- 2) 郭清の程度(D₁以下, D₂以上)
- 3) 深達度(t₁, t₂, t₃, t₄)
- 4) リンパ節転移(n₀, n₁, n₂以上)
- 5) 手術の時期(前期:1967~74年, 中期:1975~82年, 後期:1983~90年)

臨床病理学的分類は胃癌取扱い規約第12版⁶⁾に従い, 統計学的処理はStat View (Abacus Concept社)とSurvival Tools (南光堂)を使用した。有意差の検定はKruskal-Wallis検定と χ^2 検定を用い, 生存率の比較には生命保険数理法とLog rank検定を用いた。また, 多変量解析はCox比例ハザードモデル⁷⁾で行った。

結 果

1. 臨床病理学的検討

<1997年2月12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

Table 1 Comparison between elder group and younger or middle-aged group with regard to location and tumor type

(%)

Macroscopic findings	Younger	Middle-aged	Elder
Location			
upper third	73(14.3)	240(16.3)	63(17.4)* ¹
middle third	177(34.7)	470(31.8)	78(21.5)
lower third	215(42.1)	709(48.0)	207(57.0)
entire	46(9.0)	57(3.9)	15(4.1)
Tumor type			
elevation	39(16.9)	207(30.4)	74(51.4)* ² ◇
0 flat	2(0.8)	4(0.6)	2(1.4)
depression	190(82.3)	469(69.0)	68(47.2)
1	6(2.1)	47(5.9)	24(11.0)* ³
2	89(31.8)	316(39.7)	73(33.3)
3	91(32.5)	266(33.4)	87(39.8)
4	49(17.5)	66(8.3)	17(7.7)
5	45(16.1)	101(12.7)	18(8.2)

(younger vs. elder: *1~*3: $p < 0.001$)middle-aged vs. elder: *1; $p = 0.004$, *2; $p < 0.001$, *3; $p = 0.011$

◇: The p value was calculated without category of flat, because of its rate number.)

Table 2 Comparison between elder group and middle-aged or younger group with regard to pathological characteristics

Pathological finding	Younger	Middle-aged	Elder
Depth of invasion			
m+sm	227(44.4)	681(46.1)	144(39.7)* ¹
mp+ss	62(12.1)	215(14.6)	65(17.9)
se	184(36.1)	486(32.9)	130(35.8)
si	38(7.4)	84(6.4)	24(6.6)
Lymph node metastasis			
n0	281(55.0)	886(60.0)	197(54.3)* ²
n1	131(25.6)	332(22.5)	95(26.2)
n2	71(13.9)	157(10.6)	45(12.4)
n3<	28(5.5)	101(6.8)	26(7.1)
Pertitoneal metastasis			
P(-)	447(87.5)	1,362(92.3)	324(89.3)* ³
P(+)	64(12.5)	114(7.7)	39(10.7)
Liver metastasis			
H(-)	498(97.4)	1,438(97.4)	351(96.7)* ⁴
H(+)	13(2.6)	38(2.6)	12(3.3)

(younger vs. elder: *1~*4; $p > 0.05$, middle-aged vs. elder: *1~*4; $p > 0.005$)

1) 性別: 男性が若年群で57.3%, 中年群で69.9%, 高齢群で69.4%と高齢群で若年群に比較し有意に($p < 0.001$) 男性の割合が多かった。

2) 腫瘍占居部位と腫瘍型: 占居部位を上部, 中部, 下部, 全体に分けるといずれの群も下部が最も多く, 占居部位の差は高齢群と若年群, 高齢群と中年群で有意(おのおの $p < 0.001$, $p = 0.004$)であった。腫瘍型

では早期癌で高齢群に隆起型が多く, 進行癌では高齢群に1, 3型が, 若年者群に4, 5型が多かった(Table 1)。これらの差は高齢群と若年群(早期癌: $p < 0.001$, 進行癌: $p < 0.001$), 高齢群と中年群(早期癌: $p < 0.001$, 進行癌: $p < 0.011$)でいずれも有意であった。

3) 病理診断: 深達度では高齢群で早期癌の割合が少なく, リンパ節転移は中年群, 高齢群に少ない傾向

Table 3 Comparison between elder group and middle-aged or younger group with regard to pathological characteristics

(%)

Pathological finding	Younger	Middle-aged	Elder
Lymphatic invasion			
ly0	108(50.0)	328(45.9)	93(45.4)* ¹
ly1	40(18.5)	195(27.3)	56(27.3)
ly2	29(13.4)	94(13.1)	34(16.6)
ly3	39(18.1)	98(13.7)	22(10.7)
Venous invasion			
v0	104(66.7)	348(64.0)	105(61.8)* ²
v1	24(15.4)	107(19.7)	35(20.6)
v2	14(9.0)	46(8.8)	18(10.6)
v3	14(9.0)	41(7.5)	12(7.1)
Infiltrating pattern			
INF α	29(16.1)	172(29.6)	65(38.2)* ³
INF β	48(26.8)	222(38.1)	72(42.4)
INF γ	102(57.0)	188(32.3)	33(19.4)
Histology			
differentiated	186(36.4)	910(61.7)	250(68.9)* ⁴
undifferentiated	332(63.0)	554(37.5)	111(30.6)

(younger vs. elder : *1, *2; $p > 0.05$, *3; $p < 0.001$, *4; $p < 0.001$)

middle-aged vs. elder : *1, *2; $p > 0.05$, *4; $p = 0.001$, *3; $p = 0.003$)

Table 4 Comparison between elder group and middle-aged or elder group with regard to type of surgery, extent of lymph node dissection and curability

(%)

Operative procedure	Younger	Middle-aged	Elder
Type of surgery			
proximal gastrectomy	28(5.5)	91(6.2)	17(4.7)* ¹
distal gastrectomy	336(65.8)	1,046(70.9)	256(70.5)
total gastrectomy	146(28.6)	330(22.4)	87(24.0)
Lymph node dissection			
D ₀	11(2.2)	27(1.8)	8(2.3)* ²
D ₁	55(10.8)	188(12.7)	86(23.7)
D ₂ <	445(88.0)	1,261(85.5)	269(74.0)
Curability			
A	372(72.8)	1,139(77.2)	254(70.0)* ³
B	38(7.4)	95(6.4)	35(9.6)
C	84(16.4)	187(12.7)	61(16.8)

(younger vs. elder : *1; $p > 0.05$, *2; $p < 0.001$, *3; $p > 0.05$)

middle-aged vs. elder : *1; $p > 0.05$, *2; $p < 0.001$, *3; $p = 0.016$)

を認めた。腹膜播種は高齢群、若年群にやや多くみられ、肝転移は各群間に差を認めなかった。しかし、いずれも有意差は認めなかった (Table 2)。またリンパ管侵襲、静脈侵襲に有意差を認めなかったが、浸潤増殖様式では、高齢群と若年群、高齢群と中年群でいずれも高齢群で有意 (おのおの $p < 0.001$, $p = 0.003$) に

膨張性の発育を示すものが多かった。同様に組織型では高齢群で有意 (おのおの $p = 0.001$, $p = 0.014$) に分化型が多かった (Table 3)。

4) 術式と根治度：噴門側、幽門側切除、全摘の割合をみると高齢群と若年群、高齢群と中年群の間に差はなかった。郭清の程度では若年群、中年群、高齢群の

Table 5 Comparison between elder group and younger or migggle-aged group with regard to conculusive stage grouping

Stsage				(%)
Stsage	Younger	Middle-aged	Elder	
I a	202(39.8)	636(43.5)	138(38.7)* ¹	
I b	55(10.8)	150(10.3)	36(10.1)	
II	56(11.0)	184(12.6)	46(12.9)	
III a	76(15.0)	189(12.8)	48(13.4)	
III b	37(7.3)	105(7.2)	28(7.8)	
IV a	30(5.9)	86(5.9)	23(6.5)	
IV b	52(10.2)	113(7.7)	38(10.6)	

(younger vs. elder : *1; p>0.05, middle-aged vs. elder : *1; p>0.05)

Table 6 The number and incidence of patients with double or multicentric cancer including both synchronous and metachronous malignancy

				(%)
	Younger	Middle-aged	Elder	
Double cancer	16(3.1)	55(3.7)	26(6.6)* ¹	
Multicentric cancer	22(4.3)	110(7.5)	55(15.2)* ²	

(younger vs. elder : *1; p=0.01, *2; p<0.001
middle-aged vs. elder : *1; p=0.007, *2; p<0.001)

順でD₂以上の郭清を受けた頻度が高く、高齢群と若年群、高齢群と中年群の間に有意差(おのおの p<0.001, p<0.001)を認めた。治癒切除率(根治度 A, B)では高齢群は若年群との差を認めなかったが、中年群と比較すると有意差 (p=0.016)を認めた (Table 4)。

5) 総合的進行度：高齢群と若年群、高齢群と中年群の間には進行度に有意差を認めなかった (Table 5)。

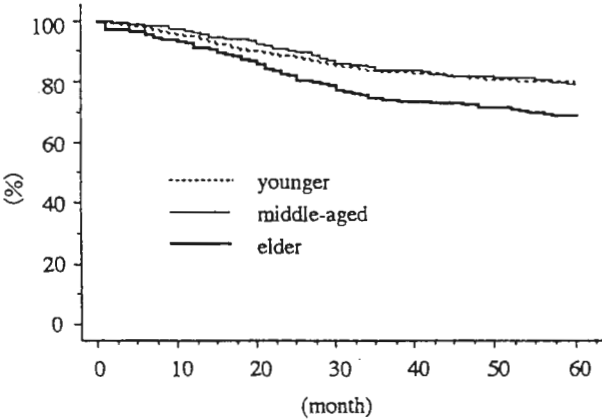
6) 他臓器重複癌、胃内多発癌：同時性・異時性の他臓器重複癌の頻度は若年群や中年群に比べ有意に (おのおの p=0.01, p=0.007)高齢群に多く、「残胃の癌」を含めた同時性・異時性胃内多発癌の頻度も同様に若年群、中年群に比べ高齢群に有意(おのおの p<0.001, p<0.001)に高かった (Table 6)。

2. 手術成績

1) 手術関連死：術後1か月以内の死亡率は若年群、中年群、高齢群でおのおの1.8%, 2.1%, 3.9%と高齢化に伴い高くなる傾向を認めたが、高齢群と若年群、高齢群と中年群間に有意差はなかった。

2) 実測(累積)生存率：治癒切除例(根治度 A, B)の累積5年生存率は若年群、中年群、高齢群でおのおの79.6±2.0, 79.1±1.2, 68.8±2.8% (mean±SE)と若年群、中年群と比較し高齢群で有意に (おのおの p<0.001, p<0.001)不良であったが (Fig. 1), 非治

Fig. 1 Cumulative survival probability for younger, middle-aged and elder groups who received curative resection. (younger vs. elder : p<0.001, middle-aged vs. elder : p<0.001)



癒切除例(根治度 C)の実測生存率は若年群、中年群、高齢群でおのおの5.9±2.4, 8.1±1.8, 8.3±3.2% (mean±SE)と各群間に差を認めなかった (Fig. 2)。

3) 相対生存率：治癒切除例の術後1～5年の相対生存率で有意差は認めなかったが、3年目以降では高齢群の方が良好な生存率を示す傾向があった (Fig. 3)。

3. 多変量解析

Fig. 2 Cumulative survival probability for younger, middle-aged and elder groups who received non-curative resection. (younger vs. elder: $p > 0.05$, middle-aged vs. elder: $p > 0.05$)

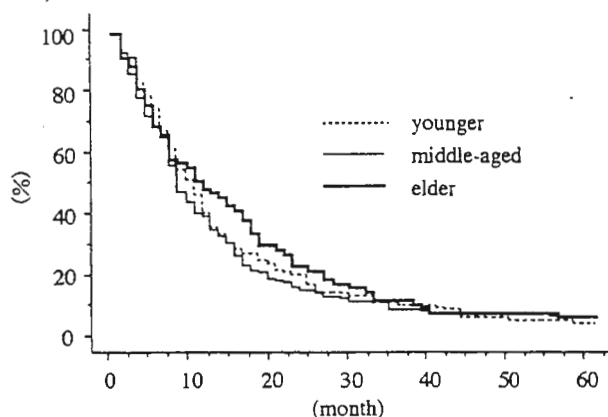
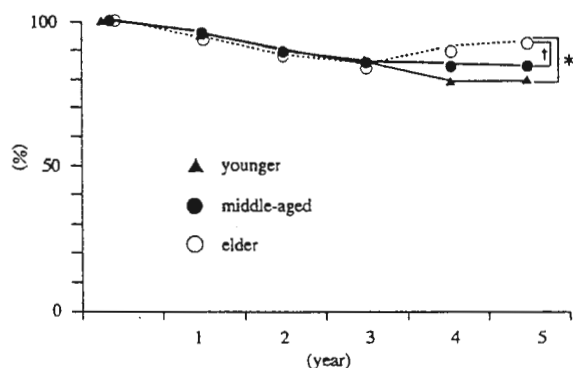


Fig. 3 Relative survival rates of the patients following curative surgery (†: younger vs. elder: $p > 0.05$, *: middle-aged vs. elder: $p > 0.05$)



治癒切除例(根治度 A, B)を対象に年齢に注目し高齢群に対する相対ハザード比を求めると中年群0.61, 若年群0.51で有意(おのおの $p < 0.05$, $p < 0.05$)に低値を示した (Table 7).

考 察

胃癌の年齢と臨床病理学的特徴との関係は高齢になるにしたがい男性の割合が多くなり, 占居部位では幽門側領域が, 肉眼型では隆起型が, 組織型は分化型が多くなるといわれ, 逆に胃全体を占めるものや4型の

進行癌が少なくなるとされている⁵⁾⁸⁾. 今回の我々の検討でも高齢になると男性の割合が多くなり, 部位では下部と上部の割合が増加し中部の割合が低下していた. 肉眼型では早期癌, 進行癌ともに I, IIa, 1 型などの隆起型が多く, 組織型では分化型の割合が増加しており諸報告とほぼ同様であった.

高齢者の癌の進行度について進行癌が多いとの報告⁹⁾がある一方, 差はないとする報告⁵⁾⁸⁾もみられる. 今回の検討では組織学的深達度, リンパ節転移, 腹膜転移や肝転移で各群間に差は認めず, 総合的進行度においても差はみられなかった. また, 手術法では胃全摘, 噴門側切除, 幽門側切除の各術式の割合に差はなかったが, 高齢群の郭清度は若年群, 中年群と比較して D_2 が少なく D_1 の割合が多かった. さらに, 高齢群では他群より根治度 A の割合が低く, 根治度 B の割合が高かった. 我々は従来より70~75歳の症例に対しては若年者と同様な切除, 郭清を行い75歳以上に対しては切除範囲は同様にし, 郭清は D_1 を行う方針をとってきた. その結果, 胃全摘率に差はなかったが高齢群に郭清度の低下を認め, 規約上根治度 B の症例が多かったものと思われる.

高齢者の周術期の治療成績を若年者と比較する場合その結果の解釈に注意を要する. すなわち高齢者の治療成績が若年者と遜色がなかったとしても, 高齢者では術前に症例の選別がより厳密に行われることを割り引いて考えるべきであり, その結果を直ちに高齢者の手術における安全性にむすびつけることはできない. この点を考慮すると今回の検討で郭清の程度が高齢群で低かったにもかかわらず, 手術関連死の頻度が高い傾向が認められたことは, 高齢者に対する手術の危険性を十分に示しているものと思われる. しかし, 後述するように相対生存率は高齢群で決して悪いものではなく, 4年目以降の予後を見ると逆に他群に比べ良好であったことは, これまでの手術適応が長期予後という点では必要十分なものであったと判断している.

加齢により発がん物質に暴露される機会が増えるため発がんの危険性は高齢者ほど大きくなるといわれ

Table 7 Hazard ratio of the younger, middle-aged and elder patients who received curative gastrectomy

	Younger	Middle-aged	Elder
Hazard ratio	0.51	0.61	1
95% confidential interval	0.30-0.70	0.47-0.78	

る¹⁰⁾。今回の検討でもより高齢の群が同時性、異時性の他臓器重複癌やいわゆる「残胃の癌」を含む胃内多発癌の頻度が有意に高く、その頻度は高齢群でおのおの6.6%、15.2%を示した。特に胃内多発癌の頻度はMoertel¹¹⁾が2.18%と報告して以来時代とともに増加し、検索の精度によって異なるものの¹²⁾、高齢者に、より高頻度にみられるため胃切除時には十分な注意が必要である。さらに、異時性多発癌の発見のためにもより厳重な経過観察が肝要と思われた。

長期予後を調査し生存率を比較する場合死亡例の死因を総て明確にすることは困難であるため、その不備を補う意味で相対生存率の算出が必要となる¹³⁾。今回の検討では治癒切除例において実測生存率で有意に不良であった高齢群の治療成績が、相対生存率では他群との差がなくなり、逆に術後4年目以降は若年者より良好な生存率を示す傾向があった。これは退院後の通院により全身管理が行われ他病死の危険が一般の人より少なくなるためか、あるいは手術を受けることができた高齢者は、もともと重症の合併疾患を持つ割合も少ないために、術後も他病死する確率が低いことによると思われる。したがって、術後3年を経過し癌死を免れた高齢者は以後比較的良好な生存率を示すものと推察でき、高齢者の治療成績の評価には他病死の影響をあまり受けず、さらにある程度術後成績を反映するものとして3年後の生存率の比較が有用と思われた。一方、非治癒切除例では若年群、中年群との間に生存率に差がなく手術関連死の頻度も高い点を考慮すると、手術時の術式や郭清範囲の決定にはより慎重な判断を要するものと思われた。

高齢者の治療成績を規定する多数の予後因子の中で年齢という因子の持つ正確なリスクの判定を行うため⁷⁾多変量解析を行った結果、高齢群は若年群の約1.6倍、中年群の約2倍の相対リスクを備えていることが判明した。すなわち癌の進行度や手術法など胃癌手術後の予後をある程度規定していると思われる腫瘍関連因子や治療関連因子で補正しても、それだけでは説明しきれないリスクを高齢者は持ち、その多くの部分を

他病死のリスクが占めるものと推察される。以上より、高齢者の胃癌切除術時には手術関連死を防ぐことを第1とするために、根治度AにかかわらずにB以上を目指すべきであり、治癒切除例においては3年生存率を参考に術後成績を評価し、また他病死を含めたQOLの管理に対する十分な配慮が必要なものと思われた。

文 献

- 1) 押淵英晃, 大津哲雄, 野田剛稔ほか: 癌占居部位と切除範囲からみた高齢者胃癌治療の問題点. 日外会誌 83: 1085—1089, 1982
- 2) 高橋宣胖, 平井勝也, 久富 沖ほか: 手術直接死亡例からみた高齢者胃癌治療の問題点. 日外会誌 83: 1094—1098, 1982
- 3) 中島聰總, 太田恵一郎, 西 満正: 高齢者胃癌症例に対する手術侵襲とリスクファクターの解析. 日消外会誌 19: 2104—2107, 1986
- 4) 東山孝一, 梨本 篤, 佐々木壽英ほか: 80歳以上の高齢者胃癌における外科的治療上の問題点. 日消外会誌 24: 771—778, 1991
- 5) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫: 高齢者と若年者胃癌の臨床病理学的特徴および手術成績の比較検討. 日消外会誌 25: 756—762, 1992
- 6) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版. 金原出版, 東京, 1993
- 7) 浜島信之: 多変量解析による臨床研究, 比例ハザードモデル解説とSASプログラム. 名古屋大学出版会, 名古屋, 1990, p65—78
- 8) 豊野 充, 星川 匡, 薄場 修ほか: 高齢者胃癌の臨床病理学的特徴と手術成績. 日臨外医会誌 45: 119—123, 1984
- 9) 榊原 譲, 比企能樹: 高齢者胃癌の特徴と外科的治療. 外科診療 32: 1547—1553, 1990
- 10) 富永祐民: 日本における高齢者の癌発生. 臨科学 28: 331—336, 1992
- 11) Moertel CG, Baigen J, Soule EH: Multiple gastric cancers—Review of the literature and study of 42 cases. Gastroenterology 32: 1095—1108, 1957
- 12) 磨伊正義, 源 利成, 伊藤 透ほか: 多発早期胃癌の臨床病理学的検討. 胃と腸 29: 691—700, 1994
- 13) 栗原 登, 高野 昭: 癌の治癒率の算出方法について—相対生存率(Relative survival rate)の意義と算出法—. 癌の臨 11: 628—632, 1965

Clinicopathological Characteristics and Surgical Outcome of Gastric Carcinoma with Regard to Aging

Tsuneaki Fujiya, Koujin Endoh, Jyunichi Mikuni, Yoichiro Kakugawa,
Yasuhiko Kamiyama, Hidemaro Ono, Tohru Sugawara and Kiyoaki Ouchi
Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

From 1967 to 1990 a total of 2350 patients underwent gastrectomies for gastric cancer. These patients were divided into 3 groups (49 years or less: the younger group $n=511$, 50-69: the middle aged group $n=1476$, 70 years or higher: the elder group $n=363$), and the elder group was compared with other groups in the terms of clinicopathological features and surgical outcome. The incidence of tumor localized upper third or lower third in the stomach or protruded from the surrounding mucosa was significantly higher in the elder group than in the others. There was no significant difference among those groups with regard to depth of invasion, extent of lymph node metastasis, peritoneal dissemination and liver metastasis. The differentiated type of tumor was more frequently seen in the elder group than in the others. The rates of double or multicentric cancer were higher in the elder group than in the others. Although 5-year survival rate of the elder group following curative resection was significantly lower than that of the middle-aged and younger groups, there was no difference of relative survival rates among 3 groups. Hazard ratio of the middle-aged and younger groups comparing with the elder group was 0.61 and 0.51 respectively. These results indicate that surgical outcome of the elderly was not different from that of others, operation should be aimed at relatively curative intent and the most important factor affecting the long-term survival in the elderly was the death caused by other diseases.

Reprint requests: Tsuneaki Fujiya Department of Surgery, Miyagi Cancer Center
47-1 Nodayama, Medeshima-Shiode, Natori, 981-12 JAPAN

乳癌術後予防照射後に高度房室ブロックを 来したと思われる 1 例

菱沼民生^{*1} 富沢信夫^{*1} 星 章彦^{*1} 粉川嗣敏^{*2}
松本 恒^{*1} 山本理佳^{*1} 小田和浩^{*1} 浅川 洋^{*1}

はじめに

心臓の放射線障害はホジキン病や乳癌症例に対する放射線治療後の経過観察で明らかにされており、心膜、心筋、冠動脈の晩期障害がよく知られているが、伝導障害特に高度の房室ブロックについては報告が少ない。今回乳癌術後照射後に房室ブロックをきたした 1 症例を経験したので、若干の文献学的考察とともに報告する。

1. 症 例

患者は初診時 80 歳の女性で、2 カ月前からの左腋窩腫瘤を主訴として来院。初診時現症では左腋窩に鶏卵大の弾性硬腫瘤を触知したが、左乳房には明らかな腫瘤は認められなかった。細胞診等より左異所性乳腺原発の乳癌として定型的乳房切断術が行われた。組織型は浸潤性乳管癌で、病理学的進展度は PT 3 N 0 M 0 であった。手術 9 週後より左鎖骨上下窩、腋窩および傍胸骨領域を含んだ所属リンパ節領域に 6 MV リニアック X 線、前方 1 門で、皮膚面から 4 cm の深さで 50 Gy/25 fr/37 日の体外照射が行われた。傍胸骨領域の照射野は内側が正中線、下縁は第 3 肋間、外側は正中から 4 cm であった (図 1)。照射終了時の心電

図上は房室ブロック等の異常所見は認められなかった (図 2 A)。照射終了 2 年 1 カ月後、動悸を訴えるため心電図を検査したところ、Mobitz 2 型の房室ブロックを認めた (図 2 B)。この時発熱等の炎症所見や、アミロイドーシス等の全身疾患の合併や虚血性心疾患の存在を示唆する所見は認められなかった。循環器専門病院にて心臓ペースメーカを挿入され、経過観察をされていたが、その 6 年 11 カ月後急激な前胸部痛を訴えた後急死した。剖検は得られず死因は特定できなかった。

この症例では His 束心電図を行っていないため房室ブロックの正確な位置は同定できないが、10 例の左乳房定型 (準定型) 切除術後の症例でこの患者と同一条件で左傍胸骨領域照射時の房室結節部の線量を Janjan¹⁾らの方法により CT 像から評価すると、平均 34.6 Gy、最大で 46.5 Gy の線量が照射されていた。

2. 考 察

放射線心障害 (RIHD: radiation induced heart disease) は、胸部に放射線治療を行った場合注意が必要な放射線障害の 1 つで、Stewart²⁾らによる病型分類がよく用いられてい

*1 T. Hishinuma, A. Hoshi, K. Matsumoto, R. Yamamoto, K. Otawa, H. Asakawa 宮城県立がんセンター放射線科 *2 N. Tomizawa, T. Konakawa 同内科
[索引用語: 放射線心障害, 房室ブロック, 乳癌]

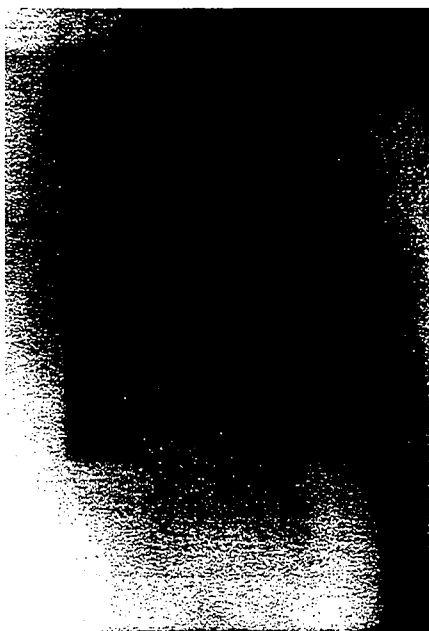


図 1 本症例のリニアックグラフィ

表 1 RIHD (radiation induced heart disease)

Physiological changes temporally related to irradiation.
Acute pericarditis during irradiation of large masses contiguous to the heart.
Delayed pericarditis
Delayed acute pericarditis
Delayed pericardial effusion
Pancarditis
Functional valvular and conduction defects
Coronary artery diseases

Stewart ら²⁾による

る (表 1)。このうち伝導障害は照射中に認められる一過性の調律異常 (physiological changes temporary related to irradiation) のほかに心筋線維化に伴っておこる伝導障害がある。高度の房室ブロックは現在までに検索し得た限りで 33 例の報告³⁻²²⁾がなされている比較的まれな合併症である (表 2)。

房室ブロックは冠動脈硬化、大動脈弁狭窄、心筋炎、原発性心筋症、サルコイドーシス、アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス、膠原病、神経筋疾患などに続発するものと、刺激伝導型の原発性変性によるとされる原発性のものからなる。放射線誘発性の診断に関しては Slama¹⁷⁾らの診断基準が用いられ、40 Gy 以上の照射線量、10 年

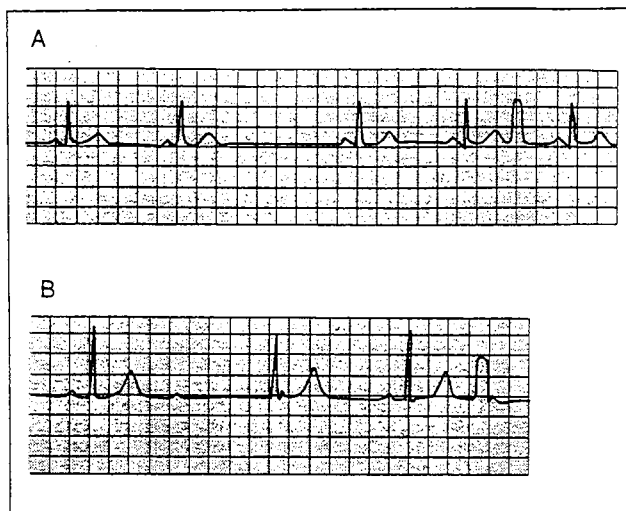


図 2 心電図所見。

A 初診時(照射前) 伝導障害の所見は認められない。

B 照射 25 カ月後 Mobitz 2 型の房室ブロックを認める。

以上の潜伏期、途中の時期での異常所見、心膜障害の合併、心臓または縦隔の放射線障害の合併の 5 項目があげられており、この症例ではこの基準には合致していない。このうち照射線量に関しては、文献にあげられているのはあくまでも基準点での線量であり、照射法によって心臓への線量は大きく異なるものと思われ、各症例ごとに Janjan¹⁾らの方法によって伝導系の線量を正確に評価し直す必要があるものと思われる。

潜伏期に関しては報告されている 33 例中 6 例は 10 年未満の発症例であった。Nakao ら²⁰⁾は 11 カ月後に発症した完全房室ブロック症例を報告しているが、早期に出現した理由として、高齢、以前から存在した左軸偏移 (左前枝ブロック)、生検所見の違いから照射による伝導障害の機序に早期発症型と晩期発症型で差があるのではないかという 3 つをあげている。報告例でみると本報告を含めた照射時 60 歳以上の 4 例はいずれも 3 年以内の早期発症例であり、高齢者では早期発症の危険性が有るのではないかと考えられる。

心膜障害やほかの縦隔、心合併症の有無に関しては十分検索はなされていないが、Nakao ら²⁰⁾が述べているように早期に発症する房室ブロックが晩期に発症するものと機序が異なるとすると、ほかの心外膜、心筋、冠動脈、弁膜障害が出現する以前に伝導障害のみが出現する可能性はあるも

表 2 放射線治療後の高度房室ブロック症例
(Orzan ら¹⁷⁾の文献より追加, 変更して作成)

Author	Ref.	Age (o)*	Age (x)**	Latency (years)	Dose (Gy)	Associated Lesions
Rubin	3	67	43	23	?	Cor, Myo
Ali	4	24	19	5	46-50	Per
Tzivoni	5	50	32	18	67	-
		63	40	23	37	-
Patri	6	68	68	1 M	46	-
		73	73	5 M	45	-
Marry- Rabine	7	27	19	8	40	-
Cohen	8	31	20	11	44	Per
Kereiakes	9	42	26	16	40	Per
Lamaud	10	35	21	14	?	Per
Velebit	11	30	17	13	?	-
McEniery	12					Cor Cor Cor Cor
Fischbein	13	38	26	12	49	Per
Prez	14	33	14	14	-	-
Grollier	15	50	45	5	50	Cor
Ebagosti	16	42	30	12	52	Myo
Slama	17	25	15	10	51	Per, Myo
		41	30	11	45	Per
		53	43	10	50	Per
		60	50	10	60	Per
		54	40	14	40	Per, Myo
		55	37	18	65	Per, Cor, Val
Orzan	18	46	26	20	92	Per, Cor, Val
		32	17	15	46	Per, Cor, Val
		43	30	13	100	Per, Cor, Val
		31	13	18	46	Per, Val
Nishizawa	19	33	17	16	60	Per
Nakao	20	63	63	11 M	60	-
Knight	21	36	24	12	55	Val
Hirose	22	51	35	16	50	Per, Myo

*Age(o): 房室ブロック発症時年齢, **Age(x): 照射時
年齢 (発症時年齢と潜伏期から逆算, ±1 歳の誤差あり),
Per: 心膜障害 Cor: 冠動脈障害 Val: 心弁膜障害
Myo: 心筋障害

のと思われる。実際本報告を含めた 10 年未満発
症例 7 例中 5 例はほかの心合併症の記載が認めら
れない。また Knight ら²¹⁾は完全房室ブロック出
現 4 年後に出現した弁膜障害症例を報告しており
、異なった心構造物は異なった速度で変化を起
こすのではないかとしている。

以上をまとめると, Slama の診断基準に合致
しない, 10 年未満の早期発症の高度房室ブロッ
ク症例の報告が現在までにこの症例を含め 7 例認
められ, 特に照射時の年齢が 60 歳以上の高齢者
の場合, いずれも 3 年以内のごく早期に発症して
おり, 発症時点で心膜障害等の他の心障害の所見
が認められなかった。これらの症例が典型的な晩
期発症症例と発症機序が異なるかどうか, 今後さ
らに検討を続けていく必要があるものと思われる。

最近定型 (および準定型) 乳切後の術後照射の
意義が見直されており²³⁾, また乳房温存療法の普
及により, 左傍胸骨領域等の左胸部に放射線治療
を行う機会はさらに増えるものと思われる。
RIHD 中で伝導障害の占める頻度は少ないとさ
れているが²⁴⁾, 照射後全例に定期的に検査を行っ
たところ subclinical な心障害の頻度はかなり高
いとする報告もある¹⁾。これらのうちどの程度の
症例が臨床症状を呈してくるのか不明であるが,
乳腺疾患等の経過観察期間が長期になる症例で
は, 临床上留意すべきと思われる。照射方法の変
更により房室結節部等の重要部位の線量はかなり
軽減することが可能とされており¹⁾, 患者ごとの
注意深い治療計画が必要である。

おわりに

- 1) 左傍胸骨領域への乳癌術後照射後,
Mobitz 2 型の房室ブロックをきたした 1 症例を
報告した。
- 2) 文献学的には現在まで 33 例の報告があり,
この中には今回の症例同様に Slama の診断基準
に合致しない症例が認められた。これらは発症時
期が早い, 高齢, 発症時点で心膜障害等の他の心
障害所見が認められないという特徴を有してい
た。これらの症例の発症機序が典型的な晩期発症
症例のものと異なるかどうか, 今後さらに検討が
必要である。

- 3) 伝導障害を含め, 照射後の心機能障害はか
なりの高頻度で認められるとする報告もあり, 注
意深い治療計画により房室結節や His 束などの
重要部位の線量を軽減するとともに, 治療後も長
期間の注意深い経過観察が必要であると考えられ
た。

文 献

- 1) Janjan NA et al : Dose to the cardiac vascular and conduction systems in primary breast irradiation. *Med Dosim* 14 : 81-87, 1989
- 2) Stewart JR, Fajardo LF : Radiation-induced heart disease ; an update. *Prog Cardiovasc Dis* 27 : 173-194, 1984
- 3) Rubin E et al : Radiation-induced cardiac fibrosis. *Am J Med* 34 : 71-75, 1963
- 4) Ali MK et al : Radiation-related myocardial injury. Management of two cases. *Cancer* 38 : 1941-1945, 1976
- 5) Tzivoni D et al : Complete heart block following therapeutic irradiation of the left side of the chest. *Chest* 71 : 2213-2234, 1971
- 6) Patri B et al : Bloc auriculoventriculaire succedant a la radiotherapie thoracique. *Sem Hop Paris* 53 : 2141-4142, 1977
- 7) Mary-Rabine L et al : Severe conduction disturbances and ventricular arrhythmias complicating mediastinal irradiation of Hodgkin's disease. *PACE* 3 : 612-617, 1980
- 8) Cohen SI et al : Radiotherapy as a cause of complete atrioventricular block in Hodgkin's diseases : an electrophysiological-pathological correlation. *Arch Int Med* 141 : 676-679, 1981
- 9) Kereiakes DJ et al : High-degree atrioventricular block after radiation therapy. *Am J Cardiol* 51 : 1233-1234, 1983
- 10) Lamaud M et al : Bloc auriculo-ventriculaire complet apres radiotherapie. *Lyon Med* 253 : 335-337, 1985
- 11) Velebit V et al : Right ventricular out-flow obstruction after radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92 : 153-161, 1986
- 12) McEniery PT et al : Clinical and angio-graphic features of coronary artery diseases after chest irradiation. *Am J Cardiol* 60 : 1020-1024, 1987
- 13) Fischbein L et al : Bloc auriculo-ventriculaire radique. *Arch Mal Coeur* 80 : 1823-1825, 1987
- 14) Prez M et al : Une observation de bloc auriculo-ventriculaire post radique. *Stimucoeur* 15 : 269-270, 1988
- 15) Grollier G et al : Post-radiotherapeutic left main ostial stenosis ; clinical and histological study. *Eur Heart J* 9 : 567-570, 1988
- 16) Ebagosti A et al : Bloc auriculo-ventriculaire, complication de la radiotherapie du mediastin. *Arch Mal Coeur* 82 : 935-939, 1989
- 17) Slama MS et al : Complete atrio-ventricular block following mediastinal irradiation ; a report of six cases. *PACE* 14 : 1112-1118, 1981
- 18) Orzan F et al : Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block. *Int J Cardiol* 39 : 151-156, 1993
- 19) 西沢 直ほか : 乳癌根治術及び胸部放射線治療後に遅発した完全房室ブロックの1症例. *臨外* 42 : 1993-1996, 1987
- 20) Nakao T et al : Complete atrioventricular block following radiation therapy for malignant thymoma. *Jpn J Med* 29 : 104-110, 1990
- 21) Knight CJ et al : Complete heart block and severe tricuspid regurgitation after radiotherapy. *Chest* 108 : 1748-1751, 1995
- 22) 広瀬義晃ほか : 放射線治療 16 年後に慢性収縮性心膜炎をきたした 1 例. *核医学* 30 : 1091-1096, 1993
- 23) Arriagata R et al : Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13 : 2869-1878, 1995
- 24) Fajardo LF et al : Morphology of radiation-induced heart diseases. *Arch Pathol* 86 : 512-519, 1968

Summary

A case report of high-degree atrioventricular block following radiotherapy for breast cancer

An 82 years old woman developed Mobitz type 2 atrioventricular block 25 months after radiotherapy for breast cancer. This case did not fulfill Slama's criteria (early onset, unassociation of other cardiac complications). Careful treatment planning and follow up were recommended especially in the aged cases.

Tamio Hishinuma et al
Department of Radiology
Miyagi Cancer Center



原著

他臓器転移を有する4期食道癌症例に対する放射線治療の検討

菱 沼 民 生^{*1} 星 章 彦^{*1} 松 本 恒^{*1}
山 本 理 佳^{*1} 小田和 浩 一^{*1} 浅 川 洋^{*1}

抄 録

他臓器転移を有する4期食道癌症例89例は生存期間を従属変数にとった多変量解析の結果から3群に分けられた。poor群(PS 2~4で転移巣が胸腔外に及ぶ)は生存期間中央値2カ月、照射の寛解発現は中央値で4週間で、早期に寛解の得られる手段が必要である。good群(PS 0~1, 転移巣が胸腔内に限局)は生存期間中央値7.5カ月で原発巣の制御が予後改善に大きく寄与しており、放射線を含めた集学的治療の適応と考えられた。治療開始時半固形食以下の症例でも放射線治療により60%以上に一時的寛解は得られたが、長期間の有効な寛解は得られていなかった。治療開始時準固形食の症例では照射は生存期間中の嚥下機能の維持に有用であった。

キー・ワーズ：食道癌，嚥下機能，多変量解析

Role of Radiotherapy for the Esophageal Cancer with Distant Organ Metastases : Hishinuma, T., Hoshi, A., Matsumoto, K., Yamamoto, R., Otawa, K. and Asakawa, H (Dept. of Radiology, Miyagi Cancer Center)

Eighty-nine patients with esophageal cancer that had metastases of distant organs were categorized into three groups on the basis of prognosis. Median survival time of the poor-prognosis group (performance status ≥ 2 and metastases not confined to the thoracic cavity) was 2 months. Because the median time to treatment effect by radiotherapy in this group was 4 weeks, the selection of a modality that can achieve more rapid improvement is recommended. Median survival time of the good-prognosis group (performance status = 0~1 and metastases confined to the thoracic cavity) was 7.5 months. Because the contribution of local control to survival was greatest in this group, combined-modality treatment with radiotherapy is recommended. Among patients who could not eat solid food, swallowing function was improved temporarily by radiotherapy in more than 60%. However, this improvement did not result in long-term normal or near-normal swallowing function. In patients who could eat solid food, radiotherapy was effective for maintaining normal swallowing function.

Key words : Esophageal cancer, Swallowing function, Multivariate analysis

Jpn. J. Cancer Clin., 43(5) : 506~510, 1997.

はじめに

他臓器転移を有する4期食道癌は、予後不良であり、その治療方針はQOLの改善を目的とした対症療法が主体となる。嚥下障害の改善には放射線治療以外にレーザー照射¹⁾、ステント²⁾、手術療法³⁾などが行われているが、それぞれの治療法の

適応は必ずしも明らかとはなっていない⁴⁾。放射線治療は嚥下障害の改善以外に癌腫の縮小による生存期間の延長を期待して行われているが、治療中に全身状態の悪化などにより必ずしも期待した効果があげられなかった症例も存在する。今回、われわれは、原発巣に対する放射線治療を行った他臓器転移を有する4期食道癌症例を対象に、放射線治療の果たした役割を明らかにするために、

^{*1} 宮城県立がんセンター放射線科

表1 対 象

年齢	46～85 (平均67.3±8.8) 歳	
性別	男	70 (例)
	女	19
PS*	0	18
	1	46
	2	16
	3	6
原発巣進展度*	T2	23
	T3	53
	T4	12
転移部位	胸腔内	
	肺	31
	胸膜	8
	食道	14
	胸腔外	
	肝	32
	骨	15
	腹膜	3
	その他	3
swallowing score*	1	15
	2	46
	3	11
	4	12
	5	2

*：不明例除く

swallowing score：主食の食種で判定。1＝常食，2＝全粥，3＝5分粥，4＝流動，5＝絶食

その治療成績を生存期間と食事摂取状況から検討したので報告する。

1. 対象・方法

1969～1994年までに宮城県立がんセンター放射線科にて放射線治療を施行した他臓器転移を有する4期食道癌症例89例を対象とした。その内訳は、年齢46～85歳、平均67.3歳、男70例、女19例で、治療開始時点のPS (performance status) はPS 0が18例、1が46例と、全身状態良好な症例が半数以上を占めていた。原発巣の進展度は、T3が53例、T4が12例、腫瘍欠損長は5～12 cmで、平均8.6 cmであり、局所も進展した症例が多かった。組織型は扁平上皮癌が76例、腺癌4例、未分化癌1例、細分類不能8例であった。転移部位は肝臓が32例と最も多く、続いて肺、骨の順であった。経口摂取状況を主食の食種が通常食を1、全粥2、5分粥3、流動4、摂取不能を5のswallowing scoreを用いて評価した。治療開始時点のswallowing scoreは平均2.3であった (表1)。

表2 加療内容

放射線治療(原発巣)	
総線量	3～90Gy
<50Gy	19(例)
≥50Gy	70
化学療法	Bleo/Pepleo
	49
	5-FU(単独)
	18
	CDDP
	8
	その他
	3
	併用せず
	11

治療は全例で原発巣に対する放射線治療を行っており、総線量は3～90 Gyで、50 Gy未満を照射中止例とすると、中止例は19例、完遂例は80例で大部分の症例で放射線治療が完遂可能であった。化学療法は全身状態不良例などを除き、原則として放射線と同時併用されていた。薬剤はブレオマイシン、ペブレオマイシンが49例と最も多く、ついでフルオロウラシル系単独の経口または静注症例が18例であった (表2)。

生存期間を従属変数にとって、年齢 (60歳未満 vs. 以上)、性別、腫瘍長径 (10 cm 未満 vs. 以上)、全周性か否か、組織型 (扁平上皮 vs. 腺癌)、組織学的分化度 (G1～2 vs. 3～4)、全身状態 (PS 0～1 vs. 2～4)、転移巣の分布 (胸腔内限局、非限局)、転移臓器个数 (単発 vs. 複数)、治療開始時のswallowing score (1～2 vs. 3～5) の臨床的因子と、照射線量 (50 Gy 未満 vs. 以上)、化学療法内容 (非併用 vs. 併用およびCDDP vs. CDDP 以外)、原発巣の放射線治療効果 (CR+PR vs. NC+PD)、転移巣の化学療法効果 (CR+PR vs. NC+PD) の治療に関連した因子でCoxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

寛解持続期間に関してはswallowing scoreが1～2の状態では3割以上の量の摂取が可能であった期間をdysphagia free interval (DFI)、生存期間に対するDFIの割合をpalliative index (PI) とし、生存期間中、嚥下障害の有効な寛解が得られたかどうかの指標とした。生存期間、DFIとも放射線治療開始時点起点として算出した。

2. 結 果

全症例の生存期間は中央値5カ月で、6カ月生存率31.8%、1年生存率8.0%であった。多変量

表3 生存期間に関連した予後因子(Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析)

予後因子		ハザード比	95%信頼区間	Probability
PS	0~1	1		
	2~3	2.11	1.63~2.74	0.4%
転移巣分布	胸腔内	1		
	胸腔外	1.28	1.13~1.45	4.8%
原発巣治療効果	CR+PR	1		
	NC+PD	3.31	2.56~4.27	0.01%

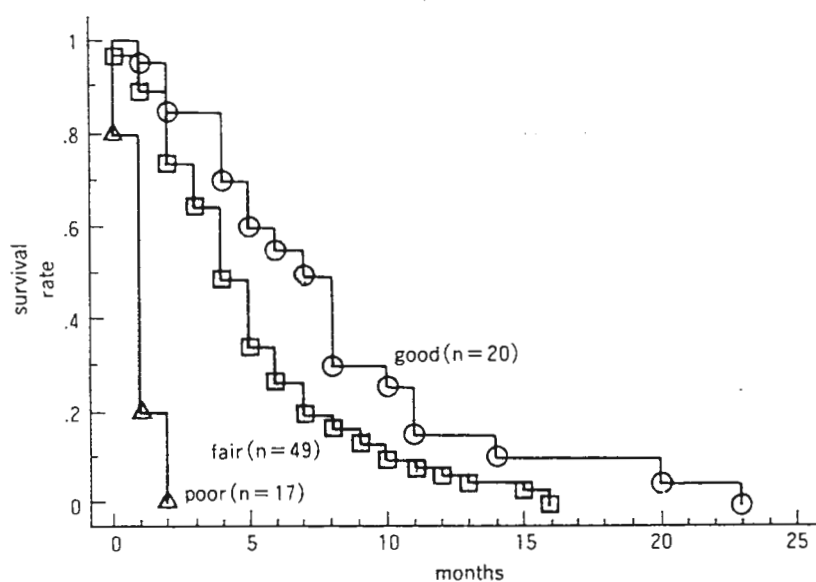


図1 群別生存率曲線

good: PS 0~1 で転移巣が胸腔内に限局。

fair: PS 0~1 で転移巣が胸腔外に及ぶか, PS 2~4 で転移巣が胸腔内に限局。

poor: PS 2~4 で転移巣が胸腔外に及ぶ。

解析では臨床因子では、転移巣の分布と全身状態(PS)が5%以下で有意の予後因子であった。治療に関連した因子では、原発巣の放射線治療一次効果が有意の予後因子であった(表3)。

以上の結果から、他臓器転移を有する4期食道癌症例は、予後の面から以下の3群に分けうるものと考えられた。goodはPS 0~1で、転移巣が胸腔内に限局した症例で、今回の対象症例では20例からなり、生存期間の中央値は7.5カ月、6カ月生存率50.0%で、最も予後良好な群であった。fairはPS 2~4で転移巣が胸腔内に限局しているか、PS 0~1で転移巣が胸腔外まで及んだ症例で、生存期間中央値は5カ月、6カ月生存率30.6%であった。poorはPS 2~4でかつ転移が胸腔外に及んだ症例で、生存期間中央値2カ月、6カ月以上の生存例は認められず、最も予後不良であっ

た(図1)。原発巣への放射線治療完遂率はgood群で81.8%、fair群で83.7%に対し、poor群で58.4%と低かった。照射中止の理由は、転移の進展による全身状態の悪化によるものが52.6%で、穿孔や出血などの局所の要因によるものが21.1%であった。

各群における原発巣の治療効果の予後への影響を、多変量解析でのハザード比でみると、good群では奏効(CR+PR)例に対する非奏効(NC+PD)例のハザード比が6.09であるのに対し、fair群で2.64、poor群では有意差は認められなかった。すなわち、原発巣の制御の予後に及ぼす影響はgood群で最も大きかった。

嚥下障害の改善を、治療開始時swallowing score 2以上の症例ではscore 1以上の改善、治療開始時score 1の症例では摂取量の改善が認めら

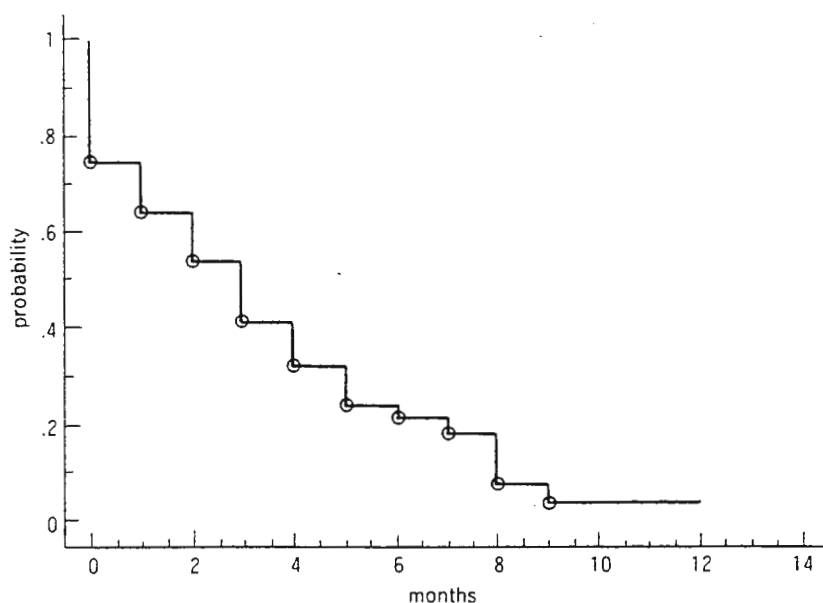


図2 全症例の DFI (dysphagia free interval)*

表4 DFI(dysphagia free interval)に関連した予後因子

予後因子		ハザード比	95%信頼区間	Probability
swallowing score	1~2	1		
	3~5	1.81	1.33~2.45	5%
治療効果	CR+PR	1		
	PR+NC	2.47	1.83~3.35	0.3%

* DFI : swallowing score $\leq$ 2で2割以上の量の摂取が可能であった期間。

れた症例とすると、経過中全体で41.9%に改善が認められた。治療開始時点のscore1では33.3%、2では34.8%、3では66.7%、4では66.7%に改善が得られていた。寛解出現までの期間は中央値で4週間であった。しかし、放射線治療終了時点でみると、全身状態の悪化などのために摂取の悪化していた症例も多く、swallowing scoreは平均2.16であった。

DFIは6カ月21.4%で、中央値2カ月であった(図2)。DFIを従属変数にとって多変量解析を行うと、治療開始時のswallowing score(1~2 vs. 3~5)と、原発巣の治療一次効果(CR+PR vs. NC+PD)が5%以下の危険率で有意の予後因子であった(表4)。治療開始時のswallowing score別にPIをみると、score1~2の症例ではPIが50%以上の症例が69.0%を占めるのに対し、score3~5の症例では21.7%にすぎなかった。

3. 考 察

食道癌症例は初診時にすでに50%の症例が遠隔転移または局所進行などの理由により治癒切除困難とされている⁵⁾。このうち他臓器転移を有する4期症例は、遠隔リンパ節転移を有する4期食道癌症例よりもさらに治療成績は不良で⁶⁾、限られた生存期間内に有効な寛解が得られる方法を選択する必要がある。これらの症例に対しては、放射線治療以外にレーザー照射¹⁾、ステント挿入²⁾、バイパス手術³⁾、凝固療法⁷⁾、光線力学療法⁸⁾などが行われている。このうち放射線治療は局所の制御による延命効果と嚥下障害の改善によるQOLの改善を目標に行われているが、照射期間中に遠隔転移の進行によって治療を中断せざるを得なかった症例や、照射によっても十分な寛解が得られなかった症例が存在する。今回、当科にて放射線治療が行われた食道癌症例の治療成績を生存期間へ

の影響と、嚥下障害の改善に伴う QOL の改善の 2 点から検討し、放射線治療の果たした役割を検討した。

生存期間の多変量解析結果から、他臓器転移を有する 4 期食道癌症例は 3 群に分けられることが分かった。このうち poor 群 (PS 2 以上で、転移巣が胸腔外に及ぶ) は生存期間中央値が 2 カ月にすぎず、治療中断例も多く、対症療法主体に加療すべきものと考えられた。放射線治療による嚥下障害の寛解には文献上も 4～6 週間を要するとされており⁴⁾、放射線治療以外の早期に寛解の得られる治療法⁴⁾を選択すべきであろう。good 群 (PS 0～1 で転移巣が胸腔内に限局) は最も予後良好で、また放射線治療による局所制御の生存期間への寄与が大きく、放射線治療を含む積極的な集学的治療による延命が期待できると思われる。fair 群に関しては症例ごとに治療方針を決定する必要があるものと思われる。

嚥下障害の改善状況から検討してみると、放射線治療により swallowing score 3 (5 分粥) 以上の症例でも経過中 60 % 以上に改善が得られていたが、遠隔転移の進展や、穿孔、出血などの合併により、嚥下障害のほとんどない状態 (score 1～2) での十分な期間の寛解が得られている症例は少なかった。swallowing score 1～2 の症例では約 70 % が生存期間の 50 % 以上の期間 score 1～2 を維持しており、これらの症例では放射線治療は嚥下機能の維持に有効であった。前述のように放射線治療は寛解が得られるまでの期間が長く、また治療期間が長くかかる欠点がある。score 3 以上の症例では、放射線以外の治療法で早期に嚥下障害を軽減し、useful life をできるだけ長くする必要があるものと考えられた。

まとめ

- 1) 他臓器転移を有する 4 期食道癌症例は生存期間の面から 3 群に分けられた。
- 2) good 群 (PS 0～1, 転移巣が胸腔内に限局) は生存期間中央値 7.5 カ月で、放射線治療による局所制御の生存期間への寄与が大きく、局所への放射線治療を含めた集学的治療の適応があるもの

と考えられた。

3) poor 群 (PS 2～4, 転移巣が胸腔外に及ぶ) は生存期間中央値 2 カ月であった。放射線治療による寛解の出現には中央値 4 週間を要しており、嚥下障害の改善には早期に寛解が得られる方法を選択すべきものと考えられた。

4) 治療開始時の swallowing score 3 以上 (5 分粥以下) の症例でも放射線治療により 60 % 以上に改善が得られていたが、長期間の有効な寛解 (PI $\geq$ 0.5) が得られた症例は少なかった。これらの症例では早期に寛解の得られる方法を選択すべきと考えられた。score 2 以下 (全粥以上) の症例では放射線治療は score の維持に有用であった。

文 献

- 1) Pietrafitta J, Dwyer R : Endoscopic laser therapy of malignant oesophageal obstruction. *Arch Surg* 12 : 395-400, 1986
- 2) Grund KE, Storek D, Becker HD : Highly flexible self-expanding meshed metal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. *Endoscopy* 27 : 486-494, 1995
- 3) Sons HR, Streicher HJ : Palliative and curative surgical therapy of malignant stenoses of the esophagus and cardia. *J Surg Oncol* 40 : 162-169, 1989
- 4) Reed CE : Comparison of different treatments for unresectable esophageal cancer. *World J Surg* 19 : 828-835, 1995
- 5) Cwikiek M, Cwikiel W, Albertsson M : Palliation of dysphagia with malignant esophageal strictures—Comparison of results of radiotherapy, chemotherapy and esophageal stent treatment. *Acta Oncol* 35 : 75-79, 1996
- 6) 磯野可一, 小出義雄 : 食道癌 : 治療・癌診断・治療マニュアル 癌の臨床別冊, 篠原出版, p 203-211, 1989
- 7) Grund KE, Storek D, Farin G : Endoscopic Argon plasma coagulation (APC). *Endosc Surg Allied Technol* 2 : 42-46, 1994
- 8) Messmann H, Holstege A, Szeimies RM, et al : Photodynamic therapy : A safe and effective treatment for tumor overgrowth in patients with esophageal cancer and metal stents. *Endoscopy* 27 : 629, 1995

(受付 : 1996.11.1)

平成 9 年 度

厚生省がん研究助成金による

地域医療計画からみた地域がん診療 施設の整備拡充に関する研究

論文 1 : がん患者における治療法自己選択の現状

論文 2 : ご遺族による在宅ケアの評価

平成 10 年 3 月

宮城県立がんセンター 班 員 長 井 吉 清

I.はじめに

がん患者のQOL向上にむけて、まずインフォームド・コンセント(IC)の在り方を追求する必要がある。がん患者におけるICとしては、病名告知、治療法の自己選択、予後告知等の局面が考えられる。このうち、病名告知と予後告知については昨年度に検討したので、今年度は、治療法の自己選択の現状につき、当院の医師とコントロールとして仙台厚生病院の医師にアンケートを行なった。

II.方法

図1のアンケート用紙により、当院の医師51名と、コントロールとして仙台厚生病院を選び、仙台厚生病院の専任医師の中でがん患者を診療する4科(内科、外科、消化器科、放射線科)の医師21名に回答を依頼した。回答は、全体と内訳で数値のあわない回答があるため、数表により矛盾する数値となっている場合がある。

III.結果

アンケートの回収率は表1に示すとおり65.3%である。アンケートの回答を積算して得られる受け持ち入院患者総数は当院282名、仙台厚生病院263名である。また、回答医師一人当りの受け持ち入院患者数の平均は当院8.8名、仙台厚生病院17.5名である。表2に入院患者中の悪性新生物患者数割合、および悪性新生物患者数中の末期患者数割合を示す。当院で80.1%、仙台厚生病院で78.3%が悪性新生物患者で、そのうち、末期患者割合は当院23.9%、仙台厚生病院20.4%である。

がん患者に対する病状説明の在り方を表3に示す。当院で78.4%の病名告知率、仙台厚生病院では73.6%である。末期がん患者に対する病状説明の在り方を表4に示す。当院で69.1%、仙台厚生病院で55.0%の告知率である。

病名告知を受けたがん患者における治療法自己選択の在り方を表5に示す。患者自身で選択が、当院16%、仙台厚生病院5.6%; 患者および家族による選択が、当院13.3%、仙台厚生病院64.3%; 家族による選択が、当院2.7%、仙台厚生病院1.4%; 主治医の勧めに従ったが、当院66.5%、仙台厚生病院23.8%である。病名告知を受けた末期がん患者における治療法自己選択の在り方を表6に示す。患者自身で選択が、当院23.3%、仙台厚生病院4.8%; 患者および家族による選択が、当院16.3%、仙台厚生病院61.9%; 家族による選択が、当院11.6%、仙台厚生病院9.5%; 主治医の勧めに従ったが、当院48.8%、仙台厚生病院23.8%である。

最後に、治療法自己選択に関する医師達の意見を表7に示す。「治療法の自己選択には反対である。行なうべきではない。」とするもの0%。「治療法の自己選択には原則的に反対だが、事情により行なうべき場合もある。」とするもの、当院6.3%、仙台厚生病院6.7%。「治療法の自己選択を出来るだけ行なうように努力している。」とするもの、当院18.8%、仙台厚生病院20%。「治療法の自己選択は、ICの大事な一つであり、当然行なうべきである。」とするもの、当院25%、仙台厚生病院46.7%。「ケース・バイ・ケースである。」とするもの、当院28.1%、仙台厚生病院13.3%であった。

IV.考察

まず、当院における病名告知率であるが、今回のような医師側から見た調査を昨年も行っており、67.4%という数値を得ている。今回の調査では78.4%という結果で、昨年より向上している。今年度の、佐々木班の共同研究としてのICに関するアンケート調査結果では、患者側から見た当院の病名告知率(これは病名認知率とでもいうべきものと考えられる)として、50%という数値が出されている。これは、胃癌、大腸癌、肺癌についての5月と6月の調査であるが、医師側から見た78.4%という数値とあまりにも離れている。ただし、回答拒否を除いて集計すると、この値は、65.7%まで高くなり、医師側調査の値に近くなる。また、看護婦側から見た病名告知率として、看護部が院内のコンピュータの患者状態登録画面に「説明」として入力しているものがある。昨年度の研究では、春と秋の2回画面を打ち出して集計したが、そ

の数値47%は、昨年度の夏に行った医師側調査の67%と合わないが、これは、患者状態登録画面が、入力されてから出力されるまで平均15.9日標準偏差19.9日経過した古いデータであるためであると結論していた。しかし、ここに新たな可能性として、医師側から見た病名告知率と、看護婦側から見た病名告知率の違いというものが考えられる。即ち、医師はこの患者に確かに病名告知したと以为ていても、同席した看護婦からは偽病名による説明、あるいは治療法の説明のみ、あるいは症状の説明のみ、あるいは説明無しと受けとられてしまう可能性が全く無いとは言えない訳である。しかも、ここに、患者の認知の問題が絡んできて、患者が意識的にかあるいは無意識にか病名の認知を拒否しているような場合、更に、医師側と看護婦側の認識には違いが拮がることも考えられる。このように、医師の行う病名告知であるが、その告知率には、医師から見た告知率、患者から見た告知率、更に、看護婦から見た告知率があり、その値は、高い順に挙げれば、医師から見た告知率、看護婦から見た告知率、患者から見た告知率となっていることが推測される。更に、在宅ホスピス・ケアを考えると、家族から見た告知率というものも問題になる可能性がある。即ち、患者が死亡した後で、ご遺族に対して調査を行う場合等に問題となると考えられる。

次に、仙台厚生病院における病名告知率であるが、73.6%と昨年の31.6%から大幅に上昇している。これは、この一年間に病院として相当努力したという院長先生の話があり、素晴らしいことだと思われる。これは、「入院診療計画書」の添付により診療報酬が350点アップすること、さらには「薬剤師は患者等に対し調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない。」とした平成9年4月1日施行の薬剤師法第25条の2などによる厚生省の誘導に呼応したものと考えられる。当院でも、これらに対応して、入院患者からは原則としてICを頂くことが平成9年度の第1回管理運営委員会です承され、入院診療計画書とICを一本化する試みとして「入院診療計画書と説明・同意書」が起草されている。

次に、末期がん患者に対する病名告知率であるが、これは一般のがん患者に対する病名告知率よりも下がってくると考えられる。実際、佐々木班の共同研究である患者側からみた病名告知率では当院の場合、早期がんで37.5%、進行がんで72.2%、末期がんで60%という結果である。(早期がんの場合、患者側の誤解が生じやすいということはないであろうか。)表4に示すとおり、今回の調査の結果でも末期がん患者に対する病名告知率は当院69.1%、仙台厚生病院55%であり、病名告知出来なかった分は主に偽病名による説明になっている。

次に、治療法は誰が決めたかであるが、患者側から見た佐々木班の共同研究では、当院の場合、自分で決めた33.3%、家族と相談して決めた16.7%、家族の判断に任せた0%、医師の判断に任せた50%であった。医師側から見た治療法自己選択の在り方であるが、表5に見るように、当院では、患者自身で選択16%、患者および家族による選択13.3%、家族による選択2.7%、主治医の勧めにしたがった66.5%と、かなり大ざっぱに見て同様の結果が得られている。それに対して仙台厚生病院では患者および家族による選択が64.3%、主治医の勧めにしたがった23.8%、患者自身で選択5.6%という順番で当院と全く異なった状況であることが分かる。これは、この1年間の仙台厚生病院の努力の結果と見ることが出来ると考えられる。但し、都会地における仙台厚生病院と農村部における当院という立地条件の違いも考慮する必要があると考える。表8は、平成8年7月の当院の退院患者と仙台厚生病院の内科、消化器科、外科、放射線科の入院患者の住所地分布表であるが、仙台市を主に対象としている仙台厚生病院と農村が拮がる仙南地区を主に対象としている当院の違いが明らかである。即ち、主治医の勧めに従う農村地域と患者および家族による選択の都会型という可能性もあると考えられる。しかし、表7に見るように医師達の意識が相当に異なっていることは否めない。但し、医師達の意識の違いも又自分達の接する患者の違いによって引き起こされているという事も考えられる。

V. 結論

病名告知率には、医師側から見たもの、看護婦側から見たもの、家族側から見たもの、患者側から見たものとある。当院の場合、医師側から見たものは昨年度67%、今年度78%、看護婦側から見たものは昨年度47%、患者側から見たものは今年度50%であった。コントロールとした仙台厚生病院では、医師側から見たもの昨年度32%、今年度74%であった。仙台厚生病院ではICを進めるべくこの1年間に相当の努力が行われたという。医師側から見た、病名告知を受けたがん患者における治療法自己選択の在り方は、当院では主治医の勧めにしたがった67%、患者自身で選択16%、患者および家族による選択13%、仙台厚生病

院では患者および家族による選択64%、主治医の勧めにしたがった24%、患者自身で選択6%の順であった。この違いには、都会型の仙台厚生病院、農村型の当院という立地条件が大きく関与していると考えられる。

平成9年7月8日
新宮県立がんセンター新宮病院院長 佐々木 泰
宮城県立がんセンター病院長 渡川 洋
宮城県立がんセンター研究所人文科学部長 井吉 清

Fig. 1

宮城県立がんセンター医政局各位殿

治療法自己選択のアンケート

厚生省がん研究助成金「地域医療計画からみた地域がん診療施設の整備状況に関する研究（佐々木 泰）」ではインフォームド・コンセントに関する研究も行っております。このアンケートは、その研究のために企画されました。忌憚のないご意見をお寄せください。ご記入いただいたアンケートは、7月18日（金）までに、医局の病地さんまでご提出ください。

1. 7月10日現在、先生が主治医となって受け持たれている入院患者は何名ですか？
_____ 名
2. その入院患者の中に悪性新生物の患者は何名おりますか？そのうち末期と考えられる患者の人数を（ ）内にご記入ください。
_____ 名（ ）
3. その悪性新生物患者のうち本人への病名説明の状況はいかがでしょう？そのうち末期と考えられる患者の数を（ ）内にご記入ください。
1) 本病名による告知
_____ 名（ ）
- 2) 偽病名による説明
_____ 名（ ）
- 3) 治療法の説明のみ
_____ 名（ ）
- 4) 症状の説明のみ
_____ 名（ ）
- 5) 説明無し
_____ 名（ ）

4. 病名告知を受けた悪性新生物患者のうち治療法自己選択の状況はいかがですか？そのうち末期と考えられる患者の数を（ ）内にご記入ください。
1) 患者自身で治療法を選択した
_____ 名（ ）
- 2) 患者及び家族で治療法を選択した
_____ 名（ ）
- 3) 家族が治療法を選択した
_____ 名（ ）
- 4) 主治医の勧めにしたがった
_____ 名（ ）
- 5) 病名を告知しただけで治療法については触れていない
_____ 名（ ）
5. 治療法の自己選択に関して先生のご意見に最も近いものを1つ選び番号に丸をつけてください。
1) 治療法の自己選択には反対である。行うべきではない。
2) 治療法の自己選択には原則的に反対だが、事情により行うべき場合もある。
3) 治療法の自己選択をできるだけ行うように努力している。
4) 治療法の自己選択は、インフォームド・コンセントの大事な1つであり、当然行うべきである。
5) ケース・バイ・ケースである。
6. 治療法の自己選択に関するご意見がありましたらお書きください。

表1 治療法自己選択アンケート回収率等

	がんセンター	厚生病院	合計
アンケート対象医師数	51	21	72
回答数	32	15	47
回収率	62.7%	71.4%	65.3%
積算入院患者数	282	263	545
回答者一人当たり入院患者数	8.8	17.5	11.6

表2 末期患者数割合等

	がんセンター	厚生病院	合計
積算入院患者数	282	263	545
悪性新生物入院患者数	226	206	432
悪性新生物患者数割合	80.1%	78.3%	79.3%
末期悪性新生物入院患者数	54	42	96
悪性新生物中末期患者数割合	23.9%	20.4%	22.2%

表3 がん患者に対する病状説明の在り方

がん患者に対する病状説明の在り方	がんセンター		厚生病院		合計	
	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)
本病名による告知	178	78.4	148	73.6	326	76.2
偽病名による説明	27	11.9	37	18.4	64	15.0
治療法の説明のみ	22	9.7	8	4.0	30	7.0
症状の説明のみ	0	0.0	3	1.5	3	0.7
説明無し	0	0.0	5	2.5	5	1.2
がん患者全体	227	100.0	201	100.0	428	100.0

表4 末期がん患者に対する病状説明の在り方

末期がん患者に対する病状説明の在り方	がんセンター		厚生病院		合計	
	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)
本病名による告知	38	69.1	22	55.0	60	63.2
偽病名による説明	14	25.5	10	25.0	24	25.3
治療法の説明のみ	3	5.5	5	12.5	8	8.4
症状の説明のみ	0	0.0	3	7.5	3	3.2
説明無し	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末期がん患者全体	55	100.0	40	100.0	95	100.0

表5 病名告知を受けたがん患者における治療法自己選択の在り方

本病名による病名告知を受けたがん患者における治療法選択の在り方	がんセンター		厚生病院		合計	
	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)
患者自身で選択	30	16.0	8	5.6	38	11.5
患者および家族による選択	25	13.3	92	64.3	117	35.3
家族による選択	5	2.7	2	1.4	7	2.1
主治医の勧めにしたがった	125	66.5	34	23.8	159	48.0
病名を告知しただけで治療法には触れず	3	1.6	7	4.9	10	3.0
本病名による告知を受けたがん患者全体	188	100.0	143	100.0	331	100.0

表6 病名告知を受けた末期がん患者における治療法自己選択の在り方

本病名による病名告知を受けた末期がん患者における治療法選択の在り方	がんセンター		厚生病院		合計	
	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)
患者自身で選択	10	23.3	1	4.8	11	17.2
患者および家族による選択	7	16.3	13	61.9	20	31.3
家族による選択	5	11.6	2	9.5	7	10.9
主治医の勧めにしたがった	21	48.8	5	23.8	26	40.6
病名を告知しただけで治療法には触れず	0	0.0	0	0.0	0	0.0
本病名による告知を受けた末期がん患者全体	43	100.0	21	100.0	64	100.0

表7 治療法自己選択に関する医師達の意見

治療法自己選択に関する医師達の意見	がんセンター		厚生病院		合計	
	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)	患者数	割合(%)
無回答	7	21.9	2	13.3	9	19.1
治療法の自己選択には反対である。行うべきではない。	0	0.0	0	0.0	0	0.0
治療法の自己選択には原則的に反対だが、事情により行うべき場合もある。	2	6.3	1	6.7	3	6.4
治療法の自己選択を出来るだけ行うように努力している。	6	18.8	3	20.0	9	19.1
治療法の自己選択は、インフォームド・コンセントの大事な一つであり、当然行うべきである。	8	25.0	7	46.7	15	31.9
ケース・バイ・ケースである。	9	28.1	2	13.3	11	23.4
医師数合計	32	100.0	15	100.0	47	100.0

表8 平成8年7月住所地別患者数

	がんセンター	厚生病院
仙台市青葉区	7	55
仙台市太白区	28	17
仙台市泉区	2	20
仙台市宮城野区	3	10
仙台市若林区	6	8
石巻市	1	6
古川市	0	3
塩釜市	1	3
気仙沼市	0	3
名取市	43	0
多賀城市	0	2
白石市	10	1
岩沼市	19	2
柴田町	12	2
角田市	15	2
亘理町	14	3
矢本町	0	1
富谷町	0	4
利府町	0	4
追分町	1	2
大和町	0	1
大河原町	4	0
小牛田町	1	1
涌谷町	0	1
丸森町	4	2
山元町	8	1
松島町	1	1
中田町	0	1
岩出山町	0	1
栗駒町	1	1
志津川町	0	1
中新田町	0	5
鹿島台町	0	1
河北町	1	2
蔵王町	5	0
村田町	7	0
本吉町	0	1
鳴瀬町	0	1
米山町	0	1

続き	がんセンター	厚生病院
川崎町	4	2
東和町	1	0
唐桑町	0	2
三本木町	0	1
小野田町	0	2
色麻町	0	1
豊里町	0	1
登米町	0	1
牡鹿町	0	2
雄勝町	1	0
県外	15	19
合計	215	200

I.はじめに

在宅ホスピス・ケアの在り方を探る目的で、当院が平成5年5月に開院してから平成9年2月に至るまで、当院の医師が行った在宅医療を受けて死亡した59名に対し、平成9年10月末に郵送法によるご遺族アンケートを行った。

II.方法

アンケート(図1)は、神奈川県立がんセンターのご遺族用アンケート¹⁾から1問と2問を借用し、それに在宅ケアに関する当院独自の設問を加えた。

III.結果および考察

32名から返事が得られ、5名は配達不能であったので回収率は59%である。神奈川県立がんセンターでは平成7年度に同センターでなくなった321名のご遺族にアンケートを発送しており、229名から回答を得ており回収率は71.3%であった。在宅医療という家族のなかに踏み込んだ難しいものを扱ったため、当院の回収率が低いと考えられる。患者の性別はn=32に対して男68.8%、女31.3%であった。全体の59名については男67.8%であり、回答者に男が多い傾向が認められるが、特にきわだった違いではない。患者死亡時年齢は30歳代から80歳代までで平均65.3歳標準誤差2.65歳である。なお、カルテのデータからは平均64.8歳標準誤差2.58歳である。全体の59名についてはカルテのデータから平均62.0歳標準誤差1.95歳であった。回答者の性別は、n=32に対して男31.3%、女68.8%で、年齢は30歳代から80歳代までで、平均53.3歳標準誤差1.94歳である。患者と回答者との関係は、n=32に対して配偶者が53.1%、子供が31.3%、兄弟姉妹が3.1%である。その他の12.5%はすべて嫁であった。神奈川県立がんセンターでは、回答者は男36%、女64%で、配偶者68.4%、子供21.9%、親5.3%、兄弟姉妹1.7%、その他2.6%で、当院の方が女が多く子供が多い傾向にあった。

医師よりのがん告知はn=32に対して「受けていた」37.5%、「受けていなかった」62.5%である。神奈川県立がんセンターでは告知率39.4%であり、ほぼ同様の結果である。告知を受けた理由は、n=11(1名不明、非該当20名)に対して、「本人の希望であった」54.5%、「医師の方針であった」と「その他」が各々18.2%、「家族の希望であった」9.1%である。神奈川県立がんセンターでは各々41.4%、29.9%、17.2%、11.5%であった。当院では本人の希望が多く医師の方針が少ない傾向がある。告知を受けなかった理由はn=20(非該当12名)に対して、「家族の希望であった」80.0%、「その他」が10.0%、「知ろうとしなかった」と「医師の方針であった」が各々5.0%である。神奈川県立がんセンターでは各々61.4%、7.9%、9.4%、21.3%であり、当院では家族の希望が多く、医師の方針が少ない傾向にある。

がん認識についてはn=32に対して、「よく知っていた」28.1%、「ほぼ知っていた」25.0%、「知っていたと思う」31.3%、「知らなかったと思う」15.6%、「わからない」0.0%である。神奈川県立がんセンターでは、各々33.9%、13.2%、24.2%、25.1%、3.5%である。当院では「ほぼ知っていた」と「知っていたと思う」が多く「よく知っていた」と「知らなかったと思う」が少ない傾向にある。どのようにして知られたかについては、n=26(1名不明、非該当5名)に対して、「自分で感づいた」57.7%、「医師から聞いた」34.6%、「家族から聞いた」15.4%、「病院関係者の会話から」と「その他」が各々3.8%、「わからない」0.0%である。神奈川県立がんセンターでは、各々40.6%、46.9%、2.5%、5.6%、3.1%、1.3%である。当院では「自分で感づいた」と「家族から聞いた」が多く、「医師から聞いた」が少ない傾向にある。これは、東北地方の特異性を示しているのかもしれないと考えられる。知られた時期については、n=23(4名不明、非該当5名)に対して、「がんセンター受診前」と「がん再発時」が各々34.8%、「治療効果の期待薄になった時」21.7%、「がんセンター受診時」と「強力な治療に変わった時」と「その他」が各々8.7%である。神奈川県立がんセンターでは、各々29.0%、10.1%、13.0%、34.1%、7.2%、6.5%である。当院では「がんセンター受診前」と「がん再発時」と「治療効果の期待薄になった時」が多く、「がんセンター受診時」が少ない傾向にある。ここでも、東北地方の特異性が示されているのかもしれない。がん認

識をどう思うかについては、n=22(5名不明、非該当5名)に対して、「知っていてよかった」27.3%、「知らない方がよかった」4.5%、「どちらか判断できない」68.2%、「その他」0.0%である。神奈川県立がんセンターでは、各々38.6%、10.0%、50.0%、1.4%である。当院の方が「知っていてよかった」が少なく「どちらか判断できない」が多い傾向にある。がんを知られた患者さんはいかがでしたかについては、n=21(6名不明、非該当5名)に対して、「大きなショックは一時的であった」42.9%、「身の整理を始めた」38.1%、「相変わらず平静であった」と「時間を有効に使うよう努力し始めた」が各々33.3%、「積極的に治療をうけるようになった」28.6%、「神経質になった」19%、「ずっと落ち込んでしまった」と「短気になった」と「治療を受けたがらなくなった」が各々14.3%、「不自然な状況が解明されよかったと話した」が9.5%などである。神奈川県立がんセンターでは、各々27.8%、24.1%、30.9%、19.1%、34.0%、17.3%、4.9%、6.8%、4.3%、3.1%である。大雑把にいて当院と同様の傾向が読み取れる。がん無認識をどう思うかについては、n=5(非該当27名)に対して、「知らなくてよかった」80%、「その他(医師の判断に委ねた)」20%、「知らせた方がよかった」と「どちらか判断できない」各々0.0%であった。神奈川県立がんセンターでは、各々75.9%、0%、3.4%、20.7%であった

在宅ケアに対する患者さんの評価では、n=31(1名不明)に対して、「医師や看護婦がすぐに駆けつけてくれるのは有難い」が71%、「大変素晴らしいものでもっと早くに受けたかった」が45.2%、「なんといっても自分の家が一番。もっと早く戻りたかった」と「家族の負担が心配だったがヘルパーに助けられた」が各々25.8%、「週に1回は医師の往診を受けたい」が19.4%、「素晴らしいが人手がかかりすぎる」と「医師の往診は2週に1回でもよい」と「その他」が各々12.9%、「脳に転移がきて発作が起きるようになっても家にいたい」が9.7%、「看護婦が土日来ないのは残念だ」と「医師にこれからどうなるかきちんと説明してもらいたかった」と「もう積極的な治療をする必要が無いのでホッとした」と「痛みをと取ってくれるなら半身不随であっても仕方無い」が各々6.5%であった。さらに、「往診する医師や訪問する看護婦が一定しないでくるくる変わるのはいやだ」と「医師や看護婦とは電話で話すだけでよく定期的な往診や訪問は不要だが、困ったときはすぐに相談に乗って欲しい」と「看護婦が定期的にきてくれるなら医師の往診はいらない」と「大勢のスタッフが訪問しに来るのはいやだ」と「ヘルパーはボランティアをお願いできて助かった」と「在宅ケアを選んだ時点でもう死は覚悟した」と「脳に転移がきて発作が起きるようになったら家にいる小さな子供達がびっくりするのでもう在宅は止めにしたい」が各々3.2%(1名)であった。また、「素晴らしいものだが医師の手を煩わしすぎる」と「訪問看護婦が毎日訪問するのは多すぎる」と「医師往診は1月に1回でもよい」と「看護婦にこれからどうなるのかちゃんと説明してもらいたかった」と「放射線技師が胸の写真を撮りに来るなら前もって知らせて欲しい」と「もう胸の写真を撮ったりする時ではないから余計なスタッフの訪問は差し控えて欲しい」と「ヘルパーの謝金が大変だった」と「ヘルパーがくるくる変わっていやだった」と「ヘルパーがボランティアであっても交通費はこちらで負担したかった」と「ヘルパーがボランティアであっても交通費はこちらで負担したが、その金額が大きかった」を選択した人はいなかった。

在宅ケアに対するご遺族の評価では、n=29(3名不明)に対して、「医師や看護婦がすぐに駆けつけてくれるのはありがたい」が79.3%、「大変素晴らしいものでもっと早くに受けたかった」が62.1%、「何といっても自分の家が一番」と「家族の負担が大変と心配していたがヘルパーの助けを借りられてよかった」が各々37.9%、「その他(主に感謝の言葉)」が31%、「1週間に1回は医師の往診を受けたい」が24.1%、「素晴らしいものだが人手がかかりすぎる」が13.8%、「看護婦が土日に来ないのは残念だ」と「医師の往診は2週に1回でもよい」と「痛みを取ってくれるなら半身不随であっても仕方無い」と「脳に転移が来て発作が起きるようになっても家にいたい」が各々10.3%(3名)などであった。大雑把にいて患者さんの評価と同様の傾向が読み取れる。2名(6.9%)が選択したものとして、「往診する医師や訪問する看護婦が一定しないでくるくる変わるのはいやだ」と「医師にこれからどうなるのかきちんと説明してもらいたかった」と「もう積極的な治療をする必要が無いのでホッとした」と「脳に転移が来て発作が起きるようになってしまったら、家にいる小さな子供達がびっくりするのでもう在宅は止めにしたい」がある。1名(3.4%)が選択したものとして「素晴らしいものであるが医師の手を煩わしすぎる」と「看護婦にこれからどうなるのかちゃんと説明してもらいたかった」と「ヘルパーの謝金が大変だった」と「ヘルパーはボランティアをお願いできて助かった」がある。「医師往診は1月に1回でもよい」とするものはいなかった。また、

「看護婦訪問が毎日が多すぎる」とするものもなかった。むしろ、「土日にも看護婦に来て欲しい」という要望が読み取れる。また、「医師や看護婦とは電話で話すだけでよい。定期的な往診や訪問は不要である。しかし、困ったときはすぐ相談に乗って欲しい」や「看護婦が定期的に来てくれるなら医師の往診はいらない」とするものもなかった。医師の往診が望まれていることが分かる。また、除痛と半身不随については、「除痛してくれるなら半身不随でも止む無し」というほうが、患者さんもお遺族が多かった。脳転移発作と在宅については、「脳転移発作でも在宅希望」というほうが、患者さんもお遺族が多かった。「医師にこれからどうなるのかきちんと説明してもらいたかった」という回答が患者さんおよびご遺族で各々2名から出されている点など問題はない訳ではないが、当院で行われた在宅ケアについては、おおむね肯定的な評価が得られたと考えられる。しかし、在宅ケアについて肯定的な評価をするご遺族のみがアンケートに回答している可能性が否定できず、注意が必要である。

IV.文献

1)がんと末期医療・末期医療に関するアンケート調査報告、平成8年7月、神奈川県立がんセンター

図1 ご遺族用アンケート

ご家族へのアンケート調査表

平成9年10月29日
宮城県立がんセンター研究所人文科学部 長井吉清

宮城県立がんセンターでは、在宅ケアを受けられた患者さんのご家族に、受けられた在宅ケアへのご感想をお聞きして、よりよい在宅ケアの在り方を検討する資料としたいと考えております。ご多用のところ恐れ入りますが、以下のアンケートにお答えくださいます。11月30日までに同封の返信用封筒にてご返送下さいますようお願い申し上げます。

(ご回答は、該当する項目a, b, c, ... か1, 2, 3, ... に○印を付けてください。)

A.最初に、在宅ケアを受けられた患者さんのことについてお尋ねします。

患者さんのお名前		亡くなられた時の年齢	
担当医師氏名		担当科	

B.あなたのことについて、お答えください。

(1)患者さんからみてのご関係は
a.配偶者 b.親 c.兄弟姉妹 d.子供 e.孫 f.その他

(2)あなたの性別は
a.男性 b.女性

(3)あなたの年齢は _____ 歳

C.患者さんについて、お答えください。

(1)患者さんは、医師より「がん」の告知を受けていましたか?

a.受けていた

・告知を受けた理由は何でしょうか?
1.本人の希望であった 2.家族の希望であった
3.医師の方針であった
4.その他

b.受けていなかった

・告知を受けなかった理由は何でしょうか?
1.知ろうとしなかった 2.家族の希望であった
3.医師の方針であった
4.その他

c.どちらかわからない

(2)患者さんは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

・どのようにして知られたのでしょうか?
1.医師から聞いた 2.医師以外の病院関係者
3.家族から聞いた 4.病院関係者の会話から
5.自分で感づいた 6.わからない
7.その他

・知られた時期はいつですか?
1.がんセンター受診前 2.がんセンター受診時
3.がん再発時 4.強力な治療に変わった時
5.治療効果の期待薄になった時
6.その他

・患者さんががんを知っておられたことをどう思いますか?
1.知っていてよかった 2.知らない方がよかった
3.どちらか判断できない
4.その他

・知られた患者さんはいかがでしたか?(複数回答可)
1.ずっと落ち込んでしまった
2.大きなショックは一時的であった
3.短気になった
4.神経質になった
5.無表情になった
6.生活が消極的になった
7.自殺のおそれがあった
8.治療を受けたがらなかった
9.積極的に治療を受けるようになった
10.相変わらず平穏であった
11.告知前より平穏になった
12.不自然な状況が解明され、よかったと話した
13.残された時間を有効に使うよう努力し始めた
14.身の整理を始めた
15.その他

・患者さんががんを知っておられなかったことをどう思いますか?
1.知らなくてよかった 2.知らせた方がよかった
3.どちらか判断できない
4.その他

(3)患者さんは在宅ケアに対してどのような評価をしておられましたか?(複数回答可)

- a.大変すばらしいものでもっと早くに受けたかった。
- b.素晴らしいものだが人手がかかりすぎる。
- c.すばらしいものであるが、医師の手を煩わしすぎる。
- d.すばらしいものであるが、訪問看護婦が毎日訪問するのは多すぎる。
- e.訪問看護婦が土日と来てくれないのは残念だ。
- f.医師の往診は2週間に1回でもよい。
- g.1週間に1回は医師の往診を受けたい。
- h.医師の往診は1月に1回でもよい。
- i.往診する医師や訪問する看護婦が一定しないでくるくる変わるのはいやだ。
- j.医師や看護婦とは電話で話すだけでよい。定期的な往診や訪問は不要である。しかし、困ったときはすぐに相談に乗って欲しい。
- k.医師や看護婦がすぐに駆けつけてくれるのはありがたい。
- l.看護婦が定期的に来てくれるなら医師の往診はいらない。
- m.医師にこれからどうなるのかきちんと説明してもらいたかった。
- n.看護婦にこれからどうなるのかちゃんと説明してもらいたかった。
- o.大勢のスタッフが訪問しに来るのはいやだ。
- p.放射線技師が胸の写真を撮りに来るなら、前もって知らせて欲しい。
- q.もう胸の写真を撮ったりする時ではないから、余計なスタッフの訪問は差し控えて欲しい。
- r.もう積極的な治療をする必要がないのでホッとした。
- s.なんといっても、自分の家が一番である。もっと早く戻ればよかった。
- t.自分の家では家族の負担が大変だと心配していたが、ヘルパーの助けを借りられてよかった。
- u.ヘルパーの謝金がたいへんだった。
- v.ヘルパーはボランティアにお願いできて助かった。
- w.ヘルパーがくるくる変わっていやだった。
- x.ヘルパーがボランティアであっても交通費はこちらで負担したかった。
- y.ヘルパーがボランティアであっても交通費はこちらで負担したが、その金額が大きかった。
- z.在宅ケアを選んだ時点でもう死は覚悟しているので、医師の訪問は死亡診断のときだけでよい。しかし、痛みだけは取ってもらわないと困る。それでも、半身不随になるのはいやだ。それでないと取れない痛みは我慢する。
- aa.痛みを取ってくれるなら、半身不随であっても仕方無い。
- ab.脳に転移が来て発作が起きるようになってしまったら、家にいる小さな子供達がびっくりするのでもう在宅は止めにしたい。
- ac.脳に転移が来て発作が起きるようになって家にもいたい。子供達には説明して理解してもらいたい。
- ad.その他(

D.あなたは在宅ケアに対してどのような評価をしておられましたか?(複数回答可)

- a.大変すばらしいものでもっと早くに受けたかった。
- b.素晴らしいものだが人手がかかりすぎる。
- c.すばらしいものであるが、医師の手を煩わしすぎる。
- d.すばらしいものであるが、訪問看護婦が毎日訪問するのは多すぎる。
- e.訪問看護婦が土日と来てくれないのは残念だ。
- f.医師の往診は2週間に1回でもよい。
- g.1週間に1回は医師の往診を受けたい。
- h.医師の往診は1月に1回でもよい。
- i.往診する医師や訪問する看護婦が一定しないでくるくる変わるのはいやだ。
- j.医師や看護婦とは電話で話すだけでよい。定期的な往診や訪問は不要である。しかし、困ったときはすぐに相談に乗って欲しい。
- k.医師や看護婦がすぐに駆けつけてくれるのはありがたい。
- l.看護婦が定期的に来てくれるなら医師の往診はいらない。
- m.医師にこれからどうなるのかきちんと説明してもらいたかった。
- n.看護婦にこれからどうなるのかちゃんと説明してもらいたかった。
- o.大勢のスタッフが訪問しに来るのはいやだ。
- p.放射線技師が胸の写真を撮りに来るなら、前もって知らせて欲しい。
- q.もう胸の写真を撮ったりする時ではないから、余計なスタッフの訪問は差し控えて欲しい。
- r.もう積極的な治療をする必要がないのでホッとした。
- s.なんといっても、自分の家が一番である。もっと早く戻ればよかった。
- t.自分の家では家族の負担が大変だと心配していたが、ヘルパーの助けを借りられてよかった。
- u.ヘルパーの謝金がたいへんだった。
- v.ヘルパーはボランティアにお願いできて助かった。
- w.ヘルパーがくるくる変わっていやだった。
- x.ヘルパーがボランティアであっても交通費はこちらで負担したかった。
- y.ヘルパーがボランティアであっても交通費はこちらで負担したが、その金額が大きかった。
- z.在宅ケアを選んだ時点でもう死は覚悟しているので、医師の訪問は死亡診断のときだけでよい。しかし、痛みだけは取ってもらわないと困る。それでも、半身不随になるのはいやだ。それでないと取れない痛みは我慢する。
- aa.痛みを取ってくれるなら、半身不随であっても仕方無い。
- ab.脳に転移が来て発作が起きるようになってしまったら、家にいる小さな子供達がびっくりするのでもう在宅は止めにしたい。
- ac.脳に転移が来て発作が起きるようになってでも家にいたい。子供達には説明して理解してもらいたい。
- ad.その他(

)
ご協力どうもありがとうございました。

I. 救急処置編

呼吸困難
Dyspnea

大内 清昭*

はじめに

呼吸困難は必要な酸素の供給量の低下のため、換気を増加させようと努力しているときの自覚症状である。換気不全やガス交換障害の結果、動脈血ガス分析所見に異常をきたした状態が呼吸不全であり、救急外来で遭遇する呼吸困難には急性呼吸不全と既に有する慢性肺疾患、心不全などによる慢性呼吸不全の急性増悪があげられる。

本稿では呼吸不全の原因疾患、診断および初期治療の流れと、原因疾患の内でも特に外科外来において遭遇することの多い緊張性気胸と動揺性胸郭を中心に述べる。

1. 診断および初期治療の流れ

まず胸部打、聴診を含め、努力呼吸、頻呼吸、起坐呼吸、奇異呼吸、呼吸運動の左右差などの呼吸状態と血圧低下、頻脈などの循環状態をすばやく把握する。高度の低酸素血症時に現れる意識障害、著明な努力性呼吸(呼吸数 35 以上または 8 以下)、血圧低下、チアノーゼの合併では救急処置(気管内挿管、人工呼吸、輸液その他の全身管理)が必要となる(図 1)。

意識障害の合併もなく、緊急を要しない場合には、できれば酸素投与の前に動脈血ガス分析を施行し、60 Torr 以下では呼吸不全と診断される。ついで呼吸困難の訴え(表 1)、程

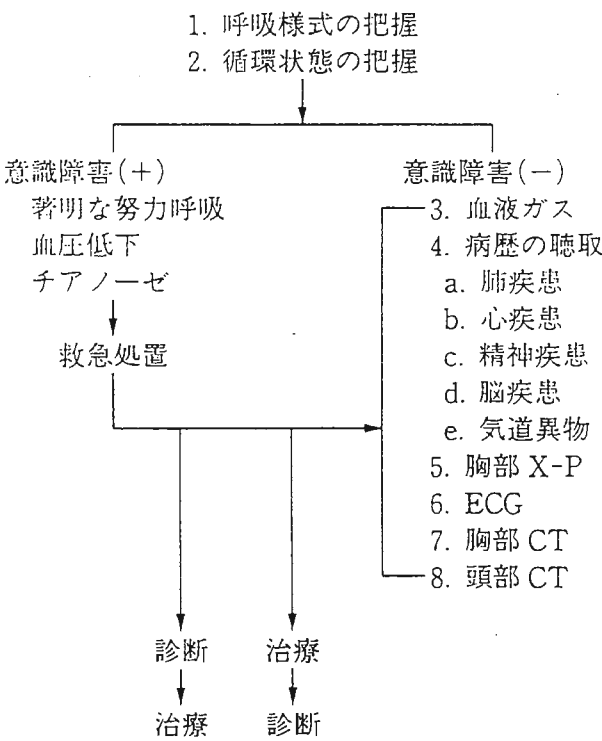


図 1 呼吸困難の診断手順

度を聞き、患者または家族より既往歴も含めて詳細に病歴を聴取する。病歴と理学的所見が診断の基本であり、それに必要に応じて胸部 X 線写真、心電図、胸部 CT、頭部 CT などの検査を加えて原疾患を診断し、原疾患に対する治療を開始する。その間は無論酸素を投与し、呼吸困難および全身状態の改善を図るべきである。

呼吸困難の重篤度に応じて治療が診断に先行する場合も少なくはない。

*Kiyooki OUCHI : 宮城県立がんセンター・外科 Department of Surgery, Miyagi Cancer Center

表1 呼吸困難の表現

息苦しい	
息がつまる	(discomfort)
窒息しそうな感じがする	
空気が足りない感じがする	
息切れがする	
呼吸が速くて苦しい	
努力しないと呼吸しにくい	(effort)
空気が入りにくい	
空気が出にくい	
胸が圧迫され呼吸しにくい	(tightness)
胸が膨らまない感じがする	

(長南達也: Visual analog scale. 呼吸 11:28-32, 1992.)

2. 初期治療

救急処置の必要性を判断することが大切である。まず、気道が確保されているかどうかを評価し、そうでない場合にはその確保を第一とすべきである(表2)。重篤な全身症状を伴う呼吸不全には気管内挿管、人工呼吸の必要性が高く、その開始基準は表3に示すごとくである。しかし、呼吸困難感と血液ガス所見とは必ずしも相関せず、患者の状態の推移をみて、基準値を参考に人工呼吸開始時期を決定すればよい。

酸素療法は呼吸困難に対する最も基本的な治療法である。この際十分量の酸素投与が必要であるが、過剰な投与はむしろ有害ともされており、血液ガス分析結果をふまえて適正な投与がなされなければならない。経皮酸素飽和度モニターは非観血的で簡便であり、目標を90%以上において酸素流量を調節する。与えられた酸素投与方法、流量と吸入中のおよその酸素濃度は表4に示すごとくである。

急性呼吸不全ではあまり問題とはならないが、慢性呼吸不全の急性増悪時の酸素投与は慎重に行わなければならない。元来 PaCO_2 の上昇のみられる慢性閉塞性肺疾患(COPD)な

表2 呼吸困難の治療

1. 気道確保
 - 異物の除去
 - 舌根沈下の改善
 - 用手気道確保
 - エアウェイ挿入
(口咽頭用, 鼻咽頭用)
 - トラヘルパー挿入
 - 気管内挿管
 - 気管切開
2. 酸素投与
3. 人工呼吸

表3 人工呼吸の絶対的開始基準
(成人の急性呼吸不全の場合)

換気力学	
呼吸数(回/分)	<5 または 40<
肺活量(ml/kg)	<10
1回換気量(ml/kg)	<3
血液ガス	
PaO_2 (Torr)	<40
PaCO_2 (Torr)	70<

(諏訪邦夫: 呼吸不全の臨床と生理, 中外医学社, 1991.)

どによる呼吸不全患者では呼吸中枢に対する刺激は hypoxic drive により行われており、高濃度の酸素投与により呼吸中枢は抑制され、 CO_2 ナルコーシスによる意識レベルの低下、呼吸停止を来す場合がある。それらの患者に対しては低濃度の酸素投与から開始して、 SaO_2 90% を目標に段階的に流量を増加させることが必要である。

3. 突然の呼吸困難をきたす疾患

原因疾患のなかでは肺炎、緊張性気胸などの肺疾患、気管支喘息や COPD の急性増悪などの気道系疾患の頻度は高いが、中枢性障害、心疾患などの気道、肺以外の疾患の存在

表 4 酸素吸入装置と供給酸素濃度

酸素吸入法	流 量 (l/分)	およその 酸素濃度(%)
鼻カニューラ	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
単純なフェイス マスク	5~6	40
	6~7	50
	7~8	60
非再呼吸型マスク (ぴったりと合い、 リザバアバッグと 一方弁が付いてい る)	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	99
	ベンチュリマスク	3
T ピース		24
		26
		28
		30
	6	35
	↓	40
	↓	50
	8~10	35~100

(松田美彦ほか：急性呼吸不全マニュアル，サイエンスインターナショナル，1985.)

も念頭におくべきである(表 5)。

4. 緊張性気胸(tension pneumothorax)

a. 定義，分類，特徴

気胸とは胸腔内に空気が侵入し肺が虚脱した状態であり，病因別に表 6 のごとく分類される。原発性気胸は高身長，痩せ型の若年男性に好発し，多くはブレブ(bleb)またはブラ(bulla)の破裂による。続発性自然気胸は壮年層から高齢者に起こり，胸痛，呼吸困難の症状から心筋梗塞，肺梗塞，解離性大動脈瘤などとの鑑別を要する。外傷性気胸は胸部外傷が原因となり，血胸，肋骨骨折，肺実質損傷，

表 5 呼吸困難の原因疾患

頭蓋内病変 過換気症候群
上気道閉塞 喉頭気管異物 喉頭浮腫
下気道閉塞 気管支喘息発作 COPD の急性増悪
肺性心 肺疾患 緊張性気胸 肺梗塞 脂肪塞栓
心疾患 心タンポナーデ うっ血性心不全

表 6 気胸の分類

1. 自然気胸
 - a. 原発性自然気胸
明らかな基礎疾患がなく生じるもの
(実際はブレブ，ブラなどの気腫性病変が存在)
 - b. 続発性自然気胸
肺に明らかな基礎疾患が存在するもの
(肺気腫，気管支喘息，肺結核，肺癌，肺炎など)
2. 外傷性気胸
3. その他
医原性気胸
月経随伴性気胸

横隔膜損傷，縦隔損傷などの他の重篤な合併損傷の存在を忘れてはならない。

胸壁あるいは肺，気管，気管支などの損傷によって胸腔内に空気が流入する単純性気胸と，臓側胸膜の破裂孔に一方向弁機構(check valve mechanism)が形成され，肺内空気は気胸腔にのみ流出して肺内に戻らず，呼吸とともに胸腔内圧が増加し縦隔が圧排される緊

表7 気胸の治療

- | |
|----------------------|
| 1. 安 静 |
| 2. 酸素投与 |
| 3. 穿刺脱気 |
| 4. 胸腔ドレーン挿入 |
| 5. 外科的治療(胸腔鏡および開胸手術) |

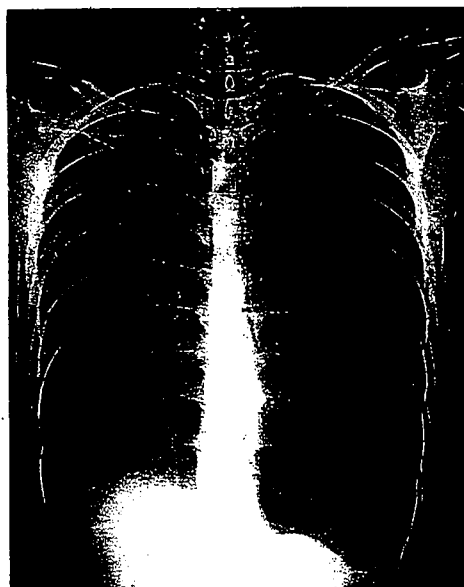


図2 緊張性気胸
18歳, 男性, プラの破裂による。

張性気胸がある。

本症では心および大静脈の圧排, 偏位による還流静脈血流量の減少, 心拍出量の低下によるショックが招来される。治療, とくに人工呼吸管理によっても呼吸状態, 全身状態の急速な悪化を認める場合は緊張性気胸を疑う必要がある。

b. 診 断

患側の呼吸音は減弱または消失し, 打診上鼓音を呈する。しかし, 血胸が合併する場合は打診上濁音を呈することもあり注意が必要である。気胸の診断には胸部X線が最も重要であり, 臓側胸膜の境界線と胸腔内の free air を同定する。緊張性気胸では患側肺は肺門に向かって完全に虚脱し, 縦隔の健側への偏位, 横隔膜の下降, 肋間腔の開大などの所見がみられる(図2)。

胸部CTはプラ, プレブの診断に有用であり, 肺の虚脱が小さく胸部X線でも認め難い程度の free air space の確診に威力を発揮する。

c. 治 療

虚脱率20%以下の単純性気胸では安静のみで改善することも多いが, 呼吸困難を伴う

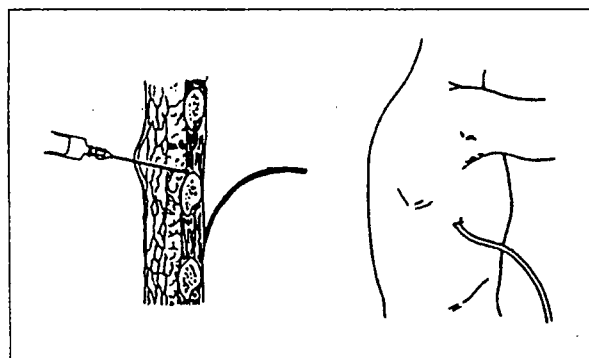


図3 胸腔ドレーンの挿入法

1. 肋間動静脈, 神経の損傷を避けるために肋骨上縁に沿って局所麻酔針を挿入, 壁側胸膜も含め十分に麻酔する。
2. 皮膚小切開後ペアン鉗子にて肋間筋を鈍的に開排。
3. 第4~5肋間前腋窩線上より肺尖に向かうようトロッカーを挿入(軽症の場合は第2肋間鎖骨中線上で穿刺脱気)。
4. 急激な肺の再膨張時における肺水腫(re-expansion pulmonary edema)に注意。

(太田保世:レジデントのための呼吸器病学, 医学書院, 1996.)

場合は酸素投与が第一選択となる(表7)。また, 軽症例に対しては第2肋間鎖骨中線上でベニユーラ針を用いての穿刺脱気を, 中等度以上では胸腔ドレーンを挿入する。緊張性気胸で緊急を要する例では, 直ちにベニユーラ針を穿刺し胸腔内圧の速やかな減圧を図り, 一般状態の安定を待って胸腔ドレーンの留置を行うことも必要である。

胸腔ドレーンの挿入法は図3に示すごとくであり, 挿入後は水封ドレナージまたは低圧持続吸引を行う。完全虚脱肺の症例では急速脱気による再膨張時急性肺水腫(re-expansion pulmonary edema)を発症することもある。

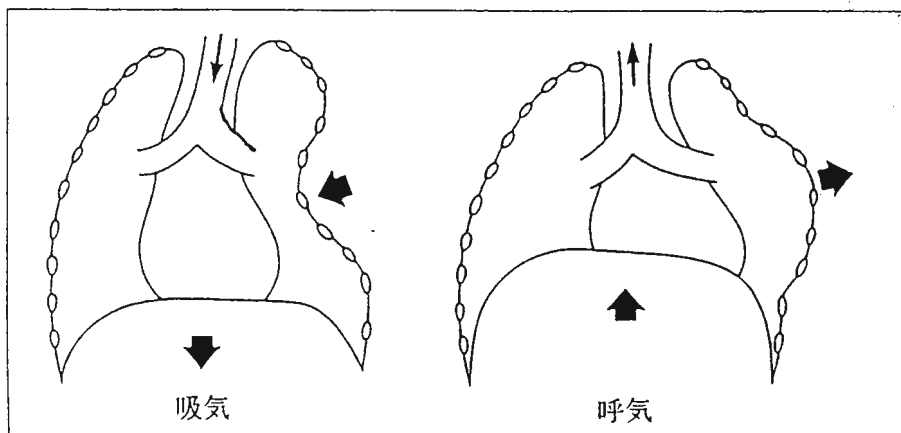


図4 動揺性胸郭

(平井三郎：動揺性気胸. 救急医学 19: 432-433, 1995. 一部改変)

り、慎重に脱気すべきである。気胸に対する治療の根本原則は air leakage の閉鎖と虚脱肺の再膨張および再発防止にあり、これらを得難い症例では手術療法が考慮される。

5. 動揺性胸郭(flail chest)

a. 定義、分類、特徴

動揺性胸郭とは外傷により隣接する2本以上(3本以上とするものもある)の肋骨が分節骨折することにより支持性を失い、その胸壁部分が吸気時に陥没し、呼気時に膨隆する奇異運動(paradoxical movement)を呈するものである(図4)。

本症は損傷部位により前方型、側方型、後方型に分類されるが、換気障害の程度は背筋によって固定されている後方型より前方型において、上胸部よりは下胸部においてより強い。

動揺性胸郭は胸郭の損傷だけにとどまっていることはまれであり、肺挫傷、気胸や血胸などの合併、多発肋骨骨折に伴う疼痛などが呼吸不全に関与する因子としてあげられ、これらを総合して flail chest syndrome と呼称される。

b. 診断

呼吸循環動態の把握のため、まず vital sign

の確認が重要であり、ついで多臓器損傷の有無の診断が早急になされなければならない。胸部 X 線写真により肋骨骨折、肺挫傷、血気胸、心大血管損傷、横隔膜破裂などをまず把握し、可能であれば胸部 CT による評価を行う。奇異性呼吸の観察による動揺性胸郭の診断は容易であるが、肺挫傷による肺コンプライアンスの低下に伴い受傷後時間を経て奇異運動の出現をみる場合もあり注意を要する。

c. 治療

呼吸障害が軽微でガス交換能に障害がなければ除痛のみでよい。一方、呼吸循環障害が著明な場合には気道確保、酸素療法、人工呼吸などの管理が必要となる。

動揺性胸郭に対する人工呼吸をとくに内固定という。これは胸帯、ばん創膏や砂囊を使い胸郭の圧迫固定を行う外固定に対応するものである。気道確保の後間欠的陽圧呼吸を行う処置が内固定であり、動揺性胸郭の治療法の第一選択と考えられる。その理由は多くの場合合併する肺挫傷による呼吸障害を改善し、分節骨折を内側から固定し骨癒合を図ることである。骨折偏位が高度で、人工呼吸管理が長期となることが予想される場合は観血的外固定法が考慮されるが、一般的には胸腔内臓器損傷の修復を目的とする場合に、併せて外固定を行うことが多い。

10 乳糜腹水

宮城県立がんセンター外科部長

大内清昭 Ouchi Kiyooki

● 原因

乳糜腹水とは腹腔内に乳糜が貯留した状態であり、手術や外傷、悪性腫瘍の浸潤によるリンパ管の損傷、肝硬変などによる高度のリンパ管のうっ滞が原因とされている。腹腔内のリンパ系は腸リンパ系と肝リンパ系に大別され、これらおよび下肢、骨盤よりの腰リンパ系が第1、2腰椎の高さの腹部大動脈と下大静脈間の右横隔膜脚部に存在する乳糜槽で合流し、胸管を経て左鎖骨下静脈に流入する(図1)。通常の手術において小リンパ管を断裂しても、迂回路やリンパ管静脈吻合の形成、リンパ管の再生などが生じ臨床的に問題となることは少ない。

一方、乳糜腹水として治療に難渋するのは、乳糜槽や腹部胸管、あるいはその付近の比較的太いリンパ管を損傷した場合である。手術としては、大動脈や腹腔動脈、上腸間膜動脈周囲のリンパ節の郭清を必要とする胃癌、膵癌、食道癌手術など、後腹膜リンパ節の郭清を必要とする後腹膜腫瘍や泌尿器科悪性疾患手術、腹部大動脈瘤手術などが誘因として報告されている^{1)~4)}。

● 病態および診断

食品に含まれる脂肪の大部分を占める長鎖脂肪酸は小腸粘膜により吸収された後カイロミクロンとなり、腸、肝および腰リンパ液と合流して乳糜となる。胸管のリンパ流量は食事摂取で数百倍に増加すると言われており、術後経口摂取開始後の脂肪の吸収に伴い乳糜の量が増加し乳糜腹水が出

現することが多い⁵⁾。その症状には、ドレーンが挿入されていない場合には腹水の貯留による腹部膨満、呼吸困難があげられる。また、乳糜の漏出に伴う低蛋白血症、低アルブミン血症、電解質異常、免疫能の低下が出現する。

乳糜腹水の診断は、ドレーンが挿入されている術後早期には浸出液や、縫合不全などに起因する感染腹水との混在により苦慮することも少なくはない。乳糜腹水自体の診断は、①肉眼的に乳白色に混濁し無臭であり、②沈渣による細胞数は正常で、培養によっても細菌は陰性であり、③エーテ

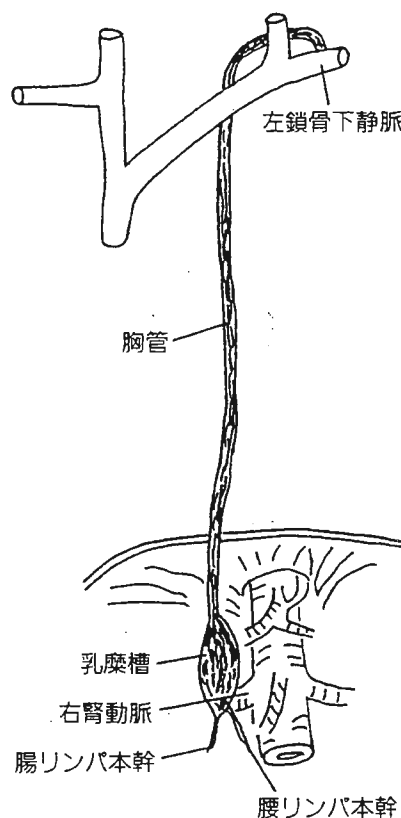


図1 乳糜槽および胸管の解剖

表1 乳糜の特徴

乳白色 ミルク様 無臭
無菌
エーテル添加により二層に分離
ズダンIII染色による脂肪滴
リポ蛋白電気泳動でのカイロミクロンバンドの証明
PHはアルカリ性
トリグリセド濃度は血漿よりも高値
総蛋白濃度は血清の約1/2
リンパ球数は400~6,800/mm ³
赤血球数は50~600/mm ³
電解質は血清値に類似

（文献6より一部改変して翻訳）

ルの添加により乳糜が除かれた透明層と乳糜の溶解した沈澱層に分離されること、④ズダンIII染色で脂肪滴が確認されること、⑤リポ蛋白電気泳動でカイロミクロンバンドが証明されること、⑥腹水のトリグリセリド濃度が血漿より高値を示し、一方蛋白含量は血清の約半分であること、などによりなされる（表1）。

また、乳糜漏出部位の診断はリピオドールを用いたリンパ管造影⁷⁾やテクネシウム99m デキストランを用いたリンパ管シンチグラム⁸⁾によりなされる。また、開腹下での漏出部位同定のためのズダンIII、エバンスブルーなどの脂溶性色素の経腸投与によるリンパ液の着色あるいはリンパ流量を増加させる目的での脂肪乳剤や牛乳の経腸投与などが報告されているが⁹⁾、無効なことも多い。

● 予 防

約50%の症例で乳糜槽の明確な形成がみられないとの報告もあり⁹⁾、リンパ管の走行には解剖学的変異の多いところである。このことを考慮し、腹部大動脈周囲のリンパ節郭清などに際してはリンパ管の同定と丹念な結紮が最も大切である。結紮の代わりにヘモクリップを用いるのも、手術時間の短縮に有効である。

表2 乳糜腹水の治療法

1. 腹圧の軽減
腹腔穿刺
水分、塩分の制限
利尿剤投与
2. リンパ流量の減少
低脂肪食、中鎖脂肪酸の投与
中心静脈栄養
外科的リンパ漏出部位閉鎖
3. リンパドレナージ
腹腔静脈シャント

（文献10より翻訳）

● 治 療

軽度の乳糜漏は、術後の絶食期間中に自然治癒することが多い。経口摂取の開始後に増加してくる乳糜腹水は、治療の対象となる。治療法は保存的治療法と外科的治療法に大別されるが、まず前者が選択される（表2）。腹部膨満、呼吸困難などの症状が著明な場合には、腹圧の軽減を目的に腹腔穿刺、水分、塩分の制限、利尿剤の投与が考慮される。また、リンパ流量の減少を目的として、胸管を経ずに門脈に流入する中鎖脂肪酸を中心として長鎖脂肪酸を制限した食事の摂取、さらには経口摂取を中止しての中心静脈栄養管理が必要なものも多い^{5,10)}。さらに腹腔穿刺に際して癒着による漏出部位の被覆、閉鎖を期待してのOK-432などの腹腔内注入なども広く行われている。

保存的治療で4~6週まで治癒しないものや腹水流量が1,500cc/日を超えるものは全身状態の悪化を招来するため、手術療法を選択するべきである。前述の検査にて漏出部位が同定されている場合は開腹下に同部位を縫合閉鎖すれば良いが、困難な症例も少なくはない。漏出部位の閉鎖のほかフィブリン糊、スポンゼル、アロンアルファなどを塗布したとの報告もみられる³⁾。漏出部位の閉鎖が困難な症例には腹腔-静脈シャント術が適応される。Denver type のシャントチューブがLe

Veen type に比べて閉塞しにくいとのことで近年汎用されている²⁾。

看護のポイント

治療に難渋する術後の乳糜腹水の発生頻度は高いものではないが、上腹部腹腔内、後腹膜の広範なリンパ節郭清を施行した場合の合併症として本症の存在を常に念頭に置くべきである。ドレーンが挿入されている場合には、ドレナージされてく

る腹水の性状を注意深く観察する必要がある。特に経口摂取開始後に増加する乳白色混濁した腹水が得られた場合は本症を疑い、腹水の性状の検査により乳糜腹水との診断がなされなければならない。

多量の乳糜腹水の排液では循環不全や体液中の脂肪や蛋白質、電解質、リンパ球などが喪失され、低栄養や代謝性アシドーシス、免疫能の低下をきたし死にいたることもありうる。頻回にわたる中心静脈圧、血清電解質、血清蛋白の測定も含め厳重な全身状態の観察とともに、その管理も含めた適切な治療が速やかに行われなければならない。

■引用・参考文献

- 1) 遠藤正人, 丸山圭一, 木下 平ほか: 胃癌根治術後に生じた難治性乳糜腹水症の1例, 日消外会誌, 27: 917-921, 1994.
- 2) 大橋 修, 山本正博, 石田英文ほか: PV シェント (Denver type) が有効であった膵癌術後難治性乳糜腹水の1例, 膵臓, 10: 399-403, 1995.
- 3) 町田彰男, 森 秀樹, 横山 登ほか: 食道癌根治術後に発生した難治性乳び腹水の1手術治験例, 日臨外医会誌, 55: 491-495, 1994.
- 4) 鈴木 衛, 上山武史, 明元克司ほか: 腹部大動脈手術後のリンパ系合併症: 傍大動脈リンパ嚢胞と乳糜腹水, 日心外会誌, 21: 99-103, 1992.
- 5) Halachmi S, Noyman A, Moskovitz B, et al: Successful treatment of postretroperitoneal lymph node dissection in massive chylous ascites, Eur Urol, 28: 119-121, 1995.
- 6) Teba L, Dehia HV, Bowen R, et al: Chylothorax review, Crit Care Med, 13: 49-52, 1985.
- 7) Kohnoe S, Takahashi I, Kawanaka H, et al: Combination of preoperative lymphangiography using lipiodol and intraoperative lymphangiography using evans blue facilitates the accurate identification of postoperative chylous fistulas, Jpn J Surg, 23: 929-931, 1993.
- 8) Biswas G, Samuel AM: Tc-99m dextran lymphoscintigraphy in an infant with chylous peritoneal effusion, Clin Nucl Med, 21: 341-342, 1996.
- 9) Fleisher HL, Oren JW, Sumner DS: Chylous ascites after abdominal aortic aneurysmectomy: Successful management with a peritoneovenous shunt, J Vasc Surg, 6: 403-407, 1987.
- 10) Panieri E, Kussman BD, Michell WL, et al: Chylous ascites following abdominal aortic surgery, S Afr J Surg, 33: 26-28, 1995.

4. 胆嚢癌

おお うち きよ あき
大内 清昭

宮城県立がんセンター 外科

最近の動向

胆嚢癌およびその前癌病変とされる病変の遺伝子異常を検索することにより、発癌と癌の進展のメカニズムを解明しようとする報告が増えてきている。消化器内科医による報告の多くはEUS, IDUSなどを駆使しての早期癌の診断が中心となり、胆嚢隆起性病変のなかでの癌の鑑別診断、癌の壁深達度診断に力が注がれている。一方、外科医にとり早期癌は手術により完治をめざせる癌であるが、腹腔鏡下胆摘術の適応とするかどうか議論のあるところである。進行癌に関しては様々な術式が選択されている。手術手技の向上、患者管理の進歩により肝切除+膵頭十二指腸切除(HPD)施行症例が少しずつ集積されてきているが、その予後は依然として不良である。

胆嚢癌と遺伝子異常

大腸癌と同様に胆嚢癌の発癌にも adenoma-carcinoma sequence が関与しているとの報告も多く、胆嚢腺腫は胆嚢癌の有力な前段階の一つとされている¹⁾。一方、胆嚢粘膜の腸上皮化生が癌化に重要な役割を果たしているとの報告されている²⁾。腺癌と腺腫内癌では p53 異常の頻度、Ki-67 を指標とする細胞増殖能が後者で有意に低く、両者では発癌の機序が異なるのではないかと推察されている。Sasamoto ら³⁾は癌の進展とともにアポトーシスは著明となり、p53 の異常発現は 34.7% の症例に認められたが、アポトーシスと p53 間に相関はなかったことより、p53 は発癌に関与していると報告している。また、c-fos 遺伝子産物は慢性胆嚢炎、胆管癌、乳頭部癌では認められないのに対して胆嚢癌では発現が著明であり、胆嚢癌は他の胆道癌とは発癌の機序が異なるものと推察されている⁴⁾。胆嚢癌と K-ras, c-myc 遺伝子などの異常に言及した報告もみられるが、これら多様な遺伝子異常と中高年の女性に多いという発癌のメカニズムについてはさらなる検討が必要である。

診 断

三原ら⁵⁾によれば 12 年間の腹部超音波検診受診者 200,625 名から 81 例(発見率 0.04%)の胆嚢癌が発見され、71 例(88%)が切除されている。しかし、切

- 1) Kitada H, Yamaguchi K, Saiki S et al : Carcinoma in adenoma of the gallbladder in a patient with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. J Hep Bil Pancr Surg 4 : 227-230, 1997
- 2) Takei T, Watanabe H, Saito T : p53 and Ki-67 immunoreactivity and nuclear morphometry of 'carcinoma-in-adenoma' and adenoma of the gall-bladder. Pathol Int 46 : 908-917, 1996
- 3) Sasamoto E, Tokunaga O, Miyazaki K : Spontaneous apoptosis in gallbladder carcinoma. Relationships with clinicopathologic factors, expression of E-cadherin, bcl-2 protooncogene, and p53 oncosuppressor gene. Cancer 78 : 2101-2110, 1996
- 4) Lee CS : Differences in c-fos gene product expression in cancers of the gall-bladder and biliary tract. Pathol Int 46 : 771-776, 1996
- 5) 三原修一, 黒田圭一郎, 吉岡律子 他 : 超音波診断による胆道癌のスクリーニング。胆と膵 18 : 713-719, 1997

除例の壁深達度は70%がss以深と早期癌の発見率が高くはないことが問題である。早期癌、特に純粋IIb型、小型IIa型での術前診断は極めて困難である。一方、胆嚢隆起性病変は超音波検査の発達、普及に伴い発見される機会が多くなっているが、癌との鑑別診断は必ずしも容易ではない。隆起性病変が大きくなるほど癌の可能性は大となり、最大径21mm以上の病変は癌との診断が可能である。鈴木ら⁶⁾によれば、20mm以下で有茎性のものは癌であってもすべてm癌であったが、11mm以上の18例中有茎性以外のものでCTの造影効果、血管造影の濃染像を認めた4例ではpm以上に浸潤し、ly, v浸潤を認めたとしている。20mm以下の有茎性病変の鑑別診断には超音波内視鏡(EUS)が最も有用であり、木村⁷⁾は表面性状を読み取ることが腫瘍、非腫瘍の鑑別診断において極めて重要であり、表面結節状、平滑であれば前者、顆粒状であれば後者と診断可能であると報告している。二村ら⁸⁾は20mm以下の有茎性病変に超音波ドプラ法を応用し、コレステロールポリープでは認められないことの多い血流シグナルは腫瘍性病変全例でみられ、流速6cm/s以上あるいは拍動性シグナルを検出した場合は癌や腺腫の可能性が大であるとしている。MRIを用いた臍胆道投影法(MRCP)は非侵襲的でERCPに代る検査法として期待されているが、撮像法をSigle shotのFASE法(fast asymmetric spin echo technique)とすることにより、優れた空間分解能と撮影時間の短縮が可能で、臍胆管合流異常に伴う早期胆嚢癌の診断例も報告され⁹⁾、今後のさらなる普及が期待される場所である。

壁深達度により胆嚢癌の外科治療法が大きく異なるため、その術前および術中診断は極めて重要である。術前診断能はEUSおよび管腔内超音波検査(IDUS)が最も優れているとされており、腫瘍の表面性状が不整、広基性であり、病変部胆嚢壁層構造が不整または断裂像を示すものは漿膜下層または漿膜以深に癌が及んでいるとしてよいとの報告もみられる¹⁰⁾。しかし、経胆管的IDUSには胆嚢腔内をくまなく走査することが可能かとの問題があるが、IDUSによる胆嚢内へのアプローチも可能となり今後期待がもたれる検査法である。胆嚢癌疑診例および壁深達度の不明確な確診例においては術中迅速診を施行すべきである。しかし、Yamaguchiら¹¹⁾は術中迅速診の癌かあるいは良性病変かの正診率は95.3%と優れているものの、癌の壁深達度の正診率は70%のみと満足すべきものではなかったと報告している。正確な壁深達度の診断は胆嚢全割での永久標本によらざるを得ないことも多く、過大または過小手術となる症例も少なからず存在する。

進展様式と予後因子

リンパ管侵襲およびリンパ節転移は、胆嚢癌の予後因子のうちでも最も重要なものの一つであり、一般に壁深達度に比例して高度となる。carbon particle

6) 鈴木 美, 別府 倫兄, 二川 俊二 他: 胆嚢小隆起性病変に対する肉眼的形態からみた臨床病理学的研究と外科治療方針に関する研究. 胆道 10: 305-311, 1996

7) 木村 克己: 有茎性胆嚢隆起性病変の超音波内視鏡診断. 日消誌 94: 249-260, 1997

8) 二村 貢, 山中 恒夫, 大澤 博之 他: Ip型形態をとる胆嚢小隆起性病変の超音波ドプラ法による血流解析. 胆道 10: 379-389, 1996

9) 崔 仁煥: 胆道癌の早期診断に対する磁気共鳴画像による臍胆道投影法の検討. 胆道 11: 151-157, 1997

10) 藤田 直孝, 野田 裕, 小林 剛 他: EUS, IDUSによる胆道癌の診断. 胆と臍 18: 747-754, 1997

11) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S et al: Reliability of frozen section diagnosis of gallbladder tumor for detecting carcinoma and depth of its invasion. J Surg Oncol 65: 132-136, 1997

suspension (CH 40) の胆嚢第一次リンパ節内注入による胆嚢リンパ流路の検討では¹²⁾、95%の症例で肝十二指腸間膜右側の経路、すなわち総胆管より臍十二指腸後面または門脈後面から大動脈周囲に及ぶものを認めた。一方、左側経路、すなわち肝十二指腸間膜左側より臍後面に至るものは半以下の症例にしかみられず、総肝動脈周囲が濃染されたものは45%の症例のみであった。また、20%の症例で肝門部への流入が認められた。胆嚢癌症例での検討では、Shimada ら¹³⁾は63.4%の症例にリンパ節転移を認め(pT 1: 0%, pT 2: 61.9%, pT 3/T 4: 81.3%), 部位別では胆管周囲 41.5%, 総肝動脈, 門脈周囲 22.0%, 臍後部 36.6%, 腹腔動脈周囲 28%, 上腸間膜動脈周囲 19%, 大動脈周囲 26%であったとしている。また、彼らは肝十二指腸間膜内にリンパ節転移がみられないにもかかわらず、総肝動脈, 左胃動脈, 大動脈周囲へのリンパ節転移いわゆる jumping metastasis を3例に認めている。伊地知ら¹⁴⁾はss以深の胆嚢癌で総胆管周囲と大動脈周囲リンパ節のみに転移のみられる2例を報告しており、両者間には直接の転移経路が存在することから、現在4群に位置づけられている大動脈周囲リンパ節は2群に準じて扱うべきとしている。ss以深では大動脈周囲リンパ節の郭清は原則として施行すべきであるとの主張に異論はない。しかし、従来から指摘されているごとく、N2以上のリンパ節転移陽性例の予後は極めて不良である。また、腫瘍の肉眼型、組織型、脈管侵襲の有無などがそれ以外にも重要な予後規定因子として報告されており^{15,16)}、従来の筆者らの報告とかわるところはない。低分化腺癌は中分化腺癌より予後不良であり、それには細胞増殖能の指標であるPCNA、MIB-1標識率が前者で高いためとされている¹⁷⁾。

切除療法

胆嚢癌に対する腹腔鏡下胆摘術(LC)はトロカル挿入口への転移や腹膜播種転移が多く一般的には禁忌とされ、術中に診断された場合は直ちに開腹下の手術に変更すべきとされている。一方、LC後の病理組織検査で診断された予期せぬ胆嚢癌においてm, pm癌の全例で再発を認めず、ss, se癌のみに挿入口の再発死亡を認めたことより、その成績は開腹術と同等であるとする報告もみられる¹⁸⁾。LCの普及にはめざましいものがあるものの、その歴史はまだ10年に満たず、今後さらに症例を集積しての検討が必要である。

胆嚢癌の手術成績は壁深達度、主に壁深達度とリンパ節転移により規定されるstage、手術の根治性によって影響される。吉川ら¹⁹⁾によれば治癒切除率はm, pm癌100%, ss癌62%, se, si癌26%と深達度に応じて不良となる。切除例における手術成績に関しては本邦に比較して一般に諸外国よりの成績は不良であるが、Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerより手術死亡率0%, 5年生存率58%(stage II: 83%, III: 63%, IV: 25%)と、本邦に優るとも劣らない

- 12) Uesaka K, Yasui K, Morimoto T et al: Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. J Am Coll Surg 183: 345-350, 1996
- 13) Shimada H, Endo I, Togo S et al: The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. Cancer 79: 892-899, 1997
- 14) 伊地知正賢, 小林恵子, 小柳津毅 他: 胆嚢癌の大動脈周囲リンパ節郭清に関する検討。6年5月健存中の大動脈周囲リンパ節転移陽性例を中心に。胆と臍 17: 1127-1130, 1996
- 15) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S et al: Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. Brit J Surg 84: 200-204, 1997
- 16) 浅田康行, 三浦将司, 三井 毅 他: 胆嚢癌の病理学的予後規定因子。とくにss胆嚢癌についての検討。日臨外医学会誌 57: 2390-2396, 1996
- 17) Lee CS: Differences in cell proliferation and prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 antigen immunoreactivity in *in situ* and invasive carcinomas of the extrahepatic biliary tract. Cancer 78: 1881-1887, 1996
- 18) 木村泰三: 腹腔鏡下胆嚢摘出術の適応と問題点。日医雑誌 116: 1769-1772, 1996
- 19) 吉川達也, 太田岳洋, 新井田達雄 他: 胆道癌の進展度。進展様式からみた手術術式。胆嚢癌。外科 59: 301-305, 1997

成績が報告されている²⁰⁾。stage Iあるいはm, pm癌においては胆摘術あるいは拡大胆摘術(胆摘+肝床切除+R2リンパ節郭清)によりほぼ100%に近い良好な長期生存が期待できる^{19,21)}。一方, ss以深の癌の遠隔成績は不良であり, その複雑な進展様式に応じた様々な術式が適用されている。ss癌の5年生存率は50~60%と報告されているが^{15,19)}。浅田ら¹⁶⁾は漿膜下層での癌浸潤の最大径の割合が20%未満の小範囲浸潤群と20%以上の広範囲浸潤群の2群に分類し, 5年生存率は前者で100%, 後者で33.6%と大きな差があると報告している。Yamaguchiら¹⁵⁾による術式別の検討では, 3年生存率は胆摘術のみ28%, 拡大胆摘術91%であり, ss癌では拡大胆摘+胆管切除+大動脈周囲リンパ節を含むリンパ節郭清が必要であるとしている。一方, 吉川ら¹⁹⁾はss癌がGnにかかるもの, Gfb2領域にまたがるものは2群以上のリンパ節転移は約40%の症例にみられ, 臍頭部, 上腸間膜動脈周囲リンパ節の郭清には臍頭十二指腸切除術PDが必須であるとしている。さらに大動脈周囲リンパ節郭清と, 肝側は胆嚢静脈の流出経路から系統的S4a, S5切除を付加している。

se, si癌ではいかなる術式をもってしても予後は不良であり, 5年生存率は10%以下である¹⁶⁾。前述の吉川ら¹⁹⁾は肝への進展様式を肝床部型と肝門部型に分類し, 前者では肉眼的浸潤範囲に応じてS4a, S5切除から拡大右葉切除まで, 後者ではグリソン鞘に沿っての進展がみられるので拡大右葉切除+尾状葉切除が必要としている。無論全例において肝切除とともにPDを併施したR3+大動脈リンパ節郭清(HPD)を施行している。さらに肝十二指腸間膜浸潤の明らかな8例では肝動脈, 門脈の合併切除を伴うHLPDを施行している。しかし, 2区域以上の肝切除を伴うHPDの在院死亡率は55%と極めて高率であり, 5年生存率も6%と不良であった²²⁾。Shimadaら¹³⁾は上腸間膜動脈, 大動脈周囲リンパ節に転移を認めた場合, 5年生存例はみられなかったと報告している。ss癌に対して系統的S4a, S5切除+PD+大動脈周囲リンパ節郭清を, se, si癌に対して2区域以上の肝切除併施のHPD, HLPDを標準術式とする考え方には疑問が残るところであり, 在院死のリスクの高い症例, 拡大手術を行っても長期生存が得難い症例のふり分けがより厳密になされるよう期待してやまない。

姑息的治療法

stage IVで閉塞性黄疸をきたした症例に対する姑息手術としてsegment IIIの肝内胆管空腸吻合術が黄疸, 掻痒, 胆管炎の改善効果に優れ, 6ヵ月の中間生存を得ることができたとの報告もみられる²³⁾。一方, self-expandible metallic stentを用いた胆道内瘻術が広く行われるようになり, 良好な治療成績および高い家庭復帰率に基づく患者のQOLの向上が報告されている²⁴⁾。また, 福岡ら²⁵⁾は皮下埋込み式ポートを用いて5-FU, CDDPの少量持続肝動注療法を8

20) Bartlett D, Fong Y, Fortner JG et al: Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 224: 639-646, 1996

21) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I et al: Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 120: 816-822, 1996

22) 吉川達也: 高度進行胆道癌の外科治療. *日外会誌* 30: 1895-1899, 1997

23) Chaudhary A, Dhar P, Tomey S et al: Segment III cholangiojejunostomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 21: 866-871, 1997

24) Lee BH, Choe DH, Lee JH et al: Metallic stents in malignant biliary obstruction. Prospective long-term clinical results. *AJR* 168: 741-745, 1997

25) 福田秀一, 奥田康司, 木下寿文 他: 胆道癌に対する5-FU, CDDP少量持続肝動注療法の有用性. *胆道* 10: 333-340, 1996

例の切除不能例に施行し、奏効率 62.5%, 平均生存期間 481.9 日の成績と, PR 3 例に対して癌減量手術を施行できたことより, 本療法は neoadjuvant chemotherapy としても有望なものと評価している。進行胆嚢癌に対する局所および血行性転移対策として今後さらに試みられるべき治療法と考える。術中, 術後の放射線療法に関しては, 局所制御効果は期待できるものの, 血行性転移に対しては無効であり, 予後の改善までに至っていないのが現状である。

1 頭頸部悪性腫瘍に対する動注療法

松本 恒, 横山純吉, 志賀清人, 西條 茂

はじめに

頭頸部の悪性腫瘍の治療において念頭におかなくてはならないことは、第一に“癌の治癒”，第二に“機能・形態の保持”である。これら2つの命題は必ずしも二律背反ではない。頭頸部癌は比較的治癒率の高い癌であるので、これまでの頭頸部癌治療の歴史は、この2つをできるだけ満足させるべく発展してきたといえる。頭頸部における化学療法もそのような背景をもっていることを常に確認しておくことが必要である。

この領域の化学療法は、初期には外科的治療の及ばない進行腫瘍のみを対象としていたが、後に放射線、外科的治療を加えた3者を併用することにより、形態、機能を保ちながらより治癒率を向上させることに貢献してきた。動注療法の導入を含めたこの間の事情については、犬山らの総論的解説¹⁾を参考にされたい。

動注療法の理論的考察

動注療法におけるdrug delivery systemと腫瘍のangiogenetic factorとの関係は、それを独特の視点でとらえた奥野の論文²⁾に詳しい。

抗癌剤の動注療法は、静脈投与に勝る効果があればあえて行う理由はない。抗腫瘍効果は抗癌剤の組織内濃度とその持続時間に依存する、という大前提を踏まえれば、理想的には、動注療法では静脈投与時に比べ、①抗癌剤投与時の腫瘍組織内濃度が有意に高く、かつ②その濃度が持続し、しかも③腫瘍をとりまく正常組織への薬剤賦与が最小であり、④全身の副作用が軽度であることが要件である。

投与すべき抗癌剤は、長時間の持続投与でなければ、その効果発現が細胞周期によらない細胞周期非依存性の薬剤とすべきである。扁平上皮癌がその多くを占める頭頸部癌の場合、最近では動注薬剤として白金製剤(シスプラチン, CDDPあるいはカルボプラチン, CBDCA)が選ばれることが多い³⁻⁶⁾。

前記②については不明であるが、①については必ずしも結果は一致しないものの^{7,8)}、静注療法よりも動注療法が有利である可能性はある。③についても動注療法、特に超選択的動注療法が有効であろうことは容易に推測できる。化学療法における全身副作用の軽減は極めて重要である。特に白金製剤の場合は腎機能障害に特に注意を払う必要がある。すでに1980年代にこの問題を解決すべく、白金製剤(CDDP)の中和剤としてチオ硫酸ナトリウム(STS)が登場し、その有効性は基礎的、臨床的に証明されている^{3,6,9-11)}。このなかには肝腫瘍動注療法の際の中和例も含まれている¹¹⁾。われわれはそれにヒントを得て、CDDP投与の際、腫瘍のfirst pass後の環流CDDPを速やかに中和すべく、STS同時投与法を考案した。本法は、患側無名静脈に留置したカテーテルよりSTSをCDDP動注時に同時投与し、CDDPの即時中和を図るものである。CDDP静注ではSTS投与の意味はほとんどないことから、前記④を実現するためには動注法が有利であることがわかる。

頭頸部悪性腫瘍における動注療法の位置づけ

われわれの施設においては、動注療法を、①術前neoajuvant療法として、②根治的化放射線療法として、の2つの意味合いをもたせて行っている。

①においては、手術の根治性を高める意図をもたせる場合と、高度進行癌のdownstagingを目的とする場合とがある。動注療法は、上顎癌の場合は術前neoajuvant療法として週1回、計2回、ほかの腫瘍の場合は腫瘍の縮小をみながら数回行う。上顎癌の場合以外には、下記に述べるように放射線療法を併用している。これはCDDPの放射線増感をも狙ったものである¹²⁻¹⁴⁾。

どのような症例を上記①、②に振り分けるのかについてはおおよそのプロトコル(protocol)をもって決めているが、場合によっては動注療法の効果、その他の要因によって最終的に決定することもある。また、究極的には冒頭の2つの命題の実現を期待して行っている。

強調しておきたいことは、動注化学療法で根治を狙う場合には放射線療法を併用すべきである。その場合、両者の相加効果のみならず、相乗効果が期待できる¹²⁻¹⁴⁾。

動注療法の適応

理論的にはすべての部位の頭頸部癌が動注化学療法の適応となるが、比較的容易な外科的治療によって制御可能であり、かつ形態、機能上の欠落が軽微なものは本療法をあえて行う必要はない。また、経験上、扁平上皮癌以外の組織型では著効を期待できないようである。扁平上皮癌で前記①、②を狙うことができる症例には、積極的に試みてよいであろう。腎機能、骨髄機能については重大な低下がなければまず心配はない。

動注療法の手技

動注療法の際の穿刺動脈は大腿動脈、浅側頭動脈、腕頭動脈のいずれも用い得る。症例により用いる穿刺動脈は異なるが、煩雑なカテーテル操作、超選択性、複数の腫瘍栄養動脈の可能性がある場合は、おもに浅大腿動脈を用いている。しかし、動脈硬化の強い症例で浅大腿動脈から目的血管へのアプローチが困難な場合には、浅側頭動脈や腕頭動脈を穿刺動脈としている。4ないし5Fカテー

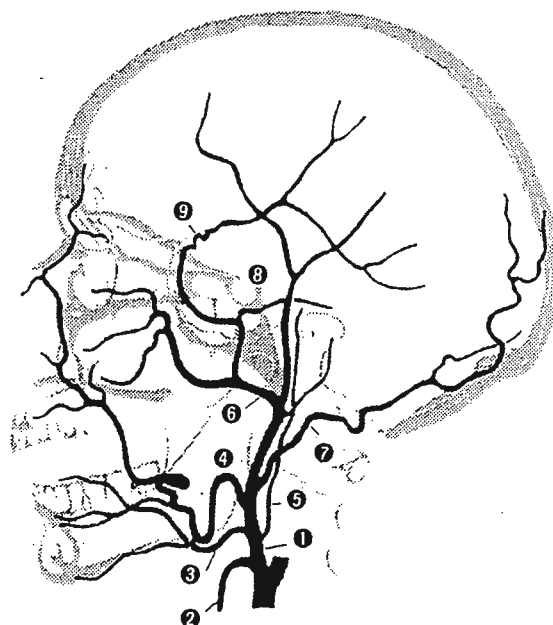


図1 外頸動脈分枝

①外頸動脈、②上甲状腺動脈、③舌動脈、④顔面動脈、⑤上行咽頭動脈、⑥頸動脈、⑦後頭動脈、⑧浅側頭動脈、⑨中硬膜動脈

Huber P: Cerebral Angiography, George Thieme Verlag, 1982.より改変引用

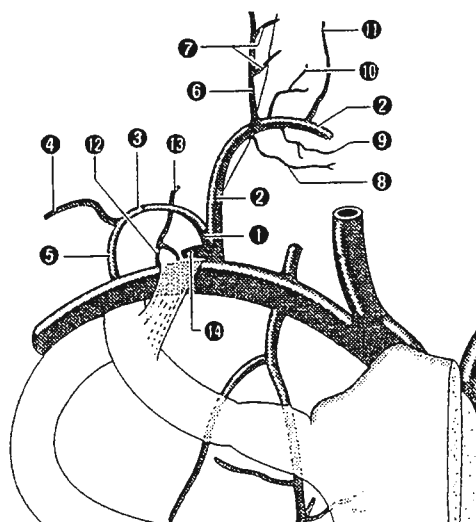


図2 鎖骨下動脈分枝

①甲状腺動脈、②下甲状腺動脈、③頸横動脈、④浅頸動脈、⑤背側肩甲動脈、⑥上行頸動脈、⑦脊髓枝、⑧気管枝、⑨食道枝、⑩咽頭枝、⑪下喉頭動脈、⑫肋頸動脈、⑬深頸動脈、⑭肩甲上動脈

Feneis H(山田英智訳): 図解解剖学事典, 医学書院, 1983.より改変引用

テルを外頸動脈(図1)および/または鎖骨下動脈(図2)の1次分枝に留置し、当該動脈が栄養動脈となっているとき(例えば、舌動脈など)にはその

まま、さらに超選択的にカテーテルを進めたいときには2次分枝にまでカテーテルを進め留置する。原則として超選択的動注の際には、動脈の径の大きさにかわらずcoaxial catheterとしてマイクロカテーテル(microcatheter)を用いている。症例によってはカテーテルの機械的刺激によって強い血管攣縮をきたすからである。腫瘍への選択性をさらに高めたい場合、金属コイルまたはスポンゼルによる塞栓材を用いて血流変更術を施行し、灌流領域の正常組織血流を遮断しておいてから動注を行う。この血流変更術は薬剤の腫瘍集中性を向上させるのみならず、正常組織保護の面からも重要なことである。腫瘍に動静脈瘻がある場合にも塞栓術を施行しておく必要がある。塞栓術施行時、内頸動脈、後頭動脈など潜在的に内頸、椎骨動脈系と交通のある動脈の塞栓の際には誘発試験としてのキシロカインテストなどを行い、脳神経症状が現れないことを確認しておく必要がある¹⁵⁾。誘発試験陰性であってもこれらの動脈の場合、スポンゼルの使用は勧められない。金属コイルを用いたほうがよい。また、症例によってはキシロカインの脳血管流入により全身痙攣が惹起されることがあるので注意が必要である。

目的とする血管にmicrocatheterを留置したならばDSAを撮像し、腫瘍濃染がどの程度あるのかを確認しておく。これは複数回動注療法を施行する場合、腫瘍の血流を前回との比較するうえでも必要なことである。口腔などの腫瘍の場合には、インドシアニングリーン溶液にて腫瘍染色があるか否かを確認することも推奨される。目的とする動脈にカテーテルを留置したならば、CDDPの動注を開始する。腫瘍の栄養動脈が複数本の場合には、できるだけすべての動脈に超選択的に動注することが望ましい。

われわれの施設では、動注薬剤としてCDDPのみを投与している。施設によってはcarboplatinumを併用している⁵⁾。

CDDPの注入には注入機を用い、5 mg/分の注入速度で行っている。この際、患者は注入領域に強い疼痛を訴える場合が多い。われわれの推測では、この疼痛はCDDPの低pHに起因するものと思

われる(ブリブラチンTMの場合pH2程度)。この解決策としては薬剤を十分希釈し、CDDPの注入速度を遅くする方法が一般的であろうが、われわれは重炭酸ナトリウム(メイロンTM)を1/20量加えることにより薬剤自体を中和している。この方法を取り入れてからは患者はまったく疼痛を訴えない。また、この方法により低pHによる動脈内皮の障害もかなり防止されていると思われる。われわれは多くの場合、CDDPを100ないし150mg投与しているが、投与に要する時間は20ないし30分である。希釈により注入量を増量させるとさらに注入時間が必要であり、患者の負担が増大するので、重炭酸ナトリウムによる中和法を採用している。

われわれの採用しているSTS同時投与法は、患側無名静脈に留置したカテーテルから投与CDDPの400倍量(モル比)を目安としてCDDP動注時に同時投与している。これは、腫瘍のfirst passからの還流CDDPを直ちに中和する目的のためである。

CDDP動注療法に放射線療法を併用することは、特に根治を狙った場合には必須と考える。この場合、CDDPは放射線に対して増感剤としても効いていると考えられるので¹²⁻¹⁴⁾、放射線線量は不均等分割がより適していると考えられる。われわれの施設では動注翌日の線量を5Gy、他日を1Gyとしている。総線量はさまざまな要因により45~50 Gy程度である。

合併症

プロトコールどおりの投与がなされた症例について検討した。CDDPによる全身的副作用は、腎、骨髓いずれについても臨床的に有意と思われる症例はなかった。また、聴器毒性に関しては、オーディオグラムによる詳細な検討を行ったわけではないが、これについても臨床上問題となる症例は認めなかった。したがって、比較的大量のCDDPを短期間に投与したことを考慮すれば、STSの解毒が有効であったことが示唆された。

プロトコールを満足した24例のうち2例に顔面神経麻痺が認められた。CDDPの外頸動脈領域による顔面神経麻痺についてはすでに報告されてお

り¹⁶⁾, 注意が必要である。顔面神経麻痺の原因としては, 本神経の栄養動脈の1つである茎乳突動脈(後頭動脈の分枝)へ流入したCDDPによる神経障害が可能性として考えられた。この問題の解決法としては, 後頭動脈の遠位部をコイルで塞栓する方法が適当である。1例に脳梗塞をみたが, カテーテル操作時に血栓が飛んだものと考えられる。

CDDP大量投与による全身性副作用の問題については, STS投与により十分予防可能であり, 腎機能, 骨髄機能障害のために動注療法を中断しなければならなかった症例は1例もなかった。

治療成績

1995年から1997年までに本法による動注療法で加療された上顎洞癌11例については, CR10例, PR1例であった。また, 再発を含めたその他の癌についても放射線療法を併用し, PR, CRをそれぞれ約半数の例で認めた。このうち, 上顎洞癌CR例においては多くの例で組織学的CRであった。

症例

■症例1

54歳, 男性。左上顎洞癌(T3, 分化型扁平上皮癌)(図3)。Seldinger法により, 右大腿動脈から上顎動脈に親カテーテルを進め, さらに子カテーテルにて中硬膜動脈の遠位部に留置する。CDDP150mgを30分かけて動注した。DSAでは腫瘍に一致し, 強い腫瘍血管の増生と腫瘍濃染像がみられた。疼痛, 血管攣縮などまったく認めず, 週1回, 計2回動注療法を施行した。治療前, 治療後のMRIにて腫瘍の縮小が顕著であることがわかる。2週間後の上顎洞摘出術にて残存癌組織はほとんどみられなかった。腎機能, 血液像にまったく問題はなかった。

■症例2

48歳, 女性。右頸部舌癌(扁平上皮癌)切除後の再発性リンパ節転移症例(図4)。治療前CTにて右頸部に巨大な腫瘍がみられる。本症例では, 腫瘍の大きさ, 右総頸動脈の巻込みなどから手術非適

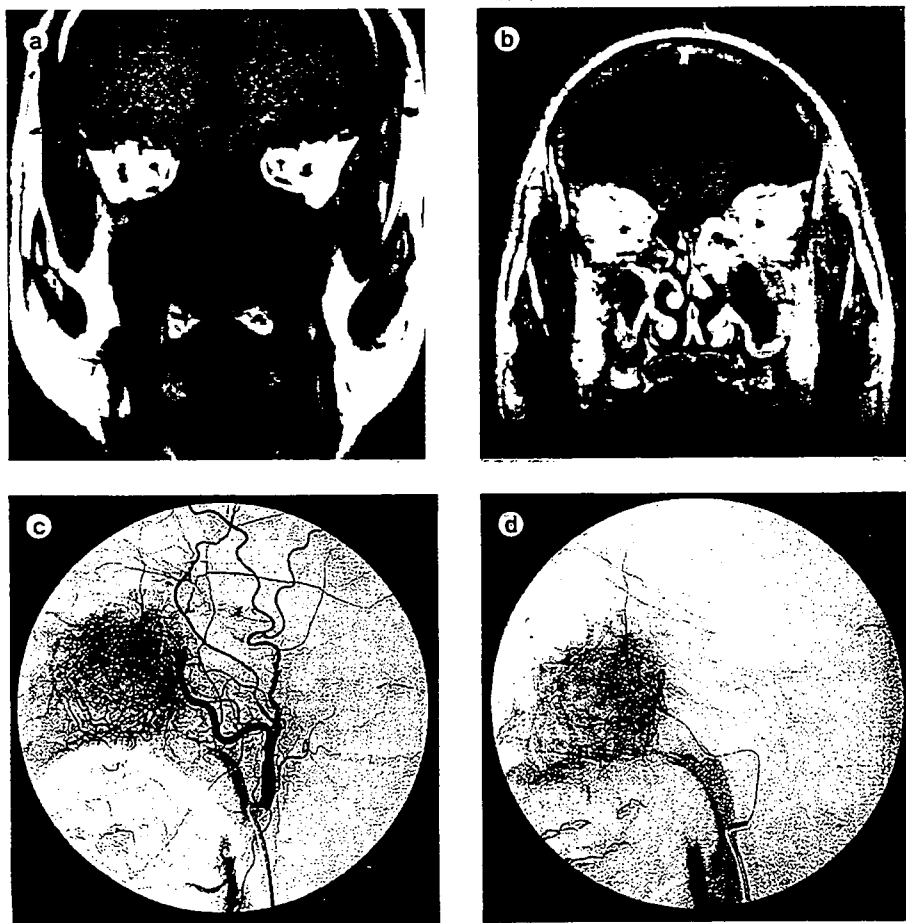


図3 症例1(54歳, 男性):
上顎洞癌

a: 治療前 MRI T1 強調画像。左上顎洞を腫瘍が占拠している。

b: 動注2クール終了後の造影 MRI T1 強調画像。腫瘍はほとんど消失している。

c: 左外頸動脈造影。上顎洞腫瘍に一致して強い濃染がみられる。

d: 左頸動脈造影。microcatheterにて超選択的に腫瘍血管をとらえている。

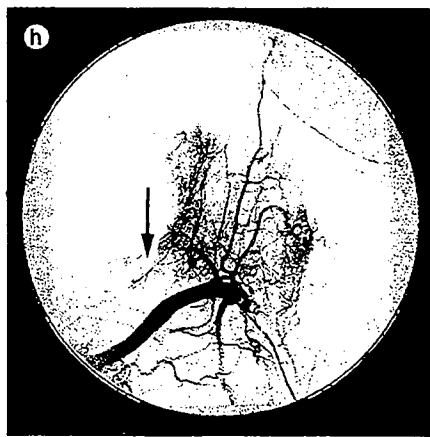
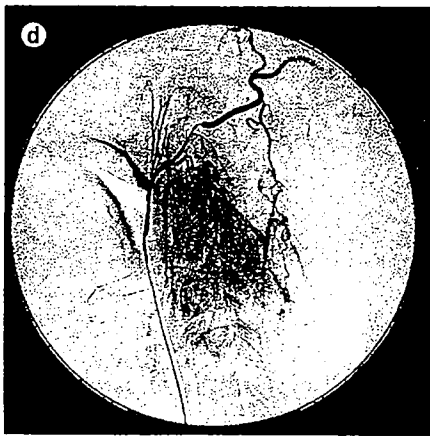
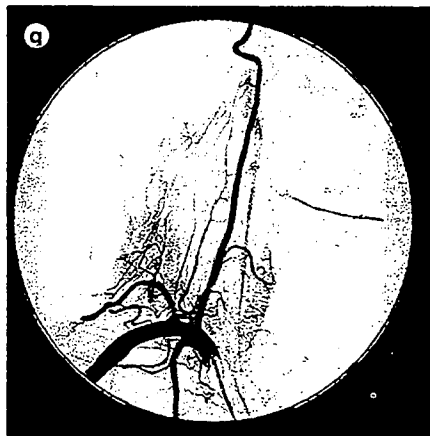
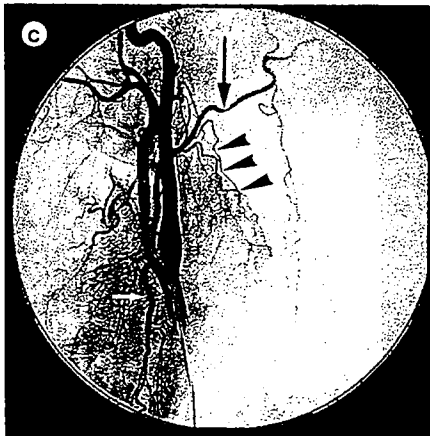
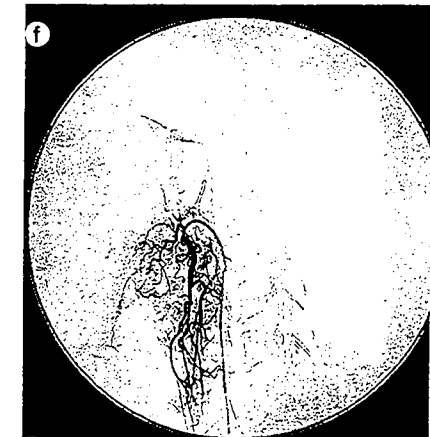
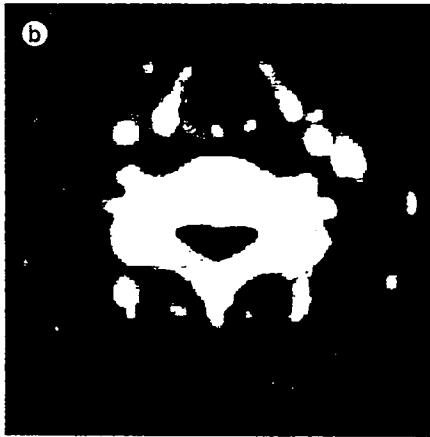
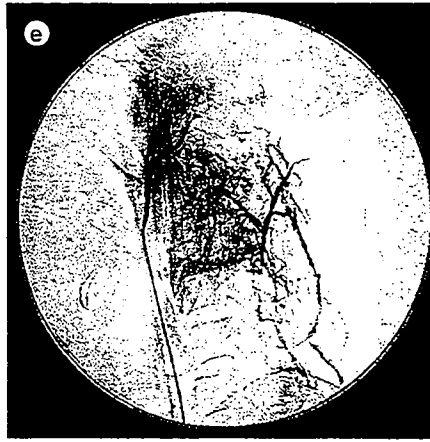


図4 症例2(48歳, 女性):
舌癌リンパ節再発

a: 治療前造影CT像。右頸部に巨大な腫瘍がみられる。

b: 動注(3クール)放射線療法(45Gy)後造影CT像。腫瘍の著明な縮小を認める。

c: 右外頸動脈造影。後頭動脈, 上甲状腺動脈が栄養動脈になっていることがわかる。

d: 後頭動脈造影。腫瘍が同動脈分枝から栄養動脈を受けている。

e: 後頭動脈造影(塞栓術後)。同動脈遠位部は塞栓術により血流が途絶している。

f: 上甲状腺動脈造影。同動脈から栄養動脈が豊富に分枝している。

g: 左鎖骨下動脈造影。甲状腺動脈からの腫瘍血管が豊富である。

h: 左鎖骨下動脈造影(頸横動脈塞栓後)。動注は甲状腺動脈に microcatheter を留置して行った。

応とされ、動注療法を施行した。腫瘍は、①後頭動脈、②上甲状腺動脈、③甲状頸動脈から栄養血管を受けていた。後頭動脈動注に当たって子カテーテルを用い、本動脈遠位部をコイルにて塞栓し、顔面神経を保護し、また、椎骨動脈への薬剤流入を防止した。上甲状腺動脈に関しては、本動脈からの栄養動脈分枝が豊富なため、超選択的動注療法は行わず、本幹からの薬剤注入とした。甲状頸動脈からの動注に当たっては、まず頸横動脈の塞栓をコイルを用いて行い、次いでDSA撮像により選択性が向上したことを確認して動注を行った。投与CDDP量は150mgであり、週1回、計3回行った。すでに動注1回目で明らかな腫瘍縮小がみられ、2回目終了時には腫瘍は著明に縮小した。動注3回目/週に放射線療法を併用し、不均等分割、

計45Gy照射し、2週間後に残存腫瘍摘出を行った。腫瘍による総頸動脈の巻き込みはなく、気道、食道への浸潤もなかった。組織学的に残存癌は証明されなかった。腎機能、骨髄機能障害はなく、甲状腺にも障害はみられなかった。

■症例3

45歳、女性。舌癌(扁平上皮癌)再発(図5)。治療前は巨大な再発巣のために舌が口腔内に収まりきらない状態であった。本症例に対し、動注療法を計7回行った。本症例の場合、患側超選択的動注は外頸動脈の強い血管攣縮、およびその後の閉塞により、最初の1回のみ施行可能であった。このような強い血管攣縮はまれであるが、起こり得るのでカテーテル操作には十分注意を払い、機械的

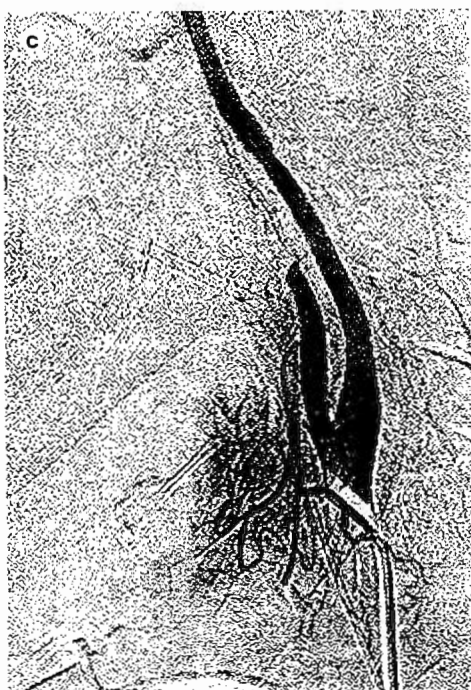


図5 症例3(45歳、女性)：
舌癌再発

- a：治療前造影CT像。口腔内に収まりきれない再発性舌癌がみられる。
- b：動注7クール、放射線治療45Gy施行後のMRI T2強調画像。再発癌はほとんど縮小している。
- c：動注2回目患側外頸動脈造影。上甲状腺動脈を残し、外頸動脈は閉塞している。

な刺激を最小限にすべきである。特にガイドワイヤーで血管壁を突くことは避けなければいけない。左外頸動脈閉塞後、対側舌動脈が主栄養血管となったので、その後の動注を本動脈から行った。大量CDDPを8週間に7回(総計985mg)投与したにもかかわらず、腎機能にはまったく障害は現れなかった。白血球が治療後期に1,000/mm³台になったが、臨床的に問題にはならなかった。不均等分割放射線療法を総計45Gy施行し、腫瘍の著明な縮小をみた。CDDP/STS2経路投与方法が安全かつ有効であることを示唆する症例である。

◎文献

- 1) 藤井一省, 犬山征夫: 動注化学療法. 頭頸部癌治療における化学療法の役割1. 犬山征夫編集, 11-18, 東京医学社, 1997.
- 2) 奥野哲治: 頭頸部腫瘍の血管内治療. *Interventional Radiology-手技の実際と適応-*. 平松京一編集, 20-25, 秀潤社, 1991.
- 3) Robbins T, Storniolo A et al.: Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.*, 12: 2113-2120, 1994.
- 4) Korogi Y, Hirai T et al.: Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth: preliminary clinical experience. *AJR*, 165: 1269-1272, 1995.
- 5) Imai S, Kajihara Y et al.: Superselective cisplatin (CDDP)-carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers. *Eur. J. Radiol.*, 21: 94-99, 1995.
- 6) Los G et al.: Selective intraarterial infusion of high-dose cisplatin in patients with advanced head and neck cancer results in high tumor platinum concentrations and cisplatin-DNA adduct formation. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 37: 1-2, 150-154, 1995.
- 7) 立山一郎, 森 崇英ほか: CDDP動注法と静注法におけるPlatinの性器組織内濃度および血中・尿中動態の比較研究. *J. Jpn. Soc. Ther.*, 22: 76-82, 1987.
- 8) Sileni V, Fosser V et al.: Pharmacokinetics and tumor concentration of intraarterial and intravenous cisplatin in patients with head and neck squamous cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 30: 221-225, 1992.
- 9) Uozumi J: Two route infusion chemotherapy using cis-diamminedichloroplatinm (II) and its antidote sodium thiosulfate for metastatic liver tumor in rats. *Jpn. J. Surg.*, 12: 456-462, 1982.
- 10) Nagai N, Hotta K et al.: Effects of sodium thiosulfate on the pharmacokinetics of unchanged cisplatin and on the distribution of platinum species in rat kidney: protective mechanism against cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 36: 404-410, 1995.
- 11) 高田恵二, 高島澄夫ほか: 肝腫瘍に対する新しいシスプラチン, チオ硫酸ナトリウム2経路注入法-チオ硫酸ナトリウムの効果的な投与法の工夫-癌と化学療法, 18: 57-62, 1991.
- 12) Douple E, Richmond R et al.: Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Br. J. Cancer*, 37: 98-102, 1978.
- 13) Kigawa J, Kanamori Y et al.: Synergistic enhancement of in vitro irradiation by concomitant cisplatin. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, 26: 1104-1109, 1991.
- 14) 東川雅彦, 牧本一男ほか: CDDP小量動注と放射線照射の併用療法における治療効果と副作用に関する検討. *日本耳鼻咽喉科雑誌*, 96: 2080-2092, 1993.
- 15) Deveikis J: Sequential injections of amobarbital sodium and lidocaine for provocative neurologic testing in the external carotid circulation. *Am. J. Neuroradiol.*, 17: 1143-1147, 1996.
- 16) 関本邦彦, 池田 稔ほか: 動注による顔面神経麻痺. *Facial N. Res. Jpn.*, 10: 105-110, 1990.

部 ・ 科 だ よ り

内科

内科は総勢 14 名であるが、臓器別に診療しているため、実質的には 1 名から 3 名が共同して検査、治療及び外来を行っている集合科である。

人事では、粉川医師の後任として 4 月に柿沼医師が瀬峰病院から転勤し、心臓疾患中心に精力的に活躍している。

10 月からは自治医科大学出身の畑中医師が、毎週 1 日消化器内視鏡の研修を受けている。

以下にこの一年間の概要を記す。

上部消化管 G (G: グループ) (大方、本島、高橋) は主に胃疾患を担当し、約 100 例の手術症例、110 例の内視鏡治療 (食道癌、胃癌、胃腺腫の粘膜切除、レーザー治療及びポリープ切除) の他、上部消化器官出血の止血などを行った。

外科との術前カンファランスや仙南消化器研究会、仙台内視鏡懇話会で症例検討会を行った。

下部内視鏡 G (桑島、萱場) は約 100 名の大腸癌手術例、内視鏡的ポリープ切除は 249 例 (386 病変、癌は 22 例) を担当した。

名取市の大腸癌集検の二次精検 102 例には全大腸内視鏡検査を施行し、大腸癌 11 例 (早期癌 7 例) を発見した。

症例検討会は 2 ないし 3 週に一度、外科医と放射線医合同で行っている。

肝胆脾 G (小野寺、鶴飼、鈴木雅貴) は、肝疾患、胆石症、癌 (肝臓、胆道、脾臓) の診断と治療を担当している。

肝細胞癌の予後を腹部超音波検査を定期的に受けている肝臓病外来患者 (62 例) と、他施設よりの紹介例 (239 例) で比較すると、生存率は 3 年で 58% と 21%、5 年で 38% と 12%、7 年で 21% と 6% と有意差を認めた。

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法を開院以来 294 例に施行し、著効例からの発癌例はなく、肝細胞癌の 1.5 次予防の可能性が見えてきた。

胆脾は、鈴木雅貴医師が担当し、閉塞性黄疸に対しては経皮経肝的あるいは経乳頭的減黄術後、戴石術や内瘻化を行っている。

胆脾腫瘍例に超音波内視鏡 (EUS)、管腔内超音波検査 (IDUS)、経口胆道鏡 (POCS) を精力的に駆使してより正確な術前診断を試み、成果をあげつつある。

血液 G (中野、奥田) は、延べ 60 例の造血器悪性疾患 (悪性リンパ腫 21 例、白血病 15 例など) の入院治療を行った。

平成 9 年 3 月にオープンした無菌室利用は 4 例である。

AL T を除く悪性リンパ腫の完全寛解率は 75%、初発急性白血病の完全寛解率は 100% で、ほぼ満足できる成績であった。

血液疾患は、実質的には奥田医師一人が担当しており、過重な仕事量となっている。

造血器悪性疾患に重要な造血幹細胞移植は現状では不可能である。

がんセンターの整備基本方針は人員不足で成果を上げられないでいる。

循環器 G (富澤、柿沼) は、外来では 730 名 / 月の高血圧症や心臓疾患を診療した。

その内、胆癌患者は2割、新患40名のうち3分の1は入院患者であった。

入院患者は主に癌患者の術前評価と術後管理でHCUにも往診している。

4月より、柿沼医師が加わり、心臓超音波検査、心筋シンチグラムのほか、新たに心臓カテテル検査をはじめ、術前の心機能評価を充実させた。

糖尿病G（鈴木裕、佐々木）は術前後の入院患者（高カロリー輸液も含む）及び化学療法などで食欲の低下した入院患者の血糖管理を70例／年行い、全科の癌の治療が円滑にできるように努めた。

二人とも消化管内視鏡検査にも参加し、特に佐々木医師の下部消化管検査は熟練度を増し、下部消化管Gの一員として検査と治療に参加している。

（記：内科 鈴木裕）

外科

外科は8人のスタッフを擁し、主に消化器および乳腺の悪性腫瘍の診療を行っている。

平成9年は、食道8例、胃103例、大腸癌98例、肝・胆道・膵領域47例、乳腺63例、その他15例の合計334例の手術を行った。

そのほとんどは癌を主とする悪性腫瘍で、胆石等の良性疾患には手が回らず、近隣の病・医院の先生方にはご迷惑をおかけしているのが現状である。

がんセンター発足以来の手術成績について3年生存率を見ると、胃癌78.6%、結腸癌73.0%、直腸癌70.7%、乳癌93.5%といった数字が得られている。

平成10年には発足後5年が経過するので、5年生存率が算出できるのもまもなくである。

外科スタッフについて簡単に紹介する。

大内部長は、手術、回診、外来といった日常の業務のほかに、診療、研究におけるスタッフの指導、各種学会活動、論文執筆と忙しい日々を過ごしている。

また、平成8年度からの継続で医局長としての業務にも奔走し、平成10年度から行われることになった県民公開講座の推進役としても尽力した。

菅原暢医師は、乳腺の専門家として、診断、手術、フォローアップと精力的に活動している。

最近はこれに加え、在宅医療チームの一員として、在宅ホスピスケアの分野でも活躍中である。

小野医師は、成人病センター以来担当している大腸癌の診療を精力的に行っている。

スタッフの中では、在職期間が最も長く、昔馴染みの患者も多く、何かと頼りにされている。

藤谷医師は、胃癌を担当。

年間100例を越える胃癌症例の診療に関わり、また、成人病センター以来の膨大な胃癌症例のデータの解析を続けており、その成果は着実に学会等に発表されている。

神山医師は小野医師とともに大腸疾患を担当し、腹腔鏡下手術や経肛門的腫瘍切除など、最新の技術をいち早く積極的に取り入れ、手術室に新しい風を吹き込む役割を担っている。

角川医師は膵、食道を担当しているが、近年は症例が多く、手術・術後管理と忙しい日々を過ごしている。

平成8年4月から後期研修を行っていた遠藤医師は、惜しまれつつ平成9年3月をもって東北大学第一外科に帰局した。

これと入れ替わりに4月からは、山並医師が秋田県仙北組合病院から赴任し、胃癌を担当する

こととなり、診療、研究に忙しい毎日を過ごしている。

私、三国は肝・胆道を担当している。

胆管癌、胆嚢癌の症例は増加傾向にあり、ますます気を引き締めて診療にあたるべく決意も新たにしている。

なお、自衛隊船岡駐屯地医務室より週2回手術の研修に来ていた橋本医師は、平成9年8月をもって防衛医大第二外科に帰局、交代で自衛隊大和駐屯地医務室所属の内藤医師が10月から研修中である。

ラグビーで鍛えたその体力は特筆すべきものがあり、高齢化が進む外科スタッフの中であって貴重な存在である。

さらに、平成10年度には2名のレジデントが加わるようになっており、ますます診療・研究に力が入ることと思われる。

(記：外科 三国潤一)

呼吸器科

呼吸器科は寒い時期に忙しくなります。

これは、冬場に呼吸器感染症が増加することや、慢性閉塞性肺疾患患者の急性増悪が見られることが原因であります。当院のようながんセンターでは、もう一つの要因があります。

それは集検です。

肺の場合は、結核・肺癌検診として行われ、県内のほぼ全ての市町村で春から夏にかけて行われます。

このため、集検あがりの症例が、秋口から集中して入院しはじめるのです。

これが年を越して連休明けごろまで続き、夏場は一息ということになります。

しかし、平成9年は異なりました。

夏になっても忙しさが続き、年中無休という感じでした。

季節感がなくなったわけです。

これは肺癌症例が増加したこともあるでしょうが、第一の要因は、仙南・仙台市太白区の症例が、当センターに集中し始めたことにあると思います。

これは呼吸器科だけのことではなく、病院全体としての努力が認められつつあるようになったと思います。

このように忙しい最中、呼吸器外科系でメンバーの交代がありました。

岡部先生が退職し、開業しました。

植田先生が留学準備のため大学に戻り、7月ボストンのハーバード大学に留学しました。いまは、炎症反応時の白血球動態・接着因子の発現などの研究を行っていることと思います。今年の夏は、イエローストーン公園に旅行するそうです。

この二人に変わり、新しく齋藤亮先生が加わりました。瀬峰病院、山形の東北中央病院などに勤務経験があり、大学助手からの転勤です。穏やかな性格と、確実なる臨床成績を残そうとすること定評があります。

さらに、杉田真先生も加わりました。植田先生と同じく、2年の予定です。大学ではできなかった、実践的臨床を経験する目的の2年です。植田先生同様、いやそれ以上の頑張りやで、猛烈

に働いております。

成人病センター時代から残っている各科の医師の数も少なくなってきております。貴重な存在である、松田先生、小犬丸先生、そして私もそれなりに働いております。

(記：呼吸器科 小池加保児)

麻酔科

当科のペインクリニックでは平成7年度に「癌性疼痛外来」を開設し、院内の癌末期症例の疼痛治療にあたっている。

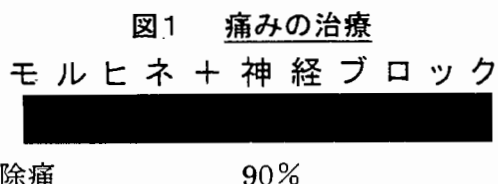
その概要は昨年度の報告書に紹介した。

今回は、この3年間の症例のまとめを述べる。

(1) 痛みの治療方針 (図1)

WHOのがん疼痛治療方針によれば、麻薬性鎮痛剤によって90%の症例を痛みから開放できるといわれる。

残り10%が神経ブロックを必要とする症例である。



(2) 神経ブロックの適応 (表1)

痛みの性質とモルヒネの投与結果から見た神経ブロックの適応を表1に示す。

これはかなり大雑把な指針ではあるが、痛みの治療を専門としない一般の医師にも分かりやすい基準として臨床的には有用である。

今のところ、本邦では唯一の公開された指針といってよい(学会による指針は現在作成中である)。

表1 神経ブロックの適応

1. 局在性

限られた部位の痛み

2. モルヒネの投与結果

120 mgでコントロールできない

副作用が強い

3. 痛みの特徴

入浴で軽減

動くと痛い

(3) 神経ブロックの内訳 (表2、図2)

この期間に行われた神経ブロックは、延べ273件である。

最も多いのは硬膜外ブロックであり、当座の除痛と、後の永久的ブロックのための診断的意義を持つ。

硬膜外ブロックは手術麻酔として日常的に行われており、がんの痛みの神経ブロックとし

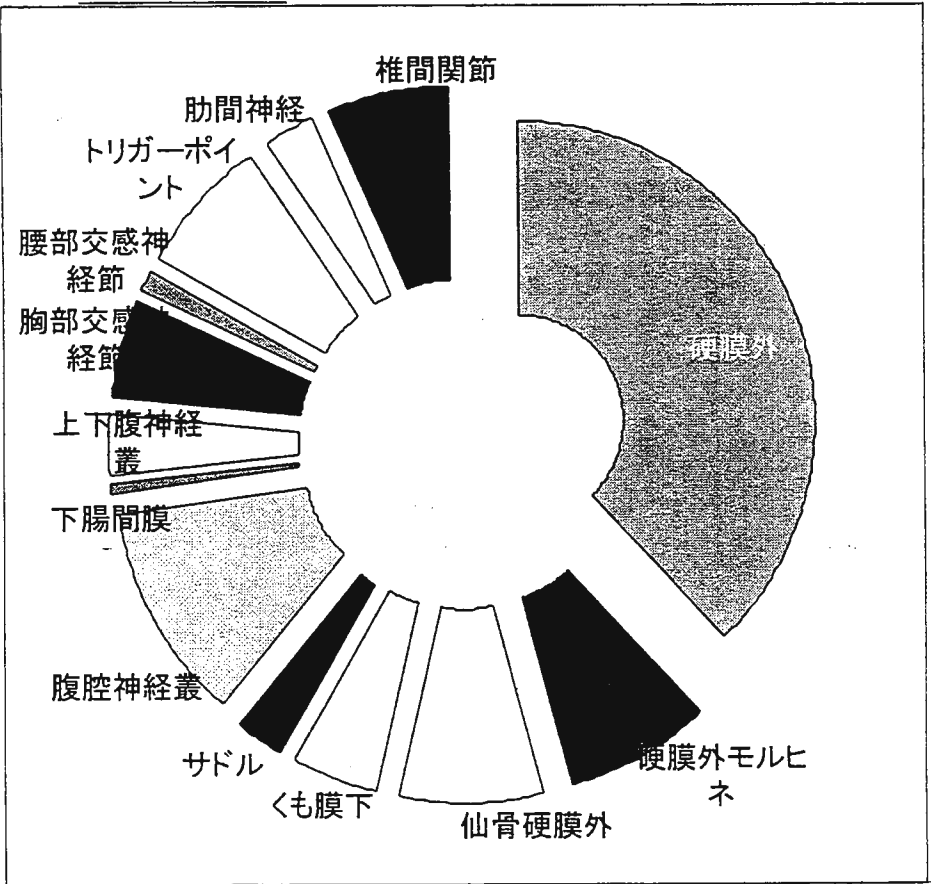
て本邦でも多用されている手技である。

永久的ブロックの適応がない場合は、リザーバーを用いた皮下埋込み法によって、在宅症例にも長期間持続的硬膜外ブロックを行うことができる。

表 2 神経ブロックの内訳

硬膜外ブロック	155
交感神経ブロック	60
腹腔神経叢	32
下腸間膜動脈周囲	1
上下腹神経叢	9
胸・腰部交感神経節	18
知覚神経ブロック	69
くも膜下	22
ファセット熱凝固・椎間関節	18
肋間神経	8
トリガーポイント	20
神経根	—
下垂体切除、コルドトミー	—

図2 ブロックの内訳



(4) 治療成績 (図3)

モルヒネとブロックの併用療法による治療成績を患者の転帰でみる。

当科紹介時、主治医による外来または入院治療では痛みのコントロールが不十分であった203例が当科の入院治療を受けた。

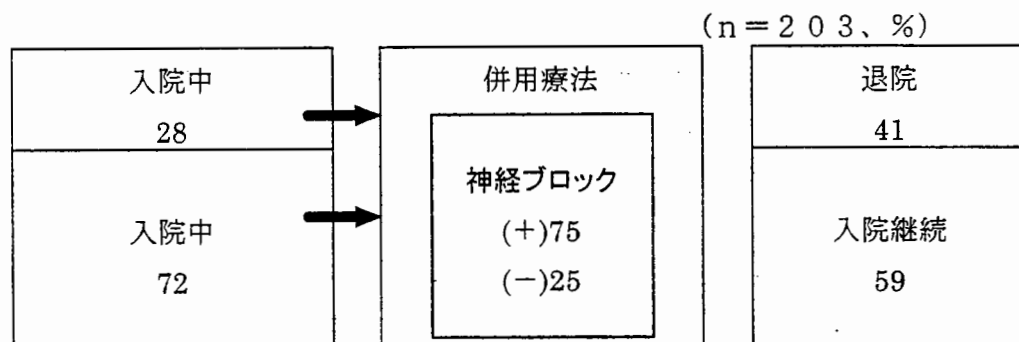
そのうち75%の症例が神経ブロックを併用した治療を受けた。

治療の結果41%の症例が退院し、その人なりに社会復帰、家庭生活を送った。

すなわち、痛みのため入院を余儀なくされた症例の41%が、当癌性疼痛外来の治療によって退院したと言える。

退院後も専門的な疼痛コントロールを必要とした症例は在宅医療として疼痛管理を行なった。

図3 転帰



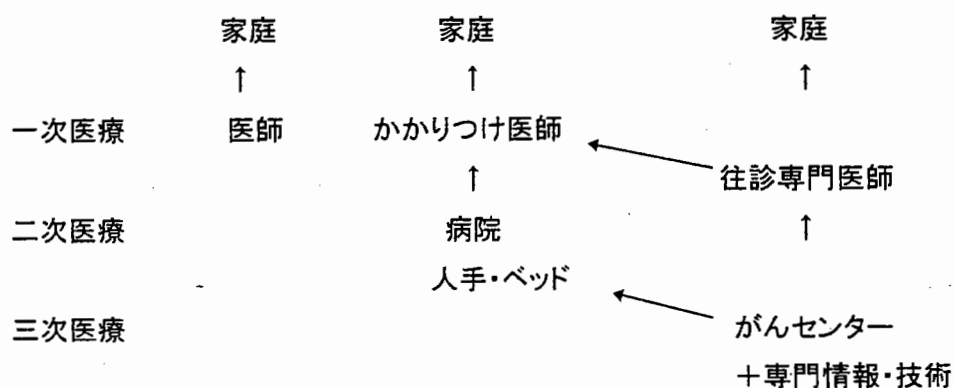
(5)在宅医療の地域連携 (図4)

痛みのコントロールに限ったことではないが、末期がん患者の在宅医療を継続して行なうためには地域の病診連携が必要なことは改めて言うまでもない。

当科では開院した平成5年から在宅医療を行なっており、各科、地域医療機関、行政などの協力を得ながら、図のような病診連携を作り上げつつある。

目標は、救命救急制度に似た、医療機関の機能と現状に即した在宅医療の役割分担である。

図4 病診連携



(6)まとめ (表3)

これまでの活動をとおして与えられ、果たしてきた麻酔科ペインクリニックの役割をまとめる。

表3 麻酔科ペインクリニックの役割

1. 神経ブロックで疼痛レベルを下げ、モルヒネを錠剤・坐剤にして一般医師に管理を委ねる

2. 投与ルートを工夫してモルヒネを十分に使い自ら管理する
3. 最後まで疼痛管理にあたる

(記：麻酔科 佐藤智)

放射線科

平成9年度放射線科のメンバーは、浅川洋（院長）、小田和浩一（画像診断・放射線治療部長）、松本恒（科長）、菱沼民生（主任医長）、小川芳弘（主任医長）、山本里佳（後期研修医）の6名であった。

浅川、小田和、松本及び山本はもっぱら放射線診断を、菱沼及び小川が放射線治療を担当した。浅川は院長業務の合間を縫って主に単純写真の読影に当たった。

周知のように、当院では放射線診断は報告書提出を以って完結することになっており、単純写真も、当然例外ではない。

しかも一昨年から、保険点数の改定により、画像診断医が一定の要件を満たし、放射線診断報告書を提出すれば、所定の収入が上がることになったために、放射線診断報告書作成は、病院経営上もゆるがせない業務となっている。

ところで、浅川は当院の前身である宮城県立成人病センター開設以来、この野田山において30有余年の長きにわたり、当院の放射線治療、癌診療に従事し、この3月惜しまれつつ定年退職を迎えた。

この間、病院職員は勿論、診療に当たった多くの患者に親しまれ、慕われ、文字どおり野田山の主であった。

われわれ放射線科医にとっても、まさに親父的存在であり続けたのであり、その姿が病院にないことはまことに寂しい限りである。

小田和は、昨年度は読影業務に忙殺される日々が続いた。

単純撮影、CT、RI、の読影をはじめとして、もはや古典的といってもよい胃二重造影精検業務の当院唯一の担い手として活躍している。

松本は主に頭頸部、骨軟部MRを担当しており、耳鼻科、脳外科との動注療法にも力を入れている。

当院赴任4年目であるので漸く診療成果を出せる頃になった。

菱沼は、当院放射線治療の特色の一つでもある定位照射法（Linac Surgery）の症例を脳外科チームと共同で着々とこなしており、全国がんセンター多地点TVネットワーク会議でもその成果を披露した。

まもなく治療症例が100例に達する予定である。

小川は東北大学放射線科から前任者の星に代わって派遣された。

専門分野は婦人科悪性腫瘍であり、婦人科チームと良好な協力関係の下、治療成績向上を目指し、日夜奮闘している。

山本は、身分は後期研修医であったが、すでに放射線科専門医も取得済みであり、実質上のスタッフとして活躍した。

肝・胆道・膵及び骨盤腔疾患を専門としている。

4月からは放射線科スタッフとしてとどまることになっている。

以上、放射線科各医師の昨年度における仕事などを紹介した。
各科もそうであるように、昨今の医療技術の向上は加速度的である。
特に、放射線科はその進歩が著しいコンピュータに大いに依存している。
われわれ放射線医も、時代の趨勢にうまく適合していくために、コンピュータを含めたハード面、ソフト面の技術習得に心血を注がなくてはならないのが現状である。

(記：放射線科 松本恒)

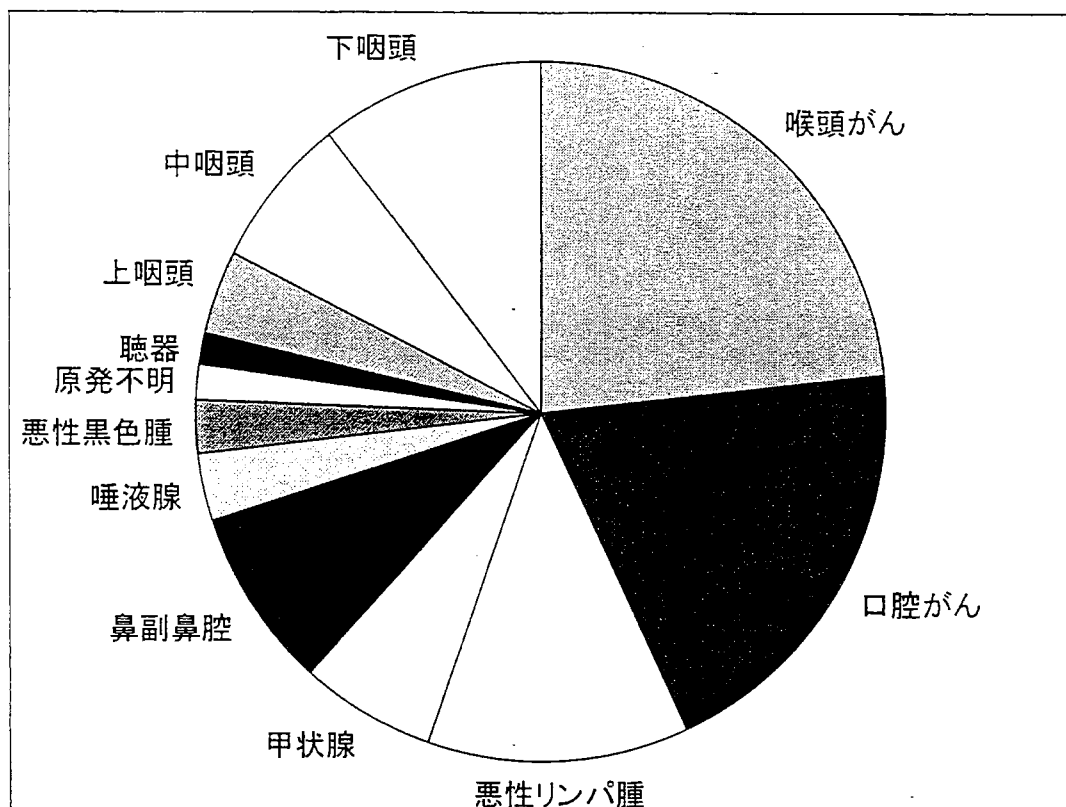
脳神経外科

今年度も人員に変動なく、私と鈴木洋一の二人で担当しています。
97年度のトピックスの一つに厚生省班会議に参加できるようになったことが挙げられます。
鈴木洋一先生と免疫学部門との共同研究の成果を報告しました。
臨床をこなしながら基礎研究を行っていくことは大変ですが、次年度も班会議に参加できるようにしていきたいと思います。
昨年7月には、多地点テレビ会議を当科の企画で行いました。
テーマとして、現在国立がんセンターの基礎部門と共同で行っている治療法である養子免疫療法と脳腫瘍を取り上げ、討論しました。
質問も多く、有意義な会になったと思われます。
この一年の臨床をみてみますと、入院総数は102例、脳腫瘍症例が91例、その他の疾患が11例です。
脳腫瘍91例の内訳は、脳原発が42例、脳転移が49例と、やや転移性脳腫瘍症例が多くなっています。
治療のうち、手術は56件とこれまでになく多くあり、radio surgeryも24件行われました。
私たちが治療法の改善を目指さなければならない対象である原発性悪性脳腫瘍の症例は少なく、組織別に生存率を出せるまでに至っていません。
もう2から3年すれば報告できるものと思います。
次年度も臨床の先生方や研究所の先生方にお世話になると思いますが、よろしくお願いいたします。

(記：脳神経外科 片倉隆一)

耳鼻咽喉科（頭頸科）

開院して5年経過しましたので、今回は患者の統計的な面を少し述べます。
平成5年5月から平成10年4月までの5年間に扱った頭頸部がんの内訳をグラフに示します。



頭頸部がんの新鮮例 394 例、再発などにより他院より紹介された既治療例は 73 例で、計 467 例を扱っております。

新鮮例 394 例を部位別にみるとグラフのようになり、咽頭がんが 92 例と最も多く、ついで舌がんを中心とする口腔がん、舌咽頭がん等と続く。

近年鼻副鼻腔がんは激減している。

悪性リンパ腫が 48 例と多いのは、頭頸部領域に初発する症例が多いためであるが、横山先生の頑張りで、今のところ十分な治療ができています。

最近、超選択的動注化学療法と放射線との併用で、期待された以上の効果のあることが判明し、広汎に進展した手術不能例などの紹介も増加している。

QOL という点でも今後期待できそうな治療法である。

今回も 3 人の医師のその後を追跡してみます。

志賀清人先生

ますます快調に分子生物学を駆使して研究に励んでいます。

患者の予後因子として重要な役割が遺伝子にあるのは間違いないものの、もう少し症例数が増えれば、かなり重要なことが判明しそうである。

横山純吉先生

今年も絶好調。

松本先生との超選択的動注療法も軌道にのり、ひたすら頑張っています。

病気とは無縁と思っていたところ、先日、正体不明の肺炎となり入院。

しかし、すぐにカムバック。気力の差です。

西條茂先生

2 年前の肺炎により、肺活量 800 ml の減少あるも徐々に回復、元気に山登りを再開。

横山先生、志賀先生のおかげですっかり楽をさせてもらったので、そろそろ頑張り時か。

本年は、元気に頑張ってくれた横山先生が 10 月 1 日付けで大学に戻ることになりました。
本当にご苦勞様でした。

次は、館田先生が来ますので、またよろしくお願い申し上げます。

（記：耳鼻咽喉科 西條茂）

泌尿器科

[人事について]

平成 9 年 3 月 31 日付けで徳山聡先生が退職されました。

4 月 1 日から、後任として同じ東北大学泌尿器科より沼畑健司先生がみえられました。

[診療について]

平成 9 年度は、8 年度に比べ外来新患数は 572 名とやや減少しましたが、入院患者数は 161 名と逆に増加しました。

外来診療に関しては、泌尿器科の場合、外来での検査（内視鏡検査、レ線学的検査、生検等）が多いため、どうしても待ち時間が多くなり、迷惑をかけております。

そのため、待ち時間をなるべく短縮するように、現在の 1 診制を 1.5 診制にする方向で検討中です。

手術は、徐々に件数も増え、計 104 例でした。

その内訳は、下表のとおりです。

平成 9 年度施行手術の内訳と症例数	
膀胱全摘術 (インデアパチ：1、回腸導管：2、尿管皮膚瘻：2)	5 例
膀胱部分切除術	2 例
TUR-B t	26 例
前立腺全摘術	14 例
TUR-p	11 例
前立腺摘出術	3 例
腎尿管全摘術	8 例
腎全摘術	4 例
腎部分切除	1 例
副腎摘出術	3 例
後腹膜リンパ節郭清術	1 例
除睾術	12 例
精巣摘出術	3 例
その他	11 例
計	104 例

当泌尿器科も、平成 5 年 5 月の開設以来、5 年を経過しました。

来年以降は、ようやく 3 年生存率、5 年生存率や、他の臨床成績の報告もできるかと思われま

す。

[名取市前立腺がん検診について]

平成9年度の前立腺がん検診として、2,314名に検診申込書を発送し、471名の申込み（申込み率20.4%）がありました。

6月2日～6月20日にかけて一次検診を行ない、407名が受診しました（受診率17.6%）。

その結果、精検該当者が30名（精検該当率7.4%）となり、7月11日～8月16日の間に29名に二次検診を行ない、8名に前立腺がんが発見されました（発見率1.97%）。

平成6年度、7年度、8年度及び9年度のがん発見率が、各々2.1%、1.8%、2.1%、2.0%と相変わらず高い発見率であることから、平成10年度も対象地区を変えて（3年で名取市を一巡の予定）続行することになりました。

検診時には、外来看護部門、検査課、医事課、JMSサービス、薬剤部ならびに病理部等にご協力をいただき感謝申し上げます。

婦人科

平成9年度は、4月1日より鹿野和男先生（昭和58年卒）が、地子久美子先生（昭和62年卒）と交代の形で勤務となり、2名による診療を行なっている。

診療の基本原則は、前年同様、

- 1）がん告知を含めた病状の説明
- 2）治癒率の向上と機能温存の推進
- 3）がん根治療法→がん共存療法（緩和化学療法）→疼痛緩和療法などの病状に即した医療である。

平成9年度の手術内訳は、子宮癌71例、卵巣癌26例、子宮良性腫瘍25例、卵巣良性腫瘍17例で、計139例の手術を施行した。

平成6年度からの初回治療例疾患別治療成績（3年生存率）をまとめてみると、以下のようになる。

- ・子宮頸癌：上皮内癌100%（23/23）、浸潤癌90%（27/30）
- ・子宮体癌：浸潤癌75%（12/16）
- ・卵巣癌：卵巣癌27%（4/15）

卵巣癌は、早期発見が困難であり、15例中14例で腹腔内に播種がみられ、従って予後が極めて悪い。

CDDPの使用により2年前後の生存が得られるようになったが、3年生存率を改善するまでには至っていない。

平成10年からタキソールの使用が可能となり、CDDPに耐性のできた卵巣癌にも効果があり、今後に期待したい。

（記：婦人科 田勢亨）

整形外科

整形外科の所属医師は、当科開設以来2名である。

平成9年9月の人事異動で、田子悟医師が転出し、代わりに山形市立病院から佐藤明弘医師（平

成元年卒)が着任した。

当科が対象とする疾患は、原発性悪性骨軟部腫瘍、転移性骨腫瘍、癌と鑑別すべき良性軟部腫瘍である。

由来、原発性悪性骨軟部腫瘍の発生頻度は、他科領域の癌に比べてかなり低い。

当科で扱った原発性悪性骨軟部腫瘍患者数は、当院開設以来年々順調に増加している。

一方、転移性骨腫瘍の患者数は極めて多く、整形外科的治療を要する骨転移患者が多い。

原発性悪性骨軟部腫瘍の場合、患者の生命予後に影響を与える重要な因子に局所根治性がある。

当科では、術前の画像診断から綿密な手術計画を立て、局所根治性の獲得とともに可及的に機能を温存した手術を行ない、良好な成績をあげている。

過去4年間に手術を行なった原発性悪性骨軟部腫瘍は、44例であり、そのうち局所再発は3例のみである。

局所再発の2例はいずれも解剖学的制約から、十分な切除縁が獲得できなかった症例である。

転移性骨腫瘍の中で患者のQOL上重要な転移は脊椎転移と大腿骨転移である。

脊椎転移は、脊柱の構築学的不安定性と脊髄、神経根の圧迫を引き起こす。

その結果、背部や四肢の激痛、上肢・下肢麻痺、直腸膀胱障害が生じる。

即ち、寝たきりでおむつの状態となり、患者のQOLは著しく低下する。

当科ではこれまで、進行期癌患者のQOLを高め、より密度の濃い余命を保証する目的で、過去4年間に35例の患者に対して脊椎除圧固定手術を行なってきた。

手術成績は良好で、患者の多くが神経学的に改善して術後歩行可能となっており、また脊柱不安定性に起因する激痛もほとんどの患者で改善している。

大腿骨転移も患者のQOLに重大な影響を与えるものとして臨床上重要である。

転移性大腿骨腫瘍患者に病的骨折がおこると、移動動作が不可能になるのみならず、僅かな体動や体位変換でも激しい疼痛が起こり、QOLが著しく低下する。

治療は手術以外無効である。

我々は主に骨外進展を有する大腿骨近位部転移患者に対して転移病巣切除後、人工大腿骨置換術を行なった。

手術成績は良好で、ほとんどの患者が術後疼痛なく歩行可能となっている。

県南の整形外科医が集まり、骨軟部腫瘍の勉強会を年3回、当センターで行なっている。

骨軟部腫瘍患者の症例検討と主要に関連するいくつかのトピックスについて、文献を中心とした検討を行なっているが、この会は平成10年6月で15回目になる。

外来患者数は、依然増加傾向にあり、外来診療は本来の診療時間を大幅にオーバーしているのが現状である。

(記：整形外科 村上亨)

免疫学部門

免疫学部門では、以下の3研究主題を中心に研究を行なっている。

1. 新癌免疫BAK療法の開発

我々は、原発巣の手術後、多数の転移巣が見つかった末期がんの患者さんでもQOLを良好に維持し延命効果も期待できるBAK（BRM activated killer）療法を開発した。

現在2年以上経過した人2名、1年以上経過した人2名が出ている。

協力していただいている医局の先生方並びに外来の看護婦さんに厚く御礼申し上げます。

また患者さんの一般免疫状態を把握するのに抹消血中IFN- γ 産生 $\gamma\delta$ T細胞の%が2%以上であること、血清IAPの糖鎖パターンがTパターンからNパターンに変化すること並びに2週間の抹消血の培養で $\gamma\delta$ T、CD16陽性細胞並びにCD56陽性細胞が増加することが好ましい事であることを世界で初めて見出した。

今後さらに詳細にメカニズムを調べていきたい。

2. BRMの抗転移活性

臨床における癌治療で転移の予防と治療が重要であることは言をまたない。

そこで我々は担子菌製剤やお茶の抽出物などの生物製剤の免疫増強能を我々が考案したマウス人工転移モデル「二重移植腫瘍系」で調べ、次にin vitroにおける腫瘍細胞浸潤阻害能を調べ、最後にin vivoにおけるRL δ 1腫瘍の自然肝転移モデルで確認し、臨床応用可能なものを追求している。

3. 免疫Igによる受動免疫法の開発

胃潰瘍並びに胃癌発生に関与が疑われているヘリコバクター・ピロリ菌を妊娠牛に免疫することにより、高抗体価のIgを含む初乳並びに常乳を得て、その除菌効果を東北大学農学部と共同研究中である。

さらに、ミルクアレルギーの人のために鶏に免疫して卵黄を得て、そのIgYを精製し、作用を調べる。

以上、多岐の研究を行なっているので、我々の研究に興味をもってくれる共同研究員を全国の大学・研究所から募っている。

（記：海老名卓三郎）

病理学部門

病理学部は病院の病理検査部（病院病理）の役割を担っていて、病理組織検査、細胞診検査に毎日忙しく従事しています。

病理組織検査数は、1997年（1月～12月）、4,900件となり、96年の4,792件からの増加率は2.3%にとどまり、がんセンター開設以来続いていた10%近い増加にやっと歯止めがかかり、ようやく定常状態に近づいてきているように思われます。

しかし、術中迅速診は200件目前にて、細胞診検査の96年4,062件から、97年は4,442件になったと同じく、ともにまだ高い伸び率が続いています。

剖検は、97 年は 8 件で、96 年度の 14 件から半減しています。

病理学部は毎日の病理検査業務を通じて、腫瘍病変の多様性を再確認させられることが希ではなく、貴重例や難解症例を中心に、5 人の技師は日本臨床細胞学会を中心とした学会発表、論文の投稿活動にも力を注いでいます。

2 人の病理医は、精度管理の意味合いからも免疫組織化学を少し頻回に行ない、H E (hematoxylin-essin)染色標本の形態学的所見との対比、裏付けを心掛け、知見の集積に努めています。

軟部腫瘍を中心とする電顕的検索からの解析は、残念ながら人手不足から停滞傾向にあり、樹脂包埋ブロックの作製にとどまる症例が増えています。

加藤浩之技師が、念願の細胞検査士の国家試験に合格しました。

技師全員が資格を持ったのも束の間で、3 月の人事異動によって、小室邦子（主任主査）技師が実に 27 年ぶりに仙南保健所に課長補佐兼係長として赴任し、4 月から新規採用の矢崎知子技師がスタッフに加わり、早く一人前の病理検査部技師になるべく奮闘中です。

（記：立野紘雄）

薬物療法部門

今年 4 月の人事異動で、技師の伊藤友美さんが保健環境センターへ転勤になり、その後の補充は無しとのことでした。

我が部門は医師名だけの男所帯になってしまいました。

県の行政改革によるものだそうです。

薬物療法部は、研究所発足以来、研究活動をすすめる一方、病院からの要請で病院の外来及び入院患者の診療をも担当し、進行・再発癌患者の化学療法にあたってきました。

末期癌患者を受け持ちながら研究活動続けることは至難の業です。

まして実験助手なしに何時病室から呼び出されるかわからない状態で一人で実験を続けることは不可能に近いことです。

ここにきて我々は研究に専念すべく病院の診療から手を引くことを考えました。

しかし、それでは内科の癌化学療法が立ち行かなくなります。

こうして我々の部門の研究活動はストップしてしまいました。

幸い、病院側の協力で 6 月に入って半日だけお手伝いの技師さんが来てくれることになりました。

現在、再出発の準備中です。

研究活動では、菊池研究員は、昨年度からの継続で、抗癌剤接触時の癌細胞 DNA の高分子レベルにおける切断様式を検討しています。

5～6 年来、アポトーシス細胞死の初期段階に 50/300 K b p の DNA 断片が出現すると言われてきましたが、どうも 300Kbp の断片というのはアーチファクトらしいことが解って来ました。

パルスフィールド電気泳動の 2 つの方法を比較することにより、これが明らかになりつつあります。

また、50Kbp の断片が現れることは現在定説になりつつありますが、これに対しても本当に正しいか否かを検討中です。

氏家は、セレン化合物による癌の予防と治療の研究の出発点として癌と血清セレン値の関係について検討をすすめて来ました。

しかし、癌患者に見られる低セレン血症は、胆癌の結果なのか、癌罹患以前から存在していて、それが癌のリスクを高めているのかについては結論が出ていません。

現在、非癌患者群 2,312 名の追跡を続けて、その中から新たに癌に罹患した患者の癌罹患以前の血清セレン値と非癌群のそれを比較することにより、結論を出すべく調査を続けています。

(記：氏家重紀)

生化学部門

細胞ががん化すると、細胞表層膜の糖質成分に異常が見られ、とくに、酸性糖であるシアル酸に量的・質的变化が起こります。

そしてこのシアル酸変化はがん細胞の転移性と深く関連することが知られております。

しかしながら、どのような機構で変化するのか、がん化や転移のどの過程にシアル酸変化が影響しているのかなど、その実体はほとんどわかっておりません。

当部門ではがん転移抑制をめざして、主にこのシアル酸量の調節を行なっているシアリダーゼという酵素に着目し研究を進めております。

先に、ひとつのタイプのシアリダーゼ遺伝子の単離に成功し、この遺伝子のがん細胞の転移能を著しく抑制することを見出しました。

その後、がん細胞で活性上昇する他のタイプのシアリダーゼについても、遺伝子の単離をめざして研究を進めてきましたが、高度に精製する方法を開発することができ、その情報を利用して、ついに遺伝子の単離に成功することができました。

9 年度は、このシアリダーゼ遺伝子構造に関して特許を出願しました。

引き続き、シアリダーゼ遺伝子の詳しい構造と機能の解明を試みました。

また、病院外科との共同で、この遺伝子が大腸がんや胃がんで実際に発現上昇していることを明らかにし、なぜ、がん細胞でこのシアリダーゼ遺伝子の発現が上昇するのか、発現を低下させる方法などに関して研究を行ないました。

この目的の一環として、シアリダーゼ遺伝子を導入したマウスの作成も行ないました。

これらの結果を基盤にして、臨床各科と共同研究をさらに展開しつつ、本当に役に立つがん研究を目指して行きたいと願っております。

(記：宮城妙子)

疫学部門

疫学部門が開設されてからまる 2 年経ち、徐々に研究体制も整ってきました。

しかし、研究員 1 名のみのため、研究内容が研究者の個人的興味に傾きがちです。

最終的な研究テーマは個人が決めるものではありませんが、他施設との交流など外からの刺激も必要ではないかと、このごろ感じております。

疫学部門平成 9 年度の活動内容は以下のとおりです。

- (1)平成 8 年度に開始した入院患者を対象とした生活習慣調査は、看護部の多大な協力により、平均 85%の回収率を得ている。現在このデータを各患者の病歴データとリンケージする作業をすすめており、平成 10 年度にはがん患者の生活習慣を部位別に分析する予定。

(2)東北大学と共同で、乳癌及び良性乳腺疾患の危険因子に関する研究を行なった。今後、授乳に着目してさらに研究をすすめる。

(3)企画情報室の院内がん登録運営をサポートした。また、宮城県地域がん登録へ提出する 1993 年分のデータをカルテと照合して見直し、不足データを補充した。

(記：南優子)

人文科学部門

今年度は、昨年度に引き続き、外来患者のインフォームド・コンセント（説明と同意）のアンケート調査のデータ集積を行ないました。

この調査は、涌井前総長と麻酔科の山室部長により、平成 7 年 7 月から行なわれており、平成 9 年 5 月まで同一の質問紙で行われました。

平成 9 年 6 月からは、桑原副院長により、名古屋記念病院方式の新しい質問紙に代わっております。

今年度はまず、旧質問紙の全データを取り込むことにし、アルバイトを雇用し、データの取り込みに努めました。

病歴室から、カルテを借用し、アンケート用紙を探し出してデータ入力後に返却という作業です。

月末から 10 日までは、病歴室が保険請求事務のため、作業不能です。

また、病歴室の事務の余力の関係で 1 日 80～100 件程度しか作業できません。

さらに作業件数のうち、アンケート用紙が見つからないものも 3 割弱あるという状況の中の差業でした。

今年度は、昨年度入力した 3,533 件に加えること 4,475 件、計 8,008 件まで入力が終了しました。

これで旧質問用紙のデータは全て取り込んだことになります。

また、今年度の新しい事業として看護部の協力を得て、QOL 調査票の入力を 12 月 15 日からはじめました。

この QOL 調査票は、1 年位かけてベルギーのブリュッセルにある EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)本部と交渉して入手したものです。

入院患者さんの QOL(Quality of Life；生活の質)は、これまで 8 項目の 5 段階スケールで看護部が試験的に入力していました。

EORTC の調査票は、30 項目の 2 ないし 4 ないし 7 段階スケールで、これを人文科学部で入力することになりました。

アルバイトを雇用し、1 ヶ月に 2 回、1 日頃と 15 日頃を目途に、原則として全入院患者のデータを入力しております。

さらに、在宅ホスピス・ケア調査研究事業の一環として、当院の在宅ケアを受けて死亡された患者さんのご遺族に対してアンケートを行ないました。

この結果は、第 3 回日本緩和医療学会に発表しました。

(記：長井清吉)

診療技術部

臨床検査技術部

はじめに、平成9年4月の異動で、若い二人の女性が、結婚退職と、宮城県の北の端、気仙沼保健所に転出、代わりに科長 及川と新採の福原が赴任してまいりました。

また、10年3月からは、産休・育休明けの曽根が復帰し、検査部のスタッフ全員がそろいました。

臨床検査技術部は、大きくは二つに分かれており、病理検査部門は研究棟にあり、病院の検査部門は一階の生理検査、一般検査であり、二階は生化学検査、血液検査、血清検査、細菌検査等を行っており、総勢18名体制で「質の高い検査を早く提供する」を目標に努力しており、学会発表等数多くの学術活動に積極的に参加しております。

白井部長は、宮城県臨床衛生検査技師会の副会長をつとめ、平成8年に福岡賞功労賞を、小室主任主査は、病理細胞診の技術研究と学生の指導が認められ、福岡賞奨励賞、東北臨床衛生検査学会奨励賞、日本臨床細胞学会技師賞の各賞を受けています。

現在、休日検査においては、緊急、術後検査等の増加により、土曜日と祭日（年末年始を含む。）は、100%検査があり、平均2時間半の勤務が生じ、日曜日においては、85%で約2時間の時間外勤務が発生しています。

また、夜間における呼び出し（90%がクロス）回数は、月平均6回にのぼっており、ポケベルを担当している技師の負担が増加していることから、何らかの手当ての支給を希望しているところ です。

インターネットに関しては、管理者を中心に、検査部一同で、基準値一覧等の仕事面に、また、仙台紹介など（光のページェント、宮城の方言）でホームページを更新し、当センターで唯一の部門としての外部掲載を行っています。

診療放射線技術部

成人病センターから“持ち込んだ装置”の更新による機器整備については、平成9年度の活動目標の一つにあげられていた。

平成10年3月末にCT-Angio装置、乳房撮影装置が、ほぼ我々の希望どおりの仕様で導入され、4月から本格的に稼働している。

CT検査待ち時間の短縮、乳房X線写真の精度の向上、検査方法の開拓など、大いに期待できると考えられる。

また、平成10年度に整備が予定されている大型機器は、ガンマーカメラ、多目的X線TV装置の二機種である。

これらの装置の導入が終われば、Angio装置を残して、ほぼ“持ち込んだ装置”の更新が終わることになる。

装置の整備もさることながら、当技術部では“患者さんにやさしい放射線技術部”を目指して、

① 患者の接遇

- ② 施設環境とシステムの整備
- ③ 機器の選定・改良
- ④ 検査方法の検討

などを終始一貫した目標として取り組んできている。

対外的な活動として、他の施設（保健所の診療放射線技師など）からの研修者の受入れにも積極的に取り組んでいる。

これらの目標達成には、まだ十分に満足できるものではないが、今後も継続して実現可能なものから徐々にではあるが推進していかなければと思っている。

平成 10 年度 診療放射線技術部の人事異動

昇格	千葉 俊雄科長	診療放射線技術部技術主幹兼診療放射線科長に昇格
異動	小山 洋技師	県立瀬峰病院へ異動
	小野 敦技師	石巻保健所兼気仙沼保健所へ異動
転入	昼八 弘二技師	県立瀬峰病院から転入

看護部

〔看護職員の状況〕

看護婦国家試験の時期等の関係から、前年度までは5月1日付けであった新卒者の採用が、平成9年度は4月16日付けとなり、4名の新卒者を迎えて210名のスタートとなった。

年度内の職員移動状況を見ると、ニューフェイスは、4月1日付け4名、16日付け4名、10月1日付け4名、11月1日付け1名の新採用者計13名と、異動による転入者10名である。

一方、異動による転出者は9名であり、退職者は、結婚や健康上のやむを得ない事情から年度途中に退職した3名と、3月末日での退職3名を合わせて6名である。

産前産後休暇や育児休業の取得および病気休暇者の状況は、産前産後休暇者が15名（延べ1,109日）、育児休業取得者が14名（延べ2,344日）、病気（一部、妊娠に伴う特別休暇扱を含む）休暇者は29名（延べ953日）であり、合計58名の延日数は4,406日となる。

これは、1年間常時12名が不在であったことに相当する。

〔看護部の活動〕

看護部では、看護理念である「患者及び家族のクオリティ・オブ・ライフを尊重し、安全で快適な環境の中で、より良い療養生活がおくれるよう継続性のある看護を行う」を具体化し、質の高い看護サービスの提供をめざして活動している。

また、看護学生の臨床実習の場としても適切な環境であるように、臨床指導者の定例会議等をもちながら検討している。

看護部には11の看護単位があるが、各看護単位から選出された委員で構成する3つの委員会があり、その活動の概要は以下の状況である。

1. 教育委員会：研修の企画、実施及び教育環境の整備に関する事項を行う。

新採用者の研修、現任職員の研修（臨床基礎コース1年目、2年目、3年目および役割別コースとしてのプリセプター、准看護婦、臨床指導者等の研修）、

看護研究の推進と助言、院外研究発表の選択と助言等を行っている。

看護研究は、各看護単位 1 題以上割り当てであるが、今年度は 7 月から 12 月までに下記の演題で、院内研究発表を行った。

- ・ 3 階東病棟：「酸素吸入時に発生する加湿音の減少について－減音用具の考案とその効果－」
- ・ 3 階西病棟：「術後の食事指導の見直し」
- ・ 4 階東病棟：「MRSA に対する茶の作用」
- ・ 4 階西病棟：「苦痛が緩和されない患者への援助」
- ・ 5 階東病棟：「整形外科的術前訓練の見直し～写真を取り入れたパンフレットの作成～」
- ・ 5 階西病棟：「糖尿病患者の退院後の生活に関する意識調査」
- ・ 6 階病棟：「急性骨髄性白血病患者の無菌室におけるストレスへの援助」
- ・ HCU：「HCU における空中浮遊塵埃と入室人数の変動から面会を考える。」
- ・ 第 1 外来：「初診患者への早期かかわりの重要性～質問紙調査より～」
- ・ 第 2 外来：「大腸内視鏡検査時の情報収集について～問診用紙を使用し
ての検討～」

2. 看護業務検討委員会：

各看護単位の看護業務の諸問題、業務の効率化、看護環境改善等についての調査、研究、検討を行う。

今年度の委員会は、7 回開催した。

主な検討内容は、「深夜勤から日勤へ移行時の電話対応について」、「針刺し事故防止に対する注意と工夫」、「習慣化している看護業務について」である。

3. 看護記録検討委員会：

看護記録の改善や記録の活用と普及等に関する検討を行う。

平成 8 年度から活動を開始したので、前年度に引き続き現状の記録の分析、問題点の洗い出しをおこなった後、12 月に全体研修会を企画した。

看護記録検討委員会での検討結果報告、フォーカス・チャートニングの要点についての講義、グループワークを行った。

看護のプロセスがわかり、ケアに活用され、しかも短時間で記録できる看護記録にするには、何をどのように改善すればいいのか検討を続けている。

(記：総看護婦長 渡邊 ミツエ)

薬剤部

平成 9 年度は 4 月 1 日の人事異動で鈴木ちえみさんが薬務課勤務となり、代わって瀬峰病院から山本智子さんが転入しました。

県に勤務して 6 年目の中堅として、新しい業務にも積極的に関わり活躍しています。

平成8年12月から産休、育児休業中であった斎藤恵美さんが平成10年3月から復職しました。

1年間のブランクも感じさせず元気に勤務しています。

平成10年3月31日付けをもって、荘司良子部長が退職されました。

拓桃医療センターを振出しに成人病センターそしてがんセンターと37年間の長きに渡り、薬剤業務、部員の育成に貢献されてきました。

特にがんセンター薬剤部の創設には多大な尽力をされ、今日の基を築いていただきましたことに深く感謝いたします。

平成9年度は薬剤部の業務の中に在宅ホスピスケア調査研究事業が新しく加わり、第1回在宅ホスピスケア調査検討会議（5月30日県庁）において「在宅ホスピスのモデルシステム」の構築にできる範囲で協力していくことになりました。

看護婦の在宅訪問に随行して服薬指導を実施し、薬剤部での在宅訪問の記念すべき年になったと思います。

また、10月3日に当センターにおいて、塩竈保健所岩沼支所、おかべ内科医院長、佐藤主任医長の協力を得て調剤薬局の薬剤師を対象とした本事業の主旨説明会を開催し、40数名の薬剤師と講師の先生方との熱心な討議があり盛会でした。

今後の事業推進に更に努力して行く方針です。

9月1日より健康保険法等の改正に伴い、患者が負担する一部負担金の額が変更されることになり、「薬剤一部負担金」の徴収が開始されました。

現在、患者数に大きな変動はみられないものの、このことによる今後の外来患者数の動向が注目されます。

9月29日から、薬剤師法の一部改正により、「薬剤師の情報提供」が義務づけられ、さらに社会保険診療報酬改定により「薬剤情報提供料」が新設されたことから、薬剤情報提供料の徴収を開始しました。

約半年間かけて提供薬剤情報を整理し、オーダリングで発行するシステムとしています。

約50%（月平均2000回）の発行率で、患者サービスと収益増収に貢献していると考えています。

院外処方箋発行率は、この5年来7%の低水準であり、薬剤業務の新しい展開のためには、院外処方せん発行推進が不可欠であることを平成9年度第6回薬事委員会で示しました。

次年度は、院外処方箋発行による収支について報告し、新しい薬剤業務（薬剤管理指導業務）への足がかりとしていきたいと考えています。

（記：薬剤部薬剤科長 石川 潔）

職 員 名 簿

職 員 名 簿

平成10年3月31日現在

職名	氏名	職名	氏名
総長	西郡光昭	〃	鈴木裕
【総務局】		〃	大方俊樹
総務局長	工藤功公	〃	栃木達夫
保健福祉部参事兼総務局次長	佐藤英弘	〃	佐藤智
【総務室】		〃	松本恒
総務室長	伊東教夫	〃	小野寺博義
室長補佐兼総務係長	高橋幹夫	〃	田勢亨
主査	伊本尚実	〃	本島正
主事	浅野弘美	〃	菅原暢
主事	榊原潤	〃	村上享
技師（主任）	高橋正志	〃	小野日出磨
技師（庁務）	今野正男	〃	神山泰彦
室長補佐兼経理係長	松川安夫	〃	藤谷恒明
主事	濱野利行	〃	齋藤亮
〃	中森浩一	〃	杉山公利
		〃	菱沼民生
【医事室】		〃	桑島一郎
医事室長	五十嵐源治	〃	鹿野和男
室長補佐兼医事係長	山田静	〃	鶴飼克明
主事	菅原由貴	〃	志賀清人
非常勤嘱託	引地てる子	〃	角川陽一郎
技術主幹兼栄養指導係長	遊佐ひでよ	〃	萱場佳郎
技師	松山明子	〃	佐々木明德
技師（主任）	引地清次	〃	奥田光崇
		〃	小川芳弘
【企画情報室】		〃	鈴木洋一
室長補佐兼企画情報係長	高橋貫	〃	三國潤一
主査	庄司糸子	〃	鈴木雅貴
主事	菅野秀和	医長	高橋功
非常勤嘱託	長谷川洋子	〃	山並秀章
		〃	佐藤明弘
【病院】		〃	沼畑健司
院長	浅川洋	技師	柿沼義人
		〃	横山純吉
【医療局】		〃	杉田真
副院長	中野昇	〃	坂谷内徹
〃	桑原正明	〃	齋藤美香
医療局長	松田堯	〃	谷口和代
医療部長	小田和浩一		
〃	富澤信夫	【臨床検査技術部】	
〃	山室誠	技術副参事兼臨床検査技術部長	白井克彦
〃	大内清昭	臨床検査科長	及川敏彦
〃	西條茂	主任主査	小室邦子
主任医長	小池加保兒	〃	佐藤裕美子
〃	小犬丸貞裕	〃	岡崎妙子
〃	片倉隆一	技術主査	大沼眞喜子

職名	氏名	職名	氏名
技師	近野寿美枝	外来1 看護婦長	桜井能理子
技師	加藤浩之	技術主査	相澤ミヨ
技師	曾根美千代	技師	井上なみ江
技師	石川和浩	技師	森下榮子
技師	馬場みどり	技師	布田基子
技師	阿部美和	技師	白鳥由美
技師	福原郁子	技師	大友美佐子
技師	植木美幸	技師	千葉るり子
技師	野池道子	技師	後藤夕子
技師	富樫郁子	技師	菱沼和子
技師	田村広子	技師	菅原美樹
技師（試験検査補助）	山田千代子	技師	斎藤尚美
【診療放射線技術部】		外来2 看護婦長	鈴木ミツ子
診療放射線技術部長	足沢信	技術主査	早坂教子
診療放射線科長	千葉俊雄	技師	鈴木やす子
技術主査	荒ふみ子	技術主査	玉井喜代子
技師	本田悦雄	技師	高橋節子
技師	今野千香子	技師	荒木ひろえ
技師	渡邊信二	技師	佐々木頼子
技師	渡邊ヒサ子	技師	菅原佳美江
技師	金子美和子	技師	菊地裕希子
技師	小山洋	手術室 看護婦長	芦名容子
技師	平山昭	技術主査	河東田ヤス子
技師	菅尚明	技師	鈴木弘美
技師	小野敦	技師	高山玲子
技師	板垣典子	技師	大槻尚子
技師	吉田ゆかり	技師	日下加代子
技師	熊谷祐子	技師	木島裕子
技師	鈴木昌人	技師	阿部利寿
【薬剤部】		技師	及川真紀
技術副参事兼薬剤部長	荘司良子	技師	赤間由佳
技術主幹兼薬剤係長	石川潔	技師	佐藤芳則
技術主査	鈴木幹子	技師	片岡こと
技師	高村千津子	技師	大沼直樹
技師	菊地浩	3階東病棟 看護婦長	太田きみ子
技師	斎藤恵美	技術主査	沼邊百合子
技師	山本智子	技師	市川京子
技師	梶原由紀子	技師	石原和枝
技師	佐藤華菜子	技師	千葉由香里
【看護部】			
総看護婦長	高橋美佐子		
副総看護婦長	富田きよ子		
副総看護婦長	佐久間文子		

職名	氏名	職名	氏名
"	丸山知子	技術主査	吉田藤子
"	関野七枝	技師	泉和子
"	塙ゆかり	"	富澤由美子
"	今野英子	"	佐々木貴代子
"	大澤薫	"	菅原美幸
"	清水いくみ	"	小野由美子
"	平間文枝	"	井口朋
"	高橋温子	"	森幸江
"	三浦香織	"	佐々木富美
"	岩崎みゆき	"	鈴木かほる
"	高橋温子	"	大宮美和
"	青野京子	"	猪又恵美
"	江刺理子	"	田中圭子
"	庄司香子	"	佐藤久美子
"	土屋久美子	"	山田明美
"	山之口昌子	"	佐藤こずえ
"	羽藤慈	"	高橋由美
"	今野陽子	"	黒崎泉
"	相沢トヨ	"	五十嵐真寿美
"		"	大友かづえ
3階西病棟		"	三浦祐子
看護婦長	菊地かづ子	"	長田歳子
技術主査	我妻和子	4階西病棟	
技師	板橋牧子	看護婦長	星しげ子
"	村上則子	技術主査	目黒裕子
技師	三浦由美子	技師	亀山実穂子
"	小野目伴美	"	湯山まゆみ
"	渋谷幸江	"	木村佳枝
"	佐々木恵美子	"	山家明美
"	清水真理子	"	川島ひとみ
"	小原美智	"	宮田明美
"	千葉顕子	技師	引地美紀
"	宮前久美	"	秋山由紀
"	成田枝利子	"	阿部江津子
"	齋藤薫	"	板橋政子
"	丹野盟子	"	金子治江
"	佐竹直子	"	齋藤三恵
"	貝吹京子	"	大和理恵子
"	門間宏子	"	高橋昭子
"	稲村佳代子	"	片岡理恵
"	笹原祐子	"	大池真樹
"	佐藤とし子	"	齋藤潤子
"	山内宗子	"	柴又澄恵
4階東病棟		"	今野たけ子
看護婦長	庄司咲子	"	高子よし子

職名	氏名	職名	氏名
5 階東病棟		〃	大浦忍
看護婦長	久保田初代	〃	佐藤多津子
技術主査	船迫好子	〃	伊藤孝子
〃	石川和子		
技師	小野寺敦子	6 階病棟	
〃	佐藤由美子	看護婦長	兼平礼子
〃	鈴木かよ	技術主査	高橋玲子
〃	根本ゆかり	〃	門間京子
〃	岩倉成美	技師	伊藤睦子
〃	横山和子	〃	須藤洋子
〃	亀井理歩	〃	阿部泰子
〃	齋田由里	〃	秋村順子
〃	榊田香代子	〃	松本智代
〃	門脇由香	〃	大場美代子
〃	古内久美	〃	佐藤仁美
〃	相澤幸子	〃	鈴木直美
〃	浅野洋子	〃	柴田修子
〃	佐藤寛子	〃	讃岐久美子
〃	大久保由紀子	〃	津久井淳子
〃	佐々木佳代子	〃	鈴木有里
〃	吉田千佳子	〃	菅原浩江
〃	高橋和子	〃	庄司聖子
〃	岡崎節子	〃	小浩美
〃	菊地まさ子	〃	山田芳美
		〃	遠藤美雪
5 階西病棟		〃	加美奈子
看護婦長	曾我ふく子	〃	奥山淳子
技術主査	三浦哲子	〃	安齋光代
技師	鈴木晴美		
〃	二階堂せい子	HCU	
〃	平山淳子	看護婦長	平玲子
〃	渋谷弥生	技術主査	鈴木久美子
〃	小野栄子	〃	引地聖子
〃	阿部光恵	技師	大槻正弘
〃	菅野小百合	〃	戸田かおり
〃	森亮子	〃	田口由美子
〃	我妻美佳	〃	高子利美
〃	氏家由希子	〃	相原智子
〃	清野香織	〃	菊地義弘
〃	高橋一美	〃	小山佳名子
〃	山家喜久子	〃	武者佳名子
〃	渡邊峰子	〃	星美穂
〃	阿倍志保	〃	熊谷直美
〃	高橋清子	〃	佐山幸
〃	菅原早苗	〃	猪股恵美子
〃	佐々木章江	〃	星明恵
		〃	島田めぐみ

職名	氏名	職名	氏名
【研究所】 研究所長（兼）	西郡光昭		
【免疫学部】 部長 技師	海老名卓三郎 小鎌直子		
【病理学部】 部長 上席主任研究員	立野紘雄 佐藤郁郎		
【薬物療法学部】 部長 上席主任研究員 技師	氏家重紀 菊池寛昭 伊藤友美		
【生化学部】 部長 研究員	宮城妙子 和田正		
【疫学部】 研究員	南優子		
【人文科学部】 上席主任研究員	長井吉清		

転 退				職 者			
	職名	氏名	異動年月日		職名	氏名	異動年月日
退 職 者	総長	西郡 光昭	10.4.1		技師	秋山 由紀	〃
	院長	浅川 洋	10.3.31		技師	齋藤 三恵	〃
	技術副参事兼 薬剤部長	荘司 良子	〃		看護婦長	曾我 ふく子	〃
	総看護婦長	高橋 美佐子	〃		技師	伊藤 孝子	〃
	技師 (運転技術主任)	高橋 正志	〃		技師	松本 智代	〃
	技師	大池 真樹	〃		技師	柴田 修子	〃
	技師	戸田 かおり	〃		技術主査	折居 陽子	〃
転 出 者	総務室長	伊東 教夫	10.4.1		技師	菊地 義弘	〃
	主事	榊原 潤	〃		技師	伊藤 友美	〃
	技師(庁務)	今野 正男	〃				
	総務室長補佐 兼経理係長	松川 安夫	〃				
	主査	庄司 糸子	〃				
	主事	菅野 秀和	〃				
	技術主査	小室 邦子	〃				
	技師	野池 道子	〃				
	技師	小山 洋	〃				
	技師	小野 敦	〃				
	技術主査	菊地 浩	〃				
	副総看護婦長	富田きよ子	〃				
	技術主査	高橋 節子	〃				
	技師	木島 祐子	〃				
	技術主査	我妻 和子	〃				
	技師	小原 美智	〃				

がんセンター編集委員会

編集後記

平成9年度宮城県立がんセンター年報・第5号をお届けします。

昨年度から各部・科の活動状況を各部・科長の方々に自由に書いていただく『部・科だより』を設け、読みやすい年報になるよう心がけました。

その他の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・実施を行なう」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、県民の福祉向上に努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局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。

(平成10年度委員長：海老名卓三郎)

平成9年度年報 第5報 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）

及川 敏彦（臨床検査技術部）

千葉 俊雄（診療放射線部）

齋藤 恵美（薬剤部）

佐久間 文子（看護部）

高梨 明子（栄養指導室）

五十嵐 源治（医事室）

高橋 貫（企画情報室）

浅野 弘美（企画情報室）

宮城県立がんセンター年報

第 5 号

平成10年8月発行

発 行 〒981-1293

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

T E L 022 (384) 3151

編集者 宮城県立がんセンター編集委員会

印刷所 (株) ユーメディア