

第25回 京大癌研究会

日 時：昭和62年 8月28日 (金) 午後 3時~6時

場 所：京大会館 101号 TEL(751)8311

主 題：1) 治癒の質向上を目指した治療の試み
2) 自 由

1) 食道癌増殖における EGF の二相性作用について

第一外科 嶋田 裕, 今村 正之
内藤 元康, 服部 泰章
壺井 和彦, 戸部 隆吉
核医学科 李 啓充, 山本 逸雄

近年、扁平上皮癌における Epidermal growth factor (EGF) receptor の過剰発現が注目されている。今回、我々の樹立した食道癌12株中7株 (KYSE-series), 東北大樹立食道癌株4株について EGF receptor を測定し、EGF のこれらの細胞株に対する作用について検討した。EGF receptor の binding assay にて receptor 数は 10^6 - 10^8 sites/cell で特に KYSE-30 (A431 同等以上) TE-8 に過剰発現を認めた。単層培養における EGF の作用では EGF receptor の過剰発現株は EGF の濃度依存性に抑制され、軟寒天培養において逆にコロニー形成が促進される二相性作用を示した。この EGF receptor 過剰発現株の軟寒天中におけるコロニー形成促進には、血清に含まれる因子または細胞自身の産生する物質の関与が考えられた。

2) 耳下線多型線腫の細胞遺伝学的検討—補遺

形成外科 平本 道昭, 一色 信彦
耳鼻咽喉科 田坂 康之
産婦人科 林 研

第21回本研究会で5症例について報告したが、さらに3症例を追加する。

摘出腫瘍の培養細胞において、多型線腫源癌をのぞき、7例中3例に染色体異常を認めた。核型は各々、46, XX, del (8)(p21), 46, XY, -8, -14, +9, +mar, 46, XX, -4, -5, 3p+, 8p+, +2mar であった。#8

染色体長腕には oncogen MOS (8q22) 及び MYC (8q24) が位置している。短腕には oncogen は目下のところ確認されていないが 8p 21, 1 に Glutathione reductase の遺伝子が位置している。発症より摘出手術迄の期間で月単位 (3~6ヶ月) のものは病理組織学的並び染色体検査とともに異常は認められていないが、年単位 (3年~10年) では前者で良性像であるが、後者では染色体異常がすでにみられている。25年前発症のものは癌化し染色体異常は mn: 81, Ca1/4 がマーカー染色体であり変化が著しい。病理組織では良性なうちに染色体レベルではすでに異常となり、やがて悪性化して行くという事実は興味深い。

3) Gene transfer による癌治療の試み—マウスキラー T細胞クローンの INF- γ 遺伝への導入—

脳神経外科 ○宮武 伸一, 西原 毅
徳力 康彦, 山下 純宏
菊池 晴彦
ウイルス研病理学部 難波雄二郎, 花岡 正男
ウイルス研ウイルス部 渡部 好彦, 川出 由巳

癌治療の一つの試みとして養子免疫法が注目されつつあるが、この際に BRM を利用するとその効果が増強されることが知られている。しかしながら、生体内に BRM を投与してもその半減期は極めて短かく、有効な投与法の開発が望まれる。われわれはマクスグリオーマ特異的キラー T細胞クローンに、遺伝子組換え技術を用いて、JFN- γ CDNA を導入した。この遺伝子導入 CTL クローンはその親株に比較して、in vitro における JFN- γ 産生が有意に増加しており、そのキラー活性は増強していた。マウス皮下にグリコーマ細胞を移植した in vivo のモデルにおいても、遺伝子導入 CTL クローンの抗性高効果は、親株 CTL クローンに

比較して増強されていることが確かめられた。このような BRM 遺伝子導入による養子免疫療法は療治療に対する新しい治療法として今後の研究を続けていきたい。

4) 骨髄腫細胞の in vitro における増殖

第2内科 奥野 芳章, 市場 茂樹
高橋 隆幸, 井村 裕夫

Myeloma Colony Assay は骨髄腫の予後の判定, 薬剤感受性試験等に有用であるが, 未だ完全に確立されたものではない。Multilineage Colony Assay を基本としてコロニー形成率向上のために若干の検討を行った。ヒト骨髄腫細胞株のメチルセルロース存在下でのコロニー形成は, 10%-30% のヒト血漿を添加した場合が最良であったが, 一方, FCS は抑制的に働いた。種々の増殖因子のコロニー形成への影響をみると, PHA-LCM, BCGF に良好な刺激効果がみられた。これから, 30%ヒト血漿, 5% PHA-LCM を基本条件に骨髄腫患者の骨髄単核球について Colony Assay を行ったところ, 9例中4例に Myeloma Colony 形成, 5例に Cluster 形成が見られた。また同じ条件で骨髄腫患者骨髄単核球を液体培養したところ, 14日後において, 約40%の骨髄腫細胞が生存しているのが確認された。この培養条件は, ヒト骨髄腫細胞株の樹立にも応用が可能と思われる。

5) 胃癌組織中 Cobalamin 結合蛋白の抗原解析と EIA による臨床応用について

老年科 若月 芳雄, 工藤 寛之
稲田 雅美, 三宅 健夫

胃癌組織中では Cobalamin 結合蛋白 (以下CBP) が著明に増加しており, このものは分子量 (70 KD), pI 2.8-4.5, および免疫学的に R 蛋白に属するものである。組織中ではその95%以上は内因性の Cobalamin に飽和されている。組織の extract では正常の粘膜上皮には認められず, 一部の腸上皮化生粘膜で認められるのみであった。[57] CoB12 を用いる結合反応には種々の制約があること, 癌組織由来のものは糖鎖合成異常によると考えられる microheterogeneity が認められるため今回 CBP に public な蛋白性抗原 (55-D), 癌由来の CBP に比較的 private な糖鎖性抗原 (H-12)

に対するモノクローナル抗体を各々得てサンドイッチ EIA を作成し胃癌患者を中心に消化器癌患者血漿250例, 対照100例を用いて CBP の量的, 質的アッセイを行うとともに組織化学的検討を行った。55-D では胃癌 (49%) 大腸癌 (53%) 肝癌 (27%) 胆道系癌 (62%) 食道癌 (0%) で陽性であり, H-12 では各々 32%, 17%, 34%, 36%, 0%であった。後者のアッセイでは偽陽性率は低下した。CEA, CA19-9 とは相關せず, 手術前後で有意な低下を確認した。組織上ではより高い陽性率であり, 胃では癌細胞と腸上皮化生粘膜の goblet cell のみ染色された。CBP は胃癌において腫瘍マーカーとなりうるとともに癌化と, intestinalization との関係を考えるうえで, 興味ある結果をしめした。

6) 肺癌に対する気管支形成術の成績

胸部研胸部外科, 医高研実験外科*

千原 幸司, 構見瀬裕保
千葉 渉, 乾 健二
池 修, 五十部 潤
岡田 賢二, 青木 稔
田村 康一, 和田 洋己
人見 滋樹, 中村 達雄*
渡部 智*, 清水 慶彦*

昭和52年より昭和62年までに気管支形成術が施行された肺癌28例の手術成績を検討し, 手術適応等につき検討した。組織型は扁平上皮癌: 21, 大細胞癌: 2, 小細胞癌: 1, その他: 4で, 病期はI期: 9, III期: 16, IV期: 3であった。手術根治度は絶対的治癒切除: 13, 相対的治癒切除: 3, 相対的非治癒切除: 2, 絶対的非治癒切除: 10であった。全症例の1, 3, 5年生存率は69.6, 48.2, 40.2%であった。I期は絶対的治癒切除がなされ1例が4年で死亡したが, 5例が3年以上生存中で良好な成績が得られた。III期では T₃N₀₋₁ 症例は6例中4例に絶対治癒切除がなされ良好な成績が得られた。一方 N₂ 症例は10例中7例が非治癒切除におわり, 吻合部遺残癌に放射線治療を行なった例 (2年3月) と他の1例 (1年) が生存中だが他の11例の予後は不良であった。本術式の適応は治癒切除が可能な症例にあり, 非治癒切除におわる可能性の高い N₂ 症例への適応は問題が残る。

7) 骨髄臓器疾患根治術後 Quality of Life 向上を目指した泌尿器科領域における治療について

一尿路変更と性機能障害対策における最近の進歩一

泌尿器科 岡田 裕作, 西村 一男
飛田 収一, 西尾 恭規
大石 賢二, 岡田謙一郎
吉田 修

骨盤内臓器悪性腫瘍に対する根治的治療は、現在なお外科的広範切除術が中心であり、その手術の基本は、根治性、安全性とともに機能保全性が要求される。しかし、骨盤内臓器悪性腫瘍の広範手術後には、性機能障害者特に男性のインポテンス (IMP) が必発である。また、浸潤性膀胱癌、あるいは膀胱への広い壁浸潤のある結腸癌、直腸癌、子宮癌で、膀胱全摘が余儀なくされる場合、尿路変更が必要であり、従来は回腸導管、尿管皮膚瘻が一般的であった。これらはいずれも、術後患者の Quality of Life を著しく低下させていることがわれわれのアンケート調査で明らかにされてきた。

これらの点を改善すべく、この数年来、尿を失禁なく体内に蓄尿できる新しい尿路変更である Kock 回腸膀胱法 (Kock pouch) を71例に施行し、また IMP に対しプロステーシス植え込み術を12例に施行し、良好な成績を得ているのでその概略を紹介した。

8) 子宮頸癌治療の個別化について

産婦人科 小西 郁生, 藤井 信吾
南部吉彦, 野々垣比路史
森 崇英

子宮頸癌治療のより一層の個別化をすすめるために、当教室にて1971~1985年の15年間に取扱ったIb期以上の頸癌について、予後因子の検討を行うとともに、手術例について組織学的に再検討した。

臨床進行期別の5年生存率 (累積) はIb期81%, II期68.5%, III期40.6%, IV期36.8%で、Ib期及びIIb期において、放射線治療単独例よりも広汎全摘施行例の予後が良好であった。手術例において予後因子を検討すると、リンパ節転移の有無、子宮傍結合織浸潤の有無、及び頸部浸潤の程度が重要な因子であることが判明したが、特にリンパ節転移陽性例の予後が不

良であったことから、術後療法として放射線療法以外に全身的化学療法も必要と考えられた。また組織型別では、扁平上皮癌、腺癌、混成癌、未分化癌の順に予後不良となり、特に未分化癌はそのほとんどが急速な経過で再発死亡に至っており、導入化学療法の必要性が考えられた。

9) 多分割照射療法—基礎理論と臨床経験

放射線科 筒井 一成, 小野 公二
笹井 啓資, 伏木 雅人
芝本 雄太, 高橋 正治
阿部 光幸

放射線治療を大きく制限するものに、晩発性障害がある。この晩発性障害は1回線量の大きさに依存し、低い1回線量を用いれば総線量を増やすことが可能である。一方晩発性反応を示す正常組織における亜致死障害の修復は、照射後4~6時間で達成されるが、この間隔での腫瘍における修復は小さいことが最近明らかにされている。この2つの知見に基づき、1.0~1.5 Gy の1回線量を5時間々隔にて1日2回照射する多分割照射を臨床的に検討した。検討症例は、現在まで頭頸部癌7例、肺癌5例、食道癌1例で、全例扁平上皮癌であった。このうち92% (頭頸部100%, 肺80%) にPR またはCR が得られた。正常組織における急性反応は、1回線量1.5 Gy では通常用いられる2.0 Gy の1日1回照射よりも強かった。重篤な晩発性障害は、現在の所発生していない。

10) 喉頭摘出後の音声リハビリテーション

耳鼻咽喉科 大森 孝一, 庄司 和彦
土師 知行, 本庄 巖

喉頭全摘後の代用音声として、現時点では食道発声が最も優れているが、習得が困難であり、また、習得が容易な他の代用音声でまだ満足の得られるものはない。そこで我々は食道発声習得困難な患者がより良好な音声を獲得できるように、喉頭外来で喉頭全摘後の患者の音声を評価しながら、Voice Prosthesis 及び電気喉頭の改良、開発に取り組んでいる。Voice Prosthesis の改良すべき点は長期留置が困難であること、逆流防止機構の不完全さ、呼吸抵抗の大きさであり、これら

の欠点がより少ない材質、形状を考案中である。現在開発中の電気喉頭は、呼吸を感知して電源を on off することで雑音を半減させ、小型軽量化によって頸部に接着させ、両手を自由にする事をめざしている。さらに口から出た音声を波形処理しつつ増幅する事も検討している。

11) 超音波内視鏡による胃癌診断の検討

天理よろづ相談所病院 消化器内科

○ 梶山 徹, 梶村 幸三
西尾 彰功, 高嶽 博
山本 富一, 洲崎 剛
兼松 雄象

胃癌 Stage 分類における超音波内視鏡 (EUS) の診断能を検討した。対象は EUS を施行した胃癌 187 例で、深達度診断のため EUS 所見を 6 段階に分類し検討した。この分類は肉眼的漿膜面浸潤所見および組織所見と良く相関し、組織所見との対比による正診率は 77.6% となった。誤診の主な原因は潰瘍合併と顕微鏡的微小浸潤であった。EUS 上、硬性癌は特徴的所見を示し、小量の腹水も容易に描出されたが、直腸内超音波検査の併検により SCHNITZLER 転移の描出も可能であった。これらの所見が得られた際には、腹膜播種性転移の可能性を十分考慮する必要があった。EUS により胃周囲のリンパ節は明瞭に描出されたが、遠位のリンパ節に関しては体表からの超音波検査の方が診断に有用であった。

12) 胃癌患者での血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA), IS 物質, α_2 -Globulin, 末梢リンパ球 subsets 等の測定の有用性について

福井赤十字病院外科 ○ 田中 猛夫, 城崎彦一郎
麻田 勇, 松下 利雄
原田 武尚, 古谷 正晴
林 茂, 北尾 忠寛

連続した胃癌患者 140 例につきその免疫能状況を知る手段として、末梢リンパ球数、PPD 反応、液性免疫抑制因子として腫瘍由来の TPA、担癌体由来の IS 物質、 α_2 -globulin、末梢リンパ球 subsets について検討した。

1. 術前値の stage 別比較 末梢リンパ球数は stage I, II, III 間に差なく stage IV で低下している。PPD 反応は stage I, II vs stage III, IV で差がみられる。TPA・IS ともに stage の進行とともに高値をとり、各 stage の陽性率も上昇する。 α_2 -globulin も IS と似た分布を呈した。OKT, Leu シリーズによるリンパ球 subsets の分布では stage による差は明確でなく、T-cell 群は平均値は正常下限に、B-cell 群は正常上限乃至それを上回った。OKT-4/-8 は stage I, II, III で低値傾向でかつ stage の進行とともに更に低下したが stage IV は逆に高値を示した。

2. 各指標の経過に伴う変化：各々術前、術後 1・3・6 月と経時変化を追跡した。リンパ球数は有意の変化なく、PPD 反応は stage I, II で術直後 1 過性の低下、stage III では増強がみられた。TPA, IS, α_2 -globulin はそれぞれ減量正常化してゆく。

3. 指標間の相関：PPD 反応は液性抑制因子と負の相関傾向にある。TPA, IS, α_2 -globulin はそれぞれ正の相関で IS vs α_2 -globulin はもっとも良く $r=0.473$ であった。これらとリンパ球 subsets では有意の相関は TPA vs OKT-8 ($r=-0.306$), TPA vs OKT-4/-8 (0.401) IS vs Leu 7 (0.243), Leu 7 vs OKT-4/-8 (0.382), OKT-4 vs -8 (-0.435) であった。

以上の結果は各指標はそれぞれ stage ごとや術後の経過と相関しつつ変化している。しかし相互間の相関性は低い。そこでいわゆる腫瘍マーカー等との複数の組み合わせ観察が望まれる。リンパ球 subsets は明確な変化を示していないが OKT-4/-8 の各要素ごとの検討が興味あると示唆された。

13) FAM 療法で著効を得た広範な癌転移の 2 例

第 1 内科 田嶋 政郎, 湯本 義一
福原 資郎, 沢田 博義
山岸 司久, 内野 治人

第 1 例. 56 才, 女性. 骨痛と leucoerythroblastosis の精査の為、昭和 61 年 6 月入院。DIC が存在し CEA, CA 19-9 が著増。腸骨々髓組織には、正常造血組織は無く腫瘍細胞が大部分を占めていた。骨及び ^{67}Ga シンチグラムにて広範囲に uptake を認め、骨髄癌腫症と診断した。原発巣は不明であった FAM 療法 (F, 600 mg, A, 40 mg, M, 12 mg) 実施後、腫瘍マーカーの正常化、DIC の消失が認められ、又治療開始 4 ヶ月目

に前回と同部位で得た骨髓組織で正常造血の回復、腫瘍細胞の消失を認めた。骨髓腫瘍症は難治であり、骨髓からの腫瘍細胞消失の報告例は見当らず本例は貴重と思われる。第2例。52才女性 Borrmann IV 型胃癌全剝2年後、癌性胸腹膜炎を合併し PS 4 から3となり61年9月入院。FAM 療法後、胸腹水減少し PS 1 に改善し、現在外来通院中。

14) 小児悪性腫瘍治療中の顆粒球減少状態における Cefotiam (CTM) 予防静注の臨床的研究

小児科 秋山 祐一, 桐山 行雄
久保田 優, 三河 春樹

強力な化学療法後の悪性腫瘍患者で無熱でかつ顆粒球数 $250/mm^3$ 以下のものを対象とした。CTM の投与は $160\sim 200\text{ mg/kg/day}$ 分3で静注した。投与未施行例はコントロール群 (C群) とした。基礎疾患がコントロールされているものを解析対象とした。顆粒球0となったのはC群30/80 (37.5%), CTM 群33/53 (62.3%) で CTM 群により強い顆粒球減少状態があった。一方実際の感染のエピソードはC群39/80 (48.8%) CTM 群 15/53 (28.3%) と $P < 0.05$ で有意に CTM 群に予防効果が認められた。解熱に経静脈的抗真菌剤を要したものはC群2例, CTM 群1例で差はなかった。CTM 群でより強い顆粒球減少状態があったにもかかわらず感染の頻度が低下したのは予防的 CTM 静注が有効であることを示している。今後とも感染症の高危険群では抗生剤を予防的静注の臨床的検討を続ける価値があると考えられた。すべての症例で経口的感染予防内服は施行した。

15) 進行癌に対する培養自己リンパ球移入療法 (Adoptive immunotherapy, AIT) の試みと消化器癌に対するその応用

第1外科 菅 典道, 沖野 孝
中西 正樹, 佐藤 剛平
大垣 和久, 戸部 隆吉

我々は6年前より基礎実験に基づき in vitro で IL-2, 自己腫瘍抗原で培養・増殖させた癌患者自己の Killer T cell を病巣局所に移入する adoptive immu-

notherapy (AIT) の臨床応用を開始し, 3年前に免疫療法剤 OK-432局所前投与によるその効果増強を併用して乳癌癌性胸水, 乳癌肝転移を主たる対象として治療を行ってきた。その結果癌性胸水に対して18例中17例, 肝転移に対し9例中5例の有効例 (PR 以上) を得て前者にては5例の17ヶ月~35ヶ月の長期生存中の患者を得, 生存率も有意に向上, 肝転移症例も30ヶ月生存中の症例を得ている。以上の結果を消化器癌に応用し腫瘍播種を有する胃癌・肺癌・結腸癌に対する腹腔内投与や切除不能の原発性肝癌・転移性肝癌・結腸癌症例に対する肝動脈内投与を行ない有効例を経験し, 特に胃癌初回開腹例では historical control に比し良好な生存状況が示されつつある。今後切除后補助療法としての本法の応用を考慮中である。

16) 肝癌切除率向上のための工夫

第2外科 山岡 義生, 嵐原 康行
森 敬一郎, 稲本 俊
熊田 馨, 小澤 和恵

最近2年9ヶ月に行った肝切除は260例に達するが, 肝細胞142例を含み, その82%の116例は肝硬変を合併しているにもかかわらず75例53%に2区域以上の拡大手術を行っている。このためには, 機能的には血中ケトン体比を測定する Redox 理論に基き術前, 術中, 術後と一貫した管理を行うと共に, 手術中の浸襲程度を定量化測定し本来の予備能を越えない手術法の選択を行う。更に術中にケトン体比を出来るだけ低下させない種々の手技的な工夫を試みている。肝門部処理の簡略化, 肝右葉の脱転の制限, 門脈シャントによる門脈血うっ滞の防止, などがそれで, また, 肝移植に準ずる Biopump の利用や血管外科的手技の導入により切除率の向上を計っている。

17) 進行神経芽腫に対する Delayed Primary Operation Therapy の評価

第二外科 宇都宮裕文, 猪股裕紀洋
田中 紘一, 松岡 貞幸
上本 伸二, 阿曾沼克弘
磯和 剛和, 小澤 和恵
小児科 秋山 祐一, 三河 春樹

最近5年間に経験したⅢ期以上の進行神経芽腫8例中, 5例に対し Delayed Primary Operation を行った。

初診時年齢は5例中4例が1才以上であった。術前化学療法の間は2カ月から最長8カ月に及んだ。使用薬剤は、CPM, VCR, ADR, CDDP の4剤併用が3例, VP-16 を加えた5剤併用が1例, James 療法が1例であった。手術時期は、遠隔転移巣の消失、および画像診断上の原発巣の切除可能性で決定した。1例のみ一部腫瘍の遺残を余儀なくされたが、他の4例では肉眼

的治療切除が行い得た。2例は再発なく生存中、1例は術後2年3カ月に再発し生存中、1例は再発死、1例は他病死した。

我々は術前化学療法を高く評価出来るものと考え、今後切除可能な段階までに留めず、有効な症例では腫瘍縮小効果が継続する限り続行し、しかる後、手術を施行する方針である。