

Autoradiography によるヒト胃癌細胞の

核酸合成能に関する研究

第2編 5-Fluorouracil の術前投与が胃癌細胞の

核酸合成能に及ぼす効果

神戸大学医学部外科学第1講座（指導：斉藤洋一教授）

井 上 和 則

〔原稿受付：昭和57年1月11日〕

Autoradiographic Studies on Nucleic Acid Synthesis of Human Gastric Cancer Cells

II. Effects of 5-Fluorouracil on Nucleic Acid Synthesis of Cancer Cells

KAZUNORI INOUE

First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. YOICHI SAITOH)

5-Fluorouracil(5-FU) was administered to gastric cancer patients prior to operation and changes in nucleic acid synthesis of cancer cells were evaluated by autoradiography.

Thirteen patients were orally treated with 5-FU with the average dose of 3100 mg (range 900-6000 mg) until the operative day for 12 days (range 3-23 days). Surgically resected cancerous tissues were labeled in vitro with ^3H -thymidine and ^3H -uridine. Autoradiography was then prepared and ^3H -thymidine labeling index (TLI), ^3H -uridine labeling index (ULI) and mitotic index (MI) were calculated. Control group was 22 patients who had received no chemotherapy prior to operation.

1. In primary cancer lesions, average TLI of cancer cells in treated group was 31.8% (13 cases) and significantly higher than that (22.4%, 21 cases) of control group ($P < 0.01$). However, no difference was found in MI between these groups. This result is considered to show that the pharmacological effects of 5-FU appeared on the cancer cells in vivo by the clinical admini-

Key words: Gastric cancer, Autoradiography, 5-Fluorouracil, ^3H -thymidine labeling index, ^3H -uridine labeling index.

索引語：胃癌，オートラジオグラフィー，5-フルオロウラシル，トリチウムサイミジン標識指数，トリチウムウリジン標識指数。

Present address: First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine, 5-2, Kusunoki-cho 7-chome, Chuo-ku, Kobe, 650, Japan.

stration of 5-FU.

2. TLI increased gradually in accordance to the total dose of 5-FU and in the cases administered 3000-6000 mg of 5-FU, the average value (31.2%, 7 cases) was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$).
3. Increase in TLI was equally found in the cases with deeper invasion into the gastric wall and in the advanced microscopical stages. However, the increase seemed to be higher in early stage I and II (47.1%, 2 cases) than in advanced stages III and IV (29.0%, 11 cases).
4. TLI of differentiated adenocarcinomas showed a higher value in the treated cases (43.6%, 3 cases) than that in the control cases (24.2%, 12 cases).
5. Cancer cells locating in the pm- and ss-layers in the gastric wall also seemed to increase in TLI as compared with those of pm- and ss-layers in the control cases.
6. Cases with high grade of cellular degeneration in cancerous lesions showed higher TLIs than in cases with low grade of the degeneration.
7. Average ULI which indicates RNA synthetic activity and also viability of cancer cells was 89.9% in the treated 8 cases. No difference was found between the ULI in the treated cases and that (92.7%) of the untreated 11 cases.

結 言

化学療法剤の抗腫瘍性に関する研究は、主として実験腫瘍を用いた研究^{1,2,3,6,7,8,9,14,15}、ヒト由来の腫瘍細胞を用いた in vitro での実験系²⁶や、これに xenograft を施す実験系などのほか、術前術後の癌患者を対象にした臨床的検討^{10,11,12,17,20,21,24,25}により進められてきている。しかし実験腫瘍では、腫瘍細胞の感受性はヒトの腫瘍細胞の感受性と同一ではなく、ヒト由来の腫瘍細胞を用いて xenograft を施した実験系においても、宿主内での薬物代謝、腫瘍血管の発達様式、さらには腫瘍細胞の細胞周期など、種々の点で臨床的に投与される場合と異なっている。

一方、化学療法剤の胃癌に対する効果の臨床的研究は主として化学療法による腫瘍の形態的变化^{11,12,17,24,25}や、生存成績の改善などの点を中心に検討されている。しかし動物実験によって解明された化学療法剤の薬理効果が臨床的な投与量や投与方法によっても人体内で実際に発現しているか否かを詳細に検討した報告¹⁰はいまだ少数である。

今回著者は胃癌に対して広く臨床的に用いられている化学療法剤の一種である 5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) を胃癌患者に投与し、5-FU が胃癌細胞の核酸代謝や増殖能に及ぼす影響を及ぼしているかを、

主として autoradiography により検討し、若干の知見を得たので報告する。

研究対象および研究方法

第1編の研究と同時期に当教室で扱った胃癌患者のうち13例を研究対象とした。これらの症例に 5-FU (5-FU ドライシロップ協和、協和醸酵工業株式会社) を1日 150~300 mg、手術前日まで連日経口投与した。投与総量は 900 mg から 6000 mg で、平均 3100 mg、投与期間は 3日から23日で平均12日間であった。第1編と同様の方法で、手術新鮮標本を用いて ³H-thymidine 標識指数 (以下 TLI と略す)、³H-uridine 標識指数 (以下 ULI と略す) および分裂指数 (以下 MI と略す) を算出した。なお、TLI を求めるために算定した癌細胞の総数は平均3200個であった。対照には術前に化学療法を施行していない第1編の研究対象である22例を用いた。

研 究 成 績

1) 背景因子の検討 (表1)

5-FU を投与した群 (以下投与群と略す) と対照群のうち TLI を測定し得た21例との間で背景因子の偏りの有無を検討した。表1に示す通り、組織学的進行程度別では stage III, IV の症例が投与群に多いよう

表1 5-FU 投与群と対照群の背景因子
(TLI 測定例)

	投 与 群	対 照 群
症 例 数	13	21
男 女 比	2.3 : 1	3.2 : 1
平均年齢 (才)	58	59
癌病巣の平均直径 (mm)	64	65
肉眼的分類		
0, 5 型	2	5
2, 3, 4 型	11	16
予後的漿膜面因子		
陰 性	4	10
陽 性	9	11
リンパ節転移		
無	1	3
有	12	8
組織学的進行程度		
I, II	2	8
III, IV	11	13
組織分類		
pap, tub l, tub 2	3	12
por, sig	8	9
muc	2	0
間 質 量		
髓様型	5	5
中間型	6	12
浸潤型	2	4
算定した癌細胞総数(平均)	3200	3700

であるが統計的な有意差はなく、他の因子にも有意差は見られなかった。

2) 5-FU 投与による TLI の変化 (表 2)

投与群の TLI は原発病巣では12.3%から51.7%に分布し、 $31.8 \pm 11.3\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)であった (写真1)。この値は対照群の $22.4 \pm 7.9\%$ ($n=21$) に比べると約1.4倍に有意に高値を示した ($p<0.01$)。また MI は 7.1% から 30.6% 、平均 $17.6 \pm 6.1\%$ であり、対象群の $19.6 \pm 5.5\%$ と比べ有意な差は認められなかった。

投与総量と TLI との関係では、3000mg 未満の投与例で $28.6 \pm 5.9\%$ ($n=5$)、3000-6000mg 投与例で $31.2 \pm 12.2\%$ ($n=7$)、6000mg 投与例で 51.3% ($n=1$) であり、投与総量が増加するにつれ TLI は高値をとる傾向があった。対照群と比較し 3000-6000mg 例では $p<0.05$ 、6000mg 例では $p<0.005$ の有意差を認めた。一方 MI は投与量の多少にかかわらず著明な変動は認められなかった (図1)。

また、リンパ節転移巣の TLI は投与群では $28.4 \pm 11.4\%$ ($n=10$) であり、対照群のリンパ節転移巣の $20.3 \pm 9.4\%$ ($n=6$) に比較し、高値を示したが有意差は認められなかった。

3) 癌病巣の生長程度と TLI

癌病巣の平均直径が 50mm 未満の例では TLI は $45.5 \pm 6.3\%$ ($n=4$) であり、対照群の $24.1 \pm 9.5\%$ ($n=7$) に比較し著しく高値を示した ($p<0.01$)。平均直

表2 5-FU 投 与 症 例

症例	年齢・性	投 与 量 (mg)	占 部 居 位	肉眼的 分 類	組 織 分 類	深達度	進 程 行 度	原 発 病 巣			転移巣 TLI (%)
								TLI (%)	MI (%)	ULI (%)	
1	67♀	1350	MCA	4	por	se	IV	36.4	21.4	—	45.1
2	61♂	1600	M	5	por	se	IV	24.4	11.3	—	—
3	39♀	900	MA	3	por	ss γ	III	32.3	14.2	—	34.8
4	63♀	2200	AM	3	por	ss α	III	19.6	17.2	93.0	17.2
5	59♂	3000	A	2	muc	se	IV	26.7	7.1	85.6	20.7
6	68♂	4200	A	2	pap	ss α	IV	36.6	16.7	—	27.2
7	51♂	4400	CM	2	por	se	III	12.3	16.6	96.9	18.1
8	64♂	6000	A	2	muc	se	III	51.3	20.8	70.1	48.8
9	73♂	3600	CE	3	por	se	IV	25.2	27.2	83.7	15.8
10	64♂	3600	A	0	tub l	sm	I	51.7	17.9	—	—
11	49♂	3300	MA	3	por	se	IV	23.5	11.8	94.2	21.0
12	53♂	5100	M	2	pap	ss β	II	42.5	30.6	98.3	—
13	47♀	1200	MC	4	sig	se	III	30.3	16.4	97.3	35.5

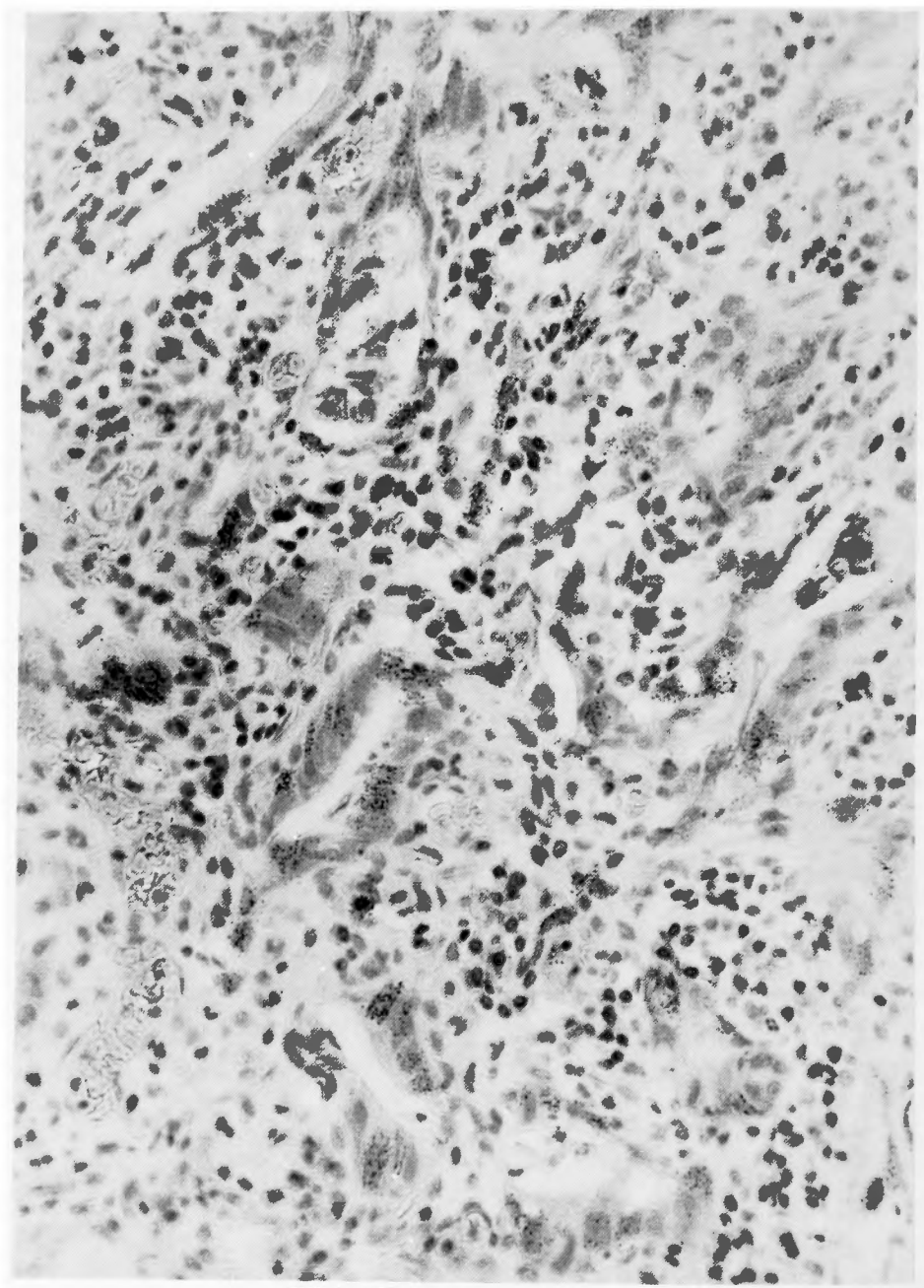


写真1 ^3H -thymidine autoradiogram
症例10のm層. 多数の癌細胞が標識されている. H-E 染色, $\times 240$

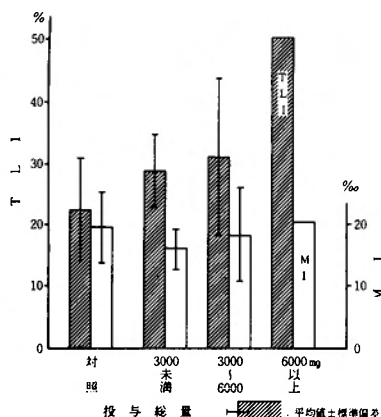


図1 5-FU 投与総量と TLI および MI

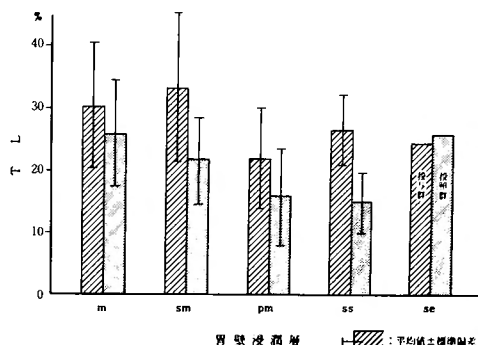


図3 胃壁浸潤層別での TLI

をまとめると投与群 $47.1 \pm 4.6\%$ ($n=2$), 対照群 $27.4 \pm 7.3\%$ ($n=8$) で約 1.7 倍, stage III, IV では投与群 $29.0 \pm 9.8\%$ ($n=11$), 対照群 $19.3 \pm 6.5\%$ ($n=13$) で約 1.5 倍にそれぞれ上昇した (それぞれ $p < 0.025$).

4) 組織分類と TLI

分化型腺癌 (pap, tub 1, tub 2) の TLI は投与群 43.6 ± 6.2 ($n=3$), 対照群 24.2 ± 9.4 ($n=12$) であり, 危険率 1% で上昇した. 未分化型腺癌 (por, sig) では投与群 $25.5 \pm 7.1\%$ ($n=8$), 対照群 $20.0 \pm 4.0\%$ ($n=9$) であり, 投与群でやや高値を示した ($p < 0.1$). また muc の 2 例のうち 1 例は 51.3% と高値を示した.

5) 胃壁浸潤層別での TLI (図3)

m 層での TLI は $30.1 \pm 10.6\%$ ($n=10$), sm 層で $33.1 \pm 13.4\%$ ($n=10$), pm 層で $21.4 \pm 8.5\%$ ($n=7$), ss 層で $26.8 \pm 6.1\%$ ($n=3$), se 層で 24.6% ($n=1$) であった. pm 層, ss 層では m 層, sm 層に比較すると低値であったが, 対照群の pm 層, ss 層に比較すれば TLI は上昇する傾向がうかがわれた (ss 層で $p < 0.1$).

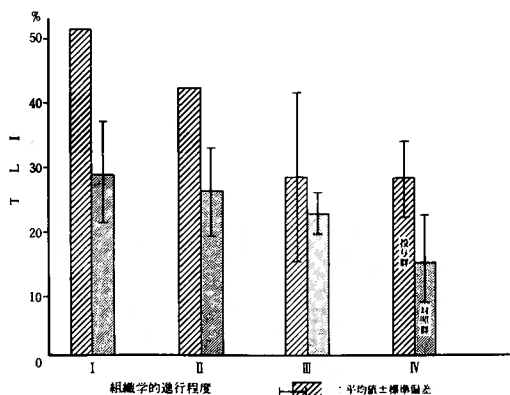


図2 組織学的進行程度と TLI

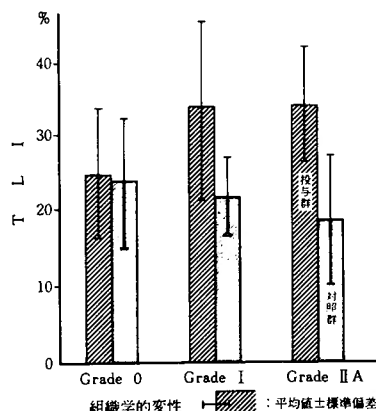


図4 組織学的変性と TLI

径が 50 mm 以上の例では $25.6 \pm 6.7\%$ ($n=9$) であり, 対照群の $21.6 \pm 6.8\%$ ($n=14$) に比較しやや高値であったが有意差は認められなかった.

予後的漿膜面因子別では, ps (-) 例では投与群 $37.6 \pm 11.7\%$ ($n=4$), 対照群 $26.7 \pm 6.9\%$ ($n=10$) であり ($p < 0.1$), ps (+) 例では投与群 $29.2 \pm 10.1\%$ ($n=9$), 対照群 $18.5 \pm 6.6\%$ ($n=11$) であり ($p < 0.025$), それぞれ投与群で TLI は高値を示した.

リンパ節転移を有しない例は 1 例のみであったが 51.7% と著明に高い TLI を示し, 対照群の $29.4 \pm 7.7\%$ ($n=3$) に比べ約 1.8 倍であった. しかし 1 例のみのため有意差は得られなかった. リンパ節転移を有する例では, 投与群 $30.1 \pm 10.1\%$ ($n=12$), 対照群 $21.2 \pm 7.3\%$ ($n=18$) であった.

これらの因子を総合して組織学的進行程度別にみると図2に示す通りである (図2). 便宜上 stage I と II

6) 組織学的変性と TLI (図4)

癌細胞の組織学的変性を大星の基準¹⁹⁾に準じて分類した。対照群では組織の変性が高度になるにつれて TLI は低下する傾向を示した。投与群では Grade 0 では $25.0 \pm 9.0\%$ ($n=3$) であり対照群との間に差は見られなかった。しかし Grade I で $33.5 \pm 12.3\%$ ($n=7$), Grade IIA で $34.4 \pm 7.5\%$ ($n=3$) であった。すなわち投与群では組織の変性が比較的高度な例で TLI は対照群とは逆に高値を示す傾向が見られた (Grade I で $p<0.05$, Grade IIA で $p<0.1$)。

7) 5-FU 投与による ULI の変化

8例において ULI を測定したところ、その値は70.1%から98.3%に分布し、平均 $89.9 \pm 9.0\%$ であった。この値は対照群の $92.7 \pm 6.3\%$ ($n=11$) と比較し差を認めなかった。進行程度別では stage I, II で 98.3% ($n=1$), stage III, IV で $88.7 \pm 9.0\%$ ($n=7$), 組織学的変性では Grade 0 で $97.1 \pm 0.2\%$ ($n=2$), Grade I で $85.3 \pm 8.6\%$ ($n=5$), Grade IIA では 98.3% ($n=1$) であり、これらの因子別に検討しても5-FU投与とULIの変化との間には一定の関連は見られなかった。

考 察

1) 5-FU 投与による TLI および MI の変動

5-FU は1958年に Heidelberger ら⁹⁾により抗腫瘍性が明らかにされ、現在では消化器癌を中心に広く臨床的に使用されている代謝拮抗系の抗腫瘍剤である。

著者はこの5-FUを臨床的に投与し、人体内の胃癌細胞に5-FUの薬理効果が如何に発現しているかを核酸合成能の面から検討した。その結果、原発病巣における癌細胞の TLI は対照群の TLI に比較し有意に高値を示した。まず最初に、5-FU 投与群での TLI の高値が投与群と対照群における背景因子の相違によるものか否かを検討したが、両群の背景因子に有意な偏りは認められなかった。組織学的進行程度では投与群で stage III, IV の進行した症例がやや多いように思われたが、この偏りからは第1編に記した成績より推定すれば TLI は投与群でむしろ低下すると考えられる。従って5-FU 投与群の TLI の上昇は、背景因子の偏りのためと考えるよりもむしろ5-FU 投与そのものによると考える方が妥当である。一方 MI については、投与群と対照群との間で有意な差は認められない。従ってこの結果からは、今回の5-FU 投与量や投与方法では胃癌細胞の増殖能が抑制されないものか、ある

いは症例数が不十分で統計的に有意差が得られなかったのか、明らかでなく、さらに症例を重ねる必要があると思われる。

2) 5-FU 投与による TLI 上昇の意義

TLI は細胞の増殖能を表現する指標として広く知られているが、細胞周期の単一の因子を意味するものではなく、DNA 合成時間、世代時間、growth fraction 等、多くの因子の総合的結果として表わされる。

Bosch ら²⁾, Danneberg ら⁷⁾ は5-FU は細胞の de novo の DNA 合成系に関与する thymidilate synthetase を阻害し、その結果 thymidine を利用する DNA 合成系が代償的に働き、細胞への thymidine の取り込みが亢進すると推察している。5-FU の細胞周期に与える影響に関する報告を見ると、in vitro での実験では、Bhuyan ら¹⁾, Wheeler ら²⁶⁾ が、in vivo での動物実験では、Camplejohn ら³⁾ がそれぞれ腫瘍細胞はS期あるいはG₁期S期の移行期に蓄積すると述べている。また Meyer ら¹⁶⁾ はヒト乳癌組織を in vitro で標識する際、培養液中に5-FU あるいは5-fluorodeoxyuridine を添加すると、標識細胞1個あたりの銀粒子数は増加し、TLI も上昇する結果を得、この TLI の上昇の原因は、DNA 合成期にありながら ³H-thymidine の取り込みが比較少量なため autoradiogram 上で見落されていた細胞が5-FU 等の添加により細胞あたりの thymidine の取り込みが増加し、明瞭に標識されたためと推察した。

Sky-Peck²³⁾ は個々の患者を対象にして抗腫瘍剤を臨床的に投与し、その効果を in vitro で判定して抗腫瘍剤の感受性を検索する方法 (in vivo-in vitro assay) は、他のいかなる in vitro での感受性試験よりも優れていると述べており、化学療法に関する臨床的研究の重要性を強調しているが、フッ化ピリミジン系抗腫瘍剤を臨床的に投与して癌細胞の増殖能に与える影響を検討した報告は少ない。Clarkson ら⁴⁾ は卵巣癌の1例に5-fluorodeoxyuridine を投与した結果、癌細胞の MI は一時的に低下したと報告し、この MI の低下は癌細胞のS期の延長のため細胞周期が延長したためであろうと推察している。また Nitze ら¹⁸⁾ は頭頸部領域の腫瘍に対し5-FU を18時間持続投与した結果、TLI は投与前に比較して上昇し、MI は低下、投与中止後の TLI, MI の回復とあわせ、癌細胞は5-FU の投与時にはS期の初期に蓄積し、細胞同調の状態となると推察している。一方岩永ら¹⁰⁾ は胃癌患者の術前に5-FU を投与し、その前後の癌細胞の MI の変動を生

検標本を用いて経時的に測定した結果、5-FU 投与終了後 7 日以内の症例の MI は投与前の MI の 10~45% に低下したと報告している。また Kissel ら¹³⁾ は 2 例の胃癌患者の術前に 5-FU を長期間投与したところ、癌細胞の TLI は 5-FU を投与しない 2 例の胃癌患者の TLI に比較し高値を示したと述べている。著者の成績では MI の変動に有意差は見えていないが、TLI は対象の 22.4% に比較し 31.8% と有意に高値を示した。従って比較的短期間の 5-FU 投与により、組織片を標識した時点において癌細胞の thymidilate synthetase 活性が抑制され、thymidine kinase の代償が働いた結果として TLI が高値を示したものと推察される。ただし、この薬理効果の発現が病巣の抗腫瘍効果や、5-FU の術前投与の有効性に結びつくか否かは他の研究方法によらなければならない。

3) 5-FU 投与総量別の TLI の変動

高橋ら²⁴⁾ は 5-FU emulsion を投与した胃癌症例の切除胃の組織学的変性から見ると、投与総量が多い程有効率は高く、総量 5000 mg 以上の投与が必要であると報告している。著者の成績では投与総量が増加するにつれ TLI は上昇し、総量 3000-6000 mg の投与でも TLI は有意に上昇しており、この程度の投与量でも組織学的変性の前提となる薬理効果が発現しているものと推察される。

4) 癌病巣の生長程度と TLI の上昇

一般に腫瘍量と化学療法の効果とは逆相関するとの報告^{15), 22)} が多い。動物実験によると L 細胞では対数増殖的に増殖する時期よりも極限状態に近づき増殖力の衰えた時期において 5-FU の感受性は著明に低下しているとの報告¹⁴⁾ が見られる。臨床例では、中野¹⁷⁾ は進行胃癌症例に多剤併用療法を施行したところ、癌細胞が漿膜まで深達した症例や、腫瘤の面積の広い例には内視鏡的改善に乏しいと報告している。岩永ら¹⁰⁾ は 5-FU により胃癌病巣の縮小の著明な例はすべて癌細胞の深達は粘膜層に局限し、隆起の高さの低い例であったと述べている。著者は 5-FU 投与による TLI の上昇を癌巣の生長程度別に検討した。その結果を総合的にみると、生長程度が早期でも晩期でも TLI は対照群に比較して高値をとり、DNA 合成期にある癌細胞は病巣の TLI が低くとも 5-FU の影響を受けることが示唆された。次に投与群と対照群の TLI の値の差を見ると、組織学的進行程度別では stage I, II では 19.7%, stage III, IV では 9.7% であった。この差は 5-

FU の薬理作用の及んだ細胞の占める割合と推定できるが、早期の症例では進行した症例より差が大であることは、早期の症例に 5-FU の薬理作用がより強く発現したであろうことを物語っており、5-FU の臨床効果を検討した諸々の報告^{10), 17)} と一致するところである。

5) 組織分類と TLI の上昇

5-FU 投与後の胃癌組織内の 5-FU 濃度は管状腺癌、乳頭状腺癌においては低分化腺癌より高値を示したとの報告^{20), 21)} や、組織学的変性程度から見ると、分化型腺癌に有効例が多く、低分化腺癌や印環細胞癌ではさほど有効でないとする報告²⁵⁾ が見られる。著者の成績ではこれらの報告と同様、低分化腺癌で TLI の上昇が著明であった。しかし粘液結節癌のうち 1 例が 51.3% と高値をとった点が異なっている。

6) 胃壁浸潤層別にみた TLI の上昇

5-FU を経口的に投与した場合は、胃癌細胞の組織学的変性は粘膜表層に局限しているとの報告^{11), 12)} が多い。著者の成績では、病巣の表層のみならず pm 層、ss 層などの深層でも対照群に比較すれば TLI は上昇する傾向がうかがわれ、5-FU はこのような部位でも作用が発現していることが示唆された。

7) 組織学的変性と TLI

化学療法の効果が認められない Grade 0 では対照群、投与群とも TLI はほぼ同様の値を示したが、組織学的変性が高度になるに従い TLI は対照群では低値を、投与群では高値を示した。この結果の背景には、対照群においては、TLI が低下して組織学的変性をきたす因子として癌病巣への栄養血管の相対的欠乏が考えられ、投与群においては、DNA 合成の阻害によりいわゆる thymineless death⁹⁾ に至った癌細胞は組織学的変性として把握され、細胞死に至らない癌細胞は ³H-thymidine を大量に取り込むため、TLI の上昇として把握されるという 5-FU の薬理作用が原因であると推察される。

8) 5-FU 投与による ULI の変動

5-FU は DNA 合成の阻害作用のほか、RNA に取り込まれ、その成熟を阻害し細胞の増殖を抑制する作用もある⁶⁾ と報告されている。Fujimoto ら⁸⁾ は動物実験で 5-FU 投与により腫瘍細胞への ³H-uridine の取り込みは著明に抑制されたと報告している。

今回の研究における問題点として次の様なものが考えられる。すなわち症例数が充分でなく、5-FU 投与

量は比較的少量であったこと、また ULI の算定にあたって最も標識指数の多い部位で施行したため 5-FU が RNA 系の阻害効果を有していても標識細胞の密度が粗となれば観察部位から除外されたことも考えられる。これらの諸点について今後さらに検討を要するものと思われる。

結 語

13例の胃癌患者の術前に 5-FU を平均 3100 mg, 12 日間経口投与し、胃癌細胞の核酸合成能の変動を、術前に化学療法を施行しない22例を対照にして検討し、次の様な成績を得た。

1) 投与群の TLI は $31.8 \pm 11.8\%$ であり、対照群の $22.4 \pm 7.9\%$ ($n=21$) に比較し有意に高値を示した ($p<0.01$)。一方 MI は $17.6 \pm 6.1\%$ であり、対照群との間に著明な変動を認めなかった。このことから比較的少量の 5-FU の経口投与によっても 5-FU の薬理効果が人体内でも発現していることが推察された。

2) 投与総量が増加するにつれて TLI は上昇し、3000-6000 mg の比較的少量投与でも TLI は有意に上昇した。

3) 深達度や進行程度別にみると、早期の症例のみならず、進行した症例においても対照群に比較すると TLI は上昇した。しかし進行程度でみると、TLI の上昇程度は stage III, IV より stage I, II で著明であった。

4) 組織分類では分化型腺癌において TLI の上昇が著明であった。

5) 胃壁浸潤層別では、pm 層や ss 層などの深層の癌細胞にも TLI は上昇する傾向がうかがわれた。

6) 組織学的変性の高度な例では、変性の見られない例に比較し TLI は高値を示した。

7) 5-FU 投与群の ULI は $89.9 \pm 9.0\%$ ($n=8$) であり、対照群と比較し差を認めなかった。

本論文を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った神戸大学医学部外科学第1講座齊藤洋一教授に深甚なる謝意を表わします。また終始直接に御指導御協力をいただいた当教室の多淵芳樹博士ならびに川口勝徳先生をはじめ、病理研究室の諸兄各位に感謝の意を表わします。

本論文の要旨の一部は第18回日本癌治療学会総会(1980年、東京)及び第36回胃癌研究会(1981年、東京)において発表した。

参 考 文 献

1) Bhuyan BK, Blowers CL, et al: Partial synchronization of L1210 cells by 5-Fluorouracil

and its use in drug combinations. *Cancer Res* **37**: 3204-3208, 1977.

- 2) Bosch I, Harbers E, et al: Studies on fluorinated pyrimidines V. Effects on nucleic acid metabolism in vitro. *Cancer Res* **18**: 335-343, 1958.
- 3) Camplejohn RS, Schultze B, et al: In vivo cell synchrony in the L1210 mouse leukemia studied with 5-Fluorouracil or 5-Fluorouracil followed by cold thymidine infusion. *Brit J Cancer* **35**: 546-556, 1977.
- 4) Clarkson B, Ota K, et al: Kinetics of proliferation of cancer cells in neoplastic effusions in man. *Cancer* **18**: 1189-1213, 1965.
- 5) Cohen SS: On the nature of the thymineless death. *Ann NY Acad Sci* **186**: 292-301, 1971.
- 6) Cory, JG, Breland JC, et al: Effect of 5-Fluorouracil on RNA metabolism in Novikoff hepatoma cells. *Cancer Res* **39**: 4905-4913, 1979.
- 7) Danneberg PB, Montag BJ, et al: Studies on fluorinated pyrimidines IV. Effects on nucleic acid metabolism in vivo. *Cancer Res* **18**: 329-334, 1958.
- 8) Fujimoto S, Akao T, et al: Effects of N₁-(2'-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and 5-Fluorouracil on nucleic acid and protein biosynthesis in Ehrlich ascites cells. *Cancer Res* **36**: 33-36, 1976.
- 9) Heidelberger C, Griesbach L, et al: Studies on fluorinated pyrimidines II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res* **18**: 305-317, 1958.
- 10) 岩永剛, 福田一郎, 他: 5-FU 投与による胃癌の組織学的変化. *医学のあゆみ* **108**: 613-615, 1979.
- 11) 革島康雄, 北出文男, 他: 胃癌に対する術前化学療法の研究—特に 5FU dry syrup の組織学的効果についての検討. *日臨外* **38**: 493-498, 1977.
- 12) 加藤洋, 中村恭一, 他: 術前化学療法による胃癌および大腸癌の組織学的変化. *日癌治* **15**: 62-63, 1980.
- 13) Kissel P, Duprez A, et al: La régulation de la division des cellules cancéreuses est-elle possible? Essai de synchronisation de la synthèse de l'ADN des cellules malignes par un inhibiteur de la thymidilate-synthetase. *Presse Méd* **75**: 891-896, 1967.
- 14) Madoc-Jones H and Bruce WR: Sensitivity of L-cells in exponential and stationary phase to 5-Fluorouracil. *Nature* **215**: 302-303, 1967.
- 15) Martin DS and Fugmann RA: Clinical implications of the interrelationship of tumor size and chemotherapeutic response. *Ann Surg* **151**: 97-105, 1960.
- 16) Meyer JS and Facher R: Thymidine labeling

- index of human breast carcinoma. Enhancement of in vitro labeling by 5-Fluorouracil and 5-Fluoro-2'-Deoxyuridine. *Cancer* **39**: 2524-2532, 1977.
- 17) 中野昇, 庄司忠実, 他: 胃癌化学療法時に認められる胃内視鏡上の変化. 第2報 進行胃癌の adjuvant chemotherapy 時に認められる胃内視鏡上の変化—改善点数を中心にして. *癌と化学療法* **4**: 551-556, 1977.
- 18) Nitze HR, Ganzer U, et al: Synchronization of human tissue and its consequences for cancer therapy in ENT. *Adv Oto-Rhino-Laryng* **21**: 82-155, 1974.
- 19) 大星章一: 化学療法の病理. *癌と化学療法* **1**: 131-134, 1974.
- 20) 副島清治, 西田 伝, 他: 術後遠隔時再発防止のための外来長期癌化学療法の適応に関する研究 II. 経口制癌剤 5-FU dry syrup の腫瘍内濃度に関する臨床的検討. *癌と化学療法* **4**: 819-825, 1977.
- 21) 菅野久義, 菊地金男, 他: 組織内濃度からみた 5-FU dry syrup の臨床的検討. *癌と化学療法* **5**: 155-161, 1978.
- 22) Schabel FM. Jr: The use of tumor growth kinetics in planning "curative" chemotherapy of advanced tumors. *Cancer Res* **29**: 2384-2389, 1969.
- 23) Sky-Peck HH: Effects of ^3H -thymidine into DNA of human neoplastic tissues. *Natl Cancer Inst Monograph* **34**: 197-203, 1971.
- 24) 高橋俊雄, 渡辺信介, 他: 胃癌の補助化学療法としての 5-FU Emulsion 術前経口投与の組織学的効果の検討. *癌と化学療法* **3**: 251-256, 1976.
- 25) 高橋俊雄, 河野研一, 他: 胃に対する 5-FU Emulsion 術前経口投与療法. *日外会誌* **79**: 1089-1093, 1978.
- 26) Wheeler GP, Bowdon B, et al: Comparison of the nucleic acids upon the viability and progression through the cell cycle of cultured H. Ep. No2 cells. *Cancer Res* **32**: 2661-2669, 1972.