

氏 名 (本籍) さ とう かず あき
佐 藤 和 朗

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 1 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 8 年 9 月 1 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 4 9 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 癌 化 学 療 法 効 果 の 組 織 学 的 解 析
— 特 に 昇 圧 癌 化 学 療 法 の 臨 床 的 研 究 か ら の 考 察 —

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 涌 井 昭 教 授 今 野 淳

教 授 佐 藤 春 郎

論 文 内 容 要 旨

1. 緒 言

現在、癌の化学療法効果の評価は、主として腫瘍縮小効果に基づいて行われているが、化学療法効果の評価には、量的変化に加えて質的变化の観察が極めて重要である。しかし、抗腫瘍効果の組織学的レベルでの検討は、これまで積極的になされておらず、それに対し大星・下里らの放射線療法や気管支動脈内制癌剤投与後の病理組織学的分類および高橋らの5-FU Emulsion 術前経口投与の組織学的効果の分類などが临床上、参考にされてきたに過ぎない。当部門では、1978年来、種々進行固形癌に対し、腫瘍組織の微小循環学的特性に基づいた昇圧癌化学療法（induced hypertension chemotherapy：以下 IHC）の臨床研究を展開し、その結果47%の奏効例が得られるようになった。著者は、化学療法効果の質的变化を解明するため、主として本療法施行例中の奏効例を対象として、経時的に組織学的な解析を行ったので、その成績について報告する。

2. 研究材料ならびに方法

今回の研究における対象症例は、1978年7月より1983年2月まで東北大学抗酸菌病研究所付属病院化学療法科および仙台厚生病院消化器科へ入院し、IHCを施行した切除不能または再発進行癌患者89例の中、生検、手術および剖検での組織学的変化を大星・下里の組織学的効果度で判定した30症例である。これらの症例中、経時的に生検（細胞診1例を含む）で組織学的変化を追跡しえた症例は、14例であった。組織学的検討は、採取した組織をHematoxylin-Eosin およびElastika-Masson 染色して光顕的に解析した。

3. 結 果

IHCにより投与計画1コース以上実施した75例の臨床効果は、固形がん化学療法効果判定基準で、CR 8例、PR 27例、NC 23例（MR 13例）、PD 17例であった。細胞診、生検、手術および剖検で得られた材料を組織学的に検討しえた30症例の臨床効果と組織学的効果度の関連をみると、PR以上の奏効症例17例中8例に大星・下里分類のG.ⅢとG.Ⅳの効果がみられた。治療中、経時的に細胞診、生検により組織学的変化を観察した14症例（胃癌10例、十二指腸癌1例、悪性リンパ腫2例、卵巣癌1例）中、奏効症例11例（CR 4例、PR 7例）では、腫瘍細胞の変性壊死あるいは消失、小円形細胞浸潤、線維性肉芽組織の増生が6例に認められた。NCおよびPDであった3例では、いずれも組織学的変化はみられなかった。次に、これら14例について、治療中の生検組織の組織学的変化度と治療後の大星・下里分類の組織

学的効果度の関係を見ると、大星・下里分類のG.IV症例の組織学的変化は、治療中の生検組織で腫瘍細胞の消失、小円形細胞浸潤、線維性肉芽組織の増生が高度にみられ、G.Iの症例では、組織学的変化はみられなかった。このことは、生検材料の組織学的変化より、化学療法の治療効果を臨床効果に先だてないし同時に評価、判断し得ることを示す。即ち、奏効症例の大部分において、腫瘍縮小と共に、経時的な生検、手術、剖検により、組織学的に腫瘍細胞の変性壊死および消失、反応性細胞浸潤、線維性肉芽組織の増生、瘢痕化という一連の過程が認められた。一方、臨床的に腫瘍縮小、消失の様相にも不均一のあることが観察された。即ち、軽度の縮小にもかかわらず、組織学的には全くの凝固壊死で、腫瘍細胞の完全消失を呈する症例も経験され、このような場合、制癌剤効果を正確に評価するためには、腫瘍縮小という量的指標に加えて、組織学的変化という質的な面からの検討も必要であろう。また、臨床的進行例の中に、組織学的には腫瘍細胞の変性壊死が高度であるにもかかわらず、宿主の反応過程が乏しいこともあり、いかにしてこの修復反応を誘導し、あるいは増強させるかが、癌の治療上、極めて重要であることが示唆された。

4. 結 語

悪性腫瘍の微小循環学的特性に基づいた昇圧癌化学療法臨床において、化学療法効果の増強と共に癌の組織学的変化の過程を解析し、次の結果を得た。1. 制癌剤投与後の腫瘍細胞の変性壊死および消失、それに続く小円形細胞浸潤、線維性肉芽組織の増生、瘢痕形成に至る過程は、臨床効果と極めてよく一致するものであった。即ち、治療と並行した組織学的検索は、臨床評価の一指標として積極的に利用することができる。2. 少数例の経験ではあるが、臨床的腫瘍縮小は軽度にもかかわらず、完全に凝固壊死をきたす所見が得られたこともあり、腫瘍の組織学的変化の把握は極めて重要なことと考えられる。3. 組織学的に高度の腫瘍細胞の変性壊死をきたしても、その後の宿主の治癒的修復が遅延した症例もあり、一連の宿主の反応性過程も、癌治療上、重要な問題である。

審 査 結 果 の 要 旨

癌の化学療法効果の評価は、現在、主として腫瘍縮小効果によってなされているが、このような量的変化に加えて質的变化の観察も極めて重要である。また、この質的变化の観察は化学療法によるヒト癌の治癒機構の解明にも重要な手がかりを与えるものである。しかし、抗腫瘍効果の組織学的レベルでの検討は、これまで積極的になされておらず、大星・下里ら、高橋らの分類などが臨床上、参考にされてきたに過ぎない。当部門では、1978年来、種々進行固形癌に対し、腫瘍組織の微小循環学的特性に基づいた昇圧癌化学療法（induced hypertension chemotherapy：以下IHC）の臨床研究を展開し、その結果47%の奏効例が得られるようになった。著者は、IHCを受けた89症例中、大星・下里の組織学的効果度で判定し得、経時的に細胞診、生検で組織学的変化を観察した14症例（胃癌10例、十二指腸癌1例、悪性リンパ腫2例、卵巣癌1例）を対象として、組織学的解析を行い、次のような結果を得ている。

制癌剤投与後の腫瘍組織にみられる変化は、腫瘍細胞の変性壊死および消失と、それに続く小円形細胞浸潤、線維性肉芽組織の増生、並びに瘢痕形成という一連の過程であり、この過程は、臨床効果と極めてよく一致していた。従って、治療と並行した組織学的検索は臨床効果の一指標として積極的に利用することができるとしている。

しかし、臨床的に腫瘍縮小が、軽度にもかかわらず、完全に凝固壊死をきたし腫瘍細胞が消失した所見もあることから、制癌剤効果を正確に評価するためには、腫瘍縮小のみならず、組織学的変化という質的な面からの検討が必要であることを提唱している。

組織学的には、化学療法による腫瘍細胞の変性壊死が高度であるにもかかわらず、宿主の反応過程が乏しいこともあるので、いかにしてこの修復反応を誘導し、あるいは増強させるかが、癌の治療上、極めて重要であることを示唆する所見を得ている。

本研究は、固形腫瘍に対する化学療法効果の判定に組織学的解析が重要であることを示すとともに、ヒト癌の治癒機構の解明に対しても示唆に富む知見を加えたもので、学位授与に値するものとする。