



Title	消化管悪性腫瘍の手術・制癌剤併用療法に関する基礎的研究
Author(s)	藤田, 昌英
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28872
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	藤 田 昌 英 ふじ た まさ ひで
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 9 0 0 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 41 年 3 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	医 学 研 究 科 病 理 系 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
学 位 論 文 題 目	消 化 管 悪 性 腫 瘍 の 手 術 ・ 制 癌 剤 併 用 療 法 に 関 す る 基 礎 的 研 究
論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授 藤 野 恒 三 郎 (副 査) 教 授 芝 茂 教 授 陣 内 伝 之 助

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

胃癌術後に制癌剤を投与して、その再発を防止し、手術成績の向上を図ろうとする試みは、今日広く行なわれている。しかし、その療法の効果は、実地臨床においては、癌進展度の相違等、複雑な因子が加わるので、適確なる対照をとりえず、いまだ一定の結論は得られていない。

これを知ろうとした動物実験の多くは、可移植性皮下腫瘍を用いたものであって、人胃癌のモデル実験としては、種々の点で条件がかけ離れている。

そこで、私は胃癌にできるだけ近似したモデルとして、Agostino のいわゆる模倣盲腸癌を用い、種々の条件を考慮し、治療前の担癌動物の病勢をできるだけ均一にして、手術単独の場合と、それに制癌剤を併用する場合の予後とを比較検討し、この療法の効果の有無を知ろうとした。

〔方法ならびに成績〕

(1) ラット盲腸癌の発育蔓延の様式と腫瘍切除の条件

用いた動物はすべて一定の環境条件のもとで自家繁殖した Sprague-Dawley ラットであり、実験中はそれぞれ個別に隔離して飼育した。実験腫瘍は Walker carcinosarcoma 256 である。模倣盲腸癌はあらかじめゼラチンカプセルに詰めた腫瘍の小片を、ラット盲腸先端部に包埋することにより作成した。腫瘍の切除線は盲腸起始部とした。

1 移植後、経時的に再開腹し、腫瘍の発育状況ならびに着床の有無を肉眼的に観察したが、1 週後には腫瘍は腹壁を通して触知可能となり、2 週後には更に増大、腫瘍がすでに漿膜から露出するものもあり、また局所リンパ節腫脹の著明なものも見られる。3 週後になると腫瘍死するものも出てくる。

2 まず、人胃癌の根治的切除可能な条件にならい、この実験での切除の条件を定めた。この条件

を満たすものを切除，組織学的にその着床を確かめた後，その経過を8週間観察した。生存例は8週後に剖検，再発の有無を肉眼的に，要すれば組織学的にも検索した。死亡例もすべて剖検した。

試みに腫瘍切除の日を14日後とし，種々の年令の雄ラットにつき，着床率，切除率，再発率等をみると，比較的若いラットでは高い着床率を示すが，切除率は低く，高年令のものでは切除率は高いが，再発率は低い。すなわち，この実験目的を満足させる条件は見出せなかった。

- 3 そこで，若い年令のラット（生後51～55日）を用い切除までの日を11日に短縮すると，着床率，切除率は高く，しかも約60%に再発がみられ，ほぼこの実験目的に合うことを知りえた。
- 4 3の条件のラットの切除時におけるリンパ節，肝，肺等への転移の状況を組織学的に検索すると，局所リンパ節にのみ転移陽性例（48例中3例）をみた。一方，同一材料を幼若ラットに接種し，腫瘍が着床してくるか否かにより，腫瘍細胞の有無を生物学的に検索したが，局所リンパ節の半数以上（37例中20例）に着床陽性例を認めた。門脈血では24例中1例に陽性例を認めた。従って組織学的に発見されない腫瘍細胞が各臓器にあることが想像される。
- 5 腫瘍切除時の所見のうち，腫瘍の大きさ，腫瘍の浸潤度ならびに腫瘍先進部の間質の態度が予後に関係することを知った。

(2) ラット盲腸癌の手術・制癌剤併用療法の効果

腫瘍切除後，動物を2群に分け，1群は手術単独，他群は術後にマイトマシNC（以下MMC）を併用した。総量1.5mg/kgのMMCを3分割し，術直後に腹腔内および術後第1と2日に静脈内に各々0.5mg/kgずつ投与した。両群の直接予後に関係のある因子を比較したが，それらはほぼ均等に分布していた。

- 1 単独群は61例，併用群は59例で，両群の8週間生存例をみると，単独群19例，併用群38例であった。ただ，併用群の2例のみは再発を認めた。従って，術後に併用されたMMCは著明に再発を防止し得たといえる。
- 2 術後再発例は単独群41例，併用群ではほぼその半数の20例である。転移部位別にその頻度をみると，両群とも局所リンパ節，肝，肺の順序で，術後に投与されたMMCが，特定臓器への転移を著明に抑えたという所見はない。
- 3 8週以内の死亡状況をみると，併用群が単独群より長く生存するようである。平均生存日数は，単独群24.7日，併用群31.1日であった。従って，ここでもMMCの延命効果を認めた。

〔総括〕

- 1 人胃癌に最も近似したモデルとして，ラットに盲腸癌をつくり，まず，その発育蔓延の状況を吟味し，この実験目的に適した条件を見出しえた。
- 2 この条件下で腫瘍切除後マイトマシNCを用いたが，マイトマシNCはその再発を高度に防止するとともに，死亡例についてもかなりの延命効果を示した。

これは遊離に近い状態で全身に残存する腫瘍細胞にマイトマシNCが有効に作用したためであろうと思われる。

- 3 以上の成績は，手術・マイトマシNC併用療法の臨床的評価はいまだ定まっていないが，

その投与方法の如何によっては、この療法が癌の再発防止に役立ちうることを示唆するものと考ええる。

論文の審査結果の要旨

胃癌は我国では最も多い癌であり、その手術術式の改善にもかかわらず治療成績は依然として悪い。この治療成績の向上を目的として、手術に種々の補助療法を併用する方法が考案されつつある。制癌化学療法剤の併用もその一つであり、現在最も広く行なわれている。しかし、その効果判定はむづかしく、いまだ一定の結論は得られていない。

本研究は、人の胃癌の場合と最も近似した条件で、この療法の効果を検討しようとして、消化管腫瘍を動物に作り、これを用いて詳細な観察を行なったものである。

著者は、この実験目的に最も適した条件の設定に苦心したが、胃癌にできるだけ似通ったモデルとしてラットの盲腸にウォーカー腫瘍を移植し、いわゆる模倣盲腸癌を作り、種々の点を吟味した結果、ついに腫瘍の着床率が高く、切除可能例が多く、さらに切除手術を行ってもその多くが再発死亡するという条件を見出し得た。そして、この切除可能例でも腫瘍細胞はすでに全身にかなり散布されているが、いまだ遊離に近い状態にあることを明らかにした。

さらに著者は、このラット盲腸癌を用いて、腫瘍切除術後に併用した比較的少量のマイトマイシンC (0.5mg/kg, 3日間投与) がリンパ節、肝、肺などでの転移形成を著明に抑制し、術後の再発を明らかに防止するとともに、再発死亡例についてみても、かなりの延命効果を示すことを証明した。

要するに本研究は、胃癌の切除術後に併用する化学療法の意義を検討しようとして、ラット盲腸癌とマイトマイシンCを用いてその併用効果を明らかにしたものであり、この併用療法の今後の研究に寄与するところ大きいものといえる。