日消外会誌　21（9）：2230～2237，1988年

宿題報告

膵癌の治療—細胞生物学的特性に基づいた集学的アプローチ

東北大学第1外科
松　野　正　紀

THERAPY FOR PANCREATIC CANCER —MULTIDISCIPLINARY APPROACH BASED ON ITS CELL-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Seiki MATSUNO
First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

教室で樹立したヒト膵癌培養細胞株およびハムスター実験膵癌を用いて膵癌の細胞生物学的特性に関する実験的検討を行った．

放射線照射による50％腫瘍治癒線量は膵癌では73.7±6.9Gy と高値を示し，膵癌は放射線抵抗性であった．この原因として腫瘍中の約35％を占める低酸素細胞の存在が大きいものと思われた．各培養細胞株の制癌剤感受性には差が認められ，MMC，ACR，5-FU は2剤併用により，ヒト膵癌培養細胞株に対して相乗的な増殖抑制効果を示した．

ヒト膵癌細胞6株中5株およびハムスター膵癌細胞に血小板凝集能が認められた．ハムスター膵癌肝転移モデルにおいて，抗血小板作用をもつ prostaglandin E_1，I_2の門脈内投与により肝転移は抑制された．

索引用語：膵癌，膵癌の術中照射，膵癌の制癌剤感受性，膵癌の肝転移，prostaglandin

はじめに

膵癌は切除しても早期に再発を来し，長期生存できるのは極く限られた症例のみというのが現状である．膵癌の治療成績をいかに向上させるかというのは大きな課題である．

膵癌の治療成績の悪い要因としては，診断が遅れること，治癒切除となる症例が少いこと，肝転移頻度が高いこと，制癌化学療法が有効でないことなどが挙げられている．膵癌に対してどのように攻めたら良いのか？　それには相手の character を十分知る必要がある．膵癌細胞の生物学的特性を明らかにし，それに伴う生体反応を理解することにより，有効な治療法を確立していくことが重要となってくる．そのような観点から，膵癌進展の特異性を明らかにすると共に，教室で樹立したヒト膵癌培養細胞株およびハムスター実験膵癌を用いて膵癌の細胞生物学的特性に関する実験成績を報告し，それに基づいた膵癌の集学的治療へのアプローチについて述べる．

I．膵癌細胞の放射線感受性

膵癌に対する放射線治療の効果はすでに明らかにされているが，膵癌の放射線感受性あるいは至適照射線量に関しては不明な点も多い．著者らはハムスターに作成した実験膵癌を用いてこれらの点を明らかにすると共に，低酸素細胞増感剤を併用して，その放射線増感効果を検討した．

Syrian Golden Hamster に N-nitroso-bis（2-hydroxy propyl）amine 500mg/kg を反覆投与して膵癌を作成した．腫瘍は組織学的には間質の少い高分化型の管状，一部乳頭状の増殖を示す腺癌であった．Flow cytometry による，この腫瘍の細胞周期の解析では，平均値は放射線感受性の低い G_1期82.8％，S 期5.2％，G_2＋M 期が12％であった（図1）．

放射線増感剤としては2-Nitroimidazole 系の1-(4′-Hydroxy-2′-Butenoxy) Metyl-2-Nitroimidazole（以

※第31回日消外会総会
＜1988年6月8日受理＞別刷請求先：松野　正紀
〒980　仙台市星陵町1－1　東北大学医学部第1外科

図1　ハムスター実験膵癌のflow cytometryによる細胞周期

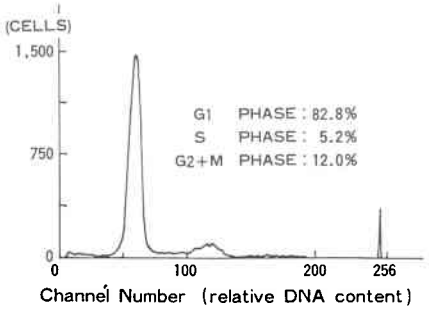
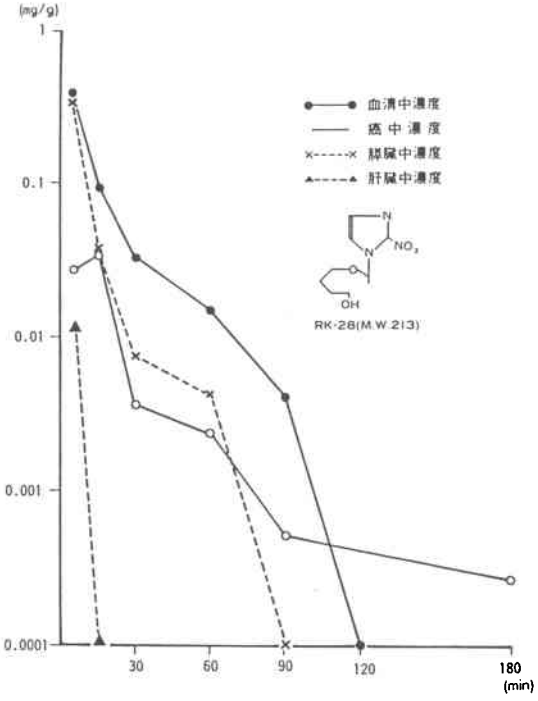


図2　RK-28の生体内動向

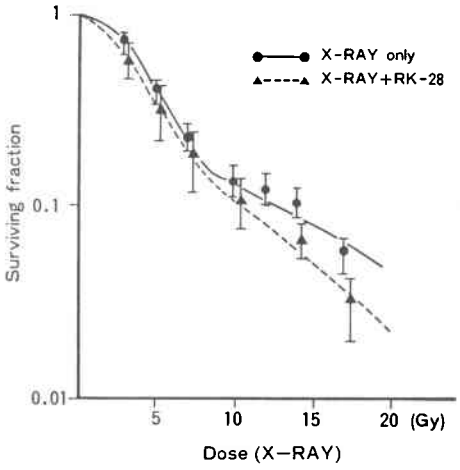


下RK-28，科薬）を用いた．本剤を0.4mg/g担癌ハムスターの腹腔内に投与したときの生体内各組織での動向を経時的に調べると，膵癌組織中への移行は良好で投与15分後に最高濃度を示し，この結果RK-28投与15分後に照射を行うと最も増感効果が期待され，以後そのような投与法を行った（図2）．

検索方法は担癌ハムスターに電圧250KV，電流20mAで焦点一表面間距離50cmでX線照射を行い，照射された膵癌細胞の生存曲線，50%腫瘍治癒線量，照射後の腫瘍の増殖動態を検討した．

図3は照射線量による膵癌細胞の生存曲線を片対数

図3　X線照射による膵癌細胞の生存曲線



グラフで示したものである．低線量域で緩やかな肩がみられ，2相性のカーブを示した．最初の1相目の直線部分の傾きが腫瘍細胞の放射線感受性を表わす指標となるが，実線で示される照射単独群の傾斜は他の腫瘍細胞に比して緩やかであり，膵癌細胞の放射線感受性が他の腫瘍に比べて低いことを示している．また2相目は一般に腫瘍中に含まれる低酸素細胞の生存率を反映するとされているが，さらに緩やかな曲線となっている．一方RK-28を併用すると，破線で示されるように曲線は左方に偏位し，とくに第2相目の傾斜が強くなり，8Gyを超える照射線量部分では，照射単独群に比べて放射線感受性が高まっている．このことから実線で示される2相目の直線部分を縦軸に外挿した値が腫瘍中の低酸素細胞の割合を表わすことになり，本腫瘍では癌細胞の35%が低酸素状態にあったことが推定された（図3）．

ハムスター実験膵癌に対するX線照射のDose Response Curveをみると，腫瘍のvolumeを照射前の半分に縮小させる線量すなわち50%治癒線量は，照射単独群では73.7±6.9Gyであった．一方，RK-28併用群では53.8±1.57Gyとなり，RK-28併用による放射線増感効果比は1.37であった（図4）．

照射後の腫瘍増殖曲線をみると，1で示した非照射腫瘍は対数増殖を示したが，照射単独群は1～2週の増殖抑制ののち対数増殖を示した．増殖抑制の期間は10から40Gyまでの照射線量の増加に伴って延長した（図5）．

RK-28併用群では同じ線量の照射単独群に比べて増

図4　照射線量と腫瘍縮小率

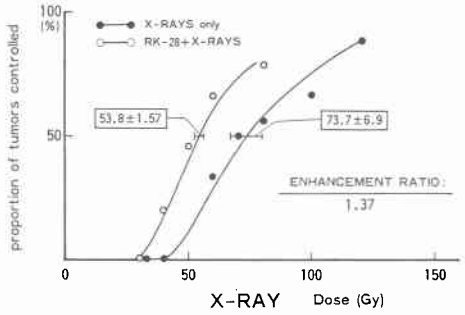


図5　X線単独照射群の照射後の線量別腫瘍増殖曲線

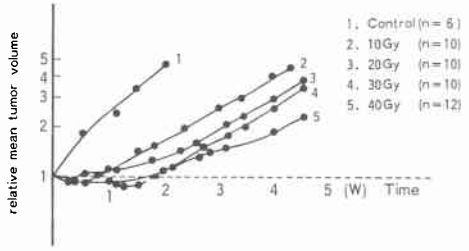


図6　RK-28併用群の40Gy照射後の腫瘍増殖曲線

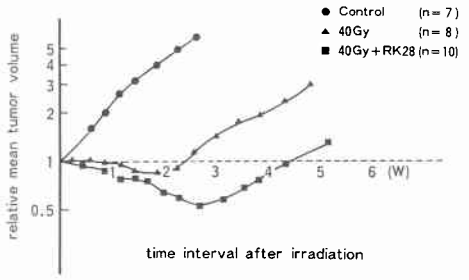


表1　50% tumor regrowth time

: days

	X-RAY only	X-RAY+RK-28
30 Gy	9.8±0.75	23.9±1.70
40 Gy	12.1±0.83	38.9±7.45

殖抑制の期間，程度ともに著明に増大した．図6は40Gy照射後の増殖曲線を示している．

照射終了後，半数の腫瘍が照射時点の大きさに復するのに要する日数，すなわち50%Tumor Regrowth TimeをLogit分析法で計算すると，照射単独群では30Gyで9.8±0.75日，40Gyでは12.1±0.83日であるのに対し，RK-28併用群ではそれぞれ23.9±1.7日，38.9±7.45日と著明に延長した（**表1**）．

照射後の腫瘍の組織学的変化は，照射1週後では腺管を形成する個々の細胞に核の濃染，消失，細胞質の膨化などの変性所見とともに腺管構造の破壊やこれを取り囲む形での結合組織の集束像を認めた．20Gy以下の線量では細胞変性所見が主で，30Gy以上では癌胞巣の破壊像が顕著であった．

II．膵癌細胞の制癌剤感受性および多剤併用の相乗効果

膵癌は多くのものが乏血性腫瘍であるため有効な濃度と量の制癌剤を腫瘍に到達させることが困難なこと，抗腫瘍効果の判定が困難な場合が多いことなどの理由から，膵癌の化学療法は十分な成績と評価が得られないまま現在に至っている．効果的な化学療法の確立を目指して，教室で樹立したヒト膵癌培養細胞株6株を用いて，制癌剤に対する感受性ならびに制癌剤の併用が細胞の増殖に及ぼす影響について検討した．

ヒト膵癌培養細胞6株について各種制癌剤の2時間接触による50%成長阻止濃度をみると，Mitomycin C（MMC）では0.096～0.35γ，Aclacinomycin（ACR）では0.0074～0.0076γ，Adriamycin（ADM）では0.033～0.23γ，Cisplatinでは0.35～1.9γ，5-FUでは21～42γであり，各膵癌株の間には制癌剤感受性に差が認められた（**表2**）．

臨床的に維持可能な血中濃度で制癌剤とヒト膵癌細

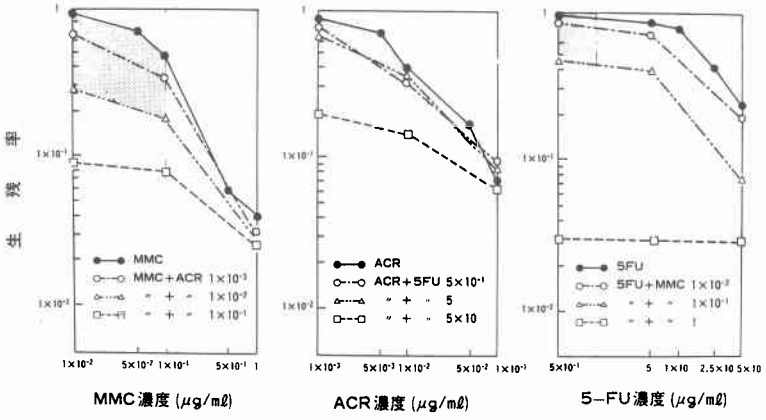
表2　ヒト膵癌培養細胞株に対する抗癌剤の50%成長阻止濃度（μg/ml）

	膵癌細胞株					
	PK-1	PK-8	PK-9	PK-12	PK-14	PK-16
MMC	0.096	0.11	0.35	0.32	0.2	0.25
ACR	0.0074	0.0076	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ADR	0.23	0.082	0.045	0.19	0.1	0.033
Cisplatin	1.3	0.35	0.56	1.9	1.9	1.7
5-FU	22	32	50<	42	21	42

表3　膵癌培養細胞の抗癌剤感受性試験（生残率）

薬剤	接触時間	膵癌培養細胞株					
		PK-1	PK-8	PK-9	PK-12	PK-14	PK-16
MMC	2時間	26	20	55	38	19	45
(2×10^{-1} γ/ml)	48	5.8	1.1	30	5.8	0.8	5
ACR	2	21	9.6	33	16	12	17
(4×10^{-2} γ/ml)	48	7.6	1.6	7	4.4	3.7	1.7
ADR	2	36	19	36	34	22	17
(2×10^{-1} γ/ml)	48	3.4	2.4	23	3	1.5	1.7
Cisplatin	2	56	16	44	69	69	62
(1 γ/ml)	48	4.5	2.4	11	10	2.6	10
5-FU	2	94	81	94	95	84	90
(3.3 γ/ml)	48	10	6.8	70	15	27	36

図7　併用した薬剤の濃度と生残率曲線（PK-1 cell line）



胞を接触させた場合の，9日後の癌細胞の生残率をみると，各細胞ともMMC，ACR，ADMには2時間の接触で概ね30%以下とほぼ同様の生存率を示し，高い感受性を示した（**表3**）．一方，Cisplatin，5-FUには感受性が低く，有効な制癌効果を得るためには48時間以上の接触時間が必要であった．

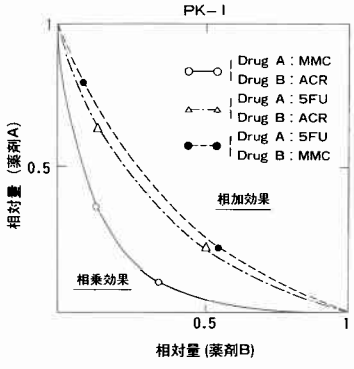
つぎに制癌剤の併用による細胞増殖抑制に対する相互効果を検討した．**図7**はヒト膵癌培養細胞株PK-1に対して，MMC，ACR，5-FUの各2剤を含む培地と2時間接触させた際のdose-response curveを示している．おのおの2剤の組み合わせにより，単剤使用時に比較して増殖抑制率は増加している．すなわち単剤使用より二剤併用によって制癌効果は増強され，その効果は濃度依存性であった（**図7**）．

この二剤併用の制癌効果が相乗的に働くのか拮抗的に働くのか興味のあるところである．二剤併用の相互作用の判定は，**図8**のような各制癌剤併用時のそれぞれの50%成長阻止濃度を求め，単剤使用時の50%成長阻止濃度に対する比，すなわち相対量を求め，それをプロットして得られるisobologramにより行った[2]．両者の和が1以下ならば相乗的，1以上ならば拮抗的と判定されるが，ヒト膵癌細胞PK-1に対してMMC，ACR，5-FUはいずれの併用によってもその和は1以下となり，isobologramは左下方に凸の曲線を描き，相乗的な増殖抑制効果を示した（**図8**）．このような成績は別の膵癌細胞株においても認められた．

III．膵癌の肝転移抑制に関する検討

膵癌は肝転移の頻度が高く，小膵癌といえども切除後早期に肝転移再発を来すことはよく経験するところである．これが膵癌の生物学的悪性度の表現とみられ

図8　MMC，ACR，5-FU間の相乗効果



ているわけである．

癌の転移形成における宿主側要因のひとつとして血小板の役割が注目されている．すなわち，癌細胞の着床段階で血小板凝集が着床を強化させるように働くことなどである．そこでヒト膵癌培養細胞，ハムスター膵癌肝転移モデルを利用して，抗血小板剤による肝転移抑制効果について検討した．ヒト膵癌培養細胞の血小板凝集能をCHRONO-LOG aggregometerを用いた血小板凝集能曲線で調べると，6株中，PK-8を除いた5株に明らかな血小板凝集能を認めた（**図9**）．膵癌細胞自体，着床，発育に有利な環境を作る能力を有していることが理解される．

Prostaglandinには抗血小板作用があることが知られている．prostaglandinによるin vitroでのヒト血小板凝集能阻害効果をみると，prostaglandin非添加のヒト膵癌細胞PK-1単独の凝集曲線では3分後にはほぼ100%血小板を凝集させたが，prostaglandin添加に

図9　ヒト膵癌細胞の血小板凝集能

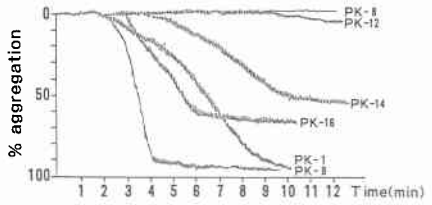


図10　プロスタグラジンによる in vitro でのヒト血小板凝集阻害

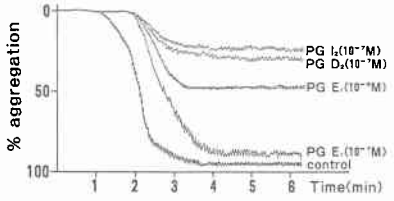
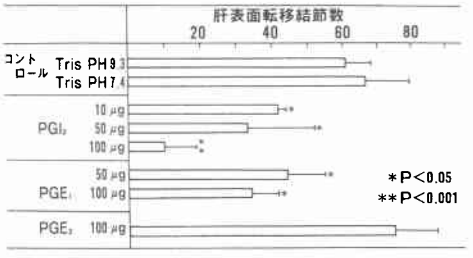


図11　PG 投与による肝転移抑制効果



より血小板凝集が阻害され，PGI_2，D_2，E_1の順に強い阻害効果が認められた（図10）．

そこで抗血小板剤としてPGI_2，E_1を用いて，ハムスター肝転移モデルにおいて転移抑制実験を行った．DIPN で誘発されたハムスター膵癌から樹立した培養細胞株 HPK-1の細胞 1 ×10^6個をハムスターの門脈に注入し，2 週間後に屠殺し，肝表面の転移結節数を数えた．その際，癌細胞注入 5 分前にPGI_2，E_1を門脈に注入してその肝転移抑制効果を検索した．

PG 投与によるハムスター膵癌の肝転移抑制効果は，対照とした PG 非投与群の肝表面に認められる肝転移結節数は，Tris buffer pH 9.3で平均62.0±6.6個（n=5），Tris buffer pH 7.4で66.1±13.9個（n=7）であった．PGE_1 100μg 投与群で平均33.1±7.0個（n=6）と有意の肝転移結節数の減少を認めた．PGI_2ではPGE_1よりさらに抑制効果が強く，PGI_2 100μg 投与群では転移結節数は平均11.0±9.6個（n=7）と，約80%の抑制効果が得られた（図11）．

IV．膵切除術前後の免疫能の変動

膵癌は局所に発生する疾患ではあるが，早期から脈管性の遠隔転移を生じ，免疫学的監視機構に異常を来たす systemic disease として理解する必要がある．膵癌に対する生体防御の面から手術の影響を明らかにするため，膵頭切除術後早期の細胞性免疫能の変化を測定し，これに及ぼすピシバニールの効果を検討した．

対象は膵頭切除術を施行した膵癌 8 例，胆管癌 8 例，乳頭部癌 2 例である．これらをピシバニール投与群と非投与群に分け，入院時から膵頭切除術後 4 週目まで経時的に免疫学的指標を測定した．測定した指標は，ツベルクリン反応（PPD），ピシバニールの皮内反応である SUPS，免疫抑制酸性蛋白（IAP），リンパ球サブセット，および NK 活性などである．

IAP の変動は癌腫のためすでに術前から高値を示し，切除後 1 週目にかけて著増を示し，2 週目から次第に低下し，術前値に復した．この変化はピシバニール投与の有無に関係なく各群とも同様な傾向であった．

PHA は術前より低値を示し，術後 1 週目にかけてさらに低下したが，ほぼ 2 週目で術前値に戻り，4 週目まで低値のまま経過した（図12）．各群間に差は認められなかった．

PPD 皮内反応は，ピシバニール非投与群では術後次

図12　IAP，PHA の変動

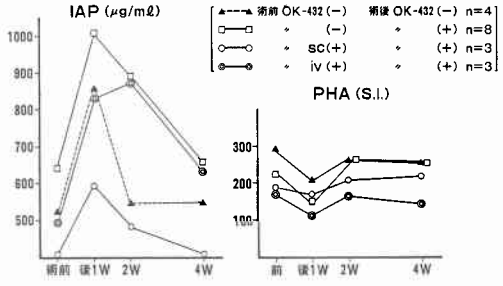


図13　PPD，SUPS の変動

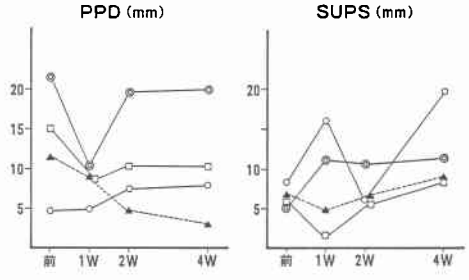
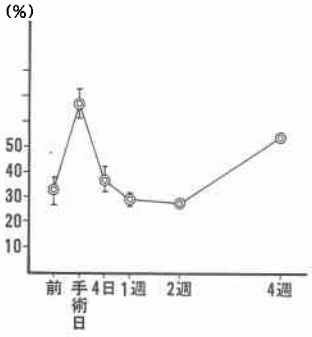


図14　NK活性の変動（ピシバニール術前iv投与群）



第に低下するが，他のピシバニール投与群では，術後1週目は低下するものの，2週目からは回復傾向を示し，4週目までよく反応した．SUPSでは，ピシバニール非投与群および術後のみの投与群では1週目に低下し，2週目から4週目にかけて回復傾向にあるものの全体に低反応であった．一方，術前からの投与群では1週目の反応はむしろ増大し，その後もよく反応した（図13）．

NK細胞のマーカーであるリンパ球Leu 7は，ピシバニール非投与群では低値のまま経過したが，ピシバニール投与群では高値で，術前投与群では術後も増加した．Leu 11は術前i.v.投与群では術後もほとんど低下せず，むしろ著明な増効傾向を示した．

NK活性の変動は，ピシバニール術前i.v.投与群についてみると，ピシバニール投与により手術当日のNK活性は著明に増加し，術後も著しい低下傾向はなく次第に増加した（図14）．

V．教室で行っている集学的治療

以上のような成績に基づいて，著者らは進行膵癌に対しては図15のような集学的治療を強力に行っている．すなわち，術中動脈カニュレーションを行い低酸素細胞増感剤のRK-28を動脈内投与しながら30～35 Gyの術中照射，エタノールによる内臓神経ブロック，さらに手術終了後，麻酔覚醒前に温熱療法を行う．これは放射線照射と温熱療法の相互増強効果を期待するものである．術後は体外照射，温熱療法，動注化学療法，ピシバニールを用いた免疫療法を行い，入院中にすべて完了するメニューである．治癒切除例に対しては，術中PGE_1門脈内投与と術中照射を行っている．

このような方針でひと通りメニューをこなした最近の症例13例の内訳を表4に示した．各種の治療をそれぞれ組み合わせて十分に遂行することが可能であった．個々の治療法について治療成績を分析するまでには至っていないが，著者らが以前より行って来た術中照射例の成績を図16に示す．Stage IVの切除不能であった膵体尾部癌症例について術中照射群と非照射群に分けて累積生存率をみると，術中照射群に1年以上の生存例がみられるようになり，明らかに遠隔成績の向上が認められている．

図15　切除不能膵癌の治療方針

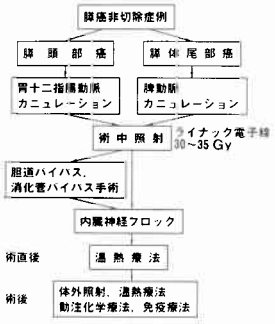
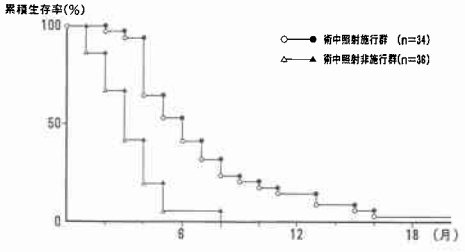


表4　切除不能膵癌に対する集学的治療

(86.1～87.12)

症例	部位	手術	放射線療法 術中	放射線療法 術後	RK-28	神経ブロック	温熱療法	動注化学療法	免疫療法	腫瘍効果	直接効果	転帰
1．61才 ♂	H	Ch-J.G-J	30(Gy)	2×20(Gy)	+	+	+	+	+	著効	PR	6M.D.
2．58才 ♂	H	G-J	20	(−)	+	+	+	+	+	無効	PD	2M.D.
3．60才 ♂	H	Ch-D	30	2×21	+	+	+	+	+	有効		10M.D.
4．63才 ♂	BT	試開	30	(−)	(−)	(−)	(−)	+	+	有効		4M.D.
5．61才 ♀	BT	試開	30	2×20	+	+	+	+	+	有効	NC	4M.D.
6．76才 ♀	BT	試開	35	2×20	+	+	+	+	+	有効	NC	6M.D.
7．72才 ♂	BT	試開	30	2×15	+	+	+	+	+	著効	NC	5M.D.
8．64才 ♂	BT	試開	30	2×24	+	+	+	+	+	有効	PR	9M.D.
9．53才 ♂	BT	試開	30	(−)	+	+	+	+	+	著効	NC	7M.D.
10．58才 ♂	BT	試開	30	2×17	+	+	+	+	+	著効	PR	9M.D.
11．63才 ♀	BT	試開	30	2×20	+	+	+	+	+	有効	NC	18M.A.
12．47才 ♂	BT	試開	35	2×17	+	+	(−)	+	+	著効	NC	7M.D.
13．39才 ♂	BT	試開	30	2×20	+	+	+	+	+	著効	NC	11M.D.

図16　膵体尾部癌stage IV非切除例の累積生存率（Kaplan-Meier法）〔東北大学第1外科，1987.12〕



考　察

膵癌に対しては外科治療に加えて各種の治療法が組み合わされて行われているが，それぞれの有効性に関

しては十分吟味されているとは言い難い．そのためには膵癌の細胞生物学的特性に基づいて各種治療法の効果が検討される必要がある．

放射線照射療法に関しては，膵癌細胞の放射線感受性と至適照射線量が問題となってくる．一般に放射線感受性を左右する因子として，1）細胞固有の感受性，2）破壊された組織や臓器の再構築力，3）これを促進する周囲の条件，などがあげられている．1）に関して膵癌細胞の放射線感受性を生存曲線から検討した今回の成績では，膵癌細胞自体かなり放射線抵抗性であることが明らかとなった．この原因として，まず通常の実験腫瘍では低酸素細胞の比率が15％前後[4]であるのに対し，実験膵癌では35％と高いことがあげられる．また flow cytometry による細胞周期の解析で，放射線感受性の高い G_2＋M 期の比率が少ないことが放射線抵抗性の一因となっているものと考えられた．このように放射線感受性の低い膵癌を治癒させるのに必要な線量を，50％腫瘍治癒線量で比較すると，膵癌は空気中で73.7±6.9Gy であり，マウス乳癌や扁平上皮癌が無酸素下で約50Gy であるのと比べてもきわめて高い値となっている．そのため膵癌で局所の治癒を得るには相当の線量の照射が必要になってくる．

低酸素細胞増感剤 RK-28は酸素類似作用により増感効果を示すとされている[7]．RK-28の増感効果比は実験腫瘍で1.83～2.34と報告されているが[8)9)]，著者らのハムスター膵癌では1.37であった．すなわち照射単独に比較して同じ線量で1.37倍の増感効果が得られることになり，40Gy 以下の術中照射線量では，腫瘍の退縮は一時的であったことを考慮すると，放射線感受性の低い膵癌に対して有効な照射線量を与えるためには，このような低酸素細胞増感剤の併用が効果的であると考えられる．

膵癌の化学療法についての報告は大部分が臨床成績であり，制癌剤の膵癌培養細胞株における抗腫瘍効果に関する基礎的研究は少ない[11]．制癌剤に対する感受性が膵癌の分化の程度と関連づけて考えられている[10]．本研究で用いた6株のヒト膵癌培養細胞株の制癌剤感受性を組織型別に比較してみると，5-FU では PK-1, PK-14の50％成長阻止濃度がそれぞれ22, 21μg/ml であるのに対し，他の4株では32～50μg/ml 以上と差が認められた．他の薬剤では差は認めなかったものの，個々の癌腫についてみると組織型により制癌剤に対する感受性が異なる可能性が示唆され，臨床的に使用する際留意すべき点と考えられた．

これらのヒト膵癌培養細胞株に対して，MMC, ACR, Cisplatin, 5-FU は臨床的に到達しうる濃度・接触時間でも充分な抗腫瘍効果を認め，さらにこれらの併用による相乗効果が明らかとなった．これらの事実は，膵癌に対しては化学療法も十分効果が期待できることを示すもので，臨床的には今後，動注療法や targeting chemotherapy[12]などの膵癌組織あるいは細胞への薬剤移行性の効率を高める対策を講じていく必要があろう．

膵癌はいわゆる小膵癌であっても浸潤性増殖が強く，脈管侵襲が高率にみられる．著者らの成績でも2cm 以下の小膵癌11例中9例に静脈浸潤が陽性であり，切除後の再発死亡時に剖検を施行した T_1 4例では，全例に肝転移，3例にリンパ節転移が確認された[13]．また，膵癌の膵頭切除標本の血管灌流液細胞診では，7例中3例に膵癌細胞を認め，術中操作により癌細胞が機械的に門脈内へ押し出されている可能性が強く示唆された．

最近，抗凝固剤による転移阻止の試みがなされているが，著者らは抗血小板剤である prostaglandin に着目し，膵癌の肝転移防止の目的でその併用を試みた．ハムスター実験膵癌肝転移モデルにおいて PGI_2, PGE_1 の転移抑制効果は PGI_2 100μg で82％, PGE_1 100μg で50％と明らかに有効であった．この prostaglandin の転移抑制効果は，PGI_2, E_1 を癌細胞門注5分後に投与した群では効果が認められなかったことや，in vitro での HPK-1の最大凝集が5分以内に起こること[14]を考慮すると，肝への着床阻害により発現したものと考えられる．

膵癌の治療成績向上には，膵切除術後の肝転移再発の防止が不可欠であり，prostaglandin を用いた抗血小板療法は，今後膵癌の肝転移を防止する有効な治療法となることが期待される．

膵癌切除後の細胞性免疫能は術後1週目にかけて著明に低下し，4週目にかけて次第に回復するが，低下したまま経過するものもあり，この期間は血中に循環する或いは局所に遺残する癌細胞の攻撃には無防備状態にあるものと考えられる．膵癌の切除例に対するビシバニール投与はこれら術後早期の免疫能低下をある程度予防する効果が認められる．とくに術前からの投与は，免疫能低下を防止するだけでなく，NK 細胞活性の増強を中心とした積極的な免疫療法としても期待できるものと考えられた．

これまでの検索成績から，膵癌の生物学的特性，と

くに膵癌細胞の各種治療法に対する感受性の違い，あるいは担癌宿主のおかれる癌進展に対する防御能力の低下が明らかになった．また，それに対する有効な対策あるいは治療法の組み合わせが存在することも一部明らかになったものと考える．

膵癌の早期肝転移の問題を考慮すると，膵癌に対する手術療法は集学的治療の一端を担う強力な手段として捉えることができ，それぞれの癌腫の特性に合った強力な集学的治療を行っていくことが，遠隔成績の向上につながるものと思われる．

結　語

膵癌の細胞生物学的特性に関して，放射線感受性，制癌剤感受性，肝転移形成と抑制，手術と癌免疫の面から実験的，臨床的検討を行った．膵癌は生物学的悪性度が高いと認識されているが，個々の癌細胞についてみると，他の癌腫と同様にそれぞれ制癌剤や放射線に対しては異なった感受性を有しており，担癌患者と同様に別々の顔を持っていることが理解できる．膵癌の治療に当っては，膵癌細胞の持つ特性に立脚した集学的治療が不可欠であることを強調したい．

稿を終るに当り，御指導を賜わりました佐藤寿雄名誉教授に深甚なる謝意を表します．また御協力をいただきました教室各位に心から御礼申し上げます．

共同研究者：小針雅男，小寺太郎，久野弘武，加藤宣誠，赤石　敏，宮下英士

文　献

1) Kabari M, Hisano H, Matsuno S et al: Establishment of six human pancreatic cancer cell lines and their sensitivities to anti-tumor drugs. Tohoku J Exp Med 150：231—248, 1986
2) Grindey GB, Mihich E, Nichol CA et al: Evaluation of combination chemotherapy in vivo and in culture with 1-β-D-arabinofuranosylcytosine and 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone. Cancer Res 32：522—526, 1972
3) Honn K, Cicone B, Skoff A: Prostacyclin: A potent antimetastatic agent. Science 212：1270—1272, 1981
4) 坂本澄彦：癌の放射線生物学．中外医学社，東京，1978
5) Herman D, Suit MDM, Shalok RJ: Response of anoxic C3H mouse mammary carcinoma. Isotransplants (1-25 min) to X irradiation. J Natl Cancer Inst 31：479—486, 1963
6) Peters LJ: Modification of the radioculability of a syngeneic murine squamous carcinoma by its site of growth electron-affinic dragsand by ICRF 156. Br J Rad 49：708—717, 1976
7) Hall EJ：放射線科医のための放射線生物学．篠原出版，東京，1980
8) 宮本裕二：新低酸素細胞増感剤 RK-28の動物正常組織および Ehrlich 腫瘍に対する放射線増感効果について．日医放線会誌　45：1142—1149, 1985
9) 母里知之：低酸素細胞増感剤の実験的研究—文部省科研費がん特別研究1：小里炭班，昭和58年度研究報告書
10) Chang BK, Gregory JA: Comparison of the cellular pharmacology of doxorubicin in resistant and sensitive models of pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol 14：132—134, 1985
11) 久野弘武，松野正紀，小針雅男ほか：ヒト膵癌培養細胞株に対する制癌剤の増殖抑制効果に関する研究．日消病会誌　84：1813—1820, 1987
12) 赤石　敏，小針雅男，松野正紀ほか：膵癌に対する抗体結合リポソームによる targeting chemotherapy．日消外会誌　21：319, 1988
11) 宮下英士，松野正紀，小針雅男ほか：T_1膵癌の組織学的進展度と治療成績．日消外会誌　21：311, 1988
14) 加藤宣誠，小針雅男，松野正紀ほか：ハムスター実験膵癌肝転移モデルを用いた抗血小板療法による肝転移抑制効果．日外会誌　88：505, 1987