

胃癌術前化学療法における組織学的・細胞学的効果に関する研究 —化学療法前後における癌細胞核面積の評価—

千葉大学第1外科

柳 沢 真 司

胃癌症例29例を対象とし、術前化学療法の評価として、化学療法前後の癌細胞核面積 (NA) の変化の解析を試みた。化学療法として、5-fluorouracil (5FU) 300mg/m²/day を手術前日まで持続投与した。胃癌取扱い規約による組織学的効果判定基準では、Grade 0 : 8例, 1a : 13例, 1b : 5例, 2 : 3例, 3 : 0例と多くは軽度の変化に留まっていた。NAは化学療法前: 46.2±6.86μm², 後: 57.7±10.80μm²と化学療法後に有意に増大していた。組織学的効果を再検討し、A群: Grade 0および1aのうち変化の微弱な症例, B群: Grade 1aのうち胞巣構造の萎縮・崩壊などが顕著な症例および1b, 2とした場合、核面積比(=化学療法後 NA/化学療法前 NA)はA群: 1.12±0.170, B群: 1.42±0.235と有意にB群で高値であり組織学的効果と有意な関連を示した。Grade 1a症例の一部でも核の膨化がみられ、より早期の段階での抗癌剤に対する感受性を反映していると考えられた。

Key words: gastric cancer, preoperative chemotherapy, histological changes, swelling of cancer cells nuclei

はじめに

術前化学療法は外科治療を前提とし、その目的は、1) 手術中の癌細胞の散布を防止しミクロの癌細胞を早期に死滅させ、術後の局所再発および遠隔転移を防止すること、2) 手術や放射線がより効果的となるような大きさまで腫瘍を縮小させる、いわゆる down staging をはかること¹⁾、などがあげられる。さらに、化学療法の効果を評価することで使用した抗癌剤の有効性を判定することが可能である。術前化学療法施行例に対する効果判定の手段として、X線・内視鏡などによる肉眼的判定とともに、切除標本の病理組織学的検討を容易に行うことができる。しかし、術前抗癌剤投与には質的・量的に制約がありその効果は軽度に留まることも多い。細胞レベルでのより早期の段階での判定が可能であれば臨床的にも有用と考えられる。そこで今回、胃癌症例に対する術前化学療法の評価として切除材料の組織学的効果の判定に加え、細胞変化の指標として形態学的側面から核の膨化に着目し、化学療法前後の癌細胞核面積の変化の定量的解析を試み、より微細な細胞変化の指標となりうるか検討を加えた。

対象および方法

1990年10月より1993年3月までに当教室において術前化学療法を施行し切除した胃癌症例29例を対象とした(**Table 1**)。術前化学療法としては、5-fluorouracil (5FU) 300mg/m²/day を中心静脈より手術前日まで持続投与した。投与期間は2週間を基本としたが、最短7日間、最長41日間であった。組織学的効果判定は切除材料を用い胃癌取扱い規約組織学的効果判定基準⁴⁾に従い、腫瘍最大断面において判定を行った。組織学的観察項目は癌細胞の細胞質・核・胞巣構造におき、細胞質の膨化・空胞化・好酸化・崩壊・消失、核の膨化・濃縮・空胞化・崩壊・消失、胞巣構造の萎縮・崩壊・壊死などについて検討した。線維化および癌胞巣の中心壊死のみの所見は効果とは判定しなかった。

癌細胞核膨化の程度は癌細胞平均核面積 (mean nuclear area : 以下, NA) を算出し、化学療法前後の比較を行った。NAの測定は5FU投与前後の生検材料と切除材料のH-E標本を用いた。切除材料での計測は腫瘍最大断面において表層に近い部分を対象に行った。病巣のうち効果の大きい部位は核の崩壊・萎縮などがみられ測定が困難な場合もあり、比較的效果の少ない部分について計測した。132倍光顕下にて1症例あたり200個以上の癌細胞について画像解析装置

Table 1 Patient characteristics

gender	male: 19	female: 10
age(mean±SD)	67.3±11.80yr.	
tumor size(mean±SD)	5.8±2.81cm	
liver metastasis	H(-)	27
	(+)	2
peritoneal metastasis	P(-)	23
	(+)	6
histological type	differentiated	15
	undifferentiated	14
depth of invasion	sm	4
	mp	4
	ss	10
	se	8
	sei	3
lymphnode metastasis	n(-)	8
	n(+)	21
histological stage	stage Ia, b	6
	II	7
	IIIa, b	6
	IVa, b	10
period of treatment(days)	17.2±8.52(7~41)	
total dose of 5FU(g) (mean±SD)	7.6±3.43(3.2~14.9)	

MITANIIMM512V8を使用し核面積を計測し、平均値を算出しNAとした。その際に標本ごとの固定条件の違いを考慮し、同じプレパラート上で平均リンパ球面積を計測し、投与前後の比により投与後NAを補正した。

対照としてほぼ同時期に切除された術前抗癌剤未投与症例16例についても、投与例と同様の組織学的効果の判定および癌細胞核面積の計測を行った。

有意差検定はWilcoxon U検定または χ^2 検定、相関係数の検定にはPearsonの確率相関係数を求め、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

成績

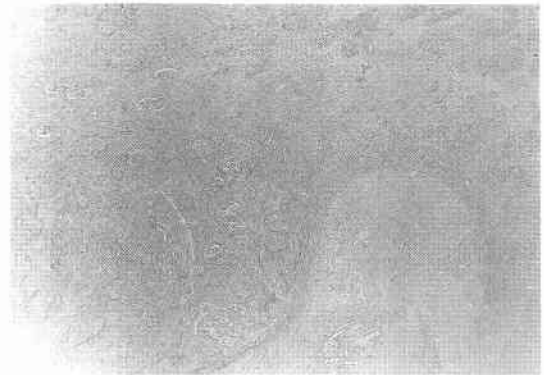
1) 組織学的効果判定

対象症例の組織学的効果を検討した (Table 2)。Grade 3症例はなく、1b以上を仮に有効とすると8例(27.6%)となり、多くはGrade 1aまでの軽度の変化に留まっていた。

化学療法未施行例16例についても同様の検討をした。Fig. 1はそのうちの1例である。中心壊死が散在しその周囲の一部に線維化および萎縮した胞巣を認め

Table 2 Histological changes after chemotherapy

Grade	No. of cases
0 (no change)	8(27.6%)
1a (very slight change)	13(44.8%)
1b (slight change)	5(17.3%)
2 (moderate change)	3(10.3%)
3 (marked change)	0(0.0%)

Fig. 1 Histological findings of resected specimen in the case without chemotherapy (H-E, ×5)

る。中心壊死および線維化は癌胞巣の自然の変化としてしばしばみられるが、この症例のような周囲の胞巣構造の萎縮は、化学療法によるGrade 1a程度の変化と鑑別がつきにくい場合がある。未投与例でも16例中2例にこのようなGrade 1a程度の変化が見られた。

2) 化学療法前後のNAの変化の検討

1. 化学療法未施行例のNAの検討

NAの測定の予備検討として、化学療法未施行例16例について生検材料と切除材料についてNAの変化について比較した (Fig. 2a)。すると16例中3例で10%以上の変化を認めた。そこで固定条件による違いを考慮し生検材料と切除材料のリンパ球面積を測定したところ、NAの変化の大きい症例でリンパ球面積の変動も大きくなっていった (Fig. 2b)。そこでリンパ球面積比 (= 切除材料リンパ球面積/生検材料リンパ球面積) を求め、切除材料NAをリンパ球面積比で除することにより切除材料NAの補正を行った。するとNAの変化は全例で10%以内となった (Fig. 2c)。以後の検討は同様の補正を行った。

2. 化学療法施行例のNAの変化

化学療法施行例29例のNAの変化を Fig. 3 に示す。核面積の10%以上の増大が20例に、20%以上の増

Fig. 2 Changes in the NA of the cases without chemotherapy

NA : nuclear area

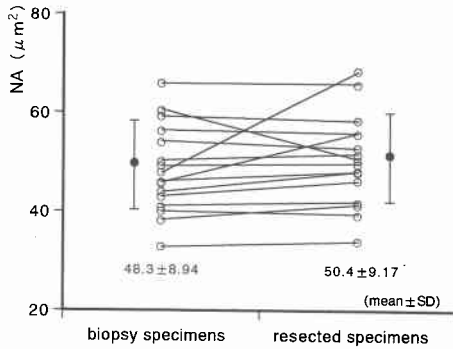
correction values =

$$\frac{\text{NA of resected specimens}}{\text{lymphocyte area ratio}}$$

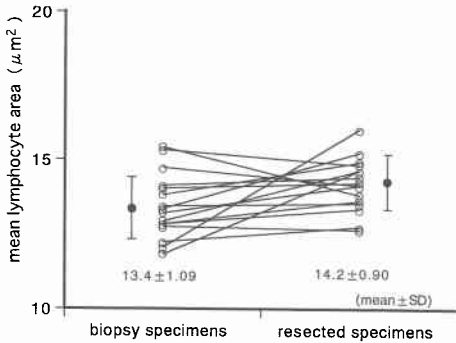
lymphocyte area ratio =

$$\frac{\text{mean lymphocyte area of resected specimens}}{\text{mean lymphocyte area of biopsy specimens}}$$

a) Changes in the NA (before correction)



b) Changes in the lymphocyte area



c) Changes in the NA (after correction by lymphocyte area ratio)

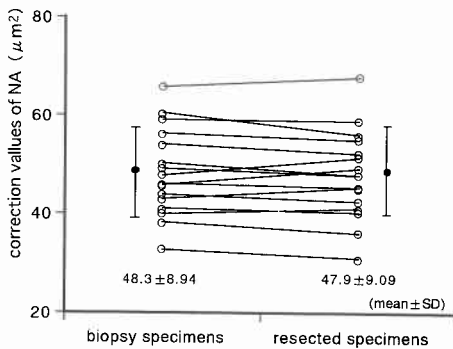
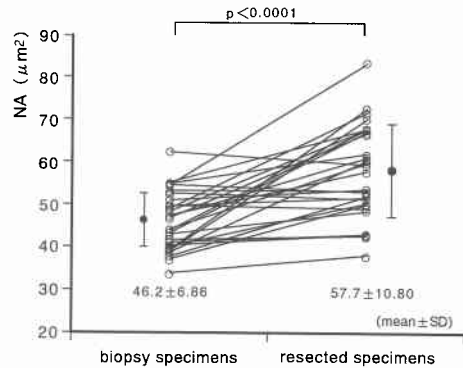


Fig. 3 Changes in the NA of the cases with chemotherapy



大が17例に認められ、29例の平均で化学療法前 $46.2 \pm 6.86 \mu\text{m}^2$ 、化学療法後 $57.7 \pm 10.80 \mu\text{m}^2$ と化学療法後に有意な増大を認めた。

Grade 2症例の弱拡像を示す (Fig. 4a)。病巣のほぼ全域にわたり癌胞巣の萎縮、崩壊、周囲の線維化を認める。同症例の生検材料および切除材料の強拡像を示す (Fig. 4, Fig. 4c)。化学療法後では多くの部分で癌細胞核の消失、濃縮が見られるが、比較的胞巣構造の保たれている部分について検討すると化学療法前に比べて明らかな核の膨化を認めた。

Grade 1a 症例の弱拡像を示す (Fig. 5a)。病巣の一部に明らかな化学療法の効果と考えられる癌胞巣の崩壊、肉芽腫の形成、多核巨細胞の出現を認める。同症例の生検材料および切除材料の強拡像を示す (Fig. 5b, Fig. 5c)。化学療法後に核の膨化がみられた。

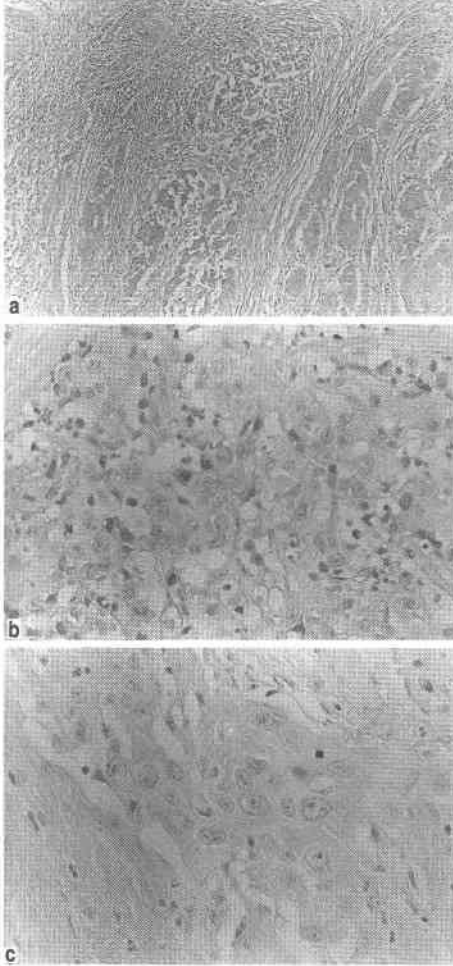
3) 組織学的効果と核面積比の関連

核の膨化率の指標として、核面積比 (nuclear area ratio : 以下 NAR = 化学療法後 NA / 化学療法前 NA) を個々の症例について求め、組織学的効果との関連を検討した (Fig. 6)。Grade 1b, 2症例ではそれぞれ平均で1.48, 1.52となり、Grade 1b, 2症例は Grade 0, 1a 症例に比し有意に NA の増大を認めた ($p = 0.0021$)。しかし Grade 1a では後述するが、NAR の分布が最も大きく、また組織学的効果の検討でも自然の変化と鑑別がつかない程度のもので、組織学的効果の範囲が癌組織の1/3に満たないまでも明らかな癌胞巣の崩壊を伴うものまで幅広く症例が分布していた。そこで組織学的効果を再検討した結果、Grade 1a 症例を組織学的効果の程度により2群に分類することが可能であった。それにより全症例を、A 群 : (Grade

Fig. 4 The case of Grade 2

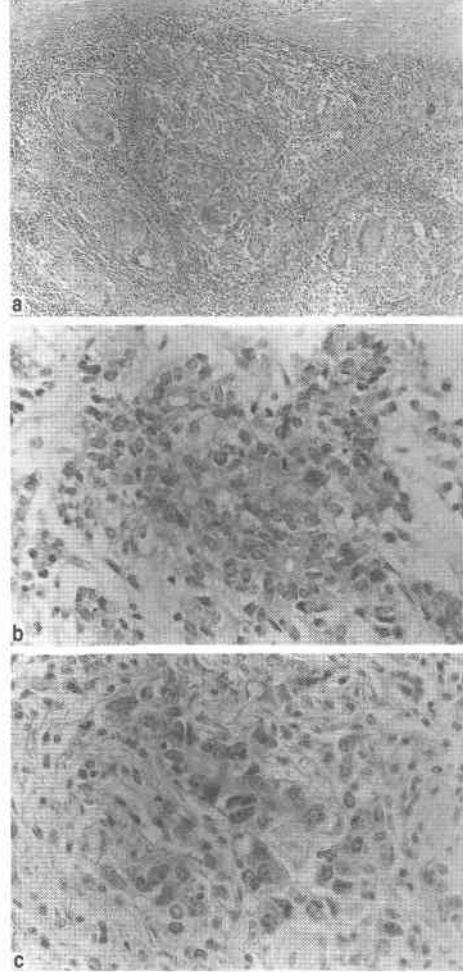
a) Histological findings (H-E, $\times 33$), b) A higher magnification of biopsy specimen (before chemotherapy, H-E, $\times 132$), c) Resected specimen (after chemotherapy, H-E, $\times 132$)

$\frac{a}{b}$
 $\frac{b}{c}$

**Fig. 5** The case of Grade 1a

a) Histological findings (H-E, $\times 33$), b) A higher magnification of biopsy specimen (before chemotherapy, H-E, $\times 132$), c) Resected specimen (after chemotherapy, H-E, $\times 132$)

$\frac{a}{b}$
 $\frac{b}{c}$



0および1aのうち効果の微弱な症例), B群:(Grade 1 aのうち胞巣構造の萎縮・崩壊等が顕著な症例および1 b, 2)の2群に分類し, NARとの関連を検討した(**Fig. 7**). NARは平均でA群: 1.12 ± 0.170 , B群: 1.42 ± 0.235 と有意にB群で増大していた($p=0.0013$). またNARの境界値を1.2と設定すると1.2未満の症例の92.3% (12/13)はA群に, 1.2以上の81.3% (13/16)がB群に分類され最も有意な関連を示した ($p <$

0.0001, **Table 3**).

4) 5FU投与量と組織学的効果・NARとの関連
組織学的効果と5FU投与回数との関連を検討した(**Fig. 8**). Grade 1b以上の症例はいずれも最低12日以上(6,000mg以上)の投与が行われており, Grade 0症例との間に有意差を認めた. しかし, NARと5FU投与量の関連については有意な相関は認めなかった(**Fig. 9**).

Fig. 6 Relationship between the histological changes and the NAR

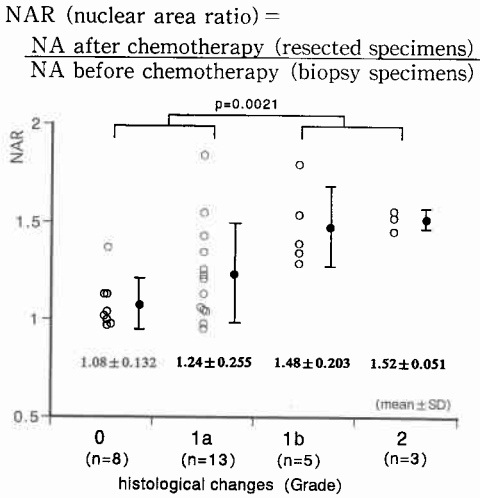


Fig. 7 Relationship between the histological changes (2 groups) and the NAR

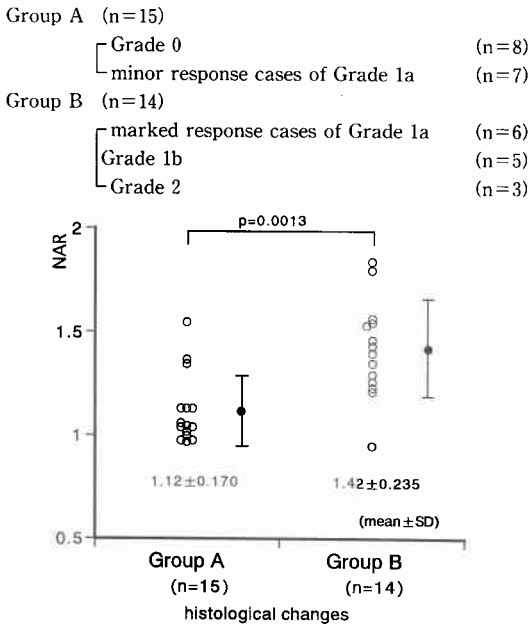


Table 3 Relationship between the histological changes (2 groups) and the NAR (2×2 contingency table)

NAR	Group A	Group B	total
<1.2	12	1	13
≥1.2	3	13	16

(p < 0.0001)

Fig. 8 Relationship between the histological changes and treatment period

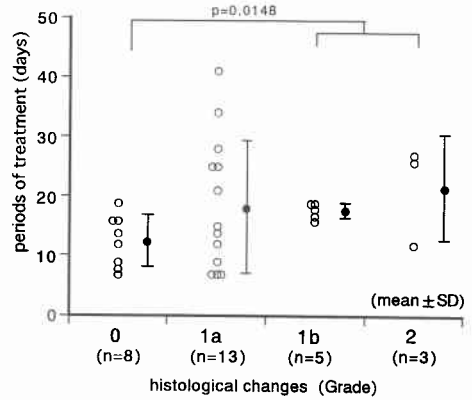
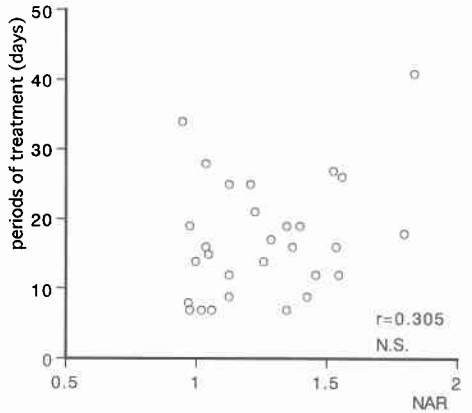


Fig. 9 Relationship between the NAR and treatment period



考 察

術前化学療法はその効果を判定することにより使用した抗癌剤の有効性の判定が可能となる。制癌剤感受性試験としては培養細胞を用いる方法⁵⁾⁶⁾、SDI法⁷⁾、flow cytometryを用い細胞周期を解析する方法⁸⁾⁹⁾など様々な方法が報告されている。しかし、一部の施設を除いては臨床応用されていないのが実状であろう。組織学的効果判定基準は胃癌取扱い規約⁴⁾にも明記されており病理組織学的検討は多くの施設でさまざまな検討がなされている^{3)10)~13)}。

滝口ら¹⁴⁾は直腸癌に対する術前照射例について詳細な組織学的検討を加え、36例中19例がGrade 1b以上の効果を得ており、また深達度の改善も示唆されたとしている。しかし化学療法では放射線照射のような劇的な肉眼的・組織学的変化はむしろ少ない。梨本ら¹⁵⁾は

5-FU 経口投与を中心とした術前化学療法に対する組織学的検討を行い、大星下里分類で Grade IIA 以上を有効とした場合、早期癌38.5%、進行癌29.7%の有効性を示したが、Grade III の症例はなく、また Grade IIA の幅が広すぎることを指摘している。今回の検討では29例中 Grade 3はなく、多くは Grade 1a までの軽度の変化であった。実際に検鏡していると、自然の変化との鑑別ができない程度のものから、かなりの癌細胞の崩壊を伴うが面積上癌組織の1/3に満たないことより Grade 1a に含まれてしまう症例まで、幅広く Grade 1a 症例は分布していた。また、化学療法未施行例でも一部に Grade 1a 程度の変化が見られる場合もあった。

元来、胃癌は大腸癌と異なり病巣内に高率に線維化を合併しており、組織学的効果を判定する場合に自然の変化と鑑別に苦慮することが少なくない。熊谷ら¹⁶⁾は陥凹型早期胃癌の化学療法後の効果判定について胃癌取扱い規約効果判定基準に従って判定を行ったところ、Grade 1b 相当症例が非化療群にも存在し、Grade 1a は胃癌の自然史によるものか化学療法の効果によるものか明らかではないとし、また組織学的効果と肉眼的効果は一致せず組織学的効果判定について問題を提起している。

著者は、病巣内の中心壊死、または線維化のみの所見の場合には効果とは判定しなかったが、化学療法未施行例の検討では16例中2例に Grade 1a 相当の変化を認めた。分化型または未分化型でも por_1 症例では効果判定は比較的容易であるが、胞巣を形成せず細胞が癌基質の中にばらばらに散在している por_2 の様な場合には判定は困難と言わざるをえない。また線維化のみの所見も今回の効果としなかったが実際には効果との鑑別は困難である。胃癌取扱い規約効果判定基準⁴⁾や大星・下里分類¹⁷⁾は量的な判定で Grade を決定しているが、大腸癌と異なり胃癌の場合にはもともと病巣の範囲が不明確な場合もある。化学療法施行例に対する評価として、組織学的効果判定は簡便であり欠かすことのできない手段である。しかし、明らかな癌胞巣の崩壊、壊死像などが見られれば判定は容易であるが、より微細な変化は十分反映できないこと、線維化の多い症例では判定が困難なこと、などに問題もある。

化学療法の著効例の病巣内にときに異常に膨化した癌細胞核がみられることがある。放射線照射による核形態の変化は以前より報告されてきた¹⁸⁾¹⁹⁾。西浦²¹⁾は Hela 細胞への放射線照射において核の腫大現象を報

告しており生存率と密接に関連していると述べており、また伊村ら²⁰⁾はもっとも早期からおこる変化として核腫大現象をとらえている。乾ら²²⁾、Rodilla ら²³⁾は培養細胞の抗癌剤との接触において、中村ら²⁴⁾はマウス腹水癌細胞に対する抗癌剤投与において、いずれも核腫大現象を報告している。臨床例においても安田ら²⁵⁾、杉田ら²⁶⁾は進行卵巣癌に対する抗癌剤治療により、腹水中の癌細胞の変化について、細胞数の減少や細胞質の異染性、空胞化などとともに核の膨化現象を報告している。固形癌において核の膨化を化学療法の評価の指標として検討した報告は見られなかった。癌胞巣の萎縮、崩壊や核の濃縮、消失などがみられれば組織学的効果ありと判定しうが、その前段階としてまず核の膨化が起こっている可能性が考えられる。著者は、核膨化が化学療法による形態変化として、光学顕微鏡において H-E 標本で最も早期に検出が可能であり、また容易に定量的な評価が可能であると考え、この核膨化に着目した。

核腫大の機序として西浦²¹⁾は放射線照射の場合には細胞分裂の障害による分裂遅延と密接な関係があるとしている。また抗癌剤投与において Rodilla ら²³⁾は細胞回転の停止が核腫大現象と関連すると述べている。

まず測定にあたって化学療法未施行例について生検材料と切除材料の NA の相違を検討した。その結果16中3例に10%以上の変化を認めた。そこで固定条件などプレパラートごとの違いを検討するため、各プレパラートにおいてリンパ球面積を計測して平均リンパ球面積を算出し、その比において切除標本の NA を補正する方法をとった。この補正により生検材料と切除材料の差は10%以内となりプレパラートごとの条件の差は排除できると考えられる。また NA を測定する場合、必ずしも個々の核の最大径の部位でスライスされているとは限らないが、個々の影響を少なくするため200個以上と数多くの核を測定した。

切除材料での計測は、腫瘍最大断面において表層に近い部分を対象に行った。生検材料は病巣の表層であり対応させるためであるが、厳密には測定部位が一致しているわけではない。しかし前述の化学療法未施行例の生検材料と切除材料の検討により、平均リンパ球面積比による補正を加えることで両者の差はなくなり、対比は可能であると考えた。また病巣のうち効果の大きい部位は核の崩壊・萎縮などが見られ測定が困難な場合もあり、比較的效果の少ない部分について計測した。核の膨化のみに着目した場合にはより強い変

化である核崩壊・萎縮，胞巣の変化などを無視することになる。しかし今回の検討の目的は早期変化としての核膨化現象の評価であり，Grade 0, 1aのような胞巣構造の変化が軽度な症例での核面積の変化を検出することである。従ってGrade 1b, 2のような効果が明らかな症例においてもあえて比較的胞巣構造が保たれている部位で核面積を計測しGrade 0, 1aとの比較を行った。

化学療法施行例のNAは化学療法後に有意に増大しており，10%以上の増大が20例に，20%以上の増大が17例に認められた。

膨化率の指標として核面積比(NAR)を定義し組織学的効果との関連をみると，組織学的効果が大きいほどNARも増大していた。しかし前述のとおりGrade 1aは，自然の変化との鑑別ができない程度のもことから，面積上癌組織の1/3に満たないまでも一部に明瞭な癌胞巣の崩壊を伴う症例まで，幅広く分布していた。またGrade 1a症例においてNARの分布が最も大きく，著明な核膨化を伴う症例が含まれていた。つまりGrade 1aには化学療法に感受性を示すもの，示さないものの双方が含まれていると考えられる。抗癌剤に対する早期変化を検討するにはGrade 1aの範囲が広すぎ，従来の胃癌取扱い規約による判定基準では不十分と思われた。そこで組織学的効果を再検討した結果，Grade 1a症例を効果の少ない群と効果の明らかな群の2群に分類することが可能であり，それにより全症例を2群に分類し検討した。すなわち，A群：化学療法による変化とは認定しえないもの，B群：明らかに化学療法による変化と考えられるもの，とした。その結果，B群において有意にNARが増大しており，より明瞭に組織学的変化と関連することが判明した。またNAR 1.2を境界値と設定し，1.2未満と1.2以上で分類すると，A・B両群間の有意差が最も明瞭となり，膨化率の指標となると考えられた。西浦²¹⁾は，放射線照射を行った培養細胞について核径が1.5倍を越えた場合にその細胞は増殖能を持ち得ず死に至ると述べている。今回の検討では腫大した細胞はまだそのような致死段階には至っていないと思われるが，組織学的効果が明瞭となってきた段階では1.2倍以上に核が腫大していることが示唆された。

これらの結果より癌細胞核の膨化は組織学的効果，とくにより早期の段階と有意に関連していた。つまり組織学的効果のあると考えられるGrade 1b, 2症例は，光顕的には変化が少ない部分において癌細胞核が

膨化しており，また効果の小さいと考えられるGrade 1a症例でも光顕的に一部に効果のみられる場合(B群に入る症例)は，核の膨化が起こってきていることが示された。

5FU投与回数との関連を検討すると，投与量と組織学的効果は関連するが投与量とNARとは相関しなかった。投与量の少ない段階でも組織学的変化に先行し核の膨化が起こっていることが考えられ，個々の症例の5FUに対する感受性の違いがありうることも示唆される。もしそうであれば感受性の判定が重要となってくる。

術前化学療法はその副作用の観点から手術に悪影響を及ぼすことはできるだけ避けなければならない。投与方法・投与量には必ずから制限がありその効果も軽度に留まる場合も多い。組織学的効果がGrade 1aまでの場合には細胞変化はreversibleな部分が多いと思われる。手術時の癌細胞のviabilityの低下は期待されるものの殺細胞的效果は低いと思われる。

近年，抗癌剤とapoptosisの関係について多くの検討がされている。apoptosisにおちいった細胞は，光顕的には細胞全体が収縮し核内ではクロマチンが凝縮，核の断片化が起きてくる²⁷⁾²⁸⁾。今回はapoptosisについては検討していないが，核腫大現象を起こした細胞は細胞死の前段階と考えられ，多くは可逆的変化の範囲内と考えている。

しかし，切除を行いその後長期にわたって術後補助化学療法を施行することを考えると，抗癌剤感受性の判定は重要であり，そのような軽度の変化のなかで細胞レベルでのより微細な変化をとらえることは臨床的にも有用と考えられる。またGrade 1aまでの効果の際には線維化や自然の壊死の存在が組織学的効果判定の妨げとなる場合があり，このような場合に細胞レベルの判定がとくに有用となってくる。

光顕レベルの組織学的検討は臨床的に非常に有用な効果判定の手段である。しかし，化学療法前後のNAを測定し癌細胞核の膨化を評価することで，光顕レベルに比べより早期の段階での抗癌剤に対する感受性を反映していることが考えられ，抗癌剤感受性判定の有用な手段となりうることが期待される。

稿を終えるに臨み，御校閲を賜りました中島伸之教授に深甚なる謝意を表します。また直接御指導いただきました千葉市立病院更科広実先生，布村正夫先生，当教室齊藤典男講師に深謝するとともに，御協力いただきました本学第1外科胃大腸研究班の諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第41回日本消化器外科学会総会、第93回日本外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 古武敏彦：術前補助化学療法の理論と成績。医のあゆみ 141：586—589, 1987
- 2) Frei E III, Miller D, Clark JR et al: Clinical and scientific considerations in preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. Recent Result in Cancer Res 103：1—5, 1986
- 3) 市岡五道：胃癌に対する抗癌剤(Mitomycin C)の術前投与に関する研究。日外宝 43：124—145, 1974
- 4) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第12版。金原出版、東京、1993、p136—146
- 5) 池田正典：制癌剤感受性ならびに化学療法効果の予知に関する基礎的研究。近畿大医誌 10：281—297, 1985
- 6) 広野正啓, 井上 浩：抗癌剤感受性試験に関する研究。癌と化療 4：1077—1083, 1977
- 7) 前原喜彦, 武内秀也, 犬塚貞明ほか：SDI テストの基礎的臨床的検討。癌と化療 20：455—460, 1993
- 8) 片柳憲雄：Flow cytometry を用いた制癌剤感受性試験—胃癌細胞株による研究—。日外会誌 91：827—836, 1990
- 9) 田川 泰, 川副直樹, 西田卓弘ほか：5-FU によるDNA ヒストグラム変化のタイプ分類と臨床応用。癌と化療 18：2101—2107, 1991
- 10) 佐々木淳：胃癌化学療法の臨床的研究。順天堂医 35：484—494, 1990
- 11) 奥山和明, 陳 文夫, 田 紀克ほか：胃癌に対する術前合併療法の効果—特に組織学的効果について—。癌と化療 6：1349—1356, 1979
- 12) 革島康雄, 北出文男, 大沢 直ほか：胃癌に対する術前化学療法の研究 第4報 Mitomycin C および 5-Fluorouracil 併用療法についての検討。癌と化療 6：363—370, 1979
- 13) 加藤泰之：上部消化管悪性腫瘍の化学療法による内視鏡的、組織学的変遷に関する研究。岩手医誌 32：581—606, 1980
- 14) 滝口伸浩：化学療法を併用した術前照射療法の直腸癌主病巣に対する効果の病理組織学的検討。日外会誌 93：599—606, 1991
- 15) 梨本 篤：抗癌剤術前投与による胃癌の臨床病理学的検討。日外会誌 85：1288—1300, 1984
- 16) 熊谷一秀, 安井 昭, 西田佳昭ほか：陥凹性早期胃癌の化学療法抗腫瘍効果判定とその問題点。Gastroenterol Endosc 30：705—711, 1988
- 17) 大星章一：癌放射線療法の病理学。木本誠二監修。現代外科学大系。14巻。中山書店、東京、1971、p163—170
- 18) Gluksmann A: The response of human tissues to radiation with special reference to differentiation. Br J Radiol 25：38—43, 1952
- 19) Tolmach LJ, Marcus PI: Development of X-ray induced giant Hela cells. Exp Cell Res 20：350—360, 1960
- 20) 伊村公男：放射線による子宮頸部扁平上皮癌の早期変化、特に細胞核径の計測を中心として。日産婦会誌 27：539—548, 1975
- 21) 西浦天宣：放射線照射による HaLa 細胞の形態的变化に関する研究、特に核腫大現象からみた細胞死の判定のために。日臨細胞会誌 19：524—533, 1980
- 22) 乾 裕昭, 安田 充, 寺島芳輝ほか：ヒト卵巣癌株の in vitro 制癌剤感受性試験に関する研究。日臨細胞会誌 21：653—662, 1982
- 23) Rodilla V, Pellicer JA, Pertusa J et al: Introduction of micronucleated and binucleate cells in Chinese hamster ovary (CHO) cells by cis-diamminedichloroplatinum (II): a morphological and morphometric study. Mutat Res 241：115—124, 1990
- 24) 中村 忍, 五嶋亜男, 吉田 喬ほか：各種抗腫瘍剤によるエールリッヒ腹水がん細胞の形態変化と細胞動態について。日臨細胞会誌 25：490—498, 1986
- 25) 安田 充, 乾 裕昭, 芳岡三伊ほか：卵巣癌腹水細胞の抗癌剤による形態的变化。日臨細胞会誌 20：268—274, 1981
- 26) 杉田道夫, 室谷哲弥, 杉下 匡ほか：化学療法の効果判定における腹水細胞診および Flow cytometry の応用。日臨細胞会誌 22：9—17, 1983
- 27) 辻本賀英：アポトーシス—細胞死の分子生物学—。癌と化療 21：591—595, 1994
- 28) Sugawara K, Makino M, Shirai H et al: Enhanced induction of apoptosis of human gastric carcinoma cells after preoperative treatment with 5-fluorouracil. Cancer 79：12—17, 1997

**A Histological and Cytological Study of Preoperative Chemotherapy for
Gastric Cancer —Evaluation of the Nuclear Area of Cancer
Cells Before and After Chemotherapy—**

Shinji Yanagisawa

First Department of Surgery, Chiba University

To evaluate the effects of preoperative chemotherapy for gastric cancer, we examined the histological effects and the changes in the nuclear area of cancer cells calculated with a morphometer. Twenty-nine patients with resectable gastric cancer were treated with continuous intravenous 5FU injection ($300 \text{ mg/m}^2/\text{day}$) until the day before the operation. According to the Japanese classification of gastric carcinoma, histological changes showed Grade 0 in 8 cases, 1a in 13 cases, 1b in 5 cases, and 2 in 3 cases. The mean nuclear areas (NA) were $46.2 \pm 6.86 \mu\text{m}^2$ before chemotherapy and $57.7 \pm 10.80 \mu\text{m}^2$ after chemotherapy. The NA was significantly enlarged after chemotherapy. The changes in the nuclear area ratio (NAR = NA after chemotherapy/NA before chemotherapy) were related to the histological effects, but the NAR had a wide distribution in cases of Grade 1a. Therefore the histological changes were divided into 2 groups. Group A was the non-effective group (15 cases). This group included the cases of Grade 0 and showed a minor response in Grade 1a. Group B was the effective group (14 cases). This group included the cases exhibiting a marked response in Grades 1a, 1b and 2. According to this classification, the NAR was 1.12 ± 0.170 in Group A and 1.42 ± 0.235 in Group B. The NAR was more significantly related to the histological changes. Though histological effects were slight like the cases of Grade 1a, the nuclei of cancer cells were swollen after chemotherapy. It was suggested that the increase in NA was a good parameter for cytological effects of chemotherapy.

Reprint requests: Shinji Yanagisawa Department of Surgery, Kimitsu Central Hospital
1010 Sakurai, Kisarazu, 292 JAPAN
