

CDDP 併用5FU 療法による胃癌術前化学療法に おける組織学的, 細胞学的検討

千葉大学第1外科

鈴木 弘 文

術前化学療法5FU(FU 群30例), CDDP 併用5FU(CF 群42例)を施行した進行胃癌切除例の抗腫瘍効果と化療後の残存癌細胞核面積(NA), 核面積変異係数(NACV)を未治療群(20例)と比較検討した。組織学的効果はFU 群(Gr0, 9; Gr1a, 13; Gr1b, 5; Gr2, 3)CF 群(Gr0, 10, Gr1a, 21; Gr1b, 5; Gr2, 5; Gr3, 1)で差はないが, NA は未治療群(47.6 μm^2)に対しFU 群(Gr0, 50.5; Gr1a, 58.5; Gr1b, 65.2; Gr2, 72.6)は抗腫瘍効果の大きい程高値を示し, CF 群(Gr0, 70.2; Gr1a, 64.2; Gr1b, 49.8; Gr2, 33.8)は抗腫瘍効果の大きい程低値を示した。NACV は, 両群間ともGr1b以上で高値を示した{ 未治療群(27.0%), FU 群(Gr0, 27.9; Gr1a, 30.7; Gr1b, 38.4; Gr2, 30.5)}CF 群(Gr0, 32.1; Gr1a, 34.6; Gr1b, 50.8; Gr2, 50.3)}すなわちCF 群では, 組織学的効果が少ない症例は核の膨化が主にみられ, Gr1b以上では核の濃縮, 破砕が出現しばらつきが大きくなっていることが判明した。これらの変化は5FUとCDDPの併用効果が反映されたものと考えられた。

Key words : gastric cancer, preoperative chemotherapy, combination chemotherapy with 5FU and low dose CDDP, biochemical modulation

緒 言

進行胃癌に対しては, 手術療法のみでは成績に限界があり十分に満足できるものではない。そこで, さまざまな化学療法が施行されてきたが, 胃癌に対しては5-fluorouracil (5FU), admiamycin, mitomycin C, cis-diamminedichloroplatinum(CDDP)が有効とされている。その中で, 最も一般的に行われているのがFU系抗癌剤を主体とした補助化学療法であり, 中でもbiochemical modulationを応用したlow dose CDDP+5FU療法(FP療法)の有用性が評価されている¹⁾⁻⁹⁾。一方, 胃癌の進行度診断は画像診断の進歩によりかなり正確に診断されるようになってきた。このような背景より当科では, 1990年10月より進行胃癌の手術成績向上を目的に5FU持続点滴による術前化学療法を施行してきた¹⁰⁾。

1993年6月より, 少量のCDDPを併用した5FU療法を行っている¹¹⁾。今回, 2種類の術前化学療法に対し組織学的効果判定と残存癌細胞の核面積を画像解析装置により定量的に決定し, その組織学的差異と核変

化についてFCM(flow cytometry)とともに比較検討した。

対象と方法

1. 症例選択基準

対象の選択基準は, 病理組織学的に胃癌と診断され, 術前進行胃癌と評価され, 原発巣切除可能と判定した症例で, インフォームドコンセントの得られた症例とした。除外項目として, 1) 年齢76歳以上, 2) 重篤な併存疾患を有する症例, 3) 同時性重複癌のある症例, 4) 先行治療として他の治療をうけている症例, 5) 重篤な肝, 腎, 骨髄機能障害を有する症例, 6) 一般状態(performance, status : P. S)が悪い症例(P. S3以上)とした。

2. 対象の割り振り

1990年10月より1996年12月までに, 千葉大学第1外科にて術前画像診断で進行胃癌と判定され胃切除術を施行した92例を対象とした。化学療法前の病期判定は, 画像診断(CT スキャン, 超音波内視鏡, 腹部超音波検査)により深達度, リンパ節転移, 肝転移を評価し, 腹膜播種は手術時診断を参考とした。

内訳は5FU単独療法群(以下, FU 群): 30例(1990年10月より1993年5月まで) CDDP併用5FU療法群

< 1998年12月9日受理 > 別刷請求先: 鈴木 弘文
〒277 8577 柏市柏の葉6 5 1 国立がんセンター
東病院消化器外科

Table 1 Patient characteristics

	FU Group	CF Group	no treatment Group
Case	30	42	20
Gender(male : female)	20 : 10	33 : 9	10 : 10
Age(year)	67.2 ± 11.7	63.4 ± 9.4	65.4 ± 13.8
Macroscopic type			
1	3	1	1
2	7	11	5
3	12	21	6
4	0	4	2
5	8	5	6
Histological type			
differentiated	16	22	11
undifferentiated	14	20	9
Depth of invasion(post ope)			
t1	4	12	0
t2	15	18	15
t3	8	10	5
t4	3	1	0
Postoperative stage		(no cancer cells 1 case)	
1a, 1b	6	12	3
2	8	4	7
3a, 3b	7	15	4
4a, 4b	9	10	6
Tumor size(cm)	5.7 ± 2.8	5.7 ± 2.8	5.8 ± 3.4
Total dose of CDDP(mg)	0	49.5 ± 10.3	0
Total dose of 5FU(g)	7.5 ± 3.4	8.6 ± 2.6	0
Period of treatment(days)	17.2 ± 8.5	17.8 ± 5.0	0

(mean ± SD)

(以下, CF群): 42例(1993年6月より1996年12月まで)で, また細胞学的検討の対照として, 同時期に切除された未治療進行胃癌(以下, 未治療群): 20例(化学療法の同意が得られなかった症例)である(Table 1)。

また, 手術は全例術前の病期に基づいて系統的リンパ節郭清を行った。術前化学療法の副作用による手術中止例はなかった。

3. 術前化学療法の投薬方法

術前化学療法は, FU群では中心静脈より手術前日まで2週間5FU 300mg/m²/dayを持続的に投薬した。CF群では5FUの投与はFU群に準じ, さらにCDDP 15mg/m²/dayを5FU開始初日と2日目の2日間投薬した。

4. 病理組織学的効果判定

化学療法症例の病理組織学的効果判定は, 切除標本の腫瘍最大断面(Hematoxylin-Eosin 染色)を用い胃癌取扱い規約第12版¹²⁾に従って判定した。

5. 細胞学的検討(腫瘍細胞の形態的变化の評価)

腫瘍細胞の形態計測は病理組織学的効果判定を行っ

た標本を用い, 1症例につき5か所以上の部位(粘膜漿膜)から合計150個以上の腫瘍細胞の核面積を計測した。方法は, 光学顕微鏡100倍視野にてCCD cameraを通しcomputerに取り込み, 画像解析装置(MacScope: 三谷社製)により行った。評価のパラメーターとして平均核面積(NA; mean nuclear area)および核異型度の指標として核面積(NA)の変異係数(CV; coefficient of variation)を求めた。

NACV(核面積変異係数) = 核面積標準偏差/平均核面積 × 100(%)

6. FCM(flow cytometry)による細胞周期の測定
癌細胞核の変化と細胞周期との関連を調べるため, FCMによる細胞周期の測定を化学療法前後に行った。化学療法前は, 胃内視鏡による生検組織検体(腫瘍辺縁)とし, 化学療法後は新鮮切除標本(腫瘍辺縁)とした。いずれも約500mg程度組織を採取した。検体は採取後30分以内に細切しTSS buffer(大塚アッセイ)に入れ, ただちに液体窒素で凍結し-80℃で冷凍保存した。検体は0.1% TritonX-100にて裸核化し, 40µm ナイロンメッシュで濾過, 0.5% RNaseを添加し,

Table 2 Histological changes after chemotherapy

Grade	FU Group	CF Group
0(No change)	9	10
1a(Slight change)	13	21
1b(Slight change)	5	5
2(Moderate change)	3	5
3(Marked change)	0	1
Total	30	42 (%)

Propidium Iodide で核染色した。測定は FAC, Scan (Becton Dickinson) を用い、解析は Consort 30 software で行った。control は正常ヒト末梢血単核球とした。計測は、約20,000個の細胞核について行った。

G0G1期, S 期, G2M 期の分画はそれぞれの細胞数を全細胞数で除した値の百分率 (%) で表した。

7. 統計学的解析

平均値の差の検定には、Student-t test および Welch-t test を用い、分割表の検定には χ^2 乗検定を用いた。S 期分画の変化については Generalized Wilcoxon 検定を行った。いずれも、危険率5%未満をもって有意と判定した。

結 果

1. 背景因子

背景因子では FU 群, CF 群とも、年齢、性別、肉眼型に差は認めなかった。また、組織型、腫瘍径、5FU 総量、投薬期間についても 2 群間に有意差は認めなかった。化学療法前後では加療後の総合的進行程度が stage 1a であった症例を FU 群 4 例, CF 群 9 例認めた (Table 1)。

2. 病理組織学的効果判定

組織学的効果判定の結果は、FU 群では Grade 0, 9 例; Grade 1a, 13 例; Grade 1b, 5 例; Grade 2, 3 例であり、CF 群では Grade 0, 10 例; Grade 1a, 21 例; Grade 1b, 5 例; Grade 2, 5 例; Grade 3, 1 例であり、FU 群と CF 群間に差は認められなかった (Table 2)。

3. 細胞学的検討

① 平均核面積 (NA)

未治療群 (n=20) では $47.6 \pm 9.5 (\mu\text{m}^2)$ に対し、FU 群では Grade 0, 50.5 ± 6.3 ; Grade 1a, 58.8 ± 9.5 ; Grade 1b, 65.2 ± 10.0 ; Grade 2, 72.6 ± 10.0 であり未治療群に比べ大きく、組織学的効果が大きい程有意に増大した ($p < 0.05$)。一方、CF 群では Grade 0, 70.2 ± 12.1 ; Grade 1a, 64.2 ± 16.4 ; Grade 1b, 49.8 ± 7.7 ; Grade 2, 33.8 ± 5.5 であり未治療群に比べ Grade 0 で

Fig. 1 Relationship between histological changes and NA

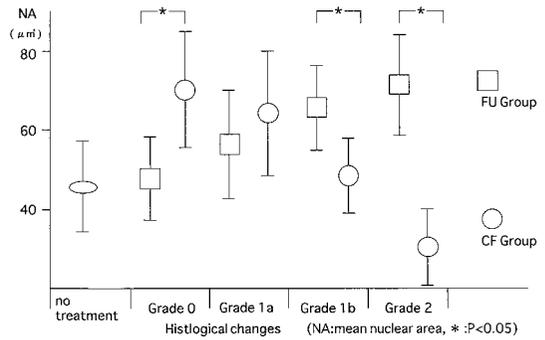
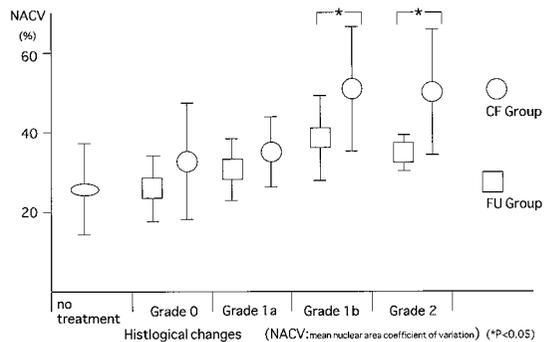


Fig. 2 Relationship between histological changes and NACV



大きく ($p < 0.05$), FU 群の Grade 2 の平均核面積にほぼ等しかった。また Grade 2 では逆に有意に小さかった ($p < 0.05$) (Fig. 1)。組織分化度別に核面積を比較すると、未治療群の低分化型 (n=9), 48.3 ± 6.6 高分化型 (n=11), 47.1 ± 11.6 と差は認めなかった。また FU 群, CF 群の同じ組織学的効果の群で比較しても分化度による差はみられなかった。

② 核面積標準偏差 (NACV)

未治療群では $27.0 \pm 7.4 (\%)$, FU 群では Grade 0, 27.9 ± 4.3 ; Grade 1a, 30.7 ± 5.6 ; Grade 1b, 38.4 ± 9.0 ; Grade 2, 30.5 ± 0.1 であり未治療群に比べ Grade 1b, 2 で有意に増大した ($p < 0.05$)。一方、CF 群では Grade 0, 32.1 ± 10.9 ; Grade 1a, 34.6 ± 7.2 ; Grade 1b, 50.8 ± 15.1 ; Grade 2, 50.3 ± 15.8 であり、未治療群に比べ Grade 1b, 2 は有意に大きかった ($p < 0.05$)。また、Grade 1b 以上では CF 群は FU 群に比べ NACV が大きかった ($p < 0.05$) (Fig. 2)。分化度別でみると、未治療群の低分化型 (n=9), 29.2 ± 10.2 高分化型 (n=11), 25.3 ± 3.7

Fig. 3 Histological findings of resected specimen in a case without chemotherapy
 NA : $47.7 \pm 14.8 (\mu\text{m}^2)$, NACV : 31.0(%) (HE . $\times 80$)

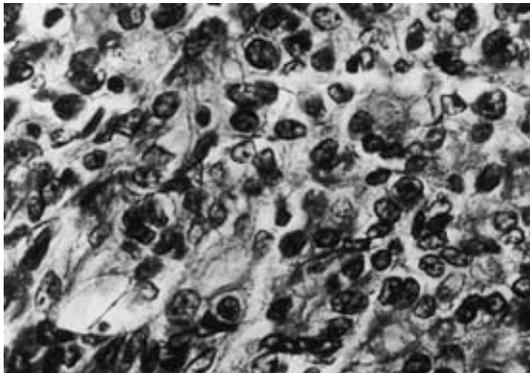


Fig. 4 Histological findings of resected specimen in a case of Grade 0
 NA : $71.2 \pm 16.8 (\mu\text{m}^2)$, NACV : 23.5(%) (HE . $\times 80$)

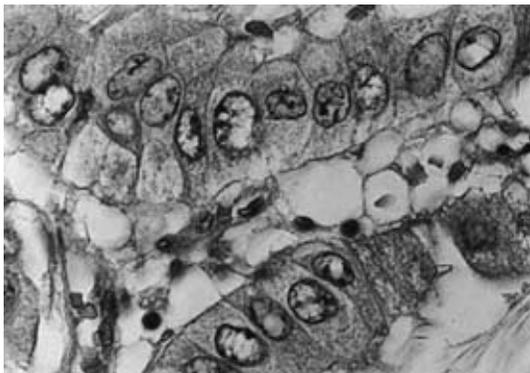
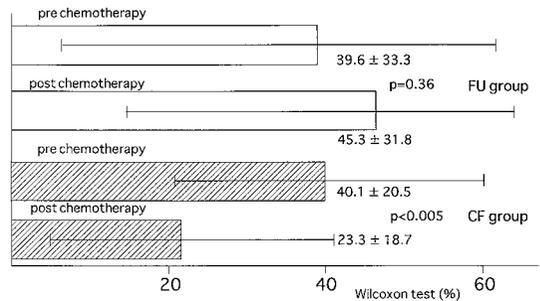


Fig. 5 Histological findings of resected specimen in a case of Grade 2
 NA : $37.0 \pm 28.4 (\mu\text{m}^2)$, NACV : 76.7(%) (HE . $\times 80$)



Fig. 6 Changes in the SPF (S-phase fraction) of the CF group



であり、両者間に差は認めなかった。また、FU群、CF群の分化度別NACVを抗腫瘍効果と比べると、効果が大きくなるに従ってFU群のNACVもCF群のNACVも大きくなる傾向を示した。

実際の組織像とNA値、NACV値を提示する。未治療症例(72歳の男性、A領域、Type2, tub 2, 術前病期 Stage 3a)では、核のばらつきは軽度でNA : $47.7 \pm 14.8 \mu\text{m}^2$, NACV : 31.0%であった (Fig. 3) .

CF群のGrade 0症例(55歳の男性、CM領域、Type 3, tub 2, 術前病期 Stage 3a, 総投与量 CDDP 50mg/body, 5FU 1.0g/body)では、核は著しく膨化しておりNA : $71.2 \pm 16.8 \mu\text{m}^2$, NACV : 23.5%であった (Fig.

4) . CF群のGrade 2症例(60歳の男性、MAC領域、Type 3, por, 術前病期 Stage 4a, 総投与量 CDDP 50 mg/body, 5FU 1.3g/body)では、核は膨化、縮小、萎縮とさまざまな形態を示しておりNA : $37.0 \pm 28.4 \mu\text{m}^2$, NACV : 76.7%と平均核面積は小さく、変異係数は大きくなった (Fig. 5) .

4. 細胞周期におけるS期分画の割合

化学療法前後で細胞周期が計測しえた症例は、FU群17例、CF群22例であった。

FU群のS期分画の割合は11例(64.7%)で、化療後に増加した(p=0.36)。一方、CF群では、FU群と反対にS期分画の割合は18例(81.8%)で減少した(p<0.005)(Fig. 6) . S期分画の組織学的効果別検討でも同様な結果を示した。しかし、S期分画変化率と組織学的効果には関連を認めなかった。

考 察

近年の胃癌治療は、早期胃癌の発見の増加と手術手技の向上により5年生存率の改善は目覚ましいものがある。しかし、進行胃癌特に Stage IIIa 以上については術後補助化学療法を行っても依然として十分な予後が得られていない。そこで、当科では、1990年より進行胃癌の手術成績向上を目的に術前化学療法を施行してきた。術前化学療法の目的としては、1) 癌細胞の活動性を下げ、手術操作による癌細胞の散布、転移を抑制する。2) 癌組織の破壊や局在化をはかる。3) リンパ管を荒廃させ、リンパ行性の転移を抑制する。4) 微小遠隔転移巣に対する早期加療となる。5) 切除標本の病理組織学的検討により、抗癌剤の腫瘍に対する感受性を推察できる。などが指摘されている⁵⁾³⁾。

今回検討した術前化学療法は、5FU 単独療法、CDDP 併用5FU 療法である。5FU の癌細胞にたいする作用機序には、5FU が FdUMP に代謝されこれが thymidylate synthetase 活性を抑制し DNA 合成を阻害する経路と、5FU が RNA に取り込まれて RNA 代謝異常を引き起こす経路が指摘されている。一方、CDDP は下山分類の濃度依存性作用群 (Type 1b) に属し、その作用機序は DNA 鎖上の2つのグアニン基との配位結合により DNA 合成を阻害すると言われている¹⁴⁾。これは CDDP の effector としての作用でありもう一つの作用として、5FU に対する CDDP の biochemical modulator としての作用機序を in vitro で Scanlon ら¹⁵⁾ が、in vivo で白坂ら¹⁶⁾¹⁷⁾ が解明している。それは CDDP が腫瘍細胞へのメチオニン供給を阻害することにより、三元複合体 (ternary complex) の形成を促進し、DNA 合成阻害が増強され5FU の殺細胞効果を高めると考えられている。

5FU や CDDP の投与量、投与方法にはさまざまな報告がなされているが、その方法は確立されていないのが現状である。5FU 単独療法では、梨本¹³⁾ は経口投与で 500mg/day 以上、総量 5.0g 以上で有効例が高率にみられるとしている。柳沢¹⁰⁾ は Grade 1b 以上の症例は最低 12日以上 (600mg 以上) の静脈投与が行われ Grade 0 症例との間に有意差を認めたとしている。CDDP 単独療法で、杉町¹⁸⁾ は多施設共同研究のなかで CDDP として 70~100mg/m² を 1日1回静脈内投与し、休業期間 3週間としこれを 1クールとし繰り返し投与する方法で奏効率 12.0% と報告している。EP 療法では Ohtsu ら⁹⁾ は、CDDP 20mg/m² と 5FU 800mg/m² の 5日間連日投与により PR 46.7% を得たとしている。

このような化学療法の効果判定は胃癌取扱い規約に準じて判定されるため、主に残存癌細胞の量で評価されるが、癌細胞そのものの変化を評価する報告は少ない¹⁹⁾⁻²²⁾。

癌細胞の抗癌剤による変化は核の濃縮、膨化、変形、萎縮、破碎、細胞質の好酸化や空胞化、細胞の融解壊死などが認められる¹²⁾。そこで癌細胞核の変化を客観的に数値化し、組織学的な効果と比較検討することで 5FU 単独療法と CDDP 併用5FU 療法の効果の発現の違いを評価した。

組織学的効果についての検討では、両群間に有意差を認めなかった。この結果は癌細胞の残存量での評価では両群の効果判定に差が認められないため、CDDP 併用群の評価も残存癌組織量の判定のみでは不可能であった。そこで、面積比率でみる評価と残存する癌細胞の形態学的変化にはどのような関連があるかに着目し検討を加えた。

柳沢¹⁰⁾ は、画像解析による細胞核面積の測定で、5FU 単独療法の組織学的効果と細胞学的変化を観察し、組織学的効果が大きくなるに従い核面積の増大がみられ、核の膨化が抗癌剤の効果の指標となることを報告している。また乾ら²²⁾ は、卵巣未分化胚細胞腫由来の細胞株 (JOHYL-1) より Single cell suspension を作製し 5FU を高濃度短時間 (5 × 10μg/ml)、低濃度長時間 (5 × 10μg/ml) をそれぞれ単独接触させ検討した結果、いずれも核腫大を示したと報告している。一方、CDDP 単剤による細胞形態学変化として Rosenberg²³⁾ は giant cell formation が認められるとしており、Rodilla ら²⁴⁾ は Chinese hamster の卵巣細胞に CDDP を 5, 10, 20μg/ml と濃度別に単独投与し核腫大を認めたとしている。さらに高村ら²⁵⁾ は腹水細胞を用いて、細胞の大型化、細胞質内空胞、多核化、単離化などの所見を示しており、その変化は移植した組織においても認めたと報告している。

今回、CDDP 併用5FU 療法の細胞核面積を柳沢¹⁰⁾ と同様な方法で検討した結果、組織学的効果 Grade 0 と判定される症例で、5FU 単独療法の Grade 2 に相当する NA 値を示しており、Grade 0 の段階で明らかに腫瘍細胞の膨化が認められていた。しかし、5FU 単独療法とは逆に組織学的効果が大きいほど NA 値は低下していた。さらに NACV 値では組織学的効果の大きい症例ほど増大していた。これらの結果で、CDDP 併用5FU 療法の抗癌剤による変化は、組織学的変化が少ない症例は核の膨化が多くみられ (これは、5FU 単独療

法の Grade 2 の平均核面積にほぼ等しかった), また核のばらつきも顕著ではないこと, 組織学的効果の強い(残存癌細胞の少ない)症例では残存癌細胞の核は, 膨化や萎縮, 破砕などのさまざまな変化がみられ核のばらつきが大きくなり, 全体として核面積が減少していることが示された. すなわち CDDP の併用により細胞への効果がより殺細胞的に働いているものと考えられた. これらの形態変化は, 5FU と CDDP の併用療法としての効果を示すものと推察される. さらに細胞学的効果を cell cycle 上の S 期分画で測定すると FU 群では化学療法前後で S 期の増大傾向として, CDDP 併用群で S 期の減少として定量的に捉えられた. その理由として 5FU は時間依存性²⁶⁾であり cell cycle 上 S 期に作用するとされており, S 期より先の分化を阻害し S 期に細胞が蓄積することが予想される²⁶⁾⁻³⁰⁾. 一方, 辻²⁹⁾は FCM を用いた bromodeoxyuridine (BrdU) 標識による細胞動態の解析のなかで CDDP では late S 期への細胞集積を認めるとしている. しかし, CDDP 併用群では S 期は減少しており, これは 5FU の殺細胞性が高まり cell cycle 上の S 期が化療後に減少したと考えられ, その表現形が核面積の計測結果として反映されたものと思われる.

細胞学的な結果を踏まえて推察すると細胞核の膨化は決して細胞死を意味するのではなく, 細胞分裂周期が遷延化したり休眠化して生き長らえている状態の一過程であるという考え²⁶⁾を肯定するものである. また CF 群では 5FU と CDDP の併用効果により殺細胞性が増して細胞死の 1 つである萎縮, 破砕を促進しているものと考えられる.

以上より, 今回の術前化学療法を検討した結果, 組織学的効果判定で十分な効果が得られていない症例でも CDDP 併用群では残存癌細胞の客観的な評価により細胞レベルではすでに変化が生じていることが判明した. これらの癌細胞の変化は CDDP の併用効果が反映されたものと考えられる.

今後, このような核面積測定による効果判定は微細な抗癌剤感受性の有用な判定手段と成りうると思われる. また残存癌細胞核の計測結果は, 化療のプロトコール, 抗癌剤の作用機序やアポトーシス誘導性の差により変化することが考えられ, biochemical modulator や投与方法の違いによる異同を判定する上でも有効な指標になると思われる. 今後, 細胞学的変化の発現においては, アポトーシスとの関連³¹⁾についても検討の余地があるものと考えている.

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. また直接御指導頂きました千葉市立病院布村正夫博士, 更科広実博士, 当教室, 斉藤典男講師, 滝口伸浩助手に深謝すると共に, 御協力頂きました本学第 1 外科胃大腸研究班の諸兄に感謝の意を表します.

なお, 本論文の要旨は日本消化器外科学会総会(47回大阪, 48回東京, 49回福岡, 50回横浜), 日本外科学会総会(97回京都), International Gastric Cancer Congress(1995. Kyoto, 1997. Munich)にて発表した.

文 献

- 1) 望月文朗, 富岡一幸, 藤井雅志ほか: 進行, 再発胃癌に対する 5-fluorouracil (5-FU), cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) 併用化学療法の臨床的検討. J Jpn Soc Cancer Ther 30: 1735-1745, 1995
- 2) 太田和雄, 金丸龍之介, 小西敏郎ほか: Biochemical Modulation の新たな展開 JAMA (日本語版付録) 9: 7-17, 1994
- 3) 小西敏郎, 平石 守, 森 潔: メトトレキサート, 5-FU 時間差投与方法. 塚越 茂, 新津洋司郎, 佐々木常男ほか編. Biomodulation 癌薬物療法の新たな展開. 先端医学社, 東京, 1994, P29-39
- 4) 佐々木常男: ロイコボリンによる 5-FU の効果増強. 塚越 茂, 新津洋司郎, 佐々木常男ほか編. Biomodulation 癌薬物療法の新たな展開. 先端医学社, 東京, 1994, P40-50
- 5) 谷口弘毅, 伊藤彰芳, 高橋俊雄: 進行胃癌の術前化学療法. 臨外 46: 1090-1100, 1991
- 6) 赤沢 修吾, 吉田 清一: 胃癌に対する cis-diamminedichloro-platinum (CDDP) を基本とした化学療法の治療成績. 消化器癌 1: 364-371, 1991
- 7) 大森幸夫, 梶谷 環, 秋山 洋ほか: 5-FU 経口剤による胃癌の術前および術後化学療法の研究. 癌と治療 20: 1781-1789, 1993
- 8) 鷹伊正義, 高橋 豊: 進行胃癌に対する Type-oriented Chemotherapy. 外科 54: 1185-1188, 1992
- 9) Ohtu A, Yoshida S, Saito D et al: A pilot phase 2 study of 5-fluorouracil (5-FU) with cis-platinum (CDDP) in advanced gastric cancer patients as a second line therapy. J Jpn Soc Cancer Ther 25: 332-338, 1990
- 10) 柳沢真司: 胃癌術前化学療法における細胞学的, 組織学的効果に関する研究. 日消外会誌 31: 27-35, 1998
- 11) 鈴木弘文, 布村正夫, 更科広実ほか: 術前化学療法 (5FU/CDDP) にて著明な組織学的効果を示した低分化型 3 型胃癌の一症例. 日臨外医会誌 55: 2315-2319, 1994

- 12) 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
- 13) 梨本 篤: 抗癌剤術前投与による胃癌の臨床病理学的研究 . 日外会誌 85 : 1288 1300, 1984
- 14) 高橋克俊, 海老原和雄, 本田恭成ほか: cis-DICHLORODIAMMINEPLATINUM (II) の抗腫瘍効果および細胞周期内進行に及ぼす作用 . 癌と化療 9 : 624 631, 1982
- 15) Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y et al : Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 83 : 8923 8925, 1986
- 16) Shirasaka T, Simamoto Y, Ohshimo H et al : Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor model in vivo. Cancer Chemother Pharmacol 32 : 167 172, 1993
- 17) 白坂哲彦, 木下英之ほか: 5-FU 系抗癌剤とシスプラチンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序 . 癌と化療 18 : 403 409, 1991
- 18) 杉町圭蔵: 胃癌に対するシスプラチン(CDDP)の Phase 2 Study . 癌と化療 16 : PART-1, 341 347, 1989
- 19) 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ーッヒ腹水がん細胞の形態変化と細胞動態について . J Jpn Soc Clin Cytol 25 : 490 498, 1986
- 20) 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 : 286 274, 1981
- 21) 西浦天宣: 放射線照射による Hela 細胞の形態学的変化に関する研究, 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 抗癌剤感受性試験に関する研究 . J Jpn Soc Clin Cytol 21 : 653 662, 1982
- 23) Barnett R : platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. Naturwissenschaften 60 : 399 406, 1973
- 24) Radilla V, Pellicer JA, Pertusa J et al : Introduction of micronucleated and binucleate cells in Chinese hamster ovary (CHO) cells by cis-diamminedichloroplatinum (II) : amorphological and morphometric study. Mutat Res 241 : 115 124, 1990
- 25) 高村邦子, 葉 清泉, 杉山 徹ほか: Cis-diamminedichloro platinum(II)(CDDP) 投与による腹水細胞の形態変化: 腹水を有するラット卵巣腺癌のモデルをもちいて . J Jpn Soc Clin Cytol 28 : 806 817, 1989
- 26) 下山正徳: 制癌剤の Cell-Kill-Kinetics と至適投与方法 . 癌と化療 3 : 1103 1110, 1976
- 27) 田川 泰, 川副直樹, 沢井昭光ほか: 5-FU による細胞周期と Ki-67 nuclear antigen 量変化との関係 . Hum Cell 6 : 121 125, 1993
- 28) 辻 義明, 橋本 謙 武田仁良ほか: 抗 BrdU 抗体を用いる細胞回転の解析と抗癌剤の影響 . 日臨 50 : 2381 2385, 1992
- 29) 辻 義明: フローサイトメトリーを用いた bromodeoxyiridine 標識による細胞動態の解析 . 日臨治療会誌 26 : 569 578, 1991
- 30) 鈴木正人, 押田正規, 長島 健ほか: 細胞診検体による乳癌核 DNA 量測定 . 乳癌の臨 10 : 17 23, 1995
- 31) 黒川博一, 西條長宏: 抗癌剤とアポトーシス . J Jpn Soc Cancer Ther 30 : 905 914, 1995

A Histological and Cytological Effect of Preoperative Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer
Evaluation of the Combination Chemotherapy with 5FU and Low Dose CDDP

Hirofumi Suzuki

First Department of Surgery, Chiba University

To evaluate the effects of preoperative chemotherapy for advanced gastric cancer, we examined the histopathological effects, the changes in the nuclear area (NA) and the coefficient of variation (NACV) of residual cancer cells. Thirty patients were treated by continuous i. v. 5FU injection (300mg/m²/day) until the day before the operation (FU group). Forty-two patients were treated with C. I.V 5FU by i. v. injection of low a dose of CDDP (15mg/m²/day) on day 1 and 2 (CF group). These compared with two groups were given a no treatment group (20cases). According to the Japanese classification of gastric carcinoma, the histological effects were as follow : FU group (Gr0, 9 ; Gr1a, 13 ; Gr1b, 5 and Gr2, 3.) and CF group (Gr0, 10 ; Gr1a, 21 ; Gr1b, 5 ; Gr2, 5 ; and Gr3, 1.) These were no nignificant histological differences between the FU and CF groups. The values of NA were as follows : control (47.6μm²), FU group (Gr0, 50.5 ; Gr1a, 58.8 ; Gr1b, 65.2 ; and Gr2, 72.6.) and CF group (Gr0, 70.2 ; Gr1a, 64.2 ; Gr1b, 49.8 ; and Gr2, 33.8.) The values of NACV were as follows : control (27.0%), FU group (Gr0, 27.9 ; Gr1a, 30.7 ; Gr1b, 38.4 ; and Gr2, 30.5.) and CF group (Gr0, 32.1 ; Gr1a, 34.6 ; Gr1b, 50.8 ; and Gr2, 50.3.) Low a dose CDDP causes a decrease in NA and an increase in NACV in patients with a high-grade response to preoperative 5FU chemotherapy. These findings suggest that a valuation of NA and NACV in useful for the prediction of chemosensitivity and that low a dose CDDP is an important factor as not only an effector but also a modulator in biochemical modulation of 5FU chemotherapy.

Reprint request : Hirofumi Suzuki Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN
