

臨床腫瘍学部門 Department of Surgical Oncology

当部門では、腫瘍を研究対象とし、特にその治療について、外科的な立場から、基礎的ならびに臨床的な検索をすすめてきている。また、従来から行われてきた侵襲時生体反応についての研究も継続し、以下のような結果を得た。

なお、人事面での移動は次のようになっている。まず、旧温研外科より19年間にわたって当部門を主宰された辻秀男教授は1987年3月をもって定年退官された。その後、1987年11月、助教授秋吉毅が教授に昇任した。

なお、1987年4月より、九州大学第二外科、田上和夫、大分医大第一外科、田村洋一、福岡大学第二外科、高地俊郎の3名が1年間の臨床研修を行った。また、1987年8月、高椋清が大分県立病院へ出張、1987年10月、竹内義彦が自宅へ帰り開業した。1988年1月には南原繁が和田病院へ出張、1988年2月、渡辺大介が助手に昇任した。1988年4月、内田一郎が山香町立病院に出張し、狩峰信也と交代した。また、九州大学第二外科、井上裕が助手として着任、大分医大第一外科、白水光紀、福岡大学第二外科、犬束浩二の2名が1年間の臨床研修のため入局した。

A. 適正な癌免疫化学療法の開発（南原繁、狩峰信也、井上裕、有永信哉、秋吉毅）

A. a. 癌化学療法剤による免疫能の増強とその機序の解析

癌化学療法剤による免疫能の修飾作用、特にその増強作用について、患者レベルでの検討をすすめてきた。最近、特に、活性化キラー細胞産生の増強という点について検索を行っている。まず、癌患者に対してマイトマイシン投与後、患者末梢血リンパ球のOK-432によって活性化されるキラー細胞産生能が明らかに上昇することを見出した。さらに、インターロイキン2 (IL2) によって活性化されるキラー細胞 (LAK) 産生について検討したが、2, 3の癌化学療法剤の添加培養により、条件によっては、誘導されるキラー活性が増強されることを認めた。そこで、これら薬剤を癌患者に投与した際の患者末梢血リンパ球のLAK産生について検索してみた。その結果、マイトマイシンおよびアドリアマイシン投与後、産生能が有意に上昇し、5日目に最も高い活性をしめた。この際、これら薬剤投与によるリンパ球サブセットの変動を検討したところ、マイトマイシンによりサプレッサーT、アドリアマイシン投与後サプレッサーインデューサーの比率が有意に減少することを見出した。このようなサブセットの変動が、LAK細胞産生能の増強に関与している可能性が示唆された。また、薬剤投与5日後の腫瘍組織浸潤リンパ球のLAK産生能を測定してみると、非投与例に比して有意に増強されることが明らかとなった。そこで、リンパ球サブセットの変動について、免疫組織学的にも検討中である。

A. b. 癌化学療法剤による免疫能増強作用を応用した免疫化学療法 (Anticancer drug induced chemoimmunotherapy)

癌化学療法剤により免疫能の増強を認めた、その条件下で免疫療法を併用することによって、相乗効果を期待しようとするものである。前述のように、マイトマイシン投与により OK-432 活性化キラー細胞産生能が増強するという成績にもとづいて、このような時期に OK-432 投与を併用する方法を開発し、各種癌患者に対して試みてきた。その結果、胃癌患者において、治癒切除、非治癒切除例ともに、従来の免疫化学療法に比して有意の生存率の上昇を認めた。次に、マイトマイシンおよびアドリアマイシン投与後に LAK 細胞産生能が上昇するという知見を応用し、この時期に IL2 を投与する方法を考案し、各種進行癌患者に対して試みてきた。現在、有効な成績を得てきている。

B. 癌化学療法

B. a. 強化化学療法 (安部良二、秋吉毅)

当所細胞学部門 (馬場教授) で開発された 2 経路化学療法について、ヒトリンパ球の PHA 幼若化反応を応用した bioassay を確立し、これについての臨床的な薬理動態の解析を行った。その結果にもとづいて、肝癌、癌性腹膜炎に対してこの療法を行い良好な成績を得た。さらに、同部門で研究された改良型昇圧化学療法について、臨床的な検討を行うとともに、昇圧 2 経路化学療法の癌性腹膜炎患者への応用を試み、有効な成績を得てきている。

B. b. 感受性テスト (和田哲哉、安部良二、秋吉毅)

癌化学療法剤の感受性テストとして、軟寒天培地中の腫瘍組織細胞の ^3H -thymidine の取り込みを指標とした Scintillation assay を用いることによって、迅速かつ簡便に測定する方法を考案した。各種癌患者についてこの方法を用い感受性を測定したが、約 65% の患者で測定可能であった。また、臨床効果との関係においても良好な相関性を得た。しかし、この方法では判定可能率が十分でないことから、さらに、軟寒天培地中の腫瘍組織細胞の酵素活性を指標とする agarose MTT assay を開発した。この方法はより簡便で、しかも高率に判定可能である。現在、症例をかさねて、その有用性を検討中である。

C. 癌免疫療法に関する基礎的検討

C. a. 活性化キラー細胞の産生 (狩峰信也、井上裕、秋吉毅)

癌患者の腫瘍組織浸潤リンパ球、所属リンパ節リンパ球を、IL2 存在下で培養し、産生される LAK 細胞について解析中である。

C. b. BRM の Targeting Therapy (渡辺大介、安部良二、秋吉毅)

各種 BRM、特に TNF について、targeting therapy を行いうる可能性を、実験的に検索している。

C. c. モノクロナル抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) (高椋清、秋吉毅)

腫瘍関連抗原に対するモノクロナル抗体を用いて、癌患者リンパ球のADCCを検索し、エフェクターの解析、患者における活性の異同を明らかにした。さらに、その増強を検討している。

D. 癌患者の外科的治療における免疫学的問題 (井上裕、秋吉毅)

所属リンパ節郭清についての基礎的な検討を行うために、特に、所属リンパ節リンパ球のサブセットについて、さらに詳細な解析をすすめ、知見を得た。

E. 侵襲時生体反応に関する研究 (麻生 幸、竹内義彦、内田一郎)

E. a. 手術侵襲反応に関する研究

各種神経ブロック、術後除痛、インドメサシンによる発熱制御等が、手術患者の内分泌代謝反応へ及ぼす影響とその臨床的意義を検討している。術後異化反応やインシュリン抵抗性などからみて、手術侵襲反応制御は術後生体に有利であることを明らかにしている。

E. b. その他の侵襲反応に関する研究

自発運動ラットモデルを用いて、外傷時の侵襲反応の鈍化がみられることを明らかにし、運動と外傷侵襲の交叉耐性を裏づける結果を得ている。また、ヒトの冷水浸漬による寒冷ストレス時の内分泌代謝反応、エネルギー代謝等について検討し、その生体刺激としての意義を明らかにしてきた。

原著論文

1. Akiyoshi, T., F.Koba and H.Tsuji: 1987 Activated killer cell activity in lymph nodes. *J.Clin.Lab.Immunol.*22 : 91 - 95.
2. 麻生 幸・竹内義彦・白坂千秋・辻 秀男・1987 老人糖尿病患者の寒の地獄療養。日温気物医誌、50 : 73 - 82.
3. Akiyoshi, T., S.Arinaga and H.Tsuji: 1987 Augmentation of cell - mediated cytotoxicity in culture by mitomycin C.*Cancer Immunol.Immunother.* 24 : 259 - 262.
4. Koba, F., T.Akiyoshi, S.Arinaga, T.Wada and H.Tsuji: 1987 Cell - mediated cytotoxic activity of regional lymph node cells from patients with gastric carcinoma.*Jpn.J.Surg.* 17 : 83 - 90.
5. 辻 秀男・麻生 幸・1987 温泉保養地について。大分県温泉調査研究会報告、38 : 27 - 30.
6. 竹内義彦・1987 術前トレーニングの老人肺機能に及ぼす影響。福岡医学雑誌、78 : 105 - 120.
7. Koba, F., T.Akiyoshi, and H.Tsuji: 1987 Depression of the generation of cell - mediated cytotoxicity in regional lymph nodes of patients with gastric carcinoma.*J.Clin.Lab.*

Immunol.22 : 181 - 184.

8. 麻生 幸・辻 秀男・白坂千秋・佐藤賢治・1987 間歇的冷水浴のブドウ糖、遊離脂肪酸およびインシュリン血中濃度に及ぼす影響。日生氣誌、24 : 31 - 35.
9. Tsuji, H., C.Shirasaka, T.Asoh and I.Uchida : 1987 Effects of epidural administration of local anaesthetics or morphine on postoperative nitrogen loss and catabolic hormones.Br.J.Surg. 74 : 421 - 425.
10. Akiyoshi, T., F.Koba, T.Kikuchi, S.Arinaga and H.Tsuji : 1987 Production of interleukin 2 by human lymph nodes.Immunobiology 174 : 360 - 364.
11. Akiyoshi, T., F.Koba, S.Arinaga and H.Tsuji : 1987 Activated killer cell activity of spleen cells from patients with gastric carcinoma.J.Clin.Lab.Immunol. 23 : 197 - 201.
12. Koba, F., T.Akiyoshi and H.Tsuji : 1987 Natural killer cell activity in the perigastric lymph nodes from patients with gastric carcinoma or benign lesions.J.Clin.Lab. Immunol.23 : 191 - 195.
13. Takamuku, K., T.Akiyoshi and H.Tsuji : 1987 Antibody - dependent cell - mediated cytotoxicity using a murine monoclonal antibody against human colorectal cancer in cancer patients. Cancer Immunol. Immunother. 25 : 137 - 140.
14. Asoh, T., C.Shirasaka, I.Uchida and H.Tsuji : 1987 Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery. Ann.Surg. 206 : 770 - 776.
15. Arinaga, S., T.Akiyoshi and H.Tsuji : 1988 Augmentation of the generation of OK - 432 activated killer cell after a single dose of mitomycin C in cancer patients. Int.J.Immunopharmacol. 10 : 47 - 51.
16. Akiyoshi T., F.Koba, S.Arinaga, T.Wada and H.Tsuji : 1988 Cell - mediated cytotoxic activity of spleen cells from patients with gastric carcinoma.Jpn.J.Surg.18 : 164 - 171.
17. 秋吉 毅・1988 癌免疫療法最近の動向。大分県医学会雑誌、6 : 117 - 121.
18. 白坂千秋・内田一郎・麻生 幸・1988 手術侵襲反応の指標としての尿中カテコールアミンの意義に関する検討。福岡医学雑誌、79 : 267 - 274.
19. Uchida, I., T.Asoh, C.Shirasaka and H.Tsuji : 1988 Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. Br.J.Surg. 75 : 557 - 562.
20. Akiyoshi, T., S.Arinaga, K.Takamuku, T.Wada, F.Koba and H.Tsuji : 1988 A trial of postoperative adjuvant combination chemo - immunotherapy for stage IV gastric carcinoma.Jpn.J.Surg. 18 : 521 - 526.
21. Wada, T., T.Akiyoshi and Y.Nakamura : 1988 A simplified tritiated thymidine incorporation assay for chemosensitivity testing of human tumors.Eur. J.Cancer Clin.

Oncol.24 : 1421 - 1424.

22. 麻生 幸・辻 秀男・白坂千秋・安部良二・1988 大分県の胃集団検診における2年連続受診進行胃癌例の検討。消化器集団検診、80 : 44 - 47.
23. 白坂千秋・内田一郎・麻生 幸・1988 胃切除術時のアドレナリンおよびノルアドレナリン分泌量に及ぼす麻酔並びに術後除痛法の影響について。外科と代謝・栄養 22 : 218 - 225.
24. Abe, R., T.Akiyoshi, F.Koba, H.Tsuji and T.Baba : 1988 'Two - route chemotherapy' using intra - arterial cisplatin and intravenous sodium thiosulfate, its neutralizing agent, for hepatic malignancies. Eur.J.Cancer Clin. Oncol. 24 : 1671 - 1674.
25. 麻生 幸・1988 外科入院患者のトレッドミル運動負荷時血圧応答とその意義。体力科学、37 : 367 - 375.

学会発表

1. 和田哲哉・秋吉 毅・中村泰也・有永信哉・辻 秀男・1987 Membrane filterを用いたscintillation assayの試み、第2回大分がん化学療法研究会、1月、大分。
2. 木場文男・中村泰也・秋吉 毅・辻 秀男・1987 乳癌所属リンパ節のキラー活性、第2回大分乳癌のつどい、3月、大分。
3. 渡辺大介・秋吉 毅・辻 秀男・1987 腋窩軟骨肉腫を合併した乳癌の1例、第2回大分乳癌のつどい、3月、大分。
4. 辻 秀男・有永信哉・安部良二・内田一郎・南原 繁・1987 19年間の胃癌治療成績、第105回大分県外科医会、3月、大分。
5. 内田一郎・麻生 幸・辻 秀男・1987 硬膜外麻酔下手術後のインシュリン抵抗性について、第5回大分県麻酔懇話会、3月、大分。
6. 高椋 清・秋吉 毅・有永信哉・和田哲哉・安部良二・南原 繁・辻 秀男・1987 腫瘍関連抗原に対するモノクローナル抗体による癌患者リンパ球のADCC活性、第87回日本外科学会総会、4月、東京。
7. 有永信哉・秋吉 毅・和田哲哉・安部良二・高椋 清・南原 繁・辻 秀男・1987 新しい免疫化学療法 - MMC, OK432交替療法の試み -、第87回日本外科学会総会、4月、東京。
8. 和田哲哉・秋吉 毅・有永信哉・辻 秀男・中村泰也・1987 Simplified scintillation assayの試み、制癌剤臨床研究会、第17回西日本部会、4月、福岡。
9. 高椋 清・秋吉 毅・有永信哉・和田哲哉・安部良二・南原 繁・辻 秀男・1987 腫瘍関連抗原に対するモノクローナル抗体による癌患者リンパ球のMoADCC活性、第8回癌免疫外科研究会、5月、岐阜。
10. 麻生 幸・竹内義彦・内田一郎・1987 胆嚢摘出術の内分泌代謝反応について、第4回九州外科代謝栄養研究会、5月、大分。
11. 麻生 幸・内田一郎・辻 秀男・1987 刺激の反復と尿中カテコールアミン、第52回日本温泉気

候物理医学会総会、6月、秋田。

12. 麻生 幸・竹内義彦・内田一郎・辻 秀男・1987 自発的運動トレーニングラットの外傷侵襲反応、第52回日本温泉気候物理医学会総会、6月、秋田。
13. 内田一郎・竹内義彦・麻生 幸・辻 秀男・1987 トレッドミル運動負荷時の血圧応答について、第52回日本温泉気候物理医学会総会、6月、秋田。
14. 有永信哉・秋吉 毅・和田哲哉・安部良二・高椋 清・南原 繁・辻 秀男・1987 MMC, OK432 交替療法、第24回九州外科学会、6月、福岡。
15. 渡辺大介・秋吉 毅・辻 秀男・1987 腋窩軟骨肉腫を合併した乳癌の1例、第24回九州外科学会、6月、福岡。
16. 有永信哉・秋吉 毅・和田哲哉・安部良二・高椋 清・南原 繁・1987 制癌剤誘導による免疫化学併用療法－MMC, OK432交替療法、第106回大分県外科医会、6月、大分。
17. 安部良二・秋吉 毅・有永信哉・和田哲哉・辻 秀男・1987 癌性腹膜炎に対する2経路化学療法、第30回日本消化器外科学会総会、7月、東京。
18. 内田一郎・麻生 幸・竹内義彦・1987 上腹部手術後のインシュリン抵抗性に及ぼす硬膜外麻酔の影響、第24回日本外科代謝栄養学会、7月、熊本。
19. 麻生 幸・白坂千秋・竹内義彦・内田一郎・1987 胆嚢摘出術と胃切除術の内分泌代謝反応の相違について、第24回日本外科代謝栄養学会、7月、熊本。
20. 有永信哉・秋吉 毅・和田哲哉・安部良二・高椋 清・南原 繁・1987 癌化学療法剤による免疫能増強作用を応用した免疫化学療法－MMC, OK432交替療法の試み－、第46回日本癌学会総会、9月、東京。
21. 和田哲哉・秋吉 毅・中村泰也・有永信哉・安部良二・高椋 清・南原 繁・1987 Membrane filterを用いたScintillation assay、第46回日本癌学会総会、9月、東京。
22. 南原 繁・秋吉 毅・有永信哉・和田哲哉・安部良二・高椋 清・1987 癌化学療法剤によるLAK産生能の増強、第46回日本癌学会総会、9月、東京。
23. 高椋 清・秋吉 毅・有永信哉・和田哲哉・安部良二・南原 繁・1987 CA－19－9モノクローナル抗体による癌患者のMoADMC活性、第46回日本癌学会総会、9月、東京。
24. 麻生 幸・安部良二・辻 秀男・1987 2年以内検診例における進行癌症例の検討、第17回日本消化器集団検診学会九州地方会、9月、佐賀。
25. 安部良二・麻生 幸・辻 秀男・1987 大分県における胃集検早期癌について、第17回日本消化器集団検診学会九州地方会、9月、佐賀。
26. 和田哲哉・南原 繁・安部良二・有永信哉・秋吉 毅・中村泰也・1987 Simplified scintillation assayによる制癌剤感受性テスト、第107回大分県外科医会、9月、別府。
27. 内田一郎・麻生 幸・竹内義彦・1987 高カロリー輸液療法例における間接熱量測定の経験、第6回大分高カロリー療法懇話会、9月、大分。
28. 和田哲哉・秋吉 毅・有永信哉・安部良二・高椋 清・南原 繁・中村泰也・1987 Membrane

filterを用いた Scintillation assay, 第25回日本癌治療学会総会、10月、札幌。

29. 安部良二・和田哲哉・有永信哉・秋吉 毅・1987 改良型昇圧化学療法を試み、第25回日本癌治療学会総会、10月、札幌。
30. 南原 繁・秋吉 毅・有永信哉・和田哲哉・安部良二・高椋 清・1987 癌化学療法剤によるLAK産生能の増強、第25回日本癌治療学会総会、10月、札幌。
31. 麻生 幸・内田一郎・1987 消化器外科患者の術前ブドウ糖負荷試験成績とその意義、第49回日本臨床外科医学会、10月、福岡。
32. 内田一郎・麻生 幸・1987 術前患者の運動負荷時循環器応答について、第26回日本生気象学会総会、11月、京都。
33. 内田一郎・麻生 幸・1987 高カロリー輸液療法におけるエネルギー代謝の検討、第5回九州外科代謝栄養研究会、11月、佐賀。
34. 内田一郎・麻生 幸・秋吉 毅・1987 侵襲反応抑制が術後インシュリン抵抗性に及ぼす影響について、第108回大分県外科医会、12月、大分。
35. 秋吉 毅・1987 癌の免疫化学療法、第108回大分県外科医会、12月、大分。
36. 安部良二・和田哲哉・有永信哉・秋吉 毅・1988 改良型昇圧化学療法を試み、第4回大分がん化学療法研究会、2月、大分。
37. 麻生 幸・内田一郎・秋吉 毅・1988 外科からみた硬膜外麻酔の利点、第6回大分県麻酔懇話会、2月、大分。
38. 有永信哉・和田哲哉・安部良二・秋吉 毅・1988 MMC - IL2療法の試み、第3回大分乳癌のつどい、3月、大分。
39. 有永信哉・内田一郎・渡辺大介・安部良二・和田哲哉・麻生 幸・秋吉 毅・1988 胃癌に対する免疫化学療法(ADIC)の治療成績、第109回大分県外科医会、3月、別府。
40. 南原 繁・有永信哉・和田哲哉・安部良二・秋吉 毅・1988 各種癌化学療法剤のLAK産生能に及ぼす影響-増強効果の検討、第88回日本外科学会総会、4月、新潟。
41. 内田一郎・麻生 幸・秋吉 毅・1988 侵襲反応抑制に伴う術後インシュリン抵抗性軽減効果について、第88回日本外科学会総会、4月、新潟。
42. 内田一郎・麻生 幸・1988 手術後の体力変化について、第53回日本温泉気候物理医学会総会、5月、鹿児島。
43. 有永信哉・和田哲哉・安部良二・渡辺大介・内田一郎・麻生 幸・秋吉 毅・1988 MMC・IL2療法の試み、第9回癌免疫外科研究会、5月、東京。
44. 狩峰信也・白水光紀・麻生 幸・秋吉 毅・大塚栄治・1988 膠原病患者における腹部手術症例の経験、第110回大分県外科医会、6月、大分。
45. 有永信哉・狩峰信也・井上 裕・渡辺大介・安部良二・和田哲哉・麻生 幸・秋吉 毅・1988 胃癌に対する免疫化学療法(ADIC)の治療成績、第25回九州外科学会、6月、鹿児島。

46. 狩峰信也・白水光紀・麻生 幸・秋吉 毅・大塚栄治・1988 膠原病患者における腹部手術症例の経験、第25回九州外科学会、6月、鹿児島。
47. 有永信哉・和田哲哉・安部良二・渡辺大介・内田一郎・麻生 幸・秋吉 毅・1988 胃癌に対するMMC・OK432交替療法の治療成績、第32回日本消化器外科学会総会、7月、金沢。
48. 和田哲哉・有永信哉・安部良二・渡辺大介・内田一郎・麻生 幸・秋吉 毅・1988 Simplified scintillation assayによる制癌剤感受性テスト、第32回日本消化器外科学会総会、7月、金沢。
49. 内田一郎・麻生 幸・秋吉 毅・1988 間接熱量測定でみたIVH導入前後のエネルギー代謝の変化について、第25回日本外科代謝栄養学会、7月、東京。
50. 安部良二・和田哲哉・有永信哉・井上 裕・秋吉 毅・1988 Agarose - MTT assayを用いた制癌剤感受性試験の基礎的検討、第47回九州癌学会、7月、宮崎。
51. 狩峰信也・有永信哉・南原 繁・和田哲哉・安部良二・井上 裕・秋吉 毅・1988 Adriamycin投与によるLAK産生能の増強、第47回九州癌学会、7月、宮崎。
52. 安部良二・和田哲哉・有永信哉・井上 裕・秋吉 毅・1988 Agarose - MTT assayを用いた制癌剤感受性試験の基礎的検討、第5回大分がん化学療法研究会、7月、大分。
53. 有永信哉・狩峰信也・安部良二・和田哲哉・井上 裕・秋吉 毅・1988 MMC・IL2療法の試み、第47回日本癌学会総会、9月、東京。
54. 和田哲哉・有永信哉・安部良二・渡辺大介・井上 裕・狩峰信也・中村泰也・秋吉 毅・1988 Simplified scintillation assayによるreTNF感受性の検討、第47回日本癌学会総会、9月、東京。
55. 安部良二・和田哲哉・有永信哉・井上 裕・秋吉 毅・1988 Agarose - MTT assayを用いた制癌剤感受性試験の基礎的検討、第47回日本癌学会総会、9月、東京。
56. 狩峰信也・有永信哉・南原 繁・和田哲哉・安部良二・井上 裕・秋吉 毅・1988 Adriamycin投与によるLAK産生能の増強、第47回日本癌学会総会、9月、東京。
57. 安部良二・白水光紀・井上 裕・渡辺大介・有永信哉・和田哲哉・狩峰信也・犬束浩二・麻生 幸・秋吉 毅・1988 胆嚢腺扁平上皮癌の1例、第111回大分県外科医会、9月、大分。
58. 和田哲哉・秋吉 毅・麻生 幸・有永信哉・安部良二・渡辺大介・井上 裕・狩峰信也・犬束浩二・白水光紀・1988 非開胸食道抜去症例の検討、第51回大分県医学会、9月、中津。
59. 有永信哉・和田哲哉・安部良二・狩峰信也・秋吉 毅・1988 胃癌に対するMMC, OK432交替療法の治療成績、第26回日本癌治療学会総会、9月、新潟。
60. 和田哲哉・秋吉 毅・有永信哉・安部良二・高椋 清・1988 Simplified scintillation assayによる悪性胸腹水患者の制癌剤感受性テスト、第26回日本癌治療学会総会、9月、新潟。
61. 安部良二・和田哲哉・有永信哉・秋吉 毅・1988 癌性腹膜炎に対する昇圧2経路化学療法の試み、第26回日本癌治療学会総会、9月、新潟。
62. 和田哲哉・秋吉 毅・麻生 幸・有永信哉・安部良二・渡辺大介・井上 裕・狩峰信也・犬束浩二・白水光紀・1988 非開胸食道抜去症例の検討、第112回大分県外科医会、12月、大分。