

## 基礎研究と臨床研究 — 自験研究を省みて —

福島松郎

私が本学会の会員になってから未だ日も浅く、看護学における系統立った研究はしていない。従って今回は一外科医としてこれまで自分自身で従事して来た研究を紹介し、基礎研究と臨床研究の係わり合いについて触れる事で、この責務を果たしたい。

### 1. 血中癌細胞に関する研究<sup>1), 2)</sup>

私が弘前大学第1外科の大学院に入学後、現石川義信名誉教授から頂いた研究テーマである。先づ形の如く関連文献を集めてみると、血中癌細胞の回収方法が色々ある事を知り、いずれが臨床的研究に適すかを検討した。研究材料として自家血5ccにラット腹水肝癌細胞AH130, 1,000コを混入し、その回収率をみた所、ヘマトクリット法で65%の最も高い回収率をえた。然し本法は1検体当たり約2時間半の検索時間を要し、臨床医むきでないと判断、検索時間が約40分で42%の回収率をえたフィブリノーゲン法を用いる事にした(表1)。本法による各種癌患者、入院時の抹梢血では43%に癌細胞が認められ、術中に採取した病巣部の局所静脈血では65%の陽性率であった(表2)。これら症例について術後経過を追って観察すると5つのTypeに分類出来、第3, 4型のように術後陰性化するものもあった(図1)。一方、多数の有核細胞の中に混在する血中癌細胞の同定はしばしば困難を伴うが、その

表1 血中癌細胞の回収方法の検討

方法	回収率	1検体当たり 所要時間
ヘマトクリット法	65±13%	2.5時間
フィブリノーゲン法	42±12%	40分
アラビヤゴム・シロップ法	16±5%	40分
ポリビニルピロリドン法	11±4%	35分
重層遠心沈殿法	21±12%	15分

材料: 人血 5ml + 腹水癌細胞 AH130 1000コ

表2 癌進展度による血中癌細胞陽性率

癌進展度	肘 静 脈 血				局 所 血
	入 院 時		全 経 過		
I 度	2/28	7%	2/28	7%	3/10 33%
II 度	19/41	46%	29/41	71%	12/17 71%
III 度	31/51	61%	36/51	71%	13/16 81%
計	52/120	43%	67/120	56%	28/43 65%

註 分子は陽性例数 分母は検索症例数を示す

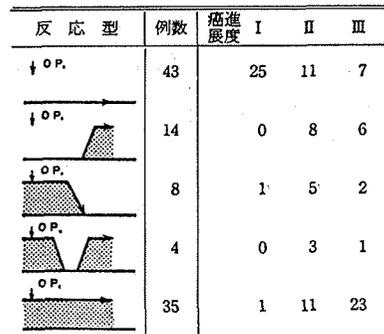


図1 手術による血中癌細胞の消長

一鑑別法としてAcridin orangeで超生体染色後、至適条件としたリン酸緩衝液で一定時間脱色すると、癌細胞だけの原形質が赤橙色に染色されることが判明した。血中癌細胞のScreeningに極めて優れた方法であったが、蛍光顕微鏡の紫外線光源によると考えられる紅彩毛様体炎を患い、本研究は中断せざるをえなかった。研究器材の安全性を確認する事の重要性を痛感させられた研究であった。

### 2. 制癌剤の感受性試験に関する研究<sup>3)</sup>

メスの及ばない血中癌細胞を絶滅させる手段は有効な制癌剤をみつける事であろうとの単純な考えから、この仕事が始まった。研究方法は一定量の制癌剤を含ませた濾紙Diskを癌細胞と混和した寒天培地の上に

置き一定時間反応させ、Methylenblueで染色後その表面をカバーガラスで覆って更に培養を続け、脱色されない阻止円の大きさをみるDipaoloの細胞寒天平板法である。その基礎的検討の結果、ラットの実験腫瘍では腹水型は勿論、これを皮下移植して作った固形腫瘍でも、各種薬剤の薬剤濃度に平行した阻止円が得られ、又、MMCの耐性株では明らかにMMCの有効性が阻害されている(図2)。本法は再現性に富み優れた方法である事が確認出来たので、早速臨床応用を開始した。然し人癌の固形腫瘍から本法に必要な充分量の癌細胞浮遊液を得る事は仲々困難で、結局実用性を欠く事を思い知らされた。因みに臨床例における成功率は37例中8例(22%)に過ぎず臨床応用を断念したが、この中で同じ胃癌症例で同種の組織型を示す症例でもin vitroの薬剤感受性は必ずしも同じでない事を知りえた。

(阻止円)

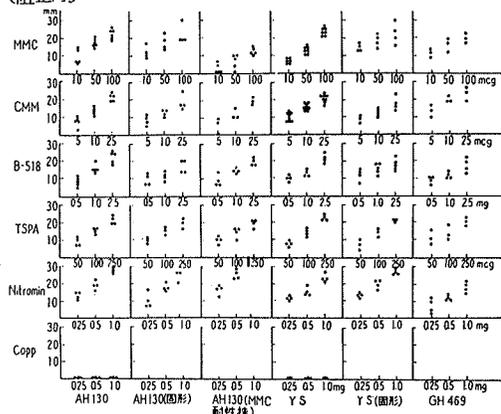


図2 AH130, YSおよびそれらの垂型の細胞寒天平板法による各種制癌剤に対する感受性

### 3. 癌の免疫学的治療に関する研究<sup>4)~11)</sup>

次に従事したのが癌の免疫学的治療に関する研究である。当時、弘前大学第1外科教室の三上、佐藤らは吉田肉腫(YS)を移植したラットをMMCで治療し、腫瘍が消失したラットに再びYSを移植してもラットは癌死を免れ元気に生きつづける事を認め、更にこのYS治療ラットの脾細胞、リンパ節細胞や骨髓細胞を取り出し、これを正常のラットに移植してからYSを移植するとラットは腫瘍死を免れる事を確認していた。かかる養子免疫を司る免疫担当細胞の抗腫瘍性伝達の有効成分を知る目的でSchneider法を用い、腫

瘍免疫ラット脾細胞から細胞下分画、5,000g上清と105,000g沈渣を抽出した。これらの細胞下分画は電子顕微鏡学的にはmicrosome fractionであり、-80℃の超低温保存で長期間、活性を保ち続けることも確かめた。図3はYS免疫脾細胞5,000g上清および105,000g沈渣をラットに投与後、YSを移植した成績で、5,000g上清で33%、105,000g沈渣で50%の生存率をえた。

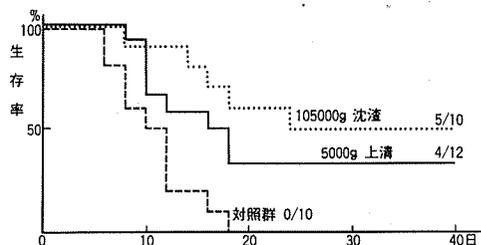


図3 YS免疫脾5,000g上清および105,000g沈渣の抗腫瘍効果

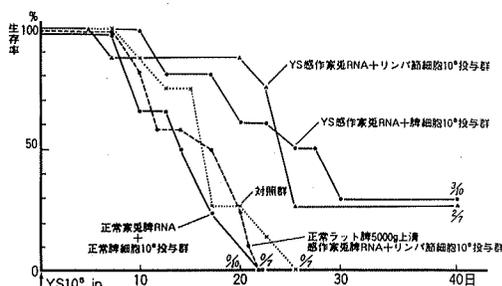


図4 YS感作家兔RNAと正常脾、リンパ節細胞 incubate後の各細胞の移譲効果

即ち、生きた免疫担当細胞の移植と同様の効果が細胞の抽出成分でもえられたことになる。詳細は省略するが、これらの現象は発癌物質の1種であるMethylcholanthrene誘発腫瘍やC<sub>3</sub>Hマウスの自然発生乳癌でも確認出来た。然し、これを直接臨床応用する事は極めて困難であった。当時、Alexanderらが腫瘍免疫動物の免疫担当細胞から核酸の1つであるRNAを抽出し、そのRNA(I-RNA)に抗腫瘍性が認められ、このI-RNAと正常脾細胞をincubateすると、その脾細胞に抗腫瘍性が発現することがPilchらによっても認められた。このことは抗腫瘍性の伝達を臨床応用する手段と

して極めて有望な方法と考え、以後I-RNAの研究に進んだ。種々の試行錯誤の末、RNAの抽出方法はRalph & Bellamyの方法を用いる事になった。図4はYSで家兎を免疫し、その家兎から抽出したI-RNAと正常ラットの脾、リンパ節細胞をincubate後正常ラットに移譲し、YSを移植してその抗腫瘍性効果をみた結果である。I-RNA感作脾細胞およびI-RNA感作リンパ節細胞だけが有効で、正常家兎の脾RNAや、正常ラット脾で免疫した家兎の脾RNAで感作した脾、リンパ節細胞は無効であった。以上の結果は臨床応用の可能性を示すもので、先ず人癌を用いてI-RNAを作製した。即ち、手術時摘出した癌組織から癌細胞浮遊液を作り、これとCFAを抗原として家兎を免疫、その脾、リンパ節等からRNAを抽出しこのI-RNAと患者自身のリンパ球あるいは血液型の同じ人のリンパ球とをincubateし、I-RNA感作リンパ球とした。先づ共同研究者の町田が樹立した人直腸癌細胞S-7612、人肺癌細胞K-7610で作ったI-RNAで感作したリンパ球のin vitroでの殺細胞性効果を見ると、いずれも正常リンパ球に比し高い殺細胞性効果を示すが、直腸癌S-7512由来のRNA感作リンパ球は肺癌細胞K-7610には無効で、K-7610由来のRNA感作リンパ球はS-7512に無効であり、又、非癌細胞SF(S-7512由来患者の線維芽細胞)には殺細胞性を示さなかった(表3)。

表3 人癌培養細胞に対するRNA感作リンパ球の殺細胞性効果

標的細胞	K-7610免疫RNA感作リンパ球	S-7512免疫RNA感作リンパ球	正常リンパ球
肺癌培養細胞(K-7610)	52.8%*	23.4%	18.2%
直腸癌培養細胞(S-7512)	18.5%	59.6%	24.0%
Fibroblast(S-F)	7.1%	12.9%	18.7%

$$*減少率 = \frac{\text{標的細胞数} - (\text{標的細胞数} + \text{リンパ球})}{\text{標的細胞数}} \times 100$$

このように異種動物から作ったI-RNAを臨床応用するためには、その毒性をチェックする不可欠で、先ず人癌免疫RNAの生物、物理化学的性状を検討後、発熱試験、急性、亜急性毒性試験、アレルギー試験等を施行したが全て陰性でI-RNAの安全性が確認された。以上の結果に基づいて臨床応用は1971年から、胃癌で術後再発の可能性が大きい非治療切除例を対象に始めら

れた。図5は1980年までに弘前大学第1外科入院の胃癌症例の手術成績を示し、この内手術直接死を除いた55例の非治療切除例が本法の治療対象である。但し、本免疫療法は種々の制約があり、randomized studyはしていない。その5生率をみると、I-RNAによる免疫療法群で22%、非併用群で3%である。詳細は省略するが、両群間の臨床病理学的な背景因子には差がなかった(図6)。

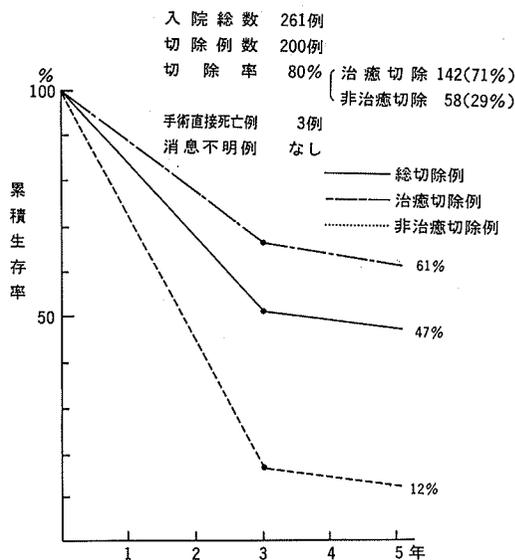


図5 教室における胃癌の術後成績(1971~1979年)

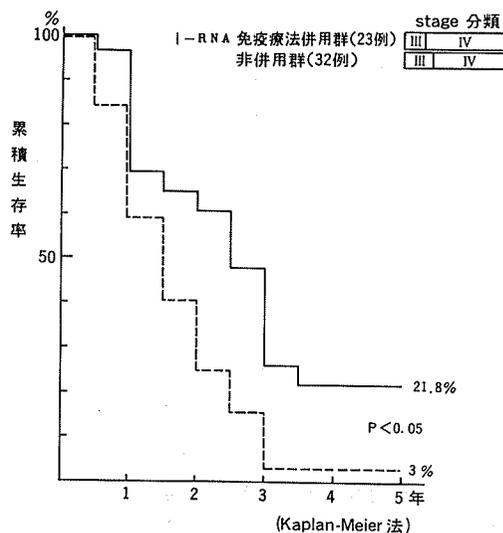


図6 胃癌非治療切除の遠隔成績(1971~1979年)

又、第1外科入院の食道癌は166例であるが、進行癌が多く、切除率は48%に過ぎない。然もその70%はstage III, IVの進行癌でその5生率は17%となる(図7)。1972年以来、進行食道癌の術後にもI-RNAによる免疫療法を試みて来た。その遠隔成績をみると、免疫群で28%、非併用群で0%となる(図8)。ここで両群の間にかかる生存率の有意差をもたらした背景因子を探るため、retrospectiveに種々の角度から比較検討した。先づ両群間の癌占居部位、X線所見、切除標本の肉眼所見等を比較しても腫瘍の大きさ、

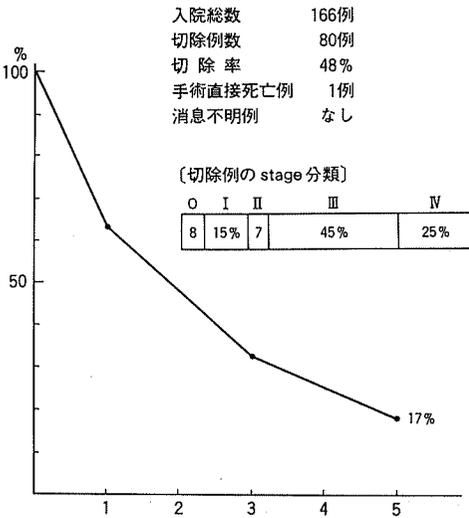


図7 教室における食道癌の術後遠隔成績

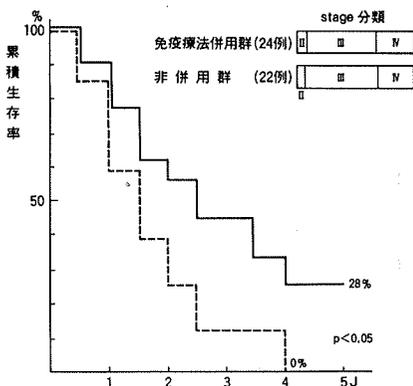


図8 stage II, III, IVにおけるI-RNA免疫療法併用群と非併用群の遠隔成績 (1972年~1985年12月)

形態等殆んど差がない(図9)。又、両群の病理学的所見を比較してみても、癌の外膜浸潤程度(a因子)、リンパ節転移の程度(n因子)等、各項目別にみても免疫群の高分化型がやや多い他、両群間に殆んど差がない(図10)。

項目	I-RNA 免疫併用群 (50%)	非併用群 (50%)	
占居部位	Ce	4%	
	lu	8%	
	lm	41%	42%
	Ei	40%	42%
	Ea	11%	4%
X線所見	表在型	0%	0%
	腫瘤型	4%	5%
	縦溝型	25%	23%
	漏斗型	17%	14%
	らせん型	54%	59%
肉眼的所見	< 3 cm	0%	5%
	3 ~ 6 cm	42%	50%
	6 ~ 9 cm	50%	40%
	> 9 cm	8%	5%
	隆起型	23%	16%
表層型	9%	16%	
潰瘍型	68%	68%	
肉眼的所見	境界明瞭型	47%	52%
	中間型	33%	29%
	不明瞭型	20%	19%
	最大長径	44 ± 12mm	41 ± 14mm
	横径	33 ± 13	29 ± 8
P	35 ± 11mm	30 ± 12mm	
D	57 ± 25	68 ± 28	

図9 食道癌の両群における癌占居部位、X線所見および肉眼的所見

項目	I-RNA 免疫併用群 (50%)	非併用群 (50%)	
a因子	a <sub>0</sub>	4%	10%
	a <sub>1</sub>	25%	18%
	a <sub>2</sub>	54%	45%
	a <sub>3</sub>	17%	27%
n因子	n <sub>0</sub>	44%	48%
	n <sub>1</sub>	16%	13%
	n <sub>2</sub>	24%	23%
	n <sub>3</sub>	8%	13%
PI因子	PI <sub>0</sub>	100%	100%
	PI <sub>1</sub>	0%	0%
M因子	m <sub>0</sub>	96%	100%
	m <sub>1</sub>	4%	0%
組織学本型	高分化型	53%	39%
	中	30%	29%
	低	13%	29%
	その他	4%	3%
I-N-F	α	6%	4%
	β	31%	29%
	γ	63%	67%
ly	(-)	54%	50%
	(+)	46%	50%
v	(-)	75%	78%
	(+)	25%	22%

図10 食道癌の両群における病理組織学的所見

食道癌では術前照射を始め、術後も種々の合併療法が行われるが、I-RNA療法以外の合併療法の頻度をみても両群間に殆んど差がない。術前照射の照射効果もEf 3はI-RNA療法群で7%，非併用群で11%に過ぎず、大差ない(図11)。近年、癌患者の免疫応答能と癌の進行度あるいは予後との関連性が色々論じられるようになった。図12は両群の入院時における各種リンパ球活性を比較したものであるが、PHA幼若化率で非併用群が若干高い他、両群間に殆んど差がない。又、その詳細は省略するが、我々は癌の特異的免疫能を知る一指標として、白血球遊走阻止試験(LMI)、白血球粘着阻止試験(LAI)を施行しているが、それぞれの陽性率も両群間に殆んど差がない。即ち、I-RNA療法群で有意に高い生存率を示したのは、非併用群との間の背景因子の差によるものではない事が明らかとなった。さて、在外研究員としてUCSD留学中の基礎研究の成績を示すと、BALB/Cマウスとその大腸

癌CT-26を用い、I-RNA感作脾細胞のin vitroでの抗腫瘍効果を確かめた後、in vivoでI-RNAと脾細胞の他、3M KClの抽出癌抗原を併用する事により、establishedの腫瘍でも、その有効性が認められ、現在は、転移、再発例でもI-RNA感作リンパ球の他、自家癌抗原の併用も試みている。以下、これらの治療による長期生存例や興味ある症例について5例を呈示した(略)。それにつけても、Paramedicalの進歩が臨床研究に大きな影響を及ぼす。本療法が開始された1970年代初めはヘマセルによる赤沈促進法と云う誠に原始的な方法で白血球を分離し、I-RNA感作リンパ球を調整していたが、1978年にはHemonetex、1982年にはIBM2997型の血液成分の自動分離装置が設置され、リンパ球の採取は飛躍的に進歩した。最近では遺伝子工学等の進歩により大量生産が可能となったInterferonやIl-2等の併用でI-RNA療法がより強力な免疫療法となり得るか否かについても検討しつつある。以上述べた一連の研究は基礎研究と臨床的研究が比較的良く噛み合い、step by stepで発展して来たものの一つと云えよう。然し、次の人工食道に関する研究はその逆の例として呈示する。

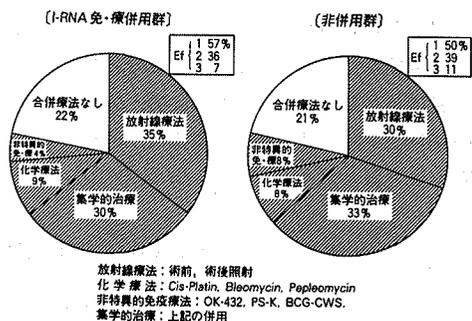


図11 両群における合併療法の頻度

#### 4. 体内人工食道の移植に関する研究<sup>12)</sup>

本研究は食道癌手術の簡素化と手術侵襲の縮小化を目指して始められた。云うまでもなく、人工材料を体内に移植する場合、その材質に毒性、抗原性、発癌性等のない事が必須条件となり、このような材質自体に関わる研究は我々臨床医の域を遙かに越えたものであり、理工学系の研究者の研究成果を期待する以外ない。

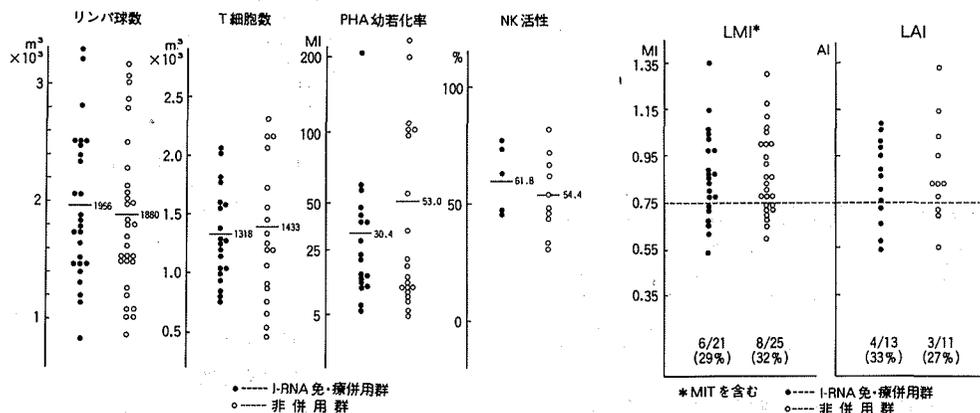


図12 両群におけるリンパ球活性、LMI、およびLAIの比較(入院時)

先づ体内移植の諸条件を殆んど満たすものとして開発された富士高分子工業社製のファイコンを原材料とし、吻合法を検討するため3種類の人工食道を試作した。研究は犬を用いて行われ、開胸後胸腔内食道を部分切除、その欠損部に人工食道を端々吻合で移植した。その結果、3種類の吻合法別では殆んど差がなく、1年以上の長期生存犬は16匹中7匹、44%の成功率であった。早期死亡例の死因の殆んどは人工食道吻合部の縫合不全による膿胸であった。長期生存犬は最長7年2カ月まで経過観察、何ら異常なく元気に生存したのを確認後、sacrificeし、人工食道移植部の所見を肉眼的並びに顕微鏡的に観察した(図13)。

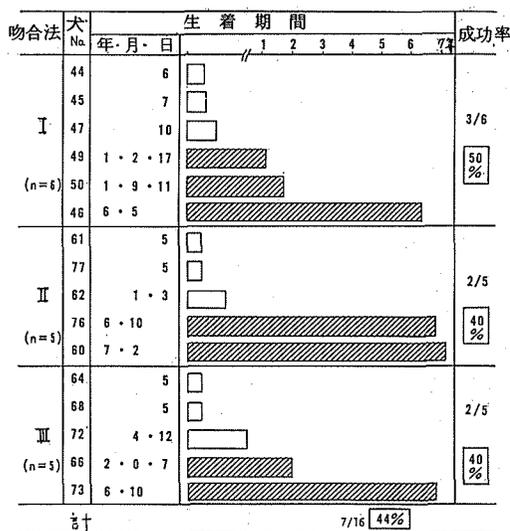


図13 胸腔内人工食道移植の吻合法別にみた成功率

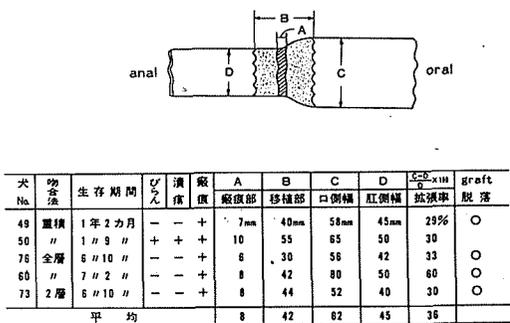


図14 人工食道移植後長期生存犬の剖検所見

なお人工食道は通常、術後3カ月目頃までは生着状態も良く保たれるが、X線透視でみると人工食道の外側を造影剤が薄く流れるようになり、かかる所見が出ると人工食道は早晩、嘔吐等により自然排出される。図13は長期生存犬の食道所見をまとめたもので、人工食道縫着部は線状の瘻痕形成を認める以外は正常の食道粘膜よりなり、瘻痕部の口側はやや拡張しているが、組織所見をみると、内面は粘膜上皮で完全に覆われ、両端からは筋層が延びて来ており、食道腺の形成も認められる。炎症性的変化は全く認められなかった(図14)。以上の結果から、44%と云う低い成功率を高める事が出来れば臨床応用も可能となる事が示唆された。その目的で新たに東レ中央研究所の試作品で、polyurethaneの内面に親水性 polymer を代用粘膜として貼り付け、外面を、polyethylen mesh で被覆したものや、京・セラバイオセラム開発部で試作して頂いたものを Dacron mesh で被覆したもの等を追試してみたが、その実験成績は前者で17例中9例(53%)、後者では14%の成功率より得られなかった(表4a,b)。以上の成績は長期生着さえ得られれば、充分臨床応用が可能である事は確められたものの、最も基本的な生着率の向上が未だ低いいため臨床応用が出来ずにいる典型的な例と言えよう。

表4-a 東レ・製人工食道の胸部食道への移植成績

No.	材質	型	生存期間	死因	成着率	移植片の残存
1	ウレタン+ヒドロ	内筒重積	44日	下痢	6/10	+
2	"	端端2層	2カ月	解剖		+
4	"	内筒重積	5・1カ月	"		
5	"	"	6カ月	"		
7	"	端端2層	5・2カ月	大動脈破裂		+
8	"	端端1層	3・7カ月	栄養不良		60%
9	"	内筒重積	2・5カ月	膿胸		+
11	"	端端2層	10日	縫合不全		+
13	"	端端1層	7日	"		+
21	"	内筒重積	4日	"		+
3	ウレタン	端端1層	7・2カ月	解剖	3/7	+
6	"	端端2層	1日	不明		+
10	"	端端1層	2日	窒息死		43%
12	"	内筒重積	14日	縫合不全		+
14	"	"	2カ月	解剖		
23	"	端端1層	1・2カ月	膿胸		+
24	"	内筒重積	3カ月	縦痙攣		+
計					9/17	(53%)

表4-b 京・セラ製 アルミナセラミック H・D型人工食道の移植成績

成着率	1/7	14%
-----	-----	-----

### 5. 癌患者の心理反応と免疫応答能

最後に極く最近開始され、看護研究と関わりを持つ研究について述べる。近年欧米において癌患者の癌に対する心理反応と予後との関連性を論じた文献が散見されるようになった。その一つとして New England Journal of Medicine に Greer らの報告したものを紹介する。それによると、stage I, II の乳癌患者で単純乳房切断術後、Hamilton rating scale, Cain & Foulds の hostility test, Eysenk personality inventory 等の心理テストを用い、各患者の自己癌に対する心理反応を表5のように4型に分類し、5年後の生存率をみた所、拒否群および積極的に闘う群では癌死したのはそれぞれ1例のみであったが、静かに受容する群、無力的・絶望的群では高い癌死率をみたと云う。我々の中枢神経系機能において、例えば自律神経調節機構における Catecholamine や Vaso pressin 等、生理活性物質の関与が解明されつつあるものもあるが、精神活動を左右する生理活性物質については依然殆んど不明である。そこで客観的指標と成りうるもの一つとして癌患者の各種免疫応答能を入院時に測定し、これと癌患者の入院時の心理的背景因子との関連性を観察する

表5 乳癌患者の心理反応と術後5年の遠隔成績 (Stage I, II)

手術後3ヶ月目の 精神反応	5年後の結果			計
	生存 再発なし (n=28)	生存 再発あり (n=13)	死亡 (n=16)	
拒否	7	2	1	10
積極的に闘う	8	1	1	10
静か(ストイック) に受容	12	10	10	32
無力的, 絶望的	1	—	4	5

(S.Greer, et al)

拒否 (Denial) :

自己疾患を悪性のものと認めない。手術は予防意図で行われたものと信じ、自己疾患についての話題を避ける。

積極的に闘う (Fighting spirit) :

高度な楽観性。乳癌についての情報を集め、癌征服に向けた生活設計。沈んだ様子は見せない。

静かに受容 (Stoic acceptance) :

自己疾患に無とん着、症状の無い限り質問もなく、常に平静。

無力的, 絶望的 (Feelings of helplessness/hopelessness) :

自己疾患の診断に覆没、死への恐怖感大、全ての希望を捨てたような言動。

ことにした。特に最近定量的測定が可能となったリンパ球のsubsetをLeuシリーズの Monoclonal 抗体と FACSを用い測定した。心理テストとしては現在広く用いられている矢田部-Gilford 性格試験 (Y-Gテスト), Cornel Medical Index (CMI) テスト, および Manifest Anxiety Scale (MAS) テストを用いた (表6)。

表6. 免疫学的検査項目および心理反応テストの種類  
免疫応答能

(リンパ球活性)

リンパ球数

PHA幼若化率

リンパ球サブセットの解析

#### 1. 使用モノクローナル抗体

Leu-4, Leu-2a, Leu-3a  
(Becton Dickinson社)  
B1 (Coulter社)

#### 2. FACS-analyzerにより解析

Monoclonal antibody	Predominant reactivity
Leu-4	T cell
Leu-2a	suppressor/killer T
Leu-3a	helper/inducer T
B1	B cell

NK細胞

(血清学的所見)

Ig G A M

IAP

CEA

(皮内反応)

ツ反

PHA

Su Ps

心理テスト

Y-Gテスト

CMIテスト

MASテスト

未だ始めたばかりで検索対象は各種癌患者53例 (表7) で、Y-Gテストの型分類に見られる如く、心理テ

トの面でも大きい片寄りがみられる(表8)。先ずY-Gテストで癌患者を情緒安定・社会適応群と情緒不安定・社会不適応群の2群に大別して各種免疫能と比較してみると、T細胞数は前者で低く、特にHelper/Inducer T細胞の較差が著明であった。然しその他の免疫能では殆んど差がない(図15)。

表8 Y-Gテストによる性格特性

A型 (Average type)	16例
平均型	
B型 (Blast type)	6
不安定, 不適応	
積極型	
C型 (Calm type)	6
安定, 適応	
消極型	
D型 (Director type)	22
安定, 積極型	
E型 (Eccentric type)	3
不安定, 不適応	
消極型	

表7 心理テストの検索対象

	男性	女性	計
肺 癌	5例	例	5例
食 道 癌	2		2
胃 癌	5	5	10
肝・胆・膵癌	3	2	5
大 腸 癌	10	14	24
乳 癌		6	6
甲状腺癌		1	1
計	25	28	53

- 情緒安定, 社会適応 (ACD) : n = 44
- 情緒不安定, 社会不適応 (BE) : n = 9

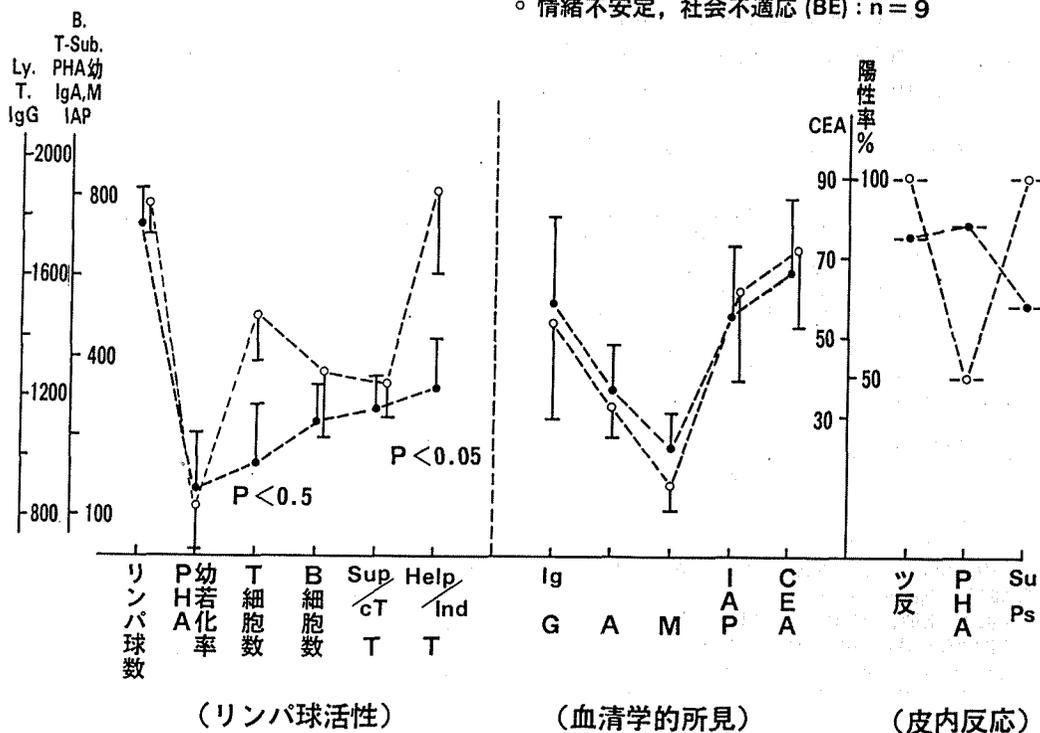


図15 癌患者のY-Gテストと免疫能

表9 癌患者のMASテストと免疫能

Group1 : 低不安群 (13点以下), n = 4  
 Group2 : 中不安群 (14~29点), n = 38  
 Group3 : 高不安群 (30点以上), n = 11

Group	Ly.	PHA 幼若化	T- cell	B- cell	Sup cT	Help Ind	NK 活性	I g G	A	M	CEA	I A P	ツ反 PHA Su-Ps (陽 性率)
1	1703	80	1151	203	169	284	22	1367	283	168	114	525	91%
	± 424		± 304		± 304			± 223	± 62	± 54	± 117	± 257	75 88
2	1886	179	1141	279	301	446	32	1416	308	149	43	553	71
	± 623	± 81	± 546	± 164	± 164	± 409	± 9	± 375	± 104	± 87	± 107	± 373	70 58
3	1564	102	786	244	168	267	25	1485	302	135	6	525	100
	± 508	± 83	± 380	± 198	± 91	± 140	± 11	± 431	± 97	± 61	± 10	± 233	100 100 100
			1, 2-3 P<0.25		2-3 P<0.25								

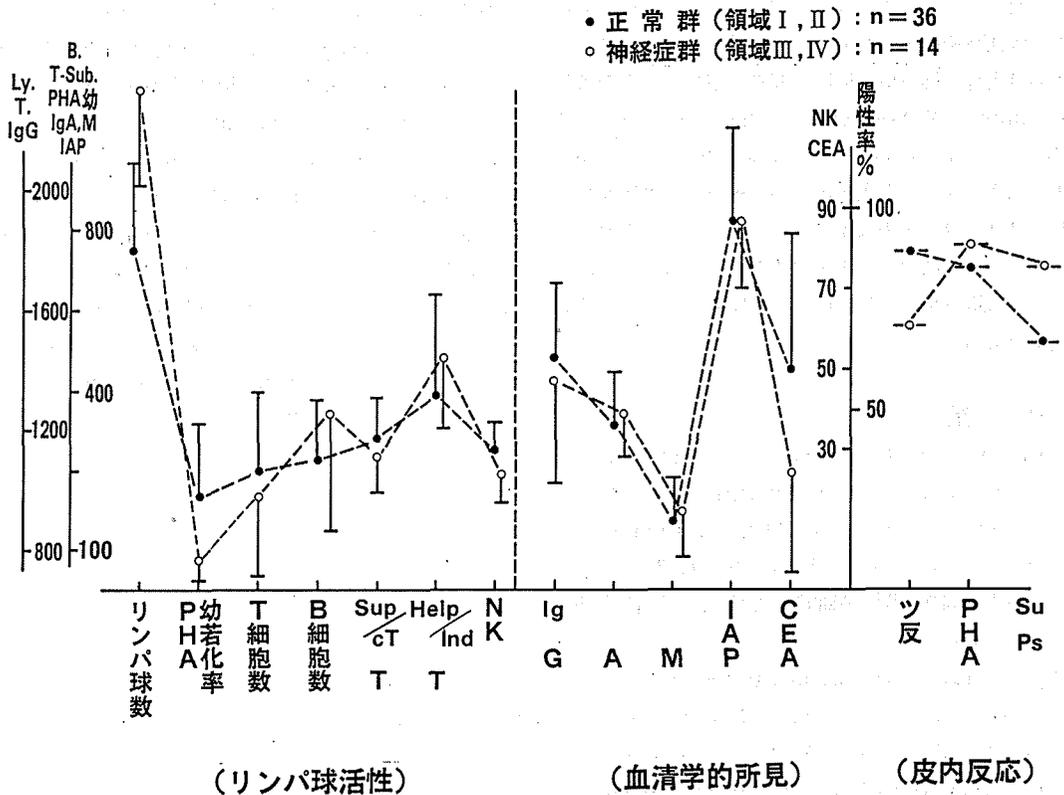


図16 癌患者のCMIテストと免疫能

次にCMIテストで癌患者を領域Ⅰ・Ⅱの正常群、領域Ⅲ・Ⅳの神経症群に2分して各種免疫能との関連性をみたが、ここでは両群間に有意差を認めない(図16)。MASテストで癌患者を3つのgroupに分けてみると、T細胞は高不安群で低い傾向にあり、supressor/cytotoxic killerT細胞は中不安群と高不安群の間に較差を認めたが、他の免疫能では大差ない(表9)。申すまでもなく、リンパ球のsubsetは癌腫によっても差があり、手術侵襲等によっても大きく影響される事も我々は認めている。従ってこれらの研究は今後症例数の増加や、検索時期をより細分化する事等により、より詳細な検討が可能となるものと考えている。以上、私が従事して来た自験研究のささやかな成績の大略を述べたが、一臨床医としてあくまで臨床応用を目指して進めた基礎研究も、臨床応用が可能となったものは極く一部に過ぎない。然し、臨床研究には基礎研究が不可欠のものであり、その地道な努力なしには臨床応用は不可能であると言う極めて常識的な結論となった。又、ここで自験研究を省みる時、石川名譽教授、鯉江教授始め、弘前大学第1外科の諸先輩の絶ゆまめ御指導、御鞭撻、協同研究者の諸兄、学内の各教室、市内国・公立病院外科、各社の研究機関およびUCSD Surgical Oncologyの諸先生、Laborant、更には古くからの友人等の暖かい御協力、御援助なくしては到底遂行出来なかったものであり、この機会をお借りし、深甚の謝意を表する次第である。又、司会の労をお取り頂いた伊藤前会長に厚くお例申し上げる次第である。

## 文 献

- 1) Studies on the estimation of cancer cells in blood by acridine orange fluorescence microscope method. M.Fukushima,et al. Tohoku J. exp. Med. 77: 164, 1962.
- 2) 血中癌細胞に関する研究。福島松郎 弘前医学19: 1, 1967
- 3) A study on the sensitivity test of cancer cells to anticancer drugs. M.Fukushima,et al. Tohoku J. exp. Med. 89: 251, 1966
- 4) Immunological response of splenic subcellular fraction obtained from induced Yoshida sarcoma-resistant animals. M. Fukushi-

- ma,et al. Tohoku J. exp. Med. 99:247, 1969
- 5) Passive transfer of the resistance to tumor with RNA. M.Fukushima,et al. Tohoku J. exp. Med. 112, 155, 1974.
- 6) Immunological responsiveness and adjunct immunotherapy in lung cancer. M.Fukushima,et al. Jap. J. Surg. 8: 300, 1978
- 7) Experimental and clinical studies on toxicity of xenogeneic tumor-specific immune ribonucleic acid. M.Fukushima,et al. Tohoku J.exp.Med. 128, 285,1979.
- 8) Antitumor effect of allogeneic lymphocytes sensitized with tumor-specific immune RNA on human cancer cells. M.Fukushima,et al. cell. Molecul.biolog. 25: 39, 1979.
- 9) Specific immunotherapy for non-curatively resected gastric cancer Y.Ishikawa, et al. Jap. J. Surg. 9, 180, 1979.
- 10) Immunotherapy of a murine colon cancer with syngeneic spleen cells,immune RNA and tumor antigen. M.Fukushima,et al. Int. J. Cancer 29: 107, 1982.
- 11) Antitumor effect of syngeneic spleen cells treated with immune RNA and tumor antigen. M.Fukushima,et al. Int. J. Cancer 29: 113, 1982
- 12) Seven-year follow-up study after the replacement of the esophagus with an artificial esophagus in the dog. M.Fukushima,et al. Surgery 70: 70, 1983