
原著

肺小細胞癌切除症例の免疫組織学的検討

新潟大学医学部第二外科（主任：江口昭治教授）

中山 健 司

Clinicopathological Study of 41 Resected Small Cell Lung Carcinomas

Kenji NAKAYAMA

*Department of Second Surgery,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shoji EGUCHI)*

Using histopathological method, we analyzed the relationships among the subtypes, localization of the tumors, chemotherapeutic effects, and prognosis of the diseases in 41 small cell lung carcinoma patients surgically resected in our department and Nishi-Niigata Hp. Keratin, epithelial membrane antigen (EMA) and carcinoembryonic antigen (CEA) were used as markers of epithelial cells, gastrin releasing peptide (GRP), chromogranin A (chr. A), neuron-specific enolase (NSE) and Leu 7 were used as markers of neuroendocrine cells, and c-myc, p53 were used. Patients were classified into 3 subtypes: 1) oat cell carcinoma (OAT), 2) intermediate cell type (INT), and 3) small cell carcinoma with large cell component (SC/LC) according to the Radice's criteria. Immunohistological positive rates are as follows. Keratin 60%, EMA 84%, CEA 74%, GRP 62%, chr. A 47%, NSE 97%, Leu 7 62%, p53 32%, c-myc 49%. There were no differences in percentages of positive staining among the subtypes and the localization of the tumors. The cases of positive staining for GRP and the cases of negative staining for keratin were reactive for chemotherapy. The mean 5-year survival was greater in patients with negative staining for chr. A than in patients with positive staining for chr. A. chr. A might be a prognostic factor for SCLC.

Key words: clinicopathological study, small cell lung carcinoma, chromogranin A, prognostic factor

免疫組織学的検討, 肺小細胞癌, クロモグラニンA, 予後因子

Reprint requests to: Kenji NAKAYAMA,
Department of second surgery,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町1番町
新潟大学医学部外科学第二教室
中山 健 司

はじめに

肺小細胞癌は進行速度が急速で、リンパ行性、血行性転移を来しやすい予後不良の癌であるが、肺癌の中では化学療法、放射線療法に対する感受性が最も高い。これは肺小細胞癌が神経内分泌細胞や上皮細胞に多様に分化するという極めて特異な性質を有することと関係があるものと思われる。今回著者は、肺小細胞癌切除症例を免疫組織染色し、化学療法の効果、予後との関係を検討したので報告する。

対象および方法

1975年7月より1992年12月までに新潟大学第二外科および国立療養所西新潟病院外科において手術を施行した肺小細胞癌症例44例のうち、術前化学療法により切除標本に癌遺残を認めなかった2例、切除標本の紛失した1例を除く41例を対象とした。

組織亜型は Radice ら¹⁾ の分類に従い、燕麦細胞癌 (oat cell carcinoma: OAT)、中間細胞型 (intermediate cell type: INT)、大細胞型 (small cell carcinoma with large cell component: SC/LC) の3型に分類した。OAT と INT は WHO (1981年) 分類²⁾ に従って分類し、SC/LC の組織像としては小細胞癌の組織像の中に大型の腫瘍細胞が集まった像を呈し、その大型腫瘍細胞は豊富な細胞質、クロマチン構造が疎で明るい核および明瞭な核小体を有するものとした。

対象症例の内分けは男性35例、女性6例で年齢は39歳から77歳、平均63.3歳で、組織亜型は OAT 8例、INT 30例、SC/LC 3例で、術後病理病期分類ではⅠ期18例、Ⅱ期2例、ⅢA期12例、ⅢB期4例、Ⅳ期5例であった。

免疫組織染色は avidin-biotin-peroxidase complex 法 (ABC 法) を用いて行い、肺小細胞癌の生物学的特性を考へて上皮細胞、神経内分泌細胞及び癌関連遺伝子に対する一次抗体を用いて行った。上皮細胞のマーカーとして抗 Keratin 抗体 (Boehringer Mannheim)、抗 epithelial membrane antigen (EMA) 抗体 (ニチレイ)、抗 cartinoembryonic antigen (CEA) 抗体 (Caltag)、神経内分泌細胞のマーカーとして抗 gastrin releasing peptide (GRP) 抗体 (Dako)、抗 chromogranin A (chr. A) 抗体 (Boehringer Mannheim)、抗 neuron specific enolase (NSE) 抗体 (コスモバイオ)、抗 Leu 7 抗体 (Becton Dickinson)、癌遺伝子として抗 c-myc 抗体 (Medac)、癌抑制遺伝子として抗 p-53 抗体 (Oncogen

Science) のあわせて9種類の一次抗体を選択した。

切除標本のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより 3 μ m の切片を作成し、キシレンエタノール系列により脱パラフィンした後、0.3%過酸化水素加メタノールに30分浸し内因性ペルオキシダーゼ阻止を行った。次に非特異的免疫反応を抑制するため正常ウマ血清またはヤギ血清で処理した後、一次抗体を4℃で一晩反応させた。一次抗体の希釈濃度は以下の通りであった。すなわち、keratin 100倍、EMA working dilution, CEA 10倍、GRP 300倍、chr. A 250倍、NSE 20倍、Leu 7 working dilution, c-myc 600倍、p-53 100倍であった。翌日二次抗体として、ビオチン化抗マウス IgG ウマ IgG またはビオチン化抗ウサギ IgG ヤギ IgG を室温で30分間反応させた後ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンと20分間反応させ、ベンチジン反応を5分間行い発色させた。核染色にはメチルグリーンを用いた。

免疫染色の結果は腫瘍細胞のすべてが陰性であったものを(－)とし、陽性所見を示したものは3段階にわけた。すなわち全体の10%以下の腫瘍細胞が陽性を示すものを(1+)、10%～50%が(2+)、50%以上の場合を(3+)とした。

術後の遠隔成績は Kaplan-Meier 法によって算出し、生存率の有意差検定は generalized Wilcoxon test にて行い、また2群間の差の統計学的検定は χ^2 検定にて行った。いずれも危険率5%未満を統計的に有意と判定した。

結 果

肺門型と肺野型との局在別に組織亜型を検討すると、OAT は肺門型4例、肺野型4例、INT は肺門型4例、肺野型26例で OAT は肺門型に有意に多かった(表1)。

各一次抗体による免疫染色陽性率を組織亜型別に検討したが、各亜型間で染色率に大きな違いは認められなかった。全体的には上皮細胞のマーカーの EMA, CEA、神経内分泌細胞のマーカーの NSE が高頻度に染色さ

表1 組織亜型と局在

亜 型	局 在	
	肺 門	肺 野
OAT	4 例	4 例
INT	4 例	26例
SC/LC	1 例	2 例
計	9 例	32例

れた。特に NSE は、程度の差はあるものの 1 例を除く全例に染色陽性であった。これに対し、chr. A、p-53、c-myc では陽性率が低く、p-53 ではわずか 3 分の 1 の症例しか染色されなかった（表 2）。

これをさらに肺門型と肺野型の局在別に細分化してみたが、大きな特徴は見いだせなかった（表 3）。

1978 年の症例で 1 例、また 1983 年以降の症例では原則として術前に CAVE (cyclophosphamide, adriamycin, vincristin, etoposide) を中心とした術前化学療法を施行している。術前に化学療法を施行した症例 19 例と化学療法未施行 22 例とを、全体的に染色性の高い EMA と NSE を除いた 7 種類の抗体で染色性を比較検討した。免疫染色の結果は腫瘍細胞の全てが陰性であったものを（－）とし、陽性所見を示したものを前記のごとく 3 段階に分けた。化療施行例では、p-53 の染色率がわずかに低い傾向にあるものの、未施行例と比較して有意な差異は認められなかった（表 4）。

化療効果と免疫染色との関係を keratin と GRP で検討した。化療効果の判定は肺癌取扱い規約による、原

発性肺腫瘍の治療効果の組織学的判定基準に従った。すなわち癌細胞、癌組織に治療による変性、壊死等の形態学的変化を認めない場合を Ef. 0、癌の約 2/3 以上が生存しうると判断される癌細胞で占められている場合を Ef. 1a、癌の 1/3 以上 2/3 未満に生存しうると判断される癌細胞が認められる場合を Ef. 1b、癌の 1/3 未満に生存

表 2 組織亜型と免疫染色陽性率

	OAT	INT	SC/LC	計
keratin	50%	62%	67%	60%
EMA	71%	89%	67%	84%
CEA	63%	70%	67%	74%
GRP	57%	70%	0%	62%
chr. A	38%	48%	67%	47%
NSE	100%	96%	100%	97%
Leu7	33%	64%	100%	62%
P-53	43%	32%	0%	32%
c-myc	43%	52%	33%	49%

表 3 局在、組織亜型と免疫染色陽性率

	肺 門 型				肺 野 型			
	OAT	INT	SC/LC	計	OAT	INT	SC/LC	計
keratin	25%	75%	100%	56%	75%	60%	50%	32%
EMA	50%	100%	100%	78%	100%	87%	50%	86%
CEA	50%	100%	100%	67%	75%	70%	50%	69%
GRP	33%	50%	0%	38%	75%	74%	0%	69%
chr. A	25%	75%	100%	56%	50%	43%	50%	45%
NSE	100%	75%	100%	100%	100%	96%	100%	97%
Leu7	33%	75%	100%	63%	33%	62%	100%	62%
P-53	33%	50%	0%	38%	50%	29%	0%	30%
c-myc	67%	50%	100%	63%	25%	52%	0%	45%

表 4 化学療法の有無と免疫染色との関係

陽性率	化 療 後 (19例)					化 療 未 (22例)				
	(－)	(1+)	(2+)	(3+)	(1～3+)	(－)	(1+)	(2+)	(3+)	(1～3+)
keratin	37%	26%	21%	16%	63%	43%	19%	33%	5%	57%
GRP	41%	6%	41%	12%	59%	40%	40%	20%	0%	60%
chr. A	53%	18%	29%	0%	46%	52%	19%	24%	5%	48%
CEA	41%	12%	6%	41%	59%	29%	43%	14%	14%	71%
Leu7	47%	20%	27%	7%	54%	32%	42%	21%	5%	68%
P-53	83%	17%	0%	0%	17%	52%	20%	25%	0%	45%
c-myc	53%	24%	18%	6%	48%	50%	5%	35%	10%	50%

しうると判断される癌細胞が残存している場合を Ef. 2, 癌細胞がまったく認められないか, 残存していても生存しえないと判断される場合を Ef. 3 とした.

keratin では Ef. 0 の4例のうち3例は陽性率 (2+) あるいは (3+) の強陽性例であるが, Ef. 1a 以上の15例のうち11例は (－) あるいは (1+) の陰性例か弱陽性例であった. また (－) あるいは (1+) の12例のうち11例は Ef. 1a 以上であり, (2+), (3+) の7例中3例は Ef. 0 であった (表 5).

一方, GRP でみてみると, Ef. 0 の4例は全例 (－) あるいは (1+) であるが, Ef. 1a 以上の13例のうち9例は (2+) あるいは (3+) の強陽性群であった. 逆に (2+), (3+) の強陽性群の9例は全て Ef. 1a 以上であり, (－), (1+) の陰性あるいは弱陽性例の8例のうち4例は Ef. 0 と判定された (表 5).

次に術後5年以上の長期生存例の染色性について検討した. 5年以上の長期生存例は8例あり組織亜型は全て INT で, 全例 1983 年以降の症例であった. 手術根治度別でみてみると絶対的治癒切除5例, 相対的治癒切除2例, 絶対的非治癒切除1例であった. 術後病理病期分類ではⅠ期6例, ⅢA 期1例, ⅢB 期1例で, ⅢB 期の1例は絶対的非治癒切除となった症例であった (表 6).

一方, 1983 年以降の相対的治癒切除以上の根治度を

有する死亡症例は5例あり, 組織亜型は OAT 1例, INT 3例, SC/LC 1例で, 根治度は絶対的治癒切除2例, 相対的治癒切除3例であった. Ⅰ期1例, ⅢA 期3例, ⅢB 期1例であった (表 6).

長期生存例と上記死亡例とで免疫染色の違いを検討した. 9種類の一次抗体による染色のうち両者の陽性率に違いがあったのは chr. A であった. 長期生存例では8例のうち1例のみが陽性であったのに対し, 死亡例では5例全例が陽性であった (表 7).

このため chr. A は予後決定因子になりうるかを検討するために, 治療成績の向上した 1983 年以降の症例を対象に, chr. A 陽性群と陰性群とで生存率を比較した. 全症例でみると, chr. A 陽性例と陰性例の5年生存率はそれぞれ35%, 66%であり陰性例の予後が良好の

表 6 長期生存例と死亡例の免疫染色の関係
5 生例

	組織型	根治度	病 期
8 例	全例 INT	絶治 5 例 相治 2 例 絶非 1 例	Ⅰ 6 例
			Ⅱ 0 例
			ⅢA 1 例
			ⅢB 1 例
			Ⅳ 0 例

1983 年以降の相治以上の根治度を有する死亡症例

	組織型	根治度	病 期
5 例	OAT 1 例 INT 3 例 SC/LC 1 例	絶治 2 例 相治 3 例	Ⅰ 1 例
			Ⅱ 0 例
			ⅢA 3 例
			ⅢB 1 例
			Ⅳ 0 例

表 7 長期生存例と死亡例の染色率

	長期生存例	死 亡 例
keratin	4/8 (50 %)	3/5 (60 %)
EMA	7/8 (88 %)	5/5 (100 %)
CEA	4/8 (50 %)	5/5 (100 %)
GRP	4/8 (50 %)	2/5 (40 %)
chr. A	1/8 (13 %)	5/5 (100 %)
NSE	8/8 (100 %)	5/5 (100 %)
Leu7	4/8 (50 %)	4/5 (80 %)
P-53	1/8 (13 %)	0/5 (0 %)
c-myc	4/8 (50 %)	1/5 (20 %)

表 5 治療効果と免疫染色との関係

keratin	陽 性 率				
	(－)	(1+)	(2+)	(3+)	計
ef. 0	0	1	2	1	4
ef. 1a	2	2	0	0	4
ef. 1b	0	1	0	0	1
ef. 2	4	1	2	2	9
ef. 3	1	0	0	0	1
計	7	5	4	3	19

GRP

治療効果	陽 性 率				
	(－)	(1+)	(2+)	(3+)	計
ef. 0	3	1	0	0	4
ef. 1a	2	0	2	0	4
ef. 1b	0	0	1	0	1
ef. 2	1	0	4	2	7
ef. 3	1	0	0	0	1
計	7	1	7	2	17

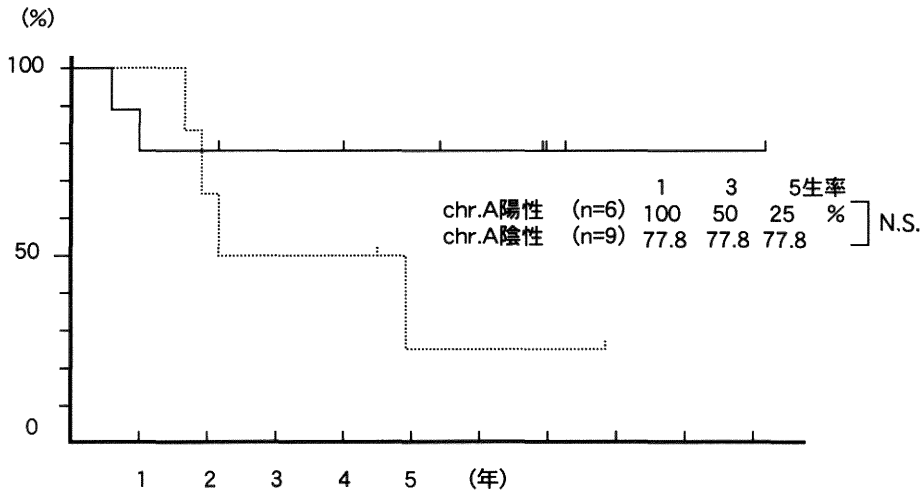


図 1 chr. A 陽性症例と陰性症例の生存曲線
(stage I 1983 年以降)

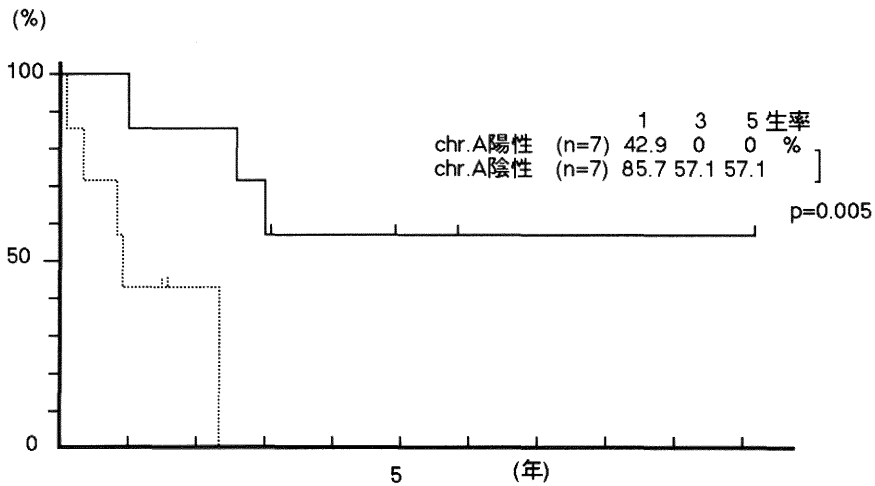


図 2 chr. A 陽性症例と陰性症例の生存曲線
(stage III, IV 1983 年以降)

傾向を示したが、統計学的に有意差は認められなかった。これを病期別にみると、I期の陽性群6例の1年、3年、5年生存率はそれぞれ100%、50%、25%であるが、陰性群9例ではそれぞれ77.8%、77.8%、77.8%であり、有意差はないもののやはり陰性群で予後良好の傾向を示した(図1)。II期は2例しかなく比較検定はできなかったが、III期、IV期症例では陽性群7例の1年、3年、5年生存率はそれぞれ42.9%、0%、0%で、陰性群7例のその85.7%、57.1%、57.1%に比し統

計学的に有意に予後が不良であった(図2)。

考 察

肺癌の組織型の中で、肺小細胞癌は進行速度が速くリンパ行性、血行性転移の頻度の高いきわめて悪性度の高い腫瘍であるが、化学療法の進歩により最近、治療成績の著しい向上がみられている腫瘍の1つである。

また肺小細胞癌は、内胚葉由来の気管支、肺上皮の stem cell 由来で、神経内分泌細胞へ分化する特徴を有する

一方、上皮細胞への分化傾向も有する、肺癌の中でも特異的な腫瘍である。

肺小細胞癌の組織亜型は1981年のWHO分類によると oat cell carcinoma (OAT), intermediate cell type (INT), combined oat cell carcinoma の3型に分類される¹⁾が、Radice ら²⁾によると肺小細胞癌の症例の中には large cell carcinoma に類似する大型の腫瘍細胞が混在する症例があり、それらを small cell carcinoma with large cell component (SC/LC) と一括して亜型分類している。SC/LC は典型的な肺小細胞癌に比し、化学療法に対する感受性が低く、化学療法による予後も不良といわれている。今回我々の免疫染色の対象となった肺小細胞癌症例の組織亜型別の割合は OAT 8例 (19.5%), INT 30例 (73.2%), SC/LC 3例 (7.3%) と他の報告例に比し SC/LC 症例数が少なかったが、これは全例で41例という限られた症例数による症例の偏りが1つの要因と思われた。

組織亜型と腫瘍局在との関係では OAT は肺門型に、INT は肺野型に多かったがこれは諸家の報告と一致していた。

免疫組織学的に検討してみると、肺小細胞癌全体では GRP の染色率が一番高いという報告もあるが³⁾⁴⁾、今回の検討で最も染色率が高かったのは NSE で、次いで高かったのは上皮細胞のマーカーである EMA で、次に CEA であった。NSE, EMA の染色性が高いという傾向は堀内⁵⁾の報告と一致していた。逆に染色率が低かったのは p-53 で全体の 1/3 しか染色されず、これは Barbareschi ら⁶⁾の報告と異なっていた。p-53 遺伝子は第17番染色体短腕上に存在する癌抑制遺伝子で、さまざまな悪性腫瘍において高頻度にその異常が認められ、小細胞癌では80%以上にその異常が認められるという報告⁷⁾がある。また p-53 蛋白の蓄積している症例は予後不良との報告もある⁸⁾⁹⁾。今回の検討では p-53 陽性率が少なかったためにその予後との関係も検討することができなかったが、これは今回扱った症例にたまたま p-53 染色陽性例が少なかったのか、あるいは標本の固定の良し悪しによる染色性の違いなのか、いずれかの可能性があるものと思われた。

組織亜型と免疫染色陽性率との関係では、上皮細胞のマーカーである keratin は INT で高頻度に染色されるという報告¹⁰⁾や、上皮性マーカーは non-oat cell type に多いという報告¹¹⁾、あるいは CEA は INT で高頻度で染色されるという報告¹⁹⁾がみられるが、今回の検討では keratin, EMA, CEA の上皮細胞のマーカーは

全般的に INT に染色率が高い傾向があるものの組織亜型の間に大きな差異は認められず、神経内分泌細胞のマーカーの染色率も組織亜型間で有意差はみられなかった。これは、組織亜型分類にわずかの違いはあるものの、下里¹²⁾、Nomori¹³⁾、吉沢¹⁴⁾らの NSE や GRP の neuroendocrine marker の陽性率には組織亜型間で差がないとした報告と一致していた。

化学療法の反応性と免疫染色率との関係を検討してみた。堀内⁵⁾によれば肺小細胞癌では medium sized keratin が陰性あるいは弱陽性の症例では化学療法の効果が高いと報告している。また小松ら¹⁵⁾も同様に keratin 染色陽性例に比較し、陰性例は化学療法に対する反応性が高い傾向があると報告している。また、野守ら¹⁶⁾によれば肺小細胞癌の中でも GRP 陽性細胞は化学療法や放射線療法に対する感受性が高いと推定している。これらの報告では化学療法の反応性の効果の判定を画像上の奏効度により評価しているが、今回の検討では、化学療法の反応性を、切除肺の永久標本を基に肺癌取り扱い規約の原発性肺腫瘍の治療効果の組織学的判定基準に従って行った。

これによると keratin 陰性あるいは弱陽性例では化学療法の効果が強く強陽性例では効果が低いという同様の結果が得られた。今回の検討では化学療法施行例と未施行例とで keratin の染色性に違いがみられないことから、化学療法により keratin 合性能を有する細胞が脱落したとは考えにくく、むしろ化学療法に反応する腫瘍細胞は keratin 合成能に乏しい未分化な細胞が多いと考えたほうが妥当かもしれない。しかし、一方では肺小細胞癌における keratin の発現と化学療法の効果とは無関係との報告¹⁷⁾もある。これは keratin にはさまざまな分子量をもつものがあることも原因の1つと考えられ、今後抗体の種類を一致させて検討する余地が残されているものと思われる。

一方神経内分泌細胞のマーカーである GRP による検討では、GRP 強陽性例では、陰性あるいは弱陽性例に比し化学療法の効果が高いことが示唆された。

GRP は最近、気管支上皮細胞と肺小細胞癌細胞の増殖因子として注目されており¹⁸⁾、このことから考えても GRP 陽性細胞の多い腫瘍では化学療法の効果が高いことは説明がつくと思われる。

他の文献によれば OAT は神経内分泌細胞の性質を、INT は上皮細胞の性質をより強く表しているとの報告¹⁹⁾があるが、今回の検討では統計学的有意差はないものの GRP はかえって INT に染色率が高い結果が得られ、

他の神経内分泌細胞のマーカーも組織亜型間で有意の染色性の差は認められなかった。また、上皮細胞のマーカーでも同様に組織亜型間で差を指摘することはできなかった。これは今回の対象症例の中に OAT の占める割合が少なかったことが原因の 1 つと考えられ、今後症例数を増やして再検討する必要があると思われた。

一方、長期生存例では chr. A 陰性例が多く、いずれの病期の生存率をみても chr. A 陰性例のほうが陽性例に比し予後が良好であった。

chr. A はカテコラミン顆粒内に存在する水溶性蛋白であり、約 68,000 の分子量をもち主として副腎髄質に存在し、カテコラミンの貯蔵、放出を調節しているものと考えられている²⁰⁾。chr. A を肺小細胞癌と非小細胞癌とを生検時点で区別するのに有用なマーカーとする報告¹³⁾はみられるが、現在までのところ、chr. A の免疫染色性を肺小細胞癌の予後因子として論じた報告はない。しかし他の悪性腫瘍と chr. A との関係を論じた報告は散見され、肺の大細胞癌では chr. A 陽性腫瘍細胞は doubling time が短く悪性度が高いといわれている²¹⁾。また乳癌では、chr. A 陽性例は若年者が多く、予後不良の傾向にあるという報告²⁰⁾がある。chr. A の癌細胞内での存在意義が未だ明確でない現在、その存在の有無が癌の悪性度といかにかかわっているかを推定することは困難であるが、今回の検討では免疫組織学的に chr. A 陽性の肺小細胞癌症例は陰性例に比し予後不良の傾向にあり、chr. A は肺小細胞癌の予後決定因子のひとつとして重要な役割を果たす可能性があるものと思われた。今回の検討では術前組織生検による確定診断のついていない症例も含まれていることから、組織生検材料を用いた免疫染色は行っておらず、組織生検による染色性と術後組織標本による染色性とを比較検討することはできなかったが、今後組織生検材料による検討を加えることによりそれが術後組織標本による染色性と同様であることが立証されれば、生検の段階で chr. A 染色を行うことによりある程度各症例の予後を推定することは可能となるであろう。現在、肺癌における遺伝子異常についてはいろいろな報告があり、その主なものは ras 遺伝子群と myc 遺伝子群の 2 つである。K-ras 遺伝子の点突然変異、myc 遺伝子群の増幅などが肺癌の予後因子として期待されつつあるが、残念ながら実用には到っていない。chr. A が肺癌の予後因子として適当であるかを検討するためには、今後さらに肺小細胞癌切除症例数の増加をまって、免疫組織学的に検討を加えていく必要があるものと思われた。

稿を終えるにあたり御指導御校閲を賜りました江口昭治教授に深甚なる謝意を表すると共に、研究に際して直接御指導御助言を頂いた広野達彦助教授（現西新潟中央病院呼吸器外科医長）並びに終始御協力頂いた教室員諸兄に深く感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) WHO: Histological Typing of Lung Tumors, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 1981.
- 2) Radice, P.A., Matthews, M.J., Ihde, D.C., Gazdar, A.F., Carney, D.N., Bunn, P.A., Cohen, M., Fossieck, B., Makuch, R.W. and Minna, J.: The clinical behavior of mixed small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to pure small cell subtype. *Cancer*, **50**: 2894~2902, 1982.
- 3) Nakajima, T., Simosato, Y. and Morinaga, S.: Immunohistochemical study of small cell lung carcinoma with special reference to the neuroendocrine markers aromatic L-amino acid decarboxylase and gastrin releasing peptide. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **16**: 233~243, 1986.
- 4) 嶋瀬順二: 肺の小細胞癌, カルチノイド, Tumorlet の神経内分泌細胞への分化。一免疫組織化学による知見一。肺癌, **24**: 401~403, 1984.
- 5) 堀内雅彦: 生検で肺小細胞癌と診断された肺癌例における免疫組織化学的ならびに臨床病理学的研究, 特に化学療法の効果との関連について。肺癌, **28**: 213~223, 1988.
- 6) Barbareschi, M., Garlando, S., Mauri, F.A., Arrigoni, G., Laurino, L., Palma, P.D. and Dogrioni, C.: Tumour suppression gene products, proliferation, and differentiation markers in lung neuroendocrine neoplasms. *J. of pathol.*, **166**: 343~350, 1992.
- 7) Nigro, J.M., Backer, S.J., Preisinger, A.C., Jessup, J.M., Hostetter, R., Cleary, K., Bigner, S.H., Davidson, N., Baylin, S., Devilee, P., Glover, T., Collins, F.S., Weston, A., Modali, R., Harris, C.C. and Vogelstein, B.: Mutations in the gene occur in diverse human tumour types. *Nature*, **342**: 705~708, 1989.
- 8) Quinlan, D.C., Davidson, A.G., Summers, C.L., Warden, H.E. and Doshi, H.: Accumulation

- of p53 Protein Correlates with a Poor Prognosis in Human Lung Cancer. *Cancer Res.*, **52**: 4828~4831, 1992.
- 9) Hiyoshi, H., Matsuno, Y., Kato, H., Shimosato, Y. and Hirohashi, S.: Clinicopathological Significance of Nuclear Accumulation of Tumor Suppressor Gene p53 Product in Primary Lung Cancer. *Jpn. J. Cancer Res.*, **83**: 101~106, 1992.
- 10) 津谷隆史: 肺小細胞癌の臨床病理学的研究. 広大医誌, **37**: 875~902, 1989.
- 11) 児玉哲郎: 病理学的にみた肺癌の多様性と予後. 癌と化学療法, **12**: 45~53, 1985.
- 12) 下里幸雄: 肺癌: その組織発生, 分化, 予後因子について. 日病会誌, **72**: 29~57, 1983.
- 13) Nomori, H., Simosato, Y., Kodama, T., Morinaga, S., Nakajima, T. and Watanabe, S.: Subtype of small cell cartinoma of the lung: morphometric, ultrastructural, and immunohistochemical analyses. *Human Pathol.*, **17**: 604~613, 1986.
- 14) 吉沢正文: 肺小細胞癌剖検例における亜型分類の検討. 肺癌, **26**: 411~420, 1986.
- 15) 小松彦太郎, 上野喜三郎, 川村光夫, 佐藤紘二, 石原 尚, 米田良蔵: 肺小細胞癌の分化の多様性について. 日本臨床細胞学会雑誌, **26**: 404~411, 1987.
- 16) 野守裕明, 小林紘一, 石原恒夫, 鳥潟親雄: 化学療法および放射線療法による肺小細胞癌の免疫組織学的変化. 日呼外会誌, **2**: 26~32, 1988.
- 17) Sappino, A.P., Ellison, M.L. and Gusterson, B.A.: Immunohistochemical location of keratin in small cell carcinoma of the lung. corelation with response to combination chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **19**: 1365~1370, 1983.
- 18) Thomas, F., Morin, A., Moreau, J.P. and Calvo, F.: The role of gastrin releasing peptide as a lung growth factor. *Rev. Mal. Respir.*, **9**: 125~137, 1992.
- 19) 石田照佳, 杉尾賢二, 杉町圭蔵: 肺小細胞癌の組織亜型と外科治療. 外科治療, **64**: 242~246, 1991.
- 20) 小路徹二, 蛭良愛郎, 森井外吉, 濱田吉則, 畑もり武彦, 山本政勝, 岡村明治: Chromogranin A 陽性乳癌の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床, **5**: 299~304, 1990.
- 21) Kasai, K., Kameya, T., Kawakubo, Y., Sato, Y., Wada, C. and Itoh, H.: Pulmonary large cell cartinoma expressing neuroendocrine markers. *Jpn. J. cancer Res.*, **83**: 1002~1010, 1992.

(平成8年12月27日受付)