

①

# 主 論 文

肺小細胞癌切除症例の免疫組織学的検討

中山健司

新潟大学医学部第二外科(主任:江口昭治教授)

## 肺小細胞癌切除症例の

### 免疫組織学的検討

#### はじめに

肺小細胞癌は進行速度が急速で、リンパ行性、血行性転移を来た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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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、

III A 期 12 例、III B 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えて  
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  
carcinoembryonic  
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 - m y c 抗体 ( M e d a c )、癌抑制遺伝子として抗 p - 5 3 抗体 ( O n c o g e n S c i e n c e ) 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  $\mu$  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、k e r a t i n 100 倍、E M A w o r k i n g d i l u t i o n、C E A 10 倍、G R P 300 倍、c h r . A 250 倍、N S E 20 倍、L e u 7 w o r k i n g d i l u t i o n、c - m y c 600 倍、p - 5 3 100 倍であった。翌日二次抗体として、ビオチン化抗マウス I g G ウマ I g G またはビオチン化抗ウサギ I g G ヤギ I g G 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 $\chi^2$ 検定にて行った。いずれも危険率5%未満を統計学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。

各一次抗体による免疫染色陽性率を組織型別に検討したが、各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。

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。

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(一)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。

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り扱い規約による、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未満に生存しうると判断さ



れる癌細胞が残存している場合をE f . 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E f . 3とした。

k e r a t i nではE f . 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、E f . 1 a以上の15例のうち11例は(ー)あるいは(1+)の陰性例か弱陽性例であった。また(ー)あるいは(1+)の12例のうち11例はE f . 1 a以上であり、(2+)、(3+)の7例中3例はE f . 0であった。

一方、G R Pでみてみると、E f . 0の4例は全例(ー)あるいは(1+)であるが、E f . 1 a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E f . 1 a以上であり、(ー)、(1+)の陰性あるいは弱陽性例の8例のうち4例はE f . 0と判定された。

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I N Tで、全例1983年以降の症例



であった。手術根治度別で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。

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OAT1例、INT3例、SC/LC1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。

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。

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、  
c h r . 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。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。

## 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一つでもある。

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一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型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<sup>12)</sup>、Nomori<sup>13)</sup>、吉沢<sup>14)</sup>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<sup>5)</sup>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<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>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高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<sup>17)</sup>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一つと考えられ、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も思われる。

一方神経内分泌細胞のマーカーである G R P による検討では、G R P 強陽性例では、陰性あるいは



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。

G R P 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G R P 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O A T は神経内分泌細胞の性質を、I N T 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G R P はかえってI N T 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O A T の占める割合が少なかったことが原因の一つと考えられ、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c h r . A 陰性例が多く、



いずれの病期の生存率をみても c h r . A 陰性例のほうが陽性例に比し予後が良好であった。

c h r . 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 6 8 0 0 0 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 2 0 ) 。 c h r . 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 1 3 ) は み ら れ る が 、 現 在 ま で の と こ ろ 、 c h r . 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 c h r . A と の 関 係 を 論 じ た 報 告 は 散 見 さ れ 、 肺 の 大 細 胞 癌 で は c h r . A 陽 性 腫 瘍 細 胞 は d o u b l i n g t i m e が 短 く 悪 性 度 が 高 い と い わ れ て い る 2 1 ) 。 ま た 乳 癌 で は 、 c h r . A 陽 性 例 は 若 年 者 に 多 く 、 予 後 不良の傾向にあるという報告 2 0 ) が ある。

c h r . 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 c h r . 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、c h r . 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c h r . A 染色を行な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、K - r a s 変異、m y c 増幅などが肺癌の予後因子として期待されているが、残念ながら実用には到っていない。c h r . 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。



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

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

化療後 (19例)						化療未 (22例)				
陽性率	(-)	(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%



表5 化療効果と免疫染色との関係

keratin

化療効果	陽性率	(-)	(1+)	(2+)	(3+)	計
ef 0		0	1	<u>2</u>	<u>1</u>	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

化療効果	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

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	I	6例
		相治2例	II	0例
		絶非1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

5例	OAT1例	絶治2例	I	1例
	INT3例	相治3例	II	0例
	SC/LC1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%)

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

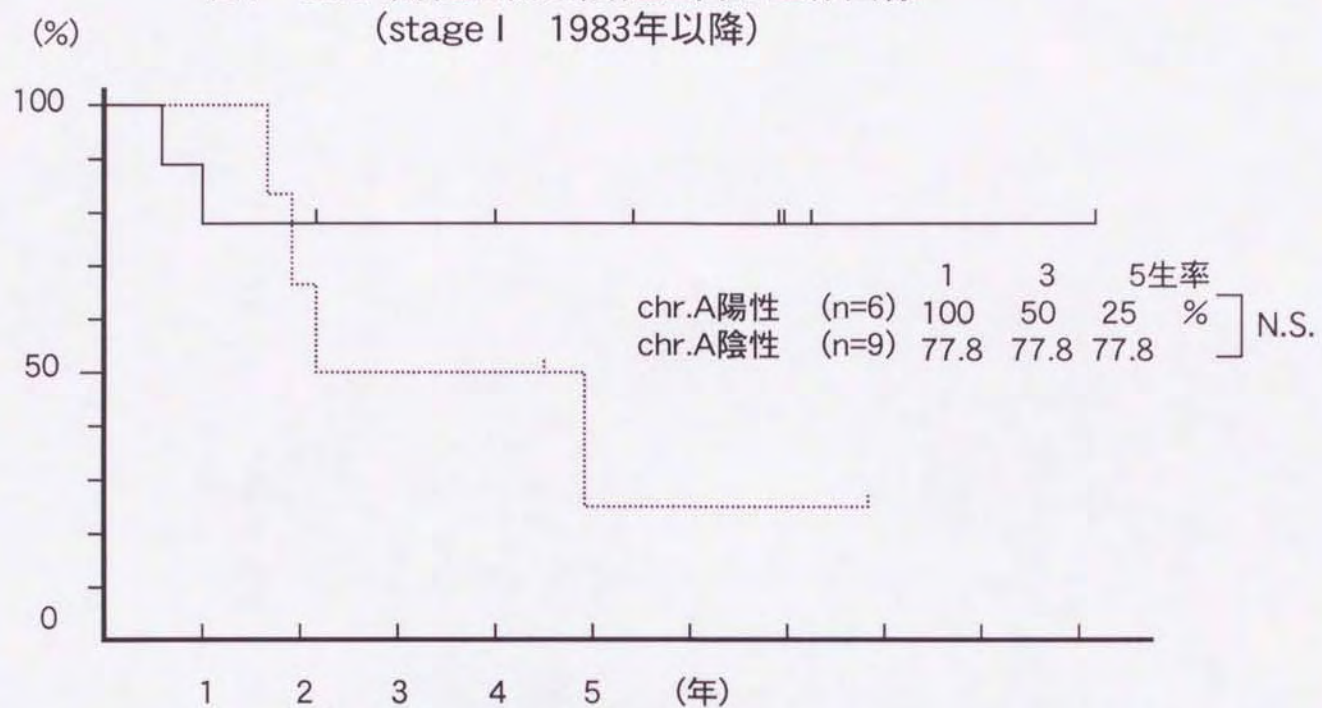
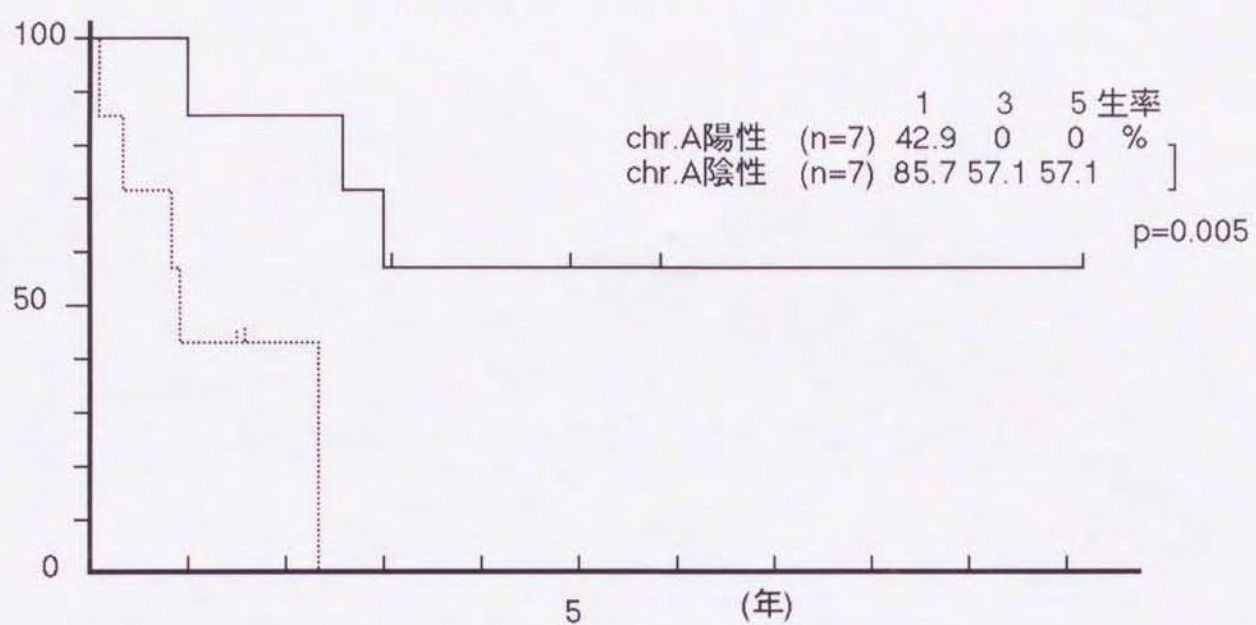




図2 chr.A陽性症例と陰性症例の生存曲線  
(stage III, IV 1983年以降)





## 文献

- 1) WHO: Histological Typing of Lung Tumors, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 1981
- 2) Radice PA, Matthews MJ, Ihde DC, Gazdar AF, Carney DN, Bunn PA, Cohen M, Fossieck B, Makuch RW, 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, 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、Tumoretの神経内分泌細胞への分化-免疫組織化学による知見- 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 FA, Arrigoni G, Laurino L, Palma PD, Dogrioni C: Tumour suppression gene products, proliferation, and differentiation markers in lung neuroendocrine neoplasms. *J of pathol* 166:343-350, 1992
- 7) Nigro JM, Backer SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Cleary K, Bigner SH, Davidson N, Baylin S, Devilee P, Glover T, Collins FS, Weston A, Modali R, Harris CC, Vogelstein B: Mutations in the gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 342:705-708, 1989
- 8) Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, Warden HE, 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, 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, Watanabe S: Subtype of small cell carcinoma 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 AP, Ellison ML, Gusterson BA: Immunohistochemical location of keratin in small cell carcinoma of the lung. correlation with response to combination chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol* 19:1365-1370, 1983

18) Thomas F, Morin A, Moreau JP, 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, Itoh H: Pulmonary large cell carcinoma expressing neuroendocrine markers. *Jpn J cancer Res* 83:1002-1010, 1992