

第27回 京大癌研究会

日 時：昭和63年7月22日（金） 午後3時～6時

場 所：京大会館210号 TEL (751) 8311

主 題 I：補助療法としての化学療法の有用性について

II：自由

世話人：泌尿器科

1) 腎細胞癌における multidrug-resistance gene の発現と制癌剤自然耐性について

京大・泌

寛 善行, 金丸 洋史

吉田 修

京大・免疫II

中西 重忠

癌研

鶴尾 隆

(NCI, NIH)

Michael M. Gottesman

Ira Pastan

(目的) 制癌剤排出ポンプ P 170 をコードする MDRI gene は正常腎で高い発現を示す。化学療法抵抗性である腎細胞癌に特に注目し、P 170 の関与について調べた。(方法) ヒト MDRI cDNA 断片 5A を用いた MDRI RNA レベルの測定、MoAb MRK-16 を用いた免疫組織化学、³H-thymidine 取り込み阻害を指標にした in vitro 制癌剤感受性テストを行った。(結果) 腎細胞癌の MDRI RNA レベルは他の尿路性器癌に比し有意に高かった。MDRI RNA レベルと in vitro vinblastine 感受性の間に逆相関を認めた。腎細胞癌の vinblastine, adriamycin に対する in vitro 感受性は他の腫瘍群に比べ有意に低かった。腎細胞癌組織中に MRK-16 陽性細胞を認めた。MDRI の自然耐性への関与が強く示唆された。

小野 公二, 伏木 雅人
増永慎一郎, 筒井 一茂
木梨 友子, 高橋 正治
阿部 光幸

放射線照射後の細胞生存率曲線と、放射線照射後サイトカラシンB添加して細胞質分裂を阻害した時の微小核形成率曲線の関係を調べた。線量効果曲線を共に LQ モデル、すなはち、 $SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$ と、微小核形成率 $= aD + bD^2 + C$ の式で解析した。細胞生存率曲線より求めた α/β 値と微小核形成率より求めた a/b 値には大変良い相関が認められた ($\gamma = 0.97$)。

又、細胞を α 型放射線増感剤である BUdR で照射前に処理すると、細胞生存率曲線では α 値が、微小核形成率曲線では a 値が選択的に上昇した。これらのデータはサイトカラシンBを用いた微小核形成率曲線から生存率で評価した時の細胞の放射線感受性を精度良く推定できることを示している。

3) 尿路上皮癌に対する補助療法としての化学療法

京大泌尿器科

西尾 恭規, 飛田 収一

吉田 修

尿路上皮癌の中心は手術療法であるが、手術不能な転移を有する進行期症例のみならず、手術療法の適応とされる症例でも筋層以上に浸潤する症例の予後は不良で、その再発様式が全身転移によることから、有効な化学療法の導入は、尿路上皮癌の治療成績を向上させるうえで必須の事項といえる。

京大泌尿器科では、Methotrexate, Vinblastine, Adramycine および Cisplatin からなる化学療法 (M-VAC 療法) を転移を有する尿路上皮癌の6例に施行し、PR 3例, NC 1例, PD 2例の結果を得た。PR の

2) Micronucleus Test による腫瘍細胞の放射線感受性の推定に関する基礎的検討

放射線科

3例にはさらに残存腫瘍の摘出術を施行し NED が得られた。うち、2例は、NED 後各々、12カ月、6カ月で、現在 NED にて生存している。しかし、1例は再発し、NED 後11カ月で腫瘍死した。以上の経験から、現在では M-VAC 療法を術後の Adjuvant therapy のみならず、N(+), T3b-T4 の症例では術前化学療法 (Neo-adjuvant therapy) として採用している。

4) III期肺小細胞癌における Neoadjuvant Chemotherapy の意義

胸部疾患研究所 胸部外科

青木 稔, 高橋 豊
神頭 徹, 千原 幸司
田村 康一, 和田 洋巳
人見 滋樹

昭和51年から昭和62年の間切除を行った34例の肺小細胞癌のうちⅢ期は18例であった。このうち9例に術前より強力な化学療法を施行し術後も同様の化療を行った (Neoadjuvant chemotherapy)。また7例には術後化療のみを行った。化療の内容は COMP, COAM, CODP+VP-16 であった。術前後に化療を行った9例のうち12ヶ月以上生存は5例、24ヶ月以上生存は1例であった。また非担癌で健在である症例は5例 (11ヶ月, 11ヶ月, 22ヶ月, 42ヶ月, 59ヶ月) であった。一方術後化療群では12ヶ月以上生存が3例、24ヶ月以上生存が1例であった。生存率曲線で見ると、Neoadjuvant chemotherapy 群が良好な成績を示したが、統計学的な有意差は得られなかった。

以上の検討からⅢ期小細胞癌では Neoadjuvant chemotherapy を行うことにより治療成績向上が期待し得ると思われる。

5) 悪性脳腫瘍に対する ACNU, CDDP 動注療法

脳神経外科

山崎 俊樹, 山下 純宏
松本 真人, 岩崎 孝一
西原 毅, 宮武 伸一
菊池 晴彦

悪性脳腫瘍に対する手術、放射線治療、ACNU, CDDP 動注療法の併用効果を検討する目的で、昨年7月より京都大学脳神経外科関連施設と動注療法に関

する共同研究を実施中である。対象疾患は悪性膠腫のうち grade 3, 4 に該当するもの (Gシリーズ)、および転移性脳腫瘍 (Mシリーズ) とする。試験方法は封筒法とし、A群 (手術+放射線治療+ACNU) と B群 (手術+放射線治療+ACNU+CDDP) の2群を設定し、導入療法と維持療法とに分け、原則として抜糸後 day 1 に頸動注を開始し day 2 より放射線治療 (約 50-60 Gy) を施行する。放射線治療終了後は2カ月毎に動注療法を繰り返し維持療法を行う。腫瘍再発、腫瘍増大あるいは重篤な副作用が出現した場合、本治療は中止する。効果判定は脳腫瘍 CT 判定基準による腫瘍縮小率ならびに腫瘍再発率で評価する。昭和63年6月31日現在、Gシリーズは glioblastoma 22例 (A群12例, B群10例), anaplastic astrocytoma 11例 (A群6例, B群5例) の計33例, MシリーズはA群7例, B群8例の計15例である。副作用では特に CDDP の椎骨動脈を介する投与後の聴力障害 (2例) が最も重篤なものであった。今後、G, M シリーズ各々について計200例を目標に共同研究を行い、本治療法の抗腫瘍効果を詳細に分析する予定である。

6) 消化器腺癌に対し免疫療法と CDDP・5FU 化学療法を併用した7症例

第1外科

菅 典道, 沖野 孝
中西 正樹, 佐藤 剛平
三瀬 圭一, 大垣 和久
堀 泰祐, 馬場 信雄
今村 正之, 真刃 忠夫
田中 純次, 井上 一知
戸部 隆吉

基礎実験にて OK 432 局所前投与→化学療法→培養リンパ球移入 (AIT) の連続治療が進行癌に対しても強い治療効果を示すことを見出し、今回従来免疫・化学療法に抵抗性とされる消化器腺癌7例に対し応用した。免疫化学療法として全例 OK 432 投与 (局所・経口) につづき CDDP 50 mg (day 1), 5FU 500 mg/body (day 1~5) を、また7例中5例に AIT を併用した。32~79才の胃癌5例、胆のう癌・結腸癌各1例で全例が原発巣・腹膜・リンパ節・肝などに評価可能病巣を有していた。腫瘍マーカーは胆のう癌 MR 例の50%減小を例外として全例に80~100%の減小を示し、抗腫瘍抗果は PR 4例, MR 2例, NC 1例で NC 例も

肝転移巣の著明な low-density 化を認めた。AIT 併用例での末梢血リンパ球数の著明な回復と効果持続長期化が特徴的で AIT 非併用 1 例にも PR が得られたが効果持続は短期であった。Second look 手術の併用により本法応用による進行消化器癌の予後改善が期待される。

7) 胃癌術後のテガフル長期経口投与 —血清テガフル・5FU 濃度の推移と PSK 併用の及ぼす影響—

福井赤十字病院外科

田中 猛夫, 北尾 忠寛
林 茂, 古谷 正晴
原田 武尚, 松下 利雄
麻田 勇, 城崎彦一郎

胃癌術後補助治療としてのテガフル (以下 FT) 長期投与を血清 FT・5FU 濃度の経時的推移により検討した。85例について FT 600 mg/日, 分3 (Stage I, II), UFT 400 mg/日, 分2 (Stage III, IV) を2カ年にわたり投与し, 午前10時に採血した。この間 PSK 3.0 g/日内服を併用し, 無作為割付により終始併用症例を1群, 術後6カ月間のみ併用した症例を2群として同剤併用の影響をも検討した。両群の背景因子は術式で1群の方が全摘術の占める割合が多かったが, 年齢・性別・Stage 分布に有意差はなかった。

〔結果〕FT・UFT 投与別の各時期の FT・5FU 濃度に差はなかった。術式別の両濃度の比較では各時期とも部分切除と全摘の間に差はなかった。そこで両剤併用での推移をみると, 1カ月値は FT 11.832+7.214 $\mu\text{g/ml}$ ・5FU 0.033 $\mu\text{g/ml}$ であり, PSK 併用の差による群別の1・2群の FT 濃度は各時期の値に有意な変動なく, かつ両群間の差もなかった。5FU 濃度も同様に差がなかった。

〔結論〕1.呼吸・排泄に変化の生ずることが予想されたが血清 FT, 5FU 濃度の推移に変化をもたらさなかった。2. PSK の長期併用は FT の 5FU への活性化に抑制効果を示さなかった。

8) 食道癌の集学的治療における化学療法の有用

第1外科

柳橋 健, 今村 正之

戸部 隆吉

食道癌の化学療法はシスプラチン (CDDP) の登場により集学的治療のなかで重要な位置を占めるようになってきた。当科では1984年より Stage IV 症例を中心に CDDP による治療を手術や放射線治療と組み合わせ施行してきたが, 再発例 2 例を含めた13例の施行例のうち4例に有効例をみた。このうち最も印象的であった一例は著明な上縦隔リンパ節転移巣より気管への浸潤を認めた Im 症例で, CDDP 50 mg \times 5回の投与により気管内腔に認めた 3 cm 径の腫瘍が完全に消失し根治手術を施行する事ができた。術後病理学的検索では n(-) であり1年2ヶ月をへた現在健在である。肝, 肺への血行性転移をみた3例ではいずれも転移巣の著明な縮少をきたし生存期間の延長が認められた。原発巣より他臓器浸潤がみられた例で, CO 切除又は非切除となった例では有効例は認めなかった。

9) 白血病の寛解導入後に行う強化療法の意義

—補助療法としての可能性について—

医療短大第一内科

笹田 昌孝, 垣田 時雄
森口 寿徳, 西村 利朗
山本 孝吉, 内野 治人

急性白血病の治療成績は化学療法の進歩により著しく向上し, 初回導入療法による完全寛解導入率は80%以上に達している。しかしながらその後再発する例が多く, 最近の統計によると完全寛解からそのまま治療に至る症例は20%に満たないようである。従って今日白血病の治療を考える上に, いかに完全寛解より治療に結びつけるかが重要な課題である。

完全寛解導入後わずかながらも残存する白血病細胞を排除する方法として, 我々は患者自身の免疫能, 特にマクロファージの白血病細胞破壊作用に注目し検討してきた。先にマクロファージによる白血病細胞破壊作用の導入と, その機序につき報告した。今回寛解導入後にマクロファージによる残存白血病細胞破壊を目的とした検討を行い, その成績を報告した。化学療法が奏功した症例では回復期に著明な単球増加が認められる。この期の単球より in vitro でマクロファージを準備し活性化したのちその機能を検討すると, 正常人

の単球由来マクロファージより高い白血病細胞効果が得られた。この所見から患者のマクロファージにより残存する白血病細胞の除去効果が期待される。もちろんこのためには *in vitro* においてマクロファージを活性化する必要があり、さらに反応の場など多くの問題が残されている。

マクロファージにより白血病細胞を破壊するためには、白血病細胞の感受性を上げることが一法と考えられる。そこで白血病細胞に対して直接致死効果を示さない濃度の各種抗腫瘍剤で処理したのち、マクロファージと反応させ検討した。我々の検討した範囲では抗白血病剤の中、MCNU によって前処置を受けた白血病細胞に対しマクロファージの破壊作用は有意に高値であった。

以上の所見は、寛解導入後残存する白血病細胞の除去を目的とした治療の可能性を支持するものである。今後 *in vivo* においても同様の所見が得られるか、検討の予定である。

10) 小児急性白血病，固形腫瘍における VP-16 の有用性について

小児科

秋山 祐一，久保田 優
三河 春樹

VP-16 の臨床評価をおこなった。投与量は 100～200 mg/m² 連日 5 日間。AML では単独投与で初発例

(1/1) 再発例 (0/2) で CR。併用投与で初発例 (9/10) 再発例 (5/10) で CR が得られ全体として有効率 15/23 (65%) であった。Histocytosis×3例では 3例とも有効であった。またホジキン病でも単独投与で著効を示し今後さらに多方面からの積極的な検討が必要である。

11) 本邦血液悪性疾患患者に認められた bcr gene における RFLP

第一内科

加藤 嘉樹，湯本 義一
奥田 哲也，田嶋 政郎
澤田 博義，内野 治人

我々は、種々の血液悪性疾患の患者に対し、bcr 再構成の有無を検討し、その際 bcr における未報告の RFLP を 3 症例 (MDS 2 例，MPD 1 例) に認めた。この 3 症例の Southern blots による解析は、1.2 kb 3' bcr probe を用いた時、Bam HI digested DNA では、germ line band 以外に、1.9 kb 及び 1.4 kb の 2 本の付加 bands を認めるも、EcoRI, Bgl II digested DNA では、germ line band しか検出されなかった。同様の pattern は、患者皮フ線維芽細胞及び両親の一方から得られた。従ってこの異常 band は、bcr 再構成によるものではなく、3' probe に相当する bcr gene の Bam HI site における RFLP と考えられた。この RFLP と病態との関連性は不明であるが、正常人 40 例を含むスクリーニングでは認められなかった。