

第28回 京大癌研究会

日 時：平成元年6月30日（金） 午後3時～6時

場 所：京大会館210号 TEL (751)-8311

主 題 I：動注等局所投与法の検討

II：自 由

世話人代表：脳神経外科 織田 祥史

1) C-myc, Ki-ras の増幅を伴った G-CSF 産生大細胞型肺癌株 (KHC-287) の樹立と性状

京都大学第二内科

○鈴木 聡, 市場 茂樹
奥野 芳章, 高橋 隆幸
井村 裕夫

京都大学医療技術短期大学部

中村 紀士子

北野病院

小中 義照

京都大学第一病理

田代 浩徳, 福本 学

我々は白血球が $123,200/\mu\text{l}$ と上昇した大細胞型肺癌患者胸水より細胞株を樹立し, KHC287 と命名した。doubling time は20.8時間であった。培養上清5%添加では $13/1 \times 10^5$ 個の顆粒球コロニーの形成を見, これは $10 \mu\text{g/ml}$ の抗 G-CSF mAb にて完全にコロニー形成の抑制をみたが, 抗 GM-CSF mAb では抑制されなかった。培養上清中の G-CSF の濃度は (ELISA 法) 181ng/ml であった。染色体検査では, 多倍体な他, double minute chromosome を認め, さらに modified in gel renaturation 法により何らかの遺伝子増幅のあることを確かめた。northern blot 法では正常なサイズの G-CSF の message を認めた。Southern blot 法では G-CSF cDNA をプローブとしたところ特に異常な rearrange band や遺伝子増幅を認めなかった。c-myc exon III, c-Ki-ras 2 cDNA をプローブとしたところ, 遺伝子増幅を認めたが, L-myc, H-ras には遺伝子増幅は認めなかった。

2) 放射線照射による T24 膀胱移行上皮癌由来株化細胞の NK 細胞に対する感受性の修飾

京都大学放射線生物研究センター

○水谷 陽一, 藤本 卓也
内田 温土, 池永 満生

京都大学泌尿器科

吉田 修

T24 標的細胞を X 線照射し, 18時間培養すると, 正常人および膀胱癌患者の血液リンパ球, NK 細胞による細胞傷害に対する感受性が上昇した。この X 線効果は, それ自体では T24 を殺さない 1-5 Gy の比較的低線量で見られた。ところがマイトマイシン C はそのような作用を示さなかった。一方リンパ球を 5 Gy の X 線照射すると, 一過性に NK 細胞活性は増強したが, 24時間後には傷害活性は完全に消失した。しかし, X 線照射後のリンパ球をインターフェロンで処理することにより, 高い NK 活性の維持が可能であった。これらの結果は, 膀胱癌患者に対する免疫療法と放射線治療の併用治療の可能性を支持している。

3) PSK の NK 活性に及ぼす影響

京都大学放射線生物研究センター

○藤本 卓也, 水谷 陽一
内田 温土, 池永 満生

PSK の抗腫瘍作用機序を解明する目的で PSK のヒト NK 細胞に及ぼす影響を検討した。末梢血リンパ球を PSK で前処理するか, PSK の存在下で細胞傷害試験を行うと, この株化腫瘍細胞に対する細胞溶解が増強した。この NK 増強効果は, PSK 濃度 $10-100 \mu\text{g/ml}$ で観察された。これは PSK の経口投与で得ら

れる癌患者血中濃度に一致した。PSK による NK 活性の増強はインターロイキン2やインターフェロンの誘導とは独立していた。以上の結果は、PSK は癌化により抑制された NK 細胞のみならず、正常の NK 細胞をも、実際臨床投与で得られる濃度で、従来の BRM とは異なる機序で活性化させることを示しており、ヒト癌患者で見られる PSK の抗腫瘍効果は、NK 細胞の活性化がその一因であることを示唆している。

4) 新しい油性抗癌剤 KM2210 を用いた Lipiodol 動注療法；ラット肝癌モデルによる検討

京都大学第二外科

○江川 裕人, 森 敬一郎
鳥原 康行, 稲本 俊
小沢 和恵

chlorambucil と estradiol を結合させた“KM2210”は、腫瘍に選択的に取り込まれるので、副作用が少なく高い抗腫瘍効果を持っている。今回我々は、KM2210 の高い親油性に着目し、KM2210-LPD 溶液の chemoembolization への応用を考案した。肝癌治療の臨床応用を目的として、ラット肝癌モデルを用いて基礎的検討を行った。実験方法：7週齢 Wistar 系ラットの肝被膜下に 2 mm 角の Walker 256 腫瘍を移植し、10日後に開腹し腫瘍の生着、成長を確認した。同時に、処置群に 2% KM 溶解 LPD を、対照群に LPD 単独をそれぞれ 0.05 ml 肝動脈に注入した(n=108)。

(実験1) 生存率：処置群(n=5)、対照群(n=5)において、生存日数を観察した。(実験2) 病理組織学的検討：処置群(n=40)、対照群(N=40)各々、投与後、6、12、24時間、2、4、7、14、21日目に(各時点n=5)、肝組織の病理学的検索を行った。(実験3) 副作用：実験2と同時に血中の GOT, GPT, 白血球を測定した。(実験4) 生体内分布：標識 KM2210 (^3H -estradiol, ^{14}C -chlorambucil) を用い、(n=18), 1、6、24時間後、7、14、21日後に(各時点n=3) 各臓器を摘出し重量、放射活性を測定した。結果：(実験1) 処置群は100%が投与後90日以上生存したが、対照群は19日以内に全例癌死した。(実験2) 処置群では、12時間後に組織破壊が始まり48時間後に壊死に陥り、3週間後に壊死巣は被膜に囲まれ腫瘍の再発を認めなかった。90日目に壊死せしめた処置群の肝組織には腫瘍

組織を認めなかった。(実験3) トランアミナーゼの上昇は処置群において、対照群に較べて有意差を認めなかった。処置群では白血球減少を認めなかった。(実験4) ^{14}C -chlorambucil: 14日目には腫瘍部； $4.37 \pm 0.789 \times 10^6$ dpm/g, 肝非癌部； $0.51 \pm 0.15 \times 10^6$ dpm/g, 血液 $2.11 \pm 0.36 \times 10^3$ dpm/g であった。 ^3H -estradiol も同様に推移した。その他、胃、腸管、心臓、生殖器では低濃度であった。

以上より肝動脈に動注された KM2210-LPD は、腫瘍に長期間選択的に集積し高い抗腫瘍効果と少ない副作用を示した。肝癌治療の臨床応用に十分有用と考えられた。

5) 動注化学療法が著効を示した膀胱原発未分化小細胞癌の1例

京都大学泌尿器科

○松田 公志, 西尾 恭規
竹内 秀雄, 吉田 修

症例は80歳男性、主訴膀胱タンポナーデ 各種画像診断にて膀胱と両側内腸骨リンパ節にのみ拳拳大の腫瘍を認めた。肺は正常。生検にて膀胱腫瘍は細胞質の乏しい小型細胞よりなり、neuron specific enorase 陽性、電顕で神経分泌顆粒を認め、膀胱原発未分化小細胞癌と診断した。本邦3例目、欧米文献を含め33例目である。患者の年齢、全身状態、腫瘍が骨盤腔内に局限していたことから、CDDP, VP16 併用動注化学療法を施行した。動注用カテーテルはセルジンガー法で鼠径動脈から大動脈分岐部に留置し、皮下埋没型ポートを使用した。骨髄抑制以外に副作用なし。2コース終了時画像上 CR となり、4コース施行後退院したが、治療終了後3ヵ月で膀胱、リンパ節、肝に再発した。

6) 乳癌肝転移に対する培養リンパ球移入療法の適応、抗腫瘍効果、延命効果

京都大学第1外科

○山崎 誠二, 菅 典道
沖野 孝, 佐藤 剛平
三瀬 圭一, 寺村 康史
堀 泰祐, 大垣 和久
戸部 隆吉

児玉外科

児玉 宏

我々は OK432 局所前投与にひきつづき, *in vitro* で感作した培養リンパ球を局所移入する培養リンパ球移入療法 (Adoptive Immunotherapy: AIT) を様々な悪性腫瘍に対して試みてきた。今回乳癌肝転移に対する本療法の奏効率とともに経肝動脈移入症例の背景因子の解析を行った。加えて乳癌肝転移症例における生存期間の検討を行った。

乳房切断術後肝転移を有する28例の患者で初回治療例を対象とした。(27才-74才)

評価可能症例23例中 CR 5例, PR 5例, NC 4例, PD 9例であり奏効率は44%であった。奏効例は、すべて経肝動脈移入例 (奏効率62.5%) であり、経静脈移入例には奏効例は認めなかった。

肝動脈内治療における奏効例と非奏効例との背景因子の比較を行ったところ, adriamycin (ADM) 既使用量, performance status (PS), 培養リンパ球移入総数にて有意差を認め ($p < 0.05$, カイ2乗検定), さらに培養リンパ球の自己腫瘍障害活性では奏効例でやや高い傾向であった。

肝再発時からの延命効果については本療法施行群 (平均生存期間22ヵ月) は historical control 群 (平均生存期間7ヵ月) と比べて有意の延長を認めた。

以上より OK432 併用培養リンパ球移入療法は乳癌肝転移に対する新しい治療法として期待できる。

7) 悪性脳腫瘍に対する TNF 動注療法の臨床経験と展望

京都大学脳神経外科

○山崎 俊樹, 大山 憲治
西岡 達也, 青木 友和
近藤 精二, 高橋 潤
松本 真人, 田代 弦
岩崎 孝一, 宮武 伸一
織田 祥史, 菊池 晴彦

悪性グリオーマおよび転移性脳腫瘍に対する術後の補助療法として当教室では京都大学脳神経外科関連施設を含めて放射線療法と ACNU, CDDP 動注療法の併用効果に関する共同研究を1987年7月より実施し, 1989年6月30日現在まで悪性グリオーマ90例, 転移性脳腫瘍45例を集計した。前回の本研究会ではその実施要項などについて報告したが, 今回は最大の課題点として手術, 放射線, 化学およびインターフェロン療法に抵抗性を示し, 再発あるいは遠隔転移をきたした症

例に対して如何に治療すべきかを検討する目的のため, 維持療法のひとつとして TNF (tumor necrosis factor, 持田製薬) 動注療法を試みたので, その安全性, 副作用ならびに抗腫瘍効果について報告する。対象疾患は (1) トルコ鞍部よりも骨破壊を伴い, 周囲へ強度の浸潤をきたしながら何度も再発を繰り返し腫瘍増大を示した悪性下垂体腺腫, (2) 腫瘍内出血を繰り返し急速に腫瘍増大を呈した神経膠芽腫, (3) 遠隔転移あるいは髄膜播種をきたした悪性神経膠腫の計3例である。TNF 動注療法の実施要項は下記の如く, 用量 (初回は250-500単位で漸増し5000単位を維持量とする), 注入速度 (1-3分間), 投与期間 (毎週1回, 計5-10回) とした。調査項目は, (1) CT (MRI), PS (神経学的所見) の推移, (2) 副作用 (全身および神経症状), (3) 臨床検査, (4) 抗腫瘍効果判定をその主なものとした。自験例3例の結果から安全性ならびに副作用に関して問題はないものと思われた。抗腫瘍効果は CDDP 併用例で CT にて腫瘍縮小効果を軽度ながら認めたことから, TNF 単独療法ではなく他の抗癌剤との併用療法が今後の課題と考えられた。

9) 大腿動脈経由持続動注ポート留置術

京都大学放射線科

○永田 靖, 藤原 一央
岡嶋 馨, 小野 公二
阿部 光幸

京都大学第二外科

熊田 馨, 小沢 和恵

近年カテーテル技術の進歩により, 長期間カテーテルが血管内において留置可能となった。そのため大腿動脈を経由した動注チューブ留置術が安全に施行できるようになった。しかし従来の深大腿動脈を経由した方法では, 血腫や虚血が経験され必ずしも安全とはいえない。我々は, 浅回旋腸骨動脈経由で, カテーテル挿入の簡便で, なおかつ安全な方法を開発した。

方法は硬膜外麻酔下に, そけい部を横切開し, 浅回旋腸骨動脈周囲を剝離する。約2cm露出させた部分をシースとして大腿動脈内に5Frのカテーテルを挿入する。先端を固有肝動脈内に誘導した後は, 挿入部をしっかりと結紮して, 皮下に埋伏させた動注ポートと連結した。

過去8例の肝腫瘍に対して, 施行したが, 特に挿入・留置後の副作用もなく, 週1回のフラッシュによっ

てカテーテルは開通している。6ヵ月後に腫瘍が消失してカテーテルを摘出した症例でもカテーテルの状態は良好であった。

我々の開発した方法は、大腿動脈経由のカテーテル留置法の中では、最も簡便で安全な方法であろう。

10) 肝細胞癌残肝再発防止に対する肝動注免疫化学療法

京都大学第1外科

○有井 滋樹, 田中 純次
藤田 研一, 服部 泰章
菅 典道, 仁尾 義則
戸部 隆吉

肝切除192例中、絶対非治療切除を除き、予後、及び残肝再発の有無及び再発時期の明らかな103例について検討した。残肝無再発率は1年67%、2年50%である。残肝再発の高危険群は、腫瘍径5cm以上、腫瘍個数3ヶ以上、肉眼的門脈浸潤陽性、被膜浸潤陽性例であった。したがって、これら症例に対しては早期よりの再発防止策が考慮されねばならない。教室では、肝動脈内に皮下埋め込み型 Infuse-A-port を留置し、抗癌剤（感受性試験にて選択）、リビオドール、OK432、自己リンパ球移入（養子免疫療法）を組み合わせた治療法を行っている。その成績は相対非治療切除14例中、2例に再発を認め、残肝無再発生存率は1年82%、2年82%であり、本法非施行例に比べて、明らかに良好であった。

11) 当科における、結腸癌肝転移症例に対する皮下埋め込み式肝動注の検討

国立京都病院外科

○米谷 博夫, 小泉 欣也
寺島 隆平, 黒柳 洋弥
菅野 元喜, 完岡 市雄
大谷 哲之, 具志堅 保
土屋 宣之, 西脇 一
大和 俊夫, 工藤 昂
岡本美穂二

昭和62年2月から平成元年2月までの2年間に結腸癌肝転移症例に対して皮下埋め込み式肝動脈 tubing 療法を試みたのが、全部で9例。無効5例（全員死亡）、有効3例（全員生存）、1例は follow up 中。有効3例中1例は一時的であり再度増悪し2例は現在消失或い

は縮小を続けている。動注 menu は基本的に 5FU 500 mg, MMC 6 mg である。また我々は、福井医大星野教授の免疫 efector 動態研究の一貫として OK432 を menu に加えプロトコールを組み各種 efector を測定したが、全体として大きな動きが無かった中で NK 活性の上昇を認めた。臨床効果と関連しての動きということで非常に興味深く今後症例を増やしていきたいと思う。

12) BH-AC, VP-16, Mitoxantrone, (BHAC MV) 併用療法の難治性白血病に対する有用性

京都大学第一内科

○田嶋 政郎, 山本 孝吉
笹田 昌孝, 澤田 博義
内野 治人

我々は、再発難治急性白血病の治療成績の向上を目的として、Etoposide (VP-16), Mitoxantrone (MIT) に BH-AC を加えた BHAC-MV 併用療法の有効性と副作用について検討してきたので、その結果を報告する。投与方法及び症例：BA-AC 170 mg/m²/d, di, d1-8, MIT 3-5 mg/m²/d, iv, d1-3 (d7-8), VP-16 80-100 mg/m²/d, di, d4-8 を1クールとし、14日後の骨髄中の白血病細胞>5%以上の残存の場合、さらに各薬剤の最小量を1クール追加投与した。効果判定は木村の寛解基準を用いた。再発及び難治急性白血病25例 (AML 18例, ALL 5例, CML-BC 2例) のうち、評価不能5例 (早期死亡4例, ショック1例) を除く20例を解析した。結果：20例中、CR 14例 (70%) PR 2例 (10%) NR 4例の奏効率であった。また前治療 (+) 群15例中、CR 10例 (50%), PR 2例 (13%), 前治療 (-) 群5例では、CR 4例 (80%), 病型別では、AML 14例中 CR 9例 (64%), ALL 5例中 CR 5例 (100%) であった。全例に強い骨髄抑制及び脱毛を認めた。その他、悪心等消化器症状、軽度肝障害各1例、急性循環障害2例、ショック1例を認めた。以上より BHAC-MV 併用療法は再発難治急性白血病の治療に有用と考えられる。

13) Indiana pouch による尿路変更術の経験

京都大学泌尿器科

○荒井 陽一, 飛田 収一

竹内 秀雄, 吉田 修

我々は膀胱腫瘍の根治手術後の尿路再建法としてこれまで Kock 回腸膀胱造設術を約100例に行ってきた。しかし手術手技の複雑さに加えて尿失禁防止弁に合併症が多くみられた。最近新たに Indiana pouch 法を導入し満足すべき結果を得ている。pouch 本体は盲腸・上行結腸及び回腸の一部を用いて形成し (ileal patch 法), 尿失禁防止は約 12-13 cm の終末回腸部の縫縮 (plication) という簡単な操作によって得られる。尿管と pouch との吻合は結腸ヒモを利用した粘膜下トンネル法で行っている。現在まで膀胱腫瘍患者24例に施行。1例は GVHD により死亡, 1例に溢流性尿失禁がみられるが, 他の22例の尿コンチネンスは良好である。また尿管への逆流のみられた症例はない。本法は手技的にも比較的単純で continent reservoir としての条件を備えており今後発展する尿路変更術と考えられる。

14) 非小細胞肺癌の治療

胸部研外科

○神頭 徹, 高橋 豊
青木 稔, 田村 康一
和田 洋巳, 人見 滋樹

近年, 肺小細胞癌は化学療法の発展に伴い治療成績が大きく改善されつつある。これに対し, 肺非小細胞癌はなお化学療法の効果が充分とはいえず, 非治癒切除例の予後は不良である。

我々は, 小細胞肺癌において効果が確認されつつある Neoadjuvant chemotherapy を導入した治療法を, 非小細胞癌に対しても試みつつあるので, 比較的良好な経過をたどっている 1 例の提示を含め報告した。

非小細胞肺癌の治療成績の改善のためには, I, II 期治療切除例への adjuvant chemotherapy, III A 期例への Neoadjuvant chemotherapy, III B 期例に対する operation などの有用性に関する controlled study が今後必要と思われた。

15) 食道癌に対する術前 CDDP 療法の意義

京都大学第一外科

○嶋田 裕, 今村 正之
戸部 隆吉

大津赤十字病院外科

柳橋 健

近年, 食道癌に対する有効な化学療法剤として CDDP が注目されている。我々も CDDP の著効例を以前に報告してきたが, 今回, 現在我々が行っている食道癌に対する術前 CDDP 少量間欠投与療法について報告した。

投与法は CDDP 50 mg/body を週一回, 2-6 回術前に投与し, 切除標本により組織学的効果判定を行い, 有効例には術後さらに追加投与を行った。切除標本の検索が可能であった13例中4例 (30.8%) に E_f 以上の効果を認め, これは臨床的效果に一致した。特に気管浸潤例に著効を認めた。副作用は特に重篤なものを認めなかった。

まとめ: 切除標本における CDDP の組織学的効果判定は CDDP 有効例の選別に有用である。さらに効果 E_f の気管浸潤 A_3 症例にも臨床的に著効を示す例が存在したため, E_f にも CDDP の投与を試みる価値があると考えられた。