
話 題

癌化学療法と抗癌剤感受性試験

谷 川 允 彦

最近の消化器癌にたいする癌化学療法の中で最も注目されるのはシスプラチン・エトポシド・アドリアマイシンの併用療法（EAP 療法）の登場であろう。肝転移や、頸部リンパ節転移巣が、まだ 1-2 クールという治療半ばでも目をみはるほどに縮小していく症例に遭遇するとこの治療効果をもっと普遍的なものに出来ないものか、またそうした一時的な効果を患者の延命につなげられないものかという願いは癌臨床に従事している者皆が感じていることかも知れない。癌化学療法に関するもう一つのホットなトピックは薬剤耐性とその克服に関する研究であろう。癌の薬剤耐性にはもともと抗癌剤が効きにくい低感受癌と治療によって癌細胞そのものが抗癌剤に抵抗性を獲得した獲得耐性とがあり、最近の研究ではこの 2 つの耐性機構に一部共通した遺伝子産物が関与した機作が示され興味もたれている。

一般に、癌化学療法における抗癌剤の選択と組合せは主に臨床経験にもとずいて決定されてきた。しかし、癌細胞の抗癌剤に対する感受性は必ずしも臓器や組織型によって規定されるものではなく、症例毎に微妙にその感受性が異なることは、最近の多くの研究結果が示している。従って、癌化学療法の成績向上のためには各症例毎に抗癌剤に対する感受性が吟味検討されることが理想である。

それぞれの癌患者にとって、ある抗癌剤による癌化学療法がなされたときのその効果を予め推定出来ればその臨床寛解率の上昇と共に予後の改善が期待できるし、また効果の期待できない耐性抗癌剤を併用薬剤から除くことが出来ればこれも癌化学療法の一つの問題である副作用面からみて大きな助けになる。

抗癌剤感受性試験法に関して、過去およそ 50 年間にわたって少なくとも 10 種類以上の試験法が研究されてきたが、それらの内で種々の評価に耐えて現在行われている方法としては 1 種類の *In vivo* 法と 3 種類の *In vitro* 法とがある。*In vivo* 法はいわゆる SRC 法と呼ばれるマウス腎被膜下に人腫瘍を手術的に移植して 5-6 日後の腫瘍径により感受性を判定する方法であるが、近年、移植腫瘍の組織学的検討でサイクロスポリン A、サイクロホスファミド、ブレディニンなど免疫抑制剤の併用無しでは移植 3-5 日の間にほとんどの腫瘍が消滅することが明らかにされ、その理論的基盤を失っている。しかし生体内で活性化される必要のある masked compound の判定には *In vitro* 法より優れているなどの利点は魅力的であり、免疫抑制剤併用による薬理学的、経済的問題もふくめて今

NOBUHIKO TANIGAWA: Cancer Chemotherapy and Drug Screening Assays.

Present address: Associate Professor, 2nd Department of Surgery, Fukui Medical School, 910-11, Japan.

Key words: Drug screening assay, Drug resistance, Gastrointestinal cancer, Colony forming assay, Scintillation Assay, Clinical correlation.

索引語 抗癌剤感受性試験, 薬剤耐性, 消化器癌, コロニー形成法, Scintillation Assay, 臨床相関.

後も継続研究の必要な分野と思われる。一方、In vitro 法はすべて細胞培養系を利用するものであるが、判定結果の判明に要する期間と理論から (1) コロニー形成 (2-3週間)、(2) 中期間法 (4-5日)、(3) 短期間法 (6時間) とに分けることが出来る。コロニー形成法は腫瘍構成細胞群の中の増殖に密接にかかわっていると考えられる特異な細胞群、いわゆる Tumor Stem Cell を対象にして開始された感受性試験法である。理論的に大変興味深い、コロニー形成細胞と Tumor Stem Cell を同一視するという仮定に立つもので、それに関しては多くの異論がある。一般に癌化学療法の臨床反応の判定は腫瘍全体の縮小程度によって決定されて、その結果と In vitro の相関性が云々されてきている。しかし新鮮ヒト腫瘍のコロニー形成細胞の比率が $10^3 \sim 10^5$ 個中1個 (0.1~0.001%) という少ないレベルであることは多くの研究結果が示しており、そうすると、たかだか0.1%程度の細胞群の抗癌剤治療に対する反応が腫瘍全体の容積の変化を説明するということになりこれは納得しにくい。また、コロニー形成法そのものに必須のものである単一腫瘍細胞浮遊液の調整はヒト腫瘍では必ずしも容易でないという、手技的な問題も臨床応用の妨げになった。そうした意味で、(2) 中期間法の中に入る Scintillation Assay は厳密に単一腫瘍細胞浮遊液を調整する必要のない点や、感受性を評価する対象細胞群が増殖能を持った全ての腫瘍細胞に広がるためにより臨床成績と関連する可能性があり、著者はそれについて検討してきた。そうしたことから、1985年から暫くの間米国 NCI において新鮮腫瘍を対象にした新制癌剤スクリーニング法として利用された。また、(2) の中には現在日本の多くの施設で行われている SDI 法も入るが、欧州を中心に長年検討されてきた (3) 短期法と同様に、かねてから腫瘍組織内に混入する間質細胞が結果に重大な影響を及ぼすことが示されている。その意味でも軟寒天を用いて間質細胞の増殖を阻止することにより腫瘍細胞群だけの感受性を判定しようとするコロニー法や Scintillation Assay は理論的で賛同者は多い。しかしながら、これら種々の感受性試験の判定結果と臨床反応の相関性を検討した成績は、方法の違いほどに差は出ていないのが現状である。即ち、感受性抗癌剤の正診率は50-60% (感受性陽性と判定された抗癌剤による癌化学療法において50-60%の率で臨床反応を認める) であり、一方非感受性抗癌剤の予言性はどの試験法でも約90%である。非感受性抗癌剤の正診率が高く、ここに感受性試験の活路が見い出せるかに思えるが、実際の癌化学療法の寛解率を考慮する必要がある。即ち、ある抗癌剤による寛解率が僅か10%である場合、どの試験法でもそれを非感受性と判定すれば90%は正しいことになる。現行の固形癌の癌化学療法の奏功率を考えたときそうした状況は稀ではないだけに、この90%が実は余り信頼に足るほどに高い値でないと解釈しなければならない。

ではどうして研究結果がこのように思うに任せないのか。著者らがいち早く1984年に言及した、腫瘍の一部の感受性結果が残りの部分や異所性の転移巣などの反応を必ずしも代弁しないという Tumor Heterogeneity の存在、抗癌剤の臨床薬剤分布の実験モデルの不備、In vitro 殺細胞率と In vivo 腫瘍縮小 (増殖延長) 率の解離などを示す報告は腫瘍の持つ複雑な生物学的特性を教えてくれている。加えて、三次元からなる固形腫瘍の中心部と辺縁部の腫瘍細胞の感受性が抗癌剤の種類によっては大きく異なり、またそれらを碎いて細胞浮遊液にすると、また感受性が違って来るという報告も少なくない。こうした諸点が未解決であり、克服すべき手段を持たないことが現行の抗癌剤感受性試験の臨床癌化学療法への応用を妨げている要因と思われる。

固形腫瘍の癌化学療法に関しては外科医が最も良い研究環境にあるといつて間違いはない。精一杯の拡大手術に合わせた補助療法に、また再発症例に対する積極的療法に理論を賦与するものが感受性試験である。このことは将来益々明確になってゆくと思われる。