

特 別 講 演 抄 録

I. 胃癌治療の工夫

加藤道男

近畿大学医学部第2外科学教室

胃癌治療成績向上の目的でヒト胃癌細胞の特徴を検索し、補助化学療法施行時の注意点を検討した。

すなわち、手術時採取の胃癌組織から胃癌細胞を分離し、多剤耐性遺伝子産物のP糖蛋白発現をイムノブロットで検索した結果、胃癌症例16例中8例にP糖蛋白の発現を認めた。組織型別では、分化型胃癌11例中8例に発現を認めたが、未分化型胃癌に発現はなかった。ところで、アドリアマイシンは、活性酸素を産生して抗腫瘍効果をもたらす作用があるといわれているので、活性酸素を消去する酵素であるMn-SODの発現をヒト胃癌でRT-PCR法とELISA法で検索した結果、非癌部より癌巣で高値で、未分化型よりも分化型胃癌で高値であった。

そこで、分化型ヒト胃癌由来でTGF- β が増殖抑制しないMKN-28細胞の培地に、Mn-SOD発現の抑制作用を持つTGF- β を添加して、アドリアマイシンのMKN-28細胞に与える抗腫瘍効果のをみた結果、TGF- β 添加によりアドリアマイシンの感受性増強は得られた。したがって、多剤耐性遺伝子や活性酸素産生が関与する薬剤は、主に未分化型胃癌

に投与すべきであると考えられた。

次に、微小転移巣治療と薬剤感受性をみることができる術前化学療法を、フッ化ピリミジン (フ剤) の単剤あるいはCDDPと併用して術前2日間施行した。その結果、I a以上の組織学的効果を17病巣中6病巣に認めた。しかし、影響のない病巣も存在したので、核酸合成のde novo経路でフ剤の標的酵素であるthymidylate synthaseの阻害程度を調べた結果、ほとんど阻害されない症例があるばかりか、核酸合成のsalvage経路でthymidineをリン酸化するthymidine kinase活性を有する症例を認め、このような症例ではフ剤投与による効果が得られないと考えられた。そこで、ヌードマウスにMKN28細胞を移植して、thymidylate synthaseを阻害する5-FUに、thymidine kinaseを阻害するAZTを併用して、抗腫瘍効果と酵素活性阻害を検索した。その結果では両薬剤の併用により最も良好な抗腫瘍効果が得られ、両酵素共に阻害されていた。したがって、フ剤のような代謝拮抗剤の効果増強には、核酸合成のsalvage経路阻害剤併用が必要と考えられた。

II. 小細胞肺癌の治療線略の変遷

福岡正博

近畿大学医学部第4内科学教室

小細胞肺癌 (SCLC) は、抗癌剤に高い感受性を示し、化学療法が第1選択治療となっている。1970年代の併用化学療法の進歩によって著しい腫瘍縮小と延命効果が得られるようになった。その後、種々の治療戦略が試みられ、治療成績が徐々に向上している。今回は、厚生省がん研究班: Japan Clinical Oncology Group (JCOG)・肺癌内科グループで行った臨床試験を中心にSCLCの治療戦略の変遷を振り返ってみた。

1980年代には、Goldie-Coldmanの仮説に基づいた非交叉耐性交替化学療法が検討された。JCOGと米国で行われたCAV (Cyclophosphamide + Adriamycin + vincristine), PE (cisplatin + etoposide), CAV/PE交替療法3群の無作為化比較試験の結果、CAV/PE交替療法およびPE療法が良好な成績を示し標準的レジメンとされた。

その後、Dose Intensityを高めたweekly chemotherapyが検討された。府立羽曳野病院と国療近畿中央病院の研究で、CDDP, vincristine, doxor-

ubicin, etoposide4剤を併用したCODE療法にG-CSF併用群と非併用群で無作為化試験を行い、G-CSF群で生存期間が有意に優れていることを示した。そして、JCOGでは、CODE+G-CSF vs CAV/PE交替療法の比較試験を施行したが、生存期間に有意差を認めなかった。

LD-SCLCにおいて化学療法単独と化学療法+放射線治療の比較試験のメタアナリシスにより合併療法で生存率が改善することが明らかにされている。JCOGでは、PE療法後に加速多分割照射を行うSequential群と同時照射のConcurrent群の比較試験を行い、Concurrent群の生存期間が優れていることを報告した。

SCLCの治療成績は、多くの比較試験によって着実に向上してきた。しかし、治癒率は未だ満足できるものではなく、新しい治療戦略の開発が必要である。最近、優れた新抗癌剤が開発されており、治療成績の改善が期待されている。