



Clinical application of an in vitro chemosensitivity test, the histoculture drug response assay, to urological cancers : wide distribution of inhibition rates in bladder cancer and renal cell cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平野, 恭弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1615

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 338号	学位授与年月日	平成13年 3月 7日
氏 名	平 野 恭 弘		
論文題目	<p>Clinical application of an in vitro chemosensitivity test, the histoculture drug response assay, to urological cancers: wide distribution of inhibition rates in bladder cancer and renal cell cancer (泌尿器癌における in vitro 抗癌剤感受性試験 histoculture drug response assay の臨床的有用性：膀胱癌と腎細胞癌における殺細胞効果の広範な分布)</p>		

博士(医学) 平野 恭弘

論文題目

Clinical application of an *in vitro* chemosensitivity test, the histoculture drug response assay, to urological cancers : wide distribution of inhibition rates in bladder cancer and renal cell cancer

(泌尿器癌における*in vitro*抗癌剤感受性試験histoculture drug response assayの臨床的有用性：膀胱癌と腎細胞癌における殺細胞効果の広範な分布)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

泌尿器科領域の癌において腎細胞癌は種々の抗癌剤に対して抵抗性であり、免疫療法としてインターフェロン α が広く用いられているが、その奏効率は20%程度にとどまっている。一方、膀胱癌は一般に抗癌剤に対して感受性の高い癌と考えられている。しかしながら、その結果は満足すべきものではない。

同一組織型の癌であっても抗癌剤に対する感受性は個々の癌組織によって異なると考えられている。さらに抗癌剤が無効だった場合、むしろ癌組織を増大させる危険も報告されている。個々の癌患者の quality of life (QOL) を改善するために、さらには治療効果の向上をもたらすために、有効と予測された抗癌剤を選択し、治療に用いる努力は必要である。

in vitro 抗癌剤感受性試験である histoculture drug response assay (HDRA) は、1991年 Hoffman によって最初に報告された。HDRA の結果に基づいた化学療法の臨床効果との強い相関性が、消化器癌を中心とする様々な癌でこれまでに報告されている。しかしながら、泌尿器科領域の癌における同様の検討はこれまでなかった。

そこで泌尿器科領域の癌における抗癌剤感受性が癌組織個々によって異なることを確認し、HDRA の結果に基づいた化学療法が泌尿器科領域の癌患者に対して臨床的に有用かを検討した。

〔材料ならびに方法〕

1997年8月から1998年3月までに当科で手術あるいは生検を受けた泌尿器科領域の癌患者のうちインフォームドコンセントを得て45症例から採取した膀胱癌組織26検体および腎細胞癌組織19検体を対象とした。*in vitro* 抗癌剤感受性試験としてHDRAを施行した。径2~3mmに細切した腫瘍組織をコラーゲンゲル上に静置し抗癌剤の溶解された培養液とともに7日間培養した後、3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay により各種抗癌剤の細胞増殖阻止率を求め殺細胞効果を判定した。検討に用いた抗癌剤は、cisplatin (CDDP), carboplatin (CBDCA), 4-hydroxy-ifosfamide (4-H-IFO), methotrexate (MTX), vinblastine (VLB), 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM), bleomycin (BLM), etoposide (VP-16) の10剤である。細胞増殖阻止率50%以上の抗癌剤を有効薬剤と判定した。さらに、インフォームドコンセントの得られた評価可能病変を有する膀胱癌3症例に対し、HDRA の結果に基づいた化学療法を施行、近接効果を各種画像検査により判定し、HDRA の臨床効果予測性について検討した。

〔結果〕

膀胱癌組織の全検体と腎細胞癌組織19検体中17検体(89.5%)で検討が可能だった。検討が不可能だった

2検体は低吸光度だったことが原因だった。H-E染色による組織像をHDRA前後で比較すると、癌細胞が細胞間接触による3次元構造を保ったまま増殖し、7日間という長期の培養にもかかわらずコラーゲンゲル上で組織構築が維持されているのが確認された。細胞増殖阻止率はすべての薬剤において膀胱癌の方が腎細胞癌より高く、CDDP, CBDCA, VLB, 5-FU, ADM, MMCで有意差を認めた。病理組織学的分化度と抗癌剤感受性との間に有意な相関を認めなかった。同一組織型の癌であっても抗癌剤に対する感受性は個々の腫瘍組織によって様々であると考えられた。HDRAの結果に基づいた化学療法の近接効果は完全寛解1例、部分寛解2例、奏効率100%だった。

〔結論〕

今回の検討から、抗癌剤の感受性は病理組織学的分化度とは独立しているように思われ、個別に検討する必要がある。HDRAは *in vitro* の検討でありながら、生体に近い環境での長期培養が可能で、有効薬剤の予測に有用である。HDRAの結果に基づいた化学療法を施行することによって患者のQOLや治療効果の向上を考慮した、個別化した化学療法が可能と思われた。

論文審査の結果の要旨

同一組織型の癌であっても抗癌剤に対する感受性は個々の癌組織によって異なると考えられている。そこで、個々の患者のquality of life(QOL)を改善し、さらに治療効果の向上を目指すために、個々の患者の癌細胞に対し感受性のある抗癌剤を選択すべきである。

In vitro 抗癌剤感受性試験であるhistoculture drug response assay (HDRA)は、1991年Hoffmanによって報告された。それ以降、HDRAの評価に基づいて選択された抗癌剤による治療の有効性が、消化器癌を中心として様々な癌において報告されてきた。しかし、泌尿器科領域の癌においてHDRAを用いた検討はこれまでなかった。

そこで、申請者は泌尿器科領域の癌に初めてHDRAを適応し、その方法の有用性を検討した。さらに、HDRAの結果に基づいた化学療法を施行し、化学療法の個別化治療の可能性についても検討した。

〔材料ならびに方法〕

1997年8月から1998年3月までに当科で手術あるいは生検を受けた泌尿器科癌患者のうちインフォームドコンセントを得た45症例から採取した膀胱癌組織26検体および腎細胞癌組織19検体を対象とした。*In vitro* 抗癌剤感受性試験としてHDRAを施行した。径2-3mmに細切した腫瘍組織をコラーゲンゲル上に静置し抗癌剤の含まれた培養液とともに7日間培養した後、3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay により各種抗癌剤の細胞増殖阻止率を求め殺細胞効果を判定した。検討に用いた抗癌剤は、cisplatin (CDDP), carboplatin (CBDCA), 4-hydroxy-ifosfamide (4-H-IFO), methotrexate (MTX), vinblastine (VLB), 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM), bleomycin (BLM), etoposide (VP-16)の10剤である。細胞増殖阻止率50%以上を有効と判定した。さらに、インフォームドコンセントの得られた評価可能病変を有する膀胱癌3症例に対し、HDRAの結果に基づいた化学療法を施行し、近接効果を各種画像検査により判定し、HDRAの臨床効果の予測性について検討した。

〔結果〕

膀胱癌の全検体と腎細胞癌19検体中17検体(89.5%)でHDRAによる検討が可能だった。H-E染色による組織像をHDRA前後で比較すると、癌細胞が細胞間接触による3次元構造を保ったまま増殖し、7日間という長期の培養にもかかわらずコラーゲンゲル上で組織構築が維持されているのが確認された。細胞増殖阻止率はすべての薬剤において膀胱癌の方が腎細胞癌より高く、CDDP、CBDCA、VLB、5-FU、ADM、MMCでは有意差を認めた。病理組織学的分化度と抗癌剤感受性との間には有意な相関を認めなかった。同一組織型の癌であっても抗癌剤に対する感受性は個々の腫瘍組織によって様々であった。HDRAの結果に基づいた化学療法の近接効果は完全寛解1例、部分寛解2例で、奏効率100%だった。

今回の結果から、申請者は以下の結論に達した。

- 1) HDRAは *in vitro* の検討でありながら、生体に近い環境での長期培養が可能であり、膀胱癌および腎細胞癌における有効薬剤の予測に有用である。
- 2) 抗癌剤の感受性は病理組織学的分化度とは独立しているように思われ、個別に検討する必要がある。
- 3) HDRAの結果に基づいた化学療法を施行することによって患者のQOLや治療効果の向上を考慮した個別化した化学療法が可能と思われた。

審査委員は今回の研究により、1)膀胱癌および腎細胞癌の *in vitro* における抗癌剤感受性試験にHDRAを初めて適応し、HDRAが有効薬剤の予測に有用であることを証明したこと、2)HDRAの結果に基づいて化学療法を施行し、化学療法の個別化治療の可能性を示したことを、高く評価した。

本論文内容の説明の後、論文内容と関連の深い以下の点について申請者との間に質疑応答がなされた。

- 1) コントロール群における細胞生存率は
- 2) 採取した組織の癌細胞の培養期間中の生存率の違いが評価に影響するか
- 3) 癌組織から採取した部位によるHDRAの結果の違いはあるか
- 4) 評価した薬剤の濃度を血中濃度の10倍と設定した理由
- 5) MTT assayの原理について
- 6) MTT assayにおけるcut offの決め方について
- 7) 腫瘍細胞に含まれる間質の影響は
- 8) 腫瘍細胞の分化度と細胞増殖阻止率の関係について
- 9) コラーゲンゲルを用いて培養した理由
- 10) 培養期間を7日間にした理由
- 11) 併用療法による相乗効果の検討は可能か
- 12) 腎細胞癌におけるHDRAの意義

以上の質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしい内容を備えていると審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	梅 村 和 夫	
	副査	中 村 達	副査 本 郷 輝 明