



## 絨毛癌に対するEtoposideの抗腫瘍効果についての基礎的、臨床的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤井, 俊朗 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1338">http://hdl.handle.net/10271/1338</a>

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 61号	学位授与年月日	平成 元年 2月 3日
氏名	藤井俊朗		
論文題目	絨毛癌に対する Etoposide の抗腫瘍効果についての基礎的、臨床的研究		

## 論文の内容の要旨

## 研究目的

絨毛癌の治療成績は、近年、著しく向上したとはいえ、早期に他臓器に転移をきたしたり、制癌剤に対する耐性を獲得した症例などがあり、まだまだ満足できるものではない。そこで、今回、著者らは、より効果のある新しい治療法の確立を目的として、新しい制癌剤である Etoposide の有効性を、基礎的には制癌剤感受性試験により、又、臨床的には治療成績により、従来の他の制癌剤と比較検討した。

## 研究方法

## I. 制癌剤感受性試験による基礎的検討

- 1) 絨毛癌培養細胞株：すでに樹立された BeWo、SCH、HCCM-5、JEG の4株に、さらに著者らによって樹立された SMT-CCI を加えた計5株を用いた。
- 2) 制癌剤：Methotrexate (MTX)、Actinomycin D (Act-D)、Cyclophosphamide の活性型である 4-hydroperoxycyclophosphamide (CPA)、Cis-platinum (CDDP)、Bleomycin (BLM)、Etoposide、Adriamycin (ADM)、Vincristine (VCR) の8剤を使用した。
- 3) 感受性試験：絨毛癌培養細胞と制癌剤とを 96 well のマイクロプレート内にて 37℃、5% CO<sub>2</sub> 下で 48 時間培養した。培養終了後、上清を捨て、リン酸緩衝液 (PBS) にて洗浄後メタノール固定して、死細胞を除去した。制癌剤にて死滅せずメタノール固定を受けた付着細胞をクリスタルヴァイオレットにて染色した。更にラウリル硫酸を加え、染色された細胞を破壊し、上清中に溶出した色素量をオートリーダー (OD 540 nm) にて測定した。吸光度の変化より制癌剤に対する感受性を判定した。

## II. 臨床的検討

- 1) 絨毛性疾患 (絨毛癌15例、侵入奇胎14例) に対して行った MTX 単独療法 23 コース、Act-D 単独療法 4 コース、Etoposide 単独療法 35 コースについて、各治療前後における尿中 hCG 値の推移から各コース毎に効果を判定した (one log 以上低下を有効とする)。
- 2) ハイリスクと判定 (Bagshawe prognostic score 95 点以上) された絨毛癌症例に対して行った従来の MTX、Act-D、CPA 併用療法 (MAC 療法) とそれに新しく Etoposide、VCR を加えた MECA 療法を絨毛がんの化学療法直接効果判定基準を用い、partial response 以上を奏効と判定し、奏効率を求めた。

## 研究成績

## I. 制癌剤感受性試験の結果

SMT-CCI の細胞生存率を 50% に低下せしめる濃度を基準濃度としてその 1/10 倍量、10 倍量の 3 段階の濃度設定を行い、その生存率の低下より感受性を判定したところ Etoposide はすべての絨毛癌細胞に対して、MTX、CDDP、BLM、ADM、VCR より強い細胞障害能を示し、CPA や Act-D と同等であった。

## II. 臨床的成績

- 1) Etoposide 療法は従来の MTX 療法 (21.0%) や Act-D 療法 (50.0%) に比べて 93.3% と高い有効率を示した。副作用については、Etoposide は MTX、Act-D に比べて脱毛のみ強くみられ、他は軽度であった。
- 2) ハイリスク症例における奏効率は、従来の MAC 療法では 6 例中 3 例 (50%) であるのに対して、MECA 療法では 5 例中 5 例 (100%) であった。副作用出現率に関しては、両者間に大きな差は認められなかった。

## 結語

Etoposide が絨毛癌に対して有効な薬剤であることが、5 種類のヒト絨毛癌培養細胞株を使った制癌剤感受性試験により基礎的に、さらに症例検討により臨床的に、その両面より同時に証明され、今後、Eto-

posideがMTXなどにかわり、絨毛癌治療の第一選択剤となり得ることが判明した。

### 論文審査の結果の要旨

絨毛癌の治療は、近年、著しい進歩を示したが、早期他臓器への転移、制癌剤に対する耐性獲得等の問題がのこされている。そこで、申請者はより効果のある新しい癌化学療法確立を目指して、新しい制癌剤 Etoposide を中心に、基礎的には試験管内制癌剤感受性試験の確立、臨床的には、それらの成績を基にした治療成績を従来の制癌剤と比較してMECA療法を確立した。

制癌剤感受性試験は申請者らの樹立した絨毛癌培養細胞株 SMT-CC1 に、従来他研究室で樹立され一般的に用いられている BeWo、SCH、HCCM-5、JEG の計 5 株を用いて、クリスタルヴァイオレット染色によるマイクロプレート付着生細胞測定法を考案し実施した。制癌剤として Etoposide を中心に、従来の Methotrexate (MTX)、Actinomycin D (Act-D)、4-hydroperoxycyclophosphamide (CPA)、Cis-platinum (CDDP)、Bleomycin (BLM)、Adriamycin (ADM)、Vincristine (VCR) の 8 剤を使用した。絨毛癌 15 例、侵入奇胎 14 例に対し MTX、Act-D、Etoposide 単独療法、及び併用療法である MAC 療法 (MTX、Act-D、CPA)、MECA 療法 (MTX、Etoposide、Act-D+CPA、VCR) を実施し、尿中 hCG 値を測定しつつ、奏効率を求めた。

本研究で明らかにされた点は以下の点である。

1) SMT-CC1 細胞生存率 50% を基準濃度とし、前後濃度を設定した 3 点による 5 株の絨毛癌培養細胞の生存率を比較すると、Etoposide はすべての絨毛癌細胞に対して、MTX、CDDP、BLM、ADM、VCR より強い細胞障害能を示し、CPA や Act-D と同等であった。

2) Etoposide 療法は従来の MTX、Act-D 療法に比し、高い有効率を示した。更に Bagshawe prognostic score にてハイリスクと判定された症例における奏効率は MECA 療法では 100% (5/5 例) と従来の MAC 療法 50% (3/6 例) に比して高い値を示した。

このように申請者らの考案した絨毛癌培養細胞株を用いての制癌剤感受性をもとに組み立てられた MECA 療法が絨毛癌治療に奏効を示し、Etoposide が従来の制癌剤にかわって第一選択剤となり得ることが示された。

これらの結果に対して次のような質問が出され、申請者は的確な応答をすることが出来た。

1. Etoposide は何系の薬か。
2. 絨毛癌培養細胞 5 株の他に fibroblast を正常培養細胞として使用しなかったのか。
3. 5 種類の培養細胞株で制癌剤感受性に差があるのはどうしてか。
4. 薬の種類によって効果の現れ方にタイプがあるのか。
5. 考案した制癌剤感受性試験の結果は in vivo の効果と相関するか。
6. 絨毛癌の症例が少ないのはどうしてか。
7. MECA 療法で 3 種、2 種ずつの組合せを 6 日間隔で行った理由について。
8. 尿中の hCG 量のみで効果判定をしてよいのか。
9. Etoposide がどうして in vivo で効果を示したか。

以上の審査の結果、本審査委員会では全員一致でこの研究が学位授与にふさわしいものと判定した。

論文審査担当者	主査	教授	吉田	孝人			
	副査	教授	川島	吉良	副査	教授	喜納 勇
	副査	教授	藤井	喜一郎	副査	助教授	田島 惇