

会長講演

制癌剤の適応決定とその問題点

名古屋大学第2外科

近藤達平

DETERMINATION OF SENSITIVITY OF CARCINOSTATIC AGENTS AND RELATED PROBLEMS

Tatsuhei KONDO

2nd Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

制癌剤を無差別に用いる時は腫瘍に効果なく宿主にのみ悪影響を与え adverse effect を示すことがある。これを防ぐためには第一に免疫療法剤・制癌剤の投与法を工夫する必要があり、免疫療法剤は術前より投与すれば効果的でありまた間歇的に投与すべきことを述べた。第二に感受性決定の問題がある。感受性決定法は薬剤の作用機転に応じて分けて考えるべきであり cytotoxic agent に対しては SDI 法・stem cell assay を、cytostatic agent に対しては microplate labelling method, われわれの colony forming assay を、masked compound に対しては SDI 法を薬剤活性物質によりまたは活性化した後用いる方法, nude mouse を用いる方法等がある。さらに制癌剤適応センターの必要性を強調した。

索引用語：adverse effect, SDI 法, microplate labelling method, colony forming assay, 制癌剤適応センター

はじめに

制癌剤の適応決定は生きた人癌組織を取扱う外科医にとっては、とくに関心の深い問題でありまた細菌に対する抗生物質の例をひくまでもなく、癌の治療にとり極めて重要な課題であるので消化器癌を中心に私見を述べてみたい。

1) 制癌剤の adverse effects

私の制癌剤適応決定の研究は制癌剤の adverse effects の研究に始まる。1959年に Chicago で開かれた The American College of Surgeon の例会で “The Limitations and adverse effects of cancer chemotherapy” の主題のもとに制癌剤の逆効果について述べ、癌の化学療法を無差別に行う時は逆に腫瘍の増大・転移の増加を示すことがあり極めて危険であるから注意すべきことを警告した¹⁾²⁾。

その後昭和36年頃より教室において局所灌流を施行したが、女性の悪性黒色腫の術後再発例に対し cyclophosphamide (CPA) 500mg を用いて局所灌流を施行した例においては、灌流後悪性黒色腫は全治し、10年

以上経過した現在においても再発はみられず健康を保っている。次の例は28歳の運転手であるが、右手に fibrosarcoma が発生し切除手術後間もなく腫瘍が再発したので(図1)これに対しやはり同じ様に大量の CPA を用いて局所灌流を施行した。局所灌流後1週間に病巣がもり上ってきているが、2週間目になるとさらに増大し制癌剤によって巨大な腫瘍塊を生じるに至った(図2)。この患者は手の非常な痛みを訴え耐えられなかったので、やむをえず右腕の切断手術を施行

図1 右手 Fibrosarcoma の手術後再発。

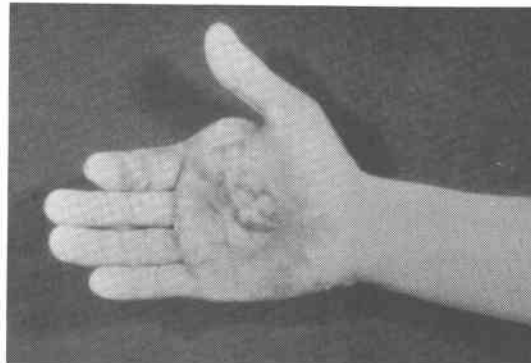


図2 滯流後2週間目における腫瘍の増大 (adverse effect)



した。とれた腕について病理標本を作って調べてみると腫瘍に対して制癌剤は全く効果を示していなかったが、腕の正常部すなわち宿主側は薬剤の影響を強く受け皮膚の萎縮がみられ、また筋の萎縮、血管内膜炎などの所見が証明されているのである。このような症例においては薬剤を無闇に用いることの危険性がよく示されているが、第1例と比較すると薬剤の適応決定の重要性が深く理解される³⁾。ところでこの様な制癌剤の逆効果すなわち adverse effect の機転には色々な事が考えられるが⁴⁾ その詳細は省略して、第1に考えられることは、薬剤の腫瘍に対する効果がなく宿主に及ぼす影響のみが強いために示した腫瘍抵抗性減弱の結果ということである。また adverse effect の定義とし

ては「制癌剤を用いることによりその薬剤本来の目的に反して腫瘍の増殖、転移の増加、腫瘍死の促進を来す現象」とした⁴⁾。

2) 免疫療法剤・制癌剤の投与方法について

この adverse effect の防止について2つの観点から申し述べたいと思うが、1つは免疫療法剤・制癌剤の投与方法についてであり、他は制癌剤の適応決定である。まづ薬剤の投与方法について現在の所謂免疫療法の主目的は癌細胞に対する直接細胞効果というよりは、外科療法で取り残された癌細胞の生着の阻止、手術侵襲による免疫能低下の防止、化学療法・放射線療法との併用による副作用の防止にあるといえよう。すなわちこの免疫療法剤の投与方法についてわれわれの明らかにしたことは、まづ免疫療法剤は手術前から投与すると効果が大きいということである。すなわち免疫パラメーターとして PPD 皮内反応, *in vitro* PPD 反応, PHA 皮内反応を示標として免疫療法剤投与の影響を検討した。対照群の化学療法群では明らかに免疫能の低下がみられるが、免疫療法を併用することによりこれらの低下が軽度となり、とくに手術前から投与することによって改善された症例も見られている(表1)。図で示すとさらに明らかになるが、術前より免疫療法を加えることにより PHA の++の反応例が他よりも多くなっていることが分る。PPDでも同様である⁹⁾。

もう一つ明らかにしえたことは免疫療法を投与するに当って無闇に継続して投与するよりは間歇的に投与

表1 免疫療法剤投与の影響。術前投与と術後投与のパラメーターの比較。

		術 前	2 週 後	4 週 後	術前~2週後 有意差(P<0.05)	MR/SMR	
対 照 群	<i>in vitro</i> PPD	1.6(2)	0.9(1)	1(1)	(-) ↓	} 2.30 (+) ↓ P<0.05	
	PPD 皮内反応	10.8(11)	8.1(6)	8.6(13)	(-) ↓		
	PHA 皮内反応	16.3(20)	9.0(8)	8.0(10)	(-) ↓		
化 学 療 法 群	<i>in vitro</i> PPD	1.6(2)	0.5(0)	1.2(0)	(-) ↓	} 2.72 (+) ↓ P<0.01	
	PPD 皮内反応	19.6(15)	11.8(10)	13.6(6)	(-) ↓		
	PHA 皮内反応	16.3(15)	9.0(9)	8.0(6)	(+) ↓		
OK-432	術後投与開始	<i>in vitro</i> PPD	3(3)	1.6(1.5)	2(2)	(+) ↓	} 2.67 (+) ↓ P<0.01
		PPD 皮内反応	15.1(15)	1.6(8)	9.1(8)	(-) ↓	
		PHA 皮内反応	28.9(27)	6.9(5)	9.8(10)	(-) ↓	
	術前投与開始	<i>in vitro</i> PPD	1.3(1)	1.6(1)	2.6(3)	(-) ↓	
	PPD 皮内反応	12.6(14)	9.5(10)	16.2(12)	(-) ↓		
	PHA 皮内反応	23.0(25)	14.5(13)	17.8(15)	(-) ↓		
PSK	術後投与開始	<i>in vitro</i> PPD	1.1(0)	1.56(0)	2.5(4)	(-) ↓	} 0.5 (-) ↓
		PPD 皮内反応	19.1(14)	12 (13)	18.3(20)	(-) ↓	
		PHA 皮内反応	20.0(22.5)	19.3(22.5)	24.3(33)	(-) ↓	
	術前投与開始	<i>in vitro</i> PPD	1.1(0)	1.7(2)	2(2)	(-) ↓	
	PPD 皮内反応	12(10.5)	11.7(12.5)	14.8(14.5)	(-) ↓		
	PHA 皮内反応	23.2(11.5)	8.9(19)	22(20)	(-) ↓		

すべきことである。これは実験的にS-180担癌マウスに対してPSKを投与する場合、同じ量を連続的に投与した場合と比較して、間歇的に投与する方が明らかに有効である(図3)。すなわち免疫担癌細胞の刺激は間断なく長期にわたって与えるよりは間をおいて休みながら与える方がより効果的であることが分る。また同じ腫瘍に対して免疫療法剤投与の間歇期に化学療法剤を組合せて、免疫療法剤と化学療法剤とを交替で投与することによりよい強い効果が得られるのであって、この方法は化学療法剤の毒性を少くして長期にわたり投与するためにも合理的かつ効果的であると考えられる⁶⁾。

この長期交替免疫化学療法を臨床的に応用するために各種のプロトコルを組んでみた⁷⁾。4つのプロトコルの中1つにつき説明する。これは全国的に行ったものであるが、厚生省の免疫化学療法の第1次研究に次いで行った第2次方式で、22施設の協力により1978年より行ったものである。厚生省今永班の研究から通算すると第6次研究に相当するが、この研究の組織学的stage II, IIIにおける生存率を対照群の手術のみの群と比較してみると、当初の1965年の今永班第1次研究に比較して生存率に40%近くの差がある。stage IIIにおいて厚2, 厚3の間で開きが大きいのには手術が郭清手術方式で行われるようになったためと考えられる(図4)。したがってわれわれはプロトコル設定に

際しては、原則として手術のみの対照群を設置しているのである。この第2次プロトコルの成績を生存率でみるとstage IIにおいて有意の差をもって有効であった(図5)。

3) 制癌剤の適応決定について

つぎに adverse effect 防止の第2の方法として、制癌剤の適応決定とその問題点について述べたい。図6は左も右も胃癌患者の癌組織標本の写真で、ともに腺癌であるが、手術前に両者とも同じくMMC 4mg 10回投与した後に手術的に切除したものの所見である⁹⁾¹⁰⁾。左の例ではMMCが有効で生きた癌細胞はほとんど残っていないが、右の例では癌組織は全く薬剤の影響を受けていないのであって、これらの例から各症例について薬剤の適応を決定することの重要性がよく理解されると思われる。制癌剤の適応を決めるための感受性試験として多くの方法が考案されているが、制癌剤は薬剤によって色々な作用機転を有しているために必ずしも1つの方法ですべての薬剤の適応を決めることは出きない。すなわち cytotoxic agent, cytostaic agent, masked compound に分けてそれぞれに適した方法を考える必要がある。ここでは cytotoxic agent に対して SDI 法を、cytostatic agent に対しては microplate labelling method および吾々の colony forming assay 法を、また masked compound に対しては SDI 法を応用する方法または nude mouse を用いる方

図3 S180担癌動物に対するPSKの連続投与と間歇投与の効果の比較。

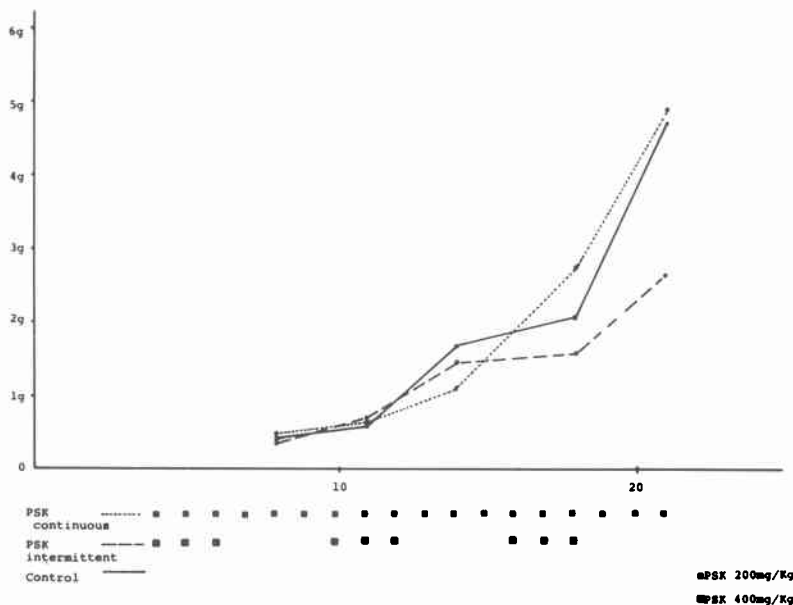


図4 胃癌根治手術単独群における相対生存率の推移。

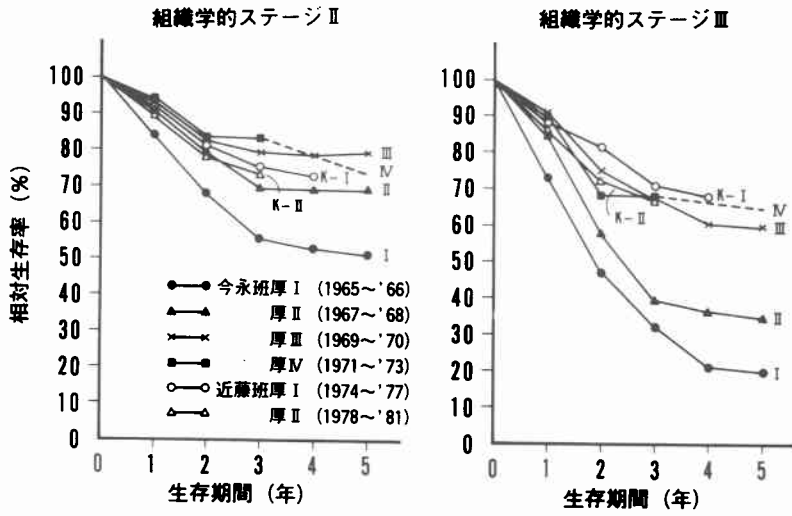


図5 長期交替免疫化学療法の肉眼的ステージ別相対生存率。

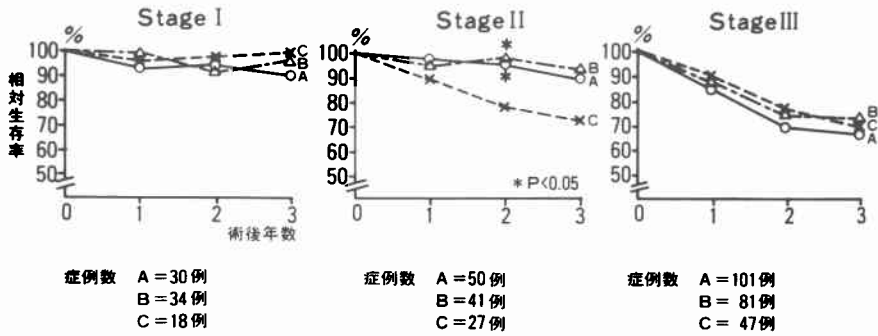
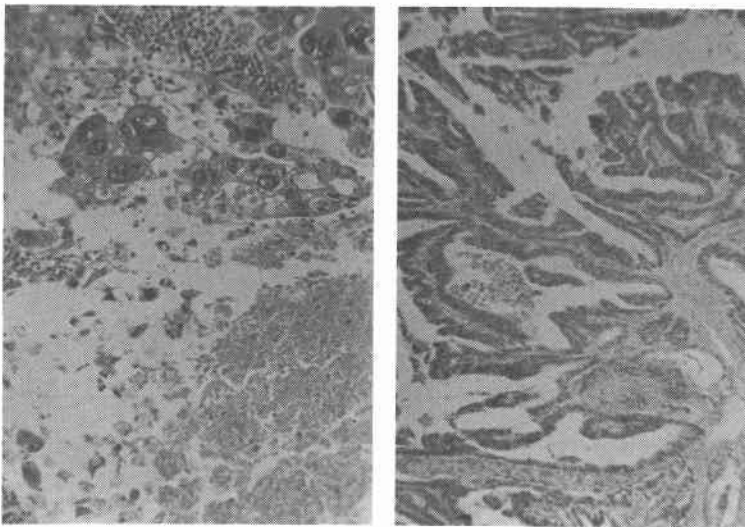


図6 胃腺癌に対するMMCの著効例(左)と無効例(右)。



法につき述べたい。

i) Cytotoxic agents に対する適応決定

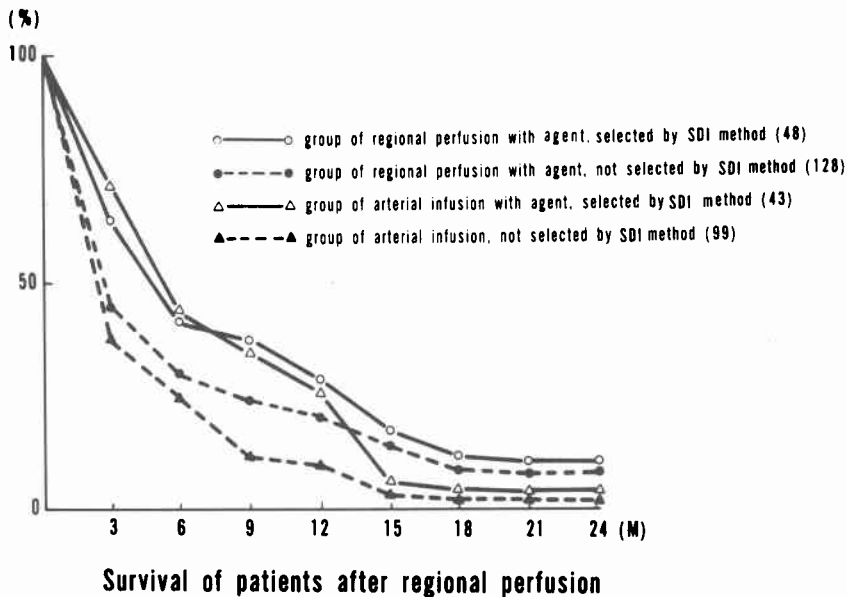
まづ cytotoxic agent に対して最も簡便に適確に行うる感受性試験 SDI 法について説明する¹⁰⁾¹¹⁾。これは酵素活性を利用する方法であって、癌組織をわれわれの考案したクラッシャーでおしくだいて癌細胞浮遊液を作り均等に数本の試験管に注入し、これに制癌剤を1時間作用せしめさらに0.03%の triphenyl tetrazolium chloride を加え15時間後にトリクロル酢酸で反応を止める。癌細胞が制癌剤により障害を受けていなければ細胞内コハク酸脱水素酵素により TTC が赤色素 formazan に変化するが、制癌剤がよく効いていればコハク酸脱水素酵素は働かず白い色のままに残る。すなわち acetone を加えこの formazan を抽出し比色定量して Inhibition Index を算出し、I.I. 75以上を有効と判定する。胃癌の症例で制癌剤を選択した群と無選択の群とについて比較してみると、6か月から1年6か月の間において選択群に20—40%の生存延長がみられた。さらに動注例・局所灌流例についても感受性の有無を検討した成績がある(図7)。すなわちこれは大阪市大白羽教授と協力して出されたものであるが、各治療症例の腫瘍組織を新幹線で大阪から名古屋へ運んで名古屋大学で適応の判定を行い、両研究機関で独自に出した成績をパンチカードをひくことにより全く機械的にまとめたもので、動注例については6—12カ

月の間において3倍近い生存率の上昇がみられるがその後は両者は一致してくる¹²⁾。

先にも述べたように cytotoxic agent に関しては SDI 法は最も簡便な方法であるが、masked compound は生体内に入って初めて活性化されるから必ずしもこのような in vitro の方法は適切ではない。この場合には薬剤の活性型を用いてこの方法で判定するのがよい。すなわち CPA について言えば40487, 40497 というような活性型を作ったが、これを用いれば CPA の1/20の量を用いて SDI 法で判定することが可能となる¹³⁾。また CPA は肝で主に活性化されることが分っているからこれを利用することも可能である。培養瓶に HeLa cell の単層培養をつくりその上にカバーグラスをおき、さらにその上に切片をのせて CPA を注入し CPA の活性化をみると、HeLa cell に CPA のみを作用させた場合には CPA は全く効果を示さないが、肝と接触させることにより活性化されて抗腫瘍効果を現し HeLa 細胞はほとんど消滅する。すなわち CPA をマウス肝と10分間 incubate することにより本法を用いてその上澄で腫瘍細胞に対する感受性をみることができる¹⁴⁾。

以上のようにして腫瘍に対する Inhibition Index は75以上を有効と判定するが、SDI法を用いて薬剤の副作用を予知¹⁵⁾することも可能である。すなわち宿主の組織として開腹時に得た肝バイオプシー切片で SDI

図7 SDI法による適応薬剤投与例の生存率、局所灌流例と動注例。



法を行うと、Index 50以上に副作用が見られることが分った。すなわち、われわれは有効にして副作用のない薬剤を選択することを目標としているがそのためには腫瘍 Index 75以上、肝 Index 50以下の薬剤が理想的であると考えた¹⁵⁾。この規準で考えると現在の制癌剤は理想的な薬剤としての適応は20~30%にみられるが、問題は腫瘍 Index 75以下、肝 Index 50以上の薬剤でこのような薬剤は無効にしてかつ副作用が強いことになりこれは約10%にみられ、これらは adverse effects を示し有害に作用すると思われる。このような担癌生体に対する理想的な薬剤の有効度を示すためにわれわれは Effective value を設定した¹⁶⁾。すなわち腫瘍 index と宿主 index (肝 index) の差は、有効にして副作用の少ない薬剤をより適確に表わすと思われ、生体における薬剤効果を予知するために合理的であると考えた。

ii) 制癌剤適応センター

次に制癌剤適応センターについて述べる。制癌剤の適応判定の重要性はすでに述べたが、適応を決定するに当り各種瘍が一つ一つ異なる顔を持っていること、制癌剤の作用機転が種々あることにより、腫瘍の適応決定は一つの単純な方法で簡単に行うことは困難と思われ専門の適応決定機関が必要であると考え、そのため制癌剤適応センターを各地区に作ることの必要性を強調したい。われわれ昭和44年より制癌剤適応研究会をはじめて感受性決定の問題にあらゆる方面より取り組んできたが、昭和50年に会員の協力を得て弘前・東京・名古屋・大阪に適応センターを作った¹⁷⁾。名古屋においては市内の12施設で組織したが、各施設で得た癌標本は氷冷状態で名古屋大学に運搬し適応を判定することにした。その成績を総括すると胃癌については MMC 49%, Fu 56%, MMC・FU 併用71%に有効であった(表2)。また制癌剤を投与した例について肝バイオプシー切片の SDI をみて、Effective value を算出すると tumor index 75以上の例は Fu では33%, MMC は31%となった。NHO は腫瘍には有効であるが副作用が強く肝 index が高いので13%となった。これらの症例に MMC 4 mg 週2回10回投与した成績を図に示したが、Index 75以上に3年以上の長期生存が集中しており、44例中14例であるが、一方75以下の場合には44例中4例に生存がみられるのみである(図8)。さらに大腸癌の例では MMC 有効例が53%, 5-FU 46%, MF 57%であった。

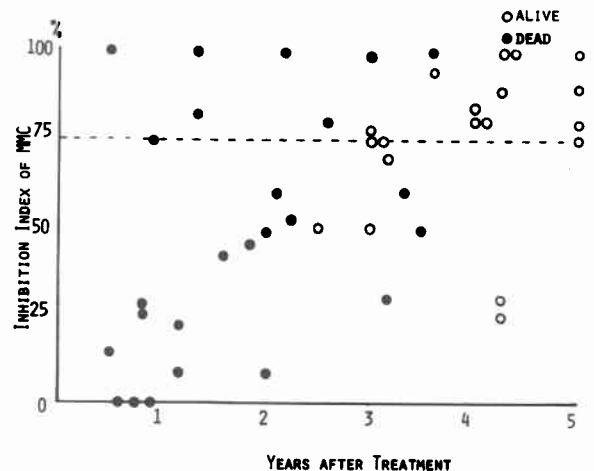
iii) cytostatic agents に対する適応決定

表2 制癌剤適応センターにおける胃癌の感受性決定の結果。

DRUG	NUMBER OF CASE	INHIBITION*		
		GOOD	PARTIAL	NEGATIVE
MMC	39	19(49%)	12	8
5-FU	39	22(56%)	6	11
NMO	39	14(36%)	10	15
MMC + 5-FU	24	17(71%)	4	3
1/2 MMC + 1/2 5-FU	24	14(58%)	5	5
40497	10	4(40%)	3	3

*SCORE INHIBITION INDEX 75 ↑ GOOD
74 - 40 PARTIAL
39 ↓ NEGATIVE

図8 胃癌症例の根治手術と MMC 併用の成績、MMC 感受性と生存率。



以上が SDI 法についての成績であるがこの SDI 法によって各種の制癌剤を時間を追って接触させた後 TTC を加え 2 時間後に反応をみると、cytotoxic agent では 2~3 時間で判定が可能であるが、cytostatic agent においては必ずしも薬剤接触時間が十分ではない。すなわち cytosine arabinoside では 8 時間、Fu では 7 時間の接触が必要となる¹⁹⁾。したがってわれわれはさらにすすんで cytostatic agent にも適応判定を可能にするために適切な薬剤濃度を適切な時間作用せしめうる microplate labelling method を考案した²⁰⁾。この方法は 96 穴を有する microplate の well 内に腫瘍細胞を増殖せしめた後、各種濃度の制癌剤を加

え48時間 CO₂ incubator 内で培養, さらに thymidine, uridine, leucine を細胞に摂取せしめるべく24時間 incubate する. ついで cell harvester を用いて glass fiber 上に細胞を harvest し, liquid cincinnation counter で cpm を count することにより DNA, RNA, 蛋白合成阻害の程度を測定するものである. すなわち 6 種類の人癌由来の樹立株に対して 10³ から 10⁻⁴ までの 6 段階の各種濃度において 7 種類の制癌剤を用いそれぞれの適当な濃度をみると, MMC では 1 μg/ml の濃度では強い阻害を示したが 10⁻² μg/ml ではほとんど障害はみられない. したがってこの範囲の濃度を使用すれば MMC の in vitro の効果が判定

可能である. その他の薬剤でも表 3 の横線を引いた範囲が適当な濃度に相当する. このように各種薬剤の濃度範囲を 3 段階として 4 つの測定値をとると, 1 つの microplate で 7 種類の薬剤の測定が可能となる. この場合には H³-thymidine, uridine, leucine は薬剤の特性に合わせて 1 種類用いることにする. 本法で判定した例で各種細胞について検討した結果と形態学的変化との一致の程度は薬剤によってさまざまであり, およそ 80% 位の一致がみられている. 実際に臨床例に応用した数例を胃癌・肺癌について示した (表 4).

最近 Salmon らは Metcalf の軟寒天法による顆粒球コロニー作成を応用して, tumor stem cell の概念を

表 3 各種薬剤の影響をみる為の至適濃度.

	MMC						ADM						ACNU						ACTD					
	10 ³	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ³	10	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ³	10 ²	10	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴
PC-1	***	***	*	-	-	-	***	***	*	-	-	-	***	***	***	***	*	-	***	***	***	***	*	-
OG-56	***	***	**	-	-	-	***	***	*	-	-	-	***	***	***	***	*	-	***	***	***	*	-	-
SK-Lu-1	***	**	**	-	-	-	***	***	*	-	-	-	***	***	***	***	*	-	***	***	***	*	-	-
HT-29	***	**	**	-	-	-	***	**	**	*	-	-	***	***	***	***	*	-	***	***	***	**	*	-
MKN-1	***	***	**	-	-	-	***	***	***	**	**	*	***	*	-	-	-	-	***	***	***	***	**	-
SW-1222	***	***	**	-	-	-	***	***	***	**	*	-	**	-	-	-	-	-	***	***	***	**	*	-

	CA						5-FU					
	10 ³	10 ²	10	1	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ³	10 ²	10	1	10 ⁻¹	10 ⁻²
PC-1	***	***	***	***	***	***	***	***	**	-	-	-
OG-56	***	***	**	-	-	-	***	***	***	*	-	-
SK-Lu-1	***	***	***	**	-	-	***	**	*	-	-	-
HT-29	***	***	***	*	-	-	***	***	**	**	*	-
MKN-1	***	***	***	**	-	-	***	***	**	**	*	-
SW-1222	***	***	***	**	*	*	***	***	*	*	*	-

表 4 MPL 法による成績の教例.

Disease \ I. I.	91% ↑	90 - 50%	49 - 10%	10% ↓
Stomach Ca.	TdR			MMC, FU, CA, ACT, ACNU, NMO, ACT, ADM.
	UR	FU	NMO, ACNU	MMC, CA
	Leu	FU	NMO	MMC, CA, ADM
Lung Ca.	TdR		ACT, ADM, MMC	CA
	UR	MMC, FU, ADM, ACT, ACNU, NMO		CA
	Leu	MMC, FU, ADM, ACT, NMO		ACNU, CA
Stomach Ca.	TdR	MMC	ADM, CA, ACNU, NMO	FU
	UR		MMC, FU	CA, ADM
	Leu		MMC, FU, ADM	CA
Lung Ca.	TdR		ADM	FU, ACNU, NMO
	UR	ADM, NMO, MMC, FU	CA, ACT	ACNU
	Leu	ADM, NMO, ACT, ACNU	MMC, FU, CA	
Stomach Ca.	TdR		NMO, MMC	ADM, FU, ACT, CA, ACNU
	UR		ACT, ADM, FU, MMC	CA, ACNU, NMO
	Leu		NMO, ACT	MMC, FU, ACNU

提唱し, stem cell assay による感受性決定法を報告している。この方法は腫瘍細胞を制癌剤と1時間接触せしめた後, 3回洗滌遠心して0.3%agar中に混じベトリ血内において0.5%agar feeder layerにかぶせ colonyの形成をみるものである。われわれは前述のMPL法をこれに応用し, さらに簡単にしてかつ cytostatic agentにも応用できる様にした(図9)。すなわち腫瘍細胞を0.3%agar内に混和し microplateのwell内に注入するのであるが, あらかじめwell内にfeeder layerとして0.5%agar内に各種濃度の制癌剤をとかしこんだものを入れておく。すなわち実際に当っては制癌剤をとかしこんだ agarをwellに入れたものを凍結しておき, 必要に応じて融解させて用いるので極めて簡単に操作が行えるようになった。また薬剤の接触時間が1-2週間と長時間となるため時間依存性の cytostatic agents に対しても応用できる。凍結することによる影響をみると, 凍結しなかったものに比べて colony 形成数に差が出ていない。先づMMCの影響についてみると大腸癌由来の

Sw 1116に対して従来の方法とわれわれの方法とではともに $10^{-3}\mu\text{g/ml}$ と $10^{-4}\mu\text{g/ml}$ の間において細胞増殖の阻止がみられるが両者はよく相関している(図10)。つぎに cytostatic agents である5Fuについては $10^{-1}\mu\text{g/ml}$ と $10^{-3}\mu\text{g/ml}$ の間においてわれわれの方法では細胞の増殖が十分に抑制されているが, 従来の方法では抑制がほとんどない(図11)。すなわち従来の方法では時間依存性薬剤の判定はできないがわれわれの colony forming assay 法によれば cytostatic agent の効果判定が可能となり, しかも極めて多くの数を簡単にこなせるようになった。

iv) Masked compound に対する適応決定

cytotoxic agentの項においてSDI法を用いて masked compoundの適応を決める方法を述べたが, さらに in vivo の方法として nude mouse を用いる方法について述べる²¹⁾。この方法の特徴は masked compound, すなわち生体内において活性化されて後初めて効力を発揮する薬剤の適応をも判定することができることである。

nude mouse は SPF の状況下で飼育するがこの方法の問題点は移植率の向上と規準の統一とである。移植率の向上については各種条件下における胃癌 H-111 の発育をみると, 200R 照射, 脾摘などで前処置した

図9 Salmonの方法(左)と我々の colony forming assay(右)の比較。

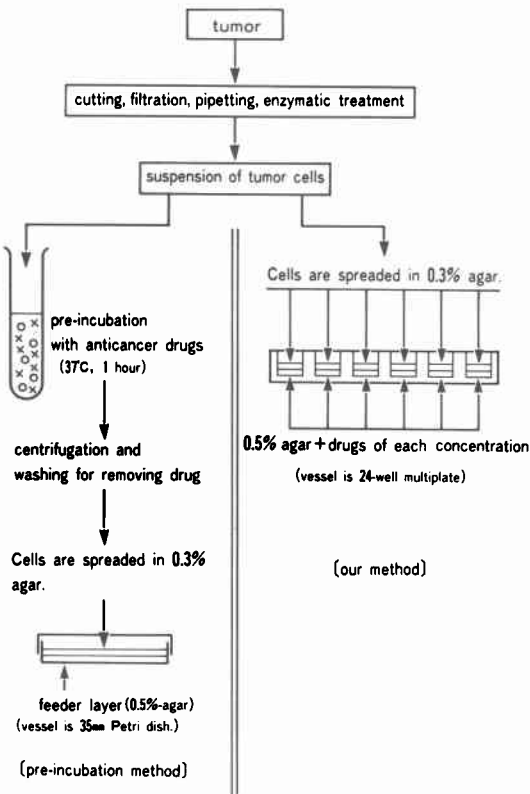
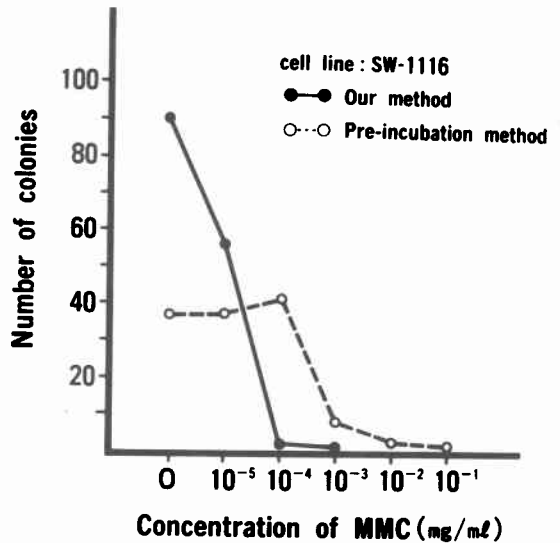
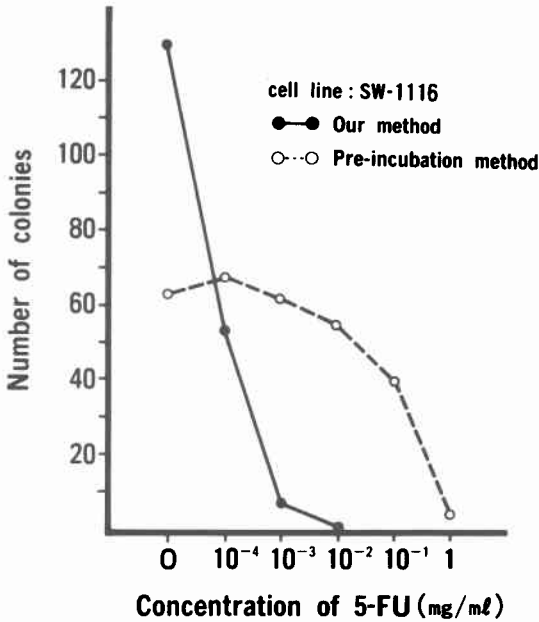


図10 従来の方法と我々の colony forming assay 法による MMC の効果判定の比較。



MMC conc.	0 mg/ml	10^{-5} μg/ml	10^{-4} μg/ml	10^{-3} μg/ml	10^{-2} μg/ml	10^{-1} μg/ml
Our meth.	90	56	1	0	0	0
Pre incu.	37	38	41	8	2	1

図11 従来の方法と我々の方法による5-FUの効果判定成績の比較.



ヌードマウスの皮下移植腫瘍の発育速度は無処置ヌードマウスとほぼ同様であったが、腎被膜下に移植した場合は皮下移植より発育が少し早い

が腫瘍の経時的計測は困難であった。また薬剤効果判定法としてはヌードマウスは6-8週齢のものを用い無菌的に摘出した腫瘍を背部皮下に移植し、1週間後より各薬剤の通常マウスに対する1/8LD₅₀を、週2回計4回、総量1/2LD₅₀となるよう腹腔内に間歇投与する。薬剤効果は治療前の腫瘍体積の和に対する治療後の体積の和で表わした。効果の判定は腫瘍縮小50%以上を有効(+)とする。動物の体重を同時に測定すると薬剤により体重がやや減少し時に死亡するものも出ている。このようにして測定した各種人癌細胞系の感受性の結果はMMC, 5Fuの感受性陽性率は56%, 33%でありこれに対し臨床効果はそれぞれ30%, 21%となっている。

つぎにヌードマウスの系による毒性の差であるがアメリカで広く用いられているNSF系とわが国で用いられるBALB/CとのLD₁₀ LD₅₀を比較してみると両者にかかなりの差があり、LD₁₀はそれぞれ7.76mg/kgと9.62mg/kgである。また通常マウスとヌードマウスの各薬剤に対するLD₁₀とLD₅₀を比較すると薬剤によりはままだであるが、例えばMMCについては両マウスのLD₁₀は7.6mg/kgと9.6mg/kg, Fuは88mg, 100mg, CPAでは逆にヌードマウスの方が小さく362mg, 192mg, FTは629mg, 475mgとなる(表5)。このようになる理由についてはまだ解明されていない

表5 通常マウスとヌードマウスの各薬剤に対するLD₁₀とLD₅₀の比較 (One shot, ip)

ACUTE TOXICITY OF CARCINOSTATIC AGENTS AGAINST BALB/c CONVENTIONAL MICE OR NUDE MICE (ONE SHOT, IP)

carcinostatic agents		conventional mice (mg/kg)	nude mice (mg/kg)
MMC	LD10	7.6	9.6
	LD50	10.1 (8.5 - 13.6)	11.7 (9.7 - 14.5)
	*	less than 6.0	less than 7.0
5FU	LD10	88	100
	LD50	116 (102 - 132)	166 (130 - 212)
	*	less than 60	less than 60
CPA	LD10	362	192
	LD50	459	294
	*	less than 280	less than 120
FT-207	LD10	629	475
	LD50	703	570 (528 - 616)
	*	less than 500	less than 400

* no loss of body weight & no death

表6 Co-4に対する共同研究方式と各施設の方法の成績の比較.

COLON CANCER Co-4 (Well Diff. Adenocarcinoma)

		MUS-2	OUB-S	KU-S	TYH-S	NCI-P	
cooperative trial	MMC	+	+	+	- (?)	+	MMC : 7 mg/kg × 1 5-FU : 20 mg/kg q4d × 3 CPA : 120 mg/kg × 1 I.R. = (1-T/C) × 100 + ≥ 50% - < 50%
	5-FU	-	-	-	-	+	
	CPA	-	-	-	-	+	
original method	MMC	+	+	+	-		
	5-FU	-	-	-	-		
	CPA	-	-	-	-		
		MMC : 0.65 mg/kg 2/w × 4	2 mg/kg 1/w × 5	3 mg/kg q4d × 3	1 mg/kg 1/w × 4		
	5-FU : 18.5 mg/kg 2/w × 4		30 mg/kg q4d × 3				
	CPA : 54 mg/kg 2/w × 4	75 mg/kg 1/w × 5	80 mg/kg q4d × 3	60 mg/kg 1/w × 4			
	I.R. : (1-T/C) × 100 + ≥ 50% ± 50-25% - < 25%	+ ≥ 50% - < 50%	RW, T/C + RW < 1.0 + ≤ 42% - > 42%	T/C + ≤ 42% - > 42%			

MUS-2: 2d Dept. Surg. Nagoya Univ. OUB-S: Surg. Res. Inst. for Microbial Dis. Osaka Univ. KU-S: Surg. Keio Univ.
TYH-S: Thoracic Surg. Tenri-Yorozu Sodansho Hosp. NCI-P: Path. National Cancer Inst.

が、このように薬剤の毒性に差があるので、適応を正確に決定し相互に比較できるようにするためには、一定の規準をもうけることが是非必要である。

以上の主旨により厚生省の「ヌードマウスを用いた最適抗がん剤の選択に関する研究」班では共同研究(施設名: 大阪大学微研外科, 慶応大学外科, 広島大学原研外科, 天理よろず相談所病院胸部外科, 癌研病理, 東北大学抗酸菌研)により一定の規準をつくることにした。共同研究で行った方法はSPFのBALB/C雄nude mouse 移植腫瘍に対してMMCは7 mg/kg × 1, 5 Fuは30mg/kg 4日毎3回, CPAは120mg/kg × 1の投与を行い各施設の方法と比較した。効果判定は治療開始3週間目に行い腫瘍抑制率は1-T/C × 100%で出し58%以上は(+), 58%以下を(-)とした。用いた腫瘍は高分化型胃腺癌H-111と結腸癌Co-4でCo-4にMMCが著効を示している。これらについては経時的に体重を測定し薬剤の担癌宿主への影響をみている。共同研究の成績は表6に示すが上半が共同研究の成績, 下半が各研究所の成績である。Co-4の場合5施設での判定成績はMMCでは4/5, 5 Fuでは1/4, CPAでは1/5が有効と判定された。各施設の方法でもMMCでは1 mg/kg 週1回・4回投与以外はすべて有効であり, CPAではすべて無効であった。MMCでは7 mg/kg 1回投与は20%以上の体重減少

を示す場合があり, 6 mg/kg 1回投与が妥当と思はれる。このように各施設の方法では成績が一致しないので一定の規準が必要となる。

ヌードマウスについてまとめると, 薬剤効果を比較するには腫瘍の移植に用いる動物及びその飼育条件を一定にすべきこと, ヌードマウスを用いた感受性試験には人癌の移植率の向上の他に薬剤投与量・投与方法の規準が必要であることを強調したい。

まとめ

以上述べた癌の適応決定の各方法は作用機転の異なる多くの薬剤に対応せねばならずそれぞれに長所短所があり, 一つの方法によってすべての薬剤の適応を決定することは困難である。将来は各地区の適応センターにおいて二, 三の方法で適応の決定がなされると考えるが, これにより正確に適応が決定されれば薬剤効果は現在に数倍するものとする。集学的治療の一部として広く感受性決定がなされることを希望して会長講演とさせて頂く。

講演の座長をお引受けいただいた中山恒明先生に衷心からお礼を申し上げるとともに, 恩師今永一名誉教授に感謝の意を捧げる。

文 献

- 1) Kondo T, Moore GE: The limitations and adverse effects of cancer chemotherapy. Sur-

- gical Forum 9 : 607—611, 1958
- 2) Kondo T, Tsukui K : Effects of nitrogen mustard N-oxide, X-rays and cortisone on Yoshida sarcoma metastasis development. PSEBM 102 : 384—386, 1959
 - 3) 近藤達平, 市橋秀仁, 山田久義ほか : 制癌剤のadverse effect の発生機転. 癌の臨 9 : 241—247, 1963
 - 4) 近藤達平, 市橋秀仁 : 制癌剤の副作用と adverse effects. 日医新報 2454 : 16—20, 1971
 - 5) 近藤達平, 今泉宗久, 亀井秀雄 : 胃癌の免疫化学療法. 臨成人病 7 : 1811—1815, 1977
 - 6) 近藤達平, 市橋秀仁, 今泉宗久, 坂本 純ほか : 長期交替免疫化学療法に関する研究. 外科治療 38 : 606—606, 1978
 - 7) 近藤達平, 市橋秀仁 : 消化器癌の化学療法. 消外 2 : 151—159, 1979
 - 8) 今泉宗久, 近藤達平, 中里博昭ほか : 術後再発防止の為の癌免疫化学療法第2次研究, 特に胃癌の術後長期免疫化学療法共同研究の中間報告. 日癌治療会誌 17 : 321—321, 1982
 - 9) 近藤達平 : 癌と薬剤感受性. 金原出版, 東京, 1978, p11
 - 10) 近藤達平, 市橋秀仁, 今村達雄ほか : 制癌剤の適応決定法について. 癌の臨 10 : 17—21, 1964
 - 11) Kondo T, Imamura T, Ichihashi, H : In vitro test for sensitivity of tumor to carcinostatic agents. Gann 57 : 113—121, 1966
 - 12) 近藤達平 : 抗癌剤の選択. 癌の臨 14 : 208—216, 1968
 - 13) 市橋秀仁, 村岸英彦, 近藤達平ほか : Endoxan 活性化型による適応判定の試み. 最新医 29 : 1853—1855, 1974
 - 14) Kondo T, Muragishi H : Mechanism of cyclophosphamide activation. Gann 61 : 145—151, 1970
 - 15) Kondo T, Ohkubo K : In vitro test for prediction of side effects of carcinostatic agents. Gann 58 : 349—354, 1967
 - 16) 近藤達平, 市橋秀仁, 今泉宗久ほか : 制癌剤の感受性からみた腫瘍宿主関係と化学療法—Effective Value の提唱—. 最新医 30 : 1482—1485, 1975
 - 17) 近藤達平, 市橋秀仁, 今泉宗久ほか : 制癌剤適応センター第1次研究の成績. 最新医 31 : 1618—1620, 1976
 - 18) 市橋秀仁, 近藤達平 : 胃癌の制癌剤適応と遠隔成績. 最新医 33 : 1485—1487, 1978
 - 19) 市橋秀仁, 山内晶司, 近藤達平 : 制癌剤感受性試験. 一腫瘍細胞と薬剤の接触時間の検討—. 最新医 34 : 1361—1364, 1979
 - 20) 近藤達平 : 薬剤感受性試験. 癌治療・今日と明日 4 : 23—27, 1982
 - 21) 近藤達平 : 昭和57年度厚生省がん研究助成金によるヌードマウスを用いた最適抗がん剤の選択に関する研究. 研究報告書 (2), 1983