

Title	Chemosensitivity testing of ovarian cancer using the histoculture drug response assay : sensitivity to cisplatin and clinical response
Sub Title	組織片培養法を用いた卵巣癌に対する抗癌剤感受性試験 : シスプラチンに対する感受性と臨床効果
Author	中田, さくら
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.14-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061202-0014

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Chemosensitivity testing of ovarian cancer using the histoculture drug response assay: sensitivity to cisplatin and clinical response

(組織片培養法を用いた卵巣癌に対する抗癌剤感受性試験：シスプラチンに対する感受性と臨床効果)

中 田 さ く ら

内容の要旨

卵巣癌の治療成績は化学療法の進歩によって初回治療時の奏効率や一時的な寛解率は著しい改善を認めたものの、長期予後の改善には至っていない。1980年代以降、白金製剤シスプラチン (CDDP) を中心とした化学療法が標準的治療として確立され、近年ではタキサン系薬剤の導入により薬剤選択の幅が広がっている。治療成績のさらなる向上のためには、個々の症例に対し化学療法の効果を予測し、有効な薬剤を選択することが効果的と考えられることから、より精度の高い抗癌剤感受性試験の確立が望まれてきた。

そこで、本研究では卵巣癌治療のkey drugの一つであるシスプラチンを中心とした化学療法の臨床効果予測に組織片培養法を用いたhistoculture drug response assay (HDRA)を導入し、その有用性を検討した。さらに、アポトーシスによる形態学的変化を指標として、HDRAの腫瘍片に観察されるシスプラチンの効果を解析し、本法の妥当性に関しても検討を加えた。

卵巣癌173例を対象に腫瘍組織片を各種濃度のシスプラチンを含む培地で7日間培養した。培養後薬剤接触群の1g毎の平均吸光度から増殖阻害率 (IC₅₀値)を求め、得られた値がカットオフIC₅₀値 (25μg/ml)を越えるものを低感受性、カットオフ値以下を高感受性とした。また、アポトーシスの検出についてはHDRAの腫瘍片を用い、TUNEL法の原理に基づき組織化学的検討を行った。

本法の判定可能率は94.8% (164/173)であった。術後にシスプラチンを含む化学療法を行い、臨床奏効率の判定が可能であった29例を対象としてHDRAの成績と抗癌剤の臨床効果を検討した結果、真陽性率は90% (9/10)となり従来法に比べ高値であった。同様に、29例を高感受性群10例と低感受性群19例に分け、Kaplan-Meier法により5年累積生存率を比較するとそれぞれ50%、11%となり、高感受性群の予後は有意に良好であった (p<0.05)。

TUNEL法の結果としては、シスプラチン無添加の対照群においてTUNEL陽性細胞はほとんど認められなかったが、シスプラチンの濃度依存性にTUNEL陽性細胞数の増加が検出された。さらに、陽性細胞の出現頻度をシスプラチン感受性別に解析した結果、高感受性群におけるTUNEL陽性細胞の出現頻度は有意に高値であった (p<0.05)。このことから培養後の切片に対してシスプラチンによるアポトーシスを評価することが可能であり、本法の妥当性が明らかとなった。

以上より、HDRAは卵巣癌症例に対して従来法では得られなかった高い判定可能率と真陽性率が得られ、本法は個々の症例における有効薬剤の選択に有用であると考えられた。さらに、術後にシスプラチンを含む化学療法を行った高感受性群が低感受性群と比べて5年累積生存率が有意に高かったことから、HDRAを導入することにより卵巣癌の長期予後を改善しうる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

卵巣癌患者に対し組織片培養法を用いた薬剤感受性試験法histoculture drug response assay (HDRA)を導入し、卵巣癌治療のkey drugのひとつであるシスプラチンに対して感受性試験を行い本法の有用性を検討した。その結果、本法は高い判定可能率を示し、臨床効果によく相関した結果が得られた。また、HDRAの組織片においてTUNEL染色を行い、薬剤添加後にみられたアポトーシスを評価することによって抗癌剤の効果を形態学的に評価することも可能であった。HDRAによって判定された高感受性群は低感受性群に比べ有意に高い生存率を示したことから本法は個々の患者における有効薬剤の選択に有用であり、さらに予後を改善せしめる試験法であることが示された。

審査では、まず組織のサンプリングの方法や組織培養法について質問がなされた。これに対して腫瘍組織片の採取は肉眼所見にて行い、同時に一部の検体についてはHE染色標本を作り腫瘍組織の確認を行っており、7日間培養後の組織切片においても細胞分裂像が確認されている、と回答された。続いて、今回得られた判定可能率94.8%は高い値であるのか、卵巣癌以外の癌腫でも試験可能であるのかと質問がなされた。HDRAは従来の感受性試験法に比べ高い判定可能率を示し、大腸癌、胃癌、腎臓癌など他臓器の癌腫でも高い判定可能率が報告されており、婦人科領域では子宮体癌においても同様の検討中である、と回答された。また対象とした179例中臨床効果の判定が可能であったものが29例と少なかった理由についての質問には、治療効果を主として画像上の測定可能病変の変化で評価したため、手術後に残存腫瘍を画像で評価できた症例は実際には非常に少なかったと説明された。次にTUNEL法による組織化学染色の結果にはアポトーシスのみならずネクロシスの細胞も染色されており、他の方法によるアポトーシスの評価は行わなかったのかとの質問がなされた。これに対して、HDRAの組織片の大きさが限られているため他の方法を行うことが困難であったと説明された。また、TUNEL陽性細胞の出現頻度のカウントにあたっては盲検下で行う等客観性をさらに確保しバイアスを最小限にすることが重要であると指摘された。最後に、実際の臨床ではkey drugであるプラチナ製剤は必ず使われている薬剤であり、むしろプラチナ製剤と併用する薬剤の感受性をみる方が臨床に意味あることではないかとの質問がなされた。これに対し、タキソール、CPT-11といった薬剤においてHDRAを行っているものの、このような抗癌剤は、実際の臨床効果の判定が現時点では困難なため、今回と同様の方法で臨床効果との関係性を評価することは難しい、と回答された。新規薬剤への応用やさらに症例数を重ね検討することは今後の課題であると指摘された。

以上のように本研究はさらに検討すべき課題を残しているものの、HDRA導入により卵巣癌患者の長期予後を改善せしめる可能性が示されたことから、本論文は個々の卵巣癌患者においてより有効な薬剤選択を可能とし、卵巣癌の治療成績の向上のために有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 青木 大輔
薬剤学 谷川原祐介 産婦人科学 吉村 泰典
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者：池田 康夫、谷川原祐介
審査委員長：谷川原祐介

試問日：平成18年7月3日