

7) 進行精巣腫瘍における自家造血幹細胞移植併用高用量化学療法の検討

谷川 俊貴・富田 善彦 今井 智之・斎藤 和英 斎藤 俊弘・片桐 明善 高橋 公太	(新潟大学泌尿器科) (厚生連中央総合 病院泌尿器科)
西山 勉	(新潟大学第一内科)
岸 賢治	

我々は、新潟大学医学部泌尿器科において現在までに進行精巣腫瘍8例に対し自家造血幹細胞移植併用高用量化学療法を施行した。症例は、3才から42才までで6例は初発例で、2例は再発例であった。組織型は、セミノーマ1例、奇形癌1例、絨毛癌1例、卵黄嚢腫瘍1例、複合組織型4例であった。病期は、初発例ではⅢB2:5例、ⅢC:1例で、再発例の再発部位は1例は後腹膜、縦隔、両肺、脳で1例は後腹膜、両肺であった。

高用量化学療法は、carboplatin 1,000~1,600 mg/m², etoposide 1,000~1,600 mg/m², cyclophosphamide 1.0~1.2 g/m² を5日間に分けて投与した。1例で cyclophosphamide に変えて ifosfamide 10 g/m² を5日間に分けて投与し、epidoxorubicin 100 mg/m² を化学療法初日に投与した。造血幹細胞移植は第8日に行い、第9日より rG-CSF を 250 μg~500 μg/日を末梢血白血球数が 10,000/μl 以上になるまで投与した。移植に用いた造血幹細胞は、自家骨髄のみ3例、末梢血幹細胞のみ3例、自家骨髄と末梢血幹細胞併用が2例で、移植した CFU-GM 数は 1.3×10⁵~4.7×10⁶/kg であった。

治療効果は、1例で治療関連死となったが、CR 3例、PR 3例、NC 1例で、PR 2例と NC の1例で残存腫瘍摘出術を行った。これら7例は高用量化学療法後3カ月から5年で生存中である。骨髄機能の回復は、造血幹細胞移植後白血球数が 1,000/μl 以上になるまで7日から12日で、血小板数が 50,000/μl 以上になるまで10日から27日を要した。高用量化学療法に伴う副作用として悪心嘔吐および38℃以上の発熱を全例に認め、2例に硬膜下血腫を、1例に間質性肺炎を認めたがいずれも治癒した。

II. 教育講演

抗癌剤耐性細胞の特性

新潟大学医学部第二病理学教室助教授

福田 剛 明 先生

抗癌剤耐性細胞の出現は再発・再燃悪性腫瘍患者の治

療を難しくしている要因の1つである。特にP糖蛋白の発現は多剤耐性に深く関与し、異なる種類の抗癌剤の排泄をきたす膜ポンプ蛋白であることが知られている。最近になってP糖蛋白が関与しない多剤耐性機構の存在も明らかになり、また単剤耐性に関与すると考えられる膜蛋白も知られ、現在ではいくつかの異なる抗癌剤耐性機構が知られている。また、抗癌剤耐性を獲得した腫瘍細胞はNK細胞に対する感受性が減弱したり、ある種の蛋白質が消失する現象が報告されている。これらの事実から抗癌剤耐性細胞では親細胞とは異なった膜・細胞質内蛋白発現をきたし、さらにサイトカインなどに対する反応性も異なっている可能性が推測される。そこで未だ知られていない異常蛋白を検索する目的で抗癌剤耐性白血病細胞株に特異的に反応するモノクローナル抗体を製作し、その反応性を種々の腫瘍細胞株や臨床例で検討した。また、異常膜蛋白の発現に伴って、種々のサイトカインに対する反応性に变化があるか否かをチミジン取り込み能で比較した。その結果 AraC 耐性、VCR 耐性、ADR 耐性細胞と反応する抗体、YU-311, TO73, ADR14, ADR27, ADR28 などを得た。これらの抗体はいずれもP糖蛋白とは異なる膜および細胞質内蛋白を認識しており、それぞれの薬剤耐性細胞と特異的に反応する。特に AraC 耐性細胞を認識する YU-311 は、P糖蛋白の正常組織での分布と類似した分布を示し、しかも AraC の排泄を抑え、耐性細胞にのみ軽度の細胞増殖抑制能を示した。また、TO73 は正常組織とは反応を示さなかったが、種々の他の白血病細胞株には反応した。一方、抗腫瘍能を有する TNFα や IFNγ などに対する反応性においても抗癌剤耐性細胞では親株と異なりこれらの因子に対しても耐性を示すことがあることが明らかになった。しかも、これらの因子の膜受容体数には変化がなく、また pentoxiphylline や acyl-AraC などの核内転写因子抑制物質によりその耐性解除を誘導する事ができた。サイトカインに対する反応性において、cisplatinum 耐性固形腫瘍細胞株でも上に述べたと類似の現象が観察された。したがって、サイトカインに対する反応性の違いは核内・細胞質内伝達機構の異常によるもので受容体の変化によるものではないと推測される。これらの事実は腫瘍細胞に抗癌剤耐性獲得によって、種々の蛋白発現異常が起こるとともに細胞内の情報伝達機構にも親細胞とは異なる機構が発現することを意味している。