

P-433 局所進行子宮頸癌に対する術前化学療法としてのBIN(Bleomycin, Ifosfamide, Nedaplatin)療法の検討

国立水戸病院

対木 章, 大谷貴美, 吉永浩介, 諸原雄一, 仲村三千代, 住友りこ, 清水徹郎

【目的】近年, 白金製剤を含む併用化学療法が進行子宮頸癌に対して優れた奏効率を示し, 術前化学療法(NAC)の有用性が示唆されている。今回は単剤投与で極めて高い奏効率を示したNedaplatin(NEP)をkey-drugとしたBIN療法をNACとして施行し, その意義と問題点について検討した。【方法】1996.10より子宮頸癌Ⅱ期以上のbulky症例を対象にインフォームド・コンセントの得られた21例についてNEP:80~100mg/m²(D3), BLM:10~15mg/body(D1~3), IFM:2g/body(D1~3)のBIN療法を4週毎, 1~4コースをNACのレジメンとした(平均2.4コース)。その内訳はⅡ期:12例, Ⅲ期:8例, Ⅳ期:1例であった。副作用評価の他, 抗腫瘍効果としてCT, MRIなどの画像診断の他, コルポ, 細胞診, 組織診及び腫瘍マーカーの推移等を検討した。【成績】副作用は白血球減少等の骨髄抑制が主体でいずれもGrade3以内で, 治療周期の遅滞を起こす症例はなかった。抗腫瘍効果はCR:1例(pathological), PR:16例, NC:4例, PD:0例で高い奏効率(17/21=81.0%)であった。また, NAC後の主治療は放射線療法は無く, 全例, 広汎子宮全摘術などの手術療法を施行した。平均追跡期間は28.4ヶ月で, リンパ節転移陽性群8例のうち, 4例が死亡, 2例がAWD, 2例がNEDであったが, 陰性群13例では死亡例が無く, 11例がNEDで2例はAWDで全例生存であった。【結論】進行子宮頸癌に対する術前BIN療法は高い奏効率, 治療成績の向上を認め, NACとして有用なレジメンと考えられたが, 改めて子宮頸癌治療においてリンパ節転移が最も重要な予後因子であることが確認され, リンパ節転移陽性群での治療戦略の再検討が必要と思われた。

P-434 予後不良の子宮頸癌に対する新しい治療戦略の開発

岐阜大

豊木 廣, 藤本次良, 青木生美, 玉舎輝彦

【目的】進行子宮頸癌の治療に手術, 放射線療法, 化学療法など癌細胞を対象とした治療が施行されてきた。しかしながら, 従来の治療ではリンパ節転移を有する症例において予後は不良であるので, 血管新生抑制療法を採用するとき単一の血管新生因子を抑制する戦略を越える新しい治療戦略を考案する。【方法】組織[子宮頸癌(60例)]の採取および研究内容に関するインフォームド・コンセントをすべての患者から得た。血管新生転写因子ETS-1の遺伝子の発現はrecombinant RNAを用いたcompetitive RT-PCRで検討した。ETS-1や血管新生因子であるチミジンホスホリラーゼ(TP)およびIL-8の局在およびタンパク発現量は免疫組織化学染色および酵素抗体法で検討した。【成績】マクロファージから分泌されるIL-8は進行とともに増加し, 予後と相関することがわかった。間質に発現するTPはとくに転移リンパ節で高発現となった。また, 血管新生の転写因子であるETS-1は血管内皮細胞に特異的に発現し, IL-8およびTPの発現とよく相関し, リンクしていることがわかった。【結論】リンパ節転移を第一の標的と考えて, とくにTPを標的として長期にわたって抑制すると他の血管新生因子が誘導される可能性があるので, ETS-1も同時に抑制すると耐性を生じにくい効率のよい血管新生抑制療法が可能となり, 将来新しい治療戦略として有望だと考えられた。

P-435 hTERT プロモーター, 単球走化因子(MCP-1)を用いた新たな子宮頸癌の遺伝子治療の試み

金沢大

中村充宏, 京 哲, 田中政彰, 金谷太郎, 谷田部典之, 毎田佳子, 井上正樹

【目的】単球走化因子である Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)はマクロファージを遊走, 活性化することにより腫瘍に対して増殖抑制や転移抑制に働くケモカインである。また Telomerase の subunit である hTERT のプロモーターは腫瘍特異的に転写活性を有するプロモーターである。我々はhTERTプロモーターとMCP-1遺伝子をヒト子宮頸癌細胞株に導入し, ノードマウスでの腫瘍増殖を検討した。【方法】hTERTプロモーター下流にヒトMCP-1遺伝子を連結したレトロウイルスベクターならびにコントロールベクターを作成した。これらをヒト子宮頸癌細胞株に導入してcloneを樹立し抗腫瘍効果を検討した。【成績】MCP-1遺伝子を導入した細胞株でのみ, MCP-1の産生が認められた。MCP-1遺伝子を導入しても, in vitroでの細胞増殖速度に顕著な変化は認められなかった。ノードマウスの皮下に接種した場合, MCP-1遺伝子導入によってのみでは腫瘍増殖に有意の変化を認めなかった。しかし, 腫瘍増殖に有意の影響を与えない用量のシスプラチン投与下においては, MCP-1遺伝子導入株のみ腫瘍増殖が著明に抑制された。免疫染色によりMCP-1を産生している腫瘍組織周囲にマクロファージの浸潤が認められた。【結論】MCP-1遺伝子と抗腫瘍剤を併用することで著明な抗腫瘍効果が確認された。hTERTプロモーターを用いる事により癌特異的な治療が可能となることが示唆された。