

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791269
 研究課題名（和文） 皮膚悪性腫瘍に対する抗癌剤感受性試験

研究課題名（英文）Chemosensitivity testing in skin cancer

研究代表者

大塚 正樹（OHTSUKA MASAKI）
 岡山大学・岡山大学病院・助教
 研究者番号：80452572

研究成果の概要（和文）：進行期皮膚悪性腫瘍に対する抗癌剤感受性試験を、histoculture drug response assay（HDRA）法を用いて15例に対して行った。15例中14例で結果が判明し、内訳は感受性群10例、低感受性群4例であった。未だ観察期間が充分とは言えないが、感受性を示す抗癌剤投与により複数の有効例を経験し、完全寛解例も経験した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to investigate the chemosensitivity of advanced non-melanoma skin cancer and melanoma, using a histoculture drug response assay (HDRA). 15 fresh tumor tissue were obtained from patients with advanced non-melanoma skin cancer and melanoma. Among 15 HDRA results, 10 patients were sensitive, and 4 patients were nonsensitive to anticancer drugs, but in only one patient, the result of the chemosensitivity was not provided because of contamination. Anticancer drug showed a good sensitivity for some tumors, and some patients were considered in complete remission.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：抗癌剤感受性試験、HDRA、皮膚悪性腫瘍

1. 研究開始当初の背景

抗癌剤の感受性は同一の臓器由来で同一の組織型を有する癌においても一定しない。これまで、皮膚悪性腫瘍に対しては病名によって盲目的に抗癌剤が投与されてきた現実がある。個々の症例に対して、有効な抗癌剤を予測・

選択して投与し、有効性が期待できない抗癌剤の投与は最小限にとどめることを目的とする。これにより、患者サイドに対して不必要な抗癌剤投与による副作用を回避できるメリットがある。この有効な抗癌剤を予測・選択する手法が抗癌剤感受性試験と考えた。

2. 研究の目的

2007年日本皮膚科学会による皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインの発行によって、

Evidence-based Medicine (EBM) の手法に拠ってメラノーマ、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病の4がん腫に対して適正治療が示された。基底細胞癌は転移の危険性が極めて低いため除かれるが、その他の3がん腫に関して遠隔転移を生じた進行期に対する抗癌剤の有益性はC1(行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない)となっており、予後延長効果を得ることのできる標準治療が存在していないのが現実である。皮膚悪性腫瘍に携わる者として、手術療法、放射線療法で治療できる症例ばかりでないことを日常診療で経験している。同一疾患においても、個々の症例により化学療法に対する感受性が大きく異なることも経験している。

進行期皮膚悪性腫瘍に対して抗癌剤感受性試験を行った報告は学会発表でみられる程度である。症例数を増やして、臨床的有用性を検証していくことは重要であると考えた。抗癌剤感受性試験により有効と判定された薬剤が抗癌剤治療として投与された感受性群の生存期間は、低感受性群に比して統計学的に有意に良好であると示すことができれば、進行期皮膚悪性腫瘍に対して、従来の経験的判断に基づいた抗癌剤治療から、個々の患者に対して最も有効で適切な抗癌剤を選択して治療することができる。また、不必要な抗癌剤投与による副作用を回避できるメリットがあり、ひいては無駄な医療費の削減にもつながる。本邦における抗癌剤感受性試験では、正診率74%、真陽性率47%、真陰性率93%と報告されている。すなわち、抗癌剤感受性試験で有効と判定された薬剤の半数近くが臨床で有用であり、無効と判定された薬剤の9割以上は無効であると示されている。

既に胃癌では、抗癌剤感受性試験により有効と判定された薬剤が補助化学療法として投与された適応群の生存期間は、非適応群に比して有意に良好であることが示され、2008年には胃癌根治度C症例に限定されているものの抗癌剤感受性試験が保険収載された。食道癌など他のがん腫においても、胃癌と同様の結果が示されており、進行期皮膚悪性腫瘍に対しても個別化治療として抗癌剤感受性試験が適応できるのではないかと考えた。

3. 研究の方法

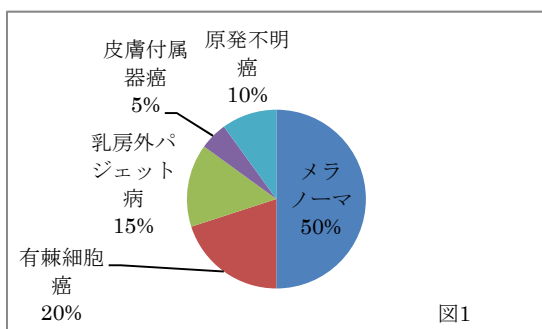
基本的にはメラノーマ、有棘細胞癌、乳房外パジェット病のStage III/IV症例を対象とした。症例によっては皮膚付属器癌、皮膚科で扱う原発不明癌も対象とした。手術あるいは生検によって得られた原発巣もしくは転移リンパ節などの腫瘍組織を抗癌剤感受性試験に提出する。具体的には3次元構造を保った状態で抗癌剤に対する反応を測定する

HDRA(histoculture drug response assay)法を採用した。HDRA法は得られた腫瘍組織を10mgに細切りし、コラーゲンゲル上に置いて抗癌剤を含んだ培養液で7日間培養する。7日後に生細胞数をMTT assayに準じ、吸光度を用いて測定を行い、増殖抑制率をInhibition Index(%)で表す。Inhibition Index50%以上を示す抗癌剤が存在する症例を感受性群とし、その抗癌剤を含むregimenで化学療法を行う。50%以上を示す抗癌剤が存在しない症例は低感受性群とし、従来のstandardなregimenで化学療法を行う。その2群間で疾患別、病期別に生存予後を検討する。尚、効果判定方法は、測定可能病変を有する場合と有しない場合で異なる。測定可能病変を有する場合の効果判定は、Revised Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)判定により行い、有しない場合は生存期間により判定する。RECIST判定の奏

功症例は完全奏功(complete response;CR)+部分奏功(partial response;PR)を示した症例とし、奏効率を測定する。

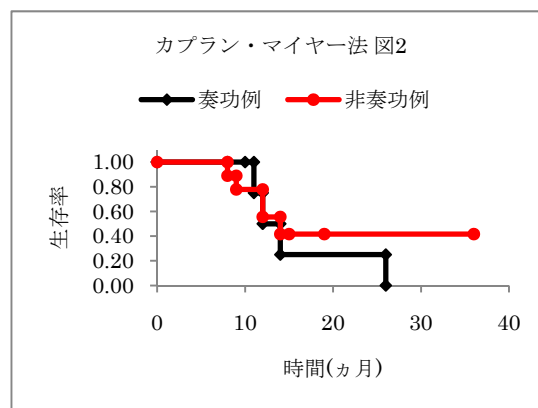
4. 研究成果

進行期皮膚悪性腫瘍に対する抗癌剤感受性試験は保険診療・先進医療として承認されておらず、当科では2009年より開始し、2009年度5例(メラノーマ3例、有棘細胞癌2例)、2010年度6例(メラノーマ2例、有棘細胞癌2例、乳房外パジェット病1例、原発不明癌1例)に施行した。2011年度より研究期間となり、2011年度4例(メラノーマ3例、原発不明癌1例)、2012年度11例(メラノーマ5例、有棘細胞癌3例、乳房外パジェット病2例、皮膚付属器癌1例)に施行した。それら26例のうちcontaminationの1例、提出した組織に腫瘍成分が含まれていなかった1例を除く24例で結果が判明し、内訳は感受性群17例、低感受性群7例であった。治験参加の2例と抗癌剤投与の同意が得られなかった2例を除く20例で考えると、感受性群15例、低感受性群5例であった。この20例で検討した。年齢は40歳～95歳、平均63.3歳。男性9例、女性11例であった。疾患の内訳は、メラノーマ10例、有棘細胞癌4例、乳房外パジェット病3例、皮膚付属器癌1例、原発不明癌2例であった(図1)。



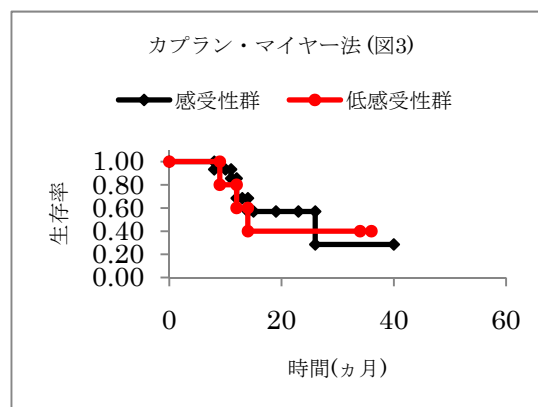
測定病変を有する症例は15例あり、そのうち奏功例は6例あり、奏効率40%であった。奏功例6例と非奏功例9例をカプラン・マイヤー法により生存期間を推定し、生存率曲線グラフ

を作成した(図2)。



平均生存期間は奏功例15.8ヵ月、非奏功例21.5ヵ月と予想に反して逆転を示し、2群の生存期間に有意差を認めなかった(ログランク検定 $P=0.59$)。これは、個々の疾患による悪性の違い、進行の程度の差も関係したものと考えたが、奏効が必ずしも生存期間延長に関与していないことを示した。

続いて、測定可能病変を有しない症例も含めた20例で検討した。感受性群15例と低感受性群5例をカプラン・マイヤー法により生存期間を推定し、生存率曲線グラフを作成した(図3)。



平均生存期間は感受性群23.9ヵ月、低感受性群21.4ヵ月であり2群の生存期間に有意差を認めなかった(ログランク検定 $P=0.89$)。

測定可能病変を有しない5例に関しては、全例遠隔臓器転移を有さない症例であり、そのうち4例は感受性群であった。手術により転移リンパ節を切除し、術後感受性を示した抗癌剤投与により、未だ観察期間が充分とはいえない

いが、4例全例でCRを継続している。

切除不能リンパ節転移を認めた有棘細胞癌 StageIVの1例は、転移リンパ節の腫瘍組織を抗癌剤感受性試験に提出し、感受性を示した抗癌剤投与によりPRが得られ、その後根治術可能となり、現在もCRを継続している。

今後、さらに観察期間を経て、効果判定を行い、抗癌剤感受性の有用性を示すことができると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計1件)

- ① 浮田彩、山崎修、大塚正樹、濱田利久、梅村啓史、岩月啓氏、抗癌剤感受性試験に基づいた化学療法を行った乳房外Paget病の1例、第27回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、2011年6月4日、東京(京王プラザホテル)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 正樹 (OHTSUKA MASAKI)
岡山大学・岡山大学病院・助教
研究者番号：80452572

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし