

{Jpn. J. Hosp. Pharm.}
 総 説
 15(3) 155-165 (1989)

抗癌剤メソトレキセート耐性と新しい癌化学療法的设计 —絨毛癌を中心に—

城武昇^{*1}, 高見沢裕吉^{*2}
 千葉市立病院薬剤部^{*1}
 千葉大学医学部産科婦人科学講座^{*2}

Drug Resistance against Methotrexate and An Approach on Overcoming —Methotrexate Resistant Choriocarcinoma—

SYOICHI SHIROTAKE^{*1} and HIROYOSHI TAKAMIZAWA^{*2}

Pharmaceutical Division, Chiba City Hospital^{*1}
 Department of Obstetrics and Gynecology, School
 of Medicine, University of Chiba^{*1}

(Received April 20, 1989)

Methotrexate (MTX) is one of the most powerful chemotherapeutic agents against choriocarcinoma. The resistance to MTX arises frequently in the clinical use, and it makes a difficulty in cancer chemotherapy. The mechanism of resistance to MTX has been extensively investigated, and several mechanisms have been suggested so far. Those are the decreased cell permeability, the increased synthesis of MTX target enzyme (dihydrofolate reductase), the decreased polyglutamation of MTX, and the decreased association constant of MTX with dihydrofolate reductase. Those mechanisms were studied in human choriocarcinoma cell lines (8 lines).

The cell permeability and the enzyme activity in MTX resistant HM choriocarcinoma cell were compared with those in MTX sensitive HCCM-5 choriocarcinoma cell, whereas there was an induction of dihydrofolate reductase to overcome MTX in MTX resistant HM cell. By using HM cell, the experimental chemotherapy was studied *in vitro* and *vivo*. On the experimental chemotherapy and pharmacokinetics of MTX in choriocarcinomas, a new chemotherapeutic protocol was originated, and it was clinically applied on the chemotherapy against MTX resistant choriocarcinoma. The new protocol was effective on overcoming the resistance choriocarcinoma to MTX+Act-D+CPM combination therapy.

Keywords—methotrexate; resistance; overcoming drug resistance; chemotherapy; choriocarcinoma

はじめに

近年、癌(悪性腫瘍)が死亡率の第1位に踊り出て以来、新しい抗癌剤の開発やより有効な化学療法の研究が急展開されてきている。これら基礎研究者や医療従事者

のたゆまぬ研究により、最近では白血病、ウィルムス腫瘍、ホジキンリンパ腫、絨毛性腫瘍(絨毛癌)やこう丸腫瘍などいくつかの癌では高率で治るようになり、また卵巣癌や肺癌など抗癌剤が効きにくかった癌においても以前より高い治療成績が示されるようになってきた。しかしながら、化学療法の現状は臨床医等の力の結集にもかかわらず癌の完治には未だ遠く、研究を必要とする諸問題が多数山積している。その中でも抗癌剤耐性は特に重要な問題の一つである。

*1 千葉市矢作827; 827, Yahagi, Chiba-shi, 280, Japan

*2 千葉市亥鼻 1-8-1; 1-8-1, Inohona, Chiba-shi, 280 Japan

癌の化学療法において、初めは良く効き癌は縮退するが、やがて効かなくなり、癌が再発・転移して治療が困難になる耐性化現象が多数みられる。抗癌剤に対するその耐性化現象が癌化学療法の遂行を阻んでおり、耐性化現象を克服する新しい治療法の開発あるいは耐性を未然に防ぐ方法があれば、より多くの癌患者の命が救われ、癌の治療率はさらに向上するであろう。臨床における抗癌剤耐性には、大別して2つの主因が考えられる。第1は、患者(生体内)における抗癌剤の不活化、代謝、排泄の増大などが原因となって生じる耐性である。これはいわゆる個体差とも関連した問題であり、現在の解析レベルでは説明がつかない点が多いが、臨床には重要な問題である。第2は、癌細胞レベルの耐性である。抗癌剤が効かなくなった患者から得られた癌細胞の抗癌剤感受性を *in vitro* (clonogenic assay) で調べてみると、多くの抗癌剤に対しても抵抗性を示す¹⁾。この現象は、臨床における耐性が癌細胞自身の耐性と密接に関連していることを示唆するもので、癌細胞の抗癌剤耐性に関する研究が盛んに行われるようになってきたゆえんである。

そこで、本稿では絨毛癌の治療法の変遷と治療率、そして難治性絨毛癌症例に対して投与した抗癌剤の薬歴等を解説し、絨毛癌に対し最も有効な抗癌剤の一つであるメソトレキセート (MTX) に対する耐性メカニズムと MTX 耐性絨毛癌細胞株を利用した難治性絨毛癌症例に対する新しい治療法の設計の順に著者らの研究成果をまじえて記す。

1. 化学療法の変遷

絨毛性疾患は胎児性外胚葉である絨毛上皮細胞 (tropho-blast) の異常増殖、または異形増殖および母体への侵蝕をきたす疾患である。本疾患には胎状奇胎 (hydatidiform mole)、破壊胎状奇胎 (invasive mole)、お

よび絨毛癌 (choriocarcinoma) の3疾患が含まれる。化学療法が導入される以前の絨毛性疾患の治療は、手術療法が主流を占めており、絨毛癌の寛解は Ober ら²⁾ によると19%に過ぎなかった。

1956年に MTX が絨毛性疾患の治療に導入³⁾ されて以降、MTX 単味による化学療法が相次いで行われるようになり、妊娠性絨毛性腫瘍 (gestational trophoblastic disease) の転移群の寛解率は47%⁴⁾、そして非転移群では93%⁵⁾ にも向上したとの報告もある。次に1962年に MTX 抵抗性症例に対し Actinomycin-D (Act-D) 投与の有効性が Ross ら⁶⁾ によって紹介され、妊娠性絨毛性腫瘍に対する Act-D 単剤投与による寛解率は転移群で80%、非転移群では100%に向上したとの報告⁷⁾ がなされている。さらに1961年に MAC 療法 (MTX+Act-D+Chlorumbucil or Cyclophosphamide)⁸⁾ がいわゆる high risk 症例 (高危険因子群) や poor prognosis 症例 (予後不良群) に施行され、それらの寛解率は前者で80%⁹⁾、後者で70%¹⁰⁾ と報告されている。このように、MTX や Act-D の導入により絨毛性疾患の治療は手術療法から化学療法中心へと移り変わってきて、その寛解率は新しい抗癌剤や投与方法の検討により年々向上してきた。

Table 1 には、千葉大学産婦人科における373症例の年代(1956—1984)、治療法、組織診別寛解率を示した。手術療法およびアルキル化剤中心の時代 (1956—1963) の寛解率は58.1%、MTX および Act-D が導入されて (1964—1972) その寛解率は76.2%に向上し、MAC 療法が high risk 症例に施行されると (1973—1984) 寛解率は92.5%に達した。

組織診別では、侵入奇胎や存続絨毛症は転移の有無にかかわらず100%の寛解率であるが、絨毛癌は62.2%に留まっており未だ十分ではない。

Table 1. Remission Rates of 373 Patients with Trophoblastic Disease

Period (Agents)	Choriocarcinoma	Invasive mole	Persistent trophoblastic disease	Total
1956~1963 (Alkylating agents)	5/22 (22.7) *	31/38 (81.6)	0/2 (0)	36/62 (58.1)
1964~1972 (MTX or Act-D alone or sequentially)	9/24 (37.5)	19/20 (95.0)	36/40 (90.0)	64/84 (76.2)
1973~1984 (Triple therapy MTX or Act-D)	28/45 (62.2)	64/64 (100)	118/118 (100)	210/227 (92.5)

* No. of remissions / No. of total patients (%) (Chiba University 1956~1984)

Table 2. MAC Therapy-Outcome in Recurrent Cases

Primary Therapy	Cases	Treatment Remission	Outcome Death
MAC	6	1	5
MTX, Act-D alone or sequentially	3	3 (2)	0
Total	9	4 (2)	5

() : Rerelapse (Chiba University 1973~1984)

Table 3. Trial Chemotherapy and Results for Resistant to MCA or Recurrent Cases

Chemotherapy	Case	Previous Chemotherapy	Response	Prognosis
MTX + Act-D + CPM + VCR	W. A.	MAC	C R	Remission
	H. M.	MAC	P R	Death
CHAMOMA (HU, MTX + CF VCR, Act-D, CPM ADM, MPL)	T. T.	MAC	N C	Death
	H. T.	MAC, CMA ₁ , ADM VCR, MPL	N C	Death
	S. K.	MAC	C R	Remission → Recurrence
CPM + Act-D + VCR BLM, VP 16-213	S. K.	CHAMOMA	N C	Death
CDDP + BLM + VLB	Y. H.	MAC, VCR, CA	N C	Death
	H. M.	VCR, ADM	N C	Death
Ultra high dose MTX + CF	Y. H.	CDDP + BLM + VLB, CMA ₁	P D	Death
	H. M.	CDDP + BLM + VLB, ADM	N C	Death
	H. T.	CHAMOMA, CMA ₁ , ADM, MPL	N C	Death
Act-D + CPM	O. T.	MAC	C R	Remission → Recurrence
Moderate dose MTX + CF CDDP + VCR + BLM	O. T.	MAC, Act-D + CPM	P R	Remission (by Drug chang)

2. MAC 抵抗症例と化学療法

MAC 療法は絨毛癌の治療において特筆すべき寛解率の向上をもたらしたが、その一方で MAC 療法の限界も見え始めた。再発絨毛癌 9 症例に対する MAC および MAC + vincristine (VCR) 療法による再治療の成績 (千葉大学) を、Table 2 にまとめた。MAC 療法後再発した 6 例に対して MAC あるいは MAC + VCR 療法を再施行したが寛解は 1 症例のみであり、また単味療法後再発した 3 例は MAC 療法により寛解したが、その内 2 例は後日再々発をきたした。

このような MAC 抵抗症例に対して、Bagshawe¹¹⁾ は MAC に hydroxyurea, adriamycin, melphalan, VCR の 4 剤を加え、これを 10 日間にわたって投与する "CHAMOMA" 療法を提唱した。Surwit ら¹²⁾ は CHAMOMA 療法の変法を MAC 抵抗症例 6 に適応して 5 例の寛解を報告し、また Weed ら¹³⁾ は poor prognosis 18 例中 10 例の寛解を報告している。Newlands¹⁴⁾ は、薬剤抵抗性絨毛癌 24 例に Cis-platin (CDDP) + VCR + MTX 併用療法を施行し、有効 8 例、改善 7 例の治療成績を報告している。Surwit ら¹⁵⁾ および Schlaerth ら¹⁶⁾ は薬剤抵抗絨毛癌それぞれ 2 例に CDDP + vinblastine + bleo-

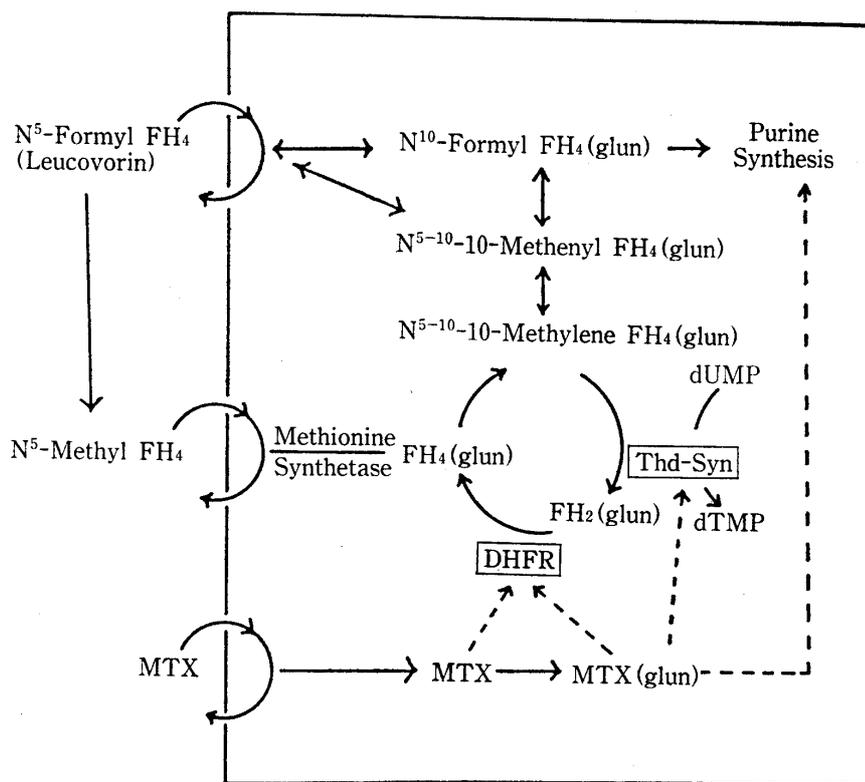


Fig. 1. Metabolism of Folic Acid and Action by MTX

mycin の多剤併用療法を行いその有効性を高く評価している。

千葉大学産婦人科において、MAC 抵抗症例に対して行った各化学療法成績を Table 3 にまとめた。MAC + VCR により 2 例中 1 例は寛解、しかし CHAMOMA 療法は 3 例に施行したが効果なく、また CDDP 併用療法も効果なく、その他 MTX 大量投与等でも十分な効果は得られなかった。

近年、Etoposide (VP16) による絨毛癌治療の有用性が報告されている¹⁷⁾。VP16 単味で 62%¹⁷⁾ の寛解が得られ、他剤併用 (EMA/CO 療法)¹⁸⁾ によって high risk 絨毛癌症例で 84% の寛解が得られたとの報告がある。Newlands は Charing Cross Hospital で死亡した絨毛癌症例の 70% は薬剤耐性が原因であり、CDDP や VP16 などの薬剤併用によって耐性を克服できるかもしれないと述べている^{14a)}。

以上述べたように、薬剤耐性は癌の臨床において医療従事者を深刻に悩ます重大な問題で、かかる薬剤耐性を克服できる治療法および耐性を未然に回避しうる方法が要望されている。

3. メソトレキセート耐性のメカニズム

3-1. メソトレキセートの作用点

葉酸代謝と DNA 合成のおもな関連を、Fig. 1 に示した。葉酸は dihydrofolate reductase (二水素葉酸還元酵素: DHFR) によって還元され tetrahydrofolate となり、次いで N⁵-N¹⁰-methylene tetrahydrofolate (メチル葉酸) が合成され、その one carbon (C-1 component) がウラシルのメチル化に使われてチミジンが合成されて DNA コンポーネントができていく。

MTX は葉酸代謝拮抗剤で、DHFR と結合して酵素活性を阻害し、dihydrofolic acid から tetrahydrofolic acid の産生を妨げる。その結果、methylene tetrahydrofolate が不足するので、deoxyuridilate からの thymidylate 産生が抑制されて、DNA 合成が阻害される。したがって、MTX の作用は細胞増殖周期の S 期 (DNA 合成期) に概ね特異的で、抗腫瘍効果は時間依存性である。

3-2. 薬剤耐性

MTX が抗腫瘍効果を発揮するためには、まず膜キャリアーによって細胞内に入り、標的酵素である DHFR と結合しなくてはならない。細胞内の MTX の一部は、(葉酸と同様に) グルタミンと結合されて MTX-(Gln)₁₋₅ となり比較的安定に留まっている。MTX の耐性機構は、これらすべてに関して報告されている。すなわち、①膜透過性の低下¹⁸⁾、②DHFR の活性増加^{19,20)}、

③MTX の DHFR に対する親和性の低下²¹⁾, ④MTX のポリグルタミル化の低下²²⁾などである。

我々は、多種類の培養ヒト絨毛癌細胞を用いて MTX 耐性機構を検索している。まず、MTX の細胞増殖抑制効果を、絨毛癌細胞株 8 種について MTX 48 時間処理後の DNA 合成の変化 (³H-Thd の DNA 画分への取り込み率) で調べた (Fig. 2)²³⁾。BeWo, IMa, NUC-1, HCCM-5, JAr, JEG 株の DNA 合成は MTX の濃度に依存して抑制されたが、GCH-1, SCH, HM 株は 10⁻⁴M の(臨床濃度の約 100-1000 高濃度) MTX においても耐性である。癌細胞の MTX 感受性は、Fig. 2 にみられるように、決して単一なものではなく、細胞株間で大きな heterogeneity が存在し、臨床における MTX 抵抗症例の多面性が伺える。

次に、絨毛癌細胞における MTX (³H-MTX) の細胞内取り込みを、Fig. 3 に示した。MTX の細胞内取り込みは絨毛癌細胞全株共に 1-2 時間でほぼプラトーに達し、MTX の細胞内濃度は細胞外 (10⁻⁸M) よりスリーオーダー低く、MTX 処理濃度の 0.1% が癌細胞内に取り込まれているに過ぎない。MTX の膜透過機構には、温度とエネルギーに左右されるキャリアーを介した経路 (carrier mediated route)^{18b)}と MTX が高濃度の時に

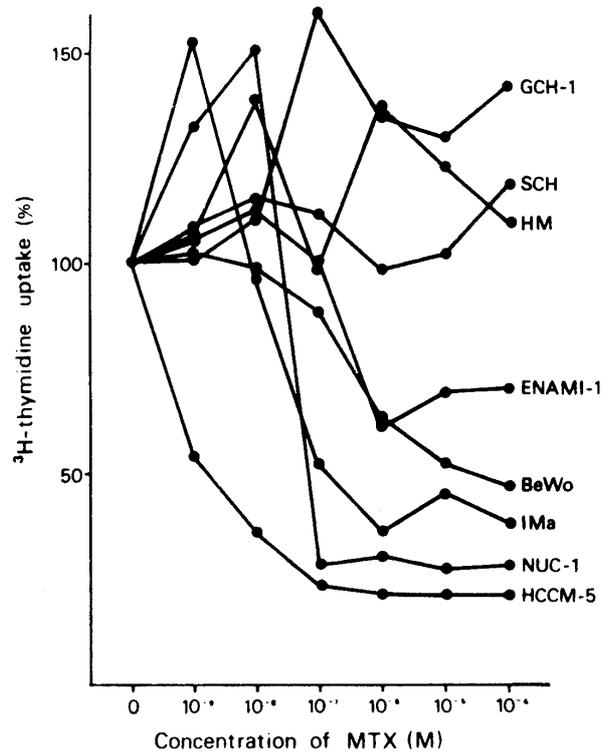


Fig. 2. Inhibition of DNA Synthesis by MTX in Human Choriocarcinoma Cells

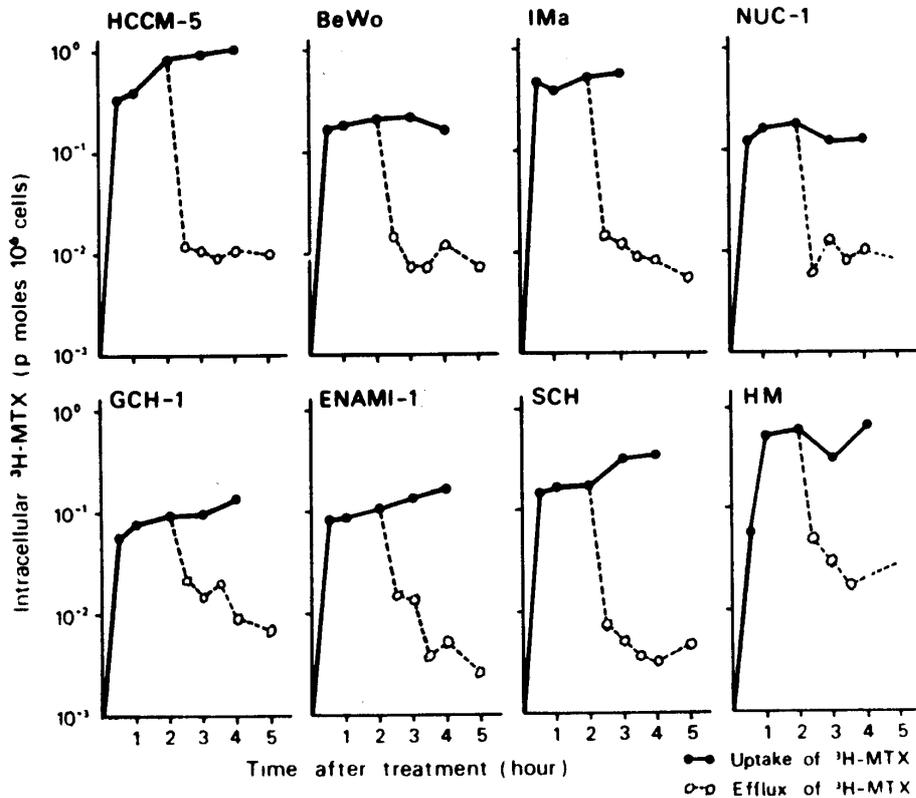


Fig. 3. Uptake and Efflux of MTX in Choriocarcinoma Cells

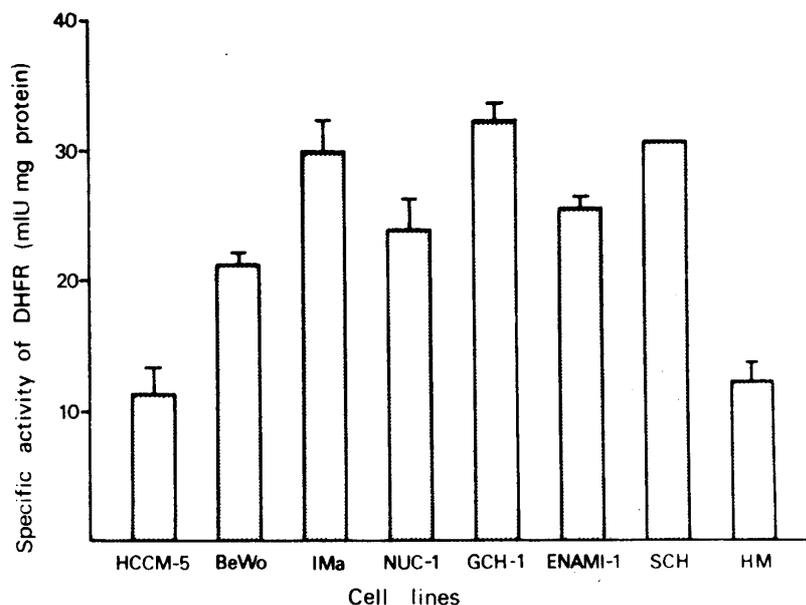


Fig. 4. Dihydrofolate Reductase in Choriocarcinoma Cells

観察された温度に非依存性の経路^{18c)}の2通りが考えられている。Carrier mediated routeではMTXや生体のN⁶-methyl-FH₄などが互いに競合して膜を通過するが、ある種のMTX耐性細胞においてこの経路の障害が報告され、その障害が耐性の原因であろうとの推測¹⁸⁾がある。絨毛癌細胞MTX感受性株(Fig. 3 上段)のMTX取り込みは耐性株(Fig. 3 下段)とくらべて僅かに高いケースのみみられるが、しかしMTX耐性HM株²⁴⁾のMTX取り込みは感受性のもっとも高いHCCM-5株と同等で、またMTX放出もHCCM-5株よりもおそい。薬物の細胞内取り込みの障害は、耐性を説明する上で理解されやすい理論ではあるが、耐性の必要十分条件ではない。薬物の細胞内取り込みに障害がなくても、細胞外への放出が促進されていれば薬物の細胞内濃度は低くなるので耐性を理論上説明しうる。細胞の薬物取り込みと放出は一連の営みで、切り放しては決して理解できる問題ではないようである。

次に、MTXの標的酵素であるDHFRの各細胞内活性を調べた(Fig. 4)。細胞内の酵素活性は、MTX感受性と逆比例して、MTX感受性株ほど低い傾向がみられた(MTX耐性HM株では感受性株と同等であったが、この問題については後述する)。DHFR増加によるMTX耐性細胞は、MTX無添加培地で培養するとDHFRが減少して耐性の程度が低下する可逆的なものと、耐性度が変化しない(不可逆な)ものとに区別される。耐性が不安定な耐性細胞では、DHFR遺伝子が微小染色体(double

minute chromosome: DM)と呼ばれるDNA elementに増幅してDMの数も多いが、MTXを培地から除いて継代培養するとともにDMの数も減少する。他方、耐性が安定な細胞ではDHFR遺伝子が常染色体内に均一染色領域(homogeneous staining region: HSR)に増幅²⁰⁾している。しかし、培養絨毛癌細胞に関する我々の検討においては、DHFR遺伝子の増幅現象は明瞭でなかった^{23~25)}。DHFRは通常の核酸合成にも必要な酵素で、その活性は正常細胞において細胞分裂に伴うDNA合成期(細胞増殖周期のS期)に上昇することが²⁶⁾知られている。この場合はmessenger RNA(mRNA)の増加によるDHFR蛋白合成の増加で、DNAのDHFR遺伝子是不変である。

一般的に、蛋白合成の増加にDNAのgeneが増幅することは極めて少なく、我々(培養絨毛癌細胞)の結果はDHFRのmRNAの増加に由来しているとおもわれる。DHFRとMTX耐性との関連において、さらにDHFRとMTXとの親和性の低下が報告²⁷⁾されている。MTXが抗腫瘍作用を現すためには、DHFRと複合体を作る必要がある。DHFRとMTXとの親和性が低ければその複合体が生成しにくいので、仮に細胞内のDHFRが少なかったとしても、MTXによる阻害を受けにくく耐性を示すことが可能である。我々も、絨毛癌細胞をクロニングして検討を行っている。

MTXのpolyglutamate型は、葉酸のpolyglutamateと同様に、細胞膜の透過性が悪く細胞内に留まりやすい

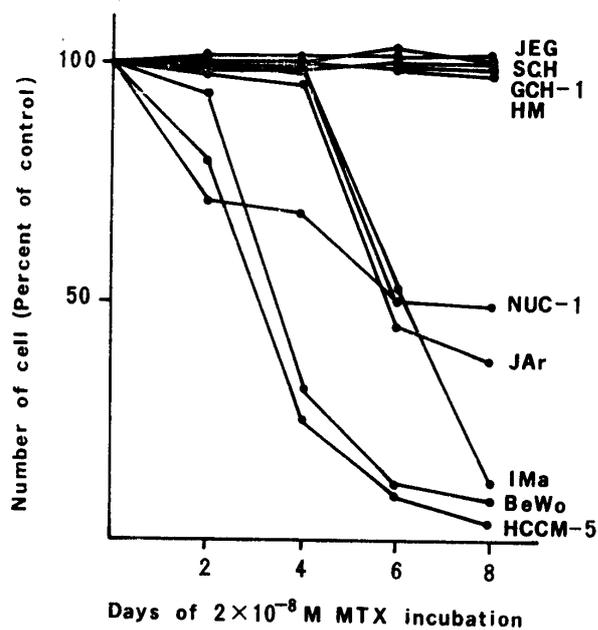


Fig. 5. Influence on Cell Proliferation by MTX in Choriocarcinoma Cells

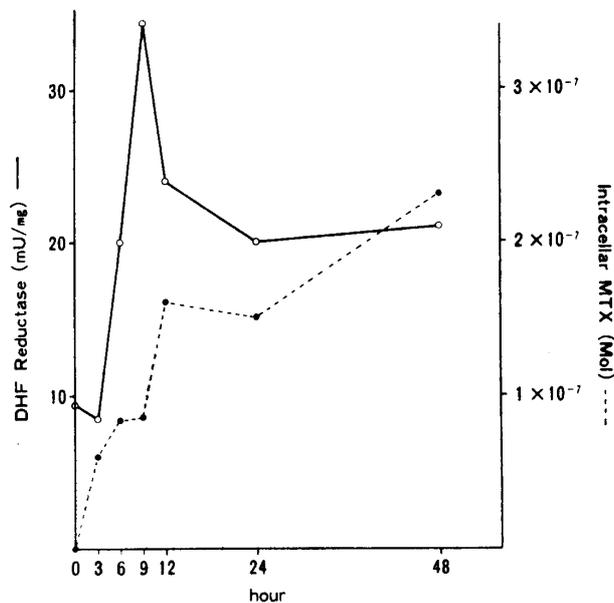


Fig. 6. Enzyme Induction and Pharmacodynamics in Choriocarcinoma HM Cell on Treatment of 10^{-4} M MTX

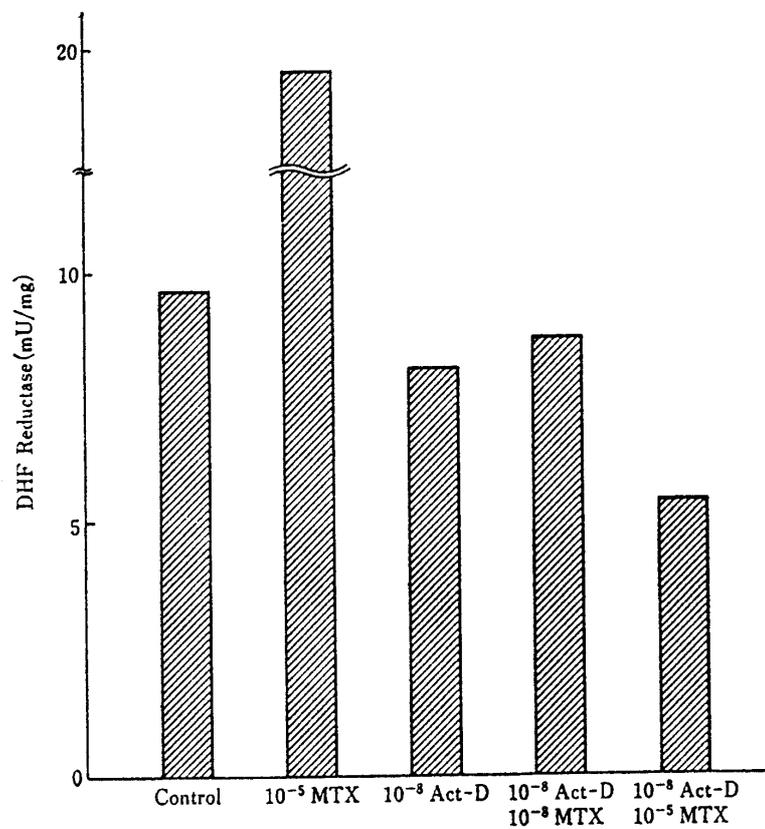


Fig. 7. Influence on Dihydrofolate Reductase in Choriocarcinoma HM Cell by MTX and Actinomycin-D

(細胞外へ放出されにくい).²²⁾ 細胞内の DHFR を阻害するためには, MTX が polyglutamate 化されて毛細胞内に貯留されている方が有利である. ある種の MTX 耐性細胞ではこの polyglutamation が低下しており, これが耐性の一つのメカニズムと考えられている²²⁾.

4. メソトレキセート耐性絨毛癌に対する新しい化学療法の設計

4-1. *in vitro* and *in vivo* における実験化学療法の研究

MTX は, 濃度および時間依存性の薬剤である. したがって, MTX の投与設計をするためには, まず絨毛癌細胞に対する MTX の有効最少濃度および処理時間を知る必要がある. Fig. 2 に示したように, MTX に最も感受性の高い HCCM-5 株における有効最少濃度は約 10^{-8} M で, 絨毛癌の化学療法においては この濃度以上が必要であろう. 次に, MTX の有効処理時間を決めるために, 10^{-8} M 濃度の MTX 存在下に絨毛癌細胞の増殖を調べた

(Fig. 5). 細胞増殖は, 耐性株を除いて, MTX 投与 2 日以降経時的に抑制され, MTX 有効処理時間は最も感受性の高い HCCM-5 株においても 48 時間以上必要であることが判明した.

次に, MTX 耐性絨毛癌 HM 細胞における MTX の細胞内取り込みと DHFR 活性との関連を調べた(Fig. 6). DHFR の活性は, MTX が細胞内に入ってくると 6 時間以降より増加し, 9 時間目では処理前の約 3—4 倍にも上昇してピークを呈しその後減少するが, 48 時間後においても 2 倍の活性を維持しており, HM 細胞は DHFR の増強によって MTX に抵抗していることが示唆される. そこで, この酵素活性のリバウンド現象 (DHFR の増加) を抑えることができるならば (HM 細胞株タイプの) MTX 耐性克服が可能ではないかとの仮想が生まれ, 以下の他剤併用実験を行った.

MTX 耐性 HM 細胞に対する MTX と他剤との組合せを, DHFR 活性を指標に調べた. Fig. 7 に MTX と Act-D の場合を示した. その酵素活性は, 10^{-5} M MTX

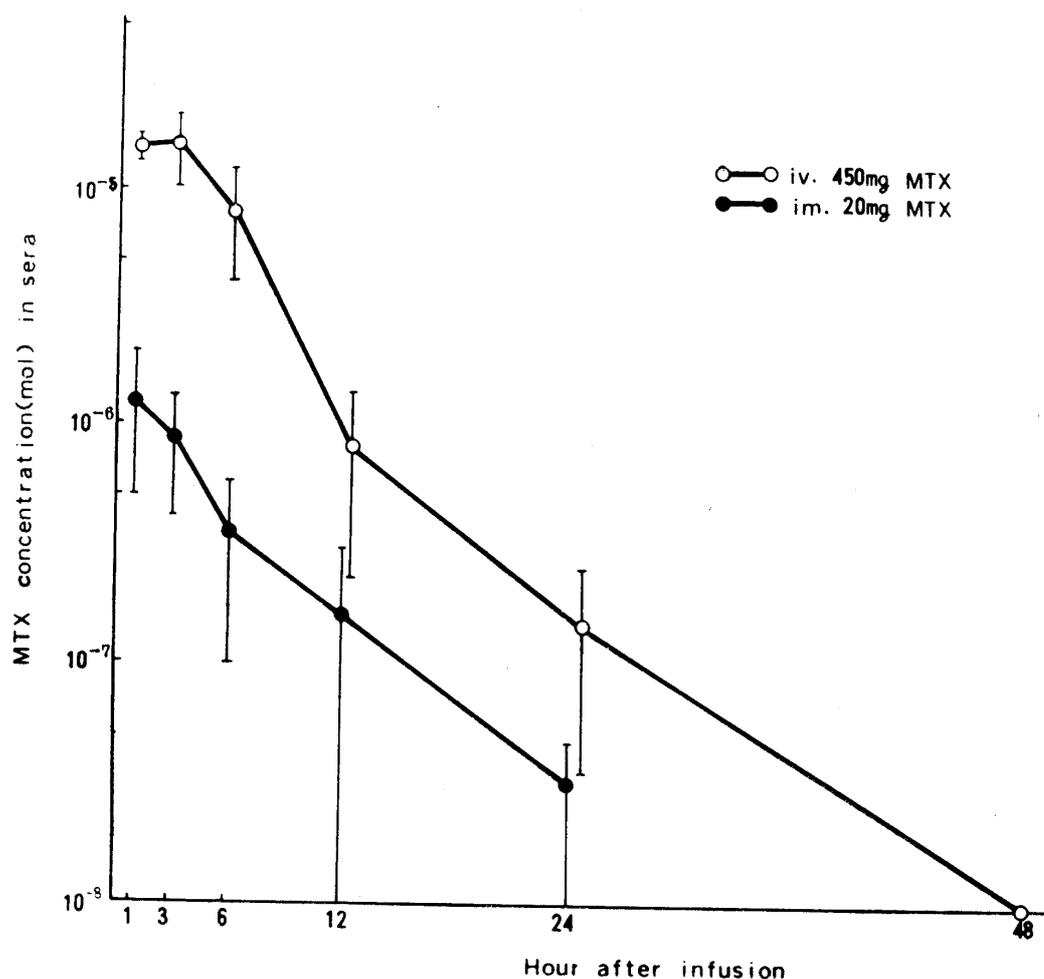


Fig. 8. Pharmacokinetics of MTX in 450mg IV Injection or 20mg IM Injection

単味処理では2倍に上昇, Act-D (10^{-8} M) 単剤あるいは Act-D (10^{-8} M) + 10^{-8} M MTX 併用処理では無処理の場合と同等であった. 一方, 10^{-5} M MTX と 10^{-8} M Act-D の組合せによって酵素活性は対照の1/2に減少した. このことは, 単なる抗癌剤の組合せではその相乗効果は得られず, 組合せ薬剤の濃度が重要で, HM 細胞における酵素活性上昇を防ぐには 10^{-5} M MTX と 10^{-8} M Act-D の組合せが最も有効であることが示唆された.

抗癌剤の3者併用では, MTX+Act-D+VCR の組合せが MTX 耐性HM細胞に対して最も大きな細胞増殖抑制効果を示し, またヌードマウス移植HM株においても MTX+Act-D+VCR の組合せが最も高い抗腫瘍効果を示した²⁸⁾.

4-2. 投与设计

実験化学療法の結果を基に, 臨床のための新しい投与设计を行った.

まず, 従来の MAC 療法における MTX の投与量と血中濃度との関連について調べた. 絨毛性腫瘍で入院した患者に MTX を投与後経時採血し, その血清中の MTX 濃度を HPLC にて定量した²⁹⁾. MAC プロトコールの

20mg 筋注投与では, 投与1時間後約 10^{-6} M の最高血中濃度を示し, 投与後24時間で約 10^{-8} M 以下となり, ツーコンパートメントモデルを示して血中から消失する (Fig. 8). 絨毛癌細胞に対する MTX の有効最少濃度および有効処理時間は, 最も感受性の高い株でさえも 10^{-8} M MTX で48時間必要であり, MTX 20mg 投与量ではこの最低条件を満たすことができない. そこで, MTX 投与後48時間で血中濃度が 10^{-8} M を最低限維持できる投与量をつーコンパートメントモデルを用いて逆算して求めた. その結果, 450mg 以上投与する必要があると指摘され, 450mg 静注投与の血中動態を20mg 筋注群と比較して Fig. 8 に示した. MTX 450mg 点滴静注法では3時間後にピークを示し, その後2相性に減少するが, 12時間後に 10^{-6} M そして48時間後においても 10^{-8} M を維持している.

以上の実験化学療法の結果を基に, MTX(450mg) + Act-D (0.5mg) + VCR (2mg) の3剤併用プロトコール (MOA療法: Table 4) を設計して, MAC 抵抗性絨毛癌を含む絨毛癌症例に適用し現在84%の寛解率を得ることができた. Fig. 9 に, MAC 抵抗性再発絨毛癌の一

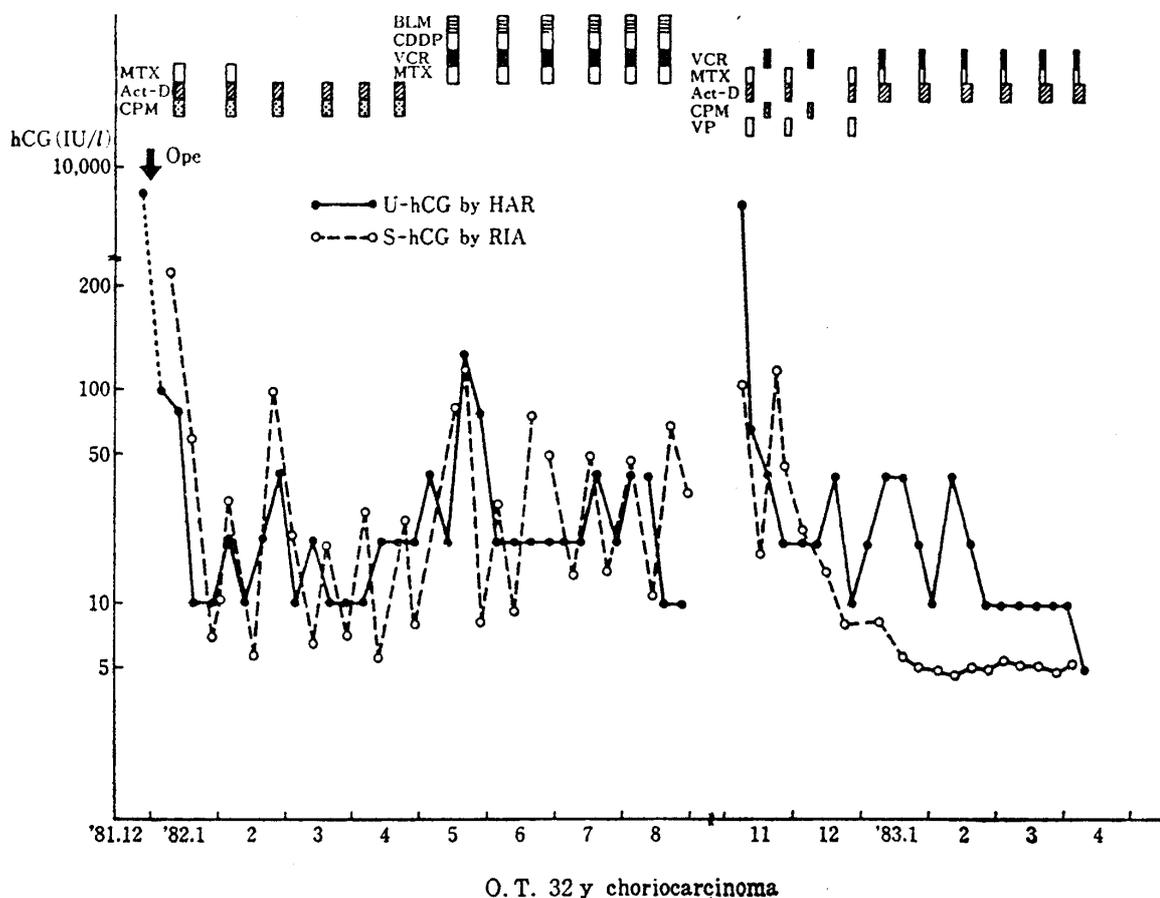


Fig. 9. Chemotherapy against MAC Resistant Choriocarcinoma

Table 4. MOA Protocol

D ₁ :	MTX	150mg (bolus) 300mg (drip infusion) for 4 hours
	Act-D	0.5mg (bolus)
	VCR	2mg (bolus)
D ₂ :	Act-D	0.5mg
	Leucovorin	15mg (i. m.)×2
D ₃ :	Act-D	0.5mg
	Leucovorin	15mg (i. m.)
D ₄ :	Act-D	0.5mg

症例に対する MOA 療法の経過を示した。本症例は、BLM+CDDP+VCR+MTX の 4 剤併用にも抵抗し、VCR+MTX+Act-D+CPM+VP16 に対しても耐性を示したが、MOA 療法で完全寛解に至ることができた。

5. おわりに

MTX は歴史の古い薬剤ではあるが、絨毛癌などの臨床において現在最も有効な薬剤の一つである。癌の臨床において抗癌剤耐性現象が治療の限界と結び付いており、薬剤耐性機構の解明と耐性の克服が重要な問題となっている。MTX の耐性機構については最も多く研究されてきてはいるが、その基礎研究の成果が臨床の場で十分な成果を上げているとはいえない。

癌は決して単一なものでなく、一つの実験結果ですべてが語れないものである。我々は多種の絨毛癌細胞株を用いて耐性を研究してきたが、すべての株に共通した耐性機構を見いだすに至っていない。今回の MOA 療法は MTX 耐性絨毛癌 HM 株を基にみだした治療法であったが、絨毛癌に対して MAC より MOA 療法の方が有効であると考えているが、HM 株とタイプが異なる MTX 耐性絨毛癌には無効かもしれない。したがって、この無効症例に対する治療法の研究³⁰⁾を怠ることができず、またその治療法も各症例によって異なることも不思議ではない。

本稿では MTX をとりあげたが、他の抗癌剤についても抵抗性の出現が化学療法を難しくしている主因といっても差し支えなく、薬剤耐性の克服ができれば癌の制圧も夢ではないので更なる研究が望まれる。

引用文献

- 1) R. H. Shoemaker and G. A. Curt, *Cancer Treat. Rep.*, **67**, 833-888 (1983).
- 2) W. B. Ober, J. H. Edgcomb, and E. B. Price, *Ann. NY. Acad. Sci.*, **112**, 299-426 (1971).

- 3) M. C. Li, R. Hertz, and D. B. Spencer, *Proc. Soc. Biol. Med.*, **93**, 361-366 (1956).
- 4) R. Hertz, J. R. Lewis, Jr., and M. B. Lipsett, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **82**, 631-637 (1961).
- 5) C. B. Hammond, R. Hertz, G. T. Ross, H. B. Lipsett, and W. D. Odell, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **98**, 71-78 (1967).
- 6) G. T. Ross, L. L. Stolbach, and R. Hertz, *Cancer Res.*, **22**, 1015-1017 (1962).
- 7) D. P. Goldstein, P. Winig, and R. L. Shirley, *Obstet. Gynecol.*, **39**, 341-345 (1972).
- 8) M. C. Li, *Med. Clin. North. Am.*, **45**, 661-675 (1961).
- 9) W. B. Jones and J. L. Lewis, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **120**, 14-20 (1974).
- 10) C. B. Hammond, L. G. Borchert, L. Tyhey, W. T. Creasman, and R. T. Parker, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **115**, 451-457 (1973).
- 11) K. D. Bagshawe, *Ann. Acad. Med.*, **5**, 273-279 (1976).
- 12) E. A. Surwit, N. T. Suci, H. J. Schmidt, and C. B. Hammond, *Gynecol. Oncol.*, **8**, 110-118 (1979).
- 13) J. C. Weed, D. E. Barnard, J. L. Currie, L. A. Clayton, and C. B. Hammond, *Obstet. Gynecol.*, **59**, 377-380 (1982).
- 14) a) E. S. Newlands, *Seminars in Oncol.*, **9**, 239-243 (1982); b) E. S. Newlands and K. D. Bagshawe, *Br. J. Cancer*, **40**, 943-945 (1979).
- 15) E. A. Surwit and C. B. Hammond, *Obstet. Gynecol.*, **55**, 565-570 (1980).
- 16) J. B. Schlaerth, C. P. Morrow, and A. D. DePetrillo, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **136**, 983-985 (1980).
- 17) E. S. Newlands and K. D. Bagshawe, *Eur. J. Cancer*, **16**, 401-405 (1979); E. S. Newlands and K. D. Bagshawe, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **7**, 211-214 (1982).
- 18) a) R. L. Schilsky, B. D. Bailey, and B. A. Chabner, *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 1537-1542 (1981); b) F. M. Sirotnak, D. M. Moccio, L. E. Kelleher, and L. J. Goutas, *Cancer Res.*, **41**, 4447-4452 (1981); c) J. I. McCormick, S. S. Susten, and J. H. Freisheim, *Arch. Biochem. Biophys.*, **212**, 311-318 (1981).
- 19) R. J. Kaufman, P. C. Brown, and R. T. Schimke, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 5669-5673 (1979).
- 20) R. C. Horns Jr., W. J. Dower, and R. T. Schimke, *J. Clin. Oncol.*, **2**, 2-7 (1984).
- 21) J. H. Goldie, G. Krystal, and D. Hartley, *Eur. J. Cancer*, **16**, 1539-1546 (1980).
- 22) R. L. Schilsky, B. D. Bailey, and B. A. Chabner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 2919-2922 (1980); I. Fabre, G. Fabre, and I. D. Goldman,

- Cancer Res.*, **44**, 3190-3195 (1984).
- 23) 海宝てる代, 関谷宗英, 城武昇一, 高見沢裕吉, 日産婦誌, **35**, 1611-1616 (1983).
- 24) S. Sekiya, S. Shirotake, T. Kaiho, H. Iwasawa, M. Kawata, K. Higaki, H. Ishige, H. Takami-zawa, and M. Minamihisamatsu, *Gynecol. Oncol.*, **15**, 413-421 (1983).
- 25) 海宝てる代, 関谷宗英, 城武昇一, 高見沢裕吉, 日産婦誌, **36**, 2517-2524 (1984).
- 26) L. F. Johnson, C. L. Fuhrman, and L. M. Wiedman, *J. Cell. Physiol.*, **97**, 397-406 (1978).
- 27) R. C. Jackson and D. Niethammer, *Eur. J. Cancer*, **13**, 567-575 (1977).
- 28) 高見沢裕吉, 小林 治, 城武昇一, 石毛英男, 関谷宗英, 産婦の実際, **33**, 197-205(1984).
- 29) 城武昇一, 都竹豊茂, 加藤喜市, 高見沢裕吉, 医薬ジャーナル, **23**, 2381-2386 (1987).
- 30) 松井英男, 城武昇一, 小林 治, 関谷宗英, 高見沢裕吉, 日産婦誌, **39**, 36-42 (1987); 松井英男, 小林 治, 城武昇一, 関谷宗英, 高見沢裕吉, 日産婦誌, **39**, 933-939 (1987).