

た。

成績：94例の進行期はⅠ期25例，Ⅱ期10例，Ⅲ期37例，Ⅳ期8例，再発14例であり，組織型は漿液性腺癌52例，他の上皮性癌39例，その他3例であつた。これらにFCAP計469コースが施行された。①初回完摘群35例には予防的にFCAP3コースを行い，現在いずれもno evidence of diseaseであるが，SLO施行12例中2例（16.7%）に癌遺残をみた。②初回試験開腹を含む非完摘群49例のうち，術後FCAPの評価ができたものは41例あり，その有効率は82.9%であつた。SLO施行39例中13例（33.3%）に残存癌を完摘しえた。③再発14例の有効率は54.5%であつた。

以上を癌治化学療法効果判定基準にあてはめると，評価可能41例において，CR 12/41例（29.3%），PR 29/41例（41.5%）で，その奏効率は70.7%であつた。なお，奏効例ではいずれもFCAP3コース以内にその効果が観察された。副作用として消化器障害，骨髓抑制，発熱，脱毛などが高率に出現したが，これらによる死亡例は経験していない。以上の成績はback groundのほぼ一致するhistorical control（FAMT療法）と対比し，その延命率からも有意（ $p < 0.01$ ）の治療効果向上と判断された。

独創点：FCAP療法は卵巣癌に対する補助，寛解導入化学療法として従来にない有効なregimenであることを明確にした。

質問 （鹿児島市立病院）波多江正紀

欧米では初回手術で残存腫瘍を積極的に取り除かなくともCDDP含有併用療法のresponseのみが予後を左右するという報告もある。初回手術でbiopsyのみに終った症例でSLOでcancer freeとなつた症例があるか。

回答 （新潟大）金沢 浩二

初回試験開腹に終った症例，あるいは非開腹症例，計25例について，FCAP療法後，開腹し癌残存がなかったという症例はなかった。

（堂園先生へ）

化学療法判定基準を適応できなかつた53例の内容は，初回手術で完全摘出できた症例，途中で化学療法を変更した症例，FCAP療法後，判定基準と適応するための期間をおくことなく手術を行つた症例などであり，CR，PR，NC，PDという判定は不可能だつた。

34. 卵巣癌化学療法の基礎的検討—薬剤耐性へのアプローチ—

（慈恵医大）

中林 豊，安田 允，藤谷 繁雄
山本 研吾，高橋 幸夫，森本 紀
寺島 芳輝，蜂屋 祥一

悪性腫瘍に対する化学療法において，薬剤耐性細胞の出現は，治療効果に重大な影響を与え，再発腫瘍に対する制癌剤の感受性を低下させる。そこで，ヒト未分化胚細胞腫由来JOHYL-1株を用い，薬剤耐性化を試み，その感受性を検討した。

JOHYL-1株 5×10^6 個に，ADM，CDDP，CQ，VCRの各薬剤を， $10^{-6} \mu\text{g/ml}$ の低濃度より添加培養し，CDDPは 10^{-1} ，他は $10^{-2} \mu\text{g/ml}$ の濃度で，それぞれ継続培養し耐性化を試みました。これらの耐性細胞の薬剤感受性を，薬剤72時間接触後の細胞数を，dye exclusion methodにて算定して求め，対照の50%に細胞増殖を抑制する薬剤濃度（ IC_{50} 値）から耐性度を比較しました。さらに，CDDPとADMについて，1年間薬剤接触維持した細胞を，薬剤無添加で培養し，その細胞学的変化を，FCM（flow cytometry）で検討しました。

成績：原株の IC_{50} 値に比し，ADM耐性28倍，VCR耐性48倍，CQ 62倍，CDDP 78倍の耐性度をそれぞれ獲得した。耐性細胞の細胞倍加時間は，原株の21時間に比し，CQ 38時間，ADM 58時間，VCR 31時間，CDDP 30時間といずれも延長した。これらの耐性細胞は，VCR，CQと交差耐性を示したが，CDDPとADMは互いに交差耐性を示さず，併用療法，二次化学療法を行う上で考慮すべき点と考えられた。CDDP耐性細胞は，FCM上，原株と比べ， S ， $\text{G}_2 + \text{M}$ 期の低下が認められた。さらに，ADM耐性細胞とCDDP耐性細胞を，薬剤無添加で培養すると，細胞倍加時間は，33時間，27時間に短縮した。FCMでは，ADM耐性細胞は， S ， $\text{G}_2 + \text{M}$ 期が減少したが，CDDP耐性細胞では，大きな差がみられなかつた。

薬剤耐性株の定義，耐性獲得の機序については，未だ不透明であります。一次，二次化学療法，多剤併用療法を行う上で，改めて薬剤選択，濃度，投与法決定に考慮すべき点があることが，示唆されました。

質問 （佐賀医大）杉森 甫

耐性株は薬剤freeの状態では培養すると，再び感受性が回復するということは，完全なクローンとしてまだ完成していないと解釈して良いか。

回答 （慈恵医大）中林 豊

1年間薬剤を接触させて，耐性化を行つた細胞でも，培養液から薬剤を除くと，やはりしだいに元に戻ると

いうか、耐性化が失われる傾向にあると思われた。

追加 (鹿児島市立病院) 波多江正紀

IP 投与の価値は、全身投与に併用して治療される場合と、全身投与だけされた場合を比較したコントロー

ルスタディーが現在米国で進行しており、もうしばらくしたら発表されると思われる。これからこのような study が必要と思われる。

第7群 卵巣腫瘍 IV (35~40)

35. 実験モデルによる制癌剤至適投与スケジュールの検討

(千葉市立病院)

岩沢 博司, 太田 順子, 加藤 喜市

目的: 制癌剤の最も有効な投与経路, スケジュールに関しては臨床試験により retrospective に評価されている。今回, 実験モデルを用い制癌剤の最も有効な投与スケジュールの確立を目的とした。

方法: Sprague-Dawley ラットに誘発した低分化型卵巣腺癌由来の培養クローン株細胞 ROT 68/cl を用いた。制癌剤としては卵巣腺癌に最も有効な CDDP を用いた。in vitro における CDDP の殺細胞効果は対数増殖期の細胞 5×10^5 を $0.1 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ の CDDP で 1~24 時間処理後, 7 日間培養, 形成された肉眼的コロニーを算定した。in vivo における III, IV 期卵巣腺癌実験モデルを作成するために 2 日齢の同種ラットの腹腔に 5×10^5 の ROT 68/cl 細胞を移植, 3 週後より腹腔内腫瘍, 4 週後より肺転移巣を肉眼的に全例認めた。移植 4 週後に CDDP $1 \sim 8 \text{mg/kg}$ を IP, IV 投与し, 血清, 腹腔内腫瘍, 肺転移巣及び各臓器の CDDP 濃度を原子吸光法により経時的に測定し, 各投与経路による腫瘍及び各臓器内濃度, 腫瘍の縮小, 生存率を比較した。

成績: ① $0.1 \mu\text{g/ml}$ では CDDP の殺細胞効果は 24 時間で $>40\%$ の生存率であったが, $0.5 \mu\text{g/ml}$ では $<1\%$ に抑制された。② in vivo では IP 2mg/kg , 3 週間隔投与が最も有効であった。③ 2mg/kg 投与の場合, 腫瘍濃度は IP 投与群が IV 投与群に比し高値を示し, $0.5 \mu\text{g/g}$ が 96 時間以上持続した。④ 腹腔内腫瘍は IP 投与群が IV 投与群に比し有効率が高かったが, 転移巣においては両者に差を認めなかった。以上の結果から進行卵巣癌に対し, CDDP 2mg/kg IP 投与が IV 投与に比し有効であることが判明した。

独創点: 卵巣腺癌のモデルを用いた in vitro-in vivo 併用実験により CDDP の至適投与法を検討した

点。

質問 (神戸市立中央市民病院) 池内 正憲

至適投与量 2mg/kg という値は, 人間に対して投与する場合にも妥当なのか。

質問 (大阪大・微研) 澤田 益臣

原発巣と転移巣に対する効果はどちらが強くまとめられたか。

36. ヒト卵巣ムチン性囊胞腺癌由来の細胞株の樹立と制癌剤感受性

(佐賀医大)

吉村 隆宏, 大隈 良成, 岩坂 剛

木寺 義郎, 杉森 甫

卵巣癌の化学療法において, ムチン性囊胞腺癌は低悪性度のものをはじめとして化学療法に抵抗性のものが多い。今回我々は, Cis platin (Cis-pl.), Adriamycin, Cyclophosphamide, 併用療法が無効であったムチン性囊胞腺癌の症例より細胞株 (MCAS 細胞) を樹立した。さらに本細胞株を用いて Cis-pl. に対する感受性テストを施行した結果, MCAS 細胞は Cis-pl. に対して抵抗性であることが示された。

方法: 昭和58年12月1日にムチン性囊胞腺癌患者の生検材料を用いて, 20%牛胎児血清を含むハム F-12 培地を用いて培養を開始した。次に細胞株として確立したところで, Cis-pl. を $1 \mu\text{g/ml}$ の濃度で 30 分, 60 分, 120 分, 180 分作用させた。さらに, 次の群では Cis-pl. を $0.5 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$, $2 \mu\text{g/ml}$, $4 \mu\text{g/ml}$ の濃度で 60 分作用させた。それを 4 日間培養し細胞数を計算し無処置群の細胞数に対する % で増殖抑制率を表わして, Hela 細胞における抑制率と比較した。

成績: 培養開始直後より細胞は順調な増殖を示し, 昭和59年10月1日現在で第86代に至る。形態は単層の敷石状配列を示し, Confluent な状態では空胞を形成し, 倍加時間は 22 時間, 飽和密度は $5.1 \times 10^4 / \text{cm}^2$ と比較的大型である。染色体モードは peritetraploidy を示す。ヌードマウスに可移植性であり, 形成された腫瘍