

P-117 Gefitinib による肺癌細胞の粘液産生抑制効果

早田 宏・中野 浩文・北崎 健・河野 茂

長崎大学 医学部付属病院 第二内科

(背景・目的) Gefitinib は上皮増殖因子 (epidermal growth factor, EGF) 受容体阻害薬であり，粘液産生性の細気管支肺胞上皮癌での著効例が我々の報告も含めて経験されている。また，EGF は正常気道上皮細胞からの粘液産生に関与することが知られている。今回，Gefitinib が肺癌細胞において粘液産生抑制効果があるか基礎的検討を行った。(方法) ヒト肺腺癌株 A549，ヒト肺粘液性類表皮癌株 H292 を用いた。1) Gefitinib 投与後の細胞発育度を WST-1 アッセイにて確認した。2) Gefitinib 投与による粘液産生抑制効果について，MUC5AC を指標として RT-PCR，ELISA にて確認した。3) EGF 受容体の下流に位置する MAPK，Akt 経路の阻害薬である PD98059，LY 294002 を投与し，2) と同様の手法を用い粘液産生抑制効果を確認した。3) Western Blot を用い，MAPK，Akt 経路のリン酸化を確認した。(結果) 臨床到達可能な濃度である $1\mu\text{M}$ Gefitinib 投与 96 時間後での細胞死が 10% 以内であることを確認した。Gefitinib は EGF 処理の有無に関わらず，濃度依存性に MUC5AC の発現を RNA，蛋白レベルで抑制した。MAPK，Akt のリン酸化阻害薬である PD98059，LY294002 は MUC5AC の発現を抑制した。(結論) Gefitinib には肺癌細胞の増殖抑制効果とは別に，MUC5AC 発現抑制効果があり，その抑制作用には MAPK，Akt が関わっていることが示唆された。

P-119 Gefitinib 投与により PR 判定となった非小細胞肺癌患者の検討横内 浩^{1,6}・山崎 浩一^{1,6}・木下 一郎^{2,6}・小西 純^{1,6}本村 文宏^{1,6}・須甲 憲明^{3,6}・原田 真雄^{3,6}・秋江 研志^{4,6}小倉 滋明^{4,6}・石田 卓^{5,6}・棟方 充^{5,6}・秋田 弘俊^{2,6}磯部 宏^{3,6}・西村 正治^{1,6}

¹北海道大学 医学部 第一内科；²北海道大学 大学院 医学研究科 腫瘍内科；³北海道がんセンター 呼吸器科；⁴市立札幌病院 呼吸器科；⁵福島県立医科大学 医学部 呼吸器科；⁶北海道肺癌臨床研究談話会

【背景】Gefitinib の非小細胞肺癌患者に対する奏効率，生存期間などの検討については多くの報告があるが，Gefitinib 投与により PR 判定となった患者を対象を絞った検討は少ない。

【方法】2002 年 8 月から 2004 年 3 月までの期間に Gefitinib の投与を受けた非小細胞肺癌症例 122 例のうち，PR 判定となった 27 例 (22.1%) の臨床的特徴について retrospective に解析した。

【結果】PR 症例では女性 ($P < 0.01$)，腺癌 ($p = 0.01$)，非喫煙者 ($P < 0.01$) が高い割合を示した。原発巣の平均縮小率は $46.5 \pm 19.4\%$ であった。原発巣以外では肺内転移巣，肝転移巣及び脳転移巣で高い効果が認められる一方，骨シンチにより判定した骨転移巣に対する治療効果は低かった。再発部位は主に原発巣と肺内転移巣であった。治療開始から PR 導入までの中央値は 23 日，Gefitinib 投与期間中央値は 421 日，無増悪生存期間中央値は 451 日，全生存期間中央値は 909 日であった (観察期間中央値 623 日)。

【結論】Gefitinib により PR 判定となった症例では，長期の生存が期待できる。

P-118 当院でのゲフィチニブ (イレッサ) 使用例の検討—有効例の特徴について—日野 俊彦¹・塚本 東明¹・長澤 正樹¹・佐藤 徹²塩野 知志²・加藤 博久²¹山形県立中央病院 内科；²山形県立中央病院 呼吸器外科

2002 年 9 月から 2005 年 6 月までに当院でゲフィチニブを投与した 43 症例について検討した。平均年齢は 63.5 歳，性別は男性 21 例，女性 22 例。組織型は腺癌 27 例，扁平上皮癌 10 例，腺扁平上皮癌 1 例，腺様嚢胞癌 1 例，小細胞癌 1 例，不明 3 例。内服日数は平均 145 日 (最短 4 日，最長 550 日)。病期は IIIA 期 1 例，IIIB 期 6 例，IV 期 36 例。PS は平均 1.6 であった。副作用は，間質性肺炎は幸い 1 例のみみられず，皮疹が 19 例 (44.2%)，下痢が 7 例 (16.3%)，食欲低下が 6 例 (14.0%)，肝障害が 5 例 (11.6%) で見られた。次にゲフィチニブを 3 週間以上内服し，同時に他剤の併用がなかった 37 例について治療効果を検討した。CR 0 例，PR 11 例，SD 12 例，PD 14 例で，奏効率 29.7%，病勢コントロール率 (PR+SD) 62.2%。平均奏効期間は 6.7 ヶ月，MST は 8.5 ヶ月であった。奏効率は性別，組織型，喫煙歴，PS，病期，前治療の有無では統計学的に差が見られなかったが，肺転移のある症例では奏効率が有意に高かった (有：45.5%，無：6.7%， $p = 0.011$)。更に，投与開始時期は 43 症例中 17 例が発売 1 ヶ月以内に集中していたが，PR 例はいずれも 4 週間の入院が義務づけられた 2003 年 1 月以降の投与開始例であり，2003 年 1 月以降に投与した症例のみについて検討すると，奏効率は 55%，病勢コントロール率は 75% と非常に良好であった。イレッサは症例を吟味すれば，かなり有効な薬剤と考えられた。

P-120 当院における Gefitinib 耐性後再投与症例の検討

栗本 太嗣・須藤 淳子・本村 泰雄・駒形 浩史

酒井 洋・米田 修一

埼玉県立がんセンター

【目的】Gefitinib 耐性化症例に対して Gefitinib 再投与の効果 retropective に検討した。【対象】2002 年 8 月から 2005 年 6 月までに当院で Gefitinib 治療を行い，SD 以上の効果があるも耐性となり中止し，他治療後に Gefitinib の再投与を行った非小細胞肺癌 10 症例。男性 4 例，女性 6 例，年齢中央値 55.5 歳 (29~65)，臨床病期は IIIB 期 1 例，IV 期 9 例，組織型は全例腺癌であった。喫煙歴を有するのは 2 例のみであった。2nd line としての初回 Gefitinib 投与が 1 例，3rd line が 6 例，5th line が 3 例であった。【結果】初回 Gefitinib の治療効果は PR 5 例，SD 5 例，投与期間は 189~673 日，中央値 345 日，無増悪生存期間は 175~630 日，中央値は 323 日であった。Gefitinib 中止後 9 症例は 1~2 レジメンの化学療法施行後に，1 症例は胸部放射線療法施行後に 2 回めの Gefitinib 治療を行った。Gefitinib 再投与の効果は PR 4 例，SD 5 例，PD 1 例であった。Gefitinib 再投与での PR 症例は，初回治療でも PR であった。現在 8 例が生存中で 4 例が Gefitinib 継続中である。【結論】一度 Gefitinib に対して耐性となっても他の治療後に再び Gefitinib に感受性が出現することがある。延命効果など今後検討を要する。