

P-418 Iressa を投与した肺癌術後再発症例の検討

田口 史子^{1,4}・西尾 誠人¹・佐藤 之俊²・奥村 栄²
石川 雄一³・加藤 治文⁴・中川 健²・宝来 威¹

¹癌研究会附属病院 呼吸器内科；²癌研究会附属病院 呼吸器外科；³癌研究会研究所 病理；⁴東京医科大学外科一講座
【背景】ゲフィチニブ（イレッサ）は EGFR チロシンキナーゼの特異的阻害剤として開発された分子標的治療薬である。しかし、そのターゲットである EGFR の発現レベルと効果は関連しないことが示唆されている。EGFR は HER ファミリーに属し、リガンド刺激があると EGFR 同士のホモダイマー、あるいは他のメンバーを相手としたヘテロダイマーを形成する。最近これらの相互作用が下流シグナルに影響し、イレッサの効果の規定する可能性が注目されている。そこで今回、HER ファミリーの発現パターンからイレッサの感受性を予測できる可能性を考え、腫瘍組織における HER ファミリーの発現を検討した。【方法】対象は肺癌術後の再発に対してイレッサを投与した症例。手術検体の腫瘍部組織切片を用い、免疫組織染色で HER1-4 の発現を評価した。HER ファミリーの発現パターンとイレッサの臨床効果を検討した。【結果】2003 年 7 月までに 6 例を検討した。6 例中 5 例が腺癌、1 例が大細胞癌、男女各 3 例であった。免疫組織染色の結果、EGFR 陽性は 6 例中 3 例であり、HER2 は 6 例中 4 例、HER3 は 6 例中 5 例、HER4 は 6 例中 2 例でそれぞれ陽性であった。現在、発現パターンとイレッサの臨床効果について検討中である。

P-420 当科における非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブ（イレッサ）投与の臨床的検討

宇田川清司¹・須谷 顕尚¹・宮下 起幸¹・長井 良昭¹・菊地 信也¹
齋藤 圭子¹・下野 暢隆¹・山口 剛史¹・杉田 茂¹・久保嶋康仁¹
西 裕一¹・芝崎 正順¹・木村 功¹・坂田 憲史¹・永田 真¹
倉光 薫¹・坂本 芳雄²・萩原 弘一¹・金沢 実¹

¹埼玉医科大学 呼吸器内科；²湯河原厚生年金病院 呼吸器内科

非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブ投与について検討を行った。2002 年 8 月より 2003 年 5 月までの期間に男性 19 人 (63.5±2 歳) 女性 11 人 (63.9±2 歳) の計 30 人 (63.6±8 歳) の原発性非小細胞肺癌症例にゲフィチニブを投与した。組織型の内訳は腺癌 24 例 (男 13, 女 11)、扁平上皮癌 5 例、大細胞癌 1 例であった。投与 2 週から 4 週の間に腫瘍の増大傾向が認められたものは「無効」と判断し投与を中止した。それ以外の症例についてはこの期間に臨床的に腫瘍縮小効果が認められた症例を「有効」、4 週の時点で腫瘍の増大が阻止されていると判断した症例を「不変」として投与を継続した。【結果】有効は 7 例 23.3% (男 4 例、男性の 21.1%、女 3 例、女性の 27.3%)、不変は 4 例 12.9% (男 3 例、男性の 15.8%、女 1 例、女性の 9.1%) であった。有効例は全て腺癌、不変例は 3 例が腺癌、1 例が扁平上皮癌であった。副作用の発現は、食思不振・嘔気・下痢などの消化器症状が 3 例 10.0% (grade 2 以下) で内服開始後 4~12 日 (平均 7 日後) に出現した。皮疹が 12 例 40.0% (男 10 例、男性の 52.6%、女 2 例、女性の 18.2%、全例 grade 2 以下) であり、内服開始後 3~14 日 (平均 10.8 日後) に出現した。また、胸部 X 線写真上で間質性肺炎が疑われ、投与が中止された症例が 7 例 23.3% (男 4 例、女 3 例) で認められ、陰影は内服開始後 3~63 日 (平均 27.7 日後) に出現した。間質性肺炎が疑われた 7 症例中 4 例 57.1% (男女各 2 例) では前治療として放射線治療が行われていた。現時点で有効例のうち 4 例においてゲフィチニブに対する耐性化が確認されているが、耐性化までの期間は 5~9 ヶ月であった。耐性出現後において腫瘍の急激な増大・悪化傾向は認められておらず現時点で全例生存中である。

P-419 Inhibition of hTERT mRNA expression in human lung adenocarcinoma cells by gefitinib (ZD1839)

末永 光宏¹・山口 昭彦¹・梅原 恵¹・寺師 健二¹・河俣 伸秋¹
早田 宏²・岡 三喜男²・河野 茂²・鄭 忠和¹

¹鹿児島大学 医学部 第一内科；²長崎大学 医学部 第二内科

BACKGROUND: The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) gefitinib ('Iressa', ZD1839) demonstrates a marked antitumor effect on non-small lung cancer. Besides gefitinib inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, it is expected to have other mechanisms of growth inhibition on tumor cells. Telomerase activity is present in most malignant tumours and might provide a mechanism for unlimited replication of neoplastic cells. OBJECTIVE: To examine the effect of gefitinib on inhibition of human telomerase reverse transcriptase (hTERT), which is associated with telomerase activity, in human lung adenocarcinoma cells. METHODS: In this study, we used a human lung adenocarcinoma cell (A549 cells), which has EGFR. Cell proliferation was evaluated by WST-1 method. Telomerase activity was assayed by the telomeric repeat amplification protocol (TRAP). RESULTS: Gefitinib inhibited the proliferation of A549 cells after 72 hours incubation, when the concentration was at 100µM or more. The inhibition was not observed with the concentration of 1-10 µM of gefitinib. However, 1-100µM gefitinib inhibited hTERT mRNA expression after 24 hour, and inhibited telomerase activity after 48 hour. CONCLUSIONS: Gefitinib demonstrated the inhibition of hTERT mRNA expression and telomerase activity in A549 cells. This may be different mechanism of gefitinib on growth inhibition of tumor cells. 'Iressa' is a trademark of the AstraZeneca group of companies

P-421 群馬県における Gefitinib 使用症例の効果、副作用の検討

斎藤 龍生^{1,2}・湊 浩一^{1,2}・松本 裕史^{1,4}・滝瀬 淳^{1,5}
須賀 達夫¹・茂木 晃¹・秋山 真人¹・野本 泰介¹
見供 修¹・土屋 智^{1,2}

¹群馬肺癌研究会；²国立療養所西群馬病院；³群馬県立がんセンター；⁴伊勢崎市民病院；⁵前橋赤十字病院

【目的・方法】Gefitinib 発売 (2002/7) 以来 2003/3 まで群馬肺癌研究会参加施設で同薬剤を投与した症例について、その効果および毒性を後ろ向きに検討した。【対象】Gefitinib が投与された非小細胞肺癌のうち、効果・毒性が評価可能な 182 例。年齢は 37~85 歳、中央値 68 歳。内訳は、男性/女性：129/53 例、PS は 0-1/2-3/4: 116/65/1 例、組織型は Ad/Sq/La: 126/53/3 例、投与前の臨床病期は IIB/IIIA/IIIB/IV: 2/8/55/117 例。前治療あり/なし：162/20 例であった。前治療の内容は化学療法/放射線療法/手術 138/75/35 例であった。投与開始の理由は再発/前治療効果なし/患者の希望/主治医の判断：47/71/50/14 例であった。【結果】治療効果の内訳は Good PR/PR/SD/PD/NE: 10/21/84/50/17 例で奏効率は 17.0% であった。奏効例 31 例のうち、腺癌が 28 例を占め、女性の腺癌に限ると奏効率は 38.3% であった。投与終了または中止した症例は 142 例であり、その理由は PD, NC/PS 低下/毒性/患者の希望：44/21/41/14 例であった。副作用では発疹等が 67 例と高率であったが軽度であり、Grade 3-4 の主な毒性は、AST, ALT 上昇/疲労/食欲不振/感染/下痢/急性肺障害 8/10/10/3/2/10 例等であった。急性肺障害は間質性肺炎と思われた。【まとめ】全体の奏効率は 17.0% であったが、女性の腺癌に限ると奏効率は 38.3% と高率であった。さらに生存期間等を調査中である。また重症の急性肺障害 (間質性肺炎) が 10 例にみられ、投与後の嚴重な経過観察が必要と思われた。