口腔癌の化学療法効果判定としての腫瘍マーカー Glutathione S-transferase (GST)- π

平 田 章 二 小田島 哲 世 横 井 敏 一
関 口 隆 中 館 敬 宮 崎 晃 亘
篠 原 久 幸 小 浜 源 郁 新 津 洋 司郎

論文要旨

口腔癌の化学療法効果は、腫瘍縮小率で判定しているが、必ずしも縮小率と化学療法効果とは一致しない。そこで、口腔癌の化学療法による血漿 GST- π 値の変動を組織学的効果の有効群と、無効群の2群に分け、口腔癌化学療法効果判定としての GST- π を検討した。

1. 有効群では、化学療法前に血漿 GST- π 値は、比較的低値を示し、化学療法後においてはさらに有意に低下した。

2. 無効群では、有効群に比べ、化学療法前に血漿 GST- π 値は高値を示し、化学療法後においても有意に低下しなかった。

以上より血漿 GST- π 値の変動は口腔癌の化学療法組織学的効果を反映しており、口腔癌の化学療法効果判定として有用と思われる。

Key words: 口腔癌 (oral cancer), 化学療法組織学的効果 (histologic effects to chemotherapy), GST- π

緒 言

口腔癌の化学療法効果を判定する方法として、「頭頸部がん治療効果判定基準¹⁾」に基づき癌の縮小率判定が、日常広く用いられている。しかし直接、視診や触診などの診断が可能な口腔癌でも、深部へ浸潤する例や、炎症が伴っている病変、さらに術後再発例で瘢痕が生じ腫瘍の診断が難しい症例などは、正確に担癌状態を評価することが困難である。さらに縮小率を用いた効果判定法は、化学療法による組織学的効果を常に正しく表現しているとは限らない²⁾。

我々はこれまで、口腔癌患者における担癌状態を把握するマーカーとして Glutathione S-transferase (GST)- π が臨床的に有用性があることを報告してきた^{3,4)}。しかし、GST- π 値の変動を化学療法による実際の組織学的効果との関係については検討していなかった。そこで今回我々は、口腔癌の化学療法による組織学的効果と腫瘍マーカー GST- π 値の変動の関係を比較検討し、GST- π 値の変動から化学療法の組織学的効果を判定することを試みたので報告する。

対象症例と方法

1) 対象症例

対象症例は、1989年2月から1991年9月までに札幌医科大学口腔外科で治療を受けた口腔癌のうち、術前化学療法を施行し、その化学療法効果が病理組織学的に検索できた口腔扁平上皮癌1次症例51例を研究対象とした。その内訳は舌癌18例、口底癌16例、歯肉癌8例、口峽咽頭癌4例、その他部位の癌5例である。

2) GST- π の測定方法

GST- π 値の測定は化学療法の前後で採取された患者の血漿を用い、我々が確立した sandwich 法による EIA 法³⁾を用いて測定を行なった。GST- π の cut-off 値は30.4ng/ml とした³⁾。

3) 化学療法効果の判定

術前化学療法の効果は、臨床的效果(腫瘍縮小率)と組織学的効果とで判定された。腫瘍縮小率の判定は、「頭頸部がん治療効果判定基準¹⁾」に従い、化学療法前後の肉眼ならびに触診によって得られる腫瘍の長径と短径の計測値を次の式に代入して算定した。

札幌医科大学口腔外科・第4内科

Shoji HIRATA, Tetsuyo ODAJIMA, Toshikazu YOKOI, Takashi SEKIGUCHI, Takashi NAKADATE, Akihiro MIYAZAKI, Hisayuki SHINOHARA, Gen-iku KOHAMA and Yoshiro NIITSU: Glutathione S-transferase (GST)- π as a Tumor Marker in Assessing the Effects of Chemotherapy in Oral Cancer

Department of Oral Surgery, Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

図 1 口腔癌の化学療法臨床的効果（腫瘍縮小率）別血漿 GST- π の変動

図 2 口腔癌の化学療法臨床的効果（大星，下里分類）別血漿 GST- π の変動

$$\text{縮小率} = \left(1 - \frac{\text{化学療法後の腫瘍の長径} \times \text{短径}}{\text{化学療法前の腫瘍の長径} \times \text{短径}} \right) \times 100$$

そして，腫瘍縮小率50%以上（CR，PR）の Responder 群と，腫瘍縮小率50%未満（MR，NC，PD）の Non-responder 群の2群に分け，血漿 GST- π 値

との関係を比較検討した。

組織学的効果は，症例の手術材料を用い大星・下里分類⁵⁾に基づき，病理組織学的に Grade I，II_aの無効群と，Grade II_b，III，IVの有効群の2群に分け，血漿 GST- π 値の変動との関係を比較検討した。

表 1 口腔癌の化学療法組織学的効果（大星，下里分類）別血漿 GST- π の変動

組織学的効果	有効群 (n=25)		無効群 (n=26)	
	化学療法前	化学療法後	化学療法前	化学療法後
GST- π (ng/ml)	33.3 $\pm$ 19.6 ^a	19.6 $\pm$ 10.6 ^b	47.1 $\pm$ 22.5 ^c	35.2 $\pm$ 14.0 ^d
陽性率 (%)	52.0	4.0	76.9	65.3

a-b: p<0.01

a-c: p<0.1

c-d: p<0.1

b-d: p<0.01

図 3 症例 1, 69歳, 女性 舌癌 T₃N₁

結 果

1) 口腔癌の化学療法臨床的効果（腫瘍縮小率）と血漿 GST- π 値の変動

臨床的効果を腫瘍縮小率で検索した結果，Responder 群と Non-responder 群は，それぞれ28例と23例ずつであった（図1）。図1は，化学療法前後の血漿 GST- π 値の変動を表わしたものである。Responder 群では，血漿 GST- π 値は化学療法後，cut-off 値以下に低下した症例が多かったが，中には cut-off 値まで低下しなかったり，逆に，上昇した症例もみられた（図1左）。一方，Non-responder 群では，血漿 GST- π 値は化学療法後，cut-off 値まで低下しなかったり，逆に，上昇した症例が多くみられたが，cut-off 値以下に低下した症例もみられた（図1右）。そこで以上の結果より，病理組織学的に化学療法組織学的効果を加味して検索したところ，Responder 群28例中9例（32.1%）に組織学的無効例（△）がみられた（図1左）。一方，Non-responder 群では，23例中6例（26.1%）に組織学的有効例（□）が認められた（図1右）。

2) 化学療法組織学的効果と血漿 GST- π 値の変動

化学療法組織学的効果を病理組織学的に検索した結果，組織学的効果有効群と無効群はそれぞれ25例と26例ずつであった（図2，表1）。

有効群では，化学療法後，血漿 GST- π 値は肝機能障害がみられた1例を除いた他すべて，cut-off 値以下に低下した。一方，無効群では，血漿 GST- π 値は化学療法後，cut-off 値まで低下しなかったり，逆に，上昇した症例が多くみられた（図2）。

有効群25例の化学療法前の平均血漿 GST- π 値と陽性率は，33.3 $\pm$ 19.6ng/ml と52.0%であったものが，化学療法後は，19.6 $\pm$ 10.1ng/ml と4.0%に有意に低下した（p<0.01）（表1）。一方，無効群26例においては，化学療法前後の平均血漿 GST- π 値と陽性率は，有意差は認められなかった（表1）。

3) 症例

症例1は，舌癌 T₃N₁ 化学療法組織学的有効症例である。化学療法後，原発巣は臨床的に CR の状態となり，GST- π 値も cut-off 値以下に低下した。その後手術が行われ，化学療法組織学的効果は Grade IV と，GST- π 値は組織学的効果を反映していた。

症例2は，口底癌 T₄N₂ 化学療法組織学的無効症例

図 4 症例 2, 49歳, 男性 口底癌 T₁N₂

である。術前化学療法後腫瘍は臨床的效果は PR と判定された。しかし GST- π 値の変動をみると、化学療法後は化学療法前に比べ上昇した。その後手術が行なわれ化学療法組織学的効果を検索した結果、Grade II_aと腫瘍縮小率より GST- π の方が癌細胞への組織学的効果を反映していた。

考 察

我々は、口腔癌に対し機能保存と根治性を満足させるべく、多くの場合、術前化学療法を行なったあとに腫瘍を切除する方式をとっている。化学療法効果は腫瘍縮小率で判定しているが、手術材料の組織学的検索の結果、必ずしも縮小率と組織学的効果とは一致せず²⁾、化学療法効果判定のための新しい因子やマーカーが開発されればその臨床的意義は大きいと考えられる。

そこで本研究は口腔癌化学療法効果判定における GST- π 値の変動と化学療法組織学的効果との関係を調べた。その結果、組織学的効果有効群では、化学療法前に血漿 GST- π 値は比較的低値を示し、化学療法後においてはさらに有意に低下した。一方、無効群では、有効群に比べ化学療法前、血漿 GST- π 値は高値を示し、化学療法後においても有意に低下しなかった (図 2)。以上より、組織学的有効例は、抗がん剤により癌細胞の増殖活性が抑制され、その結果、化学療法後血漿 GST- π 値が低下するのではないかと考えられる。

我々は、すでに口腔扁平上皮癌由来培養細胞を用い、癌細胞が産出する上清中の GST- π 量を測定し報告したが、癌細胞は指数増殖期には多くの GST- π を上清中

に産出し、プラトーに達すると上清中 GST- π 量も減少していた⁶⁾。また倉ら⁷⁾は、4℃ にて培養細胞の増殖を抑制すると、上清中 GST- π 量は減少したと報告している。これらのことは、化学療法による血漿 GST- π 値の変動は、癌細胞の増殖活性の変化を反映していることを示唆しており、組織学的有効例では化学療法後、血漿 GST- π 値が有意に低下したと考えられる。また GST- π 値が cut-off 値以下に低下しても必ずしも癌細胞が死滅したとは言えず、抗がん剤によってその増殖活性が抑制されている場合もあるものと考えられる。このように組織学的無効例でも GST- π 値が低下しているものは、形態学的に variable な細胞が残存していても、その増殖活性は抑制されているのではないかと考えられる。

組織学的無効例の中に化学療法後血漿 GST- π 値が上昇する症例もみられ、上記の増殖活性の抑制という概念だけでは説明できず、GST- π 値の増加と薬剤耐性の問題を考えなければならない。

ヒト大腸細胞⁸⁾、ヒト MCF-7 乳癌細胞⁹⁾、ヒト扁平上皮癌細胞¹⁰⁾などの多くのヒト耐性がん細胞では、GST- π の発現、増加が注目されている。我々の本研究においても、組織学的有効群と無効群の、化学療法前の平均 GST- π 値に有意差は認められなかったが、無効群の方が高値を示す傾向があった。化学療法後は、無効群の平均 GST- π 値の方が有効群に比べ有意に高値を示した。また無効群 26 例中化学療法後 GST- π 値が上昇した症例は、8 例 (30.8%) みられた。しかしわれわれのデータだけでは、GST- π が高値を示す口腔癌がはたして薬剤耐性を獲得しているかどうかははっきり言えず、

薬剤耐性とGST- π の関係について、さらに研究が必要である。

以上より、口腔癌治療において、血漿 GST- π は、化学療法の癌細胞に対する組織学的効果を反映し、口腔癌化学療法効果判定として臨床的に有用であった。

まとめ

口腔癌の化学療法による血漿 GST- π 値の変動を組織学的効果の有効群(Grade II_b, III, IV)と、無効群(Grade I, II_a)とに大別すると、

1. 有効群では、化学療法前に血漿 GST- π 値は、比較的低値を示し、化学療法後においてはさらに有意に低下した。

2. 無効群では、有効群に比べ、化学療法前に血漿 GST- π 値は高値を示し、化学療法後においても有意に低下しなかった。

以上より血漿 GST- π 値の変動は口腔癌の化学療法組織学的効果を反映しており、口腔癌の化学療法効果判定として有用と思われる。

SUMMARY

Although the effects of chemotherapy in oral cancer may be assessed by the tumor regression rate, the regression rate and the effects of chemotherapy do not always coincide. Therefore, changes in plasma GST- π levels owing to chemotherapy were divided into an effective group, based on histologic effects, and an ineffective group, and the usefulness of those levels was investigated as a marker for assessing the effects of chemotherapy in oral cancer.

1. In the effective group, plasma GST- π levels were relatively low prior to chemotherapy, and decreased significantly more after chemotherapy.

2. Compared to the effective group, the ineffective group exhibited higher levels prior to chemotherapy, and did not decrease after chemotherapy.

As a result, the changes in plasma GST- π levels were considered to reflect the histologic effects of chemotherapy in oral cancer, and were regarded as useful in assessing those effects.

文 献

- 1) 日本頭頸部腫瘍学会治療効果判定基準委員会：頭頸部癌治療効果判定基準(案). 犬山征夫：頭頸部がんの化学療法, 277-285, 金原出版, 東京, 1984.
- 2) 京極順二, 小田島哲世：舌癌の術前化学療法効果に関する臨床病理学的検討—特に腫瘍縮小効果と組織学的効果との関連性について—. 札幌医誌, 58(5): 317-329, 1989.
- 3) S. Hirata T. Odajima G. Kohama S. Ishigaki Y. Niitsu: Significance of glutathione S-transferase- π as a tumor marker in patients with oral cancer. Cancer 70(10): 1992.
- 4) 平田章二, 小田島哲世, 小浜源郁, 新津洋司郎：口腔癌に対する腫瘍マーカー GST- π の臨床的評価. 頭頸部腫瘍, 17: 91-95, 1991.
- 5) 大星章一：癌化学療法の病理. 癌と化学療法, 1: 131-134, 1974.
- 6) 平田章二, 横井敏一, 小田島哲世, 小浜源郁, 倉敏郎, 石垣聖史, 新津洋司郎：口腔癌における Glutathione S-transferase (GST)- π 産出に関する細胞培養学的研究. 腫瘍マーカー研究会誌, 149-151, 1991.
- 7) 倉敏郎, 石垣聖史, 斎藤忠範, 渡辺直樹, 高後裕, 新津洋司郎, 細田健治：血漿中 GST- π の存在様式と測定条件に関する検討. 腫瘍マーカー研究会誌, 163-165, 1991.
- 8) Peters W. Nagengast F. Wobbes T.: Glutathione S-transferase in normal and cancerous human colon tissue. Carcinogenesis 10: 2371-2374, 1989.
- 9) Batist G. Tulpule AS. Sinha BK. Katoki AG. Myers CE. Cowan KH.: Overexpression of a novel anionic glutathione transferase in multidrug resistant human breast cancer cells. J Biol Chem 261: 544-549, 1986.
- 10) Teicher BA. Holden SA. Kelley MJ. Shea TC. Cucchi CA. Rosowsky A. et al: Characterization of a human squamous carcinoma cell line resistant to cisdiamminedichloro-platinum (II). Cancer Res 47: 388-393, 1987.