

Subrenal capsule assay 法による 制癌剤感受性試験に関する研究

第 2 編

肺癌臨床材料を用いた Subrenal capsule assay 法の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

多 田 敦 彦

(平成 2 年 8 月 20 日受稿)

Key words : Subrenal capsule assay 法, 制癌剤感受性試験, 肺癌

緒 言

肺癌の化学療法は新たに開発された制癌剤の導入, 相乗効果の認められる併用療法の利用によって最近著しい進歩がみられる. さらに治療効果を向上させるためには, 制癌剤や併用療法の開発のみならず, 個々の症例で異なる癌細胞の制癌剤に対する感受性を予め知ることにより, 個々の症例に適した制癌剤を選択することも重要である. そして, これまでに human tumor clonogenic assay (HTC) 法をはじめ各種の制癌剤感受性試験が開発され肺癌への臨床応用がなされてきた¹⁻⁵⁾.

Subrenal capsule assay (SRC) 法は, Bogden らにより開発された *in vivo* の制癌剤感受性試験であるが⁶⁻⁸⁾, SRC 法の最大の問題点は, マウスの宿主反応による細胞浸潤が著しく移植腫瘍の生着増殖が障害されるという点である⁹⁾¹⁰⁾. 著者が行ったヒト肺小細胞癌細胞株 SBC-3 のヌードマウス継代腫瘍を BDF₁ マウスの腎被膜下に移植する SRC 法の基礎実験の成績では¹¹⁾, 第 1 編で述べた様に, 無処置の場合は移植腫瘍に著しい宿主反応が認められたが, Cyclosporin A (CSA) 60mg/kg 連日皮下投与処置により宿主反応は十分に抑制され, 腫瘍の生着増殖の改善されることが認められた.

一方ヌードマウス継代腫瘍を免疫抑制処置マウスに移植する SRC 法では確実な腫瘍生着が

得られるが¹¹⁾¹²⁾, ヒトの臨床材料への応用の可能性については未だ結論されていない. 今回, 肺癌手術材料を CSA による免疫抑制処置をした通常マウス腎被膜下に移植する SRC 法について検討を加え, 若干の知見を得たので報告する.

対 象 と 方 法

実験材料としては, 肺癌患者 28 例の手術あるいは生検で得られた腫瘍組織を用いた. 肺癌の組織型は, 扁平上皮癌 10 例, 腺癌 11 例, 小細胞癌 5 例, 大細胞癌 1 例, 腺扁平上皮癌 1 例であった. 小細胞癌の 1 例はリンパ節転移巣の, 1 例は皮膚転移巣の生検材料であったが, 他の 26 例は肺原発巣の手術摘出材料であった. 小細胞癌の 1 例に多剤併用化学療法による前治療があり, 治療に耐性を示していたが, 他の 27 例には化学療法の治療歴はなかった.

無菌操作にて採取された腫瘍組織は抗生物質を加えた培養液 (10% 牛胎児血清加 RPMI-1640) 中に冷却保存し実験室に運び, できるだけ速やかに実験に用いた. 腫瘍は培養液中で壊死部分や線維化部分を避けて約 1 mm 大に細切した. 培養液に浮遊させた状態の腫瘍切片の長径 (L_0), 短径 (W_0) を実体顕微鏡にて計測し, 移植前 (Day 0) の体積 ($V_0 = L_0 \times W_0^2 \times 1/2$) を算出した. ネンプタル麻酔下の BDF₁ マウスの左側腹部を切開し, 左腎を体外に露出し, 腎被膜に小切開を加え少し剝離した後, 内針を

鈍にしたベニユーラ静脈留置針(内針19G, 外針16G)を用いて腫瘍切片を腎被膜下に移植した。腫瘍切片のうち5個はホルマリン固定し組織学的検査を行った。

制癌剤は移植の翌日 (Day 1) に1回静注投与した。投与量は、基礎実験の結果よりマウスのLD₅₀の1/2量とし、cisplatin (CDDP) 5 mg/kg, cyclophosphamide (CPA) 75 mg/kg, adriamycin (ADM) 5 mg/kgとした。免疫抑制処置としてCSA60 mg/kgをDay 0からDay 5まで連日皮下投与した。マウスは対照群、各種薬剤投与治療群それぞれ1群5匹とした。

移植後6日目 (Day 6) に、頸椎脱臼にてマウスを屠殺し、腎を取り出し、腎被膜下腫瘍の長径 (L₆)、短径 (W₆) を計測し、ホルマリン固定1日後に腫瘍の最高部に剖面を入れて腫瘍の高さ (H₆) を計測した。この数値に基づいてDay 6の腫瘍体積 (V₆ = L₆ × W₆ × H₆ × 1/2) および %Volume = V₆/V₀ × 100 を算定した。治療群の腫瘍縮小率は、{1 - (治療群 %Volume / 対照群 %Volume)} × 100 により求めた。

その後、組織標本を作成し、コンピューター画像解析装置を用い腫瘍に占める腫瘍部分面積比を算出した。腫瘍間質、中心壊死、大きな管腔内部などは除外した。対照群のDay 6の腫瘍部分面積比の平均が25%以上のものを評価可能とした。

また、治療群における組織学的効果を検討した。大星、下里らの組織学的効果判定基準¹³⁾に準じ以下のように点数化した。癌細胞の変化が全く認められないもの (大星、下里組織学的効果判定基準のGrade 0) を無効 (0点)、癌細胞に変性がみられても個々の癌細胞の脱落による癌巣の破壊を伴わないもの (Grade 1) を軽度の効果 (1点)、癌巣の破壊を伴うもの (Grade 2) を中等度の効果 (2点)、癌細胞が全く消失してしまったものが残存していても生存しえないと判断されるもの (Grade 3, 4) を著効 (3点) と定めた。なお、対照群の癌細胞に変性が認められる場合はそれを差し引いて治療群の判定を行った。

組織型	例数	評価可能* 例数	腫瘍部分面積比					
			0	10	20	30	40	50%
扁平上皮癌	10	8 (80%)	●	●	●	●	●	●
腺癌	11	3 (27%)	●	●	●	●	●	●
小細胞癌	5	3 (60%)	●	●	●	●	●	●
大細胞癌	1	0	●	●	●	●	●	●
腺扁平上皮癌	1	0	●	●	●	●	●	●

* 腫瘍部分面積比 ≥ 25%

図1 SRC法における肺癌臨床材料生着の検討

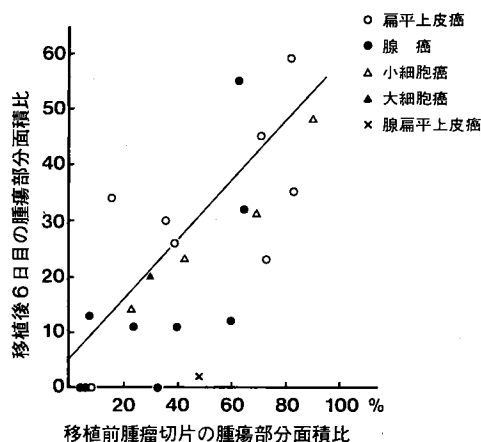


図2 移植前の腫瘍細胞密度と腫瘍生着との相関性

結 果

肺癌臨床材料を用い SRC 法における腫瘍生着を検討した (図1)。対照群における腫瘍部分面積比が25%以上のものを生着良好で感受性試験評価可能とすると、組織型別の評価可能例は、扁平上皮癌では10例中8例 (80%)、腺癌では11例中3例 (27%)、小細胞癌では5例中3例 (60%) であった。大細胞癌の1例と腺扁平上皮癌の1例は評価不能であった。全体の評価可能率は14/28 (50%) であった。扁平上皮癌においては移植腫瘍の生着は良好であり、小細胞癌がそれにつぐ成績であったが、腺癌の生着は不良であるという傾向が認められた。

移植前の腫瘍切片の腫瘍細胞密度と腫瘍生着との相関性を23例において検討した (図2)。移植前の腫瘍切片の腫瘍部分面積比と Day 6 の

腫瘍部分面積比とは正の相関が認められ($r=0.59$), 移植前の腫瘍細胞に富んでいる程, 腫瘍の生着は良好であることを示す結果であった。組織型別に検討すると, 肺癌においては扁平上皮癌, 小細胞癌に比して移植切片の腫瘍細胞密度の低いものが多かった。また, 肺癌では他の組織型に比べ移植切片の腫瘍細胞密度が高いものにおいても生着が不良である例が多いという傾向が認められた。

対照群において Day 0 と Day 6 との腫瘍体積比と腫瘍部分面積比との相関性を検討したところ, 両者には正の相関が認められた($r=0.54$)

(図 3)。すなわち, 腫瘍体積の縮小するものは生着が不良である傾向が認められた。腫瘍体積比が100%以上のものは8例あったが, 全例が腫瘍部分面積比は25%以上であり評価可能であった。腫瘍体積比が80%以上のものでは10例中9例, 70%以上のものでは20例中13例が評価可能であった。Day 6 の腫瘍体積が大のもののほど生着は良好であったが, 腫瘍体積が多少縮小しているものにおいても腫瘍細胞の生着良好な例も認められた。

次に, 臨床腫瘍材料の抗癌剤への感受性を検討した(図 4)。扁平上皮癌では, CDDP に対しては評価可能例 8 例中, 腫瘍縮小率が50%以上のものが4例(50%), 70%以上のものが3例(38%)であった。CPA に対しては, 縮小率50%以上2/6 (33%), 70%以上1/6 (17%)であった。

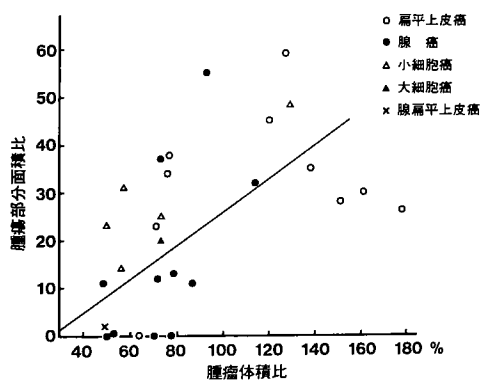


図 3 対照群における Day 6 の腫瘍体積比と腫瘍部分面積比との相関性

ADM に対しては, 縮小率50%以上4/6 (67%), 70%以上1/6 (17%)であった。

肺癌では, CDDP に対しては, 縮小率50%以上0/3, 70%以上0/3であった。CPA に対しては, 縮小率50%以上1/3 (33%), 70%以上0/3であった。ADM に対しては, 縮小率50%以上1/3 (33%), 70%以上0/3であった。

小細胞癌では, CDDP に対しては, 縮小率50%以上0/3, 70%以上0/3であった。CPA に対しては, 縮小率50%以上0/3, 70%以上0/3であった。ADM に対しては, 縮小率50%以上1/2 (50%), 70%以上0/2であった。

同じ検体を用いて SRC 法と human tumor clonogenic assay (HTC) 法との両方の試験を行ったものが8例あったが, 評価可能例は SRC 法では3例, HTC 法では6例であった。SRC 法で評価可能であった3例は HTC 法でも評価可能であった。HTC 法では CDDP およびその誘導体の感受性試験を行った。CDDP については2例は SRC, HTC 両法で耐性, 1例は SRC 法で耐性, HTC 法で感受性であった。

SRC 法評価可能例のみを対象として, 治療群における腫瘍縮小率と腫瘍部分面積比との相関性を検討した(図 5)。両者には負の相関が認められ($r=-0.49$), 腫瘍が縮小すれば腫瘍細胞も減少するという所見を示した。薬剤や組織型による差は認められなかった。

次に, 評価可能例のみを対象として, 治療群

組織型	薬剤 (N)	腫瘍縮小率*										
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	%	
扁平上皮癌	CDDP (8)			●	●			●	●	●		
	CPA (6)		●		●	●	●	●				
	ADM (6)	●			●			●				
腺癌	CDDP (3)					●	●	●				
	CPA (3)	●				●			●			
	ADM (3)		●	●				●				
小細胞癌	CDDP (3)				●	●	●					
	CPA (3)		●	●			●					
	ADM (2)		●					●				

* 腫瘍縮小率 = $[1 - (\text{治療群 \% Volume} / \text{対照群 \% Volume})] \times 100$

図 4 肺癌臨床材料の SRC 法による抗癌剤感受性

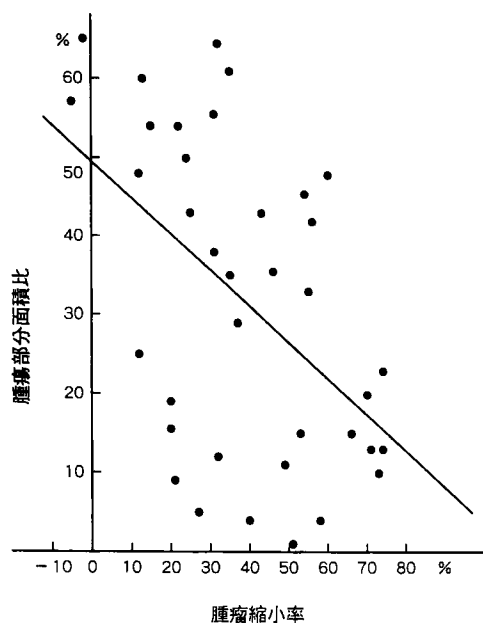


図5 治療群における腫瘍縮小率と腫瘍部分面積比との相関性

における腫瘍縮小率と組織学的効果との相関性を検討した(図6)。両者には正の相関が認められ、腫瘍が縮小すれば組織学的効果も大きいとする所見を示したが、その相関係数は低値であった($r=0.28$)。薬剤や組織型による差は認められなかった。

考 察

Subrenal capsule assay (SRC)法は、Bogdenらにより開発された *in vivo* の制癌剤感受性試験である⁶⁾⁷⁾。In vivo の感受性試験としてはヌードマウス皮下移植法が確立されているが、SRC法ではそれに比して、1) 豊富な血管床を有し栄養物質の供給が良好な腎被膜下に移植するため、移植してから exponential に増殖するまでの lag phase が皮下移植に比べ極めて短期間であり、試験期間が短い、2) 薬剤の移植腫瘍への浸透も良好である、3) 薄い腎被膜から移植腫瘍が透視され、小さい腫瘍の変化が観察しうる、4) 通常マウスを使用するので経済的である、などの利点が Bogden らによって報告されている⁶⁾⁷⁾。

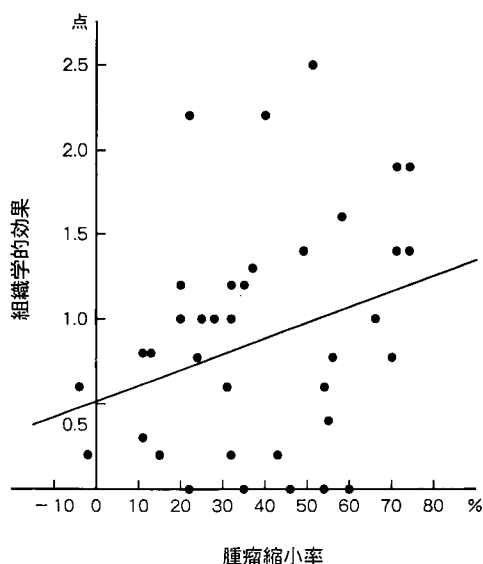


図6 治療群における腫瘍縮小率と組織学的効果との相関性

また、SRC 法が human tumor clonogenic assay (HTC) 法などの *in vitro* の制癌剤感受性試験法よりも優れていると考えられる点としては、1) マウスを用いる *in vivo* 法のため、より人体に近い条件で感受性試験ができる、2) masked compound をも評価できる、3) 6日間という短期間で効果評価が可能である、4) 単細胞浮遊液にする必要がない、5) cell to cell contact を保ったままの腫瘍の感受性を評価できる、などであり、SRC 法は新しい制癌剤感受性試験として期待された。

しかし、SRC 法には、マウスの宿主反応による細胞浸潤が著しく移植腫瘍の生着増殖が障害されるという問題点がある。著者が行ったヒト肺小細胞癌細胞株 SBC-3 のヌードマウス継代腫瘍を BDF₁ マウスの腎被膜下に移植する SRC 法の実験成績でも¹¹⁾、無処置群の腫瘍全体の体積は移植前と比して縮小しており、組織学的にも著しい宿主反応を認め、SRC 法には何らかの免疫抑制処置が必要と考えられた。免疫抑制処置として、CSA, CPA, 全身放射線照射, Bredinin について比較検討した結果、CSA60mg/kg連日皮下投与処置が腫瘍の生着増殖効果と免疫抑制効

果の持続という点で最も有効であった。

ヌードマウス継代腫瘍をヌードマウスあるいは免疫抑制処置マウスの腎被膜下に移植する SRC 法においては確実な腫瘍生着が得られるため、前述のような利点を生かした制癌剤感受性試験として、新開発制癌剤の評価や併用療法の研究などへの応用も可能であると考えられた。しかし、ヒトの臨床材料への応用が可能か否かは未だ結論は出ていない。今回、肺癌手術材料を CSA による免疫抑制処置をした通常マウス腎被膜下に移植する SRC 法を行い、検討考察を加えた。

今回の肺癌臨床材料を用いた SRC 法における腫瘍生着の検討では、移植腫瘍が生着して感受性試験の評価が可能と考えられたのは28例中14例（50%）であった。組織型別には、扁平上皮癌においては移植腫瘍の生着は良好であり、小細胞癌がそれにつぐ成績であったが、腺癌の生着は不良であるという傾向が認められた。

工藤らは放射線による免疫抑制処置を行ったマウスを用い、肺癌臨床材料による SRC 法の検討を行っているが、組織学的検索により腫瘍細胞の生着を認め評価可能であったものは10例中4例（40%）であり、うち3例は扁平上皮癌であったと述べている。著者の成績と同様に扁平上皮癌が生着良好で腺癌が生着不良という結果であった¹⁴⁾。

放射線による免疫抑制マウスを用いた Edelstein らの肺癌の SRC 法についての報告では、組織型別の検討はなされていないが、良好な生着が認められたのは9例中3例（33%）のみであった¹⁵⁾。

今回の実験では、同じ検体を用いて SRC 法と human tumor clonogenic assay (HTC) 法との両方の試験を行ったものが8例あったが、評価可能例は SRC 法では3例、HTC 法では6例であった。SRC 法で評価可能であった3例は HTC 法でも評価可能であった。HTC 法による肺癌臨床材料の制癌剤感受性試験は、原発巣やリンパ節などの転移巣を試験材料とした場合には53—61%が評価可能であると報告されている²³⁾とことから、SRC 法の評価可能率は HTC 法よりは低値であると言わざるを得ない。また、HTC

法においても、SRC 法と同様に扁平上皮癌は評価可能率が高く腺癌は低い傾向が報告されている²³⁾。このような所見は、SRC 法と HTC 法とが、感受性試験全体としての評価可能率を向上さすという意味において相補的にはなり難いことを示しているように思われた。

肺癌臨床材料を用いた他の制癌剤感受性試験についてみると、ヌードマウス皮下移植法の移植成功率は39/101 (39%)⁴⁾、scintillation assay の感受性評価可能率は13/23 (56%)⁵⁾と報告されている。Griffin らは、SRC 法の評価可能率は従来の感受性試験法よりも高値であると報告している⁸⁾が、少なくとも肺癌における SRC 法の評価可能率は他の方法と比してそれほど高くないと結論された。

著者は、SRC 法における移植腫瘍の生着の良、不良が何に起因するかを検討するために、移植前の腫瘍切片の腫瘍細胞密度と腫瘍生着との相関性を検討したところ、移植前の腫瘍が腫瘍細胞に富んでいるほど、腫瘍の生着は良好であった。腺癌では、扁平上皮癌、小細胞癌に比べ移植切片の腫瘍細胞密度の低いものが多く、また、移植切片の腫瘍細胞密度が高いにもかかわらず生着が不良である例が多いという傾向が認められた。このような結果には、組織型による細胞配列、組織構築あるいは増殖特性の差が関与しているものと考えられた。山田も CSA 処置マウスの腎被膜下での臨床材料の生着は、個々の移植片の不均一性が強く、癌細胞量が乏しく、間質の多いものが生着していない傾向があったと報告している¹⁶⁾。

以上より SRC 法では移植腫瘍生着の可否は移植腫瘍の組織型や移植片の腫瘍細胞密度に依存すると考えられたが、肺癌において扁平上皮癌、ついで小細胞癌の生着が良好であったことは、このことを支持する所見であろう。

寺島らは CPA による免疫抑制処置マウスを用い、食道癌、胃癌、大腸癌の臨床材料による SRC 法を行ったところ、良好な腫瘍細胞の残存が認められたのは食道癌の20例中10例のみで、胃癌、大腸癌では腫瘍細胞の残存は認められなかったと報告している¹⁷⁾。臓器によらず扁平上皮癌は SRC 法に適している可能性があることが

示唆され、今後、頭頸部扁平上皮癌や子宮頸部扁平上皮癌における SRC 法の検討が望まれる。

今回の実験において、対照群における Day 6 の腫瘍体積比（移植時腫瘍体積に対する）と腫瘍部分面積比との相関性を検討したところ、生着不良例において腫瘍体積の縮小する傾向が認められた。腫瘍体積比が80%以上のものでは10例中9例が生着良好であり、腫瘍体積のみで評価可能か否かを判断しうるとも考えられる。井上らは、腫瘍増殖率が1.0以上のものを評価対象とすると、SRC 法と臨床との相関は良好であると報告している¹⁹⁾。しかし、腫瘍体積が多少縮小しているものでも組織学的に検討すると腫瘍細胞の生着良好なものもあり、評価可能であるか否かはやはり組織学的評価が必要と考えられた。

次に、臨床腫瘍材料の制癌剤への感受性を検討した。臨床における単剤化学療法の肺癌に対する有効率は、扁平上皮癌では、CDDP18%, CPA19%, ADM19%, 腺癌では、それぞれ13%, 17%, 15%, 小細胞癌では、それぞれ15%, 33%, 25%と報告されている¹⁹⁻²²⁾。この数字と今回の実験結果とを比較すると、扁平上皮癌、腺癌においては、ほぼ臨床効果と相関する結果であったが、小細胞癌においては実験の抗腫瘍効果が臨床効果よりも低値であった。小細胞癌の評価可能例は3例と少なく、うち1例は前治療耐性例であり、1例はその後の CPA+VCR 治療に無効であった自然耐性例であったことによるものと思われた。

評価可能例のみを対象として、治療群における腫瘍縮小率と腫瘍部分面積比との相関性を検討したところ、ほぼ良好な負の相関が認められた。また、腫瘍縮小率と組織学的効果との間には正の相関が認められたが、相関係数は低値であった。腫瘍体積が縮小し、腫瘍細胞も少数しか残存していないにもかかわらず、腫瘍細胞の変性が軽度であるものが少なからず認められたためである。臨床の場においても、抗腫瘍効果と組織学的効果とが解離することも少なからず認められており²³⁾、SRC 法そのもの、あるいは今回の実験の方法論に問題があったためとは思われなかった。

SRC 法の肺癌制癌剤感受性試験としての臨床

応用については、以下の問題点が挙げられよう。すなわち、1) 肺癌臨床材料はヌードマウス継代腫瘍に比べて生着率は著しく低く、制癌剤感受性の評価可能率も HTC 法などの他の制癌剤感受性試験法に比べて低値である。2) 組織学的検索を加える必要があるとすれば、手技的に複雑である。3) 試験結果にばらつきが大きい。4) 基礎実験でも認められたように免疫抑制処置が制癌剤の pharmacokinetics に影響する可能性もある¹¹⁾²⁴⁾。以上のことより、SRC 法の肺癌への臨床応用は比較的的生着率の高い扁平上皮癌、小細胞癌については可能と考えられたが、従来の制癌剤感受性試験に優っているとは考えられなかった。腺癌は生着率が低く応用は困難である。SRC 法には今後、生着率の向上、手技の簡便化、試験基準の確立など改善すべき問題点が多いと思われた。

結 論

肺癌臨床材料を用いて subrenal capsule assay (SRC) 法による制癌剤感受性試験について検討を行った結果、以下に示す成績をえた。

1) 扁平上皮癌、小細胞癌においては比較的高率に良好な腫瘍生着が認められたが、腺癌では生着は低率であった。

2) 移植前の腫瘍切片の腫瘍細胞密度と腫瘍生着との相関性とを検討したところ、移植前の腫瘍が腫瘍細胞に富んでいる程、腫瘍の生着は良好であった。

3) 対照群における Day 6 の腫瘍体積比と腫瘍部分面積比との相関性を検討したところ、腫瘍体積の縮小するものでは生着は不良であるという傾向が認められた。

4) 各種制癌剤の腫瘍体積縮小効果を検討したところ、50%以上の縮小は全体で、CDDP 4/14, CPA 3/12, ADM 6/11, 70%以上の縮小は CDDP 3/14, CPA 1/12, ADM 1/11 であった。

5) 評価可能例のみを対象として、治療群における腫瘍縮小率と腫瘍部分面積比との相関性を検討したところ、両者にはほぼ良好な負の相関、すなわち、腫瘍が縮小すれば腫瘍細胞も減少するという所見を示した。

6) 評価可能例のみを対象として、治療群に

における腫瘍縮小率と組織学的効果との相関性を検討したところ、両者には正の相関が認められ、腫瘍が縮小すれば組織学的効果も大きいとする所見を示したが、その相関係数は低値であった。

以上 SRC 法の肺癌制癌剤感受性試験としての臨床応用については、肺癌臨床材料は生着率が低い、手技的に繁雑であるなど問題点が多く従来の制癌剤感受性試験に優る結果は得られなかった。

本論文を撰筆するにあたり、御親篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また、直接御指導を賜りました大熨泰亮助教授、平木俊吉先生、組織学的効果判定の御指導を賜りました第2病理学教室吉野正先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第26回日本癌治療学会総会（昭和63年）において発表した。

文 献

- 1) 平木俊吉, 宮井正博, 沼田健之, 河原 伸, 瀬戸 匠, 田村哲生, 小沢志朗, 三宅賢一, 中田康則, 大熨泰亮, 木村郁郎: ヒト肺癌細胞の direct cloning assay に関する検討—臨床サンプルの薬剤感受性試験を含めて— 肺癌 (1982) 22, 435—439.
- 2) 大熨泰亮: Human tumor clonogenic assay による制癌剤感受性試験—肺癌症例における検討—, 癌と治療 (1985) 12, 1582—1587.
- 3) Von Hoff DD, Casper J, Bradley E, Sandbach J and Makuch R: Association between human tumor colony-forming assay results and response of an individual patient's tumor to chemotherapy. Am J Med (1981) 70, 1027—1032.
- 4) 児玉哲郎, 下里幸雄, 小出 勉: ヌードマウス移植腫瘍の特性と治療. 肺癌: 人癌とヌードマウス, 下里幸雄, 玉置憲一編, 医歯薬出版, 東京 (1982) pp 176—185.
- 5) 谷川允彦: Scintillation assay による感受性試験: 制癌剤感受性の決定, 近藤達平編, 金原出版, 東京 (1985) pp 137—143.
- 6) Bogden AE, Kelton DE, Cobb WR and Esber HJ: A rapid screening method for testing chemotherapeutic agents against human tumor xenografts: in Proceedings of the Symposium on the use of athymic (nude) mice in cancer research, Houchens and Ovejera eds, Gustav Fischer, Inc. New York (1978) pp 231—250.
- 7) Bogden AE, Haskell PM, LePage DJ, Kelton DE, Cobb WR and Esber HJ: Growth of human tumor xenografts implanted under the renal capsule of normal immunocompetent mice. Exp Cell Biol (1979) 47, 281—293.
- 8) Griffin TW, Bogden AE, Reich SD, Antonelli D, Hunter RE, Ward A, Yu DT, Greene HL and Costanza ME: Initial clinical trials of the subrenal capsule assay as a predictor of tumor response to chemotherapy. Cancer (1983) 52, 2185—2192.
- 9) Edelstein MB, Fiebig HH, Smink T, Van Putten LM and Schuchhardt C: Comparison between macroscopic and microscopic evaluation of tumor responsiveness using the subrenal capsule assay. Eur J Cancer Clin Oncol (1983) 19, 995—1009.
- 10) Abrams J, Jacobovitz D, Dumont P, Semal P, Mommens P, Klastersky J and Atassi G: Subrenal capsule assay of fresh human tumors: Problems and pitfalls. Eur J Cancer Clin Oncol (1986) 22, 1387—1394.
- 11) 多田敦彦: Subrenal capsule assay 法による制癌剤感受性試験に関する研究. 第1編, Subrenal capsule assay 法の基礎的検討. (1990) 102, 1287—1297.
- 12) Fingert HJ, Treiman A, and Pardee AB: Transplantation of human or rodent tumors into cyclospor-

- in treated mice : A feasible model for studies of tumor biology and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* (1984) **81**, 7927—7931.
- 13) Shimosato Y, Oboshi S and Baba K : Histological evaluation of effectis of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* (1971) **1**, 19—35.
- 14) 工藤新三, 栗原直嗣, 溝口精二, 上田洋子, 足立規子, 平賀 通, 山本益也, 平田一人, 太田勝康, 藤本繁夫, 武田忠直 : 肺癌組織による Subrenal Capsule Assay-SRCA の検討. *癌と化療* (1988) **15**, 2743—2749.
- 15) Edelstein MB, Smink T, Ruiter DJ, Visser W and Van Putten LM : Improvements and limitations of the subrenal capsule assay for determining tumour sensitivity to cytostatic drugs. *Eur J Cancer Clin Oncol* (1984) **20**, 1549—1556.
- 16) 山田寛保 : サイクロスポリン A 処置マウスの腎被膜下における新鮮ヒト腫瘍片の組織学的生着率について. *癌と化療* (1989) **16**, 2613—2619.
- 17) 寺島雅典, 池田健一郎, 川村秀司, 高金明典, 石田 薫, 佐藤雅夫, 斉藤和好 : Cyclophosphamide 前投与による 6 日間 Subrenal Capsule Assay の検討—臨床検体における組織学的検討—. *癌と化療* (1988) **15**, 3127—3132.
- 18) 井上雄弘, 王 毅, 伊藤良則, 柴田はるみ, 陳 書長, 小川一誠 : Subrenal Capsule Assay (6 日法) を用いた制癌剤感受性試験. *癌と化療* (1987) **14**, 2305—2309.
- 19) Selawry OS : The role of chemotherapy in the treatment of lung cancer. *Semin Oncol* (1974) **1**, 259—272.
- 20) De Jager R, Longeval E and Klastersky J : High-dose ciplatin with fluid and mannitol-induced diuresis in advanced lung cancer : A phase II clinical trival of the EORTC lung cancer working party (Belgium). *Cancer Treat Rep* (1980) **64**, 1341—1346.
- 21) Gralla RJ, Cvitkovic E and Golbey RB : Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* (1979) **63**, 1585—1588.
- 22) Joss RA, Cavalli F, Goldhirsch A and Brunner KW : New drugs in small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* (1986) **13**, 157—176.
- 23) 石川広記, 村山憲永, 笠原正男, 生駒光博, 竹中能文, 吉田博之, 嶋田昌彦, 渡辺 衛 : 局所進行乳癌に対する術前動注化学療法—腫瘍組織およびリンパ節のアドリアシン, 5-Fu 濃度と組織学的効果—. *癌と化療* (1988) **15**, 2911—2916.
- 24) Slater LM, Sweet P, Stupecky M, Wezel MW and Gupta S : Cyclosporin A corrects daunorubicin resistance in Ehrlich ascites carcinoma. *Br J Cancer* (1986) **54**, 235—238.

Chemosensitivity test using subrenal capsule assays

Part 2. Clinical evaluation

in fresh human lung cancer

Atsuhiko TADA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Clinical evaluation of a new chemosensitivity test using a subrenal capsule assay was performed. Chemosensitivity testing by SRC was performed on 28 fresh human lung cancer tissue samples. Eight of 10 cases were evaluable in squamous cell carcinoma, 3 of 11 in adenocarcinoma, 3 of 5 in small cell carcinoma, and 0 of 2 in other lung cancers. The factors affecting the evaluable assay rate were the abundance of cancer cells in tumor specimens and the tumor histological type. More cases of squamous cell carcinoma and small cell carcinoma were evaluable than of adenocarcinoma. In evaluable cases, tumor volume regression over 50% was seen in 4 of 14 assays using CDDP, 3 of 12 with CPA, and 6 of 11 with ADM. Regression over 70% was seen in 3 of 14 with CDDP, 1 of 12 with CPA, and 1 of 11 with ADM. In the drug-treated groups, tumor regression rates and histological effects were only weakly correlated.