

Title	Prediction of Chemotherapeutic Response by Technetium 99m-MIBI Scintigraphy in Breast Carcinoma Patients
Author(s)	高村, 勇貴
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43153">https://hdl.handle.net/11094/43153</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	高 村 勇 貴
博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)
学位記番号	第 16637 号
学位授与年月日	平成14年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Prediction of Chemotherapeutic Response by Technetium 99m-MIBI Scintigraphy in Breast Carcinoma Patients (Tc-99m-MIBI シンチグラフィを用いた乳癌の抗癌剤感受性の予測)
論文審査委員	(主査) 教授 野口眞三郎  (副査) 教授 中村 仁信 教授 門田 守人

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

Tc-99m-MIBI は P 糖蛋白 (多剤耐性遺伝子 (MDR1) 産物) の基質であり、本蛋白によって細胞外に排出されることが知られている。進行再発乳癌患者の治療に汎用されるアンスラサイクリン系、及びタキサン系抗癌剤もまた、ともに P 糖蛋白により細胞外に排出される。従って、Tc-99m-MIBI の腫瘍組織への取り込みを測定することによって、これらの抗癌剤に対する感受性を予測することが可能と考えられる。そこで今回我々は化学療法施行前に進行再発乳癌患者に対して Tc-99m-MIBI シンチグラフィを行い、Tc-99m-MIBI の腫瘍内への取り込みとアンスラサイクリン系、及び、タキサン系抗癌剤の抗腫瘍効果との相関を検討した。更に、Tc-99m-MIBI シンチグラフィと乳癌組織内の P 糖蛋白、及び、MDR1 mRNA の発現の相関についても検討した。

#### 【方法】

進行再発乳癌の患者46人 (原発進行15、再発31) に対して、Tc-99m-MIBI シンチグラフィを施行した。シンチグラムの撮影は MIBI 投与後10分 (early phase) と180分 (delay phase) で行い、腫瘍部と正常部の取り込み (ROI) の比 (T/N) を算出した。また、MIBI の残存量 (retention index : R.I.) を  $R.I. = T/N (d : \text{delay}) \div T/N (e : \text{early})$  として求めた。次に、病巣より腫瘍組織を採取し免疫染色により P 糖蛋白の発現を、real-time PCR 法により MDR1 mRNA の発現を定量した。その後 CE (cyclophosphamide+epirubicin) (n=20) ないし Docetaxel (n=26) による化学療法を施行し、Tc-99m-MIBI シンチグラフィの取り込みと抗腫瘍効果及び P 糖蛋白、MDR1 mRNA の発現を比較検討した。

#### 【成績】

抗癌剤有効群 (n=18) と無効群 (n=28) では、T/N (e)、T/N (d) とともに有意に有効群で高値を示した (T/N (e) :  $3.37 \pm 0.49$  v.s.  $2.11 \pm 0.16$ ,  $p=0.006$ ; T/N (d) :  $2.92 \pm 0.37$  v.s.  $1.69 \pm 0.11$ ,  $p=0.0005$ )。一方、R.I. に有意差はみられなかった。T/N (e) が3.0以上を抗癌剤感受性あり、3.0未満を感受性なしと判断した場合、Positive predictive value は73.3%、Negative predictive value は77.4%、Diagnostic accuracy は76.1%であった。同様に、T/N (d) が2.0以上を感受性ありとした場合、Positive predictive value は81.0%、Negative predictive value は96.0%、Diagnostic accuracy は89.1%であり、臨床効果予測率は T/N (d) 方が優れていた。これらは化学療法の種類により CE 群、Docetaxel 群に分けても同様の結果であった。MDR1 mRNA の発現は T/N (d) 高値群 ( $\geq 2.0$ ) と低値

群 (<2.0) で有意差がみられなかったが (29.7±8.3 v.s. 37.6±12.5, p=0.61)、P糖蛋白は低値群 (<2.0) で有意に高発現していた (4.4±1.0% v.s. 11.5±1.5%, p=0.0007)。

#### 【総括】

進行再発乳癌において Tc-99m-MIBI シンチグラフィは、抗癌剤 (アンスラサイクリン系、タキサン系) の抗腫瘍効果を予測する上で有用であり、特に T/N (d) が優れていた。また、本シンチグラフィは P糖蛋白の発現を非侵襲的 (*in vivo*) に診断するのにも有用であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

P-糖タンパクはその基質となる抗癌剤を細胞外に排出することによって薬剤耐性を誘導する。乳癌治療で汎用される anthracycline 系および taxane 系抗癌剤はともに P-糖タンパクの基質であり、薬剤耐性の誘導には P-糖タンパクが重要な役割を果たしている。一方、心筋や副甲状腺シンチグラフィに用いられている Tc-99m-MIBI も P糖タンパクの基質であり抗癌剤と同様に細胞外に排出される。そこで、本研究では、抗癌剤治療を行う進行再発乳癌患者を対象として癌病巣の Tc99m-MIBI シンチグラフィを行い、病巣への Tc99m-MIBI の取り込みと臨床効果との相関が検討された。

本研究では、以下の点が明らかにされた。(1) Tc99m-MIBI の取り込みの高い癌は低い癌に比して抗癌剤の臨床効果が有意に優れる。また、Tc99m-MIBI シンチグラフィに於ける early phase (10分後) と delayed phase (180分後) の比較では、delayed phaseの方が臨床効果との相関がより優れていた。(2) Tc99m-MIBI の取り込みは、腫瘍組織に於ける P-糖タンパクの発現量と有意の負の相関を示すが、MDR1 mRNA の発現量とは有意の相関を示さない。(3) Tc99m-MIBI シンチグラフィによる臨床効果予測能 (diagnostic accuracy) は、CE (cyclophosphamide + epirubicin) 療法に対しては90.0%、docetaxel 療法に対しては88.5%と非常に良好であった。(4)抗癌剤感受性の指標として現在までに報告されている p53、erbB2、BCL2、MIB-1、ER- $\alpha$  の発現量 (免疫染色法) と抗癌剤の臨床効果との間には有意の相関は認められなかった。

以上の如く、Tc99m-MIBI シンチグラフィが乳癌病巣に於ける P-糖タンパク発現の非侵襲的評価、並びに、抗癌剤の臨床効果の予測に有用であることを示した本研究は、今後の臨床応用が期待され学位の授与に値すると思われる。