

C-6 高気圧酸素環境のエネルギーと腹水癌増殖におよぼす影響、とくにナイトロミン併用効果について

名古屋大学橋本外科 〇紀藤 毅, 服部 龍夫, 森 澄, 浅野 多一, 武市 瞭, 長田 卓二, 岡田 達郎, 滝田 博行, 榊原 欣作

数年来の高気圧酸素環境(OHP)の悪性腫瘍におよぼす影響に因る研究の一環として、OHPのエネルギーと腹水癌増殖に対する影響、とくに、ナイトロミン(HM₂-O)の併用効果について検討した。下記報告する。

実験方法: 実験動物は、SMA系マウス(生後40~100日)、腫瘍はエネルギーと腹水癌の腹水型および結節型を使用し、 5×10^6 個の腫瘍細胞を移植した。実験群は、対照、OHP単独、HM₂-O単独、OHPとHM₂-O併用の4群とし、抗腫瘍効果は、総細胞数、腫瘍重量、生存日数および分裂係数により判定した。OHPは、2, 3, 4気圧(ATA)の3群とし、1回/時間、移植日から実験終了前日まで毎日如量し、HM₂-Oは、2, 4 mg/kgを移植翌日から実験終了前日まで毎日腹腔内に注射した。腹水型腫瘍は移植後7日目にマウスを屠殺して腹腔内総細胞数を計算し、結節型腫瘍は、移植後11日目に腫瘍を摘出しその重量を測定し、各群と比較した。

実験結果: 1) 総細胞数に対する影響。(表I)

OHP 4 ATAの実験で、OHP単独群は対照群に比し増殖抑制した($P < 0.001$)、OHP、HM₂-O併用群とHM₂-O単独群にも同様の有意な差を認められた($P < 0.001$)。OHP 3 ATA、HM₂-O 2 mg/kgの実験結果では、OHP単独群と対照群とに差がなく、OHP、HM₂-O併用群とHM₂-O単独群の間に有意な差($P < 0.001$)があり、HM₂-Oの効果増進作用が観察された。OHP 2 ATAの実験には、すべての実験群に有意な差が認められなかった。

2) 腫瘍重量に対する影響。(表II)

OHP 4 ATAの実験で、OHP単独群は対照に比し増殖抑制した($P < 0.001$)、OHP、HM₂-O併用群とHM₂-O単独群との間にも有意な差を認めた($P < 0.001$)。OHP 3 ATAの実験では、OHP単独群と対照群とに差がなく、OHP HM₂-O

Table I. Effect of OHP and HM₂-O on the Growth of Ehrlich Ascites Tumor in the Abdominal Cavity of Mice

Pressure	Group	No. of Mice	Tumor cell no./mouse (mean \pm S.E.)	P ¹
4ATA	Control	8	$5.50 \times 10^3 \pm 0.39$	> <0.001
	OHP	8	$3.98 \times 10^3 \pm 0.25$	
	HM ₂ -O	8	$3.00 \times 10^3 \pm 0.03$	
	OHP + HM ₂ -O	8	$2.05 \times 10^3 \pm 0.19$	
3ATA	Control	15	$6.68 \times 10^3 \pm 0.15$	> <0.001
	OHP	15	$6.33 \times 10^3 \pm 0.15$	
	HM ₂ -O	15	$3.20 \times 10^3 \pm 0.20$	
	OHP + HM ₂ -O	15	$1.74 \times 10^3 \pm 0.15$	
2ATA	Control	10	$6.58 \times 10^3 \pm 0.22$	> 0.5 P 0.6
	OHP	10	$5.06 \times 10^3 \pm 0.24$	
	HM ₂ -O	10	$3.67 \times 10^3 \pm 0.39$	
	OHP + HM ₂ -O	10	$3.43 \times 10^3 \pm 0.11$	

*1 The evaluation of statistical difference was based on the Student's t-test.
*2 HM₂-O: 2mg/kg

Table II. Effect of OHP and HM₂-O on the Growth of Solid Ehrlich Ascites Tumor

Pressure	Group	No. of mice	Tumor weight mean \pm S.E.(mg)	P
4ATA	Control	7	230.7 ± 10.8	> <0.001
	OHP	7	173.4 ± 36.0	
	HM ₂ -O	7	158.7 ± 14.1	
	OHP + HM ₂ -O	7	109.7 ± 21.0	
3ATA	Control	7	134.0 ± 17.5	> 0.02 P < 0.05
	OHP	7	118.7 ± 18.7	
	HM ₂ -O	7	118.6 ± 25.5	
	OHP + HM ₂ -O	7	56.6 ± 6.2	
2ATA	Control	7	369.3 ± 76.1	> 0.4 P < 0.5
	OHP	7	227.9 ± 55.4	
	HM ₂ -O	7	176.4 ± 24.3	
	OHP + HM ₂ -O	7	116.4 ± 1.7	

併用群と $\text{HM}_2\text{-O}$ 単独群との間に有意な差がみられた。 OHP と ATA の実験には、いずれの実験群にも有意な差を認めなかった。

3) 生存日数 (表 III)

OHP 4 ATA 単独群及び併用群に比べて有意に延長し、 OHP 3 ATA 、 $\text{HM}_2\text{-O}$ 4 mg/kg 併用群と、 $\text{HM}_2\text{-O}$ 4 mg/kg 単独群に比べて僅かに延長した。

4) 腹水型腫瘍細胞の分裂係数 (表 IV)

腹水型腫瘍細胞の7日目における分裂係数は、 OHP 3 ATA の実験において、 OHP 単独群、 $\text{HM}_2\text{-O}$ 単独群、及びその併用群の対照に比べて僅かに低下した。

5) 腫瘍体への OHP の影響 (図1)

腫瘍移植後給餌的に腫瘍の肉入の体重増加を行った。 OHP 処置群に体重減少がみられ酸素中毒が原因と考えられるが、 OHP 処置中止後1週間以内に体重の回復を認められた。又肺、心への影響をみるために組織学的検索を行ったが、いずれも病的所見を認めなかった。

結論： OHP 4 ATA の実験において、 OHP 単独及び腫瘍増殖抑制効果は認められた。 $\text{HM}_2\text{-O}$ に OHP を併用するとそのおよび4 ATA の $\text{HM}_2\text{-O}$ の作用を増進させた。癌細胞に対する酸素の影響について最近の解析は、Gray等は、 OHP が放射線感受性を高めることを見出し、Greenmanは酸素が癌細胞にtoxinとして作用すると報告した。我々は昨年の癌学会で、 OHP が腫瘍体の細胞系機能を亢進させ宿主抵抗性を増大する事を報告した。(以下略)。 OHP は癌細胞及び腫瘍体の両者に対して有利の面を有し、放射線類似作用をもつ $\text{HM}_2\text{-O}$ と併用すれば、 $\text{HM}_2\text{-O}$ の癌細胞に対する感受性を高めることが推察される。一方、 OHP は加圧圧力の上昇につれて腫瘍体への酸素中毒の危険が増大するので、肉入について、 $\text{HM}_2\text{-O}$ と併用する場合には、3 ATA か6 ATA に比べて有利と考へる。

Table III. Effect of OHP and $\text{HM}_2\text{-O}$ on the Survival Time of tumor-inoculated Mice

Pressure	Group	No. of mice	Survival time	P
4ATA	Control	8	19.6 ± 0.6	>0.02 < 0.05
	OHP	8	21.1 ± 0.4	
	$\text{HM}_2\text{-O}$ (2mg)	8	23.6 ± 1.0	
	OHP + $\text{HM}_2\text{-O}$ (2mg)	8	23.9 ± 1.3	
3ATA	Control	1.7	22.2 ± 0.9	>0.3 < 0.4
	OHP	1.5	24.3 ± 2.0	
	$\text{HM}_2\text{-O}$ (2mg)	1.2	27.8 ± 1.5	
	OHP + $\text{HM}_2\text{-O}$ (2mg)	1.4	26.4 ± 1.8	
	$\text{HM}_2\text{-O}$ (4mg)	1.1	31.7 ± 2.0	
	OHP + $\text{HM}_2\text{-O}$ (4mg)	1.2	36.0 ± 2.2	

Table IV. Effect of OHP and $\text{HM}_2\text{-O}$ on the Mitosis of Tumor Cells in the Abdominal Cavity of Mice

Pressure	Group	No. of mice	Mitotic index mean ± S.E. (%)
4ATA	Control	8	1.5 ± 0.8
	OHP	8	9.5 ± 0.7
	$\text{HM}_2\text{-O}$	8	8.5 ± 0.7
	OHP + $\text{HM}_2\text{-O}$	8	9.0 ± 0.8

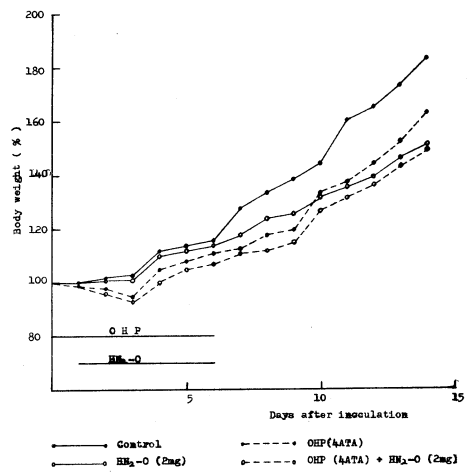


Fig. 1. Effect of OHP and $\text{HM}_2\text{-O}$ on the growth of body weight of tumor-inoculated mice.