

(IV)—2 高気圧酸素環境下における抗癌剤効果に関する研究

(名古屋大学第1外科) 紀藤 毅, 服部龍夫, 森 澄,
三浦 徳, 加藤知行

高気圧酸素環境(以下OHP)の悪性腫瘍に及ぼす影響について、われわれは数年来、腫瘍、宿主の両面から検討を行い、癌化学療法のアジュバントとして用いるOHPの至適条件は、3絶対気圧、1時間純酸素加压を規定したが、この条件下において、エールリッヒ腹水癌ではNitromin、吉田肉腫ではMitomycin Cの効果がOHP併用により増強されたことを確認している。今回は更に数種の抗癌剤について、エールリッヒ腹水癌に対するOHPの併用効果を検討した。

実験方法: SMA雌マウスを用い、エールリッヒ腹水癌細胞を500万個腹腔内に移植、実験群と、対照、薬剤単独、薬剤+OHPの3群とし、移植翌日から6日間各薬剤を0.1mlの生理食塩水にとし腹腔内に投与、その直後に毎回OHP処置を併用した。移植後7日目に屠殺し腹腔内総細胞数を算定、又別の1群において生存日数を観察した。今回の実験に使用された薬剤は、Nitromin, Mitomycin C, Endoxan, 5-FU, Toyomycinの5種類である。

実験結果: Nitromin 2mg/kgの実験で、OHP併用群に薬剤単独群に比し、有意の差で細胞減少が認められた。生存日数には有意の差が認められなかった。

Mitomycin Cを使用した場合には、0.5mg/kgの実験で、併用群に総細胞数の減少がみられ、OHPがMitomycin Cの作用を増強したものと考えられる。生存日数に因しては、OHPの影響は認められない。0.25mg/kgの実験では、総細胞数、生存日数共に有意の差を認めなかった。

Endoxanには各群に有意の差がなく、20mg/kg、10mg/kgいずれにもOHPの影響がみられない。Endoxanに因しては使用量が少なく、更に過量を使用した実験を行う予定である。

5-FUでも、10mg/kg、5mg/kgいずれも有意の差をみなかった。

Toyomycin 10mg/kg使用した実験でOHP併用例に細胞減少がみられるが、統計的に有意の差はなく、生存日数の延長も認めなかった。

考察ならびに総語: 癌発生にanoxic metabolismが重要であるとするWarburgの初期の報告が、その後の癌と酸素に関する研究を刺激し、そして1926年、Fisherが、1934年にはAlmediaがOHPの癌増殖に及ぼす影響について実験を行なった。

放射線領域において、1934年Mottramは癌細胞の酸素分圧と放射線感受性との関係について注目し、1953年Gray等がこの研究を発展させ、その後この種の研究が実験的並びに臨床的に著しくなされ、OHPの放射線治療に対する有用性はほぼ確立されている様である。以上の事実より、悪性腫瘍に対する化学療法のアジュバントとしてOHPの効果に関する研究が始められた。Krementz, Frimmer等はOHPが抗癌剤の効果を増強することを確かめた。Adams等は抗癌剤とOHP

の併用効果を認めなかった。従って OHP と癌化学療法に関する研究は結論が出されていない。

おれおれの実験において、総腫瘍細胞数に対する OHP の影響は、Nitromin 2mg/kg, Mitomycin C 0.5mg/kg 投与群にみられ、OHP が抗癌剤の抗腫瘍効果を増強せしめた。その他の抗癌剤においては、薬剤単独群と OHP 併用群の間に有意の差を認めなかった。

生存日数に関しては、使用したすべての抗癌剤に OHP の影響はみられず、薬剤単独群と、薬剤 + OHP 群との間に有意の差を認めなかった。これは総腫瘍細胞数において有意の差を認めた Nitromin 2mg/kg, Mitomycin C 0.5mg/kg の実験群においても、約 $10^7 \sim 10^8$ order の腫瘍細胞の残存がみられ、生存日数に影響を及ぼすほどの細胞減少がなかったからと考えられる。従って生存日数に関しては投与薬剤量の条件、あるいは移植細胞数等を検討して更に実験を行う必要があると考える。

前回、おれおれは、OHP が吉田肉腫に対し Mitomycin C の効果増強作用を有することを確かめているが、今回、エールリッヒ腹水癌に対しても、少なくとも、Nitromin、および Mitomycin C は高気圧酸素環境下で、その抗腫瘍効果が増強されることを認めた。種々実験腫瘍に対する OHP と各種抗癌剤との併用効果、あるいは、各薬剤の有効時間に合せた最も効果的な OHP 併用の問題等今後にも検討の余地があるものと考えている。