

## 〔Ⅳ〕—1 高圧酸素と抗癌剤の使用効果について

(九州大学 井口外科) 井口 潔、服部 孝雄、八木 博司、  
池田 俊彦、田中 靖邦、貝原 信明、  
森 彬、坂本 誠

近年、癌化学療法においては、治療効果を高めるための種々の併用手段が開発され、この問題に対する関心は急速に高まりつつある。我々は主として、腫瘍宿主相関の立場から、宿主の腫瘍抵抗性を温存するか、ないし積極的にこれを高めるような受動的な手段の併用につき検討してきたが、今回は、腫瘍細胞の抗癌剤に対する感受性を高めるための手段として、抗癌剤、特にマイトマイシン-C (MMC) と高圧酸素 (OHP) の併用に関して実験的に検討したので、その概要を報告する。

### 実験方法及び結果

1. 雌性 ddN マウス腹腔内に、エールリッヒ腹水癌細胞  $2 \times 10^6$  を移植し、各群 10 匹として、i) 無処置対照群、ii) OHP 単独群、iii) MMC 単独群、iv) MMC-OHP 併用群の 4 群に分け、腫瘍移植後 2 日目に一定量の MMC 腹腔内投与と絶対気圧/時間の OHP を併用し、以後動物飼育室にて飼育し、マウスの生存日数にて効果を判定した。

#### ① MMC 腹腔内投与後、高圧酸素療法を行なった場合。

無処置対照群は多少の差は認められるが、ほぼ 25 日以内には 100% 腫瘍死した。OHP 単独/回の処置では、マウスの生存日数は対照群との間に、殆んど差が認められなかった。MMC 0.5 mg/kg の投与によりほぼ半数のマウスが腫瘍死し、残りの半数は長期延命したが、MMC-OHP 併用群との間には殆んど有意の差は認められなかった。MMC 0.2 mg/kg 投与の場合には、全例腫瘍死したが、この場合も併用効果はみられなかった。以上のことを要約すると、MMC 腹腔内投与後 OHP を併用しても、生存日数にて判定すれば、併用効果は殆んど認められない。

#### ② 高圧酸素療法後、MMC 腹腔内投与を行なった場合。

はじめに得られた実験結果から我々は、MMC と OHP の併用の順序を逆にした。その結果、MMC 0.4 mg/kg 投与単独の場合には、約 60 日間の観察期間中、2 匹のマウスは延命したが、残りの 8 匹は全て腫瘍死したのに対して、OHP-MMC 併用群では、おおよかに 4 匹が腫瘍死したばかりで、残りの 6 匹は長期延命した。延命したマウスは、肉眼的には腹水の貯溜は全くみられず、治癒したものと考えられ、この実験系では、MMC 単独療法による治療率は 20% であったのに対して、これに OHP を併用すると、60% の治療率が得られた。MMC 0.2 mg/kg 投与の場合には、MMC 単独群の平均生存日数は  $22.1 \pm 2.5$  日、全例腫瘍死したのに対して、併用群のそれは、長期生存した/匹を除いても、 $27.3 \pm 4.4$  日に延長し、かなりはっきりした併用効果がみられた。

2. 次に、MMC 投与後 OHP を併用した場合と、おおよかにじめに OHP を行ない、次にこれに MMC を投与した場合とを比較する目的で、実験を行なった。おおよかに腫瘍移植後 2 日目より、1 日/回連続 5 日間、MMC 0.2 mg/kg と絶対気圧/時間の OHP を併用して、腫瘍の Take 率をみてみると、MMC 単独では 60% の Take 率であった。

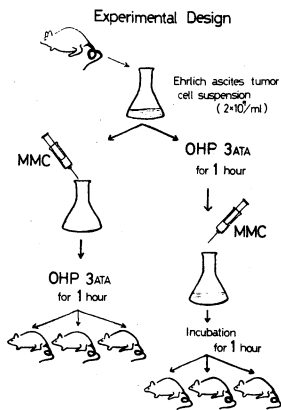
のに対して、高圧酸素療法後にはMMCを投与した場合に、わずか20%に腫瘍の生着をみただけであった。又MMC投与後にOHPを併用した場合のTake率は50%であり、MMC単独の場合との差はみられず、このことは前回の実験結果とよく一致する。

3. 次にMMCとOHPの併用効果を *in vitro* にて検討した。はじめに(図1)の左側に示す併用を行ない、 $2 \times 10^6$  の腫瘍細胞を正常マウスに皮下移植した。これと比較対照するために、MMC添加後/時間空気中に放置したものとMMC単独群としたが、(図2)に示すマウスの生存曲線から *in vitro* にてMMCとOHPを同時に作用せせると細胞障害性がかえって低下するのではないかとと思われる。そこで(図1)の右側に示す併用方法を用いた。この併用方法は *in vivo* にては、かなりは、きりした併用効果が見られたのであるが *in vitro* にても(図3)に示すごとく、わずかではあるが、MMCとOHPの併用効果が認められるようである。

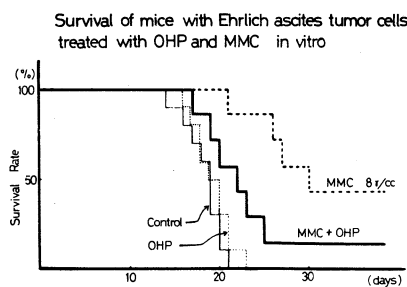
### 考察

Radiosensitizer としての酸素の効果については、実験的にも臨床的にも広く一般に認められているが、抗癌剤に対する酸素効果については、現在まだよく解明されていない。我々は抗癌剤としてMMCを使用し、MMCとOHPの併用効果につき実験的検討を行ない、はじめに高圧酸素療法を行ない、しる後にMMCを投与するという方法にて、両者の併用効果を認めた。Krementz<sup>1)</sup>等は、まず15分間担癌動物を高圧酸素環境下におき、ついでNitrogen-Mustardを投与し、更に30分間OHPを追加するという方法で、両者の併用効果を認めている。これは我々の用いた方法と全く同じではないにしても、何らかの関連性がありそうに思える。OHPのこのような併用効果に關する作用機序については、我々は次の3つのことを考えている。第一は、OHPはCell Kineticsの变化をもたらす。その結果MMCに感受性の高い時期の細胞が増加するのではないかと、第二はOHPが細胞集団のSynchronizationをひきおこして、一層MMCの効果が高まるのではないかと、第三は、細胞内の化学反応がOHPの作用により増加し、その結果細胞膜の透過性が増加して、MMCの細胞内への通過性が増すのではないかと、ということである。しかしこれにせよ作用機序については全く推測の域を脱せず、今後の検討を待たなければならない。

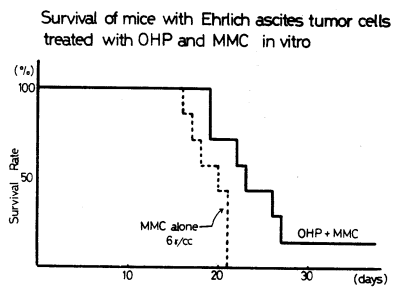
1) E.T. KREMENTZ et al. Surg. 50(1): 266, 1961.



(図1)



(図2)



(図3)