

高気圧酸素環境の20-Methylcholanthrene 誘発腫瘍に 対する影響について

名古屋大学医学部 口腔外科学教室

大越基弘, 永田英生, 岡 達

1. 序論 悪性腫瘍に対する高気圧酸素環境の影響について、既に多くの報告があり、その治療手段として、OHP単独並びに抗癌剤の併用等によって良好なる成績を認めた報告を見る。そこで、口腔外科で最も頻繁に接する扁平上皮癌の治療に活用すべく、今回の動物実験を行なった。扁平上皮癌の治療法としては、ブレオマイシンの出現により、臨床的に極めて良好なる効果を得ているが、そのもの単独では未だ完全とは言えず、副作用の点からその用量にも制限がある。そこで、ブレオマイシンの用量減少による副作用抑制と、相加効果を狙って高気圧酸素療法との併用を思い立った。今回は予報として、OHP単独使用の効果についての動物実験の結果を報告する。なお、高気圧酸素の毒性として、SH基の不活化に関する報告もかなりあるので、その失活を防御する意味で、予め還元型グルタチオンをかなり大量に投与した。

2. 実験材料並びに実験方法 生後5~7か月のddy型マウス雄の背中を剃毛し、皮膚に20-Methylcholanthreneの0.3%アセトン溶液0.1mlを週2回塗布して腫瘍を作製した。腫瘍が10×10mm大に発育した時点から、連日2.5気圧、2時間の高気圧酸素環境に置き、3週後に動物を屠殺して肉眼的大きさの計測と、病理組織学的検討を行なった。なお、担癌動物を高気圧酸素環境下におく直前に100mg/匹すなわち2.5g/kgのGlutathioneの腹腔内投与を行なった。マウスにおけるGlutathioneのLD₅₀が静脈内注射で約2.5g/kg、腹腔内注射で約4.0g/kgであるので、OHP下では生体内SH基が大量に酸化されることを予想して、極量に近い量を投与した。肉眼的計測は、長径と横径(幅)を実測した。病理組織学的検査は、通常に従いパラフィン切片にてH-E染色を行なった。全身状態は体重の増減をもってその指標とした。加圧には25分を要し、減圧は15分間で行なった。

3. 実験成績 表Iは、対照群の腫瘍の大きさと、体重の変化を示している。腫瘍の大きさは、VI番以外は長径および横径は約2倍以上に増大している。体重の変動は、V番以外は殆んど3W目には3~4gの体重の減少をきたしており、腫瘍重量約4~6gを差し引くと、約6~8gも体重が減少していることになり、悪液質が推測される。なおV番の体重の増加は、リンパ腫の形成と肝、脾臓の肥大による。

表IIはOHP処置群で、3W目にはI、III番がやや縮小傾向を示し、他は増大傾向を示してはいるものの、対照群に較べると明らかに抑制効果が見られ、OHP療法の有効性が示唆される。また体重に殆んど変化が見られないのも全身状態の改善に有効であることを示唆している。

肉眼的所見 写真Iは対照群の直径約10mm時の所見で、潰瘍型の扁平上皮癌である。写真IIは3W目の所見で、極めて膨大なものに発育している。写真IIIはOHP処置群の実験動物IIIの直径10mmの所見で、疣贅型の扁平上皮癌である。写真IVはOHP処置後3W目の所見で、横径にやや縮小傾向の見られた例である。

病理学的所見 写真Vは対照群で、癌細胞は筋層迄浸潤しており、異型性、並びに核の不同、更に核分裂像が多く見られ、又、細胞間の結合もかなりルーズで、癌細胞増殖の旺盛さを示している。写真VIはOHP処置後3W目の所見であるが、特に核濃縮や核崩壊は見られない。しかし、細胞間の結合は比較的緊密で、このことは、OHPによる物理的抑制効果を説明し得るかもしれない。

4. 考察並びに結論 癌組織は一般に血管に乏しく、嫌氣的代謝を営んでいること、ミトコンドリアが少なく、O₂消費の少ないことが知られている。しかるにOHPにより腫瘍組織内のO₂濃度を上げて代謝を変えようとする訳だが、その場合生体内SHEnzymeの破壊(酸化)が問題になる。そこでSH基を保護する意味で、還元型Glutathioneを大量投与した。表IIに示す如く、OHP処置群は対象群に較べて充分な抑制効果を見た。今回の実験、すなわちOHP単独では肉眼的にも病理組織学的にも治療効果は期待できなかったが、体重の減少が見られなかったことは全身状態の保全に極めて有効であったことを示唆するもので、延命効果の期待にもつながることが予想される。今後、抗癌剤の併用等も行なって、更に研究を進めて行きたい。

表 I 对照群

	0W	1W	2W	3W	腫瘍重量
I	9.0 × 10.0 (44 g)	11.5 × 16.5 (42.8 g)	16.0 × 20.0 (42.6 g)	21.5 × 25.0 (40.5 g)	3.8 g
II	11.0 × 14.5 (43.5)	17.0 × 21.0 (44.8)	20.0 × 24.0 (42.3)	23.5 × 28.5 (39.8)	5.1
III	10.0 × 12.0 (44.8)	12.0 × 14.0 (44.8)	17.0 × 18.5 (42.4)	23.0 × 23.5 (41.9)	6.0
IV	10.0 × 11.0 (39.7)	12.0 × 12.5 (40.2)	14.5 × 14.5 (39.4)	17.5 × 17.5 (36.1)	
V	7.0 × 11.5 (33.8)	11.0 × 15.0 (35.5)	16.0 × 20.0 (36.3)	20.5 × 24.0 (38.4)	5.9
VI	9.0 × 11.0 (39.1)	11.0 × 12.5 (36.5)	12.0 × 13.5	14.5 × 16.0 (36.4)	

写真 I



写真 III

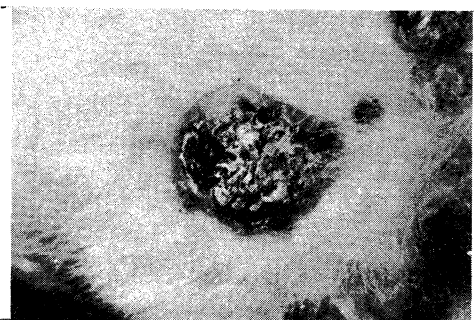


写真 V

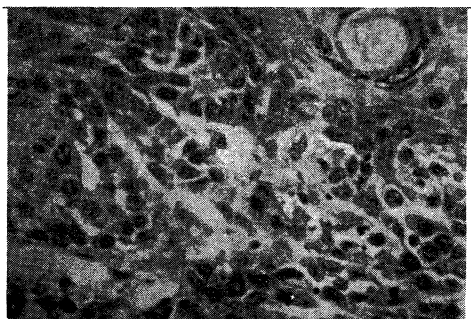


表 II OHP処置群

	0W	1W	2W	3W
I	9.0 × 13.5 (38.0 g)	8.5 × 14.0 (36.0 g)	7.8 × 13.5 (37.0 g)	7.5 × 12.0 (37.0 g)
II	8.5 × 10.5 (39.7)	10.0 × 10.5 (38.7)	11.0 × 12.5 (38.2)	11.0 × 13.5 (37.8)
III	9.0 × 9.5 (38.0)	9.0 × 10.0 (36.0)	7.5 × 10.0 (37.0)	7.0 × 10.0 (37.0)
IV	10.0 × 10.5 (37.5)	10.5 × 11.0 (36.4)	12.5 × 13.0 (37.8)	13.5 × 14.3 (37.6)
V	11.0 × 11.0 (38.4)	11.5 × 12.0 (38.6)	14.0 × 14.5 (37.9)	14.5 × 15.5 (38.2)

写真 II

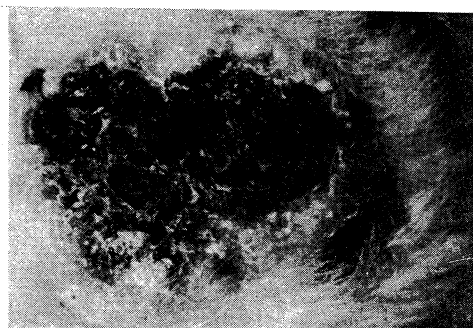


写真 IV



写真 VI

