

18. Ehrlich腹水癌に対するOHPとBleomycin併用効果について

湯佐 祚子* 垣花 脩* 有村 徹*²
伊藤 悦男*³

悪性腫瘍に対するOHP療法として、放射線療法との併用効果については多くの報告がなされ、又癌化学療法との併用についても Nitrogen Mustard, Nitromin, Mytomycin C, 5-Fluorouracil 等との併用効果について報告されているが、増強効果の有無については賛否両論がある。

今回われわれは塩基性 glycopeptide 抗生制癌剤で、free radicals 産生系と密接な関係にあり、DNA 切断作用が中心とされている Bleomycin(BLM)と OHP 療法との併用効果をマウス腹水癌につき検討したので報告する。

対象並びに方法

ICR-SLC 系, 4~6 週令, 体重 18~19 g のマウスを対称とし, この右大腿皮下に Ehrlich 腹水癌細胞 (5×10^6) 個を移植した。移植後 7 日目, 腫瘍が確実に発育したのを確認後, 10 匹を 1 群として処置により 7 群に分けた。即ち 1 群を無処置対照群とし, 他を BLM 5 mg/kg 投与群, 10 mg/kg 投与群に大別し, さらに各々を OHP 併用の有無により BLM 単独群, 2 ATA 併用群, 2.5 ATA 併用群に分けた。BLM 投与は腫瘍細胞移植後 7, 10 及び 13 日目の 3 回, 生理的食塩水に溶解し腹腔内に投与した。又 OHP は 1 日 1 回, 加圧減圧各々 15 分間とし, 移植後 7 日目より 10 日間連続施行した。以上の処置開始後各群マウスの生存日数, 腫瘍増大を腫瘍面積 (長径×短径 mm^2) として表して比較した。

又 BLM と OHP 併用による肺への影響を調べるため, マウス死亡時 (BLM 5 mg/kg+2.5 ATA 群の一匹は 45 日に断頭) 剖検の病理所見につき検討した。

結 果

1. 延命効果 (Fig. 1)

平均生存日数は対照群 14.3 日であり, BLM 単独群は 5 mg 群 17 日, 10 mg 群 16.5 日でわずかに延長したがいずれも有意差はなかった。OHP 併用群は BLM 5 mg + 2 ATA 群 19 日, BLM 5 mg + 2.5 ATA 群 25.5 日, BLM 10 mg + 2 ATA 群 20.7 日, BLM 10 mg + 2.5 AOA 群 28.3 日で, いずれも対照群より有意に平均生存日数が延長した。BLM 単独群と OHP 併用群と比較すると, 5 mg 投与では 2.5 ATA 群が, 10 mg 投与では OHP 併用両群が有意に延長した。即ち, BLM 投与量が同一の時は OHP の圧が高い方が生存日数は延長し, OHP による BLM 増強効果が明らかであった。しかし OHP 同条件では BLM 投与量による有意差はなかった。

2. 腫瘍増大抑制効果 (Fig. 2)

対照群と BLM 単独 2 群との間には大差はなかった。BLM と OHP 併用群ではいずれも腫瘍面積増大が少く, 移植後 3 週より抑制効果が明かとなった。特に BLM 10 mg + 2.5 ATA 群は有意の抑制であった。

3. 肺組織所見 (Table 1)

各群における死亡時の肺の主な変化は, 肺水腫, 肺うっ血, 肺胞内出血, 無気肺, 肺気腫, 細胞浸潤, 線維素析出及び癌転移であったが, 処置による差はあまりなかった。これらは主に腫瘍死にみられる非特異的病変であり, BLM

* 琉球大学保健学部附属病院高気圧治療部

*² 同 産婦人科

*³ 病理学教室

に特異的といわれる間質性肺炎の所見はほとんどなく、又肺線維症までの進展もなかった。各群に癌転移がみられ、BLMとOHP併用群に多い傾向がみられたが、これは平均生存日数が延長した結果、癌転移巣が明らかになったと考えられた。

考察並びに結論

OHPの腫瘍細胞に対する影響については、腫瘍細胞の増殖抑制作用、mitosisの阻害、DNA及びRNA合成阻害が報告されており、又free radicals形成と関連して放射線作用との類似性の報告がなされ、悪性腫瘍に対して放射線感受性と酸素効果の面より放射線療法との併用が臨床的にも行われている。

一方癌化学療法は外科療法、放射線療法と並んで重要となり色々な制癌剤が使用され、OHPとの併用についてもNitrogen Mustard, Nitroimin, Mytomyacin C, 5-Fluorouracil等との併用効果について有効、無効の報告がなされている。Bleomycinは塩基性glycopeptide抗生制癌剤でありfree radicalsとの関連が重視され、作用機序としてDNA切断作用が考えられており、酸化還元剤により促進されるとされている。効果増強についてもradicals産生系と密接に関係し、radicalsを産生するQuinone系制癌剤及び放射線との併用が有効とされていることからOHPによる増強効果が予想され、又第7回本学会において大越が扁平上皮癌に対するBLMとOHP併用療法につき報告している。

今回実験の延命効果については、OHP併用群はいずれも有意に生存日数が延長し、又BLM投与量が同一の時はOHP圧の高い方が生存日数が延長していることから、OHPによ

りBLM効果が増強されたと考える。腫瘍増大抑制についても有意ではなかったが、OHP併用群でOHP圧が高く、BLM量が多い方が腫瘍面積が小さく、増強効果を示していると考えられる。副作用については、OHP、BLMは共に肺障害が問題となるが、死亡時の病理組織所見はいずれも対照群と同様の炎症性変化が主であり、OHP併用群でや、重症症状が多く、又転移も多くなっているが、これは生存日数が長くなったため変化が明かになったと考えられる。BLMに特異的といわれる間質性肺炎の所見はOHPにより増強される傾向は見られなかった。

増強効果については癌組織内の酸素分圧及び組織へのBLMの到達性との関連が問題となるし、最大治療効果と最少副作用についてBLM投与量並に方法、OHPの条件の検討が更に必要と考える、

参考文献

- 1) Brosemer, R. W. and Rutter, W. J. : The effect of oxygen tension on the growth and metabolism of a mammalian cell. *Exp. cell Res.* 25 : 101, 1961.
- 2) Gerschman, R., Gilbert, D. L., Nye, S. W., Dwyer, P. and Fenn, W. O. : Oxygen poisoning and X-irradiation; A mechanism in common. *Science.* 119 : 623, 1954.
- 3) Suzuki, H., Nagai, K., Yamaki, H., Tanaka, N. and Umezawa, H. : Scission of DNA strands in vitro and in vivo; The mechanism of action of bleomycin. *J. Antibiotics.* 22 : 446, 1969.
- 4) Ishida, R. and Takahashi, T. : Increased DNA chain breakage by combined action of Bleomycin and superoxide radical. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 66 : 1432, 1975.
- 5) 山中直樹, 太田和雄 : 癌とFree Radicals. *最新医学*, 33 : 730, 1978.

EFFECT OF OHP + BLM ON SURVIVAL OF MICE WITH EHRLICH ASCITES TUMOR

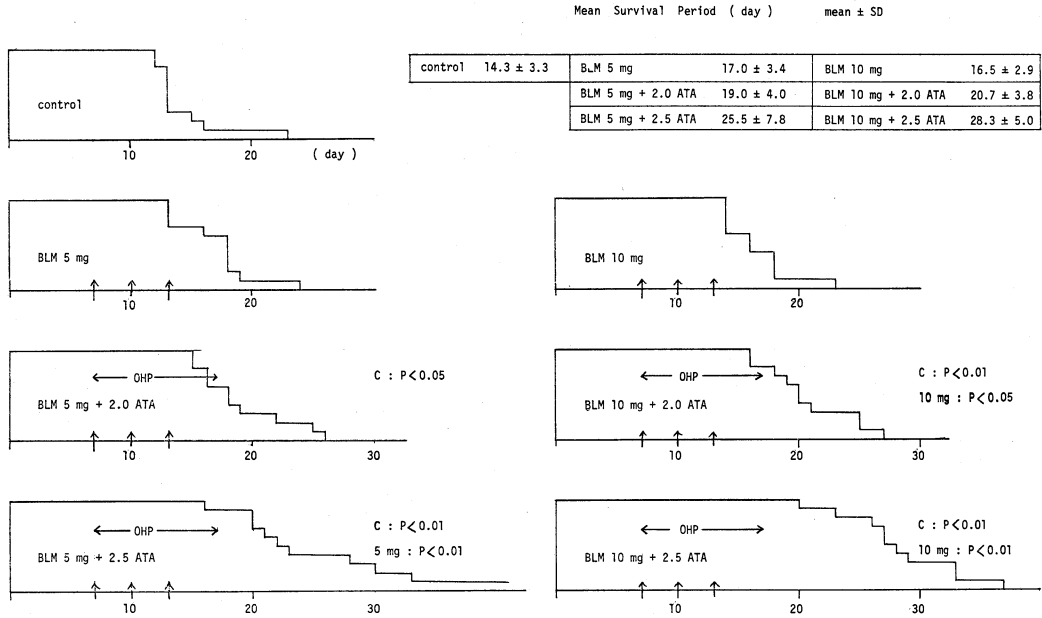


Fig.1

EFFECT OF OHP + BLM ON TUMOR SIZE OF MICE WITH EHRLICH ASCITES TUMOR

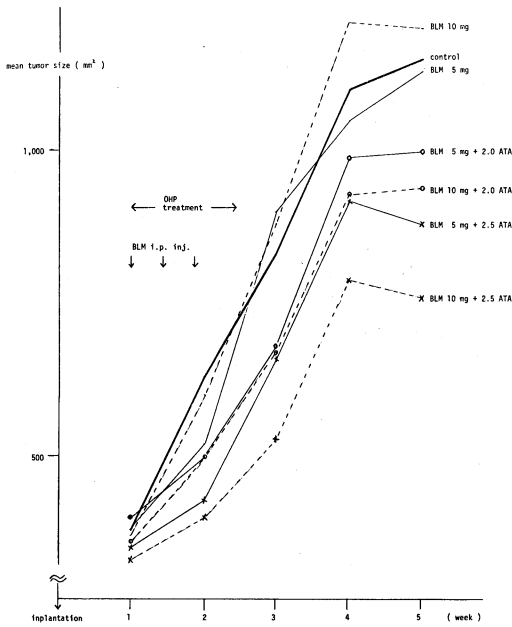


Fig.2

PULMONARY FINDINGS AT AUTOPSY

	control	BLM 5 mg		BLM 10 mg		
		2.0 ATA:Q	2.5 ATA:Q	2.0 ATA:Q	2.5 ATA:Q	
edema	0 0	0 0 0	0 0 0	0 0	0 0	0 0 0 0 0 0
congestion	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
hemorrhage	0 0 0	0 0 0	0 0 0 0 0 0	0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
atelectasis	0 0 0	0 0	0 0	0 0	0 0 0 0	0 0 0
emphysema	0	0	0	0 0 0	0 0	0 0
fibrinous pneumonia	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
interstitial "	0 0	0 0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
fibrosis						
metastasis						
L	0	0	0	0	0 0	0 0 0 0
M		0	0 0	0	0	0
S	0	0 0	0	0	0 0	0 0

mild 0 moderate ● severe ●

Table 1