

高圧酸素と制癌作用

杉山弘行* 池田彰宏* 久保俊朗*
西川 亮* 滝沢 潤** 川田彰得***
神山喜一****

はじめに

高圧酸素療法 (OHP) は癌に対する治療の一つとして、単独、あるいは、放射線や抗癌剤との併用で使われてきていた。しかし、臨床的に十分な効果がみられない、やり方が煩雑である等の理由から、最近あまり積極的におこなわれていないようである。ところが、近年、酸素の生体内での動向が明確になり、酸素は生体内で活性化され、活性酸素となることが判明してきた。この活性酸素の一つに DNA, RNA 等の核酸との作用があり、活性酸素には発癌作用や制癌作用があるとされてきた。また、ある種の抗癌剤は活性酸素を利用しながら、その制癌作用を示すともいわれている。そこで、高圧酸素により発生する活性酸素をこの種の抗癌剤に作用させれば、その制癌作用の増加が期待できると考えられた。我々は動物実験腫瘍に高圧酸素とこの抗癌剤を作用させ、その抗癌作用増強について研究をおこなった。

方 法

高圧酸素発生装置は羽生田鉄工型動物実験用高圧酸素タンクを用いている。実験動物として、dd-Y 系、体重 20g 前後、生後第 5 週目、雄マウスを用いている。実験用タンク内での全身痙攣発作をもって、酸素中毒、活性酸素発生とした。血中の過酸化脂質も活性酸素発生の目やすとなった。その結果、4ATA・O₂1 時間を今回の実験条件として

採用した。5ATA・O₂は20分前後で全身痙攣をおこしている。実験中、全身痙攣をおこすと、マウスの飼育条件が変わってしまうので、極力痙攣はさけている。

実験腫瘍として、Sarcoma-180 (S-180) を用いた。この S-180 腫瘍は O₂-増産性抗癌剤に対し、感受性が高いともいわれ、また、移殖後 7 日目で発育が十分となるため採用した。固形癌であり、長径×短径²× $\frac{1}{2}$ をもっておおよその腫瘍の大きさを表現することも出来る。マウスの側腹壁に 1~3×10⁶移殖し、翌日から、高圧酸素、抗癌剤を与え、7 日目に判定している。

O₂-増産性抗癌剤には多数あるが、そのうち Mitomycin-C (MMC) を使用した。MMC は副作用が少なく、活性酸素性と思われる副作用が全くなかったからである。LD₅₀は 8.4mg/kg であるため、6mg/kg を投与量とした。この量であれば、この 7 日間以内には死亡はおこらず、腫瘍も最大限抑えられている。投与法は S-180 移殖後翌日に、1 回で腹腔内に与えている。

7 日目に腫瘍測定をおこなった後、胸部切断により採血をした。OHP, MMC の副作用測定のために、体重、白血球、血中過酸化脂質、肺、腫瘍などの病理標本等を参考とした。制癌性の効果判定は、一群を 8 匹として対照群 (C 群)、高圧酸素群 (O 群)、MMC 群 (M 群)、OHP+MMC 群 (O+M 群) の 4 群を作成し、腫瘍の大きさを比較検討した。同様の実験を 3 回おこなっている。統計上の有意性は T 検定を用いている。

結 果

マウスの体重の変動は対照群と較べると、高圧

*都立荏原病院脳神経外科

**都立荏原病院内科

***都立荏原病院外科

****都立荏原病院高圧酸素室

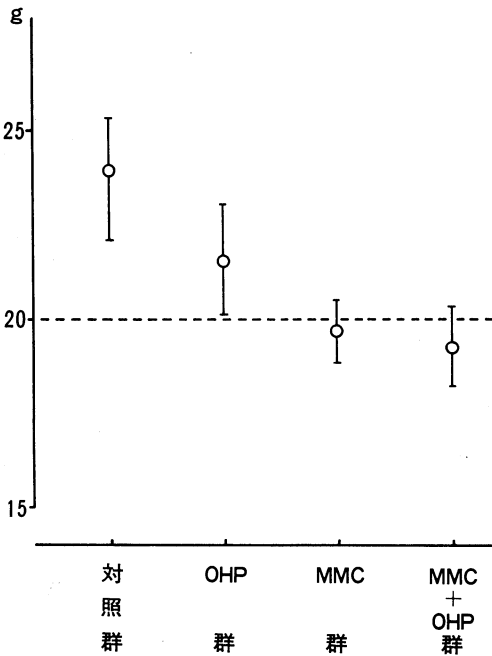


図1 体重変動

酸素群 ($P < 0.05$), MMC群 ($P < 0.01$), OHP+MMC群 ($P < 0.01$)それぞれで有意に体重減少がみられた。このことはOHPもMMCもマウスにとっては強すぎたことを意味している。しかし、MMC群とMMC+OHP群の間では有意差はみられず、高圧酸素の作用はMMCによる体重減という副作用を増悪させていない。単に、相加的な体重減はOHP+MMC群にみられているといえる(図1)。

同じく、白血球減少はMMC使用群に著明にみられているが、C群とO群、M群とO+M群の間では統計上有意差はみられていない。このことは、高圧酸素はMMCにみられる骨髓機能抑制といった副作用をおこしていないことを示している。また、MMCの骨髓機能抑制作用には活性酸素等 free radical 反応は関与していないとも言える(図2)。

肺組織上、高圧酸素による肺うっ血所見はMMCにより増悪していない。MMCには肺に対する作用がないといえる。過酸化脂質をみると、C群とO群ではO群が有意 ($P < 0.05$) に上昇、同じく、M群とO+M群でもO+M群が有意 ($P < 0.01$) に上昇している。このことは、もしO+M群の腫瘍がM群に比べて小さければ、高圧

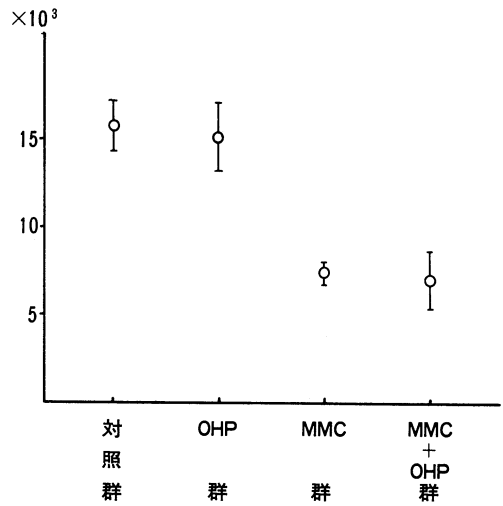


図2 白血球変動

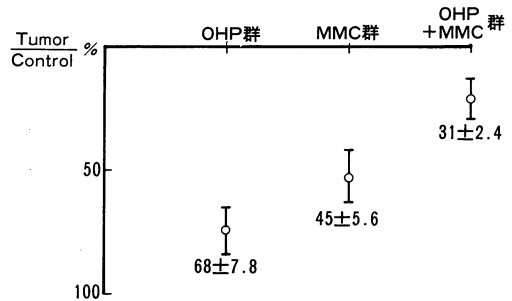


図3 腫瘍の大きさ

酸素による活性酸素が腫瘍に作用した結果、O+M群の過酸化脂質が増加したといえる。

腫瘍の大きさは、対照群と比較すると、O群68 ± 7.8%, M群45 ± 5.6%, O+M群31 ± 2.4% (3回の合計)となった(図3)。C群とO群、M群とO+M群の間ではそれぞれ統計上有意差がある ($P < 0.05$)。このことは、高圧酸素そのものにも抗腫瘍作用があり、この作用はMMCの抗腫瘍作用を単に相加的に増強しているだけでないことを意味している。

考 察

酸素毒性の中心をなす活性酸素には、 O_2^- (Superoxide), $\cdot OH$ (Hydroxy radical), O_2' (Singlet oxygen)等ある。我々高等動物はこの活性酸素を無毒化するシステムを生体内にもっているため、通常は酸素中毒におち入らない。そして、このシステムの代表例が、Superoxide dimutase

(SOD)であり、 O_2^- 除去酵素である。このSODが少なければ、 O_2^- の攻撃を受けやすいし、他方、癌細胞ではこのSODが正常細胞より少ないらしい。このため、癌細胞は活性酸素の攻撃を受ける可能性がある。

高圧酸素下では多量の酸素が送りこまれるから、もし、生体内での活性酸素の処理能力が追いつかない場合は、酸素中毒が発生することになる。この活性酸素に弱い部位が中枢神経系であり、高圧酸素中毒症状として、昔から知られた全身痙攣発作がある。この活性酸素の作用には種々あるが、そのうちのDNA, RNA等核酸と作用する事実は我々の実験データで示された制癌作用と一致する。

一方、制癌性抗生物質といわれているものに、 O_2^- 増産性のものがある。Bleomycinは活性酸素による副作用として肺線維症があり、Adriamycinは心筋症を副作用として示す。MMCは一番副作用が少ない抗癌剤といわれている。Sarcoma-180はこのMMCによく反応するといわれ、我々の実

験でよく示されている。貝原等の実験では高圧酸素による活性酸素ということ考慮しなかったため、高圧酸素もMMCも不十分な使い方と思われる。

腫瘍の発育率より、高圧酸素下で発生した活性酸素がMMCのfree radical反応を促進していることを示したが、これはあくまで、dd-Y系マウスでの実験である。腫瘍、抗癌剤、実験動物によりその促通性は異なると思われる、臨床応用は十分に考慮する必要がある。

[参 考 文 献]

- 1) 大柳善彦：制癌剤と活性酸素，スーパーオキシドと医学，共立出版，1981，pp193-199
- 2) 貝原信明ほか：高圧酸素と制癌剤の併用効果について，癌の臨床 15：695-698，1969
- 3) 杉山弘竹ほか：高圧酸素障害と脳血管障害，第17回日本高気圧環境医学会総会，1982
- 4) 山中直樹：制癌剤と過酸化脂質，過酸化脂質と疾患，医学書院，1981，pp225-230