

マウスのsarcoma180におけるFAR療法

木下, 洋夫
九州大学医療技術短期大学部一般教育

坂本, 弘巳
九州大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

長, 哲二
九州大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

<https://doi.org/10.15017/145>

出版情報：九州大学医療技術短期大学部紀要. 12, pp.9-14, 1985-02-28. 九州大学医療技術短期大学部
バージョン：
権利関係：

マウスの sarcoma 180 における FAR 療法

木下 洋夫* 坂本 弘巳** 長 哲 二***

FAR therapy in sarcoma 180 in mice

Nadao Kinoshita, Hiromi Sakamoto and Tetsuji Cho

緒 言

Polyene 構造をもつ化合物が薬物の細胞膜透過性を高め、その効果を強める事^{(9), (11)}と、制癌剤として繁用されている 5-fluorouracil (以下 5-Fu と略す) が腫瘍細胞に対する放射線の効果を高める事⁽¹⁾から、小宮山等は polyene 構造を有し、毒性が殆んど考えられない vitamin A を使用して、5-Fu, vitamin A, radiation の三者併用で癌化線維芽細胞の致死効果を検討し、期待通りの成績を得ることが出来た。⁽⁶⁾ 以上の事実をもとに小宮山等⁽⁶⁾と広戸^{(3), (4)}は喉頭癌や上顎癌に 5-Fu, vitamin A, radiation の三者併用療法を行い、治療に著しい進展を見たとして報告している。その後、小宮山等はこの方法を FAR 療と名付けて更に多くの頭頸部癌患者、特に喉頭癌、下咽頭頸部食道癌に応用し、前者において 83% の 3 年生存率、後者において 67% の 2 年生存率を得、特に進展癌に対しても非手術的な FAR 療法で比較的高い治癒率をあげることが出来た。^{(7), (8)} この事実は声帯を残したままの臓器保存治療として患者の社会復帰を考えた場合その意義は大きい。しかし、不思議なことに FAR 療法報告後⁽⁷⁾、今日までの 10 年間にこの治療法の伝播は必ずしも順調な歩みを辿っているとは思えない。著者等はこの度

FAR 療法の真価を問う意味でマウスの sarcoma 180 を用いた実験を行ったので、その成績および若干の考察を加えて報告する。

実験材料と方法

1) 動物と飼料、飼育

日本クレア株式会社の SPF 動物から生後 5 週令 (22 ~ 24g) の雌性 ICR / Jcl マウスを購入し、クリーンラック内で更に 4 週間飼育した後実験に供した。実験中動物室の温度は 21 ~ 24°C を保ち、飼料は日本クレア固型飼料 CE-2 を常時水と共に十分量与えて飼育した。

2) 薬品類

FT-207 注射剤**** (フトラフル注) は大鵬薬品工業株式会社より提供して頂いた。デキストリンは SIGMA 社の type III を、ゼラチンは同じく SIGMA 社の calf skin からのものを使用した。vitamin A は和光純薬工業株式会社の vitamin A palmitate in oil (100 万 Iu / g) を使用した。vitamin A の希釈に用いた corn oil はキシダ化学工業株式会社のもので、ネンブタール注射液はアボットラボラトリーズ製、イソジン液は明治製果株式会社のもので夫々使用した。

3) 機器類

X 線照射には深部治療用 X 線発生装置、東芝 KXC-18 型を使用し、マウスの飼育用クリーンラックは NITTO AIRTECH CO., LTD. の ATCL-1 型を使用した。

*九州大学医療技術短期大学部一般教育

** , *** 同 診療放射線技術学科

****FT-207 は 5-Fu の masked compound で生体内で分解され 5-Fu となる。副作用が 5-Fu よりも少いと云われている。

マウスの sarcoma 180 における FAR 療法

4) sarcoma 180 移植マウスと実験群の設定
 9 週令 (29 ~ 34g) の雌性 ICR/Jcl マウス 48 匹を準備し、ネブタール注射液を生理食塩水で 10 倍希釈したものをマウス体重 10g 当り 0.1ml の割合で腹腔内に注入して麻酔後、腹水型 sarcoma 180 (国立がんセンター研究所, 化学療法部から頂いたものを当研究室で ICR/Jcl マウスを用いて移植継代維持している。) の 1.25×10^5 cells を 50 μ l の生理食塩水の懸濁液としてマイクロシリンジで夫々のマウスの右下肢に移植した。11 日後に夫々の腫瘍の大きさを測定し, その中から同程度の腫瘍の大きさを有するマウス 32 匹を選び無作為に次に述べる群に配分して治療を開始した。対照群: C 群 6 匹, 放射線治療のみの群: R 群 6 匹, FT-207 投与のみ: FT 群 5 匹, 放射線照射と FT-207 投与: RFT 群 5 匹, vitaminA と FT-207 投与: AFT 群 5 匹, 放射線と vitaminA ならびに FT-207 投与: RAFT 群 (= FAR 療法群) 5 匹。

5) 投与薬物の調製

a) RAFT 群 (FAR 療法群) と AFT 群に用いた経口投与薬物の調製は,

20%ゼラチンと10%デキストリン		
含有水溶液	5.0 ml	
FT-207 注射液	3.2	
vitamin A 液 (16000 Iu/ml)	0.5	
Aq. dest	1.3	
		1 0.0 ml

以上をミキサーで乳濁化して作成した。

b) RFT 群ならびに FT 群用薬物の調製は上記処方のうちから vitaminA 液のかわりに corn oil を加えて作った。

c) R 群ならびに C 群用薬物は前記処方のうちから vitaminA を corn oil に, FT-207 注射液を Aq. dest. に取りかえて作成した。

以上の薬物は必要に応じて調製し, 冷蔵庫に保存しておき, 凝固したものを用時に 50°C に温めて溶解後再びミキサーで乳濁化して使用した。1 回につき夫々 0.2ml を経口投与したが投

薬量は 32g 体重マウスに換算して FT-207 は 80mg/kg で vitaminA は 5,000IU/kg であった。

6) 治療法と効果の判定法

各実験群とも薬物投与 (通常午前 11 時頃) から 2 ~ 3 時間前に餌をケージから除き薬物投与後 2 ~ 3 時間後に放射線照射を行った。治療後は再び餌をケージに戻した。X 線は 160 KVP, 18mA, フィルター (1mm Al+ 0.3mm Cu) を使用し, 距離 40cm, 照射時間 12 分で 1 日 1 回, 使用線量は 500rad であった。その際, 腫瘍部以外の場所は 3mm の厚さの鉛で庇護した。照射は最初 6,000rad を計画していたが放射線障害が強くあらわれたため 11 回, 5,500rad で中止せざるを得なかった。薬物は 46 回投与した。治療効果は腫瘍部の大きさをノギスで 0.1mm まで測った後, 反対側の健康な下肢の同部位を測り, その差を腫瘍の大きさとして比較することにより判定した。

結 果

Fig. 1 は夫々の治療回数と治療経過を表わしている。腫瘍サイズは各群内の平均値である。Fig. 1 から解るように放射線治療を行わなかった 3 群は一度も腫瘍の縮小は見られず, 結局, 非照射群は治療後 40 日間の観察で薬物のみの効果は無しと判定し実験を中止した。これに反して, 放射線照射を行った 3 群の治療効果は著しく, ただし, 特に 3 群間の治療成績の相違は見られずほぼ同程度で腫瘍の退縮を認めた。治療後 3 週間で 3 群とも外見上完全な腫瘍の消失があった。図から解るようにこの時点までは放射線単独でも十分な効果が得られており腫瘍縮小の勾配から特に薬物の併用効果は見あたらなかった。その後皮膚障害の著しいマウスにはイソジン液の塗布を行った。

Fig. 2 は R 群, RFT 群, RAFT 群 (FAR 療法群) のその後の追跡調査の結果を表している。点線は腫瘍の再発状況を, 実線は再発腫瘍死を表している。腫瘍の消失から約 20 日ぐらいいして, まず RAFT 群 (FAR 療法群) から再発マウス 1 匹が出現し, そのあとすぐ 3 匹が同

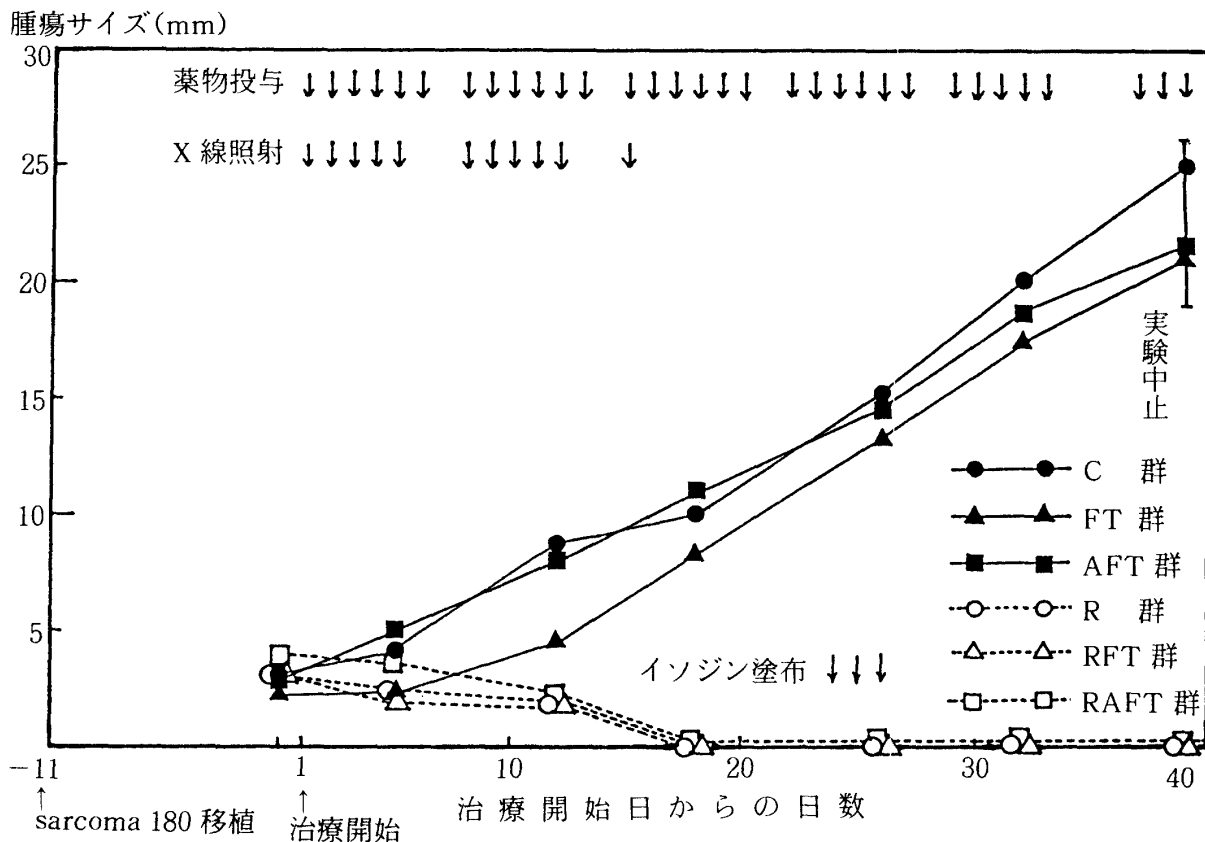


Fig. 1 マウスの sarcoma 180 に対する放射線と薬物の効果

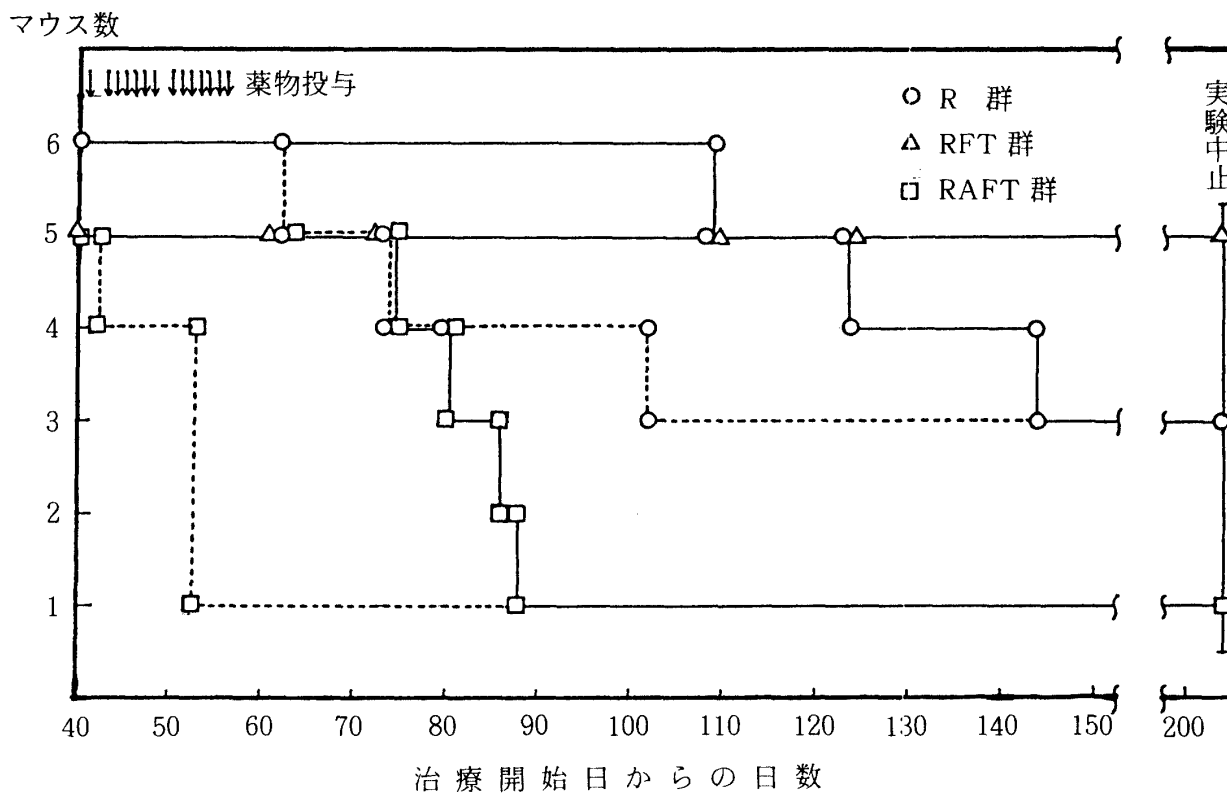


Fig. 2 腫瘍再発 (.....) と生存 (——) マウス

時に再発し、追って遂次4匹とも腫瘍死した。R群は腫瘍消失後40日で再発マウス1匹が出現し、その後やや遅れて時期をづらして計2匹が再発した。このR群の再発3匹も腫瘍死した。RFT群からは再発マウスは1匹も現れなかった。結局、腫瘍消失から6ヶ月後まで再発せず5匹とも完全に治癒したと判断し、この時点で全ての実験を中止した。再発せず完全に治ったマウスはR群で6匹中3匹、RFT群は5匹全部、RAFT群(FAR療法群)は5匹中1匹であった。

考 察

小宮山等⁽⁷⁾と広戸^{(3),(4)}が頭頸部腫瘍の治療に5-Fu(静注), vitamin A(筋注), radiation(Co 60照射)の三者併用療法を行い治療成績の著しい向上を報告し、これをFAR療法と名付けて約10年を経た。この間他の研究室より臨床例が4件報告されている。前坂等⁽¹⁰⁾は耳鼻咽喉科領域において5-Fuのかわりに今回著者等が使用したFT-207を用いてFAR療法を試み、上顎、喉頭、上咽頭、口腔、下咽頭、耳下線、聴器の腫瘍を治療し、矢張り、三者併用を行った症例に良好な抗腫瘍効果が認められたものが多く、広戸⁽³⁾が指摘するように、この傾向は喉頭癌で著しいように思われたと報告している。服部等⁽²⁾は食道癌のby-pass手術を考案し、合併療法としてFAR療法を試みていると報告しているが、はじめたばかりでその成果については未だ報告はない。土田等⁽¹²⁾は脳腫瘍にFT-207を用いたFAR療法を行い、その結果、FT-207が脳腫瘍内によく移行し、活性物質である5-Fuも腫瘍組織内に長時間維持されることを見出すと共に、FAR療法を脳腫瘍患者32例に施行し好成績を得たと報告している。本田等⁽⁵⁾は頭頸部扁平上皮癌50例にFAR療法を行い、根治々療、姑息的治療、術前、術後治療として試みている価値のある治療法であると云う結果を得た。

以上の臨床報告を総合するとFAR療法は癌の治療に可成りの成果を期待出来るようである。それにしてもこれまで動物実験による検討が一例も報告されてないことは想像出来ないことで

ある。今回著者等はFAR療法の真価を問う意味でマウスの sarcoma 189 腫瘍による検討を試みた。この実験を始めるに先立ち、前坂等⁽¹⁰⁾や土田等⁽¹²⁾が指摘しているように5-Fuのかわりに副作用が少くて、経口投与が出来、しかも体内で5-FuとなるFT-207を使用すること、又 vitamin Aも患者が苦痛を訴える筋注を止めて経口投与に切り換えること(別途、マウスを用いて経口投与による vitamin Aの血中濃度を測定し十分な量の vitamin A濃度を検出することが出来た。)を決め、さらにマウスの場合、Co 60の照射は困難なためX線照射を行った。実験の結果はTable 1に示した如く予期に反してFAR療法群(=RAFT群)に多くの腫瘍再発を記録する結果となった。むしろ、放射線とFT-207の二者併用群からは腫瘍の再発が全く無く実験マウス5匹全部の完全治癒を記録した。又、FAR療法群は放射線単独の治療よりも再発率が高かった。臨床成績との大きな相違については、諸々の条件の違いがあまりにも多く直接比較することは出来ないが、今回の著者等の実験の経過と結果からFAR療法について考察を加えると、1) FAR療法で大切なのは第一に腫瘍の放射線感受性が大きいことで、臨床においても放射線に感受性の高い扁平上皮癌の成績が良いことがこれを証明している。2) 放射線照射の時期を考えて薬物投与時間や投与量の詳細な検討が必要である。3) 又、臨床では対照群の設定が可成りむづかしいので効果の判定が不確実となる。今回著者等が行ったように十分な対照群がとれる動物実験で効果を確実に評価すべきである。4) いろいろな種類の腫瘍に試みるべきでこれも動物実験で十分に行うことを勧める。しかし、現時点で臓器保存療法として喉頭癌に少しでも成果が得られていることは患者にとって至上の恵みであると云える。今回、著者等の研究を通して強く感じたことはFAR療法は未だ不確実性を多分に有し今後の研究によりさらによりよく改善されて癌の治療に希望を与えてほしいと云うことであった。

木下洋夫，坂本弘巳，長哲二

Table 1 マウス sarcoma 180 に対する放射線と薬物の併用による治療成績

治療群	腫瘍 マウス数	治療法	再発致死 マウス	治療生存 マウス	治癒 マウス数 腫瘍 マウス数	治癒率 (%)
R 群	6	X 線照射	3	3	$\frac{3}{6}$	50
RFT 群	5	FT-207 X 線照射	0	5	$\frac{5}{5}$	100
RAFT 群	5	FT-207 vitaminA X 線照射	4	1	$\frac{1}{5}$	20

要 約

マウス sarcoma 180 腫瘍に対して FT-207, vitaminA, X 線照射による FAR 療法を行った。実験群は FT-207 治療群 5 匹 (FT 群), FT-207 と vitaminA 併用群 5 匹 (AFT 群), 放射線単独治療群 6 匹 (R 群), 放射線と FT-207 併用群 5 匹 (RFT 群), 三者併用治療群 5 匹 (RAFT 群 = FAR 療法群), 対照群 6 匹 (C 群) の 6 群を設けた。この中, 放射線非照射群の FT 群と AFT 群は C 群と同様一度の腫瘍の退縮もなく全く無効であった。放射線照射を行った R 群, RFT 群, RAFT 群は一旦腫瘍の完全消失があったが後に R 群で再発腫瘍死 3 匹, RFT 群では再発なし, RAFT 群は 4 匹が再発腫瘍死した。臨床で FAR 療法は癌の治療に好成績が報告されているが本実験の結果は相反しておりこの問題に触れて討議した。

文 献

- (1) Bagshaw, M.A. : Possible role of potentiators in radiation therapy. Am. J. roentg. Rad. Therapy Nucl. Med., 85, 822-833, 1961.
- (2) 服部考雄, 他: 進行期胸部食道がんに対する by-pass 手術を利用する合併療法の臨床的研究. 癌の臨床, 24, 87-92, 1978.
- (3) 広戸幾一郎: 喉頭癌の診断, 治療とその問題点. 日独医報, 19, 75-91, 1974.
- (4) 広戸幾一郎: 上顎癌に対する三者併用療法

の実際とその効果. 耳鼻咽喉科臨床, 68, 809-811, 1975.

- (5) 本田哲朗, 他: 頭頸部癌に対する FAR 療法の治療成績. 癌と化学療法, 9, 1243-1248, 1982.
- (6) Komiyama, S., Hiroto, I., Kuwano, M., Endo, H., and Kohga, K. : Enhancement of radiation effect on transformed fibroblastic cells by a synergistic combination of 5-fluorouracil and polyenes in vitro. Gann, 65, 85-87, 1974.
- (7) 小宮山荘太郎, 他: 5-Fu, Vitamin A, Radiation 併用療法 (FAR 療法) に関する研究. 耳鼻, 22, 388-394, 1976.
- (8) Komiyama, S., Hiroto, I., Ryu, S., Nakashima, T., Kuwano, M., and Endo, H. : Synergistic combination therapy of 5-fluorouracil, vitamin A and cobalt-60 radiation upon head and neck tumors. Oncology, 35, 253-257, 1978.
- (9) Kuwano, M., Kamiya, T., Endo, H., and Komiyama, S. : Potentiation of 5-fluorouracil, chromomycin A₃, and bleomycin by amphotericin B or polymyxin B in transformed fibroblastic cells. Antimicrob. Agents Chemother., 3, 580-584, 1973.

マウスの sarcoma 180 における FAR 療法

- (10) 前坂明男, 他: 耳鼻咽喉科におけるフトラフルの使用経験. 耳展, 19, 83 ~ 89, 1976.
- (11) Medoff, G., Kwan, C. N., Schlessinger, D., and Kobayashi, G. S.: Potentiation of rifampicin, rifampicin analoges and tetracycline against animal cells by amphotericin B and polymyxin B. Cancer Res., 33, 1146-1149, 1973.
- (12) 土田富穂, 他: 脳腫瘍における FAR 療法. Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 20, 453 ~ 461, 1980.