

抗腫瘍療法を見出す際の効率的な実験法(そのI) : 薬物、放射線、温熱併用療法の場合

木下, 洋夫
九州大学医療技術短期大学部一般教育

<https://doi.org/10.15017/153>

出版情報 : 九州大学医療技術短期大学部紀要. 13, pp.15-19, 1986-02-28. 九州大学医療技術短期大学部
バージョン :
権利関係 :

抗腫瘍療法を見出す際の効率的な実験法（その I）

—— 薬物，放射線，温熱併用療法の場合 ——

木下 洋夫*

An Efficient Experiment in Discovering Antitumor Treatment (I)

—— The Case of Combination Therapy with Drugs, Radiation and
Hyperthermia ——

Nadao Kinoshita

諸 言

難治病としての悪性腫瘍の治療に集学的手段が用いられる傾向が増々強くなってきた。外科療法，放射線療法，薬物療法に加えて，近年，癌の免疫療法や温熱療法の研究も盛んとなり，全体として，それらの併用療法で何とか治療に光明を見出す努力が続けられている。著者も癌の治療法を確立するために，今後動物の腫瘍を用いて薬物，放射線，温熱の併用療法の研究を続けて行きたいと思っている。しかし，このような研究を行う場合薬物の投与は簡単で問題はないとしても，放射線照射や温熱処置は手間や時間が掛り，まして三者の併用療法を行うとなると実験計画の遂行に多くの制限が加わることが解った。本研究は今後の研究に先立ち，まず，最少限度の規模の実験で抗腫瘍療法の開発に役立つ研究を目指し行ったものである。薬物には，これまでの研究例が多くて本研究と比較検討しやすく，その上著者も以前使用したことのあるフトラフルならびにユーエフティ（何れも Tegafur を主成分とする。）を用いた。⁽⁷⁾

実験材料と方法

1) 腫瘍動物の調整と実験群の設定

SPF マウスで Slc:ICR 系（静岡実験動物研究所）の雌性，5 週令を 32 匹入手し，実験動物室

で更に 2 週間飼育した後，体重が 24 ~ 27 g の範囲の 22 匹を選び，以下の実験に用いた。まず，動物に腫瘍を移植するため，ネンブター注射液（アボットラボラトリーズ製）を滅菌生理食塩水で 10 倍に希釈して，その 0.25 ml を各々のマウスの腹腔内注入，麻酔し，腹水型 sarcoma 180 腫瘍（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 Slc:ICR マウスに移植継代維持している。）の約 2×10^6 cells/5 μ l（生理食塩水）をマイクロシリンジで各マウスの右下肢に移植した。8 日後に右下肢の腫瘍部の最大径と正常左下肢の同部位の大きさをノギスで 0.1 mm まで測り，その差が 3 ~ 5 mm までのマウス 12 匹を選び出して無作為に Table 1 に示す群に配分して治療を開始した。実験動物室は常時 21 ~ 24 $^{\circ}$ C に保ち，飼育はクリーンラック（NITTO AIRTECH CO., LTD. ATCL -I 型）内で行い，餌（船橋固型飼料，F-2）と水は実験による指定の場合を除いて自由にあたえた。

2) 薬物の調製と投与方法

a) フトラフル投与の場合。フトラフル[®]カプセル（大鵬薬品工業株式会社試供品）から 156 mg の粉末（Tegafur として 104 mg）を採取し，乳鉢で corn oil と共に搗りつぶして 4 ml の乳濁液とする。これに水 4 ml，10%ゼラチン（SIGMA 社の calf skin からのもの）を 6 ml，

*九州大学医療技術短期大学部一般教育

20%デキスリン (SIG MA 社 type III) を 6 ml 加えてミキサーで乳状液剤とする。常時は冷蔵庫に保存しておき、凝固したものを用時に 50°C に温めて溶解し、再びミキサーで均一化したものを 1 回につき 0.2ml づつ経口投与した。この量は Tegafur に換算して 40mg/Kg 投与に相当する。 b) ユーエフティ投与の場合。ユーエフティカプセル (大鵬薬品工業株式会社試供品) から 101.09 mg の粉末 (Tegafur 量として 31.2 mg。) を採取して前記フトラフルの場合と同じ方法で乳状液剤を調製し、保存、投与を行った。この量は Tegafur に換算して 12.5 mg/Kg 投与に相当する。 c) 薬物を与えない群。フトラフル、ユーエフティの何れも加えないで上記と同じ方法で調製した乳状液剤を同様に保存、投与を行った。

3) X線照射

装置は SOFTEX CMBW 2S 型 (ソフテック株式会社製) を用いた。60 KVP, 5mA, 0.2 mm Al フィルターを使用し、距離 23.5 cm, 1 回の照射時間は 2 分 9 秒で線量は 4 Gy であった。この条件で腫瘍に対して背側と腹側とから夫々 1 回づつ計 8 Gy 照射し、1 日量とした。この際、腫瘍部以外の場所は厚さ 3mm の鉛板で庇護した。

4) 温熱処置法

市販のリボンヒーター (幅 2 cm × 長さ 200 cm) とスライダックを組み合わせて製作した自家製の温熱器を使用した。マウスの下肢腫瘍部をベルベットで包み、その上をリボンヒーターで U 字型に挟み、さらに厚さ 1 cm のプラスチック製のスポンジで保温し、クリップで止めてスライダックにより腫瘍部の温度を調節しながら治療を行った。腫瘍があたる場所の温度は前もって温度計を挿入して十分測定しておき、治療中の腫瘍に対する温度幅の変動を 40.5 ~ 43.5 °C とし、治療時間は 20 分間とした。

5) 各種治療の順序と効果の判定

投薬 2 時間前にケージ内の餌と水を取り投薬後 2 時間で X 線照射を行い、3 時間で温熱処置を行った。治療後に餌と水をケージに戻した。治療日、

治療回数は Fig.1 の中に示してある。治療成績の経過は 1 週間毎に腫瘍部の最大径と正常な反対足の同じ場所での大きさをノギスで 0.1mm まで測り、その差で追跡し、最終的な成績は治療開始から 3 週間後、動物を屠殺してホルマリン処理を行った後、腫瘍の大きさを実測して判定にあてた。

結 果

Fig.1 は 3 週間にわたる抗腫瘍実験と、その成績の経過を表わしている。図から解るように著者が前回で報告した如く⁽⁷⁾、今回も、この量での薬物単独の治療では全く効果は無かった (FT 群, UFT 群)。単独温熱処理ならびに単独放射線療法に抗腫瘍効果が認められたが、薬物と温熱の併用 (FTH 群, UFTH 群) または薬物と放射線の併用 (FTR 群, UFTR 群) では更に強い抗腫瘍性が観察された。最も効果的だったのは矢張り薬物、放射線、温熱の三者併用療法 (FTRH 群, UFTRH 群) であった。

Table. 1 抗腫瘍実験のための各群の処置法ならびに Fig. 中の表示法

群	動物数	抗腫瘍処置	Fig. 中の表示
C	1	無処置	---●---●---
R	1	X 線	---△---△---
H	1	温熱	---□---□---
RH	1	X線 温熱	--□--□--
FT	1	フトラフル	---○---○---
FTR	1	フトラフル, X線	--△--△--
FTH	1	フトラフル, 温熱	--□--□--
FTRH	1	フトラフル, X線, 温熱	--○--○--
UFT	1	ユーエフティ	--×---×--
UFTR	1	ユーエフティ, X線	--△--△--
UFTH	1	ユーエフティ, 温熱	--□--□--
UFTRH	1	ユーエフティ, X線, 温熱	--×---×--

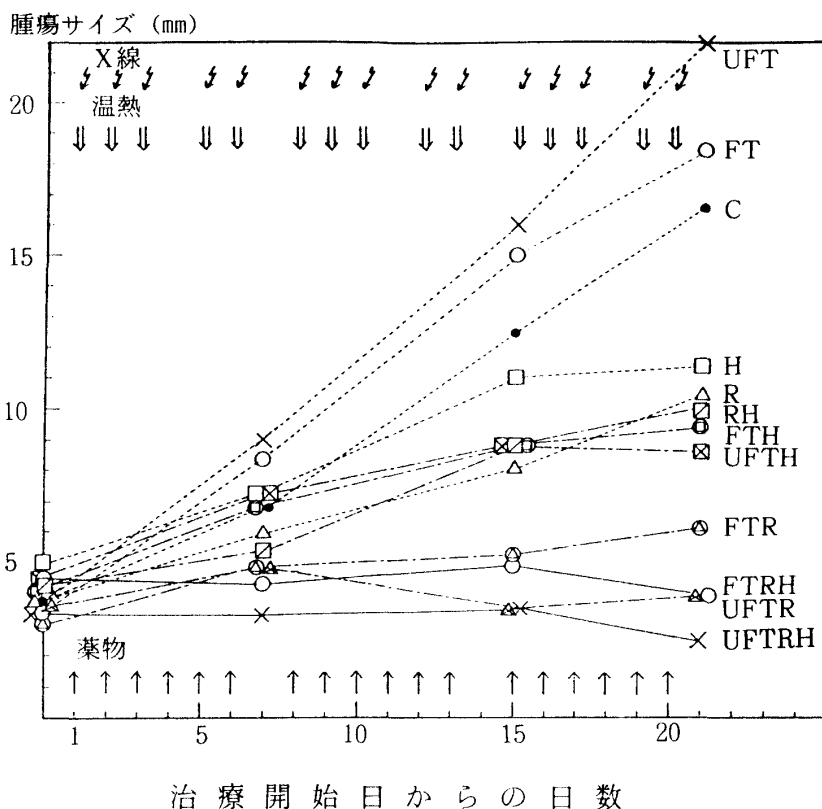


Fig. 1 マウス sarcoma 180 腫瘍に対する薬物, 放射線, 温熱併用療法の効果

Fig. 2 は治療期間中の実験動物の体重の変化を表わしている。一般に抗腫瘍実験を行うと薬物の毒性, 放射線の影響, 温熱等のための苦痛からマウスは食欲をなくし, 体重が軽減して行くのが常である。抗腫瘍効果が認められなかった FT 群や UFT 群の体重が上昇をしている

のは増殖しつつある腫瘍の大きさを表わしていると云える。抗腫瘍効果が少なかった R 群, H 群がそれに次ぎ, 抗腫瘍効果が顕著な群は体重の減少も大きい。腫瘍に特異的に作用して宿主に毒性のない治療法に乏しい現状では当然の結果と云える。

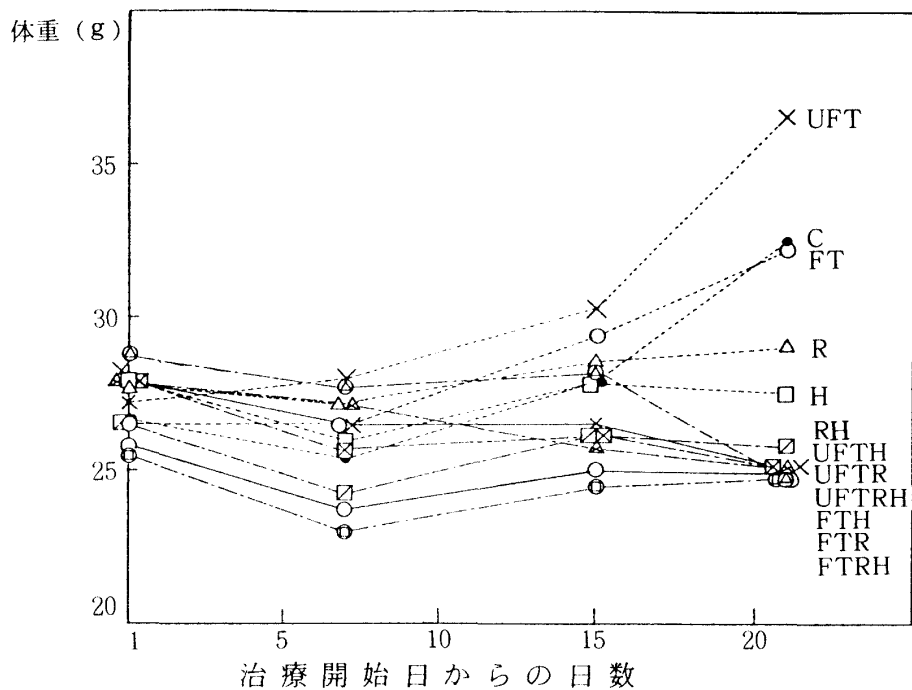


Fig. 2 治療期間中の各マウスの体重変化

抗腫瘍療法を見出す際の効率的な実験法 (その I)

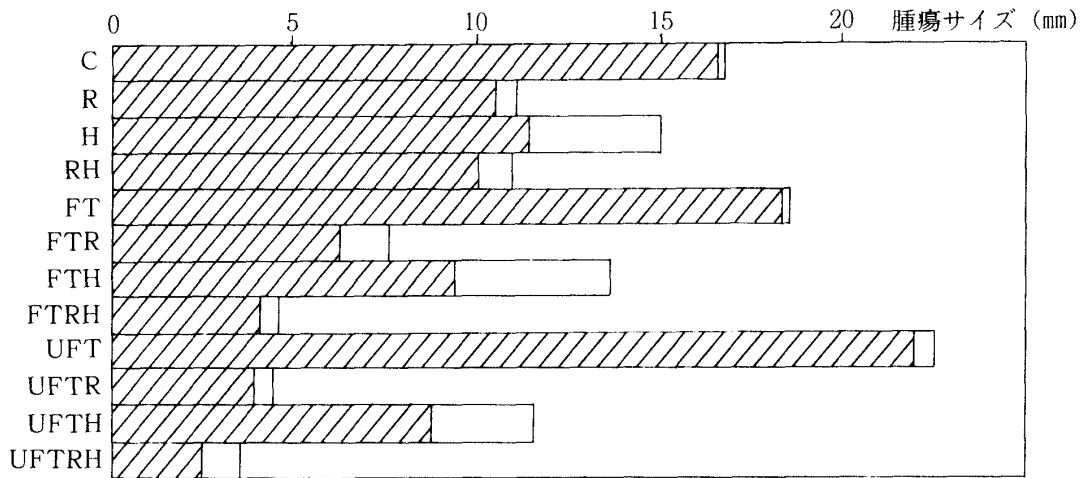


Fig. 3 各治療群の見かけ と実測 の腫瘍サイズ

治療期間中に簡単に正確な腫瘍サイズを測定することは困難である。Fig. 1 における表現は、云わば一週間毎の腫瘍の見かけの変動と云える。Fig. 3 の斜線の部分は実験中止時の見かけのサイズを示しており、Fig. 1 からのものである。この方法は治療期間中に比較的容易に腫瘍の大きさを追跡出来るが最終的には動物を屠殺して実際の腫瘍の大きさを測定しなければならない。屠殺後ホルマリン処置をした後に腫瘍部を採り出して見かけのサイズを測った場所と同じ場所をノグスで実測した値を目盛ったのが白色無地の部分である。見かけサイズと実測サイズの差を比べると、理由は解らないが温熱処置群 (H 群, FTH 群, UFTH 群) が特に大きく、他は少なかった。しかし、両者から得られる腫瘍サイズの大きさの傾向は殆んど同一であった。

考 察

フトラフル (Tegafur 製剤) と放射線との併用で抗腫瘍性の増強が見られることは臨床で確かめられている。(1),(4),(5),(6),(9) ユーエフティは Tegafur 1 モルにウラシル 4 モルを配合した薬剤で藤井らにより開発された興味ある薬剤である。(2),(3) その特長はユーエフティでは腫瘍内の 5-Fluorouracil (Tegafur の抗腫瘍活性体) の濃度がフトラフルの場合より高まり、抗腫瘍性もすぐれていることである。最近、そのユー

エフティと放射線、温熱の三者併用療法で胃癌に著効の症例報告があった。(11) このようにフトラフルならびにユーエフティは既に放射線、温熱との併用療法で悪性腫瘍の治療に用いられて好成績を収めつつある。

本研究は各実験群の動物数が最少限の 1 匹と云う数で行っており結論に誤りの入る可能性が十分あるが、一応、上記臨床成績と一致した結果が得られたことは意義あることと思う。本研究に用いたフトラフルならびにユーエフティの投与量は現在臨床面で用いられている常用量の範囲内であり、本研究の結果を臨床面に反映し得ることは十分考えられる。

Fig. 1 と Fig. 3 に見られる R 群と H 群の抗腫瘍性の差は夫々の治療条件が必ずしも最適なものをを用いた訳でないので絶対的なものではない。本研究の場合、たまたま放射線照射の条件の方が温熱処置の条件よりも優れていたに過ぎなかった訳である。しかし、よく見ると此の傾向が両者の薬剤との併用、あるいは薬剤、放射線、温熱の三者併用療法においても崩れずに残っていることも本研究が可成り信頼出来ることを証明している。実験を始めるに当り、5 週令で体重が 20 ~ 22 g のマウス 32 匹を動物業者より購入したが、実験動物室で 2 週間飼育し、生育度の違いからくる実験動物の体重の幅の広さを狭める目的で再び体重を測り直して 24 ~ 27 g の 22 匹を選び出した。さらに、腫瘍を移植した

後8日して腫瘍の大きさが最大径で3～5 mmの幅の12匹を治療実験に用いた。このように、32匹のマウスからスタートして最終的に12匹に絞って治療を開始をしたことが本研究で好成績を得た最大の原因と考えている。

放射線療法に温熱療法を併用した場合抗腫瘍効果は増強される。^{(8),(10)} 今後、薬物、放射線、温熱の三者併用による抗腫瘍療法への期待は増々大きくなり研究が広まると思われる。その際、当然のことながら種々な組合せによる数多くの併用療法を検討して行く必要性が生じる。本研究のような簡易法でスクリーニングをおこなって行かなければその数は消化できないであろう。

要 約

1) 本研究は悪性腫瘍に対して薬物、放射線、温熱の併用療法を検討する際の実験の簡易化を目的として行ったものである。

2) マウス sarcoma 180 腫瘍に対して、T-egafur 製剤（フトラフルならびにユーエフテイ）と放射線、温熱による種々併用療法を行った。

3) 実験の簡易化のため、各治療群の動物数が1匹と云う最少例数で行ったが、a) 腫瘍移植時に各マウスの体重の幅を出来るだけ小さくした集団を用いたこと、b) 治療開始時に各マウスの腫瘍サイズの幅を出来るだけ小さくした集団に絞ったこと等でこれまで報告された臨床成績と良く一致した結果が得られた。

文 献

- (1) 浅輪 勲, 他: 頭頸部癌に対するフトラフル坐剤の高用量長期間投与による効果と副作用, 臨床と研究, 61, 281～285, 1984.
- (2) Fujii, S. et al: Effect of Uracil and its

Derivatives on Antitumor Activity of 5-Fluorouracil and 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. Gann, 69, 763～772, 1978.

- (3) Fujii, S. et al: Effect of Coadministration of Uracil or Cytosine on the Antitumor Activity of Clinical Doses of 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and Level of 5-Fluorouracil in Rodents. Gann, 70, 209～214, 1979.
- (4) 飯塚紀文, 他: 食道癌に対する集学的治療の研究, 癌の臨床, 30, 449～454, 1985.
- (5) 稲倉正孝, 他: フトラフルの使用経験, 複合療法を中心として, 医学と薬学, 4, 881～888, 1980.
- (6) 今村由紀夫, 他: 原発性肺癌に対する放射線と FT-207 坐薬との併用療法, 臨牀と研究, 58, 286～288, 1981.
- (7) 木下洋夫, 他: マウスの sarcoma 180 における FAR 療法, 九大医短部紀要, 12, 9～14, 1985.
- (8) Miyakoshi, J. et al: Combined Effects of X Irradiation and Hyperthermia (42 and 44°C) on Chinese Hamster V-79 Cells in Vitro. Rad. Research, 79, 77～88, 1979.
- (9) 長野治啓, 他: 頭頸部癌に対する FT-207 の使用経験, 癌と化学療法, 7, 1388～1392, 1980.
- (10) Orergaard, J.: Influence of sequence and interval on the biological response to combined hyperthermia and radiation. National Cancer Institute Monograph, 61, 325～332, 1982.
- (11) 米村 豊, 他: 温熱, 化学, 放射線療法が著効した胃癌の1例. 癌と化学療法, 12, 1491～1495, 1985.