

—原著—

ハムスター頬粘膜癌に対する温熱化学 (TXT) 療法の抗腫瘍効果

田中 賢¹⁾, 星名秀行²⁾, 長島克弘¹⁾, 永田昌毅¹⁾, 藤田 一¹⁾, 高木律男¹⁾¹⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野 (主任: 高木律男 教授)²⁾ 新潟大学医歯学総合病院 インプラント治療部 (主任: 魚島勝美 教授)

Antitumor effects of thermochemo (TXT) therapy on hamster buccal mucosa carcinoma

Ken Tanaka¹⁾, Hideyuki Hoshina²⁾, Katsuhiko Nagashima¹⁾, Masaki Nagata¹⁾, Hajime Fujita¹⁾, Ritsuo Takagi¹⁾¹⁾ Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. Ritsuo Takagi)²⁾ Oral Implant Clinic, Niigata University, Medical and Dental Hospital (Chief: Prof. Katsumi Uoshima)

平成 19 年 5 月 2 日受付 6 月 6 日受理

Key words : hyperthermia (温熱療法) thermochemotherapy (温熱化学療法) Docetaxel (ドセタキセル)
Antitumor effect (抗腫瘍効果) buccal mucosa carcinoma (頬粘膜癌)**Abstract :** The antitumor effect of thermochemotherapy using docetaxel (TXT) on hamster oral squamous cell carcinomas (O-1N) were studied in their primary sites and in their cervical lymph nodes metastases.

Materials and Methods : Hamster in which O-1N (squamous cell carcinoma) was transplanted into the cheek pouch were divided into 4 group: a hyperthermia group (HG) subjected to radiofrequency (RF) hyperthermia at 43°C for 40 minutes twice a week, a chemotherapy group (CG) in which the TXT was administered twice a week (10mg/kg i.p.) , a thermochemotherapy group (TCG) in which TXT was given immediately before hyperthermia, and an untreated group (UG) .The tumor volume was calculated, primary tumor and cervical lymph nodes were excised three and four weeks after treatment, respectively, and were examined histologically.

Results

The primary tumor size was inhibited after treatment in the CG, it was decreased in the HG and TCG. Complete disappearance of tumor cells was confirmed histologically 0 % in the CG, 36.8 % in the HG, and 84.2 % in the TCG. The incidence of lymph node metastasis was 50.0 % in the CG, 15.8% in the HG, and 21.1 % in the TCG, compared with 75.0 % in the UG. The histological pattern of lymph node metastasis were mainly confirmed within the lymph node capsule in the CG, HG and TCG, compared mainly extra-nodal spread type in the UG. In conclusion, the antitumor effect was enhanced when hyperthermia combined with chemotherapy by TXT.

抄録:ドセタキセル (TXT) を用いた温熱化学療法の抗腫瘍効果および頸部リンパ節転移抑制効果について検討した。

実験材料および方法:頬粘膜癌転移モデル (O-1N, 扁平上皮癌) を用い, 温熱群, 化学 (TXT) 群, 温熱化学群, 無処置群の 4 群を設定した。加温は RF 誘電型加温装置を用い, 頬粘膜腫瘍に対し 43°C, 40 分加温を 3 日間隔で 2 回施行した。TXT は 10mg/kg を各加温直前に腹腔内投与した。実験後腫瘍の大きさを計測し, 21 日, 28 日に原発巣および頸部リンパ節を摘出, 病理組織学的に検討し, 転移リンパ節における腫瘍進展度を分類した。

結果

腫瘍増大曲線では, 無処置群で指数関数的に増大したのに比し, 化学群では腫瘍増大抑制, 温熱群, 温熱化学群では腫瘍縮小効果が認められた。原発腫瘍消失率は, 化学群 0%, 温熱群 36.8%, 温熱化学群は 84.2%であり, 温熱化

学群において著明な抗腫瘍効果が認められた。リンパ節転移率は、無処置群が75.0%に対し、化学群は50.0%、温熱群では15.8%、温熱化学群では21.1%と低値を示した。無処置群に比し、温熱群と温熱化学群では有意に転移抑制効果が認められた。転移リンパ節における病理組織学的所見では無処置群は節外型が半数を超えていたのに対し、化学群、温熱群、温熱化学群では節内型が多くを占めた。以上、TXTによる温熱化学併用療法による抗腫瘍効果の増強が示唆された。

結 言

悪性腫瘍の治療法の一つとして位置付けられる温熱療法は、他の治療法と比較して副作用がほとんどなく¹⁾、さらに癌性疼痛を抑制する効果があり¹⁻³⁾、化学療法および放射線療法と併用することで効果が増強されるため、臨床では併用療法として施行されることが多い²⁻⁵⁾。当科においても、基礎的研究を行い⁶⁻⁸⁾、口腔癌の進行例・再発例を対象に、温熱化学放射線併用療法を行い、その有効性について報告してきた^{2,3)}。さらに、温熱療法は薬剤耐性を獲得した腫瘍や、放射線抵抗性を示すような腫瘍に対しても、治療効果が低下しないことなどの特徴があるとされている^{9-11,17)}。

一方、新規に開発された抗癌剤のドセタキセル (TXT) は、微小管に作用機序を持つタキサン系抗癌剤で、優れた抗腫瘍効果が報告されている^{12,13)}。しかし、温熱療法との併用効果についての報告は未だ少なく、*in vitro* では温熱増感効果が乏しいことが報告されている^{14,15)} 反面、*in vivo* では異なる結果も報告され始めている^{16,17)}。

これまで、当科ではハムスター類粘膜癌転移モデル (O-1N)^{18,19)} を用いて温熱療法の実験モデルを確立しており、温熱単独療法の原因巣への抗腫瘍効果および頸部リンパ節転移抑制効果について病理組織学的に報告し⁶⁻⁸⁾、さらに、CDDPおよび5-FUと併用することの有効性についても検討してきた^{2,3)}。

そこで今回は、同実験系を用いて、TXTを併用した温熱化学療法の原因巣での抗腫瘍効果および頸部リンパ節への転移に対する影響について病理組織学的に評価した。

実験対象および方法

1. 実験腫瘍・動物

腫瘍は9,10-dimethyl-1,2-benzanthraceneでゴールデンハムスターの舌に誘発した中等度分化型扁平上皮癌を継代移植した可移植性類粘膜癌 (O-1N) である (図1)。移植方法は頸部リンパ節転移巣を1mm角の腫瘍組織片とし、頬嚢粘膜下に移植した。実験には、移植後約3週間経過し、長径7mmに发育した類円形の腫瘍を用いた (図2)。実験動物はハムスター78匹を使用し、それぞ

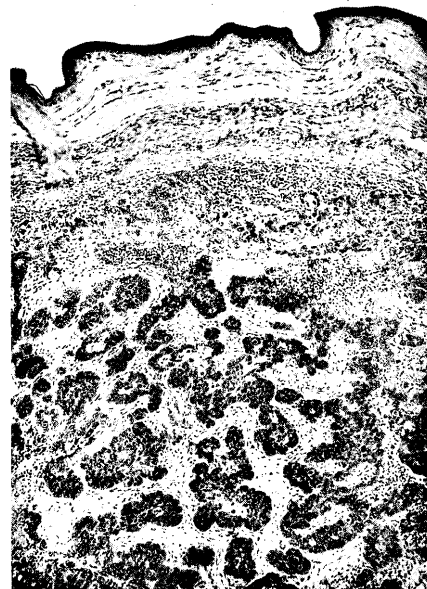


図1 中等度分化型扁平上皮癌 O-1N (H-E染色, ×10)

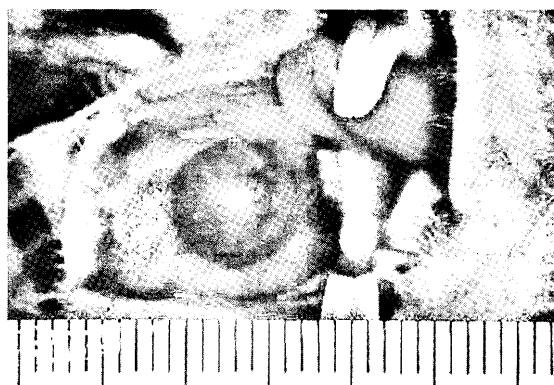


図2 可移植性類粘膜癌 O-1N

れ温熱群 (19匹)、化学群 (20匹)、温熱化学群 (19匹)、無処置群 (20匹) の4群とした。

2. 加温装置および方法

加温装置は周波数13.56MHzのRF誘電型加温装置を使用した^{2,3,6-8)}。アプリケーションは心電図用生体電極 (電極板直径15mm) に直径20mm、厚さ2mmの導電性ゼリー付きスポンジを付与し作製した。アプリケーションの固定器具は、アプリケーション間の距離を可変調節でき、被加

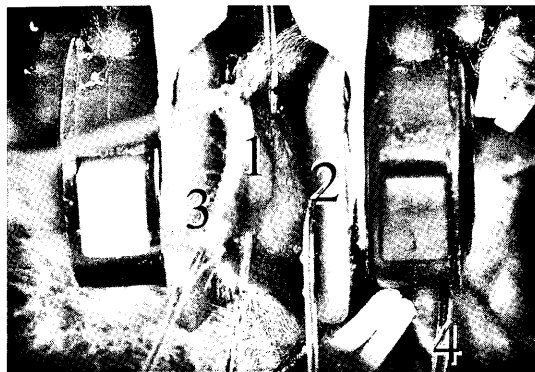


図3 加温中のアプリケータと温度測定点
1. 腫瘍内部
2. アプリケータ直下の粘膜表面
3. アプリケータ直下の皮膚表面
4. 食道

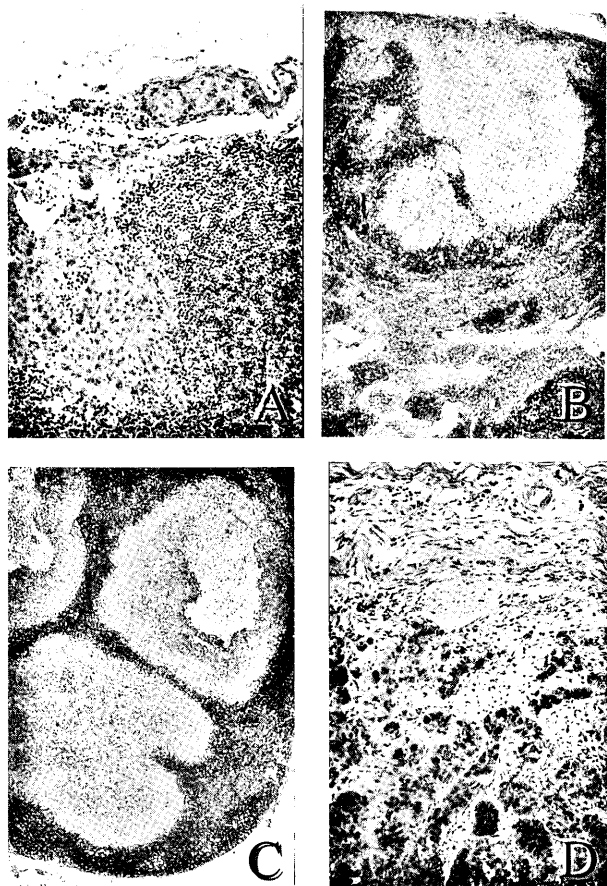


図4 転移リンパ節の腫瘍進展度の分類
A. 辺縁洞型 (H-E 染色, $\times 10$)
B. 髄洞型 (H-E 染色, $\times 4$)
C. 全体型 (H-E 染色, $\times 4$)
D. 節外型 (H-E 染色, $\times 20$)

温体が無圧的に挟むことができるように独自に作製した。温熱群における加温方法はペントバルビタールナトリウムによる腹腔内麻酔下に、 43°C 40分の加温を3日間隔で2回行った⁸⁾。温度測定は誤作動防止用フィル

ター付き銅コンスタンタン (C-C) 熱電対温度計 TM-54H[®] (インターノバ社製) と温度センサー (Bailey 社製) を用い、ポリグラフ (日本光電社製) にて連続的に記録した。温度測定点は腫瘍内部, 粘膜表面, 皮膚表面, 食道の4箇所とし (図3), 自動加温制御システムにより一定の加温を維持した。

3. 抗癌剤投与

TXTは添付溶解液 (13%アルコール) にて溶解後, 加温処置開始前30分以内に腹腔内投与した。投与間隔は加温処置と同じく3日間隔で2回投与とした。なお, 投与量については抗腫瘍効果と安全性に関する予備実験の結果により, 10mg/kg の2回投与とした。

4. 腫瘍体積の計測

腫瘍体積は, 長径, 短径を隔日に計測し, (長径 mm) \times (短径 mm)² / 2により算出した。算出された腫瘍体積を用いて, 個体ごとに治療開始時の腫瘍体積 (R_0) に対するその後の腫瘍体積 (R_n) の比, すなわち腫瘍体積比 (R_n/R_0) をもって原発腫瘍増大曲線として記載した。

5. 病理組織学的評価による転移リンパ節の腫瘍進展度

実験後, 21日目および28日目に, 深麻酔にて無痛を確認後, 原発巣, 頸部リンパ節, 肺, 肝臓を摘出した。以後通常法に従い, 10%ホルマリン液で固定し, パラフィン包埋にて切片を作製, H-E染色を施し検鏡した。比較対照として無処置群についても同様に検鏡を行った。検鏡結果は新垣^{18, 19)} の分類に準じ, 辺縁洞型, 髄洞型, 全体型, 節外型に分類し腫瘍進展度として表した (図4)。

6. 統計学的解析

腫瘍増大抑制については分散分析 (ANOVA, StatView[®], SAS Institute Inc) を, また原発腫瘍の消失および頸部リンパ節転移については χ^2 検定 (Statview[®], SAS Institute Inc.) を用い, いずれも危険率5%以下で有意差ありとした。

結 果

1. 温度分布

腫瘍内部, 粘膜表面, 表皮表面, 食道の温度測定記録の1例を図5に示す。本実験系では腫瘍に対し 43°C で40分間にわたり, 一定かつ均一に加温可能であった。

2. 原発腫瘍増大曲線

腫瘍増大曲線を図6に示す。無処置群で腫瘍が指数関数的に増大をするのに比し, 化学群では腫瘍増大抑制が, さらに温熱群, 温熱化学群では腫瘍縮小効果が認められた。これらの変化は分散分析 (ANOVA) により各群とも5%以下の危険率で有意差が認められた。

3. 原発腫瘍消失率について

原発腫瘍消失率は, 化学群0% (0/20匹), 温熱群

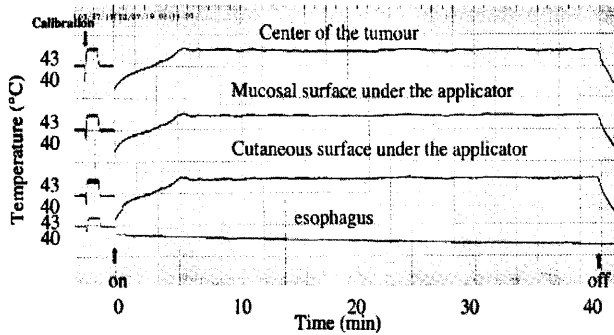


図5 腫瘍内温度時間曲線

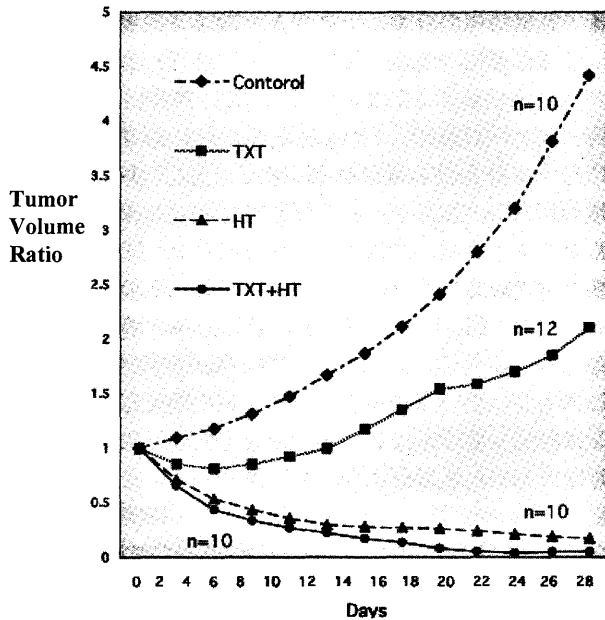


図6 各群における原発腫瘍増大曲線 (TXT: Docetaxel, HT: Hyperthermia)

36.8% (7/19 匹), 温熱化学群は 84.2% (16/19 匹)であった (Table 1)。各群間の χ^2 検定では, 化学群に比し, 温熱群 ($p = 0.0117$), 温熱化学群 ($p = 0.0003$) でそれぞれ有意差が認められた。しかし, 温熱群と温熱化学群では有意差は認められなかった ($p = 0.1342$)。

4. 頸部リンパ節転移について

各群における転移リンパ節の個数は, 2 個以上が無処置群で 1 匹 (1/20 匹), 化学群で 2 匹 (2/20 匹) であり, その他は 1 匹あたり 1 個の転移であった。リンパ節転移率は, 無処置群が 75.0% (15/20 匹) に対し, 化学群は 50.0% (10/20 匹), 温熱群では 15.8% (3/19 匹), 温熱化学群では 21.1% (4/19 匹) と低値を示した。無処置群に比し, 温熱群と温熱化学群では有意に転移抑制効果が認められた ($p < 0.05$)。なお, 無処置群と化学群の間および温熱群と温熱化学群の間には有意差は認められなかった (Table 2)。以上より, リンパ節転移の

Table 1. Effects of treatment on the incidence of tumor disappearance in oral squamous cell carcinoma

Treatment	Tumor disappearance rate
Docetaxel	0% (0/20)
Hyperthermia	36.8% (7/19) *
Hyperthermia + Docetaxel	84.2% (16/19) *

*Significantly different from the Docetaxel group at $P < 0.05$

Table 2. Metastasis and presence of the primary buccal tumors after treatments

Treatment	Hamster (animal)	Incidence of metastasis
Control	20	15 (75.0%)
Docetaxel	20	10 (50.0%)
A	0	0 (0%)
B	20	10 (50.0%)
Hyperthermia	19	3 (15.8%) *
A	7	2 (28.6%)
B	12	1 (8.3%)
Hyperthermia + Docetaxel	19	4 (21.1%) *
A	16	3 (18.8%)
B	3	1 (33.3%)

* Significantly different from the control $P < 0.05$

A : Tumor disappearance B : Residual tumor

割合も各個体の転移リンパ節数も温熱群および温熱化学群において抑制されていたが, 原発腫瘍の消失の有無とリンパ節転移の関連については, 明らかではなかった。

5. 転移リンパ節の病理学的腫瘍進展度 (Table 3)

無処置群では辺縁洞型, 髓洞型, 全体型などのリンパ節内にとどまる節内型が 6 匹, 節外型が 9 匹と半数を超えていた。これに対し, 化学群では節内型 9 匹, 節外型 1 匹であった。温熱群では節内型 2 匹, 節外型 1 匹, 温熱化学群では 4 匹全てが節内型であった。なお, 処置後 21 日目と 28 日目における転移率の差は明らかではなかった。

6. 遠隔転移について

各群ともに肺, 肝に遠隔転移所見は認められなかった。

考 察

温熱療法と抗癌剤の併用に関しては, CDDP および 5-FU などを含め数多くの報告がある^{2, 3, 9-17, 27, 29, 30}。しかし, 新規に開発され, 微小管蛋白の重合促進作用と脱重合抑制作用によって優れた抗腫瘍効果を発揮する TXT との併用に関しては, 43°C で in vitro において増

Table 3. Cervical lymph node metastasis and pattern of histology

Treatment	Duration (day)	Hamster (animal)	Pattern of histology				Incidence of metastasis (%)
			Marginal sinus	Medullary sinus	Entire node	Extra node	
Control	21	10			2	6	80.0% (8/10)
	28	10		1	3	3	70.0% (7/10)
	Subtotal	20		1	5	9	75.0% (15/20)
Docetaxel	21	8		1	3	1	62.5% (5/8)
	28	12	1	1	3		41.7% (5/12)
	Subtotal	20	1	2	6	1	50.0% (10/20)
Hyperthermia	21	9	1			1	22.2% (2/9)
	28	10			1		10.0% (1/10)
	Subtotal	19	1		1	1	15.8% (3/19) *
Hyperthermia+ Docetaxel	21	9	1				11.1% (1/9)
	28	10		2	1		30.0% (3/10)
	Subtotal	19	1	2	1		21.1% (4/19) *

Duration : duration between treatment and death

* Significantly different from the control at $P < 0.05$

強しない^{14, 15)}との報告がみられる。一方、41.5℃で *in vivo* では増強した¹⁷⁾との報告もあり、意見の一致がみられない。さらに、頸部リンパ節転移に対する影響に関する報告はない。そこで、本研究では *in vivo* における TXT と温熱の併用効果および頸部リンパ節転移抑制効果について検討した。

1. 方法について

1) 実験材料

今回、実験対象とした腫瘍はハムスターの頬嚢粘膜へ移植し、長径7mmに達したO-1N(扁平上皮癌)である。本腫瘍は移植後、容易にほぼ一定の大きさに達し、高率に頸部リンパ節転移をきたす自然発生転移モデルである^{18, 19)}。さらに、ヒトの口腔癌組織に類似しているという特徴を有し、同様の転移形成のメカニズムであると報告されている^{18, 19, 33)}。

2) 加温方法

加温にはRF加温装置を用いた。RF波はマイクロ波や他の加温法に比し、エネルギーの減弱が少なく、組織を均一に加温できるとされている^{6-8, 20, 21)}。したがって、本実験系でも腫瘍をアプリケータで確実に直接加温可能であり、腫瘍内は目的の温度に一定かつ均一に加温された。また、加温温度と時間および加温回数については43℃40分1回加温の抗腫瘍効果は一時的であり、加温4日後にはほとんどの腫瘍で再増殖が認められるが、反復加温により抗腫瘍効果が増強される⁶⁾ことから、43℃40分3日間隔で2回の加温を行った⁸⁾。

3) 抗癌剤の投与量

投与量の決定にあたり、予備実験としてTXT単独を30, 20, 10mg/kgの3群を設定した。この予備実験の量に関しては、Tanakaら²²⁾がgastric carcinomaを用い、TXT単独を22mg/kg, 15mg/kg投与でそれぞれ良好な腫瘍退縮を認めたとする報告、Konradら²⁵⁾がヒト扁平上皮癌に対しTXT単独で24mg/kg投与により8匹中3匹に腫瘍完全消失を認めたとする報告、Samuel²⁶⁾らのPC3-MM2に対しTXT単独で2.5, 5, 10mg/kgを腹腔内投与し、それぞれの腫瘍縮小率に有意差はなかったが、10mgが最も縮小効果を示したとする報告、Cividalliら¹⁶⁾のmammary adenocarcinomaを用いての、TXTと同じタキサン系のパクリタキセル単独を45mg/kg投与で温熱増強効果を認めたとする報告、TXTの抗腫瘍活性は間欠投与でも効果に変化が無い薬剤であると示唆する報告¹³⁾、さらに、TXTがパクリタキセルよりも *in vitro* 実験で細胞毒性が2.5倍^{12, 23)}、1.3-13倍²⁴⁾高く奏効するとの報告などを考慮して決定した。予備実験の結果、30mg/kgの1回投与では48時間以内での死亡が確認され、20mg/kgの1, 2回投与では良好な抗腫瘍効果が認められたが、脱毛および体重減少などの副作用が生じたため、10mg/kgの2回投与が本実験系では安全かつ有効な投与量と判断した。

2. 抗腫瘍効果について

1) 原発腫瘍の抗腫瘍効果

各群の腫瘍増大抑制効果については、無処置群が指数関数的に増大したのに対し、化学群では腫瘍増大抑制がみられ、さらに、温熱群、温熱化学群では腫瘍縮小効果

が認められた。この抑制効果の評価には、各治療群の無処置群に対する抑制比 (Treated/Control ratio (T/C)) の期待値を指標とする評価法³⁸⁾を用いた。その結果 T/C の期待値は化学群 (0.247) と温熱群 (0.041) の積 ($0.247 \times 0.041 = 0.0101$) となり、温熱化学群の実際の数値 (0.0065) はこれより低値であることから、温熱化学群では期待された以上の併用効果が認められたと考えられる。

病理組織学的に原発腫瘍が消失したものは温熱群で 36.8%、温熱化学群 84.2% と明らかに高値を示し、化学群との間に有意差が認められた。これらの結果から TXT が *in vivo* において温熱増強作用があることが明らかになった。

温熱療法における抗腫瘍効果は、腫瘍組織における微細環境 (血管系^{6, 30, 31, 35)}, 腫瘍内血流^{29, 30)}, pO_2 ^{9, 10)}, pH^{9, 10)}, 腫瘍細胞^{6, 11, 16, 17, 30, 31, 37)}, 蛋白障害^{16, 17, 26)}, 免疫³⁹⁾, MMP⁴⁰⁾ などの生物学的因子が複雑に関与するとされている。温熱化学療法においてはこれらの生物学的因子に加え、腫瘍周囲の正常組織の血流³⁴⁾, 抗癌剤の濃度, 作用時間, 殺細胞効果などの薬物動態学的因子がさらに複雑に関与していると考えられる⁴¹⁾。腫瘍内の血流変化に関しては、42~43℃では低下する^{29, 30)}との報告や、41~43℃で増加³⁶⁾, 43℃で一過性の増加を認める³²⁾などの報告がある。星名⁶⁾は O-1N 腫瘍内を 43℃に加温した際の周囲の正常組織は 42℃であり、血管拡張がみられ、腫瘍内は壊死などの実質障害と血管拡張などの激しい血管障害を認めることを報告した。これらのことから本研究では腫瘍周囲組織の血流増加により、TXT の腫瘍内濃度が増加するとともに、長く腫瘍内に停滞し、温熱化学同時併用による殺細胞効果が増強されたと考えられる。この点に関して、坂本ら³⁰⁾は CDDP を用い、43℃加温後徐々に腫瘍血流は低下するものの腫瘍内の CDDP 濃度は対照群に比し、長期間維持されると報告している。さらに、腫瘍細胞周期の観点からは、温熱療法は S 期を、TXT は G₂/M 期を阻害するとされており^{12, 13, 22, 24, 37)}、温熱療法と TXT の併用により殺細胞効果が増強されたと考えられる。

2) 頸部リンパ節転移

温熱単独療法のリンパ節転移抑制に関しては、抑制を認める²⁸⁾、認めない³¹⁾との報告があるが、Nagashima ら⁸⁾は本研究と同様に O-1N を用い、転移を抑制することをすでに報告した。また、Oda²⁸⁾らは温熱化学療法として CDDP を含む化学療法併用により転移抑制が認められたと報告している。しかし、TXT と温熱療法の転移への影響についての報告は皆無である。

本研究では各群における転移率は、無処置群で 75.0% に対し、化学群 50.0%、温熱群 15.8%、温熱化学群 21.1% で、無処置群に比し、温熱群、温熱化学群のい

れにおいても有意差をもってリンパ節転移抑制効果が認められた。この点に関して、星名⁶⁾は 43℃ 40 分 1 回の加温により、腫瘍細胞の変性、壊死に加え、血管系の激しい変化が認められたことを指摘しており、本研究における 2 回加温による温熱群および温熱化学群においては、前述のように原発巣での抗腫瘍効果と脈管障害がさらに増強され、転移形成の初期の過程、すなわち、腫瘍細胞の脈管侵襲とリンパ節への移動、生着が抑制されていると考えられる⁸⁾。

リンパ節転移における原発巣への温熱化学療法の抗腫瘍効果の影響をリンパ節転移抑制と判定するか否かについては、議論のあるところである。O-1N は移植後およそ 3 週でリンパ行性のリンパ管侵襲が生じ、早期にかつ高率にリンパ節転移が認められる^{18, 19, 33)}と報告されている。本研究では同じく移植後 3 週目に実験を行っていることからこの時点で転移が発生すべき個体の数はほぼ同一かつ同等の転移開始と考えることができ、少なくとも転移リンパ節の腫瘍進展度に差は見られないはずである。しかし、その 3~4 週後における転移リンパ節の病理組織学的腫瘍進展度は無処置群では節外型が過半数を超え、化学群、温熱群、温熱化学群では節内型が多かった。また、原発腫瘍残存率は化学群 100%、温熱群 63.2%、温熱化学群は 15.8% であったことから、転移すべき時期に転移機転への抑制作用により転移が抑えられたものの、残存した腫瘍から後日転移が生じたため腫瘍進展度に差が生じたものか、転移腫瘍の活性が処置により低下したために腫瘍進展度に差が生じたものかを判定することは難しいが、少なくとも温熱療法に伴い、転移が助長されるという問題はなく、転移については抑制していると判断して良さそうである。なお、転移抑制が 100% でないことから、他の治療法と同様に後発転移も含めて慎重な経過観察は行うべきである。

3) 臨床的意義

本研究において TXT を用いた温熱化学併用療法により抗腫瘍効果が増強された。私達は現在臨床において温熱療法に TXT, CDDP, 5-FU を同時併用した温熱化学療法を試行している⁴²⁾。その理由として、腫瘍細胞の周期に対する各薬剤の阻害時期をみると、TXT は G₂/M 期、CDDP が G₂ 期、5-FU は細胞周期全てと報告されている。さらに、温熱療法は S 期を阻害するため温熱化学併用療法での優れた併用効果が期待できる。また、放射線療法は M 期阻害であり、TXT が放射線感受性でもある³⁷⁾ことから温熱化学放射線療法ではさらなる抗腫瘍効果の増強が期待される。なお、温熱療法が免疫機能を高める³⁹⁾などの報告もあることから、宿主に対する免疫学的検討が今後は必要であるとも考えられた。

結 語

今回、転移能の高いハムスター頬粘膜癌モデル (O-1N) を用い、TXT を用いた温熱化学療法抗腫瘍効果を検討し、さらに、頸部リンパ節転移抑制との関係について病理組織学的に検討し、以下の結論を得た。

1. 本実験系では腫瘍を 43℃ に一定にかつ均一に加温可能であった。
2. 原発腫瘍増大曲線における抗腫瘍効果は無処置群、化学群に比し、温熱群、温熱化学群は著明な効果を認めた。
3. 原発腫瘍消失率は化学群 0%、温熱群 36.8%、温熱化学群は 84.2% であり、温熱化学群では著明な抗腫瘍効果を示した。
4. 頸部リンパ節転移率は無処置群で 75.0% に対し、化学群で 50.0%、温熱群では 15.8%、温熱化学群では 21.1% と低値を示し、温熱群と温熱化学群では有意に転移抑制効果が認められた。
5. 転移リンパ節における病理組織学的所見では無処置群は節外型が過半数を超えていたのに対し、化学群、温熱群、温熱化学群では節内型が多くを占めた。
6. 以上、TXT による明らかな温熱化学併用効果が示唆された。

本研究は、平成 13 年度～平成 15 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究 (C) (2)、研究課題番号 13672084 により行われた。

稿を終えるに臨み、本研究にあたりドセタキセルをご提供いただきましたアベンティスファーマ社に謝意を表します。

文 献

- 1) 西村恭昌, 平岡真寛, 他: 難治性腫瘍に対する温熱単独療法の治療成績. *J Jpn Soc Cancer Ther*, 24: 2436-2440, 1998.
- 2) 星名秀行, 大橋 靖: 頭頸部癌に対する一時的血流遮断下温熱化学療法の試み - 下顎骨骨肉腫再発例への応用 -. *頭頸部腫瘍*, 17: 85-90, 1991.
- 3) 星名秀行, 高木律男, 他: 進行・再発頭頸部癌の温熱化学放射線療法 - 背景因子からみた治療成績 -. *頭頸部腫瘍*, 27: 181-186, 2001.
- 4) Herman TS, Jochelson MS, et al.: A phase I / II trial of cisplatin, hyperthermia and radiation in patients with locally advanced malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17: 1273-1279, 1989.

- 5) Amichetti M, Graife C, et al.: Cisplatin, hyperthermia and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I / II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26: 801-807, 1993.
- 6) 星名秀行: ハムスター頬粘膜癌に対する RF ハイパーサーミアの抗腫瘍効果に関する研究. *日口外誌*, 37:1950-1960, 1991.
- 7) 星名秀行, 大橋 靖, 他: ハムスター正常舌に対する RF ハイパーサーミアの影響. *日本ハイパーサーミア誌*, 10:49-57, 1994.
- 8) Nagashima K, Takagi R, Hoshina H: Effect of local hyperthermia on metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31: 84-89, 2002.
- 9) 古家雅代, 加納永一: がん温熱療法と薬剤併用の基礎的研究. - 培養細胞による研究を中心に -. *癌と化学療法*, 12: 2083-2090, 1985.
- 10) 石渡淳一, 佐々木常雄, 他: 局所加温と化学療法. *癌と化学療法*, 12: 2114-2121, 1985.
- 11) Takemoto M, Kuroda M, et al.: The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia*, 19: 193-203, 2003.
- 12) Riou JF, Naudin A, et al.: Effect of taxotere on murine and human tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 187: 164-170, 1992.
- 13) Bissery MC, Guenard D, et al.: Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Res*, 51: 4845-4852, 1991.
- 14) Dumontet C, Bodin F, et al.: Potential interactions between antitubulin agents and temperature: implications for modulations of multidrug resistance. *Clin Cancer Res*, 4: 1563-1566, 1998.
- 15) Rietbroek RC, Katschinski DM, et al.: Lack of thermal enhancement for taxans in vitro. *Int J Hyperthermia*, 13: 525-533, 1997.
- 16) Cividalli A, Cruciani G, et al.: Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44: 407-412, 1999.
- 17) Faheez Mohamed, Pierre Marchettini, et al.: Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Annals of Surgical Oncology*, 10: 463-468, 2003.
- 18) 大竹克也: 口腔癌のリンパ節転移に関する実験的

- 研究. 日口外誌, 35: 290-302, 1989.
- 19) Ohtake K, Shingaki S, et al. : Histologic study on the metastatic process in the experimental model of lymph node metastasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pat*, 75: 472-478, 1993.
 - 20) 柄川 順, 築山 巖 : 局所加温療法, 150: 992-995, 1989.
 - 21) 田中良明, 飯島光晴 : 有効な加温法 - とくに臨床応用からみた課題と問題点 - . *医学のあゆみ*, 168: 13-18, 1994.
 - 22) Tanaka M, Obata T, et al. : Evaluation of antitumour effects of Docetaxel (Taxotere ○ R) on human gastric cancer In vitro and In vivo. *Europ J Cancer*, 32: 226-230, 1996.
 - 23) Hanauske AR, Degen D, et al. : Effect of taxotere and taxol on in vitro colony formation of freshly explanted human tumor cells. *Anticancer Drug*, 3: 121-124, 1992.
 - 24) Takeda Y, Yosizawa I, et al. : Docetaxel alone or orally combined with 5-fluorouracil and its derivatives: Effects on in vitro and in vivo. *Anti-Cancer Drugs*, 12: 691-698, 2001.
 - 25) Konrad S, Stefan O, et al. : A preclinical model for experimental chemotherapy of human head and neck cancer. *Int J Oncology*, 18 : 1145-1149, 2001.
 - 26) Samuel F, Huang Sun-Jin Kim, et al. : Inhibition of growth and metastasis of orthotopic human prostate cancer in athymic mice by combination therapy with pegylated interferon- α -2b and Docetaxel. *Cancer Res*, 62: 5720- 5726, 2002.
 - 27) Marmor JB. : Interaction of hyperthermia and chemotherapy in animals. *Cancer Res*, 39: 2269-2276, 1979.
 - 28) Oda M, Koga S, et al. : Effect of total-body hyperthermia on metastases from experimental mouse tumors. *Cancer Res*, 45: 1532-1535, 1985.
 - 29) 坂本泰宏, 柳谷謙一, 他 : CDDP を用いた温熱化学療法の薬剤投与時期に関する基礎的検索. *J Jpn Stomatol Soc*, 43: 128-134, 1994.
 - 30) 坂本泰宏, 由井 悟, 他 : シスプラチンを用いた温熱化学療法の抗腫瘍効果ならびに腫瘍組織内濃度に関する検索. *日口外誌*, 39: 23-30, 199.
 - 31) Greenstein A, Koontz WW, et al. : Dose local hyperthermia affect metastasis of a human prostate carcinoma growth in athymic nude mice? *Int J hyperthermia*, 18 : 285-291, 2002.
 - 32) Rappaport DS, Song CW. : Blood flow and intravascular volume of mammary adenocarcinoma 13726A and normal tissues of rat during and following hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 9: 539-547, 1983.
 - 33) 中島民雄 : 癌の転移. *新潟歯学会誌*, 27: 137-147, 1997.
 - 34) 鶴巻 浩, 大橋 靖, 他 : 血管鑄型法を用いたハムスター正常舌のRFハイパーサーミアによる経時的変化に関する研究. *新潟歯学会誌*, 27: 161-172, 1997.
 - 35) Urano M, Kuroda M, et al. : For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*, 15: 79-107, 1999.
 - 36) Kong G, Braun RD, et al. : Characterization of effect of hyperthermia on nanoparticle extravasation from tumor vasculature. *Cancer Reserch*, 61: 3027-3032, 2001.
 - 37) Hagsiawa S, Mikami T, et al. : Docetaxel-induced apoptosis in the mitotic phase: Electron microscopic and cytochemical studies of human leukemia cells. *Med Electron Microsc*, 32: 167-174, 1999.
 - 38) 内田直美, 山田 肇, 他 : パクリタキセルとネダプラチンの併用による抗腫瘍効果の増強. *新薬と臨床*, 49: 478-483, 2000.
 - 39) 井藤 彰, 本田浩之, 他 : ハイパーサーミアに伴う免疫賦活のメカニズム. *放射線生物学研究*, 38: 405-420, 2003.
 - 40) 佐藤 隆, 澤地恭昇, 他 : 温熱刺激によるガン細胞のMT1-MMP 発現抑制機構 - ガン温熱療法の新規有用性 - . *Connective Tissue*, 33: 59-65, 2001.
 - 41) Marchettini P, Stuart OA, et al. : Docetaxel: pharmacokinetics and tissue levels after intraperitoneal and intravenous administration in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol*, 49: 499-503, 2002.
 - 42) 星名秀行, 高木律男, 他 : 進行・再発下顎肉腫6例に対する温熱化学放射線療法. *新潟歯学会誌*, 34: 27-34, 2004.