

氏名 たなか けん
田中 賢
学位 博士(歯学)
学位記番号 新大院博(歯)第13号
学位授与の日付 平成17年3月23日
学位授与の要件 学位規則第3条第3項該当
博士論文名

ハムスター頬粘膜癌に対する温熱化学(TXT)療法の抗腫瘍効果に関する研究

論文審査委員 主査 教授 高木 律男
副査 教授 齋藤 力
教授 林 孝文

博士論文の要旨

[目的] 温熱療法は放射線療法や化学療法との併用療法として頭頸部癌に応用され、当科でも臨床的、基礎的研究を報告してきた。化学療法としてはCDDPおよび5-FUなどの抗癌剤との併用効果が研究されている。一方、新規に開発され優れた抗腫瘍効果を発揮するドセタキセル(TXT)との温熱併用に関しては、43℃で *in vitro* において増強しないとの報告がみられる。しかし、41.5℃で *in vivo* で増強したとの報告もあり、意見の一致がみられていない。そこで、今回、TXTを用いた温熱化学療法の抗腫瘍効果を検討し、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評価した。

[材料および方法] 腫瘍は高頻度に頸部リンパ節転移をきたすハムスター頬粘膜癌転移モデル(O-1N, 扁平上皮癌)を対象とした。すなわち頸部リンパ節転移巣から1mm角に組織片を作製し、頬嚢粘膜下に移植後約3週間経過し、長径7mmに発育した類円形の腫瘍を用いた。担癌ハムスター78匹に対し、化学群(20匹)、温熱群(19匹)温熱化学群(19匹)、無処置群(20匹)の4群を設定した。加温装置は周波数13.56MHzのRF誘電型加温装置を用い、頬粘膜腫瘍に対し43℃40分加温を3日間隔で2回施行し、加温中の温度は腫瘍内部、粘膜表面、皮膚表面、食道の4点にて测温した。化学療法は予備実験の結果より、最も有効かつ安全であったTXT 10mg/kgを2回の加温処置開始30分以内に腹腔内投与した。

実験後、経日的に腫瘍径を計測し、21日目、28日目に、原発巣および頸部リンパ節、肺、肝臓を10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋後切片を作製、H-E染色し、検鏡した。対照として無処置群についても同様に検索を行い、比較検討した。転移リンパ節は腫瘍進展度を新垣の分類に準じ、辺縁洞型、髓洞型、全体型、節外型に分類した。統計学的解析は分散分析と χ^2 検定を用い、いずれも危険率5%以下で有意差ありとした。

[結果] 原発腫瘍増大曲線では、無処置群で腫瘍が指数関数的に増大するのに比し、化学群では腫瘍増大抑制効果、温熱群、温熱化学群では腫瘍縮小効

果が認められ、各群ともに有意差が認められた。原発腫瘍消失率は化学群 0% (0/20 匹)、温熱群 36.8% (7/19 匹)、温熱化学群は 84.2% (16/19 匹) で、化学群に比し、温熱群、温熱化学群でそれぞれ有意差をもって著明な抗腫瘍効果が認められた。

各群における頸部転移リンパ節の個数は、2 個以上が無処置群で 1 匹、化学群で 2 匹、他は 1 匹あたり 1 個であった。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。無処置群に対し、化学群では有意差が認められなかったが、温熱群と温熱化学群では有意差をもって転移抑制効果が認められた。転移リンパ節の病理組織学的腫瘍進展度では、無処置群は節外型が多く認められたが、化学群、温熱群、温熱化学群では辺縁洞型、髄洞型、全体型の節内型が多かった。なお、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] 温熱療法においては腫瘍組織における微細環境(血管系、腫瘍内血流、 pO_2 、pH)、腫瘍細胞、蛋白障害、HSP、免疫、MMP などの生物学的因子が複雑に関与し抗腫瘍効果に影響するとされている。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、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される。

当教室では 0-1N を加温した際の周囲の正常組織には血管拡張がみられ、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。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、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。

頸部リンパ節転移については、温熱療法により転移が抑制されたことをすでに報告した。同様に、本研究の温熱群および温熱化学群において原発巣での腫瘍実質障害と脈管障害により、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が抑制されたと考えられる。また、病理組織学的腫瘍進展度から処置群では転移形成の遅延効果が考えられる。

審査結果の要旨

温熱療法を行うにあたって、より有効な組み合わせを検討するための研究である。

温熱療法は、手術療法、化学療法、放射線療法に続く癌の治療法であり、当科では 1980 年当初よりより研究に取り組み、積極的に臨床に応用している。化学療法、放射線療法が組織特異性を示すことが多いのに比べ、温熱療法はどのような組織に対しても同様の効果を示すことが知られ、かつ癌性疼痛に対しても有効であるなどの特徴がある。しかし、手術が可能な症例に対しては、より確実に腫瘍を除去できる手術療法が選択されることが多いため、必然的に高度進展症例および再発症例を対象にして実施することが多く、手術方法の成績と単純に比較することはできないが、高度進展症例および再発症例

に対しては、5年生存率が20～30%から50～60%と明らかに改善している。

このように温熱療法の位置づけは、化学療法および放射線療法との組み合わせにより、進展した症例の頸部リンパ節転移の抑制およびそのコントロールにどれだけ寄与するかが、重要なポイントになる。しがたって、今回の報告は臨床的に温熱療法を行う上で非常に重要なデータとなる。すなわち、腫瘍温度測定のためのセンサー留置に伴う腫瘍自体への侵襲があるにもかかわらず、転移は逆に遅れるというデータであり、温熱・化学療法の有効性を示唆するものである。さらに、新規開発された薬剤を用いてのデータとして、これまでにない新しい所見が認められ、手法としてもこれまでに確立された細胞系を用いての実験系であり、学位論文としての価値を認める。