

—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。

緒 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頬粘膜癌転移モデル (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、温熱単独療法の原発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実験モデル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頬粘膜癌 (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、頬囊粘膜下に移植した。実験には、移植後約3週間経過し、長径7mmに発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

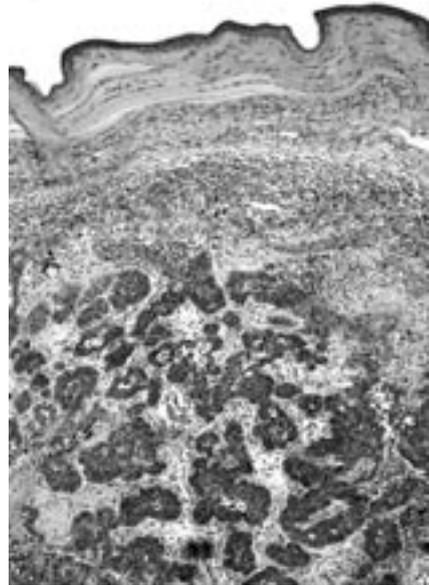


図1 中等度分化型扁平上皮癌 O-1N (H-E 染色, ×10)



図2 可移植性頬粘膜癌 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