膀胱癌の局所治療に関する実験的研究

3. 家兎移植膀胱腫瘍に対する温熱効果

	根	本	良	介*
	森			久
秋田大学医学部泌尿器科学教室	岩	田	克	夫
(主任: 土田正義教授)				
	阿	部	良	悦
	加	藤	哲	郎
秋田大学医学部病理学教室	原	田	昌	興
(主任: 所沢剛教授)				

EXPERIMENTAL STUDIES ON REGIONAL THERAPY OF URINARY BLADDER CANCER

3. Effects of Hyperthermic Irrigation on Transplanted Bladder Tumor in Rabbit

Ryosuke Nemoto, Hisashi Mori, Katsuo Iwata, Ryoetsu Abe and Tetsuro kato

Department of Urology, Akita University School of Medicine

(Director: Prof. Seigi Tsuchida)

Masaoki Harada

Department of Pathology, Akita University School of Medicine

(Director: Prof. Takeshi Shozawa)

A model of hyperthermia for urinary bladder cancer was reported. Hyperthermic treatment was investigated by the irrigation with hot saline through cystostomy tube 3 days after the transplantation of V₂ carcinoma cells into the rabbit bladder wall.

The average tumor size (length × width) 2 weeks after the treatment in control, normothermic (36–38°C), and hyperthermic (42–44°C) groups were 395±31, 385±55 and 62±11 mm², respectively. In contrast to the effect on tumor growth in each group, the changes of normal bladder mucosa was not remarkable by the microscopic examination. Survivals of the rabbits with urinary bladder carcinoma following the hyperthermic treatment and control groups were 58.5±6.9 and 44.2±1.8 days, respectively. Moreover, the mean body weight at the 6th week showed a marked decrease in the control group (2700±300 g) as compared to the hyperthermic group (3250±122 g).

The result suggests that the hyperthermic irrigation of the urinary bladder is useful for preventing the tumor growth and prolonging the survival time with minimum damage to the normal bladder mucosa.

要旨: 膀胱癌の温熱療法に関する in vivo の実験モデルを確立するため, 家兎 V₂ carcinoma を用いた移植膀胱腫瘍に膀胱灌流による温熱治療を行なった。細胞移植3日後に膀胱瘻より温生食水を灌流し, 腫瘍サイズや体重および生存日数に与える効果をみた。

温水灌流後2週目の摘出膀胱内腫瘍サイズはコントロール群395±31mm², 常温灌流群(36~38°C) 385±55 mm² および温熱治療群(42~44°C) 62±11mm² で, 温熱治療群に明らかな抗腫瘍効果が認められた。その際, 正常膀胱粘膜の病理組織学的変化は各群とも共通しており, 温熱による影響は全く認められず高温処理による腫瘍組織への選択毒性が示唆された。また, 家兎の体重変化や生存日数からみた抗腫瘍効果にも有意の差が認められた。

* 現在, 筑波大学臨床医学系泌尿器科

V_2 carcinoma を用いた家兎移植膀胱腫瘍に対する温熱効果は、担癌動物の抗腫瘍効果を判定する基本的条件をはば満足する成績が得られた。本実験モデルは膀胱癌の温熱療法を含めた各種局所治療法の実験に幅広い応用が可能と思われた。

緒 言

膀胱は温水灌流による高温処理が容易で、抗癌剤の膀胱内注入による局所化学療法も併用できるため、癌温熱療法には最も適した臓器といえる。そのため、他領域の悪性腫瘍に比べて膀胱癌に対する臨床応用の普及は目ざましく¹⁾、基礎的な研究活動も盛んである²⁾³⁾。しかし、これら泌尿器科領域における温熱療法の基礎的研究は膀胱癌由来の培養細胞などによる *in vitro* の実験が主体となっており、とりわけ化学療法や放射線療法との併用効果に関するものが多い⁴⁾⁵⁾。ところで、これからの温熱療法の研究は単に温熱による抗腫瘍効果の解明だけでなく、それぞれの臓器特異性や生物学的特性を考慮し臨床応用への適確性を高める検討が必要で、そのためには各領域に応じた担癌動物による実験系を確立することが重要と思われる。その点、泌尿器科領域での *in vivo* の研究は非常に少なく、わずかに犬や家兎の正常粘膜に対する温熱効果をみた報告や⁶⁾⁷⁾、Brown Pearce carcinoma を用いた家兎移植膀胱腫瘍に対する実験がみられるだけである⁸⁾。

われわれは前報で V_2 carcinoma を用いた家兎移植膀胱腫瘍に関する基礎的な実験成績について報告した⁹⁾。この家兎移植膀胱腫瘍は組織学的には本来の膀胱癌にみられる移行上皮癌と異なるが、一律の大きさで増殖して一定の時期にリンパ行性に肺転移するという再現性と、腫瘍の移植から全身転移によつて腫瘍死するまでの短い期間に担癌個体として特徴的な経過を示す特色がある。これは *in vivo* の治療実験にとつて極めて都合の良い条件で、各種膀胱癌の局所治療にどのような反応を示すか興味ある点といえる。今回、膀胱癌の治療法の中から温熱療法をとり上げ、家兎移植膀胱腫瘍に対する膀胱癌の治療実験モデルを確立するとともに、温熱療法に関する *in vivo* の実験から得られた2, 3の知見について報告する。

材料および方法

1. 家兎：日本白色種、雄、体重3.0~3.5kg を使用し、市販の混合飼料 (CR₃, 日本クレハ) で飼育した。
2. 家兎移植膀胱腫瘍：家兎下腿部に継代されている V_2 carcinoma を用いた移植膀胱腫瘍の作成法については前回詳細に報告した⁹⁾。すなわち、pentobarbital (50

mg/kg) 麻酔下で開腹して露出した家兎の膀胱前壁中央に V_2 carcinoma 細胞 5×10^5 個を含む細胞浮遊液 (Hanks' balanced salt solution) 0.3ml を注入して移植膀胱腫瘍を作成した。

3. 温熱療法：家兎の膀胱壁に V_2 carcinoma を移植した後、温水灌流用の膀胱瘻を造設した。膀胱瘻は3本の留置静脈カテーテル (6号, 外径2.0mm, ATOM Co. Ltd) を膀胱底部と両側壁とに血管を避けて2~3mm 刺入して作成した。カテーテルは膀胱壁に固定した後、皮下を通して背側に導き、末端に三方活栓を接続して体表に露出固定した。創を閉じた後、硫酸アミカシン5mg/kg を筋注して飼育室で経過観察した。

3日後、この膀胱瘻を使つて無麻酔下で膀胱灌流を行なつた。家兎をプラスチック製の飼育容器中に固定して、1つのカテーテルを流入口、他の2つのカテーテルを流出口とし恒温槽で温められた生食水を20~40ml/min の速さで注入し2時間灌流した (Fig. 1)。生食水の流入温度は温熱治療群で42~44°C、常温水灌流群で36~38°Cに調節した。排液の温度は温熱灌流群38~40°C、常温

Fig.1 Schema of the hyperthermic irrigation of the urinary bladder in rabbit.

水灌流群35~37°Cであつた。なお、コントロール群には膀胱瘻を造設しただけの無処置の家兎を用いた。

4. 抗腫瘍効果の判定：抗腫瘍効果は腫瘍サイズ、体重の増減および生存日数により判定した。まず、腫瘍増殖と正常粘膜に与える温熱の影響を検討するため、温水灌流後2週目の家兎を屠殺し、摘出した膀胱の腫瘍サイ

ズ（横径×縦径）を測定して10%ホルマリンに固定した。

次に、温熱による抗腫瘍効果を生存日数と体重変化とによって判定するために、上記の方法でコントロール群と温熱治療群を作製し、飼育室で観察しながら1週ごとに体重を測定した。飼育途中で死亡した家兎は直ちに剖検し、リンパ節および肺転移の有無を確認して腫瘍死か否かを判定した。なお、腫瘍サイズ、体重および生存日数はそれらの平均値（Mean±S.E.）で表わし、Student's test を用いて有意差の検定をした。

結 果

1. 腫瘍サイズ：家兎34頭を次の3群に分けた。A群（12頭）；コントロール群、B群（5頭）；常温（36～38℃）渥流群、C群（17頭）；温熱（42～44℃）治療群。これらの家兎のうち経過観察中にA群2羽、B群1羽、C群2羽が死亡したが、B群およびC群の死亡例には膀胱破裂や腹膜炎等の膀胱渥流による合併症は認められず、全例とも全麻下の手術侵襲により死亡したものと推定された。残りの29頭の家兎を2週目に屠殺して摘出した膀胱内を観察したところ、A群とB群の膀胱には全

B

C

Fig. 2 Effect of the hyperthermic irrigation on V_2 carcinoma transplanted into the bladder wall of rabbit. A, control (non-treated) group. B, normothermic (36-38℃) group. C, hyperthermic (42-44℃) group. Rabbits bladder were irrigated with isotonic saline 3 days after the transplantation of V_2 carcinoma cells and sacrificed 2 weeks after the irrigation. Note the remarkable reduction of tumor growth in hyperthermic group without any change of bladder mucosa.

A

例（14頭）に腫瘍の増殖が認められたのに対して、C群の15頭中4頭には全く腫瘍が認められなかった（Fig. 2）。腫瘍の平均サイズはA群 $395 \pm 31 \text{ mm}^2$ （Mean±S.E., $n=10$ ）、B群 $385 \pm 55 \text{ mm}^2$ （ $n=4$ ）およびC群 62 ± 11 （ $n=15$ ） mm^2 で、C群と他の2群との間には有意の差（ $p < 0.005$ ）が認められた（Fig. 3, Table 1）。なお、摘出標本の肉眼所見で各群の正常粘膜に所々に軽度の炎症性変化を認めたが、その程度にはほとんど差がなかった。

2. 生存日数：家兎12頭をコントロール群6頭と温熱（42～44℃）治療群5頭に分け、それぞれの生存日数と1週ごとの体重変化を調べた。なお、日数経過は V_2 carcinoma を移植した日をゼロとした。経過観察中に温

Table 1 Effect of the hyperthermic irrigation on V₂ carcinoma transplanted into the bladder wall of rabbit.

Group	Preparation ^a	Number of rabbits	Tumor size ^b (mm ²)	% Tumor growth ^c	P value ^d
A	Control	10	395 ± 31	100	—
B	Normothermia (35~37°C)	4	385 ± 55	98	NS
C	Hyperthermia (42~44°C)	15	62 ± 11	16	0.005

a : cystostomy was performed in all rabbits
b : tumor size was calculated using the formula,
length × width = mm²
c : % tumor growth = treatment/controls × 100
d : NS = Not significant

Fig. 3 Tumor size after the irrigation of the urinary bladder in rabbits same as figure 2. Tumor size was calculated using the formula, length × width = mm².

Fig. 4 Survival of rabbits following the hyperthermic (42-44°C) therapy. Rabbits bladder were irrigated with isotonic saline 3 days after the transplantation. Hyperthermic group (—) were compared with the non-treated group (---).

熱治療群の1頭が9日目に死亡したが腫瘍死の所見がなかったためこれを観察群から除外した。その結果、コントロール群は全例とも7週目までに腫瘍死し、温熱治療

Table 2 Survival of rabbits with transplanted V₂ carcinoma in urinary bladder following the hyperthermic treatment.

Preparation ^a	Number of rabbits	Survival period ^b (days ± SE)	P value
Control	6	44.2 ± 1.8	—
Hyperthermia (42~44°C)	4	58.5 ± 6.9	0.05

a : cystostomy was performed in all rabbits
b : survival period was calculated from the start of tumor cell transplantation

Fig. 5 Changes in mean body weight following the hyperthermic therapy same as Fig. 4. Values are mean ± S.E. (n=3).

群は1頭が5週目に腫瘍死しただけで残りの3頭は7週以上生存した (Fig. 4)。しかし、温熱治療群も10週目までに全例腫瘍死した。算術平均により求めた平均生存日数はコントロール群 44.2 ± 1.8 日 (Mean $\pm$ S.E., $n=6$)、温熱治療群 58.5 ± 6.5 ($n=4$) で両群に有意 ($p<0.05$) の差が認められた (Table 2)。

3. 体重変化：コントロール群および温熱治療群のなかで6週以上生存した各々3頭ずつの平均体重の変化を Fig. 5 に示した。両群とも1週目の体重下降が著明であるが、その後の回復状態を考慮に入れるとこの初期体重減少は全麻下の膀胱瘻造設術による侵襲のためで、膀胱灌流による影響は認められなかつた。5週目よりコントロール群の体重が減少し始め、6週目には $2,700 \pm 306$ g (Mean $\pm$ S.E. $n=3$) となり、処置前の体重 $3,116 \pm 161$ g より低下した。これに対し、温熱治療群では6週目の体

重が $3,466 \pm 256$ g で、処置前の体重 $3,250 \pm 122$ g ($n=3$) より増加し、コントロール群との差が明らかであつた ($p<0.05$)。なお、両群ともに2回目の体重減少がみられてから全例とも2週以内に死亡した。

4. 病理組織像：温熱治療後2週目に屠殺して摘出した家兎移植膀胱腫瘍の病理組織像を Table 3 にまとめた。コントロール群では腫瘍部被覆粘膜が消失し、腫瘍は内腔面に露出、腫瘍細胞の変性像は認められず、小胞巣状ないしは充実性の増殖が著明であつた (Fig. 6-A, Fig. 7-A)。常温 ($36\sim 38^{\circ}\text{C}$) 灌流群では腫瘍発育部の粘膜上皮はびらん状となり、腫瘍組織周辺に軽度のリンパ球、形質細胞などの浸潤がみられた。しかし、その程度は温熱群に比べると軽く、腫瘍細胞の変性傾向なども認められなかつた (Fig. 7-B)。それに比べて、温熱 ($42\sim 44^{\circ}\text{C}$) 治療群のうち4頭には組織学的にも腫瘍組

Table 3 Microscopic observation of experimental animals.

Exp. Group	Exp. No.	Cell inf.	Mitosis	Degeneration	Infiltrative growthn
A. Control	1	±	+	—	+
	2	±	+	—	+
	3	+	+	—	±
	4	+	+	—	±
	5	±	+	—	+
	6	—	+	—	+
	7	+	+	—	+
	8	+	+	—	+
	9	—	+	—	+
	10	—	+	—	+
B. Normothermic ($36\sim 38^{\circ}\text{C}$)	11	+	+	—	+
	12	+	+	—	+
	13	+	+	—	+
	14	+	+	—	+
C. Hyperthermic ($42\sim 44^{\circ}\text{C}$)	15	+	+	—	+
	16	+	+	+	—
	17	+	+	+	±
	18	+	+	+	±
	19	+	+	—	±
	20	+	+	+	—
	21	+	+	+	—
	22	+	+	+	—

Fig. 6 Cross section of bladder tumor in rabbits. A, control group. B, hyperthermic group. Note the normal appearance of mucosal layer in hyperthermic group.

Fig. 7 Microscopic examination of bladder tumor in rabbits. A, control group. B, normothermic group. C, hyperthermic group. Degeneration of tumor cells with the infiltration of plasma cells and lymphocytes was seen in hyperthermic group. Note the normal mucosal layer in this group.

織が認められず、腫瘍が残存しているものも腫瘍の発育が粘膜下ないしは筋層内に留まつており、その部の被覆粘膜上皮はほぼ正常に保たれていた (Fig. 6-A)。また、腫瘍組織周辺には好酸球を混えるリンパ球や形質細胞等の浸潤が目立ち、腫瘍細胞の軽い離開、核濃縮を併う変性傾向、さらには胞果の破碎傾向や細分化および不規則性が認められた。しかし、温熱による抗腫瘍性を組織や細胞自体の変化として明確な形で促えることはできなかった (Fig. 7-C)。

考 案

膀胱癌患者に対する温熱療法には、恒温槽で温められた生食水を経尿道的に灌流するいわゆる温水灌流法が一般的である。今回、 V_2 carcinoma を用いた家兎移植膀胱腫瘍に対する実験モデルを作るにあたつても、臨床にできるだけ近いものにするために家兎の膀胱瘻より温水を灌流して膀胱壁を加温する方法を用いた。その際、膀胱瘻造設のための手術操作やその後の膀胱灌流操作あるいはカテーテルの長時間留置による膀胱壁への影響が懸念された。そこでコントロール群にはすべて膀胱瘻を造設して手術操作や留置カテーテルによる条件を同じとし、常温 ($36\sim 38^\circ\text{C}$) 灌流群を作つて膀胱灌流操作が正常膀胱粘膜と移植膀胱に与える影響を検討した。膀胱灌流後2週目の摘出膀胱を観察すると、各群ともに膀胱瘻造設術とカテーテル留置によると思われる炎症所見が正常粘膜の一部に認められた。しかし、これらの所見は極めて軽度でしかも各群に共通しており、抗腫瘍効果の発現や判定に支障がないものと思われた。また、常温灌流群とコントロール群の間には移植腫瘍の大きさにもほとんど差がなく、単に常温下での膀胱灌流操作だけでは家兎の膀胱壁や移植腫瘍の増殖に何ら影響を与えないことがわかつた。これに反して、温熱治療群と他の群とでは増殖した腫瘍の大きさに明らかな差があり、本実験モデルにおける移植膀胱腫瘍に対する抗腫瘍効果は温熱そのものによる効果と判定してよいと思われた。

抗腫瘍効果の判定は腫瘍サイズの測定以外に家兎の体重変化や生存日数などに与える全身的な影響からも検討した。家兎の体重変化や生存日数を左右する因子には、移植膀胱腫瘍の全身転移によるもの以外に、全麻下手術や膀胱灌流操作による影響も考えなくてはならない。しかし、コントロール群および温熱治療群とも全麻下手術による体重減少は術後1～2週目にみられただけで、膀胱灌流による影響はほとんどなく、2週目以後からは両群ともほぼ同じ傾向の体重増加曲線を示した。そして、

コントロール群は4～5週目から2回目の体重減少を示し、温熱治療群との間に明らかな差 ($p<0.05$) が認められた。前報の成績と考えあわせると⁹⁾、この2回目の体重減少は腫瘍死の前兆で、この時期にはすでに膀胱腫瘍の全身転移が広範にすすんでいることを示している。すなわち、本実験モデルでは移植膀胱腫瘍に対する温熱治療の効果を、腫瘍の広範な全身転移を反映する体重の変化でとらえ、無処置のコントロール群との差を短期間にかつ客観性をもつて表現することができた。一方、担癌動物を用いた実験では生存率のちがいが抗腫瘍効果の判定に不可欠なものであるが、今回の実験では治療群とコントロール群の間には生存日数で約10日間の差が認められた。本実験に用いた V_2 carcinoma による移植膀胱腫瘍は、細胞移植から全身転移までの期間が短かく⁹⁾。今回のコントロール群でも全身転移により腫瘍死するまで平均44日であつた。これを考慮に入れるならば、温熱治療群の延命日数は抗腫瘍効果の発現としては決して不十分なものではなく、統計学的にもほぼ満足のいく結果 ($p<0.05$) が得られた。以上のことから、 V_2 carcinoma を用いた移植膀胱腫瘍に対する温熱療法の効果は、腫瘍の増殖抑制、体重の維持および生存日数の延長という担癌モデルの抗腫瘍性を判定する基本的条件を十分に満足する成績であつた。そして、このような極めて客観的な抗腫瘍効果の判定条件が他の治療実験モデルにも期待でき、 V_2 carcinoma を用いた家兎移植膀胱腫瘍の有用性が示唆された。

今回の実験では温熱治療によつて V_2 carcinoma の増殖と転移を完全に抑えることはできなかった。短期実験では14頭中10頭に少なからず腫瘍の増殖をみ、長期の観察では延命効果を認めたものの最終的に全例とも腫瘍死した。病理組織学的所見でも温熱処置による抗腫瘍性には腫瘍増殖に対する抑制効果が期待できる程度で、直接の殺細胞効果は比較的弱いもののような印象を受けた。温熱療法による抗腫瘍効果をあげるためには、加温の時期や間隔などの条件および化学療法や放射線療法との併用効果などを検討する必要があると感じられた。とくに、高温処理に対する腫瘍細胞の感受性が細胞周期と密接な関係にあることから¹⁰⁾、 V_2 carcinoma の細胞周期を念頭において加温条件の設定が重要と思われる。また、抗癌剤や放射線の細胞周期依存性¹¹⁾も考慮し、温熱に抵抗性のある細胞に対しては相補的に併用することも考えなくてはならない。こうした V_2 carcinoma に対する温熱効果をあげる条件は、臨床における膀胱癌の抗腫瘍効果の増

強に直結しており、今後このような方面からの詳細な検討が必要と思われた。

一般に腫瘍細胞が正常細胞に比べて高温処理に対する感受性が高いことは、種々の培養細胞や担癌動物による実験で証明されている。培養細胞を用いた実験として Chen らはマウスの前立腺細胞¹²⁾、Kase らはヒト2倍体線維芽細胞 (WI-38)¹³⁾ をそれぞれ形質転換させて悪性化した細胞が、もとの正常細胞に比べて高温に対する感受性が高いことを報告している。すなわち、正常細胞とそれに由来する悪性細胞との間に高温感受性に差があることから、温熱療法には悪性細胞に対して選択的殺細胞効果があると説明している。一方、担癌動物を用いた *in vivo* の実験で、Chile は SWR マウスの足蹠に移植した S180 肉腫が周囲の正常組織より高温処理に対して感受性が高く壊死に陥り易いと述べている¹⁴⁾。また、Marmor らはマウスの横腹に移植した EMT-6 肉腫および KHIJ 癌に局所加温を試み、局所や全身の正常組織に高温処理による影響をほとんど与えることなく癌治療を行ない得たと報告している¹⁵⁾。これらの *in vivo* の実験では、腫瘍組織を破壊する温熱が周囲の正常組織に何ら影響を与えないことが高温処理による選択毒性を証明する根拠となつている。今回のわれわれの実験でも、病理組織学的に正常に保たれた粘膜下で腫瘍組織とその周辺に若干の変化が生じており、温水灌流による温熱効果が正常膀胱粘膜に不可逆な変化を与えることなく、V₂ carcinoma の増殖を抑制できることを明らかにした。すなわち、温熱療法を施した細胞移植3日目の時期は、移植膀胱腫瘍が粘膜下に結節を作り始めたばかりの時期で⁹⁾、温熱による細胞障害が正常粘膜に侵襲を与えることなくその直下の腫瘍細胞集団に選択的に作用したものと推定された。

同じ悪性細胞でも細胞の種類により温熱に対する感受性に差があるといわれている¹⁵⁾。なかでも V₂ carcinoma は *in vitro* でも *in vivo* でも温熱に敏感な悪性腫瘍といつてよく¹⁶⁾¹⁷⁾、温熱療法の実験には非常に好都合な腫瘍で、温熱療法の抗腫瘍機序を解明するモデルにも用いられている。Dickson らは本腫瘍を温熱実験モデルに用いて、高温処理の腫瘍組織に酸素摂取量の低下が認められることから細胞の呼吸障害が温熱の抗腫瘍機序に関与していると報告している¹⁶⁾。また、Muckle らは本腫瘍に温熱療法を施したあとの腫瘍退縮部に線維芽細胞とともにマクロファージの著明な浸潤を認め、局所免疫反応亢進を示唆する結果を報告している¹⁸⁾。われわれの実験成

績の病理組織所見でも温熱治療群の残存腫瘍組織の周囲に、リンパ球や形質細胞等の浸潤像が目立ち、間接的な免疫系の関与が示唆される所見が得られ、今後はこの方面の検討も必要と思われた。そのほか本腫瘍を用いた実験として、抗癌剤との併用効果¹⁹⁾やビンパニールによる局所加温法²⁰⁾についての研究報告がある。しかし、これまで V₂ carcinoma を始めとした *in vivo* の温熱治療実験では、動物の足肢や皮膚、耳などの体表に移植した腫瘍を扱つたものがほとんどであつた。その点、今回のように膀胱という特定の臓器に限定された実験モデルを用いれば、加温に対する臓器特殊性の問題や腫瘍と周囲の正常組織との関連性を理解するための実験設定が可能になる。現在、温熱療法に関する基礎的研究の方向は、温熱による抗腫瘍機序の解明だけでなく、新しい局所加温法の開発や温熱に対する生体反応などにも関心が置かれてきている。これらの諸問題を解明していく上で、われわれの確立した V₂ carcinoma による移植膀胱腫瘍に対する温熱療法の実験モデルには今後多くの期待がもてると考えている。

結 語

家兎 V₂ carcinoma を用いた移植膀胱腫瘍に膀胱灌流による温熱治療を行ない、以下の結果を得た。

1. 温水灌流後2週目の摘出膀胱内腫瘍サイズはコントロール群 $395 \pm 31 \text{ mm}^2$ 、常温灌流群 ($36 \sim 38^\circ\text{C}$) $385 \pm 55 \text{ mm}^2$ および温熱治療群 ($42 \sim 44^\circ\text{C}$) $62 \pm 11 \text{ mm}^2$ で、温熱治療群に明らかな抗腫瘍効果が認められた。
2. 正常膀胱粘膜の病理組織学的変化は各群とも共通しており、温熱による影響は全く認められず高温処理による腫瘍組織への選択毒性が示唆された。
3. 生存日数はコントロール群 44.2 ± 1.8 日、温熱治療群 56.3 ± 10.0 日で、温熱治療による延命効果が認められた。
4. コントロール群では6週目に体重が $2,700 \pm 306 \text{ g}$ に減少したのに対し、温熱治療群では $3,116 \pm 161 \text{ g}$ と増加傾向を示し、両群の間に明らかな差が認められた。
5. V₂ carcinoma を用いた家兎膀胱腫瘍に対する温熱効果が、担癌動物の抗腫瘍効果を判定する基本的条件をほとんど満足していることから、本実験モデルが膀胱癌の温熱療法を含めた各種局所治療法の *in vivo* 実験に好都合な条件を備えていることが示された。

(本論文の要旨は第18回日本癌治療学会および第68回日本泌尿器科学会総会において発表した。なお、本研究の一部は厚生省がん研究助成金および文部省科学研究費

(56570537) の援助をうけた。)

文 献

- 1) 第4回尿路悪性腫瘍研究会記録, 尿路悪性腫瘍研究会, 東京, 1979.
- 2) 中村洋三: 膀胱腫瘍に対する温水療法. 3. 電子顕微鏡的研究. 日泌尿会誌, **70**, 410—422, 1979.
- 3) 加藤哲郎, 根本良介, 西本 正: ^{14}C -ロイシンを用いた細胞障害の迅速判定法. 最新医学, **34**, 911—918, 1979.
- 4) 中嶋和善: ヒト膀胱癌由来培養細胞(KK-47細胞)における温熱および放射線による殺細胞効果の研究. 日泌尿会誌, **71**, 363—377, 1980.
- 5) Kubota, Y., Nishimura, R., Takai, S. and Umeda, M.: Effect of hyperthermia on RNA single-strand breaks induced by bleomycin in Hela cells. *Gann.*, **70**, 681—685, 1979.
- 6) Linke, C., Eladawi, A., Netto, V., Roberts, A. and Russo, M.: Effect of marked hyperthermia upon the canine bladder. *J. Urol.*, **107**: 599—602, 1972.
- 7) 田原亮一, 新井律夫, 尾上泰彦, 岡田清己, 岸本 孝: 膀胱腫瘍に対する温水療法. 第4報. 家兎膀胱粘膜に対する基礎的研究. 第67回日本泌尿器科学会総会, 東京, 1979.
- 8) Harzmann, R., Gericke, D., Bichler, K.H. and Erdmann, D.: Lokale hochfrequenz-hyperthermic des brown-pearce-karzinoms der harnblase des kaninchens. *Urologe.*, **17**, 130—138, 1978.
- 9) 根本良介, 森 久, 岩田克夫, 加藤哲郎, 原田昌興: 膀胱癌の局所治療に関する実験的研究. 1. 家兎移植腫瘍(V_2 carcinoma)を用いた膀胱癌実験モデルの確立. 日泌尿会誌, **72**, 1113—1119, 1981.
- 10) Palzer, R.J. and Heiderberger, U.: Influence of drugs and synchrong on the hyperthermic killing of hela cells. *Cancer Res.*, **33**, 422—427, 1973.
- 11) 加藤哲郎, 根本良介, 石川 清: 膀胱癌の Cell kinetics に関する研究. Ⅲ. Thio-TEPA 投与後にみられる細胞周期の変化とその殺細胞効果に及ぼす影響. 日泌尿会誌, **68**, 1029—1035, 1977.
- 12) Chen, T.T. and Heidelberger, C.: Quantitative studis on the malignant trans-formation of mouse prostate cells by carcinogenic hydrocarbons in vitro. *Int. J. Cancer*, **4**, 166—178, 1969.
- 13) Kase, K.R. and Hahn, G.M.: Differential heat response of normal and transformed human cells in tissue culture. *Nature*, **255**, 228—230, 1975.
- 14) Crile, G. Jr.: The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. *Cancer Res.*, **23**, 372—380, 1963.
- 15) Marmor, J.B., Hahn, N. and Hahn, G.M.: Tumor cure and survival after localized radiofrequency heating. *Cancer Res.*, **37**, 879—884, 1977.
- 16) Dickson, J. and Muckle, D.S.: Total-body hyperthermia versus primary hyperthermia in the treatment of the rabbit VX_2 carcinoma. *Cancer Res.*, **32**, 1916—1923, 1972.
- 17) Muckele, D.S. and Dickson, J.: Hyperthermia (42°C) as an ajuvant to radiotherapy and chemotherapy in the treatment of the allogenic VX_2 carcinoma in the rabbit. *Br. J. Cancer*, **27**, 307—315, 1973.
- 18) Muckle, D.S. and Dickson, J.A.: The selective inhibitory effect of hyperthermia on the metabolism and growth of malignant cells. *Br. J. Cancer*, **25**, 771—780, 1971.
- 19) 山田 修: 家兎 VX_2 移植腫瘍におよぼす Differential Hypothermia の影響. 2. Differential Hypothermia 下における抗癌剤の腫瘍組織内活性について. 日外会誌, **78**, 47—56, 1978.
- 20) 前田迪郎, 平井泰明, 浜副隆一, 清水法男, 谷田 理, 古賀成昌: Hyperthermochemotherapy の基礎的, 臨床的検討. 日癌治誌, **14**, 1—9, 1979.

(1981年3月6日受付)