移植マウスcolon26 細胞に対するレーザー照射と化学療法併用に関する基礎的検討

香田弘司、杉本尚仁、加藤隆弘、奥田順一、井田和徳
朝日大学村上記念病院内科

A Fundamental Study on Combination of Laser Irradiation and Chemotherapy
Hirosi Koda, Naohito Sugimoto, Takahiro Kato, Jyuniti Okuda, Kazunori Ida

Dept. of Internal Medicine, Asahi University Murakami Memorial Hospital, Gifu

We made a fundamental study on an appropriate injection schedule of 5-FU for the purpose of achieving higher concentration of 5-FU within tumor tissue in laser irradiation. 【Method】 We used 6 weeks old male BALB/c mice, and colon 26 cells were transplanted on abdominal walls of the mice by intracutaneous injection. And 10 days later, we used the mice. 5-FU 50 mg/kg was administered intraperitoneally, 5/10/15/20 min later tumors were treated by contact irradiation (10 W 1 sec: total 100 J). They were extracted 30/60 min later, and we measured intratumoral 5-FU concentration. 【Results】 In the case of 5 min later irradiation, intratumoral 5-FU concentration was highest (30.4×10^3 ng/g; 30 min, 7.45×10^3 ng/g; 60 min) than other groups.

【Conclusion】 It is suggested that 5-FU be more effective when injected 5 min prior to laser irradiation.

I. はじめに

われわれは、レーザー照射併用の際に化学療法の効果をあげることを目的として、マウス腹壁のcolon26 細胞移植腫瘍に対して、レーザー照射と5-FU腹腔内投与の併用療法に関する基礎的検討を行ってきた。昨年は、本学会において

5-FU腹腔内投与後にレーザーを照射した群が最も高い腫瘍内5-FU濃度が得られることを報告した¹⁾。そこで今回さらに、5-FU腹腔内投与後のレーザー照射至適時期をNd-YAGレーザーを用いて同様の実験系で検討した。

II. 実験材料および方法

実験材料としては、6週齢の雄性BALB/cマウスを用い、その腹壁皮下に 1×10^5 コのcolon26細胞を移植して担癌マウスを作製し、10日後に腫瘍径が10mm以上に成長しているものを使用した。

実験方法は、5-FUを腹腔内投与(50mg/kg)したのち、5分後・10分後・15分後・20分後にそれぞれレーザー照射を行い、腹腔内投与から30分・60分後に腫瘍のみを核出して、すみやかに凍結保存ののち5-FU濃度測定に供した。コントロール群には、5-FU腹腔内投与後レーザー照射を行わない群を設定した。レーザーにはM&M社製のNd-YAGレーザーを用い、接触型端子を使用して10W 1秒で、総計100ジュールになるよう腫瘍全体に照射した。また、5-FU濃度の測定はHPLC法にて行った。実験数は各群とも3匹で行った。

III. 成績

腫瘍内5-FU濃度は、腹腔内投与30分後の平均値が、コントロール群 3.17×10^3 ng/g、5分後レーザー照射群 30.4×10^3 ng/g、10分後レーザー照射群 6.78×10^3 ng/g、15分後レーザー照射群 5.53×10^3 ng/g、20分後レーザー照射群 3.94×10^3 ng/gであった。腹腔内投与60分後の平均値はコントロール群から順に、 2.92×10^3 ng/g、 7.45×10^3 ng/g、 5.32×10^3 ng/g、 5.02×10^3 ng/g、 2.13×10^3 ng/gであった(図1)。

以上のことより、腫瘍内5-FU濃度は、腹腔内投与5分後レーザー照射群が最も高く、30分値の平均がコントロール群の約10倍であった。さらに60分値も他の群の30分値と比較し高値であ

った。また、他の群における30分値は10分・15分・20分と5-FU腹腔内投与後のレーザー照射間隔が長くなるのにしたがって低下したが、コントロール群と比較すると高値であり、レーザー照射による影響が考えられた。

図1 腫瘍組織内5FU濃度の経時的変化

IV. 考察

化学療法における効果の増強には、化学療法剤の濃度と作用時間が重要な要素となるが、ほとんどの薬剤が腫瘍ならびに正常組織に非選択的に集積してしまう。そこで、局所における抗腫瘍効果を向上させるためには、化学療法剤の腫瘍組織への選択的取り込みの亢進をはかることが必要であり、様々な試みがなされてきた。

今回われわれの検討したレーザー照射との併用も報告されており、鳴海ら²⁾はLaserthermia + Chemotherapy群で抗腫瘍効果が増強したと報

告している。

また玉地³⁾は、5-FU静注後に低出力レーザーであるHe-Ne レーザーを照射して、レーザー照射を行わなかった群に比べ、照射群での腫瘍内5-FU濃度が有意に高値であったと報告している。

われわれも同様の成績を得ており、この作用機序はレーザーによる腫瘍組織損傷や、血管障害などに起因する腫瘍内および腫瘍周辺での血流障害によるものと考えられ、5-FU投与によって上昇した腫瘍内濃度が、レーザー照射によって維持されるためと推測された。

V. 結語

5-FU腹腔内投与5分後にレーザーを照射した群で、最も高い腫瘍内濃度が得られ、レーザー照射と化学療法併用時の抗腫瘍効果の増強が期待された。

(謝辞)

本実験にご協力いただいた協和発酵工業株式会社に深謝いたします。

VI. 文献

- 1) 加藤隆弘、井田和徳：胃癌のレーザー治療の問題点と今後の方向．第14回日本レーザー医学会大会 大会論文集；285-288, 1993
- 2) 鳴海裕之、青木純、他：Endoscopic Laserthermiaならびに化学療法併用時の基礎的検討および臨床応用．診断と新薬 28(6)；35-40, 1991
- 3) 玉地義弘：化学療法と低出力レーザー照射併用による抗腫瘍効果増強の試み．東医大誌 49(6)；888-893, 1991