

担癌ラットにおける癌化学療法効果発現とDIC発症 要因の解析

著者	李 浩川
号	2637
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21028

氏 名（本籍）	Li 李	Hao 浩	Chuan 川
学位の種類	博 士（医 学）		
学位記番号	医 第 2 6 3 7 号		
学位授与年月日	平 成 6 年 2 月 23 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
最 終 学 歴	1990 年 7 月 5 日 中国白求恩医科大学大学院(修士課程)卒業		
学位論文題目	担癌ラットにおける癌化学療法効果発現と DIC 発 症要因の解析		

（主 査）

論文審査委員	教授 鈴木 磨 郎	教授 高 橋 徹
	教授 金 丸 龍之介	

論文内容要旨

1. 目的

新しく開発された水攻め化学療法 (Flooding-the-castle chemotherapy, FCC) は抗癌剤の腫瘍組織内濃度×滞留時間を選択的に延長することにより, いろいろの腫瘍細胞系で, 著名な腫瘍縮小や延命効果をもたらすことができた。しかし, ある腫瘍細胞系では, 著明な腫瘍縮小効果がみられながら, 少なからぬ動物が死亡するを経験した。その原因は DIC によるものと推定された。本報告は水攻め化学療法という手段を用い, 腹水肝癌 AH272, AH109A 腫瘍細胞移植腫瘍を治療し, 腫瘍を著しく縮小させたとき, DIC が発症するか否かを検討し, その機構について解析したものである。

2. 方法

血液凝固系の検索: 化学療法施行後 7~9 日目, 動物を屠殺直前に採血し, 血小板数, フィブリノーゲン濃度, プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間, アンチトロピンⅢについて行なった。

病理組織学的検討: HE 染色, Fraser-Lendrum のフィブリン染色を全例に, 必要に応じて, Elastica-Masson 染色, PTAH 染色を追加した。

腫瘍細胞, 組織凝固活性の検討: Astrup の方法により行なった。

3. 結果および考察

①水攻め化学療法施行後における腫瘍縮小効果と DIC の発症: ラット皮下移植腫瘍に対する治療を行ない, 6 日目になると, AH272 では, 水攻め化学療法群の 60% の腫瘍が縮小し測定不能となった。化学療法施行後 7~9 日目に屠殺した。病理組織学的には, 腫瘍組織がほとんど壊死となっており, 単独治療群, 無処置群に比して有意に腫瘍縮小効果がみられ, しかも早期に効果が発現するのが特徴であった。AH109A の水攻め化学療法群も同じように, 腫瘍の平均的の大きさは無処置群の約 3 分の 1, 単独治療群のやく 2 分の 1 となっていたが, 治療後 5~6 日から, 腫瘍の急速な縮小に伴い, 出血症状がみられ, 7 日目に死亡する例を認めた。剖検により, 肺出血などが目立ち, 肺, 腎, 脳, 心, 肝および副腎などに広範でかつ典型的な微小血栓が同定された。上述の検査により, DIC の発症は裏付けられた。しかも, 血液凝固系諸検査により, 水攻め化学療法群の血小板数減少, フィブリノーゲンの増加, プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間の延長, アンチトロピンⅢの低下も認めた。

②FCCの生体に対する影響および腫瘍系の違いによるDIC発症の差異：DIC発症の関連素因を見極めるため、まず、AH109A腫瘍細胞移植ラットでは、水攻め癌化学療法群のほかに、単独治療群、人工血流遮断群、抗癌剤なしの水攻め療法群、水攻め癌化学療法施行正常群ならびにコントロールの無処置群、正常群を併せて、血液凝固系検査や病理組織学的検査などの面から比較検討した。血液凝固系諸検査では、各群の成績は無処置群とほとんど差がなかったが、水攻め化学療法だけが無処置群との有意差が目立った。病理組織学的検査にも、FCC群以外にDICの所見も認めなかった。AH272に対する水攻め化学療法も行なった。その腫瘍縮小効果がより顕著であるが、DICの発症を認めなかった。このことにより、DICの発症は水攻め化学療法の副作用ではないという結論と、癌化学療法の著効によるDICの発症は腫瘍系の違いによって、発症する系としない系とがあるという結論とが導かれた。ある種の腫瘍系では、短期間で、著しい腫瘍縮小、殺細胞効果が生じることがDIC発症の主な原因であることが実証された。

③腫瘍細胞、組織凝固活性検索によるDIC発症要因の解析：DICの発症要因を究明するため、AH109AおよびAH272腫瘍細胞、組織凝固活性を検索した結果、AH272組織ホモジネートの凝固活性はもっとも高く、基準としての脳組織の13.3倍でした。細胞も脳組織の4.6倍の高さでした。AH109A組織ホモジネート凝固活性は脳組織の5.5倍に対して、細胞はわずか3.16%で、非常に低い値を示しました。この成績から、腫瘍細胞より、腫瘍組織の凝固活性のほうが高いこと、さらにDICの発症が見られなかったAH272腫瘍細胞、組織凝固活性はDICの発症が見られたAH109A腫瘍細胞、組織のそれより高いことが分かった。すなわち、DIC発症は腫瘍細胞、腫瘍組織の凝固活性とは必ずしも関連しない結果が得られた。このDIC発症の機構は複雑であり、さらなる検討を必要とする。将来化学療法をはじめ、癌治療法がさらに進歩した際、腫瘍治療の著効に伴うDIC発症の問題は臨床的にも重要な課題として提起された。

審査結果の要旨

癌の進行に伴い凝血学的異状が見られ、播種性末期には血管内凝固症候群（DIC）が発症することが知られている。稀に化学療法に起因すると思われる DIC 発症に関する記載があるが、癌化学療法と DIC の関連についての実験的研究は殆どない。この研究は、2 系のラット腹水肝癌の皮下移植腫瘍に対し、最近開発された抗癌剤の腫瘍組織内濃度×滞留時間を選択的に増大させる drug delivery system, すなわち水攻め化学療法（FCC）を行い、DIC の発症について実験的に検討したものである。この実験では、FCC 群は抗癌剤単独投与群に比し急速かつ著明に腫瘍縮小効果をもたらした。そして著効を示した FCC 群でのみ、重篤な DIC を招くことが明らかにされた。しかも、その DIC が惹起されるか否かは用いた腫瘍系に依存するという重要な知見が得られた。多くの実験結果から、この DIC 発症は FCC という治療法自体の副作用によるものではなく、著明な効果により招来されたものと解析できた。DIC 発症は腫瘍縮小に伴う血液の凝固系の変動と密接な関連を認めた。しかし、DIC は腫瘍細胞および腫瘍組織の凝固活性とは必ずしも相関せず、DIC 発現機構の複雑さを示す結果が得られた。

化学療法が進歩し、臨床的に固形腫瘍に対する著効がもたらされるとき、DIC は大きな課題となろう。以上の如く、本研究は幾つかの新知見を示し、かつ、将来の問題を喚起する優れたものであり、学位の授与に値するものと評価する。