(60)

氏名(生年月日)　小林浩司（コバヤシ コウジ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第1587号
学位授与の日付　平成7年10月20日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いた実験的局所温熱化学療法—局所温熱療法とCDDP局注療法の併用効果について—**
論文審査委員　（主査）教授　高崎　健
（副査）教授　武田　佳彦，澤口　彰子

主論文の要旨

〔研究目的〕

進行再発乳癌に対する局所化学療法に温熱療法を併用し，その効果増強と作用機作について検討した．

〔方法〕

1．実験腫瘍

ヒト乳癌株MX-1を雌ヌードマウスの大腿上部皮下に移植し，推定腫瘍重量が100～300mgになった時点で治療を開始した．

2．CDDP局注療法の至適投与量の検討

CDDP 7.5，15，25，50mg/kgを5回に分け腫瘍内に局注し，3週後に犠牲死させた．各治療群の無処置群に対する相対平均腫瘍重量比より，%IR（inhibition rate）を算出し50%以上を有効とした．

3．CDDP局注温熱療法の抗腫瘍効果

CDDP 15mg/kg単独投与群(局注群)，43°Cのwater bathを用いて1～2回/W，20分間局所温浴を行った温熱療法単独群（温熱群），CDDP 15mg/kg局注後ただちに温熱療法を併用した局所温熱療法(以下併用群)を設定した．治療開始3週後に犠牲死させ，%IRから抗腫瘍効果の判定を行った．

4．抗腫瘍効果の作用機作

腫瘍内血流量の変化をみる目的で腫瘍内に被覆単電極針を穿刺し加温前より腫瘍組織内酸素分圧（以下TpO_2)を経時的に測定した．さらに摘出した腫瘍組織内総プラチン濃度（以下Pt）を原子吸光分光光度計により測定した．

〔結果〕

1．CDDP局注療法は用量依存的に抗腫瘍効果を認め，15mg/kg以上で有効と判定された．

2．併用群の%IRは96.9%で，局注群76.6%，温熱群49.0%に比し高い抗腫瘍効果が示され，相乗効果が認められた．

3．TpO_2は温熱群と併用群ともに加温後低値となり，回復時期に差はなかった．

4．Ptは併用群は局注群の1.7倍であった．

〔考察〕

CDDP局注と局所温熱の併用により相乗効果が得られ，温熱を併用することにより，CDDPの投与量を減少し得ると考えられた．その作用機作は，局注のもたらす腫瘍血流量の持続低下による温熱感受性への影響はなく，加温による薬剤の組織内移行促進が示唆された．

〔結論〕

CDDP局注温熱併用療法は，加温による薬剤の組織内移行促進により選択的な作用増強が得られ，進行再発乳癌において有用な治療手段になりうる．

論 文 審 査 の 要 旨

CDDP 局注療法と局所温熱療法の併用効果についての実験的検討を行った．

〔方法〕6～8週齢のヌードマウスにヒト乳癌株 MX-1を皮下移植し，3週目に群分けを行った．CDDP 単独投与群は50，25，15，7.5mg/kg を5回に分け腫瘍に局注した．温熱単独群は1～2回/週，43℃，20分局所温浴し，併用群は2回/週 CDDP 15mg を局注後直ちに加温した．3週目に腫瘍を摘出し抗腫瘍効果を判定した．加温前より腫瘍組織内酸素分圧（TpO_2）を経時的に測定した．さらに腫瘍組織内のプラチン濃度（pt）について検討した．

〔結果〕① CDDP 単独は15mg/kg 以上で抗腫瘍効果を認め，併用群では相乗効果が認められた．② TpO_2は温熱群と併用群ともに加温後回復時間に差はなく，局注の温熱感受性への影響はなかった．③組織内 pt 濃度は併用群で1.7倍を示し温熱による薬剤の組織内移行促進が示唆された．

主論文公表誌

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いた実験的局所温熱化学療法—局所温熱療法と CDDP 局注療法の併用効果について—

日本癌治療学会誌　第30巻　第6号　830-840（平成7年6月1日発行）小林浩司

副論文公表誌

1) 乳癌における digital subtraction angiography の有用性についての検討．外科　50(5)：493-497（1988）芳賀駿介，小林浩司，細川俊彦，清水忠夫，他8名
2) 成人小網リンパ嚢腫の1例．東女医大誌　59(7)：879-883（1990）小林浩司，芳賀駿介，熊沢健一，小豆畑博，他8名
3) リンパ行性転移が示唆された胃癌乳線転移の1例．日臨外会誌　52(1)：84-88（1991）小林浩司，芳賀駿介，清水忠夫，渡辺　修，他6名
4) 乳癌原発 adenoid cystic carcinoma の1例．乳癌の臨　7(4)：615-619(1992)芳賀駿介，小林浩司，今村　洋，渡辺　修，他7名
5) 乳癌に対する乳房温存療法 Lumpectomy＋腋窩リンパ節郭清＋放射線照射．手術　46(1)：53-58（1992）芳賀駿介，渡辺　修，小林浩司，蒔田益次郎，木下　淳，梶原哲郎
6) 乳癌に対する乳房温存療法の適応と手技．日外会誌　93(9)：1202-1205（1992）芳賀駿介，清水忠夫，木下　淳，小林浩司，渡辺　修，梶原哲郎，大川智彦
7) 異所性乳癌より発生した線維腺腫の1例．東女医大誌　61(3)：259-262（1993）小林浩司，芳賀駿介，清水忠夫，飯田富雄，他4名
8) 原発性異時性両側乳癌の検討．東女医大誌　61(12)：1054-1059（1993）小林浩司，芳賀駿介，清水忠夫，飯田富雄，他6名
9) 乳線アポクリン癌の2例—本邦報告39例の集計—．日臨外会誌　55(5)：961-966（1995）小林浩司，佐野宗明，牧野春彦