



Title	MisonidazoleとACNU(ニドラン)併用による放射線治療-主として肺癌について-
Author(s)	朝倉, 英男; 丸橋, 晃; 間島, 寧興 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(11), p. 1295-1306
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14791
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Misonidazole と ACNU (ニドラン) 併用による放射線治療 —主として肺癌について—

* 虎の門病院放射線科

**筑波大学臨床医学系放射線部

朝倉 英男* 丸橋 晃** 間島 寧興* 金沢 敦子*

(昭和58年1月10日受付)

(昭和58年4月12日最終原稿受付)

Radiotherapy in Combination with Misonidazole and ACNU (1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride)

Hideo Asakura*, Akira Maruhashi**, Yasuoki Mashima* and

Atsuko Kanazawa*

*Department of Radiology, Toranomon Hospital

**Department of Radiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Research Code No.: 600.5

Key Words: *Misonidazole, Chemosensitization, Fractionation in multimodality therapy, Lung cancer*

Misonidazole and ACNU were intermittently combined one or several times with radiotherapy. Misonidazole was orally administered with a dose of 1.5 g/m² 4 hours before irradiation. ACNU with a dose of 60 mg/m² mixed with prednisolone (40 mg) was intravenously injected between misonidazole and irradiation.

Irradiation was carried out with the fractionation of 120 rads per fraction and 5 fractions per week in lung cancer and of 200 rads per fraction and 3 fractions per week in head and neck cancer.

Twenty lung cancer patients and 13 head and neck cancer patients were treated from July, 1980 to April, 1982. In lung cancer, BAI (bronchial artery infusion) of adriamycin was added besides the above-mentioned treatment. Complete plus partial response rate of lung cancer was 85%, one year survival rate by Kaplan-Meier's method $65 \pm 10.7\%$ and two year survival rate $39.8 \pm 12.2\%$, which were promising. In head and neck cancer, complete plus partial response rate was 76.9%, and one year survival rate $67.3 \pm 13.6\%$. Head and neck cancer contained many recurrent and many advanced stage cases.

Side effects of this treatment were nausea, vomiting and thrombocytopenia due to ACNU. These were all transient. Any peripheral neuropathy due to misonidazole was not observed in this treatment scheme.

The fractionation in multimodality therapy is discussed and the mechanism of chemosensitization is bibliographically discussed.

I. 緒 言

悪性腫瘍の放射線治療がうまくゆかない原因の1つは、腫瘍中に存在する低酸素性細胞が放射線

抵抗性で、これが再増殖をおこすからといわれる。

この低酸素性細胞を特異的に増感し、しかも臨床的に使用可能である misonidazole (以下 MISO

と略す)が開発された¹⁾とき、これで放射線治療が画期的に進歩すると期待されたのも当然である。以後 MISO に関する多くの動物実験と臨床研究が進められ、現在、臨床研究はわが国でも諸外国^{2)~4)}でも phase III の段階に達している。

著者らが本臨床研究を開始した当時は、MISO の薬理学的性質がほぼ確定され、その有用性が検討されはじめた時期である。MISO の腫瘍内濃度測定^{5)~7)}から MISO の経口投与後 4 時間で照射するのが適当である。MISO の副作用である末梢神経毒性は総投与量に関係し $12\text{g}/\text{m}^2$ の総投与量は安全である⁸⁾。MISO の 1 回投与量の上限は恶心呕吐をおこす関係で $5\text{g}/\text{m}^2$ である。MISO は 1 回に大量を投与しそのときの照射は大線量の方が有効である¹⁰⁾¹¹⁾と報告された。

これらを考慮し、副作用のおこらぬ MISO 併用は放射線治療中に MISO を 1 回とか、間歇的に数回投与するのがよいと考えた。MISO の併用回数が少ないので治療の有効性を高めるため制癌剤も併用した。本臨床研究をはじめる 1 年前から MISO と制癌剤併用の動物実験を行ない、実験に使用した制癌剤のうちでは ACNU (ニドラン) が一番有効であることを知った¹²⁾¹³⁾。

このため併用制癌剤に ACNU を採用した。このことは幸運で、その後英國を中心とする外国において MISO の研究が進むにつれ、MISO は低酸素性細胞の増感剤であるばかりでなく、腫瘍細胞の制癌剤に対する感受性をも高めることが判明した^{14)~21)}。5-FU、オンコピン、アドリアシンの効果も高めるが、melphalan, chlorambucil, エンドキサン, BCNU, CCNU などのアルキル化剤の効果増強が著しい。なかでも nitrosourea 系の増感が顕著で、最近では MISO による nitrosourea 系制癌剤の効果増強機構についての研究^{22)~24)}が進められている。Stradford²⁵⁾は MISO は放射線治療において低酸素性細胞増感剤としてのほかに、癌の多術式治療において大きな役割を演ずるだろうと述べている。しかし、まだそのような臨床研究の報告は見当らない。本臨床研究は MISO を併用しての癌の多術式治療である。開始してからまだ約 2 年しか経ってなく、有効性をうんぬんできないが、2, 3 の知見を得たので報告する。

II. 対象と治療術式

昭和 55 年 7 月から 57 年 4 月までの 1 年 10 ヶ月の間に虎の門病院にて MISO を併用しての多術式治療を実施した肺癌と頭頸部癌患者が対象であ

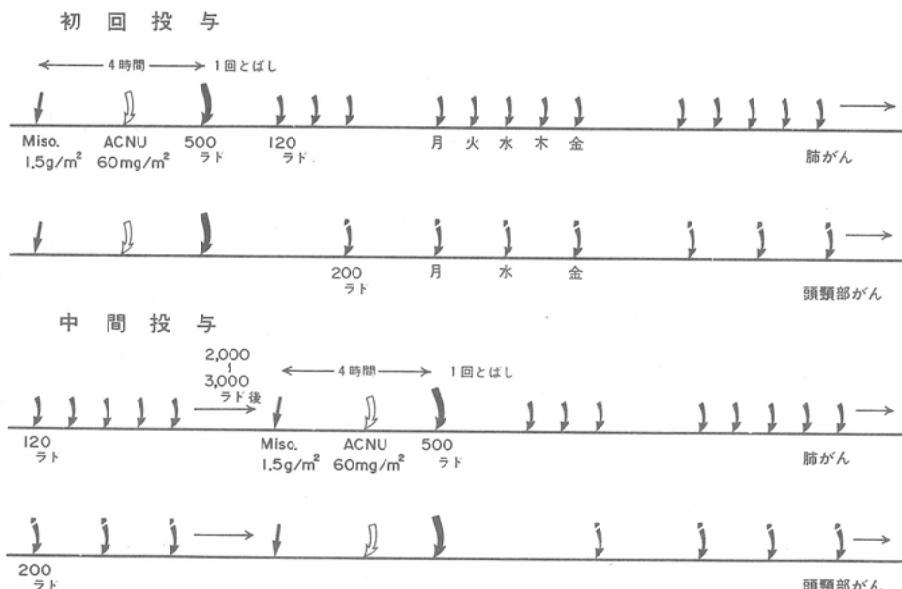


Fig. 1 Treatment scheme of multimodality therapy.
A single administration of misonidazole and ACNU.

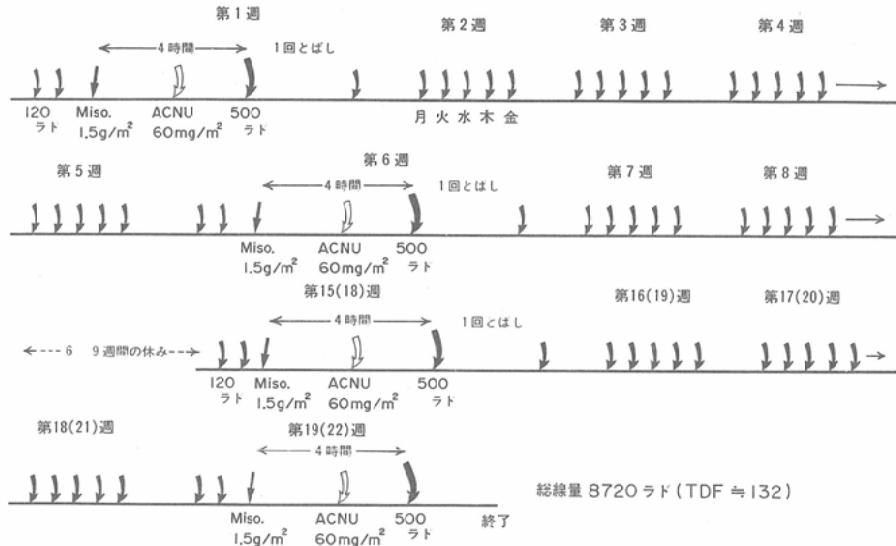


Fig. 2 Treatment scheme of multimodality therapy.
Several administrations of misonidazole and ACNU.

る。肺癌は33例で男24例、女9例で年齢は33歳から76歳にわたり平均年齢は58.8歳である。頭頸部癌は13例で男10例、女3例で年齢は34歳から73歳にわたり平均年齢は52.9歳である。頭頸部癌の内訳は、上咽頭癌、下咽頭癌が各3例、喉頭癌2例、舌癌、扁桃腺癌、外耳道癌、唾液腺癌、頸腫瘍(desmoid tumor)各1例の計13例である。

本治療をはじめた当初はMISOの併用は1回しか行なわず、Fig. 1に示すように放射線治療の初回かまたは中間にMISOを投与した。MISOは $1.5\text{g}/\text{m}^2$ (副作用の全くみられないことを希望し上限 $5\text{ g}/\text{m}^2$ の1/3量を採用)を照射前4時間に経口投与、その後照射前1~2時間にACNU $60\text{ mg}/\text{m}^2$ を恶心嘔吐を軽減する目的のプレドニン 40 mg とともに投与した。照射は ^{60}Co γ線で500ラドを投与した。本治療施行後1~2日はACNUの副作用で恶心嘔吐のおこる患者が多いため、1~3日の治療休止期間をおいた。放射線治療の分割法は、肺癌の場合1回120ラドで1週5回照射、頭頸部癌の場合1回200ラドで1週3回照射とした。

最近はFig. 2に示すとく、MISOの併用は1クールに2回行なっている。理由は1回の併用では効果不十分である。また副作用は3~4週の間

隔をおけば数回併用しても大したことないからである。また、腫瘍残存のある場合、腫瘍が消失しても組織型などから大線量を与える場合、1クール終了後1~2ヶ月の休止期間をおくsplit courseとし、さらに3,000~4,000ラドの追加照射を行なった。この照射中にもMISOを1~2回併用している。こうしたときの総線量は8,720ラドでTDFの値は約126である脚注1)。皮膚反応、肺の反応はTDFの値から想像されるより軽度であり、この照射は耐容線量内の照射と思われる。

なお、肺癌症例の大多数では、放射線治療を開始する前にアドリアシン 30 mg 前後の気管支動脈内1回注入を実施している。また、頭頸部癌症例では、ACNU以外の制癌剤をMISOと同一日でなく、ほかの日に併用した症例も含まれている。

III. 治療成績

肺癌症例は昭和55年7月から56年8月までの間

脚注1): TDF算出はM. Goiteinのirregular treatment Schedule計算法(Brit. J. Radiol, 47: 665~669, 1974)によった。すなわち、split course前半の値は78.42、この後の休止期間を8週間とするとdecay factorは $(54/54+58)^{0.11}=0.923$ 、split course後半の値は53.95である。総計は $78.42 \times 0.923 + 53.95 = 126.3$ である。

Table 1 Treatment results of lung cancer and head and neck cancer by multimodality therapy with misonidazole, ACNU and irradiation.

	肺癌	頭頸部癌
ACNU投与	有	無
症例数	20	13
CR	8(†1)*	1
PR	9(†7)	5(†5)
NC	2(†2)	5(†5)
PD	1(†1)	2(†2)
奏効率	85%	46.2%
1年生存率	65±10.7%	23.1±11.7%
2年生存率	39.8±12.2%	7.7±7.4%
—		

*(†)内数字は死亡者数

に本治療を行なったもので、この期間中は MISO 併用を行なった日に ACNU を投与した例（20例）と投与しない例（13例）がある。両群へのふり分けは受持医が ACNU をきらい投与できなかつた場合と心よく投与してもらった場合があり症例の選択は入ってなく無作為に近い。昭和55年7月頃は chemosensitization (MISO などが制癌剤の効果を増強することをいう) という概念がまだ明確でなく、この両群へのふり分けが偶然、本治療式で ACNU の併用が意味あるかどうかを検討する資料となった。この両群および頭頸部癌の治療成績を示したものが Table 1 である。

治療効果の判定は固型癌化学療法直接効果判定規準に従がつた。CR は complete response, PR は partial response, NC は no change, PD は progressive disease である。奏効率は CR+PR/全例×100% である。

肺癌では MISO に ACNU を併用した併用群は非併用群にくらべ CR 症例が多い。奏効率は併用群 85%、非併用群 46.2% である。これの χ^2 テストでは 5 % の危険率で有意差があった。また、Fisher の直接確率計算法でも片側の危険率は 0.024、2 倍しての両側の危険率も 0.048 で、5 % の危険率で有意差が認められた。Kaplan-Meier 法による生存率は、併用群の 1 年、2 年はそれぞれ 65±10.7%，39.8±12.2% で、非併用群のそれらは 23.1±11.7%，7.7±7.4% である。両群の生存率曲線を

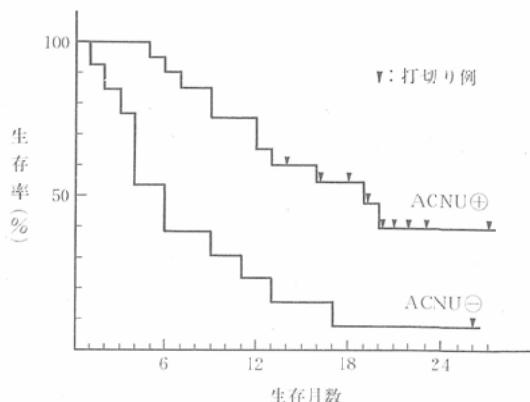


Fig. 3 Survival curves by Kaplan-Meier's method of lung cancer Comparison between with and without ACNU.

Fig. 3 に示したが、両群を logrank テストで検定した結果は 1 % の危険率で有意差が認められた。

併用群で予期以上の好結果が得られたが、これが両群における癌の進展度とか、組織型の相違に由来していると意味がないので、それらと治療効果との関係を検討した。その結果は Table 2 と Table 3 に示すごとくである。進展度では、併用群に I 期と III 期がやや多く非併用群に II 期と IV 期とがやや多い。このことは、併用群に有利に働いている。しかし、同一期の治療成績を奏効率で比較してみると、II, III, IV 期 (I 期は非併用群に症例がない) のいずれにおいても、併用群の方が非併用群より成績がよい。つぎに組織型では、併用群は小細胞性未分化癌が多く扁平上皮癌が少ない。大細胞性未分化癌と腺癌は両群でほぼ同率である。近年、小細胞性未分化癌は治りやすくなつておらず、これが多いことは併用群に有利である。一方、扁平上皮癌も放射線治療で治りやすいので、これは非併用群に有利に働いている。また、同一組織型の治療成績を比較すると、奏効率でみるとすべての組織型で併用群の成績が非併用群を上回っている。殊に未分化癌に対しては大細胞性であれ小細胞性であれ併用群の成績が一段といい。

以上のように、MISO に ACNU を併用することは動物実験のみならず、肺癌治療においても有用である。

Table 2 Relationship between treatment results and stages of lung cancer.
Comparison between with and without ACNU

Stages	I		II		III		IV	
ACNU投与	有	無	有	無	有	無	有	無
症例数	2	0	6	5	9	5	3	3
症例数 %	10	0	30	38.5	45	38.5	15	23
CR	1		4	1	3(†1)	0	0	0
PR	1(†1)		2(†2)	2(†2)	4(†3)	2(†2)	2(†1)	1
NC	0		0	1(†1)	1(†1)	3(†3)	1(†1)	1(†1)
PD	0		0	1(†1)	1(†1)	0	0	1(†1)
奏効率	100		100	60	77.8	40	66.7	33.3

(†) 内数字は死亡者数

Table 3 Relationship between treatment results and histological types of lung cancer. Comparison between with and without ACNU

組織型	小細胞性未分化がん		大細胞性未分化がん		扁平上皮がん		腺がん	
ACNU投与	有	無	有	無	有	無	有	無
症例数	5	2	3	2	3	3	9	6
症例数 %	25	15.4	15	15.4	15	23	45	46.2
CR	3	0	1	0	1	1	3(†1)	0
PR	2	1(†1)	2(†2)	0	2(†2)	1(†1)	3(†3)	3(†2)
NC	0	0	0	2(†2)	0	1(†1)	2(†2)	2(†2)
PD	0	1(†1)	0	0	0	0	1(†1)	1(†1)
奏効率	100	50	100	0	100	66.7	66.7	50

(†) 内数字は死亡者数

頭頸部癌は本治療を開始してからまだ時があまり経っていないため、一年生存率しか得ていない。奏効率は76.9%，一年生存率は67.3±13.6%である。頭頸部癌症例はTable 4に示すとく、報告例13例中6例が再発例（これらを新鮮例と一緒に検討するのはよくないが少数例のためにγ-TNMをTNMと同じにみなし検討した）で、しかも進展度（γ-TNMも含めて）もIV期が8例も存在する。これらを考慮すれば上記治療成績は良好といえる。今までの印象では上咽頭および下咽頭癌に対して根治療法として有力である。なお、Table 4のstage分類は1978年規定のTNM分類で定められていない外耳道癌と唾液腺癌の2例は口腔内癌のTNM分類に準じ、また類腫瘍は軟部組織の

それに準じてstageを決めた。

本併用療法の副作用としては、治療後数時間にはじまり1～2日間続く恶心嘔吐が約半数例に見られた。また、約20%の症例で投与後3～4週頃血小板減少(10万以下/mm³)がみられた。しかし、いずれも経過観察のみで正常復帰した。MISOの副作用である末梢神経毒性は本法のごとき使用法では1例もみられなかった。

つぎに、2、3肺癌症例を呈示する。第1例は53歳男で、右肩痛で肺異常陰影を発見され、気管支鏡細胞診で大細胞性未分化癌と診断されたPancoast型肺癌である(Photo 1)。T₃N₀M₀、III期と判定され、昭和55年9月2日に気管支動脈内注入(BAI)でアドリアシン50mgを投与、9月16

Table 4 Relationship between treatment results and stages of head and neck cancer

Stage	II	III	IV
症例数	4(含再発1)	1	8(含再発5)
CR	3(↑1)	1	2
PR	1	0	3(↑1)
NC	0	0	3(↑2)
PC	0	0	0
奏効率	100%	100%	62.5%

(↑) 内は死亡者数

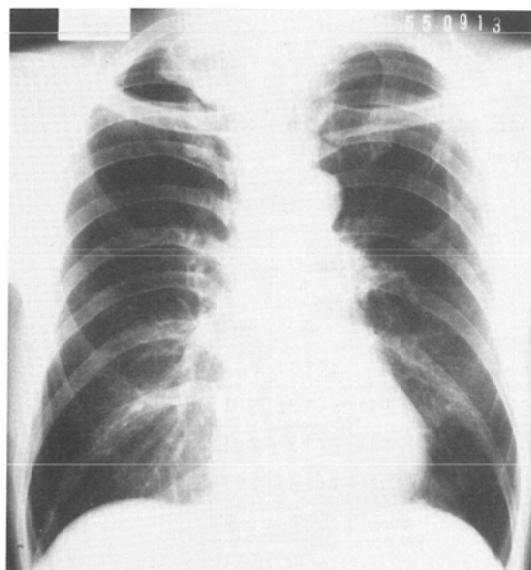


Photo 1 Pancoast type lung cancer. Preirradiation chest X-ray film. (13, Sept., 1980)

日から11月18日まで右上肺野と肺門を含む照射野($10 \times 12 \text{ cm}^2$)にて、1回120ラド、1週5回で38回、それにMISO+ACNU併用で500ラド1回、計5,060ラドの ^{60}Co 照射を施行した。さらに、昭和56年2月3日から3月9日まで同様分割法で120ラドを21回、MISO+ACNU併用で500ラド1回、計3,020ラドの追加照射を行なった。総計8,080ラドである。追加照射は再発のためになく計画的照射である。以後約2年間健康で働いたが、2年2カ月後下半身脱力感で脳転移が発見され現在全脳照射を施行中である。脳転移発生後の胸部X線写真はPhoto 2に示すごとくで、腫瘍陰影は完全に消

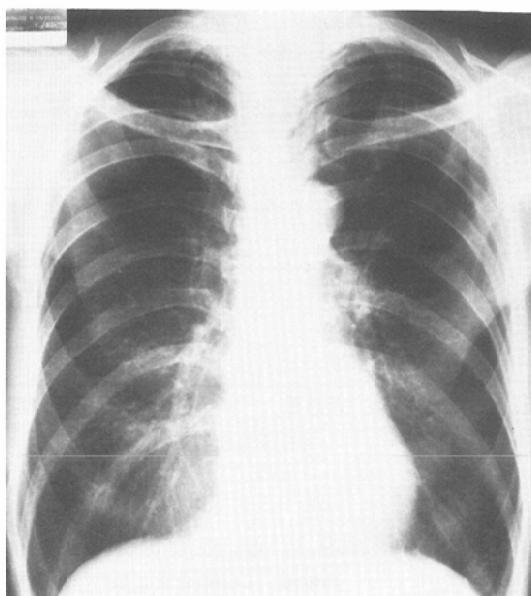


Photo 2 Chest X-ray film of the same patient as Photo 1 when brain metastasis appeared. (13, Dec., 1982)

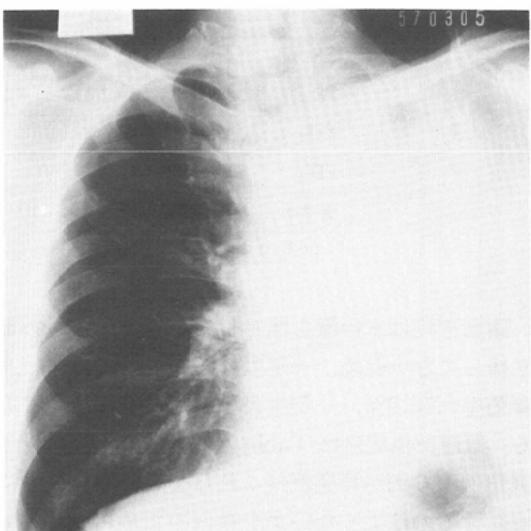


Photo 3 Epidermoid lung cancer. Pretreatment chest X-ray film. (5, Mar., 1982)

失、治療開始時欠損していた右第3肋骨にも石灰沈着がおこっており、肺野に新しい転移なく、放射線線維症も認められない。局所はよくコントロールされたが、今後脳転移がコントロールできるかどうかが問題である。本例のTDFは約108で



Photo 4 Pretreatment tomogram of the same patient as Photo 3. (5, Mar., 1982)

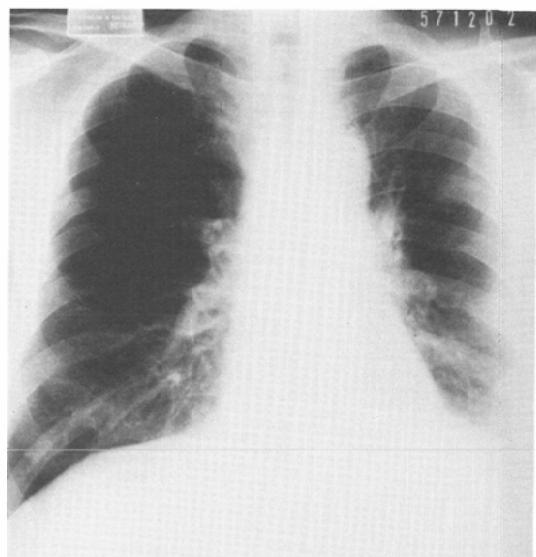


Photo 5 Chest X-ray film of the same patient as Photos 3, 4 about 4 months after the completion of treatment (8 months after the beginning of treatment) (2, Dec., 1982)

ある。

第2例は60歳男で嘔声と右肺全体の無気肺をおこし(Photo 3, 4)来院、気管支鏡細胞診で扁平上皮癌と診断された $T_3N_2M_0$, III期肺癌である。昭和57年4月6日にBAIにてアドリアシン40mgとエスキノン4mgを局注、4月8日から6月9日まで、全縦隔と両肺門を含む照射野($11 \times 17 \uparrow$ cm 2)にて第1例と同じ分割法で120ラドを37回、MISO+ACNU併用で500ラドを2回、計5,440ラドを照射した。さらに、7月10日から8月11日まで、120ラドを23回、MISO+ACNU併用で500ラド1回、計3,260ラド(本例も追加照射は計画的照射である)、総計8,700ラドの ^{60}Co 照射を行なった。Photo 5は治療終了後約4カ月(治療開始後約8カ月)の胸部X線写真で軽度の肺線維症と縦隔、心膜の変形がみられるのみである。断層写真、CTでも腫瘍陰影は認められない。本例のTDFは約129である。

第3例は昭和57年6月に放射線治療を開始したため今回報告例には入ってない。特定の症状がなく胸部X線写真で異常陰影を発見され、気管支鏡

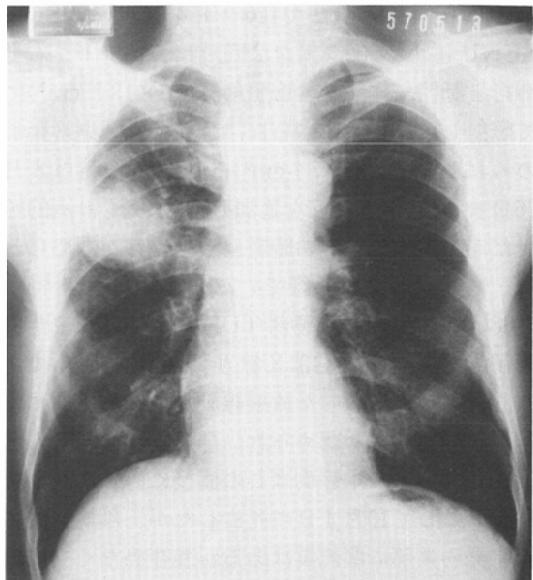


Photo 6 Probable adenocarcinoma lung cancer. Pretreatment Chest X-ray film. (13, May., 1982)

細胞診で腺癌(未分化扁平上皮癌も否定できない)と診断された69歳男、 $T_2N_2M_0$, III期肺癌症例(Photo 6)である。5月25日にBAIにてアドリアシン30mgの局注後、6月8日から7月22日まで、

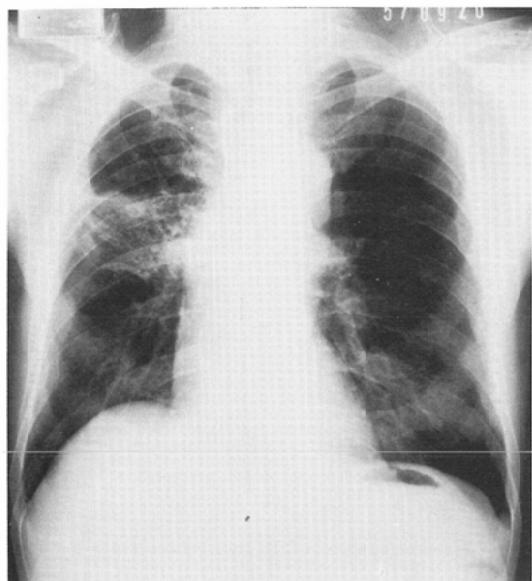


Photo 7 Chest X-ray film of the same patient as Photo 6 about 1 month after the completion of treatment. (20, Sept., 1982)

第1例と同じ分割法で120ラドを31回、MISO+ACNU併用で500ラドを2回、計4,720ラドを右上肺野と肺門、縦隔を含む照射野($16 \times 13 \text{ cm}^2$)にて照射した。その後さらに、照射野を腫瘍陰影部のみにしぼり($\vec{8} \times 7 \text{ cm}^2$)、8月2日から8月26日まで120ラド18回を追加した。本例も計画的照射だが、追加照射開始時腫瘍陰影残存が認められた。総線量は大照射野で4,720ラド、小照射野で6,880ラドである。腫瘍部TDFは100である。治療終了後約1カ月の胸部X線写真がPhoto 7であり、照射野に一致した放射線肺炎（肺線維症に移行しつつあり）が認められ、腫瘍陰影はほとんど消失している。本症例はこの直後に両肺に混合感染をおこして10月4日に死亡したが、剖検結果では原発病巣部に壊死巣はあるが残存癌なく（組織診再確認不能）、全身的にも全然転移なく、実に惜しまれる症例だった。長径約6cm、短径約4.5cmの橢円体状腫瘍陰影がTDF 100程度の線量で消失しており、これが腺癌であれば以前の放射線治療ではおこりにくいくことである。他の腺癌症例でも本治療により腫瘍陰影の縮小がはやく、従来難治と考えられた腺癌も本治療で治癒させ得る可能

性がある。

IV. 考 察

深部X線時代から ^{60}Co γ 線やライナックX線の高エネルギー放射線時代に入り、各種癌の治癒率は一段と向上し、5年生存率も上咽頭癌、膀胱癌、前立腺癌などでは2倍以上の50%以上となった。しかし、一部の癌、肺癌、食道癌などの成績はわるく、5年生存率もよくて10~20%である。今後、癌の治療成績を向上させるには、手術、放射線、制癌剤、さらに免疫療法などを一体とした多術式（集学的）治療が必要といわれる。私達の治療法も多術式治療に属するが、特色は低酸素性細胞増感剤であるMISOと制癌剤を併用したことと併用時の放射線照射の分割法に工夫を加えたことである。

まず、本法による肺癌の治療成績を検討してみる。Perezら²⁶⁾²⁷⁾によると、非oat cell型肺癌の1年生存率は約50%，2年生存率は4,000ラドの線量($200 \times 20 / 4$ 週または $400 \times 5 / 1$ 週→2週の休み→ $400 \times 5 / 1$ 週)では10~11%，5,000ラド以上($200 \times 25 \sim 30 / 5 \sim 6$ 週)では19%である。complete plus partial response(私達の奏効率に相当?)は4,000ラドで46~51%，5,000ラド以上では61~66%である。Choiら²⁸⁾も非small cell型肺癌にて一年半までの生存率は小線量でも大線量でも大差はないが、2年以上の生存は線量とか照射野に依存する。2年および3年生存率(actuarial survival)は小照射野で4,000~4,500ラドではそれぞれ10%と3%，大照射野で6,000~6,400ラドではそれぞれ36%と28%であると報告している。私達のACNU併用群の結果は、奏効率が85%，Kaplan-Meier法による1年および2年生存率はそれぞれ $65 \pm 10.7\%$ と $39.8 \pm 12.2\%$ である。この成績は小細胞性未分化癌を含んでの結果であるが、期待のもてる値と考えられる。

つぎに、照射の分割法についてだが、現在世界的に1回200ラド、1週5回法が採用されており、これはすべての癌に対して同じである。肺癌に対する最適分割法を求める動きもあり、前述のPerezら²⁶⁾²⁷⁾も400ラド×5/1週→2週の休み→400ラド×5/1週と200ラド×20/4週、200ラド×

25/5週、200ラド×30/6週との比較をしており、1回大線量でsplit courseをとる法の成績がわるいとしている。Shahら²⁹⁾も400ラド×5/1週→2週休み→400ラド×5/1週(4,000ラド)と300ラド×10/2週→3週休み→300ラド×10/2週(6,000ラド)の2年生存率は200ラド×25/5週(5,000ラド)のそれに劣ると報告している。Eichhorn³⁰⁾も肺癌の術前照射をした切除標本、剖検例において、1回200~250ラドで1週5~6回照射、5,500~7,700ラド投与した群と1回400~1,000ラドで5~10日おきに照射、4,700~6,500ラド投与した群とで腫瘍消失率を比較し、前者の方が2倍ほど良い成績であることを報告している。一方、Sealyら³¹⁾は400ラド×5/1週→3週休み→400ラド×5/1週(4,000ラド)と200ラド×15/3週→2週休み→200ラド×10/2週(5,000ラド)との両者の生存率はほとんど同じであると述べている。以上の文献的考察から、1回大線量で少分割とする照射は肺癌には適さないようと思われる。また、私達は制癌剤と併用する放射線照射の分割法は照射単独のときと異なるべきで、週間線量を減ずるべきと考えている。何故なら、もし制癌剤の効果が放射線線量に換算できるなら、照射単独と同じ分割法だと制癌剤併用分だけoverdoseとなる。腫瘍組織にoverdoseとなることは構わないが、正常組織にoverdoseとなることは好ましくない。私達は以前、週間線量を600ラドに減じたが、1回300ラド、1週2回照射という分割で多剤制癌剤を併用、肺癌の治療を試みたが、放射線肺炎が早期かつ強度におこる経験をした。河村³²⁾は以前肺癌を1回100ラド、1週6回照射で治療し、成績がよい様だった。しかし、この分割法では全照射期間が長くなり患者がたまり、教室員から苦情が出たので、再び1回200ラド、1週5回照射にもどしたと述べている。以上のことを見て考慮し、私達は本法では1回120ラド、1週5回、週間線量600ラドの分割法を採用した。本分割法は放射線肺炎、線維症からみたかぎりでは満足できる。腫瘍効果がおちはしないかと危惧されたが、それもなさそうで、本分割法は肺癌に適しているとの印象を得た。ただし、このような分割法が制

癌剤を併用しない場合にも肺癌に有効かどうかはまだ経験がない。

頭頸部癌では1回線量は200ラドそのままとし、週間線量を減じるため週3回照射にした。

最後に、MISOと制癌剤との併用について述べる。MISOが制癌剤の腫瘍に対する効果を高めることに関しては多くの報告があり、これにchemosensitizationという言葉ができたほどである。この増強効果が、従来の放射線増感剤と同じように正常組織に対しても同程度にみられると言れば、癌治療の臨床あまり意味がない。これに関しては、正常組織障害の指標として、骨髄細胞の減少、末梢白血球の減少、また急性放射線死を用い、腫瘍細胞障害の指標として、細胞の生存率、腫瘍のregrowth timeを使用しての動物実験があり、therapeutic gainが検討されている。Lawら³³⁾はMISOとエンドキサンの併用で、Siemann³⁴⁾はMISOとCCNUの併用で、Mulcahyら²³⁾はMISOとBCNUの併用で、またBrownら³⁵⁾、Twentymanら²⁰⁾もMISOと数種のアルキル化剤との併用で、いずれもtherapeutic gainがあると報告している。MISOとの併用制癌剤としては、nitrosoureaが一番有効とされ、その臨床応用をすすめているものもある²⁰⁾。MISOは低酸素性細胞増感剤として登場したが、制癌剤の効果増強作用もあり、癌の多術式治療には有用な薬剤と思われる。このchemosensitizationの機構解明がすすめられており、2,3の仮説がたてられている¹⁷⁾²²⁾²⁴⁾。Knoxら³⁶⁾はMISOの代謝産物であるニトロ基の還元物質が細胞毒性を持っていると報告しているが、この細胞毒性が制癌剤のあまり効かない低酸素性腫瘍細胞を障害するのだろうとか、Smithら³⁷⁾、Hallら³⁸⁾はMISOにさらされた細胞内では非蛋白性SH基が減少すると報告しており、この現象が腫瘍細胞の制癌剤に対する感受性を変化させるのだろうとか、Siemann²²⁾、Mulcahyら²³⁾、Lawら³³⁾は制癌剤が腫瘍細胞に与えるSLD(sublethal damage)、PLD(potentially lethal damage)からの回復をMISOが阻害すると報告しているが、この回復阻害が制癌剤の効果増強となるとか、さらに両者の併用により薬剤

の生体内動態に変化がおこり、薬剤排出が抑制されMISOまたは制癌剤の腫瘍細胞内濃度が高くなったり、長期にわたったりして増強効果が出現するのだろうなどの説がある。今後、このchemosensitizationの機構解明が進み、癌治療の新たな道を開けることにでもなれば喜ばしいことである。

V. 結 語

1. 低酸素性細胞増感剤であるMISOとACNUを併用する放射線治療にて肺癌20例、頭頸部癌13例を治療した。肺癌は奏効率が85%，Kaplan-Meier法による1年および2年生存率は $65 \pm 10.7\%$ ， $39.8 \pm 12.2\%$ で期待できる成績を得た。また、TDF 100前後の線量で腺癌も治癒させる可能性のあることを知った。頭頸部癌は、再発例、進行例が多かったが、奏効率は76.9%，1年生存率 $67.3 \pm 13.6\%$ という結果を得た。

2. 肺癌症例にはACNUを併用せずMISOと放射線治療のみを施行した13例が存在したので、それらと上記ACNU併用群の治療成績を比較した。奏効率、1年および2年生存率、いずれにおいてもACNU併用群の成績がよく、それらは5%また1%の危険率で有意差が認められた。MISOにACNUの併用は臨床的にも有用である。

3. 本治療法による副作用は、ACNUに由来する恶心嘔吐と血小板減少が主体であり、これらは経過観察のみで正常復帰する。MISOによる末梢神経毒性は本治療法のごとき投与法では全く認められなかった。

4. MISOと制癌剤を併用する放射線照射の分割法について考察を加え、chemosensitizationの機構についても文献的の考察を行なった。

貴重な症例を提供して下さった虎の門病院、呼吸器内科部長谷本晋一先生、呼吸器外科部長伴場次郎先生、耳鼻咽喉科部長宮川晃一先生に深く感謝いたします。また、ミソニダゾールを心よく提供して下さった日本ロシュ株式会社、手島吉彰氏に厚くお礼申し上げます。なお、本研究は、文部省科学研究費、がん特別研究I、「放射線制癌における低酸素性細胞増感剤と高温度処理」(小野山班)から昭和55年、56年、57年と3年にわたり援助をうけました。

文 献

- 1) Adams, G.E., Fowler, J.F. and Wardman, P., eds.: Hypoxic cell sensitizers in radiobiology and radiotherapy. Brit. J. Cancer 37, Supplement No. 3, pp. 1-321, 1978
- 2) Bleehen, N.M., Wiltshire, C.R., Plowman, P.N., Watson, J.V., Gleave, J.R.W., Holmes, A.E., Lewin, W.S., Treip, C.S. and Hawkins, T.D.: A randomized study of misonidazole and radiotherapy for grade 3 and 4 cerebral astrocytoma. Brit. J. Cancer, 43: 436-442, 1981
- 3) Wasserman, T.H., Stetz, J. and Phillips, T.L.: Radiation Therapy Oncology Group clinical trials with misonidazole. Cancer, 47: 2382-2390, 1981
- 4) Urtasun, R., Feldstein, M.L., Partington, J., Tanasichuk, H., Miller, J.D.R., Russell, D.B., Agboola, O. and Mielke, B.: Radiation and nitroimidazoles in supratentorial high grade gliomas: A second clinical trial. Brit. J. Cancer, 46: 101-108, 1982
- 5) Workman, P., Wiltshire, C.R., Plowman, P.N., Bleehen, N.M.: Monitoring salivary misonidazole in man: A possible alternative to plasma monitoring. Brit. J. Cancer, 38: 709-718, 1978
- 6) Wiltshire, C.R., Workman, P., Watson, J.V., and Bleehen, N.M.: Clinical studies with misonidazole. Brit. J. Cancer, 37, Suppl. No. 3: 286-289, 1978
- 7) Ash, D.V., Smith, M.R. and Bugden, R.D.: Distribution of misonidazole in human tumours and normal tissues. Brit. J. Cancer, 39: 503-509, 1979
- 8) Dische, S., Saunders, M.I., Flockhart, I.R., Lee, M.E. and Anderson, P.: Misonidazole-A drug for trial in radiotherapy and oncology. Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys., 5: 851-860, 1979
- 9) Wasserman, T.H., Phillips, T.L., Johnson, R.J., Gomer, C.J., Lawrence, G.A., Sadee, W., Marques, R.A., Levin, V.A. and Van Raalte, G.: Initial United States clinical and pharmacologic evaluation of misonidazole (Ro-07-0582), an hypoxic cell radiosensitizer. Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys., 5: 775-786, 1979
- 10) Denekamp, J. and Harris, S.R.: The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation: 1. X rays and the hypoxic cell radiosensitizer Ro-07-0582. Radiat. Res., 66: 66-75, 1976
- 11) Fowler, J.F., Sheldon, P.W., Denekamp, J. and Field, S.B.: Optimum fractionation of the C3H mouse mammary carcinoma using X-rays,

- the hypoxic-cell radiosensitizer Ro-07-0582, or fast neutrons. *Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys.*, 1 : 579—592, 1976
- 12) 朝倉英男, 丸橋 晃: Misonidazole, 放射線, 抗がん剤併用に関する基礎的臨床的研究. 文部省科学研究費, がん特別研究I, 昭和55年度研究報告書, “放射線制癌における低酸素性細胞増感剤と高温度処理”, pp. 48—54, 1981
- 13) 朝倉英男, 丸橋 晃: 放射線増感剤・抗癌剤併用放射線治療に関する研究. 文部省科学研究費, がん制別研究I, 昭和56年度研究報告書“放射線制癌における低酸素性細胞増感剤と高温度処理(No. 2)”, pp. 44—49, 1982
- 14) Tannock, I.F.: In vivo interactions of anti-cancer drugs with misonidazole or metronidazole: Methotrexate, 5-fluorouracil and adriamycin. *Brit. J. Cancer*, 42 : 861—870, 1980
- 15) Tannock, I.F.: In vivo interactions of anti-cancer drugs with misonidazole or metronidazole: Cyclophosphamide and BCNU. *Brit. J. Cancer*, 42 : 871—880, 1980
- 16) Mulcahy, R.T., Siemann, D.W. and Sutherland, R.M.: In vitro response of KHT sarcomas to combination chemotherapy with radiosensitizers and BCNU. *Brit. J. Cancer*, 43 : 93—99, 1981
- 17) Stephens, T.C., Courtenay, V.D., Mills, J., Peacock, J.H., Rose, C.M. and Spooner, D.: Enhanced cell killing in Lewis lung carcinoma and a human pancreatic carcinoma xenograft by the combination of cytotoxic drugs and misonidazole. *Brit. J. Cancer*, 43 : 451—457, 1981
- 18) Hirst, D.G., Brown, J.M. and Hazlehurst, J.L.: Enhancement of CCNU cytotoxicity by misonidazole: Possible therapeutic gain. *Brit. J. Cancer*, 46 : 109—116, 1982
- 19) Twentyman, P.R.: The response of ENT 6 tumor spheroids to combined treatment with misonidazole and either nitrogen mustard, adriamycin, or BCNU. *Cancer Clin. Trials*, 3 : 253—256, 1980
- 20) Twentyman, P.R. and Workman, P.: Effect of misonidazole or metronidazole pretreatment on the response of the RIF-1 mouse sarcoma to melphalan, cyclophosphamide, chlorambucil and CCNU. *Brit. J. Cancer*, 45 : 447—455, 1982
- 21) Twentyman, P.R.: Growth delay in small ENT 6 spheroids induced by cytotoxic drugs and its modification by misonidazole pretreatment under hypoxic conditions. *Brit. J. Cancer*, 45 : 565—570, 1982
- 22) Siemann, D.W.: In vivo combination of misonidazole and the chemotherapeutic agent CCNU. *Brit. J. Cancer*, 43 : 367—377, 1981
- 23) Mulcahy, R.T., Siemann, D.W. and Sutherland, R.M.: Nitrosourea-misonidazole combination chemotherapy: Effect on KHT sarcomas, marrow stem cells and gut. *Brit. J. Cancer*, 45 : 835—842, 1982
- 24) Workman, P. and Twentyman, P.R.: Structure/activity relationships for the enhancement of electron-affinic drugs of the anti-tumor effect of CCNU. *Brit. J. Cancer*, 46 : 249—259, 1982
- 25) Stratford, I.J., Adams, G.E., Horsman, M.R., Kandaiya, S., Rajaratnam, S., Smith, E. and Williamson, C.: The interaction of misonidazole with radiation, chemotherapeutic agents, or heat: A preliminary report. *Cancer Clin. Trials*, 3 : 231—236, 1980
- 26) Perez, C.A., Stanley, K., Rubin, P., Kramer, S., Brady, L., Perez-Tamayo, R., Brown, G.S., Concannon, J., Rotman, M. and Seydel, H.G.: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung: Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 45 : 2744—2753, 1980
- 27) Perez, C.A., Stanley, K., Grundy, G., Hanson, W., Rubin, P., Kramer, S., Brady L.W., Marks, J.E., Perez-Tamayo, R., Brown, G.S., Concannon, J.P. and Rotman, M.: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat-cell carcinoma of the lung: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 50 : 1091—1099, 1982
- 28) Choi, N.C.H. and Doucette, J.A.: Improved survival of patients with unresectable non-small-cell bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose en-bloc radiotherapeutic approach. *Cancer*, 48 : 101—109, 1981
- 29) Shah, K., Olson, M.H., Ray, P. and Wright, A. E.: Comparison of dose-time-fractionation schemes in non-oat-cell lung cancer. *Cancer*, 48 : 1127—1132, 1981
- 30) Eichhorn, H.J.: Different fractionation schemes tested by histological examination of autopsy specimens from lung cancer patients. *Brit. J. Radiol.*, 54 : 132—135, 1981
- 31) Sealy, R., Lagakos, S., Barkley, T., Ryall, R., Tucker, R.D., Lee, R.E. and Ehlers, G.: Radiotherapy of regional epidermoid car-

- cinoma of the lung : A study in fractionation. Cancer, 49 : 1338—1345, 1982
- 32) 河村文夫 : Personal communication
- 33) Law,M.P., Hirst, D.G. and Brown, J.M. : Enhancing effect of misonidazole on the response of the RIF-1 tumour to cyclophosphamide. Brit. J. Cancer, 44 : 208—218, 1981
- 34) Siemann, D.W. : Response of murine tumours to combination of CCNU with misonidazole and other radiation sensitizers. Brit. J. Cancer, 45 : 272—281, 1982
- 35) Brown, J.M. and Hirst, D.G. : Effect of clinical levels of misonidazole on the response of tumor and normal tissues in the mouse to alkylating agents. Brit.J. Cancer, 45 : 700—708, 1982
- 36) Knox, R.J., Knight, R.C. and Edwards, D.I. : Interaction of nitroimidazole drugs with DNA in vitro : Structureactivity relationships. Brit. J. Cancer, 44 : 741—745, 1981
- 37) Smith, E., Stratford, I.J., Adams, G.E. : Enhancing effect of pretreatment of cells with misonidazole in hypoxia on their response to melphalan in air. Brit. J. Cancer, 46 : 117—126, 1982
- 38) Hall, E.J. and Astor, M. : Optimizing the interval between administration of misonidazole and irradiation : An in vitro study. Brit. J. Cancer, 46 : 291—293, 1982