



Title	放射線とサイクロフォスファミド併用におけるチアイニーズハムスターの肺ならびに皮膚障害の増強について
Author(s)	大関, 修治; 東原, 恵郎; 池田, 恢 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(5), p. 485-490
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15596">https://hdl.handle.net/11094/15596</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 放射線とサイクロフォスファミド併用におけるチャイニーズ ハムスターの肺ならびに皮膚障害の増強について

大阪大学医学部放射線医学教室 (主任: 重松 康教授)

大関 修治 東原 恵郎 池田 恢  
宮田 俣明 真崎 規江 重松 康

(昭和56年 7月28日 受付)

(昭和56年 9月16日 最終原稿 受付)

## Modification of Radiation Injury to Normal Lung Tissue and Skin of Chinese Hamster by Cyclophosphamide

Syuji Ozeki, Tokuro Higashihara, Hiroshi Ikeda, Yoshiaki Miyata\*,  
Norie Masaki and Yasushi Shigematsu

Department of Radiology, Osaka University Medical School  
(Director: Prof. Yasushi Shigematsu)

---

Research Code No.: 407

---

Key Words: Radiation damage, Radiation pneumonitis,  
Cyclophosphamide

---

The increasing use of combination of radiation with chemotherapy has led an increased incidence of variety of complication. The experiments were performed in order to determine the enhanced radiation effect by Cyclophosphamide, using Chinese hamsters. The thoraces of Chinese hamsters (8 weeks of age) were exposed to graded dose (10, 12 and 14 Gy) of 6 MV X-rays combined with or without Cyclophosphamide (CTX). The animals were observed for 110 days following irradiation. LD<sub>50/110</sub> values after thoracic irradiation for radiation only, CTX followed by radiation, and radiation followed 7 days later by CTX, are 11.6, 10.4 and 11.4 Gy, respectively. Dose effect factors (DEF) for CTX followed by radiation and radiation followed 7 days later CTX, are 1.12 and 1.02, respectively. The enhancing effect of CTX was diminished, when it was given 7 days after irradiation. The enhanced skin reaction was not observed in our experimental conditions.

---

\* Present address Department of Radiology, National Osaka Hospital

### はじめに

今日、癌治療において成績向上のため種々な手段の組み合わせが用いられ、放射線治療においてもその効果を改善するために多くの試みがなされている。中でも放射線療法と化学療法との併用については、比較的取りつきやすいということもあ

って、基礎的ならびに臨床的に多くの研究がなされてきている。

放射線の効果を修飾する薬剤、とくに放射線増感作用をもつものとしては、Actinomycin-D (Act-D) と Adriamycin (ADR) とが注目され多くの報告がある<sup>1)~5)</sup>。

しかし、化学療法剤併用による障害発生の増加もみられるため<sup>6)~14)</sup>、実際の癌の治療効果の改善

---

\* 現住所 国立大阪病院放射線科

には、腫瘍に対する効果が腫瘍床となる正常組織へ及ぼす障害よりもより高められることが必要であり、特に後者の問題は十分に検討されなければならない。

広く用いられている Cyclophosphamide (CTX) は放射線増感剤とは考えられていないが、特に肺への影響を問題にすれば、臨床的に化学療法剤 (CTX, VCR) が修飾したと考えられる重篤な放射線肺炎の症例を経験しており<sup>15)</sup>、併用療法を行なう場合、薬剤による放射線効果への修飾の程度を把握しておくことが重要と考えられる。

このため、全肺照射に CTX を併用した場合における正常組織の障害の出現状況を調べ、CTX の放射線効果への増強程度を検討するのが本論文の目的である。

### 1. 実験材料および方法

チャイニーズハムスター (雌、照射時 8 週齢) を用いた。10匹ずつケージに入れ、照射前に約 4 週間飼育した後、全肺照射を行った。放射線はリニアック 6MV X 線を用い、2.5Gy (250rad)/分の線量率でネンブタール麻酔下にて照射した。照射部位は胸部のみとし、頭頸部および腹部以下はリニアックの絞リ機構および 5cm 厚鉛ブロックを用いて照射野外とした。照射の際、ビルドアップ効果を目的とした物質は用いず、胸部表面より 1cm 下の線量を肺補正を無視して照射線量とした。

ハムスター 8 ないし 10 匹を一群とし、Table 1 に示されるように照射線量を 10, 12, 14Gy (1,000,

1,200, 1,400rad) の 3 レベルとし、化学療法剤としては Cyclophosphamide (CTX), 50mg/kg を用いた。CTX 併用の時期は照射 10 ないし 20 分前に腹腔内に投与した群 (C1)、照射 7 日後に腹腔内に投与した群 (C2) とコントロール群 (C0) との 3 群に分けた。照射後のハムスターは一匹ずつケージで飼育し、固型飼料および水は自由に充分与えた。

照射後約 4 カ月間飼育し、LD<sub>50</sub>、体重の変化、皮膚反応について検討した。

### 2. 結果

ハムスターは Table 1 に示されるように 10 群に分けられたが、このうち CTX 単独群 (C1, R0) については死亡は認められなかった。他の 9 群について、観察期間内における死亡の経時的変化は Fig. 1 に示される。

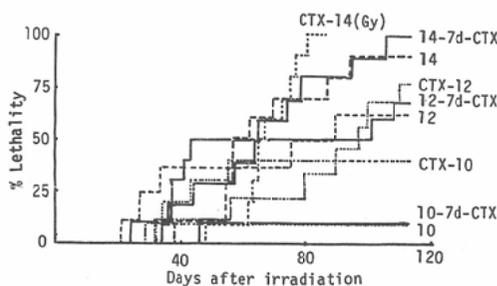


Fig. 1 Time course of death for Chinese hamsters after thoracic irradiation with 6MV X-rays combined with or without Cyclophosphamide

死亡は放射線照射後 30 日前後から起りはじめ、放射線の線量レベルでは、高線量の群 (R3, 14Gy) の死亡率が高く、R2, R1 群の順に低下する。CTX 併用の有無については、併用群に死亡率が高く、同時併用群 (C1) が 7 日後併用群 (C2) より死亡率が高い。死亡時の肺には、浮腫、うっ血、胸水貯溜などが認められた。

照射後 110 日目における死亡率を示したのが Fig. 2 である。前述のように、放射線と CTX との同時併用群が最も死亡率が高く、7 日後併用群のそれは、放射線単独群の死亡率との間に位置する。LD<sub>50/110</sub> を求めると<sup>16)</sup>、Table 2 のごとくで

Table 1 Experimental protocol of thoracic irradiation combined with cyclophosphamide

Cyclophosphamide	Thoracic irradiation			
	R 0 0	R 1 10	R 2 12	R 3 14 Gy*
C 0 0	—	10	8	10
C 1 CTX** before RT	10	10	9	10
C 2 CTX** 7d. after RT	—	10	10	10

\* 1 Gy=100 rad

\*\* Cyclophosphamide 50mg/kg i.p.

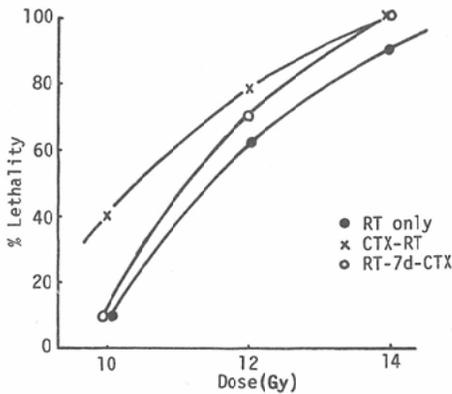


Fig. 2 The effect of Cyclophosphamide on pulmonary death in Chinese hamsters on 110 days after thoracic irradiation

Table 2 Effect of cyclophosphamide on pulmonary death in chinese hamsters on 110 days after thoracic irradiation

Treatment scheme	LD50/110 (Gy) (95% conf. limits)	DEF
RT only	11.6 (10.24-13.14)	1.0
CTX-RT	10.4 ( 9.30-11.63)	1.12
RT-7d-CTX*	11.4 (10.36-12.54)	1.02

\* Cyclophosphamide 50mg/kg i.p.

あり、DEF (Dose Effect Factor) は CTX 同時併用群では1.12、7日後併用群では1.02の値となる。

体重の変化は照射時におけるそれぞれの個体の体重の比で表わし、各群の平均値が最高または平坦領域に達した照射後55日目の変化を示したのが Fig. 3である。50mg/kg の CTX 単独投与が放射線単独での13Gy (1,300rad) に相当する体重減少を生じ放射線より CTX の方が全身状態に影響を与えている。

皮膚反応の変化は、照射部位の背側を2日ごとに Table 3に示されるスコアにて表現し、各群ごとの平均値を求めた。

各群とも皮膚反応が最高に達した照射後45日の値を Fig. 4に示した。放射線単独群、CTX 併用群の間に差は認められない。皮膚反応の出現時

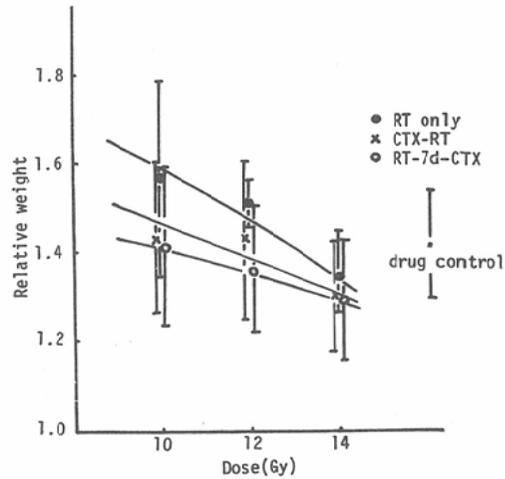


Fig. 3 The effect on weight of Chinese hamsters on 55 days after thoracic irradiation

Table 3 Score of skin reaction after irradiation

Observations
0 no difference from unirradiated site
0.5 fifty-fifty doubtful if different from normal
1 slight hairloss
2 definite hairloss

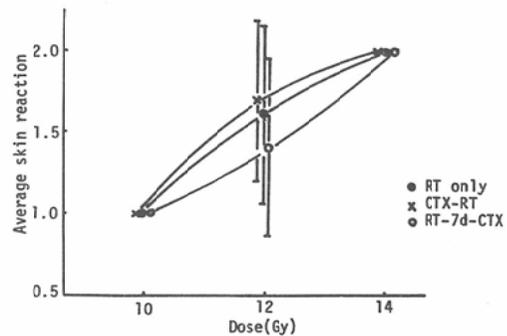


Fig. 4 The effect on the skin reaction of Chinese hamsters on 45 days after thoracic irradiation

期、回復期間についても明らかな差は認められなかった (Fig. 5, Fig. 6)。

### 3. 考 察

放射線治療において照射野内に含まれる肺への影響は常に問題とされるところであり、これまでも X線照射を受けた肺に対し、X線学的方法、組

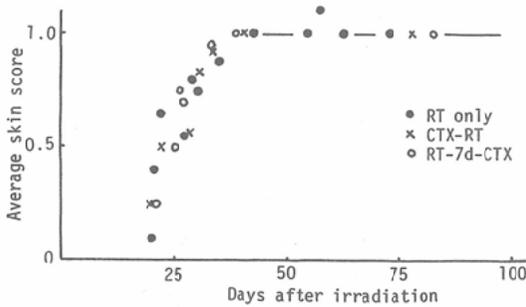


Fig. 5 Average skin score plots for skin of Chinese hamster after irradiation 10 Gy (1000rad) of thorax and Cyclophosphamide

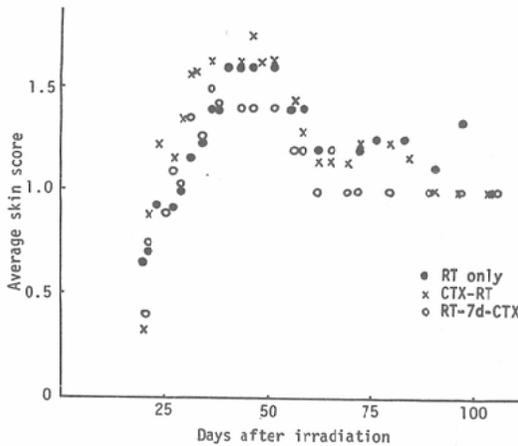


Fig. 6 Average skin score plots for skin of Chinese hamster after irradiation 12 Gy (1200rad) of thorax and Cyclophosphamide

織学的方法、培養法等によって多くの研究がなされている<sup>17)~22)</sup>。

しかし、今日にみられるごとく化学療法との併用がさかに行なわれると、それによってさらに修飾される可能性がある。

放射線効果への化学療法剤による修飾の程度は薬剤の種類、量、放射線との併用時期等で影響される可能性があり、Phillips ら<sup>8)</sup>による広範囲な基礎研究もこれらの複雑性を示すものといえる。

Wara らは<sup>4)</sup>、臨床的には全身照射を受けた場合、CTX併用による肺障害への明瞭な差を見出すまでに至っていないとしている。しかし、Phillips らによるマウスを用いた実験では、LD<sub>50/160</sub> (照

射前2時間に75mg/kg.i.p.)でのDEFとして1.3を得ており、我々のハムスターを用いた場合には、より少量の50mg/kg.i.p.同時併用にて1.12と肺障害が増強される結果を得た。この差は観察期間、実験動物、照射条件の違いによって生ずる可能性がある。また、マウスにおけるCTX腹腔内投与後の肺への濃度は約1.5時間後に最高に達しており<sup>23)</sup>、マウスに比して、ハムスターの方が代謝が早いとは言え<sup>24)</sup>、照射まで腹腔内投与後10ないし20分と早かったこと、さらにネブタール麻酔により血流量の低下が加わったこと等でCTXが肺へ充分達していず低い値となったことも考えられるが、薬剂量がDEFに影響したとも考えられる。

一方、照射後7日後にCTXを投与した群では1.02と弱い増強効果を示したにすぎず薬剤の投与時期がDEFに関係すると考えられる。

また、Stephens ら<sup>25)</sup>による実験からcell cycle timeの関与も考慮する必要もあろう。

Wharam ら<sup>26)</sup>によるとCTXの作用は放射線と類似しており、その効果は加算的であるとし、Phillips ら<sup>27)</sup>の実験では、放射線とCTXとの相互作用はみられず、Hopkins ら<sup>28)</sup>の実験でもpotentiationはないとしている。

しかし、Begg ら<sup>29)</sup>によるマウスを用いた実験では、線量や薬剤の量によってはpotentiationを示したとしているなどその作用は複雑である。

我々の行った実験範囲では、低い線量域側でCTXが同時併用されることによってpotentiationを示し、薬剤の投与時期を7日間隔とるとほとんどpotentiationしなかった。また、Redpath ら<sup>30)</sup>も放射線とADR併用の動物実験で類似した報告をしており、併用する場合、投与時期に対して充分注意をすべきであることが示唆される。

また、同時併用と7日後併用との回復の差はLD<sub>50/110</sub>にて0.14Gy(14rad)/日と小さく、Field ら<sup>31)</sup>の報告にみられる肺障害の回復におけるslow repairの関与が示唆されるが、さらに放射線とCTX併用において、時間因子を考慮した詳細な検討が必要であり、今後の課題である。

急性効果の指標の一つとしての皮膚反応に関しては、併用による障害の程度、回復期間とに明瞭な差を見出せなかった。これは、Redpath らのADRの場合と同様である。

臨床的には、Wara ら<sup>4)</sup>は BCNU との併用により皮膚反応への増強効果を認めないとしているが Sponzo ら<sup>32)</sup>は CFP (CTX, 5FU, Prednison) との同時併用によって差を認めており、薬剤の種類、線量の差等で違いをもたらす可能性があり、一概に判断することはできない。

また、体重減少を観察したが、CTX 単独投与にて放射線単独での13Gy (1,300rad) に相当する減少がみられ、さらに線量を増加させると放射線の影響が現われてくる傾向である。このため、高い線量域で増強効果が少なかったことは、線量が高いほど全身症状の悪化をきたし死亡を早めている可能性もある。

このように放射線と化学療法剤併用によって生ずる障害の程度は、線量、照射方法、含まれる臓器、薬剤の種類、投与量、投与方法、投与時期等と密接な関係をもつものであり、臨床面において長期的にみた患者の質的な治療成績の向上を目指すためには、放射線誘発の正常組織障害への増強効果に留意して、放射線との組み合わせを検討すべきである。

従来より安全であるとみなされる薬剤でも投与方法によっては障害の増加をもたらす可能性があり、併用療法を行なう場合には、なお一層の慎重なる配慮が必要である。

#### 4. 結 論

実験動物チャイニーズハムスターを用いて全肺照射による肺障害について、CTX との併用の場合の増強効果を検討した。

1) 肺障害への増強効果は同時併用群で、DEF = 1.12, 7日後併用群で1.02であった。

2) 実験範囲内において、併用による皮膚反応の出現時期、程度、回復期間に明らかな増強効果は認められなかった。

#### 文 献

1) Committee for Radiation Oncology Studies:

- Research plan for radiation oncology. Radiation therapy and chemotherapy. *Cancer*, 37: 2093—2107, 1976
- 2) Tefft, M., Laffin, P.B., Jereb, B., Cham, W., Ghavimi, F., Rosen, G., Exelby, P., Marcove, R., Murphy, M.L. and D'Angio, G.L.: Acute and late effects on normal tissues following combined chemo and radiotherapy for childhood rhabdomyosarcoma and Ewings' sarcoma. *Cancer*, 37: 1201—1213, 1976
  - 3) Tefft, M.: Radiation related toxicities in national Wilms' tumor study member 1. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2: 455—463, 1977
  - 4) Wara, W.M., Phillips, T.L., Margolis, L.W. and Smith, V.: Radiation pneumonitis. A new approach to the derivation of time-dose factors. *Cancer*, 32: 547—552, 1973
  - 5) Phillips, T.L. and Margolis, L.W.: Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. *Front. Radiat. Ther. Onc.*, 6: 254—273, 1972
  - 6) Phillips, T.L.: Effects on lung of combined chemotherapy and radiotherapy. *Front. Radiat. Ther. Onc.*, 13: 133—135, 1979
  - 7) Gross, N.J.: Pulmonary effects of radiation therapy. *Annals of Internal Medicine*, 86: 81—92, 1977
  - 8) Phillips, T.L., Wharam, M.D. and Margolis, L.W.: Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. *Cancer*, 35: 1678—1684, 1975
  - 9) Phillips, T.L. and Fu, K.K.: Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. *Cancer*, 37: 1186—1200, 1976
  - 10) Phillips, T.L. and Fu, K.K.: Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissues. *Cancer*, 40: 489—494, 1977
  - 11) Chan, P.Y.M., Kagan, A.R., Byfield, J.E., Rao, A.A., Gilbert, H.A. and Nussbaum, H.: Pulmonary complication of combined chemotherapy and radiotherapy in lung cancer. *Front. Radiat. Ther. Onc.*, 13: 136—144, 1979
  - 12) Muggia, M.F., Cortes-Funes, H. and Wasserman, T.H.: Radiotherapy and chemotherapy in combined clinical trials. Problems and promises. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 4: 161—171, 1978
  - 13) Newburger, P.E., Cassady, J.R. and Jaffe, N.: Esophagitis due to adriamycin and radiation therapy for childhood malignancy. *Cancer*,

- 42: 417—423, 1978
- 14) Boal, D.K.B., Newburger, P.E. and Teele, R.L.: Esophagitis induced by combined radiation and adriamycin. *A.J.R.*, 132: 567—570, 1979
  - 15) 真崎規江, 池田 恢, 重松 康, 青笹克之: Non-Hodgkin リンパ腫に対する併用療法, および再燃例の治療についての考察. *臨放*, 24: 1217—1225, 1979
  - 16) Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Pharmac. Exp. Ther.*, 96: 99—113, 1949
  - 17) Phillips, T.L.: An ultrastructural study of the development of radiation injury in the lung. *Radiology*, 87: 49—54, 1966
  - 18) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. *British Journal of Radiology*, 49: 700—707, 1976
  - 19) Freid, J.R. and Goldberg, H.: Post-irradiation changes in the lungs and thorax. *A.J.R.*, 43: 877—895, 1940
  - 20) Bachman, A.L. and Macken, K.: Pleural effusions following supervoltage radiation for breast carcinoma. *Radiology*, 72: 699—709, 1959
  - 21) Engelstad, R.B.: Pulmonary lesions after roentgen and radium irradiation. *A.J.R.*, 43: 682—701, 1940
  - 22) Warren, S. and Spencer, J.: Radiation reaction in the lung. *A.J.R.*, 43: 682—701, 1940
  - 23) 奥田 稔: Cyclophosphamide (Procytox, Endoxan) の体内代謝と抗腫瘍性について. *最新医学*, 18: 2909—2913, 1963
  - 24) Hill, D.L.: A review of Cyclophosphamide. pp. 60—85, 1975, Charles C Thomas, Springfield
  - 25) Stephens, T.C., Peacock, J.H. and Steel, G.G.: Cell survival in B16 melanoma after treatment with combinations of cytotoxic agents. Lack of potentiation. *Br. J. Cancer*, 36: 84—93, 1977
  - 26) Wharam, M.D., Phillips, T.L., Kane, L. and Utley, J.F.: Response of a murine solid tumor to in vivo combined chemotherapy and irradiation. *Radiology*, 109: 451—455, 1940
  - 27) Phillips, T.L., Ross, G.Y. and Goldstein, L.S.: The interaction of radiation and cyclophosphamide in intestinal crypt cells. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5: 1441—1444, 1979
  - 28) Hopkins, H.A., Ritenour, E.R., MacLeod, M.S. and Looney, W.B.: The effect of varying the time between irradiation and cyclophosphamide on growth response of hepatoma 3924A. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5: 1455—1459, 1979
  - 29) Begg, A.C., Fu, K.K., Shrieve, D.C. and Phillips, T.L.: Combination therapy of a solid murine tumor with cyclophosphamide and radiation. The effects of time, dose and assay method. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5: 1433—1439, 1979
  - 30) Redpath, J.L., David, R.M. and Colman, M.: The effect of adriamycin on radiation damage to mouse lung and skin. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 4: 229—232, 1978
  - 31) Field, S.B. and Hornsey, S.: Damage to mouse lung with neutrons and X-rays. *European Journal of Cancer*, 10: 621—627, 1974
  - 32) Sponzo, R.W., Cunningham, T.J. and Caradonna, R.R.: Management of non-resectable (stage-III) breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5: 1475—1478, 1979