

Title	Misonidazoleの局注と放射線併用療法に関する臨床的研究
Author(s)	洪, 誠秀; 阿部, 由直; 磯辺, 靖 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(5), p. 675-684
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15870
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Misonidazole の局注と放射線併用療法に関する臨床的研究

洪 誠秀** 阿部 由直** 磯辺 靖*
山川 通隆* 金田 浩一* 川口 智義***
松沢 大樹** 梅垣洋一郎*

癌研究会附属病院放射線科*

東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門**

癌研究会附属病院整形外科***

(昭和57年 6月18日受付)

(昭和57年 8月18日最終原稿受付)

Clinical Study About the Combined Therapy of Radiation and Local Injection of Misonidazole

Seong Su Hong*, Yoshinao Abe**, Yasushi Isobe*, Michitaka Yamakawa*,
Koichi Kaneta*, Tomoyoshi Kawaguchi***, Taiju Matsuzawa**
and Yoichiro Umegaki*

*Department of Radiology, Cancer Institute Hospital

**Department of Radiology, Institute of Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

***Department of Orthopedics, Cancer Institute Hospital

Research Code No. : 600.4

Key Words : Hypoxic cell sensitizer, Misonidazole, Local injection,
Radioresistant tumor

Both in vitro and in vivo evidence indicate that the radiosensitizing effect of misonidazole is dose-dependent, so it would be theoretically desirable to use as large dose as possible. Clinical studies, however, indicated maximum tolerable dose of 12-15g/m², which is one or two order lower than doses used in vitro and in animal experiments.

We tried to inject misonidazole directly into tumor tissues before irradiation in order to obtain sufficiently high concentration in the tumor tissue in contrast to lower level in the blood.

The examination of the resected tumor into which misonidazole had been locally injected prior to the operation confirmed high concentration of misonidazole in the tumor and ignorably small quantity in the blood.

Twenty cases were treated by our method. All the patients were either those who had advanced tumors considered to be refractory to conventional treatment modalities, or those who had metastatic tumors and were in the terminal stage after repeated radiotherapy and chemotherapy. Complete response was obtained in seven cases (35%), partial response seven cases (35%), no change four cases (20%) and progressive disease two cases (10%).

In the seven cases with multiple metastatic tumors, the response of the tumors treated in this way were compared to that of the tumors treated by radiation alone in the same patient. Sensitizing effect of misonidazole was clearly observed in three cases out of seven.

No toxicities in the nervous system or in the gastrointestinal system were observed which were

* 現東北大学医学部放射線科

frequently observed in oral administration, and no local skin damages by the injections were seen.

Local injection of misonidazole was shown to have clinically significant radiosensitizing effect without any side effects. The combined treatment of radiation and local injection of misonidazole was considered to be promising as a new treatment method.

1. はじめに

悪性腫瘍の放射線治療において、腫瘍組織内に存在する放射線抵抗性の低酸素細胞をいかに消失させるかが重要な問題とされている^{1)~3)}。

この目的のために、世界の様々な施設で、高LET放射線治療、温熱療法や、低酸素細胞増感剤に関する研究が盛んに進められている。

増感剤を併用した放射による治療は、特定の設備を必要とせず、治療に労力を要さない点で、もし同じ治療効果が得られるならば最も秀れた治療法と言える。

Misonidazole は、*in vitro*⁴⁾⁵⁾や *in vivo*⁶⁾⁷⁾で、その秀れた増感効果はすでに認められており、現在最も注目を集めている放射線増感剤の一つである。広く各国で治験中でありその臨床効果が期待されている。

しかし、これまでの報告では、基礎実験で実証されただけの効果を、臨床ではまだ得られていないといつてよい^{8)~12)}。

その理由の一つは、本剤のもつ副作用のため^{9)12)~15)}臨床では基礎実験レベルの量を投与できないことにあると考えられる。

Misonidazole の増感効果は濃度依存性である^{4)~6)}。副作用を最小限にし、最大の効果を発揮させるため我々は局注による方法を考えた。

臨床試験に先立ち施行したラット移植腫瘍(AH 109A)による実験では、2カ月生存照射単独Oに対し、misonidazole 局注併用では43%で、しかも12カ月間の観察で障害は認められなかった¹⁶⁾。

動物実験の結果から毒性、効果の両面から臨床試験に問題ないと判断し、これまで20症例に本療法を試みた。

その結果、副作用なく、秀れた局所効果を示し、臨床的に有望と思われた。又、放射線増感剤の研究発展に、新しい側面から寄与すると思われたの

で報告する。

2. 対象および方法

1) 対象

1980年9月から1982年1月までの間、癌研放射線科を受診した患者のなかで、通常の治療法では制御不能とされた進行癌、又は、放射線、化学療法等で制御できなかった末期癌20例を対象とした(Table 1)。

そのうちわけは、転移性皮膚腫瘍10例、乳癌の対側乳房転移2例、肺癌腹壁転移、肺癌術中照射、軟骨肉腫、結腸癌、胃癌頸部リンパ節転移、再発直腸癌、乳癌傍腰椎転移、進行乳癌各1例である。

そのうち、複数個の病巣を有し、照射単独を対照として比較できた症例が7例あった。

なお、20例中、6例にホルモン治療、4例に化学療法、1例に免疫療法が併用されたが、(Table 1)いずれも、本療法以前から長期にわたり継続されていたもので、経過からみて局所効果の判定には影響しないと思われた。

2) 方法

照射は4MeV又は10MeV Linac X線、もしくは8MeV~12MeV Linac 電子線により施行した。

Misonidazole は日本ロッシュ提供の原末を用いた。治療当日、最終的に0.4%~2.0%、等張溶液となるよう適当な濃度の食塩水で溶解しろ過滅菌して使用した。

投与は、照射30分~2時間前に、腫瘍組織内に局注した。

線量及び分割は、1回350~500rad 週2回、又は、1,000rad 週1回、総線量はTable 1に示した。例外的に症例15は、1,500rad 1回のみとし、症例3の術中照射は局注5分後から3,000rad 1回のみ照射した。

3) 腫瘍組織内濃度の検討

術前照射の症例4で、手術前の切除予定時刻の2時間前に、照射時と同様 misonidazole 160mg/

Table 1 All the cases treated by the combination of radiation and local injection of misonidazole

Case No.	Age Sex	Primary	Histology	Local Size (mm)	Total dose of misonidazole (mg) / Fruction (mg) / Fruction (radiation alone) / Overall time (day)	Total dose of radiation (rad) / Fruction (radiation alone) / Overall time (day)	Other therapies	Intervals (month) and response (control)
1	53 F	Pancreas	adeno-ca.	abdominal wall meta. 20×10	8 / 2	800 / 2 / 3	(-)	2M. PR
2	54 F	Breast	adeno-ca.	oposite breast meta. 75×100	360 / 9	(1100 / 3) +3600 / 9 / 38	Halotestin ACF**	1M. CR
3	67 M	Pancreas	adeno-ca.	primary 80×90	40 / 1	3000 / 1 / 1	(-)	4M. PD
4	57 M	Iliac bone	chondro-sarcoma	primary 160×230	1120 / 8	4000 / 8 / 25	(-)	1M. NC
5	57 M	Colon	adeno-ca.	primary 80×70	480 / 12	4800 / 12 / 49	(-)	6M. CR
6	76 M	Lung	adeno-ca.	skin meta. 60×50	240 / 6	2900 / 6 / 15	(-)	0M. PR
7	46 F	Breast	adeno-ca.	skin meta. 8×8	40 / 6	2400 / 6 / 18	Endoxan	12M. CR
8	35 F	Breast	adeno-ca.	skin meta. 40×40	800 / 10	4000 / 10 / 32	(-)	2M. PR (NC)
9	54 M	Stomach	adeno-ca.	neck nodes meta. 55×70.	530 / 8	3200 / 8 / 25	(-)	0M. PR
10	53 F	Breast	adeno-ca.	opside breast meta. 33×37	200 / 5	(4000 / 20) +2500 / 5 / 45	Thioderon Picibanil	3M. CR
11	49 M	Rectum	adeno-ca.	primary 80×130	1200 / 15	6000 / 15 / 64	(-)	4M. NC
12	37 M	Skin	MFH*	skin meta. 15×15	280 / 14	4700 / 14 / 40	CYADACT***	3M. NC (NC)
13	43 F	Breast	adeno-ca.	paravertebral meta. 60×80	420 / 7	2600 / 7 / 24	Endoxan Halotestin	5M. NC
14	72 F	Breast	adeno-ca.	skin meta. 8×8	220 / 11	4400 / 11 / 40	(-)	3M. CR (PR)

15	68	M	Lung	squamous cell ca.	skin meta. 41×50	200 / 1	1500 / 1 / 1	(-)	1M. CR (CR)
16	64	F	Uterine cervix	adeno-ca.	skin meta. 8×8	15 / 1	1000 / 1 / 1	(-)	3M. PD
17	49	F	Breast	adeno-ca.	skin meta. 15×8	120 / 2	2000 / 2 / 8	Thioderon	4M. CR (CR)
18	55	M	Skin	squamous cell ca.	skin meta. 12×15	60 / 1	1000 / 1 / 1	(-)	1M. PR (PR)
19	43	F	Breast	adeno-ca.	skin meta. 24×29	40 / 1	1000 / 1 / 1	Noivadex	2M. PR (NC)
20	73	F	Breast	adeno-ca.	primary 120×110	800 / 3	3000 / 3 / 15	Noivadex	1M. PR

* Malignant fibrous histiocytoma.

** Adriamycin, endoxan and 5-FU.

*** Endoxan, adriamycin and actinomycin D.

CR: Complete response, PR: Partial response,

NC: No change, PD: Progressive disease

20mlを局注し、切除材料で腫瘍内の misonidazole 及びその代謝産物である脱メチル体の濃度を検討した。切除と同時に採血し血中濃度も検討した。

試料の調整及び測定は、marten¹⁷⁾の高速液体クロマトグラフィーによる方法によった。

4) 治療効果の判定

全例進行癌又は末期癌であるため、治療効果の判定は局所の直接効果によった。すなわち、臨床上に腫瘍が完全に消失したものをCR (complete response) 50%以上腫瘍断面積が縮小したものをPR (partial response), それ以下の効果しか得られなかったものをNC (no change), 逆に増大したものをPD (progressive disease) とした。

判定は最終観察時の所見に基づいて行った。

3. 結果

1) 腫瘍組織の内濃度

症例4は術後再発の巨大な軟骨肉腫である (Fig. 1a)。腫瘍の上部4分の1のみに局注し照射した。

手術日も同様に局注し、切除材料を検討したところ160mg/20mlの局注で12.9~614 μ g/gの組織内濃度が得られた (Fig. 1b)。注射局所が最も高濃度であり、離れるに従い急に濃度は低下した。注射部位より15cm離れた場所では12.9 μ g/gの濃度であった。

同時に測定した血漿中濃度は1.2 μ g/mlであった。

脱メチル体は組織中のいずれも1 μ g/g以下であり、血漿中でも1 μ g/ml以下であった。

2) 治療効果

これまでの20例の成績は、CR7, PR7, NC4, PD2である (Table 2)。

CRの7例は、乳癌の対側乳房転移2例 (症例2, 10), 乳癌の皮膚転移3例 (症例7, 14, 17), 結腸癌 (症例5), 肺癌皮膚転移 (症例15) 各1例であった。

PR7例は治療中で死亡1例 (症例6), 一般状態悪化のため治療中断2例 (症例1, 9) および死亡により十分な期間観察できなかったもの4例 (症例8, 18, 19, 20), であった。



Fig. 1-a Chondrosarcoma of the iliac bone (Case 4).

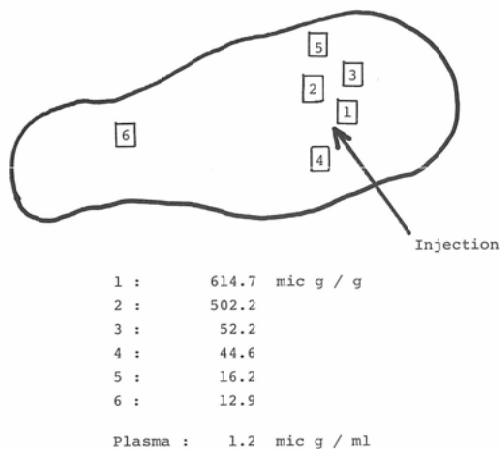


Fig. 1-b Distribution of misonidazole in the tumor, into which 160mg of misonidazole had been injected two hours before resection.

NC の 4 例は軟骨肉腫(症例 4), 直腸癌再発(症例 11), malignant fibrous histiocytoma (MFH) の多発皮膚転移(症例 12), 乳癌の傍腰椎軟部組織転移(症例 13)であった。

症例 4 は 1 カ月後に手術され, 症例 13 は治療を途中で中断している。

PD は脾癌の術中照射(症例 3)と子宮頸部腺癌

Table 2 The results of the treatment

Complete response	7
Partial response	7
No change	4
Progressive disease	2
Total	20

の皮膚転移(症例 16)の 2 例であった。

複数の病巣を有する 7 例について, 一方を misonidazole 局注併用, 他方を放射線単独で治療し, 効果を比較した。

その結果, 判定上からも, 照射単独より効果のあった症例が 3 例(症例 8, 14, 19), 併用, 照射単独共に CR であった症例が 2 例(症例 15, 17), 共に PR 1 例((症例 18) 共に NC 1 例(症例 12)であり, 照射単独の方が効果があった症例はな

Table 3 Comparative responses of the two treatments, the combined therapy of radiation and local injection of misonidazole (Combined), and radiation alone (Control)

Combined > Control	3
Combined = Control	4
CR = CR	2
PR = PR	1
NC = NC	1
Combined < Control	0
Total	7

CR: Complete response
PR: Partial response
NC: No change

かった (Table 3)。

20 症例を通して全身投与で頻繁に見られる神経系, 消化器系の副作用は観察されなかった。又, misonidazole の局注によると思われる局所の障害も見られなかった。

3) 症例報告

症例 5 : 57 歳男, イレウスのため他院で回腸 S 状結腸瘻形成術をうけていたが, 右下腹部の腹壁が腫脹, CT, 生検等の所見から結腸癌の浸潤とわかった (Fig. 2a, Fig. 3a)。

1 回 30~40mg の misonidazole を腫瘍内に局注し, 2 時間後に 400rad の照射を週 2 回施行し



Fig. 2-a Colon cancer (Case 5). Before treatment.

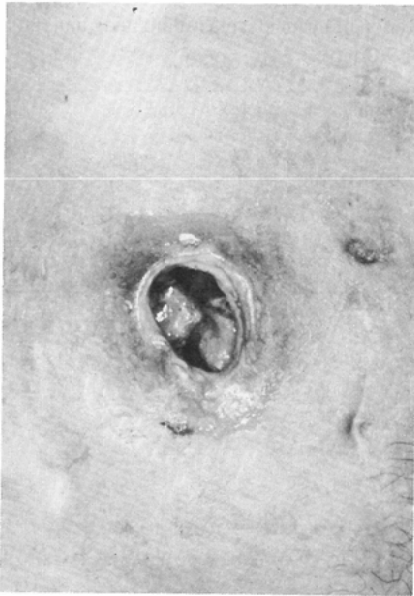


Fig. 2-b One month after the last treatment.

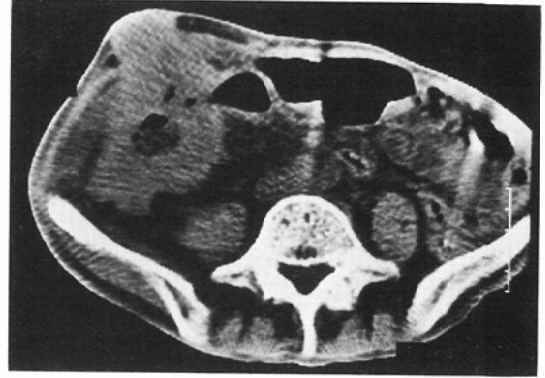


Fig. 3-a CT image of Case 5. Before treatment.

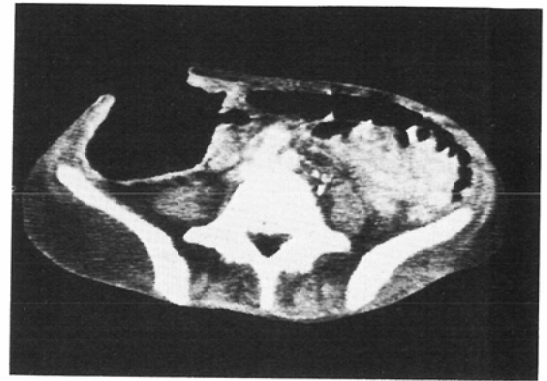


Fig. 3-b Two months after the last treatment. The tumor completely disappeared.

た。総投与量は480mg、総線量は4,800radであった。

Fig. 2bは治療終了後1カ月の状態であり Fig. 3bは2カ月後のCT像である。腫瘍は完全に消失した。結腸壁の一部を成していた腫瘍の消失に伴

い、結腸瘻が形成されたため衰弱が激しく治療後6カ月で死亡した。死亡まで再発はなかった。

症例18：35歳女、乳癌の前胸部皮膚転移で、たび重なる化学療法、放射線療法にもかかわらず再発進行してきた末期癌である (Fig. 4a)。

大小2コの腫瘍を選び大きな方を misonidazole 局注併用、小さな方は照射単独で治療した。

Fig. 4bは治療終了後2カ月である。照射単独部は再増殖を開始したが、局注併用部は壊死におちいり今にも脱落しそうであった。

この症例は癌性胸膜炎が制御できず、写真の直後死亡した。観察期間2カ月で局所効果は併用部PR、照射単独部NCである。

4. 考 察

Misonidazoleの放射線増感効果は濃度依存性であるが、その効果が確実に示されているのは、

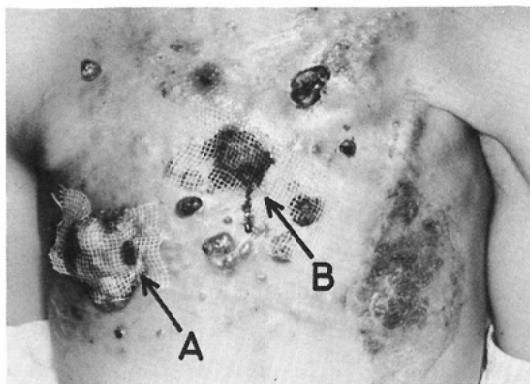


Fig. 4-a Skin metastases of breast cancer (Case 8). Before treatment. "A" was treated by the combination of radiation and local injection of misonidazole. "B" was treated by radiation alone.

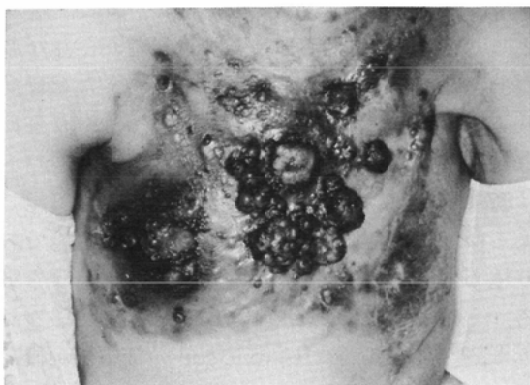


Fig. 4-b Two months after the last treatment. "A" showed partial response while "B" showed no change.

in vitro では0.5mM(100 μ g/ml), in vivo では100 μ g/g のレベルからである^{4)~7)}。

人体での投与量と腫瘍内濃度との関係については、Ashら¹⁸⁾は乳癌患者に1g/body投与して腫瘍内濃度12.4 μ g/g \pm 4.2, Wiltshireら¹⁹⁾は3g/m²投与して約60 μ g/g等の報告がある。腫瘍内を100 μ g/g以上の濃度にするには5g/m²程度の量を投与しなければならない。

合衆国のRTOG(Radiation Therapy Oncology Group)はmisonidazoleのphase II studyの結果から、1回投与では3~4g/m²、6週間での総投与量12.0g/m²を許容量とした¹²⁾。日

本での臨床試験は、それ以下の範囲で行なわれている。1回5g/m²という量は通常臨床では投与できない。

Fig. 1は160mgを一カ所に局注した場合の分布である。最高614 μ g/g、5cm離れたた場所で502 μ g/gであった。少なくとも注射部位を中心として直径5cm以内は500 μ g/g以上になっていたと思われる。かけ離れて大きな腫瘍は別として通常の腫瘍なら腫瘍全体を100 μ g/g以上にすることは容易なことである。

切除と同時に採血した血漿中濃度は1.2 μ g/mlと低値であった。全身的副作用に関しては、たとえ時間が経過して全てが血中へ移行したとしても、注射量自体が経口投与と比べ少量なので問題にしなくてもよいと思われる。

低酸素細胞増感剤は、皮膚等一部の正常組織の増感効果もあると報告されている⁶⁾²⁰⁾²¹⁾。局注した場合、腫瘍のみならず近接する皮膚等の正常組織も極めて高濃度になる可能性があるので、局所の障害が懸念された。しかし動物実験で障害がないことが確認され¹⁶⁾今回の臨床試験でも問題になる症例はなかった。

臨床試験の対象が全例進行癌又は末期癌であったため、治療途中で死亡した症例や、効果が出現する以前に死亡した症例があった。しかし、そのような症例も最終観察時に局所の直接効果を判定し評価の対象とした。

CR 7例のうち4例はさほど大きくない病巣であったが、2例はある程度の大きさをもつ乳癌の反対側乳房転移(症例2, 10)、1例は大きな結腸癌(症例5)であった。

症例5は症例提示したが、消化管原発の腺癌でこれほどの大きさのものを放射線単独で消失させることはまず不可能であり、misonidazole局注併用の効果だと考えたい。

PR 7例は治療中断1例、途中死亡2例、観察期間の不十分なもの4例と、いずれも不本意な症例であった。最後まで治療がなされ、十分な期間観察されていれば、CRとなる症例があったと思われる。観察期間が短いということで、局所の直接効果としては、過少評価の傾向になることは

あっても、過大評価することはないと思われる。

NC 4例のうち、症例4の軟骨肉腫は、ほとんどが分化した軟骨組織で占められており、大きさを効果判定するのは問題があった。症例11の直腸癌再発は、骨盤腔の深部への再発であったため、局注量および分布の点で制約があった。症例13の乳癌の傍腰椎転移も深在性でしかも治療は途中で中断された。

PD 2例のうち、症例3は進行肺癌の術中照射例であった。開腹してみたら予想以上に進行していたため姑息的に照射された。4カ月後死亡したため一応PDとした。

結局、局注も照射も意図どおりに施行でき、局所の反応も十分観察できたうえで無効と判定できるのは、症例12のMFHの皮膚転移(NC)と症例16の子宮頸部腺癌の皮膚転移(PD)の2例だけである。

全20症例のうち、CR 7例、PR 7例、計14例(70%)に何らかの効果が認められ、無効2例(10%)他の4例は判定不能とすべきかもしれない。

照射単独を対照として misonidazole 局注併用の効果を検討することができた7症例のうち3症例に対照以上の効果が確認できた。

対照との間に差のみられなかった4例のうち、併用部、照射単独部共にCRの2例(症例15, 17)は、いずれも併用部の方が照射単独部より大きな腫瘍を選んで同じように消失させることができた。腫瘍の大きさを同じくし、照射線量を減らしていれば、対照との間に差を示せた可能性はある。

併用部、照射単独部共にPRの症例18は、判定上共にPRであったが、腫瘍縮小の程度は局注併用部の方が大きかった。

局注併用と対照との間に差がないと言い切れるのは、共にNCであった症例12のMFHの皮膚転移だけである。

Misonidazoleは低酸素細胞のみを選択的に増感するとされている⁴²²。それゆえに misonidazole が効果的なのは低酸素細胞の占める割合の多い腫瘍、即ち血管分布の悪い腫瘍や、中心壊死を持つような大きな腫瘍である。

症例5の結腸癌はかなり大きな腫瘍であったが、misonidazoleを十分に局注することができ、十分な増感効果が得られたため、完全に消失させることができたものと思われる。照射単独の場合は、腫瘍が大きくなればなるほど感受性は悪くなるが²³、misonidazoleを十分投与できれば、大きな腫瘍ほど増感効果が期待できる。

一方、今回 misonidazole 局注を併用しても全く無効であった2例の組織像はMFHと子宮頸部腺癌であり、共に放射線抵抗性なもの²⁴であった。その低酸素細胞のため放射線抵抗性であるのではなく、腫瘍細胞自体が放射線抵抗性である場合は、misonidazoleを併用しても効果は少ないと思われる。特に腫瘍が小さくて低酸素細胞が少ないときは効果はさらに少ないと考えられる。

Misonidazole 局注と放射線併用療法の問題点として、深在性の腫瘍に対しては局注が困難な点があげられる。しかし、最近発展してきた超音波穿刺法や、内視鏡下での穿刺法をうまく取り入れれば、ある程度適応は拡大される。

術中照射は、腫瘍を直接見ながら局注が可能であるばかりでなく、1回大線量の照射が可能であり極めて効率よく増感効果が期待できそうである。というのは、Denekamp等²⁵も述べているように、低線量の照射ではoxic cellの細胞死が腫瘍縮小の主な因子であるため増感剤を併用してもほとんど差がないからである。陶山ら²⁶はC3Hマウス乳癌で misonidazole 0.1mg/g body weight 投与した場合、1,000rad以下の線量では増感効果はなかったと報告している。

温熱療法は misonidazole の増感効果をさらに増強すると報告されている²⁶⁾²⁷。Hoferら²⁷は、マウス肉腫細胞による動物実験で misonidazole と放射線と温熱を併用することにより、腫瘍の dose modifying factor (DMF) 4 に対し正常組織のそれは1~1.57であり、治療可能比を極めて高くすることができることを報告している。但し、彼の実験の misonidazole の投与量は0.5mg/g体重であった。人間に換算すれば25g/50kg体重程度になり、それに相当するだけの腫瘍内濃度を得るには局注以外は考えられない。misonidazole 局注、放射線

及び温熱の三者併用療法も期待される治療法である。

Misonidazole には放射線増感作用とは別に、薬剤自体の細胞毒性が報告されている^{28)~30)}。細胞毒性の程度は、misonidazole の濃度²⁸⁾²⁹⁾、接触時間²⁹⁾、及び酸素濃度^{28)~31)}に依存する。局注した場合、misonidazole の局所濃度が極めて高くなるため、細胞毒性の関与も考えなければならない。しかし、報告²⁹⁾³¹⁾によると misonidazole の細胞毒性は、酸素濃度に極めて敏感に依存するため、低酸素細胞に対しては問題となっても、正常組織への関与は少ないと考えられる。従って、細胞毒性が腫瘍制御にとって有利に働くことになっても妨げとなることはないと思われる。

5. まとめ

Misonidazole 局注と放射線併用療法の臨床応用の可能性を検討したところ、以下の結果を得た。

1) misonidazole は局注により十分な腫瘍内濃度を得ることが可能であり、血中への移行は臨床問題にならないことが確認された。

2) 進行癌又は末期癌20例で、局所の直接効果を検討したところ、14例(70%)に有効であった。複数個の病巣を有する症例で、照射単独部を対照として局所効果を比較したところ3例に明らかに対照以上の効果を認めた。

3) 本療法により神経系、消化器系等への副作用あるいは局注による障害の発生は見られなかった。

以上より本療法は臨床応用が十分可能であり、新しい治療法として期待できると思われた。

文 献

- 1) Gray, L.H., Conger, A.D., Ebert, M., Hornsey, S. and Scott, O.C.A.: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 26: 638—648, 1953
- 2) Tannock, I.F.: Oxygen diffusion and the distribution of cellular radiosensitivity in tumors. *Brit. J. Radiol.*, 45: 515—524, 1972
- 3) Kaplan, H.S.: On the relative importance of hypoxic cells for the radiotherapy of human tumors. *Europ. J. Cancer*, 10: 275—280, 1974
- 4) Asquith, J.C., Watts, M.E., Patel, K., Smithen, C.E. and Adams, G.E.: Radiosensitization of hypoxic bacteria and mammalian cells in vitro by some nitroimidazoles and nitropyrazoles. *Radiat. Res.*, 60: 108—118, 1974
- 5) Adams, G.E., Flockhart, I.R., Smithen, C.E., Stratford, I.J., Wardman, P. and Watts, M.E.: A correlation between structures, one-electron reduction potentials, and efficiencies of nitroimidazoles as hypoxic cell sensitizers. *Radiat. Res.*, 67: 9—20, 1976
- 6) Brown, J.M.: Selective radiosensitization of the hypoxic cells of mouse tumors with the nitroimidazoles Metronidazole and Ro 7-0582. *Radiat. Res.*, 64: 633—647, 1975
- 7) Sheldon, P.W. and Hill, S.A.: Hypoxic cell radiosensitizers and local control by X-ray of a transplanted tumor in mice. *Br. J. Cancer*, 35: 795—808, 1977
- 8) Thomlinson, R.H., Disch, S., Gray, A.J. and Errington, L.M.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro 7-0582: III. Response of tumors. *Clin. Radiol.*, 27: 167—174, 1976
- 9) Dicsh, S., Saunders, M.I., Lee, M.E., Adams, G. E. and Flockhart, I.R.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro 07-0582: Experience with multiple doses. *Br. J. Cancer*, 35: 567—579, 1977
- 10) Sealy, R.: A preliminary clinical study in the use of misonidazole in cancer of the head and neck. *Br. J. Cancer*, 37: 314—317, 1978
- 11) Tamulevicius, P., Baumberg, M., Scherer, E. and Streffer, C.: Misonidazole as a radiosensitizer in the radiotherapy of glioblastomas and oesophageal cancer. Pharmacokinetic and clinical studies. *Br. J. Radiol.*, 54: 318—324, 1981
- 12) Wasserman, T.H., Stetz, J. and Phillips, T.: Radiation Therapy Oncology Group clinical trials with misonidazole. *Cancer*, 47: 2382—2390, 1981
- 13) Kogelnik, H.D., Meyer, H.J., Jentzsch, K., Szepesi, T., Kärcher, K.H., Maida, E., Mamoli, B., Wessely, P. and Zaunbauer, F.: Further clinical experience of a phase I study with the hypoxic cell radiosensitizer misonidazole. *Br. J. Cancer*, 37: 281—285, 1978
- 14) 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 radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 775—786, 1979
- 15) Disch, S., Saunders, M.I., Flockhart, I.R., Lee,

- M.E. and Anderson, P.: Misonidazole—A drug for trial in radiotherapy and oncology. *Int. J. Radat. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 851—860, 1979
- 16) 阿部由直, 松沢大樹, 山口高弘, 星野文彦, 洪 誠秀, 梅垣洋一郎: ラット移植腫瘍に対する放射線・菌体成分, ミソニダゾール局注併用効果について. *日本医放会誌*41, 第40回日本医学放射線学会抄録集: 81, 1981
- 17) Workman, P., Little, C.J., Marten, T.R., Dale, A.D., Ruane, R.J., Flockhart, I.R. and Bleehen, N.M.: Estimation of the hypoxic cell-sensitizer misonidazole and its o-demethylated metabolite in biological materials by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 145: 507—512, 1978
- 18) Ash, D.V., Smith, M.R. and Bugden, R.D.: Distribution of misonidazole in human tumors and normal tissues. *Br. J. Cancer*, 39: 503—509, 1979
- 19) Wiltshire, C.R., Workman, P., Watson, J.V. and Bleehen, N.M.: Clinical studies with misonidazole. *Br. J. Cancer*, 37: 286—289, 1978
- 20) Dische, S., Gray, A.J. and Zanelli, G.D.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro-07-0582 II. Radiosensitization of normal and hypoxic skin. *Clin. Radiol.*, 27: 159—166, 1976
- 21) Yuhas, J.M., Yurconic, M., Kligerman, M.M., West, G. and Peterson, D.F.: Combined use of radioprotective and radiosensitizing drugs in experimental radiotherapy. *Radiat. Res.*, 70: 433—443, 1977
- 22) Denekamp, J., Michael, B.D. and Harris, S.R.: Hypoxic cell radiosensitizers: Comparative tests of some electron affinic compounds using epidermal cell survival in vivo. *Radiat. Res.*, 60: 119—132, 1974
- 23) Suit, H. and Maeda, M.: Oxygen effect factor and tumor volume in the C3H mouse mammary carcinoma. *Amer. J. Roentgen*, 96: 177—182, 1966
- 24) 柄川 順: 放射線治療の適応の選択. 癌の臨床別冊. 癌・放射線療法. 癌の臨床編: 115—119, 1978, 篠原出版, 東京
- 25) Denekamp, J. and Harris, S.R.: Tests of two electron-affinic radiosensitizers in vivo using regrowth of an experimental carcinoma. *Radiat. Res.*, 61: 191—203, 1975
- 26) 陶山純夫, 藪本栄三, 古西博明, 川西克幸, 山崎武, 阿部光幸: C3H/He マウス移植乳癌に対する Hyperthermia, Misonidazole 併用の放射線増感効果. *日本医放会誌*, 41: 998—1003, 1981.
- 27) Hofer, K.G., MacKinnon, A.R., Schubert, A.L., Lehr, J.E. and Grimmett, E.V.: Radiosensitization of tumors and normal tissues by combined treatment with misonidazole and heat. *Radiology*, 141: 801—809, 1981
- 28) Whitmore, G.F., Gulyas, S. and Varghese, A.J.: Sensitizing and toxicity properties of misonidazole and its derivatives. *Br. J. Cancer*, 37: 115—119, 1978
- 29) Stradford, I.J.: Split dose cytotoxic experiments with misonidazole. *Br. J. Cancer*, 38: 130—136, 1978
- 30) Olive, P.L.: Inhibition of DNA synthesis by nitroheterocycles. II. Mechanisms of cytotoxicity. *Br. J. Cancer*, 40: 94—104, 1979
- 31) Ohizumi, Y., Shibata, C. and Mori, T.: Effect of hypoxia on the cytotoxicity of misonidazole in HeLa S3 cells in vitro. *Gann* 71: 319—324, 1980