

Title	BUdR腫瘍内投与による放射線増感作用
Author(s)	碓井, 貞仁; 轟, 健; 小池, 幸子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 35(7) p.556-p.562
Issue Date	1975-07-25
oaire:version	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15876">https://hdl.handle.net/11094/15876</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 研究速報

## BUdR 腫瘍内投与による放射線増感作用

放射線医学総合研究所臨床研究部（主任：梅垣洋一郎部長）

碓井 貞仁<sup>1)</sup> 轟 健<sup>1)</sup> 小池 幸子  
安藤 興一 根住 直史 浦野 宗保

（昭和50年4月18日受付）

（昭和50年5月16日最終原稿受付）

## Radiosensitizing Effect of Intralesional Administrations of BUdR

S. Usui, T. Todoroki, S. Koike, K. Ando, N. Nesumi, and M. Urano

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

(Director: Y. Umegaki, M.D.)

Research Code No.: 407

Key Words: BUdR, Halogenated pyrimidine, Mammary carcinoma,  
Radiosensitization, Tumor regrowth

The effect of intralesional injections of BUdR (5-Bromodeoxy-uridine) to enhance the response of tumor cells to ionizing radiation was studied. Experimental animal tumors were third generation isografts of a mammary carcinoma arisen spontaneously in a C3H female mouse. TRT<sub>50</sub> or 50% tumor regrowth time was analysed for tumors received x-ray alone or those treated with x-rays and BUdR. DMF (dose modifying factor) was 1.29 or 1.26 if tumors were irradiated under air or hypoxic condition respectively. These results indicated that the agent was capable of sensitizing tumor cells which were acutely or chronically hypoxic.

ハロゲン化ピリミジンが哺乳動物細胞に対し強い放射線増感効果を持つことは広く知られている<sup>3)5)</sup>。中でも BUdR (5-Bromodeoxyuridine)はその代表者の如くで、これの局所還流と放射線との併用は臨床にも使用されている<sup>4)</sup>。われわれは腫瘍組織内に直接投与することによっても増感効果がえられるのではないかと考え、それを実験的に検討したので報告する。

## 実験材料および方法

当研究所にて自家繁殖されている C3H/He マウス雌雄ほぼ同数を 8~10週齢にて実験に供した。これら動物は当研究所の恒温小動物舎にて市

販のマウス用固型飼料と塩素添加水とを自由に与え飼育した。実験腫瘍は同系雌マウスに自然発生した乳癌の第3世代である。即ち第2世代より単細胞浮遊液を作り、その10 $\mu$ l ( $\approx 2 \times 10^5$  の生きた細胞を含む)をマウス右大腿部皮下に移植した<sup>9)</sup>。

X線照射は、管電圧 200kVp、管電流20mA、半価層 0.8mmCu、線量率 660rads/min の諸条件で行なつた<sup>10)</sup>。この時、腫瘍部のみが照射されるよう工夫すると共に、マウスが通常呼吸をしている条件下で、腫瘍への血流を止めることなく（即ち air）、あるいは縮金にて腫瘍頭側で腫瘍への血流を遮断して（即ち hypoxia）照射した。

1) 千葉大学第二外科所属

実験方法には TRT<sub>50</sub>(50% tumor regrowth time)法を用いた<sup>8)</sup>。即ち、移植後マウスを必要な実験群に任意に分け、腫瘍が一定の大きさに達した時に照射する。その後少なくとも週4回腫瘍の計測を行ない、半数の腫瘍が一度縮小後照射時の大きさに再増殖するまでの時間を求めた。この方法については文献(8)に、またその他の方法については文献(9, 10)に述べられているので、ここでは詳細を略した。

試薬の BUdR は武田薬品より提供されたもので、生理食塩水に溶解し、1回投与量0.33mg/mouse, 溶液で10 $\mu$ l を腫瘍組織中心部に投与し

た。BUdR は周知の如く DNA 合成期 (S 期) の細胞にのみ取り込まれるため、S 期の長さよりやや短い8時間毎に6回投与した。なお実験に用いた乳癌細胞のS期の長さは約10時間、世代時間は約22時間であつた<sup>10)</sup>。X線照射は最終投与後更に8時間をおいて行なつた。

実験結果

今回の一連の実験によつて、BUdR 単独投与の腫瘍増殖におよぼす効果と、X線照射併用時の増殖効果について検討した。BUdR 単独投与では図1Aに示す如くで、腫瘍増殖を遅らせることなく、使用した薬量では細胞死が認められないことを示した。一方 BUdR を8時間毎に6回投与し、その8時間後に、air または hypoxic な条件下で 3,000rads 照射した時、BUdR 併用群は照射単独群に比べ腫瘍の再増殖は遅れ、TRT<sub>50</sub> はそれぞれ、1.29倍、1.26倍に延長し、BUdR がいずれの条件下にても放射線増感効果を持つことを示した(図2, 表1)。

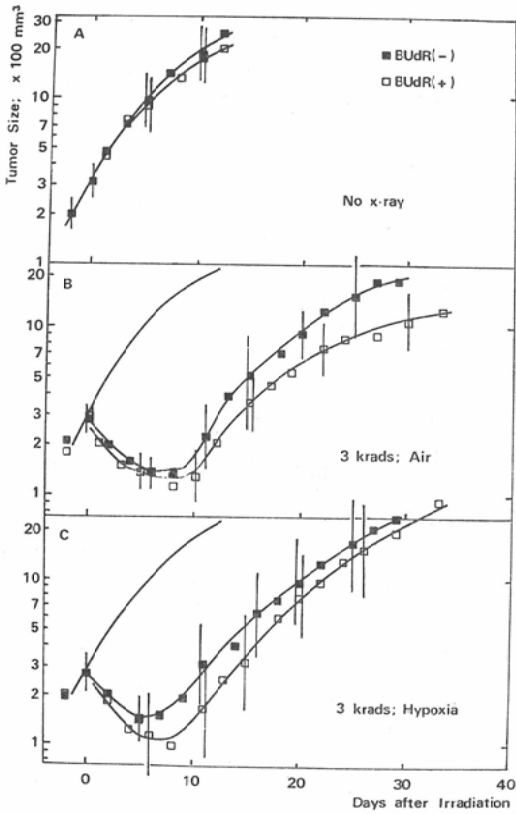


Fig. 1 Effect of x-ray therapy which followed or did not follow BUdR administrations on tumor growth. Fig. 1A represents growth of third generation isografts of a mouse mammary carcinoma treated or untreated with BUdR. Growth curves of those received single dose of 3000rads under air or hypoxic conditions are illustrated in Fig. 1B or 1C respectively.

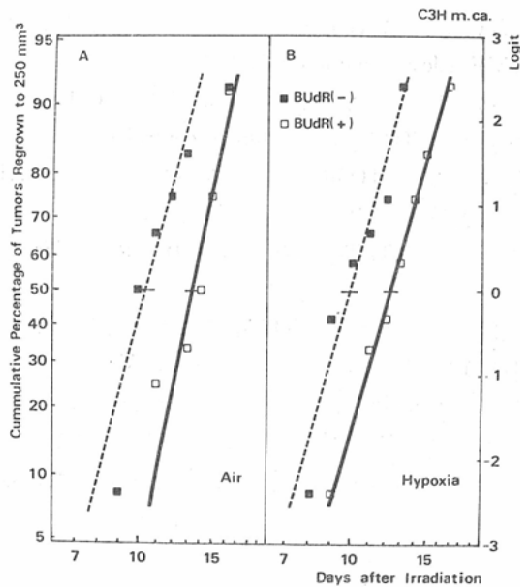


Fig. 2 Regrowth time frequency of tumors received x-rays alone or x-rays and BUdR. Third generation isografts of a mouse mammary carcinoma were irradiated under air (Fig. 2A) or hypoxic condition (Fig. 2B) with or without pretreatment of BUdR.

Table 1. TRT<sub>50</sub> of tumors received x-rays only or combined x-rays and BUdR therapy. Experimental tumors were third generation isotontransplants of C3H mouse mammary carcinoma.

Treatment		TRT <sub>50</sub> (95% C.L. <sup>1)</sup> (days)	DMF <sup>2)</sup>
BUdR (mg/mouse)	x-rays (rads)		
—	3000, Air	10.4 (9.9—10.9)	1.29
1.0 × 6 <sup>3)</sup>	3000, Air	13.4 (12.9—13.9)	
—	3000, Hypoxia	9.8 (9.4—10.3)	1.26
1.0 × 6	3000, Hypoxia	12.3 (11.9—12.7)	

1) 95% confidence limit

2) Dose modifying factor: TRT<sub>50</sub> (with BUdR)/TRT<sub>50</sub> (without BUdR).

3) Six injections of 1.0mg BUdR were given every 8 hours.

### 討論および結語

BUdR を始めとする一連のハロゲン化ピリミチンが放射線増感作用を有することは、培養細胞<sup>6)</sup>、細菌<sup>5)</sup>のみならず、動物腫瘍にも実験的に明らかにされてきた<sup>1)6)</sup>。Brown 等<sup>1)</sup>は BCdR の持続局所還流と X 線分割照射を併用することにより、C3H マウス KHT 肉腫の再増殖を指標として DMF (dose modifying factor) をみると、それが 1.30 であつたという。また Suit 等<sup>6)</sup>は C3H マウス乳癌の TCD<sub>50</sub> (50% tumor control dose) より検討すると、IUdR による DMF は 1.23 で、30psi の高圧酸素下照射よりも有効と述べている。今回の実験では TRT<sub>50</sub> を指標とした DMF は、Air 条件下照射で 1.29 と比較的大きい。しかしながら、他に報告した線量と TRT<sub>50</sub> との関係より、この DMF を線量の比とし計算すると、Air 条件下で 1.15、hypoxic な条件下で 1.14 となり、上記 2 つの報告よりもやや低かつた。これは 1 回照射であつたこと、局所投与のために腫瘍内の薬剤分

布が不均一であつたがためだろうと思われる。

今回の研究で興味あることは air および hypoxia いずれの条件下でも増感効果を示したことである。これは照射時 hypoxic な、即ち acute hypoxic な細胞が増感されるのみでなく、腫瘍組織内で元来 hypoxic な、いわゆる chronically hypoxic な細胞<sup>7)</sup>も BUdR を取り込み、したがって放射線により増感されたことを意味するものと思われる。放射線治療の critical な細胞、即ち hypoxic な腫瘍細胞が増感されることは、anoxic cell sensitizers<sup>8)</sup>がまだ実用化に到っていない今日、この薬剤の臨床的有用性を示すものであろう。

### References

- 1) Brown, J.M., Goffinet, D.R., Cleaver, J.E. and Kallman, R.F.: J. Natl. Cancer Inst. 47 (1971), 75—89.
- 2) Chapman, J.D., Greenstock, C.L., Reuvers, A.P., McDonald, E. and Dunlop, L.: Radiat. Res. 53 (1973), 190—203.
- 3) Erickson, R.L. and Szybalski, W.: Biochem. Biophys. Res. Comm. 4 (1961), 258—291.
- 4) Hoshino, T. and Sano, K.: Acta Radiol. (Ther) 8 (1969), 15—26.
- 5) Kaplan, H.S., Smith, K.C. and Tomlin, P.A.: Radiat. Res. 16 (1962), 98—113.
- 6) Suit, H.D., Hewitt, R. and Urano, M.: Radiology 94 (1970), 189—195.
- 7) Suit, H.D., Hayashi, S. and Urano, M.: Gann Monograph No. 9 (1970), 235—240, Maruzen Co. Ltd., Tokyo.
- 8) Urano, M., Fukuda, N., Tsunemoto, H., Koike, S. and Ando, K.: Nippon Acta Radiol. 33 (1973), 697—701.
- 9) Urano, M., Fukuda, N. and Koike, S.: Cancer Res. 33 (1973), 2849—2855.
- 10) Urano, M., Fukuda, N., Ando, K., Koike, S. and Tanaka, N.: J. Natl. Cancer Inst. 53 (1974), 517—525.