

Title	温熱処理におけるHydrazineの腫瘍および正常組織血流への影響
Author(s)	大嶋, 太一; 田中, 敬正
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(8), p. 960-969
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16811">https://hdl.handle.net/11094/16811</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 温熱処理における Hydralazine の腫瘍および正常組織血流への影響

関西医科大学放射線科学教室

大嶋 太一 田中 敬正

(平成4年8月31日受付)

(平成4年11月27日最終原稿受付)

### Effect of Hydralazine on the Blood Flow of Normal and Tumor Tissues in Hyperthermia

Taichi Ohshima and Yoshimasa Tanaka

Department of Radiology, Kansai Medical University

---

Research Code No. : 408

---

Key words : *Experimental tumor, Hydralazine, Hyperthermia, Tumor blood flow*

---

We examined changes in blood flow in normal muscle and SCC-VII tumors of C3H/He mice following hyperthermia (HT) combined with the vasodilator hydralazine (Hyd) and compared them with similar changes after Hyd treatment or HT alone. Blood flow was measured by the Laser Doppler method, and oxygen tension was evaluated by poralography. The mean blood flow for the tumors in the Hyd group decreased. After HT treatment, it decreased to a low level. The largest decrease in tumor blood flow was observed after HT combined with Hyd administration. In normal muscle, no decrease in blood flow was induced by HT, Hyd or their combination. The magnitude of action of Hyd on the heat-induced changes in tumor blood flow and on damage to tumor vessels is considered to depend on the initial perfusion level. Therefore, we tried to clarify how this parameter was correlated with Hyd and/or HT-induced changes. In the HT and combined groups, the higher the temperature, the more significant the decrease in blood flow. In conclusion, these results suggest that the decrease in blood flow inside the tumor caused by Hyd plays an important role in enhancement of the hyperthermic anti-tumor effect.

#### 緒 言

温熱療法は悪性腫瘍の治療法の一つとして確立されている<sup>1),2)</sup>が、この温熱による抗腫瘍効果の機序については、未だ十分な説明はなされていない。従来よりこの機序については多くの報告があり、直接の熱による腫瘍細胞の障害と血管破壊による血流障害とそれに伴う栄養、酸素供給制限による二次的障害が考えられている<sup>3),4)</sup>。

種々の実験腫瘍において血管作動性物質である Hydralazine (以下 Hyd.) を温熱処理時に併用

することで腫瘍抑制効果が増強されることは、我々の報告を含めて数多くある<sup>5),6),7)</sup>。また、Hyd. は低酸素細胞増感剤、放射線療法、種々の化学療法剤との併用においても抗腫瘍効果を増強させるという報告もある<sup>8),9)</sup>。これらの Hyd. の増感効果の機序については、腫瘍部の血流量を選択的に低下させることで低酸素細胞の増大、制癌剤の滞留の増加で抗腫瘍効果が増強されると考えられている<sup>10),11)</sup>。同様に Hyd. と温熱療法の併用での制癌効果の増強も腫瘍血流の変化によると考えられ

る。

そこで Hyd. によるこの温熱増強効果の機序を解明するために腫瘍血流量の面から検討した。今回、我々は Laser Doppler Flowmetry (以下 L. D. F.), 酸素分圧計を用いて腫瘍部および正常部の血流ならびに酸素分圧を測定した。さらに、Hyd. の種々の投与量、種々の温熱量および併用での血流量に対する影響を経時的に測定した。特に温熱の腫瘍血流に対する障害や Hyd. 併用による血流減少について検討し、若干の考察を加え報告する。

### 実験材料及び方法

#### 1. 実験動物及び腫瘍

実験動物および腫瘍は、C3H/He マウス (雄 4-6 週齡, 体重 20-25 g) に移植可能な SCC-VII 腫瘍を用いた。SCC-VII 腫瘍は扁平上皮癌由来のもので皮下移植で継代維持されている。SCC-VII 腫瘍は腫瘍塊を継代動物より切除し、リン酸緩衝液 (以下 PBS 液) 内で細切して単一細胞化し、腫瘍細胞濃度を  $5-8 \times 10^5$  個/0.05 ml に調整した後、マウス右大腿部皮下に 0.05 ml 注入移植した。実験には移植後約 7-10 日後で、直径が 7-9 mm に成長した腫瘍を用いた。

#### 2. 薬 剤

血管作動性薬剤は、Hydralazine hydrochloride ( $C_8H_8N_4 \cdot HCl$ , 分子量 196.64) (SIGMA 社) を使用した。この Hyd. をマウス 1 匹あたり 0.3 ml の生理食塩水にて実験直前に溶解し、各濃度に希釈して腹腔内に注入した。

#### 3. 加温方法

加温方法はアクリル製循環恒温水槽 (自家作製, 温度精度  $\pm 0.1^\circ C$ ) を用いて加温した。温熱処理は  $41^\circ C$ ,  $42^\circ C$  および  $43^\circ C$  で 10 分間 (温度の変化) を選び、また、 $43^\circ C$  10 分, 20 分及び 30 分間 (処置時間の変化) を選び行った。加温はマウスをアクリル製 (自家作製) の固定具に固定し、麻酔下 (pentobarbital  $20-30 \mu g/g$  腹腔内投与) にて行った。固定は右大腿部の血流を阻害しないために足部末梢部と腹部をテープで緩やかに固定した。温度測定は熱電対 (Bailey 社製) を

用いて、腫瘍部及び腫瘍近傍の正常組織の 2 箇所で行った。

#### 4. 血流測定

腫瘍部の血流量の測定には、レーザードプラー計 (Advance 社製レーザード ALF 21) を用いて行った。測定は麻酔処理した後、局所に小切開を加え、プローブを皮下 1 mm の部位に刺入し、血流量が 5 分間以上一定値を示し、安定した時点で、薬剤投与および温熱処理を行い、3 時間まで経時的に測定した。このレーザードプラー血流計の測定原理は低出力半導体レーザーを用いて、プローブ下 1 mm の半球状の腫瘍毛細管中の赤血球をアルゴンレーザー (620 nm) の散乱光のドプラー効果を利用して計測するものである。使用したプローブは直径 0.8 mm である。組織血流量 (ml/100 g/min.) は次式を用いて算出される<sup>12)</sup>。

$$\text{Flow (ml/100 g/min.)}$$

$$= k f \omega P(\omega) d\omega / I^2$$

k: 比例定数  $\omega$ : 角周波数 ( $2\pi f$ )

P( $\omega$ ): 信号のパワースペクトル

I: 全受光光量  $f$ : 30 Hz-30 kHz

#### 5. 酸素分圧測定

腫瘍組織の酸素分圧は、 $pO_2$  モニター (三菱レーヨン社; PO-2080) を用いて測定した。この  $pO_2$  モニターはポーラログラフィーの原理を利用したものである。センサーは直径約  $130 \mu m$  の白金電極 (関電極) で腫瘍内に刺入した。不関電極はマウスの腫瘍近傍体表面に設置してこの電極間に 0.6 V の電圧を印加することによって生体内の酸素を電気分解し、その電解電流から酸素分圧を算出した。電解電流の温度依存の補正は同時に測定したマウスの直腸温で行った。測定は、センサー刺入後  $pO_2$  値が 5 分間以上一定値を示し、安定した時点で Hyd. の投与を行い血流変化を経時的に記録した。

#### 6. 正常組織および腫瘍組織血流量, 酸素分圧測定

実験はマウスを固定し、麻酔後腫瘍部および近接する正常組織の測定部の皮膚に小切開を加え、同部に血流量測定用プローブを刺入した。また、

組織内酸素分圧測定には、センサーが必要となるため小切開を更に追加し刺入した後、Hyd. 投与前後、温熱処理中および処理後の正常部および腫瘍内血流量、腫瘍部の局所酸素分圧を測定した。両プローブ、センサーともに金属性のflexible standで固定し、筋肉、腫瘍部等の測定する組織表面に密着させた。また、Hyd.の正常組織に対する効果を測定するため血流測定用プローブと酸素分圧センサーは腫瘍近傍の正常筋組織に同様の方法で刺入した。この測定値の校正にはマウス正常筋組織の値と屠殺後の血流量および酸素分圧値を0として行った。なお、Hyd.の投与は腹腔内に留置した22 G針により注入した。その後加温し温熱終了3時間後まで経時的に測定した。今回の検討ではHyd.投与後の血流量の最も低下した値、加温中の最も血流量が上昇した値、加温終了後の最も血流量が低下した値とそれぞれの処理前の血流量(initial blood flow)との比より変化率を算出した。対照群として生理食塩水を同様に投与し、それぞれ1群6-25匹を用いて、以下の項目について比較検討した。

① Hyd. 投与量 (0, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg) に対する腫瘍部血流及び酸素分圧の変化

② Hyd. 投与量と加温温度 (41, 42, 43°C) の違いによる加温中の腫瘍血流変化

③ 温熱量を一定 (43°C, 10分) にし、Hyd. 投与量の違いによる正常部および腫瘍部の血流変化

④ Hyd. 投与量 (5 mg/kg), 加温温度 (43°C) を一定にし、加温時間 (10, 20, 30分) の違いによる腫瘍部および正常部の血流変化

⑤ Hyd. 投与量 (5 mg/kg), 加温時間 (10分) を一定にし、加温温度 (41, 42, 43°C) の違いによる腫瘍部および正常部の血流変化

⑥ 腫瘍初期血流量 (initial blood flow) の違いによる Hyd. の血流低下作用に対する検討

処理前の腫瘍部初期血流量が大部分1-10 ml/min./100gの範囲にあることに着目し、この微小血流量の大小に対する Hyd.による血流量の変化率を比較検討した。

## 7. 推計学的検討

各処理群における有意差検定はそれぞれ Student の t 検定を用いて行い、 $p < 0.05$ の時、有意

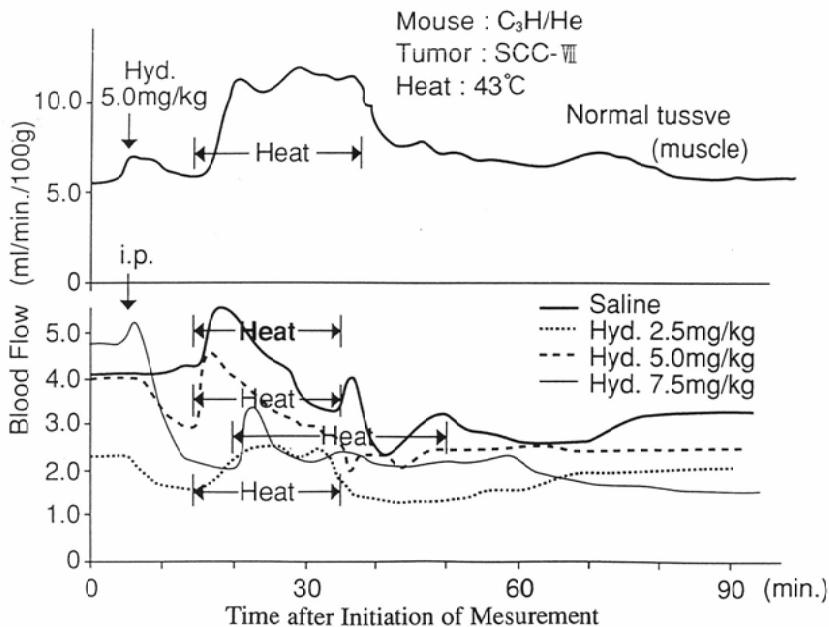


Fig. 1 Representative recording of changes in Laser Doppler flow in murine hind foot dorsum (normal muscle) and SCC-VII tumors of C3H mice after i.p. Hyd. loading at various doses (saline, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg): Heating was produced by circulating water at 43°C.

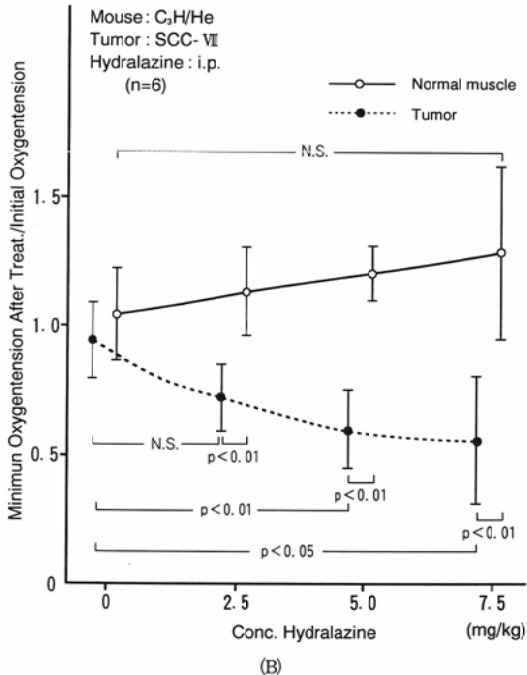
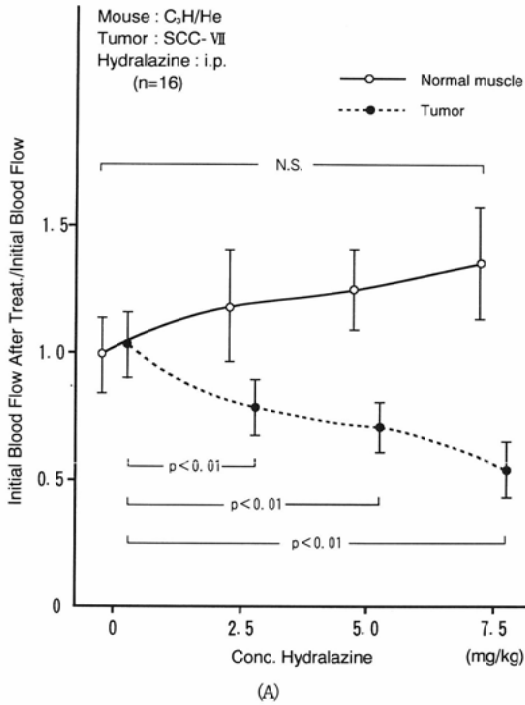


Fig. 2 Relative Laser Doppler blood flow (2(A)) and relative oxygen tension change (2(B)) in normal muscle (○) and SCC-VII tumor (●) after i. p. administration of Hyd. at various doses (saline, 2.5, 5.0, 7.5 mg/kg). Values are means + S. D.

とした。

## 結果

Fig. 1はL. D. F.による腫瘍部および正常筋組織の温熱, Hyd.処理による血流量の経時的变化の典型例である. Hyd.投与により正常筋組織の血流量は軽度増加したが, 腫瘍部は投与直後より急激な減少を示した. 次の加温処理により開始直後から正常部では血流量は急速に増加し, 加温中は約2倍の血流量を示し, 加温終了後は, 直後より減少し始め, 加温前と同一の値を示した. これに対し腫瘍部では加温直後より正常部と同様に一時的な約1.5倍の血流量の増加を示すが, 加温中にもすでに減少し始め, 温熱終了後まで血流量は減少し続け加温前の初期血流量の約50%の近い値を示した. 温熱による血流量の減少は選択的に腫瘍部に認められた.

Fig. 2は腫瘍組織と正常筋組織におけるHyd.投与による血流量 (Fig. 2(A)) および酸素分圧 (Fig. 2(B)) の変化率を示したものである.

正常筋組織はHyd.の投与量の増加 (生理食塩水, 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 7.5 mg/kg) にしたがって血流量は $99.7 \pm 15$  (mean  $\pm$  S. D.) %,  $118.0 \pm 22\%$ ,  $124.0 \pm 16\%$ ,  $134.7 \pm 22\%$ と増加を示したが, 有意差は認めなかった. 酸素分圧も正常組織においては血流量と同様に $105.3 \pm 18\%$ ,  $113.9 \pm 13\%$ ,  $120.8 \pm 10\%$ ,  $128.3 \pm 34\%$ と増加したが, 有意差は認められなかった. 腫瘍部では, 逆に血流量は $102.9 \pm 13.0\%$ ,  $78.7 \pm 10.9\%$ ,  $69.5 \pm 9.98\%$ ,  $51.3 \pm 11.0\%$ と減少し, 2.5 mg/kg投与ですでに有意差を認めた ( $p < 0.01$ ). この腫瘍部での血流量減少の変化は, Hyd.投与後10-20分以内に起こり, 1-2時間後に血流量は増加し始めたが, 90分後においても処理前の血流量には回復しなかった. 酸素分圧においては,  $95.5 \pm 15\%$ ,  $72.1 \pm 18\%$ ,  $59.3 \pm 15\%$ ,  $54.2 \pm 25\%$ と全ての投与量で低下を示し, 5.0 mg/kg以上で有意差を認めた ( $p < 0.05$ ).

Fig. 3に加温中の腫瘍血流量の変化率 (Maximum blood flow/Initial blood flow)を示す. 加温温度の増加 ( $41^\circ\text{C}$ ,  $42^\circ\text{C}$ ,  $43^\circ\text{C}$ ) に伴って, 血

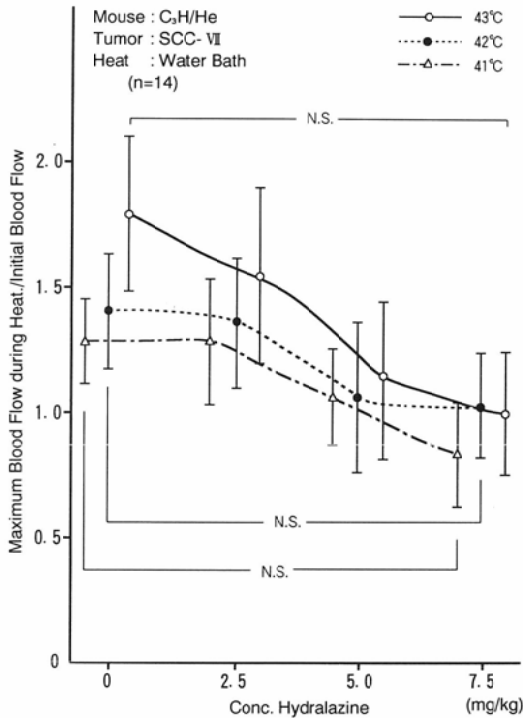


Fig. 3 Changes in restraint on increase in blood flow in the tumor during hyperthermia at various doses of Hyd. The ratio of the maximum flow during hyperthermia to the initial blood flow was plotted on the axis of ordinates and Hyd. doses on the axis of abscissa. There was a tendency that blood flow was restrained from increasing at every heating temperature (41°C, 42°C and 43°C), but no significant differences were observed.

流比は  $128.3 \pm 17\%$ ,  $139.0 \pm 23\%$ ,  $179.0 \pm 31\%$  と増加した。Hyd. 投与下加温群での加温中の血流量の変化は少なく、7.5 mg/kg の投与下ではそれぞれ  $92.3 \pm 23\%$ ,  $101.8 \pm 20\%$ ,  $98.8 \pm 25\%$  で温熱中の血流量増加は Hyd. 投与により軽度の抑制を示すが、有意差は認めなかった。Fig. 4 に Hyd. の投与量の違いによる 43°C, 10 分間加温後の血流変化を示す。正常部では Hyd. の投与量に関係なく有意な血流変化を認めなかった。腫瘍部では投与量を増加するに従って血流量は減少し、5.0 mg/kg, 7.5 mg/kg では  $34.9 \pm 16\%$  ( $p < 0.05$ ),  $31.1 \pm 16\%$  ( $p < 0.01$ ) と加温単独群に比べて有意な低下を認めた。

Fig. 5 は正常筋組織、腫瘍部における加温単独と Hyd. 5.0 mg/kg 投与下加温群で温熱量 (加

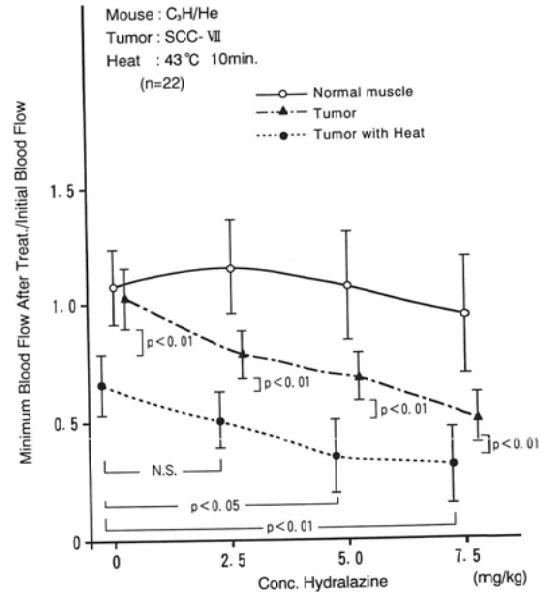


Fig. 4 Circulatory disturbance at various doses of Hyd. in the normal tissue (○) and tumor region after hyperthermia (43°C, 10 min.). No changes were observed in blood flow in the normal muscular tissue, but in the tumor region (●) blood flow decreased significantly at Hyd. dose of 5.0 mg/kg or higher. In the exclusive hyperthermia group (▲), blood flow decreased to 66%.

温時間) の違いにより血流量の変化を示す。正常組織では温熱および Hyd. 併用においても血流量には有意な変化は認めなかった。腫瘍部は加温終了後には 43°C の温熱量の増加 (10 分, 20 分, 30 分) にしたがって血流量は  $66.1 \pm 13\%$ ,  $52.5 \pm 12\%$ ,  $40.8 \pm 10\%$  と有意な減少を示した。Hyd. 5.0 mg/kg 投与下加温群においてはそれぞれ  $34.9 \pm 16\%$ ,  $31.0 \pm 9\%$ ,  $26.3 \pm 20\%$  と減少し、Hyd. 併用群の方が加温単独群に比べてより減少した。43°C 温熱単独 10 分処理では 66.1% の減少が、Hyd. 併用では 34.9% と有意な差 ( $p < 0.01$ ) で減少を認めた。温熱時間が 30 分と増加すると温熱単独では 40.8% が、Hyd. を併用すると 26.3% と減少したが、その減少量は小さくなり、また Hyd. の投与することで血流量の偏差が大きくなり、有意差は認められなくなった。

Fig. 6 は、加温時間は 10 分と一定にし加温温度を 41°C, 42°C, 43°C と増加させ、温熱量を変

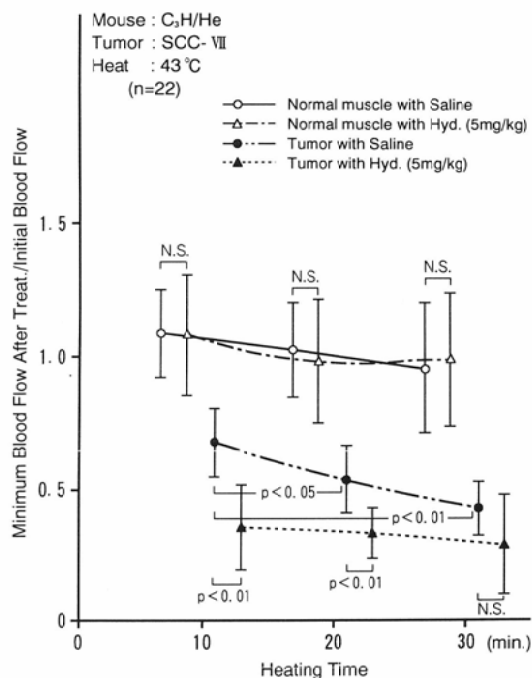


Fig. 5 Circulatory disturbance in the normal muscular tissue (○) and tumor region (●) caused by differences in heating time (43°C, 10, 20 and 30 min.) and circulatory disturbance in the normal muscular tissue (△) and tumor region (▲) caused by heating under Hyd. (5.0 mg/kg) administration. Hyd. administration caused significant circulatory disturbance in the (43°C, 10 and 20 min. heating) groups as compared with the exclusive hyperthermia group ( $p < 0.01$ ).

化させて血流量の変化を測定したものである。正常組織では血流量の変化は認めず、腫瘍部ではそれぞれ  $90.1 \pm 10\%$ ,  $80.3 \pm 9\%$ ,  $66.2 \pm 13\%$  と減少した。Hyd. 5.0 mg/kg 投与下加温群においてはそれぞれ  $65.0 \pm 15\%$ ,  $52.0 \pm 12\%$ ,  $34.9 \pm 16\%$  と加温単独群に比し、それぞれ有意な血流減少を認めた ( $p < 0.01$ )。43°C, 10分での中程度の温熱処理で、Hyd. 併用での著明な血流量の減少はより一層低い温熱処理, 42°C 10分や 41°C 10分でも同様に Hyd. での血流量の減少を認めた。

Fig. 7に横軸に血流量, 縦軸に処理前の血流量に対する Hyd. 投与後の変化率をとった分散図を示す。Hyd. 単独では, 初期血流量 (非処理血流量) の大小にかかわらず, 投与量の増加にしたがって腫瘍血流量の減少を示し, Hyd. の効果は

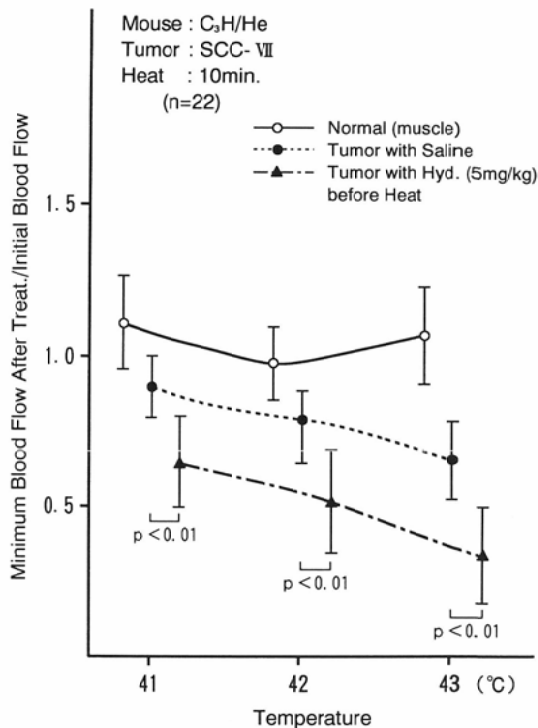


Fig. 6 Circulatory disturbance after the end of heating in the exclusive hyperthermia (10 min. heating) group and heating under Hyd. (5.0 mg/kg) administration group, resulting from difference in heating temperature (41°C, 42°C and 43°C).

In the normal muscular tissue (○), no circulatory disturbance attributable to the differences in heating temperature was observed. In the tumor region of the exclusive hyperthermia group (●), blood flow decreased proportionally with increase of heating temperature. In the tumor region heated under Hyd. administration (▲), local blood flow decreased significantly at every heating temperature as compared with the exclusive hyperthermia ( $p < 0.01$ ).

初期血流量の大小に関係なく認められた。

## 考 察

Hyd. は pyridazine 環を有する phthalazine 誘導体で血管拡張作用を有する降圧剤の一つであり, 古くから臨床で使用されている<sup>13)</sup>. その薬理作用は, 未だ十分な説明がなされていないが, 末梢血管の平滑筋細胞の酵素系に作用し, 動脈拡張作用が主体といわれる<sup>14)</sup>. この薬剤の腫瘍血流の修飾作用は, Voorhees & Babbs らにより最初に報告

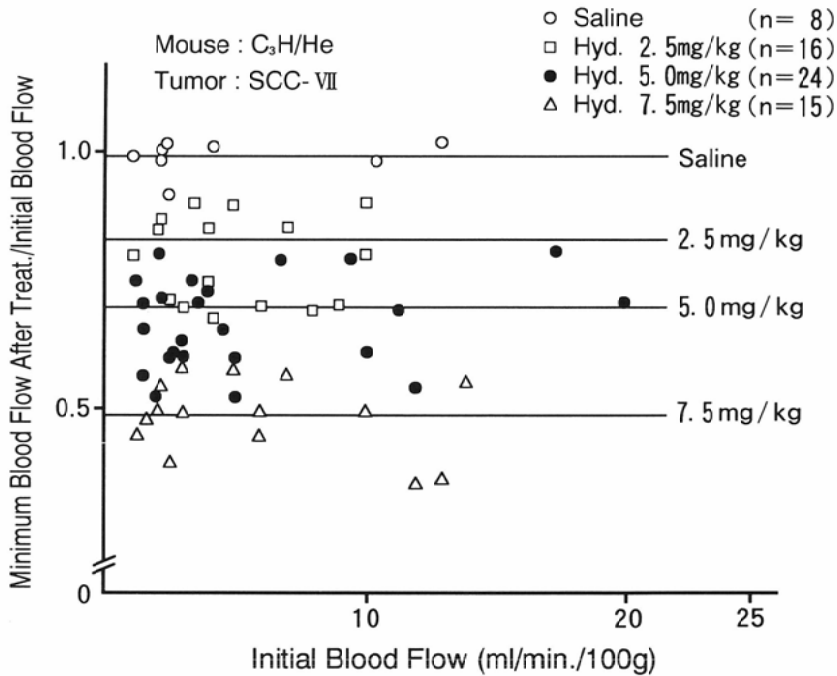


Fig. 7 Changes in blood flow after Hyd. administration at various doses (saline ○, 2.5 mg/kg □, 5.0 mg/kg ● and 7.5 mg/kg △) in contrast to the initial blood flow in the tumor decreased dose-dependently regardless of the initial blood flow volume.

されて以来、数多く示されている<sup>5),6)</sup>。その機序は、動脈拡張作用により正常血管は拡張し、正常組織部の血流量は増加するのに対し、平滑筋をもたない腫瘍新生血管は変化せず、むしろ腫瘍部の血流量が選択的に減少する。すなわち、stealing effect によると考えられる<sup>15),16)</sup>。また、この腫瘍部の血流量の減少は、Hyd. の降圧作用により腫瘍部の血管内圧が低下し、血管を囲む腫瘍間質組織圧以下となり、腫瘍新生血管の虚脱が起こり血流が途絶するためともいわれている<sup>17)</sup>。

L. D. F. により得られた組織血流量の絶対量は赤血球流量であり、真の組織血流量を正確には反映していないとの報告もあるが<sup>18)</sup>、今回我々の用いた L. D. F. は毛細血管中の赤血球流量から Kashima らの報告に基づく変換式を用いて組織血流量の絶対値 (ml/100 g/min.) として算出した<sup>12)</sup>。Fig. 3 (A) に示したように腫瘍血流は投与した Hyd. の量依存性に減少し、血流の影響を受ける組織酸素分圧も同様に減少した。正常組織においては Hyd. 投与による血流量の減少は認めず、

酸素分圧は増加した。Hirst らによる CBA マウスでの NTcarcinoma や Horsman らによる C3H mammary carcinoma における塩化ルビジウム (RbCl) を用いた実験では、Hyd. 5.0 mg/kg の腹腔内投与で腫瘍血流はそれぞれ約 12% と 30% に減少すると報告している<sup>19),20)</sup>。Chaplin らは、SCC-VII 腫瘍における L. D. F. による血流測定では約 10% に減少し、我々の測定した結果 (約 70%) より減少率が大きいことを報告している<sup>21)</sup>。彼らのこの測定は無麻酔で行ったものであり、我々の測定は麻酔下で行ったものである。Trotter らは、Hyd. での腫瘍血流量の減少は無麻酔の方が大きいと報告し<sup>22)</sup>、我々の結果と一致している。Kalumus らによる C3Hf/Sed マウスにおける FSa II 腫瘍では Hyd. の少量 (1.0 μg/kg 以下) 投与では腫瘍部でも局所血流量は増加すると報告されているが<sup>23)</sup>、今回の我々が投与した量では 2.5 mg/kg 以上であり腫瘍血流量は減少を示した。

Song らによると温熱時の腫瘍局所の血流量は



加温中一時的に増加し、その後は加温による血管障害のために血流量は減少するといわれ<sup>24)</sup>、我々が Fig. 1 に示した温熱中の血流量の経時的な変化とよく一致している。この加温中の一時的な血流増加の大小つまり熱拡散能の差異が局所の温度上昇、即ち、加温効果の直接作用を左右するものであり、その後の血流減少の程度が血管障害による効果に影響を与えると考えられる<sup>3),4)</sup>。Fig. 1 に示したように、Hyd. を温熱前に投与することで加温中の血流増加は抑制され、さらに温熱後の血流量はより一層減少した。この加温終了後にも、続く血流減少が塞栓術的效果として、温熱増感の因子の一つとして考えられる。Hyd. の作用持続時間は 3-7.5 時間と報告され<sup>25),26)</sup>、Horsman らはマウスで放射性同位元素（塩化ルビジウム, <sup>86</sup>Rbcl）を用いた血流測定では Hyd. (5 mg/kg) の静脈内投与では Hyd. 投与後 8 時間においても投与前の値には回復しないと報告している<sup>20)</sup>。我々の L. D. F. による測定でも Fig. 1 の結果には示していないが、Hyd. 単独投与 3 時間後でも処理前の値への回復は認められなかった。温熱による腫瘍血管障害は 16-72 時間持続するといわれている<sup>27),28)</sup>。これらの報告より、Hyd. は温熱療法の血管障害の回復を阻害することで、または、Hyd. による血流減少は、温熱による血管障害をより増強することで、長期間の血流障害を起こす可能性も示唆される。このため Hyd. と温熱併用は加温による直接の細胞障害の増強と加温後にも持続する長期の血流障害の遷延化による抗腫瘍効果の増強が大きいと考えられる。

また腫瘍血流量の減少は、腫瘍部の酸素分圧や局所 pH の低下など、腫瘍組織環境の変化を起こす<sup>4),10),29)</sup>。低 pH 環境下では、熱感受性であることは既に報告されている<sup>30),31),32),33)</sup>。Hyd. 併用群では 43°C 10 分の中程度の加温処理での Hyd. 併用で血流量の著明で有意な減少を認めるが、温熱量の増大に伴って Hyd. 併用による有意な血流量の減少は認めなかった。これは温熱量が大きい場合、温熱単独でも血流障害が強く、Hyd. 併用による血流障害の増強は少ないためと考えられ、温熱量が少ないほど Hyd. による血流修飾作用は著

明に現れることが示唆された。我々が以前に報告した成長遅延日数による Hyd. の温熱増感効果や Kalmus らによる C3H マウスでの FSa II 腫瘍での実験で、Hyd. の 1.0 μg/g の投与においては 43.5°C 15 分の加温で成長遅延日数に有意差を認めたが、30 分や 60 分の加温では有意差はなく、温熱量が少ないほど増感効果が高いということを示している<sup>7),23)</sup>。このことは、我々の Hyd. 併用温熱による腫瘍血流障害が中程度の温熱量ほど Hyd. の著明な効果増強が得られる結果と一致する。

Fig. 7 で示したように、Hyd. 投与による血流量の変化はその初期血流量に関係なく量依存性に低下した。Ming の報告によると腫瘍血流量が少ないほど温熱の抗腫瘍効果は大きいといわれている<sup>34)</sup>。このため高血流領域の血流減少量を大きくすれば温熱による腫瘍部の障害も増大すると思われる。温熱抵抗性である高血流領域つまり腫瘍辺縁部にも温熱により十分な抗腫瘍効果が得られることが推察された。

Fig. 2 で示したように、Hyd. を加温前に投与しても加温中の一過性の血流増加は有意には抑制し得なかった。恒温水槽による加温方法では Hyd. の stealing effect による熱拡散能の低下での腫瘍部の直接的な温度障害は比熱等の関係で困難と考えられる。温熱障害の影響は少ないと思われた。Voorhees らの犬の canine transmissible venereal tumor での 13.56 MHz RF 波を用いた Hyd. 併用の局所加温 20 分での温度変化の報告では、Hyd. 0.5 mg/kg の静脈投与の併用で腫瘍内部温度は 48°C に上昇し周囲正常筋組織では 38.5°C しか上昇せず腫瘍組織の選択的な温度上昇を得たと報告している<sup>5)</sup>。実際の臨床での温熱療法においては RF 加温が行われるので Hyd. 併用により、選択的加温が可能であり直接的、温度上昇に伴う増感効果も期待できる。前述した Hyd. 併用による温熱の血流減少作用の増強や腫瘍成長遅延の結果などからも、腫瘍の局所温度が 43°C 以上に上昇させることが困難であることが多い臨床では有用であると考えられた。しかし、Hyd. の血流改変作用は腫瘍周囲の正常組織の血管反応

に依存している。このためLinらは腫瘍周囲の正常組織で血管拡張が起こらなければこのstealing effectもみられず、腫瘍組織の選択的な血流減少も起こらないと報告している<sup>85)</sup>。また今回、我々が用いた投与量(2.5, 5.0, 7.5 mg/kg)は、実際の臨床での使用量(1-2 mg/kg)に比較し多量であり、また、Horsmanらによると全身血圧を15%以上低下させなければ腫瘍部の選択的な血流減少は起こらないと報告し、2.5 mg/kgの投与量ではCDF1マウスにおいて血圧は15%低下し、腫瘍血流は30%減少することを示している<sup>86)</sup>。これらのことよりHyd.の作用発現時間、投与時間を慎重に考慮し、全身血圧を嚴重に監視するならば、Hyd.と温熱療法と併用することにより腫瘍血流は減少し、腫瘍組織環境の変化により温熱の抗腫瘍効果を増強し得ると考えられた。

尚、本研究は平成2, 3年度厚生省癌研究助成(小野山班)の助成を受けた。

本論文の要旨は第50回, 51回日本医学放射線学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) Overgaard, J: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 16: 535-549, 1989
- 2) Perez C. A., Emami B: Clinical trial with local (external and interstitial) irradiation and hyperthermia. *Radiol Clin North Am* 27: 525-542, 1989
- 3) Konings, A. W. T: Membranes as targets for hyperthermic cell killing. *Recent Results in Cancer Research*, Vol. 109. 10-21, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1988
- 4) Song, C. W: Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review. *Cancer research* 44, 4721-4730, Oct. 1984
- 5) Voorhees, W. D, Babbs, C. F: Hydralazine-enhanced selective heating of transmissible venereal tumor implants in dogs. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol* 18: 1027-1033, 1982
- 6) Babbs, C. F, De Witt, D. P, Voorhees, W. D, McCaw, J. S. and Chan, R. C: Theoretical feasibility of vasodilator-enhanced local tumor heating. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol* 18: 1137-1146, 1982
- 7) Oshima, T, Akagi, K, Hasegawa, T, Tanaka, Y: Hydralazine-induced enhancement of hyperthermia treatment in vivo. *NIPPON ACTA RADIOLOGICA*: 52: 1582-1588, 1992
- 8) Siewmann, D. W: Enhancement of chemotherapy and nitroimidazole-induced chemopotentialization by the vasoactive agent hydralazine. *Br. J. Cancer* 62, 348-353, 1990
- 9) Chaplin, D. J, Acker, B.: The effect of hydralazine on the tumor cytotoxicity of the hypoxic cell cytotoxin RSU-1069. Evidence for therapeutic gain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys* vol. 13: No. 4. 579-585, 1987
- 10) Stratford, I. J., Adams, G. E, Godden, J, Nolan, J, Howells, N. & Timpson, N.: Potentiation of the anti-tumour effect of melpahlan by the vasoactive agent, hydralazine. *Br. J. Cancer* 58, 122-127, 1988
- 11) Chaplin, D. J: Postirradiation modification of tumor blood flow: A method to increase the effectiveness of chemical radiosensitizers. *Rad Res* 115, 292-302, 1988
- 12) S. Kashima, M. Nishihara, Y. Takemoto and T. Osawa: Relationship between the Integrated Intensity of Scattered Light and Tissue Blood Volume by the Dynamic Light Scattering Method. *Jan. J. Appl Phys* 29, 1862-1865, 1990
- 13) Stunkard, A. Wertheimer, L. Redisch, W: Studies on hydralazine: evidence for peripheral site of action. *J. Clin Invest* 33: 1047-1053, 1954
- 14) Krishnamurty, V. S. R: Dural influence of hydralazine on constrictor response to noradrenaline in isolated arterial smooth muscle. *Can. J. Phys. Pharmacol* 59: 1159-1169, 1981
- 15) Kruuv, J. A, Inch, W. R, McCredie, J. A: Blood flow and oxygenation of tumors in mice II. Effect of vasodilator drugs. *Cancer* 20: 60-65, 1967
- 16) Chan, R, C. Babbs, C. F. Vetter, R, J. Lamar, C. H: Abnormal response of tumor vasculature to vasoactive drugs. *J. N. C. I.* 72: 145-150, 1984
- 17) Jain, R. K: Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res* 48: 2641-2658, 1988
- 18) P. Vaupel, M. Kluge, M. C. Ambroz: Laser Doppler flowmetry in subepidermal tumours and in normal skin of rats during localized ultrasound hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, Vol. 4, No. 3, 307-321, 1988
- 19) Hirst, D. G, Hirst, V. K, Shaffi, K. M, Prise, V. E, and Joiner, B: The influence of vasoactive agents on the perfusion of tumours growing in three sites in the mouse. *Int. J. Radiat Biol* Vol. 60, 211-218, 1991

- 20) Horsman, M. R, Christensen, K. L, Overgaard, J : Hydralazine-induced enhancement of hyperthermic damage in a C 3 H mammary carcinoma in vivo. *Int. J. Hyperthermia*, Vol. 5, No. 2 : 123-136, 1989
- 21) Chaplin, D. J. and Trotter, M. J. : Chemical modifiers of tumor blood flow. *Funktion sananalyse biologischer Systeme* 20, 65-85, 1991
- 22) Trotter, M. J, Acker, B. D, Chaplin. D. J. : Histological evidence for nonperfused vasculature in a murine tumor following hydralazine administration. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*, 17. 785-789, 1989
- 23) Kalumus, J, Okunieff, P, Vaupel, P. : Dose-dependent effects of hydralazine on microcirculatory function and hyperthermic response of murine FSa II tumors. *Cancer research* 50, 15-19, Jan. 1, 1990
- 24) Song, C. W, Rhee, J. G, Haumschild, D. J. : Continuous and noninvasive quantification of heat-induced changes in blood flow in the skin and RIF-1 tumour of mice by laser Doppler flowmetry. *Int. J. Hyperthermia*, vol. 3, No. 1, 71-77, 1987
- 25) Zak, S. B, Bartlet, M. F, Wagner, W. E, Gilleran, T. G., Lukas, G : Disposition of hydralazine in man and a specific method for its determination in biological fluids. *J. Pharm. Sci.*, 63, 225-229, 1974
- 26) Etteldorf, J. N, Smith, J. D, Tharp, C. P, Tuttle, A. H : Hydralazine in nephritic and normal children with renal hemodynamic studies. *Amer. J. Dis. Child.*,89 (4). 451-462, 1955
- 27) Emami, B, Gilbert, H, Nussbaum, Randall, K. Tenhaken, and Walter, L. Hughes : Physiological effects of hyperthermia: Response of capillary blood flow and structure to local tumor heating. *Radiology* 137 : 805-809, 1980
- 28) Rappaport, D. S, Song, C : Blood flow and intravascular volume of mammary adenocarcinoma 13726 A and normal tissues of rat during and following hyperthermia. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 9. 539-547, 1983
- 29) Okunieff, P, Kallinowski, F, Vaupel, P, Neuringer, L. J : Effects of hydralazine-induced vasodilation on the energy metabolism of murin tumours studies by in vivo <sup>31</sup>P-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Natl. Cancer Inst.* 80 : 745-750, 1988
- 30) Schulman, N, Hall, E. J : Hyperthermia : It's effect on proliferative and plateau phase cell cultures. *Radiology*, 113 : 209-211, 1974.
- 31) Bichel, P, Overgaard, J : Hyperthermic effect on exponential and plateau ascitis tumor cells in vitro dependent on enviromental pH. *Radiat. Res*, 70 : 449-454, 1977
- 32) Freeman, M. L, Dewey, W. C, Hopwood, L. E : Effect of pH on hyperthermic cell survival : Brief communication. *J. Nat. Cancer Inst*, 58 : 1837-1839, 1977
- 33) Overgaard, J : Influence of extracellular pH on the viability and morphology of tumor cells exposed to hyperthermia. *J. National Cancer Inst*, 5 : 1243-1250, 1976
- 34) Ji-Ming, Y. Colquhoun, E. Q., Hettiarachchi, M, Clark, M. G : Flow-induced oxygen uptake by the perfused rat hindlimb is inhibited by vasodilators and augmented by norepinephrine : a possible role for the microvasculature in hindlimb thermogenesis. *Can. J. Physiol. Pharamacol.* 68 : 119-125, 1990
- 35) Lin, J. C, Song, C, W : Effects of Hydralazine on the blood flow in RIF-1 tumors and Normal tissues of mice. *Radiat. Res.* 124, 171-177, 1990
- 36) Horsman, M. R, Christensen, K. L, Overgaard, J : Relationship between the hydralazine-induced changes in murine tumor blood supply and mouse blood pressure. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys*, 22 : 455-458, 1992