



Title	線溶機能亢進剤によるEhrlich固型腫瘍に対する放射線効果の増強作用
Author(s)	三好, 武美; 齊藤, 正好; 有水, 昇 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(9), p. 895-898
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17756
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

線溶機能亢進剤による Ehrlich 固型腫瘍に対する 放射線効果の増強作用

千葉大学医学部放射線医学教室

三好 武美 齊藤 正好 有水 昇

千葉大学医学部附属診療放射線技師学校

酒井 尚信 高崎 克彦 秋庭 弘道

千葉県救急医療センター

野 口 照 義

(昭和56年9月3日受付)

(昭和57年5月24日最終原稿受付特別掲載)

Effect of the radiation-therapy combined with the defibrinatic agents on Ehrlich solid tumor in mice

Takeyoshi Miyoshi*, Masayoshi Saito*, Noboru Arimizu*, Naonobu Sakai**,
Katuhiko Takasaki**, Hiromichi Akiba** and Teruyoshi Noguchi***

*Department of Radiology, School of Medicine, Chiba University

**The Institute for Radiological Technicians, Affiliated School of Medicine, Chiba University

***Chiba Emergency Medical Center

Research Code No.: 407

Key Words: Defibrinatic agents, Tissue oxygen tension,
Radiosensitization

We investigated effectiveness of defibrinatic agents under combination with radiotherapy on experimental tumors. Ehrlich solid tumors grown s.c. on the back of dd-mice were irradiated with $^{137}\text{Cs}\gamma$ -ray for 5 days and their volumes were measured later on. Administration (i.p.) of defibrinatic agents (Urokinase and Low Molecular Weight Dextran) prior to each irradiation of 200 R remarkably suppressed tumor growth, so that significant difference in tumor growth was observed after the mixture of these two agents. Tissue PO_2 level in these tumors increased up to 5 times of control level value by the mixture, and remained higher than control level for 120 min.

These results indicated that the mixture of Urokinase and Low Molecular Weight Dextran would be a useful tool for radiotherapy.

まえがき

悪性腫瘍およびその周辺組織のみでなく血管の内皮細胞の線溶系機能は著明に低下しており、腫瘍組織の血管には微小血栓形成による閉塞が多くみられることが知られている^{1)~3)}。腫瘍組織内の血流改善と化学療法剤の侵達性を増加させる試み

も報告されている^{4)~5)}。腫瘍組織内の微小循環動態の不全は、閉塞血管領域の腫瘍細胞の低酸素化をまねき、放射線療法の効果を不十分なものにすると考えられている⁶⁾。また放射線照射自体による腫瘍組織の血管の線溶系機能の低下もみられる^{7)~10)}。そこで線溶系機能亢進療法剤であるウロ

キナーゼ、低分子デキストランを併用して、微小循環動態の改善を計りながら、腫瘍細胞に対する放射線照射の発育抑制効果を検討し、併せて腫瘍組織内の組織溶存酸素濃度の変動について検討した。

材料および方法

動物は dd-mouse の雄、平均体重約20gr のものを使用した。実験腫瘍は Ehrlich 腹水癌を使用し、その 10^7 個を各 mouse の背部皮内に移植し、固型化して実験に供した。移植後10日目に、腫瘍容積が $500 \sim 1,500 \text{mm}^3$ 程度となったものを用いた。腫瘍容積は長径、短径、厚さを掛けた立方体として算出した。

放射線照射装置として、東芝製 テレセシウム (^{137}Cs 400Ci 入り) を使用した。照射は皮内に形成した腫瘍を2本の腸鉗子を用いて、つまむように挟み、身体他部位特に脊椎に当たらないように留意した。照射線量は 200Roentgen (線量率 $76 \text{R}/\text{min}$)/day を5日間連続施行した。なお照射に際して、ネブタール ($4 \text{mg}/\text{mouse}$) を腹腔内に投与して mouse を麻酔した。

ウロキナーゼ (ウロナーゼ: 持田製薬 KK 製) は $25 \text{unit}/\text{mouse}$ を、10%低分子デキストラン加乳酸リンゲル (低分子デキストランL注: 大塚製薬 KK 製) は $0.25 \text{ml}/\text{mouse}$ を、照射の45~70分前に腹腔内に注入投与した。

実験 I] 実験は4群の実験群に分ち、A群は mouse 17匹、B、C、D群は各10匹とした。A群は放射線照射のみの群で、これを対照群とした。B群はウロキナーゼ投与後に照射した群、C群は低分子デキストランを投与した後に照射した群である。D群はウロキナーゼと低分子デキストランを混合して投与した後に照射した。

腫瘍容積の測定は、実験開始前日および実験開始より11日、16日、25日に行ない、腫瘍の発育曲線を比較した。腫瘍容積は各実験群とも、実験群内の平均値と標準偏差で表示した (Fig. 1)。

実験 II] 溶存酸素分析計 (Multi-purpose Differential Oxygen Analyzes: Model No. 630—001, made by International Biophysics Corporation)

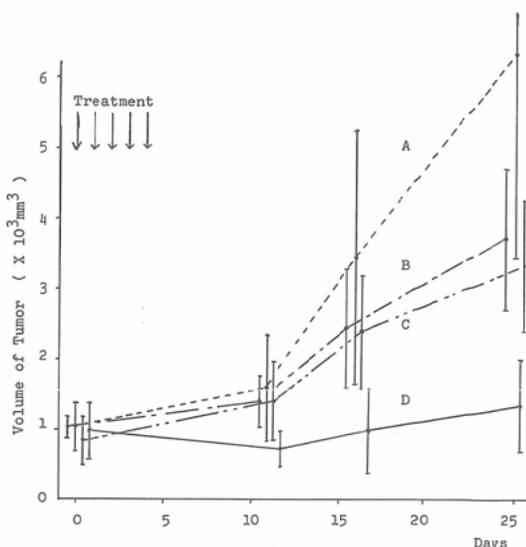


Fig. 1 The growth curves of Ehrlich solid tumors in dd-mice. Curve A indicates tumors received radiotherapy alone. Curves B, C and D indicate those received radiotherapy along with 25 unit Urokinase (B), 0.25ml of 10% Low Molecular Weight Dextran (C) and their mixture (D), respectively. Closed circles with bars are mean and S.D.

を使用し、mouse 背部の腫瘍内に組織内酸素測定電極を挿入して、ウロキナーゼ、低分子デキストラン混合液を腹腔内注入前後の腫瘍内酸素濃度を経時的に測定した。

結果

実験 I] Fig. 1 に示す如く、放射線照射のみを行なったA群は、照射前日の腫瘍容積は $1,132 \pm 357 \text{mm}^3$ であり、照射開始より11日目、16日目、25日目の腫瘍容積は $1,658 \pm 756 \text{mm}^3$, $3,500 \pm 1,875 \text{mm}^3$, $6,419 \pm 2,948 \text{mm}^3$ で、照射により一時的に発育が若干抑制されたのみで、11日以降は急速な発育を示した。ウロキナーゼ投与後に照射したB群は、照射前の腫瘍容積は $1,124 \pm 159 \text{mm}^3$ であり、各測定日の成績は $1,479 \pm 354 \text{mm}^3$, $2,498 \pm 882 \text{mm}^3$, $3,789 \pm 1,025 \text{mm}^3$ であった。低分子デキストラン投与後に照射したC群は、照射前が $933 \pm 275 \text{mm}^3$ で、以後は $1,448 \pm 579 \text{mm}^3$, $2,474 \pm 813 \text{mm}^3$, $3,411 \pm 987 \text{mm}^3$ であ

り、B群、C群は同様の成績を示した。A群とB、C群の間では1%以下の危険率で有意差が示された。ウロキナーゼ、低分子デキストランの両者を混合投与した後に照射したD群は、照射前が $1,026 \pm 424 \text{mm}^3$ 、照射後は経時的に $803 \pm 246 \text{mm}^3$ 、 $1,039 \pm 601 \text{mm}^3$ 、 $1,421 \pm 659 \text{mm}^3$ であり、B群、C群よりもさらによく腫瘍の発育が抑制されている。対照A群と比較すると極めて著明な発育抑制効果が得られた。Fig. 1 に示すように照射開始後25日目ではA群、B群、C群とD群では腫瘍容積に $p < 0.01$ の危険率で有意差がみられ、ウロキナーゼ、低分子デキストランの両者の混合投与は放射線の効果を増強することが示された。

実験Ⅱ] Fig. 2 に示すのは同一腫瘍の5点に組織酸素濃度測定用電極を刺入して、ウロキナーゼ、低分子デキストラン混合液を腹腔内に注入した前後の経時的な各部位の組織溶存酸素濃度の測定値である。(water)で示したものは空気で飽和した水の溶存酸素濃度を150mmHgとして、即ち水の溶存酸素濃度が150mmHgを示すように機器を調整したことを示し、一つの対照値として図示したものである。

A点はウロキナーゼ、低分子デキストラン投与前に測定した部位であり、対照値を示す。その

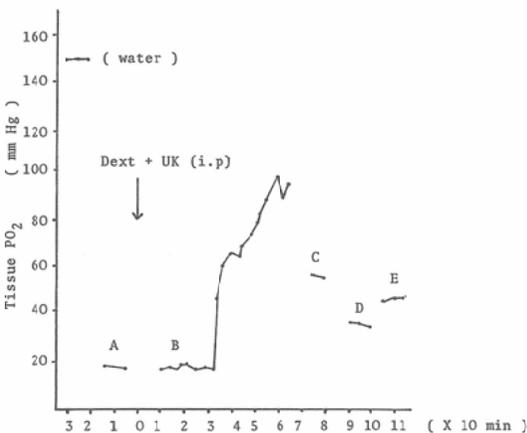


Fig. 2 Tissue PO_2 levels in a tumor. The mixture of Urokinase and Low Molecular Weight Dextran was injected i.p. into a tumor-bearing mouse at time zero. Alphabets A, B, C, D and E indicate diccate 5 different points in the tumor.

組織酸素濃度は17~18mmHgであった。B点は薬剤の腹腔内注入後約30分間はA点と同様17~19mmHgであったが、以後急速に酸素濃度の上昇を示した。数分間で60mmHgに達した。その後の20分間で最高100mmHgに達した。電極を抜去し、C点に刺し直し電極の安定するのを待って測定すると58~56mmHg、さらにD点、E点と測定すると37~36mmHg、47~48mmHgであった。薬剤注入後約60分で最高に達し、それ以後は酸素濃度は低下するようであるが、電極の刺入部位によっては測定値にばらつきがみられた。しかし薬剤投与後90~120分間においても、薬剤投与前の2倍~3倍ちかい酸素濃度の維持がみられた。

考案および結論

Mouseの背部に形成したEhrlich固型腫瘍に対して、200R/day 5日間の放射線の分割照射をおこなっても、腫瘍の発育は一時的に極めて僅か抑制されるにすぎない。ところが線溶系機能亢進剤であるウロキナーゼおよび低分子デキストランを単独で、あるいは両者を併用して照射前に投与すると放射線照射の効果は増強し、特に両薬剤併用の場合は極めて高い有意差をもって著明な増感効果がみられた。また一方においてウロキナーゼ、低分子デキストランの混合剤を投与することにより、腫瘍組織の溶存酸素濃度がすくなくとも2倍以上5倍の100mmHgに達することが示され、腫瘍組織の血流が著明に改善されていることが示唆される結果が得られた。

以上のことによりウロキナーゼ、低分子デキストラン等の線溶系機能亢進剤による放射線照射の効果の増強の多くは、腫瘍組織の血流の改善、微小循環動態の改善に基く、組織溶存酸素濃度の増加による酸素効果のあらわれであろうと考えられた。

悪性腫瘍組織において、腫瘍細胞のなかに僅か1%の低酸素腫瘍細胞が混在すると、同じ効果を得るための放射線の必要照射線量は著明に増加することが知られている⁶⁾。よって比較的安易に使用し得るウロキナーゼ、低分子デキストランといった線溶系機能亢進剤により、腫瘍組織の血流改

善に基く酸素効果と推察される放射線照射の増感効果が得られることは、臨床的にも線溶機能亢進療法が、化学療法のみならず、放射線療法の併用増感療法として極めて重要なものとなり得る基礎的、理論的な可能性を示唆するものと考えられた。

文 献

- 1) Edwards, E.A.: Migrating thrombophlebitis associated with carcinoma. *New Eng. J. Med.*, 240: 1031—1035, 1949
- 2) Hiramoto, R., Bernecky, J., Jurandowski, J. and Pressman, D.: Fibrin in human tumors. *Cancer Res.*, 20: 592—593, 1960
- 3) Clarke, N.: Intracellular location of tissue thromboplastins and possible relation to fibrin deposits in human neoplasms. *Nature, London*, 205: 608—610, 1965
- 4) 山本政勝, 長島 明, 永松正宇, 日置敏士郎, 平野洋一, 馬殿芳郎: 制癌剤の 効果増強策 に関する研究—Dextran Sulfate の併用効果について. *最新医学*, 28: 966—1009, 1973
- 5) 山本政勝, 山田武夫, 福永州宏, 長島 明, 永松正宇, 日置敏士郎: 制癌剤の 効果増強策 について—Urokinase 併用の 意義. *癌の 臨床*, 17: 750—759, 1971
- 6) 久田欣一, 平木辰之助: 放射線治療の 生物学的基礎. *最新放射線科学*. 金原出版, 1975, p. 167—178
- 7) Astedt, B., Bergentz, S.E. and Svanberg, C.: Effect of irradiation on the plasminogen activator content in rat vessels. *Experientia*, 30: 1466—1467, 1974
- 8) Svanberg, L., Astedt, B. and Kullander, S.: On radiation-decreased fibrinolytic activity of vessel walls. *Acta. Obst. Gyn. Scand.*, 55: 49—51, 1976
- 9) Gerber, G.B., Dancewicz, A.M., Bessemans, B. and Casale, G.: Biochemistry of late effects in rat lung after he.nithoracic irradiation. *Act. Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 16: 447—455, 1977
- 10) 三好武美, 有水 昇: 悪性腫瘍の放射線照射後病巣に対する低分子デキストランL法の使用経験—Hypercoagvlability と抗血栓作用. *新薬と臨床*, 27: 1865—1870, 1978