

Title	制癌剤と放射線の腸管に対する効果比較に関する実験的研究
Author(s)	須藤, 久男; 山川, 通隆; 新部, 英男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(8), p. 1052-1063
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18046
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

制癌剤と放射線の腸管に対する効果比較に関する実験的研究

群馬大学放射線医学教室（主任：永井輝夫教授）

須藤 久男 山川 通隆 新部 英男

（平成元年3月27日受付特別掲載）

（平成元年6月19日最終原稿受付）

Experimental Studies Concerning Comparison of the Effect on the Intestine between Antitumor Agents and Radiation

Hisao Suto, Michitaka Yamakawa and Hideo Niibe
Department of Radiology, Gunma University School of Medicine
(Director: Prof. Teruo Nagai)

Research Code No. : 407

Key Words : Radiotherapy, Antitumor agents, Mouse intestine, Isoeffective dose, Combined effect

Though radiotherapy combined with chemotherapy is used increasingly more frequently in the recent treatment of malignant tumors, very little is known about what dose of an antitumor agent equals what radiation dose in effect. We tried to determine those radiation doses which are required to produce the same effect as certain specific doses of antitumor agents (isoeffective dose) by studying the early effects of radiation and drugs chiefly on the intestine of dd strain mice. Parameters used were food consumption, body weight change, $^3\text{H-TdR}$ radioactivity in the intestine and the labelling index of intestinal crypt cells. The results were as follows:

- 1) To determine that radiation dose which is equal to a drug dose (1/2 its LD50) in systemic effect, body weight change and food consumption were suggested to be useful parameters.
- 2) To determine that radiation dose which is equal to a drug dose in the effect on a specific organ, parameters suitable for the target cells must be selected. For evaluating the effect on the intestine, the labelling index of intestinal epithelium was a useful parameter.
- 3) The results of treatment with combined radiation and slight amounts of drugs suggested that the degree of aggravation of radiation injury due to drugs might vary with the time of drug administration.
- 4) Graphic representation of the severity of injury as indicated by parameters enabled us to grasp visually the characteristics of drugs.

I. 緒 言

悪性腫瘍の治療に際して、放射線療法と化学療法を併用する機会が年々多くなる傾向にある。これらは、癌の集学的療法の一環として行われるもので、その結果として、悪性リンパ腫など一部の疾患では、飛躍的な治療成績の向上が認められて

いる^{1)~4)}。しかし、全般的には、いまだ満足すべき治療成績が得られたとは言えないのが現状である。これには、いくつかの理由を挙げることができる。第一には、放射線療法および化学療法それぞれに限界があるからである。しかし、この限界があるからこそ併用するわけで、限界を知っても

悪性腫瘍の治療成績向上のための根本的解決策にはならない。第二には、放射線療法と化学療法との相互作用について十分な知識と理解が不足していることである。第三には、化学療法の効果を放射線の線量に換算することが困難なことである。放射線治療医の立場からすると、制癌剤の投与が放射線のどの程度の照射線量に相当するのか、また、放射線と制癌剤が併用された場合の相互作用は、相加的なのか、相乗的なのか、あるいは拮抗してしまうのかなどが知りたいことである。しかし、放射線と化学療法の併用によって、腫瘍制御効果の増強が認められたとしても、併用による障害の増強も避けられない問題であり、全体の治療効果として、利益がえられるとはかぎらない^{5)~9)}。

ところで、最近の悪性腫瘍治療の進歩は、白血病など全身に進展した腫瘍の治療法として、骨髄移植を前提とした大量の制癌剤投与とともに、全身照射 (TBI, total body irradiation) を施行して、良好な治療成績をあげつつある^{10)~12)}。また、近年は胃や大腸、膵臓、胆道、肝などの腫瘍に対しても手術療法や制癌剤との併用で、積極的に放射線療法が行われるようになってきている。これらの点からも、制癌剤の効果と同等の効果をしめす放射線の線量、即ち、等効果放射線線量 (以後等効果線量と略す) を知る必要性が大となってきた。

そこで、今回、われわれは制癌剤の等効果線量および制癌剤と放射線の相互作用を解明する目的で、マウスを用いて腸管に対する初期の影響を主体に研究を試みた。指標としては、食餌摂取量、体重変動、³Hチミジン (以後³H-TdR と略す) の腸管への取り込み量および腸上皮の標識指数を用いた。その結果、指標によって制癌剤の等効果線量が異なることを再確認するとともに、2・3の興味ある知見をえたので、ここに報告する。

II. 実験材料および方法

A. 実験材料

使用した動物は、本学動物実験施設から供与をうけた6~10週齢の dd 系雄性マウスで、市販の固形飼料にて飼育した。飲料水は、水道水を用い、給水瓶から自由に飲水させた。

制癌剤としては、日常臨床の場で放射線治療と併用する機会の多い 5Fu, Peplomycin, Endoxan, Adriamycin, Mitomycin C, Cis-platinum の6種の薬剤を用いた。

照射には慣用 X 線治療装置 (東芝 KXC-18型) を使用した。照射条件は、2次電圧180kV, 電流25 mA, 焦点皮膚間距離40cm, フィルター0.5mmCu + 0.5mmAl, 半価層1.11mmCu, 線量率127.8R/分とした。

B. 実験方法

1. 制癌剤の等効果線量 (isoeffective dose) の検討

薬剤の投与は、文献に記載されている各薬剤の LD50^{13)~16)} を参考として、LD50の約1/2, 1/4, 1/8相当量を、0.2~0.6ml の液量になるように生理的食塩水にて調整し、尾静脈からワンショットで注入した。放射線の線量は、OR, 200R, 600R とした。

マウスに及ぼす薬剤と放射線との影響の比較は、食餌摂取量、体重、³H-TdR の腸管への取り込み量および腸上皮の標識指数、生存期間などを指標として行った。各指標別の検索方法は以下のごとくである。

体重および食餌摂取量の測定：体重の変化は実験開始日から毎日マウスの体重を測定し、各群10匹の平均値を算出し、実験開始日の体重に対する比を求めた。食餌摂取量は実験開始日から一日あたりの食餌摂取量を測定し、対照群の摂取量との比を求めた。

腸管への³H-TdR 取り込み量および腸上皮の標識指数の測定：照射あるいは薬剤投与6時間、1日、2日、3日後、マウスの腹腔内に³H-TdR 50 μ Ci を注入し、45分後に屠殺して腸上皮細胞の検索を行った。まず、マウスの空腸を一定の部位 (幽門輪から5cm) から約10cm 切り出し、細分して組織溶解剤 (Pachard soluene 100) にて溶解後シンチレーター (Pachard monophas 40) を加えて液体シンチレーションカウンターにて、1分あたりのカウント数 (cpm/cm) を測定した。ついで、腸管の一部を切り出してマイクロオートラジオグラフィの作製^{17)~19)} に供した。乳剤はサクラ NR-

M2を用い、14日後に現像し、ヘマトキシリン・エオジンで後染色して検鏡し、空腸腺窩細胞の標識指数 (labelling index) を測定した。

生存期間の測定：放射線全身照射による腸管死は、照射3～4日後にピークをもち、多くは10日以内に生ずる。今回の実験は、消化器障害をみることに主たる目的であるので、10日生存率をもとめた。

等効果線量の算出にあたり、照射線量がおおよそ200Rから600Rの範囲では、各指標毎の線量に応じた効果が近似的に直線性を示すとの仮定をおき、縦軸に照射線量を、横軸に制癌剤の投与量を取り、LD50の1/2, 1/4に相当する照射線量を縦軸から読み取り、その値をその薬剤投与量での等効果線量とした。

また、各種薬剤の等効果線量は、指標によって異なるとともに、比較する時期によっても異なるので、指標別に下記のごとく判定の日を決め、その日の値を比較した。体重は薬剤投与後1日目の値を、食餌摂取量は制癌剤投与後7日間の総摂取量を、 $^3\text{H-TdR}$ の腸管への取り込み量および腸上皮の標識指数は各種薬剤の経時の変化で最低値を示す値をそれぞれ用いた。

実験結果の評価：各群間の有意差は、t検定および χ^2 検定にて行った。

2. 制癌剤と放射線の併用効果の検討

5FUの投与時期と放射線の相互作用をみる目的で、薬剤単独ではほとんど影響を及ぼさないLD50の約1/16量を照射前、または照射後に投与して増強効果の有無について検討した。照射線量は600Rとし、薬剤の投与は照射直後および照射前30分を原則とした。併用効果は、制癌剤と放射線の併用による効果と放射線単独による効果との比で表した。また、Pepleomycin, Cis-platinumについても放射線との併用効果について検討した。

III. 結 果

A. 制癌剤の等効果線量

各指標について5FUと放射線との効果の比較をした結果は、以下のごとくであった。

体重の変化は、Fig. 1に示す如く、処置後3日目までは、すべての実験群で体重減少が認められ、

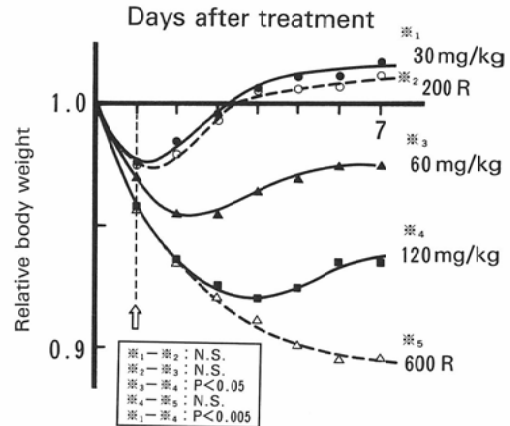


Fig. 1 Body weight change of mice after whole body irradiation (200 and 600R) and after administration of 5FU (30, 60 and 120mg/kg)

$$\text{Relative body weight} = \frac{\text{body weight}}{\text{initial body weight}}$$

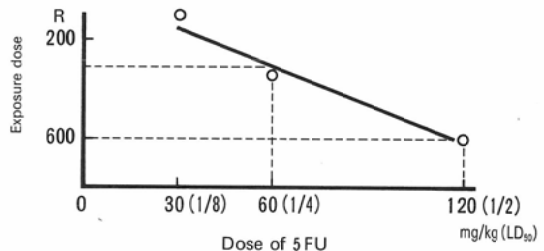


Fig. 2 Isoeffective doses of radiation and 5FU for body weight change of mice

$$\text{Relative body weight} = \frac{\text{body weight}}{\text{initial body weight}}$$

その後、回復してくるが、薬剤の投与量が多くなるにつれて、体重の回復の遅れがみられた。5FU 30mg/kgと照射線量200Rとは類似の曲線を描き、5FU 120mg/kgと照射線量600Rとも3日目までは近似していた。薬剤投与後1日目の値を用いて等効果線量を求めると、Fig. 2に示す如くで、LD50の1/2 (120mg/kg)は約600Rに相当し、LD50の1/4量は310Rとなった。食餌摂取量は、投与量に応じて減少が認められ、体重の変化と同様の傾向が認められた (Fig. 3)。7日間の総摂取量を指標 (Fig. 4)として求めた等効果線量は、LD50の1/2量は490R、LD50の1/4量は430Rであった。腸上皮の標識指数は、放射線では照射6時間後に

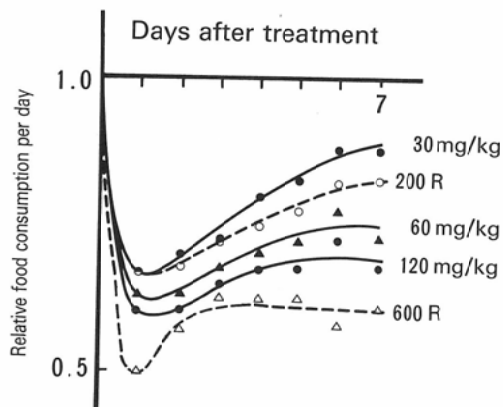


Fig. 3 Food consumption of mice after whole body irradiation (200 and 600R) and after administration of 5FU (30, 60 and 120mg/kg)

Relative food consumption =

$$\frac{\text{food consumption in treated mice/day}}{\text{food consumption in untreated mice/day}}$$

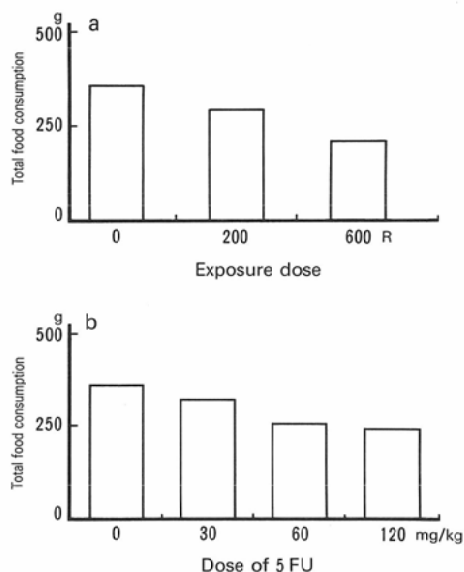


Fig. 4a and 4b Effect of whole body irradiation (200 and 600R) and effect of 5FU (30, 60 and 120mg/kg) for food consumption.

a) in 7 days after irradiation ; b) in 7 days after administered 5FU

最低値を示し、2日目には正常値より高い値を示した。5FUでは投与1日後に最低値を示し、また、投与量が増すにつれ標識指数は低値となった (Fig. 5)。照射ならびに5FU投与で標識指数が最

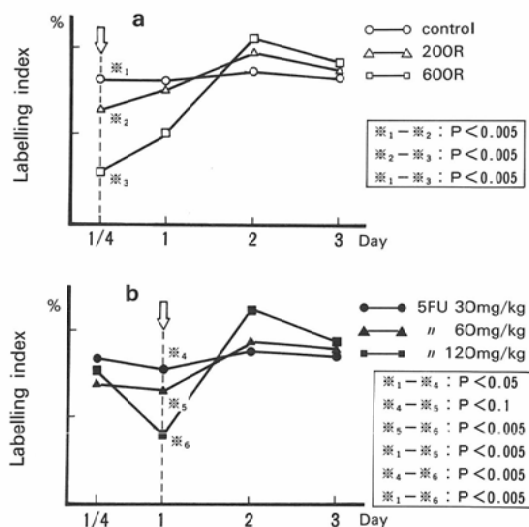


Fig. 5a and 5b Labelling index of intestinal crypt cells of mice.

a) after whole body irradiation (200 and 600R); b) after administration of 5FU (30, 60 and 120mg/kg)

低値を示した照射後6時間と5FU投与1日後の標識指数で、各群間には推計学的な有意差が認められた。腸管への³H-TdRの取り込み量は、投与1日後に最低値を示し、腸上皮の標識指数と同様の傾向が認められたが、投与量60mg/kg、120mg/kg群では2日目に正常値より高い値を示し、3日目により高値を示した (Fig. 6)。腸上皮の標識指数を指標とした等効果線量は、LD50の1/2量が520R、LD50の1/4量が240Rであり、³H-TdRの腸管への取り込み量を指標とした等効果線量は、LD50の1/2量が600R、LD50の1/4量が200Rであった。なお、照射あるいは制癌剤の投与にもかかわらず、10日以内に死亡したマウスは一匹もなく、10日生存率は100%であった。

上記の5FUと同様に他の5種類の制癌剤について検討した結果 (Fig. 7)、体重を指標とすると、各薬剤のLD50の1/2量は、Pepleomycinが650R、Endoxanが630R、Adriamycinが620R、Mitomycin Cが510R、Cis-platinumが600Rとそれぞれ等効果となった。また、食餌の総摂取量を指標とすると、Pepleomycinが480R、Endoxanが470R、Adriamycinが600R、Mitomycin Cが480R、Cis-

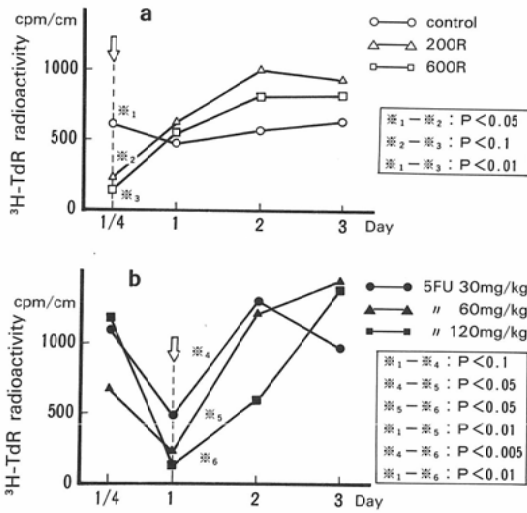


Fig. 6a and 6b ³H-TdR radioactivity in intestine of mice.
 a) after whole body irradiation (200 and 600R);
 b) after administration of 5FU (30, 60 and 120mg/kg)

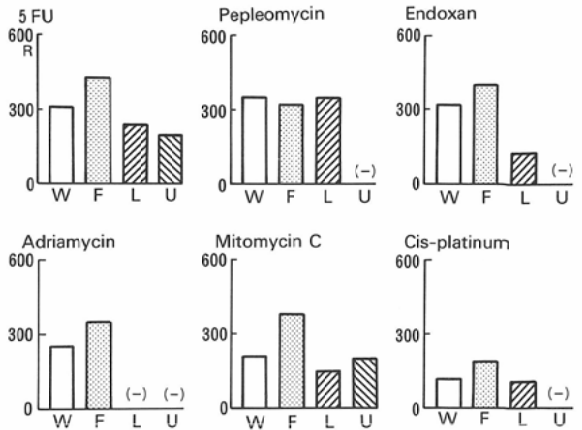


Fig. 8 Isoeffective doses of radiation and antitumor agents (1/4LD50)-5FU (60mg/kg), Pepleomycin (13mg/kg), Endoxan (100mg/kg), Adriamycin (2.5mg/kg), Mitomycin C (1.3mg/kg) and Cis-platinum (4.0mg/kg) for body weight change (W), food consumption (F), labelling index (L) of intestinal crypt cells and ³H-TdR radioactivity (U) in intestine of mice

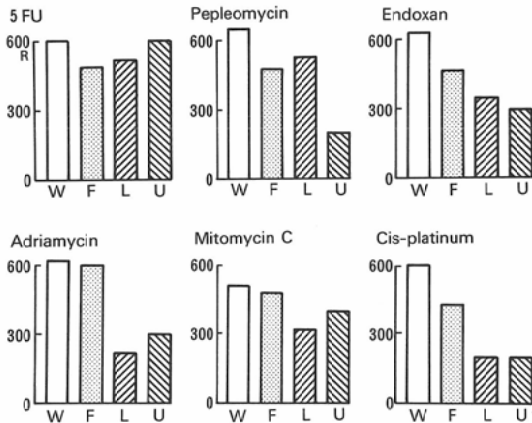


Fig. 7 Isoeffective doses of radiation and antitumor agents (1/2LD50)-5FU (120mg/kg), Pepleomycin (26mg/kg), Endoxan (200mg/kg), Adriamycin (5.0mg/kg), Mitomycin C (2.5mg/kg) and Cis-platinum (8.0mg/kg) for body weight change (W), food consumption (F), labelling index (L) of intestinal crypt cells and ³H-TdR radioactivity (U) in intestine of mice

platinum が430R とそれぞれ等効果となった。これらの2つの指標については、薬剤の種類による差異は少なかった。これに対し、腸上皮の標識指

数を指標とすると、Pepleomycin が530R, Endoxan が350R, Adriamycin が220R, Mitomycin C が320R, Cis-platinum が200R と等効果となった。また、³H-TdR の腸管への取り込み量を指標にすると、Pepleomycin が200R, Endoxan が300R, Adriamycin が300R, Mitomycin C が400R, Cis-platinum が200R と等効果となった。薬剤による差異がみられた。各種薬剤において、食餌摂取量を指標とした場合の等効果線量は、体重を指標とした場合と同程度か、低い値を示した。腸上皮の標識指数と³H-TdR 取り込み量は、Pepleomycin をのぞき、同程度の値を示した。各種薬剤の LD50 の 1/4 量の等効果線量は Fig. 8 のごとくになった。LD 50 の 1/2 量と同様の傾向を示したが、必ずしも、指標によって、同じ割合の線量の低下を示さなかった。ついで、全身への影響を体重と食餌摂取量を指標として、消化管への影響を腸上皮の標識指数を指標として各薬剤の等効果線量を図形化してみると、5FU と Pepleomycin の LD50 の 1/2 量投与群では、指標による差異が少なく、ほぼ正三角形となった。これに対して、Endoxan, Cis-platinum, Adriamycin, Mitomycin C では標識指数が低い値

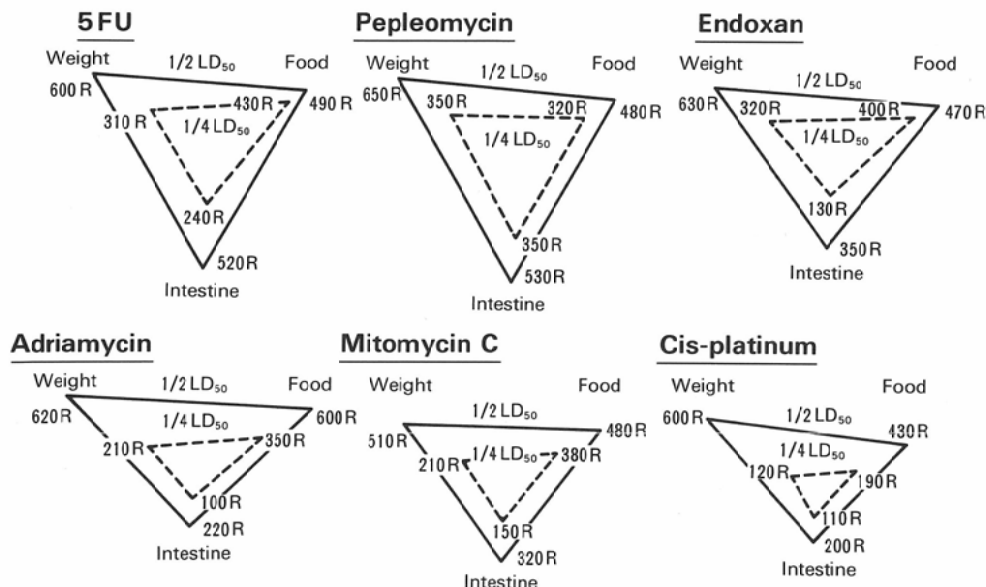


Fig. 9 Isoeffective doses of radiation and antitumor agents (1/2LD₅₀,1/4LD₅₀)-5FU (120, 60mg/kg), Pepleomycin (26, 13mg/kg), Endoxan (200, 100mg/kg), Adriamycin(5.0, 2.5mg/kg), Mitomycin C(2.5, 1.3mg/kg) and Cis-platinum (8.0, 4.0mg/kg)-for body weight change (weight), food consumption (food) and labeling index of intestinal crypt cells of mice (intestine)

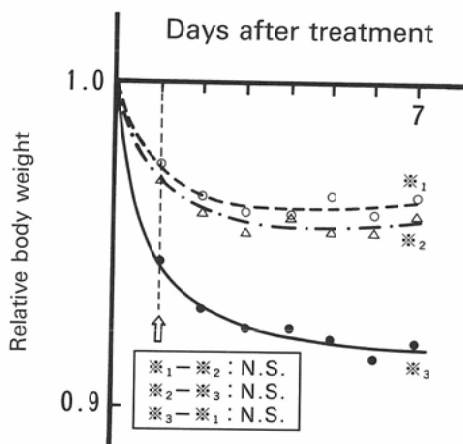


Fig. 10 Combined effect of whole body irradiation (600R) and 5FU (15mg/kg) for body weight change of mice

$$\text{Relative body weight} = \frac{\text{body weight}}{\text{initial body weight}}$$

..... radiation alone

----- 5FU immediately after irradiation

———— 5FU at 30 minutes before irradiation

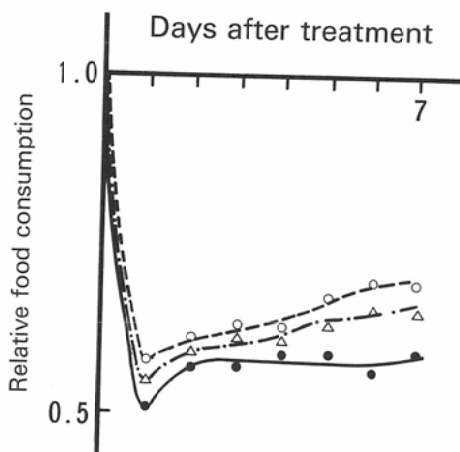


Fig. 11 Combined effect of whole body irradiation (600R) and 5FU (15mg/kg) for food consumption

Relative food consumption =

$$\frac{\text{food consumption of irradiated or 5FU administrated mice}}{\text{food consumption of control mice}}$$

..... radiation alone

----- 5FU immediately after irradiation

———— 5FU at 30 minutes before irradiation

を示し不正三角形となった。また、Mitomycin C, Cis-platinum では三角形の面積が相対的に小さかった (Fig. 9)。

B. 制癌剤と放射線の併用効果

放射線に5FUを併用した効果を、各指標について検討したところ、以下の如き結果がえられた。体重の変化では、5FUを照射前投与した群では照射単独群に比して体重減少が大きい傾向が認められた (Fig. 10)。しかし、5FUを照射後投与した群と照射単独群とは差異は認められなかった。

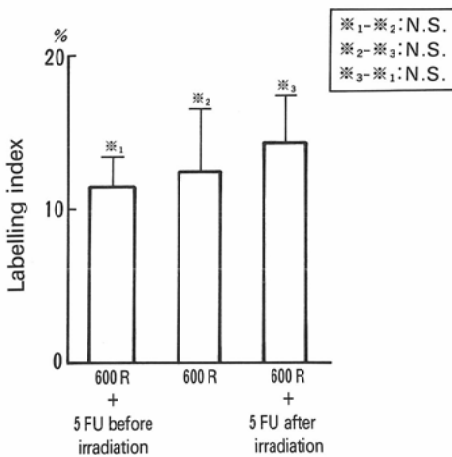


Fig. 12 Combined effect of whole body irradiation (600R) and 5FU (15mg/kg) for labelling index of intestinal crypt cells of mice

食餌摂取量でも、体重の変化と同様の傾向がみられた (Fig. 11)。腸上皮の標識指数では、5FUを照射前に投与した群が低い値を示したが、3群間に明らかな差異は認められなかった (Fig. 12)。生存率では5FUを照射前に投与した群で低下が認められた (Fig. 13)。上記の5FUと同様に Pepleomycin, Cis-platinum の制癌剤について検討した結果を Table 1 に示した。Pepleomycin では生存率を指標にして照射後に投与した群に低下傾

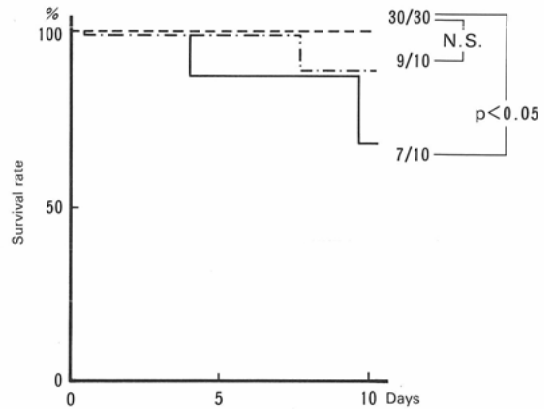


Fig. 13 Combined effect of whole body irradiation (600R) and 5FU (15mg/kg) for survival rate of mice
 radiation alone
 - - - - 5FU immediately after irradiation
 — 5FU at 30 minutes before irradiation

Table 1 Combined effect of whole body irradiation(600R) and antitumor agents-5FU (15mg/kg), Pepleomycin (3.3mg/kg) and Cis-platinum(1mg/kg)

		Survival rate	Weight	Food Consumption	Labelling index
5FU	Pre* ¹	1.5(p<0.05)	1.1	1.1	1.1
	Post* ²	1.1	1.0	1.0	1.0
Pepleomycin	Pre	1.0	1.0	1.1	1.0
	Post	1.3(p<0.1)	1.0	1.2	1.0
Cis-platinum	Pre	1.0	1.0	1.0	1.0
	Post	1.0	1.0	1.0	1.0

$$\text{Enhancement ratio} = \frac{\text{Combined effect of radiation and antitumor agent}}{\text{effect of radiation alone}}$$

on survival rate, body weight change(Weight), food consumption, labelling index

*¹Pre : antitumor agent before irradiation

*²Post : " after "

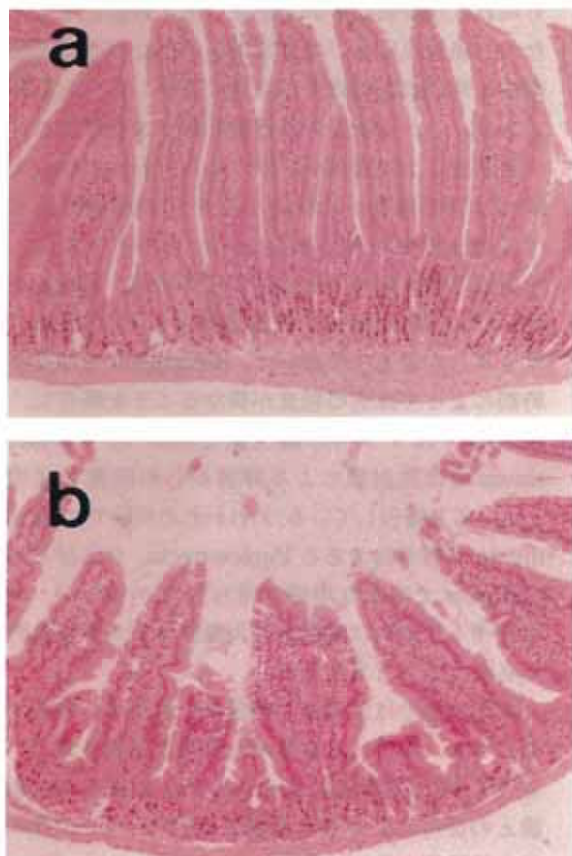


Fig. 14a and 14b Acute radiation injury to epithelium of small intestine in mice, as demonstrated by autoradiographs.

a) normal state; b) three days after irradiation (1000R)

向が認められたが、他の指標では明らかな差異は認められなかった。Cis-platinumでは各指標で3群間に明らかな差異は認められなかった。

IV. 総括ならびに考案

放射線と制癌剤の併用に関する研究は *in vitro* および *in vivo* で数多く報告されている²⁰⁻²⁴⁾。しかし、制癌剤の投与量が放射線のどの程度の線量に相当するかと言う報告は少ない²⁵⁾²⁶⁾。今回、我々は、制癌剤の効果と同等の効果をしめす放射線の線量(等効果線量)を決定するための初期の実験を試みた。

実験に用いた指標は、全身の障害をみる目的には体重の変化、食餌摂取量を、また、消化管の障害

(Fig. 14) は³H-TdRの腸管への取り込み量と腸上皮腺窩細胞の標識指数をとったが、腸管の³H-TdR取り込み量と腺窩細胞の標識指数は、Pepleomycinをのぞき、ほぼ同じ傾向が認められた。したがって、いずれか一方のデータのみで腸上皮の障害の程度を知ることが可能と考えられた。また、腸上皮腺窩細胞に対する放射線の効果の発現は数時間であるが、制癌剤の効果出現時期はより遅かった。これは、放射線の作用時間が極めて短いに対して、薬剤が腸管に集積するのに長い時間が必要なことと関係している。また、制癌剤の投与量に応じて、効果発現時期に差が生じることも報告されている²⁷⁾。

制癌剤の等効果線量は、制癌剤の種類、投与方法、投与量によって反応が異なり、また、指標の取りかたによっても異なってくる。今回、マウスを用いた実験で、体重変動では5FU, Pepleomycin, Endoxan, Adriamycin, Mitomycin C, Cis-platinumのLD50の1/2量は、それぞれ600, 650, 630, 620, 510, 600Rに相当し、いずれの薬剤も比較的似た値を示した。すなわち、LD50の1/2の薬剤量では、全身に対する初期の影響に関しては薬剤の種類による差異は大きくなかった。これに対し、腸上皮腺窩細胞の標識指数では、5FU, Pepleomycin, Endoxan, Adriamycin, Mitomycin C, Cis-platinumのLD50の1/2量は、それぞれ520, 530, 350, 220, 320, 200Rに相当し、薬剤による差異が認められた。5FU²⁸⁾⁻³⁰⁾の等効果線量が比較的高い値を示したのは、5FU静注後の小腸濃度が高いためと考えられた。Endoxan³¹⁾⁻³³⁾、Cis-platinum³⁴⁾⁻³⁷⁾、Adriamycin³⁸⁾⁻⁴⁰⁾、Mitomycin C⁴¹⁾の等効果線量は腸上皮を指標にして比較的低い値を示した。Cis-platinum, Adriamycinの小腸濃度は比較的低い。Cis-platinumは臨床的に嘔気、嘔吐などの消化器症状が強く、腸上皮に強い影響を及ぼすと考えられているが、それを証明する結果は得られなかった。Endoxan, Mitomycin Cの静注後の小腸濃度は低くはなく、等効果線量が低い値を示したのは腸上皮腺窩細胞のこれらの薬剤に対する感受性の差を反映していると考えられた。腸上皮の標識指数と腸管の³H-TdR

取り込み量は、5種類の薬剤で等効果線量はほぼ同程度の値を示したが、Pepleomycin^{42)~46)}では標識指数の低下、³H-TdRの腸管への集積増加と分離した値を示した。この理由を十分に説明することはできないが、可能性の一つとして、PepleomycinはDNAを特異的に障害するといわれているので、DNAの前駆物質である³H-TdRのDNA合成が選択的に低下した可能性が考えられる。一方、腸管の測定では腸管内に³H-TdRが残留していたのはPepleomycinによる腸管間質炎のために³H-TdRが残留していた可能性が考えられる。

体重変動、食餌摂取量低下、腸上皮腺窩細胞の増殖能低下を各指標にして各種制癌剤のパターンを図形化すると、5FU, Pepleomycin, Endoxanは比較的大きな三角形を呈し、Mitomycin C, Cis-platinumは比較的小さな三角形を呈し、この様な図形化により障害の程度が視覚的に容易に示すことができた。また、制癌剤により障害のパターンが異なった。

放射線と制癌剤の併用効果および合併症については数多く報告されている^{47)~50)}。Masse²⁴⁾⁵¹⁾はmicrocolony survival assay法を用いて腸上皮腺窩細胞の放射線と制癌剤併用と投与時期におけるDEF (dose effect factor)を検討した結果、制癌剤により投与時期に差はあるが5FU, Endoxan, Cis-platinum, Adriamycin, Mitomycin' C, BleomycinのDEFは一番高い値で1.13, 1.05, 1.23, 1.19, 1.21, 2.40と報告している。今回の実験では、微量の制癌剤による放射線の相乗効果を検討して、5FUの照射前投与で増感傾向を認めた。とくに5FUの増感効果は早くから知られており^{52)~54)}、照射前投与より照射後投与の方が増感効果が大きいとされていた報告⁵⁾²¹⁾⁵⁵⁾もある。われわれの実験では、制癌剤の照射前投与で増感効果が得られた。5FU増感効果の理由はいわゆる放射線による亜致死障害からの回復を阻害するため、あるいは放射線によるDNA鎖切断の域値を下げるためとされている。これらの放射線化学的作用は瞬時に起こる現象であるので、組織が照射される時点で制癌剤が存在する必要がある。この観点か

らみれば照射前投与が増感をしめす理由となる。なお、照射後投与が増感効果を示すためには制癌剤投与時に放射線障害が細胞に遺残している必要がある、しかも制癌剤が細胞障害まで及ぼすには一定濃度以上の薬剤が必要である。われわれの実験では制癌剤量が比較的小量のため照射後投与では増強効果が得られなかったと考えられた。放射線と制癌剤の併用に関する報告は、Bleomycin⁵⁶⁾⁵⁷⁾、Cis-platinum⁵⁾でも認められる。Phillips⁸⁾はマウスの腸上皮を用いて、Bleomycinでは投与時期によって障害の程度が異なることを報告し、Burholt²⁷⁾はマウスの腸上皮を用いて、Cis-platinumでは放射線による障害からの回復を阻害していると報告している。われわれの実験ではBleomycinの誘導体であるPepleomycin、およびCis-platinumで有意な増感が得られなかったが、増感を得るためには制癌剤の大量投与における検討が必要であると考えられた。

臨床の場では放射線と制癌剤を併用する機会が多くなり、併用による重篤な障害も報告されている⁷⁾⁵⁸⁾。消化管障害は、Adriamycinと5FUが放射線との併用により強く増強され⁴⁷⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾、その他に消化管障害を及ぼす薬剤としてEndoxan, Bleomycinが報告されている⁹⁾。Adriamycinと5FUは放射線との併用により照射部位の障害が強くなるとも報告されている⁸⁾。Phillips⁸⁾は放射線と制癌剤の併用における実験および臨床データからDEFは1.1~1.8の範囲であり、放射線線量を10~80%減じることができるし、投与時期に関しては、同時期投与が効果が強く認められる場合が多いと報告している。また、Peckhamら⁹⁾は臨床的に制癌剤の照射前投与が、照射後投与より治療効果が高いと報告している。

放射線と制癌剤の併用によって、障害の増強されることがあるが、制癌剤の投与時期を選べば、障害を軽減させることが可能である。最近、骨髄細胞を完全に殺してしまう治療が白血病を中心に普及されつつある。実際に放射線は全身曝射³⁾⁶¹⁾で1,000~1,200cGy照射され、薬剤は約LD50の1/4量が使用されており、これらの放射線と薬剤の効果はLD50の数倍量が全身に作用したことにな

る。白血病にかかわらず、放射線と制癌剤による強力な治療法が確立されるにつれ、制癌剤の等効果線量を知ることは、重篤な障害の発生を軽減し、悪性腫瘍の治療成績向上に役立つであろう。

V. 結 語

各種制癌剤の等効果線量および放射線と制癌剤の相互作用について検討し、以下の結論が得られた。

1. 全身的影響を指標とした等効果線量は、半致死量の半量(LD50の1/2)を用いた実験では、使用したいずれの制癌剤でも近似の値をしめした。すなわち薬剤の全身的影響を指標とした等効果線量を求める方法としては、動物の体重変動、ならびに食餌摂取量を測定することが、有効な評価法であることが示唆された。

2. 腸管に対する制癌剤の等効果線量は薬剤の種類によって差異が認められた。これは各種薬剤の体内分布に差異があるため、腸管内薬剤濃度に差異が生じたことが主因と考えられた。それに加えて、それぞれの薬剤の作用機序にも特異性があることが一因となったものと考えられた。薬剤の等効果線量を臓器別に求めるには、薬剤の標的臓器に適した指標の選択が必要である。腸管への薬剤の影響をみるには、腸上皮の標識指数が良い指標となった。

3. 腸管に影響を及ぼすと考えられる制癌剤を微量用い、放射線と併用した実験では、薬剤の投与時期によって放射線障害の増強効果に差異の生じる可能性を示唆する所見を得た。

4. 制癌剤による障害の程度を図形化することによって、形および面積の大小から、制癌剤の特徴を総合的に判断することが可能であった。

御校閲、御指導を賜った永井輝夫教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに御協力いただいた教室員諸兄姉に謝意を表します。

なお本論文は、第44回日本医学放射線学会総会、第31回北関東医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Hoppe RT: The role of radiation therapy in the management of the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 55: 2176—2183, 1985
- 2) 真崎規江: 非ホジキンリンパ腫の治療方針と放射

線治療の役割, 癌の臨床, 34: 573—580, 1988

- 3) 井上 晋: 小児急性白血病における骨髄移植療法. 進歩の概要, 癌と化学療法, 14: 50—60, 1987
- 4) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al: The treatment of Wilms' tumor: Results of the second national wilms' tumor study. *Cancer* 47: 2302—2311, 1981
- 5) 宮本忠昭, 寺島東洋三: 放射線と化学療法の併用, 癌の臨床, (別冊): 55—69, 1987
- 6) Berry RJ: Radiotherapy plus Chemotherapy. Have we gained anything by combining them in the treatment of human cancer? *Front Radiation Ther Onc Vol 4*, Karger Press, p1—16, 1969
- 7) 新部英男, 高橋 育, 玉木義雄, 他: 悪性腫瘍治療における放射線療法の寄与. 3. 薬剤との併用, 北関東医学, 34: 335—341, 1984
- 8) Phillips TL, Fu KK: Quantification of combined radiation therapy. *Cancer* 37: 1186—1200, 1976
- 9) Peckham MJ, Collis CH: Clinical objectives and normal tissue responses in combined chemotherapy and radiotherapy. *Bull Cancer* 68: 132—141, 1981
- 10) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 292: 832—843, 1975
- 11) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation (Second of two parts). *N Engl J Med* 292: 895—902, 1975
- 12) 井上俊彦: 全身照射—白血病の骨髄移植に関して一, 癌と化学療法, 14(Part II): 1538—1544, 1987
- 13) 宮崎英治, 今村 敏, 小山 薫, 他: 5-Fluorouracil の経口投与時における安全性に関する研究, 基礎と臨床, 8: 2603—2640, 1974
- 14) 北浦皓三, 渡辺善博, 石原由起子, 他: Adriamycin に関する研究, *Jap J Antibiotics*, 25: 65—71, 1972
- 15) 伊藤公一, 他: シスプラチン(NK801)の安全性試験, 基礎と臨床, 15: 5669—5686, 1981
- 16) 伊藤公一, 入江幸夫, 宮本浩吉, 他: 硫酸ペブレオマイシン(NK631)の毒性研究 I, *Jap J Antibiotics* 31: 719—737, 1978
- 17) 松沢大樹, 佐々木俊作, 畠山 正: In vivo に於けるトリチウム標識化合物マイクロオートラジオグラフの精度, 日医放会誌, 27: 105—116, 1977
- 18) Bisconte JC: Analysis kinetic analysis of cellular populations by means of the quantitative radioautography. *Int Rev Cytol* 57: 75—126, 1979
- 19) 津屋 旭, 重松昭世: ミクロオートグラフィ. 医歯薬出版, 東京, p72—129, 1972

- 20) 渡部郁雄, 寺島東洋三: 化学療法と放射線の併用, その生物学的基礎, 癌の臨床, (別冊): 35—40, 1978
- 21) Phillips TL: Tissue toxicity of radiation-drug interactions, *Clinical Rationale*, p175—200, 1980
- 22) Phillips TL: Small animal model systems for testing combined modality treatment effects on normal tissue. *Front Radiat Ther Onc* 13: 6—8, 1979
- 23) Maase H, Overgaard J: Microcolony survival assay for jejunal crypt cells exposed to radiation alone and combined with cancer chemotherapeutic agents—Methodological problems. *Int J Radiat Biol* 43: 45—56, 1983
- 24) Maase H: Interactions of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-diammine dichloroplatinum II in intestinal crypt cells. *Br J Cancer* 49: 779—786, 1984
- 25) Morita K: Clinical significance of radiation therapy combined with chemotherapy. *Strahlentherapie* 156: 228—233, 1980
- 26) 森田皓三: 放射線治療を軸とした Multimodal treatment. 癌と化学療法, 7: 1738—1745, 1980
- 27) Burholt DR, Schenken LL, Kovacs CJ, et al: Response of the murine gastrointestinal epithelium to cis-dichlorodiammineplatinum II: Radiation combinations. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 5: 1377—1381, 1979
- 28) 藤井節郎, 白坂哲彦: 5-FU 誘導体の開発, 癌と化学療法, 11: 2316—2334, 1984
- 29) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 第9版, 薬業時報社, 東京, p850, 1985
- 30) 石山俊次, 坂部孝, 潮沙都也, 他: 5-Fluorouracil とその制癌効果, 癌の臨床, 13: 139—150, 1967
- 31) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 第9版, 薬業時報社, 東京, p380, 1985
- 32) Rutman RT: 3 Bielefelder Symposium, p105—115, 1962
- 33) Hill DL: A review of cyclophosphamide, C Thomas, Springfield, III, p69—72, 1975
- 34) 新島端夫: シスプラチン, 医薬ジャーナル, 16: 1583—1590, 1980
- 35) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 第9版, 薬業時報社, 東京, p384, 1985
- 36) 入江毅, 橋本豊, 入江朱美, 他: イヌ及びラットにおけるシスプラチンの吸収, 排泄, 分布, 医薬品研究, 14: 384—410, 1983
- 37) Lange RC, et al: Clinical and pharmacological studies with cis-diammine dichloroplatinum (II). *Cancer Res* 33: 1310—1315, 1973
- 38) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 第9版, 薬業時報社, 東京, p624, 1985
- 39) 根岸嗣治, 高平汎志: The absorption, excretion, distribution and metabolism of adriamycin, 基礎と臨床, 7: 73—79, 1973
- 40) DiMarco A: Adriamycin (NSC-123127): Mode and mechanism of action. *Cancer Chemotherapy Rept Part 3,6*, p91—106, 1975
- 41) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 第9版, 薬業時報社, 東京, p978, 1985
- 42) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 第9版, 薬業時報社, 東京, p938, 1985
- 43) 阿部史紀, 吉岡修, 海老原和雄, 他: 硫酸ペブレオマイシン (NK631) の生体内分布および吸収排泄に関する研究, *Jap J Antibiotics* 31: 886—894, 1978
- 44) 高山秀樹, 伊藤正大, 水口茂, 他: 3H 標識硫酸ペブレオマイシンの吸収, 排泄, 分布および代謝, *Jap J Antibiotics* 31: 895—909, 1978
- 45) 藤田浩, 島田徹, 小川カツイ, 他: Pepleomycin (NK-631) の生体内動態について, *Jap J Antibiotics* 31: 664—671, 1978
- 46) Barranco SC, Humphrey RM: The relevance of in vitro survival and cell cycle use of bleomycin. *Gann Monogr Cancer Res* 19: 83—96, 1976
- 47) Muggia FM, Cortes-Funes H, Wasserman TH: Radiotherapy and chemotherapy in combined clinical trials: Problems and promise. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 4: 161—171, 1978
- 48) 高橋正治: ハロゲン化ビリミジン併用の放射線治療. 基礎的ならびに臨床的研究, *Jap Soc Cancer Ther* 10: 278—294, 1975
- 49) Burholt DR, Hagemann RF, Schenken LL, et al: Influence of adriamycin and adriamycin-radiation combination on jejunal proliferation in the mouse. *Cancer Research* 31: 22—27, 1977
- 50) 宮本忠昭: 化学療法と放射線療法の併用, 臨床医, 9: 1564—1568, 1983
- 51) Maase H: Interactions of radiation and 5-fluorouracil cyclophosphamide or methotrexate in intestinal crypt cells. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 10: 77—86, 1984
- 52) Bagshaw MA: Possible role of potentiators in radiation therapy. *Amer J Roentgenol* 85: 822—833, 1971
- 53) 柄川順: 放射線増感剤としての5-Fluorouracil, 癌の臨床, 13: 822—833, 1967
- 54) 大島敏美, 築山巖: 防護剤および増感剤併用による放射線治療の基礎的研究, 日医放会誌, 33: 351—359, 1973

- 55) 中嶋征男, 宮本忠昭, 田辺政裕, 他: マウス L 細胞における X 線と 5-Fluorouracil の相乗致死効果, 癌の臨床, 24: 883-888, 1978
- 56) Phillips TL, Ross GY, Goldstein LS, et al: The interaction of radiation and bleomycin in intestinal crypt cells. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 5: 1509-1512, 1979
- 57) 田中紀元, 田辺親男, 村上晃一, 他: マウス腸管上皮細胞に対する放射線とブレオマイシンの併用効果について, 日医放会誌, 34: 50-57, 1974
- 58) 木村 誠: 放射線と抗癌剤の併用による肺病変に関する研究, 北関東医学, 31: 407-421, 1981
- 59) Phillips TL: Clinical and experimental alterations in the radiation therapeutic ratio caused by cytotoxic chemotherapy. *Radiation Biology in Cancer Research*, Raven Press, p567-588, 1980
- 60) Childs DS, Moertel CG, Holbron MA: Treatment of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract with a combination of 5-fluorouracil and radiation, *Malignant Neoplasms of the Gastrointestinal Tract* 34: 843-848, 1965
- 61) 新部英男: 放射線の生物効果と形態変化, 放射線腫瘍学. 講談社, 東京, p16-37, 1988
-