



Title	Amifostine, Misonidazole併用による実験的放射線治療
Author(s)	築山, 巖
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(4), p. 613-621
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18630
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Amifostine, Misonidazole 併用による実験的放射線治療

国立がんセンター病院放射線治療部

築 山 巖

(昭和57年 5 月13日受付)

(昭和57年 7 月16日最終原稿受付)

Combined use of Amifostine and Misonidazole in experimental radiotherapy

Iwao Tsukiyama.

National Cancer Center Hospital Dept. of Radiation Therapy

Research Code No. : 408

Key words : Radioprotector, Radiosensitizer, Misonidazole,
Mouse skin, Mouse mammary tumor

Combined effects of radioprotective (Amifostine) and radiosensitizing (Misonidazole) agents on normal and malignant tissues were studied. Two assays were used: ED50, the dose necessary to induce complete epilation in half the irradiated mice; and TRT50, the time required for half the irradiated tumors to decrease to half the irradiated volume.

Irradiation was performed under air-breathing conditions or tourniquet-induced local hypoxia.

Four methods of treatment were used, the first group of mice received no drug prior to exposure; the second received 200mg Misonidazole per Kg body weight intraperitoneally 30 minutes before exposure; the third received 200mg Amifostine per body weight intraperitoneally 30 minutes before exposure; and the fourth received both of these drugs as described above.

Under air-breathing conditions, a greater radioprotective effect was observed in the mice treated with Amifostine alone.

An unexpectedly great radiosensitizing effect for normal tissues was observed in the mice treated with Misonidazole alone.

In the mice treated with both drugs, the sensitizing effect of Misonidazole against normal tissue was not evident. Only the protective effect was observed.

Under hypoxic conditions there was no effect on normal tissue protection when the mice were treated with Amifostine alone and higher radiosensitizing effect on normal tissue was observed than under air-breathing conditions when the mice were treated with Misonidazole alone. No radioprotective effect was observed with transplantable mouse tumors when the mice were treated with Amifostine alone.

A greater radiosensitizing effect was observed with fractionated (400rad $\times$ 5) irradiation than with single doses (2000rad $\times$ 1) when the mice were treated with Misonidazole alone.

Highly radiosensitizing effects were noted under hypoxic conditions than air-breathing conditions.

Similar results were obtained in animals treated with both drugs.

These results indicate that Amifostine does not interfere with the ability of Misonidazole to sensitize tumors in vivo, and Misonidazole does not interfere with the ability of Amifostine to protect the mouse skin.

Both radioprotective and radiosensitizing drugs may be used in clinical radiotherapy.

I. 結 言

癌の放射線治療成績は、高エネルギー照射装置の出現によって改善がなされ、さらに中性子線、

陽子線、 π^- 中間子及び重粒子線治療と新しい機器の開発が進められている¹⁾。すでに中性子線治療では臨床経験が蓄積されその評価も確定し日常

診療の一環となりつつある²⁾。これらはいずれも優れた生物学的効果又は線量分布の為に、難治性癌の放射線治療成績の向上に期待がよせられている。他方低 LET 放射線による治療成績の向上にも種々の努力がなされている。

化学療法との併用³⁾、術中照射⁴⁾、After loading 法による小線源組織内照射⁵⁾、温熱療法⁶⁾、防護剤、増感剤⁷⁾の併用等がそれである。

防護剤の併用目的はその投与によって正常組織を防護し、腫瘍に可能な限りの線量を投与することであり、増感剤の併用目的は、腫瘍の hypoxic fraction を特異的に増感させることにある。両薬剤の併用に当っては両者に拮抗作用のないことが必須条件である。前者は腫瘍組織に対して、後者は正常組織に対して作用のないことが前提となる。

防護剤としては Amifostine、増感剤としては Misonidazole が上記の条件を満たすすぐれた薬剤であることが報告されてきた。しかし両薬剤共に in vivo の実験系で投与する様な大量投与が不可能なこと、又 Misonidazole では神経毒性が報告されその使用にあたっては慎重な注意が必要である。そこで今回は両薬剤の特色を生かし併用することによって治療比を改善し得るかどうかについて検討を行なったので報告する。

II. 実験方法及び材料

1) 実験動物及び腫瘍系

実験には C3H/He 系マウス雄 8 週齢(体重約 30 g)を用いた。これらのマウスは実験開始より終了まで恒温動物舎にて飼育し固型飼料と水道水を自由に与えた。

又実験に用いた腫瘍は C3H/He 系マウスの自然発生乳癌、MM2 を腹水化し継代移植したものである。移植は、腹水乳癌を適量採取しチュルク氏液で染色後、血球計算板によって計数し、一匹当たり、0.1ml 中に 1×10^5 個の腫瘍細胞が含まれる様に稀釈し、マウス右大腿部皮下に移植を行なった。

2) 放射線照射

深部治療用 X 線発生装置(島津製、信愛号)を用い、使用条件は、管電圧、150KVP、管電流 20mA、

焦点—腫瘍又は大腿部中心間距離は 15cm で濾過板は用いなかった。線量率の測定はコロニアル線量計にて行なった。腫瘍あるいは大腿部中心での線量率は 620rad/min であった。照射野は 2.5cm × 3.5cm で 2 匹のマウスの局所を同時に照射するように設定した。

照射時はマウスが正常空気を常圧下で呼吸している状態に保ち、局所への血流を遮断させることなく行う、air 照射。あるいは局所頭側の大腿骨頭部を締め金にて血流を遮断して行なう hypoxia 照射の 2 群に分類して行なった。血流遮断は照射 2 分前より照射中を通じて行なった。照射前処置としてはネンプタル 60mg/kg による麻酔を施行した。

3) 使用薬剤

放射線防護剤、YM-08310 (山之内製薬)、化学名、S-2-(3-amino-propylamino) ethyl phosphorothioic acid monohydrate 一般名、Amifostine

放射線増感剤、Ro-07-0582 (日本ロシュ) 化学名、1-(2-nitro-1-imidazo-3-yl)-3-methoxy-2-propanol、一般名、Misonidazole を用いた。

薬剤の投与は両薬剤共にマウス 1 g につき、0.01ml になる様に生理食塩水に溶解し、200mg/kg を照射前に腹腔内に投与した。

4) 実験結果の解析

正常組織に対しては ED50、悪性組織に対しては TRT50 を用いて実験を行なった。いずれの実験にても、それに先立ち使用する全てのマウスを乱数表に従って任意にグループ分けを行なった。

4-1) ED50

マウス大腿部皮下に移植した腫瘍が増殖し平均 12mm (900mm³) となった時に 6 段階の異なる線量を右大腿部に照射し、照射後 7 日目より連日照射部の腫瘍を覆う皮フの脱毛の程度を次の 5 段階に分けて観察した。すなわち 0 : 全く脱毛を認めない。

1 : 部分的脱毛

2 : 照射部面積の 50% 以下で 1 以上の脱毛

3 : 照射部面積の 50% 以上の完全でない脱毛

4 : 照射部全体の完全な脱毛

の 5 段階である。

脱毛の観察前に、観察者にその対象がいずれの群に属するかを隠すため、照射後再度マウスの乱数化を行なった。観察期間は31日間とし21日から31日までの各線量群毎の完全脱毛を来したマウスの比率に基づき、logit 分析法にてED50 (50% Epilation dose) すなわち50%の被照射マウスに完全脱毛をおこさせるのに必要な照射線量を計算した。1つのED50の分析に42匹のマウスを使用した。

4—2) TRT50

TRT50 (50% Tumor Regression Time) 即ち、被照射腫瘍の半数が照射時の大きさの半分に縮小するのに必要な日数の決定は次のごとく、マウスの右大腿部に移植された腫瘍細胞が増殖し、平均12mm 直径(900mm³)の腫瘍となった時に照射を開始した。照射後連日腫瘍の3方向の直径をノギスにて計測し腫瘍体積を求めた。腫瘍を楕円体として、 $\pi/6 \times a \times b \times c$ にて求めた。ここでのa, b, cは各直径である。この腫瘍体積を照射後の日数に対し片対数グラフ上にプロットし、照射時の体積の半分に縮小するまでの日数をグラフ上より求めた。照射時の体積の半分に縮小した腫瘍の累積百分率を、照射後の日数関数として求め、この関係よりlogit 分析法にてTRT50を求めた。1群のマウスのTRT50の分析に10匹のマウスを使用した。

III. 実験結果

実験結果の解析はAmifostineに対しては、Dose Modification Factor(DMF), Misonidazoleに対してはEnhancement Ratio (ER)を用い両者を併用した場合正常組織に対してはDMF、腫瘍組織に対してはERを用いて評価を行った。

1) 正常組織に対する効果

正常組織に対する効果の検討はED50を用いて行なった。実験群は、1) 対照群、2) Amifostine 単独群、3) Misonidazole 単独群、4) Amifostine, Misonidazole 併用群の4群について行ない、その各々についてair 照射, hypoxia 照射を行なった。

a) Amifostine 単独投与群 (Table 1)

air 照射のED50は対照群、2699rad, Amifostine, 200mg/kg 投与群、4464rad, DMF, 1.65で

Table 1 Effects of Amifostine (200 mg/Kg) on radiation-induced epilation of mouse skin

X-ray condition	ED50	
	Air	Hypoxia
Control	2699 (2127—3322)*	5797 (732—4347)
Amifostine	4464 (3494—6002)	4710 (3924—5646)
DMF	1.65	0.81

*: 95% C.L.

ED50 means the radiation dose which yields complete epilation in half the irradiated mice.

Table 2 Effects Misonidazole (200 mg/Kg) on radiation-induced epilation of mouse skin

X-ray condition	ED50	
	Air	Hypoxia
Control	2699 (2127—3322)*	5797 (732—4347)
Misonidazole	1732 (826—2661)	2489 (1778—3226)
ER	1.56	2.33

*: 95% C.L.

ED50 means the radiation dose which yields complete epilation in half the irradiated mice.

あった。

hypoxia 照射では対照群のED50は5,797rad, Amifostine, 200mg/kg 投与群、4,710rad, DMF, 0.81であり、Amifostineの正常組織に対する効果はair 照射では前回報告⁸⁾の半分の投与量であったが十分な防護が得られた。一方hypoxia 照射では全く防護効果はみられなかった。

b) Misonidazole 単独投与群 (Table 2)

air 照射ではMisonidazole 200mg/kg 投与群のED50, 1,732radでER, 1.56, 一方hypoxia 照射ではMisonidazole, 200mg/kg 投与群のED50は2,489radでER, 2.33であった。この結果、Misonidazoleは腫瘍表面を履う皮膚の脱毛に対して増感作用を示し、その効果はhypoxia 照射でより大であった。

c) Amifostine, Misonidazole 併用投与群 (Table 3)

air 照射では両薬剤、200mg/kg 投与群のED50, 3,576radでDMF 1.32, hypoxia 照射では両薬剤、200mg/kg 投与群のED50, 4,243radでDRF 0.73であった。

Table 3 Combined effects of Amifostine (200 mg/Kg) and Misonidazole (200 mg/Kg) on radiation-induced epilation of mouse skin

X-ray condition	ED50	
	Air	Hypoxia
Control	2699 (2127—3322)*	5797 (732—4347)
Amifostine+ Misonidazole	3576 (2463—5075)	4243 (3194—7977)
DMF	1.32	0.73

*: 95% C.L.

ED50 means the radiation dose which yields complete epilation in half the irradiated mice.

この結果, air 照射では両薬剤の併用によって Misonidazole の正常組織に対する増感作用は失なわれ, Amifostine 単独群よりも防護効果は低下しているが, その正常組織に対する防護効果は失なわれていない。

一方 hypoxia 照射では Misonidazole 単独による増感効果よりも低下するが両者の併用によってものを正常組織に対する増感効果が示された。

2) 移植腫瘍に対する効果

ED50と同様の4群の実験群を用いて実験を行った。照射線量は2,000rad 1回照射, 400rad, 24

時間間隔5回分割照射について行ない, その各々について air 照射, hypoxia 照射を行ない計16群について実験を行なった。

a) Amifostine 単独投与群 (Table 4)

i) air 照射

① 2,000rad 1回照射: 対照群の TRT50は8.11日, Amifostine, 200mg/kg 投与群では TRT50は9.04日でその結果 DMF は1.11となった。

② 400rad, 5回分割照射: 対照群の TRT50は7.44日, Amifostine 200mg/kg 投与群, 9.07日でその結果 DMF 1.22であった。

ii) hypoxia 照射

③ 2,000rad 1回照射: 対照群の TRT50は8.77日, Amifostine, 200mg/kg 投与群の TRT50は8.99日でその結果 DMF は1.03であった。

④ 400rad, 5回分割照射: 対照群の TRT50は8.71日, Amifostine, 200mg/kg 投与群の TRT50は9.06日であり DMF 1.04であった。

この結果, Amifostine 単独投与では, air 照射, hypoxia 照射共に1回照射, 分割照射のいかににかかわらず移植腫瘍に対して防護作用のない事が示された。

Table 4 Effects of Amifostine (200 mg/Kg) on single or fractionated irradiation of mouse mammary tumor

X-ray condition	TRT50			
	Air		Hypoxia	
	2000radX1	400radX5	2000radX1	400radX5
Control	8.11	7.44	8.77	8.71
Amifostine	9.04	9.07	8.99	9.06
DMF	1.11	1.22	1.03	1.04

TRT50 means time required for half the irradiated tumors to regress the initial volume.

Table 5 Effects of Misonidazole (200 mg/Kg) on single or fractionated irradiation of mouse mammary tumor

X-ray condition	TRT50			
	Air		Hypoxia	
	2000radX1	400radX5	2000radX1	400radX5
Control	8.11	7.44	8.77	8.71
Misonidazole	6.71	3.92	7.10	3.73
ER	1.21	1.90	1.24	2.34

TRT50 means time required for half the irradiated tumor to regress the initial volume.

Table 6 Combined effects of Amifostine (200 mg/Kg) and Misonidazole (200 mg/kg) on single or fractionated irradiation of mouse mammary tumor

X-ray condition	TRT50			
	Air		Hypoxia	
	2000radX1	400radX5	2000radX1	400radX5
Control	8.11	7.44	8.77	8.71
Amifostine+ Misonidazole	6.90	4.55	6.55	5.53
ER	1.18	1.64	1.34	1.58

TRT50 means time required for half the irradiated tumors to regress the initial volume.

b) Misonidazole 単独投与群 (Table 5)

i) air 照射

㊥ 2,000rad 1回照射；Misonidazole, 200 mg/kg 投与群の TRT50は6.71日, ER は1.21であった。

㊦ 400rad 5回分割照射；Misonidazole, 200 mg/kg 投与群の TRT50は3.92日で ER1.90であった。

ii) hypoxia 照射

㊧ 2,000rad 1回照射；Misonidazole, 200 mg/kg 投与群の TRT50は7.10日, ER は1.24であった。

㊨ 400rad 5回分割照射；Misonidazole, 200 mg/kg 投与群の TRT50は3.73日で ER, 2.34である。Misonidazole 単独投与では1回照射より分割照射で又 air 照射より hypoxia 照射で増感効果が高く認められている。

c) Amifostine, Misonidazole 併用投与群 (Table 6)

i) air 照射

㊩ 2,000rad 1回照射；処置群の TRT50は6.90日で ER は1.18であった。

㊪ 400rad 5回分割照射；処置群の TRT50は4.55日で ER, 1.64であった。

ii) hypoxia 照射

㊫ 2,000rad 1回照射；処置群の TRT50は6.55日, ER は1.34となった。

㊬ 400rad 5回分割照射；処置群の TRT50は5.53日, ER, 1.58であった。

この結果, 1回照射より分割照射で増感効果が

高いのは Misonidazole 単独投与群と同様であり, その ER はやや低下しているがなお十分な増感効果が得られている。

IV. 考 察

臨床 Amifostine で得られる DMF 及び Misonidazole で得られる ER が各々1.2であると仮定すると, 理論上 $1.2^2 = 1.44$ の therapeutic gain が得られるはずである。

例えば6,000rads 6週間の治療スケジュールを例にとれば, $6,000\text{rads} \div 1.44 = 4,166\text{rads}$ で腫瘍組織に対して等価となり, 正常組織に対しては, $6,000\text{rads} \times 1.44 = 8,640\text{rad}$ の照射に耐えうるということになる。

両薬剤併用の意義は上記の therapeutic gain を臨床において得ることにある。今回の実験結果を Amifostine, Misonidazole 各々単独及び両者を併用したものに關する文献の考察を混じえて検討してみたい。

1) Amifostine の防護効果

一般に防護剤の臨床応用に際し備うるべき必須条件は正常組織に対してその作用が強く腫瘍組織に対してはその効果が全く及ばないかあるいはあってもほぼ無視しうるものでなければならない。

1969年 Yuhas ら⁹⁾が Amifostine の防護効果はマウスの正常組織に対しては, 骨髓死を指標として, DMF が2.7, 腫瘍組織に対しては %transplantability を指標として DMF が1.15と報告して以来, いわゆる differential protection を示す防護剤として注目され数多くの報告がなされてい

る^{10)~17)}

著者は1978年に Amifostine の防護効果について報告した¹⁸⁾。その結果では400mg/kgの投与でED50はair照射ではDMFが2.09であった。本実験においては200mg/kgと前回の半分の量を用いたが、DMFは1.65とほぼ満足される防護効果が示された。他方 hypoxia 照射では Table 1 に示す如く防護効果はみられなかった。

腫瘍組織に対しても1回照射、分割照射共に防護効果がみられないのは Table 4 に示す如くである。

2) Misonidazole の増感効果

1963年、Adamsらが hypoxic cell の放射線感受性は増感剤の電子親和性と関係していることを示唆して以来、種々の electrom affinic compounds の増感作用が検討され、中でも Misonidazole は毒性が弱く代謝が安定で半減期が長くその増感作用も強いことから注目されている増感剤である。

a) 正常組織に対する効果

Denekamp は WHT/Ht 雌マウスの背中に 1MeV の電子線 (1,500rad/sec) を照射し、Misonidazole の投与或非投与において皮膚の障害の程度を上皮細胞クローンの生存率を指標として検討している。それによれば、窒素ガス呼吸下で薬剤1.25mg/gの投与でERは2.22と増感効果を認めている。

又 Brown らは²⁰⁾C3H マウスに Misonidazole を 1mg/kg 投与後、後足に種々の段階の線量を照射後、皮膚の反応の程度をスコアによって観察し、薬剤を照射30分前に投与すると増感効果が認められ、それは高線量域で顕著であると報告している。

今回の実験結果でも air 照射下で ER, 1.56, hypoxia 照射下で ER, 2.33 と増感効果がみられている。

Stone, Withers ら²¹⁾は DD50, (50%のマウスに moist desquamation を起こす線量)を検討し、対照群, 4,780rad に対し処置群, 3,980rad で ER, 1.20 と増感効果を認めたと報告している。Misonidazole の増感効果が正常組織でも認められることは、正常組織中にも低酸素細胞が存在する

ことを示唆するものと考えられる。

今回の実験では air 照射で ER, 1.56, hypoxia 照射下で ER, 2.33 と高い増感効果が得られた。ただしこの増感効果は腫瘍を覆う皮膚のもので腫瘍の影響によって増感作用が強調されている可能性がある。

b) 腫瘍組織に対する効果

Adams ら²²⁾は V79-379A 細胞を 1mM および 10mM の Misonidazole で処理し、窒素ガス95%、炭酸ガス5%の低酸素下及び空气中で250KVのX線照射を行なった時の細胞の生存率曲線を求め低酸素下の薬剤濃度と増感効果の関係を示し、空気呼吸下では増感効果は認められないが、低酸素下で著明な増感効果を示すと報告している。

又、Sheldon ら²³⁾は WHT/Ht マウスの仙骨部に MT tumor を移植し80日後に250KVのX線を用いて腫瘍を照射し、TCD50、即ち被照射腫瘍の50%を治癒させるのに必要な線量で増感効果を検討している。その結果、対照群の TCD50, 7,900 rad, Misonidazole, 1,000mg/kg 投与では TCD50, 3,800rad で ER は2.08と報告している。

著者の実験結果は1回照射では air 照射の ER, 1.21, hypoxia 照射では、1.24 と hypoxia 照射で著明な ER の増加は認められていない。

分割照射による増感効果について、Denekamp ら²⁴⁾は CaNT を移植したマウスに0.67mg/kgの Misonidazole を1回、2日間に2回、9日間に5回の3群に分類し、線量を種々変えて照射し腫瘍の再増殖の日数と線量の関係を検討した結果から、同じ効果を得る為には、分割回数の多い程より大線量が必要であると述べている。

Fowler ら²⁵⁾は C3H マウス乳癌に1回照射及び4日間に3回又は5回、9日間に5回のスケジュールで Misonidazole を0.67mg/kg 投与し30分後にX線照射を行ない腫瘍の治癒の可能性を指標としてその効果を比較しているが、1回照射が最も増感効果の比率が高いと報告している。

Sheldon ら²⁶⁾も分割回数が増加すれば ER が低下すると述べている。

これは腫瘍が照射された時次の照射までの間に reoxygenation が起こる為、従って1回の照射線

量が少なければ放射線によって損傷をうける hypoxic cell の数も少なくなる為と説明されている。

他方著者の実験結果では、hypoxia 照射で増感効果が高いのは従来の報告と一致するが、air 照射、hypoxia 照射共に分割照射で増感効果は1回照射より高く逆の結果である。これは実験に用いた腫瘍が reoxygenation が余り起こらない性質のものであった為か、或は照射線量と薬剤総投与量（5回分割照射では1回照射の5倍の薬剤が投与される）の関係で ER が決定される為に生じた結果と推察される。又、hypoxia による ER の増加も分割照射では1回照射と比較してより顕著である。

3) 防護剤、増感剤併用の効果

Hall ら²⁷⁾は V79 Chinese hamster cell を用いて hypoxia 条件下で 5mM の Misonidazole 及び 5mM Misonidazole と Cysteine で処理し、⁶⁰Co r 線を照射した後の細胞の生存率曲線から、後者では Misonidazole の増感効果が失なわれるという結果を述べている。

一方 Yuhas ら²⁸⁾は CHO-K₁ Chinese hamster ovary cell を用いて、Misonidazole と Cysteine の併用の効果を検討している。air 条件下では両者の併用によっても、Cysteine 単独とほぼ等しい生存率曲線が得られ、hypoxia 条件下でも Cysteine は防護効果は失なわれ増感効果が示されたと述べている。

又 Yuhas ら²⁹⁾は Line 1 carcinoma を移植した BALB/c マウスに種々の線量の X 線を照射し、腫瘍が 8 mm から 12mm に増大する日数を指標として、Misonidazole と Amifostine 併用の効果について検討している。両者の併用では Misonidazole 単独と余り差はみられず、Amifostine 単独は対照群と同様の傾向を示し固型腫瘍に対する防護効果はほとんどないと述べている。

正常組織に対しては、マウス下肢の脱毛を指標とした場合、Misonidazole 単独で DMF, 1.0, Amifostine 単独で DMF, 1.66, 両者の併用で DMF, 1.63 と Misonidazole は脱毛に対して増感効果を示さないと述べている。

Sodicoff らは³⁶⁾ラットの唾液腺に対する Amifostine の防護効果は Misonidazole の併用によっても失なわれないと報告している。

又 Grigsby ら³¹⁾も同様に BaLb/c マウスの口腔死に対する Amifostine と Misonidazole の併用効果について報告しているが、Misonidazole は Amifostine の防護効果を阻害しないと述べている。

正常組織に対する両薬剤の併用効果に関する今回の実験結果は、Misonidazole 単独の時に air 照射、hypoxia 照射共にみられた増加感効果は air 照射では失なわれ、逆に防護効果が示された。hypoxia 照射ではなお正常組織は増感されるという結果であった。

一方、腫瘍組織に対しては、air 照射、hypoxia 照射共に1回照射より分割照射で高い増感効果が示されている。

これらの実験結果からみる限り、Misonidazole は Amifostine の持つ正常組織に対する防護効果を阻害せず、(air 照射)、Amifostine は Misonidazole の移植腫瘍に対する増感作用を阻害しないと考えられる。従って両薬剤の併用は理論的には可能である。

両薬剤共に現在臨床的に用いられている投与量よりも少ない量での使用が考えられる。

ただし放射線の線量、分割回数と両薬剤の投与方法については今後さらに検討の必要があろう。

さらに最近、Misonidazole よりも毒性が低く増感効果の高いといわれる、SR-2508³²⁾³³⁾、CB-1954³⁴⁾などの新しい増感剤が開発され、その効果が期待されている。これらの増感剤と防護剤或は温熱療法との併用も興味ある課題と思われる。

V. 結 語

1) 正常組織に対する効果

a) Amifostine 単独では C3H/He マウスの ED50 を指標とした防護効果は air 照射で DMF 1.65, hypoxia 照射で DMF 0.81 であり、hypoxia 照射では防護効果は認められない。

b) Misonidazole 単独では、air 照射における ED50 の ER は 1.56, hypoxia 照射で ER, 2.33 で共に増感効果が認められ、それは hypoxia 照射で

より顕著である。

c) 両薬剤の併用では、air 照射における ED50 の DMF は 1.32 と Misonidazole 単独投与時の正常組織に対する増感作用は消失し逆に防護効果が示された。

2) 移植腫瘍に対する効果

a) Amifostine 単独投与では air 照射, hypoxia 照射共に、1 回照射、分割照射の如何にかかわらず防護効果は認められない。

b) Misonidazole 単独投与では増感作用は air 照射より hypoxia 照射で、1 回照射より分割照射でより高い増感効果が認められた。

c) 両薬剤の併用によっても Misonidazole 単独と比較してやや ER は低下するが同様の傾向が認められた。

以上の結果から、Misonidazole は Amifostine の正常組織に対する防護効果を阻害せず、Amifostine は Misonidazole の移植腫瘍に対する増感効果を阻害しないと考えられる。

従って両薬剤の併用は臨床的に可能と考えられる。

本論文の要旨は第 6 回国際放射線研究会議に於て発表した。

稿を終えるにあたり種々の御指導をいただいた前東京通信病院々長藤田真之助先生、放射線科部長大島敏美先生に深甚の謝意を表します。又御校閲いただいた国立がんセンター病院、放射線治療部医長、寛正兄先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 「がんの診断および治療のための医療用粒子加速器の開発と利用に関する研究」：厚生省がん研究助成金による研究報告書、昭和56年1月
- 2) Mary Catterall and David Bewley: Fast Neutrons in the Treatment of Cancer Academic Press, 1979
- 3) 福田 容, 松沢大樹, 横山久美子, 奥山信一, 山浦玄嗣, 武田俊平, 矢戸文男, 高沢きみ子, 中山登紀子: 放射線とブレオマイシン併用の基礎と臨床。癌の臨床, 22: 130—133, 1976
- 4) 網野三郎, 西尾碩人, 阿部公彦, 斉藤勝正, 岡本十二郎, 会田征彦, 早田義博, 稲田哲雄: 進行肺癌に対する術中照射の経験。日医放会誌, 35: 313—320, 1975
- 5) Syed. A.M.N., Feder, B.H., George, F.W. III. and Neblett, D.: Iridium-192 afterloaded im-

- plant in the treatment of head and neck cancers. Brit. J. Radiol., 51: 814—820, 1978
- 6) Streffer, C. Van, D., Beuningen, Dietzel, F., Rottinger, E., Robinson, J.E., Scherer, E. and Trott, K.R.: Cancer therapy by hyperthermia and Radiation p. 322—325 Urban & Schwarzenberg. Baltimore-Munich, 1978
- 7) Todd, H. Wasserman, Theodore, L. Philips, Richard J. Johnson, Charles J. Gomer, Gilbert A. Lawrence, Wolfgang Sadee, Robert A. Marques, Victor A. Levin and Gretchen VanRaalte, R.N.: Initial United States clinical and pharmacologic evaluation of misoniazole (Ro-07-0582) an hypoxic cell radiosensitizer Int. J. Radiation Oncology Biol Phys., 5: 775—786, 1979
- 8) Saunders, M.I., Dische, S., Anderson, P. and Flockbart, I.R.: The neurotoxicity of misonidazole and its relationship to dose, half-life and concentration in the serum. Brit. J. Cancer 37, Supple. III: 268—270, 1978
- 9) John M. Yuhas and John B. Storer: Differential chemoprotection of normal and malignant tissues. J. Nat. Cancer Inst., 42: 331—335, 1969
- 10) John M. Yuhas: Biological factors affecting the radioprotective efficiency of S-2-(3-amino-propylamino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721). LD50(30) doses. Radiation Research, 44: 621—628, 1970
- 11) John M. Yuhas and John B. Storer: Chemo-protection against three mode of radiation death in the mouse. Int. J. Radiat. Biol., 15: 233—237, 1969
- 12) John M. Yuhas: Radiotherapy of experimental lung tumors in the presence and absence of radioprotective drug, S-2-(3-amino-propylamino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721). J. Natl. Cancer Inst., 50: 69—78, 1973
- 13) Richard O. Lowley and Donard G. Barker: Protection against local irradiation injury to the skin by locally and systemically applied drugs. Radiology, 105: 423—428, 1972
- 14) John M. Yuhas: Improvement of lung tumor radiotherapy through differential chemoprotection of normal and malignant tissues. J. Natl. Cancer Inst., 48: 1255—1257, 1972
- 15) Theodore L. Philips, Lawrence Kane, Joella F. Utley: Radioprotection of tumor and normal tissues by thiophosphate compounds. Cancer, 32: 528—535, 1973
- 16) John M. Yuhas, Proctor L.O. and Smith L.H.:

- Some pharmacologic effects of WR-2721; Their role in toxicity and radioprotection. *Radiation Research*, 54: 222—233, 1973
- 17) Cutis P. Sigdestad, Andrew M. Connor and Ralph M. Scott: The effect of S-2-(3-amino-propylamino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721) on intestinal crypt survival. I. 4MeV X-rays. *Radiation Research*, 62: 267—275, 1975
- 18) 築山 巖: YM-08310の正常及び悪性組織に対する放射線防護効果. 日医放会誌, 38: 888—902, 1978
- 19) 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. *Radiation Research*, 60: 119—132, 1974
- 20) Martin J. Brown: Selective radiosensitization of hypoxic cells of mouse tumors with the Nitroimidazoles, Metronidazole and Ro-07-0582. *Radiation Research*, 64: 633—647, 1975
- 21) Helen B. Stone and Rodney Withers: Tumor and normal tissue response to Metronidazole and irradiation in mice. *Radiology*, 113: 441—444, 1974
- 22) Adams, G.E., Flockhart, I.R., Smith, C.E., Stratford, I.J., Wardman, P. and Watts, M.E.: Electron affinic sensitization. VII. A correlation between structures, one-electron reduction potentials, and efficiencies of Nitroimidazole as hypoxic cell radiosensitizers. *Radiation Research*, 67: 9—20, 1976
- 23) Sheldon, P.W. and Hill, S.A.: Hypoxic cell radiosensitizers and local control by X-ray of a transplanted tumour in mice. *Brit. J. Cancer*, 35: 795—808, 1977
- 24) Denekamp, J. and Harris: The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. I. X-rays and hypoxic cell radiosensitizer Ro-07-0582. *Radiation Research*, 66: 66—75, 1976
- 25) Fowler, J.F., Sheldon, P.W., Biol, M.I. and Juliana Denekamp: Optimum fractionation of the C3H mouse mammary carcinoma using X-rays, The hypoxic cell radiosensitizer Ro-07-0582, or fast neutrons. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1: 579—592, 1976
- 26) Sheldon, P.W., Hill, J.L. and Fowler, J.F.: Radiosensitization of C3H mouse mammary tumors using fractionated doses of X-rays with the drug Ro-07-0582. *Brit. J. Rad.*, 40: 76—80, 1976
- 27) Hall, E.J., Aster, M., Geard, C. and Biaglow, J.: Cytotoxicity of Ro-07-0582: Enhancement by hyperthermia and protection by cysteamine. *Brit. J. Cancer*, 35: 809—815, 1977
- 28) Yuhas, J.M. and Albert, P.L.: In vitro studies on the radioresistance of oxic and hypoxic cells in the presence of both radioprotective and radiosensitizing drugs. *Radiation Research*, 75: 563—572, 1978
- 29) John M. Yuhas, Michael Yurcomic, Morton, M. Kligerman, Gary West and Donald F. Peterson: Combined use of radioprotective and radiosensitizing drugs in experimental radiotherapy. *Radiation Research*, 70: 433—443, 1977
- 30) Sodicoff, M., Conger, A.D., Pratt, N.E., Sinesi, M. and Trepper, P.: Chemoprotection of the rat parotid gland by combined use of WR-2721 and Ro-07-0582. *Radiation Research*, 80: 348—353, 1979
- 31) P. Grigsby, M.S. and Murayma, Y.: Modification of the oral radiation death syndrome with combined WR-2721 and Misonidazole. *British Journal of Radiology*, 54: 969—972, 1981
- 32) White, R.A.S., Workman, P. and Brown, J.M.: The pharmacokinetics and tumor and neural tissue penetrating properties of SR-2508 and SR-2555 in the dog-hydrophilic radiosensitizers potentially less toxic than Misonidazole. *Radiation Research*, 84: 542—561, 1980
- 33) Martin J. Brown and Workman, P.: Partition coefficient as a guide to the development of radiosensitizers which are less toxic than Misonidazole. *Radiation Research*, 82: 171—190, 1980
- 34) Stratford, I.J., Williamson, C., Hoe, S. and Adams, G.E.: Radiosensitizing an cytotoxicity studies with CB 1954 (2,4-Dinitro-5-aziridinylbenzamide) *Radiation Research*. 88: 502—509, 1981