

Title	C3Hマウス自然発生乳癌に対する放射線, Misonidazole および5-Fluorouracilの併用効果
Author(s)	長谷川, 隆
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(9), p. 1270-1277
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18961
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

C3H マウス自然発生乳癌に対する放射線，Misonidazole および 5-Fluorouracil の併用効果

大阪鉄道病院放射線科
京都府立医科大学放射線医学教室（主任：村上晃一教授）

長谷川 隆

（昭和60年4月30日受付特別掲載）

（昭和60年7月22日最終原稿受付）

The Radiosensitizing Effects of Misonidazole and/or 5FU on C3H Mouse Mammary Carcinoma

Ryu Hasegawa

Department of Radiology, Osaka, J.N.R. Hospital
Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Koichi Murakami)

Research Code No. : 400

Key Words : Radiosensitization, 5FU, Misonidazole, Combined
effect

The radiosensitizing effects of misonidazole (0.3 mg/g.b.w.) and/or 5FU (0.0625 mg/g.b.w.) on C3H mouse mammary carcinoma were evaluated using a tumor growth delay time assay.

The combination of radiation, misonidazole and 5FU was more effective in the low radiation dose levels than two other treatments (radiation + misonidazole and radiation + 5FU), but became similar to radiosensitizing effects by radiation + misonidazole at higher dose levels above 1500 rads.

Enhancement ratios calculated from the radiation doses to produce TRT50 values 7 days were 1.22 for radiation + 5FU, 1.69 for radiation + misonidazole and 1.90 for radiation + misonidazole + 5FU.

The effectiveness of the combined radiation + misonidazole + 5FU at low dose range is also expressed in the terms of enhancement ratio. These results suggest that the combination of radiation, misonidazole and 5FU may be useful in tumor therapy.

I. 緒 言

腫瘍組織内に存在する hypoxic cell は、放射線抵抗性であり、放射線治療への影響が問題とされている¹⁾²⁾。

この問題を解決するため、一方では高 LET 放射線治療が試みられ、他方では、低酸素細胞増感剤あるいは温熱療法に関する研究が行なわれている。

なかでも、低酸素細胞増感剤は、既存の治療設備を利用でき、特別な手技を必要としない点で、

極めて有効な手段となる可能性がある。ミソニダゾールは主として、その電子親和性により、特異的に hypoxic cell の放射線感受性を高めると言われており、in vitro あるいは in vivo の実験で、そのすぐれた放射線増感効果が報告されている^{3)~10)}。

5-Fluorouracil (以下5FU) は、現在、日常臨床で最も良く使用されている抗癌剤の1つである。

その構造は Uracil の 5 の位置にフッ素がついた

ものであり、Uracilと同じ経路でF-deoxyUMPに転換されるため deoxyUMP と拮抗し、thymidilate synthetase を阻害する事により、DNA の合成を抑制し、制癌効果を発揮すると言われていている²³⁾。

放射線と5FUの併用効果については、基礎的にも、良く検討されており、その有効性が認められている^{24)~29)}。

最近、ミソナダゾールには放射線だけでなく、抗癌剤と併用すると、その効果を高める chemosensitization の作用があるとの報告が多くあり^{11)~20)} 5-FU との併用効果についても報告されている¹¹⁾ ¹²⁾。

他方、ミソナダゾールは他の電子親和性低酸素細胞増感剤に比し、毒性が低いため、最近、臨床試験も行なわれているが、これまでの所、臨床には動物実験で予想されたほどの効果は確認されていない²¹⁾²²⁾。

そこで放射線にミソナダゾールだけでなく、抗癌剤を併用すると、ミソナダゾールが増感しない腫瘍内 aerobic cell の不活性化を抗癌剤が増強することが期待され、さらにミソナダゾールの chemosensitization も期待されるため、より大きな抗腫瘍作用が得られる可能性がある。

この研究は抗癌剤として5FUを用い、放射線、ミソナダゾール、5FUの三者の併用効果につき検討したものである。

II. 実験方法

1) 実験動物および腫瘍系

実験動物は船橋農場より購入し、当教室の恒温動物室で飼育した8週齢のICR/JCLマウスおよび、C3H/Heマウスの雌雄を用いた。正常組織に対する効果の検討はICRマウスを、又腫瘍組織に対する効果の検討はC3Hマウスを使用した。

実験開始時のマウス体重は25g前後で、木屑を敷いたプラスチックケージを用い、市販のマウス用固形飼料および水道水を自由に与え飼育した。

腫瘍はC3H系マウス自然発生乳癌の第三世代を用いた。すなわち、凍結保存した第一世代腫瘍をマウス背部皮下に移植し増殖したものを、摘出

細切し、単一腫瘍細胞浮遊液を作成し、これの 9.7×10^5 個をマウス右大腿皮下に移植した。約2週間後、平均腫瘍径が8mm(268mm^3)に達した時点で実験に供した。

腫瘍径はノギスを使用して毎日一定時刻に計測した。腫瘍体積は腫瘍を楕円体と仮定して $\pi/6 \times$ 縦 \times 横 \times 高さで求めた。

なお、いずれの実験でもマウスは乱数表に従って任意にグループ分けを行い、1グループ6~11匹のマウスを使用した。

2) 照射法

X線照射装置は東芝製KXC-18型深部治療装置である。

マウス全身照射の場合の照射条件は180KVp、25mA、付加フィルター0.3mmCu+0.5mmAl、H.V.L. 0.7mmCu、焦点からマウス中心までの距離55cmで照射した。線量率は75rad/分であった。

照射の際には12の個室が放射状に並んだプラスチック製ケースを用い、マウスは麻酔せずに1匹ずつ個室にいれ、このケースを毎分15~20回転させながら照射した。

腫瘍の照射の場合の照射条件は180KVp、25mA、付加フィルター2mmAl、H.V.L. 8mmAl、焦点腫瘍間距離19cmで照射した。線量率は744rad/分であった。

この際、腫瘍を含む右大腿部のみを照射するため、局所以外は2mm鉛板にて遮蔽し、ペントバルビタール0.06mg/gram body weight (以下g.b.w.) 腹腔内投与による麻酔下に照射した。

なお、線量測定はVictoreen Codensor R-meter Probe No. 621を用いた。

3) 使用薬剤

低酸素細胞増感剤としてミソナダゾール(日本ロッシュ)を、抗癌剤として5FU(協和発酵)を用いた。

ミソナダゾールは生理食塩水に溶解し10mg/mlの溶液を作成した。5FUも生理食塩水に溶解し、6.25mg/mlの溶液とした。ミソナダゾールおよび5FUはそれぞれ、照射30分前にマウス腹腔内へ投与した。

4) 効果の判定

正常組織に対する効果は①薬剤投与後のマウス体重の変化と②LD50/6値, すなわち照射後6日間に50%の死亡率をもたらす照射線量を指標とした。

又, 腫瘍組織に対する効果の判定はgrowth delayを用い, TRT 50値(tumor regrowth time)つまり, 一度照射により縮小した腫瘍の半数が, 最初の体積に再成長するに要する時間を指標とした。

III. 結果

1) 正常組織に対する効果

i) 薬剤投与の正常組織に対する効果

① 対照群, ②5FU 0.125mg/g.b.w.投与群, ③5FU 0.125mg/g.b.w.+ミソニダゾール1mg/g.b.w.投与群, ④5FU 0.25mg/g.b.w.投与群の4群で, 薬剤投与後のマウス体重の変化を調べた。

5FU 0.25mg/g.b.w.投与群では体重減少が認められるが, 薬剤の投与された他の2群では対照群との差は認められなかった (Fig. 1)。

ii) X線+薬剤の正常組織に対する効果

① X線照射単独群, ②X線+5FU群, ③X線+5FU+ミソニダゾール群の3群でLD 50/6値を検討した。薬剤の投与量は5FU 0.25mg/g.b.w, ミソニダゾール1 mg/g.b.w.である。

照射線量はX線照射単独群, 1,390, 1,240, 1,000, 750rads, X線+5FU群, 1,350, 1,090,

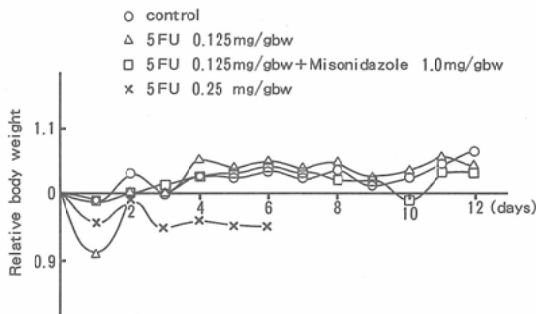


Fig. 1 The effects of 5-FU with or without misonidazole on the body weight change of ICR mouse.

○ control group, △5FU 0.125mg/gbw treatment group, □5FU 0.125mg/gbw+misonidazole 1.0 mg/gbw group, ×5FU 0.25mg/gbw group.

Table 1 LD 50 values of radiation combined with 5-FU and/or misonidazole on ICR/JCL mouse

Treatment	Dose (rad)	Death Rate						LD50/6 (rad)
		1(day)	2	3	4	5	6	
Radiation alone	1390	0/7	0/7	0/7	1/7	5/7	6/7	1244 ± 133
	1240	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	1/7	
	1000	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	2/7	
	750	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	
Radiation +5FU	1350	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	5/7	965 ± 186
	1090	0/7	0/7	0/7	0/7	3/7	3/7	
	900	0/7	0/7	0/7	0/7	1/7	4/7	
	650	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	2/7	
Radiation +5FU +Misonidazole	1300	0/7	0/7	0/7	0/7	1/7	6/7	881 ± 209
	1050	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	3/7	
	850	0/7	0/7	0/7	0/7	1/7	4/7	
	550	0/6	0/6	0/6	0/6	4/6	0/6	

900, 650rads, X線+5FU+ミソニダゾール群, 1,300, 1,050, 850, 550radsの4段階である。

照射後6日間の生残率から算出したLD50/6値はX線照射単独群1,244±133rads, X線+5FU群965±186rads, X線+5FU+ミソニダゾール群881±209radsであり, X線+5FU群と3者併用群の間には有意の差はなかった (Table 1)。

なお, 死亡したマウスの死亡前の主症状は下痢と体重減少であり, 死亡の原因は腸管死であると考えられる。

以上より, 正常組織に対する放射線と5FUの併用効果をミソニダゾールが増加させることは認められなかった。

2) 移植腫瘍に対する効果

i) 薬剤投与の腫瘍増殖に対する効果

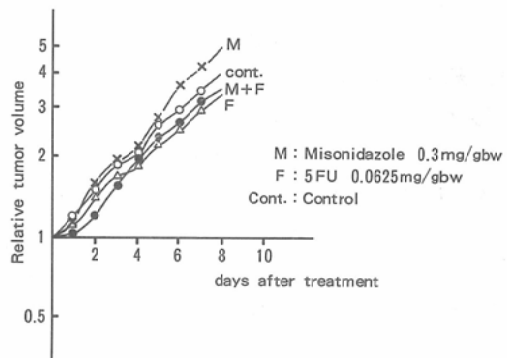


Fig. 2 The growth curves for C3H/He mouse mammary tumors treated with 5FU (0.0625mg/g.b.w.) and/or misonidazole (0.3mg/g.b.w.).

○ control group, △5FU 0.0625mg/gbw group, × misonidazole 0.3mg/gbw group, ● misonidazole 0.3mg/gbw+5FU 0.0625mg/gbw group.

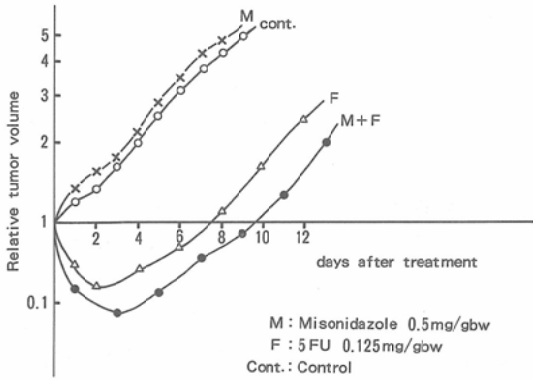


Fig. 3 The growth curves for C3H/He mouse mammary tumors treated with 5FU (0.125mg/g. b.w.) and/or misonidazole (0.5mg/g.b.w.).

①対照群, ②5FU 単独投与群, ③ミノニダゾール単独投与群, ④5FU+ミノニダゾール併用群の4群で薬剤投与後の腫瘍体積の変化を検討した。

薬剤の投与量は5FU 0.0625mg/g.b.w., ミソニダゾール0.3mg/g.b.w.および5FU 0.125mg/g.b.w., ミソニダゾール0.5mg/g.b.w.である。

5FU 0.0625mg/g.b.w., ミソニダゾール0.3mg/g.b.w.を投与した場合の増殖曲線を Fig. 2に示す。5FUを投与した2群にわずかに growth delay が認められるようであるが、極めて小さく、5FU 単独群と5FU+ミノニダゾール併用群との間には差が認められない。

5FU 0.125mg/g.b.w., ミソニダゾール0.5mg/g.b.w.投与した場合の増殖曲線を Fig. 3に示す。5FUを投与した2群に明らかな growth delay が認められ、5FU+ミノニダゾール併用群の growth delay が最も大きい。

この2群の TRT 50値は5FU 単独投与群6.7±0.5日, 5FU+ミノニダゾール併用群9.5±0.6日であり、ミノニダゾールによる chemosensitization の可能性がある。

ii) X線, ミソニダゾール, 5FUの併用効果
実験群は①対照群, ②X線照射単独群, ③X線+5FU群, ④X線+ミノニダゾール群, ⑤X線+ミノニダゾール+5FU群の5群である。

薬剤投与量はミノニダゾールは0.3mg/g.b.w., 5FUは0.0625mg/g.b.w.である。

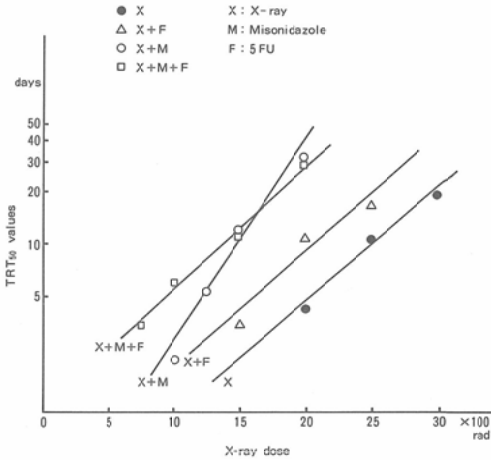


Fig. 4 Relations between radiation dose and TRT 50 values for C3H/He mouse mammary tumors.

対照群を除く4群は3~4グループに分け、それぞれ、750~3,000radsの間の適当な線量のX線照射を行い、TRT 50値を求めた。

X線照射単独群の TRT50値は2,000radsで4.2日, 2,500radsで10.5日, 3,000radsで19.6日であった。

X線+5FU群の TRT50値は1,500radsで3.3日, 2,000radで10.6日, 2,500radで16.4日であった。

X線+ミノニダゾール群の TRT50値は1,000radsで2.1日, 1,250radで5.3日, 1,500radsで12.0日, 2,000radsで31.8日であった。

X線+ミノニダゾール+5FU群の TRT50値は750radsで, 3.2日, 1,000radsで5.8日, 1,500radsで10.9日, 2,000radsで28.9日であった。

横軸を照射線量, 縦軸をTRT50値としてこれら4群の線量効果曲線を示す (Fig. 4)。

X線照射単独群に比し、X線薬剤併用群ではいづれも併用効果が認められた。X線+ミノニダゾール群とX線+ミノニダゾール+5FU群を比較すると、1,500rads以下の部分では3者併用群の方が併用効果が大きい。1,500rads以上の部分では両者に差はなかった。

Fig. 4のグラフ上に適当に横線を引けば同一のTRT50値をもたらす各群の照射線量が求められる。

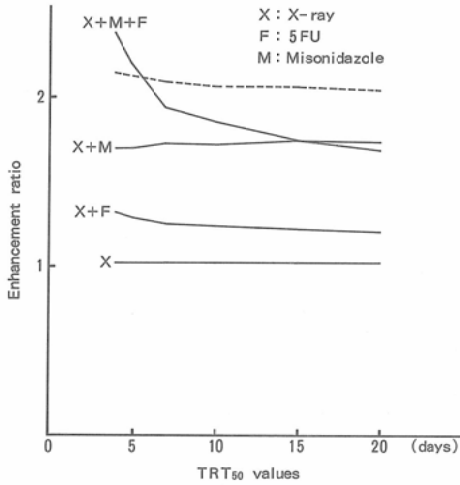


Fig. 5 Relations between TRT 50 values and enhancement ratio (ER) for radiation, radiation with 5-FU or misonidazole, radiation with 5-FU and misonidazole groups. The line (---) shows the values (A) obtained with the equation; $A = B \times C$, where $B = \text{E.R. (X+F)}$ and $C = \text{E.R. (X+M)}$

TRT50値が7日となる、各群の線量比より求めたX線照射単独群を1とした場合のenhancement ratio (以下E.R.)は、X線+5FU群1.22, X線+ミノニダゾール群1.69, X線+ミノニダゾール+5FU群1.90であった。Fig. 5にTRT50値と各群のE.R.との関係を示す。相加効果の目安としてX線+ミノニダゾール群とX線+5FU群のE.R.の積を求め、点線で示した。

X線照射単独群に対するE.R.はX線+5FU群は1.18~1.28, X線+ミノニダゾール群は1.66~1.71とほぼ一定であった。他方、3者併用群のE.R.はTRT50値が20日の場合、1.63であったが、15日で、1.72, 10日で1.82, 7日で1.92, 5日で2.09, 4日で2.11とTRT50値が短くなるに従い急激に上昇し、TRT50値が4日、5日の場合には相加効果のレベルを越えた。

IV. 考 察

ミノニダゾールは腫瘍内のhypoxic cellに特異的に作用して、放射線の効果を高める薬剤であるので、この両者に作用の異なる抗増殖剤5FUを加えた場合の3者併用効果がどのようなものであるかを知ることは意義のあることである。しかしな

がら、著者の知るかぎり、実験動物腫瘍でこの3者併用効果を検討した報告はない。

今回はこれに関連し、放射線+ミノニダゾール、放射線+5FU、そして5FU+ミノニダゾールの併用効果についても検討した。

1) 放射線+ミノニダゾールの併用効果

今回の実験ではミノニダゾール0.3mg/g.b.w.投与後30分に1回、X線照射を行いX線照射単独に比し、1.69のE.R. (TRT50/7で比較)を得た。

Sheldonら⁶⁾は過去に報告された種々の実験腫瘍での放射線1回照射にミノニダゾールを併用した場合のE.R.をまとめているが、ミノニダゾール0.3mg/g.b.w.前後を使用した場合はE.R.は1.7~1.9程度であり、今回のE.R. 1.69は、ほぼ、この範囲と一致する。

照射線量とミノニダゾールの増感効果の関係については低線量域では高線量域に比し、増感効果が低いとする報告が多い⁵⁾⁶⁾⁹⁾。

Brown⁵⁾はEMT6 Tumorをin vivoで照射し、in vitroでcell survivalを検討し、1,000rads以下の線量域ではミノニダゾールの増感効果は極めて小さいと述べている。

Sheldonら⁶⁾はanaplastic MT Tumorを用い、腫瘍のgrowth delayより今回と同様の方法でE.R.を求めているが、1,000~2,500radsの間ではE.R.はほぼ一定で1.5であったが2,500rads以上で急に大きくなり、3,000radsで1.8になったと報告している。

Denekampら⁹⁾もcarcinoma NTを用い、同様の方法でE.R.を求めているが、800radsではE.R.は1.4であったが、照射線量が増えるとE.R.も増加し、2,000radsでは2.1であったと報告し、この原因は低線量域では主として、aerobic cellが死亡し、高線量域ではじめて、主としてhypoxic cellに死亡が起こる為であると説明している。

今回の実験では1,000rads以下での検討は行っていないが、1,150~1,750radsの間ではX線+ミノニダゾールのE.R.は1.7前後で、ほぼ一定であった。

一方、Fig. 4の線量効果曲線においてX線+ミノニダゾール群はX線照射単独群に比し、線量効

果曲線の傾きが急になっている。Suitら³⁰⁾は酸素効果を検討するため、0.6mm³C3H マウス乳癌を高圧酸素下で照射した場合の線量効果曲線の傾きは air 条件下で照射したばあいと比し、急であったと報告しており、今回の線量効果曲線の傾きの変化はミソニダゾールの作用が、酸素と類似の特異的な hypoxic cell の増感であることを示唆している。

2) 放射線と5FUの併用効果

5FUは主としてS期の細胞を阻害し、その作用はtime dependentであるため、in vivoの実験では0.01~0.05mg/g.b.w.程度を数回から十数回投与することが多い様である。²⁴⁾²⁵⁾

今回は放射線、ミソニダゾールとの併用効果を検討することが主目的であるため、5FUはミソニダゾールと同時に1回投与とし、投与量は通常よりやや多い0.0625mg/g.b.w.とした。

放射線と5FUの併用効果についてはin vitroでよく検討されており、Bagshaw²⁷⁾あるいはBerry²⁶⁾らはHela細胞の生存率曲線の傾きが5FUの濃度により、変化する事より、両者は相乗的に作用していると報告しているが、他方、Lawry²⁸⁾、長谷川²⁹⁾らは両者の作用は相加的である可能性が高いとしている。

今回の実験ではFig. 4で示すように、X線+5FU群の線量効果線はX線単独群とほぼ平行であり、E.R.(TRT50/7で比較)は、1.22で、1,500~2,500radsの間ではほぼ一定であった。

この結果のみで5FUのX線に対する作用を解釈することは難しいが、少なくとも、5FUが特異的にhypoxic cellあるいはaerobic cellに作用している可能性は低いと考えられる。

3) ミソニダゾールと5FUの併用効果

ミソニダゾールが抗癌剤の作用を強める、いわゆるchemosensitizationに関しては種々の抗癌剤に関する報告がある^{11)~20)}

しかしながら、抗癌剤の種類により、又、使用した実験腫瘍により、そのsensitizationの有無あるいは程度はまちまちであり、現在なお、その評価は一定でない。

Tannock¹¹⁾は16Cmammary carcinoma および

KHT fibrosarcoma の二種で5FU 0.1mg/g.b.w.とミソニダゾール1mg/g.b.w.を併用し、growth delayを検討する事により、ミソニダゾールに軽度のsensitizationの作用があったと述べている。

又、Stephensら¹²⁾はLewis lung carcinomaを用いたsurvival curveで5FUの作用が、ミソニダゾールによりenhanceされたと報告している。

今回、5FU 0.125mg/g.b.w.にミソニダゾール0.5mg/g.b.w.を併用する事により、TRT50値が6.7±0.5日から9.5±0.6日に延長したが、5FU0.0625mg/g.b.w.とミソニダゾール0.3mg/g.b.w.の併用では併用効果は認められなかった。

Twentyman¹⁸⁾はcyclophosphamideとの併用でミソニダゾールのchemosensitizationはミソニダゾールの投与量に依存し、0.33mg/g.b.w.以下ではsensitizationは消失はしないが非常に減少すると述べており、今回、5FU 0.0625mg/g.b.w.とミソニダゾール0.3mg/g.b.w.でsensitizationが見られなかったのはミソニダゾールの投与量と関係するかもしれない。

このchemosensitizationの機構に関してLaw¹⁶⁾あるいはMartin¹⁵⁾らは抗癌剤により細胞に与えられたPLDの修復をミソニダゾールが阻害するのではないかと述べ、また、Smithら²⁰⁾はミソニダゾールによる細胞内の非蛋白性SH基の減少とchemosensitizationとの関連を示唆している。

又、Tannock¹³⁾はcyclophosphamideの排泄あるいは分解がミソニダゾールにより遅れる事実より、薬剤の生体内における動態の変化とchemosensitizationの関係を問題としている。しかしながら、いずれも断定的なものはなく、現在、なお、詳細は不明である。

4) X線、ミソニダゾール、5FUの三者の併用効果

Fig. 4に示すようにX線+ミソニダゾール+5FU群には1,500rads以下の線量域ではX線+5FU群、X線+ミソニダゾール群より大きなgrowth delayが認められた。しかしながら、1,500rads以上の線量域では三者併用群とX線+ミソニダゾール群との間には差が認められなかった。

この原因ははっきりしないが、高線量域のgrowth delayにはミソニダゾールのhypoxic cellに対する致死効果の反映が非常に大きいと考えられるため5FUの効果が隠されてしまった可能性があり、逆に低線量域のgrowth delayにはミソニダゾールのhypoxic cellに対する致死効果の反映が小さくなるため5FUの効果が明らかになったのではないかと考える。

他方、E.R.から見ると、Fig. 5に示すように三者併用群のE.R.はX線+5FU群およびX線+ミソニダゾール群のE.R.の積とほぼ同等か、低く、ミソニダゾールと5FUはそれぞれ独立してX線に作用し、その効果は相加的であると考えられる。

しかしながら、今回の検討でも見られるように投与量によってはミソニダゾールには5FUの抗腫瘍作用を増感するいわゆるchemosensitizationの作用が存在する可能性があり、両者の作用を相加的と断定する事はできない。

又、Fig. 5に見られる様に三者併用群のE.R.は低線量域で急激に大きくなっており、比較的、低線量で照射を行う臨床治療での応用が期待される。薬剤の投与量、投与方法、被検腫瘍などを含めて、今後の検討が必要と考えられる。

V. 結 語

C3H自然発生乳癌を用い、放射線、ミソニダゾール、5FUの併用効果につき検討し、次の結果を得た。

1. 放射線とミソニダゾール0.3mg/g.b.w.を併用することにより、1.69のE.R.(TRT50/7で比較検討。以下同様)を得た。

2. 放射線と5FU 0.0625mg/g.b.w.を併用する事により、1.22のE.R.を得た。

3. 放射線とミソニダゾール0.3mg/g.b.w.と5FU 0.0625mg/g.b.w.の三者を併用することにより1.90のE.R.を得た。

4. 三者併用群のgrowth delayは放射線+ミソニダゾール群に比し、1,500rads以下の線量域では大きく、1,500rads以上の線量域では、ほぼ同等であった。

5. 5FU 0.125mg/g.b.w.にミソニダゾール0.5mg/g.b.w.を併用した場合、growth delayの延長

が認められ、ミソニダゾールにchemosensitizationの働きがある可能性が示された。

6. 三者併用の効果は低線量域になるほど、大きくなる可能性があり、今後の検討を必要とする。

稿を終えるに当たり、ご指導、ご校閲を賜りました村上晃一教授に、又、本研究に際し、絶えずご助言、ご協力をいただいた京都府立医科大学講師、田中紀元博士に感謝の意を表します。

この研究は文部省科学研究費補助金がん特1、小野山班の援助によることを付記する。

文 献

- Hall, E.J.: The oxygen effect: Pertinent or irrelevant to clinical radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 40: 874-875, 1967
- Tannock, I.F.: Oxygen diffusion and distribution of cellular radiosensitivity in tumors. *Brit. J. Radiol.*, 45: 515-524, 1972
- Adams, G.E., Flockhart, I.R., Smithen, 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 nitroimidazoles as hypoxic cell radiosensitizers. *Radiat. Res.*, 67: 9-20, 1976
- 田中紀元, 坂崎富夫, 長谷川隆, 岡部春海, 竹内博: 実験動物腫瘍に対する放射線とMisonidazoleの併用効果. *癌の臨床*, 27: 1453-1460, 1981
- Brown, J.M.: Selective radiosensitization of hypoxic cells of mouse tumors with the nitroimidazoles, metronidazole and Ro7-0582. *Radiat. Res.*, 64: 633-647, 1975
- Sheldon, P.W. and Hill, S.A.: Hypoxic cell radiosensitizers and local control by X-ray of a transplanted tumor in mice. *Br. J. Cancer*, 35: 795-803, 1977
- Sheldon, P.W. and Hill, S.A.: Further investigations of the effects of the hypoxic cell radiosensitizer, Ro-07-0582 on local control of a mouse tumor. *Br. J. Cancer*, 36: 198-205, 1977
- Macanally, N.J., Denekamp, J., Sheldon, P., Flockhart, I.R. and Stewart, F.A.: Radiosensitization by misonidazole (Ro 07-0582). The importance of timing and tumor concentration of sensitizer. *Radiat. Res.*, 73: 568-580, 1978
- Denekamp, J. and Harris, S.R.: Test of two electron affinic radiosensitizers in vitro using regrowth of an experimental carcinoma. *Radiat. Res.*, 61: 191-203, 1975
- Hall, E.J., Phil, D. and Roizin-Towle, L.:

- Hypoxic sensitizers : Radiobiological studies at the cellular level. *Radiology*, 117 : 453—457, 1975
- 11) Tannock, I.F. : In vitro interaction of anticancer drugs with misonidazole or metronidazole : Methotrexate, 5-fluorouracil and adriamycin. *Br. J. Cancer*, 42 : 861—870, 1980
 - 12) Stephens, T.C., Courtenary, V.D., Mills, J., Peacock, J.H., Rose, C.M. and Spooner, D. : Enhanced cell killing in Lewis lung carcinoma and a human pancreatic-carcinoma xenograft by the combination of cytotoxic drugs and misonidazole. *Br. J. Cancer*, 43 : 451—457, 1981
 - 13) Tannock, I.F. : In vivo interaction of anticancer drugs with misonidazole or metronidazole. cyclophosphamide and BCNU. *Br. J. Cancer*, 42 : 871—880, 1980
 - 14) Twentyman, P.R. : Growth delay in small EMT6 spheroids induced by cytotoxic drugs and its modification by misonidazole pretreatment under hypoxic conditions. *Br. J. Cancer*, 45 : 565—570, 1982
 - 15) Martin, W.M.C., Macnally N.J. and Ronde, J. : Enhancement of the effect of cytotoxic drugs by radiosensitizers. *Br. J. Cancer*, 43 : 756—766, 1981
 - 16) Law, M.P., Hirst, D.G. and Brown, J.M. : Enhancing effect of misonidazole on the response of the RIF-I tumour to cyclophosphamide. *Br. J. Cancer*, 44 : 208—218, 1981
 - 17) Siemann, D.W. : In vivo combination of misonidazole and chemotherapeutic agent CCNU. *Br. J. Cancer*, 43 : 367—377, 1981
 - 18) Twentyman, P.R. : Modification of tumour and host response to cyclophosphamide by misonidazole and by WR 2721. *Br. J. Cancer*, 43 : 745—755, 1981
 - 19) Brown, J.M. and Hirst, D.G. : Effect of clinical levels of misonidazole on the response of tumour and normal tissues in the mouse to alkylating agents. *Br. J. Cancer*, 45 : 700—708, 1982
 - 20) Smith, E., Stratford, I.J. and Adams, G.E. : Enhancing effect of pretreatment of cells with misonidazole in hypoxia on their response to melphalan in air. *Br. J. Cancer*, 46 : 117—126, 1982
 - 21) Bleeken, N.M., Wiltshire, C.R., Plowman, P.N., Watson, J.V., Gleave, J.R.W., Holmes, A.E., Lewin, W.S., Treip, C.S. and Hawkins, T.D. : A randomized study of misonidazole and radiotherapy for grade 3 and 4 cerebral astrocytoma. *Br. J. Cancer*, 43 : 436—442, 1981
 - 22) 三橋紀夫, 鯉目一郎, 新部英男, 茂木健司, 境野宏治, 中島信明, 斎藤吉弘, 鈴木良彦, 須藤久男, 岡崎 篤, 高橋 育, 前原康延, 池田 一, 早川和重 : Misonidazole の放射線増感作用に対する臨床評価. *日医放会誌*, 44 : 956—965, 1983
 - 23) Heidelberger, C. and Ausfield, F.J. : Experimental and clinical use of fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy. *Cancer Res.*, 23 : 1226—1243, 1963
 - 24) Heidelberger, C., Griesbach, L., Montag, B.J., Mooren, D., Cruz, O., Schnitzer, R.J. and Grunberg, E. : Studies on fluorinated pyrimidines. II Effect on transplanted tumors. *Cancer Res.*, 18 : 305—317, 1958
 - 25) Vermund, H., Hodgett, J. and Ausfield, F.J. : Effects of combined roentgen irradiation and chemotherapy on transplanted tumors in mice. *Amer. J. Roentgenol.*, 85 : 559—567, 1961
 - 26) Berry, R.J. : Effect of some metabolic inhibitors on X-ray dose-response curves for survival of mammalian cells in vitro. and on early recovery between fractionated X-ray doses. *Brit. J. Radiol.*, 39 : 458—463, 1966
 - 27) Bagshaw, M.A. : Possible role of potentiators in radiation therapy. *Amer. J. Roentgenol.*, 85 : 822—833, 1961
 - 28) Lowry, G.M. : Additive cytotoxicity of 5-Fluorouracil and γ -radiation on diploid cell strains. *Cancer Res.*, 25 : 760—763, 1965
 - 29) 長谷川正秀 : Ehrlich 腹水腫瘍細胞の生体内における5-Fluorouracil と放射線の併用効果について. *日医放会誌*, 78 : 359—368, 1969
 - 30) Suit, H. and Maeda, M. : Hyperbaric oxygen and radiobiology of a C3H mouse mammary carcinoma. *J. Nat. Cancer Inst.*, 39 : 639—652, 1967