



Title	Misonidazoleの放射線増感作用に関する臨床評価
Author(s)	三橋, 紀夫; 鰯目, 一郎; 新部, 英男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(7), p. 956-965
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19523">https://hdl.handle.net/11094/19523</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## Misonidazole の放射線増感作用に関する臨床評価

群馬大学医学部放射線医学教室（主任：永井輝夫教授）

三橋 紀夫 鮎目 一郎 新部 英男

群馬大学医学部口腔外科学教室（主任：松田 登教授）

茂木 健司

群馬県立がんセンター放射線診療部

境野 宏治 中島 信明 斎藤 吉弘

国立高崎病院放射線科

鈴木 良彦 須藤 久男

前橋赤十字病院放射線科

岡崎 篤

桐生厚生病院放射線科

高橋 育

伊勢崎市民病院放射線科

前原 康延

館林厚生病院放射線科

池田 一早 川和重

（昭和58年10月12日受付）

（昭和58年12月19日最終原稿受付）

## Clinical Evaluation of Misonidazole for Radiosensitizing Effects

Norio Mitsuhashi, Ichiro Yonome and Hideo Niibe

Department of Radiology, Gunma University, School of Medicine

Kenji Mogi

Department of Oral Surgery, Gunma University, School of Medicine

Kohji Sakaino, Nobuaki Nakajima and Kichihiro Saito

Department of Radiology, Gunma Cancer Center Hospital

Yoshihiko Suzuki and Hisao Sudo

Department of Radiology, Tatasaki National Hospital

Atsushi Okazaki

Department of Radiology, Maebashi Red Cross Hospital

Iku Takahashi

Department of Radiology, Kiryu Welfare General Hospital

Yasunobu Maehara

Department of Radiology, Isesaki City Hospital

Hajime Ikeda and Kazushige Hayakawa

Department of Radiology, Tatebayashi Kosei Hospital

---

Research Code No. : 600.4

---

Key Words : Hypoxic cell sensitizer, Misonidazole,  
Radiosensitizing effect, Radioresistant tumor

---

Gunma Misonidazole Study Group has conducted an open clinical study to evaluate the radiosensitizing effects of misonidazole. Among the patients entered in this study, there were 119 patients with various local advanced or local recurrent radioresistant tumors. Of these, 29 patients had pulmonary cancer, 19 patients had glioblastoma, 10 patients had metastatic brain tumor, 31 patients had head and neck tumor, 16 patients had esophageal cancer and 14 patients had various other tumors. They were analyzed as to safety, effects on general condition besides radiosensitizing effects of misonidazole.

The fractionation most often used was 1000 rad a week (5 fractions of 200 rad per week) and a small dose of misonidazole (0.3~0.5 g/m<sup>2</sup>) was given orally 4 hours before irradiation on treatment days. The maximum total dose of misonidazole was 10 g/m<sup>2</sup>.

The plasma concentration of misonidazole was measured immediately before treatment. The mean value of plasma levels was 20.05 µg/ml. Accumulation of misonidazole in plasma was observed after its continuous administration.

No severe irreversible neurotoxicities of misonidazole were observed, though 2 patients developed central nervous disorders and another 2 developed peripheral neuropathies.

Radiosensitizing effect of misonidazole was not observed in 28% of the patients. But in the remaining 72%, there was a possibility of positive radiosensitizing effects of misonidazole.

Prognosis was favorable in the patients with head and neck tumors on whom radiosensitizing effects of misonidazole were observed.

Misonidazole had effects on initial tumor response to the treatment of pulmonary cancer, esophageal cancer and glioblastoma, but did not have any effects on survival.

Misonidazole is considered to be useful clinically, if it is combined with radiotherapy in the treatment of tumors that histologically have a great deal of anoxic components. But it should be emphasized that the development of more effective and less toxic radiosensitizer is necessary in clinical use.

## I. 緒 言

放射線治療による悪性腫瘍の局所制御を妨げている因子の1つとして、腫瘍組織内に存在する低酸素細胞の放射線感受性が低いことが挙げられる<sup>1)</sup>。この対策として生物学的現象を利用した分割照射法の考案<sup>2)3)</sup>、高圧酸素タンク療法あるいは混合ガス吸入下での照射<sup>4)5)</sup>、増感剤の開発<sup>6)7)</sup>、高LET放射線の医学利用<sup>8)9)</sup>、Hyperthermia<sup>10)</sup>などさまざまな工夫がなされたが、今日までのところ期待されたほどの放射線治療上の利益を得るに至っていない。

放射線増感剤の分野での研究も進み、低酸素細胞のみに選択的に増感効果を示す低酸素細胞増感剤が開発された<sup>11)12)</sup>。とくに Misonidazole は最も注目されたが<sup>13)~15)</sup>、神経毒性があることから臨床

応用にあたっては、この点が最も懸念された。しかし本邦における臨床第I相試験の結果では、中枢神經障害の発生頻度は、5.2%と低く<sup>16)</sup>、症状も軽微であったため、脳腫瘍、肺癌、頭頸部腫瘍、食道癌、子宮頸癌などを対象として臨床第III相試験が行われた<sup>17)~19)</sup>。

我々は、当初、数例の症例に Misonidazole を併用し放射線治療を施行したところ、明らかに Misonidazole の効果があったと考えられる症例を経験したこと、さらに全国的規模での二重盲検法では対象症例の組織型の統一が困難であることなどから、同一の学問的背景を有し群馬県内で放射線治療を施行している7施設（群馬大学、群馬県立がんセンター、国立高崎病院、前橋赤十字病院、桐生厚生病院、伊勢崎市民病院、館林厚生病

院)の放射線科によるOpen Studyによる協同研究を行い、Misonidazoleの有効性を検討した。

その結果、Misonidazoleの投与方法、血中濃度、副作用および増感効果について興味ある知見を得たので報告するとともに、効果判定の際の問題点に関して言及する。

## II. 対 象

Misonidazoleの増感効果を期待するためには、腫瘍組織中に含まれる低酸素細胞の比率が高いことが必須の条件であるため、組織学的に壞死傾向が強くAnoxic Componentが多いと判断した腫瘍を有する症例ならびに、たとえMisonidazole併用により損失が生じても臨床問題の少ない再発あるいは局所進行例を対象とした。検討期間は昭和54年4月から昭和57年12月までの3年8カ月間であった。前記条件を満たしMisonidazoleを併用し放射線治療を施行した症例は119例であり、疾患別内訳は肺癌29例、原発性脳腫瘍(神経膠芽腫)19例、転移性脳腫瘍10例、頭頸部腫瘍31例、食道癌16例、その他14例であった。

## III. 研究方法

### 1. 投与方法ならびに照射方法

従来の放射線治療法である週5回均等分割照射を変更することなくMisonidazoleを併用することを原則としたため、Misonidazoleは1回0.3～0.5g/m<sup>2</sup>週5回の少量頻回投与とした。放射線治療装置はライナックX線装置ならびに<sup>60</sup>Coy線遠隔治療装置を用いた。なおMisonidazoleは照射開始と同時に併用し、総量を10g/m<sup>2</sup>以下におさえた。また投与は照射開始4～5時間前空腹時に行なった。

### 2. 血中濃度測定

Misonidazole 0.5g/m<sup>2</sup>週5回投与例中、16例について、週2回(月曜、金曜)、投与前ならびに投与4時間後に採血を行い、Misonidazoleの血中濃度をHPLC法を用いて測定した。

### 3. 評価方法

効果判定は、定期的に各施設の担当者が一同に会して、合同判定会議を開き、X線写真、組織標本、臨床経過など全ての資料を持ち寄り十分に検討した上で行い、副作用、Performance Status、増

感効果について治療終了4週後の時点で評価した。また予後ならびに局所再発については、昭和58年1月の時点で直接面談にて調査した。なお評価の対象症例は副作用をのぞきMisonidazoleを3.0g以上投与した111例とした。なお術後肺癌1症例と脳腫瘍27症例はX線学的所見と臨床所見との一致をみなかったので増感効果判定に限り評価対象から削除した。

Misonidazoleの増感効果の判定に際しては、放射線と薬剤とを併用した際の増感効果の客観的判定基準が確立されていないため、独自に以下の基準を定めて判定を行った。

**無効：**従来の放射線単独療法の際の照射効果と何ら変わらないもの

**不明：**良好な照射効果が認められたが放射線単独でも症例によっては考えうる範囲の効果であったもの

**有効：**従来の放射線単独療法では考えられない照射効果を示したもの

評価の客観性を出来るかぎりもたせるため、さらに以下の検索方法にて疾患別に分析を加えた。頭頸部腫瘍については腫瘍の計測が比較的容易であるため、照射効果の判定を化学療法の臨床効果判定基準に基づき行った。神経膠芽腫については当科で現在までに放射線単独治療を施行した全症例を対照群として、食道癌については今までに放射線単独治療を施行した症例の中から1例ごとに年齢、性、病期、組織亜型、腫瘍占拠部位、照射方法など出来るかぎりの背景の一致する症例を選択し対照群としてMisonidazole併用群と比較した。また肺癌ならびに食道癌については、累積局所非再発率を算出して死因と局所再発との因果関係を分析した。

## IV. 結 果

### 1. 血中濃度

Misonidazole 0.5g/m<sup>2</sup>1回投与4時間後の平均血中濃度は、20.05μg/mlであった。5日間連続投与した際の投与前および投与後の血中濃度はそれぞれ7.84μg/ml, 25.56μg/mlであり、Misonidazoleは連続投与により血中へ残留することが明らかとなった(Fig. 1)。しかし2日間(土、日)

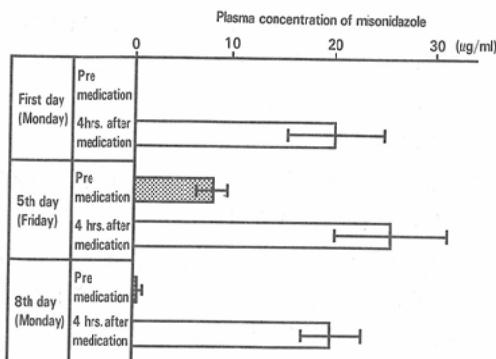


Fig. 1 Plasma concentration of misonidazole administered  $0.5\text{g}/\text{m}^2$  orally 5 times a week

Table 1 Adverse reaction caused by misonidazole

Kind of side effects	Incidence No. of case[%]
Central Nervous System Disorder	2*(1.6%)
Peripheral Neuropathy	2 (1.6%)
Gastro-intestinal Disturbance	6 (5.0%)
Ototoxicity	1 (0.8%)
Severe Radiation Dermatitis	1*(0.8%)
Headache	1 (0.8%)
<hr/>	
13[10.9%]	

\*Cases administered 7 times a week

の休薬で血中への残留は消失した。

## 2. 副作用

Misonidazole の副作用は13例 (10.9%) に認められ、その内訳は Table 1 のごとくであった。当初最も心配された中枢神経障害が 2 例に認められた。1 例は意識消失に至る重篤なものであったが、投与を中止しステロイドを投与したところ症状は改善した。なお中枢神経障害の出現した症例は、いずれも組織内濃度を上げる目的で土曜、日曜と照射のない日も休薬することなく Misonidazole を連続投与した 3 例中の 2 例であった。

食欲低下、恶心などの消化器症状が出現した症例は、いずれも症状が軽微であり投与継続可能であった。

## 3. Misonidazole の併用効果

### 1) Performance Status の変動

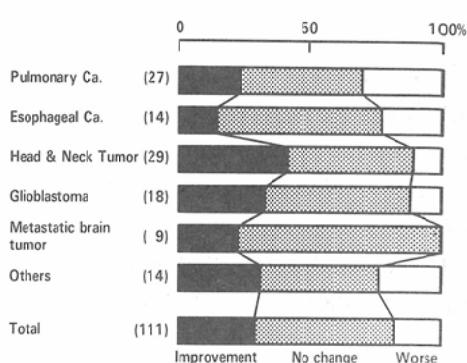


Fig. 2 Change of Performance Status (PS) in patients treated by radiotherapy with misonidazole

Performance Status (PS) の変動は、Fig. 2 のごとくであり、29% の症例で PS の改善が認められた。一方、17% の症例では PS は増悪した。

疾患別に比較すると、局所制御率が PS の改善に直結する頭頸部腫瘍では、PS の改善率が 42% と最も高かった。一方、食道癌では進行例が主対象であったため、たとえ照射効果が認められても通過障害が改善しない症例が多く、PS の改善率は 14% と低かった。

### 2) 初期照射効果（増感効果）

効果判定可能であった症例は 83 例であり、有効 21 例 (25%)、不明 39 例 (47%)、無効 23 例 (28%) であった (Fig. 3)。疾患別に有効率を比較したが、肺癌、食道癌、頭頸部腫瘍の間には、明らかな Misonidazole の有効性の差異は認められなかった。その他の疾患では、外陰癌、軟部腫瘍など、中心部が壊死に陥った大きな腫瘍を有する症例が多くを占めたため、有効率が 43% (6/14) と

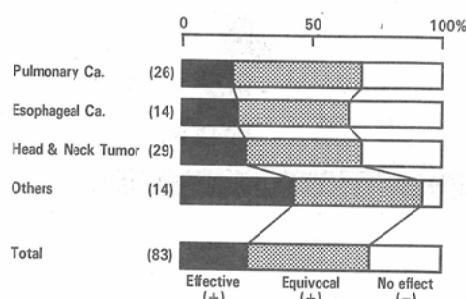


Fig. 3 Sensitizing effect of misonidazole

高かった。

### (1) 頭頸部腫瘍

頭頸部腫瘍29例の照射効果は、Complete Response (CR) 13例(45%), Partial Response (PR) 14例 (48%), No Change (NC) 2例 (7%) で奏効率は93%であった。

一方、Misonidazoleの増感効果は、有効7例(24%), 不明13例(45%), 無効9例(31%)であった。

治療効果別に予後を比較すると(Fig. 4), CR群では38% (5/13) が生存中であるが、PR群では7% (1/14), NC群では0% (0/2) であった。またMisonidazoleの増感効果別の予後は、有効群では71% (5/7) と生存率が高かったのに反し、不明群、無効群ではそれぞれ15% (2/13), 0% (0/9) と低かった。

CR群13例についてMisonidazoleの増感効果別に生存期間ならびに局所再発について比較すると(Fig. 5), 有効群では6例中4例までが生存中であり、他疾患および肺転移にて死亡した2例を含め局所再発は認められていない。一方、不明群

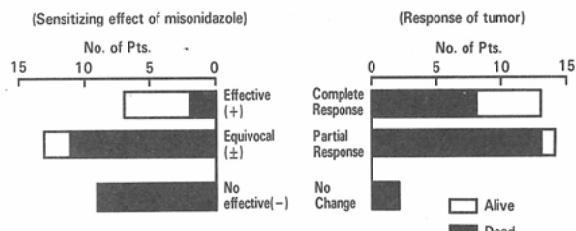


Fig. 4 Prognosis in patients with head and neck tumor according to radiation effect

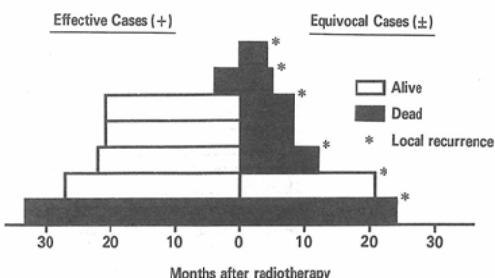


Fig. 5 Prognosis in patients with head and neck tumor in which complete response was obtained according to sensitizing effect of misonidazole

では7例中生存率は1例にすぎず、死亡6例中5例が1年以内と短期間のうちに死亡し、局所再発も86% (6/7) と高かった。

### (2) 神経膠芽腫

Misonidazole併用群ならびに照射単独群の50%生存月数はそれぞれ9カ月、10カ月と両者間に明らかな差異は認められなかった。累積3年生存率はMisonidazole併用群19%，照射単独群13%と、Misonidazole併用群で生存率の向上が認められたが有意差には至っていない。Misonidazole併用群18例中4例が生存中であり1例に局所再発を認めている(Fig. 6)。

### (3) 肺癌

照射効果判定可能であった26例の累積生存率はFig. 7に示すとくであり、50%生存月数は9カ月と予後不良であった。局所再発率をみると治療21カ月後でも44%であり、死因が必ずしも局所制

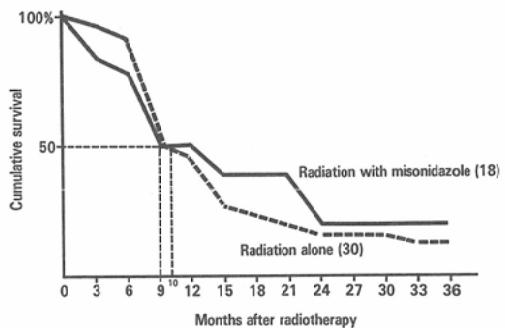


Fig. 6 Cumulative survival of patients with glioblastoma

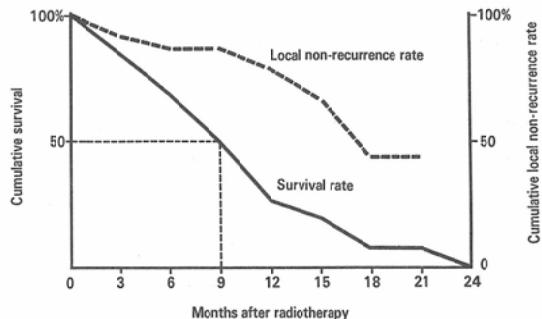


Fig. 7 Cumulative survival and cumulative local non-recurrence rate of patients with pulmonary cancer treated by radiotherapy with misonidazole

御の失敗によるものとは考えられなかった。

Misonidazole の増感効果別に累積生存率を比較すると (Fig. 8), 有効群(5例), 不明群(13例), 無効群(8例)の50%生存月数は、それぞれ7.5カ月, 8.5カ月, 9.8カ月と増感効果との相関は明らかでなかった。

#### (4) 食道癌

Misonidazole 併用群と対照群との累積生存率には明らかな差異は認められなかった。しかし、局所再発について比較すると、対照群では生存曲線と局所非再発曲線が平行して低下したが、Misonidazole 併用群では両曲線の低下に解離がみられた (Fig. 9)。

局所再発率を Misonidazole の増感効果別に比較すると、有効群 0 % (0/3), 不明群 33% (2/6), 無効群 40% (2/5) と Misonidazole の増感効果があったと思われる症例で局所再発率が低かった。

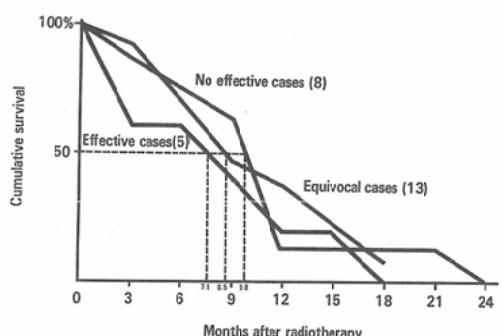


Fig. 8 Cumulative survival of patients with pulmonary cancer according to sensitizing effect of misonidazole

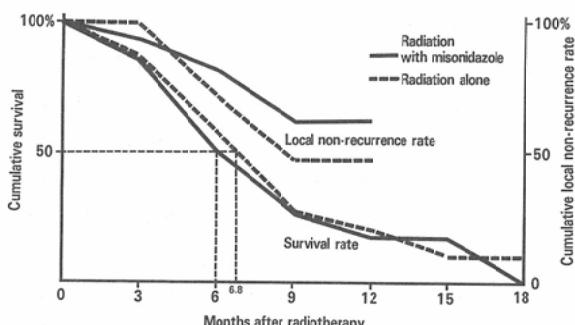


Fig. 9 Cumulative survival and cumulative local non-recurrence rate of patients with esophageal cancer

#### V. 考 察

Misonidazole の臨床応用上、最も問題とされた神経症状の発現率は、1回  $1.5\text{g}/\text{m}^2$  週 2 回投与といった 1 回大量少分割投与法に比して、土曜、日曜と休薬日をおけば 1 回  $0.3\sim0.5/\text{m}^2$  週 5 回の少量頻回投与法では極めて低く安全と考えられた。この理由としては、血中最大濃度が  $0.5\text{g}/\text{m}^2$  投与例では約  $20\mu\text{g}/\text{ml}$  であるのに対し、 $1.5\text{g}/\text{m}^2$  投与例では  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  と極めて高いこと<sup>16)</sup>、さらにヒトでは、生物学的半減期が 10~13 時間とマウスなどより 5 倍近く長いことなど<sup>15), 20)</sup> から、1 回大量少分割投与では、神經細胞に障害を与える組織内濃度の閾値を越えてしまう危険性が高くなるためと考えられた<sup>21), 22)</sup>。

また神経症状発現率の増加は総投与量と密接に関連しており、 $10\text{g}/\text{m}^2$  を越えると発現率が有意に増加するとの報告<sup>23)</sup>があり、これは Misonidazole に蓄積性があることを示唆する知見と考えられてきた。事実われわれの臨床例でも 5 日間連続投与にて血中濃度が初日よりも高くなること、さらに休薬日を入れずに少量頻回投与を持続した 3 症例中 2 症例に中枢神経障害が惹起されたことは Misonidazole に組織内蓄積性があることを立証する結果である。池田はマウスに  $^{14}\text{C}$  Misonidazole を投与し組織内分布を追跡し組織内への蓄積性を実験的に証明している<sup>24)</sup>。以上から少量頻回投与は大量少分割投与に比し安全性は高いものの、Misonidazole には組織内蓄積性があることから、休薬日を置かずに  $0.5\text{g}/\text{m}^2$  を持続投与すること、さらに  $10\text{g}/\text{m}^2$  を超えて投与することには問題があると考えられた。

一方、腫瘍細胞に対する Misonidazole の増感効果は、動物実験では 1 回大量少分割投与の方が良いとの報告が多数でている<sup>25), 26)</sup>。しかし Misonidazole あるいはその代謝産物自体、低酸素細胞に対する殺細胞効果が認められており<sup>27)</sup>、その作用をより強く期待するならば、腫瘍内濃度を上げることよりも接触時間を長く保つことが有利になることも考えられる<sup>28), 29)</sup>。その場合には 1 回少量頻回投与法の方がより効果をあげうるともいえよう。また Misonidazole の腫瘍内の残留性は、

他の組織に比して高く<sup>24)</sup>、ヒトの血中濃度の半減期が12時間である<sup>15)20)</sup>ことから考えるならば、24時間毎に Misonidazole を投与することは理論的にも肯定しうる。

放射線の効果を修飾する薬剤の有効性に対する評価は、照射効果の判定基準が定められていない。現在、臨床的には極めて困難と言わざるをえない。したがって一般的には、最終的な結論を出すためには、二重盲検法を用いた効果判定が必須とされ、諸外国をはじめとして本邦においても数疾患において実施されたが、不幸にして Misonidasole の有効性は認められていない。しかし必ずしも二重盲検法には問題がないわけではない。<sup>17)~19)30)</sup>なぜならば、当初より Misonidazole の増感率は、臨床的にはたかだか1.2~1.3程度と考えられており、この程度の増感率の存在を証明することは多くの施設を対象とした二重盲検法では、対象症例の選択あるいは評価の基準が必ずしも統一できず、Misonidazole の臨床評価を誤らせる原因ともなりかねない。

そこで我々は敢えて Open Study を用い同一の学問的背景を有する数施設の協同研究を行い、Misonidazole の臨床評価を試みることとした。効果判定の際の問題点を検討したところ効果判定の際に解決しなければならない問題点が病理組織学的面と臨床面との両面に存在した。

病理組織学的な問題としては、組織型と照射効果との関連を明確にするために組織分類の統一をいかに図るかという点である<sup>31)32)</sup>。同一腫瘍において数種の組織分類案があるため、統一された組織分類案が用いられなければ、他施設との成績の比較は困難である。肺癌を例にとると、現在用いられている新日本肺癌学会分類案のごとく組織標本で主体を占める組織型による分類を用いると照射効果と良く相関するが、標本中に認められる最も分化した組織型による分類を用いると、必ずしも照射効果と相関しない。また組織型の統一を図るために組織分類案の統一以外に、鏡検者の個人差をなくし客観性、再現性を向上させる必要がある。さらに資料の信頼度が組織診(剖検、手術、生検材料)ならびに細胞診(喀痰、擦過、吸引、

体腔液など)で異なることも重要と考えられた。

臨床的問題点としては、照射効果を評価する際、腫瘍の容積の計測が可能かという点である。例えば実測値は必ずしも腫瘍容積とは一致せず、死滅した腫瘍細胞の吸収遅延や間質の残存をいかに評価すべきか、さらにレントゲン写真上で計測に際しては濃度の減少をどのように評価すべきかなど曖昧な点が多くある。また放射線治療の臨床評価をどの時点ですべきかについても定説がない。

以上の点を十分考慮しないと、たとえ二重盲検法を用いても、Misonidazole の有効性を証明することができない危険性を痛感した。今回の Open Study では前述のごとき独自の判定基準を定め Misonidazole の有効性を検討した。初期照射効果でみる限り25%の症例に Misonidazole の有効性が認められたが、再発例あるいは進行例を主対象としたため、局所制御が必ずしも延命に結びつかず、Misonidazole の有効性を延命効果でみることは困難であった。しかし遠隔転移が比較的遅く局所制御の向上が延命効果に結びつく頭頸部腫瘍では Misonidazole の増感効果があったと判断した症例の局所制御率ならびに予後はいずれも良好であった。食道癌でも死因が必ずしも局所再発によるものでない結果であったことは、Misonidazole が局所制御の向上に貢献していることを示唆するものであり、他疾患でも、比較的早期症例を対象とするならば Misonidazole が延命に寄与するものと考えられた。

本邦における肺癌に対する Misonidazole の二重盲検法の結果は、残念ながら Misonidazole の有効性を証明しえなかつた<sup>17)</sup>。しかし、二重盲検法に登録した当科の肺癌症例のうち最も症例数がまとまっており、局所制御が延命に結びつきやすい類表皮癌II、III期症例11例の予後を50%生存月数で比較すると、Placebo群(6例)10.4カ月、Misonidazole 群(5例)24カ月以上と、Misonidazole 群で延命が得られている。二重盲検法を施行しても肺癌が不幸な結果に終わったのは、今回の Open Study で Fig. 8 に示すごとく初期照射効果と予後とが逆になっていることからも推測できるように、肺癌では初期照射効果が組織型に依存す

ることが大きいため、施設間による組織型の統一が図れていないことが一因とも考えられる。

肺癌症例においてOpen StudyではMisonidazoleの延命効果が明らかでなかったにもかかわらず、二重盲検法の当科症例でMisonidazoleの有効性が示唆される結果がでたことは、対象症例の違いに起因するものであり、早期症例を対象とするならば延命効果が期待できるものではないかと考えられた。

本臨床治験の成績は当初期待したほどの増感効果が得られなかつた。その原因の1つとしては毒性の点から十分な組織内濃度を保つことが困難であつたことが挙げられる<sup>33)</sup>。最近Brown & EifelはビタミンB<sub>6</sub>の投与でMisonidazoleの神経毒性が抑制できたと報告<sup>34)</sup>しており、神経障害を軽減させる対策の検討が必要と考えられた<sup>35)36)</sup>。投与法についても少量頻回投与法では0.5g/m<sup>2</sup>を休薬せず持続投与することは問題が多いため、今後1回の投与量をさらに減らしてみるのも1法と考えている。

しかしながら現時点でも有効であったと考えられる症例を経験することがあるので、症例の選択さえうまく行えば、本薬剤も臨床的に使用しうる可能性が十分あるものと考えられる<sup>36)37)</sup>。またMisonidazoleよりもさらに毒性が低く増感効果の高い低酸素細胞増感剤の開発が望まれる<sup>38)39)</sup>。

## VI.まとめ

Misonidazoleの放射線増感効果を検討する目的で、群馬県内で放射線治療を施行している7施設でOpen Studyによる協同研究を行つた結果以下の結論がえられた。

1. Misonidazoleにはわずかながら血中への蓄積性が認められたが、1回0.5g/m<sup>2</sup>少量頻回投与法は土曜、日曜と休薬日を置くかぎり安全性の高い投与法と考えられた。

2. Misonidazoleの併用効果は28%に認められなかつたが、残りの72%の症例には有効性の可能性が残された。

3. 頭頸部腫瘍ではMisonidazoleの効果ありと判断した症例に生存期間の延長が認められた。

4. 肺癌、食道癌では一時効果としてはMiso-

nidazoleの併用効果が認められたが、生存期間の延長には結びつかなかつた。

5. 神経膠芽腫ではMisonidazoleの併用群に生存期間の延長は認められなかつた。

6. 壊死傾向の強い腫瘍を選ぶなど症例の選択をうまく行えば、Misonidazoleは臨床的に十分に使用しうると考えられた。

本稿を終わるにあたり、御校閲を賜つた永井輝夫教授に厚く感謝の意を表します。

## 文 献

- Gray, L.H., Conger, A.D., Ebert, M., Hornsey, S. and Scott, O.C.A.: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Brit. J. Radiol., 26: 638-648, 1953
- Elkind, M.M. and Sutton, H.: Radiation response of mammalian cells grow in culture. I. Repair of X-ray damage in surviving chinese hamster cell. Radiat. Res., 13: 556-593, 1960
- 戸部龍夫：放射線治療の生物学的考察（宿題報告）。日本医放会誌, 28: 690-713, 1968
- van den Brenk, H.A.S.: Hyperbaric oxygen in radiation therapy: An investigation of dose effect relationships in tumor response and tissue damage. Am. J. Roentgenol., 102: 8-26, 1968
- Suit, H.D. and Scott, O.C.A.: Hyperbaric oxygen and radiation: A review of laboratory experimental and clinical data. (In) Progress in Radio-Oncology International Symposium, Baden (Austria), Karcher, K.H., et al., ed. pp. 15-161, 1980, Stuffgraft, New York
- Bagshaw, M.A., Doggett, R.L.S., Smith, K.C., Kaplan, H.S. and Nelsen, T.S.: Intraarterial 5-bromodeoxyuridine and X-ray therapy. Am. J. Roentgenol., 99: 886-894, 1967
- 星野孝夫：BUdRによる脳腫瘍の放射線療法—その生長解析の観察—.癌の臨床, 20: 67-70, 1974
- Suit, A.M., Goitein, M., Tepper, J.E. and Verhey, L.: Clinical experience and expectation with protons and heavy ions. Int. J. Radia. Oncol. Biol. Phys., 3: 115-125, 1977
- 恒元博、荒居竜雄、森田新六、石川達雄、中野政雄：放医研における速中性子線治療とその評価。癌の臨床, 24: 1001-1008, 1978
- Field, S.B.: Hyperthermia: Alone or in combination with X-rays? (In) Progress in Radio-Oncology International Symposium, Baden (Austria), Karcher, K.H., et al., ed. pp. 120-138,

- 1980, Stuffgraft New York
- 11) Bridges, B.A.: Sensitization of Escherichia coli to gamma-radiation by N-ethylmaleimide. *Nature*, 188: 415, 1960
  - 12) Adams, G.E. and Dewey, D.L.: Hydrated electrons and radiobiological sensitization. *Biochem, Biophys, Res. Comm.*, 12: 473-477, 1963
  - 13) Gray, A.J., Dische, S., Adams, G.E., Flockhart, I.R. and Foster, J.L.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro-07-0582. I. Dose tolerance, serum and tumor concentration. *Clin. Radiol.*, 27: 151-157, 1976
  - 14) Adams, G.E., Flockhart, J.R., Smithen, C.E., Stratford, I.J., Wardman, P. and Watt, M.E.: Electron-affinic sensitization. VIII. A correlation between structures, one-electron potentials and efficiencies of Nitroimidazoles as hypoxic cell radiosensitizers. *Radiat. Res.*, 67: 9-20, 1976
  - 15) Dische, S., Saunders, M.I., Lee, M.E., Adams, G. E. and Flockhart, I.R.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro-07-0582: Experience with multiple doses. *Brit. J. Cancer*, 35: 567-579, 1977
  - 16) Misonidazole 臨床第I相試験成績。1980, 京都
  - 17) Abe, M.: Clinical evaluation of misonidazole in lung cancer —A randomized double-blind trial in Japan— *Radiosensitization Newsletter*, 2 (2): 1-2, 1983
  - 18) Morita, K.: Clinical evaluation of misonidazole in esophageal cancer —A randomized double-blind trial in Japan— *Radiosensitization Newsletter*, 2 (2): 2-3, 1983
  - 19) Mori, T.: Clinical evaluation of misonidazole in head and neck tumors —A randomized double-blind trial in Japan— *Radiosensitization Newsletter*, 2 (3): 1-2, 1983
  - 20) Workman, P., Wiltshire, C.R., Plowman, P.N. and Bleehen, N.M.: Monitoring salivary misonidazole in man: A possible alternative to plasma monitoring. *Brit. J. Cancer*, 38: 709-718, 1978
  - 21) Saunders, M.I., Dische, S., Anderson, P. and Flockhart, I.R.: The neurotoxicity of misonidazole and its relationship to dose, half-life and concentration in the serum. *Brit. J. Cancer*, 37 (Suppl. III): 268-270, 1978
  - 22) 高橋 育: 放射線増感剤 Misonidazole の中枢神経毒性に関する実験的研究. 北関東医学, 31: 437-448, 1981
  - 23) Philips, T.L.: Hypoxic cell sensitizer studies in the United States, 1979, Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
  - 24) 池田 一, 高橋 育, 木村 誠, 須藤久男, 鎌目一郎, 新部英男: 疽瘍組織に対する Misonidazole の修飾効果の検討. *日本医放会誌*, 41: 81, 1981
  - 25) Denekamp, J. and Harris, S.R.: The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation, I. X-rays and the hypoxic-cell radiosensitizer Ro-07-0582. *Radiat. Res.*, 66: 66-75, 1976
  - 26) Fowler, J.F., Sheldon, P.W., Denekamp, J. and Field, S.B.: Optimum fractionation of the C3H mouse mammary carcinoma using X-rays, the hypoxic-cell radiosensitizer Ro-07-0582, or fast neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1: 579-592, 1976
  - 27) Whitmore, G.F., Gulyas, S. and Varghese, A.J.: Sensitizing and toxicity properties of misonidazole and its derivatives. *Brit. J. Cancer*, 37 (Suppl. III): 115-119, 1978
  - 28) Stratford, I.J.: Split dose cytotoxic experiments with misonidazole. *Brit. J. Cancer*, 40: 94-104, 1978
  - 29) Hall, E.J., Astor, M., Biaglow, J. and Parham, J.C.: The enhanced sensitivity of mammalian cells to killing by X-rays after prolonged exposure to several nitroimidazole. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8: 447-451, 1982
  - 30) Panduro, J., Kjar, M., Wolff-Jensen, J. and Hansen, H.H.: Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of inoperable squamous cell carcinoma of the lung. A double-blind randomized trial. *Cancer*, 52: 20-24, 1983
  - 31) 新部英男: 放射線治療の立場からみた組織診の重要性と問題点. 1. 組織診の誤りについて. 臨放, 22: 801-802, 1977
  - 32) 新部英男: 予後と関連ある組織分類. 癌の臨床, 26: 1469-1471, 1980
  - 33) 三橋紀夫: 全身照射を受けた免疫ラットの抗腫瘍に対する Misonidazole の影響に関する実験的研究. *日本医放会誌*, 41: 1209-1219, 1981
  - 34) Brown, J.M. and Eifel, P.J.: Misonidazole neutrotoxicity: Can it be prevented by pyridoxine administration? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 6: 137, 1982
  - 35) Bump, E.A., Yu, N.Y. and Brown, J.M.: Radiosensitization of hypoxic tumor cells by depletion of intercellular glutathione. *Science*, 217: 544-545, 1982
  - 36) 小野公二, 高橋正治, 百々義廣, 阿部光幸: ミソニダゾール併用による放射線治療の研究. 日癌治, 18: 1189-1199, 1983

- 37) 洪 誠秀, 阿部由直, 磯辺 靖, 山川通隆, 金田 浩一, 川口智義, 松沢大樹, 海垣洋一郎: Misonidazole の局注と放射線併用療法に関する臨床的研究. 日本医学会誌, 43: 675—684, 1983
- 38) Brown, J.M., Yu, N.Y., Brown, D.M. and Lee, W.W.: SR-2508: A 2-nitroimidazole amide which should be superior to misonidazole as a radiosensitizer for clinical use, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 7: 695—703, 1981
- 39) 小野公二, 高橋正治, 浜中大三郎, 平岡真寛, 西台武弘, 阿部光幸: ミソニダゾールと SR-2508 の実験腫瘍に対する放射線増感効果に関する研究. 日本医学会誌, 43: 370—376, 1983