

Title	Misonidazole併用の術中照射-腫瘍と正常組織の薬剤分布, 一次治療効果について-
Author(s)	高橋, 正治; 小野, 公二; 浜中, 大三郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(3), p. 466-477
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20110">https://hdl.handle.net/11094/20110</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## Misonidazole 併用の術中照射

—腫瘍と正常組織の薬剤分布, 一次治療効果について—

京都大学医学部放射線医学教室

高橋 正治 小野 公二 浜中大三郎 百々 義広  
平岡 真寛 西台 武弘 阿部 光幸

(昭和57年3月15日受付)

(昭和57年5月10日最終原稿受付)

Intraoperative Radiotherapy in Combination with Misonidazole ; in  
Special Reference to the Drug Concentrations in Tumors and  
Normal Tissues and to the Initial Effect  
of the TreatmentMasaji Takahashi, Kouji Ono, Daizaburo Hamanaka, Yoshihiro Dodo,  
Masahiro Hiraoka, Takehiro Nishidai and Mitsuyuki Abe  
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

---

Research Code No. : 600.4

---

Key Words : Hypoxic cell radiosensitizer, Misonidazole, Intraoperative  
radiotherapy, Tumor Concentration, Normal tissue concentration

---

A hypoxic cell radiosensitizer, misonidazole, was applied to 28 patients with carcinoma who received intraoperative radiotherapy. A single dose of 2-3g/m<sup>2</sup> of the drug was given orally to each patient three hours prior to the start of general anesthesia. The levels of misonidazole and its metabolite, desmethylmisonidazole, in blood, tumors and normal tissues taken from excised materials were measured by a high performance liquid chromatography.

The results showed that the concentration levels of misonidazole and desmethylmisonidazole in blood correlated neither to oral doses of 2-3g/m<sup>2</sup> nor to the function of time after drug ingestion until eight hours. The mean value of blood levels was 77.1±10.9μg/ml.

A wide range of 10-96% of the blood level was found in tumors. High levels were observed in gastric cancer and brain tumor (glioblastoma) but not in colorectal cancer and osteosarcoma. It was, however, likely that the concentrations in tumors depended on tumor sizes and/or necrotic areas rather than histologic types and/or sites of tumors.

It was also noted that the concentration in normal tissues ranged widely from 11 to 87% of the blood level. Higher concentrations showing more than 75% were found in the ulnar nerve, the stomach and the skin. However, 3 of 4 materials for the stomach and 2 of 3 materials for the skin showed low levels of less than 30% and less than 22% respectively.

In 27 of 28 cases different doses of 28-50 Gy with different energies of electrons were delivered intraoperatively. It is impossible so far to derive conclusive results of this study, really because of the short period of observation following the treatment.

近年, 低酸素細胞放射線増感剤の開発が活発に行われ, とくに 2-nitroimidazole の増感効果が優

れていることから, 種々の 2-nitroimidazole 誘導体が合成された<sup>1)</sup>. なかでも misonidazole (MIS)

は、すでに臨床試験に供され、現在、二重盲検法による第三相試験が行なわれている。

一方、多くの *in vitro* よび *in vivo* 実験から、therapeutic gain を高めるための MIS の有効な使用法は、MIS の投与と放射線がともに小分割、大量投与であると考えられている<sup>23)</sup>。従来、われわれが行ってきた術中照射法<sup>4)</sup>は、全麻下に一回大線量を照射する方法なので、これに MIS を併用することは最も有効な使用法と考えることができるし、また、根治性を損うことなしに術中照射線量を減らすことも可能となるかもしれない。

以上の理由から、術中照射に MIS を併用してきた。いまだ十分な観察期間と例数は得られていないが、MIS の術前における一回至適投与量、全身麻酔および手術操作の薬剤吸収に与える影響(血中濃度)、摘出標本から測定した腫瘍および正常組織における薬剤濃度分布、一次治療効果などを中心に、MIS を併用した術中照射の経験を報告する。

#### 研究方法

1) 対象：術中照射を行った胃癌8例、大腸直腸癌5例(3例の術後再発例を含む)、骨腫瘍8例、軟部腫瘍5例、前立腺癌および脳腫瘍それぞれ1例の28例を対象とした。組織型は、胃癌、大腸直腸癌および前立腺癌ではすべて adenocarcinoma、骨腫瘍では chondrosarcoma 1例と osteosarcoma 7例(腸骨1例、他は下肢骨)、軟部腫瘍では desmoid tumor, fibroliposarcoma, tenosynovial sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, epithelioid sarcoma がそれぞれ1例、脳腫瘍は glioblastoma であった。

2) 増感剤：日本ロッシュから提供された MIS は 0.5g および 0.1g を含有する2種類のカプセルからなっている。経口投与時間は、全身麻酔開始の3時間前とした。これは日本における MIS 第一相臨床試験の結果<sup>5)</sup>から、血中濃度の peak は投与後 2～4 時間、したがって腫瘍に対する照射は 3～6 時間後が適当であろうとの考え<sup>6)</sup>から、術中照射時間を MIS 服用後 4～6 時間と設定したためである。しかし、実際には照射が、これより

もかなり遅くなる例も多くみられた。投与量は初めの4例には 2.0g/m<sup>2</sup> を投与し、胃内残渣がほとんど認められないこと、麻酔および手術操作に支障をきたさないことを確認したのち、以後の症例には 2.5～3.0g/m<sup>2</sup> に増量した。

3) 標本の採取：病巣の切除と同時に、可能な限りヘパリン加採血を行ったが、2例は出血量が多く採血が不可能であった。なお、骨肉腫および前立腺癌は病巣の切除を行わず生検のみにとどめたので、骨肉腫7例のうち3例と前立腺癌1例は標本採取量が不十分なために、組織の MIS 濃度測定ができなかった。採取した血液(3～5ml)から血清を分離し、また切除標本から採取した組織(1～3g)とともに直ちに凍結(-30℃)し保存した。とくに胃および腸管は、内容物を蒸留水にてよく洗滌し、経口摂取した MIS 残渣を除去した。

4) MIS 濃度測定：Workman ら<sup>7)</sup>の方法に準じて、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて MIS とその代謝産物である desmethylmisonidazole (DESMIS) の濃度を同時に測定した。すなわち血清 1ml に対し 200μl の内部標準溶液 (Ro 07-0913・100μg/ml・メタノール液) を加えて混和したのち、Amicon CF 50A filter に移して遠心(1,000G 60分)し、除タンパクしたものを測定に用いた。また、組織はホモジネート(10～20%w/v)に内部標準溶液を加えて混和したのち遠心(2,000G・10分)し、上澄液を測定に用いた。MIS と DESMIS の標準液濃度は、それぞれ 50μg/ml とした。10μl の試料および標準液は、Waters Model 6,000A (U6K sample loop injector, μ Bondapak C<sub>18</sub> 装備)にてクロマトグラフィーを行った。検出には、Model 440 absorbance detector (313nm filter) を用いた。濃度は、次式に従って求めた：

$$50 \times \text{Hse} \times \text{Hbm} / \text{Hsm} \times \text{Hbe}$$

ここで、Hse：内部標準溶液の peak 値、Hbm：試料中の MIS または DESMIS の peak 値、Hsm：MIS または DESMIS 標準液の peak 値、Hbe：試料中の内部標準液の peak 値である。測定された DESMIS 量は、MIS 量の 7.5% 以下(多くは 1% 以下)であった。

5) 照射：病巣の所在，大きさ，組織型に応じて6～20Mev電子線にて28～50Gyを照射した。とくに骨肉腫に対しては，最近対向二門照射の方法をとっているが，この点に関しては本研究の課題と異なるので，詳細は省略する。

## 結 果

### 1. 血清中の薬剤濃度

手術時間はその内容によってかなり異なり，照射時間が当初予定していたMIS内服後4～6時間を超え，9～10時間におよぶ例もみられた。

Fig. 1に，血清中の薬剤濃度と内服後の時間との関係を示した。MISとDESMISは，sensitizer enhancement ratio (SER) がほぼ等しい<sup>8)9)</sup>ことから，濃度は両者の合計で示した。3.0g/m<sup>2</sup>投与の1例(□印)は約30分後に一部を嘔吐したにもかかわらず，7時間半後の血清濃度が92.4μg/mlの高値を示した。また4～5時間値で60μg/ml以下の値を示した2例(○)も多量の胃内残渣をみとめた。しかし全例にわたってみると，投与量2.0g/m<sup>2</sup>(△)，2.5g/m<sup>2</sup>(○)，3.0g/m<sup>2</sup>(□)の間には血中濃度の差がみられなかった。また3.0g/m<sup>2</sup>では錠剤数が多くなり，患者によっては，内服に難

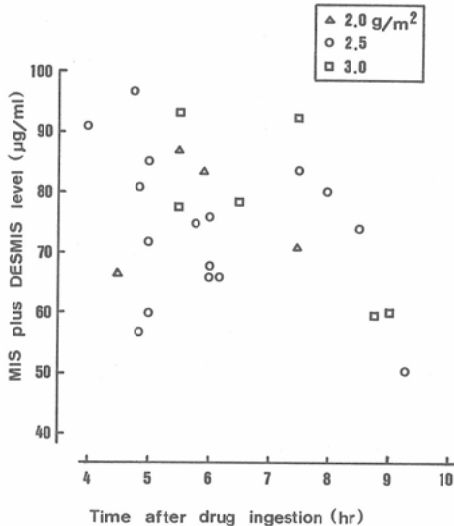


Fig. 1 The serum concentration of misonidazole (MIS) plus desmethylmisonidazole (DESMIS) related to time after single oral doses of MIS. Symbols show different doses of 2.0(△), 2.5(○) and 3.0(□) g/m<sup>2</sup>.

色を示す例や，術中の胃内吸引にて多量の残渣が認められた。

手術の際の出血や輸液にもかかわらず，経過時間ともなう血中濃度の減衰はゆるやかであり，4～8時間の濃度に明らかな差は認められなかった。8時間までの22例について血中濃度の平均を求めると，77.1±10.9 (SD) μg/mlであった。

### 2. 腫瘍組織内の薬剤濃度

腫瘍のMIS濃度および腫瘍濃度/血清濃度の比と標本採取時間との関係を，それぞれFig. 2, Fig. 3に示した。同じ腫瘍から数個の標本を採取した場合には，その平均値で表わしている。いずれの値も，時間との間に明らかな相関はみられなかった。組織型別にみると，膠芽腫が高値を示し(63.5μg/g, 96.5%)，次いで胃癌(32.3～66.0μg/g, 37～92.8%)であった。大腸直腸癌はおおむね低値であったが，出血量が多いにもかかわらず，

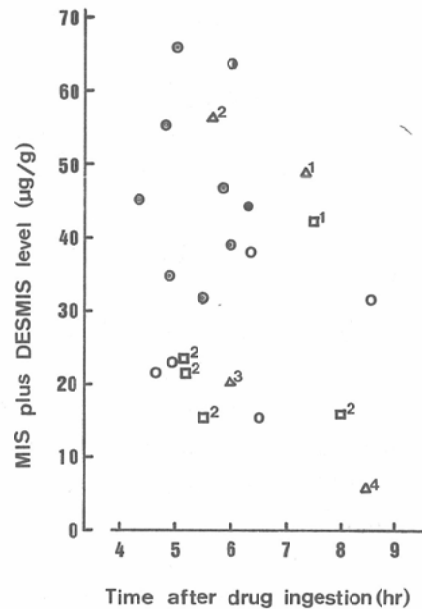


Fig. 2 The concentration of MIS plus DESMIS in human tumors related to time after oral administration of MIS. Key; ● gastric cancer, ○ colorectal cancer, □ bone tumor (□<sup>1</sup>chondrosarcoma, □<sup>2</sup>osteosarcoma), △ soft tissue tumor (△<sup>1</sup>desmoid tumor, △<sup>2</sup>fibroliposarcoma, △<sup>3</sup>malignant fibrous histiocytoma, recurrent, △<sup>4</sup>epithelioid sarcoma), ● glioblastoma and ● metastatic lymph node of colonic cancer.

比較的長時間(8時間半)その値を持続していた。大腸癌の転移リンパ節(44.7 $\mu$ g/g, 57%)は、原発巣(38.1 $\mu$ g/g, 48.4%)よりも高値を示していた。骨肉腫は、すべて低値(15.9~23.0 $\mu$ g/g, 20.1~39.0%)であった。

軟部組織腫瘍は5.4 $\mu$ g/g ( $\Delta^4$ ) から74.6 $\mu$ g/g ( $\Delta^2$ )まで広範囲にわたっていた。Fig. 3 に示すごとく、glioblastoma が血中濃度の96.5%(6時間)に達した以外は、どの腫瘍も血中濃度よりもかなり低く、大部分は20%~70%であった。

腫瘍が大きくなるにつれて、壊死巣の占める割合が高くなってくるが、同時にMIS分布も均一ではなくなることが予想される。10例について、同一腫瘍内のMIS分布を調べ、Fig. 4 に示した。Borrmann II およびIII型の胃癌では、潰瘍の底と周囲の隆起についてMIS濃度を測定したが、隆起部分でわずかに高値を示す傾向があるものの、ほとんど差はみられなかった。他の腫瘍については、周囲組織への浸潤傾向の強い部分(Periphery)、中心部(Center)および壊死部について検討した。

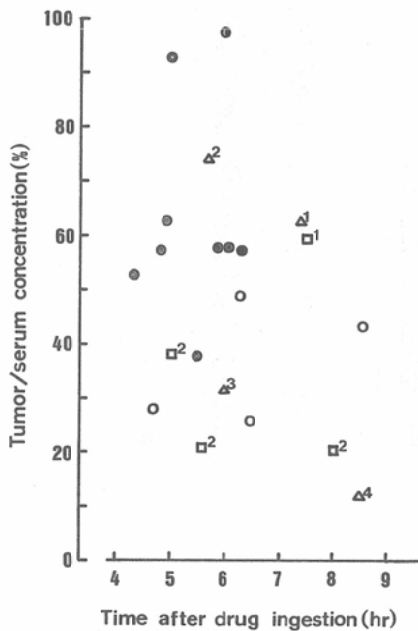


Fig. 3 Percent tumor/serum concentration of MIS plus DEMIS. Symbols are same as those indicated in Fig. 2.

腫瘍の中心部は周囲よりわずかに低値を示すが、大きな差はみられなかった。しかし、壊死部では著明に減少していた。したがって、壊死の占める割合は明らかではないが、壊死傾向の強い進行直腸癌では、濃度分布がとくに不均等であった。

### 3. 正常組織内の薬剤濃度

腫瘍とともに摘出された正常組織についてMIS濃度測定を行い、結果をFig. 5に示した。正常組織においてもとくに時間と濃度との相間はみられなかったが、MIS服用後6~7時間および9時間に高値を示す症例が多くみられた。25標本のうち18標本は30 $\mu$ g/g以下であった。皮膚は4例のうち1例に高値(68.7 $\mu$ g/g)を示したが、他の3例は22 $\mu$ g/g以下であり、また胃は4例中1例が55.9 $\mu$ g/gで他の3例は17.1~23.7 $\mu$ g/gなので、皮膚、胃に特異的に集積するものではないと考えられる。筋肉では3例のうち2例が52 $\mu$ g/gを示した。神経系では、側頭頭頂葉でそれぞれ15.9 $\mu$ g/gおよび11.8 $\mu$ g/gで低値であったが、尺骨神経では投与後9時間を経ているにもかかわらず、41.6 $\mu$ g/gで比較的高値を示した。脂肪組織は3例中2例が25~26 $\mu$ g/gであり、中程度の値を示した。さらに血中濃度に対する比を求め、Fig. 6に示した。21検体のうち13検体は35%以下であった。尺骨神経では9時間を経たのちも、なお84%を示し、末梢神経におけるMISの減衰が遅いことがうかがわれる。

### 4. 症例

術中照射後の経過および癌治療学会によるperformance statusを、Table Ia, b, cに示した。観察期間中に、MISに起因する副作用(とくに中枢および末梢神経異常)は認められなかった。28例のうち2例(症例9, 15)が死亡した。症例9の死因は、遠隔転移によるものであり、CTでは術中照射部に再発は認められなかった。症例15は、症状の改善が一時みられたものの、原発巣を制御することはできなかった。骨肉腫は術中生検と照射を行ったのち、adriamycinとmethotrexateを中心とした強力な化学療法を加えるが、局所再発と遠隔転移を認めない場合には、原則として4ヵ月後に人工関節置換術を施行したうえ、さらに数カ

月間は機能回復訓練をしながら化学療法を行っている。これまでに7例の骨肉腫のうち2例に肺転移を認めた。肺転移に対しては化学療法が主体であるが、姑息的に小照射野で50Gy (1日2Gy, 週5回)を照射することもあった。50Gyによって多くの場合、肺転移巣は消失している。

考 案

放射線増感剤としては、すでにハロゲン化ピリミジンや95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>混合ガス吸入が試みられてきた<sup>10,11)</sup>。しかし、満足すべき一次治療効果(増感効果)が得られたにもかかわらず、遠隔成績を検討した結果は当初の予期に反して照射単独成績と変わらなかった。その原因として、酸素やハロゲン化ピリミジンは速やかに代謝、分解されるので、低酸素細胞層まで達することができず、したがって低酸素細胞を増感し得なかったからであ

ろうと考えられている<sup>12)</sup>。

一方、Adamsらによって、電子親和性物質が酸素と同様の増感効果を有し、しかも電子親和性と低酸素細胞増感効果との間には、密接な関係が存在することがin vitroで明確に証明された<sup>13)</sup>。また低酸素細胞増感剤の条件として、(1)電子親和性が高く、低酸素細胞に対してのみ放射線増感作用があること、(2)生体内でも安定で、長い生理的半減期を有し、したがって低酸素細胞を増感するのに必要な組織濃度が容易に得られること、(3)腫瘍を増感し得る濃度に達しても、全身的な毒性が低いことなどが挙げられた<sup>14)</sup>。電子親和性物質の中で、この条件を良く満たすものとして、misonidazoleが選ばれ、Mount Vernon Hospitalの一派によって初めて臨床試験が行われた<sup>15)~17)</sup>。このとき、すでに副作用として神経毒性

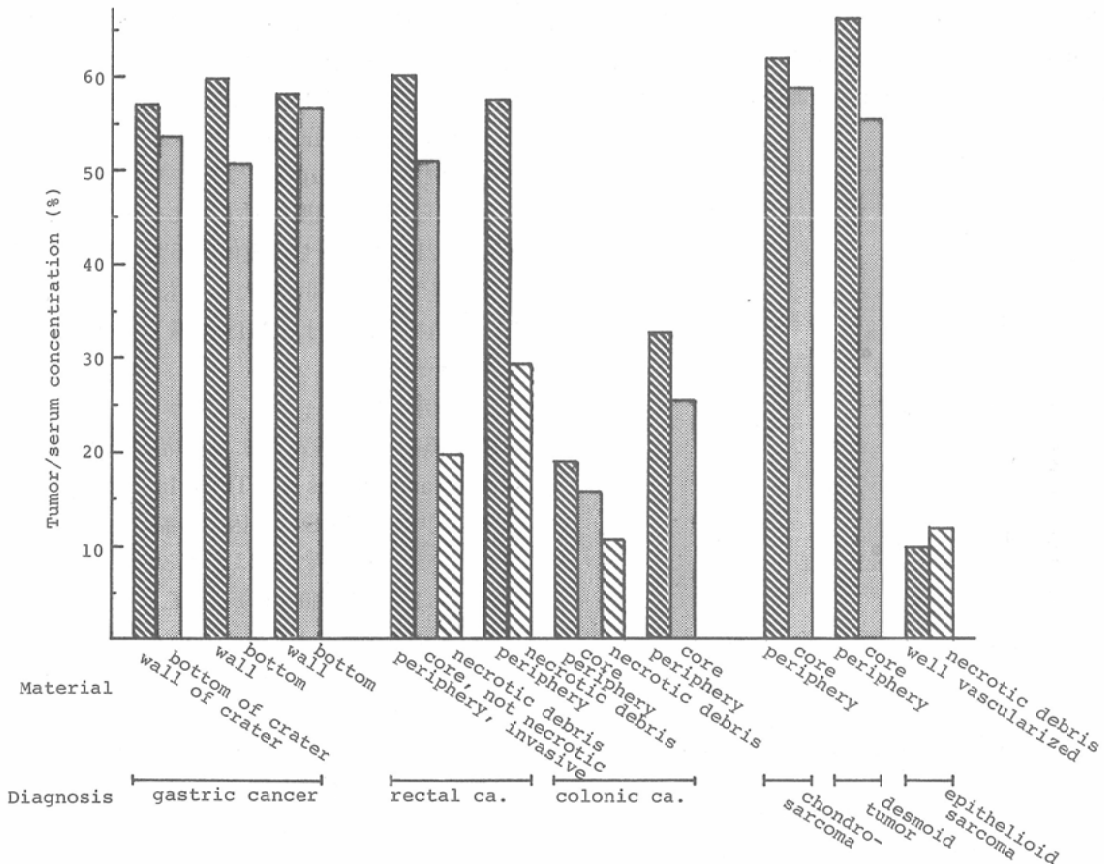


Fig. 4 Percent tissue/serum concentration in different sites of the tumor.

のあることが予見されていた。しかし一回投与の場合、10gまでは神経障害の発症は認められず、この点では安全であったが、140mg/kgを超える投与量では嘔気、嘔吐などの消化器症状がみられた<sup>15)18)</sup>。

今回の臨床試験では、初めの数例に2.0g/m<sup>2</sup>を投与して消化器症状や手術中に胃内残渣のないことを確かめたのち投与量を漸増したが、3.0g/m<sup>2</sup>(88~113mg/kg)を投与した6例のうち3例に嘔吐がみられ、他の3例も胃部不快感を訴えていた。これは術前の絶食時に投与したことも影響していると思われるが、消化器症状に関して欧米人と比較すると、日本人の一回投与の耐容量はかなり低いようであった。また手術時に misonidazole の胃内残渣の多いことも判った。

血中濃度は、術中の出血や輸血、輸液にもかかわらず4~8時間でほとんど変化しなかったが、8時間半を超えた3例では急激に減少していた

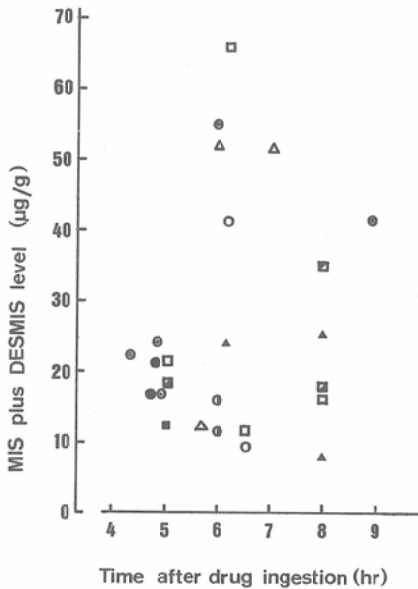


Fig. 5 The concentration of MIS plus DESMIS in human normal tissues related to time after oral administration. Key; ○ stomach, ● small intestine (terminal ileum), ○ colon, ◻ cervix and ◻ body of uterus, ◼ urinary bladder, ◻ skin, △ muscle, ▲ adipose tissue, ⊙ brain (temporal and parietotemporal lobe) and ⊗ peripheral nerve (ulnar nerve).

(Fig. 1). また4~8時間に採血した22例の血中濃度の平均は77.1(±10.9SD)µg/mlであり、この値は本邦や欧米の第一相試験における投与量2.0g/m<sup>2</sup>の4~6時間値にほぼ等しいが、2.5~3.0g/m<sup>2</sup>の値よりも10~40µg/ml程度低かった<sup>5)19)~22)</sup>。これは経口投与後3時間で麻酔および手術を開始したので、misonidazoleの吸収が不十分であったためと考えられる。薬剤の胃の通過や吸収を促進する意味で、metoclopramide (primperan)のような制吐剤が有効とする報告もみられる<sup>15)</sup>。2.0~3.0g/m<sup>2</sup>の範囲で投与量と血中濃度との関係が認められないことや消化症状を考慮すると、術中照射時の misonidazole 1回投与量は2.0~2.5g/m<sup>2</sup>が適当と考えられる。

文献上、腫瘍の misonidazole 濃度は血中濃度の12~106%にわたり、多くは50~90%の値が報告されている<sup>6)9)15)18)22)~25)</sup>。また腫瘍濃度は組織型や発生部位とは無関係であるが、壊死巣や脂肪を多く含む組織では濃度が低くなる傾向を示している<sup>6)9)22)</sup>。本研究における腫瘍濃度は、とくに gliob-

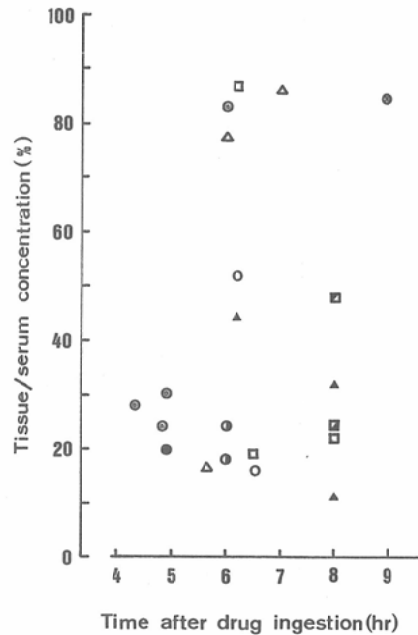


Fig. 6 Percent normal tissue/serum concentration of MIS plus DEMIS related to time after oral administration of MIS. Symbols are same as those indicated in Fig. 5

Table. The list of 28 patients with malignant diseases who received intraoperative radiotherapy in combination with misonidazole. The patient, #12, was not treated by radiotherapy because of a large amount of bleeding during the course of operation

1a

Case	Age (yr.) Sex	Diagnosis	MIS* (g/m <sup>2</sup> )	Intraoperative rad.		Post-treatment course	Performance** status
				Surgery	Dose (Gy)		
1	73, F	Stomach Adenocarcinoma	2.0	Gastrectomy Curative	28	19 mo. alive, NED	1
2	57, M	Stomach Adenocarcinoma	2.0	Gastrectomy Noncurative	30	22 mo. alive, NED	0
3	57, M	Stomach Adenocarcinoma	2.0	Gastrectomy Curative	28	20 mo. alive, NED	0
4	65, M	Stomach Adenocarcinoma	2.5	Gastrectomy Curative	28	16 mo. alive, NED	1
5	61, M	Stomach Adenocarcinoma	2.5	Gastrectomy Curative	28	16 mo. alive, NED	0
6	47, M	Stomach Adenocarcinoma	2.5	Gastrectomy Curative	28	15 mo. alive, NED	0
7	63, F	Stomach Adenocarcinoma	2.5	Gastrectomy Noncurative	30	14 mo. alive, NED	0
8	38, M	Stomach Adenocarcinoma	2.5	Gastrectomy Curative	28	9 mo. alive, NED	0
9	44, F	Rectum, recurrent Adenocarcinoma	2.5	Removed Noncurative	35	Died of lung metastasis in the 13th mo.	—
10	29, M	Colon, recurrent Adenocarcinoma	2.5	Removed Noncurative	33	15 mo. alive, NED	1
11	62, F	Colon Adenocarcinoma	3.0	Removed Noncurative	30	Alive with liver metastasis, locally controlled	1
12	68, M	Rectum Adenocarcinoma	3.0	Removed Noncurative	0	Died in the 3rd mo.	—

\* Misonidazole

\*\* 5 scales proposed by Japan Society for Cancer Therapy



1b

Case	Age (yr.) Sex	Diagnosis	MIS* (g/m <sup>2</sup> )	Intraoperative rad.		Post-treatment course	Performance** status
				Surgery	Dose (Gy)		
13	38, F	Rectum, recurrent Adenocarcinoma	2.5	Removed Noncurative	35 (+40)***	5 mo. alive with rectal cancer, relieved from the pain. 5 mo. alive, asymptomatic	3
14	76, M	Prostate Adenocarcinoma	2.5	Exploratory	20 (+40)		0
15	51, M	Brain	2.5	Exploratory	30 (+50)	Failed in local control, died in the 10th mo.	—
16	57, F	Glioblastoma Hip joint	2.0	Removed	40	21 mo. alive, NED	1
17	18, M	Chondrosarcoma Thigh bone Osteosarcoma	2.5	Noncurative Exploratory	50	13 mo. alive with lung meta- stasis, locally controlled; total knee replacement in the 4th mo.	3
18	16, M	Thigh bone Osteosarcoma	3.0	Exploratory	50	10 mo. alive, NED; total knee replacement in the 4th mo.	1
19	21, M	Thigh bone Osteosarcoma	3.0	Exploratory	50	9 mo. alive, NED; total knee replacement in the 2nd mo.	1
20	21, M	Thigh bone Osteosarcoma	2.5	Exploratory	50	8 mo. alive, NED; total knee replacement in the 4th mo.	2
21	13, M	Shin bone Osteosarcoma	3.0	Exploratory	50	8 mo. alive, NED; total knee replacement in the 4th mo.	2
22	11, M	Thigh bone Osteosarcoma	2.5	Exploratory	50	7 mo. alive with lung metas- tasis, locally controlled	2
23	19, M	Iliac bone Osteosarcoma	2.5	Exploratory	50	4 mo. alive, NED; colectomy in the 2nd mo. due to radia- tion-colitis	2

\*\*\* Boost radiotherapy by the conventional fractionation

1c

Case	Age (yr.) Sex	Diagnosis	MIS* (g/m <sup>2</sup> )	Intraoperative rad.		Post-treatment course	Performance** status
				Surgery	Dose (Gy)		
24	19, F	Thigh	2.5	Removed	30	15 mo. alive, NED	0
25	49, M	Desmoid tumor	2.5	Curative	30	14 mo. alive, NED	1
		Thigh		Removed			
26	39, M	Fibrosarcoma	3.0	Noncurative	35	7 mo. alive, NED	1
		Upper arm, recurrent		Removed			
27	65, M	Tenosynovial sarcoma	2.5	Noncurative	30	5 mo. alive with thigh bone metastasis, locally controlled	4
		Upper arm, recurrent		Removed			
28	25, M	Malignant fibrous histiocytoma	2.5	Noncurative	40	4 mo. alive, NED	2
		Upper arm Epithelioid sarcoma		Removed			

lastoma で高くまた胃癌、転移リンパ節でも血中濃度の50%以上の値がみられたが、骨肉腫、大腸直腸癌では50%以下の低値であり (Fig. 2, Fig. 3), 発生部位または組織型と関係があるようにみえた。しかし、腫瘍の大きさが一般に前者では小さいが、後者では大きく、しかも壊死を含む割合も大きくなっていった。腫瘍の数カ所から標本を採取した場合には、その平均濃度をもって Fig. 2, Fig. 3 に示している。これを個々の濃度でみた場合は、Fig. 4 に示すごとく濃度が低いと考えられた直腸でも、壊死巣を含まない部分では高濃度であり、壊死巣では低濃度を示していることから、文献にみられるように misonidazole の濃度は壊死巣の有無によって左右されると考えた方が妥当であろう。しかし壊死の占める割合が50%<sup>22)</sup>, あるいは80%<sup>9)</sup>までは濃度の低下がみられないことから、必ずしも大きい腫瘍が増感されないわけではない。in vivo 実験では比較的大きい腫瘍 (2.4 cm<sup>3</sup>) でも約1.8の増感率が得られている<sup>26)</sup>。肉眼的に壊死が認められない部分で、たとえば腫瘍の中心と周辺部、あるいは潰瘍底と隆起などの間には、Ash<sup>6)</sup>や, Urtasun<sup>29)</sup>が指摘しているように、部分的な濃度差はほとんど認められなかった (Fig. 4)。すなわち、著明な壊死を呈する以外の部分では misonidazole がよく浸透していることを示している。本研究において、骨肉腫と前立腺癌以外の症例では腫瘍切除後の遺残病巣、すなわち壊死巣を含まない部分 (腫瘍の周辺部、またはリンパ節) を照射の対象としているので、大部分の症例では30 $\mu$ g/ml 以上の濃度が得られているものと推定される。

5種類の実験腫瘍について腫瘍濃度と増感率の関係をまとめた McNally<sup>27)</sup>のデータを用いて、臨床的にもある程度の増感率を推定することができる。たとえば腫瘍濃度が30~35 $\mu$ g/g の場合には増感率1.4が期待できるようである。一方、Dische<sup>16)18)28)</sup>は低酸素状態のヒトの皮膚の増感率と血中濃度との関係を求めたところ、McNally のデータとほぼ一致していることから血中濃度によって腫瘍増感率を推定する試みもなされた<sup>15)18)</sup>が妥当ではない。なぜならば Thomlinson<sup>17)</sup>は子

宮頸癌の多発性皮下転移の、また Dawes<sup>24)</sup>は睾丸腫瘍 (teratoma) の肺転移の放射線治療に misonidazole を併用し、いずれも増感率1.2を得た。しかし、血中濃度はそれぞれ147 $\mu\text{g/ml}$  および約45 $\mu\text{g/ml}$  と著しい差がみられている。これは腫瘍の壊死巣の有無に起因しているものと考えられる。したがって血中濃度から腫瘍増感率を推定する場合には、壊死が30%以下の腫瘍でなければならぬ<sup>22)</sup>。臨床的には1.2~1.5の増感率が期待されている。また misonidazole 投与から照射までの時間も増感率を左右する重要な因子である。腫瘍濃度の peak は血中濃度のそれよりも遅れて出現し、増感率の peak はさらに遅れて認められる<sup>29)</sup>。臨床的には、一般に経口投与後4~6時間に照射するのが適当とされている<sup>22)</sup>。術中照射の場合は、4時間から7時間半までは血中濃度、腫瘍濃度とともに変化なく保たれている (Fig. 1~3) ので、7時間半~8時間までは増感効果を期待し得るものと考えている。

正常組織では25標本のうち7標本に35 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度がみられた。とくに尺骨神経では、9時間を経ても41.6 $\mu\text{g/g}$  (血中濃度比84%) の高い濃度がみられ、一方同時に採取した epithelioid sarcoma では血管の豊富な部分と壊死巣がそれぞれ4.8 $\mu\text{g/g}$  および5.9 $\mu\text{g/g}$  と低値であった (Table 1c, 症例28)。また筋肉も3例中2例 (症例26および27) は約52 $\mu\text{g/g}$  (78%および87%) と高濃度であった。従来、正常組織はoxicであり、したがって misonidazole による増感作用はないものと考えられてきた<sup>23)14)15)</sup>。しかし近年、実験動物や臨床試験において、正常組織に対しても1.1~1.2の増感率を示したことが報告されている<sup>30)~33)</sup>。

高濃度を示した末梢神経や筋肉に対する増感作用の有無については、今回の trial では結論が見出せなかった。すなわち、軟部組織腫瘍 (Table 1c, 症例24~28) の5例では、30~40Gy が四肢に照射され、照射野に含まれる筋肉の萎縮や照射部附近の知覚異常が多少認められたが、手術操作も加わっているので、これらの症状のすべてが misonidazole によって増感された結果とは考え

難いものであった。脳(側頭葉および側頭々頂葉)では、血中濃度比60%と高濃度を報告した Ash<sup>6)</sup>のデータと異なり18~24%と低濃度であった。その理由として、Ashは脳組織の採取部位を記載していないが、脂肪含有量に差があったものと推定される。すなわち、misonidazole の神経組織における高濃度と長半減期は、神経組織に比較的多く含まれる脂質と関係があり<sup>34)</sup>、この薬剤のもつ脂質親和性 (Octanol/水分配係数, 0.43) が神経障害発現の原因となっているものと考えられている。本研究においては、misonidazole による神経障害を認めていないが、一般にこの神経毒性が臨床使用上の制約因子となっている。最近、脂質親和性の低い、新しい2-nitroimidazole 化合物、SR-2508 (Octanol/水分配年数0.046) が合成された<sup>34)</sup>。動物実験によってSR-2508は増感率が misonidazole と等しく、しかも神経毒性が約1/3以下であることが確認され<sup>35)</sup>、臨床応用への期待がもたれている。

28例の対象のうち、1例は照射を中止し、他の27例には28~50Gy を照射した (Table 1)。観察期間が短いので misonidazole 併用術中照射の効果についての結果をくたすことはできないが、治療後3~4カ月に採取した組織標本を検討すると、骨肉腫では腫瘍の広範囲に強い壊死を、また前立腺癌では変性細胞のみで、いずれも viable な腫瘍細胞または癌巣は認められなかった<sup>36)37)</sup>。放射線治療後の再発が根絶し得なかった低酸素腫瘍細胞に由来すると思われるならば、照射部位の再発の有無が低酸素細胞増感剤の効果を判定するうえで最も重要な資料となるものと考えられ、今後も長期間にわたる経過観察が必要である。

## 結 論

28例の術中照射に misonidazole を併用した。全身麻酔開始の3時間前に、2.0~3.0 $\text{g/m}^2$ を投与し、術中標本から血液、腫瘍、正常組織の misonidazole 濃度を HPLC 法にて測定した。4~8時間の血中濃度はほとんど変化がなく、出血、輸血、輸液などによる影響は少なかった。また2.0~3.0 $\text{g/m}^2$ の範囲の投与量では、血中濃度と投与量との間の相関は認められなかった。3.0 $\text{g/m}^2$ では嘔吐

などの消化器症状が発症した。血中濃度と消化器症状を考慮すると、術前の空腹時1回投与量は2.5 g/m<sup>2</sup>が限度と考えられる。腫瘍濃度は血中濃度との比で10%~96%の広範囲にわたっていた。なかでも脳腫瘍(膠芽腫)、胃癌は高値であったが骨肉腫、大腸直腸癌(術後再発例を含む)は低値であった。しかし濃度は組織型や発生日部位に依存するというよりも、腫瘍の大きさ、壊死巣の占める割合によって左右されるものと考えられた。すなわち、腫瘍の中心と周辺、潰瘍底と隆起部の間に濃度差を認めなかったが、壊死巣では著しく低下していた。正常組織の濃度は、血中濃度の11%~87%にわたっていた。75%以上を示していたものに尺骨神経、筋肉、胃、皮膚があるが、胃は4例中3例が30%以下、皮膚は3例中2例が22%以下なので、これらは必ずしも濃度の高い組織とはいえない。28症例のうち1例は照射を中止、27例は28Gy~50 Gyを電子線で照射した。照射は骨肉腫、前立腺癌では生検後に、他は腫瘍摘出後の遺残病巣に対して行った。観察期間が短いので、misonidazole併用術中照射の効果について結論をくだすことはできなかった。

本研究に御協力を頂いた麻酔科・森健次郎教授、第二外科、大垣和久助手、整形外科、琴浦良彦助手、泌尿器科、岡田謙一郎講師、脳外科、山下純宏講師に謝意を表す。

本研究は厚生省がん研究助成金55-5によって行われた。

#### 文 献

- 1) Adams, G.E.: Chemical radiosensitization of hypoxic cells. *British Medical Bulletin*, 29: 48-53, 1973
- 2) Adams, G.E.: Hypoxic cell sensitizers for radiotherapy. In "Cancer—A comprehensive treatise. Vol. 6" (Becker, F.F., ed.), pp. 181-223, 1977, Plenum Press, New York
- 3) Fowler, J.F.: In vivo radiosensitization: Principles and methods of study. In "Radiosensitizers of hypoxic cells" (Breccia, A., Rimondi, C. and Admams, G.E. eds.), pp. 129-149, 1979, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam
- 4) Abe, M. and Takahashi, M.: Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7: 863-868, 1981
- 5) Onoyama, Y.: Phase I clinical study of the hypoxic cell sensitizer, misonidazole, in Japan.

Proc. Seminar Under the US-Japan Cooperative Cancer Research Program, 1980, Honolulu

- 6) Ash, D.V., Smith, M.R. and Bugden, R.D.: Distribution of misonidazole in human tumors and normal tissues. *Brit. J. Cancer*, 39: 503-509, 1979
- 7) Workman, P.: Estimation of the hypoxic cell sensitizer and its O-demethylated metabolite in biological materials by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 145: 507-512, 1978
- 8) 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
- 9) Dische, S., Saunders, M.I., Riley, P.J., Hauck, J., Bennett, M.H., Stradford, M.R.L. and Minchinton, A.I.: The concentration of desmethylmisonidazole in human tumors and in cerebrospinal fluid. *Brit. J. Cancer*, 43: 344-349, 1981
- 10) 高橋正治: ハロゲン化ピリミジン併用の放射線治療。基礎的ならびに臨床的研究。日癌治, 10: 278-294, 1975
- 11) Abe, M., Yabumoto, E., Nishidai, T. and Takahashi, M.: Trials of new forms of radiotherapy for locally advanced bronchogenic carcinoma. *Strahlentherapie*, 153: 149-158, 1977
- 12) Hall, E.J.: Chemical and pharmacological modifiers. In "Radiobiology for the radiologist": pp. 171-194, 1978. Harper & Row Pub. Maryland
- 13) Adams, G.E. and Cooke, M.S.: Electron-affinic sensitization. I. Structured basis for chemical radiosensitizers in bacteria. *Int. J. Radiat. Biol.*, 15: 457-472, 1969
- 14) Adams, G.E., Flockhart, I.R. and Smithen, C.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
- 15) 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 concentrations. *Clin. Radiol.*, 27: 151-157, 1976
- 16) Dische, S., Gray, A.J. and Zanelli, G.D.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro-07-0582. II. Radiosensitization of normal and

- hypoxic skin. *Clin. Radiol.*, 27: 159—166, 1976
- 17) Thomlinson, R.H., Dische, S., Gray, A.J. and Errington, L.M.: Clinical testing of the radiosensitizer Ro-07-0582. III. Response of tumors. *Clin. Radiol.*, 27: 167—174, 1976
  - 18) 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
  - 19) Dische, S., Saunders, M.I., Flockhart, I.R., Lee, M.E. and Anderson, P.: Misonidazole—A drug for trial in radiotherapy and oncology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 851—860, 1979
  - 20) Wasserman, T.H., Phillips, T.L., Johnson, R.T. Gomer, C.J., Lawrence, G.A., Sadee, W. Marques, R.A., Levin, V.A. and Van Raalte, G.: Initial United States clinical and pharmacologic evaluation of misonidazole (Ro-07-0582), a hypoxic cell radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 775—786, 1979
  - 21) Kogelnik, M.D.: Clinical experience with misonidazole. *Cancer Clin. Trials*, 3: 179—186, 1980
  - 22) Rich, T.A., Dische, S., Saunders, M.I., Stradford, R.L. and Minchinton, A.: A serial study of the concentration of misonidazole in human tumors correlated with histologic structure. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7: 197—203, 1981
  - 23) Urtasun, R.C., Band, P., Chapman, T.D., Rabin, H.R., Wilson, A.F. and Fryer, C.G.: Clinical phase I study of the hypoxic cell radiosensitizer Ro-07-0582, a 2-nitroimidazole derivative. *Radiology*, 122: 801—804, 1977
  - 24) Dawes, P.J.D.K., Peckham, M.J., Stell, G.G.: The response of human tumor metastases to radiation and misonidazole. *Br. J. Cancer* 37, Supple. III: 290—296, 1978
  - 25) Wiltshire, C.R., Workman, P., Watson, J.V. and Bleehen, N.M.: Clinical studies with misonidazole. *Brit. J. Cancer*, 37, Supple. III: 256—289, 1978
  - 26) 陶山純夫, 西台武弘, 藪本栄三, 高橋正治, 阿部光幸: Ro-07-0582 の放射線増感効果. 癌の臨床, 24: 923—926, 1978
  - 27) McNally, N.J., Denekamp, J., Scheldon, 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
  - 28) Dische, S.: Hypoxic cell sensitizer in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 157—160, 1978
  - 29) Brown, J.M. and Yu, N.Y.: The optimum time for irradiation relative to tumor concentration of hypoxic cell sensitizers. *Brit. J. Radiat.*, 53: 915—916, 1980
  - 30) Hendry, J.H. and Sutton, M.H.: Care with radiosensitizers. *Brit. J. Radiol.*, 52: 921—922, 1979
  - 31) Stewart, F.: Care with radiosensitizers. *Brit. J. Radiol.*, 53: 378—399, 1980
  - 32) Arcangeli, G., Barocas, A., Manro, F., Nervi, C., Spano, M. and Tabocchini, A.: Multiple daily fractionation (MDF) radiotherapy in association with hyperthermia and /or misonidazole. *Cancer*, 45: 2707—2711, 1980
  - 33) 三橋紀夫: 全身照射を受けた免疫ラットの抗腫瘍性に対する 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., Workman, P.: Partition coefficient as a guide to the development of radiosensitizers which are less toxic than misonidazole. *Radiat. Res.*, 82: 171—190, 1980
  - 35) 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: Misonidazole と SR-2508 の実験動物腫瘍に対する放射線増感効果に関する研究. 日本医放会誌, 43(2), 掲載予定
  - 36) 高橋正治, 西台武弘, 百々義広, 浜中大三郎, 小野公二, 阿部光幸, 琴浦良彦, 長嶋哲夫, 山室隆夫: 骨肉腫に対する術中照射について. 日本医放会誌, 42 (臨時増刊号): 98, 1982
  - 37) 高橋正治, 小野公二, 平岡真寛, 百々義広, 浜中大三郎, 阿部光幸, 岡田謙一郎, 吉田修: 前立腺癌に対する術中照射について. 日本医放会誌, 42 (臨時増刊号): 93, 1982