

臨床応用を目的とした放射線増感作用薬剤の基礎的検討

田村 博文

すでに他の薬効で安全性が確認され、臨床に使用されており、放射線増感効果が報告されているアシクロビル、インドメタシン、アロプリノール、リボフラビンの4剤について、実験腫瘍に対する放射線増感効果（その薬剤自身には細胞致死効果はないが、放射線と共に用いられた時、放射線の細胞致死効果を増強すること）と骨髄障害や皮膚反応を指標とした正常組織に対する障害作用の影響の有無を調べるため、その両面から基礎的に検討を行った。シリアンゴールデンハムスターに移植したグリーンズメラノーマを用いた実験で、上記の4剤のうち、照射前30分前後に投与されたインドメタシンが対照との比較で有意に増感効果を示した(10Gy 照射群 $p < 0.05$)。しかし骨髄に対しては有意な増感効果を認めなかった。また皮膚反応については15Gy 照射群では有意差を認めなかったが ($p = 0.67$)、10Gy 照射群で有意差を認めた ($p < 0.05$)。ただし、皮膚反応（発赤）は軽度なものであり、許容可能な程度であった。インドメタシンは既に臨床において抗炎症剤として使用されており、放射線増感剤として放射線治療に併用され得る可能性が示唆された。

(平成9年9月5日受理)

A Fundamental Study of Radiosensitizers for Application in Clinical Radiotherapy

Hirofumi TAMURA

Basic studies regarding four drugs ; acyclovir , indomethacin , allopurinol and riboflavin , for which the radiosensitivity effects are reported , were carried out from the aspects of (1) the radiosensitivity effect on experimental tumors and (2) any or no increase in damage to normal tissues , particularly bone marrow damage and skin reaction . In an experiment with a Greene's melanoma transplanted into Syrian golden hamsters , of the four above-mentioned drugs , indomethacin showed a significant sensitivity effect (10Gy irradiated group $p < 0.05$) in comparison with a controlled case . For the Greene's melanoma , administration of indomethacin about 30 minutes before irradiation increased the radiation effect . For normal tissues (bone marrow) , no significant difference in the sensitivity effect could be observed . For normal tissues in terms of skin reaction , no significant difference was seen in a 15 Gy irradiated group ($p = 0.67$) , but a significant difference was observed in a 10Gy irradiated group ($p < 0.05$) . However , the skin reaction (reddening) was slight . Indomethacin is already being used as an anti-inflammatory drug in clinical practice .

Its radiosensitivity potential on tumors is believed to take effect when combined with radiotherapy. (Accepted on September 5, 1997) *Kawasaki Igakkaishi* 23(2): 99-112, 1997

Key Words ① Radiosensitizers

(Acyclovir, Indomethacin, Allopurinol, Riboflavin)

② Radiosensitivity effect ③ Bone marrow ④ Skin

⑤ Experimental tumor

はじめに

放射線治療は形態や機能保存が可能な局所療法として各種悪性腫瘍に行われているが、放射線抵抗癌の存在や正常組織への障害作用などからその治療成績には限界がある。こうした状況を打開するためにこれまで各種放射線増感剤の研究がされてきた^{1)~4)}。しかし残念ながら薬剤の安定性や副作用に問題があり、臨床的な評価に耐え、現在も利用されている薬剤の報告はない。

今回、すでに他の薬剤で安全に使用されている薬剤の中から、放射線の抗腫瘍効果を増感する可能性のある薬剤を選び、可移植腫瘍に対する増感効果と骨髄や皮膚などの正常組織に対する障害の増強効果につき検討し興味ある結果が得られたので、若干の文献的考察を加え報告する。

実験材料と方法

1. 実験動物および腫瘍

用いた実験動物は5~8週齢の雌性シリアンゴールデンハムスター(日本SLC)で、実験時の体重は100~150gであった。

移植腫瘍はGreeneにより発見されたハムスターの悪性黒色腫、グリーンズメラノーマ(Greene's Melanoma)である。この腫瘍はヒトの悪性黒色腫と生物学的にも病理学的にも類似しており、比較的放射線抵抗性の腫瘍として知られている⁵⁾。実験用担癌動物は、継代移植用ハムスターから採取した腫瘍塊を2~3mm角に細切の後、未処理ハムスターの背部皮下に移植して準備し、腫瘍径が1cmになった時点で以下の各実

験に供した。

なお、本実験計画の全容は事前に本学動物実験委員会の審査を受け承認されたものである(承認番号第95-066, 95-110, 95-137, 96-097, 96-125号)。

2. 薬剤

増感効果を検討した薬剤は、アシクロビル(Acyclovir, Sigma)、インドメタシン(Indomethacin, 和光純薬)、アロプリノール(Allopurinol, ナカライ)、リボフラビン(Riboflavin, ナカライ)の4剤である。

薬剤の調整は以下の方法に従った。まずAcyclovir, Allopurinolは蒸留水に不溶のため、水酸化ナトリウム液に溶解し、2N塩酸でpHを整えた。同じくインドメタシンも炭酸水素ナトリウム液で溶解の後、2N塩酸でpHを調整した。Riboflavinは蒸留水に溶解・希釈した。

4剤は投与量をほぼ等しくするため、5mg/ml, 10mg/mlの濃度に調整し、それぞれ投与量50mg/kg, 100mg/kgの腹腔内投与で実験を行なった。

3. 放射線照射

動物の全身照射、腫瘍への局所照射はいずれも三菱社製Linacを使用し、全身照射は4MV-X線(SSD=100cm, 線量率100cGy/min)で、腫瘍局所照射は6MeV電子線(SSD=110cm, 線量率400cGy/min)でそれぞれ行った。

線量測定は東洋メディック社製RAMTEC 1000線量計を用い、X線は0.6ccJARP型プローブで、電子線はSHALLOW型チェンバーで測定した。

4. 腫瘍体積および皮膚反応の計測

実験は腫瘍径が約1cmの時点で開始し、経

時的な腫瘍体積は実験直前と実験後30日までの隔日に計測した。

腫瘍増殖曲線は、実験前の腫瘍体積を基準として経時的な体積比を順次算出して作成し、対

照群と対比して薬剤投与群の曲線を表示することで増感効果の有無を検討した。

皮膚反応は照射後隔日に腫瘍周囲の正常皮膚で観察し、Table 1 に示した Skin Reaction Score (以下 SRS) で記録した。

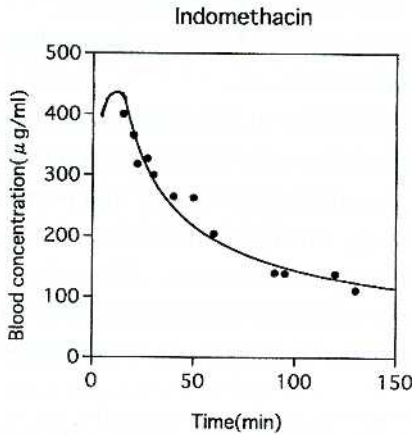
Table 1. Skin reaction score

score	reaction
0.0	No apparent difference from normal
0.5	Slight reddening
1.0	Severe reddening or dry desquamation (+)
1.5	Dry desquamation (+)
2.0	Moist desquamation of one small area
2.5	Moist desquamation of large area
3.0	Moist desquamation of most of skin of irradiated area

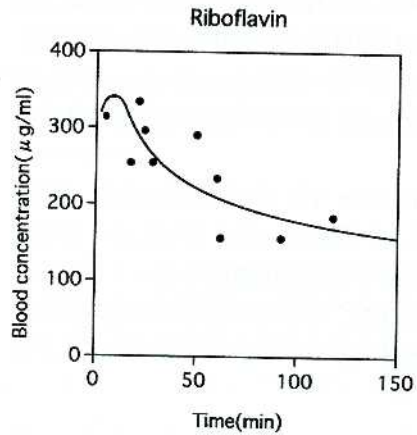
5. 統計的解析

実験3の骨髄細胞に対する障害作用増強の有無の検討では、ハムスターの生存曲線をKaplan-Meier法で表示し、実験群と対照群の有意差検定はlog-rank testで行った。

A



C



B

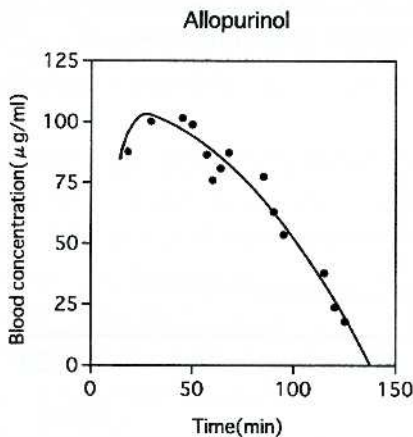


Fig. 1. Changes in blood concentrations in three drugs. A: Indomethacin B: Allopurinol C: Riboflavin

また実験5の腫瘍に対する各薬剤の放射線増感効果の検討では、分散分析(ANOVA: analysis of variance)で解析し $p < 0.05$ をもって有意と判定した。さらに実験6の急性皮膚反応の評価では薬剤投与群、非投与群間の有意差検定をMann-WhitneyのU検定(Wilcoxon rank-sum test)で行った。

各実験と結果

実験1. 薬剤血中濃度の測定

腹腔内薬剤投与後の至適照射時期を知るため、血中濃度測定可能な3薬剤(Indomethacin, Allopurinol, Riboflavin)につき経時的な血中濃度の推移を検討した。すなわち前記3剤の100 mg/kgをそれぞれ腹腔内投与後エーテル吸入麻酔下に5~10分単位で心臓穿刺を行い、採取した血液2 mlについて high performance liquid chromatography 法により各薬剤の血中濃度を測定した。

結果をFigure 1A (Indomethacin), B (Allopurinol), C (Riboflavin) に示した。3薬剤とも腹腔内投与後の血中濃度のピークは15~30分に認められた。これらの結果から薬剤投与と照射の間隔は30分以上が適当と思われ、以下の

実験では少なくとも30分間の elapsed time が設けられた。

実験2. シリアンゴールデンハムスターの10日半数致死線量(LD50/10)の検討

5週齢の雌性シリアンゴールデンハムスター1群各4匹の3群に対し、4 MV-X線にて5 Gy, 10Gy, 15Gyの全身照射を行った。その結果LD50/10が10Gy前後にあることが判明したので、さらに9.5Gy, 10.5Gyの全身照射を各18匹に施行し、LD50/10として10.5Gyを得た。

実験3. 骨髄細胞に対する障害作用増強の有無の検討

検討4薬剤(一剤につき15~18匹)を照射30分前にそれぞれ100mg/kgの投与量で腹腔内投与し、LD50/10相当の10.5Gyを全身照射の後、死亡までの日数を観察記録した。

結果をKaplan-Meier法で生存率曲線に表しFigure 2に示した。

各薬剤投与+10.5Gy照射群と10.5Gy照射単独群とのlog-rank testによる有意差検定の結果、Acyclovirは $p=0.283$, Indomethacinは $p=0.41$, Allopurinolは $p=0.0002$, Riboflavinは $p=0.0089$ となり、Allopurinol, Riboflavinでは有意な生存期間の延長が得られたが、Acyclovir, Indomethacinでは対照群との間に

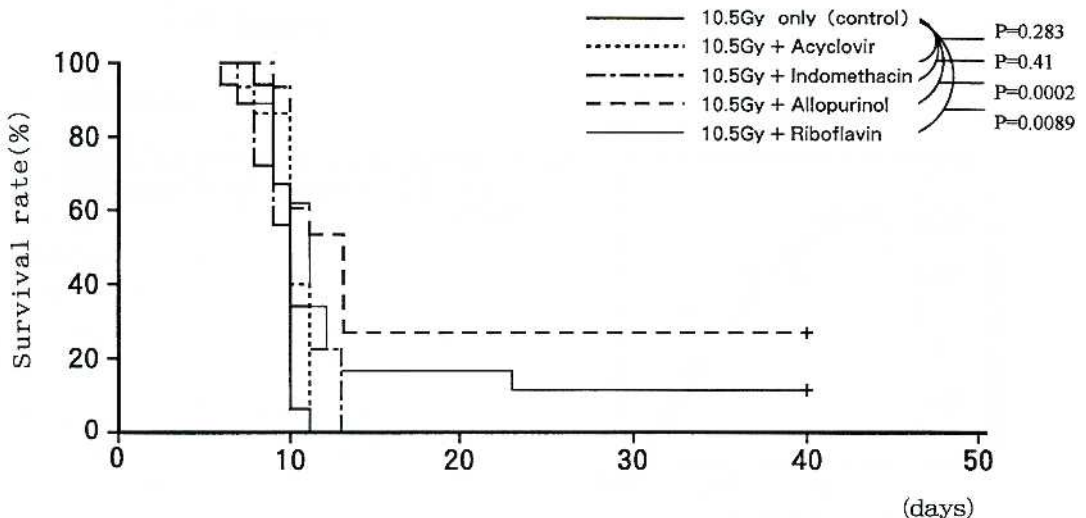


Fig. 2. Survival curve The groups consisted of the 18 hamsters each. A dose of external beam irradiation of 10.5Gy.

有意差が認められなかった。

実験4. 各薬剤の抗腫瘍効果の有無の検討

背部皮下に移植した腫瘍が径1 cm になった時点で各薬剤の50mg/kg を腹腔内投与。その後腫瘍体積を20日（腫瘍の増大・壊死のため20日以後の計測不能）まで隔日に測定し、コントロール（薬剤非投与）群との比較により各薬剤単独の腫瘍増殖抑制効果の有無を検討した。

結果は **Figure 3 A** (Acyclovir), **B** (Indomethacin), **C** (Allopurinol), **D** (Riboflavin) に示した。4 剤ともコントロール群との比較で腫瘍増殖曲線間に有意差がなく、各薬剤単独での抗腫瘍効果は認められなかった。

実験5. 腫瘍に対する各薬剤の放射線増感効果の検討

各薬剤の50mg/kg を腹腔内投与した30分後に0.1~0.2ml のネプタール麻酔を行い、ハムスターを伏臥位でアクリル台に固定し、腫瘍局所照射用の鉛板で体の他の部分を遮蔽した後10 Gy, 15Gy の電子線局所照射を行った。以後は隔日に腫瘍体積を計測して腫瘍増殖曲線に表し、照射単独群との比較で腫瘍増殖抑制効果を検討した。

Figure 4A に15Gy 単独群と15Gy+Acyclovir 投与群の比較を、**Figure 5A** に10Gy 単独群と10Gy+Acyclovir 投与群の比較を示した。また同様に **Figure 4B**, **Figure 5B** には Indomethacin, **Figure 4C**, **Figure 5C** には Allopurinol, **Figure 4D**, **Figure 5D** には Riboflavin のそれぞれ15Gy, 10Gy 照射時における照射単独群と当該薬剤投与群の比較を示した。

分散分析による有意差検定の結果を図中カッコ内に示した。まず Acyclovir では、15Gy 群が $p=0.83$, 10Gy 群が $p=0.24$ といずれも有意差を認めなかった。Indomethacin では、15Gy 群が $p=0.17$, 10Gy 群が $p<0.05$ となり、後者で有意差が認められた。また Allopurinol では、両線量域とも照射単独群と薬剤投与群間に有意差はなかった ($p=0.23$, $p=0.43$)。同様に Riboflavin でも、15Gy 群が $p=0.17$, 10Gy 群が

$p=0.19$ となり有意差は認められなかった。

実験6. 急性皮膚反応の評価

実験5に平行して照射野内の腫瘍周囲正常皮膚の皮膚反応の観察を行った。一群8~10匹のハムスターに10Gy, 15Gy の照射を行い、以後隔日に皮膚反応を観察し、SRS (**Table 1**) で評価し結果を **Figures 6, 7** に示した。

Acyclovir (**Figs. 6A, 7A**) では15Gy 照射群における照射単独群と薬剤投与群間のSRSの推移に有意差はなかった ($p=0.88$) が、10Gy 照射群における両群間には $p<0.001$ で有意差が認められた。Indomethacin (**Figs. 6B, 7B**) では15Gy 群 ($p=0.67$) では有意差を認めず、10Gy 群 ($p=0.019$) では有意差を認めた。Allopurinol (**Figs. 6C, 7C**) では両線量群で薬剤投与群と非薬剤投与群間に有意差が見られなかった ($p=0.08$, $p=0.42$)。しかし Riboflavin (**Figs. 6D, 7D**) については Acyclovir 同様 $p=0.39$, $p<0.001$ となり10Gy 照射群で有意な皮膚反応の増強が認められた。

考 察

これまで放射線照射と併用することで増感効果を示す薬剤は数多く報告されてきたが、それらのほとんどは臨床的な見地から満足できる増感剤とは呼べないものであった。その理由はこれらの薬剤が腫瘍と正常組織を同程度に増感してしまい、Therapeutic Gain (以下 TG と省略) が得られないということにある。高い TG を示す薬剤としては現在のところ Halogenated Pyrimidine と Hypoxic Cell Sensitizer があり、前者は腫瘍細胞の細胞周期が正常細胞より短く、腫瘍細胞内により多くの薬剤が取り込まれる結果、正常腫瘍組織間隔差が得られるとの前提に立ち、後者は腫瘍組織の低酸素細胞が正常組織に比べ圧倒的に多いため選択的に腫瘍を増感するとの前提に立っている⁶⁾。前者を代表する 5-bromodeoxyuridine などは Thymidine の代わりに DNA に取り込まれ、DNA の電離放射線や紫外線に対する感受性を高め、結果として腫瘍

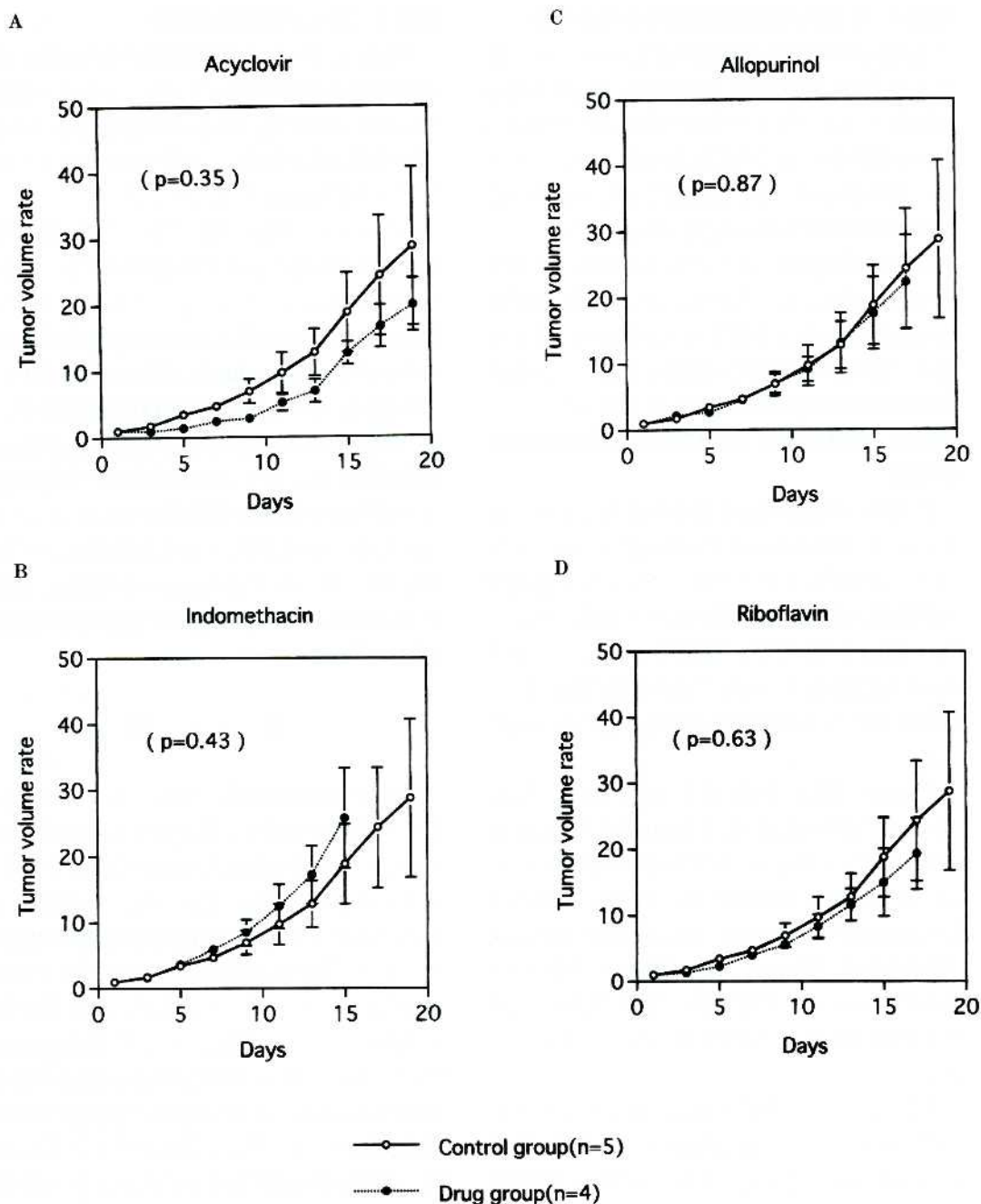


Fig. 3. Effect of drugs only. Acyclovir, Indomethacin, Allopurinol, Riboflavin were used on a Greene's melanoma transplanted into Syrian golden hamsters. A: (○) Control; No treatment. (●) Acyclovir only. B: (○) Control; No treatment. (●) Indomethacin only. C: (○) Control; No treatment. (●) Allopurinol only. D: (○) Control; No treatment. (●) Riboflavin only. Vertical Bar, SE of the mean. The groups consisted of five hamsters in the control and four hamsters with the drug only.

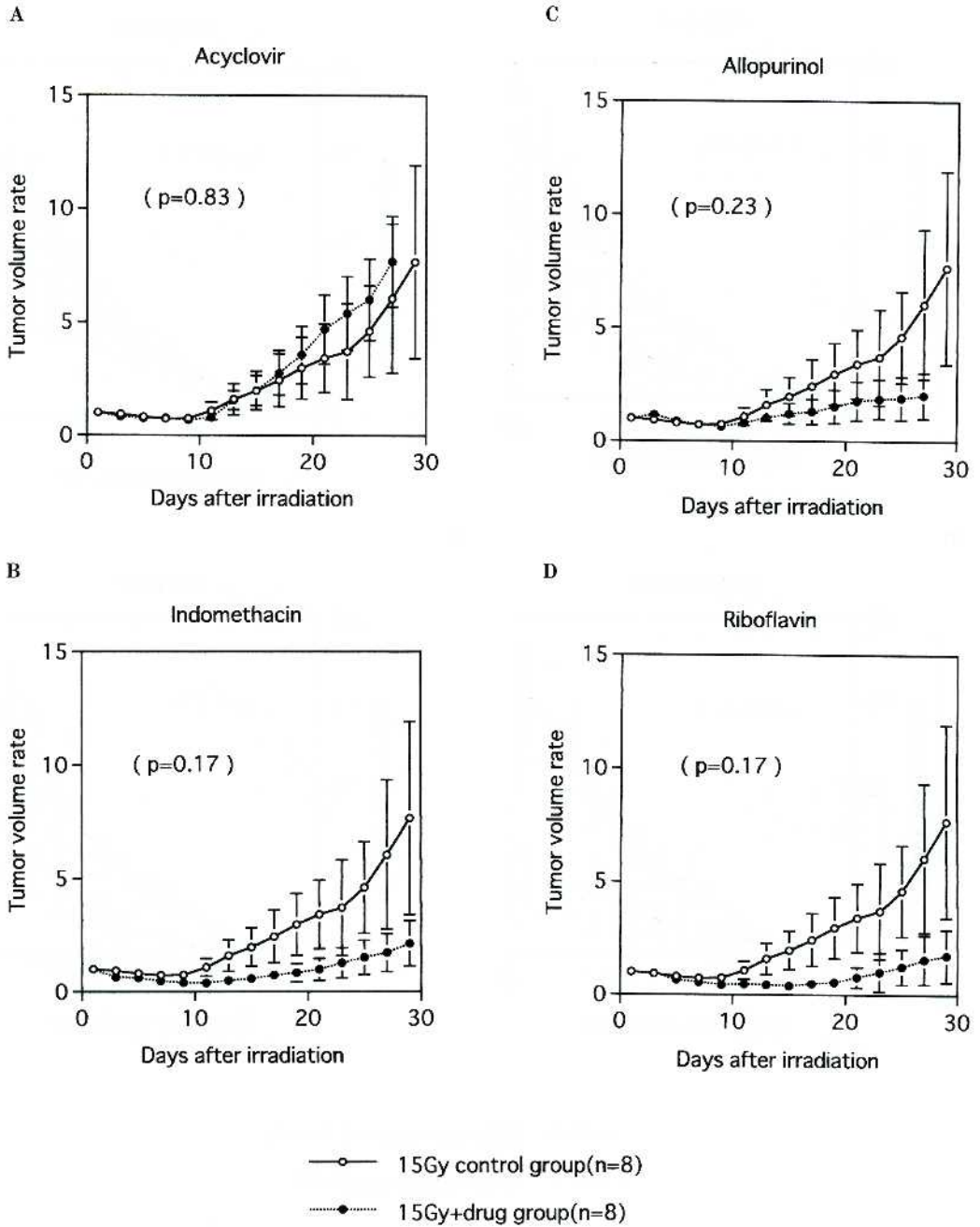


Fig. 4. Effect of drugs on Greene's melanoma transplanted into Syrian golden hamsters. A: (○) 15 Gy irradiation only. (●) Acyclovir plus 15Gy irradiation. B: (○) 15Gy irradiation only. (●) Indomethacin plus 15Gy irradiation. C: (○) 15Gy irradiation only. (●) Allopurinol plus 15Gy irradiation. D: (○) 15Gy irradiation only. (●) Riboflavin plus 15Gy irradiation. The groups consisted of 8 hamsters each. Vertical Bar; SE of the mean.

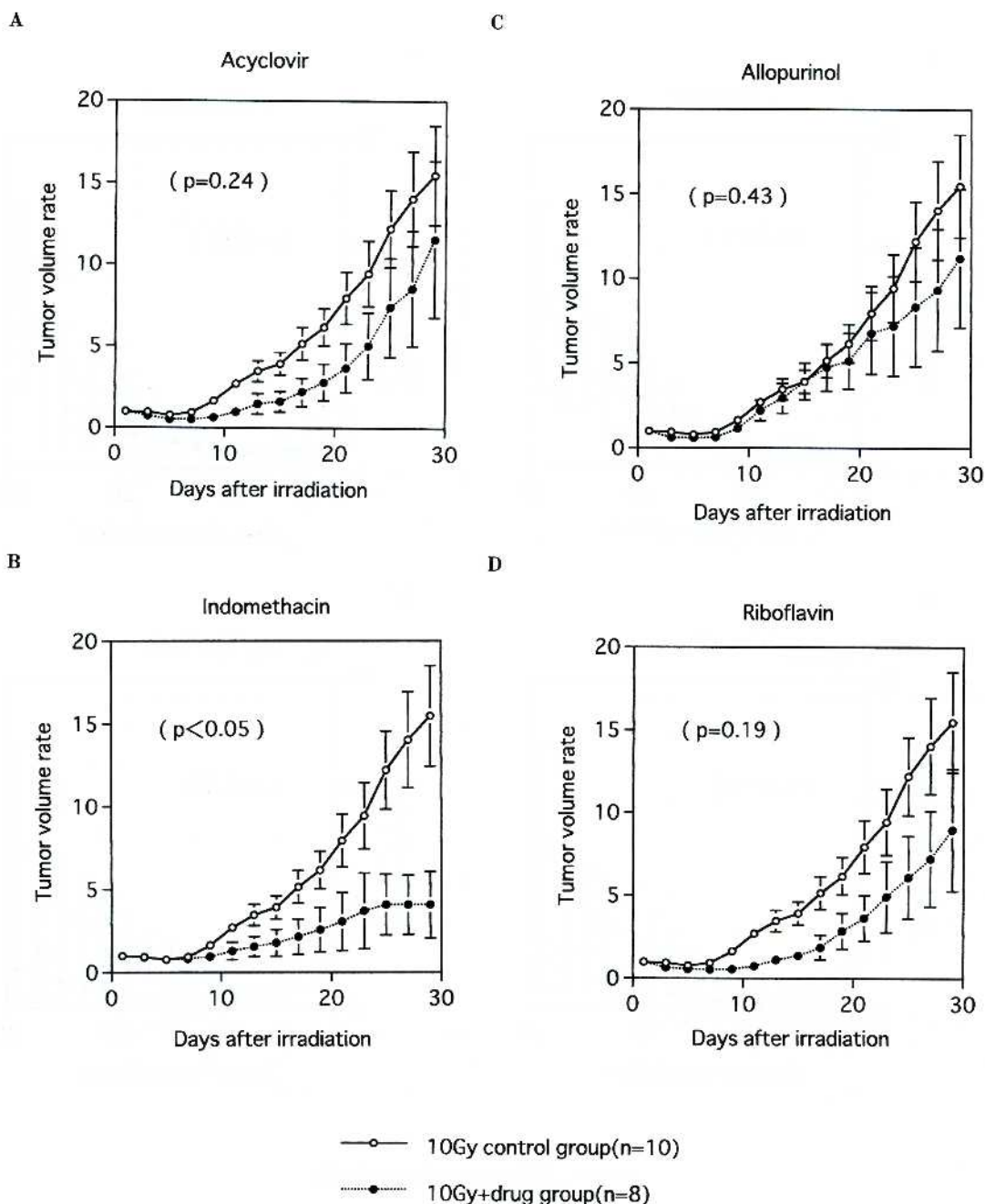


Fig. 5. Effect of drugs on Greene's melanoma transplanted into Syrian golden hamsters. A : (○) 10 Gy irradiation only. (●) Acyclovir plus 10Gy irradiation. B : (○) 10Gy irradiation only. (●) Indomethacin plus 10Gy irradiation. C : (○) 10Gy irradiation only. (●) Allopurinol plus 10Gy irradiation. D : (○) 10Gy irradiation only. (●) Riboflavin plus 10Gy irradiation. The groups consisted of 10 hamsters in the 10Gy irradiation only group and 8 hamsters in the drug plus 10Gy irradiation group. Vertical Bar : SE of the mean.

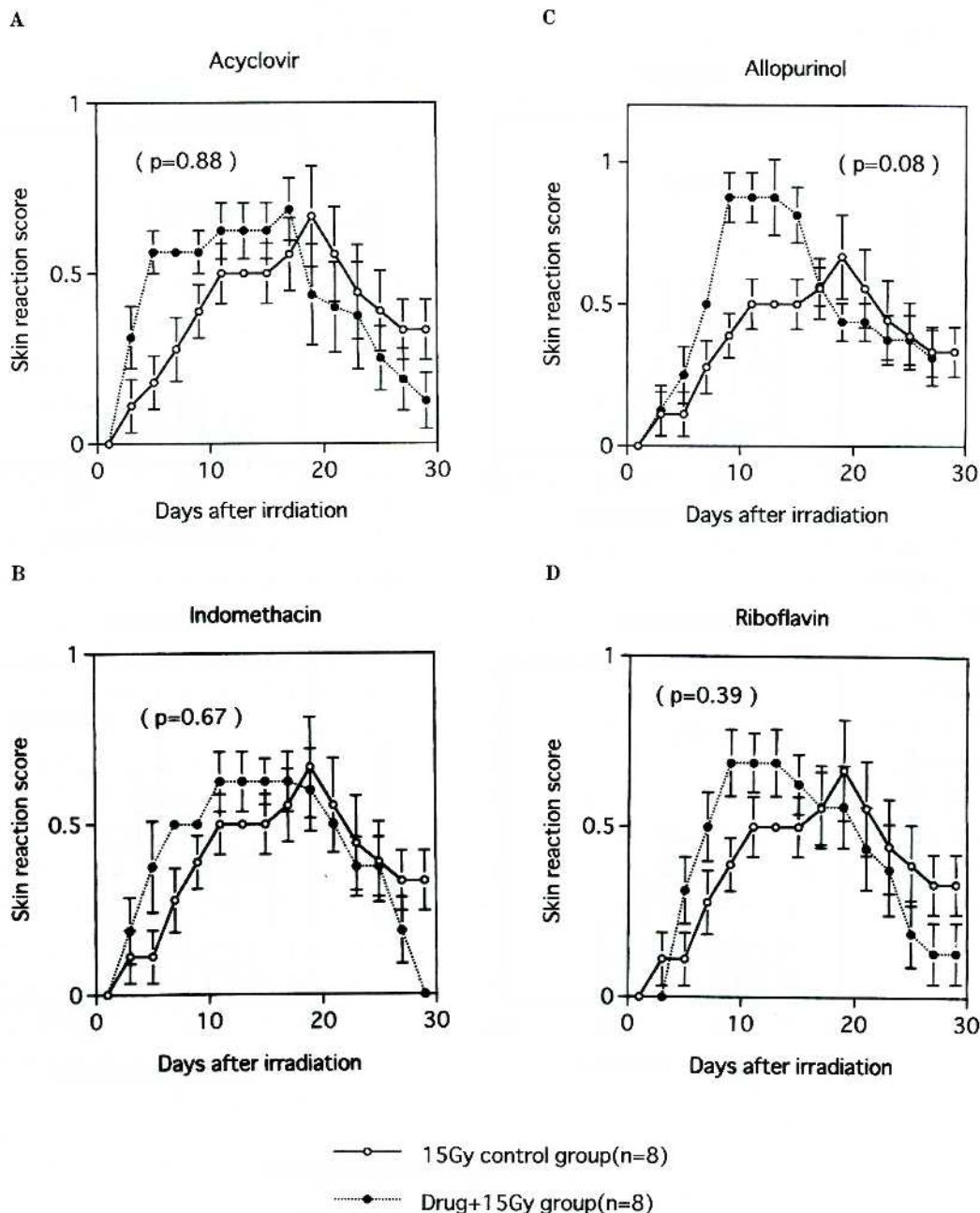


Fig. 6. Acute skin reaction results after drug administration and irradiation. A : (○) 15Gy irradiation only. (●) Acyclovir plus 15Gy irradiation. B : (○) 15Gy irradiation only. (●) Indomethacin plus 15Gy irradiation. C : (○) 15Gy irradiation only. (●) Allopurinol plus 15Gy irradiation. D : (○) 15Gy irradiation only. (●) Riboflavin plus 15Gy irradiation. The groups consisted of 8 hamsters each. Vertical Bar : SE of the mean.

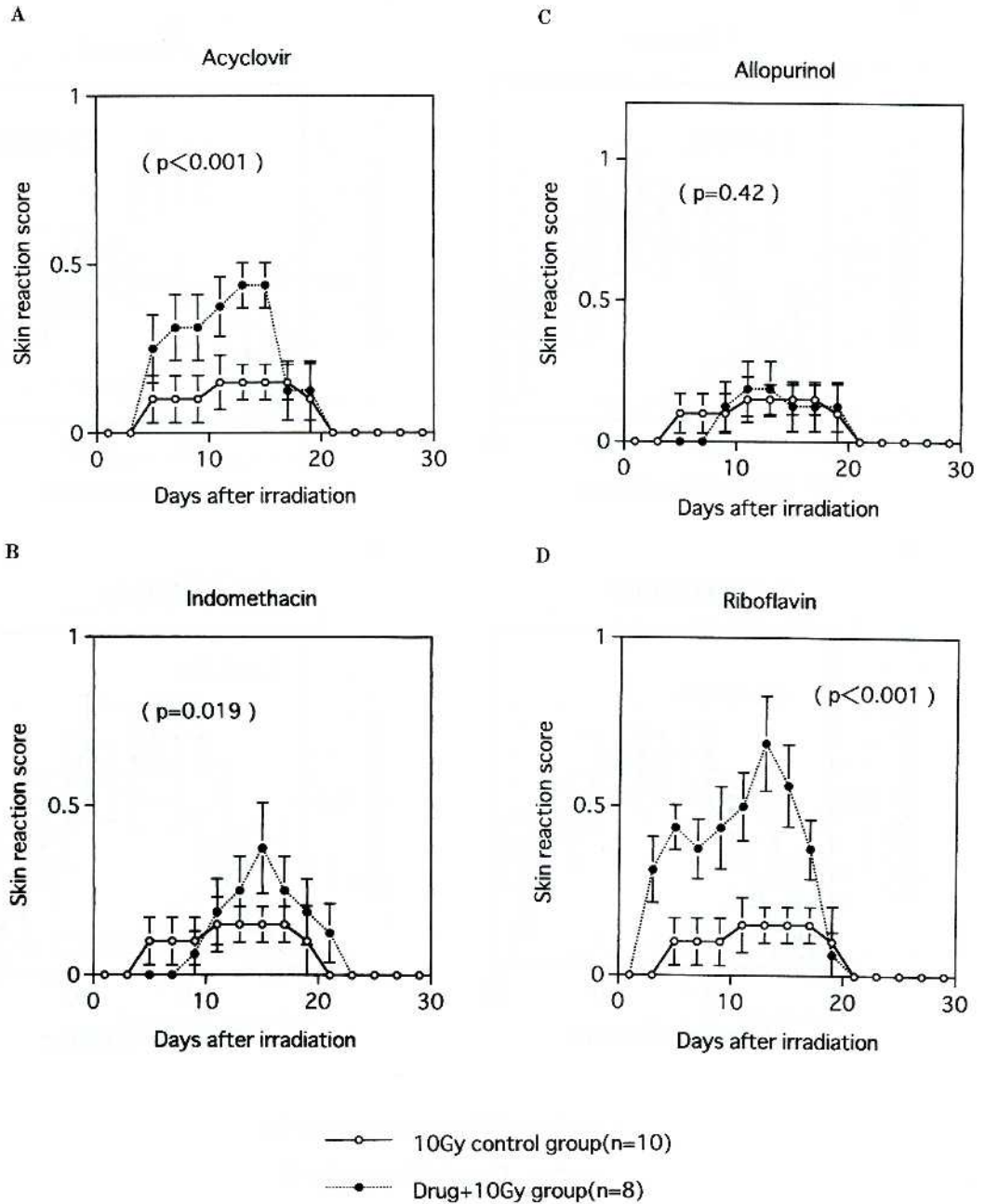


Fig. 7. Acute skin reaction results after drug administration and irradiation. A: (○) 10Gy irradiation only. (●) Acyclovir plus 10Gy irradiation. B: (○) 10Gy irradiation only. (●) Indomethacin plus 10Gy irradiation. C: (○) 10Gy irradiation only. (●) Allopurinol plus 10Gy irradiation. D: (○) 10Gy irradiation only. (●) Riboflavin plus 10Gy irradiation. The groups consisted of 10 hamsters in the irradiation only group and 8 hamsters in the drug plus 10Gy irradiation group. Vertical Bar: SE of the mean.

に対する増感効果を示したが、光過敏症や、肝における脱ハロゲン化を防ぐため支配動脈からの投与が必須なこと、さらには周囲の正常組織ことに粘膜や皮膚や増感してしまうなどの問題が生じ、現在では利用されていない^{7), 8)}。また、後者には高電子親和性薬剤があり、特に Misonidazole があげられるが、Randomized study で頭頸部腫瘍における有効性が証明されたものの、末梢神経～中枢神経に及ぶ神経毒性が投与量依存性に観察され、増感効果が期待できる投与量まで Dose Escalation ができない結果となり臨床では利用されていない⁹⁾。

こうした現状から、著者はすでに臨床で使用されており、毒性が少なく、放射線効果の増感が期待できる薬剤を選び、選択的な腫瘍増感の可能性を検討した。検討した薬剤は既述のごとく Acyclovir, Indomethacin, Allopurinol, Riboflavin の 4 剤である。

Purine Analog の Acyclovir (9-2-hydroxy-1-[hydroxy methyl] ethyl methyl guanine) は抗ヘルペス剤として臨床で使用されており、細胞内でリン酸化され acyclo GTP となり、ウィルスの DNA polymerase に作用して複製を阻害し、効果を発現するとされている。本剤の放射線増感のメカニズムはなお解明の過程にあるが、リン酸化された Acyclovir が DNA に取り込まれ、構造欠陥の DNA を作り放射線による Strand Breakage を受けやすくする過程と、Potentially lethal damage (PLD) の回復に関係する DNA polymerase β の作用を阻害する 2 つの過程が想定される¹⁰⁾。Sougawa らは本剤を用い、Sarcoma180(S-180)、および FM 3 A 腫瘍によるマウス in vivo の実験でそれぞれに増感効果が認められたことを報告している。とくに S-180 の Growth delay assay による検討では、増感率は照射前30分から照射後60分間に薬剤を投与した場合に得られておりその際の増感率は2.0であった¹¹⁾。照射と薬剤投与のタイミングからみて構造欠陥を有する DNA の関与と PLD 回復の阻害の両方の関与がうかがわれる結果となっている。

Acyclovir についての実験結果では、骨髄に対

しては増感を認めず、腫瘍に対しても今回採用した線量や薬剤投与量では有意な増感効果を認めなかった。しかし皮膚反応に関しては10Gy 照射群で増感 ($p < 0.001$) が観察される結果となった。

線量や薬剤投与量では本実験と Sougawa らの実験間に大差なく、対象とした腫瘍の性状の違いが結果の差として現れたものと思われる。しかし我々の実験でも10Gy+50mg/kg 群では有意差こそないものの腫瘍再増殖の抑制傾向は明らかであり、本剤の放射線増感効果を否定するものではない。

Indomethacin はアラキドン酸から PGH2 (prostaglandin endoperoxide) への経路で作用する Cyclooxygenase 活性を阻害し、Prostaglandin, Prostacyclin, Thromboxane 生成を抑制する。従って本剤は放射線照射後の組織に見られる炎症反応の諸相、血管拡張、血管収縮、血管透過性の亢進、血栓、走化性などを抑えると考えられる¹²⁾。このため、放射線照射で起こる骨髄抑制の防止や放射線性食道炎の予防目的での併用が研究されてきた。Pospisil ら¹³⁾、Kozubik ら¹⁴⁾、Nishiguchi ら¹⁵⁾は亜致死から致死線量の放射線照射を受けた動物で、Indomethacin が骨髄防護的に働くことを示したが、逆に Floersheim らは照射と Indomethacin の併用によるマウスの寿命の短縮を報告している¹⁶⁾。また、Northway ら¹⁷⁾、Nicolopoulou ら¹⁸⁾は Indomethacin を併用することで、放射線性食道炎を軽減できたと報告しており、障害を促進するのか防止するのか評価が難しい状態にある。この点に関する我々の検討では、10.5Gy 全身照射+100mg/kg の条件下では生存期間の延長は認めず、皮膚反応については10Gy+50 mg/kg の条件下ではむしろ反応が有意 ($p = 0.019$) に増感される結果となった。前述の諸報告に加えて本結果と関連する正常組織の増感についての報告を渉猟すると、Hair Follicle や Leg Contracture については増感を示さず、Jejunum Crypt Cell はわずかに増感し、造血組織は緩やかに防護することが示されている¹²⁾。こう

した組織別の反応性の違いから見て、皮膚に関してはわずかな増感を示すものと思われる。

さて本剤単独の抗腫瘍効果に関しては、Lynch¹⁹⁾、Panje²⁰⁾、Travisaniら²¹⁾はIndomethacin単独の腫瘍増殖抑制作用を報告している。我々の実験では、50mg/kgの本剤の投与が腫瘍増殖に抑制的に働くとの結果は得られなかった。この差異についてFurutaらは、ProstaglandinやThromboxaneなど、Cyclooxygenase触媒下の生成物を腫瘍がどの程度合成するかの能力にかかっていると説明している²²⁾。これから類推すると我々の使用したGreene's melanomaは上記生成物の合成能が低かったものと思われるが、これについての詳細は今後の検討に待たねばならない。

また本剤の放射線増感作用に関する今回の実験では、唯一Indomethacinのみが有意($p < 0.05$)な腫瘍組織の増感を10Gyの照射との併用で示した。このメカニズムについてFurutaらは(1) Tumor Associated MacrophageのIndomethacinによる減少効果、(2) 腫瘍細胞のG 2 + M phaseへの集積、(3) 腫瘍血流の改善に起因する酸素効果の増強などをあげている²³⁾。今回の実験が1回照射であったことから(2)は除外されるので、有意な増感の理由として(1)、(3)などの関与が考えられる。本実験結果や他の報告から総合的に判断して、適切な部位や腫瘍の治療においてIndomethacinを放射線と併用すればTGを高める可能性を有すると思われる。

Purine CompoundであるAllopurinolはキサンチンオキシダーゼを阻害し尿酸生成を減少させる機序により痛風の治療に用いられる薬剤である。本剤はNucleoside Analogであり、この故にAcyclovirやAzidothymidine(AZT)などと同様放射線増感剤の可能性を有するが、同時にFree Radical Scavengerの性質も有しており、放射線防護剤となる可能性も否定できない。今回の検討では本剤が15Gy+50mg/kgの条件下で腫瘍及び皮膚反応の増感剤として作用する傾向が見られたが($p=0.23$, $p=0.08$)、10.5Gy

全身照射による生存率の検討ではむしろ有意に防護的に働く結果が得られた。Floersheimらは我々とほぼ同じ条件下(10.5Gy+100mg/kg)でC 3 Hマウスを用いた全身照射実験を行い、Median Survival TimeがControl群の13日から薬剤併用群の3.0~4.5日($p=0.0001 \sim p < 0.0001$)に減少したと報告した¹⁶⁾。この結果と本報告の結果の差異について現時点で適切な説明を加えることはできないが、他は全く同じ条件下で動物のみがマウスとハムスターで異なっていた。文献によると小動物の骨髄死線量(LD50/30)はマウスでは5.2~6.4Gy(X線250kVp)、ハムスターは7~8Gy以上(X線200~2000kVp)とハムスターの方が骨髄死線量が高く²⁴⁾、動物種による骨髄の感受性の差が結果に現れた可能性が否定できない。

さて第4の薬剤RiboflavinはVitamin B2として繁用されているが、放射線増感剤としてリポートされたことはない。しかし眼の硝子体やレンズに対するPhotoinducedな障害を強める作用を有することが知られている^{25),26)}。この作用には活性酸素や、Hydroxy RadicalやHydrogen Peroxideなどが関与すると考えられており、Riboflavinと鉄の相互作用によるフリーラジカル生成過程の修飾が推測されている¹⁶⁾。

今回の結果では、10.5Gy全身照射によるハムスターの生存期間が本剤の100mg/kgの投与で有意に延長することが示された。これも前述のAllopurinolと同様Floersheimの報告と反対の結果となった。しかし、腫瘍ならびに皮膚反応の増感については15Gy照射では $p=0.17$, $p=0.39$ 、10Gy照射では $p=0.19$, $p < 0.001$ とグラフ上明らかな増感傾向が示されており、なかでも皮膚反応については有意差が認められる結果が得られ、本剤の放射線増感剤としての可能性が示された。

以上、文献的に放射線効果の増感の可能性が報告されている4剤について、照射後の(1)骨髄機能を指標とした生存率、(2)グリーンズメラノーマを用いた増殖曲線、(3)腫瘍周囲の皮膚反応につきハムスターで検討した。その

結果、有意な腫瘍の増感は、50mg/kgのIndomethacinに10Gyの照射を併用したときのみを観察されたが、有意差こそないもののRiboflavinについても増感剤としての可能性が示された。

正常組織への影響として、まず(1)の骨髄機能に関してはAcyclovirとIndomethacinはコントロールと差がなく(増感も防護もしない)、AllopurinolとRiboflavinは生存期間の有意な延長をもたらす(放射線防護剤として働く)ことが示された。また(3)の皮膚反応に関しては、15Gyと線量が増すとコントロールと併用群間の差が不明瞭になったが、10Gyの場合にはAcyclovir, Indomethacin, Riboflavinの3剤で有意な増感が観察された。

実験で使用した10Gy, 15Gyの二種類の線量のうち、腫瘍に対するIndomethacinの増感作用も10Gy照射群でのみ観察されており、一回照射の条件下では線量が多すぎると薬剤の増感効果が放射線単独の強い反応にマスクされてしま

う可能性が考えられる。

今後の検討課題として、腫瘍の種類を変えた場合の増感の有無や、分割照射におけるIndomethacinやRiboflavin増感作用の有無、および両薬剤を併用投与した場合の効果などについて検討し、TGの有無を確認した後に、本格的な臨床応用への可能性を模索したいと考えている。

謝 辞

稿を終えるに当たり、終始懇切なご指導を賜った川崎医科大学放射線治療学教室今城吉成教授、平塚純一講師に深く感謝致します。

なお本研究は日本私学振興財団私立大学等経常費補助金(高度化推進特別経費)大学院重点特別経費(学生分、1995年度)および平成7年度川崎医科大学プロジェクト研究費(7-712)の補助で行われた。

文 献

- 1) Wassermann TH, Stetz J, Phillips TL: Radiation therapy oncology group clinical trial of misonidazole. *Cancer* 47: 2382-2390, 1981
- 2) Chassagne D, Charreau I, Sancho-Garnier H, Eschwege F, Malaise EP: First analysis on tumor regression for the european randomized trial of etanidazole combined with radiotherapy in head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 581-584, 1992
- 3) Coleman CN, Buswell L, Noll L, Riese N, Rose MA: The efficacy of pharmacokinetic monitoring and dose modification of etanidazole on the incidence of neurotoxicity: results from a phase 2 trial of etanidazole and radiation therapy in locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 565-568, 1992
- 4) Coleman CN, Wassermann TH, Urtasun RC, Halsey J, Noll L, Hancock S, Phillips TL: Final report of the phase I trial of hypoxic cell radiosensitizer SR-2508 (etanidazole) radiation therapy oncology group 83-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 389-393, 1990
- 5) Greene HSN: A spontaneous melanoma in the hamster with a propensity for amelanotic alteration and sarcomatous transformation during transplantation. *Cancer Res* 18: 422-425, 1957
- 6) Hall EJ: Radiobiology for the radiologist. 4th ed, Philadelphia, Lippincott Company. pp165-181, 1994
- 7) Kinsella T, Mitchell J, Russo A, Morstyn G, Glatstein E: The use of halogenated thymidine analogs as clinical radiosensitizers: rationale, current status, and future prospects...non-hypoxic cell sensitizers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1399-1406, 1984
- 8) Kinsella T, Russo A, Mitchell J, Collins J, Rowland J, Wright D, Glatstein E: A phase I study of

- intravenous iododeoxyuridine as a clinical radiosensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 : 1941–1946, 1985
- 9) Frakas J, Pajak TF, Wassermann T, Marcial V, Davis L, Kramer S, Rotman M, Stetz : Failure of misonidazole-sensitized radiotherapy to impact upon outcome among stage III-IV squamous cancers of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 : 1155–1160, 1987
 - 10) Kim JH, Kim SH, Kolozsvary A, Brown SL, Kim OB, Freytag SO : Selective enhancement of radiation response of herpes simplex virus thymidine kinase transduced 9 L gliosarcoma cells in vitro and in vivo by antiviral agents. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4 : 861–868, 1995
 - 11) Sougawa M, Akagi K, Murata T, Kawasaki S, Sawada S, Yoshii G, Tanaka Y : Enhancement of radiation effects by acyclovir. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 : 1537–1540, 1986
 - 12) Michalowski AS : On radiation damage to normal tissues and its treatment II anti-inflammatory drugs. *Acta Oncologica* 33 : 139–157, 1994
 - 13) Pospisil M, Hofer M, Pipalova I, Viklicka S, Netikova J, Sandula J : Enhancement of hematopoietic recovery in gamma-irradiated mice by the joint use of diclofenac, an inhibitor of prostaglandin production, and glucan, a macrophage activator. *Exp Hematol* 20 : 891–895, 1992
 - 14) Kozubik A, Hofmanova J, Pospisil M, Netikova J, Hola J, Lojek A : Effects of drugs inhibiting prostaglandin or leukotriene biosynthesis on postirradiation haematopoiesis in mouse. *Int J Radiat Biol* 65 : 369–377, 1994
 - 15) Nishiguchi I, Furuta Y, Hunter N, Murry D, Milas L : Radioprotection of hematopoietic tissues in mice by indomethacin. *Radiat Res* 122 : 188–192, 1990
 - 16) Floersheim GL : Allopurinol, Indomethacin and Riboflavin enhance radiation lethality in mice. *Radiat Res* 139 : 240–247, 1994
 - 17) Northway MG, Libshiz H, Osborne BM, Feldman MS, Mamel JJ, West JH, Szwarc IA : Radiation esophagitis in the opossum : radioprotection with indomethacin. *Gastroenterology* 78 : 883–892, 1980
 - 18) Nicolopoulos N, Mantidis A, Stathopoulos E, Papaodysseas S, Kouvaris H, Papavasiliou C : Prophylactic administration of indomethacin for irradiation esophagitis. *Radiother Oncol* 3 : 23–25, 1985
 - 19) Lynch NR, Castes M, Astoin M, Salomon JC : Mechanism of inhibition of tumor growth by aspirin and indomethacin. *Br J Cancer* 38 : 503–512, 1978
 - 20) Panje WR : Regression of head and neck carcinoma with a prostaglandin-synthesis inhibitor. *Arch Otolaryngol* 107 : 658–663, 1981
 - 21) Travisani A, Ferretti A, Capuzzo A, Tomasi V : Elevated levels of prostaglandin E2 in yoshida hepatoma and the inhibition of tumor growth by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Cancer* 41 : 341–347, 1980
 - 22) Furuta Y, Hall ER, Sanduja S, Barkley Jr, Milas L : Prostaglandin production by murine tumors as a predictor for therapeutic response to indomethacin. *Cancer Res* 48 : 3002–3007, 1988
 - 23) Furuta Y, Hunter N, Barmley T Jr, Hall E, Milas L : Increase in radioresponse of murine tumors by treatment with indomethacin. *Cancer Res* 48 : 3008–3013, 1988
 - 24) 坂本澄彦, 佐久間貞行 : 医学のための放射線生物学…個体レベル : 97–100, 1985
 - 25) Silva E, Ugarte R, Andrade AM, Edwards M : Riboflavin-sensitized photoprocesses of tryptophan. *J Photochem Photobiol* 23 : 43–48, 1994
 - 26) Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti : Effects of visible-light irradiation in vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp Eye Res* 44 : 863–870, 1987