

放射線増感剤インドメタシンの分割照射における急性皮膚反応の評価

紺野 勝信, 岩井 一訓, 植田 佳海
栗山 明子, 渡辺 孝介, 今城 吉成

Evaluation of Acute Skin Reaction in Using Indomethacin as Radiosensitizer to Fractionated Irradiation

Katsunobu KONNO, Kazunori IWAI, Yoshimi UEDA,
Akiko KURIYAMA, Kousuke WATANABE and Yoshinari IMAJOU

キーワード：インドメタシン, 放射線増感剤, 皮膚

概 要

インドメタシンは非ステロイド系抗炎症剤として安全が確認され、臨床に使用されており、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）が報告されている。この薬剤について、皮膚反応を指標とした正常組織に対する放射線障害作用の影響の有無を分割照射法で検討した。シリアンゴールデンハムスターを用い、照射30分前にインドメタシンを腹腔内投与して分割照射を実施、照射単独群との皮膚反応を比較した。その結果、5.0 Gy×4回照射群、6.5 Gy×4回照射群共に薬剤投与群と照射単独群の間に有意差は認められなかった（ $p=0.57$, $p=0.26$ ）。理想的な放射線増感剤は正常組織をなるべく増感させないという観点から、インドメタシンは放射線増感剤として放射線治療に適用され得る可能性が示唆された。

1. 緒 言

放射線増感剤とは、放射線と同時に投与された時、その致死作用を強める、化学的または薬学的物質をいう。実用的に放射線増感剤を用いるためには、腫瘍と正常組織との間に反応差 differential response がなければならない。すなわち正常組織よりも腫瘍をより効果的に増感させる必要がある。しかし残念ながら現在までに見い出されてきたほとんどの放射線増感剤は反応差を示さないために、放射線治療に実用化されるに至っていない。その原因の多くは薬剤の毒性が強いため、あるいは化学的薬理的に不安定なためであった¹⁾。

田村²⁾は他の薬効で安全に使用されている薬剤の中から、放射線増感効果の可能性のあるインドメタシンについて、実験腫瘍に対する放射線増感効果と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を調べた。シリアンゴールデンハムスターに移植したグリー

ズメラノーマを用いた実験で、照射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（10 Gy 照射群 $P < 0.05$ ）。また、皮膚反応については15 Gy 照射群では有意差を認めなかったが（ $P = 0.67$ ）、10 Gy 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。したがって田村は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を示唆した。しかし田村の実験での放射線照射は1回のみであった。

今回、臨床の放射線治療に近い多数回分割照射法で、インドメタシンの皮膚反応を指標とした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。

2. 実験材料と方法

(1) 実験動物

用いた実験動物は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106～126gであった。

（平成13年9月6日受理）

川崎医療短期大学 放射線技術科

Department of Radiological Technology, Kawasaki College of Allied Health Professions

(2) 薬 剤

インドメタシン (Indomethacin, 和光純薬社製) は 1 N 炭酸水素ナトリウム液で溶解の後, 2 N 塩酸で pH を調整した. 投与液量は 5 mg/ml の濃度に調整し, 投与量 10mg/kg の腹腔内投与を行った. 照射単独群には生理的食塩水を薬剤投与群と同容量投与した.

(3) 放射線照射

照射装置は Linac (三菱電機社製) を使用し, 6 MeV 電子線 (SSD=110cm, 照射野 3 cm ϕ , 線量率 400 cGy/min) で行った. 線量測定は RAMTEC 1000 線量計 (東洋メディック社製) を用い, フラット型電子線用チェンバー (PTW 社製) で行った.

(4) 皮膚反応の計測

皮膚反応は照射後隔日に動物背部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.

(5) 統計的解析

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 ranksum test) で行った.

(6) 実験方法

インドメタシンの 10mg/kg を腹腔内投与した 30 分後に 0.1~0.2ml のネブタール麻酔を行い, ハムスターを伏臥位でアクリル台に固定し, 照射部位はハムスター

背部を剃毛して, 直径 3 cm の円範囲とした. 背部の正常皮膚照射部位以外は鉛板で遮蔽して電子線局所照射を行った. 照射は週 2 回で 2 週間, 合計 4 回の分割照射を行い, 以後隔日に 1 ヶ月間の皮膚反応を観察し, SRS (Table 1) で評価した.

3. 結 果

実験は 1 回の分割照射線量を決定するために小数のハムスターを用いた予備実験と, 予備実験の結果を受けてさらに動物数を増やした本実験を行った. 予備実験では 4 群の分割照射, すなわち 5.0 Gy \times 4, 5.5 Gy \times 4, 6.0 Gy \times 4, 6.5 Gy \times 4 とし, 各分割照射群における照射単独群, 薬剤投与群にハムスター 2 匹ずつ計 16 匹で検討を行ない結果を Figure 1 に示した. 各分割照射群の違いによるインドメタシンの皮膚反応を指

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

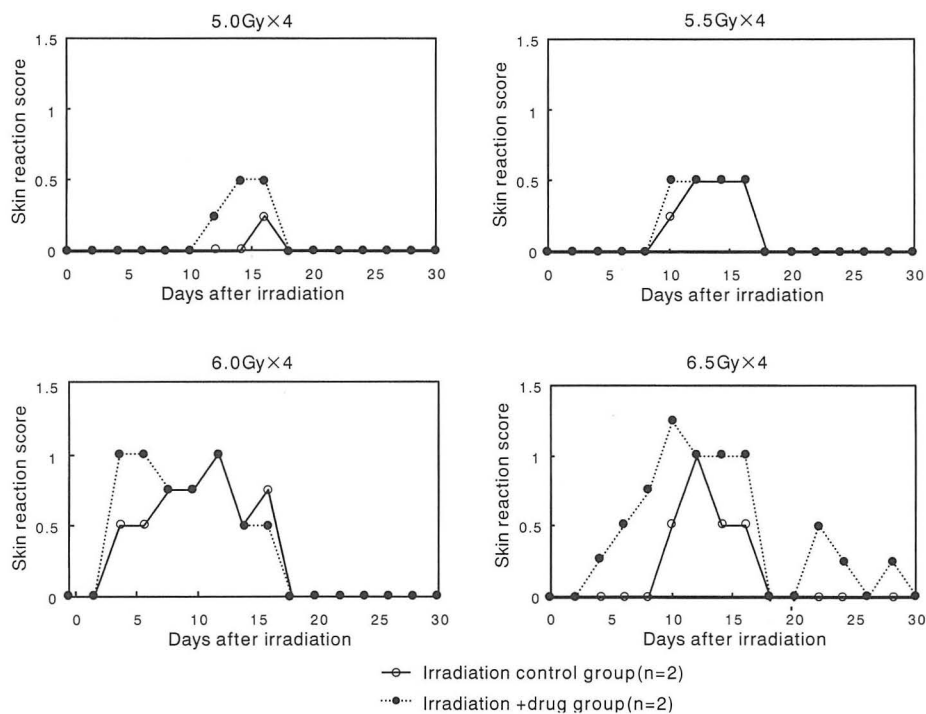


Fig. 1 Acute skin reaction results after Indomethacin administration and fractionated irradiation

標とした正常組織に対する障害の増強効果は、5.5 Gy×4群ではほとんどなく、5.0 Gy×4群と6.0 Gy×4群では若干の効果があり、そして6.5 Gy×4群では増強効果があると思われた。そこで線量の小さい5.0 Gy×4群と大きい6.5 Gy×4群につき、さらに動物数を増やした本実験を行うことにした。

本実験では2群の分割照射、5.0 Gy×4と6.5 Gy×4を用いた。各分割照射群における照射単独群、薬剤

投与群のハムスター数を5.0 Gy×4群では6匹ずつ計12匹、6.5 Gy×4群では8匹ずつ計16匹、総計28匹で検討を行ない結果を Figure 2と Figure 3に示した。5.0 Gy×4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 ($p=0.57$)、同様に6.5 Gy×4群における両群間でも有意差は認められなかった ($p=0.26$)。

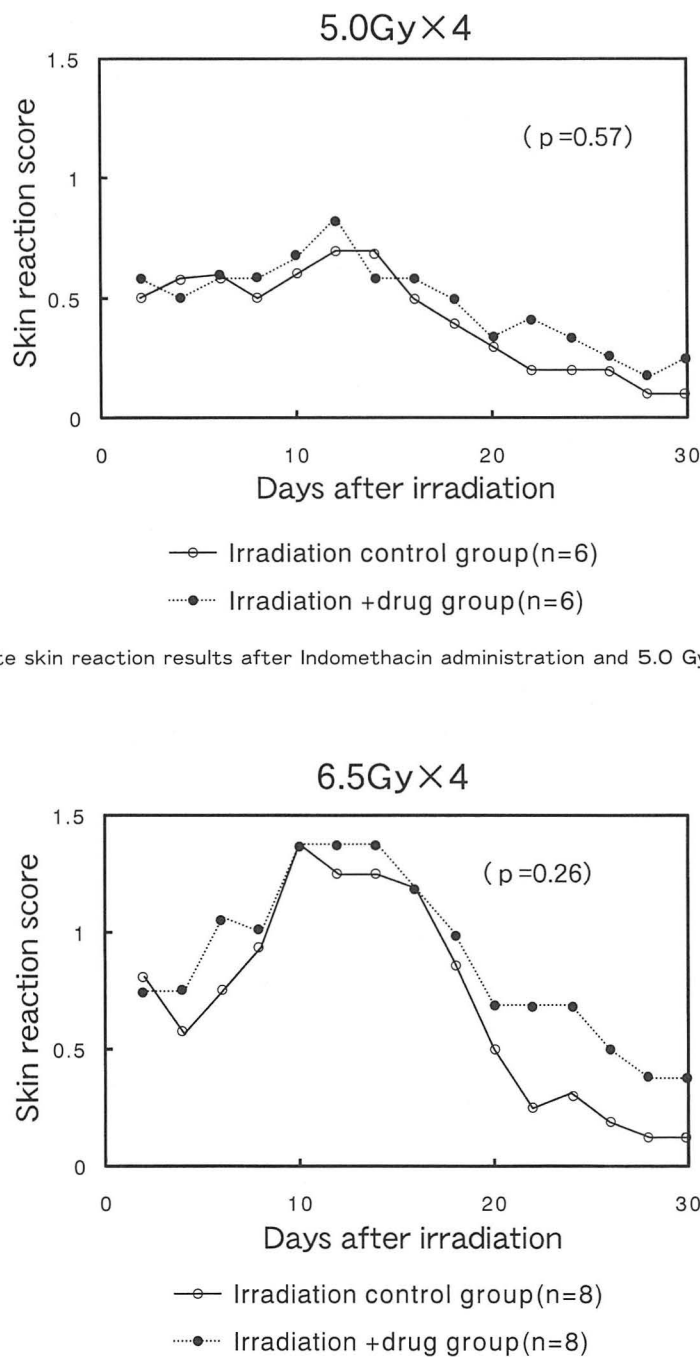


Fig. 2 Acute skin reaction results after Indomethacin administration and 5.0 Gy×4 irradiation

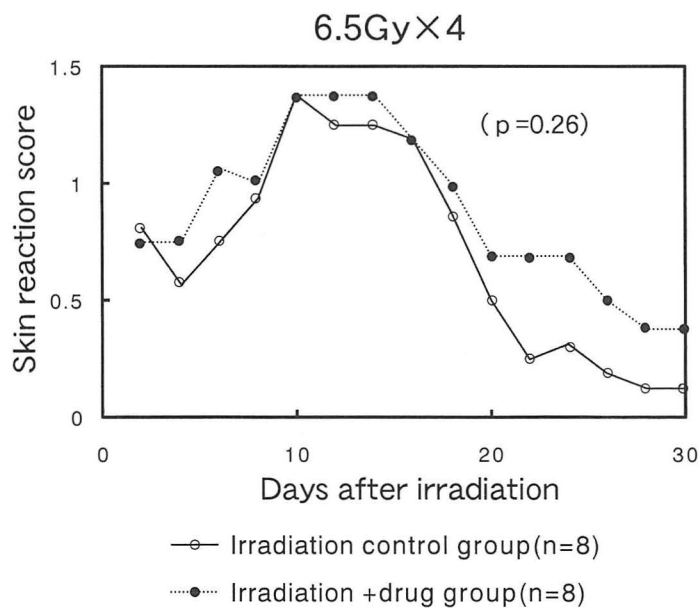


Fig. 3 Acute skin reaction results after Indomethacin administration and 6.5 Gy×4 irradiation

4. 考 察

必須脂肪酸のひとつであるアラキドン酸からは多様なホルモン様作用をもつ生理活性物質、プロスタグランジン (9~10種類), トロンボキサン (2種類), ロイコトリエン (5種類) が合成される。これらは血圧上昇あるいは降下作用, 血小板の凝集促進あるいは阻害, 胃腸官の運動亢進, 気管支や子宮の収縮, 血管透過性の亢進, 白血球の遊走や凝集の促進などの多彩な作用をもち, それらが合成される各細胞組織臓器の働きを調節していると考えられている³⁾。

放射線照射はこれらアラキドン酸誘導体であるエイコサノイド(プロスタグランジン, Prostacyclin, トロンボキサン, ロイコトリエン)の量を上昇させる。そして非ステロイド系抗炎症剤であるインドメタシンはアラキドン酸から PGH (prostaglandin endoperoxide) への経路で作用するシクロオキシゲナーゼ活性を阻害しプロスタグランジン, Prostacyclin, トロンボキサン生成を抑制する。従ってインドメタシン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ている⁴⁾。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。Nishiguchi ら⁵⁾は亜致死から致死線量の放射線を受けた動物で, インドメタシンが骨髄防護的に働くことを示した。また, Northway ら⁶⁾はインドメタシンを併用することで, 放射線性食道炎を軽減できたと報告している。Song ら⁷⁾はモルモットのわき腹にβ線照射した後に皮膚血管の透過性が上昇するのが見られるが, インドメタシンにより軽減されることを認めた。しかし, 逆に Floersheim ら⁸⁾は照射とインドメタシンの併用によるマウスの寿命の短縮を報告している。田村²⁾は10.5 Gy 全身照射+100mg/kg投与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10 Gy+50mg/kgの条件下では反応が有意に (P=0.019) 増感され, 15 Gy+50mg/kgの条件下では有意差を認めなかった (P=0.64)。また, 正常組織別のインドメタシンの増感効果は, 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, 造血組織は緩やか防護することが示されている⁴⁾。このようにインドメタシンは放射線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。

皮膚反応に関する我々の検討では, (5.0 Gy+10mg/

kg)×4 と (6.5 Gy+10mg/kg)×4 の分割照射で共に有意な増感は認められなかった (P=0.57, P=0.26)。この結果に関して, 放射線の分割照射は1回大線量照射に比べ, ある一定の正常組織障害を起こす線量と比較すればより多くの線量を必要とする, 線量を何回かに分割投与することは, 全治療期間を十分に長くとれば, 分割間に起こる修復と細胞の再増殖のために正常組織障害を少なくする¹⁾, という分割照射の基本的考えと矛盾することはない。今回, 臨床の放射線治療に近い分割照射でインドメタシンの皮膚反応を指標とした正常組織に対する障害の増強効果を検討したが, 増強効果は認められなかった。放射線増感剤は腫瘍と正常組織との間に反応差がなければならず, 正常組織はなるべく増感させないで腫瘍をより効果的に増感させる必要がある。この放射線増感剤の基本的考えからして, 今回の我々の結果はインドメタシンの放射線増感剤として放射線治療に適用され得る可能性を示した。

今後の課題としては, 腫瘍組織に対するインドメタシンの分割照射における放射線増感効果を検討することである。

5. 謝 辞

稿を終えるにあたり, 本研究においてご協力下さった川崎医科大学放射線治療学教室の平塚純一助教授, 山本美貴子研究補助員, 同大学附属病院中央放射線部の久保田壽一主任技師, 長瀬尚巳副主任技師, 成廣直正技師, 川崎医療短期大学の林明子助手ならびに動物飼育などでご協力下さった同大学医用生物センターの諸氏に深謝致します。

文 献

- 1) Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist, 4th ed, Philadelphia: Lippincott Company, pp. 165-181, 1994.
- 2) 田村博文: 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, 川崎医学会誌23: 99-112, 1997.
- 3) 中島邦夫, 柏俣重夫, 樋廻博重: 新化学入門, 東京: 南山堂, pp. 121-123, 1998.
- 4) Michlowski AS: On radiation damage to normal tissues and its treatment anti-inflammatory drugs, Acta Oncologica. 33: 139-157, 1994.
- 5) Nishiguchi I, Furuta Y, Hunter N, Murry D, Milas L: Radioprotection of hematopoietic tissues in mice by indomethacin, Radiat Res. 122: 188-192, 1990.
- 6) 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.
- 7) Song CW, Drescher JJ, Tabachnick J : Effect of anti-inflammatory compounds on beta-irradiation-induced increase in vascular permeability, Radiat Res. 34 : 616—625, 1968.
- 8) Floersheim GL : Allopurinol, Indomethacin and Riboflavin enhance radiation lethality in mice, Radiat Res. 139 : 240—247, 1994.

