



## 放射線療法における化学療法の作用機序について

長澤 慎介<sup>1)</sup>, 鈴木 弦<sup>2)</sup>, 勝盛 哲也<sup>1)</sup>

1) 済生会滋賀県病院 放射線科 2) 京都府立医科大学 放射線科

論文受付 2017年 2月28日

論文受理 2017年 3月29日

### 抄 録

強力ながん治療法である化学放射線療法は、現在様々ながんで用いられている。本稿では、実臨床で用いることの多い薬剤に関して、放射線に対する増感効果の機序等を概説した。併せて、化学放射線療法の歴史や今後の展望を述べた。

### 化学放射線療法の背景

高い抗腫瘍効果を得るために放射線療法と化学療法を組み合わせる化学放射線療法 (Chemo Radio Therapy: CRT) は近年の放射線照射や化学療法の技術向上および高齢化社会に伴い、ますますその重要性を高めている。事実、当院においても CRT の件数は年々増えつつある (図1)。しかし、そのCRTに関する研究は臨床研究を主体としているのが現状である<sup>1)</sup>。CRT の分子生物学的な基礎実

験データはほとんどなく、抗腫瘍効果の増感機序には未解明な部分が多い。また臨床では、予め定められた CRT のレジメンから外れた場合、放射線療法と化学療法のタイミングや組み合わせについての疑問を聞くことが多い。

そのため基礎実験データが不十分の中ではあるが、実臨床で用いることの多い薬剤に関して、放射線に対する増感効果の機序や放射線照射と薬剤投与のタイミングまたは組み合わせについてまとめた。



図1 当院のCRT件数  
CRT件数は年々増加傾向にある

## 化学放射線療法の歴史

シスプラチンの放射線増感作用は1971年に初めて報告された<sup>2)</sup>。1972年には白血病に対するシクロフォスファミドのCRTが報告されている。

初期のCRTは、例えば頭頸部領域では万策尽きた患者への治療として施行されており、結果も放射線療法(Radio Therapy: RT)単独や手術に大きく劣っていた。そもそも当時のRTはX線単純写真を元にした照射法のため腫瘍への精度が低く、有害事象が治療効果を上回っていた。

1980年代、3次元放射線治療計画装置が開発され腫瘍への照射精度が高まると、CRTの成績も向上を見せ始める。

1990年代に入ると、食道癌Stage Iに対してCRTと手術とで全生存率に差がないという報告や、頭頸部癌に対するCRTの全生存率がRT単独の成績をはるかに上回るという報告が出始めた。

2000年代では、分子標的薬が登場し放射線治療との併用(Bio Radio Therapy: BRT)が実臨床上で研究され始める。

抗EGFR抗体であるセツキシマブ登場以前は、頭頸部癌においてEGFRの発現は放射線抵抗性を有する予後不良因子であり、その局所制御率は惨憺たるものだった。2006年、放射線治療に対するセツキシマブの上乗せ効果が示された。これは分子標的治療薬の放射線増感効果を示した初めての報告である<sup>1)</sup>。セツキシマブ+RTによって、EGFRの発現は頭頸部癌の予後不良因子ではなくなりつつある。

現在も多くの分子標的薬が開発中であり、今後分子標的薬を併用したBRTはますます盛んになっていくものと思われる。

### 放射線療法に対する化学療法の増感機序

CRTの目的は、全身療法である化学療法で局所療法であるRTを補完するというものもあるが、第一義は薬剤の放射線増感効果によって抗腫瘍効果を高めることである。一方で、化学療法の併用は正

常組織への影響も増強するため、とくに広範囲に照射する際には有害事象のリスクが格段に高くなる。事実、進行肺癌や食道癌に対する同時併用化学放射線療法で線量増加をした結果、有害事象の増加により成績が低下したことが報告されている<sup>3,4)</sup>。

化学療法による放射線増感効果の分子生物学的な機序については依然として分かっていないことが多いが、以下に各種薬剤のおよその増感機序や投与スケジュールについて述べた。

放射線療法と化学療法の相加/相乗効果の評価方法については、Isobologramを利用した方法<sup>5)</sup>や、Combination Index: CIを用いる方法<sup>6)</sup>がある。

なお、RTに併用される化学種は細胞毒性を有する濃度以下でも放射線増感効果を有することが多い。

### 各薬剤の増感機序や投与スケジュール

- シスプラチン：CDDP ~ プラチナ製DNA修復/複製阻害薬  
《増感機序》

CDDPによる放射線増感の作用機序についてはin vitroの研究から大きく分けて2つ提案されている。

- A：放射線によるDNA損傷がCDDPによって固定化もしくは修復阻害される(図3)。
- B：遷移金属化合物であるCDDPの存在下で電離放射線が照射されることによって、フリーラジカルを含めた各種化学反応が促進される(図4)。

なお、CDDP以外のPt製剤でも同様の増感作用があること<sup>6)</sup>、放射線照射直前のCDDP投与レジメンで最も増感効果が高まること<sup>5,7)</sup>などからBの作用機序が主体であることが示唆される。

### 《投与スケジュール》

増感機序から、CDDPの投与は放射線治療の直前(~1hr前)が推奨される。実際のCDDP併用CRTでは、1回/weekで当日の放射線治療前に投与される。

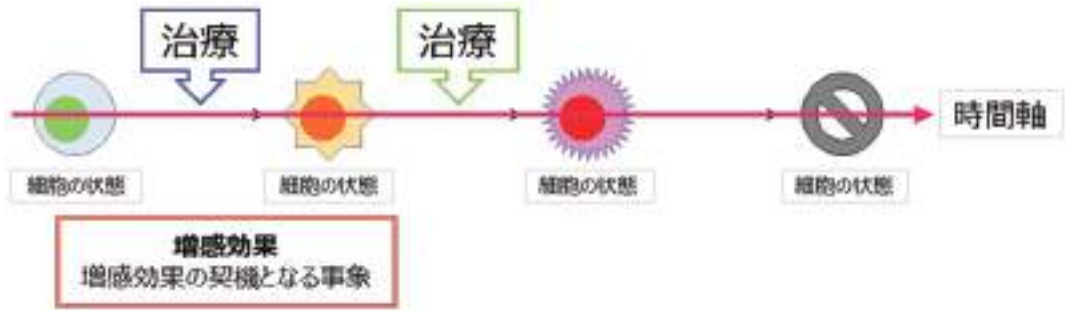


図 2

RTと薬剤投与の順番や増感機序を時系列で示す



図 3 RT後にCDDP投与

RTによるDNAの障害がCDDPによって修復阻害される

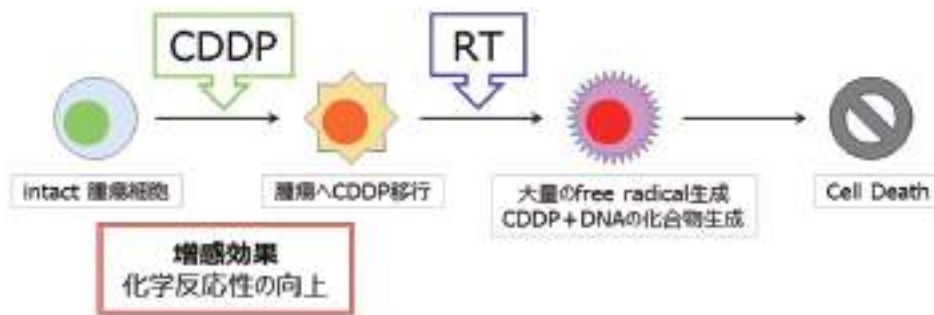


図 4 CDDP投与後にRT

RTによって化学反応性が増したプラチナ化合物がDNAを直接/間接的に障害する

《現在適応となる主な疾患》

頭頸部癌，食道癌，肺癌，子宮癌，神経芽腫，尿路上皮癌，骨肉腫

- 5-FU, カペシタビン ～ピリミジン系代謝拮抗薬 《増感機序》

放射線増感機序のkey stepは、5-FUによる細胞周期S期 check point の異常にある。

In vitroの研究から、5-FUによって正常にDNAが複製されず、次ぐ放射線によるDNA損傷の修復ができなくなると提案されている<sup>8)</sup>(図5)。なお、5-FUには、単独の抗腫瘍効果が高いほど

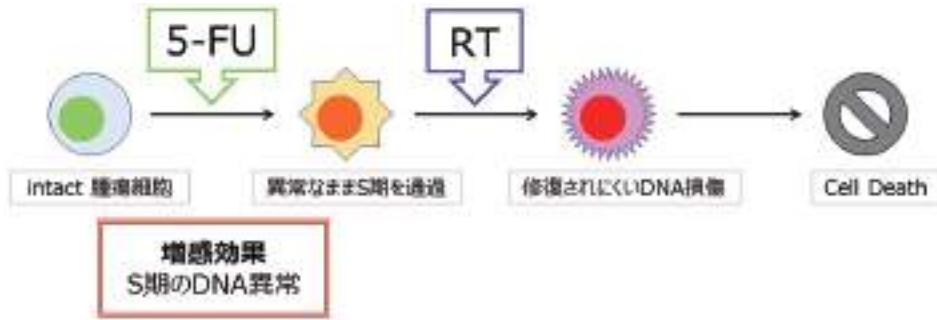


図5 5-FU投与後にRT

5-FUによる細胞周期異常が、RTによるDNA障害からの修復に影響を及ぼす

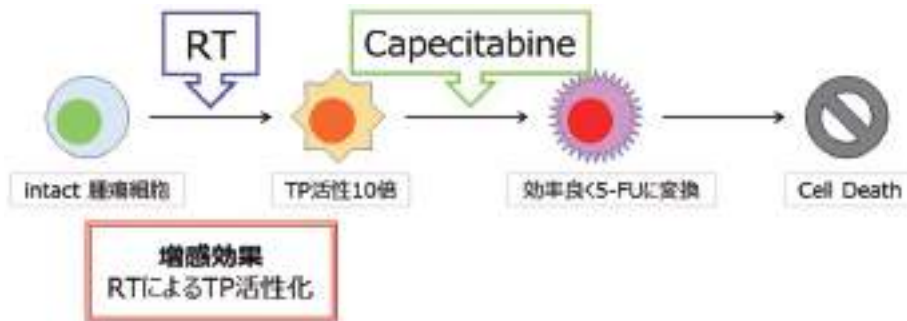


図6 RT後にカペシタピン投与

RTによって代謝酵素が活性化し、カペシタピン → 5-FUへの変換が効率よく起きる

放射線増感効果も高くなるという特徴がある<sup>9)</sup>。5-FUは放射線抵抗性のS期に効くという相加効果も有する。

5-FUのプロドラッグであるカペシタピンはThymidine Phosphorylase: TPによって5-FUに代謝される。このTPは放射線照射によって腫瘍細胞で多量に誘導(in vitroではRT後7日前後)される<sup>8,11)</sup>。多量に誘導されたTPによって、カペシタピン → 5-FUの変換が効率よく行われる(図6)。なお、TPの誘導は抗EGFR抗体によっても行われる<sup>8)</sup>。

《投与スケジュール》

増感機序から、5-FUの投与は放射線治療の前が推奨される。また、5-FUは初回通過効果が高いことから、持続投与もしくは連日の服薬が望ましい。実際の5-FU併用CRTでも、放射

線治療期間中に連日の内服が行われている。

《現在適応となる主な疾患》

頭頸部癌、食道癌、肺癌、膵癌、結腸/直腸癌、子宮癌

- イリノテカン：CPT-11 ～トポイソメラーゼ阻害薬

《増感機序》

増感機序としては2種類提案されている<sup>8)</sup>。

A：まず放射線によってDNAの1本鎖切断部位が多数生じることが増感作用のkey stepになる。次いでCPT-11投与によってS期にDNAの2本鎖切断を起こして細胞死になると想定されている。また、放射線抵抗性のS期に対しCPT-11が著効することも相加効果として増感作用に挙げ

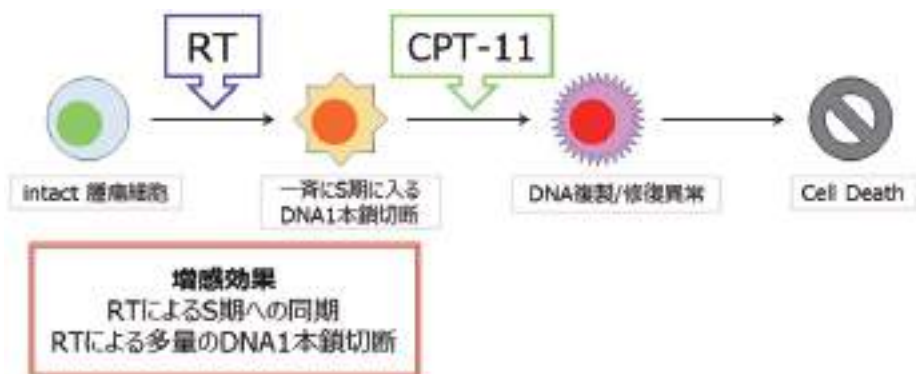


図7 RT後にCPT-11投与

RTによってS期への同期や多数のDNA障害が生じ、CPT-11の薬効が増す

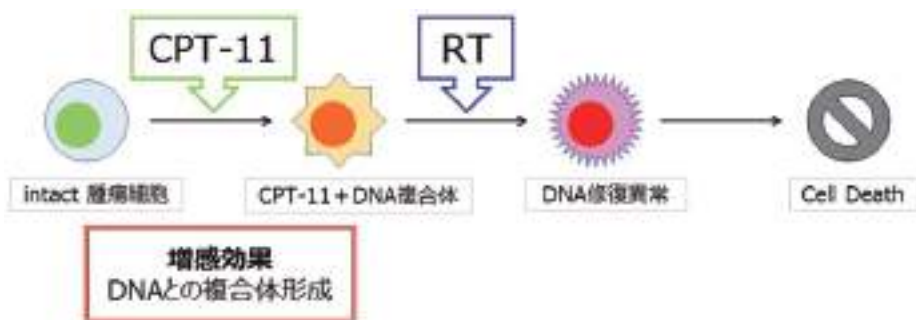


図8 CPT-11投与後にRT

CPT-11が結合したDNAは、RTによって障害されると修復されにくい

られる (図7)。

B: CPT-11後に放射線照射することによって、CPT-11と結合したDNAの修復異常を起こさせる (図8)。

《投与スケジュール》

作用機序から、放射線治療の前後どちらの投与でも増感効果があると考えられる。実際のCPT-11併用CRTでは1回/weekで当日の放射線治療前または後に投与される。

《現在適応となる主な疾患》

肺癌、胃癌、結腸/直腸癌、子宮頸癌、有棘細胞癌

●ゲムシタピン～ピリミジン系代謝拮抗薬

《増感機序》

ゲムシタピンは投与後、3段階でリン酸化され活性を持つ。このうち、2段階目のdFdCDPによるリボヌクレオチド還元酵素の阻害がその後のRT増感作用のkey stepとなる<sup>9,11)</sup> (図9)

《投与スケジュール》

In vivoの報告では、ゲムシタピン投与してから24-60hrs後の放射線治療で最も高い増感作用が得られている<sup>11)</sup>。さらに、増感効果はゲムシタピンの投与頻度: 1回/weekより2回/weekの方が高い<sup>11)</sup>。

実際のゲムシタピン併用CRTは、例えば手術不能肺癌に対して1回/weekで当日の放射線

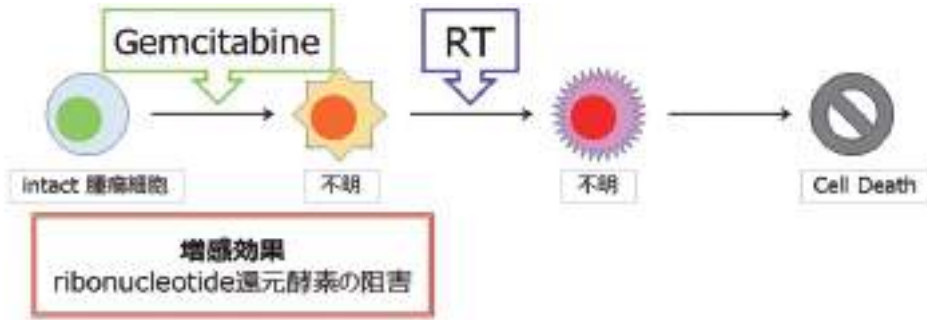


図9 ゲムシタピン投与後にRT

ゲムシタピンによるリボヌクレオチド還元酵素の阻害がその後のRT増感効果のkeyとなるが詳細は不明

治療前または後に投与される。ただし、現時点では具体的なレジメンについてのコンセンサスは得られていない<sup>12)</sup>。

宮頸癌に対して1回/weekで当日の放射線治療前または後に投与する報告がある<sup>13)</sup>。

《現在適応となる主な疾患》

《現在適応となる主な疾患》

非小細胞肺癌（※胸部へ放射線治療する場合は放射線治療との併用は禁忌）、膵癌、尿路上皮癌

頭頸部癌，非小細胞肺癌，食道癌，子宮体癌

●ドセタキセル ～微小管阻害薬

●セツキシマブ ～抗EGFR抗体

《増感機序》

《増感機序》

ドセタキセルには微小管脱重合阻害作用によって細胞分裂周期をG2/M期に留める効果がある。G2/M期はG1/S期に比べ、放射線感受性が2.5倍あるとされている（図10）。

セツキシマブの増感効果は基礎的実験によって以下のように考察されている<sup>14)</sup>。

A：セツキシマブを投与すると何らかの仕組みでDNA-PK（※1）の機能が喪失/減弱する。するとSLDR/PLDR（※2）の機構不全が生じ、次ぐRTによるDNA損傷の修復ができず細胞死に至る（図11）。

B：RT後には増殖因子の需要が高まる（※3）ため、セツキシマブによるEGF系の阻害が効率良く生じる（図12）。なお、セツキシ

《投与スケジュール》

増感機序からは、放射線治療前の投与が推奨される。実際のドセタキセル併用CRTでは、子

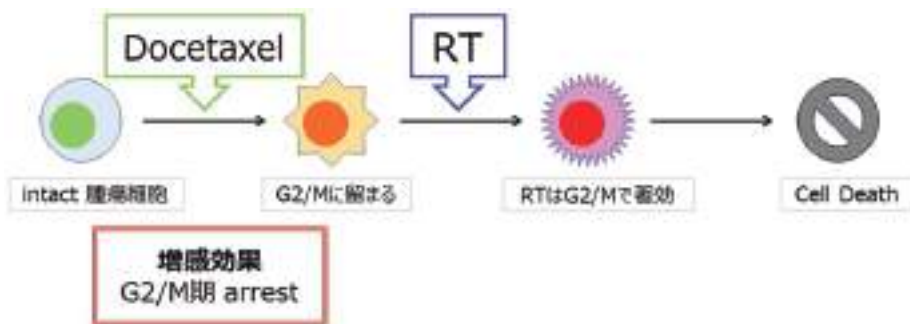


図10 ドセタキセル投与後にRT

ドセタキセルによって細胞周期がG2/M期に留まる。RTはG2/M期に著効する

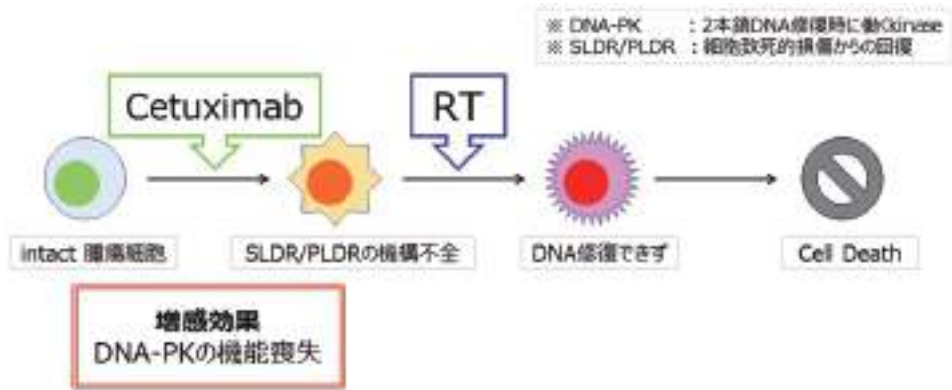


図11 セツキシマブ投与後にRT

セツキシマブによってDNA修復酵素が阻害され、RTによるDNA障害の修復ができなくなる

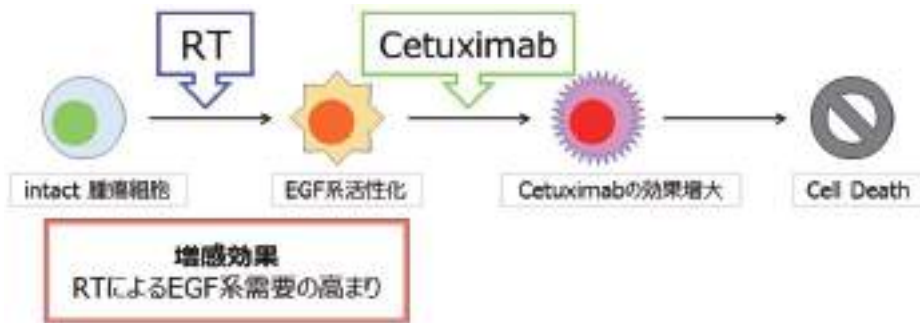


図12 RT後にセツキシマブ投与

RTによってEGF系が活性化するため、セツキシマブの薬効が増す

マブは腫瘍の血管新生抑制作用も有する。

C：セツキシマブの投与でG0/G1期での細胞周期停止が起きる。すると放射線抵抗性であるS期の細胞数が減る。

- ※ 1：2本鎖DNA修復時に働くkinase
- ※ 2：RTによる細胞致死的損傷からの回復
- ※ 3：増殖因子がSLDR/PLDRを誘導/促進するため

《投与スケジュール》

作用機序から放射線治療の前後どちらの投与でも増感効果があると考えられる。

実際のセツキシマブ併用BRTでは、頭頸部癌に対して1回/weekで当日の放射線治療の前または後に投与される。

《現在適応となる主な疾患》

頭頸部癌、結腸/直腸癌

●ゲフィチニブ～EGFRチロシンキナーゼ阻害薬

《増感効果》

ゲフィチニブの増感効果は基礎実験によって以下のように考察されている。

A：RTによって、細胞分裂の促進因子(MAPK経路)が活性化し、アポトーシスも抑制される(PI3K-Akt経路)。それら放射線抵抗性を示す因子はEGFRリン酸化経路に属するため、ゲフィチニブによって抑制可能である<sup>15)</sup>(図13)。

B：ゲフィチニブの投与でG0/G1期での細胞周期停止が起きる、すると放射線抵抗性



図13 RT後にゲフィニチブ投与

RTによって放射線抵抗性を示す経路が活性化するが、ゲフィニチブによってアポトーシスが促進される

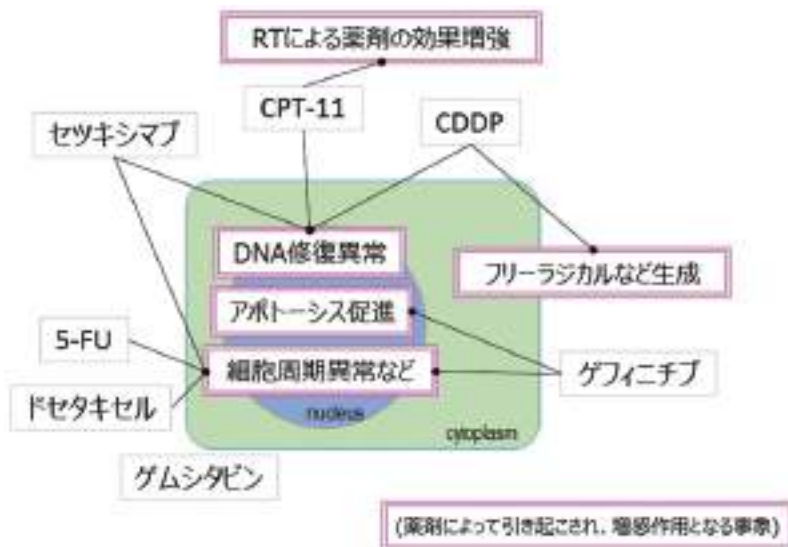


図14 各薬剤の放射線増感効果まとめ

増感効果の直接的な原因となる事象をまとめた

であるS期の細胞数が減る<sup>16)</sup>。

については臨床試験が行われている<sup>1)</sup>

《投与スケジュール》

作用機序から主に放射線治療後の投与で増感効果があると考えられる。

実際には、ゲフィニチブ併用BRTの一般的なコンセンサスはなく、慎重に併用するようにと勧告されている。

今後の展望

これまで既存の抗癌剤について述べてきたが、癌に対する知見が深まるにつれ新規薬剤の開発とそれら新規薬剤と放射線治療を組み合わせる可能性がいくつか考えられる。

《現在適応となる主な疾患》

非小細胞肺癌（遠隔再発の頭頸部扁平上皮癌

《腫瘍の微小環境に応じた治療法の模索》

腫瘍組織はその血管構築や血液灌流が正常組織

と著しく異なり、その不均一性も非常に高い<sup>17,18)</sup>。

その異常な血管構築や炎症により腫瘍組織では血管透過性が著しく亢進し、高分子や微粒子が血管から流出しやすい。加えてリンパ系が発達していないため、腫瘍組織に到達した物質は蓄積する。

このような特性をEPR (Enhanced Permeability and Retention: 透過と滞留の促進) 効果といい、がん細胞に対する受動的ターゲティングを行う上で重要な因子となっている。

EPR 効果を利用した Drug Delivery System によって、放射線増感剤を腫瘍組織局所に集めてCRTの効果を高める工夫が考えられる。

《晩期障害を減らすことによって、腫瘍への治療強度を上げられる可能性》

放射線の線量（すなわち治療強度）を決定するのは正常組織の放射線耐容線量である。そのため正常組織の耐容線量の問題さえクリアすれば、腫瘍組織への治療強度を上げられることになる。

正常組織の耐容線量を越えると問題となる事象に晩期障害があるが、その本体は細胞の『老化』である。『老化』とはここでは“不可逆な障害”を意味する。

その老化細胞を積極的にアポトーシスへ誘導する薬剤としてダサチニブ（チロシンキナーゼ阻害薬）とケセルチン（フラボノイド）が知られている。

これら薬剤を使った研究として、マウス下肢に放射線照射を行い有害事象である筋肉の機能障害を起こさせたところにダサチニブとケセルチンを投与すると歩行能力が改善するという報告がある<sup>19)</sup>。これを利用すれば正常組織への晩期障害を減らすことによって、腫瘍への治療強度を上げられる可能性がある。

ただし RT との同時併用にすると腫瘍に対する治療効果が減弱してしまう可能性が0ではない点に注意が必要となる<sup>20)</sup>。

## ま と め

CRT の抗腫瘍効果について分子生物学的な機

序は未解明な点が多い。しかし CRT はがん治療として有効な選択肢である。今後も既存の抗瘍剤に留まらず、分子標的薬やその他の化学種と放射線治療を併用する治療法はますます進化していくと考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) 北原, et al: 新規薬剤 (主として分子標的薬) と放射線の相互作用に関して. JASTRO NEWS-LETTER vol.101
- 2) Marino N (編者): Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy: Proceedings of the Fifth International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy Abano, Padua, ITALY -June 29-July 2, 1987
- 3) Minsky BD, et al: INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 2002 Mar 1; 20 (5): 1167-74.
- 4) Bradley JD, et al: Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage III A or III B non-small-cell lung cancer (RTOG0617): a randomised, two-by-two factorial phase3 study. Lancet oncol 2015;16: 187-199.
- 5) Steel GG, et al: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979 Jan; 5(1): 85-91.
- 6) Joseph R, et al: Chemotherapy: Synergism and Antagonism, Encyclopedia of Cancer, 1996, Academic Press, Inc.
- 7) Butler J, et al: The Radiation Chemistry of

- Some Platinum-Containing Radiosensitizers and Related Compounds. *Radiat Res.* 1985 Apr; 102(1): 1-13.
- 8) Wilson GD, et al: Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol.* 2006 Jan; 16(1): 2-9.
  - 9) Byfield JE, et al: 5-Fluorouracil radiation sensitization--a brief review. *Invest New Drugs.* 1989 Apr; 7(1): 111-6.
  - 10) Hennequin C, et al: Biological basis for chemoradiotherapy interactions. *Eur J Cancer.* 2002 Jan; 38(2): 223-30.
  - 11) Lawrence TS, et al: The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol.* 2003 Jan; 13(1): 13-21.
  - 12) 肺癌診療ガイドライン2013年版, pp.111-112
  - 13) Alvarez EA, et al: A phase I study of docetaxel as a radio-sensitizer for locally advanced squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 May; 113(2): 195-9.
  - 14) Huang SM, et al: Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 2000 Jun; 6(6): 2166-74.
  - 15) Taira N, et al: Gefitinib, an epidermal growth factor receptor blockade agent, shows additional or synergistic effects on the radiosensitivity of esophageal cancer cells in vitro. *Acta Med Okayama.* 2006 Feb; 60(1): 25-34.
  - 16) Lin HQ, et al: Prediction of synergistic anti-tumour effect of gefitinib and radiation in vitro. *Anticancer Res.* 2011 Sep; 31(9): 2883-8.
  - 17) Vaupel P: Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2004 Jul; 14(3): 198-206.
  - 18) Hendrix MJ, et al: Cancer: An extravascular route for tumour cells. *Nature.* 2015 Apr 16; 520(7547): 300-2.
  - 19) Zhu Y, et al: The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell.* 2015 Aug; 14(4): 644-58
  - 20) Baro M, et al: Dasatinib worsens the effect of cetuximab in combination with fractionated radiotherapy in FaDu- and A431-derived xenografted tumours. *Br J Cancer.* 2014 Sep 23; 111(7): 1310-8.