The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	人癌の倍加時間についての臨床的研究
Author(s)	菅原, 正
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(2), p. 103-110
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14778
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

人癌の倍加時間についての臨床的研究

自治医科大学放射線科（主任　大沢　忠教授）
菅　原　　正

（昭和50年8月6日受付）
（昭和50年10月27日最終原稿受付）

Clinical Study on Volume-Doubling Time of Human Malignant Tumors

(The difference of radiation effect according to the different fractionation)

Tadashi Sugawara
Department of Radiology, Jichi Medical School
(Director: Prof. T. Ohsawa)

Research Code No.: 600

Key Words: Growth rate, Doubling time, Dose fractionation, Radiosensitivity

Some correlations between tumor behaviour and growth rate in human tumors were investigated, which might help us to estimate different trends, perhaps ultimately to predict optimum fractionation regime.

It has been reported by many investigators that growth rate of tumor could be estimated by measuring volume-doubling time (D.T.), although limitation was inherent in D.T. with regard to cell loss factor and growth fraction of tumor cells.

D.T.'s of 130 pulmonary metastases originating from different kinds of primary tumors in 60 patients seen at Tokyo University Branch Hospital and Cancer Institute Hospital were studied, by accurately measuring the tumor diameter on roentgenograms. The study has demonstrated differences in the growth rate of various pathological types. The various types of tumors were ranked with regard to their increasing D.T.'s: embryonal carcinoma of the testis, malignant mesenchymal tumor, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. By studying the distribution of D.T.'s according to the age of the patient, a statistically significant increase in D.T. was shown with an increase in age. The correlation between D.T. and survival rate was also found, that is the survival rate was increased with an increase in D.T. among the patients with pulmonary metastases. Measuring D.T. of a tumor would contribute to estimating the life expectancy of the patient.

Interesting results were found in connection with radiosensitivity. The index of gross radiosensitivity of tumor, in this study, was expressed as tumor regression half time (T.1/2) derived from tumor regression curve. Tumor regression half times of pulmonary metastases from head and neck cancers and breast

cancers were compared in the following two fractionation regimes with regard to D.T. of tumor; (1) conventional fractionation of 5 sittings per week, 200rad per fraction, to a total dose of 6,000rad, (2) large fraction dose, small fractionation regime of 2 sittings per week, 500rad per fraction, to a total dose of 4,000rad.

Good correlation was found to exist between D.T. and radiosensitivity (T.1/2) in the group of conventional regime as Breur had observed. The equation log T.1/2 = 0.72 log D.T. + 0.16 agree with data within fair limits.

In the group of large fraction dose regime, it was concluded that no correlation exists between D.T. and radiosensitivity (T.1/2), and T.1/2 took an almost constant value regardless of D.T..

The treatment by a large fraction dose and consequently a small number of fractionation might be recommended for the tumor of slow-growing rate from the standpoint of radiosensitivity.

I. はじめに

腫瘍細胞の growth rate は臨床的には腫瘍体積の倍加時間 (volume-doubling time, 以下 D.T. と略称する) を測定することにより推定し得る．正確な potential doubling time を知るためには cell loss factor と growth fraction を labelling index から計算して得なければならないが，臨床上それは不可能に近い．しかし通常の臨床レベルでは growth rate のおおまかな尺度として利用出来る．

1956年 Collins[4] が肺転移巣の D.T. を測定，報告して以来，種々の原発腫瘍，転移性腫瘍の D.T. について多数の報告がなされて来た[18)16)]．初期の目的は growth rate の差から，良性疾患と悪性腫瘍を鑑別することであり，D.T. によつて両者の鑑別診断が可能とされた．

また，D.T. は腫瘍の生物学的悪性度の指標と考えられ D.T. を知ることは患者の life span の推定に有力な手がかりを与えるものと考えられて来た．ウイルムス腫瘍における "Period of Risk" の概念は Collins によつて D.T. 測定の結果，提唱されたもので，同腫瘍において，治療が奏効すれば発症時年齢に在胎期間の9カ月を加算した期間内の再発は稀とする考えである．これは治療前後における腫瘍の D.T. が同一であるとの観察結果によつている[4)]．同様の観察は，神経芽細胞腫，横紋筋肉腫，髄芽細胞腫についてもなされている[8)9)14)]．また，手術後肺癌の予後は D.T. の遅速と相関があることが報告されている[11)]．

Breur[1)] は種々の肺転移巣の D.T. の測定を行い，人腫瘍の growth rate は実験動物のそれと異なり，非常に遅く，その差は37%線量 (D_{37}) にも反映して，その値は非常に大となることを示した．このことは実験動物についてのデータが人腫瘍の放射線治療に利用されるためには，更に多くの人腫瘍の population kinetics についての研究が必要なことを示している．

種々の速さの D.T. を示す人腫瘍における線量分割方法を治療効果比の観点に立ち改善するためには，腫瘍細胞並に正常組織細胞の cell kinetics の解明が期待されて居り，人腫瘍の D.T. の測定はその一段階と考えられる．

我々はこの観点に立つて，従来から，肺転移巣の D.T. の測定を行つて来たので，若干の知見について以下に述べる．

2. 方　法

(1) 対象

癌研病院放射線科，並に東大分院放射線科において原発巣の放射線治療後，経過観察中に肺転移巣が発見され，胸部 X-P で経過の明らかな60症例 (130個) について，肺転移巣の D.T. を測定した．

対象となつた疾患とその例数，肺転移巣の個数，平均直径，平均年齢等は Table 1 に示す如くで，大多数は乳癌 (腺癌)，頭頸部癌 (扁平上皮癌) の肺転移巣で，これに子宮頸癌 (扁平上皮癌)，睾丸胎児性癌の肺転移が続き，その他の悪性

Table 1. Comparison of doubling time of pulmonary metastases originating from various human tumors.

Primary tumor	No. of patients	No. of pulm. meta.	Age of patients	Tumor diameter (cm)	Median D.T. (days)	Range (days)
Cancer	56	120	51.6±11.2	1.9±1.2	60.3±2.3	11—320
Breast cancer	27	55	47.6±10.8	1.8±1.0	68.5±1.9	14—280
Head and neck cancer	14	32	57.3± 9.3	1.6±1.0	66.7±1.7	24—210
Cancer of uterine cervix	8	10	55.8± 6.9	3.0±1.5	49.4±2.2	21—144
Embryonal carcinoma, testis	2	13	20, 22	2.2±1.1	23.3±1.5	11—50
Thyroidal cancer	1	4	31	1.5±0.3	287.0	165—370
Rectum cancer	2	3	43, 71	1.5 2.4 3.5	68.0	57—90
Kidney cancer	1	2	53	0.9, 1.5	(120, 150)	—
Stomach cancer	1	1	63	4.0	(48.0)	—
Malignant mesenchymal tumor	4	10	37.5±14.7	2.3±1.1	18.9±2.8	4—97
Malignant melanoma	2	5	47, 53	2.5±1.4	8.0	4—11
Liposarcoma	1	4	24	1.7±0.24	64.0	30—97
Haemangioendothelioma	1	1	26	2.7	27.0	—

Table 2. Comparison of doubling time of different pathological groups of human tumors.

Pathological type	No. of patients	No. of pulm. meta.	Age of patients	Tumor diameter (cm)	Median D.T. (days)	Range (days)
Adenocarcinoma	32	65	43.6±11.2	1.9±1.4	74.4±2.0	14—370
Squamous cell carcinoma	22	42	57.4± 8.8	2.0±1.2	57.0±1.8	21—210
Embryonal carcinoma	2	13	20, 22	2.2±1.1	23.3±1.5	11—50
Malignant mesenchymal tumor	4	10	37.5±14.7	2.3±1.1	18.9±2.8	4—97

腫瘍の肺転移巣は少なかつた．原発疾患の病理組織別に分類すると Table 2 に示す如く，腺癌と扁平上皮癌が大部分を占めている．

(2) D.T. の測定方法

D.T. の測定方法は種々報告されている．しかし，実際の測定には少なからぬ誤差があり，あまり繁雑な計算式はむかないので，我々は直径から単純に体積を推定した．即ち，大体1カ月に1回の定期検診時に撮影された．胸部 X-P の肺転移巣の最大と最小の平均直径を知覚測定用ノギスで測定し，基準点の腫瘍直経に対する体積比を半対数グラフ上にプロットし，最小自乗直線をひいて，体積が2倍となる日数を求めて D.T. とした．

大部分は半対数グラフ上，大略直線と見なし得るもの (exponential growth) であつたが，なかには，体積の増大につれ，growth rate が変化し遅くなる logistic growth も若干みられた．この場合にはプロットした線上から，そのまま D.T. を求めた．胎児性癌や悪性黒色腫の肺転移巣では比較的短期間の観察で D.T. を測定し得たが，その他の例で D.T. を求めるために要した期間は2—3カ月以上で，3点以上をプロットし得たものが多かつた．2～3年の長期に渉り観察した例もある．胸部 X-P の正面像以外に側面像，断層撮影像のそれぞれで D.T. を測定し，よく合致することも確めた．

(3) 肺転移巣の治療

上記の方法で，D.T. を求め得た肺転移巣で肺内に4個以内の散在性の肺転移巣があるものにつ

いて，次の如き2つの線量分割方法で放射線治療を行つた．

(a) 200 rad/F×30F (5F/w) (b) 500 rad/F×8F (2F/W) これらは人体を水とした場合の線量で，肺吸収補正をすれば，約15%増の線量となる．照射後 D.T. を求めると同じような方法で，肺転移巣の tumor regression curve を求め，それより tumor regression half time (腫瘍体積が50%に減少する迄の照射開始後の日数) を求め D.T. との相関々係について検討した．同一患者でこれらの2つの分割方法を比較した症例も少数あるが大部分は患者ごとに両者のうちのいずれかの分割方法を選択して照射を行つたものである．

抗癌剤については D.T. 測定後に適当と考えられる薬剤の投与を行つたが，今回は D.T. と薬剤使用の関連性については検討は加えていない．

3. 結　果

(1) 原疾患及び組織分類による D.T. の差

各種肺転移巣全例についての D.T. は悪性黒色腫の4日を最小として，甲状腺乳頭状腺癌のそれを最大とする4～320日の範囲に分布している (Table 1)．なお，これら肺転移巣の D.T. は Fig. 1に示す如く，log-normal な分布を示している．

乳癌，頭頸部癌，子宮頸癌等は比較的遅い D.T. を示すのに対して，睾丸胎児性癌，悪性黒色腫では，非常に速い D.T. を示している．つまり，臨床的に悪性なもの程 D.T. が速い傾向がうかがわれる．病理組織診との関連で検討すると，各種癌のうち，腺癌，扁平上皮癌，睾丸胎児性癌の順に D.T. が速くなり，少数例ではあるが肉腫と癌の間にも D.T. がみられ，前者において D.T. が速かつた (Table 2)．

(2) 年齢と D.T. の相関

乳癌，頭頸部癌について年齢と D.T. の相関をみるに Fig. 2にみられる如く，両者間に log D.T.= 0.053N-0.92 (Nは年齢) なる関係が成立した (相関係数 0.42，P<0.05症例数 41例)．即ち，若年者の肺転移巣は growth rate は速く，老

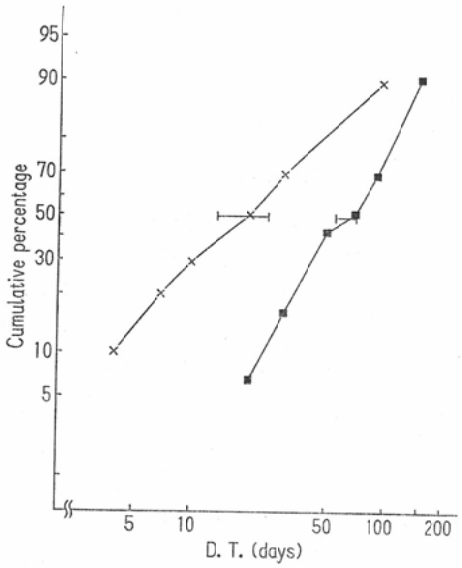

Fig. 1. Distribution of the cumulative percentages of pulmonary metastases as a function of doubling times. The line connecting crosses indicates malignant mesenchymal tumors, the line connecting solid squares indicates cancers.

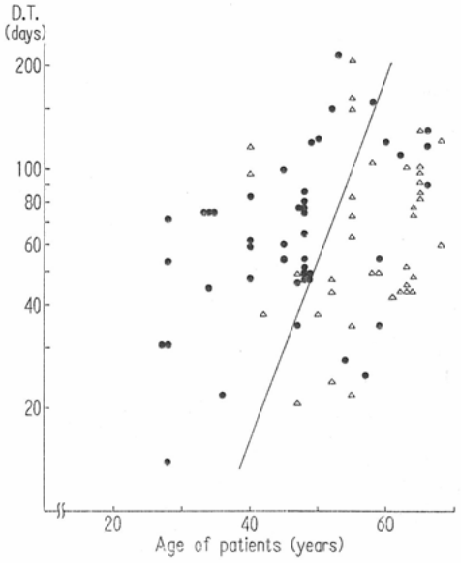

Fig. 2. Correlation between age of patients and doubling time. Solid circles indicate breast cancers, open triangles indicate head and neck cancers. Analysis showed as statistical significant correlation and the equation for the regression line: log D.T.= 0.053N-0.92, where N represents age of patient.

Table 3. Effect of doubling time on the prognosis of patient bearing pulmonary metastasis in cases of breast cancer and head and neck cancer. Analysis showed statistical significant differences of survival rates between two groups of doubling time, greater and less than 75 days.

	over-all (1)			D.T.<75 days (2)			D.T.>75 days (3)			level of significance between (2) and (3)
	cases No.	alive No.	%(±2S.D.)	cases No.	alive No.	%(±2S.D.)	cases No.	alive No.	%(±2S.D.)	
crude 1-year survival	41	23	56(±15.4)	22	7	32(±18.4)	19	16	84(±16.8)	0.05
crude 2-year survival	41	11	27(±13.8)	22	2	9(±12.2)	19	9	47(±22.5)	0.05

年になるに従つて，その成長も遅くなることが明らかである (Fig. 2).

(3) 生存期間と D.T. の相関

乳癌，頭頸部癌の肺転移巣患者41例について肺転移発見後の生存期間と D.T. の相関の有無を検討した (Table 3).ただし全例において，肺転移巣に限局した照射野で放射線治療が加えられている.

症例全体の1年及び2年生存率は，それぞれ，56%と27%であつた．この値は，半対数グラフ上で原点を通り直線的に下降し，指数函数的な減少である.

これらの症例を D.T. を75日を境界として，それよりも D.T. の速いグループと遅いグループに2分して，生存率を比較した．一年生存率は速いグループでは32%であるのに対して，遅いグループでは84%であり，両者間に，統計的に有意の差がある．2年生存率でも，前者で9%，後者47%とやはり有意の差があることが判明し，D.T. の遅いものの予後がよいことを示している.

2年以上の生存率については完全な追跡が出来ていないため明らかではないが遅いグループで3年生存1名，5年生存1名がある.

D.T. の速いグループでも5年生存が1名みられた.

(4) D.T. と放射線感受性

従来から，臨床的にも放射線学的にも，growth rate と radiosensitivity は正の相関を有している

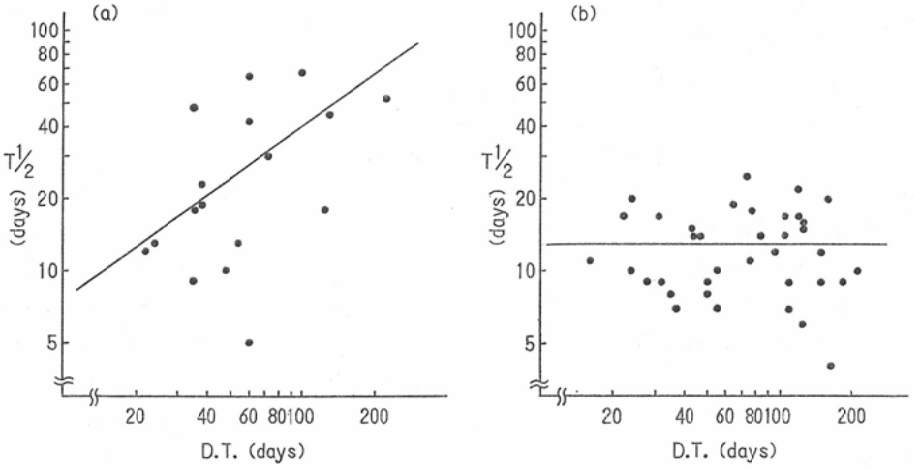

Fig. 3. (a) Correlation between tumor regression half time (T. 1/2) and doubling time in the conventional fractionation regime. The equation for the regression line, log T. 1/2= 0.72 log D.T.+0.16 agreed with the data within fair limits.
(b) No correlation was found to exist between variants and T. 1/2 took constant value of 12.5±4.8 (1 S.D.) days, in the large fraction dose regime.

といわれている（Bergonié-Tribondeau の法則）．我々もこの事実を再確認するとともに更に fraction dose と放射線感受性との関係について検討し，興味ある関係を見出した．

乳癌，頭頸部癌の肺転移巣に対して 200rad/F (5F/W) のいわゆる conventional fractionation の照射を行つた場合，Fig. 3 a に示す如く，growth rate の速いもの即ち，D.T. の小さなもの程 tumor regression half time (T 1/2) が早い，すなわち，早期に縮少する傾向がみられ，いわゆる Bergonié-Tribondeau の法則が成立した．しかし 500/rad/F (2FW) とすると D.T. の遅速に無関係にほぼ一定の値12.8±4.8日の T 1/2を示し，上記の法則は成立しない結果となつた（Fig. 3 b）．

conventional fractionation (5F/W) において large fraction dose (2F/W) によつて得られる $T^1/_2$ に匹敵し得る値を示すのは D.T. が40～60日以下の肺転移巣であり，これよりも slow-growing tumor では，両照射法における照射効果の差は D.T. が増す程，拡大することが認められた．即ち conventional fractionationが不利であるということになる．

この知見に関する報告は従来みられず，今後，更に症例数を増して検討を加えたい．

4. 考　察

人腫瘍の増殖曲線が exponential となることは，Collins 以来多数報告されている[4]．しかし，腫瘍直径増大に伴い，増殖率が低下することも事実[7]で，Steel[17] は直径 2.8cm（腫瘍重量 100 g）Garland[6] は 2.0cm，Schwarz[15] は 8.8cm（重量 2,000 g）までは exponential であると報告している．我々の測定した転移巣は大きさが 2.5cm位であり，増殖は exponential growth に近似するものとして取扱つた．

腫瘍直径測定における誤差はおおよそ，直径の4％で，D.T. に反映する誤差は D.T. の約 7.2％であり，測定の段階で生ずる誤差は直径によつても異なるがさほど，大きくないと考えられている[12]．

種々の肺転移巣の D.T. についての測定値は Collins 7～465日（177例），Loeffier 11～164日（平均42日，24例），Collins 34～210日（平均75日，大腸癌25例），Breur 3～745日（平均42日，86例）で，最短は睾丸胎児性癌，最長は乳癌肺転移巣であつた．我々の 130例では4～370日（平均78日）であり，最短は悪性黒色腫，最長は甲状腺癌の肺転移巣であり，各種肺転移巣の平均の D.T. は大略，諸家の報告と一致している．

いずれの報告においても共通して特徴的な点は，D.T. は log-normal な分布を示すことである[2)20)]．

Charbit[2] は 530例について病理組織診断と D.T. の間に一定の相関があることを報告している．種々の悪性腫瘍のうちで最長の D.T. を示すのは腺癌原発巣（166.3日）で，次いで腺癌肺転移巣（82.7日）であり，原発巣の D.T. は転移巣より遅いと報告している．この傾向は扁平上皮癌でも認められた．

腺癌に次いで扁平上皮癌肺転移巣（58.0日）間葉系悪性腫瘍（41.4日）悪性リンパ腫（28.9日）胎児性癌（27.0日）の順に D.T. が速いことを報告している．我々の症例でも同様の傾向を認めた．

癌と肉腫の間にも D.T. の相異があることが認められており，我々の症例でも癌では60.3日に対して肉腫は18.9日であつた．癌，特に腺癌，扁平上皮癌において D.T. が遅いのは，その cell loss factor が高いことがあげられている．肉腫や胎児性癌における D.T. の速さは growth fraction が高いことによると考えられている．Labelling index から計算した値によると[10]，腺癌における cell loss factor は71％（growth fraction は6％），扁平上皮癌では90％（growth fraction 25％）と growth fraction に比して，cell loss factor は高く，推定された potential D.T. は前者で23.8日後者で 8.3日である．これに対して胎児性癌では growth fraction 90％，cell loss factor 94％で potential D.T. は 1.7日と極めて短時日であることが示されている．

Breur[1] は D.T. の遅速と性別とは無相関であ

るが，年齢と D.T. は相関することを示した．

また，肺転移発見後の生存期間と D.T. の間に相関があり，D.T. が80日以上では，30.5カ月の平均生存月数を示し，肺転移の D.T. の遅速は，予後の推定に極めて有用であると述べている．

我々の症例においても年齢と D.T. の間に正の相関々係が存在し，また D.T. が75日以上のものでは，2年生存率は47%であり予後との関連性が非常に強く認められた．

腫瘍の放射線感受性は，臨床的に D_{37} が測定出来得れば，最もよい指標と考えられるが，D_{37} の測定は再発例においてのみ推定され得るため求めることが困難であり[18]，我々は tumor regression half time を放射線感受性の指標とした．Breur[1] は 70-150 rad/F の conventional fractionation において，D_{37} と D.T. の間に $D_{37}=10$D.T.$+220$ なる式によつて表わされる如き，正の相関があることを示し growth rate の速い腫瘍ほど D_{37} が小，即ち放射線感受性が高いことを示し，Bergonié-Tribondeau の法則が成立することを確認した．我々も，乳癌及び頭頸部癌の肺転移巣について 200rad/F の conventioal fractionation では Breur の示した如く，D.T. と放射線感受性の間に正の相関々係（$\gamma=0.48$，$P<0.05$，17症例）を示した．しかし，500rad/F（2F/W）の照射ではこの相関はみられず（$\gamma=0.069$）D.T. に無関係に一定な値12.5±4.8日をとることが観察された．

large fraction size においては slow-growing tumor の照射後の reoxygenation が conventional fractionation より早期に，強くおこつている可能性を示唆する考え[5] もあるが，さらに検討を要する問題を含んでいるものと思われる．

以上の D.T. の測定と放射線感受性についての結果から，D.T. 40日を境界して，rapid-growing tumor に対しては conventional fractionation の採用，slow-growing tumor に対しては large fraction dose 従つて small fractionation number の採用が望ましいと考えられる[3)19)]．

5. 結　論

種々の悪性腫瘍転移巣の volume-doubling time の測定を行い次の結論を得た．

(1) 腺癌，扁平上皮癌，胎児性癌で，それぞれ固有の増殖傾向をもち，D.T. は腺癌で遅く，胎児性癌で速く，扁平上皮癌はその中間に属する．

(2) 癌と肉腫は growth rate に差が認められ，後者において高かつた．

(3) 加齢に伴い，腫瘍の growth rate が低下すること．

(4) 乳癌，頭頸部癌の肺転移を有する患者の生存率は growth rate と相関して増減し，D.T. の遅い肺転移巣を有する患者で長期間生存する傾向がうかがわれた．

(5) conventional fractionation (200rad/F 5F/W) によつて照射された場合，growth rate と放射線感受性は正の相関を有するが，large fraction dose (500rad/F 2F/W) による照射では，growth rate の高低とは無関係に一定の放射線感受性を示す．

(6) growth rate の相異に基づき，採用されるべき，線量分割方法につき言及した．

（稿を終るにあたり，御指導を賜つた癌研津屋旭部長，安河内浩前東大助教授，大沢忠教授に謝意を表します．）

References

1) Breur, K.: Growth rate and radiosensitivity of human tumors. Europ. J. Cancer, 2 (1966), 157—171.
2) Charbit, A., Malaise, E.P. and Tubiana, M.: Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. Europ. J. Cancer, 7 (1971), 307—315.
3) Cohen, L.: A cell population kinetics in radiation therapy: Optimization of tumor dosage. Cancer, 32 (1973), 236—244.
4) Collins, V.P., Loeffler, R.K. and Tivey, H.: Observations on growth rates of human tumors. Amer. J. Roentgenol., 76 (1956), 988—1000.
5) Fowler, J.: Current aspects of radiobiology as applied to radiotherapy. Clin. Radiol., 23 (1972), 257—262.
6) Garland, L.H.: The rate of growth and natural duration of primary bronchial cancer. Amer. J. Roentgenol., 96 (1966), 604—611.

7) 川島勝弘，加藤敏郎，戸部竜雄，小池脩夫，弥富晃一，鈴木健一，加藤正臣：肺腫瘍発育態度の数的考察．日本医放会誌，29 (1969)，335—339.
8) Kiesewetter, W.B. and Mason, E.J.: Malignant tumors in childhood. J.A.M.A., 172 (1960), 1117—1121.
9) Knox, W.E. and Pillers, E.M.K.: Time of recurrence in cure of tumors of childhood. Lancet, I (1958), 188—191.
10) Malaise, E.P., Chavadra, N. and Tubiana, M.: The relationship between growth rate, labelling index and histological type of human solid tumors. Europ. J. Cancer, 9 (1973), 305—312.
11) Meyer, J.A.: Growth rate versus prognosis in resected primary bronchogenic carcinomas. Cancer, 31 (1973), 1468—1472.
12) Nathan, M.H., Collins, V.P. and Adams, R.A.: Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. Radiology, 79 (1962), 221—231.
13) Pearlman, A.W.: Growth rate investigation and tumor lethal dose in Ewing's sarcoma. Act. Radiol., 12 (1973), 57—70.
14) Pollock, W.F., Hastings, N. and Snyder, W.H.: The Collins' period of risk formula for malignant tumors in children with paticular reference to Wilms' tumor and neuroblastoma. Pediat. Surg., 48 (1960), 606—609.
15) Schwarz, M.: Biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer, 18 (1965), 1272—1294.
16) Spratt, Jr. J.S.: The rate of growth of skeletal sarcomas. Cancer, 18 (1965), 14—24.
17) Steel, G.G. and Lamerton, L.F.: The growth rate of human tumors. Brit. J. Cancer, 20 (1966), 74—86.
18) 戸部竜夫，加藤敏郎，川島勝弘，鯵目一郎，阿部政雄，石本　誠，仁尾　裕：肺腫瘍治療効果の一評価法．日本医放会誌，29 (1967)，170—174.
19) 菅原　正，津屋　旭：線量分割方法．癌の臨床，20 (1974)，49—51.
20) Yue-Tsun, L.: The log normal distribution of growth rates of soft tissue metastases of breast cancer. J. Surg. Oncolog., 4 (1972), 81—88.