The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	局所腫瘍血流状態と放射線感受性
Author(s)	田中, 敬正
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1972, 32(5), p. 425-435
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15631
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

局所腫瘍血流状態と放射線感受性

天理病院　放射線科
田　中　敬　正

(昭和47年3月13日受付)

Regional Tumor Blood Flow and Radiosensitivity

Y. Tanaka, M.D.
Tenri Hospital

Research Cord No.: 407
Key Words: *Radiosensitivity, Tumor blood flow, Reoxygenation, ^{133}Xe, Fractionation*

The radiosensitivity of tumor tissue depends on not only radiosensitivity of tumor cell itsself but surrounding enviromental factors of cancer cells. In the latter, the conditions of capillaries, i.e. the blood flow is an important factor determining the variations of oxygenation within a tumor. In this study, we determined tumor blood flow (T.B.F.) by the method of resorption of Xe 133 and relationship between tumor size and blood flow, various factors influencing T.B.F., correlation of T.B.F. and radiosensitivity, and changes of this value by fractionation.

Small amount of Xe 133 was injected intra-tumorally, and Xe 133 clearance curves are obtained using scintillation recorder. Ehrlich's transplanted mice tumor, superficial human tumors and cervical uterine cancers were also used. Microangiography of Ehrlich's tumor was performed after injection of Indian-ink in order to correlate T.B.F. and the following results were obtained:

In Ehrlich's transplanted tumors,

1) T.B.F. was decreased markedly as the tumor size increased at 0.5–1.0 cm^3 and then reached plateau.

2) Physico-chemical factors such as the vasoactive drugs and microwaves were tried before measurement. These drugs mostly decreased or had no effect on T.B.F.. Microwaves sometimes increased T.B.F..

3) The vascularity started to decrease and the vessels tapered abruptly and ended suddenly by single large doses of radiation.

4) It was found that tumors having greater T.B.F. showed higher tumor curability.

5) In single irradiated group, T.B.F. more decreased than fractionated groups.

In clinical application of these method.

1) Radiosensitive cervical cancer showed nearly three times higher T.B.F. value than that of radioresistant ones.

2) In the case of radioresistant tumors, showed very low T.B.F. during the course of radiotherapy. On the other hand, in the case of radiosensitive tumors, T.B.F. before irradiation showed very high value and increased during the course of radiotherapy. Reoxygenation may take place in these cases.

1. 緒　言

腫瘍組織には，腫瘍細胞とそれらを支える血管結締組織より形成されている．腫瘍が大きくなるにつれて，無数の不規則な毛細血管が作られていく．多くの腫瘍組織は小さい間は血流も多く一様に酸素が補給されているが，腫瘍が大きくなるにつれて壊死の部分が生じ，それに近い周辺部は，Hypoxic となり分裂をあまりおこさないが生きており，これが放射線耐性であつてあとで再発の原因にもなる[7)14)15)19)21)22)23)25)]．

すなわち，腫瘍の放射線感受性を考える場合にはその細胞自身の放射線感受性のみでなく，細胞周囲の組織環境が大きな役割を演ずることは当然である[7)9)15)16)17)]．この場合その部の毛細血管系の状態が重要な因子となるのであつて，その形態的な状態のみでなく，dynamic な研究即ち，その部の血流状態を知ることは，その部の酸素量とも密接に関係しており，放射線感受性をうかがう上に大切であると考えられる．同時に抗癌剤投与の上にも大きな因子となることであろう．

腫瘍の血流状態の研究は，2，3行なわれているが[2)4)5)]，手技的にも大変複雑であり，又血流状態と放射線感受性の問題について堀りさげて行なわれた研究はあまりなく，重大な問題を含んでいると思われる．

当研究は，^{133}Xe を腫瘍内に注入して，注入部の腫瘍血流状態を求め，これと腫瘍の大きさとの関係，血流量を変化させる種々の因子，血流量と放射線感受性との関係等を，エールリッヒ皮下種瘍について基礎的に求め，頭頸部腫瘍，皮下転移病巣，子宮頸癌等について臨床的に応用し検討した．

又，reoxygenation が照射中又は照射後に如何におこるかを分割照射と一回照射について比較した．

2. 研究方法

^{133}Xe を腫瘍に約 0.02～0.05cc（約30～50μC）を注入して rate meter 及び recorder 装備のシンチレーションカウンター（直径1インチ）で体表面より，^{133}Xe clearance curve を描きその slope

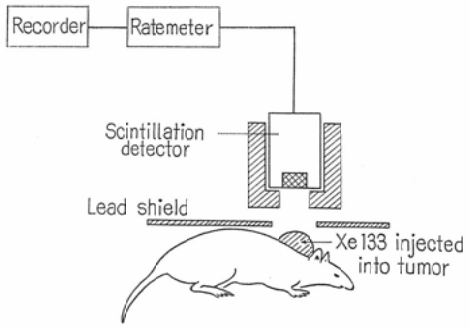

Fig. 1. Experimental method.

を求めた．その際，腫瘍の大きさに鉛ブロックを切つて，腫瘍以外の部を遮蔽した（Fig. 1）．^{133}Xe 注射は，ツベルクリン針を用い，0.5～1 cmの深さで，^{133}Xe 液を注入して計測することを原則とした．^{133}Xe 注射量は腫瘍内の血液量を妨げないことが大切で，放射活性の充分高い ^{133}Xe を小量注入することが望ましい．

腫瘍の clearance curve は一般に exponential に減少していくが，a) mono-exponential curve (Fig. 2) と b) two exponential curve (fast component と slow component の合成による）の場合（Fig. 3）に大別される．

組織1 gあたりの毎分の血液量（F）は，Frick's principle により，F(cc/Gm./Min.)$=K\lambda/\rho$ となる．ここでKは，disappearance rate constant

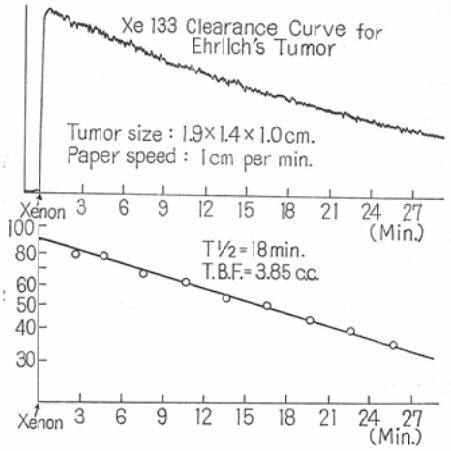

Fig. 2. ^{133}Xe-Clearance curve (mono-exponential curve).

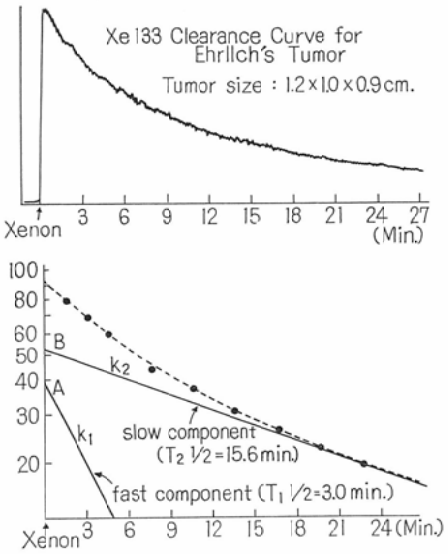

Fig. 3. ^{133}Xe-clearance curve (two-exponential curve composed of fast and slow component).

であり，ρ は腫瘍の比重（ここでは1とする），λ は組織，血液間の分配係数 (partition coefficient) である．

a) mono-exponential curve のときには，$K=\log_e 2/T^1/_2$, となる．

$T^1/_2$ は放射能が半減する迄の時間である．

b) two exponential curve のときには $K=\frac{AK_1+BK_2}{A+B}$ となる (Fig. 3)．

ここで K_1, K_2, は夫々のカーブの disappearance rate constant であり，A, Bは夫々のカーブがY軸をきる値である．

λ は夫々の腫瘍の種類，大きさ，照射等の条件によつてわづかの変動はあると考えられるが，夫々の場合に求めることは困難である．

Gump は[6]，兎の腫瘍で求めて，λ の値として平均1.07の値を出している．我々は動物実験の場合同じ腫瘍を使用している関係もあるし，Gump のデーターを参照にして1とした．エールリッヒ皮下腫瘍の場合，約10^7ケの腹水癌細胞を dd-Y 系マウスの背部に移植し，7～10日後約1 cm^3 になつたものを主として使用した．実験によつては，更に日数をへて大きくなつたものを用いている．

照射は，シーメンス製ベータートロンを使用して，電子線照射を行なつた．腫瘍にのみ局所照射を施行し，照射条件としては，腫瘍の深さ1㎝迄は4 MeV，1～2㎝迄は 6 MeV. という風に，腫瘍の深さに応じてエネルギーを変え，腫瘍にのみ出来るだけ均等に照射した．大きさは，（長径）×（短径）×（高さ）であらわした．

同時に墨汁法により，Microangiography をおこない，比較検討を加えた．

本法であらわされたデーターは，注入局所の腫瘍血流状態を示すものであつて，腫瘍全体の血流量を示すものではない．

3. 研究結果

a) 腫瘍の大きさと血流量との関係

エールリッヒ皮下腫瘍の大きさと血流量との関係を求めたのが，Fig. 4 である．大きさが 0.5～1.0あたりより大きくなると急速に血流量の減少を認め，その後は徐々に減少してプラトーに達した．

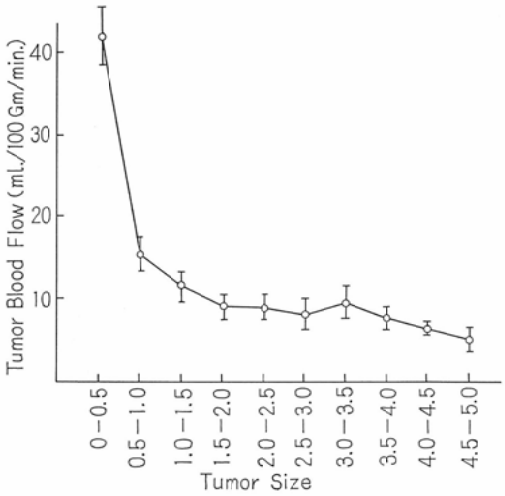

Fig. 4. The relationship between tumor size and T.B.F.

b) 薬剤による血流量の変化

薬剤又は物理的要因によつて，腫瘍血流量を増加させることが出来れば，酸素効果による腫瘍の増感作用が得られる可能性もあるであろう．かかる目的も含めて血管収縮剤（アドレナリン，オク

Table 1. The effect of Octapressin(Vasoconstrictor) and Histamin(Vasodilator) on T.B.F.

1) Octapressin(0.05cc/mouse, intraperit. inj.)

Tumor size	cefore inj.	10min. after inj.	
0.34	8.25	4.36	−47.2%
1.26	8.6	5.13	−40.3
1.68	11.7	3.5	−70.7
1.58	12.1	9.8	−19.0
1.32	15.5	18.2	−47.1
Mean			−44.8± 8.1

2) Histamin(0.05cc./mouse. intratumoral inj.)

Tumor size	before inj.	10min. after inj.	
2.93	10.5	9.78	− 6.8%
2.15	6.24	12.1	+94.0
1.30	11.5	10.0	−13.0
1.98	13.2	15.1	+15.1
1.20	18.5	11.0	−40.5
Mean			+ 9.8±22.7

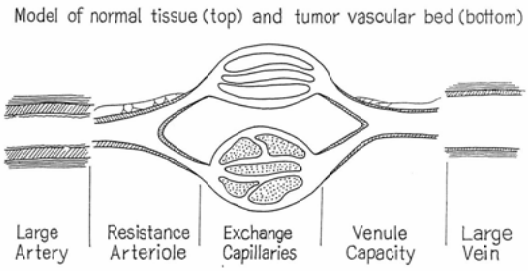

Fig. 5. Model of normal tissue (top) and tumor vascular bed (bottom).

タプレッシン等)，血管拡張剤（ヒスタミン製剤等)，の種々の薬剤を腹腔内に注入後，10分の血流量を調べた（Table 1）．オクタプレッシン（Octapressin）では略50%程度の血流量の減少を見ている．又，ヒスタミン製剤等の末梢血管拡張剤でも，不定又は減少さす様に働き，現在迄の所血流を著明に増加させる薬剤は，まだ見つかつていない．この様に薬剤に対する腫瘍血管系の反応は，不定で，思う様にならない一つの理由として，腫瘍の毛細血管は，正常組織と異り，神経支配がなく，血管壁には滑平筋や弾力線維等も欠除しており，単なる間隙を血液が流れている状態であるためと考えられる（Fig. 5）．例えば血管拡張剤を用いても，resistant arterioles の部に神経支配がないために，血管拡張がおこなわれず血流をますことが出来ない．

Table 2. The relaitonship between the T.B.F. before irradiation and the curability of Ehrlich's tumor by irradiation.

Tumor Blood Flow(ml./100 Gm/min.)	30—50	30—20	20—10	10—5
Tumor Cure Rate	11/13 (85.0%)	7/11 (63.5%)	5/11 (44.4%)	5/9 (55.6%)

c) 腫瘍血流量とエールリッヒ皮下腫瘍の治癒率との関係（Table 2）．

ベータートロンで腫瘍のみに 3,000R 1回照射を行ない，20日後に腫瘍が殆んど肉眼的に瘢痕化して治癒したかどうかを調べ，これを照射前の血流量との関係をみたものが Table 2 である．表に見る様に，血流量が大きいものほど，治癒率が大であることがわかる．

d) エールリッヒ皮下腫瘍の microangiography と照射による変化及び血流量との関係

非照射の腫瘍血管像は，無数の不規則な網状をなした所謂 "Hypervascularity,, を呈した部分が分葉状を呈して腫瘍のあちこちに散在しているのが見られる（Fig. 6）．これは必ずしも腫瘍の中心部にあるとは限らず，一部の血管は，うすい壁を有し，拡大して channel を形成している（"lake,, とよばれている）のが見られる．又，これらは急

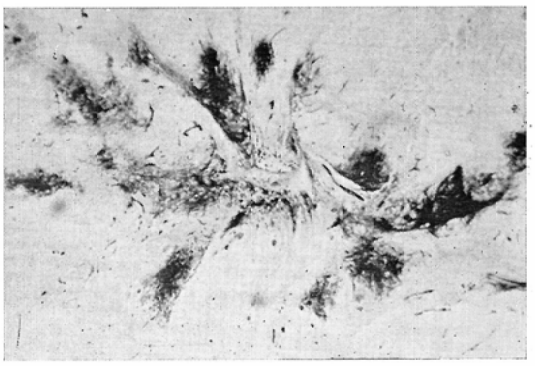

Fig. 6. An angiogram of non-irradiated Ehrlich's transplanted tumor (X 100).

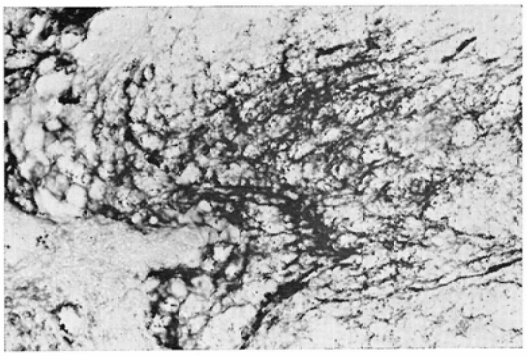

Fig. 7. An angiogram of non-irradiated Ehrlich's transplanted tumor (× 400).

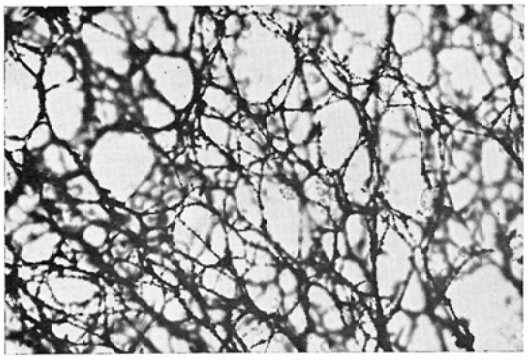

Fig. 8. An angiogram of non-irradiated Ehrlich's transplanted tumor (× 400).

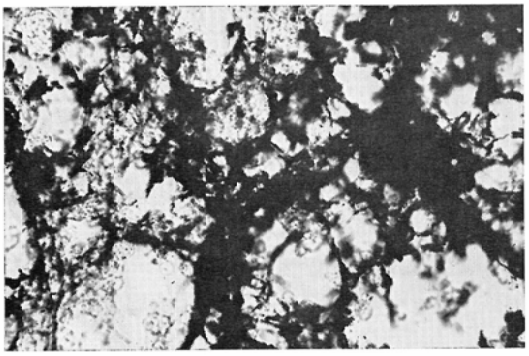

Fig. 9. An angiogram of Ehrlich's tumor at 5 days after 2,000 R.

に狭小化して杜絶しているものもある (Fig. 7).

この分葉状を呈した血管網のある部分は，他の部分に比べ血流量の大なる所と考えられ，この部と分布の粗なる所との間に ^{133}Xe が注入される

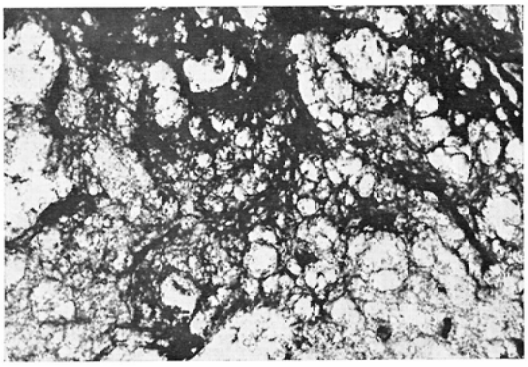

Fig. 10. An angiogram of Ehrlich's tumor at 1 hour after 4,000 R demonstrating increased permeability of capillaries and perivascular and-interstitial edema.

と，前述の如く，clearance curve は two exponential c. になると考えられる.

腫瘍毛細血管は，照射により数が減少し，蛇行をまし，透過性の増加により，extravasation が見られた．この変化は，線量の大なる程，又総線量が同一の場合には，1回照射の方が程度は大であつた．非照射例と，2,000R照射5日後の変化を Fig. 8，9に示す.

又 4,000R 1回照射1時間後に於ても，透過性の増加，extravasation が見られ，これらの変化は一過性であつた (Fig. 10).

e) 照射による血流量の変化

(i) 照射直後の変化

大量1回照射1時間後の血流量は，一般に減少を見た．例えば，4,000R 1回照射1時間後で，平均27.3%の減少を見ている．(Table 3).

Table 3. The change of blood flow of transplanted tumors at early time after irradiation of 4,000 R.

Tumor Size	before irrad.	hr. after irrad. (4,000 R)	
1.92	6.58	6.34	− 3.6%
0.54	25.4	6.6	−74.0
1.98	1.65	1.95	+18.2
1.17	3.08	2.01	−34.7
1.78	10.05	9.23	− 8.2
1.38	24.0	9.25	−61.5
Mean			−27.3±14.6

Table 4. Some examples of T.B.F. of human subcutaneous tumors.

Case	Disease	Tumor Location	Tumor Size	T.B.F.	
1	Malignant Lymphoma	R-Cervical L.N.	1 cmφ	76.5	
2	〃	L- 〃	2 〃	47.2	
3	〃	L- 〃	3 〃	9.8	
4	Cancer of Larynx	L- 〃	2.5〃	3.2	cystic
5	Breast Cancer	R-Axillary L.N.	6 〃	2.3	
6	Gastric Cancer	Abdominal Wall	14 〃	0.9	giant T.
7	Lung Cancer	R.Cervical L.N.	3 〃	2.5	op.
° 8	〃	〃	8 〃	30.0	
° 9	Oral Cavity Ca.	〃	3 〃	2.8	

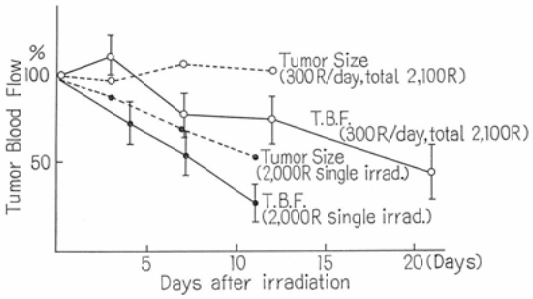

Fig. 11. This shows the changes of T.B.F. after or during irradiation in the case of Ehrlich's transplanted tumors and compared with single irradiation and fractionation.

これは癌細胞に対する直接の影響ではなくて，腫瘍血管像でも見られる如く，血管系の透過性の増加，spasmus（共に一過性の変化）であると考えられる．

(ii) 1回照射，分割照射による血流量の経時的変化（Fig.11）

エールリッヒ皮下腫瘍の場合，腫瘍に 2,000R 1回照射した場合と，1日 300Rを毎日7回分割照射した場合（総量 2,100R）との腫瘍血流量を経時的に比較したのが，Fig. 11である．点線は，夫々の場合の腫瘍の大きさの経過を示す．図に見る如く，2,000R 1回照射の場合は，腫瘍血流量は急速に減少していくのが見られる．分割照射の場合は，照射開始3日後に血流量のわづかの増加を認め，以後徐々に減少していくが，1回大量照射に比べ，減少の程度が軽度であつた．腫瘍の大きさは，1回照射の場合は急速に減少していつたが，分割照射では，初め2週間の間は殆んど縮少を見なかつた．

（f）臨床的応用

（i）癌の頚部リンパ節転移，悪性リンパ腫症，乳癌及びその皮下転移，胃癌，肺癌の皮下転移巣等について，照射前の血流量を測定した．その一部の例を Table 4 に示す．一般に組織的差異による血流量の差は判然としなかつた．しかし，悪性リンパ腫症の場合は，他の悪性腫瘍に比べ一般に大きな血流量を示した．

同じ組織の場合，小さい腫瘍は，大きいものに比べて，高い血流量値を示す傾向が見られた．嚢腫状（Cystic）の場合，手術創の部，瘢痕部に生じた癌，再発癌（照射後）は，一般に血流量の低下を示すものが多かつた．例えば直径14cmφの腹壁に生じた胃癌転移の場合は，非常に低い血流量（0.9cm³/Min./100g）を示したため，抗癌剤投与，放射線治療は，行なわなかつた．

(ii) 子宮頚癌の血流状態と放射線感受性（Table 5）

子宮頚癌患者の場合，放射線感受性の高い腫瘍（6,000R照射終了後，生検で癌細胞を認めなかつたもの）の照射前の腫瘍血流量を求めたところ，34.2cc/Min./100g（5例平均）であり，放射線感受性の低い腫瘍（6,000R照射後生検で癌細胞を認めたもの）では，13.5cc/Min./100g（5例平均）となり，前者に比べ約1/3の低値を示した（Table 5）．

iii) 照射中の血流状態の変化

Table 5. The differences of T.B.F. before irradiation between radiosensitive cervical uterine cancer and radioresistant one.

Radiosensitive Tumor			Radioresistant Tumor		
Case	Stage	Blood Flow	Case	Stage	Blood Flow
T. I.	Ⅲ	32.3	K. T.	Ⅲ	8.8
S. B.	Ⅲ	23.6	Y. A.	Ⅳ	13.5
H. F.	Ⅲ	57.5	M. S.	Ⅲ	15.2
T. N.	Ⅳ	38.0	A. K.	Ⅲ	10.5
H. S.	Ⅳ	24.5	K. A.	Ⅱ	19.5
Y. T.	Ⅲ	28.4			
Mean		34.2± 5.1	Mean		13.5± 1.9

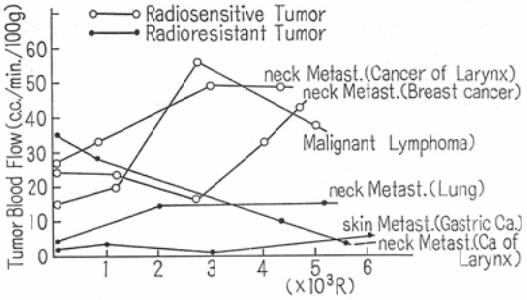

Fig. 12. Some example of the changes of T.B.F. during the course of radiotherapy.

種々の皮下腫瘍に対して，200R／日を週5回（1,000R／週）照射をおこなつた場合の血流量と，線量との関係を，患者数例についてFig.12に示した．

放射線感受性の高い腫瘍の場合は，一般に照射前の血流量が高いこと，又は血流量があまり高くなくとも，照射中に増加していく場合はが多かつた．

これに反し，放射線感受性が低い場合は，照射中常に血流量が低値をとるか，照射前比較的高い値を示すものでも，照射中に低下していくものが多かつた．

Fig.12に見る様に，照射中に増加を見たのは，reoxygenation が起つていると考えられ，照射開始後早くて1～2日より起り，一般に1～2週間後に起る場合が多く見られた．

4. 考　案

癌組織は，癌細胞と血管結締織系の2つより成つている．腫瘍細胞の発育に応じて無数の毛細血管が形成されることにより，再び癌の増大がはじまる．

新しく作られた血管の構造は，正常の venules, arterioles, capillaries, とは異つている．これは急速な発育の結果，不完全な構造をもつた patchy endothelium よりなつており，或場所では癌細胞のみによつて境されている．いわば単なる間隙を血液が流れている状態であり，弾力線維や滑平筋は一般に血管壁に認められず，神経支配がない[7)15)16)17)27)]．このため血管収縮剤，拡張剤を与えても，正常組織の様に，はつきりと血流状態を変化させるものがみつからない原因と考えられる．

Kruuv[10)]は，C3H乳癌を用いて，chlorpromazine isoproterenol 等の薬剤を用いすべて血流量の低下を見ている．

腫瘍の血流状態，とくに microcirculation の研究は，酸素圧とも関係しており，放射線感受性，reoxygenation との関連性に於て，大切な問題を含んでいるが，まだよく解明されていない．

腫瘍血流量の測定は，今迄2，3行なわれており，例えば，腫瘍の支配血管の中に直接カニューレを挿入して測定する方法[4)]や，色素を腫瘍内に注入して測定する方法[5)]，腫瘍の中の2つのRI（^{42}K，^{86}Rb）の分布から間接的に求める方法をGullino 等は報告している[2)4)20)]．最近では，^{85}Kr，^{133}Xe 等の不活性のRIが，肺循環を通過すると殆んど完全に除去される所より，これにより種々の臓器の血流状態が容易に求められる様になつた[11)]．Gump は[6)]，20分間 ^{85}Kr を吸入さしておいて中断後 clearance curve から，腫瘍の血流量を求めている．以上の方法は精度に関しては，夫々確実なものであるが，簡便さに於いて欠けている．

我々の方法は前述の方法に比べ，手技が容易で簡単に臨床面にも応用しうる利点があると考えられる．しかし組織血液間の分配係数をGump[6)]が兎の腫瘍について1に非常に近い値を出しているために我々も1としたが，これは色々の条件で（例えば，照射や，腫瘍の大きさ等）異つてくる

と思われる.

本法で行なわれた実験結果は，あくまで ^{133}Xe の注入された近傍の血流状態を示すものであつて，腫瘍全体の血流量を示すものではない.

小さい腫瘍では，大体一様に血管が分布しているため，ここで表わされた値は，腫瘍全体の血流状態を示すと考えられるが，腫瘍が大きくなると，壊死の部が生じ，腫瘍の中で部分的に血流の早い部と遅い部が，まだらに分布する様になる. この場合，本法では，腫瘍全体の血流量を示すものではなく，前述の如く ^{133}Xe 注入部の血流状態を意味しており，血管の密度の分布にしたがつて注入部により多少違つた値が出ることになるであろう.

これが本法の一つの欠点であると思われるが，我々は注入部を深さ 0.5～ 1.0cmの部に限つて行なつており，一つの腫瘍で比較するときには必ず同一部位に注入を行なつた. 又 A-V shunt の問題，血流量と腫瘍酸素圧との関係等を追求し，この手技で出された血流量の意味づけの確立が大切であると考えられる. しかし，J. Robert も述べている如く，^{133}Xe 腫瘍内注入法は，充分腫瘍の血流状態をあらわしているものと考えられ，マイクロアンギオグラフイーでも，うらづけされているといえよう.

腫瘍の大きさと血流量との関係は，Fig. 4 に示す如く，腫瘍が 0.5～ 1.0になると急速に減少することがわかつた. これは ^{133}Xe を用いて行なつた J. Robert の実験や，^{86}Rb を用い，mammary carcinoma 755及び Sarcoma 180で行なつた間接法の結果とよく一致している[2].

毛細血管より 150μ離れた所では，Hypoxic，更に Anoxic になると考えられる. Thomlinson & Gray (1955) [24]は，肺癌 160症例を研究して直径 200μ以上の tumor cords をもつたものは常に central necrosis を示し，160μ以下にはこれが見られなかつたと述べている. Inch[7] によると，C 3 H乳癌マウスで血管の数は，腫瘍の大きさが，1 cm^{3}以下のときには 39,600，1～10cm^{3}のときには10,500，10以上のときには 4,500と減少していると述べている. すなわち，腫瘍の大きさと血管の数との関係と，腫瘍の大きさと血流量との間の関係はよく一致している.

又，腫瘍の大きさと血流量の間の関係は，腫瘍内の酸素圧を示すカーブともよく一致していると考えられる[22].

腫瘍の血流状態がよいものほど，治癒率が大で，再発が少ないことが，エールリッヒ皮下腫瘍でたしかめられた. このことは臨床面でもしばしば経験することであつて，例えば火傷後ケロイドより生じた貧血状の皮膚癌は，非常に放射線感受性が低いことなどである. このことは一面，腫瘍が同じ組織像を示す場合に，血流状態が放射線感受性を左右する大きな因子であることを示すものであると考えられる.

子宮癌の患者でも感受性の高い症例は，低いものに比べ，約3倍の血流量を示すことがわかつた. 又瘢痕部より生じた癌や，嚢腫状をなした腫瘍，再発癌，又大きな腫瘍は，極めて低い血流状態を示しており，放射線感受性も低いことが証明されている. 簡便性からいつても，本法は充分に臨床的に応用出来るものと考えられ，治療方針決定に大いに役立つものと思われる. Kalstad[9]は，子宮頚癌の vascularization，酸素圧と治療率との間についてくわしい研究をした. すなわち，Colpophotography により intercapillary distanceを求め，107例について調べた所，これが頚癌の vascularization をよくあらわす因子であり，この距離がますほど，局所再発率が増加することを報告している. 進行癌では intercapillary distance がまし，凡そ 350μ（正常は50～ 250μ）以上になると急速に表面の壊死を伴い，酸素圧の低下を来し難治性になると述べている. 我々の得た子宮癌に於ける血流状態と感受性の関係は，以上の事実を裏書きするものと考えられる.

血管系の照射による変化は，腫瘍酸素圧の問題のみならず，分割照射，reoxygenation，抗癌剤投与の問題等を含めて極めて大切であるが，未だ充分の研究がなされていない.

Song[25]は，Walker 256の移植癌で照射後早期

に血管系の透過性がますこと，200Rの照射で血清蛋白の血管外漏出がおこり，500Rで血管の閉塞，Stasis がおこることを見ている．我々も，microangiography で 3,000R照射後既に1時間で腫瘍毛細管の透過性の増加を見ているが，一過性の変化と考えられる．Mc Alister[12]は，マウスの腫瘍にX線照射（400～3,200R）をし，microangiography により，血管系の変化として，数が減少し，蛇行をまし，不規則となり，細くなつて突然に杜絶したりする像が見られることを報告している．以上の所見は，我々の microangiography でも見られたが，これらの変化は線量の増加と共に著明となり，かかる形態的変化が，血流の減少を来すものと考えられる．分割照射の方が1回大量照射に比べて血流量の減少はわづかであつたが，これも microangiography の所見と一致する．

固形腫瘍の細胞の或部分は，血流が不足しているために anoxic になつており[14)15)19)21)22)23)25)]，分割照射によりこれらの anoxic cell の reoxygenationがおこることが報告されている[3)8)23)26)]．最近では 750～3,000Rの一回照射ですら，reoxygenation がおこりうることを述べている．reoxygenation のメカニズムに関しては未だよくわかつていないが，細胞が死滅して intercapillary distance が短くなり血流がよくなるためと，死滅した細胞が酸素消費をおこなわなくなるための2点が考えられている．700～3,000Rの様に大量一回照射をおこなうと，われわれのエールリッヒ腫瘍でも見る如く，高度の血管の障害をおこし，血流量の低下を伴うために，この原因での reoxygenation は考えられない．むしろ後者の原因すなわち，死滅した細胞の代謝及び酸素消量の低下が，他の癌細胞の reoxygenation をひきおこすと考えた方が妥当である．

Rubin 等のとなえる“Supervascularization effect”は[15)16)17)18)]，非常に放射線感受性の高い腫瘍に於て，分割照射をおこない，血管系を障害しない様にして照射した時にのみにおこる現象と考えられる．すなわち照射により毛細血管の新生がおこるのではなくて，腫瘍が縮少することにより，intercapillary distance が小さくなつたためと考えられる[18)]．われわれの使用したエールリッヒ皮下腫瘍では，比較的感受性がひくいために，癌細胞が障害される前に血管系の障害をおこし，“Supervascularization,，なる現象は見られなかつた．分割照射をおこなつた群で，照射3日後に，照射前値より僅か血流量がましたのは，この時期に於ては腫瘍の縮少はおこらないし，“Supervascularization”とは考えられず，原因はよくわからない．

臨床例に於ては，一般に感受性の高い腫瘍は，照射中に血流量の増加を認め，reoxygenation を起していると考えられる．すなわち，早いものでは照射開始2～3日後より1週間後に見られたが，これは照射により血管系を障害することなしに tissue hypoplasia が起つたものと思われる．このことは，Badib 等[1)]が述べている様に，lymphoma 治療中に最も oxygenation の増加が見られることとよく一致している．かかる現象は放射線感受性の低い腫瘍では見られないと考えられる．

^{133}Xe による腫瘍血流状態の測定には前述の如く色々の問題点を残しているが，手技が簡単で臨床面にも応用し得るし，放射線感受性を照射前より知るための一つの indicator と考えられる．

5. 結語

腫瘍の毛細血管系の状態を，形態的のみならず，dynamic な研究，すなわち腫瘍の血流状態を知ることは，その部の酸素量とも密接に関係し，腫瘍の放射線感受性の研究に極めて大切である．当研究は，^{133}Xe を用いて腫瘍の血流量を求め次の結果を得た．

エールリッヒ皮下腫瘍に関しては，

1) 血流量は，腫瘍の大きさが 0.5～1.0に至る迄に急速に減少し，それ以後は徐々に低下した．

2) 血管収縮剤，拡張剤を用いたが，前者は，血流量を低下させ，拡張剤は不定であり，増加させるものは見られなかつた．

3) 血流量の大なるものは，治癒率も高かつた．

4) 大線量照射直後，血流量の低下を見た．

5)　1回照射，分割照射共に血流量の低下をおこしたが，前者の方が強度であつた．

臨床面では，

1)　照射前に，大きな腫瘤，cystic，貧血性，瘢痕性，再発性のものは，低い血流量を示した．

2)　子宮頚癌で感受性の高いものは低いものに比べて，照射前の約3倍の血流量を示した．

3)　一般に，照射中に感受性の高い腫瘍は，照射後1～2週間で血流の増加を見るものが多く(reoxygenation)，感受性の低いものは，照射中低値のままのものが多かつた．

文　献

1) Badib, A.O. and Webster, J.H.: Changes in tumor oxygen tension during radiation therapy. Acta Radiol. 8 (1969), 247—257.
2) Cataland, S., Cohen, C. and Sapirstein, L.A.: Relationship between size and perfusion rate of transplanted tumors. J. Nat. Cancer Inst. 29 (1962), 389—394.
3) Du Sault, L.A.: Reoxygenation of tumors during fractionated radiotherapy. Radiology 92 (1969), 626—628.
4) Gullino, P.M., and Grantham, F.H.: Studies on the exchange of fluids between host and tumor. II. The blood flow of hepatomas and other tumors in rats and mice. J. Nat. Cancer Inst. 27 (1961), 1465—1491.
5) Goldacre, R.J., and Sylven, B.: A rapid method of studying tumour blood supply using systemic dyes. Nature 184 (1959), 63—64.
6) Gump, F.E., and White, R.L.: Determination of regional tumor blood flow. Cancer 21 (1968), 871—875.
7) Inch, W.R., and Mc Credie, J.A.: Factors influencing radiosensitivity of animal tumours. Canad. Med. Ass. J. 99 (1968), 337—342.
8) Kallman, R.F., Jardine, L.J., and Johnson, C.W.: Effect of different schedules of dose fractionation on the oxygenation status of a transplantable mouse sarcoma. J. Nat. Cancer Inst. 44 (1970), 369—377.
9) Kolstad, P.: Vascularization, oxygen tension, radiocurability in cancer of the cervix. Norwegian Ra. Hospital, Oslo, Norway.
10) Kruuv, J.A., Inch, W.R., and Mc Credie, J.A.: Blood flow and oxygenation of tumors in mice. Cancer 20 (1967), 60—65.
11) Lassen, N.A., and Ingvar, D.H.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. Experimentia 17 (1961), 42—43.
12) Mc Allister, W.H., and Margulis, A.R.: Angiography of malignant tumors in mice following irradiation. Radiology 81 (1963), 664—675.
13) Owen, L.N.: A rapid method for studying tumor blood supply using lissamine green. Nature 187 (1960), 795—796.
14) Powers, W.E., and Tolmach, L.J.: Demonstration of an anoxic component in a mouse tumor-cell population by in vivo assay of survival following irradiation. Radiology 83 (1964), 328—335.
15) Rubin, P., and Casarett, G.W.: Clinical radiation pathology; Volum II. W.B. Saunders Co. (1968), p. 903—913.
16) Rubin, P., and Casarett, G.: Microcirculation of tumors. Part 1; Anatomy, function and necrosis. Clin. Radiol. 17 (1966), 220—229.
17) Rubin, P., and Casarett, G.: Microcirculation of tumors. Part 2. The supervascularized state of irradiated regressing tumors. Clin. Radiol. 17 (1966), 346—355.
18) Reinhold, H.S.: Improved microcirculation in irradiated tumors. Europ. J. Cancer 7 (1971), 273—280.
19) Reinhold, H.S.: Quantitative evaluation of the radiosensitivity of cells of a transplantable rhabdomyosarcoma in the rat. Europ. J. Cancer 2 (1966), 33—42.
20) Sapirstein, L.A.: Regional blood flow by fractional distribution of indicators. Am. J. Physiol. 193 (1958), 161—168.
21) Suit, H., and Maeda, M.: Oxygen effect factor and tumor volume in C3H mouse mammary carcinoma; preliminary report. Am. J. Roentgenol. 96 (1966), 177—182.
22) Suit, H., Schlachter, L., and Andrews, J.R.: Oxygen effect and tumor size as related to response of C3H/ Ba Adenocarcinoma to local X irradiation. J. Nat. Cancer Inst. 24 (1960), 1271—1281.
23) Song, C.W., and Levitt, S.H.: Vascular changes in Walker 256 carcinoma of rats following X irradiation. Radiology 100 (1971), 397—407.
24) Thomlinson, R.H., and Gray, L.H.: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. Brit. J. Cancer 9 (1955), 539—549.

25) Thomlinson, R.H.: An experimental method for comparing treatments of intact malignant tumors in animals and its application to the use of oxygen in radiotherapy. Brit. J. Cancer 14 (1960), 555—576.
26) Van Putten, L.M., and Kallman, R.F.: Oxygenation status of a transplantable tumor during fractionated radiation therapy. J. Nat. Cancer Inst. 40 (1968), 441—451.
27) Willis, R.A.: Pathology of tumours. 2d. ed. st. Louis. C.V. Mosby Co., 1953.