



Title	ハムスター脾内移植脾癌に対する開腹電子線照射の効果に関する基礎的研究
Author(s)	伊藤, 伸一; 吉村, 均; 玉田, 俊明 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(9), p. 1108-1118
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15736">https://hdl.handle.net/11094/15736</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## ハムスター胰内移植肺癌に対する開腹電子線

### 照射の効果に関する基礎的研究

奈良県立医科大学放射線医学教室・腫瘍放射線医学教室

伊藤 伸一 吉村 均 玉田 俊明 西村 幸洋

佐藤 典子 大石 元 打田日出夫

同 肿瘍病理学教室

水元 一博 小西 陽一

（平成元年8月4日受付）

（平成2年2月22日最終原稿受付）

### Fundamental Studies on Efficacy of Intraoperative Radiotherapy on Pancreatic Carcinomas Transplanted into the Pancreas of Hamsters

Shinichi Ito, Hitoshi Yoshimura, Toshiaki Tamada, Yukihiro Nishimura,  
Noriko Sato, Hajime Ohishi and Hideo Uchida

Department of Radiology and Oncoradiology, Nara Medical University

Kazuhiro Mizumoto and Yoichi Konishi

Department of Oncopathology, Nara Medical University Cancer Center

---

Research Code No. : 606.9

---

*Key Words : Intraoperative radiotherapy (IOR),*

*Experimental pancreatic carcinoma,*

*Intra-pancreatical transplantation*

---

Efficacy of intraoperative electron beam radiotherapy (IOER) on N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine (BHP) induced pancreatic carcinomas transplanted into the pancreas of the Syrian golden hamsters were studied and the following results were obtained.

1. Selective electron beam application to the carcinoma transplanted into the pancreas of hamsters was accomplished using an electron beam collimeter.
2. Intra-pancreatical transplantability of BHP-induced serially transplantable subcutaneous pancreatic carcinomas was 100%.
3. Intra-pancreatical transplanted pancreatic carcinomas disappeared in 2 out of 19 hamsters (11%) by 10 Gy irradiation and 7 out of 15 (47%) by 20 Gy irradiation given 2 weeks after intra-pancreatical transplantation.
4. In contrast to the linear growth of tumor size in the non-irradiated group, the tumor size showed an electron dose-dependent reduction in the irradiated group.
5. Histologically, marked necrosis was noted in the irradiated group, and the intensity of necrosis differed between the 10 Gy and 20 Gy groups.
6. Direct invasion of tumor to the stomach, small intestine, large intestine, liver and abdominal wall was noted. Its incidence tended to decrease as the electron dose increased (5/19 or 26% for the

control group, 4/19 or 21% for the 10 Gy group, and 1/17 or 6% for the 20 Gy group), although the difference was not statistically significant.

7. The incidences of liver and lymphnode metastasis were not different between the non-irradiated and the irradiated groups.

These results suggest that selective IOER on BHP-induced pancreatic carcinomas has an effectiveness to kill cancer cells in hamsters.

## I. はじめに

脾癌に対する放射線治療は Billingsley ら<sup>1)</sup>の報告以来、その有効性が検討されてきた。しかしながら体外照射のみでは、脾非腫瘍部と隣接臓器に高度な放射線障害を併発することなく、脾癌に根治線量を照射することは不可能であるために限界があった。1967年に阿部ら<sup>2)</sup>が脾癌のみに効率的な放射線治療を行う目的で、開腹下に放射線治療を施行する術中照射 (Intraoperative radiotherapy, IOR) を開発して以来、各方面から注目され追試されている。最近では、IOR の利点即ち高い治療効果比、照射野の正確性が広く認められるようになり、高エネルギー電子線を用いた IOR が普及しつつある<sup>3)~5)</sup>。しかし、その効果については除痛効果は認めるが、充分な延命効果は得られるまでには至っていない。しかしながら、IOR は手術不能な進行脾癌に対して最もよい適応であり、また有効性が期待できる将来有望な治療法である。それを証明する為には1回大量照射の腫瘍細胞及び正常細胞に与える影響についても詳細な組織学的検討が必要である。しかし、ヒトでは照射による経時的な変化を追求することは困難である。

我々はヒト脾癌に対する IOR の基礎的研究を目的として、N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine (BHP) の皮下投与により発生し、同系ハムスターの背部皮下にて移植継代した脾管状腺癌を同系ハムスターの脾内に移植し、脾内移植脾腺癌に対してベータートロンによる電子線開腹照射 (Intraoperative electron beam radiotherapy, IOER) を行い、照射後経時的に脾管状腺癌ならびに全身に及ぼす影響について肉眼的および病理組織学的検索を行った。

## II. 材料および方法

### A. 脾内移植脾癌の作製および IOER の方法

#### 1. 動物と可移植性脾癌

動物は、生後 6 週齢で体重約100g 前後の雄性 Syrian golden hamster (高杉実験動物、埼玉県春日部) を用いた。原発腫瘍は、BHP を生理的食塩水に溶解し、体重 kgあたり 500mg の用量で、週に一度の割合で 6 週間ハムスターの背部皮下へ投与し、実験開始後35週にて脾癌の発生をみた。この発生した脾癌は、同系ハムスターの背部皮下にて継代可能である (Fig. 1)。本実験では、継代47代目のものを用いた。また、屠殺はエーテル麻酔下にて腹部大動脈よりの脱血により行った。

#### 2. 皮下および脾内移植法

皮下継代腫瘍は無菌的に摘出され、直ちに Eagle MEM (minimul essensial medium) 液(阪大微研) の中で約1mm 立方に細切した。

皮下移植は生後 6 週齢の同系ハムスターの腰背部に5mm の切開を加え、この切開創よりトラカール針 (内径3mm、長さ95mm、日光精機製) を用いて移植し、切開創を縫合した。

脾内移植は、生後 6 週齢、体重約100g の同系ハムスターを用いた。ペントバルビタールを体重 kg あたり 1ml を腹腔内投与し、麻酔下で、腹壁の正中線に約1cm の切開を加えた。続いて、脾の胃葉を腹腔外へ露出したのち、3-0 dexon S (David+Geck, Inc, Manati, PR 00701, U.S.A.) を用いて、細切した腫瘍片を脾胃葉に抱埋し縫合した。移植後脾胃葉を腹腔内に返還し、腹壁筋層及び表皮を二層縫合した。

#### 3. IOER の方法

電子線発生装置としては、島津社製ベータートロン (BT-32) を用いた。電子線のエネルギーは 8 MeV で、直径12cm の照射筒を用いて実験を行っ

た(Fig. 2)。また、照射時間の短縮と各動物に正確な量の照射を目的として、複数の動物を同時に照射すべく工夫をした。動物の固定、体部への制動放射及び散乱線の防止も加味した電子線遮蔽装置を作製した(Fig. 3a)。遮蔽装置は直径14cm、厚さ5mmの円形の鉛板の上に径12.5cm厚さ2mmのコルク板と径12cm、厚さ4.5cm、アクリル板を接着し、鉛板の7方向に幅7mm、長さ1cm、アクリル板の側面7方向に幅7mm、深さ1cmの切れ込みをいれた(Fig. 3b)。動物実験に先立ち、各ハムスターにおける腫瘍の深さ0.5cmの部位に10Gyの照射を行うことを目的とした場合の電子線照射線量を評価した。指頭型電離箱線量計を用いた

7カ所の狭域照射野の照射点における線量測定および、プリセット・カウンターシステムを用いた照射点での吸収線量測定を行った。深さ0.5cmの部位に10Gyの照射を目的とした場合、理論的計算によれば1312.7カウントの電子線照射が必要であるが、実際にこの実験に使用しようとする7カ所の狭域照射点における照射線量の誤差を、イオンチェンバーを用いて実測し、実測値から、以下の式により算出し、各照射点での照射線量が20Gy、10Gyとなるように照射時間を決定した。

$$D_n = \frac{1312.7 \times CE \times Id \times BSF}{10^4}$$

CE : 電子線吸収線量交換係数

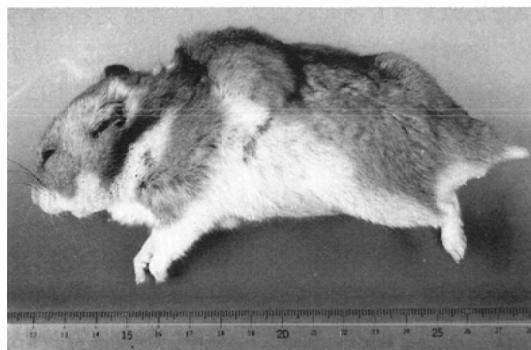
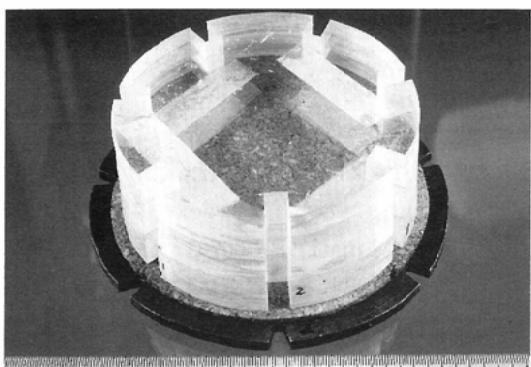


Fig. 1 Macroscopic view of BHP-induced transplantable pancreatic carcinoma in subcutaneous space of a hamster.



Fig. 2 Photograph showing electron beam irradiation equipment used in the present experiment.



a

Fig. 3a Photograph showing the collimator which was used in the present experiment.

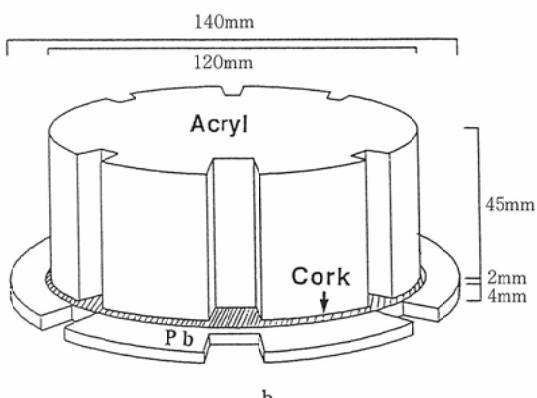


Fig. 3b Schematic illustration of Fig. 3a showing a mechanism of the collimator.

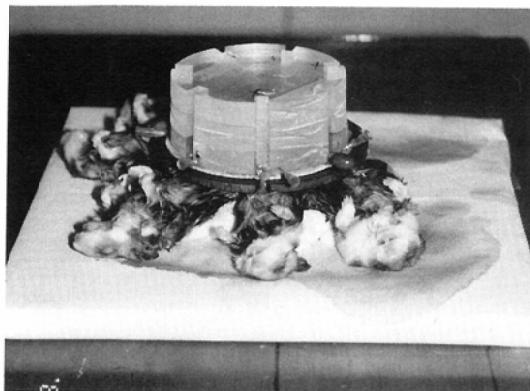


Fig. 4 A photograph showing actual electron beam irradiation using the collimator.

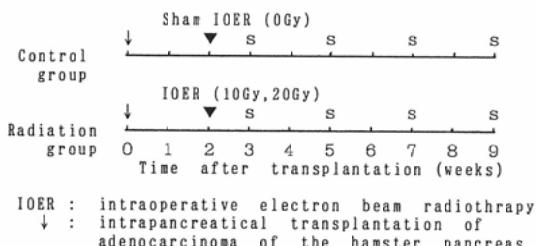


Fig. 5 Experimental protocol for studying effects of IOER on transplanted carcinoma of pancreas.

Id: 0.5cm 深の out put

BSF: 背後散乱係数

脾内移植術後2週目に、前回同様ペントバルビタールによる麻酔下に、ヒビテソ液で消毒後再度約1cmの腹部正中切開を加えた。照射群は、脾の胃葉に生着した移植腫瘍を引き出して、固定用のピンを用いて、移植腫瘍を電子線遮蔽装置のアクリル板の切れ込みに固定した(Fig. 4)。非照射群にも同様の操作を行った。

#### 4. 実験プロトコール

実験プロトコールは Fig. 5 に示す。ハムスター55匹に脾内移植を行い、移植後2週目に、照射群36匹のうち17匹に20Gy、19匹に10Gy の IOER を行い、非照射群19匹に対して開腹術のみを施行した。対照群は、移植後3週、5週および7週目に4匹ずつと9週目に7匹、10Gy 照射群は、移植後3週、5週および7週目に4匹ずつと9週目に7匹、20Gy 照射群は、移植後3週、5週および7週

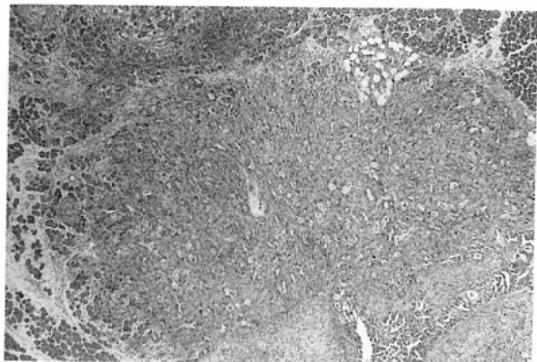


Fig. 6 Histology of intra-pancreatic transplanted pancreatic adenocarcinoma induced originally by BHP in a hamster. Tubular adenocarcinoma similar to human ductal cell carcinoma of pancreas was growing and invading into normal pancreas. H-E stain  $\times 50$

目に4匹ずつと9週目に5匹の屠殺を行った。

#### B. 病理学的検討

##### 1. 肉眼的検索

屠殺時にノギスを用いて肉眼的な腫瘍の長径および短径の測定を行った。

##### 2. 組織学的検索

標本は肉眼的に観察した後、直ちに冷アセトンにて固定を行った。冷アセトンで半固定された後、肺および肝は2~3mmの厚さで全肝および全肺を切り出した。脾は各葉毎に切り分け、腫瘍は最大径にて切断分割して腫瘍径を測定した後、冷アセトン固定後軟パラフィンに包埋し、厚さ2μmの切片にして染色を行った。

染色法は全例に対して Hematoxylin Eosine 染色を行った。

組織学的には、各群の腫瘍内部の変化および隣接臓器への直接浸潤の有無、肝、肺、脾周囲リンパ節への遠隔転移の有無について検索を行った。

#### III. 結 果

##### A. 脾内移植腫瘍生着率と組織変化

対照群では、組織学的に全ての腫瘍の生着が確認された (Fig. 6) が、10Gy 照射群では19匹中2匹(11%)に、20Gy 照射群では17匹中8匹(47%)に腫瘍細胞は認められず、腫瘍の移植部位に一致して著明な線維化と炎症細胞浸潤を認めたのみで

Table 1 Incidence of tumor<sup>a)</sup> disappearance<sup>b)</sup> as a function of time after IOER

	Dose (Gy)	Weeks after IOER	No. of animal	No. of tumor disappearance	Incidence of disappearance	p(t-test)
A	0	1	4	0		
		3	4	0	0 %	
		5	4	0	(0/19)	—
		7	7	0		
B	10	1	4	1		
		3	4	0	11%	A vs B:
		5	4	0	(2/19)	p<0.05
		7	7	1		
C	20	1	4	2		
		3	4	2	47%	A vs B:
		5	4	1	(8/17)	p<0.01
		7	5	3		

a) intrapancreatical transplanted pancreatic carcinoma

b) judged by histological examination

IOER: Intraoperative electron beam radiotherapy

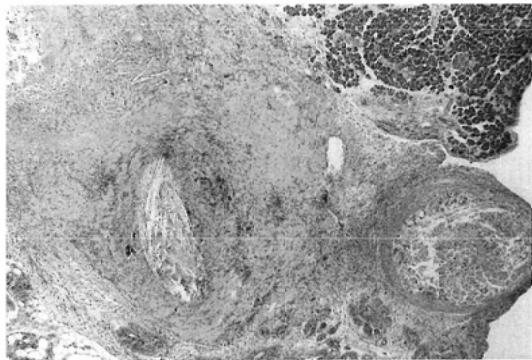


Fig. 7 Histology of intra-pancreatical transplanted pancreatic adenocarcinoma 3 weeks after 20 Gy electron beam irradiation in a hamster. There were complete necrosis and marked fibrosis in the irradiated tumor area. H-E stain  $\times 50$

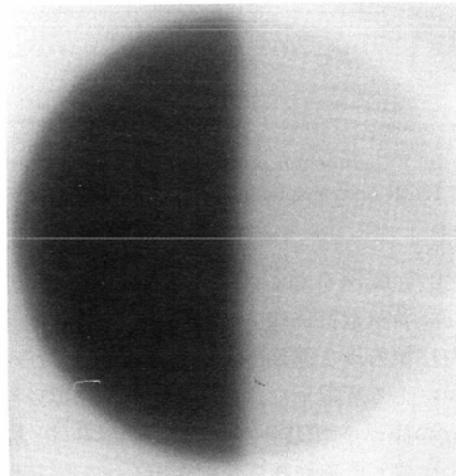


Fig. 8 A photograph of exposed film showing that electron beam was intercepted by 4mm thickness lead plate plus 4cm thickness acryl plate (right side) and intercepted by only 4mm thickness lead plate (left side).

あった (Fig. 7) (Table 1).

### B. 腫瘍における線量分布

#### 1. 制動放射線の測定および電子線遮蔽装置の効果

8MeV、径12cm の照射筒使用時の、厚さ5mm の鉛板における制動放射線量の測定をフィルム法 (フィルム: XV-2, 自動現像機: ゲバマチック110 u)で行った結果、電子線300カウント照射により、4.5cm のアクリル板の有無で、著明な黒化度の相違が認められた(Fig. 8). また、イオンチェンバー

による測定では、アクリル板(+)で450NcK<sub>1</sub>R (Nc: 線量計校正定数, K<sub>1</sub>: 大気補正係数, R: レントゲン)であるのに対して、アクリル板(-)で116NcK<sub>1</sub>Rとなり、75.2%の減弱が認められた。理論的には、4.5cm 厚のアクリル板によりほぼ100%の電子線が遮蔽され、鉛板からの制動放射は発生しないはずであり、116NcK<sub>1</sub>Rの値は、照

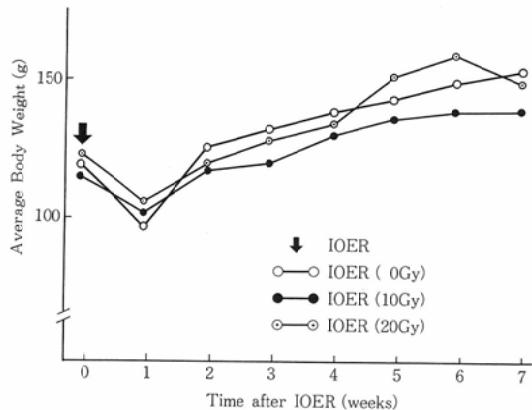


Fig. 9 Growth curve of hamsters weight after electron beam irradiation.

射時のスキャッタリングホイルにおける制動放射(X線)によることが示唆された。

## 2. 照射点における線量評価

標準線量測定法によれば、当院ベータトロンBT-32の場合、1313カウントの電子線照射が必要であるが、実際にこの実験に使用しようとする7カ所の狭域照射点における吸収線量の測定線量結果は、D<sub>1</sub>=10.023Gy, D<sub>2</sub>=9.051Gy, D<sub>3</sub>=10.061Gy, D<sub>4</sub>=9.949Gy, D<sub>5</sub>=10.049Gy, D<sub>6</sub>=9.872Gy, D<sub>7</sub>=10.440Gy となった。D<sub>1</sub>およびD<sub>3</sub>からD<sub>6</sub>までは誤差が1.3%以内であったが、D<sub>2</sub>およびD<sub>7</sub>の線量は最大10%の誤差があり、10Gyからの差が大きかったため、No. 2とNo. 7の照射野は使用せず、残り5カ所の照射野を使用した。5カ所の平均線量 Mean±SD は9.99±0.07Gy であった。20Gy 照射時も同様5カ所の照射野を使用し、電子線照射を行った。

## C. 膵内移植腫瘍に対するIOERの評価

### 1. 体重の推移 (Fig. 9)

腎内移植を行った1週間後には各群とも体重の増加が抑制され、また、sham operation およびIOERを行った直後の第3週目には、各群共に体重の減少が認められたが、その後の体重増加は順調で、移植9週後まで各群間に有意な差は認められなかった。

### 2. 病理学的变化

腎に生着した腫瘍は、肉眼的には全匹が表面平

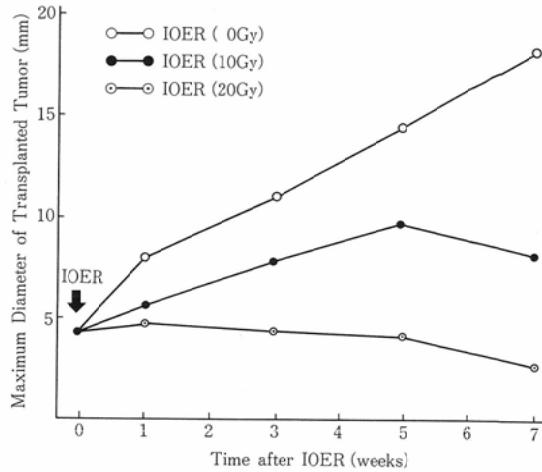


Fig. 10 Growth curve of intrapancreatic transplanted carcinomas of hamsters with or without electron beam irradiation.

Table 2 Size of tumor as a function of time after IOER

Dose	Weeks after IOER			
	1	3	5	7
0	7.8±1.5	10.3±1.9	13.8±2.8	17.1±4.0
10	7.3±0.4	7.8±1.6	9.3±4.1	7.8±3.3 <sup>c</sup>
20	7.0±0.7	8.3±2.7	3.8±2.8 <sup>b</sup>	2.6±3.6 <sup>c</sup>

a) Values are expressed by mm diameter as means±SD

b) p<0.01 Significantly different from control

c) p<0.001 Significantly different from control

滑で、色調は乳白色であり、腫瘍の大きさによる色調の変化は認められなかった。

対照群における腫瘍径はほぼ直線的な増加がみられた。照射後1週目および3週目では、各群間における明かな腫瘍径の差は認められなかったが、5週目では対照群の13.8±2.8mmに対して、20Gy 照射群では3.8±2.8mmと有意な腫瘍径の縮小を認めた。また、照射後7週目では、対照群の17.1±4.0mmに対して10Gy 照射群の7.8±3.3mm および20Gy 照射群の2.6±3.6mm の腫瘍径であり、それぞれの間に有意な差を認めた。しかしながら照射後5週目と7週目の10Gy 照射群と20Gy 照射群の腫瘍径においては、有意な差は認められなかった (Fig. 10) (Table 2)。

組織学上、腫瘍の完全壊死を認めたものは、10

Table 3 Histological findings of the tumor<sup>a</sup> as a function of time after IOER

Dose (Gy)	Weeks after IOER	No. of animal	Histological findings					
			Necrosis		Fibrosis			++
			Complete	Central	++	++	+	
0	1	4	0	1	0	0	4	
	3	4	0	1	0	1	3	
	5	4	0	2	1	1	2	
	7	7	0	4	3	3	1	
10	1	4	1	3	2	2	0	
	3	4	0	4	2	2	0	
	5	4	0	4	4	0	0	
	7	7	1	6	4	3	0	
20	1	4	2	2	3	1	0	
	3	4	2	2	4	0	0	
	5	4	1	3	3	1	0	
	7	5	3	2	4	1	0	

a) intra-pancreatical transplanted pancreatic carcinoma

b) ++ : marked ++ : moderate + : slight

IOER : intraoperative electron beam radiotherapy

Gy 照射群では、照射後 1 週目と 7 週目の各々 1 匹であった。また、20Gy 照射群では、照射後 1 週目の 2 匹、3 週目の 2 匹、5 週目の 1 匹及び 7 週目の 3 匹であった。

腫瘍内の中心性壊死を認めたものは、対照群では、照射後 1 週目の 1 匹、3 週目の 1 匹、5 週目の 2 匹及び 7 週目の 4 匹であった。10Gy 照射群においては、照射後 1 週目の 3 匹、3 週目の 4 匹、5 週目の 4 匹及び 7 週目の 6 匹であった。20Gy 照射群では、照射後 1 週目の 2 匹、3 週目の 2 匹、5 週目の 3 匹及び 7 週目の 2 匹であり、照射群においては、組織学上完全壊死を示さないものは全て中心性壊死を有していた。腫瘍内における線維化は、対照群では、照射 1 週後の全匹に軽度にしかみられなかったが、3 週後の 1 匹に中等度の線維化を、5 週後の 1 匹に高度、1 匹に中等度の線維化を認め、7 週後の 3 匹に高度、3 匹に中等度の線維化を認め、週齢を経る毎に、増加する傾向がみられた。10Gy 照射群では、照射 1 週後の 2 匹に高度、2 匹に中等度、3 週後の 2 匹に高度、2 匹に中等度、5 週後の 4 匹全例に高度、7 週後の 4 匹に高度、2 匹に中等度の線維化を認めた。20Gy 照射群では、照射 1 週後の 3 匹に高度、1 匹に

中等度、3 週後の 4 匹全例に高度、5 週後の 3 匹に高度、1 匹に中等度、7 週後の 4 匹に高度、1 匹に中等度の線維化を認め、照射群においては、全匹が中等度から高度な線維化を認め、照射線量および移植後の週齢による差異はみられなかった (Table 3)。

腫瘍隣接臓器への直接浸潤は、照射後 5 週目以後、胃、小腸、大腸、肝、腹壁に認められ、その頻度は、対照群の 5/19 (26%)、10Gy 群の 4/19 (21%)、20Gy 群の 1/17 (6%) であり、対照群および 10Gy 群と比較して、20Gy 照射群では減少する傾向を示したが、有意差は認めなかった (Table 4)。

脾周囲所属リンパ節の転移は照射後 5 週目以後の各群において観察された (Fig. 11)。対照群では照射 5 週後の 1 匹、7 週後の 1 匹、10Gy 照射群の照射 7 週後の 1 匹、20Gy 照射群では照射 5 週後の 2 匹にみられたが、各群間に有意な差は認めなかった (Table 5)。また、20Gy 照射群の照射 5 週目に、移植部位に腫瘍を認めず、リンパ節の転移のみを認めた 1 匹がみられた。肝転移も照射 5 週目以後に観察され (Fig. 12)，対照群では照射 5 週後の 1 匹、照射 7 週後の 2 匹、20Gy 照射群では照

Table 4 Incidence of direct tumor<sup>a</sup> invasion into the adjacent organs<sup>b</sup> after IOER

Dose (Gy)	No. of animal	No. of animal with invasion in weeks after IOER			Incidence of direct invasion
		1~3wks	5wks	7wks	
0	19	0	1	4	26.3%(5/19)
10	19	0	1	3	21.1%(4/19)
20	17	0	1	0	5.9%(1/17)

a) intra-pancreatical transplanted pancreatic carcinoma

b) liver, stomach, small intestine, colon and abdominal wall

IOER: intraoperative electron beam radiotherapy

Table 5 Incidence of lymph node metastasis of the tumor<sup>a</sup> after IOER

Dose (Gy)	No. of animal	No. of animal with invasion in weeks after IOER			Incidence of lymphode metasis
		1~3wks	5wks	7wks	
0	19	0	1	1	10.5%(2/19)
10	19	0	0	1	5.3%(1/19)
20	17	0	2	0	11.8%(2/17)

a) intra-pancreatical transplanted pancreatic carcinoma

IOER: intraoperative electron beam radiotherapy

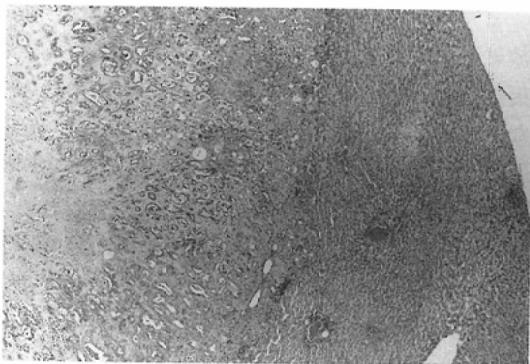


Fig. 12 Histology of liver metastasis from intra-pancreatical transplanted pancreatic adenocarcinoma 7 weeks after the transplantation without electron beam irradiation. H-E stain ×50

Table 6 Incidence of liver metastasis of the tumor<sup>a</sup> IOER

Dose (Gy)	No. of animal	No. of animal with invasion in weeks after IOER			Incidence of liver metastasis
		1~3wks	5wks	7wks	
0	19	0	1	2	15.8%(3/19)
10	19	0	0	0	0%(0/19)
20	17	0	1	0	5.9%(1/17)

a) intra-pancreatical transplanted pancreatic carcinoma

IOER: intraoperative electron beam radiotherapy



Fig. 11 Histology of regional lymph-node metastasis from intra-pancreatical transplanted pancreatic adenocarcinoma 7 weeks after the transplantation without electron beam irradiation. H-E stain ×50

射5週後の1匹に認められたが、10Gy照射群では肝転移例は認められなかった(Table 6)。各群において、肺転移は認められなかった。

#### IV. 考 察

BHPやN-nitrosobis(2-oxypropyl) amine(BOP)の皮下投与によりハムスターの臍に発生する管状腺癌は、ヒト肺癌の大部分を占める肺管上皮由来の管状腺癌に類似しており<sup>6)</sup>、近年このモデルを用いた短期発癌実験<sup>7)</sup>や、発癌過程の画像診断による早期診断に関する実験<sup>6)~10)</sup>が行われている。また、これら肺管癌は同系ハムスターの皮下で継代可能である<sup>11)12)</sup>。1982年大山ら<sup>13)</sup>により報告された臍内移植系は高い生着率と安定した増大傾向がみられた。我々は、この臍内移植系が、組織学的に安定しており、また、臍内に移植することにより、その環境因子が皮下移植系に比して、ヒト肺癌と同等になるという考えのもとに予備実験を行い、臍内移植系の長期経過観察群に肝、肺、臍所属リンパ節への転移がみられる事を見いただしている。

また、脾癌に対する放射線療法は、脾が比較的放射線感受性の高い臓器に固まれているため、照射線量が充分でなく、脾癌は放射線療法の適応でないといわれてきた。しかし、1967年に阿部ら<sup>2)</sup>が脾癌に対する<sup>60</sup>Co の開腹照射を行い、その有用性を報告して以来、開腹照射が各施設で行われてきた。特に御厨ら<sup>14)</sup>が脾に対する開腹電子線照射を報告して以来、治療効果比が高く、照射野の正確な電子線照射装置が普及し、術中電子線照射が頻繁に行われるようになってきた<sup>15)~18)</sup>。

今回我々は、ハムスターの臍内移植脾癌を用いて、現在ヒト脾癌に対して各施設で行われている術中照射の効果に対する基礎的研究の一環として、電子線が臍内移植脾癌に与える影響と、照射電子線量の差による相違を検討した。

脾内移植脾癌は、大山ら<sup>19)</sup>、葛城ら<sup>10)</sup>が、報告したように、対照群においては100%の生着がみられている。一方、本実験の照射群において10Gyで10%，20Gyで47%に腫瘍細胞が認められなかつたことは、電子線照射により腫瘍細胞が消失したものであり、放射線の制癌効果を示唆するものである。

制動放射による被爆をなくする目的で、アクリル板、コルク板および鉛板を組合せて、電子線遮蔽装置を作成し、装置の裏面における制動放射線の測定を行ったが、殆ど被爆を認めず、鉛板のみの場合と明らかな差を認めた。ヒト脾癌において、術中電子線照射は電子線の到達深度が比較的浅いことや、進行癌であるため脾癌自体が腫瘍の背側への被爆はさほど問題とはならない。しかしながら、小動物の脾臓のような非常に薄層な臓器において、電子線の有効深達度や制動放射は動物固体に致命的な障害を与える可能性が大きい。また、電子線遮蔽装置の7カ所の照射点における線量差は、最大±10%以内であったが、照射線量の均一性を保持するために、線量差の大きい2カ所を除外した。このため、実際に使用した5カ所の照射点での差の最大値は1.3%以内であり、平均で0.1%の差を認めたのみであり、同時に照射を行った5匹に関しては、同量の電子線照射が行われたと考えても差し支えない。

今回我々が考案した遮蔽装置は、制動放射の防止のみならず、一度に多数の動物の照射が可能であることも合せて、動物の開腹照射実験に有用であったと思われる。

体重は、外的に侵襲が加えられた臍内移植施行直後に増加の傾向がみられ、再び大きな侵襲が加えられたIOER 施行直後に各群とも減少を認めた。これは両操作がほぼ同じ様な侵襲であるにも関わらず、最初の開腹術の影響が完全に回復しない間に二度目の開腹術を行ったためにその直後に体重減少が起こったと考えられる。しかしながら、減少体重は各群間において明かな差は認められず、IOERのみが全身に与える影響は軽微なものであろうことが推察される。

腫瘍径は対照群では直線的な増大傾向を示すのに対して、照射群では10Gy 照射群および20Gy 照射群で電子線照射線量に依存した腫瘍径の縮小を認めた。また、組織学的には照射群で高度な壊死が認められ10Gy と20Gy の間に差を認めた。中心壊死は対照群でも認められ周辺の壊死が照射による効果を示すものと考えられた。これらの結果は、本実験で用いた線量が、臨床のIOER で用いられる20Gy から30Gy と比較して、より少ない線量であるにも拘らず、充分な腫瘍縮小効果が得られたことを示している。しかしながら、臍内移植2週後に開腹照射を行っていることは、臨床にあてはめると、早期の小脾癌に対してIOER を行っている状況に相当すると考えられる。また、ハムスターの実験脾管癌は、形態的にはヒト脾管癌に非常に類似しているが、各々の電子線照射に対する感受性が微妙に差がある可能性も否定できない。また、対照群および照射群の腫瘍内に線維化がみられたが、対照群の線維化は腫瘍自体の間質線維の増生であった。一方、照射群でみられた線維化は、腫瘍細胞壊死後の治癒反応としての線維増生で、移植後3週目より中等度から高度な線維化が全匹に認められたが、照射線量および週齢による差はみられなかった。

臨床に於ける、脾癌の転移形式は、血行性、リンパ行性に大別され、肝転移形式は、脾癌症例の約23%に、また、リンパ節転移は、約45%に認め

られ<sup>19)</sup>、転移巣の存在が、根治手術を不可能としている。本実験の転移に関する結果で、脾内移植腫瘍の所属リンパ節への転移例のうち、20Gy 照射群の1例に、脾内に移植した腫瘍は完全壊死を示しているにも拘らず、所属脾リンパ節への転移が認められた。これは、脾内移植後から、IOERまでの2週間という短い期間に、一部ではすでに転移が起こっていた可能性を示唆している。

宮崎ら<sup>20)</sup>は2cm以下の根治手術可能な小脾癌であっても、リンパ節転移があれば予後が著しく悪いと報告している。再発脾癌に対する電子線照射の転移におよぼす影響については、今後、長期実験系を用いたより詳細な研究が必要であろう。

今回、我々は IOER 単独についての実験を行い、その有効性を確認したが、根治的には外照射との併用が必要である。臨床的には Abe<sup>21)</sup>も IOR 単独治療の報告の中で大きな腫瘍は1回照射で根治することは困難であり外照射の併用が必要であると述べている。Roldan ら<sup>22)</sup>は159例の限局した進行脾癌を対照として IOR と外照射の併用について検討し局所制御に関して1年では82%、2年では66%と良好な成績を示し IOR と外照射の有効性について報告している。我々の実験結果でも IOER 20Gy では50%以上の腫瘍の存在を認め、根治的治療としては外照射の必要性を示唆するものであり、さらに外照射併用による実験的検討が必要である。また、IOR および外照射の線量、比率に関しても、いまだ確立されておらず今後検討すべき課題である。また、Roldan ら<sup>22)</sup>は IOR は局所制御には有用であるが遠隔転移は制御できないと報告している。我々の実験結果でも遠隔転移に関して多少制御する傾向を認めたが、完全には制御できなかった。臨床における長期生存を期待するためには転移の制御が必須であり、脾癌の転移形式ならびに転移の発生する時期についての詳細な動物実験を行う必要がある。

## V. まとめ

(2-hydroxypropyl) amine (BHP) を投与することにより発生した脾管癌の同系ハムスターの皮下に継代されている癌を脾内へ移植し、脾内移植脾癌に対する電子線開腹照射 (intraoperative

electron beam radiotherapy : IOER) の効果について検討し以下の結果を得た。

1. ハムスターの脾内移植脾癌に対し選択的に電子線を照射し得る電子線遮蔽装置を開発した。

2. ハムスター皮下継代47代の脾癌を同系ハムスターの脾内へ移植し100%の生着率を得た。

3. 脾内移植2週間後に、照射群には電子線遮蔽装置を用いて10Gyと20GyのIOERを行った。対照群では脾癌は100%生着増殖したが、10Gy照射群では11%，20Gy照射群では47%に癌細胞の消失をみた。

4. 腫瘍径は対照群では直線的な増大傾向を示すのに対して、照射群では、10Gy照射群および20Gy照射群で照射線量に相関した腫瘍径の縮小を認めた。

5. 紹介学的には、照射群で高度な壊死が認められ、10Gyと20Gyの間に差を認めた。

6. 腫瘍隣接臓器への直接浸潤は、胃、小腸、大腸、肝、腹壁に認められ、その頻度は、対照群5/19(26%)、10Gy群4/19(21%)、20Gy群1/17(6%)であり、照射線量に相関して減少する傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。

7. 対照群と照射群で生着し発育した脾内移植脾癌の肝および所属リンパ節転移の頻度に差はみられなかった。

以上の結果より、電子線遮蔽装置を用いた IOER はハムスターにおける脾内移植脾癌に対して有効的に働くことが示唆された。

なお、本論文の要旨は、第48回日本医学放射線学会総会(平成元年4月)において発表した。

## 文献

- Billingsley JS: A study of radiation therapy in carcinoma of the pancreas. Mayo Clinic Proc 33: 426-430, 1958
- 阿部光幸、山野 実：術中照射の経験例、日癌治療会誌、2: 130, 1967
- 佐藤寿雄、松野正紀：脾癌の集学的治療、外科診療、9: 1139-1145, 1983
- 御厨修一、椎名丈城、他：脾癌の放射線治療、胆と脾、6: 1115-1122, 1985
- 西村 明、飯田孔陽、他：放射線治療—術中照射療法を中心として—、肝胆脾、12(1): 17-22, 1986

- 6) Krüger FW, Pour PM, et al: Induction of pancreatic tumors by diisopropanolnitrosamine. *Naturewissenschaften* 61: 328, 1974
- 7) Scapelli DG, Subbarao V, et al: Pancreatic lesions induced by a single dose of N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine and selection by resistance to cytotoxicity. *Toxicol Pathol* 14: 324-330, 1986
- 8) 田尻久雄, 吉森正喜, 他: DHPN 実験肺癌における肺管像の経時的変化と組織所見対比検討, *Gastroenterol Endoscopy* 25: 1006-1012, 1983
- 9) 久保田佳嗣: DHPN 実験肺癌発癌過程における肺管像, 超音波像の解析, *肺臓*, 2: 65-77, 1988
- 10) Katsuragi M, Obara T, et al: Vascular changes associated with growth of primary and transplantable pancreatic adenocarcinomas induced in Syrian golden hamsters by BOP and BHP. *Exp Pathol* 29: 129, 1986
- 11) Konishi Y, Takahashi S, et al: Heterotransplantation into nude mice of pancreatic carcinoma induced by N-bis (2-hydroxypropyl) nirosamine in hamsters. *Cancer Letter* 5: 333-337, 1978
- 12) Scapelli DG, Rao MS: Transplantable ductal adenocarcinoma of the Syrian hamster pancreas. *Cancer Res* 39: 452-458, 1979
- 13) 大山公三, 小池台介, 他: 皮下および肺内へ移植された実験肺癌に対する UFT 療法の制癌効果, *癌と化学療法*, 9: 2168-2174, 1982
- 14) Wood WC, Shipley WU, et al: Intraoperative irradiation for unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 49: 1272-1275, 1982
- 15) Gunderson LL, Shipley WU, et al: Intraoperative irradiation. *Cancer* 49: 2259-2266, 1982
- 16) 小野寺時夫: 切除不能肺癌に対する術中照射を併用した集学的治療, *癌と化学療法*, 9: 1512-1517, 1982
- 17) 真辺忠夫, 馬場信雄, 他: 進行肺癌に対する放射線療法, *胆と肺*, 9: 667-671, 1988
- 18) Sindelar WF, Kinsella T, et al: Experimental and clinical studies with intraoperative radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 157: 205-220, 1983
- 19) 奥村修一, 斎藤洋一: 肺癌登録集計—3 年度分 3080 例の集計分析について, *胆と肺*, 6: 1051-1078, 1985
- 20) 宮崎逸夫, 永川宅和: 肺癌外科治療の問題点, *胃と腸*, 15: 619-623, 1980
- 21) Abe M, Takahashi M: Intraoperative radiotherapy—The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Phys* 7: 863-868, 1981
- 22) Roldan GE, Gunderson LL, et al: External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 61: 1110-1116, 1988