

Title	悪性腫瘍の発育速度に関するX線学的観察
Author(s)	戸部, 竜夫; 加藤, 敏郎; 斉藤, 昭三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(4), p. 426-432
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16780
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

悪性腫瘍の発育速度に関する X 線学的観察

群馬大学医学部放射線医学教室 (主任 戸部竜夫教授)

戸部 竜夫 加藤 敏郎 齊藤 昭三
平井 栄長 新妻 伸二

(昭和39年6月13日受付)

A Roentgenographic Study on the Growth Rates of Lung Tumors

By

Tatsuo Tobe, Toshio Kato, Shozo Saito,
Eicho Hirai and Shinji Niizuma

Department of Radiology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan
(Director: Prof. T. Tobe)

The growth rates of tumors in 4 patients with primary lung cancers and 10 patients with metastatic lung tumors were observed roentgenologically using the method demonstrated by Collins et al in 1956.

Initially, the mean diameters of the tumors, measured on the serial standard thoracic roentgenograms made over periods of months or years, were plotted successively on semilogarithmic graph paper against time; and a straight line was obtained as a growth rate curve for almost every tumor.

From these curves, the time required for any particular tumor to double in volume was measured, and was also calculated the duration of growth from the time the tumor was theoretically composed of a single cell (10μ in diameter) to the date of its recognition.

The volume doubling time of different tumors ranges from 13 days in a case of testis carcinoma to 292 days in a case of primary lung cancer, and the duration of each tumor also ranges from 1.1 to 28.5 years.

Both in primary cancers and in metastatic tumors the relatively long period of time elapsing between the inception of the tumor and its visible manifestation or recognition, namely, the period of silent growth is quite evident.

The prognosis of the patient seems to be related to the length of doubling time.

In the eight patients who have previously received surgical or radiation therapy for the primary lesions, the inception of metastasis is calculated to be earlier than the commencement of these treatments, so that the iatrogenic cancer spread is not probable in our series.

悪性腫瘍の増殖が極めて盛んで且生体の構造、機能と無関係に無限に続き遂に宿主の死をもたら

すことは遍く知られている事実であり、その増殖の様相については多大の関心もたれる。

Rigler¹⁾²⁾ は肺癌患者X線像の経時的観察によつて、肺癌が臨床診断の下される遙か以前から長期に亘つて進展することを指摘し、所謂 silent phase を実証した。Collins ら³⁾はこの面を更に定量的に把握する目的の下に転移性肺腫瘍の発育曲線から doubling time を測定し、又該腫瘍発生の時期を逆算して、悪性腫瘍増殖の歴史は予想外に長く、臨床的にはその終末に近い或一時期が捉えられているにすぎないことを述べている。この論文は悪性腫瘍の増殖に関して更に一層客観的な立場を与えたものとして極めて意義が深く、その後原発又は転移性肺癌に関して同様な報告⁴⁻⁹⁾ が散見されるが、我々も若干例の観察結果を得たので報告する次第である。

観察材料及び方法

当放射線科において取扱つた患者の中、当科受

診前の胸部X線写真を含めてそのX得像を経時的に観察することの出来た原発性肺癌4例及び転移性肺腫瘍10例が対象である。

計測にあつてこれらX線写真上輪廓明瞭な円形陰影の直径又は類円形陰影の直交する二径の算術平均を求めた。

X線像は標準の背腹方向投影像であり、撮影距離は同一症例において常には一定でなかつたが(150又は200cm)、その誤差は無視しうる程僅かであるから計測値に対して距離の補正は行なわなかつた。撮影条件が著しく異なり比較対照に不適当な写真は勿論計測から除外した。

症例の大部分は手術又は剖検によつて組織学的に診断が確定されたが、一部においては組織学的検索が行なわれていない。観察は42日乃至558日間に3回乃至8回行ない得たが1例は2回に止ま

Table 1. Growth rates and durations of lung tumors

Patient No. sex age	Diagnosis		Observation times/ days	Tumor		Doubling time(d)	Duration of tumors when first seen (y)		Interval from treatment to first obs. (m)	Interval from first obs. to death (m)
	clinical	histological		numb- er	size (mm)		from one cell	from 200 μ cell clump		
1 f 52	Bronchial ca.	Adenoca.	7/539	1	15-23	115	9.8	—	—	36.3
2 m 62	Bronchial ca.	unknown	3/140	1	22-29	113	10.3	—	—	20.5
3 m 49	Bronchial ca.	Adenoca.	3/42	1	27-30	90	8.6	—	—	alive
4 m 62	Bronchial ca.	unknown	7/558	1	36-56	292	28.5	—	—	alive
5 m 49	Ca. of max. sinus	Squam. cell ca.	3/358	1	20-30	152	13.7	8.3	42.0 (op.)	alive
6 f 56	Bronchial ca.	Adenoca.	6/221	2	5-13	114*	9.1	5.0	0.7 (op.)	9.3
7 f 41	Struma	unknown	5/162	1	9-11	250	20.3	11.4	17.0 (irrad.)	alive
8 m 48	Tumor in floor of mouth	Pleomorphic adenoma	2/52	1	25-27	120	11.2	7.0	1.5 (irrad.)	alive
9 m 40	Ca. of kidney	Hyperne- phroma	3/65	3	9-17	58*	5.0	2.9	6.0 (op.)	6.4
10 f 49	Ca. of breast	Comedo ca.	4/88	3	5-15	25*	1.9	1.0	8.5 (op.)	4.2
11 m 35	Ca. of testis	Teratoma	8/73	5	11-50	13-105**	1.1-10.5	0.7-6.8	3.8 (op.)	2.5
12 f 44	Ca. of cervix	Squam. cell ca.	4/47	1	11-13	90	7.6	4.4	12.0 (op.)	5.1
13 f 23	Reticulosar- coma	Reticulosar- coma	4/166	1	11-40	30	2.5	1.4	—	9.6
14 m 62	Cervical metastasis from unkn- own origin	Ca. Simplex	5/156	1	7-12	67	5.3	2.9	—	alive

※ Doubling time of each tumor is, No. 6 : 114, 108; No. 9 : 63, 58, 55; No. 10 : 26, 26, 25
respectivel. ※※ See Fig. 4

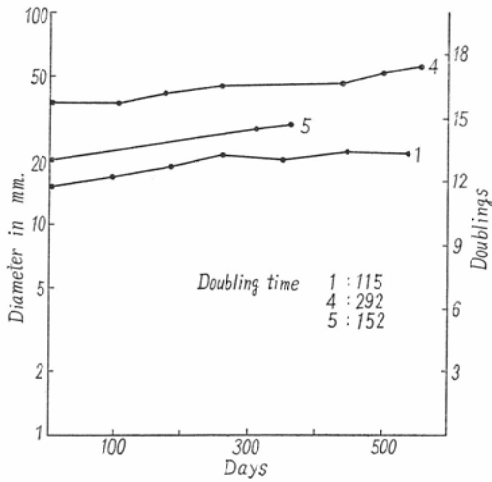


Fig. 1. Growth rate curves. Case 1, 4, 5.

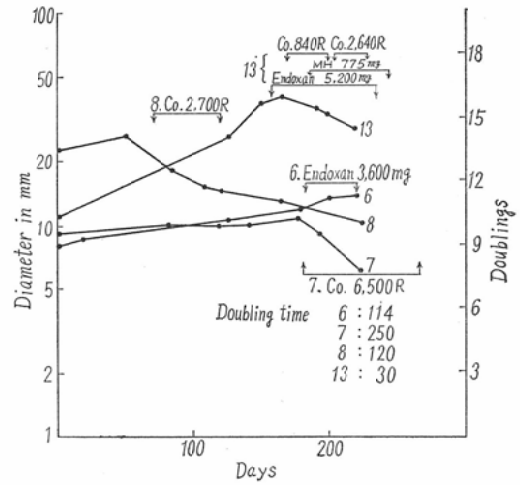


Fig. 3. Growth rate curves. Case 6, 7, 8, 13.

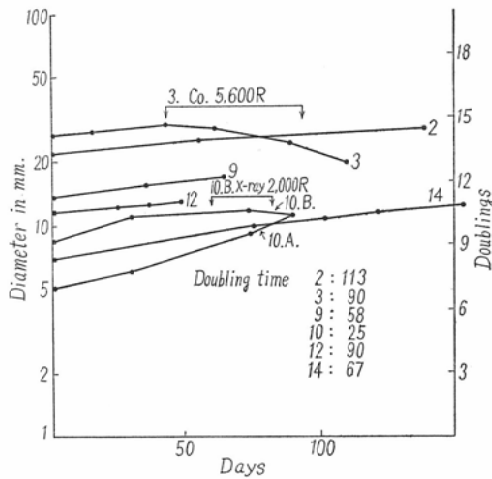


Fig. 2. Growth rate curves. Case 2, 3, 9, 10, 12, 14.

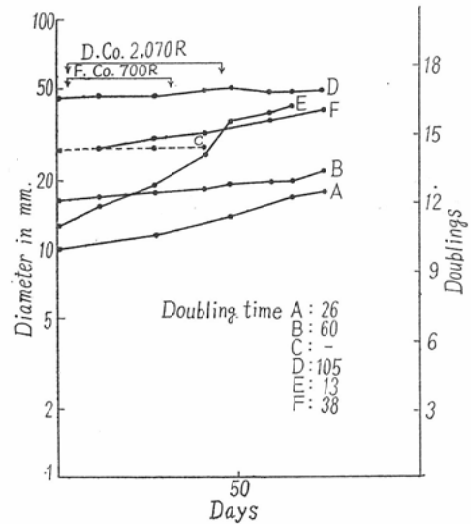


Fig. 4. Growth rate curves. Six tumors in case 11.

つた。同一症例において2個以上の腫瘍が観察された場合を含めてその延べ腫瘍数は23個であり、それらの直径は5~56mmに亘り大部分は10~30mmの範囲にあつた。これら腫瘍はその観察期間の大部分において放射線療法又は抗癌剤投与等の制癌処置が施されず、従つて腫瘍は自然の進展にゆだねられたが、一部の腫瘍にあつては更にこれら療法が施された後の経過についても観察された。

腫瘍の発育曲線は、Collins らの方法と同様に半対数グラフ上に腫瘍陰影の直径を対数目盛として、撮影間隔を日数として表わすことによつて得

られたものであり、夫々の腫瘍における各測定点は略々一直線上にのる。Doubling time はこの発育曲線から腫瘍体積が倍加するに要する時間として求められる。腫瘍の発生時期は doubling time にもとずき腫瘍が1個の細胞(直径 10μ)に発して常に一定速度で指数函数的に増殖するものとして算出された。

観察結果

図1~4は各症例の発育曲線を示し表1は各観察項目を総括したものである。

図に示されるごとくに腫瘍はそれらの観察期間においてその発育速度が常に一定であつて、指数函数的に増殖することが知られる。

Doubling time (表, 第5欄) は最も短い辜丸腫瘍の13日から最長は原発性肺癌の1例の292日に亘つており、原発性肺癌の他の3例は何れも100日前後の値を示した。

Doubling time の組織学的分類との相関々係の有無については例数が少ないので明らかにしえなかつたが、doubling time が短い場合においてはその臨床経過が観察時の腫瘍の大きさと無関係に急激であり予後が不良であつた。

2個以上の腫瘍が同時に観察された4例のうち3例においては転移巣の大きさは5~17mmであつてそれらは何れも略々同一の発育速度を示した。即ち、doubling time は夫々、症例6では114、

108日；症例9では63, 58, 55日；症例10では26, 26, 25日で各症例ごとに殆ど一定の値を示した。一方残余の辜丸腫瘍の1例(症例11, 図4)においては大小様々の数個の転移巣が認められ、その中の3個の腫瘍の doubling time は13, 26, 60日であつた。観察初期にコバルト照射を受けた他の2個の腫瘍は何れも発育曲線から推して照射の影響が殆どないと考えられるのでこれらについても doubling time を求めると夫々35日及び105日となつた。即ち、これら腫瘍はその大きさ(11~50mm)とは無関係に発育速度は極めて区々であつた。

更に本例においては他に全く増大を示さない1個の腫瘍があり、(図4, C) 経過観察中に崩壊して直経約10cmの巨大な空洞形成に關与するのが確認された。又原発性肺癌の1例(症例1)において直経20mmを起える頃から発育速度の遅延がみられた。これらの事実は腫瘍の発育が屢々血流状態等各種の環境因子によつて影響を受けることを示唆している。

これら腫瘍が1個の細胞として発生してから始めて我々の発見にかゝるまでに要した期間は、表の第6欄第1項にみるごとく1.1年乃至28.5年の長きに亘つていることが知られた。4例の原発性肺癌のその期間は夫々9.8, 10.3, 8.6及び28.5

年であり、前二者の肺病巣発見から死亡までの期間は夫々3.0年及び1.7年であつた。(後二者は放射線療法を行つて未だ日が浅いが、発見後4.6月及び1.7年の現在生存中である。) これらの時間的關係は肺癌の所謂 silent phase を如実に物語るものであつて、このことは転移性肺腫瘍の場合にも全く同様である。

Willis¹⁰⁾ は腫瘍細胞塊が栓塞を形成している肺血管の太さは50~200 μ であつて、それら細胞の多くは高度の変性に陥つてゐることを認めてゐる。従つて若し最大の200 μ の栓塞中に存在する細胞がすべて変性に陥ることなく発育したと仮定しても、転移発生の時期はその発見の8月乃至11.4年前であると算出される。(表, 第6欄第2項) これら肺転移の症例においてはすべて原発巣に対して手術又は放射線療法が行なわれており、その時期は転移発見に先立つ22日乃至3.5年であつて、(表, 第7欄) これは又大略原発巣発見の時期と見做してよい。即ち、観察された転移巣は原発巣が発見され、これに対して治療が行われるより遙か以前に発生していたことが分る。

観察された患者の多くは他の部位に更に緊急の治療対策を必要とする病巣を有してゐて、肺病巣が一次的治疗の対象とはならなかつたが、然し若干の例においては治療が試みられその前後に亘つて経時的に腫瘍の発育状態が追究された。そのうち放射線治療が行なわれた例の大部分においては腫瘍の発育が抑制され、その縮小過程が発育曲線の上で明らかにされた。即ち、病巣線量で症例3はコバルト5.600R/54日、症例7はコバルト6.500R/86日、症例8はコバルト2.700R/50日、症例10はX線2.000R/23日が照射され、該腫瘍は何れも照射開始後間もなく縮小し始め、X線写真上に追跡不能となつたものもある。

症例11は前述したが、2個の腫瘍は夫々コバルトで2.070R/42日及び700R/29日照射されたけれどもその効果は殆どみられなかつた。症例13の腫瘍は著明に縮小したが、抗癌剤のEndoxanとMerphyrin、更にコバルト照射が併用されたので何れが有効であつたかは判定し難い。症例6はEndoxan 3.600mg/36日の投与で見るとべき変化は

認められなかつた。

考 案

本観察に際して前提となつた腫瘍発育の動態について考察してみよう。

腫瘍が悪性化した1個の細胞の分裂によつて増大して行くことは古くから多くの人によつて支持されて来たが異論がないわけではない。

Fischer ら¹¹⁾は前癌細胞集団が6~7個の細胞から成る critical size に達して始めて癌として発育することを推測し、Willis¹⁰⁾はその組織学的検索の結果から発癌の多中心性を強調している。又 Brues¹²⁾は悪性度の高い可移植性腫瘍細胞は別として、1個の細胞からは発育し得ないという基礎的実験事実をあげている。

即ち、癌が1個の細胞に出発するか否かは未定であり将来の解明に俟つべきであるが、何れにしてもこれらは悪性変化に到る迄の期間に斟酌を与えるものであつて、既に確立された癌細胞集団の増殖態度に対して何ら修正を加えるものではないと思われる。

Willis¹⁰⁾によれば腫瘍の増殖は初期には pre-disposed cells の neoplastic conversion という型でも起りうるけれども、腫瘍がひとたび完成されれば専ら腫瘍細胞の分裂によつて行なわれ、その発育速度は腫瘍の全経過を通じて殆ど一定である。このような腫瘍増大の動態は Mottram¹³⁾, Brues ら¹⁴⁾の動物実験によつて早くから示唆されているが、Baserga ら¹⁵⁾は ³H-thymidine でラベルした Ehrlich 癌細胞を用いてその肺転移形成を検索し、Bertallanffy ら¹⁶⁾はコルヒチン法によつて実験腫瘍の分裂頻度を観察して、更に一層直接的に“Constant rate, exponential growth”なる発育態度を証明した。

臨床的には Collins³⁾⁴⁾を始めとして Spratt ら⁵⁾, Garland ら⁶⁾, Welin ら⁷⁾が原発又は転移性肺癌の発育速度について観察しており、その結果は人癌も実験腫瘍と同様に一定速度で指数函数的に増殖することをうかがわせるが、Spratt¹⁷⁾らは全く無作為的に撮影された肺腫瘍 656個について推計学的観察を行ないこの増殖の実態を容認している。

我々の観察でも各測定点は半対数グラフの一直線上にのり、上述の諸家の観察と一致する。

腫瘍発生の時期は直径10 μ の1個の細胞に発すると仮定して計算された。

増殖が腫瘍細胞1個に起源するか又は複数個に始まるかで腫瘍発生時期に異隔を生ずることは事実である。例えば、Fischer¹¹⁾らの言うごとく6~7個の前癌細胞集団に達して始めて癌として発育を始めるとすれば、その発生時期は約3 doublings (細胞数8個)に相当する時間だけ遅いことになる。転移性肺腫瘍においては直径200 μ の腫瘍細胞塊(約13 doublings, 細胞数8,000個)に発すると仮定した計算も行なつたが、この細胞数は考へうる範囲での最大のものである。

又実質と間質とから成る腫瘍組織をすべて実質から成ると見做して取扱ふことや、1個の細胞の大きさを如何に仮定するかで算出された値に或る程度の修正が加えられるべきではあるけれども、これらの因子は腫瘍発生時期の評価に際して著しい変動を与えるものでないことは Garland ら⁶⁾が指適している通りである。従つて表示した腫瘍発育持続期間は、原発性肺癌においてはその最長のもの、転移性肺腫瘍においては両極値であると考へてよい。

以上の考察により、我々の観察は悪性腫瘍発展の動態を定量的に捉えており、その方法は極めて實際的であると考えられる。体表面の可視的腫瘍においてはたまたまその進展の経過や発育速度を観察しうるであろうが、深在性の腫瘍においては不可能である。³H-thymidine を用いて脳腫瘍の発育速度を測定している報告¹⁸⁾はあるが、このような方法の臨床的応用は必ずしも容易且普遍的であるとはいえない。

肝・リンパ節にあつては肺よりも転移巢の増殖が盛んであると考えられており¹⁰⁾、又一方では大腸癌の原発巣に比してその肺転移は数倍の発育速度を示すという報告⁷⁾もあるので、肺転移についての観察結果は必ずしも原発腫瘍又は肺外転移の発育速度の厳密な尺度とはならないであろうが、我々が知り得た肺腫瘍発育の動態は他の腫瘍に遍く通ずるものであろう。

即ち、腫瘍発達の歴史は Collins らが唱えたように極めて長い不可視の時代を経て、可視的、臨床的時代へと進むことは明らかである。癌の早期発見が強調されているにも不拘、(我々の対象の大部分が晩期のものであることは疑う余地がない。)

4例の原発性肺癌は15~36mmの腫瘍として発見されたが、この大きさは肺癌診断の現状では一般的のものであろう。然も尙これらを末期とせざるを得ないのは症例1,2の死亡の時期によつて明らかである。本観察では異常X線像として認識し得た円形陰影の直径は、良好な条件下でも最小5mmであり諸家の成績¹⁵⁾と大略一致した。従つてこの大きさはすでに該腫瘍の全経過に比してかなり終末の時期に相当するのではあるが、肺癌早期診断の当面の目標は、直径5mmの陰影の発見にありとすべきであろう。

然しこれは必ずしも容易ではない。今doubling time 4月の肺癌を例にとつてみると、5mmの腫瘍は3回のdoubling 即ち1年後に10mmとなりこの大きさの陰影を発見することは遙かに容易である。従つて適当な間隔で2乃至3回の観察を行ない得るときはこの程度の腫瘍を発見する可能性は大となる。Doubling time 4月は肺癌としては急速に進展する末分化癌のそれである⁶⁾ことを考慮すると、直接撮影による年間3回の定期的X線検査は肺癌早期診断を目標とした集団検診法として適切であると思われる。

次に肺転移の形成が原発巣の発見、或いはそれに対する外科的、放射線療法の行なわれる以前に起つてゐることは銘記すべきである。

手術、その他の診療行為による流血中腫瘍細胞の増加並びに転移形成との関係が近年屢々論ぜられており^{19~22)}、又これら腫瘍細胞のすべてが転移に関与するものではなく、増殖能を保持して転移巣に発展する細胞はそのごく一部にすぎない¹⁵⁾²⁰⁾²³⁾²⁴⁾ということが推測されているが、直径200 μ の細胞大集団が転移源になつたと仮定しても、これら侵襲は現実に観察されている転移巣の誘因とは考えられない。X線写真上に認められる転移巣の大きさが区々であるのは、4例中3例の各々において2個以上の大きさの異なる腫瘍が略々

同一の発育速度を示したことから推して、着床時の細胞数又は着床時期のいづれかに着異があつたことを示すものと判断される。即ち、手術その他の侵襲をあえてとりあげるまでもなく、腫瘍の自然の発展過程において転移形成が常時行なわれていると見るべきで、これがむしろ癌の実体であろう。

こゝに悪性腫瘍治療の際の基本的な立場が理解される。

即ち原発巣が取り去られた後に少数の転移小病巣のみが残されたとすれば、それらが臨床的に問題となる大きさに発育するには更に相当の期間を要するであろう。従つて悪性腫瘍の治療はその完全死滅を期し得ずとも、若し仮に転移、再発巣をしてその発生の初期例えば one cell 状態に迄戻しうるならば極めて著しい成果を収めたこととなり、所謂永久治癒は斯る状態として見做し得るであろう。

手術、放射線療法の局所療法に対して、全身療法としての化学療法の意義もこゝにあると考えられる。

陰影の縮小、消失する状態が放射線治療症例の発育曲線上で明らかであつたことは、本観察方法が諸種療法の効果判定に対して適切な指標を与えるものであることを示している。又、doubling time は予後と密接な関係を有することが知られたが、組織学的所見との関連は例数が少く充分明らかにすることは出来なかつた。今後 doubling time と放射線感受性との関連性、そして更に、doubling time を指標として放射線・化学療法の検討、例えば適切な分割投与法の確立といった面も追究してみたい。

総括並びに結論

原発性肺癌4例、転移性肺腫瘍10例の胸部X線写真を経時的に観察し延べ23個の腫瘍のdoubling time を測定した。このような観察方法は悪性腫瘍の進展過程を定量的に観察し得る点で意義が深い。即ち、原発、転移の何れにおいてもその発生は臨床的に確認される遙か以前に起り、症状発現後の経過はそれに比して短かく且、doubling time の長短によつて予後が左右されることを知り得た。又転移巣については、手術や放射線療法など

の侵襲が原発巣に加えられる以前にすでに発生しており、iatrogenic cancer spreadなる機転は現実に観察された腫瘍については直接的関連を有しないことが示唆される。

このような事実は肺癌の診断や悪性腫瘍の治療に際して従来よりも一段と基本的な立場を与えるものであると思われる。

本論文の要旨は第23回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Rigler, L.G., O'loughlin, B.J. & Tucker, R.C.: *Dis. of Chest* 13: 50-71, 1953. — 2) Rigler, L.G.: *J. Thoracic Surg.* 34: 283-297 (disc. 307-309), 1957. — 3) Collins, V.P., Loeffler, R.K. & Tivey, H.: *Am. J. Roentgenol.* 76: 988-1000, 1956. — 4) Collins, V.P.: *Cancer* 15: 387-395, 1962. — 5) Spratt, J.S. Jr., Spjut, H.J. & Roper, C.I.: *Cancer* 16: 687-693, 1963. — 6) Garland, L.H., Coulson, W. & Wollin, E.: *Cancer* 16: 694-707, 1963. — 7) Welin, S., Youker, J., Spratt, J.S. Jr., with the pathological Consultation of Linnell, F., Spjut, H.J., Johnson, R.E., & Ackerman, L.V.: *Am. J. Roentgenol.* 90: 673-687, 1963. — 8) 田崎勇三, 富永仁示: 癌の臨床, 7: 4-9, 1961. — 9)

- 富永仁示, 宮下脩: 癌の臨床, 9: 277-288, 1963. — 10) Willis, R.A.: *Pathology of Tumours*. 2nd Ed. London, Butterworth & Co. LTD., 1953. — 11) Fische, J.C., & Hollomon, J.H.: *Cancer* 4: 916-918, 1951. — 12) Brues, A.M.: *Science* 128: 693-699, 1958. — 13) Mottram, J.C.: *J. Path. & Bact.* 40: 407-414, 1935. — 14) Brues, A.M., Weiner, A.E. & Andervont, H.B.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 42: 374-377, 1939. — 15) Baserga, R., Kisieleski, W. & Halvorsen, K.: *Cancer Research* 20: 910-917, 1960. — 16) Bertalanffy, F.D. & Lau, C.: *Cancer Research* 22: 627-631, 1962. — 17) Spratt, J.S. Jr., Ter-Pogossian, M. & Long, R.T.L.: *Arch. Surg.* 86: 283-288, 1963. — 18) Johnson, H.A., Haymaker, W.E., Rubini, J.R., Flidner, T.M., Bond, V.P., Kronkite, E.P. & Hughes, W.L.: *Cancer* 13: 636-642, 1960. — 19) Roberts, S., Watne, A., Mcgrath, R., Mcgrew, E. & Cole, W.H.: *Arch. Surg.* 76: 334-346, 1958. — 20) Moore, G.E., Sandberg, A.A. & Watne, A.L.: *J.A.M.A.* 172: 1729-1733, 1960. — 21) Roberts, S., Jonasson, D., Long, L., Mcgrew, E.A., Mcgrath, R. & Cole, W.H.: *Cancer* 15: 232-240, 1962. — 22) Scheinin, T.M. & Norvuniemi, A.P.: *Cancer* 16: 639-645, 1963. — 23) Engell, H.C.: *Ann. Surg.* 149: 457-461, 1959. — 24) 佐藤春郎: 医学のあゆみ, 38: 513-517, 1961.