

Title	腫瘍血流動態に関する研究
Author(s)	原田, 康
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(9), p. 740-755
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18200
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

腫瘍血流動態に関する研究

神戸大学医学部放射線医学教室 (主任: 榎林和之教授)

原 田 康

(昭和48年7月12日受付)

Hemodynamic Studies on Tumor

Yasushi Harada

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No.: 600

Key Words: ^{133}Xe , Tumor blood flow, Yoshida sarcoma, ^{60}Co ., Tongue cancer

Present investigations dealt with experimental and clinical studies on hemodynamics of tumors during their developmental process or under the influence of irradiation. Most of the studies were made on the estimation of regional blood flow by the use of ^{133}Xe -local clearance technique.

Yoshida sarcoma was used for the experimental studies. The characteristics of the tumor was discussed, comparing with those of the experimental inflammatory lesion (tuberculosis). In addition, the effect of irradiation on the tumor was analysed in relation to the regional blood flow after irradiation of cobalt-60 using the formula based on Fick's principle.

For clinical studies, patients with tongue cancer were employed to evaluate the blood flow using the height-over-area method for calculation. Radiation dose (electron and radium) for the complete disappearance of tongue cancer was estimated and compared with the regional blood flow calculated before irradiation. The following conclusions were obtained:

- 1) The blood flow decreased as Yoshida sarcoma developed with its central necrosis formation.
- 2) At the peripheral part of the tumor, blood flow was usually increased, leading to a medullary growth.
- 3) The blood flow essential for the development of the tumor was calculated to be about 50 ml/100 g/min.
- 4) The inflammatory lesion showed a constant blood flow, which was not influenced by the degree of the lesion.
- 5) The phenomenon of temporary increased blood flow was observed in tumors which received 1000 rads of irradiation.
- 6) The regional blood flow of the tumor measured before irradiation showed a close correlation with the radiation dose for the disappearance of tongue cancer.
- 7) The high therapeutic ratio of tongue cancer could be explained by the higher blood flow in the tumor than that in the surrounding normal tissue.

8) The regional blood flow in tongue cancer had a close correlation with the radiation dose for tumor disappearance. The blood flow of 1 ml/100 g/min was estimated to be equivalent to the radiation dose of about 30 rads.

目次

- I. 緒言
- II. 実験腫瘍に対する血流動態
 - A. 実験方法
 - 1. ^{133}Xe 組織クリアランス法
 - 2. ^{133}Xe シンチフォトグラフィー
 - 3. 血流量の計算
 - B. 実験結果
 - 1. 血流量の測定領域
 - 2. ^{133}Xe 組織クリアランス法の再現性
 - 3. 腫瘍及び筋肉の血流測定：腫瘍及び筋肉の血流動態
 - 4. 炎症組織に於ける血流測定：炎症病巣の血流動態
 - 5. 照射腫瘍の血流測定：腫瘍血流量と照射効果
 - 6. 組織学的研究
 - C. 考案並びに討論
- III. 臨床的研究
 - A. 舌癌の血流動態
 - 1. 対象
 - 2. 局所血流量
 - 3. 血流量と治療効果
 - B. 考案
- IV. 結語
- V. 文献

I 緒言

近年腫瘍研究の対象は主として実質細胞に向けられ腫瘍間質とりわけ血管系については未解決の問題が多く残されている。腫瘍の発育と代謝は血管からの栄養補給に依存し、細胞の増殖力や酸素分圧の変化等は血管の機能と密接な関係にあることは言をまたない。

臨床分野に於ても腫瘍血管の果たす役割は大きい。即ち腫瘍血管はその形態及び機能的特異性が腫瘍診断に寄与し、又放射線の治療効果を左右する要因の一つである腫瘍内酸素を供給するばかりか抗癌剤、増感剤等の薬物の腫瘍内集積路として

治療に果たす役割が大きい。従つて腫瘍の発育並びに放射線効果の病態を血管機能の面から定量的に捕える事ができれば診断及び治療成績を数値的に把握でき臨床上の意義は大きい。

腫瘍血管に関する研究は組織標本による観察や血管造影による形態的観察が主流を占めている。しかしながら4~6 μ の組織切片では腫瘍内毛細血管は観察できないと云つても過言ではない。

200~400 μ の切片を使つた Microangiography 法によると毛細血管の観察が可能となり、1963年 Margulis¹⁹⁾ や1966年 Rubin 等^{22) 23)} は、この方法で腫瘍血管の形態的研究に大いに貢献した。しかしながらこの方法は血管系が生理的条件下で示されないばかりか機能血管の把握が困難な欠陥がある。これらの欠陥を補い機能血管だけを選び出してその定量を行ない得る方法が Kety¹⁵⁾ の考案した組織クリアランス法による血流量の測定である。

腫瘍組織内に直接注入した ^{133}Xe は組織内を自由に拡散し蓄積することなく機能血管から除去される。そのクリアランスから算出できる血流値は真の腫瘍血流を反映している。

これまでに著者等は^{10) 11) 12)} 腫瘍血管に関する実験的研究を試みてきた。 ^{131}I -Fibrinogen の腫瘍内集積のメカニズムを Autoradiography 法で追跡し、腫瘍血管は他臓器の血管より著しく透過性が亢進していることを知った。又腫瘍血管に対する血管作動性薬剤の影響を調べた結果では腫瘍血管は血管作動性薬剤に対して一定の反応を示さず投与量に影響される事を知った。かかる腫瘍血流の特異性の存在は恐らく放射線治療に於けるその効果と何等かの関係を示すだろうと推察される。

本研究の目的は実験的に腫瘍血管の特異的機能を知るために腫瘍と炎症との血流動態を比較し、更に非照射腫瘍と照射腫瘍の血流量を測定することにより腫瘍の発育並びに照射効果を血流動態を

指標として解析することにある。更にこれらを臨床に応用し治療前に於ける血流量測定により放射線治療効果を定量的に把握しうる可能性の有無を検討した。

II 実験腫瘍に於ける血流動態

A 実験方法

1. ^{133}Xe 組織クリアランス法

200~300gの雄呑竜ラットの下腿筋肉内に吉田肉腫細胞並びに結核死菌を移植し、移植後経時的に腫瘍部(腫瘍, 結核結節)や反対側筋肉の ^{133}Xe クリアランスを体表からシンチレーションカウンターで測定する方法を用いた。

ネブタル麻酔を施したラットを固定し、約10秒間かけてゆつくり $30\sim 50\mu\text{Ci}/0.05\sim 0.1\text{ml}$ の ^{133}Xe 食塩水をラット下腿腫瘍の中心部及び反対側筋肉に注入し、 ^{133}Xe の逆流と出血を防止するために注入後数秒間待つて抜針した。使用した穿刺針は長さ1.5cm, 内径0.4mmである。シンチレーションディテクターを下腿腫瘍上1~2cmの所に固定し、注入針の抜針と同時にレコーダーをスタートさせた。呼気より排泄する ^{133}Xe ガスは固定台に取り付けた排気装置で速みやかに室外へ排除し呼気によるクリアランスへの影響を配慮した。クリアランス測定に使用した装置は $2\times 2\text{cm}\phi$ のNaIクリスタル並びに $3\text{cm}\phi$ の円筒状コリメーターを装着したシンチレーションカウンターである。このコリメーターの等感度曲線をFig. 2に示した。又これ等の測定方法をFig. 1

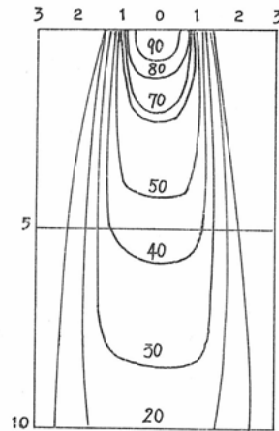


Fig. 2. Isoresponse curve obtained from the cylindrical collimator

に記載した。

2. ^{133}Xe シンチフォトグラフィー

病巣組織内での ^{133}Xe ガスの拡がり確かめるためラットの下腿筋肉に $30\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ の ^{133}Xe 食塩水溶液を注入し、注入後経時的にシンチフォトを撮影した。測定に使用したシンチカメラは東芝製ガンマカメラでピンホール型コリメーター並びに12インチ $\phi\times 1\frac{1}{2}$ インチのNaIクリスタルを具えている。

3. 血流量の計算

シンチレーションカウンター着装のレコーダーに記録されたクリアランスカーブを片対数紙上にプロットした曲線のinitial slopeの半減時間($T^{1/2}$)を求めた。血流量の計算はFickの原理

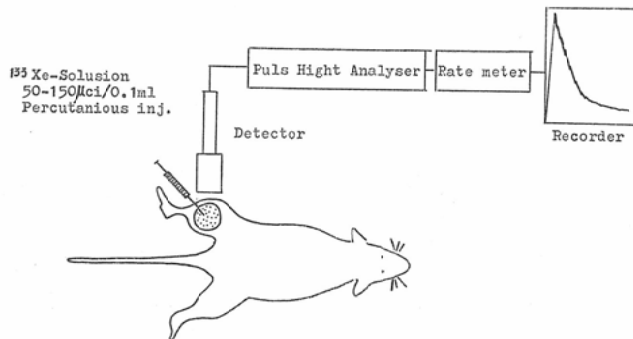
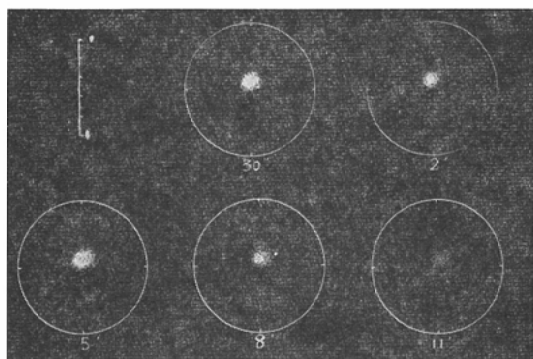


Fig. 1. Schematic diagram of measurement of ^{133}Xe -Clearance in tumor.

Fig. 3. ^{133}Xe -Scintiphotogram.

を応用した次の数式から求めた。

$$F = \frac{PC \times 0.693}{T^{1/2}} \times 100$$

F : 局所血流量 (ml/100g/min)

PC : 分配係数

$T^{1/2}$: クリアランスカーブの initial slope の半減時間

腫瘍組織の分配係数は一定の値ではなく、発育による組織構築の変動に伴って異なる値を示す。

ここでは筋肉の分配係数の近似値である 0.7 を使って相対的血流量を算出した。筋肉組織の分配係数は1965年 Conn⁴⁾ により求められ、その値は 0.72 である。

B 実験結果

1. 血流量の測定領域

Fig. 3 は ^{133}Xe 食塩水注入後経時的に30秒～11分迄の筋肉のシンチフォトである。これから得られる如く $30\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ の ^{133}Xe の分布は組織内では $1.5\text{cm}\phi$ の範囲に限局していた。しかも11分後にはその殆んどが組織から除去される。即ち ^{133}Xe 組織クリアランス法で測定した血流量は注入部位を中心に $1.5\text{cm}\phi$ の組織領域内での平均血流量と解釈し得る。従って腫瘍径が 1.5cm のものでは腫瘍全体の平均血流量を表わし、腫瘍の直径が 1.5cm 以上のものでは注入針から $1.5\text{cm}\phi$ の腫瘍組織の部分的な血流量を示すことになる。 1.5cm 以下の腫瘍では周囲筋肉組織の血流も加わり両者からの血流量を示している。

2. ^{133}Xe 組織クリアランス法の再現性

5匹の呑竜ラットの下腿筋肉に ^{133}Xe 食塩水溶液 $30\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ を注入しクリアランスを測定した。各々のラットに対して同じ部位で2回の測定を行った。なお2回目の測定は、1回目の測定でレコーダーの針が基線に達した後に行つた。

合計10回のクリアランス測定から得られた血流量の平均は $36.96\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ($28\sim 53\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) で、標準変差は $6.63\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ であつた。即ち変動の割合は 17.95% であつた。

3. 腫瘍及び筋肉の血流測定

5匹の呑竜ラットの下腿筋肉内に 0.1ml (10^7 個)の吉田腹水肉腫細胞を移植し、移植後2, 4, 6, 8, 10日目に腫瘍の大きさを計測した。計測後 ^{133}Xe 食塩水を腫瘍中心部に注入し、そのクリアランスカーブより局所血流量を算出した。尚移植2日目のラットに対しては腫瘍部のクリアランス測定後、腫瘍反対側筋肉の測定も行い control とした。又移植4日目の腫瘍に対しては中心部クリアランス測定後、 ^{133}Xe 食塩水溶液を腫瘍辺縁部に注入し注入部位上に検出器を固定し辺縁部の測定も行った。大きさの測定は最も計測し易い横径を以て表わした。筋肉内移植腫瘍は皮膚に被われるため測定値は実際よりも大きくなつた。

腫瘍及び筋肉の血流動態

腫瘍は移植後急速に発育し8日目には直径 2cm になつた。移植初期は血流が豊富で移植2日目の腫瘍では $83\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ を示した。この値は反対側健康筋肉 ($34\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) の2倍以上であり、移植10日目の腫瘍 ($7\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) の10倍以上である (Table 1, 2)。

移植後日数の経過と共に血流量は減少し、移植6日目迄は急速に、その後は緩徐に減少する (Fig. 4)。腫瘍の大きさと中心部の血流量は全く反対の動態を表わす (Fig. 4)。この現象から腫瘍が発育増大すると腫瘍中心部では乏血が進行するものと推定される。

1.5cm 直径の腫瘍 (移植4日目) では中心部 ($47\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) と辺縁部 ($84\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) の局所血流量に差を認め (Table 1, 2)、辺縁部は

Table 1. Results of ^{133}Xe -Clearance studies in experimental tumor and inflammation

days after transplant.	Yoshida sarcoma			Tubercie bacillus initial $T_{1/2}$
	diameter (min)	initial $T_{1/2}$ (min)	blood flow (ml/100g/min)	
2	0.92±0.07	0.61±0.14	83.48±17.02	0.60±0.12
4	1.40±0.12	1.08±0.25	47.29±12.89	0.50±0.15
6	1.68±0.07	2.64±0.51	19.22± 4.24	0.50±0.15
8	2.00±0.12	5.51±0.69	9.02± 1.46	1.04±0.26
10	2.20±0.16	6.66±0.55	7.32± 1.35	1.03±0.22

Table 2. Blood flow in peripheral part of the tumor and control muscle.

	initial $T_{1/2}$ (min)	blood flow (ml/100g/min)
control muscle	1.52±0.32	34.05± 8.81
peripheral part of the tumor	0.64±0.09	84.18±26.82

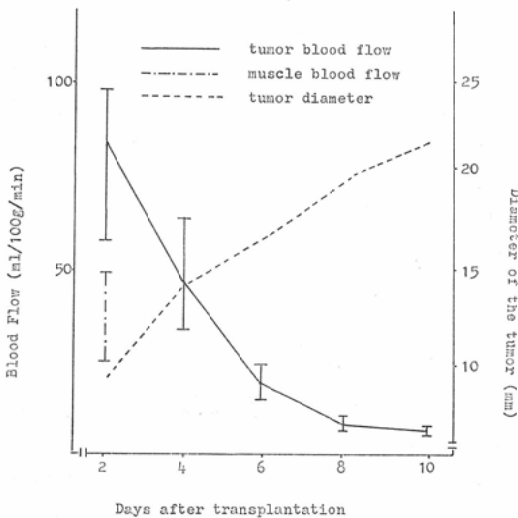


Fig. 4. Relationship between blood dynamics and growth in tumor.

中心部の約2倍の血流を保っている。この辺縁部の血流量は移植2日目の腫瘍とほぼ等値であった。

移植母地である筋肉の血流量は34ml/100g/min)が得られ (Table 2), この値は移植2~4日目の

腫瘍より低値であるが6日目以後の大きな腫瘍よりは高値を示す。

4. 炎症組織の血流測定

次に実験的に起炎物質を用いて実験的炎症動物について、炎症病巣の ^{133}Xe クリアランスの測定を行った。即ち結核死菌 1 mg/ 0.5ml を5匹の呑竜ラットの下腿筋肉に移植し、移植後2, 4, 6, 8, 10日目の結節中心部に実験腫瘍と同じ方法を以て ^{133}Xe 食塩水を注入し、そのクリアランスカーブの initial slope から半減時間 ($T_{1/2}$) を求め局所血流量の指標とした。

炎症の血流動態

炎症と腫瘍とでは組織構築が違う事実から当然 ^{133}Xe の組織分配係数に差がある。従つて分配係数値に同一の値 (0.7) を当てはめる事は妥当ではない。そのため両者の相対的血流量の指標としてクリアランスカーブの initial slope の半減時間を選んだ。

炎症では移植後10日目迄の $T_{1/2}$ 値は0.5~1.0分となり血流の変動は小さい (Table 1)。炎症は病巣の増大にも拘らず一定レベルの血流を保持しており血流変動の激しい腫瘍 (0.6~6.6分) と著しく異なる動態を示している事を知った (Fig. 5)。

移植母地である筋肉の平均 $T_{1/2}$ は1.5分であり、結核性炎症巣の血流量は筋肉のほぼ2倍であった。

5. 照射腫瘍の血流測定

吉田肉腫は放射線照射に良く反応し、照射効果

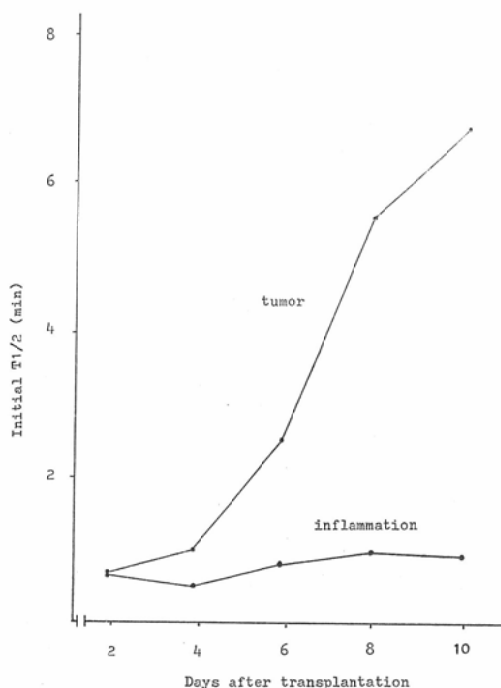


Fig. 5. A comparison of blood dynamics in tumor and inflammation.

と血流動態との関係を観るには最も合目的な可移植腫瘍である。

吉田肉腫下腿筋肉移植ラットを3群に分け照射の対象とした。

1群. 移植4日目の5匹のラットの下腿腫瘍に⁶⁰Co γ線を500rads局所照射した群。

2群. 移植4日目の5匹のラットの下腿腫瘍に⁶⁰Co γ線を1000rads局所照射した群。

3群. 移植6日目の5匹のラットの下腿腫瘍に⁶⁰Co γ線を1000rads局所照射した群。

各群とも照射前と直径が半分になった時の2

つの時点で前記同様にクリアランスの測定を行った。照射方法は次の通りである。即ちネプター麻酔下に下腿の腫瘍部を露出したラットを固定台に乗せ、焦点皮膚間距離12.5cm、照射野3cm、線量率46rads/min.の条件で照射した。使用した装置は東芝気送固定コバルト照射装置(RI 147型)である。

腫瘍血流量と照射効果

照射前後の腫瘍の大きさと血流量をTable 3, 4に記載した。

Table 3. Blood flow in the tumor, following irradiation with 500rads.

days after irradiation (500 R)	diameter (cm)	blood flow (ml/100g/min)
0	1.36±0.07	51.83±9.11
10	1.60±0.31	12.63±7.30

移植4日目の腫瘍で(直径1.4cm)1回線量500rads照射した群は腫瘍の縮小が停止し反つて次第に増大の傾向を示した(Fig. 6)。これと同一移植日数(4日目)の腫瘍群に1回線量1000radsの照射をすると照射後直径が1/2に縮小するのに要した日数(以下1/2 R.D.)は2日で4日後には腫瘍は癒痕化した(Fig. 6)。

移植6日目(直径1.7cm)の腫瘍群に1回線量1000rads照射すると, 1/2 R.D. は4日で10日後には腫瘍は癒痕化した(Fig. 6)。

この様に腫瘍の大きさの違い(即ち血流量の違い)で照射効果は異なる。即ち血流量の違う異なる大きさの腫瘍に同一線量(1000rads)を照射

Table 4. Blood flow in tumor, following irradiation with 1000 rads.

days after irradiation (1000 R)	4 days after transplant.		6 days after transplant.	
	diameter (cm)	blood flow (ml/100g/min)	diameter (cm)	blood flow (ml/100g/min)
0	1.4±0.00	51.08±6.98	1.73±0.04	15.56±2.33
2	0.7±0.04	57.32±10.71		
4	0.0±0.00	20.23±2.52	0.83±0.05	35.55±4.13

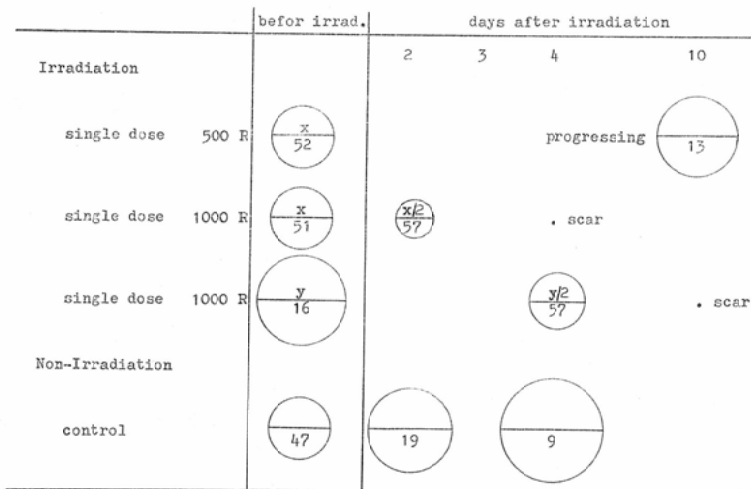


Fig. 6. Relationship between tumor-size and blood dynamics, following irradiation.

し、その $\frac{1}{2}$ R.D. を比較すると血流量の小さい大きな腫瘍は $\frac{1}{2}$ R.D. の延長を来し照射効果に差が現われる (Fig. 6)。

小さい腫瘍 (移植 4 日目) では $\frac{1}{2}$ 縮小時迄の血流量は変化しないが、大きな腫瘍 (移植 6 日目) になると著しく血流を増し、照射前の 3.5 倍にも達する (Fig. 6)。しかしこれらの腫瘍は縮小瘢痕化するにつれて血流は低下する。

6. 組織学的研究

腫瘍血流と組織構築との関係を知る為に、クリアランス測定と同じ条件下のラットを使つて腫瘍の組織標本を作製した。即ち吉田肉腫移植後 2, 4, 6, 8, 10 日目のラットの各々に対してその腫瘍部に ^{133}Xe 食塩水溶液 0.1ml を注入し、1 時間後に薬殺し下腿より腫瘍を摘出した。標本にはヘマトキシリン・エオジン並びにエラスチカ・ワンギーソン染色を行つた。

穿刺部位の組織像： ^{133}Xe 食塩水溶液の注入部位を中心に出血と組織壊死を認め注入した墨汁が撒布していた。組織変性の範囲は局所に局限していた。

腫瘍実質の組織像：移植初期 (2~4 日) には腫瘍細胞の増殖に伴い実質の充実性増大が認められ、周囲正常組織の破壊が著しい。移植 6 日目より腫瘍中心部に散在性に多数の壊死巣を認め、更

に 10 日目には中心部には大きな壊死巣と変性に陥つた腫瘍細胞が多数であつた。これに反し腫瘍辺縁部では充実性の腫瘍細胞群が認められた。

腫瘍間質の組織像：移植初期には間質の浮腫のために筋線維は断裂し実質の増大に伴い筋肉組織の萎縮と消失が進み 10 日目には殆んど筋肉組織を認めない。血管系に関しては腫瘍内の新生血管は少なく経時的にも著変を認めない。又筋組織に存在した既存の血管は移植日数の経過と共に破壊され腫瘍実質による圧迫が加わつて明瞭な管状構造を欠き高度の変形を示し出血を伴つたものが多い。この様な変化は中心部程著明で辺縁部は少ない。腫瘍辺縁部では比較的正常的な血管構造を有するものが多い。間質線維の変化は少なく線維化や細胞反応は殆んど認めない (phot. 1~6)。

照射腫瘍の組織像：放射線照射時の腫瘍組織に視られる病理的变化に関する研究が本邦で下里²⁶⁾により記載されている。これによれば、死滅細胞と生活細胞の量的な比によつて放射線の効果度を表現している。

本研究で 500rads 照射した腫瘍の組織変化は、中心部では自然の変化と考えられる凝固壊死を認めるが明らかに放射線効果と考えられる細胞並びに組織障害は認められなかつた。一方辺縁部では放射線効果と考えられる核濃縮や細胞質の好酸性

変化等の細胞の形態的变化が認められ下里の効果度でいえば grade I であった。

C 考案並びに討論

1947年 Kety¹⁵⁾ が健康筋肉の循環動態の研究に応用した組織クリアランス法はその手技が簡単な事により浅在性組織の血液循環の研究に利用されるようになった。¹³³Xe クリアランスカーブは注入した ¹³³Xe ガスが血流にのつて組織から除去される結果得られるものであるが、そのメカニズムは注入された ¹³³Xe は約 1.5cm φ の組織内を自由に拡散し近隣の機能血管に取り込まれ静脈流により除去されるものと云われている。従つてシンチレーションディテクターが ¹³³Xe 食塩水溶液の拡散距離 (1.5cm) より大きい測定領域の計数を有する場合には記録されたクリアランスカーブはそのまま ¹³³Xe 食塩水溶液の拡散範囲の組織血流を反映し、Ingvar, Lassen¹³⁾ により確立された理論式に半減時間を当てはめることにより局所血流量が求められる。

しかしながら本実験に組織クリアランス法を実際に応用するに当たり多くの問題点がある。腫瘍移植に対する反応や穿刺、加圧等の機械的刺激に対する影響がクリアランスカーブに現われて来るはずである。従つて血流量にも影響を及ぼす事になる。著者の組織学的実験に於ては腫瘍細胞の移植による炎症反応として軽度の慢性炎症性細胞浸潤が観られるが全経過を通して血管増生を伴う肉芽の増生は観られなかつた。従つて腫瘍血流量に影響を与える様な炎症に基づく血管増生は見られなかつた。しかしながら穿刺部位には局所的な出

血と壊死を認め、これ等がクリアランスに影響を及ぼすと考えられる。Sejrsen²⁴⁾²⁵⁾ はこの影響がクリアランスカーブの initial part に現われるとのべている。従つて当然本法での血流量に影響を及ぼす。又 Kjellmer¹⁶⁾ は正常筋肉の場合 ¹³³Xe を直接血管に注入する直接法と、組織クリアランス法で得た血流量値との比較では前者が幾分高値であるが血流量の変化する割合は変わらないと言う。これらの事実から ¹³³Xe 組織クリアランス法は相対的血流量の算出には適した方法と考えられる。

腫瘍についてクリアランスカーブを見ると、これは全て multiexponential であった。即ちクリアランスカーブについて相解析を行なうと2相又は3相に解析できる。小さい腫瘍は3相性で大きい腫瘍は2相性を示す (Fig. 7)。複雑な組織構成を示す腫瘍では相解析の compartment model を想定することは不可能であつた。

この様に monoexponential にならない理由は種々考えられるが、腫瘍が発育するにつれ組織構築が変化し均一な組織構成でなくなる事が大きく影響する。即ち吉田固型肉腫の組織的観察によると腫瘍組織には萎縮した筋線維や壊死、出血巢等の散布を認め均一性に乏しかつた。従つて血管分布も不均等で特に腫瘍の中心部と辺縁部とでは組織学的に差が著しくクリアランスが異なるのも当然と考えられる。

2相性を示すクリアランスカーブの fast phase は腫瘍辺縁部の血流を、slow phase は中心部の血流を反映していると推定される。この理由は辺縁

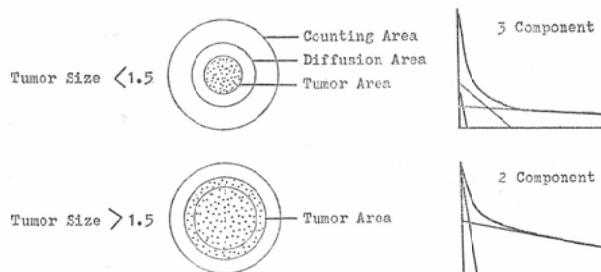


Fig. 7 Compartment analysis of ¹³³Xe-Clearance curve.

部に腫瘍細胞の充実性増殖を認め正常構造を有する血管が多い事、一方中心部は組織壊死の領域で血管の破壊と出血を伴い乏血状態にあると云う2つの事実に基づいている。3相性を示す小さい腫瘍ではその第1相は周囲の筋組織の血流を反映するものと思われる。

腫瘍が増大すると共に3相から2相になる原因は著者は次の様に説明しようとする。即ち腫瘍が ^{133}Xe の拡散領域より小さいときにはクリアランスカーブは腫瘍と周囲筋肉組織の両者の血流を表現する。この場合腫瘍血管側から観察すれば周囲組織血管はshuntの如く働く。腫瘍が拡散領域より大きいとクリアランスカーブは腫瘍だけの血流を示し、この場合shuntの様に働く第1相は欠如する。以上の様に理解すれば腫瘍は2相性のクリアランスカーブを示し、第1相は辺縁部、第2相は中心部の血流を示すものと推察しよう。この相解析の模式図を Fig. 7 に記載した。

実験腫瘍で組織切片を使つて腫瘍血管の定量的解析が Gullino⁶⁾⁷⁾⁸⁾, Vogel²⁹⁾, Tannock²⁷⁾²⁸⁾, Rubin²²⁾²³⁾ 等によつてなされた。これ等によれば腫瘍血管は大きさに関係なく特有のパターンを示し、毛細血管(4~12 μ)と sinusoid 様血管(12 μ 以上)とに区別できると云われる。又腫瘍単位当たりの血管の面積(vascular surface area 6~30 mm²/mm³)及び血管と血管とのspaceの長さ(intercapillary distance 200~400 μ)は腫瘍の大きさにより異なる値を示す。細胞の増殖は血管からの距離(nearest capillary distance 85~210 μ)で定まることが判つている。これ等の組織学的研究から得られた腫瘍血管の量的計測値と血流量とは密接な関係を有するが必ずしも正比例するとは限らない。その理由は組織学的方法では血管を生理的条件下で観察する事は不可能であり、又血行停止の状態にある血管と機能を持つ血管との区別も難しい。血行停止の原因には栓塞、機械的圧迫等の他に血管自体が組織壊死の結果二次的に機能を果たせなくなる事が考えられる。 ^{133}Xe 組織クリアランス法による血流量の測定は腫瘍の機能血管だけの動態を把握する事が可能であり優

れた方法と云えよう。

本法で測定した吉田肉腫の血流量は6~97ml/100g/minとなり腫瘍の大きさにより変差が著しかった。この値は Gullino⁶⁾⁷⁾⁸⁾等の直接法や Grump⁹⁾の ^{85}Kr クリアランス法等による測定値に較べやや高い数値になつた。従来より腫瘍の発育に必要な血流量は一定とされているが、本研究で観察された腫瘍血流量に大きな差異が現われた理由は ^{133}Xe 組織クリアランス法に基づいて求めた値が腫瘍全体の平均血流量ではなく腫瘍の限られた局所の平均血流量を表わしている事が原因であろう。

著者の実験では腫瘍全体の平均血流量は直径1.5cmのものについてのみ測定が可能であり、しかもこの大きさでは中心性壊死を認めずその多くは活性細胞の集団と考えられる。腫瘍内壊死巣を乏血に伴う腫瘍の栄養障害と考えるならば、壊死巣が見られない直径1.5cmの腫瘍の血流量こそ従来から信じられている腫瘍の発育に必要な血流量と近似の値と考えられ、その値は著者の実験では50ml/100g/minであつた。2cm以上の腫瘍に見られる10ml/100g/min以下の血流量はnecrosisを誘発する。移植初期には対側筋肉の2.5倍の血流(80ml/100g/min)が腫瘍床に要求され、この高い血流を受けた辺縁部の細胞は増殖をくり返し、低血流下の中心部の細胞はnecrosisに陥る。この結果腫瘍全体から見ると増殖分率は次第に低下して行くと考えられる。この様に腫瘍実質の変化は血流と密接に関連する事がわかる。

かかる腫瘍血流動態の著しい変動とは逆に炎症性病巣は常に高いレベルの血流を持続している。発生と殆んど同時に増殖と壊死とが同居する腫瘍と、比較的長期間増殖期が持続する炎症病巣との血管機能の違いを現わしていると考えられる。この差異を臨床に応用して炎症性疾患と悪性腫瘍の鑑別の補助とする事も可能であろう。

一方では腫瘍血流量の変化は腫瘍内酸素分圧を変えて細胞の放射線感受性に関与することが推定される。血流量と酸素消費量とは血中ヘモグロビン量が一定であれば比例関係にあり、酸素消費量

は酸素効果として放射線治療に重大な意義を有するはずである。

1000radsの照射を受けた腫瘍は縮小の過程で一時的に血流を増し照射前の3.5倍に達する。このような照射腫瘍の高血流現象は従来の説では理解できない。常識的な考えでは照射により実質と平行して間質も障害を受けその結果血管床は減少し血流も低下すると考えられるからである。しかし高血流現象を裏づける幾つかの報告がある。Rubin²³⁾は照射によつてhypervascularizationを来たと主張した。又照射の前後で腫瘍内酸素分圧を測定すると照射後が高いと云うCater²⁴⁾, Evance²⁵⁾の報告がある。著者の実験及びこれ等の文献から照射腫瘍の血流並びに酸素分圧の亢進が事実とすれば、放射線治療に関してもこの現象を治療終了迄持続させる様な効果的daily doseを与えれば優れた効果が期待できる。同様に化学療法の面でも多くの示唆を与えるものと云わねばならない。

腫瘍は中心程血流が悪く低酸素細胞が多く放射線抵抗性であると考えられている。本実験で500rads照射群の組織像では血流量の多い腫瘍辺縁部に明らかな放射線効果を認めたが、低血流下の腫瘍中心部は自然に発生した細胞、組織障害が大勢を占め放射線効果と考えられる変化は皆無であった。

腫瘍に対する放射線治療は低血流下の腫瘍中心部を標的にして治療計画が考えられねばならない。腫瘍中心は壊死の領域であり放射線感受性を下げる。壊死は当然腫瘍血管の減少や血行停止を促す。これ等の事から¹³³Xe組織クリアランス法による血流値は腫瘍の機能血管の血流量を得るものであり、この値は壊死の量を暗示しているばかりか放射線照射に対する反応を示唆している。著者の実験的研究では照射前の血流量と縮小効果とは相関する。放射線治療前に腫瘍血流量が判ればその効果を推定する事が可能であろう。

III 臨床的研究

実験的研究の結果から照射前の血流量と照射による腫瘍縮小効果が相関している事が判明した。放射線治療前に¹³³Xe組織クリアランス法

から得られた血流量と放射線効果が実地臨床の上で利用しうるかどうかを見るために舌癌を対象に照射前の血流量と治療効果との関係を追求した。

舌癌は組織クリアランス法による血流量の測定が容易な浅在性の腫瘍であり、診断が容易で放射線感受性も高く、且つ肉眼で腫瘍状況及び直径の測定もし易く、治療成績の判定が確実に把握できるので本実験の目的に適った腫瘍と考えた。

しかし反面では舌癌の血流量の算出に当たり困難な問題がある。第1は¹³³Xeがガスとなり気道から排泄されるために舌上部に置いたシンチレーションディテクターを通して記録するクリアランスカーブにartificial factorが存在する危険があること。第2は移植腫瘍に較べ組織構築が一層複雑なために一定の分配係数を当てはめ難く正確な血流量の算出が困難であると云う2点であった。artificial factorを出来るだけ除外するために血流量の計算はBerger¹²⁾, Zierler²⁰⁾, Rasmussen¹⁴⁾が報告した“Height-Over-Area method”で行った。即ち血流量はクリアランスカーブの下の面積とカーブの高さの比で表わすことができる。

$$F = \lambda \cdot P$$

$$P = \frac{H_{max} - H_t}{A_t}$$

F : 血流量 (ml/100g/min)

A_t : クリアランスカーブの下の面積

H_{max}, H_t : クリアランスカーブの高さ

t : 10分

λ : 分配係数

上の数式を使つてクリアランスカーブからP値を求めた。Pは血流量に近似の値となり臨床例ではP値を血流量とした。

A 舌癌の血流動態

舌癌9症例に¹³³Xe組織クリアランス法でその局所血流量を測定した。測定方法は実験腫瘍と同様であった。舌癌の腫瘍部及び潰瘍部の2カ所と周囲正常組織1カ所の測定を原則とした。呼気より排泄される¹³³Xeガスを速かに排泄するためにクリアランス記録中顔面上に排気装置を付け室外へ排気した。舌の完全固定は不可能であるが患者の手で舌を引き出させシンチレーションディテク

Table 5. Blood flow in 9 cases of tongue cancer

Patient	Diagnosis	T.N.M	Stage	Sites of tumor	Manifestation of tumor lesion	Radiation Therapy Technic Dose (R)	Blood Flow (ml/100g/min)
H. S	tongue cancer (sq.c.ca)	3.3.0	III	left lateral	indurative type with ulceration	Radium 8500	t 49.05 ul 33.08
Y. N	tongue cancer (sq.c.ca)	3.3.0	III	left lateral	indurative type with ulceration	Radium 8700	t 37.71 ul 32.36
M. K	tongue cancer (sq.c.ca)	3.0.0	II	right lateral	indurative type with ulceration	Radium 7500	t 58.62 n 43.77
M. M	tongue cancer (sq.c.ca)	2.0.0	I	right lateral	indurative type with ulceration	Electron 7000	t 97.22 ul 42.69 n 28.29
K. A	tongue cancer (sq.c.ca)	3.0.0	II	left lateral	indurative type with ulceration	Radium 7000	t 87.27 ul 20.95 n 86.95
H. M	tongue cancer (sq.c.ca)	2.0.0	I	right lateral	indurative type	Electron 10000	t 49.72 n 31.47
N. F	tongue cancer (sq.c.ca)	3.0.0	II	left lateral	indurative type	Electron 7000	t 107.03 t 32.94 n 64.98
K. K	tongue cancer (sq.c.ca)	3.0.0	II	tip	indurative type	Radium 7800	t 72.75 n 20.15
H. Y	tongue cancer (sx.c.ca)	2.0.0	I	right lateral	indurative type with ulceration	Electron 7500	t 79.82 ul 64.16

ターを舌癌上1~2cmの所に置いた。クリアランスの測定は10分以上行った。

1. 対象

生検で舌癌と診断した9例を対象にした(Table 5)。3例は Stage I の初期癌である。1例は舌先端に他の8例は舌縁に癌の浸潤を認めた。潰瘍を有する indurative type が3例である。放射線治療前に血流量の測定を行った。放射線治療としてはラジウム治療5例、電子線治療4例で両法いずれの場合も腫瘍が消失した時点で治療を終了した。腫瘍消失に要した線量は7000~10000radsである。

2. 舌癌の局所血流量

局所血流量の測定部位は前記の如く各症例とも腫瘍部、潰瘍部、周囲正常組織を選んだ。各部位の血流量の比較を Fig. 8 に記載した。舌癌全体の血流量は21~107ml/100g/min (平均 58.67) であるが、腫瘍部の方が潰瘍部に比べ高値であった。正常組織の血流量は20~86ml/100g/min で潰瘍部と近似である。即ち腫瘍部は潰瘍部及び正常部に比べ多量の血液供給を受けている。

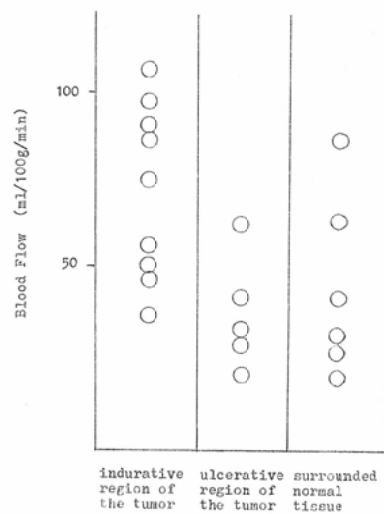
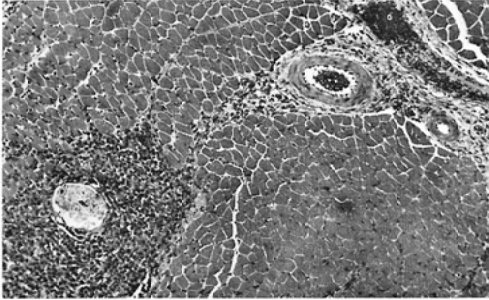


Fig. 8. A comparison of regional blood flow in tongue cancer.

3. 血流量と治療効果

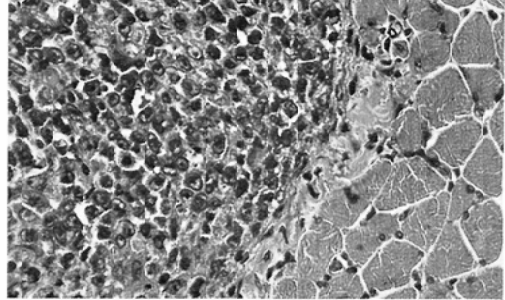
1例は左舌縁に2.0×2.5cmの腫瘍があり、Fig. 9に記載した通り腫瘍部A、Bの2カ所で局所血流量を測定した。その値は各々 32.94, 107.03 ml/100g/min であつた。本症例は腫瘍部で最も高

Phot. 1



× 100

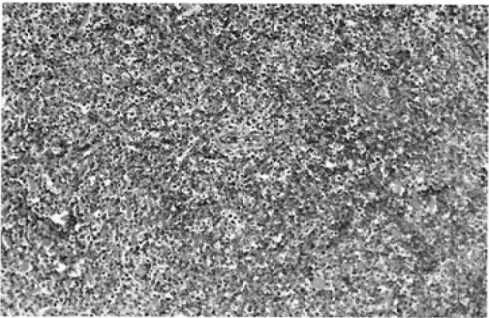
Phot. 2



× 400

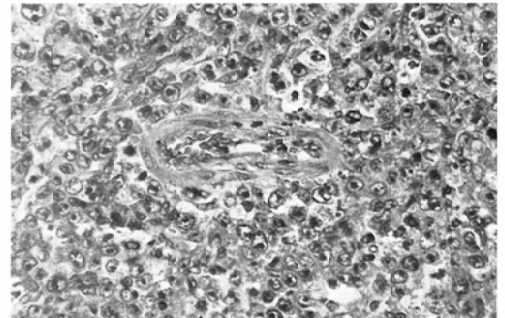
Peripheral part of the tumor at 4 days after transplantation.

Phot. 3



× 100

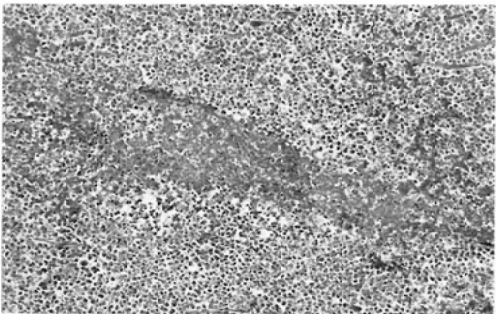
Phot. 4



× 400

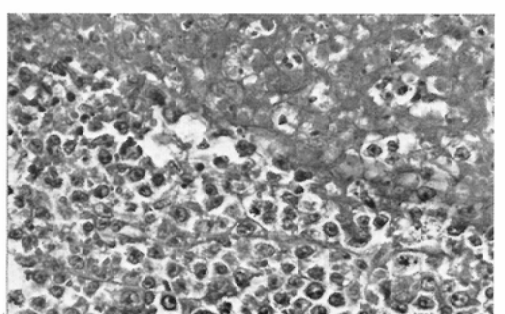
Central part of the tumor at 4 days after transplantation.

Phot. 5



× 100

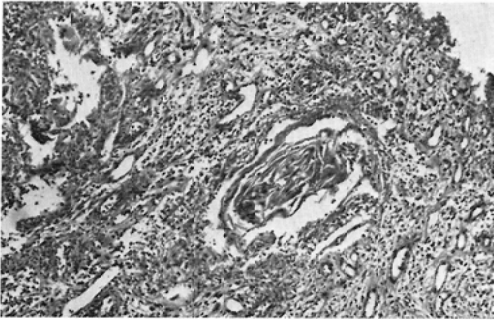
Phot. 6



× 400

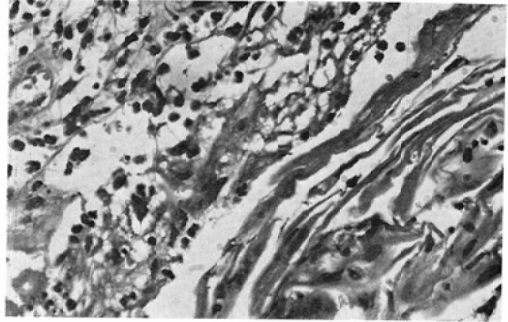
Central part of the tumor at 6 days after transplantation.

Phot. 7



× 100

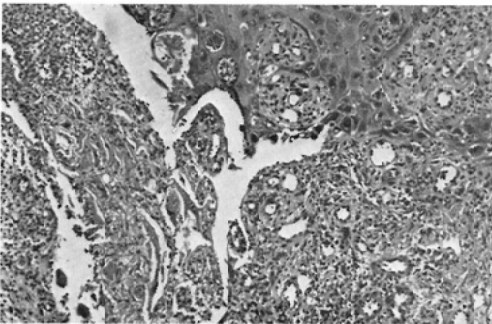
Phot. 8



× 400

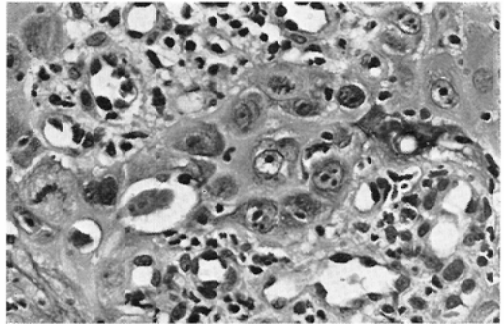
Central part of a tongue cancer irradiated with 4000 rads.
(Radiation effect: Grade II)

Phot. 9



× 100

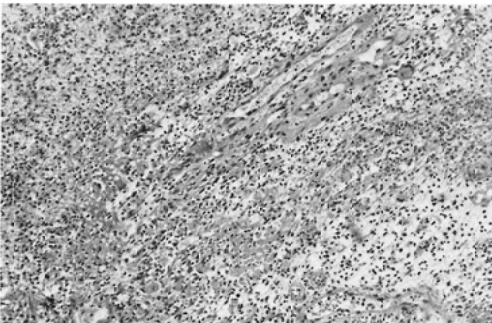
Phot. 10



× 400

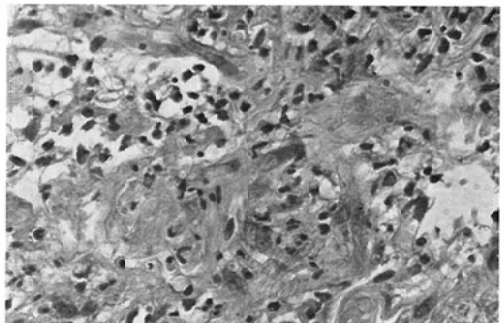
Peripheral part of a tongue cancer irradiated with 4000 rads.
(Radiation effect: Grade I)

Phot. 11



× 100

Phot. 12



× 400

Peripheral part of a tongue cancer irradiated with 7000 rads.
(Radiation effect: Grade IV b)

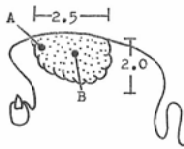


Fig. 9. Schematic diagram of a indurative tongue cancer.

い血流量を認め Stage II の indurative type で腫瘍消失に要した線量が最も少なかった。治療には 3 cm φ の Cone を使って電子線腔内照射を行った。4000rads 照射後 A 点に当たる腫瘍辺縁部と B 点に当たる中央部の生検の結果、血流量の多い中央部に照射による著明な組織壊死や細胞の崩壊が見られ viable な腫瘍細胞は殆んどなく下里の効果度で grade III と考えられるが、辺縁部での組織破壊は軽度で核濃縮や細胞質の好酸性変化が見られるのみで下里の効果度で grade I であつた (phot. 7~12)。本症例は総線量7000rads の照射で辺縁部の残存腫瘍は消失し、組織学的にも腫瘍細胞は全く見られず肉芽組織で置き代つておりその効果度は grade IVb となり照射を中止した。

反対に腫瘍部の血流量が最も低値であつた症例は Stage III で潰瘍を有する indurative type であつた。その血流量は37ml/100g/min で、この症例の治療はラジウム刺入法を行ない腫瘍消失に要した線量は8700rads であつた。

腫瘍消失に最も多くの線量を要した症例は血流量が50ml/100g/min で電子線腔内照射を行つた Stage I の indurative type であつた。

全症例の腫瘍消失線量と治療前の血流量との相関を Fig.10に記載した。その関係は $y=321.04-3.23x$ の回帰線で表わされる。即ち腫瘍消失線量が7000~9000rads の線量域では 100rads と3.23 ml/100g/min の血流量とが等価となる。舌癌を消失させるのに血流量 1 ml/100g/min は約30rads の放射線量と等しい効果が期待しうる。

B 考案

実験的移植腫瘍の研究結果を全て舌癌に当てはめる事はできない。この理由は移植腫瘍と自然発生癌との生物的差違はもちろんの事、その周囲環境に著しい違いがあるためと考えられる。移植腫瘍は筋肉組織内に包埋されているのに反して舌癌に於ては基底部は舌筋肉組織であり、一部は空中に露出している。この相違が両腫瘍の発育様式即ち血管構築を異にする原因と思われる。端的に云えば移植腫瘍は中心部の血流量が辺縁部に較べて低いが一部の舌癌はこれと反対であつた。

放射線治療効果との関連について考えてみると舌癌が照射前に高い血流を有することから放射線感受性が高い事は実験腫瘍の結果からも当然と考えられる。又舌癌は腫瘍部が周囲正常組織より豊富な血流下にあることから放射線の治療可能比が既に高いレベルにあることを意味している。舌癌は局所血流量にも差があり indurative type の症例で示した如く組織学的にも血流量が豊富な部位程治療効果度が高いと云える。この様に腫瘍血流量と放射線効果の関連を知れば舌癌が他の癌に較べ治療成績が優れている一つの理由がここに見出されると思う。

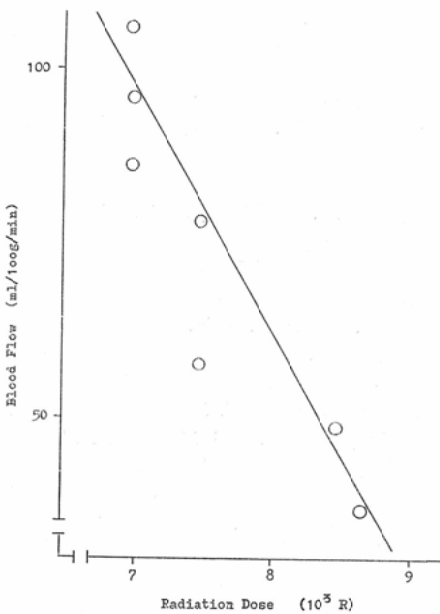


Fig. 10. Relationship between blood flow and radiation dose in tongue cancer.

本研究では舌癌の治療効果を血流量に対する等価線量で表わしたが、放射線感受性を判定する一つの方法と考えられる。血流量が放射線感受性を左右する一つの要因ではあるが、腺癌と扁平上皮癌の様に細胞自身が持つ感受性の問題も無視する事はできない。

IV 結 語

実験腫瘍の血流動態を指標にして発育と血流量との関係を組織所見と対比して論じた。又実験腫瘍と炎症の血流動態を比較することにより腫瘍と炎症の血管機能の差異について述べた。

照射を受けた腫瘍の血流動態を指標にして照射効果と血流量との関係について論じた。

実験で得た結果を臨床例として舌癌に応用し治療効果と血流量との相関を考察し、腫瘍血流動態の差異が放射線効果と密接な関係にある事を論じた。

実験並びに臨床応用で得られた結論を要約すると次の通りである。

- 1) ^{133}Xe 組織クリアランス法で測定した値は腫瘍内 1.5cm ϕ の領域の局所血流量である。
- 2) 腫瘍のクリアランスカーブは2相性で第1相は腫瘍辺縁部の、第2相は中心部の局所血流を現わす。
- 3) 腫瘍辺縁部は常に高い血流を受け増殖をくり返すが、中心部は低血流で壊死を誘発する。
- 4) 発育に必要な腫瘍血流量は50ml/100g/min程度である。
- 5) 炎症病巣は常に高い血流量を維持しており腫瘍と異なる動態を示す。
- 6) 照射前の血流量と腫瘍縮小効果とは相関する。
- 7) 照射腫瘍に高血流現象がみられる。
- 8) 舌癌の血流量は局所により差があり潰瘍部は低く腫瘍部は高い。
- 9) 舌癌の腫瘍部の血流量と腫瘍消失線量とは相関し、1 ml/100g/min の血流量は約30rads の放射線量に相当する。

稿を終るにあたり、御指導戴いた神戸大学放射線医学

教室橋本和之教授並びに兵庫県立がんセンター木村修治先生に謹んで感謝の意を表わすとともに、研究に協力いただいた神戸大学放射線医学教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Bergner, P.E.E.: Proc. Symp. Oak Ridge, 1963, U.S. Atomic Energy Commission.
- 2) Cater, D.B. and Silver, I.A.: Acta Radiol. 53 (1960), 233—256.
- 3) Christensen, N.J.: Acta Med. Scand. 183 (1968), 445—448.
- 4) Conn, H.L., Jr.: J. Appl. Physiol. 16 (1961), 1065—1070.
- 5) Evans, N.T.S. and Naylor, P.F.D.: Brit. J. Radiol. 36 (1963), 418—425.
- 6) Gulino, P.M. and Grantham, F.H.: Cancer Res. 27 (1967), 1020—1030.
- 7) Gulino, P.M. and Grantham, F.H.: J. Natl. Cancer Inst. 27 (1961), 1485—1491.
- 8) Gulino, P.M. and Grantham, F.H.: J. Natl. Cancer Inst. 28 (1962), 211—229.
- 9) Gump, F.M.: Cancer 21 (1968), 871—875.
- 10) 原田 康, 奥野武彦: 第25回日本癌学会総会抄録集 (1966).
- 11) 原田 康, 奥野武彦: 第25回日本放射線学会総会抄録集 (1966).
- 12) 原田 康, 奥野武彦: 第27回日本癌学会総会抄録集 (1968).
- 13) Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Acta Physiol. Scand. 54 (1962), 325—338.
- 14) Kai Hoedt-Rasmussen: Acta Neurol. 14 (1965), 65—68.
- 15) Dety, S.S.: Am. Heart J. 38 (1949), 321—328.
- 16) Kjellmer, I. and Lindbjerg, I.: Acta Physiol. Scand. 69 (1967), 69—78.
- 17) Lassen, O.A. and Lassen, N.A.: Acta Physiol. Scand. 69 (1967), 69—78.
- 18) Lassen, N.A.: J. Clin. Invest. 43 (1964), 1805—1811.
- 19) Margulia, A.R., Carlsson, E. and McAlister, W.H.: Acta Radiol. 56 (1961), 179—192.
- 20) McAlister, W.H. and Margulis, A.R.: Radiology 81 (1963), 664—675.
- 21) Nyström, C. and Forssman, L.: Acta Radiol. 8 (1969), 193—198.
- 22) Rubin, P. and Casarett, G.: Clin. Radiol. 17 (1966), 220—229.
- 23) Rubin, P. and Casarett, G.: Clin. Radiol. 17 (1966), 346—355.
- 24) Sejrnsen, P.: Circ. Res., 25 (1969), 215—229.

- 25) Sejrnsen, P.: Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 2 (1968), 39—43.
- 26) 下里幸雄：癌の臨床，別冊（1969），22—26.
- 27) Tannock, I.F. and Steel, G.G.: J. Natl. Cancer Inst. 42 (1969), 771—782.
- 28) Tannock, I.F.: Brit. J. Cancer 22 (1968), 258—273.
- 29) Vogel, A.W.: J. Natl. Cancer Inst. 34 (1965), 571—578.
- 30) Zierler, K.L.: Proc. Symp. Oak Ridge, 1968. U.S. Atomic Energy Commission.
-