



Title	放射線科領域における悪性腫瘍患者の末梢静脈血の細胞学的研究 第3報 放射線療法による流血中腫瘍細胞の変動に就いて
Author(s)	浅川, 洋
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 23(2), p. 175-180
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19013
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線科領域における悪性腫瘍患者の
末梢静脈血の細胞学的研究
第3報 放射線療法による流血中腫瘍
細胞の変動に就いて

東北大学医学部放射線医学教室 (主任 古賀良彦教授)

浅川 洋

(昭和38年2月23日受付)

Cytological Studies On Peripheral Blood Of The Patients With Malignant Tumor.

3rd Report: On the occurrence of tumor cells in peripheral
venous blood and their response to radiation therapy.

By

Hiroshi Asakawa

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan.

1. Blood samples from antecubital vein of 178 patients with malignant tumor were examined cytologically. Out of them, tumor cells were discovered in 40 cases (22.6%); suspicious tumor cells were positive in 26 cases (14.6%) and atypical cells were found in 104 patients (58.9%). (Tab. 1)

2. In 60 from 178 patients, tumor cells were examined twice, before and after radiation therapy. Then, tumor cells were positive in 13 cases (21.7%) before radiotherapy and remained positive in 9 cases (15.0%) after radiotherapy. (Tab. 2)

3. The relations between the occurrence of tumor cells in peripheral blood and the effect of radiation therapy were as follows. (Tab. 3)

a. In 11 patients whose tumor disappeared by irradiation, circulating tumor cells were negative after radiotherapy.

b. But, in 26 patients whose tumor was reduced in its size by irradiation and in 5 patients whose tumor did not change by irradiation, no definite relation was obtained.

c. In 11 postoperative patients, tumor cells were always negative before and after radiotherapy.

d. 7 patients became worse against radiotherapy and in 2 patients of them tumor cells turned positive from negative. But, the rest 5 showed no change.

緒 言

近年、悪性腫瘍の血行性転移に大きな役割を果すものとして流血中腫瘍細胞が取り挙げられ、多

くの業績が報告されている。その中で、悪性腫瘍の外科的療法に際し、血中腫瘍細胞が増加することが報告されるに至り^{1)~7)}、悪性腫瘍の治療と

流血中腫瘍細胞の変動との関係は極めて興味深い問題となつて来た。しかし、悪性腫瘍の効果ある治療法である放射線療法と関連して、流血中腫瘍細胞の変動を検索した報告は少ない^{8)~11)}。私は、既に放射線科領域で扱う悪性腫瘍 118例を対象として、流血中腫瘍細胞の検出率及びその臨床的意義に就いて報告した¹²⁾。その後、例数を重ねると共に、流血中腫瘍細胞の検出率が放射線療法によりどう変るか、又、変動するとすれば治療効果とどんな関係にあるかを検索した結果、2、3の知見を得たので茲に報告する。

研究対象及び研究方法

1. 研究対象：本報では、新たに悪性腫瘍60例を追加検索した。これらの症例の原発臓器は種々雑多であるが、根治手術の適応例、根治手術後の予防照射例、根治手術不適応の末期例及び外科的或は放射線療法後の再発例から成り立つ。又、化学療法との併用例は対象から除外している。

2. 研究方法：全例の前肘静脈から、放射線治療前及び治療後（照射線量は当該腫瘍の放射線感受性によつて異なるが、当該腫瘍に有意の治療効果を期待できる線量即ち病巣線量で約2000r乃至6000r照射後）の2回にわたり、夫々5mlづつ採血した。採血後、デキストラン赤沈促進法³⁾により腫瘍細胞を血液から分離収集し、血液塗沫標本を作成し、ライトギムザ染色の上鏡検した。又、腫瘍細胞の細胞学的判定基準及びその方法に就いては、第1報¹²⁾に記載した通りである。

成績

1) 原発臓器別の異常細胞出現率

第1報¹²⁾で報告した 118例及び本報で新たに検査された60例計 178例の悪性腫瘍における治療前の異常細胞出現率を原発臓器別に示せば表1の通りである。尙、流血中に認められる異常細胞を既報の如く、腫瘍細胞、疑腫瘍細胞及び異型細胞に分類し表示している。

対象を原発臓器別にみると、上顎癌34例、乳癌33例、女子性器癌17例、食道癌13例、胃及び腸癌12例、舌癌10例、鼻咽喉癌10例、その他の癌腫30例及び肉腫19例である。表1で示すように、流血中腫瘍細胞の出現率は 178例中40例 (22.6%)、疑腫瘍細胞のそれは 178例中26例 (14.6%) である。従つて、流血中に腫瘍細胞及び疑腫瘍細胞を共に認めなかつた陰性例は 178例中 112例 (62.9%) である。腫瘍細胞出現率は、肉腫では47.4%と極めて高く、胃腸癌、舌癌、鼻咽喉癌、上顎癌及び食道癌では有意の差を認め難く大略25%乃至35%の出現率を示す。一方、乳癌及び女子性器癌では、出現率が夫々9.1%、5.9%と低率である。

非腫瘍性異常細胞である異型細胞の出現率は高く、原発巣によつて差はあるが、その出現率は50~70%である。即ち、全例 178例中 104例 (58.9%) に検出されている。この異型細胞には種類が多いが、中でも特に高率であるのは幼若血液細胞で 178例中87例 (48.8%) に出現している。

2) 放射線療法による流血中腫瘍細胞出現率の変動

Tab 1. The occurrence of abnormal cells in peripheral blood.

Tumor site	No. of cases	Positive in tumor cells	Positive in suspicious cells	Positive in atypical cells
Maxillary sinus	34	9 (26.5%)	5 (14.7%)	20 (58.8%)
Breast	33	3 (9.1%)	6 (18.2%)	18 (54.5%)
Genital organ (f)	17	1 (5.9%)	1 (5.9%)	9 (52.9%)
Esophagus	13	3 (23.1%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)
Gastrointestine	12	4 (33.4%)	2 (16.7%)	8 (66.7%)
Tongue	10	3 (30.0%)	1 (10.0%)	5 (50.0%)
Nose and Throat	10	3 (30.0%)	1 (10.0%)	7 (70.0%)
Others	30	5 (16.7%)	6 (20.0%)	16 (53.4%)
Sarcoma	19	9 (47.4%)	2 (10.5%)	13 (68.5%)
Total	178	40 (22.6%)	26 (14.6%)	104 (58.9%)

60例の流血中腫瘍細胞出現率を放射線治療前及び治療後に分けて原発臓器別に示せば次の通りである(表2)

Tab 2. The occurrence of tumor cells in peripheral blood before and after radiotherapy

Tumor site	Cases	Positive in tumor cells	
		before irradiation	after irradiation
Maxillary sinus	20	5	4
Breast	9	0	0
Stomach	5	3	1
Esophagus	5	0	1
Nose and Throat	3	0	1
Others	10	2	0
Sarcoma	8	3	2
Total	60	13	9

治療前に腫瘍細胞が陽性であったのは、上顎癌5例(術前照射例3例、術後再発例及び末期例の各1例)、胃癌3例(術前照射例1例及び術後再発例2例)、その他の癌2例(下顎癌及び副腎腫の末期例各1例)及び細網肉腫3例計13例である。又、治療後に腫瘍細胞を検出し得たのは上顎癌4例(術前照射例2例及び末期例2例)、胃癌術前照射例1例、食道癌及び喉頭癌の末期例各1例及び細網肉腫の末期例2例の計9例である。

扱て、表2で示す通り、治療前の検出率は60例中13例(21.7%)で、治療後のそれは60例中9例(15.0%)であり、放射線治療後に検出率が低下している。又、夫々の原発臓器別にみると、治療後に検出率が低下したのは上顎癌(5例から4例に)、胃癌(3例から1例に)、その他の癌(2例から0例に)及び肉腫(3例から2例に)である。しかし、食道癌及び喉頭癌の各1例が陽性となっている。

次に、個々の症例に就いて治療前及び治療後の腫瘍細胞の変動をみると、次のような様相を示している。即ち、(1)治療前陰性で治療後陽性となったもの5例、(2)治療前後共に陽性であったもの4例、(3)治療前陽性で治療後陰性に転化したもの9例、及び(4)治療前後共に陰性を示したものの42例である。

3) 腫瘍細胞の変動と放射線治療効果との関係

上述の流血中腫瘍細胞の変動と放射線治療効果との関係を検討するため、症例の臨床分類を行い、症類別に放射線治療効果を定めた。

A群：放射線治療の全経過を通じて臨床的に新たな転移形成を認めず、放射線治療のなされた該腫瘍のみが流血中腫瘍細胞の撒布源と考えて良い症例である。この群では、放射線治療効果は次の如く分けられる。

- (1) 効果 (++)：腫瘍の消失したもの。
- (2) 効果 (+)：腫瘍の縮小したもの。
- (3) 効果 (-)：腫瘍の殆んど変化しないもの。

B群：根治手術後例で、放射線治療の全経過を通じて臨床的に腫瘍集が証明されなかつた症例である。この臨床群では、治療後直ちに効果を判定できない。

C群：全身的或いは局所的原因で、目的とした線量の照射を完遂できなかつた症例、及び放射線治療の行われた腫瘍集には治療効果が認められたにも拘らず、別に新たな転移集の形成が認められた症例である。これらの症例では、放射線療法は悪性腫瘍に対する根治療法としての意味を持たず、病勢は次第に進展悪化したものである。扱て、この臨床分類に基き症類別に腫瘍細胞の変動を表示すれば、次の如くである。(表3)

第1に、流血中腫瘍細胞の変動相からみれば、(1)治療前陰性で後に陽性に転化したものは、A群の中で治療の結果腫瘍の縮小したもの3例と病勢の進展したC群2例である。(2)治療前後共に陽性であるのは、A群の中で腫瘍の縮小例及び不変例の各1例とC群の2例である。(3)治療前陽性で後に陰性化したのは、腫瘍の消失例4例と腫瘍の縮小例5例である。(4)治療前後共に陰性であった例は、各群において認められ、A群では腫瘍消失例7例、縮小例17例及び不変例4例で、B群では全例11例、C群では3例である。

第2に、放射線治療効果の面からみれば、A群では(1)腫瘍消失例11例中、4例は治療前陽性で後陰性となり、7例は常に陰性である。従つて、これらの症例では治療後に陽性例を認めない。

Tab. 3. The occurrence of tumor cells in response to the effect of radiotherapy.

Changes of tumor cells	Cases	A: Effect of radiotherapy			B: Postoperative cases	C: Advanced cases
		+	+	-		
Negative → Positive	5	0	3	0	0	2
Positive → Positive	4	0	1	1	0	2
Positive → Negative	9	4	5	0	0	0
Negative → Negative	42	7	17	4	11	3
Total	60	11	26	5	11	7

(2)腫瘍の縮小例では腫瘍細胞の変動は種々で、治療前陰性から後で陽性化したもの3例、治療前後共に陽性のもの1例、治療前陽性から後に陰性化したもの5例及び治療前後共に陰性のもの17例である。(3)腫瘍の不変例では、1例は治療前後共に陽性で、4例は治療前後共に陰性である。又、B群根治手術後例では、全例治療前後共に陰性で、病勢の進展悪化したC群では、2例が治療前陰性から陽性へと転化し、2例は治療前後共に陽性、3例は治療前後共に陰性である。

考 査

流血中腫瘍細胞に関する報告は多いが、諸家の業績に就いては第1報¹²⁾で文献的に考察しているので本報では省略する。諸家の報告している流血中腫瘍細胞出現率に就いてみると、1.6%から60%まで種々な成績を挙げているが、対象の腫瘍進展度、腫瘍細胞の収集法、腫瘍細胞の判定基準などに相違があり比較できないと思う。私の場合、既に報告したように放射線科領域での悪性腫瘍118例中27例(22.9%)に腫瘍細胞を検出したが、¹²⁾今回、更に60例を追加した結果、その検出率は178例中40例(22.6%)であった。このことは、私共の日常治療している悪性腫瘍を対象とした場合には、流血中腫瘍細胞の検出率は症例を重ねても余り変化のないことを示しているように思われる。又、この成績は、同じく放射線治療中の症例を対象とした森谷他¹¹⁾の成績72例中17例(24%)と良く一致する。腫瘍細胞検出率を原発臓器別にみると、肉腫は非常に高率(47.4%)であるが、胃腸癌、舌癌、鼻咽喉癌、上顎癌及び食道癌では有意の差を認め難く、それらの検出率は大体25%乃至35%である。又、乳癌の9.1%は、女子性器癌の5.9

%と共に低率であるが、この2者には根治手術後の予防照射例が多く含まれているためと考えられる。従つて、流血中腫瘍細胞の撒布と云う点では臓器特異性は認め難いようである。

次に、流血中から検出される非腫瘍性異常細胞である異型細胞に就いては、その種類及び検出率に関して第2報¹⁴⁾に報告している。既報では、悪性腫瘍118例中70例(59.3%)に異型細胞を検出し、且つ対照とした良性疾患例にも亦少数例ながら検出している。扱て、本報では更に60例の追加を行い悪性腫瘍178例中異型細胞を認めたのは104例(58.9%)で、これ亦症例を重ねても検出率に余り変化のないことが判る。その中で、幼若血液細胞の検出率が極めて高く、即ち178例中87例(48.8%)に検出されており、造血器の悪性腫瘍に対する反応と考え合せて興味深い。

扱て、流血中腫瘍細胞の問題点は、腫瘍細胞の分離収集法及びその判定法などに関する基礎的な面と共に、悪性腫瘍の治療と関連して腫瘍細胞出現がどう変動するかという点である。治療との関連性に就いては外科的面から研究されその報告も少なくない。Roberts 他¹²⁾、Whang³⁾、Long 他⁴⁾は、悪性腫瘍の手術的操作により流血中腫瘍細胞は増加し、且つ血行性に撒布されることを重視している。又、本邦でも横⁵⁾、間島他⁶⁾は胃癌を対象として腫瘍局所静脈血及び門脈血中の腫瘍細胞出現率に対する手術侵襲の影響を検索し、手術操作で腫瘍局所静脈血中の腫瘍細胞検出率が高くなると報告している。同じ結論は、肺癌を対象とした林他⁷⁾の報告にもみられる。しかし、Engell¹⁵⁾は手術によつて腫瘍細胞数の増加は認められないとし、Sandberg 他¹⁶⁾も手術前後において

流血中腫瘍細胞を定量的に検査した結果、一定の関係を見出し得なかつたと報告している。又悪性腫瘍の化学療法に際し、Roberts²⁾は流血中腫瘍細胞の形態に細胞学的変化を認め、且つ、細胞数も減少或は消失することを認めている。しかし、田崎¹⁷⁾の報告では抗癌剤投与前後の腫瘍細胞検出率に有意の差がないとしている。

一方、放射線治療によつて腫瘍が縮小消失すると共に流血中腫瘍細胞がどう変動するかとゆう問題に関する研究報告は、非常に少なく而も予報的なものである。中山⁸⁾、大西他⁹⁾は食道癌術前照射で腫瘍細胞の陰性化例を認めたとし、鈴木¹⁰⁾は肺癌における流血中癌細胞の検索で、放射線治療を受けた症例に陰性化例或は陽性化例を認めたとしているが、例数が極めて少く結論的なことは述べていない。森谷他¹¹⁾は、放射線治療中の悪性腫瘍29例に就いて流血中腫瘍細胞を各症例毎に2乃至5回検査した結果、19例は引き続き陰性であるが、残る10例は検査の内1回は陽性になったと云う。又、陽性者の変動の様相は、引き続き陽性であったもの2例、はじめ陰性で後に陽性化したもの2例及びはじめ陽性で後に陰性になったもの6例であったと云うが、これらの変動と治療効果との關係に就いては論じていない。

私の場合、治療前及び治療後の流血中腫瘍細胞出現率を比較してみると、治療前は60例中13例(21.7%)で、治療後には60例中9例(15.0%)である。従つて、腫瘍細胞の変動の様相にはいろいろの場合があるが、全症例を対象としてみると、腫瘍に対し有意の障害を与え得る線量の照射により、治療後の腫瘍細胞検出率は低下すると考えて良いものと思う。

次に、腫瘍細胞の変動と治療効果即ち腫瘍の縮小消失との關係に就いて考察し度い。この關係を考察するのに適する症例は、流血中腫瘍細胞の撒布源と考えられる腫瘍巣が放射線治療を受けた該腫瘍に局限している症例であり、対象60例中A群42例がこれに相当する。その中で、腫瘍が消失した11例では治療前陰性又は陽性たるとを問わず、治療後には全例陰性になっている。しかし、消失の前段階である腫瘍の縮小例26例では、治療前陽

性から後で陰性化したもの5例、又治療前陰性で後で陽性化したもの3例、治療前後共に陽性であるもの1例、共に陰性であるもの17例であり、陰性化例と陽性化例の相反する事実を認めている。更に、放射線治療効果が殆んど認められない5症例では、流血中腫瘍細胞の変動は認められない。腫瘍細胞が流血中に侵入する機構は複雑でいろいろな因子が介在すると考えられているが¹⁸⁾、放射線治療により腫瘍が障害され腫瘍細胞の生活力も減退し、その結果腫瘍細胞の血中への侵入及び撒布能力が減じ、ために腫瘍の縮小と共に流血中腫瘍細胞も亦認め難くなるのではないかと思う。更に、腫瘍が完全に破壊され消失すれば、流血中腫瘍細胞の撒布源もなくなるので全例陰性化したものと考えられる。しかし、逆に治療によつて腫瘍が縮小すると共に流血中腫瘍細胞が陽性化することがある事実は、放射線治療によつて一時的に腫瘍細胞の遊離、血中への侵入などが助長されるのではないかと云う疑問が一部に残るように思われる。この点に関しては更に検討し度いと考へている。又、放射線治療効果を明らかにし得ない根治手術後のB群(予防照射例)及び治療中に病勢の進展悪化したために不完全照射に終つたC群に就いてみると、前者では常に全例陰性であり、後者では初め陰性で後に陽性化した例を認めたが逆に陰性化した例を認めていない。即ち、後者では病勢の進行と共に腫瘍細胞検出率が高くなつた訳で、私の第1報¹²⁾の成績に良く一致している。

上述のように、放射線治療効果と流血中腫瘍細胞の変動との關係を考察した結果、2、3明らかにされた点もあるが不明な点も少なくない。今後、症例を重ねると共に、同一症例で頻回な検査を反復し、腫瘍の縮小過程と流血中腫瘍細胞の変動との關係をより詳細に追求し度いと考へている次第である。

結 論

1. 既報の症例を含む悪性腫瘍178例の流血中異常細胞を検索した結果、その40例(22.6%)に腫瘍細胞を、その26例(14.6%)に疑腫瘍細胞を検出した。又、異型細胞はその104例(58.9%)に検出され、中でも幼若血液細胞の検出率は87例

(48.8%)と最も高率であつた。

2. 60例に対しては、放射線治療前後の2回にわたつて検査したが、治療前の腫瘍細胞検出率は60例中13例(21.7%)で、治療後のそれは60例中9例(15.0%)であつた。従つて、腫瘍に有意の障害を与え得る線量の照射後には流血中腫瘍細胞検出率が低下することが判つた。

3. 上記60例に就いて、腫瘍の縮小消失即ち治療効果と流血中腫瘍細胞の変動との関係を考察した結果、次の如き結論を得た。

a) 腫瘍の消失例では、治療前陰性或は陽性であるを問わず、治療後には全例陰性になつた。

b) 腫瘍の縮小例では、治療後に陰性化した例及び陽性化した例を認め、一定の関係が得られなかつた。

c) 腫瘍の不変例では、治療による変動を認めず、治療前後の成績は全く同一であつた。

d) 根治手術後例では、治療前後共に全例陰性であり、更に、治療中病勢の進展悪化した例で

は、陰性化例を認めず陽性化例のみを認めたが、引き続き陰性のももあり、全例陽性化した訳ではなかつた。

文 献

- 1) Roberts et al.: Arch. Surg. 76: 334, 1958.
- 2) Roberts et al.: Unio. Cont. Canc. Acta 16: 790, 1960. —3) Whang: Zsch. Krebsforsch. 62: 397, 1958. —4) Long et al.: Arch. Surg. 80: 639, 1960. —5) 横: 癌の臨床, 7: 642, 1961. —6) 間島他: 第20回総会日本癌学会記事, 16頁, 1961. —7) 林他: 第20回総会日本癌学会記事, 16頁, 1961. —8) 中山他: 臨牀放射線, 7: 11, 昭37. —9) 大西他: GANN, 51: Suppl. 257, 1960. —10) 鈴木他: 癌の臨床, 6: 474, 1960. —11) 森谷他: 日医放会誌, 21: 905, 昭36. —12) 浅川: 日医放会誌, 21: 1206, 昭37. —13) Alexander et al.: J. Clin. Path. 13: 414, 1960. —14) 浅川: 日医放会誌, 22: 37, 昭37. —15) Engell: Ann. Surg. 149: 457, 1959. —16) Sandberg et al.: Ann. Surg. 146: 580, 1957. —17) 田崎: 日本医事新報, No. 1890, 3, 昭35. —18) Smithers: Brit. J. Radiol. 35: 581, 1962.