



Title	実験脳腫瘍の局所血流量-放射線・化学療法モデルとして-
Author(s)	長島, 正; 松谷, 雅生; 田村, 晃 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(6), p. 809-811
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19833">https://hdl.handle.net/11094/19833</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

研究速報

## 実験脳腫瘍の局所血流量 —放射線・化学療法モデルとして—

都立駒込病院脳神経外科

長島 正 松谷 雅生

帝京大学医学部脳神経外科（東京都臨床医学研究所非常勤流動研究員）

田 村 晃

東京都臨床医学総合研究所放射線医学研究部

折 井 弘 武

(昭和58年 2月24日受付)

(昭和58年 3月24日最終原稿受付)

### Regional Cerebral Blood Flow in Experimental Brain Tumor

Tadashi Nagashima and Masao Matsutani

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Akira Tamura

Department of Neurosurgery, Teikyo University School of Medicine

Hirotake Orii

Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Research Code No.: 403.6

*Key Words:* <sup>14</sup>C-iodoantipyrine, Regional blood flow, Experimental brain tumor, Hypoxic cells

Regional blood flow in the experimental brain tumor and the surrounding brain tissue of a rat was investigated with <sup>14</sup>C-iodoantipyrine autoradiographic technique.

A suspension of  $1 \times 10^4$  rat glioma cells (RG-12) was stereotactically implanted into the right basal ganglia of CD-Fisher rats. These rats died  $20 \pm 1.0$  days (mean  $\pm$  SD, N=8) after the implantation. Regional cerebral blood flow was measured with <sup>14</sup>C-iodoantipyrine ( $50 \mu\text{Ci}/\text{rat}$ ) autoradiography on 8 to 11 days old tumors (small tumor group) and 14 to 17 days old tumors (large tumor group).

Eight to eleven days old tumor was 1 to 2 mm in diameter. The uniform blood flow (72 ml/100 g/min) was observed in this small tumor, with the patchy low flow area (50 ml/100 g/min) surrounding the tumor. Fourteen to seventeen days old tumor, however, developed to the size of 3 to 4 mm in diameter, distorting the midline structures towards the contralateral side. The blood flow was markedly decreased in the central part of the tumor (17 ml/100 g/min) with a ring-shaped high flow area peripherally as well as in the brain tissue adjacent to the tumor (39 ml/100 g/min). Neuropathological study revealed that this low flow area observed in the central part of the tumor (less than 20 ml/100 g/min) demonstrated no necrosis, but viable tumor cells which may consist of "hypoxic cells" caused by low oxygen supply reflected by low blood flow. Retarded response of a large tumor (3–4 mm in diameter) relative to a small tumor (<2 mm in diameter) against a radiotherapy of 1000 rad (single dose of 4MeV LINAC) can be attributed to those "hypoxic cells". Similar retarded effectiveness of a large tumor to ACNU (20 mg/kg) may partly ascribe to those poorly perfused cells, since ACNU distributes in proportion to blood flow.

### はじめに

脳腫瘍に対する放射線治療、化学療法を考える上で、血液脳関門と同時に、局所循環代謝面からの検討も重要であることは、放射線治療の有効性が、酸素効果即ち循環代謝動態と密接な関連があると推定されること、化学療法剤の組織内移行には血流依存性があること、血液自体は原則として代謝率に相関すると考えられることなどからも明らかである。しかしながら、この面の研究は従来ほとんど行われていない。近年の画像診断法の進歩に伴い、循環代謝動態の研究が臨床例において飛躍的に発展しつつあり、これらの臨床像の解析のための基礎的研究の重要性は高い。我々は、画像診断の基礎的研究法として最適なオートラジオグラフィー法により、ラット脳腫瘍モデルを用いて脳循環測定を行い、同時に、放射線治療モデルとしての血流動態、即ち酸素効果のパターンを検索した。

### 方 法

雄 CD Fisher ラットに、ラットグリオーマ株細胞 (RG-12)  $1 \times 10^4$  個を大脳基底核へ半定位的に注入接種し、脳腫瘍モデルを作成した。腫瘍接種 8 ~ 11 日目、14 ~ 17 日目に、ハロセン吸入麻酔下に股動脈よりカテーテルを挿入、完全覚醒させた後、 $50\mu\text{Ci}$  の  $^{14}\text{C}$ -iodoantipyrine を 30 秒間で静注し、経時的に動脈採血を行い  $^{14}\text{C}$  濃度を測定した。RI 注入終了時に瞬時に断頭し、脳を剥出後凍結して冠状断凍結切片を作製した。凍結連続切片よりオートラジオグラムを作製し、脳内各部の組織内  $^{14}\text{C}$  濃度をデンシトメーターにて測定、算出し、これらの値より Sakurada らの方法<sup>4)</sup>によって脳局所血流量を計算した。

### 結 果

本モデルでは、脳内に孤立性の固形腫瘍が形成され、 $20 \pm 1.0$  日 (mean  $\pm$  SD, N = 8) でラットは腫瘍死する。腫瘍接種後 8 ~ 11 日目では、腫瘍径は約 1 ~ 2 mm で、この腫瘍部に一致してほぼ均一な血流の分布 ( $72\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ) と、その周囲に低血流域 ( $50\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ) が見られた。また同一固体で、患側の皮質及び基底核それぞれの血流量は ( $104\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ), ( $76\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ )

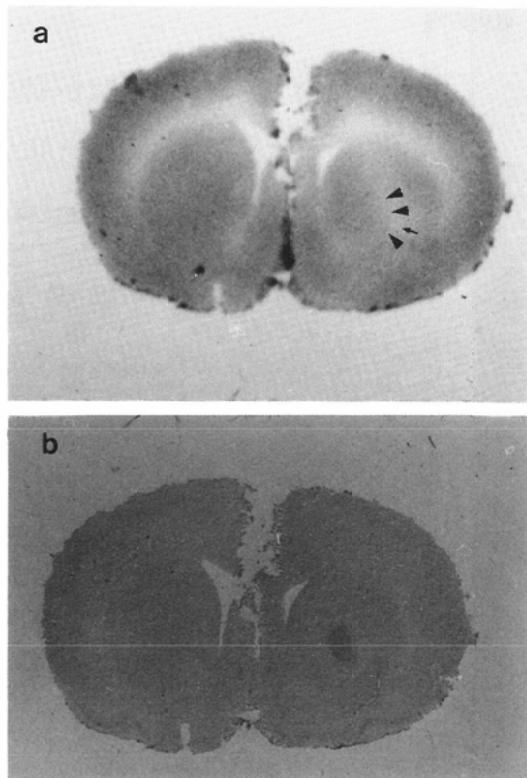


Fig. 1 iodo-[C<sup>14</sup>]antipyrine autoradiograph (a) and histological picture (b). --11 days after implantation of glioma cells. The uniform blood flow was observed in the tumor (►) with the patchy low flow area surrounding the tumor (→).

であり、健側のそれらは ( $114\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ), ( $84\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ) であった (Fig. 1)。これらは、いずれも正常脳の血流量<sup>3,4)</sup>に比して低い値を示していた。

腫瘍移植後 14 ~ 17 日目では、直径 3 ~ 4 mm の腫瘍に成長し、周囲脳組織に腫瘍細胞浸潤が見られた。血流量は、腫瘍中心部では減少し ( $17\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ )、腫瘍辺縁部では比較的高い ( $39\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ )、という二層構造 (doughnut-like) を示した。この比較的血流の高いリング状の部分は、腫瘍辺縁部より腫瘍細胞が疎に浸潤した周囲脳組織にも及んでいた。さらにその外側の白質では、対側白質に比べて 40% 以上の血流低下が見られた (Fig. 2)。

### 考 察

近年、各種の疾患モデルにおいて局所脳血流量

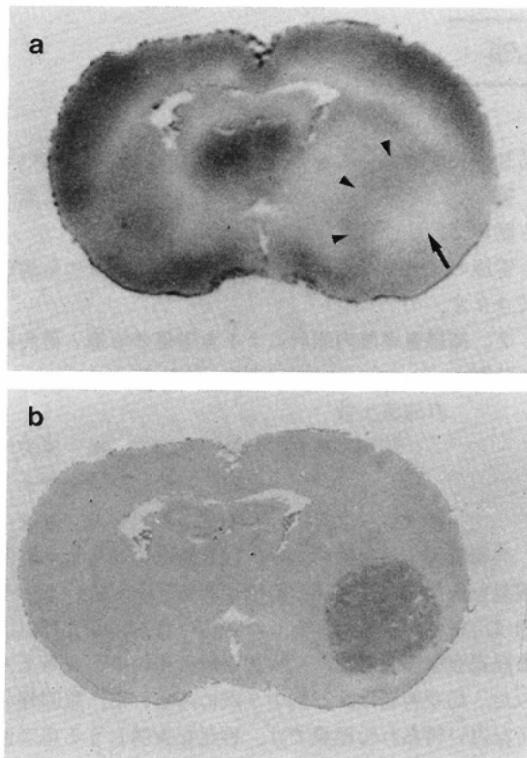


Fig. 2 iodo-[C<sup>14</sup>] antipyrine autoradiography (a) and histological picture (b). --17 days after implantation of glioma cells. Note the marked decrease of blood flow in the central part of the tumor (→) with a ring-shaped high flow area peripherally as well as in the brain tissue adjacent to the tumor (►).

を測定し、その病態を解明する試みが盛んに行われている<sup>1)2)3)</sup>。我々は、ラット移植腫瘍モデルにおいて、腫瘍成長過程における腫瘍及び近接脳組織における血流量測定を行い、各種治療法との相関について検討を試みた。本報告で用いた腫瘍モデルでは、直径1~2mmの小腫瘍で既に腫瘍内は均一に血流が増加しており、腫瘍への血液供給が腫瘍内新生血管に依存してdiffusionからperfusionへ移行していることが示唆された。腫瘍径が3mmを越えると血流量は、腫瘍中心部では少なく、辺縁部では多いという二重構造を呈するが、本モデルでは低血流量を示す腫瘍中心部に組織学的壊死は見られず、この部は、いわゆるhypoxic cellの集団であることが推察される。これらの血

流動態の腫瘍の大きさに対応する変化は、血流量に比例して組織内に分布すると考えられる<sup>5)</sup>ニトロソウレア系の抗癌剤(ACNU, 20mg/kg)が、8日目の中腫瘍には有効であるが、14日目では無効であるという我々の治療実験の結果<sup>6)</sup>とあわせて考えると極めて興味深い事実である。さらに直径1~2mmの腫瘍では、1,000rad放射線1回照射(LINAC 4MeV X線)が有意な延命効果を示すのに対し、直径が3mmを越えた腫瘍が同じ照射に抵抗性を示す<sup>6)</sup>のは、腫瘍の大きさのみならず、腫瘍中心部の低血流領域—すなわちhypoxic cellの存在もその要因の1つであると考えられる。この腫瘍モデルの腫瘍中心部の血流低下、周辺部での血流増加という血流量の不均一、及び周囲の腫瘍浸潤部における血流増加の事実は、同一腫瘍内における腫瘍細胞の代謝率の腫瘍内部位による違いがあるということをも示唆していると思われ、今後の脳腫瘍治療、特に放射線感受性を考える上に、血液脳関門の変化と共に循環、代謝面からのアプローチの重要性を示しているものと言える。

本研究の一部は、厚生省がん研究助成金(55-5)及び東京都臨床研究費の援助を受けました。

#### 文 献

- 1) Blasberg, R.G., Patlak, C.S., Jehle, J.W. and Fenstermacher, J.D.: An autoradiographic technique to measure the permeability of normal and abnormal brain capillaries. *Neurology*, 28: 363, 1978
- 2) Yamada, K., Hayakawa, T., Ushio, Y., Arita, N., Kato, A. and Mogami, H.: Regional blood flow and capillary permeability in the ethyl-nitrosourea-induced rat glioma. *Journal of Neurosurgery*, 55: 922-928, 1981
- 3) Tamura, A., Graham, D.I., MacCulloch, J. and Teasdale, G.M.: Focal cerebral ischaemia in the rat. *Journal of CBF and Metabolism*, 1981
- 4) Sakurada, O., Kennedy, C., Jehle, J., Brown, J. D., Carbin, G.L. and Sokoloff, L.: Measurement of local cerebral blood flow with iodo [<sup>14</sup>C] antipyrine. *American Journal of Physiology*, 234: H59-66, 1977
- 5) Levin, V.A.: A pharmacologic basis for brain tumor chemotherapy. *Seminar in Oncology* 2: 57-61, 1975
- 6) 源河茂、松谷雅生：グリオーマの化学療法及び放射線療法の開発—実験脳腫瘍による検討。東京都臨床研究報告書(昭和55年度), 118-119頁, 1982