

95. 人乳癌の ^3H -thymidine autoradiography (in vivo local cumulative labeling method) による増殖と生長と解析

永根隆治 松本 甫 弘中 武
芦原 司 垣内 孟 竹岡 成
藤田哲也

(京都府立医科大学 第2病理)

第26回癌学会において人扁平上皮癌の2例に in vivo でチミジンオートラジオグラフィーを用いて生長と増殖の解析を行なったことを報告したが、今回は同様の方法で人乳癌について解析した成績を報告する。検索した2症例はいずれも単純癌で、症例Ⅰは49才、症例Ⅱは38才の女性である。腫瘍の生長様式を exponential growth と仮定し、その生長式に臨床経過中の腫瘍体積の計測値を当てはめると、症例Ⅰでは体積倍加時間 $t_D = 169$ 日、生長率 $\delta = 0.0041$ をえた、症例Ⅱでは $t_D = 34.3$ 日、 $\delta = 0.0202$ と計算された。次に細胞増殖の分析には、 ^3H チミジンの局所頻回標識法 (in vivo local cumulative labeling method) をこの2症例に行なった。結果は症例Ⅰで標識率は flash labeling 19%, 4日間標識で53.7%, 6日間83%, 8日間で93%に達した。

同様に症例Ⅱでは flash labeling は18%, 3日間で、48%, 5日間59%, 7日間で70%標識された。これ等の値を時間軸に対しプロットしてえた増殖曲線の図表計算から症例Ⅰでは世代時間 $t_G = 10.2$ 日、DNA 合成時間 $t_S = 2$ 日、また症例Ⅱでは $t_G = 11.5$ 日、 $t_S = 2$ 日と求められた。これ等の値は人メラーマ (太田) の $t_G = 3.5$ 日、 $t_S = 20$ 時間や子宮癌 (芦原) $t_G = 3$ 日、 $t_S = 18$ 時間よりは長く人扁平上皮癌 (芦原) の $t_G = 6.3$ 日~11.2日、 $t_S = 2$ 日と似た値を示した。さらに癌細胞集団を、細胞分裂後、この細胞と同じ集団に属する細胞 G になるものと、もはや分裂しない非増殖細胞 CLLS とする確率をそれぞれ p.g. とすると、 $p = 2 \frac{t_G}{t_D} - 1, q = 1 - p$ の関係から癌細胞の増殖の様子は CLLS として除去される率 q の低下ないし p の上昇として定量的にあらわせる。症例Ⅰでは $p = 0.52$, $q = 0.48$, 症例Ⅱでは $p = 0.63$, $q = 0.37$ であった。

追加：仙石光彦 (名古屋大学 外科)

私どもは in vitro incubation によって乳腺腫瘍の labeling index を求めているが、fibroadenoma の多くが、演者と異り癌と同程度あるいはそれ以上の値を示したので、この点追加する。

答：永根隆治 hormon dependent の臓器であるので、年令または、menstruation-cycle の時期により LI に差違が生ずるものと考えております。いまだ3例しか data がありませんので今後検討してみようと思う。

*

96. In vivo ^3H -thymidine autoradiography による腹水型及び腫瘍型人子宮癌の細胞増殖の比較

芦原 司 松本 甫 永根隆治
木村英之 中川雅夫 垣内 孟
竹岡 成 藤田哲也

(京都府立医科大学 第2病理)

私たちはこれまで種々の人癌に in vivo で ^3H -サイミジンオートラジオグラフィーを行なうことにより、人癌細胞の世代時間 (t_G) や DNA 合成時間 (t_S) 等の cell cycle の解析を行なってきたが、今回は腫瘍型および腹水型の人子宮癌の細胞増殖の解析を行なったので報告する。2例の腫瘍型子宮癌の細胞増殖の解析には ^3H -サイミジンの in vivo local cumulative labeling method を行なった。すなわち症例Ⅰ (63才、子宮頸部癌) および症例Ⅱ (70才、子宮頸部癌) であらかじめ腫瘍部に2点を選び、その1箇所を手術日を遡ること3~4日前から1日1回ずつ24時間毎に連日 $20\mu\text{C}$ の ^3H -サイミジン注射し続け、もう1カ所には手術直前に注射してその2カ所を一度に手術的に切除した。これにより3~4日間連続標識され続けたサンプルと flash label のサンプルをえた。固定後サクラ NR-M2 核乳剤による dipping method にて型通りの操作でオートラジオグラフを作製した。その結果、症例Ⅰでは標識指数 (LI) は flash label で24%, 3日目で65%, この LI を時間(軸)日に対して plott してえた増殖曲線の図表計算から $t_G = 6.8$ 日、 $t_S = 36$ 時間を求めた。症例Ⅱでは LI は flash label で、25%, 4日目で、76%それらより $t_G = 7.8$ 日、 $t_S = 44.4$ 時間をえた。なおこれら2例の t_G, t_S の値は私たちが他の人癌についてえたデータとほぼ同じオーダーにある。症例Ⅲの腹水型子宮癌 (54才、子宮体部癌) には 2mC の ^3H -サイミジンを腹腔内に単回投与後、経時的に6日間腹水の頻回のサンプリングを行ない、その塗抹標本のオートラジオグラフから labeled metaphase の分裂細胞に対する百分率を時間軸(日)に対して plott して labeled mitosis curve を描いた。(mitosis chase method) その図表計算から $t_G = 60$ 時間、 $t_S = 18$ 時間、 $t_2 (\text{mean}) = 9$ 時間、 $t_M = \text{分裂指数} \times t_G = 1.5 \sim 3.5$ 時間、

$t_1 = t_G - (t_S + t_2 + t_M) = 31.5 \sim 29.5$ 時間がえらた。すなわち子宮癌においてこの腹水型の腫瘍細胞の世代時間や DNA 合成時間は腫瘍型の腫瘍細胞のそれらよりかなり短いことがわかった。

質問：浜田和孝（大阪市立大学 産婦人科）

子宮頸部に cumulative labeling を行なう時に一定部位に連続投与するのは困難を感じるように思うがどうか。注射する深さおよび組織採取の部位は？

答：芦原 司 剖検後の骨髄の組織標本では、特別な変化は認められない。

質問：小崎正巳（東京医科大学 外科）

腹水癌の患者に ^3H -thymidine を注入した場合、患者に対する危険、例えば骨髄障害のようなものは見られなかったか。

答：芦原 司 子宮頸部の腫瘍には 2 カ所に局所投与を行ないました。同一部位に確実に注射するためには墨汁で組織に印をつける方法を取りました。また、注射部位を表面から一定の深さにするためには注射針の長さを一定にして、組織中へ注射針の全長を刺入するようにしました。autoradiography のための組織片は手術摘出後の腫瘍から採取しました。疼痛については、グルコールの等調液に希釈して投与しますと、ほとんど疼痛を訴えません。疼痛の原因は、希釈液が等調でないこと、注射液量が多過ぎることが考えられます。

*

97. 人癌の増殖解析を行なうための ^3H -Thymidine 経動脈標識法に関する考察

松本 甫 永根隆司 弘中 武

山下滋夫 北村忠久 芦原 司

竹岡 成 藤田哲也<第 2 病理>

篠田正昭 藤沢健夫 小玉正智<第 2 外科>

（京都府立医学大科）

われわれは autoradiography による人癌の細胞増殖の解析を行なっているが、現在用いられている in vivo local labeling method は局所注射によっているが、その一変法として経動脈の標識法について検索したので報告する。予備実験として家兎の胃を用いた。左胃動脈に外径 2mm の vinyl tube を挿管し、 ^3H -thymidine 100 μc を 5% glucose solution で希釈して 10cc とし、さらに patent blue を数滴を加えて、多量の液を急激に動脈内に流したり、静脈結紮などして細小血管の内圧を上げないように注意しながら、infusion pump で 30~60 分かけて、ゆっくり注入した。注入終了後、全胃を剔出し

て dipping 法により autoradiography を作製した。その結果では、胃の増殖細胞帯に diffuse に label されているのを認めた。動物実験で確かめたのち、人癌に応用し、今までに胃癌患者 8 例に施行している。これらの症例では、腫瘍の占居部位によって、左右どちらかの胃動脈または胃大網動脈に vinyl tube を挿管し、 ^3H -thymidine 300 μc を 5% glucose solution で希釈して 20cc とし、infusion pump または用手法で 30 分位の時間をかけて注入した。胃剔出後、動物実験と同じようにして autoradiography を作製した。

これらの結果をまとめてみると、動物実験では色素の拡がり胃の大部分と十二指腸の一部に認められるが、標識細胞の存在する範囲はそれよりはるかに限られた部分である。また、grain の密度は周辺になるほど低い。標識指数は噴門部、胃体部、幽門部ともにあまり異ななく、20~25% である。

胃癌症例では胃癌の中心部、辺縁部、浸潤部との間に標識指数の差はあまり認められず、20~25% 内外の値を示しており、また、非癌部では標識指数は 40% 内外の値を示した。また腫瘍の粘膜側、中間部、漿膜側との間にもあまり差がなく、よく label されている症例が多かった。

追加：津屋 旭（癌研究会放射線科）

人体に応用する場合、 ^3T -thymidine の leak を大いに心配している。この方面の技術を確立されるよう期待する。

*

98. 肺癌の X 線病型と ^{131}I -MAA 静注法によるシンチグラムとの関係

加藤慶二 青木 広 小崎正巳

荻野紀征<外科>

村山弘泰<放射線科>

（東京医科大学）

島津 SCC 52 型で上下 2 個対向、軸 180 度対向、焦点一致、加算方式により、当院に入院した。原発性肺癌患者 45 名につき検討を加えた。X 線病型を、肺野腫瘍型、無気肺型、肺門型とにわけそのシンチグラムを見ると、肺野腫瘍型で 2cm 以上のものは X 線像とシンチグラム欠損像とは同程度であったが 2cm 以下では明確な欠損像をうることはできなかった。無気肺型では欠損像は同程度あるいはそれ以上のものとしてあらわれた。大部分の肺門型でははるかに広範囲な欠損像をえたものでも肺動脈に器質的な圧迫がない例が 4 例手術所見より判明した。この原因は気管支狭窄による局所肺泡低酸素症にも