

氏名(本籍)	ほし 星	まさ 正	ひこ 彦
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	医	第 1923	号
学位授与年月日	昭和 62 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最終学歴	昭和 55 年 3 月 岩手医科大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	電解式組織血流計による Angiotensin II 昇圧下のヒト腫瘍血流の解析		

(主 査)

論文審査委員 教授 涌 井 昭 教授 後 藤 由 夫

教授 鈴 木 磨 郎

# 論文内容要旨

## (1) 研究目的

当部門で施行し良好な成績を得ている昇圧化学療法は、実験腫瘍における微小循環学的特性に基づいて臨床開発された療法であるが、ヒト癌においてこの特性は未だ確認されていない。本研究は本療法の改良に資するため、ヌードマウス可移植性ヒト食道癌株1系、胃癌株3系および大腸癌株3系の皮下移植腫瘍を用いて、電解式組織血流計による水素クリアランス法にて、平圧時、angiotensin II (A II) 昇圧時における各腫瘍の血流動態を解析検討したものである。

## (2) 実験材料および方法

動物は、体重18～20gの雄性ヌードマウスCrj: CD-1 (ICR) nu/nu, 一部150～200gの雄性ヌードラットJic run/runを用いた。

移植腫瘍系としては、ヌードマウス可移植性食道癌株TE-8 (中分化型扁平上皮癌), 胃癌株H-111 (高分化型管状腺癌), NS-8 (低分化腺癌), NS-18 (乳頭状腺癌)と大腸癌株FAC (中分化腺癌), SCC (低分化腺癌), KHC (粘液癌)を用い、夫々継代腫瘍を細切生食懸濁後、側腹部皮下に移植し、移植後30～62日目の時期に測定に供した。

腫瘍血流量の測定は、電解式組織血流計を用いた水素クリアランス法で行なった。即ち、Pentobarbital sodium 20～30mg/kg皮下注により麻酔した動物の血圧を、総頸動脈または大腿動脈に挿入したポリエチレンカテーテルから電気血圧トランスデューサーを経てモニターし、A IIを尾静脈よりマイクロインフュージョンポンプにて持続注入して、平均動脈血圧を約150mmHgまで上昇させ、血流量の変動を調べた。電解条件は10 $\mu$ Aの電流を50秒間通電し、印加電圧は600mVとした。血流量の算出は、Stosseckらの方法に準じた。本法では電解局所にしか水素飽和が起きないため、周囲組織への水素の拡散が生じ、測定値が実際の血流量より大きな値となるため、今回は生時の測定血流量から死後に求めた拡散量を減じて絶対血流とした。

## (3) 実験結果

### 1) ヒト食道癌における血圧-血流量関係

TE8は7部位で測定し、95.3 $\pm$ 8.1 (Mean $\pm$ S.D.) から140.1 $\pm$ 10.7mmHgの昇圧で、絶対血流量 (血流量) は8.8 $\pm$ 8.1 (Mean $\pm$ S.D.) から13.3 $\pm$ 10.7ml/min/100gに増加していた。これはP<0.05で有意差を認めた。また、夫々の測定部位における血流量の増加率は、平均1.6倍 (1.1倍～2.5倍) であった。

## 2) ヒト胃癌における血圧-血流量関係

H 111 は10部位で測定し、 $106.2 \pm 5.4$  から  $146.3 \pm 4.0$  mmHg の昇圧で、血流量は  $6.9 \pm 10.6$  から  $16.1 \pm 13.9$  ml/min/100g に増加していた ( $P < 0.05$ )。夫々の測定部位における増加率は、平均 13.3 倍 (1.1 倍~51.8 倍) であった。

NS 8 は15部位で測定し、 $99.3 \pm 8.6$  から  $147.7 \pm 4.3$  mmHg の昇圧で、血流量は  $6.8 \pm 4.5$  から  $15.6 \pm 10.5$  ml/min/100g に増加し ( $P < 0.01$ )、夫々の測定部位における増加率は、平均 3.0 倍 (1.0 倍~13.7 倍) であった。

NS 18 は12部位で測定し、 $92.3 \pm 12.4$  から  $144.3 \pm 5.0$  mmHg の昇圧で、血流量は  $8.0 \pm 7.8$  から  $17.9 \pm 18.2$  ml/min/100g に増加し ( $P = 0.053$ )、夫々の測定部位における増加率は、平均 3.8 倍 (1.0 倍~19.6 倍) であった。

## 3) ヒト大腸癌における血圧-血流量関係

FAC は12部位で測定し、 $99.6 \pm 7.1$  から  $147.7 \pm 4.1$  mmHg の昇圧で、血流量は  $10.1 \pm 9.8$  から  $18.3 \pm 11.2$  ml/min/100g に増加し ( $P < 0.01$ )、夫々の測定部位における血流量の増加率は、平均 2.6 倍 (1.0 倍~7.7 倍) であった。

SCC は13部位で測定し、 $98.6 \pm 6.8$  から  $137.8 \pm 9.6$  mmHg の昇圧で、血流量は  $9.2 \pm 5.5$  から  $23.8 \pm 11.5$  ml/min/100g に増加し ( $P < 0.01$ )、夫々の測定部位における血流量の増加率は、平均 3.3 倍 (1.8 倍~9.3 倍) であった。

KHC は10部位で測定し、 $93.6 \pm 9.4$  から  $145.2 \pm 7.9$  mmHg の昇圧で、血流量は  $6.6 \pm 4.1$  から  $16.6 \pm 11.4$  ml/min/100g に増加し ( $P < 0.01$ )、夫々の測定部位における血流量の増加率は、平均 5.5 倍 (1.3 倍~33.3 倍) であった。

## (4) 考 察

腫瘍血管では血流の自動調節能が欠如しているために、A II にて平均動脈血圧を 150 mmHg を越えない範囲で昇圧すると、腫瘍血流のみが選択的かつ著明に増加するという腫瘍微小循環特性が、動物腫瘍を用いた鈴木らの実験で見出されたが、今回の検討により発生臓器および分化度の異なるヒト癌組織においても、A II 昇圧下では動物腫瘍と同様に血流の増加が認められた。このことより動物腫瘍で認められた微小循環特性は、ヒト癌においても認められる腫瘍に普遍的な現象であることが確認された。従って化学療法における A II による昇圧の併用は、薬剤到達性を選択的に亢進させる点で drug delivery system の重要な手段となると言えよう。

## 審査結果の要旨

最近、有用性が認められつつある昇圧癌化学療法は、実験腫瘍における微小循環学的特性に基づいて臨床開発された治療法であるが、ヒト癌においてこの特性は未だ確認されていない。本研究は本療法の改良に資するため、電解式組織血流計を用いた水素クリアランス法で、ヌードマウス可移植性ヒト癌株の皮下移植腫瘍の血流動態を平圧時およびangiotensin II (A II) 昇圧時において解析検討をしたものである。

著者は、まず、電解式組織血流計による腫瘍血流量の測定法を検討し、皮下移植腫瘍の血流量を電解条件として10 $\mu$ Aの電流を50秒間通電し、印加電圧を600mVとすることで測定可能にした。ついでこの方法で、ヒト食道癌の血流量をTE8（中分化型扁平上皮癌）について7部位で測定したが、95.3 $\pm$ 8.1 (Mean  $\pm$  S. D.) から140.1 $\pm$ 10.7mmHgの昇圧で、血流量は8.8 $\pm$ 8.1 (Mean  $\pm$  S. D.) から13.3 $\pm$ 10.7ml/min/100gに増加し (P<0.05)、7部位における平均血流量は1.6倍 (1.1~2.5倍) 増加していることを認めた。ヒト胃癌の血流量は乳頭腺癌株NS18、高分化型管状腺癌株H111、低分化腺癌株NS8の3株について測定した。NS18の血流量は92.3 $\pm$ 12.4から144.3 $\pm$ 5.0mmHgの昇圧で、8.0 $\pm$ 7.8から17.9 $\pm$ 18.2ml/min/100gに増加し (P=0.053)、12測定部位における増加率は平均3.8倍 (1.0~19.6倍) であった。H111の血流量は、106.2 $\pm$ 5.4から146.3 $\pm$ 4.0mmHgの昇圧で、6.9 $\pm$ 10.6から16.1 $\pm$ 13.9ml/min/100gに増加し (P<0.01)、15測定部位における、増加率は平均3.0倍 (1.0~13.7倍) であった。大腸癌の血流量は中分化腺癌株FAC、低分化腺癌株SCCおよび粘液癌株KHCの3株について測定した。FACでは99.6 $\pm$ 7.1から147.7 $\pm$ 4.1mmHg、SCCは98.6 $\pm$ 6.8から137.8 $\pm$ 9.6mmHg、KHCは93.6 $\pm$ 9.4から145.2 $\pm$ 7.9mmHgの昇圧で、血流量はそれぞれ10.1 $\pm$ 9.8から18.3 $\pm$ 11.2ml/min/100gに (P<0.01)、9.2 $\pm$ 5.5から23.8 $\pm$ 11.5ml/min/100gに (P<0.01)、6.6 $\pm$ 4.1から16.6 $\pm$ 11.4ml/min/100gに (P<0.01) 増加することを認めた。また、それぞれの測定部位における血流量の平均増加率は、FACで2.6倍 (1.0~7.7倍)、SCCで3.3倍 (1.8~9.3倍)、KHCで5.5倍 (1.3~33.3倍) という結果を得た。

以上の検討から、発生臓器および分化度の異なるヒト癌組織においても、動物腫瘍で認められた循環特性がみられると結論している。この研究はヒト癌組織においても、A II 昇圧により血流量の増加がみられることを証明したもので、癌化学療法の発展に寄与するものであり、学位論文に値する。