

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Adachi M, Iwai T, Watanuki K, Masuda G, Tohnai I. Osteomyelitis of the jaws associated with osteopetrosis: case report of two sisters. *Oral Surg* 6(2):73-76, 2013.
2. Hall B, Nakashima H, Sun ZJ, Sato Y, Bian Y, Husain SR, Puri RK, Kulkarni AB. Targeting of interleukin-13 receptor $\alpha 2$ for treatment of head and neck squamous cell carcinoma induced by conditional deletion of TGF- β and PTEN signaling. *J Transl Med*. 11 (45), 2013
3. Iwai T, Matsui Y, Omura S, Tohnai I. Endoscopic hemostasis with an ultrasonically activated device for hemorrhage from a branch of the maxillary artery during endoscopically assisted reduction of condylar neck fracture. *J Craniofac Surg* 24(2):534-535, 2013.
4. Iwai T, Maegawa J, Hirota M, Tohnai I. Sentinel lymph node biopsy using a new indocyanine green fluorescence imaging system with a colour charged couple device camera for oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51(2):e26-e28, 2013.
5. Nishiguchi H, Mitsudo K, Yamamoto N, Tohnai I.: Thermochemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion for N3 cervical lymph node metastases of tongue cancer. *J Cancer Res Ther* 9(7): 718-720, 2013.
6. Shibasaki M, Iwai T, Maegawa J, Inayama Y, Yokosuka T, Yokota S, Ohta S, Matsui Y, Mitsudo K, Tohnai I. Mandibular Ewing Sarcoma With Chromosomal Translocation t(21;22)(q22;q12). *J Craniofac Surg* 24(4):1469-1472, 2013.
7. Shibasaki M, Iwai T, Chikumaru H, Mitsudo K, Inayama Y, Tohnai I. Actinomyces-associated calcifications in a dentigerous cyst of the mandible. *J Craniofac Surg* 24(3):e311-e314, 2013.
8. Shibasaki M, Iwai T, Chikumaru H, Inayama Y, Tohnai I. Cartilaginous choristoma of the lower lip. *J Craniofac Surg* 24(2):e192-e194, 2013.
9. 小泉敏之, 光藤健司, 小栗千里, 岩井俊憲, 光永幸代, 飯坂友宏, 來生 知, 廣田 誠, 近津大地, 藤内 祝. 進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法—上顎歯肉癌 (T3, 4) に対する治療効果の検討—. *頭頸部癌* 39(4) : 443-448, 2013.

2. 学会発表

1. Iida M, Mitsudo K, Naganawa K, Adachi M, Takayama E, Baba J, Kioi M, Ichinose M, Sumitomo S, Muramatsu Y, Shikimori M, Kondo N, Tohnai I. The analysis of Tcell subsets in peripheral blood from oral squamous cell carcinoma patients. 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013, 10.
2. Mitsudo M, Koizumi T, Iwai T, Nakashima H, Oguri S, Kioi M, Hirota M, Tohnai I. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for stage III, IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 Cases. 2013 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Chicago, USA, 2013, 6.
3. Naganawa K, Takayama E, Iida M, Adachi M, Mitsudo K, Baba J, Ichinose M, Sumitomo S, Muramatsu Y, Tohnai I, Shikimori M, Kondo N. Cytokine producing capabilities in peripheral blood from oral squamous cell carcinoma patients. 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013, 10.
4. Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Feng X, Nakashima H, Kioi M, Eguchi H, Tohnai I, Ishikawa Y. Novel thermo-chemotherapy using a new magnetic anti-cancer drug. AACR Annual Meeting 2013. Washington, DC, USA, 2013, 4.
5. Takayama K, Nakamura T, Takada A, Makita C, Suzuki M, Ishikawa Y, Azami Y, Kikuchi Y, Tsukiyama I, Kato T, Tohnai I, Fuwa N. Proton beam therapy combined with selective intra-arterial infusion chemotherapy for locally advanced tongue cancer. 2013 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Chicago, USA, 2013,
6. 飯田昌樹, 光藤健司, 小泉敏之, 大原良仁, 藤内 祝. 原発腫瘍にハイパーサーミアを併用し超選択的動注化学放射線療法を施行した進行頭頸部癌の4例. 第17回関東・全身ハイパーサーミア研究会合

- 同学術研究会，東京，2013，3.
7. 飯田昌樹，小泉敏之，大原良仁，中島英行，岩井俊憲，小栗千里，來生 知，廣田 誠，光藤健司，藤内 祝. 進行口腔癌に対する逆行性動注化学放射線療法とハイパーサーミアとの併用療法の臨床的検討. 第 37 回日本頭頸部癌学会，東京，2013，6.
 8. 飯田昌樹，小泉敏之，大原良仁，大屋貴志，中島英行，岩井俊憲，小栗千里，來生 知，廣田 誠，光藤健司，藤内 祝. 進行口腔癌に対する逆行性動注化学放射線療法とハイパーサーミアとの併用療法に関する臨床的検討. 第 30 回日本ハイパーサーミア学会，横浜，2013，8.
 9. 佐藤 格，光藤健司，梅村将就，江口晴樹，石川義弘，藤内 祝. 新規抗癌剤を用いた口腔癌に対するハイパーサーミアの開発. 第 37 回日本頭頸部癌学会，東京，2013，6.
 10. 佐藤 格，梅村将就，光藤健司，馮 先鋒，江口晴樹，藤内 祝，石川義弘. 新規磁性抗癌剤を用いた新しい口腔癌治療の開発. 第 90 回日本生理学会総会・学術大会，東京，2013，3.
 11. 佐藤 格，光藤健司，梅村将就，來生 知，中島英行，馮 先鋒，江口晴樹，石川義弘，藤内 祝. 抗がん作用を有する新規磁性微粒子を用いたハイパーサーミアへの応用. 第 30 回ハイパーサーミア学会総会・学術大会，横浜，2013，9.
 12. 中島英行，來生 知，大久保牧子，杉浦圭，佐藤 格，飯田昌樹，佐藤有紀，光藤健司，藤内 祝. 口腔扁平上皮癌における分子標的薬と温熱療法との併用療法の開発. 第 30 回日本ハイパーサーミア学会・学術大会，横浜，2013，8
 13. 中島英行，來生 知，光藤健司，藤内 祝. 頭頸部自然発生扁平上皮癌マウスモデルにおける分子標的薬の応用. 第 58 回日本口腔外科学会総会・学術大会，福岡，2013，10.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）研究報告書
分担研究報告書

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発
研究分担者 中山 智宏

研究要旨

抗癌活性を有する新規磁性体有機化合物（以下EI236）のMRI画像所見を調べた。in vitro 環境において、EI236はT1、T2、T2*強調画像いずれにおいても低信号を示し、特にT2*強調画像上でのコントラストがもっとも高かった。ラット内の筋肉内においては、EI236は1Mで顕著な陰性造影効果を現し、画像上で明瞭に描出された。しかし、10mMでは、造影効果が十分ではなく、断層像内での所在は不明であった。

EI236の組織内分布は、MRI画像上で確認することが可能であると判明したが、そのためには、EI236がある一定以上の濃度で集積している必要があると考えられた。

研究分担者

中山 智宏 日本大学・教授

A. 研究目的

新規磁性体有機化合物（以下EI236）は、磁性体でありながら、抗癌活性も併せ持つことが判明した。EI236が強磁性を有することの重要点は、磁石によってEI236を腫瘍へ集積（Drug Delivery System、以下SSD）させ、そのことによって薬物本来が有する抗癌作用が発揮されることである。さらには、EI236を高周波磁場に置いた場合、集積されたEI236自体が発熱するため、ハイパーサーミアによる腫瘍の治療効果も同時に期待できる。

SSDを応用して、EI236の癌に対する有効性を検討するには、EI236の体内分布を非侵襲的に調べる手法が必要である。EI236のような磁性体は、理論的にMRI上において造影効果を示す。したがって、MRIは、EI236の体内分布を安全に把握する画像手段であると考えられる。

本プロジェクトにおいて、EI236の神経膠芽腫に対する抗癌作用を調べるためには、外部よりEI236の脳内分布を非侵襲的に把握出来なくてはならない。そこで、EI236をin vitro環境およびラット内に実際に投与可能な合理的な量を注入し、MRI上での造影所見を検討した。

B. 研究方法

MRI撮像には、医療用の1.5テスラ装置を使用した（東芝メディカルシステムズ、Exelart Vantage）。MRI撮像には、2個のフェイスド・アレイコイルを使用し、T1、T2、T2*強調画像を撮影した。なお、各撮像方法におけるスライス厚は2.5mmに設定した。T2*強調画像のシーケンスは、東芝メディカルシステムズ社のFe_fcを使用し、TRを500ms、TEを15ms、マトリクスを320x320、FOVを10x10、フリップ角を30°に設定した。

1) in vitroの撮像対象としては、寒天培地を試験管内に分注し、寒天中に微量のEI236（< 20uL）を重層した。

2) in vivoの撮像対象としては、別の実験で安楽死されたラットを用いた。本研究

に使用したMRI装置は、小動物用に開発された機種ではなく、医療用であることから、微少なラットの脳のMRI像を撮像するために、まず、撮像条件の設定を行った。その上で、EI236 20uLを皮下あるいは筋肉内に投与し、その画像性状を確かめるためにMRIを撮像した。また、EI236の濃度は、1Mおよび10mMの2種で調整した。

（倫理面への配慮）

本研究では、他の実験に使用された後に、安楽死されたラットを使用したことから、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1) in vitroでの検討

EI236は、T1、T2、T2*強調画像いずれにおいても、水および脂肪と比較して低信号を示した（図1）。全撮像方法のうち、T2*強調画像におけるEI236のコントラストが最も高かった。本薬剤の陰性造影効果は非常に強いため、造影された範囲は、実際の薬物が存在する部位よりも大きく観察された。

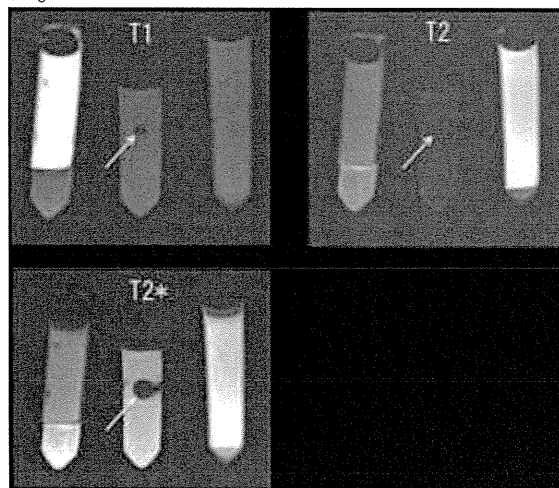


図1 寒天内に重層したEI236（矢印）

2) ラットの脳MRI撮像

MRIの撮像において、頭部を2個のフェイスドアレイコイルで挟み、諸条件を検討した結果、ラットの脳内構造を明瞭に撮像することが出来た（図2）。ラットの頸部筋肉内に投与したEI236（1M）のMRI像は、T2*強調画像において明らかな陰性造影像を示

した(図3)。しかし、脳内および筋肉内に投与したEI236(10mM)に関しては、MRI画像上では等信号であったためか、薬剤の所在は明らかにはならなかった。

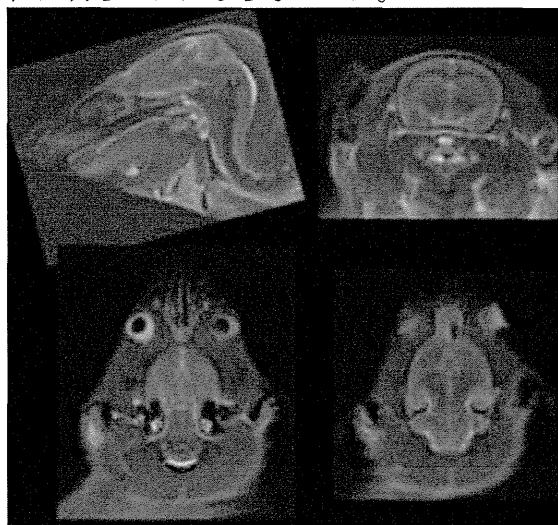


図2 ラットのMRI T2強調画像
左上：矢状断像、右上：横断像、下：冠状断像

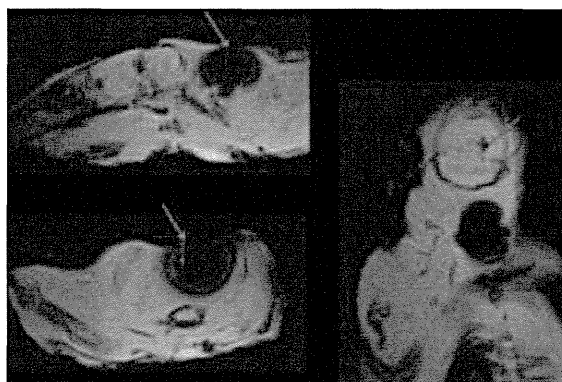


図3 ラット頸部筋肉内に投与したEI236(1M、20ul)のT2*強調画像
オレンジの矢印で示す低信号領域がEI236によって描出された陰性造影像

D. 考察

EI236は、MRI画像において、低信号を示し、特にT2*強調画像では良好なコントラストが得られた。このことから、ある一定以上の濃度と量のEI236が脳内に注入あるいは集積された場合、MRIにより集積したEI236の分布を把握することが可能であると考えられた。

今後の研究を進める上で注意すべき点としては、EI236による陰性造影像と他に低信号を示す物質との鑑別があげられる。たとえば、脳内注入に伴って出血が起こったり、

あるいは空気が混入したりした場合である。空気はMRI画像上で無信号であり、また血液はT2*強調画像上で低信号となる。その場合は、他の撮像方法で得た画像所見と比較して、EI236と他の低信号物質とを鑑別する必要がある。

E. 結論

EI236は、20ulの微量であっても、その濃度が1Mであれば、医療用MRI装置でその分布を確かめることができる。

G. 研究発表

1. 論文発表：未発表
2. 学会発表：未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

H. その他 1

TRIPLE-PHASE HELICAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN DOGS WITH HEPATIC MASSES

イヌの肝臓腫瘍に対する3相ヘリカルCT法

KENJI KUTARA, MAMIKO SEKI, CHIEKO ISHIKAWA, MANABU SAKAI, YUMIKO KAGAWA, GENTOKU IIDA, KUMIKO ISHIGAKI, KENJI TESHIMA, KAZUYA EDAMURA, TOMOHIRO NAKAYAMA, KAZUSHI ASANO

Vet Radiol Ultrasound, Vol. 55, No. 1, 2014, pp 7- 15.

Abstract

The purpose of this study was to determine the utility of triple-phase helical computed tomography (CT) for differentiating canine hepatic masses. Seventy dogs with hepatic masses underwent triple-phase CT followed by surgical removal of the hepatic masses. Triple-phase helical CT scans for each dog included precontrast, arterial phase, portal venous phase, and delayed phase studies. The removed hepatic masses were histopathologically classified as hepatocellular carcinoma (n = 47), nodular hyperplasia (n = 14), and hepatic metastatic tumors (n = 9) in dogs. Of the 47 hepatocellular carcinomas, the most common CT findings included a heterogeneous pattern with hyper-, iso-, and hypoenhancement in both the arterial and portal venous phases (40/47, 85.1%). Of the 14 nodular hyperplasias, the most common CT findings were a homogeneous pattern with hyper- and iso-enhancement in both the portal venous and delayed phases (13/14, 92.9%). Of nine hepatic metastatic tumors, the most common CT findings included a homogeneous hypoenhancement pattern in both the arterial and portal venous phases (8/9, 88.9%). In addition, 5 (55.6%) showed homogeneous hypoenhancement patterns in

the delayed phase. Findings from our study indicated that triple-phase CT is a useful tool for preoperative differentiation of hepatocellular carcinoma, nodular hyperplasia, and hepatic metastatic tumors in dogs.

【要約】

イヌの肝臓腫瘍の鑑別診断のために3相ヘリカルCT法を用いて、その有効性に関する検討を行った。本研究には、肝臓腫瘍を有する70頭のイヌを使用した。3相CT撮影は、動脈相、門脈相、平衡相の時相で撮影を行った。CT撮影後、外科的に切除した肝臓腫瘍は、病理組織学的検査を行った。その結果、肝細胞癌が47例、結節性過形成が14例、および転移性肝臓腫瘍が9例であった。肝細胞癌の典型的なCT所見は、動脈相および門脈相において、高、等、および低造影増強効果が入り交じって認められた(40/47=85.1%)。結節性過形成の症例で観察された典型的なCT所見は、動脈相、静脈相および平衡相において、均一な高、および等造影増強像であった(13/14=92.9%)。転移性腫瘍の症例におけるCT所見は、動脈相および静脈相における均質な低造影増強像が認められた(8/9=88.9%)。さらに、そのうち5頭においては、平衡相で低造影増強像が見られた(55.6%)。

以上の結果より、3相CT法は、イヌの肝細胞癌、結節性過形成、および転移性肝臓腫瘍を外科手術前に鑑別する手段として、有用であると考えられた。

【背景】

肝細胞癌、結節性過形成、および転移性肝臓腫瘍は、基本的な治療法として外科手術が選択される。しかし、それぞれの腫瘍について、外科手術後の予後が大きく異なるため、術前における正確な診断が重要である。医学においては、ダイナミックCT法が良性および悪性腫瘍の鑑別に活用されている。

近年、CTがヘリカル化されたことと、検出器が多列されたことにより、腹腔全体を迅速にスキャンすることが可能となった。また、短時間に繰り返しスキャンすること

によって、造影剤の時間的分布を表す3相CT撮影を実現することが出来た。

3相CT撮影とは、造影剤の静脈注入後、動脈相、静脈相、そして平衡相を続けて撮影する手法である。この手法を用いることにより、外科手術前の腫瘍の評価を適格に行う事が出来ると推測される。

そこで、本研究では3相ヘリカルCT法を用いて、肝細胞癌、結節性過形成、および転移性肝腫瘍の症例を撮影し、その造影増強パターンから本法の臨床的な有用性を検討した。

【材料および方法】

対象とした肝腫瘍の症例は、日本大学附属動物病院に来院したイヌの自然発症例を用いた。3相CT撮影を行った後に、外科的に肝腫瘍を切除し、ヘマトキシリン・エオジン染色により病理組織学的検査を実施した。

3相CT撮影法：CTには16列ヘリカルCT装置（東芝、Aquilion16）を使用した。イヌに全身麻酔を施した後に、造影前の単純CT像を撮影した。その後、前肢に留置した留置針より、陽性造影剤であるイオヘキソール(300mg/mL)を2.5ml/kgの用量にて15-20秒で急速注入した。動脈相は造影剤注入20秒後、門脈相は40秒後、平衡相は120秒後にCT撮影を行った。

撮影したCT像は、ワークステーションを用いて、断層像のCT値の測定、造影増強像のパターン評価、および3D像を構築した(図1)。

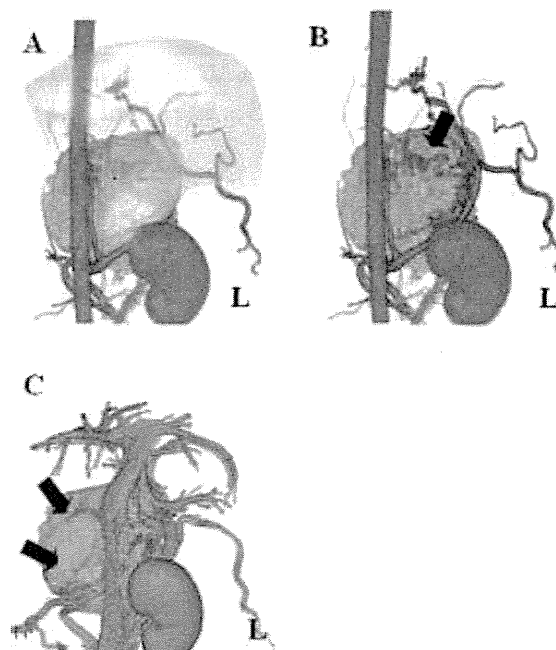


図1 肝細胞癌のイヌの3相CT像より構築した3D像。A: 動脈相。茶色は肝実質。緑は腫瘍。赤は大動脈および左腎。B:Aの動脈相の3D像より肝実質を除去した画像。矢印は腫瘍に流入する血管。C:門脈相。青は静脈と左腎。紫は門脈。矢印は腫瘍を指す。

【結果】

本研究で検討を行った症例は、肝細胞癌が47例、結節性過形成が14例、および転移性肝腫瘍が9例であった。肝細胞癌の典型的なCT所見は、動脈相および門脈相において、高、等、および低造影増強像が入り交じった画像であった(40/47=85.1%)。結節性過形成の症例で観察された典型的なCT所見は、動脈相、静脈相および平衡相において、均一な高、および等造影増強像がみられた(13/14=92.9%)。転移性肝腫瘍の症例におけるCT所見は、動脈相および静脈相における均質な低造影増強像であった(8/9=88.9%)。さらに、そのうち5頭においては、平衡相で低造影増強像が見られた(55.6%)

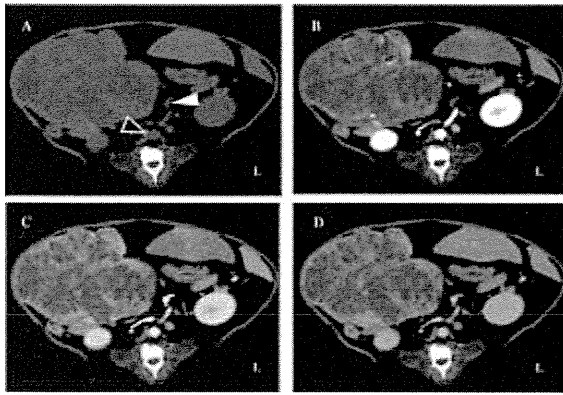


図2 肝細胞癌の3相CT像。A: 造影前。腫瘍は肝臓右葉に認められる。B: 動脈相における腫瘍の不均一な造影増強像。C: 門脈相における腫瘍の不均一な造影増強像。D: 平衡相における腫瘍の不均一な造影増強像。黒矢頭は大動脈、白矢頭は門脈を指す。

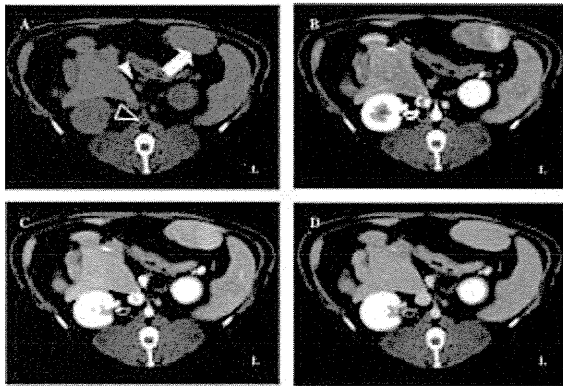


図3 結節性過形成の3相CT像。A: 造影前。腫瘍は肝臓左葉に認められる(矢印)。B: 動脈相における腫瘍の不均一な造影増強像。C: 門脈相における腫瘍の均一な造影増強像。D: 平衡相における腫瘍の均一な等造影増強像。黒矢頭は大動脈、白矢頭は門脈を指す。

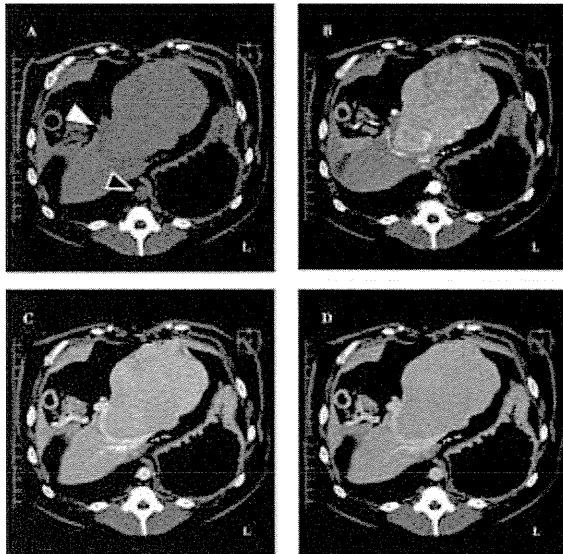


図4 結節性過形成の3相CT像。A: 造影前。腫瘍は肝臓右葉に認められる(矢印)。B: 動脈相における腫瘍の均一な造影増強像。C: 門脈相における腫瘍の均一な等造影増強像。D: 平衡相における腫瘍の均一な等造影増強像。黒矢頭は大動脈、白矢頭は門脈を指す。

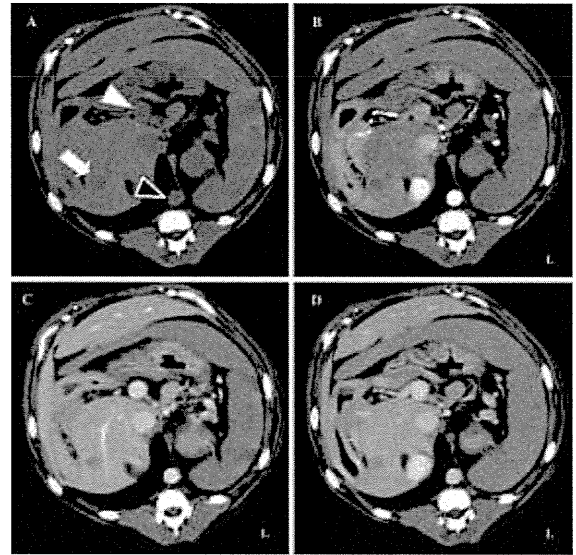


図5 転移性肝腫瘍の3相CT像。A: 造影前。腫瘍は肝臓右葉に認められる(矢印)。B: 動脈相における腫瘍の均一な低造影増強像。C: 門脈相における腫瘍の均一な低造影増強像。D: 平衡相における腫瘍の均一な低造影増強像。黒矢頭は大動脈、白矢頭は門脈を指す。

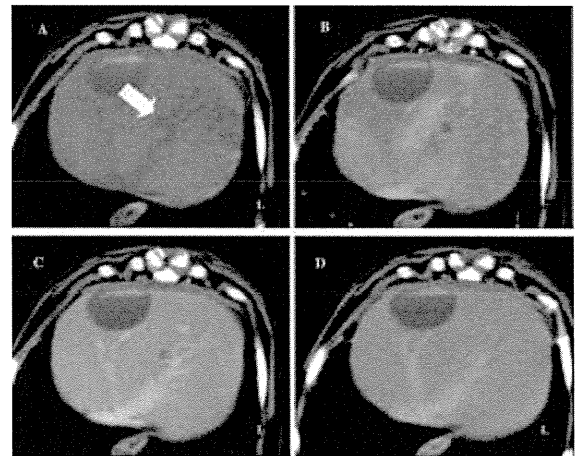


図6 転移性肝腫瘍の3相CT像。A: 造影前。腫瘍は肝臓右葉に認められる(矢印)。B: 動脈相における腫瘍の均一な低造影増強像。C: 門脈相における腫瘍の均一な低造影増強像。D: 平衡相における腫瘍の均一な等造影増強像。黒矢頭は大動脈、白矢頭は門脈を指す。

【結論】

肝細胞癌の最も一般的な CT 所見は、動脈相および門脈相における不均一な高、等および低造影増強像である。結節性過形成においては、門脈相および平衡相における均一な高および低造影増強像である。さらに、転移性肝腫瘍においては、動脈相および門脈相における均一な低造影増強像である。

以上の結果から、3相 CT 撮影法は、外科手術前における、肝細胞癌、結節性過形成および転移性肝臓腫瘍を鑑別する上で、有用な方法であると考えられる。なお、本法の感度および特異度を検討するためには、さらに症例数を増やす必要がある。

H. その他 2

チトクロームCを用いた電子線およびX線により発生するラジカル定量法の確立

【背景】

ラジカルとは不対電子をもつ原子、分子あるいはイオンのことをさし、非常に反応性が高く、生体内においては細胞やDNAと反応し障害作用を示す。ここで放射線治療および放射線障害が起こる機序としては、ラジカルの発生があげられ、細胞障害作用の主因となっている。

ラジカルによる細胞障害を研究するためには、ラジカルを定量する手法が不可欠である。電磁スピン共鳴法(ESR)は、感度の高いラジカルの定量法であるが、専用の設備が必要となるため、簡便な方法ではない。一方、ラジカル捕捉剤を使用した手法では専用の設備は必要としないが、生体環境と大きく異なる条件が要求される試薬を用いる必要がある。また、この方法は常用的な放射線治療に用いられている比較的到低い照射線量によって発生するラジカルの定量には、十分な感度を有していない。

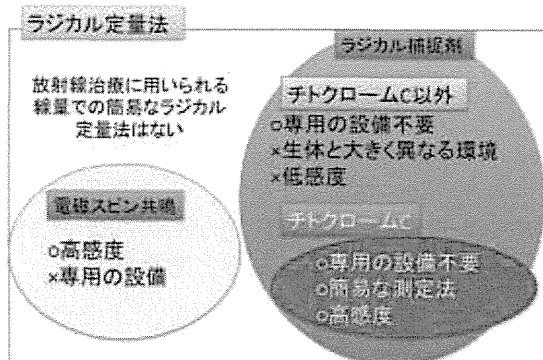


図1 ラジカルの定量法

チトクロームCはヘモグロビン内膜、外膜に存在し、電子伝達系に寄与するヘムタンパクである。そのため、酸化、還元能が高く、ラジカルと反応することでチトクロームCに内在する鉄原子が還元され吸光度の変化が生じる。したがって、チトクロームCは還元による吸光度の変化を利用し、ラジカル検出の試薬として用いられてきた。しかし、チトクロームCを用いて放射線治療に処方される線量領域でのX線および電

子線照射によるラジカルの定量は行われていない。本研究は、チトクロームCを用いて、この領域の照射線量によるラジカルの簡易的な定量法を確立することを目的として行った。

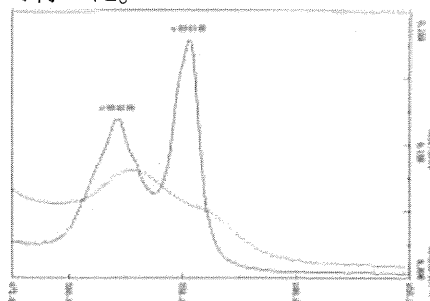


図2 チトクロームCの吸光度

点線はラジカルと反応前のチトクロームの吸光度、実線がラジカルと反応後のチトクロームの吸光度を表している。ラジカルと反応後の還元されたチトクロームCは波長550nmでの吸光度が極大となる。

【材料および方法】

馬心臓由来チトクロームC(Wako、TCA未処理)を最終濃度100 μ MとなるようにPBS(pH7.2、Ca²⁺、Mg²⁺非含有)で希釈し、6wellプレートにそれぞれ1ml/well分注した。

このプレートに対して、高エネルギー放射線治療装置(LINAC)を用いて、4MeVのX線(X線照射群)もしくは3MeVの電子線(電子線照射群)照射を行った。各群の照射線量は2、4、6、8、および10Gyとした。

照射後のチトクロームC溶液は、分光光度計(日立、U-2900)を用い、550nmの波長での吸光度を測定した。ネガティブコントロールは、無照射のチトクロームC溶液とした。吸光度の評価には、照射後のチトクロームC溶液の吸光度とネガティブコントロールの吸光度との差を算出した。

両群およびネガティブコントロールとの比較には、t-検定を用い、P<0.05をもって有意差ありと判定した。

【結果】

両群ともに照射線量の上昇に伴って吸光度の上昇が認められた。X線照射群においては4Gy以上、電子線照射群においては6Gy以上の線量において、ネガティブコントロールに対し有意な吸光度の上昇が認め

られた。2~6Gy までの照射線量において、電子線照射群は X 線照射群と比較して、高い吸光度を示す傾向が得られたが、8Gy 以外の線量で有意差は認められなかった。

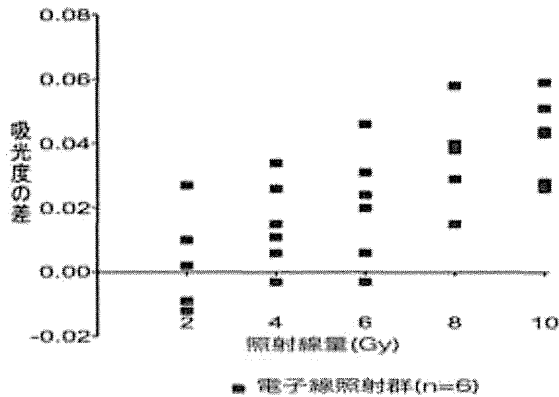


図3 電子線照射群
放射線量の上昇に伴って、吸光度が上昇している。

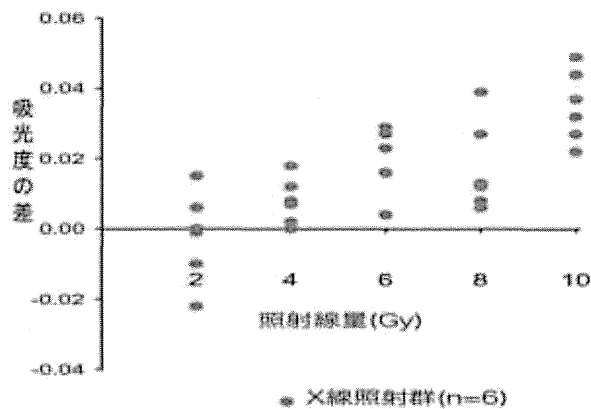


図4 X線照射群
放射線量の上昇に伴って、吸光度が上昇している。

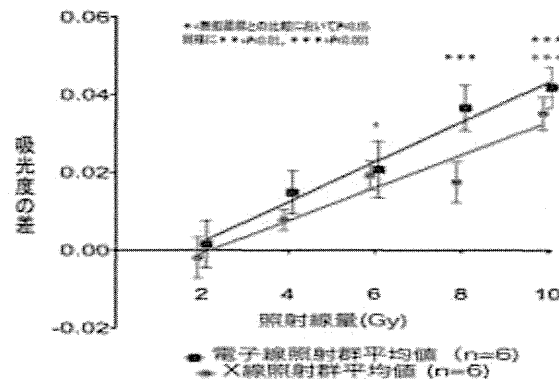


図5 電子線照射群とX線照射群との比較
グラフは平均値±標準偏差を表している。各群において、ネガティブコントロール(0Gy)と吸

光度に差が見られた場合は、アスタリスクで示している (*:p<0,05 **: p<0,01 ***:p<0,001)。

電子線とX線照射群に有意な差は認められなかった。どちらの群も線量2Gyにおいては平均値が0付近にあり、無照射群との差がほとんど見られない。

電子線照射群において、X線照射群よりも標準偏差が大きく、ばらつく傾向がある。さらに、全ての線量において、平均値はX線照射群よりも電子線照射群の方が高い吸光度を示している。

【考察】

チトクローム C の吸光度は、照射線量に応じて上昇した。したがって、チトクローム C は放射線照射に伴って発生したラジカルを捕捉していると考えられた。

今回、設定した放射線量は、実際の獣医療で用いられている処方線量に相当することから、本法は放射線治療におけるラジカルの定量に有用であることが示唆された。

しかし、2および4 Gy、特に2Gyに関しては、ラジカルの発生量が少ないため、チトクローム C によるラジカル検出は、今回の試薬の調整では十分ではない可能性がある。

電子線照射群の吸光度がX線照射群よりも高い傾向にあった。これは電子線がX線と比較して透過能力が低いために、希釈液に対するエネルギー付与が大きいことが一因として推測された。

チトクローム C を用いたラジカル定量法は、放射線照射の評価に留まらず、放射線増感剤併用照射に対して、その作用機序がラジカルを介した化学的なものであるかを検証する上で有用であると考えられる。

H. その他 3

ヒト皮膚悪性黒色腫細胞におけるアクリジンオレンジを用いた放射線力学療法の基礎的検討

【背景】

光線力学療法 (PDT) は、腫瘍親和性の光感受性物質を体内あるいは腫瘍内に投与後、腫瘍に光線を照射することで光感受性物質から生じる一重項酸素により、腫瘍細胞に障害を与え抗腫瘍効果をもたらす治療法である。しかし、一般に可視光線の組織透過性は低いいため、深部の腫瘍や厚みのある腫瘍に対する大きな効果は望めない。一方、放射線 (X 線) は可視光線に比べ組織透過性ははるかに高い。そこで、PDT における可視光線照射の代わりに X 線を腫瘍に対して照射することで、光感受性物質に何らかの化学反応を惹起することができるならば、X 線照射を単独で行う場合以上の抗腫瘍効果を得られると予想される。これは放射線力学療法 (RDT) と呼ばれている。

アクリジンオレンジ (AO) は、コールタールから抽出したアクリジン誘導体の一種で、光感受性物質である。その分子量は 463.26 で、水溶性である。AO は抗マラリアや抗腫瘍作用があり、細胞内に迅速に取り込まれ、DNA、RNA および lysosome に速やかに結合する。一般的に腫瘍細胞では核酸、特に RNA 量が増加していることから、これらと結合する性質を有する AO は、腫瘍親和性が高いということになる。また、AO は弱塩基性であるため、pH の低い組織に集積する性質を有する (pH マーカーとしても利用)。一般に悪性腫瘍の内部は、低酸素状態にあり、pH は低値となっている。したがって、この AO と悪性腫瘍の性質からも、AO は腫瘍細胞に集積しやすい特徴を示す。

AO は、青色光やキセノンランプで励起され、dsDNA に結合して約 530 nm の緑色の蛍光 (励起波長 502 nm) を発し、ssDNA や RNA に結合して約 650 nm の赤色の蛍光 (励起波長 460 nm) を発する核酸染色色素である。dsDNA に取り込まれた場合、まずリン酸と静電的に結合して二本鎖の中に 3 塩基対に対し 1 個の割合で取り込まれる。この時、挿入された AO は互いに隣接することなく

単量体で存在し、その結果 AO 本来の蛍光スペクトル (約 530 nm) を示す。ssDNA や RNA に取り込まれた場合、リン酸基と最大 1 対 1 の割合で静電的に結合し、隣接する AO 分子間で stacking や aggregation を起こす。その結果、単量体の場合と異なる蛍光 (約 650 nm) を示すようになる。このように AO のみで二本鎖、及び単鎖型 DNA や RNA を分別染色することができ、Ar レーザーで励起することにより DNA と RNA の同時観察が、また、フローサイトメトリーを用いて同時定量解析ができるという特徴がある。

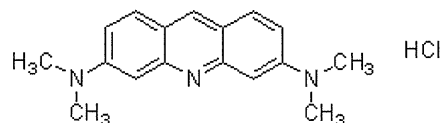


図 1 アクリジンオレンジの化学構造式

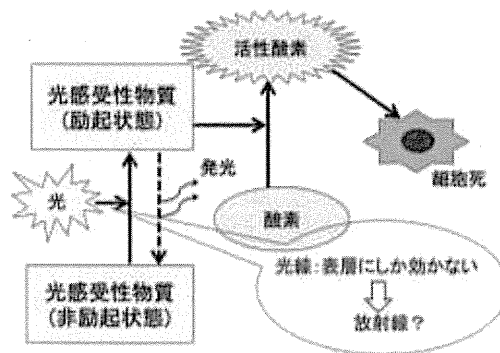


図 2 光線力学療法の作用機序

これまで、AO の PDT における抗腫瘍効果がいくつか報告されている。本研究は、AO を用いた RDT の効果の有無を検討することを目的に、ヒト皮膚悪性黒色腫細胞 (A375) を用いて、AO 接触や RDT による増殖抑制効果を比較し考察した。

【材料および方法】

6well プレートに A375 を 4×10^4 /well で 3 時間半培養した後、プレート底面に細胞がしっかり定着したことを確認した上で、下記のようにコントロール群、AO 群 (AO 添加処理のみ)、RT 群 (X 線照射のみ)、AO-RT 群 (AO 添加処理と X 線照射の併用) を設定し、実験を行なった。

《AO 群》0.01 $\mu\text{g/ml}$ ないし 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の AO 溶液を 5 分、15 分、30 分間接触させ、その後、培地交換・洗浄を行なった。

《RT 群》2Gy、4Gy および 6Gy の X 線照射を行った。

《AO-RT 群》AO 接触 15 分後に 2Gy、4Gy、6Gy の照射を行った。

なお、各群は 5 回繰り返して実験を行った。

以上の処置より 1、2、3、4、5、6 日後における生細胞数(トリパンブルー染色を行い生死を判定)を、血球計算板を用いて計測し、細胞増殖曲線を作成した。なお、X 線照射は日本大学付属動物病院の高エネルギー放射線治療装置(エネルギー4MV)を使用し、5mm のポーラスを用いた。評価方法は生細胞数を日ごとに Bartlett' s test を用いて群間の比較を行った上で、有意差が見られた場合は Tukey' s Multiple Comparison Test を行った。統計的な有意差は、 $p < 0.05$ とする。

【結果】

RT 群では線量依存性に細胞増殖抑制が認められた。AO 群において AO 濃度 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、接触時間依存性に細胞増殖抑制が見られた。一方、AO 濃度 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ではコントロール群と AO 群を比較していずれも有意差は認められなかった。AO-RT 群は、AO 濃度 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および AO 濃度 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較して有意差は認められた。AO 群に関しては、AO 濃度 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ は、AO 濃度 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較して、細胞増殖抑制効果が増強した。また、AO 濃度 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では RT 群と 6 日目までの細胞数の動態はほぼ同じであった。

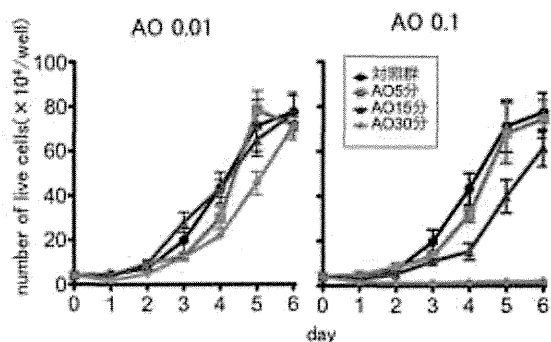


図 3 AO-RT 群と AO15 分間接触との比較

AO (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では 2Gy、6Gy で 1 日目以降、4Gy で 2 日目以降にコントロール群との有意差が認められた。さらに、AO (0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では全ての線量において、2 日目以降にコントロール群との有意差が認められた。また、AO-RT 群 (0.1

$\mu\text{g}/\text{ml}$) は、AO - RT 群 (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$) と比較して、細胞増殖抑制効果が高かった。

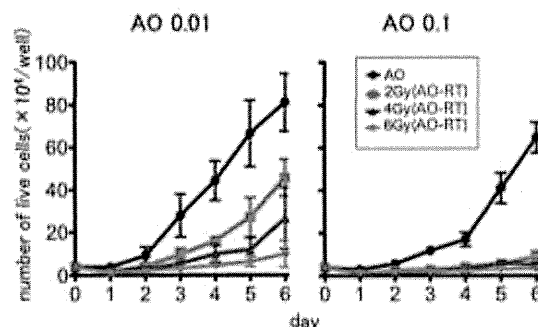


図 4 AO-RT 群と AO15 分間接触との比較

AO (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では 2Gy、6Gy で 1 日目以降、4Gy においては 2 日目以降で AO 群との有意差が認められた。さらに、AO (0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では全ての線量で 2 日目以降にコントロール群との有意差が認められた。また、AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) は、AO - RT 群 (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$) と比較して、細胞増殖抑制効果が高かった。

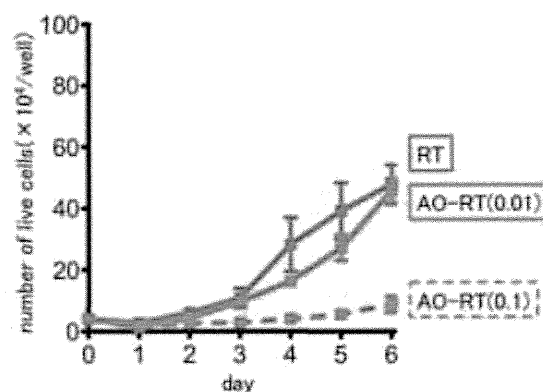


図 5 AO-RT 群と RT 群との比較 (2Gy)

AO と X 線照射との併用による細胞増殖抑制増強効果を検討するため、AO-RT 群と RT 群間を同線量同士で比較した。図は 2Gy の X 線を照射した細胞同士を比較したものであり、AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では、RT 群と有意差が無かったが、AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では、3 日目以降に RT 群との有意差が認められた。

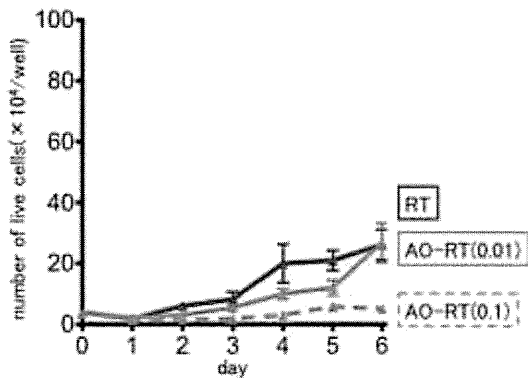


図 6 AO-RT 群と RT 群との比較 (4Gy)
 図 5 と同様の比較において、4Gy では AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) は、RT 群との有意差がなかった。AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) では、2 および 6 日目で RT 群との有意差が認められた。

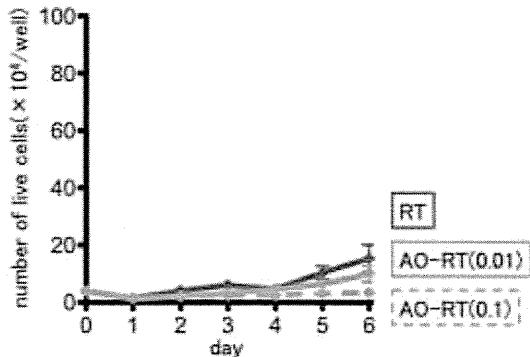


図 7 AO-RT 群と RT 群との比較 (6Gy)
 図 5 および 6 と同様の比較において、6Gy では AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$)、AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) とともに RT 群との有意差は得られなかった。

【考察】

2Gy 照射を行った AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) では、何らかの化学反応が惹起され、RT 群と比較して細胞増殖抑制効果が増強した。この照射線量は、放射線治療に用いられる通常量である。したがって、この効果が生体内の腫瘍組織においても再現されるならば、放射線適応の症例に対して、0.1 $\mu\text{g/ml}$ の AO 溶液を腫瘍細胞に 15 分間以上接触させた後、X 線照射を行えば、放射線治療の相乗効果が期待される。しかし、4Gy および 6Gy においては、同様な現象が不明確であった。その理由としては、細胞に対する照射線量が高すぎるために、腫瘍細胞が AO 無しでも大量に死滅したことが原因と考えられる。

腫瘍組織周辺には、正常組織が存在する。

放射線治療を行う上で、重要な課題はいかにして周囲の正常細胞層に対する障害を最小限に抑えるかということである。このことは、放射線治療に伴う晩発障害の発生率を低く維持する上で重要である。

本研究においては、AO が正常組織に対する影響は検討していない。そのことから、今後、AO (0.1 $\mu\text{g/ml}$) が正常細胞にどのような、あるいはどの程度の影響を及ぼすかを調べる必要がある。その検討のためには、悪性黒色腫が発生する皮膚あるいは粘膜から由来する正常培養細胞を用いて、慎重に検討する必要がある。

H. その他 4

ヒト皮膚悪性黒色腫細胞におけるアクリジンオレンジと電子線を用いた放射線力学療法の基礎的検討

【背景】

アクリジンオレンジ(AO)は、腫瘍との親和性が高い光感受性物質である。培養腫瘍細胞にAOを投与した上で、X線照射を行うと、X線による抗腫瘍効果が増強することが判明している。この効果の機序は、X線照射によってAOが励起され他結果、ラジカルが発生したと推測されることから、放射線力学療法(RDT)と呼ばれている。

これまでの研究成果より、ヒト肺癌細胞(A549)にAOを添加したところ、細胞の増殖抑制が認められた。また、ヒト皮膚悪性黒色腫細胞(A375)においてAO添加後、X線照射を行った結果、細胞増殖抑制効果の増強が認められた。

A375は皮膚に発生する腫瘍であることから、表在性の腫瘍に対しては、透過力が高いX線よりも、電子線を使用することが適している。そこで、電子線が表層で大きなエネルギー付与することから、本研究ではAOと電子線照射の併用によって、細胞増殖抑制効果の増強が認められるかを検討した。

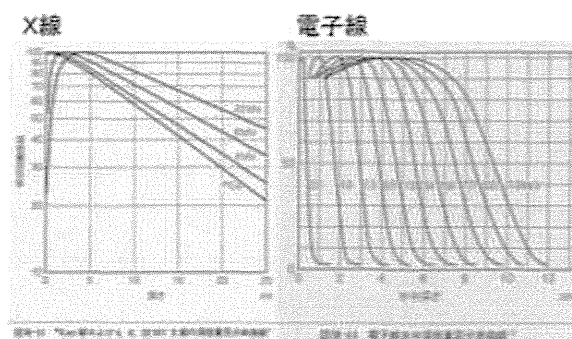


図1 X線と電子線の深部到達の違い

X線は組織透過性に優れるため、深部の腫瘍を治療する目的に向く。しかし、皮膚などの表層の腫瘍に対しては、十分なエネルギー付与が行われないため、効果的な治療が望めない。また、照射領域内の深部に放射線感受性が高い正常組織や臓器が存在している場合、腫瘍を透過したX線によって、これらの高感受性正常組織が障害を受けてしまう。したがって、表層部のX線照射には、制限がある。

一方、電子線は深部到達力が低いものの、飛程があることから、表層の腫瘍に対して集中して、エネルギー付与を行う事が可能である。したがって、皮膚悪性黒色腫を対象とした放射線治療にはX線よりも電子線が適する。

【材料および方法】

ヒト皮膚悪性黒色腫細胞(A375)、 4×10^4 /wellを6wellプレートに播種し、3時間半の培養後、プレート底面に細胞がしっかりと定着したことを確認し、以下の条件で実験を行なった。

1、2、3、4、5、6日後に、生細胞数を生細胞色素排泄試験(トリパンブルー)により算出し、増殖曲線を作成した。本研究では、コントロール群、AO群(AO添加処理のみ)、RT群(電子線照射のみ)、AO-RT群(AO添加処理と電子線照射の併用)を設定した。RT群は日本大学付属動物病院内の高エネルギー放射線治療装置(エネルギー:3MeV)を使用し、培養細胞に対して2、4、6Gyの照射を行った。

《AO群》AO濃度は $0.01 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ に設定し、各濃度のAO添加15分後に各wellをPBSでゆすぎ、培地交換をした。

《RT群》2、4、6Gy照射を行い、照射終了後、各wellをPBSでゆすぎ、培地交換をした。

《AO-RT群》AO濃度は $0.01 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ に設定し、各濃度のAO添加15分後に2、4、6Gy照射を行った。照射終了後、各wellをPBSでゆすぎ、培地交換をした。

全ての条件で5プレートずつ実験を行った。コントロールは照射中、インキュベーターから外に出し、AOの代わりにPBSを添加し、同条件で行った。また、コントロールにおいても各wellをPBSでゆすぎ、培地交換を行った。

統計には、日ごとの生細胞数をBartlett's testを用いて各群間の比較を行った。そして、有意差が認められた場合はTukey's Multiple Comparison Testにより、多重比較検定を行った。統計的な有意差は、 $p < 0.05$ とした。

【結果】

RT群は1および2日後(誘導期)におい

ては、コントロール群との間で有意差はみられなかった。3~6日後（対数増殖期）においては、RT 群の 4、6Gy で、コントロール群と有意差がみられた。

AO-RT 群は、AO 群と各濃度間の比較で 3 日目から有意差がみられた。

RT 群と各線量間の比較においては、6 日目に有意差がみられた。ただし、RT 群 4、6Gy 間の比較では、AO 濃度 0.01 $\mu\text{g/ml}$ との有意差はみられなかった。

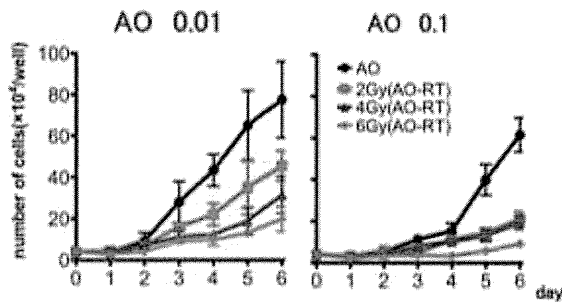


図 2 AO 群と AO-RT 群の比較

AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) は、2 日目以降、6Gy 照射で AO 群と比較して有意差がみられた。さらに 3 日目以降においては、2、4Gy 照射に対しても有意差が見られた。

AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) においては、3 日目以降、2、4、6Gy 照射は、AO 群と比較して有意差が見られた。したがって、AO 群よりも AO-RT 群の方が細胞増殖抑制効果が高いと考えられた。

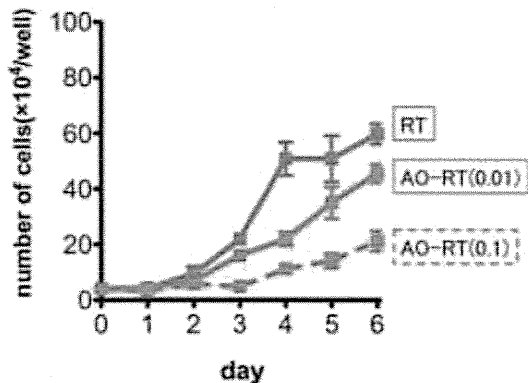


図 3 RT 群と AO-RT 群の比較 (2Gy)

AO と電子線照射との併用による細胞増殖抑制増強効果を検討するため、AO-RT 群と RT 群間を同線量同士で比較した。図は 2Gy の電子線を照射した細胞同士を比較したものである。AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) は RT 群と比較して 3 日目以降、AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) では 4 日目以降に有意差が認められた。

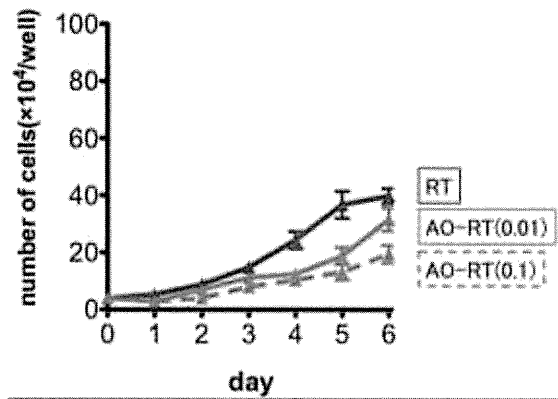


図 4 RT 群と AO-RT 群の比較 (4Gy)

図 3 と同様の比較において、4Gy の照射で各群を比較した結果、AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) では RT 群との間で有意差は見られなかったが、AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) においては、3 日目以降で RT 群との間で有意差が認められた。

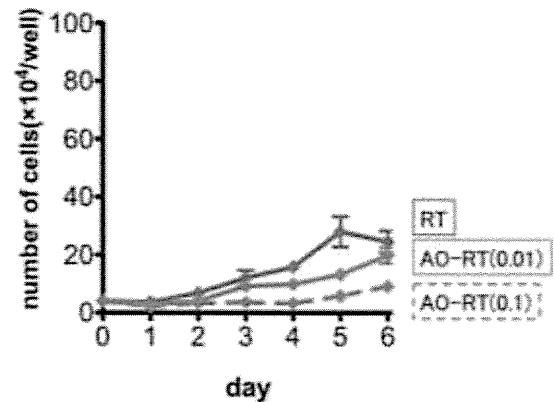


図 5 RT 群と AO-RT 群の比較 (6Gy)

図 3 および 4 と同様の比較において、6Gy の照射において、AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) では RT 群との間で有意差は見られなかった。しかし、AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) においては、3、5、6 日目に RT 群との間で有意差が見られた。

AO 0.01				AO 0.1					
比較	AO-RT群	2Gy	4Gy	6Gy	比較	AO-RT群	2Gy	4Gy	6Gy
AO群		***	***	***	AO群		***	***	***
RT群	-2Gy	**			RT群	-2Gy	***		
	-4Gy		-			-4Gy		***	
	-6Gy			-		-6Gy			**

図 6 各群の統計結果のまとめ (照射 6 日後)

AO 群と AO-RT 群そして RT 群と AO-RT 群に関して、照射から 6 日後の細胞増殖抑制の有意差をまとめた。AO-RT 群は、AO 濃度が 0.01 $\mu\text{g/ml}$ および 0.1 $\mu\text{g/ml}$ とともに AO 群よりも細胞増殖が抑制された。AO-RT 群 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) 2Gy と AO-RT 群 (0.1 $\mu\text{g/ml}$) は、ともに RT 群よりも有意な細胞増殖抑制効果が認められた。

【考察】

電子線を用いてAOのRDTに関する基礎的な検討を行った。AO-RT群は、単独の治療法に相当するRT群と比較して、細胞増殖抑制効果が高いことが判明した。このことは、RTにAOを併用すると、同じ放射線量でのRTよりも抗腫瘍効果の増強を計れることを意味する。また、AOは悪性腫瘍に分布する性質が高いことが知られている。放射線照射前にAOを投与すると、AOは周囲の正常組織よりも腫瘍細胞内に偏在することから、正常組織に対して、AOを介した放射線障害が抑えられる可能性がある。

AOがA375に対する作用機序に関しては、今後、更なる検討が必要である。それは、AOが電子線に励起されて、ラジカルを発生したことにより、腫瘍細胞を障害したのか、あるいは可能性としてAOが有する細胞毒性によって、細胞増殖が抑制されたのかということである。

本研究において認められたAOと電子線との併用効果が腫瘍細胞と比較して、正常細胞では低く抑えられるのかどうかは、今後、検討を加えることが重要である。

H. その他 5

犬の鼻腔内腫瘍における放射線治療の腫瘍容積縮小推移の検討 ～浸潤部位ごとの推移～

【背景】

犬における鼻腔内腫瘍のほとんどが悪性であり、線癌がもっとも多い。鼻腔内腺癌の発生率は全悪性腫瘍中で 0.3～8%との報告がある。犬のほとんどの鼻腔内腫瘍は、転移する傾向は低いものの、浸潤性が非常に高く、周囲の骨構造等を破壊しながら増大し、最終的に顔貌の変化、眼球突出、そして最終的には篩骨を破壊することにより、脳内浸潤を起こし、死の転帰となる

犬の鼻腔内腫瘍の治療には放射線治療単独あるいは外科的な減量手術と放射線治療との併用治療がある。そして、これらの治療法が鼻腔内腫瘍を罹患した犬の生存期間を延長させる唯一の治療法であることが報告されている (Henry, 1998)。

獣医療において、悪性腫瘍の治療には、リニアックあるいはオルソボルテージ装置から発生する高エネルギー X 線 (リニアックの場合は、さらに電子線) と、コバルト 60 などの放射線同位体の崩壊に伴って核内から放出されるガンマ線が利用されている。現在の獣医療においては、直線加速器 (リニアック) が放射線治療装置の主流となってきた。

本研究は、放射線治療単独を行った鼻腔内腫瘍の症例において、その腫瘍の大きさの変化に着目した。具体的には週 1 回全 4 回の放射線治療期間中における腫瘍の CT 像を撮影し、腫瘍縮小の推移を評価した。

【材料および方法】

2008 年 11 月～2013 年 5 月に麻布大学付属動物病院を受診し、鼻腔内腫瘍と診断され、かつ鼻腔内全体に腫瘍が存在した犬 10 頭を本研究に用いた。全ての犬は、鼻腔および頭部の CT 撮影を行い (東芝社製、Asteion4、FOCUL ユニットの一部分)、その断層像を元に放射線治療計画を作成した。放射線治療には、LINAC (東芝社製、PRIMUS、FOCUL ユニットの一部分) を使用し、X 線によ

る治療を行った。放射線治療のプロトコールは、1 回線量 7～8Gy (X 線のエネルギー: 6MV)、週 1 回の合計 4 回、総線量 28～32Gy である。なお CT は治療前に毎回撮影された。腫瘍縮小の推移を検討するため、CT 画像は画像ビューソフト (OsiriX ver. 5.5.2 64-bit) を用いて腫瘍容積を測定した。腫瘍縮小を評価する目的で、下記の 2 点に着目した。

- 1、鼻腔内腫瘍容積の縮小推移は、腫瘍の浸潤部位に分けて評価した。その浸潤部位は、上顎骨浸潤、眼窩浸潤、篩板浸潤、および鼻腔内のみで分類した。上顎骨浸潤、眼窩浸潤に関しては、骨融解により鼻腔外に浸潤した鼻腔外と鼻腔内の部分を個別に評価した。
- 2、放射線治療 1 回目 (放射線治療開始時) の腫瘍容積を 100% とし、4 回目の治療時に残存した腫瘍容積の中央値を算出した。そして、その中央値よりも縮小したものを反応群、縮小しなかったものを非反応群とし、2 群に分けて評価を行った。

統計には Freedman 検定を用いて治療開始時、2 回目、3 回目、4 回目の腫瘍容積の群間比較を行った。そして、有意差が認められた場合は、多重比較検定 (Dunn's Multiple Comparison Test) を行った。統計的有意差は、 $p < 0.05$ とした。

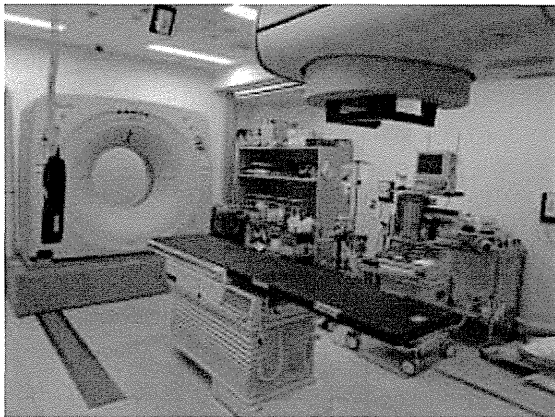


図1 FOCUL ユニット

寝台を挟んで放射線治療装置 (LINAC) の反対側にCTが備えられている。そのため、放射線治療前に毎回、CT撮影を行うことが可能である。得られた断層像より、各放射線治療時における腫瘍容積を測定した。

【結果】

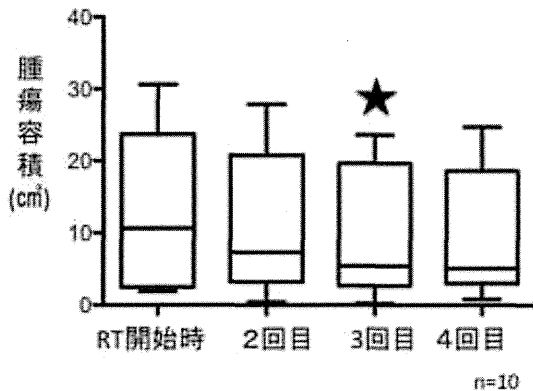


図2 全症例 (n=10) における腫瘍容積の変化
放射線治療 (RT) 開始時と RT3 回目との間に有意な縮小が認められた (★印)。腫瘍の内訳 (腺癌 6 例、移行上皮癌 2 例、メラノーマ 1 例、軟骨肉腫 1 例) であった。

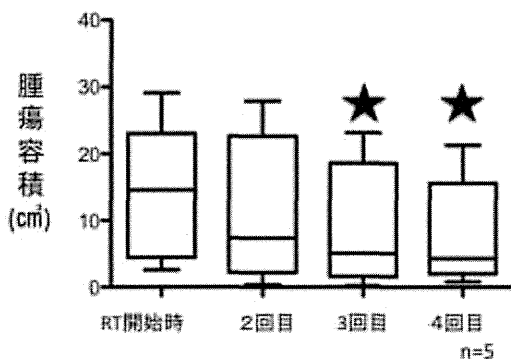


図3 全症例のうち、反応群のみを抽出した腫瘍容積の変化 (n=5)

腫瘍容積は RT により有意に縮小し、RT 開始時と比較して RT3 回目と 4 回目において、有意な縮小が認められた。このことから、RT に反応を示す症例は、RT3 回目あるいは 4 回目に臨床的にも認識されるような効果を示すことが推測された。また、症例の内訳は、腺癌が 3 例、移行上皮癌が 2 例で、腫瘍の種類による統計解析を行ったが、有意差は認められなかった。病理組織像による差が見られなかったことに関しては、サンプル数が少ないことも影響していると考えられる。

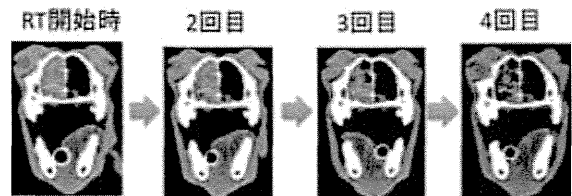


図4 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応 (鼻腔内占拠のみ)

腫瘍が鼻腔内のみで占拠を起こした症例は、1 症例であり、病理組織検査の結果、腺癌であった。図のように毎回の RT で腫瘍容積が縮小したが、1 症例のみであったため統計は行えなかった。

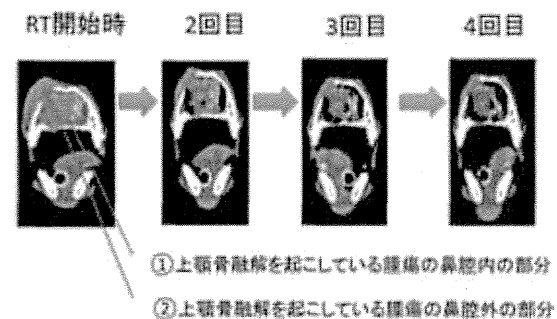


図5 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応 (上顎骨浸潤を伴った 1 症例)

この浸潤パターンを示した症例は、腫瘍が上顎骨を破壊した結果、その部位で皮下浸潤を起こしている。このパターンに分類された症例は 3 例あり、軟骨肉腫、腺癌、移行上皮癌、各 1 例であった。腫瘍容積の計算は、図 (左) のように上顎骨浸潤を起こしている腫瘍の鼻腔内の部分と鼻腔外の部分に分けて行った (図 7 に示す)。

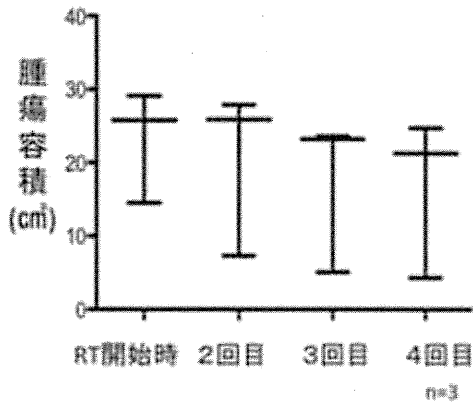


図6 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応（上顎骨浸潤を伴った症例、全腫瘍容積）

鼻腔内の腫瘍容積は有意に減少したが($p=0.03$)、多重比較検定では照射毎の有意差は見られなかった($n=3$)。これは、症例数が少ないことに影響されていると考えられた。

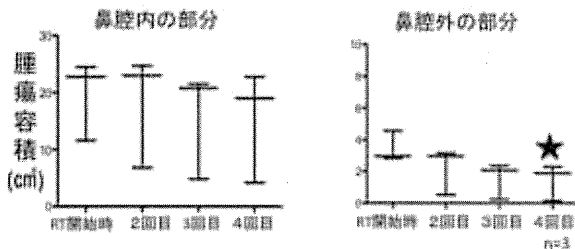


図7 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応（上顎骨浸潤を伴った症例、鼻腔内および鼻腔外容積の変化）

鼻腔内における腫瘍容積は、放射線治療による有意な減少は認められなかった($p=0.07$)。一方、鼻腔外（皮下）の容積は、有意な減少が見られた($p=0.001$)。多重比較検定を行った結果、RT開始時と4回目との間に有意差が認められた。このことから、鼻腔内腫瘍による骨浸潤が原因で外貌に変化が現れた症例に対して放射線治療を行った場合、RT4回目には外貌上の改善が見込まれることを示している（鼻梁部の腫大の縮小等）。

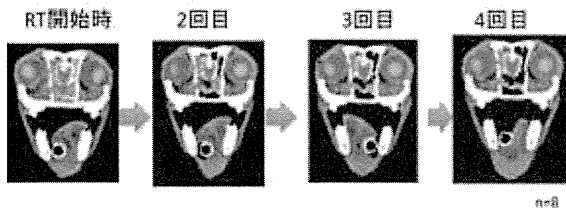


図8 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応（篩骨浸潤の1症例）

篩骨浸潤が見られた症例は8例であり、腺癌5例、移行上皮癌2例、軟骨肉腫1例であった。

篩骨は腫瘍浸潤によって、左右の対称性が失われている。図の症例は、放射線治療によって、徐々に腫瘍容積が減少している。

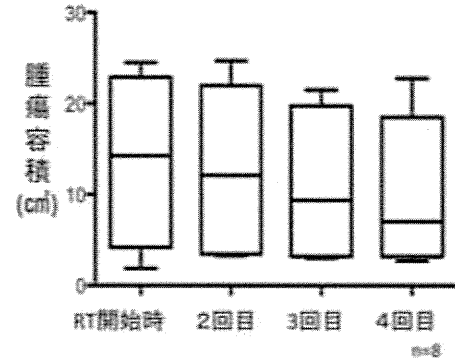


図9 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応（篩骨浸潤の症例）

篩骨浸潤が見られた症例は、放射線治療により腫瘍容積が有意に減少した。しかし、2群間の比較で有意差は認められなかった。篩骨は鼻腔と脳を仕切る骨構造であることから、放射線治療により、篩骨周囲の腫瘍が完全に退縮することが望ましい。しかし、この部位は他の鼻腔と比較して、骨等により厚みがあることから、放射線の線量分布が低くなる傾向が生ずる可能性がある。

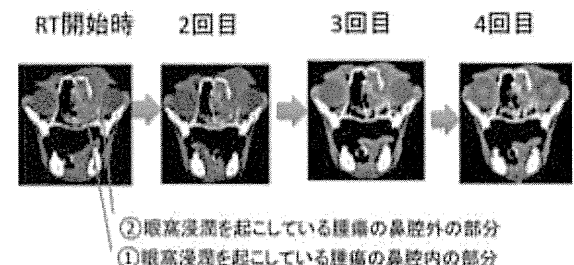


図10 腫瘍の分布に基づく放射線治療による腫瘍の縮小反応（眼窩浸潤の1症例）

眼窩浸潤が見られた症例は6症例で、移行上皮癌2例、腺癌3例、メラノーマ1例であった。上顎骨浸潤と同様に眼窩内に浸潤している腫瘍（鼻腔外）と鼻腔内の腫瘍部分とに分けて、腫瘍容積の変化を検討した。