

放射線生体照射の各臓器構成高級脂肪酸 に及ぼす影響について

第 3 編

乳癌患者血清中高級脂酸の術前放射線治療前後における変動について

岡山大学医学部放射線医学教室 (主任: 山本道夫教授)

勝 俣 直 躬

〔昭和42年3月27日受稿〕

はじめに

私は先に第1編で Radio isotope の体内照射により各臓器構成脂酸が変動することを追求し、第2編で放射線局所照射により実験腫瘍担癌動物の腫瘍、血清、肝の構成脂酸がいかなる変動を来たすかに就き実験し、リノール酸の変動よりこの脂酸が腫瘍発育のエネルギーとして使われている事を推定し、また放射線治療による腫瘍発育停止とリノール酸百分率との間には或る種の関係を有する如く考えた。そこで今回は臨床例として術前乳癌患者の放射線治療前後の血清内脂酸の変動をガスクロマトグラフィにより追求することにした。

実験方法

放射線治療前並びに予定線量終了後に術前乳癌患者の血清を各4cc採り、これより第2編で述べたと同様 Folch 法¹⁾で総脂質を抽出した。脂酸の水解条件は70°Cで 2N KOH メタノール10倍量。(vol.) 3時間水解し、脂酸抽出法、メチルエステル化の方法は第1編で述べた。

G. L. C. は島津 GC1B 水素炎イオン化検出器付、4mm径のステンレスカラム内に、セライト (60~80メッシュ) に15%ポリエステル、サクシネートを充填したものを使用し、カラム温度200°, 試量気化室220°, 検出器温度225°, N₂流量90cc/min, で分析した。

照射方法. 照射には1例の⁶⁰Co遠隔照射の他(表1)東芝 KXC18型深部治療装置を使用した。管電流15mA, 管電圧180KV, 濾過板0.5mmCu+0.5mmAl. F.

S. D. 50cmで一日空中線量300Rで、乳房腫瘍部と上鎖骨窩腋部へ1問で連日照射した。即ち乳房腫瘍部へは隔日毎に接線照射した。

症例並びに実験結果

症例1 藤○百○ 70才

主 訴 右乳房無痛性腫瘍及び右上腕浮腫
既往歴 15才で肺炎, 初潮18才閉経50才
現病歴 約40年前の30才頃 第1子授乳中右乳房に無痛性拇指頭大の腫瘍に気づいたが放置, 以後第7子を授乳するまで授乳時に腫瘍の存することに気づいていた。約1ヶ月前右上腕の浮腫性腫脹を来たし、また右腋窩のリンパ節腫瘍を疼痛の為触知していた。その後腋窩部の疼痛は激しくなり、上腕の運動で上腕浮腫は増悪する傾向あり、しかし乳房には疼痛なく、腫瘍は最近特に大きくなつたとは思われない。
現 症 右乳頭は右外上方にやや挙上、乳房には発赤等変化なく乳頭の陥凹もない。腫瘍は右上外4半部乳房乳輪下に存し、1ヶで5×5cm大、表面不平滑、弾性硬、限局性で皮膚との癒着はあるが、胸壁筋との癒着はなく、乳頭より排液はない。

右液窩には鳩卵大で軟骨硬の腫瘍を触知、圧痛あり、移動性はあまりない。また局所に熱感もない。

臨床診断 右乳癌及び右腋窩部転位

術前照射 右乳房へ1200R, 右腋窩部へ900R照射
(照射方法別掲 Table 1)

術後病理診断 Carcinoma simplex (周囲の脂肪組織内に浸潤あり)

実験結果 照射前を対照とし、照射後の脂酸構成を対比すると次の如く変動する。

Case I. 70J	Percentage Composition							
	C ₁₄	C ₁₆	C _{16:1}	C ₁₈	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}	C _{20:4}
control	2.3	30.0	12.7	8.0	26.5	18.4	1.7	trace
after irradiation	2.5	25.6	8.5	4.2	17.0	31.6	4.5	5.0

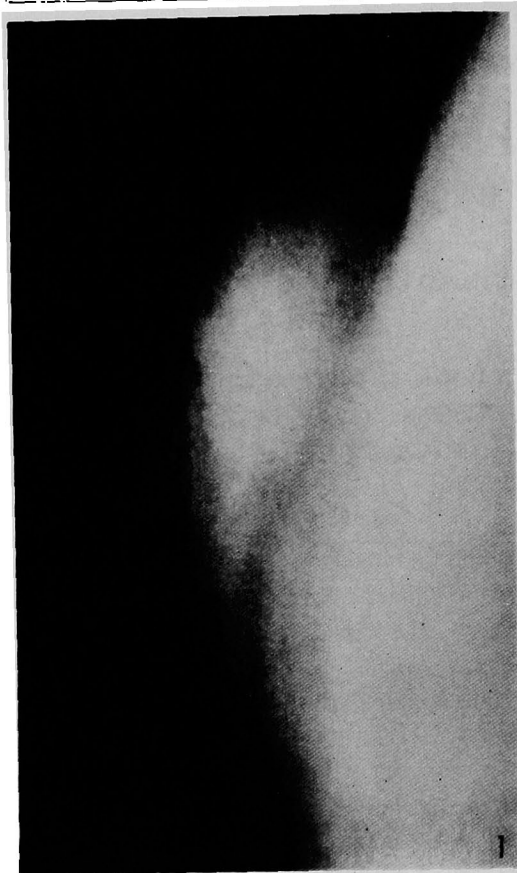


Fig. 1. Case 1, Mammogram at the preirradiation period showing large tumour in the upper outer quadrant of the breast

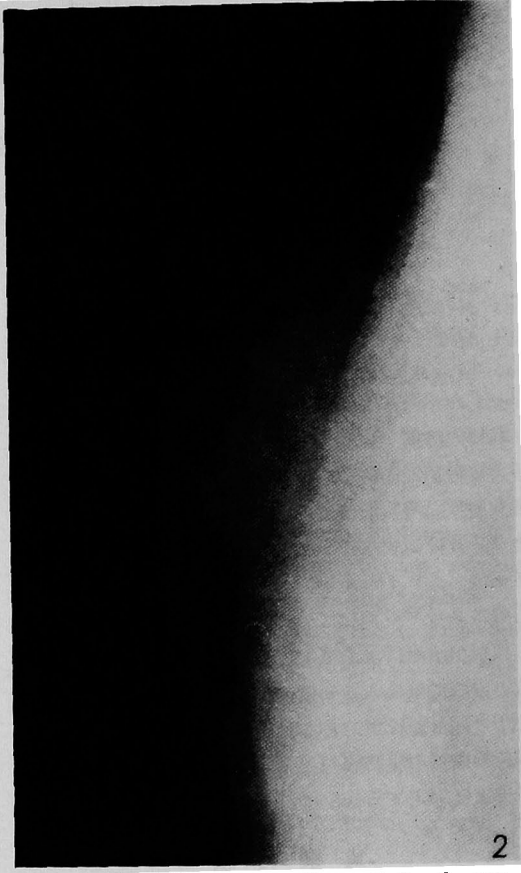


Fig. 2. Case 1, Mammogram after radiation therapy showing less dense mass, and tumour smaller than that of the non-irradiated

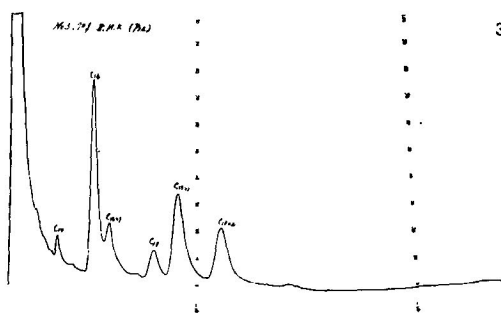


Fig. 3. Case 1, Gas-liquid-chromatogram (G. L. C.) of the total fatty acid in the serum of patient before irradiation

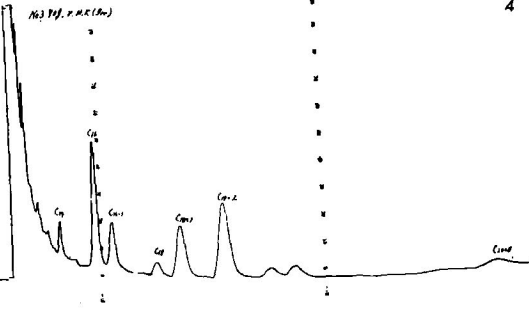


Fig. 4. G. L. C. of the total fatty acid in the serum of the same patient after radiation therapy. The peak of linoleic acid is larger than that of preirradiation stage

症例2 西○笹○ 48才
 主訴 左乳房腫瘍
 既往歴 45才でリュウマチ様関節炎
 16才で初潮 46才で閉経
 現病歴 生来健康な方であつたが、約1年前より左乳輪の発赤と疼痛を来し、また同部に潰瘍のあるのに気づいた。約2ヶ月前より左肩及び背部に緊張感と鈍痛を来し、左乳房と左腋窩部に腫瘍のあるのに気づいた。10日前より左乳房の疼痛は強く、胸部圧迫感を感じずる様になつた為、来院
 現症 左右の乳房非対称で左乳頭に糜爛あり、左

実験結果

Case II 48J	Percentage Composition							
	C ₁₄	C ₁₆	C _{16:1}	C ₁₈	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}	C _{20:4}
control	3.2	42.8	10.2	5.8	28.4	8.8	0.7	trace
after irradiation	2.2	25.2	12.7	4.3	20.8	29.3	2.5	4.8

症例3 葛○千○○ 57才
 主訴 左乳房腫瘍
 既往歴 45才で肝疾患
 現病歴 約3月前左乳房に圧迫感があつた、約2年半前より同部に鳩卵大より少し大きな腫瘍に気づいていたが、そのまま放置していた。最近1年間に腫瘍は漸次大きくなって来時々痛みを感じようになると共に血清排泄液を少し出すようになった。
 現症 視診で腫瘍は左乳房下内4半部を少しこえて認められ、一部発赤あり、表面不平滑で静脈怒張あり、下内半部を中心として8×8cmの腫瘍を解知

実験結果

Case III 57J	Percentage Composition							
	C ₁₄	C ₁₆	C _{16:1}	C ₁₈	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}	C _{20:4}
control	3.1	40.6	9.2	6.9	26.4	11.5	1.8	trace
after irradiation	2.4	29.6	9.0	7.1	17.8	27.1	3.1	3.3

症例4 早○正○ 51才
 主訴 右乳房腫瘍
 既往歴 17才で肺結核 24才でジフテリア
 50才、リュウマチ様関節炎
 現病歴 約20年前第2子授乳の時右乳頭が小さく哺乳が出来なかつた。
 40才の時左乳房に小指頭大の卵形で移動性のある平滑な腫瘍のあるのに気づいた。しかし線維腺腫と

乳房中心部3時と9時の方向に胡桃大の腫瘍を2ヶ触れ圧痛あり、排泄液はない。腫瘍は表面粗大凹凸あり、弾性硬で波動性なく皮膚や筋との癒着はない。

左腋窩に豌豆大の弾性軟表面平滑な腫瘍を触知する。

臨床診断 左乳癌

術前照射 左乳房へ1500R、左腋窩部へ900R照射、照射後乳房疼痛軽度となり、左腋窩の腫瘍縮少す。

術後病理診断 Duct carcinoma of th breast with intraepidermal metastasis (Paget's disease)

する。表面凹凸不整で弾性硬、波動性はない。熱感及び圧痛著名、腫瘍は皮膚及び胸壁筋と癒着す。

左腋窩内に1ヶの小指大のリンパ節を触知し弾性硬である。

臨床診断 左乳癌、左腋窩リンパ節転位

術前照射 左乳房へ2100R、左腋窩部へ900R、照射す。照射5回目より腫瘍周囲の浮腫軽度となり痛みも軽快す。

術後病理診断 Infiltrating duct carcinoma (undifferentiated adenocarcinoma) of the breast

の事で放置していたが、3.4年の間に腫瘍は消失していた。

3ヶ月前、右下外側4半部によく動く痛みのない親指大の腫瘍に始めて気づいたが、あまり変化がないので放置していた。

現症 両側対称性で右乳房下外側4半部に3×2cmの硬い腫瘍を解知する。表面は不平滑平手で触知可、腫瘍は筋や皮膚との癒着なく乳頭からの排泄液はな

い、乳房の皮膚には著変を認めない。

右腋窩に小豆大硬度軟なリンパ節を触知する。左乳房には上外側4半部に硬度やや増強せる部位あり。

臨床診断 右乳癌

術前照射 右乳房へ総線量 2100R (空気線量) 右腋

実験結果

Case IV 51J	Percentage Composition							
	C ₁₄	C ₁₆	C _{16:1}	C ₁₈	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}	C _{20:4}
control	2.2	19.3	12.0	8.5	26.1	19.4	0.8	1.7
after irradiation	2.3	26.6	10.4	7.6	24.1	22.3	1.9	4.1

症例5 西〇き〇〇 57才

主 訴 右乳房腫瘍

既往歴 43才で左肺結核その後3年間治療

現病歴 半年前の秋頃右乳頭の牽引しているのを他人に云われた。その後時々右乳頭に鈍痛があつたが放置していた。しかし右乳房は除々に一部硬くなつて来たようで、最近疼痛をしばしば来たすようになって来た為、開業医を訪れその後当大学へ紹介される。現 症 右乳房はやや牽引され右乳頭も挙上される。皮膚の変化はないが、乳輪は多少浮腫状、乳頭を中心として3×3cm大、硬度硬で表面不平滑な腫瘍を触知する。皮膚や胸壁筋との癒着はなく、腫瘍

実験結果

Case V 57J	Percentage Composition							
	C ₁₄	C ₁₆	C _{16:1}	C ₁₈	C _{18:1}	C _{18:2}	C _{18:3}	C _{20:4}
control	2.9	35.7	7.7	9.6	27.4	12.8	1.1	2.2
after irradiation	2.6	36.3	7.5	9.8	26.3	13.8	1.2	2.2

以上の5例の脂酸組成を見ると、その主なものは、パルミチン酸 (C₁₆)、パルミトオレイン酸 (C_{16:1})、ステアリン酸 (C₁₈)、オレイン酸 (C_{18:1})、リノール酸 (C_{18:2})、アラキドン酸 (C_{20:4}) である。照射後の脂酸構成では、対照の照射前のそれに比較し、一般にリノール酸比アラキドン酸比が上昇している。またそれと逆にパルミチン酸比は減少する。

考 察

近年担癌動物の脂質代謝に関する文献もかなり見られるようになって来たが、それらの内の幾らかを第2編で述べた。最近新関、山本等²⁾は担癌動物の肝脾腫瘍における可溶性蛋白質中の脂質について、Folchの変法を用いて、薄層上に展開、肝では Rf.

窩に900R照射、

術後診断及び組織学的所見 右乳癌、腋窩及び上鎖骨部に肉眼的に転位を認めない。

Duct carcinoma of the breast

の辺縁は不明瞭、圧痛はあまりなく平手で触知可、乳頭より排泄液はない。

右腋窩にえんどう大の硬度軟なリンパ節を触知する。

臨床診断 右乳癌及び腋窩転位。

術前照射 右乳房へ2100R、右鎖骨上高腋窩へ900R、(空中線量)照射するも腫瘍及び症状不変

術後診断及び組織学的所見 右乳癌、1cm×1cm大の腫瘍で周囲に浸潤あり、右腋窩リンパ節転位、infiltrating duct carcinoma (undifferentiated adenocarcinoma)

0.84, 0.56を呈す脂質に有意の差があり、脾では0.15~0.2の範囲に腫瘍群時有的スポットがあつたと云つており、河波等³⁾はシオノギカルチノーム、中原福岡ザルコームの脂質成分を比較検討して両者の間にスフィンゴミエリン量に於いて若干の差異を認め、またコレステロールエステル量が癌の場合明らかに減少しているとし、活潑な細胞の増殖を来たす片鱗ではなからうかと云つている。

放射線照射による血中の全脂質コレステロール量、燐脂質の変動については、小池⁴⁾は家兎に300Rより1000R全身照射し生存群死亡群について対比しており、死亡群では1000Rの照射で全脂質は増量の一路をたどるが、生存群は照射後2日目をピークに下降する。また全コレステロール量は多少の増量の傾向を

Table 1. Technique in radiation therapy of carcinoma of the breast.

Field No.	Region	Projection	Fieldsize (cm)	Formula	Method of irradiation	Kvp mA	F. S. D. S. S. D.	Filter (mm)	Daily air dose (in skin)	The number of irradiation times.
Case I 70J	1. Mamma	tang.	10×10	Xray	fix (Bowls)	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	4 X
	2. Supraclavicular, & axilla.	direct postal	10×10	Xray	fix	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	3 X
Case II 48J	1. Mamma,	tang.	10×10	Xray	fix (Bowls)	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	5 X
	2. Supraclavicular, & axilla,	direct portal	10×10	Xray	fix	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	3 X
Case III 57J	1. Mamma	tang.	10×10	Tele- ⁶⁰ Co,	fix (Bowls)	$\frac{180}{15}$	55		300R	7 X
	2. Supraclavicular, & axilla,	direct portal	10×15	Xray	fix	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	3 X
Case IV 51J	1. Mamma	tang.	10×15	Xray	fix (Bowls)	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	7 X
	2. Supraclavicular, & axilla,	direct portal	10×15	Xray	fix	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	3 X
Case V 57J	1. Mamma	tang.	10×15	Xray	fix (Bowls)	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	7 X
	2. Supraclavicular & axilla	direct portal	10×15	Xray	fix	$\frac{180}{15}$	50	Cu0.5 Al0.5	300R	3 X

示すが、死亡群は明らかに上昇を示して居り、燐脂質は両群とも同様の傾向を示すと報告している。

長尾等⁵⁾は悪性腫瘍と必須脂肪酸とは密接な関係を有し、比等の欠乏で腫瘍発育が抑制され、腫瘍に特にリノール酸が少いと報告しているが、高度不飽和脂肪酸と腫瘍に関しては、Smedley⁶⁾等が不飽和度の高い脂肪酸が腫瘍形成に利用されているようだと云っている。

高島⁷⁾等は各種腫瘍組織の脂質構成に就いて分析を行ない、人間の悪性腫瘍、特に骨腫瘍、胃癌、乳癌、甲状腺癌などの脂質構成と正常の肝臓胃粘膜甲状腺の脂質構成を比較し、その結果腫瘍に特徴的な事は、各脂質分画の構成脂肪酸には正常に見られない高級多不飽和脂肪酸がみられ、また腫瘍によつて脂肪酸構成に差異がみられ、また燐脂質は脂肪相互間で差異は認められず、正常組織と殆んど一致しているが非燐脂質性脂質については、骨腫瘍ではコレステロールエステルが他の腫瘍に比し相対的に多い。甲状腺癌では正常に比しトリグリセリドが減少しているが、コレステロールエステルに相対的に増加している。このように腫瘍では燐脂質では構成脂肪酸を除いては変化が見られない。特に非燐脂質構成に変化が著しく多様性を示す事が腫瘍の特徴と推定されるとしている。一方古くはStrauß⁸⁾が照射前後の血液中コレステリン含有量について各腫疾患の変動を追求しており、胃癌乳癌等では照射後血清中コレステリンが減少傾向を示すとしている。

佐藤⁹⁾はDAB投与ラット肝及び肝癌の脂肪酸のG, L, C, よりDAB投与肝では特にリノール酸比アラキドン酸比がパルミチン酸に比し増加しており、肝癌では脂肪酸構成は異なりオレイン酸が著しく上昇したとし、発癌剤投与を通じて必須脂肪酸の増加が認められたが、この事は発癌剤の投与と関係している

か否かは不明であるとしている。稲葉¹⁰⁾は3MeDAB投与ラットの肝癌及び肝癌のミトコンドリアの脂肪酸中で、オレイン酸とパルミトオレイン酸の比率がパルミチン酸と C₂₀: poly 脂肪酸の減少と対照的に増加すると云っている。桜井等¹¹⁾は吉田肉腫、HN₂耐性吉田肉腫、AH-130, AH-60C, AH-7974 AH-70βの6系の脂質構成脂肪酸と正常ラット肝のそれとを対比し、その結果アセトン可溶性分画脂質構成脂肪酸としてC₁₄, C₁₆, C_{18:1}, C₁₈, C_{18:1}, C_{18:2}, を同定し、腹水癌の脂肪酸組成には殆んど相互間に相異が認められない。アセトン不溶性分画では脂質構成脂肪酸としてアラキドン酸(C_{20:4})が正常ラット肝に多量に存在した。また6系の腹水癌は正常ラット肝に比して、高度不飽和脂肪酸であるC_{20:4}及びC_{18:2}が減少し、逆にC₁₈の飽和脂肪酸が増加していることを認めたと云っている。

以上の如く最近の担癌動物と脂肪酸との関係を見るも、発癌と脂肪酸との関係を研究したものが多く、その逆の手術的に腫瘍を除去した時、或いは放射線

照射により腫瘍を発育停止または縮小せしめた時の脂肪酸の変動に関する研究は少いように思われる。

幾多の先輩の実験的研究並びに私のつたない実験結果より次の如く考える。

結 論

1) 放射線照射により腫瘍が縮小、または腫瘍の陰影が消失して来た場合には、血清中の脂肪酸組成は照射前に比し変動が起つて来、正常人の値に近くなることを示唆する。

2) 今後放射線治療に際して効果判定の一つとして、乳癌患者の場合、治療開始前に比し血清中のリノール酸、アラキドン酸が増加しパルミチン酸、ステアリン酸が減少した時には放射線の好影響を受けていると推定できる。

稿を終るに臨み御指導御校閲を賜わつた恩師山本道夫教授に深甚の謝意を表します。

文

- 1) J. Folch et al.: J. Biol. Chem, 226: 497, 1957.
- 2) 新関頭, 山本泰久 他: 生化学 37: 555, 1965.
- 3) 河波順一 他: 生化学 37: 554, 1965.
- 4) 小池弘之, 小池宜弘: Osaka City Med. J. 11: 2, 175, 1965.
- 5) 長尾: 日新医学 43: 10, 542, 馬島安正の論文より
- 6) I. Smedley-Maclean et al.: Biochem. J, 35:

献

- 996, 1941.
- 7) 高島英敏 他: 生化学 38: 261, 1966.
- 8) Otto Strauß: Strahlen therapie 16: 195.
- 9) 佐藤永雄: 日本癌学会総会記事 25回: 49, S41. 12
- 10) 稲葉耕三: Acta Med. Okayama 18: 261, 1964.
- 11) 桜井鉄夫 他: 日本癌学会総会記事 23回: 78, S39. 11

**Studies on Changes Induced by Bodily Irradiation in
Fatty Acid Composition of Organs and Serum**

**Part III. Changes of long-chain fatty acid composition
induced by irradiation in the serum of the
patients with breast cancer**

By

Naomi Katsumata

Department of Radiation Medicine Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: prof. Michio Yamamoto)

ABSTRACT

With the purpose to study the changes of long-chain fatty acid composition in the serum of the breast cancer patients after radiation therapy, total fatty acids in the serum of the patients with breast cancer, both before and after the radiation treatment, were separated and identified by the gas-liquid chromatography. The results of the study may briefly be summarized as follows.

1. The total fatty acid composition in the serum at the time when the tumor has grown smaller approaches the level of normal persons in contrast to the level before the radiation therapy.

2. It is considered that the radiation therapy is a success when the polyunsaturated fatty acids, especially linoleic and arachidonic acids are increased and saturated fatty acids are decreased.
