

## 肺腫瘍発育態度の数的考察

群馬大学医学部放射線医学教室 (主任 戸部竜夫教授)

川島 勝弘 加藤 敏郎 戸部 龍夫

小池 脩夫 弥富 晃一 鈴木 健一

加藤 正臣

(昭和43年10月14日受付)

Mathematical investigation of growth rate of pulmonary tumors.

Katsuhiro Kawashima, Toshio Kato, Tatsuo Tobe, Nobuo Koike, Koichi Yatomi,  
Kenichi Suzuki and Masaomi Kato.Department of Radiology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan  
(Director: Prof. T. Tobe)

The growth rate of lung tumor can be determined by observing changes in the size of the tumor shadow in roentgenogram.

In many cases, pulmonary tumors in daily practice are not pliable to determination of the growth rate by an exponential equation. In order to investigate a growth rate of tumor, several equations or models have been offered up to date. Some of them are as follows:

- 1) Gompertzian equation:  $\frac{dV}{dt} = \alpha e^{-\mu V}$
- 2) Logistic equation:  $\frac{dV}{dt} = \alpha (K - V) V$
- 3) Mayneord's model:  $\frac{dV}{dt} = \alpha \left(1 - \frac{(R - D^3)}{R^3}\right) V$
- 4) Exponential equation:  $\frac{dV}{dt} = \alpha V$

In this report, many data obtained by roentgenography are checked up on the above equations.

Out of 63 tumors in 31 primary lung cancers and 32 metastatic pulmonary tumors, 21 and 16 cases are applied for Gompertzian equation and Mayneord's model, respectively. Applicable cases for logistic equation are few and its calculation is tedious. Therefore, using Gompertzian and Mayneord's equations, generation time at single cell stage and doubling time at the time when tumor diameter is assumed to be 1 cm, are estimated for each applied tumor. The average g.t's of  $3.4 \pm 2.6$  days and  $5.9 \pm 4.5$  days are calculated at single cell stage for Gompertzian and Mayneord's equations, respectively. Almost all of doubling times of tumors with 1 cm diameter are obtained to be less than 60 days for both equations, but those for exponential equation are rather too long.

Assuming single cell diameter of  $20 \mu$ , the time intervals from single cell stage to the time of initial observation of tumor are also estimated from above two equations and it is deduced that they are less than 700 days, not more than several years.

## 緒 言

X線写真の retrospective な観察により、肺腫瘍の発育速度は求めることが可能であり<sup>1)</sup>、われわれもこれに関連して報告した<sup>10)</sup>。すなわち、腫瘍が1個の細胞から出発して、一定の割合で exponential な増殖を営むという観点から、発育速度を doubling time で表現した。したがって、各観測点を最小二乗法によつて処理し、半対数グラフ上で直線となる増殖曲線を描いていたのである。

このような観察をその後多くの肺腫瘍について進めて行く中、腫瘍の増殖は単純な exponential growth と見做し得ない場合が多いことが分つた。多くの実験腫瘍における知見は、腫瘍増殖の全経過が sigmoid 曲線をなすと見做すべきであることを示しており<sup>3)</sup>、われわれが臨床的に観察している腫瘍は、増殖がその終期に近づき、発育速度の遅延しつつある、増殖曲線の肩の部分にあると考えられる。

それでは、このような長期に亘る腫瘍増殖の実態は如何なるものであろうか。われわれは肺腫瘍の2症例について検討し、linear growth を営むことを示したが<sup>4)</sup>、今回はさらに考察を進めてみた。すなわち、腫瘍増殖に関する数式は、従来多くの人によつて提唱されているが、その中の代表的な二・三の式を採つて、実測した肺腫瘍の増殖曲線が、どの数式に該当するかを検討した。

## 観察方法

胸部X線写真上で、輪廓明瞭な円型または橢円型の腫瘍陰影の3径または2径を計測し、幾何学的拡大を補正した。腫瘍体積はこれら計測値から次式により計算した。

球の場合：

$$V = \frac{4}{3} \pi \left( \frac{a}{2} \right)^3 = \frac{\pi}{6} a^3$$

3径計測の場合：

$$V = \frac{4}{3} \pi \left( \frac{a}{2} \cdot \frac{b}{2} \cdot \frac{c}{2} \right) = \frac{\pi}{6} (a \cdot b \cdot c)$$

2径計測の場合：

$$V = \frac{4}{3} \pi \left( \frac{a}{2} \cdot \frac{b}{2} \cdot \frac{a+b}{2} \right) = \frac{\pi}{6} \left( a \cdot b \cdot \frac{a+b}{2} \right)$$

腫瘍増殖の式としては、exponential growth を補正した次の式を採り上げた。

Gompertzian equation<sup>5)</sup>;

$$\frac{dV}{dt} = \alpha e^{-\mu V} V$$

Logistic equation<sup>11)</sup>;

$$\frac{dV}{dt} = \alpha V (K - V) = \alpha (K - V) V$$

Mayneord's equation<sup>6)</sup>;

$$\frac{dV}{dt} = \alpha \frac{4\pi}{3} [R^3 - (R - D)^3] \\ = \alpha \left[ 1 - \frac{(R - D)^3}{R^3} \right] V$$

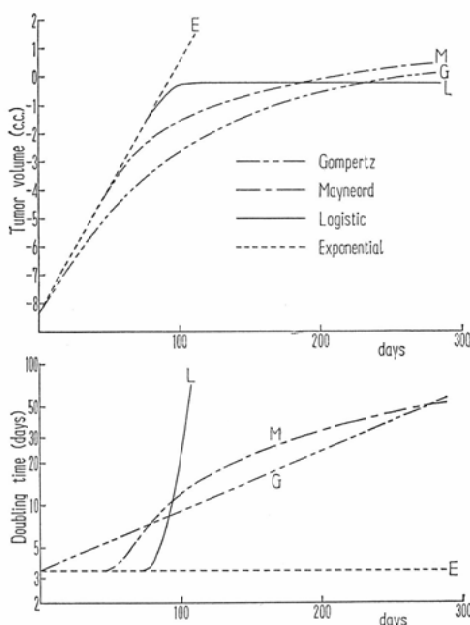
Exponential equation:

$$\frac{dV}{dt} = \alpha V$$

これら増殖の式にもとづく増殖曲線を模型的に示すと図1のごとくである。1個の腫瘍細胞は直径20 $\mu$ 、増殖開始時の generation time は3.4日、直径1cmの時の doubling time は30日という仮定の下に、腫瘍体積の変化は上段に、また、doubling time の変化は下段に描いてある。

少なくとも3個以上の時点において計測が行な

Fig. 1. Variation of tumor volume and its doubling time with time



The above curves were calculated on the assumptions that g.t. at single cell stage of 20 $\mu$  in diameter was 3.4 days and that d.t. of the tumor of 1 cm in diameter was 30 days for each equation except exponential equation.

われた腫瘍について、実測値を上式に代入することにより、 $\alpha$ 、 $\mu$ 、 $K$ 、 $D$ が得られる。これらを原式に代入すると、その腫瘍の増殖曲線の式となる。これらの曲線は、観察した範囲内では実測値と計算値がきわめてよく一致し、したがってその腫瘍の増殖態度はこれら各式に示されるようなものと考えられる。そこで、これら増殖曲線を腫瘍発生初期まで延長して、各腫瘍の直径1 cmの時点における doubling time、腫瘍発生の時期 (single cell stage) およびその際の generation time を算出した。

### 観察結果

観察した症例は、原発性肺癌31例、転移性肺腫瘍延べ32腫瘍の計63腫瘍であった。

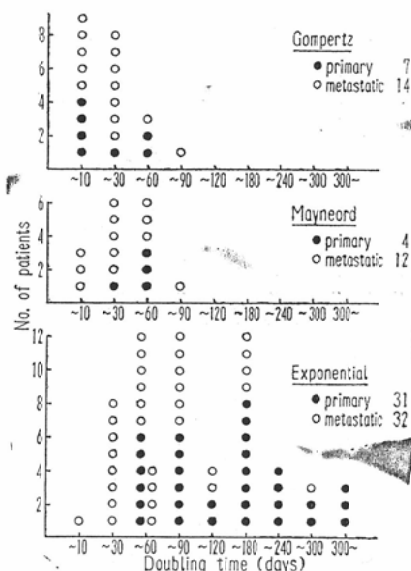
これらは何れも exponential growth を仮定して doubling time が計算可能であった。しかしながら、適当な間隔をおいた少なくとも3時点以上において計測され、且つ、前述の数式で取り扱うことができたものはその一部であり、Gompertzian eq. によるものは21例、Mayneord's eq. によるものは16例であった。Logistic eq. については前二者に比して数式の取扱いがかなり複雑で労力を要求すること、および、われわれの観察例では、厳密に本式に該当するものはなく、実測値と計算値は近似的に一致するとして取扱わねばならなかったもので、以上の計算からは除外した。

腫瘍直径1 cmの時期の doubling time: 腫瘍発育速度の経時的变化は、増殖が Gompertzian eq. にしたがうとすると、doubling time は時日とともに exponentially に延長し、また、Mayneord's eq. にしたがうとすると doubling time は当初一定値を示し、腫瘍が増大して、中心に不活性部を生ずるにおよんで次第に延長して行く。したがって、発育速度の比較にはある時点を限定することが必要となる。一方、腫瘍においては、X線学的に発見しうる限界は、臨床的には大略1 cmと見るべきであろう。

このような理由から、腫瘍直径が1 cmの時期の doubling time を計算した結果を示すと図2のごとくである。

すなわち、Gompertzian eq. を仮定すると、腫

Fig. 2. Doubling time of tumor 1 cm in diameter.



瘍の doubling time は大部分30日未満となり、Mayneord's eq.の場合も大部分は60日未満となつて、何れの場合も90日を越える例はない。一方、Exponential eq. を採つた場合は、約半数は90日未満であったが、残余はさらに長く、90～300日におよび、一部300日を越える例もあつた。

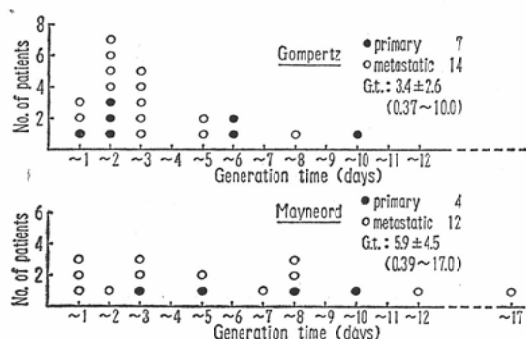
single cell stage およびその時の generation time:

腫瘍の発育が single cell に始まるか、複数個の腫瘍細胞に始まるかは意見が分れる。しかし、ここでは増殖能を獲得した single cell をもつて腫瘍発育の起点と見做してみた。すなわち、増殖曲線を外挿して、腫瘍が1個の細胞 (直径20  $\mu$ ) からなる時期を推定した。

観察開始時または直径1 cm時の何れを基準にとつても、single cell stage は症例毎にきわめて区々々な値を示した。すなわち観察開始日を基準にとると、Gompertz: 42～618日: Mayneord: 35～633日の過去となつた。また、同一症例においても、Gompertzian eq. を仮定した場合と、Mayneord's eq. を採つた際とでかなりの懸隔があつた。

一方その際の generation time の分布は図3に示すごとくである。すなわち、Gompertzian eq.

Fig. 3. Generation time of tumors in single cell stage.



の場合は0.37~10.0日に分布し、平均  $3.4 \pm 2.6$  日であつた。Mayneord's eq. の場合は、0.39~17.0日、平均  $5.9 \pm 4.5$  日であつた。

### 考 案

腫瘍陰影の経時的変化の実測値にもとづき、これら腫瘍の増殖曲線が、Gompertzian eq. または Mayneord's eq. に該当するとして取り扱うことができた。この2式の何れがより良く腫瘍増殖の全経過に対応するかは判断し得ない。きわめて小さな時期からの長期間に亘る観察例の検討がなされて始めて可能であろう。

発育速度の代表値として、直径1 cm時の doubling time を採った。その値は、Gompertz, Mayneord の何れの式によつても、大部分60日未満に分布し、exponential growth を仮定した場合と大きな懸隔を示した。本観察における腫瘍径は、大部分は2~7 cmであり、一部は更に大きいものもあつて、すでに発育遅延を来している時期のものであり、このような時期の観測値を exponentially, constant rate として過去にさかのぼることは適切でないことが指摘されよう。

Single cell stage の推定値は、Gompertz, Mayneord の両式何れによつても、最長の例ですら観察開始時をさかのぼる700日以内に分布し、数年、十数年<sup>11,12)</sup>という値は得られなかつた。この結果も、前項同様 exponential growth との差を示すものである。

さらに、single cell stage に関しては、既往の手術との関係を考察する。すなわち、転移性肺腫

瘍例中7例は、原発巣の手術または試験切除術を受けている。その時期と single cell stage を比較すると、Gompertz, Mayneord いずれの式によつても、5例の single cell stage は手術日より以前と計算される。

しかしこの事実から直ちに、これら5症例の転移性腫瘍は、手術以前にすでに転移していたとは断定できない、というのは、多くの研究者達による organ passage に関する報告例<sup>13)</sup>では、時として最大  $500 \mu\phi$  の大きさのものが通過可能であるといわれている。そこで両式にしたがうとして手術日における腫瘍直径を推定してみたところ、いずれも1 mmφ以上となり Organpassage の上限を越えており、腫瘍増殖の動態がこの2式にいずれかにしたがうものと仮定する限りにおいては、これら5腫瘍は手術日より前に転移していたものといえる。しかしながら、われわれの観察中に全ての転移性腫瘍が観察可能な大きさにまで達していたとは考えられず、したがって一般にいわれている手術を誘因とする転移の可能性を否定することにはならない。

single cell stageにおける generation time は、最も短かいものでは約0.4日、10時間という値であつた。これは、吉田肉腫腹腔移植直後の generation time が13時間<sup>9)</sup>、また人癌培養時の初代の generation time が約18時間<sup>9)</sup>であつたことから推して、認容し得ない値ではないと思われる。

Mayneord's eq. による計算の結果、腫瘍周辺の活性部分の厚さDは、200~500  $\mu$  (1例のみ800  $\mu$ ) という値であつた。腫瘍細胞の増殖活性が血管の周囲において大であり、肺腫瘍症例では巾が200  $\mu$  を超えないという報告<sup>9)</sup>もあり興味深い。

### 結 論

胸部X線写真の経時的観察による腫瘍陰影の計測値にもとづき、肺腫瘍の増殖曲線が Gompertzian equation または Mayneord's equation に該当するものとして取り扱うことを試みた。

増殖曲線を腫瘍発生の初期まで延長して、腫瘍直径1 cm時の doubling time および、single cell stage とその際の generation time を計算した。

直径1 cm時の doubling time は、何れの式によつても大部分60日以内に分布した。

single cell stage は、同じく何れによつても、観察開始日を基準にとると、それより最大 700日以内にあつた。

またこの際の generation timeは、Gompertzian eq. の場合  $3.4 \pm 2.6$  日、Mayneord's eq. の場合は  $5.9 \pm 4.5$  日であつた。

# 文 献

- 1) Collins, V.P. et al.: Am. J. Roentgenol., 76 (1956), 988—1000.
- 2) Garland, L.H. et al.: Cancer, 16 (1963), 694—707.
- 3) Hirai, E. et al.: Nipp. Acta Radiol., 28

(1968), 490—495.

- 4) Hirai, E. et al.: Nipp. Acta Radiol., 28 (1968), 485—489.
- 5) Laird, A.K.: Brit. J. Cancer, 18 (1964), 490—502.
- 6) Mayneord, W.V.: Am. J. Cancer, 16 (1932), 841—846.
- 7) Sinner, W. et al.: Ergebnisse der medizinischen strahlenforschung, Neue Folge Band, P. 415 Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1964.
- 8) 佐藤一英他：未発表
- 9) Thomlinson, R.H. & Gray, L.H.: Brit. J. Cancer, 9 (1955), 539—549.
- 10) 戸部竜夫他：日医放線会誌24 (1964), 426—432.
- 11) 富永仁示, 宮下脩：癌の臨床 9 (1963), 277—288.