

Title	放射線照射を行った腫瘍よりの遠隔転移に関する検討
Author(s)	伊東, 久夫; 茂松, 直之; 西口, 郁 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(6), p. 830-837
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14855
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

放射線照射を行った腫瘍よりの遠隔転移に関する検討

慶応義塾大学医学部放射線科学教室

伊東 久夫 茂松 直之 西口 郁
栗林 徹 戸矢 和仁 橋本 省三

（平成3年2月22日受付）

（平成3年11月11日最終原稿受付）

Experimental Studies on Metastases from Irradiated Tumor

Hisao Ito, Naoyuki Shigematsu, Iku Nishiguchi, Toru Kuribayashi,
Kazuhito Toya and Shozo Hashimoto

Department of Radiology, Keio University, School of Medicine

Research Code No. : 407

Key Words : Spontaneous lung metastases, Irradiation,
Tumor bed effect, Fibrosarcoma

This study was carried out to determine the effect of irradiation of the tumor on the development of lung metastases. SANH, a spontaneous sarcoma, was isotransplanted in the right thighs of C3H mice which were either locally preirradiated (30 Gy: TBR) or non-irradiated. When the tumors had grown to 7 mm in diameter, they received 20—30 Gy of electron beams (RTx). The tumor-bearing legs were amputated at various tumor sizes, and the incidence of metastasis and number of lung nodules were compared in each treatment group. The incidences of metastases from 7 mm tumors in mice with regrowing tumors after RTx (30 Gy) and non-irradiated mice were 28% and 4%, respectively. When tumors grown in preirradiated legs were removed at 7 mm in diameter, the incidence of metastases (58%) was also enhanced by preirradiation of the tumor bed. Seven millimeter tumors that were growing in TBR legs and received RTx (20 Gy) developed a higher incidence (82%) and greater numbers of metastases than either the RTx or TBR groups. To determine the relationship between the interval of tumor bearing and development of metastases, tumors were removed at various intervals after tumor transplantation in 4 groups, namely, non-irradiated, TBR, RTx and TBR with 20 Gy RTx. Lung metastases came later but increased steeply in mice given either TBR or RTx, compared with non-irradiated mice. Tumors growing in TBR and receiving RTx (20 Gy) developed many more metastases than any other group. These results suggest that both TBR and RTx are associated with increased lung metastases, and regrowing tumors should be removed as soon as possible after irradiation.

はじめに

最近の放射線治療を含めた癌集学治療における種々の試みは、初回治療による局所腫瘍制御に対しては成果が挙がっている。しかし癌の治療成績を全体的に向上させるためには、初回治療に失敗した場合の再治療も重要な問題として痛感されつつある。臨床的には原発巣の制御に成功した場合

と失敗した場合では、遠隔転移の発生率が明らかに異なり、子宮頸癌、頭頸部癌、前立腺癌、乳癌などで再発・再増殖腫瘍が存在すると転移の頻度が多くなると報告されている^{1)~5)}。しかし、個々の患者で癌の組織型や動態が異なり、さらに宿主の免疫能等の状態なども異なるため、局所制御が難しい癌は転移を発生しやすいとも考えられる。一

方、免疫能その他において同一な純系マウスに同一腫瘍を移植し、局所腫瘍の治療効果および再増殖腫瘍サイズと、遠隔転移発生の関連を検討した研究も多く行われてきた^{6)~8)}。これらの成績でも、臨床上みられたのと同様な結果が認められているが、放射線照射の行われた腫瘍や放射線照射された間質 (tumor bed effect: TBE) が、転移発生に及ぼす影響を検討したものは少ない。

本研究は、C3H マウスに移植肉腫腫瘍を用いて、放射線照射後の腫瘍サイズおよび腫瘍移植後の期間と、局所腫瘍を切除して治療した場合の遠隔転移発生の関係を検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験方法と材料

1. 実験動物と移植腫瘍

C3H 雄マウスを静岡実験動物センターより8週齢で購入し、クリーンラックで5~7日間飼育後、実験に供した。

移植腫瘍はC3H マウスに自然発生し、免疫原性の極めて少なく、自然転移を発生する肉腫 (SANH) を用いた (本腫瘍はM.D. Anderson 癌センター, Dr. Milas より供与された)⁹⁾。液体窒素下に凍結保存したものをマウスの皮下に移植し、直径2cmの時点で摘出した。摘出した腫瘍より壊死部分を除去し、トリプシン処理を行って単一細胞浮遊液を作製した。トリパンプルーによる腫瘍細胞の viability は約90%であった。腫瘍細胞はマウスの右大腿部皮下に、 $2\sim 3 \times 10^5$ /mouse を移植した。移植後、ノギスを用いて腫瘍径の3方向を週3回以上測定し、3腫瘍径の平均値を腫瘍サイズとした。腫瘍の doubling time の算定は、平均腫瘍径が治療時の7mmから14mmに達するまでの日数、tumor diameter doubling time (TDDT) を用いた¹⁰⁾。

2. 放射線照射

右大腿部に移植した腫瘍が7mmに達した時点で、腫瘍に対する放射線治療を行った。6MeV リナック電子線 (三菱 ML6MA) を線量率3Gy/minにて用い、20~30Gyの1回照射とした。マウスは無麻酔下に固定器具に固定し、右下肢上に5mm厚の水等価物質 (フローテーション・ベッド・パッ

ト, サクラ医療器) をボラスとして載せ、右下肢のみを局所的に照射した。TBEの検討では、同様にして腫瘍の移植前日、右下肢に30Gyの照射 (Tumor Bed Radiation: TBR) を行った。

右下肢の局所照射が全身へ及ぼす影響を検討した実験では、6MV リナック X線 (線量率: 2Gy/min) を用いて、無麻酔下に12cGyの全身照射を行った。

3. 下肢切断と自然肺転移

照射治療群と非治療群を比較した1実験を除き、右大腿部に移植した腫瘍が5~13mmサイズに達した時点、あるいは移植14~42日後に、60mg/kgのペントバルビタール麻酔下に右下肢の切断を行い、腫瘍を除去し治療した。下肢切断により治療した場合は、切断後18日目に肺を摘出しブアン液にて固定して、Hillらの方法に従って肺転移結節数を算定した¹¹⁾。右下肢の切断により腫瘍を除去しなかった1実験では、腫瘍サイズが20~21mmに達した時点で肺を摘出し、転移結節数の算定を行った。

4. 統計的評価

実験結果の評価は、ノンパラメトリック Mann-Whitney U test あるいは χ^2 test を用いた。P値が0.05未満の場合に有意差があると判定した。

実験結果

1. 腫瘍の増殖

各種条件における腫瘍の増殖曲線を、Fig. 1に示した。無照射対照群の腫瘍が、7~14mmに発育するのに要する日数 (TDDT) は平均11日であったが、腫瘍移植部位に30Gyの前照射を行った群 (TBR群) では、腫瘍の増殖曲線の傾きが緩やかになり、TDDTは16日と約1.4倍に延長し軽度のTBEが認められた。7mmの腫瘍に30Gyの放射線治療を行った場合、14mmに達するまでの日数は27日で、再増殖腫瘍の増殖曲線も軽度のTBEを示した。TBR群の腫瘍が7mmに達したところで、さらに20Gyの照射治療を行っても、治療1回照射群と同様の傾きの増殖曲線となった。

2. 放射線治療が転移の発生に及ぼす影響

下肢の切断を行わず、腫瘍が20mmに達した時点で肺を摘出した場合、転移発生頻度と平均肺転

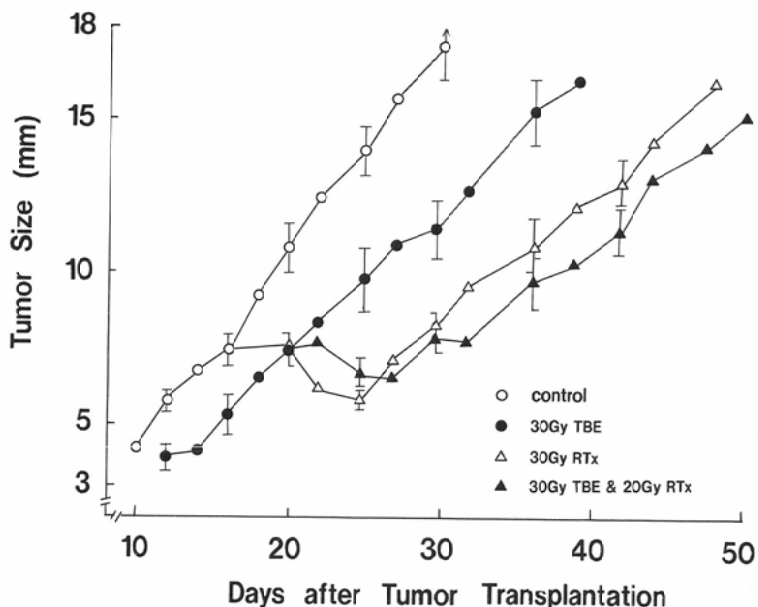


Fig. 1 Growth of SANH tumor. Mice were given injections of $2-3 \times 10^5$ cells into the right thighs, which were either untreated ($\circ\triangle$) or preirradiated with 30Gy single dose of electron beams 1 day earlier ($\bullet\blacktriangle$). When the tumors grew 7mm in diameter, they were either untreated ($\circ\bullet$) or irradiated with 20 (\blacktriangle)-30Gy (\triangle) of electron beams. Ten mice were used for one growth curve. Bars showed S.E.

移結節数を Table 1 に示した。無照射対照群に比べて、7mm 腫瘍に30Gy の放射線治療を行った群では、頻度および転移結節数のいずれも有意に多くなっていた。しかし、腫瘍移植から肺摘出までの期間は両群で著しく異なり、30Gy 治療群では無照射群の約1.6倍の日数を要したため、単純に比較することは出来ない。さらに、放射線治療群で転移発生の増加が起こる腫瘍サイズも不明である。

腫瘍サイズと転移発生の関係を検討するため、5~13mm の各腫瘍サイズにおいて、腫瘍側の下肢を切断し腫瘍を切除した。それぞれの腫瘍サイズにおける転移の発生頻度と、平均転移結節数を

Fig. 2 に示した。無照射対照群では腫瘍径が7mm 以下の場合、転移の発生頻度は4%と極めて少なかったが、9mm 以上になると頻度は有意に上昇した。しかし、平均転移結節数の増加は著明ではなかった。一方、直径7mm の腫瘍に放射線治療を行い、一度縮小した腫瘍が再増殖して5~13mm の腫瘍径に達したところで、下肢を切断して腫瘍を切除すると、再増殖腫瘍径が7mm 以上の場合、転移頻度は無照射対照群に比べて有意に多くなった。さらに、9mm 以下になると平均転移結節数も多くなった。すなわち、照射後再増殖群は無照射群に比べて、小さな腫瘍サイズでも転移を発生し、腫瘍サイズの増加とともに、転移頻度と平均転移

Table 1 Incidence and Number of Lung Nodules in Tumor Bearing Mice

Treatment	Incidence (%)	No. of lung nodules (M±S.E.)	Days from tumor transpl. to sacrifice (M±S.E.)
no Irradiat.	67(12/18)	4.3±1.5	34.8±0.5
30 Gy Irradiat.	100(16/16)	32.8±7.3	55.3±1.6

Tumors were irradiated with a single dose of 30Gy, when they grew to 7mm in diameter. Lung metastases were determined when tumors grew to 20-21mm in diameter.

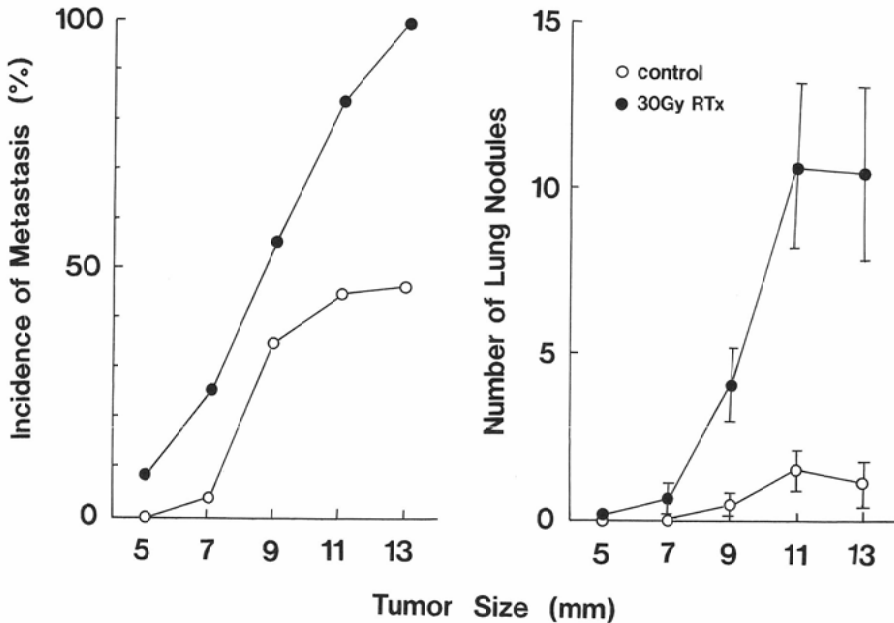


Fig. 2 The incidence of metastasis and number of lung nodules at each tumor size. Mice were given injection of $2\sim 3 \times 10^6$ cells into the right thighs. When the tumors grew to 7mm in diameter, they were either untreated (○) or irradiated with 30Gy of electron beams (●). The legs with either regrowing tumors after radiotherapy or non-irradiated tumors were amputated at each tumor size, and the incidence of metastases and number of lung nodules ($M \pm S.E.$) were determined 18 days after amputation. Fifteen to 25 mice were used for one point.

結節数のいずれも急速に増加した。無照射の7mm腫瘍は殆ど転移を発生していないため(4%)、放射線治療時(7mm腫瘍)には転移がほとんど無かったと考えられ、放射線治療により腫瘍が縮小しても、再増殖して初回治療時のサイズに達する間に、転移が発生したと考えられる。しかし、両群を同一腫瘍サイズで比較すると、放射線治療群は腫瘍の移植から腫瘍切除までの期間が、無治療群より約2.4倍延長しており、“腫瘍存在期間の因子”あるいは放射線治療により“腫瘍や Tumor Bed が照射されたという因子”のいずれの影響が転移を促進したのか不明である。

3. Tumor Bed への照射が転移の発生に及ぼす影響

腫瘍を照射した群では転移発生が促進されたが、Tumor Bed への照射が転移の増加に関与するか否かを検討するため、腫瘍移植前日に腫瘍移植部位に30Gyの前照射を行い(TBR)、転移の発

生に及ぼす影響を検討した。Tumor Bedに30Gy前照射のみを行い(腫瘍は照射せず)、腫瘍径5~11mmの間で下肢を切断して腫瘍を除去し、転移の発生頻度と平均転移結節数を Table 2 に示した。前照射はせずに7mmの腫瘍に30Gyの放射線治療を行い、一度縮小した腫瘍が再増殖してそれぞれのサイズに達した後、下肢の切断を行った場合の転移頻度と平均転移結節数も Table 2 に示した。同一腫瘍サイズで TBR 群と30Gy放射線治療群を比較すると、両者の間に明らかな差異は認められなかった。

Tumor bedの前照射に腫瘍への照射を追加した場合、腫瘍への照射がさらに転移を促進しているか否かを検討するため、30Gy前照射部位に発育した腫瘍が7mmに達した時点で、さらに腫瘍にも20Gyの放射線治療を行った。すなわち、Tumor Bedには50Gy、腫瘍には20Gyの照射が行われたことになる。前照射部位で発育した腫瘍が

Table 2 Incidence and Number of Lung Nodules at Each Tumor Size

Tumor size (mm)	Incidence (%)	No. of lung nodules (M±S.E.)	Days from tumor transpl. to amput. (M±S.E.)
1. 30 Gy Preirradiat. (TBR)			
5	7(1/15)	0.1±0.1	19.8±0.6
7	58(7/12)	2.6±0.9	23.0±0.8
9	63(17/27)	2.6±0.6	25.0±0.9
11	85(23/27)	3.4±0.9	28.0±0.7
2. 30 Gy Treatment (RTx)			
5	8(1/12)	0.2±0.2	23.5±0.7
7	26(5/19)	0.7±0.4	29.4±1.0
9	56(18/32)	4.1±1.1	32.5±1.2
11	84(26/31)	10.7±2.7	36.5±1.2
3. 30 Gy Preirradiat. and 20 Gy Treatment (TBR & RTx)			
7	82(14/17)	5.5±1.0	35.1±0.6
9	100(26/26)	13.6±1.5	38.4±0.9
11	100(14/14)	22.4±3.1	42.1±1.3

Preirradiation was delivered 1 day before tumor transplantation.

Tumors were given a single dose of 20-30Gy, when they grew to 7mm in diameter.

In RTx groups, legs with regrowing tumors after RTx were amputated at each tumor size.

Lung metastases were determined 18 days after leg amputation.

放射線治療により縮小した後、再増殖して7~11 mm に達したところで下肢を切断し、それぞれの腫瘍サイズにおける転移の発生頻度と転移結節数を Table 2 に示した。Tumor Bed と腫瘍の照射を併用した場合は、腫瘍のみの照射や Tumor Bed 単独照射の場合に比べて、著しく転移結節数が多くなっていた。

4. 腫瘍移植から腫瘍切除までの期間が転移に及ぼす影響

無照射対照群と各々の条件で照射した群では、腫瘍の発育速度が異なるため、同一腫瘍サイズで比較すると、各群で腫瘍移植から腫瘍切除までの期間が異なっていた。腫瘍移植より切除までの期間が転移結節の形成に及ぼす影響を検討するため、一定期間毎に腫瘍を切除し、腫瘍移植より切除までの期間と平均転移結節数および転移頻度の関係を Fig. 3 に示した。無照射群では腫瘍の発育が速く、照射群と同一期間にすると腫瘍切除が困難になるため、早期に切断することになったが、転移結節数の増加傾向は緩やかな曲線になった。腫瘍を切除せずに20mm に達した時点で肺を摘出し算定した肺転移数と頻度を (Table 1) を参考

に示し破線で結んだ。非照射対照群も腫瘍存在期間が延長すると、転移結節数も急に増加する可能性があるが、腫瘍サイズが著しく異なってくるため照射群との比較は難しい。

TBR 群と30Gy 照射治療群は、移植後22日までは対照群との間に差異は無かったが、腫瘍の存在期間の延長と共に転移結節数が急速に増加し両者は同様な増加傾向を示した。TBR 群の腫瘍が7 mm に発育したところで、さらに20Gy 照射して治療すると、移植後36日までは TBR および1回照射治療群と転移結節数に差異はないが、転移頻度は高く、その後の転移結節数の増加傾向は TBR および1回照射治療群の両者より著明で、転移の頻度も100%となっていた。

5. 低線量全身照射が転移発生におよぼす影響

右下肢に発育した腫瘍に、電子線で30Gy の局所照射を行う場合、熱蛍光線量計素子 (TLD 素子) をマウスの肺と脾臓部位に埋め込み、それぞれの臓器の被爆線量を測定した。10匹のマウスにおける平均被爆線量は、脾臓が 12.0 ± 3.4 cGy、肺は 8.8 ± 2.6 cGy となり、肺は脾臓に比べて被爆線量がやや少なくなっていた。全身被爆による免疫能

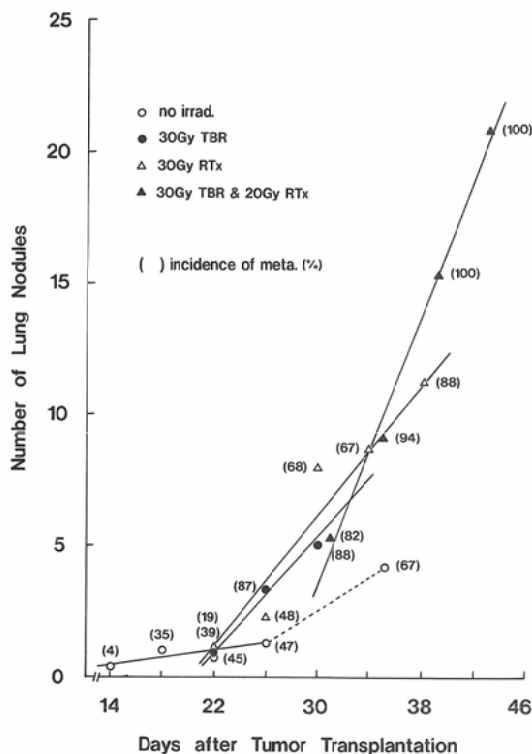


Fig. 3 Relationship between number of lung nodules and days after tumor transplantation. Mice were given injection of $2 \sim 3 \times 10^5$ cells into the right thighs, which were either untreated (○△) or irradiated with 30Gy of electron beams (●▲) 1 day earlier. When tumors grew 7mm in diameter, they were either untreated (○●) or irradiated with 20 (▲)-30Gy (△) of electron beams. The tumor bearing legs were amputated at each interval after tumor transplantation, and number of lung nodules were counted (M±S.E.) 18 days after amputation. In non-irradiated control, number of lung nodules from 20mm tumor without amputation was shown with the broken line. Fifteen-24 mice were used for one point. The incidence of metastasis (%) was also shown.

への影響が、肺転移の発生に影響するか否かを検討するため、腫瘍が7mmに達したところで、脾臓の被曝線量の12cGyを全身照射し、転移の発生頻度と肺転移結節数を Table 3 に示した。腫瘍が12mmに達した後、右下肢を切断し腫瘍を切除したが、無照射対照群と12cGy全身照射群の間に差異は認められなかった。

考 察

放射線照射を行った腫瘍と非照射腫瘍よりの転移発生に差異があるか否かは、放射線治療を行った腫瘍が制御されなかった場合に重要な課題である。実験腫瘍による放射線治療後の再増殖腫瘍サイズと転移頻度の関係は、従来より多くの検討が行われてきた。放射線治療無しに腫瘍切除のみで治療した群と、放射線治療後に再増殖した腫瘍を切除した群を、同一腫瘍サイズで比較すると、後者に多くの転移が発生することは大部分の報告で一致している^{6)~8)}。本検討でも、放射線照射後縮小した腫瘍が治療時のサイズに達した時点で、無治療群より多くの転移が発生し、また腫瘍サイズの増加と共に転移が多くなり、従来の報告と一致していた (Fig. 2)。

腫瘍サイズを同一にして各種の処置群と無処置群の転移発生を比較すると、処置群では腫瘍発育速度が変化しており、腫瘍移植から腫瘍切除までの期間が異なる (Table 2)。腫瘍が宿主に長期間存在すると、多くの転移が発生する可能性がある。無照射対照群は期間の延長と共に転移の頻度は上昇したが、転移頻度と平均転移結節数の増加は緩やかであった。TBR群と放射線治療群は腫瘍サイズが多少異なっても、腫瘍移植から腫瘍切除までの期間で見ると、転移頻度と肺転移結節数の増

Table 3 Incidence and Number of Lung Nodules in Mice Given 12cGy Whole Body Irradiation

Treatment	Incidence (%)	No. of lung nodules (M±S.E.)	Days from tumor transpl. to amput. (M±S.E.)
no Irradiat.	47% (7/15)	1.3±0.7	23.4±1.1
WBI (12cGy)	38% (6/16)	1.1±0.4	22.0±0.9

Mice were given 12cGy of whole body irradiation, when tumors grew to 7mm in diameter, and tumor bearing legs were amputated at 12mm in diameter. Lung metastases were determined 18 days after leg-amputation.

加は極めて類似した傾向を示し、移植後一定時期まではほとんど転移を発生しないが、転移発生後は急激に増加した (Fig. 3)。前照射部位に移植した腫瘍をさらに放射線治療した場合は、前照射された部位で発育した腫瘍や、放射線治療後再増殖した腫瘍でみられた転移より、さらに急激な転移結節数と頻度の増加となっていた。前照射と治療照射併用群は間質への照射線量が50Gyとなり、30Gy 前照射単独とは線量が異なるが、50Gyと30Gyの前照射の影響を比較した場合、転移発生には影響がなかった (Milas L. & Ito H, 未発表)。しかし、腫瘍移植後の期間による解析の場合も、転移の発生には腫瘍サイズの影響を無視することが出来ず、ある程度腫瘍サイズも加味すると、各々の群で腫瘍移植から切除までの期間を同一にすることは出来なかった。転移は無照射群、TBR群、治療群、TRBに治療を加えた群の順に増加傾向がみられたが、腫瘍存在期間の順位と一致した。したがって、転移の発生は腫瘍存在期間の関数で、腫瘍存在期間が一定期間を過ぎると急速に転移が多くなると考えられる。

一方、前照射の行われた間質 (TBR) に移植された腫瘍は、転移を発生しやすいことが従来より報告されている¹²⁾¹³⁾。その機序として、照射により間質血管の透過性が亢進すること¹²⁾や、単に照射された間質では腫瘍の発育が遅延し、血中に流入する腫瘍細胞が多くなるため¹³⁾、とする考え方が示されてきた。他方、腫瘍転移の機序としては、腫瘍細胞が分裂を繰り返す間に転移を起こす能力を獲得し、腫瘍の中に転移を起こす能力を持つ細胞が増加するためと考えられている¹⁴⁾。腫瘍の照射が転移発生を増加させる機序として、“照射された間質が転移を起こしやすくする”、“あるいは“放射線照射により転移を起こしやすい腫瘍細胞が誘発される”という可能性も否定出来ない。腫瘍から血液中への流入細胞数は、腫瘍移植後一定期間を過ぎると plateauになると報告されている¹⁵⁾。転移の発生が腫瘍細胞の血中流入に比例するならば、照射による腫瘍存在期間の延長と転移数増加の関係は一次関数になると推測される。本実験結果は、腫瘍移植部位に前照射した場合と腫瘍に放

射線治療した場合、腫瘍移植後の経過では同様の転移増加傾向を示し、間質の照射が転移発生に影響する可能性を否定出来ない (Fig. 3)。しかし、前照射部位に発育する腫瘍をさらに照射すると、前二者より腫瘍存在期間はやや延長して、転移の増加傾向は前二者より著明になっていた (Fig. 3)。すなわち、tumor bedと腫瘍の両者を照射した場合、転移増加傾向はtumor bedあるいは腫瘍のみを照射した場合と一次関数関係にはならず、照射の因子は時間の因子と別個に転移を増加させる可能性を示唆するものかもしれない。しかし、本実験法では無照射群や各種照射群の間の転移発生の差異が、腫瘍存在期間の延長によるのか、時間因子以外の腫瘍やtumor bedが照射されたことによるのか何れとも断定出来ない。ただ、放射線照射後再増殖した腫瘍から発生する転移は、腫瘍の再増殖開始の割合早期から多くの転移を発生すると考えられ (Fig. 2)、照射した腫瘍に再治療を行なう場合は出来る限り早期治療が必要と思われる。

放射線を右下肢の局所腫瘍に照射した場合、散乱線や内部被爆による全身被爆の可能性があり、肺組織障害や免疫機能障害がおこる可能性が指摘されている¹⁶⁾。本研究では、腫瘍に30Gyを局所照射した場合、肺および脾臓への被爆線量を測定して、それぞれ、12cGy、8cGyとなっていた。その線量が全身に照射された場合、転移発生に及ぼす影響を検討した。しかし、全身に12cGyの照射を行っても、無照射対照群との間に、頻度および肺転移結節数で差異は見られなかった。したがって、本実験系では、腫瘍の局所放射線治療が全身的に影響を与えて、転移を増加させることは無いと考えている。

まとめ

C3Hマウスに自然発生した肉腫 (SANH) を同種マウスの右大腿部皮下に移植し、この腫瘍から発生する肺転移に放射線照射が及ぼす影響を検討した。腫瘍が7mmに達したところで放射線照射30Gy (RTx) を行い、一度縮小した後再増殖した腫瘍を切除すると、肺転移は治療時のサイズに戻った時点で、同一サイズの無治療群より多く発

生していた。腫瘍移植前日に腫瘍移植予定部位に30Gyの前照射(TBR)をしておくと、7mmのサイズで腫瘍を切除しても、無治療群より多くの転移を認めた。腫瘍移植より切除までの期間毎に転移の発生を検討すると、TBR群とRTx群は無照射群より転移の出現時期は遅れるが、腫瘍存在期間の延長とともに急激な転移の増加を認めた。TBR群をさらに20GyRTxすると、転移の増加はいずれの群より著明であった。下肢局所照射の全身的な影響を検討したが、転移発生頻度に明らかな関与はみられなかった。以上のことより、放射線治療後の再増殖腫瘍からの転移の増加は、腫瘍の存在期間が遷延していることに加えて、腫瘍が発育する間質への照射の影響と、腫瘍が照射されたことも関与する可能性が考えられ、再増殖腫瘍は出来る限り早期に切除する必要性が示唆された。

本研究の一部は、文部省科学研究費(課題番号63570497)、資生会研究助成金(理事長大島武雄)、および平成2年度伊藤テルミー研究助成金によったことを記して謝意を表します。また、論文作成にあたり有意義な御助言を頂いた、放射線総合医学研究所臨床研究部安藤興一先生、放射線照射に御協力頂いた慶応義塾大学病院放射線治療室の技師諸君に深謝致します。

文 献

- 1) Anderson P, Dische S: Local tumor control and the subsequent incidence of distant metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 1645-1648, 1981
- 2) Paunier JP, Delclos L, Fletcher GH: Causes, time of death and sites of failure in squamous cell carcinoma of the uterine cervix on intact uterus. *Radiology* 88: 555-562, 1967
- 3) Freiha FS, Bagshaw MA: Carcinoma of the prostate: Results of post-irradiation biopsy. *Prostate* 5: 19, 1984
- 4) Lund C, Sogaard H, Elbrond O, et al: Epidermoid carcinoma of the lip. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 14: 465-474, 1975
- 5) Chauvet B, Reynaud-Bougnoix A, Calais G, et al: Prognostic significance of breast relapse after conservative treatment in node-negative early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1125-1130, 1990
- 6) von Essen GF, Kaplan HS: Further studies of metastases of a transplantable mouse mammary carcinoma after roentgen irradiation. *J Nat Cancer Inst* 12: 883-890, 1952
- 7) Sheldon PW, Begg AC, Fowler JF, et al: The incidence of lung metastases in C3H mice after treatment of implanted solid tumors with x-ray or surgery. *Br J Cancer* 30: 342-348, 1974
- 8) Ramsay J, Suit HD, Sedlacek R: Experimental studies on the incidence of metastases after failure of radiation treatment and the effect of salvage surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 1165-1168, 1988
- 9) Milas L, Hunter N, Basic I, et al: Effect of the radiosensitizer misonidazole and the radio-protector diethyldithiocarbamate on spontaneous metastasis formation of murine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1071-1074, 1986
- 10) Ito H, Barkley T Jr, Peters IJ, et al: Modification of tumor response to cyclophosphamide and irradiation by preirradiation of the tumor bed; prolonged growth delay but reduced curability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 547-533, 1985
- 11) Hill RP, Bush RS: A lung colony assay to determine the radiosensitivity of the cells of a solid tumor. *Int J Radiat Biol* 15: 435-444, 1969
- 12) Rappaport DS, Brown JM: Influence of localized preinoculation irradiation of the foot on lymphatic metastasis from a primary tumor growing in the foot. *Radiat Res* 78: 108-121, 1979
- 13) Milas L, Hunter N, Peters LJ: The tumor bed effect: Dependence of tumor take, growth rate and metastasis on the time interval between irradiation and tumor cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 379-383, 1987
- 14) Nicolson GL: Tumor cell instability, diversification, and progression to the metastatic phenotype: From oncogene to oncofetal expression. *Cancer Res* 47: 1473-1487, 1987
- 15) 鈴木紀夫, 水越てるみ: OK-432によるマウス腫瘍転移の抑制効果. 第4回放射線と免疫併用療法研究会, p57-68, 1988
- 16) Gerber M, Dubois J-B, Pioch Y, et al: Effects of localized radiotherapy upon the cellular immune response. *Radiat Res* 85: 390-398, 1981