



Title	温熱と放射線によるマウス移植腫瘍の病理組織学的変化
Author(s)	徐, 志堅; 平岡, 真寛; 芥田, 敬三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(8), p. 1082-1092
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16446
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

温熱と放射線によるマウス移植腫瘍の病理組織学的変化

- 1) 京都大学医学部放射線医学教室
- 2) 京都大学医学部附属病院放射線部（主任：阿部光幸教授）
- 3) 国立京都病院、病理

徐 志堅¹⁾ 平岡 真寛¹⁾ 芥田 敬三¹⁾ 西村 恭昌¹⁾
伊藤 春海²⁾ 古田 隆広³⁾ 高橋 正治¹⁾ 阿部 光幸¹⁾

（昭和61年10月13日受付）
（昭和62年1月12日最終原稿受付）

Histopathological Changes in Transplanted Mouse Tumor Following Hyperthermia and Radiation

Shiken Jo¹, Masahiro Hiraoka¹, Keizo Akuta¹
Yasumasa Nishimura¹, Harumi Itoh², Mutsuhiro Furuta³
Masaji Takahashi¹ and Mitsuyuki Abe¹

1: Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
2: Department of Radiology and Nuclear Medicine Service, Kyoto University Hospital
(Director: Prof. Mitsuyuki Abe)
3: Department of Pathology, Kyoto National Hospital

Research Code No. : 407.1

Key Words : Hyperthermia, Radiation, Transplanted mouse tumor,
Histopathological change

Histopathological changes in the transplanted mammary carcinoma of C3H/He mice were studied at various post-treatment intervals after heating at 41 to 45°C and heat (44°C) plus radiation (10, 20, 30Gy).

The characteristic findings in tumors after heating were vasodilatation, hemorrhage, clumping of destroyed nuclei and necrosis. These changes were pronounced after heating at higher than 44°C. When tumors were heated at 44 and 45°C, 84 and 88% of tumor tissues were replaced by necrotized debris, respectively, while only 15 to 22% for tumors which were heated at 43°C or lower.

The tumor response to heat varied according to the tumor components. Remarkable changes were observed in the core of tumor, moderate in tumor tissues surrounding by blood vessels and slight in the periphery of the tumor. These variations in the tissue response to heat may be caused by differences in the microenvironment such as pH or blood flow. The histological changes in tumor tissues occurred shortly after heating, but the proliferation of cells were observed 3 days after heating at below 43°C in the periphery and tumor tissues surrounding by blood vessels.

The histopathological changes of the tumor were observed until the 3rd day in the group treated by heat alone, while such changes were still noted 14days after heating when heat was combined with radiation. Three to 14 days after treatment, the maximum thickness of viable cell layers in the tumor periphery was significantly less in the heat plus radiation group than in the heat alone group, and this finding became more prominent as radiation dose increased.

These results indicate that heat plus radiation caused more remarkable histopathological

changes than heat alone, and that tumor cells in the periphery which were negligibly affected by heat alone, may be killed by high doses of radiation which was combined with hyperthermia.

I. はじめに

近年、温熱療法は癌治療の有力な手段として報告されている^{1)~5)}。その理論的背景については、Dewey らによる *in vitro* 実験⁶⁾や Suit による *in vivo* 実験⁷⁾のほか数多くの実験で明らかにされている。一方、温熱と放射線併用処置による細胞レベルの変化、すなわち細胞核、質を中心とする形態学的变化はマウス移植腫瘍を用いて詳細に検討されている^{8)~10)}。しかし、温熱、あるいは温熱と放射線の併用による腫瘍の組織レベルの変化、すなわち加温効果としての腫瘍内の壊死巣、あるいは生存細胞の存在部位、血管および間質組織などの变化に関する報告は数少なく、特に系統だった研究はほとんどおこなわれていない。

本稿では、マウス移植腫瘍を用いて、温熱と放射線併用処置後の組織レベルの病理組織学的变化を経時的、定量的に検討したので、その結果を報告する。

II. 実験材料、方法

1. 材料

動物は8週齢のC3H/Heマウス、腫瘍は同系マウス自然発生乳癌の第3世代腫瘍を用いて実験に供した。マウス背部の皮下に移植して増殖させた腫瘍を摘出、細切し、5%仔牛血清を含むHanks氏液に混合して30分間静置したのち、上澄をSwinny Filterにて濾過し、室温で1,500rpmにて細胞を遠心分離した。得られた沈渣をHanks氏液で希釈し、単離腫瘍細胞濃度を約 2×10^6 個細胞/ $5\mu\text{l}$ としたのち、 $5\mu\text{l}$ をマウスの左大腿筋肉内に移植した。腫瘍の平均直径が約10mmに達したとき実験に用いた。

2. 加温方法、温度測定法

加温は恒温槽(東洋製作所製 MODEL ET 45P, 精度 $\pm 0.05^\circ\text{C}$)を用いて行った。マウスを無麻醉下で、我々が製作した固定具に入れ、腫瘍を移植した左大腿部のみを加温した。左足底部に瞬間接着剤(アロンアルファ)にて約45gの重りを接着し、大腿部の腫瘍の近位側が恒温槽の水面下深さ

約1cmになるように固定して腫瘍全体が加温されるようにした。マウスの体温上昇を避けるために加温中冷風を送風した。マウスの軸幹に近い近位側から遠位側に向かって、腫瘍内を針型熱電対温度計(Bailey 社製 MT-29/5)を貫通移動させ、10個の腫瘍について加温時の腫瘍内温度分布を測定した。

3. 照射方法

線量率が毎分4Gyのライナック10MVX線を用いて、腫瘍を移植した左下肢を局所的に照射した。ビルドアップ補償には2.5cmのアクリル板を用いた。

4. 処置群

加温単独群は41, 42, 43, 44, 45°C, 各45分間の処置を行った。

2) 放射線と温熱の併用群は10, 20, 30Gyの照射直後に44°C, 45分間の温熱処置を併用した。

なお、この腫瘍におけるTCD 50は76.7Gyである¹¹⁾。

5. 組織標本の作成

処置後1, 2, 3, 7, 14日目に各処置群の中から3匹のマウスを無差別に選び、腫瘍を摘出した。摘出した腫瘍は10%ホルマリン液で固定、アルコールおよびキシリソにて脱水したのち、4μm厚の組織切片をつくり、ヘマトキシリソ、エオジン(H-E)染色を行った。

6. 評価方法

前報¹⁰⁾では細胞そのもの変化を中心に調べたが、本研究は主に組織変化を知る目的で以下に述べる3つの方法によって処置後の組織変化を検討した。

1) 壊死巣の面積の測定

加温後腫瘍内に生じた壊死巣が温熱効果の1つと考えられたため、壊死巣の面積を測定し、効果の指標とした。すなわち、加温後の腫瘍組織標本の全体像を光学顕微鏡を用いて約180倍のカラーワイドに焼きつけた後、プランメーターを用いて腫瘍の全面積に占める壊死巣の面積の割合(%)を

3個の腫瘍について算出した。

2) 下里分類による組織学的変化の検討

温熱による腫瘍の組織学的变化は腫瘍内の部位によって一様でないため、腫瘍を中心部、辺縁部および血管周囲の3つの部分に分けて、各部位における組織評価を下里分類¹²⁾に従い検討した。下里分類をTable 1に示す。

3) 腫瘍辺縁部の生存細胞層の最大厚さの測定

温熱単独処置では腫瘍周辺部の制御が困難なことが多いが、この部分の腫瘍細胞に対する放射線の併用効果を、生残細胞層の最大厚さを測定することによって評価した。測定の方法は光学顕微鏡下で腫瘍辺縁部の生存細胞層が最も厚い部分を調べて、その厚さを計測した。結果は、3匹のマウスから得られた3検体の平均値で示した。

評価方法1) および3) については、加温併用放射線群と無処置群あるいは加温単独群との間の有意差の有無をt検定(Student's t-test)によって検討した。

III. 結 果

1. 腫瘍内温度の測定

恒温槽の温度を45°Cに設定した時の腫瘍中心部、辺縁部の温度を10個の腫瘍について計測し、その平均値をFig. 1に示した。腫瘍内温度は恒温槽の温度に比べて0.1~0.3°C低い値を示したが、腫瘍の中心部と辺縁部の温度差は0.2°Cであり、腫瘍はほぼ均一に加温されていると考えられた。

Table 1 Grading system of histopathological change of tumor (Shimosato et al.)

- Grade 0. No change of tumor cells and no destruction of tumor structures.
- Grade I. Characteristic changes are noted in tumor cells but tumor structures have not been destroyed (there is no defect in tumor nests resulted from lysis of individual tumor cells).
- Grade II. In addition to characteristic cellular changes, tumor structures have been destroyed as a result of disappearance of tumor cells. However, variable number of "viable cells" still remain.
 - a. Destruction of tumor structures is of mild degree, i.e., "viable tumor cells" are frequently observed.
 - b. Destruction of tumor structures is of severe degree, that is, "viable tumor cells" are few in number.
- Grade III. Markedly altered, presumably no-viable tumor cells are present singly or in small clusters and "viable cells" are hardly seen.
- Grade IV. No tumor cells remain in any of sections (local cure)
 - a. Extensive areas of coagulation necrosis are present.
 - b. Granulation tissue with or without small foci of necrosis including keratotic debris remains.
 - c. Only cicatrix is observed.

2. 代表的な病理組織変化の呈示

本実験に用いたC3H/Heマウス自然発生腫瘍

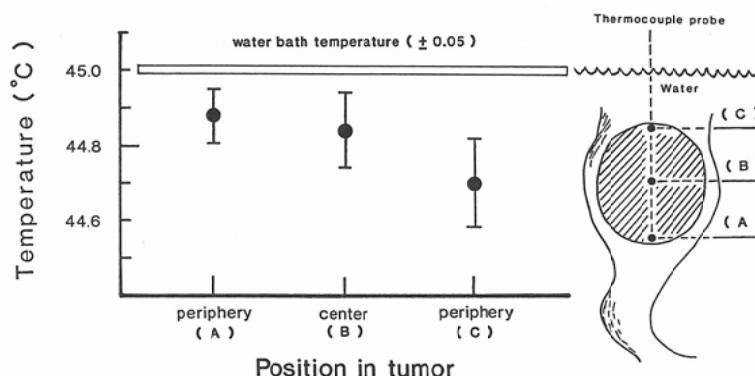
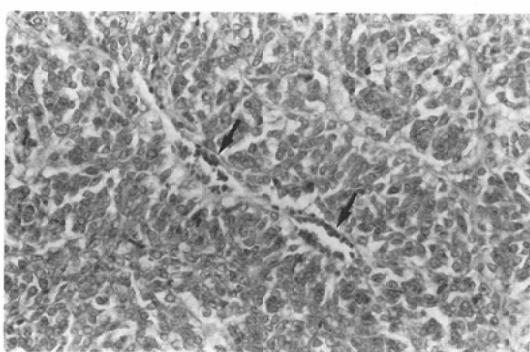
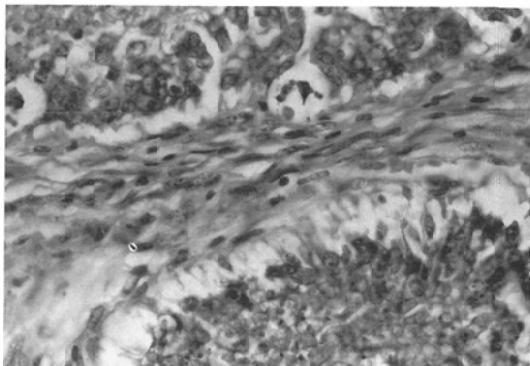


Fig. 1 Temperature measurement in tumor. The maximum tumor temperature was 0.3°C lower than water bath, and the difference between intratumor temperatures was within 0.2°C. Bars represent standard deviations of the mean.

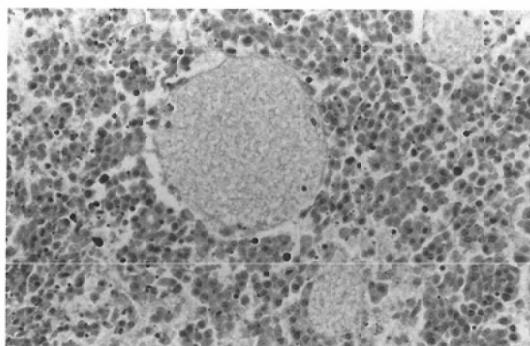


2a

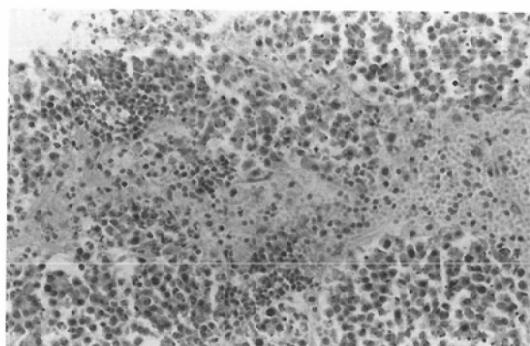


2b

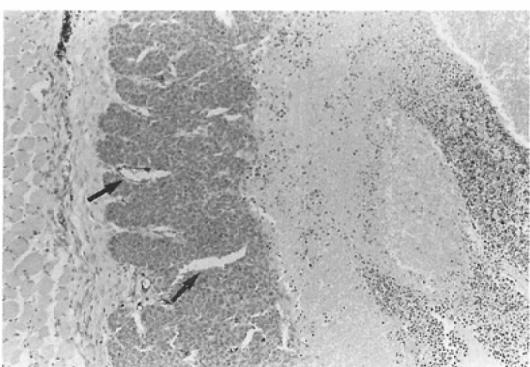
Fig. 2 A section of untreated transplanted mammary carcinoma. Two blood vessels with endothelial cells (\uparrow) are seen in the tumor tissue (a). The stroma tissues are seen in Fig. 2-(b). (H.E., $\times 100$, $\times 160$)



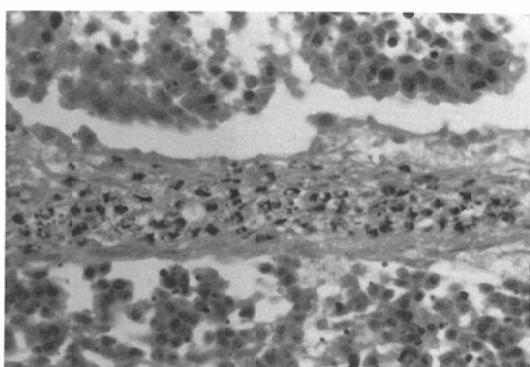
3a



3b



3c



3d

Fig. 3 Sections one day after heating (44°C , 45min). Dilated blood vessels (a) and hemorrhage (b) were noted in the tumor center. But, the undestroyed blood vessels (\uparrow) were observed in the tumor periphery (c). The pyknotic change of fibroblasts in the connective tissue was observed (d) (H.E., $\times 100$, $\times 100$, $\times 33$, $\times 160$).

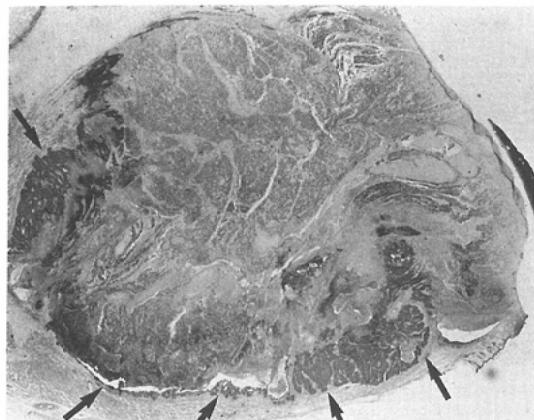
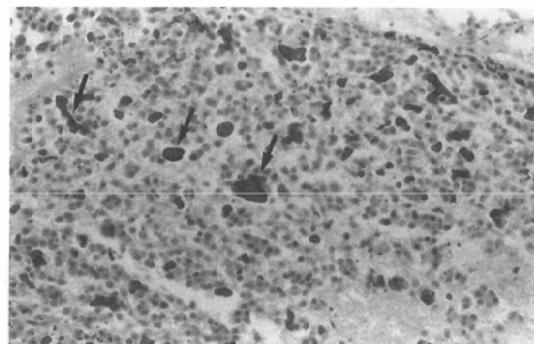


Fig. 4 A section 3days after heating (44°C, 45min). Most of the tumor tissue was replaced by massive necrosis, and viable cells were seen only in the periphery (↔) (H.E., $\times 2$).

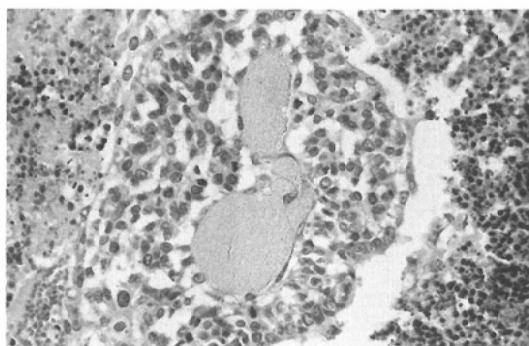
は、Fig. 2 に示すように腺腔構造に乏しい低分化型腺癌である。矢印で示すように内皮細胞を有する腫瘍血管が認められる(Fig. 2-a)。Fig. 2-b は結合組織性の纖維からなる腫瘍の間質構造を示している。Fig. 3 は44°C の加温後 1 日目の組織像である。腫瘍中心部にある血管が拡張(Fig. 3-a)および出血した変化(Fig. 3-b)が認められる。しかし、腫瘍辺縁部にある血管(↑)は血管拡張、破裂変化が認められなかった(Fig. 3-c)。一方、結合組織では核濃縮を示す纖維細胞が多く認められる(Fig. 3-d)。3 日目の代表的な組織変化を Fig. 4 に示した。腫瘍の大部分は著しい変性を示しているが、腫瘍の辺縁部には生存細胞(↑)がなお残存している。このときの腫瘍中心部の拡大組織像を Fig. 5-a に示したが、細胞は強い変性に陥っ



5a



5b



5c

Fig. 5 Sections 3 days after heating (44°C, 45min). Condensation of destroyed nuclei (↑) was noted in the tumor center (a), and viable tumor cells (↔) were found in the periphery of the tumor (b) and the adjacent area to the blood vessels (c) (H.E., $\times 100$, $\times 16$, $\times 100$).

ていた。また、特徴的な所見としては矢印で示すように、破壊された細胞核の凝集像が認められる。一方、Fig. 5-b に示すように、腫瘍辺縁部の細胞は変性が少なく、生存可能と思われる腫瘍細胞(←)が周囲筋肉組織に接した部分、すなわち腫瘍辺縁部に多数認められる。また、Fig. 5-c に示すように、血管周囲にも生存可能と思われる細胞が残存している。Fig. 6 は温熱と 30Gy の照射を行った後 14 日目の組織像である。腫瘍は全体が壊死に陥り、わずかな数の生存細胞が辺縁部に残存しているのみである。

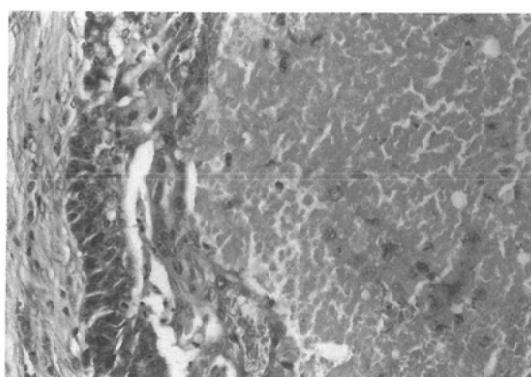


Fig. 6 Fourteen days after heat plus radiation (44°C/45min, 30Gy). A section showed a very thin layer of viable tumor cells in the periphery adjacent to normal muscle (H.E., $\times 100$).

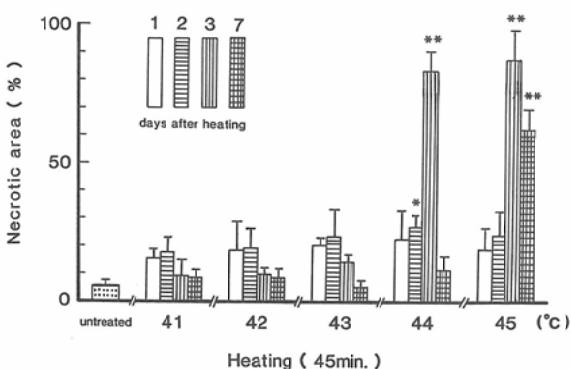


Fig. 7 Change in percent area of necrosis occupying the entire tumor section in relation to the time after heating. Bars and symbols represent standard errors of the mean and significant difference between untreated and treated groups, respectively. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.001$

3. 温熱による腫瘍内の壊死巣の変化

温熱による腫瘍内の壊死巣の面積の経時的变化を Fig. 7 に示した。無処置の場合の壊死巣が占める面積の割合は $6 \pm 1.0\%$ (mean \pm SE) であった。加温後 2 日目までは壊死巣の面積は 15~26% であったが、加温温度が高い程大きくなる傾向が認められ、44°C 加温 (26%) と無処置 (6%) の間では 5% 水準で有意差が認められた。3 日目になると、43°C 以下の加温の場合、壊死面積は 9%, 11%, 13% と比較的低くなつたが、44 および 45°C の加温ではそれぞれ 84% および 88% と著しく増加した。加温後 7 日目になると、41~44°C のいずれの加温群においても壊死面積は 10% 以下であり、無処置とほぼ同様の低値に戻つた。一方、45°C の加温群のみは、なお全体の 65% が壊死を示した。44°C, 3 日目の 84% および 45°C, 3, 7 日目の 88%, 65% の壊死面積の値は無処置に比べて著明な有意差 ($p < 0.001$) を示した。

以上をまとめると、43°C 以下の加温の場合、壊死面積がもっとも増加する時期は加温後 2 日目であったが、それでも 22% と値は低い。44°C 以上の加温では、3 日、あるいはそれ以降に認められ、その面積は 84~88% と広範な壊死も認められた (3 日目)。しかし、7 日目には腫瘍の再増殖がみられ、壊死面積は 10% (44°C) ~ 60% (45°C) に減少した。

4. 温熱による腫瘍の中心部、辺縁部および血管周囲の組織変化

腫瘍の中心部、辺縁部、血管周囲の各部位における加温温度別の組織変化を下里分類 (Table 1) に従い評価し、その結果を Fig. 8 に示した。加温後 1 日目の組織変化は腫瘍の中心部で強く、その程度は温度の上昇とともに強くなったが、辺縁部および血管周囲部では組織変性に乏しく、44°C 以上の加温のみで Grade I, すなわち軽度の細胞変性がみられるのみであった。処置後 2 日目の変化のうち、中心部および辺縁部の組織変化は 1 日目とほぼ同程度であったが、血管周囲部の変化は 1 日目より強く、44, 45°C の加温でそれぞれ Grade IIa, III の変性に陥つていた。3 日目になると、43°C 以下の加温では、中心部に Grade IIa の変性

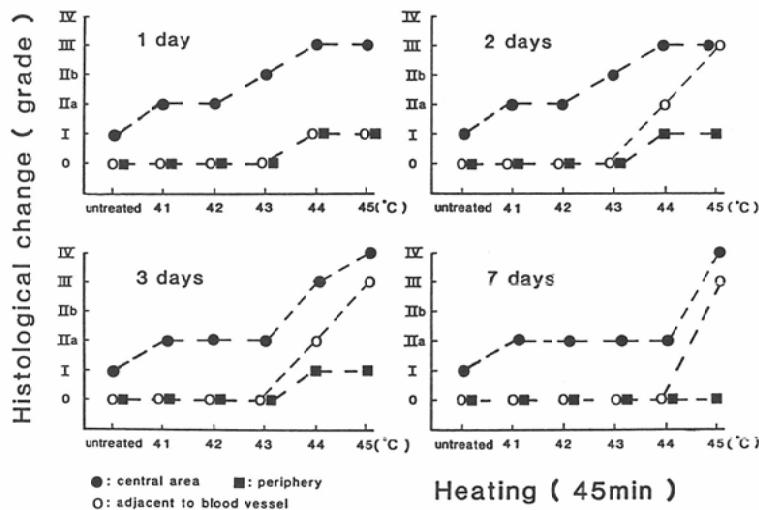


Fig. 8 Histopathological changes after heating in the center and periphery of the tumor, and the tumor tissue surrounded by blood vessels. The estimation was made according to Shimosato's grading system 12).

を残すのみであった。一方、44, 45°Cの加温では辺縁部および血管周囲部の変化は2日目と同程度であり、また中心部ではGrade III, IVという強い変化が認められた。加温後7日目の組織変化は、45°Cの加温群においてのみ血管周囲および中心部

にGrade III, IVの強い変性を認めたが、44°C以下の加温では明らかな組織変化を認めなかった。

すなわち、温熱による腫瘍の組織学的变化は腫瘍内の部位によって大きく異なり、辺縁部、血管周囲部、中心部の順に変化が著明であった。

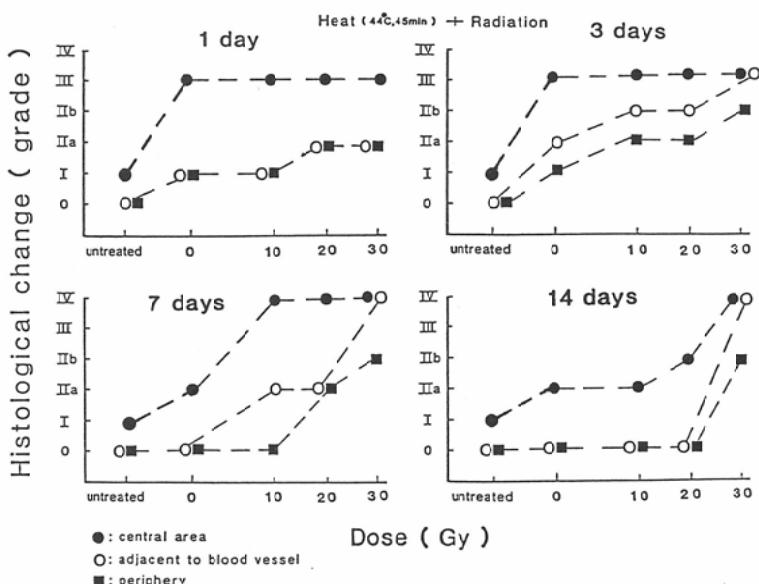


Fig. 9 Histopathological changes after heat (44°C, 45min) plus radiation in the center and periphery of the tumor, and the tumor tissue surrounded by blood vessels.

5. 温熱併用放射線による腫瘍の各部位の組織変化

腫瘍の中心、辺縁、血管周囲という3つの異なる部位において温熱併用放射線による組織変化を、前項と同様に下里分類に従い評価し、その結果をFig. 9に示した。加温単独（加温群）及び温熱と放射線の併用（放射線併用群）処置後3日目までの組織変化は腫瘍の中心部で強く、その程度はいずれの処置においてもGrade IIIの変性に陥っていた。しかし、辺縁部および血管周囲部では組織変化に乏しく、1日目の変化的程度はGrade IIaの軽度の変性しか認められなかった。3日目の変化的程度は加温群よりも放射線併用群で大きく、また線量が多い程著明であった。7日目になると、加温群では中心部でIIaの変性をみる以外には明らかな組織変化を認めなかった。一方、放射線併用群では、組織変化の程度は辺縁部、血管周囲部、中心部の順に著明となり、また照射線量の増加とともに強くなった。特に、30Gyの併用群では中心部および血管周囲部では、いずれもGrade IVと壞死に陥っていた。処置後14日目の組織変化をみると、30Gyの併用群では辺縁部がGrade IIbの変化にすぎなかったが、中心部、血管周囲部ではGrade IVの強い変性を示した。しかし、20Gy以下の放射線併用群では無処置の場合とほぼ同様であった。

6. 腫瘍辺縁部の生存細胞層の最大厚さの変化

処置後腫瘍辺縁部に残存する生存細胞層の最大厚さを経時に検討し、その結果をFig. 10に示した。最大厚さは処置後1日目では加温群と放射線併用群の間に有意な差異を認めなかった。しかし、3日目になると、加温群では著明に増大し、 $1,067 \pm 525 \mu\text{m}$ (mean \pm SE) に達したが、一方、放射線併用各群においてはなお $195 \sim 344 \mu\text{m}$ と低値を示した。処置後7日目になると、加温群ではほぼ腫瘍の半径に匹敵するような厚さ $3,360 \pm 388 \mu\text{m}$ (mean \pm SE) と著しく増加したのに対して、放射線併用群では、10Gyの併用で $1,056 \pm 763 \mu\text{m}$ に増加したのみであり、20および30Gyの併用ではそれぞれ 380 ± 283 , $118 \pm 81 \mu\text{m}$ とほとんど再増殖が認められなかった。14日目になると、加温群

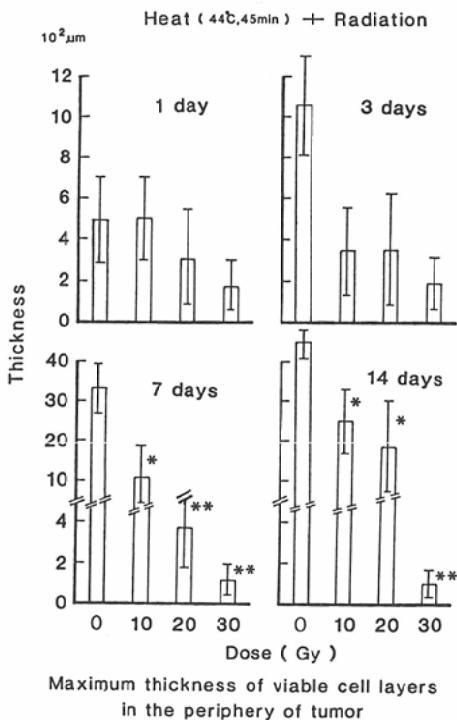


Fig. 10 The variation of maximum thickness of viable cell layers in the periphery of tumor after heat (44°C , 45min) plus radiation. Bars and symbols represent standard errors of the mean and significant difference between heat alone and heat plus radiation groups, respectively. *: $p < 0.05$ **: $p < 0.001$

および20Gy以下の併用群では著明に増加したが、30Gyの併用群のみは、なお $95 \pm 84 \mu\text{m}$ の低値を維持していた。処置後7および14日目の腫瘍辺縁部の最大厚さの値については、放射線併用群と加温群の間にいずれも有意差 ($p < 0.05$, $p < 0.001$) が認められた。

温熱と放射線併用による腫瘍の組織変化をまとめると、組織変化は加温群よりも大きく、変性的程度は併用した放射線線量の増加とともに強くなった。また、加温群では制御の困難な腫瘍辺縁部の生存細胞に対して、放射線を併用することによって著明な抑制効果を示し、その効果は放射線線量が大きい程著明であった。

IV. 考 案

in vitro および *in vivo* の多数の実験結果から、温熱処置による細胞の致死効果は 43°C 以上で著明

に上昇し、熱による殺細胞効果の変曲点（breaking point）が、42~43°Cの間にあることが指摘されている⁶⁾¹³⁾。一方、C3H/Heマウス移植腫瘍の加温後の組織変化を検討した本研究では、腫瘍内に著明な組織壊死（80%以上）をひきおこすのに必要な温度は44°C以上であった。臨床において加温単独治療を行った Storm ら¹⁴⁾の報告でも45°Cの加温によって、70~100%の壊死を生じることが示されている。これらの結果から考えると、温熱処置後、組織内に生じる壊死を指標とした場合には、breaking point は44°C前後と考えられる。また、腫瘍組織内に著明な出血および血管の破裂が生じるのは44~45°Cの温熱処置であることが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの報告から考えると、大量に生じる壊死（80%以上）の成因としては血管の損傷が主たるものと思われる。

温熱による組織変化が腫瘍内の部位によって大きく異なり、変性の程度が腫瘍の辺縁部よりも腫瘍の中心部で強いことはすでに報告されている¹⁷⁾。それによると加温処置時の腫瘍内の温度差が1.0~1.7°Cと大きく、これが組織変化が部位によって異なる主たる原因であるとしている。本研究では腫瘍をほぼ均一に加温した（0.2°C以内の差）にもかかわらず部位による組織変化の差が同様に認められた。従って、その原因としては腫瘍内の温度差以外の要因が考えられるが、血流、pHという組織内の微小環境因子が以下の理由から最も影響を与えていていると考えられる。すなわち、腫瘍中心部は辺縁部、血管周囲部に比べて血流が乏しく、pHが低い上に、加温処置によりその傾向がより著しくなることが報告されている^{18)~22)}。一方、pHの低下は細胞の熱感受性を高めることが明らかにされており²³⁾、また、血流による冷却によって血管のごく近傍では温度勾配が生じることが当然予想される。これらの生体側の因子が腫瘍の部位によって温熱効果の差を示す主たる原因と考えられている。

本研究では、腫瘍の辺縁部よりも血管周囲部の腫瘍細胞が温熱の損傷を受け易いことが示された。これは、加温後の血管拡張、破裂などの変化が両部位で異なり、腫瘍辺縁部の血管損傷がより

軽度であることから、血管の脆弱性の差がその原因の1つではないかと考えられる。

腫瘍に対する温熱効果の経時的变化については、特に加温後12時間までの早期に組織変化が生じることをすでに報告した¹⁰⁾。本研究にて、腫瘍辺縁部、あるいは血管周囲部を中心とした癌細胞の再増殖が急速に生じ、44°C以下の加温では処置後7日目にはほぼ元の状態となることが明らかになった。加温後早期に組織変性がおこるだけでなく、再増殖も早期に生じることは放射線照射と異なる温熱処置の1つの特徴と思われる。加温単独処置では血管周囲および腫瘍辺縁部に腫瘍細胞が残存しやすい。これらの生存細胞が容易に再増殖を来すことが加温単独処置では腫瘍の治癒に導きえない主たる原因であろう¹⁷⁾²⁴⁾。本研究で示したように、血管周囲および腫瘍辺縁部の癌細胞の変性程度は加温単独よりも温熱と放射線の併用で大きく、その程度は併用した放射線線量の増加にしたがって著明であった。腫瘍辺縁部では周囲の正常組織から支配を受ける血流に富んだ血管が多く存在するので、細胞の栄養や酸素状態が良好であると考えられる。したがって、このような部位には放射線治療効果が十分に期待できよう²⁵⁾。放射線併用温熱処置群において認められた腫瘍辺縁や血管周囲の腫瘍細胞の変性は、主に放射線による効果と考えるのが妥当であろう。他に考えられる放射線と温熱の併用効果の機序については、細胞周期依存性の差²⁶⁾、温熱による放射線損傷の回復抑制²⁷⁾などが挙げられている。また、処置後の細胞の形態学的変化が温熱と放射線では異なることから¹⁰⁾、両者の殺細胞効果の機序が異なることも関与しているものと思われる。

V. まとめ

C3H/Heマウス移植腫瘍に対して温熱と放射線の処置を行い、各処置後の組織学的変化を経時的、定量的に検討した。

1. 温熱処置の特徴的な病理組織学的変化は血管拡張、出血、破壊された腫瘍の細胞核の凝集、広範囲の壊死などであった。

2. 肿瘍内に占める壊死巣の面積の割合は43°C以下の加温で15~22%にすぎないのに対して、44,

45°Cの加温になると、各々84, 88%となり、44°C以上の加温で著明であった。

3) 温熱による組織変化は腫瘍内の部位によって大きく異なり、変性の程度は辺縁部、血管周囲部、中心部の順に強くなった。この原因としては、上記3つの部位における血流、pHなどの環境因子の違い、血管の脆弱性の差によると考えられる。

4) 温熱処置による組織変化は早期（処置直後）に生じたが、一方、腫瘍辺縁部、血管周囲部を中心とする腫瘍細胞の再増殖も早期に出現した。

5) 温熱と放射線による腫瘍の組織変性の程度は温熱単独よりも両者併用で大きく、また、温熱単独では制御の困難な腫瘍辺縁部の生存細胞に対して、両者の併用は著明な抑制効果を示した。その効果は放射線線量の増加とともに著明になった。

本研究を行うにあたり、マウスの提供および実験の協力を戴きました京都大学医学部附属動物センターの鈴鹿守氏および附属病院放射線部の湯川豊氏に謝意を表します。

本研究の一部は文部省科学研究費がん特別研究I(60010035, 60010040)および厚生省がん研究助成金(59-5)の援助を受けた。

文 献

- 1) Hall EJ: Hyperthermia. In "Radiobiology for the Radiologist", Chapter 16: 323-348, Harper and Row, Hagerstown, Md, 1978
- 2) 菅原 努, 阿部光幸編著: ハイバーサーミア〈癌治療の新しい方法〉マグロス、東京, 1984
- 3) Abe M, Hiraoka M: Review: Localized hyperthermia and radiation in cancer therapy. Int J Radiat Biol 47: 347-359, 1985
- 4) 高橋正治, 平岡真寛, 徐 志堅, 他: 放射線とRF誘電加温併用療法の臨床的研究, 日癌治会誌, 19: 2103-2112, 1984
- 5) Hiraoka M, Jo S, Dodo Y, et al: Clinical results of RF hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. Cancer 54: 2898-2904, 1984
- 6) Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, et al: Cellular responses to combination of hyperthermia and radiation. Radiology 123: 463-474, 1977
- 7) Suit HD: Hyperthermic effects on animal tissues. Radiology 123: 483-487, 1977
- 8) Overgaard J: Histopathologic effects of hyperthermia. In "Hyperthermia in Cancer Therapy", Chapter 7, 163-185, GK Hall, Medi-
- cal Publishers, Boston, 1983
- 9) Fajardo LF, Egbert B, Marmor J, et al: Effects of hyperthermia in a malignant tumor. Cancer 45: 613-623, 1980
- 10) 徐 志堅, 高橋正治, 平岡真寛, 他: 放射線と加温によるマウス移植腫瘍細胞の形態学的変化, 日医放会誌, 46: 492-499, 1986
- 11) Nishidai T, Abe M, Revesz L: Time dependence of response of transplanted mouse mammary tumors to single or split radiation doses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 1351-1356, 1983
- 12) Shimosato Y, Oboshi S, Baba K: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jap J Clin Oncol 1: 19-35, 1971
- 13) Field SB, Morris CC: The relationship between heating time and temperature: Its relevance to clinical hyperthermia. Radiotherapy and Oncology 1: 179-186, 1983
- 14) Storm FK, Harrison WH, Elliott RS, et al: Hyperthermic therapy for human neoplasms: Thermal dath time. Cancer 46: 1849-1854, 1980
- 15) Emami B, Nussbaum G, Hahn N, et al: Histopathological study on the effects of hyperthermia on microvasculature. Int J Radiat oncl Biol Phys 7: 343-348, 1981
- 16) Eddy HA: Alterations in tumor microvasculature during hyperthermia. Radiology 137: 515-521, 1980
- 17) Hill SA, Denekamp J: Histology as a method for determining thermal gradients in heated tumours. Brit J Radiol 55: 651-656, 1982
- 18) Song CW: Effect of hyperthermia on vasclar functions of normal tissues and experimental tumors. J Natl Cancer Inst 60: 711-713, 1978
- 19) Rappaport DS, Song CW: Blood flow and intravascular volume of mammary adenocarcinoma 13726A and normal tissues of rat during and following hyperthermia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 539-547, 1983
- 20) Bicher HI, Hetzel FW, Sandhu TS, et al: Effects of hyperthermia on normal and tumor microenvironment. Radiology 137: 523-530, 1980
- 21) Song CW, Kang MS, Rhee JG, et al: The effects of hyperthermia on vascular function, pH, and cell survival. Radiology 137: 795-803, 1980
- 22) Tanaka Y, Hasegawa T, Murata T, et al: Effects of hyperthermia combined with radia-

- tion on normal and tumor microcirculation. In "Fundamentals of Cancer Therapy by Hyperthermia, Radiation and Chemicals, 95-109, Kano E, Mag Bros Inc, Tokyo, 1983
- 23) Gerweck LE, Jennings M, Richards B: Influence of pH on the response of cells to single and split doses of hyperthermia. *Cancer Res* 40: 4019-4024, 1980
- 24) Jo S, Hiraoka M, Yukawa Y, et al: Histopathologic study on the effects of heat exposure on a transplantable mammary carcinoma of mice. In "Proceeding of the Sixth Annual Meeting of Hyperthermia Group of Japan", 21-22, Matsuda T, Kikuchi M, 1984
- 25) Gerweck LE, Gillette EL, Dewey WC: Killing of chinese hamster cells in vitro by heating under hypoxic or aerobic conditions. *Eur J Cancer* 10: 691-693, 1974
- 26) Westra A, Dewey WC: Variation in sensitivity to heat shock during the cell-cycle of chinese hamster cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 19: 467-477, 1971
- 27) Li GC, Evans R, Hahn GH: Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. *Radiat Res* 67: 491-501, 1976