



Title	下腿部移植Lewis肺癌における温熱と放射線併用療法の腫瘍成長と肺転移に及ぼす影響
Author(s)	大泉, 幸雄; 前沢, 博; 母里, 知之
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(4), p. 468-476
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18287
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

下腿部移植 Lewis 肺癌における温熱と放射線併用療法の 腫瘍成長と肺転移に及ぼす影響

東海大学医学部放射線科学教室

大泉 幸雄 前沢 博 母里 知之

（昭和63年6月28日受付）

（昭和63年10月17日最終原稿受付）

Influence of Local Hyperthermia Combined with Radiation on Tumor Growth and Lung Metastases of Transplantable Lewis Lung Carcinoma Growing in Hind Legs

Yukio Ohizumi, Hiroshi Maezawa and Tomoyuki Mori

Department of Radiation Oncology, Tokai University School of Medicine

Research Code No. : 407.3

Key Words : Hyperthermia, Radiation, Metastasis,
Tumor growth, Lewis lung carcinoma

The influence of combination of local hyperthermia and radiation on tumor growth and metastases was studied using Lewis lung carcinoma. Tumors growing intramuscularly in the right hind legs of C57BL/6 mice were irradiated at 10 Gy of radiation dose and immersed in a water bath. Time and number of development of metastases were determined according to size and number of lung colonies at 19 days after tumor implantation.

Local hyperthermia at 42.8, 43.3 or 43.5°C for 30 min immediately after or before irradiation enhanced the growth delay of tumor with irradiation or with hyperthermia alone. Development of metastases several days after heating was also inhibited by the combination of heating and irradiation. These effects were diminished with hyperthermia applied 3 hr or more after irradiation. Promotion of metastases around the time of heating by severe hyperthermia with above 43.3°C alone was not inhibited by combination with radiation, regardless of their sequence. Radiation had no effect on the number of metastases developed by the heating. However, irradiation 48 hr or more before severe heating reduced the number of metastases developed by the heating.

はじめに

局所温熱が転移を抑制するという報告が多いが^{1)~4)}、ある条件で促進的に働く場合もある^{5)~7)}。特に、根治的でない温熱の場合に促進があるといわれている⁵⁾。また、転移の抑制は、温熱によって増強される免疫力によるともいわれる⁶⁾。しかし、臨床の場では、根治的温熱は殆ど不可能であり、免疫能が低下している場合が多く、温熱による転

移促進の危惧がもたれる。放射線照射の場合の転移促進の有無についても、決して明白にはわかっていない⁸⁾⁹⁾。これら二つの治療法の組み合せが転移にどう影響するかの報告は数少ない^{10)~13)}。また、その結論は転移の促進¹⁰⁾¹¹⁾、抑制¹²⁾、不变¹⁰⁾¹³⁾と実験条件でさまざまである。

我々は、Lewis 肺癌で43.1°C以上の局所温熱が温熱処理時付近で転移発生を増加させることを報

告した⁷⁾。今回は、転移の亢進がない43.1°C未満の温熱と転移の亢進がある43.1°C以上の温熱条件下の各々について、転移促進のないとされる放射線照射⁹⁾を併用した場合の、転移発生と原発巣の大きさに及ぼす影響を調べた。

材料及び方法

1) 実験動物と腫瘍

5週齢の雄のC57BL/6マウス（日本チャールズ・リバー、厚木）を用いた。8~10匹毎をケージに入れ、クリーンラックにて飼育した。腫瘍はマウスの側腹部皮下に継代されているLewis肺癌を無菌的に取り出して用いた。壞死部を除き、洗浄後生食中でハサミにて細切し、浮遊細胞を得た。1~3×10⁵個/50μlの細胞をマウスの右下腿部筋肉内に移植した。細胞の生存率はトリパンブルー染色法で30~40%であった。移植後4~5日目に腫瘍は測定可能な大きさとなり、以後週に2~3回腫瘍径を測定した。腫瘍容積は橢円体と仮定し、 $3.14/6 \times (\text{長径}) \times (\text{短径}) \times (\text{厚さ})$ とした。照射あるいは温熱の実験開始は腫瘍容積が100~300mm³に達した時期（移植後7~10日目）とした。

2) 放射線照射方法

マウスの固定は、二つの穴を開けたプラスチック製の20ml注射筒にマウスを入れ、その容器の穴より右下肢と尾をそれぞれ引出して、クリップとテープで固定した。固定具は10個並べられ、一度に照射できる。また、実験は全て無麻酔で行った。放射線照射は⁶⁰Co遠隔治療装置（Theratron 780、カナダ）を用いた。線源一腫瘍中心間距離を80cmとし、線量率は約60cGy/minである。線量は隔月に、イオン電離箱（AE-131DW、応用技研、東京）にて校正を行っている。照射野は、固定された10匹のマウスの右下肢を含んだ13cm×35cmとした。照射野の輪郭を鮮銳にし、マウスの体幹部への被爆を減るために、マウスの腹壁側の照射絞りには、トリマーを装着した。右下肢は0.5cmのアクリルのボーラスを置いて一門照射した。線量は全て10Gyとした。

3) 温熱方法

放射線照射時と同じ固定法にて右下肢を温浴加

温した。恒温水槽はThermominder（太陽科学機器、東京）を用いて温度を±0.1°Cに保った。マウスの湯気の吸入と全身温の上昇をさけるため扇風機で送風した。温度測定は銅-コンスタンタンサーモカップル（IT-18、Baily社、N.J., USA）を用い、加温中に数匹のマウスの腫瘍内及び腸内の温度をモニターした。腫瘍温度は温熱後約3分で温水より0.1°C低い温度に達し、以後一定であった。腸内の温度は肛門より2~3cmの位置で測定した。本実験の腫瘍内最大温43.5°Cの局所温熱処理の時、腸内温は10分前後で最大値40.5±0.39°Cとなったが、以後は低下する傾向にあった。温熱温度は、43.1°C未満群として42.8°Cを、43.1°C以上群として43.3及び43.5°Cとし、温熱時間は全て30分間とした。

4) 温熱・放射線の効果判定

腫瘍の成長に及ぼす効果は、各群の腫瘍の成長曲線から、ほぼ安定した増殖期であり、あまり腫瘍容積の大きくない500mm³あるいは1cm³のところでの対照群に対する処置群の成長遅延日数で表した。有意差検定は対照群がほぼ1cm³である時点での腫瘍を基準としてt検定で比較した。

転移発生の評価法については、すでに詳しく報告してあるが¹⁴⁾簡単に述べると、移植後19日目に解剖し、肺表面にできたコロニーの大きさから、転移発生時期を推定し、肺表面の総コロニー数を転移発生数とし、転移発生曲線を求めた。処理による転移発生に及ぼす効果は、処理日での転移をグラフから読み、対照群との比を用いて表した。有意差検定には、処理日において観察値がない場合もあり、転移発生時期の誤差も含まれるため、推定日が処理前後1日以内のものを処理日として観察転移数をt検定した。

なお、非温熱処置群と37°C温熱処置群での腫瘍の成長は各々1,249±261mm³対1,152±309、及び転移数は、77.7±34.3対85.2±47.2と、全く差を認めなかったので、実験によっては非温熱処置群を省略した。

結語

1) 原発巣の成長遅延効果

a) 温熱単独及び照射直後の温熱処置

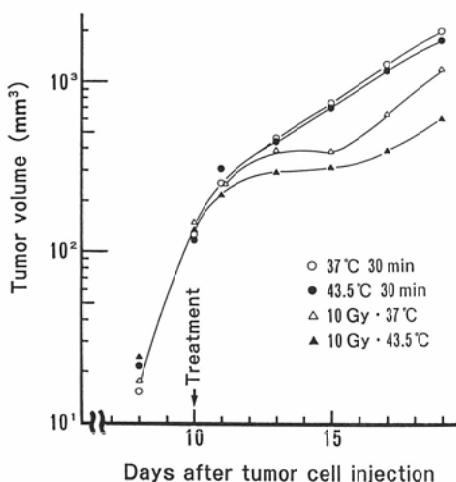


Fig. 1 Tumor growth following irradiation, hyperthermia and combination of them. Hyperthermia was applied immediately after irradiation. Each point represents the mean volume of the primary tumors in 7 mice. (Experiment 1)

Fig. 1 は、37.0°C 30分温熱処置対照、43.5°C 30分温熱処置単独、及び照射直後37.0°Cあるいは43.5°Cの温熱を併用した場合の、原発巣の成長曲線を示す。この実験（実験1）は、腫瘍の移植から測定可能になるまでの潜伏日数が他の実験より約3日延長している。これは、移植時の生残細胞数が少なかったためと思われる。しかし、成長曲線は他の実験と著しい差は認めない。Fig. 1で腫瘍が移植日より500mm³に達するまでの成長遅延日数をみると、43.5°C温熱単独群は37.0°Cの対照群に比べ0.2日と僅かであった。しかし、10Gyの照射直後に43.5°Cの温熱を加えると、照射後37.0°Cの場合よりさらに2.0日の成長遅延となり、両者の併用による効果の増強がみられた（p<0.05）。

42.8°Cあるいは43.3°Cでも同様の増強効果を認めた（Table 1）。つまり、43.1°C未満でも以上でも、放射線の併用による増強作用があった。

b) 照射後の経時的温熱処置

Fig. 2 は10Gy 照射後経時に42.8°Cの温熱処置を行ったときの成長曲線を示す。3時間以降の温熱処置は照射直後の温熱処置時にみられた成長抑制の増強効果はなくなり、照射直後37.0°Cの場

Table 1 Growth delay by hyperthermia and/or radiation.

Treatment	Growth delay (days)			
	Exp 1	2	3	4
37.0°C	—	—	—	—
43.0				0.1
43.3			0.0	
43.5	0.2			
10Gy 37.0°C	2.8	3.0		
42.8		4.9*		
43.3		6.2*	6.7	
43.5	4.8**			

* : 10Gy+37.0°C vs. 10Gy+hyperthermia, p<0.01.

** : 10Gy+37.0°C vs. 10Gy+hyperthermia, p<0.05.

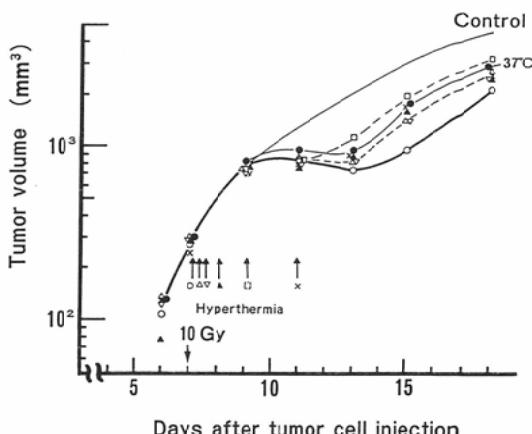


Fig. 2 Tumor growth following irradiation and hyperthermia applied with various intervals. Hyperthermia at 42.8°C for 30 min was applied immediately (○), 3hr (△), 8hr (▽), 24hr (▲), 48hr (□), or 96hr (×) after irradiation. (●)=37°C for 30min immediately after irradiation. Each point represents the mean volume of the primary tumor in 5~7mice. (Experiment 2)

合とほぼ一致した。t検定をすると、照射直後42.8°C温熱と3時間後の温熱処置とでp<0.2、24時間以降の温熱処置でp<0.05で差を認めた（Table 2）。

43.3°Cでも、成長曲線としてはデータとして示していないが、ほぼ同様であった（Table 2）。つまり、43.1°C未満でも以上でも、照射後3時間以降に温熱処置をすれば、照射直後の温熱処置にみ

Table 2 Growth delay by hyperthermia applied with various intervals after 10 Gy of irradiation.

℃	Growth delay (days)					
	t=0	3	8	24	48	96
42.8	4.9	3.6*	2.8*	3.0**	2.3**	3.7**
43.3	7.0	5.3*	6.3**	5.2*	4.9**	5.1*

* : $p < 0.2$, between hyperthermia immediately (0) after irradiation and hyperthermia with various intervals after irradiation.

** : $p < 0.05$, same as above.

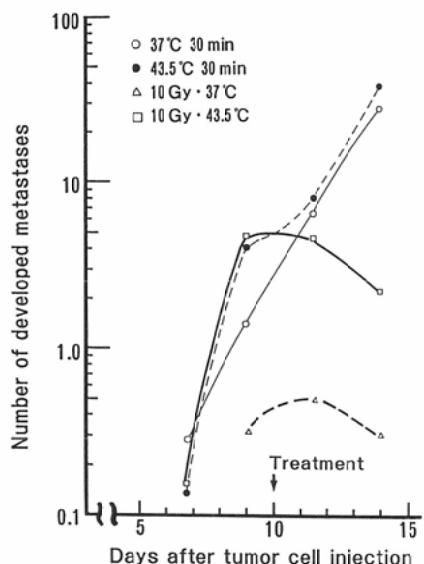


Fig. 3 Development of metastases by hyperthermia combined with or without irradiation. Hyperthermia was applied immediately after irradiation. The days of development of metastases were estimated according to the size of the colonies at autopsy¹⁴⁾. Each point represents the mean number of metastases in 7 mice. (Experiment 1)

られた成長抑制への増強作用は無くなってしまった。

2) 転移発生への効果

a) 照射直後の温熱処置

Fig. 3 は、種々の処理における肺転移発生曲線を示す。43.5°C 30分の温熱単独では、37.0°Cの対照群に比べ、温熱時付近で転移発生が増加した

Table 3 Metastatic number developed by hyperthermia and/or radiation.

Treatment	Metastatic number ± SD developed by heating (Ratio of metastatic number*)				
	Exp 1	2	3	4	
37.0°C	1.40 ± 2.15 (1.0)	2.29 ± 1.50 (1.0)	3.00 ± 2.24 (1.0)	14.3 ± 12.7 (1.0)	
43.0				10.3 ± 8.03 (0.72)	
43.3				5.40 ± 1.14 (1.80) ^{*1}	
43.5		4.10 ± 6.26 (2.93) ^{*2}			
10Gy	37.0°C	0.33 ± 0.82 (0.24) ^{*3}	3.14 ± 4.41 (1.37) ^{*3}		
42.8			1.67 ± 2.47 (0.73)		
43.3			5.71 ± 5.28 (2.49)	5.00 ± 4.60 (1.67)	
43.5		4.50 ± 4.14 (3.21) ^{*4}			

* : Ratio = (metastatic number by heating) / (metastatic number at 37°C)

^{*1} : 37.0°C vs. 43.3°C, $p < 0.1$.

^{*2} : 37.0°C vs. 43.5°C, $p < 0.05$.

^{*3} : 37.0°C vs. 10Gy + 37.0°C, $p > 0.2$.

^{*4} : 10Gy + 37.0°C vs. 10Gy + hyperthermia, $p < 0.001$.

($p < 0.05$)。照射直後37.0°Cでは、処理時付近での転移発生は抑制されているように見えるが、ばらつきが大きく、非照射群と $p > 0.2$ で有意差はなかった (Table 3)。しかし、照射後においては著しい抑制を受けた。一方、照射直後43.5°Cの温熱を行った場合には、処理日付近の転移は、温熱単独時と同様に促進され ($p < 0.05$)、照射の影響はみられなかった。しかし、処理より数日後には、照射による転移発生の抑制がみられた（照射後4日目で非照射と $p < 0.001$ ）。

Fig. 4 は、照射直後43.3°Cと42.8°Cにおける転移発生を比較したものである。照射直後43.3°Cでは、Fig. 3 の43.5°Cと同じように温熱処理日付近で転移促進傾向があり ($p < 0.1$)、処理後数日では抑制された。一方、照射直後42.8°Cでは、処理日での転移促進もなく、処理後の転移も照射直後37.0°Cよりも抑制された ($p < 0.05$)。そして、照射直後43.3°Cと42.8°Cの間で、全期間を通じて p は0.05前後で差が認められた。照射直後37.0°Cでの処理日付近の転移は、37°C対照群と $p < 0.6$ で差はなかった。

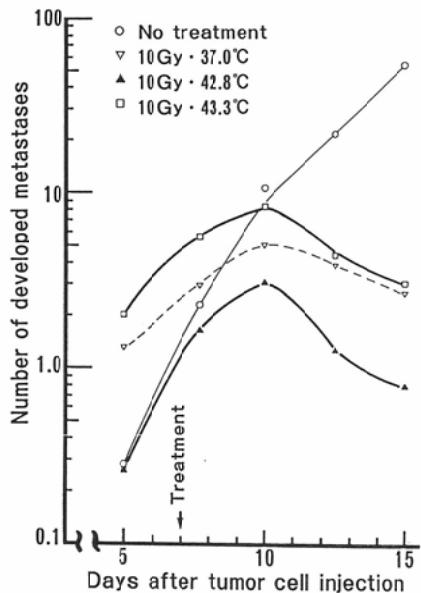


Fig. 4 Development of metastases by hyperthermia immediately after 10Gy of irradiation. The days of development of metastases were estimated according to the size of the colonies at autopsy¹⁴⁾. Each point represents the mean number of metastases in 5~7 mice. (Experiment 2)

Table 3 には、種々の処理における、処理時付近で観察された転移発生数とグラフから読んだ処理日での転移発生を37.0°Cを対照として比で表してある。温熱単独時の温熱処理における転移発生は、43.0°Cの場合に促進はなかったが、43.3°Cおよび43.5°Cで転移促進がみられた。この結果は、43.1°C未満では転移の促進はないが、43.1°C以上では温熱処理時に転移発生の促進がみられた以前の報告⁷⁾とも一致した。

放射線照射直後37.0°Cの場合、処理日付近での転移に不一致があったが、有意差はなかった (Table 3)。また、同じ実験法での既報告⁹⁾でも、10Gy 照射単独時の転移促進は認められていない。

放射線照射直後の温熱処置の場合、43.1°C未満では処理時の転移発生の促進はなかった。43.1°C以上では処理時付近の転移発生は、温熱単独と同様にみられ、放射線の影響はなかった。

b) 温熱直後照射

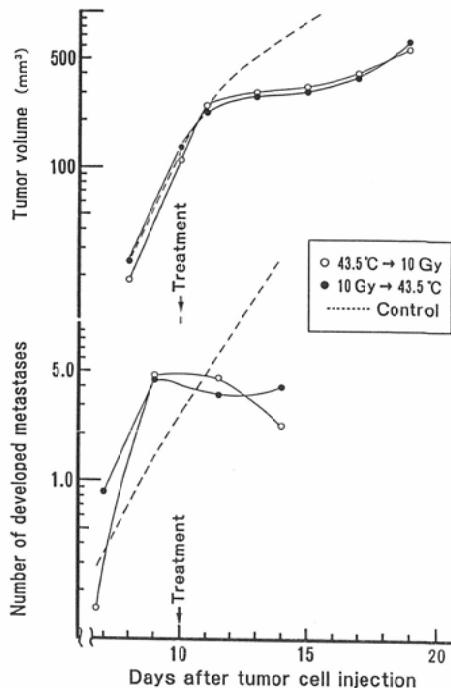


Fig. 5 Tumor growth and development of metastases by hyperthermia immediately after or before irradiation. The days of development of metastases were estimated according to the size of the colonies at autopsy¹⁴⁾. Each point represents the mean volume of the primary tumor and the mean number of metastases in 6~7 mice. (Experiment 1)

Fig. 5 は、43.5°C温熱処理直後あるいは直前照射時の、原発巣の成長及び転移の発生を示す。照射直後温熱及び直前温熱処理の間には腫瘍の成長及び転移の発生に差がなかった。

c) 照射後経時の温熱

Fig. 6 は、照射後経時の42.8°C温熱処理時の転移発生曲線を示す。照射3時間以降の温熱処理では、もはや温熱の併用効果はなくなり、全期間を通じて照射後37°Cの場合と差がなくなった。但し、照射後8時間及び96時間後の温熱処理は、温熱処理日及び照射後8日目（原発巣の再増殖時期）に転移発生の抑制効果が高い傾向にあった。

Fig. 7 は、43.3°C温熱処理時の転移発生曲線を示す。照射直後の温熱処置にみられた処理時付近の転移促進は(Fig. 4, 7)，照射48時間以降の温熱

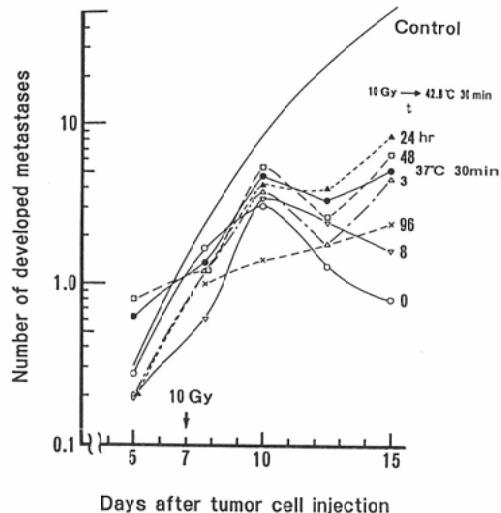


Fig. 6 Development of metastases following irradiation and hyperthermia at 42.8°C for 30min applied with various intervals. The days of development of metastases were estimated according to the size of the colonies at autopsy¹⁴⁾. Each point represents the mean number of metastases in 5~7 mice. (Experiment 2)

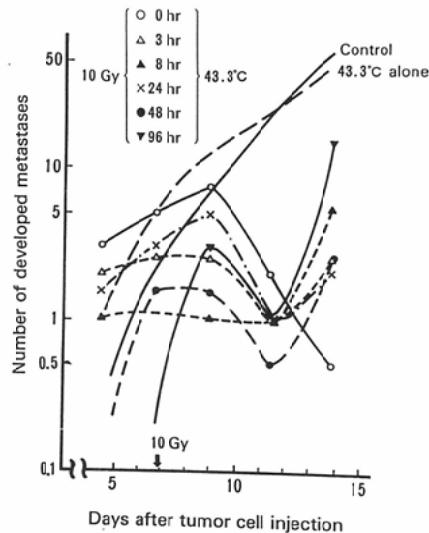


Fig. 7 Development of metastases following irradiation and hyperthermia applied with various intervals. The days of development of metastases were estimated according to the size of the colonies at autopsy¹⁴⁾. Each point represents the median number of metastases in 5~6 mice. (Experiment 3)

処理でみられなくなり、むしろ抑制傾向にあった。有意差検定では、照射直後の温熱処置群と照射48時間あるいは96時間後の温熱処置群で、照射時附近での転移発生は、各々 $p < 0.2$, $p < 0.1$ であった (Table 4)。温熱処理時の転移発生は照射直後温熱群より照射後 8, 48, 96 時間目の温熱処理群に抑制傾向があった。しかし、照射直後の温熱処理時の転移発生と照射後 8 時間, 96 時間後の温熱処理時の転移発生は、ばらつきが大きく p はそれぞれ 0.4 と 0.3 以下であり、有意差は認められなかった。同温度での照射 7 日目（移植後 14 日目、原発巣の再増殖時期）の転移発生は、照射後 8 日目の温熱処置群を除けば、原発巣の成長と同じように照射 3 時間以降の温熱処理で転移発生が再増加した。(照射直後温熱処置群と照射 3 時間及び 48 時間以降の温熱処置群との間で $p < 0.1$)。

Table 4 は、照射直後の温熱処置時にみられた転移発生数を基準にして、照射後の経時の温熱処置時の照射時と温熱処理における転移を比で表してある。42.8°C でも 43.3°C でも、同様の傾向が

Table 4 Ratio of metastatic number by hyperthermia applied with various intervals after 10 Gy of irradiation.

°C	Ratio of metastatic number*						
	t=0	3	8	24	48	96	
at time of radiation	42.8	1.00	0.71	0.39	0.70	0.96	—
	43.3	1.00	0.62	0.25**	0.71	0.38**	0.15**
at time of heating	42.8	1.00	0.70	0.40	0.88	0.93	0.35
	43.3	1.00	0.62	0.27	0.79	0.59	0.53

* : Ratio = (metastatic number by heating) / (metastatic number at 37°C)

** : $p < 0.2$, between hyperthermia immediately (0) after irradiation and hyperthermia with various intervals after irradiation.

みられた。つまり、照射直後にみられた処理時の転移は、照射 3 時間以降に温熱を行うことによって照射時の転移は抑制される傾向にあった。特に、照射後 8 時間と 48 時間以降の温熱処置に転移抑制効果が強かった。また、照射後の温熱処置における転移も、抑制傾向がみられた。

考 案

1) 温熱処置時付近の転移発生について

我々は、Lewis肺癌で腫瘍が転移を起こしやすい時期では、43.1°C以上の局所温熱を行うと、温熱処置時付近で転移発生が増えることを報告し、その原因是血管障害による腫瘍細胞の流出の増加であろうとした⁷⁾。転移発生に影響を及ぼさない条件での放射線照射の併用は、温熱処置直前あるいは直後の併用時にかかわらず、温熱処理時付近の転移発生に影響を与えたかった(Fig. 4)。この原因は、照射によって細胞が将来死に至るうと生存しようとかかわらず、温熱処理時に温熱による細胞の血管内流出の増加のためと考えている。転移発生のためには血中に多数の腫瘍細胞数の増加が必要であり、たとえ死ぬ細胞であろうとそれはあたかも feeder cell のように働き、転移発生を増加させるといわれている¹⁵⁾。

43.5°Cの温熱で処置の最中で起こる転移発生の促進は、温熱処置の48時間以前に照射することにより防ぐことができた。この理由は、1) 照射による生存細胞や死残細胞の減少、2) 照射によるマクロファージ活性などの免疫能の向上、3) 放射線による血管の変化など Tumor bed effect による細胞の血管内移行抑制効果のためと考えている。照射後8時間後の42.8・43.3°C温熱処置に転移抑制効果がみられたが、その理由は判らない。

2) 温熱処置の数日後の転移発生について

温熱処置の直前照射あるいは温熱処置の直後照射の処理後数日以降にみられた転移発生の抑制効果は(Fig. 3, 4, 6, 7)，放射線の効果が主であると考えられる。

照射直後の42.8°C温熱処置の場合には(Fig. 6)，放射線照射単独時よりさらに増強された。しかし、照射後3時間以降の温熱処置では、その増強効果は消失した。これは原発巣への効果と同様に、両者の継続処理による細胞致死効果の増強が、3時間以上の間欠処理では、もはや併用効果も無くなってしまうからと考えられる。

一方、照射直後43°C以上の温熱処理の場合は(Fig. 7)，温熱処理による処理時の転移促進の影響のため、照射後3時間以降の温熱処理群より転

移傾向が少ない。しかし、同時照射による移植部腫瘍への効果が強いため、再増殖による転移の再増加は遅れる結果となる。照射3時間以降(特に48時間以降)の温熱処理の場合は、先行する放射線による転移抑制効果によって、温熱処理による転移促進は少ないと、腫瘍に対する併用効果も少なくなり、腫瘍の再増殖による転移発生の再増加が早く現れると解釈できる。

このように、転移発生の推移を観察するのに本研究の転移評価は優れた方法であると考える。

3) 文献的考察

Muckle ら¹¹⁾は VX2腫瘍に対して 42.9±0.3°C 15~75分(但し、最大温は44°Cに達する)の温熱と10Gyの照射で、原発腫瘍の著しい縮小・治癒にかかわらず、生存期間に有意差はなく全例に転移を報告している。また、Baker ら¹³⁾は、KHT に対し 42.7±0.2°C 60分の超音波による温熱と照射で、原発巣に対して照射0.1時間後の温熱処理で最大の熱増感比を得ている。しかし、熱増感比と転移リスクとの間に不一致を報告し、治療による転移促進があるとしている。Hill ら¹⁰⁾は、42.8°C 60分の温浴と放射線の併用で5種類の腫瘍のうち CA SQ D だけに転移促進がみられたとしている。それも、照射前に温熱を行ったときに促進がある。一方、Hahn ら¹²⁾は、Dunn骨肉腫に対し、比較的穏やかな 42.5±0.1°C 15分の温熱と 2Gy の照射を3~4回行ったときに、転移発生の抑制効果があるとしている。

以上の事から、1. 放射線と温熱の併用は殺細胞効果の面で増感効果がある。2. 肿瘍によっては、43°C近くで60分間の温熱と照射で転移亢進がある。3. 特に放射線と温熱処理が接近した場合、転移促進が起こり易いと言える。我々の結果は、1について是一致するが、2については43°C以上の温熱単独で亢進があって、照射はあまり関与していない。3については、放射線を先行させれば転移抑制がある。2, 3について異なるが、いずれにしても、43°C以上での温熱は、血管への障害も当然高くなり、さらに放射線との近接した併用は放射線単独時に比べ、転移促進の可能性が充分あると思われる。

4) 臨床への示唆

臨床を考える場合、Lewis 肺癌のように非常に転移を来し易い腫瘍で、かつ転移を起こし易い時期に43°C以上の温熱を加えると温熱時に転移促進を起こさせる危険性があるが、温熱数日前にある程度照射しておくことによって温熱による転移促進が予防できるものと考えられる。

まとめ

局所温熱及び放射線併用時における原発巣と肺転移に及ぼす影響を調べた。C57BL/6マウスの右下腿部筋肉内に移植した Lewis 肺癌を用いた。局所温熱は右下腿部を恒温水槽に浸した。原発巣は成長曲線から、肺転移は解剖時の転移の大きさと数から発生時期と発生数を求め、処理による影響を検討した。

1) 43°C以上の温熱単独処理によって肺転移の促進がみられた。

2) 放射線10Gy 照射直後の43°C前後の温熱処置による原発巣の成長遅延は、各々の単独時の効果を増強した。転移は放射線を加えても、温熱単独時の温熱時での転移発生に影響を及ぼさなかった。温熱処理数日後の転移発生は、放射線単独に比べ43°C未満の温熱の併用でより抑制されたが、43°C以上の温熱との併用では余り変わらなかつた。

3) 温熱処置直後での放射線照射は、原発巣の成長及び転移発生に関しても温熱処置直前の照射時と同様であった。

4) 照射後3時間以降の温熱処置により、原発巣の成長抑制の増強効果が消失すると共に、43°C以下では転移発生も抑制増強効果がなくなった。

5) 43.5°C温熱処置の場合にみられた温熱時付近の転移促進は温熱処置48時間以前の放射線10Gy 照射によって抑制された。

以上のことから、強力な温熱と放射線の同時併用は原発巣に最も効果があるが、同時に強力な温熱処置は転移促進の危険性をもち、放射線の同時併用はこれを抑制しない。しかし、温熱処置の前に予め放射線照射によって転移発生を抑制しておけば、温熱処置時の転移は抑えられると考えられる。

本論文の一部は、第4回日本サイバーサーミア学会において発表した。尚、この研究の一部は東海大学医学部奨励金の援助によった。

文献

- 1) Yerushalmi A: Influence on metastatic spread of whole-body or local tumor hyperthermia. *Europ J Cancer* 12: 455-463, 1976
- 2) Urano M, Rice L, Epstein R, et al: Effect of whole-body hyperthermia on cell survival, metastasis frequency, and host immunity in moderately and weakly immunogenic murine tumors. *Cancer Res* 43: 1039-1043, 1983
- 3) Schechter M, Stowe S, Moroson H: Effects of hyperthermia on primary and metastatic tumor growth and host immune response in rats. *Cancer Res* 38: 498-502, 1978
- 4) Wahl A, Brustad T, Mossige J: Effect of hyperthermia alone and in combination with ⁶⁰Co radiation on the growth of B16 melanoma in mice. *Acta Radiol Oncol* 18: 343-356, 1979
- 5) Walker A, McCallum HM, Wheldon TE, et al: Promotion of metastasis of C3H mouse mammary carcinoma by local hyper thermia. *Br J Cancer* 38: 561-563, 1978
- 6) Dickson JA, Ellis HE: The influence of tumor volume and the degree of heating on the response of the solid Yoshida sarcoma to hyperthermia (40-42°C). *Cancer Res* 36: 1188-1195, 1976
- 7) Ohizumi Y, Maezawa H, Mori T: Effect of local hyperthermia on lung metastasis in Lewis lung carcinoma. *Jpn J Hyperthermic Oncol* 4: 199-205, 1988
- 8) 佐藤春郎(訳): 放射線療法と転移, (Baldwin RW, ed: Secondary spread of cancer), 癌の転移と免疫, 68-92, 1980, 講談社, 東京
- 9) Ohizumi Y, Maezawa H, Mori T: Time course of development of metastasis in irradiated Lewis lung carcinoma: Relationship between primary tumor volume and metastasis. *Rad Med* 6: 179-184, 1988
- 10) Hill SA, Denekamp J: Does local tumor heating in mice influence metastatic spread? *Br J Radiology* 55: 444-451, 1982
- 11) Muckle DS, Dickson JA: Hyperthermia (42°C) as an adjuvant to radiotherapy and chemotherapy in the treatment of the allogeneic VX2 carcinoma in the rabbit. *Br J Cancer* 27: 307-315, 1973
- 12) Harn EW, Alfieri AA, Kim JH: The significance of local tumor hyperthermia/Radi-

- ation on the production of disseminated disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5 : 819—823, 1979
- 13) Baker DG, Sager H, Constable NT, et al: Influence of ultrasound induced hyperthermia and X-irradiation on the incidence of metastases from a solid tumor. Invasion Metastasis 4 : 111—124, 1984
- 14) Ohizumi Y, Maezawa H, Mori T: Relationship between primary tumor volume and lung metastasis in Lewis lung carcinoma. (1) Assay for time course of development of metastasis. Tokai J Exp Clin Med 12 : 227—233, 1987
- 15) Revesz L: Effect of lethally damaged tumor cells upon the development of admixed viable cells. J Natl Cancer Inst 20 : 1157—1186, 1958