

原 著

## 進行肺癌および転移性肺腫瘍に対する 体外循環下全身温熱療法の成績

東京女子医科大学 医学部 第一外科学 (主任：新田澄郎教授)

ヤナギダ ヨシコ ヨコヤマ マサヨシ ムラスギ マサヒデ ユアサ ショウヘイ ニッタ スミオ  
柳田 尚子・横山 正義・村杉 雅秀・湯浅 章平・新田 澄郎

(受付 平成12年8月15日)

### The Results of Extracorporeal Whole Body Hyperthermia for the Treatment of Patients with Advanced Lung Cancer and Metastatic Lung Tumor

Yoshiko YANAGIDA, Masayoshi YOKOYAMA, Masahide MURASUGI,  
Shohei YUASA and Sumio NITTA

Department of Surgery I (Director: Prof. Sumio NITTA),  
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Whole body hyperthermia (WBH) has been employed for the treatment of lung cancer and metastatic lung tumor in our hospital since 1981. All of our patients passed away in the period following WBH and a survival period of 50% was found in our study. WBH was carried out in primary 34 cases with Stage IIIB or Stage IV advanced cancer. The patients had an average of 54.7 years of age. In the primary cancer group, there were a total of 24 males and 10 females. In addition, there were 18 cases of metastatic lung tumor, consisting of 10 males and 8 females. The latter group showed an average of 50.1 years of age. In the primary lung cancer group, 50% survival periods were found with the average duration being 12.0 months in non-small lung cancer and 3.0 months in small lung cancer. PR or MR was noted in 17.6% of the primary cancer group. In the metastatic lung tumor group, a 50% survival period was found with the average duration of time being 3.0 months for males while that of females was 11.0 months. From our study we have found that WBH therapy was not effective in decreasing tumor size, but was very useful in reducing pain. Survival periods were found to have been longer in old patients, in non-small cell cancer patients and in relatively active patients.

#### 緒 言

進行癌の進展範囲は広範におよび、臨床的に診断しえない多数の微小転移巣を伴っている場合が多く、その対応のひとつとして、全身温熱療法が用いられている。温熱療法は癌腫の進展範囲、病巣数を問わず対処できる長所を有し、他臓器癌に対しても臨床的に導入されている。温熱療法は加温方法により局所温熱療法と全身温熱療法に分け

られ、また、併用療法の如何により温熱療法単独、温熱併用放射線療法、温熱化学療法の3つに大別される。

1979年、体外循環を応用した血液加温による全身温熱療法 whole body hyperthermia (WBH) が Parks ら<sup>1)</sup>により報告された。

東京女子医科大学病院第一外科では1981～1991年の11年間に体外循環を使用した全身温熱

表1 症例

	原発性肺癌		転移性肺腫瘍	
	症例	年齢(歳)	症例	年齢(歳)
男性	24	56.3 ± 9.6 (41 ~ 76)	10	50.4 ± 11.0 (26 ~ 64)
女性	10	51.1 ± 8.4 (33 ~ 63)	8	49.8 ± 15.3 (28 ~ 67)
合計	34	54.7 ± 9.6	18	50.1 ± 13.1

mean ± SD

表2 原発性肺癌(組織型)

	症例数	50% 生存期間(月)
非小細胞癌	31	12.0
腺癌	22	12.0
扁平上皮癌	6	12.0
大細胞癌	3	5.0
小細胞癌	2	3.0
不明	1	
合計	34	

療法を行ってきたが、この間の原発性および転移性肺腫瘍に対する WBH 療法の治療成績について検討したので報告する。

### 対象と方法

#### 1. 対象

昭和 56 年 (1981 年) から平成 3 年 (1991 年) 9 月までの期間で 2 回以上 WBH を施行した 52 症例を検討対象とした (表 1)。内訳は、原発性肺癌 (原発性) は 34 例で、うち 9 例が Stage IIIB で、他はすべて Stage IV であった。

組織型別では腺癌 22 例、扁平上皮癌 6 例、大細胞癌 3 例、不明 1 例であった (表 2)。転移性肺腫瘍 (転移性) 18 例の原発巣は直腸癌、乳癌がそれぞれ 3 例、腎癌、セミノームがそれぞれ 2 例、子宮癌、卵巣癌、舌癌、胃癌、大腸癌、肝癌、胸膜中皮腫、耳下腺腫が各 1 例であった。

#### 2. 方法

方法は Parks らの原法の改良法を用いた。既に当教室より報告<sup>2)3)</sup>したので、略記する。

Seldinger 法でそれぞれ大腿動脈と静脈に穿刺し大腿動脈より脱血し、熱交換器で 42°C にコントロールする方法で 41~42°C に 3 時間、患者体温を維持したのち、37°C に復温する。加温と同時に熱

表3 WBH 施行回数

	原発性肺癌	転移性肺腫瘍
2 回	12	4
3 回	5	5
4 回以上	17	9
合計	34	18

増感作用のある抗癌剤 (シスプラチン、アドリアマイシン、ニトロソウレア) を静注する。投与量はおおよそ通常使用量の 1/3 すなわちシスプラチン 0.5mg/kg, アドリアマイシン 0.4mg/kg, ニトロソウレア 0.1mg/kg とした。同一患者に、10 日間に 1 回の割合で、原則として 4 回の WBH を行うことを 1 クールとした。施行回数については表 3 に示した。

平成 8 年 (1996 年) 末の調査で、全症例の死亡年月日が確認された。これらの症例について、検討した。

#### 1) 術後近接成績

##### (1) 疼痛軽減効果

肺癌取り扱い規約の副作用記載様式に準じ、0: 疼痛のないもの、1: 耐えることが可能な程度の痛み、2: 鎮痛剤 (非麻薬性) を必要とするもの、3: 麻薬の投与を必要とするもの、の 4 段階に分類し、術前疼痛が 1~3 であった患者で術後 0~2 となった場合を有効とし、治療前後で変化のないものは無効とした。

##### (2) 腫瘍縮小効果

肺癌取り扱い規約に準じて治療効果を X-P, CT により測定した腫瘍の最大径から partial response (PR), minor response (MR), no change (NC), progressive disease (PD) に分けて検討し、本論文では PR, MR を有効とした。

##### 2) 遠隔成績と術後生存期間の関連

組織像、年齢、性別、術前治療の有無、病理病期、治療回数について検討した。

##### 3) 統計学的方法

統計学的に生存率は Kaplan-Meier 法を用いて検討し、有意差は log-rank (Mantel-Cox) test を用いて検討した。

## 結 果

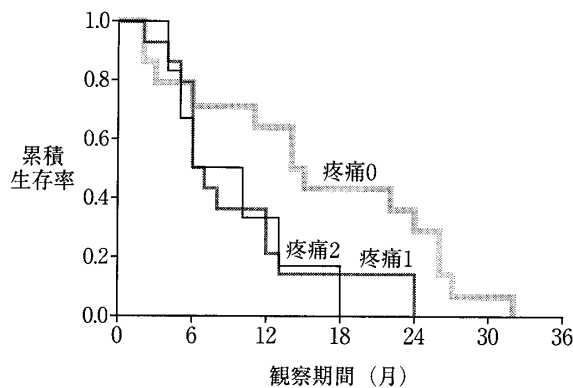


図1 疼痛軽減と生存率

肺癌取り扱い規約の副作用記載形式に準じ、0：疼痛のないもの、1：耐えることが可能な程度の痛み、2：鎮痛剤（非麻薬性）を必要とするもの、と分類する。術後疼痛0となった症例の生存率は疼痛1,2にとどまった症例に比較して良好であった。

表4 WBH治療後の除痛効果

術前	術後除痛効果			
	0	1	2	3
原発性肺癌				
0	4	0	0	0
1	5	0	0	0
2	5	13	5	0
3	0	1	1	0
計	14	14	6	0
転移性肺腫瘍				
0	3	0	0	0
1	0	0	0	0
2	0	12	0	0
3	0	0	3	0
計	3	12	3	0

表5 単変量解析による予後因子の検討(原発性肺癌)

因子	カテゴリー：症例数				p value *
性別	男：24		女：10		0.180
年齢(歳)	< 50：11	51～60：14	61<：9		0.060
組織型**	非小細胞癌：31			小細胞癌：2	0.294
	腺癌：22	扁平上皮癌：6	大細胞癌：3	小細胞癌：2	0.067
疼痛軽減効果***	0：14	1：14	2：6		0.027
腫瘍縮小効果****	PR：4	MR：2	NC：21	PD：6	0.002
WBH施行回数	< 4：17			4 ≤：17	0.003
WBH前治療	有：27			無：7	0.991

\*：有意差検定はLogrank法を使用(p < 0.05)，\*\*：不明症例1例，\*\*\*：0疼痛のないもの、1耐えることが可能な程度の痛み、2鎮痛剤(非麻薬性)を必要とするもの。

\*\*\*\*：不可症例1例

## 1. 疼痛軽減効果

術後疼痛0となった症例の生存率は疼痛1,2にとどまった症例に比較して良好であった(図1)。原発性では疼痛効果を4段階に分類、検討した。術前1で術後0になったものが5例、術前2で術後0になったものが5例、術後1になったものが13例、術前後で疼痛が出現しなかったものは4例、変化のなかったものは術前2から術後2が5例、疼痛が増強したものは認められなかった。転移性では術前2であった12例全例が術後1となり、術前3だった3例が術後2になり、術前後で疼痛が出現しないものは3例であった。

WBH治療後の除痛効果をみると、術前疼痛症状がない症例で術後疼痛が出現したり、術前後で疼痛症状に変化のない症例はなかった(表4)。

予後因子を検討すると、原発性では73.5%、転移性では83.3%に有効で、原発性(表5)では疼痛軽減効果は極めて顕著であった(p < 0.05)。但し、転移性(表6)では有意差を認めなかった。

## 2. 腫瘍縮小効果

縮小効果は、原発性で17.6%、転移性で16.7%に有効であった(表7)。組織型別では腺癌22.7%、扁平上皮癌0%、大細胞癌50%に認められたが有意差は認められなかった。

## 3. 術後の生存期間

第1回目のWBHを開始してから死亡までの50%生存期間は原発性34例全体では、10.0カ月であり、転移性では4.0カ月であった。

表6 単変量解析による予後因子の検討(転移性肺腫瘍)

因子	カテゴリ：症例数				p value *
性別	男：10		女：8		0.128
年齢(歳)	< 50：7	51～60：8	61<：3		0.258
疼痛軽減効果**	0：3	1：12	2：3		0.129
腫瘍縮小効果	PR：2	MR：1	NC：10	PD：5	0.142
WBH 施行回数	< 4：9			4 ≤：9	0.724
WBH 前治療***	有：15			無：2	0.011

\*：有意差検定はLogrank法を使用(p < 0.05)，

\*\*：0 疼痛のないもの，1 耐えることが可能な程度の痛み，2 鎮痛剤(非麻薬性)を必要とするもの，\*\*\*：不明症例1例。

表7 WBHの治療効果

	原発性肺癌(%)		転移性肺腫瘍(%)	
PR	4	17.6	2	16.7
MR	2		1	
NC	21	61.8	10	55.6
PD	6	17.6	5	14.7
不可	1	2.94		
合計	34		18	

PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive disease.

肺癌診断の時点にさかのぼっての50%生存期間は、原発性で16.0カ月、転移性で13.0カ月であった。組織型別では50%生存期間は腺癌12.0カ月、扁平上皮癌は12.0カ月、大細胞癌5.0カ月、小細胞癌3.0カ月であった(表2)。これら4群の組織型間に統計学的有意差は認めなかった。非小細胞癌、小細胞癌の間においても有意差はなかった(表5)。腫瘍縮小効果と生存率の関係をみると、原発性では有意差を認めた(図2,表5)。

#### 4. 術後生存期間を規定する因子

##### 1) 年齢

50歳以下の群，51～60歳の群，61歳以上群の3群では，腫瘍縮小効果，50%生存期間は，いずれも高齢群で高い数値を示した(表8)。

原発性，転移性ともに若年者群より高齢者群の方が長い生存期間を示した(表8)。一方，原発性34例と転移性18例の群間には統計学的有意差はなかった。

##### 2) 性別

性別で，腫瘍縮小効果，術後生存期間を検討すると，平均値としては女性の方が良好に思われた

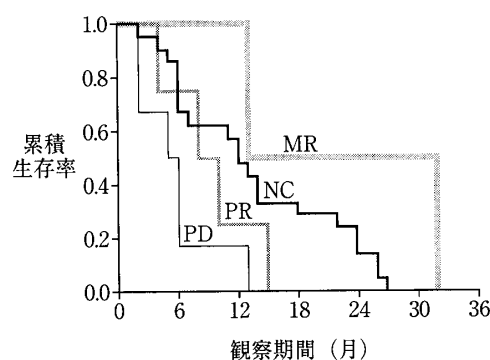


図2 腫瘍縮小効果と生存率

PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive disease.

原発性肺癌症例におけるWBH治療後の腫瘍縮小効果と生存率の各群間で統計学的に有意差が認められた。

が，原発性，転移性ともに，男女間の統計学的有意差は認めなかった(表5,6,8)。

##### 3) 術前治療の有無

治療有は原発性27例，転移性15例であり，治療無は原発性7例，転移性2例であったが，腫瘍縮小効果，50%生存期間には，いずれも統計学的有意差はなかった(表5,6)。

##### 4) 病理病期

原発性34例中，Stage IIIB9例の50%生存期間は13.0カ月で，Stage IV25例の生存期間6.0カ月に比し有意差は認められなかったが，生存期間は長かった(表9)。

##### 5) 施行回数

温熱療法施行回数，4回未満と4回以上の症例に分け，比較すると，原発性では有意(p < 0.05)に4回施行群で良好であった(図3,表5)。転移性では統計学的に有意差はなかった(表6)。

表8 50%生存期間(月)

	原発性肺癌	転移性肺腫瘍
性別		
男性	7.0 ± 2.4	3.0 ± 0.8
女性	13.0 ± 1.6	11.0 ± 9.9
年齢		
50歳以下(例)	6.0 ± 2.2(11)	3.0 ± 0.5(7)
51～60歳(例)	10.0 ± 2.8(14)	6.0 ± 5.7(8)
61歳以上(例)	15.0 ± 3.0(9)	11.0
前治療		
有(有効率)	11.0 ± 3.4(17.6%)	6.0 ± 4.5(16.7%)
無(有効率)	6.0 ± 4.2(25.0%)	3.0 (0%)

mean ± SD

表9 Stage IIIbとStage IVの比較

Stage	症例数	50%生存期間(月)
IIIb	9	13.0
IV	25	6.0
合計	34	

## 6) 多変量解析

治療開始後生存期間との関係を性別、年齢(60歳未満, 60歳以上), 組織型, 治療後疼痛軽減効果(有無), 病理病期(I～IIIおよびIV), WBH前治療(有無), 治療回数(4回未満, 4回以上)の因子で原発性肺癌, 転移性肺腫瘍について比例ハザードモデルの解析結果, 原発性で疼痛効果と治療回数が多いほど, またWBH前治療のない方が予後良好であった。

## 考 察

1979年, Parksら<sup>1)</sup>により, 体外循環を応用した血液加温による全身温熱療法が報告されて以来, わが国においても, この方法を用いた進行癌, 末期癌の治療が行われるようになった。

本報告で, 進行原発性肺癌34例および転移性肺腫瘍18例に対する灌血的全身温熱療法を施行した結果, 術後良好な除痛効果が得られることが示された。

原発性肺癌でWBH施行前後で疼痛症状に変化のなかったものが5例あったが, 治療後疼痛が出現したり, 疼痛が増強したものはなく, 転移性でも, 治療後疼痛が出現したり, 治療前後で疼痛症状の変化が認められない症例はなかった。先の当

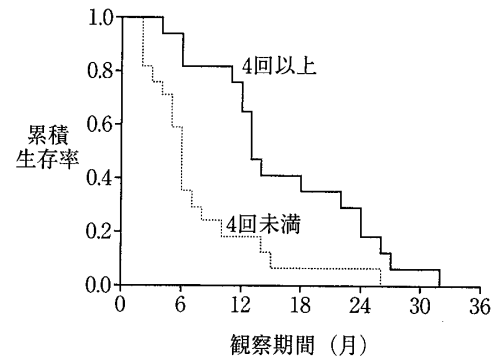


図3 WBH治療回数と生存率

原発性肺癌症例において4回以上施行群で, 有意によりよい結果を得た ( $p < 0.05$ ).

教室の各種臓器癌に対するWBHの成績では, 末期の進行癌で, すでに化学療法を施行, 外科療法, 放射線療法が無効な134例中癌性疼痛のあるものでは, WBH治療により疼痛症状が80%消失(1カ月以上)していた<sup>2)</sup>. 本報告は進行肺癌および転移性肺腫瘍に関してもWBHは術後早期の疼痛鎮静効果が顕著であることが示され, 疼痛鎮静効果が有痛患者45名中ほぼ全例で認められ, 術後80%が鎮静剤を必要とせず, 麻薬を必要とした症例もないため有効である. さらに原発性, 転移性ともに疼痛軽減, 消失例に生存期間延長を認めており, WBHは単に疼痛消失効果のみならず, 進行肺癌患者には重要な予後改善因子と考えられる。

肺癌では, 温熱化学療法単独の治療成績の報告は少なく, 放射線療法との併用例はいくつか報告されている。

再発・進行肺癌症例および転移性肺腫瘍症例で, 放射線単独治療に比較し温熱療法を併用した方が腫瘍の縮小効果, 疼痛の除去などに効果が認められたとの報告<sup>3)</sup>, 胸膜播種や胸壁浸潤を伴う局所進行肺癌に対する化学療法を併用した局所温熱療法については, 胸壁浸潤型肺癌症例で, 温熱療法終了後, 疼痛, 血痰などの自覚症状が全例軽減, 消失したとの報告がある. また癌性胸膜炎症例では, 温熱療法後の細胞診検査で細胞の陰性化が多数あったとの報告もみられる<sup>4)</sup>.

肺癌骨転移に伴う疼痛対策としては, 放射線療法や硫酸モルヒネ製剤をベースにした各種併用療法が中心となるが, 難治性の症例では温熱療法も

積極的に行われるべきであるとの報告もみられる<sup>5)</sup>。

抗癌剤と WBH の併用はいずれも、抗癌剤が温熱により作用が増強されるとともに、副作用も増強されるとしている<sup>6)7)</sup>。

腫瘍縮小効果については、先に当教室から各種臓器癌進行癌の 37% に効果が認められたことを報告し<sup>2)</sup>、また、温熱療法は併用せず、化学療法のみ施行した肺癌（縦隔＋胸膜）症例で、小細胞癌症例において奏効率（CR+PR）は 80% で、切除不能肺癌の生存期間は非小細胞癌（Stage III～IV）で 7～14 カ月、小細胞癌で 8～15 カ月の報告もある<sup>8)</sup>。本報告では原発性肺癌、転移性肺腫瘍でそれぞれ 18% および 17% と腫瘍縮小効果はあまり高く認められなかったが、特に原発性肺癌症例において WBH 施行以前の治療が無効であったことを加味すると進行肺癌に対する WBH 治療は有効であったといえる。

WBH の日本の統計から、抗腫瘍効果を原発症例、主たる治療対象癌腫の存在臓器別にみると、肺、肝、リンパ節、軟部に存在する癌腫に対しては高い有効率が認められたのに対し、腹膜、骨、胃、大腸、膵などに存在する癌腫に対する有効率は低率であるとの報告もあり、この結果は、本療法の適応症例の決定において重要であるとされている<sup>9)~11)</sup>。それゆえ本報告において疼痛軽減効果、延命効果を含め高い有効率が認められたことと一致すると考えられる。

本邦での癌治療効果の分類は一般に、UICC 分類 criteria すなわち、CR, PR, NC, PD が使用されている。癌病巣が 2～3 個以内であればこの UICC 分類でよいが、進行癌患者の場合、UICC をあてはめにくいことが多く、治療前の胸水、腹水貯留が WBH で消失しても UICC 分類はあてはまらない。患者の検査値が向上、疼痛が消失、食欲が生じて、UICC 分類は適応されない。Steinhausen ら<sup>12)</sup>は、進行癌の治療成績を述べるにあたって、UICC criteria より、systemic criteria がよいと主張している。すなわち、治療による改善度を表現するとき、患者の全身に関係したパラメータ（Karnofsky index、腫瘍に関係した検査データ、

胸水、腹水、レントゲン像、CT 像）を取り入れた方がよいという。

竹内ら<sup>13)</sup>の報告も、温熱療法の効果を認めた群では UICC criteria に比べ常に systemic criteria の方が高い効果を示した。我々も末期癌患者の治療中、患者の全身状態の改善を治療成績の表現の中に折り込まなければならないと感じており、進行癌患者の評価に UICC criteria より、systemic criteria が全身温熱療法の効果判定基準として適切であり、より臨床的なものと考えられる。

癌治療効果判定には数多くの手法があるが、最重要因子は治療後の患者生存期間であると考えられる。いくら腫瘍が縮小しても、疼痛が軽減しても、早期に患者が死亡したとすれば、それは治療方法の欠陥である。今回の調査対象患者 52 例では、すべて死亡年月日が確認されたので、生存期間が明確となった。そのため、研究成績に疑問の余地がない。原発性肺癌症例では、WBH 後 50% 生存期間が 10.0 カ月であったが、WBH 施行前、すべての治療が無効であったことを加味すれば、この平均 10.0 カ月は WBH の効果を裏付けていると考える。

また今回の調査より、高年齢症例、疼痛軽減症例、WBH 前治療のない症例、WBH を繰り返して施行することが可能な症例では、そうでない症例より有意差をもって生存期間の向上が得られることが判明している。これらから WBH の臨床は今後、拡大すると予測される。

人工心肺を使用した体外循環全身温熱療法を Parks らの原法により行ったが、本法は血液加温であり、体外循環であり、患者に対する侵襲が少なくない。そのため近年、全身温熱療法による加温方法を改善した遠赤外線を利用した温熱療法が施行されており、疼痛除去に関して良好な結果が報告されている。体外循環法に比較し、侵襲が少なく、全身麻酔も必要ないことから、今後は新しい加温装置の開発とともに、WBH が安全に苦痛なく施行されることが期待される。

## 結 語

1. 原発性肺癌 34 例、転移性肺腫瘍 18 例に対し体外循環を用いた全身温熱療法を施行し、その施

行後早期の効果および予後に関する検討を行った。

2. 術後早期の疼痛鎮静効果は、有痛患者 45 名中ほぼ全例で認められ、術後 80% が鎮痛剤を必要とせず、麻薬を必要としたものはなかった。

3. 腫瘍縮小効果、PR および MR が原発性肺癌、転移性肺腫瘍のそれぞれ 18 および 17% に認められた。

4. 原発性肺癌症例においては施行回数 4 回以上群で、延命効果が高かった。

5. 全身温熱療法は、画像上改善は顕著ではなかったが、疼痛に関しては非常に有効で、WBH は症例の QOL の改善、向上の点から治療として有効な手段である。

#### 文 献

- 1) Parks LC, Minaberry D, Smith DP et al: Treatment of far-advanced broncho-genic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* **78**: 883-892, 1979
- 2) 中島秀嗣: 体外循環下全身温熱療法の病態生理とその治療成績. *東女医大誌* **60**: 351-361, 1990
- 3) 遠藤 賢, 鈴木宏俊: 進行肺癌の治療における温熱療法の有効性. *聖マ医大誌* **19**: 148-155, 1991
- 4) 土井 修, 児玉 憲: 肺癌に対する局所温熱—化学療法とくに手術と併用した集学的治療として. *医のあゆみ* **148** (1): 16-19, 1989
- 5) 中西良一, 白日高歩, 山下 茂ほか: 肺癌骨転移に伴う疼痛対策. *ペインクリニック* **14** (4): 503-507, 1993
- 6) 横山正義, 中島秀嗣, 新田澄郎ほか: 高熱の利用全身温熱療法. *化療の領域* **3** (12): 2076-2082, 1987
- 7) Hahn, GM: Potential for therapy drugs and hyperthermia. *Cancer Res* **39**: 2264-2268, 1979
- 8) 仁井谷久暢: 20 世紀の癌治療の変遷「癌治療の進歩と 25 年」肺癌 (縦隔, 胸膜). *癌と化療* **26**: (Suppl 1): 110-117, 1999
- 9) 前田迪郎, 古賀成昌: 全身温熱療法の臨床成績. 「温熱による癌治療」(古賀成昌編) pp181-190, へるす出版, 東京 (1987)
- 10) 前田迪郎, 古賀成昌: 消化器癌に対する全身温熱療法. *医のあゆみ* **148** (1): 39-40, 1989
- 11) 前田迪郎, 古賀成昌, 横山正義ほか: 本邦集計例からみた癌に対する全身温熱療法の臨床評価. *日癌治療会誌* **22**: 763-770, 1987
- 12) Steinhausen D, Mayer WK, von Ardenne M: Evolution of systemic tolerance of 42°C induced-A whole body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. *Strahlenther Onkol* **170** (6): 332-334, 1994
- 13) 竹内 隆, 竹内 晃, 横山正義ほか: 遠赤外線全身温熱加温器による末期癌の治療成績. *日ハイパーサーミア会誌* **12** (2): 161-163, 1996