

悪性腫瘍に対する全身温熱化学療法の現状

東京女子医科大学 第一外科学教室（主任：和田壽郎教授）

| | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|
| ヨコヤマ | マサヨシ | ナカジマ | ヒデツグ | サイトウ | マチコ |
| 横山 | 正義 | 中島 | 秀嗣 | 斉藤 | 真知子 |
| マエ | マサヒロ | アダチ | タカシ | ワダ | ジュロウ |
| 前 | 昌宏 | 足立 | 孝 | 和田 | 壽郎 |

（受付 昭和62年3月2日）

The Treatment of Malignant Tumors by Extracorporeally Systemic
Hyperthermia Combined with Chemotherapy

Masayoshi YOKOYAMA, Hidetsugu NAKAJIMA, Machiko SAITOH, Masahiro MAE,
Takashi ADACHI and Juro WADA

The Department of Surgery I (Director: Juro WADA)
Tokyo Women's Medical College

Extracorporeally systemic hyperthermia (ESH) is employed for the treatment of malignant tumors. In this method, two canulae were inserted into femoral artery and vein. Arterial blood was drained from the femoral artery and warmed up to 45°C by the heat exchanger. The blood was delivered through the femoral vein, patients' body temperature was increased up to 42°C in forty minutes. Anti-cancer agents were administered simultaneously. High temperature was maintained for three to four hours, then patients were cooled down. Once a week or 10 days, this treatment was repeated four times in a particular patient. All patients were Stage IV conditions. However approximate one thirds of patients got partial remission. The cancerous pain disappeared in approximate 80%. This treatment should be indicated to advanced patients. If the anticancer agents were accumulated into the tumor tissue by means of direct current or iontophoresis, ESH might be much more effective.

緒 言

温熱療法が悪性腫瘍の治療法として脚光を浴びているが、米国ではすでに50カ所以上の大学や研究所で温熱療法が施行され、ヨーロッパでは温熱療法センターも設立されている。我が国では日本ハイパーサーミア学会が昭和59年に設立され、今年(昭和62年)、第4回目の大会が鳥取で開催される予定である。

温熱療法は大別して、局所温熱療法と全身温熱療法に分けられる。局所温熱療法は、局所的な癌組織をRF波(13.56MHz)やマイクロ波(2450MHz)で加温し、癌組織を壊死せしめようとするものである。最近では、癌の組織内加温や超音波

加温法、レーザーハイパーサーミアなどが使用されている。

このような局所ハイパーサーミアは腫瘍が浅在性の場合、加温が十分に効果もあがるが、腫瘍が、縦隔、肺、肝、脾などの深部にあると加温が十分にでなく、効果も不十分である。

一方、腫瘍が複数の遠隔転移をきたしているときは、局所温熱療法よりも全身温熱療法の適応となる。深部の悪性腫瘍、転移性の悪性腫瘍には局所温熱療法よりも全身温熱療法が適応とされる。進行癌の場合、患者全体が治療対象となるので、制癌剤投与も全身加温と同時に行うことが一般化している。多くの薬のなかには37°Cで使用するよ

り、42°Cなどの高温で使用した方が制癌効果が著明なものがある。したがって、進行癌患者には全身温熱化学療法が一つの集学的治療とみなされている。本総説では主として、全身温熱化学療法の現状と展望について述べる。

温熱療法の歴史

古くはBC 5,000年のエジプトの書物に熱は癌治療に有効であるという記載をみる。

しかし、近代的な意味での温熱療法は1866年ドイツの医師 Busch の記述に始まるとされている¹⁾。彼は顔に生じた肉腫が丹毒による2回の発熱で消失したことから、正常体温以上の温度が選択的に癌細胞を殺すのに使えるかもしれないと提案した。

1893年アメリカの医師 Coley は治療の目的で *Streptococcus pyogenes* の抽出物質を38人の末期癌患者に注射し、12名に緩解、19名に症状の改善をみている²⁾。さらに肉腫に対する効果は著明で10名の長期生存者を得たと報告している。

1935年 Warren は32人の末期癌患者に42°Cの体温を21時間維持したところ、大部分の患者が短期間ながら緩解症状を示したと報告している³⁾。

1960年代には臨床報告が多くみられるようになるが、肺癌の切除術後に、臍胸を合併し発熱した患者の予後が、他の患者に比較して良好なことなどが指摘された⁴⁾。

1970年代には各種加温装置が多数考案され癌病巣部に積極的に加温することが行われるようになった。また、患者を全身的に加温し患者体温を上昇させ、化学療法剤や放射線治療と併用することが進行癌治療として行なわれるようになった。

全身加温の方法として、1960年 Pettigrew は患者の全身を加熱溶解したワックスの中に置き、さらに酸素、麻酔ガスを加温し、体温を41.8°Cまで、上昇させた。肉腫は温熱療法によく反応し、消化器系腫瘍は化学療法との併用により効果が向上したという⁵⁾。

また、米国 National Cancer Institute では体表を Water-perfused-suit いわゆる宇宙服で覆うことを発表している⁶⁾。

1979年 Parks らは体表面からではなく体外循

環を使用して患者血液を加温する方法を発表し、注目を浴びた⁷⁾。

現在、全身温熱療法としては、主として、Parks の原法が種々改良され、世界中で行われている。

基礎研究

細胞レベルでは単純に腫瘍細胞が正常細胞に比較して熱感受性が高く、細胞の悪性化に伴って熱感受性が増加し、42.5°Cで95%の悪性腫瘍が死滅するという⁸⁾。

人の肺癌細胞で Kase ら⁹⁾も同様に、正常細胞と比較し、熱処理により培地中の細胞数やコロニー数が明らかに少なくなることを指摘している。

41~43°Cの熱処理により核酸の合成が阻害されるという。Heat shock protein と呼ばれる蛋白質合成の様相が、正常細胞と悪性細胞では異なることとされている¹⁰⁾。

悪性細胞では解糖系が亢進しており、正常細胞に比較し、低酸素・酸性の細胞環境になり易く、生存限界を容易に超えてしまうことが指摘されている。

Crile¹¹⁾によれば、移植した肉腫組織が、45°C10分で壊死しはじめるのに対し、正常組織では45°C100分ようやく壊死がはじまるという。

組織レベルでは悪性腫瘍組織の単位重量当たりの血液量が正常細胞の20分の1程度で、組織内の pO_2 、pH が37°Cでも低い。癌組織内血液は加温により41°Cまでは増加するが、それ以上では減少する。血管を直接観察した結果では、血管の直径は41°C以上では3分以内で減少し、これは正常温に復したときも持続する。そして、細胞の壊死、腫瘍組織内出血を生じるという¹²⁾。

一般的に癌組織は正常組織に比し血管に乏しい。血管腫等であっても、血流が減少している。加温により、心拍出量は正常の2.5倍に増加するが、癌組織では血流が増加せず、虚血状態が亢進する¹³⁾。

温熱と抗癌剤との併用による癌治療効果向上に関する基礎研究も多い。温熱との相互作用により、in vitro 細胞毒性が増強する抗癌剤としてアルキル化剤、cis DDP, bleomycin, adriamycin などがあげられている¹⁴⁾。温熱による作用増強の機序

は薬剤により異なり，温熱による薬剤の膜透過性の変化，細胞内標的成分への反応活性化，細胞障害修復の温熱による阻害などが知られている．一方，37℃では細胞毒性を示さないが，43℃では毒性を示す薬物として，amphotericin B, cysteamine, misonidazole などがある．これらを基礎に温熱化学療法 thermochemotherapy が臨床上行われるようになった．

全身温熱療法 (ESH) の方法

1) 手技

患者を全身麻酔下に仰臥位とし，右側または左側の大腿動脈より脱血し，熱交換器で患者血液を45℃に加温し，大腿静脈より還血する．患者体温は42℃にコントロールされる．体外循環前にヘパリンを患者体重1kgあたり100単位静注する．また加温と同時に熱増感作用のある制癌剤を静注する．

Parks ら⁷⁾は ESH は数日前に右または左側大腿動脈と静脈の間に直径8mm，長さ100cm のダクロン製人工血管を挿入吻合し，大腿動静脈シャントを形成する．ESH 時に大腿部を再切開し，数日前に作成してあるシャントを10cm 取り出し，ヘパリン150単位/kg 注入し，ESH をこの人工血管を通じて行う

われわれは大腿動脈と大腿静脈にそれぞれ9フレンチサイズのカニューレをセルジンガー法で経皮的に穿刺している．1回のESHが終了したときこのカニューレを抜去し，圧迫止血する．本法では，大腿動静脈部を切開する必要はなく，人工血管植え込みも必要ない．穿刺法では局所感染もなく，ESH と ESH の間の1～2週間の間，患者は自由に歩行できる．大腿動静脈穿刺法で，十分，ESH は可能なので，われわれは，人工血管による大腿動静脈シャントを作成していない．大腿動脈からの脱血量は1分間約1.5l に達する(図1)(写真1)．

脱血用カニューレにチューブを接続し，患者動脈血を250ml のレザバーに貯血する．この血液を熱交換器を介して，44～45℃に上昇させ，大腿静脈より送血する．熱交換器の水温は49℃以下に保ち，送血の血液温は45℃以下に維持する．

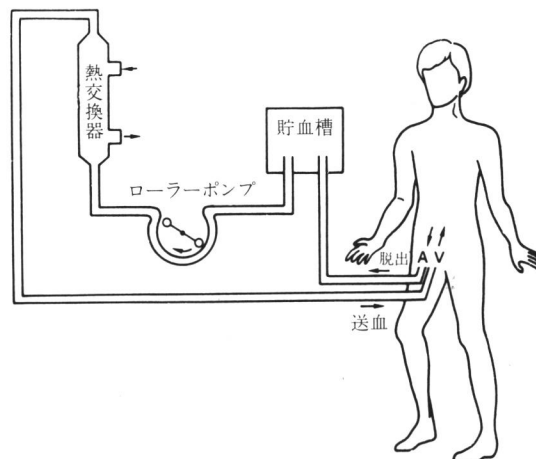


図1 全身温熱シエーマ



写真1 全身温熱療法

患者体温のモニターとして，Swan-Ganz カテーテルを肺動脈に挿入し，肺動脈温を測定する．この温度を指標として判断するが，その他，直腸温，頭部深部温，手部深部温，足部深部温，脱血温などをモニターする．また，心拍出量のほか，動脈圧，中心静脈圧をモニターする．

加温開始後，患者の体表面には，特殊断熱布をかけ，熱の放散を防ぐ．また，患者の頭部，臀部，肩部など，圧迫壊死になりやすい個所には，スポンジを入れる．

本装置で1.5l/分の流量が可能なので，患者体温の上昇は容易である．加温開始後，30～40分間で37℃から42℃に達する．この温度で3～6時間維持し，冷却に移行する．患者の特殊断熱布をとり，患者の汗をふき，体外循環による冷却を開始する

と、約20分間で、直腸温が38℃となる。ここで冷却は中止し、あとは自然下降を待つ。

ESH は、1週間～10日間に1回の割合で4回施行することを1クールとしている。

2) 術中術後管理

ESH 中、患者血管床が拡張するため、輸血、輸液が必要である。数時間にわたる ESH で、輸血バランスはプラス1,000ml、輸液バランスはプラス2,000ml を目標としている。

輸液総量は3,000～5,000ml となるが5%ブドウ糖は1,000～2,000ml とし、その他は電解質液とする。ESH 中発汗が著明で、点滴した5%ブドウ糖の糖分は利用されないの、5%ブドウ糖のみを点滴すると血液中の血糖値は容易に500mg/dl を越える。5%ブドウ糖液使用は1,000～2,000ml に制限し、他は電解質液とした方がよい。

尿量は加温とともに減少傾向となるが、冷却を開始すれば多尿となる。高体温時抗利尿ホルモンが分泌されると推察される。

ESH 中、ACT を測定し、これを160以上に保つ。もし、ACT 値が低下したときはヘパリンを追加静注する。

ESH 中の心電図変化としては、ST、T の低下、右脚ブロック、上室性期外収縮、上室頻拍などが

みられるが、心室性不整脈は稀である。もし、心室性期外収縮が連発するようであれば、加温を中止する。わずかな冷却により、不整脈は容易に消失する¹⁵⁾。

3) 生体反応

ESH を開始すると、約30分間で37℃の体温が41℃に上昇する。この間心拍数は140/分に増加する。患者は発汗が著明となり、眼瞼に軽度の浮腫を生じる。体温の上昇とともに酸素分圧、ヘモグロビンの酸素飽和度の動静脈較差は拡大してくる。

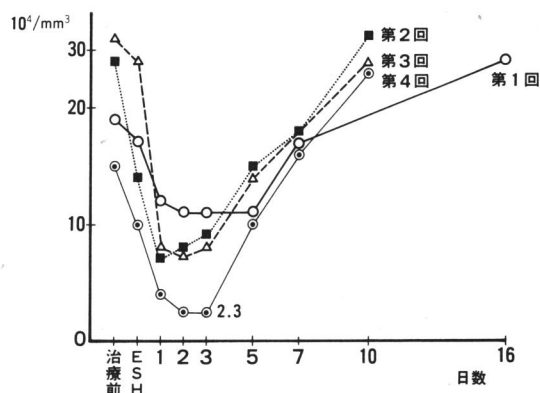


図2 血小板数の変化。65歳、男、肺癌、4回のESH後の血小板数減少をみる。

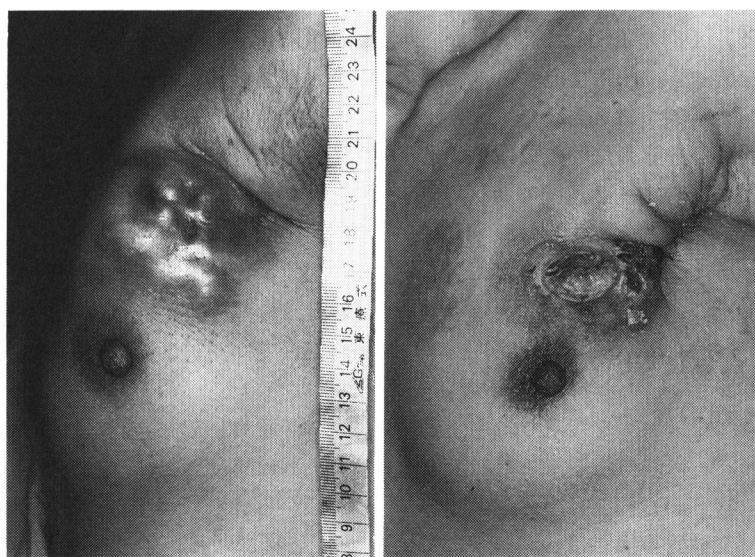


写真2 67歳、女、左側乳癌。左はESH前、右は3回のESH施行後である。

ESH後のGOT, GPT, LDHの値は第1～3病日に軽度上昇する。CPK値も同様の傾向をとる。

血小板数はESH後、第3病日、第4病日に最低値を示し、以後正常化する(図2)。

全身温熱化学療法の効果

1) 腫瘍縮小

IV期の癌で、手術、放射線療法、薬剤がいずれも無効な症例に本法を施行しているが、全症例の約3分の1にpartial remission (PR)をみる¹⁶⁾。CRの症例も報告されている⁷⁾。著者らの症例の中で特に効果を認めた例をのべる。

症例1: 67歳, 女, 左側乳癌, 肺転移, 骨転移。3回の全身温熱化学療法を施行した。写真2でみるように、左側の乳癌が癒痕化し、痛みが消失した。

症例2: 40歳, 女, 肝癌, 腹水があり, 肝腫瘍は著明に大きい。腹壁からも、腫瘍の増大を認めた。4回のESHにより、肝腫瘍は著明に縮小し、疼痛も消失した。同時に腹水貯溜も減少した(写真3)。

症例3: 58歳, 男, 腎癌の肺転移。咳嗽と喀痰があり、食欲も減退していた。3回のESHにより、自覚症は消失し、肺転移巣の縮小をみた。なお化学療法として、この例ではACNU 300mgが使用された(写真4)。

症例4: 76歳, 男, 脊索腫。2年前より仙骨部

腫瘍があり、手術療法、化学療法が無効であった。2回の全身温熱療法により腫瘍縮小と疼痛の減退がみられた(写真5)。

症例5: 28歳, 女, 顎下腺腫瘍の肺転移。全身



写真3 40歳, 女, 肝癌。上はESH前のCT像。下はESH後, 肝腫瘍が著明に縮小している。

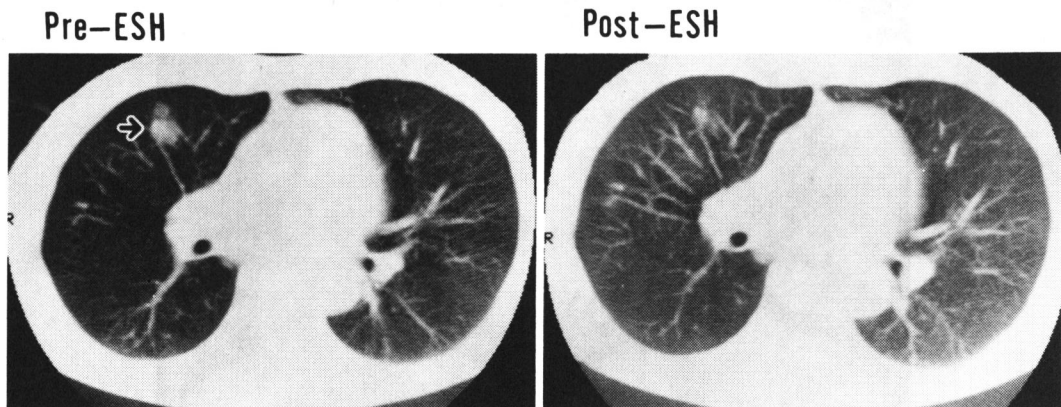


写真4 58歳, 男, 腎癌の肺転移。左がESH前, 右がESH後。矢印の部の肺転移巣が縮小した。

倦怠感と胸部鈍痛を主訴として入院。肺に多数の転移巣を認める。ESH 4回により、転移巣の著明な縮小をみた。患者自覚症も消失した。ESHにより胸部レ線写真(写真6)では改善があるように思われたが、CT像で、小さな新しい病巣ができていることが判明した。

2) 疼痛の減少

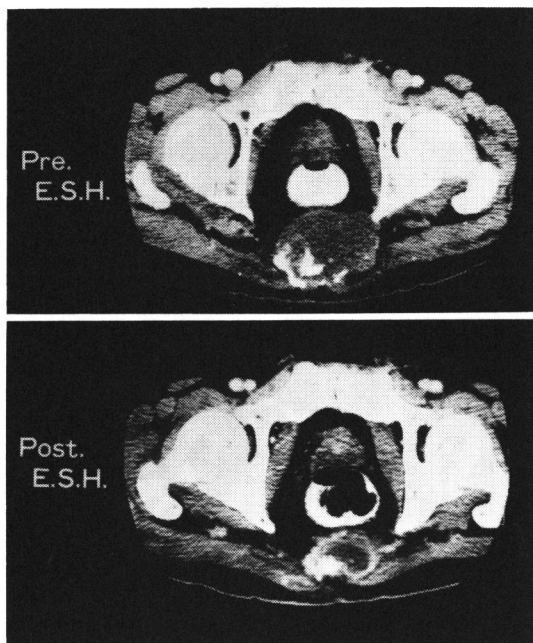


写真5 76歳, 男, 脊索腫。上はESH前の骨盤腔CT像。下はESH後のCT像。

ESHは癌性疼痛を少なくするのに極めて有効である。全症例の約8割に疼痛の消失または寛解を認めた。山中ら¹⁷⁾も8~9割の症例で痛みが軽くなっているとのべている。疼痛減少の理由として、腫瘍縮小とともに、温熱自体の効果があるものと考えられている。

3) 腫瘍マーカーの変動

ESHにより腫瘍マーカーは変動する。多くはESHにより腫瘍マーカーは一過性に上昇し、ひきつづき減少する(図3)。

悪性黒色腫に対し、尿中の5-s-cysteinyl-dopaを測定すると、ESHにより、著明な減少が認められる¹⁸⁾。あるいは、ESHにより、5-s-cysteinyl-dopaが一時的に上昇し、次にESH前より低値を示す。

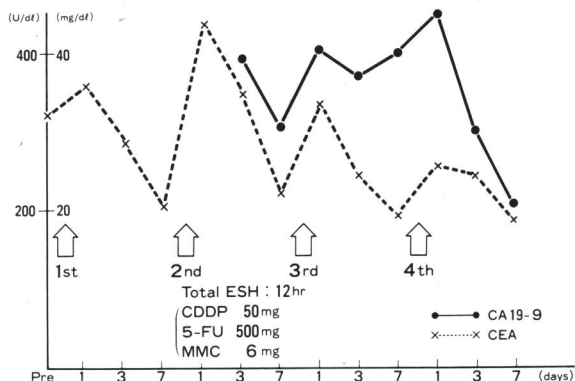


図3 結腸癌(61歳, 男)におけるESH後の腫瘍マーカーの変動

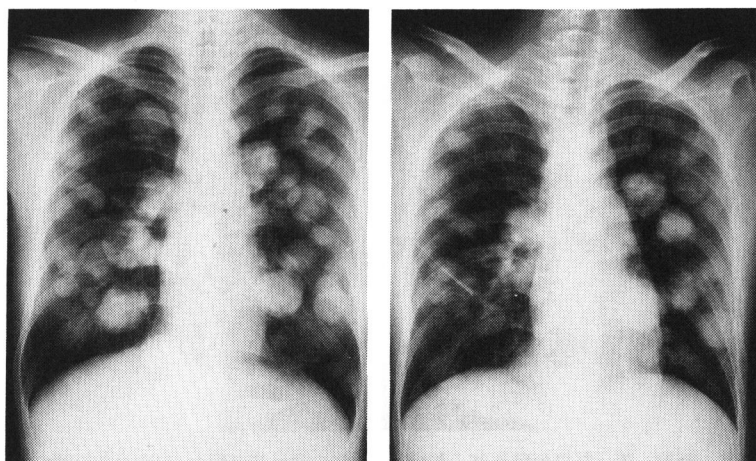


写真6 28歳, 女, 顎下腺腫瘍の肺転移。左はESH前, 右はESH後

全身温熱化学療法の展望

他の治療法に抵抗性を示す進行癌に対し、全身温熱化学療法は約3分の1の症例に有効である。局所温熱療法では症例の6~7割に有効例があるが、全身温熱では42℃以上に温度上昇できないので、治療効果も局所温熱療法ほど、効果的でないものと思われる。しかし、進行癌では癌病巣が全身性であるので、全身温熱化学療法は理想的な手段と考えられる。

全身温熱の簡素化、安全性の向上に関してはほぼ目的を達している。現在、全身温熱療法で生じる合併症のほとんどは、温熱のためでなく、併用制癌剤のためである。シスプラチン使用により腎不全が生じ、ACNUにより白血球が減少する。またアドリアマイシン使用で脱毛が生じてくる。全身温熱では、42℃までしか体温を上昇できないので、あとは制癌剤の力を借りなくてはならない。

制癌剤の全身投与では99%は癌組織以外に運ばれ、癌組織にとり込まれる量は1%以下だと言われる。薬剤を癌組織に集積させるため、直流通電が考えられている。プラスに帯電している薬剤をマイナス電極周辺にあつめる。すなわち癌組織にマイナス電極を刺入して通電すれば良い。この反対にマイナスに帯電している薬剤をプラス電極に集積させることもできる。制癌剤自体が帯電していないとき、薬剤をリポゾームの膜で包むと、膜が帯電するので、薬剤集積が一層容易になると言われている。

また癌組織のpHが低下すると、癌組織が壊死になりやすくなる。直流通電などで、局所pHを低下させれば、温熱効果がより向上するであろう。

全身温熱療法で腫瘍マーカーが変動するので、これに局所温熱療法を併用すれば、より大きな効果が期待される。

本法はこれまで進行癌にのみ使用されてきたが、もっと軽症に使用すれば、その効果も一層、明瞭になるものと考えられる。

結 語

体外循環を応用した血液加温による全身温熱化学療法は進行癌に対し有効で、約30%の症例にPRが得られる。疼痛に対しては約80%の効果が

みられる。全身温熱療法前後の腫瘍マーカーを検討すると、本法の有効性が一層明らかとなる。

今後、全身温熱療法に制癌剤の癌組織への集積法が併用されれば、より効果的となろう。

文 献

- 1) **Busch W**: Uber den Einfluss, welchen heftigere Erispielen zuweilen auf organisierte Neubildungen ausuben. Ver Naturhist Verein Preussischen Rheinlande Westphalens 23: 28, 1866
- 2) **Coley WB**: The treatment of malignant tumors by repeated inoculation of erysipelas—With a report of ten original cases. Am J Med Sci 105: 487-511, 1893
- 3) **Warren SL**: Preliminary study of the effect of artificial fever upon hopeless tumor cases. Am J Roentgenol 33: 75-87, 1935
- 4) **Sensenig TM, Tossi NP, Ehrenhaft JL**: Results of the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Surg Gynecol Obstet 116: 279-296, 1963
- 5) **Pettigrew RT, Galt JM, Ludgate CM et al**: Circulatory and biochemical effects of whole body hyperthermia. Brit J Surg 61: 727-730, 1974
- 6) **Ostrow S, Van Echo D, Whitacre M**: Physiologic response and toxicity in patients undergoing whole-body hyperthermia for the treatment of cancer. Cancer Treat Rep 65: 323-326, 1981
- 7) **Parks LC, Minaberry D, Smith DP et al**: Treatment of far-advanced bronchogenic carcinoma by extracorporeally induced systemic hyperthermia. J Thoracic Cardiovasc Surg 78: 883-892, 1979
- 8) **Giovanella BC, Morgan AC, Stehlin JS**: Selective lethal effect of supranormal temperatures on mouse sarcoma cells. Cancer Res 33: 2568-2578, 1973
- 9) **Kase K, Hahn GM**: Differential heat response of normal and transformed human cells in tissue culture. Nature 255: 228-230, 1975
- 10) **Tsukeda H, Maekawa H, Izumi S et al**: Effect of heat shock on protein synthesis by normal and malignant human lung cells in tissue culture. Cancer Res 41: 5188-5192, 1981
- 11) **Crile G Jr**: The effect of heat and radiation on cancer implanted in the feet of mice. Cancer Res 23: 372-380, 1963
- 12) **Eddy HA**: Alteration in tumor microvas-

- culature during hyperthermia. *Radiology* 137: 515-521, 1980
- 13) **Karino T, Koga S, Maeta M et al:** Experimental and clinical studies of hyperthermia on tumor blood flow. *In* *Hyperthermic Oncology*, vol 1, (Overgaard J ed), pp409-412, Taylor & Francis, London and Philadelphia (1984)
 - 14) 水野左敏: 温熱療法と抗癌剤併用による治療効果の向上への試み. *癌と化学療法* 8: 689-697, 1981
 - 15) 横山正義・和田寿郎・中島秀嗣ほか: 心電図変化と循環動態. *癌と化学療法* 13: 1366-1371, 1986
 - 16) **Yokoyama M, Wada J, Kasagi Y et al:** Chemotherapy in extracorporeal systemic hyperthermia. *Progress in Hyperthermic Oncology*, (Egawa ed), pp49-52, Shinohara Publishers, Tokyo (1986)
 - 17) 山中直樹・加藤信夫・細井正晴: 癌の全身温熱療法. 蟹書房, 東京 (1983)
 - 18) 森嶋隆文・鈴木秀明・柴田明彦ほか: 5-s-cysteinyldopa. *皮膚臨床* 28: 1041-1050, 1986
-