

臨床報告

切除不能な癌に対する, radiofrequency 誘電加温を
用いた局所温熱療法の経験

東京女子医科大学第2外科

セシモ	アキヨシ	ハマノ	キヨウイチ	オオチ	テツロウ	キリタ	タカシ
瀬下	明良	浜野	恭一	大地	哲郎	桐田	孝史
イハラ	ヒロシ	ニシヤマ	タカアキ	ホリエ	ヨシアキ	アサヌマ	ミズコ
井原	寛	西山	隆明	堀江	良彰	浅沼	端子
カナザワ	ヒロユキ	キヤマ	サトシ	ヒキ	トシヤス	ミヤガワ	リュウヘイ
金沢	裕之	木山	智	比気	利康	宮川	隆平

(受付 平成2年4月6日)

Clinical Results of Local Hyperthermia by Radiofrequency
Heating for Inoperable Cancer

Akiyoshi SESHIMO, Kyoichi HAMANO, Tetsuro OOCHI, Takashi KIRITA,
Hiroshi IHARA, Takaaki NISHIYAMA, Yoshiaki HORIE,
Mizuko ASANUMA, Hiroyuki KANAZAWA, Satoshi KIYAMA,
Toshiyasu HIKI and Ryuhei MIYAGAWA

Department of Surgery II (Director: Prof. Kyoichi HAMANO)
Tokyo Women's Medical College

Local hyperthermia, using radiofrequency capacitive heating device, was performed to 20 patients with progressive and recurrent cancer.

Therapeutic effects were evaluated in 19 cases. Superficial lesions were 3 cases in total. They received radiation therapy together. Deep lesions were 16 cases in total. Radiation therapy was given together to 1 case, and chemotherapy was given to other 15 cases. Overall therapeutic effects were obtained in 7 partial response (PR), 9 minor response (MR), 2 no change (NC) and 1 progressive disease (PD), with 37% of the effectiveness, and better than MR was seen in 84%. Effects with the therapeutic methods were: 20% with intravenous chemotherapy, 50% with intra-arterial chemotherapy, and 25% with radiation therapy. Relatively localized foci showed higher percentage of the effectiveness, and when the involved area was larger, the result of the therapy was not satisfactory. Adverse effects may be local heat sensation, pain and heat burn, as is expected from hyperthermia.

When hyperthermia is combined with chemotherapy or with radiation therapy, synergetic effect may be expected with slight side effects. So that hyperthermia is a promising method as cancer therapy.

はじめに

切除不能な癌腫や再発癌に対しては, 従来より放射線療法, 化学療法, 免疫療法など種々の治療がなされているが, その効果は未だ十分とは言えない. 近年, これら治療法を組み合わせ効果を高めようとする, いわゆる集学的治療が脚光を

浴び多くの研究がなされるようになってきた. 温熱療法も以前より癌に対する有用性が知られているが, 加温装置の進歩に伴い, 最近では集学的治療の一環として臨床応用が進んできている. 我々も1989年2月より radiofrequency (RF) 誘電加温装置を用いた局所温熱療法を開始しているので, そ

表1 温熱療法施行例

1989, 2~1989, 12	
転移性肝癌	7
肝癌	1
胃癌ダグラス窩転移	2
胃癌原発巣（手術不能例）	3
胃癌縦隔転移	1
腹腔内リンパ節再発	2
結腸癌局所再発	1
転移性骨腫瘍	1
乳癌局所再発	2
計	20例

の治療成績を検討し報告する。

対 象

手術不能な進行癌および再発癌で、病変が比較的限局している20例を対象とした(表1)。原疾患は胃癌が10例、大腸癌が7例、肝癌が1例、乳癌が2例である。対象病変は、表在性病変としては乳癌の広範な胸壁再発2例、胃癌の脛骨骨転移1例の計3例であり、深在性病変としては肝腫瘍8例、切除不能胃癌3例、ダグラス窩転移2例、腹部リンパ節再発2例、縦隔リンパ節転移1例、結腸癌局所再発1例の計17例である。

方 法

1. 温熱療法

オムロン社製の局所加温装置サーモックス500¹⁾を使用している(写真1)。これは13.56MHzの誘電加温装置であり、治療部位を対向する円形のアプリケーターで挟み加温する。アプリケーターには直径7, 10, 15, 20, 25cmの計5種類があり、これらを組み合わせて、加温部および加温深度を調整している。深部加温の際には、表面冷却のためにウォーターボラスをアプリケーターと体表との間にはさみ、さらに加温前に約30分間体表を予備冷却した(写真2)。また皮膚表面にはエコーゼリー等を塗布して密着性を高めた。アプリケーターやウォーターボラスは冷水が還流するようになっていて、これにより表面冷却を行っている。また加温部位の熱感や疼痛の強い症例ではジクロフェナク坐薬50mgを投与した。加温時間は、1回40~60分、週1~2回、計6~8回を目標とし、併用療法の副作用により中断され

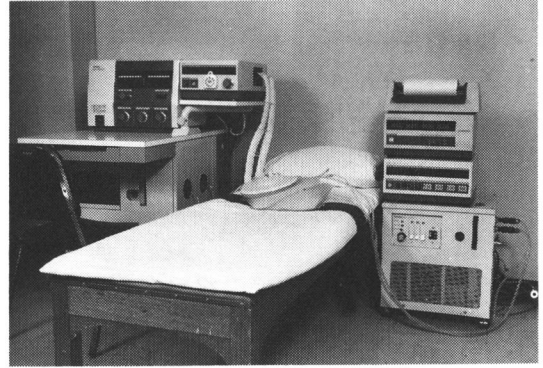


写真1 局所加温装置サーモックス500

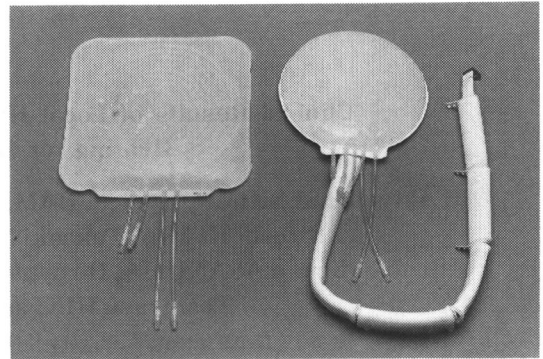


写真2 ウォーターボラス（左）とアプリケーター（右）（径25cm）

るまで続けた。

2. 温度測定

外径0.64mmの熱電対温度計を、加温部位の皮膚表面や腫瘍内に留置して、加温中15秒毎に経時的に測定した。深在性病変の場合、測温は容易ではないが、超音波ガイド下に19Gのエラスターを腫瘍内に穿刺して外套内に温度計を挿入して、可能なかぎり測温している(写真3)。

3. 併用療法

表在性病変に対しては放射線療法を、深在性病変に対しては化学療法を主として併用した。放射線療法は4例に併用し、電子線あるいは高X線を1回2Gy、週5回、計25~50Gyを目標に照射した。照射後1時間以内に加温を行なっている。化学療法は経静脈的な全身投与を6例に、動注療法を10例に併用した。抗癌剤の投与は、いずれの場合も

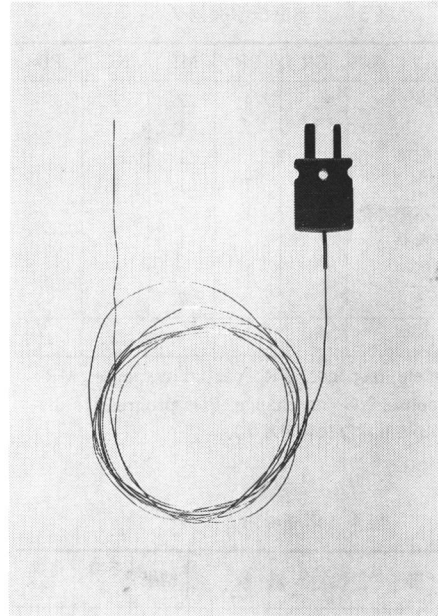
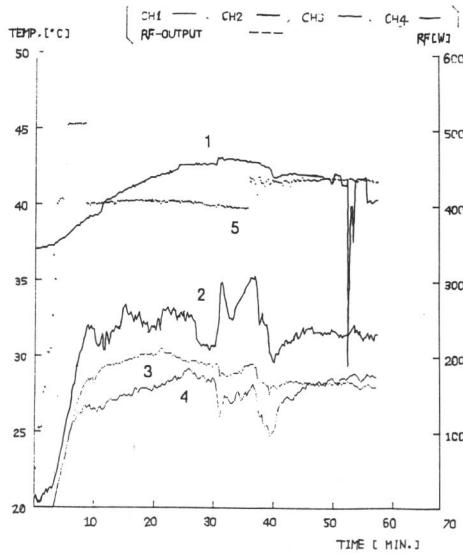


写真3 温度表(左)と熱電対温度計(右)

温度表は結腸癌局所再発の症例で、グラフ1は腫瘍内の温度を、グラフ2～4は体表の温度を示し、グラフ5は出力を示している。腫瘍内温度は42～43℃で維持されている。

表2 併用抗癌剤

投 与 量	投与回数	症 例 数
CDDP 30mg	4～9	8
CDDP 50mg +5-Fu 300mg/day	1	1
MMC 4～8mg +5-Fu 250～500mg/day	4～8	9
VP-16 90mg +ADM 30mg +CDDP60mg	3	1
CPA 55mg +ADM 20mg +5-Fu 370mg	3&2	2

CDDP: Cisplatin, MMC: Mitomycin-C, ADM: Adoriamycin, VP-16: Etoposide, CPA: Cyclophosphamide, 5-Fu: 5-Fluorouracil, /day: 持続投与, 症例数: 重複例あり。

加温中に投与した。動注は前胸壁や下腹部に埋め込んだリザーバーを穿刺し行なっている。リザーバーには、左鎖骨下動脈の分岐または大腿深部動脈の分枝より挿入し腫瘍支配血管に留置したカテーテルを接続している。抗癌剤は Mitomycin C (MMC), 5-Fluorouracil (5-Fu), Cisplatin (CDDP) などを併用して用いた(表2)。

4. 効果判定

治療終了後2～4週間後にUSやCT等の画像診断を用いて、固形がん化学療法判定基準により

効果判定を行なった。

結 果

1. 治療効果

20例中、1例は全身状態が不良のため温熱療法を2回で中止したので、効果判定が可能な症例は19例であった。治療効果は表3のように、partial response (PR) 7例, minor response (MR) 9例, no change (NC) 2例, progressive disease (PD) 1例であり奏効率は37%であったが、MR以上の効果を16例84%に認めた。加温病巣別では転

表3 温熱療法治療効果

	CR	PR	MR	NC	PD
転移性肝腫瘍		4	2	1	
肝癌			1		
ダグラス窩転移			1		
胃癌原発巣		1	1	1	
腹腔内リンパ節再発		1	1		
結腸癌局所再発			1		
転移性骨腫瘍		1			
乳癌局所再発			2		
計	0	7	9	2	1例

CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, NC: no change, PD: progressive disease (固形がん化学療法判定基準).

表4 疼痛のある症例

症例	性	年齢	治療対象	結果	疼痛(前)	疼痛(後)
1	男	69	胃癌ダグラス窩転移	PD	2	1
2	女	46	胃癌ダグラス窩転移	MR	2	1
3	女	65	胃癌肝転移	MR	2	0
4	男	49	胃癌骨転移	PR	2	0
5	男	49	胃癌腹部リンパ節転移	MR	2	1
6	女	40	胃癌腹部リンパ節転移	MR	3	0
7	男	55	結腸癌局所再発	MR	3	2

疼痛基準 (固形がん化学療法判定基準より)

- 0: 無し
1: 耐えられる程度
2: 鎮痛剤(非麻薬性)を要する
3: 麻薬が必要

移性肝腫瘍が7例中4例にPRを得て良い結果であった。併用療法別では、動注化学療法が10例中5例(50%)に、全身化学療法が5例中1例(20%)に、放射線療法が4例中1例(25%)にPRを示し、動注療法がよい結果を得ている。また疼痛の強い症例が7例に見られたが、画像診断上の治療効果は様々であったが、いずれの症例も疼痛の軽減が見られた(表4)。

2. 副作用

治療経過中の副作用としては(表5)、白血球減少などの骨髄機能抑制が70%前後の症例に見られ、このため治療を中止した場合が多かった。消化器症状も多く、ほとんどは軽度であるが、胃潰瘍および激しい下痢が各々1例に生じている。グレード4の腎機能障害が2例に生じているが、いずれもダグラス窩転移のために水腎症を呈してい

表5 副作用

Grade	1	2	3	4	計 例数(%)
白血球	5	4	2	3	14(73)
血色素	3	2	1	4	10(53)
血小板	10	2	1		13(68)
悪心・嘔吐	10	4			14(73)
食欲	5	6	4		16(84)
下痢	2		1		3(16)
腎機能	3	1		2	6(32)
肝機能	3	1			4(21)
脱毛			2		2(11)

Grade 1~4: 固形がん化学療法効果増強の判定基準より

た症例である。温熱療法特有の副作用として、局所の熱感がほぼ全例に見られ、疼痛は15例、皮下の硬結が6例、I度の熱傷が3例、II度の熱傷が1例に見られた。いずれの副作用も治療終了後早期に軽快している。

3. 症例

症例を2例提示する。

症例1: 40歳女性、進行胃癌(写真4)。Borrmann III型の噴門部癌で、多発肝転移、一塊となった腹腔内リンパ節転移のため手術不能と判断した。全身化学療法としてEAP療法(Etoposid 60mg/sqm, ADM 20mg/sqm, CDDP 40mg/sqm)を3クール併用して、温熱療法を計10回行った。原発巣の癌性潰瘍は周堤が著明に平低化し、中心陥凹も縮小してPRであった。肝およびリンパ節は個々の転移巣が縮小し、それぞれPRとMRの結果であった。入院時には著明な腰痛を伴い硬膜外麻酔を必要としたが、1クールの治療で疼痛は消失した。一時的に退院できたが、約5週間後より疼痛が再燃し、治療開始後6カ月で死亡した。

症例2: 67歳男性、胃癌肝転移(写真5)。Stage IIIの進行胃癌のため胃切除を行ない、3年後に多発肝転移で再発した。総肝動脈にカテーテルを留置し、皮下に埋め込んだリザーバーに接続した。CDDP 50mgを加温時に動注して、計6回の温熱化学療法を施行した。CTでは肝転移巣は76%の縮小率を示しPRの結果となり、現在第2クールを予定中である。

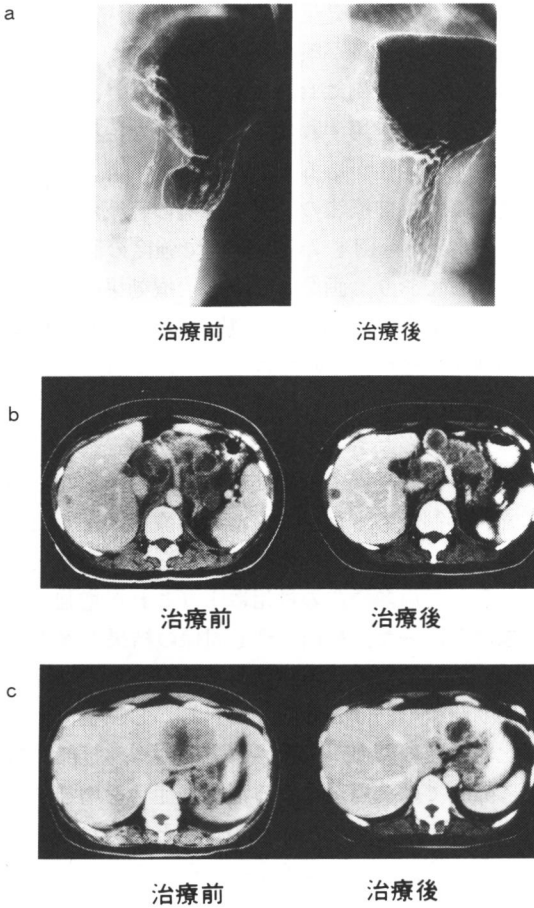


写真4 症例1

- a 原発巣：噴門部より胃体上部小弯にかけて粗大な周堤を伴った癌性潰瘍を認めたが、治療後に周堤は平低化し、陥凹も縮少した。
- b リンパ節転移巣：大動脈の前面に房状になったリンパ節塊を認めた。
- c 肝転移巣：肝左葉外側区域に、辺縁の不整な低濃度域を認める。

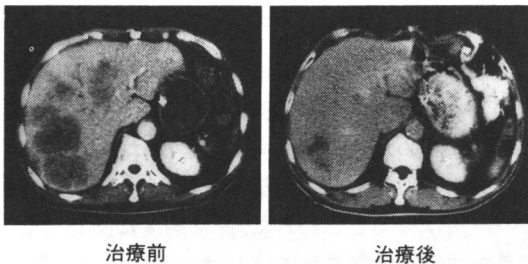


写真5 症例2

両葉に多数の辺縁不整な低濃度の腫瘤を認めた。

考 察

近年になり、熱処理による細胞致死効果を培養細胞を用いて定量的に判定できるようになった結果、癌に対する温熱療法の有効性が明らかとなり²⁾³⁾、加温装置の進歩にあいまって、急速に臨床応用がさかんに行なわれるようになってきた。

温熱療法単独の効果も臨床的に証明されており、Corry ら⁴⁾は28例の表在性腫瘍に対して、超音波加温装置を用いて43℃から50℃の温熱治療を行ない、CR 5例、PR 11例の結果を得ている。しかし温熱単独では十分に満足できる結果が得られず、現在では大部分の症例で化学療法や放射線療法が併用されている。

放射線療法との併用は、放射線に抵抗性である低酸素状態あるいは細胞周期のS期にある細胞が熱に対する感受性が非常に高く、さらに放射線による細胞障害の回復が熱により阻害されることより合理的であると考えられている⁵⁾。またいくつかの抗癌剤は温度上昇によりその作用が増強することが明らかになっており、その機序は薬剤により相違があり未だ十分解明されていないが、温熱療法に併用することは有用である。

温熱療法には、全身加温と局所加温があるが、我々は局所加温を施行している⁶⁾。局所加温の利点は、比較的簡単に加温でき、生体への影響がわずかで侵襲が少ないことである。欠点としては全身加温に比べて温度コントロールが不確実であることと、加温部位が局所に限られるために局所療法の域をでないことである。一般にはその簡便性と侵襲の少ないことから局所加温が普及している。我々の治療成績では、全症例における奏効率は37%でありMR以上の効果を84%に認め、手術不能な進行癌や再発癌が対象であることを考慮すれば、ある程度満足できる結果であった。また対象病変別にみると、転移性肝腫瘍や腹部リンパ節再発ではそれぞれ57%、50%の奏効率を得ており、比較的限局した病巣では良好な結果であった。これは十分な加温も行ないやすく、また動注療法などを併用でき、抗癌剤も効果的に投与できたためと考えられる。これに反してダグラス窩転移巣や原発巣では、癌性腹膜炎や一塊となったリンパ節

転移巣を伴った広汎な病変のため、化学療法や加温も効果的にできず、不十分な治療結果であった。このような症例に対しては、今後併用療法を含めて温熱療法の再検討が必要であると思われた。

温熱療法では併用療法が重要となる。従来は主として放射線療法が併用されてきたが、最近では深部腫瘍に対して化学療法も併用されるようになってきた。化学療法の併用では温熱および抗癌剤独自の致死効果と相乗作用が考えられる。また42℃以上に加温されず温熱自体の致死効果はなくても、温度上昇に伴う抗癌剤の効果増強が期待できる⁷⁸⁾。今回の治療成績は動注では50%、静注では20%の奏効率であり、動注療法がよい結果となっているが、静注群に病巣が広汎な症例が多かったことも考慮する必要がある。対象が深在性病変が多く十分な加温が難しいため、病巣全体を42～43℃以上に加温できた症例は少なかった。このため加温による細胞壊死が必ずしも得られず、このようなときは温度上昇による抗癌剤の効果増強が主となるので、病巣の抗癌剤濃度の高い動注療法がより良い結果になったと考えられる。局所温熱療法と抗癌剤の併用に関する臨床成績の報告はまだ少ない。静注による全身投与では、松田ら⁹⁾が4施設の集計49例で32%の有効率を報告している。動注による併用はまだ少ないが、阿岸ら¹⁰⁾や立花¹¹⁾は手術不能な肝癌22例に動注温熱療法を施行し9例で有効であったと述べ、我々の成績からも抗癌剤の併用に際しては動注療法が望ましいと思われた。使用した抗癌剤は一般に温熱増感作用のあるとされているCDDP, MMC, 5-FUなどであるが、その投与量、組み合わせに関してはcase by caseで行なっており、今後の課題と思われる。

放射線療法の併用は4例と少なく、治療効果も不良であった。対象が広汎で既治療のため十分な併用療法ができなかった症例が多く、その評価は今後の検討が必要と思われた。しかし十分加温できた部位の局所所見は照射だけの部位より良好であり、温熱療法の効果のある程度認めた。表在性病変に対する放射線温熱療法の効果は数多く報告されているが^{3)12)～15)}、既に化学療法や放射線療法を単独で行なった無効例が対象となっていること

も多い。このため効果がみられても副作用や耐用線量のため照射量が限られ治療を継続できないことがある。自験例においても同様であり、当初より温熱療法を併用すればさらに良好な治療効果を得られた可能性があると思われた。

従来より温熱療法の効果に疼痛の軽減がいわれている¹⁶⁾¹⁷⁾。今回も7例の症例で強度の腰痛や腹痛を伴っており、画像診断上の治療効果は十分でない症例もあるが、全例に疼痛の軽減が得られた。その作用機序は明らかではないが、これにより患者の *quality of life* が改善されれば、温熱療法の利点の1つとして考えられる。

今回の治療経過中の副作用では、問題となるのは骨髄抑制であった。このため治療を休止した例も多かったが、抗癌剤の投与量から相応の結果と考えられ、温熱療法の併用によりこれが増強した印象はなかった。松田ら¹⁸⁾も同様の結果を報告をしている。次に消化器症状も多いが、多くは軽度であり治療の妨げとならない。しかし加温により消化器粘膜の鬱血が指摘されており¹⁹⁾、腹部の加温に際しては抗癌剤による消化器症状を増強する可能性もあり、十分な注意が必要と思われる。一般に温熱療法自体による全身状態への影響は少なく、加温局所の熱感、疼痛、皮下硬結、熱傷などの局所症状が主である。これらは皮下脂肪の過熱が原因であり治療後早期に軽快するが、深在性病変では、このために加温が制限されることが多い。表面冷却のためのウォーターポラスの開発により以前より改善されているが、深部加温の大きな問題点であり、機器および加温方法の両面からの改良が必要である。

まとめ

手術不能な進行癌および再発癌の20症例に対して、化学療法や放射線療法を併用し、局所温熱療法を施行した。奏効率は37%で、MR以上の効果を84%で認めた。表在性病変の症例は少ないが、温熱療法単独でも効果を認めた例もあり、放射線との併用は有効と思われた。深部病変に関しても、病巣が比較的限局されていれば、動注療法を併用することにより良好な結果が得られた。しかし加温方法や併用療法に関して課題となることも多

く、今後の検討が必要であると思われた。

本論文の要旨は東京女子医科大学学会第280回例会にて発表した。

文 献

- 1) 中瀬雄三：OMURON RF ハイパーサーミアシステム HEH-500C. 癌の臨床 32：1638-1643, 1986
- 2) 奥村 寛：温熱の生物効果。「図説臨床癌シリーズ」(末舛恵一, 阿部光幸 編) pp24-30, メジカルビュー社, 東京 (1987)
- 3) 松田忠義, 斎藤正男, 菊池 真ほか：局所温熱療法の治療体系確立に関する研究(第1報). 日本ハイパーサーミア誌 1：5-17, 1985
- 4) Corry PM, Barlogie B, Titchen EJ et al: Ultrasound-induced hyperthermia for the treatment of human superficial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7：615-619, 1981
- 5) Field SB, Hume SP, Law MP et al: The response of tissues to combined hyperthermia and X-rays. Br J Radiol 50：129-134, 1977
- 6) 松田忠義：癌の全身及び局所温熱療法の確立に関する研究. 昭和60年度厚生省癌研究助成金による研究報告集, pp81-88 (1985)
- 7) 水野左敏：温熱効果における抗癌剤その他薬剤の併用. 最新医学 40：2483-2489, 1985
- 8) Hahn GM: Potential for therapy of drugs and hyperthermia. Cancer Res 39：2264-2268, 1979
- 9) 松田忠義：癌の全身及び局所温熱療法治療体系の確立に関する研究. 昭和61年度厚生省癌研究助成金による研究報告集, pp29-37, pp488-492 (1987)
- 10) 阿岸鉄三, 木原 健, 本田 宏ほか：抗癌剤動注と局所温熱併用の肝癌縮小効果. 日臨外会誌 49：1188-1192, 1988
- 11) 立花正史：転移性肝癌に対する抗癌剤併用による局所温熱化学療法. 東女医大誌 57：1259-1269, 1987
- 12) Luk KH, Francis ME, Perez CA et al: Combined radiation and hyperthermia, comparison of two treatment schedules based on data from a registry established by the radiation therapy oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10：801-809, 1984
- 13) Arcangeli G, Cividali A, Nervi C et al: Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9：1125-1134, 1983
- 14) Perez CA, Nussbaum G, Enami B et al: Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. Cancer 52：1597-1603, 1983
- 15) Abe M, Hiraoka M, Takahashi M et al: Multi-institutional study on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF8) in combination with radiation for cancer therapy. Cancer 58：1589-1595, 1986
- 16) 平岡真寛, 阿部光幸：ハイパーサーミアの臨床：局所加温一深部腫瘍, 肝, 胆, 膵. 最新医学 40：2564-2569, 1985
- 17) 磯野可一, 山本義一：進行膵癌に対する温熱化学療法. 消化器外科 11：1475-1481, 1988
- 18) 松田忠義：癌温熱療法. 臨泌 40：689-698, 1986
- 19) 石渡淳一, 松田忠義：局所温熱療法の臨床的課題. 医学のあゆみ 148：12-15, 1989