

原 著

転移性肝癌に対する局所温熱療法の検討

東京女子医科大学 第二外科 (主任: 浜野恭一教授)

セシモ	アキヨシ	オオチ	テツロウ	キリタ	タカシ	イハラ	ヒロシ
瀬下	明良	・大地	哲郎	・桐田	孝史	・井原	寛
ニシヤマ	タカアキ	ヨネヤマ	コウゾウ	ヨシノ	ヒロユキ	マツモト	マサヒロ
西山	隆明	・米山	公造	・吉野	浩之	・松本	匡浩
マブチ	ゲンゴ	カメオカ	シンゴ	ハマノ	キヨウイチ		
馬淵	原吾	・亀岡	信悟	・浜野	恭一		

(受付 平成4年12月21日)

Study of Local Hyperthermia in the Treatment of Metastatic Liver Cancer

Akiyoshi SESHIMO, Tetsuro OUCHI, Takashi KIRITA, Hiroshi IHARA,
Takaaki NISHIYAMA, Kozo YONEYAMA, Hiroyuki YOSHINO,
Masahiro MATSUMOTO, Gengo MABUCHI, Shingo KAMEOKA
and Kyoichi HAMANO

Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical College

Local hyperthermia was performed on 24 patients with inoperable metastatic liver cancer, and the results were analyzed. The concomitant therapies consisted of intraarterial infusion chemotherapy in 18 patients, radiotherapy in 4 patients and intravenous chemotherapy in 2 patients. Local hyperthermia was given to them by using a RF induction heating apparatus.

The treatments was evaluated as having been efficacious in 48% (CR1, PR10) of the patients, while the one-year survival rate was 36%. Comparison of the responders and nonresponders showed respective values of 63% and 10% for the one-year survival rate. Neither the blood flow to the tumor, primary tumor, onset of liver metastases nor the histological type exerted any influence on the therapeutic efficacy. On the basis of the performance status (PS) prior to the start of the local hyperthermia, the response rate was 60% in the patients with PS1 or PS2, while the rate was 25% in the PS3 and PS4 cases. In addition, of the 8 patients who did not respond to the first local hyperthermia treatment, 5 (63%) were rated as responders after the second course of the therapy.

It is concluded that local hyperthermia is useful as a part of consolidated therapy of inoperable metastatic liver cancer.

緒 言

近年, 手術不能な進行癌や再発癌に対して, 集学的治療の一環として温熱療法が行われるようになり, 表在性腫瘍ではすでに良好な成績を取めている¹⁾. 深在性の腫瘍に対しても機器の進歩に伴いある程度の加温が可能となり, 積極的に行われるようになってきている. 肝腫瘍²⁾, 食道癌³⁾, 婦人科悪性腫瘍⁴⁾, 膀胱癌⁵⁾等について, その臨床成績の報告も散見されるようになり, その有効性も評価されつつある. しかしその適応, 併用療法,

治療計画などまだ確立したものはなく, さらに症例を重ね今後の検討が必要と思われる. 我々は手術適応のない多発性の転移性肝癌に対し, 主として動注化学療法を併用した局所温熱療法を行ってきたので, その臨床成績および副作用について検討し報告する.

対象および方法

1989年2月より局所温熱療法を行った転移性肝癌24例を対象とした(表1). 男性18例, 女性6例で, 年齢は40歳より72歳, 平均61.8歳であった.

表1 対象症例

原発巣	H-1	H-2	H-3	計
胃癌	1	3(3)	5(2)	9(5)
大腸癌	1(1)	7(6)	1	9(7)
その他		3	3(1)	6(1)

()内は同時性肝転移

表2 併用抗癌剤

1回投与量	加温回数	症例数
単剤 MMC 4~6 mg	4~6	5
CDDP 30~50mg	6~7	5
EPIR 20mg	5	3
2剤 MMC 4~8mg + 5Fu 250mg/day	4~6	6
CDDP 50mg + 5Fu 250mg/day	3&6	4
3剤 EAP療法	4	1
MMC 6mg + ADM 30mg + 5Fu 250mg	5	6

症例数は重複例有り、

MMC: Mitomycin-C, CDDP: Cisplatin, EPIR: Epirubicin, 5Fu: 5-Fluorouracil, ADM: Adoriamycin, EAP: Etoposide 90mg, ADM 30mg, CDDP 60mg

9例は抗癌剤の全身投与の前治療があり、その無効例であった。原発巣よりみると、胃癌9例、大腸癌9例、その他として卵巣癌2例、膵癌、咽頭癌、乳癌、膀胱癌が各1例であった。いずれも多発転移であり、H-2以上が22例とほとんどを占めている。また同時性肝転移が13例で、異時性が11例であった。

温熱療法は radio frequency (RF) 誘電加温装置 HEH-500C (13.56MHz, オムロン) を用い、週1~2回、総計6~8回を1クールとして行った。1回の加温は、各々の患者の耐え得る最大の出力で約50分間加温した。温度測定は熱伝対温度計を用いた。加温領域の深部温度の参考として、胃管を通して胃内温度を6例で、超音波ガイド下に挿入したエラストーを通して腫瘍内温度を2例で測定した。加温方法の詳細については既に報告した⁶⁾。

併用療法は抗癌剤の動脈内投与を第1選択として、19例に加温と同時に行った。動注のためのカテーテル (P-U Anthron) は、原発巣切除に伴って開腹下に、あるいは血管造影下に主として肝動脈内に挿入し、皮下に埋め込んだリザーバーと接

続した。このうち1例は放射線療法を併用した。動注療法を行えなかった5例では、3例に放射線療法を加温の直前に行い、他の2例では抗癌剤の静脈内投与を併用した。抗癌剤は、温熱感受性のあるものを単剤で、あるいは併用し投与したが、第1クールで効果のなかったときには他の組み合わせに変更した(表2)。

効果判定は固形癌化学療法効果増強の判定基準によった。なお累積生存率は Kaplan-Meier 法を、統計学的検討は generalized Wilcoxon test, Student's t-test を用いた。

成 績

1. 加温状況

各症例の加温程度を出力よりみると、RF 出力は、最高出力の500W で維持できた症例は16例で、500~450W が3例、450~400W が3例、400~350W が2例であった。400W 以下の出力でしか加温できなかった2例はいずれも肥満した症例であった。加温時の最高維持温度は、胃内温度が40.1±1.1°Cで、腫瘍内温度を測定した2例では各々39.3°C、41.5°Cであった。

2. 治療効果

評価可能な23例でその治療効果を検討した。CR 1例、PR 10例、MR 3例、NC 7例、PD 2例となり、11例(48%)に奏効した。生存曲線は図1のごとくで、50%生存期間は268日、1年生存率は36%であった。治療効果別に生存曲線を見ると、奏効群および非奏効群の50%生存期間は467日、150日、1年生存率は63%、10%となり奏効群で有意に(p<0.01)生存期間の延長を認めた。

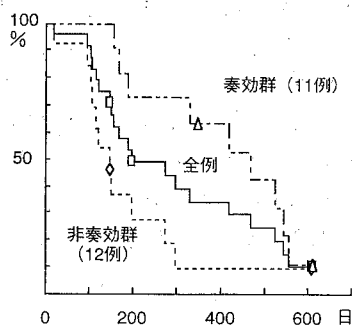


図1 生存曲線

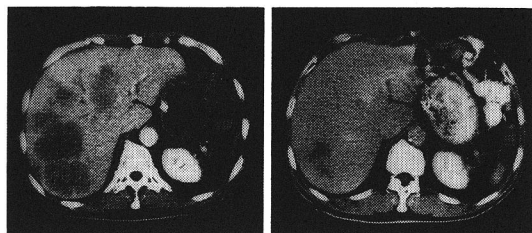
表3 併用療法別効果

	CR	PR	MR	NC	PD	計
静注化療		1		1		2
動注化療		8	3	5	2	18
放射線	1	1		1		3

表4 原発巣別の治療効果

	CR	PR	MR	NC	PD
胃癌		5(2)	1(1)	2(1)	1(1)
大腸癌		4(3)	2(1)	2(2)	1(1)
その他	1	1		3(1)	
計	1	10(5)	3(2)	7(4)	2(2)

() 内は同時性肝転移



前

後

図2 治療前後のCT像

67歳の男性、胃癌の肝転移(H-3)であるが、治療によりPRとなった。

3. 背景因子別の効果

併用療法よりみると、静注化療では2例中1例に、動注化療では18例中8例に、放射線療法では3例中2例で奏効例を認めた(表3)。なお放射線療法のPRの1例は動注化療を併用している。

原発巣別では、胃癌が9例中5例(56%)、大腸癌が9例中4例(44%)、その他が5例中2例(40%)に奏効例を認め、明らかな差を認めなかった(表4、図2)。

転移時期よりみると同時性肝転移は13例中5例(38%)、異時性肝転移は10例中6例(60%)に奏効しており異時性肝転移に奏効例が多かった。

原発巣の組織型が明らかな19例では、高分化型腺癌(tub1)が6例中3例(50%)、中分化型腺癌(tub2)が7例中3例(43%)、低分化型腺癌(por)が5例中3例(60%)に奏効している(表5)。

表5 組織型と効果

	CR	PR	MR	NC	PD	計
高分化型腺癌		3	1	2		6
中分化型腺癌		3	1	1	2	7
低分化型腺癌		3	1	1		5

表6 Vascularityと効果

	CR	PR	MR	NC	PD	計
Hyper-vascularity		4		5	1	10
Hypo-vascularity		5	2	2		9

表7 Performance status (PS) 別の効果

	CR	PR	MR	NC	PD	計
PS1		3				3
PS2	1	5	2	3	1	12
PS3		2	1	1	1	5
PS4				3		3

動注化療を施行した19例について、血管造影所見より腫瘍のvascularityを評価し、hypervascularityとhypovascularityの2群に分類すると、各々の奏効例は10例中4例(40%)、9例中5例(56%)となり両群に差を認めなかった(表6)。

治療開始時の全身状態をperformance status(PS)で評価すると、PS1、2の症例では15例中9例(60%)で奏効しているが、PS3では5例中2例(40%)となり、PS4の症例では3例ともNCで奏効例を認めなかった(表7)。

また24症例中12例では2クール以上治療を継続したが、その12例の治療効果の変化を図3に示した。第1クールの治療効果がMR以下であった8例では、第2クール以後5例(63%)の症例がPRとなり治療効果が増強した。すでにPRであった4例では効果の持続を認めた。

4. 副作用

加温による副作用としては、ほぼ全例に中程度の発汗と軽度の疲労感を認め、加温局所の疼痛が24例中9例(38%)に生じた。また3例に脂肪壊死による皮下硬結を認めたが、いずれも2カ月以内に消失した。

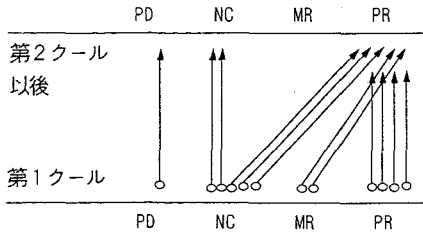


図3 治療クール数と効果

表8 副作用

Grade	1	2	3	4	Grade3以上の頻度
白血球	4	5	2	2	10%
血色素	6	5	1		3%
血小板	2	3	1	3	10%
悪心・嘔吐	4	5	2		5%
下痢	1	1	2		5%
腎機能	2	1	1		3%

延べ39クルールの治療に伴う一般的な副作用を、固形癌化学療法効果増強の判定基準により表8に示した。臨床上問題となるGrade3以上のものは、血色素減少が3%，白血球減少が10%，血小板減少が10%，消化器症状が10%，腎機能障害が3%にみられたが、肝機能障害は認めなかった。1例が播種性血管内凝固症候群となり死亡した。胃潰瘍と腸閉塞が各々1例出現したが、いずれも一過性であった。

考 察

近年、癌の集学的治療の一環として温熱療法が行われ、その有効性も評価されるようになった。しかしその多くは表在性病変に対してであり、深在性病変に関してはまだ十分な検討がされておらず、特に転移性肝癌に対する報告はまだ少ない。併用療法も化学療法、放射線療法、塞栓療法などが組み合わされて行われ、まだ確立していない。永田ら²⁾は26例に塞栓療法、化学療法、放射線療法などを局所温熱療法に併用し、奏効率は54%、1年生存率が41.3%であった。浜添ら⁷⁾は動注化学療法を14例に併用し、57%の奏効率であった。今回我々は主として動注化学療法を併用したが、奏効率は48%で、1年生存率は36%であり、上記の報告とほぼ同様の成績であり、局所温熱療法は有

用な療法のひとつと考えられるが、どのような腫瘍に対して何を併用すれば良いかが、今後の課題と思われる。また癌治療においては治療効果が予後に貢献しなければ意味は少ない。浜添ら⁷⁾や日本ハイパーサーミア学会の癌温熱化学療法共同研究⁸⁾では、奏効群で生存期間の延長を認め、我々の成績でも奏効群と非奏効群の1年生存率は各々63%、10% ($p < 0.01$) となり有意差を認め、治療効果が生存期間に寄与すると考えられた。

背景因子より治療効果を検討したが、併用療法、原発巣、組織型、vascularityによる明らかな差を認めなかった。転移時期よりみると、自験例では同時性肝転移は38%、異時性肝転移は60%の奏効率であり、有意差は認めないが、異時性肝転移の方が治療に対する反応が良好である。動注療法単独の成績であるが、荒井ら⁹⁾は同時性肝転移31例で61%、異時性肝転移23例で82%の奏効率を報告しており、異時性肝転移の方が化学療法に対する反応が良いようである。

PSは担癌患者の全身状態を反映する指標であり、化学療法時の主たる予後因子と考えられ¹⁰⁾、山下ら¹¹⁾はPS3以下の症例は治療の継続が困難であるため、温熱放射線療法の積極的な適応としていない。自験例でもPS3以下の8症例の奏効率は25%で、PS2以上の症例の60%に比べ不良である。しかし温熱療法の特徴の1つとして画像上の効果とは別にPSの改善、疼痛の軽減が報告されており¹²⁾、我々も癌性疼痛が軽減した症例を6例経験している⁶⁾。このため我々は、温熱療法の適応に特に制限をつけず、症例毎に検討している。加温回数と治療効果について、日本ハイパーサーミア学会の癌温熱化学療法共同研究¹²⁾では、35例の肝腫瘍について検討しているが、明らかな関連はみられていない。西村ら¹³⁾は31例の深部腫瘍で加温5回以下の症例では僅かに有効率が低いと報告している。今回の検討でも、治療の継続により63%の症例で効果の増強を認め、初期に効果を認めなくとも治療を継続する意義があると考えられた。

副作用として、局所温熱療法では局所の疼痛が問題となるが、これは皮下脂肪の過熱が原因であり、われわれは加温前の冷却を長くし対応してい

るが、皮下脂肪の多い例ではRF出力を下げざるをえなかった。また腸閉塞を1例に生じたが、これは右半結腸切除後の患者で、加温範囲に吻合部が入っており、経過および注腸造影所見より吻合部に一時的な浮腫を生じたものと考えられた。なお併用した化学療法や放射線療法による、白血球減少などの骨髄障害や消化器症状を認めたが、いずれも一過性であり、温熱療法によりその程度は増強されなかった。

結 語

転移性肝癌24例に主として動注療法を併用し局所温熱療法を行い、その臨床効果および副作用について検討した。

1. 奏効率は48%で、50%生存期間268日、1年生存率36%であり、奏効群では非奏効群に比べ有意に生存期間の延長を認めた。

2. 治療効果に併用療法、原発巣、組織型、血流量による差を認めなかった。

3. 治療開始時の全身状態は、効果に強く影響すると考えられた。

4. 治療の継続により効果が増強されることが示唆された。

5. 副作用としては局所の疼痛、熱感があり、また加温が原因と考えられる腸閉塞を1例に認めた。

文 献

- 1) 松田忠義, 斎藤正男, 菊池 真ほか: 局所温熱療法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
- 2) 永田 靖, 阿部光幸: 転移性肝癌の治療と予後

- (5) 温熱療法. 臨消内科 6: 403-411, 1991
- 3) 杉町圭蔵, 松田裕之: 癌, 温熱療法—これまでの歩みと今後の展望—, 日本ハイパーサーミア誌 4: 79-98, 1988
- 4) 関場 香, 河野一郎: 婦人科系癌に対する温熱療法. 消化器病セミナー29(古賀成昌編), 第1版, pp157-168, へるす出版, 東京(1987)
- 5) 久住治男, 中嶋和喜: 泌尿器癌に対する温熱療法. 消化器病セミナー29(古賀成昌編), 第1版, pp147-156, へるす出版, 東京(1987)
- 6) 瀬下明良, 浜野恭一, 大地哲郎ほか: 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. 東女医大誌 60: 627-633, 1990
- 7) 浜添隆一, 古賀成昌, 前田迪郎ほか: 肝動注, 温熱併用療法による転移性肝癌の治療成績と肝血流量の変化. 癌と化療 16: 3032-3035, 1989
- 8) 貝原信明: 肝腫瘍に対する温熱肝動注化学療法の共同研究. 日本ハイパーサーミア誌 7: 469-472, 1991
- 9) 荒井保明: 薬剤投与方法の実例と成績, b) 転移性肝癌, リザーバーによる動注化学療法の手技と実際, 初版, pp178-187, 蟹書房, 東京(1990)
- 10) Lavin PT, Brucker HW, Plaxe SC: Studies in prognostic factors relating to chemotherapy for advanced gastric cancer. Cancer 50: 2016-2023, 1982
- 11) 山下 孝, 仲澤聖則: 加温の実際, 上腹部. ハイパーサーミアマニュアル(松田忠義編), pp79-85, マグプロス出版, 東京(1991)
- 12) 松田忠義, 田中敬正: 癌温熱化学療法研究班の研究成果概要. 日本ハイパーサーミア誌 7: 455-461, 1991
- 13) 西村恭昌, 高橋正治, 平岡真寛ほか: 腹部, 骨盤部深部腫瘍に対する温熱併用放射線治療の予後因子に関する検討. 日医放会誌 48: 433-443, 1988