A Case of Effective Hyperthermia with Thermotron-RF8 to Anticancer Agent-induced Peripheral Neuropathy

HIROMASA KUROSAKI^{1*}, YOKO DEGUCHI², SHINJI MORI²

¹Department of Radiation Oncology, Tokyo Kousei Nenkin Hospital, 5-1 Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8512, Japan

²Hyperthermia Center, Ain Tsunozumi Iin, 5360 Shimookuno-cho, Mito-shi, Ibaraki 311-1131, Japan

Abstract : 60 year-old male diagnosed cancer of esophagus with pulmonary metastasis who underwent hyperthermia twice a week, 269 times to the chest with chemotherapy. Though the primary lesion itself of esophagus was locally controlled, we gave Abraxane 100-300 mg every three weeks because the pulmonary metastasis gradually increased and upsized. The tumor remarkably shrank but we could not give further medication because of peripheral neuropathy (mainly numbness of feet), which was diagnosed Grade 3 of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). We heated the feet for 20 minutes using Thermotron-RF8. The subjective symptoms of the numbness of the feet reduced 40% by one heating, and CTCAE Grade 3 was reduced to Grade 2 by heating for 5 successive days. We report the above because there was no side effect such as skin burns but considerable feeling of heat during heating.

Key Words : radiofrequency hyperthermia, peripheral neuropathy

緒言

抗がん剤関連による末梢神経障害は抗がん剤治療を行っていくうえで大きな問題となっている。例えば大腸がんの標準的な治療方法であるフォリン酸・フルオロウラシル・オキサリプラチンの3剤を併用したFOLFOX療法にはオキサリプラチンが含まれ、手足のしびれを中心とした末梢神経障害を引き起こし、用量依存性の毒性の一つとなっている。

今回、多種の抗がん剤治療を受け、足を中心に強いしびれがある食道がん患者の希望にて、足末梢に対してサーモトロン RF-8 を用いた加温を行ったところ、しびれの軽減が得られたので報告する。

症例

60 歳、男性。肺転移を有する食道がんと診断され、シスプラチン・TS-1・カンプト・タキソテール・ジェムザール・ハーセプチンなどの化学療法とともに、週2回のペースで、胸部に対するハイパーサーミア(1回60分間)を269回行っている患者さん。原発巣の食道がんそのものは局所制御されているものの、肺転移が徐々に増加・増大したため、アブラキサン 100~300 mg 投与を3週ごとに行ったところ、著しい腫瘍の縮小をみたが、末梢神経障害(主に足のしびれ)にて投薬不可能となった。プレガバ

リン・牛車腎気丸の内服療法には効果なく、カピステン筋肉注射を連日行っているが十分な効果が得られず、階段の昇降も困難であった。この時点での胸部 CT を Fig. 1 に示す。

治療

患者の強い希望にて、足末梢に対して片足ずつサーモトン RF-8 (ラジオ短波 8 MHz; 山本ビニター, 大阪) を用いたハイパーサーミアを行った。足甲および足裏全体を 21 cm のアプリケーションターではさむようにセットアップを行い、平均 35 W で 20 分間行った (Fig. 2)。加温中、皮膚表面温度は 25°C 程度であり、最大でも 28°C であった。

Fig. 1. Multiple lung metastases.

Fig. 2. A, Set up an applicator 21 cm; B, circulation water 35°C, output average 35 W for 20 min.

成績

VAS スケールなどの定量評価は行わなかったが、初回加温の後にはしびれなどの自覚症状は治療前と比べ 4 割軽減した。患者の希望で連日 5 日間行ったところ自覚症状は治療前と比べ 6 割軽減した。階段の昇降も可能となり、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) の分類にて Grade3 から 2 へ軽減されたと判断した。その後も患者の希望にて加温を行っているため、効果の持続性については不明である。足加温を初回治療時から 4.5 ヶ月後に肺転移増大にて死亡したが、それまでに 39 回の足加温を 4 ヶ月にわたって行い、自覚症状として末梢神経障害の悪化は認められなかった。

なお、加温中は加温部にかなりの熱感を感じるものの、皮膚熱傷などの副作用は認められていない。また、組織内の温度測定は行っていない。

考察

四肢のしびれを中心とした末梢神経障害は抗がん剤投与における大きな問題の一つとなっている。特にタキサン系・オキサリプラチン・ビンクリスチンなどで問題になっており、四肢末梢のしびれの訴えで抗腫瘍効果が得られていても投薬の中断・中止を余儀なくされることは臨床では多々経験する。これ

らの神経障害は可逆性で休薬にて改善するとは言われているが、実際には中止後数カ月にわたって持続することが多いうえ、症状が悪化する場合も多々経験する。ただでさえ、再発・進行がんに対してこれらの抗がん剤は用いられることが多く、さまざまな症状と闘わなくてはいけないところに、末梢神経障害は患者の闘病意欲まで失わせる場合もある。

この末梢神経障害に対してプレガバリン・ガパペン・牛車腎気丸などの投薬が行われているものの、十分な効果が得られているとは言い難い。Saif ら¹⁾はオキサリプラチンの末梢神経障害に対してプレガバリンを投与して48%に有効であったと報告している。また、Nishioka らはFOLFOX療法に対して牛車腎気丸投薬によるランダムイズドトライアルを行い、牛車腎気丸が有意にGrade3の末梢神経障害発現率を低下させること、より長いコースで副作用がでないことを報告しているが²⁾、FOLFOXの投与回数が増えるに従い、障害発生率が増加している。

その一方、末梢神経障害に苦しむ多くの患者が風呂・温泉にて患部を温めると楽になる経験をしている。これは皮膚表面を温めたことによって、神経の伝導・伝達に変化し、痛覚が軽減すると考えられている³⁾。今回我々が使用したサーモトロンRF-8はもともとがんを43°C前後に加温して、放射線や抗がん剤と併用もしくは単独治療でがん細胞を殺すものであるが、近年がんでないものに対して加温して効果が得られたという報告が散見される。我々は原因不明の背部痛に対して効果があつた一例を報告している⁴⁾ほか、Takahashi らは変形性膝関節症に対して加温を行い、症状が改善することを報告⁵⁾している。

今回の症例ではもともと胸部に対して抗がん剤併用ハイパーサーミア治療をすでに2年半以上行っており、患者から足を温めたいという強い希望があつて加温し、明らかな改善をみた。タキサン系の抗がん剤は微小管の蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、微小管の脱重合を起こりにくくし、その結果、細胞分裂を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。その副作用として神経細胞の軸索の働きを傷害し、神経の信号が正しく伝達できなくなつて、しびれや感覚障害や痛みなどの末梢神経障害の副作用を引き起こすとされている。今回のサーモトロンRF-8による加温がこの軸索輸送の改善にどの程度関与できたのかは定かではない。古くから言われているように、温熱によって痛覚閾値の上昇が得られ⁶⁾その結果としてしびれなどが軽減したのかもしれない。今回の足加温によって症状は緩和されたものの、寛解にはいたらなかったのは、軸索輸送に関与しているのではないことを示唆しているのかもしれない。今後、足加温に対するSpecific Absorption Rateの解析など物理工学的なアプローチとともに熱による末梢神経傷害の改善のメカニズムの解明を進めていきたいと考えている。

引用文献

- 1) Saif M.W., Syrigos K., Kaley K., Isufi I.: Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res*, 30: 2927-2933, 2010.
- 2) Nishioka M., Shimada M., Kurita N., Iwata T., Morimoto S., Yoshikawa K., Higashijima J., Miyatani T., Kono T.: The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol*, 16: 322-327, 2011.
- 3) Stelian J., Gil I., Habot B., Rosenthal M., Abramovici I., Kutok N., Khahil A.: Improvement of pain and disability in elderly patients with degenerative osteoarthritis of the knee treated with narrow-band light therapy. *J Am Geriatr Soc*, 40: 23-26, 1992.
- 4) Kurosaki H., Mori S., Takahashi K.: Marked response to radio-frequency hyperthermia in a patient having back pain with no evidence of magnetic resonance imaging abnormalities. *Thermal Med*, 26: 131-133, 2010.

Thermal Med, 29 [2] : 59-62, 2013.

- 5) Takahashi K., Kurosaki H., Hashimoto S., Takenouchi K., Kamada T., Nakamura H. : The effects of radiofrequency hyperthermia on pain and function in patients with knee osteoarthritis : a preliminary report. J Orthop Sci, 16 : 376-381, 2011.
  - 6) Lehmann J.F., Brunner G.D., Stow R.W. : Pain threshold measurements after therapeutic application of ultrasound, microwaves and infrared. Arch Phys Med Rehabil, 39 : 560-565, 1958.
-