原 著

マイクロ波加温装置による難治性表在腫瘍の治療成績

三浦剛史 横山 敬 菅 一能
長岡 栄 坂本英一 東祐一郎
三浦公子 中西 敬

山口大学医学部放射線医学教室

Therapy by Microwave Heating System for Resistant Superficial Tumors.

Gouji Miura, Takashi Yokoyama, Kazuyoshi Suga

Sakae Nagaoka, Hideichi Sakamoto, Yuichiro Higashi

Kimiko Miura and Takashi Nakanishi

Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine

Summary

Clinical results of hyperthermia applied to 47 patients with resistant superficial malignant tumors were reported. In 47 patients, 33 were treated by hyperthermia combined with radiation therapy (RT + HT), and the other 14 by hyperthermia alone (HT alone). Hyperthermia was applied once or twice a week and 2-12 times in total. 2450MHz microwave hyperthermia system was used for heating tumors. Complete response was obtained in 10 patients (30.3%) by RT+HT, and in 2 (14.3%) by HT alone. Partial response was obtained in 19 patients (57.6%) by RT+HT, and in 2 (14.3%) by HT alone. The response rate was elevated in the patients treated by hyperthermia not less than 8 times, and no tumor response was obtained by less than 8 times HT alone. This suggested that not less than 8 times therapy was necessary to sufficient therapeutic effect in hyperthermia.

Key Words :

マイクロ波加温	microwave heating
表在性腫瘍	superficial tumor
難治性腫瘍	resistant tumor

1. はじめに

Hyperthermia (以下 HT) は言うまでもなく腫瘍を加温することにより直接的抗腫瘍効果あるいは放射線や抗癌剤の効果の増強を期待する治療法であるが、その近年の発展は目覚ましく、手術、放射線治療 (以下 RT)、化学療法、免疫療法と並ぶ癌治療の柱の一つとなりつつある¹⁾。著者らは、2450MHz マイクロ波加温装置を用いて RT に

抵抗性と思われる表在性腫瘍を中心とする47例に対し、HT 単独あるいは放射線治療併用 Hyperthermia (以下 RT+HT) による治療を行った。その結果、難治性と思われた腫瘍に対しかなりの臨床的効果が得られたので、その有用性につき検討を加え報告する。

対象と方法

対象は当科にて HT を行った47例で、年齢は17才から84才まで平均58.6才で、男36例女11例で男女比は約3.3対1である。大部分は過去の RT の既往や腫瘍の大きさ等により、RT が施行できないか、あるいは RT 単独では不十分であると判断された表在性腫瘍を持つ症例である。新鮮症例で、RT のみでは不十分と判断したものは RT+HT にて治療を行った。HT 単独の治療を行った症例は、RT 単独による治療で効果のみられなかったものに対して追加として治療したものであり、RT 終了後1ヶ月以上の間隔をおくことを前提とした。

加温装置としてはアロカ製 HMS-015 (2450MHz マイクロ波、最大出力150watt) を使用した。温度計測は、熱電対温度計2~3本を治療目標である腫瘍の表面皮膚の中心部および周辺部に絆創膏で貼り付けて行い、42~43°Cを目標にした。加温温度は、治療の間、連続記録した。患者への侵襲性を重視し、腫瘍内温度計測は差し控えた。加温時間は1回40~60分、週2回で合計10回を目標にして行った。アプリケーションは、空間放射型、密着型、腔内用を症例により適宜使用した。空間放射型アプリケーションは皮膚表面から約5cm離して使用し、皮膚表面の水冷は行わなかった。RT は10MV ライナック X線あるいは、種々のエネルギーの電子線を用い、1回2~3Gy、週3~5回で、

総線量40~60Gy を標準とした。HT を RT と併用する場合は、HT は RT の後6時間以内に施行した。

効果の判定

局所効果の判定は原則として治療終了後1ヶ月後に行い、主に、視診、触診による腫瘍の大きさの変化を目安とし以下の基準に従って判定した。

- ①著効 (C. R.): 腫瘍縮小率が80%以上を示すもの。
- ②有効 (P. R.): 腫瘍縮小率が50~80%のもの。
- ③不変 (N. C.): 腫瘍縮小率が0~50%のもの。
- ④進行 (P. D.): 腫瘍が拡大する傾向を示すものの。

骨転移に対して治療を行った症例は、転移による疼痛が消失すれば有効と判定した。また、症例によっては、CT 像や病理組織検査も考慮に入れた。即ち、腫瘍の大きさにはあまり大きな変化はみられないが、CT 像で腫瘍内部の density が著しく低下しているものや、治療後の病理組織検査で necrosis の強いものは有効と判定した。

結 果

治療部位別の症例数を table 1 に示す。頸部が最も多く、次いで顔面、口腔内、鎖骨上窩、胸壁、腹壁等に対する治療が多い。

table 2 に全症例の治療成績のまとめを示す。RT+HT では著効10例、有効19例、不変4例であ

Table 1 Treated sites

site	RT+HT	HT alone	site	RT+HT	HT alone
head	0	1	abdominal wall	3	2
face	5	0	lumbar vertebra	2	0
oral cavity	3	1	penis	3	0
neck	6	6	iliac bone	2	0
supraclavicular region	4	0	leg	2	0
chest wall	3	2	others	0	2

Table 2 Tumor response

	C. R.	P. R.	C. R. + P. R.	N. C.	P. D.	total
RT+HT	10(30.3%)	19	29(87.9%)	4	0	33
HT alone	2(14.3%)	2	4(28.6%)	9	1	14
total	12(25.5%)	21	33(70.2%)	13	1	47

り HT 単独では著効2例, 有効2例, 不変9例, 進行1例であった. 著効率は RT+HT では30.3%, HT 単独では14.3%, 合計では25.5%であり, 著効と有効を合わせた奏効率は RT+HT では87.9%, HT 単独では28.6%, 合計では70.2%であった.

治療回数と治療効果の関係を table 3 に示す. 全体として治療回数にばらつきがみられるが, これは患者自身の全身状態の悪化により治療が完遂できなかったものや, 手術のために途中で中止した症例がかなり多く含まれているためである. 逆に症例によっては, 治療経過中の効果が不十分と

判断し, HT を追加して行ったものもある. 表に示す通り, HT 単独では8回未満では著効, 有効の症例は得られておらず, 不変, 進行の症例10例中8例はこれに含まれている. RT+HT にても不変4例中3例で HT は8回未満である.

table 4 は組織型別の治療成績である. 扁平上皮癌では23例中19例 (82.6%), 腺癌では15例中10例 (66.7%)が著効または有効であった. 悪性リンパ腫に対して RT+HT にて治療をしているが, この症例は再発例で, 化学療法に対して全く反応しなかったものであり, RT のみでは不十分と判断した.

Table 3 Times of HT and tumor response

	RT+HT				HT alone				total
	C.R.	P.R.	N.C.	P.D.	C.R.	P.R.	N.C.	P.D.	
2	0	0	0	0	0	0	2	0	2
3	0	2	0	0	0	0	0	0	2
4	1	2	0	0	0	0	2	1	6
5	1	1	2	0	0	0	1	0	5
6	1	2	1	0	0	0	0	0	4
7	0	1	0	0	0	0	2	0	3
8	2	0	0	0	1	1	0	0	4
9	1	2	1	0	1	0	0	0	5
10	3	7	0	0	0	1	2	0	13
11	0	1	0	0	0	0	0	0	1
12	1	1	0	0	0	0	0	0	2
total	10	19	4	0	2	2	9	1	47

Table 4 Histology and tumor response

	RT+HT				HT alone				total
	C.R.	P.R.	N.C.	P.D.	C.R.	P.R.	N.C.	P.D.	
Sq.	8	10	1	0	1	0	2	1	23
Ad.	0	7	1	0	1	2	4	0	15
Osteosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	1
M.L.	1	0	0	0	0	0	0	0	1
T.C.C.	0	0	0	0	0	0	1	0	1
H.C.C.	0	0	0	0	0	0	1	0	1
undiff.ca.	0	1	0	0	0	0	0	0	1
H.F.H.	0	0	1	0	0	0	0	0	1
unknown	1	1	0	0	0	0	1	0	3
total	10	19	4	0	2	2	9	1	47

Sq.:squamous cell carcinoma, Ad.:adenocarcinoma, M.L.:malignant lymphoma

T.C.C.:transitional cell carcinoma, H.C.C.:hepatocellular carcinoma

undiff.ca.:undifferentiated carcinoma, H.F.H.:malignant fibrous histiocyoma

考 案

今回の著者らの検討した症例では、前述の如く治療奏効率は RT+HT で87.9%, HT 単独で28.6%, 合計で70.2%である (table 2). 不変および進行症例14例中11例 (78.6%) で HT が8回未満となっており (table 3), 治療回数の少ない症例が多く含まれているために治療成績の低下を来していると考えられる。全体の症例の内, 8回以上の HT を行うことができたのは25例 (53.2%) である。この8回以上の HT を行った症例の治療成績をみると, table 5の如く RT+HT で19例中18例 (94.7%), HT 単独で6例中4例 (66.7%), 合計では25例中22例 (88%) に有効以上の効果が得られている。この様に8回以上の HT を行った症例では全体の症例におけるよりも奏効率の上昇がみられ,

Table 5 Tumor response in patients treated by HT not less than 8 times

	C.R.	P.R.	C.R. + P.R.	N.C.	P.D.	total
RT+HT	7(36.8%)	11	18(94.7%)	1	0	19
HT alone	2(33.3%)	2	4(66.7%)	2	0	6
total	9(36%)	13	22(88%)	3	0	25

HT が8回未満の症例では, HT 単独で有効以上の効果の得られた症例がないことも考え合わせ, HT による治療効果を期待するには, HT は8回以上施行することが必要であると考えられる。

一般に HT においては腫瘍の組織型による治療効果の差はあまりないとされている²³⁾, 著者らの症例でも扁平上皮癌で82.6%, 腺癌で66.7%という奏効率が得られており (table 3), 両者の差は RT における程大きくないと思われる。しかし, 腺癌では RT+HT による著効例がなく大きな問題点である。その他の組織型はいずれも症例数が少なくはっきりしたことは言えない。

HT を癌治療に用いる場合の方法としては, 全身に対する加温と局所に対する加温の2つが考えられる。このうち, 全身に対する加温は, 全身麻酔が必要であり, またおのずと加温温度に制限が

あり, その臨床応用には困難がつきまとう。これに対して局所に対する加温では, 特に前処置を必要とせず, 場合によっては45°C以上にも加温可能ということもあり, 現在実際の臨床の場に広く普及しつつある。

局所を加温する方法としては, 局所灌流法⁹⁾, RF波⁵⁾⁶⁾, マイクロ波⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾, 超音波¹¹⁾による方法が考えられているが, このうち今回の研究に使用したマイクロ波加温装置は, 安価で機械も小型であり, 実際に使用する際の手技も容易であるという利点があり, 局所, とりわけ表在性腫瘍の HT によく使用されている。反面, マイクロ波はその周波数が高いために, 深部への伝達性が悪く, 深部組織は加温されにくいという欠点がある。このことに関して著者らは次の様な実験を行った。

加温材料として5mm厚にスライスした10×10cmのハムを用い, 温水中につけてハムの初期温を約33°Cとした後, 10枚を重ね, 2450MHzマイクロ波により約30分間加温した。アプリケーションは空間放射型を用い, ハムの表面からの距離は約5cmとした。ハムの表面, 5mm深さ, 10mm深さに熱電対温度計をおき, 連続記録した。また, 20mm深さでも温度記録を行った。表面の冷却は特に行わず, 出力は表面温度が42.5°Cになる様に調節した。結果を Fig.1 に示す。加温開始から約12分後より, 5mm深さの温度の方が表面温度よりも高くなっており, 10mm深さにて最も最終的には41.5°Cの温度が得られている。しかし, 20mm深さでは37°Cまでしか温度が上昇せず, やはりマイクロ波による深部組織の加温は困難であるといえる。

以上は血流のないハムを材料にして行った実験の結果であるが, 一般に腫瘍組織内では血管の発育が悪く, また加温により容易に障害されるため, 熱の wash out が悪く, 血流のある人体を加温した場合には腫瘍内温度は正常組織より高くなるといわれている¹²⁾。実際の症例において腫瘍内部の温度を記録した結果を Fig.2 に示す。

症例は, malignant fibrous histiocytoma で皮膚表面に約5×7cmの腫瘍が約3cmの高さで隆起していた。温度記録は皮膚表面と腫瘍内部(30mm

Fig. 1 Time-temperature curve of ham phantom by 2450MHz microwave heating.

Fig. 2 Time-temperature curve of a clinical case. Arrows indicate pull out of thermometer.

深さ) に行い, 図の矢印の部で熱電対温度計を約2cmずつ抜去した. 3回の抜去により温度計測部位はほぼ腫瘍の中心となり, 腫瘍内温度は42.5°C以上に達し, 表面皮膚温より高くなっている. 著

者らは, 2450MHzマイクロ波でも3cm程度までは加温可能と考えている.

今回の症例では, いずれも表面皮膚の冷却は特に行っていない. これは目標とする腫瘍が皮膚面

に非常に近いことも一因であるが、使用した機種
の最高出力が150wattであり、空間放射型アプ
リケーターを用いた場合ほとんどフルパワーを必要
とし表面冷却が行えなかったことによる。より深
部の加温を行うためには、より高出力の機種を使
用し、表面冷却をうまく行うことが重要であろ
う。

結 語

難治性表在性腫瘍を中心とする47例に HT 単
独あるいは RT+HT による治療を行い、HT 単
独では14例中4例 (28.6%)、PT+HT では33例中
29例 (87.9%)、合計では47例中33例 (70.2%) で有
効以上の効果が得られた。8回以上のHT を行っ
た症例に限れば、RT+HT で19例中18例 (94.7
%)、HT 単独で6例中4例 (66.7%)、合計では25例
中22例 (88%) に有効以上の効果が得られている。
HT による治療効果を期待するには、HTは8回以
上施行することが必要であると考えられた。少な
い症例ではあるが対象が難治性腫瘍であることを
考えればかなり満足しうる結果と思われた。

(尚、本論文の要旨の一部は第45回日本医学放射
線学会総会および第65回日本医学放射線学会中
国・四国地方会において発表した。)

参考文献

- 1) 阿部光幸：癌ハイパーサーミアの展望。ハ
イパーサーミア (菅原努, 阿部光幸編著) :
15-28, マグブロス出版, 東京, 1984.
- 2) Oleson, J.R., Sim, D.A. and Manning, M.
R. : Analysis of prognostic variables in
hyperthermia treatment of 161 patients.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10 : 2231-
2239, 1984.
- 3) 松田忠義, 斎藤正男, 菊地真, 奥村寛, 水
野左敏, 古賀成昌, 横山正義, 小野山靖
人, 柳川繁雄, 高橋正治, 杉町圭蔵, 久住
治男, 中村隆一, 坂井隆：局所温熱療法の
治療体系確立に関する研究 (第 I 報)。日本
ハイパーサーミア誌 1 : 5-17, 1985.
- 4) Hall, R.R., Schade, R.O.K. and Swinney,
J. : Effects of hyperthermia on bladder
cancer. *Br. Med. J.* 15 : 593-594, 1974.
- 5) Hiraoka, M., Jo, S., Dodo, Y., Ono, K., Ta-
kahashi, M., Nishida, H. and Abe, M. :
Clinical results of radiofrequency hyper-
thermia combined with radiation in the
treatment of radioresistant cancers. *Cancer*
54 : 2898-2904, 1984.
- 6) 松田忠義, 石渡淳一, 杉山彰：RF 加温療
法。ハイパーサーミア (菅原努, 阿部光幸
編著) 169-206, マグブロス出版, 東京,
1984.
- 7) U.R., Noell, T., Woodward, K.T., Worde, B.
T., Fishburn, R.I. and Miller, L.S. :
Microwave-induced local hyperthermia
in combination with radiotherapy of
human malignant tumors. *Cancer* 45 : 638
-646, 1980.
- 8) 平岡真弘, 李成吉, 小野公二, 西台武弘,
高橋正治, 阿部光幸, 陶山純夫, 藪本栄
三, 中島俊文, 小野山靖人：難治癌に対す
る加温併用放射線治療の研究, 第一編 表在
性腫瘍に対するマイクロ波加温併用放射線
治療の臨床経験。日医放会誌 41 : 975-
984, 1981.
- 9) Perez, C.A., Nussbaum, G., Emami, B. and
Vongerichten, D. : Clinical results of
irradiation combined with local hyperth-
ermia. *Cancer* 52 : 1597-1603, 1983.
- 10) Arcangeli, G., Cevidalld, A., Nervi, C. and
Creton, G. : Tumor control and thera-
peutic gain with different schedules of
combined radiotherapy and local external
hyperthermia in human cancer. *Int. J.
Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9 : 1125-1134,
1983.
- 11) Marmor, J.B., Pounds, D., Postic, T. and
Hahu, G.M. : Treatment of superficial
human neoplasms by ultrasound. *Cancer*
43 : 188-197, 1979.

- 12) 田中敬正：腫瘍系を中心に正常組織および腫瘍組織における微小循環系に及ぼす温熱の影響，ハイパーサーミア（菅原努，阿部光幸編著）101-115，マグブロス出版，東京，1984.