特別掲載

直腸癌に対するマイクロ波温熱療法と術前照射との

併用療法の効果について

王瑞芝 尤慶山 崔守仁

姜景山 孫光奇 沈銘勲

黄 影 張麗平 郭汝涛

刘元華 邸鳳昌*

中国ハルビン医科大学附属第三病院放射線治療科

*附属第三病院病理科

Combined Effect of Preoperative Irradiation and Local Hyperthermia for Rectal Cancer

Wang Ruizhi., You Qingshan, Jiang Jingshan

Sun Guanggi, Shen Mingxun and Yan Fengchang

Radiotherapy Department, Tumor Hospital Attached to Harbin Medical College,

Harbin, Heilongjiang province/China

Summary

Seventy-eight patients with an untreated rectal cancer were randomly divided into two groups A and B. To 40 cases of Group A, the radiotherapy was received first, and then, in thirty minutes, the intracavitary hyperthermia using 915 MHz microwave was given in twice a week. The dosage selected for the radiotherapy were severally 30Gy/3 weeks and 40Gy/4 weeks. In Group A (combined treatment) CR and PR were observed in 57.5% and 32.5%. As compared with it, in Group B (radiotherapy alone) CR and PR were seen in only 5.3% and 26.3%. In both groups the radical resection was performed after preoperative procedures, and the combined effect between radiotherapy and hyperthermia was confirmed histologically.

Key Words:

直腸癌	Rectal cancer
腔内加温	Intracavitary hyperthermia
術前照射	Preoperative irradiation

要 旨

直腸癌の腔内温熱療法は我々の施設で初めての試みであるが78症例の直腸癌が無作為抽出の方法で両群に分けられた。40症例に対して温熱療法と照射を併用した効果から見ると、CR が57.5%、PR

が32.5%で、有効症例は90%の高値が得られた。術前照射単独群の38症例ではCR が5.3%、PR が26.3%で、有効症例は31.6%にすぎなかった。局所効果に関して病理組織学な方法で検討を行った。

はじめに

直腸癌は近年世界的に増加の傾向にあり、直腸癌の治療において、従来の外科的治療を中心とする治療方法では、5年生存率は約50%である。

近年になって、温熱療法に対する関心がにわかに高まっているが特に体表面の近くに存在する腫瘍は温熱療法との併用によって良好な成績を得ている。しかし、腔内の温熱療法に対する報告はあまり多くない。

直腸癌の患者の社会復帰と5年生存率の向上を目的として、中国ハルビン医科大学附属第三病院放射線治療科は直腸癌の術前照射と温熱療法との併用の有用性の検討を行ったので、これについて報告する。

I. 対象及び方法

対象とした症例は1984年7月から1986年4月の間に術前照射に温熱療法を併用した評価可能な直腸癌40症例と術前照射単独の38例である。併用療法の40例中、男性は26例で、女性は14例であった。平均年齢は46.7歳であった。

治療方法であるが外部照射は $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線又はリニアアクセラレーターによる10 MVX線が用いられた。温熱療法は中国製の915 MHzのマイクロ波治療装置と棒状の腔内アプリケーションが用いられた。

温熱療法を併用した40症例の直腸癌患者は無作為抽出の方法で30Gyと40Gyのグループに分けられた。

30Gy照射+加温グループは一回375cGy週二回照射で、40Gy照射+加温グループは一回200cGy週5回照射が施行された。

温熱療法は照射30分後に週二回45分で計6～8回行われた。

温度測定はサーミスタで腫瘍表面中心と腫瘍近傍で多点温度測定が行われた。腫瘍温度は42°Cでまれに50°Cとなり、それに対して腫瘍近傍は43°C以下であった。

術前照射単独グループも同様の方法で30Gyと40Gy両グループに分けられた。照射方法は温熱

療法を併用した患者と同じである。

治療終了約3又は4週後に手術が施行された。

II. 結 果

肉眼的治療効果は以下の基準に従い、全摘切除手術の標本でCR, PR, NRの判定が行なわれた。CRは腫瘍の完全消失であり、PRは50～100%の縮小、NRはそれ以下の縮小である。

治療成績を表1に示す。温熱療法を併用した40症例の治療結果は23例CR, 13例PR, 4例はNRである。注目すべきことは臨床的にCRが得られた23例中8例では切除後の病理組織標本で癌細胞をまったく認めず、また残りの15例の病巣も変性の著明な生存不可能と考えられる腫瘍細胞のみが残存していた。

表1 マイクロ波加温併用照射と術前照射単独の治療効果

治療効果	温熱療法 + 照射		術前照射単独	
C R	23	57.5 %	2	5.3 %
P R	13	32.5 %	10	26.3 %
N R	4	10.0 %	26	68.4 %

術前照射単独の38例の治療結果は2例CR, 且つ癌細胞の消失は2例中1例であった。PRは10例, NRは26例である。

温熱療法を併用した直腸癌症例CR出現率は術前照射単独のそれに比べて統計的に有意に高かった。(P<0.01)

III. 治療後の病理組織学的変化

癌細胞の損傷は滝沢¹⁾やTepper²⁾らの提唱した基準によってx₁～x₄級に分けられる。

x₁級は癌細胞の形態変化が高度であるが、それと共に部分的に核分裂像を示す増殖状態の癌巣がある。

x₂級は癌細胞が大部分膨化又は濃縮して、細胞質は空泡化し、巣性壊死、無核分裂などの癌巣の

変性が見られる。

x_3 級は癌細胞が破壊と融解，消失を示し，一部に残存していても形態的变化が著しくて，おそらく生残増殖し得ない。

x_4 級は癌細胞が全部消失し，瘢痕になる。

表2に示したように加温併用放射線治療の癌細胞の損傷が顕著であり， x_2 x_3 x_4 級の損傷は症例の90%にみられるに対して，術前照射単独の x_2 x_3 x_4 級の損傷は症例の31.6%に観察されるだけであった。両者の差は統計的に有意である。(P<0.05)。

表2 加温併用照射と術前照射単独癌細胞損傷の比較

	X 1	X 2	X 3	X 4
加温療法+照射	4 10.0 %	24 60.0 %	1 10.0 %	8 20.0 %
術前照射単独	26 68.4 %	11 29.0 %	0 0	1 2.6 %

表3から見ると30Gy 併用した温熱療法グループと40Gy 併用した温熱療法グループの結果を比べて，有意差は認められなかった。(P>0.05)。しかし，30Gy 又は40Gy と併用した温熱療法グループと40Gy 術前照射単独グループを比較した結果は有意差が認められた。(P<0.05)。

表4から見ると術前照射単独グループは腺癌が粘液腺癌より感受性は高い(P<0.05)。しかし，放射線抵抗性の粘液腺癌は温熱療法を併用することによって， x_2 x_3 級の損傷も出現した。併用療法の際には，病理組織型の間に治療効果に関する有意差はない。(P>0.05)。

馬氏³⁾の正常組織損傷の級別によって，正常組織の損傷が4度に分けられた。

1度：異常なし。

2度：細胞核膨化と細胞質の変性が軽度でそして可逆性である。

3度：細胞核膨化又は濃縮，細胞質空泡形成があるが可逆性である。

4度：細胞核の濃縮が著しく，核崩壊と細胞質空泡形成などが出現することがあり，筋線維淡染又は消失になって，不可逆性である。

表5から見ると正常組織の損傷は病巣から0～0.5 cm の範囲に顕著で40症例中10例で不可逆の4度損傷が出現した。しかし，0.5 cm 以上癌病巣から離れたところでは全てが可逆的な損傷となり，手術時の創面の癒合に対して影響はなかった。

表3 照射線量と癌細胞損傷の関係

	X 1	X 2	X 3	X 4	計
30 Gy + 加温	2	13	2	3	20
40 Gy + 加温	2	11	2	5	20
30 Gy	14	4	0	0	18
40 Gy	12	7	0	1	20
計	30	35	4	9	78

表4 病理組織型と癌細胞損傷の関係

	温熱療法+照射				術前照射単独			
	X1	X2	X3	X4	X1	X2	X3	X4
腺 癌	4	18	2	8	12	11	0	1
未分化癌	0	1	1	0	0	0	0	0
粘液腺癌	0	5	1	0	12	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	2	0	0	0
計	4	24	4	8	26	11	0	1

表5 放射線治療後の癌巣周囲正常組織の損傷

		粘 膜					筋 層				
		1	2	3	4	計	1	2	3	4	計
加温 照射	0～0.5 cm	5	7	18	10	40	11	14	10	5	40
	0.5～1.5 cm	15	17	8	0	40	21	15	4	0	40
	1.5～2.5 cm	25	11	4	0	40	34	6	0	0	40
術前照射単独		10	18	10	0	38	32	6	0	0	38

表6から見ると筋層に癌組織の残存があるのは27例である。その中に漿膜の脂肪組織への浸潤の症例が5例であった。各層の癌組織の損傷については有意差は認められなかった。(P>0.05)。

間質反応の評価は馬氏によって(-)(+)(++)に分けられた。

(-)：間質反応がない。

(+)：癌の周囲にリンパ球と組織球などの浸潤が少量又は中等量で線維組織増生が帯状を呈する。

(++)：リンパ球と組織球などの浸潤が大量でそれに濾泡が見られる。

表7から見ると温熱療法後の直腸癌患者の線維組織増生とリンパ球、組織球などの浸潤は術前照射単独より顕著であった。(P<0.05)。血栓も術前照射単独より多い。(P<0.01)。

表6 直腸壁各層における癌組織の照射後温熱療法効果

	X1	X2	X3	X4
粘 膜	4	13	9	1
筋 層	2	24	1	0
漿 膜 層	0	5	0	0

表7 癌巣周囲間質の反応

	線維組織増生			リンパ球組織球浸潤			血 栓
	-	+	++	-	+	++	
加温 + 照射	4	12	24	3	10	27	18
術前照射単独	12	22	4	21	15	2	6

IV. 放射線治療と温熱療法との合併療法にともなう急性障害

温熱療法を併用して治療した40症例の直腸癌患者中には下痢と頻回便が30症例(77.7%)、残便感が21例(52.5%)、便秘であったものは4例(10%)であった。

40症例中10例に急性放射線直腸炎が出現した。このような症例の場合には温熱療法を1~2回中断しなければならなかった。しかし、どの症例も対症療法によって一週間程度で治癒した。

考 察

放射線治療と温熱療法との併用によって、放射線治療単独に比べて治療効果が増強される理由はすでにいくつかの基礎実験によって明らかにされている。即ち、

a) 42°C以上の温度になると癌細胞の致死障害が指数関数を呈するようなことになり⁴⁾、温度を46°C以上に上げると蛋白の変性、酵素の不可逆性の失活が見られるようになった⁵⁾。腫瘍の血管は正常組織の血管より少なく、約正常組織の1~15%で⁶⁾。腫瘍の放熱は正常組織より緩慢になる。従って腫瘍には周囲の正常組織より高温度が得られる。

b) 放射線照射をうけた細胞にはSLDRとPLDRがあるので、これが腫瘍再発と治癒不能の原因の一つと考えられる⁷⁾。このPLDRの能力は温熱によって減弱するので、両者の併用によって細胞致死感受性の指標となるD₀値の減少が得られ、相乗効果をもたらす。

c) 放射線に対する細胞周期では分裂期に高く、S期特にS後期の細胞は最も放射線抵抗性が大であるがS期細胞は放射線低感受性であっても温熱に高感受性であることが認められた⁸⁾。即ち、放射線と温熱がその細胞致死作用において相補的な関係にあることがわかる。この意味で温熱と放射線の併用は合目的である。

d) 放射線の細胞致死効果は酸素分圧によって影響され、低酸素状態である場合には放射線感受性は約40%に下る。即ち2.5倍の線量を照射して同様の致死効果を得ることになる。これに対して温熱療法の細胞致死効果には酸素分圧の影響は殆ど認められない⁹⁾。

これらの生物学的な知見に基づいて、すでに数多くの臨床的経験が主として表在性悪性腫瘍に対して報告されている。

しかし、直腸癌の温熱療法についての報告は少なく、散見する報告も殆どが全身加温に関するものである¹⁰⁾。直腸癌の術前照射と併用する腔内温熱療法は中国の我々の施設では初めての試みであるがいままでの40症例の効果から見ると非常に有望な方法であると予測された。

直腸癌の術前照射と温熱療法との併用によって自験症例で以下に述べるような結果が得られた。

1. 温熱療法を併用する術前照射の症例は術前照射単独症例より良好な成績が得られた。かつ癌細胞に対する損傷も術前照射単独グループより顕著である。

表1, 2に見られるように温熱療法+照射グループの症例はCRが57.5%であるが術前照射単独の症例はCRが5.3%だけであった。両者の差は顕著で癌細胞に対する損傷も同様の結果が得られた。温熱療法+照射グループの症例は x_2 級以上の損傷が90%であるが術前照射単独グループの症例は31.6%しかなかった。

以上の我々の自験症例の治療効果はSepdossの報告された36症例直腸癌併用腔内温熱療法の効果(CR 19.4%)より良い結果を示した。

2. 術前照射の線量の減少；

CHO細胞を用いたGener¹¹⁾の実験ではこの細胞の D_0 値は37°Cで140 radであるが41°C, 42°C及び43°Cの高温を1時間続ければ D_0 値は135, 95及び66.4radに減少させることが可能であることが報告されている。

Woeber¹²⁾は20症例の皮膚悪性腫瘍に対して照射と超音波を併用する治療方法を用いて照射線量を40%減少させても同じ効果を得ることができたと報告している。

本報告の温熱療法グループでも30 Gyと40 Gyとの比較では表3に見られるように両群間に有意差は認められなかった。したがって同一治療効果を得るために温熱療法によって照射線量を約25%減少させ得たことが推測できる。このことは術前の治療時間の短縮につながるという大きな利点をもたらすことになる。

3. 病理組織型と温熱療法後の癌細胞損傷の関係；

従来、粘液腺癌は放射線抵抗性のために外科的手術が唯一の治療方法と考えられていた¹³⁾。しかし、我々の結果では表4に示したように温熱療法との併用時には放射線治療効果は病理組織型によって差が認められず、粘液腺癌の6症例でも他の組織型の腺癌に比べても同程度の治療結果を示し、有意差は認められなかった。即ち温熱療法の併用効果はこれまで放射線抵抗性と考えられていた病巣に対して大きいことが示唆される。

4. 直腸周囲の正常組織の損傷；

温熱療法との併用では表5に示されるように癌周囲0.5 cm以内だけに不可逆的な重度損傷を呈することがあるがそれより遠方の0.5～2.5cm範囲内の全てが可逆的な損傷であった。従って外科の手術に対してその影響は見られない。

本報告中の40症例で肛門保存手術を施行したのは8例で、3例が肛門成形術を施行し、他の症例には腹壁に人工肛門を設置した根治的な切除手術が行なわれた。手術後の併発症は照射単独と比べて同様な結果を得ている。

5. 温熱療法併用後の癌周囲間質反応；

許恩行¹⁴⁾の559症例の大腸癌免疫反応の分析によって直腸癌患者の5年生存率は癌周囲間質反応との相関が認められる。

Sugarsら¹⁵⁾は温熱療法で肺癌の病理組織学な研究で癌病巣間質の線維組織は広くなり、間質血管線維素様壊死が見られて淋巴球浸潤は多いことを示した。

梅垣、大星ら¹⁶⁾によって淋巴球、組織球、形質細胞などが出現することは照射効果の良好な腫瘍に認められる傾向が高いと報告されている。

本報告の40症例の観察の結果もこれらの報告と同様な結果を得ている(表7)。即ち温熱療法の併用は患者の免疫機能を上げることに對して有益であることが示唆される。

おわりに

直腸癌の術前照射と温熱療法の併用を試みた40症例の所見を中心に臨床効果と病理組織学的効果を検討した。治療症例の90%もの高率に有効例が得られているので今後、有望な治療方法と考えられる。

しかし、症例数はあまり多くなく、かつ温度測定の問題点が残されて居り、早急に評価することはまだ困難である。有意な遠隔成績の評価のためにさらに症例を重ね、長期に亘って症例を追跡する必要があるだろう。

本稿の御指導をして下さった愛知県がんセンター放射線治療部森田皓三部長に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 滝沢延次郎：日本医事新報 3 (1928)：3 - 12, 1961
- 2) Tepper, et al: Preoperative irradiation in rectal cancer: initial comparison of clinical tolerance surgical and pathologic findings. *Am.J.Roentgenol* 102: 587-595, 1968
- 3) 馬場昌：直腸癌術前放療の病理組織学研究 腫瘍防治研究 10 (11: 46) 1983
- 4) 奥村寛：腫瘍効果改善法—温熱療法：放射線医学大系 (35) -121 中山書店
- 5) 永井輝夫：温度効果と温熱療法臨床腫瘍学 17 講談社
- 6) Leveen HH, et al: Tumor eradication by radiofrequency therapy. *JAMA* 235: 2198 1976
- 7) Li, et al: Modification and inhibition of repair of potentially lethal x-ray damage by hyperthermia. *Radiat.Res.*, 67: 491-501 1976
- 8) 加納永一：細胞水準での温熱効果：最新医学40-12 2477-2481 1985
- 9) 坂本澄彦：放射線治療と物理的増感 医学のための放射線生物学 175-178 秀潤社
- 10) 杉本東一他：電磁波および超音波局所加温療法：ハイパーサーミア《癌治療の新しい方法》菅原努編著 254-269 マグブロス出版社 1984
- 11) Gener: E.M et al: Mammalian cell Survival response following irradiation with 4 Mev X-ray or accelerated helium ions combined with hypertermia. *Radiology* 119: 715-720 1976
- 12) Storm. Hyperthermia in Cancer therapy. *G. K. Hall Medical publishers Boston, Massachusetts*.481:1983
- 13) 馬場昌：直腸癌術前放療の病理組織学研究：腫瘍防治研究 10 (11: 46) 1983
- 14) 許恩行：大腸癌免疫反応和預后关系探討 中華消化杂志 3: 154-155 1983
- 15) Sugar et al. : A histopathological study on the effects of radiofrequency thermotherapy on malignant tumors of the lung. *Cancer* 43: 767-783 1979
- 16) 大星章一，梅垣洋一郎：癌組織の治癒過程におけるリンパ球様細胞反応の免疫学的意義 医学のあゆみ 61: 725 1967