原 著

ハイパーサーミア治療3年以上生存例の検討

津村 昌 中島俊文 杉本 清

多田卓仁 西多俊幸 中西雅子

坂下真理子 田中正博 木田彰雄

福田靖行 小野山靖人

大阪市立大学医学部放射線医学教室

LONG-TERM SURVIVORS AFTER HYPERTHERMIA TREATMENT COMBINED WITH IRRADIATION

Masashi Tsumura, Toshifumi Nakajima, Kiyoshi Sugimoto

Takuhito Tada, Toshiyuki Nishita, Masako Nakanishi

Mariko Sakashita, Masahiro Tanaka, Akio Kida,

Haruyuki Fukuda, Yasuto Onoyama

Dept. of Radiology, Osaka City University

Summary :

During the last decade, clinical investigations have indicated that hyperthermia may be a promising modality in the treatment of malignant tumors. But the prognosis of patients treated by hyperthermia was not so favorable because almost all diseases were far advanced. We reported here several characteristics of patients with the survival of more than 3 years after the hyperthermic treatment.

Between August 1980 and October 1986, 82 patients were treated by hyperthermia combined with irradiation at Osaka City University Hospital. They were 48 males and 34 females and their ages ranged from 14 to 82 years old. All tumors were judged to be refractory to radiation.

Eight patients survived more than 3 years and three-years' survival rate was 9.8% (8/82). When they came to hospital, they didn't have distant metastasis and seven patients of them had the performance status of 0 or 1. It was difficult to investigate the prognosis according to clinical diagnosis and histology because of a small number of the patients. The short term local response did not always have relationship to long survival but the control of the treatment site for a long time was necessary.

Factors necessary for long survival are as follows ;

1. no distant metastasis
2. tumor control for a long time
3. good performance status and good general condition

Key Words :

温熱療法 Hyperthermia
再発癌 Recurrent cancer
進行癌 Advanced cancer
長期生存 Long-survival

はじめに

ハイパーサーミア併用放射線治療が臨床的に施行されるようになって 10 年以上が経過している。しかし進行癌が対象であったため、遠隔成績に関する報告がほとんどなく、治療効果の判定には一次効果が用いられることが多い¹⁾²⁾³⁾。今回、我々はハイパーサーミア施行後長期生存例 (3 年以上) につき、原発部位、病理組織、一次効果、加温回数、放射線線量等につき検討したので報告する。

対象と方法

対象は 1980.8-1986.10 までにハイパーサーミア併用放射線治療を試み、4 回以上の加温が施行された 82 症例である。男性 48 例、女性 34 例、年齢は 14-82 才、平均 58 才である。臨床診断は乳癌 14 例、喉頭癌、食道癌、肝癌がそれぞれ 6 例、上咽頭癌、直腸癌 5 例で、その他種々の腫瘍である (Table 1)。組織診断は扁平上皮癌 34 例、腺癌 36 例、その他 12 例である。治療部位は頸部 24 例、胸壁 13 例、鎖骨上窩 8 例、その他 37 例でその他には原発部位の治療も含まれる (Table 2)。治療は全例放射線照射直後加温し、線量は原則として一回 4 Gy 週二回計 40Gy であるが、症例により 2Gy 週 5 回法も用いた。加温には 6-13.56MHz RF もしくは 2450MHz マイクロ波装置を用いた。

Table 1 Tumor characteristics

Clinical diagnosis	No. of tumors
Breast carcinoma	14
Laryngeal carcinoma	6
Esophageal carcinoma	6
Hepatocellular carcinoma	6
Epipharyngeal carcinoma	5
Rectal carcinoma	5
Others	40

Table 2 Site of treatment

Site of treatment	No. of cases
Neck	24
Chest wall	13
Supraclavicle	8
Others (included primary region)	37

結 果

3 年以上の生存が確認されたのは 8 症例 (10%) である。長期生存例の背景および治療方法、一次効果、予後を表に示す (Table 3)。ここでの Tumor response は局所効果を表しており CR は腫瘍が完全に消失、PR は 50% 以上縮小、NC は 50% 以下に縮小、NE は効果判定の出来ないものとした。

症例が少なく、臨床診断、病理組織別での検討は困難である。今回は個々の症例につき個別の検討を加えた。なお、症例 2、4 は放射線感受性が良いとされている上咽頭癌のリンパ節転移、子宮頸癌 stage I b であり、症例 5 は手術後で評価が困難なため除外した。

症例 1. 63 歳、男性：喉頭癌、扁平上皮癌

昭和 56 年 1 月、喉頭癌声門型左鎖骨上窩リンパ節転移 ($T_2N_1M_0$) で放射線治療目的にて当科を受診した。左鎖骨上窩リンパ節は 5×5 cm の大きさであった。術前照射の予定であったが、本人が手術拒否したため根治照射となった。原発部には 70Gy 照射、左鎖骨部には 50Gy 照射後、4 Gy + 加温を週 2 回、計 5 回施行した。加温は 2450MHz マイクロ波加温装置を用いた。原発部は治療直後に CR となったがリンパ節は 3×2 cm と残存し、PR と判定した。しかし治療 3 カ月後にリンパ節は触知されなくなり CR となった。昭和 63 年 3 月 (7 年後) 原発部、リンパ節ともに再発はみられず生存が確認されている。

Table 3 Clinical features and follow-up data

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Histology	Treatment site	Tumor size	Pretreatment	P.S.	Radiation dose Alone Combined	Heating method	No. of treatment	Temperature (°C)	Side effect	Tumor response	Prognosis
1	63	M	Laryngeal carcinoma	Sq.c.c.	S.C.L.N.	5cmφ	None	0	50Gy 46y x 5	2450MHz	5	40.9-42.0	None	PR 3M. later CR	7Y. 5M. alive
2	53	M	Epipharyngeal carcinoma	Sq.c.c.	Neck L.N.	5 x 4.5cm	None	0	40Gy 46y x 8	13.56MHz	8	40.6-41.6	None	CR	5Y. 10M. dead
3	66	M	Thyroid carcinoma	Adeno ca.	S.C.L.N. neck L.N.	7 x 5cm 5 x 5cm	None	1	40Gy 46y x 7	13.56MHz	7	40.4-40.5	None	PR 7M. later CR	4Y. 11M. dead
4	81	F	Cervical carcinoma	Sq.c.c.	Uterus	Stage Ib	None	1	45Gy 46y x 5	13.56MHz	5	38.2-38.3	Skin induration (6M. later)	CR	3Y. 1M. dead
5	34	F	Skin tumor	Malignant melanoma	Back	NE	1. Irradiation (2160rad) 22Y. ago 2. Operation 2M. ago	0	4Gy 46y x 11	6MHz	11	42.2-42.6	Burn	NE	4Y. 2M. dead
6	51	M	Rectal carcinoma	Adeno ca.	Rectum	8cm in length	Stoma alone	1	None 46y x 10	8MHz	10	41.1-41.6	None	PR 2Y. later CR	6Y. 5M. alive
7	79	M	Maxillary sinus carcinoma	Sq.c.c.	1. Submandibular 2. Neck L.N. 66Gy	1. 5cmφ 2. 3cmφ	Operation & irradiation (40Gy)	1	1. 10Gy 46y x 9 2. None 66Gy	8MHz 8MHz	1. 8 2. 9	1. 41-42.5 2. 40.8-42.4	1. None 2. None	1. PR 6M. later CR 2. CR	5Y. 7M. alive with lung metastasis
8	30	F	Pelvic tumor	MFH	Pelvis	13x12cm	Irradiation (51Gy) Embolization	3	None 46y x 10	8MHz	10	40.6-44.6	Burn	NC. 18M later CR	4Y. 5M. alive with lung metastasis

Sq.c.c.:Squamous cell carcinoma / S.C.L.N.:Supraclavicular lymphnode / NE:Not evaluated / MFH:Malignant fibrous histiocytoma / P.S.:Performance status

症例 3. 66 歳，女性：甲状腺癌，腺癌

昭和 56 年 3 月，左頸部-鎖骨上窩にのびのびとリンパ節の腫大がみられ(最大 7 × 5 cm)，組織検査にて転移性腺癌と診断された。原発巣は不明であったが甲状腺癌が疑われた。手術困難とのことで放射線治療を施行した。40Gy 照射後，4 Gy + 加温を週 2 回，計 7 回施行した。加温は，13.56MHz RF を用いた。終了時径 3 - 4 cm のリンパ節が数個残存しており PR と判定した。その後はフトラフルを経口投与していたが，7 カ月後にはリンパ節は触知せず CR となった。引続き外来にてフトラフルの経口投与を続行した。その後，昭和 57 年 3 月に右鎖骨，昭和 58 年 11 月に右顎下部にそれぞれリンパ節転移があったが，これらは 50Gy の放射線単独治療にて消失した。昭和 61 年 4 月縦隔転移にて死亡したが，温熱療法施行部位には再発はなかった。病理解剖にて甲状腺癌が確認された。

症例 6. 51 歳，男性：直腸癌，腺癌

昭和 58 年 4 月下血を主訴として来院。注腸検査及び組織検査で直腸癌と診断され本院外科にて開腹術施行したが，周囲への浸潤が強く，人工肛門設置のみに終わった (Fig. 1 a, b)。放射線併用温熱療法として 4 Gy + 加温を週 2 回，計 10 回施行した。加温は 8 MHz RF 加温装置を用いた。終了時 CT では，腫瘍の残存を思わせる壁の肥厚が認められ PR と判定した (Fig. 1 c)。その後，外来にて 5-FU 投与し経過観察されたが，2 年後の CT で，腫瘍は消失しており CR と判定した (Fig. 1 d)。平成元年 11 月現在腫瘍再発はみられず，生存中である。

症例 7. 79 歳，男性：上顎癌，扁平上皮癌

昭和 56 年 9 月上顎癌として，術前照射 40Gy 照射および動注後，右上顎全摘術を施行した。昭和 59 年 3 月，右顎下部に 5 × 5 cm の腫瘤を触知したため，放射線治療目的にて来院した。以前の照射野と一部重なるため 14Gy 照射後，4 Gy

+加温を週2回, 計8回施行した. 加温は8 MHz RF 治療装置を用いた. 終了時 2×2.5 cm の腫瘍が残存し PR であったが, 6 カ月後に消失し CR となった. 昭和 60 年 6 月, 右頸部に 3×3 cm の腫瘍が出現し, 66Gy (2 Gy/day) 照射に週1回の加温を9回併用した. 加温は一回目同様8 MHz

RF 加温装置を用いた. 治療直後に CR となったが, その後はビシバニール注を続けた. 平成元年 7 月, 肺に多発腫瘍が出現し転移性肺腫瘍と診断されたが, 平成元年 11 月現在局所再発はみられず生存している.

a)

b)

Fig.1 Barium enema and CT images of case 6

- a) Pretreatment
- b) Pretreatment
- c) posttreatment
- d) 2 years later

症例 8. 30 歳, 女性: 骨盤腫瘍, Malignant Fibrous Histiocytoma

昭和 59 年 1 月, 右臀部の腫瘍に気付くも妊娠中のため放置していた. 出産後昭和 59 年 10 月に某医にて放射線照射 (51Gy), 抗癌剤の動注及び動脈塞栓術を施行したが腫瘍はほとんど縮小せず温熱療法目的にて当科受診した. 初診時, 腫瘍径は $13 \times 12 \times 11\text{cm}$ で軟部組織と同様な CT 値を示していた (Fig. 3 a). 4 Gy + 加温を週 2

回, 計 10 回施行し, 同時に動脈塞栓術も施行した. 加温は 8 MHz RF 装置を用いた. 終了直後の CT では, 造影 CT にて腫瘍辺縁部のみが造影され, 内部は壊死と考えられる低吸収域を示した (Fig. 3 b). 腫瘍径は縮小がみられず一次効果は NR とした. 以後外来にて経過観察していたが, 18 カ月後腫瘍が完全脱落して CT 画像上 CR となった (Fig. 3 c). 平成元年 6 月現在, 肺転移はあるが局所再発はみられず生存している.

Fig. 2 CT images of case 8

- a) pretreatment
- b) posttreatment
- c) 18 months later

b)

c)

考 案

1970年代後半より温熱療法の臨床応用がさかんになり、その治療効果につき有効とする報告が多数みられる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。しかし対象が進行癌や局所再発癌が多いため、ほとんどの場合その効果は一次効果で判定される。全身加温では生存期間の延長により効果判定される場合もあるが、局所加温では、生存率に関する報告は比較的少ない⁴⁾⁵⁾。ここでは我々の施設で放射線併用温熱療法を施行後、長期生存した例を紹介し、その患者背景、治療方法につき検討を加えた。

3年以上生存は82人中8人で約10%であった。Hofmanらの乳癌例での報告では3年生存率は52%と我々の報告に比し、はるかに良好な結果を得ている⁹⁾。しかしわれわれの治療対象は放射線治療後の再発例や局所進行例が多く、一概に比較は出来ない。

今回治療方法や効果を詳細に検討できた長期生存症例は5例のみでしかも臨床診断がすべて異なるため長期生存に関する要素について結論を得るには至らなかった。

我々の施設における放射線併用温熱療法施行例の全体の平均生存期間は約10カ月であり、各疾患別では特に大きな差はみられなかった。比較的症例数の多いものでみると、乳癌12カ月、喉頭癌13カ月、直腸癌8カ月、肝癌8カ月等となっている。

加温方法別では有意の差はなかった。加温温度に関しては、温度測定部位や最低温度や最高温度の評価が異なるため一概には比較できないが必ずしも高い温度が得られたものの予後が良いという結果は認められなかった。

一次効果の改善が必ずしも長期予後の向上とは結びつかない。逆に長期生存例での治療終了時の効果判定は必ずしもCRではないが、長期生存のためには少なくとも治療部位はコントロールされ、再発、再燃を起こしてはならないと思われる。

症例7, 8のように局所が完全にコントロールされているにもかかわらず肺転移を生じた例もあ

る。温熱療法が転移を促進するとの報告もあり⁹⁾¹⁰⁾、長期生存が期待される症例では遠隔転移の予防として温熱療法後の化学療法の併用も必要である。また、症例8のごとく動脈塞栓術等の他の治療法との併用も局所制御の向上を得る上には必要である。

まとめ

症例数が少ないため、結論としてはいえないが長期生存をする条件としては、

1. 遠隔転移のないこと
 2. 局所コントロールされていること
 3. 治療前の performance status が低く、十分な加温に耐えうる体力があること
- などが考えられるが、さらに患者自身が治療に対し積極的であることも必要と思われた。

しかし、一施設のみでは症例数が十分ではなく長期予後を決する要素の確立には多施設間の trial が必要と思われる。

文 献

- 1) 中間昌博, 菅原正: 悪性腫瘍に対する温熱療法の臨床実験. 臨放 34 : 237-242, 1989.
- 2) 日本ハイパーサーミア学会渉外委員会: 我国におけるハイパーサーミア(癌温熱療法)の臨床の現状に関する文献調査報告書. 日本ハイパーサーミア誌 5 : 409-419, 1989.
- 3) Petrovich, Z., Langholz, B., Gibbs, F. A., Sapozink, M. D., Kapp, D. S., Stewart, R. J., Emami, B., Oleson, J., Senzer, N., Slater, J. and Astrahan M. : Regional hyperthermia for advanced tumors : A clinical study of 353 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16 : 601-607, 1989.
- 4) 増永慎一郎, 平岡真寛, 高橋正治, 徐志堅, 芥田敬三, 西村恭昌, 永田靖, 阿部光幸: 局所進行・再発乳癌に対する温熱併用放射線治療成績一放射線単独治療との比較

- 一. 日本医放会誌 49 : 304-313, 1989.
- 5) Hofman, P., Knol, R. G. F., Lagendijk, J. J. W. and Schipper, J. : Thermoradiotherapy of primary breast carcinoma. Int. J. Hyperthermia 5 : 1-11, 1989.
- 6) Overgaard, J. : The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16 : 535-549, 1989.
- 7) 田中正博, 中島俊文, 木田彰雄, 福田晴行, 津村昌, 杉本清, 西尾博, 坂下真理子, 小野山靖人 : 軟部由来腫瘍に対する温熱併用放射線療法の経験. 日本ハイパーサーミア誌 3 : 361-368, 1987.
- 8) 中島俊文 : ハイパーサーミアの臨床応用に関する研究. 日本ハイパーサーミア誌 2 : 215-230, 1986.
- 9) 古瀬健, 坪井篤, 野田攸子, 田中薫 : B 16 黒色腫の転移形成に及ぼす温熱処理と放射線の影響. 日本ハイパーサーミア誌 2 : 37-42, 1986.
- 10) Dewhirst, M. W., Sim, D. A., Forsyth, K., Grochowski, K. J., Wilson, S. and Bicknell, E. : Local control and distant metastases in primary canine malignant melanoma treated with hyperthermia and/or radiotherapy. Int. J. Hyperthermia 1 : 219-234, 1985.