原 著

深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療

—多施設による共同研究の解析—

松田忠義¹⁾ 高橋正治²⁾ 築山 巖³⁾ 小野山靖人⁴⁾上原 智⁵⁾ 山下 孝⁶⁾ 不破信和⁷⁾

1) 東京都立駒込病院・放射線科

2) 京都大学・胸部疾患研究所腫瘍学分野

3) 国立がんセンター・放射線治療部

4) 大阪市立大学医学部・放射線科

5) 国立病院・九州がんセンター放射線治療部

6) 癌研究会病院・放射線治療部

7) 愛知県がんセンター・放射線治療部

Thermoradiotherapy of Deep-seated Tumors

—Analysis of Joint Research at Several Institutions—

Tadayoshi Matsuda¹⁾, Masaji Takahashi²⁾, Iwao Tsukiyama³⁾ Yasuto Onoyama⁴⁾,Satoru Uehara⁵⁾, Takashi Yamashita⁶⁾ and Nobukazu Fuwa⁷⁾

1) Tokyo Metropolitan Komagone Hospital, Departement of Radiology

2) Kyoto University, Chest Diseases Research Institute, Oncology

3) National Cancer Center, Department of Radiotherapy

4) Osaka City University, Medical School, Department of Radiology

5) National Hospital, Kyushu Cancer Center, Department of Radiotherapy

6) Cancer Research Association Hospital, Department of Radiotherapy

7) Aichi Cancer Center, Department of Radiotherapy

Summary

Thermoradiotherapy was applied to 320 patients of deep-seated tumors for the past 5 years and 6 months at the 7 Japanese institutions which belong to the research team under a Grant-in-Aid from the Ministry of Health and welfare.

The treatment protocols are summarized as follows:

- 1) We used five different types of heating equipment, but employed an RF capacitive heating for 70% of the total cases.
- 2) Out of the 320 cases, 222 cases (69.4%) received 40-60 Gy irradiation. Out of the 320 cases, 276 cases (86.5%) received 4-10 sessions of hyperthermia.
- 3) Adenocarcinoma excluding breast cancer, hepatic cell carcinoma, and sarcoma were noticed in 217 cases (67.8%) . The tumor size was larger than 10 cm in 148 cases (46.3%) .

The treatment results are summarized as follow:

- 1) Tumor response was based on shrinkage of tumor. The tumor response in 309 cases was follows: CR 58 cases 18.8%, PR 95 cases 30.7%, and NR 156 cases 50.5%.
- 2) When we consider lowdensity areas appearing on images of tumors, the tumor response was improved as follows: CR 33 cases 25.8% PR 51 cases 39.9%, and NR 44 cases 34.3%.
- 3) We studied relationship between tumor response and the following factors: histologic type, tumor size, tumor temperature, and irradiation dose. Valuable findings have been obtained respectively.

The side effects accompanying hyperthermia were as follows: No side effects 208 cases 65%, pain 47 cases 14.7%, burns 21 cases 6.6%, subcutaneous induration 7 cases 2.2%, and fatigue and other systemic syndrome 17 cases 5.3%.

Key Words:

温熱療法	Hyperthermia
深在性腫瘍	Deep-seated tumor
深部加温	Deep heating
臨床評価	Clinical evaluation

I 緒 言

現在、癌温熱療法の治療成績が最も確実になっているのは、体表面から 6 cm 前後の深さまでの浅在性腫瘍に対する温熱療法と放射線治療との併用療法である¹⁾²⁾³⁾。此に比較すると深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の治療成績は十分ではない⁴⁾、その臨床的意義が必ずしも明確になっていない。此の理由は浅在性腫瘍の温熱療法に比較すると、有効加温技術と温度計測がむずかしく、治療効果の判定方法に問題を残している⁵⁾。更に正常臓器の障害の懸念から浅在性腫瘍ほどには十分な治療が実施しにくいこともあげられる。昭和 59 年度に発足した厚生省がん研究助成金による癌温熱療法の総合研究班⁶⁾は昭和 62 年からは「がんの全身的並に局所的深部温熱療法の治療体系の確立」(主任研究者松田忠義)として深在性腫瘍に対する局所温熱療法に関する基礎的並に臨床的研究を中心課題として推進してきた。此の報告では深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の共同研究の結果を解析検討し、此の治療法の臨床的意義と今後の課題についてのべる。尚、此の共同

研究は東京都立駒込病院、京都大学病院、国立がんセンター、大阪市大病院、九州がんセンター、癌研究会病院、愛知県がんセンターの 7 施設の放射線科で実施した。

II 治療方法

II-1 加熱装置と温度計測

A 加温装置：7 施設で 5 種類の加温装置を使用し、320 例の温熱療法を行った。取扱った症例数の多い順に整理すると、R F 誘電加温装置 Thermotron R F-8 が 5 施設で 190 例 (59.4%)、Annular phased array system B S D-1000 が 2 施設で 74 例 (23.1%) R F 誘電加温装置 Thermox 1000 と 500 が 1 施設で 30 例 9.4%、R F 腔内加温装置 Endradiotherm 100 A が 1 施設で 20 例 6.3 %、マイクロ波加温装置 HMS-020 が 2 施設で 6 例 1.9 %である。我が国で開発した R F 誘電加温装置⁷⁾⁸⁾が全体の 7 割を占めることは此の報告の 1 つの特長と言えよう。

B 温度計測：最近の深部加温装置では、多点温度計を使用し、加温中の温度の推移を CRT 画

面に色別して標示するシステムを採用している。更に、各点の温度が 0.1 ～ 1.0 秒間隔で数値で表示し、加温が終了すると温度と加温時間が自動的に表示される仕組みである。温度センサーは開腹時または超音波断層ガイド下で腫瘍組織内に直接挿入するよう極力努めている。これが不可能な場合には、胃、食道、膀胱、直腸などの体腔内に温度センサーを挿入し計測している。施設により相違するが、腫瘍組織内計測が大凡 1/3、腫瘍近傍の腔内計測が大凡 2/3 の頻度である。深部臓器加温の場合、温度の計測が最も重要な課題である。

II-2 治療方法

深在性腫瘍に対する温熱療法と放射線治療との併用にはつぎの方式がとられている。2 Gy ずつ週 5 回照射し、照射後 30 分前後に 42 °C 以上 40 分以上の温熱療法を目標に週 1 ～ 2 回実施する。本報告の大半の症例は週 2 回の加温が実施されたが、最近では週 1 回加温が基準になりつつある。今、7 施設で治療した 320 例の照射線量と、加温回数について述べる。まず、照射線量の頻度は、30 Gy 以下 26 例、30 Gy 台 28 例、40 Gy 台 72 例、50 Gy 台 74 例、60 Gy 台 76 例、70 Gy 台 37 例、80 Gy 台 7 例である。320 例中 222 例 69.4 % が 40 Gy から 60 Gy の照射である。次に加温回数の頻度は 4 回以下 21 例、4 ～ 6 回 100 例 7 ～ 9 回 119 例、10 回 57 例、11 ～ 15 回 22 例である。10 回加温が 57 例と最も多く、4 回から 9 回までの加温はいずれも 40 例前後である。320 例中 276 例 86.5 % が 4 回から 10 回の温熱療法をうけている。

II-3 治療効果の判定

CT 画像や超音波断層、造影 X 線検査などで計測した治療前後の腫瘍の大きさをもとにつぎの 4 段階で効果を判定した⁶⁾。①CR：腫瘍が完全に消失したもの ②PR：腫瘍が 50 % 以上縮小したが完全消失に至らないもの ③NR：腫瘍が 50 % 以下の縮小にとどまったもの ④NE：効果判定ができなかったもの

深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の場合、

腫瘍の縮小率だけでは効果判定が正確にできない症例がある。此の事柄については治療効果判定の見直しの項でのべることにする。

II-4 治療対象例

1982 年 1 月から 1989 年 6 月までに 7 施設で 320 例の深在性腫瘍に対し温熱併用放射線治療を行った。治療症例の内容について述べる。

1) 年齢と性別：12 才から 83 才におよび、50 才台 101 例 31.6 %、60 才台 78 例、24.5 %、40 才台 58 例 18.1 % とつづき、男性 141 例、女性 179 例である。

2) 原発巣と治療対象：治療対象は原発巣が 249 例 77.8 % 原発巣からの転移 71 例 22.2 % であり、原疾患の症例の多い順に表 1 に整理した。直腸癌、子宮癌、結腸癌などの骨盤部腫瘍が約半数を占めている。肝癌、胃癌、膵癌などの上腹部が少く、肺癌、食道癌は更に少い。深部加温技術の難易度が治療症例の選択に反映している。

3) 腫瘍の大きさと組織型：治療症例の腫瘍の大きさと組織型を表 2 に整理した。腺癌が 185 例 57.8 % であり、此の中乳癌は 22 例にすぎない。乳癌以外の腺癌と肉腫などの放射線抵抗性の腫瘍が 217 例 67.8 % である。また、腫瘍の最大径で腫瘍の大きさを分類すると、10 cm 以上の腫瘍が 148 例、46.3 % である。放射線治療単独では局所制御の困難な症例が治療対象になっていることが、腫瘍の大きさと組織型ではつきり示している。

III 治療結果

III-1 治療成績の総括

1982 年 1 月から 1989 年 6 月までに 7 施設で深在性腫瘍 320 例に対して温熱併用放射線治療を行った。

1 回の加温で治療を打切った 4 例と、治療直後に摘出術をうけるなどで効果判定ができなかった 7 例を除く 309 例について局所治療効果を判定した。治療前後の腫瘍の縮小率を基準に治療効果を判定すると、全体で CR 58 例 18.8 % PR 95 例 30.7 %、NR 156 例 50.5 % である (表 3)。有効率 (CR + PR) は食道癌、卵巣癌、乳癌、

Table 1: Primary cancer and treated organs

	Primary organs		Metastatic organs			Total
	Primary cancer	Recurrent cancer	Abdominal wall, buttocks, etc.	Limbs etc.	Other organs	
Rectal cancer	14	55			6	75
Uterine cancer	22	30		1	1	54
Colon cancer	1	12			11	24
Breast cancer	18	1	1	1	1	22
Hepatic cancer	13	3		2		18
Stomach cancer	3	3	1	1	9	17
Lung cancer	10			2	2	14
Esophageal cancer	9	2			1	12
Ovarian cancer	3	6	1			10
Pancreatic cancer	7				1	8
Cancer of other organs	9	4	4		3	20
Sarcomas	8	12	2	4	8	34
Malignant melanoma				1	2	3
Others		4			5	9
Total	117 (30.6%)	132 (41.3%)	9 (2.8%)	12 (3.6%)	50 (15.6%)	320

Table 2: Tumor size and histology

	Tumor size (cm)						Total
	3.9 or less	4 - 5.9	6 - 9.9	10 - 14.9	15 - or more	Not measured	
Adenocarcinoma	8	31	72	40	25	9	185 (57.8%)
Squamous cell carcinoma	10	12	24	12	3	1	62 (19.3%)
Hepatic cell carcinoma	1	1	3	10	4		19 (5.9%)
Other carcinomas		1	3	3	1		8 (2.5%)
Sarcomas			3	13	18		34 (10.6%)
Malignant melanoma				2	1		3 (0.9%)
Others			3	3	2	1	9 (2.8%)
Total	19 (5.9%)	45 (14.0%)	108 (33.8%)	83 (25.9%)	54 (16.9%)	11 (3.4%)	320

Table 3. Treatment effectiveness of thermoradiotherapy for deep-seated tumors (data collected from 7 institutions between Jan. 1982 and June 1989)

	Number of cases	CR	PR	NR	NE
Rectal cancer	69	3	18	46	2
Uterine cancer	54	25 (81.4%)	19	10	
Breast cancer	21	10 (85.7%)	8	3	
Colon cancer	19	1	10	8	
Hepatic cell cancer	19	(21.1%)	4	15	
Stomach cancer	14	1	7	6	
Lung cancer	12	1	3	7	1
Esophageal cancer	12	7 (100%)	4		1
Ovarian cancer	9	3 (87.5%)	4	1	1
Pancreatic cancer	8	(12.5%)	1	7	
Cancer of other organs	14	2 (69.2%)	7	4	1
Sarcomas	33	4 (27.2%)	5	24	
Malignant melanoma	3		1	2	
Other malignant tumors	8	1 (14.3%)		6	1
Metastatic hepatic cancer	10	0		10	
Other metastatic cancers	11		4	7	
Total	316	58 (18.8%)	95 (30.7%)	156 (50.5%)	7

子宮癌は 80 %以上の有効率であり、転移性肝癌、膀胱癌、肝細胞癌、肉腫の有効率は 10 %台から 20 %台にとどまり治療成績が悪い。結腸癌、胃癌、肺癌、直腸癌はその中間である(表 3)。ここに深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の適応の一つの基準が示されていると言えよう。

III-2 治療成績に関係する因子

局所治療効果に関係する因子についての解析結果について述べる。

1) 組織型と局所治療効果：腫瘍の組織型と局所治療効果の関係は次の事柄が要約される(表 4)。
①扁平上皮癌と乳癌は 80 %台の高い有効率である。
②乳癌以外の腺癌の有効率は 41.8 %と低い。
③その他の癌の有効率 50 %の内訳は CR 2 例(ともに腺扁平上皮癌) PR 2 例(腺扁平上皮癌、胎児性癌各 1 例)である。
④肉腫と肝細胞癌

の有効率は 27.2 %と 21 %で最も悪い。

2) 腫瘍の大きさと局所治療効果：腫瘍の大きさと局所治療効果の関係は次の事柄が要約される(表 5)。
① 3.9 cm 以下の小さい腫瘍の有効率は 83.3 %と高い。
② 4 cm から 9.9 cm までの有効率はいずれも 50 %台である。
③ 10 cm 以上の大きい腫瘍の有効率は 40 %と低い。深在性腫瘍の治療成績が悪いひとつの理由は 10 cm 以上の大きい腫瘍が治療対象になっていることである。

3) 加温温度と局所治療効果

加温温度は最も簡単な表示に従った。即ち毎回の腫瘍内の平均温度で頻度が最も多い温度を代表した。例えば、41 °C 台 2 回、42 °C 台 4 回、43 °C 台 1 回の例では 42 °C を代表している。316 例の加温結果から有効温度を 41 °C 以上にすると 262

Table 4. Histology and tumor response

	CR	PR	NR	NE	Total
Adenocarcinoma (I)*	10 (81.8%)	8	4		22
Adenocarcinoma (II)**	13 (41.8%)	51	91	5	160
Squamous cell carcinoma	28 (83.8%)	24	10	1	63
Hepatic cell carcinoma		4 (21%)	15		19
Other cancers	2	2	4		8
Sarcomas	4 (27.2%)	5	24		33
Malignant melanoma		1	2		3
Others	1		6	1	8
Total	58 (18.8%) (49.5%)	95 (30.7%)	156 (50.5%)	7	316

* breast cancer

** excluding breast cancer

Table 5. Tumor size and tumor response

	CR	PR	NR	NE	Total
3.9cm or less	11 (83.3%)	4	3	1	19
4.0 - 5.9cm	9 (53.3%)	15	21	0	45
6.0 - 9.9cm	18 (43.9%)	37	50	1	106
10.0 - 14.9cm	12 (43.9%)	24	46	1	83
15.0cm or more	7 (40.4%)	14	31	0	52
Not measured	1 (28.5%)	1	5	4	11
Total	58 (49.5%)	95	156	7	316

例 83 %, 42 °C以上にすると 196 例 62.1 %である(表6). 加温温度と局所治療効果との関係は次の事柄が要約される. ①有効率 (CR+PR) は 41 °C以下から 43 °C台まですべて 50 %台であり, 43 °C以上で 60 %である. 温度による有効率に差は認めない. ②CRだけの頻度になると,

温度との関係が明らかである. 即ち 41 °C以下では 9.6 %と低く, 41 °C~42 °C以上は 10 %台, 43 °C以上では 30 %台と高い(表6). ③温度の測定と表示は深部臓器の温熱療法で最も重要な課題である.

Table 6. Heating temperatures and tumor response

	CR	PR	NR	NE	Total
41 °C or less	5 (9.6%)	21	26	2	54 (17%)
41 °C -	8 (12.3%)	27	30	1	66 (20.9%)
42 °C -	17 (19.5%)	27	43	1	88 (27.8%)
43 °C -	12 (35.2%)	7	15		34 (10.8%)
43 °C or more	15 (38.5%)	9	15	1	40 (12.7%)
Inaccurate measurement	1	4	27	2	34 (10.8%)
Total	58 (18.4%)	95 (30.1%)	156 (49.3%)	7 (2.2%)	316

4) 照射線量と局所治療効果

腔内照射単独は1施設で11例に実施し, 腔内照射と外照射の組合せは2施設で26例に実施している. 腔内照射は食道癌と子宮頸癌に適用している. 残り279例は外照射単独である. 照射線量は10 Gyから80 Gyまで巾広いが, 40 Gy台から60 Gy台が70%を占めている(表7). 照射線量と局所治療効果との関係から次の事柄が要約される. 1) 10 Gyと20 GyのCR7例はすべて腔内照射と温熱療法の併用症例である. 2) 40 Gy以下の外部照射単独で治療した33例中PRは8例24.2%にすぎない. 3) 60 Gy台から80 GyのCR症例に腔内照射の関与が大きい. 4) 局

所治療効果をあげるためには, 十分な線量が必要であることを示唆している(表7).

III-3 治療効果判定の見直し

体表面から6 cm前後の深さまでの浅在性腫瘍では, 腫瘍の大きさを触診とCT画像又は超音波断層で正確に評価できるので, 治療効果の判定は比較的容易である. これに比較すると, 深在性腫瘍では腫瘍の縮小率だけでは, 治療効果の正確な判定ができない場合が多い. このためにはCT画像のlow density area (LDA)と, 病理組織学的変化をとり入れた効果判定の新しい基準を作成する必要がある. 此等の事柄についてのべる.

Table 7: Irradiation dose and tumor response

	CR		PR		NR		NE	計
1 0 GY	②	(28.6%)			①	2	1	6
2 0 GY	⑤	(57.9%)	②	4		7 ①	1	2 0
3 0 GY		(18.2%)		4		1 6 ②	3	2 5
4 0 GY		4 ① (46.2%)		1 9 ⑥		3 5	2	6 7
5 0 GY		1 1 (41.8%)		2 2		4 6		7 9
6 0 GY		1 2 ⑩ (54.5%)		1 9 ①		3 5		7 7
7 0 GY	①	8 ② (76.5%)		1 5		8		3 4
8 0 GY		② (62.5%)		2 ①		3		8
Total	5 8	(49.5%)	9 5		1 5 6		7	3 1 6

◎ Intracavitary irradiation alone

○ External irradiation combined with intracavitary irradiation

Not parenthesized : External irradiation alone

深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の場合、CT画像に広汎な low density area を形成する症例をしばしば経験する。此の出現には腫瘍の大きさや性状、加温の程度などが関係する。今、駒込病院での症例を供覧する。

60 才の男性 malignant meningioma の左側骨盤部転移例である。1978 年 4 月 meningioma で suboccipital craniotomy の手術をうける。1986 年 10 月の CT で左腸骨の広汎な破壊を伴う 9 cm × 11 cm の腫瘍陰影を認めた (図 1)。

Fig.1: CT images of the malignant meningioma before treatment. CT images showing a 9 x 11 cm pelvic mass. (Metropolitan Komagome Hospital).

此に対し 10 MVリニアックX線の対向2門で 50 Gy 照射し、週2回ずつ計 10 回 Thermotron RF-8 の温熱療法を併用した。治療終了後4ヶ月のCTで腫瘍陰影は直径6 cm に縮小し、全体の 80 %以上の領域が low density area となっている。濃染する壁はうすく均等である。他部位の転移巣による死亡までの6ヶ月間は治療部位の腫瘍の増大を認めていない。本症例は腫瘍の縮小を基準にした判定ではNRであり、CTのLDAを加味して判定するとCRである。

温熱併用放射線治療の前後のCTが完備した大阪市大病院 27 例、癌研病院 24 例、駒込病院 32 例、京大病院 45 例計 128 例について検討した。

CTのLDAによる効果判定は、LDAの占める範囲を基準にした京大グループの提案に従っ

た⁹⁾。即ちCR：腫瘍の 80 %以上がLDAで、壁はうすく均一、PR：腫瘍の 50 %以上 80 %未満がLDAで壁が厚い、NR：LDAの範囲が 50 %未満。

腫瘍縮小率を基準にしたA判定と、これにCTのLDAを加味したB判定の結果を表8に一括した。

例えば大阪市大の場合、A判定によるPRの2例とNRの4例がいずれも 80 %以上のLDAを示してB判定ではCRに格上げになり、またNRの5例が 50 %以上のLDAを示めてPRに格上げになっている。

他の3施設でも殆どが同程度の格上げを示している(表8)。4施設の結果を総合すると、腫瘍縮小率の判定ではCR 8.6 %がLDAを加味して

Table 8. Treatment effectiveness judgment with low density area on CT image considered (collected from 4 institutions).

	CR	PR	NR
A: Judgment with tumor shrinkage ratio	11 cases (8.6%)	47 cases (36.7%)	70 cases (54.7%)
B: Judgment with low density area considered	33 (25.8%)	51 (39.9%)	44 (34.3%)

Judgment A		Judgment B	
<u>Osaka City University</u> (27 cases)			
CR	2 cases (7.4%)	2 cases	8 cases (29.6%)
PR	7 (25.9%)	4 cases	10 (37.0%)
NR	18 (66.7%)	5 cases	9 (33.3%)
<u>Cancer Institute Hospital</u> (24 cases)			
CR	2 cases (8.3%)	2 cases	7 cases (29.3%)
PR	11 (45.8%)	3 cases	9 (37.0%)
NR	11 (45.8%)		8 (33.3%)
<u>Komagome Hospital</u> (32 cases)			
CR	3 cases (9.3%)	2 cases	8 cases (25%)
PR	12 (37.5%)	6 cases	16 (50%)
NR	17 (53.1%)	6 cases	8 (25%)
<u>Kyoto University</u> (45 cases)			
CR	4 cases (8.9%)	3 cases	10 cases (22.2%)
PR	17 (37.8%)	3 cases	16 (35.6%)
NR	24 (53.3%)	2 cases	19 (42.2%)

判定すると 25.8 %に向上し, NRが 54.7 %から 34.3 %に低下する結果である. LDAを加味して治療効果を判定すると, 浅在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の成績⁹⁾に可成り接近している(表8).

腹腔臓器と骨盤腔臓器の悪性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の場合, 画像診断の検査を駆使してもその治療効果を正確に把握できない症例が多い. 本稿では実例の供覧を割愛するが, 他の論文に実物を供覧して説明している⁹⁾. 温熱併用放射

線治療を実施した直腸癌の症例が造影X線検査とCT検査で腫瘍病変の改善が殆ど認められずNRと診断されたが, 摘出標本の肉眼的所見と病理組織学的所見で癌巣の変性が高度で Viable な細胞が殆ど認められない. このような症例の効果判定が問題である. 今回の集計で直腸癌と結腸癌の有効率が悪い理由は, 治療効果判定に一因が考えられる. 徐ら¹⁰⁾も, 画像診断よりも組織学的効果が大きいことを報告している.

Fig.2: CT images taken by 4 month after thermoradiotherapy. A low-density area is clearly seen within the tumor mass.

III-4 副作用

深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療に伴う副作用と愁訴を次の項目について観察記録した. 局所所見として1) 皮膚変化2) 熱感3) 疼痛4) 脂肪壊死5) 腫脹6) 潰瘍7) その他 全身症状として1) 不安感2) 倦怠感3) 頻尿4) 呼吸困難5) 体温上昇6) 悪心7) その他

各施設の集計から主な事柄を要約する(表9). 1) 副作用なしが 208 例 65 %であり, これには記載なしの 35 例もふくめた. 2) 加温部位の疼痛が 47 例 14.7 %と最も多い. 3) 火傷, 水泡形成が 21

例 6.6 %, 脂肪壊死 7 例 42 %と皮膚変化が比較的少ない. 4) 潰瘍形成の 7 例 42 %は温熱療法単独の副作用とは考え難い. 5) 全身倦怠, 不快感, 胸苦しいなどの全身症状が 17 例 5.3 %で, このために温熱療法を中断した 2 例がふくまれている.

全体を通じてRF誘電加温装置でオーパレイボラスの使用により疼痛, 火傷, 脂肪壊死などの発生頻度が大半減している. BSD-1000 による全身症状も外国¹¹⁾¹²⁾¹³⁾及びわが国¹⁴⁾の報告に比較し少い.

Table 9. Complaints and side effects

1. None	208 cases (65%)*
2. Pain	47 cases (14.7%)**
3. Sensation of heat	8 cases (2.5%)
4. Burn and blistering	21 cases (6.6%)
5. Adiponecrosis	7 cases (2.2%)
6. Ulceration	7 cases (2.2%)
7. Systemic fatigue, dysphoria, substernal oppression, etc.	17 cases (5.3%)
8. Nausea	6 cases (1.9%)
9. Others (bleeding in 3, infection and diarrhea in one each)	5 cases (1.7%)

* including 35 cases without description

** including 5 cases of lower limb pain, 4 cases of lumbago
and 4 cases of abdominalgia

考 按

浅在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の臨床研究の報告¹⁾²⁾³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾は多いが、これに比較すると深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の臨床研究の報告²⁾¹⁷⁾は少ない。後者の多くはわが国の研究者の報告^{18)~23)}であり、此の領域ではわが国の研究が欧米よりもはるかに進んでいる。

温熱療法が癌の治療体系に組み込まれるためには深在性腫瘍に対する温熱療法の有効性と意義を明らかにすることである。7施設での共同研究は此を重点目標に推進してきた。

7施設で行った共同研究は加温装置と治療した疾患が施設により相違し、又6年間には治療内容にも変遷があった。このように画一的でない共同研究は相互に比較ができて、治療方法の確立には却って役立つ資料になっている。

それで今、7施設での共同研究の治療内容と治療成績を検討し、深在性腫瘍に対する温熱併用放

射線治療の臨床的意義と問題点について順に考察する。

1) 深在性腫瘍に対する温熱療法では有効な加温技術と温度計測が基本的に重要である。わが国では深在性腫瘍に対する温熱療法の臨床研究が広く行われている理由は、Thermotron R F-8が比較的簡単な技術で有効加温が得られる⁷⁾²⁴⁾これと、オーバーレイボラスの使用で皮膚と皮下脂肪層の過熱が軽減できて²⁵⁾、深部の有効加温が得られるようになったことが挙げられる²⁶⁾。

深在性腫瘍の温度計測と表示には研究者により種々の工夫と努力が払われているが、確実な方法はまだ確立していない。浅在性腫瘍内の温度が正確に計測できる²⁷⁾のに比較して大きな違いであり、深在性腫瘍の治療成績が挙げられない理由の一つになっている。共同研究の結果は深部の有効性加温の効率が他の報告よりも勝っているし、温度が高いほどCR率がよい結果である。これは他の報告

と一致する¹⁸⁾¹⁹⁾²¹⁾²³⁾が深部加温の温度と治療成績との関係にはなお問題が残っている。

2) 放射線治療と温熱療法との併用では照射線量を少なくできる可能性を期待するが共同研究の結果では 50 Gy 以上の full dose に有効率が高い結果である。これは他の研究者も指摘している¹⁹⁾²¹⁾²³⁾。米国の治療成績に比較し共同研究の有効率が高い理由の一つに十分な線量を照射していることである。

3) 浅在性腫瘍の温熱併用放射線治療では組織型による放射線感受性の差が小さくなり、また大きい腫瘍にも治療効果が期待できて、放射線治療の適応を拡大できることを明らかにした¹⁾⁶⁾。然し今回の共同研究の結果では温熱療法併用の有効性を明らかにすることはできなかった。即ち扁平上皮癌と乳癌の有効率が 80 % と高いのに対し、乳癌以外の腺癌の有効率は 41.8 %、肉腫と肝細胞癌の有効率は 20 % 台と低い。又 10 cm 以上の大きい腫瘍の有効率は 40 % と低い結果である。

4) 深在性腫瘍の温熱併用放射線治療の治療成績を悪くしている理由に治療効果判定の困難なことがあげられる。深在性腫瘍の特徴的な所見である CT の low density area を加えて治療効果を判定する⁹⁾と治療成績がよくなって、浅在性腫瘍の治療成績に可成り接近することを本文中で具体的に述べた(表 8)。更に画像診断法を駆使しても治療効果を正しく把握できないことを経験し、画像診断よりも組織学的効果が大きいことが報告されている⁵⁾¹⁰⁾。今回の集計で直腸癌と結腸癌の有効率が悪い理由に治療効果判定の困難が考えられる。治療効果判定の基準を確立することは特に深在性腫瘍の温熱療法の臨床評価に極めて重要な課題である。

5) 共同研究の腫瘍の縮小率を基準にした 309 例の治療成績は C R 18.8 %, P R 30.7 %, N R 50.5 % である。この治療成績は浅在性腫瘍の温熱併用放射線治療に比較すると充分とは言えない¹⁾。然しながら表 2 に示したように放射線治療単独では局所制御の期待が少ない症例を対象にした成績であり、温熱療法の併用効果は評価できると考え

る。また深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の米国の代表的な 3 施設の Sapozyk¹¹⁾, Shimm¹²⁾, Pilepich¹³⁾の治療成績に比較するとはるかにすぐれている結果である。

この治療成績の評価と内容には上述した多くの問題をふくんでいるが、この結果をもとに深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の適応と治療指針をまとめる。① 50 ~ 60 Gy の放射線治療と 42 °C 以上の有効加温が必要である。② 10 cm 以下の腫瘍の治療成績がよい。ただし広汎に進展した乳癌は併用療法の良い適応である²³⁾。③ 食道癌、卵巣癌、乳癌、子宮癌の治療成績がよい。④ 直腸癌、結腸癌もよい適応であるが治療効果判定には問題がある。⑤ 10 cm 以上の肝細胞癌と肉腫及び脾臓癌は適応になり難い。

結 論

厚生省がん研究助成金による研究班に所属する 7 施設が 5 年 6 ヶ月間に深在性腫瘍 320 例に対して温熱併用放射線治療を実施した。

治療内容は次の事柄が要約される。1) 5 種類の加温装置を使用した。RF 誘電加温装置が 70 % に適用した。2) 320 例中 222 例 69.4 % が 40 Gy から 60 Gy の照射であり、320 例中 276 例 86.5 % が 4 回から 10 回の温熱療法を受けている。3) 乳癌以外の腺癌、肝細胞癌、肉腫が 217 例 67.8 %、10 cm 以上の大きい腫瘍が 148 例 46.3 % である。

治療効果について次の事柄が要約される。1) 腫瘍縮小率を基準にした 309 例の局所治療効果は C R 58 例 18.8 %, P R 95 例 30.7 %, N R 156 例 50.5 % である。2) CT に出現する Low density area を加味して効果を判定すると、C R 33 例 25.8 %, P R 51 例 39.9 %, N R 44 例 34.3 % と向上する。3) 局所治療効果を腫瘍の組織型と大きさ、腫瘍内温度、照射線量との関係を解析し貴重な知見を得ている。

温熱併用放射線治療に伴う副作用を整理すると、副作用なし 208 例 65 %, 疼痛 47 例 14.7 %, 火傷 21 例 6.6 %, 皮下硬結 7 例 2.2 %, 全

身倦怠などの全身症状 17 例 5.3 %である。

本研究は厚生省がん研究助成金 (62 - 2 松田班) の援助によった。感謝の意を表す。

文 献

- 1) 松田忠義, 田中良明, 竹下祥敬: 浅在性腫瘍に対するハイパーサーミア。放射線医学大系, 特別巻 3, ハイパーサーミア, 中山書店, pp. 111~128, 1987.
- 2) Stewart, J.R. and Gibbs, F.A. Jr.: Hyperthermia in the treatment of cancer, perspectives on its promise and its problems. *Cancer* 54:2823~2830, 1984.
- 3) Overgaard, J.: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16:535~549, 1989.
- 4) 柄川順, 築山巖, 秋根康之, 梶浦雄一, 荻野尚, 山下浩介: 悪性腫瘍に対する温熱療法; 放射線療法併用の局所効果成績。日本ハイパーサーミア誌3:21~26, 1987.
- 5) 松田忠義, 竹下祥敬: 深在性腫瘍の温熱療法, 温熱による癌治療法 (古賀成昌編) pp. 121~136, ヘルス出版, 東京, 1987.
- 6) 松田忠義, 斎藤正雄, 菊地眞, 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の確立に関する研究。日本ハイパーサーミア誌1:5~18, 1985.
- 7) 平岡真寛, 徐志堅, 芥田敬三, 筒井一成, 高橋正治, 阿部光幸: 深部腫瘍に対する R F 誘電加温療法の臨床的研究。日本医放会誌45:1245~1252, 1985.
- 8) Abe, M., Hiraoka, M., Takahashi, M., Egawa, S., Matsuda, T., Onoyama, Y., Morita, K., Kakehi, M. and Sugahara, T.: Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer*, 58:1589~1595, 1986.
- 9) Hiraoka, M., Akuta, K., Nishimura, Y., Nagata, Y., Jo, S., Takahashi, M., and Abe, M.: Tumor response to thermoradiation therapy: Use of CT in evaluation. *Radiology* 164:259~262, 1987.
- 10) 徐志堅, 平岡真寛, 芥田敬三, 西村恭昌, 西田寿男, 古田睦広, 高橋正治, 阿部光幸: 温熱併用放射線療法による臨床例の腫瘍病理組織学的変化。日本ハイパーサーミア誌3:49~61, 1987.
- 11) Sapozink, M.D., Gibbs, F.A., Jr., Gates, K. S., and Stewart, J.R.: Regional hyperthermia in the treatment of clinically advanced deep seated malignancy: Results of a pilot study employing and annualr array applicator. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10:775~786, 1984.
- 12) Shimm, D.S., Cetas, T.C., Oleson, J.R., Gross, E.R., Buechler, D.N., Fletcher, A. M., and Dean, S.E.: Regional hyperthermia for deep-seated malignancies using the BSD annular array. *Int. J. Hyperthermia* 4:159~170, 1988.
- 13) Pilepich, M.V., Myerson, R.J., Emami, B. N., Perez, C.A., Leybovich, L., and Gerichten, D.V.: Regional hyperthermia: a feasibility analysis. *Int. J. Hyperthermia* 3:347~351, 1987.
- 14) 小橋勇二, 長谷川俊水, 藤原恵一, 早瀬良二, 河野一郎, 関場香: BSD-1000 Annular Phased Array System (APAS) による骨盤内加温の実際; 特に全身への影響とその管理について。日本ハイパーサーミア誌3:63~18, 1987.
- 15) Lindholm, C.E., Kjellen, E., Landberg, T., Nilsson, P., and Persson, B.: Microwave-induced hyperthermia and ionizing radiation; Preliminary clinical results. *Acta*

- Radiol. Oncol. 21:241~254, 1982.
- 16) Arcangeli, G., Cividalli, A., Nervi, C., Creton, G., Lovisolo, G., and Mauro, F.,: Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9:1125~1134, 1983.
 - 17) Kapp, D.S.: Site and disease selection for hyperthermia clinical trials. *Int. J. Hyperthermia* 2:139~156, 1986.
 - 18) 中嶋和喜, 久住治男, 三崎俊光, 内藤克輔, 打林忠雄, 越田潔, 上木修, 小橋一功, 山本肇, 布施春樹, 高島三洋, 新田政博, 浅利豊紀, 斉藤泰雄: 膀胱移行上皮癌に対する 8 MHz-RF 局所深部加温法の治療成績. *日本ハイパーサーミア誌* 2:383~388, 1986.
 - 19) Hiraoka, M., Jo, S., Akuta, K., Nishimura, Y., Takahashi, M., and Abe, M.,: Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. II Effect of thermoradiotherapy, *Cancer* 60:128~135, 1987.
 - 20) 関場香, 河野一郎, 長谷川俊水, 藤原恵一, 小橋勇二: 子宮癌. *放射線医学大系*, 特別巻 3 : pp220~230, 中山書店, 東京, 1987.
 - 21) 不破信和, 森田皓三, 木村千明, 青山賢一, 室知守, 行奥村恵利子, 堀川よしみ, 山元明人: 子宮頸癌進行例, 再発例に対する温熱併用放射線治療の経験. *癌の臨床* 33: 799~806, 1987.
 - 22) 永田靖, 平岡真寛, 芥田敬三, 徐志堅, 西村恭昌, 高橋正治, 阿部光幸, 福田善弘, 井村裕夫, 森敬一郎, 山岡義生, 小沢和恵, 園田輝久: 肝腫瘍に対する温熱療法—その温度測定を中心に—. *日本ハイパーサーミア誌* 3 :183~191, 1987.
 - 23) 不和信和: 局所進行, 局所再発乳癌に対する温熱併用放射線治療成績. *日本医放会誌* 48:45~55, 1988.
 - 24) Kato, H., Hiraoka, M., Nakajima, T., and Ishida, T.,: Deep-heating characteristics of an RF capacitive heating device. *Int. J. Hyperthermia* 1:15~28, 1985.
 - 25) 柳川繁雄, 曾根康博, 土井偉誉, 山本五郎: RF電界型加温装置による深部加温技術の改良: “オーバーレイボラス” による edge 効果の改善とその臨床的有用性について. *日本ハイパーサーミア誌* 1:187~191, 1985.
 - 26) Hiraoka, M., Jo, S., Akuta, K., Nishimura, Y., Takahashi, M., and Abe, M.,: Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. I studies on thermometry. *Cancer* 60:121~127, 1987.
 - 27) 松田忠義, 田中良明, 竹下祥敬, 平岡真寛, 西村恭昌, 芥田敬三, 高橋正治, 阿部光幸, 不破信和, 室加守, 森田皓三: 電波レンズ型 430 MHz マイクロ波加温装置の開発に関する研究 (第IV報) —共同研究の臨床評価. *日本ハイパーサーミア誌* 6 : 183-196, 1990.