原 著

骨盤部悪性腫瘍に対する局所温熱療法

山本敬三 永田憲司 志賀淑子

村田貴史 田中敬正

関西医科大学 放射線科

RF Capacitive Hyperthermia for Malignant Pelvic Tumors

Keizou Yamamoto, Kenji Nagata, Toshiko Siga

Takashi Murata and Yoshimasa Tanaka

Department of Radiology, Kansai Medical University

Summary

36 patients with inoperable malignant pelvic tumors were treated by local hyperthermia combined with radiotherapy. The purpose of this study is to evaluate the thermometry results and the antitumor effects of this treatment.

The 36 patients consisted of 14 colorectal cancers, 6 uterine cancers, 7 metastatic bone tumors, 5 urinary bladder cancers and 4 ovarian cancers. Hyperthermia was performed by 8 MHz RF capacitive heating equipment, once or twice a week after irradiation, four to 10 sessions in total. All cases underwent radiotherapy (total dose, 20 ~ 50Gy), and 14 patients received combination chemotherapy in an addition to radiothermotherapy.

20 (55.6%) of the 36 patients could undergo intratumor thermometry by direct puncture. In 8 cases (40.0%) of these 20 patients, the maximum tumor core temperature (Tmax) could be elevated to more than 42°C, and the mean Tmax was $41.7 \pm 0.3^\circ\text{C}$ (40.0 ~ 44.7°C). There was a significant correlation between Tmax and electric output during heating. Any tumors could not be heated to more than 42°C using electric output under 600 watt. And electric output was limited by a painful sensation due to overheating of subcutaneous fat tissue.

The local response rate based on tumor regression of all cases was 38.9% (CR 1, PR 13, NC 22). The tumor response was dependent on Tmax and the tumor size. The response rate was fairly higher in the higher Tmax ($\geq 42^\circ\text{C}$) group than the lower Tmax ($< 42^\circ\text{C}$) group (75% vs 25%). And greater response was observed in small tumors. On the contrary, large tumors over 10cm in diameter tended only to become necrotic, but not to become smaller.

There was no clinically severe complication associated with hyperthermia in this trial. So this combination therapy is a very promising therapeutic modality for unresectable malignant pelvic tumors.

Key Words :

骨盤部悪性腫瘍

Malignant pelvic tumors

RF 誘電型温熱療法

RF capacitive hyperthermia

腫瘍内温度 Intratumor temperature
抗腫瘍効果 Antitumor effect

はじめに

深在性腫瘍の温熱は現在 RF 誘電型加温装置による体外式加温法が主流である。利点として、簡便で副作用が少ないことが挙げられる反面、皮下脂肪層の過熱により加温出力が制限され、十分な腫瘍内温度上昇が得られない場合がある。深在性腫瘍においては、実測に基く腫瘍内温度の報告が少なく現行の加温装置による加温状況の検討は不十分で、温熱治療の適応や限界は充分にはわかっていない。

我々の施設では 1984 年 Thermotron RF- 8 の導入以来積極的に深部臓器加温を行い、可能な限り腫瘍内温度の測定も試みてきた。今回は、1985 年から 1991 年までの間に、RF 誘電型局所温熱療法を併用した集学的治療を行なった切除不能の骨盤部悪性腫瘍 36 例について、実測による腫瘍内温度の評価から現行の誘電型加温装置の加温状況、温熱治療の適応について検討し、また、治療成績についても報告する。

対 象

対象は、Table 1 に示す如く切除不能の進行あるいは再発骨盤部悪性腫瘍 36 例であり、その男女比は、男性 12 人、女性 22 人で、平均年齢は 55.8 歳 (38 ~ 85 歳) であった。36 例の内訳は大腸癌 14 例、子宮癌 6 例、卵巣癌 4 例、膀胱癌 5 例、転移性骨腫瘍 7 例であり、各々の組織型は Table 1 に示す如くであった。腫瘍径の平均は 8.5cm (4.0 ~ 15.0cm) であり、全例が皮膚表面から 6 cm を越える深在性腫瘍であった。

治 療

温熱治療には 8 MHz 誘電型加温装置 Thermotron RF- 8 (Yamamoto Vinyter Co. Ltd., Osaka, Japan) を使用し、すべて体外式加温方式で治療された。本装置の最高出力は 1500watt で同加温方式の中では最大出力を有する機種のひとつである。21 ~ 30cm 径の電極を使用し、400 ~ 1200watt の加温出力で 1 回の加温時間を約 50 分

Table 1 Patients' Characteristics

sex ; male	14	female	22
age ; mean	55.9	range	38 ~ 85
Diagnosis		Histology	
Colorectal Cancer	14	Adeno	14
Uterine Cancer	6	Adeno	4, SqCC 2
Ovarian Cancer	4	Adeno	3, Malig. Dermoid Tumor 1
Urinary Bladder Cancer	5	Transitional CC	5
Metastatic Bone Tumor	7	Adeno	3, Hepatoma 3, Sarcoma 1
Tumor Size ; mean	8.5cm	range	4.0 ~ 15.0cm

とし計6回の治療を目標とした。腫瘍内温度測定には熱電対 (TYPE IT-18, Physitemp. Instruments Inc., Clifton, New Jersey, U. S. A.) を使用し, CT または超音波ガイド下にエラストー針を介して直接腫瘍内に挿入した。全例に放射線療法を併用し (Total 20 ~ 50Gy), 14 例には化学療法も併用した。抗癌剤は症例に応じ mitomycin C (10 ~ 20mg), adriamycin (10 ~ 20mg), cis-platin (50 ~ 100mg) を単剤または多剤で, 動注または静注投与した。

評 価

1. 腫瘍内温度

腫瘍内最高温度 (Tmax) は加温開始 20 ~ 30 分後, 腫瘍内温度がプラトーに達し 5 分以上持続した最高の温度とした。温度上昇に最も重要な因子と考えられる加温出力と Tmax の関係を検討した。また, 加温出力を制限する因子として皮下脂肪の厚さについても検討した。皮下脂肪の厚さは腹側電極下の最も厚い部分を測定した。

2. 抗腫瘍効果

CT 画像上の腫瘍縮小から抗腫瘍効果を判定した。即ち腫瘍の完全退縮を CR, 50% 以上の縮小を PR, 50% 未満の縮小を NC とし, CR + PR を奏効率とした。臓器別, 腫瘍径別の奏効率を求め, また温熱の果たす効果を判定するため腫瘍内温度と抗腫瘍効果の関係についても検討した。

また, 温熱治療後には腫瘍壊死を思わせる CT 上の low density area (LDA) の出現をしばしば認めるが, 最近, この温熱治療後に特徴的と言われる CT 上の LDA 化を治療効果に含める判定基準が提唱されている。腫瘍面積の 50% 以上の LDA 化を PRb とし奏効率に含めることとした LDA 化も加味した判定基準でも評価した。

結 果

1. 腫瘍内温度

腫瘍内温度測定は 36 例中 20 例 (55.6%) に施行できた。Tmax は 40.0°C から 44.7°C で, 平均 ($\pm$ S. E.) $41.7 \pm 0.3^\circ\text{C}$ であった。42°C 以上に加温できた症例は, 温度測定した 20 例中 8 例 (40.0%) であった。 (Table 2)

Fig. 1 に加温出力と Tmax の関係を表す。加温出力と Tmax は有意な相関 ($p < 0.001$) を示し, 600watt 以下の出力では 42°C 以上の有効加温は得られなかった。逆に, 700watt 以上の出力を加えた群では 10 例中 8 例に 42°C 以上の有効加温を達成し, 平均 Tmax $42.6 \pm 0.4^\circ\text{C}$ と良好な加温成績を得た。 (Table 2)

Fig. 2 に皮下脂肪の厚さと加温出力および Tmax の関係を示す。皮下脂肪の厚さが 2 cm を越えると 600watt 以上の出力を加えることはできず, 42°C 以上の有効加温は得られなかった。2 cm 未満の症例に限ると 14 例中 8 例 (57.1%) に

Table 2 Mean Tmax according to Electric Output

Tmax (°C)	Output $\leq$ 600watt	Output $\geq$ 700watt	Total
mean $\pm$ S.E.	40.8 $\pm$ 0.2	42.4 $\pm$ 0.4	41.7 $\pm$ 0.3
range	40.0 ~ 41.9	41.0 ~ 44.7	40.0 ~ 44.7
Tmax $\geq$ 42°C achieved	0/10 (0%)	8/10 (80%)	8/20 (40%)

Fig. 1 Relation between Tmax and Electric Output. There was a significant correlation ($p < 0.001$) between Tmax and electric output.

42°C以上の有効加温を得た。

2. 抗腫瘍効果

腫瘍縮小でみた全症例の治療成績は Table 3 に示す如く CR 1 例, PR13 例, NC22 例であり PR 以上の奏効率は 36 例中 14 例, 38.9%であった。

Table 4 に Tmax と奏効率との関係を示す。腫瘍内温度を 42°C 以上に加温できた 8 例では、その奏効率は 75% (6 / 8) と 42°C 未満群の 25% (3 / 12) に比べ優れていたが $p > 0.05$ で有意差は認めなかった。

腫瘍の大きさとの関係では、Table 5 に示す如く、腫瘍径の小さいもののほど腫瘍縮小でみた奏効率に優れていた。10cm を越える巨大な腫瘍では奏効率 27.8% (5 / 18) と腫瘍縮小は少なく腫瘍内部の LDA 化を来すことが多かった。腫瘍面積の 50% 以上の LDA 化を PR に含める LDA 化も加味した判定では、腫瘍径 10cm 以上の群の奏効率が 44.4% (8 / 18) と改善され、全体の奏効率は 47.2% (17/36) となった。

Fig. 2 Relation between Electric Output and Thickness of Subcutaneous Fat Tissue. Tmax could not be raised above 42°C when the fat thickness was more than 2.0cm.

Table 3 Treatment Effectiveness of Hyperthermia for All Tumors

	CR	PR	NC	Response Rate (CR + PR)
Colorectum	0	7	7	7/14 (50.0 %)
Uterus	0	3	3	3/6 (50.0 %)
Ovary	1	1	2	2/4 (50.0 %)
U. Bladder	0	1	4	1/5 (20.0 %)
Bone Meta.	0	1	6	1/7 (14.3 %)
Total	1	13	22	14/36 (38.9 %)

Table 4 Response Rate according to Max. Tumor Temperature

Tmax	Response Rate (CR + PR/all)	
Tmax $\geq$ 42 °C	6/8 (75.0 %)	] P > 0.05
Tmax < 42 °C	3/12 (25.0 %)	
No Thermometry	5/16 (31.3 %)	
Total	14/36 (38.9 %)	

Table 5 Response Rate according to Tumor Size

Tumor Size	Response Rate (CR + PR/all)	Response Rate (CR + PR + PRb* /all)
~4.9cm	4/6 (66.7 %)	“
5.0~9.9cm	5/12 (41.7 %)	“
10cm or larger	5/18 (27.8 %)	➡ 8/18 (44.4 %)
Total	14/36 (38.9 %)	➡ 17/36 (47.2 %)

* PRb ; Percentage of the low density area in the tumor $\geq$ 50 %

Table 6 Toxicity

painful sensation of heat	36 (100 %)
subcutaneous fat necrosis	19 (52.8 %)
skin burn	4 (11.1 %)
skin ulcer or fistula	2 (5.6 %)
nausea, general fatigue	12 (33.3 %)
diarrhea	9 (25.0 %)

3. 副作用

Table 6 に副作用の頻度を示す。いずれも保存的に対処できる範囲のもので、重篤な副作用は経験しなかった。

症 例

症例 1

52 歳女性の子宮肉腫の腸骨転移の症例である。Fig. 3(a)の治療前の CT で左腸骨に径 10cm の腫瘍を認める。計 6 回の温熱治療と 44Gy の放射線治療の後、Fig. 3(b)の如く腫瘍縮小は 50% に及ばないが、腫瘍内部の壊死を思わせる広範な LDA 化を認めた。このように、10cm を越える巨大な腫瘍では腫瘍縮小は少なく、腫瘍内部の LDA 化を来すことが多かった。

症例 2

46 歳女性の卵巣癌の症例である。Fig. 4 の如く温熱治療 1 か月後では腫瘍縮小はなく、LDA 化のみであるが、6 カ月後には LDA は吸収され腫瘍は縮小した。

症例 3

54 歳女性の大腸癌切除後再発の症例であるが、Fig. 5(a)の如く小骨盤腔内に仙骨前面に接するように 4 × 5 cm の腫瘍を認めた。皮下脂肪の厚さは 2 cm 未満で、Fig. 5(b)に示す thermal map の

(a)

(b)

Fig. 3 CT scan before treatment (a) and after treatment (b) in case 1

(a)

(c)

(b)

Fig. 4 CT scan before treatment (a), 3 months after treatment (b) and 6 months after treatment (c) in case 2

(a)

(b)

Fig. 5 CT scan before treatment (a) and thermal map (b) of case 3

如く比較的容易に 800watt を越える高出力を加えられたが高出力にもかかわらず T_{max} は 41°C に到達せず温度上昇は不十分であった。これは RF 波が導電率の低い仙骨に遮られたためであり、RF 誘電型体外式加温法の限界と考えられた。

考 察

RF 誘電型加温方式の最大の弱点は皮下脂肪が過熱され、加温出力が制限されることである。皮下脂肪が厚いほど脂肪過熱は強く、出力は制限される¹⁾。中嶋ら²⁾は膀胱癌の検討で、腫瘍内を 42.5°C 以上に加温するためには皮下脂肪の厚さが 2 cm 以下であることと、350watt 以上の加温出力が必要であると報告している。皮下脂肪の厚さに関しては、我々の検討でもほぼ同様で、皮下脂肪 2 cm 未満の症例に限ると 14 例中 8 例 (57.1%) とかなりの高率で 42°C 加温に成功する。しかし、加温出力に関しては中嶋らが有効加温のために 350 ~ 450watt と報告しているのに対して、我々の検討では 700watt を越える出力が必要であった。中嶋らが膀胱癌のみを対象としているのに対して、我々が種々の骨盤部腫瘍を治療したための対象症例の違いによるのかもしれない。深部加温における温度分布は複雑で皮下脂肪や加温出力以外にも腫瘍内温度に影響する因子は多く例えば、呈示した症例 3 の如く仙骨、腸骨の前面に接する腫瘍は、800watt 以上の高出力にもかかわらず温度上昇は不良であった。これは、骨という導電率の低い媒質に RF 電流が遮られ、加温目標とする腫瘍に十分な RF 電流が流れなかったためと考えられる。このような仙骨、腸骨の前面に接する比較的小さな腫瘍は同加温装置の適応から外れ腔内式加温法あるいは組織内加温法等を選択すべきであろう。このように高出力のみで加温に成功するとはいえないが、簡便で安全な温度測定法のない現状では頻繁に温度を測定することはできず、実際に臨床の場において加温出力が最も有力な治療の指標となることは確かである。我々の検討も温度測定した症例は 20 例と少なく、個々の腫瘍の性状や占拠部位別の腫瘍内温度の検討は

不十分であるしまた他に加温出力と温度の関係を詳細に検討した報告はないため骨盤部深在腫瘍の加温にどの程度の加温出力が必要かは結論できない。今後、同機種の加温装置を有する他施設の報告を待ちたい。

臨床的には温熱単独での抗腫瘍効果は認められていないが、放射線あるいは化学療法と併用した場合、表在、深在ともに温度上昇例で局所制御が優れていたとの報告は多く^{3) 4)}、温熱の果たす抗腫瘍効果の大きさを示唆している。我々の検討でも 42°C 以上に加温できた群の奏効率は 75% (6 / 8) と 42°C 未満群の奏効率 25% (3 / 12) に比べ優れていた。このように 42°C 以上の加温により温熱効果の果たす役割は十分に大きいと考えられた。

以前から温熱治療後の局所効果の判定において、腫瘍縮小のみでは充分にその効果を反映しないことが指摘されている。即ち、10cm を越える巨大な腫瘍では温熱治療後の腫瘍縮小は少なく、CT 上腫瘍内部の広範な LDA 化を来することが数多く報告されている^{5) 6)}。この LDA は、徐らの⁷⁾の報告から微小血管系の閉塞による腫瘍壊死であることが病理組織学的に裏付けられており、抗腫瘍効果として評価できる。我々の検討でも 10cm 以上の症例では腫瘍内部の広範な LDA 化を来することが多くまた LDA 化を来した後、長期の観察で、徐々に腫瘍縮小した症例も経験されている。このように腫瘍径 10cm 以上の症例において腫瘍縮小のみの評価では奏効率 27.8% であったのが LDA も加味した判定では 44.4% と大きく改善され腫瘍径 10cm 以上の巨大腫瘍に対しても温熱治療は適応されると考えられた。

まとめ

切除不能の骨盤部悪性腫瘍 36 例に対し局所温熱療法を併用した集学的治療を行ない以下の結論を得た。

- (1) 36 例中 20 例、55.6% に、腫瘍内温度を測定した。腫瘍内最高温度の平均は $41.7 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ で、 42.0°C 以上に加温できたのは 20 例中 8 例、

40.0%であった。

(2) 腫瘍内最高温度と加温時の出力は有意な相関を示し、加温出力を制限するのは皮下脂肪の過熱による熱感、疼痛であった。42°C以上の有効な温度上昇を得るには皮下脂肪の厚さが2 cm未満であることと、700watt以上の加温出力を必要とした。

(3) 腫瘍の縮小率のみでみた奏効率は38.9% (14/36)であった。

(4) 10cmを越える巨大な腫瘍では腫瘍縮小は少なく、腫瘍内部のLDA化を来すことが多かった。LDA化も加味した奏効率は47.1% (16/34)であった。

(5) 42°C以上に加温できた群の奏効率は75% (6/8)と42°C未満群の奏効率25% (3/12)に比べ優れた傾向を認めた。

(6) 本療法は重篤な副作用なく安全に施行できた。

: Use of CT in evaluation. Radiology 164 : 259-262, 1987.

6) 松田忠義, 高橋正治, 築山 巖, 小野山靖人, 上原 智, 山下 孝, 不破信和: 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—. 日本ハイパーサーミア誌 6 : 411-424, 1990.

7) 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.

文 献

- 1) 加藤博和: ハイパーサーミア教育講座Ⅰ—3—誘電加温技術—. 日本ハイパーサーミア誌 7 : 1-22, 1991.
- 2) 中嶋和喜, 久住治男: 8MHz-RF 加温療法時の皮下脂肪温度の検討. 日本ハイパーサーミア誌 3 : 87-91, 1987.
- 3) Oleson, J. R., Sim, D. A. and Manning, M. R. : Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment in 161 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10 : 2231-2239, 1984.
- 4) Hiraoka, M., Jo, S., Dodo, Y., Ono, K., Takahashi, M., Nishida, H. and Abe, M. : Clinical result of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. Cancer 54 : 2898-2904, 1984.
- 5) Hiraoka, M., Akuta, K., Nishimura, Y., Nagata, Y., Jo, S., Takahashi, M. and Abe, M. : Tumor response to thermoradiation therapy