



Title	腹部・骨盤部深部腫瘍に対する温熱併用放射線治療の 予後因子に関する検討
Author(s)	西村, 恭昌; 高橋, 正治; 平岡, 真寛 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(4), p. 433-443
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15049
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

腹部・骨盤部深部腫瘍に対する温熱併用放射線治療の 予後因子に関する検討

京都大学医学部放射線医学教室（指導：阿部光幸教授）

西村 恭昌 高橋 正治 平岡 真寛 徐 志堅
芥田 敬三 永田 靖 阿部 光幸

（昭和62年7月8日受付）

（昭和62年9月2日最終原稿受付）

Clinical Results of RF Capacitive Hyperthermia Combined with Radiation for Abdominal and Pelvic Deep-Seated Tumors: Analysis of Prognostic Factors in Thermoradiotherapy

Yasumasa Nishimura, Masaji Takahashi, Masahiro Hiraoka, Shiken Jo,
Keizo Akuta, Yasushi Nagata and Mitsuyuki Abe
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. M. Abe)

Research Code No. : 600.4

Key Words : RF capacitive hyperthermia, Deeply seated tumor,
Thermoradiotherapy

Clinical results of thermoradiotherapy for 31 deep-seated pelvic and abdominal tumors are reported. Employing an 8 MHz radiofrequency (RF) capacitive equipment, hyperthermia was administered once or twice weekly after irradiation for 3 to 14 sessions. Irradiation with 1.8 to 2 Gy, 5 times a week was given in most cases. Total radiation doses varied from 20 to 70 Gy. Temperatures were measured by a thermocouple that was inserted into the tumors as deep as possible. An average tumor center temperature over 42°C was obtained in 20 tumors (65%), while thermal distribution study performed in 23 tumors revealed that 11 tumors (48%) had an average intratumor temperature gradient of more than 2°C.

Tumor response categories were CR (100% regression), PRa (80—100% regression), PRb (50—80% regression), and NR (less than 50% regression). The CR rate and total response rates (CR + PRa, b) were 4/31 (13%) and 18/31 (58%) respectively. Tumor regression was dependent on tumor size, radiation doses, and an average minimum tumor temperature but not on an average tumor center temperature. Favorable prognostic factors were as follows; 1) small tumors of less than 3 cm in diameter, 2) a total radiation dose of more than 60 Gy, 3) an average minimum tumor temperature of more than 41°C.

As to tumor size, long-term follow-up studies revealed good tumor regression in tumors of more than 10 cm in diameter as well as in small tumors. In addition to tumor regression, post-treatment CT scan revealed a remarkable low density area in 12 tumors, which may represent tumor necrosis. The appearance of the low density area depended on an average tumor center temperature. Three tumors which showed homogenous low density in the entire tumor volume did not regrow in the follow-up of 8 to 14 months. In conclusion, we consider that high dose irradiation and elevation of a minimum tumor

temperature are necessary to achieve local tumor control in thermoradiotherapy for deep-seated malignancies.

はじめに

癌の温熱療法は、1970年代後半よりその臨床応用が開始され、すでに多くの報告でその有効性が明らかにされている¹⁾²⁾。当初加温の容易な表在性腫瘍を対象にした温熱療法も、最近の加温技術の進歩により深部腫瘍に対しても温熱治療が可能となり、現在その臨床応用が試みられている³⁾⁴⁾。しかしながら、深部腫瘍に対する臨床成績の報告は少なく、その有効性、安全性などは必ずしも確立していない。

今回、深部腫瘍の中では温度測定が容易な腹部、骨盤部の深部腫瘍に対する温熱併用放射線治療の温度測定、治療効果、安全性について検討し、深部腫瘍における温熱併用放射線治療の予後因子について考察したので報告する。

対 象

1983年3月より1986年12月までに、当科で3回以上の温熱治療を行った腹部、骨盤部腫瘍のうち、各治療ごとの温度測定が適切に行え、かつ治療効果判定の可能であった深部腫瘍31例を対象にした。放射線治療は通常の外部照射のみとし、腔内照射を併用した例は除外した。また、肝臓腫瘍は頻回の温度測定が困難であったため、対象には含まれていない。対象はいずれも腫瘍の大きさ、組織型より通常の放射線治療では制御困難と考えられた症例であり、その内訳をTable 1に示す。年齢は37歳から82歳に分布し、治療部位は、骨盤部25例、腹部6例であった。対象31例中、照射後再発癌1例を含む転移再発腫瘍が23例と大半を占め、新鮮症例は8例であった。また、組織型別に

Table 1 Characteristics of tumors treated by thermoradiotherapy

a) State of tumors and primary organ					
Newly diagnosed tumor		Local-recurrent tumor		Metastatic bone tumor	Metastatic lymph nodes
colo-rectum	5	colo-rectum	12	bladder	1
bladder	2	sarcoma	2	liver	1
uterus	1	stomach	1	colon	1
		ovary	1	stomach	1
		uterus	1		
		prostate	1		
		gallbladder	1		
Total	8		19	2	2
b) Histological classification					
adenocarcinoma			23		
transitional cell carcinoma			3		
squamous cell carcinoma			2		
liposarcoma			1		
synovial sarcoma			1		
hepatocellular carcinoma			1		
c) Tumor size (average in diameter)					
less than 3cm,	3-6 cm,	6-10 cm,	more than 10cm		
2	9	15	5		
d) Deepest location of tumors from the body surface					
5-7cm			3		
more than 7cm			28		

は、腺癌23例、移行上皮癌 3 例、扁平上皮癌、肉腫各 2 例、肝細胞癌 1 例であった。治療前に CT 検査を施行し、平均腫瘍径および体表面から腫瘍最深部までの距離を測定した。平均腫瘍径は3cm 以下 2 例、3~6cm 9 例、6~10cm 15例、10cm 以上 5 例と主に大きな病変であり、腫瘍最深部の深さは、5~7cm 3 例、7cm 以上28例であった。

方 法

1. 加温方法および温度測定法

8 MHz RF 誘電加温装置 (山本ビニター社, Thermotron RF8)を用いて、領域的な加温を行った。病巣の大きさ、深さ、加温部の体厚を考慮して電極の選択を行ったが、25cm 直径の電極と21 cm あるいは25cm 直径の電極の組み合わせが一般的であった。皮膚、皮下脂肪層の過熱を防ぐために電極をおおうパッド内を通常 5℃ の冷却水で灌流した。また、1985年以後は広く皮膚表面と密着するオーバーレイボラスを皮膚と電極パッドの間に挿入し、電極辺縁部の組織の過熱を防いだ⁵⁾。

温度測定は、21G エラスター針 (15cm) を超音波下あるいは X 線透視下に腫瘍内に刺入し、この外套針を介してテフロン被覆熱電対温度計 (米国 Sentsortek 社, IT-18) を組織内に入れて测温した。結腸癌の 1 例は手術下に直接腫瘍内にエラスター針を刺入し、また腫瘍内温度測定の困難であった膀胱癌の 2 例は、膀胱腔内温度を測定した。加温中は腫瘍中心部の温度を連続的に測定し、加温中および加温終了時に温度計を移動させ、腫瘍内および周囲正常組織の温度分布を測定した。

2. 温熱治療

温熱治療は週 1 回あるいは 2 回、放射線治療終了後30分以内に 1 回30~60分間の治療を 3~14 回行った。加温は、腫瘍辺縁部を42℃ 以上に保つことを目標にしたが、この条件が得られない場合には、患者の耐えられる最大温度にて治療を行った。加温中は血圧連続監視装置 (日本コーリン社, BP 103 N) を用いて、血圧、脈拍数をモニターした。また、温熱治療に際し、特別な前処置は行わなかった。

3. 放射線治療

全例に放射線治療を併用した。31例中29例は 1 回1.7~2Gy、週 5 回の分割で、2 例は 1 回4Gy、週 2 回の分割で、合計20~70Gy 照射した。

4. 評価方法

治療効果判定は、厚生省がん研究助成金松田班における基準に従い⁶⁾、主に CT 検査を基に、腫瘍容積の退縮の程度により以下の基準で評価を行った。

完全退縮 (CR) : 100%退縮

部分退縮 (PR) :

PRa : 80~99%退縮

PRb : 50~79%退縮

無効 (NR) : 50%未満退縮

CT 検査は原則として治療前と治療終了 1 カ月以内に行うこととし、患者の状態に応じて、その後数カ月間隔で CT 検査を行い、最大の腫瘍退縮が得られた時点にて評価判定を行った。

結 果

1. 温度測定

31例の深部腫瘍に対して199回の温熱治療を行い、187回 (94%) の治療で温度測定を行った。このうち23例、108回の治療では、温度計移動法によって (平均6.9cm)、腫瘍内および周囲組織の温度分布が得られた。

29例において腫瘍中心部の温度を連続的に測定し、また膀胱癌の 2 例は膀胱腔内温度を腫瘍温度とみなし⁷⁾、合計31腫瘍における温度上昇を検討した。各温熱治療ごとに得られた平衡期での腫瘍中心温度を測定し、平均腫瘍中心温度として温度上昇の指標とすると、43℃ 以上 9 例 (29%)、42℃ 11 例 (35%)、41℃ 6 例 (19%)、41℃ 未満 5 例 (16%) となった。

温度計移動法による温度計測の行えた23例では、4 点 (1cm 間隔) 以上の腫瘍内温度分布が得られた。各治療ごとに加温終了時の腫瘍内温度差を求め、その平均を平均腫瘍内温度差とし、平均腫瘍中心温度とその関係を検討した (Table 2)。2℃ 未満の腫瘍内温度差は12例に、2~4℃ は 7 例、4℃ 以上の温度差は 4 例に認められた。腫瘍中心温度が高い例に腫瘍内温度差が大きい傾向がみられ、4℃ 以上の温度差を示した症例は、いず

Table 2 Tumor center temperature and intratumor temperature gradient

Av. tumor center temp.	Av. intratumor temp. gradient		
	2°C >	2-4°C	4°C <
43°C <	1	4	4
41-43°C	7	3	0
41°C >	4	0	0
	12(52%)	7(30%)	4(17%)

Table 3 Tumor response

Tumor response	No. of tumors	Follow-up
CR	4(13%)	no recurrence 2 recurrence 2
PRa	5(16%)	no regrowth 3 regrowth 1 resection 1
PRb	9(29%)	no regrowth 2 regrowth 6 resection 1
NR	13(42%)	no regrowth 2 regrowth 10 resection 1

れも腫瘍中心部は43°C以上に加温されていた。一方、加温終了時の腫瘍内最低温度を同様に平均し、平均腫瘍内最低温度を求めたところ、42°C以上2例、41°C 3例、40°C 12例、39°C 6例であった。

2. 治療効果

温熱併用放射線療法の治療効果を Table 3 に示す。CR は 4 例(13%)、PRa 5 例(16%)、PRb 9 例(29%)、NR 13 例(42%)、であった。CR は膀胱癌 2 例、直腸癌、子宮頸癌各 1 例に得られた。膀胱癌、子宮頸癌の各 1 例は、ともに治療後10カ月にて局所再発をきたしたが、他の 2 例は 5～24 カ月の観察期間内で再発を認めなかった。

PRa 5 例のうち、直腸癌の 1 例は、治療により著明に腫瘍退縮が得られたため、治療終了 1 カ月後に外科的切除を行った。病理組織学的検査にて、腫瘍は大部分凝固壊死、線維化に陥っており、わずかに変性した腫瘍細胞を辺縁部に認めるのみであった。2～16カ月の経過観察を行った 4 例では、1 例が 8 カ月後に再増殖をきたした以外、3 例では再増殖を認めなかった。このうち巨大な転移性

骨腫瘍の症例を Fig. 1 に示す。本症例に対して、60Gy/30回の照射と温熱療法 6 回を行った。治療終了 2 週間目の CT では、ほとんど腫瘍退縮はみられなかったが、4 カ月後には著明な腫瘍退縮が認められ、1 年後まで腫瘍縮小が続いた。

PRb の 9 例のうち、結腸癌の 1 例は治療後 2 週間目に外科的切除が行われ、病理像ではやはり腫瘍の大部分が壊死、線維化をきたし、筋層内に悪性細胞を散見する程度であった。残り 8 例のうち 2 例は、12カ月および14カ月の経過観察にて再増殖を認めていない。

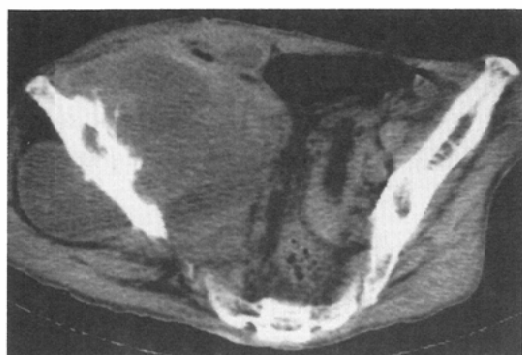
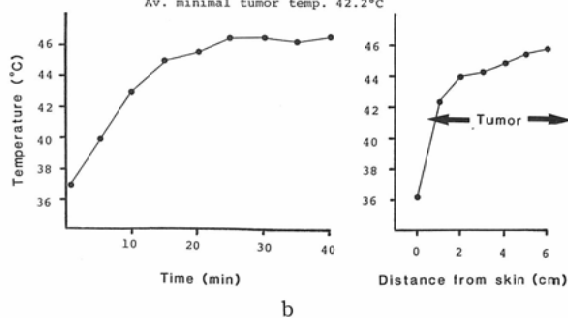
NR の 13 例のうち、直腸癌の 1 例は、腫瘍退縮が不良であったため、治療後 3 週間目に骨盤内臓全摘術を行った。組織学的には、腫瘍中心部に凝固壊死巣がみられたものの、腫瘍辺縁部には悪性細胞が多数残存していた。一方、NR 症例であるにもかかわらず、局所再発直腸癌の 2 例は 8 カ月および10カ月の経過観察にても再増殖を認めなかった。このうち治療後 CT にて腫瘍全体が低吸収域を示した 1 例を Fig. 2 に示す。本症例に対して 66Gy/33回の照射と温熱治療を行ったが、腫瘍退縮はほとんど得られなかった。しかし、治療後 CT では腫瘍のカプセルを除き、全体が低吸収域となった。同時期に行った生検でも悪性細胞を認めなかった。

これらの治療効果について、温熱併用放射線治療を行う際重要と考えられる因子、すなわち、放射線線量、平均腫瘍径、加温回数、腫瘍中心温度、腫瘍内最低温度について治療効果との関係を検討した。組織型については、腫瘍が 23 例(74%)と大半を占めていたため、今回の検討項目に入らなかった。

Table 4 に照射線量別の腫瘍中心温度および治療効果を示す。腫瘍中心温度は、60～70Gy 照射群において、約 1°C 他の群より低かったが、有意差はなかった。治療効果を有効率 (CR+PRa, b) で検討すると、60Gy 未満照射群の有効率 50% に対して、60～70Gy 照射群でも 60% とほぼ同様の成績であった。ただし CR の 4 例はすべて 60Gy 以上の照射を受けていた。また、対象 31 例中、25 例(81%)の照射線量が 60～70Gy に分布しているた

T.H. 72M : Metastatic bone tumor

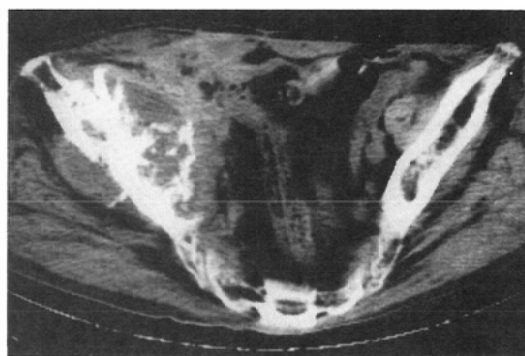
Radiation : 60Gy/30fractions
 Hyperthermia : 6 times
 Av. tumor center temp. 44°C
 Av. minimal tumor temp. 42.2°C



a



c



d



e

Fig. 1 (a) CT scan of a huge metastatic bone tumor from carcinoma of the bladder. The tumor received a total of 60 Gy in 2 Gy fractions and 6 sessions of hyperthermia. (b) The changes in the tumor center temperature (left), and temperature distribution in the tumor at the end of the treatment (right). The straight line in the tumor shows the track of a thermocouple probe. (c) Slight tumor regression was noted 2 weeks after the completion of the treatment. (d) Marked tumor regression and new bone formation occurred 4 months after the treatment. (e) Tumor tissue disappeared nearly completely 12 months after the treatment.

め、以下のすべての検討項目 (Table 5~9) において、各群間の照射線量の分布はほぼ同様で差がなかった。



a



b

Fig. 2 (a) CT scan of a recurrent rectal tumor in a 68-year-old patient. The tumor received a total of 66 Gy in 2 Gy fractions and 14 sessions of hyperthermia. (b) At 3 months after the treatment, the entire tumor showed a low density area with little change in size. Needle biopsy performed then revealed coagulation necrosis and fibrosis. The tumor did not regrow until the patient died of distant metastasis 10 months after the treatment.

Table 5 に平均腫瘍径別の効果を示す。腫瘍中心温度は、平均腫瘍径3~6cm 群で若干低かったが有意差はなかった。治療効果では、3cm 以下の2例はともにCR が得られた。また、平均腫瘍径10cm 以下の大きな腫瘍でも60%の有効率が示され、3~6cm, 6~10cm の各群と同様の成績が得られた。

Table 6 に加温回数別の効果を示す。腫瘍中心温度は各群均一に分布していたが、加温回数5回以下では有効率が45%と若干低値を示し、またCR が得られなかった。一方、6~8回群と9~14回群では、有効率に差がみられなかった。

平均腫瘍中心温度別の治療効果を Table 7 に示す。腫瘍中心温度41℃未満群の有効率が40%とやや低値を示したが、41~43℃群と43℃以上群ではそれぞれ59%, 67%の有効率で大差なかった。また、43℃以上群にはCR は得られず、腫瘍中心温度と治療効果との間には明らかな関係は認められなかった。

腫瘍内温度分布の得られた23例について、平均腫瘍内最低温度別の効果を Table 8 に示す。有効率は腫瘍内最低温度が上がるにつれて上昇し、腫瘍内最低温度42℃以上の2例はともにPRa となった。腫瘍内最低温度と効果との関係を Mantel-extension 法で検討したが、 $p < 0.10$ で有意差には至らなかった。

治療効果をみるうえで、温熱療法の特色と考えられている腫瘍内低吸収域の出現について治療前後のCT所見を比較検討した。対象は、CR の4例および治療後CT の得られなかった1例を除く26例である。腫瘍内に占める低吸収域の面積の比率を、grade III (80%以上), grade II (50~80%), grade I (50%未満) に分類したところ、grade III

Table 4 Tumor response according to radiation dose

Radiation dose	No. of tumors	Av. tumor center temp. (°C)	Tumor response			
			CR	PRa. b	NR	CR+PRa. b
20-40 Gy	2	42.7±1.9*	0	1	1	1(50%)
40-60 Gy	4	42.8±1.7	0	2	2	2(50%)
60-70 Gy	25	41.8±1.6	4	11	10	15(60%)

*Mean±SD

Table 5 Tumor response according to tumor size

Mean tumor diameter	No. of tumors	Av. tumor center temp. (°C)	Tumor response			
			CR	PRa. b	NR	CR+PRa. b
3cm>	2	42.3±0.4	2	0	0	2(100%)
3-6cm	9	41.5±1.1	1	4	4	5 (56%)
6-10cm	15	42.1±2.0	1	7	7	8 (53%)
10cm<	5	42.5±1.3	0	3	2	3 (60%)

Table 6 Tumor response according to number of heat treatments

No. of heat treatments	No. of tumors	Av. tumor center temp. (°C)	Tumor response			
			CR	PRa. b	NR	CR+PRa. b
3-5	11	41.6±1.8	0	5	6	5(45%)
6-8	15	42.1±1.5	3	7	5	10(67%)
9-14	5	41.8±1.9	1	2	2	3(60%)

Table 7 Tumor response according to average tumor center temperature

Av. tumor center temp.	No. of tumors	Tumor response				
		CR	PRa	PRb	NR	CR+PRa. b
43°C <	9	0	4	2	3	6(67%)
41-43°C	17	3	1	6	7	10(59%)
41°C >	5	1	0	1	3	2(40%)

Table 8 Tumor response according to average minimum tumor temperature

Av. minimum tumor temp.	No. of tumors	Tumor response				
		CR	PRa	PRb	NR	CR+PRa. b*
42°C ≤	2	0	2	0	0	2(100%)
41°C	3	0	0	2	1	2(67%)
40°C	12	1	2	3	6	6(50%)
39°C	6	0	0	2	4	2(33%)

*p<0.10

は 4 例, grade II は 8 例, grade I は 14 例であった。腫瘍中心温度別の平均加温回数および低吸収域の grade を Table 9 に示す。43°C 以上の加温例は加温回数も 7.6 回と他の群より多く、これらの良好な加温を頻回に行った症例はすべて grade III, あるいは grade II の変化を示した。また, grade III の 4 例のうち, 3 例はカプセルを残して腫瘍全体が低吸収域となり, 8~14 カ月の経過観察にても腫瘍再増殖を認めなかった(Fig. 2)。一方, CT 上辺縁部にわずかな腫瘍実質を残した一例は, 治療 5 カ月後に再増殖をみた。

Table 9 Grade of low density area in tumor according to average tumor center temperature

Av. tumor center temp.	No. of tumors	No. of heat treatments	Grade of LDA #		
			III	II	I
43°C <	8	7.6±3.0	4	4	0
41-43°C	14	5.9±1.5	0	3	11
41°C >	4	5.8±2.5	0	1	3

LDA: low density area

Grade I; 0-50%* Grade II; 50-80% Grade III; 80-100%

*Percent of low density area in a tumor on post-treatment CT.

3. 副作用

温熱治療により、ほぼ全例に発汗と軽度の疲労感を認めた。RF誘電加温中の副作用としては、加温局所の疼痛が最も多く、31例中16例(52%)に出現した。このうち2例に脂肪壊死による皮下結節が生じたが、これらの皮下結節も治療終了2カ月以内に消失した。皮膚に対する急性反応として、会陰部および肛門周囲のびらんが2例にみられた。

晩発障害としては、放射線膀胱炎による萎縮性膀胱炎と、加温局所の皮下組織の線維化が各1例ずつ認められた。前者は膀胱癌に対して、放射線64Gy/32回と温熱治療42℃、9回の併用療法を行った10カ月後に、局所再発および萎縮性膀胱炎をきたし、膀胱全摘術が行われた。後者は、腸骨への骨転移巣に、放射線60Gy/30回、温熱治療44℃、6回の併用療法12カ月後に、治療部位の皮膚、皮下組織の線維化が認められたが、特に自覚症状なく経過観察中である。その他、大腸癌の腹腔リンパ節転移症例に、腹部膿瘍が出現したが、留置していた温度センサー用ガイドチューブからの感染と考えられた。

考 察

深部腫瘍に対する温熱療法は、深部加温法の開発が十分でなく、その臨床応用はきわめて限られたものである。現在実用化されている深部加温装置には、60~80MHzの電磁波を用いる annular phased array system (APAS) と、8MHzあるいは13.56MHzの電磁波を用いるRF誘電加温装置がある。Sapozinkら⁸⁾のAPASを用いた温熱併用放射線治療の報告では、CRおよびPRがそれぞれ14%(3/22)、23%(5/22)に得られている。部位別には、骨盤部腫瘍の方が、上腹部腫瘍よりも高い効果が得られており、この差は上腹部では全身的影響によって、十分な温度上昇が得られなかったためとされている。

深部腫瘍を対象とするRF誘電加温併用放射線治療は、我が国を中心に積極的に行われている。阿部ら⁹⁾は、8MHz RF誘電加温装置を用いた7施設の共同研究の臨床効果を検討し、13例の深部腫瘍に69%の有効率を報告している。著者らは、当

教室における1985年2月までの温熱併用放射線治療の成績をまとめ71%の有効率を示した⁴⁾。この中で、腫瘍退縮と腫瘍中心温度には相関関係がないこと、温熱治療後のCTの有用性などを明らかにし、腫瘍退縮、CT上の低吸収域、病理組織学的変化を指標とした新たな治療効果判定基準を提案した⁴⁾。柄川ら¹⁰⁾も、深部腫瘍に対する温熱併用放射線治療の成績をまとめ、通常の腫瘍退縮のみによる効果判定基準に、病理所見、CT所見を加味した基準を用いると、有効率が21%から63%に著しく上昇すると述べている。

本研究の対象は、深部腫瘍の中では比較的溫度計測の行いやすい腹部、骨盤部腫瘍を選んだ。対象の多くは転移再発例であり、組織型も74%が腺癌で、対象としては比較的均一な集団と考えられる。治療効果の判定には主にCTを用い、最大の腫瘍退縮が得られた時点にて、腫瘍容積の変化を指標にした治療効果の評価を行った。一般に大きな深部腫瘍では治療後の退縮が遅く、最大効果が得られるまで3~6カ月程度を要した(Fig. 1)。以上の条件のもとで治療効果判定を行ったところ、31例中CRは4例(13%)、PRaは5例(16%)、PRbは9例(29%)に得られ、これらを有効とする有効率は58%であった(Table 3)。

温熱併用放射線治療の治療効果に関与する因子を検討した。放射線線量と治療効果の関係は、有効率で評価すると線量による差を認めなかったが、CR4例はいずれも60Gy以上照射例であった(Table 5)。本研究の腫瘍内温度分布検討の結果、腫瘍中心部が良好に加温されている腫瘍でも、腫瘍内温度差は著しく、その辺縁部は必ずしも治療温度域に達していないことが問題点として明らかにされた。中島¹⁴⁾も多点式温度センサーを用いた温度計測定結果をまとめ、深部腫瘍では胸背部、腹部などの浅在性腫瘍に比べ、温度分布が不均一になることを示している。また、3例において行われた病理組織学的検討においても、腫瘍中心部は広範な壊死に陥っていたが、腫瘍辺縁部に生残細胞がみられた。したがって、これまでの表在性腫瘍を対象とした研究により、治療効果は放射線線量に依存せず、温熱併用により線量を減らせる

ことが示唆されてきたが⁶⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、深部腫瘍においては辺縁部も含めた良好な温度上昇が困難である以上、CR を得るためには放射線量は減らせないと考える。

腫瘍容積に関しては、平均腫瘍径3cm 以下の2例がともにCR になり (Table 4)、小さい腫瘍程退縮効果が大であるという以前の報告に一致した^{2)11)~13)}。一方、直径10cm 以上の大きな腫瘍でも高い有効率が得られ、従来加温は容易だが腫瘍退縮は不良であるとされた大きな腫瘍も²⁴⁾¹²⁾¹⁴⁾、長期の観察により退縮することが示された。

温熱療法の効果を論じる場合、空間的にも時間的にも変化する生体内温度分布を基に、加温効果を検討することが前提となることは言うまでもない。生物学的には加温効果が温度と時間の2因子に関係することが明らかにされ、加温量を表す方法として、equivalent time の概念が提案されている^{17)~19)}。さらに Dewhirst ら²⁰⁾は、動物腫瘍で行った実験により、温熱治療の治療効果は腫瘍内最低温度の43°C equivalent time と相関すると述べている。しかしながら、温度測定点の数は限られ、空間的にも時間的にも変化する腫瘍内すべての部位の温度情報を得ることは不可能である。本研究においては、得られた温度情報のうち、加温回数、平均腫瘍中心温度、加温終了時の平均腫瘍内最低温度の3点について治療効果との関係を検討した (Table 6~8)。

加温回数別の検討では、加温3~5回の症例において、若干有効率が低く、またCR 例が得られず、腫瘍退縮と加温回数の関係を示唆する結果が得られた。種々の深部腫瘍を対象とした以前の報告ではこの関係が明らかでなかった⁴⁾。この差は、今回の対象が主に消化器系の腺癌からなり、対象がより均一であった点、さらに治療効果の判定時期を最大効果の表われる時期と遅くした点によると考えられるが、より多数例を対象とした今後の検討が必要と思われる。

温度モニターが容易な腫瘍中心温度を指標にすると、43°C以上の加温の行えた症例ではCR はないものの、PRa 4例を含む6例 (67%) の有効率が得られた。早期の腫瘍退縮については、温度上

昇の良好なものがむしろ退縮不良であると以前の報告で述べたが⁴⁾、比較的長期間の観察にて、これら良好な温度上昇が得られた腫瘍にも退縮が得られたことは、温熱併用放射線治療の治療効果を評価する上で、判定時期が重要であり、腫瘍退縮を指標とする場合は、長期間の観察が必要と思われる。

腫瘍内最低温度別の治療効果を検討すると、腫瘍内最低温度が下がるにもなって、有効率は100%から33%と下降し、有意差には至らなかったものの、腫瘍内最低温度と腫瘍退縮はよく相関した。しかしながら、今回の検討では温度因子のみで時間因子が含まれておらず、今後多点式温度センサーあるいは非侵襲温度計測法などによって腫瘍内多点での加温量を求め、治療効果との関係を検討する必要がある。

温熱療法の効果判定におけるCT の有用性は、腫瘍の大きさの変化のみでなく腫瘍の内部構造の変化がわかる点にある。特に治療後CT の低吸収域は広汎な壊死巣を示すことが明らかにされ⁴⁾、今回の検討でも43°C以上に加温された症例はすべてgrade II あるいはgrade III の変化がみられた (Table 9)。ほとんど腫瘍全体が低吸収域を示したgrade III の3例はNR またはPR であったにもかかわらず、長期の経過観察にても腫瘍再増殖をみず、明らかな抗腫瘍効果が認められている。温熱は腫瘍血管の損傷を強くひきおこし、そのため腫瘍内壊死巣の吸収が遅れ、CT 上は低吸収域として残ると考えられ、長期の観察ではこれらの低吸収域が脱落、吸収される例もみられている。

以上のことより、温熱併用放射線治療の効果を検討する上で、腫瘍退縮、CT 上の低吸収域、病理組織学的変化を考慮することはもちろん、評価判定の時期を明確にする必要があると思われる。腫瘍退縮の遅いことが深部腫瘍を対象とした温熱療法の1つの特徴であり、治療終了3ヵ月後での腫瘍容積の変化が治療判定の指標になるものと思われる。

RF 誘電加温における大きな問題点とされる皮下脂肪層での過熱とそれにもなう疼痛³⁵⁾は、RF 出力の制約因子となり、今回の検討でも52%

にみられている。正常組織に対する温熱の影響として、会陰部、肛門周囲の皮膚びらんがみられ、これら表面冷却が行いにくい部位では放射線の効果が増強する様である。晩発障害としても、萎縮性膀胱炎、皮下組織の線維化が認められ、今後も長期生存例の経過観察を十分行う必要がある。特に深部腫瘍においては領域加温が前提となり、周囲正常組織も同時に加温されるため、正常組織に対する温熱単独あるいは温熱併用放射線の障害の研究は、基礎的にも臨床的にも早急に行わなければならない課題である。

結 語

腹部、骨盤部の深部腫瘍31例に温熱併用放射線治療を行い、その臨床効果、副作用を検討し、予後因子について考察した。

1) 温度測定の結果、腫瘍中心部の42℃以上の加温が20例(65%)に行えた。一方、腫瘍内温度差が2℃以上になる症例が48%認められ、腫瘍中心部の加温が良好な症例でも腫瘍辺縁部は十分加温されない問題点が明らかになった。

2) 31例中CRは4例(13%), PRa 5例(16%), PRb 9例(29%), NR 13例(42%)であった。

3) 照射線量に関しては、深部腫瘍では辺縁部を含めた良好な加温が困難であるため、CRを得るには60Gy以上の照射が必要と考えられた。

4) 腫瘍容積が小さい腫瘍ほど退縮が良好であったが、平均直径10cm以上の大きな腫瘍も、長期の観察により退縮することが示された。

5) 腫瘍中心温度と腫瘍退縮に明らかな関係はみられなかったが、腫瘍内最低温度とはよく相関し、腫瘍内最低温度を上げることが治療効果の向上につながると思われた。

6) 治療後CTでの低吸収域の出現は、加温の良好な症例に出現し、腫瘍全体が低吸収となった症例では長期の観察にても腫瘍再増殖が認められなかった。

7) 温熱併用放射線治療によると考えられる晩発障害として、萎縮性膀胱炎と皮下組織の線維化が各1例ずつみられた。

本研究の一部は、文部省科学研究費(61010041, 61015038)および厚生省がん研究助成金(59-5)によってなされた。

文 献

- 1) Abe M, Hiraoka M: Review: Localized hyperthermia and radiation in cancer therapy. *Int J Radiat Biol* 47: 347-359, 1985
- 2) Mayer JL: The clinical efficacy of localized hyperthermia. *Cancer Res* 44(Suppl): 4745s-4751s, 1984
- 3) 平岡真寛, 徐 志堅, 芥田敬三, 他: 深部腫瘍に対するRF誘導加温療法の臨床的研究。第1報: 温度測定に関する研究, *日放線会誌*, 45: 1245-1252, 1985
- 4) 平岡真寛, 徐 志堅, 芥田敬三, 他: 深部腫瘍に対するRF誘導加温療法の臨床的研究。第2報: 加温併用放射線療法の臨床的效果の検討, *日放線会誌*, 46: 926-936, 1986
- 5) 柳川繁雄, 曽根康博, 土井偉誉, 他: 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
- 6) 松田忠義, 斉藤正男, 菊地 真, 他: 局所温熱療法の治療体系確立に関する研究(第1報), *日本ハイパーサーミア誌*, 1: 5-17, 1985
- 7) 中嶋和喜, 久佳治男, 山本 肇, 他: 膀胱癌に対する8MHzRF加温療法時の温度分布に関する検討, *日本ハイパーサーミア誌*, 2: 43-48, 1986
- 8) Sapazink MD, Gibbs FA Jr, Gate KS, et al: Regional hyperthermia in the treatment of clinically advanced, deep seated malignancy: Results of a pilot study employing an annular array applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 775-786, 1984
- 9) Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, et al: Multiinstitutional 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
- 10) 柄川 順, 築山 巖, 秋根康之, 他: 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
- 11) 高橋正治, 平岡真寛, 徐 志堅, 他: 放射線とRF誘電加温療法の臨床的研究, *日癌治*, 19: 2103-2112, 1984
- 12) Hiraoka M, Jo S, Dodo Y, et al: Clinical results of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. *Cancer* 54: 2898-2904, 1984
- 13) Oleson JR, Sim DA, Manning MR: Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment of 161 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 2231-2239, 1984

- 14) 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
 - 15) Perez CA, Nussbaum G, Emami B, et al: Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. *Cancer* 52: 1597—1603, 1983
 - 16) Luk KH, Purser PR, Castro JR, et al: Clinical experiences with local microwave hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 615—619, 1981
 - 17) Field SB, Morris CC: The relationship between heating time and temperature; its relevance to clinical hyperthermia. *Radiotherapy and Oncology* 1: 179—186, 1983
 - 18) Sapareto SA, Dewey WC: Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 787—800, 1984
 - 19) Perez CA, Sapareto SA: Thermal dose expression in clinical hyperthermia and correlation with tumor response/control. *Cancer Res (Suppl)* 44: 4818s—4825s, 1984
 - 20) Dewhirst MW, Sim DA, Sapareto S, et al: Importance of minimum tumor temperature in determining early and long-term responses of spontaneous canine and feline tumors to heat and radiation. *Cancer Res* 44: 43—50, 1984
-