



Title	再発肺癌に対する温熱併用放射線治療成績-放射線単独治療との比較検討-
Author(s)	平塚, 純一; 今城, 吉成; 辻野, 佳世子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(12), p. 1572-1579
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15244
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

再発肺癌に対する温熱併用放射線治療成績 —放射線単独治療との比較検討—

川崎医科大学放射線治療部

平塚 純一 今城 吉成 達野佳世子
泉山 一隆 西下 創一

(平成2年8月31日受付特別掲載)

(平成2年10月2日最終原稿受付)

Clinical Results of Thermoradiotherapy for Recurrent Lung Cancers —Comparison of Results with Radiotherapy Alone—

Junichi Hiratsuka, Yoshinari Imajo, Kayoko Tsujino, Kazutaka Izumiya
and Soichi Nishishita

Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical School

Research Code No. : 604

Key Words : Lung cancer, Local hyperthermia, Radiotherapy,
Recurrence

From October 1986 through December 1989, 18 patients with locally recurrent lung cancer were treated by local hyperthermia combined with radiotherapy at the Kawasaki Medical School Hospital. Nine patients were initially treated by radiotherapy for inoperable lung cancer or as adjunct postoperative therapy. The other 9 were initially treated by chemotherapy or operation. Local heat was applied with a 13.56 MHz radiofrequency (RF) capacitive heating equipment, twice a week after radiotherapy, for 45~60 minutes per session.

The results were compared with 17 patients with locally recurrent tumors which were treated by radiation therapy alone between January 1981 and September 1986. Tumor temperatures of two patients were measured directly by thermocouples inserted into the tumors which partially attached to the chest wall. As we were unable to measure tumor temperatures in the other 16 because of the anatomical difficulty, we measured the temperatures of the esophagus as near as possible to these lesions. Based on thermometry results, it was estimated that the maximum tumor temperatures were about 40~41°C.

The local response rates (CR + PR) were 25% in patients treated with combined therapy and 7% in those with RT alone. The median survivals after onset of retreatment were 10.7 months and 5.0 months, a statistically significant difference being demonstrated. Severe complications were not seen in this treatment.

はじめに

原発性肺癌の治療成績の向上は、局所制御の成否にかかっているが、たとえ局所再発しても、遠隔転移がなければ、再治療によって長期生存を期待することができる。しかし、再発例に対する治

療法の選択で治療医は悩まされることが多い。特に放射線治療や化学療法後の再発例においては、腫瘍周辺正常組織の耐容線量の問題、前回の照射や気管支動脈内抗癌剤注入による血管構築の変化、それに薬剤耐性の問題¹⁾等があり、取扱いに苦

Table 1 Patient Characteristics

	R.T.+H.T.	R.T.
Total patient	18	17
Male	16	15
Female	2	2
Mean age	62.9 y/o (51-75)	63.4 y/o (43-78)
Histology		
Squamous cell ca.	13	11
Adenoca.	5	6
Previous treatment		
Chemo.	6	1
Chemo.+R.T.	7	8
Op.	2	0
Op.+Chemo.	1	0
Op.+R.T.	1	0
Op.+Chemo.+R.T.	1	3
R.T.	0	5

R.T.: Radiotherapy H.T.: Hyperthermia

Chemo.: Chemotherapy Op.: Operation

慮するところである。我々は、このような再発例に対し放射線照射と温熱療法との併用療法を施行しその加温状況、一次効果についてかつて報告した²⁾。

今回、我々は再発例に対する温熱併用療法が、放射線単独療法と比較して、一次効果および生命予後にどの程度寄与しているかについて検討したので報告する。

対象および方法

1. 症例 (Table 1, 2)

1) 温熱併用放射線治療群 (温熱併用群)

加温装置が導入された1986年10月から1989年12月までの約3年間に川崎医科大学附属病院放射線治療部で放射線照射と温熱療法の併用療法を施行した肺癌局所再発症例は38例でそのうち、①非小細胞癌で、②以前の治療終了より最低2カ月以上の経過があり、③胸部写真・CTにて明らかな増大所見を認め、④病巣が縦隔に接し、⑤温熱療法を4回以上施行し、⑥治療後1カ月以上の経過観察が可能であった18例を対象とした。加温回数の少ない症例は全身状態不良である症例が多く、温熱療法の効果を判定するには不適当と判断したため除外した。また、④の条件は、肺野病巣を除外するため設定した。なお、今回の併用療法中抗癌

剤は使用していない。

2) 放射線単独治療群 (照射単独群)

1981年1月から1986年9月までの約6年間に、放射線照射のみ施行した肺癌再発例は61例でうち1)で述べた①～⑥の条件(⑤は除く)を満たす17例を対象とした。この群においても抗癌剤の併用症例はなかった。

2. 放射線治療

10MV Linac X線を用い1回2.0Gy、週5回を原則としたが、放射線照射後の再発例では週2回、温熱療法施行時のみに照射する方法(1回3.0Gy)もとられた。総線量、照射法は前回の治療内容により症例ごとに異なる。

温熱併用群18症例の初回治療時を含めた照射線量は平均74.4Gy(50～104Gy)であった。初回治療に放射線治療を受けていた9例についてみると総照射線量は平均88.4Gy(80～104Gy)で、温熱併用時の平均線量は34.9Gy(14～60Gy)であった。

照射単独群17症例の初回治療時を含めた照射線量は平均87.1Gy(30～116Gy)であった。初回治療に放射線治療を受けていた16例についてみると総照射線量は平均90.6Gy(70～116Gy)で、再発治療時の平均線量は40.9Gy(20～60Gy)であった。

上記両群における照射線量の差は、ほとんどないものと思われる。

3. 温熱療法

加温装置はRF誘電加温装置HEH-500C(立石電機社製)を用いた。周波数は、13.56MHz、最大出力は500Wである。アプリケーターは18例中14例で前方、後方ともに直径20cmのものを使用した。他の4例は、一方に直径15cm、他方は直径20cmの組み合わせで使用した。温熱療法は週2回、放射線照射直後に施行し、加温時間は45～60分とした。温度測定は銅ーコンスタンタン熱電対温度計(Type IT-18, SensorTek社)を用いた。腫瘍内温度測定が可能であったのは2例のみで、他の16症例は解剖学的に経皮的センサー穿入が不可能であったので、毎回tubeを通して腫瘍中心部に最も近いレベルでの食道内温度測定を行った。

Table 2 Summary of Cases

Case	Histology	Previous treatment	Size	Radiation (Gy)	No. of hyperthermia	Response	Prognosis after onset of retreatment
1	Adenoca.	Chemo.	6.5×5	74	9	NR	4M death
2	Sq.c.ca.	Chemo.	4×5	60	5	PR	23M alive
3	Adenoca.	Chemo.+60Gy	4.5×5	30	10	NR ₂	23M death
4	Sq.c.ca.	Chemo.+30Gy	atelectasis	50	4	—	11M death
5	Sq.c.ca.	Op.	4.5×9	60	8	NR	5M death
6	Sq.c.ca.	Op.+Chemo.+50Gy	3×3	30	8	NR	12M death
7	Sq.c.ca.	Chemo.+50Gy	4×7	40	6	NR ₂	26M death
8	Sq.c.ca.	Chemo.	4×5.5	60	6	NR ₂	4M death (brain meta.)
9	Sq.c.ca.	Chemo.+90Gy	5×7	14	7	NR ₂	11M death
10	Sq.c.ca.	Op.+Chemo.	2.5×2.5	50	5	PR	14M alive
11	Sq.c.ca.	Chemo.+40Gy	7.5×10	60	6	NR	10M death (gastric ca.)
12	Sq.c.ca.	Chemo.+60Gy	atelectasis	30	10	—	10M (?)
13	Adenoca.	Op.	5×3	70	7	PR	10M death
14	Sq.c.ca.	Chemo.	8×8.5	60	10	NR	5M death
15	Sq.c.ca.	Chemo.	2×4	50	5	NR	9M death
16	Adenoca.	Op.+50Gy	3×2.5	30	7	NR	6M death (brain meta.)
17	Sq.c.ca.	Chemo.+52Gy	5×6	30	6	NR	5M alive
18	Adenoca.	Chemo.	4.5×3.5	60	6	PR	4M death
1	Adenoca.	Op.+Chemo.+30Gy	4.5×6	50		NR ₂	11M death
2	Sq.c.ca.	Chemo.+30Gy	atelectasis	40		—	2M death
3	Sq.c.ca.	Chemo.	5×4.5	30		NR	8M death
4	Sq.c.ca.	Chemo.+56Gy	7×5	36		PD	2M death
5	Adenoca.	Op.+Chemo.+30Gy	2×2	46		PD	2M death
6	Sq.c.ca.	Chemo.+50Gy	4×6	60		NR	6M death
7	Adenoca.	50Gy	7×5	20		PD	2M death
8	Sq.c.ca.	60Gy	3×3	40		NR ₂	19M death
9	Sq.c.ca.	Chemo.+60Gy	6×8	50		PR	8M death
10	Sq.c.ca.	60Gy	3×6	40		NR	5M death
11	Sq.c.ca.	Chemo.+50Gy	4×5	36		NR	2M death
12	Sq.c.ca.	Chemo.+40Gy	atelectasis	30		—	2M death
13	Sq.c.ca.	60Gy	4.5×4	30		PD	2M death (brain meta.)
14	Adenoca.	Chemo.+60Gy	atelectasis	30		—	3M death
15	Adenoca.	Op.+Chemo.+50Gy	5×4	40		PD	5M death
16	Adenoca.	Chemo.+50Gy	1.5×1.5	50		NR	5M death
17	Sq.c.ca.	60Gy	3×3.5	56		NR	7M death

4. 治療効果判定

一次効果は治療終了より約1カ月後の胸部写真およびCT所見にて判定し、100%縮小をCR、50%以上の縮小をPR、50%未満の縮小をNRとした。腫瘍の増悪が認められた症例はPDとした。またCT所見でみられる治療後の腫瘍低吸収域の増大などの情報を考慮した評価法も一部用いた。すなわち腫瘍の縮小効果としてはNRであるものの、CT所見で腫瘍の大半の壊死が強く疑われる場合はNR₂とした(Fig. 1)。予後に関しては1990年4月現在で判定した。生存率の算出は治療

開始日から起算し、Kaplan-Meier法を用い、有意差検定は、generalized Wilcoxon testによった。

結 果

1. 加温状況

我々は、腫瘍内温度と食道内温度の同時計測が可能であった2症例において計4回の同時測定を施行した。その結果前者は後者に比べて1.0~2.0°C高い測定値が得られ、その差はほぼパラレルに推移した。一方他の16例での食道内温度は、ほとんどの場合39°C前後であり、上記の温度差より評価して腫瘍内温度はせいぜい40~41°C程度と

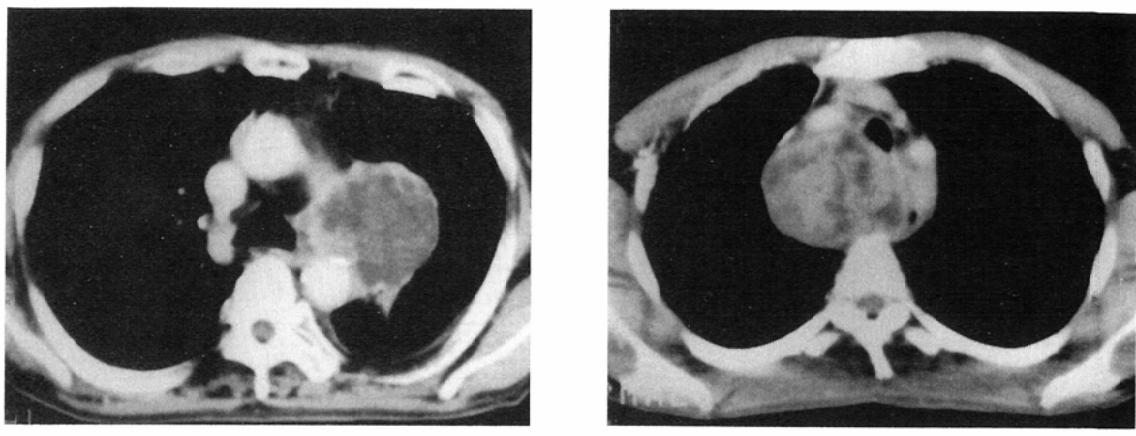


Fig. 1 NR₂(a) and NR (b). Massive necrosis was strongly suggested on post-treatment CT scan (NR₂).

Table 3 Tumor response

Treatment	No.	CR	PR	NR(NR ₂ *)	PD	CR+PR(%)	CR+PR+NR ₂ (%)
R.T.+H.T.	16	0	4	12(4)	0	25	50
R.T.	14	0	1	8(2)	5	7	21

R.T. : Radiotherapy H.T. : Hyperthermia

*NR₂: Tumor response revealed remarkable low density areas on post-treatment CT scan

思われる。食道内温度を測定した症例の中には同一患者でありながら、測定ごとに測定値にばらつきがあり最高で2.0°Cの差を認めた例もあった。これは、センサー先端部が食道壁に接している場合や腔内に浮いた状態になっていることによる差と思われる。どちらにしろ、温度測定の再現性という意味で、十分とはいえない状況であった。

2. 一次効果

温熱併用群18症例中無気肺のため、評価不能な2例を除く16例の局所効果は、CR 0, PR 4, NR 12で奏効率(CR+PR)は25%であった。一方、照射単独群17症例中、評価不能3例を除く14例では、CR 0, PR 1, NR 8, PD 5で奏効率は7%であった。NR₂を有効例とすれば全体の有効率(CR+PR+NR₂)はそれぞれ50%, 21%となる(Table 3)。特に放射線照射後の再発に温熱併用療法を施行した場合、NR₂が多いように思われた(33%)。また、照射単独群の36%(5例)にPD症例を認め

たのに対し、温熱療法群では0%であった。

3. 予後

再発例に対する温熱併用群、照射単独群の初回治療からの生存曲線をFig. 2に示す。2年生存率は55.6%, 47.2%, 5年生存率は16.6%, 0%と両群の間に有意差は認められなかった。また両群の再発治療時からの生存曲線をFig. 3に示す。1年生存率は26.1%, 5.9%, 2年生存率は13.1%, 0%と温熱併用群に予後の延長が認められた($p < 0.01$)。

次に初回治療に放射線治療を施行していた症例について調べた。再発時に温熱併用療法を実施した症例は9例で、放射線単独照射症例は16例である。これら両者の初回治療からの生存曲線をFig. 4に示す。5年生存率は26.5%, 0%と両者の間に有意差が認められた($p < 0.05$)。また両者の再発治療時からの生存曲線をFig. 5に示す。1年生存率は29.2%, 6.3%, 2年生存率は14.6%, 0%で、

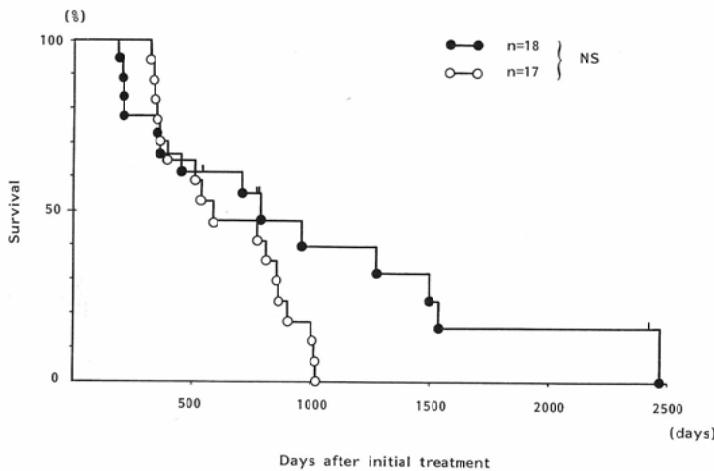


Fig. 2 Survival in recurrent patients treated with RT combined with hyperthermia (●—●) and RT alone (○—○) after initial treatment.

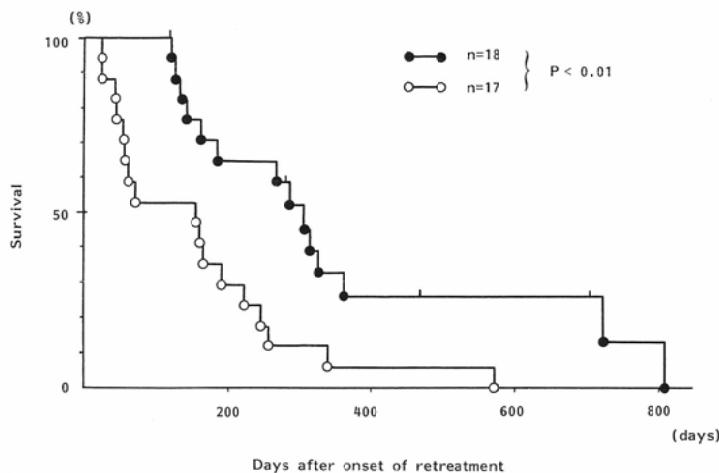


Fig. 3 Survival in recurrent patients treated with RT combined with hyperthermia (●—●) and RT alone (○—○) after onset of retreatment.

それぞれの中間生存期間は10.7カ月、5.0カ月となり、温熱併用群の予後が有意に優れていた($p < 0.01$)。

4. 副作用

加温による副作用については、時に火傷による水疱形成を認めることがあったが以後の治療を中止する程のものはなかった。また加温部位が心臓に近いということで、脈拍・血圧は頻回に測定したが何らかの処置を施さねばならないような変化は認められなかった。

次に肺実質の障害として胸部写真上、放射線肺炎～線維症の存在が認められた症例は14例(77.8%)と高率であったが、うち9例は再発治療開始時にはすでに存在しており初回治療により発生したものである。

今回の症例中、放射線肺障害が直接的および間接的死因と考えられるような例や温熱療法を併用したがためと思われる特異な経過を示すような例は認められなかった。同様に、放射線脊髄炎の発生を思わせるような症例も認められなかった。

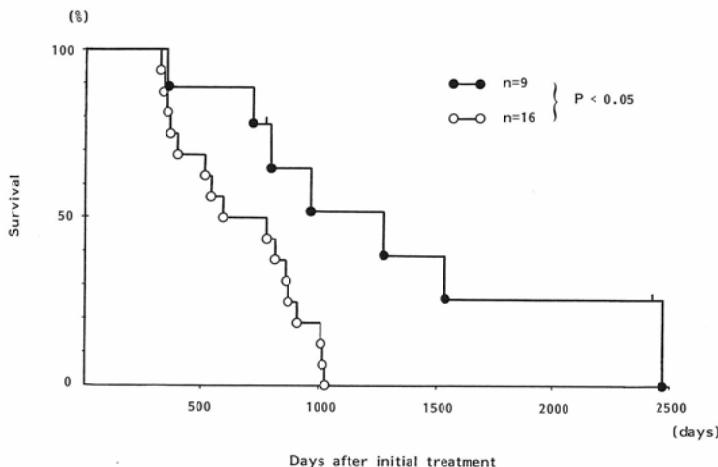


Fig. 4 Survival in recurrent patients who had previously received irradiation treated with different retreatments after initial treatment.

●—●: RT combined with hyperthermia, ○—○: RT alone

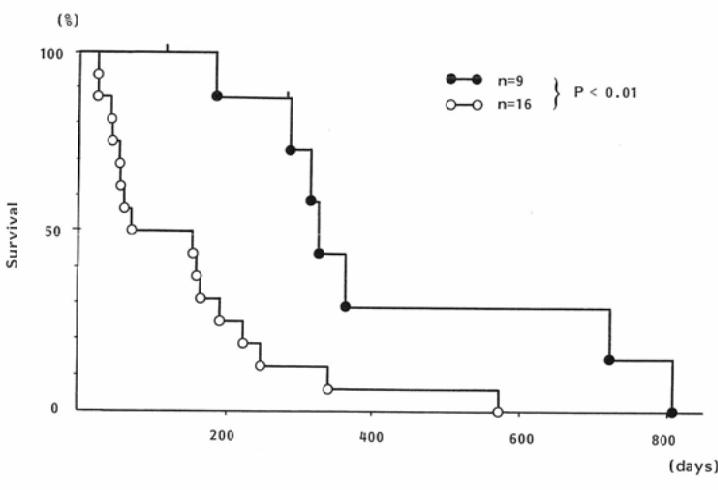


Fig. 5 Survival in recurrent patients who had previously received irradiation treated with different retreatments after onset of retreatment.

●—●: RT combined with hyperthermia, ○—○: RT alone

考 察

再発癌に対する温熱併用放射線治療成績の報告^{3)~5)}は散見される。しかし再発肺癌についてのまとまった報告はなく、再発後の放射線単独治療に関してはいずれの組織像のものも姑息的効果しか期待できない⁶⁾との考えが一般的である。その一方で、根治照射後の局所再発でも、遠隔転移が

なければ再照射により 5 年近い生存期間を示す症例が少数ながら報告⁷⁾⁸⁾されている。長期生存が得られるかどうかは局所制御の成否にかかっていることより、たとえ照射後の再発例であっても、局所療法である放射線照射の役割は重要なものになると思われる。我々は再発癌治療に対し、線量をかなり制限される放射線治療に加えて温熱療法の

併用を試みてきた。再発癌に対する温熱併用放射線治療に関しては、頭頸部癌⁴⁾や乳癌⁵⁾すでに施行されており良好な局所制御率が得られている。しかし、肺癌に対する温熱療法は、胸壁に接して存在する病巣に対する以外は、その解剖学的特殊性のために、加温自体が可能であるかどうか疑問とされ、ほとんど行われていないのが現状である^{9)~11)}。今回、18例中2例において腫瘍の一部が胸壁に接していたため腫瘍内温度測定が可能であった（計4回測定）が、いずれも40~41°Cと、一般に抗腫瘍効果があるといわれている42.5°C以上の温度には達しなかった。このことは、縦隔の解剖学的環境以外に、最大出力が500Wしかない加温装置自体の限界もあると思われる²⁾。

治療効果の面では、照射単独群に比べて温熱併用群の方が一次効果、予後ともに良好であった。併用群は一次効果で奏効率25%、NR₂を含めた有効率50%を得ている。単独群では、それぞれ7%、21%であった。

Green ら⁷⁾は27例の照射後再発例に再照射を施行し奏効率56%を得たと報告している。彼らの症例には小細胞癌も含まれていることや、我々の症例の初回治療のばらつきもあり、これらを単純に比較することはできない。

我々の少ない症例数ではあるが、併用群にPD例を認めなかったことは注目される。これについては今後症例を重ねて検討していきたい。

予後の面でも、放射線照射後の再発治療として温熱併用療法を施行した群と照射単独療法を施行した群での中間生存期間はそれぞれ10.7カ月と5.0カ月であった。照射後の再発肺癌に対する照射単独群の予後についての報告は少ないがGreen ら⁷⁾は中間生存期間5カ月（1カ月~54カ月）、見供ら⁸⁾は約8カ月と報告している。併用群の予後についての報告を著者らは知らない。

今回の症例中、両群を通じてNR₂例に長期予後を示す傾向があった。つまりNR₂を示した6例中脳転移で死亡した1例を除く5例の生存期間はそれぞれ23カ月、26カ月、11カ月、11カ月、19カ月であった。このことは平岡ら¹²⁾の報告のごとく従来の腫瘍容積の変化のみを指標とした判定基準に

CT上の低吸収域による評価を加味することの必要性を示す結果と考える。

これまで述べてきたように、温熱療法として充分な加温が達成されなかつてもかかわらず良好な治療効果が得られたことについては、2つの可能性が考えられる。第一は、温熱単独時の42.5°C以下では抗腫瘍効果は期待できないという事実は照射併用時にはそのまま当てはまらないという考え方¹³⁾である。腫瘍内温度が41°Cよりも43°Cとなる方がより強い抗腫瘍効果が得られることは当然予想されることであり、事実42.5°C以上の時に著明な抗腫瘍効果を得たとする報告は多い。しかし、照射併用時の場合には、温熱単独時に見られる42.5°Cを境とするような細胞致死パターンの違いは見られないとする報告¹⁴⁾もあり、臨床においては、42.5°C以下の症例にも著効を認めたとする報告¹³⁾¹⁵⁾が散見され、いまだ有効加温温度については結論を得ていない。第二は、再発例という特殊な腫瘍環境が低加温においても良好な抗腫瘍効果を可能にさせるというものである。今回、対象とした再発症例における腫瘍環境は初回治療時におけるそれとは異なったものであることが予想される。すなわち、周辺および腫瘍内血管構築の変化、pH、O₂濃度それに細胞周期内分布の変化等である。これらの変化と抗腫瘍温度との関係は細胞レベルでは多くの報告がみられるが臨床的に検討された報告はまだない。今後、これらの関係を臨床的に調べる意味で再発症例、特に温度測定の容易な表在性腫瘍に対する研究は重要と思われる。

肺癌の放射線治療による合併症として最も重要なものは放射線肺炎である。肺癌の治療線量では、照射野内の肺の変化は必発のものと思われる。放射線肺炎あるいは化学療法併用による薬剤性肺炎が死亡の直接または間接的原因となったと思われる割合は、片岡ら¹⁶⁾は9.8%、西村ら¹⁷⁾は23.5%と報告し、なかでも化学療法併用群に高率に発生することを指摘している。今回、我々は、化学療法の代わりに、温熱療法を併用したわけであるが、温熱併用群の方に放射線肺炎の発生頻度が高いとか、その程度が強いというような差は見られなかった。温熱併用が肺実質に及ぼす影響についてはよ

くわかっていないが、不破¹³⁾は局所進行乳癌に併用療法を施行し、接線照射部位に通常の放射線肺炎より発症が早く、症状の強い変化を経験したと述べており、この問題は臨床上重要な検討項目になっていくと思われる。

結 語

再発肺癌に対する温熱併用放射線治療（18例）の成績を、放射線単独治療（17例）の成績と比較し、温熱併用が一次効果、予後に及ぼす有用性につき検討した。

1) 一次効果で温熱併用群、照射単独群の奏効率（CR+PR）は25%，7%であった。NR₂を有効とした時の有効率（CR+PR+NR₂）はそれぞれ50%，21%である。照射単独群にPD症例が多い傾向を認めた。

2) 予後で、温熱併用群、照射単独群の再発治療開始時からの1年生存率は26.1%，5.9%，2年生存率は13.1%，0%と温熱併用群に有意な予後の延長が認められた（p<0.01）。

3) 初回治療に放射線治療を施行した再発症例に対する温熱併用群（9例）、照射単独群（16例）の予後につき検討した。再発治療開始時からの1年生存率は29.2%，6.3%，2年生存率は14.6%，0%，中間生存期間は10.7カ月、5.0カ月となり温熱併用群の予後が有意に優れていた（p<0.01）。

4) 腫瘍内温度は、2例（計4回）に測定可能であったが、40~41°Cの加温が得られた。他の16例は食道内温度測定でせいぜい39°C前後であった。

5) 温熱併用による副作用については、火傷や循環器障害、放射線肺障害を含め、問題となるものはみられなかった。

両群間の背景因子には差異があり、これらの結果のみから温熱併用の有用性を断定することは無理としても、本療法は再発肺癌に対してまず第一に試みられるべき治療手段であると考える。

文 献

- 1) 有吉 寛、太田和雄：化学療法（耐性も含めて）、最新医学、42：2557~2561, 1987

- 2) 平塚純一、今城吉成、沼口健治、他：肺癌再発症例に対する温熱併用放射線治療の効果、日本ハイパーサーミア学会誌、5(4)：389~395, 1989
- 3) 築山 巍、梶原雄一、荻野 尚、他：再発癌に対する温熱併用放射線治療、最新医学、42：2574~2580, 1987
- 4) Emami B, Bignardi M, Spector GJ: Reirradiation of recurrent head and neck cancers. Laryngoscopy, 97 : 85~88, 1987
- 5) 増永慎一郎、平岡真寛、高橋正治、他：局所進行・再発乳癌に対する温熱併用放射線治療成績—放射線単独治療との比較—、日本医学会誌、49(3) : 304~313, 1989
- 6) 金田浩一、川口 隆、橋田 巍、他：再発癌と放射線療法、最新医学、42 : 2581~2586, 1987
- 7) Green N, Melby RW: Lung cancer: Retreatment of local recurrence after definitive irradiation. Cancer 49 : 865~868, 1982
- 8) 見供 修、中島信明、早川和重、他：原発性肺癌放射線治療後再発症例の検討、日本医学会誌、47(11) : 1502~1507, 1987
- 9) Baker HW, Snedecor PA, Gross JC, et al: Regional hyperthermia for cancer. Am J Surg 143 : 586~590, 1982
- 10) 松田忠義、田中良明、竹下祥敷：ハイパーサーミアの臨床：局所加温—深部腫瘍、縦隔・肺・胸腔・横隔膜、最新医学、40 : 2558~2563, 1985
- 11) 舟野和男、山田常久、御厨修一：胸壁浸潤型肺癌に対する温熱併用放射線療法、日本ハイパーサーミア誌、4(4) : 297~305, 1988
- 12) 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効果の検討、日本医学会誌、46 : 926~936, 1986
- 13) 不破信和：局所進行、局所再発乳癌に対する温熱療法併用放射線治療成績、日本医学会誌、48(1) : 45~55, 1988
- 14) 津村 昌、中島俊文、田中正博、他：温熱による放射線増感効果の温度依存性に関する実験的研究、日本医学会誌、45 : 1441~1454, 1985
- 15) 不和信和、森田皓三、木村千明、他：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
- 16) 片岡正明、河村 正、木村 誠、他：非切除肺癌の放射線治療成績の検討、日本医学会誌、48(6) : 717~726, 1988
- 17) 西村 穣、太田和雄：放射線治療と化学療法との併用における治療可能比（therapeutic ratio）の考え方—肺癌について、癌の臨床、29 : 1599~1607, 1983