The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法 第3報 温熱療法との併用
Author(s)	山田, 章吾; 高井, 良尋; 根本, 建二 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(12), p. 1566-1571
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16344
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：50（12），1566—1571，1990（平2）

Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法

第3報　温熱療法との併用

東北大学医学部放射線科
山田　章吾　　高井　良尋　　根本　建二
小川　芳弘　　坂本　澄彦

（平成2年4月13日受付）
（平成2年5月25日最終原稿受付）

Low-Dose-Rate Teletherapy Combined with Hyperthermia as a Boost Therapy

Shogo Yamada, Yoshihiro Takai, Kenji Nemoto, Yoshihiro Ogawa and Kiyohiko Sakamoto
Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine

Research Code No. : 600.4

Key Words : Low dose rate teletherapy, Hyperthermia, Advanced cancer

The efficacy of the low dose rate teletherapy (LDRT; 1 Gy/hr, 4 Gy/day, 2~3 times/week) combined with hyperthermia as a boost therapy (H (+) group) against far advanced carcinomas was examined. The treatment results in H (+) group (17 esophageal carcinomas, 3 pancreatic and bile duct carcinomas and 5 other carcinomas) were compared with the ones in H (−) group (38 esophageal carcinomas, 5 pancreatic and bile duct carcinomas and 13 other carcinomas) which were treated with the LDRT (1 Gy/hr, 7 Gy/day, every day) as a boost. A total dose of 14~24 Gy by the LDRT was followed after the irradiation of 50~60 Gy by conventionally fractionated method (1.5~2 Gy/day). H (+) cases were treated with 42.5°C, 1 hour hyperthermia immediately before the LDRT and 19 cases (76%) were successfully heated. There were no significant differences between H (+) group and H (−) group in local control, late severe complication and survival rates, even when they were corrected by primary sites and stages. The incidence of metastases was higher in H (+) group. It was considered that the gain of the combination of the LDRT and the hyperthermia as a boost therapy was a little.

はじめに

切除不能進行癌に対する放射線治療成績は不良である．低線量率照射は酸素効果比（OER）が低い点で通常の照射法と比較して，低酸素細胞の多い放射線抵抗性癌に有効とされている[1)~3)]．また近年注目を浴びている温熱療法もこの低酸素細胞に有効と考えられている[4)5)]．従って両者の相乗効果による放射線抵抗性癌の治療成績向上が期待できる[4)6)]．密封小線源を用いた低線量率照射と温熱療法の試みはなされているが[7)~10)]，密封小線源による方法は線量分析が不均一で，また浅在性の小さな腫瘍にしか利用できず，最も使用を試みたい深在性の大きな腫瘍の治療には不適当である．遠隔照射装置を用いた低線量率照射はその点優れているが，照射装置専有の問題等で本法は一般には普及していない．

私どもは照射装置専有問題の緩和ならびに通常照射法後に残存する癌細胞は低酸素状態のものが多い[11)]という仮説のもとに，Boost therapyとして低線量率遠隔照射法を試みてきた[12)13)]．本法で治療した101例の解析結果から本法による局所効果は優れているが，予想以上に晩期障害の高いこ

とを知った[12]．そこで今回，本法と温熱療法とを併用することで，障害を軽減し，同時に局所効果の増強が得られないか否かを検討した．

対象および方法

東北大学医学部放射線科において1982年9月から1989年4月に低線量率遠隔照射法で治療した切除不能進行癌は138例である．このうち温熱療法を併用したのは34例であるが，照射線量にばらつきがあるため総線量60～80Gyで低線量率遠隔照射法で10～30Gyが投与された25例について，局所効果，障害，転移および生存率を検討し，同量の照射がなされた温熱療法非併用例で脳腫瘍を除いた56例の治療成績と比較した．

温熱療法併用群（H（＋）群）は男22例，女3例で，年齢は43歳から83歳に分布し，平均62.8±11.8歳であった．温熱療法非併用群（H（－）群）は男42例，女14例で，年齢は27歳から79歳に分布し平均60.7±11.6歳であった．H(＋)群は食道癌17例，膵・胆道系癌3例，頭頸部癌2例，直腸癌1例，子宮頸癌1例，胃癌1例であったが，H(－)群は食道癌38例，膵・胆道系癌5例，頭頸部癌1例，大腸・直腸癌8例，子宮頸癌1例，膀胱癌1例，前立腺癌1例，胃癌1例であった（Table 1）．温熱療法との併用は1984年から開始し，1987年以降は可能な限り温熱療法との併用をみたが，全身状態不良例，温熱療法の内腔電極が挿入できない例は，非併用とした．温熱療法併用例は1987年までは9例であったが，1987年以降は16例であった．AJCCによる病期分類[14]をみると食道癌ではH（＋）群，II A期10例，II B期2例，III期1例，IV期4例で，H（－）群ではII A期12例，II B期2例，III期8例，IV期12例，術後遺残4例で，H(－)群に進行例が多い傾向がみられた．部位別に食道癌をみるとH（－）群にIu例が多いが，長径および病型では両群に差はなかった．その他の癌腫ではH（＋）群で，III期2例，IV期3例，再発3例で，H（－）群では，II期3例，III期3例，IV期6例，再発6例であった．組織学的にはH（＋)群では扁平上皮癌18例，腸癌5例，未分化癌1例，肉腫1例であったが，H(－)群では扁平上皮癌41例，腺癌14例，および肉腫1例であった．

Table 1　Distribution of patients by primary site

	H(+)*	H(−)*	Total
Esophagus	17	38	55
Pancreas & bile duct	3	5	8
Head & neck	2	1	3
Pelvic tumors	2	11	13
Stomach	1	1	2
Total	25	56	81

H(+)*：Patiens treated by low dose rate teletherapy (LDRT) combined with hyperthermia as a boost therapy

H(−)*：Patiens treated by LDRT as a boost therapy

低線量率照射は原則として通常分割照射後に残存する腫瘍に対して，Boost therapyとして用いた．通常分割照射は10 MV Linac（線量率3 Gy/min），4MV Linac（線量率1Gy/min）ないし，^{60}Co遠隔照射装置（線量率0.8Gy/min）を用い，1日1.5ないし2Gyで60Gy照射し，14日前後のintervalをおいて，低線量率照射法で14～24Gy追加するのを原則とした．低線量率照射は^{60}Co遠隔照射装置を用い，Pb板遮蔽と線源皮膚間距離の調節により病巣指定点で1Gy/hrの線量率になるように実測，設定し，1日3～7GyでH（＋）群では数週に分割し，H(－)群では連日照射した．総線量はH(＋)群では62～79Gyで平均70.4±4.1Gy，H（－）群では61～79Gyで平均72.1±4.0Gy，通常分割照射線量はH（＋）群では40～60Gyで平均52.2±5.9Gy，H(－)群では40～64Gy，平均55.5±6.3Gyで，低線量率照射線量はH（＋）群では10～26Gy，平均17.8±5.0Gy，H(－)群では10～28Gy，平均16.6±4.6Gyであった．総線量および低線量率照射線量でH（＋）群とH（－）群に大きな差はなかったが，低線量率照射の1日線量はH（＋）群では4Gyが多く，H（－）群では7Gyが多かった（Table 2）．

温熱療法は週1回，低線量率照射の直前に行った．42.5℃1時間加温を原則とした．加温装置はクレハ社製腔内型加温装置(13.56MHz，RF波)，山本ビニター社製サーモトロン（8MHz，RF波）およびインターノバ社製加温装置（13.56MHz，RF波）を用いた．症例数はそれぞれ16，6および

Table 2 Radiation dose

	H(+)	H(−)	Total
Total dose(Gy)			
60-64	2	4	6
65-69	7	10	17
70-74	13	31	44
75-79	3	11	14
Total dose of LDRT(Gy)			
10-14	7	35	42
15-19	9	5	14
20-24	7	12	19
25-29	2	4	6
Daily dose of LDRT(Gy)			
3	0	1	1
4	16	5	21
5	3	1	4
6	0	9	9
7	6	40	46

Table 3 Local control rates after treatment

	CR	PR	NC	UK*	Total
H(+) group					
Esophagus	5	8	4	0	17
Pancreas & bile duct	0	2	1	0	3
Head & neck	0	1	1	0	2
Others	0	1	2	0	3
Total	5	12	8	0	25
H(−) group					
Esophagus	15	17	2	4	38
Pancreas & bile duct	0	3	1	1	5
Head & neck	0	0	1	0	1
Others	2	9	1	0	12
Total	17	29	5	5	56

UK*: Unknown

Table 4 Late complications after radiotherapy

	H(+)	H(−)	Total
Fistula formation	1	6	7
Bleeding	2	1	3
Ileus	0	4	4
Total	3/25 (12%)	11/56 (20%)	14/81 (17%)

3例で，食道癌は主としてクレハ社製の腔内型加温装置を用いた．温度計測はクレハ社製では内腔電極表面の温度センサーにより，またその他の装置では腫瘍に温度センサーを刺入して計測した．温熱療法の回数は1回が10例，2回が12例，3回が3例で，42.5℃以上の加温が得られたのはクレハ社製で15/16例（94%），サーモトロンで2/6（33%），インターノバ社製では1/3例（33%）であった．

局所制御に関しては，臨床的あるいは病理組織学的に完全に腫瘍を制御し得た症例をCR，50%以上の腫瘍縮小をみた例をPR，ほとんど変化をみない例をNC，効果判定不能率をUKとした．生存率はKaplan-Meier法により新鮮例では放射線治療開始日から，再発例では再照射開始日からの生存率を算出した．

結　果

1）局所効果

H（+）群では食道癌のCRは29%（5/17），PRは47%（8/17），NCは24%（4/17）で，その他の癌腫のCRは0%，PRは50%(4/8)，NCは50%(4/8)であった．H(−)群では食道癌のCRは44%(15/34)，PRは50%（17/34），NCは6%（2/34）で，その他の癌腫のCRは12%(2/17)，PRは71%(12/17)，NCは18%（3/17）であった（Table 3）．CR症例で経過中に局所再発をみたのはH（+）群で5例中1例，H（−）群で17例中4例であった．新鮮食道癌の病型別に局所制御率（CR率）をみたがH（+）群，H（−）群両群に大きな差はみられなかった．

2）障害

低線量率遠隔照射および温熱療法による早期障害は軽度で，全身倦怠，呕気・呕吐等を認めたが特別な治療を必要としなかった．

17%（14/81）に重篤な晩期障害を認めた．穿孔形成7例，大量出血3例，イレウス4例であった．H（+）群の障害発生率は12%（3/25），H（−）群のそれは20%（11/56）であった（Table 4）．食道癌例について晩期障害をみると，H(+)群では18%（3/17），H（−）群では11%（4/38）で，有意差はないが食道癌のH（+）群に晩期障害が多い傾向がみられた．食道癌の障害は62～74Gyにみられ線量との相関は認められなかった．

3）転移

治療前に転移を認めなかった55例中23例(42%)

Table 5 The number of patients who had no metastasis in the beginning of the radiotherapy and showed some metastases during the follow-up

	H(+)	H(−)	Total
Esophagus	8/13 (62%)	8/25 (32%)	16/38 (42%)
Pancreas & bile duct	1/2 (50%)	0/1 (0%)	1/3 (33%)
Head & neck	0/0 (−)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Others	1/3 (33%)	4/10 (40%)	5/13 (38%)
Total	10/18 (56%)	13/37 (35%)	23/55 (42%)

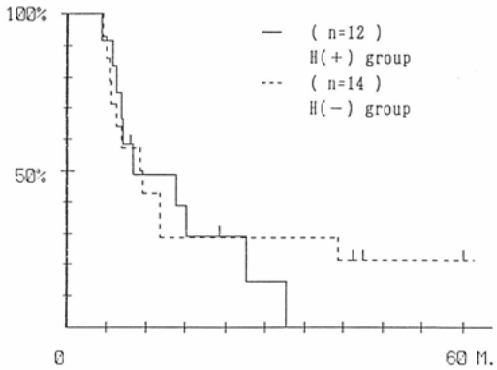

Fig. 1 Survival rates of stage II cases in fresh esophageal carcinomas

に経過中ないし剖検時遠隔転移を認めた．H(+)では18例中10例（56%），H（−）群では37例中13例（35%）に転移がみられた．食道癌についてみるとH（+）群では13例中8例（62%），H（−）群では25例中8例（32%）に転移の出現がみられ，5%の危険率でその差は有意であった（Table 5）．

4）生存率

全体の生存率は1年39.3%，3年16.4%，5年10.9%であった．H（+）群全例の生存は，1年40.0%で，3年生存はなく，H(−)群全例の生存率は1年39.3%，3年19.0%，5年12.7%であった．両群に症例数の多い食道癌II期症例の生存率をみるとH(+)群12例で1年48.6%，3年0%，H（−）群14例で1年42.9%，3年28.6%，5年21.4%で，両群間に大きな差はみられなかった（Fig. 1）．その他の癌腫の生存率についても両群間で大きな差はなかった．

既に70例が死亡しているが，死因をみるとH(+)群では癌死81%(17/21)，他病死5%(1/21)，障害死14%（3/21）で，H（−）群では，癌死80%（39/49），他病死10%（7/70），障害死10%（7/70）であった．剖検率はH（+）群で19%（4/21），H（−）群で35%（17/49）で，剖検により局所が完全に制御されていたのはH（+）群で50%（2/4），H（−）群で24%（4/17）であった．

考　察

低線量率照射も温熱療法も共に低酸素細胞の治療に有効であるとする報告が多いので[1)~5)]，遠隔照射装置を用いた低線量率照射法と温熱療法との併用により深在性の放射線抵抗性癌の治療成績向上[4)6)]を期待したが，結果は局所制御率および生存率とも向上をみなかった．random trialでないので症例に偏りがある．温熱療法の欠点であるが，深在性の腫瘍を対象とする場合，測温が困難で，加温範囲，加温時間に均一性，再現性がなく，42.5℃以上の加温が得られない例もあること[15)16)]，食道癌では直径約1cmの内腔電極を挿入するため[17)]，内腔癌極が挿入可能な癌腫の大きさであること，また全身状態が温熱療法に耐えられることが必要であるためrandam trialを組むのは困難である．また照射法もH（+）群とH（−）群で異なる．通常分割照射は同一であるが，温熱療法に要する時間および熱耐性の問題から[4)18)~20)]，H（+）群の低線量率照射は1日4Gy（4時間）で週1～2回としたが，H(−)群の低線量率照射は1日5～7Gy(5～7時間)で連日照射を原則とした．従って両群の局所効果を単純に比較するには問題があるが晩期障害をみると両群の障害発生率はほぼ同程度であった．H(+)群にやや有利な症例が偏っていること，同程度の障害を生ずる治療法による効果という観点からするとH（+）群とH（−）群の局所効果に差はないとしてよいように思われる．食道癌ではH（+）群に障害発生率が幾分高い傾向がみられた．通常分割照射後の正常組織は高度の線維化に陥り，血流不良のため温熱療

法で予想以上に加温されて，障害を起こしている可能性があり，今後十分に注意する必要があると思う．

Eddy[21]は43℃以上の温熱療法によりmicrovasculatureが高度に変化することを指摘しており，またWalkerら[22]，大泉ら[23]は温熱療法による腫瘍血管損傷により遠隔転移が促進される可能性について報告している．私共の例でも温熱療法併用群に転移が多い傾向が認められた．今後慎重に症例を検討する必要があると思われる．

以上，Boost therapyの際の低線量率遠隔照射法に温熱療法を併用したが，併用の意義は予想した程高くないという結果であった．

結　論

Boost therapyとして低線量率遠隔照射と温熱療法を試みた難治性癌25例と低線量率照射のみを追加した56例の治療成績を比較し，低線量率照射と温熱療法併用の有用性について検討した．その結果，温熱療法併用群と非併用群の局所効果，生存率に差は認められなかった．また晩期障害，転移発生率とも温熱療法併用群に幾分高い傾向がみられ，Boost therapyとして低線量率遠隔照射法に温熱効果を併用する意義は高くないと考えられた．

本研究は文部省科学研究費（一般研究C課題番号62570468）の助成によって行われた．

文　献

1) Hall EJ, Bedford JS, Oliver R: Extreme hypoxia; its effect on the survival of mammalian cells irradiated at high and low dose-rates. Br J Radiol 39: 302—307, 1966
2) Nias AHW, Howard A, Greene D, et al: The response of chinese hamster (ovary) cells to protracted irradiation from ^{252}Cf and ^{60}Co. Br J Radiol 46: 991—995, 1973
3) Palcic B, Skarsgard LD: Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation. Radiat Res 100: 328—339, 1984
4) Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. 3rd ed, p293—329, 1988, JB Lippincott Company, Philadelphia
5) Gerweck LE, Nygaard TG, Burlett M: Response of cells to hyperthermia under acute and chronic hypoxic conditions. Cancer Res 39: 966—972, 1979
6) Sapozink MD, Palos B, Goffinet DR, et al: Combined continuous ultra low dose rate irradiation and radiofrequency hyperthermia in the C3H mouse. Int J Radiation Oncology Biol Phys 9: 1357—1365, 1983
7) 中川恵一，赤沼篤夫，馳沢憲二，他：組織内加温によるRF波温熱療法（第II報）．臨床応用上の利点と問題点，日本ハイパーサーミア誌 5: 171—179, 1989
8) Goffinet DR, Prionas SD, Kapp DS, et al: Interstitial ^{192}Ir flexible catheter radiofrequency hyperthermia treatment of head and neck and recurrent pelvic carcinomas. Int J Radiation Oncol Biol Phys 18: 199—210, 1990
9) Coughlin CT, Wong TZ, Strohbehn JW, et al: Intra-operative interstitial microwave-induced hyperthermia and brachytherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 11: 1673—1678, 1985
10) Cosset JM, Dutreix J, Dufour J, et al: Combined interstitial hyperthermia and brachytherapy: Institute Gustave Roussy technique and preliminary results. Int J Radiation Oncology Biol Phys 10: 307—312, 1984
11) Milas L, Hunter N, Peters LJ: Tumor bed effect-induced reduction of tumor radiocurability through the increase in hypoxic cell fraction. Int J Radiation Oncology Biol Phys 16: 139—142, 1989
12) 山田章吾：低線量率遠隔照射法，癌の臨床，33: 1601—1607, 1987
13) 山田章吾，洞口正之，松本　恒，他：Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法（第1報）．障害と一次効果，日本医放会誌，46: 360—366, 1986
14) Manual for staging of cancer. 3rd ed, American Joint Committee on Cancer. 1988, JB Lippincott Company, Philadelphia
15) Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, et al: Radiofrequency (RF) capacitive hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of abdominal and pelvic deepseadted tumors. Radiothera Oncol 16: 139—149, 1989
16) Petrovich Z, Langholz B, Gibbs B, et al: Regional hyperthermia for advanced tumors: A clinical study of 353 patients. Int J Radition Oncology Biol Phys 16: 601—607, 1989
17) 杉町圭蔵，甲斐秀信，松藤英正，他：食道癌に対する高温療法に関する研究，日本癌治会誌，21: 1413—1422, 1986
18) Overguaard J: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 16: 535—549, 1989
19) 上原　智，三好真琴，秦　一雄：温熱耐性からみ

た至適温熱治療間隔—基礎から臨床まで—，癌の臨床，32：1698—1705, 1986
20）馬嶋秀行，坂本澄彦：細胞レベルにおける Thermotolerance，癌の臨床，32：1661—1670, 1986
21）Eddy H：Alterations in tumor microvasculature during hyperthermia. Radiology 137：515—521, 1980
22）Walker A, McCallum HM, Wheldon T, et al：Promotion of metastasis of C3H mouse mammary carcinoma by local hyperthermia. Br J Cancer 38：561—563, 1978
23）大泉幸夫，前沢　博，母里知之：ルイス肺癌における局所温熱の肺転移に及ぼす効果，日本ハイパーサーミア誌，4：199—205, 1988