



Title	癌治療におけるハイパーサーミアの現状と将来
Author(s)	菅原, 努; 阿部, 光幸
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(9), p. 1191-1197
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16966
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌治療におけるハイパーサーミアの現状と将来

財団法人体質研究会

菅原 努

京都大学医学部放射線医学教室

阿部 光幸

（昭和60年6月13日受付）

Hyperthermia in Cancer treatment: Present Status and Future Prospects

Tsutomu Sugahara

Health Research Foundation, Kyoto

Mitsuyuki Abe

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Research Code No. : 600.4

Key Words : *Annular phase array, Capacitive type heating, Regional heating, Focal heating, Non-invasive thermometry*

Effect of hyperthermia combined with ionizing radiations has been established by using superficial tumors as test materials. Techniques to heat deep-seated tumors such as lung and abdominal tumors have not yet been completely established. But some improvements in treatment of the tumors has been obtained by using a capacitive heating device such as Thermotron RF-8 in Japan. Invasive thermometry is inevitable at present. Various principles for non-invasive thermometry have been proposed but not yet materialized yet.

1. はじめに

ハイパーサーミアとは腫瘍の部分の温度を42度あるいはそれ以上に高めることによって癌治療の成績を向上させるものであって、1960年頃から培養細胞や実験腫瘍を使った研究が行われるようになったが、その研究が非常に盛んになったのは米国において1971年に癌が国の研究の重点項目に指定され1974年にはハイパーサーミアを課題とした研究費が支出されるようになって以来である。我国においても1975年から文部省科学研究費の一部として取りあげられて現在に至っている。

ハイパーサーミアの研究における方向を大局的

にみると、大きく二つの流れに分けられる。一つは温熱そのものを単独で腫瘍に使おうとするもので、主として外科方面の医師によって進められた。これに対してもう一方の流れは温熱を放射線と併用することにより放射線の効果を増強しようとするもので、主として放射線生物学者あるいは放射線科医を中心として取りあげられて来た。更にそれに最近では化学療法との併用のための温熱というものが導入されている。

このような研究の中で基礎的な生物学的な研究は略1980年頃には大成されて、ハイパーサーミアの癌治療における利用の意義が解明された。しか

しこれを実際に臨床で応用するためには人の腫瘍の温度を任意にコントロールすることが必要であり、その物理学の遅れが1980年の第3回国際シンポジウムにおいて指摘された。従ってその当時はこのハイパーサーミアが癌治療において本当に意味を有するの否かということがハイパーサーミアそのものの働きが不十分であるためなのか、あるいは加温の技術が不十分で人体において十分加温が達成されないためなのかという点が不明であった。その後の数年間の研究でこのことが次第に解明され1984年に催された第4回の国際シンポジウムでは、対象は主として表在性の腫瘍であるが、その研究を通じて放射線とハイパーサーミアの併用の効果が確認された。これらは全て局所療法としてのハイパーサーミアの応用であるが、もう一方全身の温度を高めることにより癌の治療をしようという全身ハイパーサーミアの研究が並行して行なわれた。これについては本論文では詳細については触れないが全身の加温はその達成しうる温度に限界があり、通常41.8度が限界であるとされているので、ハイパーサーミア本来の効果を発揮するのについては不十分であると考えられ、現状ではなおその効果について Fifty-fifty と云わざるをえないのではなかろうか。そこで話を局所治療に戻すと問題はどこまで深部にある腫瘍を加温出来るかという問題に絞られる。既に月へロケットの飛ばせる時代であって、それから考えれば人体の加温は極めて簡単な技術のように思われるが、実際には体内10センチのところにある腫瘍を温めることについて十分未だ完成した方法が出来上がっていないというのが現状である。

以上の発展の歴史を踏まえて癌治療におけるハイパーサーミアの現状と将来とを展望してみることとする。より詳細なことを知りたい方のために最近の参考書を紹介する¹⁾⁻⁶⁾。なお紙面の制約上以下の記述において文献的な詳細は省略した。

2. 生物学的根拠

ハイパーサーミアが癌治療において有効であるとすれば癌細胞は正常細胞より熱感受性が高いのかという問題がまず投げ掛けられよう。これについては種々の細胞の培養下での比較が行われた

が、その結果は必ずしも一致せずある報告では癌細胞の方が高感受性であるといい、他の報告では両種の細胞の間に差を認めなかったとされている。現在ではこの熱感受性の正常細胞と癌細胞との間の違いは細胞そのものの性質ではなく、細胞のおかれている環境、すなわち環境の pH の違いによるという考え方が主流を占めている。すなわち腫瘍の中は pH が一般に低下しており、また実際に腫瘍内における細胞と培養下に移した細胞では熱感受性が違うことが示されている。pH の他に腫瘍は一般に hypoxic な部分を有することが知られているが、酸素分圧の低下も熱感受性に関係すると考えられたが、しかしこの点については酸素分圧が低下したことにより、pH が下がったためであるという考え方のほうが現在では有力である。これらの他に放射線生物学で問題になっている細胞周期の問題が熱処理に対しても分析された。その結果細胞周期による放射線感受性の差と熱感受性の差は互いに異なることが示された。他方熱による障害の修復については放射線の場合とよく似たような修復がみられることが報告されている。放射線と比較して特に熱に特有のことは熱処理に対して一時的な耐性が生じるということである。この耐性は42度以下の比較的低い温度処理を続けた場合には、その処理中に耐性を生じて処理時間対生存率曲線が裾を引いた形になる。これに対して43度以上の処理では、処理中には耐性を生じないが、処理終了後37度に培養することによって次第に耐性が生じてくる。但しこの耐性も一過性のもので、ほぼ72時間程度で消失してしまう。

以上は熱単独処理に対する細胞の反応を示したものであるが、放射線と併用した場合には放射線増感効果を示すことが明らかになっている。まず放射線の生存率曲線を求めておき、これを種々の高温処理を加えることによって、その曲線の形がより生存率の低い方へ動くことが示される。この放射線増感効果は温熱処理と放射線とを同時に併用した時が最も著しく、その間に時間間隔があるとその間隔に応じてその効果は低下する。しかし数時間にわたって効果は低下しながら持続してい

るので、放射線増感のためのハイパーサーミアの応用は必ずしも同時である必要はない。加温を放射線照射の前に行ってもまた後に行ってもほぼ同じような効果が得られるが、後に述べるような他の種々の影響を考慮するならば、放射線を前に照射してその後に加温処理をすることの方が臨床上是望ましいと考えられる。なお放射線単独の項で述べたように熱耐性が生じるが、熱耐性を生じた細胞が放射線に対しても抵抗性になるかどうかという点である。この点については必ずしも一定の結果が得られている訳ではないが、放射線に対しては熱耐性のような著しい感受性の変化は見られないが、耐性の生じた細胞では生じないものに比べて放射線増感効果が幾分劣っていると考えるのが一般的である。この他にハイパーサーミアは化学療法との併用においても増感効果を示すことが示されている。但しこの場合の効果は制癌剤の構造と作用機構によって異なり、現在までのところ全ての化学療法剤についてその増感効果の程度、条件などが決定されている訳ではなく、むしろ今後の研究に待たねばならない。ただ熱耐性ととの関連で言うならば、放射線の場合と異なり化学療法剤の増感効果が著しく熱耐性の影響を受ける場合と、殆どその影響を受けない場合とがあるようである。この点も今後の臨床に直結した課題といえよう。

このような細胞レベルの研究を実験腫瘍に移す場合には放射線の場合と異なり、その特長がよく表われる。即ちそれは加温そのものの効率が血流と著しく関係していることと、前の細胞レベルで述べた腫瘍内のpHが変化しているという問題である。正常組織と腫瘍とではその温度を上昇させた場合の血流の変化が著しく異なり、また血管の加温に対する反応更にはその障害なども両者において著しく異なると考えられる。腫瘍では加温に対する血流の増加が少なくしかも比較的低い温度で既に血流は逆に低下する。これに対して正常組織では血流の増加は著しくしかもその血流障害が起るのはかなり高い温度においてである。従って43度乃至44度付近では両者の差が著しく大きくなると考えられる。これが実際の治療において極

めて有利な点である。

腫瘍に対する治療効果を考えた場合には放射線と違って二つの点が注目される。腫瘍細胞の死が放射線の場合のような増殖停止というような形をとらずに、むしろ間期死の形をとるためか、腫瘍そのものは殆どが壊死に陥っても必ずしも腫瘍全体としての縮小がみられないということがあるという点である。次には多分に血流の関係であると思われるが、中心部は壊死に陥っても腫瘍の周辺部になお癌細胞が残存するということがありうるという点である。放射線を併用した場合には放射線は血流の十分ある周辺部に効果が強く、温熱の方は血流のよくない低酸素部分で放射線の効きにくい部分に効果があり、この両者の併用は単に放射線効果の増強だけでなく、互いに合い補うという意味で効果の増強が期待される。更に細胞周期の問題を考慮するならば放射線抵抗性のS期の細胞が温熱を併用すると逆に高感受性になるという点も併用が有利なことを示している。

以上まとめると生物学的には放射線とハイパーサーミアの併用は極めて有利で、しかも現在までの放射線治療の難点と考えられているいくつかの点を解決しようという意味で極めて有望な方法と考えられる。なお化学療法との併用については当然その有効性が期待出来るが、現在までのところ実験腫瘍についてそれを確かめた研究が極めて乏しいのは遺憾である。

3. 人体加温の方法

全身加温については別の本に譲るとしてここでは局所加温について述べることにする。加温の技術的な難易は人体の構造と関連して種々の部位あるいは臓器によって著しく異なるが、まず一般的な立場から述べるならばそれが人体の表面からどの程度深いところにあるかということが一つの大きな基準になる。これに従って表面から2、3センチまでのものを表在性、次いで5センチまでのものを浅在性、更にそれより深いところにあるものを深部というように区別している。腫瘍の加温を考えた始めには加温のエネルギーを、腫瘍そのものに集中させる必要があると考えられたが、前項で述べたように腫瘍部位と正常部位との血流の大

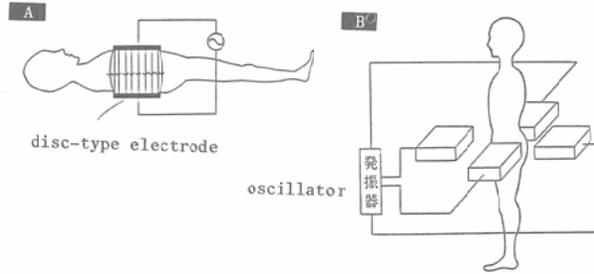


Fig. 1 Schema of deep-heating technique

A, capacitive type heating

B, annular phase array

Table 1 Heating methods in hyperthermic oncology

1. Hot water
2. Ultra sound
3. Microwave
4. Radiofrequency wave
Capacitive-type
Inductive-type

きな相違があるので、実際には必ずしも腫瘍に一致してエネルギーを集中する必要はない。このような観点から腫瘍を含むある領域全体に加温のエネルギーを投入し、結果的に血流を通じて温度差を生じさせることを考えたものを Regional Heating といっている。これに対して始めから腫瘍局所のみを加温しようということを狙ったものを Focal Heating といって区別する。この二つのどちらの方法が適当かは腫瘍の部位、種類によって異なるが、また加温の方法にも大きく影響するものである。

加温の方法としては次の Table 1 に示すように種々のものが考えられる。膀胱のような臓器を加温する場合には温水による加温というのが一番単純であるが、残念ながらこの場合の加温の到達しうる範囲は極めて狭い。従ってそれよりさらに深部を加温するとすればどうしても何等かの物理的方法を使わざるをえない。その中でマイクロ波は比較的使用が簡単であるが、人体における吸収が著しいために数センチ以上に到達させることは極めて困難である。これに対して RF 波は深部への到達性が高いが、技術的には種々問題があって装

置上の工夫が十分なされていないことにはその成果は期待出来ない。深部にしかも集中してエネルギーを到達させることのできる容易なものは超音波である。超音波を用いることによって人体の任意の場所を集中的に加温することが可能だが、実はこれの最大の難点はその途中に空気あるいは骨があると超音波の到達が妨げられるということである。従って理想的な模型実験では極めて有望な結果が得られるが、その結果を実際に応用しうる人体の部位は極めて限られている。

さてこのハイパーサーミアの臨床応用の為の人体加温の技術は、我国および米国においてこの10年間にわたって熱心に進められた。ところがその最終的な結果をみると現在の段階で日米間に方法論に大きな違いがあるということになっている。その過程において取りあげた方法は日米いずれも違いはないが、即ち上述した全ての方法をそれぞれの国で同じように検討した。しかしそれに対する価値判断は両国で大きく異なり、米国においては比較的周波数の低い60~70MHzのマイクロ波を周波数および位相を調整しながら人体内部の点に集中させるという Annual Phase Array という方法が最終的なものとして取りあげられた。これに対して我国では Capacitive Type の RF 波特に8MHzを用いたものが最終的なものとして取りあげられた。二つの方法をモデル的に Fig. 1 に示す。しかし前者の方法では患者に対する負担が極めて大きいこと、またそれが全身加温に近い状況になってしまい、体温の上昇が著しい等によってその使用に大きな制約が加えられているのが実

Table 2 RF capacitive type heating.
Its technical problems and their solutions in Thermotron RF8

Problems	Solutions
1. inability to heat the deep portion	enlarging the electrodes
2. edge effect	application of bolus Rogowski's flat-plate electrode
3. excessive heating of subcutaneous fat layer	cooling of the skin
4. electric mismatching by movement and temperature rise of human body	the oscillator follows the change
5. asymmetry of heating pattern	the gantry with fixed electrodes

状である。従って深部の加温の多くの努力は現在米国では Focal Hyperthermia 即ち局所に電極を挿入して加温する Interstitial Heating あるいはそこに誘導で熱を生じるような磁性体を置く方法などが研究されている。また骨や空気による問題を有しながらも超音波により、かなりの広い範囲を加温する技術も追求されている。これは逆に言うならば深部加温の非侵襲的な外部からの加温の困難性を認識して、このような別の方法を探求しているものと言えよう。

これに対し我国ではマイクロ波やその他の研究を行った末に Capacitive Type の加温を上手に行うならば、深部の加温も可能であるということ装置の改良を積み重ねることによって証明することが出来た。従来から考えられる Capacitive Type の加温の問題点は Table 2 に示す如くであり、これに対して技術改良により同じ Table に示すように解決策を次々と加え、それらを総合した装置を作ることによって人体深部の加温が可能になった。勿論ここに掲げた解決は必ずしも100%ではないので、患者の状況あるいは部位によっては必ずしも成功しない場合もあり、更に今後の改良が望まれる。しかしこれを米国の装置と比較するならば少なくとも患者に対する負担がそれよりも少ないこと、特に全身加温になるような危険は殆どないというような点からはるかに勝れた方法と言えるのではなからうか。このような点から我国では幾つかの Capacitive Type のハイパーサーミア装置が開発されているが同じ Capacitive Type であってもその優劣は Table に述べたよ

うに改良点が如何にうまく工夫されているかによっている。ハイパーサーミアにおける加温はその生物学的根拠でも述べたように人体側における反応と物理エネルギーの導入との相互作用によって生じるものであるので、人体側の種々の反応を無視しては成立しえない。従って望ましい装置もこの点を十分考慮したものでなければならない。従って物理的原理が同一であるからといって同じ加温が期待できるとは言えない。この点は十分臨床の実際に当られる方々には考慮して頂きたい点である。これらの点を考慮して現在のところ最も進んだ装置はサーモトロン RF8 である。ここでは紙面の都合上その詳細な説明は省略する。

4. 臨床効果

癌治療に局所ハイパーサーミアが応用されるようになったのは1960年の後半からである。その方法には灌流加温、電磁波および超音波加温などいろいろあるが、最近では電磁波による加温が主力になっている。ところで、これ迄の多くの臨床成績からハイパーサーミア単独によるがんの局所制御率は約20%以下にすぎないことから、今日では放射線との併用で臨床に応用されるのが最も一般的である。そこで問題になるのはハイパーサーミアを放射線と併用するとき、どのような時間的組み合わせが最善かということである。先に述べたハイパーサーミアの生物学的基礎研究から、放射線照射後に加温するのが治療可能比の上から合理的と考えられている。最も標準的な治療法は20 OcGy による週5回の分割照射後、あるいは40 OcGy 週2回の分割照射後に、42.5度で40~60分

週1～2回加温する方法である。2章で述べたように、ハイパーサーミアには熱耐性という問題があるので、週2回以上の加温は通常行われない。

これ迄報告されている放射線併用ハイパーサーミアの臨床成績は殆ど表在性腫瘍に対してであるが、多くの主要施設で40～70%の完全退縮率が得られている。対象となった腫瘍が悪性黒色腫や腺癌などの放射線抵抗性癌である事を考慮すると、この成績は我々を勇気づけるものであると言えよう。しかし問題は深部癌に対しても同様の成績を得ることができるかどうかと言うことである。この問題の解決は一に加温装置の性能にかかっている。我々は Thermotron RF-8を用いて、現在深部癌に対する放射線併用ハイパーサーミアの治療効果を検討中である。

ハイパーサーミアの臨床上的特徴としては放射線治療の場合と異なり、温熱効果が組織型によって余り左右されないこと、また放射線照射後の再発腫瘍に対する効果も未治療の腫瘍と大きな差がないことがあげられる。更に42.5度前後の加温では組織に対する不可逆的な障害が見られず、また放射線あるいは制癌剤に見られるような発癌などの晩発障害も起きないことは、癌治療上大変有利な点である。

以上のことから解剖学的に任意の部位を出来るだけ選択的かつ均等に加温しうる装置と、加温部位の温度を3次元的に正確に測定する温度測定技術が開発されれば、ハイパーサーミアは広く一般の悪性腫瘍の治療に適応され、放射線あるいは制癌剤との併用療法として癌治療に新しい地平を拓くものと考えられる。

5. 理工学的展望

第3節でも述べたように現在の加温方法はどの部位を取っても決して完全なものではない。従ってそれらの技術を改良すると共に現在加温が極めて困難である、例えば脳腫瘍などについての新しい加温の技術の開発が望まれる。また現在加温が可能な部位であってもその加温が予定の温度に達しうる割合は必ずしも100%ではない。従って今後の課題としては、これらの比較的加温の困難な部位の成績を向上させることが必要である。これら

Table 3 Principles of possible non-invasive thermometry(Kato).

Temperature dependence of the following measurement can be used:

- | |
|--|
| 1. Remote sensing of electromagnetic waves from the human body |
| 2. Ultra sound; transmission, reflexion and wave length |
| 3. Microwave transmission |
| 4. X-CT density |
| 5. NMR-CT density |
| 6. Tissue impedance |

の加温に対してもう一方の温度測定の方では現在既に侵襲的な温度測定ではかなりな域に達しているが、非侵襲の温度測定は正に今後の課題である。その方法としては Table 3に示すようにいろいろの可能性が考えられるが、単にこれらは原理的に可能であるだけでなく、加温装置と組み合わせてしかも同時に温度が測定出来るということではなければならない。この点の制約を考えると理論的に考えられる方法の中で幾つかのものは実用が極めて困難であろうと考えられる。これらの非侵襲温度測定の可能性については楽観的な意見も悲観的な意見もあるが、現在の段階ではこれに対して判断を下すのは極めて難しい。しかし少なくとも数年以内にはある程度の見通しが得られるのではなからうか。この非侵襲の温度測定の可能性は加温における侵襲、非侵襲とも関係し、最終的には加温も体外からの非侵襲的な方法で行われ、温度測定もまた非侵襲的に行われるということが理想であろう。そのような方向に向かって今後ますます理工学の研究が発展することが望まれる。

6. むすび

ハイパーサーミアは明らかに幾つかの癌で放射線との併用、あるいは制癌剤との併用によって著しい効果を上げているが、これが一般的に認められて第4、第5の柱になれるかどうかは、その為の装置が如何に使い易く、しかも予定の温度上昇が容易に得られるかどうかにかかっている。この点について開発に携わってきた我々としてはその目標に向かって着々と進んでいると考えているが、それには自分のことであるというための甘さ

もないとは言えないかもしれない。今後多くの人がこの治療法をそれぞれの立場で試みることによってその真価が確定されるであろう。その為にもハイパーサーミアに対する理解とより積極的な関心が高まることを期待している。本文がその為に何等かの役に立てば幸いである。

文 献

1) 菅原 努, 阿部光幸編著: ハイパーサーミア〈癌治療の新しい方法〉マグブロス出版, 東京, 1984

- 2) Workshop Conference: Hyperthermia in cancer treatment, Cancer Research, 44(Suppl. 10): 473s-4908s, 1984
- 3) Kristian F. Storm (ed.): Hyperthermia in Cancer Therapy. G.K. Hall, Medical Publ. Boston, 1983
- 4) 山中直樹, 加藤信夫, 細井正晴: 癌の全身温熱療法, 蟹書房, 東京, 1983
- 5) Hahn, G.M.: Hyperthermia and Cancer. Plenum press, New York, 1982
- 6) 柄川 順編: 癌・温熱療法, 篠原書房, 1982