

Title	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
Author(s)	不破, 信和
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(1), p. 45-55
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17574">https://hdl.handle.net/11094/17574</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 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

愛知県がんセンター放射線治療部

不破 信 和

（昭和62年4月13日受付）

（昭和62年5月25日最終原稿受付）

### Combined Treatment of Radiotherapy and Local Hyperthermia Using 8 MHz RF-wave for Advanced Carcinoma of the Breast

Nobukazu Fuwa

Department of Radiotherapy, Aichi Cancer Center Hospital

---

Research Code No. : 610.9

---

Key words : Carcinoma of the breast, Local hyperthermia, Radiotherapy

---

During the period from January 1983 through September 1986, 13 patients with carcinoma of the breast were treated with local hyperthermia combined with radiotherapy. Six patients were inoperable advanced cases and the other 7 were recurrent cases. Local heat was applied with an 8-MHz RF-capacitive heating equipment, once or twice a week after radiotherapy, for 40~60 minutes per session.

Of the 6 cases with inoperable advanced lesions, 4 achieved CR and the other 2 achieved PRa (80~100% regression), and of the 7 cases with local recurrent tumors, 3 achieved CR and the other 4 achieved PRa. As complications of the thermoradiotherapy, grade I-II skin burns were observed in 9 cases, pain around the ribs in 8 cases, mild lassitude in 2 cases, persistent tachycardia in 1 case and acute erosive gastritis in 1 case. It is worth noting that CR was achieved in these huge tumors, which can not be controlled by radiotherapy alone.

#### 研究目的

放射線治療に温熱療法を併用する有用性は、表在性腫瘍<sup>1)~5)</sup>ばかりでなく、深在性腫瘍<sup>6)~9)</sup>においても次第に明らかにされつつあるが、乳癌症例に対する報告<sup>10)11)</sup>はまだ少ない。今回我々は、従来の放射線治療単独では制御困難と考えられた手術不能局所進行乳癌6例、局所再発乳癌7例に対し、局所温熱療法を併用した放射線治療の治療成績、局所効果に関する因子、腫瘍内温度分布、障害について述べるとともに、放射線治療に温熱療法を併用する意義、その適応症例、併用上の種々の問題点、即ち、照射併用時の有効加温温度、最良の治療効果比が得られる併用様式、さらに治療効果判定につき文献的考察を加えたので報告する。

#### 対象及び方法

1983年1月から1986年9月までに愛知県がんセンター放射線治療部で、温熱療法併用放射線治療を施行した乳癌症例15例の内、肝転移増悪により治療中断した2例を除く、手術不能進行乳癌6例、局所再発進行乳癌7例の計13例を対象とした。症例の内訳をTable 1に示す。新鮮症例の年齢分布は44歳から58歳、平均50.6歳で、1978年のUICCによる病期別分類ではIIIa期1例、IIIb期2例、IV期2例(転移部位は、症例3骨、症例6肺)、他に炎症性乳癌(症例4)が1例であった。腫瘍の大きさでは10cm以上の症例が6例中5例であり、いずれも従来の放射線治療単独では制御困難と思われた症例であった。再発症例の年齢分布は

Table 1 Materials

Fresh cases							
Case	Age	TNM	Stage	Histology	Tumor size(cm)	Treatment	
						XRT(Gy)	No. of HT
1	58	T3bN1bM0	III a	Scirrhus	9×6×4	59.4	9
2	44	T4cN0M0	III b	Cribriform	20×14×13	74.8	13
3	49	T4bN1bM1	IV	Duct ca.	13×12×10	70.4	10
4	52	*		Scirrhus	16×16×10	72.6	11
5	50	T4bN1bM1	IV	Scirrhus	10×9×5	70.4	6
6	48	T4bN2M0	III b	Duct ca.	15×15×8	77	10

\*Inflammatory carcinoma

Recurrent cases							
Case	Age	Recurrent site	Histology	Tumor size(cm)	Treatment		
					XRT(Gy)	No. of HT	
1	67	Chest wall(OP. side)	Adenoca.	9×8×4	44	9	
2	68	Chest wall(OP. side)	Duct ca.	9×5×3	44	10	
3	56	Chest wall(OP. side)	Adenoca.	12×9×6	55	4	
4	54	Opposed mamma	Adenoca.	16×16×9	57.2	10	
5	69	Chest wall(OP. side)	Adenoca.	6×4×2	69.3	3	
6	59	Primary mamma	Adenoca.	18×12×8	77	7	
7	45	Central chest wall	Adenoca.	8×7×5	77	7	

45歳から69歳，平均59.7歳で，治療部位は手術側胸壁が4例，胸壁中央部が1例，術後対側乳房転移例が1例(症例4)，化学療法後の乳癌原発巣再発例が1例(症例6)であった。いずれの再発症例も前治療に何らかの化学療法が施行されたが，無効あるいは増大傾向にあり，その腫瘍の大きさから放射線治療単独では制御困難と思われた症例であった。

治療方法は，新鮮症例では原発巣に対しては6 MeV Linac X線による接線照射を1回2.2Gy，週5回法で計59.4Gy～77Gy，鎖骨上窩から腋窩は前方1門照射による同様の方法で55Gy～66Gy，傍胸骨部は<sup>60</sup>Coと電子線を交互に用い，46Gy～50Gyの照射を施行した。再発症例に対しては各種エネルギーの電子線あるいは6MeV Linac X線による接線照射で1回2.2Gy，週5回法で計44Gyから77Gyの照射を行った。加温方法は8MHzRF波(THERMOTRON RF8)を用いる誘電加温法で，照射2時間後に42℃以上を目標に出来るだけ速やかな加温を1回40分から60分，週1～2回，新鮮症例では6回から13回(平均9.8回)，再発症例では3回から10回(平均7.1回)行った。使用電極は，

背部には1985年3月まで21cm，以降は25cmの電極を用いた。腫瘍側に対しては腫瘍の大きさで種々の大きさのものを選択し，腫瘍の縮小とともに使用電極も小さいものを選択，使用した。表面冷却は背部では5～10℃，0.23%生食水で冷却し，腫瘍側は明らかに腫瘍の露出のある症例や，表皮近くにまで腫瘍の浸潤が疑われる症例では40℃の温生食水を還流させ，表面温度を41～42℃に保つようにした。温度測定は18Gの温度測定用盲端チューブを経皮的に挿入し，その内部にテフロン被覆熱電対温度計(米国ベリリー社製IT-18)を入れ，腫瘍中心部での温度を測定した。

Table 2 Chemotherapeutic Regimen

Cyclophosphamide	100mg/day	PO	continuous
5-fluorouracil	5 0 0 m g / body	DI	1/week ×12
Methothrexate	2 5 m g / body	IV	1/week ×12
Vincristine	1 m g / body	IV	1/week ×12
Predonine	30mg d1 20mg d2 10mg d3	PO	
Tamoxifen	20mg/day	PO	continuous

PO: by mouth DI: drip infusion IV: intravenous

併用化学療法は Table 2 に示す多剤併用療法を新鮮症例 4, 5, 6 に同時併用した。効果判定は治療終了後、約 1 カ月の CT 及び理学的所見で判定し、100%縮小を CR, 80%以上の縮小を PRa, 50%以上80%未満の縮小を PRb, 50%未満の縮小を NC とした。

### 結 果

#### 1. 局所の一次効果及びその後の局所制御について (Table 3)

新鮮症例では 6 例中 CR が 4 例, PRa 2 例で, PRa の 2 例は腫瘍の浸潤による乳房皮膚の欠損のあった事もあり、治療後約 2 カ月で乳房摘出術を施行した。その後の経過であるが、症例 3 は治療後 6 カ月後に骨転移の増悪、癌性胸膜炎により死亡したが、局所再発は認めず、残りの 5 症例も観察期間は短い、局所再発の徴候なく無病生存

中である。再発症例では 7 例中 CR が 3 例, PRa が 4 例であった。局所再発は 2 例に認め、治療後 4 カ月, 12 カ月に発症したが、残り 5 症例には局所再発は認めていない。

#### 2. 各症例の平均最高温度, 最高温度に達するまでの時間について

各加温時に 5 分以上継続して得られた最高温度の各症例毎の平均を Table 3 に示すが、41℃台 4 例, 42℃台 4 例, 43℃台 2 例, 44℃台 3 例で、42.5℃以上の加温域にまで平均最高温度が得られたのは新鮮症例 6 例中 4 例、再発症例 7 例中 2 例であった。13 症例に計 109 回の加温を行ったが、各加温時に 5 分以上継続して得られた最高温度とそれに要する時間との関係を Table 4 に示す。42.5℃以上の加温が得られたのは 57 回 (52%) で、15 分以内に最高温度が得られたのは 47 回 (43%) であり、

Table 3 Results

Fresh cases				
Case	Mean.max.temp(°C)	Primary effect	Complication	Clinical course
1	41.6	CR	Skin burn I Pain	37month NER*.
2	42.4	PRa	Skin burn I Pain Gastritis	14month NER.
3	43.0	CR	Tachycardia	6month death due to meta.
4	42.9	CR	Skin burn II Pain	6month NER.
5	44.0	CR	Skin burn I Pain	6month NER.
6	44.3	PRa	Skin burn I	2month NER.
Recurrent cases				
1	44.8	CR	Lassitude Pain	12month rec. 44month death due to meta.
2	41.9	CR	Skin burn II Infection	10month death due to meta.
3	41.1	PRa	Skin burn II Pain	4month rec. 28month alive
4	41.9	PRa	Lassitude	3month death due to meta.
5	42.2	PRa	Skin burn II Pain	18month NER.
6	42.1	PRa	Pain	5month death due to meta.
7	43.0	CR	Skin burn I	2month NER.

\*NER: No evidence of relapse

Table 4 Distribution of time required for attaining temperature in the center of the tumor

Maximum temperature in the center of the tumor	Time (Minute)				Total
	Below15	15-29	30-45	Over45	
Over43.5	15	8	5	4	32(29%)
42.5-43.5	12	6	4	3	25(23%)
41.5-42.4	16	6	4	6	32(29%)
Below41.5	4	11	2	3	20(18%)
Total	47(43%)	31(28%)	15(14%)	16(15%)	109

Table 5 Factors in relation to tumor response

		CR (n=7)	PRa (n=6)
Maximum tumor size (cm)	Over15	1	3
	10-15	2	2
	Below10	4	1
XRT dose (Gy)	Over50	5	5
	30-50	2	1
Number of Hyperthermia	Over10	1	1
	5-10	6	3
	Below5		2
Mean max. temp. in the tumor	Over42.5	5	1
	42-42.5		3
	41.5-41.9	2	1
	Below41.5		1

高温を得られ易い場合は比較的短時間で加温され易い傾向が認められた。

### 3. 局所の一次効果に関与する因子について (Table 5)

局所効果に関与する因子として、腫瘍の大きさ、照射線量、加温回数、各症例毎の平均最高温度について検討した。腫瘍の大きさでは10cm以上の症例8例中3例にしかCRが得られなかったのに対し、10cm以下の症例では5例中4例にCRが得られており、腫瘍の大きさと一次効果に密接な関係を認めた。照射線量、加温回数では大きな腫瘍程、線量、加温回数が増やされる傾向にあるためか一次効果と特に相関はなかったが、平均最高温度でみると42.5℃以上では6例中5例にCRが得られ、加温温度とは密接な関係を認めた。

### 4. 障害 (Table 3)

温熱療法による障害としてはI度火傷5例、II度火傷4例、電極の辺縁部、特に肋骨周囲の疼痛

が8例、中等度以上の全身倦怠が2例、温熱療法後約1週間続いた洞性頻脈が1例、胃の一部が加温域に入ったためと思われる急性びらん性胃炎が1例、温度計刺入針からの感染を1例認めた。II度の火傷を発症した4例中2例は、水疱形成によりその後の温熱療法の継続が困難となり、各々3回、4回で温熱療法を中止せざるを得なかった。

### 症 例

著効を示した3症例を供覧する。

#### 1. 新鮮症例2

44歳女性、数年前に腫瘍に気付くも放置し、当科受診時には20×14×13cm大の巨大腫瘍で乳房皮膚に腫瘍の直接浸潤を認め(Fig. 1)、T<sub>4c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>、Stage IIIb 症例と診断された。74.8Gyの外照射、13回の温熱療法を併用し腫瘍は5×5×4cm大に縮小し(Fig. 2)、その後摘出術を施行した。治療前後のCT像をFig. 3に示すが、外方に発育著明な腫瘍は5×4cm大に著明に縮小を認める。摘出腫瘍の病理組織像をFig. 4に示す。大部分は壊死組織に置き換わっていたが、一部に核の濃染、膨

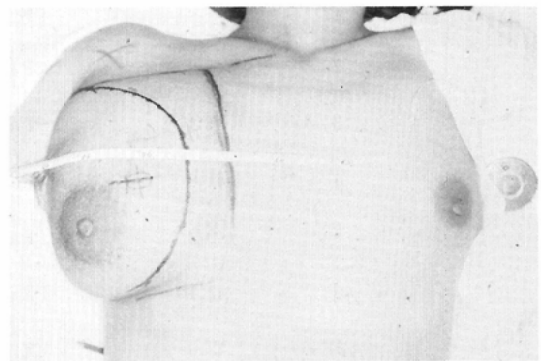


Fig. 1 Pre treatment of case 1

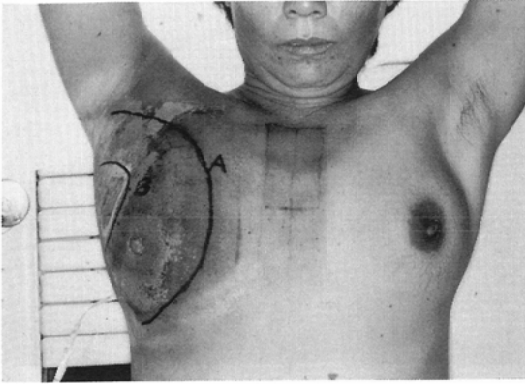


Fig. 2 Post treatment of case 1  
A line indicates pre treatment tumor. B line indicates post treatment tumor.

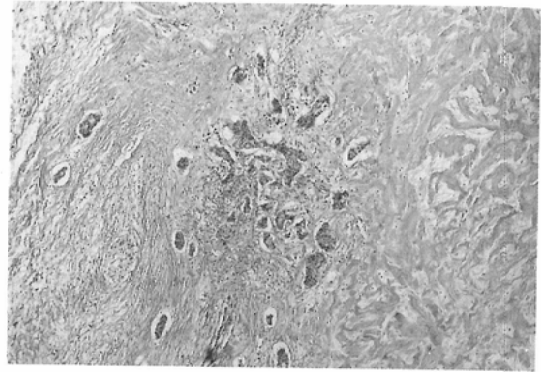


Fig. 4 Histological findings of the resected tumor of case 1.

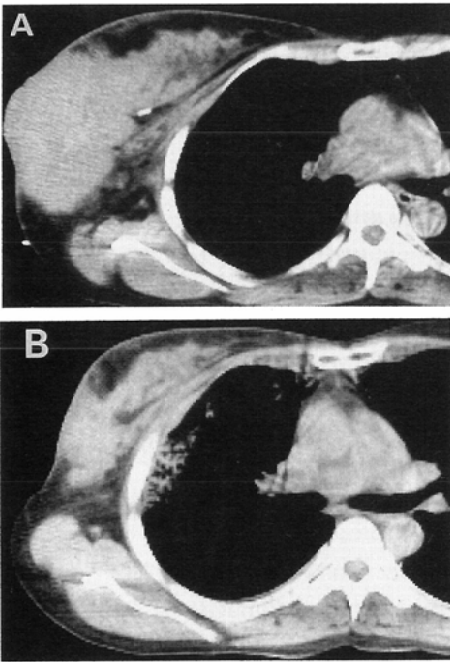


Fig. 3  
A : Pre treatment CT scan of case 1. B : Post treatment CT scan of case 1.

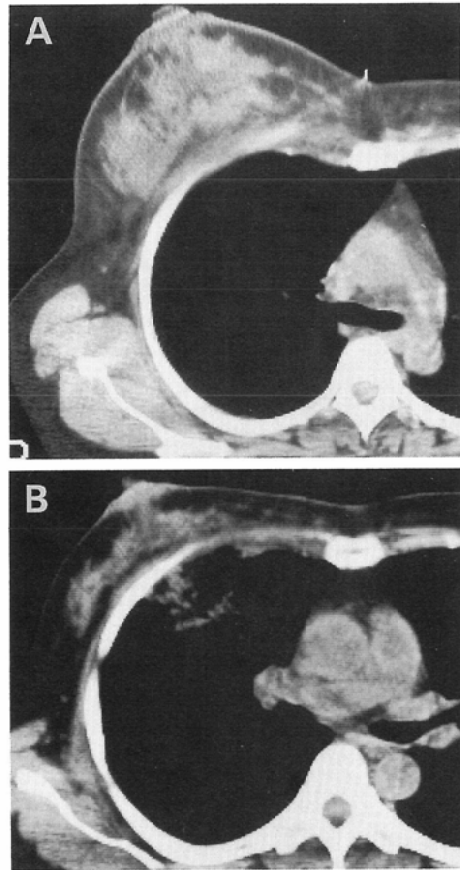


Fig. 5  
A : Pre treatment CT scan of case 2. B : Post treatment CT scan of case 2.

隆等の変性を伴う残存癌細胞を認め、大星、下里分類の Grade III と判定した。治療後14カ月現在、無病生存中である。

#### 2. 新鮮症例 4

52歳女性、数カ月前に腫瘤に気づき、当院初診時は手術予定であったが、その後急速な腫瘤の増

大により手術不能となり当科受診となった。腫瘍の大きさは16×16×10cm、乳房皮膚の発赤、疼痛

を伴う炎症性乳癌であった。72.6Gyの外照射、11回の温熱療法を施行し、腫瘍はほぼ触知不能となった。治療前後のCT像をFig. 5に示すが、乳房全体に拡がった巨大な腫瘍はCT上もほぼ消失している事が判る。治療6カ月現在、再発の徴候はない。

### 3. 新鮮症例6

48歳女性、数カ月前に腫瘤に気付くも当科受診時には15×15×8cm大の腫瘤で、乳房皮膚には腫瘍の直接浸潤があり、腋窩には4×4cm大のリンパ節を認め手術不能とされたT<sub>4b</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>、Stage IIIb症例である。77Gyの外照射、10回の温熱療法により腫瘍は3×3×3cm大に縮小し、その後摘出術を施行した。治療前後のCT像をFig. 6に示すが治療前の上方に发育著明な充実性腫瘍は、治療

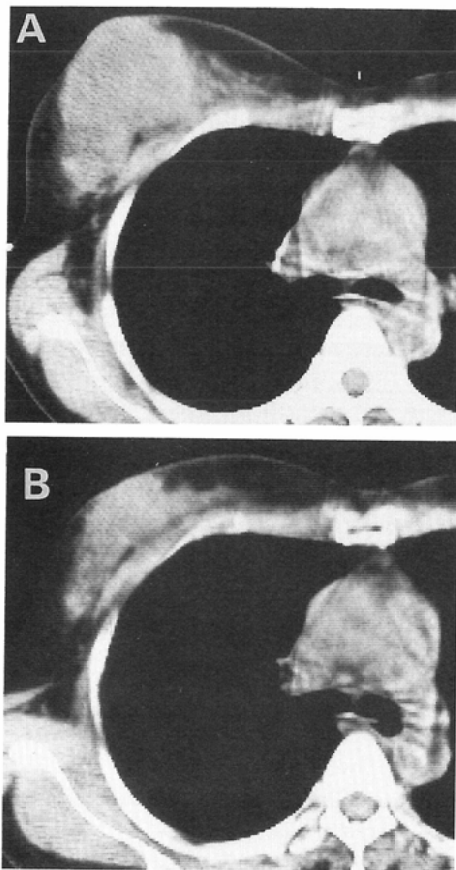


Fig. 6

A: Pre treatment CT scan of case 3. B: Post treatment CT scan of case 3.

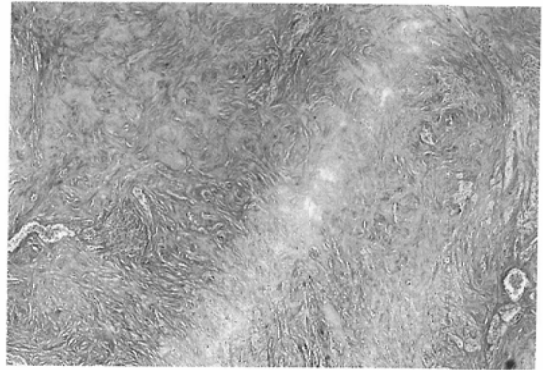


Fig. 7 Histological findings of the resected tumor of case 3

後はその高さを著しく低くしているが、CT上も3×3cm大の腫瘍の残存が判る。摘出腫瘍の病理組織像をFig. 7に示すが、癌細胞は全く認めず広範な壊死組織のみで、下里、大星分類ではGrade IVと判定された。

### 考 察

#### 1. 温熱療法を放射線治療に併用する意義

放射線治療に温熱療法を併用する利点としては、加温による細胞の直接障害以外に放射線に低感受性であるS期後半が温熱に高感受性で、温熱と放射線を併用するとS期後半が最も高い感受性を示す<sup>12)</sup>事、一般に腫瘍組織は血管の新生が悪く、血管から150~200μm以上離れた部分は低栄養、低PH、低酸素分圧であり、放射線に対して低感受性であるが、温熱に対しては高感受性である<sup>13)</sup>事、放射線による修復可能な障害として亜致死障害(Sublethal damage, SLD)と潜在的致死障害(Potentially lethal damage, PLD)があることが知られているが、これらのSLD及びPLDのいずれの修復も温熱処理により阻害される<sup>14)15)</sup>事、熱感受性は悪性腫瘍の組織型にあまり関係がなく、一般に放射線抵抗性である腺癌、肉腫系に対しても温熱療法により、より高い有効性が期待される<sup>4)6)</sup>事等が挙げられている。従って、温熱療法併用により従来放射線治療の対象とされなかった腺癌、肉腫などへの照射の適応拡大、さらに照射後の再発腫瘍<sup>16)</sup>や、広範な壊死を伴う低酸素状態にある細胞が多い放射線抵抗性腫瘍に対して有

効な手段となろう。

## 2. 進行乳癌に対する放射線単独, 温熱療法併用放射線治療成績

局所進行乳癌の手術による局所制御成績は悪く<sup>17)18)</sup>, 術後の局所再発症例と共に放射線治療を主体とする非観血的治療に委ねられる事が多いが, 大きな腫瘍の場合は照射のみで抑えられる事は少なく<sup>19)~22)</sup>, 線量の増加によっても, その局所制御は改善せず, 60Gy以上の高線量投与によっても, 摘出標本などによる病理組織学的検討では70%以上の症例に残存癌細胞がある<sup>19)20)23)</sup>とされる。我々の施設での温熱療法併用以前の局所進行乳癌の照射単独での治療成績<sup>24)</sup>をみると (Table 6), 腫瘍径7cm以下では10例中8例にCR, PR 1例, NC 1例であるのに対し, 7cm以上の9症例ではCR 2例, PR 6例, NC 1例であり, その後に局所制御された症例数は7cm以下では8例, 7cm以上では2例となっている。今回検討した温熱療法を併用した7cm以上の局所進行乳癌では6例中CR 4例, PRaが2例であり, PRa症例の内1例は摘出標本で壊死組織のみであり, 残りの1例も20cmに及ぶ巨大腫瘍であることを考えれば, 温熱療法併用による照射への相乗効果は明白であろう。その後の局所制御も観察期間は短い, 全例局所制御されており, 少なくとも7cm以上の大きな腫瘍に対しては温熱療法の併用は有用と思われる。

乳癌臨床例における温熱療法併用による放射線治療の試みは文献上きわめて限られ, Voraら<sup>10)</sup>によるRF組織内加温例, 徐ら<sup>11)</sup>によるマイクロ波, RF誘電加温法による報告があるにすぎない。前者では外照射と<sup>192</sup>Irによる組織内照射にRF組織内加温を組み合わせ, 局所進行乳癌10例中9

例にCR, 後者では局所進行乳癌7例中5例, 放射線治療後の再発例8例中5例にCRを得ており, 共に従来の照射単独例に比べ温熱療法併用の有用性を強調している。

乳房はその解剖学的特徴からもRF誘電加温, RF組織内加温, マイクロ波, さらに超音波加温の良い適応と考えられ, 温度計刺入も比較的安全かつ容易であり, 治療効果判定も容易であり, 加温対象部位として適しており, 今後種々の加温方式が試みられ, さらにその適応は広がるものと思われる。

## 3. 乳癌症例における誘電加温法の問題点

今回我々が使用した8MHzRF波による誘電加温法は, 患部を相対する電極ではさみ, その電極間の組織にRFを通し, 生ずるジュール熱で加温する方法であるが, 表在性腫瘍から深在性腫瘍までその加温対象は広い。しかしRF誘電加温における加温上の制限は脂肪層及び骨組織の誘電率の低さによる脂肪層, 骨周囲組織の過剰過熱<sup>25)</sup>であり, 今回の対象例でも最も強い患者の苦痛はedge効果と相まって, 電極の辺縁部での鎖骨, 肋骨部での疼痛であり, 特に根治手術により軟部組織が廓清された後の胸壁再発例ではRFの収束が強くなるため, その痛み, 火傷の程度は強く, 今回の対象例でも術後胸壁再発例2例が水泡形成のため, 各々3回, 4回で加温の中断を余儀なくされた。従って手術不能局所進行例は誘電加温の良い適応となるが, 術側胸壁の再発例はその適応にはなり難いと思われる。さらにもう1つの問題点としては, 左側胸壁加温例では右側に比べ, 心循環系に及ぼす影響が強く, 加温中の脈拍数も右側では安静時より1分間あたり10~20の増加に対し, 左側では30~40の増加を示す事が多く, 右側加温例では1回あたり50~60分の加温は比較的容易であったが, 左側例では30分以上の加温が困難な症例もあった。障害の項で述べた中等度以上の全身倦怠の2例, 持続性の洞性頻脈症例はいずれも左側胸壁加温例であり, 全身状態の悪い症例, 心循環系に問題がある症例での左側胸壁の加温には十分な配慮が必要である。他に急性びらん性胃炎の発症が1例みられたが, この症例は腫瘍の長径が

Table 6 Primary effect

	Combined hyperthermia (Fresh cases)		Irradiation alone (Stage IIIb cases)		
	CR	PR	CR	PR	NC
Max tumor size(cm)					
~7	0	0	8	1	1
~10	1	0	1	6	0
10~	3	2	1	0	1



20cm に及ぶ巨大乳癌症例で胸部、背部とも25cmの電極で加温したため胃の一部も加温され、加温7回目頃より悪心、嘔吐があり、内視鏡所見では小弯側胃角を中心に加温範囲に一致して粘膜の浮腫、発赤が認められた。胃の内腔には誘電率の低い空気を含んでおり、さらに管腔臓器であるため、その側壁はRFが密になり過高温になったためと思われる。これに関連して通常の放射線肺炎より発症が早く、症状の強い放射線肺炎を接線照射を施行した局所進行乳癌の中で2例経験したが、誘電率の低い空気を大量に含む肺では間質部に密にRFが流れる事が予想され、可及的に肺が照射されない様な工夫が必要であろう。局所進行乳癌では腫瘍が残存した2例はその後根治手術が行われたが、術前に危惧していた縫合不全等の問題はなかった。現在、誘電加温法による温熱療法は他の加温方法に比べ、特に大きな腫瘍に対しては非常に有効な方法であるが、まだ解決すべき点も多く、その適応には細心の注意が必要である。

#### 4. 放射線治療と温熱療法の併用上の問題点

照射に温熱を併用するにあたって、照射併用時の有効加温温度はどの位なのか、照射と温熱をどの様に組み合わせたら最も良好な治療結果が得られるのか、治療効果は何をもって判定したら良いのか等が問題点として挙げられよう。

温熱単独による場合の細胞致死効果を見ると、42.5~43°C以上と以下では細胞生存曲線は大きく異なり<sup>26)27)</sup>、42.5°C(43°C)以下での温熱単独による抗腫瘍効果はほとんど期待出来ないとされる。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(43°C)を境とする様な細胞致死パターンの違いは見られないとする報告<sup>28)</sup>もあり、照射併用時の有効加温温度については未だ定説はない。今回の対象例においても、平均最高温度で42.5°C以上得られた6例中5例にCRが得られているが、この温度は腫瘍中心部辺りの最も高温部位での温度であり、腫瘍全体が42.5°C以上に加温されている訳ではない事や、平均最高温度が41.5~41.9°Cの2症例はCRを得ており、我々の施設での子宮頸癌症例<sup>9)</sup>の場合においても、41°C以下の低加温域の温度上昇しか得られなかった症

例にも照射単独では得られない著効を得ており、高温が得られた場合程、抗腫瘍効果が強いという事は論を待たないとしても、温熱単独時の42.5°C以下では抗腫瘍効果は期待出来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思われる。

照射と温熱との至適併用時期であるが、加温による放射線増感効果(thermal enhancement ratio: TER)は同時併用が最も高く、間隔があくと正常組織では照射後4~5時間で増感効果はなくなる<sup>29)30)</sup>とされる。しかし、実際の臨床例では同時に施行する事は困難である事や、正常組織のTERも大きく、高い治療効果比(therapeutic gain factor: TGF)は得られない<sup>31)</sup>とされ、継時併用が一般的である。従って、照射と温熱のどちらを先にしたら良いか、その間隔はどの位あけるのが最適かが問題となる。In vitroのデータでは、PHが低い場合<sup>32)33)</sup>、あるいは温熱のみで充分効果が得られる高温の場合では温熱を先にし、後で照射をした方が効果が高く、温熱単独では効果が期待出来ない温度域では照射を先にした方が良いという報告<sup>34)</sup>や、in vivoでの温熱による腫瘍内血管障害や腫瘍内の低酸素細胞の中のacuteな部分が増えることにより低酸素細胞が生じ、結果的にTGFの低下を招くため照射を先の方が良いとする報告<sup>35)</sup>、さらに照射と温熱の順番を変えても変わらないという報告<sup>36)</sup>もあり、一定の結論は得られていない。

現在我々の施設では照射を先にし、2時間後に温熱を加えるという方法を取っているが、施設により照射後直ちに加温する<sup>2)</sup>、30分以内に加温する<sup>6)</sup>、30分から1時間で加温する<sup>9)</sup>、1時間で加温する<sup>16)</sup>というようにその間隔は様々である。Arcangeliら<sup>5)</sup>は照射後直ちに加温を行った群と、4時間後に加温を行った群との臨床例でのrandomized studyで後者の方が腫瘍のTERは低いが、前者では正常組織のTERが高く、TGFは後者の方が優れていたと報告している。先に述べた照射併用時の有効加温温度の問題と合わせ、正常組織と腫瘍組織の間のTERの差がより開くような併用方式の確立のために、今後さらに臨床に即した実験的検討が必要であろう。

温熱療法の問題点の1つとして熱耐性が挙げられるが、一般に最初の加温後数時間で最も耐性となり、その後24時間までその水準を維持し、3～5日後には消失する<sup>37)38)</sup>とされる。従って温熱療法を毎日実施する事は意味がないとされるが、実際の臨床の場では週2回が限度であり、3日以上の間隔を取っており、熱耐性はあまり問題とならない。さらに温熱と照射の組み合わせにおいては、照射線量が大きければ、温熱耐性の発現により次の治療効果を減ずる<sup>39)</sup>が、照射線量が小さければ(4～5Gy以下)、温熱耐性によるTERの減少はほとんど影響がない<sup>40)</sup>とされ、臨床に用いられる分割線量では照射と温熱との相乗効果はある<sup>41)</sup>とされ、照射併用時の温熱耐性は臨床上、大きな問題とならないと思われる。

現在我々の施設での温熱回数は、根治対象例で10cm以上の腫瘍や、10cm以下でも放射線抵抗性腫瘍の場合、1回50分前後、週2回を原則としているが、Arcangeliら<sup>5)</sup>は週1回加温群と週2回加温群との臨床例でのrandomized studyで、週2回群の方がTER、TGFとも優れており、少なくとも週2回の加温では熱耐性の誘導の可能性は低いと述べており、TER、TGF、熱耐性の面からも週2回の温熱は、1回当たりの加温時間を同じにした場合、週1回の温熱よりもより強い抗腫瘍効果を期待出来るものと思われる。

治療効果判定であるが、照射単独時より強い凝固壊死を誘導しやすく、腫瘍の縮小程度と病理組織上の治療効果が一致しない事はしばしば経験する事であり、従来の固型癌の効果判定に用いられてきた量的判定基準のみでは評価出来ず<sup>6)42)</sup>、CT、MRI、RI、病理組織学検査等の質的判定も加味すべきであろう。

## 結 語

局所進行乳癌6例、再発例7例に8MHzRF波による温熱療法併用放射線治療を施行し、以下の結果を得た。

1. 局所の一次効果では新鮮例6例中4例にCR、2例にPRa、再発例7例中3例にCR、PRa 4例であった。2. 局所効果に関与する因子としては腫瘍の大きさでは10cm以下、平均最高温度で

は42.5℃以上例にCR例が多い傾向を認めた。3. 加温温度は13症例109回の加温中、42.5℃以上は55回(50%)得られ、高温を得た症例程、温度上昇が速やかな傾向を認めた。4. 障害はI度の火傷5例、II度の火傷4例、8例に肋骨周囲の疼痛、他に全身倦怠2例、頻脈1例、急性びらん性胃炎1例、温度計刺入部の炎症を1例に認めた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った名古屋市立大学放射線科大場覚教授ならびに愛知県がんセンター放射線治療部部長森田皓三博士につつしんで感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Perez CA, Nussbaum G, Emami B, et al: Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. *Cancer* 52: 1597-1603, 1983
- 2) Arcangeli G, Barni E, Cividalli A, et al: Effectiveness of microwave hyperthermia combined with ionizing radiation: Clinical results on neck node metastases. *Radiat Oncol* 6: 143-148, 1980
- 3) 不破信和, 森田皓三, 奥村恵利子, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する温熱併用放射線治療の経験, *臨床放射線*, 32: 687-690, 1987
- 4) Perez CA, Emami B: A review of current clinical experience with irradiation and hyperthermia. *Endocrine Hypertherm Oncol* 1: 265-277, 1985
- 5) Arcangeli G, Nervi C, Cividalli A, et al: Problem of sequence and fractionation in the clinical application of combined heat and radiation. *Cancer Research (Suppl)* 44: 4857-4863, 1984
- 6) 平岡真寛, 徐志堅, 茶田敬三, 他: 深部腫瘍に対するRF誘電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, *日本医放会誌*, 46: 926-936, 1986
- 7) Sapozink MD, Gibbs FA Jr, Gates 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
- 8) 不破信和, 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
- 9) 中嶋和喜, 久住治男, 内藤克輔, 他: 泌尿器悪性腫瘍に対するRF加温療法の研究, *日癌治*, 20: 2286-2290, 1985

- 10) Vora N, Shaw S, Forell B, et al: Primary radiation combined with hyperthermia and inflammatory carcinoma of breast. *Endocrine Hypertherm Oncol* 2: 101-106, 1986
- 11) 徐志堅, 平岡真寛, 茶田敬三, 他: 乳癌に対する温熱併用放射線治療, 日本ハイパーサーミア学会誌, 2: 80, 1986
- 12) Kim SH, Kim JH, Hahn EW: The enhanced killing of irradiated hela cells in synchronous culture by hyperthermia. *Radiat Res* 66: 337-345, 1976
- 13) Overgaard J, Nielsen OS: The role of tissue environmental factors on the kinetics and morphology of tumor cells exposed to hyperthermia. *Ann NY Acad Sci* 335: 254-280, 1980
- 14) Ben-Hur E, Elkind MM, Bronk BV: Thermally enhanced radioresponse of cultured Chinese hamster cells: Inhibition of sublethal damage and enhancement of lethal damage. *Radiat Res* 58: 38-51, 1974
- 15) Li GC, Evans RG, Hahn GM: Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. *Radiat Res* 67: 491-501, 1976
- 16) Irish CE, Brown J, Galen WP, et al: Thermoradiotherapy for persistent cancer in previously irradiated fields. *Cancer* 57: 2257-2279, 1986
- 17) Haagensen CD, Stout AP: Carcinoma of the breast. II. Criteria of operability. *Ann Surg* 118: 859-870, 1943
- 18) Haagensen CD, Stout AP: Carcinoma of the breast, II. Criteria of operability. *Ann Surg* 118: 1032-1051, 1943
- 19) Bouchard J: Advanced cancer of the breast treated primarily with irradiation. *Radiology* 84: 823-842, 1965
- 20) Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, et al: Bonadonna G: Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 37: 1422-1431, 1976
- 21) Vaeth JM, Clark JC, Green J, et al: Radiotherapeutic management of locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 30: 107-112, 1972
- 22) Amalric R, Santamaria F, Robert R, et al: Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: A 20 year experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 49: 30-34, 1982
- 23) Golding P: The treatment of inoperable carcinoma of the breast in Portsmouth 1960-1969. *Proc R Soc Med* 69: 701-703, 1976
- 24) 不破信和, 森田皓三, 金沢新: 手術不能進行期乳癌(Mo症例)に対する放射線治療成績, 癌の臨床, 別冊, 乳癌の臨床, II, 261-267, 1986
- 25) 加藤博和, 石田哲哉: RF誘電型加温装置の使用における諸問題と対策, 日本ハイパーサーミア誌, 1: 155-165, 1985
- 26) Bauer KD, Henle KJ: Arrhenius analysis of heat survival curves from normal and thermotolerant CHO cells. *Radiat Res* 78: 251-263, 1979
- 27) Fiels SB, Morris CC: The relationship between heating time and temperature: Its relevance to clinical hyperthermia. *Radiother Oncol* 1: 179-186, 1983
- 28) 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, 日本医放会誌, 45: 1441-1454, 1985
- 29) Stewart FA, Denekamp J: Sensitization of mouse skin to X-irradiation by moderate heating. *Radiology* 123: 195-200, 1977
- 30) Stewart FA, Denekamp J: The therapeutic advantage of combined heat and X-rays on a mouse fibrosarcoma. *Br J Radiol* 51: 307-316, 1978
- 31) 小野山靖人, 津村昌: 温熱療法の生物学的基礎, 医学のあゆみ, 135: 860-864, 1985
- 32) Freeman ML, Holahan EV, Highfield DP, et al: The effect of PH on hyperthermic and X-ray induced cell killing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 211-216, 1981
- 33) Freeman ML, Boone MLM, Ensley BA, et al: The influence of environmental PH on the interaction and repair of heat and radiation damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 761-764, 1981
- 34) Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, et al: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology* 123: 463-474, 1977
- 35) Urano M, Kahn J: The change in hypoxic and chronically hypoxic cell fraction in murine tumors treated with hyperthermia. *Radiat Res* 96: 549-559, 1983
- 36) Crile G Jr: The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. *Cancer Res* 23: 372-380, 1963
- 37) Henle KJ, Dethlefsen LA: Heat fractionation and thermotolerance: A review. *Cancer Res* 38: 1843-1851, 1978
- 38) Nielsen OS, Overgaard J: Influence of time

- and temperature on the kinetics of thermotolerance in  $L_1A_2$  cells in vitro. *Cancer Res* 42 : 4190—4196, 1982
- 39) Nielsen OS, Overgaard J, Kamura T: Influence of thermotolerance on the interaction between hyperthermia and radiation in a solid tumor in vivo. *Br J Radiol* 56 : 267—273, 1983
- 40) Dewey WC: Interaction of heat with radiation and chemotherapy. *Cancer Res (Suppl)* 44 : 4714—4720, 1984
- 41) 馬嶋秀行, 坂本澄彦, 岡田重文: 動物実験腫瘍における温熱療法研究, *最新医学*, 40 : 2490—2499, 1985
- 42) 上原 智, 三好真琴, 秦 一雄: 骨盤内再発腫瘍のハイパーサーミア, *最新医学*, 40 : 2579—2582, 1985
-