



Title	食道癌に対するマイクロ波温熱療法の臨床経験
Author(s)	柳平, 博文; 木暮, 喬; 小田, 瑞彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(6), p. 829-837
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18284
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

食道癌に対するマイクロ波温熱療法の臨床経験

東京大学医学部附属病院分院放射線科

柳平 博文 木暮 喬* 小田 瑞彦
平川 賢 小山 和行 西川 潤一

（昭和62年3月17日受付特別掲載）

（昭和62年4月18日最終原稿受付）

Clinical Experience with Microwave Hyperthermia for the Esophageal Cancer

Hirofumi Yanagidaira, Takashi Kogure*, Mizuhiko Oda, Ken Hirakawa,
Kazuyuki Oyama and Jun-ichi Nishikawa

Department of Radiology, Tokyo University Branch Hospital

*Department of Radiology, Toho University School of Medicine

Research Code No. : 605.5

Key Words : Hyperthermia, Esophageal cancer, Combined radiotherapy

Eighteen patients with advanced esophageal cancer were treated with the 2450 MHz microwave hyperthermia in combination with irradiation and RALS (remote after loading system). The results show that CR (100% regression) was obtained in 8 cases, PR (50—100% regression) in 8 cases, and NC (less than 50% regression) in 2 cases, and that the microwave hyperthermia was effective as adjuvant therapy of the esophageal cancer.

We used the endoscope so as to set the applicator at the esophageal lesion exactly. The applicator was unified with a balloon tube so that the applicator can be fixed firmly in the esophagus by blowing up the balloon with water. For the purpose of enlarging the heating area, plural applicators should be connected in a series and/or arranged in a line around the balloon tube using the power divider.

I. 緒 言

現在2450MHz マイクロ波による局所温熱療法は表在性腫瘍や婦人科領域で盛んに行なわれているが¹⁾²⁾、消化器癌に対しては密着固定が困難である等の理由によりあまり試みられていない。我々は昭和59年4月より消化器癌、特に食道癌例でニードル型アプリケーションタを使用してのマイクロ波温熱療法を外照射およびRALSTRON 腔内照射と併用して行ない³⁾、その治療効果および実施上

の問題点等につき検討を重ねてきたのでここに報告する。

II. 対 象

対象は進行食道癌18例で、男性15例、女性3例、年齢は55歳から90歳までの平均63歳、いずれも高齢者あるいは手術不能例を主体としている。このうち7例は外照射終了後の局所再発あるいはcontrol 不能例である。腫瘍の外膜浸潤はいずれもA2もしくはA3で、1例のa3を含む。なお、外膜浸潤に関する深達度診断にあたっては食道X線像のみならず、内視鏡所見やCT所見などを総

* 東邦大学医学部放射線医学教室

合して判定した^{4)~7)}。例えば、症例3と症例12はX線分類上、全体像としてはいわゆる表層拡大型であるが、一部潰瘍形成狭窄を伴い粘膜下層以下の浸潤の可能性が否定できずA2とされ⁶⁾、また症例11は腫瘤型主体であるがaxial deviationが認められA2~A3とされた⁷⁾。病理診断はいずれも扁平上皮癌であり、2例の低分化型を除き、他はすべて中分化型である。

III. 方 法

(1) 温熱療法

マイクロ波温熱療法に用いた装置は、アロカ製HMS-010, 020, マグネトロンは発信周波数2450 MHz, 出力0~50Wである。使用したニードル型 applicatorは症例1~10に対して4mmφのタイプを単独で (Fig. 1a), 症例11~18に対しては、2mmφのタイプをバルーンと一体化させて用いた (Fig. 1b)。加温範囲は、いずれも長軸方向に約4cmである。

具体的には以下の手順に従って施行した。

① 内視鏡により腫瘍の部位を確認する。② applicatorを挿入し、加温部が腫瘍と接したことを内視鏡で確認する。③ 食道腔内の空気を抜き、バルーンを拡張させて密着固定をより強固なものとする。

なお、特に2mmφのタイプのapplicator 1本をバルーンに一体化させて用いた症例11~18においては、全周性の均一加温は当然困難となるため、内視鏡的に癌の周在性を確認した上で、アプリ

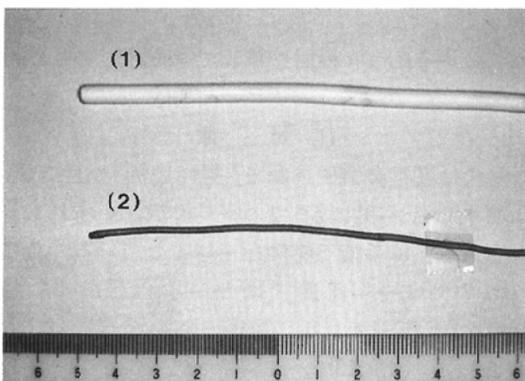
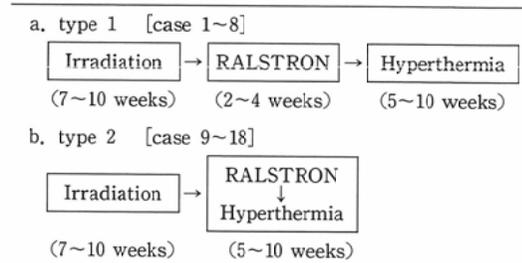
ケータをその部に正確に密着させた。そのためにも内視鏡による確認操作は非常に重要な要素となる。

加温温度は、腫瘍表面で43~44℃ (温度センサによりモニターする)、加温時間は1回45分、週1回で症例に応じて異なるが、およそ5回ないし10回を目標とした。

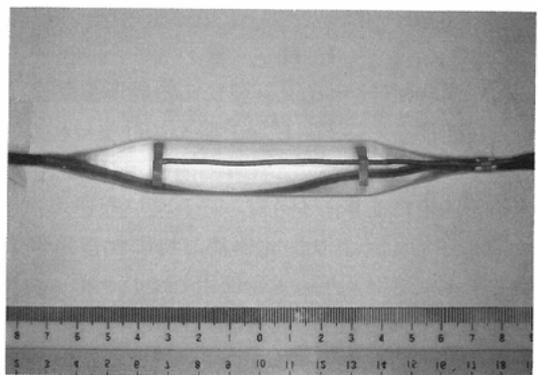
(2) 併用方法

症例2, 6, 8, 9, 13の5例は外照射終了後3カ月以上経て再発したために、RALSTRON腔内照射及び温熱療法を再発病変に対し施行した。その他の症例はいずれも外照射終了後に継続して、原病変に対し後二者併用療法を施行した。なお、症例1, 5, 15の3例は初回外照射60~70Gy施行後、2~3カ月経て再発し、30Gy前後の外照射が追加され、そのまま継続して後二者併用療法を施行した。RALSTRON腔内照射と温熱療法二者の併用方法については、症例1~8はそれぞれ独立

Table 1 Combination with irradiation and RALSTRON



a. (1) 4mmφ type applicator. (2) 2mmφ type applicator.



b. 2mmφ type applicator with balloon.

Fig. 1 Applicators of the microwave hyperthermia

Table 2 Summary of the cases with tumor response

case	age	locali- zation	tumor length [cm]	type of X-P	A factor	Irradiation [Gy] (Fraction/Day)	RALSTRON [Gy] (#5)	Hypothermia [times]	Response	CR-duration [month]	Survival [month]	Complication or cause of death
1	55M	Ce	4.5	spiral	A3	90.0(50/134)(#3)	18	3	CR	4	4	brain meta.
2	72M	Ei~Ea	4.0	serrated (#1)	A2	60.0(30/72)	30	4	CR	1	1	lung meta.
3	55M	Im	2.7	superficial(with partial ulceration)	A2	68.9(37/58)	24	6	CR	3	11	pneumonia
4	61M	Iu~Im	14.5	spiral	A3	72.0(39/52)	24	7	PR		9	lung meta., cachexia
5	59M	Ce	5.5	spiral (#2)	A3	102.5(53/158)(#3)	30	7	PR		3	bleeding
6	75M	Iu	2.8	serrated (#1)	A2	70.0(35/73)	18	5	PR		9	bone meta., bleeding
7	65M	Iu	5.0	spiral	A3	66.1(35/53)	18	6	NC		7	tracheal invasion
8	90F	Im	3.5	serrated (#1)	A2~A3	66.6(36/51)	12	3(#4)	NC		1	bleeding
9	78F	Im	2.5	funnelled (#1)	A3	60.0(30/44)	30	5	CR	(28)	(28)	(living)
10	80M	Iu	11.5	spiral	A2~A3	66.2(35/50)	12	4	CR	12	12	infirmity
11	55M	Iu	4.0	tumoros(with axial deviation)	A2~A3	70.6(38/54)	12	9	CR	3	6	bleeding
12	71M	Im	4.0	superficial(with partial ulceration)	A2	64.4(34/56)	12	5	CR	(13)	(13)	(living)
13	73M	Ei	1.5	tumoros (#1)	A2	60.0(30/65)	18	8	CR	8	8	bone meta., cervical lymphnodes meta.
14	69M	Im	8.0	serrated	a3	72.3(39/70)	18	2(#4)	PR		3	cachexia
15	57M	Im	6.0	spiral	A3	100.0(54/166)(#3)	6	4(#4)	PR		4	lung meta.
16	60M	Iu	5.0	serrated	A3	71.7(39/63)	24	10	PR		6	lung meta.
17	56F	Iu	5.0	serrated	A3	68.0(35/54)	24	4(#4)	PR		4	bleeding
18	69M	Iu	5.0	serrated (#2)	A2~A3	68.3(37/51)	12	2(#4)	PR		4	pneumonia

Combination with irradiation and RALSTRON : type 1(case 1~8), type 2(case 9~18)

Applicator type of hyperthermia : 4mmφ type(case 1~10), 2mmφ type with balloon(case 11~18)

#1 local recurrence after irradiation, #2 uncontrollable tumor by irradiation

#3 external irradiation was performed twice due to recurrence of carcinoma

#4 uncompleted therapy, #5 reference point : 10mm under mucosa

Table 3 Tumor response according to A factor, type of X-P and tumor length

		CR	PR	NC	Total
A factor	A2	4	1		5
	A2~A3	2	1	1	4
	A3	2	5	1	8
	a3		1		1
type of X-P	surface, tumorous	4			4
	ulcer type (serrated, spiral and funnelled)	4	8	2	14
tumor length	≤4cm	6	1	1	8
	4cm<	2	7	1	10
Total		8	8	2	18

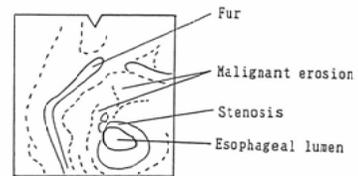
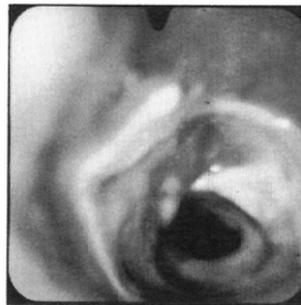
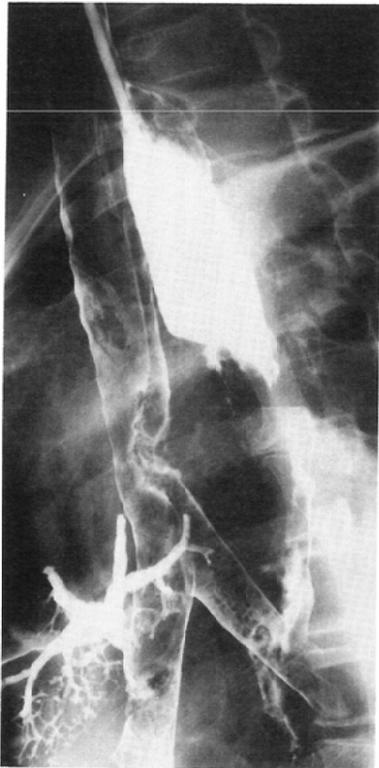
させて行なう分離併用 (Table. 1a, type 1), 症例 9~18 は RALSTRON 腔内照射実施後直ちに温熱療法を行なう同日併用 (Table. 1b, type 2) を施行した。対象症例を、外照射終了後の局所再発あるいは局所の control が不能であった例で追加治療を必要とした例を主としたために、外照射と温熱療法の同日併用は行っていない。

RALSTRON 腔内照射および温熱療法はいずれも週 1 回である。なお、症例 9~18 の同日併用群で、RALSTRON 腔内照射予定回数終了後は、温熱療法単独となる。

RALSTRON 腔内照射に使用した tube の外径 (直径) は 5mm, 照射線量の reference point は粘膜下 10mm である。

IV. 結果

治療効果の判定は、固形がん放射線治療直接効果判定基準⁸⁾ に準じて、CR (Complete Response): 腫瘍消失 (4 週間以上持続), PR (Partial Response): 腫瘍縮小率 50% 以上, NC (No Change): 腫瘍縮小率 50% 未満とした。治療効果の判定を総合すると、全 18 例中 CR 8 例, PR 8 例, NC 2 例である (Table 2)。局所再発あるいは control 不能例については、7 例中 CR 3 例, PR 3 例, NC 1 例である。なお症例 8, 14, 15, 17, 18 は不完全治療例で、合併症の悪化、遠隔地在住のための通院困難等、主病変以外の要因によ



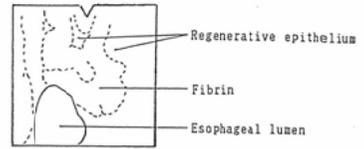
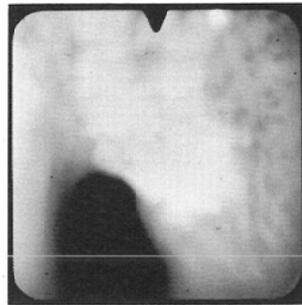
b. Endoscopic picture

a. Barium esophagogram, showing invasion to the trachea by accidental miswallowing.

Fig. 2 Case 4, before treatment



a. Barium esophagogram

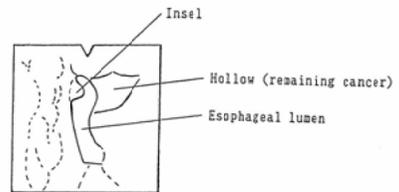
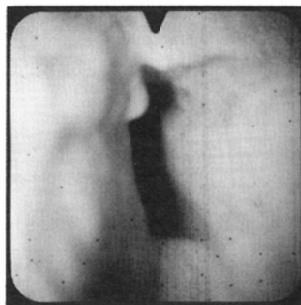


b. Endoscopic picture

Fig. 3 Case 4, after treatment with partial response (PR).



a. Barium esophagogram



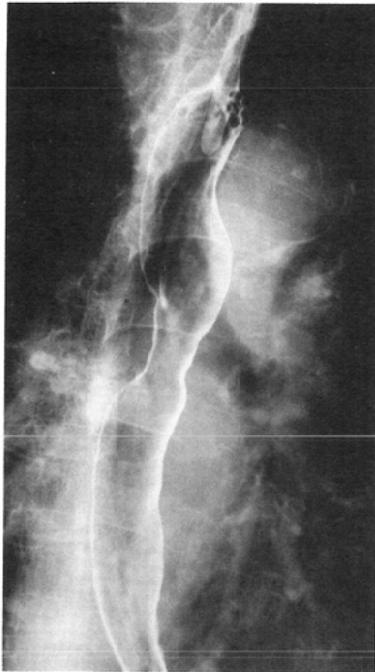
b. Endoscopic picture

Fig. 4 Case 9, 3 month after irradiation, showing local recurrence.

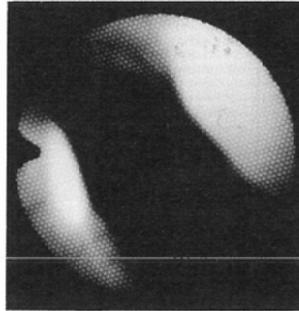
る治療中止例である。これら治療中止例を除くと、13例中CR 8例, PR 4例, NC 1例である。

外照射およびRALSTRON腔内照射との併用

方法の違いでは、分離併用 (type 1) の場合、8例中CR 3例, PR 3例, NC 2例である。同日併用 (type 2) の場合は、10例中CR 5例, PR 5例



a. Barium esophagogram



b. Endoscopic picture

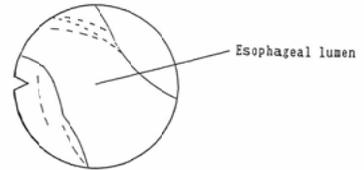


Fig. 5 Case 9, after RALSTRON and microwave hyperthermia with complete response (CR).

である。

次に、腫瘍 type 別(外膜浸潤, X線分類, 大きさ)による治療効果について Table. 3 にまとめた。外膜浸潤では A3 になると CR を得にくく, X線分類では表層拡大型, 腫瘤型はすべて CR であるが, 潰瘍型では CR を得にくい。大きさについては 4cm を超えると CR を得にくいという結果が得られた。

V. 症 例

マイクロ波温熱療法を加えることにより, 著明な効果が得られた症例のレントゲン写真および内視鏡写真を示す。

症例 4. 61歳男性。Iu から Im に約 14.5cm に及ぶ大きな病変 (Fig. 2) で, 偶然誤飲したことにより気管への浸潤像が描出されている。外照射 72 Gy, RALSTRON 腔内照射を 4 回 (24Gy), 温熱療法 7 回をそれぞれ分離して行ない, PR を得られた (Fig. 3)。

症例 9. 78歳女性。外照射 60Gy 終了後, Im に全周性 2.5cm に及ぶ狭窄が残り, 局所 control 不能で追加治療を必要とした症例である。内視鏡所

見では, 癌性びらんを伴う内腔への突出隆起の存在が確認されている (Fig. 4)。外照射 60Gy の後, RALSTRON 腔内照射を 5 回 (30Gy), 温熱療法 5 回を同日併用し, CR を得られた。癌性びらんを伴う突出隆起は完全に消失し, 内腔は拡張している (Fig. 5)。

VI. 考 察

温熱療法については, 単独療法より放射線との併用療法の場合により大きな効果が期待されている。細胞レベルで見た場合, 温熱療法は細胞周期上放射線抵抗性を示す S 期に高感受性があること, 温熱による微細血管傷害性等の基礎的研究も積み重ねられてきた^{19)~12)}。また, マイクロ波温熱療法では, 腔内用アプリケーションの開発, 改良が進められ, 管腔臓器に対する応用も始まっている²¹⁾³⁾。我々の施設でも食道癌に対する温熱療法の導入を検討し, 実施にあたっては放射線との併用療法を採用することにした。しかし, マイクロ波温熱療法では, アプリケーションの加温範囲が狭いという機械的な制約, また加温の深さが約 10mm 前後で浅いという物理的な制約等があり, 大きな

腫瘍に対しては実施できないという問題があった。これらの理由により、食道癌に対するRALSTRON 腔内照射とマイクロ波温熱療法を、再発癌あるいは局所 control 不能例に対する adjuvant therapy として位置付け、外照射により腫瘍の範囲が限局された段階で実施することを基本とした。

全体として対象症例がまちまちで、中には腫瘍の大きさ10cm以上の、治療の対象としてはPearson¹⁴⁾の言う根治治療不能例も含まれている。短期間であることと症例が少ないことから、生存率で比較することはできないが、全18例中16例(88.9%)に何らかの効果が得られた。特に局所再発あるいは局所 control 不能例については7例中CRおよびPRは6例と良好な成績であり、adjuvant therapy としてマイクロ波温熱療法は価値があると考ええる。

RALSTRON 腔内照射と温熱療法の併用方法について、症例1～8は分離併用(type 1)、症例9～18は同日併用(type 2)を採用した。併用方法の違いによる治療効果の差については症例数が少なく、有意差を評価することは困難であるが、分離併用(type 1)では8例中CR 3例、PR 3例、NC 2例であるのに対し、同日併用(type 2)では10例中CR 5例、PR 5例で、同日併用の方が若干効果が高いようである。照射直後に温熱療法を実施する方法が最も高い効果が得られるとの報告¹²⁾もあり、同日併用の方が好ましいと思われる。スケジュール的に可能であれば、外照射実施中から温熱療法を併用すれば、さらに高い治療効果が期待できると考える。

個々の腫瘍の type 別の治療効果の評価では、まず外膜浸潤がA3以上は9例中CR 2例に対し、A3未満は9例中CR 6例で、A3以上ではCRが得られにくい。また、X線病型分類では、表層拡大型および腫瘤型は全4例ともCRを得られたが、いわゆる潰瘍型¹⁵⁾では14例中CR 4例、PR 8例、NC 2例であり、CRが得られにくい。放射線療法単独の場合でも治療効果上外膜浸潤や病型分類は重要な factor であるが¹⁵⁾¹⁶⁾、特にマイクロ波温熱療法ではマイクロ波の物理的特性の問題から

その到達深度が浅いこともあって、やはり重要な factor である。

さらに、アプリータの長軸方向の加温範囲が約4cmという制約は、腫瘍の大きさ4cm以下では8例中CR 6例に対し、4cmを越える腫瘍では10例中CR 2例にすぎないという結果にもある程度影響していると考えられる。

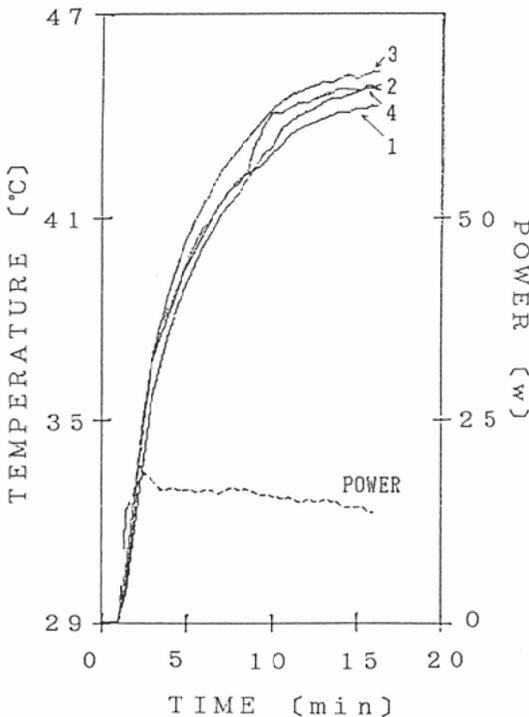
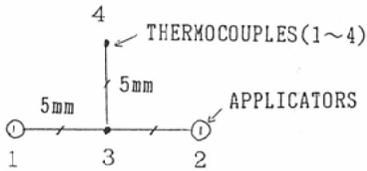
温熱療法治療回数については一応10回程度を目標とした。種々の理由により治療不完全に終わった症例5例ではCRは1例も得られず、ある程度回数を重ねることは必要であると考えられる。しかし、5回前後の治療回数でCRを得られた症例もあり、温熱療法治療回数については、まだ検討の余地がある。個々の症例に応じて治療回数は増減されるべきであろう。

温熱療法を併用することにより、外照射およびRALSTRON 腔内照射の線量を軽減させて同程度の治療効果が得られるとすれば、食道癌の非侵襲的治療法としてマイクロ波温熱療法はadjuvant therapy としてではなく、main therapy の一環として位置付けられることになる。しかし、まだ我々の得た治療経験のみでは症例数が少なく、具体的な線量軽減について言及することは困難である。

最後に食道癌に対しマイクロ波温熱療法を実施する場合の技術上の問題点について検討する。まず第一にアプリータが正確に病変部に位置していなければならない。これは内視鏡を用いて病変部とアプリータの位置を確認することで解決される。食道癌に対する内視鏡を介しての温熱療法は杉町ら¹⁷⁾によっても紹介されており、正確な位置確認のためには必須要件である。

第二に、アプリータを病変部に完全に密着固定しなければ十分な加温効果が得られない。4mmφのアプリータを単独で用いた症例1～10では、内視鏡抜去前に食道腔内の空気を十分に抜いて食道を収縮させて密着固定させるよう努力したが、なかなか困難を伴った。そこで症例11～18では、2mmφのアプリータとバルーンを一体化して病変部に挿入後、バルーンを湯で膨らませて十分な密着固定を得た(Fig. 1b)。なお、バルーン

Table 4 Time-temperature relation and thermal distribution when 2 applicators (2mm ϕ) were arranged in a line at 1.0cm intervals.



を利用した食道癌治療法としては、杉町¹⁷⁾や内山¹⁸⁾らの報告が見られる。前者の施行した食道癌温熱療法でのいわゆるバルーンは Radio Frequency 用 endotract antenna の過熱防止のための灌流装置として用いられており、また後者では、食道癌に対し Bleomycin 加温水灌流法を施行する上での閉鎖腔を作るために用いられているものである。我々のバルーン使用目的はこれらとは異なり、マイクロ波アプリータを病変部に充分密着固定することが主目的である。

第三の問題点は、バルーンと一体化した場合、アプリータ 1 本では加温面積が極めて狭くなっ

てしまうことである。対策として、出力分配器を用いて複数のアプリータをバルーンの周囲に直列あるいは並列に配置することで全周性および長軸方向に対しても加温面積を拡大することが可能である。ファントム実験データとして、2mm ϕ アプリータ 2 本を 1cm 間隔で並列に並べ、温度分布を調べた結果を Table 4 に示す。温度センサを各アプリータ上、及び中点と、中線上で中点から 5mm の位置の 4 点に設置した。この実験では 2 本のアプリータの出力特性が同一ではなく、約 0.8°C の差が見られたが、有効加温範囲の分布としては、中点で最高温 45.0°C、中線上 5mm の位置でも 44.5°C が得られ、加温面積拡大は可能であることが示されている。なお、各アプリータの出力特性をいかに同一化するかといった問題が提起された形であるが、その他アプリータの間隔の問題など詳細についてはここでは省くことにする。複数のアプリータを用いてのマイクロ波温熱療法の治療効果については、さらに症例数を重ねた上で検討したいと考えている。

VII. 結 語

1) 食道癌 18 例に対し、外照射および RALSTRON 腔内照射との併用でマイクロ波温熱療法を実施し、CR 8 例、PR 8 例、NC 2 例の結果が得られた。

2) 局所再発あるいは control 不能例についても、7 例中 CR 3 例、PR 3 例、NC 1 例であり、adjuvant therapy として価値があると考えられる。

3) 温熱療法治療回数については、まだ検討の余地がある。

4) 温熱療法を併用する場合の外照射および RALSTRON 腔内照射の線量については、まだ検討の余地がある。

5) 食道癌に対するマイクロ波温熱療法実施上の問題点およびその対策

① アプリータが正確に病変部に位置していなければならない。

対策：内視鏡で確認する。

② アプリータを病変部に完全に密着固定しなければならない。

対策：細いアプリータとバルーンを一体化し

て病変部に挿入後、バルーンを湯で膨らませる。

③ アプリケータ1本では加温面積が極めて狭い。

対策：出力分配器を用いて複数のアプリケータをバルーンの周囲に直列 and/or 並列に配置することで、全周性にもまた長軸方向にも加温面積を拡大できることを実験的に確認した。

なお、本論文の要旨は第45回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) 平岡真寛, 李 成吉, 小野公二, 他：難治癌に対する加温併用放射線治療の研究。第一編。表在性腫瘍に対するマイクロ波加温併用放射線療法臨床経験, 日本医放会誌, 41: 975-984, 1981
- 2) 柄川 順, 石岡邦明, 川田祥裕, 他：マイクロ波による Hyperthermia—腔内用アプリケータの検討一, 癌の臨床, 27: 247-253, 1981
- 3) 木暮 喬, 柳平博文, 柴山英一, 他：食道癌に対する Hyperthermia 2450MHz の使用経験, 日本医放会誌, 45: 689-690, 1985
- 4) 植松貞夫：食道癌の深達度の診断, 臨放, 27: 1037-1047, 1982
- 5) 牛尾啓二, 吉田 裕：食道癌のCT診断—型分類の提唱ならびに進行度診断一, 日本医放会誌, 44: 800-822, 1984
- 6) 木暮 喬, 林 三進, 赤池 陽, 他：食道 X 線診断並びに表層拡大型食道癌の診断と予後, 外科診療, 20: 1179-1187, 1978
- 7) Akiyama H, Kogure T, Itai Y: The esophageal axis and its relationship to the resectability of carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 176: 30-36, 1972
- 8) 日本医学放射線学会放射線腫瘍学委員会：固形がん放射線治療直接効果判定基準, *Jastro News*, No. 4: 2-12, 1987
- 9) 柄川 順：癌治療におけるハイパーサーミアの現状と問題点, 癌の臨床, 27: 603-613, 1981
- 10) Eddy HA: Alterations in tumor microvasculature during hyperthermia. *Radiology* 137: 515-521, 1980
- 11) Bicher HI, Hetzel FW, Sandhu TS, et al: Effects of hyperthermia on normal and tumor microenvironment. *Radiology* 137: 523-530, 1980
- 12) 宮越順二, 日置辰一郎, 古川雅代, 他：Hyperthermia の基礎—とくに in vitro から in vivo への接点一, 癌の臨床, 27: 1424-1432, 1981
- 13) Sugimachi K, Inokuchi K, Kai H, et al: Endotract antenna for application of hyperthermia to malignant lesions. *Gann* 74: 622-624, 1983
- 14) Pearson JG: The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 39: 882-890, 1977
- 15) 木暮 喬, 赤池 陽, 平川 賢, 他：食道癌の放射線治療成績, 日本医放会誌, 42: 1088-1099, 1983
- 16) 古賀健治, 楠原敏幸, 西川 清, 他：食道癌の X 線病型分類と放射線治療の効果, 臨放, 29: 881-886, 1984
- 17) Sugimachi K, Inokuchi K, Kai H, et al: Preoperative hyperthermo-chemo-radiotherapy effective for carcinoma of esophagus. *J Surg Oncol* 27: 199-204, 1984
- 18) Uchiyama T: Studies on hyperthermic chemotherapy for cancer of the esophagus—especially the intraluminal administration with perfusion of BLM containing warmed saline solution. *Arch Jpn Chir* 53: 703-720, 1984