

Title	ヒト表在性腫瘍における超音波併用放射線療法
Author(s)	小林, 英敏; 佐久間, 貞行
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(2), p. 149-154
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18468
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ヒト表在性腫瘍における超音波併用放射線療法

岐阜県立多治見病院放射線科

* 名古屋大学医学部放射線医学教室

小林英敏 佐久間貞行*

（平成2年1月19日受付）

（平成2年6月12日最終原稿受付）

Treatment of Human Superficial Tumors by Ionizing Radiation Combined with Ultrasound

Hidetoshi Kobayashi and Sadayuki Sakuma*

Division of Radiology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

*Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine

Research Code No. : 601

Key Words : Ionizing radiation, Ultrasound,
Combined modality, Radiosensitization

Short-term treatment (3 minutes) with low intensity (1.8 w/cm²) ultrasound was applied to human tumors in combined treatment with ionizing radiation. Tumor regression was observed with the dose below TDF (time dose fractionation) 40, and 50% reduction in tumor masses was observed at doses with TDF 45 to 62, and the mean dose was TDF 52. Complete remission of tumor masses was recognized with doses of TDF 62 to 113 in 9 of 10 treated lesions.

Five cases, with multiple lesions, were treated with controlled ionizing radiation without ultrasound. Fifty percent reduction in tumor masses was observed with doses of TDF 74 to 113, and the mean dose was TDF 86. Complete remission of tumor mass was not observed. Radioenhancement ratio by ultrasound was 1.6 for 50% tumor reduction. Skin temperature was elevated to about 3°C as measured by thermography, but intradermal temperature was not apparently elevated. Ultrasound potentiates the effects of localized radiotherapy not due to hyperthermia but to the other factors.

緒言

超音波が放射線効果を増感することは、多くの実験で確かめられており^{1)~4)}、臨床にも用いられている^{5)~8)}。超音波の生物作用については、1) 熱的作用、2) キャビテーション作用、3) 非熱的非キャビテーション的作用の3作用に大別できる⁹⁾。しかし、その多くは超音波の温熱効果を期待したもので、超音波の照射時間が長い^{5)~8)}。一方超音波の非熱的作用の放射線増感効果についての報告もあり^{1)~4)}、非熱的作用は、放射線照射後に超音波を照射したときにDNA損傷の修復を阻害する

可能性がすでに示唆され¹⁰⁾、非熱的非キャビテーション的作用は、超音波強度に依存するがしきい値はなくこの作用が温熱による細胞致死効果を増強する¹¹⁾ことは知られている。この論文では、低出力で短時間の超音波照射を放射線治療に併用して、臨床上的治療効果の向上を認めたことを報告し、併せて超音波の非熱の効果について考察する。

方法ならびに対象

超音波装置は、OG技研社製のMODEL ES-1を用いた。超音波の出力は藤田らの報告¹⁾に準じたヨウ素デンブン系(Fig. 1)および直径10mmの鋼

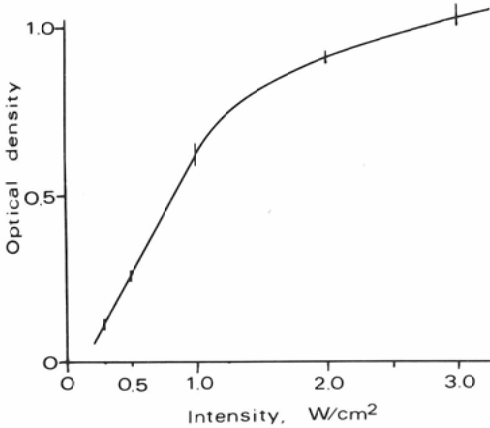


Fig. 1 Change of optimal density of chemical dosimeters (KI-Starch System) exposed to ultrasound at various intensities for 1 minute

球を1mのナイロン糸で2本吊りとし、水中でつりあったときの偏位をスケールで測定し、1W/cm²あたり13mmの偏位があるものとした鋼球法^{12)~14)}により測定した。この論文での表示は鋼球法による測定値を用いた。超音波照射は1MHzで1.8W/cm²の連続波で3分間とし、放射線照射前に毎回行った。発振子はゼリーを塗っただけでスプレーおよび冷却等を使用しなかった。超音波照射による温度変化の計測は、皮膚表面温度はサーモグラフィ（Japan Avio Company TVS-4300）を、皮内温度は皮下に刺入したサーミスター

（Baily社製テフロンコーティング細線熱電対銅-コンスタンタン）を用いた。

放射線治療は200kVp エックス線、⁶⁰CO ガンマ線、および10MeV 電子線のいずれかを腫瘍の広がり、深達度および部位により用いた。線量は1回3 Gy (peak dose)、週3回照射とした。

対象は8症例、10部位すべて乳癌症例であった（Table 1）。腫瘍径が6から10mmの小丘疹様の皮膚転移を治療の対象とした。腫瘍は少なくとも週1回直径を肉眼的にスケールを用いて計測し、治療開始日の腫瘍径を基準の1とした相対的腫瘍径を記録し、深さは不明であるので、腫瘍の2方向の相対的腫瘍径の積をRelative Tumor Volumeとした。8症例の内5症例については複数の病巣部位を有していたので、超音波を併用して治療する部位と放射線単独治療部位とを設定し、治療効果を比較した。正常組織にたいする効果として皮膚の紅斑の初発期時期を観察した。

結 果

超音波照射時熱感様の疼痛を訴える症例もあったが、サーモグラフィでの皮膚温は摂氏3度以内の上昇にとどまり、2分後には照射前に戻っていた。サーミスターによる測定は超音波照射中、皮内温の上昇はみられなかった。腫瘍内温度は、これの測定による皮膚転移の頻度の増多を回避するため、およびこの条件下での超音波照射では、

Table 1 Effects of the control radiotherapy and the combined radiotherapy with US on regression of intradermal metastasis

Primary Tumor	Radiotherapy	Control		Combined		Total (TDF)
		PR*	CR**	PR	CR	
1. Breast	200kVp X-Ray	—	—	51	68	85
2. Breast	10MeV Electron	113	—	51	113	113
3. Breast	10MeV Electron	74	—	45	74	113
4. Breast	⁶⁰ Co Gamma-Ray	74	—	62	74	113
5. Breast	10MeV Electron	85	—	45	62	85
6. Breast	10MeV Electron	—	—	—	—	85
	⁶⁰ Co Gamma-Ray	—	—	62	96	96
7. Breast	10MeV Electron	—	—	57	96	96
	10MeV Electron	—	—	45	79	85
8. Breast	10MeV Electron	—	—	51	74	79
Average		86	—	52	82	

PR*: 50% regression dose, CR**: Complete regression dose

実効温度上昇はおこらないと考えられるため、測定していない。

超音波を併用した8症例10部位のうちで9部位で Relative Tumor Volume が治療開始前の50% (PR) となったときの線量は TDF (Time Dose Fractionation ; Orton)45から63であり、平均で TDF52であった。その9部位においては腫瘍の完全消失を認めた。完全に消失 (CR) したときの線量は TDF45から113で、平均 TDF82であった。放射線治療単独の5症例5部位においては、PR となったのは4部位でそのときの線量は TDF74から113であり、平均は TDF86であった。CR となった部位は認めなかった (Table 1)。50%腫瘍縮小を指標としたときの超音波による増感率は、平均で約1.6 (86/52) であった。

治療開始時から治療終了までに観察された Relative Tumor Volume の変化と線量 (TDF) との関係を図 2 にしめす (Fig. 2)。(●) は超音波併用部位、(▲) は放射線単独部位である。縦軸は治療開始時の腫瘍の直径を1としたときの腫瘍の相対的な大きさで、横軸はそのときまでの積算線量 (TDF) である。超音波併用部位では、TDF40以下で腫瘍の縮小が認められはじめてお

り、反応が早期にみられることがわかる。ただし、腫瘍径は急に減少することが多く、PR, CR および治療終了時以外の途中経過については詳細には追跡し得なかった。また超音波併用群、放射線治療単独群の各々1例 (Case 1, 6) は、腫瘍の縮小が全くみられなかったため Relative Tumor Volume は1のままであった。

皮膚反応については、紅斑の初発時期を検討した。超音波併用部位では TDF16から33ではじめてこれを認め、平均で TDF28であった。放射線単独部位では TDF33から49ではじめてこれを認め、平均では TDF38であった。正常皮膚の障害も早期に出現し、紅斑の初発を指標したときの増感率は平均で1.4 (38/28) であった。

8例中1例 (Case 7) は TDF52のときに皮膚の湿性びらんのため超音波併用を中止したが、後遺症として難治性潰瘍を形成したりあるいは線維性瘢痕をきたした症例はなかった。

考案

放射線治療成績向上をはかるために増感剤¹⁵⁾¹⁶⁾、温熱¹⁷⁾¹⁸⁾、不均等照射法¹⁹⁾がもちいられているが、超音波もまた放射線の効果を増強すると示唆されている。しかしその機序は超音波の熱的作用であるとの研究も多く^{20)~22)}、超音波の非熱的作用についての報告は少ない。実験腫瘍系を用いて Clarke²¹⁾、Witcofski²²⁾らは熱的作用以外の超音波作用と放射線の相互作用を否定している。しかし Todd¹⁰⁾らのように超音波の非熱的作用の放射線増感を示唆した研究も有り確定しているとはいえない。著者らは既に超音波の生体への非熱的作用に関して報告した^{1)~4)}。超音波が熱的作用による以外の様式で、放射線を増感する機序については、いまだ不明な点が多いが、キャビテーションが寄与していることが指摘されている^{1)~4)9)}。培養細胞を用いた実験では、Woeber が放射線と超音波を作用することにより、染色体の mechanical aberration がおき、超音波は温熱だけでなく機械的な作用をも有すると示唆している²³⁾。Repacholi は、粘性のある培地を用いて、キャビテーションを生じ難くした実験条件では超音波は放射線の増感作用を持っていないことを示唆している²⁴⁾。こ

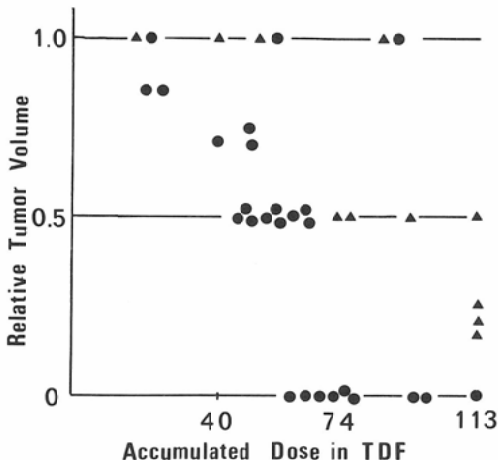


Fig. 2 The Relationship between the Tumor Regression Rate and the Dose.

(●) Treated with Ultrasound and Ionizing Radiation. (▲) Treated with controlled Radiation alone.

の2つの研究からみてキャビテーションが放射線の効果を増感する一因であることが示唆される。キャビテーションによる化学的效果は0.5から1.0 W/cm²の出力で化学的效果が変化すると報告があり¹⁾、フリーラジカルや細胞致死をおこさない活性の低い気泡の存在も示唆されている²⁵⁾。著者らの検討では、Fig. 1に示したごとく0.5W/cm²以下のエネルギーで、超音波のキャビテーションによる反応と考えられるヨウ素デンプン反応を観察した(Fig. 1)。従来の報告よりも低いエネルギーであっても放射線効果を増感し得るキャビテーションがおきている可能性が示唆されているといえよう。一般に、生体内でのキャビテーション発生には、16W/cm²や75±8W/cm²といった高い超音波強度が必要であると示唆されており²⁰⁾²⁶⁾²⁷⁾、生物的に活性のあるキャビテーション発生にはしきい値があるとの報告もされている⁹⁾²⁸⁾。しかし石垣らは移植腫瘍を用いて温度上昇摂氏0.15度しかみられなかったときにおいても超音波の放射線増感効果を認め⁴⁾、近藤らは培養細胞とBUdRとを用いて超音波は温度上昇があまり観られない条件においても細胞内DNAに影響すると²⁹⁾と結論している。N₂Oガス条件下での培養細胞を用いた研究で、活性の低い気泡が発生すると推察した上で²⁵⁾、非熱的非キャビテーション的作用は温熱の細胞致死効果を増強すると近藤らは報告している⁹⁾。この非熱的非キャビテーション的作用がキャビテーションにより生じた局所の高温²⁹⁾と相互作用している可能性が考えられる。

著者らは超音波の非熱的作用も放射線との相互作用があるのではないかと考えた。そこでWoerberらの研究²³⁾より低い3W/cm²以下のエネルギーの超音波を放射線治療に併用し放射線効果にあたる影響を検討した。臨床での温熱治療と比較して、1.8W/cm²超音波を3分間という、短い期間併用することによって、50%腫瘍縮小を指標としたとき平均約1.6の増感効果を認めた。超音波の放射線増感効果は、腫瘍細胞をもちいた研究では、実験条件により差はあるが、熱的作用以外の超音波の作用を否定したWitcofskiは、mouse sarcoma S180

ではTCD₅₀(腫瘍50%治癒率)で40%の線量低下(増感率で約1.7倍)を報告し²²⁾、また石垣らは超音波の非熱的作用を示唆したうえでWalker 256 sarcomaを用いて増感率2.0と報告している⁴⁾。今報の臨床結果は従来の研究結果と同一範囲内にある。超音波を放射線照射と併用して臨床で用い、サーモグラフィーで測定した皮膚温は3度の上昇は認めたものの、皮下に刺入したサーミスターで測定した温度の上昇は認められなかった。これだけでは今報の超音波による放射線増感効果に及ぼす超音波の熱的作用およびキャビテーションによりおこると既に報告されている局所高温²⁹⁾の影響は否定できないが、今報における超音波の非熱的作用による増感効果を期待して短時間の超音波を臨床に用いた報告はみつからない。

超音波の非熱的作用と放射線照射の照射時期については、放射線照射後に超音波を併用するほうが増強効果の程度が大きいと研究が多い²³⁾。近藤らはその理由として超音波の非熱的作用が電離放射線によるDNA損傷の修復を阻害するのではないかと考察している⁹⁾。しかし石垣らのように超音波と放射線を同時に併用したときに超音波の非熱的作用が最も有効であったとする研究もある。今報で著者らは、超音波を放射線照射の直前に併用した。主に放射線治療の都合により決めたスケジュールであったが、従来の研究からみると放射線照射後に超音波を併用することにより併用効果がさらに増強することも期待できる。

ハイパーサーミアの際の副作用は、疼痛、火傷、腫瘍の潰瘍化といわれているが⁹⁾、表面冷却を充分に行えば問題とはならないと報告されている³⁰⁾。超音波の熱的作用を期待して治療したときの副作用も同様であると考えられる⁸⁾⁹⁾。今報では著者らは超音波の熱的作用を期待しておらず、治療期間も3分間と短いため発振子にゼリーを塗っただけで冷却は行わず、スプレーをおくことも行わなかった。今報での副作用の超音波照射時の熱感様の疼痛は発振子を左右に動かすことにより直ちに消失するので治療の障害とはならない。この疼痛の原因はわからないが、動かすことにより消失すること、およびエネルギーを高くすること

により強く訴えることから、発振子による機械的
刺激によるのではないかと考えている。発振子の
材質の改良により疼痛が改善すれば動かす必要が
なくなり、より一層の増感効果が期待できる。今
報で使用した超音波装置の発振子直径は2cmで
あり、治療部位の総てを同時に照射することはで
きなかつた。この点にも装置の改良の必要性があ
ると考えられる。

超音波を放射線治療と併用することにより正常
組織の反応も又早期に現れ、皮膚紅斑の初発時期
での平均積算線量でみると、1.4（超音波併用
TDF28, 放射線単独 TDF38）の増感率であった。
腫瘍にたいする増感率は1.6と皮膚紅斑の初発を
指標としたときの増感率より高かつたが、症例が
少なく、他の副作用の検討はなされていなくて、
治療可能比の向上が見られるか否かはわからない。
しかし目で見える腫瘍の消失は、超音波を併
用することにより放射線治療単独に比較して早く
縮小し、かつより多く完全に消失する。これは今
回検討した姑息的治療症例には有利である。皮膚
温摂氏3度の上昇が疼痛の原因とは考え難いが、
正常皮膚の紅斑の早期出現はこの軽度の温度上昇
が関与している可能性は否定できない。今報での
副作用には腫瘍の壊死は認められず、晩発性の障
害で重篤なものはなかつた。

結 語

皮膚の腫瘍性転移に1.8W/cm²の連続超音波を
放射線治療の直前に3分間併用することにより以
下の結果を得た。

1) 腫瘍の縮小効果は放射線治療単独に比較し
て早期に現れた。50%腫瘍縮小に用する線量を指
標としてみると増感率は約1.6（超音波併用
TDF52, 放射線単独 TDF86）であった。

2) 併用により正常組織の反応も放射線単独治
療にくらべて早期に表れたが、副作用には重篤な
ものは認められなかつた。

3) 今報の超音波を併用した放射線治療は、簡便
なものであり、対象症例を選べば極めて有用な
ものであると考えられる。

4) 超音波は熱的作用のみではなく、他の作用様
式によっても放射線を増感すると考えられる。

文 献

- 1) 藤田勝三, 石垣武男, 佐久間貞行, 他: 超音波の放射線効果に及ぼす影響(第1報). ⁶⁰Co ガンマ線と1MHz超音波の化学的効果の比較, 日本医放会誌, 36: 737-743, 1976
- 2) 藤田勝三, 石垣武男, 佐久間貞行: 超音波の放射線効果に及ぼす影響(第2報). 培養細胞について, 日本医放会誌, 36: 744-747, 1976
- 3) 石垣武男, 藤田勝三, 佐久間貞行: 超音波の放射線効果に及ぼす影響(第3報). 正常組織: 家兎耳介及び腎臓, 日本医放会誌, 36: 748-752, 1976
- 4) 石垣武男, 牧野直樹, 水谷弘和, 他: 超音波の放射線効果に及ぼす影響(第4報). 移植腫瘍の増殖に対する効果の検討, 日本医放会誌, 38: 1137-1144, 1978
- 5) Kremkau FW: Cancer therapy with ultrasound: A historical review. J Clin Ultrasound 7: 287-300, 1979
- 6) Marmor JB, Hahn GM: Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors. Cancer 46: 1986-1991, 1980
- 7) Corry PM, Barlogie B, Tilchen EJ, et al: Ultrasound induced hyperthermia for the treatment of human superficial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1225-1229, 1982
- 8) Marmor JB, Pound D, Postic TB, et al: Treatment of superficial human neoplasms by local hyperthermia induced by ultrasound. Cancer 43: 188-197, 1979
- 9) 近藤 隆, 加納永一: 超音波による癌治療の可能性と問題点—その熱的および非熱的作用の意義—, 日本ハイパーサーミア誌, 6: 1-18, 1990
- 10) Todd P, Schroy CB: X-ray inactivation of cultured mammalian cells: enhancement by ultrasound. Radiology 113: 445-447, 1974
- 11) Kondo T, Kano E: Enhancement of hyperthermic cell killing by non-thermal effect of ultrasound. Int J Radiat Biol 51: 157-166, 1987
- 12) 井出正男: 超音波医学第2版(日本超音波医学会編), 67, 医学書院(東京), 1973
- 13) 前田一雄, 村尾文規, 吉賀 峻, 他: 超音波の培養細胞に及ぼす影響, 超音波医学, 4: 259-263, 1977
- 14) 近藤 隆, 吉井義一: 超音波の培養L細胞におよぼす致死効果の強度依存性に関する研究, 超音波医学, 8: 219-224, 1981
- 15) Kobayashi H, Sakuma S: The effects of ⁶⁰Co gamma-Rays and continuous low concentration of bleomycin on cultured mammalian cells. Nagoya J Med Sci 46: 27-33, 1984
- 16) 朝倉英男, 丸橋 晃, 間島寧興, 他: Misonidazole と ACNU (=ドラン) 併用による放射線治療—主

- として肺癌について一, 日本医放会誌, 43: 1295-1306, 1983
- 17) Perez CA, Nussbaum G, Emami B, et al: Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. *Cancer* 43: 188-197, 1979
 - 18) 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, 日本医放会誌, 48: 45-55, 1988
 - 19) 高井良尋, 山田章吾, 坂本澄彦, 他: 肺癌に対するシスプラチンと不均等分割照射法との併用療法—一次効果と障害について—, 日本医放会誌, 48: 615-622, 1988
 - 20) Graham SF, Pounds D: Transient cavitation in tissues during ultrasound induced hyperthermia. *Med Phys* 9: 1-3, 1982
 - 21) Clarke PR, Hill CR, Adams K: Synergism between ultrasound and X-rays in tumor therapy. *Brit J Radiol* 43: 97-99, 1970
 - 22) Witcofski RL, Kremkau FW: Ultrasonic enhancement of cancer radiotherapy. *Radiology* 127: 793-797, 1978
 - 23) Woeber K: The effects of ultrasound in the treatment of cancer, *Ultrasonic Energy: Biological Investigation and Medical Applications*, University of Illinois Press, Urban, 1965
 - 24) Repacholi MH, Woodcock JP, Newman DL, et al: Interaction of low intensity ultrasound and ionizing radiation with the tumour cell surface. *Phys Med Biol* 16: 221-227, 1971
 - 25) Kondo T, Kano E: Effect of free radicals induced by ultrasonic cavitation on cell killing. *Int J Radiat Biol* 54: 475-486, 1988
 - 26) Gross BR, Miller DL, Williams AR: A search for ultrasonic cavitation within the canine cardiovascular system. *Ultrasound Med Biol* 11: 85-97, 1985
 - 27) Sommer FG, Pound O: Transient cavitation in tissues during ultrasonically induced hyperthermia. *Med Phys* 9: 1-3, 1982
 - 28) 近藤 隆, 吉井義一: 1.2MHz 超音波のマウス L 細胞の生存率に及ぼす影響, 日本医放会誌, 40: 247-252, 1980
 - 29) Henglein A: Sonochemistry: Historical developments and modern aspects. *Ultrasonics* 25: 6-15, 1986
 - 30) 西村恭昌, 芥田敬三, 平岡真寛, 他: 電波レンズ形 430MHz マイクロ波加温域および臨床効果に関する検討, 日本ハイパーサーミア誌, 6: 69-77, 1990