The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	再発肺癌に対する温熱併用放射線療法後の局所効果と予後の関係
Author(s)	平塚, 純一; 三枝, 智恵子; 今城, 吉成
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(1), p. 86-90
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20138
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：53（1），86—90，1993（平5）

再発肺癌に対する温熱併用放射線療法後の局所効果と予後の関係

川崎医科大学放射線治療部
平塚　純一　　三枝智恵子　　今城　吉成

（平成4年4月10日受付）
（平成4年6月10日最終原稿受付）

Relation between the Local Effect of Thermoradiotherapy and the Prognosis for Recurrent Lung Cancers

Junichi Hiratsuka, Chieko Mieda and Yoshinari Imajo
Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical School

Research Code No. : 604.5

Key Words : Lung cancer, Local hyperthermia, Radiotherapy, Recurrence

From October 1986 through December 1991, 30 patients with locally recurrent lung cancer were treated by local hyperthermia combined with radiotherapy at the Kawasaki Medical School Hospital. Local heat was applied with 13.56 MHz radiofrequency (RF) capacitive heating equipment twice a week after radiotherapy for 40—60 minutes per session.

The tumor temperatures of only a few patients (three patients) could be measured directly by thermocouples inserted into the tumors because of anatomical difficulties. Based on thermometrical results, it was estimated that the maximum tumor temperature was about 41℃.

When we consider the extensive low density areas often appearing in CT scan images following this combined therapy (NR_2), the tumor response was as follows: CR 0, PR 5 (18%), NR 13 (40%), NR_2 10 (36%), and PD 0. The local response rate (CR + PR + NR_2) was 54%. The median survival time after the onset of retreatment was 12.8 months in PR cases, 7.1 months in NR cases and 24.1 months in NR_2 cases. There was a statistically significant difference ($p<0.01$) in the median survival times for NR and NR_2 cases. From the standpoint of prognosis, we concluded that NR_2 was a condition comparatively similar to clinical PR.

はじめに

温熱併用放射線療法後の局所効果で，腫瘍サイズとしては縮小傾向のあまりないNR（no response）であるが，X線CTにより内部の広範囲な低吸収域（壊死性変化）を示す症例（NR_2）をよく経験する．以前より，NR_2例に長期予後を示す傾向があり，従来の腫瘍容積の変化のみを指標とした判定基準にCT上の低吸収域による評価を加味することの必要性が報告されてきた[1)2)]．今回，我々は，再発肺癌に対して温熱併用放射線療法を施行し，その局所効果と予後の関係をNR_2症例を中心に検討したので報告する．

対象および方法

1．症例

加温装置が導入された1986年10月から1991年12月までの約5年間に川崎医大附属病院放射線治療部で，放射線照射と温熱療法の併用療法を施行した肺癌局所再発症例のうち，①非小細胞癌で，②以前の治療終了より最低2カ月以上の経過があり，③胸部写真・X線CTにて明らかな増大所見

Table 1　Patient characteristics

Total patient	30
Male	27
Female	3
Mean age	61.2y/o (34-76)
Histology	
Squamous cell ca.	21
Adenoca.	9
Previous treatment	
Chemo.	13
Chemo.+R.T.	8
Op.	3
Op.+Chemo.	2
R.T.	2
Op.+R.T.+(Chemo.)	2

R.T.: Radiotherapy, Chemo.: Chemotherapy
Op.: Operation

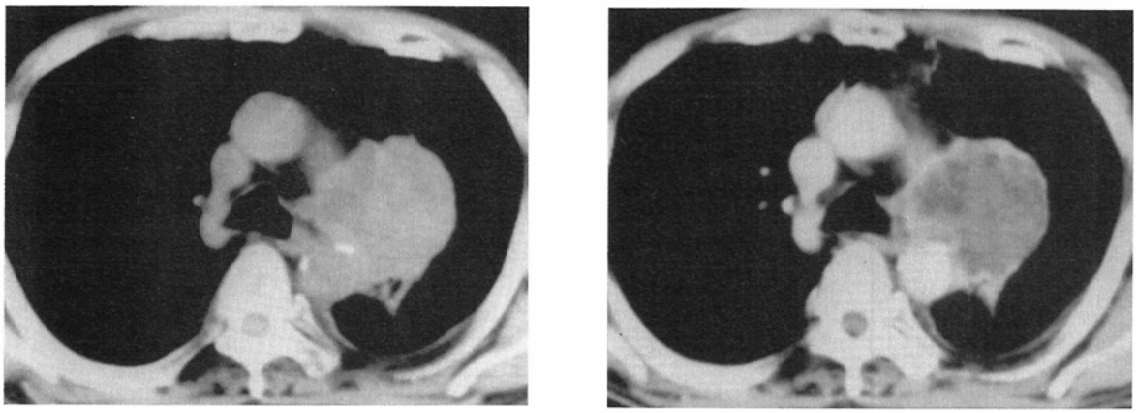
を認め，④病巣が縦隔に接し，⑤温熱療法を4回以上施行し，⑥治療後1カ月以上の経過観察が可能であった（1カ月以上生存）30例を検討の対象とした．30例の内訳はTable 1に示す．なお，今回の30例は，すべて以前に治療対象となった部位およびその近傍からの再発（残存腫瘍からの再増殖も含む）であり再発までの平均期間は13.2カ月（2～71カ月）であった．

2. 治療内容

放射線治療は，10MV Linac X線を用い1回2.0 Gy，週5回を原則としたが，放射線照射後の再発例では週2回，温熱療法施行時のみに照射する方法（1回3.0Gy）もとられた．総線量，照射法は初回の治療内容により症例ごとに異なる．温熱療法の加温装置はRF誘電加温装置HEH-500C（オムロン社製）を用いた．周波数は13.56MHz，最大出力は500Wである．温熱療法は週2回，放射線照射直後に施行し，加温時間は，45分～60分とした．温度測定は銅―コンスタンタン熱電対温度計（Type IT-18，Sensortek社）を用いた．腫瘍内温度測定が可能であったのは腫瘍の一部が胸壁と接していた3例のみ（計6回）で，他の27症例は，解剖学的に経皮的センサー穿入が不可能であるため，腫瘍中心部に最も近いレベルでの食道内温度測定を行った．なお，今回の再発治療において抗癌剤は使用していない．

3. 治療効果判定

一次効果は治療終了より約1カ月後の胸部写真およびX線CT所見にて判定し，100%縮小をCR 50%以上の縮小をPR，50%未満の縮小をNRとした．腫瘍の増大が認められた症例はPDとした．また，腫瘍の縮小効果としてはNRであるものの，CT所見で腫瘍の大半の壊死（80%以上）が強く疑われ壁在結節などの見られない場合をNR_2とした（Fig. 1）．なお，再発治療前にCT所見で中心壊死を認める症例（30例中6例）はあったが，NR_2の条件を満足するものではなく，その壊死範囲も10～20%程度であった．予後に関しては，1992年2月現在で判定した．生存率の算出は，再発治



a)　　b)

Fig. 1　NR_2 response (case 1)
a) Before retreatment, b) After retreatment

Table 2　Tumor response

No.	CR	PR	NR(NR_2*)	CR+PR(%)	CR+PR+NR_2(%)
28	0	5	23(10)	18	54

*NR_2: Tumor response revealed extensive low density areas on post-treatment CT scan.

療開始日から起算し，Kaplan-Meier 法を用い，有意差検定は，generalized Wilcoxon test によった．

結　果

1. 一次効果

30症例中無気肺のため，評価不能な2例を除く28例の局所効果は，CRO，PR5，NR13，NR_2 10で奏効率(CR+PR)は18%であった．NR_2を有効例とすれば全体の有効率(CR+PR+NR_2)は54%となる（Table 2).

NR_2を示した10症例の治療内容等をTable 3に示す．10例中4例は，初回治療として抗癌剤と放射線照射の併用療法を受けていた．また腫瘍サイズの大きい症例にNR_2を示す傾向が認められた．

2. 予後

対象症例30例とNR_2を示した10例の再発治療時からの生存曲線をFig. 2に示す．それぞれの平均生存期間は，9.9カ月および18.7カ月であった．次に一次効果による予後を検討した(Fig. 3)．この検討では，局所の再増殖所見がなく，脳転移など明らかに局所以外の病変で死亡した6症例を除外した22例を対象とした(PR：4例，NR：11例，NR_2：7例)．NR_2群とNR群の生存率の間には，有意差が認められた（$p<0.01$）が，NR_2群とPR群には，有意差は認められなかった．Table 4に一次効果別の平均生存期間を示した．PR例，NR例，NR_2例における平均生存期間は，それぞれ，

Table 3　Summary of NR_2 cases

Case-Age-Sex	Histology	Previous treatment	Size	Radiation (Gy)	No. of hyperthermia	Response and Prognosis after onset of retreatment
1-70-M	Sq. c. ca.	Chemo.+50Gy	4×7	40	6	NR_2　26M death
2-58-M	Sq. c. ca.	Chemo.	4×5.5	60	6	NR_2　4M death(brain meta)
3-51-M	Sq. c. ca.	Chemo.+90Gy	5×7	14	7	NR_2　11M death
4-72-M	Sq. c. ca.	Chemo.	4×5	60	5	NR_2　31M death
5-71-M	adenoca.	Chemo.+60Gy	4.5×5	30	10	NR_2　23M death
6-72-M	Sq. c. ca.	Chemo.	8×8.5	60	10	NR_2　5M death(brain meta)
7-59-M	Sq. c. ca.	Chemo.+50Gy	3×4	24	6	NR_2　12M alive
8-47-M	Sq. c. ca.	Chemo.	7×8.5	60	8	NR_2　8M alive
9-58-M	Sq. c. ca.	Chemo.	7×6	60	7	NR_2　9M alive
10-40-M	Adenoca.	Chemo.	8×8	70	14	NR_2　15M death(brain meta)

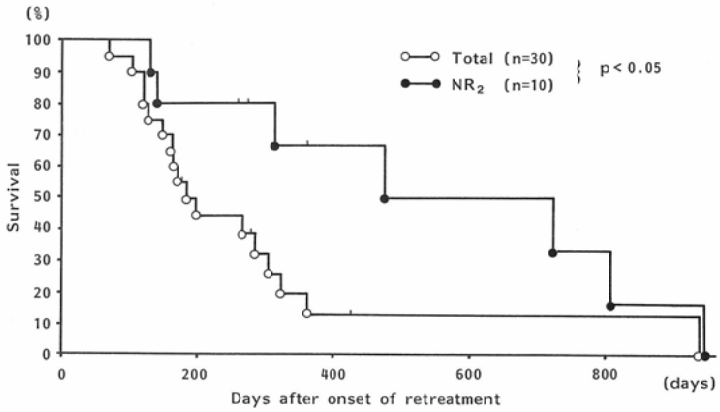


Fig. 2　Survival in total cases and NR_2 cases after onset of retreatment

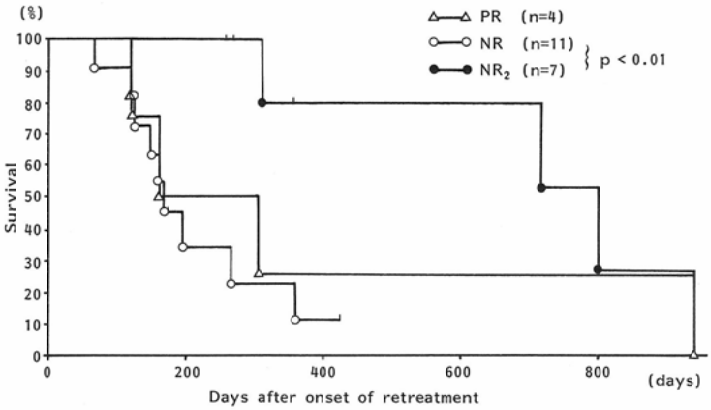


Fig. 3　Survival in 22 patients according to tumor response after onset of retreatment

Table 4　Mean survival time after retreatment

Response (No.)	PR (4)	NR (11)	NR_2 (7)	
	12.8	7.1	24.1	(months)

12.8カ月，7.1カ月，24.1カ月であった．

加温状況および副作用に関しては，我々のこれまでの報告[3)4)]と変わらないのでここでは省略する．

考　察

温熱療法を行った際の治療効果の判定に関しては，これまでの固形癌に対する効果判定基準では不十分であり，新しい効果判定基準が必要であると以前より言われている．そのなかで最も問題になっているのはNR_2症例の取扱いであろう．平岡ら[2)]は，X線CT所見で腫瘍の80%以上がLDA (low density area)で，壁はうすく均一なものは，臨床的にCRに準じるとの提案をしている．厚生省松田班で上記提案を加味して治療効果判定の見直しをすると，深部腫瘍に対する温熱併用放射線治療の一次効果の成績は，浅在性腫瘍のそれにかなり接近してくると報告[5)]している．今回の我々の予後結果は，再発肺癌という特殊な環境にある深部腫瘍のためCR症例がなく，上記提案に関して言及することはできないが，少なくとも予後の面でNR_2変化はPRに相当するものと思われる．ただ組織学的効果との関係においては問題があるように思われる．今回，NR_2 10症例のうち，脳転移などで死亡した3例を除いた7例は，確かに長期予後が得られたけれど，全例局所の再増殖により死亡している．温熱と放射線の併用療法では，腫瘍辺縁部を中心に腫瘍細胞が残存しやすく，これらの生残細胞が腫瘍の再増殖の主な原因になっていることは容易に考えられるところである[6)]．深部腫瘍のNR_2症例に外科的切除をして，その組織学的効果が確認できるのは，ごく稀である．最近，我々は，NR_2を呈した移行上皮癌例を外科的切除できる機会を得たのでその組織学的効果につき報告した[7)]．この症例は，嚢胞変性していたが，嚢胞壁には，変性を受けないviableな癌細胞が存在していた．一方で，ある種のNR_2症例に組織学的CRを確認し得たとする報告も散見される[6)8)]．NR_2が組織学的CRに近づくためには，より厳格な条件（基準）と深部腫瘍で組織学的効果を確認できる症例を積み重ねていくことが重要であると思われる．

X線CTでの広汎なLDAの出現には腫瘍の大きさと性状，加温の程度などが関係するといわれている[5)]．腫瘍内温度に関しては45℃前後の加温により腫瘍の広範な壊死が生じやすいとの報告もある[1)9)]．今回の加温状況は3例のみに腫瘍内測定が可能であり，それらはすべて40～41℃の結果であった．この値がすべてを代表しているとは思わないが，縦隔という解剖学的特殊性や加温装置自

体の問題より考えて，少なくとも42.5℃以上には達していないものと考えられる．それにもかかわらず30例中10例にNR_2変化が認められたことは，徐ら[6]が，報告したように，温熱と放射線の併用療法ではそれぞれの単独治療に比べるとより低い治療条件で腫瘍壊死を生じさせることができることによると考える．また，NR_2が高頻度に認められたその他の要因として，今回の症例の多くが扁平上皮癌であり，本来中心壊死を生じ易いうえ，再発肺癌という特殊な腫瘍環境および初回治療に放射線照射を施行した場合にほぼ必発する放射線肺線維症などが考えられる．肺線維症が加温状況に及ぼす影響については，今後の重要な検討項目と考えている．

結　語

再発肺癌（30例）に対し温熱併用放射線療法を施行し，一次効果およびその予後について検討した．

1．一次効果は，評価可能な28例で，CR 0，PR 5，NR 13，NR_2 10，PD 0であった．奏効率（CR＋PR）は18％で，NR_2を有効例とした時の有効率（CR＋PR＋NR_2）は54％であった．

2．NR_2 10例の平均生存期間は，18.7ヵ月であった．脳転移で死亡した3例を除く7例の平均生存期間は，24.1ヵ月であった．

3．NR_2例はNR例に比較して，有為な予後の延長が認められた（$p<0.01$）．

4．NR_2を示した症例に対する有効な維持療法の開発・工夫が必要である．

文　献

1）平岡真寛，徐　志堅，芥田敬三，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(7)：926—936, 1986

2）Hiraoka M, Akuta K, Nishimura Y, et al: Tumor response to thermoradiation therapy: Use of CT in evaluation. Radiology 164: 259—262, 1987.

3）平塚純一，今城吉成，沼口健治，他：肺癌再発症例に対する温熱併用放射線治療の効果，日本ハイパーサーミア誌，5(4)：389—395, 1989

4）平塚純一，今城吉成，辻野佳世子，他：再発肺癌に対する温熱併用放射線治療成績—放射線単独治療との比較検討—，日本医放会誌，50(12)：1572—1579, 1990

5）松田忠義，高橋正治，築山　巌，他：深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療—多施設による共同研究の解析—，日本ハイパーサーミア誌，6(4)：411—424, 1990

6）徐　志堅，平岡真寛，芥田敬三，他：温熱併用放射線療法による臨床例の腫瘍病理組織学的変化，日本ハイパーサーミア誌，3：49—61, 1987

7）平塚純一，今城吉成，原田美貴，他：温熱併用放射線療法により嚢胞変性を呈した移行上皮癌症例，日癌治，27(3)：706—710, 1992

8）津村　昌，中島俊文，杉本　清，他：ハイパーサーミア治療3年以上生存例の検討，日本ハイパーサーミア誌，6(2)：159—167, 1990

9）Stom FK, Harirson WH, Elliatt RS, et al: Hyperthermic therapy for human neoplasms: Thermol death time. Cancer 46: 1849—1854, 1980