The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	深部腫瘍に対するRF誘電加温療法の臨床的研究 第二報 : 加温併用放射線療法の臨床効果の検討
Author(s)	平岡, 真寛; 徐, 志堅; 芥田, 敬三 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(7), p. 926-936
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20561
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：46（7），926—936，1986（昭61）

深部腫瘍に対するRF誘電加温療法の臨床的研究

第二報：加温併用放射線療法の臨床効果の検討

京都大学医学部放射線医学教室（主任：阿部光幸教授）
平岡　真寛　　徐　　志堅　　芥田　敬三
西村　恭昌　　高橋　正治　　阿部　光幸

（昭和61年1月23日受付）
（昭和61年2月21日最終原稿受付）

Clinical Studies on Radiofrequency Capacitive Hyperthermia for Deep-Seated Tumors: Part II. Results of Thermoradiotherapy

Masahiro Hiraoka, Shiken Jo, Keizo Akuta, Yasumasa Nishimura, Masaji Takahashi and Mitsuyuki Abe
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. M. Abe)

Research Code No. : 600.5

Key Words : Hyperthermia, Radiotherapy, Deep-seated tumor, Radiofrequency capacitive heating

Clinical effects and safety of radiofrequency (RF) capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy were evaluated for 28 patients with locally advanced deep-seated tumors in thoraco-abdomino-pelvic regions. Employing an 8 MHz or a 13.56 MHz RF capacitive heating equipment, hyperthermia was administered regionally twice a week after irradiation, for 30—60 minutes per session, 4—13 sessions in total. Radiotherapy was performed in fractions of 170—200 cGy per day, 5 days a week to 30—70 Gy in 21 patients, while the remaining 7 patients received a total dose of 28—60 Gy in fractions of 400 cGy, twice a week.

Of the 28 tumors treated, 4 (14%) showed CR (100% regression), 5 (18%) PRa (80—100% regression), 11 (39%) PRb (50—80% regression), and 8 (29%) NR (less than 50% regression) when the tumor response was assessed by tumor size measurement on CT scan. The tumor regression was dependent on the tumor size and the maximum tumor center temperature but not on TDF value and the number of heat treatment. Greater regression was observed in small tumors and in tumors heated at 41—43°C at the tumor center.

Post-treatment CT scan has revealed remarkable low density areas in 11 of 24 tumors which did not regress completely. Histopathological examinations demonstrated the low density area to be massive coagulation necrosis and any malignant cells were not observed in two totally removed tumors. The appearance of the low density area depended on the tumor center temperature. Only those tumors which were heated over 43°C showed low density areas of more than 80% in the tumor.

As the histological examination and low density area appeared on CT scan after heating are considered to be useful to evaluate the effectiveness of hyperthermia, we proposed a new criteria for tumor response to hyperthermia based on tumors regression, histological findings and low density area in the

tumor. When the tumor response was evaluated according to this criteria, CR and PRa was obtained in 22 and 32%, respectively and NR was observed only in 14%.

Complications consisted of 2 fat necrosis, 1 leg edema and 1 abdominal abscess, all of which eventually resolved.

These preliminary results strongly suggest that the effectiveness and safety of RF capacitive hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced deep-seated tumors.

I. 緒　言

RF誘電加温法は加温目的部を相対する電極にてはさみつけ，電極間にRFを負荷して加温する方法である．本加温法の最大の利点は用いる電極の大きさ，形，組み合わせを変化させることにより，表在性から深在性の種々の部位の病変に適した温度分布が得られることである[1]．

我々は1979年よりメーカーの協力を得て臨床応用を目的としたRF誘電加温装置を開発してきた[2]．表在性腫瘍を対象とした臨床治験において本装置の優れた温度分布特性，臨床効果が明らかにされたため，より加温の困難な深部腫瘍への臨床応用を行ない本加温装置が表在性腫瘍のみならず深在性腫瘍に対しても適用できることを温度測定の点から明らかにした[3]．

今回，深部腫瘍に対するRF誘電加温併用放射線治療の臨床効果，安全性を検討したので報告する．

II. 対　象

1981年10月より1985年2月までに，京都大学附属病院放射線科にて加温併用放射線治療を33例の深部腫瘍に施行した．そのうち術中照射，腔内照射を併用せずに通常の外部照射を行なった28例を今回の対象とした．いずれも腫瘍の大きさ，組織型より通常の放射線治療では制御困難と考えられた症例であった．年齢は37歳から82歳，男性20例，女性8例であり，治療部位は，大腸，直腸7例，肺，肝各4例，膵，子宮，胃，軟部組織（下肢，胸壁），腹部各2例，膀胱，坐骨，腹腔内リンパ節各1例であった．組織型別では腺癌15例，扁平上皮癌4例，肝細胞癌3例，横紋筋肉腫，悪性線維性組織球腫，軟骨肉腫，大細胞性未分化癌，腎細胞癌，移行上皮癌各1例となった．腎癌，子宮頸癌の腹膜播種各1例，大腸癌の腹腔内リンパ節転移1例の計3例は転移巣であり，11例は手術後の再発巣であった．また10例では治療開始時遠隔転移を有していた．肺癌の4例はいずれも胸壁に浸潤あるいは接した腫瘍であった．治療前にCT検査を行ない，平均腫瘍直径を測定したが，5cm以下3例，5—10cm19例，10cm以上6例と主に大きな病変であった．

III. 方　法

1. 加温方法および温度測定法

前報[3]で詳細を述べたのでここでは概略を記す．

周波数13.56MHzおよび8MHzの2種類のRF誘電加温装置を用いて，領域的な加温を行なった．前者は肺癌の2例のみに用い，他の26例には後者（Thermotron RF-8）を用いた．CTで示された病巣の深さ，大きさ，加温部の体厚を考慮して電極の選択を行なったが，25cm直径の電極と21あるいは25cm直径の電極の組み合わせが最も一般的であった．皮膚，皮下脂肪層の過熱を防ぐために，電極をおおうパッド内を通常5—10℃の冷却水で灌流したが，皮膚近傍まで浸潤した病変に対しては病変側のパッド内を30—40℃の温水で灌流した．

温度測定は，21ゲージエラスター針（長さ15cm）あるいは19ゲージVAG針（長さ13，20cm）を腫瘍内に刺入し，これらの外套針を介してテフロン被覆熱電対温度計（米国ベイリー社製IT-18）を組織内に入れ行なった．エラスター針あるいはVAG針の刺入は，2例を除き超音波あるいは透視下に経皮的に行なったが，2例（膵癌，大腸癌各1例）では手術下に直接腫瘍内に刺入した．加温中は腫瘍中心部の温度を経時的に測定し，加温中および加温終了直後に温度計を移動させ，腫瘍および周囲正常組織内の温度分布を測定した．

2. 加温治療

加温治療は週2回（月，木あるいは火，金）の分割とし，放射線治療後30分以内に，1回30—60分間の治療を計4—13回行なった．加温治療は最初腫瘍中心温度を43℃以上に保つことを目標としていたが，温度分布を測定し始めてからは腫瘍内最低温度が治療効果と相関するという生物実験結果[4]を参照にして腫瘍辺縁部の温度を42℃以上に保つことを目標とした．この温度条件が得られたい場合には，患者の耐えられる最大温度にて治療を行なった．

加温中は血圧連続監視装置（日本コーリン社製BP—103N）を用いて5分間隔に血圧，脈拍数をモニターするとともに，直腸温の測定を行なった．加温治療に際して特別な前処置は行なわなかった．

3. 放射線治療

28例中21例は，週5回，1回170—200cGyの分割で計30—70Gyを，残りの7例は週2回，1回400cGyの分割で計28—60Gy放射線照射を行なった．

4. 評価方法

① 治療効果の評価

加温併用放射線療法の治療効果を腫瘍に対する直接効果により判定した．すなわち全例に治療前と治療終了1～4週間後の時点でCT検査を行ない，腫瘍面積の退縮の程度により以下の基準で評価を行なった．

完全退縮（CR）：100%退縮

部分退縮（PR）：

PRa：80%以上，100%未満の退縮

PRb：50%以上，80%未満の退縮

無効　　（NR）：50%以下の退縮

② 副作用の検討

各加温治療ごとに自覚症状とともに血圧，脈拍数，直腸温の変化を検討した．加温治療期間中は，自覚症状，加温局所の変化の検討とともに，血液学的，血清化学的諸検査，心電図検査を1～2週間隔で定期的に施行した．腹部骨盤部腫瘍については便潜血反応の検査を行なった．

IV. 結　　果

1. 温度測定

28例の深部腫瘍において計195回の加温治療を行ない，そのうち155回の治療で腫瘍内温度の測定を施行した．毎回の温度測定が行なえなかったのは肝癌4例，胃癌2例，肺癌2例の計8例であった．頻回のエラスター針刺入による出血，無気肺の出現が危惧されたこと，腫瘍退縮により経皮的なエラスター針刺入が途中から困難になったことがその理由であった．

28例すべてで腫瘍中心部の温度測定を行なった．一方，23例においては温度計を移動させて腫瘍内および周囲正常組織内の温度分布をあわせて測定した．28腫瘍における温度上昇を各加温治療ごとに得られた腫瘍中心最高温度の最頻値にて評価すると，43℃以上11例（39%），42—43℃7例（25%），41—42℃9例（32%），41℃以下1例（4%）となった．腫瘍内温度分布を測定した23例における内訳は43℃以上7例，42—43℃6例，41—42℃9例，41℃以下1例であった．そのうち腫瘍辺縁部を42℃以上加温できたのは直腸癌2例，肝癌1例の計3例のみであり，いずれも腫瘍中心部は43℃以上に加温されていた．

2. 治療効果

RF加温併用放射線治療の治療効果をTable 1に示す．治療を行なった28例中CRは4例（14%），PRaが5例（18%），PRbが11例（39%），NRが8例（29%）であった．CRは肺癌（大細胞性未分化癌），膀胱癌，子宮頸癌，子宮頸癌の腹部転移各1例に得られた．そのうち肺癌例は治療1年後局

Table 1　Tumor response

Tumor Response	No. of tumors	Follow-up	
CR	4 (14%)	No recurrence	3
		Recurrence	1
PRa	5 (18%)	No regrowth	5
PRb	11 (39%)	No regrowth	5
		Regrowth	4
		Resection	2
NR	8 (29%)	No regrowth	2
		Regrowth	4
		Resection	2

所再発を来たしたが，他の3例は2～12カ月間の観察期間内で局所再発を認めなかった．

著効と考えられるPRaは肺癌（腺癌）2例，胃癌，肝細胞癌，子宮頚癌各1例に得られた．いずれも1～19カ月の観察期間内に腫瘍の増大を認めなかった．肺癌の1例は治療終了後1カ月で全身転移のため死亡したが，剖検にて腫瘍はほぼ全体が凝固壊死となっており，生存不能と考えられる著明に変性した悪性細胞をごく一部に認めるのみであった．

PRbは11例と最も多かった．11例中2例（大腸癌，悪性線維性組織球腫）は治療終了後2，4週間目に外科的切除を受けた．病理組織学的検査で下腿部の悪性線維性組織球腫は完全に凝固壊死となっており，大腸癌も大部分線維化，凝固壊死に陥っていた．5例は1—13カ月の観察期間内で再増殖を認めなかった．そのうち1例（直腸癌）は治療後生検を行なったが悪性細胞を認めなかった．また2例（肺癌，胆管癌）では治療後1，11カ月目に剖検がなされた．いずれも腫瘍中心部は完全に凝固壊死，線維化に陥っていたが，辺縁部の一部に悪性細胞を認めた．残り4例は再増殖を来たした．

NRであった8例中2例（直腸癌）はそれぞれ7，10カ月の観察期間内に再増殖を来たさなかった．そのうち1例は生検を行なったが凝固壊死のみで悪性細胞を認めなかった．2例（大腸癌，軟骨肉腫）は1，2週間後に切除された．病理組織検査にて大腸癌例には著明な凝固壊死を認めたが，軟骨肉腫では軽度の変性のみであった．

各治療効果別の平均腫瘍径，TDF値，加温回数の各平均値をTable 2に示す．平均腫瘍直径については小さい腫瘍程良好な効果が得られる傾向が見られたが，TDF値，加温回数については明らかな傾向を認めなかった．

腫瘍中心最大温度と治療効果の関係をTable 3に示す．CR，PRaという良好な腫瘍縮小効果が得られたのは，41—43℃加温例であり，41℃以下，あるいは43℃以上加温された腫瘍の退縮は不良であった．

治療前，直腸癌5例，肺癌2例，膵癌，胃癌各1例の計9例は局所に強度の疼痛を自覚していたが，直腸癌1例を除いて治療後疼痛は消失した．

Table 2　Correlation between tumor response and mean tumor size, TDF and number of heat treatments

Tumor response	No. of tumors	Mean tumor size (cm)	TDF	No. of heat treatments
CR	4	5.8±1.3*	83±33	5.8±2.4
PRa	5	6.7±1.3	92±15	6.2±1.5
PRb	11	8.0±1.9	98±19	8.9±2.1
NR	8	9.5±4.0	87±20	7.8±2.1

*Mean±SDM (Standard deviation of the mean)

Table 3　Tumor response according to maximum tumor center temperature

Tumor response	Maximum tumor center temperature		
	43℃<	41—43℃	41℃>
CR	2	1	1
PRa		5	
PRb	6	4	1
NR	3	3	2

28例中20例は治療終了後1～16カ月に死亡した．死亡時まで局所の再発あるいは再増殖を来たさなかった10例の死因は，1例の他病死を除きいずれも遠隔転移であった．8例は治療終了後10～19カ月の現在生存中であるが，これらのうち5例はCR，PRa，あるいはPRbであっても局所の再増殖を来たしていないものであった．

3．治療後CTに見られる腫瘍内低吸収域

治療を行なった27例中11例において治療後CTで腫瘍内に広範な低吸収域が出現した．これらの11例中7例に病理組織学的検査を行なったが，全例において広範な凝固壊死巣を，また一部に線維化を認めた．一方，低吸収域の出現が明らかでなかった3例の病理組織検査では一部に線維化を認めたが凝固壊死の所見はほとんどみられなかった．

腫瘍内に占める面積の比率により低吸収域をgrade III（80%以上），grade II（50—80%），grade I（50%以下）の3段階に分類したところ，grade IIIは6例，grade II 5例，grade I 13例であった．治療効果との関係ではPRa例はすべてgrade

Table 4 Grade of low density area in tumor according to maximum tumor center temperature

Grade	No. of tumors	Maximum tumor center temperature		
		43℃<	41—43℃	41℃>
Grade III	6	6	0	0
Grade II	5	3	2	0
Grade I	13	0	10	3
Total	24	9	12	3

Grade III : 80—100%* Grade II : 50—80%
Grade I : below 50%
*Percent of low density area in tumor on post-treatment CT

I, PRb 11例はgrade III 4例, grade II 2例, grade I 4例, またNR例はgrade III 2例, grade II 3例, grade I 3例であった. CR例を除く24例におけるgradeの腫瘍中央部最大温度との関係をTable 4に示す. grade IIIの変化は43℃以上加温例のみに出現し, かつ9例中6例(67%)と高率にみられた. grade IIは43℃以上加温3例, 41—43℃加温2例の計5例に得られた. 残りの13例は最も変化の少ないgrade Iであった. 41℃以下の加温にとどまった3例すべて, および41—43℃加温の12例中10例(83%)がこのgrade Iに該当した.

4. 副作用

① 加温中の副作用

ほぼ全例に中程度の発汗と疲労感を認めた. 28例中20例(71%)に加温局所の疼痛が出現した. 電極周囲の皮膚に自覚することが最も多かったが, 上腹部の加温治療の際には時々肋骨部に疼痛を訴えた. これらの疼痛は2例を除いて加温終了後数時間以内に消失した.

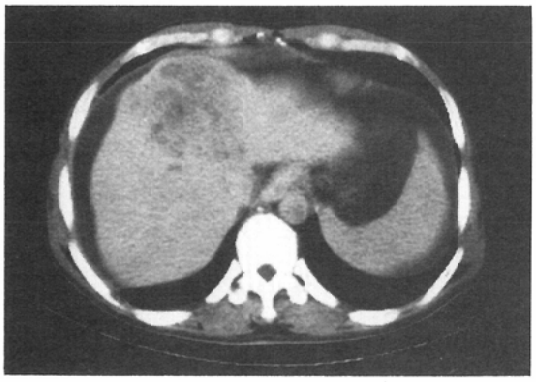
血圧の変化は前報に述べたように軽微であり最大血圧で3例を除き10以内, 最低血圧は全例10以内であった. 脈拍数は全例で増加しその変化は5—36(脈拍数/分), 平均14.5(脈拍数/分)であった. 部位別では下腹部, 骨盤部に比べて胸部, 上腹部で変化が大きかった.

② 加温後の副作用

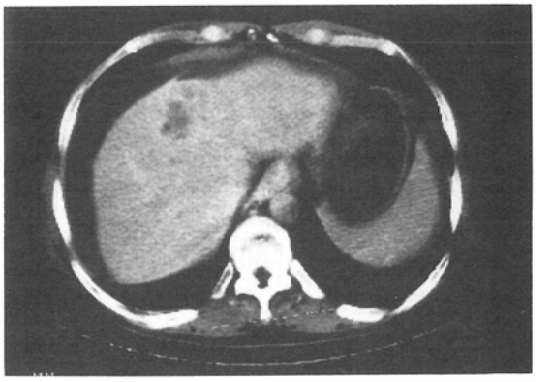
加温後も引き続き疼痛を自覚した2例は疼痛部に皮下結節を生じたが2カ月以内に消失した. 触診所見, 臨床経過により脂肪壊死と考えられた.

大腸癌の腹腔内リンパ節転移症例に腹部膿瘍が出現したが, 留置していたガイドチューブの先端部を中心に発生しており, ガイドチューブの汚染が原因と考えられた. 抗生物質の投与にて4週間後軽快した. 坐骨, 下腿部腫瘍各1例には局所の著明な浮腫が出現した. 後者ではその後線維化を来たし下肢の硬直化を来たした.

その他特記すべき副作用を認めなかった. 特別な呼吸器症状, 消化器症状は出現せず, 血液生化学検査においても本治療が原因となる肝機能障害, 腎機能障害は認めず, 血球数の変動もないかあっても軽度であり, そのため治療を休止したも



1a



1b

Fig. 1 Case 1 (Hepatocellular carcinoma). a A CT scan before treatment. b A CT scan after treatment

のはなかった．心電図，便潜血検査に異常を認めなかった．

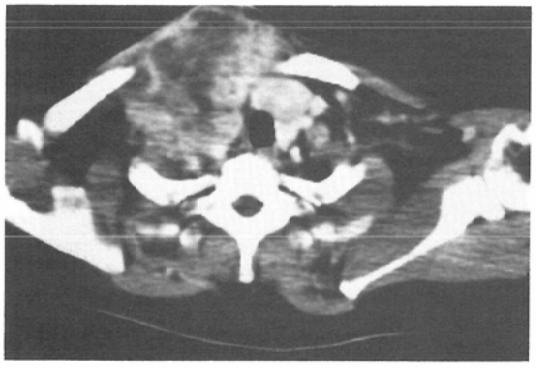
V．症　例

加温併用放射線治療により著明な効果が得られた4例を示す．

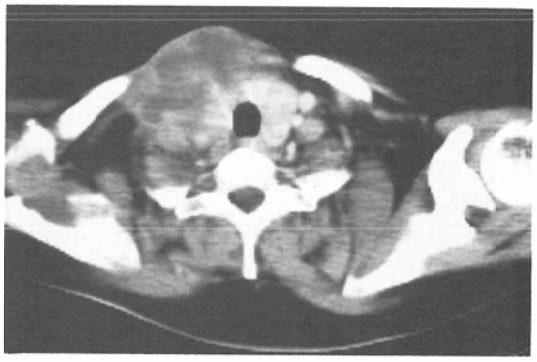
症例1． 51歳男性．肝右葉に8×8cm大の腫瘍を認む肝細胞癌症例である(Fig. 1a)．週2回，1回41—42℃，30—50分間の加温治療を計6回，併せて10MV X線による直交二門照射にて週5回，1回2Gy総量38Gyの放射線治療を行なった．治療終了後のCTをFig. 1bに示すが著明な縮小効果が得られた．

症例2． 42歳女性，右胸壁部の軟部組織腫瘍であり組織型は多形性横紋筋肉腫であった．治療前のCTをFig. 2aに示す．造影剤で不規則に濃染される9×8.5cm大の腫瘍が認められた．前後対向二門で週5回，1回2Gy，計24Gy照射後，週2回1回4Gyの分割で計32Gyの放射線照射を行なった．加温治療は週2回，腫瘍中心温度を30—50分間，43—44℃に保つ治療を計8回施行した．治療終了直後のCT像をFig. 2bに示す．55%の腫瘍縮小とPRbの効果しか得られていないが，腫瘍の濃染の程度は明らかに減少している．治療終了後1カ月，6カ月のCT (Figs. 2c, 2d) いずれにおいてもそれ以上の腫瘍退縮が得られていないが，腫瘍の濃染像は消失している．1年後肺転移にて死亡したが，腫瘍の再増殖は認められなかった．

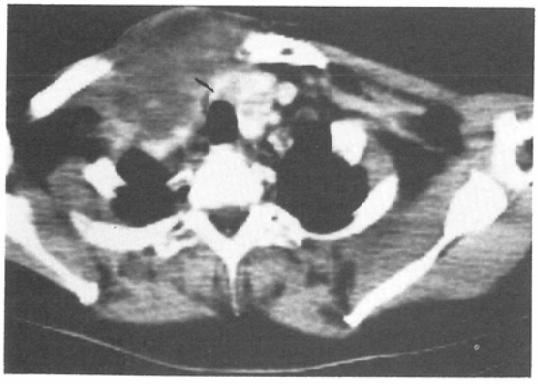
症例3． 68歳男性，左S^{10}原発の肺癌（組織型は扁平上皮癌）であり，CTにて腫瘍は胸壁まで浸潤し10×10cmの大きさであった．(Fig. 3a)．10MV



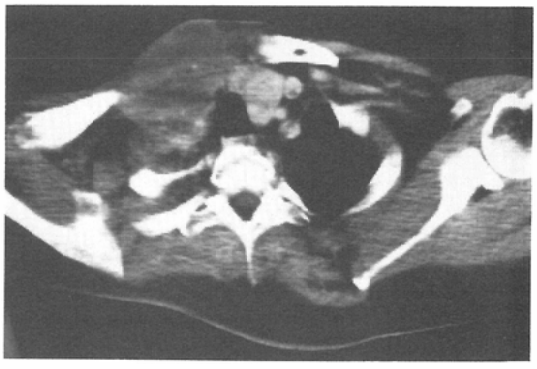
2a



2b

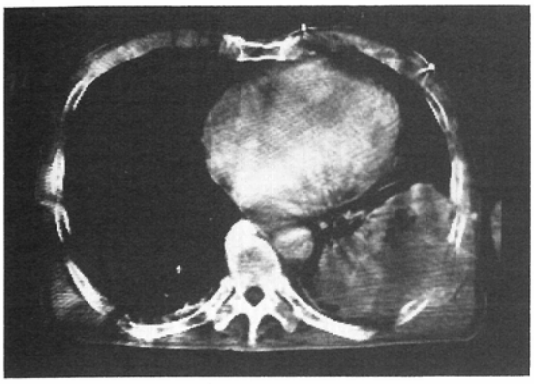


2c

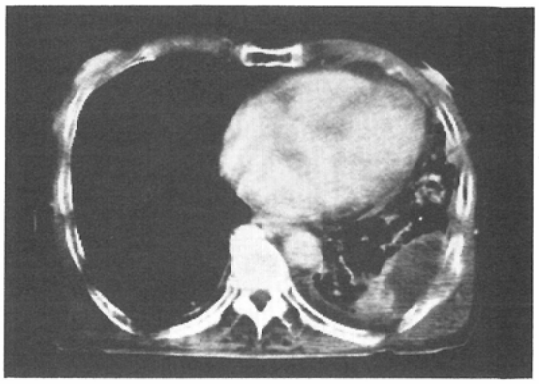


2d

Fig. 2　Case 2 (Rhabdomyosarcoma of the chest wall). a　A CT scan before treatment. b　A CT scan immediately after treatment. c　A CT scan 1 month after treatment. d　A CT scan 6 month after treatment

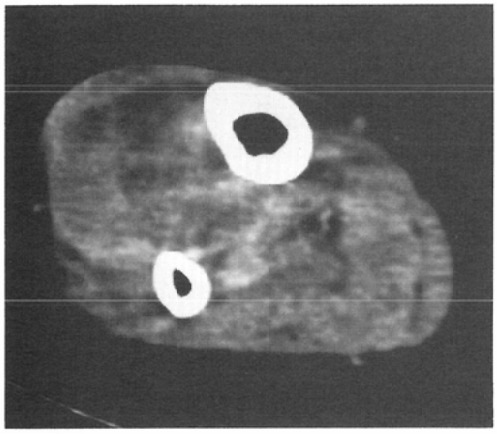


3a

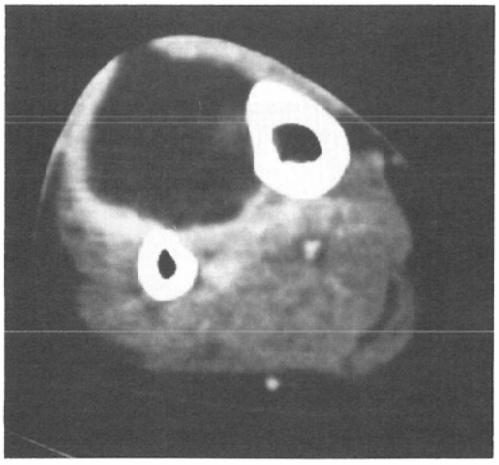


3b

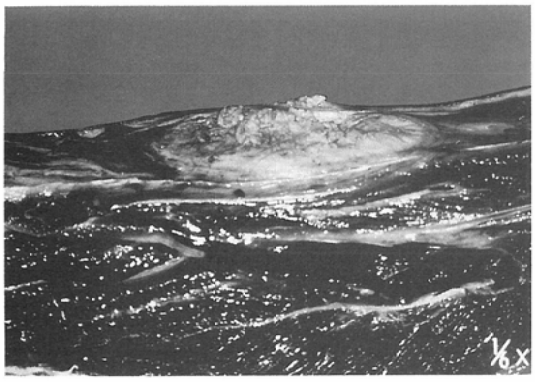
Fig. 3 Case 3 (Lung cancer). a A CT scan before treatment. b A CT scan after treatment



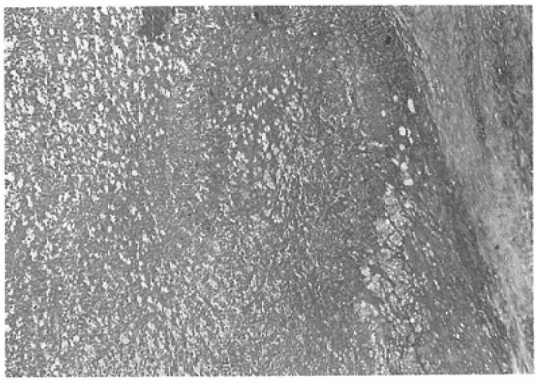
4a



4b



4c



4d

Fig. 4 Case 4 (Malignant fibrous histiocytoma of the leg). a A CT scan before treatment. b A CT scan after treatment. C A cut surface of a resected tumor. d Photomicrograph of a resected tumor

X線後方一門照射にて週2回，1回50分間の加温治療を計12回併用した．腫瘍内温度の上昇は良好であり，腫瘍中心部は44—45℃に加温された．治療終了後のCTでは腫瘍の退縮は66%と良好ではなかったが，腫瘍部の70%は低吸収帯となっていた(Fig. 3b)．治療12ヵ月後脳転移にて死亡し剖検がなされた．腫瘍径は6×4cm大と更に縮小しており，病理組織学的検査にても著明な凝固壊死，線維化を認めた．しかしながら腫瘍の辺縁部の一部に癌細胞が残存していた．

症例4. 73歳男性，右下腿部の大部分を占める8×8cm大の悪性線維性組織球腫の症例である．治療前のCTにて不規則に濃染される腫瘍が認められた(Fig. 4a)．週2回，1回4Gy，総線量60Gyの放射線治療に，腫瘍中央部で43℃，40—60分間の加温治療を計12回施行した．治療終了2ヵ月後のCT像では，腫瘍全体が低濃度域になっており，腫瘍の破壊を示唆する所見であった(Fig. 4b)．退縮が不十分であったため，その後患肢の切断が行なわれた．組織学検査にて病巣全体が凝固壊死に陥っており，悪性細胞は全く認められなかった(Fig. 4c, 4d)．

VI. 考　察

深部腫瘍に対する加温併用放射線治療の臨床報告は，文献上きわめて限られる．60～80MHzの電磁波を用いた加温装置BSD-1000のAnnular phased array systemの報告[5]によれば骨盤部腫瘍11例に計1～8回（平均5回）の加温治療と総線量2000～8011cGy（平均5500cGy）の放射線治療を行ない，CR 1例，PR 4例，腫瘍が残存するも手術標本にて悪性細胞が認められなかった2例の計7例（67%）に他覚的効果を，また自覚症状の改善を11例中9例（82%）に得ている．一方，計2—11回（平均5回）の加温治療と総線量760～5220cGy（平均2420cGy）の放射線治療を行なった上腹部腫瘍11例には他覚的効果1例（9%），自覚的効果6例（55%）のみと目立った効果が得られていない．両部位間の治療効果の差は総照射線量の差以外に，上腹部では全身的影響のため十分な温度上昇が得られなかったためとされている．副作用についても両部位間で異なり，骨盤部では局所の疼痛が，一方腹部では頻脈，体温の上昇などの全身的影響が主たるものと報告されている．

深部腫瘍に対するRF誘電加温と放射線の併用治療は少数例を対象に既に報告されているが[6)7)]，深部腫瘍のみを対象としたのは本報が最初である．対象疾患としては，大腸，直腸癌，肝癌，胃癌，泌尿器癌，軟部組織腫瘍という従来放射線治療の対象となり得なかったもの，あるいは子宮頚癌，肺癌のように対象疾患であっても制御が困難な局所進行癌を選んだ．治療効果の判定は，通常CR，PR，NRの3段階で評価されるが，我々はPRを更にPRa（80%以上100%未満の退縮），PRb（50%以上80%未満の退縮）に分類した．これは主たる対象となった大きな腫瘍では治療後のCTにてほぼ腫瘍が消失するも，一部に二次的な変化と思われる異常陰影を残すことが少なからずあり，このようなCRに準ずる著効例としてPRaの判定基準が有用と考えられたためである．これらの判定基準に従えば，28例中CRは4例(14%)，PRaは5例（18%）に得られ，PRbは11例（39%）NRは8例（29%）であった．

腫瘍容積の変化を指標にした治療効果に関与する因子を検討したところ，CR，PRa，PRb，NRにおけるTDF値は，83，92，98，87また加温総回数は5.8，6.2，8.9，7.8であり，両者ともに有意な差を認めなかった．一方，平均腫瘍径については小さい腫瘍程腫瘍退縮効果が大であった．これらの結果は，表在性腫瘍を主たる対象に加温併用放射線治療を行なった以前の報告[6]と一致するものである．

一方，腫瘍容積の変化を指標にした治療効果と腫瘍内温度との関係については異なる結果が示された．すなわち，以前の報告では腫瘍内温度が高い程，良好な腫瘍退縮効果が得られたが，本研究では41—43℃の加温にて最も効果が大きく，43℃以上の加温治療では不良であった．この理由として最も考えられるのは，今回の対象が深在性の大きな腫瘍であったことである．前回の報告において，退縮の程度から評価した治療効果と腫瘍内温度で相関するのは小さい腫瘍のみで大きな腫瘍では相関しないこと，大きな腫瘍では治療後の退縮

Table 5 Criteria for assessment of tumor response to thermoradiotherapy

Tumor response	Tumor regression		Low density area in tumor		Histopathological examinations*
CR	100%				malignant cell (−)
PRa	80%≦	<100%	80%≦		
PRb	50%≦	< 80%	50%≦	<80%	
NR		< 50%		<50%	

*Examined in totally resected tumor

が不良であるが43℃以上の加温が行なえた症例では病理組織学的検査や長期間の観察にて明らかな効果が示されており，退縮の程度だけで治療効果を評価できないことを明らかにした．今回の報告でも同様にPRb，NRと退縮が不良でありながら，病理組織学的検査で著明な凝固壊死，線維化がみられる症例が少なからずみられた．深部腫瘍では表在性腫瘍のように壊死物質が経皮的に排出させることが少なく，このことも大きさの変化を起こしにくい原因と思われる．

以上のことより，深部腫瘍に対する加温併用放射線治療の効果は通常行なわれている大きさの変化だけでは評価できず，残存した腫瘍内の病理組織学的変化まで評価する必要があると考えられる．しかしながら，病理組織検査を行なうにあたって深部腫瘍のごく一部しか採取できないという問題があり，そのため病理組織検査にかわる評価法が望まれるが，本研究においてCTの有用性が示された．これは治療前後の大きさの変化だけでなく，腫瘍の内部構造の変化に着目するのである．すなわち，治療後CTにて腫瘍内に広範に出現する著明な低吸収域が，完全な細胞死である凝固壊死を反映することが本研究で明らかにされたため，この低吸収域の出現の程度を治療効果の評価に用いるものである．広範な凝固壊死の成因としては，自然経過による中央壊死，あるいは放射線照射の関与も考えられるが，凝固壊死の範囲及び出現頻度が加温温度と強く相関すること，移植腫瘍を用いた基礎実験[8]にて加温単独処置で同様な所見が示されたことより，加温効果が主たるものと思われる．

CTの低吸収域を治療効果の評価に用いる場合の問題点は，腫瘍全体が壊死に陥ったか否かの評価が困難なことである．基礎研究[8]および本報告を含めた臨床研究[9]において，加温併用放射線治療後の腫瘍の残存は主に腫瘍辺縁部に認められることが明らかになっている．この主たる原因は，腫瘍中心部に比べて辺縁部では血流が多く加温時の温度上昇が得られにくい上に，組織内pHが低くなく加温治療の効果が期待しにくいためと考えられる．そのため治療後，腫瘍辺縁部に癌細胞が残存しているか否かが評価の重要なポイントとなるが，CTではこれらの細胞レベルの変化を検出できず，切除標本や剖検標本における病理組織学的検査に頼らざるを得ない．

以上のことより加温併用放射線治療の効果を評価する上で，腫瘍容積の変化，CT上の低吸収域，および病理組織学的変化の3つが有用と考えられたため，我々はTable 5に示す効果判定基準を新たに考案した．病理組織学的評価が行なえるのが腫瘍の切除あるいは剖検の行なえた一部の症例に限られること，CT上の低吸収域による評価ではCRの判定が行なえないという問題点があるが，従来の腫瘍容積の変化のみを指標とした判定基準よりも加温併用放射線治療の効果をより正しく評価できると考えられる．この判定基準を用いて治療効果を評価するとTable 6になる．CRが6例

Table 6 Tumor response assessed by tumor regression, low density area and histopathological examinations

Resopnse	No. of tumors
CR	6 (22%)
PRa	9 (32%)
PRb	9 (25%)
NR	4 (14%)
Total	28

(22%)，PRa が9例(32%)であり，15例(54%)が PRa 以上の効果を示した．

自覚症状の改善も著明であり，直腸癌，肺癌，膵癌，胃癌の計9例にみられた強度の疼痛が治療後8例(89%)で消失した．

これらの自覚的他覚的な治療効果は，本研究の対象が放射線単独治療で制御の困難な難治癌であることを考慮すれば注目に値するものと思われる．更に特記すべきことは，腹部膿瘍，下肢硬直各1例以外に重篤な副作用が認められなかったことである．そのうち腹部膿瘍は留置したチューブが原因で，加温治療とは直接関係ないものと思われる．血液検査，尿，便検査，心電図検査などでは肺，心臓，肝，膵，腸管，腎等への明らかな障害は認められなかった．副作用が比較的軽度であった理由としては，前報で述べたように多くの症例に腫瘍の選択加温が行なえ周囲正常組織の温度が障害を起こすほど上昇しなかったこと，照射総線量が比較的少なかったことが挙げられる．未だ症例数が少なく断定的なことはいえないが，比較的少ない副作用でみるべき臨床効果が得られたことは RF 誘電加温治療と放射線の併用治療が深部の難治癌に対して有効な治療手段であることを強く示唆している．

VII. まとめ

放射線治療単独では制御困難と考えられた胸，腹，骨盤部の深部腫瘍28例に RF 誘電加温治療と放射線の併用治療を行ない，その臨床効果と副作用を検討した．

(1) 28例中CRは4例(14%)，PRaは5例(18%)に得られ，PRb 11例(39%)，NR 8例(29%)であった．腫瘍容積の変化を指標とした治療効果は照射線量，加温回数とは相関せず，小さい腫瘍で，また腫瘍中心部が41—43℃に加温された症例で良好な加果が得られた．

(2) 腫瘍中心部を43℃以上に加温し得た症例の退縮は不良であった．しかしながらこれらの症例にほぼ特異的に腫瘍内の広範な低吸収域が治療後の CT に出現し，病理組織学的検査にてこの低吸収域が凝固壊死，一部は線維化であることが判明した．このことより加温併用放射線治療の治療効果を評価する上で CT が有用であり，大きさの変化以外に腫瘍内の低吸収域の出現が治療効果の指標になるものと考えられる．

(3) 腫瘍容積の変化，CT 上の低吸収域，病理組織学的変化を指標とした新たな治療効果判定基準を考察した．本判定基準を用いれば CR は28例中6例(22%)，PRa は9例(32%)となった．

(4) 腹部膿瘍，下肢の硬直各1例以外重篤な副作用を認めなかった．

(5) 以上より，深在性の難治癌に対する加温用放射線治療の有用性が強く示唆された．

文　献

1) 平岡真寛，野原弘基，米田和夫，徐　志堅，小野公二，西台武弘，高橋正治，阿部光幸，山本五郎：放射線抵抗癌に対する加温療法の研究—RF 加温装置の試作及び臨床応用—．癌の臨床，27：1825—1830，1981
2) Abe, M., Hiroka, M., Takahashi, M., Ono, K. and Nohara, H.: Clinical experience with microwave and radiofrequency thermotherapy in the treatment of advanced cancer. Natl. Cancer Inst. Monogr., 61: 411—414, 1982
3) 平岡真寛，徐　志堅，芥田敬三，筒井一成，高橋正治，阿部光幸：深部腫瘍に対する RF 誘電加温療法の臨床的研究：第一報：温度測定に関する研究．日本医放会誌，45：1245—1252，1985
4) Dewhirst, M.W., Sim, D.A., Sapareto, S. and Connor, W.G.: The importance of minimum tumor temperature in determining early and long term responses of spontaneous pet animal tumors to heat and radiation. Cancer Res., 44: 43—50, 1984
5) Sapozink, M.D., Gibbs, F.A. Jr., Gates, K.S. and Stewart, J.R.: 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
6) Hiraoka, M., Jo, S., Dodo, Y., Ono, K., Takahashi, M., Nishida, H. and Abe, M.: Clinical results of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. Cancer, 54: 2989—2904, 1984
7) 松田忠義，石澤淳一，杉山　彰：RF 加温療法．菅原努，阿部光幸編，ハイパーサーミアー癌治療の新しい方法，マグブロス出版，196—206，1984
8) Jo, S., Hiraoka, M., Akuta, K., Nishimura, Y., Takahashi, M., Abe, M. and Furuta, M.: Histopathological changes of transplantable

mouse mammary carcinoma after hyperthermia with or without radiation. Proc. IInd Annual Meeting of Jpn. Soc. of Hyperthermic Oncol. (In press)

9) Jo, S., Hiraoka, M., Akuta, K., Nishimura, Y., Takahashi, M., Abe, M. and Nishida, H.: Histopathological study on the effects of hyperthermia combined with radiation in human malignant tumors. Proc. IInd Annual Meeting of Jpn. Soc. of Hyperthermic Oncol., (In press)