

## 2) 頭頸部癌に対する温熱・放射線・化学療法

— 10年間 21症例 27病巣 —

新潟大学歯学部口腔外科学第二講座 (主任：大橋 靖教授)

星名 秀行・大橋 靖  
鶴巻 浩・長島 克弘Thermo-Radio-Chemotherapy for Advanced Head and Neck Cancer :  
Report of 21 Cases with 27 Lesions during 10 YearsHideyuki HOSHINA, Yasushi OHASHI, Hiroshi TSURUMAKI  
and Katsuhiro NAGASHIMA*Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,  
School of Dentistry, Niigata University  
(Chief: Prof. Yasushi OHASHI)*

Unresectable advanced or recurrent head and neck cancers have, since 1986, been treated by thermo-radio-chemotherapy (TRC) in our department. The results of TRC applied to 27 lesions in 21 patients are reported, and compared with the results of treatment with radiochemotherapy (RC) for 36 lesions in 30 patients.

Twenty-seven lesions were treated with 3 heating systems (13 with a radiofrequency system, 12 with a microwave system and 2 with a radiofrequency interstitial system). Hyperthermia was performed for a total of 2 to 20 times (mean: 9.4 times). A temperature exceeding 42°C was attained in 209 (82%) of 255 treatments. The mean total doses of irradiation were 54 Gy in the TRC group, and 57 Gy in the RC group.

In the TRC group, 7 (25.9%) of the 27 lesions treated showed a complete response (CR), 14 (51.9%) a partial response (PR) and 6 (22.2%) no change (NC), and the response rate (CR plus PR) was 77.8%. In the RC group, 6 (16.7%) of the 36 lesions treated showed a CR, 16 (44.4%) a PR and 14 (38.9%) NC, and the response rate was 61.1%. The 5-year cumulative local control rate was 50.6% in the TRC group, and 20.4% in the RC group. In conclusion, TRC is an effective treatment for head and neck cancer.

---

Key words: hyperthermia, thermo-radio-chemotherapy, head and neck cancer

温熱療法, 頭頸部癌, 温熱・放射線・化学療法

---

Reprint requests to: Hideyuki HOSHINA,  
Second Department of Oral and  
Maxillofacial Surgery, School of  
Dentistry, Niigata University,  
Gakkocho-dori 2-5274, Niigata  
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市学校町通2-5274  
新潟大学歯学部口腔外科学第二講座  
星名 秀行

## はじめに

頭頸部癌の治療は手術が第一選択とされるが、手術制御不能な進行癌や再発癌の治療は難渋し、その治療成績も不良と言わざるをえない。当科においては、1986年3月から、切除不能な進行癌や再発癌を対象に、放射線・化学療法を同時併用した温熱療法（温熱・放射線・化学療法）を臨床施行している<sup>1)2)</sup>。

今回、1996年3月までの10年間に経験した全例21症例、27病巣について治療方法、臨床効果を中心に検討し、併せて、主に温熱療法を導入前の放射線・化学療法施行例を対照として、比較検討したので、その概要を報告する。

## 対象および方法

温熱・放射線・化学療法施行例（温熱群と略す）21例、27病巣と、放射線・化学療法施行例（放射線群と略す）30例、36病巣の内訳を表1に示す。両群の背景因子は温熱群で再発例が多く、頸部転移巣の治療が多い傾向がみられた。

温熱・放射線・化学療法は、原則として、午前10時～12時にOK-432を投与し、放射線2～4Gyを照射、午後、抗癌剤を投与しながら、静脈内鎮静法下に温熱療法を行い、週2回の間隔で繰り返した。

加温方法（図1）は、大きな、深在性腫瘍13病巣には、

表1 対象症例（温熱群\*と放射線群\*\*）

|      | 温熱群*  | 放射線群**                 |
|------|---|------------------------|
| 例数   | 21例（27病巣）                                       | 30例（36病巣）              |
| 年齢   | 20～74歳<br>平均59歳                                 | 40～93歳<br>平均67歳        |
| 性別   | 男性 16<br>女性 5                                   | 19<br>11               |
| 症例   | 進行1次術後再発 7<br>放射線後再発 9<br>術中腫瘍残存 4<br>1         | 18<br>7<br>1<br>4      |
| 診断   | 口腔癌 13<br>上顎洞癌 5<br>中咽頭癌 1<br>上咽頭癌 1<br>下顎骨肉腫 1 | 23<br>1<br>5<br>0<br>1 |
| 病理診断 | 扁平上皮癌 20<br>腺様嚢胞癌 0<br>粘表皮癌 0<br>骨肉腫 1          | 26<br>2<br>1<br>1      |
| 治療部位 | 原発巣 11<br>頸部転移巣 16                              | 24<br>12               |
| 腫瘍径  | 20～68 mm<br>平均 45 mm                            | 20～120 mm<br>平均 44 mm  |

温熱群\*：温熱・放射線・化学療法群

放射線群\*\*：放射線・化学療法群

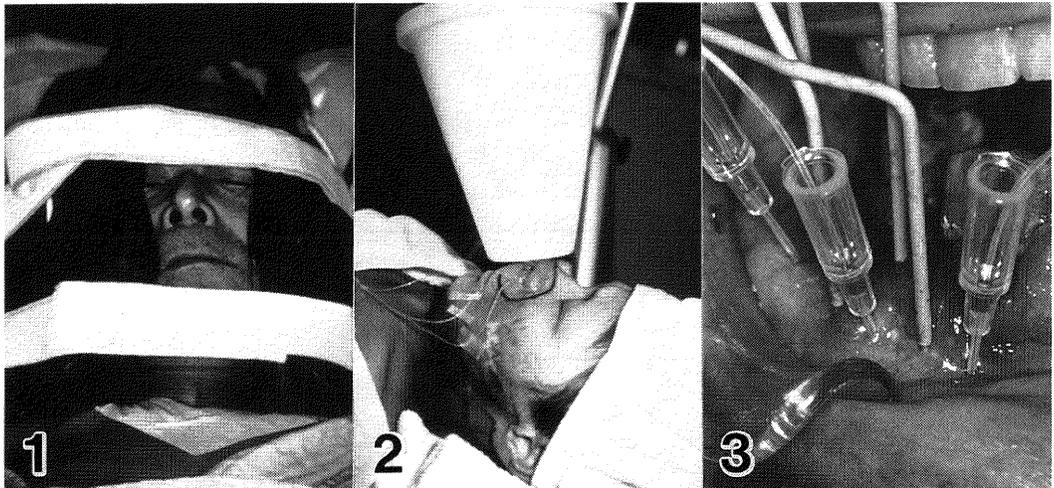


図1 加温方法

1：ラジオ波（RF）誘電型加温

2：マイクロ波（MW）空間放射型加温

3：RF 組織内加温

13.56 MHz のラジオ波 (RF) 誘電型加温, 小さな, 外向性腫瘍 8 病巣には 2,450 MHz のマイクロ波 (MW) 空間放射型加温, 4 病巣には両者を行い, また, RF 組織内加温も 2 病巣に施行した. 腫瘍内にカテーテルを留置し, 腫瘍内温度を常時, 数か所で測定している<sup>1)</sup>.

### 結 果

加温回数は 1 病巣につき 2~20 回, 平均 9.4 回で, この内, 外部加温では平均 9.9 回, 組織内加温では平均 4 回であった. 延べ 255 回中, 42℃ 以上のいわゆる有効加温を維持し得たものは 209 回, 82.0% を占め, この内, 67% は 42.5℃ 以上が維持されていた.

放射線療法の合計線量は温熱群では 15~82 Gy, 平均 54.3 Gy で, この内, 根治照射後の再発巣を対象とした 30 Gy 以下のものが 6 病巣, 一方, 放射線群では 24~74 Gy, 平均 57.3 Gy で, 30 Gy 以下が 3 病巣であった. 化学療法は温熱群で CDDP を 20 例に 30~300 mg, 平均 105 mg 投与し, PEP を 14 例に 20~70 mg, 平均 44 mg, または 5FU 系剤を 8 例に併用した. 一方, 放射線群では CDDP は 3 例にのみ平均 143 mg 投与し, PEP を 13 例に 40~330 mg, 平均 172 mg, または, 5FU 系剤を 27 例に投与した.

温熱群において, 日本頭頸部腫瘍学会の腫瘍の縮小に基づいた臨床 1 次効果は 27 病巣中, Complete Response (CR) が 7 病巣 (25.9%), Partial Response (PR) が 14 病巣 (51.9%) で, CR と PR を加えた奏効率は 77.8% であった (表 2).

CT 所見は評価可能な 25 病巣中, 日本ハイパーサーミア学会の造影 CT による効果判定基準 (案) では, 80% 以上の腫瘍内低吸収域を示す CRh (図 2) が 9 病巣 (36.0%), 50% 以上の腫瘍内低吸収域を示す PRh が

表 2 臨床効果 (温熱群と放射線群)

|         |       | 温熱群        | 放射線群       |
|---------|-------|------------|------------|
| 1 次効果*  | CR    | 7 (25.9%)  | 6 (16.7%)  |
|         | PR    | 14 (51.9%) | 16 (44.4%) |
|         | NC    | 6 (22.2%)  | 14 (38.9%) |
| 奏効      | CR+PR | 11 (77.8%) | 22 (61.1%) |
| 除痛効果    |       | 27 (100%)  | 30 (83.3%) |
| CT 効果** | CRh   | 9 (36.0%)  |            |
|         | PRh   | 9 (36.0%)  |            |
|         | NCh   | 7 (28.0%)  |            |
| 副作用     | 潰瘍    | 2 (7.4%)   |            |

\* : 日本頭頸部腫瘍学会の効果判定基準

\*\* : 日本ハイパーサーミア学会の効果判定基準(案)

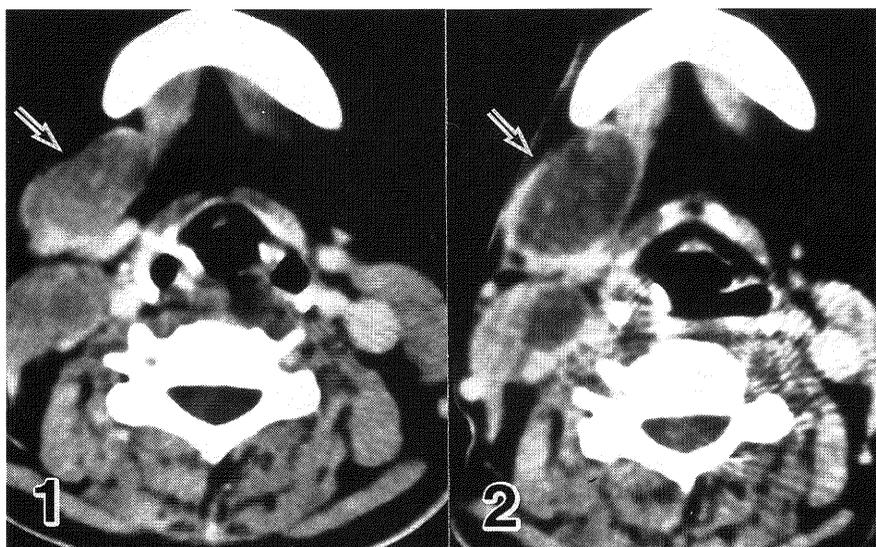


図 2 CT 所見

1 : 治療前

2 : 治療後

治療後 80% 以上の腫瘍内低吸収域を認め, CRh と判定される (矢印, 日本ハイパーサーミア学会の効果判定基準).

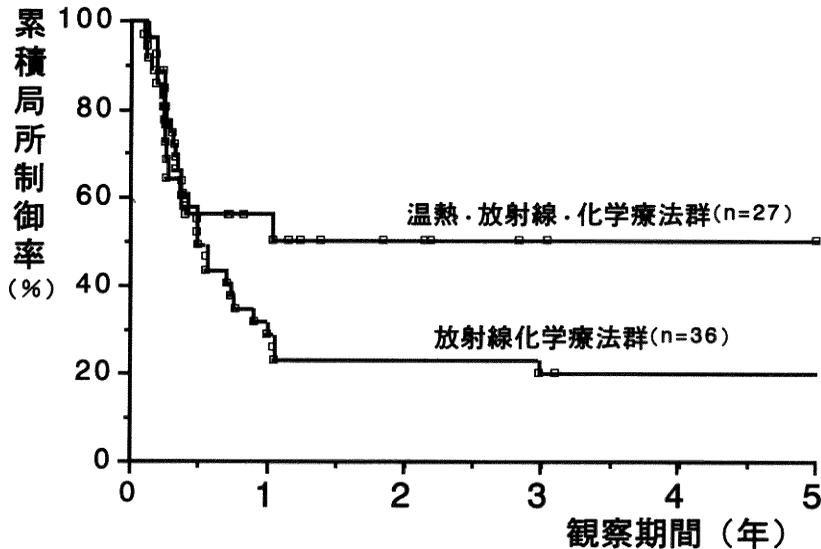


図3 累積局所制御率 (Kaplan-Meier 法)

9病巣 (36.0%), 50%未満の腫瘍内低吸収域を示す NCh が7病巣 (28.0%) であった。なお、これらの効果判定は治療後3か月から1年以内に行った。

また、21例、100%に除痛効果を認めた。副作用は2病巣 (7.4%) にのみ皮膚の潰瘍を認めたが、治療を中断するには至らなかった。

一方、放射線群においては、1次効果は36病巣中、CR が6病巣 (16.7%), PR が16病巣 (44.4%) で、奏効率は61.1%と温熱群より16.7%低下していた。また、除痛効果が83.3%にみられた。

温熱群において、加温温度・回数と臨床1次効果との関係を検討すると、42℃以上の有効加温を6回以上施行した16病巣では、CR が6病巣 (37.5%), PR が8病巣 (50.0%) で、奏効率は87.5%と良好であった。これに対し、有効加温5回以下の11病巣では、CR が1病巣 (9.1%) に過ぎず、PR が6病巣 (54.5%) で、奏効率は63.6%とやや低下していた。

温熱群において、放射線療法と臨床1次効果との関係を検討すると、線量50Gy以上の21病巣では、CR が7病巣 (33.3%), PR が13病巣 (61.9%) で、奏効率は95.2%と良好であった。これに対し、線量30Gy以下の6病巣では、CRはなく、PRが1病巣 (16.7%) と不良であった。

両群の後続治療としてはPRを呈した温熱群3例、放射線群5例にのみ手術を施行した。

観察期間10か月から5年における両群の累積局所制御率 (Kaplan-Meier 法) を図3に示す。温熱群では制御率は2~5年で50.6%を示した。これに対し、放射線群では制御率は3~5年で20.4%に過ぎず、温熱群より30.2%低値を示した。また、放射線群において50Gy以上照射したものの5年制御率も22.2%に過ぎなかった。

温熱群において、加温回数、放射線量別に分けて局所制御率を検討すると、42℃6回以上加温したのものでは、制御率は5年で54.7%を示したが、42℃5回以下のものでは1年4か月で46.8%とやや低下していた。また、50Gy以上照射したものでは、5年で62.8%を示したが、30Gy以下のものでは3か月で0%と不良であった。

転帰は無病生存が両群とも6例、担癌生存が放射線群で1例、腫瘍死が温熱群で15例、放射線群では23例みられた。腫瘍死の原因は温熱群では治療域内再発が15例、治療域外再発が2例、再発のない遠隔転移が3例みられた。一方、放射線群では、治療域内再発が21例と多く、治療域外再発、遠隔転移は各1例のみであった。

## 考 察

癌・温熱療法は頭頸部領域においてもその有用性が報告されている<sup>1)-7)</sup>。温熱療法を行うに際しては、確実に有効腫瘍内温度を維持することが重要である<sup>8)</sup>。当科

では当初は RF を中心に、MW を適宜応用し、最近、RF 組織内加温<sup>9)</sup>も 2 例に施行した。42℃以上の有効加温が 82.0% に得られた点については、RF 加温では、患側に小、健側に大のアプリーケータで腫瘍をはさみ、出力を最大 800 watt まで、また、MW 加温では出力を最大 200 watt まで、可変調節、投入し、腫瘍を効率良く加温できたものと思われる。この際、加温の妨げとなる高温域発生部（耳介、下顎骨、頬骨、鎖骨部など）には絶縁テープ、オーバーレイボラス、時にアイスノン置き、水冷や空冷（歯科用ユニットのスリーウエイシリンジ）を十分に行ったことが効を奏したと思われる。

しかし、時に良好な温度上昇を得ることが困難なことがある。その原因の 1 つとして組織血流による冷却作用が指摘されている。血流を減少させる手段として、私達は支配動脈のバルーンによる一時的血流遮断法<sup>1)</sup>、血管収縮剤添加局所麻酔剤を腫瘍周囲の局所に注射する方法<sup>2)</sup>の有用性を報告した。両者の効果については、約 2℃高い有効加温が得られるばかりでなく、組織血流が減少することにより、酸素分圧や組織 pH が低下し、温熱感受性を高める<sup>10)</sup>とも考えられる。

温熱群全例の臨床 1 次効果は奏効率 77.8% を示したが、この点は、諸家の報告 (66.7%<sup>3)</sup>, 75.0%<sup>4)</sup>, 79.0%<sup>5)</sup>, 88.2%<sup>6)</sup>, 88%<sup>7)</sup>) と比べると、ほぼ平均値を示すと言える。

温熱群は放射線群に比し、奏効率が 16.7% 増加していたが、この点は 9.3%<sup>6)</sup>, 19%<sup>7)</sup>, 37%<sup>5)</sup> の奏効率の増加が報告されている。温熱群での奏効率の内、CR 率をみると、根治照射併用例では、自験例で CR 率が 33.3% を示したが、諸家の報告の CR 率は 13%<sup>7)</sup> から 79%<sup>5)</sup>, 82.3%<sup>6)</sup> と高値を示すものも報告されている。これに対し、線量 30 Gy 以下のものでは、奏効率は不良であったが、これらは既に治療線量を照射された後の再発例を対象としたものであり、さらに検討を要すものと考えられる。

温熱群において、5 年累積局所制御率は全例で 50.6%、根治照射併用例で 62.8% を示し、放射線群に比し、各々 30.2%、40.5% の向上がみられた。この点については、報告が少ないが、根治照射併用温熱療法後、局所制御率は 2 年で 58%<sup>5)</sup>、5 年で 68.6%<sup>6)</sup> で、根治照射群に比し、各々 44%、44.4% の向上がみられたとの報告があり、自験例の結果は満足できるものと思われる。

## 結 語

頭頸部領域の切除不能な進行癌や再発癌に対し、温熱・放射線・化学療法は、奏効率、局所制御率、除痛効果が優れ、副作用が少なく、有力な治療法の 1 つと考える。

## 参 考 文 献

- 1) 星名秀行, 大橋 靖: 頭頸部癌に対する一時的血流遮断下温熱化学療法の試み—下顎骨骨肉腫再発例への応用—. 頭頸部腫瘍, 17: 85~90, 1991.
- 2) 星名秀行, 鶴巻 浩, 大橋 靖, 他: 下顎歯肉癌の顎下部再発巣に血管収縮剤局注下ハイパーサーミアが奏効した 1 例. 日口外誌, 40: 1293~1295, 1994.
- 3) 大関 悟, 大部一成, 田代英雄: 2,450 MHz マイクロ波による口腔癌の温熱療法の試み. 日口外誌, 33: 627~634, 1987.
- 4) 又賀 泉, 尾崎守男, 加藤譲治, 他: 当科における頭頸部癌・温熱療法の現況. 日口外誌, 35: 1227~1241, 1989.
- 5) Arcangeli, G., Benassi, M., Cividalli, A. et al.: Radiotherapy and Hyperthermia Analysis of clinical results and identification of prognostic variables. Cancer, 60: 950~956, 1987.
- 6) Valdagni, R. and Amichetti, M.: Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 28: 163~168, 1994.
- 7) 高邑明夫, 佐藤隆文, 他: 難治性頸部リンパ節転移に対する組織内温熱放射線治療. 日本ハイパーサーミア誌, 7: 179~189, 1991.
- 8) 星名秀行: ハムスター頬粘膜癌に対する RF ハイパーサーミアの抗腫瘍効果に関する研究. 日口外誌, 37: 1950~1960, 1991.
- 9) 高橋英明, 田中隆一, 他: 悪性脳腫瘍の組織内温熱療法—RF 加温による臨床成績—. 日本ハイパーサーミア誌, 11: 61~67, 1995.
- 10) 大泉幸雄, 前沢 博, 母里知之: エピネフリンの腫瘍内投与による温熱効果の増強. 日本ハイパーサーミア誌, 8: 84~91, 1992.

司会 どうもありがとうございました。ただ今の演題に対してご質問でございますでしょうか。大変きれいな control study のデータをお示しいただきました。

高橋 先生のところはいろんな加温機を用いる方法をおやりなのですけれども、基本的な使い分けについて教えていただきたいのですが。

星名 当初は RF を中心にやっていました。マイクロ波がなかったものですから。最近4、5年前からマイクロウェーブも入ったわけなのですけれども、一応4cm以上深いものは RF で、スライドにもお示ししましたけれども、深い、なおかつ大きいものは RF で、できれば領域加温、regional 加温をしたいと考えております。ただ、RF 加温では hot spot をどうやって避けるかなど、少し難しい点がありまして、cooling とかアプリケーションのいろいろな工夫とかが必要でして、難しいです。それに対しましてマイクロウェーブは、これは4cm以下であれば、大体温まってまいりますので、空間放射型でやまして、この場合は hot spot はほとんど皮膚だけです。歯科用ユニットの3way シリンジとって、空気と水が両方出るのですけれども、それを使いますと、皮膚の温度はすぐ下がりますので、ほとんど痛がりませんし、熱くありません。その辺はサーモグラフィで確認しながらもできます。それから、患者さんの苦痛と言いますか、管理の面から、RF の場合、

少し圧迫しながら挟まなければいけないのですが、頭頸部を挟むと、患者さんは不安になったりとか、少しの痛みとかが出ますので、静脈内鎮静法をやりながらやっていますけれども、この点、マイクロウェーブのほうが、より患者さんも楽ですし、やるほうの側にとっても非常に楽です。それから、最近先生から教えていただいています RF 組織内加温、これはすぐに温まりますし、患者さんのほうも楽そうですので、今度またお教えいただいて、組織内加温についても適応がありましたらどんどんやっていきたいと思っています。

司会 他にございませんでしょうか。

先生、先程加温時の温度分布のスライドを何枚か見せていただきましたが、場所はともかくとして、41~2℃くらいでも CR になったようなケースが何例かあったと思いますが、頭頸部癌は低めの温度でも良く効いているという印象はございますか。

星名 82%は42℃に必ず上がっています。この42℃のうち、67%は42.5℃以上に上がっています。加温回数は10年前からしつこく10回を目標にやっていたから、41~42℃という低い温度だけだったという症例はないものですから、その辺はコントロールとしてちょっと比較はできません。

司会 分かりました。他にございませんでしょうか。

それでは先生どうもありがとうございました。