

のかも知れません。

星名 どうもありがとうございました。

司会 他にいかがでしょうか。

先生、少なくとも表面の温度は測れるわけですね。

末山 表面はなんとかいけるとおもいます。

司会 加温アンテナで腫瘍が動かなくなる、腫瘍とア

ンテナの間にサーモセンサーをおけるわけですね。

末山 はい。

司会 分かりました。他に何かございませんでしょうか。それでは先生ありがとうございました。また後ほどよろしくお願ひします。

#### 4) 肝細胞癌および胆道癌に対する温熱療法を中心とした集学的治療法の抗腫瘍効果についての研究

日本歯科大学新潟歯学部内科 (主任：柴崎浩一教授)

曾我 憲二・相川 啓子

豊島 宗厚・柴崎 浩一

#### Hyperthermia with Systemic Chemotherapy for Hepatocellular and Biliary Carcinoma

Kenji SOGA, Keiko AIKAWA, Muneatsu TOSHIMA  
and Koichi SHIBASAKI\*

*\*Department of Internal Medicine,  
Faculty of Dentistry at Niigata,  
The Nippon Dental University (Niigata)  
(Director: Prof. Koichi SHIBASAKI)*

Hyperthermia with systemic chemotherapy as an adjuvant therapy for unresectable hepatocellular and biliary carcinoma was performed, and the therapeutic effects of hyperthermia were evaluated. Twenty eight patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) and 29 patients (11 patients with cancer of biliary tract, 3 with gallbladder cancer and 15 with pancreas cancer) were treated. The hyperthermia was applied for 40 minutes once a week, using of the equipment of radiofrequency of 13.56 MHz and during heating systemic chemotherapy such as MMC and 5-FU was injected simultaneously. Ten patients with HCC were performed transcatheter arterial embolization and 13 patients with biliary carcinoma were received radiation therapy before hyperthermia. The therapeutic effects of hyperthermia evaluated by imaging modalities were showed as follows. Four patients

Reprint requests to: Kenji SOGA,  
Department of Internal Medicine,  
Faculty of Dentistry at Niigata,  
The Nippon Dental University  
(Niigata), Hamauracho 1-8,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市浜浦町1-8  
日本歯科大学新潟歯学部内科  
曾我 憲二

with HCC revealed partial reduction (PR) in tumor size. Four patients with PR were all of massive type HCC. Two patients with biliary carcinoma showed complete reduction and 5 patients PR. These results suggest that hyperthermia may be useful for massive type HCC and a part of patients with biliary carcinoma.

Key words: hyperthermia, hepatocellular carcinoma, biliary carcinoma  
温熱療法, 肝細胞癌, 胆道癌

## はじめに

我国における肝細胞癌および胆道癌は年々増加傾向にあり、それに対する種々の治療法が開発され、一定の治療効果が得られている。しかし、各治療法はそれぞれの適応が制限されており、その適応にならないものや、あるいはその適応を認めても十分な治療効果が得られない症例がまだまだ数多く存在するものと考えられる。

今回我々は手術不能な肝細胞癌28例と胆道癌29例に対して、深部加温装置を用いた温熱療法を中心とした集学的治療法を施行したので、その治療成績を報告する。

## 対象および方法

対象は進行肝細胞癌あるいは高度肝硬変のため手術不能と診断された肝細胞癌28例と進行癌のため手術不能と診断された胆道癌29例(胆管・胆嚢癌14例, 膵癌15例)の計57例である。肝細胞癌対象例の原発性肝癌取扱い規約<sup>1)</sup>に基づいた肉眼分類の内訳は塊状型19例, びまん型5例, 結節型4例で、血管侵襲の分類では、Vp3 16例, Vp2 8例, Vp1-Vp0 4例で臨床病期は stage I 12例, stage II 12例, stage III 4例である。

方法は 13.56 MHz ラジオ波 (Radiofrequency: RF) 誘電加温装置 (HEH500C, オムロン社製) を用い、深部加温を行った。すなわち目的とする部位を腹部と背部の前後表面より一對の 20 cm の電極板ではさみ、その電極間に 13.56 MHz の高周波を流して人体組織の抵抗による発熱を利用して加温する方法である。この装置を用いて 1回/週, 40分間加温し、原則として10回を1クールとして施行した。また、400 W 以上の出力で1クール以上加温し得た症例を十分に加温できた症例と定義し、その条件に合致しないものを不十分例とした。併用療法は加温中では MMC, 5-FU, による全身化学療法を全例に行った。肝細胞癌症例については加温前には TAE を10例, Chemo LPD あるいは one shot 動注を12例に併用した。放射線療法は Lineac (3 Mev) (三菱社製) により 1回 2 Gy で週 5回, のスケジュールで照射し、

総線量は40から 50 Gy で、胆道癌の一部の症例(胆管, 胆嚢癌は14例中10例, 膵癌は15例中 3例)に施行した。

温熱療法の抗腫瘍効果のうち腫瘍の退縮に基づく評価は日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準に基づいて<sup>2)</sup> 判断した。

統計学的有意差は  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  をもって有意とした。

## 結 果

### (1) 腫瘍の退縮に基づく評価による温熱療法の抗腫瘍効果の検討

対象28例中 PR は 4 例 (14%), NC は12例 (43%), PD は12例 (43%) であった (表 1)。この PR を認めた症例はいずれも男性で Protocol 通りの加温が施行できた症例で、その肉眼分類はいずれも塊状型であり、塊状型では19例中 4 例 (21%) が PR を示したことになる。この 4 例の血管侵襲の程度では Vp2 が 3 例, Vp3 が 1 例であった。また、この 4 例中温熱療法前に TAE を 1 例, Chemo LPD の動注を 1 例に、温熱療法中は 4 例全例に MMC, 5-FU の全身化学療法を施行した。一方、結節型およびびまん型の症例については有効例は認められなかった。胆道癌では膵癌15例中 CR が 1 例, PR が 3 例, 胆管・胆嚢癌14例では CR が 1 例, PR が 2 例であった (表 1)。膵癌のうち、CR を認めた症例は74歳, 男性。膵頭部癌の症例で、温熱療法前に MMC

表 1 肝細胞癌, 胆道癌に対する温熱療法の治療効果

	腫瘍の進展に基づく評価			
	CR	PR	NC	PD
肝細胞癌 (n=28)	0	4	13	11
塊状型 (n=19)	0	4	10	5
びまん型 (n=5)	0	0	2	3
結節型 (n=4)	0	0	1	3
膵癌 (n=15)	1	3	6	5
胆管・胆嚢癌 (n=14)	1	2	5	6

表 2 胆道癌において温熱療法をはじめとする集学的治療法が有効 (CR+PR) であった症例

	Case	Effect	lesion	stage	放射線	prognosis
膵 癌	1 74 M	CR	膵頭部	IV	+	30M (dead 間質性肺炎)
	2 55 F	PR	膵頭部	IV	-	13M (dead)
	3 73 M	PR	膵頭部	IV	-	33M (dead)
	4 61 M	PR	膵体部	IV	-	8M (alive)
胆管・胆嚢癌	1 65 M	CR	肝内胆管	IV	-	17M (dead 転移性肺癌)
	2 58 M	PR	胆 管	IV	+	9M (dead)
	3 65 M	PR	胆 管	III	+	12M (手術, alive)

の one shot 動注を施行, 温熱療法中は放射線および MMC および 5-FU の全身化学療法を併用した. その生存期間は30カ月, その死因は間質性肺炎であった. また, PR を認めた3例はいずれも放射線療法非併用例であった. 胆管・胆嚢癌のうち CR を認めた症例は65歳, 男性. 診断は肝内胆管癌. 肝動脈への持続動注療法併用例でありその生存期間は17カ月で死因は転移性肺癌であった. また, PR を認めた2例はいずれも放射線療法併用例であった (表 2).

胆管, 胆嚢癌における NC+PD の11症例のうち2例は胆管の閉塞を認めず, そのうちの1例は胆嚢癌症例であり, 放射線および全身化学療法併用の温熱療法により原発巣および肝内転移巣に対しては腫瘍の縮小を認め局所の制圧は良好であったが, 治療中に肺転移, 脳転移を認め PD と診断した. 胆管の完全閉塞症例9例では7例が温熱療法後胆管の再疎通を認めたがこのうちの6例は放射線療法併用例であった.

(2) 腫瘍マーカー (AFP) からみた温熱療法の抗腫瘍効果

肝細胞癌28例中 AFP 陽性でかつ経過を定期的に追跡できた23例について AFP からみた温熱療法の抗腫瘍効果を検討した. 23例中11例が温熱療法開始1カ月後には低下を認めたが, その後温熱療法継続中あるいは温熱療法終了後に7例が再上昇を示した. 著明な低下を認めた症例は PR を示した2例であった.

(3) 膵癌症例における温熱療法による癌性疼痛の緩和

今回検討した膵癌症例のうち CR+PR を示した4例中, 癌性疼痛を伴う症例は2例のいずれも温熱療法により疼痛の改善ないし消失を認めた. また, NC+PD を示した11例中, 癌性疼痛を有していた症例は5例でそのうち3例に疼痛の改善ないし消失を認めた.

考 察

肝細胞癌の早期発見や肝切除術, 肝動脈塞栓療法, エタノール局注療法などの治療法の進歩により肝細胞癌の予後は著しい改善を認めている. しかし, 診断時, すでに予後の極めて不良な症例もまだ数多く存在している. 一方, 胆道癌においても診断時すでに進行癌のことが多く, その予後は肝細胞癌と同様に不良である. 我々はこのような症例について温熱療法を中心とした集学的治療法を施行しその抗腫瘍効果を検討した. その結果, 肝細胞癌では28例中4例に PR (14%) を認めたが全例男性で充分加温できた症例であり, また, 腫瘍の肉眼性状が塊状型であり塊状型だけから考えれば19例中4例 (21%) に PR を認めたことになる. この結果から, 肝細胞癌における温熱療法は現在のところ, 塊状型の症例により適応を持つものと考えられる. この点について温熱療法なしの全身化学療法あるいは肝動脈内動注療法の治療成績と比較してみた. まず全身化学療法では肝細胞癌に対する治療成績は悲観的であり, その標準的な治療法も確立していない. 小川らの集計でも AFP の低下も含めた有効率の検討では2%から27%とされ極めてその治療成績は不良であったことが報告されている<sup>36)</sup>. 肝動脈内動注療法の治療成績については, 高安らは肝細胞癌101例中 PR を認めた症例は11例 (10.3%) であったことを報告した<sup>4)</sup>. このように化学療法単独の治療成績は不良であるが我々が温熱療法を施行した塊状型の症例はその脈管侵襲の程度などから考慮してもいずれも難治性肝細胞癌症例と考えられ, 我々の得た治療成績は満足すべきものではないが他の治療法と比較すれば比較的良好なものと考えられた. この理由として温熱療法は抗癌剤特に MMC, 5-FU などによる殺細胞効果をより高めること (温熱増感作用) が知られているが<sup>5)-7)</sup>, これが温熱療法によるより高い殺細胞効果をもたらし, その治療

効果に寄与したものと考えられた。

一方、肝細胞癌に対する温熱療法の治療成績について永田らは8MHz RF誘電加温装置を用いて難治性肝細胞癌29例に温熱療法を施行しCR+PRを4例に認め<sup>8)</sup>比較的良好な治療成績を報告している。

胆道癌に対する我々の治療成績については症例も少なくその評価は困難である。まず、全国統計からみた膵癌の治療成績から比較すると非手術例のうち化学療法を受けた症例の有効率は9.5%、放射線療法の有効率は25.8%であった<sup>9)</sup>。我々の治療成績では化学療法をうけた症例ではその有効率は25%（12例中3例）、放射線療法を受けた症例は3例中1例がCRを示した。一方、胆管・胆嚢癌における全国統計からみた治療成績では非手術例のうち、化学療法で有効であった症例は12%、放射線療法では9%から20%であった<sup>10)</sup>。我々の成績では化学療法では4例中1例がCRであり、放射線療法では10例中2例がPRであった。いずれも温熱療法を併用したほうがその治療成績が良好であったが、症例数が少ないこと、症例の背景因子が同一でないことなどからその評価は困難であり、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

温熱療法により癌性疼痛が緩和することは以前から知られているが、この機序として温熱療法による疼痛閾値の上昇、血流改善による発痛物質の除去あるいは自律神経反射による疼痛の改善などが挙げられている<sup>11)</sup>。今回検討した膵癌症例15例中、癌性疼痛を伴う症例は7例でそのうち5例に温熱療法により疼痛の改善ないし消失を認めた。このことから温熱療法は腫瘍縮小効果のみならず除痛効果にも有効と考えられた。

我々の今回施行した温熱療法が肝細胞癌と胆道癌の一部の症例に腫瘍縮小効果を認めたが決して満足すべき治療成績とは考えられなかった。今後、温熱療法がより有効な治療法となるためには腫瘍部にのみ選択的にしかも充分に加温できる加温装置の開発や、加温方法の改善なども必要と考えられる。

## おわりに

手術不能と診断された肝細胞癌28例（塊状型19例、びまん型5例、結節型4例）および胆道癌29例に対して温熱療法を中心とした集学的治療法を施行しその抗腫瘍効果について検討した。その結果、肝細胞癌では28例中4例（14%）にPRを認め、その4例はいずれも塊状型であった。胆道癌ではCRを2例、PRを5例に認めたが、充分な治療成績とはいえ、今後加温装置あるい

は加温方法の改善が必要と考えられる。

## 結 語

1) 温熱療法を施行した肝細胞癌28例中4例にPRを認めた。この4例はいずれも塊状型であり現在の温熱療法では肝細胞癌塊状型により適応があると考えられた。しかし結節型およびびまん型の症例については有効例は認められなかった。

2) 胆道癌では膵癌15例中CRが1例、PRが3例、胆管・胆嚢癌14例ではCRが1例、PRが1例、であった。

3) 今後、温熱療法がより有効な治療法となるためには腫瘍部にのみ選択的にしかも充分に加温できる加温装置の開発や、加温方法の改善が必要と考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌取扱規約。金原出版、東京、1992。
- 2) 日本癌治療学会：固形がん化学療法直接効果判定基準。日癌治、21：929～942、1986。
- 3) 小川一誠、伊藤良則：肝癌に対する化学療法。総合臨床、35：1937～1940、1986。
- 4) 高安幸生、中尾宣夫、三浦貴士、他：I Vascular IVR 2. 抗がん剤動注療法、肝癌。Innervision、7：30～32、1992。
- 5) 水野左敏：温熱化学療法の生物学的基礎。医学のあゆみ、148：3～7、1989。
- 6) Moffat, F.L., Gilas, T., Calhoun, K., et al.: Further experience with regional radio frequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. Cancer, 55: 1291～1295, 1985.
- 7) Hermann, T.S., Sweets, C.C., White, D.M., et al.: Effect of heating on lethality due to hyperthermia and selected chemotherapeutic drugs. J. Natl. Cancer. Inst, 68: 487～491, 1982.
- 8) 永田 靖, 平岡真寛, 芥田敬三, 他: 肝腫瘍に対する温熱療法—その温度測定を中心に—. 日本ハイパーサーミア誌, 3: 183～191, 1987.
- 9) 大橋 修, 山本正博, 石田英文, 他: 全国統計からみた集学的治療の現況。膵癌。肝胆膵, 28: 729～735, 1994.
- 10) 萱原正都, 永川宅和, 宮崎逸夫: 全国統計からみた集学的治療の現況。胆道癌。肝胆膵, 28: 723～728,

1994.

- 11) 寺島広美, 今田 肇, 野本 論, 他: 温熱療法による癌性疼痛の緩和. 日本ハイパーサーミア誌, 10: 301~307, 1994.

司会 ありがとうございます。ご質問ございませんでしょうか。

先生, 肝癌で, 温熱, 放射線, 化学療法ですか, 効いた症例と効かなかった症例で, 実際に加温されたときの条件, 例えば血流の問題とか温度が上がったとか上がらなかったとか, あるいは同じように上がっても, 結果として反応しなかったというようなことがございますか。

曾我 結果としてはそうだと思います。効いた症例につきましても, 実際に穿刺して腫瘍の温度測定をやっているわけではありませぬので, どころ辺まで腫瘍の中で温度が上がったのか, ちょっと分からないのですけれども,

非常に良く効いた症例と, 同じ条件でやっても全く効かない症例がありました。それは, 条件はほとんど同じだと思います。私達の施設は, 外来でやることも多くて, 最初, 温熱療法を導入したときに, 2例ほど, 肝細胞癌に関しまして, エコー下で穿刺しまして腫瘍の中の温度測定をやっていたのですけれども, それを外来ではもちろんやれませぬし, 1回1回患者さんに, 非常にhypervascularな腫瘍に針を刺すという危険性を考えまして, 途中からはほとんど腫瘍内の温度測定はやっておりませぬ。

司会 そうですね。hepatomaは血流が非常に多いために, 熱が上がりにくいという一般的なデータが出ていて, 非常に加温が難しい癌と言えると思うのですが, 効く群と効かない群がその中にもあるということだと思います。何かございますでしょうか。

はい, どうもありがとうございました。

## 5) 悪性神経膠腫に対する組織内温熱療法

新潟大学脳研究所脳神経外科分野

高橋 英明・田中 隆一  
柿沼 健一・斎藤 明彦  
本山 浩

### Interstitial Hyperthermia for Malignant Glioma

Hideaki TAKAHASHI, Ryuichi TANAKA, Ken-ichi KAKINUMA,  
Akihiko SAITO and Hiroshi MOTOYAMA

*Department of Neurosurgery, Brain  
Research Institute, Niigata University  
(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)*

We had already reported the technical feasibility and clinical safety of 13.56 MHz Radiofrequency (RF) interstitial hyperthermia for brain tumors. In this study, we analyzed retrospectively the therapeutic effects of interstitial hyperthermia on CT scans. The RF

Reprint requests to: Hideaki TAKAHASHI,  
Department of Neurosurgery, Brain Research  
Institute, Niigata University, 1-757  
Asahimachi-dori, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757  
新潟大学脳研究所脳神経外科

高橋 英明