

温熱化学療法—温熱効果を修飾する因子を中心にして—

鳥取大学第1外科

前田 迪郎 古賀 成昌 浜副 隆一 村上 篤信

HYPERTHERMOCHEMOTHERAPY FOR CANCER —MODIFYING FACTORS ON THE HEAT EFFICIENCY

**Michio MAETA, Shigemasa KOGA, Ryuichi HAMAZOE
and Atsunobu MURAKAMI**

First Department of Surgery, Tottri University School of Medicine

索引用語：温熱化学療法, 全身温熱療法

はじめに

癌細胞の温熱感受性を応用した温熱療法は、近年のこれに対する基礎的研究の発展と、加温方法や加温装置の改良、開発と相まって、癌の集学的治療の一環として臨床に導入されるようになってきた。われわれは広汎な癌の転移・再発巣を有する末期癌症例に、体外循環装置を用いた全身温熱療法と制癌化学療法との併用療法を行ってきた。ここに、これらの臨床成績を述べるとともに、温熱効果に影響を及ぼす種々の因子について、われわれの分析と見解を述べたい。

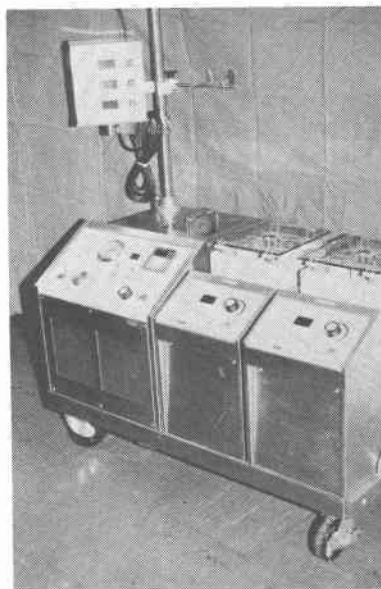
全身温熱療法

(total-body hyperthermia : TBHT)

1. 加温方法

方法はすでに報告した¹⁾²⁾ので概述する。まず、大腿動静脈間に人工血管による A-V shunt を作成する。この shunt を介して体外循環回路に導いた動脈血を heat exchanger にて加温し、ポンプを用いて加温血を大腿静脈内に還流して全身加温を得るものである。本法に用いる体外循環装置としては、以前は従来の心臓外科用の人工心肺装置を改良したものを用いていたが³⁾、最近では図1に示すごとく、これをさらに改良し、身体4カ所の自動温度モニターおよび shunt 量の自動制御装置を付加して安全性向上を図っている。直腸温41.5~42.0℃を維持温とし、これを3~4時間継続するが、この間に後述する制癌剤が投与される。こ

図1 全身温熱療法用体外循環装置



の治療を1~2週ごとに、4回以上の施行を目標としている。

2. 対象症例

現在まで32例に合計87回のTBHTを施行してきた。これらの症例はすべて通常の制癌化学療法が無効であった末期癌症例であり、全身状態が不良な症例が多く、performance status 3), 4)の症例が25例(78%)を占めていた。さらに、治療開始時には経口摂食不能あるいは栄養状態不良のため21例(66%)が高カロリー輸液を施行されていた。

※第25回日消外会総会シンポジウムII：消化器癌の集学的治療

<1985年6月19日受理>別刷請求先：前田 迪郎
〒683 米子市西町36-1 鳥取大学医学部第1外科

表1 全身温熱療法(TBHT)施行症例と抗腫瘍効果

癌種	施行症例数	判定可能例	厚生省効果判定基準		
			PR	NC	PD
胃癌	14	8	2	6	
大腸癌	8	7	3	2	2
肺癌	2	2		2	
腎癌	2	1		1	
悪性黒色腫	2	2	1		1
その他	4	4	2	2	
合計	32	24	8(33%)	13(54%)	3(13%)

PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease.

(1985.1)

3. 臨床効果

抗腫瘍効果を判定しえた24例中8例(33%)に partial response (PR; 厚生省固形がん化学療法直接効果判定基準)が得られた(表1)。これらの効果を再発・転移様式別にみると、肝・肺など血行性転移に有効例が多く、腹膜播種に対する効果は現在までのところみられていない。なお、6例に頑固な癌性疼痛の軽減がみられ、また、10例が退院可能となった。

4. 生体反応・副作用・合併症

本法では直腸温41.5~42.0℃という高温が持続されているため、温熱が正常臓器に及ぼす影響²³⁾は重要である。心循環器機能に対しては、加温中には心拍数、心拍出量の有意な増加がみられたが、進行性の acidosis はみられず、その変化に患者は十分に耐えた。閉塞性黄疸を除く症例では、肝機能への悪影響はみられず、腎機能、その他の生化学的検査値にも大きな変化はみられなかった。生体免疫能については、加温終了直後をピークとして、リンパ球のヒッジ赤血球とのロゼット能およびPHA刺激幼若化能の低下がみられたが、可逆的な変化であり、1週前後で加療前値への回復がみられた⁴⁾。

副作用・合併症として最も高頻度のものは、26例(81%)にみられた血小板減少(<7万/mm³)であった。これは体外に血液を誘導したことによる血小板の機械的破壊によると思われるが、その推移は、施行翌日から3日目までを最低値とし、7日から10日後には治療前値へ回復した。下肢筋力低下が16例(50%)にみられたが、ほとんどがTBHTが施行された前半の症例であり、加温中に大量のP補給(200mEq前後)を行った後半の症例では、ほとんど見られていない。肝・腎不全を3例経験し、2例を失なった。これら3例はすべて閉塞性黄疸を有していた症例であり、現在、閉塞性黄疸症例は本法の禁忌としている。さらに、加温

中の shunt 量過多によると思われる肺合併症で2例を失なった。その他、大腿人工血管埋設部の感染を4例、人工血管血栓を2例経験したが、いずれも大事に至っていない。

温熱効果を修飾する因子

TBHTの有用性を向上させるには、安全性の向上とともに、抗腫瘍効果をさらに高めることが重要である。現在までの経験から、温熱効果を修飾する因子を列挙する。

1. 併用制癌剤の選択

TBHTに併用された制癌剤別の抗腫瘍効果を表2に示した。シスプラチン(CDDP)+5-FUの組み合わせで9例中4例にPRがえられ、最も高い有効率を示した。一方、MMC+5-FUでは11例中3例にPRがみられたが、これらの11例はいずれもTBHT施行前に、同じMMC+5-FUの治療が無効であった症例である。すなわち、制癌剤に抵抗を示した癌腫に対し、同じ薬剤を温熱に併用することにより感受性が発現された興味ある症例である。しかし、このような温熱単独あるいは、温熱と制癌剤の併用に対する感受性は、ヒトの個々の癌細胞により異なることが予測される。これを事前に予知できれば、TBHTの適用あるいは併用制癌剤の選択が可能であり抗腫瘍性向上を期待しうる。このため、われわれは Salmon and Hambergerの方法⁹⁾に準じた human tumor stem cell assay を検討した。現在まで、少数例の検討であるが、表3に示すごとく、大腸癌症例では17例中14例と高率に判定が可能であった。

表2 併用制癌剤別腫瘍効果

制癌剤	評価可能症例数	厚生省効果判定基準		
		PR	NC	PD
MMC+5-FU+(EDX)	11	3	7	1
ADR+5-FU+(EDX)	2		2	
CDDP+5-FU	9	4	4	1
DTIC	2	1		1

(1985.1)

表3 Human tumor stem cell assay

癌種	症例数	Colony形成 [※] 症例数	%
胃癌	6	2	33.3
乳癌	4	1	25.0
大腸癌	19	14	73.7
その他	4	2	50.0
合計	33	19	57.9

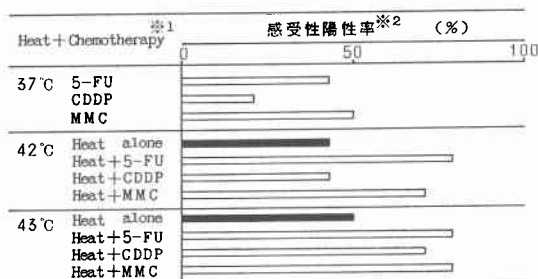
※>30 Colonies/Plate

その結果を概述すると、ヒト癌細胞の温熱単独に対する感受性は、制癌剤 (MMC, 5-FU, CDDP) との併用により増強されるが、この感受性増強は、症例ごとにおのおのの制癌剤の間に差があることが確認された (図2)。今後、このシステムにより、最適な制癌剤の選択が可能と思われる。さらに注目したいことは、14例中3例は、温熱といかなる制癌剤との組み合わせにも感受性を示さなかったことであり、これら3例へのTBHTの適用は慎重であるべきことを示すものであろう。

2. TBHT が癌腫血流量に及ぼす影響

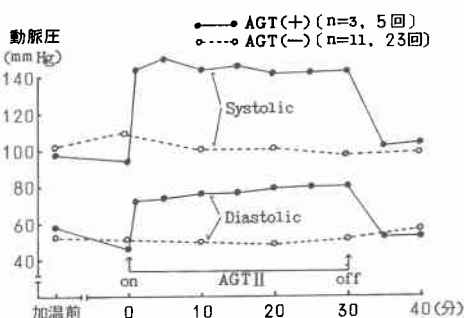
制癌効果増強の立場からは、投与された制癌剤の癌腫到達性を高めることが重要である。加温中に末梢静脈より投与された制癌剤の癌腫到達性は、癌腫血流量に大きく影響される。われわれはすでに、TBHTにおいては体温の上昇とともに癌腫血流量が漸次低下することを確認した⁶⁾。よって最近では one shot 投与の MMC, CDDP などは癌腫血流量低下の軽度な加温開始後の比較的早期に投与している。この加温中の癌腫血流量をコントロールできれば、さらに効果的な化学療法が可能と考え、癌腫血流量の選択的増加作用⁷⁾を

図2 大腸癌症例の温熱単独・温熱と制癌剤*1との感受性テスト*2



*1: 5-FU, 1.0%/ml; CDDP, 0.2%/ml; MMC, 0.3%/ml
 *2: Colony 阻止率 70% 以上を陽性

図3 AGT II 投与による動脈圧の変動



有する Angiotensin II (AGT II) の加温中の併用を試みた。図3に示すごとく、hyperdynamic conditionにある加温中であっても AGT II (30~50ng/kg/min; iv)による血圧の上昇は極めて速やか、かつ安定しており、30分間にわたる50%の血圧上昇維持は十分に可能であった。AGT II 投与による血圧上昇に伴う心循環系の変化としては、心拍数、心拍出量が AGT II 非併用時に比べて10~20%上昇したが、十分に耐えうるものであり、AGT II 投与終了とともに速やかに通常値に回復した。この昇圧維持期間中に制癌剤の投与を行えば、癌腫の制癌剤到達性向上を期待でき、抗腫瘍性増強につながると考えられる。

3. 遠隔転移促進への危惧と配慮

先に示したごとく、TBHTにより一時的ながらも宿主リンパ球機能が低下すること、また、加温による生体正常臓器への何らかの影響などから、われわれはTBHTが遠隔転移に及ぼす影響に関心を払ってきた。このため、種々の実験腫瘍を用いてTBHTと遠隔転移の関係を検討した⁸⁾。その結果、Lewis lung cancerにおいてのみは、TBHTにより原発腫瘍の有意な増殖抑制にかかわらず、肺転移が促進された。しかし、この肺転移はCDDP, MMCとの併用により有意に抑制され、同時にこのTBHTと制癌剤の併用により、原発部腫瘍の増殖抑制効果もさらに増強された。われわれの行ってきたTBHTにおいて、遠隔転移が促進されたと考えられる症例は今までのところ経験していないが、これへの配慮は大切であり、その点からも加温中の制癌剤投与は重要である。

4. 癌細胞の温熱耐性獲得への対策

加温により癌細胞に熱耐性が生じることが多くの実験で報告され⁹⁾¹⁰⁾、温熱による抗腫瘍効果の阻害因子の1つとされている。同時にこの熱耐性は一定の間隔の後に消失するとされている。これはTBHTをくり返す場合、その施行間隔を考慮する上で重要である。われわれは現在、ヒトの癌細胞を用いて、熱耐性出現の条件と回復状況および耐性軽減への対策を検討中であり、これらの結果から適正なTBHTの施行間隔を導きたい。

考 察

癌の温熱療法は、加温方法から局所加温療法と全身温熱療法 (TBHT) に大別される。消化器癌のごとく、複数臓器への転移や、広汎、深部への進展癌巣を有する症例においては、局所加温では癌巣に対し、抗腫瘍効果を期待しうる温度を与えることが困難な場合が多

い。このような症例に対し、TBHTは侵襲は大ではあるが、合目的であり、同時に“癌は全身疾患である”という立場から、臨床的に診断しえない多数の micro metastasis への効果も期待しうる。われわれの行っている TBHT は一般の手術と同様の無菌操作を必要とし、操作が煩雑で特殊な装置と多くの人手を要する欠点はある。しかし、正確かつ迅速な温度コントロールが可能で安全性は高い。

現在までの成績をみると、有効率 (PR) は33%であり、この成績は決して満足できるものではない。しかし、先述のごとく、対象が通常の化学療法が無効であった末期癌症例であった点を考慮すれば、集学的治療としての意義は大きい。本法の副作用・合併症などについては、施行を開始した頃にくらべ、種々の対策により大幅に軽減され、安全性にはほぼ確認を持つにいたっている。今後さらに、全身状態の良好な早期に本法を施行することにより、さらに好成績を期待しえよう。

本法の抗腫瘍性向上に関与する因子について現在までの経験からわれわれの見解をのべた。stem cell assay により、事前に症例ごとの hyperthermochemosensitivity を知りうる可能性がでてきたことに大きな意義を感じている。これにより、感受性の低い症例には抗腫瘍効果を期待しがたく、本法の適用はさけるべきであろう。一方、感受性の大きな症例に対しては、選択された制癌剤を用いて積極的に本法を施行すべきであろう。しかし、実際の再発・転移症例を前にして、この assay のために癌腫組織を摘出することは困難な場合が多く、そのためには、初回手術時摘出標本からえられた癌細胞を用いてチェックしておかねばならない。われわれは現在、このシステム確立に力を入れており、今後十分に期待できる。なお、TBHT 施行前に臨床的に無効であった制癌剤 (MMC+5-FU) を、TBHT において再び併用したところ、有効であった症例を3例経験した。このことは、温熱が制癌剤の耐性打破や新しいスペクトラム拡大に寄与することを示唆する興味ある所見と考えている。

Angiotensin II (AGT II) による30分間の昇圧化学療法が TBHT 中でも可能なことが示された。症例を選べば、この昇圧時間をさらに延長させることが可能と思われる。AGT II による癌腫血流量の増加は、投与された制癌剤の癌腫到達性の向上のみならず、本法のごとく血液加温による全身加温においては、癌腫温の

選択的上昇をも期待させる。すなわち、TBHT における選択的癌腫温の上昇は、副作用の軽減と抗腫瘍効果の増強をもたらすものと考えられ、今後の AGT II による昇圧時間の延長も重要な課題である。

いずれにしても癌に対する TBHT は施行されていまだ日も浅く、多くの問題をかかえている。その有用性を高めるには、安全性、抗腫瘍性をさらに上昇させることが急務であり、われわれはそれに向けてさらに努力をつづけたい。

文 献

- 1) 前田迪郎, 貝原信明, 古賀成昌: 癌に対する体外循環を用いた全身加温療法と体外循環置の改良. 外科治療 44: 477, 1981
- 2) 前田迪郎, 古賀成昌, 清水法男ほか: 癌に対する体外循環を用いた全身温熱療法の生体諸臓器機能に及ぼす影響. 日外会誌 83: 736-745, 1982
- 3) Koga S, Maeta M, Shimizu N et al: Clinical effects of total-body hyperthermia combined with anticancer chemotherapy for far-advanced gastrointestinal cancer. Cancer 55: 1641-1647, 1985
- 4) Koga S, Izumi A, Maeta M et al: The effects of totalbody hyperthermia combined with anticancer drugs on immunity in advanced cancer patients. Cancer 52: 1173-1177, 1983
- 5) Hamberger AW, Salmon SE: Primary bioassay of human tumor stem cells. Science 197: 461-463, 1977
- 6) Karino T, Koga S, Maeta M et al: Experimental and clinical studies on effects of hyperthermia on tumor blood flow. Hyperthermic oncology. Vol 1, Edited by J Overgaard, Talor & Francis, London and Philadelphia, 1984, p173-176
- 7) Suzuki M, Hori K, Abe I et al: A new approach to cancer chemotherapy: Selective enhancement of tumor blood flow with angiotensin II. JNCI 67: 663-669, 1981
- 8) Oda M, Koga S, Maeta M et al: Effects of total-body hyperthermia on metastasis from experimental mouse tumors. Cancer Res 45: 1532-1535, 1985
- 9) Gerner EW, Schneider MJ: Induced thermal resistance in HeLa cells. Nature 256: 500-502, 1975
- 10) Henle KJ, Leeper DB: Modification of the heat response and thermotolerance by cycloheximide, hydroxyused and lucanthone in CHO cells. Radiat Res 90: 339-349, 1982