

会長講演

## 癌に対する温熱化学療法 —その臨床評価と問題点—

鳥取大学第1外科  
古賀 成 昌

### HYPERTHERMOCHEMOTHERAPY FOR FAR-ADVANCED CANCER —CLINICAL EVALUATION AND SOME PROBLEMS—

Shigemasa KOGA  
The First Department of Surgery Tottori University

外科治療ができない癌に対し、体外循環を応用した血液加温による全身温熱療法と癌化学療法を併用した全身温熱化学療法の成績と、本法の問題点について述べた。全国集計例132例の成績ではCR, PRがそれぞれ2例, 30例にみられたが、症例の背景を考えた場合、この成績は評価できるものと考ええる。全身温熱療法の宿主免疫能をはじめとした生体への影響は大きくはなく、今後適応症例を選び、操作の簡便化、制癌剤の投与タイミング、温熱感受性などの問題点を解決することにより、本法の治療効果はさらに向上できるものと考ええる。

索引用語：全身温熱療法, 併用制癌化学療法, 適応, 合併症, 温熱感受性

#### はじめに

外科治療のできない原発癌, 再発癌に対しては, 制癌化学療法を中心とした集学的治療が行なわれるようになり, ある程度の効果も認められてはいるが, その成績は決して満足すべきものではない。一方, 温熱の抗腫瘍性についての知見は決して新しいものではないが, 1960年以降この方面に関する基礎的研究の進歩に伴ない, 温熱の抗腫瘍性が再確認され, これが臨床にも導入され, 集学的治療法の一つに組み入れられるようになってきた。われわれも1979年以来, この方面に関する系統的研究を開始し, 全身温熱療法と制癌化学療法の併用による全身温熱化学療法(TBH)を積極的に臨床に導入してきた。本報告では温熱化学療法に関するこれまでのわれわれの基礎的, 臨床的研究成績をとりまとめて報告する。

#### 加温方法

温熱療法における加温方法は, 加温範囲によって局所加温と全身加温およびこの中間に属する領域加温と

に大別される。これらのうち, 局所加温と全身加温のそれぞれの利点, 欠点を検討すると, 局所加温では操作が簡便で, 癌巣以外の正常組織への影響も少ないという利点があるが, 温度深達性, 加温温度の均一性, 加温癌巣の温度測定などに問題があり, 現在のところ主として表在性の限局した癌腫に適した加温方法である。一方, 全身加温では操作が煩雑で, 癌巣以外の正常組織への温度侵襲もあるため, 生体への影響も大きく, 加温温度も42℃が限度である。しかし, 外科治療の対象外の癌, とくに消化器系の癌は周囲臓器への広汎な進展, 遠隔転移のほか micrometastasis もあるいわゆる全身性疾患といえることができる。したがって, このような癌に対しては micrometastasis への効果も期待できる全身加温による温熱療法が合理的治療法と考える。

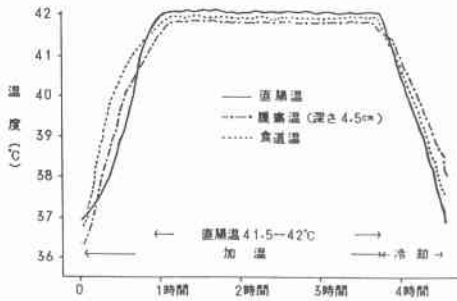
全身加温法としてはいろいろの方法が報告されているが, われわれは体外循環装置を用いた血液加温による全身加温を行っている。本法は外科的侵襲を必要とするが, 温度コントロールが容易であるため有用な加温法と考えている。本法の詳細についてはすでに発表しているので<sup>1)</sup>, その概要を述べると, 大腿動静脈間に

\*第27回日消外会総会

<1986年6月16日受理> 別刷請求先: 古賀 成昌

〒683 米子市西町36-1 鳥取大学医学部第1外科

図1 全身温熱療法時の温度変化



人工血管による動静脈瘻を造設し、動脈血を体外回路に導き、熱交換器で加温した血液を静脈内に還流させ、直腸温が41.5-42°Cになるように加温し、この温度を3-4時間維持せしめるものである。また、この加温中に5-FU (500-1000mg) の持続点滴静注と、Mitomycin C (MMC) (10-20mg), Adriamycin (ADM) (30mg)あるいはCisplatin (CDDP) (30-50mg) のone shot 静注を行う。図1は本法施行中の食道、直腸内温度、腫瘍組織内温度の推移で、それぞれほぼ同様な温度上昇と維持が得られている。このような加温療法を7-10日間隔で最低4回施行することを目標としている。

治療成績

1. 教室例の成績

現在までの教室の全身温熱化学療法施行例は39例で、いずれも stage IV 以上の原発あるいは再発癌であり、このうち胃、大腸癌などの消化器系の癌が大部分であった。39例中抗腫瘍効果判定可能例は30例で、このうち partial response (PR) は10例 (33.3%) であった。抗腫瘍効果を治療の対象となった癌巣の存在臓器別でみると、肺、肝などの癌巣、リンパ節転移巣での効果が大きく、腹膜転移巣に対する効果は期待し難いようであった(表1)。この成績は必ずしも満足すべきものではないが、これら症例は種々の制癌化学療法に反応しなかった症例であることを考慮すると、その効果は一応評価できるものと考えられる。

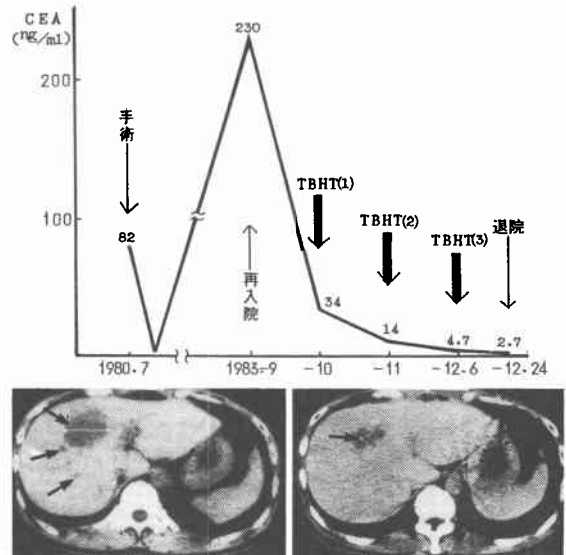
一症例を呈示すると、症例は39歳の男性で、結腸癌治療手術後 Tegafur, MMC の投与を行っていたが、術後3年して血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値の上昇とともに肝転移が発見されたため、3回のTBHを受けた。TBH 1回施行後よりCEA値の低下と肝転移巣の縮少傾向がみられ、3回終了後にはCEA値も正常範囲内となり、肝転移巣も極めて小さくなり退院した(図2)。退院後2年2カ月の現在健在で、術

表1 全身温熱化学療法の効果(教室例)

原発癌 癌存在臓器	病例数 病変数	厚生省効果判定基準			
		PR	NC	PD	
原発癌	胃癌	8	2	6	
	大腸癌	11	4	5	2
	肺癌	2		2	
	腎癌	1		1	
	悪性黒色腫	2	1		1
	その他	6	3	3	
計	30	10 (33.3)	17 (56.6)	3 (10.0)	
癌存在臓器	肝	10	5	4	1
	肺	9	3	6	
	リンパ節	5	2	2	1
	腹膜	7		6	1
	皮下軟部	2	1		1
	その他	6	2	5	
計	39	13	23	4	

( ): %  
PR: partial response, NC: no change,  
PD: progressive disease

図2 症例(CEA値の推移・肝CT所見)  
(39歳, ♂, 結腸癌)



(前)  
右肝に3個の腫瘍陰影(→印)がみられる。

(後)  
hyperthermia 3回施行後、2個は消失、他は縮少している。

前の仕事に従事している。

2. 全国集計の成績

教室例を含む全国7施設での体外循環装置を用いた血液加温によるTBH施行例は168例で、その多くは胃癌、大腸癌などの消化器系の癌症例で、年齢分布では40-60歳台が多いが、70歳台の10例にも施行されていた。168例中抗腫瘍効果判定可能例は132例で、原発癌別効果は表2のごとくで、complete response

表2 全身温熱化学療法の効果 (全国集計)

原発癌	症例数 病変数	厚生省効果判定基準		
		CR	PR	MR
悪存在臓器				
胃癌	30		5	
大腸癌	29		5	1
肺癌	22	1	7	2
乳癌	10		2	2
肝癌	6			
腎癌	4		1	
悪性黒色腫	4		1	
子宮癌	4			1
肝癌	3		2	
その他	20	1	7	1
計	152	2 (1.5)	30 (22.7)	7 (5.5)
悪存在臓器				
肺	41	1	12	1
肝	21		8	1
リンパ節	15	1	3	2
軟部	14		4	5
腹膜	14		1	
骨	9		1	
胃	8		1	
膵	6			
大腸	4			

( ) : %

図3 生存期間

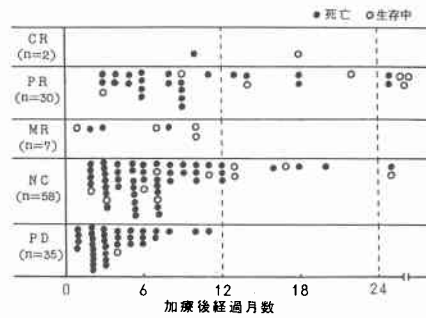


表3 副作用・合併症 (168症例)

副作用・合併症	発生症例数 (%)	死亡例 (%)
肺合併症	11 (6.5)	6 (3.6)
肝不全	8 (4.7)	6 (3.6)
出血 (熱)		
胃腸	3 (1.6)	2 (1.2)
肝臓	1 (0.6)	1 (0.6)
肺臓	1 (0.6)	1 (0.6)
乳腺	1 (0.6)	1 (0.6)
出血 (他種)		
腎臓	2 (1.2)	1 (0.6)
膵臓内	1 (0.6)	1 (0.6)
動脈痛	1 (0.6)	1 (0.6)
上部消化管	5 (3.0)	0 (0)
心・循環器系シヨフク	3 (1.8)	2 (1.2)
腎不全	4 (2.4)	1 (0.6)
脳神経障害	4 (2.4)	1 (0.6)
神経障害	10 (6.0)	0 (0)
手足	6 (3.6)	0 (0)
運動失調	7 (4.2)	0 (0)
合計		24 (14.5)

(CR) 2例 (1.5%), partial response (PR) 30例 (22.7%)で, CRの2例は肺癌, 悪性リンパ腫の症例であった。また, 治療対象となった主たる癌巣の存在臓器別の抗腫瘍効果では, 教室例におけると同様に肺, 肝, リンパ節の癌巣で有効率が高く, 腹膜転移巣に対する効果はほとんどみられなかった(表2)。本法施行例の performance status (PS) をみると, PS 3-4度の全身状態不良例が59%と半数以上を占め, また経口摂食不能で中心静脈栄養 (IVH) 施行例も33%にみられるなど, 本法施行例の多くは極めて進行した末期癌症例であった。また, 本法施行前に何らかの制癌化学療法を受け, それに反応しなかった症例が大部分であった。このような症例の背景を考慮すると, 教室例におけると同様に, この治療成績は可成り評価できるものと考え。なお, PSと抗腫瘍効果の関係をみると, PS 0-2度の症例ではCR, PRおよび minor response(MR)が79.4%, PS 3-4度で43.6%であった。また, TBH 施行回数と抗腫瘍効果の関係では, 本法施行が5回以上行われた症例のCR, PRおよびMRは55.6%と高率であった。すなわち, 外科治療の対象となり得ない原発癌, 再発癌でも全身状態が良く, 本法が頻回に行なえるならば, 本法の治療成績はさらに向上するものと考え。

抗腫瘍効果を癌腫組織型別にみると, 上皮性, 非上皮性腫瘍間に差はみられなかったが, 今後癌腫ごとに組織型別の抗腫瘍効果の検討が必要である。また, 併用制癌剤別の効果比較では大きな差はなかったが, CDDPの有用性が窺われた。この点についても癌腫別

の検討が必要と考える。なお, 本法施行例の多くは各種制癌化学療法を受けたにもかかわらず, これに反応しなかった症例であるが, 温熱との併用によって前述のような抗腫瘍効果がみられたことは, 温熱と制癌化学療法の併用の有用性を示すものである。

本法施行例の抗腫瘍効果と本法施行後の生存期間をみると図3のごとくで, 調査時点で1年以上生存例10例, 2年以上生存例4例で, 必ずしも満足すべきものではないが, 前述のように, 本法をできるだけ早期に反復施行することにより, 生存期間の向上も期待できるものと考えられる。

### 3. 合併症, 副作用

本法による合併症, ないし副作用は表3のごとくで, 肺合併症, 肝不全, 癌巣出血などが主なるものであった。肺合併症の主因は動静脈瘻流量の過大, 肝不全は黄疸例に対する施行がその原因と考えられる。なお, 下肢の運動障害は可逆性で, 温熱による筋組織からの燐排出亢進による燐欠乏によるものとされており, 最近ではこれの補充によって, このような運動障害はみられていない。合併症による死亡例は24例でその原因は肺合併症, 肝不全によるものが12例と半数を占め, また, 癌巣からの出血による死亡も5例にみられた。

これら死亡例の多くは本法施行初期の症例で、現在では死亡例はほとんどみられていない。

**生体機能への影響**

全身温熱療法では正常組織も高温環境に曝らされるため、生体への影響<sup>2)</sup>が危惧される。一般諸検査成績では末梢血液で好中球の増加、血小板、リンパ球の減少がみられたが、これらは1週後には正常に戻った。心機能では心拍数、心拍出量の増加がみられたが、加温終了と同時に元に復し、収縮期圧、肺動脈圧では一時的な上昇がみられたに過ぎなかった。動脈血ガスでは加温終了後軽度のアンダーシス傾向がみられた以外に著変はなかった。肝機能ではGOT, GTP, LDH, 総ビリルビンの一過性上昇がみられた(図4)。このほかクレアチニン, BUN, アミラーゼ, CPK などの一過性上昇もみられたが、いずれも1週後には元に復した。

一方、担癌生体では元来宿主免疫能の低下があり、全身加温によって免疫能が更に低下し、癌腫の転移、増大が危惧される。このため、マウスリンパ球、ヒトリンパ球について *in vitro* 加温後のリンパ球 PHA 刺激若弱反応 (PHA), cytotoxic activity, E-ロゼット形成能について検討した。その結果、42°C加温ではこれら反応がいずれも低下した<sup>3)</sup>。さらにTBH 施行臨床例で検討すると、E-ロゼット形成能, PHA 若弱反応ともに本法施行直後から低下したが、その程度は一般外手術侵襲時にみられると同程度で、1週後にはほとんど元に回復した (図5)<sup>4)</sup>。

以上、全身温熱化学療法は、生体諸臓器の機能、宿主免疫能の低下をきたすが、いずれも一時的であるこ

図4 肝機能

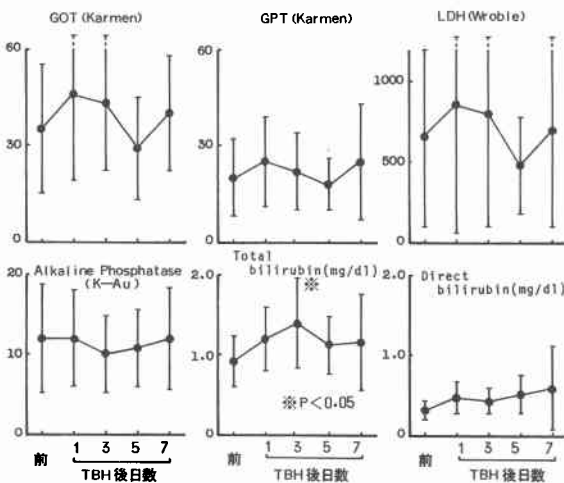


図5 全身温熱化学療法における宿主免疫能(臨床例)

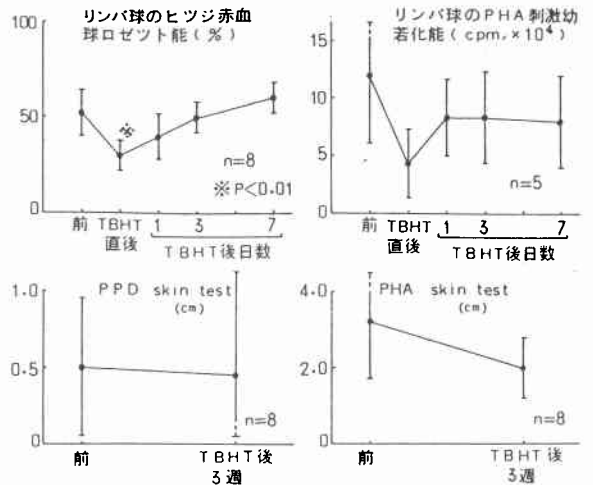


表4 全身温熱療法の適応と禁忌

適応	1) 広汎な温熱を示す原癌巣、再発癌症例
	2) 血行性転移、リンパ節転移症例
	3) 明確な化学療法に反応のない症例
禁忌	1) 中等度以上の心、肺、肝(黄腫)、腎機能障害のあるもの
	2) 癌巣からの慢性出血例
	3) performance status 4度症例

とから、生体への影響はそれほど大きくはないものと考える。

**適応と禁忌**

TBHの適応、禁忌については今後症例を重ねて検討すべきであるが、現在のところ前述の臨床成績ならびに全身加温による生体への影響から、われわれは表4に示すような全身温熱化学療法の適応および禁忌を挙げている。この適応、禁忌を考慮して本法を施行すれば、治療成績はより向上するものと期待している。

**全身温熱化学療法の問題点**

全身温熱化学療法にもいくつかの問題点があり、以下この点についてわれわれの検討成績を述べたい。

**1. 全身加温方法の簡略化と安全性**

現在、人工血管による動静脈瘻造設という外科的侵襲が加えられているが、直接大腿動静脈穿刺による動静脈瘻も試みられており、その反復施行の可能性、安全性が確かめられれば動静脈瘻造設も容易となるものと考えられる。体外循環装置については、加温温度の自動化を目的として若干の改良を試みている。すなわち、あらかじめ設定した温度(42°C)以上に体温が上昇すると、警報ブザーが鳴るとともに、動静脈瘻流量が自動的に調節され、常に一定の体温が維持されるように

工夫され、これによって操作の簡略化、安全性の向上がみられるようになった。

2. 併用制癌化学療法

制癌剤の中には加温によって抗癌活性の低下がみられるものがあるため、その選択が重要である。5-FU, MMC, ADM, BLM, CDDP などでは加温による抗癌活性の低下はないため、われわれはこれら薬剤を併用している。これら薬剤の抗腫瘍性の発現には、まず薬剤の腫瘍組織への到達性が問題となるが、これは加温に伴う腫瘍組織血流量の変化と密接に関係する。このため、腫瘍組織内血流量の加温による変化を水素クリアランス法で検討した<sup>5)</sup>。ドンリュウラットへのAH100B 腫瘍細胞移植腫瘍を43℃局所加温した場合、腫瘍組織血流量は加温開始30分位までは加温前にくらべわずかに増加したが、加温時間とともに減少がみられた。臨床例における41.5-42℃の全身加温においても同様で、腫瘍組織では加温前に比較して約10-15 ml/min/100g の血流量の減少がみられた。したがって、併用制癌剤の腫瘍組織到達性は加温によって阻害されるので、血流量減少防止対策を考慮する必要がある。そこで、腫瘍組織血流量を選択的に増加せしめるといわれている Angiotensin II の併用を試みた。まずAH100B 腫瘍細胞移植腫瘍について43℃局所加温時に Angiotensin II を併用すると、腫瘍血流量は加温前値に対し100-190%の増加がみられた。また、臨床例における41.5-42℃全身加温に際し Angiotensin II 40-50ng/kg/分の投与によって、腫瘍組織血流量は加温前値にくらべ最高2.9倍の増加がみられ、投与中止とともに前値に戻った。従って、温熱療法に併用する制癌剤の腫瘍組織到達性の向上には、Angiotensin II 併用の有用性が確められた。

一方、腫瘍細胞の制癌剤取込みに対する加温そのものによる影響も重要な問題である。

まず、局所 (40, 42℃), 全身加温 (40, 42℃) 時の制癌剤の腫瘍組織内濃度を、ddy マウスへのエールリッヒ腫瘍細胞移植腫瘍と<sup>3</sup>H-5-FU を用いて検討した。その結果、いずれの場合にも腫瘍組織内の 5-FU 濃度は正常組織より増加していた<sup>6)</sup>。さらに、同じくエールリッヒ腫瘍細胞を in vitro で加温 (40, 42, 43℃) した場合の<sup>3</sup>H-ADM, <sup>3</sup>H-5-FU の細胞内取込みを scintillation counter, autoradiography によって検討したところ、細胞レベルでも加温による制癌剤の取込み増加がみられた<sup>6)</sup>。このような取込み増加は、加温による腫瘍細胞の膜透過性の変化が関与しているものと

図6 AGT II と制癌剤の投与タイミング

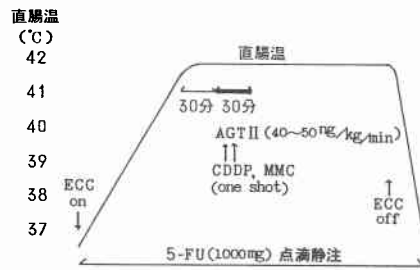


表5 ノードマウスにおける両細胞の温熱および制癌剤併用時の感受性

	WiDr細胞	Colo 205細胞
Heat 1回	-	-
Heat 2回	-	+
MMC	-	+
MMC+Heat 1回	+	+
MMC+Heat 2回	+	+
CDDP	-	+
CDDP+Heat 1回	+	+
CDDP+Heat 2回	+	+
5FU	-	-
5FU+Heat 1回	-	-
5FU+Heat 2回	+	+

(-) : N.S. Heat :  
 (+) : p<0.05 42℃ 30分 q4d  
 (++) : p<0.01

考えられる。

以上の成績から、全身温熱療法における併用制癌剤の効果をより有効ならしめるために、全身加温開始とともに5-FU 1000mg の持続点滴を行い、直腸温が41.5-42℃に達した時点で Angiotensin II を40-50 mg/kg/分で30分間投与するとともに、MMCあるいはCDDP の one shot 投与を行うことにしている (図6)。

3. 腫瘍細胞の hyperthermochemosensitivity

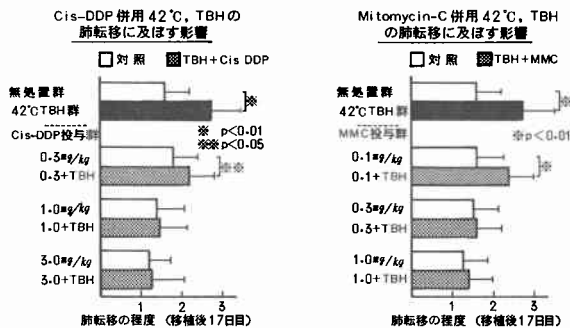
温熱化学療法における重要な問題の一つとして、腫瘍細胞の温熱、制癌剤および温熱+制癌剤に対する感受性の問題がある。ヒト大腸癌由来の WiDr 細胞、Colo 205 細胞のノードマウス移植腫瘍について温熱と MMC, CDDP および 5-FU の組み合わせによる抗腫瘍感受性試験は表5のごとくで、両腫瘍間に差がみられると同時に、制癌剤単独では抗腫瘍効果はなくても、これに温熱を加えることによって抗腫瘍性がみられた<sup>7)</sup>ことは興味深い。さらに、ヒト大腸癌切除標本から得られた癌細胞について、clonogenic assay による

表6 大腸癌症例の温熱単独・温熱と制癌剤<sup>\*1</sup>併用時の感受性テスト<sup>\*2</sup>

症例番号	42°C plus				43°C plus			
	alone	5-FU	CDDP	MMC	alone	5-FU	CDDP	MMC
1	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+
7	-	+	-	-	+	+	+	+
8	-	+	-	+	-	+	+	+
9	-	+	-	+	-	+	+	+
10	-	+	-	+	-	+	-	+
11	-	+	-	+	-	+	+	+
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-

\*1 : 5-FU, 1.0µg/ml ; CDDP, 0.2µg/ml ; MMC, 0.3µg/ml  
 \*2 : Percent inhibition 70%以上を陽性

図 7



hyperthermochemosensitivity をみると表6のごとくで、同じ大腸癌でも症例によって hyperthermochemosensitivity に差が認められた。従って、温熱化学療法施行に際しては、各症例について hyperthermochemosensitivity を検討することは、温熱化学療法の適応決定あるいは併用制癌剤の選択上極めて有用であり、これにより治療効果も向上するものと考えられる。

4. 転移への影響

温熱療法の場合、加温によって転移促進が危惧される。この点に関し実験腫瘍を用いて検討した<sup>9)</sup>。すなわち、Luis 肺癌を C57BL/6 マウス下肢に移植した腫瘍に対し、42°C 全身加温および局所加温を行った場合、いずれの場合でも腫瘍増殖は抑制されたが、加温後10日目の肺には局所加温群に比べ全身加温群では転移が高度であった。しかし、MMC, CDDP の併用ではこのような転移促進はみられなかった(図7)。一方、MH-134 腫瘍細胞を C3H/He マウス下肢に移植した腫瘍

では、全身および局所加温いずれの場合でも転移促進はみられなかった。このように実験腫瘍でもその種類によっては、加温による転移促進があることは、ヒト癌でも転移が促進される可能性も否定できない。なお、Luis 肺癌移植腫瘍の全身加温による肺転移促進機序についても若干の検討を行った<sup>9)</sup>。その結果、この肺転移は全身加温後24時間以内に新たに移植腫瘍巣から何らかの機序によって腫瘍細胞が血中に遊離し、一方では加温に伴う肺の炎症性変化と相まって、転移が促進されることが判明した。

以上の実験成績から、全身温熱療法においては制癌剤の同時併用はもちろん、加温終了後1~2日間は制癌剤の投与が必要と考える。しかし、臨床例では全身温熱化学療法によって転移が促進された症例はいまだ経験されていない。

むすび

癌に対する全身温熱化学療法を中心に、その臨床成績とこれに関する問題点について、われわれの研究成績の概要を紹介した。本法施行後日も浅く、症例も少ないが、対象例の背景を考えた場合、その治療成績は一応評価されるものと考えられる。したがって、外科治療の対象とはなりえない進行、再発癌に対する適確な治療法がない現在、この全身温熱化学療法も癌集学的治療法の一つとして試みられてもよいものと考えられる。しかし、本法にもいろいろの問題点があることから、今後これら問題点を解決して、その治療成績の向上をはかりたい。

文 献

- 1) 前田迪郎, 古賀成昌, 清水法男ほか: 癌に対する体外循環を応用した血液加温による全身温熱療法。癌の臨 27: 614-619, 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) Izumi A, Koga S, Maeta M: Effects of in vitro hyperthermia on murine and human lymphocytes. Cancer 51: 3061-2065, 1983
- 4) Koga S, Izumi A, Maeta M et al: The effects of total-body hyperthermia combined with anticancer drugs on immunity in advanced cancer patients. Cancer 52: 1173-1177-1177, 1983.
- 5) Karino T, Koga S, Maeta M et al: Experimental and clinical studies on effects of hyperthermia on tumor blood flow. Edited by Overgaard J: Hyperthermic oncology. London,

- Philadelphia, Taylor & Francis 1984, p173—176
- 6) Yamane T, Koga S, Maeta M et al: Effects of in vitro hyperthermia on concentration of adrimaycin or 5-fluorouracil in Ehrlich ascites cells. Edited by Matsuda: hyperthermic ionology. Tokyo, Mag bros, 1984, p41—42
  - 7) 村上篤信, 古賀成昌, 前田廻郎: ノードマウスを用いた温熱併用制癌剤の感受性. 日本ハイパーサーミア学会誌 1: 179—186, 1985
  - 8) Oda M, Koga S, Maeta M: Effects of total-body hyperthermia on metastases from experimental mouse tumors. Cancer Res 45: 1532—1535, 1985
  - 9) Oda M, Koga S, Maeta M: Mechanism of metastatic spread by 42° total-body hyperthermia in lung carcinoma. Cancer Res 46: 1102—1104, 1986
-