

## 胆道・膵癌切除不能例に対する radiofrequency 誘電加温装置 を用いた局所温熱化学療法の有用性

鳥取大学第1外科

浜副 隆一 山代 寛 柴田 俊輔  
広岡 保明 村田 陽子 村上 篤信  
前田 迪郎 西村 興亜 貝原 信明

非手術例を除く胆道癌非切除例4例と膵癌非切除例6例の計10例に対し、8MHzのradiofrequency (RF) 誘電加温装置を用いて局所温熱化学療法を施行した。RF加温は腫瘍内温度42℃・30分を目標に週1回施行した。最高腫瘍内温度とRF最大出力との間には有意な正の相関が認められ、RF最大出力1,000W以上で腫瘍内温度は有効な42℃以上に上昇した。腫瘍縮小効果は5例に、P.S.の改善と血清腫瘍マーカー値の低下はおおの6例に認められ、膵癌の有痛例5例中3例に除痛効果が得られた。腫瘍縮小が得られた5例中3例が1年以上、うち1例が2年以上生存中である。温熱化学療法施行例の遠隔成績は従来の化学療法単独施行例の成績よりも良好であった。以上より、切除不能胆道・膵癌に対する温熱化学療法は、高い抗腫瘍効果とともにquality of lifeの改善が得られ、有効な治療法になる可能性が示唆された。

**Key words:** bile duct cancer, pancreatic cancer, thermochemotherapy, radiofrequency capacitive hyperthermia, heating efficiency

### はじめに

診断機器・技術の進歩した今日においても、胆道・膵癌の早期診断は相変わらず困難で、進行癌として発見されることが多く、たとえ遠隔転移がなくても、解剖学的特性から局所的な癌進展だけのために切除不能となる症例が少なくない<sup>1)~3)</sup>。切除不能例に対しては、より長期に延命が得られるように化学療法や放射線療法が積極的に試みられているが、腫瘍の局所制御にも難渋している現状にあり<sup>2)4)</sup>、最近では種々の治療法を組み合わせた集学的治療の効果がもたれている<sup>1)5)6)</sup>。温熱療法は癌細胞・組織と正常細胞・組織との温熱感受性の差を応用した治療法であるが、放射線や化学療法剤との併用により選択的に抗腫瘍性が高まることが明らかにされ<sup>7)~10)</sup>、集学的治療の一環を担うものとして認められるようになった。われわれは、切除不能となった胆道・膵癌症例に対して従来からの化学療法に体外式局所温熱療法を併用してきたので、現在までの治療成績を報告するとともに、温熱化学療法の

有用性および問題点について考察する。

### 対象と方法

#### 1. 対象症例

対象は1987年4月より1990年2月までに教室で治療した、非手術例を除く胆道癌非切除例4例(胆管3例、胆嚢1例)と膵癌非切除例6例(頭部2例、体尾部3例、局所再発1例)の計10例である。非切除となった要因は胆道癌3例と膵癌2例では主として高度な局所的癌浸潤であったが、胆道癌1例と膵癌4例の計5例には肝転移あるいは腹膜転移も認められた(Table 1)。術式としては、試験開腹術が膵癌の4例に、胆管内挿管を含む胆道バイパス術が胆道癌3例と膵癌1例に、また、肝動脈内挿管術が胆道癌1例と膵癌1例に行われた。

#### 2. 局所温熱療法

加温装置には8MHzのradiofrequency (RF) 誘電加温装置 (Thermotron RF-8 : 山本ビーター社製) を用い、加温対象部位を挟むように1対の電極板を装着し、体表面より加温を行った。電極板の大きさは多くは直径25cmであったが、肝転移例と腹膜転移例に対しては原発巣と転移巣に同時にRF波を照射できるように

**Table 1** Characteristics of patients with unresectable bile duct and pancreatic cancers treated with thermochemotherapy

	Bile duct cancer (n=4)	Pancreatic cancer (n=6)
Primary	Bile duct 3 Bladder 1	Head 2 Body/Tail 3
Recurrence	0	Local 1
Distant metastasis		
None	3	2
H (+)	1	3
H (+), P (+)	0	1
Operative procedure		
Exploratory laparotomy	0	4
Bypass of bile duct*	3	1
Cannulation into hepatic artery	1	1
Number of hyperthermia (times)	5—28	3—34

H (+); liver metastasis, P (+); peritoneal metastasis, \*; including biliary endoprosthesis

28cmの大きな電極を用いた。温度測定は原則としてテフロン被覆熱伝対式温度計 (Type IT-18, センソテック社製) を腫瘍部に挿入し (5例では術中に挿入留置, 2例では加温時にPTCDチューブを通して挿入) 行った。また, 全身温の指標として食道あるいは直腸温が測定された。RF加温は, 週1回, 腫瘍内温度42°C・30分間を目標に, 胆道癌では5~28回(平均10.3回), 膵癌では3~34回(平均10.5回) 施行された。

化学療法としてはmitomycin-C (MMC), cisplatin (CDDP) あるいは5-fluorouracil (5-FU) が加温と同時に併用され, 肝動脈内に挿管された2例では肝動脈内に, 残りの8例では末梢静脈内に投与され

た。

3. 効果判定

抗腫瘍効果の判定には, 他覚的な腫瘍縮小効果 (固型がん化学療法直接効果判定基準<sup>11)</sup>), performance status (P.S.)<sup>11)</sup>, 腫瘍マーカー値の推移, および自覚的な除痛効果の4項目を用いた。

また, 温熱化学療法施行例の生存期間を, 1985年から1989年までに化学療法単独で治療された, 非手術例を除く非切除胆道癌13例と非切除膵癌9例の生存期間と比較した。

結 果

1. 腫瘍縮小効果

胆道癌では4例中2例にpartial response(PR), 膵癌では6例中2例にPR, 1例にminor responseが得られた。また, 血清CA19-9値あるいはCEA値の減少とperformance statusの改善がそれぞれ10例中6例にみられ, 膵癌の有痛例5例中3例に除痛効果が認められた (Table 2)。

腫瘍縮小効果を加温回数とRFの平均最大出力別にみると, 腫瘍縮小効果は加温回数では4回以上, RF最大出力では700W以上の症例に認められた (Table 3)。

2. 加温状況

腫瘍内に温度計が挿入留置され, 腫瘍内温度が測定された5症例のべ16回の加温について, 腫瘍部の加温状況を見ると, 胆道・膵癌巢が42°C以上に加温されたのは5例中1例にすぎなかった。RF最大出力と最高腫瘍内温度との関係を見ると, 両者の間には相関係数 $r=0.8391$  ( $n=16$ ) で有意な ( $p<0.001$ ) 正の相関が認められ, 腹腔内深部にある胆道・膵癌を有効な42°C以上に加温するためには, 1,000W以上のRF出力が必要と思われた (Fig. 1)。

3. 生存期間

**Table 2** Antitumor effects of thermochemotherapy classified by response of the tumor

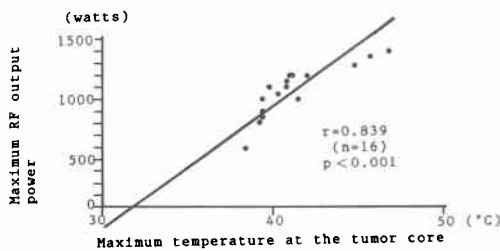
	Response of the tumor	Reduction in serum level of CEA or CA 19-9	Improvement of performance status	Reduction of abdominal pain
Bile duct cancer (n=4)	PR (n=2)	2	2	—
	NC (n=2)	0	0	—
Pancreatic cancer (n=6)	PR (n=2)	2	2	1
	MR (n=1)	1	1	1
	NC (n=3)	1	1	1

PR; partial response, MR; minor response, NC; no change, CEA; carcinoembryonic antigen, CA 19-9; carbohydrate antigen 19-9

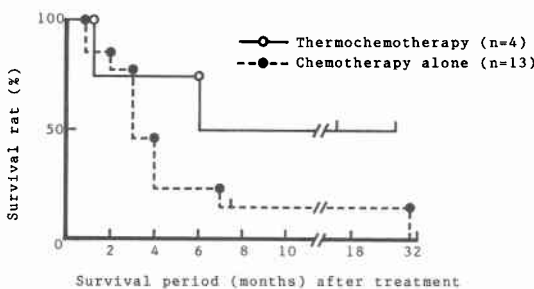
**Table 3** Tumor response classified by number of hyperthermia treatment or the maximum RF output power

	Patients with tumor response	
	Bile duct cancer	Pancreatic cancer
Number of RF heating		
1-3 times	(n=1) 0	(n=1) 0
4-9 times	(n=2) 1	(n=3) 1
10- times	(n=1) 1	(n=2) 2
Maximum RF output power		
< 700 watts	(n=1) 0	(n=1) 0
700-1000 watts	(n=2) 1	(n=2) 1
1000 watts ≤	(n=1) 1	(n=3) 2

**Fig. 1** Relationship between the maximum output power of RF energy and the maximum temperature at the core of the tumor



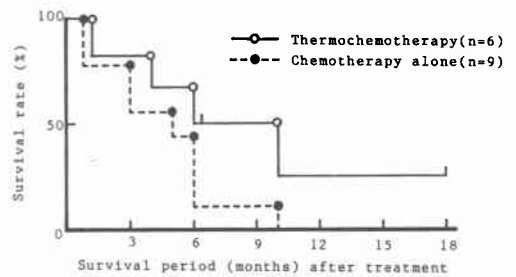
**Fig. 2** Survival curves (Kaplan-Meier method) for patients with unresectable bile duct cancers, treated with or without hyperthermia



胆道癌非切除例の術後生存曲線を Fig. 2 に示した。1年生存率は、従来の化学療法単独施行例 (n=13) では15%であったが、温熱化学療法施行例 (n=4) では、少数例の検討ではあるが、50%と高かった。1年以上生存した2例は、直接的な腫瘍縮小効果がPRと判定された症例であった。

膵癌非切除例についても同様に、50%生存期間は従

**Fig. 3** Survival curves (Kaplan-Meier method) for patients with unresectable pancreatic cancers, treated with or without hyperthermia



来の化学療法単独施行例 (n=9) ではわずか5か月であったが、温熱化学療法施行例 (n=6) では10か月に延長された。1年以上生存した1例では、直接効果においても著明な腫瘍縮小効果が得られた (Fig. 3)。

4. 症例呈示

〔症例1〕67歳，女性，閉塞性黄疸を主訴とする胆管癌 (Bi, Bm, Bs, Br, Bl) 症例で，高度な局所浸潤のために切除不能と判断され，胆管内挿管術が施行された。なお，術中に切除された総胆管壁と胆嚢の組織学的検索により腺癌が確認された。温熱療法5回施行後の胆管造影像では，治療前にみられた総胆管の狭窄像に改善がみられた (Fig. 4)。現在，術後32か月を経過したが，腫瘍の増大なく，無症状で社会生活を営んでいる。

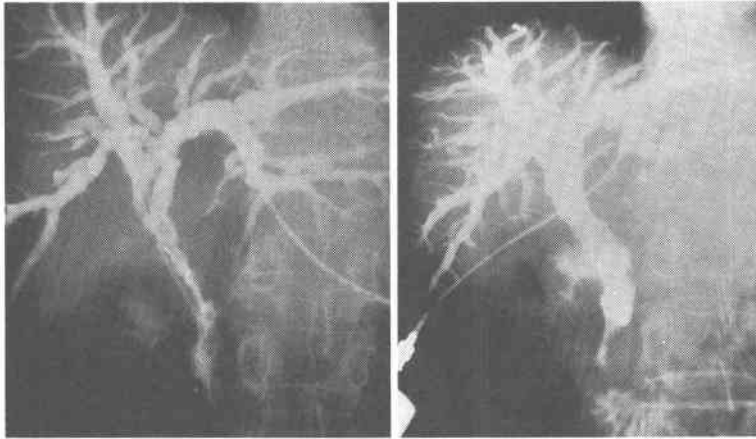
〔症例2〕69歳，女性，試験開腹に終わった膵体部癌症例 (T4, N2, S3, RP3, V3) で，手術後に入院，外来を含め計34回の温熱化学療法を施行した。術前の腹部 computed tomography (CT) で認められた膵腫瘍は，8か月後にはほとんど消失した (Fig. 5)。血管造影像でも，術前に認められた脾動脈根部の encasement が14か月後の造影では軽快した (Fig. 6)。しかし，術16か月後に肝転移が出現し，術19か月後に死亡した。

〔症例3〕62歳，男性，膵全摘術後の膵癌局所再発例。RF 加温4回施行後の腹部 CT では，腹部大動脈前面の局所再発腫瘍は著明に縮小した (Fig. 7)。しかし，温熱療法開始4か月後ごろより腫瘍は再増大傾向となり，全身状態が次第に悪化し，温熱療法開始後8か月で死亡した。

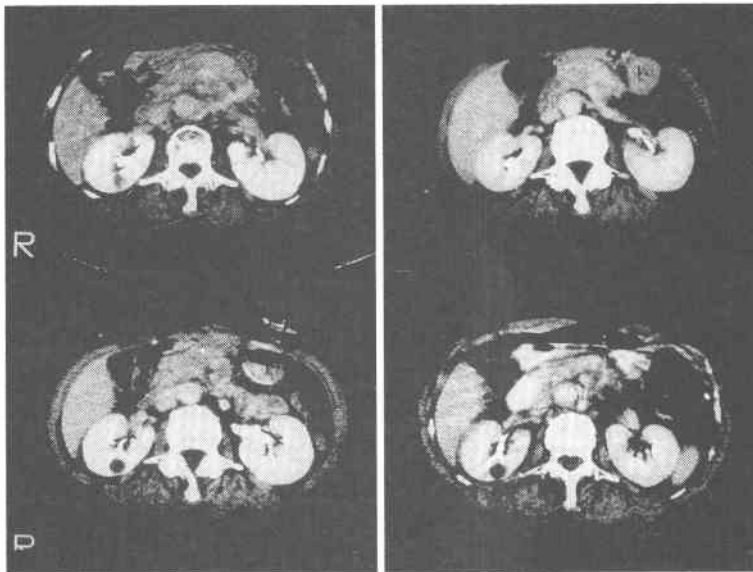
考 察

胆道・膵癌の多くは乏血管性の腫瘍であり，投与された制癌剤の十分量を腫瘍に到達させることが難し

**Fig. 4** Cholangiography in case 1. Stenotic common bile duct before treatment (left side) was improved after five treatment sessions with RF heating (right side).



**Fig. 5** Abdominal computed tomography in case 2. A large tumor mass before treatment (upper-left) was getting small, and almost disappeared eight months after beginning of this treatment (lower-right).

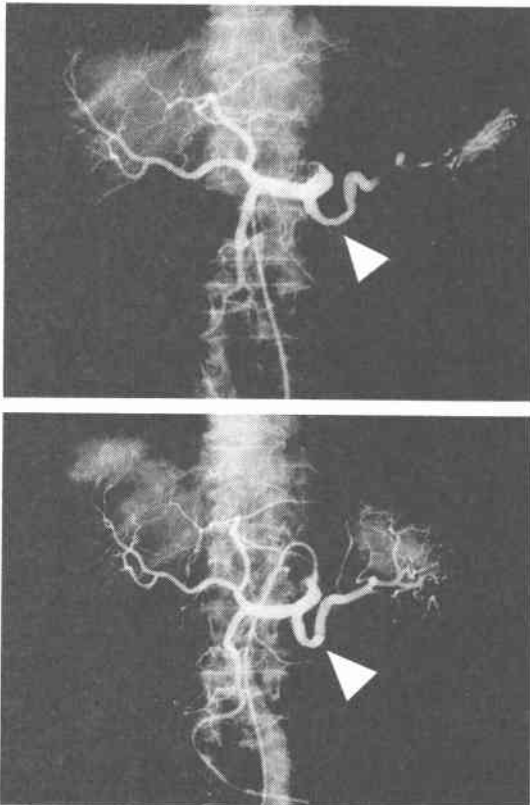


く、多剤併用療法や動注化学療法などの工夫がなされているが、化学療法単独での有効率は極めて低い<sup>11)2)12)</sup>。このため最近では各種の抗癌療法を組み合わせた集学的治療に期待が寄せられている。従来よりわれわれは、抗癌剤と温熱との相互作用について基礎的に検討し<sup>13)14)</sup>、消化器癌に対する新しい集学的治療法のひとつとして温熱化学療法の臨床応用を行ってき

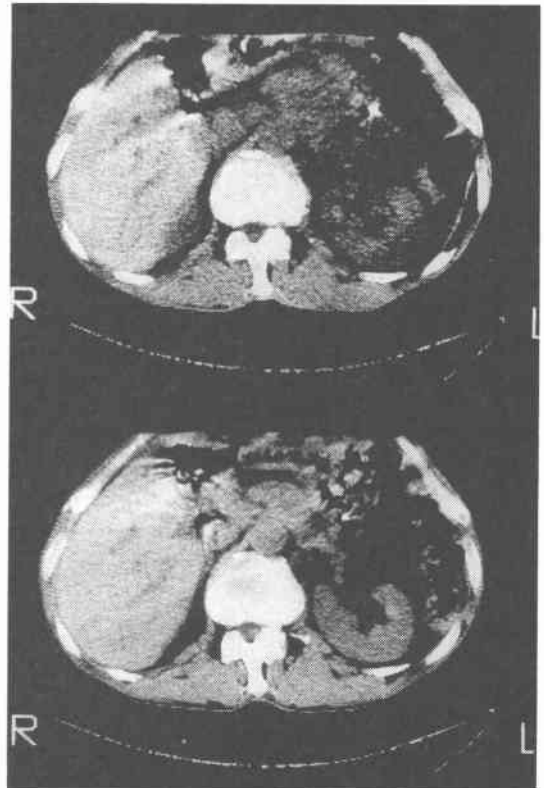
た<sup>15)16)</sup>。しかし、腹腔内深部に存在する胆道・膵癌に対する温熱化学療法についての検討はまだまだ少ない。

ヒト胆道・膵癌の培養細胞株に対する *in vitro* 加温では各細胞株の増殖が抑制され、さらに、MMC, CDDP, 5-FU, あるいは Adriamycin との併用によりその抑制効果が増強されている<sup>6)10)12)</sup>ことから、温熱化学療法の有用性が示唆される。山本<sup>17)</sup>は切除不能膵癌

**Fig. 6** Celiac arterial angiography in case 2. Encasement in the root of splenic artery (upper side) was improved 14 months after beginning of this treatment (lower side).



**Fig. 7** Abdominal computed tomography in case 3 (recurrent pancreatic cancer). A large tumor mass before treatment (upper side) was markedly shrunk four months after beginning of this treatment (lower side).



24例に温熱照射化学療法を行い、温熱化学療法施行例(n=7)の50%生存期間が最も長く6か月であったと報告し、Falkら<sup>18)</sup>は切除例を含む57例に温熱化学免疫療法を行い、50%生存期間が9か月であったと報告している。同様に、山秋ら<sup>12)</sup>、永森ら<sup>19)</sup>は根治切除不能な胆道癌に対し温熱療法を併用した集学的治療を行い、それぞれ11か月の平均生存期間が得られ、温熱療法を併用しなかった集学的治療の成績よりも良好であったと報告している。今回の検討では、CDDPあるいはMMCと5-FUによる温熱化学療法によって、高い抗腫瘍効果とともに quality of life の改善が得られ、切除不能な胆道・膵癌症例に対しても温熱化学療法の有効性が示唆された。

しかし、体表面からの局所加熱ではその加熱の深さは皮膚面よりせいぜい数 cm にすぎず、温熱療法の効果が比較対照試験によって臨床的に確認されているの

は表在性腫瘍に対してだけである<sup>20)</sup>。近年、阿部ら<sup>21)</sup>によって RF 誘電加熱装置が開発され、比較的深部までの加熱が可能となったが、芥田ら<sup>22)</sup>、山本ら<sup>19)</sup>が指摘しているように、腹腔内の最深部にある胆道・膵癌の加熱効率には十分ではなく、腹腔深部に在る癌巣全体を治療温度まで加熱することはいまだ困難な状況にある<sup>23)</sup>。この加熱効率不良の原因としては、胆道・膵が深部臓器であるうえに管腔臓器と骨に囲まれ、電磁波が到達しにくいことや、近くに存在する大血管の血流によって熱が持ち去られることが考えられる。さらに、今回の検討では、腫瘍内温度を有効な42℃以上に上げるためには、RF 出力として1,000W 以上が必要であった。しかし、実際には加熱時の局所的な熱感や体温上昇に伴う不快感が RF 出力の limiting factor となって、RF 出力を1,000W まで上げられない症例が多かった。したがって、十分量の RF 出力で加熱するためには

鎮痛・鎮静剤を併用することによって局所的な熱感や不快感を軽く鈍麻させる必要があると考えられる。

われわれは切除不能な閉塞性黄疸例には、減黄術としてシリコンチューブを胆管内に挿入する胆管内瘻術<sup>24)</sup>を行っているが、シリコンチューブあるいはPTCDチューブ挿入例では胆管内胆汁の温度は容易に42℃以上に加温され、シリコンチューブの胆道内挿管下に行うRF加温は、切除不能胆道癌に対する有用な加温方法と考えられた。RF誘電加温下においては絶縁物質であるシリコンチューブの周囲に電流密度が高くなり、腫瘍部がより高温に加温されることが推測された。また最近では、胆管内にアプリケーションを挿入して行う内腔加温が試みられているが<sup>25)</sup>、正常胆管では壁が薄く、穿孔などの危険があり、胆管周囲の温度分布が詳細に検討されることが必要である。

以上より、切除不能胆道・膵癌に対する局所温熱化学療法は、高い抗腫瘍効果とともに quality of life の改善が得られ、有用な治療法となる可能性が示唆されたが、腹腔内深部にある胆道・膵癌の腫瘍全体を治療温度まで加温することは難しく、加温方法のさらなる改良・工夫によって加温効率を向上させていくことが必要と思われる。

#### 文 献

- 鈴木 敏, 真辺忠夫, 内藤厚司ほか: 膵癌の集学的治療の現況. 癌の臨 31 : 1131—1139, 1985
- 山本正博, 斎藤洋一, 大柳正ほか: 膵癌に対する化学療法の効果に関する臨床的検討. 癌と化療 15 : Part-I 703—707, 1988
- 吉川達也, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 胆道癌の遠隔成績からみた外科治療上の問題点と対策. 日消外会誌 21 : 1179—1182, 1988
- 轟 健, 岩崎洋治: 肝門部胆管癌の放射線療法. 臨外 44 : 347—358, 1989
- 吉岡哲也, 吉村 均, 玉田俊明ほか: Non-vascular Intervention Radiology ; 悪性胆道腫瘍に対する Intervention Radiology—Expandable metallic stent と RALS 治療一. 癌と化療 16 : 2485—2492, 1989
- 松野正紀: 膵癌の治療—細胞生物学的特性に基づいた集学的アプローチ. 日消外会誌 21 : 2230—2237, 1988
- Crile G Jr: The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. Cancer Res 23 : 372—380, 1963
- Barlogie B, Corry PE, Drewinko B: In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammine platinum (II) and mitomycin C. Cancer Res 40 : 1165—1168, 1980
- 新谷 稔, 清水恵一郎, 松浦知和ほか: DNA Fluorimetric Assay法による培養ヒト胆嚢癌細胞に対する温熱および抗癌剤の効果判定に関する研究. 癌と化療 16 : 2417—2421, 1989
- Shiu MH, Cahan A, Fogh J et al: Sensitivity of xenografts of human pancreatic adenocarcinoma in nude mice to heat and heat combined with chemotherapy. Cancer Res 43 : 4014—4018, 1983
- 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固型がん化学療法臨床効果判定基準. 日癌治療会誌 21 : 929—953, 1986
- 山秋拓司, 石原扶美武, 永森静志ほか: 進行胆嚢癌に対する集学的治療. 消外 12 : 67—73, 1989
- 山根歳章: 温熱療法時における併用制癌剤の癌細胞内取り込みに関する基礎的研究—5-FU の Ehrlich 癌細胞内取り込みに及ぼす in vitro および in vivo 加温の影響. 日外会誌 87 : 254—265, 1986
- Murakami A, Koga S, Maeta M: Thermochemosensitivity: Augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancers, measured by the human tumor clonogenic assay. Oncology 45 : 236—241, 1988
- Maeta M, Koga S, Wada J et al: Clinical evaluation of total body hyperthermia combined with anti-cancer chemotherapy for far-advanced miscellaneous cancer in Japan. Cancer 59 : 1101—1106, 1987
- Kaibara N, Hamazoe R, Iitsuka Y et al: Hyperthermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. Hepatogastroenterology 36 : 75—78, 1989
- 山本義一: 膵癌に対する集学的治療—照射温熱化学療法—の研究. 日消外会誌 22 : 2039—2046, 1989
- Falk RE, Moffat FL, Lawler M et al: Combination therapy for resectable and unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Cancer 57 : 685—688, 1986
- 永森静志, 新谷 稔, 清水恵一郎ほか: 胆道癌の温熱療法: 臨床応用へのアプローチ. 消化器科 8 : 335—341, 1988
- Perez CAM Meyer JL: Clinical experience with localized hyperthermia and irradiation. Edited by Overgaard J. Hyperthermic oncology Vol 2, Summary Papers. Taylor and Francis, London Philadelphia, 1984, p181—198

- 21) Abe M, Hiraoka M, Takahashi M et al: Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer* 58: 1589-1595, 1986
- 22) 芥田敬三, 阿部光幸: 肝・胆・膵癌に対する温熱療法, 山村雄一ほか監修. 図説臨床[癌]シリーズ No 18. 癌と温熱療法, メジカルビュー社, 東京, 1988, p102-108
- 23) Hamazoe R, Koga S, Maeta M et al: Clinical trial to progress heating efficiency of deep seated tumor in the radiofrequency capacitive heating. Edited by Saito M. *Hyperthermic Oncology in Japan* 1989, Tokyo University Press, Tokyo, 1990, p160-161
- 24) 西村興亜, 小立寿成, 小川東明ほか: 切除不能肝門部胆管癌に対する挿管内瘻術. *手術* 36: 513-521, 1982
- 25) 唐沢英偉, 五月女直樹, 杉浦信之ほか: マイクロ波による胆管癌の経皮的温熱治療法の検討. *胆と膵* 8: 183-191, 1987

### **Thermochemotherapy Using a Radiofrequency Capacitive Heating System in the Treatment of Unresectable Bile Duct and Pancreatic Cancers**

Ryuichi Hamazoe, Hiroshi Yamashiro, Shunsuke Shibata, Yasuaki Hirooka, Yoko Murata, Atsunobu Murakami, Michio Maeta, Okitsugu Nishimura and Nobuaki Kaibara  
The First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

Four patients with unresectable bile duct cancer and six patients with unresectable pancreatic cancer were treated by thermochemotherapy with a radiofrequency (RF) capacitive heating system, and we investigated the heating efficiency of RF heating and the antitumor effect of the treatment. Hyperthermic treatment was applied once every 1-2 weeks with an intratumor temperature of 42°C or more for 30 minutes. A strong positive correlation was observed between the maximum RF output power and the maximum temperature at the tumor center. RF output of more than 1000 W produced an effective intratumor temperature of 42°C or more. The antitumor effect of RF hyperthermia increased with increasing output of RF energy. Partial or minor responses of the tumor were observed in five patients, and improvement in performance status and reduction in serum levels of carcinoembryonic antigen or carbohydrate antigen 19-9 were observed in six patients. In three of five patients suffering abdominal pain due to pancreatic cancer, the pain was reduced. Three of the five patients in whom a tumor response was found survived more than one year; one of them has survived more than two years. In comparison with historical controls treated by conventional chemotherapy alone, the survival periods were prolonged in patients who underwent combined thermochemotherapy. Our clinical results indicate that thermochemotherapy using the RF capacitive heating system is of therapeutic benefit in the treatment of unresectable bile duct and pancreatic cancers.

**Reprint requests:** Ryuichi Hamazoe The First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine 36-1 Nishimachi, Yonago, 683 JAPAN