

消化器系再発癌ならびに非切除癌に対する温熱化学療法の tumor dormancy therapy としての意義

東大阪市立総合病院外科

宮崎 知 濱路 政靖 伊豆蔵正明 西嶋 準一
奥 邦彦 岡 義雄 中野 博史 西田 幸弘

進行ならびに再発消化器癌に対する温熱化学療法の tumor dormancy therapy としての意義を検討した。肝病変24例(転移性20例,原発性4例),膵病変33例(非切除膵癌),骨盤内病変17例(直腸癌再発)に温熱化学療法(RF波誘電加温, cisplatin 10mg, mitomycin C 4mgを加温時に静注)を施行した。腫瘍縮小効果から見た奏功率は肝病変38%,膵病変25%,骨盤病変29%であった。腫瘍マーカー値の減少は肝病変63%,膵病変68%,骨盤病変43%に認めた。臨床症状の改善を肝病変63%,膵病変73%,骨盤病変64%に得た。腫瘍縮小効果別の1年生存率は肝病変:有効(以下,PR)29%,不変(以下,NC)30%,進行(以下,PD)0%,膵病変:PR 50%,NC 25%,PD 0%,骨盤病変:PR 25%,NC 30%,PD 0%で,各病変ともPR,NC症例はPD症例に比べ高い1年生存率を得た。温熱化学療法は quality of life の改善や生存期間の延長に寄与すると考えられ tumor dormancy の誘導を目的とした治療法としての意義を認めた。

はじめに

温熱療法は放射線照射や化学療法との併用により,悪性腫瘍に対する集学的治療法として確立されてきた¹⁾⁻⁴⁾。低濃度の化学療法の併用でも相乗効果が得られ,副作用も少ないため継続的治療が可能であり⁵⁾,NC症例においても癌性疼痛などの症状緩和や長期生存例も報告されている^{6,7)}。すなわち,腫瘍と共存しながら quality of life (以下,QOL)を維持する治療法であり,tumor dormancy therapy の概念^{8,9)}に合致する治療法と思われる。今回温熱化学療法の tumor dormancy therapy としての意義を検討した。

対象ならびに方法

1989年1月より2000年4月までに肝病変24例(原発巣:食道癌2例,胃癌5例,胆嚢癌3例,膵癌3例,大腸癌7例,原発性肝癌4例),膵病変33例(非切除膵癌33例),骨盤病変17例(直腸癌術後再発)に温熱化学療法を行った(Table 1)。肝病変の非切除理由は,多発病

変20例,動注化学療法の無効および肝機能障害各2例であった。膵癌の非切除理由は血管浸潤19例,肝転移6例,腹膜播種5例,心不全2例,高齢1例であった。胆管空腸吻合,胃空腸吻合各5例,十二指腸空腸吻合2例,胆嚢空腸吻合1例が行われ,試験開腹が2例,非手術が18例であった。骨盤病変はいずれも直腸癌術後再発巣で,術式は腹会陰式直腸切断術8例,前方切除4例,Hartmann術式4例,骨盤内臓器全摘1例であった。また,13例は温熱治療前に放射線療法が施行されていた。

温熱療法は13.56MHz誘電加温装置(オムロン社製,thermox 500)を用い,出力350~500Wにて30ないし60分の加温を週1回施行した。併用化学療法は加温時に cisplatin 10mg, mitomycin C 4mgを点滴静注した。

以上,74例において温熱施行回数,performance status(以下,P.S.),抗腫瘍効果,予後の評価を行った。腫瘍縮小効果は computed tomography 画像による日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準¹⁰⁾に準じて行った。加温回数が4回未満の症例は,治療効果判定から除外した。統計学的解析には Kruskal-wallis 検定ならびに Fisher's PLSD 法を用い, $p < 0.05$ を有意とした。

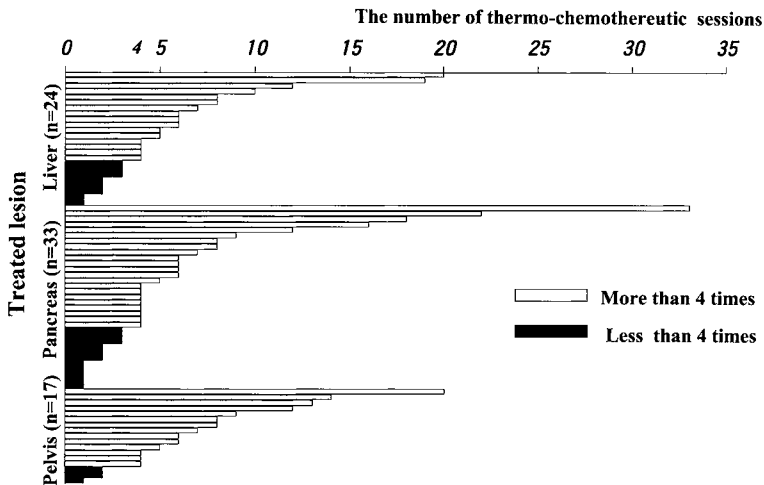
* 第55回日消外会総会シンポジウム9・消化器癌における tumor dormancy therapy

<2000年12月19日受理> 別刷請求先:宮崎 知
〒578 8588 東大阪市西岩田3 4 5 東大阪市立総合病院外科

Table 1 Patients characteristics treated with thermochemotherapy

Heated lesion	Hepatic lesion	Pancreatic lesion	Pelvic lesion
No. of patients	24	33	17
Age(average)	43 72(59)	46 85(62)	41 73(59)
Sex			
male	16	21	11
female	8	12	6
Primary lesion			
Esophagus	2		
Stomach	5		
Gall bladder	3		
Pancreas	3	33	
Colon	7		
Liver	4		
Rectum			17

Fig. 1 Frequency of thermo-chemotherapy



結 果

1. 温熱療法施行回数

温熱化学療法の施行回数は1回から33回にわたり、各病変の平均加温回数は肝病変 6.0 ± 5.0 回、膵病変 6.4 ± 6.8 回、骨盤病変 7.4 ± 5.0 回であった。

加温回数が4回未満の症例は肝病変8例(33%)、膵病変11例(33%)、骨盤病変3例(18%)の計22例(30%)で、中止理由の内訳は全身状態の悪化15例、患者の継続拒否5例、熱傷ならびにステント挿入による加温困難が各1例であった(Fig. 1)。

2. 温熱療法前のP.S.と加温回数

4回以上の加温症例のP.S.は、各病変ともGrade 2

以下が半数以上を占めていたのに対し、加温が4回未満の症例のP.S.はgrade 3以上が多く、肝病変、膵病変では過半数を占めた(Fig. 2)。

3. 抗腫瘍効果

腫瘍縮小効果による奏率は肝病変38%、膵病変25%、骨盤病変29%に認めたが各病変ともNC症例が50%以上を占めた。血清腫瘍マーカー値の減少を肝病変63%、膵病変68%、骨盤病変50%に認め、治療前置の50%未満に低下した症例をそれぞれ31%、45%、36%に認めた。臨床所見では、肝病変の64%に疼痛、黄疸、腹水の改善消失を認め、膵病変の63%に背部痛の消失や黄疸、腹水の消失を認め、骨盤病変の64%に下

Fig . 2 Performance Status before the initiation of thermo-chemotherapy

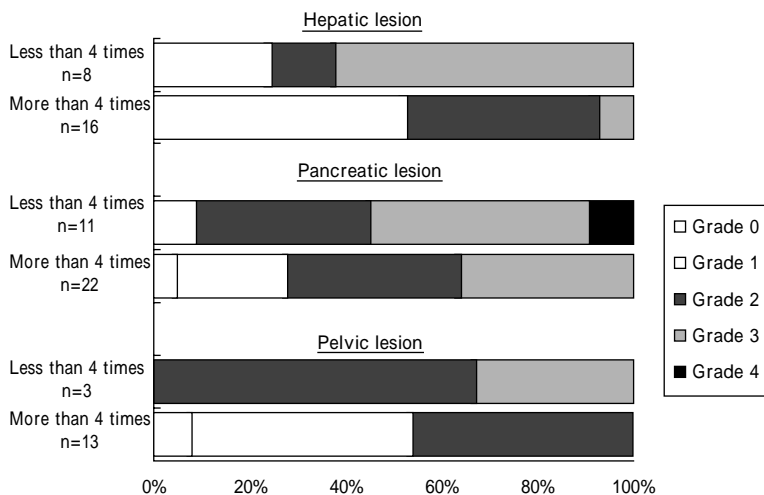


Table 2 Anti-tumor effects of thermochemotherapy

	Hepatic lesions(n = 16)	Pancreatic lesions(n = 22)	Pelvic lesions(n = 14)
Shrinkage of tumor size			
Partial response(PR)	38%	25%	29%
No change(NC)	50%	68%	64%
Progressive disease(PD)	12%	17%	7%
Change of tumor marker			
Decrease(< 50%)	31%	45%	36%
Decrease(> 50%)	32%	23%	14%
No change	0%	0%	14%
Increase	37%	32%	36%
Change of clinical symptoms			
Improve	64%	63%	64%
Aggravate	36%	37%	36%

肢の浮腫，会陰部疼痛の改善を認めた (Table 2) .

4 . 縮小効果別生存期間

肝病変では有効(以下，PR)症例，不変(以下，NC)症例とも進行(以下，PD)症例に比べ平均生存期間は有意に長かったが，PR 症例と NC 症例には差を認めなかった . 1 年生存率は PR 33% ，NC 38% であった . 膵病変では PR 症例の平均生存期間は NC ，PD 症例に比べ有意に長かった . NC 症例も PD 症例に比べ有意に長く，1 年生存率は PR 50% ，NC 23% であった . 骨盤病変では症例数が少なく，奏効度別に差を認めなかったが，PR 症例の25% ，NC 症例の33% に 1 年生存を認めた (Table 3) .

5 . 著効症例の臨床経過

症例：62歳，女性 . 膵頭部癌の腹腔動脈および門脈浸潤を認め，胃空腸吻合術を施行 . 術後温熱療法を10 回施行し，腫瘍縮小率は62% で，血清腫瘍マーカー値は正常化した . 12 か月間の PR 維持後，腫瘍の増大と腫瘍マーカー値の上昇を認めたため，再度温熱療法を施行したところ一時的に腫瘍マーカー値の低下を認めた . 温熱開始後22 か月目に多臓器不全にて死亡した (Fig. 3) .

考 察

進行再発癌に対する治療の主目的は，QOL を維持しながら延命効果を図ることである . 消化器系の固形癌

Table 3 Survival periods after the initiation of thermochemotherapy

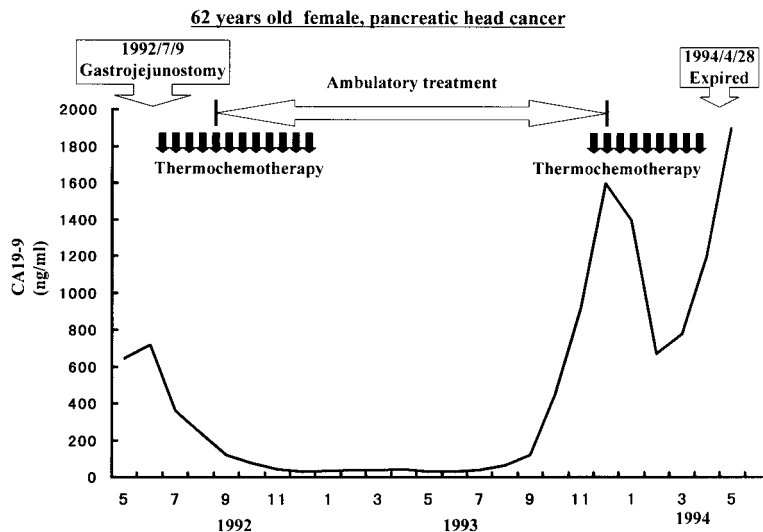
	Range(days)	Average(days)	No. of alive < 1 year
Hepatic lesions			
PR	92 674	322 ± 201 *	2/6 (33%)
NC	93 820	283 ± 253 *	3/8 (38%)
PD	54 112	83 ± 41	0/2 (0%)
Pancreatic lesions			
PR	245 629	400 ± 155 **	3/6 (50%)
NC	106 505	239 ± 123 *	3/13 (23%)
PD	52 126	97 ± 39	0/3 (0%)
Pelvic lesions			
PR	172 723	328 ± 265	1/4 (25%)
NC	44 528	272 ± 173	3/9 (33%)
PD	255	255	0/1 (0%)

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

* statistically significant versus PD

** statistically significant versus NC and PD

Fig. 3 A case of pancreas head cancer successfully treated with long-term thermochemotherapy



に対する化学療法は予後の延長を期待しがたく¹¹⁾、副作用によるQOLの低下も懸念される。また、照射療法は臓器感受性により適応病変が限定され、照射線量にも限界がある。温熱療法はQOLを損なう副作用も少なく⁴⁾、併用する化学療法も低用量でも温熱療法と相乗効果が期待でき、長期間に渡る治療が可能である。

今回の温熱化学療法の治療成績は、腫瘍縮小効果では肝病変の奏効率は38%であったが、NC症例もPR

症例に匹敵する1年生存率を認めた。吉川ら¹²⁾は原発性肝癌に対し温熱療法に化学塞栓療法を併用し40%の奏効率を認め、塞栓療法単独の7%に比べ高い効果を認めた。浜副ら¹³⁾は転移性肝癌に対し動注温熱化学療法を行い、奏効率は57%と動注化学療法単独の33%に比べ有意に有効であったと報告している。

非切除肝癌に対する奏効率は25%に留まったが、PR症例の平均生存期間は400日でNCおよびPD症例に

比し有意に長かった。進行膀胱癌に対して化学療法や放射線療法および両者を併用した治療が試みられているが、奏効率は低く平均生存期間も8~40週と短期間である¹⁴⁾。鈴木ら⁷⁾は非切除膀胱癌59例に対し10回以上の加温を行い、奏効率は15.2%であったが、奏効例の50%生存期間は61週でNC, PD症例の23週に比べ有意に延長し、転移のなかった30例の1年生存率は43.3%と高率であったと報告している。呈示症例は温熱開始後、約1年に渡りPRを維持し、14か月の自宅療養が可能であった。

骨盤病変の奏効率は29%であったが、PRおよびNC症例の25%, 33%に1年生存を得た。骨盤病変の多くは温熱療法前に放射線療法が施行されており、再発時から温熱化学療法を併用すれば、一層の予後の向上が期待され得る¹⁵⁾。

腫瘍縮小効果以外の抗腫瘍効果では、各病変とも半数以上に腫瘍マーカーの減少を認め、6割以上に臨床症状の緩和によるQOLの改善を認めた。また、長期間にわたり温熱療法を施行しえた症例は各病変とも治療開始時の全身状態が良好であり、再発早期からの温熱療法の導入が高いQOLの維持ならびに予後の延長に寄与すると思われる。

Tumor dormancy therapyは腫瘍増殖を抑制し、腫瘍を潜伏安定期間におくことを企画し、腫瘍と共存しQOLを維持し、長期生存を目的とした治療法である^{8,9)}。腫瘍増殖の抑制にはアポトーシスの誘導が重要であり、これには腫瘍血管の新生ならびに抑制が深く関与している^{11,16,17)}。腫瘍血管は正常血管に比べ血管構築が粗造で神経支配もなく、温熱により障害を受けやすい¹⁸⁾⁻²⁰⁾。固形腫瘍に対する温熱療法は、温熱効果による直接的な腫瘍細胞死と、腫瘍血管の損傷による腫瘍の血流障害よりアポトーシスが誘導され、腫瘍縮小効果をもたらすとされている^{18,21,22)}。

温熱化学療法は臨床成績のみならず、分子生物学的知見からも、腫瘍血管を標的とするtumor dormancy therapyとして期待しうる治療法と思われた。

文 献

- 1) 松田忠義, 金井 寛, 田中敬正: わが国の局所温熱療法の現況. 全国アンケート調査の解析. 日ハイパーサーミア会誌 4: 31-44, 1993
- 2) 馬場秀夫, 大城辰雄, 足立英輔ほか: 温熱と抗癌剤の併用効果に関する基礎的検討. 日ハイパーサーミア会誌 6: 9-12, 1995
- 3) 幡野和夫, 宇野 隆, 戸坂貴文ほか: 各種悪性腫瘍に対する温熱併用放射線療法. Jpn J hyperther-

- mic Oncol 7: 170-178, 1996
- 4) 大泉幸夫: In Vivoにおける局所温熱化学療法とその増強法. Jpn J hyperthermic Oncol 12: 56-62, 1996
- 5) 鈴木俊太郎: 切除不能膀胱癌に対する温熱療法を主とした集学的治療の有用. Akita J Med 26: 131-151, 1999
- 6) Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Hyperthermia combined with radiation therapy for primary unresectable and recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23: 759-768, 1992
- 7) Kuroda M, Hizuta A, Iwagaki H et al: Hyperthermotherapy for postoperative local recurrence of rectal cancer. Acta Okayama 47: 249-254, 1993
- 8) 漆崎一朗: 癌のドーマンシー・セラピーとは. 外科治療 81: 625-626, 1999
- 9) 漆崎一朗: Tumor Dormancy Therapyの考え方. Biotherapy 12: 923-932, 1998
- 10) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法直接効果判定基準. 日癌治療会誌 21: 929-942, 1986
- 11) 高橋 豊, 磨伊正義: Tumor Dormancy Therapyの動向, Tumor Dormancyからみた抗血管新生療法. 癌治療と宿主 10: 299-377, 1998
- 12) 吉川敏一, 伊谷賢次: 肝癌に対する温熱併用化学塞栓療法. 医のあゆみ 184: 392-396, 1998
- 13) 浜副隆一, 古賀成昌, 前田迪郎ほか: 肝動注・温熱併用療法による転移性肝癌の治療成績と肝血流の変化. 癌と化療 16: 3032-3035, 1989
- 14) 尾崎秀雄, 木下 平, 小菅智男ほか: 進行膀胱癌に対する集学的治療. 臨消内科 10: 1184-1193, 1995
- 15) Van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, Vernon CC et al: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia on locally advanced pelvic tumor: a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet 355: 1119-1125, 2000
- 16) 佐藤靖史: 癌の分子標的治療. 新しい化学療法の戦略. 腫瘍血管新生とtumor dormancy therapy. Mol Med 35: 1358-1365, 1998
- 17) 佐藤靖史: 血管新生抑制・促進因子と治療への応用. Tumor dormancy therapyとアンジオスタチン, エンドスタチン. Mol Med 35: 1242-1250, 1998
- 18) 西村恭昌, 石垣 孝, 村田るみほか: 温熱療法のターゲットとしての腫瘍血管. Jpn J hyperthermic Oncol 11: 13-20, 1995
- 19) Song CW: Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment; A review. Cancer Res 44(suppl.): 4721s-4730s, 1984
- 20) Reinhold HS, Endrich B: Tumor microcirculation as a target for hyperthermia. Int J hyperthermia 2: 111-137, 1986

21) Shchepotin IB, Soldatenkov VA, Nauta RJ et al : Apoptosis of human primary and Metastasis colon adenocarcinoma cell lines in vitro induced by 5-fluorouracil, verapamil, and hyperthermia. *Anti-cancer Res* 14 : 2027-2032, 1994

22) Rofstad EK, Brustad T : Primary and Secondary cell death in human melanoma xenografts following hyperthermic treatment. *Cancer Res* 46 : 355-361, 1986

Significance of Thermo-Chemotherapy as a Tumor Dormancy Therapy for Unresectable or Recurrent Gastrointestinal Malignancy

Satoru Miyazaki, Masayasu Hamaji, Masaaki Izukura, Junichi Nishijima, Kunihiro Oku, Yoshio Oka, Hiroshi Nakano and Yukihiko Nishida
Department of Surgery, Higashi-Osaka City General Hospital

We evaluated thermochemotherapy in tumor dormancy therapy for unresectable and recurrent gastrointestinal malignancies. Subjects were 74 patients with unresectable or recurrent cancer : 24 with hepatic lesions, 33 with pancreatic lesions, and 17 with pelvic recurrence of rectal cancer. Hyperthermia was instituted once a week using radio frequency (13.56 MHz) capacitive heating equipment. Mitomycin C and cisplatin were simultaneously given during sessions. We evaluated antitumor effects : tumor shrinkage, tumor markers in serum, and clinical symptoms : and prognosis. A favorable response was seen in 38% of hepatic lesions, in 25% of pancreatic lesions, and in 29% of pelvic lesions. A reduction in tumor markers was seen in 63% of hepatic lesions, in 68% of pancreatic lesions, and in 43% of pelvic lesions. Clinical symptoms were ameliorated in 63% of hepatic lesions, in 73% of pancreatic lesions, and in 64% of pelvic lesions. One-year survival based on tumor response was 29% in partial response (PR), 30% in no change (NC), 0% in progressive disease (PD) for hepatic lesions, 50% in PR, 25% in NC, 0% in PD for pancreatic lesions, and 25% in PR, 30% in NC, 0% in PD for pelvic lesions. Survival was significantly higher in PR and NC than in PD. Thermochemotherapy thus contributes to antitumor effects and to survival in patients with unresectable and recurrent cancer lesions. We concluded that hyperthermia is valuable as a tool of inducing dormancy in tumor.

Key words : thermo-chemotherapy, tumor dormancy therapy, gastrointestinal malignancy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 403-408, 2001]

Reprint requests : Satoru Miyazaki Dept. of Surgery, Higashi-Osaka City General Hospital
3-4-5 Nishiiwata, Higashi-Osaka, 578-8588 JAPAN
