

## 頸部リンパ節転移巣に対する温熱療法と放射線療法との併用効果について

小豆島 正 典    六本木    崇    鈴木 美智恵  
佐々木    統    後 藤 浩 美    大 友 千 里  
坂 巻 公 男    柳 澤    融\*

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

(主任：坂巻公男教授)

\*岩手医科大学医学部放射線学講座

(主任：柳澤融教授)

(受付：1989年3月2日)

抄録：32例の頸部リンパ節転移に対し、局所温熱放射線併用療法を施行した。加温には2.45GHzのMicrowaveを用いた。放射線療法は通常行なわれている1日2Gy、週5回の分割照射とし、総線量は20～80Gyであった。温熱療法は放射線照射終了後60分以内に開始し、加温は42.5℃で60分間とした。治療効果を腫瘍縮小率で判定したところ、32例のうち4例(12.5%)はcomplete regression、16例(50.0%)はpartial regression (PR)、そして12例(37.5%)はno regressionという成績が得られた。治療効果の腫瘍組織型に対する依存性は明らかではなかった。リンパ節転移巣に対し、温熱放射線併用療法は、一時的制御効果はあったが、累積生存率で放射線単独療法と比較すると、2年後の生存率はほぼ同じ(22%)であった。温熱放射線併用療法終了後にリンパ節摘出術が行なわれ、病理組織学的所見が得られた症例は4例であった。これらはすべてPRであり、4例中3例には病理組織学的に腫瘍細胞の消失が認められた。これは温熱放射線併用療法による転移性リンパ節の縮小率が100%未満であっても、腫瘍細胞が消失している場合があることを示す。

放射線単独治療の際に一般的に認められる照射野内の組織反応以外に、併用療法による副作用はなかった。

**Key words :** Hyperthermia, Radiation, Tumor response, Neck node metastases.

### 緒 言

頭頸部悪性腫瘍の治療法として、手術療法、放射線療法、化学療法のほかに、最近ではこれらに加えて免疫療法が行なわれ治療成績の向上が見られつつある。しかし腫瘍の再発例や所属リンパ節転移の見られる進行癌に対しては、な

お充分な効果が得られていない。ここ数年これらの症例に対し、温熱療法が放射線療法や化学療法との併用効果という点で注目されるようになった<sup>1,2)</sup>。

転移性頸部リンパ節は比較的表面性であることが多く、腫瘍内部を均一に加温しやすいこと温度計測が容易であることなど、深部腫瘍と比

Analysis of therapeutic efficacy of combined hyperthermia and irradiation to the neck node metastases.

Masanori SHOZUSHIMA, Takashi ROPPONGI, Michie SUZUKI, Osamu SASAKI, Hiromi GOTOH, Chisato OHTOMO, Kimio SAKAMAKI and Tohru YANAGISAWA\*

Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

\*Department of Radiology, School of Medicine, Iwate Medical University

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

3-27, Chuo-dori 1 chome, Morioka-city, Iwate 020, JAPAN    *Dent. J. Iwate Med. Univ.* 14 : 92-99, 1989

較すれば有利な点が多い<sup>3)</sup>。表在性腫瘍における温熱療法の有効性については既にいくつかの報告<sup>4-8)</sup>があるが、頸部に発生した転移性リンパ節を対象とする報告<sup>9,10)</sup>は少ない。

我々は1985年4月から進行癌や再発癌に対し、2.45GHz microwaveを用いた温熱療法を試みてきた。今回転移性リンパ節32症例に温熱放射線併用療法を行なったので、その治療効果について報告し、従来から行なわれている放射線単独療法との成績を比較検討した。

## 対 象 と 方 法

### 1) 対象症例

対象症例は1985年4月から1988年12月までに岩手医科大学歯学部附属病院歯科放射線科あるいは医学部附属病院放射線科を受診した患者のうち、頸部に転移性リンパ節を有した stage III, stage IV (UICC 分類<sup>11)</sup>) の患者である。このうち温熱放射線併用療法が施行された患者は32例、32個のリンパ節である。内訳は、男性25例、女性7例で、年齢は34才から80才、平均年齢60才であった。リンパ節の最大径は2.8~7.0cmであった。

対象症例の原発巣および組織型を Table 1 に示す。原発巣では口腔が12例と最も多く、ついで喉頭、咽頭、上顎洞、唾液腺などの順であった。その他食道、胃、乳腺、肺が1~2例ずつ含まれていた。組織型では squamous cell carcinoma が大部分 (87.5%) を占め、adenocar-

cinoma, mucoepidermoid carcinoma, scirrhous carcinoma, malignant melanoma がそれぞれ1例ずつであった。また温熱放射線併用療法の効果を放射線単独療法と比較するため、同時期に当科で放射線治療を行なった stage III, stage IV の患者15例を対照症例群として選んだ。

### 2) 加温装置

加温装置 (Aloka 社製 HMS-015) は周波数2.45GHz の microwave 放射式加温装置で、最大出力150W、直径4cmの局所加温用 applicator を持っている。病巣部の加温は applicator を患者の皮膚面に近接させて行なった。

### 3) 加温部温度計測

温度測定には Teflon 被覆がされた銅—constantan 熱電対 (probe 直径0.5mm 以下) の温度 sensor を用いた。計測に際しこの sensor を患者のリンパ節相当部皮膚面と周囲の正常組織上の皮膚面に surgical tape で直接はりつけた。加温温度は皮膚面に置いた3個の sensor にて、治療開始から終了まで経時的に monitor し、pen recorder 上に記録した。

### 4) 治療スケジュール

加温装置の出力は皮膚面温度が42.5℃になるよう調整した。これにより皮膚面から1.5cmの深さのところでは温度は43℃になると推測される。

放射線治療は週5回、1回2Gyの通常の分割照射で行ない、Telecobalt  $\gamma$ 線あるいは6MV または10MV X線で、総線量は20~80Gy

Table 1 Primary site and histologic type treated tumors.

Primary site	No. of cases	Histologic type	No. of cases
Oral cavity	12	Squamous cell carcinoma	28
Alveolus and gingiva	5	Adenocarcinoma	1
Tongue	4	Mucoepidermoid carcinoma	1
Buccal mucosa	2	Scirrhous carcinoma	1
Hard plate	1	Malignant melanoma	1
Larynx	6		
Pharynx	4		
Maxillary sinus	3		
Salivary gland	2		
Others	5		

とした。温熱療法は、週1～2回の分割とし総治療回数は10回を目標とした。温熱療法は放射線照射後60分以内に開始し、一回の加温時間は60分とした。

#### 5) 治療効果判定

触診あるいはCT像、超音波像の所見から転移性リンパ節の長径とそれに直交する短径の積を求め、治療前と治療終了後1か月を比較し、日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準<sup>12)</sup>により縮小率を算定した。

すなわち、

$$\text{縮小率} = \frac{\text{治療前の積} - \text{治療後の積}}{\text{治療前の積}} \times 100(\%)$$

縮小率100%をcomplete regression (CR), 50%以上をpartial regression (PR), 50%未満をno regression (NR)として効果を3段階に分類した。

### 成 績

Table 2に温熱放射線併用療法によって得ら

れた転移性リンパ節の縮小率の成績を示す。CRは4例、PRは16例、NRは12例で、縮小率50%以上の症例、すなわちCRならびにPRは20例となり、有効率(CR+PR)は62.5%であった。これらを線量別に比較すると、40Gy以下と70Gy以上での有効率はそれぞれ36.4%、50.0%と低く、50～60Gyでの有効率は79.8%と高かった(Table 3)。Table 4に温熱治療の治療回数と縮小率との関係を示す。加温回数が多くなるとCRあるいはPRの割合が多くなった。特に8～13回ではCR3例、PR9例となり、有効率は85.7%と治療成績が向上していた。

次に温熱放射線併用療法を行なった患者の生存率について放射線単独療法例と比較した。生存率の比較にはKaplan and Meier<sup>13)</sup>法を用いた(Fig.1)。放射線単独治療の症例は、当科にて温熱併用療法が開始された時期と同時期に、放射線治療を受けたstage III, stage IVの患者15症例である。6カ月後の生存率を比較すると温熱併用療法では82.4%、放射線単独療法では

Table 2 Tumor response.

Tumor response	CR	PR	NR	CR+PR
No. of patients	4 (12.5%)	16 (50.0%)	12 (37.5%)	20 (62.5%)

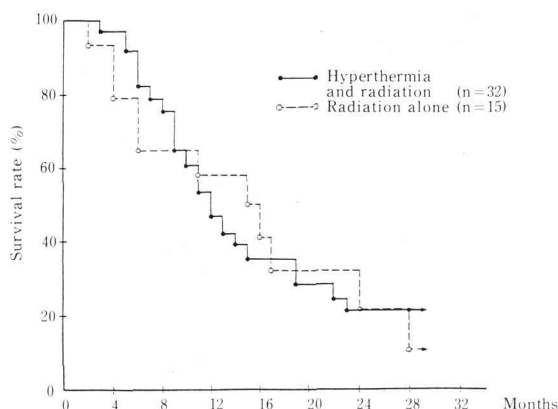
Note CR : complete disappearance of tumor, PR : 50% < tumor regression < 100%, NR : less than 50% decrease.

Table 3 Correlation between tumor response and radiation dose.

Dose (Gy)	CR	PR	NR	CR + PR (%)
30 ≥	0	2	2	2 (50.0)
40	0	2	5	2 (28.6)
50	1	6	1	7 (87.5)
60	2	6	3	8 (72.7)
70 ≤	1	0	1	1 (50.0)

Table 4 Correlation between tumor response and heating frequency.

Frequency of Hyperthermia	CR	PR	NR	CR+PR (%)
3～4	0	4	5	4 (44.4)
5～7	1	3	5	4 (44.4)
8～13	3	9	2	12 (85.7)



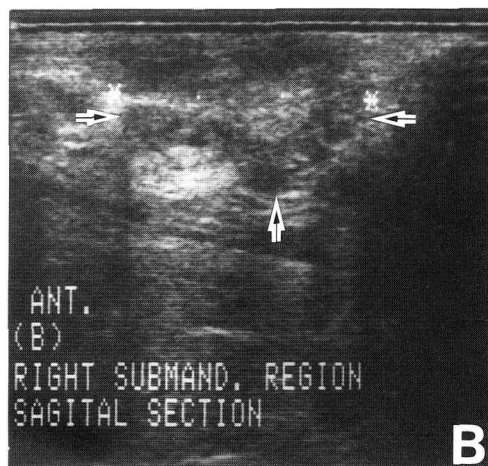
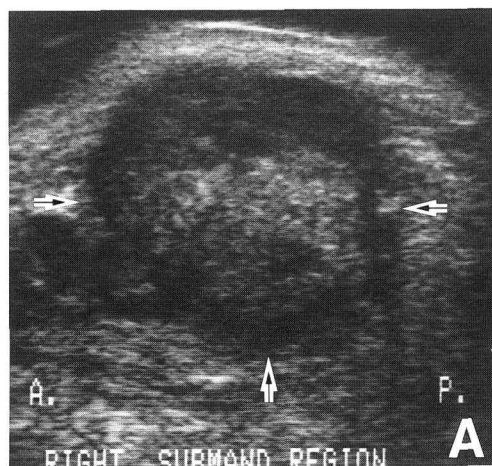
**Fig. 1** Survival of 47 patients with neck node metastasis. There was no significant difference in survival between combined therapy (32 patients) and radiation alone (15 patients) at 2 years.

64.6%と生存率は併用療法のほうが高かった。しかしながら、2年後の生存率で比較すると、両者ともほぼ等しく（それぞれ21.5%、21.9%）、特に併用療法の方が生存率が高いとは言えなかった。

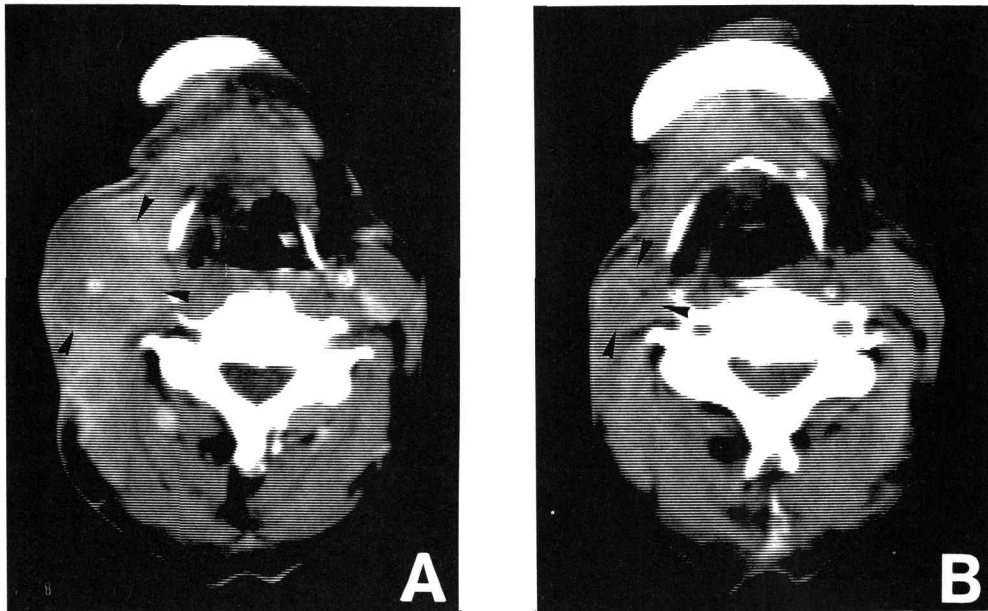
温熱放射線併用療法が行なわれた32症例のうち、併用治療後頸部リンパ節摘出術が施行され、病理学的所見が得られた症例は4例であった。その4例の縮小率はすべてPRと判定された。

しかし摘出後に行なわれた病理学的検査では、その中の3例に腫瘍細胞の消失が認められた。腫瘍容積の減少が不十分な症例にも、組織学的検索で腫瘍細胞が全く認められない例が含まれていることは注目される。この3例の中で、治療前後に超音波検査が行なわれた例を Fig. 2 に示す。本例は頬粘膜原発の squamous cell carcinoma と診断された。触診では顎下部を中心に鶏卵大の転移性リンパ節が認められた。Fig. 2 A は同部の治療前の超音波像である。顎下腺に接する径40×40mm のリンパ節が、円形で境界明瞭な低 echo level の solid mass として認められる。Fig. 2 B は温熱治療9回と<sup>60</sup>Co γ線60Gy 照射1か月後の超音波像である。リンパ節の大きさは31×15mm となり、PR（縮小率70.9%）と判定された。術後の超音波像では大きさの変化の他に内部 echo level の上昇が著明で、周囲組織との level 差が少なくなり境界も不明瞭になった。併用療法終了後、全頸部廓清術が施行され、摘出物の病理組織学的検査にて腫瘍細胞の消失が認められた。本症例は治療後現在まで1年を経過しているが、腫瘍の再発は認められていない。

今回の対象症例の組織型は、ほとんどが



**Fig. 2** A 69-year-old man with squamous cell carcinoma of buccal mucosa region ; Ultrasonography of sagittal scan (A) demonstrates a round and hypoechoic 40mm nodule (arrows). B shows ultrasound (US) image after thermoradiotherapy. In addition to inducing regression in lesion size, US image becomes strongly echogenic and ill defined.



**Fig.3** A 60-year-old man with malignant melanoma of gingiva ; A, large mass with peripheral enhancement and central hypodence area (arrow heads). CT after combined therapy reveals regression in tumor size (B).

squamous cell carcinomaであったが, malignant melanoma が1例含まれている。一般に malignant melanoma の TR (therapeutic ratio) は1以下といわれ, 低放射線感受性腫瘍として知られている。今回我々が経験した malignant melanoma の1例は, 温熱放射線併用療法によって著しい転移性リンパ節の縮小を示した。Fig. 3 は本症例の CT 像を示す。術前の CT 像 (Fig. 3 A) では, 腫瘍は舌骨から咽頭側壁, 頸椎前方にかけ  $48 \times 41$  mm の mass として認められた。Fig. 3 B は温熱治療12回と  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ 線60Gy 照射後の CT 像である。腫瘍の大きさは  $17 \times 15$  mm となり, PR (縮小率88.6%) と判定された。

本療法を通し, 温熱放射線併用療法による副作用として, 局所の温度上昇に従い疼痛を訴える例が数例認められたが, 大部分は自制範囲内であり, 治療を中断しなければならないような重篤な副作用は経験しなかった。また照射野内における皮膚の紅斑, 口内炎, 咽頭痛などの症状も認められたが, これらの症状は放射線治療単独療法で一般に認められる程度のものであ

た。

## 考 察

今回対象とした, 転移性頸部リンパ節に対する温熱放射線併用療法の有効率 (CR + PR) は62.5%であった。表在性腫瘍については, すでに Scott et al.<sup>8)</sup>をはじめとして多数の報告があり, 50~60%またはそれ以上の有効率が認められている<sup>3-5, 7, 9, 19)</sup>。特に Arcangeli et al.<sup>9)</sup> は頭頸部の悪性腫瘍によって発生した20個の転移性頸部リンパ節に対して, 温熱療法 (2.45 GHz または915MHz microwave) と40~70Gy の分割照射を併用し, 20個中17個 (85%) に complete regression が得られたと報告している。したがって今回の62.5%という有効率はまだ満足し得るものではない。自験例では患者の全身状態の悪化から温熱放射線併用療法が目標通り施行されなかった症例があった。特に温熱放射線併用療法が7回以下の症例は18例あるが, これらの症例では目標より温熱療法の回数が少なく, 全体としてみれば有効率の低下はやむを得ないと思われる。照射線量に関して Luk et

al.<sup>6)</sup>は、温熱放射線併用療法を行なった表在性腫瘍37例において18~42.5Gyの間では線量が多くなるにつれてCRの割合が増すことを報告している。しかしながら、高邑ら<sup>14)</sup>は表在性腫瘍33症例に併用療法を行なったが、線量と治療効果との間には明らかな関係はなかったと報告している。自験例では、50~60Gyに有効率のpeakがあるが、30Gy以下にも有効率が50.0%と多く、線量が少なくても治療効果の高い場合があった。それに対し、温熱療法では加温回数が8~13回というように、加温回数が多いほど有効率が高くなる傾向にあった。

加温に用いたmicrowaveの組織内深達度は周波数に依存し、周波数が低いほど、より深部まで加温することが可能である。本研究で使用した2.45GHzという周波数では、皮膚面より3cmのところまで体表面と同じ温度が得られるが、それより深い層では皮膚面温度より低くなることが知られている<sup>15)</sup>。対象症例の転移性リンパ節の最大径は2.8~7.0cmであることから、今回の加温方法では病巣全体が十分に加温されていなかったリンパ節も含まれていると考えられる。有効率向上のためには、さらに深部まで加温できる装置を使用することが必要であろう。

生存率をおよそ同時期に行なわれた放射線単独療法例と温熱放射線併用例とで比較すると、2年後の生存率では両者ともほぼ同程度の値(22%)を示した。併用療法は転移巣に対し、一時的有効性はあるものの長期的に観察すれば顕著な有効性は認められない。いずれの治療法でも、やはり原発巣の制御というものが生存率を向上させるための主要な因子であると推測される。

治療直後には縮小が十分得られなかったPR例の中で、病理組織学的判定の得られた症例は4例であった。そのうち3例には腫瘍細胞の消失が認められたが、これは治療効果の判定に縮小率だけを用いることは不十分であることを示している。Hiraoka et al.<sup>16)</sup>は、深部腫瘍に対する温熱放射線併用療法の治療効果の判定に際し、CT像上で病巣内のlow density areaの占

める割合が増大している症例では病理組織学的に治癒傾向が高いことから、このareaの変化を治療効果のparameterとすることを推奨している。鈴木ら<sup>17)</sup>は、転移性頸部リンパ節に対し放射線単独療法後の超音波像の変化を検討し、腫瘍の縮小のほかに内部echo levelの上昇する症例では治癒効果が高いと報告している。本研究の温熱放射線併用療法においても、内部echo levelの上昇が見られる症例では病理学的に腫瘍細胞の消失が認められた。今後、さらに多数の症例を検討しなければならないが、CTのみでなく、検査法のより簡単な超音波検査も臨床上有効と思われる。

温熱放射線併用療法における腫瘍の組織型と治療効果との間に、放射線単独療法のような明らかな相関関係は認められていない<sup>18)</sup>。特にmalignant melanomaは放射線抵抗性腫瘍として知られているが、我々はこの症例に併用療法を用い、縮小率88.6%という成績を得た。

Fazekas et al.<sup>19)</sup>はmalignant melanoma 5例における併用治療の有効率は60%、またPerez et al.<sup>7)</sup>は同組織型22例のうち、16例(72.7%)がCR、6例(27.2%)がPRであったとし、他の組織型と同等の治療成績が得られたと報告している。今回我々が経験したmalignant melanomaは1例だけであったが、本治療法が放射線に対する低感受性腫瘍に対しても有効であったということは、臨床上新たに意義深いものと思われる。

温熱放射線併用療法施行中、温熱治療開始後まもなく生ずる加温部の疼痛の訴えがあった。しかしこれは自製範囲内であり、重篤な副作用とは思われない。また温熱放射線併用療法が終了した後、しばしば皮膚に紅斑や口内炎などの他覚的症状が出現した。これらの症状は放射線単独療法で一般的に認められる程度のものであることから、温熱療法の併用が症状をさらに悪化させているとは思われない。表在性リンパ節への温熱治療は深部組織への加温と比較すると、加温方法と温計測方法が非侵襲的に行なうことができ、温度制御が容易であるばかりでなく、

効果判定も容易である。今後、制癌剤との併用など最適治療プロトコールが確立されれば、この領域においてより大きな抗腫瘍効果が期待できる。

## 結 論

温熱放射線併用による治療効果を腫瘍縮小率

で判定したところ、CRは12.5%、PRは50.0%、NRは37.5%で有効率(CR + PR)は62.5%であった。しかし放射線単独治療症例との生存率で比較すると、2年後では両者ともほぼ等しく22%であった。温熱放射線併用療法による副作用は、放射線単独治療の際に一般的に認められる照射野内の組織反応以外になかった。

**Abstract :** Neck node metastases in 32 patients were treated by hyperthermia in combination with irradiation. Hyperthermia was administered regionally with a microwave of 2.45 GHz, once or twice a week. Irradiation was delivered in 2 Gy fractions a day for 5 days a week with dose ranging from 20 to 80 Gy. Hyperthermia was begun within 60 minutes following irradiation. Most of the patients were treated with 42.5°C for 60 minutes.

Of 32 lesions, 4 (12.5%) had a complete regression, 16 (50%) a partial regression (PR) and 12 (37.5%) no regression, when the tumor response was assessed by tumor size measurement. The responses did not vary significantly with the histologic category. It seemed that combined therapy resulted in improved initial control rate, but produced no benefit to long-term survival of the patients. Malignant cells were not detected by histopathologic examination in 3 of 4 PR cases who underwent neck dissection following thermoradiotherapy. The tumor regression following this therapy did not correlate with the histologic features.

No abnormal reactions appeared in the areas that were treated by the combined treatment, except reactions commonly seen in areas that were treated by irradiation.

## 文 献

- 1) Luk, K.H., Francis, M.E., Perez, C.A. and Johnson, R.J. : Combined radiation and hyperthermia : Comparison of two treatment schedules based on data from a registry established by the radiation therapy oncology group (RTOG). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10 : 801-809, 1984.
- 2) Stewart, J.R. and Gibbs, F.A. : Hyperthermia in the treatment of cancer : Perspective on its promise and its problems. *Cancer* 54 : 2823-2830, 1984.
- 3) 西村恭昌, 平岡真寛, 阿部光幸 : 頭頸部腫瘍, 柄川順編 : 新編 癌・温熱療法, 癌の臨床別集, 篠原出版, 東京, 258-269頁, 1987.
- 4) 松田忠義, 田中良明, 竹下祥敬 : 温熱併用放射線治療の臨床評価 - 浅在性腫瘍を中心に -, 癌と治療, 13 : 1353-1359, 1986.
- 5) Marmor, J.B. and Hahn, G.M. : Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors. *Cancer* 46 : 1986-1991, 1980.
- 6) Luk, K.H., Purser, P.R., Castro, J.R., Meyler, T.S. and Phillips, T.L. : Clinical experiences with local microwave hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7 : 615-619, 1981.
- 7) Perez, C. A., Nussbaum, G., Emami, B. and VonGerichten, D. : Clinical results of irradiation combined with local hyperthermia. *Cancer* 52 : 1597-1603, 1983.
- 8) Scott, R.S., Johnson, R.J.R., Kowal, H., Krishnamsetty, R.M., Story, K. and Clay, L. : Hyperthermia in combination with radiotherapy : A review of five years experience in the treatment of superficial tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9 : 1327-1333, 1983.
- 9) Arcangeli, G., Barni, E., Cividalli, A., Mauro, F., Morelli, D., Nervi, C., Spano, M. and Tabocchini, A. : Effectiveness of microwave hyperthermia combined with ionizing radiation : Clinical results on neck node metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6 : 143-148, 1980.
- 10) 佐藤隆文, 滝波修一, 山崎岐男, 辻井博彦, 高邑明夫, 鎌田 正, 松岡祥介, 入江五朗 : 温熱療法による頭頸部腫瘍の治療経験, 歯放, 28 : 115-120, 1988.

- 11) Hermanek, P. and Sobin, L.H. (International Union Against Cancer) : TNM classification of Malignant tumours, 4th fully revised ed., Springer-Verlag, New York, 1987.
- 12) 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 : 931-942, 1986.
- 13) Kaplan, E.L. and Meier, P. : Non parametric estimations from incomplete observations, *J. Am. Stat. Assoc.* 453 : 457-480, 1958.
- 14) 高邑明夫, 佐藤隆文, 辻井博彦, 入江五朗 : 915 MHz マイクロ波による局所加温療法の臨床治療成績, 日本ハイパーサーミア誌, 4 : 139-149, 1988.
- 15) 内藤 紘 : HMS-020 : 加温療法による諸問題の検討. 癌の臨床, 32 : 1633-1637, 1986.
- 16) Hiraoka, M., Jo, S., Akuta, K., Nishimura, Y., Takahashi, M. and Abe, M. : Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. II. Effects of thermoradiotherapy. *Cancer* 60 : 128-135, 1987.
- 17) 鈴木美智恵, 小豆島正典, 六本木崇, 大友千里, 坂巻公男, 柳澤 融 : 転移性頸部リンパ節の放射線治療による超音波像の変化, 歯放, 28 : 181, 1988.
- 18) 平岡真寛, 阿部光幸 : 温熱療法と放射線との併用, 医学のあゆみ, 135 : 877-882, 1985.
- 19) Fazekas, J.T. and Nellinger, R.E. : Localized hyperthermia adjuvant to irradiation in superficial recurrent carcinoma : a preliminary report of 46 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7 : 1457-1463, 1981.