

## ハイパーサーミア(温熱療法)

寺嶋, 廣美  
九州大学医学部保健学科

<https://doi.org/10.15017/19215>

---

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 95 (4), pp.89-97, 2004-04-25. 福岡医学会  
バージョン :  
権利関係 :

## ハイパーサーミア (温熱療法)

九州大学医学部保健学科  
寺 嶋 廣 美

### Hyperthermia of Malignant Tumors

Hiromi TERASHIMA

*Department of Health Sciences, School of Medicine,  
Kyushu University 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582 Japan*

**Abstract** The results of hyperthermia in the malignant tumors were reviewed. It is well known that hyperthermia enhances the effects of radiotherapy and chemotherapy for cancer patients. The clinical study on hyperthermia has been performed in the world since 1975. Several randomized clinical study revealed the benefits of hyperthermia in the head and neck cancers, recurrent breast cancers, and uterine cervical cancers. However, there are many difficulties to perform the hyperthermia in Japan because of lack of man-power and financial aid. Further clinical trials were recommended to obtain the evidences of hyperthermia.

**Key words :** Cancer therapy, Hyperthermia, Radiotherapy

#### 1. はじめに

Evidence based medicine (EBM) が推奨される今日、ハイパーサーミア (温熱療法) も着実に進歩している。欧米にて放射線と温熱併用の無作為臨床比較試験が行われ、1985年以降、浅在性腫瘍では乳癌や頭頸部癌で局所制御率の向上が報告され、深在性腫瘍においても主として子宮頸癌を対象に行われて来た。なかでも2000年にオランダにて骨盤部の腫瘍に対して行われた多施設による無作為臨床比較試験は、子宮頸癌で有意に温熱併用効果があることが確かめられ<sup>1)</sup>、国際的にも高く評価されるようになった。臨床的には40～45℃と体温より3～8℃高い範囲の温度を用いた治療をハイパーサーミアと呼び、40～42℃とやや低い領域はマイルドハイパーサーミアと呼ばれる。この範囲は人体が耐容可能な温度である。また、マイクロウェーブやレーザーを用いた80～100℃以上の高温を用いる蒸散療法 (ablation) 等も“熱”を利用した癌の治療法であり、広義の温熱療法であろう。他に温熱の作用としては免疫系への刺激、抗ウイルス効果なども認められている。ここでは、40～45℃の温度を用いたハイパーサーミアの癌治療における意義について述べる。

#### 2. ハイパーサーミアの歴史

1866年、W. Bushは丹毒に罹患した患者の顔面の肉腫が、高熱の後に消失したことから、発熱が腫瘍の消失と関係があると推定した<sup>2)</sup>。しかし、癌治療の主力は外科療法、放射線療法、化学療法の発展に伴いそちらへ向けられ、ハイパーサーミアはしばらく日の目を見なかった。1957年アメリカとドイツで100例以上の癌の自然治癒例が集められ、1/3に発熱が認められたことから、発熱と癌治癒との間に何らかの関係があることが示唆された。1960年代後半から欧米で培養細胞を用いた温熱の細胞致死効果の基礎研究が行われ、細胞死と温度との関係の解明がなされた。さらに加温機器の開発が行われ、1970年代半ばから電磁波、超音波等を用いた装置による臨床応用が始まった。わが国においても1975年より「がん特別研究班」で研究が開始された。1978年からは医学、工学分野の研究者が集まって「ハイパーサーミア研究会」が発

足し、1984年には「第1回日本ハイパーサーミア学会」が設立され、生物学的研究、加温機器の開発、放射線療法や化学療法との併用による臨床応用が盛んに行われるようになった。本格的なハイパーサーミアの科学的研究は始まってからまだ30年程度である。

### 3. ハイパーサーミアの生物学的根拠

#### 1) 細胞レベル

培養細胞を温水で加温すると温度と時間に比例して細胞の生残率が低下し、特に42.5°Cを境にして急激に低下する<sup>3)</sup>(図1)。正常細胞と癌細胞との間に常に温度感受性の差があると言うことは出来ないが、一定の細胞数に達して増殖を停止した正常細胞は増殖期の細胞に比べて温熱感受性が低下する。このことは増殖を停止した正常細胞は無限増殖能を有する癌細胞に比べて温熱に対して抵抗性であることが示唆される。

#### 2) 組織レベル

加温につれて血流の差により正常組織よりも癌組織の方が温度は高くなる。すなわち、正常組織では44~45°Cまで加温しても血管が拡張し、血流が増大するため冷却され温度の上昇は軽度である。一方、癌組織内の血管は血管壁の筋層や結合織を欠き、神経細胞リセプターがないため微妙な調節機構が働かない。従って、41~42°Cまでは血流が増加するが、さらに温度を高めると血流が減少し、鬱血や出血を来し温度が上昇する。生体内では癌組織という環境が熱感受性を高めていることになる。

### 4. ハイパーサーミアの作用機序と利点

表1はハイパーサーミアの作用機序をまとめたものである。温熱の作用は細胞膜損傷や蛋白質変性などが主である。また、ハイパーサーミアは癌の治療において次の様な利点がある。

#### 1) 放射線との併用効果が高い。

癌の組織に多い低酸素細胞、低pH細胞やDNA合成期(late S期)細胞は放射線抵抗性で、放射線治療を行っても癌の残存、再発の原因になっている。しかし、温熱感受性はこれらの放射線抵抗性の細胞の方が高く、放射線治療との併用でより大きな効果をもたらすことになる。

#### 2) 化学療法の効果を増強する。

化学療法との併用で増感効果があることが種々の抗癌剤で確かめられている。

増感効果が認められている薬剤は、抗生物質(Bleomycin, Adriamycin, Mitomycin C)アルキル化剤(Cyclophosphamide, Melphalan, Nitrosurea), その他(Cisplatin)

等がある。また、抗癌剤の細胞内取り込みを促進することも認められている。40~42°Cとやや低い温度でも効果がありマイルドハイパーサーミアと呼ばれ、高い温度が得られにくい深部臓器癌においても適用でき、広い領域での臨床応用が可能である。

#### 3) 組織、臓器による感受性の差がない。

組織型や臓器など、細胞の種類に関係なく効果が得られる。このことは放射線療法、化学療法は組織型によって感受性が異なり、耐性が出現する欠点を補う利点である。

#### 4) 加温回数に制限がない。

放射線や化学療法と違って正常組織の反応は軽度

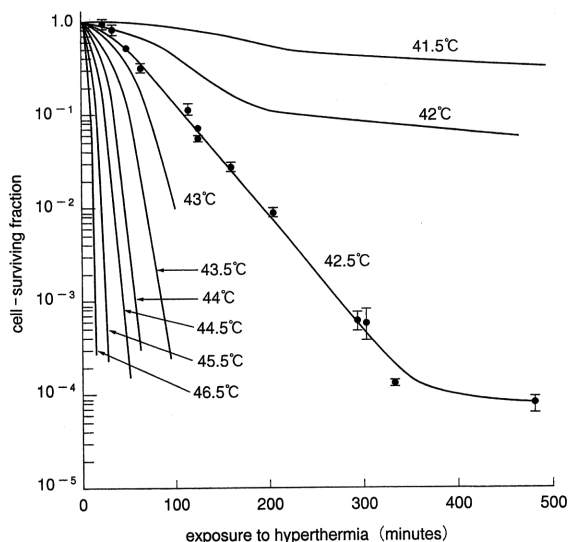


図1 培養哺乳動物細胞(チャイニーズ・ハムスター, CHO系)を温度と時間を変えて加熱したときの細胞生存曲線。42.5°Cから上の温度では急激に生存率が下がる。(Dewey, 1997より)<sup>3)</sup>

表 1 温熱療法の作用機序

I. 細胞への直接作用	
1)	DNA 合成・修復の抑制
2)	蛋白変性, または蛋白合成抑制
3)	細胞膜損傷
4)	ライソゾーム損傷
5)	好気性解糖と細胞性呼吸障害
II. 環境を介した間接作用	
1)	腫瘍内血管の閉塞, 血流の停滞→ O <sub>2</sub> 低下, アシドーシス, pH 低下
2)	腫瘍内血流低下で熱拡散が減少し, 周囲の正常組織よりも腫瘍は高温となる

で, 蓄積せずに回復が速い. 従ってハイパーサーミアは放射線療法や化学療法が困難な, 治療後の残存腫瘍および再発癌にも適用でき, 加温回数に制限が無い.

### 5. 温熱による放射線の増感と治療効果比

温熱による放射線の増感と治療効果比は次のような式で表される.

TER (腫瘍) = TCD 50 (放射線) / TCD 50 (放射線 + 温熱),

TER (正常組織) = TCD 50 (放射線) / TCD 50 (放射線 + 温熱),

TGF (治療効果比) = TER (腫瘍) / TER (正常組織) で表される.

(腫瘍の TCD 50 は 50% 治癒線量, 正常組織の TCD 50 は 50% 障害発生線量, TER: Thermal enhancement ratio, TGF: Therapeutic gain factor)

C3H マウス移植乳癌の放射線照射と加温との時間間隔と温熱増感比が調べられた. 同時併用が最も高い TER が得られるが, TGF は皮膚も同様に増感されるため低く, 4 時間以降に加温すると皮膚の TER は 1 となるため TGF は 1.5 であった. 人における放射線の温熱による増感比は進行乳癌と再発乳癌では 1.5, 進行頭頸部癌と悪性黒色腫では 1.6 であった<sup>4)</sup>.

### 6. 加温方法の種類と応用

温熱療法には全身の体温を上げる全身加温法と局所のみを加温する局所・領域加温法がある (表 2).

#### 1) 全身加温

全身加温は, 血液体外循環法 (Blood heating), 遠赤外線放射法 (Radiant heating), 温水療法 (Water

表 2 温熱療法の方法

1. 全身温熱療法	2. 局所温熱療法
(1) pyrogen を用いた方法	(1) 温水を用いた方法
(2) 体表面を温める方法	(2) 赤外線を用いた方法
・ 温水を用いた方法	(3) 加温血液の局所灌流法
・ paraffin 浴	(4) 超音波を用いた方法
・ 温めた気体を用いた方法	(5) microwave を用いた方法
(3) 体外循環を用いた方法	(6) radiofrequency を用いた方法

basket)がある。血液体外循環法は、人体では体温  $42^{\circ}\text{C}$ 以上は脳の耐容限界を越えるため、全身麻酔下で  $41\sim 42^{\circ}\text{C}$ の領域で行われる。温度の調節が容易であり、一時大いにおこなわれたが、装置が大掛かりで人手を要するため現在はあまり普及していない。遠赤外線放射法 (Radiant heating) は人体がやっと入る程度の小型の装置が開発され、現在は一部の施設にて臨床にも使用されている。どちらも進行癌症例に対し、化学療法の増感を目的として用いられることが多い。

## 2) 局所・領域加温

局所・領域加温は最も一般的な方法で、臨床的に広く用いられている。通常では  $43\sim 45^{\circ}\text{C}$ の領域まで加温が可能で、放射線療法または化学療法との併用が行われている。加温は電磁波、超音波を用いて行い、加温方法は外部加温、腔内加温、組織内加温、細胞内加温などが臓器に応じて適用され、全身の臓器に広く応用される。

## 7. 加温装置

加温に用いるエネルギーは電磁波、超音波、高温熱源、発熱体等がある。そのうち最も多く用いられるのは電磁波である。身体の浅部 ( $2\sim 4\text{ cm}$ )には  $100\sim 300\text{ MHz}$ のマイクロ波が用いられ、深部 ( $5\sim 10\text{ cm}$ )には  $3\sim 30\text{ MHz}$ のRF波が用いられる。電磁波による加温は電場型加温と磁場型加温に分けられ、多く用いられている電場型加温による発熱機構はジュール損失と誘電損失である。RF波領域では主としてジュール損失で、マイクロ波領域では誘電損失が支配的である。ジュール損失は生体内のNaやCa等のイオンの移動に伴う電流によるジュール熱の発生である。誘電損失は物質を構成する原子や分子の分極作用が電解の変化に追従しようとして、他の原子や分子との結合力の抵抗により誘電損に相当したエネルギーの損失を生じる。身体の温度を高める技術は近年の理工学の発達により身体の浅部から深部までの加温が可能となってきた。しかし深部加温では熱を放射線のようにピンポイント状に集中させる事は困難で、広い範囲の領域加温とならざるをえない。レンズ型マイクロ波発生装置は  $5\sim 6\text{ cm}$ の深さまで加温が可能である。他に超音波を用いる方法も有力であり、超音波を用いた前立腺用の加温装置も開発されている。

## 8. 温度の測定と技術

温熱療法の最も重要な部分であるが問題点が多い。現在はまだ腫瘍内に直接ガイド針を通して内部に熱電対温度計 (thermocouples, 4点を同時に測温可能) またはサーミスタ (thermistors) を挿入して測温するのが一般的である。温度評価には腫瘍辺縁部と周囲の正常組織の温度測定が重要であり、三次元的な温度分布を測定するには数本刺入しなければならず、現実的には実施困難である。

非侵襲的 (非観血的) にリアルタイムで三次元の温度分布が判れば理想的であり、超音波マイクロ波、X線CT, NMR, を利用したものが研究されてきた。その中で、NMR法は外部磁場のため水素の共鳴周波数がケミカルシフトを起こし、これが温度依存性を示す原理を応用したものである。すでに米国に於いて下肢腫瘍の測温に用いられ、ドイツにてレーザーによる子宮筋腫の止血目的の組織内加温時に、オープンMRIシステムを用いた測温も行われている。

## 9. RF誘電型加温装置と加温技術

### 1) 加温技術

一般的に多く用いられているのはRF誘電型加温装置である。外部加温装置は肺癌、子宮癌、直腸癌など胸部、腹部の進行例に多く用いられ、腔内加温アプリケーション (電極) を用いて食道癌、直腸癌、前立腺癌にも用いられている。患者の全身状態、加温部位に応じて細やかな注意と加温技術の熟達が必要である。

良好な加温を行うには患者との信頼関係が重要で、患者が治療の意義を十分理解してはじめて加温が可能となる。浅部の病巣  $43^{\circ}\text{C}$ 以上に加温するためには  $300\sim 500\text{ ワット}$ 、深部の病巣では皮膚、皮下脂肪を強力に冷却をしながら  $1000\sim 1500\text{ ワット}$ の出力で加温する必要がある。皮膚、皮下脂肪を冷却することにより、加温出力を高くする事ができ、結果的に深部の病巣部温度を高めることになる。加温開始後、

病巣部の温度が 42℃以上になってから、少なくとも 30 分間は加温を行い、1 回 50 分から 60 分で終了する。温熱耐性が生じると効果が減少するが、温熱耐性は 48 時間で消失するため週 1～2 回、計 5～10 回の加温が一般的であり、43℃以上の加温が得られれば計 5 回でも効果が得られる。42℃以下の加温であれば加温回数を 10 回以上と多くする。放射線療法、化学療法との併用では、同時期加温または前後の連続的な加温が良い。

#### 2) 温度測定

測温には腫瘍内にセンサーを刺入することが必要である。先端が盲端のハイパーサーミア用センサーガイド針(内径 0.85 mm)を刺入し、その内腔に熱電対温度センサーを挿入して測温する。多点温度センサーを使用し、腫瘍の浅部、深部、周囲の正常組織を測温する。ガイド針を用いない非侵襲的な測温は、現在はまだ一部の装置でのみが可能である。

#### 3) 加温中の変化

血圧は加温開始直後は熱刺激により上昇し、体温が高まるにつれて血管が拡張し上昇が止まる。脈拍は体温の上昇につれて徐々に増加する。自動測定器にて血圧、脈拍を 10 分間毎に観察することが望ましい。血圧、脈拍、患者の状態を見ながら出力を調整し、可能な限り高出力(1000～1500 ワット)で加温し、腫瘍内温度を 42℃以上で 30 分間維持する。皮下脂肪の厚い部位、骨近接部では皮膚の熱感、疼痛が強く出現するため、細やかな対処が必要である。加温はストレスであり、加温中の訴えにすぐに対応できるようにそばには常に医師または看護師がいることが重要である。

#### 4) 加温後

加温中は発汗により水分が失われるため、十分な水分を補給する。

### 10. 臨床治療成績

#### 1) 頭頸部腫瘍

欧米にて 1980 年代から無作為比較試験が行われた<sup>5)~10)</sup>。局所制御率は放射線療法のみでは 22～86%，温熱療法併用では 34～100%であり、有意に併用群が優れていた。我が国にても頭頸部腫瘍を主にした表在性腫瘍にて無作為比較試験が行われ、局所制御率は放射線療法のみでは 85%，温熱療法併用では 100%と有意に併用群が優れていた<sup>11)</sup>。

#### 2) 乳 癌

局所進行乳癌と放射線治療後の再発例に対して、マイクロ波加温や RF 誘電加温を用いて温熱併用放射線治療の効果が認められている。ヨーロッパ、カナダで行われた 5 施設による無作為比較試験では、局所再発までの期間では有意に温熱併用群が優れ、特に放射線治療後の再発例では温熱の併用が推奨されている<sup>12)</sup>。我が国でも無作為比較試験ではないが局所進行乳癌において、有効率 (CR+PRa / all) が放射線単独では 50%，温熱併用群では 89%と改善が認められた報告がある。

#### 3) 肺 癌

肺癌の手術非適応例にたいしては、放射線療法と温熱療法との併用は最も強力な治療方法である。適応は a) 胸壁浸潤肺癌 (パンコースト型肺癌など)、b) 縦隔リンパ節転移、c) 放射線治療後の再発例、などが挙げられる。欧米よりも我が国で多く行われており、Karasawa ら<sup>13)</sup>は、非小細胞肺癌 III A、III B において、3 年生存率が放射線照射単独例 6.7%，温熱併用例 37.0%と有意に生存率が向上したと報告している。胸壁浸潤肺癌は最も加温が容易であり、測温も可能で良い適応である。Sakurai ら<sup>14)</sup>は、胸壁浸潤肺癌に対し放射線療法と温熱療法の併用を行い、2 年非再発生存率は放射線単独では 16.9%，温熱併用群では 76.1%であった。寺嶋ら<sup>15)</sup>は、パンコースト型肺癌に温熱療法を併用し、放射線と温熱併用例 (13 例) では 5 年生存率 15.6%，中間生存月数 25.2 ケ月、放射線単独例 (14 例) では 5 年生存率 0%，中間生存月数 7.3 ケ月と併用例が優れていた。縦隔リンパ節転移例も十分な放射線の線量投与が出来ない場合は放射線療法のみでは制御不能であり、温熱併用で効果があり良い適応である。また放射線治療後の再発例は、放射線が既に耐容量照射されているため十分な照射ができない場合が多い。化学療法も血管が閉塞してい

て血流が乏しいため効果はあまり期待できない。しかし温熱療法は可能であり、少量の放射線照射または化学療法と温熱療法の併用にて効果が増強される。

#### 4) 子宮頸癌

子宮頸癌に対する放射線治療と温熱療法の併用は広く行われており、表3はその治療成績である。欧米では無作為臨床比較試験が行われており<sup>1)16)17)</sup>、Datta<sup>16)</sup>は局所制御率、2年生存率共に有意に併用群が優れていたと報告した。2000年にvan der Zee<sup>1)</sup>によって報告されたヨーロッパの臨床比較試験にて、局所制御率、3年生存率において、有意差をもって温熱併用群が優れていた。本邦ではHarimaら<sup>18)</sup>によってIII b期を対象に無作為臨床比較試験が行われ、3年非再発生存率において有意に温熱併用群が優れていた。小橋<sup>19)</sup>はIII b, IV a症例に対しBSD 1000を用いて放射線療法と温熱療法の併用を行い、局所制御率において温熱併用群が優れていることを報告した。また、外照射14 Gyと30 Gyの時点で腫瘍径の縮小率を比較し、加温1回が2.5 Gyから2.73 Gyの放射線量に相当する増感効果があることを見いだした。寺嶋ら<sup>20)</sup>は、放射線腫瘍学会(JASTRO)温熱療法研究グループに参加した12施設より集められた111例の子宮頸癌症例を分析し、5年生存率はIII b期で65.2%、IV a期で37.4%と一般的な治療成績よりも良好な結果を得た。

2000年、NCIは放射線療法とシスプラチンによる化学療法との併用を標準的な治療法として推奨したが、さらに温熱療法の併用が治療成績の向上に寄与する可能性がある。急性の副作用としては皮膚の熱感、疼痛、熱傷などがあり、晩期障害には腸閉塞、出血などがみられるため注意が必要である。

#### 5) 食道癌

食道癌は腔内加温の良い適応である。Sugimachら<sup>21)</sup>は、切除可能な食道癌に術前HCR療法(温熱、化学、放射線の併用)を行った。すなわち通常分割照射にて30 Gy、プレオマイシンを投与し、RF腔内加温装置を用いて週2回、計6回の温熱療法を行った。5年生存率では加温非併用例で14.7%、加温併用例で

表3 子宮頸癌の放射線と温熱併用による治療成績

報告者 (年)	対象 (症例数)	治療方法別症例数	局所制御率	生存率 (%)
Datta (1987)*	III B (64)	RT+HT 33	66.1	
		RT 31	46.1	
Sharma (1991)*	II B+III B (50)	RT+HT 25	70	
		RT 25	50	
小 橋 (1992)	III B (46)	RT+HT 14	86	
		RT 32	69	
寺 嶋 (1996) (多施設集計)	III B (40)	RT+HT 40	III B:RT+HT 58	III B 5年 65
	IV A (18)	RT+HT 18	IV A:RT+HT 42	IV A 5年 37
J van der Zee (2000)*	IIB(22)+IIA(1)+ III B(80)+IV A(11)	RT+HT 58	RT+HT 83	RT+HT:全例3年 51
		RT 56	RT alone 57	RT alone:全例3年 27 P=0.009
播 磨 (2001)*	III B (40)	RT+HT 20	80	3年非再発生存率
		RT 20	50	RT+HT:79.7 RT alone:48.5 P=0.048

\*無作為臨床比較試験 RT:放射線療法 HT:温熱療法

は43.2%と併用群が優れていた。その後の臨床比較試験では、切除標本にて非併用群では7.7%、併用群では26.9%に組織学的に癌細胞を認めず、術前HCR療法は有用な方法であると報告した。

#### 6) 肝臓癌

近藤ら<sup>22)</sup>は、肝臓癌に対する温熱動注化学療法は無作為比較試験を行った。化学塞栓療法の治療歴のある進行性肝細胞癌に於いて、腫瘍縮小効果でみると奏効率38%と動注化学療法単独群0%に比して良好な成績を報告した。無作為比較試験ではないが永田らも73例の肝細胞癌においてCR7例を含み奏効率31%、5年生存率17.5%と優れた治療成績を報告した。

#### 7) 直腸癌

Ohnoら<sup>23)</sup>は、直腸癌に対し、術前HCR療法（温熱、化学、放射線の併用）を行った。1日に1.5Gyの2回照射で週10回、計30Gyの術前照射とカルモフル6000mg、RF腔内加温装置を用いて週2回計4回の温熱療法を行った。手術後の5年生存率は温熱併用群では91.3%、温熱非併用群では64%と併用群が優れ、特に固有筋層外に浸潤例では各々86.5%と50.9%、リンパ節転移例では92.9%と51.7%と顕著であった。また手術不能進行直腸癌や術後再発例に対しても有効性が認められている。西村ら<sup>24)</sup>は、それらの症例に対して放射線療法と温熱療法を併用し、放射線単独例では10/28(36%)、温熱併用例では19/35(54%)に腫瘍縮小が得られ、特に腫瘍内温度が42°C以上に加温できた症例では10/15(67%)に効果が得られたと報告した。

#### 8) 軟部組織腫瘍

脂肪肉腫、横紋筋肉腫、悪性線維性組織球腫などの軟部組織腫瘍は、放射線感受性が高くないため根治照射は困難であり温熱療法併用のよい適応となる。四肢原発腫瘍では加温が比較的容易であるが、大きい腫瘍では腫瘍中心部に比し辺縁部が加温されにくい場合が多く、腫瘍と正常組織の境界部を十分加温する事が重要である。Hiraokaら<sup>25)</sup>は31例の軟部組織腫瘍に温熱併用放射線療法を行い、13/31(42%)にCR、治療開始時に転移を認めなかった18例では5年生存率48%と良好な治療成績を得た。築山らは38例、44病巣の骨、軟部組織腫瘍に対し、放射線療法32~60Gyと温熱併用を行い、奏効率(CR+PR/all)では5cm径以下で4/4(100%)、全例で21/44(48%)を得た。Shioyamaら<sup>26)</sup>は、大腿部脂肪肉腫に対し術前に放射線30Gyと加温4~5回を行い、深在神経と動静脈の剝離が可能となり患肢温存が8/8(100%)に得られたと報告した。

### 11. 癌治療以外の作用

#### 1) 免疫賦活作用

温熱刺激によってHeat shock protein (HSP)が生じ温熱耐性を来すため、HSPは癌の治療には不利と考えられてきたが、HSPはマクロファージを刺激しサイトカインを分泌させ、HSP70はNK細胞の増殖を刺激する事が分かってきた。また加温は癌細胞膜表面に癌特異抗原の発現を誘発する事が知られている。Takahashiら<sup>27)</sup>は、肺癌細胞(GLL-1)に41~43°Cの加温にて膜表面にCEAの発現を認め、43°Cにて最大となっていたと報告した。全身温熱療法では41°C以上の加温では免疫抑制を生じる事が多いが、局所温熱療法では患部は42~43°Cとなり、全身的には41°C以下であり、局所の加温にて免疫活性を高めることになる可能性がある<sup>28)</sup>。

#### 2) 抗ウイルス効果

in vitro 実験で、mild hyperthermia (39°C)で各種のIFNの抗ウイルス効果を増強する事が認められた<sup>29)</sup>。レトロウイルスやC型肝炎ウイルスは持続感染が成立するが、ハイパーサーミアはウイルスによってはその感染価を低下もしくは消失させ、持続感染を絶つ事によりウイルス感染者の発症予防と治療が出来る可能性がある<sup>30)</sup>。

### 12. 温熱療法のQAと安全管理

QAと安全管理には日本ハイパーサーミア学会QA委員会によるガイドライン、ハイパーサーミア従事



者の電磁界防護ガイドブックが作成されている。

### 13. 現在の問題点と将来展望

#### 1) 加温機器と測温技術の問題

現在はまだ腫瘍のみを選択的に加温できる装置がない。病巣部や正常組織の全体の測温が非侵襲的に十分に出来ない。そういう意味で温熱療法を放射線療法に例えれば、放射線の線量測定が十分に出来なかつた搖籃期に相当する。冷却装置など機器の改良、オーバーレイポラスの軽量化などが行われ、誰でも使いやすくする必要はある。非侵襲的温度測定の開発が待たれて久しいが、大腿部の加温ではMRIによる同時測温が実用化されつつあり期待がもてる。CT画像を入力しコンピューターによる温度分布を推定するサーモシュミレーターは、臨床データの蓄積により温度の信頼度が1°C以内程度まで増すと実用的となり得る。open MRIを用いた測温技術も大腿部では臨床応用されている。

#### 2) 人的問題と経済効率（ハイパーサーミアが普及しない理由）

一人の加温に対し最低1時間を要するために、加温するための時間やマンパワー不足などの要素もある。1日で可能な症例が4～5人と限られており、さらに治療費の面での保険点数が低く普及が難しくなっているが、化学療法との併用効果が注目され民間病院において普及しつつある。十分な加温がなされないと効果がないと判定されるが、適切な加温が得られれば治療成績が向上しさらなる普及が期待される。

### 14. まとめ

骨盤部の子宮癌、前立腺癌、膀胱癌は加温が比較的容易であり、副作用が少なく、非侵襲的に周囲の正常組織の測温も可能である。他に縦隔、胸壁に接した腫瘍などは加温が容易であるが、腹部の膵臓癌、肝臓癌、胃癌などはまだ困難である。加温による免疫増強効果や癌性疼痛の軽減効果など、付加効果も認められており、マイルドハイパーサーミアと化学療法の併用など新しい適応を見いだしていく必要がある。温熱療法が今後とも癌治療の一つの方法としてさらに発展するためにはIII期子宮頸癌のように、放射線治療にて50%台の生存率の癌をも対象としていくことが望まれる。現在わが国において子宮頸癌に臨床比較試験がなされているが、他の癌においても新たな試みがのぞまれる。

## 文 献

- 1) van der Zee J DG, Gonzalez GC, van Rhoon JD et al.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomized, multicentre trial. *The Lancet* 355: 1119-1125, 2000.
- 2) Bush W: Über den Einfluss welchen heftigere Erysipelen zweilen auf organisierte Neubildungen ausuben. *Verhandel Naturh Preuss Phein Westphal.* 23: 28-30, 1866.
- 3) Dewey WC, Hopwood LH, Sapareto SA et al.: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology* 123: 463-474, 1977.
- 4) Overgaard J: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16: 535-549, 1989.
- 5) Scott RS, Jhonson R JR, Story KV et al.: Local hyperthermia in combination with definitive radiotherapy; increased tumor clearance, reduced recurrence rate in extended follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 2119-2123, 1984.
- 6) Arcangeli G, Arcangeli G, Guerra A et al.: Tumor response to heat and radiation prognostic variables in the treatment of neck node metastases from head and neck cancer. *Int. J. Hyperthermia* 1: 207-217, 1985.
- 7) Goldbenko GV, Durnov LA, Knysh VL et al.: Experience in the use of the thermoradiotherapy of malignant tumors. *Med Radiol.* 32: 36-37, 1987.
- 8) Perez CA, Gilleskie B, Pajak TF et al.: Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome; a report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16: 551-558, 1989.

- 9) Datta NR, Bose AK, Kapoor HK et al. : Head and neck cancers ; results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int. J. Hyperthermia* 6 : 479-486, 1990.
- 10]** Valdagni R, Amichetti M : Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 : 163-169, 1994.
- 11) 平岡真寛, 西村恭昌, 光森通英 他 : 表在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療第III相臨床試験. *日放腫会誌*, 10 : 161-164, 1998.
- 12) Vernon CC, Hand VJ, Field SB et al. : Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer ; results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35 : 731-744, 1996.
- 13) Karasawa K, Muta N, Nakagawa K et al. : Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 30 : 1171-1177, 1994.
- 14) Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N et al. : Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int. J. Hyperthermia* 18 : 472-483, 2002.
- 15) 寺嶋廣美, 中田肇, 山下茂他 : パンコースト肺癌に対する温熱併用放射線治療. *日医放会誌* 54 : 636-643, 1994.
- 16) Datta NR, Bose AK, Kapoor HK et al. : Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (III b) : a controlled clinical study. *Indian Med. Gasette* 121 : 68-71, 1987.
- 17) Sharma S, Shinghal S, Sandhu APS, et al. : Local thermo- radiotherapy in carcinoma cervix : Improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia-Oceania J. Obstet. Gynecol.* 17 : 5-12, 1991.
- 18]** Harima Y, Nagata K, Harima K et al. : A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage III B cervical carcinoma. *Int. J. Hyperthermia* 17 : 97-105, 2001.
- 19) 小橋勇二 : 進行子宮癌に対する温熱放射線併用療法に関する研究. *産婦中四会誌* 40 : 184-191, 1992.
- 20) 寺嶋廣美, 今田肇, 上原智他 : 子宮癌の温熱療法. *日本ハイパーサーミア誌*. 12 : 148-155, 1996.
- 21) Sugimachi K, Kitamura K, Baba K et al. : Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus- A prospective randomized trial. *Int. J. Hyperthermia* 3 : 289-295, 1992.
- 22) 近藤元治, 伊谷賢次, 吉川敏一他 : 肝癌にたいする温熱動注化学療法の無作為比較試験. *日本ハイパーサーミア誌* 10 : 162-167, 1994.
- 23) Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S et al. : Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. *Dis. colon Rectum.* 40 : 401-406, 1997.
- 24) Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K et al. : Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 : 759-78, 1992.
- 25) Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y et al. : Clinical results of thermoradiotherapy for soft tissue tumours. *Int. J. Hyperthermia* 11 : 365-377, 1995.
- 26) Shioyama Y, Terashima H, Tanaka K et al. : Preoperative hyper-thermoradiotherapy for mixed liposarcoma arising from lower extremity ; A preliminary report. *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 17 : 69-73, 2001.
- 27) Takahashi T, Mitsuhashi N, Sakurai H et al. : Modification of tumor-associated antigen expression on human lung cancer cells by hyperthermia and cytokine. *Anticancer Res.* 15 : 2601-2606, 1995.
- 28) バレンチナ オスタペンコ : 温熱を介した免疫反応とその臨床への応用. *放射線生物研究* 38 : 301-311, 2003.
- 29) Payne J, Nair MPN, Ambrus JL et al. : Mild hyperthermia modulates biological activities of interferons. *Int. J. Hyperthermia* 16 : 492-507, 2000.
- 30) Hatanaka M : Immune activation by hyperthermia : Treatment and prevention of HTLV-1 related diseases. *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 18 : 181-189, 2002.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)