

シンポジウム 3

標準的治療とされるべき温熱療法とは

9月1日(土) 9:30~11:30

第1会場

佐々木 正人

福井大学医学部器官制御医学講座外科学(2)

村田 聡

滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍センター／滋賀医科大学 外科学講座

五井 孝憲

福井大学 第一外科

黒崎 弘正

JCHO東京新宿メディカルセンター放射線治療科

浅尾 高行

群馬大学ビッグデータ統合解析センター

高橋 健夫

埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科／日本ハイパーミア学会ガイドライン作成委員会

座長

片山 寛次

福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター

古倉 聡

京都学園大学 健康医療学部



悪性胸膜病変に対する胸腔内温熱灌流化学療法 の現状と課題

○佐々木 正人, 岡田 晃斉, 水永 妙, 矢野 啓太, 川村 祐子, 左近 佳代, 田邊 佐和香,
高森 督, 山田 就久, 森岡 浩一, 腰地 孝昭

福井大学医学部器官制御医学講座外科学(2)

Current status and Problem of Intrathoracic Perfusion Hyperthermo-Chemotherapy (IPHC)

○Masato SASAKI, Akitoshi OKADA, Tae MIZUNAGA, Keita YANO, Yuuko KAWAMURA,
Kayo SAKON, Sawaka TANABE, Satoshi TAKAMORI, Narihisa YAMADA,
Kouichi MORIOKA, Takaaki KOSHIJI

Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Department of Surgery(II), University of Fukui Faculty of Medical Sciences

現在、当科で行っている胸腔内温熱灌流化学療法 (IPHC) の現状と課題について発表する。対象疾患としては、悪性胸膜病変を来す胸部疾患としては、1. 肺がんの胸膜播種、2. 悪性胸膜中皮腫、3. 胸腺腫の胸膜播種の3疾患が挙げられる。IPHCの具体的方法として、原発巣の可及的切除の後、流入用、流出用のカテーテルを胸腔内に挿入。創は可及的に閉創し、2本のカテーテルを温水回路と接続。約2.5lの生理食塩水とシスプラチン (80mg/m²) を混じ、熱交換器で胸腔内を42℃台に維持しつつローラー型ポンプで約1時間灌流を行うものである。本法による合併症はほとんどなく、胸水の制御には極めて優れ、さらに長期生存を期待できる症例もあり、悪性胸膜疾患の一治療手段として有効であると考ええる。ただし、過去の報告も単施設で症例数の少ない検討が多く、本治療効果の生命予後にかかわるエビデンスは低いこと、加温装置はやや大型であり、技師一人分の労力が必要なことなど、解決すべき問題はある。今回、各々の疾患について、文献的考察も加え報告する。

進行胃癌治療手術とadjuvant HIPECの治療効果

○村田 聡^{1,2)}, 山口 剛²⁾, 貝田 佐知子²⁾, 竹林 克士²⁾, 三宅 亨²⁾, 清水 智治²⁾, 飯田 洋也²⁾,
北村 直美^{2,4)}, 前平 博允²⁾, 森 治樹²⁾, 富田 香^{1,2)}, 山本 寛^{2,3)}, 醍醐 弥太郎¹⁾, 谷 眞至²⁾

¹⁾滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍センター, ²⁾滋賀医科大学 外科学講座,

³⁾社会医療法人誠光会草津総合病院 外科, ⁴⁾滋賀医科大学 救急集中治療医学講座

Potentially curative gastrectomy and adjuvant HIPEC for advanced gastric cancer

○Satoshi MURATA^{1,2)}, Tsuyoshi YAMAGUCHI²⁾, Sachiko KAIDA²⁾, Katsushi TAKEBAYASHI²⁾,
Toru MIYAKE²⁾, Tomoharu SHIMIZU²⁾, Hiroya IIDA²⁾, Naomi KITAMURA^{2,4)},
Hiromitsu MAEHIRA²⁾, Haruki MORI²⁾, Kaori TOMIDA^{1,2)}, Hiroshi YAMAMOTO^{2,3)},
Yataro DAIGO¹⁾, Masaji TANI²⁾

¹⁾Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital,

²⁾Department of Surgery, Shiga University of Medical Science, ³⁾Department of Surgery, Kusatsu General Hospital,

⁴⁾Department of Critical and Intensive Care Medicine, Shiga University of Medical Science

【背景】 治療手術と術後補助化学療法を行っても依然として再発の多い進行胃癌の治療成績向上を目指し、胃癌治療切除後の術中に施行したadjuvant HIPECの治療効果と安全性を評価した。

【方法】 1) HIPECに使用する3薬剤(CDDP, MMC, 5-FU)の至適条件(濃度・時間・温度・組み合わせ)を、胃癌細胞株3種類に対する抗腫瘍効果(CD-DST法)で検討した。2) 胃癌手術患者に対する3薬剤の至適条件下でのHIPECの安全性をみるため、dose escalation法で5-FU濃度を調節して手術+HIPECを行い、5-FUの推奨用量を決定した。3) 20歳-75歳までの深達度cT3(SS)以深でcM0の進行胃癌で治療切除が可能であった患者に対して術中adjuvant HIPECをprospectiveに施行し、胃癌手術+HIPECの安全性と治療成績(5年全生存率)を評価した。

【結果】 1) HIPECの至適条件は、CDDP 10 μ g/ml, MMC 2 μ g/ml, 5-FU 200 μ g/mlの3薬剤を42℃の温熱環境下30分間がん細胞に暴露することであった。2) CDDP 50mg/5L, MMC 10mg/5L, 5-FU 1000mg/5Lは、腹腔内42℃-43℃以下30分間の持続灌流によるHIPECにてG3以上の有害事象発生はなく、推奨用量とした。3) 80例中、術中にCY1またはP1と診断した13例とsT2(MP)と診断したが4例を不適格とし、63例に対して術中HIPECを前向きに施行した。有害事象は膀胱漏(G1: 6例)9.5%、縫合不全(G2: 2例, G3: 1例)4.8%、腎機能異常(G1: 4例)6.3%に認めた。5年全生存率(OS)は90.5%、無再発生存率(DFS)は88.7%だった。ステージ別5年OSはpStage I(8例)が100%, pStage IIA(6)100%, pStage IIB(12)91.7%, pStage IIIA(11)90.9%, pStage IIIB(16)81.3%, pStage IIIC(10)90.0%であった。初発再発は 腹膜(5例)7.9%、肝(0)0%、遠隔リンパ節(5)7.9%、局所再発(1)1.6%、他病死(5)7.9%であった。

【結語】 胃癌治療手術と同時に施行するadjuvant HIPECは安全で治療効果が極めて高いと考えられ、将来進行胃癌の標準治療となり得るであろう。



大腸癌腹膜播種に対する腹腔内温熱化学灌流療法 (H-HIPEC)の検討

○五井 孝憲¹⁾, 片山 寛次²⁾, 西野 拓磨¹⁾, 成瀬 貴之¹⁾, 呉林 秀崇¹⁾, 横井 繁周¹⁾,
森川 充洋¹⁾, 小練 研司¹⁾, 玉木 雅人¹⁾, 村上 真¹⁾, 廣野 靖夫¹⁾, 前田 浩幸¹⁾, 山口 明夫³⁾

¹⁾福井大学 第一外科, ²⁾福井大学 がん診療推進センター, ³⁾福井医療大学

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (H-HIPEC) is an effective therapy for peritoneal metastases of colorectal cancer

○Takanori GOI¹⁾, Kanji KATAYAMA²⁾, Takuma NISHINO¹⁾, Takayuki NARUSE¹⁾,
Hidetaka KUREBAYASHI¹⁾, Shigehiro YOKOI¹⁾, Mitsuhiro MORIKAWA¹⁾, Kenji KONERI¹⁾,
Masato TAMAKI¹⁾, Makoto MURAKAMI¹⁾, Makoto MURAKAMI¹⁾, Yasuo HIRONO¹⁾,
Hiroyuki MAEDA¹⁾, Akio YAMAGUCHI³⁾

¹⁾First department of Surgery, University of Fukui, ²⁾Cancer Care Promotion center, University of Fukui,

³⁾Fukui College of Health Sciences

【目的】大腸癌において腹腔内全体にわたる広範に広がっている腹膜播種に対する明確な治療指針は無く、全身化学療法が行われていることが多いが、その有効性は低く、予後不良な病態である。当科における治療方針はR0手術(腹膜全摘は施行せず)を目指すものの、臓器温存を基本として0.5cm以下の播種の残存は容認し、42.5-44℃の高温度の腹腔内温熱化学療法(H-HIPEC)を施行することとしている。その治療成績を報告する。【方法】1990年から2017年に原発巣・播種巣切除+H-HIPECを施行した46例を対象とした(虫垂癌は除外)。H-HIPECはCDDP, MMC, VP-16を加えた生食を腹腔内で42.5-44℃で灌流し、Thermal dose(43℃に換算した加温時間)を指標とした。Peritoneal cancer index (PCI)とCompleteness of cytoreduction score (CC)を後方視的(術中記録, 病理所見)に算出した。判定値は(1)播種の残存なし: CC0, (2) <0.25cm: CC1, (3) 0.25cm-2.5cm: CC2, (4) 2.5cm以上: CC3とした。【成績】大腸癌取り扱い規約のP分類ではP1+P2:12例, P3:34例で、5年生存率(MST)は、71.3%, 29.3%(28ヶ月)であった。PCIを1~6 (24例), 7以上(22例)とすると、5年生存率(MST)は、54.3%, 24.0%(25ヶ月)であった。またCC0-1 (33例), CC2-3 (13例)では、53.3%, 0%(11か月)であった。なおPCI 7以上のCC0-1 (12例), CC2-3 (10例)では、30.9% (31か月), 0%(11か月)であった。手術関連死亡例は認めなかった。【結論】原発巣・播種巣切除+H-HIPECは有効な治療法と考えられ、特に完全減量切除が行われた症例に有効性が高いと考えられた。

電磁波温熱療法以外のハイパーサーミアの問題点： 診療コード作成した立場より

○黒崎 弘正

JCHO東京新宿メディカルセンター放射線治療科

Problem lists of Hyperthermia other than Electromagnetic Wave Thermal Therapy

○Hiromasa KUROSAKI

Department of Radiation Therapy, JCHO Tokyo Shinjuku Medical Center

日本ハイパーサーミア学会は日本放射線腫瘍学会・日本核医学会とともに放射線治療診療手技コードを作成した。この際に、HIPECのように術中に加温を加えるハイパーサーミアをこの放射線治療診療手技コードの中にいれるべきかどうか判断に迫られた。術中に加温を行う行為に対して、外保連が作成している外保連試案2016ではコードを作成しておらず、そのためそれを補完するするために、放射線治療診療手技コードで術中というコードを作成した。コードを作成した立場からみると、本来は手術のコードであるべきであると考えられるが、本公演ではその理論的背景を概説する。



ハイパーサーミアを標準的治療とするための 新たな取り組み

○浅尾 高行

群馬大学ビッグデータ統合解析センター

温熱療法は治療効果の上乗せ効果が明らかにされている疾患においても、各種診療ガイドラインに記載されているものではなく認知度は低い。このような現状を鑑み、本学会においては温熱療法ガイドライン(仮称)の作成が進行中である。

群馬大学外科と放射線科の共同プロジェクトとして、下部進行直腸癌に対する温熱併用放射線化学療法の有用性を検討する第2相臨床試験を行っているが臨床研究法への対応など解決すべき問題点が多い。この領域では世界的には、骨盤臓器において放射線単独治療に対する温熱併用の有用性がすでに報告されており、温熱療法の有無でのRandomized Controlled Trial (RCT)は倫理的に不可能なため、標準的治療法として推奨する根拠を得るにはこれまでと異なる取り組みが必要となる。

一方で、治験や臨床試験にかかるコストと時間が膨大でその負担に見合うOutputが得られにくいことや、限定された対象症例によって得られた結論が実臨床にそぐわないという指摘がされてきた。これに対して2015年に厚生労働省が提案したCIN(Clinical Innovation Network)構想の中で、患者レジストリ(疾患登録情報)を医薬品や医療機器の承認や適応拡大に使用する際の規則の整備が進んでいる。この中で患者レジストリの有効性が期待できる利用法として、「希少疾患の治療薬」と並んで「医療機器開発」が想定されており、すでに国内外において医薬品や医療機器の適応拡大に患者レジストリが用いられている。

ハイパーサーミア治療の評価は、医療機器としての加温装置の評価であると同時に難治性疾患や希少疾患を対象とすることが多いため患者レジストリを用いた評価法が有効性を発揮する代表例と思われる。幸い、臨床研究法のQAには、患者レジストリを用いた臨床研究は臨床研究法の適応外と明記されていることから臨床研究を開始するハードルも低い。しかし、ハイパーサーミア独自の問題としてこれまでの施設ごとに独自に決めていた加温方法やプロトコルを標準化する必要があり、温熱療法ガイドラインの果たす役割は大きい。

温熱療法を受けた患者を対象とした患者レジストリ構築は、今後ハイパーサーミアを標準治療とするために、本学会が主導して行うべき緊迫の課題と考えられる。

ハイパーサーミア・診療ガイドラインの作成に向けて

○高橋 健夫^{1,2)}, 大栗 隆行²⁾, 櫻井 英幸²⁾, 播磨 洋子²⁾, 光藤 健司²⁾, 矢原 勝哉²⁾,
石川 剛²⁾, 齋藤 淳一²⁾

¹⁾埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科, ²⁾日本ハイパーミア学会ガイドライン作成委員会

Clinical Practice Guideline for Hyperthermia

○Takeo TAKAHASHI^{1,2)}, Takayuki OGURI²⁾, Hideyuki SAKURAI²⁾, Yoko HARIMA²⁾,
Kenji MITSUDO²⁾, Katsuya YAHARA²⁾, Takeshi ISHIKAWA²⁾, Jun-Ichi SAITOH²⁾

¹⁾Department of Radiation Oncology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University,

²⁾Guidelines committee, Japanese Society for Thermal Medicine

ハイパーサーミアはがん治療の中で、放射線治療や化学療法とならび重要な役割を果たしてきた。特に放射線治療や化学療法との併用において効果を発揮し、わが国でも数多くの良好な臨床成績が報告されている。生物学ならびに物理工学面からの研究も進み、今後もさらなる発展が期待される治療法である。その一方で欧米では多くの臨床試験に基づくエビデンスが示されているが、残念ながらわが国においては臨床試験の報告が少なく、がん治療における標準治療としての位置づけが明確にされてない。近年の医療においてはエビデンスに基づく診療が普及しており、がん治療においては、ほぼすべての臓器別ガイドラインが作成されている。診療ガイドラインとは診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮するとされているが、本学会においてもエビデンスのシステマティックレビューに基づく診療ガイドラインの作成は急務である。現在、本学会ではガイドライン作成委員会が立ち上がり、コアメンバーを中心に診療ガイドラインの作成を開始している。診療ガイドラインの構成は頭頸部癌、乳癌、膀胱癌、直腸癌、膀胱癌、子宮頸癌、骨軟部肉腫・悪性黒色腫、胸膜播種、腹膜播種からなる予定である。求められる質の高い安全な治療を提供し、ハイパーサーミアの普及を行うためにも診療ガイドラインの作成は必須である。本発表では診療ガイドライン作成の現状について説明する。