原著

ORIGINAL ARTICLE

甲状腺微小癌に対する組織内レーザー焼灼法の研究

久保田 光博¹, 筒井 英光¹, 山田 雅恵¹, 今井 健太郎¹, 角田 佳彦¹, 前原 幸夫¹,
大谷 圭志¹, 井上 達哉¹, 平田 剛史¹, 一ノ瀬 修二¹, 石角 太一郎¹, 黒岩 ゆかり¹,
山田 公人¹, 白田 実男¹, 古川 欣也², 奥仲 哲弥³, 加藤 治文¹

¹東京医科大学外科学第1講座

²東京医科大学霞ヶ浦病院呼吸器外科

³国際医療福祉大学山王病院 呼吸器センター

(平成19年10月3日受理, 平成19年12月24日掲載決定)

Interstitial laser ablation for thyroid micro cancer

Mitsuhiro Kubota¹, Hidemitsu Tsutsui¹, Masae Yamada¹, Kentaro Imai¹, Yoshihiko Tsunoda¹, Sachio Maehara¹,
Keishi Ohtani¹, Tatsuya Inoue¹, Takeshi Hirata¹, Shuji Ichinose¹, Taichiro Ishizumi¹, Yukari Kuroiwa¹,
Kimito Yamada¹, Jitsuo Usuda¹, Kinya Furukawa², Tetsuya Okunaka³ and Harubumi Kato¹

¹Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Hospital

²Department of Thoracic Surgery, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital

³Respiratory Disease Center, Sanno Hospital, International University of Health and Welfare

(Received October 3, 2007, Accepted December 24, 2007)

要 旨

甲状腺微小癌に対する低侵襲治療としての経皮的組織内レーザー照射法の臨床応用の可能性を検討するために、摘出ヒト甲状腺および実験動物(ブタ)の甲状腺を材料に基礎実験を行った。830 nmの光を発振するダイオードレーザーを使用し、穿刺針を介して甲状腺組織内にファイバーを導入して組織内照射を行った。出力と照射量の変化による甲状腺の組織学的変化を検討するとともに、甲状腺組織内および表面温度の経時的変化を測定することにより、甲状腺隣接臓器への影響を検討し、甲状腺結節に対する至適レーザー照射条件を明らかにすることを目的とした。

ヒト摘出甲状腺に対する組織内レーザー照射実験では、平均壊死直径の最大径は1.7mm(先端部出力5W, 照射量1500J)までに留まった。照射条件と形成される壊死径に相関関係は認めなかった。組織内温度は49℃まで上昇したが、甲状腺表面温度はいずれの出力でも変化を認めなかった。

ブタ甲状腺に対する組織内レーザー照射においては、出力2Wでは照射条件の変化と形成される壊死径に相関関係は認めなかった。一方、3W, 5Wの出力では、照射量の増加に従って壊死の大きさは増大した。同じ照射量では、5Wと比較し、3Wでは大きな壊死を形成した($p < 0.05$)。一方、照射時間を一定とすると、出力の違いによる壊死の大きさに有意差はなかった。平均壊死直径の最大値は12.3mm(先端部出力3W, 照射量1500J)であった。甲状腺組織内温度はレーザー照射点から5mm(壊死に陥る点), 10mm(壊死の境界点), 15mm(壊死を来さない点)の部位で測定した。最高温度はいずれも照射開始後300秒で到達し、出力3Wでは順に160℃, 80℃, 54℃(照射開始時35℃), 出力5Wでは154℃, 64℃, 46℃(照射開始時38℃)であり、3Wの方が高い組織内温度を示した。マクロ所見では壊死はファイバー先端部より紡錘形に形成され、出力3Wと比較し、5Wではファイバー先端部周囲組織の炭化が著明であった。サーモグラフィで計測した甲状腺表面の最高温度は、3Wの照射では38℃, 5Wの照射では55℃まで上昇した。

¹〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 TEL. 03-3342-6111 (5070)
(6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-0023, Japan)

²〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1
(3-20-1 Chuo, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki, 300-0395, Japan)

³〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-16
(8-10-16 Akasaka, Minato-ku, Tokyo, 107-0052, Japan)

Corresponding author: kubotting30@yahoo.co.jp (久保田 光博)

ファイバー先端部出力3Wにてブタ正常甲状腺実質内で約300秒のレーザー照射を行うことにより、甲状腺組織の炭化や表面温度の上昇を生じることなく径1cmの壊死を形成することが可能であった。甲状腺微小癌に対して、経皮的に穿刺針を介して組織内レーザー照射を行う本治療法は、ポータブルであるダイオードレーザーを使用することにより、外来でも施行可能な低侵襲治療法となる可能性が示唆された。

キーワード：甲状腺，レーザー，組織内，温度，低侵襲

Abstract

To discuss the feasibility of performing percutaneous interstitial laser treatment as a minimally invasive therapy for thyroid micro cancer, we investigated the correlation between the power/energy and treatment effect, and measured fluctuations in the internal and superficial temperature of thyroid tissues using experimental animals.

A laser fiber was inserted through an introducer needle into a pig's thyroid, and photoablation was performed with a diode laser emitting light at a wavelength of 830nm. After formalin fixation, the mean diameter of the necrosis was measured. Using 2W at fiber tip, there is no correlation between irradiational condition and necrosis. At 3W and 5W, the necrotic area enlarged in proportion to increased energy (J) producing a spindle-shaped lesion over the fiber tip. Using the same energy, a larger necrosis was consistently produced at 3W. However, there was no significant difference in the size of necrosis when treated for the same length of time. The largest necrosis of 12.3 mm was produced at 3W, 1500J. At 5 mm (necrotic site), 10 mm (peripheral of necrotic site), and 15 mm (non-necrotic site) from treatment point, the temperature within the tissue reached maximum, 300 seconds after laser delivery. At 3W, the temperature increased moderately, measuring 160°C, 81°C and 54°C respectively. At 5W, the temperature increased rapidly to 154°C, 64°C, 46°C respectively. Carbonization was seen around the fiber tip at 5W. The surface temperature of thyroid was 38°C at 3W, and 55°C at 5W.

Interstitial laser treatment enables ablation of thyroid tissue up to 1 cm in diameter using 3W for 5 minutes without increased surface temperature or carbonation-induced attenuation in laser transmission, suggesting that this can be a minimally invasive therapy enforceable for outpatients by using the portable diode laser under ultrasound guidance.

Key words: thyroid, laser, interstitial, temperature, minimally invasive

1. はじめに

近年の超音波診断装置の解像度の向上と超音波ガイド下穿刺細胞診の普及により、甲状腺癌の診断能力は著しく向上した。加えて、検診への頸部超音波検査の導入により甲状腺微小癌が多数発見されるようになった。甲状腺微小癌とは腫瘍の最大径が1.0cm以下と定義され、手術後の予後は極めて良好である。術前画像診断で所属リンパ節の腫大を認めなければ、臨床的に問題になるリンパ節転移の頻度は低いとされており、治療は患側の甲状腺切除が行われている¹⁾。一方で、甲状腺癌は女性に多く発生し、手術創は頸部に形成されるため整容性が問題となる。1998年、整容面を高め手術侵襲を減らす目的で甲状腺良性結節に対する内視鏡下手術 (Video-Assisted Neck Surgery: VANS) が開始され^{2,3)}、近年ではその適応が甲状腺微小癌にまで拡大している。しかし、頸部内視鏡手術は、頸部という体腔を持たない部位の手術のため、頸部の皮膚を吊り上げることによってワーキングスペースを作成する必要があり、通常手術と比較して皮膚剥離範囲が広がるうえ手術時間も長くなる傾向がある。このため、整容性には優れたものの、真の低侵襲治療であるかは議論が多い。増加する甲状腺微小癌に対して、より低侵襲

で医療経済的にも負担の少ない治療法が望まれている。

新しい治療法の選択肢がレーザー治療である。Nd:YAGレーザーやダイオードレーザーは高出力レーザーであり、既に管腔臓器の悪性腫瘍に対して優れた治療成績をあげている。治療は、高出力レーザー光を腫瘍に外照射することによって、腫瘍を凝固・蒸散させるものである。気道内腫瘍に対しては、気道の狭窄が解除されることで呼吸困難の劇的な改善や腫瘍からの出血の制御が可能となる⁴⁻⁶⁾。一方、今回我々が開発した甲状腺癌に対するレーザー治療法は、超音波ガイド下の穿刺細胞診のテクニックを用いる。これは、超音波ガイド下に経皮的に甲状腺癌を穿刺し、穿刺針を介してレーザー光導入のためのファイバーを腫瘍内に挿入し、腫瘍内部でレーザー光を照射するものである (組織内照射法)。本治療法は局所麻酔下に外来診療で行える低侵襲治療であるため、患者は手術を回避できるだけでなく、医療経済的にも負担を軽減できると期待される。

本研究では、現在増加している甲状腺微小癌に対する低侵襲治療としての組織内照射法によるレーザー治療の可能性を、摘出ヒト甲状腺および実験動物を材料に検討することを目的とした。

2. 対象と方法

2.1 摘出ヒト甲状腺に対する組織内レーザー照射

レーザー出力の違いによる甲状腺に形成される壊死範囲の測定には、十分な厚みのある組織が必要である。このため、実験材料としてパセドウ病で手術を受けた患者の摘出甲状腺片葉を使用した。インフォームドコンセントにより同意が文書で得られた患者の手術検体のみを使用した。

摘出甲状腺(重量50~170g, 厚さ25~40mm, 計7検体)を実験台に固定し、甲状腺上方より垂直に誘導針(メダイキット社, ハッピーキャス針, 太さ16G・長さ44mm)を刺入した。内筒を抜去して、外筒を介し、石英ファイバー(オリンパス社, DM-4065・径0.6mm)を挿入したのち外筒を抜去した。ファイバー先端の位置は甲状腺表面より10mmの深さとした。レーザー装置は830nmの光を発振するダイオードレーザー(オリンパス社, ULD-60)を使用して、甲状腺組織内部でレーザー照射を行った。

2.1.1 レーザー照射により形成される壊死範囲の測定

照射条件は出力を2W, 3W, 5Wとし、各々に対し照射量500J, 1000J, 1500Jの照射を行った。甲状腺の大きさにより、1検体につき3~6点で照射を行った。照射終了後は直ちにホルマリン固定を行った。ファイバー刺入方向に平行な断面で標本を作製、壊死範囲の大きさを測定し、形成される壊死巣の長径と直交する短径の和の平均を平均壊死直径として記録した。また、HE染色によって組織学的影響を検討した。

2.1.2 レーザー照射による甲状腺組織内温度および表面温度変化の測定

甲状腺組織内部の温度測定には、熱電対(キーエンス社, NR-1000), 甲状腺表面温度の測定にはサーモグラフィ(NEC社, サーモトレーサTH6200)を使用した。熱電対はファイバー先端より5mm, 10mm, 15mmの点に挿入した。出力2W, 3W, 5Wでいずれも500秒の照射を行い、レーザー照射による甲状腺組織内および表面温度の測定を行った。

2.2 ブタ甲状腺に対する組織内レーザー照射

組織内レーザー治療の生体への効果を検討するためにヒト甲状腺とその構造が似る正常ブタ(生後3ヵ月, 体重30~35kg, 計15匹)を使用した。全身麻酔下にブタを仰臥位とし、胸骨上縁より2横指の高さに皮膚切開をおき、前頸筋群を切離・開排して、気管前面に位置する甲状腺を露出させた。ブタ甲状腺は一葉からなる紡錘形であり、個体により、形状・厚さが異なるため、最も厚みの取れる方向に垂直に誘導針を刺入した。ヒト摘出甲状腺の実験と同様な実験系で行ったが、ブタ甲状腺の厚み(15~18mm)を考慮して、ファイバー先端部の位置は甲状腺表面より5mmの深さとして、レーザー照射を行った。

2.2.1 レーザー照射により形成される壊死範囲の測定

照射条件は出力を2W, 3W, 5Wとし、各出力に対し総照射量250J, 500J, 1000J, 1500Jの照射を行った。各ブタ甲状腺につき2~3点で照射を行った。実験終了後は、甲状腺を摘出して直ちにホルマリン固定を行った。固定

標本はファイバー刺入方向に平行な断面で作製し、平均壊死直径を測定した。ヒト摘出甲状腺と同様にHE染色により組織学的影響を検討した。測定結果は、Student's t-test検定にて統計処理を行い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

2.2.2 レーザー照射による甲状腺組織内温度および表面温度変化の測定

ファイバー先端部より5mm, 10mm, 15mmの部位に熱電対を挿入し、出力3W, 5Wにおけるレーザー照射中の組織内温度を300秒間にわたり、経時的に測定した。同時にサーモグラフィにて甲状腺表面温度を測定した。

3. 結果

3.1 摘出ヒト甲状腺に対する組織内レーザー照射

3.1.1 レーザー照射により形成される壊死範囲

いずれの照射条件においても、肉眼的には甲状腺組織内に壊死形成を確認できなかったため、HE染色で組織学的に壊死を来している範囲を計測した。最大平均壊死直径は1.7mm(出力5W, 照射量1500J)であった。出力や照射量を増加させても壊死範囲は増大せず、照射条件と形成される壊死径に相関関係は認めなかった(Fig.1)。

3.1.2 レーザー照射による甲状腺組織内および表面温度の変化

照射開始前の組織内温度は38℃であった。組織内温度が最も上昇したのは出力5Wの照射条件であり、ファイバー先端から5mmの点では、照射開始より照射時間に比例した温度上昇を認めたが、照射後100秒で最高組織内温度(49℃)に達した後は照射終了時まで温度は一定であった(Fig.2a)。ファイバー先端から10mmの点では出力5Wで2℃の温度上昇を認めるのみで、出力2W, 3Wでは温度変化を認めなかった(Fig.2b)。ファイバー先端から20mmの点ではいずれの出力でも温度変化は認めなかった。甲状腺表面温度はいずれの出力でも変化を認めなかった。

Fig.1 Correlation between size of necrosis and derived energy in ex-vivo human's thyroid gland.

Fig.2 Correlation between tissue temperature and irradiation time in ex-vivo human's thyroid gland. Laser irradiation was performed during 500s with 5W. Temperature measurements at 5mm(a) and 10mm(b) distance from fiber tip.

3.2 ブタ正常甲状腺に対するレーザー照射

3.2.1 レーザー照射により形成される壊死範囲の測定

肉眼的所見では、甲状腺組織内の壊死は、照射条件によらずファイバー先端から遠位方向にかけて紡錘形に形成された。出力3Wでは壊死巣は均一であり、周囲との境界は明瞭であった(Fig.3a)。一方、出力5Wでは、壊死巣の中心部に炭化組織が認められた(Fig.3b)。

3W, 5Wの出力を使用すると、照射量の増加に従って、壊死の大きさは増大し(Fig.4a)、同一照射量では、出力3Wの照射は5Wと比較して有意に大きな壊死を形成した($p=0.039$)。一方、同一照射時間においては、3Wも5Wも壊死径に差はなかった(Fig.4b)。最大平均壊死直径は12.3mm(出力3W, 照射量1500J)であった。他方、出力2Wの照射においては、最大平均壊死直径11.5mm(照射量1000J)を得られたものの、照射条件と壊死径に相関はなく、実験結果に再現性はなかった。

組織学的検討では、レーザー照射部は濾胞上皮や間質の結合組織に融解壊死を生じ、濾胞構造の破壊を認めた。周囲の正常部位との境界は比較的明瞭であった(Fig.5)。

3.2.2 レーザー照射による甲状腺組織内温度および表面温度変化

出力3Wでは、レーザー照射点から5mmの点(以下A点)、10mmの点(以下B点)、15mmの点(以下C点)のいずれに

Fig.3 Section of pig's thyroid after irradiation. The arrow indicates the direction of insertion of fiber tip. Laser irradiation was performed during 300s with 3W (a) and 5W (b). (a) Coagulative necrosis is seen as a well-defined, spindle-shaped, pale area. (b) Carbonized tissue is seen in central area of necrosis.

Fig.4 (a) Correlation between size of necrosis and delivery energy in pig's thyroid gland. (b) Correlation between size of necrosis and irradiation time in pig's thyroid gland.

おいても、照射開始後には、緩やかに組織内温度が上昇し、組織内最高温度はA点、B点、C点の順に159.9°C、80.8°C、54.4°C(照射開始前34.7°C)であった(Fig.6a)。出力5Wでは、A点においては、照射開始より急激に組織内温度が上昇し、照射時間20秒で80°Cに達した後、温度上昇が緩徐となった。またB点およびC点では、照射時間80秒を超えると、組織内温度はほぼ一定であった。組織内最高温度はA点、B点、C点の順に154.2°C、64.1°C、46.4°C(照射開始前37.7°C)で

Fig.5 Photomicrograph of a histologic section from the treated area in the pig's Thyroid gland. The destruction of follicular structure and Coagulative necrosis is observed around the central cavity (Haematoxylin-Eosin, $\times 40$).

Fig.6 Correlation between tissue temperature and irradiation time in pig's thyroid gland. Laser irradiation was performed during 300s with 3W(a) and 5W(b). Temperature measurements at 5mm (A), 10mm (B) and 15mm (C) distance from fiber tip.

あった (Fig.6b). 出力3W, 5Wとも照射開始より300秒後に組織内最高温度を記録した。

サーモグラフィで甲状腺表面の最高温度を測定したところ, 出力3Wの照射では38.1°C (Fig.7a), 出力5Wでは55.2°Cまで上昇した (Fig.7b)。

Fig.7 Thermographic image of pig's thyroid after irradiation. The red arrow indicates the laser fiber and the blue arrow indicates the point of the highest temperature. (a) Laser irradiation was performed during 300s with 3W. The highest temperature is 38.11 degrees. (b) Laser irradiation was performed during 300s with 5W. The highest temperature is 55.19 degrees.

4. 考察

今回, 我々は近年増加している甲状腺微小癌に対する低侵襲治療として, ダイオードレーザーを使用した組織内照射法によるレーザー治療の可能性を検討することを目的に本研究を行った。

ヒト摘出甲状腺に対する組織内レーザー照射では, 組織内温度は最高49°Cまで上昇したものの, 甲状腺内に形成された壊死範囲は微小であるうえ, 照射条件と形成される壊死径に相関は認めなかった。これは, 摘出後の時間経過により, 組織内酸化ヘモグロビンの減少に伴って甲状腺実質の色調が赤褐色から白色調に変化したため, 波長830nmのダイオードレーザーでは, レーザー光が十分に吸収されず, レーザーエネルギーによる壊死を形成できなかったものと考えられる。Stevenらはダイオードレーザーを用いた摘出肝臓組織に対する照射実験を行い, 血液はレーザー光の吸収を増加させる重要な要素であり, 組織内の血液量が多いほどダイオードレーザー照射による組織内温度上昇が著明となると報告している⁷⁾。また, 組織内照射法においては, 組織血流の状態によって壊死の形成範囲が異なることが予想される。これは, 血流が豊富な組織においては, 発生した熱エネルギーが血流に

より放散するヒートシンク効果による、正常組織と異なり、癌組織はヒートシンク効果に乏しいことから⁸⁾、極めて血流に富んだ臓器である甲状腺における組織内レーザー照射治療では、癌組織のみが選択的に高温になり、周囲正常組織は豊富な血流により冷却効果を受けると考えられ、より効果的で安全な治療法となることが期待できる。ヒートシンク効果を評価するためにも、本治療法の研究には、生体(実験動物)での実験が不可欠である。当初は、摘出ヒト甲状腺の実験結果に応じた代表的な条件について、動物実験を行う計画であったが、摘出甲状腺には十分な壊死が形成されなかったため、大部分の実験はブタ甲状腺を用いて行った。

ブタ甲状腺に対する出力2Wの照射においては、照射条件と壊死の大きさに相関は認めなかった。これは、ファイバーの組織内刺入に伴う、不可避な微小出血によりファイバー先端部の出力が減弱したことが原因と考えられ、再現性のある壊死を形成するには、2Wでは出力が不十分であった。Pecellaらは、肝臓組織に対する組織内レーザー照射においても、ファイバー刺入による出血は周囲組織の炭化を助長させ、レーザー光の透過を減弱させる要因となったと報告している^{9,10)}。一方、出力を3W以上に設定すると再現性のある結果が得られ、照射量を増加させると壊死範囲も増大した。以上より、甲状腺組織内照射においては、ファイバー先端部出力は3W以上が必要であると考えられる。

3Wと5Wの照射を比較すると、同一の照射量においては、3Wの方が5Wより大きな壊死範囲を形成した。また、レーザー照射時間に着目すると、照射時間が同一であれば、同程度の壊死径を示した。そこで、逆に壊死に陥った部位を参考にして、レーザー照射点から5mm(確実に壊死に陥る点、A点)、10mm(壊死の境界点、B点)、15mm(壊死を来さない点、C点)の部位で、それぞれの組織内温度変化を測定して、甲状腺組織に壊死を形成する温度条件を明らかにすることを試みた。その結果、B点においては、最高組織内温度は出力3Wでは80.8℃、出力5Wで64.1℃であった。

一般に、生体組織に可逆的な凝固・壊死を生じるためには60℃以上の組織内温度が必要とされており^{12,18)}、今回の実験結果より3W、5Wの出力を問わず、B点の組織内の温度が60℃以上に上昇する約300秒程度の照射により、平均直径1cmの壊死を形成できることが明らかになった。また、甲状腺組織内温度は、照射開始直後には出力5Wの温度の上昇が顕著であるものの、徐々に温度上昇が緩徐となり、最終的には出力3Wの方が高い温度に至っている。出力5Wにおいて、照射開始後約80秒以降B点、C点の組織内温度がほぼ一定となっていることから、照射後約80秒の時点でレーザー照射を妨げる何らかの原因が生じたことになる。出力5Wの摘出標本のマクロ所見では、ファイバー周囲組織の炭化が著明であることから、5Wでは急激な温度上昇によって、治療開始早期よりファイバー周囲組織の炭化が生じ、レーザー光の透過性が妨げられることが予想される。また、サーモグラフィ像の結果では、出力3Wでは甲状腺側面が最高温度となったが、5Wではファイバー穿刺点で最高温度を示した。これは

出力3Wではレーザー光発射点であるファイバー先端から遠位部にかけて温度が上昇するのに対し、5Wでは熱がファイバーを伝わり逆行性に穿刺部の温度をより上昇させたことになる。これが緩やかに組織内温度が上昇する出力3Wと比較して、5Wの壊死径が小さくなる原因と考えられた。ファイバー周囲組織の炭化は、レーザー光の透過性を減弱させるだけでなく、ファイバー先端部の急激な温度上昇を招くため、ファイバー破損の可能性を高める。Shibataらは肝臓癌の治療に用いるマイクロ波凝固療法において、電極周囲の炭化組織による凝固能の低下や治療時間の延長などの問題点を挙げている。現在はテフロンコート電極が開発され、テフロン特有の耐熱性および難燃性により炭化組織の発生が減少することにより、従来の電極と比較し組織内温度が有意に上昇し、組織凝固力が向上したと述べている¹¹⁾。

以上の結果から、本研究に使用した波長830nmのレーザー光による甲状腺組織内レーザー照射においては、第一にレーザー光吸収のために酸化ヘモグロビンを多く含む血液が必要であること、第二に穿刺による微小出血の影響を受けないようにファイバー先端部3W以上の出力が必要であること、第三に照射時間により壊死の大きさが規定されることが示された。

甲状腺組織に対する経皮的組織内レーザー治療で、臨床的に問題となるのは、周囲臓器および穿刺部皮膚の熱損傷である。解剖学的に甲状腺後面には、気管・声帯の運動を司る反回神経が存在し、側面には総頸動脈が位置している。正常細胞は42.5℃を超える熱効果により、分子結合の破壊や生体膜の変化を生じるため¹¹⁾、甲状腺隣接臓器の熱損傷を避けるためには、レーザー照射に際し、甲状腺表面温度を42.5℃以下に留める必要がある。本研究結果より、甲状腺表面の温度は出力5Wでは55℃まで上昇するのに対し、3Wの照射では38℃であった。したがって、出力として3Wを選択して、穿刺部皮膚を含む周囲臓器の熱損傷を回避することが必要である。

組織内照射によって甲状腺組織内にはファイバー先端部から遠位方向にかけて紡錘形の壊死が形成された。このため、臨床応用に際しては、ファイバー刺入面と垂直方向(水平方向)のマージンが問題となる。また、甲状腺微小癌の大部分を占める乳頭癌においては、腫瘍内部に微細石灰化を来す症例があり、レーザー光の透過・吸収への影響が予想される。このため、確実な腫瘍の焼灼のためには、5mm程度の間隔の2点で照射を行い、壊死範囲をオーバーラップさせる治療法も考慮されるべきであろう。また、本治療法は繰り返し施行可能であるため、治療効果判定のための穿刺細胞診で残存する腫瘍細胞が認められた場合は再治療を行うことが可能である。

近年、甲状腺癌に対する経皮的エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy: PEIT)の有用性が報告されている^{13,14)}。PEITは、肝細胞癌に対する治療法として普及してきたが、その治療効果は腫瘍が比較的軟らかく、周囲が肝硬変により硬化しているため、注入したエタノールが周囲に広がらず、腫瘍内に均一に留まることで腫瘍のみに効果的に脱水・凝固壊死を生じさせるといふものである¹⁵⁾。一方、甲状腺乳頭癌に対するPEITで

は、腫瘍は硬く、周囲の甲状腺組織は比較的軟らかいことから、注入したエタノールが均一に拡散せず、エタノールの浸潤範囲が予想しにくい。このため、エタノール注入量に明確な規定がなく、治療者の経験に頼る部分が多くなる。また、甲状腺外へのエタノール漏出による反回神経麻痺、頸動静脈出血、食道瘻、皮膚潰瘍などの重篤な合併症も報告されている^{16,17)}。このような問題点から、甲状腺癌に対するPEITは未だ確立された治療法とはいえず、あくまで手術不能症例に対する姑息的治療の一つとして位置付けられている。一方、組織内レーザー治療は、手技が簡便で術者の技量による影響は少なく、同一条件の治療により、再現性のある治療効果が予測できるため、甲状腺微小癌に対する外科手術に代わる治療法となることが期待できる。

ClaudioらはNd:YAGレーザーを用いた良性甲状腺結節に対する組織内レーザー治療を報告しているが^{18,19)}、ダイオードレーザーと比較し、Nd:YAGレーザーは水に対するレーザー光の吸収係数が大きいこと、生体組織へのレーザー照射による温熱効果は大きいことが予想される。一方、酸化ヘモグロビンに対する吸収係数はNd:YAGレーザーとダイオードレーザーでは同等であることから、肝臓や甲状腺などの血流の豊富な実質性臓器に対するレーザー温熱効果は同程度であるとされる²⁰⁾。装置が大きく、治療場所が制限されるNd:YAGレーザーに代わり、ポータブルかつメンテナンスフリーであるダイオードレーザーを使用することで、レーザーに対する安全管理のもと、外来診察室や超音波検査室でNd:YAGレーザーと同等の治療を行うことが可能になる。

本研究結果より、ダイオードレーザーを使用した組織内照射による本治療法は、甲状腺微小癌に対する低侵襲な局所根治療法になり得ると考えられる。今後は、甲状腺乳頭癌患者の術中に、その甲状腺および腫瘍に対するin-vivoでの組織内レーザー照射を行い、微小石灰化などの腫瘍の性状が治療に及ぼす影響を研究し、本治療法の臨床応用への可能性を更に検討していきたい。

本研究は平成17～18年度科学研究費補助金 基盤研究(c)により施行した。

5. 結語

1. 甲状腺微小癌に対する低侵襲治療としての組織内レーザー照射法の臨床応用の可能性について、摘出ヒト甲状腺およびブタ甲状腺を用いて基礎実験を行った。
2. 先端部出力3Wにて約300秒のレーザー照射を行うことにより甲状腺隣接臓器の障害を生じることなく甲状腺組織内に約1cmの壊死を形成することが可能であった。
3. ポータブルであるダイオードレーザーを用いた本治療は、甲状腺微小癌に対する、外来でも施行可能な安全かつ低侵襲な局所根治療法となる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 白倉聡, 岸本誠司: 甲状腺微小癌への対応, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 78: 305-308, 2006.
- 2) Shimizu K, Akira S, and Tanaka S: Video-assisted neck surgery: Endoscopic resection of benign thyroid tumor aiming at

scarless surgery on the neck, Journal of Surgical Oncology, 69: 178-180, 1998.

- 3) Maeda S. et al.: Video-assisted neck surgery for thyroid and parathyroid diseases, Biomed Pharmacother 56 Suppl, 1: 92-95, 2002.
- 4) Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL: Nd:YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients, Chest, 94: 15-21, 1988.
- 5) Tsutsui H. et al.: Endoscopic tumor ablation for laryngotracheal intraluminal invasion secondary to advanced thyroid cancer, Acta Oto-Laryngologica, 2007, in press.
- 6) Ribecchini A. et al.: Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer, J Endocrinol Invest, 29: 131-135, 2006.
- 7) Steven L. J. et al.: Liver photocoagulation with diode laser (805 nm) vs Nd:YAG laser (1064 nm), SPIE, 1646: 107-11, 1992.
- 8) 竹野裕正, ほか: 長波長マイクロ波を用いた低侵襲ハイパーサーミアの基礎研究, 信学技報 Technical Report of IEICE SPS 20, 2006.
- 9) Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan JP: Biological effects of intrahepatic Neodymium: Yttrium-Aluminium-Garnet laser photocoagulation in rats, Gastroenterology, 93: 550-557, 1987.
- 10) C.M.Pecella et al.: Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of liver tissue in a rabbit model, European Radiology, 3: 26-32, 1993.
- 11) 柴田高, ほか: 新型マイクロ波電極とラジオ波電極の生体肝凝固の比較検討, Japanese Journal of Cancer and chemotherapy 28: 1595-1598, 2001.
- 12) ハイパーサーミアによるがん治療—最近のトピックス, 放射線治療, 47: 408-413, 2004.
- 13) 山内泰介, ほか: 甲状腺分化癌の手術不能例に対するエタノール注入療法の試み, 癌の臨床, 37: 1035-1038, 1991.
- 14) Goletti O, Lenziardi M: Inoperable thyroid carcinoma; palliation with percutaneous injection of ethanol, European Journal of Surgery, 159: 639-641, 1993.
- 15) Z.Amin, S.G. Bown and W. R. Lees: Local Treatment of Colorectal Liver Metastasis: A Comparison of Interstitial Laser Photocoagulation (ILP) and Percutaneous Alcohol Injection (PAI), Clinical Radiology, 48: 166-171, 1993.
- 16) 石原隆, ほか: 巨大な甲状腺腫を呈した乳頭癌の1例におけるエタノール注入療法の効果, ホルモンと臨床, 39: 53-56, 1991.
- 17) 宮内昭: 甲状腺分化癌・低分化癌における化学療法の位置と役割, 臨床外科, 58: 935-939, 2003.
- 18) Claudio M. et al.: Thyroid Tissue: US-guided Percutaneous Interstitial Laser Ablation-A feasibility Study, Radiology, 217: 673-677, 2000.
- 19) Pecella CM. et al.: Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation, Radiology, 232: 272-280, 2000.
- 20) Millard M.J, et al.: Soft Tissue Studies With 805nm Diode Laser Radiation: Thermal Effects With Contact Tips and Comparison With Effects of 1064nm Nd:YAG Laser Radiation, Laser in Surgery and Medicine, 13: 528-536, 1993.

著者紹介

久保田 光博(Mitsuhiro Kubota)

2003年3月 東京医科大学医学部医学科卒業。2007年3月東京医科大学大学院(外科学第一講座)終了。現在、東京医科大学外科学第一講座在籍。