原 著

正常肝組織の局所加温による変化に関する研究
第1報；家兎肝加温を目的とした RF 電流加温装置について.芥田敬三 徐 志堅 平岡真寛 西村恭昌
高橋正治 阿部光幸

京都大学医学部放射線医学教室

Histological changes of the normal liver by local hyperthermia.

Part 1: An RF current heating device for local Hyperthermia of the rabbit liver.

Keizo Akuta, Shiken Jo, Masahiro Hiraoka, Yasumasa Nishimura
Masaji Takahashi and Mitsuyuki Abe.

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University.

Summary

A device which can heat a certain area of the liver homogeneously to desired temperature is required in order to investigate the histopathological changes of the liver by local hyperthermia. We therefore have developed a radiofrequency (RF) current heating device employing an applicator with parallel arrays of needles, and examined the temperature distributions in agar phantoms and the liver of rabbits with this device. In both phantom study and rabbit liver experiment, central area of the applicator was homogeneously heated without hot spot appearance around the needles. Liver injury caused by the needles was negligible. These studies have demonstrated that an RF current heating device developed by us is a useful tool to heat the liver of rabbit homogeneously and precisely.

Key words :

RF 電流加温	RF current heating
針型アプリータ	needle type applicator
家兎肝	rabbit liver

1. 緒 言

我々の施設では深部腫瘍に対する RF 誘電加温装置 (Thermotron RF・8) の臨床応用の一環として、1983年より原発性肝癌を中心とした肝腫瘍に温熱療法を行っている。現在までのところ加温に起因すると考えられる肝の重篤な障害は認められていない⁽¹⁾。しかしながら局所加温による肝の変化は従来ほとんど研究されておらず⁽²⁾、正常肝の耐容温度、加温による早期および晩発障害の研究が肝腫瘍

の温熱療法を今後より一層進めるために必要である。そのため我々は家兎肝を用いて肝加温時の変化を病理組織学的に検討することを計画した。当初、臨床用の RF 誘電加温装置を用いて領域的な加温を試みたが、肝内温度が不均一となり多数の温度計を肝内に刺入し測温を行わなければならないという困難が生じた。そこで、家兎肝の一定範囲を均一かつ正確に加温する方法の開発が重要と考え、この目的に合った、針型アプリータによる RF 電流

組織内加温装置を山本ビニター株式会社の協力を得て開発した。寒天ファントムおよび家兎肝における本装置の加温性能および実用性を検討したので報告する。

II. 加温装置

加温装置は 8 MHz の RF (最高出力 0.2 kW) を発生し、インピーダンス整合が行える装置本体 (図 1) とそれに接続する針型アプリケータより構成されている。アプリケータは 5 mm 間隔で平行に配列した 4～6 本の針 1 対を互いに等間隔で対向させアクリル板に固定したものである。各配列の針は電気的に接続され、1 つの電極として作用し、電極間を RF 電流によって生ずるジュール熱で加温する。針は銅製で直径 0.5 mm、アクリル板より出ている部分の長さ 1 cm である。配列する針の数および電極間距離の異なる 3 種類のアプリケータ：針 4 本、電極間隔 1.0 cm (No 1)、針 5 本、電極間隔 1.5 cm (No 2)、針 6 本、電極間隔 2.0 cm (No 3) を作製した。図 2 は 3 種類のアプリケータの針の配列を示したものである。

図 1 8 MHz RF 電流加温装置 (本体)

図 2 3 種類のアプリケータの針電極の配列 (水平面)

III. 寒天ファントムによる温度分布の検討

3種類のアプリケータについて、筋肉等価寒天ファントムを加温し温度分布をサーモグラフィー(サーモトレーサ6T66・日本電気三栄製)を用いて測定した。測定は針電極に垂直で、アプリケータのアクリル板より5mmの平面(水平面)と針電極に平行で2つの電極の中間の面(垂直面)の2平面で行った。加温直後に測定するため、ファントムは上述の測温面のいずれかであらかじめ切断し、間隙ができないように密着固定したものを用いた。出力0.8W, 3分間の加温を行い、温度測定は各アプリケータの測温面について3回ずつ行った。

その結果、いずれのアプリケータについても針近

傍に hot shot は生じず、電極で囲まれた部分の中央部が加温された。垂直面の温度分布はほぼ均一であり、針電極の長さ1cmの80%以上の範囲が最高温度より1℃差以内に加温された。水平面の温度分布では、最高温度より1℃差以内に加温された範囲の針電極で囲まれた面積に占める割合が、アプリケータNo.1, No.2, No.3でそれぞれ $78 \pm 1.7\%$, $82 \pm 2.4\%$, $85 \pm 1.0\%$ (mean $\pm$ S.E.)であった。図3は各アプリケータの代表的な水平面での温度分布を示すサーモグラフィー像に針の位置を重ねて表示したものである。加温範囲はNo.3のアプリケータが最も広がったが、加温域が常に一方の電極側で広がる傾向が認められた。

図3 各アプリケータの寒天ファントムにおける水平面の温度分布(サーモグラフィーの表示は中心部の最高温度より0.5℃間隔, ●は針電極の位置を示す。)

3種類のアプリケータとも電極で囲まれた範囲の約80%が1℃以内の温度差で加温可能であったため、温度分布上はいずれも家兔肝の加温に適用可能と予測された。しかしながら、No.3のアプリケータは加温域に歪があること、家兔肝の加温にはアプリケータ自体がやや大きすぎるという問題があった。したがって家兔肝の加温にはNo.3に次いで大きな加温域の得られるNo.2のアプリケータが適当と判断した。そのため家兔肝での実験はこのアプリケ

ータを用いて行った。

IV. 家兔肝加温の検討

図4 a～cに使用したNo.2のアプリケータのシェーマを示す。また図4 dはアプリケータの水平面での位置を表示するために便宜上規定した座標である。アプリケータの装着は以下の手順で行なった。体重2.5～3.0kgの家兔をネブタール静注(20mg/kg)による麻酔下で仰臥位に固定した後、左肋骨弓

下を5～6cm切開開腹した。次いで肝左下葉の端のほぼ均一な厚さ(約5～8mm)の部分を体外に引き出し、肝前面より針電極を刺入貫通させた。肝後面に出た数mmの針先の部分には厚さ5mmの発泡スチロール板を当て、アプリケータの亚克力板と肝が適度に密着するようにした。加温はアプリケータ中央($X=Y=0$ の位置)の穴より肝内に刺入したテフ

ロン被覆熱電対温度計(IT18, Sensortek 社製)による温度モニター下での on-off 自動制御により行った。

上記の方法で加温を行った場合の温度制御の精度、肝加温部位の温度分布、加温手技による侵襲性の3点について検討した。

図4 家兎肝加温に用いたNo.2のアプリケータ (a～c; シェーマ, d; 水平面での位置を示す座標)

①温度制御の検討

設定温度を 42°C とし30分間加温を行ない、肝内の温度の経時的変化を測定した。温度測定はX軸に平行に肝に刺入した21G静脈留置針(ペニキュラ, トップ社製)の外套を介して熱電対温度計をアプリケータ中央の温度制御用熱電対とほぼ同じ位置($X=Y=0$)に留置してデジタル温度記録器(横河電機製)にて行った。 $X=0, Y=\pm 4\text{mm}$ の2点でも同様に温度測定を行った。図5はアプリケータを装置し、3本の温度計を留置したところである。

肝内の3点の温度の経時的変化を図6に示している。加温開始後約4分で中心部は 42°C に達し、以後は $41.8\sim 42.1^{\circ}\text{C}$ の間で安定して制御された。 $X=0, Y=\pm 4\text{mm}$ の2点でも温度上昇は同様の経過をとり、中心部より $0.2\sim 0.4^{\circ}\text{C}$ 低い温度に保たれた。

図5 家兎肝に装置したアプリケータと温度測定用に留置した3本の温度計

図6 肝内温度の経時的変化 (42°C, 30分間加温, 図中右下は測定した3点の位置を示している.)

②温度分布の検討

肝内の温度分布の測定は次のように行った。21 G 静脈留置針の外套をX軸に沿って平行に針電極間の中央 (Y=0), 針電極の近傍 (Y=7mm), とそのほぼ中間 (Y=4mm) に3本刺入留置した。42°Cの温度設定で加温を開始し, 中心部が42°Cに達して安定した後に, 外套内に挿入した熱電対温度計を0.5mmずつ移動させ温度分布を測定した。

図7は得られた温度分布を示したものである。アプリータの中央部のみが加温され, 針電極近傍に hot spot は生じなかった。寒天ファントムに比べて均一に加温された領域がやや狭くなる傾向が見られたが, 電極内の10mm×8mmの範囲が中心部の最高温度より0.7°C以内すなわち42.0~41.3°Cに加温された。

図7 家兎肝内の温度分布 (42°C加温中のX軸方向の分布)

③侵襲性の検討

侵襲性については針電極の家兎肝への刺入による影響を中心に検討した。肝組織は軟かく針も細いため, アプリータの刺入固定は容易で装着時の肝損傷は軽微であった。また, 加温中針の刺入部よりの出血はなく, 針電極抜去後の出血も極く軽度で容易に止血可能であった。1羽の家兎について, 42°C 30分間の加温後閉腹して2週間の観察ののちに加温部位を摘出し, 肉眼および組織学的に調べた。加温後2週間までの観察では, 開腹創以外に特に局所的にも全身的にも大きな影響は見られなかった。2週間後の肝の変化は, 加温された中央部に明らかな変化を認めたのに対して, 針電極刺入部の変化は肉

眼的には同定が困難であり組織学的に軽度の線維化を認めるのみであった。

V. 考 察

針電極を用いた RF 電流加温法は直接組織内に電極を刺入するという侵襲性に問題があるものの, 電極で囲まれた領域を均一かつ確実に加温できるという大きな利点があり, すでに臨床応用もなされている⁽³⁾⁽⁴⁾。この方法を応用して我々は家兎肝を均一に加温するための針型アプリータを有する RF 電流加温装置を独自に開発した。寒天ファントム, さらに家兎肝を使った加温実験にて, 針電極で囲まれた部分の中央部を比較的均一に加温できる

ことが示された。また、温度制御も容易で安定した加温が得られた。一方、問題と考えられた侵襲性については大きな影響は認められず許容可能と考えられた。

家兎肝の局所加温法としては他に外部からのRF誘電加温、マイクロ波加温、あるいはマイクロ波組織内加温が考えられる。そのうち外部からのRF誘電加温ではより広範な加温が可能であるが、肝内温度分布が不均一となり、また温度測定のための侵襲的溫度計刺入が避けられないという欠点がある。マイクロ波外部加温については加温域の深達性が悪く肝の確実な加温は困難であり⁶⁾、侵襲的な温度測定の問題もある。マイクロ波組織内加温では、アンテナからの距離に伴う温度の下降が著しく均一な加温域が得にくく⁶⁾、またアンテナ径が大きいための刺入による障害が無視できない。したがって本加温装置は、広範な加温が行なえない欠点を有するものの、一定の範囲をほぼ均一に加温可能なため、我々の目的である家兎肝に対する温熱の効果を組織学的に評価する上で最も有用な装置と考えられる。また、アプリケーションの形状等を変えることによって家兎肝以外の加温実験や組織内加温の臨床にも発展応用可能なことも利点と思われる。

本加温装置を用いて行なった家兎正常肝の加温による組織学的変化に関しては次報で報告する予定である。

(装置の開発にあたり、多大の御協力をいただいた山本ビニター株式会社の石井政次、加藤晶彦両氏に感謝いたします。なお本研究の要旨は第2回ハイパーサーミア学会において発表した。また本研究の一部は文部省がん特別研究I加納班の補助を受けたので謝意を表する。)

文 献

- 1) 平岡真寛, 徐 志堅, 芥田敬三, 高橋正治, 阿部光幸, 福田善弘, 中野 博: 局所進行性肝細胞癌に対するRF加温療法の臨床経験. 日癌治 20: 2033-2040, 1985.
- 2) Luis Felipe Fajardo L-G: Pathological effect of Hyperthermia in normal tissues. Cancer Res.(suppl.) 44: 4826s-4835s, 1984.
- 3) James D.Doss, C.W.McCabe: A technique for localized heating in tissue: An adjuvant to tumor therapy. Med.Iustr. 10: 16-21, 1976.
- 4) B.Emami, C.A.Perez: Interstitial thermoradiotherapy: An overview. Endocurie. Hypertherm. Oncol. 1: 35-40, 1985.
- 5) 平岡真寛, 李 成吉, 小野公二, 西台武弘, 高橋正治, 阿部光幸, 陶山純夫, 数本栄三, 松宮 昭, 中島俊文, 小野山靖人: 難治癌に対する加温併用放射線治療の研究, 第1編 表在性腫瘍に対するマイクロ波加温併用放射線療法の臨床経験. 日医放 41: 975-984, 1981.
- 6) 野原弘基, 平岡真寛, 徐 志堅, 小野公二, 高橋正治, 阿部光幸: マイクロ波による腔内加温用同軸型アンテナの特性. 臨放 29: 1035-1039, 1984.