原 著

磁性粒子を標的とした誘導加熱による選択的深部加温法の研究

佐古正雄¹⁾ 廣田省三²⁾ 大槻修平²⁾ 清水雅史²⁾田中浩司²⁾ 村上 徹¹⁾ 阿曾一雄¹⁾ 河野通雄²⁾

1) 神戸大学医学部 中央放射線部

2) 神戸大学医学部 放射線医学教室

Selective Hyperthermia to Deep-seated Tumors, Using
Ferromagnetic Particles as a Target of Induction HeatingMasao Sako¹⁾, Shozo Hirota²⁾, Shuhei Ohtsuki²⁾,Tadahumi Shimizu²⁾, Koji Tanaka²⁾, Toru Murakami¹⁾,Kazuo Aso¹⁾, and Michio Kono²⁾

1) Central Division of Radiology, Kobe University School of Medicine

2) Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

Summary

Induction heating following transcatheter embolization with iron microspheres has been studied to develop a new method for embolo-hyperthermia to deep-seated tumors. In addition, percutaneous iron microspheres injection into tumor cavity, either alone or with a combination of arterial embolization has been attempted as a method of magnetic implant.

The induction heating device was composed of radio-frequency generator (500kHz, 6-12kW) and circular applicator coil. Thermometry was made using fluoroptic thermometer with a thin, flexible glass fiber probe which readily passed through a 5 French angiographic catheter.

The procedure was performed on experimental animals as well as on a patient with large gluteal tumor. The results indicated that the procedure would be applicable for clinical practice with safety and reliable heating effect on deep-seated tumors.

However, the heat distribution within the tumor varied in some degrees depending not only on the dose and distribution of iron microspheres, but also on the inhomogeneity of tumor itself, giving rise to some problems of this procedure.

Key words :

温熱療法 Hyperthermia

誘導加熱 Induction heating

磁性粒子 Magnetic particles

塞栓術 Embolization

1. はじめに

我々は磁性粒子を粘調な高分子多糖類溶液に懸濁させ、これを選択的に腫瘍の栄養動脈に留置した血管カテーテルより注入し、体外からの磁力制御の下で、腫瘍血管内で凝集塞栓させる血管塞栓療法を開発し、既に肝癌、腎癌の治療に応用してきた¹⁻³⁾。また更に、本治療法の効果を増強する方法として、腫瘍血管内で充填塞栓した磁性粒子を標的とした誘導加熱により、選択的な組織内加温を図る塞栓温熱療法を考案し研究を続けている^{4,5)}。

また最近の研究では、病巣を直接穿刺し、磁性粒子を注入する方法も採用し、加温効果を高める工夫を行ってきた。

今回は、本法の動物実験での成績のみならず、臨床例での経験を分析し、本法の組織内加温法としての臨床応用への可能性及び課題につき考察を加えたので報告する。

2. 磁性粒子懸濁液並びに誘導加熱装置

塞栓術に用いている磁性粒子は直径 $30\sim 50\mu$ 、鉄含有率99.99%の、多孔性の iron metal sponge で、1g をガラスアンプルに封入滅菌した。また、この粒子の懸濁液として高分子多糖類溶液 (dextran 40: 14%, sodium carboxymethylcellulose: 2% を生理食塩水に溶解、以下 PS) を作製し、20ml をアンプルに封入、滅菌した。使用前に清潔なスピッツ内で、粒子1g を PS10ml に混和、振盪し、均一な磁性粒子懸濁液 (ferropolysaccharide suspension: FPS) とした。この他に磁性粒子として、安全で発熱効率の良い、鉄含有率99.9%の ASC100-29 (平均径 100μ) も PS に懸濁させ用いた。

誘導加熱装置は500kHz、6~12kWの高周波発生装置と銅パイプ(2.5cm ϕ)を2回巻いた内径60cmの円型アプリータから成る (図1)。

温度測定には、高周波及びその磁界に影響を受けない蛍光ファイバー温度計を用いた。この温度計のプロープは細く柔かい光ファイバー (0.7mm ϕ) から成り、5 フレンチサイズの血管造影

図1 試作誘導加熱装置：高周波発生装置 (500kHz, 6~12kW) と直径60cmの円型のアプリータコイルからなる。右下は蛍光ファイバー温度計。

用カテーテルを容易に通過するため、静脈系を介して深部臓器に留置したカテーテルを通じて挿入することができる。

3. 成犬腎を対象とした塞栓温熱療法の評価

塞栓温熱療法による加温効果を検討するため、体重13~15kgの成犬の腎を対象とした実験を行った。

大腿動脈よりセルディンガー氏法により6.5 フレンチサイズのカテーテルを挿入し、透視下で先端を一側の腎動脈本幹に留置後、FPS を用いて塞栓術を施行した。次いで別のカテーテルを大腿静脈より挿入し、先端を塞栓腎の小葉間静脈まで進めた。成犬をアプリーター内に仰臥させた後、静脈内カテーテルを通じて温度計のプロープを挿入し、先端が腎実質内に達したことを確認した後、500kHz、12kWで誘導加熱を行った。

図2は磁性粒子3.0gの注入が可能であった例での成績である。腎の温度は15分間の加温で44°Cに上昇し、通電停止5分後で43°Cとなった。再び10分間の加温を行うと45°Cに達し、加温停止10分後には43°Cとなり、塞栓温熱による腎の良好な加温効果がえられた。また、通電と停止により温度制御が可能であることも確認された。しかし同時に温度測定を行った皮下温も3.5°Cの上昇がみられた。

図2 Induction heating on Embolized Dog Kidney as Compared with Rectum & Subcutaneous Tissue

図3は塞栓された磁性粒子量と腎に対する加温効果の関係を求めたグラフである。磁性粒子1g内至それ以下では、500kHz, 12kW, 15分間の誘導加熱を行っても平均1.8°Cの加温がえられたに過ぎなかったが、2gの注入が可能であった2頭では平均3.5°Cの、また3gの注入が可能であった3頭では平均5.7°Cの良好な加温がえられ、加温効果は注入された磁性粒子の量に依存した。

図3 HEATING EFFECT ON EMBOLIZED KIDNEYS AS COMPARED TO THE DOSE OF IRON PARTICLES

図4 家兔大腿部の VX2腫瘍に対し、磁性粒子3gを用いて塞栓術を行った。矢印は刺入した温度計プローブである(左)。更に腫瘍の空洞内へ磁性粒子6gを直接注入した(右)。

4. 家兎 VX2腫瘍に対する塞栓術及び腫瘍内直接注入法による加温効果

家兎大腿部に移植し、直径約7cmに発育したVX2腫瘍を用いて実験を行った。

最初に大腿動脈より磁性粒子3gを用いて塞栓術を行い、温度測定のためエラスト針を腫瘍内及び辺縁部の6ヶ所に刺入し、同時に測定を行った。次いで、直接腫瘍内へ更に6gの磁性粒子を注入し、塞栓術後と同様に500kHz、12kWで加温を行った(図4)。

加温効果は、塞栓術のみを行った場合、腫瘍部で最も良好であった部位では図5に示す如く15分間で3.2°Cの上昇を示した。しかし腫瘍内部へ更に6gを注入した後は、15分間で8.8°Cと著しい上昇がみられた。しかし、他の測定部位では1.0~2.9°Cと必ずしも良好な加温効果はえられなかった。

次に、注入した磁性粒子の分布と組織内での加温効果との関係を検索するため、実験後家兎を屠殺し、腫瘍部を中心に剖検を行い、温度測定部位の確認と組織の性状及び磁性粒子の分布との関係を観察した。

図5 HEATING EFFECT ON EMBOLIZED VX2 TUMOR WITH OR WITHOUT DIRECT INJECTION

その結果は図6に示す如くで、8.8°Cと最も良好な加温をえた部位は腫瘍の空洞壁内で、空洞内には磁性粒子が充満していた。一方腫瘍内に温度計センサーがみられたが、温度上昇が不良であった2点は、いずれも先端が凝固壊死部にあった。

図6 腫瘍内温度分布

また、磁性粒子塊から約4cmの腫瘍辺縁部でも加温効果は不良であった。

本法の安全性に関しては、既に成犬や家兎の実験からも術中及び術後の観察で認めるべきものはなく、また磁性粒子も既に塞栓術で臨床に応用し、その安全性が確認されていることから臨床応用を試みた。

5. 臨床応用

患者は65才男性で、喉頭癌術後、局所再発はみられないが、右腸骨に巨大な転移性腫瘍(10×15cm)を生じた。腫瘍内には大きな空洞がみられたため、この部へ磁性粒子(ASC100-29)8gを含むFPSを直接注入した。なお本例に対して塞栓術の併用は行わなかったが、これは栄養動脈が上臀動脈を中心に腸腰動脈等と多岐にわたっていること、及び塞栓により健常部の皮膚や皮下組織の壊死が予想されたためである。

次に患者の腫瘍部がアプリータ直下に来るように仰臥させた後、温度測定のため腫瘍下部にエラスト針を5cmの深さに刺入し、500kHz、9kWで10分間の加温を行った。

成績は図7の如くで、通電停止後も温度上昇がみられ、5分後には41.5°Cに達し、その後も温度の下降は徐々に、更に5分後でも40.5°Cであった。一方、同時に測定した皮膚温度は10分間の加温で38.4°Cに上昇したが、通電を停止すると速に下降

し、5～6分後には殆んど加温前の温度に復した。

術中、術後を通じて患者に自、他覚的な明らかな異常は認められなかった。

患者はなお治療中であるが、CT像に示した如く、 ^{60}Co 32 Gy, アドリアシン30mgの動注による集学的治療により腫瘍は著るしく非薄化、縮小した(図8)。

図7 HEATING EFFECT ON A PATIENT WITH GLIOMA TUMOR

図8 CT像(左)は治療開始前で、腸骨の融解と壁の厚い腫瘍を認める。(右)は治療開始3週後、腫瘍壁は著明に非薄化し、縮小している。なお腫瘍内部の high density spot は注入した磁性粒子である。

6. 考按ならびに結語

磁性体を病巣内に留置し、これを誘導加熱により発熱させ組織内加温を行う方法を考案し、臨床に応用すべく、1978年より検討を続けてきた。研究の開始当初は20kHz、200Wの装置と対向2門型のアプリケータを使用したが高温効果が弱く、留置する磁性体には0.8mmφの球状、内至は針状の比較的大きなものが必要であった⁴⁾。また、これらの磁性体では臨床的に病巣内へ留置するのが容易でないことや、針状のものでは磁束の方向により発熱が著るしく異なるため、臨床応用には大きな難点となっていた。

その後現在使用している出力の大きな装置が完成し、留置する磁性体として微粒子を用いることが可能となり、臨床応用への道が大きく展開した。

(a)磁性粒子について

当初我々は iron metal sponge を用いた。誘導加熱の出力を上げることににより、実験動物で粒子が留置された部位では良好な加温をえたが、同時に体表部にも誘電作用による加温がみられ、必ずしも深部のみを選択的に加温しえない難点がみられた。この問題点を解決するためには、より発熱効率の良い磁性粒子を用い、装置の出力を低下さ

せる必要があった。その後、Si, Mo, W 等を含有する理論的には発熱効率が良いとされる20種余りの磁性粒子に対して基礎的検討を加え、現在使用している鉄粒子 ASC 100-29 (100 μ) が安全で且つ発熱効率が良いことを見出した。

この粒子は水アトマイズ法により粒状化した鉄粒子を圧力をかけて個々の粒子に歪を入れ、ヒステリシス損を増大させたものである。

(b)磁性粒子の留置法について

加温部の動脈を塞栓することは温熱が静脈系へ流出することを妨げ、効率の良い加温効果がえられる上に、更に塞栓療法による効果との相加ないし相乗効果が期待できる。しかし、今回の成犬腎や家兎 VX2腫瘍の実験でも示された如く、目的部の血管増生度や個々の血管径に応じて、注入可能な磁性粒子量が定まるため、塞栓術のみでは組織内加温に必要な量が必ずしも留置できない場合がある。このためには他の留置法が必要で、今回 VX2腫瘍や臨床例で示した如く、病巣内部へ直接注入する方法を考案した。

一般に血管増生が高度な肝癌や腎癌では病巣内の血管床も多く、より多くの磁性粒子を塞栓させようと思われるが、比較的血管床の少ない腫瘍や、塞栓術を行えない場合には直接腫瘍内へ注入する必要があると思われる。

直接注入を行うに際し、腫瘍内部に空洞がある場合は容易であるが、ない場合は困難で注入法の問題点でもある。しかし、最近充実性腫瘍内へエタノールを注入して空洞化させる方法が報告されており、解決法として期待がもたれる。

(c)今後の展望と課題

これまでのデータから、本法が臨床的にも比較的安全に有効な組織内加温をうるための一方法であることが確認された。特に磁性粒子の懸濁液を用いる方法は、手術的手技を用いずに、血管カテーテルやエラストカ針により容易に注入できる利点がある。また更に、体外から磁力を用いて粒子を制御し、目的部位に留めたり、移動させることも可能であり、その有用性に期待がもたれる。

しかし一方、実験成績でもみられた如く、本法

による加温効果は粒子の注入量や分布に大きく依存し、粒子から離れた部位での加温は必ずしも良好とはいえない。

また、現段階での装置は出力が大きく、電波を漏出させないためのシールド等が必要である。

このように本法も、いくつかの課題がみられるが、深部を選択的に加温するための最も優れた方法と考えられ、集学的治療における有力な方法である hyperthermia の役割を更に強固なものとするためにも、今後更に検討を続けたい。

本稿の投稿に際し御助言を賜った京都大学放射線医学教室 阿部光幸教授に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Sako, M., Yokogawa, K., Adachi, S., Hirota, S., Okada, K., and Murao, S.: Transcatheter Microembolization with ferropolysaccharide a new approach to ferromagnetic embolization of tumors: preliminary report. *Invest Radiol.* 17: 573-582, 1982.
- 2) 広田省三, 佐古正雄: Ferromagnetic Microembolization による悪性腫瘍の治療に関する基礎的並びに臨床的研究, 日癌治17: 1936-1948, 1982.
- 3) Sako, M., Hirota, S., and Ohtsuki, S.: Clinical evaluation of ferromagnetic microembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Radiol.* 29: 200-204, 1986.
- 4) 佐古正雄, 横川修作, 坂本一夫, 由利秀久, 西脇行雄, 足立秀治, 広田省三: 高周波誘導加熱による selective hyperthermia に関する研究-試作装置による基礎的研究, 医学のあゆみ, 115: 447-449, 1980.
- 5) 佐古正雄, 森田瑞穂, 大槻修平, 足立秀治, 渡辺英明: 磁性体粒子による選択的塞栓温熱療法の研究. 日癌治19: 2168-2171, 1984.