原 著

直腸癌に対する局所温熱アプリータの開発 堀江 弘¹⁾ 高橋俊雄¹⁾ 小島 治¹⁾ 間嶋 孝¹⁾ 西植 隆¹⁾ 下山 淳²⁾ 中瀬雄三²⁾

1) 京都府立医科大学第一外科教室

2) 立石ライフサイエンス研究所

Fundamental Study of Local Hyperthermotherapy for Rectal Carcinoma

Hiroshi Horie¹⁾, Toshio Takahashi¹⁾, Osamu Kozima¹⁾

Takashi Mazima¹⁾ and Takashi Nishiue¹⁾

Jun Shimoya²⁾ and Yuzo Nakase²⁾

1) First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

2) Tateisi instiute of Life Shiences, Inc

Summary

Clinical applicator of hyperthermia is greatly hindered by the lack of appropriate apparatus for selective application of heat to the malignant tissues.

We investigated an endotract antennae for radio frequency (RF) for clinical application in rectal carcinoma. In the study we examined the physical and biological characteristics resulting from use of the applicator. In result this applicator has stable and sufficient capacity for heating purposes (40~42°C) Tissue could be warmed quickly and safty, selecting adequit temperature in irrigation water.

Key Words :

腔内アプリータ	endotract applicator
局所温熱療法	local hyperthermia
R F波	RF wave
直腸癌	rectal cancer
局所再発防止	prevention for local recurrence

I. はじめに

近年、わが国では大腸癌は急速に増加の一途をたどっている。このなかで直腸癌は 50 %以上を占めているが、本疾患の治療成績の向上を阻んでいる最も大きな要因は術後の局所再発である¹⁾。この局所再発の防止を目的として、拡大手術、術前あるいは術後放射線照射、化学療法などが行われているが、まだ術後の遠隔成績を飛躍的に向上

させるまでには至っていない。われわれは直腸癌の術後局所再発を防止するため、1974 年 5 -Fu 坐薬を開発し本剤の術前投与、さらに術前の 5 -Fu 坐薬と放射線照射を併用する局所再発防止のための集学的治療を行い良好な結果を得ることができた²⁾³⁾。本療法の結果を更に向上できれば、直腸癌の局所再発は激減できるかもしれない。そこでわれわれは、近年注目を集めている温熱療法を

直腸癌の治療に応用しようと試みた。しかし、直腸癌に対する温熱療法は適当な局所深部加温装置がないため術前温熱療法はほとんど施行されていなかった。今回、われわれは直腸腔内直接挿入するアプリケータを開発し、この生物学および物理学的特性を検討したので、若干の文献的考察を加え報告する。

II 実験材料及び実験方法

1. 腔内 RF 波アプリケータ並びに加温装置の概要

開発したアプリケータはテフロン製の円筒で、挿入部長 200 mm、直径が 15 mm と 12 mm の 2 種類あり、内部に冷却装置をもっている (図 1)。対極電極は、冷却能力をもつ円盤型アプリケータで、直径が 10 cm, 20 cm の 2 種類を使用した。

図 1 : 開発したアプリケータ (直径12mm) の概観

加温装置は、RF (Radio Frequency) 波 (13.56 MHz) を利用する HEH-500C (立石電機製)、温度の測定は熱電対温度計 HEH-TM 4 (同) を使用した。また温度センサーには IT-18 (Baily 製) を使った。また温度分布は thermography で測定した。

2. アドヘア糊による実験

物理学的特性を調べるためにアドヘア糊 (セキスイ製) で以下の実験を行った。1000 cc ビーカーにアドヘア糊を約 800cc 入れ、アプリケータを挿入し側面より対極電極を固定し、通電した。温度センサーは図 2 のごとく 3 点、A 点：アプリケータ

表面、B 点：アプリケータより 0.5 cm、C 点：アプリケータより 2 cm に設定した。出力を 100 W、冷却温度を 10 °C に設定し、通電後 10 分後から 40 分後までの A、B、C の平均温度変化を測定した。次に冷却水の温度を 20 °C、30 °C に変化させ同様の実験を行った。またアドヘア糊が 45 °C 以上で白濁する性質を利用し更に加温しアプリケータ周囲の立体温度分布を確認した。

3. QA ファントムによる実験

ハイパーサーミア学会 QA 委員会による 13.56 MHz 用標準筋肉等価ファントム (以下 QA ファントム) を作製した。このファントムは直径

図2：アドヘア糊内のアプリケータと温度測定点

25 cm, 高さ 16 cm の円柱状で寒天と食塩からできており, 防腐剤としてアジ化ナトリウムが添加されている。更に対極板の移動による温度分布の変化をみるために, 直径 52 cm のファントムを用いた。

円柱状のファントムを直径で切断し, 切断面に, アプリケータの入るスリットを作り, スリット部にアプリケータを挿入した。そしてファントムの断面部を thermography で撮影した。ファントムを 37 °C の高温槽に 24 時間以上入れて内部温度を均一化した後, 切断されたファントムを固定し保温のため上部に 37 °C の water bag で覆い加温した。冷却水の温度, 対極板の直径, 対極板の位置を変えて thermography にて測定した。

3. 犬による実験

体重約 15 kg のオス雑犬 6 頭を使用した。麻酔薬 Sodium Pentobarbital を 25 mg/kg 静注した後, 開腹し, 直腸の漿膜に温度センサーを固定した。閉腹したあと仰臥位とし, アプリケータを直腸に挿入した。アプリケータの位置は先端が歯状線より約 5 cm 口側とした。また 10 cm の対極板を使用し, 背中にあてた(図 3)。温度センサーをアプリケータ表面と直腸粘膜に装着した。出力は

図3：犬直腸腔温熱療法

最初 100 W とし、アプリータ表面の温度が 42°C になるまで加温し各部の温度を測定した。次に別の 3 頭の犬を用い、出力を 100 W と一定にし冷却水の温度を 10 °C, 20 °C, 30 °C と変化させ、直腸腔内加温実験を 30 分行った。実験後解剖し、それぞれ 3 頭の直腸粘膜を採取し、Hematoxylin Eosine 染色にて組織学的検索を行い、直腸組織の損傷を検討した。

III 実験結果

1. アドヘア糊による実験

図 4 に通電後の A 点, B 点, C 点の温度変化を示す。A 点では急峻な温度上昇のあと平衡に達するが, B, C 点の温度は緩徐ながら、直線的な上昇をしていた。冷却水の温度を上昇させてもこの傾向は変化しないが、温度勾配と最高温度は、冷却水の温度に相関して高くなった。更に 20 分加温し白濁した糊の分布を検討した。結果はアプリータの電極を中心に半径約 3.0 cm の円周状に白濁が見られ、やや対極板側に引っ張られた形となっていた。

図 4 : RF 波アプリータを用いた冷却水温別のアドヘア糊加温実験

2. QA ファントムによる実験

対極板を 10 cm とし冷却水を 10 °C, 20 °C, 30 °C に変化させた時の温度分布を示す thermography が図 5 である。hot spot は、それぞれ 39.5 °C, 40.5 °C, 42.5 °C と上昇がみられる。ついで、冷却水を 20 °C にし、対極板を 20 cm に変え加温したが、温度分布にほとんど差は認められなかった。さらに、対極板の移動による温度分布の変化をみるために 50 cm のアプリータをもちいた。アプリータと対極板を対角線上におき加温した (図 6 a)。図 6 b はこの時の thermography である。hot spot は変わらないが、温度分布はやや対極板側に引っ張られる現象を示した。

図 5 : PF 波アプリータ加温による冷却水温別, QA ファントム thermography

図6-a(上): アプリケータの位置移動による加温実験

- b(下): アプリケータの位置移動による
thermography の変化

図7: RF波加温による犬直腸における温度変動

3. 犬による実験

図7が冷却水を20℃に設定した際の犬直腸粘膜、漿膜、アプリケータ表面の温度グラフである。直腸粘膜は、加温後約7分で42℃、同漿膜は同時期に39℃であり、約20分後にアプリケータ表面の温度が42℃を越え、出力を落とし、これ以降は42℃、漿膜は39℃と一定となった。また10℃、30℃に於いても同様の実験を行ったがほとんど20℃の時と同様の傾向を示した。

10℃、20℃、30℃のそれぞれの加温後の組織のルーペ像を図8にしめす。10℃で、肉眼的にも火傷の跡がみられたが、組織学的にも間質の浮腫、血管外への赤血球の流出、毛細血管の血栓などの所見が認められた。20℃、30℃では、肉眼的にも組織学的にも10℃と異なり異常は認めなかった。

図8：温熱療法後の犬直腸組織像

Ⅳ 考 察

直腸癌の手術後の再発形式で最も多いのは局所再発である。われわれの教室例の直腸癌例でもその術後局所再発率は約 30 %であった²⁾。従って、直腸癌の術後遠隔成績の向上の鍵は、局所再発の防止といっても過言ではない。

直腸は狭い骨盤腔の中にいくつかの臓器、組織に囲まれて存在するので、直腸癌は容易にこれら臓器、組織に浸潤増殖し、外科的にこれらを完全に切除することが困難なことも少なくない。これが直腸癌手術の後に局所再発の多い所以である。

直腸癌手術後の直腸と周囲組織との剥離面(ew)に癌細胞が認められれば、局所再発は必至であるので、ew に癌遺残を残さないための種々

の工夫がなされている。われわれは術前に 5-Fu 坐薬の投与と放射線照射を行うことにより、直腸剥離面(ew)への癌浸潤を減少させ、癌浸潤の先進部位をかなり後退させ得ることを明らかとした³⁾。本研究ではこの効果をさらに増強させるため、温熱療法を直腸癌局所再発防止に応用するための基礎的検討を行った。

直腸癌を加温する際、加温方法と加温ルートが重要である。加温方法は現在までにマイクロ波(MW)とラジオ波(RF)の2つが主に用いられている。前者は表層の加温にむいていて、深部加温は困難である。従って MW の腔内アプリータを用いても直腸癌腫の中心や骨盤腔内のリンパ節転移巣を加温し得ないと考えられ、たとえ出力

を上げて、表面の温度が高温になってしまう危険がある。王らの報告⁴⁾でも、十分な加温域を得るためにかなり出力を上げていると判断される。一方著者らの腔内アプリータは RF 波をもちいており、出力 100 W でもアプリータより 3 cm までの部を加温することができた。

加温ルートは体表アプリータを使用するのと腔内アプリータを使用する 2 つの方法がある。体表アプリータを使う場合、RF 波といえども骨盤等の影響があつて直腸癌を 42 °C 前後に加温することは困難である。本アプリータは RF 波の特徴である、小さいアプリータの周囲に高温域を作ることができる⁹⁾性質を利用して、直腸癌を加温しており、実際直腸癌およびその周囲を高温に保ち得た。

また、我々のアプリータの特徴は①棒状であり、挿入が比較的容易である。すなわち挿入時、ガイドする為に肛門鏡等は必要としない。②直径が 15 mm と 12 mm の 2 種類があり、狭窄の程度で使い分けられる。③冷却水を十分に流すことができるので、過熱を防止でき、また温度調整にもこれを利用することができる。④アプリータの全周にほぼ均一に高温域をつくることことができる他に、体外のアプリータの位置や大きさにあまり影響されないなどの特徴をもっている。

最近、患者の quality of life を考えて、肛門温存術が、低位の直腸癌でも選ばれる傾向にある。この時、吻合術がなされるので、正常粘膜の損傷の有無が重要となる。犬の実験では、42 °C に加温しても肉眼的にも組織学的にも損傷を与えないことを確認した。さらに、冷却水の温度が問題になった。10 °C ではアプリータの温度を参考にして出力を上げると、直腸表面の温度との間に解離ができ、結果として熱傷が生じる危険があることがわかった。これは冷却水の温度を下げすぎないことで防ぐことができる。現在、我々は本アプリータを用いて 5 回の温熱療法を犬に行つて異常ないこと、および出力 100 W 以下で、冷却水 20 °C ~ 30 °C 腔内アプリータの表面を 43 °C 以上に上げないことで、過熱現象は生じな

いことを確認した。

直腸癌の温熱療法も、他臓器と同様、腫瘍内の温度をいかにして測るかが問題となる。我々は直腸癌患者で、アプリータの温度をモニターすれば、出力、冷却水の温度、腫瘍の大きさ、腹壁・皮下脂肪の厚さ、男女の差等をパラメータとし、腫瘍の温度が判明するシステムを検討している。

今回我々の開発した腔内アプリータによる目的は①局所再発防止 ②切除不能とみなされた癌腫に他の治療法と合併しておこない切除可能とする ③切除不能例に対し、腫瘍を縮小し出血・疼痛をコントロールし、quality of life を優れたものにする等である。現在本アプリータを臨床的に応用して、その効果の検討を行っている。

V おわりに

我々の開発した、棒状・腔内アプリータが、直腸癌腫の温熱療法に有用であることを基礎的に検討し、臨床応用可能なことを報告した。

文 献

- 1) 安富正幸：結腸直腸癌再発とその対策。癌の臨床, 19: 638, 1973
- 2) 水沢宏和, 高橋俊雄：直腸癌術後再発防止を目的とした集学的治療 日消外会誌, 16: 200, 1983
- 3) T.Takahashi.: Preoperable irradiation and 5-FU suppository for carcinoma of the rectum, *Am.J.Surg.*, 154: 1988 (in press)
- 4) 王 瑞 芝, 尤 慶 山, 崔 守 仁, 姜 景 山, 孫 光 奇, 沈 銘 勲, 黄 影, 張 麗 平, 郭 汝 濤：直腸癌に対するマイクロ波温熱療法と術前照射との併用療法の効果について。日本ハイパーサーミア誌, 3: 1-6, 1987
- 5) 中瀬雄三：OMRON RF ハイパーサーミアシステム HEH-500C. 癌の臨床, 32: 1638-1643, 1986