原 著

915MHz マイクロ波を用いた組織内加温の試み

鎌田 正 高邑明夫 辻井博彦 斉藤博哉
松岡祥介 辻比呂志 入江五朗* 佐藤隆文**

*) 北海道大学医学部放射線科

**) 北海道大学歯学部放射線科

Clinical Trial of Interstitial Microwave Hyperthermia

* Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine

** Department of Dental Radiology, Hokkaido University, School of Dentistry

* Tadashi Kamada, Akio Takamura, Hirohiko Tsujii, Hiroya Saitou

Yoshisuke Matsuoka, Hiroshi Tsuji, Goro Irie

** Takafumi Satou

Abstract :

Interstitial microwave (915MHz) hyperthermia in conjunction with interstitial irradiation or drugs was performed on 3 recurrent gynecological tumors (2 vaginal wall, 1 parametrium). Two heat treatments were given before and after interstitial irradiation or administration of drugs. The temperature distribution was monitored simultaneously by 2 probes (4 points in each) inserted in the tumors. In 5 of 6 heat treatments, maximum tumor temperature of 42–45°C was maintained 60 minutes easily. The difference of maximum and minimum temperature is nearly 5 degree in each heating treatment. Our clinical experience is still limited, however, improvement of local tumor control will be expected with this treatment modality.

Key Words :

組織内加温	Interstitial hyperthermia
マイクロ波	Microwave
小線源治療	Brachytherapy
動注化学療法	Arterial infusion chemotherapy

1. 初めに

組織内加温法は表在性病変のみではなく、深部に存在する病変に対する加温も可能と考えられる優れた加温法とされている¹⁾。いっぽう組織内照射は古くから行われている優れた放射線療法の一つであり、組織内温熱療法はこの技術を応用あるいは併用可能な注目すべき加温法と考えられる。今回我々は、915MHz のマイクロ波を用いた組織内加温を小線源組織内照射あるいは化学療法との

併用で行ったがその治療法の概要について報告する。

2. 加温システム

1) 加温装置

加温は 915MHz のマイクロ波 (出力 400W) による体外あるいは組織内の加温を行う米国 CLINITHERM社製のハイパーサーミアシステム Mark IX を用いた。組織内加温は、体外アプリケ

Fig. 1 915MHz マイクロ波発生 (右) とコンピューター制御装置 (左)

Fig. 2 マイクロ波組織内アンテナ 先端から 3.5cm のところで少し細くなっているところが接合部で、この部分を中心にマイクロ波が発生される。

ーターの代わりに組織内用モジュールを使用し、組織内加温用のマイクロ波アンテナを予め組織内に刺入されたテフロンチューブ内に挿入して行うものである。マイクロ波アンテナは、全体の長さが 35cm, 直径 1 mm のフレキシブルなもので先端より 35mm のところに接合部がありこの部分を中心に電磁波が放出される。治療範囲に合わせて同時に最高 16 本のアンテナを使用しての加温が可能である。

2) 測温装置

マイクロ波を用いた加温においては、通常用いられる熱電対等では実時間温度測定が困難であるが、本システムにおいては、装置付属の制御コンピューターと連動する GaAs 半導体光ファイバーを用いた測温装置による実時間温度モニターが 12 点まで可能である。

Fig. 3 GaAs 半導体測温装置 摂氏 20-55 度まで測定可能で光ファイバーを使用しているため電磁界をみだすことなく実時間温度測定が可能である。

3) 温度分布²⁾

組織内アンテナを筋肉等価ファントム内に刺入し温度測定を行った。4 本を 2 cm 間隔で格子状に配列し、アンテナ接合部の平面で隣接する 2 本のアンテナの中間点を 42 度としたとき、最大の高温度域はアンテナ接合部から 1 cm 根元側で生じ、

44.4 度となった。また温度分布はアンテナ 4 本の中心から同心円状となった。2 本を 2 cm 間隔で配列し、アンテナ接合部の平面でアンテナの中間点を 42 度としたとき、41 度以上の領域は厚さ約 1 cm、幅約 2.5 cm、高さ約 3 cm となった。1 本では、アンテナ接合部に垂直な平面でアンテナ接合部から 5 mm の点を 42 度としたとき、最大の高温域はアンテナ接合部より 5 mm 根元側で生じ、その直径は約 1.2-1.4 cm となった。

3. 方法

5-6 本のテフロンチューブ (外径 2 mm) を病変に刺入しそのうちの 3-4 本を加温用に残りの 2 本を温度制御測定用に使用した。前述のファントムをもちいた温度測定の結果から加温チューブの刺入間隔は大体 2 cm 以下とし、測温チューブは加温チューブ間および辺縁部に刺入した。

Fig. 4 チューブ位置確認のための CT scan. 5 本のテフロンチューブが外陰部より刺入されている。

Iridium-192 を用いた組織内照射は腫瘍辺縁で 50Gy を 5 日で照射することを原則とした。また化学療法は adriamycin, 5-FU による BOAI (balloon occluded arterial infusion) と etoposide 静脈内投与 4 日間の併用を行った。

温熱療法は、組織内照射併用例では、線源の挿

入直前と抜去直後、また化学療法併用例では、BOAI 施行時と 4 日目の etoposide 投与時に行った。温度測定は、腫瘍内の留置チューブ 2 本内の 8 点 (4 点ずつで 1 cm 間隔) で行い、腫瘍内最高温度が 42°C 以上を 60 分間持続することを原則とした。

4. 症 例

治療対象とした症例はいずれも再発婦人科性器癌である。なお治療に先立ち本人並びに家族にたいし治療内容につき説明し同意書を得た。昭和 62 年 9 月から 12 月までの間に 3 症例に計 6 回の組織内加温が行われたが、代表的加温経過を Fig. 5 に示す。

Fig. 5 腫瘍内最高、最低温と腫瘍内各点の加温経過
実際には 8 点で測定されているが 5 点のみ表示している。

1) 症例 1 (53 才, ♀, 外陰癌, 放射線治療後, 腔壁再発)

6 本のチューブが腔壁に刺入され, 組織内照射 50Gy を 4 日と 13 時間で照射した。線源挿入前および抜去後いずれの加温においても腫瘍内最高温度, 42°C で 60 分間の温熱治療が可能であった。治療終了数日後より外陰部腔壁を中心に従来の組織内照射では経験されないような粘膜炎の出現を認め, その治癒は遷延し, 局所も制御しえなかった。

2) 症例 2 (38 才, ♀, 子宮頸部腺癌術後, 放射線治療化学療法後, 傍子宮結合織再発)

6 本のチューブを傍子宮結合織部に刺入, 初回加温と同時に両側内腸骨動脈からの BOAI (Adriamycin 60mg, 5 FU 700mg), 更に

Etoposide 100mg/day 静脈内投与 4 日間を行った。初回温熱治療は, 腫瘍内最高温度 45°C, 60 分間が可能であった。また終了時は 42°C, 60 分間が可能であった。本症例においては CT 上, 骨盤深部の腫瘍の縮小を認めたが, 特に大きな副作用は認めていない。

3) 症例 3 (76 才, ♀, 子宮頸癌術後, 放射線治療後, 腔壁再発)

5 本のチューブを腔壁に刺入, 組織内照射 50Gy を 5 日間で照射した。線源挿入前の温熱治療は腫瘍内最高温度 45°C, 60 分間可能であった。しかし一回目の温熱終了後, 小線源治療中より血尿を認めたため, 線源抜去時の温熱治療は腫瘍内最高温度 45°C, 30 分間とするにとどめた。しかし治療終了数日後より, 出血性膀胱炎状態を併発し, 同時に腔壁に強度の粘膜炎を併発した。この粘膜炎の治癒は遷延し潰瘍を形成するに至っている。

いずれの温熱治療においても加温中に特に強い疼痛等の訴えはなく, 局所の軽度熱感を認めたにすぎない。しかしながら今回の温度測定結果では, 均一な加温が可能とされる組織内加温であるが各測定点の間で最大約 5 度の温度差を認めている。

5. 考 察

生物学的には優れた効果を有する温熱療法であるが, 現時点での最も大きな問題点は, 深部に存在する腫瘍にたいして選択的に制御された加温を行うことが困難なことである^{3), 4)}。

全身温熱あるいは局所還流による加温は均一性では満足出来るが温度の点で不十分であるといわざるを得ない。またラジオ波, マイクロ波, 超音波にしても深部加温は困難であることが多い。また, 限られた部位, 測定点となる探針方式による侵襲的な温度測定も深部加温を困難とする理由として考えられる。基本的には温熱の効果が腫瘍と正常組織において差がないと考えると腫瘍の選択的加温が望ましいが, ラジオ波あるいは今回行ったマイクロ波による組織内加温は, 均一で確実な

腫瘍局所の選択的加温が可能であるとされており⁵⁾, 腫瘍において正常組織よりも高い温熱増感効果を期待出来る。また, Iridium-192 等をもちいた後充填法による密封小線源組織内照射との併用治療も比較的簡単に行え腫瘍内温度の測定も容易に多数点で行うことが可能であるなど利点も多い。組織内照射併用の2例で著しい局所反応とその遷延が認められたが, 対象となった症例はいずれも再発症例であり, 前治療として既に通常の組織耐容線量を越えるような 100Gy 以上の照射が行われていた。今回の組織内温熱療法と組織内照射の評価は難しいが, 正常組織への影響が増大している可能性も否定出来ない。

より均一な加温が可能とされる組織内加温法であるが加温アンテナの近傍ではかなりの高温となっている可能性が考えられ, 加温アンテナの刺入間隔や制御を行う温度測定点との位置関係についても十分な注意が必要であろう。事実, 今回の測温結果でも腫瘍内でかなりの温度差を認めている。腫瘍内最低温度の方が最高温度よりも局所制御に影響するという考え方もあり⁶⁾, 今後更に温度分布の均一化を図る必要があると考えられる。

局所加温そのものは患者に大きな苦痛を与えることなく, 42°C以上の加温を施行可能であり, 適応を選べば良い治療結果を得られるものと期待される。

化学療法と局所温熱療法の併用に関する報告はまだ少ないが⁷⁾, BOAI による血流遮断下の温熱療法は, 組織の冷却機構として血流は最も重要であり, 十分な加温を得る点でも有利と考えられる。今回の加温経験でも血流遮断下の加温においてより高い腫瘍内最高温度が得られている。

温熱療法の併用療法として行った密封小線源組織内照射や BOAI はいずれも単独治療としても優れた治療法と考えられるが特に最近の肺あるいは脳などの深部臓器に対する小線源治療の適応拡大の試みや^{8), 9)}, Interventional Radiology の発展に伴い, 組織内温熱とこれら治療法の併用は侵襲的ではあるが今後腫瘍の局所制御に大きな可能性をもたらすと期待されよう。

6. まとめ

1) 915MHz のマイクロ波をもちいた組織内加温により, 深部骨盤内および腔壁の十分な加温が可能であった。

2) 組織内加温と組織内照射との組合せでは, 正常組織への影響も増大している可能性が示唆された。

3) さらに BOAI などの Interventional Radiology と温熱療法の併用も, 今後試されるべき治療のひとつと考えられた。

尚, 本研究は文部省科学研究 (62770769) の助成を受けた。

文 献

- 1) Hill R. P., Hunt J. W., Hyperthermia, in Tannock I. F., Hill R. P. (ed) *The basic science of oncology*, New York Pergamon press 1987, 337-357
- 2) 渡辺良晴, 山口恵, 高邑明夫, 佐藤隆文, 松岡祥介, 鎌田正, 辻井博彦, 入江五朗: マイクロウェーブ組織内温熱療法における温度測定, 放治システム研究, *Suppl.* 4: 1987; 232-235
- 3) Overgaard J., Hyperthermic Modification of the Radiation Response in Solid Tumors. In Flethher G. H. et al (ed): *Biological Bases and Clinical Implications of Tumor Radioresistance* Masson Publishing New York 1983, 337-352
- 4) Gibbs F. A., Externally Induced Hyperthermia. In Withers H. R., Peters L. J. (ed) *Innovations in Radiation oncology*, Springer-Verlag, Berlin, 1988, 291-301
- 5) Oleson J. R., Interstitial Hyperthermia. In Withers H. R., Peters L. J. (ed) *Innovations in Radiation oncology*, Springer-Verlag, Berlin, 1988, 303-311
- 6) Dewhirst M. W., Sim D. A., The utility of thermal dose as a predictor of tumor and

- normal tissue responses to combined radiation and hyperthermia. *Cancer Res (Suppl)* 44 : 1984, 4772s-4780s
- 7) 石渡淳一, 抗癌剤との併用療法, 放射線医学大系, 特別巻3, ハイパーサーミア, 中山書店, 1987, 167-177
 - 8) Mundinger F., Rationale and methods of interstitial Iridium-192 brachy-curie therapy and Iridium-192 or Iodine-125 protrected long term irradiation. In *Stereotactic cerebral irradiation, INSERM Symposium No. 12 Ed : Szikla G., Elsevier/North-Holland, Biomedical Press* 1979 ; 101-116
 - 9) Segren S. L., Harrel J. H., Horn R. A. : High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 88 : 1985 : 810-814