原 著

組織内加温による RF 波温熱療法

第II報 臨床応用上の利点と問題点

中川恵一¹⁾ 赤沼篤夫¹⁾ 馳沢憲二¹⁾
高橋信雄¹⁾ 唐沢克之²⁾ 牟田信春³⁾
飯尾正宏¹⁾

1) 東京大学医学部放射線医学教室

2) 社会保険中央総合病院放射線科

3) 都立豊島病院放射線科

Interstitial Radiofrequency Hyperthermia

Part II : Merits and Limitations in Clinical Application

Keiichi Nakagawa¹⁾, Atsuo Akanuma¹⁾, Kenji Hasezawa¹⁾,
Nobuo Takahashi¹⁾, Katsuyuki Karasawa²⁾, Nobuharu Muta³⁾,
and Masahiro Iio¹⁾

1) Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo.

2) Department of Radiology, The Social Health Insurance Medical Center Hospital.

3) Department of Radiology, Metropolitan Toshima Hospital.

Abstract

From May, 1988 up to now, seven cases with metastatic superficial tumors were treated with radio-frequency interstitial hyperthermia in our department. According to the results concerning the array of electrodes, Teflon catheters with open or closed end are implanted into the tumor margin as two planes. Local hyperthermia was performed for the masses which measure less than 30 mm in their minimum length. Hyperthermia was performed once a week for around 45 minutes with or without external radiotherapy. In five cases, the catheters were kept implanted during the course of treatment. Initial treatment results were quite favorable. Out of seven cases, five showed CR and two PR. No marked adverse effects were observed during and after treatment. From these results, RF interstitial heating is considered as one of the most promising mode of hyperthermia. Heating technique especially for large and deep seated tumor should be improved in the future.

Key Words :

組織内加温	Interstitial heating
治療効果	Treatment effect
副作用	Adverse effect
腫瘍径	Tumor size

緒 言

わが国では、RF 波温熱療法が普及しつつあるが、そのほとんどが、RF 波の高い透過性に基づく外部加温である¹⁻⁵⁾。しかし、温度分布の不確実性、正常組織の障害といった問題点も存在する。RF 波組織内加温は、腫瘍部のみを選択的かつ確実に加温し得る優れた加温法であり、前回の報告(組織内加温による RF 波温熱療法 第一報)において、その温度分布に関する評価を行ない、均一な高温域を得るための電極配列を検討した。

その結果、短径が 2.5 cm 以下の腫瘍であれば、プラス、マイナス極を各々 1 cm 程度の等間隔に、平面上に配置し、腫瘍をはさむことによって、加温可能であることが示された。これに基づき、1988 年 5 月より、表在転移性腫瘍に対し、RF 波組織内加温の臨床応用を開始した。

カテーテル刺入および固定の技術、副作用、一次効果について報告を行なう。

目 的

今回は RF 波組織内加温法の臨床応用の開始にあたり、以下の点を目的とし、研究を行なった。

- ① 組織内加温に伴う、カテーテルの刺入および留置に関しての安全性の評価
- ② 加温中、加温後の副作用に関する検討
- ③ 腫瘍の大きさと、電極間隔、配置の関係に関する検討⁶⁻¹⁰⁾
- ④ 治療効果に関する評価

対象および方法

1988 年 5 月より現在までに、7 例の転移性表在腫瘍をもつ患者に本法を施行した。患者背景因子および原病と治療部位を Table 1 にまとめる。これらのうち症例 1, 3, 5 は照射後の再発腫瘍であった。電極の配列は、前回の報告の結果に基づき、以下の 2 通りの方法を用いた。

Table 1 Clinical summary of seven cases.

case	age	sex	primary site	histology	treated site
1	50	F	Breast	Sq.C.C.	Chest wall
2	78	M	Rectum	Adeno Ca.	Thigh
3	75	M	Hypopharynx	Sq.C.C.	Neck
4	60	M	Tongue	Sq.C.C.	Neck
5	54	F	Ovary	Cystoadeno Ca.	Axilla LN
6	58	M	Thigh	Spindle Cell Sa.	Thigh
7	48	F	Breast	Adeno Ca.	Supraclav.LN

i) 径 2 cm 以下の小さな腫瘍に対しては、正方形に 4 本の電極を配置する。

ii) 径 2 cm 以上の腫瘍に対しては、プラス極およびマイナス極を各々 1 ~ 1.5 cm 間隔に並べた平面で腫瘍をはさむ。この際、平面間の距離は 2.5 cm 以下とした。

電極を挿入するカテーテルはテフロン製で、開口型と盲管型を用い、カテーテルが組織を貫通し

て、先端が外部に出ているような刺入方法 (Fig. 1 参照) では開口型を、カテーテルの先端が組織内部に埋め込まれるような刺入法をとった場合は、感染予防のため盲管型を用いた (Fig. 2 参照)。なお、カテーテル刺入に際して、平行に刺入するためのテンプレート等は用いなかった。使用する電極の数が少なく、腫瘍内へのカテーテル刺入が容易である場合以外は、カテーテルは全治療期間を

Fig. 1 Eight antenna electrodes and two thermometers, one in the center and one in the peripheral area are implanted transversely in the metastatic axillar tumor with open end catheters. (case 5)

Fig. 2 Six antenna electrodes and one thermometer are implanted vertically in the metastatic supraclavicular tumor with closed end catheters. (case 7)

通じて留置した。留置したカテーテルを固定するために試作したゴム製のキャップを利用した。

刺入したカテーテルの間隔および配列、腫瘍との位置関係の照合には、単純 X 線写真および CT スキャンを用いて評価した。

加温回数は 1 回～6 回とばらつきはあるが、加

温頻度は週 1 回とした。7 例中 3 例は、放射線治療は併用せず、単独で行なった。これはすでに十分量以上の照射がなされていた為である。

Table 2 に加温方法および回数、照射との併用に関し、まとめた。

Table 2 Summary of tumor size and treatment technique.

case	tumor size(cm)	No.catheters	Length(cm)	No.heating	Radiation(Gy)
1	6 x 5 x 4	8	40	7	-
2	4 x 4 x 3	6	20	2	50
3	2 x 2 x 2	4	20	2	-
4	8 x 7 x 4	8	60	1	-
5	4 x 4 x 3	8	20	5	50
6	3 x 2 x 2	6	20	4	40
7	5 x 4 x 3	8	60	6	40

Fig. 3a, 3b AP and lateral views of implanted catheters. It is noticed that eight catheters are placed in parallel.

結 果

①電極間隔, 配置等

カテーテル刺入後, 単純 X 線写真または, CT スキャンによって, カテーテル間隔, および配

列, 腫瘍との位置関係の評価を行なったところ, 大むね, カテーテルは一定の間隔 (1 cm~1.5 cm) で平行に刺入されており, 腫瘍との位置関係もほぼ妥当といえた. (Fig. 3 a,b および Fig. 4 参照)

Fig. 4 CT scan shows geometrical relationship between the clavicular tumor and four implanted catheters. (case 7)

Fig. 5 Time versus temperature curve of central and peripheral points in the tumor. Temperature inhomogeneity is noticed.

なお、電極間隔の評価には単純 X 線写真とくにシミュレータが、腫瘍と電極の位置関係の検討には、CT スキャンが特に有用であった。

②加温状況

加温状況は、電極数に比べ、腫瘍径が大きすぎる症例 1, 4 以外では、加温中の患者の訴えはほとんどなく、Fig. 5 に示す通り、一定した加温が可能であった。腫瘍中心部に比べ辺縁での温度が低くなっているが、これは、最外側のカテーテルが、腫瘍の辺縁部に刺入されており、隣接する正常組織内に刺入されていない為で、今後、手技の向上と共に克服しようとする。

Fig. 6 は症例 6 において、加温中に、表面温度をサーモグラフィーで測温したものである。

③一次効果

治療の一次効果は Table 3 に示す通り、極めて良好であった。PR を示した症例 1, 4 はいずれも、腫瘍径が大きいのに対して、電極の本数が少なく、明らかに腫瘍全体が加温されているとは言えない例であり、現在の手技のレベルでは、加温の対応とはいえなかったのではないかと反省している。

症例 2, 6 では、2 つの皮下腫瘍のうち、一方にのみ、組織内加温を放射線に併用しており、治療終了後、併用した部位のみが CR を示し、放射線単独の部位が PR を示したことから、併用の意義をみとめた。

症例 3 では、径 2 cm の小さな腫瘍とはいえ、2 回の組織内加温のみで CR が得られた点は、注目に値する。

症例 4 は、放射線抵抗性の spindle cell sarcoma であるが、治療終了後、生検を行なった結

Table 3 Summary of initial treatment effect.

case	initial Tx effect
1	PR
2	CR
3	CR
4	PR
5	CR
6	CR
7	CR

Fig. 6 Thermography during the treatment in case 6.

果,腫瘍は necrosis に陥り,viable な細胞をみとめなかった^{11,12)}.

また,原発部位および腫瘍の組織型は Table 1 に示したとおり外岐にわたるが,一次効果において明らかに,相違がみとめられるという印象は得ていない.

④副作用

カテーテル刺入に伴う問題は,軽微な出血のみであった.

外部加温でしばしば経験する加温中の疼痛は全

くみられず,局所の熱傷や皮下硬結も皆無であった.

カテーテルは7例中5例で,全治療期間にわたって留置したが,これに伴う感染等の障害はみとめられず,軽度の疼痛が時として感じられるにすぎなかった.カテーテルを留置した5例はすべて治療完遂まで留置可能であった.またカテーテル除去後も,創部に何らの障害をみとめなかった¹³⁾.

(Fig.7 参照)

Fig. 7 Complete tumor regression with excellent skin condition after thermoradiotherapy.

考 察

前述のとおり,治療の一次効果は7例中,5例においてCR,2例においてPRが得られ,極めて良好であった.とくに,腫瘍径に対して必要な電極本数が刺入し得た例(以下 curative に刺入し得た例と呼ぶ)では全例でCRが得られている.本稿の対象はすべて,表在性腫瘍であり,従来のRF波外部加温においても十分な治療成績が得られているが,これまでの経験から,これまでの外部加温による成績を凌がし得るのではないかと期待している¹⁴⁾. (症例が少なく,今後,例数

を重ねて,明らかにしていきたい)

7例中,放射線照射を併用していない3例は,いずれも過去に加温部位に相当量の放射線照射を受けているものであり,やむをえず組織内加温単独で加療した.3例中,curative な電極刺入が行なえたもの1例はCRを得,行なえなかった2例でもPRを得た.再発腫瘍がすでに相当量の照射を受けており,これ以上の照射が不可能な症例で,極めて姑息的に,温熱療法単独による加療を行うことは,従来のRF波外部加温でも,しばしば経験したが,PR以上の効果をあげた例は,ほと

んどみられず、本法では照射後の再発腫瘍に対する治療法として有用と考えられる。これは、外部加温では、広範囲が加温され、皮下脂肪層など、腫瘍部以外の過熱が起こり、全身状態の悪いことが多い再発例では、十分な加温が行い得ないのに対し、組織内加温では、患者に苦痛を与えることなく、十分な加温が可能であることによると思われる。

外部加温においても指摘されたとおり、腫瘍の組織型による、一次効果の明らかな相違はみとめなかった。

当科では RF 波外部加温では、放射線照射併用例、単独治療例を問わず、基本的に週 2 回加温を原則としているが、組織内加温は週 1 回で行なった。理論的裏付けがあるわけではないが、カテーテルを留置せず、毎回刺入する場合、かなりの時間と労力が必要であり、患者の苦痛も伴うこと、週 2 回では、組織の壊死が著しく、週 1 回でも十分な腫瘍の退縮がみとめられたことに基づく。しかし、最適な加温頻度の決定は、今後の研究を待たねばならない。

カテーテルの留置は、毎回のカテーテル刺入に伴う患者の苦痛の軽減及び刺入に必要な労力と時間の節約上、有用であった。また、カテーテルの留置によって毎回の加温が同様に施行し得る点でも効果的と考えられた。

留置は 5 例で行なったが、留置中、留置後とも、大きな副作用はなく、2 例はカテーテルを留置したまま外来にて治療し得た。

組織内加温温熱療法を施行する上で、最も留意すべきことは、電極の配置および間隔である。前回の報告で、得られた結論によると、腫瘍の最短径が 2.5 cm 以下であれば、長径が大きくとも、プラス、マイナス極を各々、平面状に配列して、腫瘍をはさむ形で加温しうる。今回の 7 例のうち、症例 3 では、4 本の電極を正形状に配置する方法をとったが、他の例ではこの方法によった。最短径が 4 cm を越える症例 1 及び 4 では明らかに腫瘍全体を加温することは不可能であった。症例 6 は最短径が 2 cm で問題はないが、症例

2, 5, 7 では最短径が 3 cm で、前述の最短形 2.5 cm 以下という条件は満たさないが、いずれの場合も腫瘍の縮小は著しく、CR を得ており、臨床的には十分な加温ができたと思われる。従って、臨床上、2 平面間に腫瘍をはさむ方法で加温し得るぎりぎりの条件は腫瘍の最短径が 3 cm 以下であることと結論づけられる。ただし、Fig. 4 に示すとおり、最短径が 3 cm となると、腫瘍の周辺部は十分に加温されていない可能性が高い。

これ以上の大きさの腫瘍を加温するためには、何らかの新しい電極配置法を確立しなければならない。前報で述べたように、電極を交互に円状に配置する方法など、現在ファントムを用いて実験中である。

今後は表在性のやや大きな腫瘍に関しても適応を拡大していくとともに、最終的な目的である深部腫瘍の組織内加温をめざし、外科系各科と適応につき協議していく^{9,15)}。

また、留置したカテーテルを用いた組織内照射との併用も重要なテーマと考えている^{9,14,16,17)}。

文 献

- 1) 高橋正治, 平岡真寛, 徐志堅, 百々義広, 小野公二, 西台武弘, 阿部光幸: 放射線と RF 誘電加温併用療法の臨床的研究. 日本癌治療学会誌, 第 19 巻, 第 9 号: 2103-2112, 1984.
- 2) 平岡真寛, 徐志堅, 芥田敬三, 高橋正治, 阿部光幸: 深部加温における RF 誘電加温の有効性について. Proc. of the 1st Annual Meeting of the Japanese Society of Hyperthermic Oncology, 1984.
- 3) 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 加温療法臨床経験. 日本癌治療学会誌, 第 20 巻, 第 9 号: 2033-2040, 1985.
- 4) 松田忠義, 畠山真行, 伊藤真一: RF 加温と放射線の併用療法の臨床評価. 日本癌治療学会誌, 19 巻, 8 号: 2009, 1984.

- 5) 松田忠義, 杉山彰, 中田吉則: 放射線療法に RF 温熱療法を併用する臨床的意義. 日本癌治療学会誌, 第 19 巻, 第 4 号: 889-890, 1984.
- 6) 秋根康之, 渡井真一, 梶浦雄一, 築山巖, 柄川 順: 寒天及び犬を用いた組織内加温実験. 日本医学放射線学会誌 595-598, 1986.
- 7) 芥田敬三, 平岡真寛, 徐 志堅, 野原弘基, 西村恭昌, 永田 靖, 高橋正治, 阿部光幸: 腹部臓器癌に対する RF 組織内加温の基礎的研究. Proc. of the 3rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hyperthermic Oncology, 1986.
- 8) Granoff NR, Strohbehn JW, Wong TZ, Tremblay BS: Investigation of a slotted coaxial antenna for use in hyperthermia treatment of cancer. IEEE Trans Biomed Eng: 66-69, 1985.
- 9) Wu A, Watson ML, Sternick ES: Performance characteristics of a helical microwave interstitial antenna for local hyperthermia. Am Assoc Phys Med 14: 235-237, 1987.
- 10) 青柳 裕, 原田尚彦: MICROWAVE による組織内加温の基礎的研究および臨床応用への考察. 日本医学放射線学会誌 48: 735-748, 1988.
- 11) 徐 志堅, 平岡真寛, 芥田敬三, 西村恭昌, 高橋正治, 阿部光幸, 西田寿男: 加温併用放射線治療の臨床症例における腫瘍の病理組織学的変化について, Proc. of the 2nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hyperthermic Oncology, 1985.
- 12) 菊地 泰, 柿本伸一, 藍沢茂雄, 他: 癌温熱療法後の悪性腫瘍の病理学的検討. 第 45 回日本癌学会抄録, 1986.
- 13) Emami B, Perez CA, Leybovich L, et al: Interstitial thermoradiotherapy in treatment of malignant tumors. Int J Hyperthermia 3: 107-118, 1987.
- 14) DAMIA E, HAIB C, CLARKE D: Combined interstitial hyperthermia and brachytherapy: Institute Gustave Roussy technique and preliminary results. Int J Radio Oncology Biol Phys, 10: 307-312, 1984.
- 15) Coughlin CT, Wong TZ, Strohbehn JW, et al: Intraoperative interstitial microwave-induced hyperthermia and brachytherapy. Int J Radio Oncology Biol Phys 11: 1673-1678, 1985.
- 16) Douple EB, Stroubehn JW, Coughlin CT: Interstitial microwave-induced hyperthermia in combination with brachytherapy. Int Radio Oncology Biol Phys 7: 1295-1296, 1981.
- 17) Ben-Hur E, Elkind MM, Bronk BV: Thermally enhanced radioresponse of cultured chinese hamster cells: Inhibition of repair of sublethal damage and enhancement of lethal damage. Radia Res 58: 38-51, 1974.