原 著

マイクロ波同軸スロットアプリケータを用いた 組織内加温に関する前臨床的検討

増永慎一郎* 平岡 真寛** 李 宇萍**
西村 恭昌** 光森 通英** 小石 元紹**
岡嶋 馨** 永田 靖** 阿部 光幸**
伊藤 公一*** 古屋 克巳*** 葛西 晴雄***
寺川 隆成**** 近藤正博****

*京都大学原子炉実験所附属原子炉医療基礎研究施設

**京都大学医学部放射線医学教室

***千葉大学工学部電気電子工学科

****株式会社トキメック新規事業推進室

Preclinical Studies on Interstitial Hyperthermia Using Microwave Coaxial Ring-slot Applicator

Shin-ichiro Masunaga*, Masahiro Hiraoka**, Yu Ping Li**,
Yasumasa Nishimura** Michihide Mitsumori**, Mototsugu Koishi**,
Kaoru Okajima**, Yasushi Nagata**, Mitsuyuki Abe**,
Kouichi Ito***, Katsumi Furuya****, Haruo Kasai****,
Takashige Terakawa**** and Masahiro Kondo****

*Radiation Oncology Research Laboratory, Research Reactor Institute, Kyoto University,
Noda, Kumatori-cho, Sennan-gun, Osaka 590-04.

**Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-01.

***Department of Electrical and Electronics Engineering, Chiba University, Chiba 260.

****New Business Development Group, Tokimec Inc., Tokyo 144.

Summary :

We have developed a microwave coaxial ring-slot applicator for interstitial hyperthermia and have tested it on muscle-equivalent agar phantoms. Based on these results, the clinical use of this applicator was evaluated in animal experiments and in combination with operation of a clinically used microwave hyperthermia system.

(1993年3月29日受付 1993年5月10日採用)

The applicator delivers 400-430 MHz microwaves produced by a signal generator (Type 8656A Hewlett Packard Co.) and a power amplifier (RF Power Labs Inc.), and is made of a 0.86 mm coaxial semirigid cable. Several ring slots, which radiate microwave power into the surrounding tissue, are placed at equidistant intervals along this semirigid cable on the outer conductors, and the tip of the coaxial cable is short-circuited to expand the terminal heating region. This antenna can be inserted into a 21 G plastic catheter and the specific absorption rate (SAR) distribution along it can be changed by adjusting the parameters of the slots. The applicator inside a catheter was inserted into normal rabbit muscles and into VX-2 tumors implanted in the thighs of rabbits. Temperature distributions were measured by fluoroptic thermometers (Luxtron model 3000) or thermocouples. The locations of the antennas and thermal probes were identified by CT scanning after heating, and the thermal distribution was obtained by a combination of computer simulation and the raw thermometry data.

When a single antenna (6 cm active length) was inserted into the muscle and supplied with a power of 20 watts for 6 minutes, it heated the tissue in a radius of 13 mm along the applicator to $>42^{\circ}\text{C}$. Two antennas (4 cm active length) were inserted 2 cm apart into a 5.5x 4x 3 cm tumor, and four were inserted into a 7x 6x 2cm tumor at 0.5-cm intervals. Almost all regions of each tumor were heated to $>41^{\circ}\text{C}$. Histological examination of the tumors 3 days after heating showed necrosis, nuclear pyknosis and endothelial destruction with hemorrhage in the areas heated to $>43^{\circ}\text{C}$ on the computerized temperature simulation made using thermometry data. Moreover, 5 applicators (4cm active length, 4 on the corners of a square with 4 cm sides and 1 at the center) were horizontally inserted into a tumor with a diameter of 5 cm, and operated at a power of 60 watts for 5 minutes, followed by 55 watts for 5 minutes and 50 watts for 8 minutes. Almost all parts of the tumor were heated to $>41^{\circ}\text{C}$. Finally, 4 applicators (4cm active length) were longitudinally inserted into a tumor with a diameter of 8 cm at 3-cm intervals, and supplied with a power of 30 watts for 8 minutes and then 20 watts for 2 minutes. Almost all parts of the tumor were heated to $>43^{\circ}\text{C}$.

These animal experiments demonstrated several advantages of this newly-developed microwave applicator, including a relatively large heating area when multiple applicators were used, relatively uniform heating along the applicator, and the small diameter of the applicator. Moreover, this applicator could operate using microwaves generated by a 430 MHz microwave hyperthermia system with an electric field converging (lens) applicator, which is already clinically used for heating localized subsurface tumors in some institutions.

The feasibility of this applicator for clinical use appears worth investigating further. It seems possible that interstitial hyperthermia using the ring-slot array applicator may eventually be performed in combination with intraoperative radiotherapy by implanting angiocatheters into tumors at operation, or else it could be applied after an angiocatheter was inserted under CT guidance.

Key words:

組織内マイクロ波加温 Interstitial microwave hyperthermia
同軸スロットアンテナ Coaxial-slot antenna
VX-2 腫瘍 VX-2 tumor

は じ め に

従来、深部腫瘍に対しては、RF 誘電加温などの非侵襲的温熱治療が数多く試みられてきた。その結果、腫瘍内温度分布の測定より血流の比較的少ない大きい腫瘍に対する有効性が示されている¹⁾。また、表在性腫瘍に対する温熱治療の場合と同様、有効加温治療回数と腫瘍の一次効果とが密度に関連した^{2,3)}。しかし複雑な形状の比較的大きな深在性腫瘍を有効治療温度以上にほぼ一様に加温し、さらに各温熱治療において確実に以前の有効加温治療を再現する可能性は、浅在性腫瘍に比べて低く、小さな比較的血流の多い腫瘍への適用が困難という問題点が明らかにされている⁴⁾。

一方、深部加温法の一つとして組織内加温法がこれまで施行されてきたが、これには、1) Radiofrequency technique (Resistive local current field technique, Capacitive radiofrequency technique) 2) Microwave technique 3) Hot source technique (Inductive ferromagnetic seed technique, Conductive hot water perfusion technique, Conductive laser technique) 4) Ultrasound technique があり、これらのうちマイクロ波アンテナによる組織内加温⁵⁾の利点としては、1) 選択的に深部の限局した部位に加温域を得られること、2) アプリケータを挿入するために留意されたカテーテルを利用することによって、組織内照射を併用することができること、が挙げられている。マイクロ波組織内加温用アプリケータは欧米で良く研究されているが、従来、1) 径が太い、2) 加温域が不均一、という問題点があった⁶⁾。千葉大、伊藤らの開発した同軸スロットアンテナを用いたマイクロ波侵襲型アプリケータは、これらの問題点を解決した

アプリケータである。寒天ファントムを用いた本アプリケータの加温特性については、1992年6月の本論文誌に掲載されているので^{7,8)}、今回、臨床応用への前段階として、ウサギの大腿筋肉と同部に成長した VX-2 腫瘍内での本アプリケータの加温特性を中心に報告し、加えて臨床で実用化している 430MHz マイクロ波加温装置に本アプリケータを結合させ深部加温が可能か否かについても検討したので報告する。

材 料 ・ 方 法

臨床応用を考慮した場合、温熱治療用侵襲型アプリケータとしては、直径1mm以下と言われている⁹⁾。今回、我々が使用したのは、テフロン系カテーテルで覆われた直径0.86mmと細いアプリケータである。このアプリケータは、セミリジッド・ケーブルの外導体に、その回りを一周したリング状放射スロットを配列した形状を持っており、アンテナを 21G のカテーテル内に挿入して使用する。さらに、スロットのパラメータ、給電するマイクロ波の位相を調整することにより、アンテナに沿うエネルギー分布 (SAR (Specific absorption rate) 分布) の制御が可能である⁹⁾ (Fig. 1)。シグナルジェネレータ (Type 8656A Hewlett Packard Co.)、パワーアンプ (RF Power Labs Inc.) にて得られる 400-430MHz のマイクロ波を用いた。

筋肉とほぼ等価な電気的特性を有する0.4% NaCl 水溶液寒天ファントムにて予め、基本的な加温特性が調べられた^{7,8)}。その結果、1) アプリケータは直径0.86mmと十分に細く、実用的である。2) 先端を短絡させる事によって、アプリケータの先端を越えた加温域が得られる。3) 数本のアンテナ素子を2-3cm間隔で平行に配列させたア

Fig. 1 Configuration of the coaxial-ring slot antenna.

レーアプリケータを使用する事によって、比較的均一で広範囲の高温加温域を実現できる。以上の事柄が明らかになった。

次に、生体内加温実験として1) このアプリケータ1本を、予め家兎の大腿筋肉内に刺入されたアンギオカテーテル内に挿入し、加温実験を行う、2) アプリケータ2本を、予め家兎の大腿筋肉内に移植し成長させた VX-2 腫瘍内へ、長軸方向に平行に50mm刺入された2本のアンギオカテーテル内に挿入し、加温実験を行う、3) アプリケータ4本を同様に腫瘍の長軸方向に平行に80mm刺入し、加温実験を行う、4) アプリケータ

5本を腫瘍の長軸方向に垂直に50mm刺入し加温実験を行う、が施行された。さらに、5) 腫瘍の長軸方向に平行に80mm刺入された4本のアプリケータによる加温実験時の温度分布が腫瘍の長軸方向及び長軸方向に垂直な方向に刺入された温度計によって測定された。

その後、臨床で実用されている 430MHz マイクロ波加温装置 (HTS-100, 株式会社トキメック) との整合性を検討するために、6) このアプリケータを 430MHz マイクロ波加温装置の本体に結合させ、アンテナ部の長さが4cmのアンテナ4本と温度センサー3本をウサギの大腿部に長軸に平行に刺入し、最高温度を45℃に設定して、約45分間の加温実験を行った。7) 次に、実際の臨床での使用を考慮し、アンテナのマッチングを改善させるために新たに製作された分配器を介するダミーロードを併用し、マイクロ波加温装置に接続されたアンテナ部の長さが6cmの6本のアンテナを、寒天ファントムに3cm間隔で平行に13cm刺入し、それらの中心に平行に多点測定点 (先端より8mm間隔5点) を有する熱電対温度計を1本刺入後、マイクロ波加温装置に装備された温度制御システムを稼働させて加温特性が測定された。

温度測定は、同部に挿入されたアンギオカテーテルに挿入された蛍光式ファイバ温度計 (Luxtron Model 3000) または熱電対温度計 (米国センサーテック社製銅コンスタンタン熱電対温度計) を介して施行された。加温後、アンテナ、温度計、腫瘍、筋肉の位置をX線 CT にて同定し、測温データを用いたコンピュータマッピングによって生体内温度分布を表示した。

結

果

1) ウサギの左大腿筋肉内にアプリケータ (アンテナ部の長さは6cm) を1本刺入し、温度計を3本使用し、20W×6min. の加温実験結果を Fig. 2 に示す。アンテナ部分より半径13mmまでの比較的広い領域において42℃以上の良好な温度分布を得

Fig. 2 Temperature distribution in normal rabbit thigh muscle heated with one antenna.

ることが出来た (アンテナ部分より半径7mmまでは温度分布が計算されない)。しかし、表面付近に Hot spot が出来ているのが問題となった。

2) 5.5cm×4cm×3cm大の VX-2 腫瘍が移植されたウサギの右大腿筋肉内に2本のアプリケータ (アンテナ部の長さは4cm) を長軸方向に平行に2cm間隔で、共に50mm刺入し、表面付近の hot spot の回避のために冷風を腫瘍の表面に吹きかけ、温度計を3本使用し20W×6min. の加温実験を施行した。腫瘍内のほぼすべてにわたり41℃以上の比較的良好な温度分布が得られた (Fig. 3)。

3) 7cm×6cm×2cm大の VX-2 腫瘍が移植されたウサギの右大腿筋肉内に4本のアプリケータ (アンテナ部の長さは4cm) を共に80mm長軸方向に平行に0.5cm間隔で刺入し、平行に刺入された温度計を4本使用し、20W×9min.+10W×11min.+15W×19min. の加温実験を施行した。腫瘍内

Fig. 3 Temperature distribution in the tumor heated with two antennas.

Fig. 4 Temperature distribution in the tumor heated with four antennas.

のほぼすべてにわたり43℃以上の良好な温度分布が得られた (Fig. 4)。さらに、43℃以上に加温さ

Fig. 5 Pathohistological examination of the tumor three days after heating showed necrosis, nuclear pyknosis and endothelial destruction with hemorrhage in the areas heated to $\geq 43^{\circ}\text{C}$.

Fig. 6 Temperature distribution in the tumor heated with five antennas inserted vertically.

れた腫瘍部分の加温後3日目での組織学的変化によると、腫瘍細胞の壊死、細胞核濃縮、及び血管内皮細胞の破壊とこれによる出血が認められ、温熱による病理組織学的変化は十分に生じていると思われた (Fig. 5).

4) 直径5 cm大の VX-2 腫瘍が移植されたウサギの左大腿筋肉内に5本のアプリータ (アンテナ部の長さは4 cm) を共に50mm腫瘍の長軸方向に

対して垂直に、一辺4 cmの正方形の各頂点と中心に刺入し、アプリータに平行に刺入された温度計を5本使用し 60W×5min.+55W×5min.+50W×8min. の加温実験を施行した. 腫瘍内のほぼすべてにわたり41℃以上の比較的良好な温度分布が得られた (Fig. 6).

5) 直径8 cm大の VX-2 腫瘍が移植されたウサギの左大腿筋肉内に、腫瘍の長軸方向に平行に4

本のアプリケータ (アンテナ部の長さは4 cm) を一辺3 cmの正方形の各頂点に共に80mm刺入し、腫瘍の長軸方向に平行に5本の温度計を、腫瘍の長軸方向に垂直に2本の温度計を刺入し 30W×

8min.+20W×2min. の加温実験を施行した。腫瘍内のほぼすべてにわたり43℃以上の良好な温度分布が得られた (Fig. 7).

6) マイクロ波組織内アンテナの臨床応用のため

Fig. 7 Temperature distribution in the tumor heated with four antennas inserted longitudinally. Left; Thermal profile in the longitudinal plane. Right; Thermal profile in the vertical plane.

Fig. 8 Left; The layout of antennas in the rabbit experiment using HTS-100. Right; Temperature distribution in the tumor heated with four antennas operated by HTS-100.

の前臨床的な実験として、本アンテナを HTS-100 の本体と接続させ、その稼働の可否を検討した。2.5cm×2.5cm×5 cm 大の VX-2 腫瘍が移植されたウサギの左大腿筋肉内に、腫瘍の長軸方向に平行に4本のアプリケータ（アンテナ部の長さは4 cm）と温度センサー3本を刺入し、最高温度を45℃に設定して、約45分間の加温実験を行った。Fig. 8 に示すように、体表付近を除き43℃以上に加温する事ができた。

7) HTS-100 において本来用いているレンズ型外部加温用アプリケータに比べて、この組織内アンテナではマッチングが少し不良であったが、新たに製作された分配器を介するダミーロードを用いてアンテナのマッチングを改善させ、アンテナ部の長さが6 cmの6本のアプリケータを寒天ファントムに3 cm間隔で平行に13cm刺入し加温実験を行った。加温特性は、6本のアンテナの中心にアンテナに平行に刺入された1本の多点測定点を有する熱電対温度計を用いて、HTS-100 に装備されている温度制御システムを稼働させて測定された。200W×6min. で各温度測定点共に約10℃の

温度上昇が得られ、アレーアプリケータとして用いる事によって、ほぼ均一な加温域が得られた (Fig. 9)。

考

察

非侵襲的外部加温法による温熱治療は、治療されるべき腫瘍が表在性で比較的小さな場合を除いて、現在もなお十分であるとはいいがたく、RF波、マイクロ波や超音波を用いる現行の外部加温装置は、治療部位を適切にかつ比較的再現性を持って加温する事が、かなり困難である¹⁰⁾。他方、組織内照射法はこれまで放射線治療医によって、多年に渡って比較的安全に施行されてきた。温熱処理は、放射線照射との併用で殺細胞効果が相乗的に強められる事が明らかになって以来、従来の組織内照射法に組織内加温を併用する事も施行されつつある。外部加温法と比較した組織内加温法の利点は以下の様にまとめられる^{6,11)}。a) 加温領域内での温度分布が良好である。b) 侵襲的であるが、広範囲に渡る、信頼性の高い、三次元的な温度測定データが得られる。c) フィードバッ

Fig. 9 Temperature profiles during the phantom experiment using six antennas operated by HTS-100 via dummy-loads.

ク制御機構によって良く制御された温熱治療が可能となる。d) 治療部位への適切な組織内加温装置の配置とフィードバック制御機構によって、正常組織、特に治療部位の上を覆う皮膚の過熱を避ける事が出来る。

代表的な組織内加温法の一つであるマイクロ波組織内加温法に関しては欧米で良く研究されてきたが、従来、1) 径が太い、2) 加温域が不均一、3) 加温域が刺入の深さに依存するという問題点があった。千葉大、伊藤らの開発した同軸スロットアンテナを用いたマイクロ波侵襲型アプリケーションは、寒天ファントムを使った実験結果によると^{7,8)}、これらの問題点を解決したアプリケーションである。すなわち、1) このアプリケーションは直径0.86mmと十分に細く、実用的である、2) 先端を短絡させる事によって、アプリケーションの先端を越えた加温域を得る事が可能であり、アンテナ全長に渡り、ほぼ均一な高温域が得られる、3) アレーアプリケーションを構成する事によって、少ない本数で比較的均一で広範囲の加温域を実現できる、4) さらに open sleeve をアプリケーションに装着する事によって、刺入の深さに依存しない加温域を得る事もある程度可能である¹²⁾、という従来のアンテナにはない優れた特性を持っている。

今回我々は、臨床応用への前段階として、ウサギの大腿筋肉と同部に成長した VX-2 腫瘍内での本アプリケーションの加温特性を検討し、さらに現在臨床的に実用されているマイクロ波加温装置との整合性をも検討した結果、径の細いこのマイクロ波アンテナを数本アレーアプリケーションを構成させて用いる事により、血流のある生体内の腫瘍部においても数十ワットの小出力でアンテナ全長に渡りほぼ均一な高温の加温域が得られ、比較的広い範囲の様な有効加温領域を得る事が出来た。さらに有効加温された腫瘍の病理組織学的変化でも広範な凝固壊死、出血と共に、腫瘍細胞、血管内皮細胞の著明な変性を認め、温熱治療による抗腫瘍効果が確認された。また既に臨床で実用され

ている 430MHz マイクロ波加温装置にこの組織内アンテナを結合させて試行した結果でも、分配器を介するダミーロードを用いる事によりマッチングが改善され、マイクロ波加温装置に予め装備されている熱電対温度計、温度制御システム及び温度解析ソフト等を順調に稼働させる事も可能であった。以上の如く、今回の検討によって、新しく開発されたこのアンテナを、現在臨床に用いられているマイクロ波加温装置に接続させて、ダミーロードを併用し、装置に備わっている测温機構、温度制御システム、温度解析ソフト等を稼働させ、臨床的に応用する準備が整ったものと考えられる。今後は、臨床応用の際に必要なこのアンテナの支持装置を併用し、1) 手術時にアンギオカテーテルを留置する事による膀胱等に対する術中照射との(同時)併用、2) CT ガイド下でのアンギオカテーテル刺入後の使用、3) 食道癌、子宮癌、頭頸部癌等に対する腔内照射用アプリケーション (tandem) 内配置による使用、等の臨床応用を試み、温度上昇の有無、副作用、臨床的効果について検討を進める予定である。

文 献

- 1) Hiraoka, M., Akuta, K., Nishimura, Y., et al.: Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. I. Studies on thermometry. *Cancer*, 60: 128-135, 1987.
- 2) Masunaga, S., Hiraoka, M., Takahashi, M., et al.: Clinical results of thermoradiotherapy for locally advanced and/or recurrent breast cancer-comparison of results with radiotherapy alone. *Int. J. Hyperthermia*, 6: 487-497, 1990.
- 3) Nishimura, Y., Hiraoka, M., Jo, S., Akuta, et al.: Radiofrequency (RF) capacitive hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of abdominal and pelvic deep-seated tumors. *Radiother. Oncol.*, 16: 139-149, 1989.
- 4) Valdagni, R.: International consensus meeting on hyperthermia: Final report. *Int. J. Hyperthermia*, 6: 837-877, 1990.
- 5) Christopher, T. C. and John, W.S.: Interstitial thermoradiotherapy. In *Hyperthermia*, edited by Steeves, R. A., W. B. Saunders Co., Philadelphia,

- USA, pp. 577-588, 1989.
- 6) Seegenschmiedt, M. H., Sauer, R., Brady, L. W., et al.: Techniques and clinical experience of interstitial thermoradiotherapy. In *Interventional Radiation Therapy*, edited by Sauer, R., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany, pp. 343-357, 1991.
 - 7) Terakawa, T., Furuya, K., Ito, K., et al.: Experiments on interstitial applicator made of thin coaxial cable for microwave hyperthermia. *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.*, 8: 107-114, 1992.
 - 8) 志村政留, 伊藤公一, 上野公志 ほか: 組織内加温用同軸スロットアンテナで構成した正六角形アレーアプリーケータの加温特性. *日本ハイパーサーミア誌*. 8: 115-125, 1992.
 - 9) Ito, K., Ueno, K., Hyodo, M., et al.: Interstitial applicator composed of coaxial ring slots for microwave hyperthermia. *IEEE MTT-S Int. Microwave Symp. Dig.*, New York, N. Y.: pp. 151-153, 1988.
 - 10) Luk, K. H.: Interstitial hyperthermia. In *Syllabus of Refresher Course*, Radiological Society of North America, pp. 2-17, 1986.
 - 11) Emami, B., Stauffer, P., Dewhurst, M. W., et al.: RTOG quality assurance guidance for interstitial hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 20: 1117-1124, 1991.
 - 12) Ito, K., Hyodo, M., Shimura, M., et al.: Thin applicator having ring slots for interstitial microwave hyperthermia. *IEEE Int. Symp. Dig. Antenna Propagation.*, Dallas, TX: pp. 1233-1236, 1990.