



Title	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
Author(s)	青柳, 裕; 原田, 尚彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(6), p. 735-748
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16150
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

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

東京慈恵会医科大学放射線医学教室（主任：望月 幸夫教授）

青 柳 裕

（株）東芝医用機器技術研究所

原 田 尚 彦

（昭和63年1月20日受付）

（昭和63年3月30日最終原稿受付）

Microwave Interstitial Hyperthermia —Fundamental Experiments for Clinical Applications—

Yutaka Aoyagi

Department of Radiology, Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. Sachio Mochizuki)

Naohiko Harada

Medical Engineering, Laboratory, Toshiba Corporation

Research Code No. : 600.5

Key Words : *Interstitial hyperthermia, Microwave, Multimodal cancer therapy*

The object of this paper is to determine practical antenna spacings and arrays for the clinical application of interstitial hyperthermia using 915 MHz microwaves.

We measured in 3 dimensions the rate of increase of the temperature and the steady state temperature in phantoms and dog thigh muscle with various antenna spacings in a 4-antenna square array. We also studied temperature distribution with 5 to 16 antennas to determine array patterns and the thermometry points as references.

The results showed that the optimum antenna spacing is 2 cm for clinical use. We decided to array antennas on the margin of tumor mass at 2 cm intervals and to arrange 1 or 3 additional antennas in the central portion of the heated volume where its diameter exceeds 3.5 cm.

On the basis of these fundamental results, we treated 5 patients by microwave interstitial hyperthermia. The heated volumes in all cases showed a temperature of over 42°C. Two of the 5 cases showed complete response in combination with low-dose irradiation.

We believe that microwave interstitial hyperthermia is one of the most useful hyperthermic methods, whereby it is possible to treat a tumor located at a relatively deep region at high temperature.

I. 緒 言

温熱療法は第5の癌治療法として、近年急速に普及しつつあるが、設定した領域を確実に目的の温度まで上昇でき、かつこれを正確に測温できる

方法や装置はまだ確立しておらず、現在さかんに研究されているところである。

組織内加温は侵襲的ではあるが、比較的深部の腫瘍を局所的に、かつ、確実に加温する方法とし

て期待される。その方法の1つである microwave による加温方法は、1977年に Blanco ら¹⁾および Mendecki ら²⁾が組織に刺入可能な microwave アンテナをそれぞれ別個に発表したことに始まり、 Mendecki ら²⁾はこの時すでに臨床経験例も発表している。その後、アンテナおよび加温システムの改良が続いており^{3)~10)}、臨床経験も多数報告されている^{11)~17)}。しかし、多本数のアンテナを配列した場合の温度分布に関しては specific absorption rate (SAR) および、血流量も考慮した理論的な温度分布や、平面的な温度分布をファントムを用いて実測した報告^{18)~23)}があるものの、臨床上実際的と思われるアンテナ刺入の間隔や配列については明確に示されていない。

我々の目的は設定した加温領域を確実に加温するための、アンテナ刺入の間隔や配列を決定し、臨床応用のための具体的な方法を検討することにある。初めに基礎実験として、筋肉ファントムと、犬筋組織を用いた加温実験を行った。ここではアンテナの種々の配列における温度上昇率および立体的温度分布を測定し、装置の出力との関係から、アンテナ刺入の至適間隔を決定し、さらにアンテナ16本までの至適な配列方法と測温すべき

部位について検討した。

次いで基礎実験の結論を確認するために最近経験した組織内加温の症例5例について、それぞれの設定された加温領域の経時的加温状況を検討した。最後に組織内加温の有用性についてもあわせて考察した。

II. 基礎実験

II-1. 対象および方法

筋肉ファムトーム（豚肉）および、犬の大脚部筋組織を加温した。前者は血流の少ない腫瘍モデル、後者は加温による温度上昇によく反応し血流が加温中に増加する組織モデルとした。

加温及び測温装置は、CLINI-THERM 社 Mark VII を使用した。本装置は、周波数915MHz 最大出力400W の microwave 発振器、GaAs 光ファイバー温度計および情報収集用パソコン＆コンピューターにより構成されている。

microwave 発振器からの出力は、microwave 分割器で4分割され、さらに穿刺モジュールで最大16分割まで分割され加温アンテナへ供給される。

加温アンテナの1本当りの最大出力は15Wで、同時に16本まで使用可能である。アンテナの直径

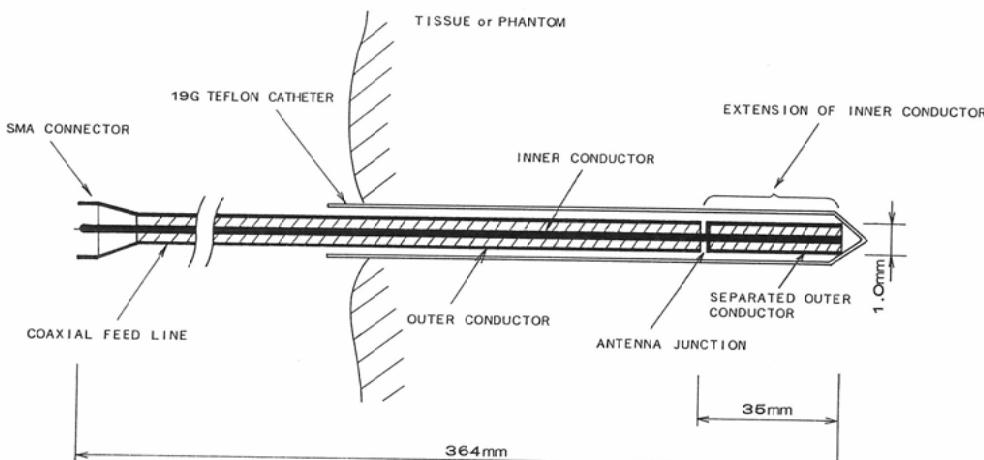


Fig. I-1 The interstitial antenna and catheter. The antenna is made from a braided 50-Ω coaxial feedline with an outer diameter of 1.0mm. At the junction, the inner conductor is soldered to the separate outer conductor as an extension section with a length of 35mm. Maximum input power is 15W for each antenna. The antenna is inserted into the Teflon catheter which insulates it from the tissue.

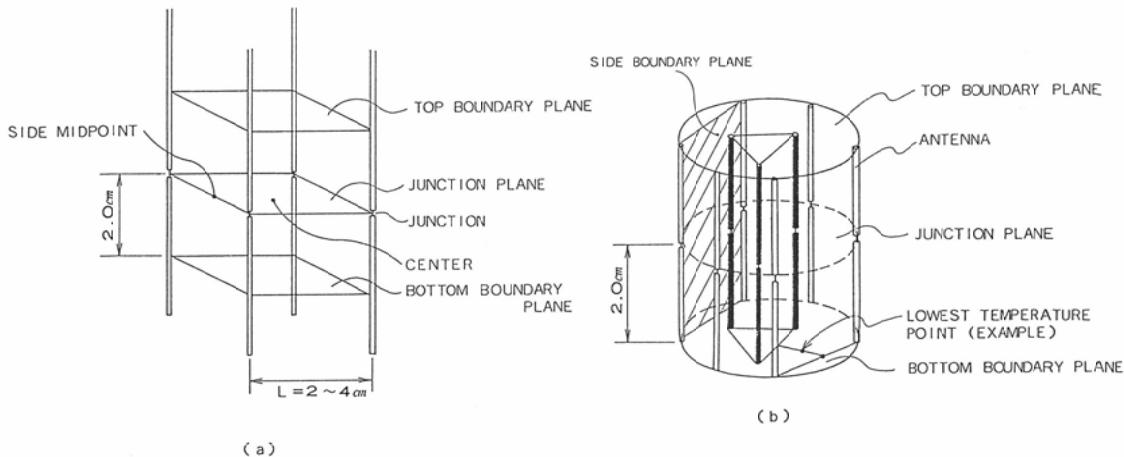


Fig. I-2 Antenna array and heated volume. We performed heating experiments with a predetermined volume of tissue to define the region to be heated. The heated volume is designated by several array boundaries, such as the top, bottom and side boundary planes. We defined the plane which includes each antenna junction as a junction plane. (a) 4-antenna square array. (b) 5~16 antenna round array with 3 added antennas within the heated volume.

は1.0mmで Junction より先端までの長さは3.5cmある (Fig. I-1).

温度計は先端に1つのセンサーのみを持つ1点温度計 ($0.6\text{mm}\phi$) と、先端より1cm間隔で4つのセンサーを持ち、同時に4点を測温できる4点温度計 ($1.1\text{mm}\phi$) を用いた。

穿刺針は先端盲端のテフロンカテーテルと金属の外套針よりなり、加温アンテナおよび4点温度計は内径19G、1点温度計には内径21Gのテフロンカテーテルを用いた。正確な配列を期してアクリル板に穴を開けた template を用いて穿刺針を刺入した。

加温しようとする範囲を明確に設定—加温領域—してから加温実験を行った。我々は、加温領域内の最も温度上昇率の小さい点を容易に決定できるように、種々のアンテナ配列における加温領域を単純な円柱形に設定した。その浅い方向の境界を浅部境界面、深い方向の境界を深部境界面とし、各アンテナの junction によりつくられる面を junction 面とした。横方向は辺縁のアンテナによりつくられる面を加温領域の境界とした (Fig. I-2)。

出力の調整は、すべて手動で行った。ファン

ムを用いた加温実験では、血流による冷却作用に備えて装置にとって余裕のある出力を用いた。通常は5W程度の出力で加温を開始し、それぞれの加温領域内で最も温度上昇率が小さい点が、室温よりも 6°C 上昇した時点での出力を下げ (1~2w程度) 領域内の温度を定常状態とした時の温度分布を測定した。

以下の3つの条件を満たした時に適切な加温であるとして実験を行った。

1. 加温領域の定常状態における最低温度は 42°C 以上である。

2. 加温領域の定常状態における最高温度は 50°C 以下である²⁴⁾²⁵⁾。ただし、アンテナに接する高温領域 (数mm以内) は考慮にいれない。

3. 加温開始から定常状態に至るまでの温度上昇時間は10~15分以内である。

II-2. 結果

1. 予備実験として6本のアンテナを2cm間隔で刺入し、各々のアンテナと温度上昇期の温度分布の相対的位置の関係を熱感応紙を用いて調べた。加温対象としてTX-150²⁶⁾を主成分としたファントームを用いた。横および深さ方向ともにアンテナに対してのひずみの少ない均等な温度分

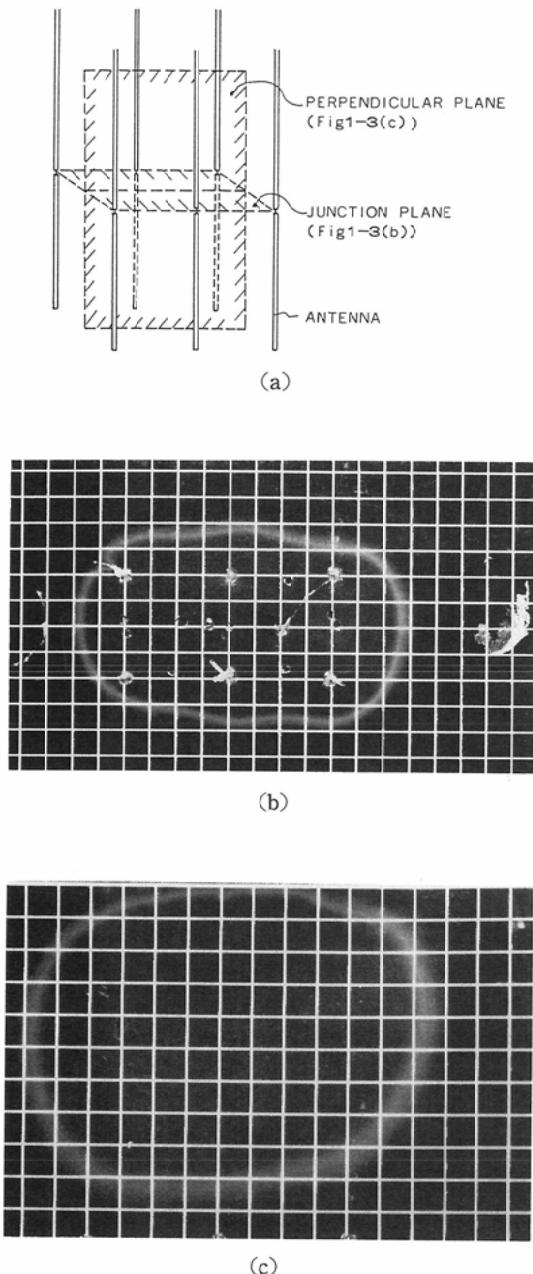


Fig. I-3 An experiment for the study of the geometrical relationship between antenna array and temperature distribution. The heated phantom was TX-150. Liquid paper changes its color at 40~42°C. Scale space is 5mm. A smooth and less distorted temperature distribution was obtained. (a) 6 antenna array. (b) Temperature distribution on cross-section at the junction plane. (c) Temperature distribution on a plane perpendicular to the antennas.

布を得た (Fig. I-3).

2. 筋肉ファントムに、4, 3 および 2cm 間隔で 4 本の加温アンテナを正方形に刺し入し、温度上昇期の経時的温度分布および定常状態における立体的温度分布を測定した (Fig. I-2a)。それぞれのアンテナ間隔における温度上昇率とそれに必要なアンテナ 1 本当りの出力から臨床上実際的であると思われる刺入間隔を求めた。

4cm 間隔で刺入した場合、アンテナ 1 本当り 15 W の出力で加温したにもかかわらず、4 本のアンテナの中心の温度上昇率は、junction 面でも 6 °C / 10 分と小さかった。

次いで、3cm および 2cm 間隔で刺入し、junction 面、junction 面より 2cm と 3cm 深い面での温度上昇率および定常状態での温度分布を測定した。各面における測温点は、4 本のアンテナの中心および隣接する 2 本のアンテナの中央とした。温度上昇期の出力はアンテナ 1 本当り 5W である (Fig. I-4, Table I-1)。

温度上昇期では、各面とも 4 本のアンテナの中心で最も小さい温度上昇率を示した。3cm 間隔の場合、4 本のアンテナの中心での温度上昇率は junction 面では 6 °C / 12.5 分であったが、junction 面より 2cm 深い面では 6 °C / 19 分を必要とした。2 cm 間隔の場合は、junction 面で 6 °C / 4 分、2cm

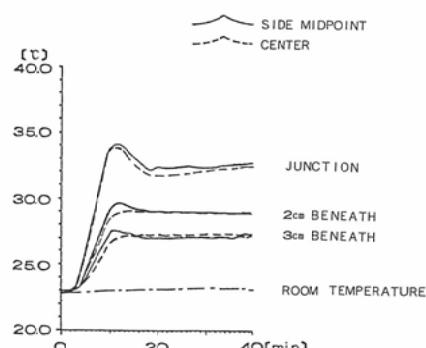


Fig. I-4 Temperatures of a 2cm square array produced through 5W per antenna. Temperatures at the center of the array (----) and at the side midpoint between two antennae (—) measured on the junction plane, on the plane 2cm beneath the junction plane, and on the plane 3cm beneath the junction plane.

Table I-1 Time to rise 6°C up higher than the initial temperature

Depth from the junction plane	3.0cm square array		2.0cm square array	
	Center	Side Midpoint	Center	Side Midpoint
0cm	12.5min	10.5min	4min	3min
2cm beneath	19.0min	15 min	7min	6min
3cm beneath	29 min	—	11min	11min

深い平で 6 °C / 7 分, 3cm 深い面では 6 °C / 11 分と良好な結果を得た。

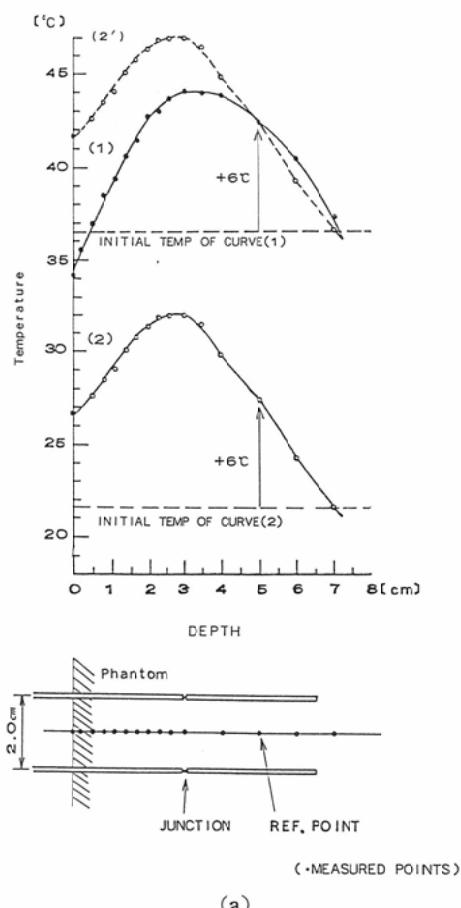
定常状態における 3cm 間隔刺入の場合の深部境界面での最低温度点は、その面を junction 面より 2cm 深い面と設定した時、隣接する 2 本のアンテナの中央であった。温度上昇率の最も小さい点である 4 本のアンテナの中央の経時的温度曲線は定常状態への移行期に前者の曲線と交差し、定常状態では、0.5°C 程度高い温度を示した。

2cm 間隔刺入の場合、junction 面より 2cm 深い面では、隣接する 2 本のアンテナの中央と 4 本のアンテナの中心はほぼ等しい温度を示したが、前者が 0.2°C 程度低い温度を示した。

3. ファントーム表面の空気による冷却の影響を調べるため、ファントーム全体を事前に 37°C まで上昇させておき、加温アンテナにてさらに 43°C まで加温した場合 (Fig. I-5a, 曲線 1) と、ファントームを室温から 6 °C 加温した場合 (Fig. I-5a, 曲線 2) の温度分布の違いを調べた。ファントームのアンテナ刺入面以外の外面は、周囲を発泡スチロールで包み、空気による冷却を防いだ。この加温方法として、結果 2 において良好な温度上昇率を示した 2cm 間隔、4 本の刺入を用いた。また、刺入の深さは junction 面がファントーム表面より 3cm の深さになるように刺入した。そして深部境界面を junction 面より 2cm 深い面に設定し、最低温度が加温前よりも 6 °C 高い定常状態での深さ方向の温度分布を測定した。

37°C のファントームを加温した場合は、室温のファントーム (21°C) を加温した場合に比べて空気による冷却の効果が大きいため、ファントーム表面では 7 °C 以上温度が低下し、冷却の効果は 3~4cm の深さにまで及んだ。

4. 血流および経時的血流の増加が加温に与える影響を調べるために、犬の大腿部筋組織に 4 本のアンテナを 2cm 間隔で刺入して加温実験を行った。温度上昇率は加温開始時より非常に小さく、30 分後には経時的血流の増加のため 15W の出力でも 6 °C / 30 分の温度上昇率となり、さらに加温が難しくなった。加温中の大腿動脈の圧迫とその解除により急峻な温度上昇および低下が示された



(a)

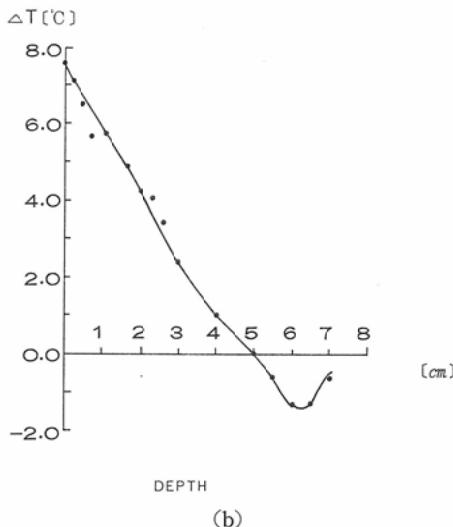
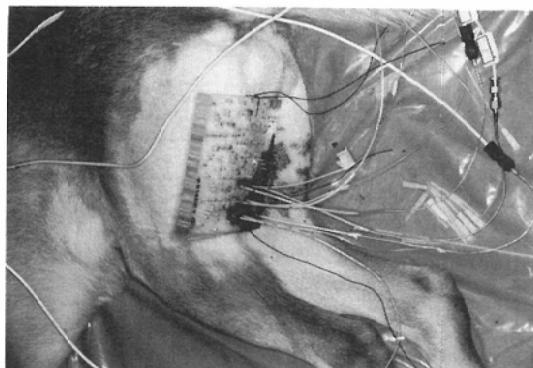


Fig. I-5 Experiments for evaluating the effect of surface cooling. We heated the phantom to maintain a temperature 6°C higher than the initial temperature at the midpoint between two antennas on the plane 2cm below the junction (REF. POINT). In Fig. I-5 (a), We obtained curve-(1) by heating the phantom from an initial temperature of 37°C and curve-(2) by heating from room temperature. We obtained curve-(2)' by adding 16°C to curve-(2) so that the temperature at the ref. point of curve-(2)' was equal to the temperature at the ref. point of curve-(1). Fig. I-5 (b) shows the cooling effect of air as a function of depth. ΔT [$^{\circ}\text{C}$] represents the subtracted value of curve-(2)' from curve-(1). The cooling effect of air extends to a 3~4cm depth.

(Fig. I-6).

5. 広範囲の領域を加温するために、さらに5~16本のアンテナの刺入配列を決める実験を行った。深部境界面を junction 面より2cm とし、加温領域の境界を囲むようにそれぞれの本数のアンテナを2cm 間隔で Fig. I-2b に示すように円柱形に刺入配列した。加温領域の直径が大きくなるにしたがい、1本または3本のアンテナを中心部に追加刺入した。5本以上のアンテナによる加温の配列は、可能な限り少ない本数で、辺縁のアンテナは5W 程度の出力で、かつ領域の最低温度点が短時間に 6°C 上昇するような配列を求めた (Table I-2)。



(a)

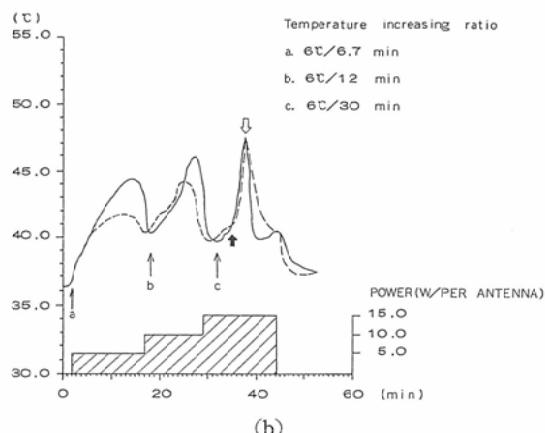


Fig. I-6 Heating of dog muscle tissue. Fig. I-6 (a) Heating experiment of dog thigh muscle. Fig. I-6 (b) Fall of temperature increase ratio due to the increasing blood flow, as a function of time. Temperatures produced by a 2cm square array at the center (—) and the side midpoint (···) on the junction plane. Much more power was required to raise the temperature, due to the increase of blood flow with time. A rapid temperature rise and fall were demonstrated when compressing the femoral artery (↑) and releasing the compression (↓).

III. 臨床例における加温状況の検討

III-1. 症例および方法

症例は昭和61年8月から現在までに microwaveによる組織内加温が施行された5例である (Table II-1)。3例は頭頸部の再発癌、1例は背筋、他の1例は腹壁の再発癌である。全例共、姑息的な治療として組織内加温が施行された。

Table I-2 Antenna array with 4~16 antennass.

Number of antennas			2) diameter of the heated volume (cm)	3) Time to rise 6°C up	4) Array example
1) side boundary	core	total			
4	0	4	2.0	7 min	
5	0	5	2.8	—	
6	0	6	3.5	10 min	
7	1	8	4.2	—	
8	1	9	4.8	—	
9	1	10	5.5	10 min	
10	3	13	6.2	—	
11	3	14	6.8	—	
12	3	15	7.5	10 min	
13	3	16	8.1	14 min	

- notes
 1) Antennas inserted on the side boundary plane at 2cm spacing.
 2) Diameter of an inscribed circle of a polygon formed by an antenna array.
 3) At the point which showed the lowest temperature increasing ratio on the bottom boundary plane.
 (output power is 6 w per each antenna on the side boundary plane.)
 4) * is the lowest temperature to be measured on the bottom boundary plane or top boundary plane.

Table II-1 5 cases treated with microwave interstitial hyperthermia.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
• Age and Sex	61Y, M	59Y, F	61Y, M	77Y, M	58Y, M
• Primary tumor	neck tumor	soft palate tumor	lung ca.	laryngeal ca.	rectal ca.
• Histology	malignant schwannoma.	SCC	SCC	SCC	adeno ca.
• Heated site	neck	neck node	dorsal muscle	neck	abdominal wall
• Hyperthermia	Interstitial ①50min ②55min ③50min over 43°C	Interstitial ①60min over 43°C	Interstitial ①50min ②20min ③30min over 43°C	External ①60min ②53min over 43°C	Interstitial ①43min over 42°C 16 antennas
	4 antennas		6 antennas	Interstitial ①75min over 45°C	
• Combined radiation therapy	(-)	37.5Gy/17fx 40 days	36Gy/12fx 33 days	41.4Gy/14fx 41 days	42.5Gy/18fx 35 days
• Results	no change	disappeared	slightly decreased in size	disappeared	slightly decreased in size
• Side effect	(-)	(-)	(-)	skin burn	pain in heating

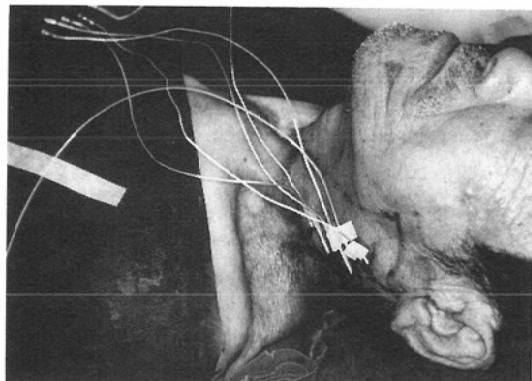
加温および測温装置は基礎実験と同様である。

穿刺針は、先端盲端のテフロン針と金属の内針よりなり、加温アンテナおよび4点温度計には19G、1点温度計には21Gの内径のものを用いた。

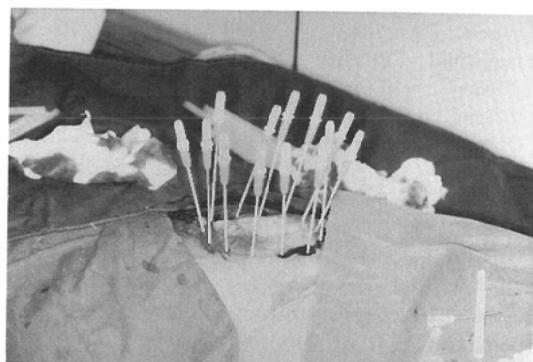
加温領域は基礎実験と同様に円柱形とした。基礎実験の結果より、junction面より上・下2cmの面を浅部および深部境界面とし、横方向はアンテナによりつくられる面を境界とした(Fig. I-2b)。

領域内の最低温度点を測温しながら出力を調整して加温した。初期の症例である症例1および2はそれぞれの面の最低点ではなく中央の測温のみである。

症例1～4は、体表と平行にアンテナを刺入し(Fig. II-1a)，症例5は体表と垂直に刺入した



(a)



(b)

Fig. II-1.(a) Case 4. 5antennas inserted transversely into a recurrent neck tumor. (b) Case 5. 16 antennas inserted vertically into a recurrent tumor within the abdominal wall.

(Fig. II-1b)。体表と平行に刺入した場合は、患部の厚みの関係から円柱を横につぶしたような加温領域になっている。

症例1～4では穿刺部位を正常皮膚が覆っており、これを保護するために、皮膚表面に置かれた温度センサーが40°C以下になるように皮膚表面を冷却した。その際、市販のドライヤーによる空冷で容易に安定した表面の冷却を得られた。

III-2. 結果

合計9回の組織内加温において、各回とも設定した加温領域をアンテナ1本当り約5Wの出力で確実に42°C以上に加温できた(Table II-1)。

症例4で加温開始後15分頃より、4点温度計先端から2番目の温度センサーが著明な温度の低下を示し始めた。この上下1cmの点では温度の変化は認められず、また、この2番目の温度センサーの深さはjunctionの深さのレベルに等しく、4点のセンサーの中で最も高い温度を示すはずであり、予期しなかった非常に局所的な温度の低下であった(Fig. II-2)。

症例2および4では併用した放射線の線量は

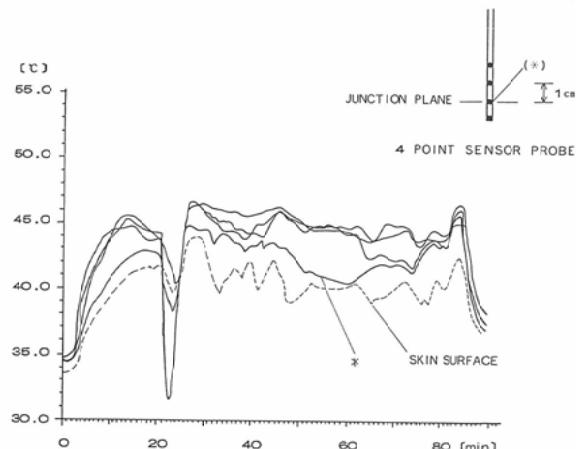


Fig. II-2 Case 4. Temperatures in heated volume measured by a 4-point sensor probe as a function of time. After 30minutes from the commencement of heating, the second sensor (*) of the 4-point sensor probe showed an obvious temperature fall. This very localized temperature decrease appeared to be due to the increasing blood flow in the normal artery passing through the heated volume.



(a)



(b)

Fig. II-3 Case 2. (a) Before interstitial hyperthermia. (b) One month after interstitial hyperthermia. Protruding mass in the upper neck had completely disappeared.

37.5Gy/17fx/40days および 41.4Gy/14fx/41days と少なく、組織内加温も1回の施行のみだが、加温領域内の腫瘍はほぼ消失した(Fig. II-3, 4)。

副作用は、症例1で穿刺部位の皮膚にI度の火傷を生じた事、および症例5で加温中に温度が高くなると局所の疼痛を訴えた事のみである。アンテナの穿刺部位には、特に障害を認めなかった。

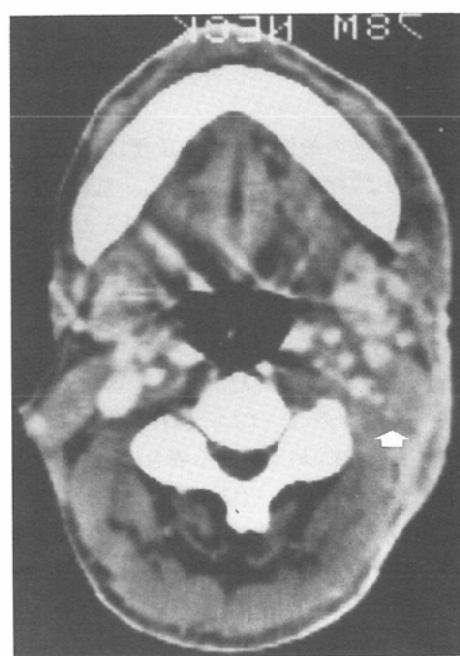
IV. 結論

1. 複数のアンテナを用いても横、および深さ方向ともにアンテナに対してひずみの少ない均等な温度分布を得た。

2. 2cm 間隔で4本のアンテナを正方形に刺入し、血流因子を無視できる組織を5Wの出力で加



(a)



(b)

Fig. II-4 Case 4. (a) CT scan before hyperthermia. (b) CT scan 1.5months after hyperthermia. The neck node mass behind the sternomastoid muscle has almost disappeared.

温する場合, junction 面を中心とし厚さ4cm の加温領域の温度を, 7 分で42°C以上に上昇させることができある。温度上昇時間を延長し11分とするならば, さらに1cm 深部の温度を42°C以上とすることができた。

3cm 間隔の場合, junction を中心とした厚さ4 cm の加温領域を42°C以上に上昇させるには, 19 分が必要であり, 患者への侵襲という点からは, 刺入間隔は大きい方がよいが, アンテナの刺入間隔は3cm よりも2cm が臨床上実際的であると思われる。

3. 犬の大腿部筋組織の加温では, 血流による熱の損失は非常に大きく, また, 経時の血流の増加も非常に著しいことが示された。

4. 加温領域が広い場合, その境界に2cm 間隔で, 5~16本のアンテナを刺入配列すれば, junction 面を中心とし厚さ4cm の温度を10分程度の時間で42°C以上に上昇することができる。その場合, 円柱の直径が3.5cm 以上では1本, 5.5cm 以上では3本のアンテナを中心と追加刺入する必要がある(Table I-2)。この方法によれば16本のアンテナを配列した時, 直径8cm まで加温可能である。

5. 加温領域の最低温度点の位置は, アンテナの刺入本数および配列により異なる。加温領域の直径が3.5cm 以下で中心部の追加刺入のない場合は, 深部境界面上において, 加温領域の中心よりも周辺の隣接する2本のアンテナの中央でわずかに低い温度を示した。周囲正常組織による冷却効果も考え合わせて, この点を加温領域の最低温度点とするべきである。また, 直径3.5cm 以上で領域の中心部に追加刺入がある場合は, 最低温度点は, 加温領域の中心と辺縁の間にある。

6. microwave による組織内加温の臨床症例5例, 計9回の経験では設定した加温領域をいずれも42°C以上で加温することができた。その出力はアンテナ1本あたり4~6W であり, ブタ肉ファントームを用いた基礎実験で要した出力とほぼ同程度であった。

加温領域の測定できた最高温度は46°Cであった。また, アンテナに接する領域(数mm以内)

には, 高温によると思われる障害は認めなかった。

V. 考 察

Trembly ら¹⁸⁾およびTurner ら²³⁾は複数のアンテナを用いた場合, SAR の分布が microwave 相互の干渉により, 不均等になる場合のあることを計算によって示している。特に4本のアンテナを3cm 間隔で配列した場合は, junction 面において SAR の著しい減少がアンテナから5~6mm の点で生ずると指摘している。しかし我々の経験では, 出力に応答した急峻な温度上昇がアンテナ付近でいずれも認められており, 今回の配列の場合は臨床上問題にしなくてもよいと思われた。

血流の小さな腫瘍モデルとして, ブタ肉をファントームとして用いたが, 一般のファントームに比べ, 热伝導がより腫瘍に近いという点で適していると思われた。ここで得られた温度分布は Strohbehm ら²⁷⁾が計算により示した血流の少ない組織の温度分布とほぼ一致していた。臨床における加温状況の検討でも, ブタ肉ファントームの加温実験と比べて多少大きな出力を要したものの, ほぼ等しい温度上昇率と温度分布を得た。そして, 当初心配していた腫瘍血管の血流による冷却はあまり問題にならないと思われたが, 単に我々の経験した5例が血流の少ない腫瘍であったためである可能性もある。

血流の大きな, または経時に血流の増加する腫瘍では我々の犬の筋組織における加温のように, さらに, 大きな出力が必要になり, 加温が難しいことが予想される。Strohbehm ら²⁷⁾の計算では, 血流が大きい組織の温度分布は SAR の分布に近づき多本数のアンテナを配列した場合に, 隣接するアンテナ間での温度低下が大きくなることが示されている。このことも, 血流の大きな腫瘍の加温を難しくする要素の一つになるであろう。我々は温度上昇期でも装置にとって余裕のある5 W の出力で10~15分以内に加温領域すべてが 6 °C以上に上昇できるようなアンテナの配列を求めたので, 最大出力の15W ならば腫瘍に多少の血流があっても加温は可能であると思われる。Trembly ら²⁸⁾も血流の大きな腫瘍では小さな腫瘍に比べて3倍程度の出力が必要であろうと推測

している。

今回の実験では、アンテナに接する高温領域は考慮にいれなくても良いという仮定で実験を行ったが、温度上昇期で15W程度の大きな出力を要する場合、患者の熱感や疼痛の訴えなしに何分間加温を続けられるかという問題が残る。事実、症例5では加温中に出力の増大とともに疼痛を訴えている。アンテナの極く近傍の温度分布を調べた我々の別の実験では、5Wの出力で5分間加温した時、junction面より2cm離れた面でアンテナと接する組織の温度は42°Cであるが、15Wの出力では約50°Cにまで温度が上昇するという結果が出ており、大きな出力を要する加温では、アンテナに接する高温領域が、加温中の患者の訴えや、のちの組織障害という点で臨床上問題になる可能性がある。より小さな出力で温度を上昇させるためにも、3cm間隔のアンテナ刺入よりも、2cm間隔の方が実際的であろう。そして、血流の非常に大きな腫瘍では、さらに短い間隔でアンテナを刺入しなければならない場合もあり得よう。

加温領域すべてを確実に加温するためには、その領域内の最低温度点を測温する必要がある。結論4の刺入配列に従った場合は、この点は、浅部または深部境界面のどちらかにあるが、臨床においては事前にこの点を決定することが難しい場合もあり、その際、最低温度点になると考えられる複数の点を測温しながら加温する必要があろう。

空気による冷却の影響は、ファントーム表面より2~4cmの深さに及ぶという結果を得たが、この実験は血流のないファントームを加温しており、定常状態においては、表面の温度が34°Cにまで低下しているため、冷却の影響が臨床での加温よりもさらに深くまで及んでいると考えられる。空気による表層の冷却は、通常の刺入方法である体表と平行なアンテナの刺入では特に問題にはならず、体表と垂直な刺入の場合に問題になると思われるが、この場合は表層の加温に優れた導波管型アプリケーターによる外部加温を併用すればよいので、組織内加温においてはあまり問題になくてよいであろう。臨床経験でも皮膚温を40°C近くに保つためにむしろ積極的に空冷を必要とする

場合が多かった。

症例4に認めた局所的な温度の低下の原因を、我々は、加温領域内を貫通するある程度の太さを持った正常血管の経時的な血流の増加による冷却のためではないかと考えている。腫瘍血管による冷却の問題に加え、正常血管による局所的な温度の低下は、全ての温熱療法における課題になるものと思われる。

現在頻繁に施行されているRF波を用いた外部加温は、深部の腫瘍も加温できる優れた加温法である²⁹⁾。しかし、腫瘍とその周囲の正常組織を一様に加温する、いわゆる regional heating であるため、出力が大きくなるほど熱による周囲の正常組織障害が大きくなると考えられる。また、血流の増加した周囲正常組織によりかなりの熱が腫瘍より奪われ、これと接する腫瘍辺縁部が充分に加温できない可能性がある。事実、菊地ら³⁰⁾は、RF加温後の摘出標本を検討した結果、腫瘍の大半が壞死におちいったにもかかわらず、周辺部には腫瘍細胞の残存が多い事を示している。

これに比べて組織内加温は、いわば病巣加温であり、出力を加温領域に集中することにより周囲正常組織の加温容積は極めて小さく、熱による正常組織障害は、その侵襲性とひきかえにRF加温よりも小さいと考えられる。従って、さらに大きな出力により高い温度での加温が可能となる。また、アンテナを腫瘍の周囲境界部に配列することで、熱の伝導による腫瘍辺縁部の温度低下を防ぐことができる。さらに本来の温度分布の良さに加え、実際の加温領域の状況にあわせて、アンテナの出力を個々に調節できることも、この加温方法の利点である²⁵⁾。

高い温度の温熱療法は単独療法としても効果を期待でき、また、施行回数も1~2回程度に少なくできると考えられる。症例2および4では、組織内加温の併用は1回のみで、比較的小さな線量の放射線治療にもかかわらず腫瘍の消失が認められた。

放射線治療と併用する場合では、その照射方法として外部照射と組織内照射とが考えられる。いずれの照射方法においても、加温領域は、腫瘍の

腫瘍を形成している部分のみを含めればよいと考えているが、外部照射と併用の場合には加温領域外の極く小さな浸潤は、外部照射のそれ程大きくなない線量で制御できるであろう。組織内照射との併用は、当初より同じカテーテルを用いることにより容易に併用できることが、組織内加温法の長所の一つとして挙げられている³¹⁾³²⁾。低線量率照射では、高線量率照射よりも温熱療法との相乗効果が大きい事が示されており³³⁾、さらに根治性を期待できる方法である。組織内照射のために、カテーテルを1cm間隔で刺入し、組織内照射の際には2cm間隔でアンテナを挿入すればその間のカテーテルは測温に利用する事ができる。

術中組織内加温は、深部に位置する腫瘍の加温も可能である。組織内照射と併用した臨床経験がすでに報告されており³⁴⁾、今後期待すべき方法である。

組織内加温の他の一方法である針電極を刺入しRF波で加温する方法と比べたmicrowaveによる組織内加温の長所は、刺入針相互の関係が厳密に平行でなくともよく、また、配列そのものの制限も少なく、個々の腫瘍に応じた配列ができる事、さらには刺入本数が少なくて良いという事であろう³⁵⁾。

一方、RF波を用いた組織内加温の長所は、厳密に平行な刺入ができた場合刺入電極全長にわたり均等な温度分布が得られることであろう³⁶⁾。

臨床での組織内加温は、手術の適応が難しく放射線治療単独では局所制御が困難な腫瘍に対して、放射線治療と併用して施行されることが多いと思われる。すなわち、腺癌や軟部組織腫瘍など放射線抵抗性の腫瘍、容積が大きい腫瘍、または放射線治療後の再発で根治線量を照射できない場合などに、放射線治療可能比を上昇させることができるのである。具体的には、頸部腫瘍、舌根部舌癌などの頭頸部腫瘍、直腸癌や子宮癌の局所再発、そしてリンパ節および皮膚転移などが良い適応となると思われる。

結 語

microwaveによる組織内加温の基礎実験、および臨床例9回の経験により、臨床上実際的なアン

テナの刺入間隔は2cmであるとの結論を得た。加温領域を2cm間隔で囲むようにアンテナを配列し、直径が3.5cm以上の場合には、中央部へアンテナを追加刺入することにより、設定された加温領域を局所的に、かつ確実に加温することができた。Microwaveによる組織内加温は、今後、比較的深部に位置する腫瘍に対して臨床応用されるべき加温方法である。

稿を終わるにあたり、御指導と御校閲を賜りました望月幸夫教授、五味 誠教授、兼平千裕先生に深甚の謝意を表します。また、論文作成にあたり、ご協力いただきました早川幸子さんに深く感謝いたします。

本論文の主旨は、第4回日本ハイバーサーミア学会において発表した。

文 献

- 1) Blanco JB, Sierra CR: The design of a monopole radiator to investigate the effect of microwave radiation in biological systems. *J Bioengineering* 1: 181-184, 1977
- 2) Mendecki J, Friedenthal E, Botstein C: Microwave applications for localized hyperthermia treatment of malignant tumors. *J Bioengineering* 1: 511-518, 1977
- 3) Taylor LS: Electromagnetic syringe. *IEEE Transactions Biomed Eng* BME-25: 303-304, 1978
- 4) Trembly BS, Strohbehn JW, King RWP: Practical embedded insulated antenna for hyperthermia. *IEEE Trans Biomed Eng* 105-108, 1982
- 5) Granoff NR, Strohbehn JW, Wong TZ, Trembly BS: Investigation of a slotted coaxial antenna for use in hyperthermia treatment of cancer. *IEEE Trans Biomed Eng* 66-69, 1985
- 6) Lee DJ, O'Neill MJ, Lam KS, et al: A new design of microwave interstitial applicators for hyperthermia with improved treatment volume. *Int J Radia Oncology Biol Phys* 12: 2003-2008, 1986
- 7) Wang Y, Lin JC: A comparison of microwave interstitial antennas for hyperthermia. *IEEE/Eighth Annual Conference Engineering Med Biol Society* 1463-1466, 1986
- 8) O'Neill MJ, Lee DJ, Lam WC: Interstitial microwave applicator design and calibration technique. *IEEE/Eighth Annual Conference Engineering Med Biol* 1467-1470, 1986
- 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) 雨宮好文：組織内加温法。柄川順編。癌温熱療法，第1版，篠原出版，57—67，1987，東京
 - 11) Coughlin CT, Douple EB, Strohbehn JW, et al : Interstitial hyperthermia in combination with brachytherapy. Radiation Biology 148: 285—288, 1983
 - 12) Emami B, Marks JE, Perez CA, et al : Interstitial thermoradiotherapy in the treatment of recurrent/residual malignant tumors. Am J Clin Oncol (CCT) 7 : 699—704, 1984
 - 13) Oleson JR, Sim DA, Manning MR : Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment of 161 patients. Int J Radia Oncology Biol Phys 10 : 2231—2239, 1979
 - 14) Coughlin CT : Clinical trials with interstitial hyperthermia. IEEE/Seventh Ann Conf Eng Med Biol 352—354, 1985
 - 15) Puthawala AA, Syed AMN, Sheikh KMA, et al : Interstitial hyperthermia for recurrent malignancies. Endo/Hyper Oncol 1 : 125—131, 1985
 - 16) Bicher HI, Wolfstein RS, Lewinsky BS, et al : Microwave hyperthermia as an adjunct to radiation therapy : Summary experience of 256 multifraction treatment cases. Int J Radia Oncology Biol Phys 12 : 1667—1671, 1986
 - 17) Emami B, Perez CA, Leybovich L, et al : Interstitial thermoradiotherapy in treatment of malignant tumors. Int J Hyperthermia 3 : 107—118, 1987
 - 18) Trembly BS : The effects of driving frequency and antenna length on power deposition within a microwave antenna array used for hyperthermia. IEEE Transactions Bio Eng BME-32 : 152—157, 1985
 - 19) Stein AD, Trembly BS : Improved temperature distributions for hyperthermic treatment of cancer through the use of variably phased antenna arrays. Proc Eleventh Ann North Bio Conf IEEE 62—65, 1985
 - 20) Wong TZ, Strohbehn JW, Jones KM, et al : SAR patterns from an interstitial microwave antenn-array hyperthermia system. IEEE/Transactions Microwave Theory Techniques MTT-34 : 560—567, 1986
 - 21) Wilson AH, Trembly BS : Control of the power deposition pattern of an interstitial microwave antenna hyperthermia system. Proc Twelfth Anual North Bio Conf IEEE 205—208, 1986
 - 22) Trembly BS, Wilson AH, Sullivan MJ, et al : Control of the SAR pattern within an interstitial microwave array through variation of antenna driving phase. IEEE/Transactions Microwave Theory Techniques MTT-34 : 568—571, 1986
 - 23) Turner PF : Interstitial equal-phased arrays for EM hyperthermia. IEEE Transactions Microwave Theory Techniques MTT-34 : 572—578, 1986
 - 24) Halac S, Roemer RB, Oleson JR, et al : Magnetic induction heating of tissue : Numerical evaluation of tumor temperature distributions. Int J Radia Oncology Biol Phys 9 : 881—891, 1983
 - 25) Strohbehn JW, Douple BE, Coughlin CT : Interstitial microwave antenna array systems for hyperthermia. Front Radiat Ther Onc 18 : 70—74, 1984
 - 26) Stuchly MA, Stuchly SS : Dielectric properties of biological substances tabulated. J Microwave Power 15 : 19—26, 1980
 - 27) Strohbehn JW, Trembly BS, Douple EB : Blood flow effects on the temperature distributions from an invasive microwave antenna array used in cancer therapy. IEEE/Trans Biomed Eng BME-29 : 649—661, 1982
 - 28) Trembly BS, Strohbehn JW, Sieyes DC, et al : Hyperthermia induction by an array of invasive microwave antennas. Cancer Therapy Hyperthermia Drugs Radiation 497—499, 1980
 - 29) 菅原 努, 阿部光幸 編著 : ハイパーサーミア, 癌治療の新しい方法。マグプロス出版, 1984, 東京
 - 30) 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
 - 31) Douple EB, Strohbehn JW, Coughlin CT : Interstitial microwave-induced hyperthermia in combination with brachytherapy. Int J Radia Oncology Biol Phys 7 : 1295—1296, 1981
 - 32) Joseph CD, Astrahan M, Lipsett J, et al : Interstitial hyperthermia and interstitial iridium 192 implantation : A technique and preliminary results. Int J Radia Oncology Biol Phys 7 : 827—833, 1981
 - 33) 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
 - 34) Coughlin CT, Wong TZ, Strohbehn JW, et al : Intraoperative interstitial microwave-induced hyperthermia and brachytherapy. Int J Radia

- Oncology Biol Phys 11 : 1673—1678, 1985
- 2137—2149, 1986
- 35) Mechling JA, Strohbehn JW: A theoretical comparison of the temperature distributions produced by three interstitial hyperthermia systems. Int J Radia Oncology Biol Phys 12:
- 36) Stauffer PR, Suen SA, Satoh T, et al: Comparative thermal dosimetry of interstitial hyperthermia. IEEE/Elighth Ann Conf Engineering Med Biol Soc 1458—1462, 1986