

Title	肝腫瘍に対する動脈塞栓術を併用した選択的温熱療法の実験的研究-磁性粒子を標的とした誘導加熱法による検討-
Author(s)	土師, 守; 佐古, 正雄; 廣田, 省三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(11), p. 1402-1414
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20238">https://hdl.handle.net/11094/20238</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 肝腫瘍に対する動脈塞栓術を併用した選択的温熱療法の実験的研究

—磁性粒子を標的とした誘導加熱法による検討—

神戸大学放射線医学教室 (主任: 河野通雄教授)

土師 守 佐古 正雄 廣田 省三

(平成2年7月11日受付特別掲載)

(平成2年8月30日最終原稿受付)

### Experimental Study of Ferromagnetic Induction Heating Combined with Hepatic Arterial Embolization for Treatment of Liver Tumors

Mamoru Hase, Masao Sako and Shozo Hirota

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Michio Kono)

---

Research Code No. : 606

---

Key Words : *Hyperthermia, Induction heating, Liver,  
Embolization*

---

The induction heating to ferromagnetic implants (Ferromagnetic Induction Heating: FIH) has been developed for the purpose of selective hyperthermia on deep-seated tumors. In this investigation, the procedure of FIH combined with hepatic arterial embolization (HAE) was experimentally studied on VX2 liver tumor of rabbit. The induction heating unit is composed of radiofrequency generator (500 KHZ, 6~12 KW) and circular applicator (60 cm in diameter). Ferromagnetic implant used was pure iron particles (100  $\mu$  in size), which were suspended in tanacious polysaccharide solution to be injectable through a needle.

After HAE with gelatin sponge powder had been made, iron particle suspension was injected into the cavity of tumor with subsequent exertion of induction heating (9KW) for 15 minutes. The measurement of temperature was made on the tumor and the liver parenchyma by fluoroptic thermometer with thin, flexible probe which readily passed through a needle. The temperature measured at peripheral area of tumor elevated at range from 2.5 to 7.1°C, corresponding to the dose of iron particles injected; 2.5°C with 1 g, 4.9°C with 2 g, 7.1°C with 3 g. In contrast, the temperature of liver parenchyma elevated at range of less than 2.5°C, to indicate a successful selective heating of liver tumor.

An additional experiment for the effect of heat on normal liver of rabbit were made using a microwave heating system. The histological and serologic examinations after heating of below 40°C did not show any abnormal findings. After heating of 42~43°C, however, serum GOT and GPT transiently elevated more than 3 times to that of before heating. Histologically, there were extensive degeneration and necrosis of liver tissue.

From the results we concluded that FIH combined with HAE could provide an intensive therapeutic effect for treatment of well-localized liver tumors with minimal damages to the liver parenchyma, because of selective heating of the tumor.

## I. はじめに

近年、温熱療法は難治性腫瘍に対する新たな補助療法として注目され、放射線や化学療法との併用による有効性が報告されている<sup>1)~4)</sup>。しかし、良好な治療成績は主として皮膚、頭頸部、乳房などの浅在性腫瘍で得られているが<sup>5)6)</sup>、肝、脾など腹部諸臓器やその他の深部臓器の腫瘍に対しては、必ずしも良好な成績が得られていない現状である。これは現在用いられている加温装置では、目的とする深部領域を充分加温し得ないことが大きな原因の一つである。

また、現在市販されている加温装置は microwave を照射して加温するものと、radiofrequency (RF) を体表面に接した電極より通電し加温するもの (RF 誘電加温) があるが、microwave は体内への深達度が低いことや<sup>5)</sup>、また RF では通電領域の脂肪層や消化管などが過剰発熱するなどの難点が見られ<sup>6)</sup>、安全で確実な深部加温が得られていない現状である<sup>7)8)</sup>。

我々は深部腫瘍を安全に、且つ選択的に加温する方法として RF 誘導加熱の原理に着目し、研究を続けてきた<sup>9)10)</sup>。この原理は交番 (高周波) 磁場内で、ヒステレシス損により磁性体が発熱する現象で、温熱療法への応用方法は、予め目的部位に磁性体を留置し、これを体外からの交番磁場により発熱させ、腫瘍を選択的に加温するものである。本研究では、この方法を切除不能肝細胞癌 (以下肝癌) の治療に応用することを目的とした。

なお、肝癌に温熱療法を行う場合の問題点は、肝癌が非常に血流に富み、この血流により温熱が冷却され、腫瘍の良好な加温が得られにくいことである。この問題を解決するためには血流遮断が望ましい。従って現在既に肝癌の治療に広く行われている肝動脈塞栓術を温熱療法に先立って施行し、血流による冷却を阻止した上で加温する塞栓・温熱併用療法が効果的と考えられる。

そこで今回、家兎肝腫瘍を用いて塞栓・温熱併用療法を行い、磁性体の留置手法、加温効果並びに加温が肝組織に及ぼす影響につき検討したので報告する。

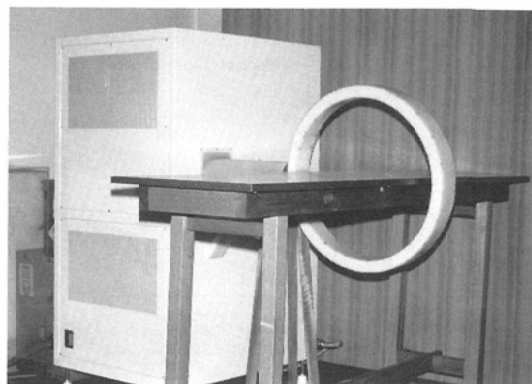


Fig. 1 Induction heating unit which is composed of radiofrequency generator (500KHZ, 6-12KW), circular applicator and wooden table.

## II. 高周波誘導加熱の加温装置と 注入磁性粒子

### 1. 高周波誘導加熱装置及び温度計

加温装置は、500KHZ, 200V, 6~12KW の RF 発生装置と、交番磁場を発生させるためのコイル、即ち銅パイプ (径2.5cm) を2回巻いた内径60cm の円形アプリータから構成されている (山本ビニター社製) (Fig. 1)。RF の発生 KW 数は必要に応じて、6, 9, 12KW の3段階の可変で、また、RF 通電によりアプリータが発熱するため、銅パイプ中に水を灌流し、冷却できるように設計されている。

温度測定には、高周波及びその磁界に影響を受けない蛍光ファイバー温度計 (立石電機製 3Z4D) を用いた。光ファイバースロープの長さは4mで、径0.7mmである。

### 2. 注入磁性粒子と懸濁液

磁性粒子は、研究開始当初、我々が肝動脈塞栓術に用いていた多孔性の iron sponge (和光純薬製、平均径30 $\mu$ 、鉄含有率99.99%) を使用していたが、その後更に発熱効率の良い磁性粒子を検索した結果、安全性と発熱効率の良い99.9%の純度の鉄粒子 ASC100-29 (径100~200 $\mu$ ) を見出した。これは、鉄粒子に圧力を加えることにより歪みを入れ、誘導加熱時のヒステレシス損による発熱効率を高めたもので、今回の検討に用いた。

ASC100-29の RF 誘導加熱 (Induction Heat-

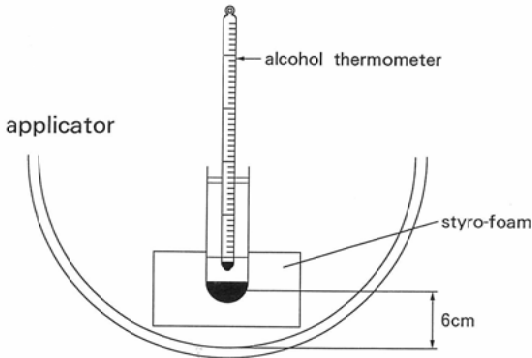


Fig. 2 An illustration of the experiment for heating effect of iron particles (ASC100-29,  $100\mu$  in average size).

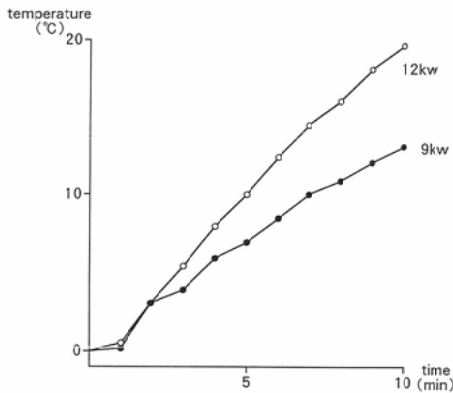


Fig. 3 Heating effect of ASC100-29.

ing, 以下 IH)による加温効果を知るため基礎的実験を行った。実験方法は Fig. 2 のごとく、誘導加熱装置の円形アプリケータ内で、アプリケータから6cmの部に、ASC100-29を2gと生理食塩水3mlを注入したスピッツを、熱拡散を防ぐため外側を発砲スチロールで被って固定した。また温度測定には、アルコール温度計を用い、先端部分がスピッツ内の生理食塩水中に充分浸るように固定した。加温は500KHz, 9KW および12KW の IH を10分間行い、その温度上昇を1分毎に測定した。

加温開始2分後より次第に温度の上昇がみられ、10分後には、9KW 加温では13.0°C, 12KW 加温で19.5°Cの温度上昇が得られた (Fig. 3)。

次に ASC100-29を懸濁させるため、Dextran 40 (分子量40,000) と sodium carboxymethylcell-

lose (分子量60,000~80,000) をそれぞれ14%と2%の割合で生理食塩水に溶解した粘稠な多糖類溶液 (以下 PS) を作製し、使用した。

### III. 家兎肝腫瘍及び実験手技

#### 1) 家兎肝腫瘍の作製

日本白色家兎 (体重2~3kg) を用い、Sodium pentobarbiturate (30mg/kg) 静脈内投与による全身麻酔下に正中切開にて開腹し、肝左葉または右葉の前葉の肝被膜に小切開を加えた後、1mm角に裁断した VX2腫瘍を実質内に移植した。移植21日後には、腫瘍は直径約3cmに発育し、内部には壊死部を伴っている (Fig. 4a)。

#### 2) 肝動脈塞栓術

まず全身麻酔を施した後、カットダウン法にて大腿動脈より3Fのカテーテル (Cook Inc., Bloomington, IN47402) を挿入し、透視下でその先端を固有肝動脈に進める。造影剤1mlを2秒間で手圧注入し血管造影を行い、腫瘍の発育を確認する。発育している場合はその部位に一致して血管増生と、辺縁部にリング状の濃染像がみられる (Fig. 4b)。塞栓術は生理食塩水と混和した gel-foam powder をカテーテルより血流が途絶するまで注入し行う (Fig. 4c)。今回の実験ではカテーテルが細く、粘稠な PS に懸濁した磁性粒子の注入が困難であったため、gel-foam powder を用いた。

#### 3) 温熱療法の加温手技と温度測定

動脈塞栓術施行7日後に、担癌家兎を全身麻酔下に開腹し、18Gの針で腫瘍を穿刺し、内部へ磁性粒子懸濁液 (Ferromagnetic particle suspension: FPS) を注入した。なお2~3cmに発育した腫瘍内では通常大小の空洞を形成し、更に動脈塞栓術による壊死のため、注入は容易である。また温度測定のため、測定部位に18G アンギオカット針を刺入して光ファイバプローブが挿入できるようにした。次に、家兎腹部表面が加温装置のアプリケータ内縁から約5cmの距離になるように仰臥固定させた後、500KHz, 9KW で IH を行い、経時的に温度変化を観察した。

### IV. 家兎肝腫瘍における検討

#### 1. 磁性粒子量と加温効果の検討

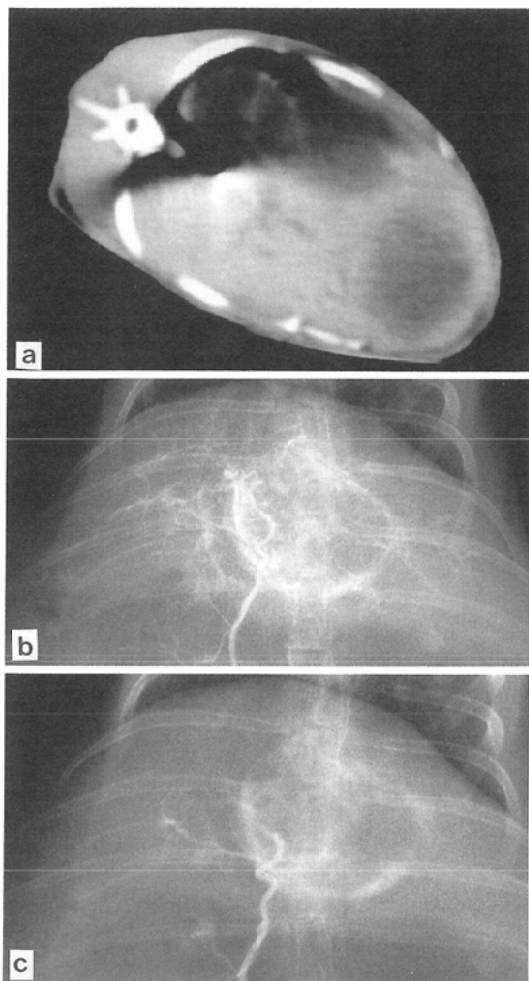


Fig. 4a CT appearance of VX2 liver tumor of rabbit on the day 21 after inoculation, showing solitary low density area in the liver.

Fig. 4b Proper hepatic angiogram of VX2 liver tumor reveals hypervascularity and ring-like tumor stain.

Fig. 4c The angiogram after TAE with gelatin sponge powder shows occlusion at proximal segment of proper hepatic artery.

深部加温に必要な磁性粒子量を知るため、磁性粒子量と温度上昇の変化を測定した。

#### 1) 検討方法

移植肝腫瘍が径約3cmに発育した18羽の担癌家兎を、腫瘍内に注入する磁性粒子量により、1g、2g、3gの3群各6羽に分け、15分間IHを行い、腫瘍部の加温効果を経時的に測定した。なお温度

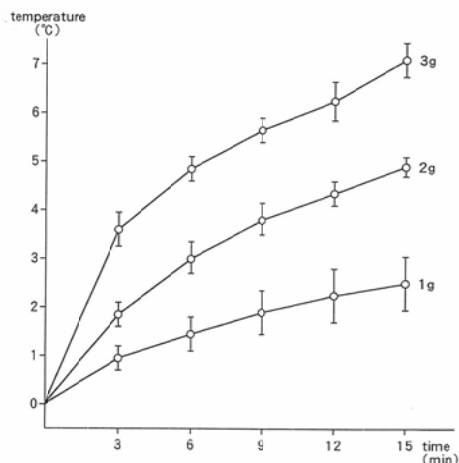


Fig. 5 Heating effect and the dose of iron deposit.

測定は腫瘍中心部では融解壊死を来していることが多いため、腫瘍辺縁部で行うことを原則とした。

#### 2) 結果 (Fig. 5)

3群とも最初の3分間の温度上昇が強く、3分以降は温度上昇の程度はやや緩やかになり、15分後での温度上昇は、3gでは $7.1 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$  (mean  $\pm$  1 SD)、2gで $4.9 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 、1gで $2.5 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ と、磁性粒子量に応じた加温効果が得られた。

#### 2. 腫瘍内及び周囲肝実質での温度分布の検討

留置磁性粒子の分布と温度上昇の関係をj知るため、腫瘍内部及び近傍の温度上昇を測定した後肝臓を摘出し、磁性粒子の分布と加温効果を比較検討した。

#### 1) 検討方法

本検討ではVX2腫瘍移植26日目の担癌家兎2羽を用いた。開腹時には、腫瘍径は約4.0cmに発育していた。直接注入法により磁性粒子3gを腫瘍内に注入留置した後、同様の方法でIHを行った。担癌家兎の、腫瘍内各部を3カ所、腫瘍辺縁から約2cm離れた非腫瘍部の合計4カ所で温度を測定した。加温終了後、担癌家兎を麻酔にて致死させ、温度測定のために腫瘍や肝実質に穿刺したアンギオカット針を留置したまま肝臓を摘出し、ホルマリンにて固定した。軟X線撮影及び標本に断面を入れることにより、温度測定部(アンギオカット針の先端部)及び磁性粒子の分布を判定した。

#### 2) 結果

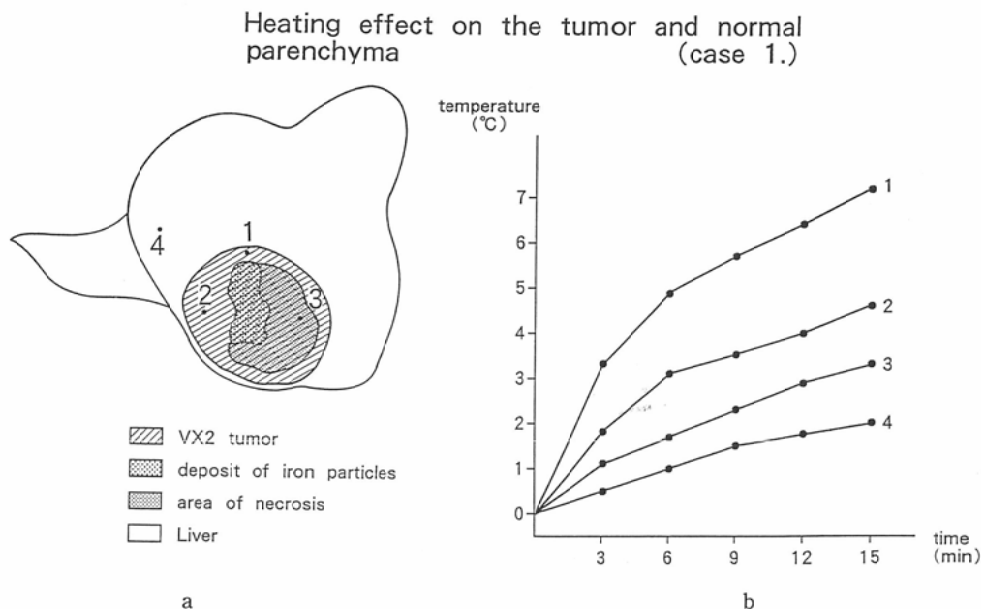


Fig. 6a Schematic drawing of the specimen after the treatment. Black dots seen in No. 1—No. 4 show the points of temperature monitoring.

Fig. 6b Heating effect on the tumor and liver parenchyma in the case of Fig. 6a showing inhomogeneity of heat distribution within the tumor.

第1羽では、空洞内部に磁性粒子が集簇してみられ、この磁性粒子に隣接して腫瘍部及び融解壊死部が認められた。磁性粒子で満たされた空洞周囲部は、15分加温で7.2°Cと最も良好な加温をしめた。一方、磁性粒子から約1.0cm離れた腫瘍部では4.6°Cの加温が得られたが、同様に約1.0cm離れた部位でも、融解壊死部では3.3°Cの加温しか得られなかった。また、腫瘍辺縁から2cm離れた非腫瘍部肝実質の温度上昇は2.0°Cであった (Fig. 6)。第2羽では、同様に空洞内に磁性粒子が集簇してみられ、その周囲は一部を除き融解壊死部があり、その外側に腫瘍部が認められた。第1羽と同様に磁性粒子で満たされた空洞周囲部は、15分加温で7.4°Cと最も良く加温された。また、磁性粒子から約0.5cm離れた腫瘍部分では、6.1°C、5.9°Cの加温が得られた。腫瘍辺縁から2cm離れた肝実質の温度上昇は2.0°Cであった (Fig. 7)。第1羽及び第2羽とも、磁性粒子で満たされた空洞周囲部で加温効果が最も良好であったが、非腫瘍部は2羽とも2.0°Cしか加温されなかった。融解壊死部では加温効果は低い傾向がみられた。

### 3. 腫瘍部と非腫瘍部における加温効果の比較

本法の腫瘍部に対する選択的加温効果について知るため、臨床的に必要な42°C以上、30分の加温を腫瘍に対して試み、その時の肝実質(非腫瘍部)の温度上昇を測定した。

#### 1) 検討方法

VX2腫瘍移植後21日目の担瘤家兎を用い、動脈塞栓術施行後2日目の家兎3羽及び7日目の家兎4羽に対し、磁性粒子3gを腫瘍内に注入留置した後、42°C以上、30分間のIHを行い、腫瘍辺縁部の温度及び腫瘍辺縁から約2cm離れた肝実質の温度を経時的に測定し、本法の腫瘍に対する選択的加温効果、並びに動脈塞栓術から温熱療法までの期間(日数)による加温効果の違いを比較した。

#### 2) 結果

腫瘍辺縁部は加温開始後11~15分で42°Cに達し、以後42.5°Cを基準にして加温装置の通電と停止を繰り返すことにより、7羽共に42~43°C、30分間の加温が得られた。非腫瘍部は、腫瘍部が42°C以上に加温されるまでは直線的な温度上昇がみられたが、それ以降は温度上昇が緩やかになった。

Heating effect on the tumor and normal parenchyma (case 2.)

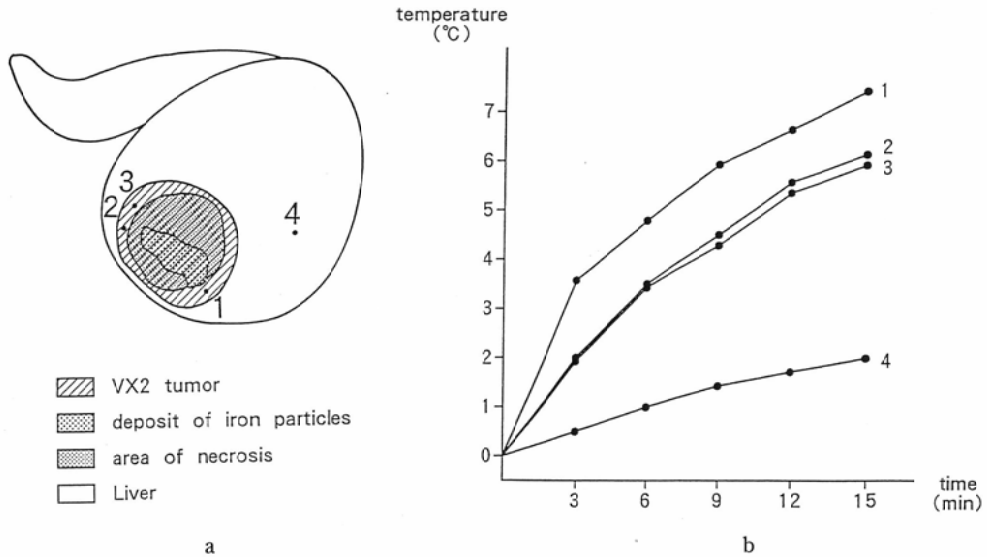


Fig. 7a Schematic drawing of the specimen after the treatment. Black dots seen in No. 1—No. 4 show the points of temperature monitoring.

Fig. 7b Heating effect on the tumor and liver parenchyma in the case of Fig. 6a showing excellent heating effect on peripheral areas of the tumor.

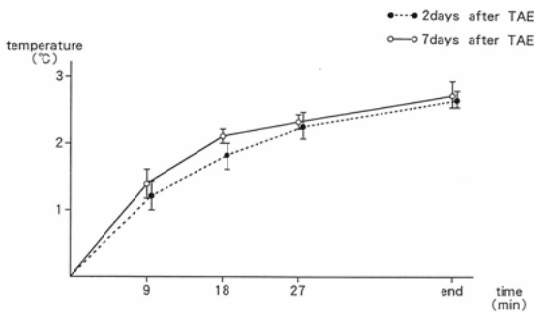


Fig. 8 Heating effect on the normal parenchyma.

動脈塞栓術施行2日目に温熱療法を施行した群では、腫瘍部を、42°C以上、30分間加温終了時には、肝実質温度は $2.6 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 上昇した。すなわち1羽は39.1°Cに加温されたが、他の2羽は39.0°C未満であった。また動脈塞栓術施行7日目に温熱療法を施行した群では、加温終了時には $2.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$ の温度上昇がみられた。しかし、いずれも39.0°C以下であった (Fig. 8)。動脈塞栓術後2日目に誘導加熱を施行した群と7日目に施行した群では加温

効果に差はみられなかった。

#### 4. 塞栓・温熱併用療法後の肝腫瘍の組織学的検討

##### 1) 検討方法

塞栓温熱療法施行後7日目の担癌家兎3羽を屠殺後肝臓を摘出し、ホルマリン固定の後、充実性腫瘍部を中心に肝実質を含めて切除し、H-E染色により組織標本を作製した。対照として、VX2肝移植後21日目の担癌家兎肝臓及び動脈塞栓術のみ施行した後7日経過した担癌家兎肝臓の組織標本も同様に作製した。

組織像の分析は、腫瘍部の壊死や血管の状態及び周囲肝細胞の障害について行い、塞栓温熱療法が肝腫瘍と肝実質に及ぼす影響につき検討を加えた。

##### 2) 結果

VX2移植後21日目の無処置の担癌家兎肝臓の組織標本では、腫瘍部は、核分裂と異型性が目立つ細胞が索状あるいは結節状に増殖し、人肝細胞癌類似の所見を呈していた。腫瘍組織と肝組織と



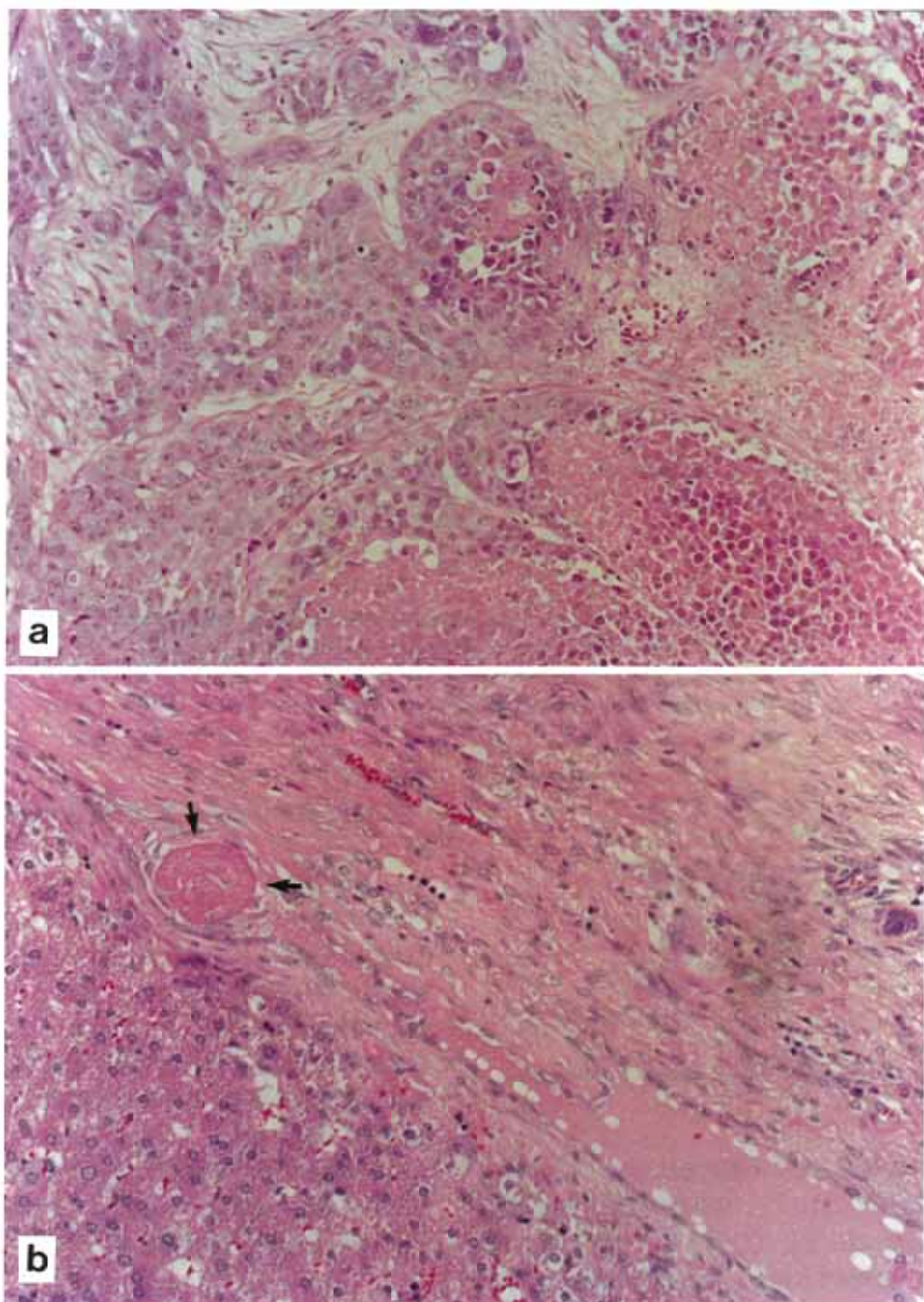


Fig. 9a Histologic feature ( $\times 100$ ) of VX2 liver tumor shows mitosis and atypia of cells with trabecular or nodular proliferation simulating hepatocellular carcinoma.

Fig. 9b Histologic feature of the tumor 7 days after combined therapy of FIH and HAE showing extensive necrosis and thrombus formation within minute blood vessels (arrow).



の境界部には、結合組織の著しい増生が認められた (Fig. 9a). 動脈塞栓術のみ施行した担癌家兎肝臓の組織標本では、腫瘍組織は広範に壊死に陥っており、また腫瘍部に接する肝組織も高度な変性、壊死を認めた。塞栓・温熱併用療法を施行した担癌家兎肝臓の組織標本では、動脈塞栓術のみのもと同様に、腫瘍組織の広範な壊死、及び周囲肝組織のびまん性の肝細胞の変性、壊死がみられた。さらに腫瘍部と肝組織の境界部の血管内には、小血栓が認められた (Fig. 9b).

V. 温熱が正常肝に及ぼす  
影響に関する検討

1. 対象並びに方法

温熱療法時に加温された正常肝組織における影響を知るため、正常家兎 (体重 2~3kg) 肝臓に対し加温を行った。対象が小さく、microwave 加温装置で加温可能と考えられたため、加温装置には BSD 社製 BSD1000 を用いた。アプリケーションは局所用アプリケーションである ミニデュアルリッジ (620~640MHz) を用いた。

正常家兎を全身麻酔下に正中切開にて開腹し、肝右葉または左葉の前葉の肝表面から約 5mm の部位に、16G アンギオカット針を介して温度計プローブを挿入した後、創部を絹糸で仮縫合し、温度計プローブが呼吸により抜去しないように固定した。温度計プローブ先端部が中心になるようにアプリケーションを上腹部に固定した後、加温を開始した。加温時間は設定温度に達してから 30 分間とした。

温度設定は、42~43℃ 加温群及び 39~40℃ 加温群とし、加温による肝の血清学的並びに組織学的な検討を行った。血清学的には血清 GOT 値、GPT 値について分析し、さらに対照として開腹下に肝臓にアンギオカット針を刺入したのみの群を設定し、各群それぞれ 6 羽に対し、処置前、処置後 2 日、4 日、7 日、14 日目に採血を行った。組織学的検討は、加温後 1 日、3 日、7 日、21 日目に家兎を屠殺し、肝臓を摘出後、H-E 染色により、肝組織の壊死、線維化等の状態について行った。

2. 結果

1) 血清学的検討 (Fig. 10)

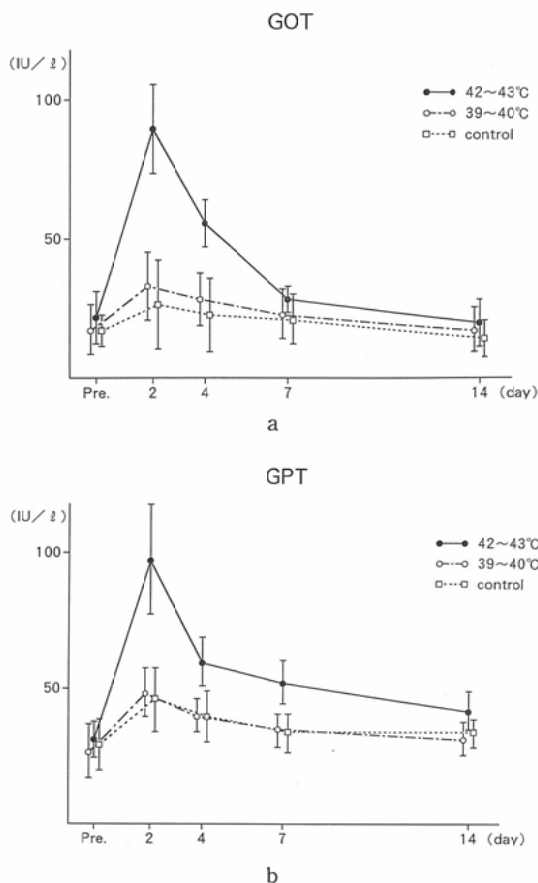


Fig. 10 Changes of GOT, GPT after 30 minutes heating.

対照群では、GPT 値が処置後 2 日目に軽度上昇したが、7 日後には前値に復帰した。GOT 値には著変を認めなかった。42~43℃ 加温群では、加温後 2 日目に GOT, GPT 値がそれぞれ  $90 \pm 16 \text{mU/ml}$  ( $\text{mean} \pm 1\text{SD}$ ),  $98 \pm 20 \text{mU/ml}$  に上昇したが、GOT 値は 7 日後に、また GPT 値は 14 日後には前値に復帰した。39~40℃ 加温群では、対照群に類似した経過をとり、GPT 値が一過性にごく軽度上昇したのみであった。

2) 組織学的検討

39~40℃ 加温群では、1 日後および 3 日後の組織標本で、温度計の刺入部に限局した肝組織の破壊が認められたが、それ以外の肝組織では、肝細胞の壊死や膨化および炎症細胞の浸潤は軽度で、3 週間後には、これら変化は殆ど認められなく

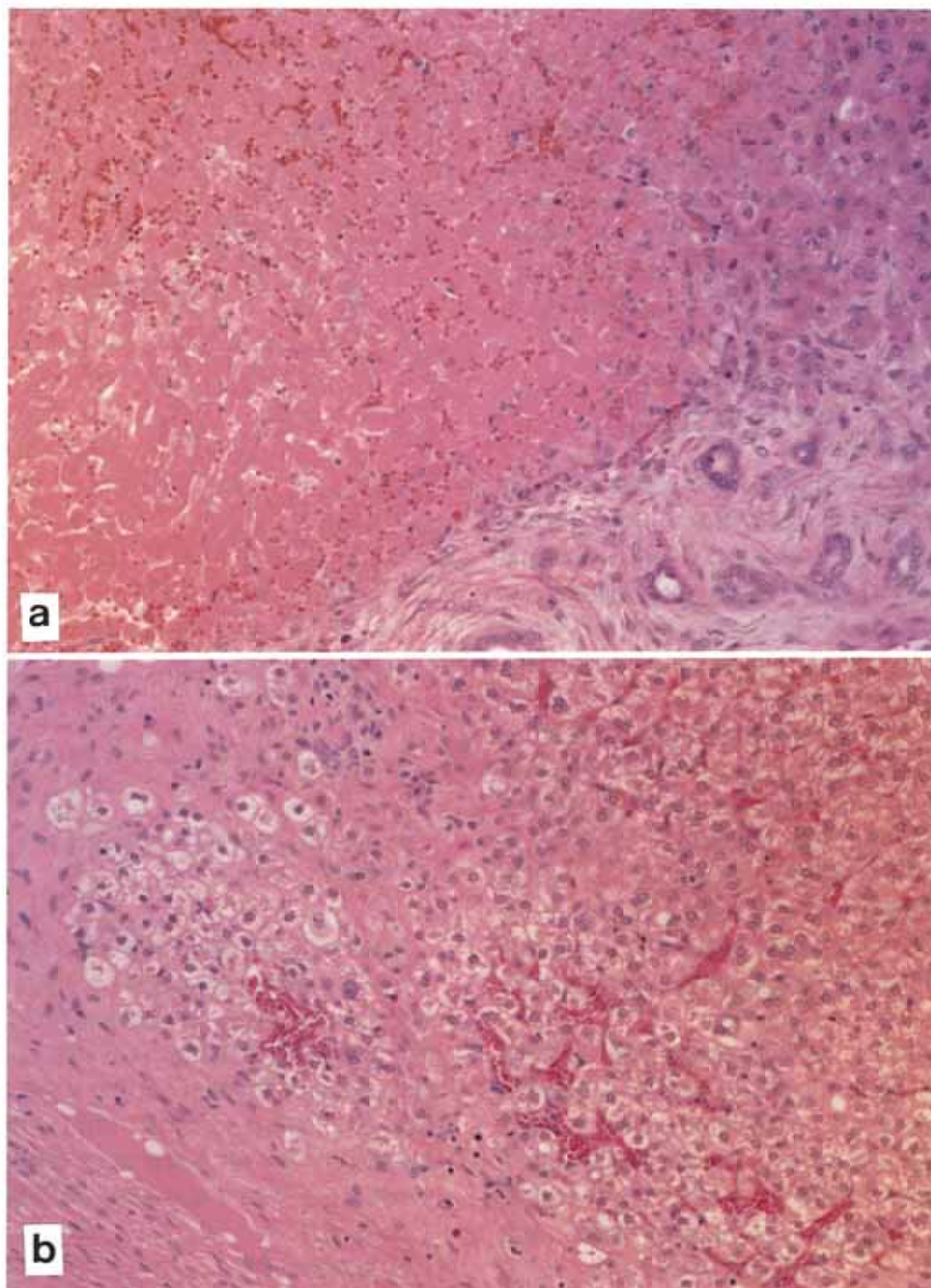


Fig. 11a The histologic specimen of normal rabbit liver obtained on third day after 42—43°C, 30minutes heating reveals diffuse necrosis and swelling of liver cells with mild cellular infiltration causing obstructive damage to the central veins.

Fig. 11b The histologic specimen obtained on the 21 day after heating reveals improvement of damage of liver parenchym, but with proliferation of connective tissue.

なっていた。

42~43℃加温群では、1日後および3日後の組織標本で、加温部の肝細胞の広範な壊死がみられ、更に類洞の拡張とうっ血が認められた (Fig. 11a)。7日後では壊死巣の吸収が始まり、21日後の組織標本では、小葉間に結合織の増生及び類洞の拡張とうっ血が認められた (Fig. 11b)。

## VI. 考 案

臨床的に肝腫瘍に対する温熱療法の有用性について既にいくつかの報告がなされている<sup>7)8)11)~13)</sup>。

平岡らは、8MHzのRF加温装置を用いて切除不能肝癌12例を治療し、4例(33%)でPRを、その内OK-432を併用した3例中2例にPRの腫瘍縮小効果を認めたと報告している<sup>11)</sup>。Moffatらは切除不能腫瘍102例に対し、13.56MHzのRF加温装置を用いて、温熱増感剤であるメトロニダゾールを使用して温熱療法を行った。そのうち大腸癌よりの転移性肝腫瘍の初回治療例では全身化学療法や動注療法併用により15例中10例(66.7%)にPRの腫瘍縮小効果を認めたと報告している<sup>8)</sup>。しかし、温度を測定できた38症例では、腫瘍辺縁部の最高温度は平均40℃前後であった。

我々は、従来より磁性粒子を標的とした高周波誘導加熱による深部加温法の研究を行っている<sup>9)10)</sup>。本法の大きな特徴は高周波誘導加熱の標的として微細な磁性粒子を使用することである。この微細な粒子は、針状やベレット状のやや大きな磁性体と比べると発熱効率において劣るが、注入する場合には血管カテーテルを介して塞栓剤として注入でき、また腫瘍内に空洞があれば注射針を介して直接穿刺注入が可能である。その直接穿刺注入法は、microwaveやRF加温装置で、温度測定に際し、経皮的に腫瘍を直接穿刺し、行うことを考慮すると、その侵襲度はこれらの加温法とはほぼ同程度であり、更に径が太い(3~5mmφ)のアプリーターを腫瘍内に何本か刺入して行う他の組織内加温法と比べるとその侵襲度は遙かに少ないものといえる。

### 1) 磁性粒子の安全性について

磁性粒子には純鉄を使用しており、これは溶出実

験において生理食塩水中でも殆どイオン化せず、また家兎に対し動脈塞栓術を行った検討では、鉄粒子は塞栓動脈内に充填されており、動脈塞栓術後42日目に屠殺した家兎の全身の病理学的検討でも塞栓部以外の臓器には鉄粒子が認められず、安全性においても優れている<sup>14)</sup>。さらに純鉄粒子はFPS (Ferropolysaccharide)として臨床的に肝細胞癌58例に対する動脈塞栓剤として使用され、良好な成績と安全性が既に確認されている<sup>15)</sup>。

### 2) 腫瘍部および非腫瘍の加温効果について

肝腫瘍に対する塞栓・温熱併用療法の加温効果についての報告は現在まだ散見されるにすぎない。田中らは、塞栓物質として100μ径のDegradeable Starch Microsphere (DSM)を使用して塞栓術を行った後、RF誘電加温を用い塞栓・温熱併用療法を行った。加温開始10分後の温度上昇は、DSMを用いない単独加温では正常肝と腫瘍部で差はみられなかったが、DSM注入後の加温では、腫瘍部は平均2.9℃上昇し、正常肝に比し1.1℃温度上昇が大きかったと報告している<sup>16)</sup>。

我々の方法では、腫瘍部は15分間の加温で、注入磁性粒子量3gでは平均7.1℃、2gでは4.9℃の加温効果が得られた。すなわち充分な量の磁性粒子を腫瘍内に注入できる症例では良好な加温が可能である。しかし1gでは2.5℃の加温しか得られなかった。この結果は、磁性粒子の注入が困難な腫瘍では良好な加温を得にくいことを示している。今回の検討では、3Fのカテーテルを用いたため、塞栓物質としてはgelfoam powderを使用した。臨床的には磁性粒子を使用するため、経動脈性に腫瘍内に更に多量の磁性粒子の留置が可能である。

腫瘍内温度分布の検討では、磁性粒子留置部から1cm離れた部位でも良好な加温が得られ、本法の有用性が示された。しかし、腫瘍内組織の性状により加温効果が異なり、必ずしも均一な温度分布が得られなかったことは、今後臨床応用を行う場合の問題点の一つで、このためには腫瘍内への磁性粒子の留置方法を改良する必要がある。

腫瘍部が42℃以上、30分間加温された場合でも、周囲肝実質は39℃未満の加温を見たに過ぎず、腫

瘍部の選択的加温が得られた。これは、予め動脈塞栓術を行うことにより、血流による温熱の散逸を阻止していることに加え、腫瘍内に留置した磁性粒子のみを発熱させ、腫瘍を加温（伝導熱）することができたことによると考えられる。

動脈塞栓術後2日目と7日目に温熱療法を施行した群において、非腫瘍部の温度上昇には差がみられなかった。このことは、一般に肝臓癌患者は肝機能が不良なため、温熱療法の施行時期としては、動脈塞栓術により肝機能が最も低下している術直後に施行するより、肝機能がある程度回復する一週後に施行することが、望ましいと考えられる。

### 3) 塞栓・温熱併用療法の肝腫瘍の組織像について

腫瘍に対する温熱療法後の変化について、組織学的検討を含めた基礎的研究が、特に血管系への変化について行われている<sup>12)13)17-19)</sup>。

大槻らは、家兎下腿の VX2腫瘍を用いて加温後の経時的変化について報告している<sup>18)</sup>。即ち41℃加温においては、腫瘍血管の損傷の所見はみられないが、43℃加温では、腫瘍血管の損傷がみられ、出血、褥血や血栓形成が認められたと報告している。

大野らは、温熱療法を施行した進行癌の剖検例を組織学的に検討し、加温病巣内に、血栓形成、細小血管の中膜の硝子化、内腔の閉塞などの血管系の変化が強くみられたと報告している<sup>13)</sup>。

今回の検討においては、動脈塞栓術のみ施行した家兎 VX2肝腫瘍と塞栓・温熱併用療法を施行したものは、同様に腫瘍部は殆ど壊死に陥っていたが、両群の比較では、塞栓・温熱併用療法を施行したものに腫瘍近接部の血管内に小血栓形成がみられた。これは諸家の報告と同様であり、腫瘍辺縁から近接非癌部まで十分な加温が得られたことによるものと考えられる。塞栓・温熱併用療法後の長期の組織学的変化の特徴についての検討は今後の課題とし、臨床例を重ね検討したい。

### 4) 正常肝に対する温熱の影響について

肝腫瘍に対して温熱療法を施行する場合、臨床的には肝硬変を合併していることが多く、もとも

と肝機能障害が存在するため、非癌部肝細胞に対する温熱の影響についての検討は非常に重要である<sup>12)20)~22)</sup>。

肝機能に関して、Reedらは成犬に対して体外循環を使用して正常肝臓を加温し、その影響を血清学的に検討した。血清 GOT, GPT 値は1日後にそれぞれ平均190, 207mU/mlまで上昇したが、21日以内に正常化したと報告している<sup>21)</sup>。また、Stormらも成犬肝臓に対して、RF加温装置を用いて加温を行った結果、42~45℃加温で血清 GOT および GPT の一過性の上昇を認めたと報告している<sup>12)</sup>。

今回の実験結果では先の報告と同様の結果を示し、42~43℃、30分加温で、一過性に血清 GOT および GPT の中等度の上昇を認めただけであった。

しかし一方、正常肝における温熱の影響を組織学的に検討した芥田らの報告では、家兎肝臓を RF 加温装置を用いて加温し、経時的に組織学的変化を検討した結果、42~43℃の加温では、加温直後より広範な壊死が起こり、次第に線維化に置き換わったが、41℃以下の加温では正常肝組織には極く軽度の変化しかみられなかったと報告している<sup>22)</sup>。

今回の我々の実験でも、芥田らの報告と同様で、39~40℃加温群では極く軽度の変化しかみられず、42~43℃加温群では肝細胞の壊死および膨化が高度にみられた。

今回の実験で43℃加温で血清 GOT, GPT 値の変化は一過性であったが、組織学的には高度な変化が認められた。これは、今回の実験では前葉の一部のみが加温され、他葉は充分42℃以上に加温されていなかったことが類推され、このため軽度の酵素的变化に止ったものと考えられる。芥田らの報告及び我々の実験の結果から、非腫瘍部肝組織を42℃以上に加温した場合、高度な壊死が生じることは明らかであり、非癌部肝組織を広範囲に42℃以上に加温することは肝細胞壊死を招き、極めて危険であるといえる。したがって、今後非選択的な加温法による肝に対する温熱療法はこのことを考慮した上で、慎重に行われるべきであると



考える。

これらの観点からも、今回我々が行った FIH (Ferromagnetic Induction Heating) は病巣部の選択的加温が可能で、肝実質の損傷は軽度であることから、肝腫瘍に対する優れた塞栓・温熱併用療法と考えられる。しかし、腫瘍内温度分布が磁性粒子の分布や量に依存するため、空洞を有し腫瘍血管に富み、充分な磁性粒子を留置できる症例に限り、臨床に応用可能と考えられる。

## VII. 結 語

1) 磁性粒子を標的とした塞栓・温熱併用療法を肝腫瘍に応用するため、家兎 VX2肝腫瘍に対して基礎的検討を行った。また、正常肝組織に及ぼす温熱の影響を知るため、家兎正常肝を用いて検討した。

2) 径約3cmの家兎 VX2肝腫瘍に対する500 KHz, 9KW, 15分間の高周波誘導加熱では、磁性粒子量3gで平均7.1°C, 2gで4.9°Cの加温が得られた。

3) 磁性粒子留置部から離れても良好な加温効果が得られたが、融解壊死部では加温効果がやや低い傾向がみられた。

4) 腫瘍辺縁部を42°C以上、30分間加温した場合でも、非腫瘍部は39°C程度にしか加温されず、腫瘍部の選択的加温が可能であった。

5) 正常肝に対する温熱の影響は、39~40°C加温では軽度で可逆的であったが、42~43°C加温では、一過性の血清 GOT および GPT の上昇と、加温部に一致した肝細胞の壊死が認められた。

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました河野通雄教授に深甚の謝意を表します。また終始暖かい御援助をいただきました神戸大学放射線医学教室の諸兄に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第47, 48, 49回日本医学放射線学会総会(1988, 1989, 1990年)及び第26, 27回日本癌治療学会総会(1988, 1989年)に於て発表した。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費助成金(研究課題番号62570473)の援助を受けた。

## 文 献

- 2) Overgaard J: Fractionated radiation and hyperthermia: Experimental and clinical studies. *Cancer* 48: 1116—1123, 1981
- 3) Okumura Y, Komatsu K, Kodama S: Hyperthermia in combination with drugs. In *Current Research in Hyperthermia Oncology*, Academic press, p103—108, 1988
- 4) 水野左敏: 温熱療法における抗癌剤その他薬剤の併用, *最新医学*, 40: 2483—2489, 1985
- 5) 築山 巖, 梶浦雄一, 秋根康之, 他: マイクロ波によるハイパーサーミア. 癌の臨床別集, 新編癌・温熱療法(柄川 順編), p179—189, 篠原出版, 東京, 1987
- 6) 平岡真寛, 阿部光幸: 癌の RF ハイパーサーミア. 癌の臨床別集, 新編癌・温熱療法(柄川 順編), p190—195, 篠原出版, 東京, 1987
- 7) Storm FK, Morton DL: Adjunctive modality for hepatic infusion chemotherapy. *Semin Oncol* 10: 223—227, 1983
- 8) Moffat FL, Falk RE, Calhoun K, et al: Effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. *Surgery* 94: 536—542, 1983
- 9) 佐古正雄, 横川修作, 坂本一夫, 他: 高周波誘導加熱による selective hyperthermia に関する研究—試作装置による基礎的研究, *医学のあゆみ*, 115: 447—449, 1980
- 10) 佐古正雄, 廣田省三, 大槻修平, 他: 磁性粒子を標的とした誘導加熱による選択的深部加温法の研究, *日本ハイパーサーミア誌*, 2: 389—394, 1986
- 11) 平岡真寛, 徐 志堅, 芥田敬三, 他: 局所進行性肝細胞癌に対する RF 加温療法の臨床経験, *日癌治*, 20: 2033—2040, 1985
- 12) Storm FK, Harrison WH, Elliot RS, et al: Normal tissue and solid tumor effects of hyperthermia in animal models and clinical trials. *Cancer Res* 39: 2245—2251, 1979
- 13) 大野忠嗣, 降矢太郎, 坂上 隆, 他: 癌温熱化学療法における病理組織学的検討, *日本ハイパーサーミア誌*, 5: 1—16, 1989
- 14) 廣田省三, 佐古正雄: Ferromagnetic microembolization による悪性腫瘍の治療に関する基礎的並びに臨床的研究, *日癌治*, 17: 102—113, 1982
- 15) Sako M, Hasegawa M, Hirota S, et al: Comparison of hepatic arterial embolization with iron microspheres, gelfoam, and chemolipiodol-gelfoam in 167 patients with hepatoma. *J Intervent Radiol* 4: 173—177, 1989
- 16) 田中敬正, 村田貴史, 吉田正徳, 他: 肝がんに対する動脈塞栓術と温熱療法併用による制がん効果増強, 癌と化学療法, 14: 396—403, 1987

- 17) Boddie AW, Wright K, Frazer JW, et al: Mechanism of synergism between arteriolar embolization and hyperthermia in a rabbit V-2 model of solitary hepatic metastasis. *Cancer Res* 46: 4576—4581, 1986
- 18) 大槻修平, 佐古正雄, 廣田省三: 温熱療法の血管系に及ぼす影響に関する実験的研究—特に家兎 VX2 腫瘍における血管造影並びに組織像との対比による検討—, *日本医放会誌*, 48: 130—143, 1988
- 19) Badylak SF, Babbs CF, Skojac TM, et al: Hyperthermia-induced vascular injury in normal and neoplastic tissue. *Cancer* 56: 991—1000, 1985
- 20) Boddie AW, Wright K, Stephens LC, et al: An animal model of occlusion-hyperthermia of the liver. *Invest Radiol* 20: 159—165, 1985
- 21) Reed WA, Manning RT, Hopkins LT: Effects of hypoxia and hyperthermia on hepatic tissue of the dog. *Am J Physiol* 206: 1304—1308, 1964
- 22) 芥田敬三, 徐志堅, 平岡真寛, 他: 正常肝組織の局所加温による変化に関する研究. 第2報. 家兎正常肝の局所加温による病理組織学的変化について, *日本ハイパーサーミア誌*, 4: 1—8, 1988