

1994.

- 11) 寺島広美, 今田 肇, 野本 論, 他: 温熱療法による癌性疼痛の緩和. 日本ハイパーサーミア誌, 10: 301~307, 1994.

司会 ありがとうございました。ご質問ございませんでしょうか。

先生, 肝癌で, 温熱, 放射線, 化学療法ですか, 効いた症例と効かなかった症例で, 実際に加温されたときの条件, 例えば血流の問題とか温度が上がったとか上がらなかったとか, あるいは同じように上がっても, 結果として反応しなかったというようなことがございますか。

曾我 結果としてはそうだと思います。効いた症例につきましては, 実際に穿刺して腫瘍の温度測定をやっているわけではありませんので, どころ辺まで腫瘍の中で温度が上がったのか, ちょっと分からないのですけれども,

非常に良く効いた症例と, 同じ条件でやっても全く効かない症例がありました。それは, 条件はほとんど同じだと思います。私達の施設は, 外来でやることも多くて, 最初, 温熱療法を導入したときに, 2例ほど, 肝細胞癌に関しまして, エコー下で穿刺しまして腫瘍の中の温度測定をやっていたのですけれども, それを外来ではもちろんやれませんし, 1回1回患者さんに, 非常にhypervascularな腫瘍に針を刺すという危険性のことを考えまして, 途中からはほとんど腫瘍内の温度測定はやっておりません。

司会 そうですね。hepatomaは血流が非常に多いために, 熱が上がりにくいという一般的なデータが出ていて, 非常に加温が難しい癌と言えると思うのですが, 効く群と効かない群がその中にもあるということだと思います。何かございますでしょうか。

はい, どうもありがとうございました。

5) 悪性神経膠腫に対する組織内温熱療法

新潟大学脳研究所脳神経外科分野

高橋 英明・田中 隆一
柿沼 健一・斎藤 明彦
本山 浩

Interstitial Hyperthermia for Malignant Glioma

Hideaki TAKAHASHI, Ryuichi TANAKA, Ken-ichi KAKINUMA,
Akihiko SAITO and Hiroshi MOTOYAMA

*Department of Neurosurgery, Brain
Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)*

We had already reported the technical feasibility and clinical safety of 13.56 MHz Radiofrequency (RF) interstitial hyperthermia for brain tumors. In this study, we analyzed retrospectively the therapeutic effects of interstitial hyperthermia on CT scans. The RF

Reprint requests to: Hideaki TAKAHASHI,
Department of Neurosurgery, Brain Research
Institute, Niigata University, 1-757
Asahimachi-dori, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学脳研究所脳神経外科

高橋 英明

interstitial hyperthermia was performed on 30 patients with malignant gliomas. Intracranial electrodes, RF antennas, were inserted into the tumor. The edge of enhanced lesion on CT scan was heated at 43°C for 60 min. The heating was repeated 3–6 times with/without radiochemotherapy. No major side effects occurred. The results showed CRh in 6, PRh in 14 and NRh in 10 cases on CT evaluation. The RF interstitial hyperthermia seemed to be effective in treatment of malignant gliomas.

Key words: interstitial hyperthermia, RF wave, malignant glioma

組織内温熱療法, ラジオ波, 悪性神経膠腫

はじめに

悪性脳腫瘍の集学的治療法の1つとして臨床応用された当初の温熱療法は、両側開頭にて行われるRF容量型区域加温法で、円盤型のアプリケーションで頭部を挟み加温していた。広く加温する上では有用であったが、侵襲性が高く、操作面でも複雑であり、適応が限定されていたことから、1990年より、針型電極を用いた組織内加温法が開発、臨床応用されている。電極やRF波発生装置の種々の開発、改良がなされ、手術法や治療計画法の確立を経て現在では簡便かつ安全な手技として、安定した治療法となった。今回、悪性神経膠腫の治療成績について、そのCT評価を中心に報告する。

対象ならびに方法

これまで悪性神経膠腫30例をRF組織内温熱療法にて加療した。初発例の17例は限局照射とMCNU動注化学療法を併用し、再発例は温熱単独もしくは化学療法を併用した。年齢は41歳～86歳、男性20例、女性10例である。頭蓋内電極(RF antenna)はCT誘導定位脳手術装置にて腫瘍内へ刺入、留置した(図1)。電極は1mmの太さの針型電極を用い、1本の電極を用いるsingle antenna法、2ないし4本用いるmultiple antennas法により加温した。CT、MRIならびにSPECTからpreoperative planningを行い、術後CTやcraniogramも含めてRF antennaや温度センサーの位置の決定までをsurgical planningとして推測し、2～5Wの低出力での加温によるpreliminary heatingから温度分布を得て治療計画をたてた(図2)。RF波発生装置は低出力機HEH-50および温度制御、オートチューニング機構をもつHEH-250を使用した。加温回数は3～6回、一回60分の加温で、一週間に2回行った。腫瘍(CT上のenhanced lesion)の縁を43°Cとして出力を制御した。

治療後の効果判定には、加温後2カ月までの最大効果を日本ハイパーサーミア学会効果判定基準案に基づく評価を用いた。

結 果

(1) 治療後のCT評価

全例とも腫瘍内に凝固壊死と考えられる低吸収域の形成を認めた。CRhが6例、PRhは14例、NRhが10例であった(表1)。特に、CRh例のうちの4例は固形癌のCT評価におけるCRでもあり、きわめて良好な効果が認められた。奏功率は67%であった。

表1 CTによる抗腫瘍効果

	腫瘍内低吸収域	例数
CRh	>80%	6
PRh	80～50%	14
NRh	50%>	10

(2) 合併症

RF組織内加温による熱感、熱傷、疼痛は全く認めなかった。電極を留置することからくる髄液漏2例、創感染1例と加温後の一過性の脳浮腫が5例に認められた。漏電などの電氣的トラブルは見られなかった。

(3) 代表症例

特徴的な代表例を提示する。症例は85歳、男性。右片麻痺、失語症状にて発症した。糖尿病の合併あり。頭部CTにて、左前頭葉に直径4cmの腫瘍を認め、周囲の浮腫を伴っていた。高齢であり、優位半球側であることから、摘出術は断念し、組織内温熱療法と局所照射療法によるthermoradiotherapyを行うこととした。局所麻酔下に、頭蓋内電極(RFアンテナ)を腫瘍中心に1本挿入、留置し、更に温度制御のためのカテーテルを電極に対して垂直方向から留置した。60分の加温4回を、

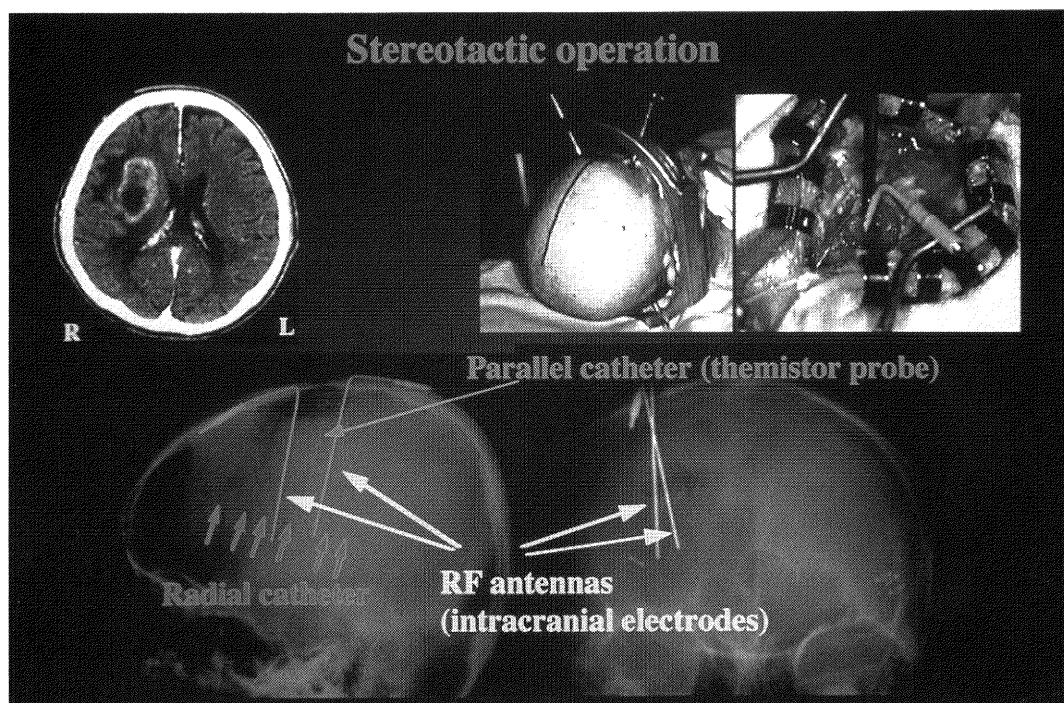


図 1 定位脳手術による頭蓋内電極 (RF アンテナ) と温度モニター用カテーテルの設置

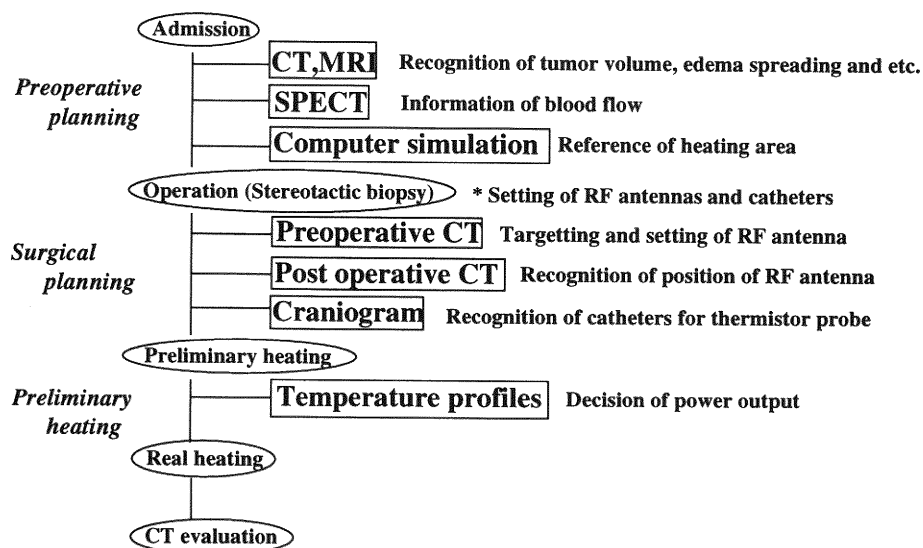


図 2 組織内温熱療法の治療計画法 (ダイアグラム)

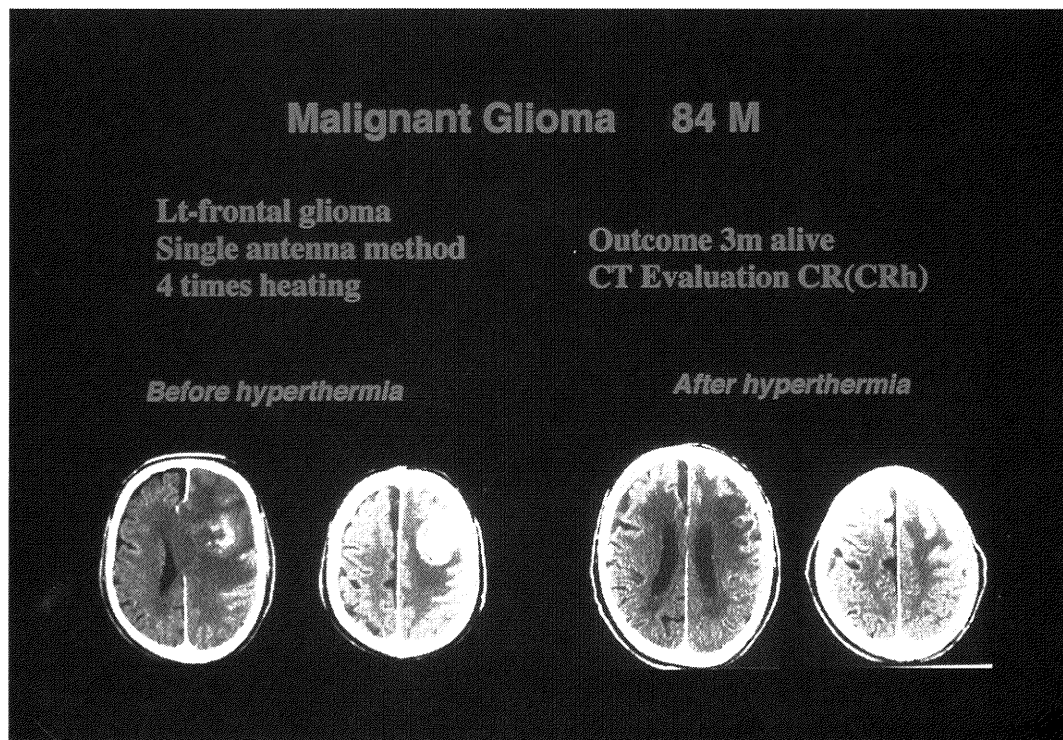


図3 症例. 84歳, 男性. 治療前後の CT 像

術後2週の間に行った. 60 Gy の局所照射を併用して, CT 上, CR (CRh)を得た(図3). 6カ月間の観察期間において, 再発所見は認められなかった. 加温による合併症はなかった.

考 察

温熱療法がそれぞれの分野で使われるようになり, その効果が不十分であったとする報告も見られるが, その多くは温度計測が為されていないことが原因と考えられる. 温熱の生物学的な抗腫瘍効果は多くの認めるところであり, 臨床効果とのギャップは, やはり42~43℃に加温することの難しさに起因している. 我々の施設においては, 電極に直交させ, 放射方向の温度分布を見るための引き抜き温度センサー用のカテーテルを留置することで常に腫瘍の温度を把握することが可能となった. CT での奏効率が高くなったのはこの温度計測に依るところが大きいものと考察する.

悪性神経膠腫を治療する上での問題点は, 腫瘍周囲のいわゆる invading zone の腫瘍細胞の存在であり, 現

在の治療 strategy では43℃以下になるところである. 当然抗腫瘍効果の不十分なところとなるため, 積極的に照射や化学療法と併用させていくことが必要となる. 将来的な展望となるが, 現在実験段階にある, 40℃で抗腫瘍剤を放出する熱感受性リポソームがこの invading zone に対する組織内加温との併用に適しているものと期待される.

参 考 文 献

- 1) 高橋英明, 田中隆一, 本道洋昭, 中島 拓: 悪性脳腫瘍に対する RF 温熱療法の臨床治験. *Neurosurgeons*, 12: 245~255, 1993.
- 2) Takahashi, H., Tanaka, R., Hondo, H. and Nakajima, T.: RF hyperthermia for malignant glioma. -development of a needle-shaped applicator and small-sized RF generator-. *Hyperthermic Oncology in Japan '91*, pp 133~134, 1993.
- 3) Takahashi, H., Tanaka, R. and Nakajima, T.: Interstitial hyperthermia using 13.56 MHz radiofrequency for malignant brain tumors.

Hyperthermic Oncology, 1: 394, 1992.

- 4) Takahashi, H., Tanaka, R., Hondo, H. and Nakajima, T.: Preclinical experiments of RF interstitial hyperthermia with phantom and animals. Hyperthermic Oncology in Japan '90, pp 87~88, 1992.
- 5) Tanaka, R., Kim, CH., Yamada, N. and Hondo, H.: Radiofrequency hyperthermia for malignant brain tumors: Preliminary results of clinical trials. Neurosurgery, 21: 478~483, 1987.
- 6) 田中隆一: 脳腫瘍—RF 外部加温と RF 組織内加温. 医学のあゆみ, 168: 24~29, 1994.
- 7) 高橋英明, 田中隆一, 渡辺正人, 柿沼健一, 須田剛, 高橋 祥, 増田 浩, 斎藤明彦, 中島 拓: 悪性脳腫瘍の組織内温熱療法—RF 加温による臨床成績—. 日本ハイパーサーミア学会誌, 11: 61~67, 1995.
- 8) 高橋英明, 田中隆一, 渡辺正人, 中島 拓, 柿沼健一, 須田 剛, 高橋 祥, 増田 浩, 松田基一, 加藤和夫, 久保誠雄, 加藤暁紀: 脳腫瘍に対する温熱治療のための温度分布シュミレーション—二次元有限要素解析による computer simulation—. 日本ハイパーサーミア学誌, 11: 356~364, 1995.

司会 ありがとうございます。ただ今のお話にご質問、ご討論がございましたら、どうぞ。

それでは先生、どうもありがとうございました。

先生方のご協力によりまして、時間を少し残していただきましたので、少し総合討論の時間を持ちたいと思います。時間もございませんので、私、1つだけ演者の先生方に、確認と言いますか、お聞きしたいことがございます。それはおっしゃって下さった方もあるのですが、実際これを施行するにあたって、患者さんに対する侵襲度と言うのでしょうか、麻酔が必要かどうか、何か痛みがあるのかどうか、副作用がどうかということですね。もう一回皆さんがおやりになったご経験を教えていただきたいのですが。

杉田 ケースによりまして、苦痛を伴います。表在性の腫瘍の場合には、皮膚の大きな火傷が起って困るので、患者さんに経静脈的な麻酔で眠ってもらおうというようなことをすることもあります。むしろ起きていただいて、危険なところはどこか、痛みが非常に強く出ないか教えてもらうということで障害を防ぐという面もありますので。

司会 それは、cooling とか、一般的に言われている方法を駆使しても避けられない症例があるということでございますか。

杉田 避けられませんし、それから患者さんの痛い、熱いという情報が非常に役に立つという面があると。そういう2つの面があります。

司会 ありがとうございます。

星名先生いかがですか。

星名 先程少し述べさせていただいたのですけれども、まず RF につきましては、1対のアプリケーションで挟むと、しかも接触面積を多くするために少し圧迫気味に挟むということが必要なわけです。頭頸部の場合は、hot spot の出る場所というのは大体決まっています。例えば耳介だとか、頬骨、下顎骨の突出部、鎖骨部、そういったところには絶縁テープを貼って、それから cooling pad をすると、時にはアイスノン当てると、RF では少し工夫が必要です。また、静脈内鎮静法も行っております。一方、マイクロ波につきましては、エアーで皮膚を常に冷やしていますので、痛いとおっしゃったことはほとんどありません。ただ同じく静脈内鎮静法をやっています。それから、組織内加温のほうはまだ経験が少ないのですけれども、それにつきましては、どうしてもアプリケーションを刺入しますので、静脈麻酔に加えて、浸潤麻酔も併用しております。浸潤麻酔につきましてはエピネフリンも同時に入っていますので、血流が若干押さえられるのかなと、その辺も温度上昇と効果の面で期待しております。それから静脈内鎮静法とかをやりますと、血圧とか脈拍が少し押さえられますので、全身的な循環も、障害がない程度に若干押さえられてほしいなと期待を込めて、やっております。除痛とともに循環系を少し押さえたいという希望があります。以上です。

司会 どうもありがとうございました。

末山先生いかがでしょうか。

末山 食道のほうなのですけれども、苦痛としましては、結局、食道に挿入する、内視鏡と同じですけれども、腔内に入れる苦痛はあるかと思えますけれども、実際に加温中の苦痛というのは、熱感を訴えられただけで、それほどないと思います。特に当科はマイクロウェーブですので、あまり大きな問題はないと思います。それから、RF は文献的に見てみましても、急性期の副作用はないというふうに言われております。

司会 はい。

曾我先生いかがでしょうか。

曾我 私達の施設は腹部ですので、患者さんの疼痛と

ということが1つの情報となっていますので、それを麻酔で押さえるということは一切してなくて、ボーラスを使ったり、或いは腹壁にキシロカインを塗ったりして行っております。ただ、それでもどうしても局所の疼痛が強いとか、熱感が強い人は結局脱落してしまうことがあります。私達の施設の、腹部の特徴の1つですけれども、やはり女性が脱落しやすいです。やはりどうしても女性というのはお腹の皮下脂肪が厚いせいとか、皮下脂肪のところに痛みを訴えますので、先程示しましたように、大体 CR とか PR の症例は男性でした。

司会 ありがとうございます。

高橋先生、講演の中で触れられたかも知れませんが、もう一回まとめて下さい。

高橋 頭の RF 組織内加温法においては、疼痛や熱感、火傷等は全くありません。円盤型のアプリケーションのときには、そういう局所の痛み、熱感あったわけですが、ですから加温するときには局所麻酔等も使用していません。ただやっぱり、局所麻酔で電極を刺入するところでの痛みはもちろんありますので、それらのところがもっと改善されれば、簡便な方法だろうと思っております。

司会 どうもありがとうございました。

最初に申し上げましたように、つい最近、温熱療法は単独でも保険の適応になったのですが、実際やっている立場からしますと、まだ機械を買って、すぐ患者さんに適応して治療するというような治療法ではないと思います。今日の先生方は、非常に長いこと、いろいろ基礎的な研究から始められまして、臨床応用をやっておられる

のですが、それでも現段階で臨床のケースに関しては、1例1例が clinical experiment という形でやっている状態でありまして、保険の適応は早すぎたのではないかなというような気さえいたします。ただ、加温の条件さえ満たされれば温熱単独でも大きな腫瘍が消えてしまうということもたくさん経験しておりますし、反復して与えても副作用の蓄積はないとか、いろいろメリットはございまして、これをどういうふうに活かすかということは今後の問題だろうと思います。

今日の先生方の症例の中には、いわゆる初期治療として温熱を集学的治療の1つの治療 modality として加えられているご発表もございましたが、多くは他の治療でなかなか大変だからというようなことで、palliative 治療ということでお使いになっている、と言うよりは、現在、まだ研究段階であるから、やむを得ずそういう症例を適応に選んで治療しておられるということのようでした。将来的には手術、放射線、化学療法と同じように集学的治療の中に組み込んでいくという方向に行くべきだろうと思います。そういうことで、今の段階で温熱治療が良いとか悪いとかというようなことを議論することはあまり意味がないと思われます。新潟には工学系の先生方も、このテーマに関していろいろと協力して下さっており、いろいろ機械を作ってくれたり、一緒に共同研究を進めております。何とか、新潟地区で各臓器の温熱療法を確立していただくことを、今日のシンポジストの先生方をお願いをいたしまして、このシンポジウムを終わりたいと思います。どうもありがとうございました。