

脳腫瘍に対する Radiofrequency 組織内温熱療法 ：加温システムの開発と臨床応用

新潟大学脳研究所脳神経外科

田中 隆一・高橋 英明・中島 拓

新潟市民病院脳神経外科

本 多 拓

Radiofrequency Interstitial Hyperthermia for Brain Tumor: Development
of the Heating System and Clinical Application

Ryuichi TANAKA, Hideaki TAKAHASHI and Taku NAKAJIMA

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University

Hiraki HONDA

Department of Neurosurgery, Niigata Municipal Hospital

We have developed an interstitial heating system using 13.56 MHz radiofrequency (RF) antennas for malignant brain tumor. The stainless needle coated by gold with diameter of 1.0 mm was used as the antenna. The needle was insulated by silicon except the electrode and its diameter was 1.3 mm. A single or multiple (2~4) antennas were inserted into the brain tumor using a CT-guided stereotactic apparatus. The temperature of the brain and the tumor were monitored by the copper-constantan thermocouple sensors. The RF interstitial hyperthermia was performed on 30 patients with malignant brain tumors, 22 malignant gliomas (10 primary and 12 recurrent), 7 metastatic tumor and 1 malignant lymphoma. The rim of the tumors which were defined by contrast enhanced CT was heated at 42.5~43.0 °C for 60 minutes. The heating was repeated 3~9 (mean 5) times, once or twice a week, combined with conventional radiation or ACNU chemotherapy. The recurrent gliomas were treated with heat alone. The patients complained no local pain or heat sensation and well tolerated the repeated heating. No major complication

Reprint requests to: Ryuichi TANAKA,
Department of Neurosurgery,
Brain Research Institute,
Niigata University, 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

田中隆一

occurred except liquorrhea in 2 cases, subcutaneous infection in one case, intratumoral hemorrhage in one case and transient neurological symptoms in 2 cases. The anti-tumor effects were evaluated by CT and the treated tumors showed CR in 8, PR in 10, ST in 9 and PD in 3 cases, respectively. In most of CR cases, the perifocal low density lesion also disappeared. The RF interstitial hyperthermia seemed to be effective in treatment of malignant brain tumors. This technique is less invasive and the tumors in aged or poor risk patients as well as deep-seated tumors can be good candidates for the application.

Key words: brain tumor, RF interstitial hyperthermia

脳腫瘍, RF 組織内温熱療法

悪性脳腫瘍に対する温熱療法は、手術・放射線治療・化学療法に次ぐ新しい治療手段として注目されており、最近ではいくつかの臓器の悪性腫瘍で臨床応用が進められ、臨床治験も報告されるようになった。

われわれはこれまで、Radiofrequency (RF) 波の世界を利用する RF 誘電加温法の開発と臨床応用を検討してきた^{1)~4)}。この方法は、一対の RF 円盤電極を頭皮上に置き、脳および脳腫瘍を広く加温し、腫瘍細胞の選択的温熱感受性と腫瘍組織の選択的加温を利用するものであり、腫瘍を浸潤細胞も含めて広範に加温できる利点を有する。しかし、頭蓋骨による制限など、加温方法あるいは原理上の制約や問題点があり、表在性の脳腫瘍を除くと腫瘍全体を有効な温度 (42.5~43℃, 60分) に加温することが難しいという欠点がある^{2)~4)}。

そこでわれわれは RF 誘電加温法の欠点を補う目的で、RF 針型電極を用いる脳腫瘍の組織内加温法を検討してきた⁵⁾⁶⁾。本稿では、われわれが開発した RF 組織内加温システムとその臨床治験を紹介する。

RF 組織内加温装置・加温方法

1. 加温装置

われわれが試作開発した RF 針型アンテナを用いる組織内加温装置とその基礎的研究に関してはすでに報告した^{5)~7)}ので、ここでは簡単に紹介するにとどめる。

RF 電極としては、gold でコーティングした直径 1.0 mm の stainless steel の針型電極を用いた。電極はシリコンで被覆し、腫瘍の大きさに合わせて電極 (RF 伝播部位) の長さを調節した。シリコンで被覆した電極の直径は 1.3 mm であり、定位脳手術装置を用いて脳腫瘍内に刺入、留置できるように作られている。RF 発生装置は 13.56 MHz の RF を発生させる出力 50 W 以下の低出力のものを試作した⁵⁾。

実際の加温に関しては 1 本の電極を用いる single antenna

法の場合は、患者の背中に置いた対極板と電極の間に、2 本以上の電極を用いる multiple antenna 法では各電極間に RF を流し、熱を発生させた。

2. 加温方法

本法では CT 誘導定位脳手術装置を用いて RF アンテナを脳腫瘍内に刺入・設置し、腫瘍を加温する (組織内加温)。RF はアンテナから同心円状に周囲に拡がり、出力に依存して加温半径は広がる。RF または温度の分布はアンテナから離れると急激に減衰するが、減衰の程度は組織を流れる血流量に大きく依存する。血流量の多い正常脳組織では、アンテナから 10~15 mm まで加温されるが、血流の乏しい脳腫瘍組織や血流の内組織では、さらに広い範囲が加温される⁶⁾⁷⁾。

多くの悪性脳腫瘍では、1 本のアンテナで直径およそ 3 cm の範囲が有効な温度に加温されるので、CT 上の contrast enhanced (CE) lesion が直径 3 cm 以下の腫瘍の場合は 1 本のアンテナ、それより大きい場合は 2 本以上のアンテナが必要となる。

3. 加温の目標と温度測定

悪性脳腫瘍細胞は通常 42.5~43.5℃, 60分の加温で壊死に陥るかあるいは高度の障害を受ける (moderate hyperthermia)。一方、脳を含めた正常組織・細胞はこの加温に耐えることができる^{8)~10)}。したがって、若干の安全幅を見込んで、腫瘍 (造影剤で増強効果を示す部分: CE lesion) の辺縁部を 42.5℃以上 (60分) に加温し、その周囲の神経組織を 42.5℃以下に保つことが目標である。腫瘍が非重要領域に存在する場合は、腫瘍の辺縁部を 43.0℃以上 (60分) に設定することも可能であり、この場合、より確実な抗腫瘍効果が期待できる。この条件で腫瘍内の温度は、中心部に近づくにつれて血流が乏しくなるのと、アンテナに近づくために、44℃以上の高温になり、腫瘍組織は容易に壊死に陥る (high temperature hyperthermia)。一方、腫瘍の周囲のい

いわゆる invading zone に浸潤する腫瘍細胞は 42.0~42.5℃程度の加温にとどまらざるを得ないために、抗腫瘍効果は必ずしも十分ではない。したがって、本法は原則として放射線治療や化学療法と併用する必要がある。RF アンテナで加温する時の温度分布を血流のない phantom や、均一な血流分布のある動物の正常脳で検討してみると、アンテナを中心にして同心円状の温度勾配がみられる⁶⁾⁷⁾が、臨床例で脳腫瘍を加温するときには、腫瘍の低血流状態を反映して、正常脳を加温する場合よりも広い範囲が腫瘍の形状に従って加温される。RF による温度効果を正確に予測することは容易でないため、臨床で実際に加温を行うときには腫瘍や脳の温度を直接測定する必要がある。

われわれは、RF アンテナを設置する際に同時に銅コンスタantan thermocouple sensor を数本腫瘍および脳内に刺入・設置しているが、この際に、腫瘍内に設置されるアンテナと直交する方向にも thermosensor catheter を刺入しておく。実際の加温に際しては、この catheter 内を 2 mm 間隔ずつ thermosensor を引き抜きながら温度を測定する (Fig. 1)。この際、RF の出力をコントロールして、腫瘍の辺縁部の温度が 42.5℃あるいは 43.0℃になるようにする。Fig. 1 では、大きさ約 28 mm (温度 catheter の方向) の腫瘍の辺縁部が 10~15 W の RF の出力で 42.5℃に加温され

ていることが示されている。Fig. 2 では、直径約 40 mm の大きさの腫瘍が 2 本のアンテナで加温され、その辺縁部が RF 5 W の出力で約 43.0℃に加温されていることが示されている。

なお、本シリーズ初期の症例においては、thermosensor を引き抜きながらの温度計測法が確立されていなかったため、温度分布の把握が不十分かつ不確実であり、腫瘍の大きさに見合う数のアンテナが用いられていなかったり、腫瘍の辺縁部が十分な温度に至らなかったものも含まれている。

臨床治療

1. 対象・方法

これまで悪性グリオーマ 22 例 (初発 10 例, 再発 12 例), 転移性脳腫瘍 7 例, 悪性リンパ腫 1 例の計 30 例を RF 組織内加温法で治療した。年齢は 41~80 歳 (平均 64.4 歳), 男性 23 例, 女性 7 例である。

1 本の針電極を用いる single antenna 法による加温が 14 例, 2~4 本の複数本の電極を用いる multiple antenna 法による加温が 16 例である。加温は前述した条件で 1 回 60 分, 週に 1~2 回, 計 3~9 回 (平均 5 回) 反復して加温した。温熱療法は再発例に対しては温熱単独で, 初発例に対しては通常の放射線治療 (50 Gy/5 週間) および, 化学療法 (ACNU 動注計 300 mg) と

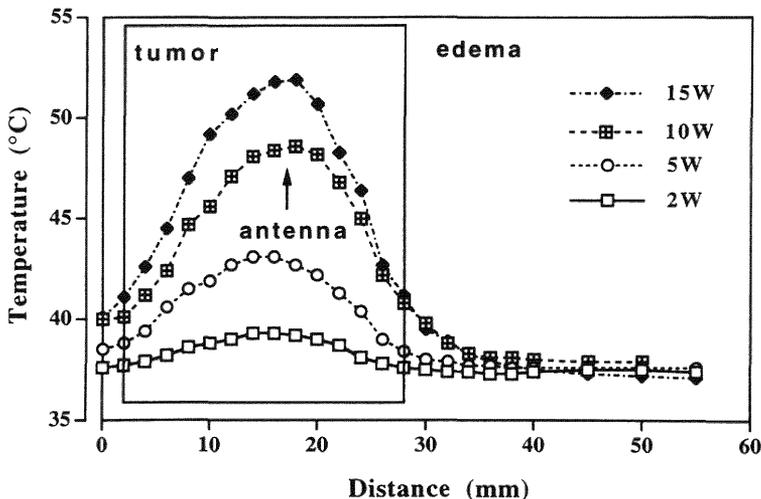


Fig. 1 A temperature profile in a smaller (28 mm in diameter) brain tumor measured by the thermosensor in a radially inserted catheter to the RF antenna which was inserted into the center of the tumor.

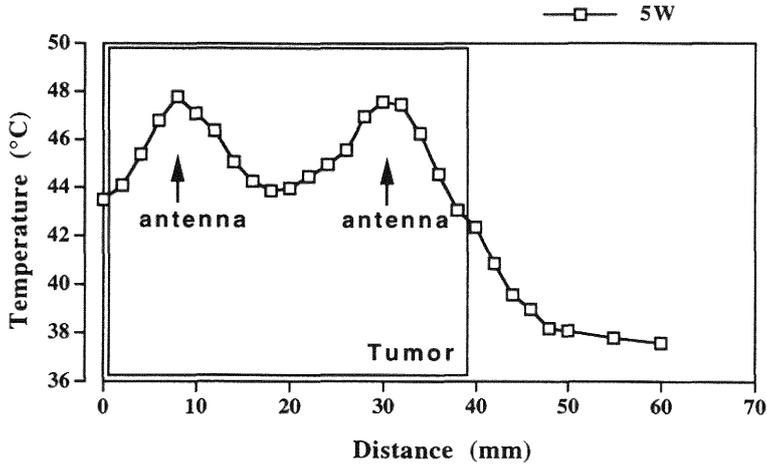


Fig. 2 A temperature profile in a larger (39 mm in the maximum diameter) tumor measured by the thermosensor in a radially inserted catheter to the antennas.

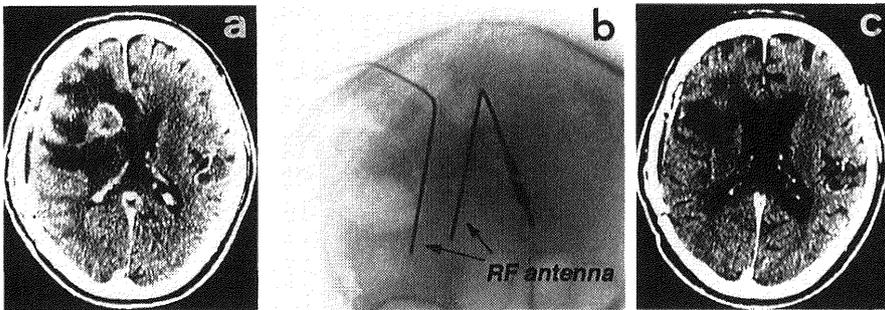


Fig. 3 CE-CT scans of Case 2, 71-year-old male with a malignant glioma of the left frontal lobe. The larger recurrent tumor was heated 4 times by two RF antennas and completely disappeared after the hyperthermia alone. The perifocal low density lesion was also remarkably reduced after the treatment. a: CT before hyperthermia, b: Craniogram, c: CT after hyperthermia.

併用して行われた。

2. 結果

1) CT による抗腫瘍効果の評価

治療後の CE lesion の変化を検討してみると、CR が 8 例、PR が 10 例、ST が 9 例、PD が 3 例であり、奏効率 (CR+PR) は 60% であった。また、ST と評価された 9 例のうち 5 例で 50% 以上の CE lesion が低吸収域化を示した。ST、PD 例の多くは、本シリーズ初期の症例であり、結果的にアンテナの数が足りなかったために腫瘍が部分的にしか加温されなかったものである。

以下に症例を呈示する。

症例 1 : 71 歳、男性、左前頭葉悪性グリオーマの再発例である (Fig. 3)。左右に長径を持つ不規則的な形状を示す CE lesion 内に 2 本のアンテナを設置し、計 4 回の加温を加えた。加温単独の治療により、治療後約 2 カ月で CE lesion は消失し、治療前広範にみられた perifocal low density も消失した。本例は治療後約 9 カ月の現在、寛解が維持されている。

症例 2 : 78 歳、男性、右前頭葉悪性グリオーマ初発例である (Fig. 4)。本例は初期治療であり、50 Gy の放射線治療と平行して RF 組織内加温が行われた。腫瘍は前後に長い不規則な形状を示し、2 本のアンテナを用

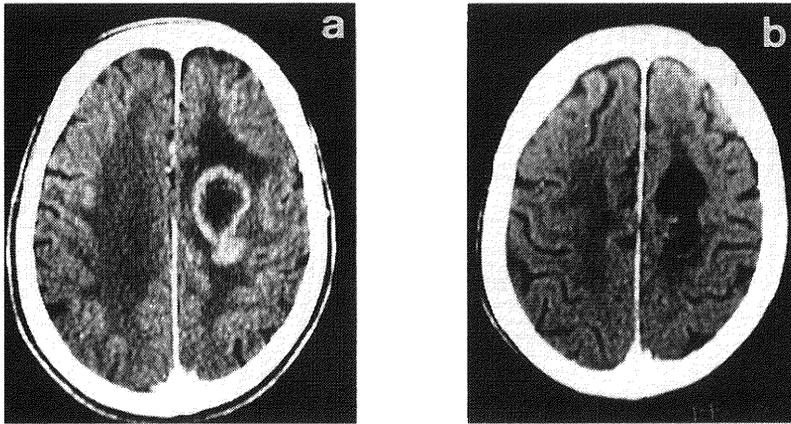


Fig. 4 CE-CT scans of Case 3, 78-year-old male with a malignant glioma of the right frontal lobe. The tumor was heated 4 times by two RF antennas combined with a conventional radiation therapy and ACNU chemotherapy. The tumor and perifocal low density lesion disappeared after the treatments. a: Before hyperthermia, b: After hyperthermia.

いて、計4回の加温が行われた。CE lesion ならびに perifocal low density は治療後約3カ月で消失した。

2) 再発例における加温による局所コントロールと生存期間に及ぼす効果

悪性グリオーマの初発例に関しては、加温は放射線および化学療法と平行して行われており、加温自体の効果を評価することは現時点では難しい。今後、再発までの期間や全体の生存期間を検討することにより、加温の上乗せ効果があるかどうかは明らかになるであろう。

そこで、加温単独の治療が行われた再発悪性グリオーマ12例について、加温後の局所コントロールあるいは生存期間について検討を加えた。12例のうち、CT 上および臨床的に腫瘍の再々発が認められなかった症例は4例あり、そのうち3例が加温後それぞれ、15カ月、9カ月、6カ月を経た現時点で寛解が維持されている。4例のうち1例は治療後4カ月で肺炎で死亡している。

12例中4例が局所再発、4例が原病巣から離れた遠隔部に再々発を示し、全例死亡している。遠隔部に再発した4例は、死亡に至る11カ月、8カ月、6カ月、5カ月の間、原発部位での腫瘍の再々発は認められなかった。すなわち、期間の長短はあるものの、RF 組織内加温により、12例中8例で腫瘍の局所コントロールがなされていたことになる。

3) 合併症

RF 組織内加温に伴う熱感、頭痛の訴えや、頭皮の熱

傷などは全くみられなかった。30例の臨床試験でみられた合併症は、髄液漏2例、頭皮下組織の感染1例、腫瘍内出血1例、一過性の神経症状の出現2例などであった。髄液漏と頭皮下の感染は、加温期間中留置して頭皮上に導いてあるアンテナあるいは thermosensor コードに沿って起きたものであり、これらを抜去することによってすぐに治癒した。一過性の神経症状の出現は、腫瘍周囲の重要領域の edema の進行によるもので、加温終了後軽快、消失した。

考 察

これまで試みられてきた腫瘍に対する温熱療法は、大別すると全身加温法と局所加温法に分けられ、局所加温法はさらに腫瘍を含めて比較的広い範囲を加温する区域加温法と、腫瘍内に発熱源を置く組織内加温法とに分けられる。脳腫瘍に対する組織内加温法としては、micro-wave アンテナを用いる方法^{11) - 13)}、感温磁性体を用いる方法¹⁴⁾と著者らの RF アンテナを用いる方法⁶⁾などが報告されている。いずれも、ほかの加温法同様、未だ研究段階にあり、少数例の臨床試験が報告されているに過ぎない。

組織内加温法は、腫瘍を選択的に加温しやすいという利点があるが、反面、加温範囲が限られるという欠点があり、大きな腫瘍を加温するには複数のアンテナを用いる必要がある。また、アンテナあるいは発熱源が非常に

高温になるため、それらを確実に腫瘍内に置く必要がある。したがって、脳組織内に浸潤する腫瘍細胞をなかなか効果的に加温できないという共通した問題がある。

Micro-wave 組織内加温法はアンテナの直径が数 mm と大きいこと、micro-wave の周囲脳組織への到達性が小さいということに問題がある。例えば、915 MHz micro-wave で42℃以上に加温できる脳の最大断面直径は、アンテナ1本の場合が約 13 mm、4本の場合が 25 mm という報告¹²⁾がある。一方、RF は micro-wave よりも深部到達性が大きく、われわれの検討では、1本のアンテナで直径約 20 mm の範囲が42℃以上に加温され⁷⁾、腫瘍では直径約 30 mm の範囲が加温される (Fig. 1)。感温磁性体をあらかじめ脳腫瘍内に埋め込んでおき、頭部を高磁場内に置くことにより磁性体を発熱させる方法¹⁴⁾は、比較的low侵襲性である点に魅力があるが、磁性体から周囲への熱の到達性が非常に小さく、また、磁場の方向により、加温されない部分が残ることや、一旦磁性体を埋め込んでしまうと加温条件を調節できないなどの欠点がある。

RF 組織内加温法は、アンテナの直径が 1.3 mm と細く、複数に用いても低侵襲であること、深部到達性が大きいこと、複数のアンテナを用いたときに干渉作用が生じ効果的な加温域の拡大が得られる¹⁵⁾ことなどの利点を有する。また、今回の臨床試験の結果をみると、温度測定を十分行って、あらかじめ加温条件の設定をきちんと行えば、ほとんどの腫瘍で CT 上の CR あるいは PR が得られることが確認された。また、条件がよければ、加温単独でも腫瘍の CE lesion のみならず周囲浸潤細胞も含めて処理でき、長期間にわたり局所コントロールが得られることが示されたことは注目される。しかしながら、一般に悪性グリオーマの形状は不規則であり、また周囲脳への浸潤は広範であるので、本治療法は原則としては放射線治療や化学療法と併用して用いられるべきである。

RF 組織内加温のもうひとつの利点は、脳に対する侵襲が少ないという点である。したがって高齢者や poor risk の患者、さらには直達手術の侵襲が大きくなる脳深部の腫瘍に対しては、直達手術に比較して less invasive reductive therapy となる。同じ理由で、本法は高齢者や poor risk の患者、あるいは直達手術による侵襲がためられる深部の良性腫瘍の処理にも有用であり、われわれはすでに髄膜腫の治療で試みている¹⁶⁾。

おわりに

RF 組織内加温法は、悪性脳腫瘍において当初予想した以上に熱の拡がり広範囲に及び、われわれがこれまで検討してきた RF 誘電加温法や、他の組織内加温法よりも確実に腫瘍を処理することができ、条件がよければ腫瘍周囲の浸潤細胞も有効に加温され得ることが示された。また、本法は比較的侵襲が少なく、高齢者や poor risk の患者においても施行できる利点がある。しかしながら、大きな腫瘍や不規則な形状を示す腫瘍の加温に関しては、今後さらに加温法の工夫が必要である。また、腫瘍周囲に浸潤する腫瘍細胞の加温に関しては、腫瘍細胞の選択的温熱感受性を高める工夫とともに、他の利療法との併用による相乗効果を引き出す努力が必要である。

(本研究は、平成5年度新潟大学医学研究助成金の援助を受けた)

参考文献

- 1) 田中隆一: 悪性脳腫瘍の温熱療法—脳腫瘍治療への応用の可能性. 脳神経外科, 10: 7~19, 1982.
- 2) Tanaka, R., Kim, C.H., Yamada, N., et al.: Radiofrequency hyperthermia for malignant brain tumors: Preliminary results of clinical trials. Neurosurgery, 21: 478~483, 1987.
- 3) 田中隆一: 脳腫瘍4. 脳腫瘍の温熱療法. Annual Review 神経1990, 東京; 中外医学社, pp 220~224, 1990.
- 4) 田中隆一: 脳腫瘍のハイパーサーミア. 総合臨床, 40: 656~660, 1991.
- 5) Takahashi, H., Tanaka, R., Hondo, H., Sekihara, Y. and Nakajima, T.: RF Hyperthermia for malignant glioma—Development of a needle-shaped applicator and small-sized RF generator—. Proceedings of the 8th Annual Meeting of the Japanese Society of Hyperthermic Oncology. Tokyo, 1991, p 133~134.
- 6) 高橋英明, 田中隆一, 本道洋昭, 他: 悪性脳腫瘍に対する RF 温熱療法の臨床試験. Neurosurgeons, 12: 245~255, 1993.
- 7) Tahahashi, H., Tanaka, R., Hondo, H., et al.: RF interstitial hyperthermia for malignant brain tumor—phantom and animal study—. Proceedings of the 7th Annual Meeting of the Japanese Society of Hyperthermic Oncology, Okayama, 1990, pp

- 207~208.
- 8) **Britt, R.H., Pounds, D.W. and Lyons, B.E.:** Feasibility of treating malignant brain tumors with cocused ultrasound. *Prog. Exp. Tumor Res.*, **28**: 232~245, 1984.
 - 9) **松本健五, Stauffer, P.R., Fike, J.R., 他:** 悪性脳腫瘍に対する温熱療法の基礎的研究—加温装置の開発および正常イヌ脳に対する加温効果の検討. *脳神経外科*, **14**: 965~972, 1986.
 - 10) **山田修久:** 加温の脳血流・代謝・脳波に及ぼす影響. *脳と神経*, **41**: 205~212, 1989.
 - 11) **西本 詮, 松本健五:** 悪性脳腫瘍に対する温熱療法；癌と温熱療法. 山村雄一, 杉村 隆 (監修), 東京；メジカルビュー社, 1987, pp 72~80.
 - 12) **Roberts, D.W., Strohben, J.W., Wong, T.Z., et al.:** Interstitial hyperthermia and irridium brachy therapy in treatment of malignant glioma. A phase I clinical trial. *J Neurosurgery*, **64**: 581~587, 1986.
 - 13) **Salcman, M., Samaras, G.M.:** Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors: Results of a phase I clinical trial. *J. Neurooncol*, **1**: 225~236, 1983.
 - 14) **小林達也, 木田義久, 松井正顕, 他:** 悪性脳腫瘍の組織内加温法—インプラントヒーティングシステムを用いて. *医学のあゆみ*, **149**: 1~2, 1989.
 - 15) **Nakajima, T., Tanaka, R., Hondo, H., et al.:** RF interstitial capacitive heating of cat brain. *Proceedings of the 6th Annual Meeting of the Japanese Society of Hyperthermic Oncology*, Tokyo, 1989, pp 204~205.
 - 16) **亀山茂樹, 田中隆一:** 老年者の脳腫瘍；老年者に多い脳腫瘍の症状と診断—Meningioma (髄膜腫)—. *老化と疾患*, **7**: 22~27, 1994.
-