

マイクロ波による脳組織内加温法

佐藤 透 西本 詮

岡山大学脳神経外科

Interstitial microwave brain hyperthermia; a review

Toru Satoh and Akira Nishimoto

Department of Neurological Surgery

Okayama University Medical School

## 総説

## マイクロ波による脳組織内加温法

佐藤 透 西本 詮

岡山大学脳神経外科

## Interstitial microwave brain hyperthermia; a review

Toru Satoh and Akira Nishimoto

Department of Neurological Surgery

Okayama University Medical School

## Summary:

Interstitial microwave brain hyperthermia was reviewed with several comments on the implantable microwave antenna and treatment planning. Results of the phase-I clinical trials were briefly summarized. Further Studies would be necessary to develop the system for controlling the individual antenna power independently by the each thermometry information, to accumulate the basic data for planning and simulation of the treatment, and to make the clinical protocol for combination therapy of hyperthermia and radiation and/or chemotherapy.

## Key Words:

温熱療法	Hyperthermia
脳組織内加温法	Interstitial brain hyperthermia
マイクロ波加温	Microwave hyperthermia
マイクロ波アンテナ	Microwave antenna
治療計画	Treatment planning

## 1 はじめに

悪性脳腫瘍は種々の集学的治療にもかかわらず、その予後は依然不良である。最近の報告では、生存期間の中間値は約1年とされ、5年生存率は anaplastic astrocytoma で 19.9 %, glioblastoma multiforme では 7.2 %とされている<sup>26)</sup>。悪性脳腫瘍は浸潤性で急速に増大する腫瘍であるが、ほとんどは脳内に単発性に発生し、頭蓋外への遠隔転移はまれである<sup>1)</sup>。また、再発腫瘍の約90%は腫瘍辺縁2 cm 以内の原発部局所再発であり、腫瘍の強力な局所制御が必要となる<sup>5),51)</sup>。

温熱療法は、頭頸部癌、乳癌、子宮癌など多くの部位の悪性腫瘍の治療に、放射線療法または化学療法と併用して用いられ、新しい補助療法の1

つとして注目されている<sup>10)</sup>。悪性脳腫瘍の局所制御に温熱療法を応用する場合は、腫瘍組織をいかに加温するかという問題とともに、周囲脳組織を加温による組織損傷からいかに保護するかが考慮されなければならない。正常脳組織や腫瘍周囲の浮腫脳組織は、一般に温熱感受性が高いとされ、他臓器の温熱療法に比べて加温の範囲および温度がより制限される<sup>18),30),31),35)</sup>。近年、CT・MRIが導入され、深部局所の情報が詳細に得られ、脳腫瘍の局在を立体的に把握することが可能となった。また、これらの画像診断情報と定位脳手術の技術を組み合わせて、後充填用カテーテルの留置など治療計画に基づいた病巣へのアプローチが比較的容易となった。したがって、悪性脳腫瘍の温

熱療法には、加温方法として、治療域の大きさに応じて加温域や加温温度の調節が可能な局所加温法が望まれる。

組織内加温法 (Interstitial hyperthermia) は、加温源を組織内に侵襲的に、直接留置して、組織の加温を得る局所加温法である<sup>22),45)</sup>。単独の加温源では、熱エネルギーは、これより離れるに従って急激に減衰するが、複数の加温源を使用することで一定の加温域が得られる。したがって、組織内加温法では、加温源の立体的配置の詳細な計画を立てることにより、周囲脳組織への影響を最小限にとどめ、なおかつ、腫瘍組織に致死温熱量 (lethal thermal dose) を与える局所加温が可能となる。また、手技上、組織内放射線照射法 (interstitial radiation, brachytherapy)<sup>13)</sup>と共通点が多く、限られた治療域に対して温熱-放射線併用療法を行なう上でも簡便である。

悪性脳腫瘍に対する脳組織内加温法には、これまで、マイクロ波アンテナ、ラジオ波電極、誘導発熱磁性体などの加温源が使用されて来た<sup>23),44),45)</sup>。このなかで、マイクロ波による脳組織内加温法は、近年、基礎的・実験的研究が蓄積され、幾つかの施設では既に臨床応用が試みられている<sup>11),15,24),27),31),42),52)</sup>。そこで、本稿では、マイクロ波による脳組織内加温法について、組織内留置型マイクロ波アンテナ、治療計画、および、これまでに行なわれた臨床例などにつき概説する。

## II 組織内留置型マイクロ波アンテナ

マイクロ波とは、電磁波のなかで周波数 300MHz から 30GHz のものをいう<sup>6)</sup>。マイクロ波の光量子エネルギーは非常に低く、X線やγ線などの電離放射線と異なり、生体分子に対する電離作用はほとんど見られない。マイクロ波エネルギーの生体作用は熱産生とされる<sup>6)</sup>。生体を構成する分子は電磁波の電界により配向・分極するが、マイクロ波のように周波数が高くなると分子間の衝突などにより電界の変化に配向・分極が追従できなくなる。したがって生体にマイクロ波が入射するとジュール熱の他に追隨の遅れによる熱が発

生する。マイクロ波エネルギーの組織内到達距離は、その波長に大きく依存するが、GHz レベルのマイクロ波は組織吸収係数が大きいため、組織に留置されたマイクロ波アンテナ局所で限局した発熱、加温が得られる<sup>47)</sup>。

マイクロ波を用いた組織内加温では、2450MHz と 915MHz を使用したアプリケーション (マイクロ波アンテナ) が主として開発されている。マイクロ波アンテナは、通常、外径が 1-3mm 程度で、半硬性ないし柔軟性の針状構造物であり、14-20G のプラスチック製カテーテル内に留置することが可能である。マイクロ波エネルギーは発信機より同軸ケーブルで直接あるいは分配器を介してアンテナに供給される。

以下に、これまでに製作された組織内に留置可能な加温用マイクロ波アンテナの主なものについて概説する。

### 1) ダイポール型アンテナ

マイクロ波エネルギーを侵襲的に深在性の組織内に照射するためのマイクロ波アンテナは、1978年、Taylor<sup>49)</sup>により最初に考案された。この“electromagnetic syringe”は、針状硬性の同軸ケーブルの遠位端 0.6-1.7 cm を中心導体のみとしたもので、組織内に直接刺入することで、マイクロ波エネルギー (周波数 2450MHz) を組織内に照射することが可能であった。Strohbehn<sup>7),47)</sup>らは、この原理を発展させ、同軸ケーブルの遠位端で 1/4 波長の長さの外導体を除去したダイポール型アンテナ (Fig.1 a-c) を製作した。500MHz から 1.3GHz までの周波数域では、マイクロ波エネルギーは組織内に良好に吸収され、局所組織の発熱、加温が認められた。同様に、Samaras<sup>33)</sup>は“coaxial slot antenna” (Fig.1 d) を、Bigu-del-Blanco<sup>3)</sup>らは ground plane を有する“hypodermic needle” (Fig.1 e) を製作した。また、Mendecki<sup>21)</sup>らは、マイクロ波が同軸ケーブルの外導体に沿ってアンテナ刺入部 (近位部) に漏出することを防ぐ目的で、同軸ケーブルに 1/4-1/8 波長の choke-flange を被覆したスリーブ・アンテナ (Fig.1 f) を試作した。

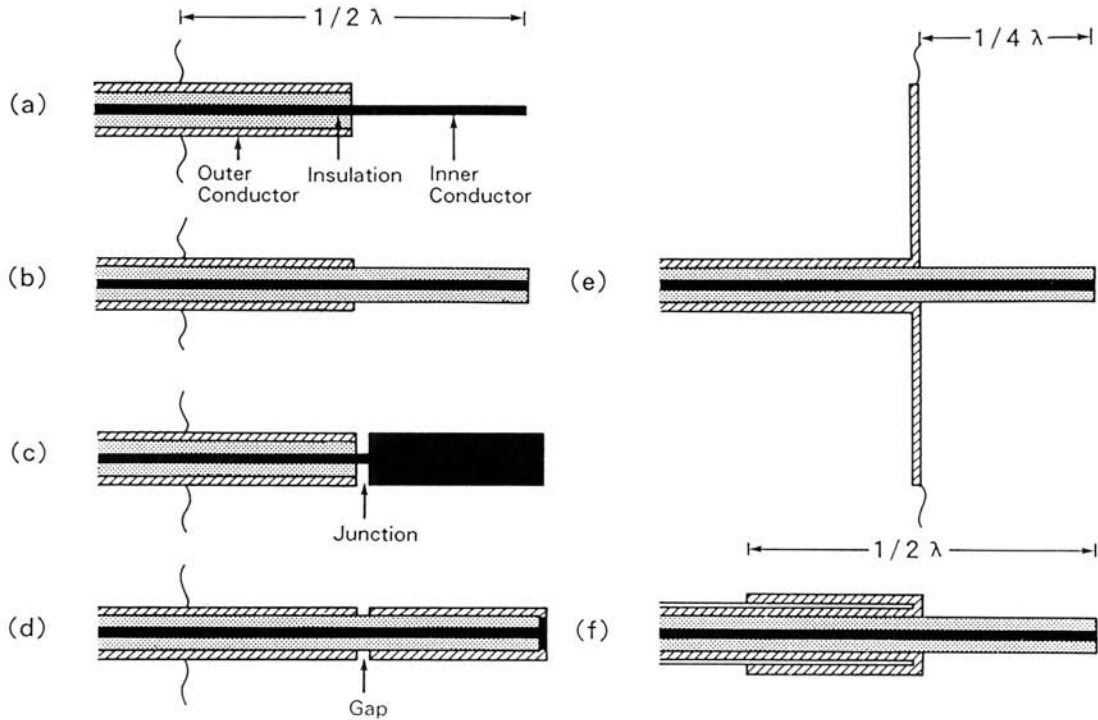


Fig. 1: Schematic illustration of the implantable dipole-type microwave antennas(1); a-c) half-wave length dipole-type antennas, d) coaxial slot antenna, e) hypodermic needle, and f) choke-flange sleeve antenna.

(1)ダイポール型アンテナの問題点

現在、数種類のダイポール型アンテナが商業化され、深部臓器の組織内加温に広く用いられている<sup>23),33),47),50)</sup>。しかし、ダイポール型アンテナは、マイクロ波が軸方向へ直線的に放射 (dipole resonance condition) するため<sup>48)</sup>、治療域の大きさに応じた調節的加温を行なう上で幾つかの制約がある<sup>7),8),36),37),41)</sup>。

(a)マイクロ波の周波数でアンテナの物理的サイズ (dimension) が規定されるため、治療域の大きさに応じたアンテナの製作が困難である。1本のアンテナを組織内に半波長 (2450MHz で 2-2.5 cm, 915MHz で 6-8 cm) 刺入した場合、得られるアンテナ軸方向の有効加温長 (> 50 % peck) は、2450MHz で 1.0-1.2 cm, 915MHz で

4.0-4.5 cm と一定している。

(b)加温パターンがアンテナの組織内刺入長に依存して変化する。刺入長が半波長より長い場合 (asymmetrical dipole)、加温のピークは必ずしもアンテナ・ジャンクション上にはなく、時に複数のピークを示す。また、半波長よりも短い刺入長の場合、組織の表層およびアンテナ刺入部位が過熱する。特に、アンテナを頭皮・頭蓋骨を経て脳内に留置した場合、脳外部の組織に過剰な発熱域 (hot spot) が発生するため注意を要する<sup>35),41)</sup>。

(c)加温パターンは、本質的にはマイクロ波エネルギーの給電点 (アンテナ・ジャンクション) を中心とした紡錘状ないしはフットボール状を呈し、アンテナ先端部では十分な加温が得られない。そのため、実際の腫瘍深部縁よりもアンテナ

をさらに深く刺入することが必要となり、神経・血管性組織においてはアンテナ・カテーテルによる物理的組織損傷が問題となる。これらダイポール型アンテナに伴う諸問題を解決するため、最近、いくつかのマイクロ波アンテナが考案・試作されている。

(2)有効加温域のアンテナ軸の方向（縦方向）への拡大

加温域の縦方向への拡大には、個々のアンテナの加温パターン（マイクロ波エネルギー分布）を改善することが基本となる。

野原ら<sup>25)</sup>、Neyzari ら<sup>23)</sup>は、アンテナの1エレメントの長さを半波長にとり、中心導体と外導体を交互に接続した“multi-junction(cross-switch-slot)アンテナ”を試作した (Fig.2 a)。このアンテナは、各エレメントの電流を同位相にすることにより半波長ダイポール型アンテナを多段配列したと同様の結果となり、縦方向への加温域が拡大さ

れた。また、Lee ら<sup>16)</sup>は、2-3 の multi-node を用いることによりマイクロ波放射長を物理的に延長する“multi-node アンテナ”を試作した (Fig.2 b)。加温域は拡大したが、node 接合部上で複数のピークを示すため、全体として不均一な加温パターンとなった。

一方、野原ら<sup>25)</sup>は、ダイポール型アンテナを単に軸方向へ直線的に往復運動させることで、より均一な縦方向への加温の延長が得られたと報告した。往復運動距離を調節することで縦方向の有効加温域が任意に選択できる利点があり、実用的なアイデアと思われる。

(3)有効加温域のアンテナ軸先端への移動

組織内に刺入したアンテナ先端部で有効加温域を得ることは、アンテナ-カテーテルによる不必要な組織損傷を防止する上で、特に脳組織内加温において有用となる。

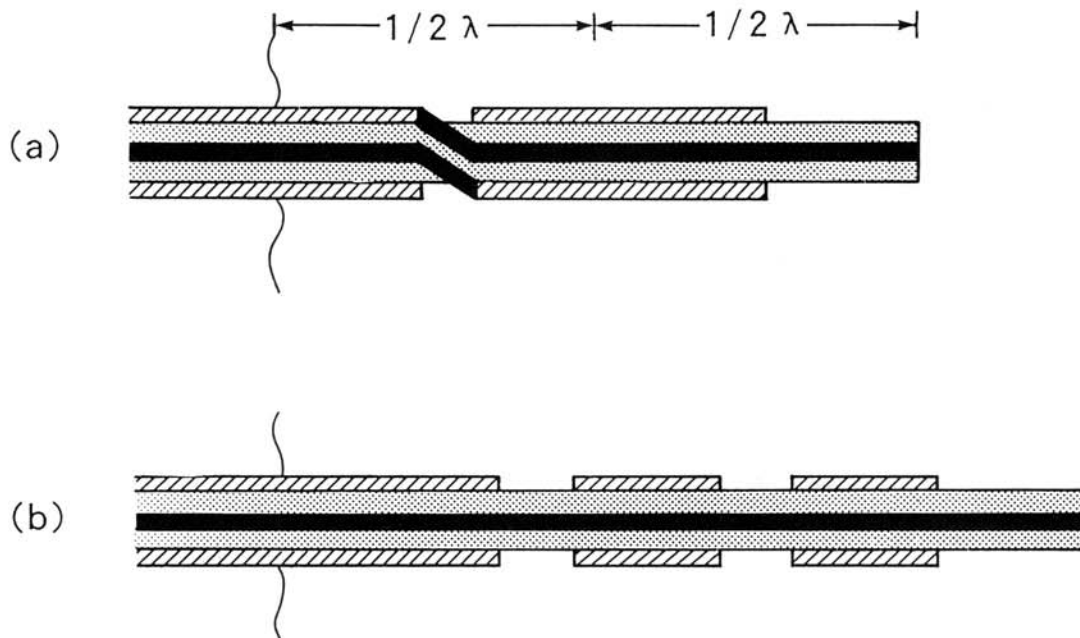


Fig. 2: Schematic illustration of the implantable dipole-type microwave antennas (2); a) multi-element, multi-junction (cross-switch slot) antenna and b) multi-node antenna.

Turner<sup>50)</sup>は径の異なる2つのcollerを中心導体と外導体上に対称的に配列したダイポール型アンテナを試作した(Fig.3 a). 有効加温域は先端部に若干移動したが、通常のダイポール型アンテナと本質的には同様の加温パターンを示した. Roosら<sup>29)</sup>は、アンテナ先端部で中心導体の軸径を漸増すべく逆円錐(ラッパ)状のactive radiatorを使用し、recieving部の同軸円筒にcollarを追加被覆したダイポール型アンテナを試作した(Fig.3

b). このアンテナの有効加温域は、通常のダイポール型アンテナに比べ1-1.5 cm先端方向に移動したが、加温のピークはダイポール型と同様でアンテナジャンクション上に認められた. また、Linら<sup>17)</sup>は2つの直列したダイポールスロットと二重の外導体からなる“sleeved coaxial slot radiator”を考案した(Fig.3 c). 加温のピークはアンテナ先端部に見られるが、周波数2450MHzでの有効加温長は1-1.5 cmにすぎない.

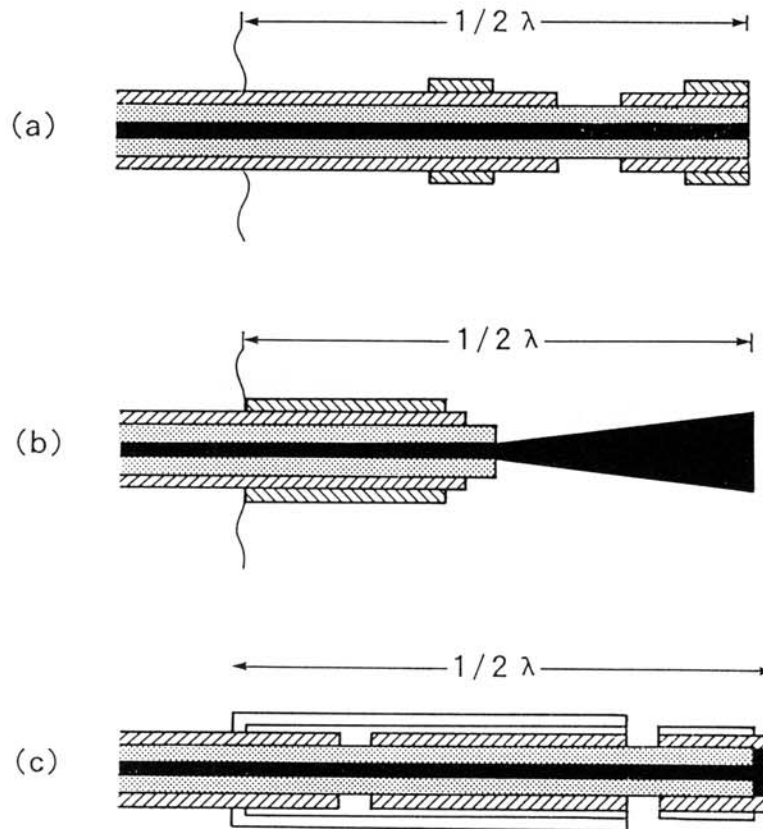


Fig. 3: Schematic illustration of the implantable dipole-type microwave antennas (3); a) variable diameter-colored dipole antenna, b) cone or trumpet-like tip dipole antenna, and c) sleeved coaxial slot radiator.

(4)有効加温域のアンテナ軸と垂直方向（横方向）への拡大

マイクロ波アンテナを使用した組織内加温において、有効加温域を横方向に拡大するには、複数のアンテナをアレイ状に配列することにより基本的には可能である。しかしながら、個々のアンテナではアンテナ周囲に hot spot が生じ、横方向の温度勾配は急峻となる。また、腫瘍周辺の正常組織内へアンテナを留置する場合にも問題となる。

アンテナを熱伝導的に冷却し、組織内に到達したマイクロ波エネルギーの加温効果を打ち消すことで、結果的にアンテナ横方向への温度勾配をより緩和にすることが可能である。Bicher ら<sup>21)</sup>は、アンテナを留置するカテーテル-ジャケットに空気を循環させアンテナを冷却する方法を考案した。また、守山ら<sup>22)</sup>は“cooling system, 冷却システム”として、生食水を循環させ、比較的均一な横方向への加温域の増大が得られたと報告した。しかしながら、アンテナ先端部などマイクロ波エ

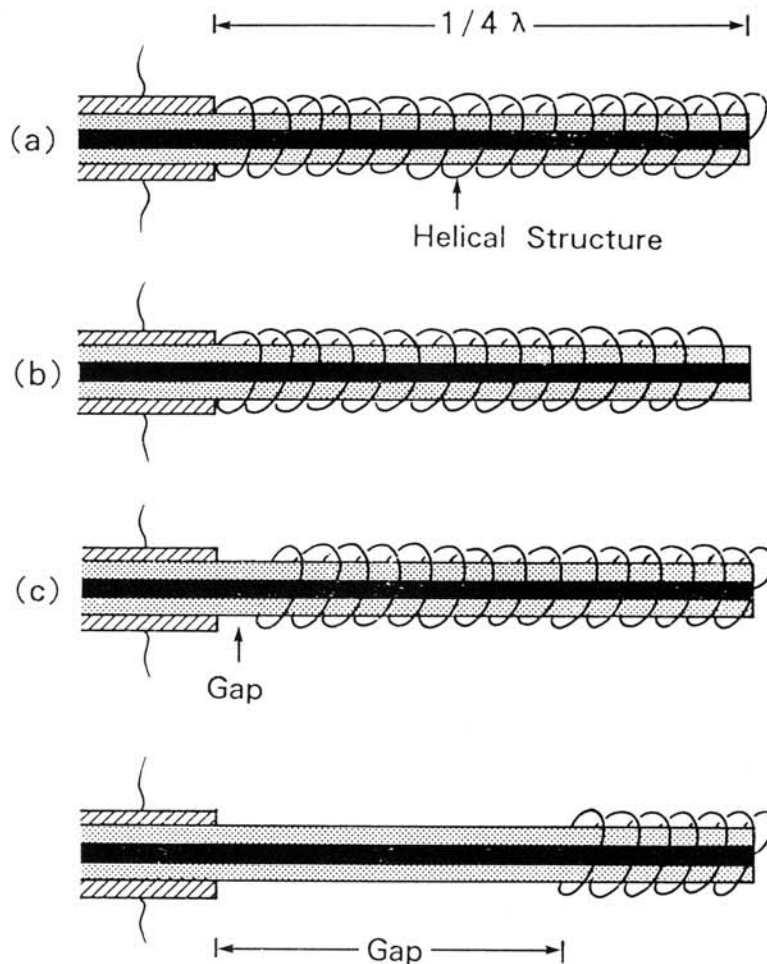


Fig. 4: Schematic illustration of the implantable helical-type microwave antennas: a) connective-type helical coil antenna; Helical coil structure is connected both to the proximal and distal ends of the coaxial cable, b) open-tip helical coil antenna, c) separated-type helical coil (HCS) antennas; The distal end of the helical coil structure is connected to the inner conductor, but the proximal edge is separated by a "gap".

エネルギーの到達が少ない組織では、マイクロ波による組織加温よりも熱伝導による冷却効果が大きく、その結果、縦方向の有効加温域が逆に短縮されるため、有効加温域の立体的評価には注意を要する。

2) ヘリカル型アンテナ

同軸ケーブル先端で内導体または外導体の延長として螺旋構造を用いたヘリカル型アンテナは、従来、子宮・膀胱など腔内加温用に使用されて来た。最近、組織内留置が可能な径 1-3 mm サイズのヘリカル型アンテナが開発され、一部は商業化されている (Fig.4) <sup>14),36),37),53)</sup>。

Wu ら<sup>53)</sup>は、外径 2.4 mm で組織内留置が可能な“ヘリカルアンテナ”を試作した。コイル長 4.3 cm の螺旋構造物は、同軸ケーブルの中心導体上

に固定され、近位端で外導体と、遠位端で中心導体とそれぞれ連結された。周波数 915MHz での加温特性がファントムを用いて検討され、アンテナ先端部で螺旋コイル周囲に局限した比較的均一な 3.5 cm の有効加温域が得られた。また、佐藤ら<sup>34),36),37)</sup>は、中心導体の先端部で螺旋構造物の遠位端と連結し、近位端と外導体との間にギャップを設けた separated-type の“ヘリカルコイル・マイクロ波アンテナ”を新しく考案した。螺旋長・螺旋密度・ギャップ間隔など螺旋構造を変化させることでアンテナ加温特性の調節が可能であった (Fig.5)。すなわち、有効加温長は、2450MHz で 1.3-1.8 cm, 915MHz で 3.2-6.4 cm の範囲で変化し、加温域はアンテナ先端部でヘリカルコイル周囲に局限し、加温パターンはアンテナの組織内刺

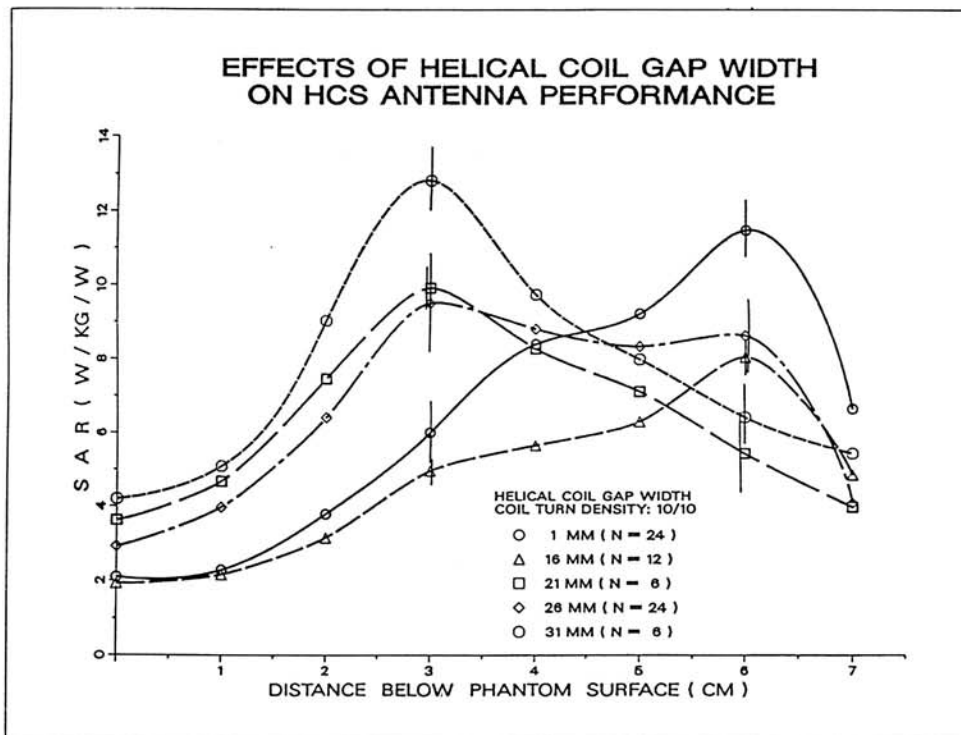


Fig. 5: Effects of antenna gap width on the separated-type helical coil (HCS) microwave antenna performance.<sup>34)</sup>Note an antenna with 26 mm gap provides an extended effective heating area with a plateau peak.



入長に関係なく一定した (Table 1&2).

これらヘリカル型マイクロ波アンテナの加温特性は、従来のダイポール型アンテナの持つ幾つか

Table 1: Characterization of antenna heating performance in phantom<sup>37)</sup>.

Antenna type	# trials	Insertion depth (cm)	Peak depth (cm)	50 % HL (cm)	Dead length (cm)	Max SAR (W/kg/W)
HCS-30(1)/31	13	7.0	6.0	3.5	0.0	12.3
HCS-40(1)/41	15	7.0	6.0	4.4	0.0	8.9
HCS-50(1)/51	8	7.0	5.0	5.2	0.1	8.2
HCS-25(1)/36	12	7.0	6.0	3.5	-0.2	11.0
HCS-35(1)/36	16	7.0	6.0	4.0	-0.2	11.5
HCS-56(1)/36	12	7.0	6.0	3.7	0.0	14.5
Dipole-36	20	7.0	3.0	4.4	1.9	12.1

Several variations of the separated-type helical coil (HCS) antennas are tested; number of coil turns per bare insulated inner conductor length (mm), with the gap width in parenthesis (mm). Dipole-36 describes a commercially available half-wavelength dipole antenna with 35mm active radiator length distal to the 1mm spaced junction. All parameters are obtained from the  $r=5\text{mm}$  axial power distribution profiles. Insertion depth is a depth from the tissue surface to the antenna tip. Peak depth defines the location of the maximum power deposition (peak) relative to the tissue surface. The 50 % HL (heating length) quantifies the total length along the antenna axis heated above 50 % of the maximum power deposition in the profile. Dead length refers to that portion of the profile adjacent to the antenna tip which is heated to less than 50 % of the maximum power deposition. Negative values represent an extension of the 50 % heating length beyond the antenna tip. Max SAR represents the maximum SAR (W/kg/W) obtained at the peak of each profile.

Table 2: Effects of insertion depth on the antenna heating performance in phantom<sup>37)</sup>.

Antenna type	# trials	Insertion depth (cm)	Peak depth (cm)	50 % HL (cm)	Dead length (cm)	Max SAR (W/kg/W)
HCS-35(1)/36	20	1.5	1.0	1.3	-0.2	10.1
	10	4.5	4.0	4.2	-0.4	11.3
	16	7.0	6.0	4.0	-0.2	11.5*
	16	10.5	10.0	4.4	-0.4	11.8
Dipole-36	12	4.5	1.0	3.8	0.7	12.5
	20	7.0	3.0	4.4	1.9	12.1*
	16	10.5	7.0	6.2	1.7	11.7

\* Data duplicated in Table 1. See Table 1 for an explanation of the parameters.

の問題を改善し、加温域が深部組織でより簡易に調節できる点で、治療計画に基づいた脳組織内加温を行う上で有用と考えられる。

### III 治療計画

#### 1) 治療域と温度設定

組織内加温法の治療計画を立てる上で、治療域およびその温度設定は重要な問題である。これまで、治療域の設定は、192-Ir や 125-I などの小線源を用いた組織内放射線照射療法の治療計画に基づいて行われて来た<sup>27),42),46)</sup>。治療域は、CT上で造影される腫瘍辺縁ないしその周囲 0.5-1 cm まで<sup>27),42)</sup>、または、周囲 2 cm まで<sup>46)</sup>と設定される。しかしながら、最近のCT・MRI像と病理組織像を対比検討した報告によれば、造影剤で増強される占拠性病変の数 cm 周囲にまで腫瘍細

胞が認められている<sup>4),9)</sup>。加温治療域を画像上どのように設定するかは、組織内放射線療法など組織内治療法に共通した問題として、今後の検討を要する。

一方、治療温度の設定は、腫瘍部を含め目標とする治療域全体を一定の温度に維持する場合と腫瘍中心部より辺縁部にかけて同心円状の等温熱量域を得る場合との2つの考え方がある。現在のところ、後者の考えで治療計画が立てられることが多く、腫瘍中心部が過高温( $\geq 45^\circ\text{C}$ )となることにかかわらず、腫瘍辺縁部を治療温度( $42.5\text{--}43^\circ\text{C}$ )に維持するように設定される(Fig.6)。また、これまでの実験的検討から、正常脳組織の致死温熱量は  $42.5\text{--}43^\circ\text{C}$ , 30-60 分とされており、正常脳保護の見地から、周囲脳組織温度は  $42.5^\circ\text{C}$ 以下となるよう配慮されなければならない<sup>11),18),19),35),41)</sup>。

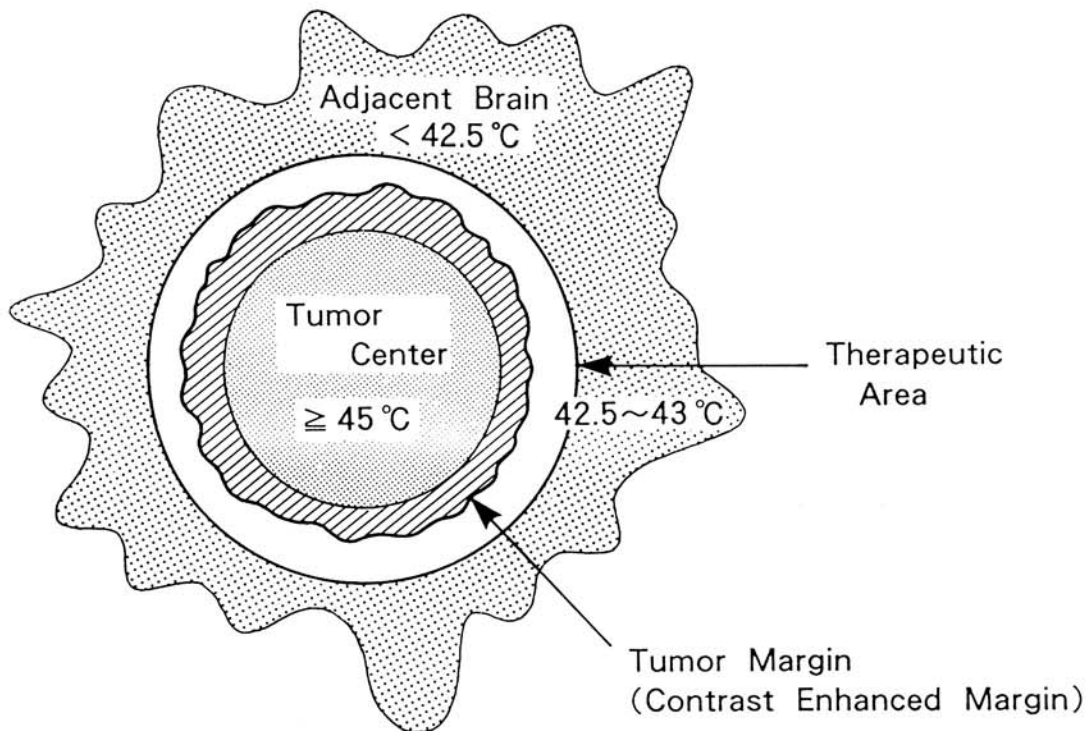


Fig. 6: Schematic illustration for the setting of the therapeutic areas and their temperatures. Regardless of the high temperature in the tumor center ( $\geq 45^\circ\text{C}$ ), the minimum temperature of the tumor margin should be maintained at the therapeutic temperature of  $42.5\text{--}43^\circ\text{C}$ , while the normal adjacent brain kept below  $42.5^\circ\text{C}$ .

2) 加温源の配列

マイクロ波アンテナは、通常 array として 3-4 角形単位の平行配列で後充填用カテーテル内に留置され加温源として使用される。加温源の留置密度、すなわち配列間隔 (array space) もまた治療計画を立てる上で重要である。

マイクロ波アンテナは、1本のみでも周囲組織内にマイクロ波エネルギーを直接照射することが可能である。しかし、複数対 (アレイ) で平行等長配列した場合には、同位相効果 (phase coherent effect) が得られ、マイクロ波エネルギーの組織深

達性が一層高まる (Fig.7). Mechling & Strohhorn<sup>20)</sup>のコンピューター・シミュレーション・モデルによる解析では、脳などの高血流組織 (50 ml / 100 g / min) で均一加温 (> 75 %) が可能なアレイの配列間隔は、マイクロ波アンテナ (周波数 915 MHz) で 2-3 cm , ラジオ波電極で 1-1.5 cm , 誘導発熱磁性体で 1 cm とされ、マイクロ波エネルギーが最も優れた組織深達性を示した。すなわち、マイクロ波アンテナを使用した組織内加温法では、治療域における加温源の留置数を最少とすることが可能となる。

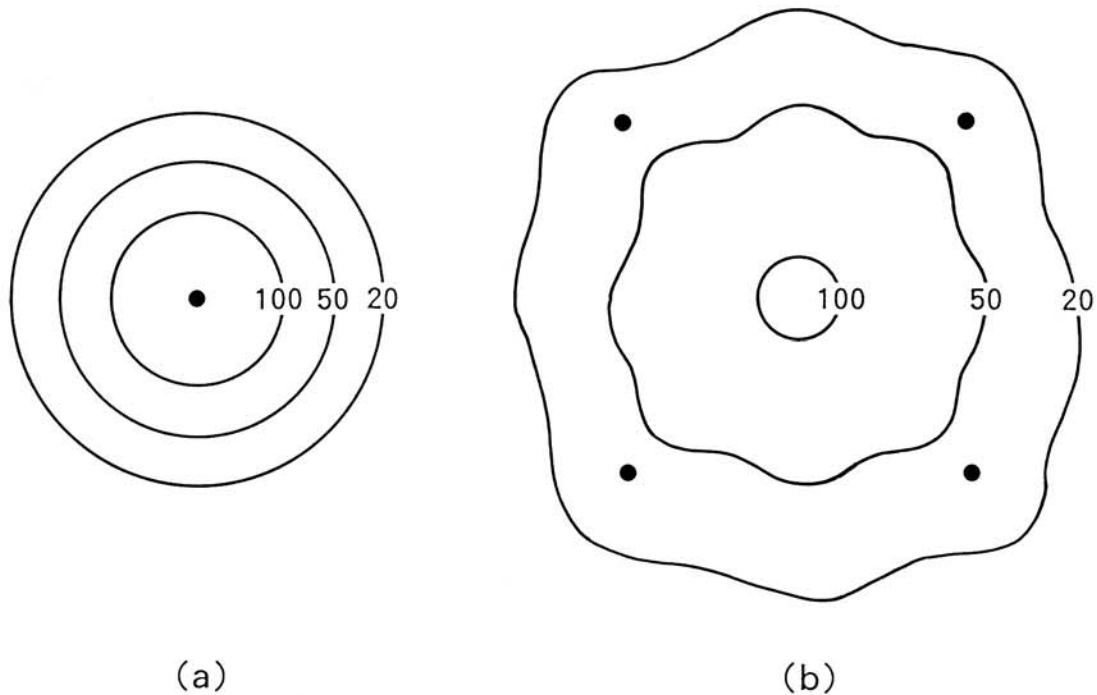


Fig. 7: Iso-energy distribution (SAR profile) from a 915 MHz microwave antenna; a) single antenna, and b) 2 cm square four antenna-array<sup>8)</sup>. Note the "hot spot(SAR=100%)" around a single antenna, and the "hot spot" in the center of the array by phase coherent effect. The area around the antenna of the array shows relatively small energy deposition (SAR=20-50%).

3) 加温温度評価

一般の温熱療法と同様に、組織内加温法においても加温温度の評価が問題となる。

加温温度測定を簡便にする目的で、温度センサ

ーを内蔵したマイクロ波アンテナや壁内に温度センサーを埋設したカテーテルなどが考案されている<sup>45),50)</sup>。後充填用カテーテル内での加温源温度の測定は、カテーテル内での加温源の位置や熱伝

導, カテーテルと周囲組織との密着度などで一定しないため, 温度センサーが留置可能な管状ラジオ波電極や一定温度以上に発熱しない感温磁性体の場合と同様, 加温組織温度の指標とはならない<sup>42),45)</sup>. 現在のところ, 加温のコントロールには, より多くの部位で組織温度を直接測定することが要求される.

光ファイバーや熱電対などの温度測定用プローブは, 通常, マイクロ波アンテナと組み合わせた配列で組織内に留置され使用される. 一般的に, 温度プローブは, アンテナの 5 mm 外側または各アンテナ配列間の中央, あるいは square array の長軸か短軸の中心を通るカテーテル内に留置される (Fig.8). また, 組織内放射線照射法では, 小線源は後充填用カテーテル内に留置され, 通常 1-

1.5 cm の間隔で平行配列される. このカテーテル配列を共用して組織内加温法を行なう場合には, マイクロ波アンテナを 2-2.5 cm 間隔で square array の 4 隅に, 温度プローブをアンテナ配列間の中央または array の中心に留置できる. 治療域の温度分布は, 一定のマイクロ波出力で組織温度の変動が少なくなった定常状態 (steady state) の時点で, 多点温度測定用プローブを各カテーテル内で mapping することで得られ, 温度分布を立体的に評価することが可能となる.

#### 4) 治療計画のシミュレーション

複数のマイクロ波アンテナを一定の深さで平行等長配列した場合の等エネルギー分布 (iso-SAR distribution) は, コンピューターシミュレーションにより予測が可能である<sup>20)</sup>. 最近では, いくつか

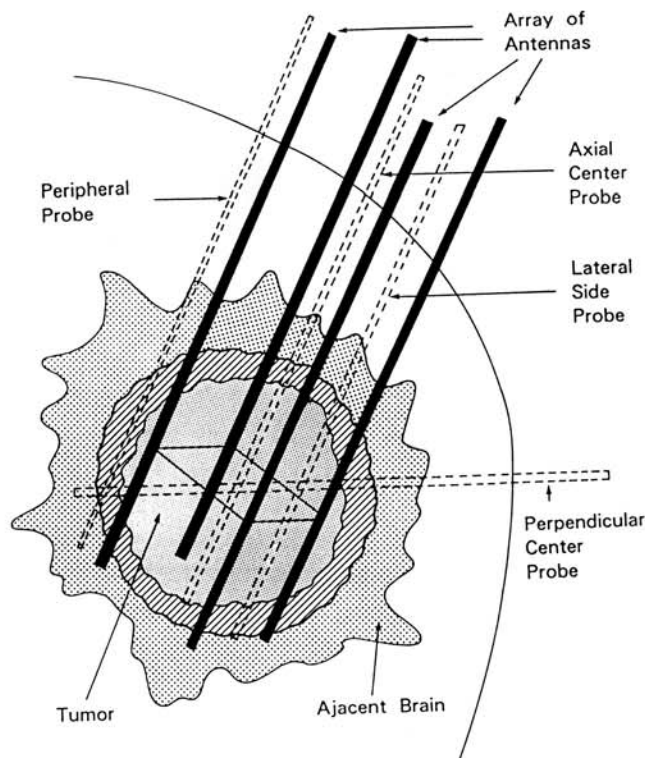


Fig. 8: Schematic illustration of interstitial microwave brain hyperthermia. Recommended temperature probe positions for documentation of the tissue temperature are shown; axial center probe, perpendicular center probe, lateral side probe and peripheral probe. Mapping of temperatures at these sites along the catheters is helpful to obtain 3-D temperature distribution of the therapeutic area.

の異なったアンテナ刺入長で、等エネルギー分布がどのように変化するかについても検討され、治療に応用する上で有用な情報が得られる<sup>8)</sup>。しかしながら、治療域が不整形でアンテナを平行等長に留置することができない場合も実際には多く、治療域に応じた flexible な等エネルギー分布・シュミレーション・システムの開発が望まれる。

また、温熱療法では、組織で発生した温熱エネルギーは主として血流により運び去られるため、実際の組織温度の上昇は、局所脳血流量(rCBF)により大きく影響される<sup>38),43)</sup>。加温(治療)前に腫瘍を含む治療域およびその周辺領域の血流を評価

することは、Xenon-CT, SPECT, Cine-CT. などを用いてある程度可能である<sup>11)</sup>。一般に悪性脳腫瘍の血流状態はきわめて不均一であり<sup>12)</sup>、治療域で等エネルギー分布域を得たとしても、均一な加温域を得ることは、実際には困難となる。また、加温時の血流状態については、温熱の局所組織血流量に及ぼす影響を考慮しなければならない。正常脳組織では、局所脳血流量は、加温組織温度 42 °Cまでの範囲で、1°Cの温度上昇につき10-15 %増加することが実験的に明らかにされているが、脳腫瘍組織についてはいまだ報告は少ない<sup>38),39)</sup>。さらに、加温後の脳血流状態は、脳組織内加温法と放射線照射、化学療法剤などの併用ス

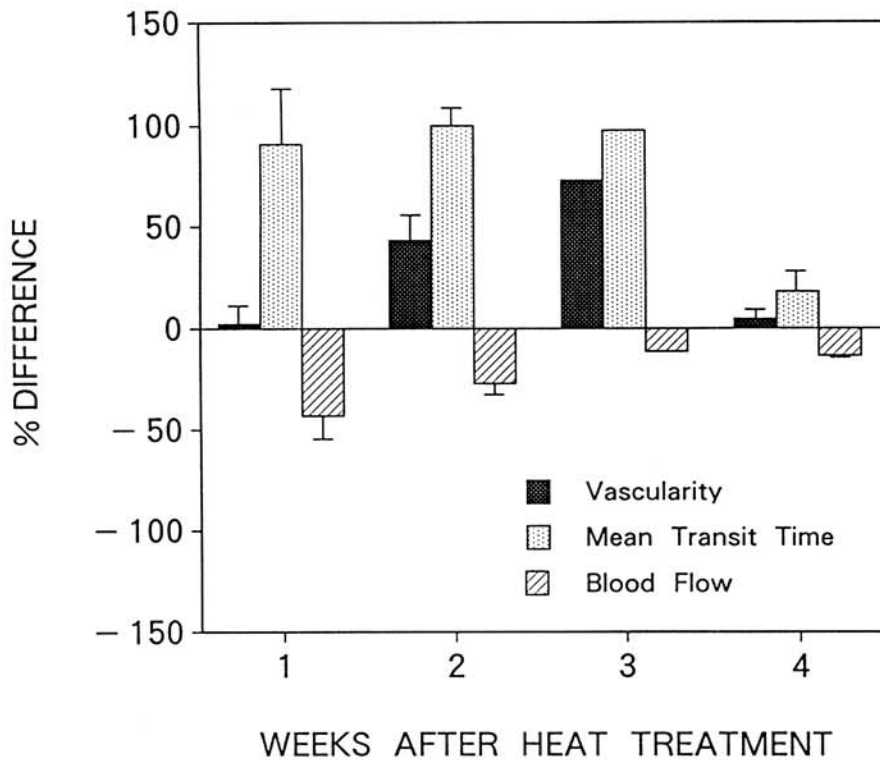


Fig. 9: Percent difference in tissue vascularity, mean transit time, and regional blood flow within the heat lesion (low-density and ring enhancement) relative to those in the unheated hemisphere evaluated by the cine-CT, as a function of time after a single hyperthermia treatment (44°C × 30 minutes)<sup>11)</sup>. These data suggest that the response of normal brain to a focal heat treatment includes suppression of regional blood flow and an ingrowth of new vessels (vascularity) within which there is blood flow but at an abnormal rate (increased mean transit time).

ケジュールを立てる上で考慮されなければならない。Fike ら<sup>14)</sup>は最近、正常脳(犬)に 44 °C, 30 分のマイクロ波加温を行ない、加温後の局所脳血流量、tissue vascularity, mean transit time を cine-CT で検討した。その結果、加温脳での局所脳血流量は、対側脳に比べて、加温後 4 週間減少し、mean transit time は 1-3 週間増加し、vascularity は 3 週間目で最大となった (Fig.9)。今後、動物モデルや臨床での結果を基に治療計画のシミュレーションに必要な基礎的データを蓄積することが必要となる。また、実際の加温組織の血流変化や温度分布に応じてマイクロ波エネルギー分布の調節が可能、コンピューターコントロール・システムの開発も必要となる。

#### IV マイクロ波による脳組織内加温の臨床例

マイクロ波による脳組織内加温法は、単独あるいは組織内放射線照射法と併用して、近年、幾つかの施設で臨床治療 (phase-I trial) が試みられている<sup>15),24),27),31),42),52)</sup>。

##### 1) 脳組織内加温単独例

1981 年、Salcman & Samaras<sup>31),32)</sup> (Maryland 大) は、6 例の再発悪性脳腫瘍例において、部分切除後の残存腫瘍に対して、1 本の 2450MHz マイクロ波アンテナ (ダイポール型) を術中にフリーハンドで刺入、留置し加温した。組織温度はアンテナの中心部から 5 mm 離れた reference point で測定され、45 °C, 20 分の術中加温、術当日に 45 °C, 60 分、さらに 48 時間後に 45 °C, 20 分の加温が行なわれた。治療中頭蓋内圧がモニターされたが、明らかな脳圧上昇は認められなかった。Broca 領域にアンテナが留置された 1 例で、加温時一過性の言語障害が、また 2 例で髄液漏の合併症が認められたが、治療症例 6 例中、4 例は治療後 18ヶ月以上生存した。

また、Winter ら<sup>52)</sup> (Orange センター病院) は、12 例の悪性脳腫瘍に対し、放射線外照射や化学療法と併用して、1-6 本の 2450MHz マイクロ波アンテナ (ダイポール型) を定位的に (2 例)、もしくはフリーハンドで (10 例) 留置し、1-12 回

の 1 時間加温を行なった。2 例の犬で行なった脳内加温実験の結果に基づき、アンテナ・アプリーケーター内の熱電対が 45 °C となるように加温温度が設定された。従って、臨床例では、マイクロ波出力がアンテナ・アプリーケーター内の温度で調節され、加温組織の温度は一切測定されていない。合併症は見られず、12 例中 9 例で、腫瘍の縮小、頭痛や神経症状の改善が得られてた。しかしながら、治療温度レベルの加温域は腫瘍に比して明らかに小さく、また、温度分布や組織温度のデータが得られていないため、温熱による治療効果の評価は困難と思われた。

我が国では、西本ら<sup>24)</sup> (岡山大学)、石沢ら<sup>15)</sup> (順天堂大学) により少数例で試みられている。西本ら<sup>24)</sup> は、放射線外照射後の深部 (視床部) 悪性脳腫瘍例に、冷却システムを使用した 1 本の 2450MHz マイクロ波アンテナを定位的に留置し、アンテナより垂直方向に 11 mm 離れた reference point で 42 °C, 60 分となる加温を週 3 回行なった。加温中、頭蓋内圧や脳波がモニターされたが、特に異常は認められなかった。1ヶ月後の増強 CT では、42 °C 以上に加温された治療域に相当して、壊死巣と考えられる径約 2 cm の低吸収域が認められた。しかし、その後患者は有効加温治療域外の腫瘍の増大により 8ヶ月後死亡した。

##### 2) 組織内放射線照射と脳組織内加温の併用例

組織内放射線照射療法と併用した脳組織内加温療法は、温熱と放射線の相乗効果を得るのみならず、放射線壊死の発生を防止すべく照射線量を軽減する上で有用と考えられている<sup>27),42)</sup>。

Coughlin & Roberts ら<sup>27),28)</sup> (Dartmouth-Hitchcock 大学) は、915MHz マイクロ波アンテナ (ダイポール型) のアンテナ・アレイ (4-6 本) を用いた組織内加温と 192-ir を用いた組織内放射線照射 (60Gy) との併用療法を悪性脳腫瘍患者 18 例に行なった。彼らは局所麻酔下で定位的に刺入されたカテーテル内にマイクロ波アンテナを留置し、腫瘍辺縁で 42-43 °C, 60 分間の加温を組織内放射線照射の前後 (2 回) に行なった。この

場合、腫瘍内での加温最高温度は 46-56 °C に達した。加温中は、頭蓋内圧、脳波、visual evoked response などがモニターされたが、特に異常は認められなかった。18 例中 4 例で一過性の神経症状の悪化を、4 例で恒久的悪化を来し、また、1 例で髄液漏を合併した。アンテナ・アレイにより治療域全体の加温は可能であったが、組織血流により均一な加温は得られなかった。加温温度分布の評価から、多点温度センサーからの温度情報の feedback による個々のアンテナの独立したマイクロ波出力のコンピューターコントロール・システムの開発が必要であると考察している。

また、Sneed ら<sup>42)</sup>(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)は、再発悪性脳腫瘍 23 例と単発性

転移性脳腫瘍 6 例に対し、high-activity 125-I による脳組織内放射線照射 (32.6-61.0Gy) と併用して、1-6 本の 2450MHz または 915MHz マイクロ波アンテナ・アレイ (ヘリカル型) を定位的に留置した。脳組織内加温は、正常脳が 42.5 °C 以下で、且つ、腫瘍内最低加温温度が 42.5 °C 以上となるよう加温を調節し、30 分間継続した (Fig. 10)。腫瘍内加温温度の上限を 45 °C から 50 °C に引き上げることで、治療温度、42.5 °C 以上に加温された腫瘍部位は 45 % から 66 % へと上昇した (Fig. 11)。すなわち、周囲正常脳の損傷を最少としつつ、腫瘍を治療温度に加温するためには、腫瘍組織内の hot spot は止むを得ないものと思われた。合併症は 59 % (可逆的神経症状 9, 痙攣発

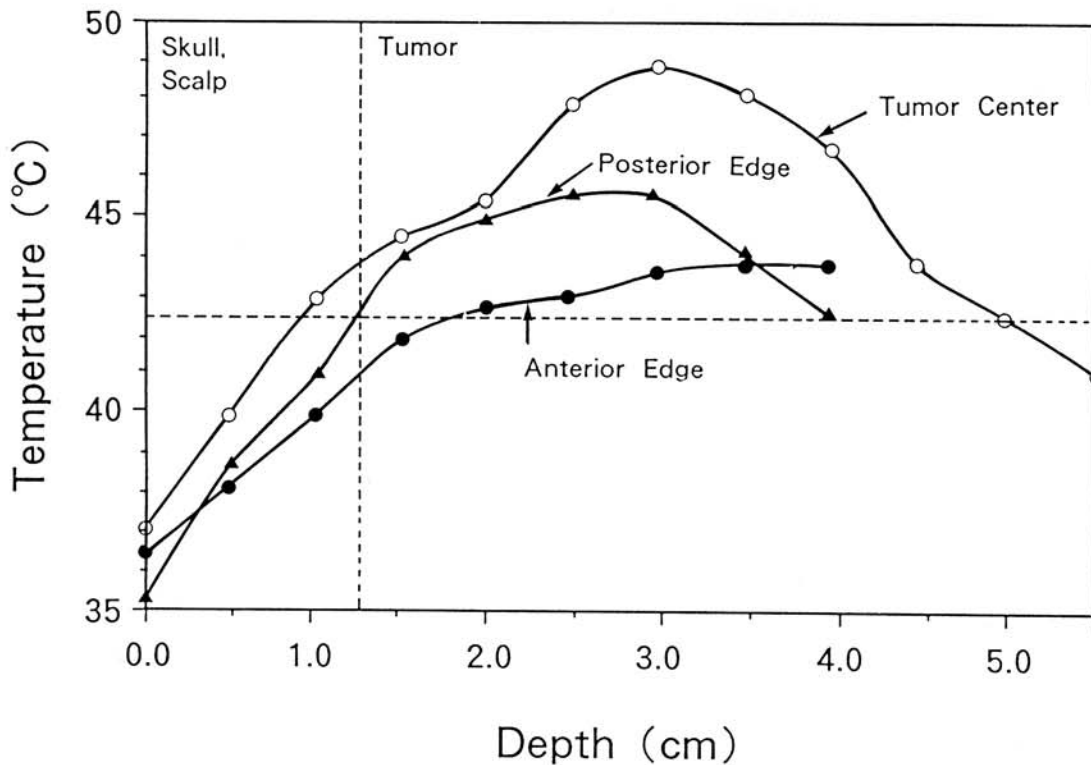


Fig. 10: Linear temperature profile along the thermometry catheters of one patient, showing the distribution of steady-state temperature at 5 mm intervals with in the tumor, skull and scalp.<sup>42)</sup>Note the excellent localization of heating into the tumor at depth and sparing of overlying tissues. The treatment prescription is 42.5°C minimum tumor temperature (horizontal dotted line).



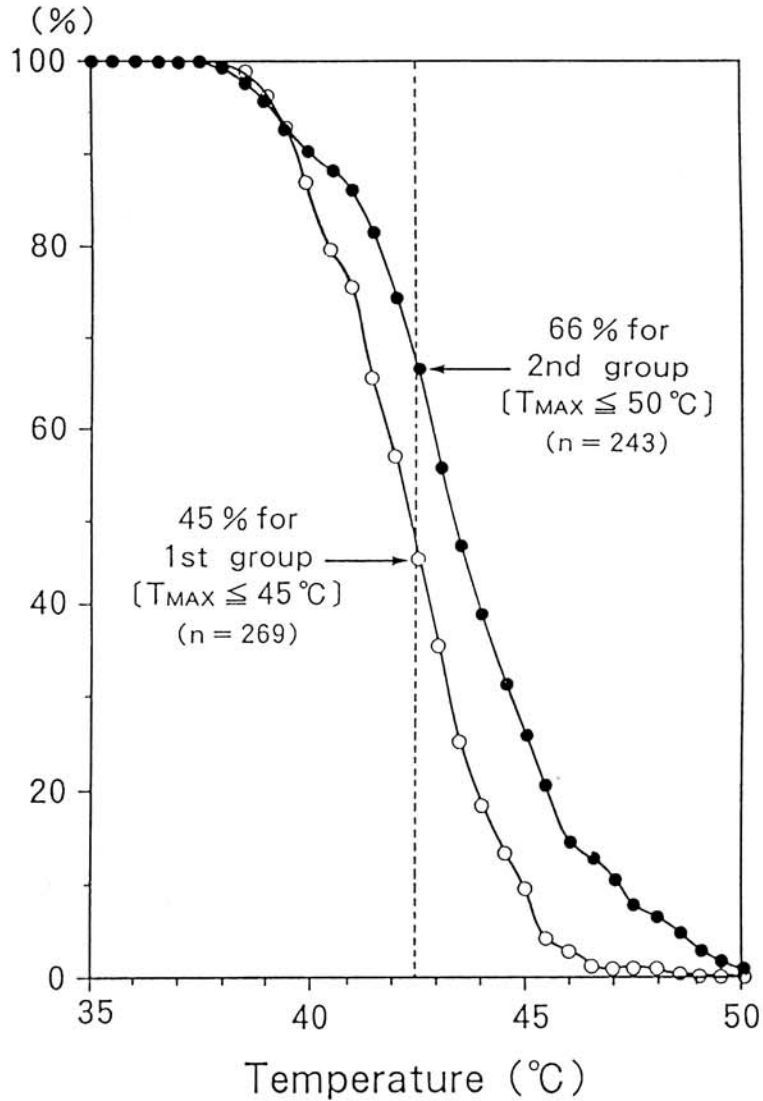


Fig. 11: Percentage of measured sites greater than or equal to various index temperature versus index temperature for two groups of patients<sup>12)</sup>. Heating success of 66% is obtained after allowing maximum tumor temperature up to 50°C (2nd group), as compared to 45% with 45°C (1st group).

作4, 頭皮熱傷1, 感染3)に認められたが, 治療2ヶ月後の評価では, 52%(15例)の有効例(うち著効11例)が得られ, 半数例で術後14-80週の生存が認められている。

我が国では, 西本ら<sup>24)</sup>が, 放射線外照射(50Gy)

後の悪性腫瘍例に対し, 192-Irによる組織内放射線照射(25Gy)の前後(2回)に2本の2450MHzマイクロ波アンテナをアンテナ冷却システム内に定局的に留置し, 42°C, 30分の組織内加温を行なった。この際, 2本のアンテナを



1.5 cm さらに深く刺入し、重複加温を行なうことで、アンテナ軸方向への加温域を拡大する工夫がなされた。脳波のモニターでは異常はなく、また、加温による合併症は特に認められなかった。4ヶ月後の増強CTでは、腫瘍の再発は見られず周囲脳浮腫は軽減した。しかしながら、治療域外での腫瘍の再発により、患者は10ヶ月後に死亡した。

以上、これまでに行なわれた脳組織内加温の臨床例 (phase-I trial) について簡単に紹介し、そのまとめを Table 3 に示した。

マイクロ波による脳組織内加温は、悪性脳腫瘍の局所制御を得る上で、理論的に有用な治療手段であり、また、技術的にも臨床応用が充分可能

(feasible)である。マイクロ波アンテナを使用した脳組織内加温法が、今後、悪性脳腫瘍に対する集学的治療法の一つとして確立されるためには、(1)組織温度情報に応じて、個々のアンテナ出力が flexible に調節できる加温システムを開発すること、(2)組織内加温治療計画の作成とそれに基づいた加温を行なうこと、(3)コンピューター・シミュレーションによる治療計画および評価に必要な温度分布や組織血流などの基礎的データを蓄積すること、さらに、(4)脳組織内加温法と放射線照射、化学療法剤、インターフェロンなどとの併用スケジュール (併用の順序および時間間隔)<sup>11),39),40)</sup>など臨床応用を行なう上での治療プロトコルを作成することが必要と考えられる。

Table 3: Summary of reported phase-I clinical trials of interstitial microwave brain hyperthermia.

I. Hyperthermia alone

Reporter	# Cases	Previous therapy	# Antennas (MW MHz)	Combined therapy	Complications	Prognosis(Ave.)
Salcman & Samaras (1981 <sup>31)</sup> 1983 <sup>32)</sup> )	6 (27-56 y.o.)	ST+CT+RT(6)	1 (2450MHz)	CT(1)	TND (1) CSF (2) Other(1)	Died 4(13M) Alive 1(27M) Missed 1(18M)
Winter et al. (1985 <sup>52)</sup> )	12 (7-71 y.o.)	RT(5) RT+CT(7)	1-6 (2450MHz)	None	None	Died 12(4.3M) Effective 9
Nishimoto et al. (1989 <sup>24)</sup> )	1 (55 y.o.)	ST+RT(1)	1 (2450MHz) Cooling System	None	None	Effective, but died(8M)

II. Hyperthermia combined with brachytherapy

Reporter	# Cases	Previous therapy	# Antennas (MW MHz)	Combined therapy	Complications	Prognosis(Ave.)
Roberts et al. (1986 <sup>27)</sup> 1989 <sup>28)</sup> )	18 (31-73 y.o.)	None(10) ST(3) RT(1) ST+RT(3) CT+RT(1)	4-6 (Ave. 5) (915MHz)	None(7) 192-Ir (19-73Gy) +RT(44-60Gy)(11)	TND (4) PND (4) CSF (1) Others(2)	Died 14(11M) Alive 2(18M) Other death 2
Nishimoto et al. (1989 <sup>24)</sup> )	1 (42 y.o.)	RT(1)	2 (2450MHz) Cooling System	192-Ir (25Gy)	None	Died(10M)
Sneed et al. (1990 <sup>42)</sup> )	29 (18-65 y.o.)	ST+RT(15) ST+RT+CT(14)	1-8 (Ave. 4) (915 & 2450MHz)	125-I (48-61Gy)	TND (9) Seizure (4) Infection(3) Other (1)	Died 11(9.5M) Alive 14(12M) Other death 4 Effective 15

ST : Surgical therapy. RT : External radiation therapy. CT : Chemotherapy. TND : Transient neurological deficits. PND : Permanent neurological deficits. CSF : CSF leakage.

## V まとめ

マイクロ波による脳組織内加温法について、組織内留置型マイクロ波アンテナ、治療計画について概説し、これまでにこなされた臨床例を紹介した。

稿を終えるに臨み、電磁工学的分野について御教示を賜りました、島根医科大学放射線医学教室、加藤博和助教授に感謝いたします。

## 文献

- 1) Alvord E.C.: Why do gliomas not metastasize?. Arch. Neurol. 33:73-75, 1976.
- 2) Bicher H.I., Wolfstein R.S., Moore D.W. & Fingerhut A.G., Frey H.S., Lewinsky B. S. & Syed A.M.N.: A method for interstitial thermoradiotherapy. Abstracts for Biological Effects of Nonionizing Electromagnetic Radiation X(1) p49, 1985.
- 3) Bigu-del-Blanco J. & Romero-Sierra C.: The design of a monopole radiator to investigate the effect of microwave radiation in biological systems. J. Bioengin. 1: 181-184, 1977.
- 4) Burger P.C.: Pathologic anatomy and CT correlations in the glioblastoma multiforme. Appl. Neurophysiol. 46:180-187, 1983.
- 5) Choucair A.K., Levin V.A., Gutin P.H., Davis R.L., Silver P., Edwards M.S.B. & Wilson C.B.: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. J. Neurosurg. 65:654-658, 1986.
- 6) Christensen D.A. & Durney C.H.: Hyperthermia production for cancer therapy. Review of fundamentals and methods. J. Microwave Power 16:89-105, 1981.
- 7) de Sieyes D.C., Douple E.B., Strohbahn J. W. & Tremblay B.S.: Some aspects of optimization of an invasive microwave antenna for local hyperthermia treatment of cancer. Med. Phys. 8:17-183, 1981.
- 8) Denkmann D.L., Howard R.E., Lewis G. C., Berneman J.C., Clausen C.L., Dine J. & Aron B.S.: The distribution of power and heat produced by interstitial microwave antenna arrays 1:Comparative phantom and canine studies. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14:127-137, 1988.
- 9) Earnest IV F., Kelly P.J., Scheithauer B.W., Kall B.A., Cascino T.L., Ehman. R.L., Forbes G.S. & Azley P.L.: Cerebral astrocytomas. Histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. Radiology 166: 823-827. 1988.
- 10) Emami B. & Perez C.A.: Interstitial thermoradiotherapy; an overview. Endocurie. Hypertherm. Oncol. 1:35-40, 1985.
- 11) Fike J.R., Gobbel G.T., Satoh T. & Stauffer P.R.: Normal brain response after interstitial microwave hyperthermia. Int. J. Hypertherm.(Submitted)
- 12) Groothuis D., Blasberg R.G., Molonar P., Bigner D. & Frenstermacher J.D.: Regional blood flow in avian sarcoma virus (ASV)-induced brain tumors. Neurology (Cleveland) 33:686-696, 1983.
- 13) Gutin P.H., Leibel S.A., Wara W.M., Choucair A., Levin V.A., Phillips T.L., Silver P., Silva V.D., Edwards M.S., Davis R.L., Weaver K.A. & Lamb S.: Recurrent malignant gliomas; Survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. J. Neurosurg. 67:864-873, 1987.
- 14) 石岡邦明, 柄川順: 電磁波および超音波局所温熱療法. 各種装置の特徴と適応. ハイパーサーミア. 菅原努・阿部光幸編. マグプロス出版 (東京) 1984, pp131-153.

- 15) 石沢敦, 佐藤潔, 石井昌三, 石岡邦明, 安河内浩, 山形又三, 内藤絃: 悪性脳腫瘍に対する Microwave hyperthermia の試み. 日本医放会誌. 46:100, 1986.
- 16) Lee D-J, O'Neill M.J., Lam K-S., Rostock R. & Lam W-C.: A new design of microwave interstitial applicators for hyperthermia with improved treatment volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:2003-2008, 1986.
- 17) Lin J.C. & Wang Y-J.: Interstitial microwave antennas for thermal therapy, *Int. J. Hypertherm.* 3:37-47, 1987.
- 18) Lyons B.E., Strohbehn J.W., Roberts D.W., Wong T.Z. & Britt R.H.: Interstitial microwave hyperthermia for the treatment of brain tumors. Chapter 2, in *Hyperthermia in Cancer Treatment* vol. III, Anghileri L.J. & Robert J. eds. CRC Press, Florida. 1986, pp25-45.
- 19) 松海信彦: 正常脳組織の加温限界の検討. 岡山医誌 101:1049-1061, 1989.
- 20) Mechling J.A. & Strohbehn J.W.: A theoretical comparison of the temperature distributions produced by three interstitial hyperthermia systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:2137-2149, 1986.
- 21) Mendecki J., Friedenthal E., Botsein C., Pagione R. & Sterzer F.: Microwave applicators for localized hyperthermia treatment of cancer of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6:1583-1588, 1980.
- 22) Moriyama E., Matsumi N., Shiraishi T., Tamiya T., Satoh T., Matsumoto K., Furuta T. & Nishimoto A.: Hyperthermia for brain tumors. Improved delivery with a new cooling system. *Neurosurgery* 23: 189-195, 1988.
- 23) Neyzari A. & Cheung A.Y.: A review of brachyhyperthermia approaches for the treatment of cancer. *Endocurie. Hypertherm. Oncol.* 1:257-264, 1985.
- 24) Nishimoto A, Mishima N., Matsumi N., Kunishio K., Shiraishi T., Satoh T., Matsumoto K. & Furuta T.: Clinical results of interstitial hyperthermia for malignant brain tumors. *Hyperthermic Oncology 1988. Vol 2.* Sugahara T. & Saitoh M. eds. Taylor & Francis, London. 1989, pp520-523.
- 25) 野原弘基, 平岡真寛, 徐志堅, 小野公二, 高橋正治, 阿部光幸. マイクロ波による腔内加温用同軸形アンテナの特性. 臨放29: 1035-1039, 1984.
- 26) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告. vol 6. 国立がんセンター, 東京. 1987. pp101-175.
- 27) Roberts D.W., Coughlin C.T., Wong T. Z., Fratkin J.D., Douple E.B. & Strohbehn, J. W.: Interstitial hyperthermia and iridium brachytherapy in treatment of malignant glioma. A phase I clinical trial. *J. Neurosurg.* 64:581-587, 1986.
- 28) Roberts D.W., Strohbehn J.W., Coughlin C. T., Ryan T.P., Lyons B.E., Douple E.B. & Fratkin J.D.: Hyperthermia of brain tumors. The Dartmouth experience. *Hyperthermic Oncology 1988. Vol 2.* Sugahara T. & Saitoh M. eds. Taylor & Francis, London. 1989, pp476-479.
- 29) Roos D. & Hugander A.: Design and test of microwave interstitial applicators with improved longitudinal heating pattern. *Int. J. Hypertherm.* 4:609-615, 1988.
- 30) Salazar O.M., Samaras G.M., Eddy H.A. & Amin P.P., Sewchand W., Drzymala R.E., Bajaj K.G., Neurobrachytherapy. A new frontier. *Endocurie. Hypertherm. Oncol.* 2: S3-S15, 1986.

- 31) Salcman M. & Samaras G.M.: Hyperthermia for brain tumors. Biophysical rationale. *Neurosurgery* 9:327-335, 1981.
- 32) Salcman M. & Samaras G.M.: Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase-I clinical trial. *J. Neuro-Oncol.* 1:225-236, 1983.
- 33) Samaras G.M.: Intracranial microwave hyperthermia. Heat induction and temperature control. *IEEE Trans. Biomed. Engin.* 31:63-69, 1984.
- 34) 佐藤 透, Stauffer P.R. & Fike J.R.: マイクロ波組織内加温に使用するヘリカルコイル・アンテナの温度分布特性. *癌の臨床.* 34:1544-1549, 1988.
- 35) Satoh T., Seilhan T.M., Stauffer P.R., Sneed P.K. & Fike J.R.: Interstitial helical coil microwave antennas for experimental brain hyperthermia. *Neurosurgery* 23:564-569, 1988.
- 36) Satoh T. & Stauffer P. R.: Implantable helical coil microwave antennas for interstitial hyperthermia. *Int. J. Hypertherm.* 4:497-512, 1988.
- 37) Satoh T., Stauffer P.R. & Fike J.R.: Thermal distribution studies of helical coil microwave antennas for interstitial hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15:1209-1218, 1988.
- 38) Satoh T., Nakasone S. Nishimoto A.: Cerebral blood flow response to the tissue temperature in tumour and brain tissues. *Int. J. Hypertherm.* 5:683-696, 1989.
- 39) 佐藤透, 守山英二, 西本詮: 温熱のACNU・pharmacokinetics に及ぼす影響. *日本ハイパーサーミア誌*6:173-181, 1990.
- 40) Silberman A.W., Rand R.W., Storm F.K., Drury B., Benz M.L. & Morton D.L.: Phase I trial of thermochemotherapy for brain malignancy. *Cancer* 56:48-56, 1985.
- 41) Sneed P.K., Matsumoto K., Stauffer P.R., Fike J.R., Smith V. & Gutin P.H.: Interstitial microwave hyperthermia in a canine brain model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:1887-1897, 1986.
- 42) Sneed P.K., Stauffer P.R., Gutin P.H., Phillips T.L., Suen S., Weaver K.A., Lamb S.A., Ham B., Prados M.D., Larson D.A. & Wara W.M.: Interstitial irradiation and hyperthermia for the treatment of recurrent malignant brain tumors. *J. Neurosurg.*(submitted).
- 43) Song C.W.: Blood flow in tumors and normal tissues in hyperthermia. Chapter 8. *Hyperthermia in Cancer Therapy*, Storm F.K. ed, G.K. Hall, Boston. 1983. pp187-206.
- 44) Stauffer P.R., Sneed P.K., Suen S., Satoh T., Matsumoto K., Fike J.R. & Phillips T. L.: Comparative thermal dosimetry of interstitial microwave and radiofrequency-LCF hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 5:307-318, 1989.
- 45) Stauffer P.: Techniques for interstitial hyperthermia. An introduction to the practical aspects of clinical hyperthermia. Field S.B. & Hand J.W. eds. Taylor & Francis, London. pp210-287(in press).
- 46) Stea B., Cetas T.C., Cassady J.R., Guthkelch A.N., Lacono R., Lulu B., Lutz W., Obbens E., Rosman K., Seeger J., Shetter A. & Shimm D.S.: Interstitial thermo radiotherapy of brain tumors. Preliminary results of a phase I clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*(in press).
- 47) Strohbehn J. W., Bowers E.D., Walsh J.E., Duple E.B.: An invasive microwave antenna for locally-induced hyperthermia for cancer therapy. *J. Microwave Power* 14:339-350, 1979.

- 48) Tai C.T.: Characteristics of linear antenna elements. Chapter 3, Antenna Engineering Handbook, Jasik H. ed., McGraw-Hill, San Francisco, 1980.
- 49) Taylor L.S.: Electromagnetic syringe. IEEE Trans. Biomed. Engineer. 25:303-304, 1978.
- 50) Turner P.F.: Interstitial equal-phased arrays for EM hyperthermia. IEEE Trans. Micro. Theo. Tech. 34:572-577, 1986.
- 51) Wallner K.E., Galicich J.H., Krol G., Arbit E. & Malkin M.G.: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16:1405-1409, 1989.
- 52) Winter A., Laing J., Paglione R. & Sterzer F.: Microwave hyperthermia for brain tumors. Neurosurgery 17:387-399, 1985.
- 53) Wu A., Watson M.L. & Sternick E.S.: Performance characteristics of a helical microwave interstitial antenna for local hyperthermia. Med. Phys. 14:235-237, 1987.