

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19500414

研究課題名 (和文) 悪性腫瘍の非侵襲的温熱療法のための深部温度計測法の研究

研究課題名 (英文) Noninvasive Temperature Measurement Method for Hyperthermia Treatment using Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature

研究代表者 水戸部 一孝 (Kazutaka Mitobe)

秋田大学・工学資源学部・准教授

研究者番号：60282159

## 研究成果の概要：

感温磁性体を用いるソフトヒーティング法を応用し、感温磁性体に発熱効率の高い発熱体を併用することで高効率な加熱とワイヤレス温度計測を可能にする手法を考案し、生体模擬物質を用いた物理実験により、その妥当性を実証した。本技術は悪性腫瘍の温熱治療（ハイパーサーミア）技術の基盤技術となる。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：低侵襲治療システム、温熱療法、感温磁性体、癌、可視化、医療・福祉

## 1. 研究開始当初の背景

昭和 56 年以来、日本人の死因第一位は悪性新生物であり、それは平成 18 年における死因の約 30% を占める。今後も肺癌、胃癌、大腸癌といった各種癌の増加は間違いなく、その有効な治療法が求められている。癌の治療法の一つとして、癌細胞の熱感受性を利用したハイパーサーミア (Hyperthermia: 温熱療法) がある。この癌細胞の熱感受性とは、癌細胞は正常細胞とは異なり約 4-3℃ 程度に加熱されると死滅する特性であり、この現象を引き起こすために特別な薬物や手術等は必要ない。したがって、ハイパーサーミアは他の癌治療方法に比べて副作用が少なく、

低侵襲的な治療が可能となる。また、外科的手術不可能な進行癌患者に対する QOL 向上を目的としても利用できるなど様々な利点がある。

ハイパーサーミアの手法の一つとして、感温磁性体を癌腫瘍部に埋め込み、体外から高周波磁場を印加することで腫瘍部のみを加熱する低侵襲的温熱療法が報告されている。この手法は、感温磁性体による温度制御機能を持つため、必然的に腫瘍部温度計測が不要である。さらに、加温方式が誘導加熱であることから、低侵襲的な治療が可能となる。しかしながら、感温磁性体を発熱させるためには非常に大きなエネルギーが必要であるため、

設備面・安全面で課題が残りに、加熱効率の向上が必要不可欠とされてきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、感温磁性体微粒子を用いた定温加熱ハイパーサーミアの癌細胞に対する有効性を検証すると共に、より効率的な加熱方式を確立することを目的とした。ここでは、感温磁性体は加熱対象ではなく、温度計測用プローブとして使用する。この感温磁性体を用いた温度計測方法により、体外から加熱部位がキュリー温度に到達したか否かを判別することが可能となると考えた。これは、従来の方法とは全く異なる加熱方法であり、感温磁性体以外の、より発熱しやすい材料の使用を可能とする。また、加熱部位の温度を把握できるため、安全面にも優れる。さらに、従来の方式が持つ低侵襲的治療法であるというメリットも維持される。

本手法を実現するためには、誘導加熱時に磁性体によって曲げられる磁束の垂直成分を検出することで、磁性体透磁率の変化を検知する必要がある。そのため、本研究では透磁率の変化を磁束の垂直成分の変化として検出する磁束ベクトル計測ユニットを構築する。その後、この磁束ベクトル計測ユニットを用いて上記理論を実験的に立証する。さらに、感温磁性体以外のより発熱しやすい材料と併用し、本加熱方式の臨床応用への可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

感温磁性体は、キュリー温度を超えると急速に透磁率が低下するため、その周辺の磁場分布が変化する(図1)。本研究で提案するワイヤレス温度計測法では、体内の患部に埋め込んだ感温磁性体を温度プローブとして利用し、磁束ベクトルの変化を体外から検出することで患部が目標温度に到達したか否かを検知する。以後、ワイヤレス温度計測法を実現するための装置構成を非侵襲温度計測システムと呼ぶ。

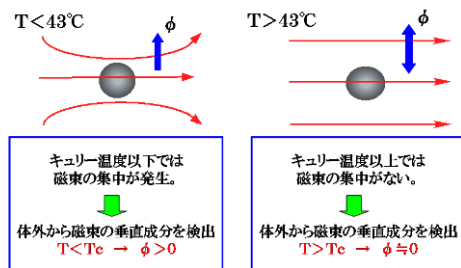


図1 非侵襲温度計測システムの原理

本研究で提案する新しいハイパーサーミア方式は、このワイヤレス温度計測法に誘導

加熱を併用したものであり、加熱素子に発熱効率が良い材料を使用することが可能となるため、従来の誘導加熱技術では適応が困難だった人体のような大型の対象にも利用することができるかと期待できる。

非侵襲温度計測システムを実現するには、微弱な磁束ベクトルの変化を高精度に検知する技術の実現が必要不可欠であった。図2に、本研究課題で提案する「磁束ベクトル計測ユニット」の構成図を示す。

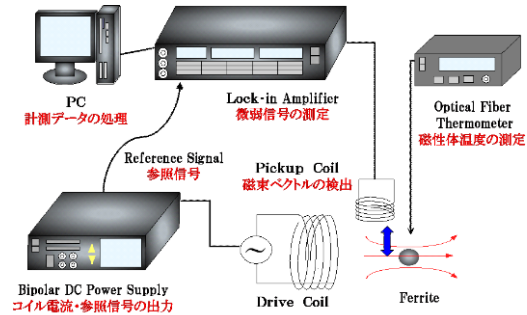


図2 磁束ベクトル計測ユニットの構成

バイポーラ電源から駆動コイルに電流を流し、感温磁性体に高周波磁場を印加する(この高周波磁場は誘導加熱用の磁場としても利用できる)。キュリー温度以下では感温磁性体が磁束を引き付けるため磁束に垂直成分が生じ、電位としてピックアップコイルで検出される。ピックアップコイルおよびバイポーラ電源はロックインアンプに接続されており、ロックインアンプではバイポーラ電源からの出力を参照信号として、これに同期したピックアップコイルの微小信号を同期検出する。なお、図2の構成では、本手法の妥当性を評価できる様に、光ファイバ温度計を用いて磁性体温度を自動計測できる様に構成している。

本実験システムで用いた駆動コイルおよびピックアップコイルの概要を以下に示す。

### ・駆動コイル：

外径=10.7cm

内径=5.3cm

巻数=100

直流抵抗値=133.4mΩ

ガウスメータを用いた実測値は、コイル電流10A流したときのコイルから2cmの距離におけるコイル中心軸上の磁束密度は約8mTであった。

### ・ピックアップコイル：

外径=17mm

内径=7mm

抵抗=890Ω

インダクタンス=60.9mH

本ピックアップコイルとロックインアンプを組み合わせて測定可能な最小磁束密度は、印加磁束周波数を640Hzとした条件で0.01μTであった。

#### 4. 研究成果

##### ①磁束ベクトルの計測実験

磁束ベクトル計測ユニットを用い、磁性体により引き付けられる磁束の垂直成分の変化と感温磁性体周辺部の温度の関係を調べた。なお、磁性体を加熱する方法は誘導加熱ではなく、熱湯により徐々に温度上昇させている。本実験では駆動コイルの中心軸上にピックアップコイルおよび感温磁性体 (ferrite MK42, TDK) を配置しており、感温磁性体とピックアップコイルの距離を  $d$ 、ピックアップコイルと駆動コイルの距離を  $D$  としてそれぞれの距離による変化を調べた。ピックアップコイルは垂直成分を検出できるように駆動コイルの中心軸に直交する様に 90deg 回転させた状態で設置し、エンジニアリングプラスチックで固定した。また、フェライトは水槽内に設置し、水槽に熱湯を少量ずつ加えることで加温した。図3にフェライト球(直径=2.0cm, 質量=20.5g)を  $d=2\text{cm}$ ,  $2.5\text{cm}$  の条件における磁束密度の変化を示す。

約  $39^\circ\text{C}$  から磁束密度が急激に低下し、キュリー温度到達後は安定した。また、磁束密度の変化は感温磁性体までの距離に反比例して低下している。各3回の計測結果はほぼ同様の変化を示しており、再現性がとても高いことがわかる。この結果より、キュリー温度付近で感温磁性体が磁性を失い、磁束ベクトルが急激に変化することを確認した。

図4にピックアップコイルと感温磁性体間の距離を変えたときの磁束の変化を示す。各測定地点において、温度が  $37, 40, 43, 46^\circ\text{C}$  の条件で測定した磁束密度を10回計測したときの平均と標準偏差を示す。なお、 $d > 6\text{cm}$  以上になると出力電圧変化が小さくなるため、縦軸を対数表示にしている。図4より、現状では本磁束ベクトル計測ユニットにより検出できる限界が  $d=6\text{cm}$  であることがわかった。

図5感温磁性体の粒径と磁束密度の変化の関係を示す。 $d=2\text{cm}$  とし、10回の平均値と標準偏差を示す。いずれの場合も  $39^\circ\text{C}$  付近から急激に磁束密度が変化しており、感温磁性体球の粒径が  $1.0\text{cm}$  の場合は、 $40^\circ\text{C}$  から磁束密度が減少し、その後  $43^\circ\text{C}$  に達すると磁束密度がほぼ一定となっており、他の感温磁性体球よりもキュリー温度を判別しやすい。この理由としては、本実験では感温磁性体球を熱湯で徐々に加温しているため、加熱ムラが生じる。そのため、粒径が小さい方が中心部までの熱伝達が早く、内部の温度がほぼ均一であるためである。

##### ②発熱効率向上の工夫

前節では、磁束ベクトル計測ユニットによってキュリー温度付近での急激な磁束ベクトルの減少を測定することでキュリー温度

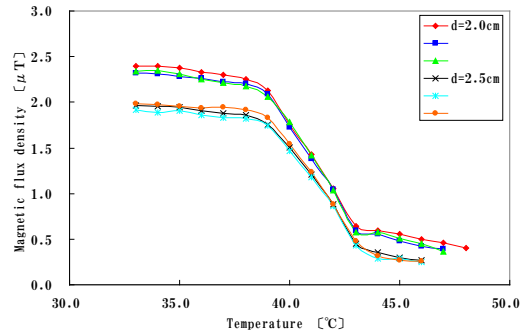


図3 キュリー温度付近での磁束密度の変化

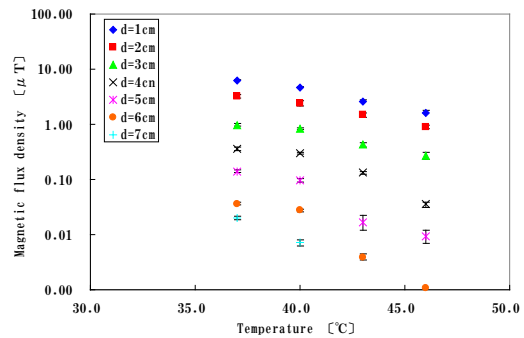


図4 駆動コイルからの距離と磁束密度

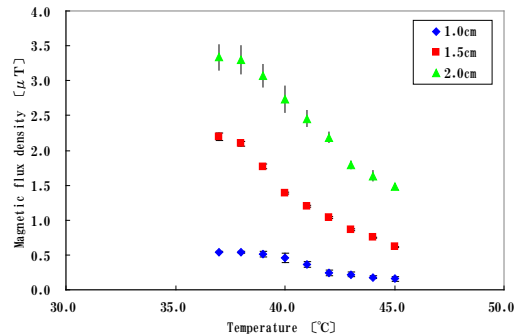


図5 フェライト粒径と磁束密度

に到達したことをワイヤレスで検出できることを明らかにした。しかしながら、実際に非侵襲温度計測システムを利用したハイパーサーミアを実施する際には、発熱効率の高い材料を感温磁性体と併用する。そのため、感温磁性体を他の発熱素子と併設した状態で磁束ベクトルを計測し、キュリー温度判別が可能か否かを確認する必要がある。以下では、感温磁性体に発熱効率の高い材料(ここでは鉄球)を併設した状態における磁束ベクトルを評価した。

図6にフェライト球と鉄球を併設した場合の磁束ベクトル測定結果を示す。「フェライト+鉄」でプロットしたものは併設時に実測

した結果である。10回の試験においてほぼ同様の磁束ベクトル変化が得られた。この実測値から鉄球による磁束ベクトルの変化量を減算した値が図中の「フェライトのみ（計算値）」である。

図7に感温磁性体としてフェライト微粒子を用いた場合の磁束ベクトル計測結果を示す。フェライト微粒子（粒径=40~150 $\mu\text{m}$ ）は試験管内に寒天溶液によって封入しており、フェライトの分量は1.0gである。図より、いずれの場合も43 $^{\circ}\text{C}$ から急激に磁束密度が低下している。この測定結果はキュリー温度に到達すると急激に磁束ベクトルが減少することを示しており、球体の感温磁性体での測定結果と比べてキュリー温度に到達したか否かを判別しやすい。この理由としては、感温磁性体球の粒径による検出磁束ベクトルの比較にて述べた理由と同様に、微粒子のため熱容量が小さく、感温磁性体が周囲の温度にほぼ一致して均一な状態にあることに由来すると考える。以上の結果より、フェライト微粒子を使用した際に、磁束ベクトル計測ユニットによるキュリー温度判別は十分に可能であることを確認した。

### ③ファントムを用いた発熱試験

ファントムを使用し、感温磁性体に発熱効率の高い鉄球を併用することで、低い磁束密度で十分な発熱量が得られるかを検討した。図8に結果を示す。磁束密度が16mTの条件では加熱開始後25秒程度で約6.5度まで上昇しており、発熱量が大きすぎた。一方、5.33mTの磁束密度では43 $^{\circ}\text{C}$ を超えて50 $^{\circ}\text{C}$ 程度まで発熱していることを確認でき、従来の加熱方式に比べ約7.5倍の発熱効率の向上を達成出来ることを確認した。

次に、マウスを用いた *in vivo* 実験により生体内でも上記結果と同様な発熱特性が得られるか確認した。図9に測定結果を示す。生体内で血流がある条件でも図7と同様に低磁束密度下で十分に発熱していることを確認できる。図9において、加熱開始後30秒の時点で温度が減少しているが、これはマウスが動いたことにより温度センサプローブが移動したためである。本実験結果より、非侵襲温度計測システムによるハイパーサーミアによって生体を対象とした場合でも、低磁束密度において十分な発熱効果が得られることが示された。

本研究では、感温磁性体を用いた効果的かつ高効率なハイパーサーミアの実現を目的として、磁場印加方法、動物実験、新しい非侵襲温度計測法に関する研究開発を実施した。本研究によって得られた成果を以下に列挙する。

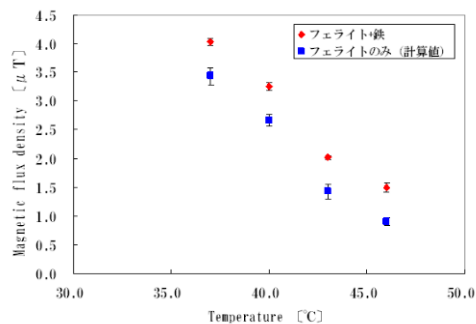


図6 鉄球を併用した場合の磁束密度

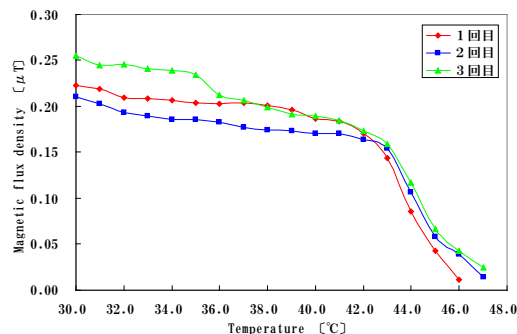


図7 フェライト微粒子による磁束密度

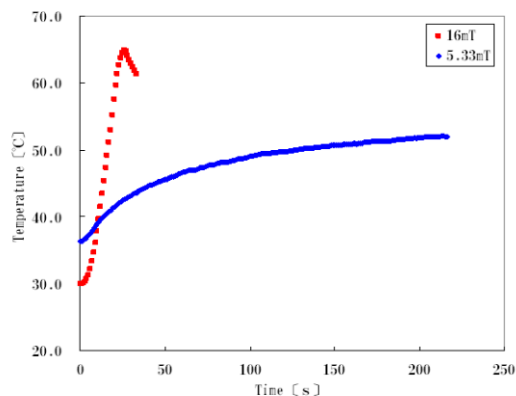


図8 誘導加熱による発熱特性

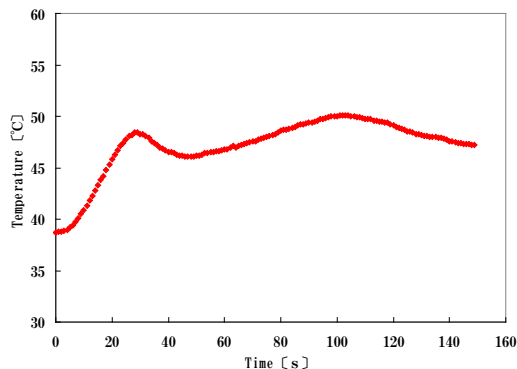


図9 生体内でのインプラントの発熱特性

(1) 動物実験による本手法の有効性評価  
in vivo 実験を実施し、ハイパーサーミアによる癌に対する効果を検証したところ、週に2回ハイパーサーミアを施したマウスは、その生存率が60%にまで向上することを確認し、ハイパーサーミアの癌に対する有効性を確認した。

(2) 非侵襲温度計測システムの開発

- ① 高い発熱効率を持つ新たな加熱方式として非侵襲温度計測システムによるハイパーサーミアを提案し、非接触での体内温度計測、加熱時に高発熱効率材料との併用が可能等、他の方式にはない利点があることを示した。
- ② 非侵襲温度計測システムの実現に必要な不可欠な磁束ベクトル計測ユニットを構築した後、磁束ベクトル計測によって感温磁性体のキュリー温度付近での急激な磁束ベクトルの減少を確認し、非侵襲温度計測システムの理論を実験的に証明した。
- ③ 感温性磁性体と鉄球を併設した状態で磁束ベクトル計測を実施したところ、併設時でもキュリー温度判別が可能であることを確認し、非侵襲温度計測システムによるハイパーサーミアは十分に可能だという知見を得た。
- ④ ファントムを用いた in vitro 実験を実施し、本システムによるハイパーサーミアは従来の方法に対し、その発熱効率が約7.5倍にまで向上することを示した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- ① H. Saito, K. Mitobe, et al., Self-regulating hyperthermia induced using thermosensitive ferromagnetic material having a low Curie temperature, *Cancer Science*, 有, vol.99, 2008, pp.805-809
- ② Ito, H. Saito, K. Mitobe, et al., Inhibition of heat shock protein 90 sensitizes melanoma cells to thermosensitive ferromagnetic particles mediated hyperthermia with low Curie temperature, *Cancer Science*, 有, vol.100, 2008, pp.558-564
- ③ 静敦夫, 水戸部一孝, 他, 歩行環境シミュレータを用いた高齢者の車両知覚能力に関する研究, *日本交通科学協議会誌*, 有, Vol.8, No.1, 2008, pp.18-25
- ④ 寺田裕樹, 水戸部一孝, 他, 高齢者を対象とした薄暮前後の接近車両速度弁別能力の評価, *日本交通科学協議会誌*, 有,

Vol.8, No.1, 2008, pp.8-17

- ⑤ 水戸部一孝, 他, 車道横断シミュレータを用いた高齢歩行者の交通事故誘発リスクの研究, *日本バーチャルリアリティ学会論文誌*, 有, Vol.14, No.1, 2008, pp.21-28
- ⑥ K. Mitobe, et al., Development of a High Precision Hand Motion Capture System and an Auto Calibration Method for a Hand Skeleton Model., *ACM SIGGRAPH 2007*, 有, 2007, p.159

[学会発表] (計6件)

- ① 二階堂勲, 水戸部一孝, 鈴木雅史, 吉村昇, 圧力センサを備えた手指用モーションキャプチャ装置の構築, *ジョイント・シンポジウム 2008 スポーツ工学シンポジウム / シンポジウム: ヒューマン・ダイナミクス*, 平成20年11月6日, 秋田県生涯学習センター分館・ジョイナス
- ② K. Mitobe and N. Yoshimura, Noninvasive Temperature Measurement Method for Hyperthermia Treatment using Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature, *The 30th Annual Inter. Conf. Of the IEEE EMBS*, 2008年8月23日, 2008, Vancouver, Canada
- ③ 菅原悠, 水戸部一孝, 吉村昇, 齋藤元, 小川純一, ハイパーサーミアのための誘導加熱技術に関する研究, 平成18年度 電気関係学会東北支部連合大会, 2007年8月, 秋田大学 (秋田)
- ④ 菅原悠, 水戸部一孝, 吉村昇, 齋藤元, 小川純一, 感温性磁性体粉の発熱特性と誘導磁場印加法に関する検討-ハイパーサーミアのための誘導加熱技術-, *電子情報通信学会 MEとバイオサイバネティクス研究会*, 2007年3月, 玉川大学 (東京).
- ⑤ 水戸部一孝, 佐藤潤, 吉村昇 「手指用モーションキャプチャ装置の開発と応用事例」, *日本バーチャルリアリティ学会第12回大会* 2007年9月19-21日 九州大学 (福岡)
- ⑥ 水戸部一孝, et al., 胃ペースメーカーの術中定位システムの開発, 第46回日本生体医工学会大会, 2007年4月25-27日, 仙台国際センター

[図書] (計2件)

- ① Kazutaka Mitobe et al., *Springer, The Silver Market Phenomenon*, 2008, 505頁
- ② 水戸部一孝, 他, オーム社, *プリント基板の試験と評価*, 2007, 167頁

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：感温磁性体を用いた非侵襲深部温度計測技術

発明者：吉村昇，水戸部一孝，小川純一，齋藤元

権利者：秋田大学

種類：特許願 2008 年

番号：第 003608 号

出願年月日：2008 年 1 月 10 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

審査中

[その他]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水戸部 一孝 (Kazutaka Mitobe)

秋田大学・工学資源学部・准教授

研究者番号：60282159

### (2) 研究分担者

齋藤 元 (Hajime Saito)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号：20323149

### (3) 連携研究者

ナシ