

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08146

研究課題名(和文)高精度な電磁界シミュレーション技術を用いた新たな温熱療法の開発

研究課題名(英文) Novel hyperthermia using high-precision electromagnetic field simulation technology

研究代表者

大栗 隆行 (Takayuki, Ohguri)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80469395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：温熱療法が広く普及しない大きな理由は以下の3点に集約される。1) 多くの癌が存在する深部領域への加温集中性が不良である点、2) 痩せ型体型が多い日本人の利点を生かした加温手法(容量結合型加温)の開発が遅れている点、3) 温熱投与量の客観的指標であるサーマルドーズの達成値が患者間で差が大きく、治療効果に個人差を生じる点である。

本研究は、高精度な電磁界シミュレーションを用いることで、患者体型やターゲットに応じた温熱治療計画を行い、より効果的な加温手法を選択し、投与可能なサーマルドーズを予測し、高精度放射線治療など、近年のがん集学的治療の中における温熱療法の貢献をより科学的に探索するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Compared to molecular targeted drugs and immunotherapy, hyperthermia has high potential in terms of health economic benefits as an inexpensive method to improve anti-cancer efficacy. This is a valuable study for the use of hyperthermia as a further step toward multidisciplinary treatment.

研究成果の概要(英文)：The major reasons for the lack of widespread use of hyperthermia can be summarized into the following three points: 1) poor concentration of heating in deep areas where many cancers exist, 2) delay in the development of a heating method (capacity-coupled heating) that takes advantage of the advantage of the Japanese, who tend to have thin body types, and 3) large differences in the achieved thermal dose, an objective measure of thermal dosage, among patients. 3) The achievement value of thermal dose, which is an objective measure of thermal dosage, varies widely among patients, resulting in individual differences in therapeutic effects. This study is to plan hyperthermia according to patient body shape and target by using electromagnetic field simulation. Furthermore, it is to select more effective heating methods, predict the thermal dose that can be administered, and explore more scientifically the contribution of thermal therapy in the recent multidisciplinary treatment of cancer.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：温熱療法 ハイパーサーミア サーマル ドーズ 温熱治療計画 高精度放射線治療 がん集学的治療

1. 研究開始当初の背景

39~45 の加温を電磁波により行う温熱療法(ハイパーサーミア)は、本邦では1990年より癌種によらず保険収載され集学的治療の一環としてがん治療に用いられている。1960年代から始まった基礎研究による多くの生物学的根拠(DNA修復阻害、腫瘍血流増加・酸素化等)があり、放射線治療や化学療法との併用で増感効果が期待できる。特に放射線抵抗性である低酸素や低栄養な細胞環境や細胞周期(S期)に有効性が高い。43以上の加温では直接的な殺細胞効果が得られる。また、熱ショックタンパク質を介した、がん特異的な免疫賦活が期待される。温度上昇の得やすい浅在性腫瘍である皮膚悪性黒色腫や再発乳癌では、放射線治療に温熱療法を加えることでの腫瘍消失率の改善が高いエビデンスで示されている。

しかし、温熱療法が十分な普及に至らない問題点として次の2点が挙げられる。

- 1)現状の加温装置は、深部加温には25~30cmの大型電極が必要であり広範な領域が加温域となり皮下脂肪の過熱や疼痛を生じやすい。つまり、大部分のがんが存在する深部領域への加温集中性が不良であり浅在性腫瘍のような42を超すような温度上昇を得にくい。
- 2)温熱治療効果は、温度上昇と加温時間に依存しCEM43T90に代表される"Thermal dose"が定義されるが、深在性腫瘍では腫瘍の直接的な温度測定が困難な場合が多い。腫瘍近傍の直腸内や食道腔内温度により代用されているのが現状であり、"Thermal dose"の信頼性が低い。つまり、温熱療法の治療貢献を評価する指標が十分に確立されていない。

2. 研究の目的

人体に対する電磁波加温のシミュレーションは、患者個々のCTやMRI等の3次元画像を用いて、人体の各臓器および腫瘍をセグメンテーションする。各臓器には温度上昇に関連する生体物性パラメータを割り付ける。そして加温領域の電磁界分布をシミュレーションし、熱ソルバーを用いることで4次元温度分布の作成が可能である。しかしながら、この分布作成には大容量のメモリーを使用する大規模な計算が必要であり、今までは簡易的なファントムの加温分布シミュレーションが主体で、臨床症例を用いた解析は進んでいない。近年、GPUコンピューティング技術に代表されるIT技術の発展により、人体を対象とした高精度な電磁界シミュレーションが実現可能となっている。

本研究の目的は、上述の高精度な電磁界シミュレーション技術を用いて、患者個々の加温計画を行い深部腫瘍の温度分布の最適化 Thermal dose を推定し、実測値との比較から信頼性を担保

3. 研究の方法

深部領域の加温集中性の向上を目指したCT画像を用いた加温計画の研究

過去に深部加温を実施された患者(総30名)のCT画像を用いて医療画像分割ツールを用いて、加温標的となる腫瘍および加温領域の各臓器のセグメンテーションを行う。各臓器の温度上昇に関連する生体物性パラメータ(誘電率、伝導率、密度、比熱容量、熱伝導率、熱発生率、還流量など)を割り付ける。

容量結合型加温装置の加温モデル(電極・ポーラスの設置、電極間電位差・加温時間の設定)を電磁界シミュレーションソフトにより作成する。

加温集中性の向上を目指し各種の加温手法(電極径、加温領域のポーラス形状・内用液の電気伝導性の最適化、電気伝導体または絶縁体の追加など)を加温モデルで実行し、温度指標(比吸収率および温度上昇)をシミュレーションすることで、患者個々の腫瘍の位置・形状・体型に応じた温度分布の最適化を行う。

Thermal doseの信頼性向上のための温度推定値と実測値の検証研究

過去に実際に行われた加温の手法により再現し、電磁界シミュレーションで推定される Thermal dose と実際の直腸や食道で実測された温度とを比較することで、"加温計画で算出される Thermal dose"の信頼性を評価する。過去に温熱療法を施行された局所進行性の非小細胞肺癌、前立腺癌、子宮頸癌、また局所再発性の直腸癌の各30例を予定する。さらに算出された Thermal dose と治療効果(腫瘍縮小効果や局所制御率)の関連をも評価する。

4. 研究成果

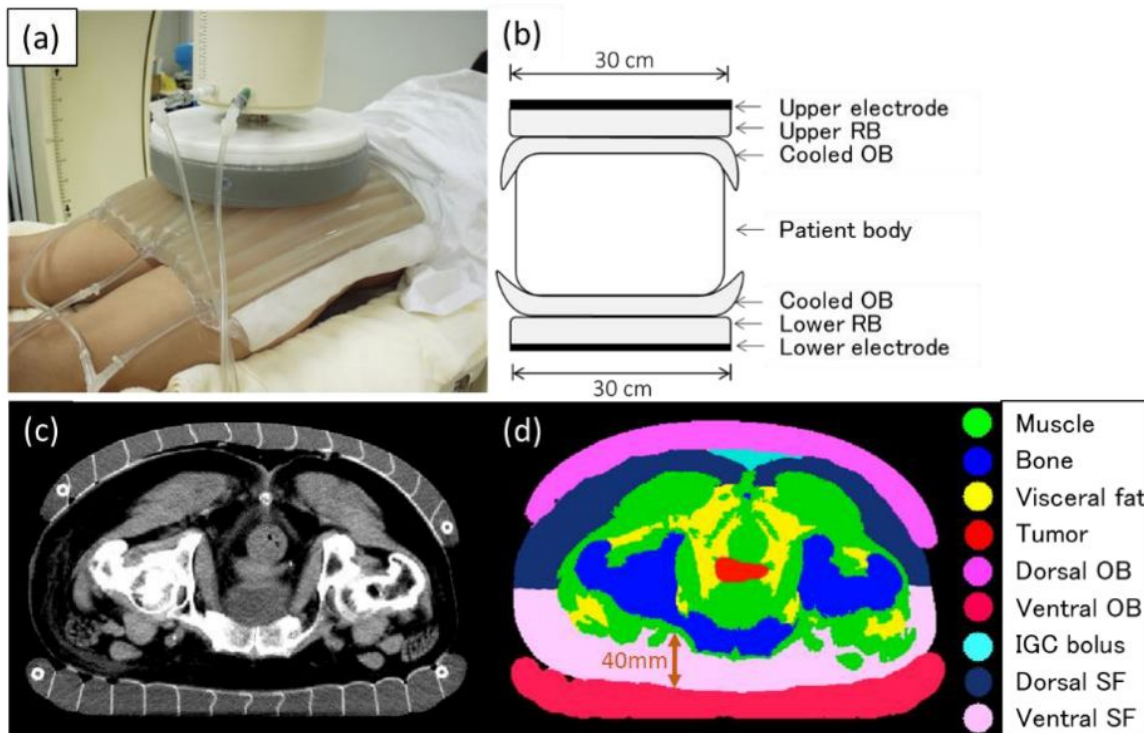
深部領域の加温集中性の向上を目指したCT画像を用いた加温計画の研究

方法 肥満患者の子宮頸癌の3次元患者モデルをコンピュータ断層撮影データで再構成した。様々な加熱設定における比吸収率(SAR)と温度分布を数値シミュレーションにより評価した。

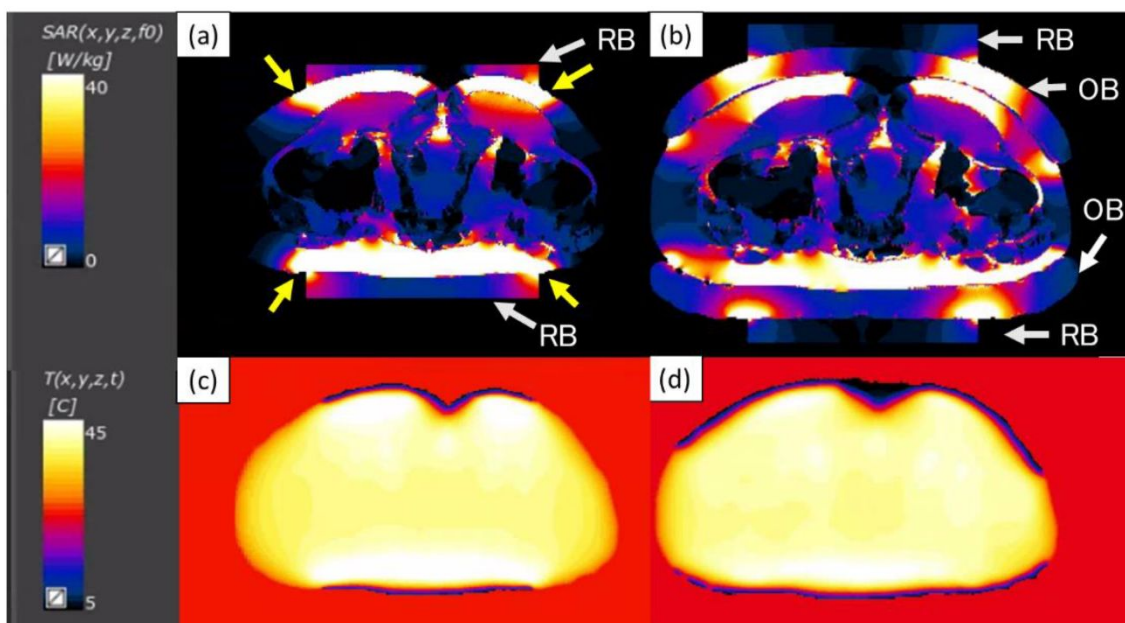
結果 腫瘍深部のSARの平均値は、オーバーレイポーラス(OB)の有無で同程度であり、

OB を用いた冷却ポータス端の皮下脂肪 (SF) の SAR は、OB を用いない SF の SAR よりも低かった。OB の使用は SF の過熱を減少させた。OB 中の 0.5% 食塩溶液は、他の濃度と比較して、深部標的腫瘍の外側で最も過熱が少なかった。臀裂間ポータス (IGC) の挿入により、深部標的腫瘍の温度集中を改善することができた。
 結論： 温度分布を最適化するためには、OB の使用と OB 内の塩溶液濃度が重要であった。IGC ポータスは温度最適化に寄与する可能性がある。

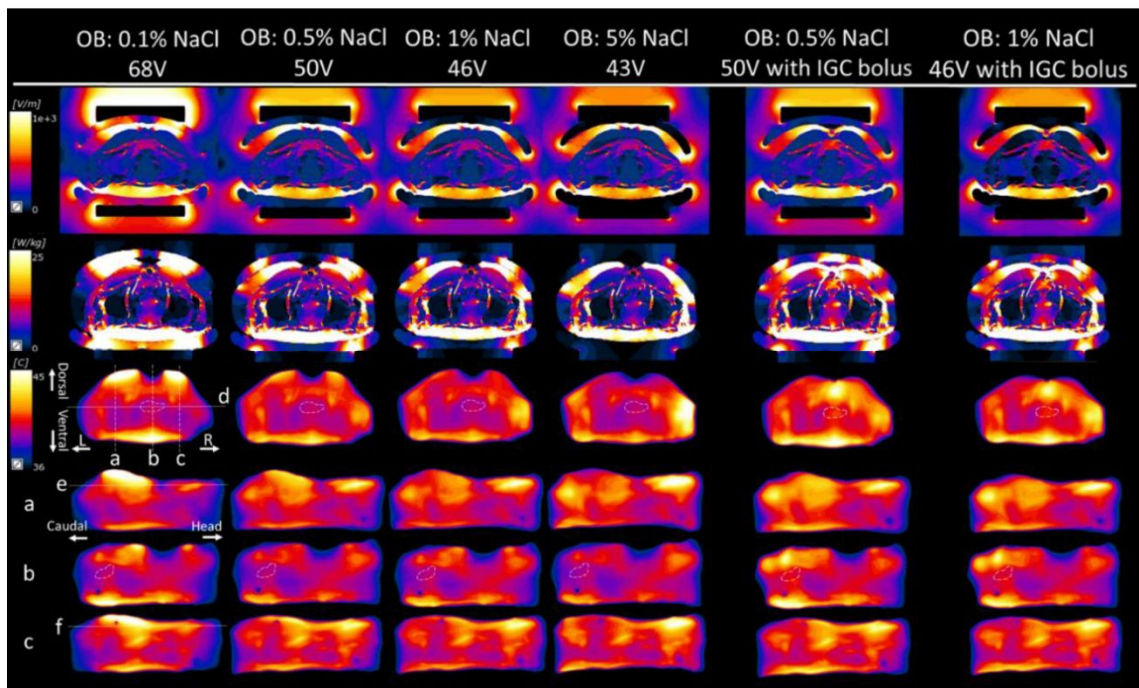
子宮頸癌の 3 次元患者モデル



OB の使用の有無での SAR および温度分布の違い。OB の使用は SF の過熱を減少しうることが確認された。



OB 内の塩溶液濃度の違いによる SAR および温度分布のマップ 0.5%の NaCl 濃度が深部の高い加温効率が期待できることが示唆された。



Thermal dose の信頼性向上のための検証研究

の研究で明らかになった効果的な加温手法での、サーマルドーズと治療効果の関連を解析した。

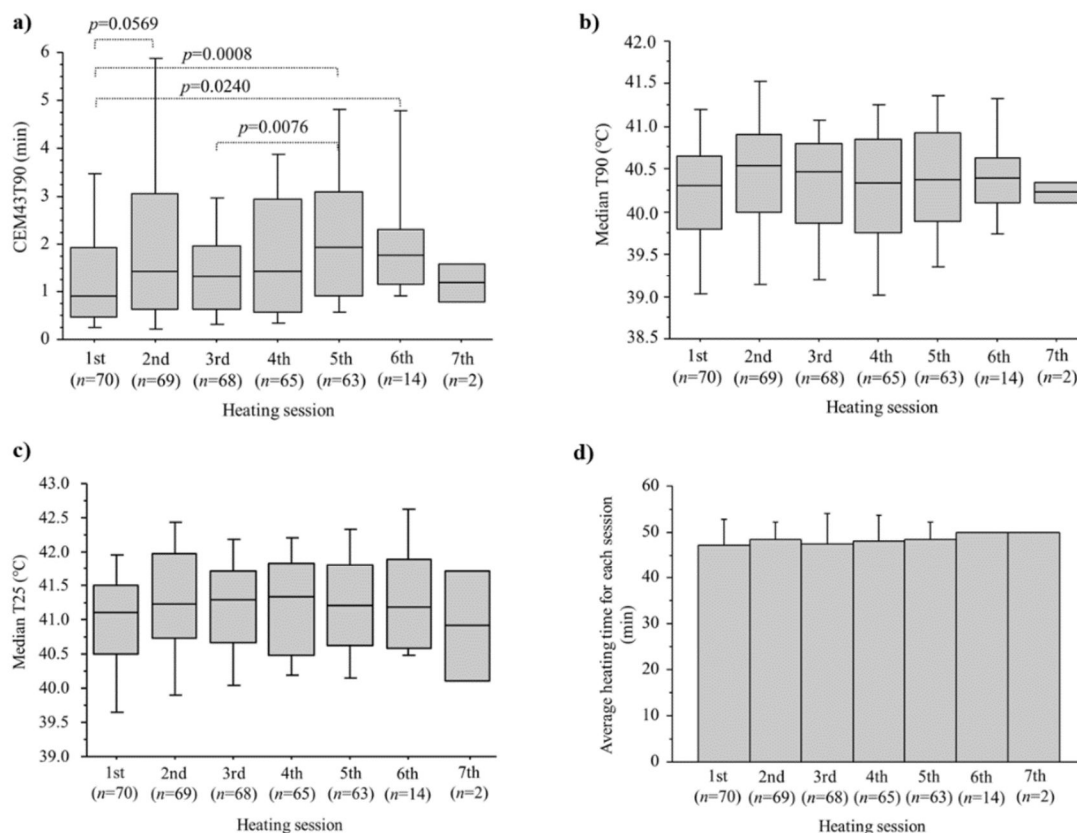
目的： 高リスクの限局性前立腺がんに対する強度変調放射線治療（IMRT）とネオアジュバントアンドロゲン除去療法（ADT）に局所温熱療法を追加した場合の有効性と毒性を評価することである。

方法： IMRT による治療を受けた高リスク前立腺がんの連続患者 121 人のデータをレトロスペクティブに解析した。IMRT の計画総線量は全患者で 38 分割 76Gy であった；121 例中 70 例で温熱療法が使用された。前立腺レベルの直腸内温度を測定し、熱線量を評価した。

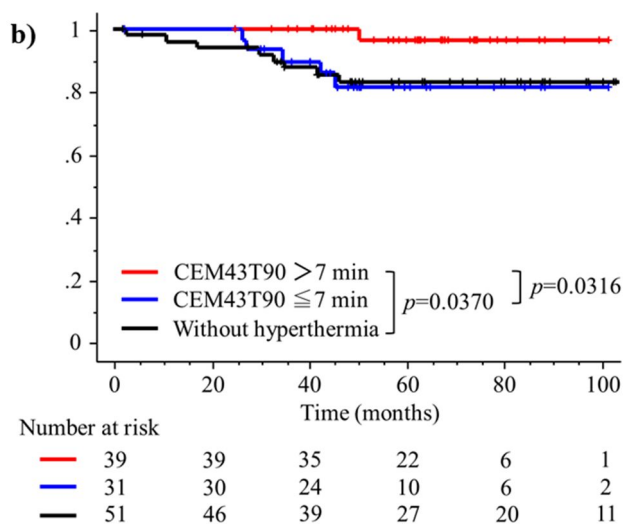
結果： 加熱セッション数の中央値は 5 回で、サーマルドーズ (CEM43T90) の総熱量中央値は 7.5 分であった。追跡期間中央値は 64 ヶ月であった。IMRT に温熱療法を追加することで、臨床的な無再発生存率が向上することが予測された。CEM43T90 の高熱線量 (>7 分) は、生化学的無病生存率の改善を予測した。急性および遅発性毒性 Grade 2 の発現は、温熱療法の有無による有意差は認められなかった。

結論 IMRT + 局所温熱療法は、高リスクの限局性前立腺がんに対する許容可能な毒性を有する有望なアプローチである。高いサーマルドーズでの加温による治療転帰の改善が示唆された。

各加温セッションにおけるサーマルドーズおよび温度因子、加温時間



7分以上のサーマルドーズ(CEM43T90)で加温された場合に、生化学的無病生存率が有意に改善されていた。



<引用文献>

- Ohguri T, Kuroda K, Yahara K, Nakahara S, Kakinouchi S, Itamura H, Morisaki T, Korogi Y. Optimization of the Clinical Setting Using Numerical Simulations of the Electromagnetic Field in an Obese Patient Model for Deep Regional Hyperthermia of an 8 MHz Radiofrequency Capacitively Coupled Device in the Pelvis. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 26;13(5):979.
- Nakahara S, Ohguri T, Kakinouchi S, Itamura H, Morisaki T, Tani S, Yahara K, Fujimoto N. Intensity-Modulated Radiotherapy with Regional Hyperthermia for High-Risk Localized Prostate Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 13;14(2):400.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakahara Sota, Ohguri Takayuki, Kakinouchi Sho, Itamura Hirohide, Morisaki Takahiro, Tani Subaru, Yahara Katuya, Fujimoto Naohiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Intensity-Modulated Radiotherapy with Regional Hyperthermia for High-Risk Localized Prostate Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 400 ~ 400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14020400	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ohguri Takayuki, Kuroda Kagayaki, Yahara Katsuya, Nakahara Sota, Kakinouchi Sho, Itamura Hirohide, Morisaki Takahiro, Korogi Yukunori	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimization of the Clinical Setting Using Numerical Simulations of the Electromagnetic Field in an Obese Patient Model for Deep Regional Hyperthermia of an 8 MHz Radiofrequency Capacitively Coupled Device in the Pelvis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 979 ~ 979
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13050979	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahiro MORISAKI, Takayuki OHGURI, Katsuya YAHARA, Sota NAKAHARA 1, Sho KAKINOUCI 1, Hirohide ITAMURA, Tetsuro WAKASUGI, Hideaki SUZUKI, Yukunori KOROGI	4. 巻 -
2. 論文標題 Salvage re-irradiation with intensity-modulated radiotherapy, chemotherapy combined with hyperthermia for local recurrence of nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of UOEH	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takahiro Morisaki, Takayuki Ohguri, Sota Nakahara, Sho Kakinouchi, Subaru Tani, Kagayaki Kuroda
2. 発表標題 Numerical simulation analyses of 8MHz capacitive coupled heating for a patient with a bile duct metallic stent
3. 学会等名 13th International Congress of Hyperthermic Oncology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takayuki Ohguri
2. 発表標題 Feasibility and new developments in radiofrequency capacitive hyperthermia
3. 学会等名 13th International Congress of Hyperthermic Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirohide Itamura, Takayuki Ohguri, Sota Nakahara, Sho Kakinouchi, Takahiro Morisaki, Subaru Tani
2. 発表標題 Optimisation for deep regional hyperthermia using 8MHz radiofrequency capacitively coupled device for a female obese patient with lung cancer – numerical simulation analyses if the subcutaneous fat located near the lung cancer was excised
3. 学会等名 13th International Congress of Hyperthermic Oncology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大栗隆行
2. 発表標題 深部領域加温の最適化とThermal doseの重要性
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会 第38回大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒田 輝 (Kuroda Kagayaki) (70205243)	東海大学・情報理工学部・教授 (32644)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------