

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21500438

研究課題名（和文） 悪性腫瘍の低侵襲温熱治療のための深部温度計測・加熱システムの研究

研究課題名（英文） Study of the wireless temperature measurement and heating system for a less-invasive hyperthermia applicator.

## 研究代表者

水戸部 一孝 (Kazutaka Mitobe)

秋田大学・工学資源学研究科・准教授

研究者番号：60282159

研究成果の概要（和文）：温熱療法は、悪性腫瘍が正常細胞と比べ 42-44℃の熱に対して感受性が高いとの特徴を利用した物理的な治療法である。本研究では、低キュリー点の感温磁性体のインプラント(FILCT)を用いた温熱療法のための局所加熱・温度計測手法を構築した。また、FILCTの表面を金属コーティングすることで発熱効率を上げ、キュリー点前後の透磁率の変化を利用した到達温度のモニタリング手法を考案した。

研究成果の概要（英文）：Hyperthermia has been used for many years to treat various types of malignant tumor because tumor cells are more sensitive to temperature in the range of 42-45°C than are normal tissue cells. In this study, we aim to develop the local heating method and monitoring method for hyperthermia using the Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature (FILCT) under high frequency magnetic field. In this research work, we coated the FILCT with a metal material in order to improve the heat generation efficiency. The magnetic permeability of FILCT decreased around the Curie temperature; therefore we can use FILCT as a thermal probe by measuring of the changing vector of the magnetic flux at the outside of human body noninvasively.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：生体工学

科研費の分科・細目：総合領域・人間医工学・医用システム

キーワード：ハイパーサーミア、癌、誘導加熱、低侵襲、感温磁性体、ワイヤレス温度計測

## 1. 研究開始当初の背景

我が国での主要死因の第一位が悪性新生物となったのは1981年以来で、毎年、30万人の尊い命が失われている。今後も肺癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌などが増加していくことは間違いなく、その治療は焦眉の急である。温熱療法は正常細胞とは異なる癌細胞の熱感受性を利用した治療法で、放射線化学療法と比べて副作用が少なく、手術不能の

進行癌患者に対するQOL向上にも応用できる点は大きい。近年、感温性磁性体の"種"を患部に埋め込み、体外から高周波磁場を印加することで腫瘍部だけを加熱する非侵襲的温熱療法が注目されている[1]。我々は、43℃のキュリー点を持つ感温性磁性体を開発、生体を模擬したファントムを用いて感温性磁性体微粒子(FILCT)の発熱特性を評価し、さらにマウスを用いた動物実験を実施し

てきた[2]。その結果、生体内で悪性腫瘍を一定温度で加熱できることを確認し、1cm以下の腫瘍に対しては1週間に2回、1回30分の温熱治療で腫瘍の進行を抑えることが出来ることを確認した[3]。しかしながら、シリンジで体内に注入可能な粒径（直径150 $\mu\text{m}$ 以下）ではFILCTの発熱量が低下するため、外部から強い磁束密度(100mT, 188kHz)を印加する必要がある。臨床試験に移行する上で発熱効率の向上が工学面での大きな課題となっていた。そこで、発熱効率の向上を目指して、 $\pi/2$ の位相差を持つ2つの直行する交番磁界を用いて磁性体微粒子を回転運動させることで熱エネルギーを生成する回転磁場印加法を提案し、2組のコイルと電源を用いて回転磁場印加装置を構成し、任意の粒径の金属球を対象として実験式を求め、理論的検討を進めてきた。その結果、回転磁場を用いることで1.4倍の発熱効率の向上が見込めることを実験的に明らかにしたのであるが、人体に適用するためには発熱効率が未だ不十分であった。生体の安全性を考慮すると、導電率の高い血液および腎臓等の臓器が渦電流により発熱しない様に、さらに、温熱治療時に床や壁など周囲にある金属が発熱しない様に、温熱治療時に印加する高周波磁場の磁束密度を20mT程度、周波数を数十kHzに抑える必要があると考えている。そのためには現在使用しているFILCTの発熱効率を二桁程度向上させなければならないが、フェライトの物理特性の改質は容易ではない。回転磁場印加法を研究する過程において、キュリー点付近の温度でFILCTの運動が急速に衰える現象にヒントを得て、発熱効率の低いFILCT自身を発熱させるのではなく、「感温磁性体を温度計測用のプローブとして利用する」という、従来のアプローチと逆の発想を得た。つまり、加熱には低出力の高周波磁場で容易に発熱する非磁性の金属（非磁性材料）微粒子を併用し、治療に最適な目標温度に到達したか否かをFILCTの透磁率の変化として体外からモニタすることで、フィードバック制御機構を備えた低侵襲的温熱治療システムを実現できるのではないかと考えるに至った。平成20年度までに実施した物理実験により本発想の妥当性が得られたことを踏まえて、本研究課題では、透磁率の変化をモニタリングしながら磁束密度を制御する（臨床応用が可能な）新たな非侵襲的温熱治療システムの実現と動物実験による安全性の評価を進める。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、従来発熱素子として利用してきたFILCTを温度計測用プローブとして利用し、腫瘍部の温度を非侵襲的にモニタリングしながら誘導加熱するために必要な

学術的基盤を構築すると共に、最新の工学技術を用いた低侵襲的温熱治療システムを実現することである。本研究では、測定可能距離のさらなる拡大をめざすと共に誘導加熱電源と組み合わせた低侵襲的温熱治療システムの基盤技術を構築する。以下に低侵襲的温熱治療システムを実現するための具体的目標を示す。

研究期間内に明らかにする項目：

- I. 生体に無害な非磁性金属微粒子を選定し、数十kHz, 20mT程度の誘導磁場により生体組織（直径1cmの範囲）を43 $^{\circ}\text{C}$ 以上に加熱しうる最適な材質、粒径を選定する。
- II. 患部が最適な治療温度（43 $^{\circ}\text{C}$ ）で維持されるように非侵襲的に温度を計測しながら誘導加熱用電源を制御する低侵襲的温熱治療システムを試作すると共に、本手法の妥当性と課題を物理実験および動物実験の両面から検証する。
- III. 患部に埋め込まれた感温磁性体が体動により移動することを想定し、複数のピックアップコイルを用いて磁束の乱れを補正するための計算理論とアルゴリズムを考案し、ロバスト性に優れた低侵襲的温熱治療システムを構築する。

## 3. 研究の方法

申請段階では、予め「キュリー点を43 $^{\circ}\text{C}$ に調整したFILCTと発熱効率の高い金属微粒子を混合した発熱体」を腫瘍部に注射することを考えていたが、その後の実験を通して、この考えが必ずしも最良の手法ではないことに気付いた。つまり、FILCTと金属微粒子を等量注射しなければならないため、体積が2倍必要となることが問題となった。そこで、発熱効率の高い金属で感温磁性体表面をコーティングすることで、体積の増加を回避しつつ発熱効率を向上する手法を考えた。その結果、FILCTをコーティングする金属の種類選定、コーティングの手法および膜厚の最適化が目標Iに代わる新たな達成目標となった。

本研究課題では悪性腫瘍の熱感受性を利用したアポトーシスが目的であるため、腫瘍部に注入したFILCTがキュリー点（43 $^{\circ}\text{C}$ ）に達した時に低下する透磁率の変化を検出できればよい。本研究では、透磁率の高い磁性体に磁束が引きつけられる物理現象を利用し、加熱用の駆動コイルから発生した磁束の垂直成分の変化を計測することで体内のFILCTの透磁率の変化を検知する。FILCTがキュリー点以下であれば磁束の乱れによる垂直成分が存在し、ピックアップコイルに誘導起電力が発生する。しかしながら、キュリー点を超えた温度になるとFILCTは磁性を失うため、ピックアップコイルに生じる誘導起電力は減少する（図1）。

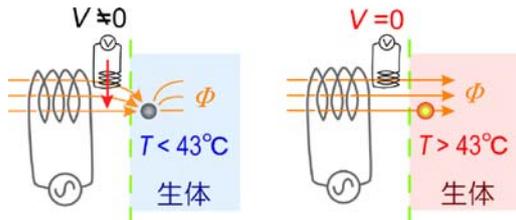


図1 ワイヤレス温度計測法の概念

FILCTの透磁率の変化を磁束の垂直成分の大きさとして計測する「磁束ベクトル計測ユニット」のブロック図を図2示す。駆動用コイルには高周波電流を流しているが、ファントム内に埋め込まれたFILCTがキュリー点(43°C)を超えた時点で、透磁率の減少による磁束密度の垂直成分の低下を非侵襲的に確認することができ、患部が目標温度に到達したか否かを体外から非侵襲的に測定できる。本研究では、これらの要素技術を統合して「低侵襲的温熱治療システム」を試作する。

生体内にFILCTを注入した後、体動によりFILCTの位置が移動してしまい、磁束密度の低下を検知できない場合が想定される。そこで、本研究では、体動アーチファクト低減法を考案し、検証実験によりその妥当性を評価する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 低侵襲的温熱治療システムの構成

各種金属微粒子を対象とした誘導加熱時の発熱特性を調べた結果、Auが最良であることを確認した。そこで、本研究では生体への毒性が低く、化学的にも安定した金属である金を直接FILCTに無電解金メッキすることとした。図3に構築した低侵襲的温熱治療システムを示す。誘導加熱用電源を用いて、高周波電流(500A, 190kHz)を磁場印加出力コイルに流し、コイル上面からコイルの中心軸上3cmの位置に設置した試験管に50μlの純水と一緒に入れた金コートFILCT(粒径: 50~150μm キュリー点: 43°C, 質量: 1.0g)を3回繰り返し、誘導加熱した。金コートFILCTの温度を光ファイバー温度計で測定し、透磁率の低下に伴う磁束の変化をピックアップコイルの誘導電圧としてロックインアンプで測定した。実験結果を図4に示す。誘導加熱・冷却を3回繰り返し、全ての試行も治療に必要な43°C以上に金コート感温磁性体を昇温可能なことを確認した。同時に、全ての試行においてピックアップコイルの誘導電圧の変化として、金コート感温磁性体がキュリー点付近に到達したことをワイヤレスで検知できることを確認した。

##### (2) 最適なAuコーティング厚の選定

FILCTの表面をAuコーティングすることで

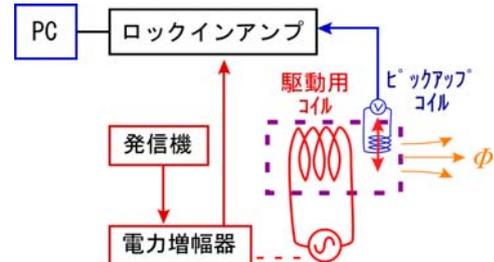


図2 磁束ベクトル計測ユニットのブロック図

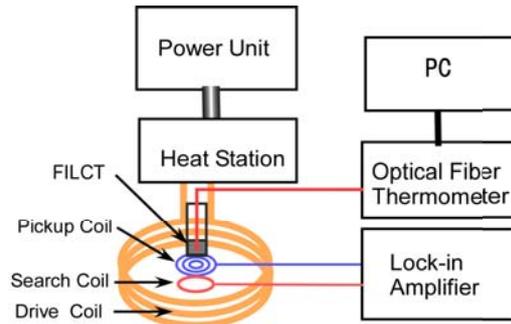


図3 低侵襲的温熱治療システム

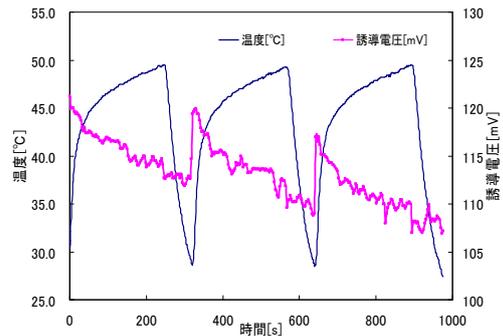


図4 金コート感温磁性体の発熱特性と検知コイル電圧の関係

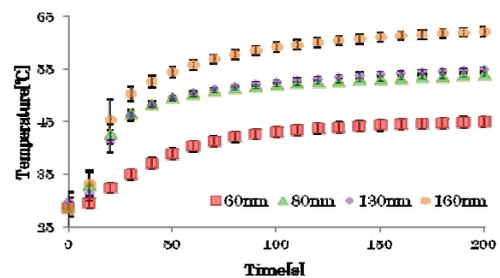


図5 FILCTへのAuコーティング厚と発熱特性の関係

発熱特性は向上した。しかし、Auコーティングの膜厚により発熱特性、磁束密度の変化に違いが生じることを確認した。図5に発熱特性を示す。Auコーティングの膜厚が厚くなるに伴い到達温度が上昇していることを確認した。さらに、膜厚が厚くなるに伴い磁束密度の変化率も低下することを確認した。従って、到達温度

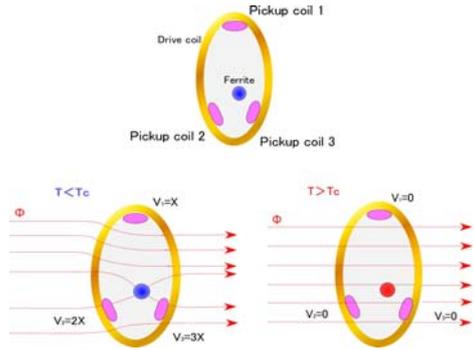


図6 体動アーチファクト低減手法の原理

は 43°C 以上であり、磁束の変化率が大きい条件の膜厚が最適な膜厚となる。つまり、60nm ~ 130nm の間の Au コート条件が本システムで想定している治療条件に適していると考えた。

### (3) 姿勢調整型検知コイルによるバイアス低減手法の考案

Drive coil に対して Pickup coil を垂直に設置すると Drive coil から発生する磁束が Pickup coil と鎖交するため、Pickup coil に誘導起電力が発生し、計測時に初期バイアスとして現れる。このバイアスを低減するために、Drive coil から発生する磁束が Pickup coil に鎖交しないように Pickup coil の設置角度を調整することで初期バイアスを低減できる治具を考案した。これにより、バイアスを低減することが可能になり、感温性磁性体により変化する微弱な磁束密度の低下を検知でき、検出感度の向上にも繋がると期待できる。

### (4) 体動アーチファクト低減手法の考案と妥当性評価実験

FILCT を生体内に注入した場合、体動により FILCT と Pickup coil の相対的な位置が変動してしまうことが予想された。仮に、Pickup coil と FILCT の位置関係が変わった場合、目標温度に到達したことによる磁束密度の低下なのか、FILCT の位置移動による磁束密度の低下なのかを判別できない。そこで、本研究では、体動アーチファクトを低減する手法を考案した。

図6に体動アーチファクト低減手法の原理を示す。Drive coil 内に Pickup coil を3つ設置する。磁束は感温性磁性体により歪められ、3つの Pickup coil には異なる誘導起電力が発生する。この3つの異なる出力を比較し、出力を加算することで、3つの Pickup coil が作る任意の平面上であればどの位置に感温性磁性体が移動したとしても、目標温度に到達したことによる磁束密度の低下を検知することが可能となる。

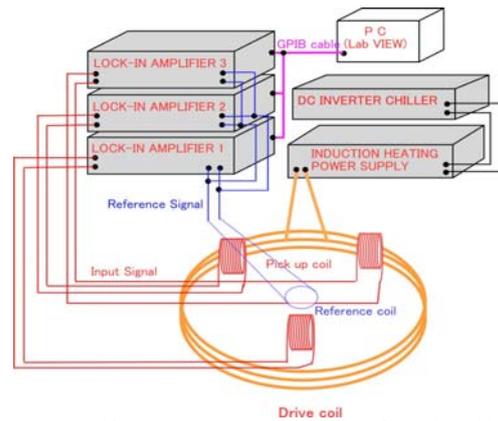
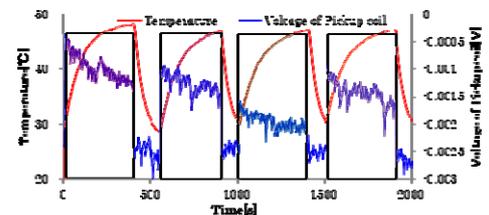
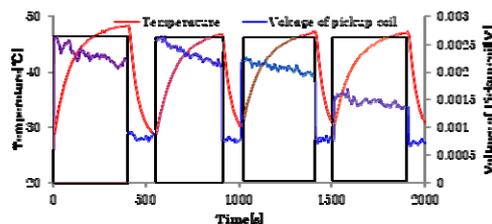


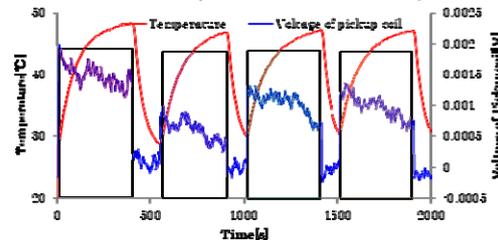
図7 体動アーチファクト低減手法の検証実験用システムのブロック図



(a) Pickup Coil 1 (0deg)



(b) Pickup Coil 2 (120deg)



(c) Pickup Coil 3 (240deg)

図8 FILCT の位置を変えたときの温度と各コイルからの出力値

図7に体動アーチファクト低減手法の検証実験用システムのブロック図を示す。Drive Coil 内に Pickup Coil を中心から 0deg, 120deg, 240deg の位置にコイルの中心軸が Drive Coil 中心を向く様に3個配置している。それぞれのコイルはロックインアンプに接続され、PCで自動計測される。リファレンスデータとしてサンプルの温度を光ファイバ温度計により同時計測した。

図8にFILCTが入ったサンプルの位置を変えた条件における3個の Pickup coil の出力を示す。実験ではサンプルを Drive Coil

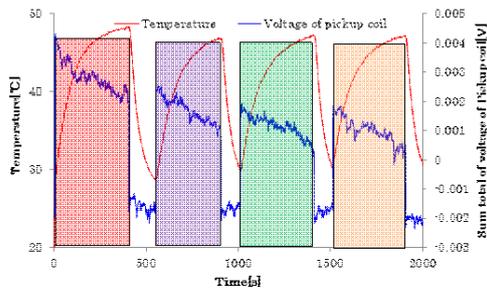


図9 FILCTの位置を変えたときの温度と3個のPickup coilの出力値の総和

の中央に400秒配置し誘導加熱した後、100秒間の冷却時間を置いた後、60deg, 180deg, 300degの位置に同様の手順で移動させた。サンプルの温度が上昇すると共に、Pickup coilの出力が低下すること、また、サンプルの位置に対応して各コイルの出力のバイアス成分がドリフトしていることを確認できる。

図9にサンプルの温度と3個のPickup coilの出力の総和を示す。加算した結果、サンプル位置に依存したバイアス成分は低減し、感温性磁性体がどの位置に存在する場合にでも、キュリー温度前後での誘導起電力の低下を確認できた。

以上の検証実験により、発熱効率の向上を果たし、体動除去に関する本手法の妥当性を確認した。一方、本研究を通じて下記の課題が明らかになった。

- I. Drive coilに流れる電流の変動により生じるPickup Coil出力値のドリフトの解消。
- II. Drive coilに対するPickup Coilの相対位置の変動に伴うノイズの除去。

今後、Pickup Coil一体型のDrive coilの製作など、ハードウェアおよびソフトウェアの両面から改良を進める予定である。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計8件)

1. Rahman, Md. M., and K. Mitobe, et. al., Application of Hand Motion Capture System for Piano Education, 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, Vol.16, No.1, pp.83-92 (2011)
2. 水戸部一孝, 他, 車道横断体験用シミュレータによる高齢歩行者交通事故の誘発要因の検討, 生体医工学会論文誌, Vol.49, No.1, pp.108-115 (2011).
3. Md. M. Rahman, K. Mitobe, M. Suzuki, C. Takano and N. Yoshimura, Analysis of Dexterous Finger Movement for Piano Education Using Motion

Capture System., International Journal of Science and Technology Education Research, Vol.2, No.2, pp.22-31 (2011).

4. Md. M. Rahman, K. Mitobe, M. Suzuki and N. Yoshimura, Analysis of Finger Movements of a Pianist Using Magnetic Motion Capture System with Six Dimensional Position Sensors, Trans. Virtual. Real. Soc. Jp., Vol.15, No.2, 243-250 (2010).
5. 寺田裕樹, 水戸部一孝, 猿田和樹, 鈴木雅史, 吉村昇, 両眼立体視における接近速度弁別能力の加齢による影響, 交通科学, Vol.41, No.2, pp.3-10 (2010).
6. 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, Vol.100, No.3, pp.558-564 (2009).
7. Zhang, H., Mitobe, K., et. al, A New imaging method for the Cellulose Acetate Electrophoresis by the Terahertz Imaging, Japanese Journal of Applied Physics, Vol.48, No.6, pp.62301-62305 (2009).
8. 水戸部一孝, et. al., 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, Vol.14, No.1, pp.21-28 (2009).

[学会発表] (計7件)

1. Mitobe, K., et. al., Analysis of the dendrite on printed wiring board by soft X-ray microscope and THz imaging, International Conference on Power and Energy Systems, 2011.12.9, Chennai (India).
2. K. Mitobe and N. Yoshimura, Noninvasive Temperature Measurement Method for Hyperthermia Treatment using Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature, BIODEVICES 2011, 2011.1.28, Roma (Italy).
3. K. Mitobe, M. Saitoh and N. Yoshimura, Analysis of Dexterous Finger Movements for Writing using a Hand Motion Capture System, VECIMS 2010, 2010.10.23, Taranto (Italy).
4. 吳 硯峰, 水戸部一孝, 他, 感温磁性体によるハイパーサーミアのための低侵襲深部加熱・温度計測技術に関する研究,

- 第48回日本生体医工学学会大会, 2009.4.23-25, タワーホール船堀(東京).
5. 呉 硯峰, 水戸部一孝, 他, 悪性腫瘍の低侵襲温熱療法システムの研究開発, 平成20年度センサ工学研究会, 2009.9.4, フォレスト鳥海 (秋田)
  6. 陳 陽, 水戸部一孝, 他, 歩行環境シミュレータを用いた交差点における交通事故誘発リスクの研究, 第45回日本交通科学協議会総会・学術講演会, 2009.5.30-31, 玉川学園 (東京)
  7. Zhang, H., Mitobe, K., et.al., New Imaging Method for Electrophoresis by Sub-Terahertz Wave, 6th Intl. Conf. on Materials Eng. for Resources, Proceedings of ICMR 2009 AKITA, 2009.10.21-23, Akita, (Japan)

〔図書〕(計3件)

1. Md.M.,Rahman, K.Mitobe, and M., Suzuki, Dexterous Finger Movement Analysis Using EM Motion Capture System, LAMBERT Academic Publishing (2011).
2. Kazutaka Mitobe, et al., The Silver Market Phenomenon -Second Edition-, Springer, pp. 371-381 (2011).
3. 水戸部一孝, 他, 車載用センサ/カメラ技術と安全運転支援システム, 技術協会, pp.639-655 (2009).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

名称: 超低周波警報発生装置

発明者: 水戸部一孝, 他

権利者: 秋田大学

種類: 特願

番号: 2012-083163

出願年月日: 2012. 3. 30

国内外の別: 国内

名称: 感温磁性体を用いた温度計測システム及び温度計測方法

発明者: 吉村昇, 水戸部一孝, 他

権利者: 秋田大学

種類: 特開

番号: 2011-027527

出願年月日: 2009. 7. 24

国内外の別: 国内および国外

○取得状況 (計1件)

名称: バーチャルリアリティ技術を用いた交通視知覚能力検査システム

発明者: 吉村昇, 水戸部一孝, 吉岡尚文

権利者: 秋田大学

種類: 特許

番号: 第4900953

取得年月日: 2012. 1. 13

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://kc6.ee.akita-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水戸部一孝 (Kazutaka Mitobe)

秋田大学・工学資源学研究科・准教授

研究者番号: 60282159

(2) 研究分担者

齋藤 元 (Hajime Sito)

秋田大学・医学研究科・講師

研究者番号: 20323149