

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 25 年 4 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22300174

研究課題名（和文） 継続的がん温熱根治療法を可能とする在宅自動治療システムの開発

研究課題名（英文） Development of automated home treatment system that allows continued hyperthermia cancer radical treatment

研究代表者

佐藤 文博（SATO FUMIHIRO）

東北大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：60323060

研究成果の概要（和文）：

在宅治療を想定した体内埋込素子と体外励磁システムの構築を図る事ができ概ね計画は達成できた。体内埋込素子については、小型簡便な素子形状を実現する事ができた。また、体外励磁システムに於いては、体外励磁コイルも含め汎用電源で駆動可能な構成を実現できた。しかしながら、在宅で自動治療を行うプロトコルと、可搬可能な励磁高周波電源については更なる検討が必要であり今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：

We are able to achieve the plan in general it is possible to promote the construction of external excitation system and small type implant element that are intended to be home treatment. For implant element, it was possible to achieve the simple small shape. The external excitation system, it was possible to achieve a structure of configuration can be driven a commercial power supply with excitation coil. However, it is necessary to consider further the protocol for the automatic treatment at home, and a portable possible external excitation power supply.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2012年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	8,300,000	2,490,000	10,790,000

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：がん治療，温熱療法，ソフトヒーティング，体内埋込刺入素子，感温磁性体，キュリー温度，在宅治療，低侵襲

1. 研究開始当初の背景

がんは現在、不治の病では無い事が一般的に周知の事実となっており、医師による告知が為され、インフォームドコンセントを得た上で治療に移る事が一般的となった。早期発見、早期治療は言うまでもないが、患者側のがん治療に対する見えざる不安は多く、長期

入院が必要な場合は患者家族に種々の面で大きな負担を伴う。がん治療というものを身近に、抵抗の少ないものにする事が重要であり、全く新しい治療システムの構築が急務であると思われる。特に近年では、各種ネットワークを使用した様々な在宅診療が試行され、高齢世帯や過疎地域における従来型の診

療システムが大転換しつつある。以上より、簡便な在宅がん治療を可能とする、在宅がん治療専用のプロトコル・システムの開発が必要であると考えられる。“がん”は不治の病ではなくなっているものの、依然として我々人類の主要な死因となっている。また、転移というがん細胞が全身を蝕む機構を持っており、現在では生体内にがんが発見された場合は、腫瘍周囲の正常組織を含めた広範囲の外科的切除により治療とする事が通常となっている。一般的な悪性腫瘍等の疾患を持つ“がん”患者において、大規模な外科的手術を伴うことなく簡易で完全な治療が施されることは我々の夢である。PET等に代表される昨今の“がん”早期発見診断システムは飛躍的な進歩を遂げ、精度良く体の腫瘍位置が特定できる様になった一方、治療システムの研究開発は劇的に大きな変貌を遂げておらず遅れをとっている。内視鏡によるものや重量子線治療等、新たなシステムも開発され臨床応用されているが、従来の治療システムに拘束される状況があり治療には患者の大きな負担を伴う。がん治療では現在までに様々な低侵襲治療が開発され臨床に適用されてきた。ハイパーサーミアと呼ばれる温熱療法もその一つであり、腫瘍を熱的效果で壊死させるなど幾多の特長を持つがこれまでの検討に於いては外科手術の完全な代替となる治療法には更なる改善が必要である。しかしながら先行研究においては、埋込治療素子の効果を確認し、実際の治療でも十分効果がある事が動物実験や生理解剖等により実証されている。低侵襲で腫瘍周囲の正常組織を広範囲に切除する事なく、無痛で各部位に散在する特定の悪性腫瘍のみを壊死する事ができる簡便な在宅治療システムが開発されれば非常に画期的であり、体力の弱い患者から、日常生活を維持したまま乳がんを根治したい患者等にとっては朗報となる。上記システムの構築は、我々にとって必要不可欠なものであると考えられる。当該研究の位置づけとしては、国内外において各種の医療機関が、外科手術を必要とし、直接患部に電極を挿入して腫瘍を加熱する方法を検討している。また、米国、韓国においても同様の研究が積極的になされている。しかしながら世界的に見てその何れもが、腫瘍焼灼部分の自律的な温度制御機能は保持しておらず、経験と勘による目視か外部からの温度計挿入が必要で、確実な腫瘍壊死と周囲正常組織への安全性確立が両立されていない。また治療の際には、巨大な電力装置と印加磁界を外部に漏らさない非常に大がかりな施設設備が必要であり、未だ実験段階で完全な臨床には至っていない。磁性微粒子を体内に注入する方法では、大きい加温が得られず、その回収方法も議論の余地があるなど実際

の臨床には時間が掛かるのが現状であり、以上が研究提案の背景である。

2. 研究の目的

本研究では、在宅がん治療に特化した、“手術不要（低侵襲）、体内に散在する複数腫瘍の壊死（局所加熱）、在宅簡易操作（自動温度制御と自動治療装置）、がん根治（悪性腫瘍の完全壊死）”全てを満たす一連のシステムとして、“がん”患者に対する簡便な在宅自動治療システムを構築する事が目的である。先行研究では生体内に感温磁性体を基本とした超小型治療素子を埋込み、外部磁場による加熱で悪性腫瘍が完全に壊死した事を生物学的に確認し、体内に注射器で治療素子を挿入するアプリケーションの試作も行っている。同様に在宅治療を意図した制御機器、コイルの検討も行っている。本研究期間内ではこれらを発展させ、がん患者への適用を可能とするため、実際の治療時における腫瘍内への挿入・留置方法も含めた超小型治療素子の完成、簡易装着を可能とし、装着方向に指向性のないカスプ型磁場印加装置、全自動化された外部磁場照射コントローラの3点を実用化に向けた要点として完成を目指す。また、治療素子の埋込配置本数、磁場の照射強度等を実際の治療を想定して因果関係を明らかにする。以上が本研究期間内に明らかにしなければならない最大のポイントである。また、本システム最大の特徴は、“発熱量の大きい超小型埋込治療素子”を“小電力で駆動”する事で、がん等に代表される悪性腫瘍の確実な壊死を実現できる事である。本研究ではキュリー温度の違う感温磁性体を組み合わせ、加えて周囲に導体を配置する事で、効率のよい外部磁場の収束と発熱を実現でき、更に応答性の早い自動温度制御を併せ持つことが可能となる。先行研究においては埋込素子の周囲に適切な金メッキを施すことで理想構造を持つ素子がすでに完成している。異種感温磁性体の組み合わせによって高機能素子を構築する事ができ、正常細胞を傷つけない理想的な埋込治療素子が実現できる。これは筆者オリジナルの構成であり、世界的に他に類をみないものである。また駆動電力も少なく、家庭用電源で十分間に合い、在宅システムが構築できる事も特筆すべき点である。本研究期間内に実現する簡便な在宅自動治療システムと検診装置が組み合わせられれば、現在設備の整った医療施設でのみ可能な悪性腫瘍の治療が、将来、小規模な施設や自宅、若しくはバス等による検診車ならぬ治療車としても実現できる可能性があり、その波及効果と共に医療過疎に悩む地域や患者にとっては非常に意義ある事と考えられるものである。本研究で提案するシステムは、温熱療法という枠組では同じであるが、小電力駆動で自動

温度制御による絶対的に安全な機構を持った全く異なるシステムであり、特に角度依存のない携帯型の体表面治療コイルを以て、再発の無い悪性腫瘍の完全治療を可能とするものである。また放射線や薬剤投与治療との併用も当然可能であり、将来は体内埋込型マイクロマシンとの結合も想定され、その発展性は多大と思われる。これは国内、国外に例をみないものであり、その効果は非常に大きく、いち早い臨床応用と患者への提供を目指すものであり以上が本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究期間では、医師の診察により腫瘍が特定された後、その情報を基にした治療素子選定が自動的に行われるシステムと（医師負担軽減）、患者が自宅治療時に、加温のためのコイル操作が極めて簡便な操作で済む様に（患者負担軽減）体制を構築する。具体的には、埋込型素子刺入時の加温範囲特定と腫瘍に適合した素子サイズの確定による治療データベースの構築（医師用）、動物実験による治療効果の確認、並びに埋込素子を加温する際の体外励磁装置開発（患者用）を行うことで在宅自動治療システムの構築を目指す。埋込型素子の加温範囲については、腫瘍が単独で存在する場合と、複数散在する場合を想定し、素子単数から複数まで、本数と位置を変え模擬生体を用いて検討を行う。また、動物実験による治療効果の確認については、腫瘍のサイズ・加温温度・励磁時間・治療回数をパラメータとして腫瘍抑制効果を確認・評価し最適な治療条件を割り出す。上記加温範囲実験との比較も行い、素子形状・配置と実験による得られた治療条件から治療システム組込用データベースを構築する。さらに、刺入埋込素子が腫瘍内のどの部分にあっても腫瘍を壊死させるだけの十分な磁界を、三次元的に満遍なく発生できる（全方位励磁可能）構造が必須である。この構造も本提案に関わる事前の検討によって情報を得ている。なお、先行研究において素子の基本特性や、励磁コイル形状、回路的な基本考察は既に予備データがある事から、いち早く本システムを患者へ提供する事を目的に2年の研究期間とし、その後臨床実験に移る予定である。埋込治療システム構築のためには、最終的には人間と同程度の大きささと内部組織構成を持つ中型から大型動物での確認を行う必要がある。しかしながら、個体差のある動物では逆に素子や空間磁束分布に依存する系統的な加温・磁気特性が見えてこない。筆者らは過年度の研究とノウハウにより、極めて精度の高い生体模擬回路を実現し、これにより迅速で多数の実験も容易に行える環境にある。また、動物実験は節目毎の実施で十分であり、取得した動物実験データを基にすれ

ば、In-vitro 実験と整合を取ることが可能になり、新たに動物実験を実施することなく In-vivo での加温領域、治療効果等を容易に推定することが可能になる。また先行研究によるデータの蓄積も有しており、今現在不足している情報の取得に集中することで、動物実験によるデータ集積の効率を高められる。ゆえに、動物実験は必要最低限の個体数で済むなど倫理面からの対処もできている。

4. 研究成果

本提案では、ハイパーサーミア（温熱）療法を用いる事とし、注射器により刺入が可能な埋込型の針状素子と位置依存性を皆無とした画期的な外部コイルを用いた在宅治療システムの構築を目標に、まずは外部コイルについて検討を進めた。位置依存性の無い外部コイルには多方向の励磁システムが必要である。その為、本システムには少なくとも二つ以上の磁界源が必要である。通常はコイルに電源などから電流を流すと磁界源となるが、コイルからの磁界が別のコイルに入射しても、電磁誘導により誘導電流が生じ磁界源となる。つまり、一つのコイルに電源から電流を流し、電磁結合をする位置に複数の励磁コイルを設置することで、単独の電源のみで複数の磁界源を実現できる事を確認した。今回は、電源に接続したコイルに複数の周波数から生成した歪波形を入力する事とし、磁界源のコイルはそれぞれ異なる周波数で共振するように設定した。これにより各々の周波数の磁界を発生させることができ、磁界源のコイル同士が強く電磁結合をしても、誘導電流の周波数では大きなインピーダンスとなるため、誘導電流の影響が非常に小さくなる構成を得る事が確認できた。続いて、電源に接続したコイルに 150 kHz と 300 kHz の周波数から生成した歪波形を入力し、磁界源となるコイルを設置した。各3つのコイルからの磁界をサーチコイルで測定し、電圧波形を取得した。この結果から単独電源で複数磁界源の生成が可能であることが実験的に得られ、より簡素な治療用励磁装置の構築が可能となった。続いて在宅治療実現の上で要となる励磁装置の小型化について検討を行い、独自の LC 共振器を用いることで、商用電源で駆動可能な比較的小型の電源を用いた場合でも、適切な共振系を設計することで、予想される大電流を得られることを実証できた。特に、二つの励磁コイルを二つの異なる周波数で励磁する方法として二重周波数励磁法の改良も行った。使用周波数と励磁コイルを増加させ、多重構成の周波数励磁法とした事で、主に素子角度に依存しない加温完了を目指す事ができる三次元的多方向磁界を生成することも実現できた。続けて当該2種類の方法に併せて、単電源駆動で複数の励磁コイル

を駆動できる手法を用いてコイルのプロトタイプモデルも製作した。このコイルを用いて、発熱素子の加温実験を行い、種々の角度に設置された発熱素子の加温に成功している。加えて電磁界シミュレーションと熱解析を併せて検討する事により、素子の位置依存性を極力避けた励磁システムについて示す事ができた。また、最終的には在宅での治療が可能となる様に治療プロトコルも含めたシステム構成が必要である事から、治療のために必要となる励磁条件の算出や加温特性における解析の指標となる発熱量の解析を行った。先行研究で行われていた解析に加え、磁性体の磁気飽和を考慮した解析方法を新たに提案した。在宅で簡便に設置可能な複合型発熱素子で用いられる磁性体を芯としたコイルを作成し、電圧の時間積分から磁性体内部の磁束密度を求めた。この結果より磁気飽和時における磁性体内部の磁束密度は正弦波と飽和磁化一定となる領域で表すことができ、その特性を基に磁気飽和時の発熱量を算出した。また励磁実験による温度分布と解析による温度分布のシミュレーションを比較したが、すべての励磁条件で温度分布が一致し飽和磁化を考慮した発熱量解析が妥当であることがわかった。以上の結果から飽和磁化を考慮することにより、実測に近い発熱量の解析を可能にした。簡便に患者本人が体内埋込可能な素子について、励磁条件、素子パラメータ、血流など様々な条件による加温特性を明らかにし、実際の加温励磁システムを提案した。素子形状やキュリー温度、媒体の血流を変えた場合、それに応じて温度分布が変化するが励磁条件による素子の到達温度の特性はほぼ同じであり、素子パラメータや加温する部位の血流によらず必要励磁条件はほぼ同様である事がわかった。この結果から腫瘍を加温する際の素子選択、配置方法を提案し必要励磁条件を明らかにした。複数素子を配置するような腫瘍に対しては、発熱素子の形成する加温領域を直方体形の治療可能範囲に変換することで単純かつ高効率に素子を加温することが可能である。本検討による素子配置方法では刺入する素子の方向をすべて平行にさせたが、素子それぞれが異なる向きでも十分発熱できるシステムが実現することにより、様々な腫瘍に対してより柔軟に在宅での治療が行えると考えられる。以上、埋込素子、体外電源、治療プロトコル等について種々の検討結果を出す事ができ、在宅でのがん治療システムの実現に近づいたと言える。更なる課題としては、腫瘍部位に応じた詳細な治療プロトコルと、更に可搬可能な励磁電源の構築があると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

①K. Furiya, F. Sato, H. Matsuki, et. al, Multi-Directional Excitation System and Clinical Coil Model for Soft-Heating Hyperthermia, Thermal Medicine, 査読有, 27, 41-49, 2011年

②降矢 健太郎, 佐藤 文博, 松木英敏他, 二つの周波数を用いた機能的ハイパーサーミア用励磁方式に関する検討, 査読有, JOURNAL OF THE MAGNETICS SOCIETY OF JAPAN, 35(3), 325-329, 2011年

[学会発表] (計10件)

①K. Aoki, F. Sato, et. al., A study of calculation of exciting condition under magnetic saturation for softheating hyperthermia, ICAUMS2012, 2012年10月02日, 奈良

②江崎龍洋, 佐藤文博他, 独立型 LC 共振器を用いた磁気ハイパーサーミア用励磁システムの検討, 電気関係学会東北支部連合大会, 2012年08月30日, 秋田

③降矢健太郎, 佐藤文博他, Dual-Frequency Excitation System using Magnetic Current Boosters for Soft-Heating Hyperthermia, The 20th MAGDA, 2011年11月15日, 高雄, 台湾

④降矢健太郎, 佐藤文博他, 電流ブースターを用いたソフトヒーティングハイパーサーミア用多方向励磁装置, 第35回日本磁気学会学術講演会, 2011年9月27日, 新潟

⑤降矢健太郎, 佐藤文博他, ソフトヒーティング法における多方向励磁方式の改良, 日本ハイパーサーミア学会 第28回大会 2011年9月10日, 名古屋

⑥降矢健太郎, 佐藤文博, 他, Generation of multiple AC magnetic field sources with single power source and strain waveform of voltage for Soft-Heating Hyperthermia, IEEE International Magnetics Conference 2011, 2011年4月29日, 台北, 台湾

⑦田倉哲也, 佐藤文博, 他, Development of Speculate Heater Utilizing Thermosensitive Magnetic Powder Coated with Ag-paste for Hyperthermia Cancer Therapy, 55th ANNUAL CONFERENCE ON MAGNETISM AND MAGNETIC MATERIALS, 2010年11月15日, アトランタ, 米国

⑧降矢健太郎, 佐藤文博他, Dual-frequency Exciting System to Generate Multi-directional Magnetic Fields for Soft-heating Hyperthermia, 2010 Asia-Pacific Radio Science Conference, 2010年9月26日, 富山

⑨降矢健太郎, 佐藤文博他, Therapeutic multi-coil model for soft-heating hyperthermia, The 5th Asian Congress of Hyperthermia Oncology & The 27th Japanese Congress of Thermal Mdeicine, 2010年9月11日, 福岡

⑩村津宏樹, 佐藤文博他, Analyzing effective area read by heating value of heater for soft-heating hyperthermia, The 5th Asian Congress of Hyperthermia Oncology & The 27th Japanese Congress of Thermal Mdeicine, 2010年9月11日, 福岡

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐藤 文博 (SATO FUMIHIRO)

東北大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 60323060

(2)研究分担者

田倉 哲也 (TAKURA TETSUYA)

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 00551912

(3) 連携研究者

松木 英敏 (MATSUKI HIDETOSHI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号: 70134020