

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 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791303

研究課題名（和文）

ステント再狭窄を予防・再開通する温度制御可能な無侵襲・局所温熱治療システムの開発

研究課題名（英文）

A novel prevention method against re-obstruction of titanium alloy stent for biliary malignancy using hyperthermia with temperature controllable system.

研究代表者

藤崎 洋人 (FUJISAKI HIROTO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：70464956

研究成果の概要（和文）：

閉塞性黄疸例に対し、しばしば胆管ステントによる治療が行われているが、その欠点として細胞増殖によるステントの再狭窄がある。マウスを用いてステント内にtumor ingrowthするモデルを作製、超高性能高周波磁界発生装置と非接触型温度センサーを用いた、温度制御化温熱療法を施行することを目的として実験を進め、900kHzの磁場装置を用いることにより市販のステントで十分な発熱が得られることを示した。しかし磁場装置と非接触型温度センサーとの連動した温度制御は達成に至らなかった。

研究成果の概要（英文）：

Palliative biliary drainage using a metallic stent is performed for biliary obstruction by unresectable biliary carcinoma. The most important problem of biliary stenting therapy is re-obstruction due to tumor ingrowth. In this study, we used a detached temperature sensor with a magnetic-wave device. A titanium alloy stent was able to generate enough temperature when it was excited by 900kHz magnetic-wave device, however, the experiment could not reach to the stage to test connected sensor and magnetic-wave device in vivo.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：ステント、温熱療法、温度制御、センサー、高周波磁界

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍や良性疾患による閉塞性黄疸例に対し、しばしば胆管ステントによる治療が行われている。現在主に使用されている胆管ステントとして、プラスチック性のチューブステント（以下TS）や形状記憶金属製のメタリックステント（以下MS）があり、症例に応じてそれぞれのステントを使い分けている。TSは開存期間が短く（平均2-6カ月）、DTS(Double Tube Stenting)等の工夫もあるが入れ替える頻度が高い。コストは安価で、抜去・再挿入は比較的容易である。MSは開存期間が比較的長く（平均6-12カ月）、現在は姑息的減黄術のstandardになりつつある。しかし化学療法の進歩に伴う予後の延長で、入れ替えの煩雑さやコストが高いこと（1本22万円強）が問題となっている。MSが適応となる主な疾患は、胆嚢癌、肝門部胆管癌、中下部胆管癌、Vater乳頭部癌、膵頭部癌、肝門部リンパ節転移を伴う悪性腫瘍（大腸癌、胃癌）などである。近年、特にGemcitabinを中心とした化学療法の登場により比較的長期生存が得られる悪性閉塞性黄疸症例が増加している。それに伴いtumor ingrowthによるステント閉塞の問題も増加し、その対処に難渋している。

腫瘍の局所制御には化学放射線療法や温熱療法の有用性が示唆されており、腫瘍細胞増殖によるステント再狭窄に対しても一定の効果が期待される。しかし従来の温熱療法では侵襲性が大きく、局所の温度が制御不能でステント挿入患者に使用できず、また装置が高価で大型であった。そこで東工大阿部名誉教授や上田特任教授らが発明した、安価で小型化された超高性能高周波磁界発生装置（図1）非接触型温度センサー（図2）を組み合わせ、ステント挿入患者に対する温熱

療法を開発する着想に至った。

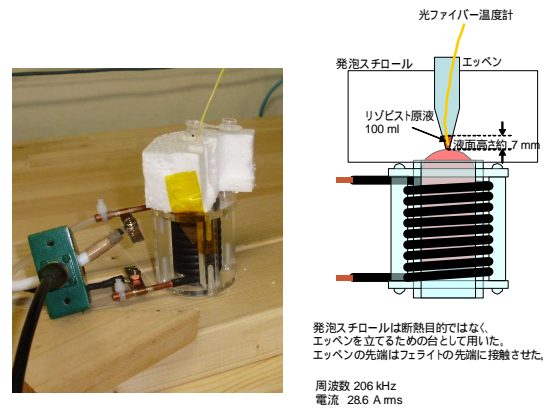
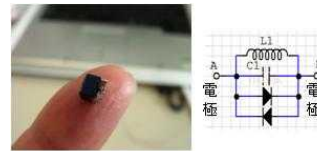


図 1



リモート温度プローブ

図 2

2. 研究の目的

温度制御可能な超高性能高周波磁場発生装置を開発し、温熱療法によるステント再狭窄の予防・治療法を確立したい。

3. 研究の方法

(1) 発熱実験

磁場装置による発熱はエッペンドルフチューブに磁性体あるいはステントと400 μ lのDWを入れ、光ファイバー温度計により温度を測定する。

(2) 動物モデル

腫瘍内留置モデル

マウス及びラットの皮下に類上皮癌細胞A431を接種し、一定程度腫瘍が成長したところで腫瘍内部を核出し、ステントを留置する。

腫瘍側留置モデル

1X10⁶個の類上皮癌細胞 A431 を皮下に接種し、1 週後に腫瘍に隣接してにステントを留置する。

4 . 研究成果

東工大との共同研究により高周波磁界発生装置の作製、性能確認を行った。具体的には、8mm 程度の深さを想定し、フェライトコア付き高効率コイルを利用した高周波磁界発生装置を用いて磁性体（リゾピスト）での発熱を確認した（図 1 及び 3）。

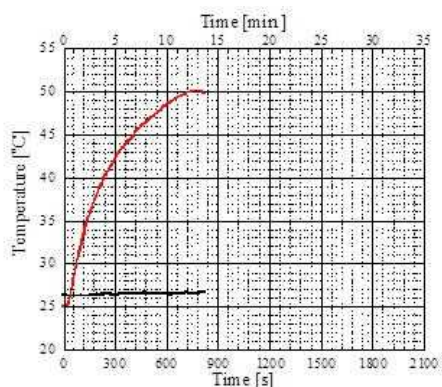


図 3

さらに B5 サイズの超小型電源が実現可能であることをシュミレーションで示し、全身ハイパーサーミア用の電源が実現可能であることを確認した。臨床で多く用いられている市販のステントについて in vitro 発熱試験を行った。200Hz の磁界発生装置では、ステントにおいては十分な熱発生は得られなかった。しかし 900kHz の高周波磁界発生装置を用いて 2 分で 10 度、3 分で 15 度、5 分で 25 度、7 分で 25 度以上の温度上昇が得られることを確認した（図 4）

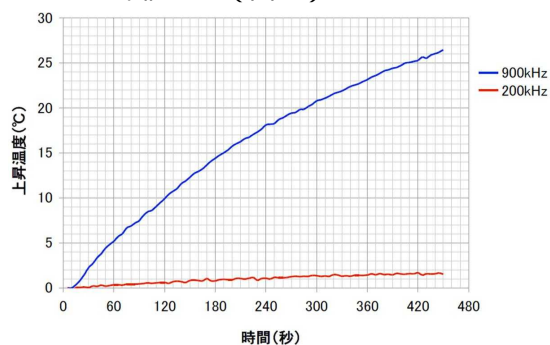


図 4

900kHz の高周波磁界発生装置は、磁界部分の形状及び容量の問題から in vivo の実験を行うことはできなかった。また磁場装置と非接触型温度センサーとの連動した温度制御には達成に至らなかった。

動物モデルにおいては、ヌードマウスを用いて腫瘍によるステント閉塞モデルの作製を行った。具体的には、マウスの皮下に類上皮癌細胞 A431 を接種し、一定程度腫瘍が成長したところで腫瘍内部を核出し、ステントを留置した。ステントは臨床で多く用いられているナイチノールステントを切断したものを利用した。ステント留置後 3 日目、あるいは 7 日目、14 日目でマウスを犠牲させ、サンプルはホルマリンにて固定した。ステント閉塞標本は腫瘍をステントごと樹脂包埋し、切片を研磨、HE 染色することによって作製した（図 5）。

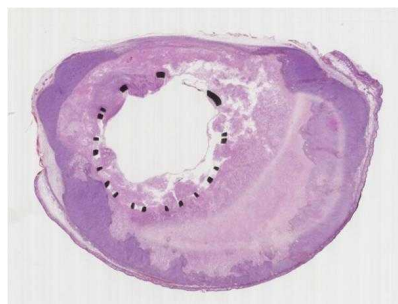


図 5

しかし、腫瘍内部を核出し、ステントを留置したモデルでは市販の 6~8mm 径のステントを留置することにより腫瘍が圧壊することがある為、腫瘍に隣接してステントを留置し、ステント内部に ingrowth するモデル（観察期間 2 週間）を作製することに成功し、安定した結果を得た。樹脂包埋、HE サンプルにおいてステント内部に ingrowth した腫瘍の面積を測定することにより、治療効果判定が可能となった（図 6）。



図6

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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤崎 洋人 (FUJISAKI HIROTO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：70464956