

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500536

研究課題名(和文) 悪性腫瘍の低侵襲温熱治療のためのワイヤレス温度計測・加熱システムの研究

研究課題名(英文) Development of Wireless thermometer and heating unit for soft-heating hyperthermia treatment of malignant tumor.

研究代表者

水戸部 一孝(Mitobe, Kazutaka)

秋田大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60282159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では温度で透磁率が変化する感温磁性体を患部に埋め込み、体外から高周波磁場を印加することで、ハイパーサーミアに必要な熱量を発生させると共に、治療に適した温度に到達したか否かをワイヤレスに検知する非侵襲深部温度モニタリング機構を備えた新たな温熱治療技術の構築を目指した。そこで、ロボットアームで誘導加熱用のコイルの位置姿勢を制御できる温熱治療システムを試作すると共に、印加磁場の回転走査条件下における目標温度検知手法を考案した。物理実験により本手法の妥当性を検証した結果、患部がキュリー温度に到達したか否かをPickup coilの誘導起電力の振幅値の変化として検知できることを確認した。

研究成果の概要(英文)：Recently, the use of a ferromagnetic material in a soft-heating method has garnered much attention as a novel method for cancer treatment. By concurrently using this material as a thermal probe, we are currently developing a minimally-invasive heating and wireless temperature measurement system. We have found that by adjusting the distance between the heating coil and the material while maintaining a constant current flow in heating coil, the drift problem, which generated just after power is supplied during the on/off operation, did not occur any longer. Accordingly, it was not required the use of multi-sensors to reduce the drift, thereby minimizing costly. This study verified the validity of our wireless thermometry approach while performing rotary scanning and proposed a technique for determining achievement of target temperature. This knowledge complements other approaches for cancer treatment utilizing hyperthermia.

研究分野：生体工学

キーワード：ハイパーサーミア 感温磁性体 低侵襲 ガン治療 非接触温度計測 ロボット

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、放射線化学療法に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再注目されている。

本研究の目的は、従来発熱素子として利用してきた感温性磁性体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、動物実験に適用可能な低侵襲温熱治療システムを実現することである。そのためには、S/N比の改善による測定可能距離の拡大が不可欠であり、体動と異なる周波数で回転走査できるロボットアームを組み込んだ磁場印加検知ユニットの構築、治療温度検知アルゴリズムの考案が必要と考える。

2. 研究の目的

本研究の到達目標を以下に列記する。

- I. 複数のピックアップコイルからの信号を用いて体動の影響を低減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体動影響除去法を提案する。
- II. 患部が最適な治療温度(43℃)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温熱治療システムを試作する。加えて、本手法の妥当性と安全性を検証する。
- III. 体内に埋め込まれたクリップ、義歯等の金属の発熱リスクを回避するために必要な危険回避技術を構築する。

3. 研究の方法

平成23年度までの科学研究費で実施された研究により、金コート感温磁性体微粒子(Au-FILCT)を「発熱体+温度計測用のプローブ」として利用することで、患部が治療に適した温度に到達したか否かを非侵襲的に測定する非侵襲的深部温度計測手法を考案し、その妥当性を検証してきた①。図1に感温性磁性体の透磁率の変化を磁束 ϕ 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」のブロック図を示す。患者の悪性腫瘍に注射されたAu-FILCTは駆動用コイルが発生する磁束 ϕ を引き付けるが、キュリー点を超えると透磁率が1/100以下に低下し、周囲の磁束 ϕ を引き付けなくなる。その結果、磁束 ϕ の垂直成分の変化を検出コイルの誘導起電力としてロックインアンプで同期検波することで、患部が治療に適した温度

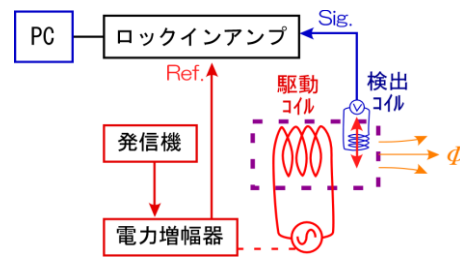


図1 磁束ベクトル計測ユニットのブロック図

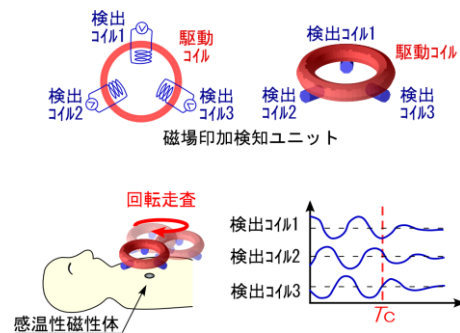


図2 磁束印加検知ユニットの構成と

に到達したことを検知できる。しかしながら、体動が生じると患部に埋め込まれたAu-FILCTも移動してしまい、検出コイルの起電力の変化がAu-FILCTの透磁率の低下によるものなのか位置の変位によるものなのかを識別できない。そこで、発想を転換し、検出器側を規則的に動かすことで不規則に生じる体動を識別できるのではないかと考えた。体動の影響を低減するための回転走査磁束計測法のアイデアを図2に示す。磁場印加検知ユニットは1台の駆動コイルに120degの位置に固定された3台の検出コイルで構成され、複数の検出コイルにより駆動コイルが発生する磁束ベクトルを検知する。患部に埋め込まれたFILCTの上方で、磁場印加検知ユニットを規則的に回転走査すると、磁束はFILCTに引き付けられるため、回転走査に同期して磁束ベクトルが変化し、それぞれの検出コイルに120degの位相差の正弦波状の誘導起電力が得られる。FILCTがキュリー点(Tc)に到達すると、磁性を失い磁束ベクトルが変動しなくなるため検出コイルの誘導起電力の振幅も減少する。これを手掛かりに、治療に適した温度に到達したことをワイヤレスで検知できると考えた。さらに、3つの検出コイルからの出力を利用できるため、S/N比の向上も期待できる。このアイデアを物理実験により検証し、計算理論の最適化を図る。磁場印加検知ユニットを試作し、ロックインアンプおよび誘導加熱用電源をコンピュータに接続して、実時間で目標温度に到達したか否かを検知する自動計測プログラムを作成する。なお、磁場印加検知ユニットの実現に必要な高周波誘導加熱用電源、冷却用チラー、3台のDSPロックインアンプ、リファレンスデータの収集に必要な光ファ

イバー温度計, プログラム開発用 PC および治具の製作に必要な 3Dプリンタは既存設備を流用する. さらに, 磁場印加検知ユニットに回転走査するための動力機構を組み合わせた, 低侵襲温熱治療システムを試作する. 臨床での利用を想定すると, 横たわった患者の身体に合わせて磁場印加検知ユニットの高さを調整し, 三次元空間で正確に回転走査しなければならない. そのためには, 高い再現性と汎用性を兼ね備えたロボットアームが最適であり, 磁場印加検知ユニットをロボットアームで回転走査できるシステムを開発する. 試作した低侵襲温熱治療システムの妥当性は物理実験により検証する. この過程で, S/N 比の向上に不可欠となる磁場印加検知ユニットの最適な動作パターンを模索すると共に, 複数の検出コイルからの同期信号を基にドリフトを低減する信号処理技術を考案する. 本研究では高周波磁場を治療に利用するが, 患者によっては体内に手術用クリップを埋め込んでいたり, 義歯等に金属が使われていたりする. 体内の金属は異常な発熱を誘発するため, 治療前に体内の金属の有無を検査し, 治療時に印加される磁場の影響を評価する必要がある. そこで, 体内の金属を検出・位置を同定すると共に, 治療の可否を判断する金属探知機を用いた検査手法を構築する.

<引用文献>

①K. 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, pp. 4384-4386 (2008).

4. 研究成果

図 3 に本研究で考案した複数の検出コイルを用いて印加磁場変動によるドリフトおよびバイアスを低減する手法の妥当性を検証するための実験システムの構成図を示す. 治療時には感温磁性体を誘導加熱するために大容量の誘導加熱電源を使用するが, 本実験では提案手法の妥当性の検証を目的としている. そのため, 2560Hz の正弦波を Function Generator で生成し, Bipolar Amplifier により 8Ap-p に増幅して Drive Coil に印加した. 3 台の Lock-in Amplifier の参照信号には, Drive coil に直列接続された抵抗 (0.39Ω) 両端の電圧を用いた. 図 4 に各ピックアップ電圧の経時変化を示す. 横軸は計測時間, 縦軸はピックアップ電圧を示す. 網掛け部分は試料の設置期間を示している. Ep1 では試料の有無による変化を確認した. また, 印加磁場変動期間 (30~130 秒) では, 印加磁場の変動によりノイズが発生し, 試料の有無による変化より大きくなっていることを確認できる. 図 5 に, Circuit box で初期バイアスを 0V に調整した状態の VR3

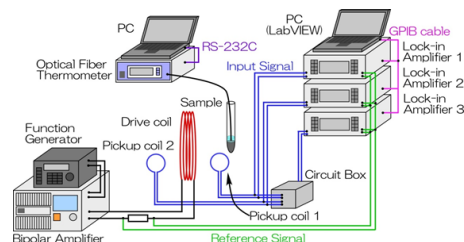


図 3 アナログ信号重畳バイアス低減法の検証実験システムの構成図

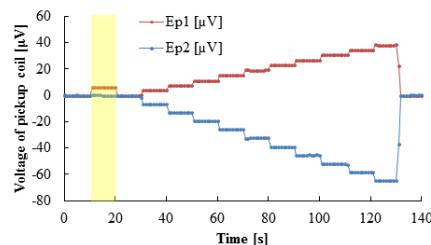


図 4 Ep1 と Ep2 の経時変化

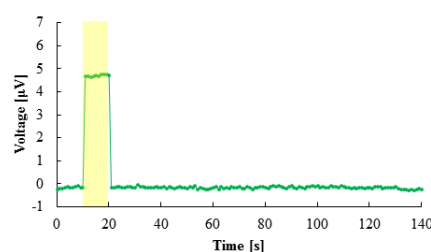


図 5 VR3 の経時変化

の経時変化を示す. 横軸は計測時間, 縦軸は電圧を示している. 2 個の Pickup Coil を組み合わせることで, 印加磁場変動の影響を低減でき, 試料の有無の検出感度を 26dB まで向上できることを確認した.

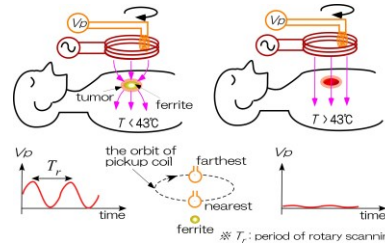
図 6 に磁場印加検知ユニットを回転走査することで, ワイヤレスで患部が目標温度に到達したことを検知するワイヤレス温度検知法の概念図を示す. 患部に注射する感温磁性体のキュリー点は温熱治療に適した 43°C に設定されており, 感温磁性体の温度 T がキュリー点以下の条件では, 回転操作時に感温磁性体との距離に依存して誘導起電力 V_p が増減するため, 同図 (a) に示す回転周期 T_r の周期的な信号が生じる. 誘導加熱により感温磁性体が発熱し, 治療に適した温度, つまり, キュリー点に到達すると感温磁性体は磁性を失い周囲の磁場を引きつけなくなるため, 検出コイルの誘導起電力 I_p は一定値に近づく. これを手がかりに, 患部が治療に適した温度に到達したか否かを検知することができると考えた.

図 7 にロボットアームを組み合わせた回転走査によるワイヤレス到達温度検知システムのブロック図および外観を示す. 本システムは, Function Generator から正弦波の電流を出力し, Bipolar Amplifier により増幅する. 増幅した信号を Drive coil に印加し, 磁場を発生させる. 感温磁性体による磁束の垂直成分の変化を Pickup coil を介して,

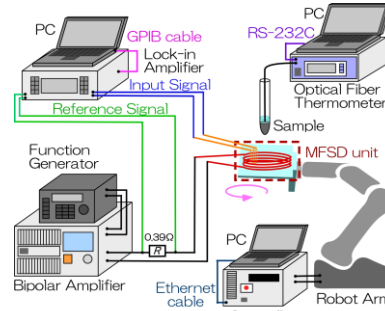
Lock-in Amplifier で検知する. Lock-in Amplifier で検知した信号は GPIB を介して PC に収録する. なお, PC では LabVIEW で作成した自動計測プログラムによりリアルタイムで波形を表示し, 保存する. 本実験では, 磁場印加検知ユニットの上面に感温磁性体を設置し, ロボットアームで回転させる. これより, 磁性体を埋め込んだ患部の上面で磁場印加検知ユニットを回転させた状態を模擬した. 図 8 に感温磁性体から 1cm 離れた位置で磁場印加検知ユニットを回転させた場合の Pickup coil に発生する誘導起電力と感温磁性体の温度の経時変化を示す. 横軸は計測時間, 第 1 縦軸は Pickup coil に発生する誘導起電力, 第 2 縦軸は磁性体の温度を示している. 青色の波形は Pickup coil に発生する誘導起電力, 赤色の波形は感温磁性体の温度, 緑色の破線は感温磁性体のキュリー温度を示す. Pickup coil に発生する誘導起電力の 1 周期分の振幅の極大値は Pickup coil と感温磁性体が最も近づいた状態を示し, 極小値は Pickup coil と感温磁性体が最も離れた状態を示す. 同図より, Pickup coil に発生する誘導起電力の 1 周期は磁場印加検知ユニットの一回転に一致し, 磁場印加検知ユニットの回転周期に同期した正確な周期を持つ誘導起電力が得られることを確認した. また, 70°C まで加熱した感温磁性体の温度がキュリー温度付近に低下すると共に, 誘導起電力の振幅値が増加する結果が得られた. さらに, キュリー温度以下となった場合, 振幅値は変化せず一定の値となった. 昨年度までに実施された手動操作による回転走査に比べ, ロボットアームによる正確な回転走査は再現性が高く, 常に周期的なピックアップ電圧を得ることができた.

図 9 に磁場印加検知ユニットと磁性体の距離を変化させた条件でのピックアップ電圧の極大値と感温磁性体の温度の関係を示す. 横軸は磁性体の温度を示し, 縦軸は Pickup coil に発生する誘導起電力の極大値を示している. すべての距離でキュリー温度前後の Pickup coil に生じる誘導起電力の明確な変化を確認した. 感温磁性体の温度がキュリー温度に近づくにつれてピックアップ電圧の振幅値は低下すること, また, キュリー温度前後におけるピックアップ電圧の振幅値の変化量は磁場印加検知ユニットと磁性体の距離が離れるにつれて低下することを確認した.

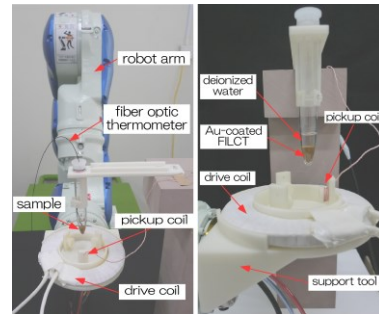
体内に埋め込まれたクリップ, 義歯等の金属が存在する場合, 磁場が歪むため本手法の検出感度が低下することに加え, 誘導加熱時に異常発熱し, 火傷する危険性があり, 治療前に患部周辺の金属片の有無を調べる必要があると考えた. そこで, 新たに高感度な金属探知機を導入し, 事前に患部周辺を検査する手法を考案すると共に, 直径 1mm 長さ 10mm の金属片を対象とした妥当性評価実験を通して, 検出可能であることを確認している.



(a)キュリー点以下 (b)キュリー点以上
図 6 回転走査によるワイヤレス温度検知法の概念図



(a) ブロック図



(b) 外観図 (c) MFSU Unit とサンプル

図 7 回転走査によるワイヤレス到達温度検知システム

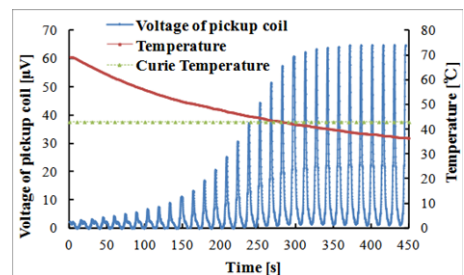


図 8 ピックアップ電圧と磁性体温度の経時変化

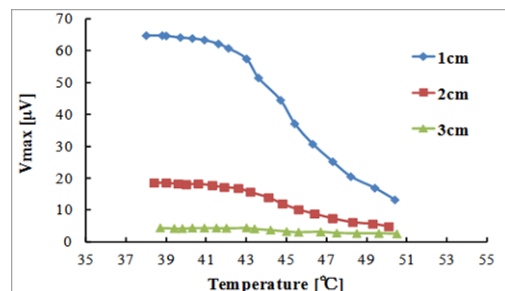


図 9 磁性体-検知コイル間の距離変化時のピックアップ電圧と磁性体温度の関係

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Loi Tonthat, Hajime Saito, Ryuhei Miyamoto, Masafumi Suzuki, Noboru Yoshimura and Kazutaka Mitobe: Rotary Scanning Wireless Temperature Measurement Method for Hyperthermia using Ferromagnetic Implants, IEEJ TEEA, 査読有, VOLUME 10, SUPPLEMENT 2015, (printing now), 2015.
- ② Yasuhiro Matsui, Shoko Oikawa, Yoshio Aoki and Michiaki Sekine and Kazutaka Mitobe: Features of the Vision of Elderly Pedestrians when Crossing a Road, Stapp Car Crash Journal, 査読有, Vol. 58, 2014, pp. 233-250.
- ③ 宮本隆平, 齋藤元, 鈴木雅史, 吉村昇, 水戸部一孝: 感温磁性体を利用したハイパーサーミアのための低侵襲温度計測技術の精度向上に関する検討, 電気学会論文誌 A, 査読有, Vol. 134, No. 7, 2014, pp. 436-441, 10.1541/ieejfms.134.436
- ④ Tomoyuki Miyagawa, Hajime Saito, Yoshihiro Minamiya, Kazutaka Mitobe, Shinogu Takashima, Naoko Takahashi, Aki Ito, Kazuhiro Imai, Satoru Motoyama, Junichi Ogawa: Inhibition of Hsp90 and 70 sensitizes melanoma cells to hyperthermia using ferromagnetic particles with a low Curie temperature, International Journal of Clinical Oncology, 査読有, Vol. 19, No. 4, 2014, pp. 722-730, 10.1007/s10147-013-0606-x
- ⑤ 工藤香児, 水戸部一孝, 本田耕平, 石川和夫: 磁気式モーションキャプチャーシステムを用いた姿勢制御評価の試み, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 査読有, Vol. 116, No. 10, 2013, pp. 1106-1113. 10.3950/jibiinkoka.116.1106

[学会発表] (計 7 件)

- ① Mitobe, K., Miyamoto, R., Loi, T., T., Aki, F. and Saito, H.: Noise suppression method for wireless temperature measurement for hyperthermia Treatment using FILCT, Biomed. Eng. Int. Conf. 2014. 11. 26-28, 九州大学医学部 (福岡)
- ② 大淵光希, 齋藤秀和, 近江永豪, 石川和夫, 水戸部一孝: 磁気式 MoCap を用いたためまい患者の重症度定量評価方法の検討, 大 53 回日本生体医工学会大会, 2014. 6. 24-26, 仙台国際センター (仙台)
- ③ Tontat Loi, 水戸部一孝他: 感温磁性体を利用したハイパーサーミアのための回転走査によるワイヤレス温度計測技術の精度向上, 53 回日本生体医工学会大会, 2014. 6. 24-26, 仙台国際センター (仙台)
- ④ 安藝史崇, 水戸部一孝他: 感温磁性体を利用したハイパーサーミアのためのワイヤレス温度計測システムの精度向上に関

する研究, 53 回日本生体医工学会大会, 2014. 6. 24-26, 仙台国際センター (仙台)

- ⑤ K. Mitobe, H. Saito, M. Suzuki and N. Yoshimura: Low Invasive Temperature Monitoring Method for Hyperthermia using Induction Heating, 35th Annual International IEEE EMBS Conference, 2013. 7. 3-7, Osaka International Convention Center (OSAKA)
- ⑥ R. Miyamoto, K. Mitobe, H. Saito and N. Yoshimura: Drift Recuction Method of Induced Electromotive Force for Hyperthermia Using Ferromagnetic Particles, 35th Annual International IEEE EMBS Conference, 2013. 7. 3-7, Osaka International Convention Center (OSAKA)
- ⑦ 宮川智之, 齋藤元, 水戸部一孝, 南谷佳弘, 伊藤重紀: 高周波磁場温熱療法における Hsp70/90 阻害薬併用の温熱増感作用に関する研究, 第 50 回日本癌治療学会学術集会, 2012. 10. 25-27, パシフィコ横浜 (横浜)

○特許取得状況 (計 2 件)

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: 水戸部一孝, 吉村昇

権利者: 秋田大学

種類: 特許

番号: 5278962

出願年月日: 2009. 7. 24

取得年月日: 2013. 5. 31

国内外の別: 国内

名称: 感温磁性体を用いた温度計測方法及び温度制御方法

発明者: 水戸部一孝, 吉村昇

権利者: 秋田大学

種類: 特許

番号: 5263894

出願年月日: 2009. 1. 9

取得年月日: 2013. 8. 14

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://mit.ie.akita-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水戸部 一孝 (MITOBE, Kazutaka)

秋田大学・大学院工学資源学研究所・教授

研究者番号: 60282159

(2) 研究分担者

齋藤 元 (SAITO, Hajime)

秋田大学医学系研究科・准教授

研究者番号: 20323149