

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01277

研究課題名(和文) 悪性腫瘍のハイパーサーミアのためのワイヤレス温度計測・治療システムの研究

研究課題名(英文) Study of wireless temperature measurement and heating system for hyperthermia of cancer.

研究代表者

水戸部 一孝 (Mitobe, Kazutaka)

秋田大学・理工学研究科・教授

研究者番号：60282159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ハイパーサーミアは癌細胞の熱感受性を利用した治療法で、手術不能の進行癌患者に対するQOL向上に適している。我々は、43℃のキュリー点を持つ感温性磁性体(FILCT)を患部に注射し、体外から高周波磁場を印加することで腫瘍部だけを加温する低侵襲温熱療法を研究している。本研究では、FILCTを注射した患部が治療可能温度に到達したか否かを体外からワイヤレスで検知する深部温度計測法の要素技術を構築した。物理実験により、生体を間に挟んでドライブコイルとピックアップコイルを対向させた配置で、ドライブコイルから10.0cm(ピックアップコイルから5.0cm)の距離のFILCTを検知できることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Hyperthermia is a therapy that utilizes thermal sensitivity of cancer cells and is suitable for improving quality of life for patients with advanced inoperable cancer. We have been studying low invasive hyperthermia therapy in which a temperature-sensitive magnetic material (FILCT) with a Curie point of 43 Celsius is injected into the affected part and a high-frequency magnetic field is applied from outside the body to heat only the tumor part. In this study, we developed elemental technology of deep part temperature measurement method that wirelessly detect from outside the body whether or not the affected part has reached a treatable temperature. In this study, it was clarified that FILCT located 10.0 cm from the drive coil (5.0 cm from the pickup coil) can be detected under the arrangement condition with the drive coil and the pickup coil facing each other.

研究分野：生体工学

キーワード：ハイパーサーミア 深部温度計測 非侵襲 磁束 誘導加熱 ワイヤレス温度計測 悪性腫瘍 治療技術

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、乳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向上に適している。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。我々は、43°Cのキュリー点を持つ感温性磁性体 (FILCT) を開発、生体を模擬したファントムを用いて FILCT の発熱特性を評価し、マウスを用いた動物実験を実施してきた。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分の温熱治療に薬剤を併用することで腫瘍の進行を抑えることが出来ることを確認した。しかしながら、シリンジで生体に注射可能な粒径(直径150 μ m以下)では発熱量が低く、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。生体の安全性を考慮すると、温熱治療時に印加する高周波磁場の磁束密度を20mT程度、周波数を百kHz程度に抑える必要があると考えた。そのためには現在使用している FILCT の発熱効率を10倍程度向上させなければならないが、感温磁性体の物理特性の改質は容易ではない。そこで、過去に実施した回転磁場印加法の研究過程において、キュリー点付近の温度で FILCT の回転運動が急速に衰える現象をヒントに、発熱効率の低い FILCT 自身を発熱させるのではなく、「感温性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るに至った。つまり、FILCT がキュリー点に達すると磁性を失い周囲の磁場が変化する。この磁場の乱れを検知できると、キュリー温度に到達したか否かを非侵襲的に知ることができると考えた。このアイデアを発展させ、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(磁束ベクトルの変化)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温熱治療システムを実現できると考えた。そこで、FILCT に Au を 0.8 μ m 厚でコーティング(以後、Au-FILCT とよぶ)することにより12倍の発熱効率の向上を達成し、試作した磁場印加検知ユニットから30mmの距離に置かれた Au-FILCT がキュリー点に到達したことを磁束密度の変化として Pickup coil で検知できることを確認した。仮に、体表から100mmの深さにある FILCT の到達

温度を知ることができる温度検知技術を構築できると、約9割の悪性腫瘍の治療に適用できると期待されており、医療の現場から更なる改良が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、体表面から最大100mmの深さにある悪性腫瘍を治療可能な深部温度検知技術として、対向配置型磁束印加検知ユニットを新たに開発すると共に、物理実験により妥当性を検証することで悪性腫瘍の治療技術としての適用範囲の拡大をめざす。

以下に本研究の到達目標を列記する。

- I. 対向配置型磁束印加検知ユニットの理論と要素技術の構築. ドライブコイルとピックアップコイルが生体を挟み対向する配置とすることで、生体内に注射した FILCT のキュリー点前後の透磁率の変化を「生体を透過した磁束ベクトルの変化」として高感度に検知する理論を構築し、物理実験により評価する。
- II. 磁束ベクトル検知ユニットの開発. 磁束に直交する平面における空間分解能を向上させるためのアイデアとして、複数のピックアップコイルによる磁束ベクトル検知手法の理論を構築し、複数組のピックアップコイルを一体化させた磁束ベクトル検知ユニットを試作する。
- III. 体表面から100mm以内の患部が最適な治療温度(43°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力増幅器を制御する低侵襲温熱治療システムを試作し、本手法の妥当性を物理実験により検証する。

3. 研究の方法

前述の到達目標を達成するため、本研究では以下のアプローチを進める。

- ①対向配置型磁束印加検知ユニットの検討：

ここでは、ヒトの網膜においてコントラスト向上に寄与する側抑制の仕組みをヒントに、初期バイアス(ドライブコイルからの磁束密度分布)および磁束密度のドリフトの影響を低減できる磁束変化検知手法を構築する。2個のピックアップコイルで磁束を検知し、定常状態でそれぞれの誘導起電力の差が0Vとなる様に、初期バイアス除去回路でキャリブレーションしておく。これにより、FILCT の透磁率の変化に連動する磁束の変化分のみをロックインアンプに入れることができる。本手法の実装上の課題はドライブコイルとピックアップコイルの固定であり、相対的な位置・姿勢にズレが生じた場合、大きなノイズが発生する。そのため、ドライブコイルとピックアップコイルの相対的な位置姿勢関係に重点を置いて評価を進める。
- ②磁束ベクトル検知ユニットの開発：

対向配置型磁束印加検知ユニットにおいて、複数のピックアップコイルを配置することで、ドライブコイルからの磁束の変化分を

手掛かりとして FILCT の位置を定位できるのではないかと考えた。そこで、前述の初期バイアス除去回路と1組のピックアップコイルを配置した磁束ベクトル検知ユニットを作製する。これをドライブコイルと対向するように固定した後、FILCTの無い状態で、初期バイアス除去回路によりキャリブレーション（ドライブコイルからの磁束によるピックアップコイルの出力が0Vとなる様に調整）する。FILCTが存在する状態で磁束印加検知ユニットを回転走査すると、FILCTがキュリー温度以下であれば磁束の乱れによりピックアップコイルに回転走査に同期した電圧波形が発生する。一方、FILCTがキュリー温度を越えると、磁性を失い、磁束の分布は初期のキャリブレーション直後の状態に戻るため、患部が治療温度に到達したことを非侵襲的に検知できると考えた。

③低侵襲温熱治療システムの構築：

ここでは、試作する治療システムの妥当性を物理実験により検証する。現有設備である多軸ロボットアームに磁束印加検知ユニットを固定し、ロボットアーム制御用PCを介して三次元空間に任意の軌道を生成する。磁束印加検知ユニットに設置された複数のピックアップコイルはロックインアンプに接続される。ロックインアンプは GPIB インターフェイスを介して計測用 PC に接続され、低侵襲温熱治療システムが構成されている。リファレンスデータとして必要な FILCT の温度は、光ファイバー温度計（現有設備）に RS-232C で接続された計測用 PC で自動計測する。この過程で、S/N 比の向上に不可欠となる磁束印加検知ユニットの最適な回転走査パターンについて検討していく。

4. 研究成果

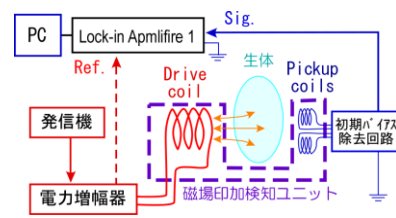
4-1. 対向配置型磁束印加検知ユニット

本研究で提案した対向配置型磁束印加検知手法の妥当性を物理実験により検証するために、対向配置型磁束印加検知ユニットを構築した。

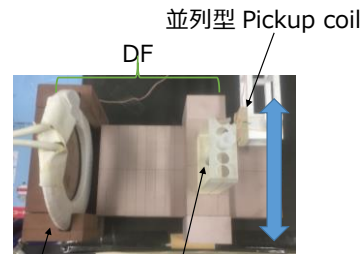
図1に本研究で構築した対向配置型磁束印加検知ユニットを示す。図1(a)は磁束印加・検知を説明するブロック図、同図(b)はドライブコイルと並列型ピックアップコイルの位置移動実験における磁束印加検知ユニット、同図(c)は実際の臨床の場を想定した使用風景を示す。同図(a)において、任意の周波数に設定した電圧波形が発振器から電力増幅器を介してドライブコイルに印加される。発生した磁束は生体を通して対向配置されているピックアップコイルを貫き、誘導起電力を発生する。幾何学的配置により残存する初期バイアスを除去した後、誘導起電力はロックインアンプに入力され、発振周波数をリファレンスとして同期検波した。

4-2. 磁束ベクトル検知ユニットの評価

図2に8の字コイルで構成した並列型ピッ

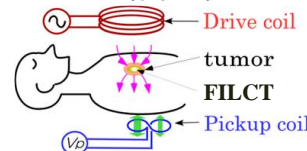


(a) ブロック図

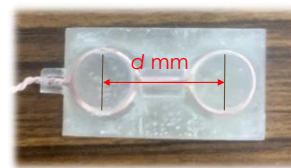


Drive coil FILCT

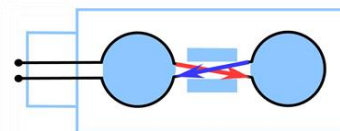
(b) 並列型ピックアップコイルの位置移動実験における磁束印加検知ユニット



(c) 臨床の場における使用風景のイメージ
図1 対向配置型磁束印加検知手法



(a) 外観図



(b) 結線図

図2 並列型 Pickup Coil (8の字コイル)

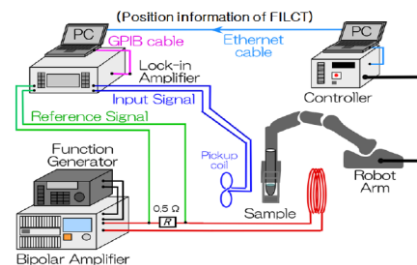


図3 FILCT 位置移動実験のブロック図

クアップコイルを示す。図2(a)は外観図、同図(b)は結線図を示す。治具は光造形3Dプリンタで作製しており、コイルにはリッツ線を使用しており、高周波電流による表皮効果を低減させている。

図3にFILCT位置移動実験用のブロック図を示す。ドライブコイルの中心軸上に並列型ピックアップコイルの中央部が位置するよ

うに配置し固定しており、FILCT はロボットアームに 3D プリントで造形した樹脂製の治具を介して固定されており、0.1mm の分解能で位置決めしている。

図 4 は、図 1 (b) に示す様にドライブコイル端面から任意の距離のドライブコイルの中心軸上に FILCT を配置した条件において、ドライブコイルの中心軸と直交するように並列型ピックアップコイルを配置し、そのピックアップコイルの長軸側に±30mm 移動させた条件における検出電圧を示す。図 4 は FILCT の有無における計測データの差分、つまり、並列型ピックアップコイルの初期バイアスを除去した FILCT の検出電圧を示している。同図より、並列配置型ピックアップコイルの検出電圧は、距離により異なるが中心軸から±10mm から 20mm の位置で最大となることがわかる。本実験で得られた知見を元に複数のピックアップコイルを組み合わせた対称配置型ピックアップコイルを設計した。

図 5 は新たに設計した対称配置並列型ピックアップコイルを示す。図 5 (a) は 3D プリントで造形した 3D モデリング図、同図 (b) は結線図を示す。

図 6 は対称配置並列型ピックアップコイルの検出電圧を示す。2 個の並列型ピックアップコイルをずらして検出感度の高い領域を中心軸上に配置し、それぞれのコイルの検出電圧を重畳させることで、中心軸上に FILCT が存在するときに出力が最大となる指向性を持たせることを可能にした。

以上の要素技術の構築により、FILCT を間に挟みドライブコイルとピックアップコイルを 15cm の距離で対向させた対向配置条件において、研究当初の目標であったドライブコイルから FILCT までの距離が 10cm を超える「9cm から 15cm (ピックアップコイルから 0 cm から 6 cm) の範囲で FILCT を検出できる」ことを物理実験により実証した。同時にピックアップコイルから遠い位置に、6 cm を超えて FILCT が存在すると検知できない限界も明らかになった。

次に、呼吸や心拍などの体動が検出電圧におよぼす影響を低減するための回転走査手法の評価実験について説明する。図 7 は低周波数の体動を含んだ 0.5Hz で回転走査した条件下でのピックアップ電圧を示す。ここでは、60°C に温めた FILCT が自然冷却する条件で検証した。図 7 (a) にピックアップ電圧の経時変化、同図 (b) に任意の温度における計測波形を周波数解析したパワースペクトラムを示す。回転走査の周波数である 0.5Hz のパワースペクトルを抽出することで (図 7 (b) 黒線)、FILCT がキュリー点を越えたか否かをワイヤレスで検知できる。以上より、回転操作による体動成分の低減効果の妥当性を実証した。

次に、高出力誘導加熱電源を用い、ワイヤレスで FILCT を誘導加熱しながら到達温度をモニタリングするための実証実験システム

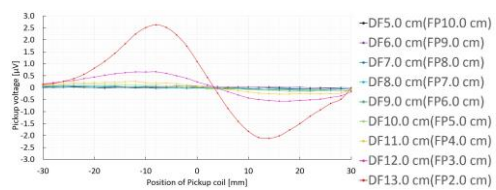
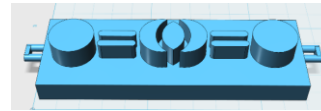
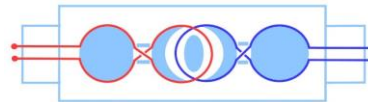


図 4 ピックアップコイルの検出電圧



(a) モデリング図



(b) 結線図

図 5 対称配置並列型ピックアップコイル

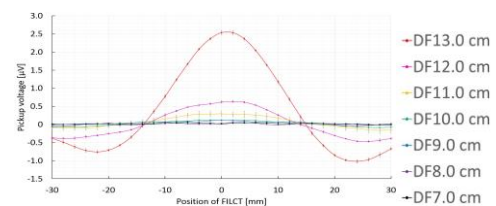
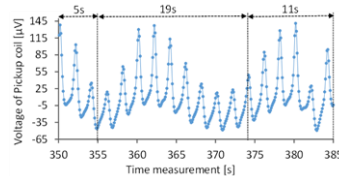
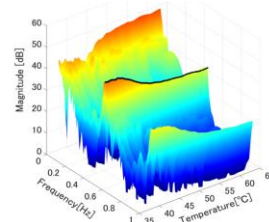


図 6 対称配置並列型ピックアップコイルの検出電圧



(a) pickup 電圧値の経時変化



(b) Power spectrum

図 7 体動を含んだ回転走査時の pickup coil 電圧

を開発したので以下に述べる。図 8 にワイヤレス温度計測加熱システムのブロック図を示す。ここでは、ドライブコイル内部にピックアップコイルを内蔵したユニットを用いて誘導加熱過程においてワイヤレス温度検知できるかを検討した。

図 9 にドライブコイルと FILCT が任意の距離におけるピックアップ電圧と温度の経時変化を示す。横軸が誘導加熱の経過時間、縦軸がそれぞれピックアップ電圧の重畳値および光ファイバー温度計でモニタした FILCT の温度、凡例がドライブコイル端面からの距離を示す。距離が 3cm 以下の条件では 100 秒以内に治療可能温度に昇温できること、距離

に反比例して発熱効率およびピックアップ電圧値が低下することを確認できる。

図 10 にピックアップ電圧と FILCT 温度との関係を示す。横軸が FILCT 温度、縦軸がピックアップ電圧値、凡例がドライブコイル端部から FILCT までの距離を示す。同図より、3cm の距離まで誘導加熱しながらワイヤレスで温度を検知できることを実証した。

以上より、対向配置型地場印加検知ユニットによる FILCT 温度検知可能距離の向上、磁束ベクトル検知ユニットのための複数個の並列型ピックアップコイル (8 の字コイル) の配置の最適化と物理実験による妥当性の検出可能距離の検討、回転走査手法による体動影響低減効果の実証、さらに、高出力誘導加熱電源による誘導加熱とワイヤレス温度検知を同時に可能にする低侵襲温熱治療システムを開発し、妥当性と限界を明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ①安藝史崇, Tonthat Loi, 齊藤元, 吉村昇, 水戸部一孝, 電気学会論文誌 A, 査読有, Vol.138, No.3, 2018, 76-83
<https://doi.org/10.1541/ieejfms.138.76>
- ② Loi Tonthat, Fumitaka Aki, Eiki Matsuda, Hajime Saito, Noboru Yoshimura, Kazutaka Mitobe, Position adjustment method and distance estimation method of magnetic field supply and detection unit for magnetic hyperthermia, IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, 査読有, Vol.12, 2017, S3-S9
<https://doi.org/10.1002/tee.22547>
- ③半田修士, モハンマド ズルファデウリ, 松井靖浩, 及川昌子, 水戸部一孝, 自転車運転シミュレータを用いた高齢自転車乗員の横断行動の計測と交通事故誘発リスクの検討, 日本交通科学学会誌, 査読有, Vol.16, No.2, 2017, 19-28
https://doi.org/10.24597/jcts.16.2_19
- ④Sawako Nakajima, Naoyuki Okochi, Naoko Iizumi, Motohiko Tsuru, Kazutaka Mitobe and Tetsujiro Yamagami, The Possibility and Challenges for Deaf-Blind Individuals to Enjoy Films in Theater, Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, 査読有, Vol.21, No.2, 2017, 350-358
[10.20965/jaciii.2017.p0350](https://doi.org/10.20965/jaciii.2017.p0350)
- ⑤ Katsuya Fujiwara, Hiroyuki Fujii, Kazutaka Mitobe, Using Finger Dexterity in Elderly and Younger People to Detect Cognitive Decline, Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, 査読有, Vol.21, No.2, 2017, 330-336

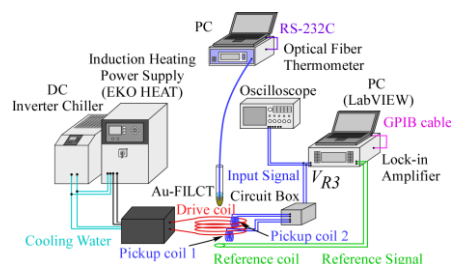


図 8 ワイヤレス温度計測加熱システムのブロック図

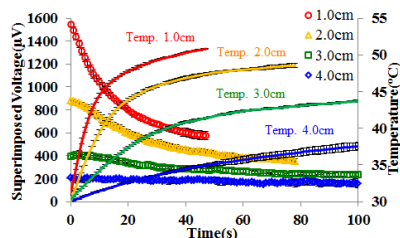


図 9 ピックアップ電圧と温度の経時変化

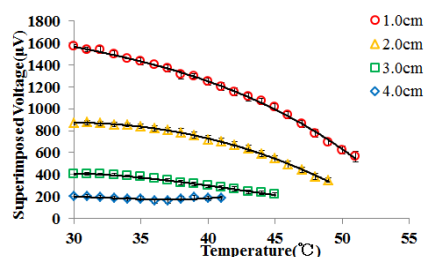


図 10 ピックアップ電圧と温度の関係

10.20965/jaciii.2017.p0330

- ⑥中島佐和子, 山近友里恵, 黒木美百, 佐藤満, 山下和彦, 正門由久, 水戸部一孝, 視覚遮蔽下でのペグボード課題における自発性瞬目の加齢変化, ヒューマンインタフェース学会論文誌, 査読有, Vol.19, No.1, 2017, 25-29
<http://iss.ndl.go.jp/books/R100000002-I023364639-00>
- ⑦ Ryuhei M., Saito H., Suzuki M., Yoshimura N., Mitobe K., Accuracy Improvement of Low-Invasive Temperature Measurement for Hyperthermia Treatment Using a Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature, Electronics and Communications in Japan, 査読有, Vol.99, No.3, 2016, 55-62
<https://doi.org/10.1541/ieejfms.134.436>
- ⑧Tonthat Loi, 安藝史崇, 松田瑛生, 齊藤元, 吉村昇, 水戸部一孝, ワイヤレス温度計測の精度向上のための回転走査による体動アーチファクト低減法, 電気学会論文誌 A, Vol.21, No.2, 2016, 529-534
<https://doi.org/10.1541/ieejfms.136.529>
- ⑨富岡雅弘, 齋藤正親, 水戸部一孝, 老化が摘み動作時の姿勢およびエンドポイントに及ぼす影響, 日本バーチャルリアリティ学会論文誌, 査読有, 2016, Vol.21, No.2, 217-226

https://doi.org/10.18974/tvrsj.21.2_217

- ⑩ Loi Tonthat, Fumitaka Aki, Eiki Matsuda, Hajime Saito, Noboru Yoshimura, Kazutaka Mitobe, Thermosensitive Ferromagnetic Implant for Hyperthermia Using a Mixture of Magnetic Micro-/Nanoparticles, IEEE Transactions on Magnetics, 査読有, 2018 10.1109/TMAG.2018.2820061

[学会発表] (計8件)

- ① Tonthat Loi, Yoshiyuki Yamamoto, Fumitaka Aki, Hajime Saito, Kazutaka Mitobe, Improvement of Heating Efficiency and Magnetization Property of Ferromagnetic Implant with Low Curie Temperature for Hyperthermia using Nano-Magnetic Fluid, The Eighth International Conference on Materials Engineering for Resources, 2017, 421 - 424
- ② Fumitaka Aki, Tonthat Loi, Hajime Saito, Kazutaka Mitobe, Examination of the Influence on Precision of the Wireless Temperature Measurement Induction Heating System by 37°C Constant Temperature Environment, The 4th International Symposium on Advanced Magnetic Materials and Applications, 2017
- ③ Tonthat Loi, Yoshiyuki Yamamoto, Fumitaka Aki, Hajime Saito, Kazutaka Mitobe, Thermosensitive Implant for Magnetic Hyperthermia by Mixing Micromagnetic and Nanomagnetic Particles, 4th International Symposium on Advanced Magnetic Materials and Applications, 2017
- ④ Loi Tonthat, Yoshiyuki Yamamoto, Fumitaka Aki, Hajime Saito, Kazutaka Mitobe, Magnetic Hyperthermia Implant: A Mixture of Micro/Nano Magnetic Particles, 第51回日本生体医工学会東北支部大会, 2017
- ⑤ 安藝史崇, 水戸部一孝, 恒温環境下におけるワイヤレス温検知・誘導加熱システムの研究, 第51回日本生体医工学会東北支部大会, 2017
- ⑥ Katsuya FUJIWARA, Hideaki MIYAJIMA, Kazutaka MITOBE, Proposal of Improvement of Contact Force Visualization in Soldering Training VR System, The Eighth International Conference on Materials Engineering for Resources, 2017, 412-414
- ⑦ Katsuya Fujiwara, Hideaki Miyajima, Kazutaka Mitobe, Study of Effective Methods for Contact Force

Visualization in a Soldering Training VR System, ASIAGRAPH 2016 International Conference Proceedings, 2016, 51-52

- ⑧ Tonthat Loi, Fumitaka Aki, Hajime Saito, Kazutaka Mitobe, Position Adjustment Method of Magnetic Field Supply and Detection Unit for Magnetic Hyperthermia using Ferromagnetic Implant, 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2017

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

名称: ハイパーサーミア用インプラント
発明者: 水戸部一孝, トンタットロイ, 山本良之, 齊藤元
権利者: 秋田大学
種類: 特許願
番号: 119650
出願年月日: 2017. 6. 19
国内外の別: 国内

名称: 磁性体の位置探索システム及び位置探索方法
発明者: 水戸部一孝, トンタットロイ, 齊藤元
権利者: 秋田大学
種類: 特許願
番号: 085649
出願年月日: 2017. 4. 24
国内外の別: 国内

名称: 重症度評価支援システム及びプログラム
発明者: 水戸部一孝, 小坂橋智幸, 齋藤正親, TAN TUN JIE
権利者: 秋田大学
種類: 特許願
番号: 049377
出願年月日: 2016. 3. 14
国内外の別: 国内

[その他]

<http://mit.ie.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・大学院理工学研究科・教授
研究者番号: 60282159

(2) 研究分担者

齊藤元 (Hajime Saito)
秋田大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 20323149