

令和元年6月5日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14599

研究課題名(和文)非侵襲熱物性計測による皮膚がんの定量的早期診断および腫瘍深達度の推定

研究課題名(英文)Quantitative early detection and estimation of tumor thickness for skin cancer via non-invasive measurement of thermophysical property

研究代表者

岡部 孝裕 (Okabe, Takahiro)

弘前大学・理工学研究科・助教

研究者番号：70772713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、非侵襲熱物性計測による皮膚科医の熟練を要さない皮膚がんの定量的早期診断及び腫瘍深達度推定手法の確立を目的とした。まず、多層皮膚構造を有する解析モデルを作成し、腫瘍深達度推定を可能とする逆問題解析手法を構築した。また、表皮厚さや腫瘍の熱物性・血流、腫瘍深達度、熱浸透深さ等に注目し、様々な条件下における皮膚伝熱特性及び熱物性計測への影響に関して実験的かつ数値解析的検証を実施した。さらに、進行度の異なる皮膚がん患者に対して臨床実験を実施した。病変部が健常部と異なる熱物性を示し、進行度によって傾向が変化することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で実施した進行度の異なる皮膚がん患者に対する熱伝導率計測は、過去に例がなく極めて貴重なデータである。特に、表皮内がんと浸潤がんは異なる伝熱特性を示すことが実験的に明らかとなり、医学や医工学分野に大きな貢献ができた。また、諸種条件下における皮膚伝熱特性が明らかとなったことにより、提案する手法の診断精度向上が可能となった。

実際の臨床現場では、目視にて予想した進行度によって、侵襲的な病理検査の是非を決定している。本研究で提案する熱物性計測による皮膚がんの定量的病期診断が実用化されれば、不要な外科的切除の回避に繋がり、進行段階に合わせた適切な治療方法の選択が可能となると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, the feasibility of a quantitative method of early detection and estimation of tumor thickness for a skin cancer via a non-invasive measurement of thermophysical property was investigated. A 2D axisymmetric multi-layered calculation model was proposed. An invasive method for estimating the tumor thickness based on the thermal conductivity measurement was proposed. The effects of epidermis thickness, thermal characteristics of tumor, tumor thickness, and thermal penetration depth on thermal conductivity measurements were investigated by a numerical simulation and experiment. Furthermore, a clinical experiment on skin cancer patients was performed. The results suggest that effective thermal conductivity was negative for in situ melanoma compared to that for healthy skin. However, in accordance with tumor progression, effective thermal conductivity was larger in invasive melanoma.

研究分野：熱工学

キーワード：生体伝熱 熱物性計測 皮膚がん 腫瘍深達度 逆問題解析 有効熱伝導率

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

メラノーマ（悪性黒色腫）は、皮膚がんの一種であり、その進行の速さから皮膚疾患の中で最も死亡率が高い。メラノーマの主な予後決定因子は腫瘍の深達度であり、その深さによって進行のステージが決定される。ステージ I～IV の 5 年後生存率はそれぞれ 95, 70, 50, 10% であり、初期段階で除去できれば、生存率は 100% に近づく。しかしながら、初期段階のメラノーマはホクロと極めて類似しており、皮膚科医でさえも鑑別が困難な場合がある。一般的にその診断は特殊な拡大鏡を用いた目視による定性的・主観的な評価に基づいており、診断精度は皮膚科医の熟練度に大きく依存している。それ故、皮膚科医の熟練度に依存しないメラノーマの定量的早期診断・深達度診断を可能とする手法が求められている。これまでにサーモグラフィを用いた温度計測による定量的診断が注目されてきた。例えば、Çetingül らはメラノーマ病変部は特異な血流特性によって健常皮膚とは異なる温度特性を示す事を明らかにした (Çetingül et al., *Int. J. Ther. Sci.*, 50, 2011, pp. 421–431)。しかしながら、皮膚温度による評価だけでは腫瘍深達度の推定や生体内伝熱現象の把握は困難であり、革新的な診断精度向上には至っていない。また、上記の手法は長時間測定（数十分～）、低精度（ $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ～）、携帯性の欠如、大規模な施設を要する等の実用上の問題がある。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまで、メラノーマと健常皮膚の熱物性や血流特性等の違いに着目し、熱物性計測技術を応用したメラノーマの定量的早期発見手法の提案を行ってきた。まず、著者らは従来手法では困難な人体の表面温度及び熱伝導率の非侵襲・高精度・高確度測定を可能とするために、保護熱源式サーミスタプローブを開発し、その性能評価を行った (Okabe et al., *Int. J. Heat Mass Trans.*, 108, 2017, pp. 2283–2292)。本装置は小型で携帯性に優れ、mK オーダの温度分解能を有し、10 秒以内で皮膚の有効熱伝導率の非侵襲計測が可能である。本装置を用いた熱伝導率測定によるメラノーマの早期診断の実現可能性を検証するために数値解析を行い、初期段階のメラノーマ上の皮膚は健常皮膚の場合と比べて、見かけの熱伝導率が 11% 高くなる可能性を示している。

しかしながら、これまでの研究では装置の性能評価や数値計算による実現可能性検証に留まっている。また、現状の解析方法では腫瘍深達度の推定は困難である。さらに、メラノーマは特定の部位で発症するとは限らず、なおかつ人体の熱的状态は常に変化しているため、様々な状態での皮膚伝熱特性の解明は診断精度向上のために必要不可欠である。そこで、本研究では非侵襲熱物性計測による皮膚科医の熟練を要さないメラノーマの定量的早期診断及び腫瘍深達度推定手法の確立を最終目的とし、「腫瘍深達度の推定を可能とする新たな解析手法の開発」、「諸種条件下での非侵襲熱物性計測時の皮膚伝熱特性の解明」、「生体実験による有用性検証」を実施した。

3. 研究の方法

本研究課題では、具体的な目標として「解析モデル及び逆問題解析手法の開発」、「非侵襲熱物性計測時の皮膚伝熱特性の解明」、「生体実験への展開」を設定した。H29 年度は、特に「解析モデル構築」、「数値計算による熱物性計測時の皮膚伝熱特性の解明」、「逆問題解析手法の開発」を実施した。H30 年度は、特に「非臨床実験による熱物性計測時の皮膚伝熱特性の解明」、「数値解析による皮膚腫瘍深達度推定の有用性検証」、「臨床実験による有用性検証」を実施した。

4. 研究成果

(1) 解析モデル及び逆問題解析手法の構築

非侵襲熱物性計測時の皮膚伝熱特性の解明及び腫瘍深達度を推定可能な逆問題解析に必要な解析モデルを図 1 のように作成した。本モデルは、二次元軸対称熱伝導モデルであり、表皮、真皮、腫瘍を有する多層構造である。支配方程式に Pennes の生体伝熱方程式を採用することで生理学的な影響を考慮し、血流の変化を Pennes の式中の血液かん流の値を変化させることで再現した。皮膚表面にはモデル化されたプローブの先端を接触させ、さらに PID 制御による保護加熱を実装し、実際の測定を再現している。本計算では、まず皮膚表面に第 3 種境界条件を与えた際の定常計算を行い、生体内初期温度分布を決定する。その後、サーミスタに一樣な発熱量をパルス的に 3 秒間与えた時の温度応答を計算し、有効熱伝導率を決定する。

構築した解析モデルと得られた知見をもとに、逆問題解析手法の構築を行った。本手法では、パルス加熱時のプローブの温度応答と有効熱伝導率の実験値と解析モデルから得た計算値から計算した目的関数を最小化することによって各パラメータの値を推定する。

構築した手法の有用性検証を行うために数値解析を実施した。本解析では、熱物性計測時の熱浸透深さを変化させた際の各腫瘍厚さにおける有効熱伝導率の変化に着目し、検証を行った。結果より、腫瘍厚さによって熱浸透深さを変化させた時の挙動が異なり、それらを用いて逆問題解析を行った結果、妥当な結果を得ることができた。

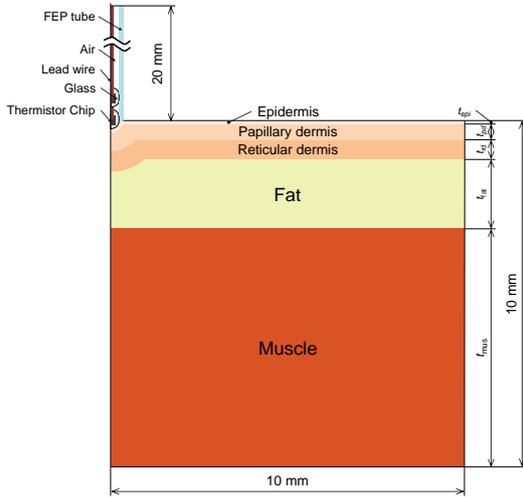


図1 二次元軸対称多層解析モデル。

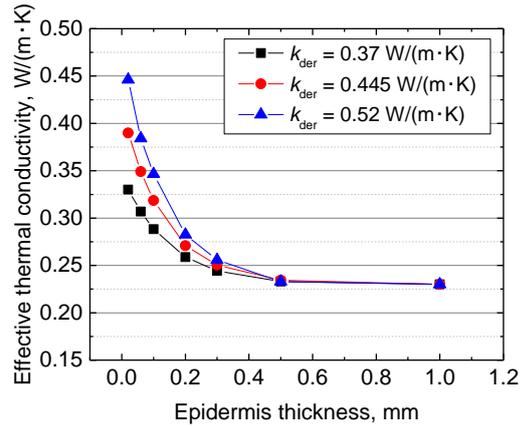


図2 有効熱伝導率と表皮厚さの関係。

(2) 非侵襲熱物性計測時の皮膚伝熱特性の解明

① 数値解析による検証

構築したモデルを用いて、様々な条件下における保護熱源式プローブを用いた非侵襲熱伝導率測定時の皮膚伝熱特性の検証を行った。特に、表皮厚さや、腫瘍の熱物性・血流、腫瘍深達度、加熱時の熱浸透深さに着目し、体の各部位や個体差、異なる加熱条件など幅広い条件下での温度応答や有効熱伝導率に与える影響を検証した。

図2は、表皮厚さと真皮熱伝導率を変化させた場合の有効熱伝導率の計算結果である。図より、表皮厚さが増加すると有効熱伝導率が減少することが分かる。有効熱伝導率は表皮と真皮の平均値であり、表皮厚さが大きくなるとその寄与が大きくなるためである。計算結果によると、表皮厚さが0.5 mmを超えると有効熱伝導率の値は真皮の影響をほぼ受けずに、表皮の熱伝導率の値になることが分かった。一方、表皮厚さが小さい場合、有効熱伝導率は真皮層の熱伝導率に大きく影響を受けることが分かった。皮膚の熱伝導率は皮膚水分量と強い相関があるため、部位毎の皮膚水分量の違いによって測定値が変化する可能性が示された。

② 生体等価ファントムを用いた実験的検証

皮膚表面近傍の多層構造や熱物性値を模擬した生体等価ファントムを作製し、諸条件下における皮膚伝熱特性を実験的に検証した。特に、皮膚構造や模擬腫瘍厚さを変化させた場合、有効熱伝導率にどのような影響を与えるか検証した。グリセリン水溶液のグリセリン質量分率を変化させることで、各組織の熱伝導率を調整(模擬健康組織: 0.434 W/(m·K), 模擬腫瘍: 0.588 W/(m·K))した。表皮を模擬するために、厚さ0.05 mmのシリコーンゴムシートを用いた。模擬腫瘍の厚さを0 mm, 0.2 mm, 0.35 mm, 0.5 mm, 0.7 mm, 1.0 mmのように変化させ、その際の有効熱伝導率の変化を測定した。

図3に各模擬腫瘍厚さにおける有効熱伝導率測定結果を示す。縦軸が有効熱伝導率、横軸が模擬腫瘍厚さを表している。赤いプロットは測定値の平均値、図中のエラーバーは標準偏差(95%信頼区間)を示す。また、青いプロットは数値解析結果である。結果より、有効熱伝導率の測定値は模擬腫瘍厚さが大きくなると共に増加し、微小な模擬腫瘍厚さの変化を検出可能であることが分かる。特に、初期段階の腫瘍を模擬した0.2 mmの皮膚腫瘍ファントムと健康皮膚との変化率が最も大きかった。以上のことから、保護熱源式サーミスタプローブは、皮膚表層の微小な熱的差異を高精度に検出可能であることがわかった。

③ 健康皮膚における実験的検証

保護熱源式サーミスタプローブをヒト皮膚の有効熱伝導率測定に応用した。室温25°C、湿度31%に保たれた実験室内にて、5名の20代男性(A-E)の頬、前腕、足裏(かかと)の皮膚有効熱伝導率測定を部位毎に5回ずつ行った。

図4は各部位における有効熱伝導率の測定値であり、パルス加熱直前に測定した皮膚表面温度との関係を示している。結果より、有効熱伝導率と体の部位に相関があることが分かる。まず、足裏の結果に着目すると、他の部位に比べて有効熱伝導率が小さい。これは測定時の熱浸透深さと表皮厚さが関係していると考えられる。本プローブを用いた測定における熱浸透深さは1 mm程度であり、表皮と真皮の平均の熱伝導率を測定していると推察される。つまり、表皮が厚い部位では、表皮の熱伝導率の寄与が大きくなる。一般的に表皮は真皮層よりも熱伝導率が低いことが知られており、そのため表皮の厚い足裏では皮膚有効熱伝導率が低い値を示した。

一方、前腕と頬の場合、同等の表皮厚さを有しているにも関わらず、頬部の有効熱伝導率の

方が高い値を示した。この場合は、構造の違いによる差異ではなく、個体間や部位毎の皮膚状態の違いに起因していると考えられる。特に、皮膚の熱伝導率は水分量に強く依存することが知られており、顔面と前腕の水分量の違いによる熱伝導率の差異が原因と考えている。実際に簡易的な水分計で頬と前腕を測定した結果、有意な差が検出されている。

以上の結果より、保護熱源式サーミスタプローブは、部位ごとの皮膚有効熱伝導率の差異を非侵襲・高精度に検出可能であり、表皮厚さや皮膚水分量（皮膚熱伝導率）が重要なパラメータである可能性が示された。

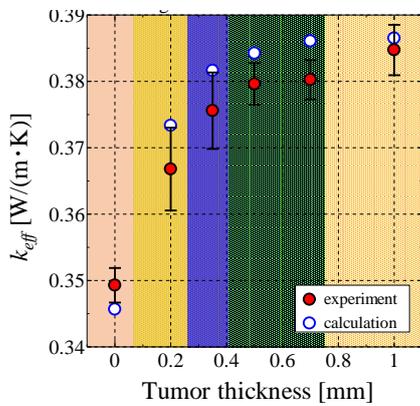


図3 有効熱伝導率と腫瘍厚さの関係

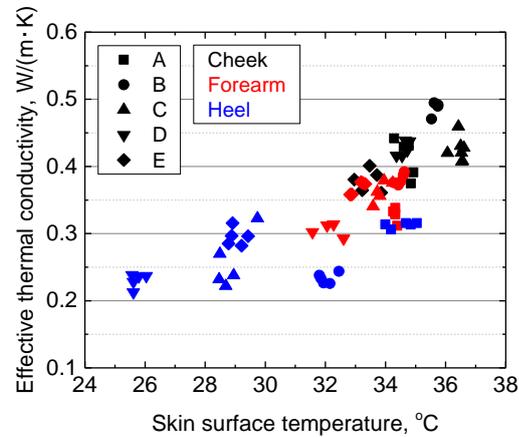


図4 各測定部位における有効熱伝導率の測定値。

(3) 生体実験への展開

実際のメラノーマ患者11名（表皮内がん患者6名：Case 1–Case 6，浸潤がん患者5名：Case 7–Case 11）に対して、病変部を含む皮膚有効熱伝導率計測を実施した。事前に東北大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た上で、被験者全員からインフォームド・コンセントを取得し、臨床実験を実施した。メラノーマと診断された場合、臨床病期の決定には腫瘍厚さや潰瘍の有無、リンパ節への転移、他臓器への転移などから0期–IV期に分類される。本実験では、表皮内がんのみ異常細胞が存在する0期（表皮内がん）、他臓器への転移がなく腫瘍厚さが0.8 mm未満で潰瘍を伴わないIA期、他臓器への転移がなく腫瘍厚さが1–2 mm程度で潰瘍を伴わないIIB期、他臓器への転移がなく腫瘍厚さが4 mm以上で潰瘍を伴うIIC期、他臓器への転移があるIV期に対して、病変部を含む皮膚の有効熱伝導率測定を行った。健常部の測定は、部位による皮膚構造の違いの影響を小さくするために病変部になるべく近い箇所で行った。

図5は表皮内がん患者にて測定した有効熱伝導率の結果であり、図6は浸潤癌患者にて測定した有効熱伝導率の結果を腫瘍厚さで整理したグラフである。各Caseにおける健常部及び病変部の有効熱伝導率の平均値を示しており、図中のエラーバーは標準偏差を表している。結果より、世界で初めて表皮内がんと健常皮膚の有効熱伝導率の差異の検出に成功した。表皮内がんの場合、健常皮膚と比較して病変部で有効熱伝導率が有意に低い値を示した。これは、ケラチノサイト（正常な表皮細胞）に比べて進行前の腫瘍細胞の熱伝導率が低いためと推測した。一般的に腫瘍細胞は、血流やリンパ流のある真皮層に浸潤した際に癌ストローマ（血管、リンパ管、細胞外マトリクス等）を形成し始める。そのため、腫瘍細胞が表皮内のみ存在する場合、癌ストローマが形成されず、水分量が周囲の正常組織に比べて低い等の理由から有効熱伝導率が低下したと推測する。

一方、浸潤がんの場合、腫瘍細胞の浸潤に伴う有効熱伝導率の上昇を検出し、進行に伴い、その上昇幅が大きくなる可能性を示した。このように腫瘍細胞の浸潤が真皮まで達した場合、癌ストローマが形成され、腫瘍周囲において血流やリンパ流が局所的に増加する。生体の熱伝導率は組織の水分量に強く依存しており、水分量が増加すると熱伝導率が高い値を示すことが知られている。また、生体の熱伝導率測定の場合、組織内の血流によって有効熱伝導率が上昇することが知られている。以上のことから、腫瘍の浸潤による腫瘍周囲の熱伝導率の増加率及び血流量の増加が原因となり、病変部の有効熱伝導率が健常部よりも高い値を示したと考えられる。Case 9–11の結果に着目すると、有効熱伝導率の値が他のケースに比べて高い。この場合、メラノーマの浸潤が進んでいるため、上述の腫瘍水分量や血流及びリンパ流の増加が相対的に大きく、有効熱伝導率に影響を及ぼしたと考える。

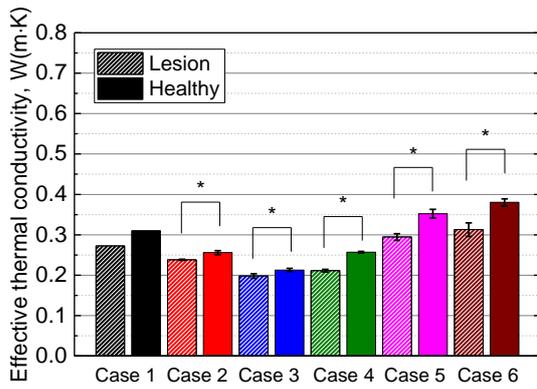


図 5 表皮内がん患者における病変部及び健常部の有効熱伝導率の比較 (mean ± SD ($n = 3$)). * $P < 0.05$ (Mann-Whitney U-test).

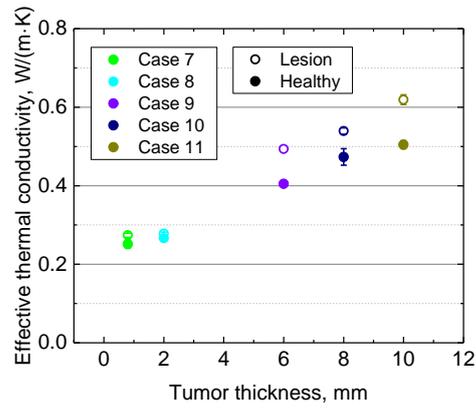


図 6 浸潤がん患者における有効熱伝導率と腫瘍厚さの関係

臨床実験で生じたメラノーマ病変部と周囲の健常部における有効熱伝導率の差異の原因を検証するために、数値解析を行った。Case 11 の臨床データの表皮厚さや腫瘍寸法に基づいて解析モデルを作成した。本計算では、腫瘍の熱伝導率及び血液かん流率をそれぞれ独立に変化させた場合の有効熱伝導率の変化を計算した。腫瘍の熱伝導率は $0.445 \text{ W/(m}\cdot\text{K)}$, $0.558 \text{ W/(m}\cdot\text{K)}$, $0.625 \text{ W/(m}\cdot\text{K)}$, 腫瘍の血液かん流率を 0.0063 1/s , 0.0315 1/s , 0.063 1/s のように変化させた。比較のために腫瘍のない健常皮膚における計算も同様に行った。

図 7 は腫瘍の熱伝導率を変化させた場合、図 8 は腫瘍の血液かん流率を変化させた場合の有効熱伝導率の計算結果である。図中の点線は、腫瘍の存在しない健常皮膚モデルにおける有効熱伝導率の計算結果である。腫瘍の熱伝導率の増加に伴い、有効熱伝導率の値が線形的に増加し、健常部よりも高い値となった。一方、血液かん流率を大きく変化させたとしても有効熱伝導率の変化は小さかった。臨床データと比較すると、腫瘍熱伝導率を高い値に設定した場合、計算した健常部と病変部の有効熱伝導率の差異が臨床実験による結果と同等の値を示すことが分かった。しかしながら、健常部及び病変部ともに有効熱伝導率の計算値が臨床データよりも低い値として見積もられている。過去の研究より、本プローブで測定した有効熱伝導率は表皮と真皮乳頭層の平均の熱伝導率であるため、表皮厚さや表皮の熱伝導率、真皮の熱伝導率の影響が大きいことが明らかとなっている。そのため、差異の原因として表皮や真皮の熱伝導率を実際よりも低い値を与えてしまった可能性がある。メラノーマが浸潤すると、腫瘍内の血流やリンパ流の増加によって周囲組織の水分量に影響を与える可能性は十分に考えられ、今後皮膚の水分量計測等による検証の必要がある。

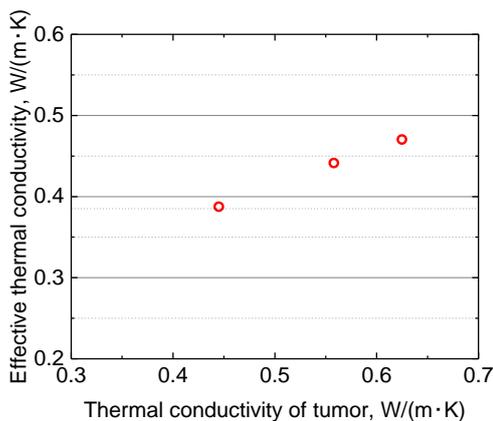


図 7 腫瘍熱伝導率と有効熱伝導率の関係。

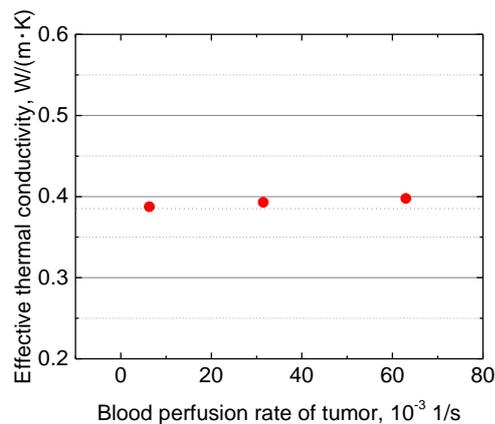


図 8 腫瘍血液かん流率と有効熱伝導率の関係。

さらに、血流の影響を過小評価している可能性がある。本計算では血流の影響を Pennes の生体伝熱方程式中の組織と血液の熱交換を表す血液かん流項の変化によって表現している。Pennes の式はその簡便性や実用性から頻りに様々な研究者によって使用されており、定常や準定常状態における生体内温度場について実験値と比較的良好な一致を示すことが知られている。

しかしながら、本研究が取り扱うような短時間測定（～ 10 秒間）では、実際の血液かん流状態を過少に評価している可能性がある。既存研究によると、サーミスタを用いた生体の熱伝導率の短時間測定において血流の影響が大きいことが実験的に示されており、今後詳細な検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 3 件）

- ① T. Okabe, T. Fujimura, J. Okajima, Y. Kambayashi, S. Aiba, S. Maruyama, *Scientific Reports*, 査読有, Vol. 9, 2019, 3853. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40444-6>
- ② T. Okabe, T. Fujimura, J. Okajima, S. Aiba, S. Maruyama, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 査読有, Vol. 126, 2018, pp. 625–635. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.06.039>
- ③ 岡部孝裕, 非侵襲熱物性計測による皮膚がんの定量的診断, JSME TED Newsletter, 査読無, Vol. 85, 2018, pp. 2–7.

〔学会発表〕（計 7 件）

- ① T. Okabe, T. Fujimura, J. Okajima, S. Maruyama, Investigation of bioheat transfer characteristics of skin tumor during non-invasive measurement of thermal conductivity, 18th International Symposium on Advanced Fluid Information, 2018. 11.7 – 2018.11.9, Sendai, Japan.
- ② H. Nishikawa, T. Okabe, T. Miyagawa, M. Shiota, T. Inamura, K. Fumoto, Fundamental study of melting behavior of ice slurry aimed at rapid cooling for biological tissue, 15th International Conference on Flow Dynamics, 2018.11.7–2018.11.9, Sendai, Japan.
- ③ T. Okabe, S. Takada, M. Shiota, T. Inamura, K. Fumoto, Fundamental study of heat transfer behavior of ice slurry on biological phantom with equivalent perfusion, The 9th Asian Conference on Refrigeration and Air Conditioning, 2018.6.10–2018.6.13, Sapporo, Japan.
- ④ 佐藤遥太, 藤村卓, 岡部孝裕, 谷田佳世, 神林由美, 圓山重直, 相場節也, 非侵襲熱物性計測による皮膚腫瘍の早期診断手法の開発, 第 117 回日本皮膚科学会総会, 2018.5.31–2018.6.3, 仙台市.
- ⑤ 岡部孝裕, 藤村卓, 岡島淳之介, 相場節也, 円山重直, 熱物性計測による皮膚がん診断の有用性検証に関する臨床実験及び数値解析, 第 55 回日本伝熱シンポジウム, 2018.5.29–2018.5.31, 札幌市.
- ⑥ 藤村卓, 岡部孝裕, 神林由美, 佐藤遥太, 谷田佳世, 圓山重直, 相場節也, 第 34 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 2018.4.28–2018.4.29, 仙台市.
- ⑦ K. Kudo, T. Okabe, K. Fumoto, J. Okajima, T. Fujimura, M. Shiota, T. Inamura, S. Aiba, S. Maruyama, Non-invasive detection, of skin tumor by thermal conductivity measurement: Experiments on a skin mimicking phantom, 14th International Conference on Flow Dynamics, 2017.11.1–2017.11.3, Sendai, Japan.

〔その他〕

- ① 陸奥新報, 皮膚がん“熱”で診断 新たな検査機器開発 進行度判定より容易に, 2019.3.19.
- ② 東奥日報, 熱伝導率測定 皮膚がん進行度 即判定, 2019.3.9.
- ③ デーリー東北, 診断難しいほくろのがん 進行度判定 格段に早く 東北大, 弘大, 八戸高専が新技術開発, 2019.3.8.