

平成22年 5月 7日現在

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2008～2009

課題番号：20680028

研究課題名（和文） 小型注入素子を用いた乳癌専用在宅自動治療システムの構築

研究課題名（英文） The construction of breast cancer automatic care system using micro- implanted element

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）：

温熱療法による小型注入素子を用いた乳癌在宅治療システムの構築を目的に、疑似生体に於ける治療素子の発熱特性、並びに、励磁電源を踏まえた検討を行った。まず小型注入素子としての針状発熱体に着目し、生体内への挿入を想定した温度分布について検討した。次に、励磁電源の構築を行い、三次元的励磁が可能なコイル形状について見出し、埋込素子と体外コイルの配置を限定せず治療が可能な構成について目処を付けた。以上により、治療システムの要素構築ができたと考える。

研究成果の概要（英文）：

The following were carried out for the purpose of the construction of breast cancer automatic care system using micro- implanted element by the hyperthermia treatment : Exothermic characteristic of the treatment element in the simulated body and examination based on excitation power supply. To begin with, the temperature distribution on the assumption of the insertion to in vivo was examined from the viewpoint of acicular heating element as micro- implanted element. Next, excitation power supply was constructed, and the three-dimensional excitation found the possible coil shape, and the aim was kept on the composition in which the treatment was possible without limiting the arrangement of micro- implanted element and outside excitation coil.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
年度			
総計	9,700,000	2,910,000	12,610,000

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：低侵襲治療システム、温熱療法、がん、埋込磁性体

1. 研究開始当初の背景

乳がんを発症するのは女性が殆どであり、特に欧米では日本に比べ罹患率が6倍以上と

なるなど世界的にみても大きな問題となっている。また外科的な施術を伴った処理後のホルモンバランス低下やコスメティックに

関わる精神的影響が大きい事など、他のがんとは違った要素を持つ疾患が乳がんである。一般的に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。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、乳がんに限って見れば複数の検査方法が実行されているが、その効果と有意性の是非は現在議論中である。更に、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。特に乳がんでは、発症から相当時間が経過してようやく発見可能な種類もある事から、罹患者の20%以上が死亡する危険性の多い疾患である。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応用されてきた。ハイパーサーミアと呼ばれる温熱療法もそのひとつであり、腫瘍を熱的効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。低侵襲で乳房を切除することなく、無痛で乳房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。名古屋大、愛媛大等は小型磁性体・磁性微粒子を用い、本研究と同様の誘導加熱による検討を行っており、富山大においては外部より棒状電極を患部に挿入し通電させ熱を発生させる乳がん治療を臨床研究している。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る。

2. 研究の目的

本研究では、乳がん治療に特化した“乳房切除不要（低侵襲）、乳房内に散在する複数腫瘍の壊死（局所加熱）、在宅治療（自動温度制御と自動治療装置）、乳がん根治（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、“乳がん”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医学的に確認し、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。本研究期間内ではこれらを発展させ、乳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乳房内への挿入・留置方法も含めた超小型治療素子の完成、簡易装着を可能とする乳房型（コーン型）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。また乳がんにおける複数の悪性腫瘍特性と、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5点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、本システムの特色は、“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、乳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を実現できる。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に安全な機構を持った全く異なるシステムであり、特に乳がんをターゲットにし、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、将来は体内埋込型磁気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、目的部位を絞る事でいち早い臨床応用と患者への提供を目指すものである。

3. 研究の方法

本研究期間では、埋込型素子の乳房刺入時の加温範囲特定と乳房内腫瘍に適合した素子サイズの確定、埋込素子を外部励磁する際の乳房型（コーン型）コイル装身具の開発、並びに簡易操作で安全な在宅治療ができる励磁制御コントローラの開発を行う。埋込型素子の加温範囲については、乳房内に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、本数と位置を変え検討を行う。埋込型素子の基本特性ならびに加温効果については検証済みである。また、外部励磁する際の乳房型（コーン型）コイル装身具は、一般的な女性胸部用下着と同一様態にし、違和感無く乳房に装着可能なものとする。この場合、刺入埋込素子が乳房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。励磁制御コントローラについては、磁界の発生、つまり電流源に依存する磁束を制御する事から、ソフトウェアによる電流制御を基本とし、端子電圧低減の手法も取り入れながら家庭用 AC100V 電源で対応可能な機器とする。上記埋込素子実験には、模擬乳房モデルを用い、動物実験も加味しながら検討を行う。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。本研究を行う上での具体的工夫としては、乳房部位に適合した埋込治療構築のためには、最終的には人間と同程度の大きさや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。動物実験は節目毎の実施で十分であり、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。一方乳がんという形成学的に女性に特徴を有する部位である事から、治療プロトコルや施術方法について、心理的な側面からアプローチする必要がある。この点に於いてはNPO 法人とも連携を

行い臨床応用研究へスムーズに移行できる様当初から準備をしておく。また実用化に向けては動物実験が必要であるが、すでに本学医学部と密接な連携を保ち、動物の扱い、医療的施術方法ならびに学内の動物実験に関する最新の倫理規定を遵守して効果ある実験を行う事が可能となっている。特に電子顕微鏡、CT 診断装置、MRI 核磁気共鳴装置、MRI、マンモグラフィ等、高度な医用機器等の使用についても随時使用可能な環境にあり万全の体制を整えている。医学的、生物学的考察については乳がん専門の医師と共に都度データの分析と進捗を確認する事とし、特に本システムが目指す臨床での実用化を踏まえ、臨床医、臨床検査技師等と治療システムに関する議論も頻繁に行う体制を整えている。更に臨床応用移行に向けた準備として、将来的には各関係官庁、役所機関の認可が必要となるが、必要データ等の取扱情報を、認可経験と実績のある医療機器開発者から機器構築と併せて適宜助言を得ることが確約されている。初年度はまず先行研究にて試作が完了している埋込治療素子について、乳房内で最大限の効果が発揮できる様、素子加温範囲の検討を行う。乳房内腫瘍が単独、あるいは複数に散在している場合を想定し、素子埋込本数と加温範囲の検証並びに、刺入時の角度等も併せて検討を行う。乳房内のどの位置に腫瘍が存在しても対応できる様三次元的に考慮を行う。特に乳房表面（皮下直下）に腫瘍が多発する事から、素子の全体サイズに関しても検討を行い、腫瘍部位、位置、大きさから一意的に刺入する素子タイプを選定できる様にする。またこの埋込素子を効率よく確実に動作させるための体外励磁装具開発を行う。乳房用女性下着を着想の原点とし、相似形状のコーン型コイルサイズと電氣的条件を見出す。具体的には既にノウハウがある電磁界シミュレーションを用いコイル設計を行う。この際の磁路条件としては効率の良い励磁、更に家庭内での使用を想定する事から漏洩磁界等のEMCにも配慮し可とう性のある薄型磁性体を併用し閉磁路構造とする。また電力増幅器により1kHz~1MHzまで広範囲な周波数励磁を行い、所望の磁界が得られているか確認を行う。これらの検討により、治療システムの主要な部分である乳房用装具（体外コイル）を完成させる。なお乳房刺入専用アプリケーションは、皮膚弾性の大きい乳房内腫瘍位置への確に埋込素子を挿入できる構成とし、行為を行う医師の負担が極力少ない動作機構を目標とする。なお在宅における励磁と終了は全自動とし、医師により刺入された素子の本数、素子配置形態などの情報は独自のデータベースを構成し、治療時間と共にコンピューターにより制御する。何れの検討も模擬回路を使用して効率良く行う。上記ス

トップの実行により乳がん用在宅治療システムの構築を終える。次年度に於いては前年度に基礎システムの構築が完了したところで、励磁回数を含めた治療プログラムとして外部励磁装置の動作確認と共に完成させる。最終的には、針状小型埋込素子の発熱温度分布と励磁コイルの完成を以て要素検討の終了とする。

4. 研究成果

初年度は埋込治療素子について、乳房内で最大限の効果が発揮できる様に素子加温範囲の検討を行った。乳房内腫瘍が単独、あるいは複数に散在している場合を想定し、素子埋込本数と加温範囲の関係について検証した。素子サイズや、励磁電力との関係に注目し、乳房内での三次元分布を考慮して検討を進めた。特に乳房表面（皮下直下）に腫瘍が多発する事を考慮し、素子の全体サイズに関しても検討を行い、腫瘍部位、位置、大きさから一意的に刺入する素子タイプの候補を複数挙げる事ができた。続いて、この埋込素子を効率よく確実に動作させるための体外励磁装置開発を行った。上記の埋込発熱素子は、磁場方向に沿うように配置すると最も効率よく発熱する事が理解できている。また、一つのソレノイドコイルや平板コイルで励磁する場合、磁場方向が一定なので的確に患部を加温できない恐れがある。そこで素子の配置によらず励磁可能なコイルが必要である。今回は二種のコイルを用いて、励磁電流の位相と周波数を互いに相違させた場合、多方向の磁場が得られ、臨床を想定した場合に有効であることを電磁界シミュレーションで確認する事ができた。但し、患部に配置できる形状を考えた場合、同周波数での駆動とすると近接コイル同士の電磁結合のため、誘起電流による電源破損が生じる。よって本検討では異なる二つの励磁周波数を用いてコイル駆動を行った。具体的には、同仕様の二つのソレノイドコイルを向かい合わせたカस्प型形状とした。なお所望である多方向励磁可能範囲は、コイル中間部位、且つコイル沿端となった。発熱素子をコイル中間部地点に配置し、設置角度を変えて表面温度を測定した結果、素子の設置角度を様々に変えても十分加温可能な事を確認できた。また3次元的に加温できるため、本研究の初年度目標である配置に冗長性を持たせた体外励磁コイルの検討ができたと考えられる。続いて次年度に於いては、更なる詳細検討のため、小型注入素子を用いた疑似生体における発熱特性の詳細確認を行った。併せて在宅での治療行為を可能とする要となる励磁電源の検討も引き続き行った。まず小型注入素子としての針状発熱体に着目し、疑似生体中における温度分布について検討した。検討内容として

は、疑似生体中における温度分布の検討と温度分布解析シミュレーションプログラムを構築した。疑似生体中における温度分布については、疑似生体として寒天を利用し検討を行った。周波数ならびに交流印加磁界強度を変化させて測定を行い、発熱体の発熱量と温度分布の関係を確認することができた。更に、発熱体を複数配置させたときの温度分布より、発熱体の効果的な配置方法を確認することができた。これは在宅での継続治療移行時に、大きさの判明している腫瘍に対して、迅速で適切な温熱治療プロトコルを定義することが可能になり、システムティックな治療方法として、腫瘍治療が簡便に将来行える事を意味するものである。次に、温度分布解析シミュレーションプログラムの構築は有限要素法を用いて構築し、二次元での温度分布を解析することが可能となった。本結果より、疑似生体中における温度分布について解析を行った結果、実際の測定結果との良好な一致が確認できた。また、プログラム中に血流項を盛り込むことで、血流による温度分布の変化を捉えることが可能になり、最適な加温時間設定の一助となる事が期待できる。併せて昨年度の成果を踏まえ励磁装置の安定駆動に関しても引き続き検討を行った。小型注入素子発熱体の発熱特性は磁界の向きに対して指向性を持っている事は既知である。そこで、前年検討のコイル形状を改良した二種のコイルを、別々の周波数で駆動することで生じる合成磁界を利用し、発熱体とコイルの位置関係に3次元的自由度を持たせつつも、安定した発熱を行う事が実験で確認できた。埋込素子とコイル配置の自由度が前年検討よりも大きくなる結果が得られた。以上在宅治療システム構築に向けた要素技術の検討を行う事ができ、今後、より実際のシステムの詳細が必要であると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. 降矢健太郎, 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, 多方向磁界を発生させる機能的ハイパーサーミア用コイル構成に関する検討, 査読有, J. Magn. Soc. Jpn., 34巻, 165-168pp., 2010年
2. 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, 複合型発熱粒子における発熱量の解析, 査読有, J. Magn. Soc. Jpn., 33巻, 150-153pp., 2009年

〔学会発表〕(計6件)

1. 降矢健太郎, 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, ハイパーサーミア用多方向励磁システムにおける励磁周波数の組み合わせに関する検討, 平成22年電気学会全国大会, 2010年3月18日, 東京

2. K. Furiya, T. Takura, F. Sato, H. Matsuki, T. Sato, Structure of the Medical Exciting System by Using Dual Frequencies for Functional Hyperthermia, 11th JOINT MMM-INTERMAG CONFERENCE, 2010年1月22日, Washington, DC, USA

3. 村津 宏樹, 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, ソフトヒーティング法における擬似生体中での加温範囲に関する検討, 平成 21 年度電気関係学会東北支部連合大会, 2009年8月21日, 仙台

4. 降矢 健太郎, 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, 二つの別形状コイルを用いた機能的ハイパーサーミア励磁コイルに関する検討, 平成 21 年度電気関係学会東北支部連合大会, 2009年8月21日, 仙台

5. T. Takura, F. Sato, H. Matsuki, T. Sato, Heating Characteristics of Thermosensitive Magnetic Powder in Agar Phantom for Hyperthermia Cancer Therapy, 53rd Conference on Magnetism and Magnetic Materials, November 11, 2008, Austin, US.

6. 田倉哲也, 佐藤文博, 松木英敏, 佐藤忠邦, 複合型発熱粒子における発熱量の解析, 日本磁気学会, 2008年9月13日, 多賀城

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