

氏名	た くら てつ や 田 倉 哲 也
授与学位	博士(工学)
学位授与年月日	平成21年3月25日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科(博士課程)電気・通信工学専攻
学位論文題目	自己制御形埋込素子を用いたハイパーサーミアに関する研究
指導教員	東北大学教授 松木 英敏
論文審査委員	主査 東北大学教授 松木 英敏 東北大学教授 石山 和志 東北大学教授 金井 浩 東北大学准教授 佐藤 文博

論文内容要旨

日本人の死亡要因のうち、約35%もの人が悪性新生物(がん)によるものであり、1980年来死亡要因の第一位として位置しており、なおその数は増加傾向を示している。がんに対する研究は世界中の国や人々によって長年行われているものの、未だに完全なる解決策が無いのが現状であり、早急な治療システムや特効薬の開発が望まれている。

現在、がんに対する主な治療法としては、外科的手術による治療をはじめとして、抗がん剤等を使う化学療法、放射線を腫瘍に照射して腫瘍を壊死させる放射線治療、免疫療法、骨髄移植などが行われており、最近では薬物伝送システムDDS (drug delivery system)、遺伝子治療などに対する期待も高い。その中で、通常の治療法では治すことが難しいとされる局所進行がんや再発がんなどに対する治療法として物理的なエネルギーを体内に供給し、全身あるいは局所を加熱させて治療しようとする温熱療法(ハイパーサーミア)に対する注目が高まっている。ハイパーサーミアは腫瘍組織が周囲の正常組織に比べて熱に対して弱い性質があることや、熱を加えることによって薬物や放射線の効能が高まることに注目した治療法である。

前者の場合、腫瘍組織は正常組織と比べて、温度差にして1.5℃程度熱に弱いことが知られていることを利用してハイパーサーミアが行われている。また腫瘍組織では細胞増殖が盛んであり、血管形成が不十分なことが多く、栄養状態が十分でないため温度に対して感受性が高まる、即ち温度に対して弱くなると言われており、これらの特徴が温熱によるがん治療が有効であると言われる故でもある。

後者の場合のハイパーサーミアは、加温温度が41℃程度であり、比較的低温で加温する方法であることから、特にマイルドハイパーサーミアと呼ばれている。この方式は単独でがんを治療しようとする方法ではなく、加温を行うことで免疫力の向上や化学療法・放射線療法の効果を高めることを目的としたハイパーサーミアである。

ハイパーサーミアにおいて加温方式は長年の研究から様々に提案されている。一般的には高周波電界や高周波電流、あるいは電磁波の吸収による発熱を利用した治療法が一般的であり、電磁波を用いることで非侵襲的、即

ち皮膚を傷つけることなく体内にエネルギーを伝送することができる。ハイパーサーミアに用いられる加温法には加温周波数によってマイクロ波加温、RF 誘電加温、RF 誘導加温、ソフトヒーティング法、超音波加温等があり、生体内の加温領域、温度制御に関して各々特徴をもっている。しかし、多くの加温方式において、生体内の加温状況を正確に把握することができないことから局所的加温が困難であるばかりか、がん組織以外の部位も加熱してしまうこともあり、その際、患者に熱さ・痛みとなって影響を与えてしまうこともある。その結果、常に体内の温度を計測する必要性が生じてしまう。

対して、本研究の基礎となっているソフトヒーティング法は温度制御機能を持つ磁性体を発熱体として腫瘍組織に埋め込み、周囲からの高周波磁界の印加により磁性体を発熱させ、腫瘍組織を局所的に加熱する方法であり、腫瘍内部での温度計測が不要であることから、その期待は大きい。但し、広域的な腫瘍組織を対象としてソフトヒーティング法を用いる場合、埋め込んだ発熱体の周囲では腫瘍組織が熱に対して急激に弱くなる 42.5 °Cまで加温されていても、腫瘍の辺縁部では体内の血流等の影響により、がん組織が致死温度まで達しない可能性をもってしまう。そこで発熱体の制御温度を 42.5 °Cよりも高く設定し、組織全体を確実に致死させる方法（高温ハイパーサーミア）が提案されており、本研究ではこの高温ハイパーサーミア方式を採用している。又、温度計測の課題以外にも、ハイパーサーミアが臨床応用に行きつくまでに抱えている課題は多い。このような課題を踏まえながら、本論文では埋込型ハイパーサーミア方式の研究に際し、主に将来の臨床応用の観点に立った検討を行った。

以下に本論文の概要を述べると共に各章で得られた主な結論について述べる。

第1章では、本研究を行うにあたっての背景と概要を述べた。

第2章では、ハイパーサーミアと提案されている加温方式それぞれの特徴を挙げ、加温方式の一つであるソフトヒーティング法および高温ハイパーサーミアの発熱機構について述べた。

第3章では、ソフトヒーティング・ハイパーサーミア用複合型発熱体の発熱機構の解析を行い、その結果を基に金属環を構成し、発熱体高発熱化の方法を提案した。その方法とは、発熱体の等価回路において、抵抗とリアクタンスが $R = \omega L$ という条件においてもっとも高発熱となり、印加磁界を強めることなく、発熱量を増加させるという点で最も効率的な条件であることが示された。また、解析値と実験値に同様の特性が確認できたことから、解析の妥当性を示すことができた。さらに、本発熱体の場合、最適金属環厚を実現しつつ周波数を高く設定していくことで発熱量を大きく向上させることが可能であることを示した。

第4章では、血流影響下における発熱体の加温領域について二次元の熱輸送方程式を解くことによる数値解析法を用いて解析を行った。45 °C程度の温度では、発熱体の表面のみを加温することができる程度であり、ハイパーサーミアに必要な熱量を得るためにはそれ以上の温度に設定することが望ましい。血流影響下においては、血流のないときに比べて急激に加温範囲が縮小された。また、発熱体の本数を増やした場合においても、キュリー温度が 45 °Cや 50 °Cの場合、その効果は薄く、複数本の使用を想定する場合でも、やはり高温ハイパーサー

ミアが必要になる。高温の場合、発熱体本数を配置を考慮しながら増加させることで加温領域を広げることが可能になった。さらに、解析結果から、腫瘍のサイズに応じた的確にキュリー温度と発熱体本数を選択することが可能になった。

第5章では、将来の臨床応用を見据えた動物実験を行い、その結果についてまとめた。人工的に作成されたマウスの腫瘍に対して、複合型発熱体を用いた高温ハイパーサーミアを行ったが、何も熱的効果を加えていないコントロールマウス群と比較して腫瘍サイズの縮退、組織の壊死がみられ、温熱効果の優位性を確認することができた。70℃付近のキュリー温度を用いることで腫瘍に対して十分な加温が可能かつ腫瘍抑制効果を確認することができた。また、腫瘍抑制効果を確認するとともに、完治させられる条件についての検討も行った。発熱体本数・治療時間・治療温度という条件を変化させながら、治療後の腫瘍サイズ変化を記録していったところ、発熱体本数4本・治療時間40分・治療温度50℃程度で最も治療成績が良く、一回の治療での条件の閾値を示すことができた。

第6章では、形状・励磁方法に自由度の高い感温磁性粉末に複合型発熱体の発熱機構を組み合わせることで、発熱・温度制御・小型化・自由度を同時に実現することを目的とし、広範囲・深部腫瘍においても治療効果を上げることを目指して検討を行った。感温磁性粉末と金属被膜を用いた複合型発熱粉の温度特性を述べ、キュリー点によって温度が制御されていること、そして、感温磁性粉のみと比べて高発熱であることを明らかにした。また、励磁周波数・励磁磁束密度が複合型粉末の発熱量に与える影響に関して、実験的検討を行った結果について述べ、複合型粉末の発熱量は、励磁周波数・励磁磁束密度の二乗に比例することを明らかにした。さらに、粉末濃度を変化させたときの発熱量が濃度に比例していることを明らかにした。このことから、濃度・励磁条件の設定を変更した際の温度上昇が容易に推定することが可能になった。また、発熱体の形状を変化させても温度特性の変化が軽微だったので、埋め込み型ハイパーサーミアにおいて問題となっていた、挿入方向と励磁方向の問題を解決できる可能性を示した。さらに、発熱粒子の金属被膜厚を変化させることで、容易に発熱量を増加させることが可能であることを示した。従来、磁性粉末によるハイパーサーミアは、発熱量の低さに問題点を抱えていたが、本検討で採用しているような複合型粒子にすることで高い発熱量を実現することが可能になった。

第7章は結言である。

以上、自己制御形発熱素子を用いたハイパーサーミアに関する一連の研究成果について要約して述べた。しかしながら、臨床応用に至るまでには解決すべき課題が残されている。以下に、今後の課題として考えられる事項について述べる。

本検討により、今まで曖昧になっていたマウスB16メラノーマに対するハイパーサーミアの治療条件を明らかにすることができた。但し、今回の治療条件は1回だけのハイパーサーミアでどこまで治療ができるかということであった。先にも述べたように、ハイパーサーミアは週2、3回程度行うことが通例であり、1回だけの治療で行うことはほぼない。ゆえに、今後の実験条件として求められてくるのは、複数回の治療を行った際の治療効果

についてである。複数回の治療を行うということは、治療条件をさらに落としても完治させられる条件があるかもしれない。そこを見つけていく作業が必要になってくるはずである。

また、針による刺入を想定した本検討では、深部、浅部ともに低侵襲な治療が可能であると考えられるが、腫瘍部位に応じたアプリケータの開発が必要となる。浅部腫瘍ではその位置の特定は比較的しやすいが、深部腫瘍の場合、MRI・超音波エコー等の診断技術を用いることによって患部にピンポイントで刺入する技術とともに用いられる必要がある。

さらに、第五章の検討でも明らかになったように、腫瘍部位における血流量の把握が非常に重要になってくる。血流量によっては有効加温領域が大きくことになってくる。発熱体の厳密な位置情報とともに血流量情報の把握が非常に重要になってくる。

励磁装置も課題である。皮膚がんのような浅部腫瘍であれば、深さ数 cm までに必要とする磁束密度を実現するだけでよいので、比較的容易に設計することが可能である。しかし、深部腫瘍の場合、深さ 10~20 cm までの距離に数 mT を実現する必要があるため、大電流かつ大型のコイルが必要となり、コイル端電圧、銅損に配慮した設計を検討し、製作する必要があるであろう。但し、コイル端電圧を低減する方法はいくつか存在するため、電源と銅損が今後問題となってくると考えられる。

以上、今後の課題として考えられることに関して述べた。

無論、自己制御形発熱素子を用いたハイパーサーミアに関する研究は完結したものではなく、前述のように今後の研究解明に待つべき課題が残されている。しかしながら、今後、これらの課題について検討ならびに考察を重ねれば、自己制御形発熱素子のハイパーサーミアへの応用は充分可能になると考えられる。

論文審査結果の要旨

1980 年来日本人の死亡要因の第一位はがんであり、がん治療に対するより効果的な治療を目指した研究が世界中でなされている。本論文は、種類を問わずにがん組織を壊死させる可能性のあるハイパーサーミア（温熱療法）に着目し、自動温度制御機能を有する発熱体を用いたハイパーサーミアに関する研究をまとめたものであり、全編 7 章からなる。

第 1 章は緒言であり、本研究の背景と目的を述べている。

第 2 章ではハイパーサーミアに関する概説とその方式について述べ、さらにその中から本研究の基礎となる自己制御形誘導加温方式について述べている。そこで、埋込可能な自己温度制御形発熱素子（以下、複合形発熱体と呼ぶ）の構成を提案し、高周波磁界中における発熱特性ならびに温度制御特性について述べている。

第 3 章では複合形発熱体と等価な電気回路モデルを用いた複合形発熱体の発熱量に関する解析を行い、単位体積あたりの発熱量（以下、発熱密度と呼ぶ）を評価指標として素子設計の最適条件を導いている。さらに、得られた結果を基に発熱体を試作し、本解析法が発熱体設計に有効であることを示すとともに、従来の埋込加温方式に比べて発熱密度を 1 桁向上できることを実証している。これは臨床装置を設計する上での重要な成果である。

第 4 章では熱輸送方程式を用いて発熱体の加温可能領域について数値解析を行い、複数本の発熱体を使用する場合の加温範囲の拡大方法を提案している。さらに、血流影響下における加温範囲についても腫瘍体積との関係を明らかにしており、治療計画を立てる上での有用な指針を得ている。

第 5 章では本研究で開発した埋込素子を用い、マウスに植え込んだ腫瘍（B-16 メラノーマ）の完全壊死を目的として行った動物実験について述べている。本実験において、純粋に熱のみで腫瘍増殖抑制ならびに壊死効果を得ており、腫瘍完治条件を明らかにすることに成功している。この結果はハイパーサーミアの優れた治療効果を示すものであり、高く評価される。

第 6 章ではこれまでの検討結果を粉末形発熱体の設計に応用した結果について述べ、粉末形発熱体においても複合形発熱体と同様の性能向上が期待できることを示し、ハイパーサーミアの適用部位のさらなる拡大に道を開いている。

第 7 章は結論である。

以上要するに本論文は、発熱体埋込形ハイパーサーミアに対して、発熱体の設計指針を示し、腫瘍増殖抑制効果の高い治療条件を明らかにすることで、より効率的なハイパーサーミアを可能にするための研究を推し進めたものであり、次世代のがん治療技術の進歩に貢献し、生体電磁工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。