

# MRI がん治療システムの実用化に向けて

横浜国立大学大学院 工学府 物理情報工学専攻 博士課程前期 1 年 森田 恵美

## 1. ハイパーサーミア（がん温熱治療）への期待

### （1）ハイパーサーミアとは

現在、普及しているがんの治療方法として手術治療法、抗がん剤による化学療法、放射線治療法があるが、いずれも患者にとって身体的な負担が大きいことが問題である。QOL（Quality of Life）向上のためにも、傷跡や副作用のない、安心・安全な新しいがんの治療方法を確立することは急務である。体に負担の少ない第 4 の治療法として、がんを局所的に加熱してがん細胞を死滅させる、あるいは増殖を阻止させるハイパーサーミア（温熱治療）が期待されている。図 1 に 41.5 から 44 までの範囲におけるがん細胞の生存率を示す【1】。このがんの生存率とは加温する前の細胞数に対する、加温中の生存細胞数の比率である。42.5 以上ではがん細胞の生存率が急激に低下し、加温時間とともに指数関数的に減少していくことがわかる。正常細胞は 44 あるいは 46 程度までの加温に対して影響が少ないことから、「がん細胞は熱に弱い」ことになる。

水銀体温計の目盛りが 41 までになっているのは、体温が 41 以上に上がることはないからであるとされる【2】。これは血流により熱を発散する冷却作用が体内に備わっているためである。正常組織と比較して、成長が急激ながん組織には十分な微小血管が張り巡らされていないために、血流の供給が間に合わない。そのためがん細胞は酸素不足により酸性となる。一般的に細胞は酸性度上昇とともに耐熱性が低下するために、加温すると腫瘍部から死滅、あるいは傷害される（図 2）。また、血管の拡張にも差がある。正常組織の血管は高温時に拡張するが、微小血管の少ないがん組織では拡張しない。即ち、がん組織では血流による冷却機能が弱いために、正常組織と比べて温度が上がりやすく下がりにくいという特徴がある。従って、ハイパーサーミアではがん細胞と正常細胞を文字通り細胞レベルの選択性をもって治療可能であるとの、従来の治療方法にはない特徴がある。

### （2）ハイパーサーミアの加温方法

がんが熱に弱いことは古代ギリシャの時代から経験的に知られていたが、がん組織近傍のみを加温する技術なしでは治療を実施することはできない。これまでに研究開発されているハイパーサーミアはマイクロ波や RF 波の周波数領域での誘電・誘導加温が主であり【3】、針を挿入する手法もあるが、一般的に局所加温というよりは領域加温と言うべきものである。即ちがん組織に加え、近傍の正常組織への加温も同時に行われてしまう。正常細胞が耐熱性に優れるとは言え、極力加温は避けるべきである。

体内深部のがん組織を局所的に加温するために提案されたのがインプラント式ハイパーサーミアである。これは外部から磁界印加などによりエネルギーを伝送し、体内に埋め込んだ発熱体を加温する技術である。インプラントを体内に埋め込むというプロセスがあるものの、小さなものであれば内視鏡やカテーテル（医療用チューブ）などで挿入可能であることから、手術による外科的治療法と比べて感染症にかかる危険性が減るとともに、ワイヤレスで加温できることから患者の負担が抑制される。また、化学療法のような副作用もないことから繰り返し治療が行える

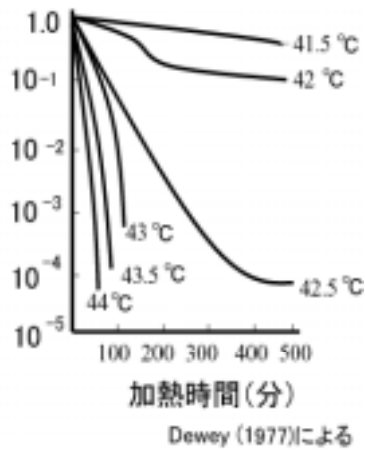


図1 加温したときのがん細胞の生存率

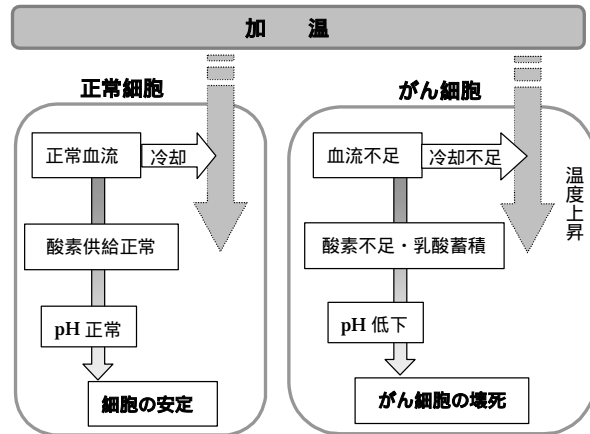


図2 加温した正常細胞とがん細胞の差異

との利点がある。

磁性体インプラントは渦電流損に加え、ヒステリシス損による発熱が期待されることから注目されており、キュリー温度で温度上昇を停止させる感温磁性体を用いた研究【4】や、フェライト微粒子を用いる研究【5】が報告されている。しかしながら、強磁性体を十分に発熱させるためには比較的大きな磁界が必要であり、特に身体の外から磁界を印加することを想定すると電力容量の大きい、大型の電源を設置する必要がある。そこで“既に病院に導入されている設備が利用できないか”を検討した。

## 2. なぜMRIを使うのか？ なぜMRIが使えるのか？

### (1) 広く普及している診断装置

MRI (Magnetic Resonance Imaging: 磁気共鳴画像診断装置) が強力な磁場を発生させていることはよく知られている。これは水素原子核がもつ磁気モーメントを歳差運動させるために必要な静磁場 (直流磁場) である。現在、磁束密度 1.0~1.5 T (テスラ) のものが普及しており、MRI 装置の近くに磁性体を持ち込むことが危険であることは、この静磁場が大きいためである。一方、歳差運動の周波数は核磁気共鳴周波数と呼ばれ、磁束密度 1.5 T の静磁場下においては、63.9 MHz である。MRI ではこの核磁気共鳴周波数の交流磁場を発生させている。しかしながらこの交流磁場の強度は数 $\mu$ T と微弱である。地磁気の大さが約 40  $\mu$ T であるから、その 10 分の 1 程度である。MRI は広く病院に普及しているが、数 $\mu$ T の交流磁場下では、磁性体の発熱は得られない。“外部から印加される微弱な磁界を効率よく発熱に結びつける”手段が必要となる。

### (2) 共振回路の利用

本研究では共振回路をインプラントとしたハイパーサーミアを提案している。がん組織内に埋め込んだ微小なコイルとコンデンサからなる共振回路を共振周波数で励磁させることによって、エネルギー利用効率のよい発熱を実現することを狙った。即ち微弱な交流磁界でも発熱することが期待される。図3(a)に共振回路の構成を示す。コイル  $L$  とコンデンサ  $C$  の各々両端を接続した

構造である。この単純な構造は小型化や製造コストなどの見知から、実用上大きな利点となる。さて、この共振回路に外部から交流磁界を印加した場合を考える。磁界の方向とコイルの方向を一致、即ち磁界がコイルと鎖交するように設置した場合には、コイルには誘導起電力が生ずる。このとき、図3 (a)の回路は交流磁界中では図3 (b)のように交流電源が接続されたことと等価になる。この誘導起電力  $v$  は鎖交磁束  $\Phi$  の時間変化率となり、

$$v = -\frac{d\Phi}{dt} \propto fH \quad (1)$$

と計算され(途中の計算は省略した)、外部磁界の強度  $H$  とその周波数  $f$  の積に比例することが導かれる。

一方、この  $LC$  回路のインピーダンス  $Z$  は、電源角周波数  $\omega$  を用いて、

$$Z = j(\omega L - \frac{1}{\omega C}) + r_s \quad (2)$$

となる。ここで  $r_s$  は回路の残留抵抗(内部抵抗)であり、コイルの直流抵抗が支配的である。回路で消費される電力  $P$  は

$$P = \frac{r_s}{Z^2} v^2 \quad [\text{W}] \quad (3)$$

となるために、インピーダンス  $Z$  が最小となる共振周波数

$$f_r = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad [\text{Hz}] \quad (4)$$

において発熱量は最大となる。即ち、外部からこの周波数をもつ交流磁界を印加した場合に最大の発熱が期待される。

(1)式で記述したように、誘導起電力  $v$  は外部磁界の強度  $H$  とその周波数  $f$  の積であることから、交流磁界の強度が微弱でも、その周波数が高ければ誘導起電力を確保できることを示唆している。回路構成等の詳細は後述するが、これまでに試作した微小共振回路では、MRI の交流磁界(数  $\mu\text{T}$ 、63.9 MHz) の印加により、1 V 程度の誘導起電力が得られること、及び 10 以上の加温が実現されることがわかっている【6 - 8】。

我々は MRI の RF 磁界を利用することを前提に研究を開始し、共振回路が有用との知見を得るに至った。磁界周波数領域は異なるものの、共振回路をハイパーサーミアに応用する研究例があることが後になって判明した【9】。しかしながら、MRI を利用することは我々独自のアイデアあり、次項に記すように MRI を使ってからこそ得られる利点が大いと考えられる。

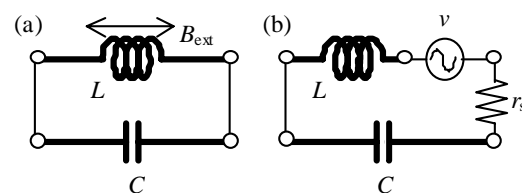


図3 共振回路の構成：実際の接続図(a)、及び交流磁界中での等価回路(b)

### (3) MRI を利用する利点

MRI の交流磁界(以下、その周波数帯域から“RF 磁界”と記述する)がハイパーサーミアに

利用可能となると、

カテーテルによる共振回路の患部へのデリバリーなど、外科的処置は最小限に抑えられ、身体的負担の軽微な治療方法が実現される

MRI で患部の断層像を診断しながら、繰り返し治療が行える

既に病院に配備されている汎用装置であるために、新規設備の導入不要

といった利点が想定される。技術的に優れていても大型・高価な設備を必要とするとなると、診療方法として定着するには弊害となり得る。 の経済的利点は病院側の投資に留まらず、最終的には費用を負担することとなる患者側にも多大であると考ええる。

### 3 . 実験結果と考察 ~ 共振回路の発熱特性

#### ( 1 ) 連続波 RF 磁界を用いた基礎実験

MRI の RF 磁界周波数、63.9 MHz を共振周波数とする共振回路を試作した。コイル (インダクタンス 2.07  $\mu\text{H}$ ) とコンデンサ (3.0 pF) を接続したものである。コイルは 15 mm 径、6 ターンであり、コンデンサのサイズは 2 mm  $\times$  3.5 mm  $\times$  0.63 mm である。この共振回路に光ファイバ温度計のプロープ先端を設置し、温度を計測した。また、共振回路はウレタン質媒体により簡易的に断熱した。

まずは MRI 環境ではなく、基礎実験との位置づけから高周波信号発生器を用いて、連続波の RF 磁界中での共振回路の加温特性を測定評価した。後述のように MRI の RF 磁界は連続波ではなく、特殊なパルス波として発生される。図 4 は連続波交流磁界を印加した際の、共振回路の温度上昇である。磁界強度は MRI の RF 磁界と同等の 0.034 Oe (エルステッド) 磁束密度にして 3.4  $\mu\text{T}$  とした。(注: 磁界の単位に関しては以降、Oe で記述する。これは G (ガウス) などと同様に CGS 単位系であるが、磁気工学分野では強度をイメージしやすい単位系として使用されていることを考慮した)。

共振周波数前後の印加磁界において、20 ~ 40 程度の発熱が確認された。周波数こそ高いものの、地磁気の 10 分の 1 程度の磁界で非常に大きな発熱が得られたことになる。磁界を印加して 15 分後の温度上昇を磁界周波数の関数としてプロットしたのが図 5 である。共振回路の共振

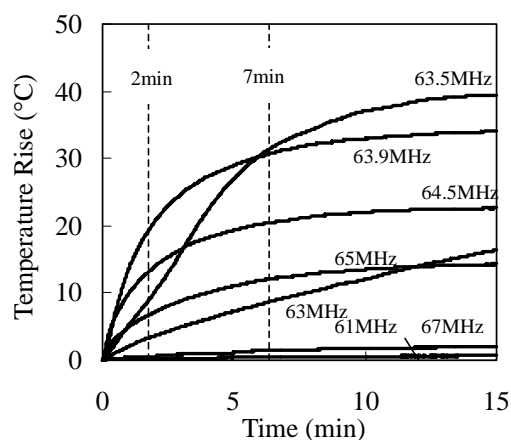


図 4 連続波交流磁界を印加した際の共振回路の加温特性

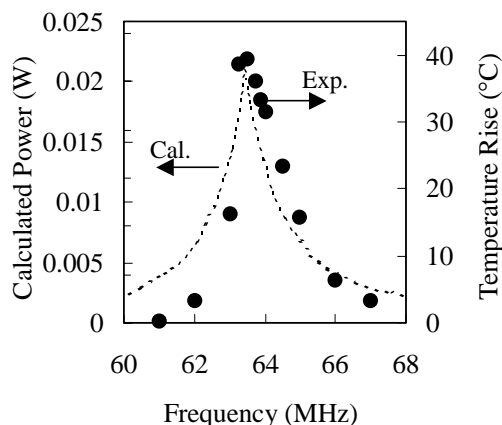


図 5 磁界印加 15 分後の共振回路の温度上昇 ( : 右縦軸) と消費電力の計算値 (点線: 左縦軸)

周波数 63.9 MHz 近傍にて発熱はピークを迎え、共振周波数から離れるに従い温度上昇は低くなっている。この結果から共振回路の効果が確認できたと言える。図中点線は共振回路の消費電力を表す(3)式により、測定結果をフィッティングした計算値である。式中の  $r_s$ 、即ち回路の残留抵抗は回路のいわゆる Q 値を決定する要素となるが、 $r_s = 50 \Omega$  としたときに、実際の温度上昇とよい一致を見ることが出来た。 $r_s$  はコイルの直流抵抗が支配的であり、 $1 \Omega$  程度であるが、高周波通電による表皮効果により抵抗値が上昇していると解釈される。

### (2) 共振周波数の温度依存性

図4から明らかなように、最大温度が得られるのは、共振周波数よりも若干低い 63.5 MHz の磁界で励磁した場合である。一方、磁界印加直後の温度上昇率が最も高いのは、63.9 MHz のときであり、これは共振周波数と一致するものである。さらに図4をよく見ると、温度上昇の時間変化曲線がクロスしている箇所があることにも気付く。そこで磁界印加して、2分後、7分後、15分後の温度上昇を磁界周波数の関数としてプロットし直したのが、図6である。図4の温度上昇曲線は一見、ランダムな振る舞いをしているように見受けられるが、それぞれの時間経過後の温度上昇には一定の傾向があることが判明した。

磁界印加2分後、即ち温度上昇初期過程では共振周波数 63.9 MHz において温度上昇はピークとなる。しかしながら7分後、15分後と経過するに従い、温度ピークを示す磁界周波数は低周波側にシフトしていることが明らかとなり、温度上昇とともに共振周波数が低くなることが示唆された。そこでインピーダンスアナライザ測定器を用いて共振回路の共振周波数を計測し、さらにその温度依存性を調べた。その結果を図6の

印で示す。温度上昇なし、即ち常温での共振周波数 63.9 MHz から温度上昇に伴い、共振周波数が低くなり、さらに磁界印加して2分後、7分後、15分後の温度上昇ピークと一致するとの結果を得た。この共振周波数の温度依存は主にコンデンサのキャパシタンス値の温度依存を反映していると考えているが、素子パラメータの温度依存が共振周波数を変えてしまうことは、逆に温度上昇の最大値を制御できることをも意味する。即ち、逆に利用してしまおう、という発想である。これはがん細胞の死滅温度 42.5 以上、かつ正常細胞に影響の少ない 44~46 以下に温度上昇を設定する上で有用である。

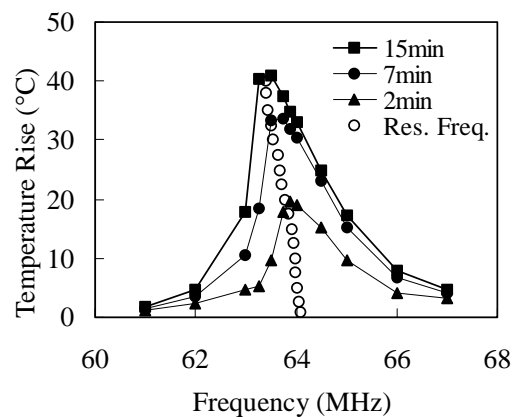


図6 磁界印加2分後、7分後、15分後の温度上昇と共振周波数の温度依存性( )

### (3) MRIのRF磁界による加温実験

連続波RF磁界で共振回路が十分に発熱することを確認した後、MRI実機のRF磁界で実験を行った。MRIは生体組織内の水素原子核の3次元的な密度分布を計測・画像化する診断装置である。イリノイ大学のLauterbur教授とノッティンガム大学のMansfield教授に対する2003年のノーベル医学学賞の対象となった研究成果であるが、傾斜静磁場とパルス・シーケンスの考

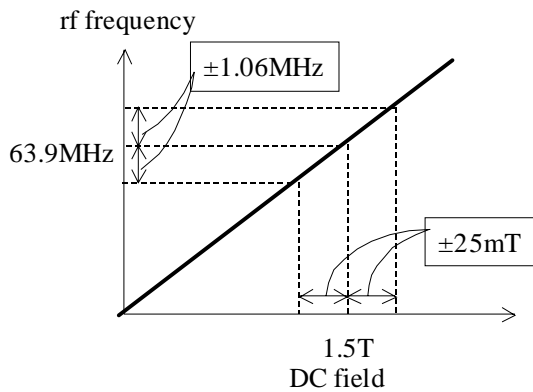


図7 MRIの傾斜静磁場とそれに対応するRF磁界の周波数

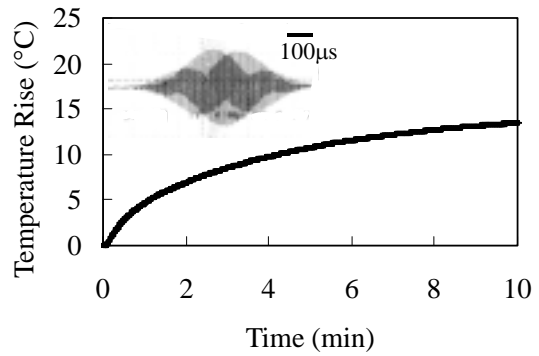


図8 MRI実機に設置した共振回路の温度上昇、及びRF磁界のシンク波形

案により体内の位置特定と高分解能・高速な撮像を実現することがキーテクノロジーである。核磁気共鳴周波数は静磁場の関数であるために、空間的に静磁場が傾斜（勾配）を有する場合は、共振周波数は静磁場に比例するために、位置の関数となる。これが断層像を構築できる理由である。図7に示したように、静磁場1.5TのMRIでは、静磁場の中心値が1.5Tということであり、空間的にその大きさは前後25mT程度、傾斜している。この $1.5T \pm 25mT$ の静磁場に対応するように、周波数 $63.9 \pm 1.06MHz$ のRF磁界が発生される。

図8に臨床診断用MRIに設置した共振回路の温度上昇特性を示す。断層の測定範囲や測定時間、診断画像の種類により決定される、静磁場の傾斜範囲、RF磁界のパルス波形形状などの設定条件をシーケンスと呼ぶが、この実験では通常の臨床診断で用いるシーケンスを採用した。高周波電磁波の人体の影響を考慮して、SAR（Specific Absorption Rate：比吸収率）という指標によりRF磁界強度やパルスduty比に制約があるが、磁界強度を通常より大きく設定する等の措置なしで、このSAR規制内でのシーケンスを用いた。RF磁界の周波数は共振回路の共振周波数を中心に変調されていることや、図8の挿入図のようにduty比の小さい特殊なパルス波形（シンク波形）であるとの悪条件にも関わらず、10以上の温度上昇を得ることに成功した。体温を考えると、この温度上昇はハイパーサーミアには十分な加温である。

図9は内部に共振回路を設置した豚肉のMRI断層像である。金属異物である共振回路によるMRI画像への乱れやノイズ等の影響を危惧していたが、共振回路周辺の組織も明瞭な画像診断が可能であることも確認している。

#### 4. まとめと今後の展望

患者の身体的負担が軽微であることから注目されているハイパーサーミアを病院に広く普及しているMRI装置を用いて実施可能なことを実証した。診断装置であるMRIを治療に用いるという発想は独創性に富み、かつ実用性を伴うものであると考える。

MRIにおいて発生する微弱RF磁界をハイパーサーミアに利用するためには、これまでに研究報告されている磁性体インプラントでは不十分であり、磁界を効率よく発熱に結びつける共振回

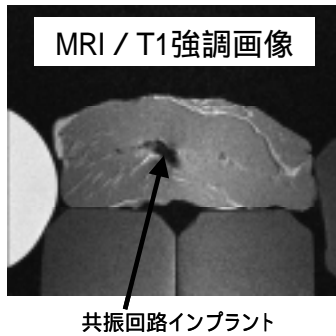


図9 共振回路を挿入した豚肉のMRI断層像

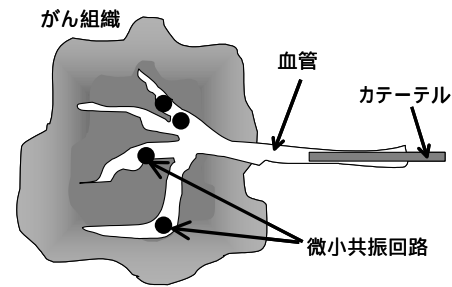


図10 カテーテルを媒介としたがん組織への共振回路のデリバリー

路を用いればよいとの発案に至った。試作した共振回路はMRI実機の通常の診断シーケンスにおいて、10以上の加温特性があることを確認した。この温度上昇はハイパーサーミアには十分である。患部の断層撮像により効果を診断しながら、繰り返し治療が可能な新しいがん治療システムを新規設備の導入なく、提供できるものと期待される。

現在試作している共振回路のサイズは2~15mm程度である。図10に示したようにがん組織までカテーテルを通して共振回路をデリバリーするためには、1mm径以内の共振回路を作製する必要がある。既に着手しているが、回路パラメータやコイル線径などに関して実験・理論の両面から最適化を行い、共振回路の小型化に取り組む。また腫瘍を培養したラットやマウスを用いて、治療効果を確認するなど、より臨床に近い形での研究課題に展開する予定である。

#### 参考文献

- 【1】“ハイパーサーミア・マニュアル”、p.2、日本ハイパーサーミア学会監修、医療科学社出版、1999年。
- 【2】日本ハイパーサーミア学会：<http://www.gakkai.net/JSHO/index-j.html>。
- 【3】小塚洋司：日本応用磁気学会誌、Vol.28、p.949、2004年。
- 【4】城上雅之、村上晶子、佐藤文博、松木英敏、佐藤忠邦：日本応用磁気学会誌、Vol.25、p.1147、2001年。
- 【5】小林猛：日本ハイパーサーミア学会第21回大会、抄録集 p.26、2004年。
- 【6】森田恵美、井上武士、山田努、竹村泰司：平成16年電気学会全国大会、D407-B1/2-152、2004年。
- 【7】森田恵美、井上武士、山田努、竹村泰司、丹羽徹、井上登美夫：第28回日本応用磁気学会学術講演会、21pE-16、2004年。
- 【8】Megumi Morita, Takeshi Inoue, Tsutomu Yamada, Yasushi Takemura, Tetsu Niwa and Tomio Inoue, International Magnetics Conference (INTERMAG) EF-01, Nagoya, 2005.
- 【9】小塚洋司、岡田洋：電子情報通信学会技術報告、EMCJ-95、p.43、2001年。