

## 深部がん局所温熱治療のための強磁性微小球

\*京都大学 工学研究科 材料化学専攻  
中部大学 総合工学研究所

川下 将一\*・小久保 正

## Ferrimagnetic Microspheres for Local Hyperthermia of Deep-Seated Cancer

Masakazu Kawashita\*, Tadashi Kokubo

\*Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University  
Research Institute for Science and Technology, Chubu University

### 1. はじめに

1981年以來、がんは日本人の死亡原因の第1位を占めている。しかも、がんは非常に大きな苦痛を伴うと恐れられている。現在、これを治療する最も一般的な方法は、患部を手術により切除する外科的療法である。しかし、患部を切除すると、その機能を回復し得ない器官も多い。また、がんを外科的手術により切除できない場合も多い。そこで、患部を切除することなく、がん細胞だけを死滅させ、その後正常組織の再生を期待できる、低侵襲機能温存療法の発達が強く望まれている。化学療法、免疫学的療法、放射線療法、温熱療法などは、その可能性を有する。しかし、正常細胞を傷めず、がん細胞に対してだけ有効な抗がん剤を用いた化学療法や、がん細胞だけに有効な抗体を用いた免疫学的療法は、未だ十分に発達していない。

がん細胞は、血液の供給に乏しく酸素の供給

に乏しいので、熱に弱く、43°C付近に加温されると死滅する。これに対し、正常細胞は約48°Cまで損傷を受けない。従って、腫瘍部を局部的に43°C付近に加温すると、がん細胞のみを死滅させることができる。しかも、腫瘍部は他の部位に比べ血管の発達に乏しいので、加温時、血流により冷却されにくく、局部的に加温されやすい。このような、がん細胞の熱に弱いという特徴を利用した、いわゆる温熱療法(Hyperthermia:ハイパーサーミア)が最近注目を集めており、これまで温水、赤外線、超音波、マイクロ波等を用いて腫瘍部を加温する試みがなされてきた<sup>1)</sup>。しかし、これらの方法によっては、体表付近の患部を効果的に加温することはできるが、体内深部の患部を、正常組織に損傷を与えることなく効果的に加温することは難しい。一方、磁力線は体内深部にまで生体組織に損傷を与えることなく侵入し得る。強磁性体は、交流磁場の下に置かれると、磁気ヒステリシス( $\oint HdB$ )に比例する熱エネルギー( $P$ )を以下の式に従って放出する。

$$P = \frac{f}{4\pi} \oint HdB$$

〒615-8510 京都市西京区京都大学桂  
京都大学工学研究科 材料化学専攻  
TEL 075-383-2422  
FAX 075-383-2420  
E-mail: kawashita@sung7.kuic.kyoto-u.ac.jp

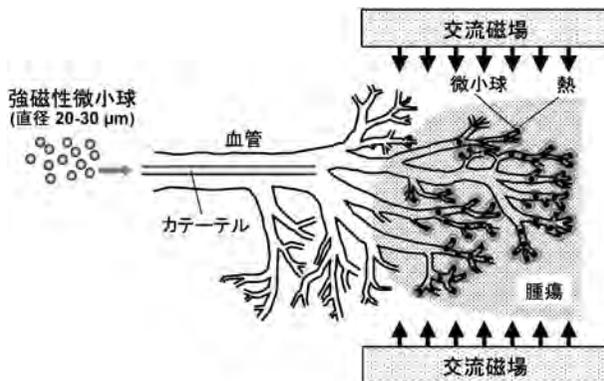


図1 強磁性微小球によるがん治療

ここで $f$ は周波数である。

従って、強磁性体を直径 20～30  $\mu\text{m}$  の微小球とし、これを生理食塩水等に懸濁させ、図1に示すように、例えば肝動脈に挿入したカテーテルより肝臓に注入し、患部を交流磁場の下に置くと、微小球の大部分が肝臓がんの細動脈に留まり、がん細胞への栄養補給を遮断すると共に、がんを局部的に加温して治療できると期待される。

これまでに、がん温熱治療用温熱種として種々の強磁性材料が開発されてきた。以下にそれらを紹介する。

## 2. リチウムフェライト含有結晶化ガラス

Luderer らは先に  $\text{Li}_2\text{O}$  11.6,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  60.5,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  0.4,  $\text{SiO}_2$  3.4,  $\text{P}_2\text{O}_5$  23.7 wt% のガラスを加熱処理して  $\text{SiO}_2$ - $\text{P}_2\text{O}_5$  系ガラスマトリックス中に、強磁性リチウムフェライト ( $\text{LiFe}_5\text{O}_8$ ) を析出させた結晶化ガラスを作製した<sup>2)</sup>。乳ガンを移植したマウスの大腿部に同結晶化ガラスの粉末を注入し、これを 10 kHz, 500 Oe 交流磁場の下に置くと、腫瘍部の温度が 43.5°C に上昇した。この処置を施したマウスは、50% が 5 日間以上、12% が 100 日間以上がんの再発を示さなかった。しかし、同結晶化ガラスのマトリックスは  $\text{P}_2\text{O}_5$  を多量に含んでいるので、体

内での長期的化学的安定性に乏しい<sup>3)</sup>。また、直径 20～30  $\mu\text{m}$  の微小球としては得られていない。微小球として患部に送り込んでがんを温熱治療するためには、発熱効率をさらに向上させる必要がある。

## 3. マグネタイト含有結晶化ガラス

海老澤らは、 $\text{Fe}_2\text{O}_3$  19.50,  $\text{CaO}$  40.25,  $\text{SiO}_2$  40.25,  $\text{B}_2\text{O}_3$  3.35,  $\text{P}_2\text{O}_5$  1.65 (モル比) ガラスを通常の熔融法により作製し、これを活性炭に埋めて 1050°C まで加熱し、直径約 200 nm の強磁性のマグネタイト ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) が、 $\beta$ -ウォラストナイトと  $\text{CaO}$ - $\text{SiO}_2$ - $\text{B}_2\text{O}_3$ - $\text{P}_2\text{O}_5$  系ガラスからなるマトリックス中に均一に分散した結晶化ガラスを得た<sup>4)</sup>。この結晶化ガラスは、飽和磁化 32  $\text{emu}\cdot\text{g}^{-1}$ 、保磁力 120 Oe の強磁性を示した<sup>5),6)</sup>。実用的な交流磁場発生装置の一例は、周波数 100 kHz, 最大 300 Oe のものなので、同結晶化ガラスの同磁場下における発熱量を静磁場における磁気ヒステリシスと周波数から見積もると、10  $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$  となる。

同結晶化ガラスの直径 0.1～1 mm の粒子約 0.9 g を兎の大腿骨骨髓部に充填し、100 kHz, 300 Oe の交流磁場の下に置くと、磁場印加後 5 分以内に、骨の外表面でも 43°C まで加温された<sup>6)</sup>。また、上記結晶化ガラスの直径 3 mm,



図2 悪性腫瘍を移植した兎の脛骨のX線写真  
左：処置なし，右： $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 含有結晶化ガラスの  
ピンを挿入後温熱治療<sup>7)</sup>

長さ5 cmのピンを、悪性腫瘍を移植した兎の脛骨骨髓部に埋入し、同様に100 kHz, 300 Oeの交流磁場の下に50分間置き、さらに3週間経過後、脛骨を取り出して周辺の組織を調べると、図2に示すように、何も処置しなかった場合には、腫瘍が大きく増殖し、骨が破壊したのに対し、結晶化ガラスで温熱治療を行った場合には、骨髓内部のがん細胞は完全に死滅し、骨の形状と機能が回復していた<sup>7)</sup>。このことから、強磁性体のマグネタイトを析出させた結晶化ガラスががんの温熱治療に有効であることがわかる。

さらに、高岡らは、 $\text{CO}_2$ と $\text{H}_2$ ガスとを種々の混合比に保った還元性雰囲気中で、酸素分圧を精密に制御しながらガラスを結晶化することにより、含まれる鉄成分をはほぼ完全にマグネタイト結晶としてマトリックス中に析出させることができることを示した<sup>8)</sup>。

しかし、ヒトに対しては、上記のように結晶化ガラスのピンを患部に直接打ち込むことはできない。がん細胞が散り、腫瘍が他に転移する恐れがあるからである。従って、これを微小球として患部に送り込む必要があり、そのために

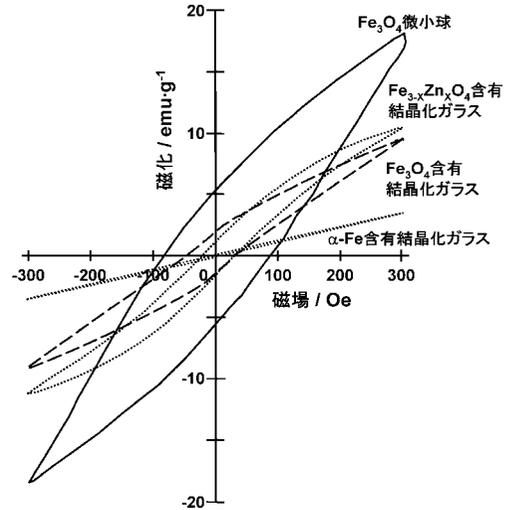


図3  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\alpha\text{-Fe}$ あるいは $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$ 含有結晶化ガラス、及び $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 微小球のヒステリシス曲線

は発熱効率をさらに高める必要がある。

#### 4. 金属鉄含有結晶化ガラス

金属鉄( $\alpha\text{-Fe}$ )の飽和磁化( $217 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ )はマグネタイトのそれ( $92 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ )よりはるかに大きい<sup>9)</sup>ので、 $\alpha\text{-Fe}$ を析出させた結晶化ガラスはマグネタイト含有結晶化ガラスよりも高い発熱効率を示すと期待される。

そこで、小中らは、先のマグネタイト含有結晶化ガラスの組成から $\text{B}_2\text{O}_3$ と $\text{P}_2\text{O}_5$ を除いた $\text{Fe}_2\text{O}_3$  19.50,  $\text{CaO}$  40.25,  $\text{SiO}_2$  40.25 (mol%)組成のガラスを通常の熔融法により作製し、これを $\text{H}_2$ 雰囲気中 $950^\circ\text{C}$ で加熱処理することにより、含まれる鉄成分の90%以上を直径約110 nmの強磁性体の $\alpha\text{-Fe}$ として析出させた<sup>10)</sup>。本結晶化ガラスは、上記のマグネタイト含有結晶化ガラスよりも大きい飽和磁化( $48.4 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ )と同程度の保磁力(114 Oe)を示した。しかし、この結晶化ガラスの100 kHz, 300 Oeの交流磁場の下における発熱量は $0.5 \text{ W}\cdot\text{g}^{-1}$ と推定され、マグネタイト含有結晶化ガラスの

発熱量より著しく小さかった。これは、図3に示すように、300 Oeの磁場下では、 $\alpha$ -Feが可逆的磁壁移動によってのみ磁化され、ほぼ直線的な磁化曲線を描くためと考えられる。以上より、がん温熱治療用材料としては、金属鉄含有結晶化ガラスよりもマグネタイト含有結晶化ガラスの方が望ましいことが分かる。

## 5. 鉄亜鉛フェライト含有結晶化ガラス

亜鉛フェライト ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ ) とマグネタイトの固溶体である鉄亜鉛フェライト ( $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$ ) は、 $X=0.4$  で最大の飽和磁化を示す<sup>11)</sup>。従って、ガラス中に  $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$  を析出させた結晶化ガラスは、従来のマグネタイト含有結晶化ガラスよりも高い発熱効率を示すと期待される。

そこで、岩橋らは、 $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$ -CaO-SiO<sub>2</sub>系において、最大量の  $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$  を含む組成 (ZnO 7.02, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 22.81, CaO 21.92, SiO<sub>2</sub> 48.25 (mol%)) のガラスを通常の熔融法により作製し、これを CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub> を 90 : 10 の割合で混合したガス雰囲気中 1050°C で加熱処理することにより、直径約 40 nm の強磁性  $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$  ( $X=0.5\sim 0.6$ ) を析出させた<sup>12)</sup>。本結晶化ガラスは、飽和磁化 33.0 emu·g<sup>-1</sup>、保磁力 126.8 Oe の強磁性を示した。図3に、300 Oeの磁場の下における同結晶化ガラスの磁気ヒステリシス曲線を示す。これより、同結晶化ガラスの 100 kHz, 300 Oe の交流磁場の下における発熱量は 11.5 W·g<sup>-1</sup> と推定され、この値はマグネタイト含有結晶化ガラスの発熱量よりもやや大きいだけである。これは、ガラス中の鉄及び亜鉛イオンが十分  $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$  結晶として析出していないためと考えられる。強磁性体を微小球にして患部に送り込み、患部を局部的に加温するためには、さらに発熱効率の高い強磁性体の開発が望まれる。

## 6. マグヘマイト含有高分子微小球

粒径 100~200 nm の強磁性マグヘマイト ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) をポリエステル (吉草酸及びブチル酸) に 62.5 wt% 含有させた、直径 20~45  $\mu\text{m}$  の微小球が温熱治療用微小球として提案されている<sup>13)~15)</sup>。同微小球の 53 kHz, 540 Oe の交流磁場の下における発熱量は 112 W·g<sup>-1</sup> と報告されている<sup>15)</sup>。VX2 腫瘍を移植した兎の肝臓に同微小球を注入し、これを上記の交流磁場の下に置くと、約 10 分後には腫瘍部の温度が約 43°C に達した。VX2 腫瘍移植後、そのままにしておいた場合には腫瘍が大きく増殖したのに対し、患部を交流磁場の下に置いた場合は移植後 14 日経っても腫瘍はほとんど増殖しなかった<sup>15)</sup>。しかし、同微小球のマトリックスは高分子のみからなるので、体内での長期安定性に劣る恐れがある。また、同実験に用いられた交流磁場発生装置は、直径 128 mm、長さ 119 mm の細い円筒状であるので、そのままではヒトの治療には使えない。

## 7. マグネタイト微小球

田中らは、直径約 12  $\mu\text{m}$  のシリカガラス微小球を、マグネタイト (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) を飽和濃度だけ含むフッ化水素酸溶液中に 30°C で 24 日間浸漬することにより、その表面に  $\beta$ -FeOOH を析出させ、さらにこれを CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub> を 70 : 30 の割合で混合したガス雰囲気中 600°C で 1 時間加熱処理することにより  $\beta$ -FeOOH を Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> に変化させ、図4に示すように、直径約 50 nm のマグネタイト微粒子からなる、直径約 25  $\mu\text{m}$  の微小球を得た<sup>16)</sup>。同微小球は、飽和磁化 53 emu·g<sup>-1</sup>、保磁力 156 Oe の強磁性を示した。図3に、300 Oeの磁場の下における同微小球の磁気ヒステリシス曲線を示す。これより、同微小球の 100 kHz, 300 Oe の交流磁場の下における発熱量は 41 W·g<sup>-1</sup> と推定され、この値はマグネタイト含有結晶化ガラスの発熱



図4 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 微小球の走査型電子顕微鏡写真

量の約4倍であった。しかし、本法により得られた微小球の表面には多数の亀裂が発生していた。現在、直径約50 nmのマグネタイト微粒子100%からなり、しかも亀裂のない、直径20~30 μmの微小球を調製する試みが進められ、これを用いた動物実験も始められようとしている。

## 8. おわりに

強磁性微小球を用いた深部がん局所治療法は、外科的手術を伴わないので、低侵襲で短時間に患部のみを直接効果的に治療でき、治療時の患者の身体的及び精神的苦痛を和らげ、さらに治療費用の低減をも実現し得ると期待される。高齢化社会を迎えつつある我が国の国民の医療・福祉の向上のために、この種の治療法の普及が望まれる。

## 参考文献

1) 菅原 努, “ガンと闘うハイパーサーミア”, 金芳堂, (1986).

- 2) A. A. Luderer, N. F. Borrelli, J. N. Panzarino, G. R. Mansfield, D. M. Hess, J. L. Brown and E. H. Barnett, *Radiation Research*, **94** (1983) 190-198.
- 3) T. Kokubo, *Biomaterials*, **12** (1991) 155-163.
- 4) Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, *J. Ceram. Soc. Japan*, **99** (1991) 7-13.
- 5) T. Kokubo, Y. Ebisawa, Y. Sugimoto and M. Kiyama, *Bioceramics*, Vol. 3, ed. by S. F. Hulbert, Rose-Hulman Institute of Technology, Indiana, 1992 pp. 213-224.
- 6) K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Ebisawa, T. Kokubo, Y. Kotoura and M. Oka, *J. Appl. Biomater.*, **2** (1991) 153-159.
- 7) M. Ikenaga, K. Ohura, T. Yamamuro, Y. Kotoura, M. Oka and T. Kokubo, *J. Orthop. Res.*, **11** (1993) 849-855.
- 8) M. Kawashita, H. Takaoka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada and T. Shinjo, *J. Ceram. Soc. Japan*, **109** (2001) 39-44.
- 9) F. E. Lubosky, *J. Appl. Phys.*, **32** (1961) 171S-183S.
- 10) H. Konaka, F. Miyaji, T. Kokubo, *J. Ceram. Soc. Japan*, **105** (1997) 833-836.
- 11) E. W. Gorter, *Nature*, **165** (1950) 798-800.
- 12) 岩橋康臣, 川下将一, 宮路史明, 小久保正, 濱田直, 新庄輝也, 日本セラミックス協会第11回秋季シンポジウム講演予稿集, 名古屋, 1998 p. 334.
- 13) S. K. Jones, J. G. Winter, B. N. Gray, *Int. J. Hyperthermia*, **18** (2002) 117-128.
- 14) P. Moroz, S. K. Jones and B. N. Gray, *Int. J. Hyperthermia*, **18** (2002) 129-140.
- 15) P. Moroz, S. K. Jones and B. N. Gray, *J. Surg. Oncol.*, **80** (2002) 149-156.
- 16) M. Kawashita, M. Tanaka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada and T. Shinjo, pp. 645-648 in *Bioceramics Vol. 14*, Ed. by S. Brown, I. Clarke and P. Williams, Trans Tech Publications Ltd., Switzerland, 2001.