

癌を治療するニューガラス

京都大学工学部材料化学教室

川下 将一、宮路 史明

小久保 正

New Glasses for Cancer Treatment

Masakazu Kawashita, Fumiaki Miyaji, Tadashi Kokubo

Department of Material Chemistry, Faculty of Engineering,
Kyoto University

Abstract

Chemically durable glasses containing a large amount of yttrium or phosphorus are useful for *in situ* irradiation of deep cancers, since they can be activated to β -emitter with short half-lives by neutron bombardment. It has been shown that a chemically durable glass containing a larger amount of phosphorus can be obtained when P^+ ion is implanted at higher energies and localized in a deeper region. A highly bioactive ferromagnetic glass-ceramic is useful as thermoseeds for hyperthermia of deep-seated cancers. Such glass-ceramic containing a large amount of crystalline magnetite (Fe_3O_4) fine particle in a CaO , SiO_2 -based matrix of glassy and crystalline phases was obtained by a heat treatment of Fe_2O_3 - CaO - SiO_2 - B_2O_3 - P_2O_5 glasses, and proved to be useful for hyperthermia of cancers by animal experiments.

1. はじめに

癌の治療法としては、患部を切除する外科的療法が現在主流である。しかし、一度切除してしまうと再生しない器官も多いため、切除しないで癌細胞だけを死滅させ、正常細胞の増殖を促す療法の開発が望まれる。その方法としては、化学療法、免疫学的療法、放射線療法、温熱療法などが考えられる。しかし、正常細胞を傷めず、癌細胞に対してだけ有効な抗癌剤や抗体を作る方法は今のところ開発されていない。放射線療法及び温熱療法においては、従来、体外から放射線照射及び加熱処理を行うため、体表近くの正常細胞を傷め、体内深部の癌を有効に治療することが困難であった。そこで最近、腫瘍

近傍に埋入し、癌細胞だけを死滅させるのに有効なガラスが開発されるようになった。以下にその例を紹介する。

2. 放射線治療用ガラス

体内深部に注入し腫瘍部を局部的に直接放射線照射する材料には、放射線の飛程が短いこと、他の元素を放射化する恐れのないこと、壊変前後の元素が毒性を示さないことなどが求められる。 γ 線は飛程が長いので、周辺の正常組織をも傷めてしまう恐れがある。 α 線は他の元素を放射化してそれが γ 線を出す恐れがある。 β 線は媒体の種類によらず約1cmの短い飛程しか示さず、他の元素を放射化することもない。そこで β 線を放射する元素を化学的耐久性の高い材料の中に閉じこめ、これを腫瘍近傍に埋入する

と、周辺の正常組織を傷めることなくガン細胞を直接放射線照射することができる。高い化学的耐久性が必要なのは、放射性元素が溶出して他の部位の正常組織に損傷を与えないためである。放射能の半減期が短い場合には、治療後その担体を体内に放置しておいても、放射能が急速に減衰するので、問題にならない。中性子線照射によって初めて放射化される元素を用いると、担体の作製を非放射性元素を用いて行うことができ、治療の直前に中性子線放射により放射化すればよい。ガラスはこのような特長を有する体内放射線治療用材料を作るのに適している。

2.1 イットリウム含有ガラス

ガンの体内放射線治療用ガラスとして最初に開発されたのは、米国のDayらにより1987年に報告されたイットリウム含有アルミノケイ酸塩ガラスである¹⁾。⁸⁹Yは天然存在率が100%の元素で、熱中性子を照射することにより、半減期が64.1時間の β 線放射体である⁹⁰Yに転換される。これを含むY₂O₃40、Al₂O₃20、SiO₂40wt%組成のガラスは優れた化学的耐久性を示す。しかも中性子照射の際、Y以外のAl、Si及びOは

放射化されない。そこでこの組成のガラスをいったん熔融法により作り、その粉末を火炎中に噴霧して真球状に成形するか、もしくは、ゾル-ゲル法により直接真球状のガラスを作り²⁾、これをふるい分けして直径20~30 μ mのガラス微小球を選別する。これに $8 \times 10^{13} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 量の熱中性子線を照射すると、ガラス中の⁸⁹Yが⁹⁰Yに転換され β 線放射体となる³⁾。

このガラス微小球を、図1に示すように肝動脈に挿入したカテーテルより肝臓に注入すると、その大部分が肝臓ガンの毛細血管内に留まり、ガンを局部的に直接放射線照射する。これは同時にガン細胞に栄養を補給する血液を遮断する効果も併せ示す。正常な肝細胞は必要な血液の20%しか動脈から受けませんが、ガン細胞はほとんどの血液を動脈から受けるので、ガラス微小球は主に腫瘍部に入ることになり、結果的にガン細胞は正常細胞の2~6倍の放射線を照射されることになる。さらに正常細胞は、外部からのX線照射に比べると β 線の直接照射により損傷を受け難い。従って、腫瘍部は局部的に効果的に放射線損傷を受ける。ガラスの化学的耐久性が高いので、放射性の⁹⁰Yが正常組織へ移動することはほとんどない⁴⁾。

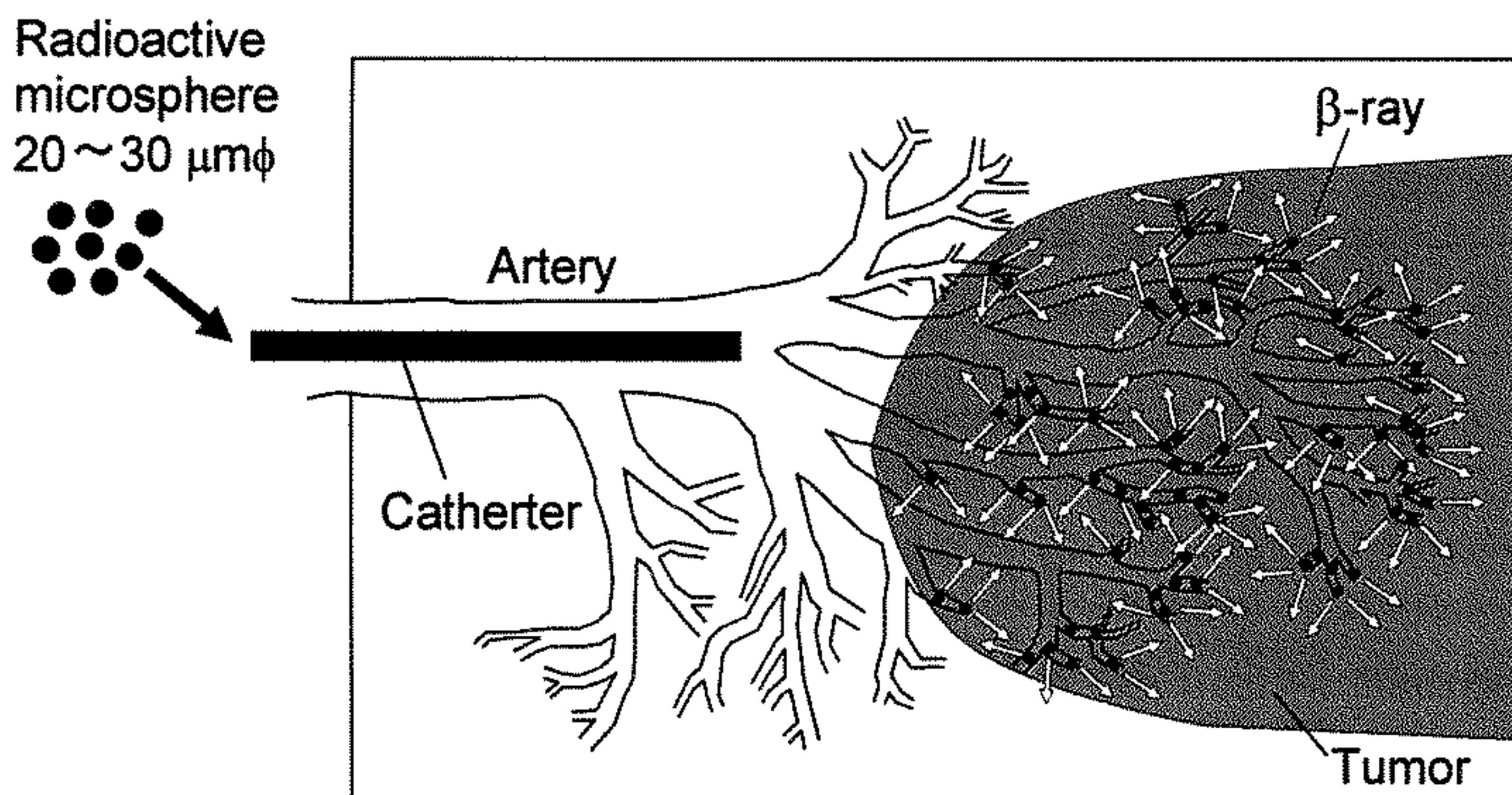


Figure 1 Cancer treatment with radioactive glass microspheres.

このガラス微小球を用いたヒトの肝臓ガン治療は、カナダですでに1991年から実用化されており^{5), 6)}、米国、ヨーロッパでは現在臨床テストに付されている。例えば、イギリスでは、7人の肝臓ガン患者に対し、この放射性ガラス球が投与され、2か月後に1人の患者を除いてガンの進行が止まっていることが確認された⁷⁾。⁹⁰Yの放射能の半減期は短いので、この治療を受けた患者は翌日には退院できる。

2.2 リン含有ガラス

Dayらの作製したガラスはガンの体内放射線治療を可能にしたという点で画期的であるが、⁹⁰Yの半減期は64.1時間と短いので、中性子線照射によりガラスが放射化されてから治療に用いられるまでの間にも、放射能が急速に減衰する。⁹⁰Yと同様にβ線のみを照射し、⁹⁰Yよりやや長い14.3日の半減期を持つ元素に³²Pがある。³²Pは⁹⁰Yと同様に、天然存在率が100%の非放射性的³¹Pの熱中性子照射によって得られる。従って、リンを多量に含むガラス微小球の方が実用上望ましい。しかし、リンを多量に含み、しかも化学的耐久性に優れたガラスを溶融法やゾルーゲル法により作製することは困難である。そこで、筆者らは、リンを多量に含みしかも化学的耐久性に優れたガラスを得るため

に、イオン注入法を用いることを試みた。

まず、リンの担体としてシリカガラスを選んだ。シリカガラスは化学的耐久性に優れており、構成成分のSiもOも中性子線放射により放射化されることがない。しかも高純度シリカガラスの直径20~30μmの微小球を購入することが容易である。このシリカガラスの化学的耐久性を損なうことなく、多量のリンをガラス中に導入する方法としては、半導体の分野で実用化されているイオン注入法が適していると考えた。モデル実験として先ず、図2に示すように、気相軸付け法により合成した高純度シリカガラス(金属不純物<0.5ppm, OH<100ppm)の10×10×1mm³の大きさの板状試料の両面に、20~200keVの種々のエネルギーで5×10¹⁶~1×10¹⁸cm⁻²の種々の量のP⁺イオンを注入した。これらリンイオンを注入したシリカガラスを95℃の温水中に浸漬し、7日後に水中に溶出したリンおよびシリコンの濃度を高周波誘導結合プラズマ発光分光分析により測定した。その結果、図3に示すように、注入エネルギーが20keVの時には、注入量が5×10¹⁶cm⁻²の小さい場合でさえ、多量のリンおよびシリコンがガラスから溶出したが⁸⁾、注入エネルギーが高くなると、より多くのリンを注入しても、両元素がガラスからほとんど溶出しなくなった^{9), 10)}。200keVで

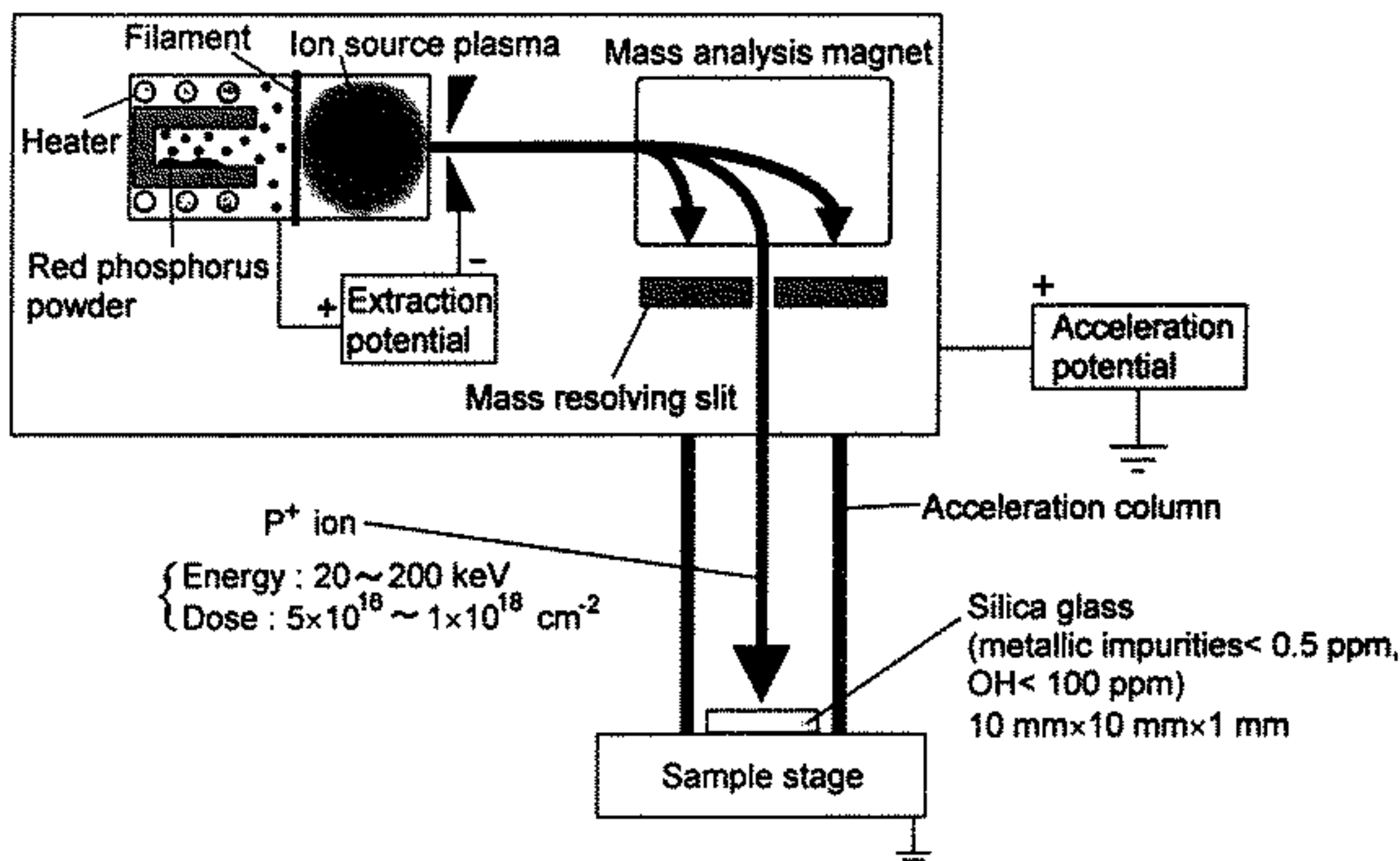


Figure 2 Schematic representation of P⁺ ion implantation into silica glass.

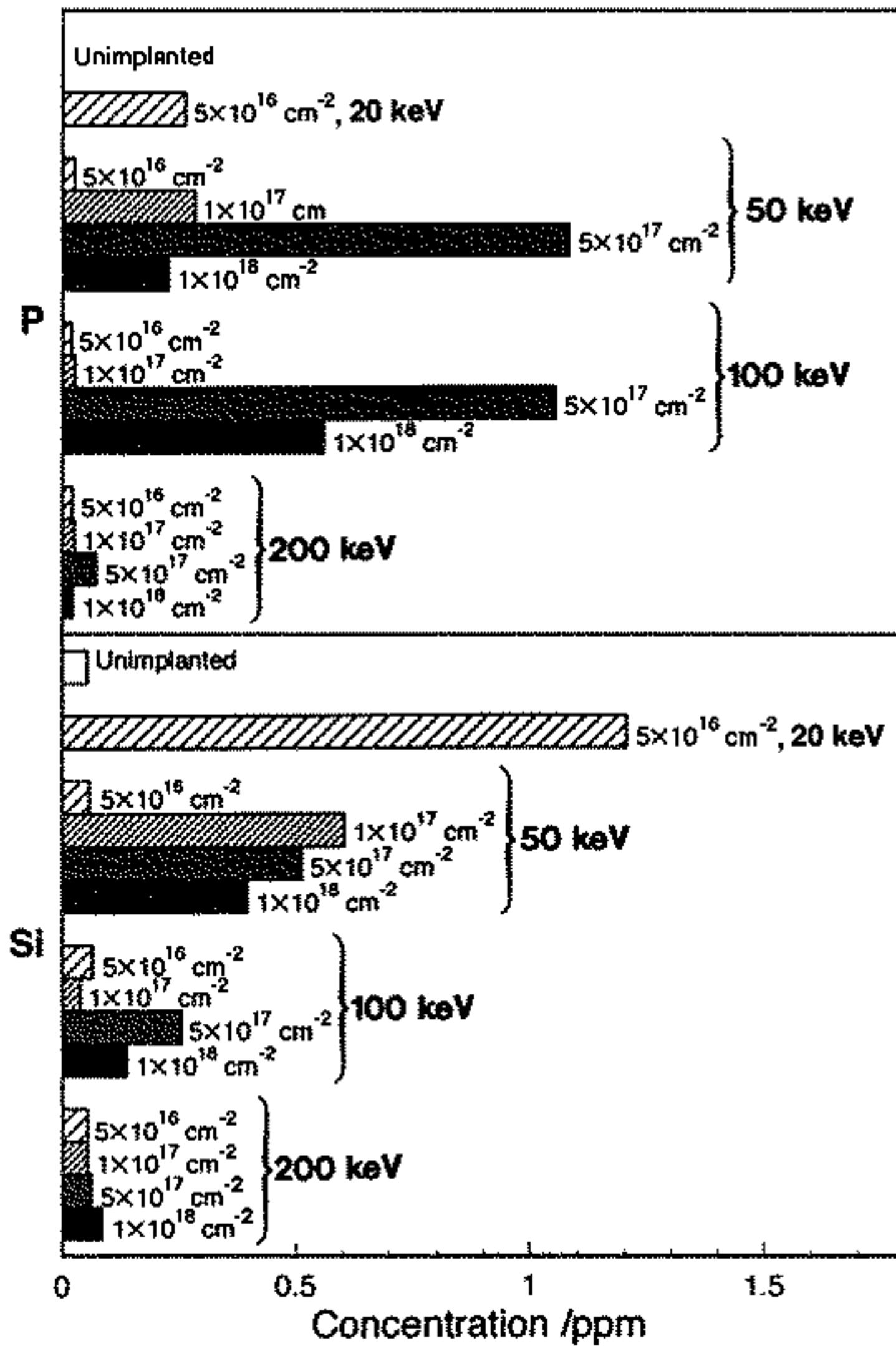


Figure 3 Concentrations of P and Si released from silica glasses which were implanted with P⁺ ion under various conditions and soaked in water at 95 °C for 7 d.

$1 \times 10^{18} \text{ cm}^{-2}$ のリンを注入したガラスからのPの溶出量は、 $\text{Y}_2\text{O}_3 40, \text{Al}_2\text{O}_3 20, \text{SiO}_2 40 \text{ wt}\%$ 組成のガラスからのYの溶出量の約1/50であった。

シリカガラスに注入されたリンの状態をX線光電子分光法により調べると、図4に示すように、注入されたリンは、いずれの場合も大部分コロイドの形を取っているが、注入エネルギーが低い場合には、表面から浅い部分で最高濃度を示し、その分布がガラス表面迄及び、ガラス表面に達したリンは酸化されているのに対し、注入エネルギーが高い場合には、表面から深い部分で最高濃度を示し、その分布がガラス表面迄及ばず、従ってガラス表面にはリンが存在しないことが分かった。従って、高いエネルギーでリンをイオン注入すると、多量のリンイオンを深い部分に局在化させることができるので、

イオン注入によりシリカガラスに構造損傷を生じて、リンを多量に含みしかも化学的耐久性に優れたガラスを得ることができることがわかる。

リンイオンを微小球状のシリカガラスに注入するためには、シリカ微小球を容器に入れて、イオン注入時に容器を振動させればよい。 $\text{Y}_2\text{O}_3 40, \text{Al}_2\text{O}_3 20, \text{SiO}_2 40 \text{ wt}\%$ 組成のガラス中のYと同じ原子数のPをシリカガラスに注入するためには、 $20 \mu\text{m}\phi$ のシリカガラス球に、 $2.3 \times 10^{18} \text{ cm}^{-2}$ のP⁺イオンを注入すればよい。このような、微小球へのイオン注入は現在進行中である。

3. 温熱治療ガラスセラミックス

腫瘍部は他の部位に比べ神経及び血管の発達に乏しいので、血流により冷却されにくく、加温されやすい。また、癌細胞は血液の供給に乏しいので、熱に弱く 43°C 以上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、癌細胞のみを死滅させることができる¹¹⁾。このような癌細胞の熱に弱いという特徴を利用した、いわゆる癌の温熱療法 (Hyperthermia : ハイパーサーミア) が近年注目を集めており、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。しかし、これらの方法によっては、体表付近の患部を加温することはできるが、正常組織に損傷を与えることなく体内深部の患部を効果的に加温することは難しい。一方、磁力線は体の深部にまで減衰することなく浸入し、しかも人体に悪影響を及ぼさない。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。

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

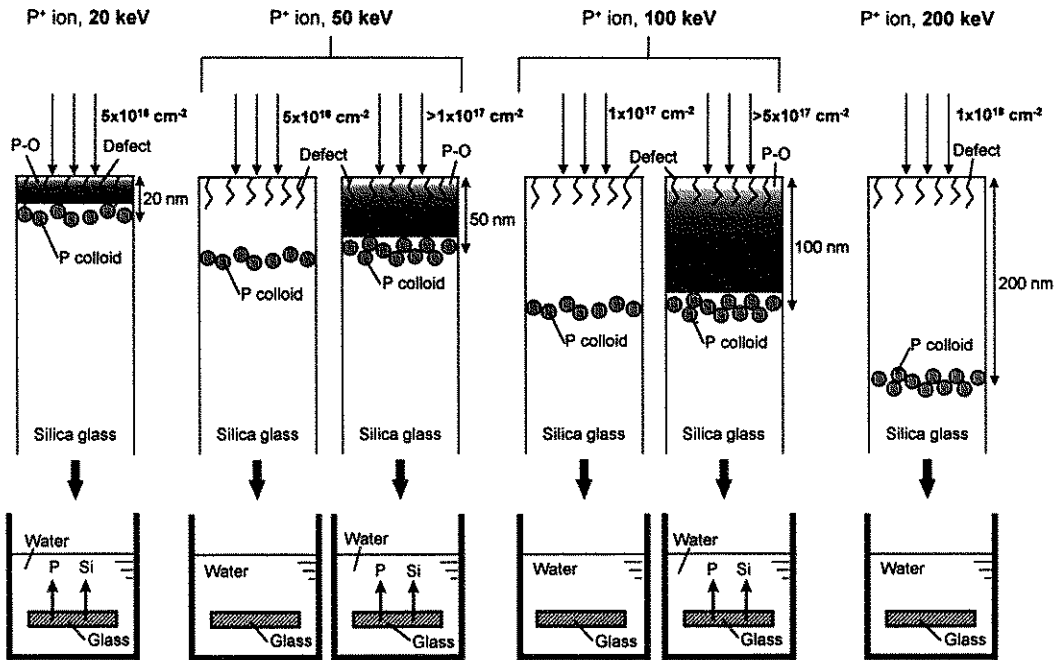


Figure 4 Schematic representation of surface structures of silica glass implanted with P^+ ion and ion release from it.

ここで f は周波数である。したがって、強磁性体を腫瘍部付近に埋入し、その部位を交流磁場の下に置くと、腫瘍が体内深部にある場合も、その部分だけを局部的に加温し、癌を治療することが可能になる。この目的に適した材料として、Ludererらは先に Li_2O 11.6, Fe_2O_3 60.5, Al_2O_3 0.4, SiO_2 3.4, P_2O_5 23.7wt%のガラスを加熱処理して SiO_2 - P_2O_5 系ガラスマトリックス中に、強磁性のリチウムフェライト($LiFe_3O_8$)と反強磁性のヘマタイト($\alpha-Fe_2O_3$)を析出させた結晶化ガラスを報告した¹²⁾。同結晶化ガラスの粉末を乳ガン移植したマウスの大腿部に注入し、交流磁場の下に置くと、腫瘍部の温度が $43.5^\circ C$ 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日間以上癌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 P_2O_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く、また生体活性を示さないので、同結晶化ガラスを腫瘍部に安定に固定させることができない。強

磁性体を包む層が、生体活性層であることは、特に材料が微粒状で埋入された際、他に移動し、脳などの重要な血管を詰まらせないために重要である¹³⁾。著者らは Fe_2O_3 19.50, CaO 40.25, SiO_2 40.25, B_2O_3 3.35, P_2O_5 1.65 (モル比) ガラスを溶融法により作製し、これを活性炭に埋めて $1050^\circ C$ まで加熱し、強磁性のマグネタイト(Fe_3O_4)が、非磁性の β -ウォラストナイトと CaO - SiO_2 - B_2O_3 - P_2O_5 系ガラスからなるマトリックス中に均一分散した結晶化ガラスを得た¹⁴⁾。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 の強磁性と生体活性を併せ示した^{15)・16)}。さらに、著者らは最近、 CO_2 と 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より、含まれる鉄成分を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¹⁷⁾。

上記結晶化ガラスの径 0.1 - 1 mm の粒子約 0.9 g を兎の大腿骨髄部に充填し、 100 kHz 、 300 Oe

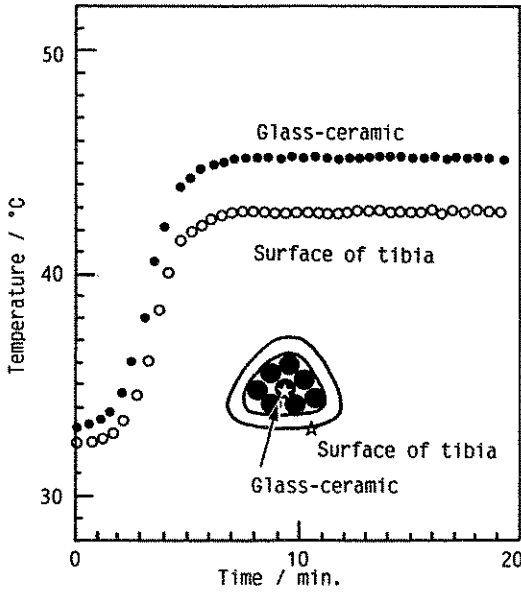


Figure 5 Temperature rise curve of rabbit tibia. The temperature at the middle of the glass-ceramics was controlled at 45°C.

の交流磁場の下に置くと、図5に示すように、骨外表面が磁場印加後5分以内にガンの治療に有効な43°Cまで加温された¹⁶⁾。また、上記結晶化ガラスの直径3mm、長さ5cmのピンを、悪性腫瘍を移植した兎の脛骨骨髓部に埋入し、同様に交流磁場の下に置くと、図6に示すように、何も処置しなかった場合、及び結晶化ガラスのピンを挿入しただけの場合には、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、骨髓内部の癌細胞は完全に死滅した¹⁸⁾。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癌の温熱治療に有効であることがわかる。

著者らは、上記の試みとは別に、 Fe_2O_3 19.50, CaO 40.25, SiO_2 40.25 mol%ガラスを H_2 ガス気流中で加熱処理することにより、含まれる鉄成分の90%を強磁性体の $\alpha-Fe$ としてマトリックス中に析出させた結晶化ガラスを得た。本結晶化ガラスは、上記のマグネタイトを析出させた結晶化ガラスよりも大きい飽和磁化(48.4emu $\cdot g^{-1}$)と同程度の保磁力(114 Oe)を示したが、

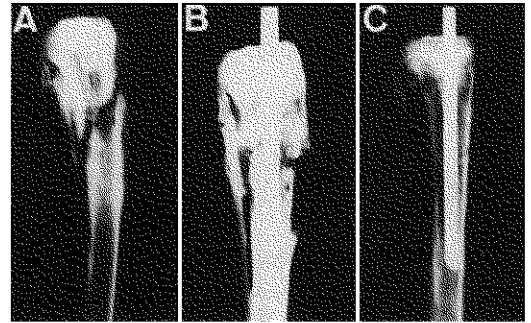


Figure 6 X-ray photographs of rabbit tibiae. A:No treatment group, B:Pinning group, C:Pinning+hyperthermia group (after M. Ikenaga et al., J. Orthop. Res., 11 (1993) 849-855).

その発熱量は $0.5W\cdot g^{-1}$ とマグネタイトを析出させた結晶化ガラスの $10W\cdot g^{-1}$ に比べて極めて小さかった¹⁹⁾。したがって、癌温熱治療用材料としては、マグネタイトを含む強磁性フェライトセラミックスを分散させた結晶化ガラスの方が、強磁性の金属鉄を分散させた結晶化ガラスよりも望ましいといえる。

この種の強磁性結晶化ガラスをヒトのガンの温熱治療に用いるためには、先の放射線治療の場合と同様に、これを微小球として血管を通して腫瘍部に送り込むことがよいと考えられる。そのためには結晶化ガラスの発熱効率がさらに向上することが求められる。さらに、キュリー温度を50°C付近に有する強磁性体を用いることができれば、さらに望ましい。温度が50°C付近に達すると、強磁性を失うので、それ以上温度が上がらず、自動的に温度制御がなされるからである。

4. おわりに

今後さらに多様な癌治療用ガラスが開発されていくものと考えられる。それらの材料が1日も早く臨床治療の場で真に役立つものとなることが期待される。

参考文献

- 1) M. J. Hyatt and D. E. Day, *J. Am. Ceram. Soc.*, 70 (1987) C283-C287.
- 2) E. M. Erbe and D. E. Day, *Proceedings of the International Conference on Science and Technology of New Glasses*, ed. by S. Sakka and N. Soga, *Ceram. Soc. Jpn.*, Tokyo, 1991 pp. 105-110.
- 3) G. J. Ehrhardt and D. E. Day, *Nucl. Med. Biol.*, 14 (1987) 233-242.
- 4) E. M. Erbe and D. E. Day, *J. Biomed. Mat. Res.*, 27 (1993) 1301-1308.
- 5) D. E. Day and T. E. Day, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993 pp. 305-317.
- 6) D. E. Day, *Proceedings of XVII International Congress on Glass*, Vol. 1, ed. by Chinese Ceramic Society, *Chin. Ceram. Soc.*, Beijing, 1995 pp. 243-251.
- 7) J. H. Anderson, J. A. Goldberg, R. G. Bessent, D. J. Kerr, J. H. Mckillop, I. Stewart, T. G. Cooke and C. S. McArdle, *Radiotherapy and Oncology*, 25 (1992) 137-139.
- 8) M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka and I. Yamada, *Rad. Phys. Chem.*, 46 (1995) 269-274.
- 9) M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka and I. Yamada, *Bioceramics*, Vol. 8, ed. by L. L. Hench and J. Wilson, Elsevier, Oxford, 1995 pp. 501-504.
- 10) 川下将一、宮路史明、小久保 正、高岡義寛、山田 公、第36回ガラスおよびフォトリクス材料討論会講演要旨集、横浜、1995 pp. 64-65.
- 11) 菅原努、"ガンと闘うハイパーサーミア"、金芳堂、(1986).
- 12) 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.
- 13) T. Kokubo, *Biomaterials*, 12 (1991) 155-163.
- 14) Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 99 [1] (1991) 7-13.
- 15) T. Kokubo, Y. Ebisawa, Y. Sugimoto and M. Kiyama, *Bioceramics*, Vol. 3, ed. by J. E. Hulbert and S. F. Hulbert, Rose-Hulman Institute of Technology, Indiana, 1992 pp. 213-224.
- 16) K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Ebisawa, T. Kokubo, Y. Kotoura and M. Oka, *J. Appl. Biomater.*, 2 (1991) 153-159.
- 17) 高岡 浩、八尾 健、宮路史明、海老沢幸弘、小久保 正、第35回ガラスおよびフォトリクス材料討論会講演要旨集、名古屋、1994 pp. 93-94.
- 18) M. Ikenaga, K. Ohura, T. Yamamuro, Y. Kotoura, M. Oka and T. Kokubo, *J. Orthop. Res.*, 11 (1993) 849-855.
- 19) 小中宏泰、宮路史明、小久保 正、日本セラミックス協会1995第8回秋季シンポジウム講演予稿集、京都、1995 p. 110.