

深部がんの低侵襲治療に役立つガラス微小球

東北大学大学院医工学研究科

川下 将一, 李志霞

Glass Microspheres for Minimally Invasive Treatment of Deep-Seated Cancer

Masakazu Kawashita, Zhixia Li

Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

1. はじめに

がんは、1981年以來、日本人の死亡原因の一位であり、最近では総死亡の約3割を占めている¹⁾²⁾。がんの治療法としては、患部を切除する外科的療法が現在主流である。しかし、切除後の再生が困難な器官も多い。また、がんが発生した部位によっては、外科的療法が困難なこともある。そこで、患部を切除せずにがん細胞だけを死滅させ、正常細胞の増殖を促す「低侵襲機能温存療法」が近年注目されつつある。患部の切除を伴わないがんの治療法としては、化学療法、免疫学的療法、放射線療法、温熱療法などが挙げられる。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や抗体を作る方法は、未だ十分には発達していない。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温を行うため、体表近くの正常細胞を傷め、体内深部のがんを有効に治療することが困難である。

ある組成のガラスやセラミックスは、中性子線照射により放射化されたり、交流磁場の下で発熱したりするので、放射線療法あるいは温熱療法に有用である。そこで最近、種々のガラスやセラミックスの微小球を腫瘍近傍に埋入し、がん細胞だけを直接放射線照射あるいは加温して治療する治療法が提唱され、その一部は臨床応用されるに至っている。以下にそれらの例や最近の試みを紹介する。

2. 放射線治療用材料

2.1. イットリウム含有ガラス微小球

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、化学的耐久性に優れること等が求められる。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

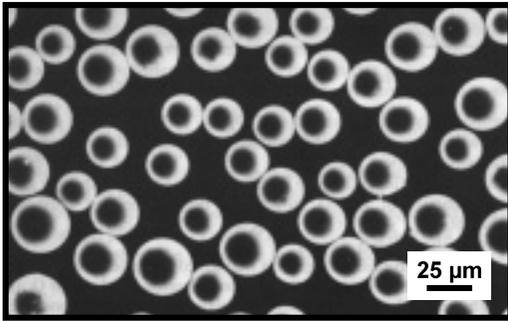


図1 $Y_2O_3-Al_2O_3-SiO_2$ ガラス微小球の顕微鏡写真⁵⁾

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 線は生体内で数ミリ程度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ので、局所放射線治療用線種に適している。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。さらに、放射能の半減期が短い場合には、放射能が急速に減衰するので、治療後、微小球が体内に残存しても問題にならない。

がんの体内放射線治療用ガラスとして最初に臨床応用されたのは、Dayらが提案したイットリウム含有アルミノケイ酸塩ガラスである³⁾⁴⁾⁵⁾。17 Y_2O_3 -19 Al_2O_3 -64 SiO_2 (mol%) 組成のガラスを通常の熔融法により作り、これを粉碎後、火炎中に通し、真球状にする。これをふるい分け、図1に示すような、直径20~30 μm のガラス微小球を得る。これに熱中性子線を照射すると、ガラス中のSi、Al及びOは1時間以上長い半減期を有する放射性元素を生じないが、 ^{89}Y は ^{90}Y に変化し、半減期64.1時間の β 線放射体となる。

このガラス微小球を、図2に示すように、例えば肝動脈に挿入したカテーテルより腫瘍部に注入すると、その大部分が肝臓がんの細動脈内に留まり、がんを局部的に直接放射線照射する。これは同時にがん細胞への栄養補給を遮断する効果も併せ示す。同ガラスは優れた化学的耐久性を示す⁶⁾ので、治療中に放射性 ^{90}Y がガラスから溶出して他の正常組織を放射線照射する

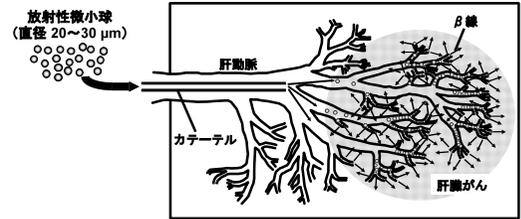


図2 放射性ガラス微小球による肝臓がん治療

恐れがほとんどなく、また治療後に微小球が体内に長期間残存しても問題とならない。実際、放射性ガラス微小球を投与した肝臓がん患者について長期毒性を調べたところ、治療後53カ月経過しても、患者の血液、肝臓および肺への毒性は確認されなかった⁷⁾。この放射性ガラス微小球による治療は外科的手術を伴わないので、アメリカでは、治療を受けた患者は入院することなく、その日のうちに帰宅することができる。

このガラス微小球 (Therasphere[®]; MDS Nordion社, カナダ) は、カナダ、アメリカ、南アフリカ、インドおよびヨーロッパ諸国において、手術不可能な部位に発生した肝臓がんの治療に用いられている⁵⁾。また、Grayらが提案した、放射性 ^{90}Y を担持させた直径30~35 μm の樹脂微小球 (SIR-Spheres[®]; SIRTech Medical社, オーストラリア)⁸⁾も、オーストラリア、アメリカ、シンガポール、ニュージーランド、インドおよびヨーロッパ諸国において、転移性肝臓がんの治療に用いられている。

2.2. レニウム含有ガラス微小球

レニウムは、中性子線に対しイットリウムの約100倍もの大きい反応断面積を有する。従って、短時間の中性子線照射により治療に必要な放射能をこれに付与することができる。しかも放射化したレニウムは β 線その他、少量ながら γ 線をも放射する。この γ 線を用いると、体内での微小球の分布をガンマカメラにより追跡できる。ただし、 ReO_2 は高温で蒸発しやすいので、これを多量に含む微小球を作製することは容易

でない。そこで Day らは次のような方法により微小球を作製している。まず 40 MgO-20 Al₂O₃-40 B₂O₃ (mol%) 組成のガラスを熔融して作製し、これを粉碎したガラス粉末に ReO₂ 粉末を 15 wt% 混ぜ、仮焼させ、多孔質体を得る。これを粉碎した顆粒を火炎中に通すと、ガラス中にレニウム金属が分散した微小球が得られる。これに中性子線照射すると、レニウムだけが半減期の長い放射性元素を生じる。この微小球は、ReO₂ を多量に含むことが難しく、水溶液中にレニウムや B₂O₃ を溶出し易い⁹⁾が、同微小球を用いた肝臓がん治療の動物実験が進められている¹⁰⁾。

2.3. 酸化イットリウム微小球

Day らの作製したイットリウム含有ガラス微小球は、がんの低侵襲放射線治療を可能にしたという点で画期的であるが、ガラス中に含まれる Y₂O₃ は 17 mol% に過ぎない。もし多量のイットリウムを含む微小球が得られれば、従来と同等の熱中性子線照射でも、高い放射能を微小球に付与できるので有用である。しかし、Y₂O₃ をきわめて多量に含むガラスを、通常の熔融急冷法で作製することは困難である。そこで筆者らは、Y₂O₃ 粉末を高周波誘導熱プラズマ火炎中に導入し、熔融させ、水中に落下、固化させ、これをふるい分けする方法により、図3に示すような、直径 20~30 μm の真球状の微小球を作製した¹¹⁾。同微小球は、立方晶 Y₂O₃ のみからなり、優れた化学的耐久性を示す¹¹⁾。

この Y₂O₃ 微小球を用いた動物実験が京都大学大学院医学研究科において進められた。その結果、Y₂O₃ 微小球約 10 mg を血管造影剤（イオパミドール）中に懸濁させ、これを、カテーテルにより固有肝動脈を介して兎の肝臓に注入すると、同微小球は肝臓内のみほぼ均一に分布し、他の臓器にはほとんど逸脱せず、肝臓内においては肝動脈あるいはグリソン鞘内にまで密に分布することが分かった。さらに、131~173 MBq の放射性 Y₂O₃ 微小球 15~30 mg を、

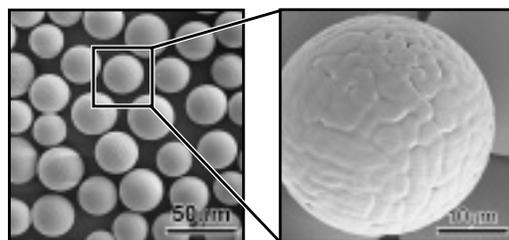


図3 高周波誘導熱プラズマ溶融法により作製した Y₂O₃ 微小球の走査型電子顕微鏡写真

VX2 腫瘍を埋植後 2 週間経過した兎の肝臓に注入すると、図4に示すように、顕著な腫瘍増殖抑制効果が確認された¹²⁾。

さらに、最近では、ウレアーゼによる尿素の加水分解反応を利用すれば、図5に示すような、表面が緻密で内部がハニカム状の Y₂O₃ 微小球が得られることが分かった¹³⁾。同微小球は、緻密な Y₂O₃ 微小球よりも低いかさ比重を示すので、微小球注入の際に均一な懸濁液を得ることが容易であり、微小球注入時に患者の背側の血管に微小球が溜まる恐れもない。

放射線治療医が被爆せず、簡単な操作によって規定量の放射性微小球を患部に導入できる微小球注入装置も既に試作されているが、国内では高線量の医療用放射性物質を取り扱える施設が少ないため、現状では臨床試験に進むことは難しい。しかし、我が国でも、外科的手術が不可能な部位にがんを患った患者の治療の選択肢の一つとして、このようなセラミック微小球を用いた低侵襲放射線治療法が実用化されることが切に期待される。

3. 温熱治療用材料

3.1. 強磁性結晶化ガラス

腫瘍部は他の部位に比べ、血流により冷却されにくく、加温されやすい。また、がん細胞は熱に弱く 43℃ 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℃ まで損傷を受けない。従って、腫瘍部を 43℃ 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¹³⁾。このようながん細胞が熱に弱いという特

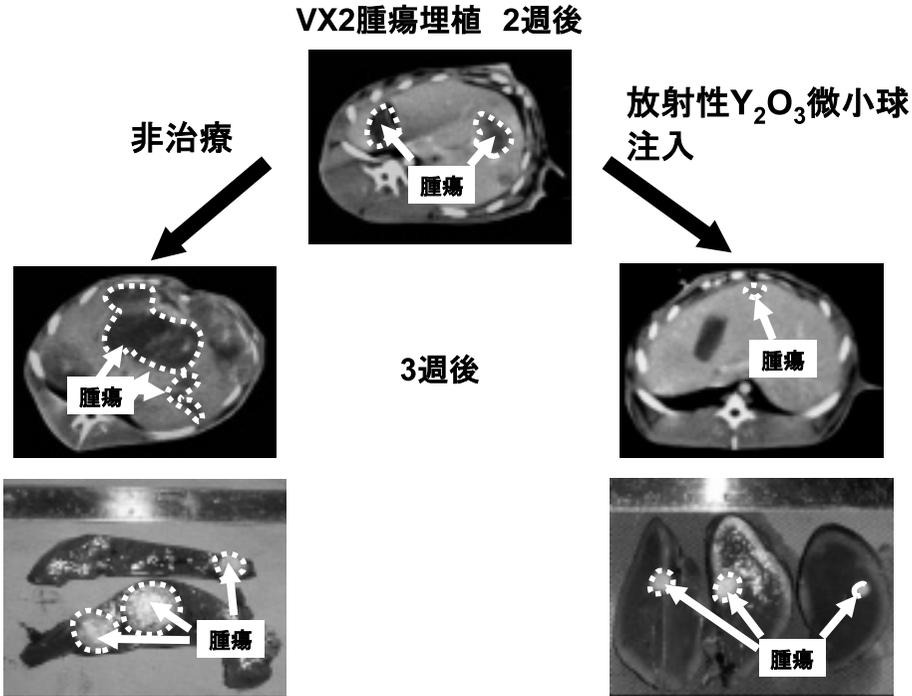


図4 Y₂O₃微小球による VX 2 腫瘍増殖抑制効果

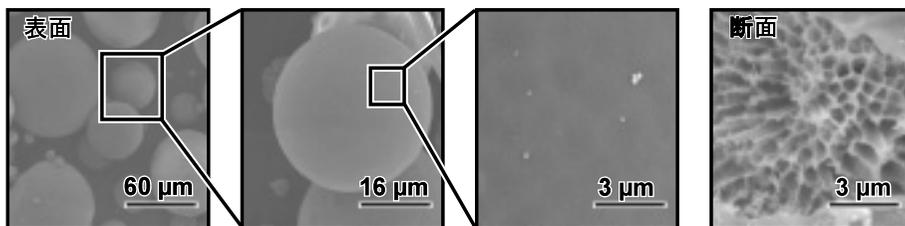


図5 ウレアーゼによる尿素の加水分解反応を利用して作製した Y₂O₃微小球の走査型電子顕微鏡写真

徴を利用した温熱療法（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侵入し、しかも人体に悪影響を及ぼし難い。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 ($fHdB$) 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。

$$P = f \int H dB$$

ここでは周波数である。従って、放射性微小球の場合と同様に、直径 20~30 μm の強磁性微小球を腫瘍部に送り込み、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、がんを治療できる可能性がある。

これまでに、温熱治療用温熱種としては、強磁性リチウムフェライト (LiFe_3O_8) 含有結晶化ガラス¹⁵⁾、マグネタイト (Fe_3O_4) 含有結晶化ガラス¹⁶⁾¹⁷⁾、金属鉄 ($\alpha\text{-Fe}$) 含有結晶化ガラス¹⁸⁾、鉄亜鉛フェライト ($\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$) 含有結

晶化ガラス¹⁹⁾などが提案されてきたが、いずれも直径20~30 μm の微小球としては得られていない。また、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。

3.2. マグネタイト微小球

直径10 μm 程度のシリカガラス微小球を、マグネタイト (Fe_3O_4) を飽和濃度だけ含むフッ化水素酸溶液中に浸漬し、さらにこれを還元性雰囲気中で加熱処理すると、図6(a)に示すような、直径25 μm 程度の Fe_3O_4 微小球が得られる²⁰⁾。同微小球は、図6(b)に示すように、結晶子サイズ約50 nmの Fe_3O_4 結晶からなり、飽和磁化53 $\text{emu}\cdot\text{g}^{-1}$ 、保磁力156 Oeの強磁性を示す。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²²⁾なので、同微小球の同磁場下における発熱量を、300 Oeの磁場における同微小球の磁気ヒステリシス曲線の面積から見積もると、41 $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$ となる。この値は、 Fe_3O_4 含有結晶化ガラス¹⁶⁾の発熱量(10 $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$)の約4倍である。このようにして得られた微小球を寒天に分散させ、これを100 kHz、300 Oeの交流磁場の下に置く

と、寒天の温度が有意に上昇することが確かめられたが、その発熱量は十分ではない²²⁾。また、ウレアーゼによる尿素の加水分解反応を利用すれば、中空の Fe_3O_4 微小球が得られる²³⁾。同中空微小球は、飽和磁化57 $\text{emu}\cdot\text{g}^{-1}$ 、保磁力183 Oeの強磁性を示し、100 kHz、300 Oeの交流磁場下での発熱量は45 $\text{W}\cdot\text{g}^{-1}$ と見積もられている。

Mitsumoriらは、デキストラン修飾 Fe_3O_4 (磁性流体)が100 kHz、300 Oeの交流磁場の下で良好な発熱効率を示すことを既に明らかにしている²⁴⁾。同粒子の粒径は7 nm程度と小さいので、その発熱は磁気ヒステリシス損によるものではなく、主に損失緩和(ネールあるいはブラウン緩和)によるものと推測される。また、Atsumiらは、600 kHz、40 Oeの交流磁場下で最も良好な発熱特性を示す Fe_3O_4 粒子の粒径は、12~13 nmであると報告している²⁵⁾。これらの知見は、実際の治療に用いる交流磁場の条件によって最適な Fe_3O_4 粒子の粒径が変わる可能性があることを示唆している。そこでLiらは、種々の平均粒径の Fe_3O_4 粒子を作製し、それら粒子の100 kHz、300 Oeの交流磁場下における発熱効率を調べた²⁶⁾。その結果、図7に

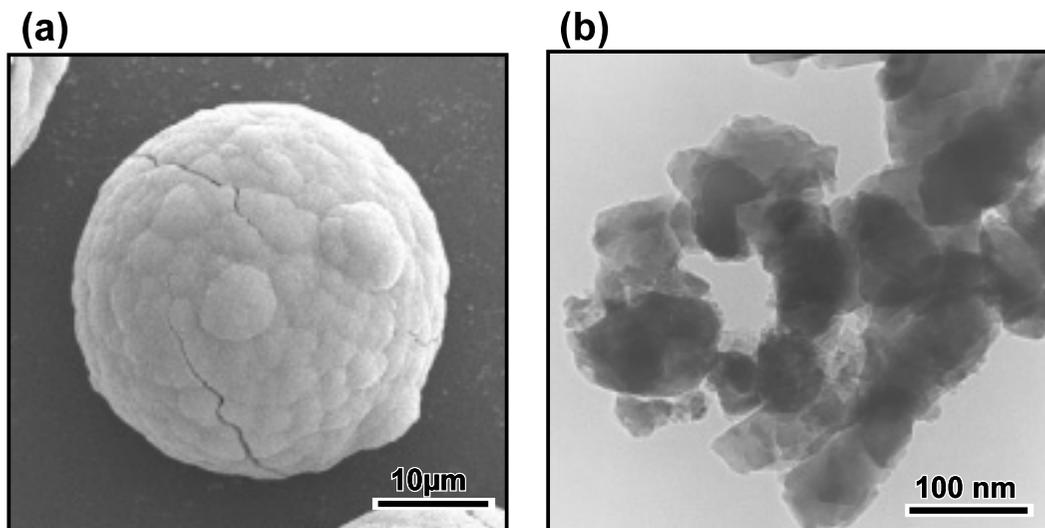


図6 Fe_3O_4 微小球の走査型電子顕微鏡写真(a)および同微小球に含まれる Fe_3O_4 結晶の透過型電子顕微鏡写真(b)

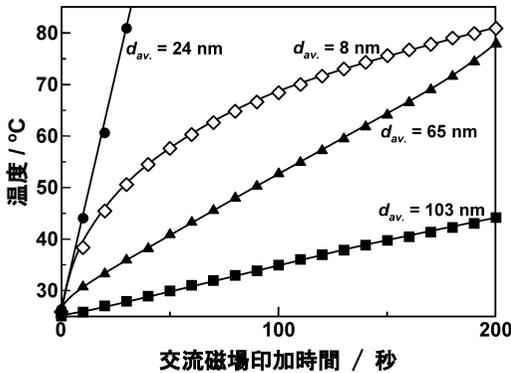


図7 種々の平均粒径 (d_{av}) のマグネタイト微粒子を8 wt%分散させた寒天の交流磁場 (100 kHz, 300 Oe) の下における温度変化

示すように、100 kHz, 300 Oe の交流磁場の下では、平均粒径 8 nm の Fe_3O_4 粒子よりも平均粒径 24 nm の Fe_3O_4 粒子の方が良好な発熱特性を示すことが分かった。これは、平均粒径 24 nm の Fe_3O_4 粒子の発熱には、損失緩和による発熱と磁気ヒステリシス損による発熱の双方が寄与しているためと考えられる。現在、粒径を精密に制御した Fe_3O_4 を多量に含む、直径 20~30 μm の微小球を得る試みが進められている。

一方、粒径 100~200 nm のマグヘマイト ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) 結晶をポリエステル (吉草酸及びブチル酸) に 62.5 wt% 含有させた直径 20~45 μm の微小球も提案されている²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。同微小球の 53 kHz, 540 Oe の交流磁場の下における発熱量は $112 \text{ W} \cdot \text{g}^{-1}$ であり、同微小球は、兎肝臓に移植された VX2 腫瘍に対し良好な温熱治療効果を示す。しかし、同微小球のマトリックスは高分子材料であるので、体内での長期安定性に劣る恐れがある。また、上記動物実験に用いた交流磁場発生装置は、直径 128 mm, 長さ 119 mm の円筒状であり、そのままではヒトの治療には使えない。

今後、温熱治療用微小球を実用化するには、実際の治療に用いる交流磁場に合わせて材料を設計し、微小球の発熱効率を更に高める必要がある。さらに、温熱種として Fe_3O_4 や $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

の代わりにキュリー温度を 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

ガラス製あるいはセラミック製の骨補填材料に見られるように、ある種のガラスやセラミックスは生体との親和性に優れる。特にガラスは、それらの組成を変化させることにより、化学的耐久性などの諸特性を連続的に制御できるという利点もある。本稿では紹介できなかったが、放射性ガラス微小球は関節リウマチの治療 (放射線滑膜切除術) にも利用できる可能性がある³⁰⁾³¹⁾。今後さらに多様な医療用ガラスやセラミック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) 厚生労働省, 平成 19 年人口動態統計 (2007).
- 2) 財団法人がん研究振興財団, “がんの統計'08” (2008).
- 3) M. J. Hyatt and D. E. Day, J. Am. Ceram. Soc., 70 (1987) C 283-C 287.
- 4) G. J. Ehrhardt and D. E. Day, Nucl. Med. Biol., 14 (1987) 233-242.
- 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) E. M. Erbe and D. E. Day, J. Biomed. Mat. Res., 27 (1993) 1301-1308.
- 7) J. C. Andrews, S. C. Walker, R. J. Ackermann, L. A. Cotton, W. D. Ensminger and B. Shapiro, J. Nucl. Med., 35 (1994) 1637-1644.
- 8) B. N. Gray, M. A. Burton, D. K. Kelleher, J. Anderson and P. Klemp, J. Surg. Oncol., 42 (1989) 192-196.
- 9) S. D. Conzone, U. O. Hafeli, D. E. Day and G. J. Ehrhardt, J. Biomed. Mater. Res., 42 (1998) 617-625.
- 10) U. O. Hafeli, S. Casillas, D. W. Dietz, G. J. Pauer, L. A. Rybicki, S. D. Conzone and D. E. Day, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 44 (1999) 189-199.
- 11) M. Kawashita, R. Shineha, H.-M. Kim, T. Kokubo, Y. Inoue, N. Araki, Y. Nagata, M. Hiraoka and Y.

- Sawada, *Biomaterials*, 24, (2003) 2955–2963.
- 12) M. Kawashita, *Int. J. Appl. Ceram. Tech.*, 2, (2005) 173–183.
- 13) M. Kawashita, Y. Takayama, T. Kokubo, G. H. Takaoka, N. Araki and M. Hiraoka, *J. Am. Ceram. Soc.*, 89 (2006) 1347–1351.
- 14) 菅原努, 畑中正一, “がんと闘う温熱療法と免疫”, 毎日健康サロン, (2008).
- 15) 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.
- 16) Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, *J. Ceram. Soc. Japan*, 99 (1991) 7–13.
- 17) M. Kawashita, H. Takaoka, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada and T. Shinjo, *J. Ceram. Soc. Japan*, 109 (2001) 39–44.
- 18) H. Konaka, F. Miyaji and T. Kokubo, *J. Ceram. Soc. Japan*, 105 (1997) 833–836.
- 19) M. Kawashita, Y. Iwahashi, T. Kokubo, T. Yao, S. Hamada and T. Shinjo, *J. Ceram. Soc. Japan*, 112, (2004) 373–379.
- 20) M. Kawashita, M. Tanaka, T. Kokubo, Y. Inoue, T. Yao, S. Hamada and T. Shinjo, *Biomaterials*, 26, (2005) 2231–2238.
- 21) M. Kawashita, K. Sadaoka, T. Kokubo, T. Saito, M. Takano, N. Araki and M. Hiraoka, *J. Mater. Sci. : Mater. Med.*, 17, (2006) 605–610.
- 22) M. Kawashita, S. Domi, Y. Saito, M. Aoki, Y. Ebisawa, T. Kokubo, T. Saito, M. Takano, N. Araki and M. Hiraoka, *J. Mater. Sci. : Mater. Med.*, 19 (2008) 1897–1903.
- 23) M. Kawashita, K. Sadaoka, T. Kokubo, T. Saito, M. Takano, N. Araki and M. Hiraoka, *J. Mater. Sci. : Mater. Med.*, 17 (2006) 605–610.
- 24) M. Mitsumori, M. Hiraoka, T. Shibata, Y. Okuno, S. Masunaga, M. Koishi, K. Okajima, Y. Nagata, Y. Nishimura, M. Abe, K. Ohura, M. Hasegawa, H. Nagase and Y. Ebisawa, *Int. J. Hyperthermia*, 10 (1994) 785–793.
- 25) T. Atsumi, B. Jeyadevan, Y. Sato and K. Tohji, *J. Magn. Magn. Mater.*, 310 (2007) 2841–2843.
- 26) Z. Li, M. Kawashita, N. Araki, M. Mitsumori and M. Hiraoka, *Trans. MRS–J*, in press.
- 27) S. K. Jones, J. G. Winter and B. N. Gray, *Int. J. Hyperthermia*, 18 (2002) 117–128.
- 28) P. Moroz, S. K. Jones and B. N. Gray, *Int. J. Hyperthermia*, 18 (2002) 129–140.
- 29) P. Moroz, S. K. Jones and B. N. Gray, *J. Surg. Oncol.*, 80 (2002) 149–156.
- 30) S. D. Conzone, R. F. Brown, D. E. Day and G. J. Ehrhardt, *J. Biomed. Mater. Res.*, 60 (2002) 260–268.
- 31) S. D. Conzone, M. M. Hall, D. E. Day and R. F. Brown, *J. Biomed. Mater. Res.*, 70 A (2004) 256–264.