



Title	塞栓温熱化学療法を目的とした抗癌剤除放性マイクロカプセルの開発
Author(s)	政井, 章
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(1), p. 50-57
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15657
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

塞栓温熱化学療法を目的とした抗癌剤徐放性マイクロカプセルの開発

政 井 章

福島県立医科大学放射線科学講座

Development of Anticancer-Agent-Releasing Microcapsules for Chemotherapy Combined with Embolo-Hyperthermic Therapy

Akira Masai

For the purpose of combining chemotherapy with embolo-hyperthermic therapy, we have developed microcapsules made of ferro-magnetic amorphous metal flakes that are additionally capable of releasing anticancer agents. The capsules can be used in a suspension to infuse them into a tumor with transcatheter arterial embolization (TAE). The capsules generate heat in an alternating magnetic field (185 kHz), which avoids heat generation by the body itself. At a certain intensity of the magnetic field, the maximum temperature of the capsule is determined by the Curie point of the amorphous metal. After reaching the maximum temperature, the capsule maintains the temperature by itself within an accuracy of $\pm 0.5^\circ\text{C}$. In animal experiments, the capsules generated sufficient heat for interstitial hyperthermia. The tissue concentration of the anticancer agent after TAE with the capsules is maintained at 10 to 20 times higher than that after intraarterial infusion of the anticancer agent solution.

These results suggest the usefulness of this method for embolo-hyperthermic therapy combined with intensive chemotherapy without invasive temperature measurement.

緒 言

癌治療において温熱療法は、放射線療法や化学療法と作用機序が異なるため、放射線療法や化学療法との併用による相乗効果が期待される。

現在主に行われている加温法は、表在性腫瘍を対象としたマイクロ波加温法と深在性腫瘍を対象としたRF(radio-frequency)誘電加温法である。前者はせいぜい3~4cmの深さまでの加温は可能だが、それ以上の深さになると有効な加温ができず、後者は脂肪の過熱等が生じ選択的な局所加温が困難であるなどの問題がある。

局所加温を目的とした加温法に、磁性金属を標的とした高周波誘導加温による組織内加温法があり、このときの最高到達温度は磁性金属のキュリー温度に依存している。通常の金属では、キュリー温度は非常に高温で温熱療法に適した45°C近傍に設定するのが困難で、しかも粉末にすると比透磁率が小さくなり発熱能力の低下が著しい。そこで、磁性金属としてアモルファス合金が常温近傍の任意の温度にキュリー温度を設定することが可能であり、粉末にしても有効な発熱能力を保持している特性を利用して、温熱療法に有用な低キュリー温度のものを開発した。このアモルファスフレークは、経カテーテル的投与が可能であり、温熱療法の組織内加温用発熱体として使用すれば、それが存在する局所のみの選択的局所加温が可能で、しかもキュリー温度による自己温度調節機能があるので、低キュリー温度のアモルファスフレークはより安全な加温が可能で、塞栓温熱療法用素材として優れた特性を有している。

本研究は、塞栓温熱療法用素材として有望なアモルファスフレークを使用して、さらに抗腫瘍効果を向上させる目的で、アモルファスフレーク表面に抗癌剤をコーティングした抗癌剤徐放性機能を有する塞栓温熱化学療法用マイクロカプセル（以下、マイクロカプセル）の開発と、その特性についての基礎的・実験的評価である。

材料および方法

1. アモルファスフレーク

マイクロカプセルの作製に使用したアモルファスフレークは、(株)リケンに依頼して開発したFe-Cr-P-Cを主成分とするアモルファス合金を微粒子にしたもので、走査電

Research Code No. : 600. 5

Key words : Interstitial hyperthermia, TAE,
Chemotherapy, Ferromagnetic amorphous
metal, Microcapsule

Received May 13, 1994; revision accepted Sep. 21, 1994

Department of Radiology, Fukushima Medical College

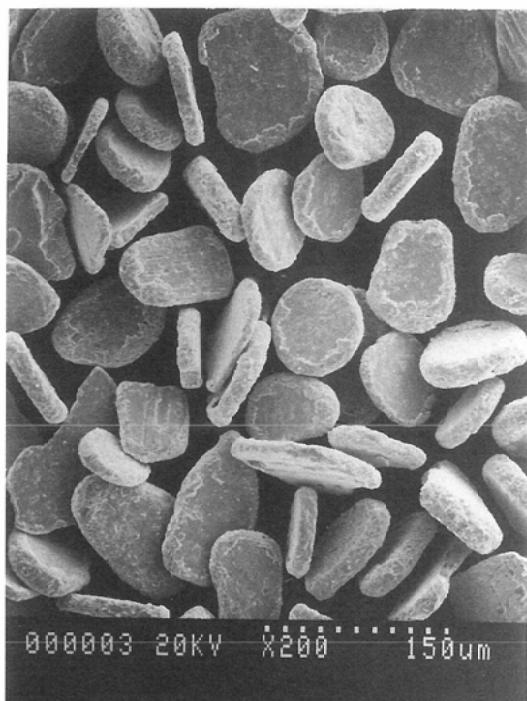


Fig. 1 Electron micrograph of the amorphous metal flakes

子顕微鏡で見ると平板状を示す(Fig. 1)。

アモルファスフレークの粒径およびキュリー温度は、目的である腫瘍への投与方法が選択的動脈内注入法によること、加温時の目標温度が42~45°Cであることから、平均粒径が約50μmでキュリー温度が50°Cのものを採用した。

Fig. 2に実験に使用したアモルファスフレークの18mm×28mm円柱状試料の比透磁率の温度特性を示す。キュリー温度の50°C近傍で急激に透磁率が小さくなり、強磁性から常磁性状態への磁性転移を示している。

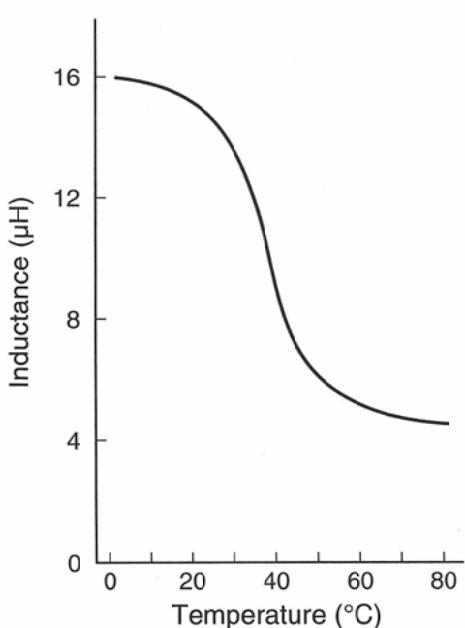


Fig. 2 Temperature-characteristics of the amorphous metal flakes

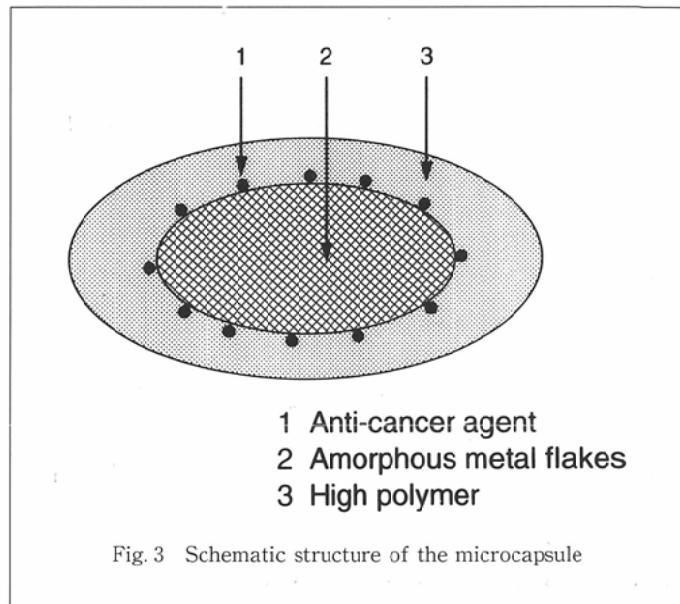


Fig. 3 Schematic structure of the microcapsule

2. マイクロカプセル

今回開発したマイクロカプセルは、高分子化合物を基剤にして抗癌剤をアモルファスフレーク表面にコーティングしたものである。

本研究では抗癌剤としてシスプラチナム(以下、CDDP)を使用し、コーティングに使用した高分子化合物はヒドロキシプロピルセルロースとマンニトールの混合系である。Fig. 3にマイクロカプセルの略図、Fig. 4に走査電子顕微鏡写真、Table 1にマイクロカプセルの組成および配合比を示す。

製法はエタノール/ヘキサン系溶媒蒸発法で、試料マイクロカプセルの平均粒径は約250μmであった。

3. マイクロカプセル懸濁液

マイクロカプセル懸濁液の作製には、界面活性剤であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60(以下、HCO60)を使用した。

HCO60および生理食塩水を融解混合してHCO60溶液を作製した。実験には、マイクロカプセルの分散性およびカテーテルの通過性から10%HCO60溶液を懸濁液として

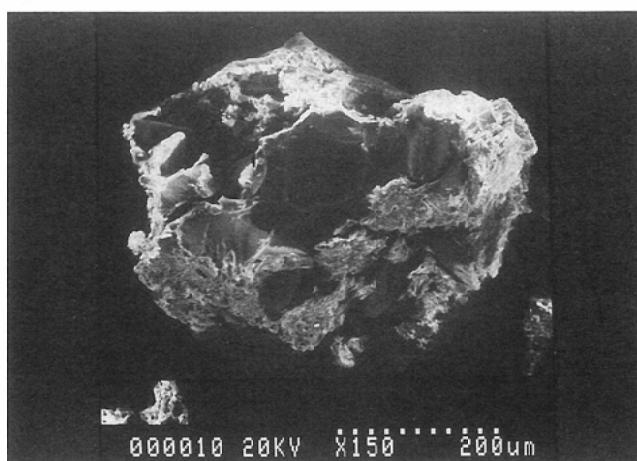


Fig. 4 Electron micrograph of the microcapsule

Table 1 Composition of the microcapsule

Component	Weight proportion
CDDP powder	100
Amorphous metal flake	1,000
Hydroxy-propyl cellulose	120
Mannitol	400

採用した。

4. 実験動物および投与方法

実験にはオスの雑犬を使用し、右腎を患側に仮想してマイクロカプセルの経カテーテル的動脈塞栓術や塞栓腎の体内加温等の実験を行った。

まず、Sodium pentobarbiturate 25~30mg/kg 静脈内投与により全身麻酔し、Seldinger 法で大腿動脈より 3Fr. カテーテルを挿入し、透視下に先端を右腎動脈に進め、CDDP 溶液の注入やマイクロカプセル懸濁液の塞栓を行った。

5. CDDP 濃度の測定

検体の CDDP 濃度の測定は、プラチニ原子の量を原子吸光法で定量した。

本法の最小測定可能濃度は $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

6. 加温装置

加温には、実験用に試作した高周波発生装置 RHS-200 (Fig. 5) を使用した。装置は励磁装置と冷却水循環装置で構成され、高周波最大出力 50kA、発振周波数 185kHz、最大磁界強度 7kA/m、最大コイル電流 700A、最大所要容量 75kVA の仕様で、出力調整はサイリスタ位相制御方式による。

7. 温度測定

温度測定には、電磁波の影響を受けない Ga-As 結晶をセンサーとするファイバーサーモメーター FT1111 (ASEA 社製) を使用した。性能は温度測定可能範囲 0~200°C、分解能 0.1°C、温度読み取り 1 回/秒である。データはコンピューターによるオンラインで収集記録した。測定方法はセンサー先端を被測定物質に刺入して行った。

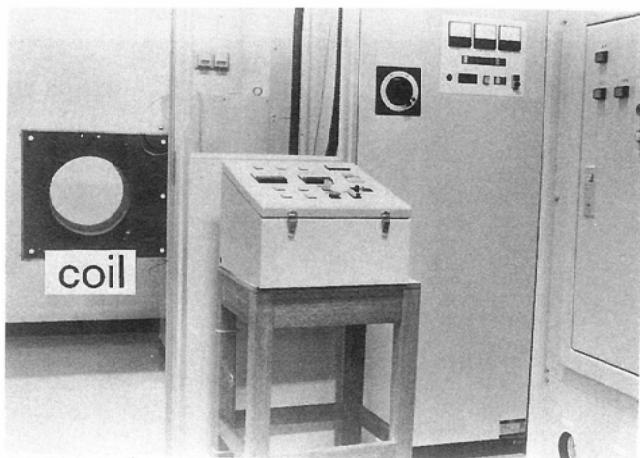


Fig. 5 Appearance of the exciting coil

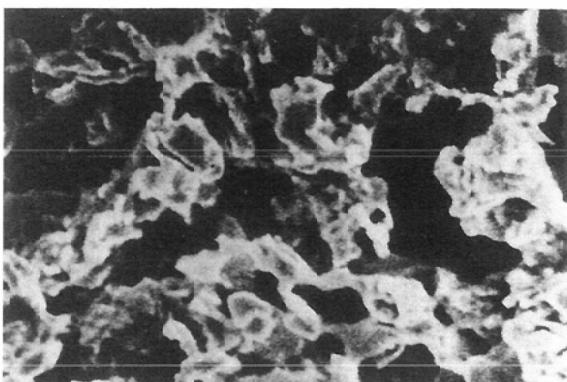
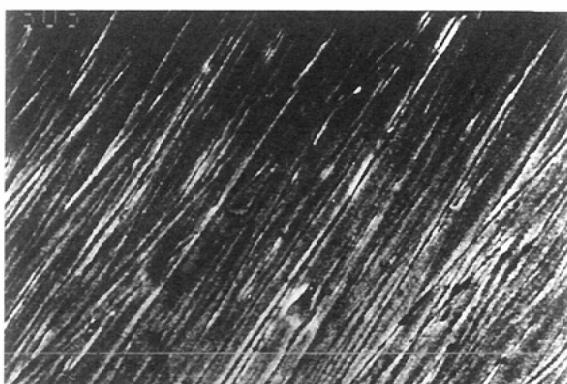


Fig. 6 (A) Corrosion test of the stainless steel
Upper : Before the test Lower : After the test

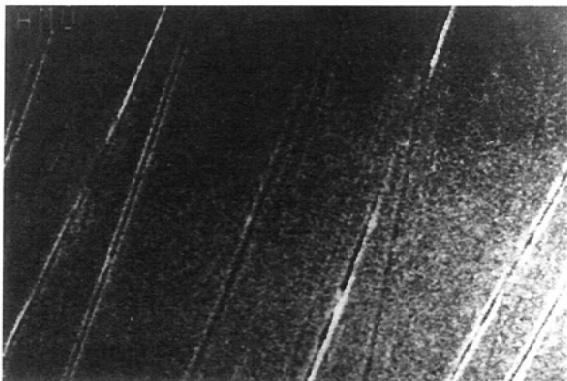
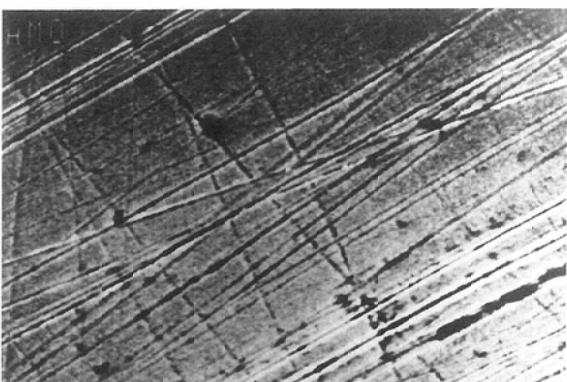


Fig. 6 (B) Corrosion test of the amorphous metal
Upper : Before the test Lower : After the test

実験および結果

1. アモルファス合金の耐蝕実験

マイクロカプセルは、生体に投与後抗癌剤と高分子化合物を放出してアモルファスフレークは生体内に留まるため、その安全性が問題となる。そこでアモルファス合金の安全性を評価する一つの方法として耐蝕実験を行い、ステンレス合金と比較した。

ステンレス合金およびアモルファス合金を1規定の塩酸の中に7日間放置して、その前後において走査電子顕微鏡で合金表面の変化を比較観察した。

結果はFig. 6に示す。ステンレス合金は著しく腐蝕していたが(Fig. 6(A)下段)，アモルファス合金にはまったく腐蝕が認められなかった(Fig. 6(B)下段)。

2. マイクロカプセルの蒸留水加温実験

マイクロカプセルの発熱特性を観察する目的で、蒸留水の加温実験を行った。

マイクロカプセル1.0gと蒸留水1.0mlをシリンジに充填したものを試料とした。蒸留水の加温開始温度を4段階、すなわち20, 25, 30および35°Cに設定し印加磁場強度7kA/mで加温して、温度変化を観察した。

結果はFig. 7に示す。加温開始温度にかかわらず最高到達温度はすべて50°Cで、最高温度到達後は自己温度調節機能によってその温度を維持した。

3. マイクロカプセルの発熱量の検討

発熱効率についてマイクロカプセルとアモルファスフレーク単材とを比較した。すなわち、マイクロカプセルとマイクロカプセルの作製に使用したものと同じ規格のアモルファスフレーク(平均粒径50μm, キュリー温度50°C)おのおのを用いて、蒸留水の加温時および加温停止後の自然冷却時の温度の推移を連続的に観察し、時間温度曲線からおのおのの発熱量を求めた。

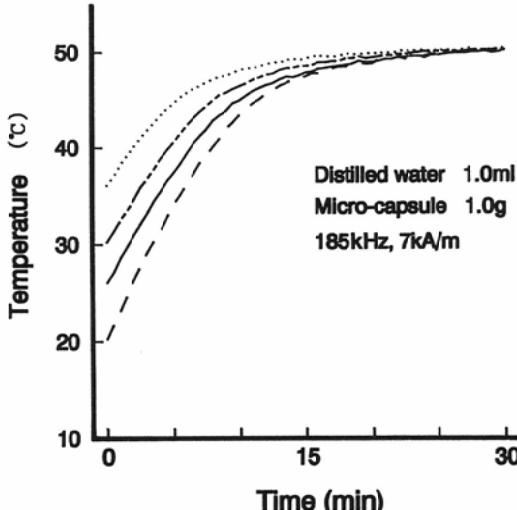


Fig. 7 Heating test of the distilled water with the microcapsules

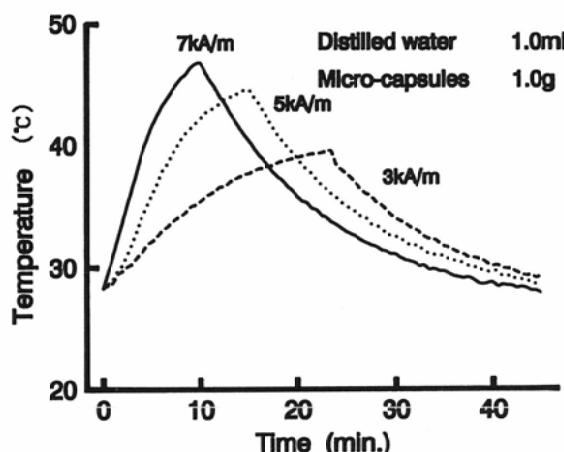


Fig. 8 (A) Heat generation test of the microcapsules

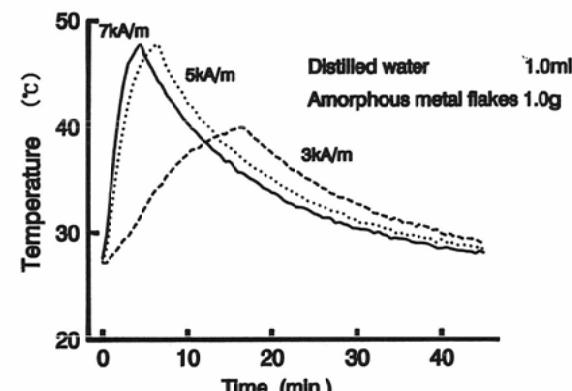


Fig. 8 (B) Heat generation test of the amorphous metal flakes

マイクロカプセル1.0gと蒸留水1.0mlをシリンジに充填したものを試料とし、印加磁場強度は3段階、すなわち3, 5および7kA/mそれぞれで加温を行った(Fig. 8(A))。アモルファスフレーク1.0gと蒸留水1.0mlについても同様の実験を行った(Fig. 8(B))。

発熱量の算出は、時間温度曲線から温度上昇時の ΔT_1 から35°Cにおける加温時の温度上昇率 $\Delta T/\Delta t_1$ と自然冷却時の温度下降率 $\Delta T/\Delta t_2$ を求め、単位時間当たりの発熱量(W)を下記の式で近似した。

$$W \approx \Delta T/\Delta t_1 + \Delta T/\Delta t_2$$

時間温度曲線からマイクロカプセルの発熱量は印加磁場強度3, 5および7kA/mでそれぞれ0.09, 0.17および0.25W/gとなり、アモルファスフレークではそれぞれ0.23, 0.47および0.64W/gであった。マイクロカプセルの発熱量はアモルファスフレーク単材の約40%であり、マイクロカプセルが含有するアモルファスフレークに換算するとTable 1の配合比から約65%と見積もられた。

4. マイクロカプセルの犬腎への塞栓実験

マイクロカプセルの流動発熱体としての有用性を評価する目的で、犬右腎動脈の経カテーテル的動脈塞栓術を行った。

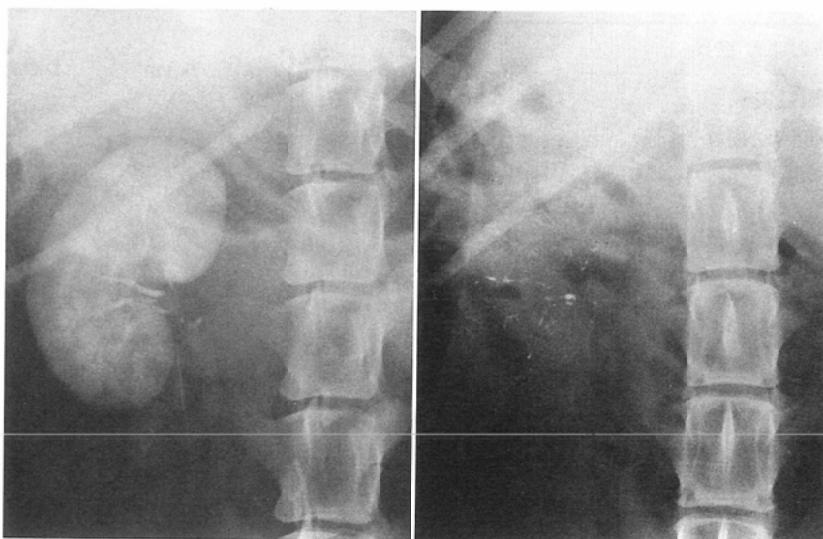


Fig. 9 Abdominal X-ray film of the dog
Left: Immediately after TAE with the microcapsules Right: 24 hr after TAE with the microcapsules

塞栓術は、10%HCO60 溶液のマイクロカプセル懸濁液を用い 3Fr.カテーテルを介して行い、塞栓終了時とその翌日にX線撮影し、さらに塞栓腎摘出後の軟X線撮影でマイクロカプセルの分布状態を観察した。

結果は Fig. 9, 10 に示す。塞栓終了時のX線写真(Fig. 9左)では、造影剤が洗い出されずに塞栓腎内に残存し、塞栓翌日のX線写真(Fig. 9右)では、造影剤が洗い出されて塞栓腎内にマイクロカプセルが放射状に分布しているのが認められた。この腎の摘出後の軟X線写真(Fig. 10)で

は、マイクロカプセルが腎区域動脈から末梢の小葉間動脈に至るまで、樹枝状に広く分布しているのが観察された。また、10%HCO60 溶液を使用したマイクロカプセル懸濁液は 3Fr.カテーテルを指圧で容易に通過し、流動発熱体として超選択的動脈内投与が可能であることが確認された。

犬腎に動注塞栓したマイクロカプセルは約 0.3g で、摘出したマイクロカプセル塞栓腎は大きさ $4.5 \times 6.5\text{cm}$ 、重量 47g であった。

5. マイクロカプセル塞栓腎の生体内加温実験

マイクロカプセル塞栓部の生体内での選択的加温能力を評価する目的で、犬右腎動脈の経カテーテル的動脈塞栓術後に加温実験を行った。

犬右腎動脈からマイクロカプセル 0.3g を注入塞栓後に、印加磁場強度 7kA/m で加温を行い温度変化を観察した。

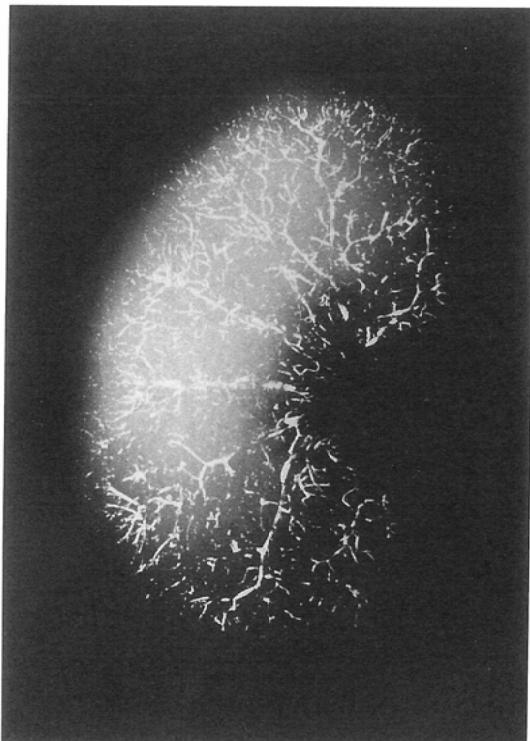
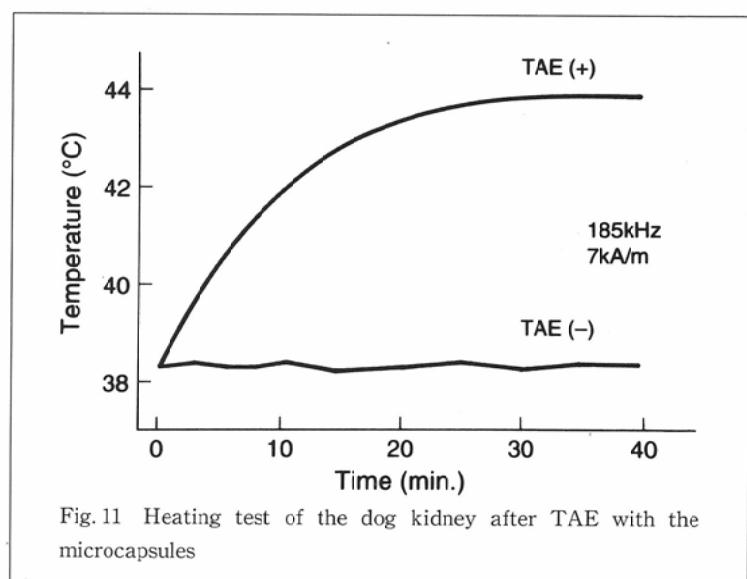


Fig. 10 Soft X-ray film of the dog kidney after TAE with the microcapsules



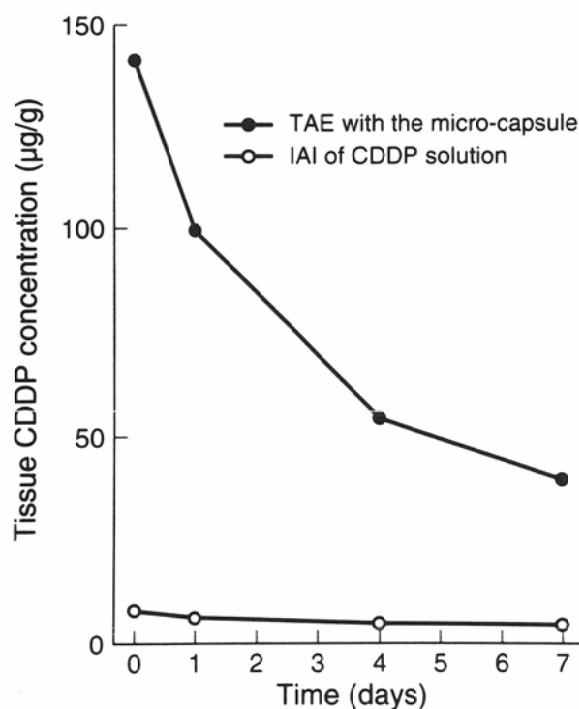


Fig. 12 Tissue platinum(CDDP) concentration in dog kidneys
(CDDP 1mg/kg)
—●—: TAE with the microcapsules
—○—: IAI of CDDP solusion

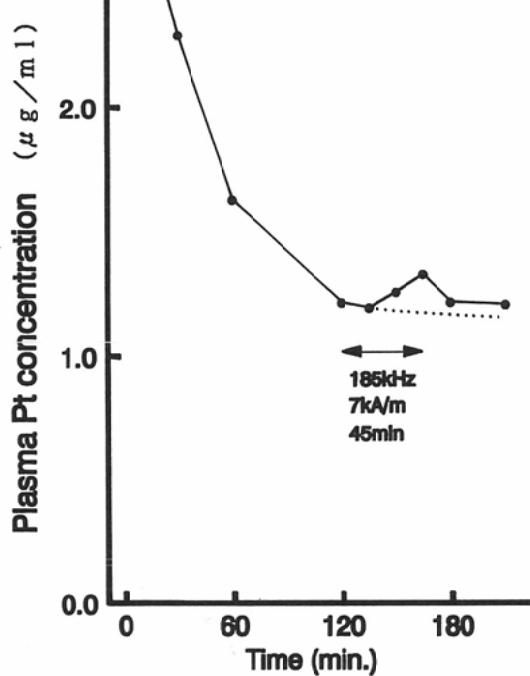


Fig. 13 Plasma platinum (CDDP) concentration by heating test of the dog kidney after TAE with the microcapsules

温度測定は、犬の腹部を正中切開して塞栓腎と対側腎を露出させ、腎内の複数個所に温度センサーを刺入して行った。

腎の複数個所における温度測定の結果は、測定部位によって大きな差は認められなかった。その一つを Fig. 11 に示す。加温によって塞栓腎は、約 15 分で 43°C に達し最高到達温度は 44°C であったが、対側腎では温度上昇はまったく見られなかった。

マイクロカプセル塞栓腎は、大きさ 4.0cm × 6.0cm、重量 40g であった。

6. マイクロカプセル塞栓時の塞栓組織中の CDDP 濃度の検討

マイクロカプセルが放出する CDDP の生体内における動態を観察する目的で、犬右腎動脈の経カテーテル的動脈塞栓術を行い、右腎組織中のプラチナ濃度を経時的に測定した。対照として、CDDP 溶液（ランダ®）を動注して同様に行った。

投与量は両者とも CDDP 1mg/kg で、腎組織採取は注入当日、注入後 1, 4, 7 日に腎実質の 2 個所から検体を採取し平均値をプラチナ濃度とした。

測定結果は Fig. 12 に示す。腎組織中のプラチナ濃度は、注入当日、注入後 1, 4, 7 日においてマイクロカプセル塞栓ではそれぞれ 142, 100, 55, 40μg/g、ランダ動注ではそれぞれ 7.2, 5.3, 4.8, 4.1μg/g で、マイクロカプ

セル塞栓の方が約 10~20 倍とはるかに高値を示した。

7. マイクロカプセル塞栓腎加温時の末梢血中の CDDP 濃度の検討

生体内に投与したマイクロカプセルからの CDDP 放出に与える加温の影響を観察する目的で、マイクロカプセルによる犬右腎動脈の経カテーテル的動脈塞栓術後に加温し、加温前、中、後の末梢血中プラチナ濃度を経時的に測定した。

犬右腎動脈からマイクロカプセル 0.2g を注入塞栓し、塞栓 2 時間後より印加磁場強度 7kA/m で 45 分間加温し、塞栓後 15, 30 分、1, 2 時間、加温 15, 30, 45 分、加温終了後 15, 45 分に前腕静脈から採血してプラチナ濃度を測定した。

結果は Fig. 13 に示す。加温開始時点のプラチナ濃度と比較して、加温 15 分のプラチナ濃度は低値を示したが、加温 30, 45 分には漸増し、加温終了とともにゆっくりと減衰した。

考 察

温熱療法は、癌治療において放射線治療と相補的関係にあり¹⁾、その併用療法は集学的治療の一つとして期待されている。

表在性腫瘍の加温法については、多少の課題はあるがマ

イクロ波加温法によって実現されつつある。しかし、深在性腫瘍の加温法については、主にRF誘電加温法が用いられるが、欠点として脂肪が過熱し特に脂肪の厚い患者には適さず、選択的な加温は実現されていない。

選択的で有効な局所加温を実現する試みの一つに、磁性金属を局在させ磁場で発熱させる組織内加温法がある²⁾⁻⁴⁾。磁性金属は、交番磁場内でキュリー温度に達すると強磁性から常磁性状態へと磁性転移し比透磁率が急激に小さくなり、磁束の集中が減少するため発熱を停止し、温度がキュリー温度以下になると再び強磁性状態となり発熱する。現在、組織内加温に用いられている磁性金属粉末は、キュリー温度が非常に高温で、比透磁率のキュリー温度近傍における変化がゆるやかであり熱流速一定形を実現するのが困難である。アモルファス合金は、経カテーテル的投与が可能な粉末にしても比透磁率の劣化が小さく、温熱療法を満足する発熱能力が期待できる。しかも、アモルファス合金は、主成分の配分比を変えることによって常温近傍の任意の温度にキュリー温度を設定することが可能なので、温熱療法に必要な低キュリー温度が実現でき、かつキュリー温度による自己温度調節能のため、より安全な加温が可能で理想的な組織内加温用発熱体となり得る。

金属を人工的に非晶質化したアモルファス合金の原子配列は不規則で液体状態の原子配列に近く、従来の金属のような結晶構造をとらないため結晶粒界や格子欠陥がなく、実験1の結果が示すようにステンレスよりもはるかに優れた耐蝕性を示し、通常の磁性金属より安定である。

実験2、3ではマイクロカプセルの発熱特性について検討した。実験2の結果から、磁場によるマイクロカプセル加温時の最高到達温度は、加温開始温度にかかわらずマイクロカプセル作製に使用したアモルファスフレークのキュリー温度に一致した。また、最高温度到達後はその温度を維持し、低キュリー温度での温度制御機能を保持していた。実験3の結果から、マイクロカプセルの発熱量はアモルファスフレークと比較すると約40%、配合比からマイクロカプセルが含有するアモルファスフレーク(1.0g中約600mg)に換算すると約65%であるが、これは表面にコーティングした高分子化合物および抗癌剤の影響で発熱効率が低下したものと考えられた。なお、強磁性体が適切な印加磁場内で発熱する場合、最高到達温度はキュリー温度で決定され変化しないが、強磁性体の大きさと形状によって発熱効率は大きく変化する⁵⁾。その主な原因是、強磁性体の大きさや形状によって磁場を印加された際の強磁性体表面に発生する反磁場の大きさに違いが生じるからである。形状の点から、最も効率が悪いのは試料の形状が球状の場合であり、最も効率がよいのは試料の形状が針状の場合である。実験3のマイクロカプセルの発熱量の検討では試料を円筒状のシリンジに充填しており、これは反磁場が増大する形状で発熱効率にとって極めて不利な条件であり、実験から算出した発熱量は悪条件でも保証される発熱量として提示した。試料の形状が針状の場合は、反磁場が

減少して強磁性体に有効に作用する磁場が増大することになる。経カテーテル的動脈塞栓術によるマイクロカプセルの投与では、血管走行に沿って細長い形状を示すことになり、結果的に発熱効率の点で理想的な条件になると考えられる。

実験4、5ではマイクロカプセルの経カテーテル的動脈塞栓術および塞栓局所の加温能力について検討した。実験4の結果から、流動発熱体として10%HCO₆₀溶液を使用したマイクロカプセル懸濁液は、超選択的投与が可能な3Fr.のカテーテルも容易に通過可能で、非常に末梢の細い動脈まで広く塞栓し得た。しかも、実験5の結果から、マイクロカプセル塞栓局所の温度上昇は、温熱療法を十分に満足させるものであり、マイクロカプセル塞栓局所の選択的で有効な加温が達成された。経カテーテル的動脈塞栓術による投与方法は、マイクロカプセル塞栓腎の軟X線写真から分かるようにマイクロカプセルを樹枝状に分布させ、発熱効率にとって理想的な形状を実現する。それによって、反磁場が大幅に減少して実験3の結果からは想像できない理想的な発熱効率の増大をもたらし、さらに動脈塞栓術による塞栓局所の血流の著しい減少が有利に作用して、塞栓腎の十分な温度上昇が実現されたと考えられる。発熱効率と血流の点で、選択的動脈内注入法は組織内加温用発熱体の投与方法として合理的であると考えられた。

実験1、2、3、4、5の結果から、マイクロカプセルは優れた耐蝕性と温度特性を示し、悪性腫瘍の塞栓温熱療法用素材として非常に優れ、経カテーテル的動脈塞栓術による投与は血流による熱の流出を抑え温熱療法にとって合理的であると考えられた。

温熱療法は放射線療法との併用による相乗効果のほかに、抗癌剤の抗腫瘍効果も増強するため^{6),7)}、化学療法との併用も有効な癌治療の一つとして期待されている。今回、塞栓温熱療法と化学療法の同時併用を可能にし抗腫瘍効果を向上させる目的で、アモルファスフレーク表面に抗癌剤をコーティングして、塞栓温熱化学療法用マイクロカプセルを開発した。

アモルファスフレーク表面にコーティングする抗癌剤および高分子化合物は、多種多様のものが使用できるが、抗癌剤と基剤である高分子化合物が反応しないことが第一条件である。本研究では抗癌剤としてCDDPを使用し、コーティングに使用した高分子化合物はヒドロキシプロピルセルロースとマンニトールの混合系で、これらはCDDPと反応せず安定である。また、比重の大きいアモルファスフレークを親水性物質である高分子化合物でコーティングすることによって、懸濁分散性を高めカテーテル通過性の向上が実現された。

実験6、7ではマイクロカプセルの抗癌剤放出能を検討した。現在、化学療法において局所の抗癌剤を高濃度で長時間維持しようと、サンドイッチ療法などが行われている⁸⁾。実験6の結果からマイクロカプセルの経カテーテル的動脈塞栓術による塞栓局所の組織中プラチン濃度は、

CDDP動注時の10~20倍の高濃度を維持していた。また、文献によりCDDP静注時と比較すると、Litterstら⁹⁾はCDDP1mg/kg静注時の犬腎組織中プラチナ濃度は投与直後6.65μg/g、投与後4日0.75μg/gと報告しており、マイクロカプセルの経カテーテル的動脈塞栓術による塞栓局所の組織中プラチナ濃度は、Litterstらの報告を参考にするとCDDP静注時の20~70倍の高濃度を維持したことになる。しかも、マイクロカプセルからの持続的CDDP放出や塞栓による血流の著しい減少に伴い、塞栓部およびその末梢のCDDPは高濃度を長期間維持され、組織へのCDDPの移行も促進されると考えられた。一方、加藤ら¹⁰⁾が開発したマイクロカプセル化抗癌剤の動脈内注入法の報告がある。これはエチルセルロース被膜を利用したもので塞栓効果は一時的なものと考えられるが、今回開発したマイクロカプセルは、核がアモルファスフレークであるため長期にわたって留まることが期待される。さらに、実験7の磁場による加温で末梢血中プラチナ濃度は上昇したが、これはマイクロカプセルの温度が上昇してCDDPの放出が促進された結果であり、生体内投与後でも外部から磁場で加温することによってCDDPの放出を促進できることを示していると考えられた。

以上の結果から、今回開発したマイクロカプセルを使用した経カテーテル的動脈塞栓術によれば、腫瘍が表在性あるいは深在性にかかわらず、選択的かつ有効な塞栓療法・温熱療法・化学療法の3者を併用した各種癌の集学的治療を実現するものと考えられた。

結 語

1. 塞栓温熱療法用素材として優れた温度特性を示す磁性アモルファスフレーク表面に抗癌剤をコーティングして、塞栓温熱化学療法を目的とした抗癌剤徐放性マイクロカプセルを開発した。

2. 抗癌剤徐放性マイクロカプセルは、発熱量および温度制御の点で磁性アモルファスフレークの優れた特性を保持していた。

3. 抗癌剤徐放性マイクロカプセルの10%HCO60溶液を使用した懸濁液は、流動発熱体として経カテーテル的動脈塞栓術が容易に可能であった。

4. 抗癌剤徐放性マイクロカプセルは、経カテーテル的動脈塞栓術で末梢の細い動脈まで広く分布した。

5. 抗癌剤徐放性マイクロカプセルは、塞栓局所の有効な加温能力が期待できる。

6. 抗癌剤徐放性マイクロカプセルからの抗癌剤の放出速度は、加温によって促進されることを確認した。

7. 抗癌剤徐放性マイクロカプセルの塞栓局所の抗癌剤は、非常に高濃度で、かつ長期間維持された。

謝 辞

本研究を行うに当たり、福島県立医科大学放射線科学講座佐藤知矢先生に終始ご指導、ご教示を賜った。

また励磁システム及びアモルファスフレークの開発に協力をいただいた(株)リケンの皆川栄氏に感謝申し上げる。

文 献

- Dewey W C, Hopwood L E, Sapareto S A and Gerweck L E: Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. Radiology, 123: 463-474, 1977
- 佐古正雄、森田瑞穂、大槻修平、他:磁性体粒子による選択的塞栓温熱療法の研究. J Jpn Soc Cancer Ther, 19: 2168-2171, 1984
- 佐藤知矢、松木英敏、星野俊明、他:感温フェライト-非磁性金属複合発熱素子による局所温熱療法 第1報; 温度・出力特性に関する基礎的特性. 日本医学会誌, 49: 314-326, 1998
- Matsuki H, Sato T, Hoshino T, et al: Local Hyperthermia Based on Soft Heating Method Utilizing Temperature-Sensitive Ferrite Rod IEEE Transaction on Magnetics, 26: 1151-1153, 1990
- Matsuki H, Murakami K, Satoh T, et al: AN OPTIMUM DESIGN OF A SOFT HEATING SYSTEM FOR LOCAL HYPERTHERMIA IEEE Transaction on Magnetics, 23: 2440-2442, 1987
- Meyn R E, Corry P M, Fletcher S E and Demeetriaides M: Thermal enhancement of DNA damage in mammalian cells treated with cis-diamminedichloroplatinum(II). Cancer Res, 40: 1136-1139, 1980
- Barlogie B, Corry P E and Drewinko B: In Vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichloro-diammine platinum(II) and mitomycin C Cancer Res, 40: 1165-1168, 1980
- 佐々木洋、今岡真義、岩永剛、他:肝細胞癌に対する新しい動注化学塞栓療法-リピオドール、シスプラチニサンドウイッチ療法-J Jpn Soc Cancer Ther, 21: 647-654, 1986
- Litterst C L, Gram T E, Dedrick R L, et al: Distribution and disposition of cis-diamminedichloroplatinum(II) to dogs Cancer Res, 36: 2340-2344, 1976
- 加藤哲郎、根本良介、熊谷郁太郎、他:マイクロカプセル化抗癌剤の研究2.腎癌に対するマイクロカプセル化抗癌剤の動脈内注入法に関する基礎的検討. J Jpn Soc Cancer Ther, 14: 157-163, 1979