

TED Plaza

非侵襲熱物性計測による皮膚がんの定量的診断



岡部 孝裕

弘前大学 助教
 理工学部機械科学科
 oka@hirosaki-u.ac.jp

1. はじめに

メラノーマ（悪性黒色腫）は、メラニンを形成するメラノサイトが癌化した腫瘍であり、血行性やリンパ行性に転移することが知られている。腫瘍の深達度と転移の有無が主な予後決定因子であり、Stage 0 から Stage IV の 5 年後生存率はそれぞれ 100%、95%、70%、50%、10% である。そのため、メラノーマの早期発見は治療成績を向上させる上で極めて重要である。ただし、初期段階のメラノーマは色素性母斑（ホクロ）と類似しているため、皮膚科医であってもその鑑別が困難な場合がある。一般的にその鑑別は、ダーモスコープと呼ばれる光源付きの拡大鏡を使用し、腫瘍の色調解析に基づいて行われている。しかしながら、その鑑別精度は皮膚科医の熟練度によって大きく異なり、特に腫瘍を専門とする皮膚科医の少ない地方病院では、メラノーマの正確な鑑別が困難な状況である。それ故、医師の熟練度に依存しない定量的な新たな鑑別手法が求められている。

このような背景の下、著者は生体の熱物性に関する研究に従事しており（岡部他, 2012, Okabe, et al., 2013, 岡部他, 2013）、その計測技術を応用することで非侵襲・短時間・高精度に初期段階の皮膚がんとホクロを定量的に鑑別できると考えた。診断コンセプトとして、皮膚がんと健常部の温度や有効熱伝導率を測定し、その差異から診断時に有効となる客観的指標を得るというものである。本稿では、非侵襲熱物性計測によるメラノーマの定量的診断手法の確立における装置開発から臨床研究に至るまで簡単に紹介する。

2. 保護熱源式サーミスタプローブの開発と評価

まず、著者らは初期段階のメラノーマと健常皮膚の微小な差異を検出するために、これまで困難とされてきた人体のような室温よりも温度の高い物体の表面温度及び熱伝導率の非侵襲・高精度・高確度計測を可能とする保護熱源式サーミスタプローブ（図1）を開発した（Okabe, et al., 2017）。本プローブは主にフッ素樹脂チューブに挿入された2つの直径 0.4 mm のガラス封入型 NTC サーミスタによって構成されている。1つは物体表面温度を計測するセンサ（以下、計測用サーミスタ）として、もう一方はセンサ部分から損失する熱量を最小化するための保護熱源（以下、保護熱源用サーミスタ）として機能する。計測用サーミスタが半分のみ露出するようにフッ素樹脂チューブに挿入し、露出部を皮膚表面に接触させて計測を行う。この時、保護熱源用サーミスタに与える発熱量を2つのサーミスタ間の温度差がゼロとなるように制御し、接触面以外への熱損失を最小化する。これにより、人体のような室温よりも温度の高い物体の高精度・高確度な表面温度計測が可能となる。なお、本研究で使用したすべてのサーミスタに対して、標準温度計（FLUKE 製ブラックスタックサーモメータと FLUKE 製標準サーミスタ 5642 の組み合わせ、校正不確かさ：±2.2 mK、温度分解能：0.1 mK）を用いた温度校正実験を事前実施した。本装置における温度計測の拡張不確かさは±12 mK、温度分解能は5 mKであった。

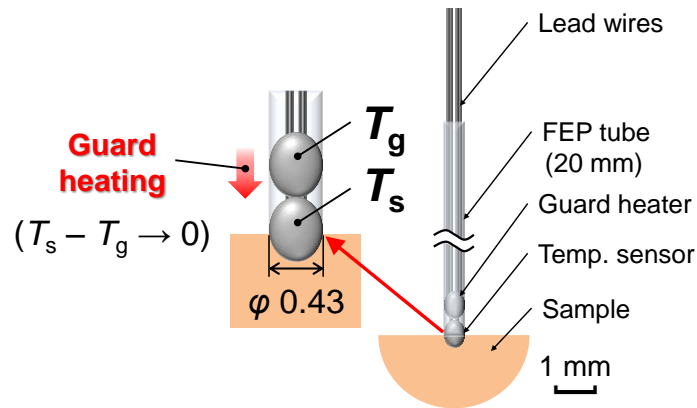


Fig. 1 A guard-heated thermistor probe (Okabe, et al., 2017) .

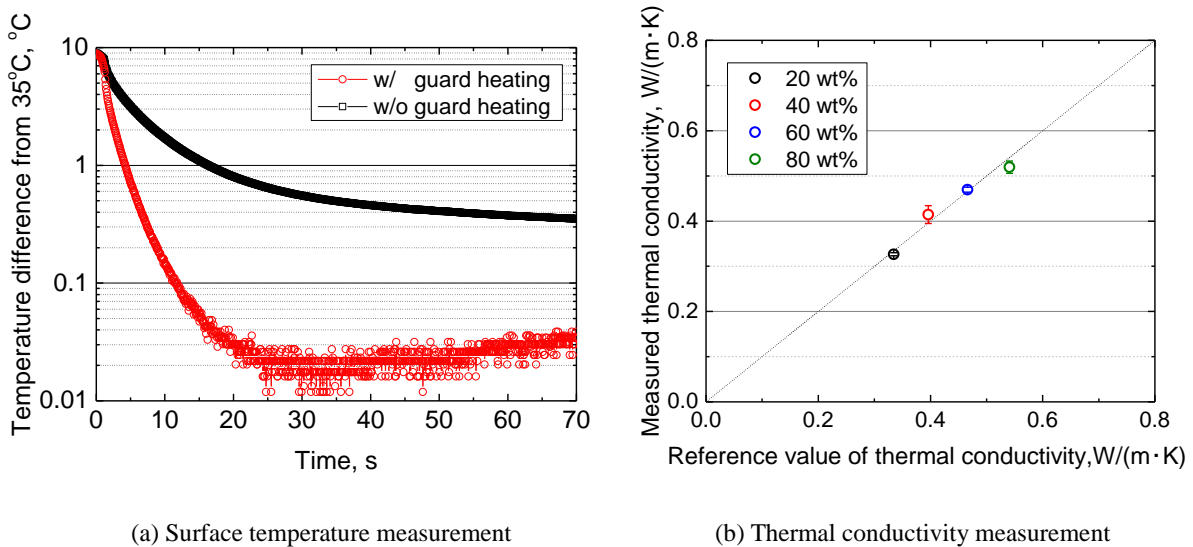


Fig. 2 Performance evaluation for a guard-heated thermistor probe (Okabe, et al., 2017, 2018) .

サーミスタは温度センサとしてだけでなく、与える電流を制御することによって発熱源として用いることが可能であり、熱伝導率測定に応用できる。本研究では、短時間及び点計測の観点から Pulse-Power Integrated-Decay 法 (Kharalkar, et al., 2008) を採用した。この手法では、試料の温度測定後、一定電力をパルス的に 3 秒間与え、加熱後のサーミスタの温度減衰を 3 秒間測定し、式 (1) より熱伝導率を決定する。

$$k = \left(a_1 \frac{\int_{t-t_h}^{t-t_h+3.0} \Delta T(t) dt}{\int_0^{t_h} P(t) dt} - a_2 \right)^{-1} \quad (1)$$

ここで、 k は熱伝導率、 t は時間、 ΔT は温度上昇、 P は印加電力、 a_1 、 a_2 は装置定数である。

保護熱源式サーミスタプローブによる表面温度測定の妥当性を検証するために、室温よりも高い温度に加熱された材料の表面温度測定を行った (Okabe, et al., 2017)。図 2 (a) は 35.00°C に加熱されたアルミニウムブロック表面にプローブ先端を接触させた際の温度応答を表しており、赤いプロットは保護加熱有りの場合、黒いプロットは保護加熱無しの場合のデータである。保護加熱無しの場合、センサと試料の温度差によって生じたサーミスタのリード線等への熱損失により、35.00°C よりも低い値を示し、測定開始後 70 秒において 34.65°C であった。一方、保護加熱有りの

場合、温度の測定値は測定開始後 30 秒において 34.98°Cを示しており、35.00°Cとの差異を 10 mK オーダまで最小化可能であることが分かった。著者らの数値計算によると、保護加熱によってリード線への熱損失は定常状態において 1/6 程度まで最小化されることが分かっている。さらに、保護加熱によって、測定時の温度応答が定常状態に達するまでの時間が短くなり、表面温度測定の短時間化を可能とすると考える。

次に、保護熱源式サーミスタプローブによる非侵襲熱伝導率測定の有用性を検証するために、生体等価ファントムを用いた非侵襲熱伝導率測定実験を行った (Okabe, et al., 2018)。このファントムはグリセリン水溶液を寒天 (1.0 wt%) で固化したもので、グリセリンの質量分率 (20, 40, 60, 80 wt%) を変えることによって熱伝導率を変化させる。図 2 (b) は、各グリセリン質量分率における生体等価ファントムの熱伝導率測定結果であり、文献値との比較を示している。各プロットは 5 回測定の実験結果の平均値であり、図中のエラーバーは標準偏差 (1σ) を表している。測定結果より、測定値と文献値が良い一致を示しており、文献値との相対誤差は 5%以内であった。

以上のことから、本研究で開発した保護熱源式サーミスタプローブは、人体のような室温よりも温度の高い物体の表面温度及び熱伝導率の非侵襲・高精度・高確度計測を可能とすることがわかった。実験手法や実験結果の詳細に関しては、著者の論文を参照されたい (Okabe, et al., 2017, 2018)。

3. ヒト皮膚の有効熱伝導率測定への応用

保護熱源式サーミスタプローブをヒト皮膚の有効熱伝導率測定に応用した (Okabe, et al., 2018)。室温 25°C、湿度 31%に保たれた実験室内にて、5名の 20代男性 (A-E) の頬、前腕、足裏 (かかと) の皮膚有効熱伝導率測定を部位毎に 5 回ずつ行った。図 3 は各部位における有効熱伝導率の測定値であり、パルス加熱直前に測定した皮膚表面温度との関係を示している。結果より、有効熱伝導率と体の部位に相関があることが分かる。まず、足裏の結果に着目すると、他の部位に比べて有効熱伝導率が小さい。これは測定時の熱浸透深さと表皮厚さが関係していると考えられる。本プローブを用いた測定における熱浸透深さは 1 mm 程度であり、表皮と真皮の平均の熱伝導率を測定していると推察される。つまり、表皮が厚い部位では、表皮の熱伝導率の寄与が大きくなる。一般的に表皮は真皮層よりも熱伝導率が低いことが知られており、そのため表皮の厚い足裏では皮膚有効熱伝導率が低い値を示した。一方、前腕と頬の場合、同等の表皮厚さを有しているにも関わらず、頬部の有効熱伝導率の方が高い値を示した。この場合は、構造の違いによる差異ではなく、個体間や部位毎の皮膚状態の違いに起因していると考えられる。特に、皮膚の熱伝導率は水分量に強く依存することが知られており、顔面と前腕の水分量の違いによる熱伝導率の差異が原因と考えている。実際に簡易的な水分計で頬と前腕を測定した結果、有意な差が検出されている。以上の結果より、保護熱源式サーミスタプローブは、部位ごとの皮膚有効熱伝導率の差異を非侵襲・高精度に検出可能であり、表皮厚さや皮膚水分量 (皮膚熱伝導率) が重要なパラメータである可能性が示された。

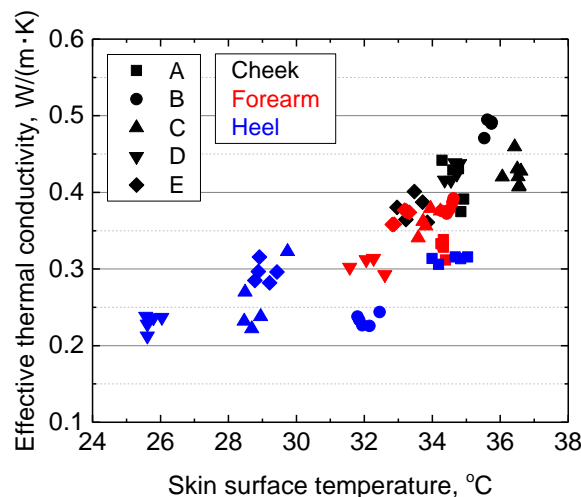


Fig. 3 Effective thermal conductivities of healthy human skin on different body locations (Okabe, et al., 2018) .

次に、「表皮厚さ」および「水分量」が有効熱伝導率測定に与える影響を詳細に検証するために数値計算を行った。水分量の影響の検証では、皮膚の水分量と強い相関を持つ皮膚層の熱伝導率を変化させて計算を行った。図4 (a) は本研究で用いた二次元軸対称熱伝導モデルであり、表皮、真皮層、脂肪層、筋肉層の5層構造を有している。生体組織においては Pennes の生体伝熱方程式 (Pennes, 1948) を用いることによって、組織の血液かん流や代謝発熱を考慮した。皮膚表面にはモデル化されたプローブの先端を接触させ、さらに PID 制御による保護加熱を実装し、実際の測定を再現している。本計算では、まず皮膚表面に第3種境界条件を与えた際の定常計算を行い、生体内初期温度分布を決定する。その後、サーミスタに一樣な発熱量をパルス的に3秒間与えた時の温度応答を計算し、式(1)より有効熱伝導率を決定する。本稿では、表皮厚さと真皮熱伝導率を0.02–1.0 mm, 0.37–0.52 W/(m·K)のように変化させた場合の計算結果について記述する。

図4 (b) は、表皮厚さと真皮熱伝導率を変化させた場合の有効熱伝導率の計算結果を表している。図より、表皮厚さが増加すると有効熱伝導率が減少することが分かる。これは前述の通り、本研究における有効熱伝導率は表皮と真皮の平均値であり、表皮厚さが大きくなるとその寄与が大きくなるためである。計算結果によると、表皮厚さが0.5 mmを超えると有効熱伝導率の値は真皮の影響をほぼ受けずに、表皮の熱伝導率の値になることが分かった。一方、表皮厚さが小さい場合、有効熱伝導率は真皮層の熱伝導率に大きく影響を受けることが分かった。皮膚の熱伝導率は皮膚水分量と強い相関があるため、部位毎の皮膚水分量の違いによって測定値が変化する可能性が示された。

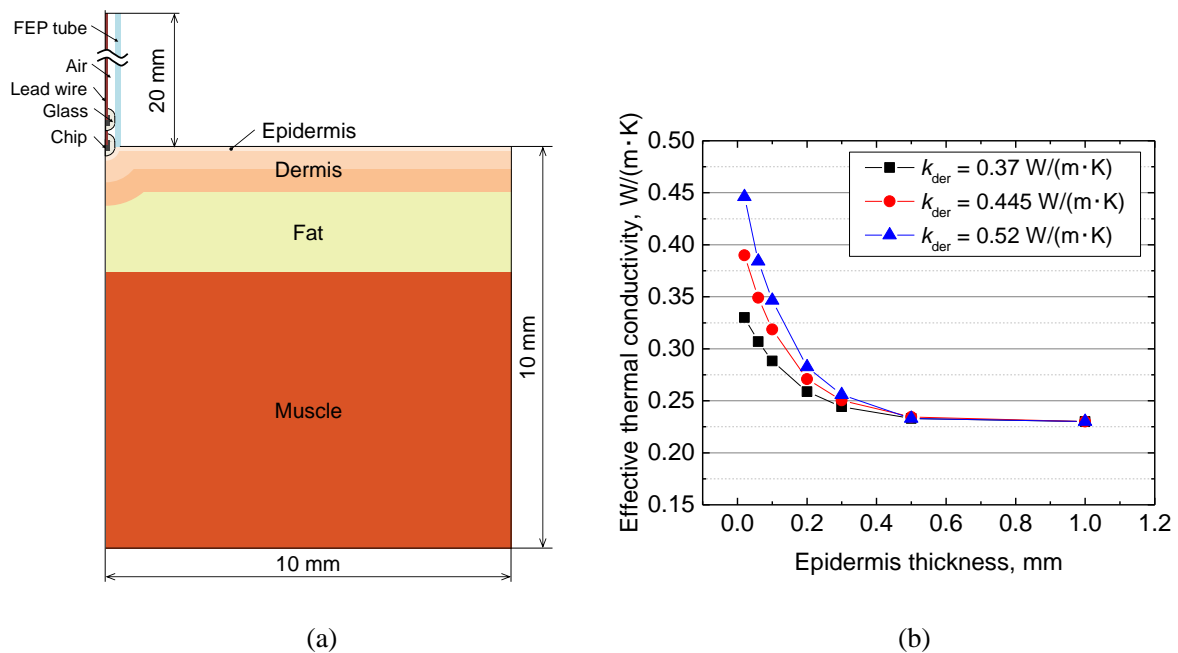


Fig. 4 (a) 2-D axisymmetric heat conduction model, (b) effective thermal conductivity vs epidermis thickness (Okabe, et al., 2018) .

4. メラノーマ患者における皮膚有効熱伝導率測定

東北大学病院皮膚科内の恒温・恒湿測定室において6名のメラノーマ患者に対して病変部を含む皮膚の有効熱伝導率測定を実施した(岡部他, 2018)。事前に東北大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た上で、被験者全員からインフォームド・コンセントを取得した。メラノーマと診断された場合、進行の Stage は腫瘍厚さや潰瘍の有無、リンパ節への転移、他臓器への転移などから0期–IV期によって分類される。本実験では、表皮内のみ異常細胞が存在する0期 (Case1–Case 3)、他臓器への転移がなく腫瘍厚さが1–2 mm程度で潰瘍を伴わないII B期 (Case 4)、他臓器への転移がなく腫瘍厚さが4 mm以上で潰瘍を伴うII C期 (Case 5)、他臓器への転移があるIV期 (Case 6)における病変部を含む皮膚の有効熱伝導率測定を行った。健常部の測定は、部位による皮膚構造の違いの影響を小さくするために病変部になるべく近い箇所で行った。測定箇所はCase 6の下腿部を除き、日本人でメラノーマが最も発症しやすい足裏であった。

具体的な測定手順は以下の通りである。まず、プローブ先端を測定部位に接触させ、表面温度を 50 秒間測定する。その後、皮膚の有効熱伝導率を測定するために計測用サーミスタに 3 mW の一定電力を 3 秒間与え、加熱後の温度減衰を含む温度応答を測定し、式 (1) より有効熱伝導率を決定する。上述の手順を各被験者の病変部及び健常部に対して行った。

図 5 は各 Case における健常部及び病変部の有効熱伝導率の平均値を示しており、図中のエラーバーは標準偏差を表している。図 5 より、表皮内がん (Case 1–Case 3) の場合、病変部の有効熱伝導率の値が健常部と比べて低い値であることが分かる。これは、ケラチノサイト (正常な表皮細胞) に比べて進行前の腫瘍細胞の熱伝導率が低いためと推測した。一般的に腫瘍細胞は、血流やリンパ流のある真皮層に浸潤した際に癌ストローマ (血管, リンパ管, 細胞外マトリクス等) を形成し始める。そのため、腫瘍細胞が表皮内にのみ存在する場合、癌ストローマが形成されず、水分量が周囲の正常組織に比べて低い等の理由から有効熱伝導率が低下したと推測する。一方、腫瘍が浸潤した場合 (Case 4–Case 6), 病変部の有効熱伝導率は健常部に比べて高い値を示し、最も浸潤が進んでいる Case 6 が最も高い値を示した。このように腫瘍細胞の浸潤が真皮まで達した場合、癌ストローマが形成され、腫瘍周囲において血流やリンパ流が局所的に増加する。生体の熱伝導率は組織の水分量に強く依存しており、水分量が増加すると熱伝導率が高い値を示すことが知られている。また、生体の熱伝導率測定の場合、組織内の血流によって有効熱伝導率が上昇することが知られている (Chen, et al., 1981)。以上のことから、腫瘍の浸潤による腫瘍周囲の熱伝導率の増加率及び血流量の増加が原因となり、病変部の有効熱伝導率が健常部よりも高い値を示したと考えられる。Case 5 及び Case 6 の結果に着目すると、有効熱伝導率の値が他のケースに比べて高い。この場合、メラノーマの浸潤が進んでいるため、上述の腫瘍水分量や血流及びリンパ流の増加が相対的に大きく、有効熱伝導率に影響を及ぼしたためと考える。また、Case 6 では測定箇所が下腿部であるため、足裏に比べて表皮厚さが薄いことも影響したと考える。

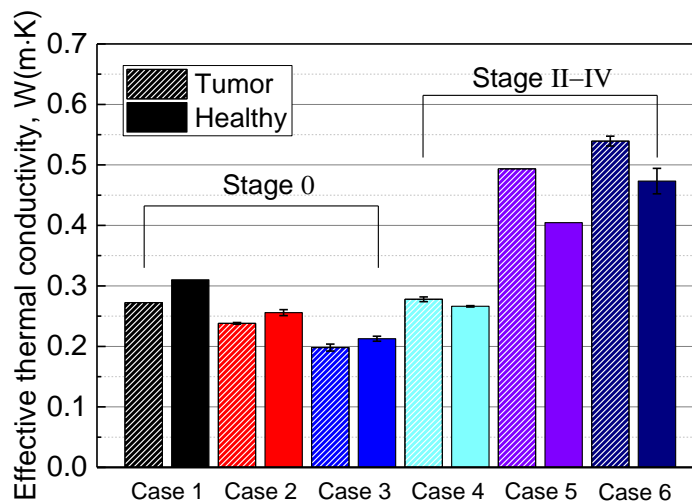


Fig. 5 Measured thermal conductivities of human skin in clinical experiment (岡部他, 2018) .

5. おわりに

非侵襲熱物性計測による皮膚がんの定量的診断に関する研究について、保護熱源式サーミスタプローブの開発、健常皮膚の有効熱伝導率測定への応用、メラノーマ患者における臨床実験を例にとって紹介した。以下に得られた成果をまとめる。

1. 開発した装置に対する性能評価を行った結果、人体のような室温よりも温度の高い物体の表面温度及び熱伝導率の非侵襲・高精度・高精度計測を可能とすることがわかった。
2. 複数名の健常者に対して、様々な体の部位の皮膚有効熱伝導率測定を行った結果、表皮厚さや皮膚の熱伝導率 (水分量) が本装置を用いた非侵襲測定において重要であることが示され

た。

3. 複数名のメラノーマ患者にて臨床実験を実施した結果、世界で初めて表皮内がんと健常皮膚の有効熱伝導率の差異の検出に成功した。また、浸潤がんの病変部では、癌ストローマ形成による血流やリンパ流の増加に伴う有効熱伝導率の上昇を検出し、Stageが進むほど、その上昇幅が大きくなる可能性を示した。今後、大規模臨床研究へ発展させ、本手法の実用化を目指す予定である。

謝 辞

本研究は、八戸工業高等専門学校 圓山重直校長、東北大学医学部 相場節也教授、藤村卓講師、東北大学流体科学研究所 小宮敦樹准教授、岡島淳之介助教との一連の共同研究の成果の抜粋であり、ここに記して謝意を表す。また、本研究は JSPS 科研費 JP17869102, JP16669733 の助成を受けたものである。ここに記して謝意を表す。

文献

Chen, M. M., Holmes, K. R., Rupinkas, V., Pulse-decay method for measuring the thermal conductivity of living tissues, *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 103, (1981), pp. 253–260.

Kharalkar, N. M., Hayes, L. J., Valvano, J. W., Pulse-power integrated-decay technique for the measurement of thermal conductivity, *Measurement Science and Technology*, Vol. 19, No. 7 (2008), 075104.

Okabe, T., Fujimura, T., Okajima, J., Aiba, S. and Maruyama, S., Non-invasive measurement of effective thermal conductivity of human skin with a guard-heated thermistor probe, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol.126, (2018), pp. 625–635.

岡部孝裕, 藤村卓, 岡島淳之介, 相場節也, 円山重直, 熱物性計測による皮膚がん診断の有用性検証に関する臨床実験及び数値解析, 第 55 回日本伝熱シンポジウム講演論文集, (2018), Paper No. C321.

岡部孝裕, 眞下央, 岡島淳之介, 小宮敦樹, 高橋一郎, 点接触式熱物性測定法を利用した軟質材料及び液体の熱伝導率測定手法, 熱物性, Vol.26, No.3, (2012), pp. 136–141.

Okabe, T., Okajima, J., Komiya, A., Luo, Y., Takahashi, I. and Maruyama, S., Inverse Method for Estimating Local Thermal Diffusivity of Biomaterials, *Journal of Thermal Science and Technology*, Vol.8, No.2 (2013), pp. 395–406.

Okabe, T., Okajima, J., Komiya, A. and Maruyama, S., Development of a guard-heated thermistor probe for the accurate measurement of surface temperature, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol.108, (2017), pp. 2283–2292.

岡部孝裕, 岡島淳之介, 小宮敦樹, 高橋一郎, 円山重直, 逆問題解析手法を用いた軟質材料及び液体の熱伝導率推定手法, 日本機械学会論文集 B 編, Vol.79, No.806 (2013), pp. 2264–2274.

Pennes, H. H., Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting human forearm, *Journal of Applied Physiology*, Vol. 1, (1948), pp. 93–122.