

Fig. 2. A 34-year-old man with clear cell sarcoma. (a) Transverse ^{11}C -choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) image depicting abnormal uptake in the tumor arising from the left lateral chest wall (arrow). (b) PET/CT image also depicts pleural dissemination and mediastinal lymph node (arrows). Follow-up findings in this patient confirmed the diagnosis.

in tissues is constant in 5 min. The accumulation of ^{11}C -choline in the skull or retroperitoneum is hardly affected by background within the limits of short uptake time. In comparison to ^{18}F FDG, physiological background level in the urinary tract is low. This may be due to incomplete tubular reabsorption of the intact tracer, or enhanced excretion of labeled oxidative metabolites like betaine.⁽¹²⁾

References

- 1 Reuther G, Mutschler W. Detection of local recurrent disease in musculoskeletal tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Skeletal Radiol* 1990; **19**: 85–90.
- 2 Nieweg OE, Pruim J, van Ginkel RJ *et al*. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; **37**: 257–61.
- 3 Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, Folpe A, Hunt KJ, Mankoff DA, Howlett AT. Quantitative [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res* 1998; **4**: 1215–20.
- 4 Franzius C, Sciuk J, Daldrop-Link HE *et al*. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000; **27**: 1305–11.
- 5 Schwarzbach MHM, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F *et al*. Clinical value of [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000; **231**: 380–6.
- 6 Ioannidis JP, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003; **44**: 717–24.
- 7 Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K *et al*. Glut-1 expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumor grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; **33**: 683–91.
- 8 Hara T, Kosaka N, Shinoura N *et al*. PET imaging of brain tumor with [methyl- ^{11}C]choline. *J Nucl Med* 1997; **38**: 842–7.
- 9 Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998; **39**: 990–5.
- 10 Hara T, Inagaki K, Kosaka N *et al*. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with ^{11}C -choline PET. *J Nucl Med* 2000; **41**: 1507–13.

Limited resolution of the present generation of ^{11}C -choline PET/CT and the partial volume effect result in failure to detect small lesions. In our study, one patient was understaged due to small metastatic lung tumor, which was not visualized clearly by the CT part of ^{11}C -choline PET/CT. Faint increase in tracer uptake and motion artifact caused by breathing contribute to false negative results. However, the advantage of ^{11}C -choline PET/CT is that the whole-body can be visualized in a single examination. In our study, 50% of patients were understaged by conventional imaging. The inaccuracy of conventional imaging in assessing skip metastases of soft tissues is due to the field of view.

We reported the accurate modality of ^{11}C -choline PET/CT as a non-invasive method for staging in patients with bone and soft tissue sarcomas compared to conventional imaging. Choline is an essential component of the cell membrane, and choline uptake may be via a choline-specific transporter protein. Choline kinase, which catalyzes the phosphorylation of choline, is upregulated in tumor cells.⁽¹²⁾ In some types of tumor cells, overexpression of choline-specific transporter protein and choline kinase were identified by *in situ* hybridization.⁽²¹⁾ ^{11}C -choline will be phosphorylated by choline kinase as a choline analog and retained in tumor cells.⁽²¹⁾ However, the precise pathway of metabolic trapping by tumor cells has not been elucidated, and further studies to clarify the mechanism of imaging by ^{11}C -choline are needed.

Our study has limitations. Most patients in this study had high-grade tumors (88%) and may differ from the patient population of previous studies. Our study was intended to examine the staging prior to treatment; therefore, patient population of high-grade tumors may explain the significant accuracy in overall staging compared to conventional imaging. A study with a larger patient population would clarify the influence of ^{11}C -choline PET/CT on staging. ^{11}C -choline is clearly a sensitive PET tracer for staging patients with bone and soft tissue sarcomas. The short half-life of ^{11}C -choline necessitates the availability of an on-site cyclotron, which causes practical restriction. More specific radiotracers will help overcome this limitation in the future.

In summary, the use of ^{11}C -choline PET/CT in patients with bone and soft tissue sarcomas increases the accuracy of overall staging and N staging compared to conventional staging. Our study suggests that whole-body ^{11}C -choline PET/CT should be the preferred modality for staging in patients with bone and soft tissue sarcomas.

- 11 Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M *et al*. Imaging of gynecologic tumors: comparison of ^{11}C -choline PET with ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2003; **44**: 1051–6.
- 12 Ishidate K. Choline/ethanolamine kinase from mammalian tissues. *Biochim Biophys Acta* 1997; **1348**: 70–8.
- 13 Maeda T, Tateishi U, Komiya M *et al*. Distant metastasis of prostate cancer: Early detection of recurrent tumor with dual-phase carbon-11 choline positron emission tomography/computed tomography in two cases. *Jpn J Clin Oncol* in press.
- 14 Zhang H, Tian M, Oriuchi N *et al*. ^{11}C -choline PET for the detection of bone and soft tissue tumours in comparison with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2003; **24**: 273–9.
- 15 Tian M, Zhang H, Oriuchi N *et al*. Comparison of ^{11}C -choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**: 1064–72.
- 16 Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L *et al*. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; **44**: 1200–9.
- 17 Hara T, Yuasa M. Automated synthesis of [^{11}C]choline, a positron-emitting tracer for tumor imaging. *Appl Radiat Isot* 1999; **50**: 531–3.
- 18 Green FL, Page DL, Fleming ID *et al*. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edn. New York: Springer, 2002.
- 19 Sobin LH, Wittekind C. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th edn. New York: Wiley, 2002.
- 20 Franzius C, Daldrop-Link HE, Wagner-Bohn A *et al*. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002; **13**: 157–60.
- 21 Uchida T, Yamashita S. Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of a cDNA encoding mammalian choline kinase. *J Biol Chem* 1992; **267**: 10 156–62.

Local Delivery of Doxorubicin for Malignant Glioma by a Biodegradable PLGA Polymer Sheet

YOSHINOBU MANOME¹, TOSHIAKI KOBAYASHI², MARIKO MORI³, RIE SUZUKI¹,
NAOTAKE FUNAMIZU¹, NOBUTAKE AKIYAMA⁴, SACHIKO INOUE⁵,
YASUHIKO TABATA⁵ and MICHIKO WATANABE¹

Departments of ¹Molecular Cell Biology, ³Pathology and ⁴Molecular Immunology,
Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461;

²Cancer Screening Technology Division, Research Center for Cancer Prevention
and Screening, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 105-0045;

⁵Department of Biomaterials, Institute for Frontier Medical Sciences,
Kyoto University, 53 Kawara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Abstract. *Implantable, biocompatible and biodegradable devices bearing an anticancer drug can provide promising local therapy to patients with malignant disorders. With the aim of treating brain tumors, especially gliomas, a membranous sheet containing doxorubicin was produced by co-polymerization to poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA). When release of the drug from the sheet was measured, sustained release continued until day 34. The data contrasted with the burst release from material containing a higher proportion of the drug. In terms of biodegradability, a subcutaneous 3 x 3-mm tetragonal sheet was almost completely absorbed by day 80. When a glioma was implanted subcutaneously and the tumor nodule exposed to the sheet, the device inhibited tumor growth significantly. The sheet consisted of an amorphous structure with cavities estimated to have a diameter of 0.5 – 3 µm by electron microscopic observation. Since the sheet is implantable, biodegradable and has a sustained-drug release property, the device may play a role in the local therapy of brain tumors.*

Malignant brain tumor, such as infiltrating glioma and glioblastoma, is one of the most intractable diseases in the human body. The invasive character and rapid proliferation of the cells often brings recurrence of the disease even after radical treatment and an increase in intracranial hypertension eventually causes herniation due to limited intracranial space. The median survival time is 0.4 years for

glioblastoma and is 5.6 years even for more benign low-grade astrocytoma (1). Most patients die within 2 to 5 years after their diagnosis. In spite of recent advances in radiotherapy, immunotherapy, chemotherapy and other adjuvant therapies, the prognosis has not been dramatically improved and more effective therapies are required. Although the prognosis is poor, the tumors seldom metastasize to regions outside of the central nervous system. In addition, the main etiology of death is local recurrence. Therefore, if local recurrence can be prevented, long-term survival or even a complete cure of the patient can be expected.

The main problem of administering chemotherapy for malignancy in the central nervous system is the low efficiency of drug delivery to the residual tumor in brain parenchyma. When anti-malignant drugs are systemically administered, most drugs may not reach the lesion due mainly to the existence of the blood-brain barrier. From the aspect of chemotherapy, alkylating agents such as temozolomide and nitrosourea represented by ACNU or BCNU are the first choice of drugs in combination with radiation (2, 3). These drugs are potent against malignant gliomas since they can cross the blood-brain barrier and enter the tumor cells. They confer toxicity even to not-actively dividing cells, which account for approximately 70% of the brain tumor (4). Moreover, alkylating agents can synchronize cells in the G2M phase and, thus, function as radiosensitizers when combined with therapeutic irradiation. Regardless of such a promising efficacy of the drug, the prognosis of patients has not improved sufficiently. The reason is partly attributable to the low local drug concentration, because the drug delivery is not adequate in spite of penetrability of the drug through the blood-brain barrier (5, 6). When these facts are considered, it is obvious that the development of more potent local treatment is required.

Correspondence to: Yoshinobu Manome, MD, Ph.D., Department of Molecular Cell Biology, Institute of DNA Medicine, Jikei University School of Medicine, Japan. Tel: +81-3-3433-1111 Ext. 2360, Fax: +81-45-628-4757, e-mail: manome@jikei.ac.jp

Key Words: Doxorubicin, PLGA, local delivery, glioma.

Recent advances in material engineering have provided a new material for such local treatment. One representative example is the BCNU-loaded PLGA wafer (7). PLGA is a biodegradable and biocompatible material, and the BCNU-loaded PLGA wafer is an implantable polymeric device that releases BCNU directly into the tumor tissue. Implanting the device after surgery can eliminate the residual tumor tissue in the operative field and delay recurrence. The antitumor activity of the wafer has been demonstrated (8, 9) and the device might be useful because most patients with glioma undergo surgical removal and chemotherapy as well as radiotherapy.

However, there is a concern about alkylating agent-based local chemotherapy, because tumor cells soon acquire resistance after the systemic administration of drugs. The mechanism of resistance is mainly *via* the recruitment of O₆-methylguanine methyltransferase, a DNA repair enzyme into tumor cells (10-13). MGMT facilitates stoichiometric transfer of the O₆-alkyl groups from the alkylated DNA molecules to its own cysteine residues and by so doing, is itself deactivated after acceptance of the alkyl groups. Overexpression of MGMT repairs the DNA damage caused by the alkylating agents. Chemotherapeutic agents, such as temozolomide and nitrosourea, induce MGMT expression in the tumor cells and resistance may influence the effect of focal treatment with the BCNU wafer. In such cases, treatment with another anti-malignant drug with a different mechanism of action might be useful. Based on this concept doxorubicin was selected.

The mechanism of doxorubicin resistance is expression of the multiple drug resistant gene (MDR); moreover, it does not show cross-resistance to alkylating agents. In addition, doxorubicin has been used commonly in patients with disseminated lymphoma or leukemia in the cerebrospinal fluid by intrathecal injection and its safety has been well recognized. Thus, doxorubicin was co-polymerized to biodegradable PLGA and a membrane containing the drug was developed. Ultimately, the possibility of modulating the glioma after surgery using the membrane could be explored.

Materials and Methods

Doxorubicin sheet. Doxorubicin hydrochloride ((2S,4S)-4-(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-xylo-hexopyranosyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride; DOX or Adriamycin) was provided by Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd. (Tokyo, Japan). One square centimeter of the sheet contained 1 mg of doxorubicin. To prepare an 8.4 cm² surface of the sheet, 8.4 mg of doxorubicin were mixed with 318 mg of PLGA (50:50 molar ratio, Mw53114) dissolved in chloroform. The mixture was co-polymerized by the solvent-evaporation method and used after further desiccation.

Release of doxorubicin *in vitro*. Measurement of the drug concentration in the solvent was determined by the UV-2200A spectrophotometer (Shimadzu, Kyoto, Japan). The doxorubicin

sheet was set under physiological conditions for days (pH7.4, 37°C in phosphate-buffered saline) and the total amount of the eluted doxorubicin was quantified.

Animal experiments. To investigate the biodegradation of the doxorubicin sheet, closed colony Jcl:ICR mice were purchased from Clea Japan, Tokyo and bred in a standard animal facility. For the tumor implantation and treatment study, five-week old Fischer 344 rats were purchased from Sankyo Laboratory, Tokyo, Japan. These animals were maintained under conditions of 28°C and 55-60% humidity and given free access to food and tap water. All the animal procedures were performed under the guidance of the committee in the animal care facility. In the first set of animal experiments, the 3 x 3 mm tetragon sheet was subcutaneously implanted into the left flank of an ICR mouse. After implantation, absorption of the sheet was determined by weighing the unabsorbed residuals after removal. Degradability was expressed as a percentile of the original sheet weight on the day of observation (n=5 in each group). In the second set of the experiment, the RT2 glioma cell line, syngeneic to the Fischer 344 rat, was used. The RT2 glioma cells were cultured in Dulbecco's minimum essential medium supplemented with 10% bovine serum (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY, USA). Three x 10⁵ of the trypsinized and dispersed cells in 100 μ l of PBS were subcutaneously injected into the rat's right flank and four days later, after confirmation of establishment of the tumor nodule, the rats were treated with 2.1125 cm² of doxorubicin sheet containing 2.1 mg of doxorubicin by covering the tumor. For some animals, 8.4 mg/100 μ l of doxorubicin were directly injected into the center of the tumor. Tumor volumes were measured and growth was directly accessed. Statistical analysis was performed by the two-tailed Student's *t*-test.

Morphological examination of the doxorubicin sheet by electron microscopy. For the scanning electron microscopy, the doxorubicin sheet was lightly washed in water then fixed with 1.2% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate-buffered saline then adjusted to pH 7.4. The specimen was dehydrated by ascending concentrations of ethanol and the critical point drying method using liquid CO₂. After the dehydration, the sample was coated with ion-sputtered gold and palladium and observed by a JSM-5800LV Scanning Electron Microscope (JEOL Ltd., Tokyo, Japan) at the accelerating voltage of 15 KV. For transmission electron microscopy, the sheet was fixed with 2% glutaraldehyde in phosphate-buffer and the specimens were subjected to examination by an H-7500 Electron Microscope (Hitachi, Tokyo, Japan) at the accelerating voltage of 100 KV.

Results

Release of doxorubicin from the doxorubicin sheet. The release of doxorubicin from the PLGA membrane was first determined *in vitro*. The concentration of doxorubicin was measured by absorption spectrophotometric analysis. The absorbance of light by doxorubicin in continuous wavelength was measured by a spectrophotometer (Figure 1A) and the correlation of both 232 nm and 480 nm peaks for determination of the doxorubicin concentration was confirmed. The amount of drug in the solvent was

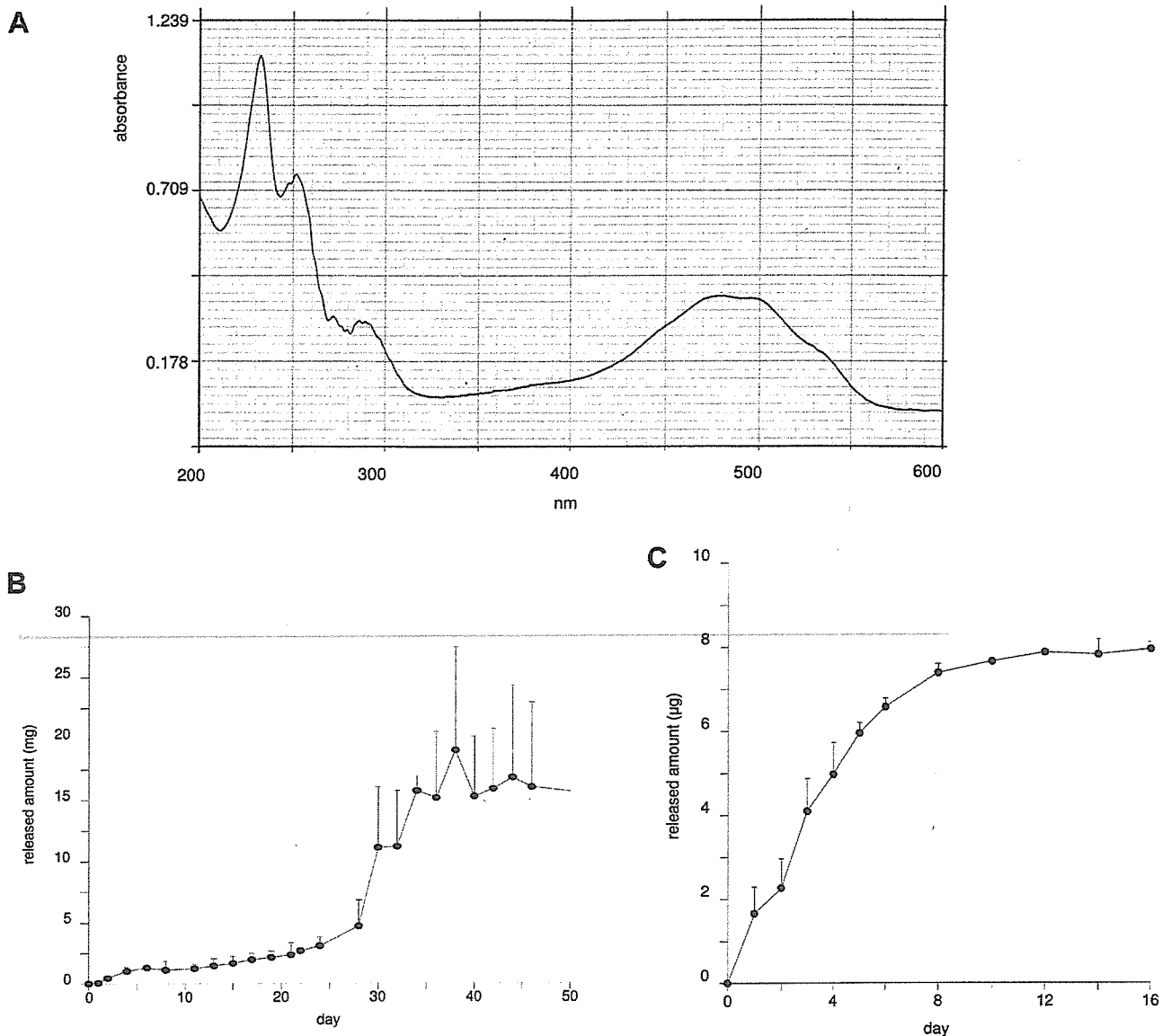
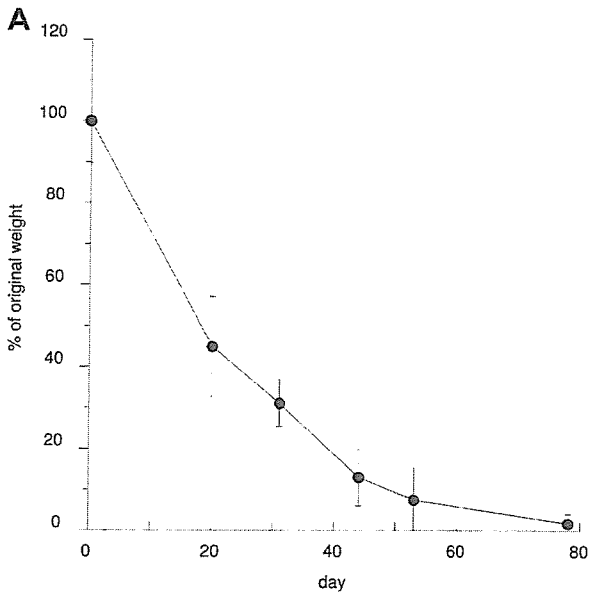


Figure 1. Release of doxorubicin from the sheet *in vitro*. A) Spectrophotometric properties of doxorubicin. The light absorbance of doxorubicin was measured by continuous change in the wave length. Based on the figure, the absorbances at 232 nm and 480 nm were used for further determination of the drug concentration. Values measured at both peaks correlated well with drug concentrations. B) Total amount of doxorubicin released from 1 mg of the sheet. Release gradually started from immediately after the exposure and 10% of the drug was released by day 10. The sheet steadily discharged the drug and sustained release continued until day 28. After the burst release around day 30 to 34, further release was not detected. The result is expressed as the mean of two experiments; bars, S.D. C) Release from the drug-overloaded sheet. When the drug concentration was increased 3-fold when copolymerized to PLGA, the sheet released the drug much faster than the ordinary sheet. Most of the drug was released by day 8 and further release was not prominent after day 10. The result is expressed as the mean of two experiments; bars, S.D.

quantified at the 480-nm wavelength. The PLGA sheet containing doxorubicin was left under physiological conditions and the total amounts of doxorubicin released were measured (Figure 1B). Release started from day 1 and gradually increased until day 24. Subsequently, the release was abruptly increased and continued until day 34. Thirty-four days after the experiment, the release reached a peak.

The released amount was followed up until day 178, however further release was not detected in the experiment (data not shown). The pattern of slow release from the sheet might derive from the proportions of doxorubicin and PLGA. When the load of doxorubicin was increased in the sheet, a three-fold higher drug discharge occurred at an earlier stage of the experiment (Figure 1C). The drug burst



started from the day of the experiment and most of the doxorubicin was released by day 8. Unlike the previous result, sustained release was not detected in this drug-enriched sheet. The sheet did not retain doxorubicin after 12 days of experiments.

Biodegradation of the sheet in mice. Since deliberate release of the drug from the sheet was demonstrated *in vitro*, the biodegradability of the sheet was examined next. After implantation of the sheet into the left flank of the mice, changes in the dry-weight of the sheet were measured and recorded chronologically. The sheet degraded according to the passage of time. Degradation rapidly progressed in the initial stage and continued until day 78. The sheet was ultimately absorbed. It took more than 80 days to disappear and further changes in weight could not be determined. During the process, the doxorubicin sheet was assimilated and other than pigmentation in the adjacent area, caused

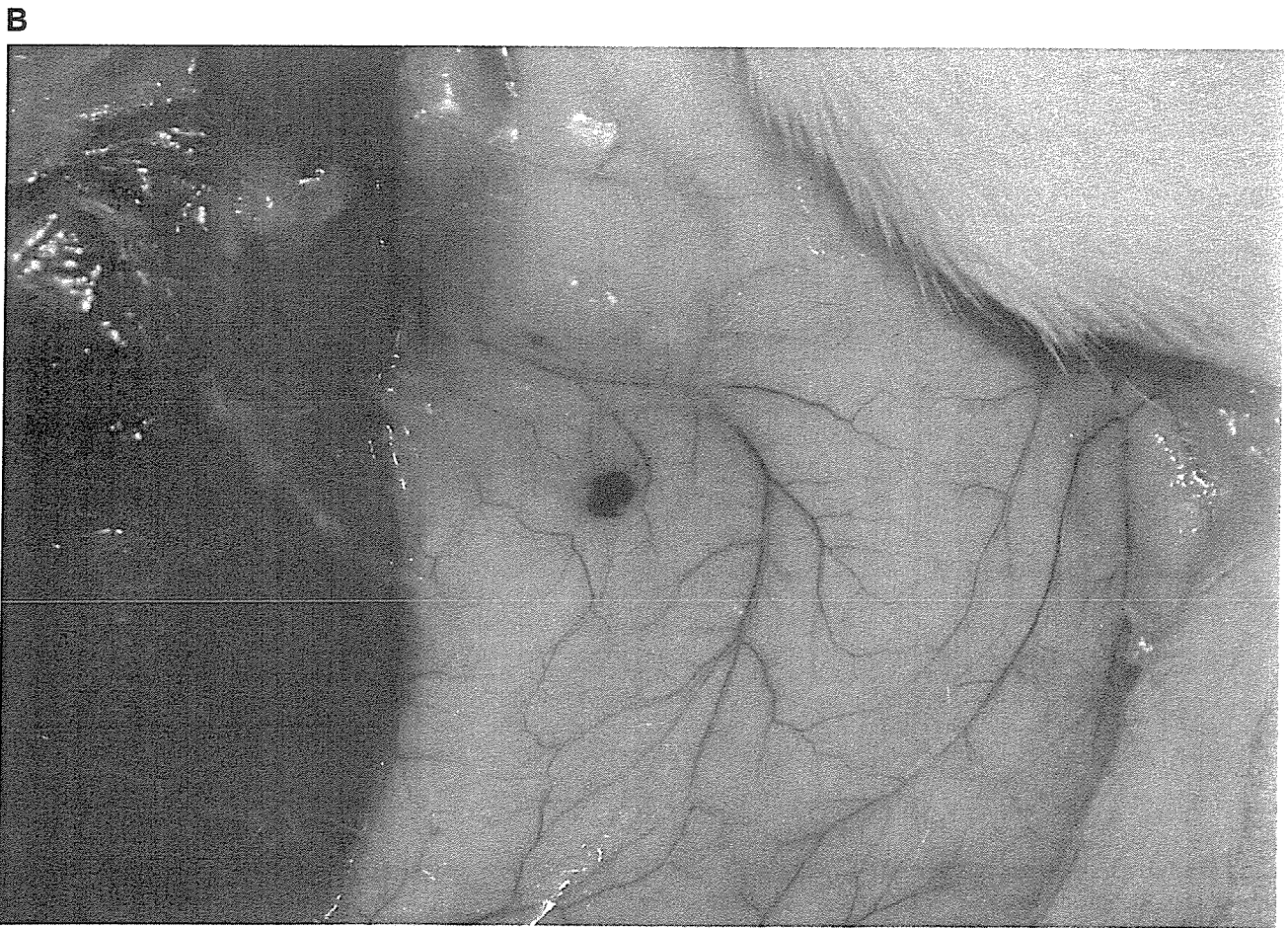
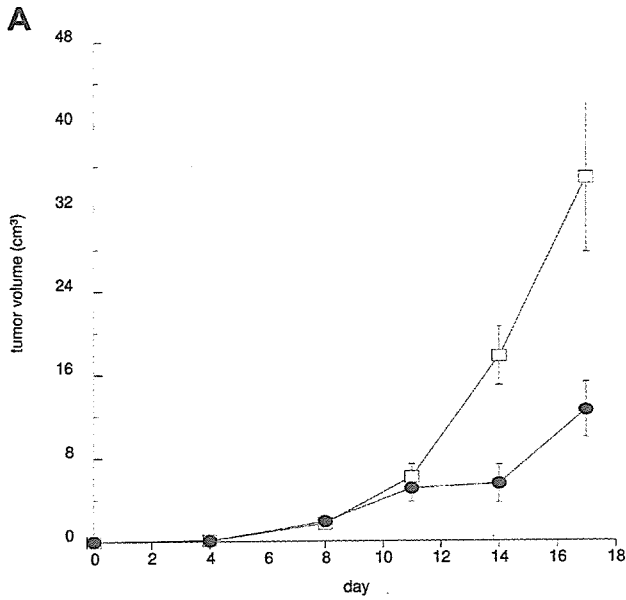


Figure 2. Biodegradability of the sheet *in vivo*. A) The dry-weight of the implanted sheet was measured and biodegradability was expressed as a percentage of the original weight. The sheet degraded according to the passage of time. There was a rapid decrease in volume from the start of the experiment, followed by gradual degradation. More than 78 days were required for complete absorption. The result is expressed as the mean of five animals at each time point; bars, S.D. B) Biodegradability of the subcutaneously implanted sheet. The picture shows the sheets at 52 days after implantation. The sheet was degraded, but still visible with a change in the color of the surrounding subcutaneous tissue. Pigmentation of tissue occurred in the contact area of the sheet.



neither inflammation nor substantial necrosis in the surrounding tissue (Figure 2A, B).

Effect of the released doxorubicin on the established tumor. The slow-release character and biodegradability of the sheet enables potential application of the sheet for tumor treatment *in vivo*. In the final examination, the sheet was used for the treatment of subcutaneously implanted RT2 syngeneic malignant glioma tumor cells. After growth, the tumor was covered with a doxorubicin sheet and the subsequent growth was measured. Tumors treated with a mock sheet increased in size exponentially (Figure 3). In contrast, growth of the tumor was inhibited in rats treated with the doxorubicin sheet. On the 17th day of the experiment, the tumor volume reached more than 30 cm³ and the rats started to die in the control group, whereas the group treated with the doxorubicin sheet exhibited a smaller tumor size. There were inter-group differences in volumes

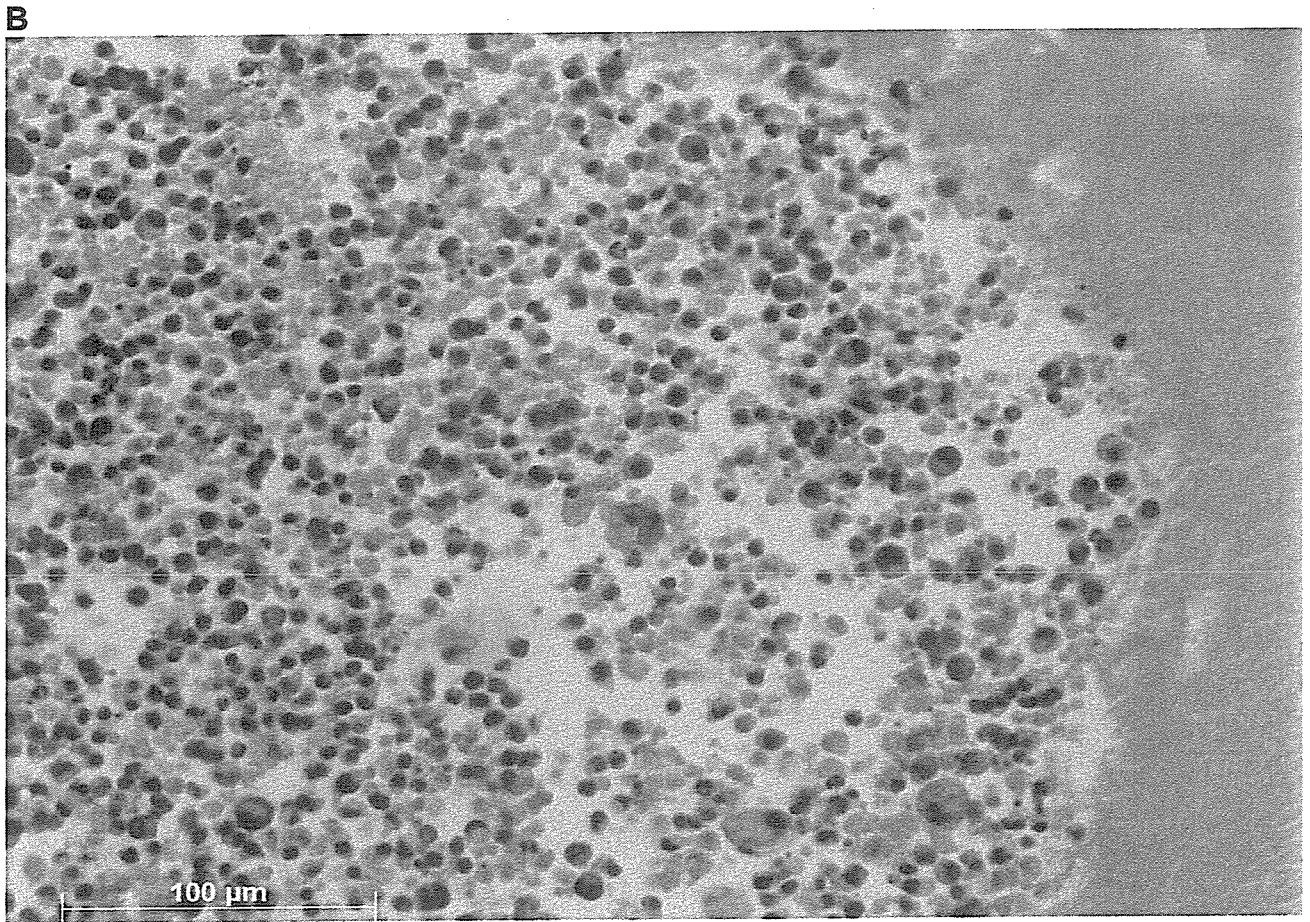


Figure 3. Tumor growth inhibition by the sheet. A) After glioma cells were implanted, the tumor nodule was treated to the sheet. While tumors in control animals grew prosperously, treatment inhibited the expansion of the tumor. Mock sheet treatment (□); doxorubicin sheet treatment (●). There were differences on day 14 ($p=0.064$) and day 17 ($p=0.019$). The result was demonstrated as a mean of five animals in each group; bars, S.D. B) Histology of tumor cells with the sheet (on day 17, hematoxylin-eosin staining). Tumor tissue or cells (left) adjoining the sheet (right) were necrotic with erythrocytes.

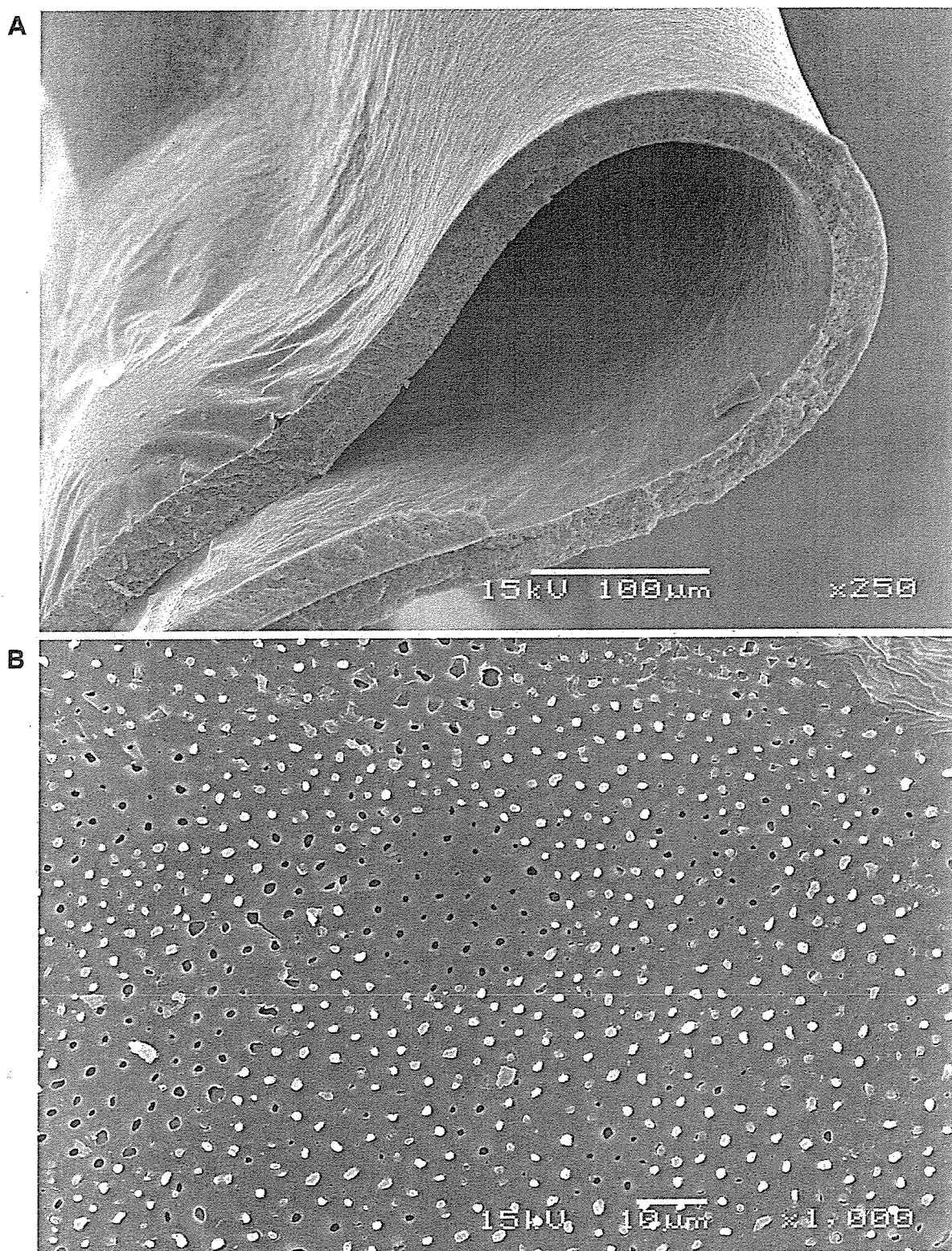


Figure 4. Ultrastructure of doxorubicin sheet by electron microscopy. A-C) Pictures taken by scanning electron microscope, D) By transmission electron microscope. A) Overview: the sheet had a flexible texture with a thickness of 10 μm . B) Surface: the surface consisted of amorphous material with small holes. Grains of the drug resided in these small holes with a diameter of 0.5 to 3 μm . C) Vertical section (ethanol-cracked surface): after fixation, the sample was ethanol-cracked in liquid nitrogen. Cross-section disclosed the porous structure of the membrane sheet. D) Cross-section of the sheet: the drug was encircled by an amorphous electro-density substrate. Direct magnification, x15000.

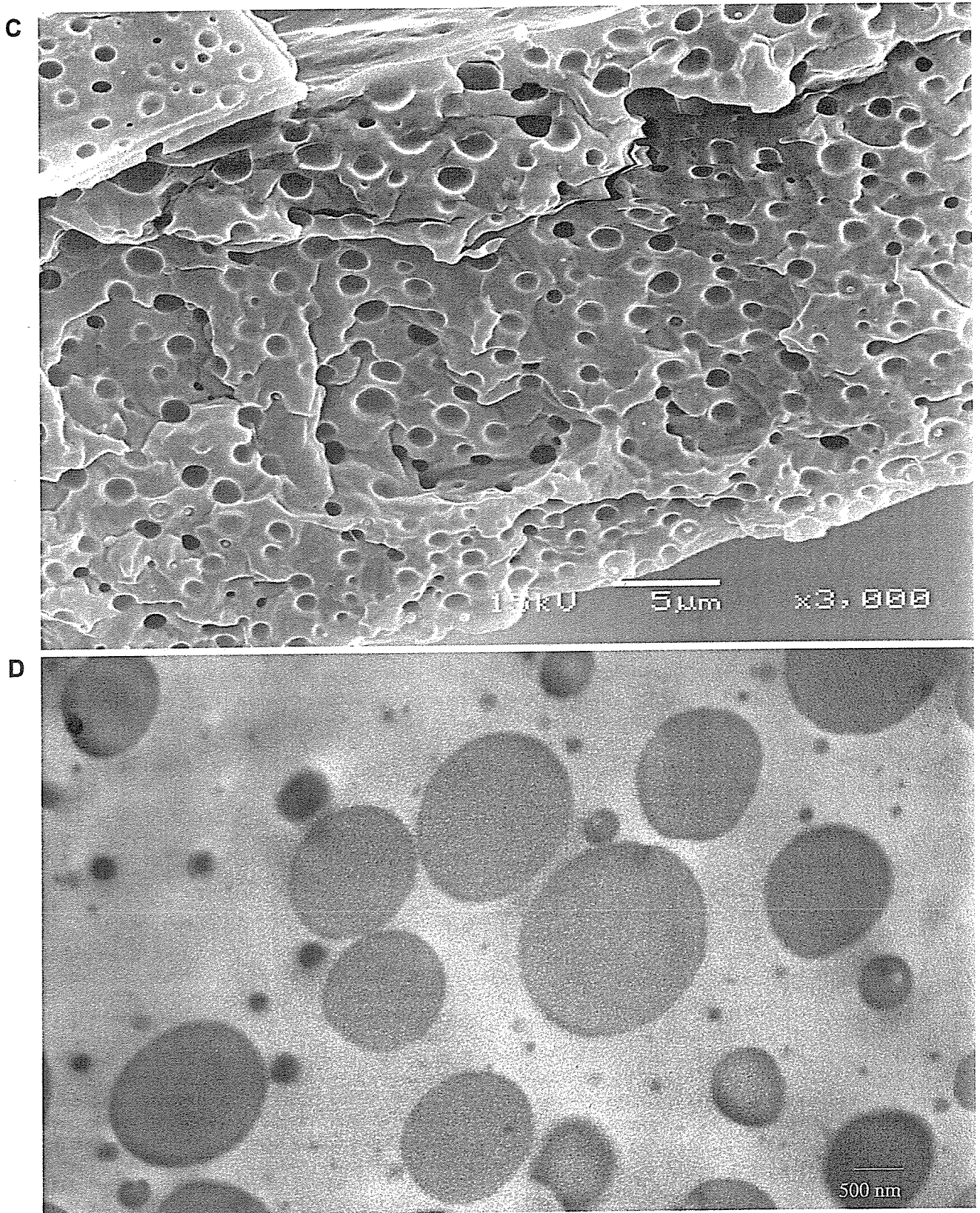


Figure 4. continued

on days 14 and 17 ($p=0.064$ and 0.019 , respectively). The sizes of tumors treated with the doxorubicin sheet were comparable to those of animals treated by direct injection with a 4-times higher total dose (on day 14: injection $4.88\pm 2.33\text{ cm}^3$ vs. sheet $5.50\pm 1.81\text{ cm}^3$, on day 17: $14.80\pm 6.62\text{ cm}^3$ vs. $12.56\pm 2.65\text{ cm}^3$).

Morphological studies of the sheet. The sheet's ability to confer toxicity to the target tumor by releasing the drug was confirmed. To further investigate the material, the sheet was examined by electronmicroscopy. The sheet had a thickness of $10\text{ }\mu\text{m}$ and was flexible (Figure 4A). The surface of the sheet consisted of an amorphous structure with small cavities having a diameter of 0.5 to $3\text{ }\mu\text{m}$. A grain, presumably of drug, was held in each cavity and some of these protruded to the surface. Some of the cavities were empty, but this may have been due to elution of the drug during preparation of the specimen (Figure 4B). An ethanol-cracked, vertical section revealed the spongy, cheese-like structure of the sheet. Most of the cavity was hollow due to the same reason as above, but the drug is visible in the cavities through a small exit (Figure 4C). This finding was confirmed by transmission electronmicroscopy (Figure 4D). The structure of the sheet may be responsible for sustained release of the drug.

Discussion

In this study, a doxorubicin-loaded poly (D, L-lactide-co-glycolide) membrane was developed and drug release from the membrane, biodegradation and efficacy on implanted glioma cells were examined.

As a scaffold for drug polymerization, PLGA was chosen. Similar to other polymers (14), PLGA has been used, not only as biodegradable polyester elastomers in tissue engineering (15), but also as a carrier of drugs, antigens, or genes either by itself or in combination with other appropriate materials. Owing to its safety, performance, cost and ease-of-use, this material was especially useful as a drug delivery tool for anticancer drugs. Micro- or nano-particles of PLGA conjugates include paclitaxel (16-20), doxorubicin (21-23), floxuridine (24), cystatins (25), camptothetin (26), 5-fluorouracil (27, 28), oxaliplatin (29), methotrexate (30) and cisplatin (31). In addition to the anticancer agents, tumor antigen (32, 33), photodynamic (34-37) or radiosensitizer (38, 39), genes (40-42) or DNA decoys (43), anti-angiogenic agents (44, 45), usnic acid (46), interferons (47), immunotoxin (48), all-trans retinoic acid (49), hormones (42, 50) and other compounds have been conjugated to PLGA for the treatment of malignant diseases.

Nano- or micro-particles of PLGA have drug delivery advantages, such as achievement of a higher concentration in the target tissue, sustained release and a longer circulation time in plasma as well as lower toxicity. However, from the

stand-point of brain tumor therapy, especially considering the prevention of recurrence, there is an advantage of local therapy with an implantable drug-conjugated device, even though diffusion of nanoparticles is relatively limited to the vicinity of the implantation site (27). Accordingly, a wafer with BCNU was successfully developed (7, 8, 51). In other solid tumors, local treatment with PLGA polymers with paclitaxel and vinca alkaloid were developed and tested in clinical pilot trials (52, 53).

We chose doxorubicin for co-polymerization to PLGA. This drug has a long history and has been used widely for the treatment of malignancies, including leukemias, lymphomas and many solid tumors, including brain tumors. Accordingly, its pharmacokinetics are well known. From the aspect of safety, the drug can be administrated intrathecally with few serious adverse effects (54, 55). This might compromise safety if leakage of the drug occurs into the cerebrospinal fluid. Moreover, resistance to alkylating agent due mainly to overexpression of MGMT generally does not demonstrate cross-resistance to doxorubicin, which blocks DNA and RNA synthesis by inhibiting topoisomerase II. The sheet might be especially useful for patients with recurrent drug-resistant gliomas initially treated by alkylating agents.

Local therapies are key options for the treatment of brain tumors. BCNU-loaded wafers and other implantable nano- and micro-particles are the materials of first choice. It is preferable to increase the number of effective devices or drugs for local treatment. Since our PLGA-based sheet is implantable, easy to prepare, wholly degradable and displays a sustained-release property, it may play a role in the treatment for malignant brain tumors as a local therapy device.

Acknowledgements

The work was partly supported by a Grant-in-Aid for the Third Term Comprehensive Control Research for Cancer. We thank Hideki Saito, Emi Kikuchi and Yuko Abe in the Jikei University School of Medicine, Japan, for skillful technical assistances.

References

- Ohgaki H and Kleihues P: Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 479-489, 2005.
- Barrie M, Couprie C, Dufour H, Figarella-Branger D, Muracciole X, Hoang-Xuan K, Braguer D, Martin PM, Peragut JC, Grisoli F and Chinot O: Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Ann Oncol* 16: 1177-1184, 2005.
- Cohen MH, Johnson JR and Pazdur R: Food and Drug Administration Drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 11: 6767-6771, 2005.

- 4 Yoshii Y, Maki Y, Tsuboi K, Tomono Y, Nakagawa K and Hoshino T: Estimation of growth fraction with bromodeoxyuridine in human central nervous system tumors. *J Neurosurg* 65: 659-663, 1986.
- 5 Hamstra DA, Moffat BA, Hall DE, Young JM, Desmond TJ, Carter J, Pietronigro D, Frey KA, Rehemtulla A and Ross BD: Intratumoral injection of BCNU in ethanol (DTI-015) results in enhanced delivery to tumor – a pharmacokinetic study. *J Neurooncol* 73: 225-238, 2005.
- 6 Yimam MA, Bui T and Ho RJ: Effects of lipid association on lomustine (CCNU) administered intracerebrally to syngeneic 36B-10 rat brain tumors. *Cancer Lett*, 2006.
- 7 Seong H, An TK, Khang G, Choi SU, Lee CO and Lee HB: BCNU-loaded poly(D, L-lactide-co-glycolide) wafer and antitumor activity against XF-498 human CNS tumor cells *in vitro*. *Int J Pharm* 251: 1-12, 2003.
- 8 Lee JS, An TK, Chae GS, Jeong JK, Cho SH, Lee HB and Khang G: Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of BCNU-loaded PLGA wafer against 9L gliosarcoma. *Eur J Pharm Biopharm* 59: 169-175, 2005.
- 9 Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J and Ram Z: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 5: 79-88, 2003.
- 10 Bobola MS, Silber JR, Ellenbogen RG, Geyer JR, Blank A and Goff RD: O₆-methylguanine-DNA methyltransferase, O₆-benzylguanine, and resistance to clinical alkylators in pediatric primary brain tumor cell lines. *Clin Cancer Res* 11: 2747-2755, 2005.
- 11 Hermisson M, Klumpp A, Wick W, Wischhusen J, Nagel G, Roos W, Kaina B and Weller M: O₆-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells. *J Neurochem* 96: 766-776, 2006.
- 12 Manome Y, Watanabe M, Futaki K, Ishiguro H, Iwagami S, Noda K, Dobashi H, Ochiai Y, Ohara Y, Sanuki K, Kunieda T and Ohno T: Development of a syngenic brain-tumor model resistant to chloroethyl-nitrosourea using a methylguanine DNA methyltransferase cDNA. *Anticancer Res* 19: 5313-5318, 1999.
- 13 Manome Y, Yoshinaga H, Watanabe M and Ohno T: Adenoviral transfer of antisenses or ribozyme to O₆-methylguanine-DNA methyltransferase mRNA in brain-tumor model resistant to chloroethyl-nitrosourea. *Anticancer Res* 22: 2029-2036, 2002.
- 14 Lesniak MS, Upadhyay U, Goodwin R, Tyler B and Brem H: Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. *Anticancer Res* 25: 3825-3831, 2005.
- 15 Webb AR, Yang J and Ameer GA: Biodegradable polyester elastomers in tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther* 4: 801-812, 2004.
- 16 Fonseca C, Simoes S and Gaspar R: Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and *in vitro* anti-tumoral activity. *J Control Release* 83: 273-286, 2002.
- 17 Kang BK, Chon SK, Kim SH, Jeong S, Kim MS, Cho SH, Lee HB and Khang G: Controlled release of paclitaxel from microemulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo*. *Int J Pharm* 286: 147-156, 2004.
- 18 Mo Y and Lim LY: Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: potentiation of anticancer activity by surface conjugation with wheat germ agglutinin. *J Control Release* 108: 244-262, 2005.
- 19 Mo Y and Lim LY: Preparation and *in vitro* anticancer activity of wheat germ agglutinin (WGA)-conjugated PLGA nanoparticles loaded with paclitaxel and isopropyl myristate. *J Control Release* 107: 30-42, 2005.
- 20 Sahoo SK and Labhasetwar V: Enhanced antiproliferative activity of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles is mediated *via* sustained intracellular drug retention. *Mol Pharm* 2: 373-383, 2005.
- 21 Lin R, Shi Ng L and Wang CH: *In vitro* study of anticancer drug doxorubicin in PLGA-based microparticles. *Biomaterials* 26: 4476-4485, 2005.
- 22 Yoo HS and Park TG: Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer. *J Control Release* 70: 63-70, 2001.
- 23 Mallery SR, Pei P, Kang J, Ness GM, Ortiz R, Touhalisky JE and Schwendeman SP: Controlled-release of doxorubicin from poly(lactide-co-glycolide) microspheres significantly enhances cytotoxicity against cultured AIDS-related Kaposi's sarcoma cells. *Anticancer Res* 20: 2817-2825, 2000.
- 24 Inoue K, Onishi H, Kato Y, Michiura T, Nakai K, Sato M, Yamamichi K, Machida Y and Nakane Y: Comparison of intraperitoneal continuous infusion of floxuridine and bolus administration in a peritoneal gastric cancer xenograft model. *Cancer Chemother Pharmacol* 53: 415-422, 2004.
- 25 Cegnar M, Premzl A, Zavasnik-Bergant V, Kristl J and Kos J: Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells. *Exp Cell Res* 301: 223-231, 2004.
- 26 Tong W, Wang L and D'Souza MJ: Evaluation of PLGA microspheres as delivery system for antitumor agent-camptothecin. *Drug Dev Ind Pharm* 29: 745-756, 2003.
- 27 Roullin VG, Deverre JR, Lemaire L, Hindre F, Venier-Julienne MC, Vienet R and Benoit JP: Anti-cancer drug diffusion within living rat brain tissue: an experimental study using [³H](6)-5-fluorouracil-loaded PLGA microspheres. *Eur J Pharm Biopharm* 53: 293-299, 2002.
- 28 Hagiwara A, Sakakura C, Shirasu M, Yamasaki J, Togawa T, Takahashi T, Muranishi S, Hyon S and Ikada Y: Therapeutic effects of 5-fluorouracil microspheres on peritoneal carcinomatosis induced by Colon 26 or B-16 melanoma in mice. *Anticancer Drugs* 9: 287-289, 1998.
- 29 Lagarce F, Cruaud O, Deuschel C, Bayssas M, Griffon-Etienne G and Benoit J: Oxaliplatin loaded PLGA microspheres: design of specific release profiles. *Int J Pharm* 242: 243-246, 2002.
- 30 Singh UV and Udupa N: *In vitro* characterization of methotrexate loaded poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres and antitumor efficacy in Sarcoma-180 mice bearing tumor. *Pharm Acta Helv* 72: 165-173, 1997.
- 31 Kumagai S, Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K and Yakushiji M: Improvement of intraperitoneal chemotherapy for rat ovarian cancer using cisplatin-containing microspheres. *Jpn J Cancer Res* 87: 412-417, 1996.
- 32 Waeckerle-Men Y and Groettrup M: PLGA microspheres for improved antigen delivery to dendritic cells as cellular vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 57: 475-482, 2005.
- 33 Waeckerle-Men Y, Scandella E, Uetz-Von Allmen E, Ludewig B, Gillessen S, Merkle HP, Gander B and Groettrup M: Phenotype and functional analysis of human monocyte-derived dendritic cells loaded with biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres for immunotherapy. *J Immunol Methods* 287: 109-124, 2004.

- 34 McCarthy JR, Perez JM, Bruckner C and Weissleder R: Polymeric nanoparticle preparation that eradicates tumors. *Nano Lett* 5: 2552-2556, 2005.
- 35 Vargas A, Pegaz B, Debefve E, Konan-Kouakou Y, Lange N, Ballini JP, van den Bergh H, Gurny R and Delie F: Improved photodynamic activity of porphyrin loaded into nanoparticles: an *in vivo* evaluation using chick embryos. *Int J Pharm* 286: 131-145, 2004.
- 36 Konan YN, Berton M, Gurny R and Allemann E: Enhanced photodynamic activity of meso-tetra(4-hydroxyphenyl)porphyrin by incorporation into sub-200 nm nanoparticles. *Eur J Pharm Sci* 18: 241-249, 2003.
- 37 Konan YN, Chevallier J, Gurny R and Allemann E: Encapsulation of p-THPP into nanoparticles: cellular uptake, subcellular localization and effect of serum on photodynamic activity. *Photochem Photobiol* 77: 638-644, 2003.
- 38 Geze A, Venier-Julienne MC, Saulnier P, Varlet P, Dumas-Duport C, Devauchelle P and Benoit JP: Modulated release of IdUrd from poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres by addition of poly (D,L-lactide) oligomers. *J Control Release* 58: 311-322, 1999.
- 39 Reza MS and Whateley TL: Iodo-2'-deoxyuridine (IUdR) and 125IUdR loaded biodegradable microspheres for controlled delivery to the brain. *J Microencapsul* 15: 789-801, 1998.
- 40 Prabha S and Labhasetwar V: Critical determinants in PLGA/PLA nanoparticle-mediated gene expression. *Pharm Res* 21: 354-364, 2004.
- 41 Jilek S, Ulrich M, Merkle HP and Walter E: Composition and surface charge of DNA-loaded microparticles determine maturation and cytokine secretion in human dendritic cells. *Pharm Res* 21: 1240-1247, 2004.
- 42 Panyam J, Zhou WZ, Prabha S, Sahoo SK and Labhasetwar V: Rapid endo-lysosomal escape of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery. *Faseb J* 16: 1217-1226, 2002.
- 43 Gill JS, Zhu X, Moore MJ, Lu L, Yaszemski MJ and Windebank AJ: Effects of NFkappaB decoy oligonucleotides released from biodegradable polymer microparticles on a glioblastoma cell line. *Biomaterials* 23: 2773-2781, 2002.
- 44 Benny O, Duvshani-Eshet M, Cargioli T, Bello L, Bikfalvi A, Carroll RS and Machluf M: Continuous delivery of endogenous inhibitors from poly(lactic-co-glycolic acid) polymeric microspheres inhibits glioma tumor growth. *Clin Cancer Res* 11: 768-776, 2005.
- 45 Bandi N, Ayalasonmayajula SP, Dhanda DS, Iwakawa J, Cheng PW and Kompella UB: Intratracheal budesonide-poly(lactide-co-glycolide) microparticles reduce oxidative stress, VEGF expression, and vascular leakage in a benzo(a)pyrene-fed mouse model. *J Pharm Pharmacol* 57: 851-860, 2005.
- 46 Ribeiro-Costa RM, Alves AJ, Santos NP, Nascimento SC, Goncalves EC, Silva NH, Honda NK and Santos-Magalhaes NS: *In vitro* and *in vivo* properties of usnic acid encapsulated into PLGA-microspheres. *J Microencapsul* 21: 371-384, 2004.
- 47 Sanchez A, Tobio M, Gonzalez L, Fabra A and Alonso MJ: Biodegradable micro- and nanoparticles as long-term delivery vehicles for interferon-alpha. *Eur J Pharm Sci* 18: 221-229, 2003.
- 48 Ferdous AJ, Stembridge NY and Singh M: Role of monensin PLGA polymer nanoparticles and liposomes as potentiators of ricin A immunotoxins *in vitro*. *J Control Release* 50: 71-78, 1998.
- 49 Jeong YI, Song JG, Kang SS, Ryu HH, Lee YH, Choi C, Shin BA, Kim KK, Ahn KY and Jung S: Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres encapsulating all-trans retinoic acid. *Int J Pharm* 259: 79-91, 2003.
- 50 Labrie F, Li S, Belanger A, Cote J, Merand Y and Lepage M: Controlled release low dose medroxyprogesterone acetate (MPA) inhibits the development of mammary tumors induced by dimethyl-benz(a) anthracene in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 26: 253-265, 1993.
- 51 Chae GS, Lee JS, Kim SH, Seo KS, Kim MS, Lee HB and Khang G: Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and *in vitro* antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer. *Int J Pharm* 301: 6-14, 2005.
- 52 Rohr UD, Oberhoff C, Markmann S, Gerber B, Scheulen M and Schindler AE: The safety of synthetic paclitaxel by intrasional delivery with OncoGeltrade mark into skin breast cancer metastases: method and results of a clinical pilot trial. *Arch Gynecol Obstet* 1-7, 2005.
- 53 Fournier C, Hecquet B, Bouffard P, Vert M, Caty A, Vilain MO, Vanseymortier L, Merle S, Krikorian A, Lefebvre JL *et al*: Experimental studies and preliminary clinical trial of vinorelbine-loaded polymeric bioresorbable implants for the local treatment of solid tumors. *Cancer Res* 51: 5384-5391, 1991.
- 54 Jordan B, Pasquier Y and Schnider A: Neurological improvement and rehabilitation potential following toxic myelopathy due to intrathecal injection of doxorubicin. *Spinal Cord* 42: 371-373, 2004.
- 55 Arico M, Nespoli L, Porta F, Caselli D, Raiteri E and Burgio GR: Severe acute encephalopathy following inadvertent intrathecal doxorubicin administration. *Med Pediatr Oncol* 18: 261-263, 1990.

Received May 5, 2006

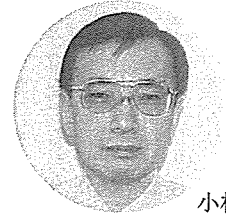
Accepted May 29, 2006

MRIの優位性はここにある

外科手術に効果大きいMR設置の MRX手術室開設と応用開始

国立がんセンター

小林寿光 中馬広一 木下貴之 宮北康二
山崎直也 下山直人 土屋了介 垣添忠生



小林氏

要旨…画像装置を手術中に使用することで、標準的な外科成果に上乗せ効果を期待した、MRIやCT、フラットパネルX線透視装置を導入した新たな手術室、MRX手術室が開設され、臨床試験として応用が開始された。

MRI装置の手術室導入で目指す手術の標準化と低侵襲化

外科治療は悪性腫瘍の治癒が期待できる標準的な治療法であるが、高度な手術技術の標準化と標準的な手術の低侵襲化は重要な課題である。

一般に熟練した外科医でも難しいのは、体内深部の狭小部、また見えづらい領域であり、経験に基づく高い技術が必要である。単なる勘に頼って無理をすれば、効果と安全性が犠牲になる可能性があった。

MRX手術室開発の目的は上乗せ効果

画像装置は病変の発見から診断、手術適応の決定に使用されており、手術中に使用できれば何らかの上乗せ効果が期待される。手術を中心に考えれば画像診断室で手術ができる設備を整えるのではなく、これまでの手術室環境を保ったまま画像装置を導入する必要がある。

確かに画像装置を使用した新たな放射線科的な医療技術開発^{1,2}、脳神経外科などの医療技術を高度化することには非常に大きな意義がある^{3,4}。しかし医療施設全体として導入経費と成果のバランスを取るためには、幅広い外科領域に対する汎用手術室として構築する必要がある。

以上の必要性から、新たな画像補助手術室は、既存の手術室フロアの一角に導入されることとなった。

手術室に導入する画像機器装置はMRIにCT、FPD

導入する画像装置は手術適応を決定するために使用されるものの中で、手術室の建設時に設置が必要なMRIとCT、X線透視装置とした。基準とするものを最も導入が難しいMRIとして、できるだけ幅広い周囲からアプローチできるオープン型とした。当初は軽量の0・2Tモデルを考えていたが、広いガントリー開口部上下幅(43cm)を得るために0・3Tモデルとした。

CTはMRIと必要に応じて同期して運用することにも配慮したが、撮影時に術野や外科医の移動のみならず、麻酔などの配管や点滴ライン、心電図などのケーブルのつながった患者の移動を避けるために、自走式のマルチスライス(4列)ヘリカルCTを選定した。

●Summary

A new operating room, the MRX Surgical Room, which encompasses an MRI, CT and flatpanel fluoroscopy systems, in anticipation of increasing effectiveness with regard to the results of standard surgical procedures by using imaging systems intraoperatively, has begun functioning in clinical studies.

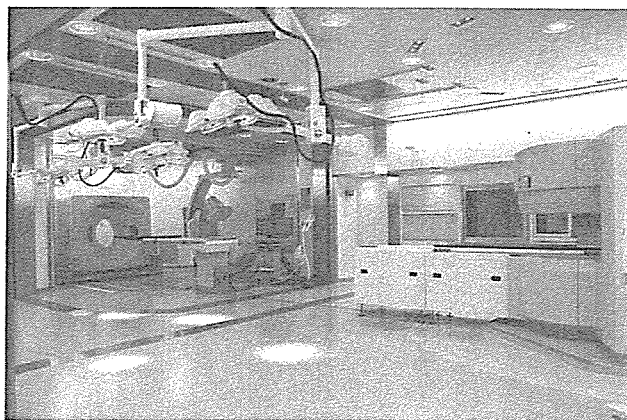
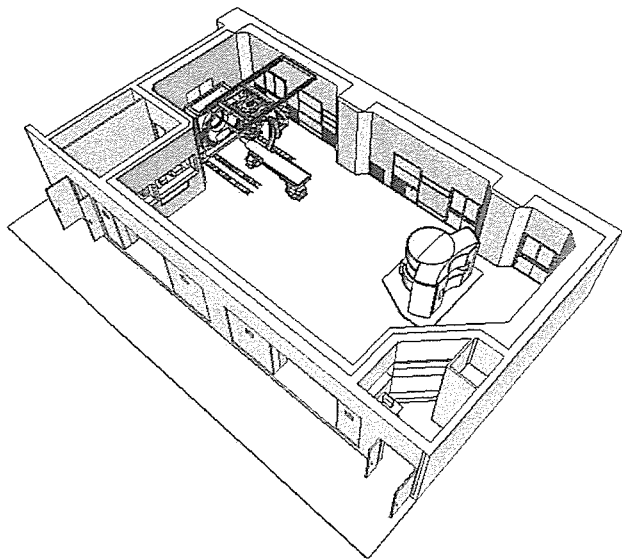


図1 右はMRX手術室、左は同手術室の3次元イメージ図

X線透視装置はこれまでも術中に使用されてきたが、コンパクトでコインビームCTが可能なフラットパネルX線透視装置（FPD）とした。この装置はCT装置と検査・手術台を共有して、いわゆるIVR-CT/Angio装置の形態をとることとした。

共用手術スペースの確保の鍵は開閉式電磁波シールドカーテンの開発

MRIへの電磁波干渉を防止するには通常X線系装置を別室に配置するが、限られたスペース内で十分な手術スペースの確保が難しくなり、また全身麻酔下の患者移動にリスクが発生する。画像装置をすべて同室に設置した場合、X線系装置の電源を落とせば電磁波干渉を防止できるが、CTの立ち上げ時にキャリブレーションによる放射線被曝の問題等が発生する。そこでこれらX線系装置を囲み込む、開閉式電磁波シールドカーテンを開発することとした。

これを前提にしてMRI装置とX線系装置を手術室内の左右、入り口の反対側に寄せて設置することで、中央に広い共用手術スペースを確保した。将来この手術室の中央を開閉式間仕切りで分けて2室運用する可能性も考え、それぞれの操作室は左右に分けて設置することとした。

大問題なのは診療業務中に導入工事を行うこと

以上の計画からMRIの重量は約16トン

で、手術室の総重量は約40トンに至ることが確認された。問題は当センター中央病院の床の耐荷重であり、床補強が建物の設計上可能であるかは大きな懸案であった。これは柱の間に設置された主梁を中心に、H鋼による補強を行うことで対処可能と計算され、結果として床面は25cm挙上された。また40トンの重量が19階建ての建物全体に及ぼす影響も、特に問題がないことが計算上確認された。

実際の導入工事を行う点で大きな問題は、病院が診療業務中であることである。各種工事区画や必要な人材、資材の出入りは患者動線に支障を与え、工事に伴う振動や騒音は隣接する手術室や階下のICUへの影響が懸念された。特に手術室は最も活性能の高い病院機能を持ち、各種医療ガスや信号配線、電源等に関連して、病院全体に影響し得ることが問題であった。

そこで手術フロアを含め工事区画を仕切り、器材の搬入を含めたエレベーター等の動線を患者診療用と離して設置した。また騒音、振動に関しては代表的な作業を極短時間シミュレーションしてその程度を評価したが、機器や工法の工夫で絶対量を抑えるとともに、土日の施工や部屋の適切な運用で対処が可能となった。また安全に最大限配慮した工事計画を作成することはもとより、万が一の事態を想定した高度なリスクマネージメントプランを作成し、単なる研究班のみならず病院組織との連携をとることで導入工事を進めた。

重量のあるMRIの搬入は通常のエレベーターが使用できないため、病院に併置して9

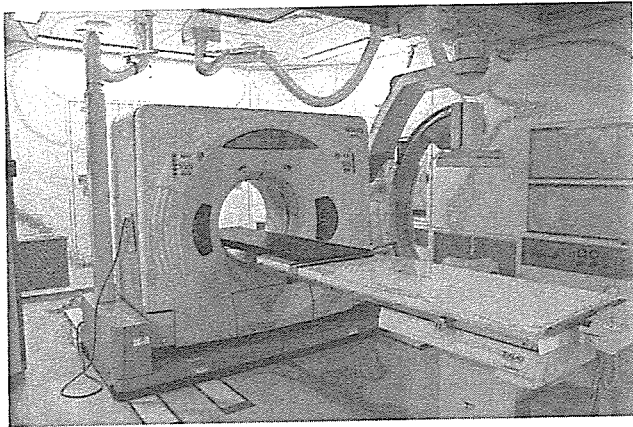


図3 a 自走して手術台上の患者を撮影するCT

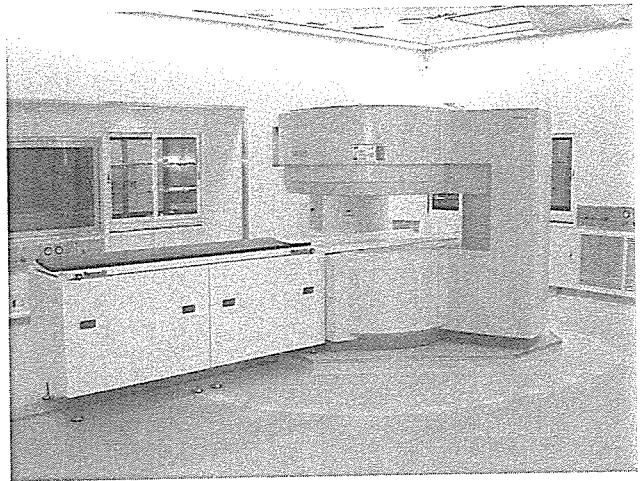


図2 床面から挙上して設置したMRI

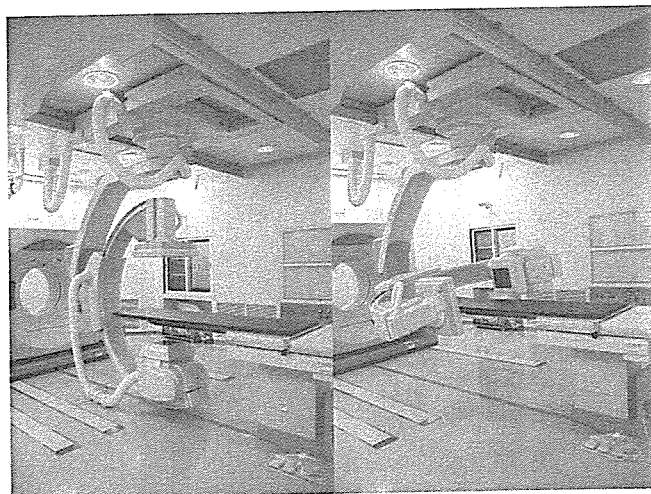


図3 b FPDによる、コーンビームCTを含めた撮影が可能

階までのエレベーターを仮設することを当初考えたが、工期や影響、コストを考慮して360トン自走クレーンを使用することとした。幸運にもクレーンの進入、組み立てスペースが確保でき、地面の耐荷重補強を行い周囲側壁などへの影響も少ないと計算された。

この導入プランに従いゴールデンウィークの休診中に、何ら問題なしにMRIは搬入された。また、外壁を外した開口部は、他の建築資材の搬入にも使用された後に閉鎖された。

開設されたMRX手術室

新たな画像補助手術室は05年8月1日にMRX手術室として開設された(図1)。空調

用ダクトや各種配管、配線、構造材を適切に配置することで、柱間のスペースも室内空間として利用して、十分な共用手術スペースを確保していることが特長である。床は通常の手術室と同様に、安全に配慮して段差は基本的にない。无影灯は共用手術スペースに、2室運用に配慮して2器を設置している。

X線系装置側の床にある金属ベルトは開閉式電磁波シールドカーテンの接点であり、ここに降りたカーテンは金属ベルト下の電磁石により吸引されて、電氣的に完全に隙間なく閉鎖される。また室内中央を一周する金属ベルトは、将来の2室運用時に昇降式電磁波・X線両用シールドを装備するためのスペースと補強である。

MRI装置は手術時の高さを合わせるために、床面から挙上して設置した(図2)。通常の床の淡緑色と分け、5ガウスラインは乳白色の床材を使用した。また天井に赤色のLEDを設置して5ガウスライン上を照らして、不用意に5ガウスライン内に侵入したときに赤く照らされることで警告を発するようにしている。MRI用手術台は、MRIのガントリー上の平面を周囲に拡大する概念で、新規に組み合わせボックス式として開発している。

CT装置は自走して手術台上の患者を撮影するが、走行レールは床に埋めるとともに、血液などの侵入を防ぐため表面を被覆している(図3a)。CTを撮影する場合は、FPDを壁面近くに退避させる。CTを退避させればFPD装置が手術台を囲み込み、コーンビームCTを含めた撮影が可能である

(図3b)。

X線系装置の手術台は一見診断装置の検査台のように見えるが、手術操作を補助すると共に血液などによる汚染を防止するため、検査台の天板を非常に薄い手術台で覆っている。現時点で手術台と画像装置の同期の問題などがあり、このような形態となっているが、将来は専用の手術台を開発する予定である。なお開設時には共用手術台を用意してはなかつたが、X線系装置とMRI装置に適合すると共に、統合可能な手術台の開発を開始している。

MRX手術室の設備はすべて使用中でもMRI画像が撮影できる、MRIとの完全適合性の獲得を原則としている。今回新規に開発したものはビデオカメラ付无影灯、MRI用手術台、X線系装置用手術台、5 Gaussライン明示用LED赤色灯、ビデオカメラ付手術用顕微鏡、手術顕微鏡用段差解消昇降台、モニター用電磁波シールドボックス、HDTVカメラ用電磁波シールドボックス、段差解消用患者移送台、開閉式電磁波シールドカーテン等である。

MRX手術室での医療行為はすべて臨床試験

医療技術と画像機器装置の開発のために、MRX手術室での医療行為はすべて臨床試験として倫理審査委員会の承認を得るものとした。脳神経外科と整形外科、乳腺外科を最初

のグループとして、包括的臨床試験計画が作成された。第1評価項目は、これらの画像機器を使用した場合の標準的な外科手技への上乘せ効果の有無と、有害事象発生の有無とした。第2評価項目は、有益な術中画像情報発生の有無、使用開始後の必要に応じた使用中止の可否とした。

最初の一例は乳腺外科から開始されたが、さらに適応の拡大を図り麻酔科や看護師、診療放射線技師の協力を得て、支援体制の強化を行っている。特にMRI環境下での手術の安全指針は、今後の標準化を念頭に置いて作成している。また種々の領域に臨床応用を拡大するために、皮膚科での臨床試験を作成して倫理審査委員会に提出した。

一般的に画像補助手術と皮膚科疾患は最も距離があると考えられるが、悪性黒色腫の進展形式の特徴とMRIの特徴を組み合わせることで、有意義かつ興味ある臨床試験計画として将来その成果を発表していく予定である。

高度な姿を目標に進歩するMRX手術室

開設されたばかりでまだ開発の余地を多く残しているMRX手術室であるが、将来の高度な手術室の姿を目標に常に進歩していく手術室でもある。今後、段階的に開発されていく手術台や、階下の支援室と電子回線で結んだ新たな画像解析補助概念とシステムの開発は、その具体例である。

今後、画像補助下外科技術の開発はもとより、画像適合型ロボット手術装置の開発も促進していくと期待される。また標準的な外科成果の上乗せ効果に関しては、例えば術中MRI撮影加算などの形で保険診療化されることが重要と考えられる。

なおこのMRX手術室は手術場ユニットとして、厚生労働科学研究費補助金、身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業、「新たな手術用ロボット装置の開発に関する研究」(主任研究者・国立がんセンター総長 垣添忠生)、及び国立がんセンターと日立メデココとの共同研究契約に基づいて導入された。

文献

- 1 Carino JA, Jolesz FA. MRI-guided interventions. *Acad Radiol* 12:1063-1064, 2005.
- 2 Truwit CL, Liu H. Prospective stereotaxy: A novel method of trajectory alignment using real-time image guidance. *J Magn Reson Imaging* 13:452-457, 2001.
- 3 Iseki H, Muragaki Y, Nakamura R, et al. Intelligent operating theater using intraoperative open-MRI. *Magn Reson Med* 48(3):129-136, 2005.
- 4 Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, et al. MR-guided microwave thermocoagulation therapy of liver tumors: Initial clinical experiences using a 0.5T open MR system. *J Magn Reson Imaging* 16:576-583, 2002.

※

※

小林寿光(こばやし・としあき) ●59年静岡県生まれ。85年東京医科大学卒業。同大外科を経て、95年国立がんセンター中央病院内視鏡部呼吸器科、02年同気管支内視鏡室医長。04年から同センターがん予防・検診研究センター検診技術開発部診断支援技術開発室長。

Study of the Thrust Force of a Swimming-Type Magnetic Micromachine

K. Kikuchi, A. Yamazaki, M. Sendoh*, K. Ishiyama, and K. I. Arai

Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577, Japan

*Miyagi Organization For Industry Promotion, 1-14-2 Kamisugi, Aoba-ku Sendai 980-0011, Japan

We studied the thrust force of a swimming-type magnetic micromachine. The micromachine was constructed from a permanent magnet and a spiral shape made of a tungsten wire. The magnet was magnetized in a diametrical direction. When a rotational magnetic field was applied, the machine rotated and moved in a fluid. It was experimentally found that the velocity of the micromachine trailing a wire was reduced when the kinematic viscosity was decreased. The shape of the micromachine that produced the largest thrust force was determined. To compare the analytical result with the experimental result, we made the micromachine by using a femtosecond laser. The analytical results agreed with the experimental results.

Key words: magnetic micromachine, rotational magnetic field, catheter, guide wire, femtosecond laser

泳動型磁気マイクロマシンの推力に関する検討

菊地健一・山崎彩・仙道雅彦*・石山和志・荒井賢一

東北大学電気通信研究所, 仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒980-8577)

*みやぎ産業振興機構, 仙台市青葉区上杉 1-14-2 (〒980-0011)

1. はじめに

現在, 脳血管疾患の死亡者数はがん, 心疾患に次いで第3位であり, 年間10万人を超えている¹⁾. この脳血管疾患の低侵襲な治療法として脳血管内治療が注目されている. この治療法は医師が血管内にガイドワイヤを用いてカテーテルを挿入し, 薬などを投与して血管内部から治療を行なうものである. 従来の頭を開いて施行する開頭手術と異なり, カテーテルを通すために大腿部を傷つけるだけですむため, 患者への負担が軽減される利点がある.

しかし, いくつもの枝分かれした血管内に医師の押し込みだけでカテーテルを挿入させるため, 医療事故や病巣まで到達不可能なケースが生じる可能性がある. そのため, カテーテルやガイドワイヤを誘導できる機能が求められている. これまでに先端の屈曲を制御するカテーテルが提案されているが²⁾⁴⁾, カテーテル誘導の検討例はほとんどない.

筆者らは先に磁気マイクロマシンの研究を行ってきた⁵⁾. このマイクロマシンは直径方向に磁化された永久磁石とらせん構造を有する. 磁気マイクロマシンの動作原理図をFig. 1に示す. 外部から回転磁界が印加されると, 磁気トルクによりマイクロマシンは回転磁界に同期して回転する. さらに, らせん構造により回転力は推進力に変換される. したがってマイクロマシンはワイヤレスでエネルギー供給, 3次元方向制御が可能である. このように, 磁気マイクロマシンはワイヤレスで駆動制御可能であることから, 生体内で仕事を行なう医療マイクロマシンとしてきわめて魅力あるものといえる.

筆者らは先の研究において, 提案した磁気マイクロマシンがワイヤを任意方向に牽引可能であることを示した⁶⁾. 本研究では, 水とほぼ同じ動粘度である血液中でワイヤを牽引させることを想定し, 泳動媒体の動粘度を変えた際のワイヤ牽引速度特性, ならびに3次元シミュレーションによる解析手法を用いた推力に関する最適形状の検討を行な

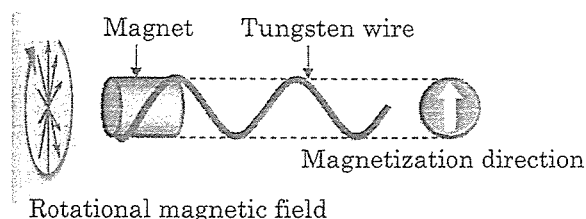


Fig. 1 Schematic view of the magnetic micromachine.

ったので報告する.

2. ワイヤ牽引実験

2.1 素子構成

Fig. 2に試作した磁気マイクロマシンの外観写真を示す. マシン径は0.55 mm, マシン長さは5.55 mmである. 胴体部は筒状のSmCo磁石(外径0.38 mm 内径0.15 mm 長さ0.55 mm)と銅管(外径0.35 mm 内径0.15 mm 長さ1.45 mm)で構成されており, この胴体にらせん構造のタングステン線(ϕ 0.1 mm)が固定されている. また, マシン内部にワイヤを通し, 折り曲げて受け軸を設けることで, マシンは回転するが牽引するワイヤの回転はおさえる構造になっている. Fig. 2に示した θ をらせん角度と定義する. 実験で用いたマイクロマシンのらせん角度は45度である.

2.2 実験方法

泳動媒体の動粘度を変えて, ワイヤを牽引した際の泳動速度を測定した. シリコンオイルで満たされた直径4 mmのガラス管内にマイクロマシンと牽引するワイヤを挿入し, 回転磁界を印加して測定を行なった. 牽引したワイヤは直径0.06 mm, 長さ50 mmのタングステン線である. 印加磁界強度は16 kA/m, 用いたシリコンオイルの動粘

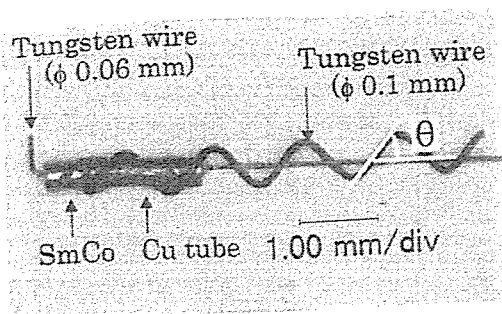


Fig. 2 Schematic view of the magnetic micromachine.

度は $1 \text{ mm}^2/\text{s}$, $10 \text{ mm}^2/\text{s}$, $100 \text{ mm}^2/\text{s}$, $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ である。

2.3 実験結果

Fig. 3 に回転周波数に対する速度特性を示す。図中の矢印で示されている脱調周波数は、動粘度が $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ の場合のみ測定された。ここで脱調周波数とは、マイクロマシンが泳動媒体から受ける回転方向の抵抗分である負荷トルクが最大磁気トルクを上回り、マイクロマシンが回転磁界の同期から外れる際の周波数を指す。動粘度が大きくなると負荷トルクが大きくなるため、今回の条件(印加磁界強度: 16 kA/m , 印加磁界周波数: 50 Hz 以下)では動粘度が $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ の場合のみ脱調周波数が測定されたと考えられる。

この実験の結果、動粘度が小さくなるとワイヤ牽引速度が低下することが明らかとなった。 $40 \text{ Hz} \cdot 1 \text{ mm}^2/\text{s}$ の条件で牽引速度は 0.14 mm/s であり、 $40 \text{ Hz} \cdot 100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の牽引速度 2.53 mm/s と比較して約 $1/18$ であった。これは動粘度が小さくなることでマイクロマシンが生み出す推力が減少したためだと考えられる。ここで推力を上げる方法を考える。先の研究において推力が印加磁界周波数に比例して上昇することが明らかとなっていることから⁹⁾、周波数を上げることが考えられる。しかし、数 $k \sim$ 数十 $k \text{ Hz}$ の周波数を印加すると生体内で誘導起電力が発生し、生体に危険である恐れがある。そのため血液のような動粘度が低い環境下では、より大きな推力を発生するマシン形状の検討が必要である。次の章ではこの検討について報告する。

3. 3次元解析を用いた最適形状の検討

3.1 解析条件

筆者らは先に3次元の有限体積法を用いた泳動型磁気マイクロマシンの解析手法を確立した^{5),7),8)}。この解析手法は、流体力学の基礎方程式であるナビエ・ストークス方程式と運動量保存則をスタガード格子系を用いて有限体積法で離散化し、その離散式をSIMPLER法に類似の手法で解くものである。推力の解析値はマイクロマシンが流体から受ける推進方向成分の力を総和することで得られ、負荷トルクの解析値はマイクロマシンが流体から受ける回転方向の力を総和することで得られる。

本実験ではこの解析手法を用いて、推力に関するマシン

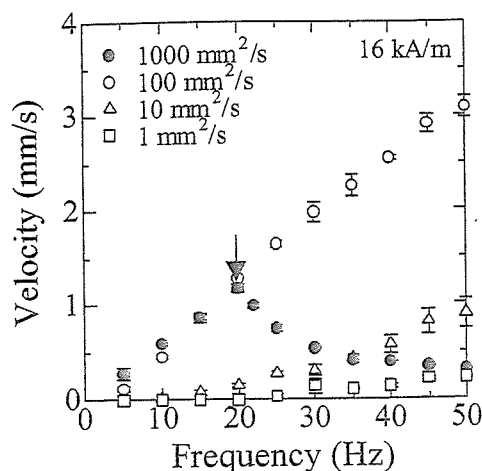


Fig. 3 Relationship between frequency and velocity.

形状の検討を行なった。管径は直径 2 mm 以内の血管内を泳動するものとして 2 mm とし、動粘度は血液の動粘度とほぼ同じである $1 \text{ mm}^2/\text{s}$ とした。回転周波数は 10 Hz である。マシンサイズは医療現場で使用されている直径 0.016 インチのガイドワイヤに取り付けるものとしてマシン径を 0.4 mm とし、マシン長さを 3 mm とした。Fig. 4 に推力の検討を行なった4種類のマシン形状を示す。Type 1は胴体なし・らせん高さ 0.1 mm , Type 2は胴体なし・らせん高さ 0.18 mm , Type 3は胴体あり・らせん高さ 0.18 mm , Type 4は胴体あり・らせん高さ 0.1 mm である。また、パラメータを定義するために、Type 2のマシンを推進方向に対して平行に切断した際のらせん断面の拡大図をFig. 5に示す。図中のらせん幅とはマシン推進方向に対するらせんの幅、ピッチ長さとはマシン推進方向に対する隣り合うらせん間の中心から中心までの長さ、らせん間距離とはマシン推進方向に対する隣り合うらせん間の最短距離である。Fig. 4で設定したマシン形状について、らせん幅、らせん角度を変えて解析値を算出した。つまり、今回検討したパラメータは1. 胴体あり・なし, 2. らせん高さ, 3. らせん幅, 4. らせん角度, の4種類である。

3.2 解析結果

Type 1~Type 4の形状について、らせん幅を変えた際の推力特性の解析結果をFig. 6に示す。これより胴体がない形状はある形状に比べて推力が向上するという解析結果が得られた。これは抗力を生み出す胴体なくなったためだと考えられる。また、らせん高さが高い形状は低い形状に比べて推力が向上した。これはらせん高さが高くなることで抗力に比べて推力が大きくなったためだと考えられる。さらにすべての形状において、らせん幅が狭くなると推力が向上した。この理由についてFig. 7を用いて説明する。Fig. 7はFig. 5と同じようにマシンを推進方向に対して切断した際のらせん断面図であり、ベクトルは流体の流れを示している。ベクトルの向き、大きさはそれぞれ流体の流れる方向、流速を示している。図より、らせん幅が狭いと

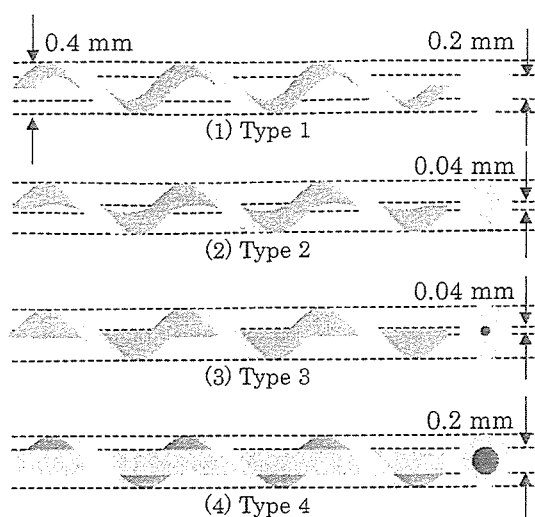


Fig. 4 Dimensions of the micromachines.

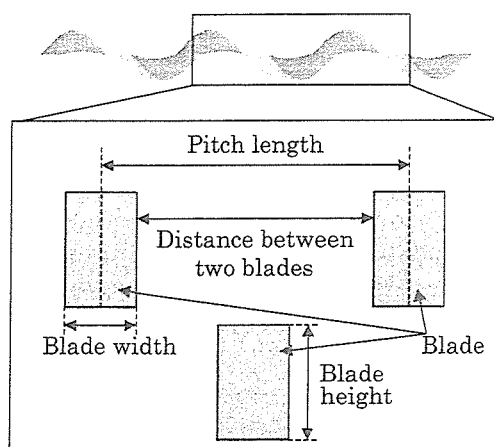


Fig. 5 Dimensions of the cut plane of two blades.

マシン推進方向に対してらせん前後で周辺の流速が速くなることが解析より計算された。このためらせん前後の圧力差が大きく生じるようになり、その結果らせん幅が狭いと推力が向上すると考えられる。以上より、最も推力を発生した形状は Type 2 であり、1. 胴体：なし、2. らせん高さ：高い、3. らせん幅：狭い、場合に大きい推力を発生することが明らかとなった。

最も推力が高かった Type 2 について、らせん幅、らせん角度を変えた際の推力特性を Fig. 8 に示す。図中の矢印は最適らせん角度を示している。これより、らせん幅が狭くなると最適らせん角度が大きくなることが明らかとなった。そこでらせん角度ではなく、らせん間距離に注目してプロットしたグラフが Fig. 9 である。これよりらせん幅に関わらず最適らせん間距離が等しくなることが明らかとなった。Type 2 の最適らせん間距離は 0.7 mm であった。最も推力を発生した形状はらせん幅 0.04 mm、らせん角度 60 度で、65 nN の推力を発生した。

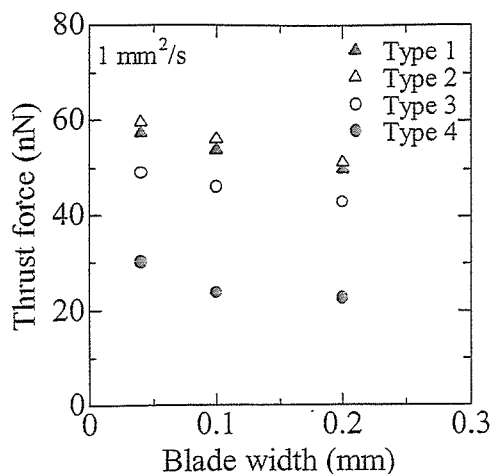


Fig. 6 Relationship between blade width and thrust force.

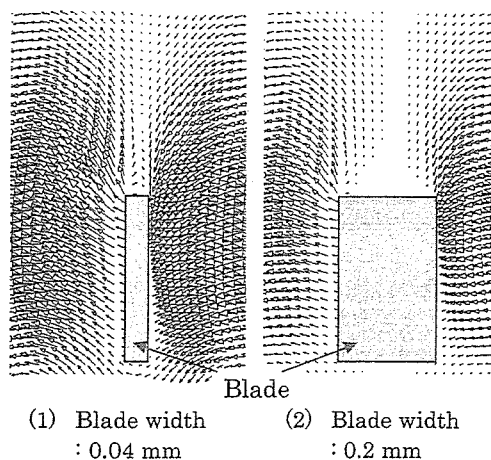


Fig. 7 Visualization of the solved flow field.

3.3 実験値との比較

解析を行なったマシン形状を作成して推力を測定し、実験値と解析値の比較を行なった。らせん幅に対してらせん高さが高いマシン形状を作成するため、フェムト秒レーザー^{9),10)}を用いて円筒状の SmCo 磁石に直接加工を行ない、マシンを作成した。Fig. 10 に作成したマシン形状を示す。らせん幅は 0.2 mm、らせん高さは 0.22 mm、らせん角度は 55 度である。このマシンを内径 2 mm のガラス管内に挿入し、マシンを重力に逆らうように泳動させ、推力と浮力の和がマシンの自重とつりあう周波数を測定することで推力と周波数の関係を導いた。マシンの自重は 1.7 mg であり、自重に逆らって泳動するためには推力として約 16 μ N 必要であるが、動粘度 1mm²/s の液体中でマシンがその推力値を生み出すためには数 kHz の回転磁界を印加する必要がある、現行の装置では不可能であるため、動粘度が 1000mm²/s の条件で測定を行なった。印加磁界強度は 16 kA/m である。

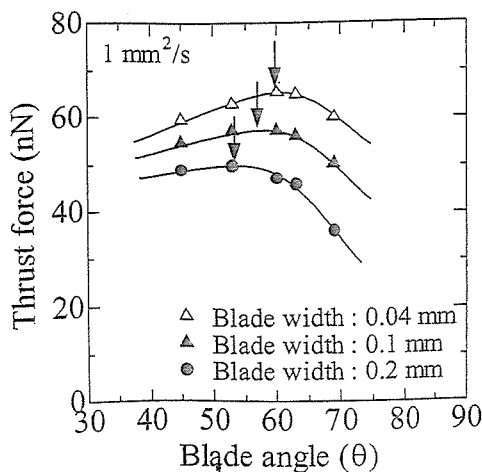


Fig. 8 Relationship of the blade angle and thrust force.

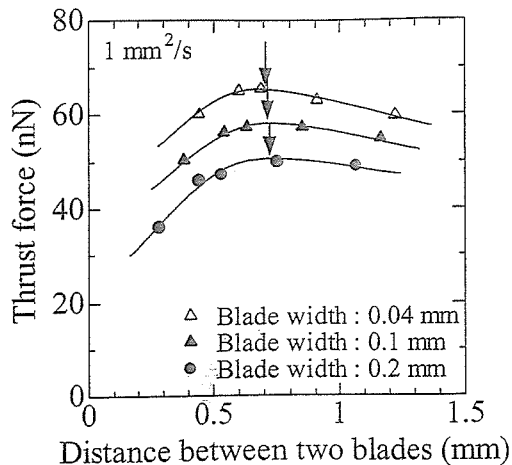


Fig. 9 Relationship of the distance between two blades and the thrust force.

Fig. 11 に実験結果を示す。実験値と解析値はほぼ一致した。これより、解析手法を利用して推力値の概算が可能であることが示された。

4. まとめ

泳動媒体の動粘度を変えた際のワイヤ牽引速度特性、および3次元シミュレーションによる解析手法を用いた推力に関する最適形状の検討を行なった。動粘度が小さくなるとワイヤ牽引速度は減少した。これより、血液などの動粘度が小さい環境でワイヤを牽引するためには異なる推力が必要になると考えられる。解析を用いて推力に関するマシン形状の検討を行なった結果、最大で65 nNの推力を発生した。フェムト秒レーザーを用いてマシンを作成した結果、推力の実験値と解析値が一致することが明らかとなった。今後はマシン径や管径を変えて推力との関係を解明していく予定である。

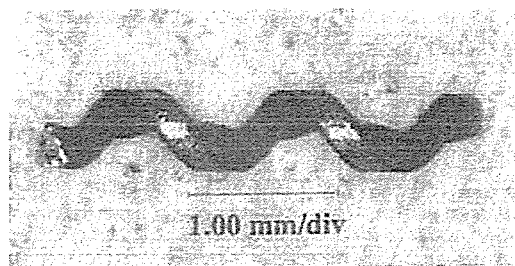


Fig. 10 Schematic view of the magnetic micromachine.

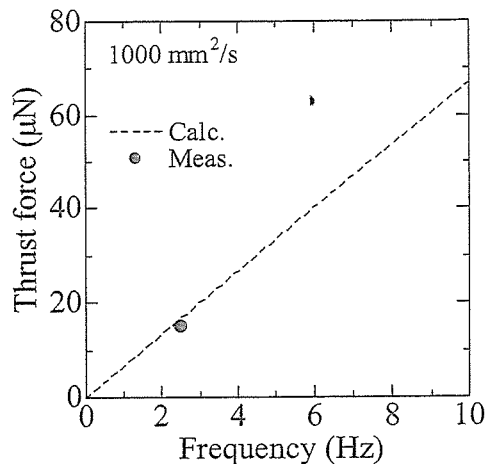


Fig. 11 Relationship of the frequency and thrust force in the experimental and analytical results.

謝辞 本研究では東北大学ベンチャービジネスラボラトリー(VBL)のフェムト秒レーザーを使用致しました。関係者各位に感謝致します。

References

- 1) Kouseishou daijin kanbou toukei jouhoubu: Trends in vital statistics of Japan for 100 years (in Japanese), p. 10 (Kousei toukei kyokai, Tokyo, 1999)
- 2) Driller, W. Casarella, T. Asch, and S. K. Hilal: *IEEE Trans. Magn.*, 6, 353 (1970)
- 3) H. Tillander: *IEEE Trans. Magn.*, 6, 355 (1970)
- 4) Y. Haga, and M. Esashi: *Trans. Inst. Electr. Eng. Jpn. E*, 120, 509 (2000)
- 5) M. Sendoh, N. Ajiro, K. Ishiyama, M. Inoue, and K. I. Arai: *IEEE Trans. Magn.*, 36, 3688 (1999)
- 6) K. Kikuchi, A. Yamazaki, M. Sendoh, K. Ishiyama, and K. I. Arai: *J. Magn. Soc. Jpn.*, 29, 176 (2004)
- 7) M. Sendoh, A. Yamazaki, K. Ishiyama, K. I. Arai, and T. Inoue: *Trans. Inst. Electr. Eng. Jpn. A*, 120, 301 (2000)
- 8) A. Yamazaki, M. Sendoh, K. Ishiyama, K. I. Arai, and T. Hayase: *Sens. Actuators A*, 105, 103 (2003)
- 9) K. Fujita, S. Kawata, and K. Takada: *J. Inst. Electr. Inf. Commun. Eng.*, 86, 618 (2003)
- 10) J. Ikeno: *J. Jpn. Soc. Prec. Eng.*, 68, 193 (2002)

2005年10月19日受理, 2005年12月16日採録

Disposable Pump System with a Spiral-Type Magnetic Micromachine

S. Hisatomi, A. Yamazaki, K. Ishiyama, S. Agatsuma, M. Sendoh*, and K. I. Arai

Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577, Japan

*Miyagi Organization For Industry Promotion, 1-14-2 Kamisugi, Aoba-ku, Sendai 980-0011, Japan

We propose a disposable pump system with a spiral-type magnetic micromachine. The machine is composed of a permanent magnet and a spiral blade. When a rotating magnetic field is applied, the machine rotates and pumps a surrounding liquid. Since the machine works wirelessly, it is possible to create a small, disposable pump. When a plate containing the machine in a fluid channel is placed on a stage containing two coils for generating a rotating magnetic field, the machine functions as a pump. In this system, the flow rate can be controlled by the rotation frequency. In addition, the system can pump the liquid selectively through several fluid channels containing similar machines on plates.

Key words: spiral-type magnetic micromachine, micropump, rotating magnetic field, disposable pump system

スパイラル型磁気マイクロマシンを用いたディスポーザブルポンプシステム

久富伸一・山崎彩・石山和志・我妻成人・仙道雅彦*・荒井賢一

東北大学電気通信研究所, 仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒980-8577)

*みやぎ産業振興機構, 仙台市青葉区上杉 1-14-2 (〒980-0011)

1. はじめに

微量の液体を定量的に送液するマイクロ流体デバイスとしてマイクロポンプがある。近年、 μ TAS(micro Total Analysis System)や自動投薬システムへの利用を目的とし、圧電素子¹⁾や形状記憶合金²⁾を用いたダイヤフラムを駆動源とするマイクロポンプの開発が盛んに行われている。これらのマイクロポンプの一般的なスペックはサイズが $1\sim 2 \times 10^{-6} \text{ m}^3$, 最大圧力が $10\sim 20 \text{ kPa}$, 最大流量が $1\sim 2 \times 10^{-8} \text{ m}^3/\text{s}$ 程度であり大圧力, 大流量を望むことができるが, 可動部があるため構造が複雑になり小型化には不利であることや, 脈動が生じてしまうといった欠点がある。また電気泳動による送液は構造が単純であるという長所がある一方で, 電解液中のイオン濃度が変化してしまうと流速が変化し定量送液が困難になるといった欠点がある。さらに一度使用したポンプと流路には不純物が残ってしまう可能性があることから μ TAS などの化学分析において正確な分析を行ったり, 自動投薬システムにおいて異なる薬の混入を防ぐためにはポンプと流路の使い捨てが必要となる。

これらに対し, 著者らはスパイラル型磁気マイクロマシン³⁾を用いたマイクロポンプを提案している。磁気マイクロマシンは外部磁界を印加することによりワイヤレスに駆動できるため使い捨てが可能であり, 構造が単純であることから小型化にも適している。また磁気マイクロマシンは幅広い動粘度の液体において駆動することが可能である。

著者らはすでに磁気マイクロマシンを用いて発生圧力と流量を回転周波数により制御可能なマイクロポンプの試作についての報告を行っている^{4),5)}。本研究では磁気マイク

ロマシンを用いたマイクロポンプの応用として, 流路中にマシンを搭載した使い捨て可能な基板を回転磁界発生ステージの上に載せるだけで送液を行うことができるといったディスポーザブルポンプシステムを試作し, 回転周波数と流量の特性といったポンプの基礎特性に関する検討を行った。さらにこのポンプシステムにおいて, 基板上的マシンを搭載した複数の流路から選択的に送液を行うことができるといった選択送液に関する検討を行った。

2. スパイラル型磁気マイクロマシン

Fig. 1 にスパイラル型磁気マイクロマシンの概略図を示す。磁気マイクロマシンは直径方向に磁化された円柱状の永久磁石とらせん構造から成り立っている。マシン軸に垂直な面の回転磁界を印加することによりマシンは回転し推進する。Fig. 2 に今回実験で使用したスパイラル型磁気マイクロマシンの外観写真を示す。永久磁石には直径 0.5 mm , 長さ 10 mm の NdFeB 磁石を用いている。らせん構

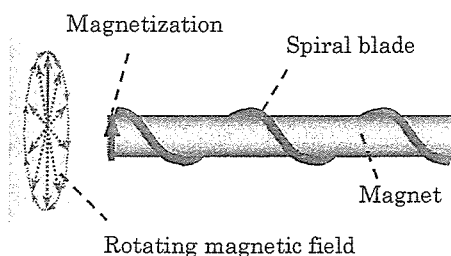


Fig. 1 Schematic view of the spiral-type magnetic micromachine.