

# 生体と電磁場の融合によるハイパーサーミア技術の開発とその展開

松木 英敏

工学研究科 電気・通信工学専攻 電磁工学講座  
生体電磁工学分野 教授  
E-mail: matsuki@ecei.tohoku.ac.jp



## 1. はじめに

ハイパーサーミア（温熱療法）は生体の温度を上げることで何らかの治療効果を得ようとする治療法であるが、一般にがん組織は正常組織に比べて熱に弱く、しかもそれは、がんの種類によらない共通の性質であるため、化学療法や放射線療法の適用しにくい症例に対する治療法としても脚光を浴びた。現在では、我が国が臨床応用面では世界をリードしている。

最近では、患部が高温に達しない場合でも放射線との併用で効果があることが報告されていることや、副作用が考えられないことなどから、ハイパーサーミアを見直す機運がある。さらに、磁性微粒子を用いた深部加温法の研究も活発になってきた。本稿ではハイパーサーミア技術の現状とその展開について概説する。

## 2. ハイパーサーミアとは

上記の理由から、がんに対するハイパーサーミアを単にハイパーサーミアと呼ぶことが多くなった。もっとも、正常組織に比べて熱に弱いといっても温度差にして1.5℃程度の差しかないため、極めて繊細な温度制御技術が必要と当初考えられたことが、世界で臨床面における普及を遅らせた一因であろう。実際の治療においては、1回当たり30～60分間、患部を42～43℃以上に加温することを週に二、三度の割合で行うことが多い。

がん細胞は増殖力が強く、がん組織を養う血管の発達が追いつかないことが多いため、結果として血流による冷却が不十分となりやすいことが、がんの組織が高温になりやすい原因の一つと考えられている。また、正常細胞では組織をつくると細胞間の連絡が密となり、熱放射しやすくなるが、がん細胞の場合、細胞間の連絡は悪く、また、分裂機構も熱に弱くなることが知られている。さら

に、血流不足は酸素不足を招き、酸性に傾くことも増殖力を弱める方向に働くと考えられている。

「ハイパーサーミア」という言葉自身に「熱」が含まれているため誤解されやすいが、厳密にいうと、がん組織は熱に弱いわけではない。大量の熱を吸収しても速やかに放射させれば何事も起こらないのである。反対に少量の熱を吸収しても放散させるすべがなければ温度が上昇し、効果が表れる。「熱」効果ではなく「高温」効果なのである。

最近、腫瘍壊死に至らずとも、若干、温度を上げることで、薬品の反応速度が加速し、腫瘍細胞への薬の吸収率が上がるなど、化学療法との併用に効果が見られることから、腫瘍壊死に至らない41℃程度の「低温」で積極的に治療効果を得ようとする方法も提案されており、マイルドハイパーサーミアと呼ばれている。

これなどは、ハイパーサーミア本来の機構ではなく、「熱」を広く治療手段の一つととらえる考え方に通じる。北米ではこの動きが顕著であり、北米ハイパーサーミア学会は、昨年、熱医学学会（STM: Society for Thermal Medicine）と改称してしまっただけである。

ハイパーサーミアは、きちんと所望の場所の温度のみ上げることができれば、すべてのがんに有効な治療法といわれている。ところが、臨床現場においては、症例ごとに温度コントロールを管理せざるをえないことが多い。これは、いまだに体内深部温度分布を非接触による実時間計測することができないためである。そのため、管理しやすい症例とそうでない症例とが出てくる。現在、有効性が示されている疾患としては、再発乳がん、メラノーマ（悪性黒色腫）、子宮頸がん、直腸がん、膀胱がん、頸部リンパ節転移などが挙げられる。

このような意味で、これまでに臨床で使用されている装置はあるものの、がんに対して十分な加温のできる装置は開発されていない、といってよ

く、放射線治療や抗癌剤治療と組み合わせるのが一般的である。我が国では、1990年に放射線療法と併用で、1996年からはハイパーサーミア単独、あるいは化学療法併用で保険が適用されるようになった。いずれも局所加温についてである。

体が温められると、細胞の中に熱ショックタンパク質（HSP）が産生され、熱耐性が増してしまう。熱ショックタンパク質は3日以内に消失するため、臨床では週1、2回のペースで治療が行われている。

一方、熱を加える、という点では似ているが、さらに高温にすることを目的としたラジオ波焼灼療法（RFA: Radio Frequency Ablation）が近年、肝臓を中心に盛んに行われるようになった。これは直径1 mm程度の針を腫瘍内に挿入し、ラジオ波で加温するもので、直径30 mm程度の腫瘍に対しても有効といわれ、肝がんの標準治療として認知されつつある。

### 3. 主な加温方法

電磁場・電磁波の生体作用として確立しているものに熱作用がある。これを逆にとれば生体に非接触で熱を注入することができ、任意の箇所の温度を制御することが可能となる。ハイパーサーミア（温熱療法）はまさにこの制御可能な熱作用を臨床応用したものである。電気エネルギーを体内で熱に変える方式の違いによって、マイクロ波加温、RF 誘電加温、RF 誘導加温などと呼ばれる各装置が開発され、臨床的にも使用されている。

マイクロ波加温は通称マイクロ波と呼ばれる周波数帯、なかでも300 MHz～数 GHz 帯の電磁波による生体吸収を加温に利用するもので、大半は水分子の振動に基づく「誘電損失」による熱発生がその原理である。回路的なイメージでは、ヒトを抵抗とみたてた加温方式である。

電磁波の届く範囲であれば電磁波のエネルギーを効率よく熱に変換できるが、生体組織はある程度導電性を示すため、このくらいの周波数になると、電磁波を打ち消す作用（金属における表皮効果と同様の効果）があり、生体深部にまではマイクロ波は浸透しなくなる。たとえば、2.45 GHz のマイクロ波では皮下数センチメートル程度の加温にとどまる。

RF 誘電加温は我が国で開発された方式で、2 枚の電極で生体を挟み、5～300 MHz の高周波電流を通電することにより、患部を加温する方式である。

生体を損失のあるコンデンサと等価であると見なした方式のため、誘電加温と呼ばれる。体を挟み込み電極間の電流路には、皮膚、脂肪層、深部組織、脂肪層、皮膚が位置し、電気回路的には皮膚近傍の高抵抗部と深部の低抵抗部との直列回路となる。すなわち、本質的に高抵抗部、すなわち、皮膚近傍における熱発生が大きくなる。したがって、電極真下を水冷するなどして十分に冷やして表層部における熱発生を速やかに除去し、皮下の温度上昇を防ぐ必要がある。

別の見方をすると、対表面において冷却が可能であるため、技術的にはさほど難しいことではなく、また、電極形状や大きさを工夫することで、電流路の広がりがある程度制御できるため、加温部位の広がりへの制御、さらには深部集中加温も可能である。他の方式に比べて、装置自体を小型にできるなど、臨床上的利点もあり、我が国では最も普及している方式となっている。

RF 誘導加温は RF 誘電加温と異なり、交流磁界を生体に印加することによって生体内に誘導電流を流し、それによる抵抗加熱を利用した方式である。交流磁界による誘導電流を利用する点では、神経、筋などに対する磁気刺激と同様であるが、磁気刺激と異なるのは、RF 誘導加温に使用される周波数が MHz 近傍であるため、誘導電流値が大きくなっても、もはや神経が刺激されることはなく、専ら熱作用のみとなる点である。

また、印加される磁界の方向に対して垂直な面内で同心円状に生じる誘導起電力によって流れる誘導電流に基づく加温のため、電気回路的には並列回路的となる。すなわち、概略でいうと、高抵抗部の体表面に近い電流路と、低抵抗部の深部組織からなる低抵抗回路の並列回路である。

一方、誘導起電力の大きさは電流路となる同心円の面積に比例して大きくなるため、結果として電流密度は体表に近いほど大きくなる。そのため、必ずしも低抵抗部である生体深部に有効な加温とはならない。また、生体内に存在する導電率分布のため、現実には複雑な電流分布となり、温度分布を推測することは難しくなる。

ここまで挙げた加温法はいずれも、電磁波や電磁界と生体との直接作用である熱作用を加温に利用したものである。外部から非接触で熱エネルギーを体内に注入できる利点をもつものの、熱エネルギーの吸収分布をピンポイント的に制御することは容易ではなく、特に深部加温においては困難を極めることが多い。そこで、発熱体を刺入して

内部から確実に加温する方法が考えられた。埋め込む発熱体には発熱の効率の良さから強磁性体を使用される。材料としては、強磁性合金やフェライト、形状としては棒状、針状、フレーク、微粒子とさまざまなものが提案され、一部は臨床でも使用されている。

#### 4. ハイパーサーミアの問題点

我が国では前述のように高周波電界による高周波電流、あるいは電磁波の吸収による発熱を利用する方式が一般的であるが、いずれの方式にせよ、電磁場あるいは電磁波を用いれば非侵襲的にすなわち皮膚を傷つけることなく体内にエネルギーを送り込むことができるほか、エネルギーの制御も容易になるが、生体深部の確実な局所加温を実現するためには以下の問題点を解決する必要がある。

- (1) 原理的に生体表面が加温されやすい。
- (2) 温度計測は侵襲的な多点計測に頼らざるをえない。
- (3) 生体各組織の電気的、熱的特性に関するデータ不足。
- (4) 意図しない場所に高温部が形成されやすい。

(1)は電磁界、あるいは電磁波を用いるどちらの場合でも起こりうることで、体内深部に高温の場所をつくるためには皮膚表面を冷却し、皮膚付近の温度を下げる必要がある。また、すでに述べたように、電磁波の周波数を高くすると、電磁波そのものが体内に入りにくくなる。2.45 GHzになると数センチメートルしか入り込まなくなる。

(2)はある意味ではハイパーサーミアにとって現在でも深刻な問題点の一つといえよう。仮に体内深部の3次元温度分布を体の外から、すなわち非侵襲的にかつ瞬時にとらえることができれば(4)のような問題が発生する確率を大幅に低下させることができる。いくつかの有力な試みは精力的になされているが、まだ完成されたものではない。したがって、現在のところ、体内深部の温度分布を知るためには多数の温度計を必要とする。もちろん、温度計といっても極めて細いワイヤ状、あるいは針状のものであるが、体に刺入せざるをえないことには変わりはないのである。したがってやたら本数を増やすわけにはいかず、多点計測にとどまることになる。

(3)は放射される電磁波分布を工夫し、体内に希望する温度分布をつくり上げるために必要な点で

ある。実際に電磁界や電磁波を生体に照射する前に、コンピュータシミュレーションによって、体内に生じる温度分布を事前に予測しながら、最適の電磁界分布を見つけ出す手順がふまれる。このとき評価されるべき項目は、吸収エネルギー量の分布ではなく温度分布である、という点に注意を払う必要がある。

生体組織の電気的特性を精緻に組み込むことで、電磁波による吸収熱エネルギー分布をコンピュータシミュレーションすることは、現在の技術でさほど難しいことではないが、蓄積された吸収エネルギーによってどれだけ温度が上がったかを評価するためには、対象となる個々の組織の温度の上がりやすさ、すなわち熱の逃がしやすさを知っていなければならない。このことはとりもなおさず、体内の熱輸送を担う血流の様子を正確に推測しなければならないことを意味する。もし、このようにして体内の温度分布を非接触で把握できれば、温度分布をモニターしながら電磁波の照射量を制御することにより、(4)のような問題は生じにくくなる。

このようにみえてくると、体内の温度の制御性がいかに重要であるかがわかる。そこで、エネルギー供給を非接触で行い、温度測定を侵襲的に行うやり方にこだわらず、発熱体を侵襲的に埋め込み、エネルギー供給を非接触で行う一方で、温度測定は不要というやり方も考慮されていい。

#### 5. 強磁性体埋込加温(インプラント加温)

特に深部に位置する腫瘍組織を確実に加温したいという要求から、磁性体を患部に誘導、あるいは直接埋め込み、高周波磁界の印加により、磁性体を発熱させる方式が最近見直されている。

その背景には、本稿の前半で述べたこれまでのハイパーサーミアが、腫瘍部位に所望の温度分布を確実に構成できる装置が実現できていないために、臨床の現場で治療手段として選択されるケースが減ってきている現状がある。そのようななかで、発熱体を埋め込むこと自体は侵襲的ながら、より確実に、かつ深部においても加温できる強磁性体埋込加温が再認識されているのである。

特に、磁性微粒子表面を生体親和物質でコーティングする技術がいくつか提案され、かつ、微粒子の加温方法も確立してきているため、低侵襲医療としての期待が高まっている。そこで、ここではそのなかからいくつかの研究を紹介する[1, 2]と

ともに、長年、われわれの手掛けているソフトヒーティング法についても紹介する。

我が国で提案されているソフトヒーティング法[3]は、低キュリー温度材料を発熱体を利用する方式であり、感温磁性材料のキュリー温度を参照温度として、温度制御を自動的に行うため、本質的に温度計測が不要であり、印加磁界強度の一様性もさほど問題にならない点に特徴のある方法である。

なお磁性体埋め込み加温においては、磁性体の患部への導入方法をつねに考えなければならない。磁性微粒子を用いる場合には患部に直接注入する方法のほか、血管に注入し、患部近くにおいた永久磁石で粒子をトラップする方法などが検討されている。ソフトヒーティング法においてはカテーテル、あるいは注射器による注入が考えられるほか、マイクロマシンと連動させることで、患部内における位置移動を可能とする方法も検討されている。

### 5.1 磁気リポソーム粒子[1]

リポソームはリン脂質により構成され、生体適合性に優れた小胞であり、水溶性、脂溶性いずれの薬物も封入可能である。このため、薬剤のキャリアとして注目され、特に、副作用の強い抗がん剤の輸送に関心が高まっている。このリポソームに直径 10 nm 程度のマグネタイト微粒子を封入し、患部に取り込ませ、高周波磁界による励磁を行い、発熱させる。リポソームの大きさは 100 nm 程度となる。

マグネタイト微粒子は、直径が大きくなると凝集しやすくなり、マグネタイトコロイドとしての水分散性が損なわれるため、より微粒子化し、超常磁性にならない境界の大きさとして 10 nm 程度がよく使用される。励磁周波数は 120 kHz 程度、磁界強度は磁束密度換算で 40 mT 程度が必要のようである。

この手法はいかに患部にリポソームを取り込ませるかがポイントであり、負電荷を帯びた細胞との相互作用を強めるために、リポソーム表面に 4 級アミン ( $-NH_3^+$ ) などの正電荷官能基をもたせ、正電荷に帯電させたマグネタイトカチオニックリポソームが開発されている[1]。

これにより、電荷をもたないリポソームに比べ、10 倍の量を患部に取り込ませることができ、30 分の加温でがん組織温度を 44 度近くに上げることが

できている。ラットに T-9 rat glioma 細胞を移植した動物実験でも腫瘍部位における温度上昇が認められ、壊死領域が広がることが確認されている[1, 4]。

### 5.2 デキストランマグネタイト複合体[2, 5]

デキストランはグルコースを構成成分とする多糖類の一種であり、冷水にもよく溶ける点がデンプンやセルロースなどと異なる。代用血漿など医薬品から保湿剤など化粧品添加物にまでよく用いられている。デキストランマグネタイト (DM) はマグネタイト表面にデキストラン分子が化学結合したものであり、マグネタイト粒径は 3~15 nm に分布するが平均粒径は 8 nm、デキストラン分子を含めた平均粒径は 10 nm と報告されている[2]。模擬生体物質 (ファントム) 内において 500 kHz で励磁した場合、マグネタイト粉末単体では発熱が見られず、デキストランと結合した場合によく発熱したこと、デキストランの重量平均分子量と温度上昇率は負の相関がある、すなわち、デキストラン分子が短いほどよく発熱することなど、興味深い結果が得られている[2, 5]。励磁条件は 370 kHz, 3 mT [6], 140 kHz, 10 mT [7]などが用いられている。ハムスターの舌がんモデルに対して有効であること[8]が報告されている。

臨床応用の際には、腫瘍細胞の貪食能を利用し、腫瘍細胞内にデキストランマグネタイト粒子を取り込ませる方法、固形腫瘍に注入する方法、などが考えられる。

## 6. ソフトヒーティング法[3]

低キュリー温度材料を発熱体の構成に利用する方式であり、感温磁性材料のキュリー温度を参照温度として、温度制御を自動的に行うため、本質的に温度計測が不要であり、印加磁界強度の一様性もさほど問題にならない。しかしながら、低キュリー材を使用すると、発熱量、すなわち鉄損も低下するため、ハイパーサーミア用の発熱素子として使用する際には、材料設計、構造設計が必要となる。前者では FePt 合金を使用する方法[9]が開発され、すでに舌がんなどに対しては試みられている。後者については、感温フェライトと金属環を組み合わせることで発熱量増加を得る方法[10]や、感温磁性材料からなる粉末試料と感温ポリマ

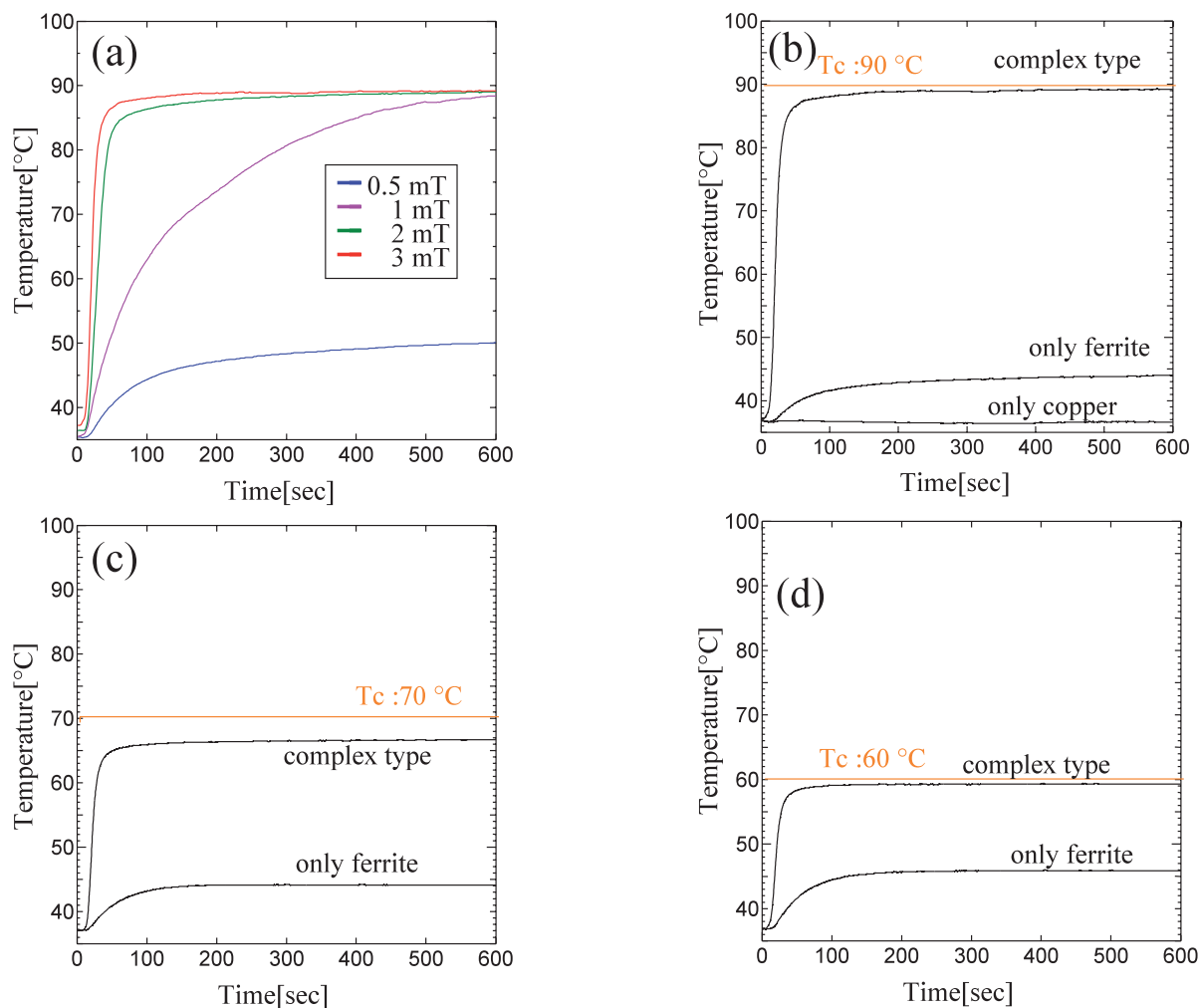


図 1. Temperature characteristics of the heating device. (a) Magnetic field dependence. (b) Temperature profile in the case of a device with  $T_c = 90\text{ }^\circ\text{C}$ . (c) Temperature profile in the case of a device with  $T_c = 70\text{ }^\circ\text{C}$ . (d) Temperature profile in the case of a device with  $T_c = 60\text{ }^\circ\text{C}$ .

一の採用で、試料表面に吸着させた抗がん剤を患部において徐々に放出させ患部の抗がん剤濃度を高め、かつ効果を長時間持続させる徐放効果、さらにはがん組織を養っている栄養血管によりふさが、がんの成長を阻止する塞栓効果など複合的機能をもたせたものも報告されている[11].

さらに、近年では、感温フェライト材料と金属環の最適設計により、温度制御性を維持したまま、飛躍的に発熱量を高めることが可能となり、動物実験によって皮膚がんへの有効性が示されている[12]. この方法は微粒子を用いる方法に比べて単位重量当たりの発熱量は数倍に達する.

## 6.1 素子の発熱機構

本研究で用いる発熱素子は磁性体と金属環から構成される複合型発熱素子である. 素子の感温磁性体は温度による磁束の集中量制御素子として機能し、同時に、感温磁性体の周囲に巻いた金属環は、短絡電流損による発熱源として機能するものである. 磁性体温度がキュリー温度よりも低い場合、磁性体の高透磁率効果により時速が集中するため、金属環に短絡電流が誘導され、短絡電流損により発熱するため温度が上昇する. それに対して、磁性体温度がキュリー温度より高まると、磁束の集中効果がなくなるため、発熱が止まる. これによりキュリー温度を参照温度として、金属環の壁温を一定とした温度制御を行うことができる.

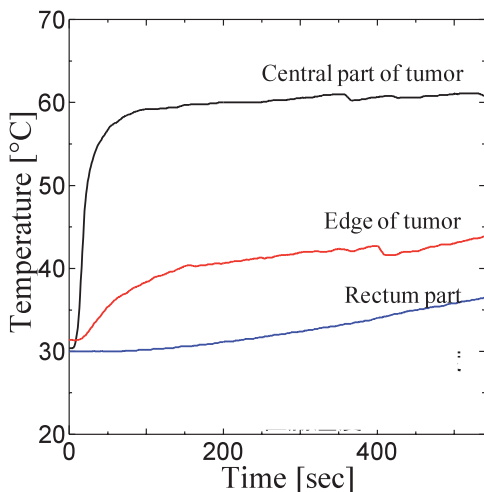


図 2. Temperature in a mouse tumor ( $T_c = 70^\circ\text{C}$ ).

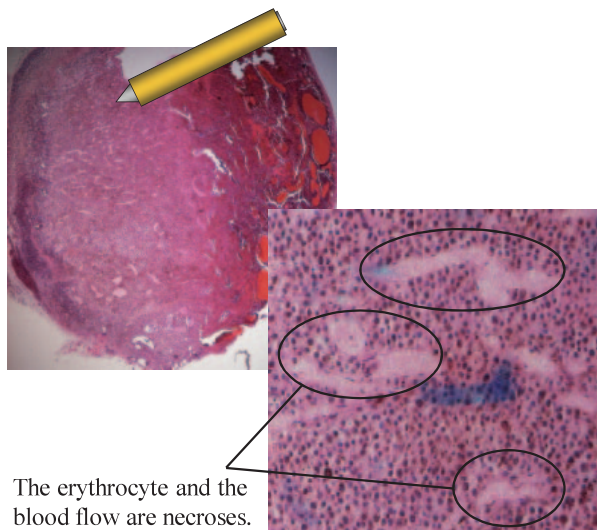


図 3. Appearance of tumor tissue after heating

図 1 はこれらの特性を示す。同図(a)は印加磁界強度を変化させた場合の加温特性である。図より、ある程度以上の磁界強度が確保されていれば、キュリー温度による温度制御が実現できていることがわかる。図 1 (b)から図 1 (d)は、キュリー温度の異なる 3 種類の素子を用いたときの加温特性である。図より、キュリー温度による制御がなされていることがわかる。

## 6.2 腫瘍組織内における素子の加温特性

本方式によるハイパーサーミアを皮膚腫瘍等の表在性腫瘍に応用することを想定し、マウス腫瘍を媒体として用いた動物実験を行った。複合型発熱素子における磁心フェライトとして Ni-Cu-Zn 系

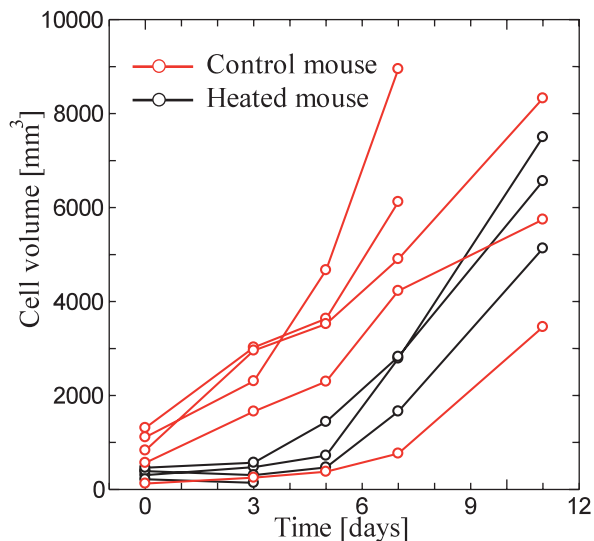


図 4. Volume change in the tumor tissue of the control mouse and the heated mouse.

フェライト、キュリー温度  $45\sim 90^\circ\text{C}$  ( $1\text{ mm}\times 1\text{ mm}\times 10\text{ mm}$ ) の磁性体を用いた。また、周囲に巻いた金属環には銅環を使用し、磁性体の周囲に長さ  $10\text{ mm}$ 、厚さ  $0.05\text{ mm}$  の銅環を巻き付けてある。

この発熱素子をマウスの腹部に植え付けられた悪性黒色腫 (B16 mouse melanoma) 約  $10\text{ mm}$  径に挿入し、外部より励磁コイルを用いて素子の加温を行った。なお、励磁周波数および励磁磁束密度はそれぞれ  $200\text{ kHz}$ 、 $6\text{ mT}$  である。図 2 にキュリー温度  $70^\circ\text{C}$  の発熱素子を用いた場合のマウス腫瘍内における温度特性を示す。温度測定点として腫瘍内部の素子近辺の温度、腫瘍辺縁部の温度、そして体内温度の一指標として外部の影響を受けにくい直腸温度の 3 点について測定を行った。

この結果より、今回用いた素子の発熱により腫瘍中心部および辺縁部において腫瘍壊死温度まで温度上昇が見られており、本方式による加温が有効であることが確認できた。また、腫瘍中心部あるいは腫瘍辺縁部の温度と直腸部の温度との差が大きく、局所的に腫瘍組織を加温することができていることがわかる。

## 6.3 生理学的知見から見た腫瘍組織への熱的効果

前節に腫瘍内部での温度上昇を示したが、実際に加温によって腫瘍組織に対してどれほど熱的効果がもたらされたのか生理学的指標から検討を行った。図 3 に加温後に得られた腫瘍組織の様子を、

図4に腫瘍組織サイズの時間的変化をそれぞれ示す。なお図中における Control mouse は腫瘍に何も効果を与えていないマウスを、Heat mouse は熱的効果を与えたマウスを示す。

この結果、図3における組織の様子より、熱的効果を加えた場合、組織における赤血球、血流成分が溶け込んでおり、腫瘍組織が壊死していることが確認できる。また図4より、熱的効果を加えていないマウスは組織の増殖率が非常に速く、腫瘍サイズが急激に大きくなっているのに対して、熱的効果を加えた場合、組織が縮退している、もしくは増殖が抑えられており、熱的効果を加えてからおよそ7日間にわたって腫瘍組織のサイズの肥大化を抑えることができている。

## 7. おわりに

以上、述べてきたように、磁性体の埋込により腫瘍のみを確実に加温することが可能になってきた。微粒子系の材料を用いた場合、共通の課題として、高濃度化、および患部以外への微粒子分散が挙げられる。前者については、マグネタイト微粒子を押し出し成形によって直径1mm、長さ5mm程度の針状に加工し、腫瘍に刺入しやすくする工夫などが報告されている[13]。後者については、たとえばラットの腫瘍に直接注入された微粒子が4日後には脾臓に分布していることが確認されているほか、静脈内にリポソームを投与すると肝臓、脾臓に分布しやすいことなどが指摘されている。これらについては今後の課題であろう。

さらに、最近、強磁性体埋込加温によるピンポイント的な加温が可能となったことから、これまで見えてこなかった、ヒートショックプロテイン発現による熱耐性獲得に制限されない治療プロトコルの可能性や、高濃度のヒートショックプロテインが腫瘍形成を抑制し、免疫効果を高める可能性について[14]明らかになりつつある、ハイパーサーミアの革新につながる可能性がでてきたといえよう。

## 文献

[1] Yanase M, Shinkai M, Honda H, Wakabayashi T, Yoshida J, and Kobayashi T. Intracellular Hyperthermia

for Cancer Using Magnetite Cationic Liposomes: An in vivo study. *Jpn J Cancer Res* **89**, 463-469, 1998.

[2] Takemori S, Tazawa K, Nagae H, Yamashita I, Kato H, Maeda M, Honda T, and Jujimaki M. A Study of Inductive Heating for Cancer with Use of Dextran Magnetite. *Jpn J Hyperthermic Oncol* **7**, 373-380, 1991.

[3] Matsuki H, Murakami K, and Niizuma H. Soft Heating—A New Method of Heating Using Temperature-Sensitive Magnetic Cores. *IEEE Trans Magn MAG-18*, 1788-1790, 1982.

[4] Matsuno H, Tohnai I, Ueda M, Shinkai M, and Kobayashi T. Interstitial Hyperthermia for VX-7 Tumor Using Magnetite Cationic Liposomes (MCLs): An in vivo study. *Jpn J Hyperthermic Oncol* **15**(Suppl), 124-125, 1999.

[5] Tazawa K, Takemori S, Saito T, Masuko Y, Shimizu T, Fujimori M, and Nagae H. Inductive Heating with Use of Dextran Magnetite (DM) Particles. *Jpn J Hyperthermic Oncol* **11**, 86-92, 1995.

[6] Nagano I, Shiozaki Y, Tazawa K, Ikehata Y, Nagae H, Terai K, and Fukushima K. Development of Portable Device for Induction Heating. *Jpn J Hyperthermic Oncol* **20**(Suppl), 55, 2004.

[7] Tazawa K, Wada S, Nagae H, and Nagano I. The efforts to the improvement and the clinical application of the induction heating with a dextran magnetite. *Jpn J Hyperthermic Oncol* **21**(Suppl), 82, 2005.

[8] Wada S, Tazawa K, Furuta I, Takemori S, and Minamimura T. A Fundamental Study of Hyperthermia using Dextran Magnetite Complex (DM) for Oral Cancer. *Jpn J Hyperthermic Oncol* **15**(Suppl), 122-123, 1999.

[9] Tohnai L, Goto Y, Hayashi Y, Ueda M, Kobayashi T, and Matsui M. Preoperative thermochemotherapy of oral cancer using magnetic induction hyperthermia (Implant Heating System; HIS). *Int J Hyperthermia* **12**, 37-47, 1996.

[10] Matsuki H and Murakami K. High Quality Soft Heating Method Utilizing Temperature Dependence of Permeability and Core Loss of Low Curie Temperature Ferrite. *IEEE Trans Magn MAG-21*, 1927-1929, 1985.

[11] Sato T, Masai A, Ota Y, Sato H, Matsuki H, Yanada T, Sato M, Kodama N, and Minakawa S. The Development of Anticancer Agent Releasing Microcapsule Made of Ferromagnetic Amorphous Flakes for Intratissue Hyperthermia. *IEEE Trans Magn* **29**, 3325-3330, 1993.

[12]Sato F, Suzuki N, Shimizu J, and Matsuki H. Heat Characteristics of Micro Magnetic Heat Elements for Advanced Hyperthermia. *IEEE Trans Magn* **40**, 2967-2969, 2004.

[13]Shinkai M, Ueno K, Honda H, and Kobayashi T. Magnetite needle as heating mediator for intracellular hyperthermia of tumor. *J Hyperthermic Oncol* **18**, 191-198, 2002.

[14]Ito A, Shinkai M, Honda H, Yoshikawa K, Saga S, Wakabayashi T, Yoshida J, and Kobayashi T. Heat shock protein 70 expression induces an antitumor immunity during intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles. *Cancer Immunol Immunotherapy* **52**, 80-88, 2003.