

# 使用奈米磁性粒子之癌症熱治療器材原理

## An Introduction to the Principles of Thermal Therapy for Cancer Using Magnetic Particles in Nanometer Scales

鄭匡善

Kung-Shan Cheng

透過結合產生時變交替磁場之技術與奈米科技，使用奈米磁性粒子之癌症熱治療醫療器材（醫材）目前已成功開發並於歐洲合法上市。該醫材於理論上得達成無創治療癌症之理想。本文介紹此類醫材之主要組成、利用磁場激發注入患者體內之奈米磁性粒子發熱之原理、以及奈米磁性粒子選擇性標定癌病灶之原理等，並介紹與評析此類醫材可能為患者與操作者帶來之風險。

By combining the technique of generating time-varying and alternating-directional magnetic field with the nanotechnology, a medical device (MD) for thermotherapy of cancer by using magnetic particles in nanometer scales was developed and legally marketed in Europe. In principle, MD of this kind could accomplish the ideal of noninvasive cancer therapy. The article introduced the major components of this kind of MD, the principles of exciting the magnetic particles in nanometer scales (MPNS) to generate heat, and the principles for the MPNS to selectively target the desired cancerous site, etc. The article also introduced and reviewed the risks this kind of MD would bring to the patients and to the operators.

### 一、引言

現代醫學界所用各種醫療器材 (medical device, MD) 中，提到利用磁場原理者，最著名的當屬磁振造影掃描儀 (magnetic resonance imaging scanner)。隨著科技水準於奈米尺度 (scales of nanometer, nm) 之快速演進，如今已有結合施加時變交替 (time-varying and alternating-directional)

磁場變化技術與奈米科技 (nanotechnology) 之新穎 (novel) 的癌症治療用醫材於歐洲問世<sup>(1, 2)</sup>，即本文擬介紹之「使用奈米磁性粒子之癌症熱治療醫材」(簡稱奈米磁粒癌症熱療系統) (the MD for thermotherapy of cancer by using magnetic particles in nanometer scales)。

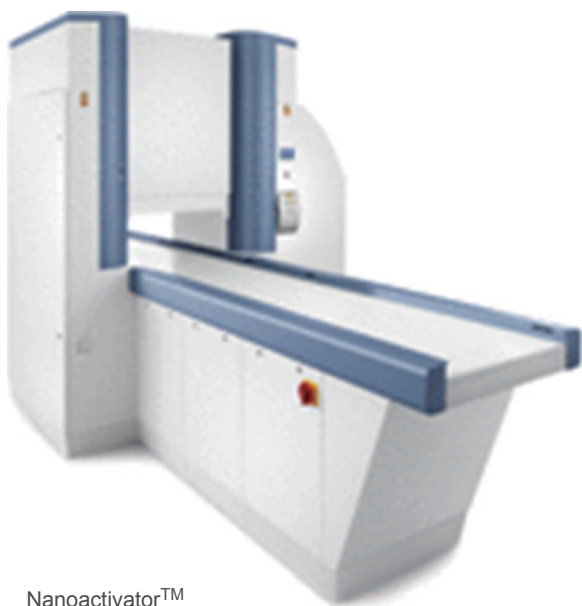
本文將透過以下段落，逐步為讀者介紹此種複雜且新穎的醫材之主要原理。首先，介紹此種醫材

之主要部件，而後將分項介紹各部件之重要原理，以及此類新型醫材可能為患者與使用者帶來之風險的評估方法和原理，最後總結本文。

## 二、奈米磁粒癌症熱療系統之基本組成

奈米磁粒癌症熱療系統主要分為置於患者體外的時變交替磁場產生系統，與注入患者體內，經時變交替磁場激發而產升高熱燒死腫瘤的奈米磁粒系統<sup>(1,2)</sup>。圖 1、2 與 3 顯示奈米磁粒癌症熱療系統之主要組件。

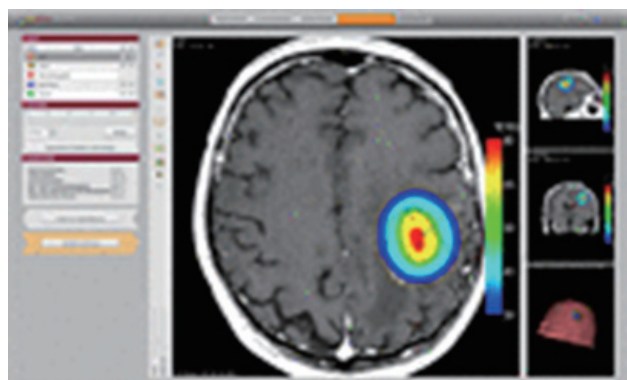
本類系統仰賴注入患者體內之後，群聚於目標病灶的奈米粒子群，在時變交替磁場的激發下產生高熱，並於維持該高熱狀態一段適當時間之後，累積足以殺死病灶癌細胞的熱劑量 (thermal dose) 而達成療效<sup>(1,3-5)</sup>。前述熱劑量與奈米磁粒子於時變磁場發熱之機制，將於本文第四節說明。



Nanoactivator™

(c) 2011, MagForce AG, Germany

圖 1. Nanoactivator™ 是產生時變交替磁場的機器本體，患者將仰躺於該機器之平台上。讀者尚可參考該公司網頁所列，已於歐洲上市之系統的器材外觀，以及待治療之患者和一旁的操作員。



Nano Plan®

(c) 2011, MagForce AG, Germany

圖 2. NanoPlan® 是治療計畫軟體 (software for treatment planning)。

此外，注入患者體內之奈米粒子群，得集中於目標病灶，而不致任意散布於人體內之機制，亦將於內文之第五節解釋。

## 三、癌細胞受熱致死的之生物原理與熱劑量計算

目前熱療學界研究顯示，生物組織所承受之溫度，以及該溫度持續作用於生物組織的時間長度<sup>(6)</sup>，共同組成熱劑量。當前學界最普遍接受的熱劑量計算公式，為下列的撒波瑞多氏 (Sapareto) 熱劑量公式<sup>(3-5)</sup>。該公式計算出在溫度為攝氏 (Celsius)



Nano TTherm®

(c) 2011, MagForce AG, Germany

圖 3. NanoTherm® 是將注入患者體內的奈米磁性粒子；盛裝該等粒子的瓶上標籤註明不可二次使用。

43 度時，必需累積之分鐘數 (cumulative equivalent minutes at 43 °C, CEM 43 °C)，以得到在給定時間內保持所用溫度所造成相同程度之熱療效應。

$$TD = \frac{1}{60} \cdot \int_{t_1}^{t_2} R^{T-T_{ref}} \cdot dt, \text{ where } R = \begin{cases} 2.0, & \text{for } T_{ref,H} \leq T \\ 4.0, & \text{for } T_{ref,L} \leq T < T_{ref,H} \\ 0.0, & \text{for } 0 \leq T < T_{ref,L} \end{cases}, \begin{cases} T_{ref,H} = 43^\circ\text{C} \\ T_{ref,L} = 38^\circ\text{C} \end{cases} \quad (1)$$

其中， $TD$  為熱劑量 (CEM 43 °C)， $t_1$  為開始之時間 (s)， $t_2$  為結束之時間 (s)， $T$  為溫度 (°C)。圖 4 為顯示常用於高溫熱療 (hyperthermia, 60 CEM 43 °C) 和熱切割 (thermal ablation, 240 CEM 43 °C) 之熱劑量。高溫熱療之熱劑量曲線在下方，而熱切割之熱劑量曲線在上方。

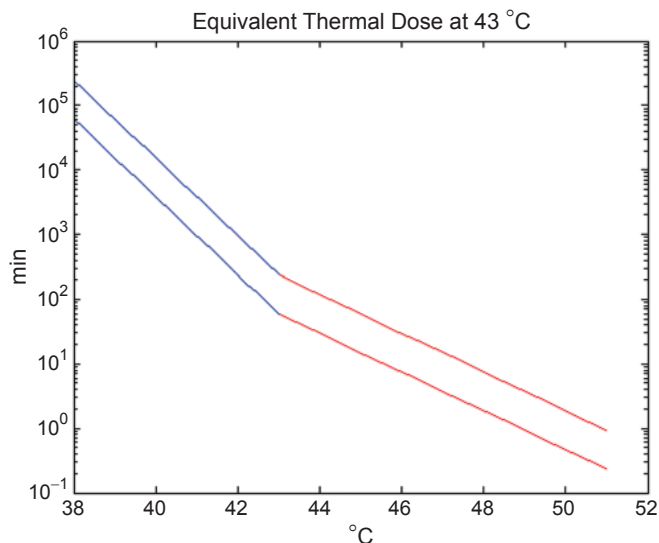


圖 4. 本圖顯示常用於高溫熱療 (hyperthermia, 60 CEM 43 °C) 和熱切割 (thermal ablation, 240 CEM 43 °C) 之熱劑量。高溫熱療之熱劑量曲線在下方，而熱切割之熱劑量曲線在上方。

#### 四、磁性奈米粒子受時變交替磁場激發生熱之基本原理

對於磁性奈米粒子於時變交替磁場激發下，改變磁場指向而發熱之能力，學界利用「比吸收率」(specific absorption rate, SAR) 加以量化評估<sup>(7)</sup>。比吸收率代表發熱粒子每單位質量所能產生的 (熱) 功率 (power)，故其物理單位為每公斤釋出熱量的瓦特 (watt) 數 (W/kg)。比吸收率之數值越高，表示其每單位質量能夠將磁能轉換為熱能的效率越高<sup>(7)</sup>。另外，比吸收率在部分學術文獻，另以「比損失功率」(specific loss power, SLP) 稱之<sup>(7,8)</sup>。

比吸收率之數值的高低受到諸多因素影響，諸如：時變交替磁場之強度、時變交替磁場改變磁場指向之頻率、發熱粒子之粒子直徑 (簡稱粒徑) 等<sup>(8)</sup>。粒徑不同之磁性粒子受時變交替磁場影響而發熱的主要物理機制亦不相同，其機制有：磁性滯後損失現象 (phenomenon of magnetic hysteresis loss)<sup>(9)</sup> 與磁性鬆弛作用 (effect of magnetic relaxation)。

粒徑較大的磁性粒子內部得具有多個磁領域 (magnetic domain) (又稱「威爾斯領域」(Weiss domain))。個別的磁領域以所謂的巴哈壁 (Bloch wall) 為分界線，而區隔各自帶有天然的磁化強度

(spontaneous magnetisation) 之相鄰磁領域。此種內部具有多個磁領域的磁性粒子，稱為「強磁性粒子」(ferromagnetic or ferrimagnetic particle)，而強磁性粒子受外加時變交替磁場時，會透過磁性滯後損失現象而發熱。

當磁性粒子粒徑小到內部僅能存有單獨的磁領域時，即為所謂的「超順磁性粒子」(superparamagnetic particle)。超順磁性粒子不具天然磁性，其磁性僅在外加磁場時顯現。超順磁性粒子在外加時變交替磁場下發熱的機制是磁性鬆弛作用。此作用又分為來自布朗旋轉 (Brownian rotation)<sup>(8-10)</sup> 與來自尼爾旋轉 (Neel rotation)<sup>(8,9)</sup> 這 2 種機制。

以下分別介紹前述關於磁性粒子於外加時變交替磁場下發熱之物理機制。

##### 1. 磁性滯後損失現象

如果對於強磁性粒子施加強度夠大的、指向某特定方向的外加磁場，則該強磁性粒子內部諸磁領域的磁場方向會被該外加磁場逐步扭轉到與其磁場指向相同之方向。此磁場轉向之過程，會放出熱量<sup>(9)</sup>。

影響前述熱量之釋出的參數，包含與該強磁性粒子處於特定外加磁場特性所產生的磁性滯後迴圈 (hysteresis loop) 面積，和外加的時變交替磁場之頻率。越大的磁性滯後迴圈面積，或越高的交替磁場的頻率，越能產生的較大之熱量<sup>(9)</sup>。

## 2. 磁性鬆弛作用

超順磁性粒子之間可能群聚成「疏鬆團塊」(agglomerate)<sup>(2, 11-14)</sup>，而此種團狀聚集物內含的超順磁性粒子之間仍有空隙，使得此團狀物之體積大於個別超順磁性粒子體積之加總。

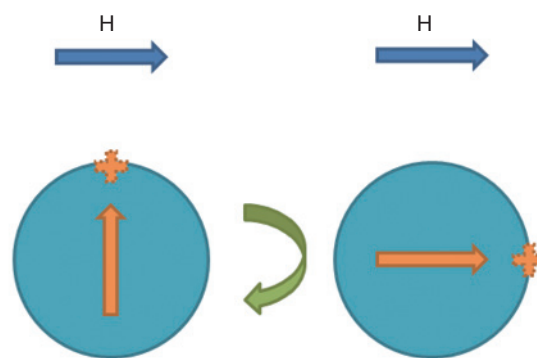
當超順磁性粒子之間群聚成疏鬆團塊時，磁性鬆弛作用由布朗旋轉所驅動。相較下，單一超順磁性粒子之磁性鬆弛作用由尼爾旋轉所驅動。

當外加磁場仍屬小振幅 (small amplitude) 而適用線性理論 (linear theory) 時，奈米磁性粒子因磁性鬆弛作用產生之體積功率密度 (volumetric power density)，得以下列理論式估算之<sup>(8)</sup>。

$$\begin{cases} P_r = \rho \cdot SAR = \pi \cdot \mu_0 \cdot \chi_0 \cdot H_0^2 \cdot f \cdot \frac{\varphi}{1 + \varphi^2} \\ \varphi = 2 \cdot \pi \cdot f \cdot \tau_R \\ \frac{1}{\tau_R} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \end{cases} \quad (2)$$

其中， $P_r$  為磁性粒子之 (體積) 功率密度 ( $W/m^3$ )， $\rho$  為磁性粒子之密度 ( $kg/m^3$ )， $SAR$  為磁性粒子之比吸收率 ( $W/kg$ )， $\mu_0$  為磁性物質於真空中之導磁性 (the permeability of free space,  $4 \cdot \pi \cdot 10^{-7} V \cdot s/A/m$ )<sup>(8)</sup>， $\chi_0$  為 (無因次的) 磁性粒子之磁化率 (magnetic susceptibility)， $H_0$  為磁場振幅 (amplitude of magnetization,  $A/m$ )， $f$  為外加時變交替磁場之頻率 ( $Hz$ )， $\varphi$  為無因次的參數， $\tau_R$  為磁性之等效磁鬆弛時間常數 (effective magnetic relaxation time constant)， $\tau_B$  為布朗磁性鬆弛時間常數， $\tau_N$  為尼爾磁性鬆弛時間常數。

以下分別介紹此 2 種不同驅動力導致的磁性鬆弛與其相應之比吸收率。



## Brownian Rotation

圖 5. 本圖顯示超順磁性粒子群聚成之疏鬆團塊在外加磁場驅動下，超順磁性粒子聚成的疏鬆團塊產生之布朗旋轉。外加磁場 (H) 指向如圖示由左指向右。

### 1. 布朗旋轉導致之磁性鬆弛作用<sup>(8)</sup>

超順磁性粒子群聚成之疏鬆團塊在外加磁場驅動下，克服所處的環境中之黏滯阻力 (viscous resistance)，使疏鬆團塊本身產生布朗旋轉，以改變該團塊之磁場指向而順應外加磁場方向，此作用謂之布朗旋轉導致之磁性鬆弛作用。由於此等疏鬆團塊轉動過程與環境間的黏滯摩擦，故而發熱<sup>(8)</sup>。圖 5 為顯示超順磁性粒子群聚成之疏鬆團塊在外加磁場驅動下，超順磁性粒子聚成的疏鬆團塊產生之布朗旋轉。外加磁場 (H) 指向如圖示由左指向右。

估算布朗磁性鬆弛作用之時，須考慮超順磁性粒子團所具有的熱能量 (thermal energy) 和克服外界黏滯阻力所需之摩擦能量 (frictional energy)。該等疏鬆團塊所處的溫度和其所具有的熱能量相關，而黏滯阻力和疏鬆團塊之水動力體積 (hydrodynamic volume of the particle) 密切相關。

布朗旋轉所致磁性鬆弛作用的重要量化參數是布朗磁性鬆弛頻率，當此頻率遠高於尼爾磁性鬆弛頻率，則磁性鬆弛作用以布朗旋轉所致者為主導。布朗磁性鬆弛頻率的理論估計式列於下方。該式之分子代表熱能量，而分母則表示摩擦能量<sup>(8)</sup>。

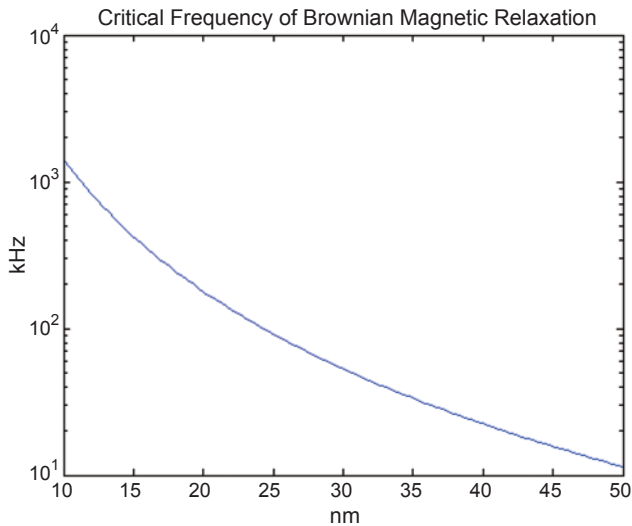


圖 6. 本圖顯示在血液 (黏滯性設為  $3 \times 10^{-3} \text{ kg/m/s}$ ) 中的布朗磁性鬆弛頻率隨疏鬆團塊的水動力直徑之變化。

$$f_B = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot \tau_B} = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot V_h} \quad (3)$$

其中， $k$  為波茲曼常數 (Boltzmann constant,  $1.3806550541 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ )， $T$  為溫度 (K)， $\eta$  為粒子所處溶劑 (solvent) 之黏滯性 (viscosity,  $\text{Pa} \cdot \text{s} = \text{kg/m/s}$ )， $V_h$  為超順磁性粒子組成之疏鬆團塊的水動力體積 ( $\text{m}^3$ )。圖 6 為顯示在血液 (黏滯性設為  $3 \times 10^{-3} \text{ kg/m/s}$ ) 中的布朗磁性鬆弛頻率隨疏鬆團塊的水動力直徑之變化。圖 7 為顯示在血液中的布朗磁性鬆弛作用之 (體積) 功率密度隨疏鬆團塊的水動力直徑之變化。

## 2. 尼爾旋轉導致之磁性鬆弛作用<sup>(8)</sup>

超順磁性粒子受外加磁場影響，發生尼爾旋轉使粒子內部磁領域之磁化強度方向相對於晶格 (crystal lattice) 產生轉動，導致自身磁場指向順應外加磁場方向之作用，稱為尼爾旋轉所致磁性鬆弛作用<sup>(8)</sup>。因為此過程需克服晶格對磁雙極 (magnetic dipole) 轉動的能量障壁 (energy barrier)，故產生熱量。

和尼爾磁性鬆弛作用有關的參數，包括用以衡量超順磁性粒子之熱能量的該粒子所處的溫度，與衡量該粒子克服晶格障壁而轉動磁矩所需能量之超

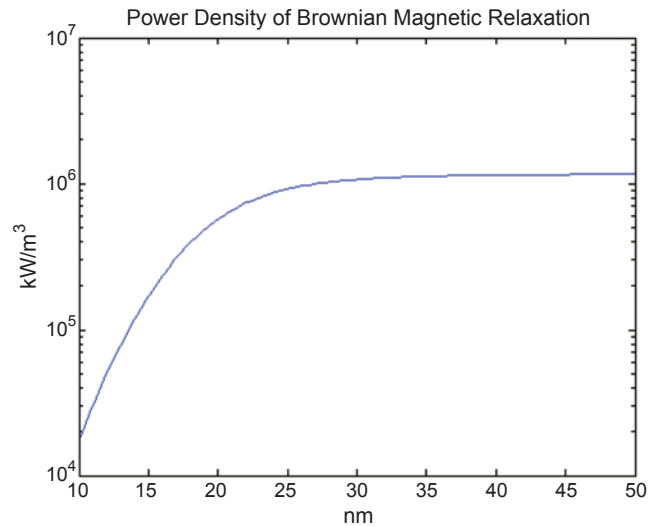
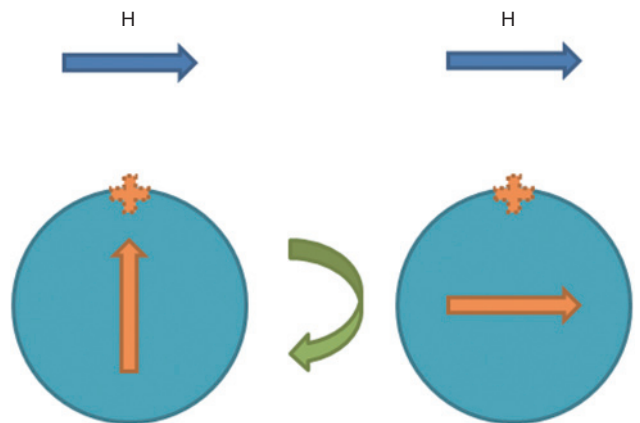


圖 7. 本圖顯示在血液中的布朗磁性鬆弛作用之 (體積) 功率密度隨疏鬆團塊的水動力直徑之變化。

順磁性粒子自身的體積等。

尼爾旋轉所致磁性鬆弛作用的重要量化參數是尼爾磁性鬆弛頻率，當此頻率遠高於布朗磁性鬆弛頻率，則磁性鬆弛作用以尼爾旋轉所致者為主導。尼爾磁性鬆弛頻率的理論估計式列於下方。該式的指數函數 (exponential function) 中的分式之分子代表晶格障壁能量，而分母則表示熱能量<sup>(8)</sup>。圖 8 為



## Neel Rotation

圖 8. 本圖顯示超順磁性粒子在外加磁場驅動下，粒子內部的磁矩產生之尼爾旋轉。外加磁場 (H) 指向如圖示由左指向右。

顯示超順磁性粒子在外加磁場驅動下，粒子內部的磁矩產生之尼爾旋轉。外加磁場 (H) 指向如圖示由左指向右。

$$f_N = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot \tau_N} = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot \tau_0 \cdot \exp\left(\frac{K \cdot V}{k \cdot T}\right)} \quad (4)$$

$$= \frac{10^9 \cdot \exp\left(-\frac{K \cdot V}{k \cdot T}\right)}{2 \cdot \pi}$$

其中， $K$  為磁性粒子材料的特徵非等向常數 (characteristic anisotropy constant,  $\text{J/m}^3 = \text{kg/m} \cdot \text{s}^2$ )， $V$  為磁性粒子體積 ( $\text{m}^3$ )， $k$  為波茲曼常數， $T$  為溫度 (K)。圖 9 為顯示尼爾磁性鬆弛頻率隨粒徑之變化。圖 10 為顯示尼爾磁性鬆弛作用導致之 (體積) 功率密度隨粒徑之變化。

## 五、磁性奈米粒子選擇性地群聚於目標病灶之原理

目前磁性奈米粒子的主要投予方法之一，乃由體外將磁性奈米粒子經靜脈注射注入患者體內，再透過人體心血管循環系統 (cardiovascular circulation system) 傳輸到目的地。

注入人體心血管循環系統內的磁性奈米粒子首先須解決該等粒子可能疏鬆地聚成團而影響血流

之問題<sup>(11, 13)</sup>。同時，由於注入的磁性奈米粒子為人體內之異物，而可能受到人體免疫系統 (immune system) 之攻擊。因此，為成功達成注入之磁性奈米粒子有選擇性地附著於目標癌症病灶之治療目標，尚須要克服 2 項主要議題。首先是降低注入之磁性奈米粒子為人體免疫系統排斥或攻擊之現象，然後是使注入之磁性奈米粒子得集中到目標病灶。

為達成前述諸項目標，必須對磁性奈米粒子表面特性進行修飾，並且適當設計與製造擬投予之磁性奈米粒子的粒徑大小<sup>(12, 13)</sup>。

### 1. 增長停留於循環系統之時間的能力

磁性奈米粒子避開免疫系統之攻擊的性能越好，則越能成功停留於循環系統，而透過循環系統輸送到目標病灶。據目前研究顯示，人體免疫系統標定體內異物之能力，與以下參數密切相關：異物之粒徑、異物表面所帶之電性、與異物之親水 (hydrophilic) 能力。倘異物之粒徑越小、表面所帶電荷量越低、或表面親水性越高，則異物越能避開免疫系統之標定而攻擊<sup>(15)</sup>。

此外，由於奈米粒子具有很大的表面積對體積比值 (ratio of surface area to volume)，表示其每單位體積得與外界環境起交互作用之表面積相當大，以致奈米粒子傾向彼此成團群聚為疏鬆團塊，或者於其表面吸附血漿蛋白 (plasma proteins)，進而引

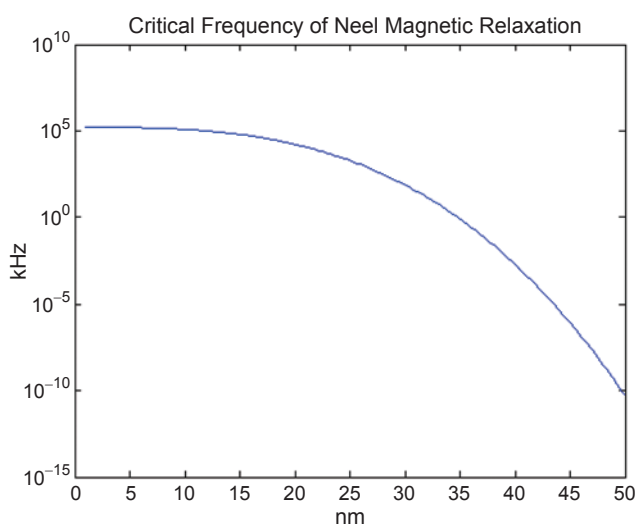


圖 9. 本圖顯示尼爾磁性鬆弛頻率隨粒徑之變化。

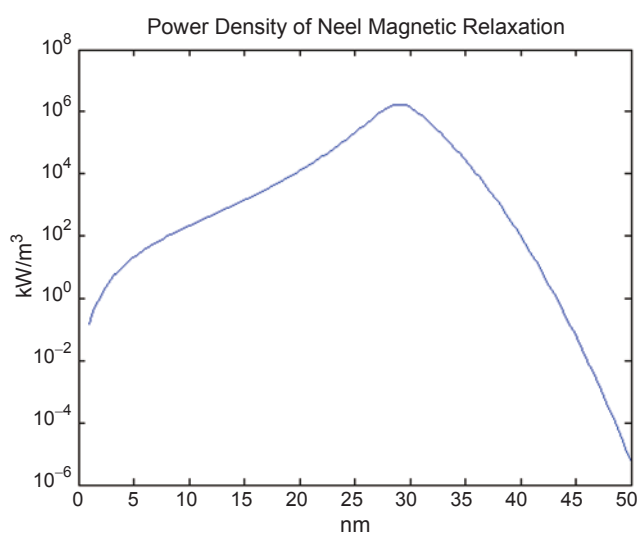


圖 10. 本圖顯示尼爾磁性鬆弛作用導致之 (體積) 功率密度隨粒徑之變化。

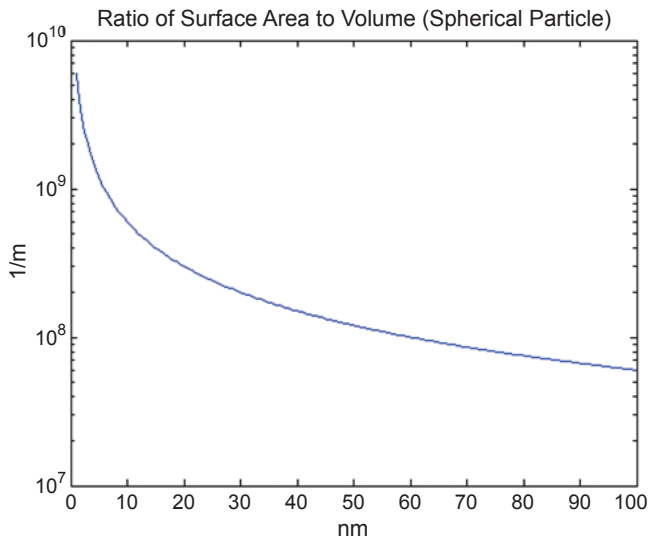


圖 11. 本圖顯示表面積對體積比 隨粒徑之變化，  
假設粒子為正球形。

起免疫系統之巨噬細胞 (macrophages) 攻擊，而被移出人體<sup>(15)</sup>。圖 11 為顯示表面積對體積比 隨粒徑之變化，假設粒子為正球形。

## 2. 被動式標定 (Passive Targeting)

癌症乃正常細胞產生癌化病變影響所致，癌病灶內部與週邊血管之內皮細胞之排列會較正常者零亂且疏鬆，導致該等血管之通透性高於健康血管。例如文獻指出在某些腫瘤的血管內皮交接點的空隙可達數微米 (micrometer,  $\mu\text{m}$ )<sup>(16, 17)</sup>。因此，只要使投予的磁性奈米粒子粒徑能通過癌病變血管大於正常血管之孔隙，並使該粒徑大於健康血管之孔隙，則可達成磁性奈米粒子對癌病灶的選擇性投予 (selective delivery)。

倘癌症病灶位於肝臟 (liver) 或脾臟 (spleen) 等構成人體免疫系統的器官，則磁性奈米粒子之粒徑與表面特性反而需要設計為適於免疫系統的巨噬細胞等所捕捉。而後透過免疫系統輸送到該等器官，再透過癌症病灶與週邊受影響之病變血管較高的通透性，離開血管而進入癌症病灶。

## 3. 主動式標定 (Active Targeting)

此種標定方式模仿自然界之抗體 (antibody) 與抗原 (antigen) 之結合模式，對磁性奈米粒子表面進行修飾，固定一些能與目標癌細胞表面之受器

(receptor) 結合的特殊分子，而增加磁性奈米粒子附著於目標癌細胞之能力<sup>(18)</sup>。

## 六、磁性奈米粒子之顯影與治療計畫

熱治療或熱燒灼的乙項臨床實施要點，即在於避免治療區有任何冷點 (cold spots)<sup>(19)</sup>，而導致治療效果不完整。既然使用奈米磁性粒子之癌症熱治療之熱源來自進入目標癌病灶的奈米磁性粒子，則該等粒子於癌病灶內的空間分布得否均勻覆蓋整個病灶，得合理推知會顯著地影響病灶內會否出現任何冷點。

磁性奈米粒子尚有在外加固定磁場下增加磁振造影的顯影品質的功能，故有利於根據磁性奈米粒子顯影之位置，於實際利用時變交替磁場激發粒子發熱治療之前，評估目前分布於目標病灶之磁性奈米粒子在不同磁場激發參數下可能產生的熱療效，從而決定最佳之治療參數<sup>(1)</sup>。

## 七、磁場加熱之自我調校原理

雖然磁性奈米粒子其一的重要設計目標在於優化該粒子的比吸收率之數值，以期在時變交替磁場作用下有最大發熱效率。然而使用奈米磁性粒子之癌症熱治療的整體目標終究在於燒滅目標病灶之癌細胞的同時對病灶週邊正常組織的傷害降到最低。因此，倘注入病灶之磁性奈米粒子群為外加之時變交替磁場激發出過多熱量，則可能造成過多熱量傳遞到癌病灶週邊健康組織而傷害之。

針對前述治療目標，乃有研究者企圖開發當磁粒子本身溫度超過設計溫度時，即不會再被外加時變交替磁場激發生熱的磁性粒子之合成配方<sup>(2, 14, 15, 20-22)</sup>。

實踐前述溫控發熱之磁性奈米粒子之配方設計，主要根據居禮氏 (Pierre Curie) 所發現之物理機制：當磁性物質本身溫度超過某臨界值時，即暫時失去磁性，而待溫度低於該臨界溫度，該磁性物質之磁性將再度恢復，此臨界溫度即所謂「居禮溫度」<sup>(15)</sup>。現今研究者努力之方向，在於找出最佳的磁性金屬種類與配比，以設計出適當的磁性合金奈米粒子。

## 八、相關之安全考量

美國食品藥物管理局（簡稱美食藥管局）(United States Food and Drug Administration, U.S. FDA) 尚未發布關於此類產品之指引 (guidance)，因此無從得知美食藥管局認為本類產品對於患者與操作者可能帶來的風險。然而本類醫材之外部時變交替磁場產生系統與目前市面上各種磁振造影掃描儀皆對患者身體擬針對之部位產生外加磁場，而兩者之主要差異在於本類醫材乃外加時變交替磁場，而造影用之磁振掃描儀所施加者為非時變的固定磁場，故可參酌美食藥管局對造影用之磁振掃描儀發布之指引，瞭解本類醫材可能對患者與操作者帶來之風險。

本文參酌美食藥管局所發布「利用磁振造影診斷儀進行具有顯著風險之研究準則指引」(guidance of criteria for significant risk investigations of magnetic resonance diagnostic devices)<sup>(23)</sup> 之內容，簡介與論述本類醫材可能具有之潛在風險。

美食藥管局於前開指引指出，利用磁振造影診斷儀於人體進行研究時，須特別注意下列與風險密切相關之參數：主要之靜磁場 (main static magnetic field)、比吸收率、磁場梯度之變化率 (gradient fields rate of change)、聲壓程度 (sound pressure level)。

主要之靜磁場言，美食藥管局認為成人、孩童，與大於 1 個月的新生兒曝露在強度達 8 特斯拉 (Tesla) 的靜磁場下，就會蒙受顯著的風險。至於小於或等於 1 個月的新生兒曝露在強度達 4 特斯拉的靜磁場下，就會蒙受顯著的風險。由於使用奈米磁性粒子之癌症熱治療醫材對患者產生的是時變交

替磁場，而可能對患者造成顯著風險的磁場強度或許與前述之靜磁場不同，然而在未有更可靠之科學證據之前，至少可以前述數值為參考。

就比吸收率言，美食藥管局認為，表 1 所列之狀況即可能對患者造成顯著風險。由於比吸收率所量測的是在患者體內所吸收之能量程度，而此等能量會進一步轉換為熱能，而提高對高比吸收率部位之人體組織的溫度，進而可能對該處組織造成熱傷害。因之，此部分所列數值與醫材對患者所施加之磁場是否隨時間變化無關，而對使用奈米磁性粒子之癌症熱治療醫材對患者可能造成傷害之風險評估有較高的參考性。

然而，根據本文前列第三節之介紹，熱療學界評估療效與熱傷害之量化指標為熱劑量，而非比吸收率與該吸收率持續時間長短。熱療學界不使用比吸收率與該吸收率持續時間長短作為療效與熱傷害之量化指標的主要生物學原因，在於人類活體會透過心血管循環系統與神經系統而共同調節體溫。因此，即使人體內的兩個不同位置具有相同的比吸收率，且持續相同之時間，如果其中一個部位的血液灌注量較高，則該部位能升高的溫度值會因血液灌注量之冷卻而較低<sup>(24, 25)</sup>，而如果其中一個部位有熱顯著血管 (thermally significant blood vessels) 通過<sup>(26, 27)</sup>，則該部位得升高之溫度亦會因為血流的冷卻效力而較低，此所謂熱顯著血管，意指足以對該血管週邊熱效應產生顯著影響之血管。

雖然如此，前述美食藥管局之指引所建議對患者所蒙受風險的估計方式，得以在人體外的簡化「假體」(phantom) 做實驗而得估計值，而無需建立複雜到能可靠模擬人體內的複雜溫度回饋控制 (feedback-controlled) 的試驗模型。綜言之，美食藥

表 1.  
可能對患者造成顯著風險的比吸收率和其持續時間。

部位 (Site)	劑量 (Dose)	時間 (大於或等於；分鐘) (Time; Equal to or Greater than; min)	比吸收率
全身 (Whole Body)	對該部位之平均 (Averaged Over)	15	4
頭部 (Head)	對該部位之平均	10	3
頭部或軀幹 (Head or Torso)	每克組織之 (per Gram of Tissue)	5	8
四肢 (Extremities)	每克組織之	5	12

管局指引所列，以比吸收率與該吸收率持續時間長短估計患者可能蒙受之風險，是在未納入人類活體天生的冷卻調節能力等因素之下的較為簡化易行之初步估計，適合相關醫材業者用於該醫材的操作前校正評估之用。

就磁場梯度之變化率言，前述美食藥管局之指引並未列明量化標準值，僅建議足以讓患者產生嚴重不適或者疼痛的神經刺激之磁場梯度之變化率，即足以構成對患者的顯著風險。既然此種標準乃基於患者感到之痛苦程度而定，顯然亦適用於本文介紹之磁性熱治療醫材。

就聲壓程度而言，美食藥管局認為，當磁共振醫材產生的噪音強度達到 A-權重方均根值 (A-weighted root mean square value) 大於 99 A-權重分貝 (A-weighted decibel, dBA) 時，即須為患者準備保護聽力之設備，且此時已對患者造成顯著風險。此外，未經權重計算的最大噪音強度大於 140 分貝 (dB) 時，也已對患者造成顯著風險。同理，此種聽力風險之建立，亦與外加磁場種類無關，故適用於本文介紹之磁性熱治療醫材。

## 九、結語

奈米磁粒癌症熱療系統於理論上可能達成理想之無創癌症治療，且歐洲至少已有一款此種醫材合法上市，故本文除簡介其系統主要組成外，尚介紹關於此類醫材達成此理想之癌症療法的各項主要原理，以利有興趣者於了解後，進行更深入之研究。

本文先介紹癌細胞受熱致死的之生物原理與熱劑量計算公式，而後解釋不同粒徑之磁性奈米粒子受時變交替磁場激發生熱之 3 項基本原理：磁性滯後損失現象、布朗旋轉所致磁性鬆弛作用、與尼爾旋轉所致磁性鬆弛作用；磁鬆弛作用導致之 (體積) 功率密度隨粒徑之變化亦予簡介。本文並介紹如何以設計奈米磁性粒子之粒徑與修飾其表面特性等方式，而增長注入人體的奈米磁性粒子停留於循環系統之時間的能力，以及該等粒子被動和主動標定目標癌病灶之原理。

此外，本文亦介紹透過奈米磁性粒子於磁場下顯影與利用治療計畫軟體搜尋最佳治療參數，以避

免擬治療之癌病灶產生低於預期療效的冷點區域的概念。同時，本文尚介紹透過調控奈米磁性粒子的組成合金等成份，而使該等粒子具有根據溫度而自我調控發熱之能力的原理。

最後，由於此類醫材仍屬新穎，而相對欠缺適當評估本類醫材可能為患者和操作者帶來之風險的辦法，故本文參酌美食藥管局所發布，對於使用磁共振造影診斷儀進行具有顯著風險之研究的指引所列之風險評估建議，論析以磁場強度、比吸收率與其持續時間、磁場梯度之變化率、以及聲壓程度等參數，適用於評估本文所介紹之新穎醫材對患者與操作者所致風險的程度。

## 參考文獻

1. K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler, H. Niehoff, P. Wust, B. Thiesen, H. Orawa, V. Budach, and A. Jordan, *J. Neuro-Oncol.*, **103** (2), 317 (2011).
2. E. Natividad M. Castro, G. Goglio, I. Andreu, R. Epherre, E. Duguet, and A. Mediano, *Nanoscale*, **4** (13), 3954 (2012).
3. S. A. Sapareto and W. C. Dewey, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **10** (6), 787 (1984).
4. K.-S. Cheng and R. B. Roemer, *International Journal of Hyperthermia*, **21** (3), 215 (2005).
5. K.-S. Cheng, *Instruments Today*, **34** (2), 73 (2012).
6. J. R. Oleson, T. V. Samulski, K. A. Leopold, S. T. Clegg, M. W. Dewhirst, R. K. Dodge, and S. L. George, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **25** (2), 289 (1993).
7. L. Y. Zhao, J. T. Tang, and S. S. Feng, *Nanomedicine*, **5** (9), 1305 (2010).
8. R. Hergt, S. Dutz, and M. Zeisberger, *Nanotechnology*, **21** (1) (2010).
9. K. D. Bakoglidis, K. Simeonidis, D. Sakellari, G. Stefanou, and M. Angelakeris, *IEEE Trans. Magn.*, **48** (4), 1320 (2012).
10. D. Su, R. H. Ma, L. A. Zhu, and M. Salloum, *Mnhmt2009*, **2** (Amer Soc Mechanical Engineers, New York), 599 (2010).
11. M. Timko, M. Koneracka, P. Kopcansky, C. N. Ramchand, L. Vekas, and D. Bica, *Czechoslovak Journal of Physics*, **54**, D599 (2004).
12. S. Pramanik, D. Das, K. Das, and S. C. Bhattacharya, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **7** (2), 663 (2007).
13. Y. Yuan, and D. A. B. Tasciuc, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **323** (20), 2463 (2011).
14. K. J. Miller, A. Colletti, P. J. Papi, and M. E. McHenry, *J. Appl. Phys.*, **107** (9), 3 (2010).
15. H. Yao, F. R. Ai, D. P. Wang, W. H. Huang, and X. C. Zhang, *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.*, **29** (8), 2525 (2009).
16. S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan, W. G. Roberts, L. Griffith,

- V. P. Torchilin, and R. K. Jain, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95** (8), 4607 (1998).
17. H. Hashizume, P. Baluk, S. Morikawa, J. W. McLean, G. Thurston, S. Roberge, R. K. Jain, and D. M. McDonald, *American Journal of Pathology*, **156** (4), 1363 (2000).
18. G. F. Goya, V. Grazu, and M. R. Ibarra, *Curr. Nanosci.*, **4** (1), 1 (2008).
19. G. Ara Asea, B. A. Teicher, M. A. Stevenson, and S. K. Calderwood, *International Journal of Hyperthermia*, **17** (4), 347 (2001).
20. Burton, M. Hill, and A. E. Walker, *BME*, **18** (2), 104 (1971).
21. J. Y. Liu, L. Y. Zhao, Y. Y. Wang, D. Y. Li, D. Tao, L. Y. Li, and J. T. Tang, *Oncology Reports*, **27** (3), 791 (2012).
22. Gomez-Polo, S. Larumbe, J. I. Perez-Landazabal, J. M. Pastor, J. Olivera, and J. Soto-Armananzas, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **324** (11), 1897 (2012).
23. L. A. Zaremba, edited by F. a. D. A. Center for Devices and Radiological Health, U.S. Department of Health and Human Services, 1 (2003).
24. K.-S. Cheng and R. B. Roemer, *Medical Physics*, **32** (2), 311 (2005).
25. M. de Greef, H. P. Kok, D. Correia, P. P. Borsboom, A. Bel, and J. Crezee, *Physics in Medicine and Biology*, **56** (11), 3233 (2011).
26. J. J. W. Lagendijk, J. Crezee, and J. W. Hand, *International Journal of Hyperthermia*, **10** (6), 775 (1994).
27. M. C. Kolios, M. D. Sherar, and J. W. Hunt, presented at the Proceedings of the 1995 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Nov 12-17 1995, San Francisco, CA, USA, (1995).



鄭匡善先生為美國猶他大學工學博士，現為財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組研究員。

Kung-Shan Cheng received his Ph.D. in engineering from University of Utah, Salt Lake City, U.S.A. He is currently a researcher of the Division of Medical Devices at Center for Drug Evaluation.