

第 1 回日本オンコサーミア研究会  
**The First Conference on Oncothermia in Japan**

発表抄録  
**Summary of Presentations**

10 月 21 日 富山国際会議場 2 階特別会議室 (14 : 00 - 17 : 00)

事務局 富山大学大学院人間科学 1 講座

後援 : 富山県ひとづくり財団、富山市、富山大学オンコサーミア研究会

## 目 次

### Session 1 Theory and Device of Oncothermia

#### 1. What is different in oncothermia?

オンコサーミアは何が違うのか

by Andras Szasz, サース・アンドラーシュ 1

#### 2. Evaluations on Characteristics of Oncothermia Heating Device by Numerical Computations

計算機シミュレーションによるオンコサーミア加温機器の特性評価

by Kazuyuki Saito, 齋藤 一幸 5

#### 3. Oncothermia heating really Induce Apoptosis in Malignant Cell : in Vitro Comparison with Traditional Hyperthermia

オンコサーミア加温は悪性細胞にアポトーシスを惹き起こす—伝統的ハイパーサーミア手法との in vitro 比較

by Yusan Wang, 王 愈善 6

#### 4. What is oncothermia?

—A New Theory or a New Treatment Modality of Oncological Hyperthermia?

腫瘍ハイパーサーミアの新しい理論か、それとも新しい治療法か

by Tsuneo Morita, 盛田 常夫 8

### Session 2 Preclinical Study of Oncothermia

#### 1. Experience of Oncothermia Application in Veterinary Field

獣医領域でのオンコサーミアの使用

by Yoshiharu Okamoto, 岡本 芳晴 12

#### 2. In Vitro and in Vivo Experimental Proofs of the Oncothermia Method

オンコサーミア・モデルの in vitro および in vivo の実験検証

by Andocs Gabor, アンドチ・ガーボル 13

### Session 3 Symposium: Clinical Case Studies of Oncothermia

1. **Integrated Therapy with Oncothermia for Terminal Patients in Advanced Stage**  
統合治療とオンコサーミア併用による進行癌治療  
by Takashi Funato, Funato Clinic, 船戸 嵩史 16
  
2. **Case Study of Oncothermia Treatment**  
オンコサーミア治療の症例研究  
by Toshihiko Sato, 佐藤 俊彦 18
  
3. **The Phase I Clinical Trial by the New Low-Powered Hyperthermia Machine for Highly Advanced Esophageal Cancer**  
高度進行食道癌に対する新規低出力型温熱治療機による第 I 相臨床試験  
by Yasunori Akutsu, 阿久津 泰典 20
  
4. **Report on Start of Physician-led Clinical Research – Oncothermia Treatment for Highly Advanced Cancer (Solid Tumor)**  
医師主導型臨床研究開始報告 — 高度進行がん（固形腫瘍）に対するオンコサーミア治療  
by Masahiko Kanamori, Tomoko Shima, Takuya Nagata, Ryuji Hayashi, Taketoshi Yasuda  
金森 昌彦、島 友子、長田 拓哉、林 龍二、安田 剛敏 22
  
5. **Present Situation of Oncothermia Treatment in Korea**  
韓国におけるオンコサーミア治療の現状  
by Joon H. Kim, ジョーン・H・キム 23

## What is different in oncothermia?

オンコサーミアは何が違うのか

Andras Szasz, PhD

サース・アンドラーシュ

Professor of biophysics, St. Istvan University, Hungary

There are questions arising from time to time: what is the difference between oncothermia and the other conventional capacitive coupling solutions? My presentation concentrates on answering this question.

同じ静電容量カップリングを使用している機器の中で、オンコサーミアと他の機器との違いがどこにあるのかという質問が、度々寄せられる。ここでは、この質問に答えたい。

The first capacitive coupled device was the “Universal Thermoflux” made by Siemens in the first quarter of the 20<sup>th</sup> century. A new capacitive-coupling technology was launched in 1976 by LeVeen [1] and has been widely applied since [2], [3]. Most hyperthermia devices use capacitive coupling with 13.56 MHz, which requires no extra shielding. However, it became more and more clear that the radiofrequency heating alone is not enough for the successful treatment of cancer, the refining of the system for the physiological effects is considered to be the clue of the success. The problem of unselective mass heating induces extra blood-flow which delivers nutrients for tumor-growth and increases the risk of dissemination of the malignant cells. The solution should rely on utilizing various natures of the biomatter.

最初の静電容量カップリングを利用したデバイスはシーメンスが 20 世紀の初頭に制作した Universal Thermoflux と名付けられた機器である。同種の新しい技術にもとづくデバイスは 1976 年に、LeVeen (レヴィーン) が開発したもので、現在にいたるまで幅広く応用されている。ほとんどの静電容量カップリングにもとづくハイパーサーミアのデバイスは、シールドが不要な 13.56MHz の周波数を使用している。しかしながら、高周波加温を使用するだけでは有効な治療を行うことが出来ないという認識が広がり、生理学的な効果に裏付けられたデバイス・システムの洗練化が成功の鍵を握っていると考えられるようになってきた。選択性が欠如した強力な加温は腫瘍組織に栄養素を送り込むことになり、転移を惹き起こすリスクを増大させる。したがって、この解決策は、有機生体の特性を利用するものでなければならない。

1. Biomatter is not homogeneous. Its heterogeneity is dominant in all the ranges. Heterogeneity varies the electromagnetic properties of the matter in all the levels (organs, tissue, cell and subcellular).

When the input power is in appropriate range, the differences can be used for selection. However, crucial condition for selection should have a proper technical background, which should be complete impedance matching. [4].

有機生体は均質なものではない。生体のすべての領域において、異質性が支配している。しかも、その異質性は物質の電磁気的特性にしたがって変化する（器官、組織、細胞、細胞内部物質）。入射電力が適正なレンジにあれば、差異性を腫瘍組織の選択へ利用することができる。しかしながら、選択性は的確な技術によって裏付けられていなければならない。それがインピーダンス・マッチングである。

2. The biomatter is not only morphologically but dynamically also heterogenic, because it is regulated by various and interconnected feedbacks. Excitation of the dynamic control of the physiological processes is helpful to destroy the cancer cells by apoptosis from external pathways of the process [5]. The high temperature destroys the cells unselectively, which dominantly produces necrosis. When the apoptosis process happens in overall heating, the process is triggered by internal pathways derived from mitochondria.

有機生体は形態上のみならず、時間的にも均一ではない。なぜなら、さまざまな相互に結合されているフィードバックによって制御されているからである。プロセスの外的経路を使ったアポトーシスによってがん細胞を破壊するためには、その経路の動的制御の活性化が役に立つ。高い温度は無差別に細胞を破壊するので、圧倒的にネクローシスを惹き起こす。全体的な加温でアポトーシスが生じる場合は、ミトコンドリアから派生する内的経路によって惹き起こされる。

3. The macroscale heating effects to accelerate the blood-flow [6], which makes uncontrolled deliveries of the species and then results in promoting dissemination. Therefore, we have to avoid the mass-heating.

大域的な加温は血流を加速する効果をもたらす、それが制御不能な栄養素を供給し、転移を促進する。したがって、大域的な加温を避けなければならない。

4. When the conventional mass-heating has not enough power, then its effect is zero [7]. Due to this reason they try to increase the incident power as much as possible [8].

大域的な加温が十分な出力を持たない場合には、その効果はゼロである。この理由から、入射電力を可能な限り上昇させなければならない。

5. Oncothermia ~~is~~ utilizes a near-field impedance matching, so the model must be different than the antenna approach [9].

オンコサーミアは近接場のインピーダンス・マッチングを利用している。したがって、この加温モデルはアンテナを利用するものとは異なっている。

The advantages of oncothermia can be shown in the following facts:

オンコサーミアの利点は以下の事実によって示される。

1. The temperature on selected membrane rafts is at least 3°C higher than in their environment [10].

細胞膜上のラフトの温度は、その周辺より少なくとも3°C以上高い。

2. The inhomogeneous action (induced by oncothermia heating) is thermal [10].

加温によって惹き起こされる不均一な作用は、熱作用である。

3. The selection is based on well-proven earlier discoveries [11].

選択性は十分に立証された科学的発見にもとづいている。

4. The low power treatment (one tenth of conventional heating methods) provides exceptionally good results [12].

低い出力（通常のデバイスの十分の一）による治療は非常に良い結果をもたらしている。

5. The oncothermia techniques especially developed for in-situ automatic feedback during the treatment, no manual control (which happens to be miss-matching caused by time-lag of the intervening, and disorientation of the direction to correct deviations) is used.

オンコサーミアの技術は治療中の自動的なフィードバックを可能にしているので、手動操作（時間的な遅れが mismatching を惹き起こす）は不要である。

6. In addition to the space inhomogeneity time-dependent dynamical differences (fractal physiology) is actively used in the treatment [13].

空間的な不均一性ととも、フラクタル生理学にもとづく動的差異（時間に依存）が利用される。

7. It has definite in-situ tumor-specific immune effects (tumor-vaccination) [14], [15].

オンコサーミアは生体内で腫瘍に特化した免疫効果をもっている（腫瘍ワクチン効果）

## 参考文献一覽

---

- [1] LeVeen HH, Wapnick S, Piccone V et al (1976) Tumor eradication by radiofrequency therapy. *JAMA* 235(20):2198-2200
- [2] Short JG, Turner PF (1980) Physical Hyperthermia and Cancer Therapy. *Proc. IEEE* 68:133-142
- [3] Storm FK, Morton DL, Kaiser LR (1982) Clinical radiofrequency hyperthermia: a review. *Natl Cancer Inst Monogr* 61:343-50
- [4] Szasz A, Szasz N, Szasz O (2010) *Oncothermia: Principles and practices*, Springer
- [5] Meggyeshazi N, Andocs G, Balogh L, et al (2014) DNA fragmentation and caspase-independent programmed cell death by modulated electrohyperthermia, *Strahlenther Onkol* 190:815-822
- [6] Song CW (1984) Effect of Local hyperthermia on blood-flow and microenvironment: a review. *Cancer Res* 44(10 Suppl):4721s-4730s
- [7] Karasawa K, Muta N, Nakagawa K, Hasezawa K, et. al. (1994) Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 30(5):1171-1177
- [8] Imada H, Nomoto S, Tomimatsu A, et. al. (1999) Local control of nonsmall cell lung cancer by radiotherapy combined with high power hyperthermia using an 8 MHz RF capacitive heating device, *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 15(2):19-24
- [9] Szasz A (2015) Bioelectromagnetic Paradigm of Cancer Treatment Oncothermia. In: Paul J. Rosch (ed) *Bioelectromagnetic and subtle energy medicine*, pp. 323-336, CRC Press, Taylor & Francis Group
- [10] Andocs G, Rehman MU, Zhao Q-L, Papp E, Kondo T, Szasz A. (2015) Nanoheating without Artificial Nanoparticles Part II. Experimental Support of the Nanoheating Concept of the Modulated Electro-Hyperthermia Method, Using U937 Cell Suspension Model, accepted for publication by *Biology and Medicine*
- [11] Szasz A (2013) Challenges and Solutions in Oncological Hyperthermia. *Thermal Med* 29(1):1-23
- [12] Szasz A, Iluri N, Szasz O (2013) Local hyperthermia in Oncology – To Choose or not to Choose? A chapter in book: *Hyperthermia*, Ed: Huilgol N, ISBN 980-953-307-019-8, InTech
- [13] Szasz A (2013) Electromagnetic effects in nanoscale range. *Cellular Response to Physical Stress and Therapeutic Applications* (eds. Tadamichi Shimizu, Takashi Kondo), chapter 4. Nova Science Publishers, Inc
- [14] Andocs G, Szasz O, Szasz A, Iluri N. (2014) Tumor vaccination patent EU, No. EP 2703001 A1
- [15] Andocs G, Szasz O, Szasz A, Iluri N. (2015) Tumor vaccination patent USA, Pub. No. US 2015/0217099

## 計算機シミュレーションによるオンコサーミア加温機器の特性評価 Evaluations on Characteristics of Oncothermia Heating Device by Numerical Computations

齊藤 一幸 (Prof. Kazuyuki Saito)

Associate Professor, Center for Frontier Medical Engineering, Chiba University

がんの温熱治療機器の物理工学的特性を評価する上で、被加温体（患者）内での発熱分布 (specific absorption rate: SAR) を明らかにすることが重要である。そこで本研究では、オンコターム社の誘電加温装置 EHY-2000 と、現在市販されている山本ビニター社製誘電加温装置サーモトロン RF-8 で患者を加温した際の体内での SAR 分布をコンピュータシミュレーションによって解析した。これを行うために、まず、各装置の数値モデルを作成し、被加温体として国立研究開発法人情報通信研究機構が提供する高精細数値人体モデル成人男性「TARO」を採用した。また、数値計算には、CST 社の Microwave Studio 2015 を用いた。

計算結果より、サーモトロン RF-8 では、上下電極付近で周囲よりも高い SAR を観測した。一方、EHY-2000 では、上部電極付近において高い SAR を観測したものの、下部電極はその面積が大きいため、SAR が周囲よりも高い領域は観測されなかった。今後は、体内に発生する SAR に起因する温度上昇分布について詳細に検討を行う予定である。

It is important to know SAR of the treated body for evaluating physical and technological characteristics of hyperthermia devices for cancer treatment. We analyzes SAR distributions of the two devices (Thermotron RF-8 and EHY-2000) by computer simulation. By executing our research we constructed numerical model of the two devices and we used the numerical human model “Taro”, which is developed by National Institute of Information and Communications Technology (NICT), Japan, for computation. We also used Microwave Studio 2015 of CST for numerical computation.

According to our computation, relatively high value of SAR near electrodes of both side was observed in case of Thermotron RF-8. On the contrary, high value of SAR was observed at the upper electrode, but no relatively high value of SAR was observed at the lower electrode of EHY-2000, because area of the lower electrode is very large.

The next step of our research would be distribution analysis of temperature rise which happens inside of treated body caused by SAR.



**Oncothermia Heating really Induce Apoptosis in Malignant Cell :  
in Vitro Comparison with Traditional Hyperthermia**

オンコサーミア加温は悪性細胞にアポトーシスを惹き起こす  
—伝統的ハイパーサーミア手法との in vitro 比較

Samuel, Yu-Shan Wang  
王 愈善

Department of Radiation Therapy and Oncology  
Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan  
新光吳火獅記念病院、台湾

**Purpose:** Deep heating hyperthermia (HT) methods are a promising cancer treatment modalities used to enhance conventional chemotherapy or radiotherapy. This could be achieved through radiofrequency field en-bloc heating by conventional capacitive coupling hyperthermia (cCHT) and selective tumor heating by oncothermia device (mEHT, modulated electro-hyperthermia device), respectively. This study aimed to compare the direct cytotoxic effect and action mechanism between them.

**目的 :** 深部の加温を行うハイパーサーミア (HT) は、化学療法や放射線療法の効果を高めるがん治療法として有望なものである。深部加温は高周波加温を利用する伝統的な静電容量カップリング (cCHT) や、腫瘍選択的加温をもつオンコサーミアデバイス (mEHT) のそれぞれによって実現可能である。本研究は細胞損傷効果とそれらの作用を比較研究するものである。

**Materials and Methods:** Hepatoma HepG2 cells were used for HT treatment (42°C for 30minute). Either LabEHY (oncothermia laboratory device), cCHT or water bath treatment were compared. Apoptosis was measured by Annexin-V assay and sub-G1 cell cycle analysis. Mitochondria-targeted damage by ROS production, membrane-targeted damage by caspase-3, 8, 9 expressions; adhesion molecule expression; heat shock protein 70 (HSP70) release and calreticulin disturbance were evaluated and compared.

**手法 :** 42°Cの30分加温ハイパーサーミアに、ヒト肝臓がん細胞を利用した。これを用いて、LabEHY、cCHT、温水の三つの加温手法が比較された。アポトーシスは、アネキシン V アッセイおよび sub G1 細胞周期によって測定された。ミトコンドリアを損傷対象とする ROS 生成、細胞膜損傷を対象とするカスパーゼ 3、8、9 の発現、接着分子発現、熱ショックタンパク 70 (HSP70) の露出とカルレティキュリン障害が評価比較された。

**Result:** LabEHY treatment resulted in higher apoptosis rate ( $18.53\pm 2.06$ ) than cCHT ( $9.97\pm 0.55$ ), water bath ( $8.43\pm 1.67$ ) and control ( $6.57\pm 1.12$ ). The sub-G1 population showed similar pattern to annexin-V assay. The expression of caspase-3, 8, 9 and ROS were higher by LabEHY treatment as compared to cCHT or water bath treatment. HSP70 were upregulated in intracellular level after all kinds of hyperthermia treatment. However, only LabEHY treatment could induce a marked HSP70 releasing from cancer cell. Calreticulin and E-cadherin overexpression on the membrane were observed after LabEHY treatment, whereas not from cCHT or water bath treatment.

**結果：** LabEHY ではもっとも高いアポトーシス率 ( $18.53\pm 2.06$ ) が観察され、他は cCHT ( $9.97\pm 0.55$ )、温水 ( $8.43\pm 1.67$ )、コントロール ( $6.57\pm 1.12$ ) であった。Sub-G1 の標本もこれとほぼ同様の結果を示している。カスパーゼ 3、8、9 の発現と ROS についても、LabEHY 治療の方が他の方法より高い。HSP70 はすべてのハイパーサーミア手法において、細胞内のレベルが上がったが、がん細胞からのリリースが観察されたのは、LabEHY 治療のみである。さらに、細胞膜上にカルレティキュリンと E カドヘリンの過剰発現が観察されたのは、LabEHY のみで、他の手法では観察されなかった。

**Conclusion:** we found that LabEHY (oncothermia method) selectively targeted on cell membrane and much more efficient in inducing apoptosis, while cCHT has no membrane targeting effect. The immune-stimulatory effect is stronger by LabEHY. These differences should be considered in future hyperthermia experiments. The results should arouse more attention on the future application of monotherapy by Oncothermia method.

**結論：** 従来の cCHT が細胞膜効果を持たないのにたいし、オンコサーミア手法を用いる LabEHY は細胞膜に作用し、アポトーシスを効果的に生成することを発見した。免疫刺激効果も、LabEHY の方がはるかに強い。これらに違いはハイパーサーミア実験において、十分に考慮されるべきものである。これらの結論はオンコサーミア手法が、将来の単独治療法として、もっと注目されるべきことを教えている。

## What is Oncothermia?

### A New Theory or a New Treatment Modality of Oncological Hyperthermia?

オンコサーミアとは何か - 腫瘍ハイパーサーミアの新しい理論か、それとも新しい治療法か

Tsuneo Morita, Tateyama R&D Europe Ltd.

盛田 常夫 (立山 R & D ヨーロッパ)

Oncothermia proposed by Andras Szasz has many new ideas and findings which are not properly treated nor understood in traditional oncological hyperthermia. The followings are some of new ideas and findings of Prof. Szasz.

サース教授が提唱するオンコサーミアは、従来の腫瘍ハイパーサーミアが適切に扱ってこなかった問題や十分に分析してこなかった問題にたいして、新しい視点や発見を与えるものである。以下では、それを体系的に列挙する。

#### 1. Low power can execute better treatment (observations in macro-scale phenomena)

高出力より、低出力の加温が効果的である (マクロ現象の観察)

(1) Too much power (global heating) heats up not only tumor, but its surroundings, too.

高い出力による大域的加温は、腫瘍の周囲をも加温する

(2) Therefore, global heating doesn't have tumor selective function in heating.

したがって、高い出力による加温は、腫瘍を選択的に温めることができない。

(3) On the contrary, global heating might promote metastasis of malignant cells.

大域的な加温は、逆に転移を引き起こす可能性がある

(4) Thus, too much power doesn't bring out fruitful results for medical treatment of tumors.

それゆえ、高い出力による加温は腫瘍治療に有効な結果をもたらさない。

(5) This is the reason why the traditional high power device has lost reliability as promising modality for fighting cancer in medical world.

腫瘍ハイパーサーミアが信頼性のある治療法として、いまだ確立されていない理由はここにある。

#### 2. Paradigm of oncological hyperthermia should be changed (paradigm change)

腫瘍ハイパーサーミアのパラダイムを転換する必要がある

(1) Traditional hyperthermia has been too much dependent on effort for increasing temperature.

従来のハイパーサーミアは温度を上げることに、依存しすぎている。

(2) Temperature cannot be correct scale of dosage for oncological hyperthermia. This is the fatal defect of traditional hyperthermia.

温度は腫瘍ハイパーサーミアの適切なドーズ量の尺度になりえない。ここに従来のハイパーサーミアの基本的な欠陥がある。

(3) The dosage of oncological hyperthermia should be Joule energy absorbed in the tumor.

腫瘍ハイパーサーミアのドーズ量は、腫瘍に吸収されるジュール熱でなければならない。

(4) Therefore, we need change of concept of dosage by changing paradigm of oncological hyperthermia.

したがって、われわれは腫瘍ハイパーサーミアのパラダイムを転換し、ドーズ量概念を変える必要がある。

### **3. Pathway of automatic selection by electromagnetic differences (findings and observation in micro-scale phenomena)**

生体の電磁氣的差異を利用した自動選択性の経路（マイクロ現象の発見と観察）

(1) Electromagnetic characteristics of human body should be properly taken into account in the heating by RF, which are totally ignored in traditional hyperthermia for oncology.

RF波の加温においては、生体の電磁氣的特性を適切に考慮しなければならない。従来のハイパーサーミアはこれを完全に無視している。

(2) Concept of selection in heating has been lacking in oncological hyperthermia. Proper attention should be paid for avoiding global heating.

従来のハイパーサーミアには、加温における集束性概念が欠如している。そのため、大域的加温を回避することに、適切な注意が向けられるべきである。

(3) Conductivity, permittivity and  $\beta$ -dispersion around tumor should be utilized for selection by heat, which gives us automatic selection mechanism through impedance matching.

腫瘍周囲の導電性、誘電性、 $\beta$ 分散の特性が加温の集束性に利用されなければならない。なぜなら、それがインピーダンスマッチングによる自動選択機能を与えるからである。

(4) High conductivity around tumor is well known scientific knowledge found by O. Wartburg, and high permittivity of malignant cells is found by A. Szent-Györgyi. Both are Nobel laureates. These scientific findings are well known truth, but it is A. Szasz who finds that these truth can be utilized for selection of tumor in heating.

腫瘍周辺が高い導電性をもつことはワルトブルグによって発見されたよく知られた知見であり、悪性細胞が高い誘電率をもつことはセントージョルジによって発見された知見である。ともに、ノーベル賞受賞者である。これらの科学的発見はすでに知られたものであるが、この発見を加温の集束性に利用できることを発見したのは、サース教授である。

(5)  $\beta$ -dispersion is the electromagnetic characteristic of RF around 10 MHz, which gives special electromagnetic features for human body, and also gives us possibility of automatic selection in RF heating.

$\beta$ 分散は10MHz近辺の高周波が人体にたいして保有する電磁気的特性であり、この特性は加温の自動的集束性も可能性を与えるものである。

(6) Herewith, again, it is very important that too much power hinders to utilize these characteristics, because global heating cancels differences in the electromagnetic characteristics between malignant cells and healthy cells.

しかし、この場合においても、大域的な加温はこれらの特性の利用を妨げる。なぜなら、大域的加温は悪性細胞と健康細胞との間の電磁気的特性の差異を失わせてしまうからである。

#### **4. Mechanism of apoptosis done by heating (observation in nano-scale phenomena)**

加温が惹き起こすアポトーシスのメカニズム (ナノ現象の観察)

(1) Recently Oncothermia study group is trying to verify mechanism of generating apoptosis by well controlled heating, which is never been studied in oncological hyperthermia.

近年、オンコサーミア研究グループは、加温が惹き起こす細胞内のアポトーシスのメカニズムの研究に力を入れている。この研究分野は従来のハイパーサーミア研究にはなかった部分である。

(2) It is supposed that rafts on the cell membrane has significant role for transmitting heat to inside of cell, therefore signals to intracellular materials, which effectively switch on the process of apoptosis in malignant cell.

研究グループは細胞膜上のラフトに注目し、ラフトを通して熱が細胞内に入り込み、それが悪性細胞のアポトーシスプロセスをスイッチオンさせると想定している。

(3) Herewith, again, global heating with high power cannot generate apoptosis, but dominant necrosis. The well controlled heating is the key for generating apoptosis of malignant cells.

ここでも、高い出力にもとづく大域的な加温はアポトーシスを惹起することができず、ネクローシスをもたらす。したがって、適切に制御された加温が、悪性細胞にアポトーシスを惹起させるキーだと考えられる。

(4) It is also studied that apoptosis induced by well controlled heat can generate immunogenic cell death without chemo, which gives us very good chance to harmless tumor vaccination in situ.

研究グループはさらに、適切に制御された加温は、免疫的な細胞死を惹き起こすことを観察しており、この研究は抗がん剤を利用しない無害な生体内ワクチンの可能性を与えるものである。

If we can integrate systematically the above observation and findings into one theoretical system, then oncothermia could be considered as the general theory of oncological hyperthermia. It has every characteristic as theory based on observation, findings and experiments in macro-, micro- and nano-scale phenomena of hyperthermia with “well controlled heating”.

以上の発見や観察を考慮すれば、オンコサーミアは腫瘍ハイパーサーミアの一般理論を与えるものだといえる。オンコサーミアは一般理論としての必要な要件をもっており、「適切に制御された加温」という概念は、ナノ、マイクロ、マクロの現象すべてを理解するカギとなる概念である。

## Experience of Oncothermia Application in Veterinary Field

獣医領域でのオンコサーミアの使用

Yoshiharu OKAMOTO, Gabor ANDOCS, Kazuo AZUMA, Tomohiro OSAKI, Norihiko ITO,

Yusuke MURAHATA, Takeshi TSUKA, Tomohiro IMAGAWA

岡本芳晴、アンドチ・ガーボル、東 和生、大崎智弘、伊藤典彦、村端悠介、柄 武士、  
今川智敬

Department of Veterinary Clinical Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University

鳥取大学農学部共同獣医学科臨床獣医学

近年、犬猫の寿命は飼育環境の改善等により年々延長してきている。それに伴い、高齢化に起因する様々な病気が問題となっている。中でもがんは最も深刻な問題である。動物のがん治療は医学同様に3大治療が主であるが、獣医領域では放射線治療は施設数が限れているため、実際には外科手術と化学療法が主体となっている。しかし、これらでは治療できない症例も多数あり、新しいがん治療の開発が急務である。今回、オンコサーミアの自然発症腫瘍に対する効果を紹介する。

2011年2月より2015年8月までに40症例に実施した。腫瘍部位の内訳は胸腔18例、腹腔11例、脳脊髄7例、その他4例であった。胸腔については18例中17例が転移症例であった。いずれの症例も手術不可能な症例であった。このうち12例については週3回で計6回 oncothermia を実施して治療前後でCT検査を行い、腫瘍の大きさを計測した。その結果、腫瘍の大きさは2例で縮小、8例で不変、2例で増加だった。他の28例については治療間隔が1週間から1ヶ月と幅があった。低容量化学療法を併用することにより、腫瘍体積の増加が抑制される症例が多かった。

以上の結果より、オンコサーミアは獣医領域でも有用であることが示唆された。今後さらなる改良を加えることにより、より効果的な治療が可能となると思われる。

We applied oncothermia treatment against 40 tumors, which developed in dogs and cats. The detail of tumor sites was as follows, thorax: 18, abdomen: 11, brain and spinal cord: 7, others: 4. In 12 out of 40 cases, treatment was performed 3 times per a week and 6 times in total. At pre- and post-treatment, CT examination was performed and measured the size of tumor. In 2 out of 12 cases, the tumor volume was decreased. In 8 out of 12 cases, tumor volume was stable. In remaining 2 cases, tumor volume was increased. In 14 cases, low dose chemotherapy was combined. As a result, there was complete remission in 3 cases, partial remission in 2 cases, steady condition in 5 cases, and progression in 4 cases. These results suggest that oncothermia method is effective in the tumors developed in deep tissue in the veterinary field. In particular, it was found that combination of oncothermia and low dose chemotherapy is more effective than oncothermia therapy alone.

## **In Vitro and in Vivo Experimental Proofs of the Oncothermia Method**

オンコサーミア・モデルの in vitro および in vivo の実験検証

**Andocs Gabor**

アンドチ・ガーボル

Department of Radiological Sciences,  
Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, University of Toyama  
Tateyama Machine Co., Toyama

**Purpose:** Loco-regional hyperthermia treatment has long history in oncology. Oncothermia (modulated electro-hyperthermia, mEHT) by its highly selective actions is an emerging curative treatment method in this field. [1.,2.] The impedance matched, capacitive coupled modulated radiofrequency (RF) current is selectively focused in the malignant cell membrane of the cancer cells. In this presentation I will summarize the recent in vitro and in vivo experimental results what strongly support the theoretical background of the oncothermia method.

**目的:** 局所的ハイパーサーミアによるがん治療は長い歴史をもっている。変調された電子的ハイパーサーミア (略称 mEHT) であるオンコサーミアは、自動化された選択機能をもつものとして注目されている。インピーダンスマッチングと変調されたRF波はがん細胞の細胞膜を効果的に加温することができる。ここでは、in vitro と in vivo による実験によって、その効果を検証する。

**Method:** The oncothermia method (OTM) applies the impedance matched, capacitive coupled modulated radiofrequency (RF) current what is selectively focused in the tumor tissue. [3.] The properly applied RF energy is specifically absorbed in the cell membrane of the malignant cells and results in non-homogenous and non-equilibrium energy distribution on the membrane, which induces many special cellular effects (This analysis is totally missing in conventional heat treatment methods.[4., 5.]). Several in vitro and in vivo research studies proved these special cellular effects and revealed its beneficial therapeutic application possibilities. [6., 7.]

**手法:** オンコサーミア法は腫瘍組織を自動的に選択するインピーダンスマッチングと変調された静電容量カップリングを利用する。適切に制御されたRF波は悪性腫瘍細胞に吸収され、それは細胞膜上の不均一で不均衡なエネルギー分布をもたらす。それが非常に特殊な効果を細胞に誘発する (この分析は従来のハイパーサーミアでは完全に抜け落ちている)。これまでのin vitro、in vivoの実験は、これらの細胞への特殊な効果を実証しており、がん治療への応用の有効性を明らかにしている。



**Results:** Definite difference was observed in the biological response to different heat treatments. The OTM treatment can induce significant apoptotic cell death in 3°C lower temperature range than conventional hyperthermia by activating specific cell death related signaling pathways. [8.] Further in vivo research revealed the unique nature of the programmed cell death. OTM treatment can induce a massive damage associated molecular pattern (DAMP) formation in tumor tissue, inducing strong local immune reaction. [9.] This immunogenic cell death process can be a strong basis of further immunotherapy combination applications. [10.]

**結果:** 異なる温熱療法を比較すると、生体反応に明瞭な違いがあることが分かる。オンコサーミア法は細胞死をもたらす特殊なチャネルを活性化することで、旧来の温熱療法に比べて、3°C低い温度で細胞のアポトーシスを誘発することがきる。さらに、in vivoの研究によって、細胞のプログラム死の特殊な性質が生じることが明らかにされている。オンコサーミア法は腫瘍組織に大量のDAMP形成を誘発し、それが非常に強い局所的な免疫反応を惹き起こす。免疫的な細胞死は免疫療法と組み合わせた治療法に、強力な基礎を与えることができる。

**Conclusions:** Oncothermia is a new hyperthermia therapy using all the standard advantages of the conventional hyperthermia methods and plus uses the special membrane-heating feature to improve the classical effects. It has good clinical achievements in the clinical studies, making stable basis of the clinical applications in various advanced primary and metastatic malignancies. [11.] Based on the recent research results, highly effective immunotherapeutic combination methods can be introduced to the clinical practice to fight against not just solitaire tumors but multiple malignant lesions as well.

**結論:** オンコサーミア法は従来のハイパーサーミアのすべての利点を保有しつつ、さらに特殊な細胞膜加温を実現することで、ハイパーサーミアの新しい方向性を示している。すでに、臨床研究において、原発腫瘍のみならず、転移した腫瘍の治療に効果が確認されている。これらの研究を基礎にしつつ、免疫療法との効果的な併用治療が追及され、局所のみならず、転移がんにも効果的な治療法として確立されるものである。

#### **References:**

- [1.] Szasz A, et al. (2010) *Oncothermia: Principles and Practices*. Springer, Heidelberg
- [2.] Szasz A, Morita T (2012) *Heat therapy in oncology – Oncothermia, New paradigm in Hyperthermia* [In Japanese], ISBN 978-4-535-98377-9

- [3.] Szasz A (2013) Challenges and solutions in oncological hyperthermia, *Thermal Med*, 29 (1):1-23
- [4.] Szasz O, Szasz A. (2014) Oncothermia – Nano-heating paradigm, *J. Cancer Sci. Ther.* 6:117-121
- [5.] Szasz A. (2013) Electromagnetic effects in nanoscale range in book *Cellular response to physical stress and therapeutic application*, ed. Shimizu T, Kondo T, chapter 4, pp. 55-81, Nova Science Publisher
- [6.] Andocs, G., O. Szasz, and A. Szasz, *Oncothermia treatment of cancer: from the laboratory to clinic. Electromagn Biol Med*, 2009. 28(2): p. 148-65
- [7.] Andocs G, Renner H, Balogh L, Fonyad L, Jakab C, Szasz A (2009) Strong synergy of heat and modulated electromagnetic field in tumor cell killing. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgenesellschaft* 185:120–126. doi:10.1007/s00066-009-1903-1
- [8.] Meggyeshazi N, Andocs G, Balogh L, et.al. (2014) DNA fragmentation and caspase-independent programmed cell death by modulated electro-hyperthermia, *Strahlenther Onkol*, 190:815-822
- [9.] Andocs G, et.al. (2015) Up-regulation of heat shock proteins and the promotion of damage-associated molecular pattern signals in a colorectal cancer model by modulated electro-hyperthermia, *Cell Stress and Chaperones*, 20(1):37-46
- [10.] Andocs G, Szasz A, Szasz O, Iluri N. (2013) Tumor-vaccination, patent application Nr. PCT/EP2013/067653
- [11.] Szasz A, Szasz N, Szasz O, (2013) Local hyperthermia in oncology, in book: *Hyperthermia*, ed. Huilgol N; InTech, ISBN 980-953-307-019-8

## 統合治療とオンコサーミア併用による進行癌治療

### Integrated Therapy with Oncothermia for Terminal Patients in Advanced Stage

船戸 崇史 MD.,

Takashi Funato, Director, Funato Clinic

**History:** Our clinic was established in 1994 at Yoro town in Gifu prefecture for supplying integrated therapy to cancer patients, and the main object of our clinic has been supporting treatment for those who want to live with their own strength by keeping their own style of life and to die at their home. During these 21 years the clinic has supported more than 800 patients who preferred to die at home. Recently terminal patients are increasing in our clinic who already finished or deny standard therapies and prefer alternative non-standard therapy. In this reason our clinic has introduced complementary and alternative medicine, and on December 2014 we installed EHY-2000+ in addition to infusion therapy of highly concentrated vitamin C.

**歴史:** 当院は 1994 年に「自分の家で自分らしく生き自分らしく死んで逝く事をサポートする医療」をスローガンに岐阜養老にて開業した。開業 21 年間で、在宅で看取らせて頂いた方は 800 名を超えた。近年、癌の三大治療を終了したか、あるいは拒否される方が増え、伴って三大治療以外の治療法を求めて来院される進行癌の患者が増えている。当院では、癌治療に補完代替医療を取り入れ、高濃度 V C 点滴療法に加え 2014 年 12 月にオンコサーミア EHY-2000+ (以下、EHY) を導入し診療に当たっている。

**Treatment:** So far we treated 39 patients with EHY. Average age of patients is 59 years old from 34 -81 years old. 12 male and 27 female patients, and all of them had solid carcinoma. 37 patients out of 39 were at stage 4, and 23 patients received chemotherapy and 20 patients received surgery in parallel with EHY. 33 patients received 25-75 g infusion of highly concentrated vitamin C with one hour EHY two times a week, totally 24 times in three months. 6 patients out of them had EHY mono therapy.

**治療:** 現在まで 39 名の治療を行った。平均年齢 59 歳 (34~81 歳)。男性 12 名。女性 27 名。全例固形癌。37 名はステージ 4。23 例は抗癌剤を、20 例は手術療法併用された。33 名は高濃度 V C 点滴 25~75g+MEH1 時間を週に 2 回合計 24 回 (3 か月間) を原則に施行した。(6 名は MEH 単独。)

**Results:** Those who couldn't finish the course are 5 patients, those who finished the whole course are 9 patients and those who deviated from the course by various reasons, i.e. variance are 25 patients. Decrease of tumor marker has been observed for 5 terminal patients out of 9 completed patients. Among variance 5 patients died during treatment period, 6 patients were sent to hospital, PD was observed in 8 patients, slight prickly was felt among 5 patients, but no skin burn was observed.

**結果：**コース未終了5名。コース終了9名。バリエンス25名。コース終了者の中で5名に末期であるが腫瘍マーカーの低下を認めた。バリエンス内訳では、治療期間中の死亡5名。入院6名。PD8名。副作用など5名。その他1名。副作用には熱傷なし。すべて局所のチクチクした痛みであった。

## Case Study of Oncothermia Treatment

オンコサーミア治療の症例研究

佐藤 俊彦 (宇都宮セントラルクリニック)

Toshihiko Sato, MD, Director, Utsunomiya Central Clinic

**History:** We have been treating unresectable cancers with oncothermia since October 2014. So far more than 20 patients received oncothermia treatment. We expect synergistic effect of oncothermia treatment in combination with ALA, chemotherapy and radiotherapy.

**歴史:** 当院では 2014 年 10 月より Oncothermia を導入し、これまで延べ 20 例以上の治療を行ってきた。当院では切除不能がんに対するオンコサーミア治療を実施してきた。オンコサーミア単独治療、PDT 増感剤である ALA 併用、化学療法や放射線治療との増感効果を期待している。症例を提示して、その問題点を提案したい。

**Target:** The following four unresectable cancer patients are shown in this presentation.

1. bladder cancer postoperative metastasis to abdominal lymph nodes (age 80s, male)
2. pancreatic cancer (age 70s, male)
3. tongue cancer postoperative local recurrence (age 70s, male)
4. breast cancer postoperative metastasis to lung and liver (age 60s, male)

**対象:** 切除不能がん患者 4 例

1. 膀胱がん術後、腹部リンパ節転移 (80 代、男性)
2. 膵臓がん (70 代、男性)
3. 舌がん術後、局所再発 (70 代、男性)
4. 乳がん術後、肺・肝転移 (50 代、女性)

**Method:** Use ALA in combination. Perform oncothermia for 60 minutes every other day; 1 course=12 times/month; Take PET/CT image before and after the course.

**治療方法:** 治療の際に ALA を併用。使用方法は、隔日 1 時間照射で、1 クール 1 ヶ月 12 回を実施し、その前後の PET/CT で効果を評価した。

**Result:**

Effective: CR/PR- none, NC- 2, PD- 2

1. Treatment with chemotherapy might lesson oncothermia effect, because chemotherapy might happen to lower glucose metabolism of the tumor.
2. Treatment with immunotherapy might produce long-lasting treatment effect.
3. Monotherapy of oncothermia against metastasis of cervical lymph nodes showed no effect. There might be a problem in heating effect.
4. Combined treatment of oncothermia with ALA showed no remarkable effect. However, further combination with immunotherapy and chemotherapy showed remarkable result.

**結果：**

有効例：CR・PR：・・・0例、NC：・・・2例、PD：・・・2例であった。

1. 化学療法との併用では、腫瘍糖代謝が下がることで、オンコサーミアによる温熱療法は単独で行うよりも、化学療法や免疫療法との併用治療が、より効果があると考えられた。オンコサーミアでの温熱効果が不十分になるのではないかと思われた。
2. 免疫療法との併用では、オンコサーミアとの併用で、長い治療効果が期待されるかもしれない。
3. 頸部リンパ節転移に対するオンコサーミア単独療法は、全く効果がなかった。加温効果に問題があるのかもしれない。
4. ALA 併用のオンコサーミア効果に関しては、免疫療法・化学療法を併用する事で著効例を認めた。

**Conclusion:**

Oncothermia has more efficacy by combining with chemotherapy or immunotherapy rather than its monotherapy.

**結論：**オンコサーミア治療は単独治療より、化学療法や免疫療法との併用治療が、より効果があると考えられる。

## The Phase I Clinical Trial by the New Low-Powered Hyperthermia Machine for Highly Advanced Esophageal Cancer

### 高度進行食道癌に対する新規低出力型温熱治療機による第 I 相臨床試験

Yasunori Akutsu

阿久津 泰典

Department of Frontier Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

千葉大学大学院医学研究院先端応用外科

【はじめに】わが国では現在まで大出力型の温熱治療器による温熱治療が行われてきた。しかし、昨今、低出力型の温熱治療機の開発が行われ、欧米、韓国を中心に臨床で使用されている。低出力型温熱治療器 (EHY-2000) をわが国の第 1 号機として輸入し、食道癌を対象に低出力温熱治療 (low-dose hyperthermia: LDH) の第 I 相臨床試験を行っているので経過を報告する。

【対象と方法】標準治療が終了した高度進行食道癌 11 例 (評価対象 10 例) に LDH 治療 (150W, 60 分を週に 2 回、4 週で 1 コース) を行った。

【結果】有害事象としては 1 例に皮膚の水疱を認めた。Best Overall Response として、CR0 例、SD4 例、PD は 6 例であった。最長生存症例は 628 日であった。いずれの症例も治療に伴う苦痛による治療中断は認めなかった。

【結語】LDH は治療に伴う苦痛がなく治療継続が容易であり治療コンプライアンスは非常に良好であった。また、通常の Best Supportive care と比較し、生存期間を延長させる可能性がある。また、免疫療法、化学療法などとの併用に用いることで治療効果の改善が期待される治療法になる可能性がある。

INTRODUCTION: In Japan, high powered hyperthermia has been conducted so far. Recently, low-dose hyperthermia devise has been developed and it has been used in western countries and Korea. We imported a low-dose hyperthermia devise (EHY-2000) to Japan as the first equipment of LDH and conducted a phase I clinical study of monotherapy of low-dose hyperthermia (LDH) for esophageal cancer. Here, we report the clinical study and its results.

PATIENTS AND METHODS: We conducted LDH (150watts, 60minutes x2 times a week x 4weeks) for 11 cases (10 cases for evaluation) of far-advanced esophageal cancer that had failed standard therapies.

**RESULTS:** As an adverse event, 1 case of blister of the skin was observed. The best overall response was as follows: CR 0 case, SD 4 cases, PD 6 cases. The longest survivor was alive for 628 days after the initial day of the treatment. There was no case that withdrew the treatment from uncomfortableness.

**CONCLUSION:** LDH provides good treatment compliance without any treatment-related uncomfortableness. LDH may have a potential to prolong survival time compared to best supportive care. Combination of LDH and immunotherapy or chemotherapy may be promising.



Report on Start of Physician-led Clinical Research  
– Oncothermia Treatment for Highly Advanced Cancer (Solid Tumor)

医師主導型臨床研究開始報告

— 高度進行がん（固形腫瘍）に対するオンコサーミア治療

Masahiko Kanamori, et al, Tomoko Shima, Takuya Nagata, Ryuji Hayashi,  
Taketoshi Yasuda, Kayo Suzuki, Kenta Watanabe

金森 昌彦、島 友子、長田 拓哉、林 龍二、安田 剛敏、鈴木 賀代、渡邊 健太

富山大学大学院医学薬学研究部 人間科学1 講座

Department of Human Science 1, Graduate School of Medicine, University of Toyama

【はじめに】富山大学附属病院において低出力温熱治療（low-dose hyperthermia: LDH）の臨床効果を検討する目的で、低出力型温治療器（EHY-2000）を用い、医師主導型臨床研究—高度進行がん（固形腫瘍）に対するオンコサーミア治療—を開始したので、その経過を報告する。

【対象患者と方法】標準治療に抵抗性であった高度進行がん（固形腫瘍）7例に対して、LDH治療（140W, 60分を週に2回、4週で1コース以上）を行った。婦人科腫瘍2例、腹部腫瘍3例、肺腫瘍1例、軟部腫瘍1例を対象にした。基本的に単独治療とするが、経口の抗がん剤のみ併用可とした。

【結果】Overall Responseとして、CR0例、SD4例、PDは3例であった。有害事象はなく、いずれの症例も治療に伴う苦痛による治療中断は認めなかった。

【結語】LDHによるCR症例の治療経験はまだないが、治療に伴う苦痛がなく治療継続が容易であり、治療コンプライアンスは良好であった。

**INTRODUCTION:** Physician-led Clinical Research– Oncothermia Treatment for Highly Advanced Cancer (Solid Tumor) has been started at Toyama University Hospital in Japan from February 2015. We report the clinical study and its results of a low-dose hyperthermia devise (EHY-2000).

**PATIENTS AND METHODS:** We conducted EHY-2000 (140watts-protocol, 60minutes x2 times a week x 4weeks, or more) for 7 cases of highly advanced solid tumor (gynecological cancer 2; abdominal cancer 3; lung cancer 1; soft tissue sarcoma 1) that had failed standard therapies. The treatment was tried as a monotherapy or with oral chemotherapy.

**RESULTS:** The overall response was as follows: CR 0 case, SD 4 cases, PD 6 cases. There was no case that had side effects, or withdrew the treatment from uncomfortableness.

**CONCLUSION:** We have started Physician-led Clinical Research – Oncothermia Treatment for Highly Advanced Cancer (Solid Tumor). Oncothermia treatment provides good treatment compliance without side effects.

## **Present Situation of Oncothermia Treatment in Korea**

韓国におけるオンコサーミア治療の現状

Joon H. Kim, MD., PhD

ジョーン・H・キム

Vice President, Korean Oncothermia Study Group

(韓国オンコサーミア研究グループ副代表)

Medical Oncologist

Department of Oncology, Sukjung Wellpark-city Hospital, Kochang, Korea

Oncothermia was firstly introduced in Korea in 2006. Despite of this 9 years' short history, Oncothermia devices are working at 86 hospitals including 15 university hospitals and 12 general hospitals. Total 106 Oncothermia devices have been installed, and more hospitals are preparing to launch this cancer treatment method.

オンコサーミアが韓国に紹介されたのは 2006 年である。9 年という短期間のうちに、オンコサーミア機器は 15 の大学病院を含む 86 の病院、12 の総合病院で稼働している。合計で 106 台のオンコサーミア機器が設置され、さらに多くの病院がこの機器の導入を検討している。

In 2010 Korean Oncothermia Study Group (KOSG) was established. KOSG holds its annual meeting since 2010 to expand knowledge and to achieve the basic and clinical evidences of Oncothermia. Five basic researches and eight clinical trials are being prepared and conducted at University Hospitals and Korean National Cancer Center. In addition to annual academic meeting, KOSG organizes the technician meeting since 2014 in order to improve skill of nurses, radiologists and other paramedics using Oncothermia.

韓国オンコサーミア研究グループ (KOSG) は 2010 年に設立された。KOSG は毎年年次総会を開き、知識の普及に努め、オンコサーミアの基礎知識の普及やエヴィデンスの獲得に努めている。現在、大学病院と韓国国立がんセンターで、5 つの基礎研究と 8 つの臨床研究が準備されている。年次総会のほか、2014 年からは技術や技能の向上のために、技術者や看護師、放射線技師、医療補助員の研修を組織している。

According to the reports of KOSG, various kinds of treatment methods including conventional or alternative therapy have been applied to cancer patients using Oncothermia. Side effects of Oncothermia are endurable, and small number of treated patients suffered skin burn, general weakness and diaphoresis. As they are during clinical studies, precise evaluation of Oncothermia efficacy and side effects are not possible yet, but satisfaction of cancer patients and doctors about Oncothermia are high.

KOSG の報告によれば、伝統的医療を含めた各種の治療法がオンコサーミアと併合されて利用されている。オンコサーミア治療の副作用は十分に耐えられる程度のものであり、皮膚の火傷、倦怠感、発汗に症状はきわめて少ない。まだ臨床研究の途中にあるので、オンコサーミアの効能と副作用について、正確な評価を下すことはできないが、医師と患者のオンコサーミアにたいする満足度は高い。

As a conclusion, despite of small number of reports and relatively short period, it seems that Oncothermia is feasible good therapeutic modality for some cancer patients in Korea. KOSG will continue researches and present the study results at major oncology meetings in the future. The collaboration between researchers and clinicians in the world who have interest on Oncothermia may shorten time for clarifying efficacy of Oncothermia.

結論として、治療報告が少なく、まだ短期間ではあるが、韓国におけるオンコサーミアはがん患者にたいする有効な治療法であると言える。KOSG はさらに研究を進め、世界の主要な会議でその成果を発表する予定である。オンコサーミアに関心をもつ世界の研究者と医療関係者の協力関係があれば、オンコサーミアの効能をより明確にするための時間を短縮できると考える。