ソフトヒーティング法の臨床応用に関する検討

Some Considerations on Clinical Hyperthermia Based on the Soft Heating Method

家名田敏昭・松木英敏*・佐藤知矢**・皆川 栄***・逸見浩二***・菊地新喜・村上孝一****

東北学院大学工学部電気工学科, 多賀城市中央 1-13-1 (☎985)

*東北大学工学部電気工学科, 仙台市青葉区荒巻字青葉 (☎980)

**福島県立医科大学放射線科, 福島市光が丘 1 番地 (☎960)

***株式会社リケン, 熊谷市末広 4-14-1 (☎360)

****八戸工業大学, 八戸市大字妙字大開 88-1 (☎031)

T. Yanada, H. Matsuki*, T. Satoh**, S. Minakawa***, H. Henmi***, S. Kikuchi and K. Murakami****

Dept. of Elect. Engng., Tohoku Gakuin Univ., 13-1, Chuo 1-chome, Tagajo 985

*Dept. of Elect. Engng., Tohoku Univ., Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980

**Dept. of Radiology, Fukushima Medical College, 1-banchi, Hikarigaoka, Fukushima 960

***RIKEN Corporation 14-1, Suehiro 4-chome, Kumagaya 360

****Hachinohe Inst. of Tech., 88-1 Oobiraki, Ooaza Myo, Hachinohe 031

A study of clinical hyperthermia based on the soft heating method is discussed. A heating device made of temperature-sensitive amorphous metal flakes consisting of Fe-P-C-Cr was prepared and implanted in an agar phantom and *in vivo*. We measured the temperature distribution established in a phantom and the heating characteristics *in vivo*. In an animal experiment, a rabbit and a VX-2 tumor were used. The VX-2 tumor was transplanted into the rabbit's liver. The results of the experiment reveal that the heating device sufficiently heats the tumor when the temperature is up to 43°C under blood flow. This method has potential applications in clinical uses.

Key words: hyperthermia, soft heating, induction heating, Curie temperature, amorphous, temperature-sensitive magnetic materials

1. はじめに

ハイパーサーミア（温熱療法）が放射線療法や化学療法の補助療法の一つとして注目されており、加温方式に関しても種々の方法が考案されている。筆者らの提案によるソフトヒーティング法^{1,2)}とは、生体内に埋め込んだ感温磁性材料に生体外から交番磁界を印加することにより生じる感温磁性材料の鉄損を発熱源とした、強磁性材料埋め込み加温方式である。また、磁性材料のキュリー温度を参照温度として、温度の自動制御を行うため、温度制御回路を付加する必要がないという特徴を有する。

ソフトヒーティング法においては、治療部位に適した形状の発熱体の使用が望ましく、粉末形状あるいは薄片形状の磁性材料が適していると考えられる。また、発熱量の増加を図るためには、高透磁率磁性材料の使用が望

ましい。筆者らは、フレーク形状を有するアモルファス磁性材料³⁾に着目し、これを感温化し、発熱体として用いれば、高出力で形状任意性の高いソフトヒーティング素子の開発が可能になると考え、Fe-P-C-Cr 系感温アモルファスフレーク（以下、フレークと称する。）を用いたソフトヒーティング素子について、種々の検討を行ってきた^{4)~6)}。フレーク集合体を発熱体として用いた場合、発熱体形状により決定される反磁界の影響で、特性は変化する⁵⁾が、加温部位に適した発熱体を使用することによって、効果的な治療が行えるものと予測できる。

今回、フレークを用いたソフトヒーティング素子の臨床応用を目的とし、加温装置の試作、ファントムおよび動物を対象とした加温実験を行った。その結果、フレークを用いたソフトヒーティング素子を使用することにより、血流の存在する腫瘍細胞を壊死させるための有効温度まで加温可能である等、臨床応用に際し、極めて有用な事項を明らかにすることができた。本論文では、これらの結果に関して述べる。

2. 試作加温装置

Fig. 1 に試作加温装置の外観を示し、Table 1 に加温装置の諸元を示す。試作加温装置は高周波電源、加温用ソレノイドコイル、冷却水循環装置から構成されている。また、加温用ソレノイドコイルには水冷装置が併設されており、コイルの発熱による生体への影響を低減している。フレークの発熱量は励磁周波数に比例して増大する⁴⁾が、励磁磁界そのものによる生体内産熱を抑えるために、励磁周波数は 185 kHz とした。また、印加磁界強度は最大 7 kA/m までの範囲内で任意に設定可能で

Fig. 1 Appearance of the prototype heating system.

Table 1 Performance of the prototype heating system

Input electrical power	75 kVA
Output electrical power	5~50 kW
Maximum magnetic field intensity	7 kA/m
Operating frequency	180~200 kHz
Number of turns in the coil	3
Inner diameter of the coil	280 mm
Length of the coil	330 mm
Volume of outflowing water	30 L/min
Maximum temperature rise in the circulating water	5 °C

Fig. 2 Magnetic field intensity distribution inside the exciting coil along the axial direction.

Table 2 Samples used in experiments

class	flake length [μm]	Tc [°C]
C1	74 ~ 149	51.0
G1	43 ~ 63	53.0

ある。Fig. 2 にコイル中心部磁界強度を 2.0 kA/m に設定した場合のコイル中心軸上における磁界分布を示す。図はコイル中心部における磁界強度値 H_0 で規格化した値で示してある。同図に示されるように、コイル端部においても中心部の 70% 程度の磁界強度が得られてお

Fig. 3 Temperature dependence of the self-inductance L of a cylindrical container filled with the flakes. α represents the packing density.

り、約 30% の減少にとどまっていることが了解できる。

3. フレークの温度特性

Table 2 に実験に供したフレークの名称、フレーク長およびキュリー温度 T_c を示す。ここで、キュリー温度は、フレークを磁心として用いた場合のインダクタンスの温度特性を測定することにより求めた。Fig. 3 に試料 C1, G1 のインダクタンスの温度特性を示す。測定では、巻線 50 ターンを施した外径 6 mm × 長さ 50 mm の円筒状の非磁性容器にフレークを充填し、恒温槽内で周囲温度を変化させて行った。さらに、試料を充填する際には強制的な圧力は加えず自然充填状態とした。図中 α は体積充填率を示し、見掛けの体積に占めるフレークの体積の割合として定義した値である。また、キュリー温度は便宜上、インダクタンスが温度に対し急峻に減少する線の延長と高温側でインダクタンスが温度に対しほぼ一定となる線の交点の温度として定義した。

4. 寒天を用いたファントム試験

これまでの検討で、発熱体の反磁界を減少させることによって発熱特性の改善が可能であることが判明している⁵⁾。しかしながら、適用部位によっては、必ずしも反磁界の小さい状態で使用できるとは限らない。さらに、使用可能なフレークの量に制約を受ける場合も存在する。また、フレークを用いたソフトヒーティング素子を臨床応用する場合、フレークと粘性流体を混合させ、カテーテルにより治療部位まで輸送する手段が有効であると考えられる。したがって、フレークと寒天ファントムを混合させた発熱体（以下、分散形発熱体と称する。）を使用し検討を行った。

実験では、直径 30 mm × 高さ 10~13 mm の分散形発熱体を直径 90 mm × 高さ 40 mm の寒天ファントムに埋め込み、半径方向に強度 6.0 kA/m の磁界を印加し

Fig. 4 Temperature profiles at the center of the flakes with various packing densities.

Fig. 5 Relation between the maximal temperature T_s and packing density α .

た。Fig. 4 は試料 C1 を用いた分散形発熱体において体積充填率を変化させた場合の発熱体中心部における温度上昇特性である。なお、温度測定は Ga-As 結晶ガラスファイバー製熱電対により接触的に行った。これを見ると、体積充填率が高い試料の方が温度上昇が速く、到達温度も高いことが了解できる。しかしながら、体積充填率が低い場合でも数分から十数分程度で温度平衡状態に達していることがわかる。Fig. 5 に体積充填率 α と最終到達温度 T_s の関係を示す。同図より発熱体中心部において 42°C 以上の有効温度を得るためには、0.04 以上の体積充填率が必要であることがわかる。また、Fig. 4、Fig. 5 において、最終到達温度が本稿で定義した試料のキュリー温度を越えているのは、キュリー温度を Fig. 3 に示したインダクタンスの温度特性から決定しているため、母合金のキュリー温度より、フレーク形状にした場合のキュリー温度の方が低くなっていること、さらには、キュリー温度以上において存在するフレークのうず電流損失により、インダクタンスが温度の上昇に対し、速やかに減少しないことが、原因であると推測できる。しかしながら、Fig. 3 に示されるように、キュリー温度以上のインダクタンスは減少していることから、発熱量は低下し、最終到達温度は飽和する傾向にあると考えられる。さらに、本実験が、血流の存在を模擬しないファントム試験あることを考え併せると、實際上、問題は少ないと思われる。

Fig. 6 Temperature distribution along the radial direction of the heater established inside a phantom. d represents the distance from the center of the heater.

Fig. 7 Map of the isothermal lines of the heater established inside the phantom.

次に温度分布について検討を行った。Fig. 6 に発熱体の中心を通る線分上における温度勾配の一例を示す。なお、温度測定には赤外線スキャンニング方式の非接触温度計を用いた。横軸 d は発熱体中心からの距離である。同図より、発熱体内部での温度勾配は緩やかであるが、周辺のファントムにおける温度勾配は急峻であることがわかる。さらに体積充填率が高い場合はファントム全域を 42°C の有効温度まで加温可能であることが了解できる。Fig. 7 に体積充填率が 0.09 の場合の温度分布を示す。同図に示されるように 42°C 以上の温度領域が発熱体と等しい直径 30 mm の円上に存在していることが了解できる。以上より、体積充填率が低い状態での使用に限定される場合でも、悪性腫瘍細胞中にフレークが分散していれば、対象部位を 42°C 程度に加温可能であることがわかる。また、体積充填率が高い分散形発熱体を使用できれば、周辺の腫瘍細胞に対する加温も可能であることがわかる。

5. 兔肝臓腫瘍に対する加温実験

以上の結果を踏まえて、組織内加温実験を行った。実験動物として日本白色家兎（雄、3 kg）を使用し、家兎を Pentobarbital sodium (25 mg/kg) の静脈注射で麻酔後、開腹し、肝臓被膜下に約 6×10^5 個の VX-2 腫瘍浮

Fig. 8 Heating characteristics of the flakes injected into the VX-2 tumor, which was transplanted into a rabbit's liver.

遊細胞を移植した。超音波診断で経時的に腫瘍および周辺組織を観察し、腫瘍が直径約 30 mm に成長した時点で再度開腹し、加温実験を開始した。実験では、生理食塩水に 14 wt% の Dextran 40, 2 wt% の Carboxymethylcellulose-Na の割合で溶解した Polysaccharide 溶液を作製し、これにフレーク（試料 G1）2 g を懸濁させ、対象腫瘍に注射器を用いて局所注入した。その後、強度 7.0 kA/m の交番磁界を印加し、60 分の加温を行った。その結果を時間に対する温度上昇曲線として Fig. 8 に示す。温度測定点は、同図に示されるように腫瘍中心部（a 点）と腫瘍辺縁部（b 点）の 2 箇所とした。これをみると、腫瘍中心部の a 点においては加温開始後約 15 分で 42°C に達しており、到達温度は 43°C となっていることが了解できる。また、辺縁部の b 点では 41°C と有効温度には達していないことがわかる。これは、血流による冷却効果および開腹状態で加温を行ったため、外気による冷却効果が生じていることが原因であると考えられる。また、VX-2 腫瘍は比較的硬い細胞であるため、フレークが予定注入量の半分である 1 g 程度しか注

入できなかったこと等を考慮すれば、フレークの投入量の増加、すなわち体積充填率の増加によって、辺縁部の到達温度を高める効果も十分期待できる。さらに、このことはフレークの局所注入は、比較的軟らかい腫瘍や内部に壊死あるいは空洞を有する腫瘍に適していることを示唆している。

6. ま と め

以上、フレークを用いたソフトヒーティング法による実験結果について述べた。その結果、以下の事項が明らかとなった。

- ① 体積充填率が低い分散形発熱体においても十分な熱出力が得られる。
- ② 体積充填率の高い分散形発熱体を使用すれば、周辺細胞を含めた広範な領域の加温も可能である。
- ④ フレークが分布する領域は、血流が存在する場合でも、42°C 以上の有効温度に加温することが可能である。

これらより、フレークを用いたソフトヒーティング法によるハイパーサーミアは臨床応用上極めて有効な手段であり、発熱体の形状任意性も高いことから、その適用部位は腫瘍細胞に対する局所注入のみならず、膈、胆道、腸管などの管腔内加温にも応用可能であると考えられる。

文 献

- 1) H. Matsuki, K. Murakami and H. Niizuma: *IEEE Trans. Magn.*, **MAG-18**, 1788 (1982).
- 2) 村上, 松木: 電気学会雑誌, **104**, 99 (1984).
- 3) H. Ishii, M. Naka and T. Masumoto: *Proc. of the 4th Int. Conf. on Rapidly Quenched Metals*, 35 (1982).
- 4) H. Matsuki, T. Yanada, T. Watanabe, K. Murakami and S. Kikuchi: *IEEE Trans. Magn.*, **25**, 3815 (1989).
- 5) T. Yanada, M. Takahashi, H. Matsuki, T. Satoh, S. Minakawa, S. Kikuchi and K. Murakami: *IEEE Trans. Magn.*, **27**, 5390 (1991).
- 6) 高橋, 家名田, 松木, 佐藤, 皆川, 菊地, 村上: 日本応用磁気学会誌, **16**, 453 (1992).

1992 年 11 月 11 日受理, 1993 年 2 月 2 日採録