脳腫瘍細胞刺激用パルス磁界発生装置の試作

Trial Production of a Pulse Magnetic Field Generator for Magnetic Stimulation of Brain Tumor Cells (RGC-6)

内川義則・小林宏一郎・内田靖浩・杉山 聡*・宮下 収

東京電機大学理工学部応用電子工学科, 埼玉県比企郡鳩山町 (〒350-03)

*埼玉医科大学脳神経外科, 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 (〒350-04)

Y. Uchikawa, K. Kobayashi, Y. Uchida, S. Sugiyama,* and O. Miyashita

Faculty of Science and Engineering, Tokyo Denki University, *Hatoyama-cho, Hiki-gun, Saitama 350-03*

*Department of Neurosurgery, Saitama Medical School, *38 Moro-hongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama 350-04*

This paper focuses of the trial production of a pulsing magnetic field generator for magnetic stimulations of organic tissues such as brain tumor cells (RGC-6). It consists of a combination of Helmholtz coils (radius: 20 cm, height: 27.5 cm, distance between coils: 6.5 cm) to generate the magnetic field, and a flip-flop-type electric circuit to generate the pulsing electric current controlled by switching of thyristors. This generator can supply a pulsing magnetic field of 10 mT at 200 Hz with a rise-time of 0.4 ms. The uniformity of the magnetic field distribution was within a maximum error of 5.8% in the 2400 cm³ region (20×20×6 cm) between the Helmholtz coils.

Key words: magnetic stimulation, pulsing magnetic field, Helmholtz coil, brain tumor

1. はじめに

悪性脳腫瘍に対する治療は手術, 放射線, 化学免疫療法などの集学的治療が行われてきた。これらの方法は有効ではあるが, 限界も明らかとなり, 全く異なったアプローチでの治療法が求められている。

近年, 生体にパルス磁界を印加すると電磁誘導により生体内に渦電流が発生し, この電流は生体への刺激になることから大脳皮質運動野への刺激などに応用されている^{1), 2)}。また, 細胞に磁界強度 2 mT, 繰り返し周波数 200 Hz のパルス磁界を印加すると, DNA の合成が促進されたとの報告もある^{3)~5)}。

筆者らは, パルス磁界が培養細胞の DNA 合成に与える影響に着目し, パルス磁界と放射線や化学療法を併用することで, それらの単独効果より相乗効果が得られることを期待し, これらの実証のため, パルス磁界発生装置の試作を行った。

パルス状の磁界は, 正弦波状の磁界印加などに比べ発生が容易ではないが, 一定磁界の断続印加であるから波形的には最も基本的なものの一つであり, この波形を用いた磁気刺激の検討は基礎検討として必要であると考えられる。

試作したパルス磁界発生装置は, 抗癌剤投与下の脳腫瘍細胞に最も効果の大きい最適なパルス磁界を実験的に求めるため, 磁界強度を均一分布で 0~10 mT, 繰り返し周波数を DC~200 Hz の範囲で可変とし, さらにパルス幅も可変なものとした。また, 磁界印加用コイルは, 複数サンプルの対照実験のため, ある適当な広さの空間に同一磁界を印加したいこと, 小動

物に対しては動き回っても同一磁界が印加できるようにしたいことから, 約 2400 cm³ の限られた空間内において均一な磁界が得られるようにヘルムホルツコイル型のコイル配置を用いた。

本論文では, 脳腫瘍細胞刺激用の磁界発生装置の構成指針を示し, 上述の仕様が達成されることを計算ならびに実験により検証した。

2. パルス磁界発生装置

脳腫瘍細胞などに対する印加磁界の作用を検討するために, 本研究では, Fig. 1 のようなヘルムホルツコイル型のコイル配置を用いる。被試験体(試料)は上下二つのコイルの中央部に置けるようになっている。この部分の磁界解析を行うことにより所望の印加磁界強度やコイル巻数, 電流などの主要パラメータを決定できる。さらに, 印加磁界を繰り返しパルスとするための制御法を示す。

2.1 ヘルムホルツコイルの磁界解析

Fig. 1 にヘルムホルツコイル内の磁界解析を行うための座標系を示す。間隔 L 離れた半径 a の二つの円形回路(巻数各 1 回)において, 下側の円形回路に流れる電流 I が任意の点 $P(\rho, \theta, z)$ に及ぼす磁界 B は, ベクトルポテンシャルを A とすると

$$B = \text{rot } A \quad (1)$$

であり, A の θ 成分 A_θ は

$$A_\theta = \frac{\mu I}{\pi k} \left\{ \left(1 - \frac{k^2}{2} \right) K(k) - E(k) \right\} \quad (2)$$

となることから, 式 (1) より B_z 成分は

$$B_z = \frac{1}{\rho} \left\{ \frac{\partial}{\partial \rho} (\rho A_\theta) \right\} \\ = \frac{\mu I}{2\pi} \frac{1}{\sqrt{(a+\rho)^2 + z^2}} \left[K(k) + \frac{a^2 - \rho^2 - z^2}{(a-\rho)^2 + z^2} E(k) \right] \quad (3)$$

$$k = \frac{2\sqrt{a\rho}}{\sqrt{(a+\rho)^2 + z^2}} \quad (4)$$

となる⁶⁾。式 (3) の $K(k)$, $E(k)$ は, それぞれ第一種, 第二種完全楕円積分である。式 (3) はさらに,

$$B_z = \frac{\mu I}{2\pi} \frac{1}{\sqrt{(a+\rho)^2 + z^2}} \left[K(k_1) + \frac{a^2 - \rho^2 - z^2}{(a-\rho)^2 + z^2} E(k_1) \right]$$

$$+ \frac{\mu I}{2\pi} \frac{1}{\sqrt{(a-\rho)^2 + (L-z)^2}} \times \left[K(k_2) + \frac{a^2 - \rho^2 - (L-z)^2}{(a-\rho)^2 + (L-z)^2} E(k_2) \right] \quad (5)$$

$$k_1 = \frac{2\sqrt{a\rho}}{\sqrt{(a+\rho)^2 + z^2}}, \quad k_2 = \frac{2\sqrt{a\rho}}{\sqrt{(a+\rho)^2 + (L-z)^2}} \quad (6)$$

となる。式 (5) は、ヘルムホルツコイルが発生するコイル内の任意の点に対する磁束密度であり、同式の第 1 項は下側コイル、第 2 項は上側コイルに関する項である。磁界解析にあたり、対象とするパルス磁界は繰り返し周波数が 200 Hz 程度までの低周波であり、浮遊容量や表皮効果のような高周波域で見られる影響などは無視している。

Fig. 1 のコイルにより発生される磁界がどの程度均一性を有しているかを見るために、式 (5) による計算を試みる。いま、一例として、半径 20 cm、コイル間隔 6.5 cm とし、上下各 1050 ターン、コイル電流 2 A とすれば、 z 軸を中心とした高さ $L/2$ の XY 平面上 400 cm^2 ($20 \times 20 \text{ cm}$) の領域で磁界分布は Fig. 2 のようになり、平均磁束密度 10 mT に対し、偏差は $\pm 3\%$ となった。

2.2 繰り返しパルス磁界の発生回路

前節では、Fig. 1 のヘルムホルツコイルにより被試験体（試料）にはほぼ均一な磁界が印加できることが分かった。本節ではこの磁界を繰り返しパルス状（方形波）に印加できるような回路方式を検討する。

Fig. 3 は方形波パルス状の電流を流す回路である。ヘルムホルツコイル 1 個当たりの自己インダクタンスを L_1 、コイルの抵抗を r_1 とし、二つのコイル間の相互インダクタンスを M とする。このヘルムホルツコイルは、他の枝路のインダクタンス L_2 とともにフリップフロップ回路を構成している。スイッチング素子にはサイリスタ Th_1, Th_2 を用いており、 C は転流用のキャパシタである⁷⁾。ダイオードは、転流時に発生する L_1 および L_2 の電流の逆流を阻止するものである。電源は可変電圧の直流電源であり、 L_0 は電源側を電流源的に動作させるためのインダクタンスである。

いま、 Th_2 が ON、 Th_1 が OFF である状態を初期状態とすれば、 L_1 の電流は零、 L_2 には全電流が流れており ($i_2 = i_0$)、キャパシタ C は Th_1 側を正として充電されている。この状態から、サイリスタ Th_1 を ON とすると、キャパシタの電圧により Th_2 は OFF され、この時点をとすれば回路方程式は

$$L_0 \frac{di_0}{dt} + \frac{r_1}{2} i_1 + \frac{L_1 + M}{2} \frac{di_1}{dt} = E \quad (7)$$

$$L_0 \frac{di_0}{dt} + R_2 i_2 + L_2 \frac{di_2}{dt} + \frac{1}{C} \int i_2 dt = E \quad (8)$$

$$i_0 = i_1 + i_2 \quad (9)$$

となる。コイルに流れる電流 i_1, i_2 は、それぞれ

$$i_1 = A_{11} e^{-\alpha t} + A_{12} e^{-\beta t} \sin(\gamma t + \phi_1) \quad (10)$$

$$i_2 = A_{21} e^{-\alpha t} + A_{22} e^{-\beta t} \sin(\gamma t + \phi_2) \quad (11)$$

で表される。ここで、 $\alpha, \beta, \gamma, A_{11}, A_{12}, A_{21}, A_{22}, \phi_1, \phi_2$ は定数であり、回路定数および初期条件により定まる。

この転流期間において i_1 は増加し、 i_2 は減少する。 i_2 が零になると、これ以降は電流が変化せず、 i_1 は i_0 に等しくなるの

Fig. 1 Coordinate system of the Helmholtz coils.

Fig. 2 Distribution of the calculated magnetic field at the central plane between the Helmholtz coils.

Fig. 3 Circuit diagram of the pulsing magnetic field generator.

で、 i_1 はほぼ一定値を保つ。この電流がパルスの波高値となる。また、キャパシタ C の電荷は転流期間中に反転している。次に i_1 を零にするためには、 Th_2 を点弧すればよく、上述と同じような転流現象が生ずる。したがって、ヘルムホルツコイルの電流はほぼ方形波状になることが分かる。この波形の計算例を Fig. 4 に示す。ここで、繰り返しパルス周波数は 200 Hz、 $E = 20 \text{ V}$ 、 $L_0 = 100 \text{ mH}$ 、 $r_1 = 10 \Omega$ 、 $R_2 = 5 \Omega$ 、 $L_1 = 40 \text{ mH}$ 、 $L_2 = 25$

mH, $M=10$ mH, $C=0.5$ μ F とした。この場合、立ち上がり時間は 0.3 ms である。

以上のように、Fig. 3 の回路を用いれば繰り返しの方形波パルス状磁界を発生できることが分かる。

3. 実験による検討

3.1 試作装置の概要

Fig. 5 に、試作したヘルムホルツコイルを示す。ヘルムホルツコイルの形状は、半径 $a=20.0$ cm, コイル幅 $d=10.5$ cm, 間隔 $L=6.5$ cm である。ここで、コイルは、巻数が 21 回の 10 層からなる円筒形として、Fig. 5 に示すように上下に各 5 個重ね合わせた構成となっており、コイル用導線は直径 1 mm である。また、このヘルムホルツコイルの形状の決定に際して、コイルの中間平面内 (約 400 cm^2) で偏差 $\pm 3\%$ 以内の磁界の均一性を得るために磁界解析を行いながら、コイルの形状および配置関係を決定した。

一方、パルス電流制御に関しては、電流容量、転流キャパシタの耐圧、パルス電流の立ち上がり時間などを考慮して、本研究では、Fig. 5 に示される上下各 5 分割の巻線の上下一対に一つのフリップフロップ回路を接続し、合計 5 台のフリップフロップ回路で同期励磁した。この場合、各コイル間に相互インダクタンスがあるため転流時の現象は Fig. 4 の解析と若干異なるが、合成の発生磁界はほぼパルス状となる。

Fig. 4 Calculated current wave forms of i_1 and i_2 in Fig. 3.

Fig. 5 Configuration of the Helmholtz coils design.

3.2 実験結果および検討

試作したパルス磁界発生装置を用いて、繰り返し周波数 200 Hz で動作させたときのコイル L_1 を流れる電流波形の一例を Fig. 6 に示す。Fig. 6(a) はサイリスタ制御用回路からのゲートパルス電圧波形、同図 (b) は電流の波形である。この図より、立ち上がり時間 0.4 ms のパルス電流が得られていることが分かる。また、このときの磁界分布を測定した結果を Fig. 7~9 に示す。

Fig. 7 はヘルムホルツコイルの中間平面上での磁界分布例である。コイルの中心での磁界は 4.0 mT で、測定平面内 (400 cm^2) において 4.0~4.16 mT の範囲にあり、偏差 4.0% の分布となり、Fig. 2 で示した計算結果から示唆されるような均一性が実現できていることが分かる。Fig. 8 は中間平面より 1.5 cm 上方の平面上での磁界分布である。コイルの中心での磁界は 3.92 mT で、3.92~4.06 mT の範囲にあり、偏差 3.57% の均一性を持つ分布となった。Fig. 9 は中間平面より 3.0 cm 上方の平面上での磁界分布である。コイルの中心での磁界は 3.95 mT で、3.95~4.18 mT の範囲にあり、偏差 5.8% の均一性を持つ分布となった。また、中間平面より 1.5 cm, 3.0 cm 下方の測定面においても、これらと同様な結果が得られ、試作したヘルムホルツコイル内で対象とした領域 2400 cm^3 (20 $\times$ 20 $\times$ 6 cm) の範囲で最大偏差 5.8% の均一な磁界分布が得られた。

(a) X axis: 1 [ms/div], Y axis: 0.5 [V/div]

(b) X axis: 1 [ms/div], Y axis: 0.5 [A/div]

Fig. 6 Gate pulse and output current wave.

Fig. 7 Magnetic field distribution measured at the central plane between the Helmholtz coils.

Fig. 8 Magnetic field distribution measured at 1.5 cm above the central plane between the Helmholtz coils.

Fig. 9 Magnetic field distribution measured at 3.0 cm above the central plane between the Helmholtz coils.

4. ま と め

試作した脳腫瘍細胞刺激用パルス磁界発生装置では、繰り返し周波数 200 Hz で、立ち上がり時間 0.4 ms のパルス電流が得られ、ヘルムホルツコイルの中心を囲む約 2400 cm³ の領域に最大偏差 5.8% の均一な磁界が得られた。

今後、ヘルムホルツコイル内における磁界の均一性をさらに向上させるとともに、この装置を用いて、均一磁界の領域に腫瘍細胞や小動物を入れ、パルス磁界が及ぼす効果を検討する予定である。なお、本論文では均一磁界に限定したが、他の分布を発生させる装置については今後の課題である。

文 献

- 1) S. Ueno, T. Matsuda, and M. Fujiki: *Advances in Biomagnetism*, p. 529 (1989).
- 2) 志賀 健, 宮本博司, 上野照剛: 磁場の生体への影響 (てらべいあ, 東京, 1991).
- 3) Y. Omote, S. Nakajima, H. Hayashi, K. Oshima, K. Yamazaki, Y. Kubo, and N. Samejima: *Biomagnetism*, p. 530 (1987).
- 4) A. R. Liboff, T. Williams, D. M. Strong, and R. Witar: *Science*, 818 (1984).
- 5) K. Takahashi, I. Kaneko, M. Date, and E. Fukuda: *Experientia*, 42, 185 (1986).
- 6) 後藤憲一, 山崎修一郎: 詳解電磁気学演習 (共立出版(株), 東京, 1970).
- 7) 高橋 久: パワーデバイスの使い方と実用制御回路設計法 (総合電子出版社, 東京, 1989).

1996 年 10 月 15 日受理, 1997 年 1 月 16 日採録