複数の発熱体を用いたハイパーサーミアの加温領域に関する基礎的考察

Effective Area of Hyperthermia Using Implanted Heaters

清水潤一・佐藤文博・松木英敏・佐藤忠邦*・仙道雅彦**・石山和志**・荒井賢一**

東北大学大学院工学研究科, 仙台市青葉区荒巻字青葉 05 (〒980-8579)

*NEC トーキン株式会社, 仙台市太白区郡山 6-7-1 (〒982-8510)

**東北大学電気通信研究所, 仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒464-8603)

J. Shimizu, F. Sato, H. Matsuki, T. Sato*, M. Sendoh**, K. Ishiyama**, and K. I. Arai**

Graduate School of Engineering, Tohoku University, 05 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8579

*NEC Tokin Corporation, 6-7-1 Koriyama, Taihaku-ku, Sendai 982-8510

**Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577

Hyperthermia is a well-known treatment for cancer. When the tumor volume is somewhat large, a temperature difference occurs between the tumor core and the near edge. High-temperature hyperthermia is proposed to keep the temperature of the heaters high. The soft-heating method used excites a thermosensitive magnetic heater in a high-frequency magnetic field. The temperature distribution when two or more heaters were used was measured for a hybrid heater composed of thermosensitive magnetic material and a metal ring, and the effective area for hyperthermia was examined.

Key words: hyperthermia, soft-heating method, hybrid heater, Curie temperature, thermosensitive magnetic material, calefactory area

1. はじめに

ハイパーサーミアとは、物理的エネルギーを加えて全身あるいは局所的に体温を上昇させて疾病を治療しようとする温熱療法全般のことであるが、近年では本論のように、特に悪性腫瘍を加温し壊死や増殖阻止に至らせるがん治療法のことを指すことが多い。それは、がん細胞の生存率は 42.5°C 以上で急激に低下するが、これは正常細胞の壊死する温度よりも 1.5°C 程低いことに基づく。このことより、患部を 42.5°C から 43.5°C 程度に加温することでがん細胞のみを壊死させる治療法が可能である。

ハイパーサーミアの加温法としては、RF加温、マイクロ波加温、超音波加温などがあり、我が国では主にRF誘電加温方式による治療が行われている。しかし、加温部位の制御、さらに温度のモニタリングが容易ではなく、発熱体を埋め込むインプラント加温が再び見直されてきている。この方法では、ある程度腫瘍が大きいときには腫瘍中心部と辺縁部などで温度差異が生じ、結果としてがん細胞が生き残ってしまう可能性がある。そこで本論文では、すでに我々が提案しているソフトヒーティング法^{2), 3)}と呼ぶ加温法を応用し、腫瘍中心部の加温温度を従来より高温に設定することで、Fig. 1に示すような、腫瘍全体を確実に壊死させる高温ハイパーサーミアを提案している。この場合、正常な組織を壊死させないために、正確な加温領域の制御が必要となる。

今回は、加温方式に複合型発熱体を使用したソフトヒーティング法を用い、複数個の発熱体を用いたときの周辺の温度上昇特性を測定し、加温領域の拡大および制御について検討を行った。

2. ソフトヒーティング法

ソフトヒーティング法とは、常温近傍の比較的低い温度領域にキュリー温度を持つ感温磁性体を発熱体とし、これを体内に埋め込んで高周波交番磁界で励磁し、発生するヒステリシス損などを発熱源とする加温方式である。

発熱体として今回用いたものは、発熱量を増大させるために感温磁性体に金属環を付した複合型発熱体である。複合型発熱体では、感温磁性体は主に金属環の鎖交磁束制御に用いられ、金属環での短絡電流によるジュール損が発熱源として用いられている。また、今回用いた励磁周波数は、実験機器の都合上 50 kHz から 200 kHz 程度の範囲内としている。

複合型発熱体の動作原理をFig. 2に示す。感温磁性体の温度を T 、キュリー温度を T_c とすると、 $T < T_c$ の領域では、磁性体の効

Fig. 1 High-temperature hyperthermia.

Fig. 2 Soft-heating method with hybrid heater.

果で磁束が集中し、金属環に誘導される短絡電流によって発熱する。一方、 $T > T_c$ の領域では、感温磁性体が磁性を失い、磁束の集中が生じなくなるため発熱が小さく一定となる。このようにキュリー温度近傍での自動温度制御機能を持った発熱体であるため、任意の加温設定温度にキュリー温度を持つ感温磁性体を使用することで、加温治療時の温度計測が不要となる。つまり、ヒステリシス損とジュール損を合わせた熱源と、キュリー温度による自動温度制御機能を持ち合わせたものが本素子という事になる。

また、はじめに発熱体を患部に埋め込む必要があるが、外部から非接触で加温ができるため、ケーブル等の皮膚貫通などに起因する細菌感染の危険性の減少や再治療の容易性、発熱体周囲のみの局所的な加温ができることなどがソフトヒーティング法の特徴である。

3. 実験

3.1 目的および概要

体内への埋め込みを考えると、発熱素子は小型であることが望まれるが、制限された大きさの発熱体において、対象とする腫瘍の形状や大きさに対応した温度分布を生じさせることができれば、腫瘍部の加温ムラを小さくし、正常部の過加温も防ぎ、適切な処置が可能となる。

今回は、複合型発熱体において、まず感温磁性体に金属環を巻く効果の確認、および複合型発熱体 1 本の基礎温度上昇特性を測定した。次に、2 本の発熱体を用いたときの、腫瘍壊死基準温度となる 42.5°C 以上の加温領域について測定を行った。

3.2 実験条件

実験で用いた励磁装置は、 37°C の恒温槽内に設置されたソレノイドコイルであり、 101 kHz 、 6.2 mT の交番磁界を発熱体に印加できるものである。これについては、コイルを設計した後に 100 kHz で共振を取るようにコンデンサを組み合わせたが、 100 kHz

Fig. 3 Comparison among ferrite, copper ring, and hybrid heater.

Fig. 4 Temperature rise characteristic on changing the installation angle of heater.

で共振が取れず、結果として 101 kHz という値になった。また 6.2 mT という値については、励磁装置の容量、安全性を考慮した上での最大磁束密度であり、本検討では素子の発熱状況を測定するものであったので、 6.2 mT という値を採用した。なお、この 6.2 mT という値は、周波数 101 kHz における生体への曝露限界を大きく上回る値であるが、局所および経皮的な曝露であること、さらには医師の管理下で行われる治療目的であるために曝露限界の適応外になるので、ここでは許容した。温度測定については高周波磁界の影響を受けない蛍光式温度計を用いている。ここで、特に記載が無い場合は、発熱体は励磁磁界に平行に設置し、温度測定位置は発熱体の表面中心を指すものとする。また、媒質として寒天を用いている。

Fig. 5 Arrangement of two hybrid heaters.

複合型発熱体に用いた感温磁性体は、Ni-Cu-Zn 系フェライトであり、キュリー温度が 110 °C、大きさが長さ 10 mm、幅 1 mm、高さ 1 mm である。今回用いたものはキュリー温度が 110 °C と比較的高いフェライトであるが、これは入手の容易性から選んだものである。また、金属環として幅 10 mm、厚さ 35 μ m の銅テープを 5 回巻いたものを用いている。

また、熱境界条件として、本検討における実験は先に述べた 37 °C に保たれた恒温槽内で行われており、媒質の寒天は直径およそ 30 mm、長さおよそ 100 mm の円柱状のものを用いており、37 °C からの温度上昇を測定している。

3.3 複合型発熱体と感温磁性体・金属環の比較

複合型発熱体の動作を確認するために、感温磁性体、金属環、およびそれらを組み合わせた複合型発熱体を用いて温度上昇を測定した。測定結果を Fig. 3 に示す。グラフより、感温磁性体のみや銅環のみでは殆ど発熱しないが、複合型にすることで顕著に温度上昇が現れる。これは、熱源として感温磁性体のヒステリシス損ではなく、銅環の短絡電流損が大きく依存していることが確認できる。すなわち、フェライトが周囲の磁束を集中する要素として作用していることが分かる。これより、複合型発熱体が効温素子として有効であることが分かる。

3.4 励磁方向に対して設置角を変化させた場合

発熱体の向きと励磁方向のなす角を様々に変化させたときの温度上昇を測定した。測定結果を Fig. 4 に示す。ここで、30deg の場合の温度上昇曲線が 200 sec 周辺で下降しているが、測定中に温度センサの位置が僅かに離れてしまったことが考えられる。200sec までの上昇曲線からも温度上昇の飽和が観測されているので以降の傾向が予測できるものとして、今回はこのデータを掲載した。結果より、設置角が大きくなると温度上昇が小さくなるが、フェライトの磁束集中の効果により温度上昇の落ち込みが設置角の余弦には比例していないことが分かる。特に、励磁方向とのなす角が 30 度程度のずれならば、100 秒までの温度上昇の傾きが 0 度のときと殆ど変わらず、最高到達温度も 0 度のときの 9 割程度にしか落ち込んでいない。尚、発熱体の熱分布は空間で対称的になるので、コイル中心軸に対して鉛直方向と水平方向の検討は同値になると考慮し、ここでは一方向のみの検討を行った。結果より、素子を体内に埋め込んだとき、この程度のずれならば十分に許容できることが分かる。

(a) $d_x = 10$ mm

(b) $d_x = 20$ mm

(c) $d_x = 0$ mm

(d) $d_x = 10$ mm

Fig. 6 Effective area of 42.5 °C or more in using two hybrid heaters.

3.5 2本の発熱体を用いた場合

ここでは、加温領域の拡大を図るために2本の発熱体を用いて、様々に配置を変えたときの腫瘍を壊死させうる42.5℃以上の加温領域について測定を行った。2本の発熱体をFig. 5のようにA, Bの2パターンに配置して、 d_x の値を(a): 10 mm, (b): 20 mm, d_y の値を(c): 0 mm, (d): 10 mmと変化させたときの加温領域を測定した。結果をFig. 6に示す。ここでの色の薄い楕円は発熱体1本の場合の加温領域、色の濃い楕円は2本の場合を示している。結果より、それぞれの発熱体からの熱が重なって、42.5℃以上の加温領域が拡大されている様子が分かる。3次元的に近似すると、900秒経過したとき、発熱体1本の加温領域を2つ加算したもののものに比べて発熱体2本を使用すると(a)のときで+66%, (b)のときで+121%, (c)のときで+5%, (d)のときで+43%の加温領域の拡大が確認できた。また、(c), (d)のときは飛躍的な加温領域の拡大は確認できないが、中心部の温度が十分に高くなっているものと思われる。このように、配置方法によって加温領域の形状が異なってくるので、必要な加温領域の大きさや形状に応じて並べ方を工夫する必要がある。今回は発熱体数は2本であったが、この結果により任意形状の温度分布様態が可能であることが分かった。

3.6 実際の腫瘍への適用検討

前節での検討をもとに、本論文で用いた素子を実際の腫瘍に適応させる場合の考察を行った。肝腫瘍の場合を考慮すると、例えば直径が20 mmを越える大きさになると、患者が5年間生存する割合が38%と非常に低くなり、さらに大きい物になると30 mmを越える場合が挙げられるが、このとき、Fig. 6に示す(c)の配置を採用することで、900秒間の加熱で内部まで十分に加温され、腫瘍を壊死させることができると考えられる。

4. まとめ

ハイパーサーミアの加温法として、複合型発熱体を使用したソフトヒーティング法を用いた場合の、複数個の発熱

体を利用した加温領域の拡大に関する検討を行った。その結果、腫瘍を壊死させうる42.5℃以上の加温領域のめやすが確認できた。これは、発熱体の本数を増加させることで相乗効果により加温領域が拡大できること、そして発熱体の配置を考慮することで適用する腫瘍の形状に対してより綿密な施術、温度制御ができることが示された。

今後の課題としては、現段階では生体の血流、体内の温度分布、代謝による熱の流出入のシミュレーションに関しては詳細な数値解析が確立されていないので、今後動物実験を重ねる上で検討を行っていく必要がある。また、実際に体内に埋め込むときは注射器での挿入、またはカテーテル等の外科手術を行わないものを想定しているが、発熱体を小型化かつ高機能化するのは不可欠であり、更なる検討を続ける予定である。また、現在生体内で駆動可能なマイクロマシンによる本素子の搬運も検討を行っていることを付記しておく⁵⁾。

文 献

- 1) Y. Kotsuka, M. Hiraoka, M. Kikuchi: Effect of living body and measurement of electromagnetic field, IEEJ Instrumentation technology investigation technical committee concerning effect of living body of high frequency electromagnetic field, p. 215 (Corona publishing Co., LTD., Tokyo, 1995).
- 2) K. Murakami, H. Matsuki: Thermosensitivity magnetism applied engineering, p. 48 (Baifukan, Tokyo, 1993).
- 3) H. Matsuki: Bioelectromagnetic Engineering, p. 125 (Corona publishing Co., LTD., 1999).
- 4) M. Jojo, F. Sato, H. Matsuki, S. Yamada, and T. Sato: *J. Magn. Soc. Jpn.*, **26**, pp. 589-592 (2002).
- 5) M. Sendoh, K. Ishiyama, and K. I. Arai: *J. Magn. Soc. Jpn.*, **26**, pp. 649-652 (2002)

2002年10月7日受理, 2003年1月17日採録