

機関番号：16301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500423

研究課題名 (和文)

高周波誘導法を用いた腎癌の低侵襲焼灼治療システムの開発

研究課題名 (英文)

System development of minimally invasive ablation therapy of renal cancer using high-frequency induction technique

研究代表者

猶原 隆 (NAOHARA TAKASHI)

愛媛大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：50093935

研究成果の概要 (和文) : 新しい腎癌の焼灼治療システムを開発するため、チタン管に挿入した炭素鋼丸棒の高周波磁場中での発熱特性を調べるとともに、治療用焼灼装置の試作を行った。そして、チタン管の厚さを最適にすることで、磁束方向と穿刺角度の相違により発熱特性が著しく異なるという、実用上の課題を克服できることを明らかにした。この結果に基づいて、臨床応用において正確な温度制御を可能とする、無方向性のチタン被覆磁性体針を試作した。

研究成果の概要 (英文) : To develop a novel ablation therapy of renal cancer utilizing a high-frequency induction technique, the heating property of the carbon steel rod embedded into the Ti-tube was investigated in a high-frequency output at 300kHz as well as the fabrication of ablation therapy apparatus. In this preliminary experiment, the effect of the inclination angle to the magnetic flux direction was significantly reduced by choosing an optimum Ti-tube thickness. Based on such results, a prototype ablation needle, which is wholly covered with a Ti layer was fabricated for the clinical use. It should be emphasized that this prototype needle possesses a complete non-oriented heating property to the magnetic flux direction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医用材料学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：癌治療、焼灼療法、高周波磁場、熱解析シミュレーション、チタン、磁性体針

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 癌の治療はその種類や特徴、さらに個々の患者の病態に応じて最適な方法が選択されるが、図1の左側に示す治療法が主流を占めている。右側に示す方法は、「焼灼療法」あるいは「温熱療法」と呼ばれており、腫瘍を熱で凝固壊死させる治療法である。特徴と

しては、癌患者への負担が小さく、しかも副作用が少ない低侵襲治療法であることが挙げられる。日本人の癌による死亡率が急激に増大する時代背景のもとで、多くの癌治療法の中の有力な選択肢の一つとして、新規な発想に基づく焼灼治療システムの確立が求められていた。



図1. 癌の各種治療法

(2) 図2に示すように、熱による癌治療法には多くの利点がある。しかし、腫瘍部のみを適切に加熱するためには、他の健常組織への熱影響を排除しつつ、局部熱損傷や合併症を抑える必要があるなど、装置開発上の技術的な難点がある。例えば、「高周波誘電加熱法」では温度が42℃程度に留まるため、深部臓器癌ではこれまで十分な成果を挙げていない。一方、60~80℃まで加熱する「ラジオ波焼灼療法」では、腫瘍を完全に凝固壊死させるこ

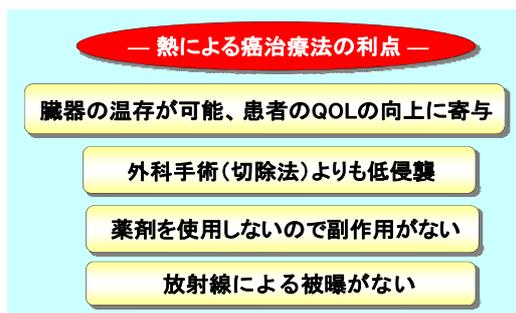


図2. 熱による癌治療法の利点

とができる。外科手術に劣らない治療実績を挙げているが、人体に直接高周波電流を流すという原理的な問題点から、有害事象が報告されている。したがって、従来の熱による治療法の課題を克服した、新規な発想に基づく癌治療システムの確立が急務とされる。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究は、チタン被覆磁性体針と「高周波誘導焼灼法」に用いる治療用機器の開発を目的とする。すでに、体腔部の表層近くに発症する子宮頸癌用の焼灼装置と磁性体針を開発済みであり、平成18年11月より愛媛大学医学部臨床倫理委員会の承認の元に、摘出子宮を用いた臨床研究を行っている。これを基本技術として、腎癌に使用する焼灼用機器と磁性体針の開発を行った。機器の様式としては、従来の楕円型コイルを用いる他に、平面型コイルを人体表面に当てて加熱する方式と、小型アプリケーションを挿入して、腎臓

に刺入した磁性体針を直接加熱する方式を想定した。前者では、生体渦電流の影響による生体発熱の低減、後者では小型アプリケーションによる60℃以上の加熱温度の実現など、克服すべき問題点が存在する。これらを解決することで、深部臓器癌である腎癌への焼灼治療システムの適用が可能となる。

(2) 本研究は、生体内に留置した磁性体を交流磁場中で誘導加熱することで腫瘍を焼灼する、新しい治療法の確立を目指している。しかし、この治療法を深部臓器癌に適用する場合、患部は大型コイル内に挿入された状態となる。そして、実際の治療では腫瘍の位置や深さによって、磁性体針の穿刺角度が異なる可能性が生じる。その際、磁性体針に特有な形状磁気異方性が問題点として挙げられる。この現象は、磁性体針の穿刺角度により発熱特性が著しく異なるもので、強磁性体の形状磁気異方性に起因する。この課題を解決できないと、焼灼温度の厳密な制御が行えず、臨床現場への応用は実質的に不可能となる。したがって、高周波誘導焼灼療法を適用する場合、最適な磁性体針の材質と形状を決定して、穿刺角度の影響を含めた発熱特性を把握する必要がある。そこで、強磁性の炭素鋼丸棒を挿入したチタン管の厚さを変えることにより、発熱特性に及ぼす磁束方向との角度の影響を調べた。そして、最適条件を見出して、完全な無方向性発熱特性を有する、チタン被覆磁性体針を試作した。

(3) 本研究では、各種の強磁性金属丸棒をチタン管で被覆した場合の熱解析シミュレーションを行った。そして、今後の臨床現場での実用化に不可欠な、温度制御のシミュレーション技術の確立を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 表1に、本研究で用いたチタン管の内径、外径、及び両者の比(R)を示す。外径と長さは、それぞれ1.8mm及び20mmとして、内径を1.6mmから0.8mmまで変化させた。これらのチタン管に対して、その内径に等しい

表1. 本研究で用いたチタン管の寸法

試料番号	内径	外径	R (内径/外径)
No. 1	1.6mm	1.8mm	0.89
No. 2	1.4mm	1.8mm	0.77
No. 3	1.2mm	1.8mm	0.66
No. 4	1.0mm	1.8mm	0.56
No. 5	0.8mm	1.8mm	0.44

太さの炭素鋼丸棒を挿入して測定用試料を作製した。試料・No. 1 ( $R=0.89$ ) のチタン管がもっとも薄く、その厚さは  $0.1\text{mm}$  である。そして、試料・No. 4 ( $R=0.56$ ) は、厚さ  $0.4\text{mm}$  のチタン管を使用している。

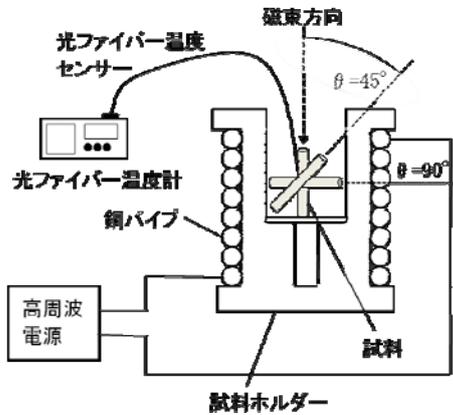


図 3. 高周波磁場中での発熱実験装置の概略図

(2) 図 3 に、本研究で使用した高周波磁場中での発熱実験装置の概略を示す。発熱用コイルは、内径  $40\text{mm}$ 、外径  $48\text{mm}$ 、長さ  $60\text{mm}$  のポリプロピレン製の芯に、直径  $4\text{mm}$  の銅パイプを 8 回巻き付けている。R の値が異なる各試料について、磁束方向との角度を 3 種類 ( $\theta = 0^\circ$ 、 $45^\circ$ 、 $90^\circ$ ) 変化させて発熱実験を行った。測定時間は  $1200\text{s}$  として、 $300\text{kHz}$  で  $100\text{W}$  の高周波電力を印加した。交流磁場中においては、熱電対による温度測定が困難であるため、光ファイバー温度計により試料の温度上昇 ( $\Delta T$ ) を連続的に測定した。

(3) 本研究では、有限要素法を用いたシミュレーション・ソフト (JMAG Studio Ver. 10.0) を使用した。解析モデルの寸法、材料物性、電流・電圧などの必要データを調べて、図 4 に示すモデルの作成を行った。テストピースの中心を原点として、右側に各シミュレーション条件を示している。各種の金属磁性体をチタン層で被覆した場合の熱解析シミュレーションを行った。そして、今後の研究の展開に不可欠な、シミュレーション解析の手法を確立した。

(4) 焼灼用針を刺入する場合、腎腫瘍の大きさや位置によってその角度が大きく異なる可能性がある。従来の焼灼用針では、刺入角度で昇温特性が著しく異なるため、一定温度で腫瘍を確実に凝固壊死させることが困難である。本研究では、磁束方向に対して無方向性の昇温特性を有する焼灼用針を得ることを目標とした。このような「形状磁気異方性」の効果を低減させるため、磁性体を包み

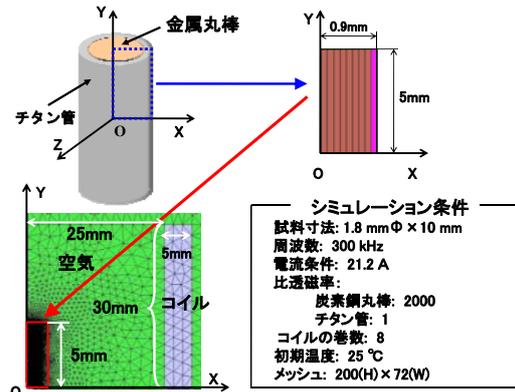


図 4. 本研究で用いた熱解析シミュレーションモデル

込むチタン管の厚さを変化させる、あるいは磁性体を長手方向に分割する方法を試みた。また、深部臓器癌に適用するための最適な長さ、直径、さらに先端部の形状に関する検討を行った。

(5) 図 5 に、チタン管に炭素鋼丸棒を充填して得られた結果に基づいて試作した、チタン被覆磁性体針の外観を示す。先端部は、腫瘍



図 5. 本研究で試作した臨床用チタン被覆磁性体針の外観

への穿刺を容易にするため、鋭角状に加工されている。そして、柄の部分は、コッヘルで確実に保持できるように、切り欠きを備えている。このチタン被覆磁性体試作針は、生体適合性の優れたチタンで完全に被覆されており、医療現場での使用が十分に可能と考えられる。

#### 4. 研究成果

(1) 図 6 に、ニッケル丸棒を厚さが異なるチタン管で被覆した場合の熱解析シミュレーション結果を例示する。これより、(a) に示す厚さ： $0.1\text{mm}$  の場合が緑色になっており、最も温度が上がっていることが分かる。一方、(b) と (c) のように、チタン層の厚さが  $0.2\text{mm}$  と  $0.3\text{mm}$  に増大すると暗い緑色となっており、

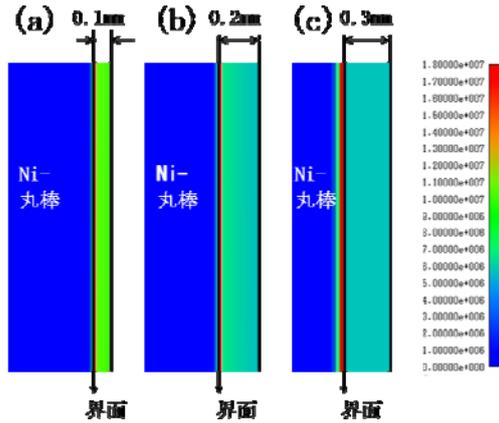


図6. チタン管の厚さを変えた場合のシミュレーション画像

著しい温度上昇は起こらないことが分かる。これらの結果から、強磁性であるニッケル丸棒の役割は磁束を収束することであり、温度上昇に寄与しているのは、ニッケル丸棒の表面近傍を流れる渦電流と考えられる。

(2) 図7に、試料・No. 1 ( $R=0.89$ ) を高周波磁場中で発熱させた場合の磁束方向と試料との角度の関係を示す。 $\theta=0^\circ$  と  $\theta=45^\circ$  の発熱曲線に注目すると、いずれも測定

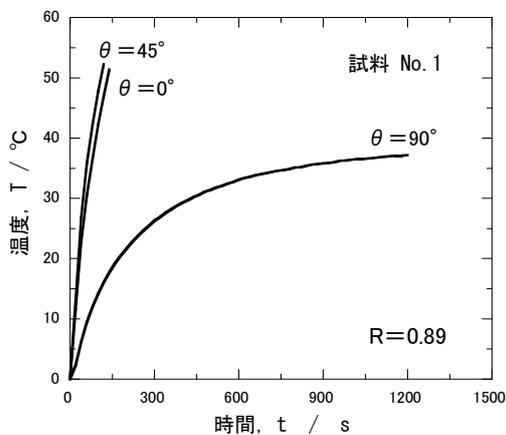


図7. 磁束方向に対する角度を変えたチタン被覆炭素鋼丸棒 ( $R=0.89$ ) における高周波磁場中での発熱特性の時間依存性

開始直後から急激な  $\Delta T$  の増大が認められ、120s で  $50^\circ\text{C}$  を超えている。一方、 $\theta=90^\circ$  の場合には温度上昇はより小さく、1200s 後の到達温度は  $37.6^\circ\text{C}$  である。

(3) 図8に示すのは、試料・No. 4 ( $R=0.56$ ) における交流磁場中での発熱特性の時間依

存性である。 $\theta=90^\circ$  の試料の発熱挙動は、図7の場合とほぼ同様であり、1200s 後の  $\Delta T$  は  $37.6^\circ\text{C}$  である。 $\theta=0^\circ$  と  $\theta=45^\circ$  の試料の場合、いずれも  $\theta=90^\circ$  の発熱曲線に接近しており、1200s 後の  $\Delta T$  はそれぞれ、 $44.5^\circ\text{C}$  と  $34.0^\circ\text{C}$  である。図7と図8を比較すると、炭素鋼丸棒を囲むチタン層の厚さを変えることで、形状磁気異方性の著しい低減が可能

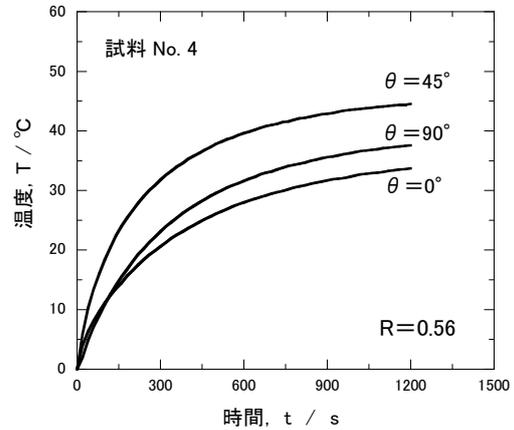


図8. 磁束方向に対する角度を変えたチタン被覆炭素鋼丸棒 ( $R=0.56$ ) における高周波磁場中での発熱特性の時間依存性

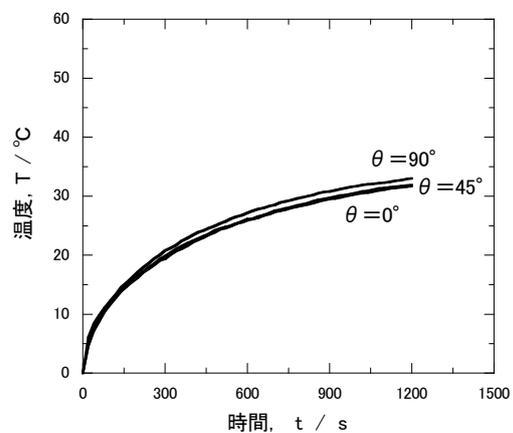


図9. 試作したチタン被覆磁性体針における高周波磁場中での発熱特性の時間依存性及び磁束方向との角度依存性

と見なされる。

(4) 図9に、本研究で試作したチタン被覆磁性体針における、高周波磁場中での発熱特性の時間依存性、及び磁束方向との角度依存性を示す。3種類の異なる角度で測定したにもかかわらず、発熱曲線はほぼ重なっており、1200s 後の  $\Delta T$  は約  $32^\circ\text{C}$  である。これらの結

果から、磁束方向に対して完全な無方向性の発熱特性が達成されており、本研究における課題を克服できたと判断される。

(5) 本研究では、腎癌などの深部臓器癌の焼灼療法への応用を目的として、チタン管で被覆した炭素鋼丸棒の高周波磁場中での発熱特性を調べた。そして、チタン管の厚さを最適条件に設定することで、反磁場係数の大きさを説明される「形状磁気異方性」を著しく低減できることを明らかにした。これらの結果に基づいて、炭素鋼丸棒の周囲をチタンで完全に被覆した焼灼用磁性体針を試作した。そして、磁束方向に対して、完全に無方向性の発熱特性を持つことを明らかにした。今後は、本研究で試作した複合金属磁性体針を用いた動物実験を継続して、臨床応用のための基礎データをさらに集積する必要がある。

(6) 高周波誘導焼灼療法に用いる治療機器は、従来の楕円型コイルを用いる方式と、平面型コイルを人体表面に当てて加熱する方式について試作を行った。図10に、平面型



図10. 平面型コイルを用いた試作装置と動物実験の様子

コイルを用いた、焼灼治療装置の外観を示す。設計と改良に際して、ウサギとラットによる動物実験を実施した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

- ① T. Naohara, H. Aono, H. Hirazawa, T. Maehara, Y. Watanabe, S. Matsutomo, Heat Generation Ability in AC Magnetic Field of Needle-type Ti-coated Mild Steel for Ablation Cancer Therapy, The International Journal for Computation and Mathematics in Electric and Electronic Engineering, 査読有, 2011, in press
- ② H. Aono, K. Moritani, T. Naohara, T. Maehara, H. Hirazawa, Y. Watanabe, New Heat Generation Ability in AC Magnetic

Field for  $Y_3Fe_5O_{12}$ -based Powder Material Synthesized by Reverse Coprecipitation Method, Materials Letters, 査読有, Vol.65, 2011, pp. 1454-1456

- ③ H. Aono, T. Naohara, T. Maehara, H. Hirazawa, S. Matsutomo, Y. Watanabe, Heat Generation Ability in AC Magnetic Field and Their Computer Simulation for Ti Tube Filled with Ferrite Powder, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 査読有, Vol. 323, 2011, pp. 88-93
- ④ H. Hirazawa, H. Aono, T. Naohara, T. Maehara, M. Sato, Y. Watanabe, Heat Generation Ability in AC Magnetic Field of Nano  $MgFe_2O_4$ -based Ferrite Powder by Bead Milling, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 査読有, Vol. 323, 2011, pp.675-680
- ⑤ H. Aono, H. Hirazawa, T. Naohara, T. Maehara, Y. Watanabe, Heat Generation Ability in AC Magnetic Field of Nano Sized Ferrite Powder Prepared by Physical Bead Milling for Thermal Coagulation Therapy, Proceedings of The International Symposium on Heating by Electromagnetic Sources, (Padua, Italy, 2010. 5), 査読無, pp. 483- 489
- ⑥ T. Naohara, H. Aono, T. Maehara, Y. Watanabe, H. Hirazawa, S. Matsutomo, Computer Simulation of Heat Generation Ability in AC Magnetic Field for Needle-type Materials, Proceedings of The 6th International Symposium on Electromagnetic Processing of Materials, (Dresden, Germany, 2009.10), 査読無, pp. 193-196

〔学会発表〕(計4件)

- ① 江原弘規、青野宏通、猶原 隆、前原常弘、渡部祐司、平澤英之、ガーネット系  $Y_3Fe_5O_{12}$  フェライトのビーズミル粉碎による微粒子化と交流磁場中での発熱特性、日本セラミックス協会 2011 年年会、2011 年 3 月 16 日、静岡大学 (浜松市)
- ② 渡部祐輔、青野宏通、猶原 隆、前原常弘、渡部祐司、平澤英之、ビーズミル粉碎により得られたナノ微粒子の交流磁場中における発熱機構、日本セラミックス協会 2011 年年会、2011 年 3 月 17 日、静岡大学 (浜松市)
- ③ 白井健太郎、猶原 隆、青野宏通、前原常弘、平澤英之、松友真哉、Ti を被覆した炭素鋼丸棒の交流磁場中での発熱特性、日本金属学会第 147 回秋期講演大会、2010 年 9 月 27 日、北海道大学 (札幌市)
- ④ 猶原 隆、酸化物磁性体を用いた固形癌

の交流磁場誘導焼灼療法の開発 —愛媛  
大学の医理工連携による試み—、日本セ  
ラミックス協会第 22 回秋季シンポジウ  
ム、2009 年 9 月 17 日、愛媛大学（松山  
市）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

猶原 隆 (NAOHARA TAKASHI)

愛媛大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：50093935

### (2) 研究分担者

渡部 祐司 (WATANABE YUJI)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20210958

前原 常弘 (MAEHARA TSUNEHIRO)

愛媛大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：40274302