

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2006～2008

課題番号：18206022

研究課題名（和文） 伝熱制御による医工学の新展開 ―生命の質への挑戦―

研究課題名（英文） Innovation of Biomedical Engineering by Heat Transfer Control
- Challenge to the Quality of Life -

研究代表者

圓山 重直 (MARUYAMA SHIGENAO)

東北大学・流体科学研究所・教授

研究者番号:80173962

研究成果の概要：

本研究では、高精度伝熱制御技術を用いた治療について検討を行うとともに、その技術確立を図った。高精度皮膚凍結手術用冷却装置を開発し、動物実験により到達温度と細胞壊死との関係を定量的に評価した。また、微小領域凍結手術に向けた微小クライオプローブを開発し、脳機能マッピングを高精度に行うための脳冷却マッピング法を提案した。

温熱療法においては、臨床現場における安全性を確保し、効率的に治療を行うことを目指し、接触型加熱円盤装置、ふく射加熱装置の二種類の治療装置を開発しその評価を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	19,300,000	5,790,000	25,090,000
2007 年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008 年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
年度			
年度			
総計	35,800,000	10,740,000	46,540,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・熱工学

キーワード：温熱制御、ペルチェ素子、凍結治療、てんかん治療、皮膚治療

1. 研究開始当初の背景

これまで凍結治療等の医療における伝熱の役割は、定性的な評価と治療であり、実際は医師の技量と経験によってそれらの不確定さを補ってきた。一方、工学の分野では、数値シミュレーションや精緻な実験で精度が高い伝熱制御が可能となってきた。しかし、生体の知識が乏しいために、定量的な伝熱評価に限界があった。これは、従来の医療機器や治療方法の研究では、医師が主導的立場で開発を進めて医療現場で使用されてきたことが理由と考えられる。

また、冷凍療法は、イボ、皮膚腫瘍、色素性病変に対して皮膚、形成外科外来で日常的に行われている治療法であるが、現在行われている液体窒素塗布による冷凍療法は、凍結範囲を3次的に精密制御することは不可能で、しばしば、不必要に周囲の正常組織を冷凍し結果的に水疱を形成して患者に苦痛を与えたり、治療が不十分で目的とする治療が不十分であったりする。

一方、研究代表者らは、ペルチェ素子を用いた能動伝熱制御で高精度な冷凍治療の可能性を示した。この手法では、患部触面

の冷却温度と時間を制御することにより、凍結領域の大きさと深さを $10\mu\text{m}$ のオーダーで精密に制御することが可能となる。本技術の採用により、これまで医師の勘と経験に頼った液体窒素などを使用した凍結治療が一変して、科学的な凍結制御による精密かつ安全な凍結治療法が生まれることが期待できる。

この治療法をカテーテル治療に応用し、消化管壁や心臓内部の組織に応用することが出来れば治療の適用性が格段に広がると共に、患者に与える苦痛を著しく低減できる。

さらに、てんかんをはじめとする脳神経細胞の発作性異常興奮をペルチエ素子の伝熱制御により発作を抑制することが出来れば、患者の苦痛と危険を著しく低減することが出来る。

2. 研究の目的

本研究では、熱工学の概念である伝熱制御を医療へ適用して、治療の際の痛みや苦痛を軽減した低浸襲治療の定量的な解明を行う。つまり、これまでに工学の分野で確立したペルチエ素子を用いた高速・高精度冷却制御技術を生体に適用し、工学的な手法による高精度な冷凍治療やてんかんの制御を行う。最終的には、治療にともなう苦痛を最小限にとどめ、患者が社会生活を営みながら治療を行う生命の質向上を目指す。

本研究の位置づけは、工学で行う非生体物質の研究と、実際の臨床試験との中間であり、生体を用いた定量的な現象の解明と、高精度な温度制御を行うことによって、患者の苦痛を最低限に低減し、所期の治療を効果的に行う熱工学を専攻する研究代表者が生命科学と医療の専門家である研究分担者との密接な協力の下にペルチエ素子を用いた伝熱制御による高精度医療の基礎研究を進める。

まず、ペルチエ素子を用いた能動伝熱制御手法を確立する。次にその技術を、皮膚科、心臓外科、脳外科に適用して、以下の研究を行う。

- (1) 新しい伝熱制御機構を用いて、皮膚治療における急速温度制御を行い、皮膚の凍結深さを数 10 ミクロンの精度で制御し、患者の苦痛を最小限にして皮膚腫瘍を凍結治療するシステムの技術開発を行う。また、温熱治療における全自動型局所温熱器の開発を行う。
- (2) ペルチエ素子を用いて急速温度制御を行う温度制御法を確立し、伝熱制御型冷凍治療マイクロクライオカテーテルの開発を行う。
- (3) てんかんの発作を制御するために、ペルチエモジュールと冷却部、放熱板と

桂皮エネルギー伝送装置を組み合わせ、伝熱制御モジュールを開発する。

3. 研究の方法

- (1) 皮膚治療については、これまで基礎的研究を積み重ねてきたペルチエモジュールを用いた凍結療法装置に改良を加え、実際に動物、ヒトに実施可能な試作器を作成する。次に、この試作器を用いて、ミニプタを用いた動物の疣贅、腫瘍、さらには、ヒトの皮膚腫瘍の切除標本を用いて、装置の有効性を検証するとともに、試作器の実用上の問題点を探る。また、同時に、本装置の最大の特性である凍結温度の制御性を利用して、種々の設定温度で動物腫瘍、摘出ヒト腫瘍を凍結し、表皮を凍結し真皮への影響の最も少ない温度を見つけ出す。また、温熱治療については、漢方内科医と議論を展開し、昇温速度、保持温度等、施術時に必要となるパラメータの可変範囲等を決定し、全自動型温熱治療器の試作器を作成する。
- (2) クライオプローブの開発については、現有器をさらに小型化し、直径 6mm 程度のマイクロプローブのプロトタイプを製作する。その冷却特性を(1)の測定装置で計測する。このプローブをミニプタの表皮凍結に適用し、生体における凍結深さと冷却負荷の関係を明らかにする。また、山羊の実験において内蔵部の組織凍結を行い、その粘膜や生体組織の変化を既存の超音波顕微鏡で検討する。動物実験は、東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野にて行う。
- (3) 脳冷却によるてんかん制御については、幾つかの研究例があるが、伝熱学的に定量的な評価がされていないため、氷水循環方式による脳冷却を動物実験で行い、脳表皮冷却とてんかん発作制御の定量的な解明を進める。そのために、脳冷却システムの開発を行いその冷却性能を寒天等の非生体物質で検証する。この装置を、疑似てんかん発作を起こした山羊の脳を冷却し脳皮質をどの程度冷却したら発作が制御できるかを定量的に明らかにする。生体活動が活発な脳皮質を冷却する場合のモデル化について非生体物質による実験と生体実験、数値シミュレーションとを併用して脳冷却の伝熱モデルを構築する。上記の実験結果に基づき、ペルチエモジュールを使用した脳冷却プローブの設計に着手する。

4. 研究成果

本研究では、高精度な伝熱制御技術を用いた治療および生体メカニズムについて検討を行うとともに、医工学への展開に向けた伝熱制御技術の確立を図った。高精度皮膚凍結手術を実現するため、ペルチェジュールと液体窒素を用いた高速度かつ高精度な冷却装置を開発し、寒天を用いた冷却実験により本装置の冷却性能を調べた。数値計算によって内部温度の予測を行い、動物実験との比較により到達温度と細胞壊死との関係を定量的に評価した。また、微小領域に対して凍結手術を適用するため、高圧冷媒の等エンタルピー膨張による沸騰熱伝達を利用した微小クライオプローブを二種類開発した。一つはペルチェ素子を利用し高精度伝熱制御を可能としたもので、寒天を用いた冷却能力評価、数値計算による凍結領域予測、動物実験による臨床適用性を評価した。もう一方は針形状の極細クライオプローブで、数値計算および解析的評価により沸騰熱伝達と生体凍結領域の関連性について評価した。これらのプローブを用いて、てんかん手術において必要となる脳機能マッピングを高精度に行うための脳冷却マッピング法を本研究で提案した。また、脳機能と温度との関係性を定量的に評価した。

一方、温熱療法における灸治療については、臨床現場における安全性を確保し、効率的に治療を行うことを目指し、熱伝導による加熱を行う接触型加熱円盤装置、赤外線ふく射によって非接触で加熱を行うふく射加熱装置の二種類の治療装置を開発した。温熱療法に治療効果の評価を熱的観点から定量的に行うため、加熱温度または伝熱量と被験者の皮膚温度上昇との関係の評価を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. S. Maruyama, K. Nakagawa, H. Takeda, S. Aiba and A. Komiya, The Flexible Cryoprobe Using Peltier Effect for Heat Transfer Control, Journal of Biomechanical Science and Engineering, Vol.3, pp.138-150, (2008), 査読有
2. S. Maruyama, J. Okajima, A. Komiya and H. Takeda, Estimation of Temperature Distribution in Biological Tissue by Using Solutions of Bioheat Transfer Equation, Heat Transfer-Asian Research, Vol.37, pp.374-386, (2008), 査読有
3. 円山重直, 岡島淳之介, 小宮敦樹、武田洋樹、生体伝熱方程式の解析解による生

体組織内温度分布の推定、日本機械学会論文集(B編)、733 巻、1899-1905 頁、(2007)、査読有

[学会発表] (計 24 件)

1. 小笠原直也・円山重直・小宮敦樹、温度制御された黒体炉とふく射伝熱解析による放射温度計の高精度計測、日本機械学会東北支部第 44 期総会・講演会、(2009.3.13)、仙台
2. S. Maruyama, H. Takeda and A. Komiya, Heat-transfer Control of Biological Tissue Utilizing Non-equilibrium Thermo-electric Device for Precise Cryosurgery, The 35th Annual Meeting of the Japan Society for Low Temperature Medicine, Vol.34 , (2008.11.22), Tokyo
3. H. Takeda, S. Aiba, J. Okajima, A. Komiya and S. Maruyama, Evaluation of the Peltier Cryoprobe Availability through Animal Experiments, Fifth International Conference on Flow Dynamics, (2008.11.18), Sendai
4. N. Ogasawara, S. Maruyama, A. Komiya, H. Takeda, T. Seki and T. Yambe, Simple yet Precise Calibration Method of Thermometers for Measuring the Temperature of Biological Tissue, Fifth International Conference on Flow Dynamics, (2008.11.18), Sendai
5. S. Takashima, N. Ogasawara, S. Maruyama, A. Komiya, T. Seki and T. Yambe, Development of Precise Heat Transfer Control Devices for Thermal Therapy, The Second International Forum on Heat Transfer, (2008.9.19), Tokyo
6. H. Takeda, S. Maruyama, J. Okajima, S. Aiba and A. Komiya, Precise Control of Cooling and Heating Rate Utilizing Peltier Cryoprobe for Cryosurgery, The 19th International Symposium on Transport Phenomena, (2008.8.19), Reykjavik, Iceland
7. J. Okajima, A. Komiya, H. Takeda and S. Maruyama, Possibility of Micro-cryosurgery Utilizing Cooling Needle, The XVIIth International Conference on Mechanics in Medicine and Biology, (2008.7.25), Pittsburgh, USA
8. S. Maruyama, A. Komiya, H. Takeda and S. Aiba, Development of Precise-temperature-controlled Cooling Apparatus for Medical Application by Using Peltier Effect, 2008 International Conference on BioMedical Engineering and Informatics, (2008.5.29), Hainan, China
9. 小笠原直也・円山重直・高島茂・小宮敦樹・関隆志・山家智之、ふく射加熱装置を用いた熱流束制御による温熱療法への応用、第 45 回日本伝熱シンポジウム、

- (2008.5.23)、つくば
10. 武田洋樹・円山重直・岡島淳之介・小宮敦樹・相場節也、ペルチェクライオプロープを用いた伝熱制御および凍結領域の制御に関する研究、第45回日本伝熱シンポジウム、(2008.5.23)、つくば
 11. 岡島淳之介・武田洋樹・小宮敦樹・円山重直、微小凍結手術用冷却針による生体組織凍結現象の解析、第45回日本伝熱シンポジウム、(2008.5.21)、つくば
 12. 小笠原直也・円山重直・高島茂・小宮敦樹・関隆志・山家智之、温熱療法に向けたふく射加熱装置の伝熱制御による性能評価、第8回日本伝熱学会東北支部学生発表会、(2008.5.9)、仙台
 13. 高島茂、円山重直、小宮敦樹、小笠原直也、関隆志、山家智之、腹部温熱制御機器を用いた温熱療法の伝熱制御、日本機械学会東北支部第43期総会・講演会、(2008.3.15)、仙台
 14. N. Ogasawara, S. Maruyama, S. Takashima, A. Komiya, T. Seki and T. Yambe, Precise Temperature Control and Heat Flux Measurement of The Radiation Heater for Thermal Therapy, AFI/TFI-2007, (2007.12.14), Sendai
 15. H. Takeda, S. Maruyama, S. Aiba and A. Komiya, Prediction of Frozen Region by Numerical Simulation during Cryosurgery Utilizing Peltier Cryoprobe, Fourth International Conference on -Flow Dynamics, (2007.9.27), Sendai
 16. N. Ogasawara, S. Takashima, S. Maruyama, A. Komiya, T. Seki and T. Yambe, Measurement of Heat Flux Emitted by Radiation Heater for Thermal Therapy, Fourth International Conference on Flow Dynamics, (2007.9.27), Sendai
 17. J. Okajima, S. Maruyama and A. Komiya, Evaluation of the Relation between Frozen Regions and Heat Transfer, Fourth International Conference on Flow Dynamics, (2007.9.26), Sendai
 18. H. Takeda, S. Maruyama, S. Aiba and A. Komiya, Precise Control of Frozen Region during Cryosurgery Utilizing Peltier effect, The ASME-JSME 2007 Thermal Engineering and Summer Heat Transfer Conference, (2007.7.11), Vancouver, Canada
 19. 円山重直、高島茂、武田洋樹、岡島淳之介、小宮敦樹、関隆志、山家智之、腹部温熱制御機器を用いた生体内伝熱に関する研究、第44回日本伝熱学会シンポジウム、第一巻、(2007.5.22)、長崎
 20. 高島茂、円山重直、武田洋樹、岡島淳之介、小宮敦樹、関隆志、山家智之、腹部温熱制御機器による生体内非定常温度分布の数

値解析、日本伝熱学会東北支部第7回日本伝熱学会学生発表会、(2007.5.11)、仙台

21. J. Okajima, S. Maruyama and A. Komiya, Analytical Study of Temperature Distribution in Biological Tissue, Proceedings of the 15th International Conference on Mechanics in Medicine and Biology, (2006.12.8), Singapore
22. H. Takeda, S. Maruyama, A. Komiya, T. Yambe and N. Nakasato, Inactivation of Brain Function Utilizing Rapid Cooling Probe Applied to Brain Mapping, Proceedings of Third International Conference on Flow Dynamics, (2006.11.9), Sendai
23. J. Okajima, S. Maruyama and A. Komiya, Solution of Bio-heat Transfer Equation during Thermal Therapies, Proceedings of Third International Conference on Flow Dynamics, (2006.11.8), Sendai
24. S. Maruyama, H. Takeda, A. Komiya, T. Yambe and N. Nakasato, Brain Mapping Method Utilizing Rapid Cooling Probe, Proceedings of the 17th International Symposium on Transport Phenomena, (2006.9.5), Toyama

6. 研究組織

(1)研究代表者

円山 重直 (MARUYAMA SHIGENAO)
 東北大学・流体科学研究所・教授
 研究者番号：80173962

(2)研究分担者

山家 智之 (YAMBE TOMOYUKI)
 東北大学・加齢医学研究所・教授
 研究者番号：70241578

相場 節也 (AIBA SETSUYA)
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：80159269

富永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：00217548

小宮敦樹 (KOMIYA ATSUKI)
 東北大学・流体科学研究所・講師
 研究者番号：60371142

(3)連携研究者