

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21800005

研究課題名（和文）ハイブリットヒーターを用いた低侵襲温熱療法システムの肝臓癌への適用

研究課題名（英文） Application of Low-invasive Hyperthermia System  
Utilizing Hybrid-heater to Liver Cancer

研究代表者

田倉 哲也（TAKURA TETSUYA）

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：00551912

研究成果の概要（和文）：人にとって効果的な癌治療システムの構築は重要な課題となっている。その癌治療の方法は外科的療法をはじめとして化学療法，放射線療法等，種々様々な方法で行われており，病巣に応じて適切な方法が選択されている。しかし再発時には身体への負担から初期と同等の治療を行うことは難しく，治療条件に制限が生じることもある。特に肝臓癌の再発率は高く，また，深部であることから病巣へのアクセスは容易ではないため治療は困難を極める。そこで本研究では，身体的負担が少なく複数回の治療が可能な，感温磁性材料と金属を組み合わせた発熱体による体内埋込型温熱療法の治療プロトコルについて検討を行い，腫瘍に応じた発熱体の効果的な配置方法を導出するために必要な発熱体からの温度分布を解析できた。

研究成果の概要（英文）：The construction of effective cancer therapy system is important subject for human. There are some methods of cancer therapy (for example, surgical therapy, chemotherapy, radiotherapy). One of them is appropriately selected according to the part of cancer. However, it is difficult to treat cancer as well as early treatment when it has a relapse of cancer. There may be a limit on the therapy condition. Especially, liver cancer has high possibility of relapse, and it is not easy to access to the part of cancer because of depth. Therefore, therapy of liver cancer is too difficult. In this study, we examined the protocol of treatment in implantable hyperthermia utilizing the heater combined thermosensitive magnetic material with metal. This method has little burden to human body, and it is easy to treat cancer repeatedly. As a result, we could analyze the temperature distribution from the heater which is necessary to derive the effective method of arrangement.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,080,000	324,000	1,404,000
2010年度	980,000	294,000	1,274,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,060,000	618,000	2,678,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：磁性，熱工学，医療・福祉，癌

## 1. 研究開始当初の背景

日本人の死亡要因のうち，約 35 %もの人

が悪性新生物（癌）によるものであり，1980  
年来死亡要因の第一位として位置しており，

なおその数は増加傾向を示している。癌に対する研究は世界中の国や人々によって長年行われているものの、未だに完全なる解決策が無いのが現状であり、早急な治療システムや特効薬の開発が望まれている。

それでも、多くの癌の場合、早期発見ができれば治療後の生存率は飛躍的に伸びる。しかし、肝臓は沈黙の臓器と言われるように、癌が進行し悪化するまでは病状が表に出ない厄介な部位である。現在、肝臓癌に対する主な治療法としては、外科的手術による治療をはじめとして、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓術が三大治療法として確立されている。多くの場合、これらの組み合わせを癌の状態に応じて変化させて治療に臨んでいる。取り分け肝臓癌の治療で困難を極めることは、癌の根治を目指すあまり、広範囲な肝臓の切除を行うと、肝不全に陥り死亡する危険性があるということである。また、再発時には切除できる範囲も限られてしまい、何度も治療を行うことは容易ではない。そこで治療においては局所の根治を目指すことと肝機能の温存の両立、さらには再発に対応することが重要になってくる。

## 2. 研究の目的

本研究では、感温磁性材料と金属を組み合わせたハイブリッドヒーターを用いることで簡便かつ低侵襲な治療法を確立することを目的とする。このヒーターの特徴としては、感温磁性体のキュリー温度を利用することで、発熱体自身の温度が一定に保たれることで局所的に加温することが可能になるという利点を持つ。つまり、磁界出力の調整がほぼ必要ない。また、外部から磁界によるエネルギー伝送を行うことで、発熱体を留置したまま何度も治療を行うことが可能であり、そのために必要な作業は、磁界を発生させるコイルを肌に当てるといった簡単な作業だけである。

本研究で採用する埋め込み型温熱療法は、動物実験による基礎的な治療効果の確認までは既に完了しているが、実際に人への治療を考えたときに、治療プロトコルの構築が不十分であるため、臨床に踏み切ることができていない。このような現状を打破すべく本研究では以下の通り検討を行った。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究では埋込型温熱療法として小型かつ低キュリー温度の磁性材料と金属を組み合わせた発熱体を埋め込み、励磁・加温する方法を採用している。この発熱体の発熱原理について以下に示す。発熱体の温度を  $T$ 、感温磁性材料のキュリー温度を  $T_c$  とする。初期状態では  $T$  のほうが  $T_c$  よりも低く、 $T_c$  に到達するまで発熱し続ける。しかし、温度  $T$

が  $T_c$  を超えると実効透磁率が急激に下がり磁性体が磁束の集中効果を失うため、ヒステリシス損、短絡電流損の両方とも小さくなり温度上昇が抑えられる。設定したキュリー温度以上に発熱素子の表面温度が上昇しないので安全な治療が可能となる。つまりキュリー温度を基準とした温度の自己制御性を有していると言える。一般的に他の加温方式では患部に与える熱量の調節に温度計測を要する。しかし、本方式では上記の理由で壁温一定型の発熱をし、加温範囲も限定されるため、患部の温度計測を不要とする大きな利点を持つ。

(2) 本研究において、臨床の際に重要となってくることは、十分な治療効果と治療時の患者の負担軽減である。そのためには、発熱体を腫瘍に応じて適切な配置を決定することが必要になってくる。つまり、生体内における熱の広がりをおおまかじめしておく必要がある。現在、完全無侵襲かつ正確に生体内の温度計測を行う方法は確立されていないため、ラジオ波焼灼療法等の実際の治療では、生体内の温度を知る場合は侵襲的な温度計測が併用して行われている。一方、本研究における発熱体の自己温度制御機構を活かした治療を行うためには、生体内での加温範囲の広がりを温度測定なしに知ることが重要となる。そのため、生体内での加温範囲の広がりを、シミュレーションによっておおまかじめ算出しておくことが治療プロトコルにとって必要となってくる。

そこで、シミュレーション方法として Pennes の生体内熱輸送方程式 (下式) を解く際に差分法 (FDTD 法) を用いて、Microsoft 社の Visual C++により三次元熱伝導シミュレーションプログラムを構築し、温度分布の解析を行う。

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \lambda \left( \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + Q - b c_b \rho_b \rho (T - T_B)$$

$\rho$  : 密度 [kg/m<sup>3</sup>],  $c$  : 比熱 [J/kg·K],  $\lambda$  : 熱伝導率 [W/m·K],  $Q$  : 発熱密度 [W/m<sup>3</sup>],  $\rho_b$  : 血液の密度 [kg/m<sup>3</sup>],  $c_b$  : 血液の比熱 [J/kg·K],  $b$  : 血流量 [ml/min·100g],  $T_B$  : 血液の温度 [°C]

上式は、産熱を熱の湧き出し (右辺第2項)、動脈血による冷却を熱の吸い込み (右辺第3項) と考えて生体組織中熱輸送をモデル化したエネルギー保存式であり、その簡便さのために生体内伝熱解析によく用いられる。このモデルでは動脈の分布や配向等による熱輸送の非一様性や方向性を考慮できないが、しかし、そもそも生体組織内の動脈の分布や配向を知ることが容易ではない。そのため、現在も生体内の熱輸送を考えたときに主に用いられている式である。

式中で用いられている腫瘍組織の密度  $\rho$ ,

比熱  $c$ , 熱伝導率  $\lambda$  は, 水の値とほぼ同一であると考え,  $\rho : 1000 [\text{kg} / \text{m}^3]$ ,  $c : 4200 [\text{J} / \text{kg} \cdot \text{K}]$ ,  $\lambda : 0.6 [\text{W} / \text{m} \cdot \text{K}]$ , 血液のパラメータは文献値より  $\rho_b : 1060 [\text{kg} / \text{m}^3]$ ,  $c_b : 3900 [\text{J} / \text{kg} \cdot \text{K}]$  とした. また, 本解析においては, 境界条件として第一種境界条件を適用した. 第一種境界条件とは, 発熱体の表面温度と解析領域の外縁を与える条件である. この場合発熱体の温度分布は考えないものとし, 一定温度  $T_c$  を与えて解析を行った.

#### 4. 研究成果

(1) 前項で述べた数値解析法を用いて種々の条件における加温領域に関するの推定を行っていく. まずは, 最も簡単な解析条件として, 発熱体のキュリー温度を変更した場合の加温領域に関するの検討を行った. 当然, キュリー温度を変更することにより加温領域が変化すると考えられるが, それを確認するために今回の検討を行った.

##### 解析条件

キュリー温度 : 50, 70, 90, 110 [°C]  
 メッシュ : 0.5 mm 間隔  
 血流 : 0 [ml/min · 100g]  
 発熱体長さ : 10 [mm]  
 発熱体数 : 1 [本]  
 発熱体間隔 : 0 [mm]  
 周囲温度 : 37 [°C]  
 周囲媒体 : 腫瘍組織  
 解析時間 : 1800 [sec]

以上の条件下で 1800 秒後の 3 次元熱分布解析を行った. 発熱体に対して水平方向を Z 軸, 垂直方向を X 軸, Y 軸とした. ここで上限値を 110 °C として解析を行ったのは, ラジオ波焼灼療法では治療時の針先端部到達温度が 90-110 °C 程度となり, 短時間であれば加温実績があるためである. Fig.1, Fig.2 に X 方向, Z 方向のキュリー温度ごとの温度分布を示したものを, Fig.3 に 42.5 °C 以上となる加温領域の長軸・短軸方向の長さ and 体積を示す. キュリー温度が高くなるに従って, 42.5 °C 以上の加温領域が拡大していくと同時に形状

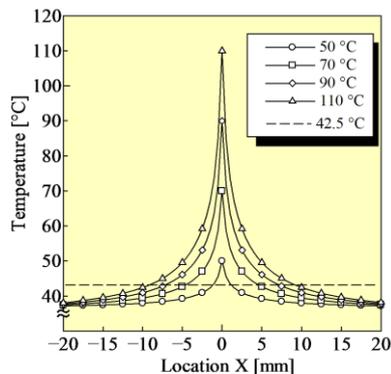


Fig.1  $T_c$  による X 方向の温度分布

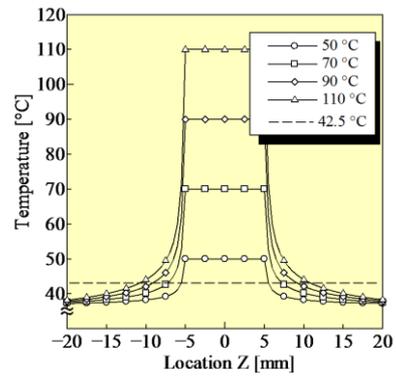


Fig.2  $T_c$  による Z 方向の温度分布

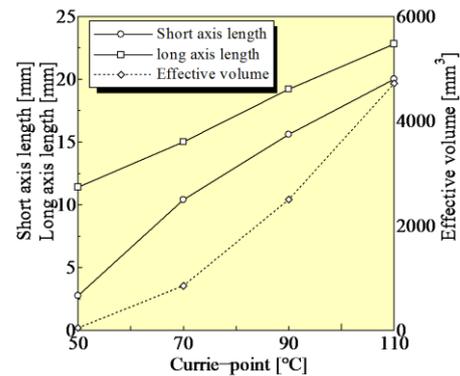


Fig.3 42.5 °C 以上となる領域とその形状

が球状に近づいていくことが確認できる. これは, Z 方向 (発熱体長軸方向) へのキュリー温度の上昇による加温範囲の広がり方が, X 方向 (発熱体短軸方向) への広がり方に比べて小さくなるためである. また, キュリー温度が 110 °C と高い場合でも 42.5 °C 以上となる加温領域のサイズは 20 mm × 23 mm と局所的な加温に留まっていることが確認できる. このことは, 本方式による埋込型温熱療法が局所加温に優れた加温法であることを示している.

(2) 次に, 血流の影響を考慮した場合の, 発熱体一本あたりの組織内加温範囲の解析を行った. 温熱療法を行う上で, 血流による影響は無視できない. そこで, 本項では, 組織内血流量を変化させた場合の加温領域についての検討を行った. 解析条件は以下のとおりである.

##### 解析条件

キュリー温度 : 50, 70, 90, 110 [°C]  
 メッシュ : 0.5 mm 間隔  
 血流 : 0, 10, 20, 40 [ml/min · 100g]  
 発熱体長さ : 10 [mm]  
 発熱体数 : 1 [本]  
 発熱体間隔 : 0 [mm]  
 周囲温度 : 37 [°C]  
 周囲媒体 : 腫瘍組織

解析時間 : 1800 [sec]

以上の条件下で 1800 秒後の 3 次元熱分布解析を行った。Fig.4-Fig.6 に 42.5℃以上となる加温領域の短軸・長軸方向の長さや体積を示す。当然のことながら、血流量が増加するにつれて加温領域は小さくなるが、その傾向はキュリー温度が高い場合により顕著に現れる。また、長軸方向よりも短軸方向の加温領域の縮退が顕著に現れていることが確認できる。このことから、血流による加温領域の縮退が大きな課題となることが確認でき、同時に一発熱体での加温限界を示すものとなる。血流のない条件化においては低いキュリー温度の発熱体を用いてもある程度の加温は可能であるが、血流による影響を考慮すると 50℃ではほぼ発熱体の表面のみの加温

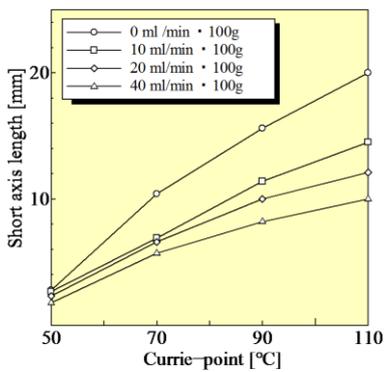


Fig.4 42.5℃以上の加温領域の短軸長

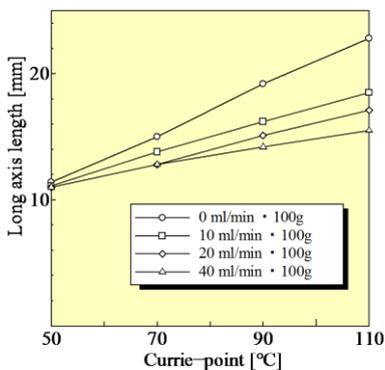


Fig.5 42.5℃以上の加温領域の長軸長

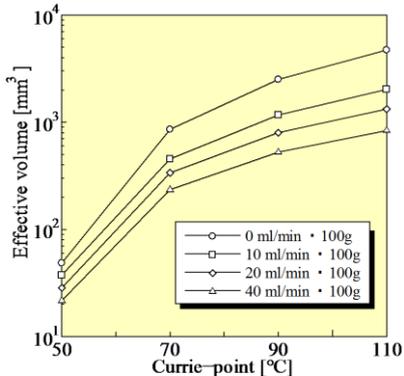


Fig.6 42.5℃以上の加温領域の体積

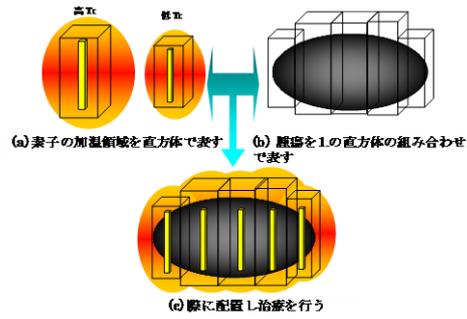


Fig.7 素子の配置方法の決定法

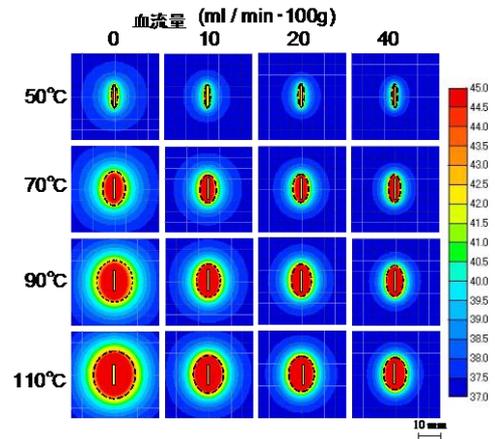


Fig.8 キュリー温度と血流時の加温領域

Table.1 キュリー温度と血流時の加温領域 (直方体)

	0	10	20	40
	[ml/min · 100g]	[ml/min · 100g]	[ml/min · 100g]	[ml/min · 100g]
50℃	2*2*9.5	1.5*1.5*9.5	1.5*1.5*9.5	1.5*1.5*9.5
70℃	7.5*7.5*12	5*5*12	4.5*4.5*11	3.5*3.5*11
90℃	12*12*15	7*7*13	6.5*6.5*13	6*6*12
110℃	14.5*14.5*17.5	9.5*9.5*14.5	8*8*13	6.5*6.5*13

となっているため 70℃以上の高温発熱体を用いることが望ましいことがわかる。また、血流下での広範囲の加温は発熱体一本では困難であり、また加温領域の形状も楕円球状、もしくは球状と限定的になってしまうため発熱体複数本をもちいての加温が望ましいと考えられる。

(3) 本項では実際に腫瘍形状に応じて発熱体配置をどのように決定するか検討を行った。発熱体複数本時の加温領域は発熱体一本での加温領域から推定可能であるため、発熱体の温度や血流量に応じてどのような発熱体間隔で配置すればいいのかわかれば発熱体配置も決まる。ここでは発熱体一本のもつ治療可能な領域を、加温領域内に収まる直方体に

よって表すことで発熱体配置を決定する方法を用いる。具体的には

- (a) 使用する発熱体ごとに直方体に表す
- (b) 腫瘍を(a)で表した直方体の組み合わせによって表せるように分解する
- (c) 発熱体を配置し、治療を行う

という流れで治療を行う (Fig.7). このために必要となる各キュリー温度と血流時の加温領域の形状を Fig.8 に、これらの条件時の加温領域内に収まる直方体の形状を Table.1 にそれぞれ示した. 本研究において提案した方法を用いることで、ここまでの検討により明らかになった発熱体温度や血流によって加温可能な発熱体間隔が変化し、異なるキュリー温度の発熱体を用いることで複雑な形状の加温領域を作り出す、といった条件も満たし、かつ腫瘍中心部と周辺部での血流量に違いがある場合の配置なども行うことが可能となる.

#### 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 2 件)

- ① 降矢 健太郎, 村津 宏樹, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, 家名田敏昭, 二つの周波数を用いた機能的ハイパーサーミア用励磁方式に関する検討, *J. Magn. Soc. Jpn.*, Vol. 35, pp.325-329, 巻号未定, 発表年 (2011), 査読有
- ② 降矢 健太郎, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, 家名田敏昭, 多方向磁界を発生させる機能的ハイパーサーミア用コイル構成に関する検討, *J. Magn. Soc. Jpn.*, Vol. 34, pp.165-168, 発表年 (2010), 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ① 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, Development of Speculate Heater Utilizing Thermosensitive Magnetic Powder Coated with Ag-paste for Hyperthermia Cancer Therapy, 55<sup>th</sup> Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, 2010年11月15日, Atlanta, GA, USA
- ② 降矢 健太郎, 村津 宏樹, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, Dual-frequency Exciting System to Generate Multi-directional Magnetic Fields for Soft-heating Hyperthermia, 2010 Asia-Pacific Radio Science Conference, 2010年9月26日, 富山
- ③ 降矢 健太郎, 村津 宏樹, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦,

Therapeutic multi-coil model for soft-heating hyperthermia, The 5<sup>th</sup> Asian Congress of Hyperthermia Oncology & The 27<sup>th</sup> Japanese Congress of Thermal Medicine, 2010年9月11日, 福岡

- ④ 村津 宏樹, 降矢 健太郎, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, Analyzing effective area read by heating value of heater for soft-heating hyperthermia, The 5<sup>th</sup> Asian Congress of Hyperthermia Oncology & The 27<sup>th</sup> Japanese Congress of Thermal Medicine, 2010年9月11日, 福岡
- ⑤ 降矢 健太郎, 村津 宏樹, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, ハイパーサーミア用多方向励磁システムにおける励磁周波数の組み合わせに関する検討, 平成 22 年電気学会全国大会, 2010年3月18日, 東京
- ⑥ 降矢 健太郎, 村津 宏樹, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, Structure of the Medical Exciting System by Using Dual Frequencies for Functional Hyperthermia, 11<sup>th</sup> Joint MMM-Intermag Conference, 2010年1月22日, Washington, DC, USA
- ⑦ 降矢 健太郎, 村津 宏樹, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, 二つの別形状コイルを用いた機能的ハイパーサーミア励磁コイルに関する検討, 平成 21 年度電気関係学会東北支部連合大会, 2009年8月21日, 仙台
- ⑧ 村津 宏樹, 降矢 健太郎, 田倉 哲也, 佐藤 文博, 松木 英敏, 佐藤 忠邦, ソフトヒーティング法における擬似生体中での加温範囲に関する検討, 平成 21 年度電気関係学会東北支部連合大会, 2009年8月21日, 仙台

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田倉 哲也 (TAKURA TETSUYA)  
東北大学・大学院工学研究科・助教  
研究者番号: 00551912

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし