

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 17 日現在

機関番号：12701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24656226

研究課題名(和文) 温度・共振周波数を自律制御するハイパーサーミア用インプラントの設計試作

研究課題名(英文) Design and fabrication of hyperthermia implants with self-control function of heating temperature and resonant frequency

研究代表者

竹村 泰司 (TAKEMURA, Yasushi)

横浜国立大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30251763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：傷跡や副作用などの患者負担が軽い癌治療法としてハイパーサーミア(がんの温熱治療)が期待されている。しかし深部の腫瘍を局所的に加温することは容易ではない。コイルとコンデンサを閉接続した小型共振回路が磁気共鳴画像診断装置(MRI)の微弱RFパルス磁場でもがん治療に有効な発熱を示すという成果を基に本課題を立案した。共振回路インプラントにおいて課題となっていた温度制御をポリマーの熱膨張によるインダクタンス変化により解決できることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Hyperthermia is a therapeutic procedure of raising the body temperature for cancer treatment. It has an advantage that risks of scar and harmful side effects, resulting from various established treatments, can be reduced. The resonant circuit implants consisting of closed connection of inductor and capacitor are heated efficiently by weak magnetic field from magnetic resonance imaging (MRI) equipment. This research is planned and performed based on this significant result. It is found that thermal shrink of polymer can control inductance change in resonant circuit implants. This inductance change can solve the over-heating of the hyperthermia implant.

研究分野：磁気工学

キーワード：がん温熱治療 共振回路 共振周波数

1. 研究開始当初の背景

傷跡や副作用などの患者負担が軽いがん治療法としてハイパーサーミア(がんの温熱治療)が期待されている。しかし深部の腫瘍を局所的に加温することは容易ではない。フェライト磁性体と金属を組み合わせた複合型発熱素子(東北大、例えば日本応用磁気学会誌 2007 年)は 1 mm 角×10 mm 長程度のサイズで高い発熱が得られ、フェライトのキュリー温度以上に発熱しないことから注目されている。一方、申請者はコイルとコンデンサを閉接続した小型共振回路が磁気共鳴画像診断装置(MRI)の微弱 RF パルス磁場でもがん治療に有効な発熱を示すという成果を得ている(IEEE Trans. Magn. 2005 年)。この共振回路インプラントにおいて課題となっていた温度制御をポリマーの熱膨張によるインダクタンス変化により解決できると着想し、本課題研究の立案に至った。

2. 研究の目的

フェライト磁性体のキュリー温度を発熱上限とする手法が提案されているが、磁性体は MRI ではノイズ源となり撮像診断ができなくなる。本研究では非磁性のポリマーを利用する方法をまず提案する。共振回路インプラントは注射針や血管に挿入したカテーテルを経由して患部に輸送することを想定している。傷跡や副作用などの患者負担を軽微にできると期待される。インプラントの励磁源として MRI を用いると、診断と治療の双方を繰り返し行え、また広く病院に普及している MRI を利用するために、新規設備導入を要しない。人工心臓やカプセル内視鏡に代表されるように、種々の電気電子部品を体内に装着する技術は、健康的な生活を維持するための医療支援として利用範囲が拡大することは必至である。本研究は MRI という既設装置と組み合わせて治療効果をもたらすインプラントをエレクトロニクスで実現するというアイデアに基づくものである。

研究体制として、研究代表者、研究分担者が大学院生とともに研究を遂行することに加え、横浜市立大学医学研究科研究員、放射線科・丹羽徹医師が連携研究者として臨床診断用 MRI の実験や臨床医学からの考察等に不可欠な役割を担う。

(1) インプラントの加温には外部から電磁波を投入する必要がある。インプラントの発熱効率が高ければ、投入エネルギーが抑制でき、人体への影響は軽減される。MRI が発生する μT (マイクロテスラ) オーダーの微弱 RF 磁界で十分な発熱を得るには、発熱効率の高い共振回路を用いたインプラントが有効である。これまでの研究において、MRI に設置した共振回路(3 mm サイズ)が通常診断の環境・条件において 40 発熱するという、発生する RF 磁場強度を考えると有用な結果を得た。しかしながら磁場印加中は加熱され続

けるために、腫瘍近傍の正常組織への悪影響を避ける手段がなかった。上限温度にて熱収縮ポリマーが膨張、コイルのインダクタンスを変化させることで共振周波数を MRI の RF 周波数から遠ざけ、温度上昇を自己停止するインプラントを実現することを目指した。さらに、体内に入れた共振回路は浮遊容量の影響で共振周波数が変動してしまう。 piezo素子でコイルコアを位置制御し、MRI の RF 周波数に自律的に同調させる方法の可能性も検討した。

(2) MRI を励磁源として利用する方法に加え、100 kHz オーダーのより低周波で励磁する方法も検討した。MRI の画像診断を併用できないが、励磁周波数・強度の制約が少なく、コイルコアに磁性体を用いることも可能となり、共振回路インプラントの発熱温度を向上させることが可能となる。また、体外に設置したコイルにより、位置制御や位置検出などの機能をもたせることが期待される。

3. 研究の方法

(1) RF 磁界で発熱する共振回路の作製

発熱インプラントとして提案する共振回路は、コイルとコンデンサを閉接続した図 1 (a) のような単純な構造である。このコイルを鎖交するように交流磁界を外部から印加した場合の等価回路が同図(b)である。コイルには交流起電力が誘導され、交流電源を挿入したのと等価となる。これにより回路には電流が流れ、残留抵抗 r_s が発熱する。最も普及している 1.5 T の MRI の RF 周波数は 63.8 MHz であり、これに同調する L 、 C で共振回路を構成する。 $L=2.1\text{ H}$ 、 $C=3.0\text{ pF}$ の組み合わせを基準とする(共振回路の発熱特性への LC パラメータ依存は J. Mag. Soc. Jpn., 2010 年に既報)。

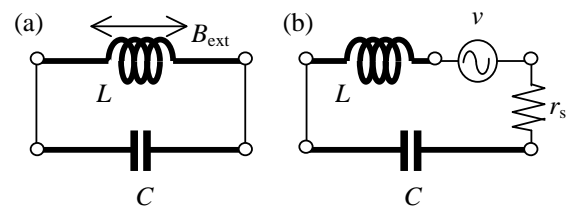


図 1 共振回路インプラント。(a) 実際の LC 閉接続回路、(b) 交流磁場印加時の等価回路。

(2) 熱収縮ポリマーのコイルコアへの実装とインピーダンスの温度依存測定

図 2 に示したように、コイルコアの位置を変化させたり、2 分割したコイル間距離を変化させることにより、共振回路インプラントの共振周波数がシフトするために、インプラントの発熱上限温度を自律的に制御できると期待される。また体内での共振周波数の変動にも対応できると考えている。

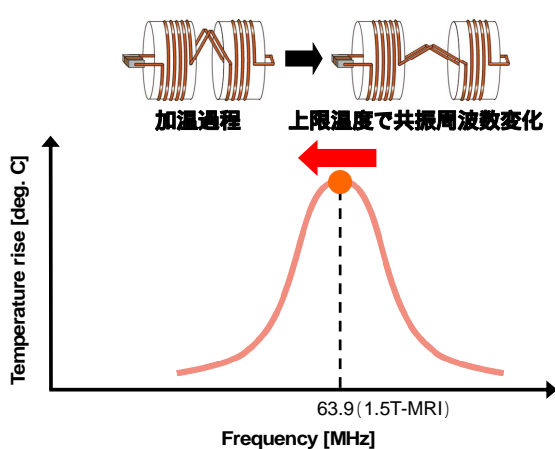


図2 コイルコアやコイル間距離を変化させ、共振回路インプラントの共振周波数や上限温度を制御する。

作製したポリマーをコアとしたコイル、及び共振回路のインピーダンスを測定し、その温度特性からポリマー材種類や形状等の最適設計を行った。熱収縮ポリマーをコアとした共振回路の発熱特性を、電磁界の影響を受けない光ファイバ式温度計を用いて測定した。

(3) コイルコアに磁性体を使用した共振回路インプラント、またそのコイルコアに熱収縮ポリマーを付設した共振回路インプラントを作製した。コイルのインダクタンスが変化し、共振周波数がシフトすることによる共振回路インプラントの温度制御を検討した。また磁性体コアによるインプラントの位置・駆動制御や位置検出への応用も検討した。

4. 研究成果

(1) RF 磁界で発熱する共振回路の作製、及び熱収縮ポリマーのコイルコアへの実装とインピーダンスの温度依存測定、以上2項目の研究を実施した。以下に研究内容と得られた結果を示す。

熱収縮ポリマーとして、ガラス転移温度 53 の形状記憶ポリマーを用いた。図3にその熱収縮特性を示す。

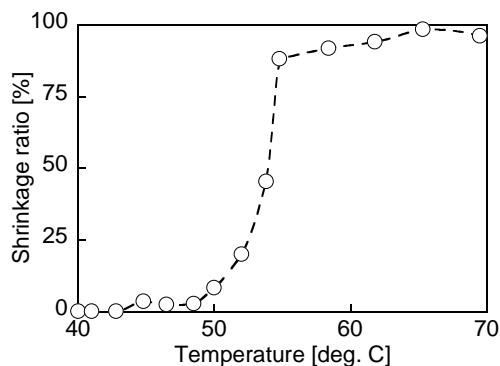


図3 形状記憶ポリマー（ガラス転移温度 53）の熱収縮特性。

ポリマーをコアとしたコイル、及び共振回路のインピーダンスを測定し、共振回路構造及びポリマー形状を設計試作した。その結果、共振回路インプラントの自律的制御が可能であることを明らかにした。

(2) 熱収縮ポリマーをコイルコアへ実装させ、それとコンデンサを閉接続した共振回路を作製した。共振周波数で励磁することにより、共振回路の温度を上昇させることができること、及び温度上昇に伴い、ポリマーが熱収縮すると、コイルコアの位置がシフトすることを検証した。図4にコイル間距離を変化させたときの共振回路のインピーダンスの周波数特性を示す。コイルコアのシフトにより、コイルのインダクタンスが変化するため、共振周波数が変わり、共振回路インプラントの温度の自律的制御が期待される。

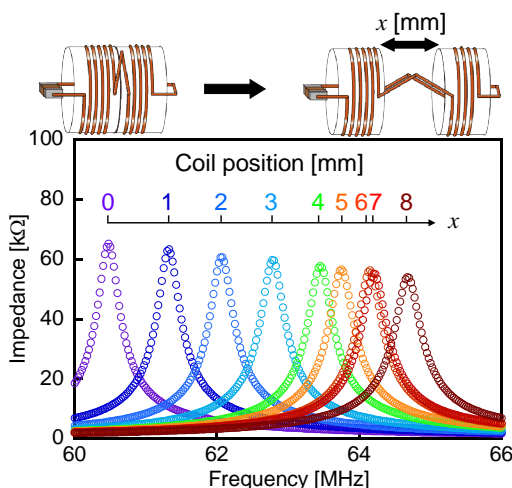


図4 コイルコアの移動によりコイル間距離が変化し、共振回路インプラントの共振周波数がシフトする。

(3) コイルコアに磁性体（ここではフェライト）を用いた実験においても、コアの移動により、コイルのインダクタンスが変化し、共振周波数がシフトすることによる共振回路インプラントの温度制御が可能であることを確認し、その自律的制御を実現する手法としての有効性を明らかにした。

図5は、MRIを用いた64 MHz近傍のRF磁場による励磁ではなく、磁性体コアを用いた、励磁周波数を190 kHzとした実験結果である。ここで用いた共振回路インプラントは、共振周波数を励磁周波数190 kHzに同調させるように設計したものである。磁性体コアには熱収縮ポリマーを付設した。共振回路インプラントの課題として、温度上昇、特に上限温度を設定できるようにすることがあるが、ここでは熱収縮ポリマーにより、上限温度を自律的に制御できることを、印加する磁場強度を変化させて検証したことに意義が大きい。

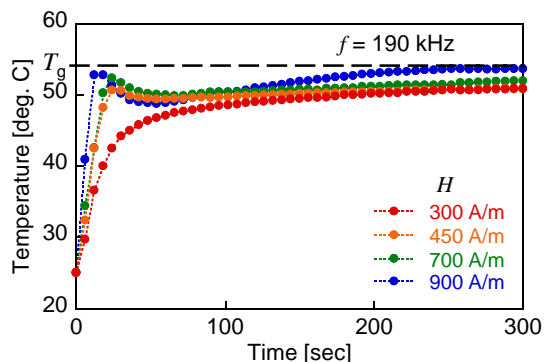


図5 熱収縮ポリマーと磁性体コアを併用した共振回路インプラントの発熱温度。

コイルコアは、外部から印加する直流磁場やそれと重畳させる交流磁場により、共振回路インプラントを駆動させ、位置制御するためにも有用であり、体内で誘導させることが期待されるとの知見も得た。この構造では、検出コイルアレーを体外に設置することにより、インプラントの位置検出も可能であるとの初期的な検証を終えており、本研究により、共振回路インプラントの温度自律制御という当初の目的を達成したばかりでなく、インプラントの位置・駆動制御、検出まで可能との見通しを検証したことは今後の研究展開を示唆する上でも意義が多岐である。また交流磁場印加によりコイルに誘導される起電力により、 piezoelectric素子を用いてインダクタンスと共振周波数を制御することも、その誘導起電力の見積もりから可能との知見も得ており、インプラントを小型LEDやCCD等も実装し、インプラントの多機能化への期待も示せた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Yoshinori Miyake, Kazuya Kumagai, Kazuhiko Watabe, Tsutomu Yamada, Tadakuni Sato, Yasushi Takemura: Heat Control of Resonant Circuit for Hyperthermia Implant, 電気学会論文誌A (基礎・材料・共通部門誌), IEEE Transactions on Fundamentals and Materials, 査読有, Vol.133 No.6, pp.362-365, 2013.
DOI:10.1541/ieejfms.133.362
Yasushi Takemura: Resonant circuits for thermal therapy excited by RF magnetic field from MRI, Proceedings of IEEE SENSORS 2012, 査読有, pp. 100-102, 2012.
DOI:10.1109/ICSENS.2012.6411094

〔学会発表〕(計6件)

高橋雅人、平裕馬、山田努、竹村泰司: 血管内治療用磁気アクチュエータと励磁シ

ステム、第38回日本磁気学会学術講演会、4aF-3、2014年9月4日、横浜。

平裕馬、山田努、竹村泰司: 形状記憶ポリマーを用いたハイパーサーミア用共振回路の温度制御、平成25年電気学会全国大会、2-121、2013年3月22日、名古屋。
竹村泰司: がん温熱治療(ハイパーサーミア)用小型インプラント、平成25年電気学会全国大会、シンポジウム「磁気を用いた医療・医用応用技術」、S2-3、2013年3月20日、名古屋。

Yasushi Takemura: Resonant circuits for thermal therapy excited by RF magnetic field from MRI, IEEE SENSORS 2012, A1L-F-1, INVITED, Oct. 29, 2012, Taipei (Taiwan).

Kazuya Kumagai, Kazuhiko Watabe, Ryo Matsumura, Tsutomu Yamada, Kyohei Kezuka, Reiko Kurotani, Iwai Tohnai, Yoshihiro Ishikawa, Yasushi Takemura: Core-coil resonant circuit implant for hyperthermia delivered to tumor through 18G-needle, The 11th International Congress of Hyperthermic Oncology, The 29th Japanese Congress of Thermal Medicine (ICHO&JCTM 2012), Pj-09, Aug. 30, 2012, Kyoto.

Yoshinori Miyake, Kazuya Kumagai, Kazuhiko Watabe, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura: Control of resonant frequency of hyperthermia implant excited by rf magnetic field from MRI, The 7th Asia Pacific Symposium on Applied Electromagnetics and Mechanics 2012, H-1, Digest of The 7th Asia Pacific Symposium on Applied Electromagnetics and Mechanics, pp. 118-119, July 26, 2012, Ho Chi Minh City (Vietnam).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹村 泰司 (TAKEMURA, Yasushi)
横浜国立大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号: 30251763

(2) 研究分担者

山田 努 (YAMADA, Tsutomu)
横浜国立大学・大学院工学研究院・助手
研究者番号: 70251767

(3) 連携研究者

丹羽 徹 (NIWA, Tetsu)
横浜市立大学・医学研究科・研究員
研究者番号: 60315801