

## 癌の加温治療を目的とした磁性材料の開発

### Development of Ferrite Materials for Local Cauterization of Cancer

青野 宏通\*・平澤 英之\*・矢野 潤\*・猶原 隆\*・前原 常弘\*\*・小西 健介\*\*・渡部 祐司\*\*\*

Hiromichi AONO\*, Hideyuki HIRASAWA\*, Jun YANO\*, Takashi NAOHARA\*, Tsunehiro MAEHARA\*\*, Kensuke KONISHI\*\*, and Yuji WATANABE\*\*\*

Selection of ferrite powder and suitable frequency were carried out to realize a thermal coagulation technique in which tumors are locally heated to 60-80 °C by an application of alternating magnetic field from external coils after they are stuffed with ferrite powder. Various ferrite powders were heated by an alternating magnetic field in 80kHz-399kHz. In this frequency range, the largest increase in temperature ( $\Delta T$ ) was obtained for the  $MgFe_2O_4$  in all the samples examined. The  $\Delta T$  value was almost proportional to the applied power and the weight of the powder. The heating ability for the Mg-ferrite was ca.  $86 J \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$  under AC magnetic field (200 W, 370 kHz).

**Key words:**  $MgFe_2O_4$ , ferrite, AC magnetic field, thermal coagulation technique, thermal therapy for cancer.

#### 1. 緒言

癌治療において、最近注目されている新たな方法として温熱治療（ハイパーサーミア）がある。これは、外部から癌におかされた臓器に交流磁場をかけると40℃程度に加温され、血流が少ない病巣部は42℃程度まで上昇し、癌細胞が通常細胞よりも熱に弱いいため癌細胞のみにダメージを与えるというものである<sup>1)-3)</sup>。しかし、この方法は癌細胞に対して効果は有るものの完治に至るのは困難であり、放射線療法や薬物療法を併用することが多い。

やはり最も効果的なのは外科手術であり、切除ができない部分についてはレーザーメスにより患部を熱凝固壊死させてしまうのが最も効果的であるとされている。このようなことから、交流磁場により癌細胞を局所的に高い温度（60～70℃程度）で加熱壊死させることができれば上記の42℃程度の温熱治療よりもはるかに効果的であるといえる。この加熱を局所的に行うためには、交流磁場で著しく発熱する磁性材料を病巣部に入れることができれば可能となる。これにより、交流磁場を用いてより高い温度での加熱治療を定期的に行うことにより、患者の肉体的及び精神的負担を軽減し、かついっそうの治療効果が期待できる。本方法は、外科手術が困難な患者や、治療が困難な臓器の内部の腫瘍に対して特に有効であると考えられ、本方法に有望な磁性材料の研究は急務である。この目的のため、様々な材料で本研究のために磁場中における発熱実験が試みられ、従来のマグネタイト ( $Fe_3O_4$ ) よりもマグネシウムフェライト ( $MgFe_2O_4$ ) が格段に優れた発熱特性を持つことを発見し、速報誌への投稿ならびに特許申請1件を行っている<sup>4)</sup>。

本癌治療研究テーマの全体は、愛媛大学医学部・理学部・工学部の学内合同プロジェクトにより進められてきており、このような成果から、平成14年度「地域新生コンソーシアム「粉末材料の高周波誘導加熱を用いた癌治療装置の開発」(平成13年度補正：研究代表者 渡部祐司)に採択された。これにより、高周波出力の異なる3台の交流磁場印加装置が各学部を設置され、医学部では動物実験、理学部では治療装置の開発とシミュレーション研究、工学部ではフェライトの選定や基礎的物性を中心に研究を行なった。

本論文は、その癌治療研究の中の材料工学的な立場から果たすことのできる範囲内で行なった研究について

\* 愛媛大学工学部機能材料工学科

Department of Materials Science and Engineering, Faculty of Engineering, Ehime University

\*\* 愛媛大学理学部物質理学科

Department of Physics, Faculty of Science, Ehime University

\*\*\* 愛媛大学医学部第二外科

Department of Surgery II, Faculty of Medical, Ehime University

て、上記癌治療法に用いる各種フェライトの発熱特性の比較と、その中でも特に優れていたマグネシウムフェライト( $MgFe_2O_4$ )の微粒子の作製とその性質について述べている。さらに、血管中にカテーテルで粉末を入れることを想定して、粒径の小さい  $MgFe_2O_4$  粉末をグリコサーマル法で作成し検討を行ったのであわせて報告する。

## 2. 実験方法

### 2-1 フェライトの選定

様々なフェライトの ( $MFe_2O_4$ ) 粉末の交流磁場下での発熱特性について検討した。市販 (高純度化学製) の各種フェライト( $M=Mg, Ni, Mn, Cu, Co, Fe, Sr$ )粉末 1g をパイレックスガラス製のガラス容器中に入れ、試料粉末の温度を測定した。それ以外のフェライトや金属粉末・合金粉末なので実験を行なっているが、ここではフェライトのみの結果を示す。Fig.1 に実験装置を示す。交流磁場を発生させる銅製のコイルには周波数は 370kHz で 200W の電流を流して交流磁場を発生させ、放射温度計により試料の温度を測定した。さらに、試料から発生する熱量を調べる目的で、試料粉末に水 10ml の水を入れ、同じように交流磁場下での発熱実験を行なった。なお、水中での実験の場合には温度を均一にするために圧縮空気をテフロンチューブ (3mmφ) から常時バブリングすることにより攪拌した。

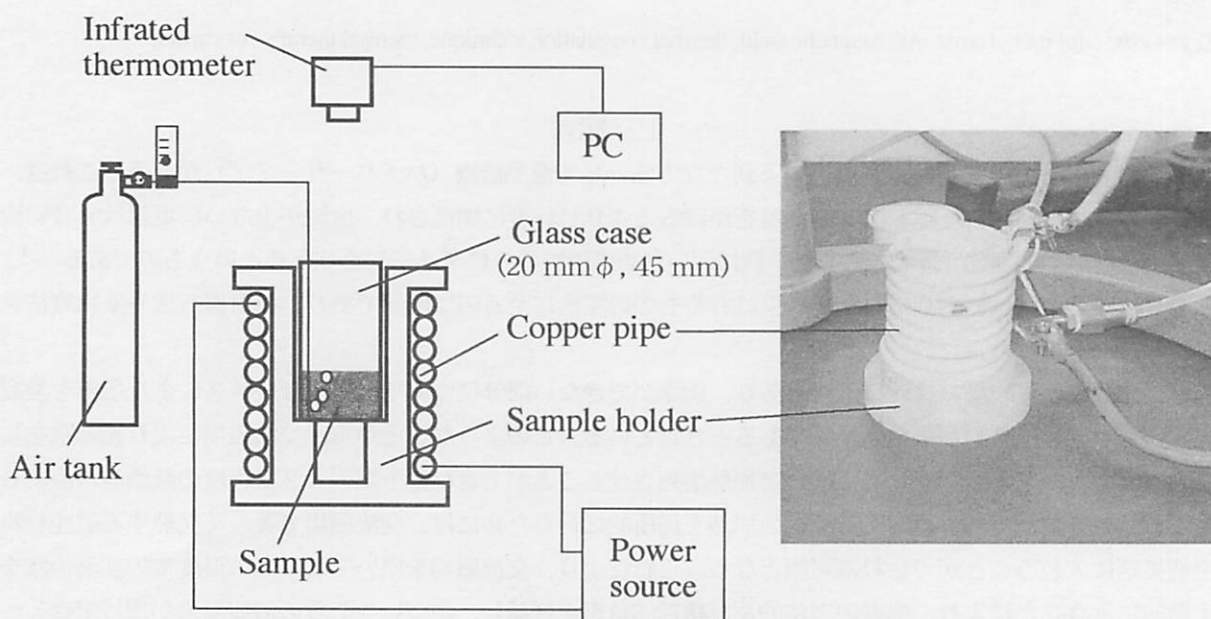


Figure 1. Apparatus for the experimental of the heating properties in AC magnetic field.

### 2-2 フェライトの発熱量の決定

フェライトの発熱量は 1.0g のフェライトに 10ml の水を入れ、磁場をかけた後の 33 分後にほぼ一定の温度になったとみなしこの温度  $\Delta T_{\infty}$  を測定した。予め測定しておいた冷却速度 ( $-dT/dt=k_1\Delta T$ ) は温度  $T$  に対して直線関係が成り立つことより本実験試料における  $k_1=0.075$  が求まった。交流磁場による加熱速度  $dT/dt=k_2$  が冷却速度と一致したとみなすと、 $k_1\Delta T=k_2$ 、すなわち一定の温度となった 33 分後では  $k_1T_{\infty}=k_2$  となる。そのときのエネルギー  $E$  は  $E = k_2 = 0.075 \cdot T_{\infty} \cdot C$  で計算することができ、 $C$  は試料および接しているパイレックスガラス容器の比熱の合計 (文献値より決定) である。

### 2-3 グリコサーマル法によるマグネシウムフェライトの作製

グリコサーマル法はマグネシウムと鉄の各硝酸塩をそれぞれ溶解させた水溶液中でクエン酸とエチレンジ

リコールを重合させ固形化し前駆体を作製した。なお、重合させる温度は最初 100℃で 24 時間反応させ、徐々に温度を上げてねばりのない固体になるまで重合させた。なお、最終温度は 200℃24 時間とした。得られた前駆体粉末の重量変化を熱重量分析装置 (TGA) により測定し、完全に分解する温度を調べた。焼成は 500~1200℃の間 100℃間隔でそれぞれ 1 時間行ない得られた粉末を試料とした。グリコサーマル法で作られる前駆体粉末は有機高分子であるため急速な加熱で燃焼しないように 300、400℃でそれぞれ 1 時間保持した。

### 2-4 MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の熱分解生成物のキャラクタリゼーション

粒径の小さい MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>を得る目的でグリコサーマル法により作製した前駆体を熱分解させた生成物について、Cu-K $\alpha$ を X 線源とする粉末 X 線回折 (XRD) , 電子顕微鏡観察 (SEM) , BET 法による表面積測定によるキャラクタリゼーションを行なった。

また比較のために市販 (高純度化学製) の MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>を用いた。なお、この市販の MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>は MgCO<sub>3</sub>と Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を高温で反応させて作製している。

## 3. 実験結果及び考察

### 3-1 市販フェライトの結晶構造および粒径

交流磁場における加温実験に先立って、実験で使用した市販のフェライトの結晶構造と粒径について XRD と SEM にてそれぞれ調べた。その結果、実験で使用した市販のフェライト (MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, M=Mg, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, and Sr) 全てがスピネル型の単相であることを確認した。また、SEM と表面積測定により得られた試料の平均粒径は、全てのフェライトについて 1  $\mu$ m 以上であった。これらの結果は、市販のフェライトが酸化物や炭酸塩を原料とする高温での固相反応により作製を行なっているためである。このようなフェライトの磁気的な性質が単磁区となるのは、数十 nm 程度の粒系であるといわれており、これらの結果より、実験で使用した市販の試料の磁気的性質は、結晶構造や粒径により影響されないと考えられる<sup>5)</sup>。

### 3-2 各種フェライトの高周波誘導加熱実験

Fig.2 に空気中での各種フェライト (市販品：高純度化学製) についての高周波誘導加熱実験結果 (試料 1g, 370kHz, 200W) を示す。このときの磁場は 4 kA/m であることを測定により確認している。時間の経過に伴い粉末の温度が上昇した。特に MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の温度上昇が著しく、他のフェライトと比べ際立った発熱特性を持っていることがわかる。20 分後にはほぼ一定の温度となり、MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の温度上昇  $\Delta T$  は約 55℃であった。これまでの研究ではマグネタイト (FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) を材料として用いることが検討されており、本結果は MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の使用を支持するものである。

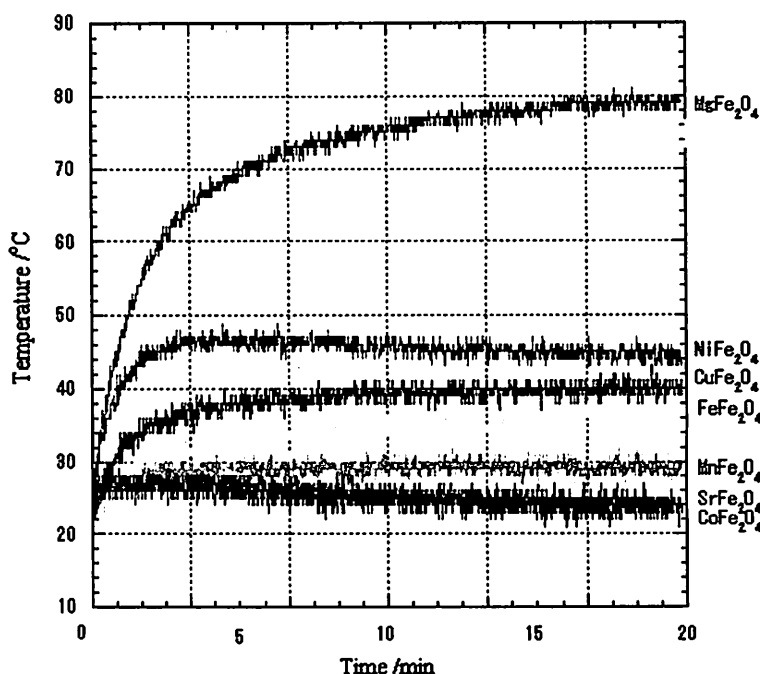


Figure 2. Temperature of ferrite powders after an application of AC magnetic field.

Fig. 3には、フェライト粉末 1g を 10ml の水に入れて測定した結果を示しており（結果は一部のフェライトの結果のみ示した）。空気中と同様に  $MgFe_2O_4$  の場合についてのみ大きい温度上昇がみられた。この温度上昇速度より計算したフェライトの 1g あたりの 1 分間の発熱量、 $MgFe_2O_4$  が水 5ml の場合が  $85.5 (J \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1})$ 、水 10ml でもほぼ同じ、 $87.8 (J \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1})$  という計算値が得られており、測定に使用した 7 種類のフェライトの中で 2 番目に発熱量が大きい  $NiFe_2O_4$  の  $25.0 (J \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1})$  よりも格段に大きいことがわかった。Table 1 に発熱量の結果を示した<sup>6)</sup>。

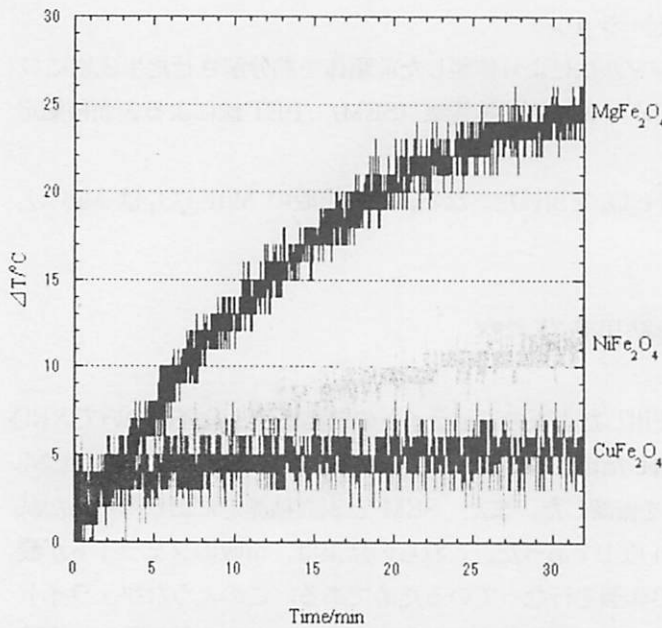


Table 1 The heating ability ( $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ ) of ferrite powders.

Sample	Heating ability ( $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ )
$MgFe_2O_4$	86.1
$CuFe_2O_4$	18.8
$FeFe_2O_4$	10.0
$MnFe_2O_4$	12.5
$NiFe_2O_4$	25.0
$SrFe_2O_4$	2.7
$CoFe_2O_4$	0.0

Figure 3. Increase in temperature ( $\Delta T$ ) for typical ferrite powders in water. (Sample: 1.0g, Water: 10ml)

### 3-3 磁氣的性質

3-2 で示した磁場中での発熱はフェライトの各種損失、すなわちヒステリシス損失や渦電流損失によると考えられる。従って、発熱量の格段に大きい  $MgFe_2O_4$  について、他のフェライトと異なった特性があることが考えられる。まず、ヒステリシス損失については、同じフェライトについて 100kHz~500Hz の範囲で測定を行ない、比較を行なっている。試料は、フェライト粉末とエポキシ樹脂系の接着剤を重量比 4 : 1 で混合し、少量のメタノールで均一にしたものを 24 時間ディスク状の型に硬化させ、さらにリング状に加工したものをを用いている。小さい磁場での測定結果は、 $MgFe_2O_4$  よりもむしろ他のフェライトの方が大きいヒステリシス損失を示していたが、500mA/m のやや大きい磁場で測定行ったところ、発熱量に依存してヒステリシス損も大きくなることが明らかになった。一方、渦電流損失については、直接測定することは現在までに行なっていないが、一般的に電気伝導度と渦電流損失には相関関係があるといわれており、100~15 MHz の複素インピーダンス測定により、ディスク状に圧縮成型した試料を 800℃ で弱く焼結させ比較したところ、全く発熱特性との相関関係はみられなかった。従って、この発熱はヒステリシス損失によるものである。

### 3-4 グリコサーマル法による $MgFe_2O_4$ 微粒子粉末の作製とその性質

前節で行なった各種フェライトの加熱実験の結果より  $MgFe_2O_4$  が最も発熱量の大きい材料である事が明らかになっている。本節では、このようなフェライトの微粒子化を目指して、化学的な合成法であるグリコサーマル法による合成を試みた。

グリコサーマル法により作製した前駆体の TGA 結果より、300℃ 付近で急激な重量減少がみられ、これ

は高分子の分解反応が一気に起こったためである。500℃では完全に重量変化が無くなった。最終重量は 14.9%と、共沈法の約 60%と比べかなり小さく、有機高分子の割合がかなり多い事がわかる。この結果より、グリコサーマル法では 500℃以上の熱分解により、これ以上熱分解が進まない酸化物となることがわかった。Fig. 4 にグリコサーマル法により作製した前駆体の熱分解生成物の XRD 結果を示す。Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>との混合相であったが、500℃の低温でフェライトのピークが得られた。温度上昇とともに Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>のピーク強度が小さくなり、800℃でほぼ単相となった。どちらの方法でも、ベースラインのノイズやピークの半値幅が温度上昇に伴い小さくなる事から結晶サイズが大きくなっていることが明らかである。Fig.5 にグリコサーマル法により作製した前駆体をそれぞれの温度で焼成して得られた粉末の SEM 写真を示す。1000℃以下で焼成した試料はきわめて均質な微粒子であることがわかり、さらに高温で焼成した場合でも、粒子成長は起きにくいことがわかった。

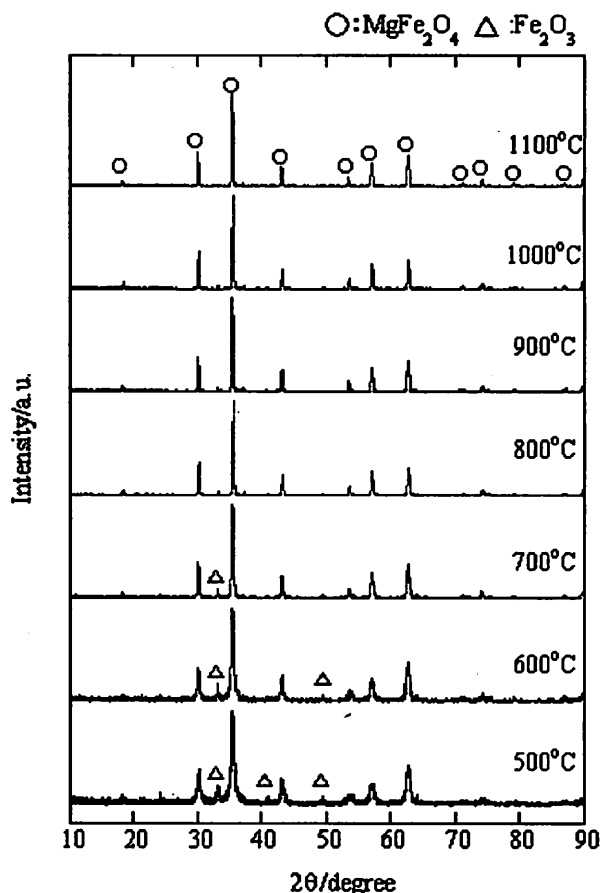


Figure 4. XRD results of the sample powders obtained by the thermal decomposition of the precursor prepared by the glycothermal method for 1 h.

さらに、表面積測定を行ない、計算により求められた平均粒径は、市販のものでは 4.3 μm であり、グリコサーマル法では 1100℃以下で焼成したものでは全て 1.0 μm 以下であった。単相となった 800℃焼成では 0.2 μm であり、SEM の結果とほぼ一致している。

Fig.6 にグリコサーマル法により得られた試料の空気中での高周波誘導加熱実験結果 (試料 1g, 370kHz, 200W) を示す。20 分後の温度上昇 ΔT を焼成温度に対してプロットしている。Fig 中の最も右側にプロットした市販品の温度上昇と比べ、グリコサーマル法で作成した試料 (高温で焼成) の温度上昇の方が大きいことがわかる。また、焼成温度を低くすると磁場中の ΔT は小さくなってゆき、600℃で最も低い値であった。しかし、500℃の試料では市販品に匹敵する ΔT が得られている。この 500℃と 600℃で焼成した試料の粒子径は、それぞれ約 30nm と約 40nm であることが表面積測定から計算されている。前で述べたようにフェライトの磁気的な性質が変化するのは数十 nm 程度の粒径であり、本研究の材料の発熱特性に影響をおよぼした可能性も否定できない。今後、この粒径と磁気的性質の関係についても今後十分調べる必要があると考えられる。

#### 4 今後の展開と問題点

本研究により、MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>が最も優れた発熱特性をもつ材料であり、発熱量も求めることができた。しかし、なぜ優れた発熱特性を示すかということに関しては全く明らかになっていない。一方、グリコサーマル法で作成し高温で焼成させた試料では、市販のものよりも粒径が小さく、また高い発熱を示すものもある。今後、粒径が小さく、分散性の優れた材料を作製するためには焼成を必要としない化学的手法を使う必要がある。



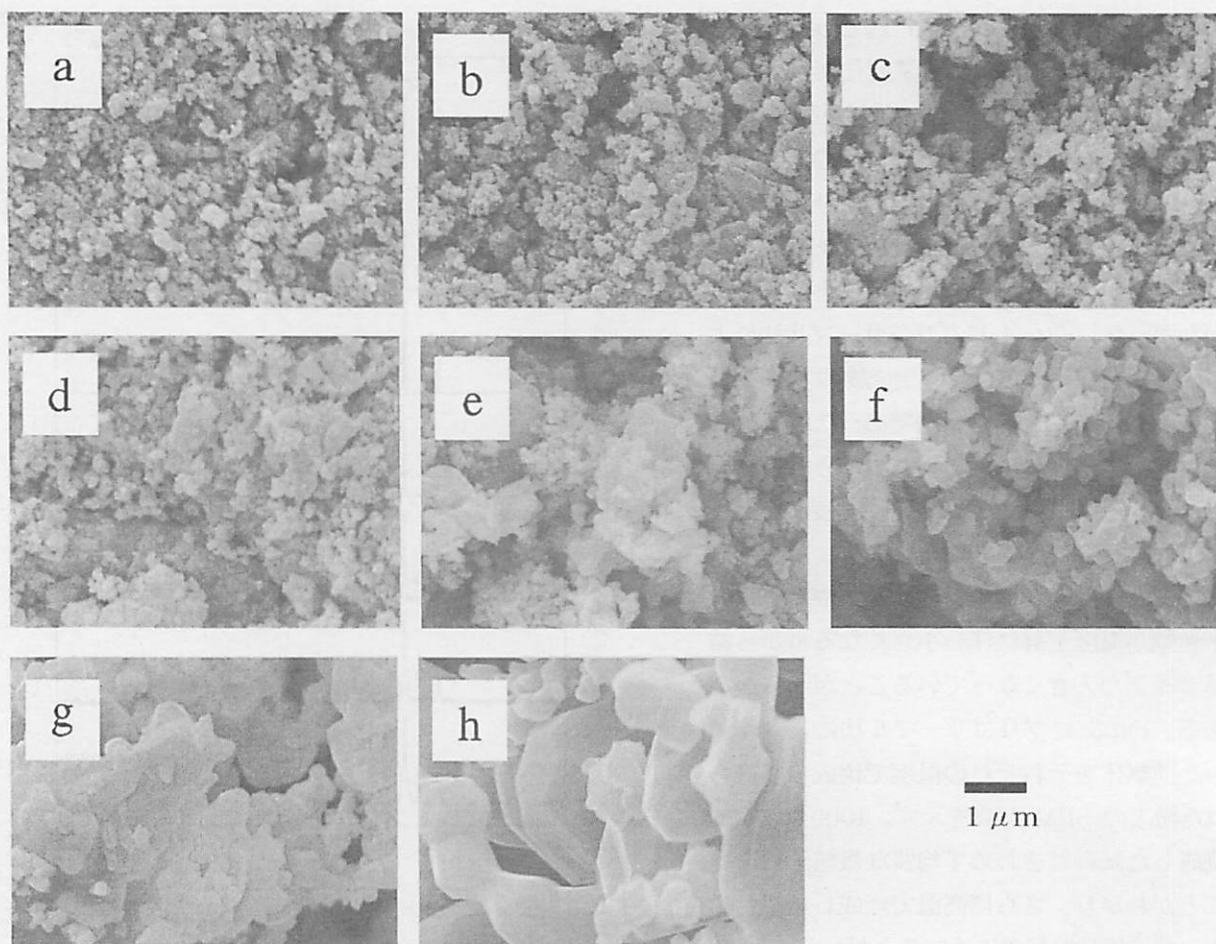


Figure 5. SEM observation of the surface of the samples obtained by the thermal decomposition of the precursor prepared by the glyothermal method. The decomposition temperature was (a) 500 °C, (b) 600 °C, (c) 700 °C, (d) 800 °C, (e) 900 °C, (f) 1000 °C, (g) 1100 °C, and (h) 1200 °C.

#### 参考文献

- 1) E. Ben-Hur, M. M. Elkind and B. Bronk, *Radiation research*, **58**, 38 (1974).
- 2) C. W. Song, *Cancer Research*, 44 suppl. 4721s (1984).
- 3) M. Abe, M. Hiraoka, M. Takahashi, S. Egawa, C. Matsuda, Y. Onoyama, K. Morita, M. Kakehi and T. Sugahara, *Cancer*, **58**, 1589 (1986).
- 4) Maehara, K. Konishi, T. Kamimori, H. Aono, T. Naohara, H. Kikkawa, Y. Watanabe, and K. Kawachi, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **41**(3), 1620-1621 (2002).
- 5) H. Sasaki, O. J. P. Perez, B. Jcyadevan, K. Tohji, *J. Japan Society of Powder Metallurgy*, **49**, 135 (2002). (in Japanese)
- 6) T. Maehara, K. Konishi, T. Kamimori, H. Aono, H. Hirazawa, T. Naohara, S. Nomura, H. Kikkawa, Y. Watanabe, and K. Kawachi, *Jpn. J. Appl. Phys.*, in contribution.