

癌の高周波誘導焼灼法に用いる針状フェライトの開発

Development of Needle-shaped Ferrite Material for High-frequency Inductive Ablation of Cancer

猶原 隆*・政木 大典**・平澤 英之*・青野 宏通*・前原 常弘***・渡部 祐司****

Takashi NAOHARA*, Daisuke MASAKI**, Hideyuki HIRAZAWA*, Hiromichi AONO*,
Tsunehiro MAEHARA***, and Yuji WATANABE****

An attempt has been made to obtain a medical material applicable to the ablation therapy of liver cancer. The heating property of the needle-shaped Mg-ferrite (MgFe_2O_4) prepared using a sintering technique was studied under an external AC magnetic field at 370 kHz. The increase in temperature (ΔT) was as high as 32°C for the stick of 1.5 mm in diameter, while the complementary use of these three sticks achieved marked ΔT enhancement of 58°C . In a rabbit liver, high-frequency inductive heating of the needle-shaped Mg-ferrite resulted in the local destruction of the tissue due to coagulative necrosis.

Key words: Mg-ferrite, Cancer therapy, High-frequency inductive heating, Radio-frequency ablation

1. 緒 言

肝臓においては、半数以上の患者に再発が認められる。再発した患者、さらに再発する患者をどの程度救えるかで、肝臓患者全体の予後の改善状況が決まる。現在、肝臓患者に対して、Fig. 1に示す治療法を中心として多くの方法が適用されている。これらの中で、右側に示す方法は癌焼灼療法あるいは癌温熱療法と呼ばれており、腫瘍を熱により凝固壊死させる治療法である。ラジオ波焼灼療法^[1]とマイクロ波凝固療法^[2]では、患部に刺入した穿刺針の先端より、450kHzあるいは2.45GHzの電磁波を照射する。そして、腫瘍のみを選択的に $60\sim 80^\circ\text{C}$ まで加温して凝固壊死させる。これらの方法では、腫瘍が画像により描出でき、針を安全に刺入できる場所に存在する必要がある。欠点として、患者の負担が大きいこと、及び微小な腫瘍に適用できないことが挙げられる。一方、高周波誘電加熱法^[3]に

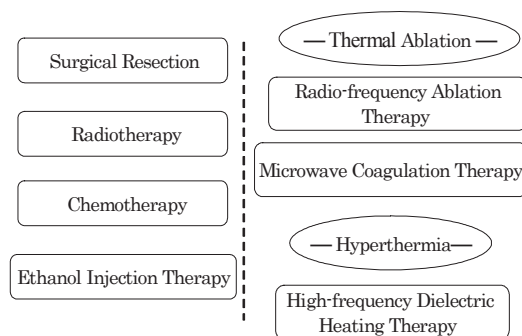


Fig. 1 Current therapies for the liver cancer.

* 松山市文京町3 愛媛大学工学部機能材料工学科

Department of Materials Science and Engineering, Ehime University, Matsuyama 790-8577, Japan

** 京都市左京区松ヶ崎橋上町 京都工芸繊維大学大学院博士前期課程

Graduate School of Kyoto Institute of Technology, Kyoto 606-8527, Japan

*** 松山市文京町2-5 愛媛大学理学部物理学科

Department of Physics, Ehime University, Matsuyama 790-8577, Japan

**** 東温市志津川 愛媛大学医学部第二外科

Department of Surgery II, Ehime University, Toon 791-0295, Japan

原稿受理 平成17年10月31日

においては、生体間に挟んだ電極に 8MHz の電磁波を照射して、生体全体を約 42℃まで加温する。この方法は低侵襲であるが、肝血流の冷却作用の影響で 42℃以上に加温することは不可能である。

本研究は、生体内に取り込ませた磁性体を高周波誘導加温することで腫瘍を凝固壊死させる、肝癌焼灼療法の確立を目指している^{[4],[5]}。加熱温度が 42～43℃である癌温熱療法に用いる針状磁性体^[6]の場合、マグネタイト (Fe_3O_4) と接合剤であるカルボキシメチルセルロース (以下、CMC と記す) を混ぜて成型する方法が用いられている。しかし、この針状磁性体をラットによる焼灼実験に適用すると、CMC の存在のため実質的な磁性体質量が少なく、昇温効率が低下して 60～80℃での加熱は困難である。また、水分を含むことで液状化して、磁性体粒子の拡散による濃度低下が起こり、焼灼を繰り返すことが不可能となる。

本研究では、マグネタイトより優れた高周波誘導加温特性を有する Mg フェライト (MgFe_2O_4) を用いて、針状磁性体の開発を試みた^{[7],[8]}。成型法として用いたのは、Mg フェライト微粉末を高温度で熱処理して針状化する焼結法である。比較のために、従来方法である接合剤を混ぜて成型する加圧法も使用した。そして、これらの焼灼用材料の昇温特性を高周波誘導加温法により検討した。また、焼結法で作製した Mg フェライト針を用いて、ウサギによる動物実験を行って肝臓表面の焼灼効果を確認した。

2. 実験方法

2.1 針状 Mg フェライトの作製

ボールミルを使用して、固相反応法で作製された Mg フェライト粉末を 1～2 μm の粒径まで粉砕した。得られた微粉末に、接合剤として 3%ポリビニールアルコール (以下、PVA と記す) 溶液を加えて混合した。これを Fig. 2 に示す金型を用いて、不透明石英管 (内径: 1.0mm, 1.5mm) 中に射出成型した。そして、1100℃での焼結によって針状フェライトを作製した。一方、加圧法においてはテフロンチューブ (内径 1.0mm) を使用した。前者と同じ Mg フェライト微粉末を金型によりチューブに注入して加圧成型した。自然

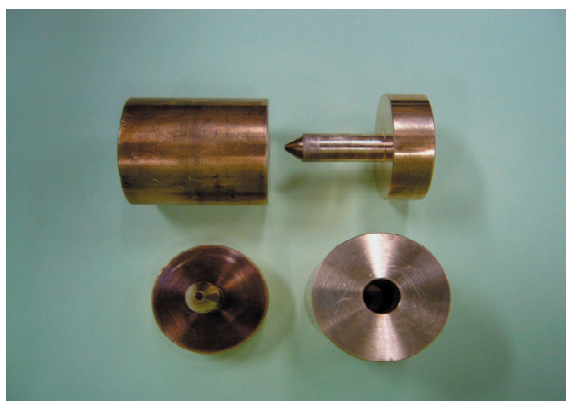


Fig. 2. Molds for the injection of Mg-ferrite powders used in the present work.

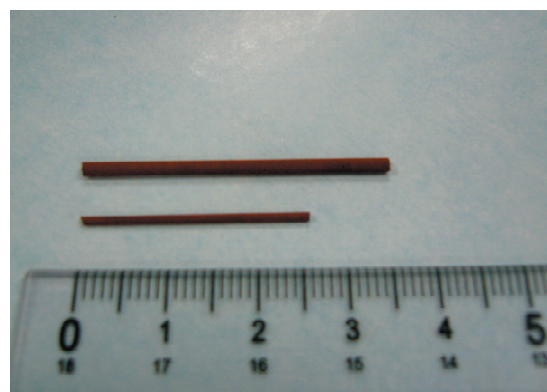


Fig. 3. Appearance of the needle-shaped Mg-ferrite prepared by sintering technique.

乾燥した後に取り出して、100℃での乾燥により水分を蒸発させた。Fig. 3 に、焼結法により作製した針状 Mg フェライトの外観を示す。現段階では、長さが約 30mm の針状フェライトを作製しており、ウサギやミニ豚による動物実験での実用が可能である。

2.2 針状 Mg フェライトの高周波誘導加温特性

本研究で使用した加温用コイルは、内径 40mm、外径 48mm、長さ 60mm のポリプロピレン製の芯に直径 4mm の銅パイプを 8 回巻き付けたものである。測定に際しては、銅パイプ内に冷却水を流し、コイルの

温度を一定に保持した。測定時間は 1200 秒として、370kHz で 200W の高周波電力を印加した。

異なる成型法で作製した、直径 1.0mm の針状 Mg フェライトを円柱状に成型した粘土 (10g) に刺入して高周波誘導加温実験を行った。高周波磁場中においては、熱電対での温度測定が困難であるため、本研究では 2 個の光ファイバー温度計を用いた。1 個は針状 Mg フェライトに接触する位置、残り 1 個は 5mm 離れた位置に挿入した。焼結 Mg フェライト針については、昇温特性に及ぼす直径の影響とともに、刺入する本数の効果も合わせて検討した。粘土表面の 1 辺が 6mm の正三角形の頂点位置に、3 本の針状 Mg フェライトを刺入して、その接触部と中心部の温度を測定した。

一方、ウサギを用いた動物実験には、楕円型コイル (300mm×200mm) を備えた大型高周波誘導加温装置を用いた。焼結 Mg フェライト針 (直径 1.0mm, 長さ 15mm) をウサギの肝臓の 2 ヶ所に刺入して、1200 秒の焼灼を行った。印加した高周波電力は 2.3kW であり、使用する周波数は 527kHz に設定した。

3. 実験結果と考察

3.1 針状 Mg フェライトの焼結状態

Fig.4 に、焼結法で作製した針状 Mg フェライトの走査型電子顕微鏡写真を示す。これより、気孔の存在は確認されず、粒径 2~3 μ m のフェライト微粒子が完全に焼結していることが分かる。焼結法の場合には、熱処理温度が 1100 $^{\circ}$ C の高温であるため、接合剤である PVA は完全に熱分解して蒸発する。したがって、不純物を含まない生体適合性の優れた Mg フェライト針が得られる。

3.2 針状 Mg フェライトの高周波誘導加温特性

Fig.5 に、異なる成型法で作製した針状 Mg フェライトの昇温特性を示す。いずれの場合も、時間とともに温度は連続的に上昇していることが分かる。そして、針に接する箇所の温度は、5mm 離れた周辺部よりも高い値を示した。焼結法で作製した針状 Mg フェライトは、加圧法の場合よりも昇温特性が優れており、1200 秒後に接触部と周辺部で、それぞれ 16 $^{\circ}$ C と 12 $^{\circ}$ C の温度上昇 (ΔT) が得られた。その理由としては、接合剤である PVA が熱処理によって分解・蒸発して、よりバルク状態に近くなることが挙げられる。

Fig. 6 に、焼結法で作製した針状 Mg フェライトの直径を変えた場合の高周波誘導加温結果を示す。直径が 1.0mm から 1.5mm に増加すると、磁性体の質量が大きくなり、著しい温度上昇が認められた。直径が 1.5mm の場合には、1200 秒後の接触部と周辺部の温度上昇は、それぞれ 32 $^{\circ}$ C と 27 $^{\circ}$ C に達した。

Fig. 7 に示すのは、粘土に 3 本の針状 Mg フェ

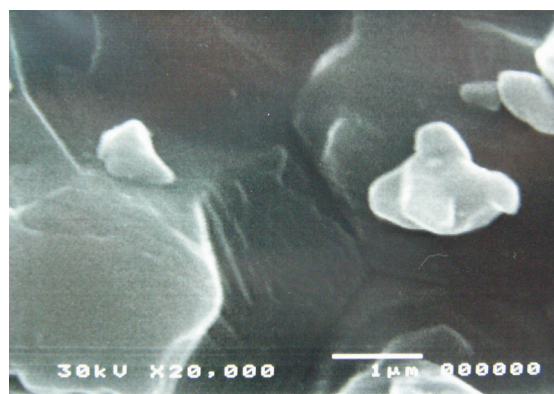


Fig. 4. Scanning electron microscopic observation of the needle-shaped Mg-ferrite sintered at 1100 $^{\circ}$ C.

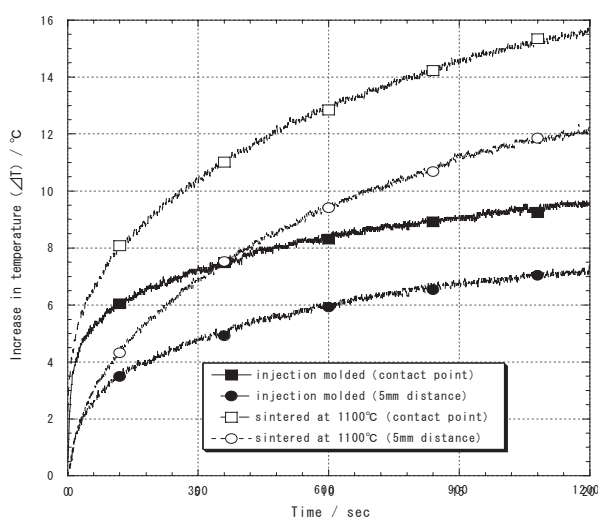


Fig. 5. Changes in temperature as a function of inductive time for the needle-shaped Mg-ferrite prepared with different techniques.

ライトを刺入した場合の高周波誘導加温特性である。直径が 1.0mm と 1.5mm のいずれの場合にも、本数を増やすことで著しい温度上昇が起こる。直径が 1.5mm の場合、正三角形の中心位置での温度上昇が 55℃で

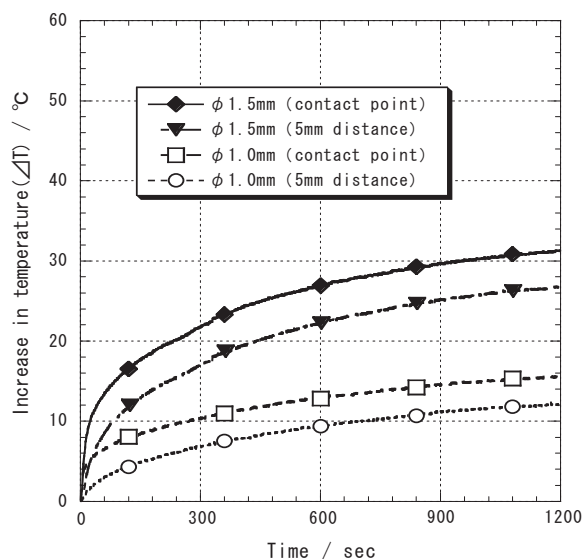


Fig. 6. Changes in temperature as a function of inductive time for the Mg-ferrite sticks with different diameters prepared by sintering technique.

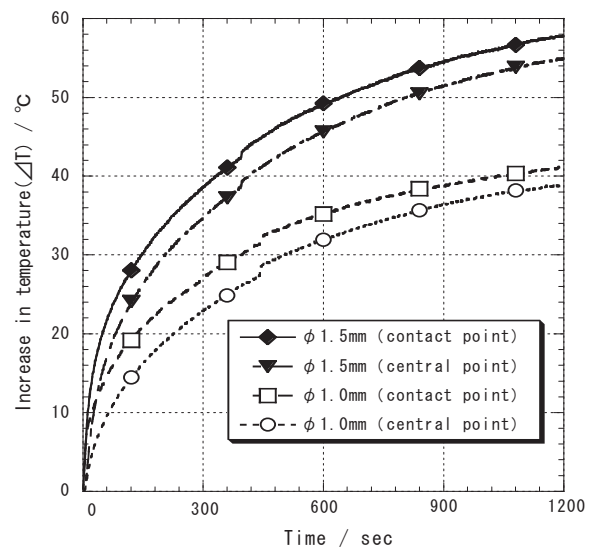


Fig. 7. Changes in temperature as a function of inductive time for three complementary Mg-ferrite sticks prepared by sintering technique.

あるのに対して、接触部のそれは 58℃に達している。Fig. 6 と Fig. 7 の結果から、針状 Mg フェライトの直径や本数を選択することで、温度の制御が十分に可能と見なされる。これらの因子の組み合わせによって、腫瘍の大きさや分布状況に応じた最適な焼灼効果が期待される。

Fig. 8 に、焼結した針状 Mg フェライトを用いて焼灼した後のウサギの肝臓表面を示す。90 秒かけて高周波出力を 2.3kW まで増大させて、その後実験終了までこの値を保持した。針状 Mg フェライト近傍の温度は連続的に上がり、焼灼開始後 1200 秒で 56℃に達した。一方、直腸温は焼灼開始前には 39.0℃であったが、実験終了後には 39.8℃までわずかに上昇した。針状 Mg フェライトを刺入した領域を観察すると、局所的に白変していることが分かる。肝臓組織が凝固壊死していることから、焼結法で作製した針状 Mg フェライトは、動物実験段階での局所的焼灼に有効と判断される。

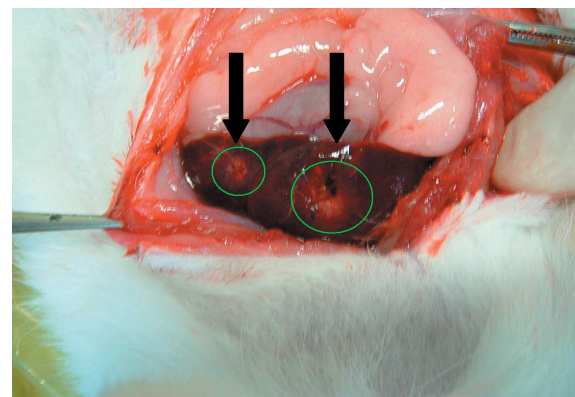


Fig. 8. Ablated regions of the rabbit liver subjected to high-frequency inductive heating for 1200s.

4. ま と め

焼結法により作製した針状 Mg フェライトは、PVA で固めて加圧成型した場合よりも優れた高周波誘導加温特性を示した。また、針の直径を大きくすること、及び刺入する本数を増やすことで、著しい温度上昇が認められた。ウサギを用いた動物実験において、高周波誘導加温法による肝臓の選択的な凝固壊死が観察さ

れた。したがって、針状 Mg フェライトは肝癌焼灼療法への適用材料として有望と考えられ、体内留置した際の安全性の確認が急務とされる。今後は、ウサギあるいはミニ豚を用いた前臨床試験を推進して、臨床試験の実施に不可欠な基礎データを集積する。

5. 謝 辞

本研究は、平成 16 年度えひめ地域ミニ・コンソーシアム研究開発事業に採択された「フェライト酸化物の高周波誘導加温を用いた肝癌焼灼装置の開発」の一環として遂行されたものである。株式会社アドメックから共同研究経費を受給したことを記して、ここに深甚なる感謝の意を表する。

6. 引 用 文 献

- [1] L. Buscarini, E. Buscarini, M. D. Stasi, D. Vallisa, P. Quaretti, and A. Rocca : Percutaneous Radiofrequency Ablation of small Hepatocellular Carcinoma : Long-term Results, *European Radiology*, 16, 6, pp.914-921, 2001.
- [2] T. Seki, M. Wakabayashi, T. Nakagawa, M. Imamura, T. Tamai, A. Nishimura, N. Yamashiki, A. Okamura, and K. Inoue : Percutaneous Microwave Coagulation Therapy for Patients with small Hepatocellular Carcinoma : Comparison with Percutaneous Ethanol Injection Therapy, *Cancer*, 85, 8, pp.1694-1702, 1999.
- [3] R. Issels : Hyperthermia Combined with Chemotherapy – Biological Rationale, Clinical Application, and Treatment Results, *Onkologie*, 22, 5, pp.374-381, 1999.
- [4] T. Maehara, K. Konishi, T. Kamimori, H. Aono, T. Naohara, S. Nomura, and Y. Watanabe : Heating of Ferrite Powder by an AC Magnetic Field for Local Hyperthermia, *Japanese Journal of Applied Physics*, 41, 3, pp.1620-1621, 2002.
- [5] T. Maehara, K. Konishi, T. Kamimori, H. Aono, H. Hirazawa, T. Naohara, S. Nomura, H. Kikkawa, Y. Watanabe, and K. Kawachi : Selection of Ferrite Powder for Thermal Coagulation Therapy with Alternating Magnetic Field, *Journal of Materials Science*, 40, 1, pp.135-138, 2005.
- [6] 新海政重, 上野健吾, 本多裕之, 小林 猛 : ガン組織内温熱療法用発熱体としての針状成形マグネタイト, 日本ハイパーサーミア学会誌, 18, 4, pp.191-198, 2002.
- [7] H. Aono, H. Hirazawa, T. Naohara, T. Maehara, H. Kikkawa, and Y. Watanabe : Synthesis of Fine Magnetite Powder Using Reverse Coprecipitation Method and its Heating Properties by Applying AC Magnetic Field, *Materials Research Bulletin*, 40, pp.1126-1135, 2005.
- [8] H. Aono, H. Hirazawa, T. Ochi, T. Naohara, K. Mori, Y. Hattori, T. Maehara, H. Kikkawa, and Y. Watanabe : Synthesis of Fine $Mg_{1-x}Ca_xFe_2O_4$ Ferrite Powder Having High Heat Ability under AC Magnetic Field, *Chemistry Letters*, 34, 4, pp.482-483, 2005.