

#### B-5-4. 試験実施手順

発熱量評価試験は以下の手順で実施した。

- (1) コイルに容器を取り付け、温度計測を開始した。
- (2) 調製したサンプルの沈殿が消えるまで手でよく振った。
- (3) マイクロピペットを用いてサンプルを2ml計量し、容器に入れ、容器の蓋を閉めた。
- (4) 冷却水を流し、温度が静定するまで待った。
- (5) 所定の電流を流し、温度上昇が止まるまで待った。
- (6) 電流を止め、温度が常温付近まで下がるのを待った。
- (7) 次に同じサンプルで試験をする場合は、コイルから容器を取り外し、容器の底の沈殿物がなくなるまで容器を手でよく振り、再度コイルに容器を取り付け、次の条件で試験を実施した。
- (8) 異なるサンプルで試験をする場合は、コイルから容器を取り外し、容器を洗浄し、次のサンプルの試験を実施した。

#### B-5-5. 試験条件

試験条件の一覧を表4に示す。イオン交換水を用いた試験をブランク条件として、EI236を用いた試験との差をとることで、EI236の発熱量を算出する。No. 1~3の試験で濃度に対する依存性を、No. 3~5の試験で電流値に対する依存性を調べた。No. 9の試験で磁場環境における生体のベース発熱量を調べた。No. 10の試験でサンプル調製方法による影響を調べた。

表4 試験条件

No.	サンプル	電流 A	周波数 kHz
1	EI236 50mM	300.3	307
2	EI236 100mM	300.3	307
3	EI236 200mM	300.3	308
4	EI236 200mM	250.2	309
5	EI236 200mM	200.2	310
6	イオン交換水	200.2	308
7	イオン交換水	250.2	309
8	イオン交換水	300.3	307
9	生理食塩水 (NaCl 0.9%)	300.3	307
10	EI236 200mM (粉碎処理)	300.3	308

- 周波数は、試験の操作変数ではなく、電源

装置により制御された数値を記したものである。また、試験中に1kHz程度の変動が生じていたが、代表的な値を記した。

- EI236の濃度は名目値であり、実際の濃度については表2を参照のこと。
- No10の粉碎処理品については、「サンプルの調製」の項を参照のこと。

#### B-5-6. 解析方法

発熱量評価試験では、模式的にはエラー!参照元が見つかりません。のような温度変化が得られる。励磁開始直後は温度上昇が速いが、次第に温度上昇速度は緩やかになり、最終的には温度は一定になる。磁場加熱による発熱の熱バランスは以下の式で表すことができる。

$$Q_{ind} - Q_{loss} = \frac{mc\Delta T}{\Delta t}$$

$Q_{ind}$  : 磁場加熱による発熱量 [W]

$Q_{loss}$  : 放熱量 [W]

$m$  : 溶液の質量 [kg]

$c$  : 溶液の比熱 [J/(kg K)]

$T$  : 溶液の温度 [K]

$t$  : 時間 [s]

試験データから、放熱量  $Q_{loss}$  の影響を除去して、磁場加熱による発熱量  $Q_{ind}$  のみを求める必要がある。

励磁開始直後は溶液の温度と周囲の温度が等しく、 $Q_{loss} = 0$  とみなせるので、

$$Q_{ind} = \frac{mc\Delta T}{\Delta t}$$

が成立する。

また、十分時間がたって溶液の温度変化がなくなったときは、

$$Q_{ind} - Q_{loss} = \frac{mc\Delta T}{\Delta t} = 0$$

$$\therefore Q_{ind} = Q_{loss}$$

が成立する。また、磁場加熱を止めた状態では  $Q_{ind} = 0$  であるので、

$$-Q_{loss} = \frac{mc\Delta T}{\Delta t}$$

が、成立する。したがって、磁場加熱に温度変化がなくなった状態で磁場加熱を止め、その直後の温度変化については、

$$Q_{ind} = Q_{loss} = -\frac{mc\Delta T}{\Delta t}$$

が成立する。

以上の検討から、励磁開始直後と、温度静定後の励磁停止直後の温度変化速度を計算することで、磁場加熱による発熱量  $Q_{ind}$  を得ることができる。磁場加熱による発熱量は経過時間や対象物温度によらず、また劣化等による経時変化がないと仮定すれば、理想的には両者の値は一致することが期待される。

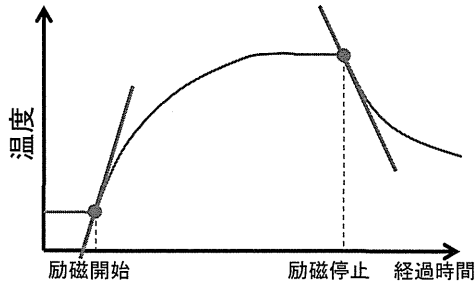


図 14 励磁による温度変化模式図

なお、溶液の代表温度は容器上下の平均値とした。励磁開始直後と温度静定後の 5s 後から 100s 間のデータを線形近似して温度変化速度を求め、発熱密度算出に用いた。励磁による温度ギャップの影響を除くため、励磁開始及び停止直後 5s 間のデータは使用しなかった。

試験により得られた温度変化速度を  $M$  [ $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ ] とすれば、発熱密度  $q$  [ $\text{W}/\text{mL}$ ] は以下の式で表せる。

$$q = \frac{c \times M}{\rho}$$

ただし、

- $q$  : 発熱密度 [ $\text{W}/\text{mL}$ ]
- $M$  : 温度変化速度 [ $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ ]
- $c$  : 比熱  $4.184[\text{J}/(\text{g K})]$

水の比熱で近似

### B-6. 生体内温度分布の評価

磁性体による発熱量が得られたら、これを生体内に適用した場合に何度まで温度が上がるのか評価する。磁性体により加熱されたときの生体内の伝熱モデルは図 15 のように考えることができる。つまり、腫瘍に注入された磁性体は磁場により発熱し、温度上昇する。加熱部の温度が上がると、周辺組織との温度差ができるので熱伝導により周辺組織に熱が伝わる。また、血流によって熱が流出する。これらのバランスによって温度変化が決定される。

これらの伝熱モデルを定式化した熱伝導方程式は、Pennes の式として知られており、次のように表現される<sup>[4][6]</sup>。

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( k \frac{\partial T}{\partial x} \right) + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T) + Q$$

{
{
{
{

組織の温度
熱伝導による
血流による
その他発

変化
流出
流出
熱、代謝、

磁性体など

- $T$  : 温度 [ $\text{K}$ ]
- $t$  : 時間 [ $\text{s}$ ]
- $x$  : 位置 [ $\text{m}$ ]
- $\rho$  : 密度 [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]
- $c$  : 比熱 [ $\text{J}/(\text{kg K})$ ]
- $k$  : 熱伝導率 [ $\text{W}/(\text{m K})$ ]
- $Q$  : 代謝、磁性体などによる発熱 [ $\text{W}$ ]
- $\omega$  : 血液かん流率 [ $\text{m}^3/(\text{s m}^3)$ ] 単位体積の生体組織に流入する血液流量のこと。血管網などは考慮せず、組織の平均的な血流量としている。
- 添え字 a : 動脈
- 添え字 b : 血液

上記式は 1 次元直交座標系で表現されているが、今回はがん組織の加熱を想定するので、がん組織を球状とみなして極座標系で表現するのが適切である。その場合以下のようなになる。

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \left( \frac{2k}{x} + \frac{\partial k}{\partial x} \right) \cdot \frac{\partial T}{\partial x} + k \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \rho_b c_b \omega_b (T_a - T) + Q$$

この式を温度  $T$  について解くことで、生体内温度の時間および空間分布を計算することができる。密度、比熱、熱伝導率については表 5 の値を用い、血液かん流率については既往文献<sup>[6]</sup>の値を元にして  $3.5 \times 10^{-2} [\text{m}^3/(\text{s m}^3)]$  と設定した。したがって、不明なパラメータは  $Q$  だけとなる。

表 5 正常組織、腫瘍、血液の物性値<sup>6)</sup>

	熱伝導率 [W/(m K)]	比熱 [J/(kg K)]	密度 [kg/m <sup>3</sup> ]
正常組織	0.50	3700	1050
腫瘍	0.50	3700	1050
血液	0.51	3720	1060

- 脳の腫瘍を想定し、物性値は脳のデータを用いた。
- 腫瘍と正常組織の物性値は同じであると仮定した。

なお、今回は磁場環境における影響を評価すればよいので、発熱量 $Q$ は磁場により発熱する分のみを考慮する。代謝等は磁場により影響されないとすれば、発熱量 $Q$ はEI236の発熱量 $Q_{EI236}$ と生体組織が磁場により発熱する量 $Q_{body}$ の和で表される。

$$Q = Q_{EI236} + Q_{body}$$

今回は、生体組織の発熱量を生理食塩水の発熱量 $Q_{saline}$ で近似する。

$$Q = Q_{EI236} + Q_{saline}$$

発熱量評価試験で $Q_{EI236}$ および $Q_{saline}$ を求めることで、生体内の温度分布を計算することが可能となる。

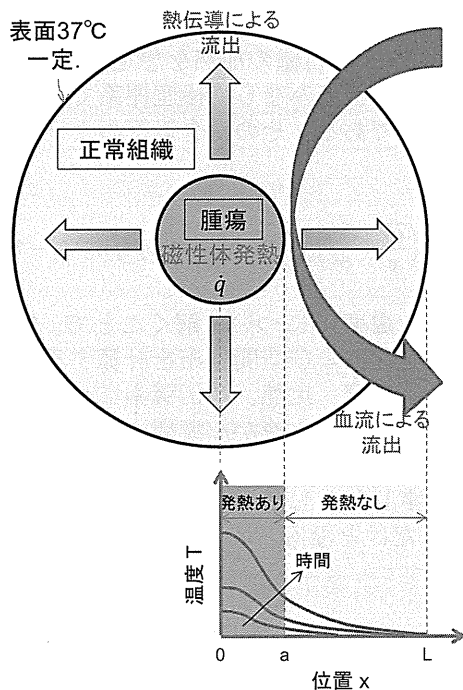


図 15 生体内伝熱モデル

### C. 研究結果

本年度の研究結果は磁場解析による基礎検

討である。ただし今回採用した加熱モデルの解析結果により得られた磁束密度や発熱量の絶対値に対する妥当性評価は、今後予定している温度計測との比較において評価していくため本報告書では言及しない。詳細な研究結果を以下に報告する。

#### C-1. 各種コイルの磁場特性評価

本検討では以下のコイル形状に対して電流値・周波数・コイル材質等の条件を与えて磁場周波数応答解析を実施し磁束密度分布を評価した。各コイルモデルに対して材質は銅(抵抗率: $1.673e-8[\Omega \cdot m]$ )とし、抵抗値は式3により導出した値を設定した。

$$R = \rho \cdot \frac{L}{S}$$

—③

$$\left( \begin{array}{l} R: \text{コイルの抵抗}[\Omega] \\ L: \text{コイル長さ}[m], \text{コイル断面積}[m^2] \end{array} \right)$$

今回は比較対象をコイル形状にのみしぼるため、コイルの材質および断面積は直径4mmと全てのモデルに対して一律で設定している。

#### (1) ソレノイドコイル(図 16, 17)

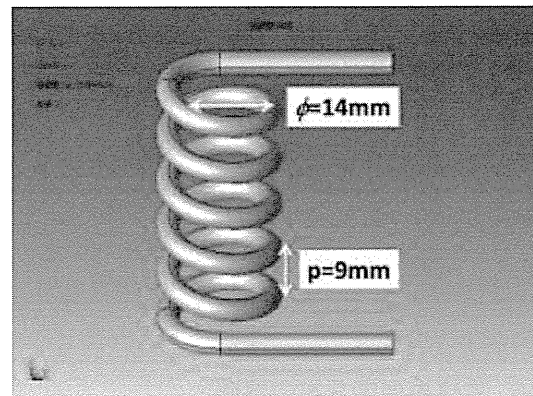


図 16 ソレノイドコイル(6巻)

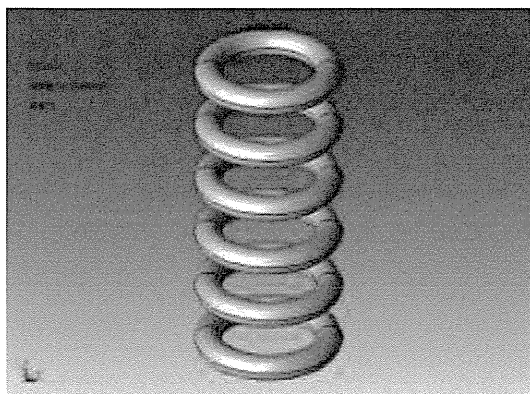


図 17 リング状ソレノイドコイル(6巻)

(2) リング状平面型コイル(円形・四角形) (図 18,19), 平面型組み合わせコイル(図 20)

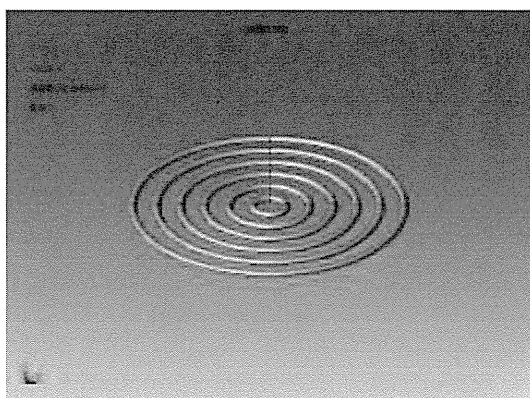


図 18 リング状平面型コイル(円形)

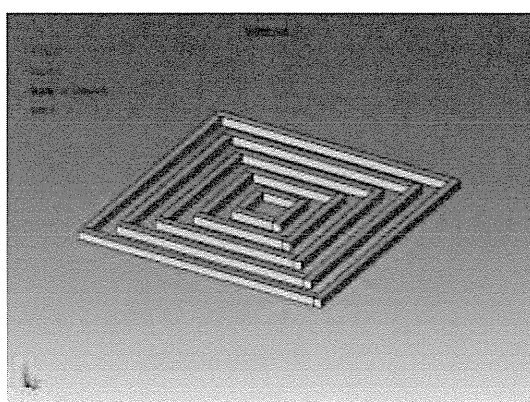


図 19 リング状平面型コイル(四角形)

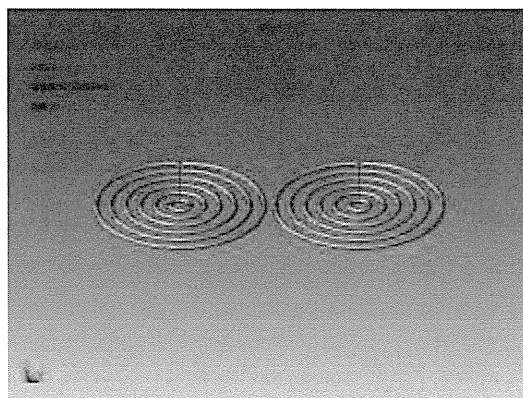


図 20 平面型組み合わせコイル(円形)

### (1) ソレノイドコイル

はじめに横浜市立大病院の EI236 溶液の加熱試験において使用された 6 巻のソレノイドコイルについての磁場解析を実施した。今回二種類(図 16, 17)のソレノイドコイルモデルによる磁場解析を実施している。これらのコイルモデルの違いはひとつながりになっているか否かのみであり、解析で採用するモデルを単純化することで解析結果に違いが生じるかの確認を目的としている。本解析ではコイルに流す電流を周波数は 308[kHz]で固定し電流値を 200A,250A,300A とし変えた場合の磁束密度分布を評価した。コイルの抵抗値は 0.4[mΩ]と設定した。磁束密度の評価位置は図 21 に黄色線にて示した①コイル中心②コイル上部分から 15mm 離れた位置 ( $Z=55\text{mm}$ )の 2 点である。以上より得られた結果を図 22-(a),(b)および図 23-(a),(b),(c)に示す。

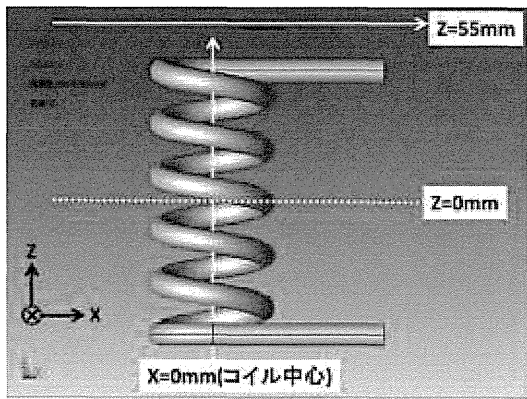


図 21 ソレノイドコイルの磁束密度評価位置

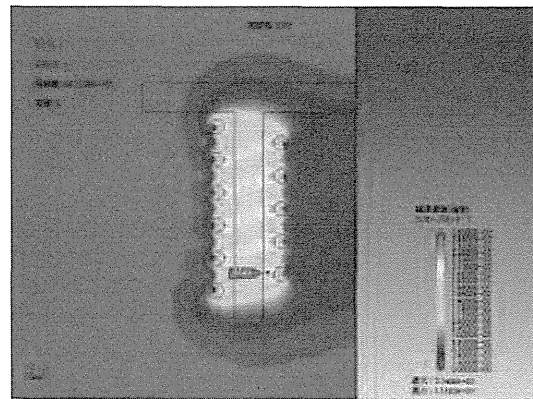


図 23-(a) ソレノイドコイルの磁束密度コンター図(200A)

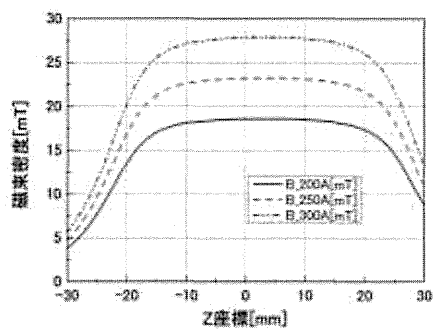


図 22-(a) ソレノイドコイルの X=0 軸上における磁束密度分布

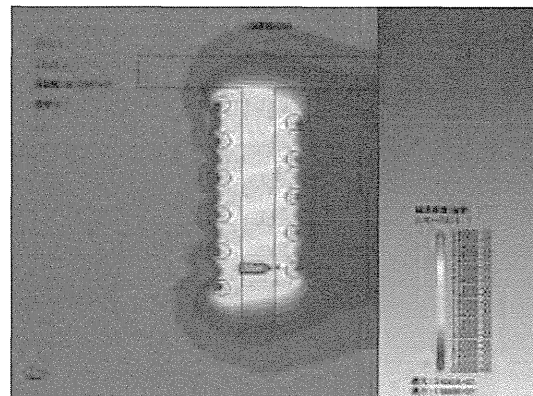


図 23-(b) ソレノイドコイルの磁束密度コンター図(250A)

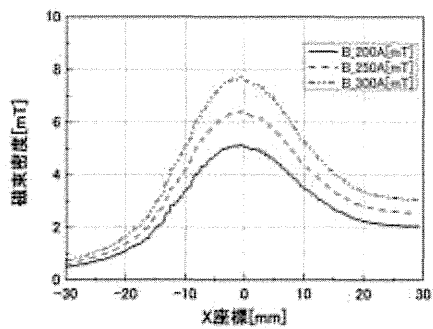


図 22-(b) ソレノイドコイルの Z=55mm 軸上における磁束密度分布

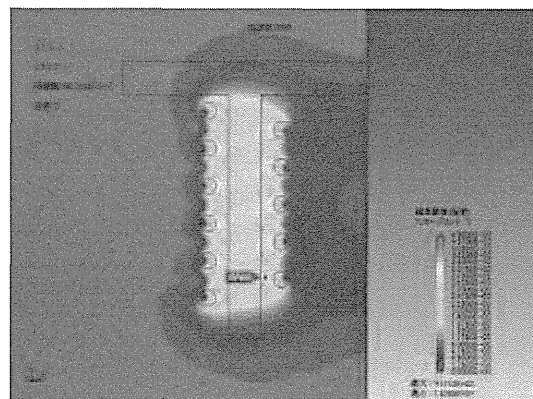


図 23-(c) ソレノイドコイルの磁束密度コンター図(300A)

図 22 の結果からコイル内部と外部とで磁束密度の絶対値および分布が異なっていることがわかる。磁場の発生源となるコイルに近い領域ほど磁束密度の強度は高くなる。そのためコイル内部の磁束密度分布は外部に比べて全体的に絶対値が大きくなり、さらに磁束密度分布もコイルが密になっている領域をピークにもつようなプロファイルを描くため本結果は妥当であると考えられる。図 22-(b)において分布が  $X=0$  を軸として対称となっていない理由は、コイルから伸びている銅線部分に流れている電流からの磁場の影響を受けているためである。また、電流値と磁束密度は比例関係になるため電流値が大きいほど磁束密度の絶対値は大きくなることがわかる。図 22 の結果から磁束密度のピーク値をプロットした結果を図 24 に示す。

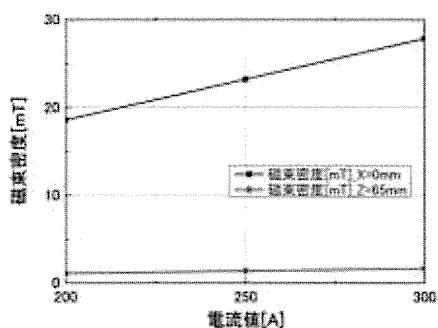


図 24 ソレノイドコイルの磁束密度ピーク値の電流値特性

電流値の変化は磁束密度の絶対値に線形的に効いてくることを確認できたので、以後の検討においてはコイル形状による磁束密度分布の傾向に着目していくために電流値は 200A のみで評価をしていく。

つぎに単純化されたソレノイドコイルモデルでの磁場周波数応答解析を実施した結果を図 25-(a),(b)および図 26-(a),(b),(c)に示す。

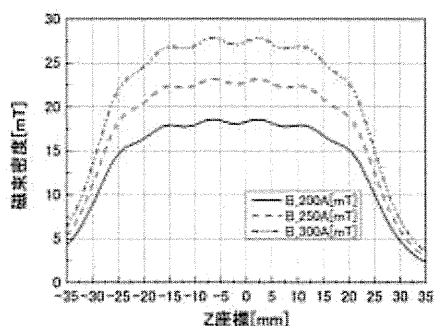


図 25-(a) リング状ソレノイドコイルの  
X=0 軸上における磁束密度分布

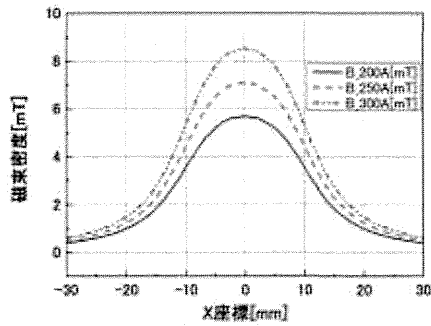


図 25-(b) リング状ソレノイドコイルの  
Z=55mm 軸上における磁束密度分布

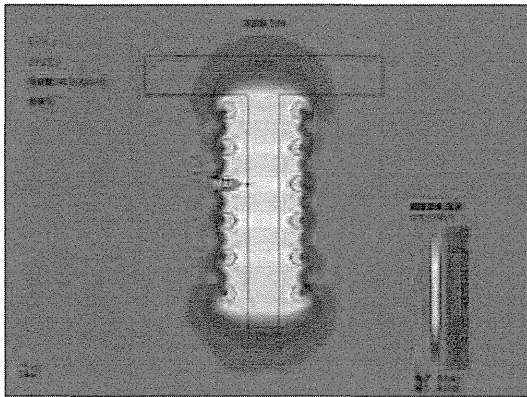


図26-(a) リング状ソレノイドコイルの磁束密度  
密度コンター図(200A)

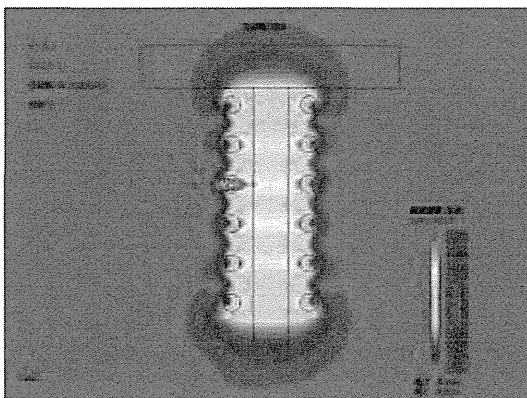


図 26-(b) リング状ソレノイドコイルの磁束  
密度コンター図(250A)

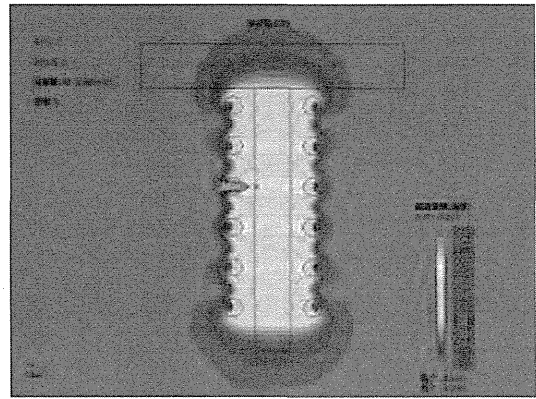


図 26-(c) リング状ソレノイドコイルの磁束  
密度コンター図(300A)

図 22 と図 25 の結果を比較すると磁束密度の絶対値はほぼ一致していることが確認できた。また、コイルから 15mm 離れた位置での評価点においてはコイル中心(X=0)の点を軸として対称の分布をしている。これは、(1)のソレノイドモデルとは違いリング状モデルでは形状自体が左右対称であるためこのような磁束密度分布となる。本評価点において磁束密度の絶対値が若干大きくなっているのはリング状ソレノイドモデルがソレノイドモデルのように一周の間に高さ方向に形状変化していないためコイル一周分の磁場が均一な強度で加算されているためである。

さらに、本解析で生成されたメッシュ数に関して(1)のソレノイドモデルと比較した数値を表 6 に示す。

表 6 各モデルにおける要素数および節点数

コイルモデル	要素数	節点数
ソレノイドコイル	594634	101104
リング状ソレノイドコイル	41950	65010

メッシュ数を表す要素数および節点数ともに簡易化されたモデルであるリング状ソレノイドモデルの方が 1 オーダー少なくなっていることが確認できた。今回実施した解析モデルでは数十 mm 程度のモデルサイズであるためメモリサイズにはそこまで変化はなかったが、今後人体サイズまで検討することを考えると簡易化されたモデルでの検討を進めていくことが有効であると判断した。以降でコイルの形状を変えた磁場解析結果を報告する

が、すべて解析モデルは簡易化されたものとなっている。

次に本モデルにおいてコイル巻数・内径・ピッチの条件を変えた場合の磁束密度の変化を評価した。図 28 に内径・ピッチは変えずコイルの巻数のみを変えた場合の各モデルの磁束密度のピーク値をプロットした結果を示す。

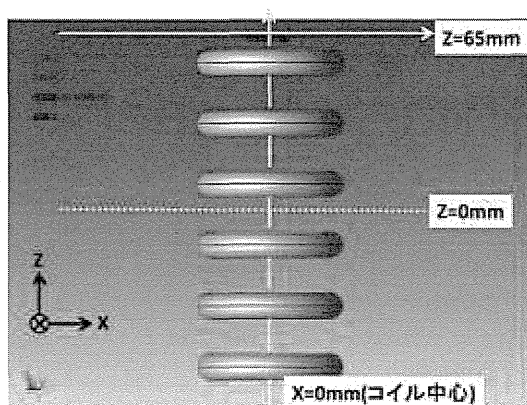


図 27 リング状ソレノイドコイルの磁束密度評価位置

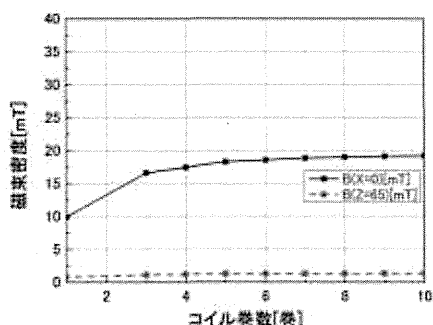


図 28 リング状ソレノイドコイルの巻き数依存性

本検討での磁束密度評価点は図 27 に示した①コイル中心(X=0)②コイル上部分から15mm 離れた位置の2点である。②の評価点は実際の治療において身体浅部を対象にした場合を想定して今までの位置よりも10mm コイルから離れている。結果から巻き数を大きくするほどある値までは磁束密度もあがっていくが、8巻以上になると磁束密度は上昇しなくなる。これはコイルの巻き数を増やすことで磁束は増えるが、コイルの間から漏れ

る磁束も増えてくるため評価点での磁束密度はある巻き数を超えてからは上がらなくなることが理由であると考えられる。コイルから15mm 離れた評価点においては巻き数による変化はほとんどみられなかった。同様に巻き数とピッチを一定にしてコイルの内径を変化させた場合の各モデルの磁束密度ピーク値を図 29 に、巻き数と内径を一定にした場合のピッチを変化させた場合の各モデルの磁束密度ピーク値を図 30 に示す。

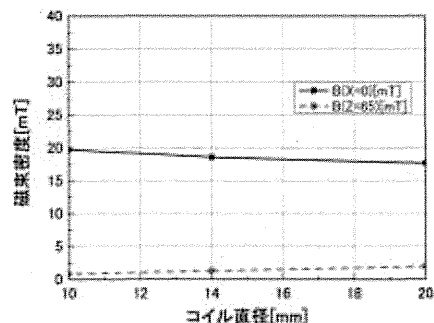


図 29 リング状ソレノイドコイルの直径依存性

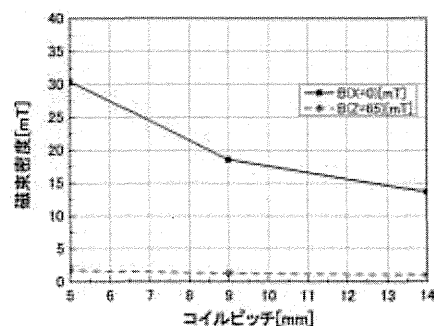


図 30 リング状ソレノイドコイルのピッチ依存性

結果からコイルの直径を大きくしたり、ピッチを大きくしたりすると評価点において鎖交する磁束数が減るため磁束密度が小さくなることが確認できる。コイル内部(X=0)の評価点においては巻き数・直径・ピッチによる変化は数十mTの違いを生じさせるが、コイルから15mm離れた評価点においては全ての結果において数mTのわずかな違いしかみられなかった。



### (1) リング状平面型コイル

コイルを患部にあてることを考慮した場合、ソレノイドコイルよりも図 18, 19, 20 に示すような平面型コイルの方が患部形状に適用しやすい。そこで、ソレノイドコイルの解析条件と同様の条件で平面型コイルにおいて磁場解析を実施した。リング状平板型コイル(円形と四角形)の断面積・コイル・ピッチはソレノイドコイルと磁束密度分布を比較するために同様のスケールで作成している。今回検討した平面型コイルは円形と四角形の 6 巻コイルである。円形と四角形の平板型コイルと円形のコイルを二つ並べた平板型組合せコイルの磁場解析結果を図 32-40 に示す。平板型組合せコイルはリング状平板型円形コイルを 5mm 間隔で二つ並べた構造となっており、各コイルに 100A ずつ流して合計して 200A になるように解析条件を設定した。今回の評価点の位置は円形・四角形コイルにおいては図 31 に黄色線で示した①コイル中心(X=0)②コイル上部分から 15mm 離れた位置(Z=15mm)の 2 点である。

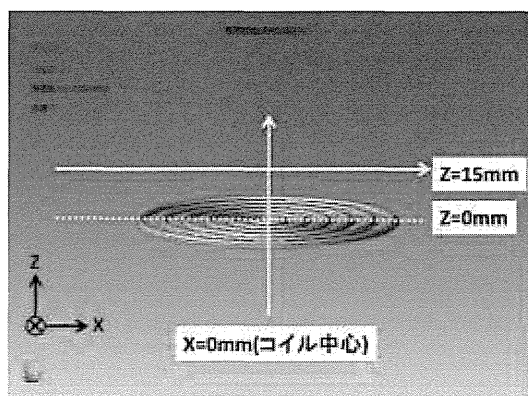


図 31 リング状平板型コイルの磁束密度評価位置

結果からすべての平板型コイルにおいてコイル中心が磁束密度ピーク値になるような分布を描いている。円形よりも四角形コイルの方がわずかに高い磁束密度を示している。ソレノイドコイルの磁束密度分布と比較してコイル内部での磁束密度は小さくなっているが、コイルから 15mm 離れた位置での磁束密度はおおよそ 5mT 大きくなっている。つまり、コイル外部に患部を設置した場合はソレノイドコイルよりも平板型コイルを使用したほうがより大きな磁束密度をえることができるとことが確認できた。また、組合せコイルに関しては 2 つのコイル中心をピーク値とす

る分布を描いている。1 つのコイルに流す電流値を上記コイルの半分にしてあるため磁束密度値も半分となっているが、コイルの組合せ方によっては離れた複数の患部を同時に温熱できる可能性を示すことができた。

### C-2. 異なる電気特性をもつものに磁場をかけた場合の磁場解析結果

電気特性の違いが発熱量に与える変化量を評価するために、表 7 に示すような異なる電気特性をもつ生理食塩水・脳細胞(Brain Gray Matter および Brain White Matter)にコイル磁場をかけた場合の磁場解析を実施した。

表 7 各加熱対象物の電気特性一覧<sup>[8]</sup>

対象物	電気伝導率 [S/m]	比誘電率
生理食塩水	0.100000	77.0
Brain Gray Matter	0.145560	1545.6
Brain White Matter	0.090254	965.7

解析モデルは図 41 に示すように、6 巻リング状平面型コイル(円形)の上方から 15mm 離れた位置に生理食塩水や脳細胞を設置したモデルとなっている。コイルには上記で報告した解析条件(通電電流:200A, 周波数:308kHz)と同様のものを採用した。本磁場解析結果を図 42-46 に示す。磁束密度評価位置は図 31 に示した位置と同じ位置である。本解析結果では Z=15mm の位置に磁場をかける対象物が設置されている。本評価結果を利用することで、今後脳細胞などさまざまな種類の材料を対象とした加熱実験をおこなう場合にも生理食塩水の加熱実験だけでもある程度の温度評価が得られる可能性があると考えられる。また、空気のみの場合の磁束密度結果(図 32)と比較してもピーク値にほとんど変化がないことが確認できる。

また、図 46 の結果をみると電気伝導率が高い順に発熱していることがわかる。磁束密度が変わらない状況で発熱量が変化しているため GrayMatter と WhiteMatter ではコイル電源にかける必要電力量に 2 倍の差がでることとなる。

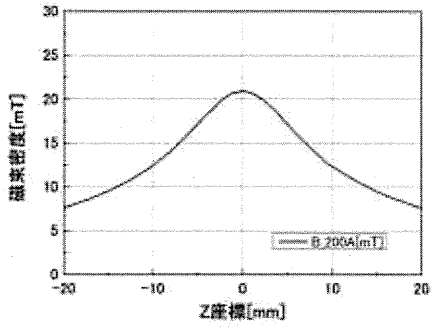


図 32-(a) リング状平面型コイル(円形)の X=0 軸上における磁束密度分布

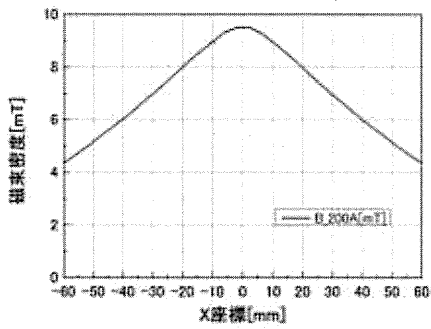


図 32-(b) リング状平面型コイル(円形)の Z=15mm 軸上における磁束密度分布

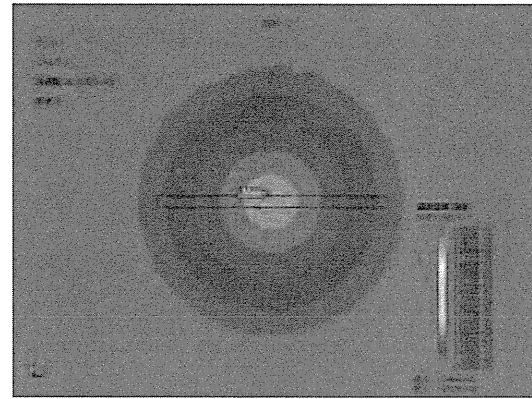


図 33-(b) リング状平面型コイル(円形)の磁束密度コンター図(X-Y 面)

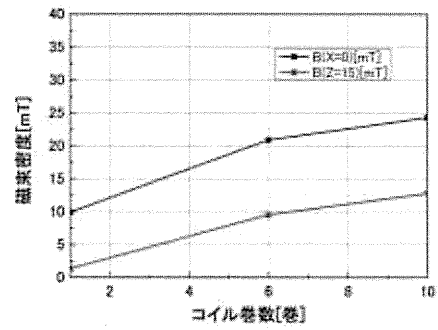


図 34 リング状平面型コイル(円形)の巻き数依存性

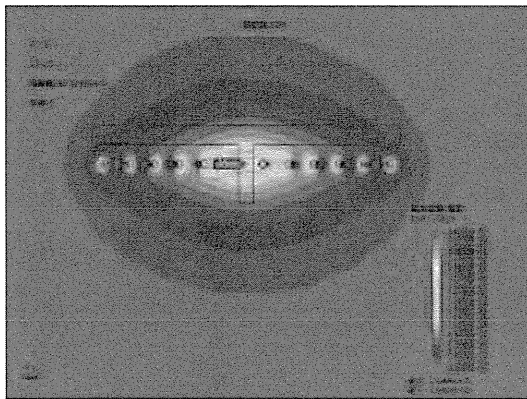


図 33-(a) リング状平面型コイル(円形)の磁束密度コンター図(Z-X 面)

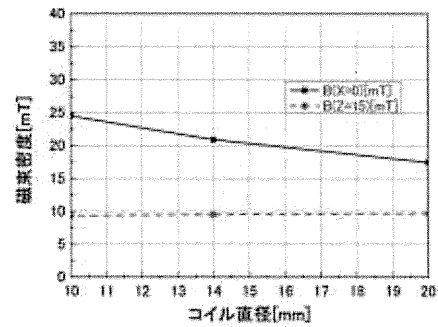


図 35 リング状平面型コイル(円形)の直径依存性

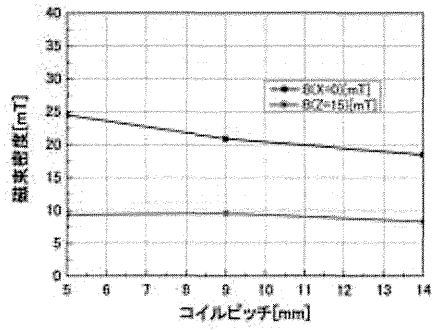


図 36 リング状平面型コイル(円形)のピッチ依存性

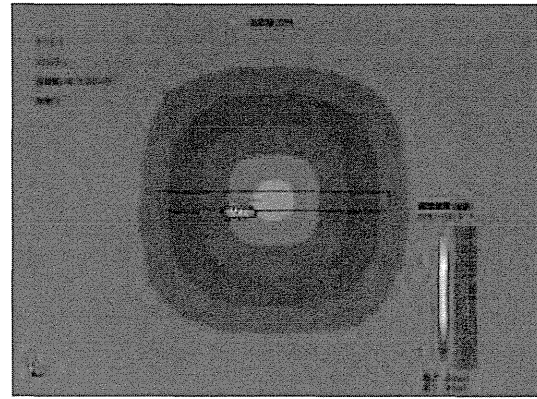


図 38-(b) リング状平面型コイル(四角形)の磁束密度コンター図(X-Y 面)

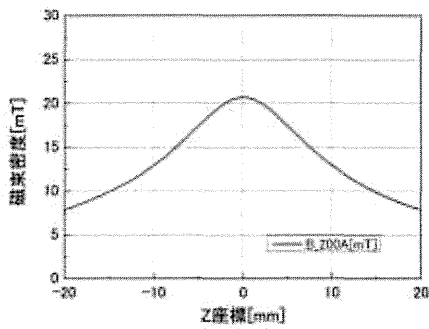


図 37-(a) リング状平面型コイル(四角形)の X=0 軸上における磁束密度分布

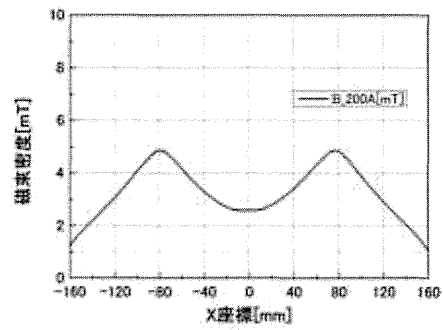


図 39 平面型組合せコイルの Z=15mm 軸上における磁束密度分布

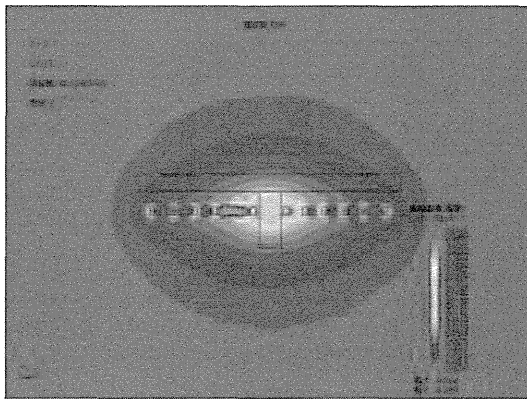


図 38-(a) リング状平面型コイル(四角形)の磁束密度コンター図(Z-X 面)

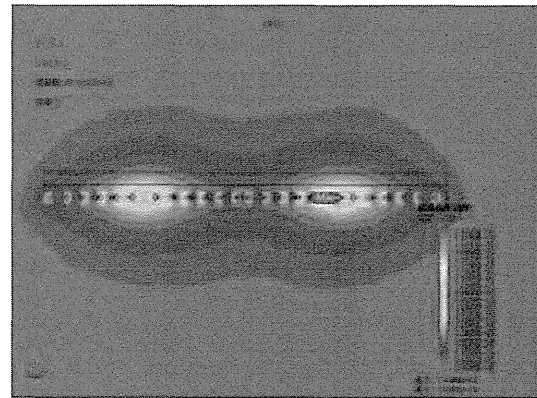


図 40-(a) 平面型組合せコイルの磁束密度コンター図(Z-X 面)



図 40-(b) 平面型組合せコイルの磁束密度カウンター図(X-Y 面)

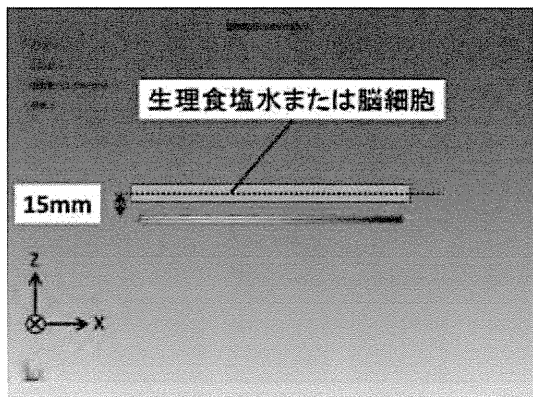
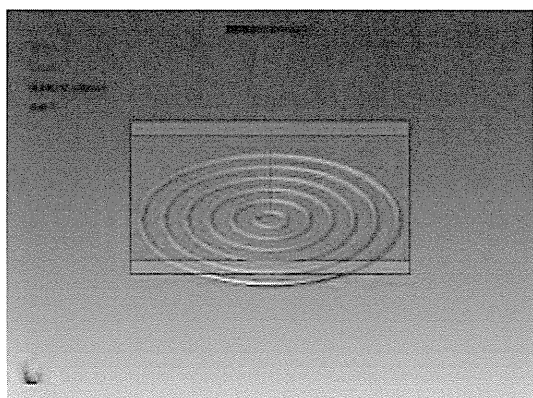


図 41 リング状平面型コイル上に加熱対象物を設置したモデル図

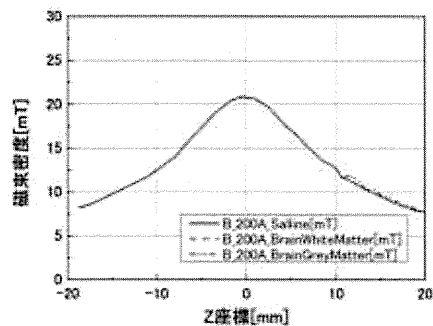


図 42-(a) X=0mm 軸上における磁束密度分布

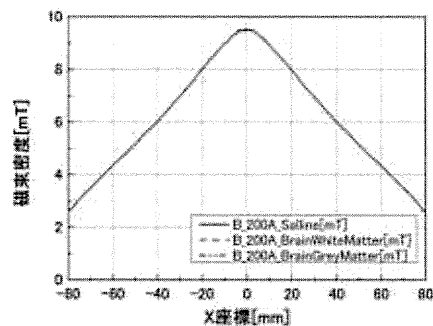


図 42-(b) Z=15mm 軸上における磁束密度分布



図 43-(a) 生理食塩水の磁束密度カウンター図(Z-X 面)

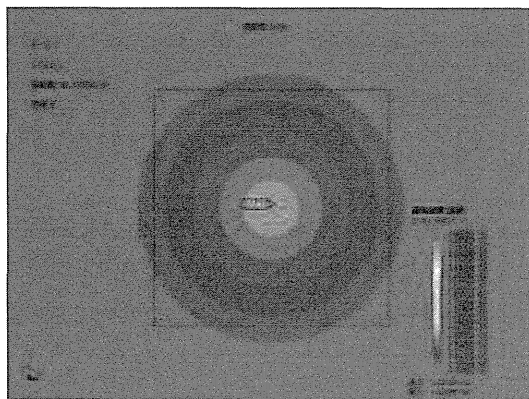


図 43-(b) 生理食塩水の磁束密度コンター図 (X-Y 面)

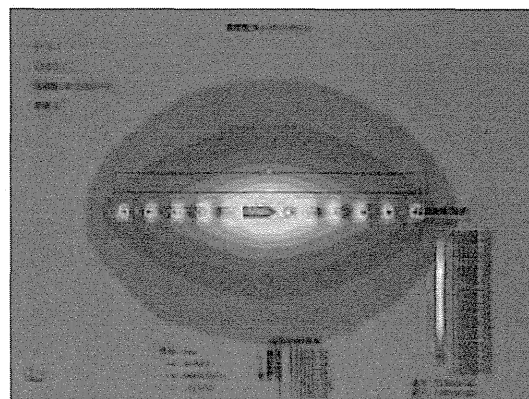


図 45-(a) BrainWhiteMatter の磁束密度コンター図(Z-X 面)

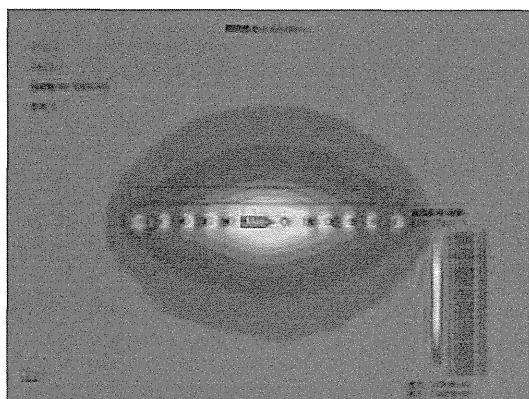


図 44-(a) BrainGrayMatter の磁束密度コンター図(Z-X 面)

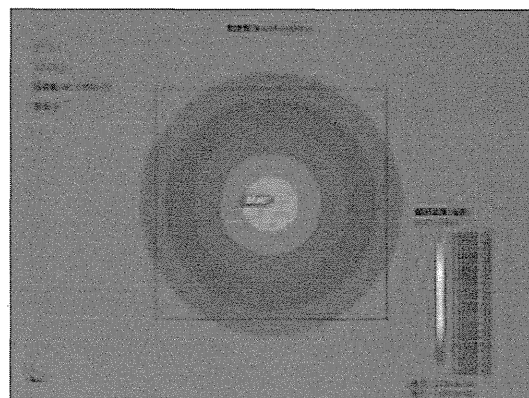


図 45-(b)BrainWhiteMatter の磁束密度コンター図(X-Y 面)

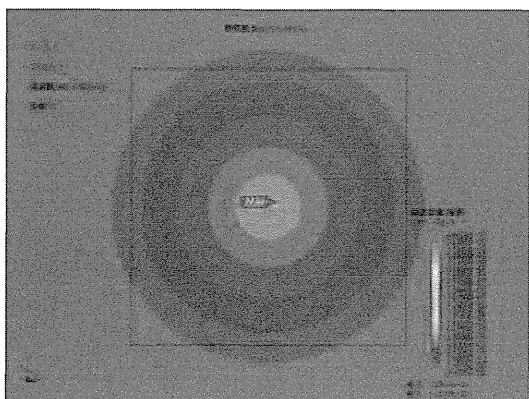


図 44-(b)BrainGrayMatter の磁束密度コンター図(X-Y 面)

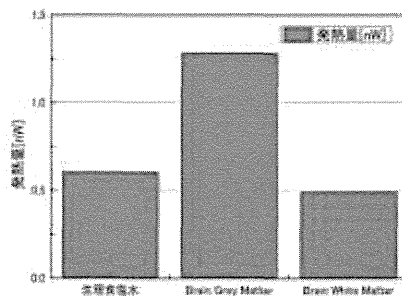


図 46 発熱量比較のグラフ

### C-3. 発熱密度の測定

#### C-3-1. 発熱密度測定結果および解析方法の詳細事例

まず例として、200mM, 300.3A のサンプルの発熱密度算出過程を図 47に示す。図 47は、容器上下の平均温度の履歴を示している。励磁開始直後と停止直後の平均温度変化速度  $M_1, M_2$  は、

$$M_1 = 8.86 \times 10^{-2} [\text{°C/s}]$$

$$M_2 = 7.97 \times 10^{-2} [\text{°C/s}]$$

である。両者の値に大きな違いがないことを確認し、両者の平均値を温度変化速度  $M$  とした。

$$M = \frac{1}{2}(M_1 + M_2) = 8.42 \times 10^{-2} [\text{°C/s}]$$

と求まる。よって、発熱密度  $q$  は、

$$q = \frac{c \times M}{\rho} = \frac{4.184 \text{ J/(g K)} \times 8.42 \times 10^{-2} \text{ °C/s}}{1.0 \text{ g/mL}} = 3.52 \times 10^{-1} \text{ W/mL}$$

と算出できる。

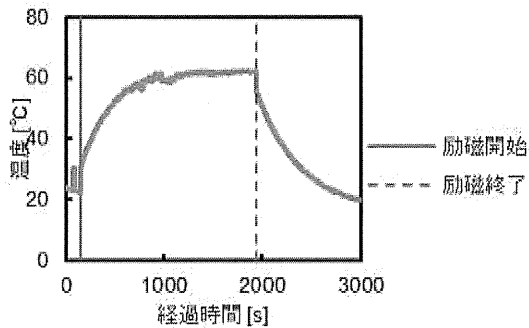


図 47 温度履歴 (サンプル EI236 200mM、

0.3A)

### C-3-2. 発熱密度測定結果の一覧

表 8 に各サンプルの発熱密度算出結果を示す。

「EI236 のみ」と示している列は、EI236 溶液の発熱密度から同じ電流値で試験したイオン交換水の発熱密度を引いたものを意味する。また、「発熱密度の差」と示した列は、励磁開始直後の温度変化速度  $a$ 、励磁停止直後の温度変化速度  $b$  としたとき、 $\text{abs}(a \cdot b) / \max(a, b) \times 100$  の値を示している。なお、以下のグラフで示したエラーバーは、この「発熱密度の差」の幅であり、二つのデータの上下値を示したものである。

表 8 各サンプルの発熱密度比較

No	サンプル名	電流 [A]	発熱密度 [W/mL]	発熱密度 の差 [%]	EI236 のみの発熱密度 (溶液基準)[W/mL]	EI236 のみの発熱密度 (固体基準)[W/g]
1	EI236 50mM	300.3	$1.6 \times 10^{-1}$	10	$4.8 \times 10^{-2}$	2.9
2	EI236 100mM	300.3	$2.0 \times 10^{-1}$	27	$8.8 \times 10^{-2}$	2.7
3	EI236 200mM	300.0	$3.5 \times 10^{-1}$	10	$2.4 \times 10^{-1}$	3.8
4	EI236 200mM	250.2	$3.1 \times 10^{-1}$	1	$2.2 \times 10^{-1}$	3.5
5	EI236 200mM	200.2	$2.3 \times 10^{-1}$	7	$1.6 \times 10^{-1}$	2.6
6	イオン交換水	200.2	$6.6 \times 10^{-2}$	12	-	-
7	イオン交換水	250.0	$9.2 \times 10^{-2}$	19	-	-
8	イオン交換水	300.3	$1.1 \times 10^{-1}$	6	-	-
9	生理食塩水 (NaCl 0.9%)	300.3	$1.4 \times 10^{-1}$	5	-	-
10	EI236 200mM (粉碎処理)	300.3	$3.9 \times 10^{-1}$	3	$2.8 \times 10^{-1}$	4.5

### C-3-3. 濃度の影響

サンプル No. 1,2,3 を比較する。これらを以

下の図に示す。濃度は質量分率とした(表 2 参照)。また、プロットしている発熱密度は

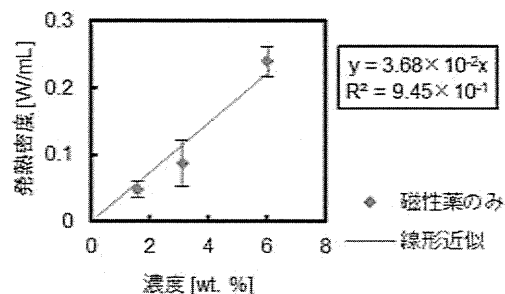


図 48 EI236 溶液濃度の発熱密度 (溶液基準) への影響

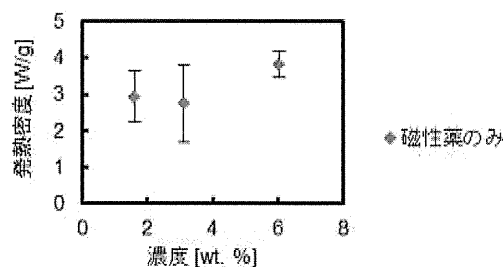


図 49 EI236 溶液濃度の発熱密度 (固体基準) への影響

表 8 で「EI236 のみ」とした値である。図 48、49 から、発熱密度と濃度は 1 次比例の関係があることがわかった。EI236 のみの発熱密度を  $q_{EI236}$  [W/mL]、濃度を  $w$  [wt. %] とすれば、

$$q_{EI236} = 3.7 \times 10^{-2} \times w$$

と表すことができる。

EI236 のみ単位質量あたりの発熱密度 [W/g] について、300A の No.1~3 を比較すると、濃度が大きくなると発熱密度がやや大きくなる傾向となった。発熱密度のエラーバーの値が大きいが、これは測定誤差の大きな低濃度溶液の発熱密度から EI236 単位質量あたりの発熱密度を求めたためである。Deatsch らのレビュー論文<sup>[7]</sup>では、濃度によって発熱密度が大きくなるケースと小さくなるケースの両方が報告されている。今回のケースは発熱密度が大きくなるケースに該当すると考えられる。ただし、その傾向は弱く、EI236 の単位重量あたりの発熱密度は溶液濃度に依存しないとみなしてよい。

### C-3-4. 電流の影響

電流値の EI236 発熱密度への影響を調べるため、サンプル No. 3,4,5 を比較する。また、電流値のイオン交換水発熱密度への影響を調べるため、サンプル No. 6,7,8 を比較する。これらを以下の図 50 に示す。EI236 溶液、イオン交換水ともに、発熱密度は電流に対して 1 次比例の関係があることがわかった。EI236 溶液の発熱密度を  $q_{EI236+water}$  [W/mL]、イオン交換水発熱密度を  $q_{water}$  [W/mL]、EI236 のみの発熱量を  $q_{EI236}$  [W/mL] とすると電流値を  $a$  [A] として、

$$q_{EI236+water} = 1.2 \times 10^{-3} \times a$$

$$q_{water} = 3.6 \times 10^{-4} \times a$$

$$q_{EI236} = q_{EI236+water} - q_{water} = 8.2 \times 10^{-4} \times a$$

と表すことができる。

ところで、生理食塩水も EI236 やイオン交換水と同様に発熱密度は電流に対して 1 次比例の関係があると考えられる。今回は生理食塩水に対して電流は 300.3A の 1 点しか試験



していないが、前述の比例関係を考慮し生理食塩水の発熱密度を $q_{saline}$  [W/mL]とすると、 $q_{saline} = 4.6 \times 10^{-4} \times a$ と表せる。

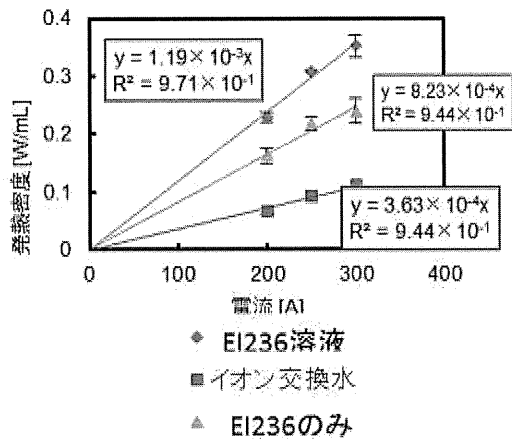


図50 電流の発熱密度への影響

### C-3-5. EI236 のみの発熱密度（溶液基準の整理）

今までの議論より EI236 のみの発熱密度（溶液基準）は電流と濃度に 1 次比例することが分かった。電流値を $a$  [A]、濃度を $w$  [wt. %]として、 $a \times w$ を新たな変数としてプロットし直すと以下の図 51 のようになる。すなわち、

$$q_{EI236} = 1.3 \times 10^{-4} \times a \times w$$

と表せる。

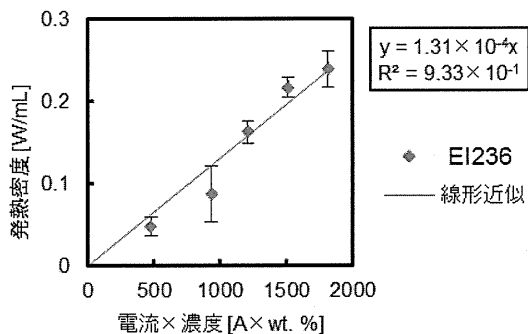


図 51 電流と濃度の発熱密度への影響

### C-4. 体内温度分布の評価

試験で得られた発熱密度整理式より、EI236 発熱量 $q_{EI236}$  [W/mL]を設定して熱解析を行った。電流値は 300A として濃度を変化させたので、以下の整理式を用いた。生理食塩水の発熱密度 $q_{saline}$  [W/mL]は 300A の実

験値を用いた。濃度を $w$  [wt. %]、電流値を $a$  [A]として、

$$q_{EI236} = 3.7 \times 10^{-2} \times w$$

$$q_{saline} = 1.4 \times 10^{-1}$$

と表せる。

#### C-4-1. 解析条件

計算条件を表 9 に示す。ラットとヒトの場合の解析を行った。磁性体溶液発熱密度は、EI236 発熱密度 $q_{EI236}$ と生理食塩水の発熱密度 $q_{saline}$ の和とし、その外側の生体組織発熱密度は $q_{saline}$ とした。

本試験とは別に実施された EI236 のラット脳内投与試験で、EI236 溶液濃度を 30wt. % (約 1M 相当)、体積を 20  $\mu$ L として試験を実施したので、その条件で解析したものが「ラット 1」である。しかし、この条件で計算を実施すると中心部温度が 42°C に達しなかったため、中心部温度が 42°C 以上になるように EI236 投与量増加、濃度増加、および両方増加させたものが「ラット 2,3,4」である。

一方、ヒトの場合は限界濃度や体積が判明していないので、ラットの解析領域体積と発熱領域体積の比を参考にして発熱領域半径 10mm とした (ヒト 1)。30wt. % の濃度で十分発熱したため、中心部温度が 42°C 以上となる最低濃度を探索した (ヒト 2)。

表 9 体内温度分布解析の条件および計算結果

整理 番号	磁場 印加 半径 [m]	E1236 溶液 体積	磁性体発熱 領域半径 [mm]	磁性体 濃度 [wt. %]	磁性体溶液 発熱密度[W/mL]	計算結果 中心部温度 [°C]
ラット1 (基準)	0.01	20 $\mu$ L	1.684	30	1.3	39.8
ラット2 (高容量)	0.01	137 $\mu$ L	3.2	30	1.3	42.1
ラット3 (高濃度)	0.01	20 $\mu$ L	1.684	73	2.8	42.1
ラット4 (高濃度, 高容量)	0.01	34 $\mu$ L	2	55	2.2	42.0
ヒト1 (基準)	0.1	4.2mL	10	30	1.3	50.9
ヒト2 (低濃度)	0.1	4.2mL	10	16	0.73	42.1

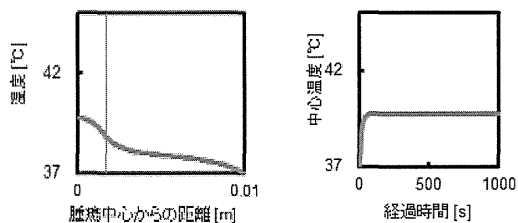
### C-4-2. 解析結果

解析結果を以下に示す。図中の赤線はEI236溶液の注入半径を示しており、赤線よりも左側はEI236および生理食塩水の領域、赤線よりも右側では生理食塩水の領域となっている。

ラットについて、30wt.%の場合、137 $\mu$ Lで中心部温度が42 $^{\circ}$ C以上となる(図53)。20 $\mu$ Lの場合、73wt.%で中心部温度が42 $^{\circ}$ C以上となる(図54)。なお、温度静定時間は約200sである。

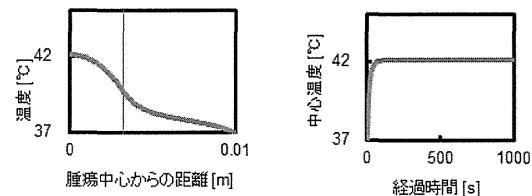
ヒトについて、4.2mLの場合、16wt.%以上で中心部温度が42 $^{\circ}$ C以上となる(図57)。なお、温度静定時間は約300sとラットより長い。これは、ラットに比べて生体組織体積が大きく熱伝導が緩やかになるからである。

ここで、ラット、ヒトの場合両方について中心部温度が42 $^{\circ}$ C以上となるには今回試験した濃度(約6wt.%)以上が必要であり、この発熱密度は試験データから補外した値であることに注意しなければならない。



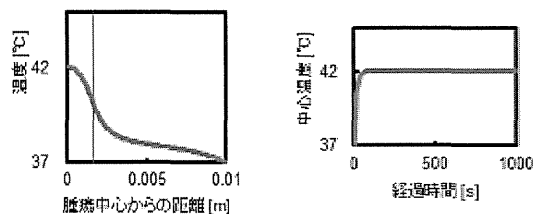
(a) 腫瘍中心からの温度分布 (b) 腫瘍中心の温度履歴

図52 ラット1 (20 $\mu$ L, 30wt.%)の結果



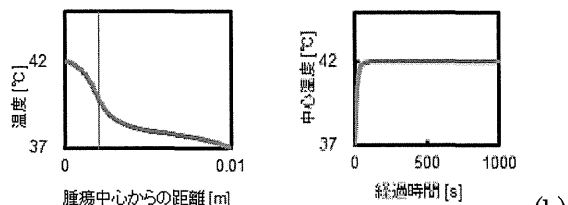
(a) 腫瘍中心からの温度分布 (b) 腫瘍中心の温度履歴

図53 ラット2 (137 $\mu$ L, 30wt.%)の結果



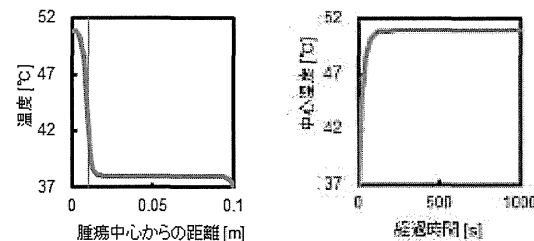
(a) 腫瘍中心からの温度分布 (b) 腫瘍中心の温度履歴

図54 ラット3 (20 $\mu$ L, 73wt.%)の結果



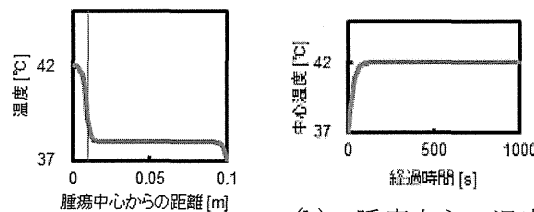
(a) 腫瘍中心からの温度分布 (b) 腫瘍中心の温度履歴

図55 ラット4 (34 $\mu$ L, 55wt.%)の結果



(a) 腫瘍中心からの温度分布 (b) 腫瘍中心の温度履歴

図56 ヒト1 (4.2mL, 30wt.%)の結果



(a) 腫瘍中心からの温度分布 (b) 腫瘍中心の温度履歴

図57 ヒト2 (4.2mL, 16wt.%)の結果

### C-4-3. EI236 濃度と EI236 溶液体積の中心温度への影響

EI236濃度とEI236溶液体積の中心温度への影響を見るため、ラットの解析について、EI236溶液体積を20 $\mu$ Lで固定し濃度を10~80wt.%で変化させたもの(図58)と、濃

度を 30 wt. %で固定し EI236 溶液体積を 10 ~80  $\mu$ L で変化させたもの (図 59) を解析した。

これらの結果から、EI236 溶液濃度と中心温度は比例するが、EI236 溶液体積と中心温度は比例せず、上に凸のグラフとなる。よって、中心温度を上昇させるには磁性体溶液体積を増加させるよりも濃度を増加した方が効果的である。

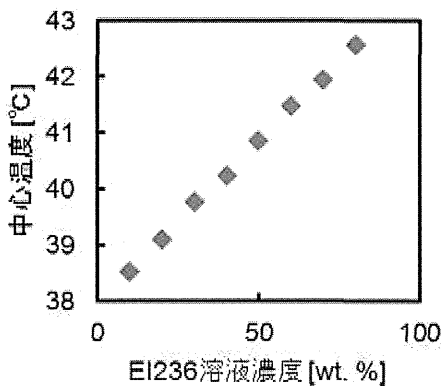


図 58 EI236 溶液濃度の中心温度への影響

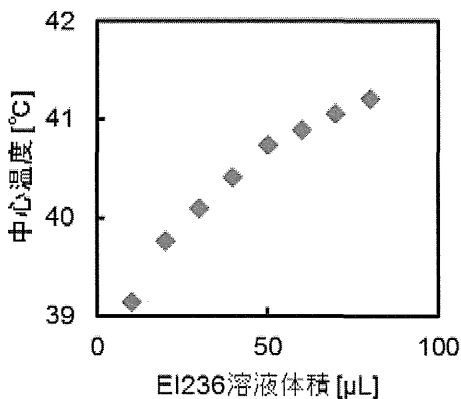


図 59 EI236 溶液体積の中心温度への影響

## D. 考察

### D-1. 温熱効果が得られる EI236 濃度について

生理食塩水の発熱密度は EI236、50mM、300A のものと同程度である。つまり、生体そのものの発熱効果(生理食塩水の発熱効果)に対して、EI236 を加えたことによる発熱効果を十分に得るためには、50mM の濃度が目安になると考えられる。50mM 以上の濃度であれば抗がん作用と温熱作用を併用が期待できる。

### D-2. 発熱密度試験方法の改善について

EI236 溶液の沈殿について、今回の 1 サンプルあたりの試験時間は数十分であり、その間に肉眼で確認できるレベルで沈殿が起こった。発熱量を測定する際、溶液は均一に混合されていることが好ましい。したがって、何らかの攪拌機構を設ければ、より精度の高い計測が可能になると考えられる。さらに、攪拌機構を設ければ、200mM 以上の沈殿しやすい高濃度の溶液でも試験が実施できるであろう。

### D-3. EI236 発熱密度整理式について

EI236 発熱密度は、濃度と電流値に比例することが分かったが、比例定数の値は今回使用した試験装置系(電源周波数、コイル形状・巻き数)に依存することに注意しなければならない。例えば、電源周波数を高めたりコイル巻き数を多くしたりして装置系を改善することで、より低濃度でも中心温度を 42°C 以上に加熱できると考えられる。

### D-4. ラットを用いた発熱実証試験の実施について

ラットとヒトを比較すると同じ濃度の EI236 溶液を用いてもラットは中心部温度が低い。温度分布解析の章で述べたように、ヒトと同じレベルまで温度を上げるためには、ラットでの実証試験では高濃度・大容量の EI236 を用いる必要があり、試験に困難を伴う。また、計算ではラットの血液かん流率が入手できなかったため、ヒトと同じ値を用いているが、ヒトよりも大きな値である可能性がある。その場合、今回得られた EI236 条件でも腫瘍中心部温度が 42°C に達しない可能性がある。一方で、ラットを用いた生物実験で脳内腫瘍に投入した EI236 の温度上昇を計測することを考えると、熱電対位置が腫瘍中心から 2mm ずれると測定温度は 3°C 程度低くなるということが計算結果から分かる (図 54)。その上、EI236 溶液 20  $\mu$ L に対して熱電対の線径が大きく、熱電対からの放熱も無視できないであろう。以上の理由から、ラット生体実験で EI236 温度上昇を精度よく測定することはかなり難しいと考えられる。したがって、ラット生体実験を実施するにあたっては、ヒトとの違いや計測の不確かさを考慮した上で、温度上昇目標値等を設定しなければならない。

## E. 結論