

高周波パルス磁界印加による磁性粒子の加熱

Heating of magnetic particles by application of high frequency pulsed magnetic field

安達友威^{a)†}・桑波田晃弘^{a)}・藪上信^{a) b)}・中村英滋^{c) b)}

^{a)} 東北大学大学院工学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05 (〒980-8579)

^{b)} 東北大学大学院医工学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-12 (〒980-8579)

^{c)} 高エネルギー加速器研究機構 (KEK), 茨城県つくば市大穂 1-1 (〒305-0801)

Y. Adachi^{a)†}, A. Kuwahata^{a)}, S. Yabukami^{a)}, E. Nakamura^{b)}

^{a)} Graduate School of Engineering, Tohoku Univ., 6-6-05 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

^{a)} Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku Univ., 6-6-12 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

^{c)} High Energy Accelerator Research Organization (KEK), 1-1 Oho, Tsukuba, Ibaraki, 305-0801, Japan

We analyzed a circuit for generating a pulsed magnetic field with a pulse width of 2 μ s at 250 kHz using circuit simulation. We developed a circuit that can generate a 12A, 250kHz pulsed current. Next, we conducted heating experiments with small magnetic particles for 200 s using the pulsed magnetic field, and the advantage of the field was 15 times that of a sine wave magnetic field with respect to magnetic energy. This study has the potential to improve the heating efficiency of magnetic hyperthermia, to reduce the amount of magnetic material, and to treat deep inside the body.

Key words: magnetic hyperthermia, pulsed magnetic field, hysteresis loop, pulse forming network

1. はじめに

がんに対する治療法として、磁気温熱療法（磁気ハイパーサーミア, MH）が注目されている。この治療法は、がん患部に磁性体を注入し、交流磁界を印加して加熱することで、正常組織と比較して、温熱に弱い組織であるがん組織のみを選択的に壊死や縮退させる方法である¹⁾。この方法は、現在一般的ながん治療法である手術療法、薬物療法、放射線療法に比べ、患者への負担が少ない低侵襲な治療法として期待されている。温熱療法の主な加熱方式には RF 誘電加熱法²⁾や超音波加熱法³⁾などが医療現場で用いられている⁴⁾。しかし、これらの方式で加熱する領域の制御が難しく、がん組織のみを選択的に加熱できない場合がある。そこで、磁性体をがん組織に注入することで、磁気により局所的な加熱を可能とする磁気温熱療法が盛んに研究されている⁵⁾⁻⁷⁾。

磁性体の発熱効率は治療効果に大きく影響するパラメータである。発熱効率が高いということは、過剰な磁性粒子を使用せずに磁気ハイパーサーミア効果が得られることを意味し、副作用のリスクや磁性体の投与の難しさを最小限に抑えることができる⁸⁾。また、浅在性腫瘍と比較して温熱療法での治療が難しいと言われている深在性腫瘍の治療においても効果があると考えられる⁹⁾。

発熱効率は、交流磁界強度を強く、または周波数を高くすることで向上する。しかし、それらには身体的上限があり、周波数組織における誘導現象により患者に生体損傷を与える危険性を考慮しなければならない¹⁰⁾⁻¹¹⁾。したがって、使用できる磁場強度や周波数には限界があり、より低い強度や周波数で同等の効率を達成できる新しい波形の探索が不可欠である¹²⁾⁻¹³⁾。そこで、本稿ではパルス磁界を用

いることを検討した。パルス磁界は、従来用いられている正弦波磁界と比較して磁界の立ち上がりが速いため、正弦波と比較して磁性体の磁化と磁界方向の位相ずれが顕著になる。このことはヒステリシスループを拡大し、発熱効率を高めると考えられる¹³⁾。そこで、本研究ではパルス磁界を用いた磁気ハイパーサーミアを提案する。

本稿では、パルス磁界の磁氣的加熱効率を確認することを目的として、はじめに Pulse Forming Network を利用したパルス磁界形成回路を設計、作製した。また、作製した回路を用いて実際にパルス磁界と正弦波磁界による比較加熱実験を行った。また、2 種類の効率比較方法によってパルス磁界と正弦波磁界の効率の比較を行った。その結果、パルス磁界の発熱効率が正弦波磁界と比較して 15 倍以上向上することが分かったため報告する。

2. パルス磁界形成回路

2.1 パルス磁界形成回路の設計

パルス電圧の形成方法としてインダクタとキャパシタを継続接続した分布定数線路（Pulse Forming Network PFN）が知られている¹⁴⁾⁻¹⁵⁾。PFN は、受電端側を開放した状態で送電端側に入力電圧として加えた直流電圧をキャパシタンスに蓄積させ、充電し、充電が完了した後に受電端側を短絡することでパルス放電を行い、立ち上がりの速いパルス電圧を発生させる回路である。本研究では、この回路の受電端に磁界発生用の加熱コイルを接続することで、パルス電流によるパルス磁界を形成した。Fig. 1 に Pulse Forming Network の概略図を示す。

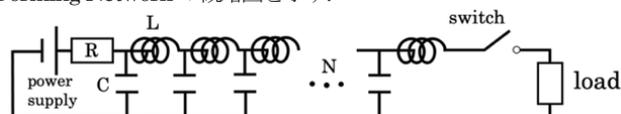


Fig. 1 Pulse forming network.

単一線路上のパルス幅 ΔT_p は、以下の式(1)で与えられる。ただし、線路のインダクタンスを L 、キャパシタンスを C 、線路の線路長を ℓ とする¹⁴⁾⁻¹⁵⁾。

$$\Delta T_p = 2\ell\sqrt{LC} \quad (1)$$

また、式(1)を、分布定数線路の接続段数 N を用いて変換することで、パルス幅 ΔT_p の式(2)が得られる。

$$\Delta T_p = 2N\sqrt{LC} \quad (2)$$

式(2)から、目標の磁界周波数に合わせた分布定数回路のパラメータを決定し、回路を設計した。本研究では、接続段数 N を 10、インダクタンス L を $1.4 \mu\text{H}$ 、キャパシタンス C を 6.8 nF と設定することで、パルス幅 $\Delta T_p = 2.0 \mu\text{s}$ のパルス電流を形成するように設計した。これは、正弦波磁界を形成するために使用した誘導加熱電源 (EasyHeat 2.4 kW, Ambrell, Rochester) の駆動周波数に合わせた設計である。Fig. 2 は、Spice シミュレーションソフトによって作成した回路である。PFN と加熱コイル間でスイッチを開閉することでパルス電流を形成している。Fig. 3 に加熱コイルに流れる電流を示す。式(2)から算出したパルス幅 $2.0 \mu\text{s}$ 、 250 kHz のパルス電流が流れていることが確認できた。波形の立ち上がり部分に跳ね上がりが見られるが、これは PFN の受電端が誘導性であることと、送電側と受電側のインピーダンスが一致していないことに起因すると考えられる。¹⁴⁾

2.2 パルス磁界形成回路の作製

前節のシミュレーションに基づき、パルス磁界形成回路を作成した。Fig. 4 は、実際に作製した回路である。回路には、直流電源(GPO160-20R, 高砂製作所)、抵抗器 (9.4Ω , TE2500B4R7J, TE Connectivity)、キャパシタ (6.8 nF , B32672L8682J000, TDK)、インダクタ (3 ターン, 直径 45 mm , 線径 4 mm , $1.4 \mu\text{H}$)、パワー MOSFET (BSM120D12P2C005, ROHM) を用いた。MOSFET のゲートドライブは、パルスジェネレータ (MG411B, アンリツ) を直接接続することで行った。また、パルス電流波形は、トランス型電流センサ (CTL-6-S32-8F-CL, U_RD) で計測した。また、加熱コイルは、正弦波磁界形成用誘導加熱電源の加熱コイル (4 ターン, 直径 35 mm , 線径 5 mm , $0.45 \mu\text{H}$ (100 kHz での測定)) に形状、寸法を近づけたもの (4 ターン, 直径 38 mm , 線径 4.5 mm , $0.44 \mu\text{H}$ (100 kHz での測定)) を作製した。Fig. 5 は加熱コイルに流れる電流波形である。入力電圧 100 V で実効値 12 A のパルス電流が流れている。

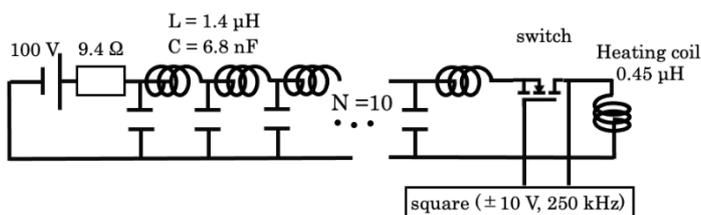


Fig. 2 Simulated PFN circuit.

この波形について Fig. 3 のシミュレーションと比較すると、波形の概形の一致が確認できた。また、パルス幅 ($2 \mu\text{s}$) と周波数 (250 kHz) についても一致した。

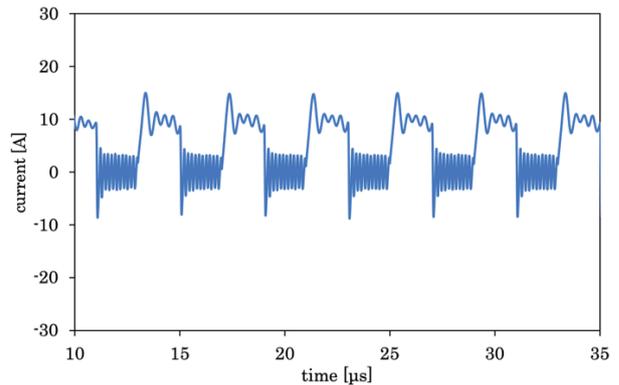
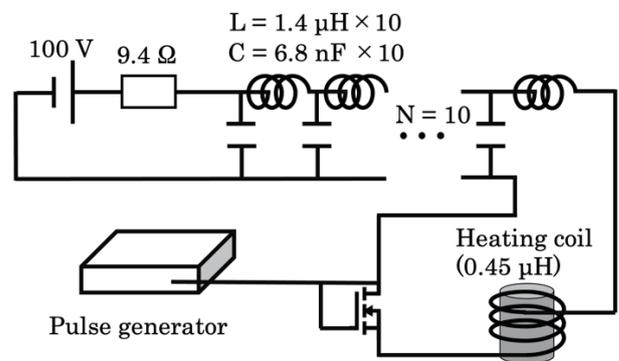
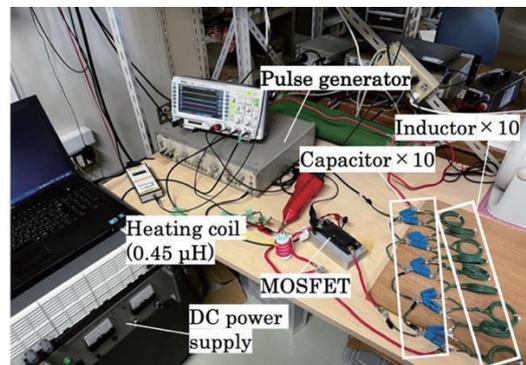


Fig. 3 Simulated pulsed current.



(a) circuit diagram



(b) photo of circuit

Fig. 4 Pulsed magnetic field generation system.

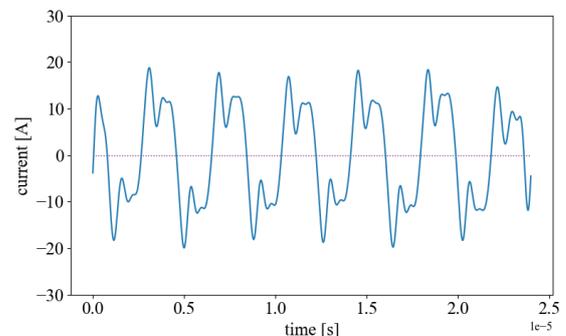


Fig. 5 Pulsed current in heating coil.

3. 実験方法と解析方法

3.1 各磁界波形による加熱実験

正弦波磁界とパルス磁界の加熱特性を比較するため、磁性粒子サンプルに正弦波磁界とパルス磁界をそれぞれ印加した時の温度変化を評価した。

Fig. 6 は、実験に用いたサンプルである。ヒステリシス損失による発熱を確認するため、直径3mmの炭素鋼球30個(SWHC10R, 舟辺精工)と水1.0mlを投入したガラス瓶を使用し、水1.5mlのみが入ったガラス瓶をコントロールとして使用した。また、光ファイバ温度計(Optotemp2000, Ocean Insight, US)を用いて温度変化を測定した。測定は、ファイバをビンの中の磁性体に触れる形で差し込むことで行い、同条件でのコントロールの温度変化との差をサンプルの温度変化として記録した。実験は全て室温状態でを行った。

磁界実効値は、正弦波磁界については2.0 mT ~ 3.0 mT, パルス磁界については0.34 mT ~ 0.87 mTとした。これは、Easy Heatが安定駆動でき、かつパルス磁界形成回路が出力可能な磁界強度である。600s間加熱を行い、温度上昇が飽和していない200s点での温度変化を測定した。

また、ヒステリシスループの拡大と加熱結果の関係を確認するため、炭素鋼球の動的ヒステリシスループを測定した。Fig. 7は、正弦波磁場、パルス磁場印加時のヒステリシスループの測定に用いた実験系である。ヒステリシスループの測定には、差動型ピックアップコイル(5ターン、直径20mm)を用いた。そして、(3)式を用いてループが囲む面積 BH_{loop} を計算し、200s間の平均値を求めることで、ヒステリシスループの面積とした。

$$BH_{loop} = \int^{loop} BdH \quad (3)$$

また、磁性体の発熱要因として渦電流損失の影響が考えられるが、それについてFig. 8に、同寸法の銅球の磁界印加による加熱実験の結果を示す。磁界振幅は、実験系の2倍のものを用いた。Fig. 8では、炭素鋼球に500sで+8.2Kの温度変化が見られるのに対し、銅球の有意な温度変化は見られない。銅球は非磁性体金属であることから、炭素鋼球の発熱に対する渦電流損失の影響は小さく、主な加熱要因はヒステリシス損失であると考えられる。

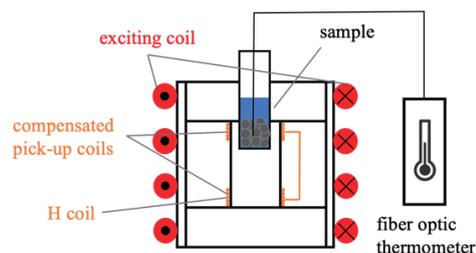
現状、誘導加熱を用いた磁性粒子の加熱に関する研究の中で、異なる波形の磁界を印加した際の加熱効果を比較する方法は一般的に確立されていない。そこで本稿では、加熱実験の結果について、有効電力量、磁気エネルギーの2種類のエネルギーを基準として比較した。

3.2 有効電力量を基準とした比較

有効電力量を用いた方法では、加熱コイル間にかかる電力量を用いてサンプルの温度変化から計算される熱量を規格化し、2種類の磁界による加熱特性を比較した。この方法では、磁界によってサンプルを加熱する際、同時に加熱コイル間に加えられている電圧 v 、電流 i を測定することで、



Fig. 6 Sample and control.



(a) hysteresis measuring system

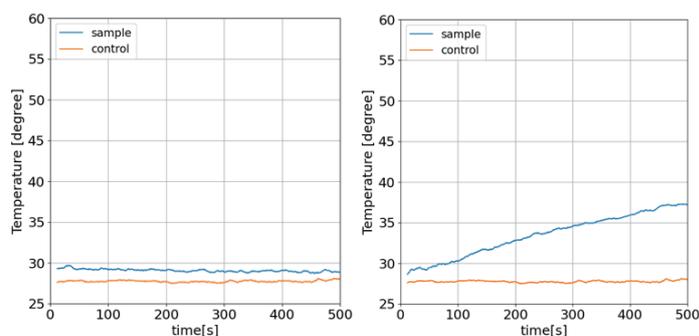


(b) photo of measuring system (pulse)



(c) photo of measuring system (sine)

Fig. 7 Hysteresis measuring system.



(a)copper balls

(b)carbon steel balls

Fig. 8 Comparison of copper balls and carbon steel balls.

加熱コイルにかかる電力量 P_E を(4)式を用いて求めた。

$$P_E = \frac{t_H}{T_s} \int_0^{T_s} v(t)i(t)dt \quad (4)$$

ただし、 t_H は加熱時間、 T_s はオシロスコープで波形をサンプリングした時間、 $v(t)$ 、 $i(t)$ は加熱コイルにかかる電圧、電流の瞬時値を表す。

式(4)から得られた電力量 P_E を用いて、温度変化 ΔT 、比熱 c 、質量 m から計算される熱量 Q を規格化することで、加熱効率 η_E とし、比較対象とした。

$$\eta_E = \frac{mc\Delta T}{P_E} = \frac{Q}{P_E} \quad (5)$$

また、加熱時間に対する温度変化を加熱速度 dT/dt として求め、加えて比較対象とした。

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\Delta T}{t_H} \quad (6)$$

3.3 磁気エネルギーを基準とした比較

この方法は、加熱コイルに蓄えられる磁気エネルギーを用いてサンプルの熱量を規格化する方法である。電流波形によらず、電流の自乗平均値が実効値として扱われる¹⁶⁾ことを利用し、加熱コイルに流れる電流の瞬時値 $i(t)$ と加熱コイルのインダクタンス L 、サンプリング時間 T_s から式(7)を用いてコイルに蓄えられるエネルギー P_M を求め、先述の方法と同様に規格化し、変換効率 η_M とした。

$$P_M = \frac{L}{2} \frac{1}{T_s} \int_0^{T_s} i(t)^2 dt \quad (7)$$

$$\eta_M = \frac{mc\Delta T}{P_M} = \frac{Q}{P_M} \quad (8)$$

また、加熱速度 dT/dt についても先述の方法と同様に比較対象とした。

4. 正弦波との比較加熱実験

4.1 電力量を基準とした比較

Fig. 8 に加熱コイルに加わった電力量を基準として比較した結果を示す。(a)は、加熱コイルに加わった電力量に対する加熱速度の変化、(b)は加熱コイルに加わった電力量に対する加熱効率の変化、(c)は磁界実効値に対する加熱速度の変化、(d)は磁界実効値に対する加熱効率の変化である。2種類の磁界波形について、電力量に対する加熱速度 dT/dt と加熱効率 η_E の変化の割合を比較した。加熱速度については、正弦波磁界は 1.1×10^5 [K/(s·J)]、パルス磁界は 9.8×10^4 [K/(s·J)]であり、2種類の磁界に大きな差は見られなかった。加熱効率については、正弦波は 3.2×10^{-7} [J]であるのに対し、パルス磁界は 5.4×10^{-7} [J]であり、パルス磁界に1.6倍の優位性があることが確認できた。また、磁界実効値に対する同様の評価を行い、加熱速度には大きな差は見られなかったが、加熱効率についてパルス磁界に2.2倍の優位性が確認できた。

4.2 磁気エネルギーを基準とした比較

Fig. 9 にコイルに蓄えられる磁気エネルギーを基準として比較した結果を示す。(a)は、磁気エネルギーに対する加熱速度の変化、(b)は磁気エネルギーに対する変換効率の変化、(c)は磁界実効値に対する加熱速度の変化、(d)は磁界実効値に対する変換効率の変化を示す。

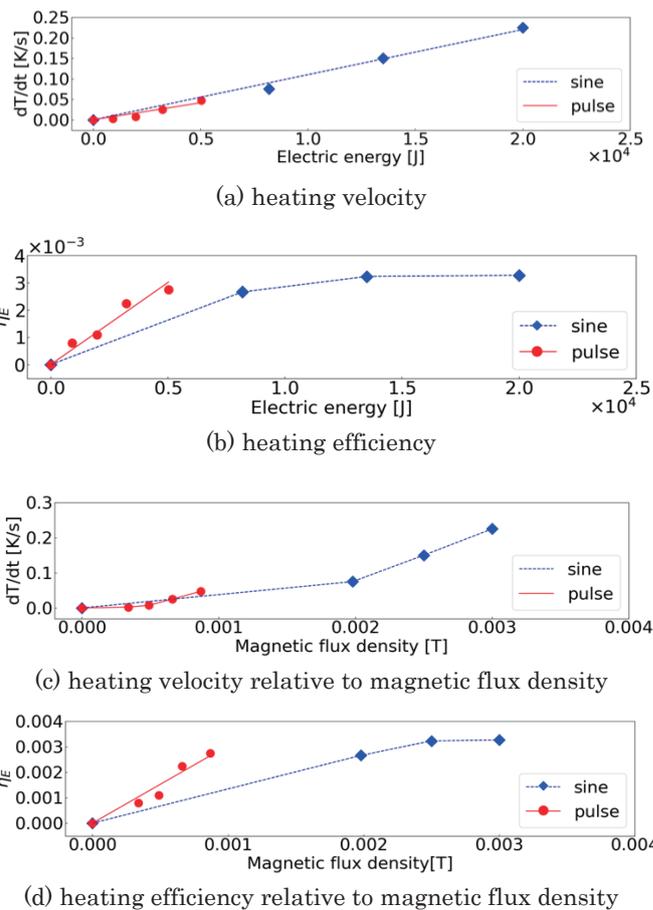


Fig. 9 Comparison based on electric energy.

それぞれの磁界について、前節と同様に、磁気エネルギーに対する加熱速度 dT/dt 、変換効率 η_M の変化の割合を比較した。加熱速度については、正弦波磁界は 3.2 [K/(s·J)]、パルス磁界は 7.6 [K/(s·J)]であり、パルス磁界に2.4倍の優位性があることが確認できた。また、変換効率は、正弦波で 2.3×10^4 [J]であるのに対し、パルス磁界では 3.5×10^5 [J]であり、パルス磁界に15倍の優位性があることが確認できた。また、磁界実効値に対する同様の評価を行った結果、速度には大きな差は見られなかったが、変換効率についてパルス磁界に6.7倍の優位性が確認できた。

4.3 動的ヒステリシスループの比較

Fig. 10 に磁性体サンプルの動的ヒステリシスループを測定した結果を示す。(a)はパルス12 A (実効値)で励磁した際の炭素鋼球のヒステリシスループ、(b)は正弦波27 A (実効値)で励磁した際と同サンプルのヒステリシスループを表している。(b)についてループのばらつきが見られるが、これは誘導加熱用電源によって出力される正弦波磁界の振幅のばらつきに起因するものである。それぞれの面積について式(3)で計算を行ったところ、パルス磁界 (a)が 0.31 [A·T/m]、正弦波磁界 (b)が 0.41 [A·T/m]と計算された。

また、Fig. 11 に、ループの面積を電力量、磁気エネルギーで規格化したものを、前節と同様の方法で比較した結果

を示す。前節と同様、パルス磁界の効率が正弦波を上回っていることが確認できる。この結果は、動的ヒステリシスループの拡大によって磁性体の加熱効率の向上が生じているということを示している。

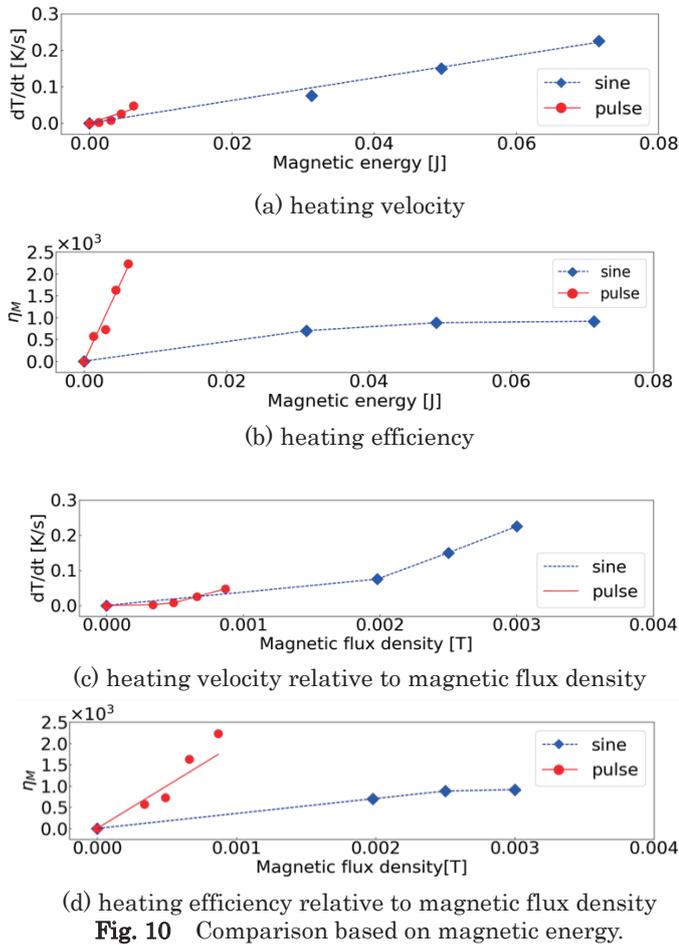


Fig. 10 Comparison based on magnetic energy.

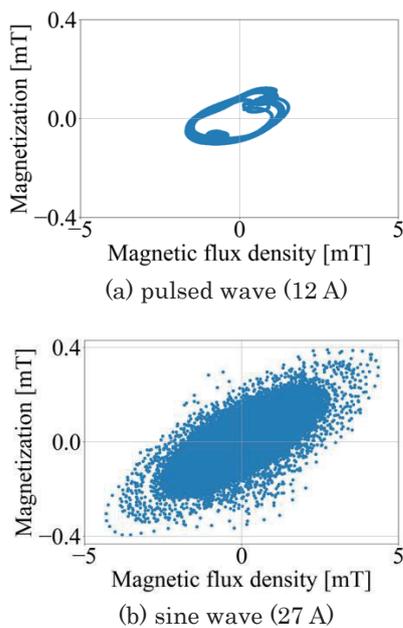


Fig. 11 Measured hysteresis loops.

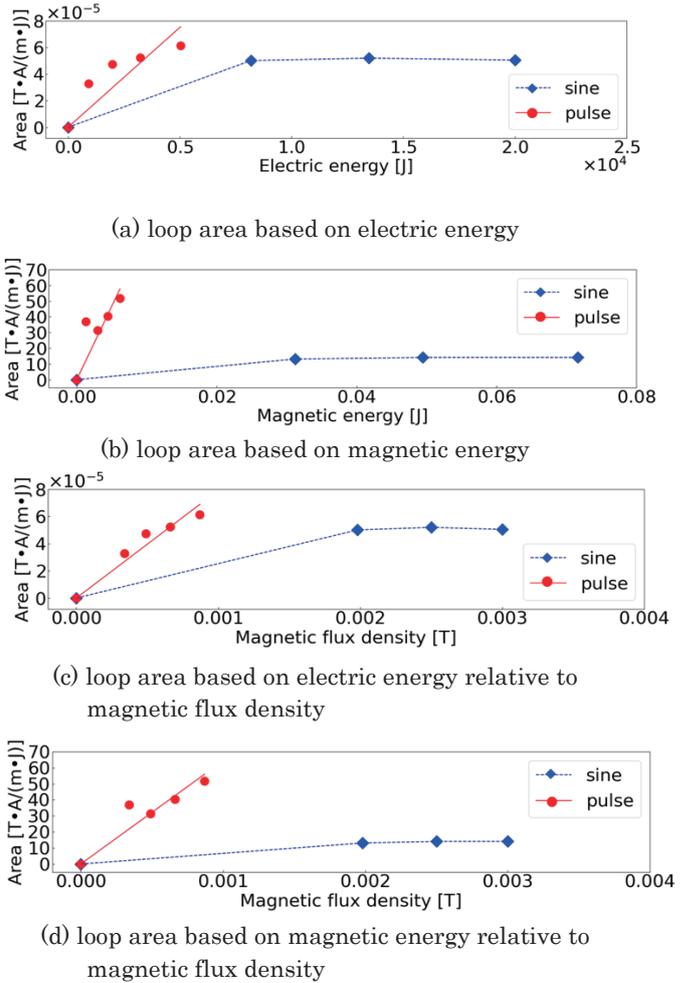


Fig. 12 Loop area comparison based on electric and magnetic energy.

5. まとめ

本研究では、パルス磁界による磁性体の加熱効率を確認するため、はじめにパルス磁界形成回路を作製した。250 kHz パルス電流を出力するのに必要な回路パラメータを計算により決定し、Spice シミュレーションソフトによるシミュレーションを行った。それを基に実際に回路を作製し、パルス幅 2 μ s、250 kHz、12 A のパルス電流を実現した。また、作製した回路を用いて実際に正弦波磁界を利用した場合との比較加熱実験を行い、最大で 15 倍の効率の向上を確認した。また、磁性体の動的ヒステリシスループを測定し、効率の向上を確認した。このことは、パルス磁界を利用することで、磁界強度、周波数によって定義される身体の交流磁界被曝限界の範囲内¹⁰⁾⁻¹¹⁾で、磁性粒子の加熱効率を高められることを示している。

今後の展望として、実際にハイパーサーミアに用いられるような磁性ナノ粒子を用いた検証、パルス磁界を用いたマウスへの動物実験が挙げられる。

謝辞 本研究は、KEK 令和4年度加速器科学総合育成事業、及び KEK 共同開発研究 2022-ACCL-1, AMED プロジェクト(22ym0126802j001) の支援を受けた。

References

- 1) D. Chang, M. Lim, J. Goos, Y. Ng, F. Mansfeld, M. Jackson, T. Davis, and M. Kavallaris: *Pharmacol.* **9**, 831 (2018).
- 2) H. Kato, T. Takasugi, R. Tanaka, and Y. Yamamoto: *Thermal Medicine.* **36**, 59-74 (2020).
- 3) H.P. Kok, E.N.K. Cressman, W. Ceelen, C.L. Brace, R. Ivkov, H. Grull, G. ter Haar, P. Wust, and J. Creeze: *Physiol. Behav.* **176**, 139-148 (2017).
- 4) K. Mahmoudi, A. Bouras, D. Bozec, R. Ivkov, and C. Hadjipanayis: *Int. J. Hyperth.* **34**, 1316-1328 (2018).
- 5) S. Guannan, R. Takeda, S. Trisnanto, T. Yamada, S. Ota, Y. Takemura: *J. Magn. Magn. Mater.* **473**, 148-154 (2019).
- 6) R. Hasegawa, T. Nakagawa, S. Seino and T. A. Yamamoto, *J. Magn. Soc. Jpn.* **42**, 90-95 (2018).
- 7) A. Shikano, L. Tonthat, A. Kuwahata, A. Sukhbaatar, T. Kodama, and S. Yabukami: *J. Magn. Soc. Jpn.* **6**, 100-104 (2022).
- 8) T. Matsuda, M. Takahashi, I. Tsukiyama, Y. Onoyama, S. Uehara, T. Yamashita, N. Huwa: *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* **6** [4] 411-424 (1990).
- 9) X. Zuo, H. Ding, J. Zhang, T. Fang, and D. Zhang: *Results Phys.* **32**, 105095 (2022).
- 10) IEEE International Committee on Electromagnetic Safety Technical Committee 95, *IEEE Access* **7**, 171346-171356 (2019).
- 11) R. Hergt, and S. Dutz: *J. Magn. Magn. Mater.* **311**, 187-192 (2007).
- 12) M. Zeinoun, D. Serrano, P. medina, O. Garcia, M. Vasic, and J. serrano: *IEEE Access* **9**, 105805-105816 (2021).
- 13) M. Zeinoun, D. Serrano, P. medina, O. Garcia, M. Vasic, M. Ramos, and J. serrano: *Nanomaterials* **11**, 3240 (2021).
- 14) K. Takagi, S. Kanazawa, T. Inohara, T. Ueno, T. Kawasaki, and K. Takahashi: *Kodenatsu pulse power kogaku* (in Japanese), p. 212 (Riko Tosho, Tokyo, 2018).
- 15) Hongtao Li, Hong-Je Ryoo, Jong-Soo Kim, Geun-Hie Rim, Young-Bae Kim, and Jianjun Deng: *IEEE Trans. Plasma Sci.* **37**, 190-194 (2009).
- 16) Y. Ohno, T. Nishi: *Denki kairo* (1) (in Japanese), p. 32 (Ohmsha, Tokyo, 2018).

2022年11月14日受理, 2022年12月15日再受理, 2023年1月24日採録