

Fundamental Studies of Hyperthermia Using Magnetic Particles as Thermo-seeds 1 : Development of Magnetic Particles Suitable for Hyperthermia

T. Atsumi^{*,**}, B. Jeyadevan^{*}, Y. Sato^{*}, and K. Tohji^{*}

^{*}Tohoku University, Graduate School of Environmental Studies, 6-6-20 Aramaki Aza Aoba, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

^{**}Ferrotec, 1-4 Midoridaira, Sosa, Chiba 289-2131, Japan

Magnetic materials suitable for hyperthermia are discussed taking their magnetic properties, practical limitations of treatment conditions and instrumentation into consideration. The experimental results suggest that either ferromagnetic particle with very low anisotropy constant or superparamagnetic particles with a moderate anisotropy constant are suitable. Considering the magnetic- and biocompatibility of the particles, superparamagnetic Fe₃O₄ with a diameter of 11-13 nm is considered most appropriate. Fe₃O₄ particles of various diameters were successfully synthesized using coprecipitation and thermal decomposition and their heating rates were experimentally verified. The heat generated depends on the particle diameter and solid concentration. The temperature of 3 ml Fe₃O₄ suspension with an average particle diameter of 14 nm and solid concentration of 4 wt.% rose from room temperature to 100 °C, when it was exposed to an ac magnetic field strength and frequency of 3.2 kA/m and 600 kHz respectively for 10 minutes.

Key words: magnetic hyperthermia, Fe₃O₄, superparamagnetic, ferromagnetic, ac susceptibility, Neel relaxation, Brownian relaxation, magnetic hysteresis loss

磁性粒子を発熱体とした温熱療法の基礎的検討 その1 -温熱療法に適した磁性粒子の理論および実験的検討-

渥美崇^{*,**}・バラチャンドラン ジャヤデワン^{*}・佐藤義倫^{*}・田路和幸^{*}

^{*}東北大学大学院環境科学研究科, 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-20 (〒980-8579)

^{**}株式会社フェローテック, 千葉県匝瑳市みどり平 1-4 (〒289-2131)

1. はじめに

近年, 磁性粒子を発熱体とした癌細胞に対する温熱療法^{1), 2)} (Magnetic Hyperthermia : MH)の検討が盛んに行われている。MHは, 癌治療の際, 生体内で凝集しないように表面修飾を施した磁性粒子を血管などから体内に注入し, 外部磁界により目的とする癌細胞に誘導, あるいは直接癌細胞に注入する。その後, 十分な強度を持った交流磁界を印加することにより粒子の発熱を引き起こし, その熱により癌細胞を加温して死滅させるという癌療法の一つである。MHの利点は, 1) 外部磁界により目的部位までの誘導が可能であること, 2) 磁気的性質を利用した位置検出が可能であること, 3) 体内の深部であっても磁性粒子の存在する部位のみを加熱できること, などが挙げられる。その中でも, 3) に示したように癌細胞のみに特異吸着あるいは分散が実現できれば, 健康な細胞に悪影響を与えることなく, 癌細胞のみの局部加熱が可能であることが最大の利点であり, 特徴である。

MHの治療効果を高め, 癌細胞を死滅させるのに必要な熱量を得るために, 治療に用いる磁性粒子は高発熱を生じるものが望ましい。高発熱を生じる磁性粒子の使用は人体へ投与する磁性粒子量を減少させ, 磁性粒子による毒性, 臓器などへの蓄積のリスクを低減させる。これまでMHには, Fe₃O₄, γ -Fe₂O₃, MgFe₂O₄³⁾ など様々な材料の適応や粒子径, 粒度分布, 強磁性体もしくは超常磁性体の磁

性粒子の種類についての検討がされている⁴⁾。しかし, MHに最適な材料, 磁気的性質, 粒子径, 粒度分布などの検討が磁気特性の観点から行われた報告は数少ない。

本研究では, 磁気特性の観点から発熱機構について理論的検討を行い, MHに適した粒子の磁気特性, 物性の検討を行った。さらに, 見積もられた粒子を合成し, その発熱測定をもとに, 理論値との比較を行った。

2. 磁性粒子の発熱機構に関する検討

現在, MHへの適応が検討されている磁性粒子は, その発熱機構の違いから, 強磁性粒子(ferro)と超常磁性粒子(superpara)に分類される。一般に磁性粒子径が小さくなるに従い, 磁気特性が強磁性から超常磁性へと変化する。その発熱機構は強磁性粒子のヒステリシス損失に起因するものから, 超常磁性粒子の緩和に起因するものへと変化する。

2.1 強磁性粒子による発熱機構

強磁性粒子の発熱はヒステリシス損失により生じる。損失(P), つまり発熱は, 式(1)のように周波数とヒステリシスの内部面積の積で記述される⁵⁾。

$$P=f\Delta U \quad (1)$$

f : 周波数, ΔU : ヒステリシスの内部面積

理想の強磁性粒子の発熱量は, 周波数の増加およびそれに伴う保磁力上昇によるヒステリシスの内部面積の増加に

より無限に増大する。強磁性粒子の保磁力(H_c)は周波数の増加と共に式(2)に従い大きくなる⁶⁾。

$$H_c/H_k = 1 - [(k_b T / K_u V) \ln(1 / \tau_0 f)]^{1/2}. \quad (2)$$

H_c : 保磁力 H_k : 異方性磁界 k_b : ボルツマン定数

T : 温度 K_u : 異方性定数 V : 粒子の体積 f : 周波数

τ_0 : 緩和時間定数

従って、外部磁界を H_{apply} (一定) とすると、保磁力が外部磁場より小さい ($H_c < H_{\text{apply}}$) 条件を満たす場合、強磁性粒子は式(1)に従い、発熱量が Fig. 1 のように増加する。しかし、印加できる磁界強度は、使用する装置の機械的要因によって制限されるため、高周波数領域では保磁力が印加磁界よりも大きくなる。その場合、保磁力が外部磁場より大きい ($H_c > H_{\text{apply}}$) 条件下では、磁気ヒステリシスを示さず、発熱量が減少し (Fig. 1), ゼロに近づくと考えられる。一方、式(2)を用いて保磁力の周波数に対する変化について計算を行った。緩和時間定数 τ_0 は 10^{-9} ~ 10^{-12} とされているが、本計算では、通常用いられている 10^{-9} を使用した。また、バルクのマグネタイトの飽和磁化および異方性定数をもとに算出した 32 kA/m を異方性磁界 H_k とした。粒子径、異方性定数および温度が保磁力に及ぼす影響を Fig. 2 (a)-(c) に示した。Fig. 2 (a) より、粒子径の増加とともに保磁力が大きくなるのがわかる。一方、粒子径が小さい方が周波数に対する保磁力の変化が大きく、異方性定数の小さい材料は保磁力が小さいため、弱い印加磁界でも発熱が起これ、装置性能の制限が緩和されることがわかる (Fig. 2 (b)). しかしながら、異方性定数が小さいほど周波数に対する保磁力の変化は大きくなる。Fig. 2 (c) から、すべての周波数領域において温度上昇により保磁力は低下するが、その変化はごく小さいことが示された。

ここで、例として直径 60 nm の Fe_3O_4 粒子の保磁力を印加周波数 $f = 600$ kHz, $T = 300$ K, Fe_3O_4 の $H_k = 32$ kA/m (バルクの理論値), $\tau_0 = 10^{-9} \text{ sec}^{-1}$ を用いて算出した結果を示す。ヒステリシス損失を発生させるのに必要な外部磁界強度は 29 kA/m 以上であり、人体に対して使用することを考えると、コイルの直径は 600mm 程度必要となる。このような直径の大きなコイルに 29 kA/m 以上の磁界を発生させるには、MRI 装置と同等程度の非常に大掛かりな設備が必要となり、費用も掛かる。

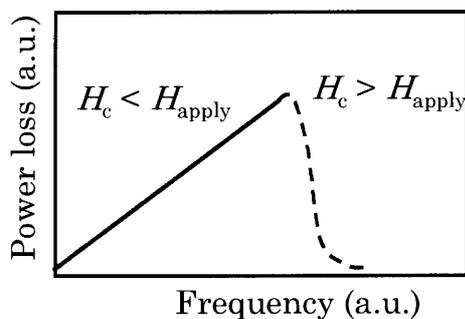


Fig. 1 Theoretical model for loss of power as a function of frequency.

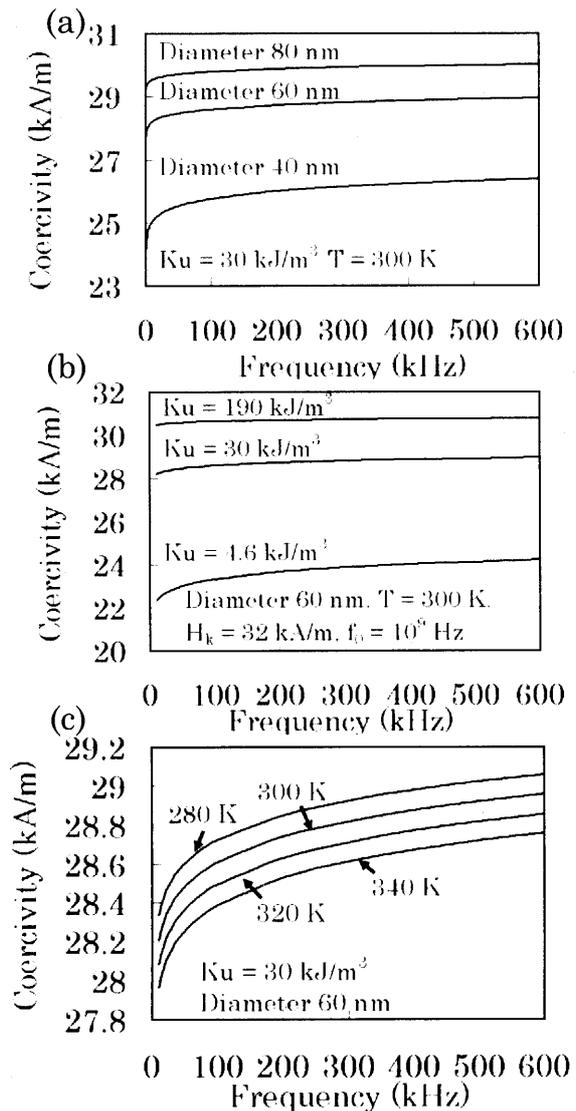


Fig. 2 Estimation of the influence of (a) particle diameter, (b) anisotropy constant, and (c) temperature on the relationship between coercivity and frequency.

2.2 超常磁性粒子の発熱機構

超常磁性体は、磁界中に入れると、磁気モーメントが磁界方向に磁化され、磁界を除去すると熱振動により、磁気モーメントが様々な方向を向き、磁化を示さなくなる物質として定義される。このことから超常磁性体は保磁力をもたない。

超常磁性粒子の発熱は、交流磁化率の虚部、つまり磁気モーメントの磁界に対する遅れによって引き起こされる。損失 (P) は、式(3)で表される⁷⁾。

$$P = \pi \mu_0 \chi'' f H_{\text{apply}}^2. \quad (3)$$

μ_0 : 真空中の透磁率 ($4\pi \times 10^{-7} \text{ N/A}^2$) χ'' : 交流磁化率虚数部 f : 周波数 H_{apply} : 印加磁界強度

χ'' は、

$$\chi'' = \omega \tau \chi_0 / [1 + (\omega \tau)^2]. \quad (4)$$

$$\chi_0 = 3 \chi_i [\coth \xi - 1/\xi] / \xi. \quad (5)$$

$$\chi_i = \mu_0 \phi M_d V / 3 k_b T \quad (6)$$

$$\dot{\chi} = \mu_0 M_d V H_{\text{apply}} / k_b T \quad (7)$$

ω : 角振動数 τ : 緩和時間 χ_0 : 平衡磁化率 ϕ : 体積比 M_d : 飽和磁化, となる.

式(4)に含まれる緩和時間 τ は, それぞれブラウニアン (τ_B) およびネール (τ_N) 緩和時間により,

$$\tau_B = 3 \eta V_H / k_b T \quad (8)$$

$$\tau_N = \pi^{1/2} \tau_0 \exp \sigma / 2 \sigma^{1/2} \quad (9)$$

$$V_M = 4 \pi R^3 / 3 \quad (10)$$

$$V_H = (1 + \delta / R)^3 V_M \quad (11)$$

$$\sigma = K_u V_M / k_b T \quad (12)$$

η : 溶媒の粘度 δ : 界面活性剤層厚さ R : 粒子半径

$$1 / \tau = 1 / \tau_B + 1 / \tau_N \quad (13)$$

と表される⁷⁾. 式(4)を用いて交流磁化率虚数部の値と粒子径の関係を Fig. 3 に示した. 交流磁化率虚数部の値は, 直径 12 nm をピークに急上昇, 急減少していることがわかり, 超常磁性粒子の発熱には粒子径が大きく関係していることが示された.

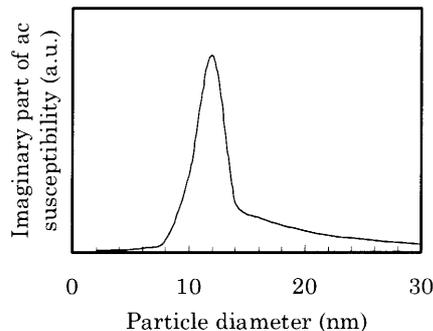


Fig. 3 Calculated results of imaginary part of ac susceptibility as a function of particle diameter.

2.3 粒子径に対する磁性粒子の発熱機構に関するまとめ

粒子径の減少に伴い, 磁性粒子の磁気特性が強磁性領域から超常磁性領域へと変化すると, 発熱機構はヒステリシス損失から緩和へと変化する. 強磁性領域においては, 保磁力と印加磁界強度の関係が重要となり, $H_c > H_{\text{apply}}$ の条件では, 発熱量は減少し最終的に発熱はゼロとなる. 強磁性粒子を用いて十分な発熱量を得るには, 高磁界強度が必要不可欠であり, 装置が大掛かりとなり, 費用もかかる. 一方, 超常磁性粒子では, 適切な材料の選定および粒子径を制御することで適した発熱量が得られることが示唆されており, 大掛かりな設備を必要としない. 上記のことから, MH には超常磁性粒子を用いることが最適であると考えられる. 以降, 超常磁性粒子を用いた癌温熱療法を超常磁性ナノ粒子温熱療法: Superparamagnetic Nanoparticles Hyperthermia (SNH)と呼ぶこととする.

ここで, 例として, Fe_3O_4 粒子が超常磁性を示す臨界直径を算出した. ナノ粒子の物性値は組成や粒度分布により大きく異なるため, バルクの値を用いた. 一般的に,

$$K_u V = 25 k_b T \quad (14)$$

を満たす場合に磁性粒子は超常磁性を示すと考えられている⁸⁾. $K_u = 30 \text{ kJ/m}^3$, $k_b = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$, $T = 300 \text{ K}$ とした場合, 直径 18.7 nm 程度で Fe_3O_4 粒子は超常磁性を示す.

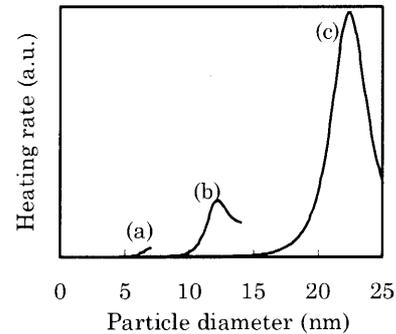


Fig. 4 Heating rates of (a) CoFe_2O_4 , (b) Fe_3O_4 , and (c) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ as a function of particle diameter. $f = 300 \text{ kHz}$, $H_{\text{apply}} = 8 \text{ kA/m}$, $T = 300 \text{ K}$, $\delta = 3.2 \text{ nm}$ (oleic acid), $\eta = 0.858 \text{ g/(m s)}$, $\phi = 0.071$, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$: $K_u = 4.6 \text{ kJ/m}^3$, $M_d = 414 \text{ kA/m}$, Fe_3O_4 : $K_u = 30 \text{ kJ/m}^3$, $M_d = 446 \text{ kA/m}$, CoFe_2O_4 : $K_u = 190 \text{ kJ/m}^3$, $M_d = 425 \text{ kA/m}$

3. SNH に適した磁性材料の検討

超常磁性の Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, CoFe_2O_4 の発熱量と粒子径の関係を求めるため, 式(3), 式(13)の各因子に $f = 300 \text{ kHz}$, $H_{\text{apply}} = 8 \text{ kA/m}$, $T = 300 \text{ K}$, $\delta = 3.2 \text{ nm}$, $\eta = 0.858 \text{ g/(m s)}$, $\phi = 0.071$, $k_b = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ を代入し, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ は $K_u = 4.6 \text{ kJ/m}^3$, $M_d = 414 \text{ kA/m}$, Fe_3O_4 は $K_u = 30 \text{ kJ/m}^3$, $M_d = 446 \text{ kA/m}$, CoFe_2O_4 は $K_u = 190 \text{ kJ/m}^3$, $M_d = 425 \text{ kA/m}$ とそれぞれバルクの値を用いて粒子径に対する発熱量の計算を行った結果を Fig. 4 に示す.

Fe_3O_4 は, 直径 8 nm 以下ではほとんど発熱を示さず, 直径 11 nm から 13 nm を持つ粒子が高発熱を示すことがわかる. 一方, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ は, 直径 23 nm で最大発熱を示し, 発熱量も非常に大きいことがわかる. CoFe_2O_4 は, Fe_3O_4 と比較して小さい直径で発熱するが, その発熱量が小さい. 高発熱を示す直径 20 nm 以上の $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 粒子径は, 分散媒にかかわらず粒子表面の立体障壁による分散性が著しく低下し, 凝集体を形成するため生体内投与に不適切と考えられる. 一方, 理論的検討より, 直径 11 nm から 13 nm の Fe_3O_4 粒子が SNH に最も適していると考えられる. さらに, Fe_3O_4 粒子は MRI の造影剤に使用されており, 生体適合性物質である⁹⁾.

4. SNH に適した Fe_3O_4 粒子の実験的検証

4.1 Fe_3O_4 粒子の物性

理論的検討結果を実験的に検証するために, 粒子径, 粒度分布を制御した Fe_3O_4 粒子の合成を行った¹⁰⁾. 共沈法で合成した粒子 (サンプル A), サンプル A に対してサイズ分級を行い 8 nm 以下の粒子を除去したもの (サンプル B), 8 nm 以上の粒子を除去したもの (サンプル C), および比較サン

ブルとして超常磁性粒子 Fe_3O_4 の和光純薬製 CAS No.1317-61-9 (サンプル D) を用意した。

Fig. 5 にサンプル A およびサンプル D の X 線回折パターンを示す。サンプル A の粒子径が小さいためピーク幅が広がっており、 Fe_3O_4 と $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ の区別が難しい。したがって、一部 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ を含んでいることも考えられるが、本論文においては Fe_3O_4 と呼ぶことにする。サンプル D は、 Fe_3O_4 のピークが確認された。

サンプル A (Fig. 6A), B (Fig. 6B), C (Fig. 6C) の透過型電子顕微鏡 (TEM) 写真と、サンプル D (Fig. 6D) の走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真を Fig. 6 に示す。また、Fig. 7 にサンプル A から C の粒度分布を示す。粒度分布測定は TEM により各サンプルの異なる位置を各 1 枚、計 4 箇所を撮影し、写真 1 枚につき 100 個の粒子を任意に選択して粒子直径を測定した。サンプル A は、形状が不均一な直径約 5 から 20 nm までの粒子が観察された。平均粒子径 10.2 nm を中心に裾の広い粒度分布を持っている。サンプル B では、直径約 8 nm 以上の粒子がほとんどであるが、10 nm から 21 nm の粒子が多く存在し、平均粒子径は 14.4 nm であった。一部は凝集している部分も確認され、形状も不均一であった。サンプル C は、直径 2 nm から 7 nm の粒子がほとんどであり、粒度分布は狭く平均粒子径は 5.0 nm であった。これらのことから、サイズ分級が効果的であることが確認された。サンプル D は、直径約 100 nm から数百 nm の強磁性粒子から構成されている。

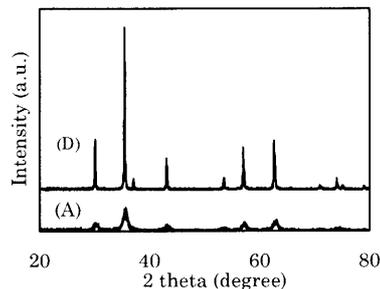


Fig. 5 X-ray diffraction pattern of Fe_3O_4 samples. Sample A: Fe_3O_4 synthesized by the coprecipitation method. Sample D: commercial Fe_3O_4 (CAS No.1317-61-9).

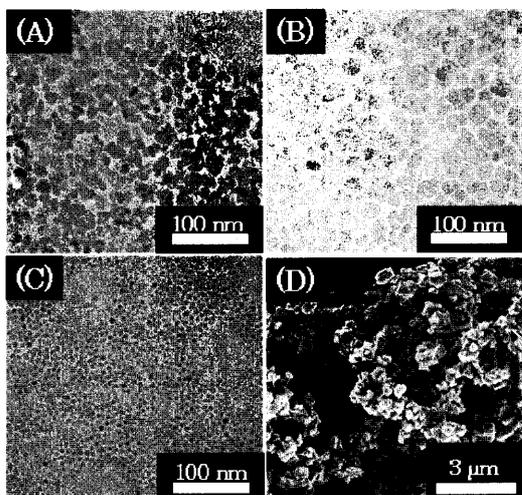


Fig. 6 TEM and SEM micrographs of samples A-D.

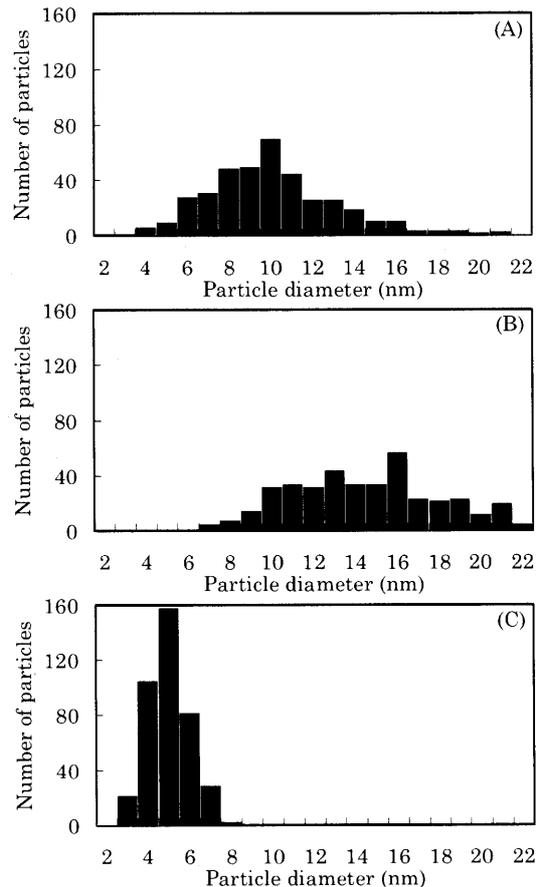


Fig. 7 Particle size distribution of samples A-C evaluated from TEM micrographs.

4.2 交流磁界発生装置

Fig. 8 に Fe_3O_4 懸濁液の発熱温度測定を行うための交流磁界発生装置の概略図を示す。交流磁場発生装置は、RF Power Amplifier (THAMWAY: T162-5723A, 以降電源と呼ぶ)、Matching Box (THAMWAY: T020-5723C) と銅コイルから構成されている。電源の出力は最大 500 W までの無段階変更ができ、コイル中に発生する磁界強度の調節が可能である。周波数は粒子の発熱に適していると考えられる 200 kHz から 600 kHz の範囲で 1 kHz 刻みの調節が可能であり、磁場強度は最大 4.7 kA/m である。コイルは直径 50 mm (内径 35 mm) のテフロン製の円筒に、直径 4 mm (肉厚 1 mm) の銅パイプを 21 回巻きつけたものである。冷却水を銅パイプ内部に流し、コイル自体の発熱を防いだ。

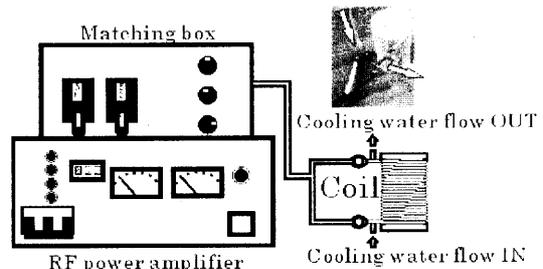


Fig. 8 Schematic diagram of the experimental set up used to apply ac magnetic field. Magnetic field strength 0 ~ 4.7 kA/m, Frequency ~ 600 kHz (maximum).

Fe_3O_4 懸濁液を直径 15 mm のガラス管に 3 ml 注入し、非磁性物質でコイル内部に固定し、アルコール温度計を用いて懸濁液温度測定を行った。生体への交流磁界印加においては、周波数、磁界強度の安全と考えられる範囲が存在する。周波数は 50 kHz から 1.2 MHz、磁界強度は最大 15 kA/m 程度が安全であり、扱いやすいという指針が示されている¹¹⁾。そこで本実験では周波数および印加磁界強度はそれぞれ 600 kHz および 3.2 kA/m と本装置最大の値に設定した。

懸濁液は、体内への投与量、および温度上昇範囲を考慮し、 Fe_3O_4 粒子濃度 4 wt.%となるように調整したイソパラフィン系溶剤分散系を用いた。

4.3 Fe_3O_4 懸濁液の発熱測定

Fig. 9 に各サンプルの交流磁界印加による温度上昇の測定結果を示す。サンプル A は測定開始 2 分 40 秒後に 100 °C に、平均粒子径 14.4 nm のサンプル B は、測定開始 1 分 20 秒後に 100 °C にそれぞれ達した。また、平均粒子径 5.0 nm のサンプル C は数度の上昇を示した。しかし、強磁性粒子のサンプル D は全く温度上昇を示さなかった。サンプル B とサンプル A の違いは、直径 8 nm 以下の粒子を含むか否かである。サンプル C では、ほとんど発熱が起らなかったことから、直径 8 nm 以下の粒子は発熱量が小さいことがわかる。また、本実験で印加した磁界強度では、サンプル D の強磁性粒子は発熱が起らなかった。これは、サンプル D の保磁力に対して印加磁界強度が小さかったためだと考えられる。

Fe_3O_4 粒子に表面修飾を行い、選択的に腫瘍細胞に吸着させ、加熱・死滅させることを前提としているため、サンプル B による低粒子濃度 (4wt.%) での 100°C を超える発熱は非常に大きな発熱量であると考えられる。本実験において、 Fe_3O_4 粒子の直径を制御することにより、磁界への応答性の高い、つまり短時間で高発熱を示す Fe_3O_4 粒子を得られることが明らかとなった。外部磁界強度により、発熱温度を調整することを考えると、磁界への応答性が高いことは優位な点である。

Fig. 10 にサンプル A の外部磁界強度 1.1, 1.5, 2.1, 2.6, 3.2 kA/m での発熱温度を示した。磁界強度が増加することにより発熱温度が上昇していることが確認できた。また、200kHz から 600kHz まで 100kHz 刻みでサンプル A を用いた発熱測定を行った結果、周波数の増加とともに発熱量が増加した。実際の治療においては、血液による冷却効果、周辺細胞への熱拡散などが起こるため、癌細胞を十分に加熱できる懸濁液体積量、粒子濃度を調べることは重要である。

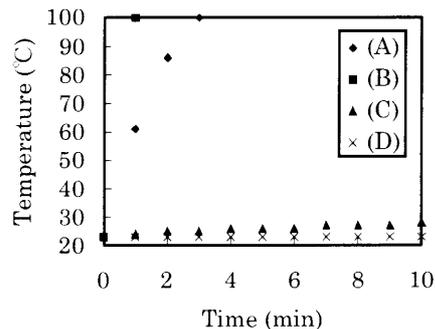


Fig. 9 Temperature rise over time in a Fe_3O_4 suspension exposed to an ac magnetic field with strength of 3.2 kA/m and a frequency of 600 kHz.

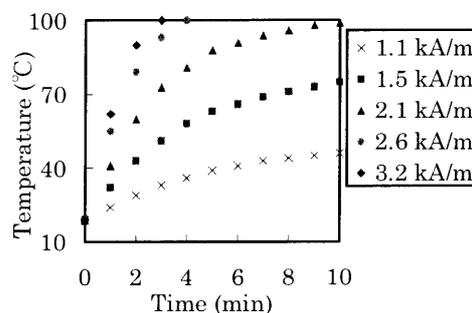


Fig. 10 Temperature rise over time of coprecipitated Fe_3O_4 suspension exposed to ac magnetic field strengths of 1.1, 1.5, 2.1, 2.6 and 3.2 kA/m for a fixed frequency of 600 kHz.

5. まとめ

磁性粒子を発熱体とした癌温熱療法に適した磁性粒子の物性について検討を行った。強磁性粒子と超常磁性粒子の発熱機構を理論的に検討した結果、超常磁性粒子が適していることがわかった。 Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, CoFe_2O_4 の超常磁性粒子について理論式を用いて発熱量を計算した結果、直径 11 nm から 13 nm の Fe_3O_4 粒子の発熱量が最も大きく、直径 8 nm 以下の粒子は、発熱量が小さいことがわかった。

交流磁界発生装置を用いて、交流磁界印加による Fe_3O_4 懸濁液の温度上昇についての測定を行った。周波数 600 kHz、磁界強度 3.2 kA/m で測定を行った結果、直径 8 nm 以下の粒子を除去した Fe_3O_4 懸濁液(粒子濃度 4 wt.%)では、印加磁場後約 1 分で 100 °C を超える発熱を生じた。一方、粒子直径 2 nm から 8 nm のみから構成される Fe_3O_4 懸濁液は温度上昇が小さく、平均粒子径 100 nm の強磁性粒子においては温度上昇が確認されなかった。

本理論式にバルクの値を用いて得られた発熱量と粒子径の関係は実験結果とほぼ一致するものであった。しかし、磁性材料のナノ粒子化により物性値は変化すると考えられることから、各サンプルの物性値測定を行い、その値を理論式に代入して計算を行うことにより、実際の材料の発熱

量と粒子径の関係, 高発熱粒子の直径の検討が必要である.

本実験で高発熱を示したサンプルは広い粒度分布を持つものであったが, 実際の治療においては, できるだけ少量で高発熱を得ることが重要となるため, 高発熱となる粒子径について詳細に調べなければならない. したがって, 単分散 Fe_3O_4 粒子について発熱測定を行い, 発熱量と粒子径における関連性について検討する必要がある.

謝辞 本研究の一部は文部科学研究費(基盤(A)17201021, 基盤(S)141030016)によることを記し, 謝意を表します. また, 本研究を遂行するに当たり, 電子顕微鏡の観察に貴重なご支援を頂いた本宮憲一技官に謝意を表します.

References

1) A. Jordan, R. Scholz et al.: *Int. J. Hyperthermia*, **13**, 83

- (1997)
- 2) A. Jordan, R. Scholz et al.: *J. Magn. Magn. Mat.*, **201**, 413 (1999)
- 3) T. Maehara, K. Konishi et al.: *J. Magn. Sci.*, **40**, 135 (2005)
- 4) R. Hergt, R. Hiergeist, M. Zeisberger et al.: *J. Magn. Magn. Mat.*, **270**, 345 (2004)
- 5) R. Hergt, W. Andrä et al.: *IEEE Trans. Magn.*, **34**, 3745 (1998)
- 6) M. P. Sharrock: *IEEE Trans. Magn.*, **26**, 193 (1990)
- 7) R. E. Rosensweig: *J. Magn. Magn. Mat.*, **252**, 370 (2002)
- 8) K. Ohta : *Jikikogaku no Kiso 1* (in Japanese), p. 336 (Kyoritsu Shuppan, Tokyo, 1973)
- 9) Fong Yu Cheng, China Hao Su et al.: *Biomaterials*, **26**, 729 (2005)
- 10) T. Atsumi, B. Jeyadevan et al.: *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, **628**, 5593 (2002)
- 11) W. J. Atkinson, I. A. Brezovich, et al.: *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **31**, 70 (1984)

2006年3月9日受理, 2006年8月9日再受理, 2006年9月4日採録