

ペルチェ効果を利用した凍結手術装置の基礎研究

河 田 茂 樹*・松 本 義 伸**・福 本 一 朗*

A fundamental study of a new cryosurgical device with a peltier effect

Shigeki KAWADA, Yoshinobu MATSUMOTO and Ichiro FUKUMOTO

The cryosurgical device made a plobrem in a practical cryosurgery that an excess freezing of an organ. We made a new cryosurgical device that freezing control was precise more than existent cryosurgery.

In the result, the cooling part temperature of the prototype device achieved -52 degrees when cooling liquid for a peltier module was -16 degrees. A shallow area of a phantom was frozen by this device.

Maybe this new cryosurgical device would not made the excess freezing of tissue.

Keywords: cryosurgery, cryosurgical device, peltier effect

1. はじめに

1961年, Cooper I.S.によって液体窒素を凍結源とした凍結手術装置が開発された。この装置は真空によって遮断された2重管カニューレの中に液体窒素を流し, 遮断されていない先端(凍結端子)で気化させ, -190°C の低温を得るものである。このようにして得られた低温を利用して生体の病変部位を局所的に凍結させ, 凍結によって発生する現象を治療に応用したのが凍結手術である¹⁾。凍結手術に現在用いられている装置はFig. 1のように低温常圧型と常温高圧型の2つに分類される^{2), 3)}。

凍結手術は凍結により発生する凍結付着, 凍結固形化, 凍結炎症, 凍結壊死を利用したもので, 切除の場

合とは異なり, 術後の肉芽組織による修復が生理的で瘢痕や狭窄を起こしにくい。しかしその前段階の凍結壊死組織が健常組織から脱落する段階では長期間を要する。壊死現象は自然解凍時に生じる要因が大きく, 組織温度が必要な低温に達しさえすれば良いことになる。凍結壊死を起こさせるには, 一般的には -40°C 前後の凍結でよいとされるが, 組織によっては -60°C から -80°C の温度が必要な場合もある。現状では経験的な判断によって要るに過ぎず, 実験と経験から, 凍結時間と氷晶(アイスボール)の大きさにより必要温度に到達したかどうかの推測をしている⁴⁾。

凍結手術では液体窒素の使用による過凍結によって凍結部位に隣接する臓器を損傷する危険があり, この場合に氷晶の大きさを測定する方法として超音波と併用が欠かせない場面もある。

Table. 1 Comparison of cryosurgical device in the past³⁾.

	冷 却 剤	最 低 温 度	冷 却 原 理	組 織 破 壊 力	自 在 性 , 調 節 性	臨 床 的 適 応
低 温 常 圧 型	液 体 窒 素	-198°C	相の変化 (気化)	大きい	断熱構造が必要, 構造が簡単, 高価	主に大きい病変の破壊に適する。
常 温 高 圧 型	炭 酸 ガ ス 笑 気 Freon22	-70°C -89°C -40°C	Joul-Thompson 効果	小さい	断熱構造の必要がない。構造が簡単。	小さな病変に適する。

原稿受付: 平成11年5月21日

*長岡技術科学大学大学院 工学研究科

**長岡技術科学大学 RIセンター

こうした現状を背景に、患部を緩やかな凍結により所定の温度に到達させることでより大きな安全性を得られると考えられる。そこで我々はこの条件を満たすためにTable. 1に示すような従来からの冷却剤以外の冷却源として、電子冷却を利用した凍結手術装置を考案した。

2. 冷却原理

電子冷却は半導体素子による冷却効果を利用したもので、電力に比例した精密な冷却温度が得られる。その為、凍結手術の方式に応じた冷却温度の精密な設定も可能となる。電子冷却は電力供給により、Bi-Te半導体の両端に温度差が生じるペルチェ効果を利用した冷却である。

Bi-Te半導体を多数個直列につないでユニット化したものがペルチェ素子で、Fig. 1に見られるように片面が冷却面、もう片面が発熱面となる。この半導体の冷却面を手術に利用するためには、反対側の発熱面から熱を放熱する必要がある。通常、これには放熱板を用いて空気中へ自然対流により放熱する方式がとられている。

しかし特別の場合は、ペルチェ効果はその放熱効率を向上させることで、電子冷却の温度を低下させることができる。それはペルチェ素子の吸熱性能が、主にその両端の温度差 ΔT に依存することに起因する。これは最近のペルチェ素子の放熱設計の理論に取り入れられている原理である。現在、ペルチェ素子の吸熱性能は、Fig. 2に見られるように単位入力電流当たりの吸熱流としてCOP（成績係数）という名称でひとつの基準となっている。理論的にはCOPの向上は冷却面の温度の低下に関係している。Fig. 2の中での ΔT は発熱面と冷却面との温度差を表している。

以上のことから温度差 ΔT のコントロールは、

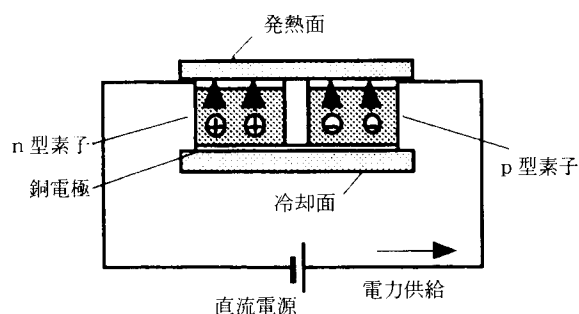
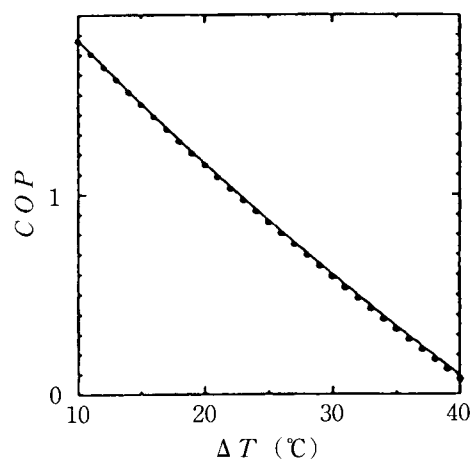


Fig. 1 Cooling principle of the peltier module.



(小川吉彦, 熱電変換システムのための解析, p65図3.6(b)から)

Fig. 2 An calculation example of COP and ΔT .

COPの調整につながる事がわかる。しかし現実に試作する装置においては、温度差 ΔT を自在にコントロールすることは困難である。そこで装置を試作するに当たっては、現時点で準備可能な冷却溶媒により冷却することで発熱面の温度を設定し、そのときの低温側の温度を測定した。

3. 実験方法

3. 1 装置の構成

今回製作した凍結手術装置は、Fig. 3の概略図の様に電子冷却素子（ペルチェ素子）とその放熱を行う冷却溶媒を循環した放熱器から成る。ペルチェ素子（日本ブローア, SM-03-07MB, 表面積 1.0cm^2 , 最大定格電流 3.9A , 最大定格電圧 0.85V ）に大きなCOP向上を促すために、Fig. 3に示す冷却溶媒により放熱する方式をとった。また、高温側との温度差をつけるために、特に電力の安定化を図ることを目的として、直流安定化電源（kikusui, 最大電圧 18V , 最大電流 5A ）による直流電力の供給を行なった。

放熱器は、クーラーボックス（ $300 \times 300 \times 400\text{mm}$, 発泡スチロール）内に冷却溶媒を保存し、そこからシリコンチューブ（直径 10mm ）を経由して銅製の放熱管内を循環させた。その銅管はV字型をした円管の底面平らに変形させたもの（内径 12mm , 素子との接触面積 $15 \times 15\text{mm}^2$ ）である。そしてこの平らな底面とペルチェ素子の間に放熱用シリコングリース（サンハヤト, SCH-20）を塗布して両者を面接触して放熱器を形成した。面接触している両者は、電気伝導率の低いテフロンワイヤーを用いて固定した。これにより

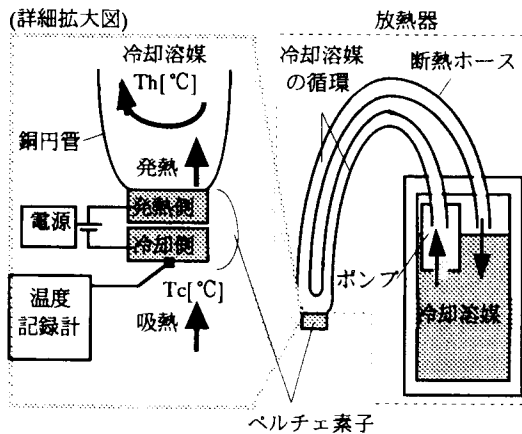


Fig. 3 A prototype cryosurgical device in this study.

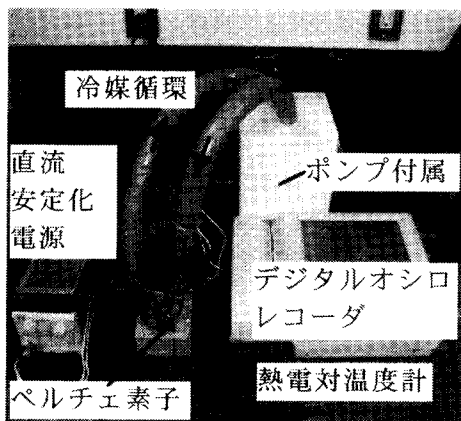


Fig. 4 Construction of an experimental system.

素子の発熱面から放熱器までの熱伝導率を最適に設定し、効率の良い放熱に努めた。

実際の冷却部温度を測定する際には、断熱ホース、クーラーボックスからなる放熱器を三脚により固定して使用した。シリコンチューブ内に放熱器内の冷媒を0.8~1リットル/分の強制対流により循環させて放熱した。Fig. 4の中央に三脚で固定した放熱器がある。但し、この実験系では冷却溶媒の循環速度を速めるためにポンプを使用しているため、装置自体の形状が異なる。ペルチェ効果による低温側の温度は熱電対温度計（冷接点補償素子：AD595A内蔵）により検出し、クーラーボックス内の温度は水銀温度計により測定し、2個所で検出をおこなった。熱電対から検出した出力電圧信号は、増幅してデジタルオシロレコーダ（NEC三栄，RT-3100）へ記録した。

そしてこのデジタルデータをパーソナルコンピュータに取り込んだ。データは信号処理ソフト（matlab, ver 4.0）を用いて、予め実験により求めた温度補正する関数により処理し、その校正した結果からグラフ

を作製した。グラフは縦軸には温度、横軸には時間を表示し、冷却側温度の時間変動を記録した。計測時間は10分間を目安とし、ペルチェ効果による冷却面温度測定に加えて、装置の正常動作の確認にも用いた。その為、通常使用される時間（連続6~7分程度）よりも長めの時間に設定した。

3. 2 測定環境の設定

ペルチェ素子の高温側を放熱器により放熱して一定の温度に保ち、低温側の温度を熱電対温度計により測定した。その際、放熱器の設定温度は3段階（(1)23℃ > (2)2℃ > (3)-16℃）に設定して低温側の温度を測定した。これらの温度の設定は、放熱器内部に循環させる冷却溶媒の種類を変えることで実現した。それぞれの温度に対応した冷却溶媒は、それぞれ(1)23℃の水道水、(2)2℃の氷水である。(3)-16℃の冷却溶媒は冷却した飽和食塩水を循環させたものである。この冷却には氷水と食塩を約8対2の割合で混合し、良く攪拌して温度を低下させたものを用いた⁷⁾。そしてクーラーボックス内にこの混合物を蓄えたところに飽和食塩水を加えて攪拌した。そのうちの冷却された飽和食塩水のみを冷却溶媒として放熱器内を循環させた。

冷却溶媒の循環には、クーラーボックスから他の断熱容器（最大容積10リットル）まで60cmの高低差を設けて、0.1~0.8リットル/分の流速で強制対流を行うことで放熱した。その際、溜った冷却媒体を断熱容器へ戻して循環させた。また、温度測定時の環境設定として室温変動の影響を考慮した。Fig. 5の様に熱電対温度計を設置した冷却部の下面は断熱材で塞ぎ、室温の影響を減少させて測定した。

通常、室温の変動を受けるペルチェ素子は周囲を真空状態にして温度を測定する方法がとられているが、我々の準備可能な設定として、熱伝導率の低い断熱材で熱電対温度計の周囲を遮蔽することで代用した。この方法は、簡易に手に入る材料が熱伝導率が低い部類の材料であるので妥当と考えられる。実際に用いた断熱材は厚さ50mm、幅と奥行きが100mmの立方体である。その上面に熱電対温度計が密着する程度に装置の低温側を固定した。

3. 3 ファントムの凍結領域の測定

本装置の安全性を検証するために、過剰凍結を想定したファントムに対する凍結領域を測定した^{8), 9)}。ファントムには文献から前立腺癌の生体組織を模擬した2%のゼラチンを用い、室温下での凍結手術を想定した。また初段階の適当な測定として、凍結により

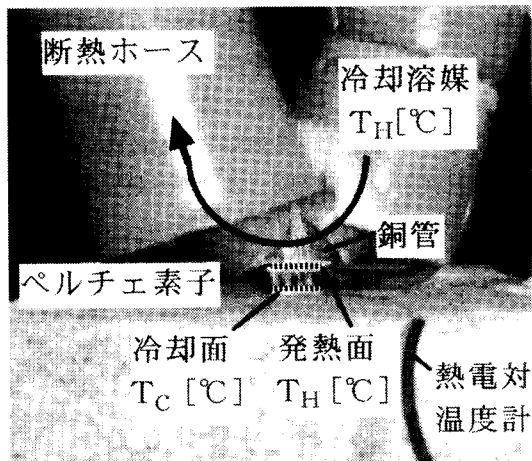


Fig. 5 Temperature measurement system.

This consideration is keep a change of room temperature.

形成されたアイスボールの深さ及び水平方向の半径はノギスで測定した。

室温に慣らしたゼラチンを用いたため、熱伝導率が実際の生体よりも多少低いという欠点もあるが、それを無視した大まかな過剰凍結の領域を調べた。

凍結の際には本装置がほぼ最大の冷却力を発揮できる条件を設定した。室温は25℃で湿度68%下に設定し、放熱器内に-15℃の冷却媒体を約13リットル/分 (Fig. 3, Fig. 4 の場合では冷却水の循環にポンプを使用) で循環させることで放熱を行った。素子には特性値の定格電力を供給した (発熱面が35℃の時に、最大の温度差を得られる定格電力である。)。

装置の吸熱範囲が室温と平衡に達して凍結領域が拡大しなくなる充分な時間として10分間を採用した。

更に過剰凍結による周囲組織の状態を調べることを目的に、凍結部周辺の温度の変動を調べた。ゼラチンファントム表面の中心点から、深さ約8mmの地点に熱伝対温度計を設置して温度の検出を行った。その結果冷却10分後においても、温度は25℃から16℃までしか低下しなかった。未凍結の領域では過剰な冷却がなされていないことが分かった。

ゼラチンファントム (2%, 250ml) は、樹脂製のコップ (ポリスチレン樹脂製、直径60mm、深さ70mm) 内に凝固させて円柱形のファントムとした。

3. 4 ファントム温度の安定化

冷蔵庫内で冷却することで固化させたゼラチンファントムは、室温下に放置して慣らす必要があり、そのための時間を予測した。前述した円柱形ファントムの中心と、そこから鉛直方向に上下20mmづつ離れた計3

カ所で熱伝対温度計により温度を測定した。その結果、1時間後～4時間後まで1時間毎に計4回温度を測定したところ、ほぼ室温に達することが分かった。そこで5時間放置することでゼラチンを完全に室温と同じ温度に慣らした。

4. 結 果

4. 1 発熱面温度の設定に伴う冷却面温度 T_c の変化

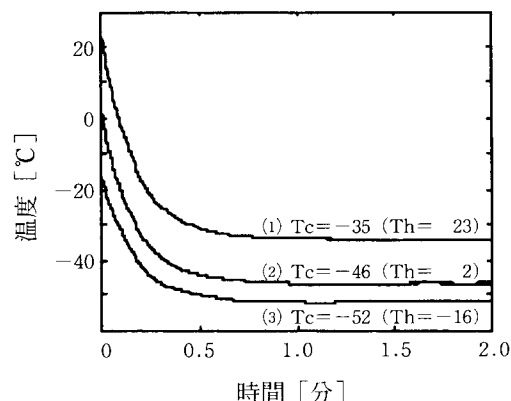
冷却側温度 T_c に大きく影響する因子である発熱面温度を決定するのは、冷却溶媒の温度 T_h である。本実験では、 T_h はそれぞれ(1)23℃(1)2℃(3)-16℃である。測定時の流速は約1リットル/分で、ペルチェ素子には、発熱側が35℃の時に最大の温度差を示す電力を、直流安定化電源により供給した。

Fig. 6に3種類の冷却溶媒温度に対する冷却面温度 T_c とその時間変化をグラフに示す。縦軸は素子の冷却面温度、横軸は時間 (単位: 分) を示す。これによると本装置の冷却面温度は、電力供給を開始してから約30秒で非常に安定した温度に低下している。この安定した温度が冷却面温度 T_c である。

4. 2 温度差 $\Delta T'$ と T_c の関係

冷却面温度 T_c の一連の低下に伴う $\Delta T'$ の変化 ($58>48>36[^\circ\text{C}]$) をFig. 7に示す。縦軸が冷却面の温度 T_c 、横軸が温度差 $\Delta T'$ である。これらの結果から、 T_c が低下することによる $\Delta T'$ の低下が確認出来る。このことから間接的なCOPの向上が確認できたと言えた。

しかしFig. 7から、冷却面温度を現在よりも更に低下させる場合には、高温側を放熱させる熱効率が低下していることがわかる。

Fig. 6 $T_c[^\circ\text{C}]$ of a peltier cooling temperature at a change.

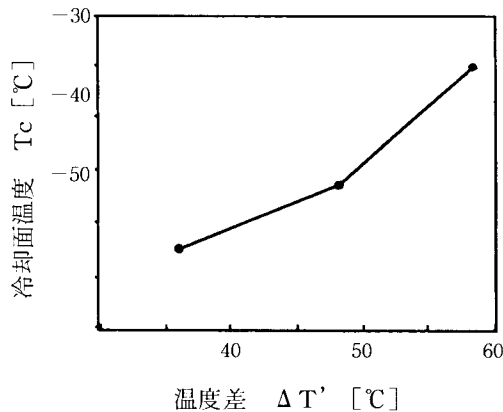


Fig. 7 T_c of the cooling temperature and $\Delta T'$ of temperature difference.

4. 3 ファントムの最大凍結範囲の測定

凍結終了後、装置の冷却部分をファントムから引き抜くことで、固形化した領域を取り出した。次いで周囲から未凍結の領域を完全に取り除き、ノギスで直径と深さ方向の厚みを測定した。

その結果、凍結した領域はFig. 8に示すように深さ6.4mmで水平方向に16.6mmの半円球の形状であった。

5. 考 察

組織を凍結壊死に陥らせるためには組織を必要な温度に到達させることが重要である⁴⁾。凍結手術に必要な温度は、実際の臨床報告から実証されている。一般に、組織の凍結壊死には -40°C 前後が必要で、凍結感受性の低い組織では -60°C ～ -80°C が必要となる。しかしこれには組成の違い等、複雑な要因が絡まっているため組織毎に指数化した区分は困難であるとされている⁴⁾。

最低で -52°C を得て、さらにファントムを凍結することの出来た本装置は、緩やかな組織凍結を成功させるに十分な低温を備えているといえる。特に最低 -21°C まで低下させることのできる冷却溶媒⁶⁾には、ペルチェ素子のもつ冷却効果が加わるため、より緩やかな組織凍結に適した低温であると考えられる。但しペルチェ素子の吸熱する量は冷却溶媒よりも小さいため、今回用いたペルチェ素子はあくまで補助的な吸熱に留まることが指摘できる。実際の生体組織へ凍結を施す場合には、冷却溶媒により組織からの発熱をある程度は奪わなければ、ペルチェ効果はその冷却能力を発揮する事ができない。従って次の装置の評価段階としては、実際の生体により近い状態を想定した加温ファ

ントムの凍結実験を行う必要がある。今回のFig. 8の凍結実験との大きな違いは、ファントム温度を 37°C に設定して凍結を行うところにある。

更にその先の課題としては、冷却時にファントム内の -40°C 以下になる範囲を把握することも必要であると考えられる。

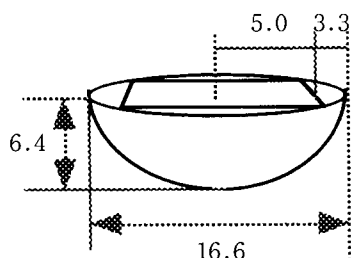
本研究は、過凍結を防止することのできる凍結手術装置によって緩やかな凍結が行えることが必須である。しかしその反面、実際の凍結手術には激しい痛みが伴う場面も多々あり、冷却時間の調節が必要である。本研究で開発した装置を実際の手術に使用する場合には、この手術での凍結時間の短縮と、過凍結防止のための緩やかな冷却が行えることもまた重要であると考えられる。

また装置の冷却面温度をさらに低下させるには、Fig. 8に見られる $\Delta T'$ を更に低下させることで可能となる。 $\Delta T'$ の低下によりペルチェ素子の性能指数であるCOPも向上し、冷却面の温度は低下する。しかし、冷却溶媒による放熱は、ペルチェ素子冷却部の温度が低下するにつれて熱交換の効率は低下することがFig. 7から推測される。従って冷却溶媒の循環をより高速化することで放熱の効率を向上させる等の新しい別の方法が重要になると考えられる。

また、根本的に低い冷却面の温度が得られる2段重ねのペルチェ素子を用いる方法も重要である。但しこの素子の発熱量は1段のものよりも大きいため、放熱を行う場合にはその効率を上げるために、冷却溶媒の容量を多くする、温度の低い冷却溶媒を用いる、循環させる速度を速める等、より多くの工夫が必要であると考えられる。

また本装置が放熱に冷却溶媒を用いていることの根本的な問題点として、冷却溶媒の温度はペルチェ冷却効果ほどはその変化に速応性がないことが挙げられる。したがって冷却溶媒の温度調整は容易でない。このことから、今後も冷却溶媒の温度は一定に固定し、冷却速度の微妙な調節のためにはペルチェ冷却効果を主にもちいる必要があると考えられる。従って、冷却溶媒の温度は生体の組織壊死が起こり始める温度（一般的な温度は -40°C ）よりも高温に設定し、その温度付近での微妙な温度低下をペルチェ素子による冷却で補う方法が良いと考えられる。

本装置による実際のファントム凍結時に形成されたアイスボールの形状はFig. 8に見られる。この結果と冷却面の温度が -52°C であることから、本装置はTable. 1の中では比較的小さい病変部に適した型として分類できる。



(単位：mm)

Fig. 8 The formed ice ball of zelatine phantom.

現在得られている本装置の最低冷却温度を用いた凍結実験では、凍結手術における顕著な過凍結を想定したため、25℃のファントムに対する10分間の連続凍結を行うことにした。結果的には素子周辺に3 mm程度の余分な凍結しかなされない良好な結果だった。さらに、実際の生体組織のように、37℃の体温を持つファントムの凍結実験では、今回の結果よりも更に小さい範囲の凍結がなされることは容易に予測できる。

本装置を使用することで凍結組織が所定の温度に到達する事を確認できれば、現在、実際に行われている凍結手術では細かな凍結操作が可能となることが考えられる。

6. 結 論

本研究で作製した凍結手術装置の冷却性能と、そのファントムに対する凍結実験から以下のようなことが言えた。

- (1) 本研究で用いた小型のペルチェ素子は、放熱効率の改善により従来の凍結手術装置と同程度の温度低下が見られた。また、冷却媒体の温度が-16℃の場合に、装置の最低温度は-52℃にまで到達した。
- (2) 本装置で用いたペルチェ素子の冷却面温度は、放熱器内を循環する冷却溶媒の温度低下に伴って低下することを確認した。冷却溶媒と冷却面温度の温度差は、冷却面温度の低下によることが分かった。また、その放熱の効率は、冷却溶媒の温度が低下するにつれて低下すると推測される結果が得られた。
- (3) アイスボールの形成寸法から、本凍結手術装置は比較的浅くて小さな病変に適していることが分かった。

参考文献

- 1) 長山 忠雄, クライオサージャリー (凍結手術) の適応, 日医雑誌, 第118巻 第10号, pp1371-1375, (1997) .
- 2) 都築 正和, 治療とME, 医用工学シリーズ8, コロナ社, pp.55-56.
- 3) 桜井 靖久, 医用工学MEの基礎と応用, 共立出版, pp.381-383.
- 4) 蔵本新太郎, 凍結手術の今日のトピックス, 冷凍, 第68巻 第787号, pp.482-488, (1993) .
- 5) 小川 吉彦, 熱電変換システムのための解析, 森北出版株式会社, pp.39-119, (1998) .
- 6) 萩原 宏康・中込 秀樹, 極低温のはなし, オーム社, pp.21.
- 7) Y. rbin, A. shitzer, A New Cryosurgical Device for Controlled Freezing, 1. Setup and Validation Tests, Cryobiology 33, pp. 83-92, (1996) .
- 8) Y. rbin, A. shitzer, A New Cryosurgical Device for Controlled Freezing, 2. In vivo Experiments on Skeletal Muscle of Rabbit Hindlimbs, Cryobiology 33, pp. 93-105, (1996) .
- 9) J. C. BISCHOF, N. MERRY, AND J. HULBERT, Rectal Protection Cryosurgery : Design and characterization of an Insulating Probe, Cryobiology 34, pp. 80-92, (1997) .