平成２６年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「凍結治療用凍結プローブの加工技術及び凍結技術の開発」

研究開発成果等報告書

平成２７年　３月

委託者　関東経済産業局
委託先　株式会社タイショー

目　　次

第１章　研究開発の概要

１－１　研究開発の背景・研究開発の目的及び目標・・・・・３

１－１－１　研究開発の背景・・・・・・・・・・・・・・・・３

１－１－２　研究開発の目的・・・・・・・・・・・・・・・・４

１－１－３　研究開発の目標・・・・・・・・・・・・・・・・４

１－２　研究開発体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・６

１－３　成果概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・９

１－４　当該研究開発の連絡窓口・・・・・・・・・・・・・・９

第２章　本論

２－１　凍結プローブの切削加工技術の開発・・・・・・・・・１０

２－２　凍結プローブの溶接加工技術の開発・・・・・・・・・１４

２－３　凍結プローブの凍結性能、安全性、操作性の・・・・１８
製品化技術の開発

最終章　全体総括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・２０

第１章 研究開発の概要

１－１　研究開発の背景・研究開発の目的及び目標

［１－１－１　研究開発の背景］

癌の凍結治療分野において、従来(は、300 気圧の高圧ガス（アルゴンとヘリウム）の断熱膨張を応用したジュールトムソン式凍結治療装置「クライオヒット」や、液体窒素を使った凍結装置「クライオニードル」などが使用されている。これらの装置は、使用したガスを大気中に放出するため、医療設備が特殊になり、取扱いが難しく専門医療従事者に限定されて、さらに、ガスボンベやタンクの交換が毎日必要になるなど運用が煩雑になり、経費が多額になるために、治療費が極めて高額になっていた。

本研究開発では、凍結治療方式(図 1-1)を JST 育成研究において平成 21 年から平成 23 年の 3 年間で、フリーピストン型スターリング冷凍機(Free Piston Sterling Cooler、FPSC)とサーモサイフォン（低温用ヒートパイプ）を組み合わせた技術により、浜松医科大学にて超音波（US）装置ガイド下で治療でき、小型・安価・操作性に優れた凍結治療装置を研究開発して、近年急増している乳癌をターゲットとし、根治治療に加え、整容性の向上を図ることを目指した。

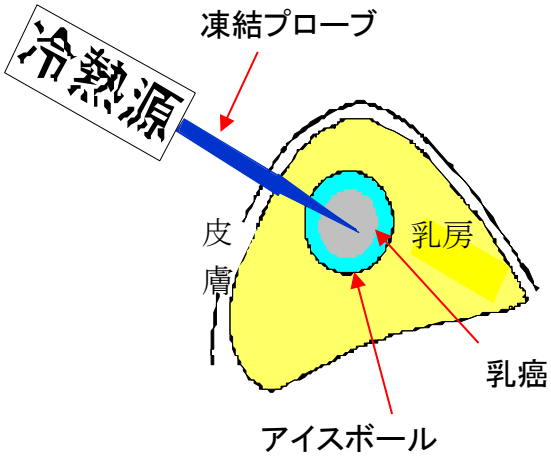


図1-1

その結果、凍結治療によるアイスボール（中心部の直径2cmの温度が-40℃以下で、それを含む全体としての直径4cm）を形成するとともに、低侵襲化を可能にするために、凍結ニードルの直径を3mm以下にした凍結プローブと凍結治療装置を試作した。特に、真空断熱三重管構造の凍結プローブを改良して、冷却性能を向上するとともに、日本ゼオン株式会社で滅菌処理するなどした凍結プローブにて、名古屋大学医学部及び浜松医科大学で動物実験を行った。担癌家兎(VX2を右大腿部に移植)に対して冷熱源型凍結治療装置を用いた凍結治療実験を行い、腫瘍壊死を確認した。

今後の凍結治療装置は、USガイド下だけでなく、CTやMRIなどを使って凍結手術の状況を目視しながら治療できることが最新のニーズである。さらに、現在は、臨床試験による治験を経て、医療機器として製品化が早期に望まれている。
そのためには、凍結プローブをチタン材にし、さらに超熱伝導性のカーボン材などにして高性能化をすすめ、それらの難削材・新素材を加工する技術の高度化が必須である。

そこで、株式会社タイショーでは、これまでの研究開発プロジェクトチームであった大学や企業とコンソシアムを組み、研究開発成果を踏まえて、凍結治療用プローブの難削材・新素材の精密切削加工技術及び精密溶接技術の高度化を2年間で行い、加工技術を確立し、同時に、高度化技術により製作された凍結装置による臨床試験直前の最終試験を行い、安全性と操作性と原価低減を目指す。

［１－１－２　研究開発の目的］

本研究開発は、癌の凍結治療において人体の癌組織に凍結プローブを挿刺し、凍結と解凍を繰り返して凍結壊死させる治療に寄与することを目的とする。

具体的には凍結治療装置における凍結プローブ部分の研究開発を行うが、凍結プローブの複雑な構成は、凍結冷媒ガスが50気圧（5Mpa）で封入される耐高圧管、その中心部に凝縮液体を先端部に導入する内管、さらに真空断熱管の構造をもつ三重管構造とし、その先端部が凍結ニードルとなる。凍結治療装置は、超音波ガイド下だけでなく、CTやMRI等を使って凍結手術の状況を目視しながら治療等を行うのが最新ニーズであることから、凍結プローブには金属アーチファクトの少ないチタン材等を用いチタン材や超高熱伝導率のカーボン材等の難削材や新素材の加工技術と精密溶接技術を組合せ製作、更に治療・検査等に伴う痛み・発熱・出血等をできるだけ少なく患者の負担軽減が求められている事から、凍結プローブの先端である凍結ニードルを小径化（直径3mm以下）し、低侵襲化を目指す。

［１－１－３　研究開発の目標］

本開発は精密な切削加工技術を研究し凍結治療用プローブの基本である三重構造管の溶接技術を研究開発し、更に凍結治療用プローブの凍結性能研究を行う。

（1）凍結プローブの加工技術の開発、

精密機械加工技術を研究し、三重管構造の機械加工方法及び組立加工方法を確立するため、凍結プローブの構造設計と構造理論値の検証を行い凍結プローブの先端部の凍結性能を飛躍的に向上させ高精度で安定した凍結プローブの開発を行う。

加工技術は専用切削加工機及び加工方法の開発と検証を行い、チタン材・カーボン材等を使い、先端径φ3mmの凍結プローブを試作する。直径が0.2mmから12mmの各種小径

パイプの加工を可能にするため、主軸に低振動で回転精度が高いビルドインスピンドルモータを搭載した専用の精密自動旋盤を開発する。更に、面精度をより高めるための切削工具の開発を行い、精密切削技術を高度化し、難切削材の精密切削加工技術を検証する。

（２）凍結プローブの溶接技術の開発

ステンレス材及びチタン材・カーボン材による小径パイプの精密溶接加工の高度化を目指すため、可燃性ガス冷媒の防爆封入、真空断熱及び高圧冷媒ガスの耐圧に対応できるレーザー溶接機の設計と開発、レーザー溶接の性能分析、溶接部の検証と解析、更に凍結部プローブ内へのガス注入機の設計と試作、注入後の封止技術の構築、耐圧試験を行う。

レーザー溶接機の設計と開発においては、理想的な溶接を構築するため、熱影響範囲が狭く、溶け込みが深い溶接となる精密レーザー加工の開発を行う。熱による歪みやヒケ等の影響が少なく、針の先端部の微細な溶接や狭くて深い箇所の溶接も可能で、溶接前後の予熱や後処理等も不要とする溶接技術の高度化を図る。また、レーザー溶接の性能分析及び溶接部の検証と解析を行い、分析結果の検証とフィードバックにより、更なる高精度化を図る。

凍結部プローブ内に注入する作動流体の冷媒ガスは、自然冷媒のメタン、エタン、エチレンのガス注入機構を開発し、凍結試験により封入時の冷媒ガスの圧力値及び注入量の最適値を求めるとともに、注入後の封止技術を構築するため、ヘリウムガスリークテスターにより封止後の冷媒ガスの漏れ等を検証し、併せて耐圧試験機による検証を実施し、安全性を構築する。

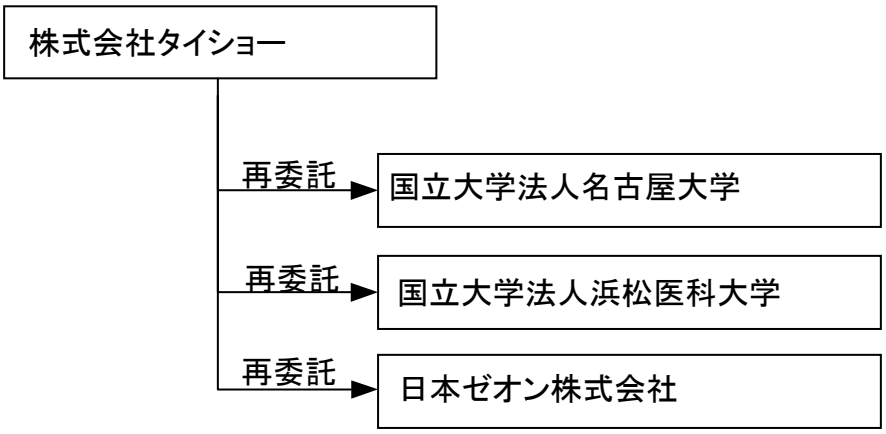
（３）凍結プローブの凍結性能、安全性、操作性の製品化技術の開発

データ集積と解析を実施する。冷媒ガス注入等が冷却性能と安全性に大きく影響するため、凍結性能の目標値と試験結果を比較検討するとともに、封入時の冷媒ガスの圧力値及び注入量を凍結試験により集積する。特に先端部の温度センサーでモニターした温度データを基に、凍結治療が行われる経過と治療結果をデータから把握可能とする。併せて、性能と操作性の評価・分析を行う。

特性試験の分析は名古屋大学、浜松医科大学の研究機関で凍結性能の試験と安全性、操作性の評価を行う。不具合動作や冷却性能低下に至る現象等が生じた場合は、その原因の収集、分析を実施する。また、凍結プローブの安全性の一環として滅菌処理を行い、動物実験により凍結性能の試験と安全性、操作性の評価を行い臨床実験へと進める。

１－２　研究開発体制

（１）研究組織（全体）

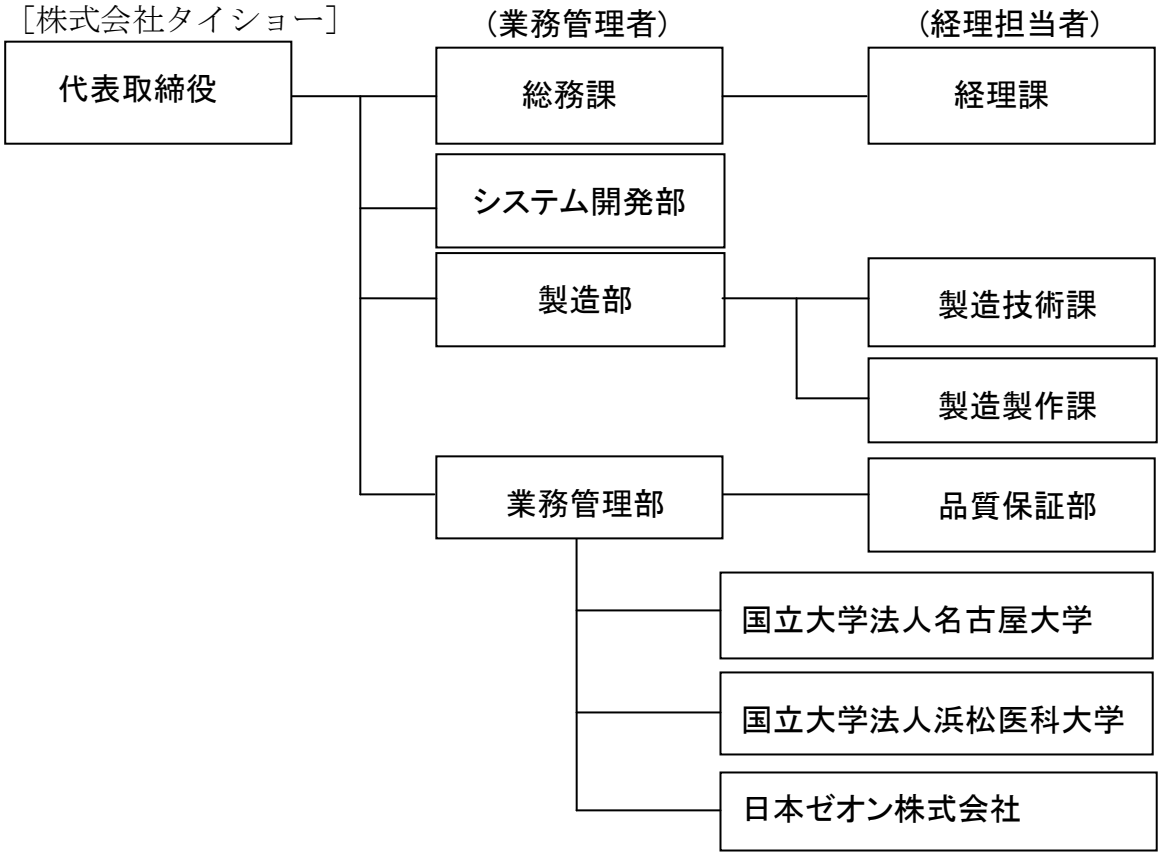


総括研究代表者（PL）

株式会社タイショー
代表取締役　橋本一男

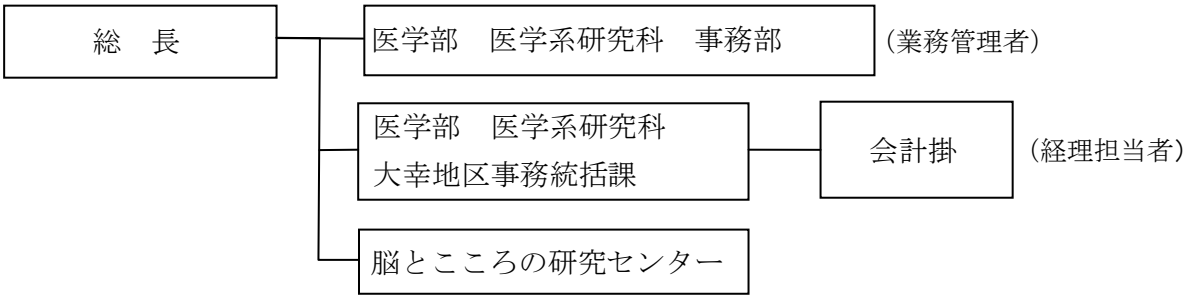
副総括研究代表者（SL）
国立大学法人名古屋大学
脳とこころの研究センター
教授　礒田 治夫

（２）事業管理機関

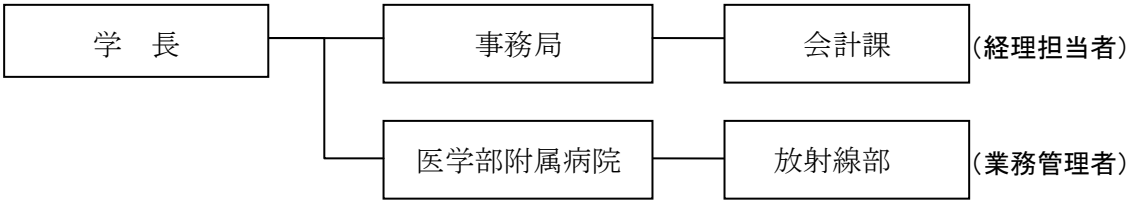


（３）再委託先

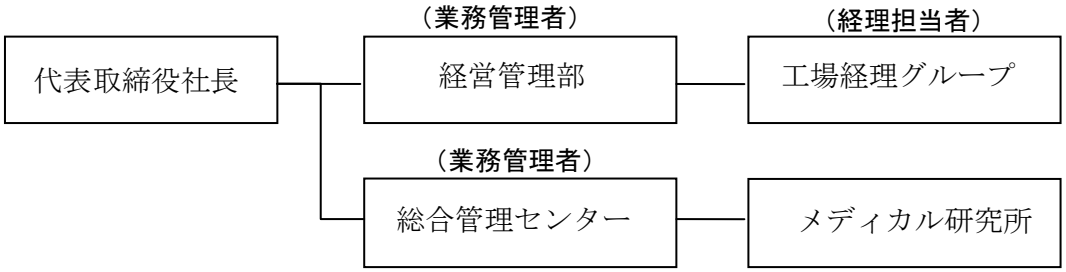
［国立大学法人名古屋大学］



［国立大学法人浜松医科大学］



［日本ゼオン株式会社］



（4）管理員及び研究員

【事業管理機関】

株式会社タイショー

①　管理員

氏名	所属・役職
橋本　一男	代表取締役
橋本　礼子	総務部 経理課 部長
小谷野　裕	業務管理部 品質保証課 リーダー

②　研究員

氏名	所属・役職
橋本　一男　　（再）	代表取締役
森谷　全克	システム開発部 部長
岡本　大祐	製造部 工場長
橋本　義之　　（再）	製造部 製造製作課 次長
白石　修　　（再）	製造部 製造製作課
穴澤　史郎	製造部 製造技術課 次長
篠塚　光一	製造部 製造技術課
肥後　勝昭	製造部 製造製作課

【再委託先】

（研究員）

国立大学法人名古屋大学

氏名	所属・役職
礒田　治夫	脳とこころの研究センター 教授

国立大学法人浜松医科大学

氏名	所属・役職
竹原　康雄	医学部付属病院 放射線部副部長 教授

日本ゼオン株式会社

氏名	所属・役職
宮崎　光司	総合開発センターゼオンメディカル研究所　所長

（5）協力者（アドバイザー）

氏名	所属・役職	備考
島田　光雄	シチズンマシナリーミヤマ㈱ 関東営業所　所長	切削加工技術
河村　洋介	テクノコート㈱ 関東営業所　所長	溶接加工技術

１－３　成果概要

［１－３－１　凍結プローブの切削加工技術の開発］

(1) チタンニードルの切削加工

凍結ニードル加工専用の精密自動旋盤の導入し凍結ニードル部の円筒度 0.02/100、表面粗さは外径・内径共に 2μ以下とし、真円度 0.01 以下の加工精度を目標に実施。チタン材の切削熱による切削工具の変形及び真円度、面粗さなど確立するためチタン材の冷却性能を上げ冷却油の流量、噴出しノズル、噴出し箇所の改造などを行う。更に冷却切削工具の改善、切削プログラムの修正など実施し全ての目標値を達成した。

［１－３－２　凍結プローブの溶接加工技術の開発］

(1) チタンニードルの溶接加工技術

医療用チタン材やカーボン材などで切削加工された材厚 0.1㎜/0.5㎜/1.0㎜ 等の各種のパイプを三重に溶接、内部で互いに接触しないように溶接加工をする必要がある。

三重管内には冷媒ガスが注入され、その冷媒ガスの流動性を向上させる溶接技術、更に機械的強度を確保して三重管一体構造の溶接加工を実施。

結果、レーザー溶接を使用し材厚 0.1～1.0㎜ の溶込みの深い溶接条件の確立を目指した事で良好な溶接となる。

［１－３－２　凍結プローブの凍結性能、安全性、製品化技術の開発］

(1) 凍結プローブの凍結試験

凍結プローブの凍結にはガスの注入装置、ガス封止装置、高周波ロー付け機、ガス漏れ試験機などの設備、更に人の体温を想定した温度環境を整備する為、冷却テスト装置を開発、凍結プローブの性能試験を行う冷熱源-100℃を達成させる凍結試験装置も開発。冷却テスト装置及び凍結試験装置の開発により凍結プローブの試験環境を整備、凍結プローブの凍結性能試験を実施した。

(2) 凍結プローブの安全性と性能試験

凍結プローブに注入する作動流体の低温特性をもつ冷媒ガスを使用、成分純度、注入量、注入圧力を変えながら凍結テストを行い直径 45㎜ のアイスボールを確認した。

１－４　当該研究開発の連絡窓口

連絡先・連絡担当者	住所
株式会社タイショー 代表取締役　橋本一男	〒350-0821　埼玉県川越市大字福田 479-1 TEL 049-227-7545　FAX 049-227-7546 e-mail： hashimoto@tai-sho.co.jp

第２章　本論

医療機器として、第一に術中の低侵襲化と凍結治療の完治率が最終課題である。

そのために、凍結プローブの加工性の高度化が必須であり、従来にない難削材・新素材の加工技術に取組み、技術の高度化を実現する。凍結治療における冷却性能と安定性は、その冷却が安定して再現できることが目標である。

上記の基本目標を達成する為に３項目の高度化及び技術的目標を設定する。

①凍結プローブの加工技術の開発

②凍結プローブの溶接技術の開発

③凍結プローブの凍結性能、安全性、製品化技術開発

２－１　凍結プローブの切削加工技術の開発

加工概要

凍結プローブの切削加工技術の重要な要素としてアイスボールの形成部分であるニードル部(図 2-1)の加工である。このニードル部は外径φ3 以下、内径φ2、外径長さ 80～100mm 内径深さは 78～98mm 更に冷媒ガスが冷却され液体ガスへ変化し内径面に流動することから内径面粗さを２μ程度必要とされ、さらに外径面粗さに於いては体内の部位に挿入するため２μ以下に仕上げる必要がある。特に内径面粗さは仕上げの出来が冷却性能に左右される事から内径面粗さを切削加工でより高精度に仕上げることか重要になっている。

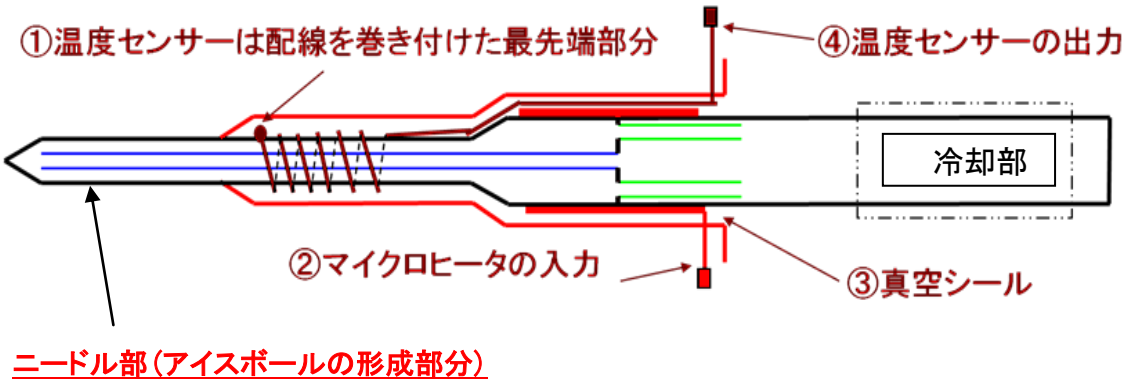


図 2-1 凍結プローブの概略図

[2-1-1 凍結プローブ用加工機の開発]

凍結プローブ用加工機は高速回転でも低振動で回転精度の高いビルトインモーターを搭載し、材料が長手方向に移動しながら切削するスイス型自動盤を採用、更にニードル部の加工に最適なプログラムをメーカーに依頼し専用精密自動旋盤として導入し凍結プローブの重要な部分である凍結プローブ(写真 2－1)を製作可能にした。

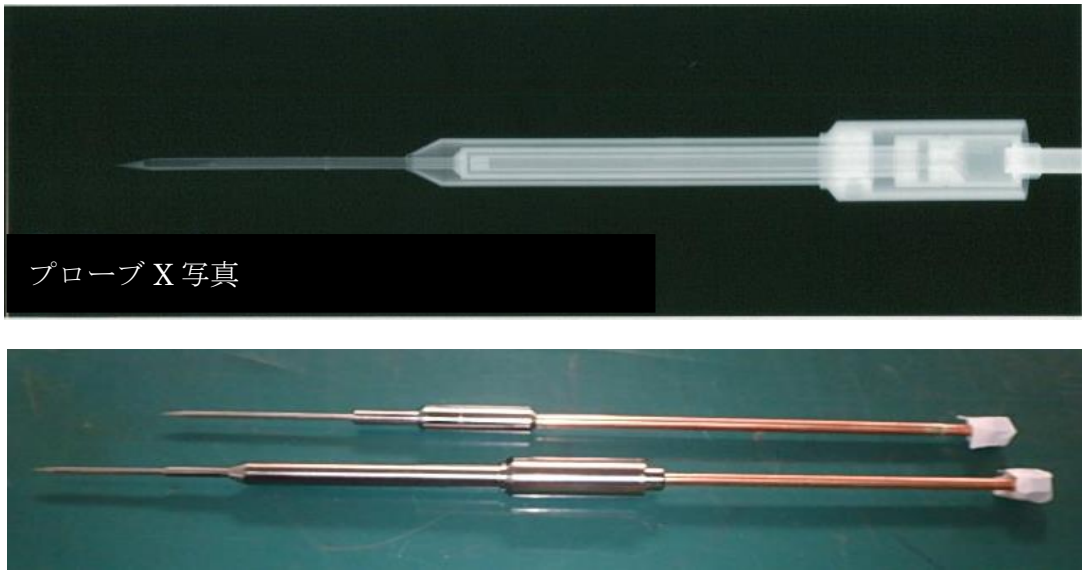


写真 2-1

（1）凍結プローブの先端ニードル部寸法仕様

ニードル部は外径内径の表面粗さ 2μ、真円度 0.01、円筒度 0.02 を目標設定

ステンレス材から医療用チタン F136 に変更して製作する。(図 2-2)

今後、CT や MRI なでを使った凍結手術は強力な磁場を発生するため従来のステンレス材は強磁性がないものの、振動など出ることから本開発では医療用チタン(F136)の凍結プローブの開発が不可欠とされ現状の加工方法ではより困難と判断し CNC 自動旋盤の中でもスイス型自動盤方式(図 2-3)に変更した。

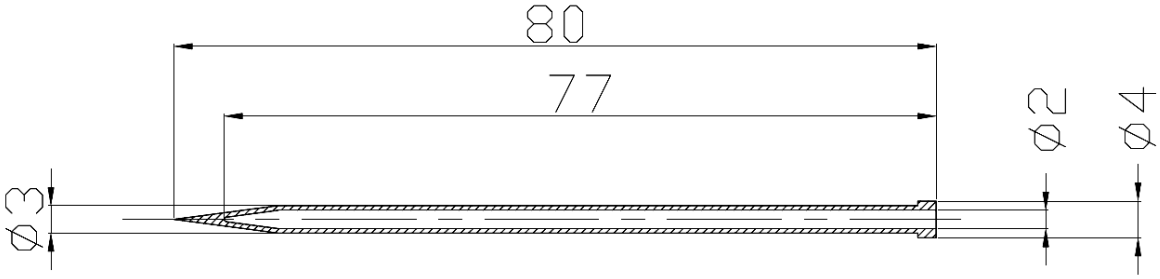


図 2-2 ニードル部寸法概略図

（2）スイス型自動旋盤の加工方法

従来の加工は回転する材料に刃物(バイト)を当てバイトの移動によって切削加工を行う方法を採用していたが、材料の強弱、切削抵抗などにより加工精度を維持する事が困難である。凍結プローブのニードル部(図 2-2)は従来、材質を SUS316 で素材径φ4 から長さ約 80～100mm 程度をφ3 に切削するため、細長い材料を長く出した状態での加工は困難で加工途中材料がたわみ面精度、面粗さ(2μ)、真円度(0.01mm)は出ず加工後、検査合格品を選別し磨いて面粗さを確保していた。

今後、CT や MRI なでを使った凍結手術は強力な磁場を発生するため従来のステンレス材から本開発では医療用チタン(F136)の凍結プローブの開発が不可欠とされ現状の加工方法ではより困難と判断し CNC 自動旋盤の中でもスイス型自動盤方式(図 2-3)に変更した。

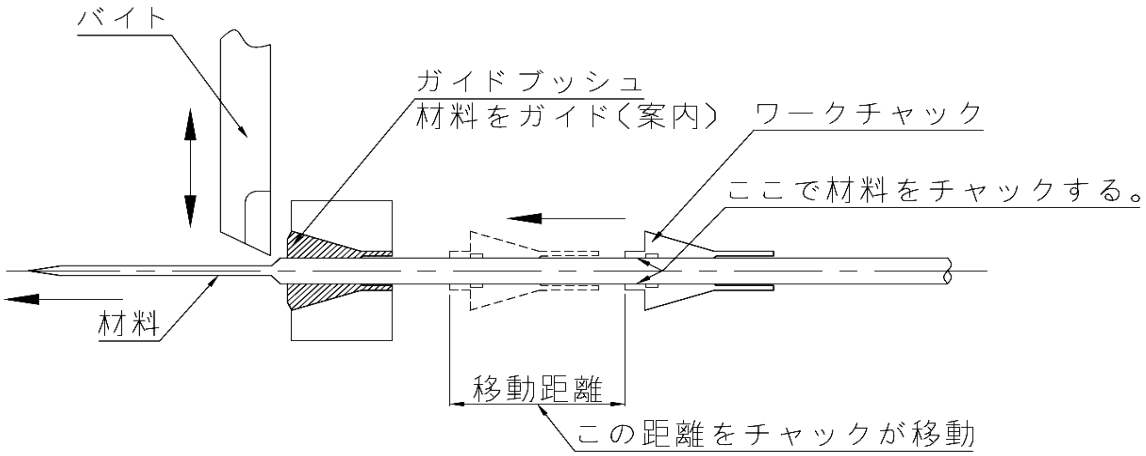


図 2-3 スイス型自動旋盤方式

バイトの口元にガイド用のブッシュを設け、材料をチャックするワークチャックをガイブッシの後ろに配置、材料の長手方向にワークチャックが動きながら加工する。この構造によりガイドブッシュが材料を支えているため刃物とガイドブッシュの距離が変化しない事からワークにたわみが無く精度よく加工可能となった。

［２－１－２プローブの加工実施結果］

（１）凍結プローブの先端ニードル部の切削加工仕様と実績値

先端ニードル 10 本の平均実績を(表 1-1)に表す。

加工に当たってチタン特有の特性を理解する事で他の金属と同様な切削加工が容易にできることを理解した。チタン材は耐摩耗性が他の金属に比較して劣ることから加工時の焼きつきを起こしやすく熱伝導率が小さく蓄熱し易い事から熱の影響で窒化し表面硬化をおこすこともある。更にヤング率が低い為、材料のたわみによる加工精度のバラツキなどがあるため如何にして冷却性能を上げて加工するかが重要な要素となる。

切削工具の冷却と加工方法により冷却効率を上げるためのプログラムをメーカーに依頼し効果を上げ、更に冷却水の噴出し位置の変更と噴出しノズルを小径サイズに変更して加工試料の冷却効果をより上げる改善を行った。

2014/12/20 現在

先端ニードル部寸法仕様及び実績表				
項目		従来品	目標値	実績値
材質		SUS316	医療用チタン	医療用チタン
全長		80㎜	80～100㎜	80～110㎜
外径		φ3㎜	φ3㎜	φ3㎜
内径		φ2㎜	φ2㎜	φ2㎜
度数(内外共)		15 度±0.5	15 度±0.5	15 度±0.5
円筒度		0.02/100㎜	0.02/100㎜	0.02/100㎜
真円度		0.01㎜ 以下	0.01㎜ 以下	0.01㎜ 以下
外径	切削表面粗さ	0.02㎜	2～5μ	2～4μ
	表面粗さ仕上げ	ﾍﾟｰﾊﾟｰ ﾀﾞｲﾔﾊﾟｳﾀﾞｰ	ﾀﾞｲﾔﾊﾟｳﾀﾞｰ	ﾀﾞｲﾔﾊﾟｳﾀﾞｰ
	最終表面粗さ	5μ	2μ	1μ 以下
内径	切削表面粗さ	30μ	5～10μ	3～8μ 以下
	表面粗さ仕上げ	ﾍﾟｰﾊﾟｰ ﾀﾞｲﾔﾊﾟｳﾀﾞｰ	ﾀﾞｲﾔﾂｰﾙ ﾀﾞｲﾔﾊﾟｳﾀﾞｰ	ﾀﾞｲﾔﾂｰﾙ ﾀﾞｲﾔﾊﾟｳﾀﾞｰ
	最終表面粗さ	20μ	2μ	2μ 以下

表 1-1

２－２ 凍結プローブの溶接加工技術の開発

溶接概要

従来の凍結プローブ本体の溶接はTig溶接(ティグ溶接は、タングステン電極を使用したアーク溶接)で行っていたがパイプの肉厚が0.1～1.5mmと幅広く特に0.1mm厚のパイプ溶接は大変困難である。現状、ステンレス材で凍結プローブ本体を製作していたが医療用チタンに変更、更に各小径パイプを三重管構造の組立溶接を行うと共に高圧ガスを注入する事から耐圧に十分耐えられる溶接が求められる。その為、熱によるひずみやヒケなどの影響が少なく針の先端部の微細な溶接や狭くて深い箇所の溶接も可能で、溶接前後の予熱や熱処理なども不要とした溶接機としてYAGレーザーを採用した。

YAGレーザーはパルスYAGレーザー光の超高温パルス状スポット照射により素材への熱入力が低く歪みヒケの応力が発生しない。またアルゴンガスなどでシールドするため材料の酸化が起きず良質な溶接がかのうである。

レーザー溶接の長所として

① 操作が簡単

② 低熱に入力(歪み、応力、ヒケ、酸化しない)

③ 高精度な溶接が可能

④ 狭い溝、側面、薄肉、も可能

⑤ 予熱、後熱が不要

［２－２－１レーザー溶接機の導入］

薄肉パイプ0.1～1.5mmの三重管構造の溶接で顕微鏡を見ながら溶接可能なレーザー溶接機(写真2-2)を導入しパイプ溶接を可能にするためのパイプ回転装置(写真2-3)を取り付けた装置とし、凍結プローブの溶接を行った。

写真2-2 YAGレーザー溶接機

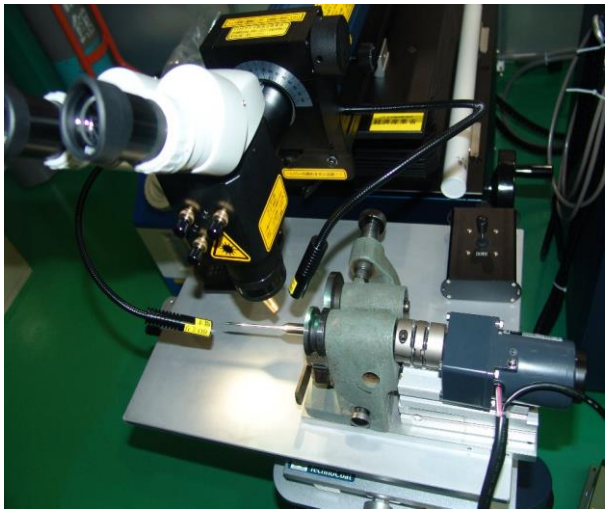


写真2-3 溶接機用回転装置

［２－２－２溶接加工実施結果］

（1）凍結プローブの溶接図

凍結プローブ構成(図 2-4)は冷媒ガスが 50 気圧(5Mpa)で封入される耐高圧管、その中心部に凝縮液体を先端部に導入する内管、さらに真空断熱管の構造をもつ三重管の構成と成っている。この凍結プローブの部品は 20 点の各種のチタンパイプと切削加工で製作したチタンプローブ、冷熱源の銅管など顕微鏡を用いアルゴンガスを溶接部に噴射させながら YAG レーザー溶接で組上げていく。特に 50 気圧の耐圧に耐えられる溶接が不可欠であり断熱のため真空層で用いた構造であることから溶接が重要な位置づけとなる。

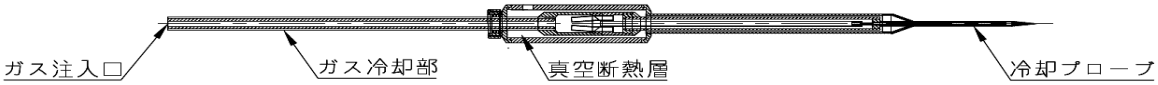


図 2-4 凍結プローブ溶接概要図

（2）凍結プローブのレーザー溶接実績結果

医療用チタン(F136)の YAG レーザー溶接加工は高圧ガス耐圧に対応する溶接数値として基本データを集積しニードルの溶接を電流 71A、パルス出力時間 3mS、周波数 8Hz で行っていたが耐圧強度 30 気圧に不安があり数値の変更を行った。

最終数値は電流 100A、パルス出力時間 2mS、周波数 15Hz で良好に溶接結果となる。

写真 2-4 は 71A、3mS、8Hz で溶接し写真 2-5 は 100A、2mS、15Hz で溶接したものである。

先端プローブと外観とは材厚 0.5mm の為、パワーが必要との結果となる。

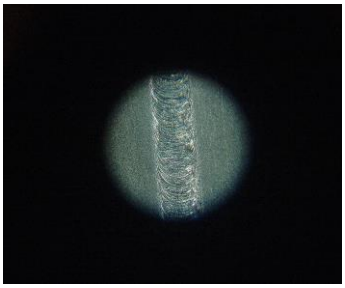


写真 2-4 20 倍溶接写真 71A

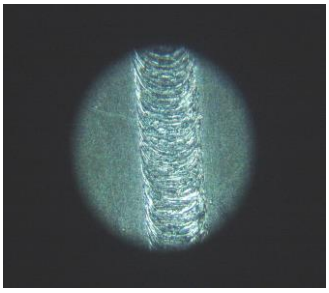


写真2-5 20倍溶接写真 100A

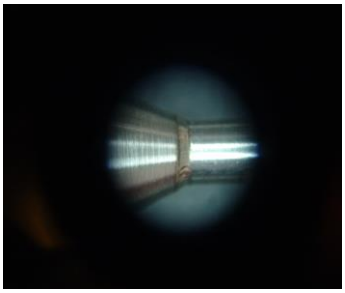


写真2-6 溶接写真 71A

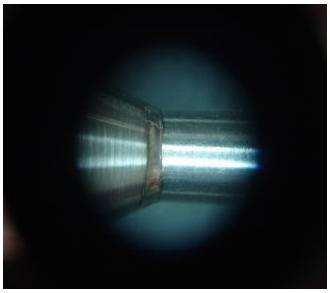


写真2-7 溶接写真 100A

（３）凍結プローブ部品のレーザー溶接後の引張り試験実績結果

高圧ガス容器は実際に詰めるガス圧に対し通常２倍の耐圧テストをするが、この凍結ニードルのテストでは安全性を重視し安全係数を４倍に設定した。

評価：冷媒ガス(エチレン)の封入圧力 50 気圧(5Mpa)に対し
5 倍以上の耐圧に耐える事を確認した。

引張り試験の条件

		圧力 Mpa									
径mm	面積cm	1	2	3	4	5	6	7	8		
φ4.35	0.15	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0	10.5	12.0	Kg	ガス層
φ6	0.29	2.9	5.8	8.7	11.6	14.5	17.4	20.3	23.2	Kg	ガス層
φ8	0.50	5.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0	35.0	40.0	Kg	ガス層
φ10	0.79	7.9	15.8	23.7	31.6	39.5	47.4	55.3	63.2	Kg	真空層
φ11	0.95	9.5	19.0	28.5	38.0	47.5	57.0	66.5	76.0	Kg	ガス層
φ13	1.33	13.3	26.6	39.9	53.2	66.5	79.8	93.1	106.4	Kg	ガス層

日付	径	判定	用途	接続方法	コメント
11月5日	φ6	○	ガス層	TIG	約500kg超えでφ3母材側で破断
11月8日	φ4.35	○	ガス層	ロウ	約260kg超えで銅母材側で破断
11月8日	φ5+φ12	○	真空層	TIG	300kgを超えるまで引張ったが変化なしリークテストもクリア
11月8日	φ8突合せ	○	テスト	YAG	φ0.3で肉盛り、450kg超えで溶接線で破断
11月8日	φ13	○	ガス層	YAG	450kg超えで破断せず
11月8日	φ13	○	ガス層	YAG	347kgまで引張る、リークテストクリア

表 1-2　引張り試験データ

（４）凍結プローブ部品の X 線写真の実績結果

凍結プローブの溶接完了後の X 写真を 1-0 及び 1-90 に示すが 1-0 から 90 度方向に回転させた写真が 1-90 である。溶接後の芯ぶれは見受けられない。（写真 2-8）

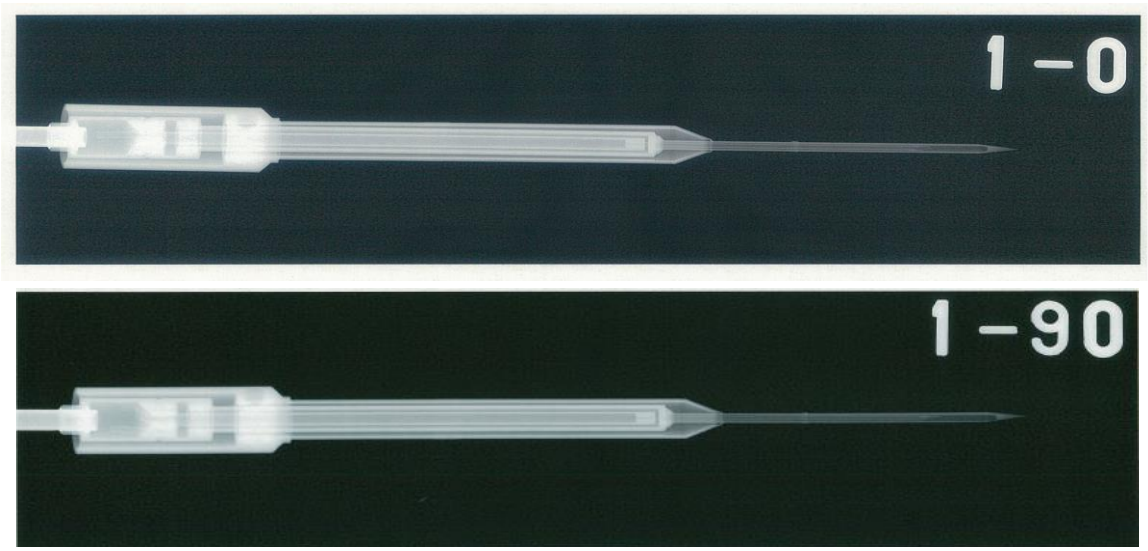


写真 2-8　凍結プローブの X 写真

写真 2-9 は X 写真を撮影するためのセット方法である。X 線照射は凍結プローブから 1500mm 離した場所から撮影した。1-0 を撮影後 90 度回転させ 1-90 を撮影した。

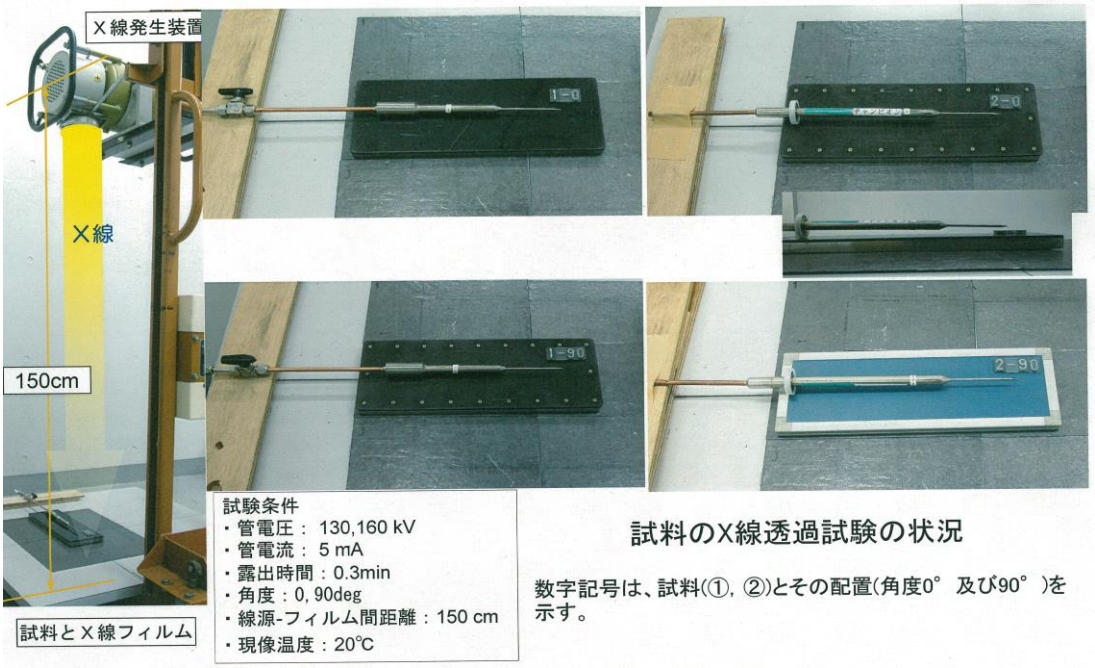


写真 2-9　X 線写真の撮影方法

（5）凍結プローブの MRI 写真

凍結プローブの材質を医療用チタンで製作、その医療用チタン材が磁場の影響及び画像の状況を実際の MRI を使用して確認した。（写真 2-10）

その結果、磁場の影響は全く無い状態であり、映像も鮮明で MRI 下での治療は問題は無い事を確認した。

写真 2-10　凍結ﾌﾟﾛｰﾌﾞの MRI 映像写真

２－３凍結プローブの凍結性能、安全性、製品化技術開発

（２－３－１）冷却アルミブロックによる冷却試験機

本開発では瞬時に冷凍能力を上げるためアルミブロックを液体窒素で冷却して凍結プローブに固定した冷熱源(写真 3-1)を得る方法でも研究開発し更に冷凍能力の向上を図る。

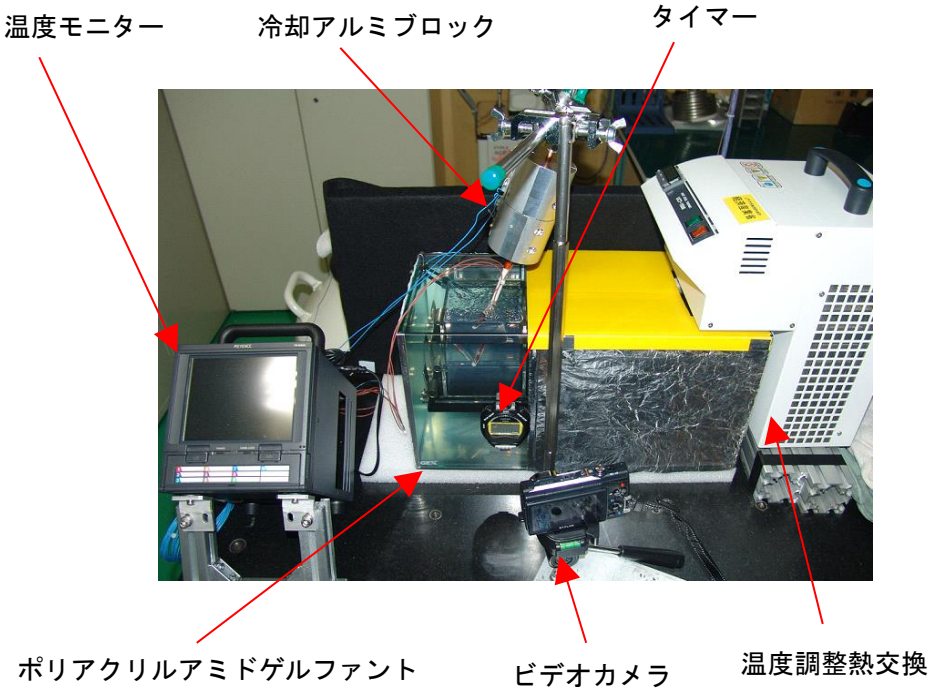
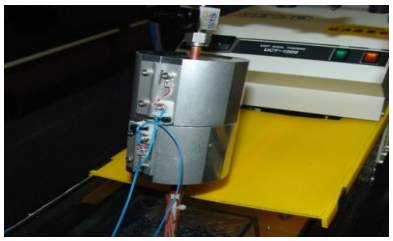
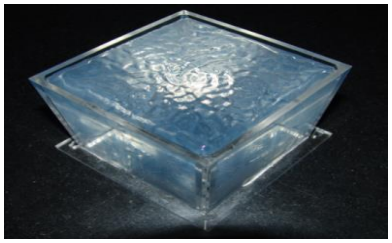


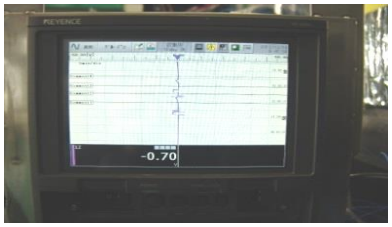
写真 3-1 アルミブロック冷凍機方式



凍結プローブの冷却源として液体窒素に入れ冷却かるさい液体窒素容器より取り出し凍結プローブの銅部分に固定して冷却を行うブロックである。



ポリアクリルアミドゲルファントームは人体に近いゲルで凍結治療の凍結テストとして利用し凍結量がわかる。



冷却試験において凍結プローブの冷却温度、恒温槽およびファントームの温度を集積管理し最適な凍結プローブ開発に重要な温度モニターである。

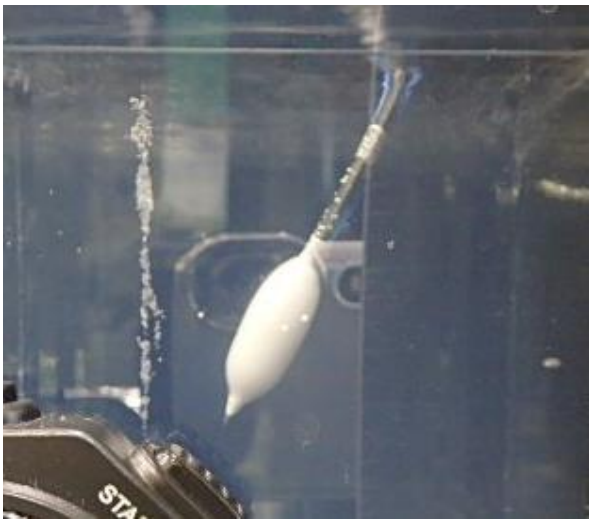
写真 3-2 各部詳細

（２－３－２）　複数年の試験結果により疑問点及び性能向上等を目的に
凍結プローブの構造変更を行った。

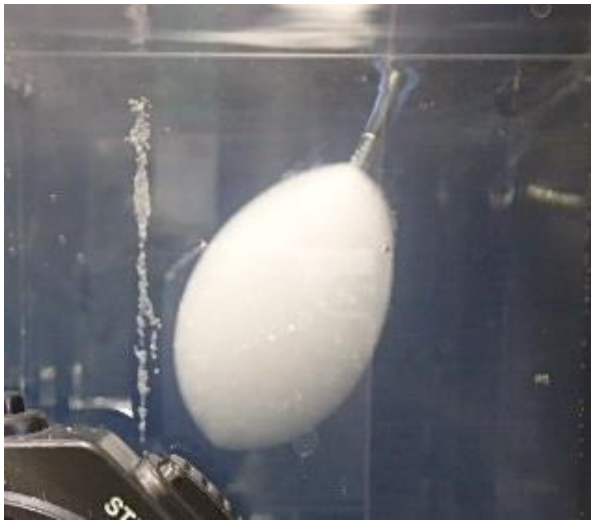
① 液体の通過部にグルーブをつける。
② 隔壁付近の段差を出来る限り無くし滑らかに通過できるようにする。
③ 気体の通過部をピカピカに磨く。
④ ニードル先端から導液管先端までの距離を調整する。
⑤ 冷媒ガス量を調整する。
⑥ 隔壁内の表面張力除去加工。

以上の６項目の改善による凍結プローブのテスト結果

冷却試験結果は写真 3-3 のように冷却開始から 2 分経過で直径 15mm のアイスボールを形成、冷却時間を長くする事でアイスボール直径も大きく成り 30 分後に直径 45mm 以上のアイスボールを確認した。



ｽﾀｰﾄ後 2 分/直径 15mm の
ｱｲｽﾎﾞｰﾙを形成



ｽﾀｰﾄ後 30 分/直径 45mm の
ｱｲｽﾎﾞｰﾙを形成

写真 3-3 アイスボール形成

今後はチタン凍結プローブの表面温度が-100℃、凍結開始から 10 分間で短径 40mm のアイスボール形成を目指しながら各大学による担癌家兎を用い、US ガイド下だけでなく、CT や MRI などで凍結治療を行い、凍結治療装置の安全性・有効性(MR 画像、標本を用いる)を評価し 20mm までの腫瘍の完全壊死を目標とする。更に臨床応用も意識し、装置全体の使い勝手を評価する。

最終章　全体総括

（1）複数年の研究開発結果

［凍結プローブの切削加工技術の開発］

凍結プローブ加工専用の精密自動旋盤の導入し凍結ニードル部の円筒度 0.02/100、表面粗さは外径・内径共に 2μ以下とし、真円度 0.01 以下の加工精度を目標に実施。チタン材の切削熱による切削工具の変形及び真円度、面粗さなど確立するためチタン材の冷却性能を上げ冷却油の流量、噴出しノズル、噴出し箇所の改造などを行い更に冷却切削工具の改善、切削プログラムの修正など実施し全ての目標値を達成した。

［凍結プローブの溶接加工技術の開発］

医療用チタン材やカーボン材などで切削加工された材厚 0.1㎜/0.5㎜/1.0㎜ 等の各種のパイプを三重に溶接、内部で互いに接触しないように溶接加工をする必要がある。
三重管内には冷媒ガスが注入され、その冷媒ガスの流動性を向上させる溶接技術、更に機械的強度を確保して三重管一体構造の溶接加工を実施。
結果、レーザー溶接の電流、パルス、周波数はパイプの材厚及び異形材厚により最適条件がかなり違う事から材厚 0.1～1.0㎜ の溶込みの深い溶接条件の確立を目指した事で良好な溶接と成り目標値を達成した。

［凍結プローブの凍結性能、安全性、製品化技術の開発］

① 凍結プローブの凍結試験

凍結プローブの凍結にはガスの注入装置、ガス封止装置、高周波ロー付け機、ガス漏れ試験機などの開発、更に人の体温を想定した温度環境を整備する為、冷却テスト装置を開発、凍結プローブの性能試験を行う冷熱源-100℃を達成させる凍結試験装置も開発。冷却テスト装置及び凍結試験装置の開発により凍結プローブの試験環境を整備、凍結プローブの凍結性能試験を実施した。

凍結プローブ内の注入ガスはエチレンガス 99.9%を使用して試験を行い注入量の微妙な量により凍結能力に差が出る。現状のガス封入量は 0.74g でテストを行い、冷却開始から 2 分経過で直径 15㎜ のアイスボールを形成、冷却時間を長くする事でアイスボールの直径も 30 分後に直径 45㎜ 以上のアイスボールを確認し目標値を達成した

② 凍結プローブの安全性と性能試験

凍結プローブに注入する作動流体の低温特性をもつ冷媒ガスは自然冷媒であるメタン、エタン、エチレンがありその成分純度、注入量、注入圧力を変えながら凍結テストを行い、データ解析を基に凍結温度、凍結時間、凍結の安全性を検証、凍結プローブの凍結ニードル部は-80℃を達成、ゲルファントームでは直径 45mm のアイスボールを確認した。

（２）研究開発後の課題

今後の課題として凍結時間の短縮を目標にチタン凍結プローブの表面温度が-100℃、凍結開始から 10 分間で短径 40mm のアイスボール形成を目指す。更に注入ガスは現在エチレンガスを使用しているが、沸点違う二種類のガス、エチレン-104℃以下とメタン-162℃以下を混合させた混合ガスにより液化されたエチレンの循環性を高めて凍結性能の向上を目指す。テスト継続は凍結プローブの滅菌処理を日本ゼオンで行い名古屋大学と浜松医科大学による担癌家兎を用い、US ガイド下だけでなく、CT や MRI などで凍結治療を行い、凍結治療装置の安全性・有効性(MR 画像、標本を用いる)を評価し 20mm までの腫瘍の完全壊死を目標とする。更に臨床応用も意識し、装置全体の使い勝手を評価する。

<u>性能確認と市場評価</u>

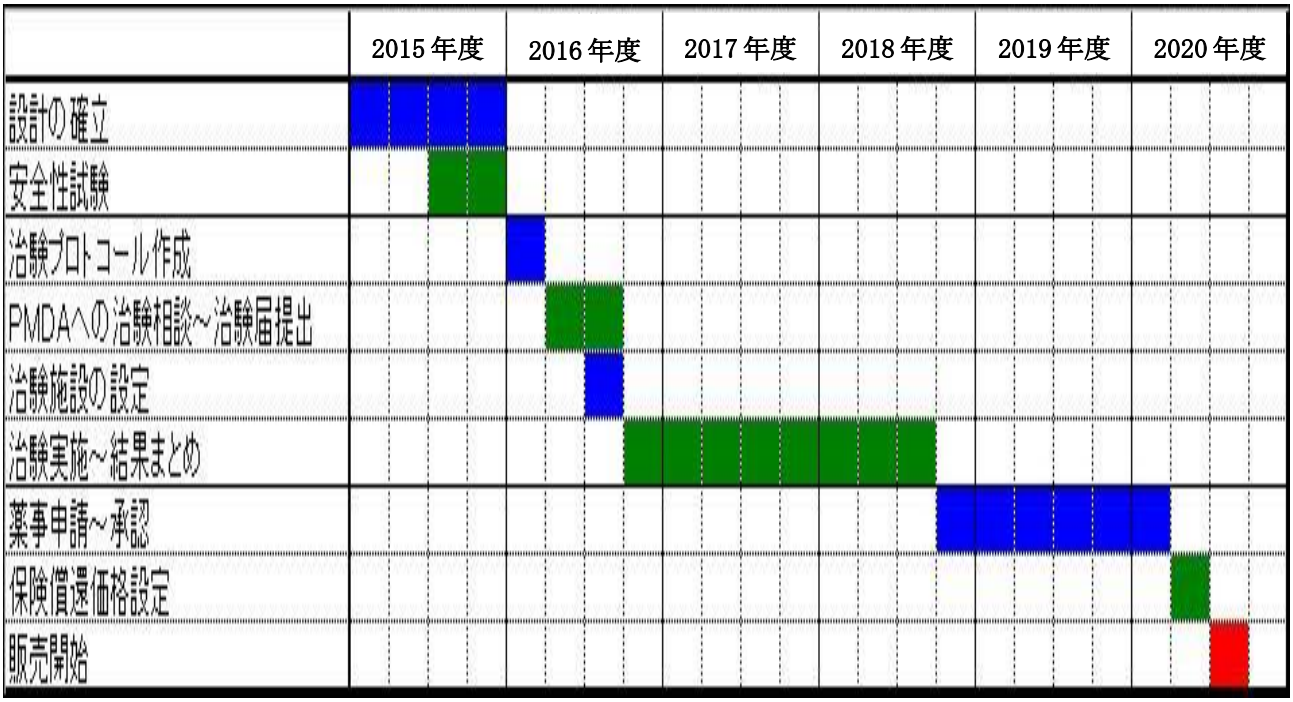
① 安定的に凍結機能が発揮できる設計確立。
② 凍結治療の有効性の確認（救命と美容効果）。
③ 安全性の確認。
④ 治験に値する利益が期待できる市場性の確認。

（３）事業化展開

新しい手術手法の確立を目指し動物実験の成果により臨床実験へ進めて行く。事業化に向けては名古屋大学と浜松医科大学で動物実験ならび臨床実験を行い医療機器メーカーである日本ゼオン株式会社の子会社ゼオンメディカル株式会社と株式会社タイショーが凍結治療装置の製造販売を行う予定である。

乳癌治療には、完治率や免疫効果のほか整形面でも高い評価を受ける凍結治療が望まれ導入性と操作性が良好で、競合製品に比べて低コストで実現できる事から本研究の凍結治療方法は市場動向にマッチし採算性も高いことが見込まれる。また名古屋大学と浜松医科大学の支援を受け、乳癌だけでなく、その他の癌治療にも適用できる治療方法の確立を目指す。

（４）治験の基本的な流れ

新しい効能・効果が期待できる医療機器を世の中に出すためには、非臨床試験（物理・化学・電気的安全性・性能・生物学的安全性）で十分な安全性を確認した後、（独）医薬品医療機器総合機構（総合機構）へ治験届書の提出を行います。次に、医療機関の治験審査委員会（*IRB*：*Institutional Review Board*）で承認されたプロトコールに従い、実際にその医療機器を人に使用してその安全性・有効性を確認します。

（５）事業化日程