

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月7日現在

機関番号：32643  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21591823  
 研究課題名（和文）肺腫瘍凍結治療の局所制御力向上を目指した治療支援シミュレーションシステムの構築  
 研究課題名（英文）Computed Simulation System for Cryoablation Therapy of Lung Tumor

研究代表者  
 川村 雅文（KAWAMURA MASAFUMI）  
 帝京大学・医学部・教授  
 研究者番号：70169770

研究成果の概要（和文）：動物実験データから凍結治療時の肺内の熱分布の理論式を作成した。次に凍結実験を行った動物肺の CT 画像と病理標本およびその時の温度分布から実際の臨床で CT 画面上に現れる陰影と、動物実験から得られる理論地との補正を可能にした。以上により至適な端子の刺入方向と留置位置を事前に描出するコンピュータ支援システムが構築する基礎データが揃った。

研究成果の概要（英文）：With thermal monitoring of porcine lung treated by cryoablation, sequential spread of low temperature zone around cryoprobe in the porcine lung could be imaged theoretically. Then correlation between CT findings and pathological feature after lung cryoablation and low temperature zone (less than  $-20^{\circ}\text{C}$ ) during cryoablation was evaluated. These data should make possible to construct computed simulation system for optimal insertion of cryoprobe in the lung.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2010年度 | 1,400,000 | 420,000   | 1,820,000 |
| 2011年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：凍結療法、肺がん、転移性肺腫瘍、癌の低侵襲治療、コンピュータシミュレーション、3次元モデル

1. 研究開始当初の背景

我々は肺腫瘍に対する凍結治療を臨床的に安全に行う方法を開発し、ほぼ治療法として確立した。しかし治療後の局所再発は全治療腫瘍の3割程度にみられる。この原因の一つが凍結用端子の刺入位置により凍結する肺の範囲を予め正確に予想できていないため、標的とする腫瘍が十分に凍結域内に含まれていないことが指摘されていた。

2. 研究の目的

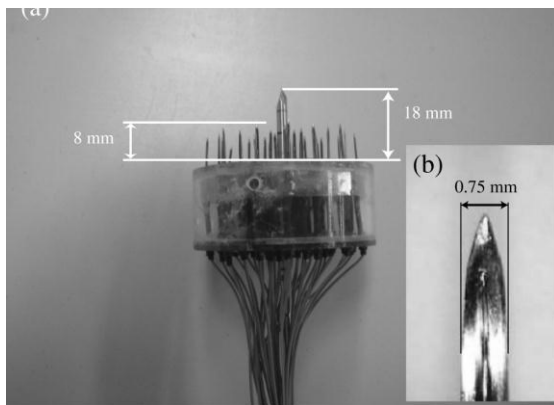
凍結端子による肺の凍結範囲を正確にコンピュータ上でシミュレートし、標的とする腫瘍に対する至適刺入部位を治療前に決定できる治療支援システムを構築すること。

3. 研究の方法

（1）豚の肺を用いて第2サイクル～第4サイクルまでの凍結融解時の詳細な温度分布

(低温域の変化)を分析し、コンピューターシミュレーション上に第3サイクルまでの凍結範囲が描出できるようにすることを目的とした。

この元となるデータを得るために凍結端子の周囲に端子からの距離が4mmから14mmの範囲で2mm間隔で12方向に任意の測定点40箇所を熱電対により同時に温度変化が測定できる装置を作成した。この40個の熱電対を凍結端子の周囲の肺に刺入し凍結端子周囲の肺の温度をコンピュータに連続的に記録した。



上の図が測定に用いた凍結温度の連続測定装置である。中央の凍結端子が円形プレートから18mm出ており、それを囲むように40個の熱電対が同心円状に一定間隔で配されている。

下の図はこの装置を用いて実際の仔豚の肺で凍結温度の経時的分布を測定しているところである。



(2) 上記の実験で得たデータから凍結時間

関数として凍結範囲の立体モデルを構築する。

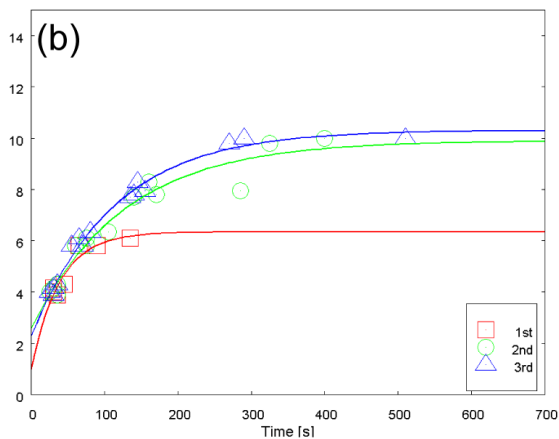
次いで胸部CTのダイコムデータから人の胸部の3次元モデルをコンピュータ上に作成し、この空間に凍結領域を経時的に投射できるシステムの構築を目指した。

(3) 凍結領域のデータは全身麻酔下の仔豚の肺を用いた実験から得られたものであり、実際の人の肺で同じような凍結範囲が得られるのかは証明されていなかった。このシミュレーション上の凍結範囲と実際の臨床でCT画面上に現れる陰影が一致するかを検証するため、CT上の画像と実際の凍結範囲との整合性の有無を動物実験から照合した。

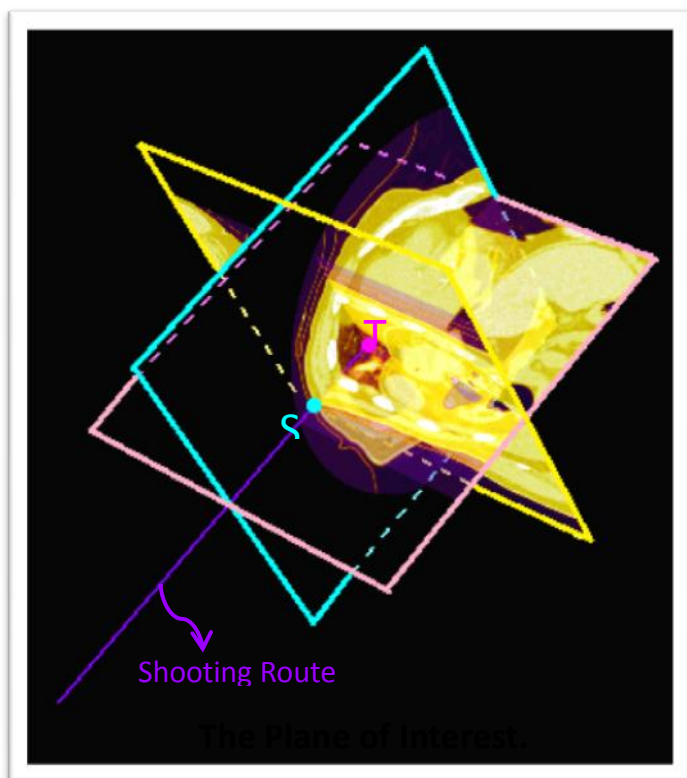
#### 4. 研究成果

(1) 肺の凍結温度の分布を経時的に測定した結果、第3サイクル以降の低温域の拡がり第2サイクルと変わらないことが明らかとなった。これにより臨床的には凍結融解は2サイクルでよいことが判明した。この実験データから凍結融解時の経時的な熱分布を表す理論式を作成し報告した。(On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. Cryobiology 2010; 61: 317-26)

次ページのグラフは肺が $-20^{\circ}\text{C}$ を示す位置が時間的に拡大していくのを各凍結周期ごとに同一の図上のグラフ化したものである。(縦軸は凍結端子からの距離(mm)を表す。この図からも第2サイクルと第3サイクルでは温度分布に差が見られないことが示されている。



(2) (1) で得られたデータを既存の 3 次元汎用熱流体解析プログラム Phoenics (3 次元汎用熱流体解析プログラム) v3.6.1 (コンセントレーション・ヒート・アンド・モーメンタム株式会社) に入力して、凍結端子のよりその周辺に氷が成長していく様子を、実際に臨床データから取得した 3 次元の胸部 CT 画像上に描出することが可能になった。その結果標的とする腫瘍に対する皮膚の至適刺入部位と刺入角度 (方向) を 3 次元画像上に描出して術前に知ることが可能となった。(下図を参照)



(3) 仔豚肺を用いて凍結の温度分布を経時的に測定し、それを摘出後 CT にて撮影した。更にその病理標本を作製し、温度と病理学的変化と CT 画像の関係を明らかにした。その結果 CT の画像から殺腫瘍細胞の効果が期待できる温度の分布範囲を知ることができることを明らかにできた。(Prediction of the critical thermal zone during pulmonary cryoablation on computed tomography from correlated experimental and clinical findings. J Thorac Cardiovasc Surg;2012 ePub)

(4) 以上の結果から動物実験で得られた温度分布の理論式を実際の臨床における CT 画像上のデータとつき合わせて補正することが可能になり、臨床応用可能な温度分布のよう図を作成できる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Hashimoto K, Izumi Y, Yamauchi Y, Yashiro H, Inoue M, Nakatsuka S, et al. Prediction of the critical thermalzone during pulmonary cryoablation on computed tomography from correlated experimental and clinical findings. J Thorac Cardiovasc Surg 査読あり 2012; e1-7
- ② Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, Yashiro H, Inoue M, Nakatsuka S, Goto T, Anraku M, Ohtsuka T, Kohno M, Kawamura M, Nomori H Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. PloS One 査読あり 2012; 7: e33223
- ③ Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, Ito N,

Izumi Y, Yamauchi Y, Hashimoto K,  
Asakura K, Tsukada N, Kawamura M,  
Nomori H, Kuribayashi S. Percutaneous  
cryoablation of lung tumors:

feasibility and safety. J Vasc Interv  
Radiol 査読あり 2012; 23: 295-302

- ④ Yamauchi Y, Izumi Y, Yashiro H, Inoue  
M, Nakatsuka S, Kawamura M, Nomori H  
Percutaneous cryoablation for  
pulmonary nodules in the residual lung  
after pneumonectomy: report of two  
cases. Chest 査読あり 2011;  
140:1633-7

- ⑤ Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M,  
Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N,  
Inoue M, Asakura K, Nomori H  
Percutaneous cryoablation of  
pulmonary metastases from colorectal  
cancer. PloS One 査読あり  
2011;6:e27086

- ⑥ Nakatsuka S, Yashiro H, Inoue M,  
Kuribayashi S, Kawamura M, Izumi Y,  
Tsukada N, Yamauchi Y, Hashimoto K, et  
al. On freeze-thaw sequence of vital  
organ of assuming the cryoablation for  
malignant lung tumors by using  
cryoprobe as heat source. Cryobiology  
査読あり 2010; 61: 317-26

- ⑦ 川村雅文 転移性肺腫瘍 治療のパラ  
ダイムシフト 日本胸部臨床 2010; 69 増  
刊: S169-75

[学会発表] (計 1 件)

- ① Yamauchi Y, The result of percutaneous  
cryoablation for resectable primary  
lung cancer. 35<sup>th</sup> European Society for  
Medical Oncology 2010. 10 Milan, Italy

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川村 雅文 (KAWAMURA MASAFUMI)  
帝京大学・医学部・教授  
研究者番号: 70169770

### (2) 研究分担者

泉 陽太郎 (IZUMI YOTARO)  
慶應義塾大学・医学部・専任講師  
研究者番号: 90245506

朝倉 啓介 (ASAKURA KEISUKE)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号: 90383786

山内 良兼 (YAMAUTI YOSIKANE)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号: 30445390

橋本 浩平 (HASHIMOTO KOHEI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：70464964