

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23240081

研究課題名(和文) 癌凝固メカニズムの医工学的解明と癌形態に応じた電磁場熱凝固治療システムの開発

研究課題名(英文) Development for radio frequency ablation supporting system appropriate to coagulation area of tumor by clarifying coagulation mechanism

研究代表者

山川 宏 (Yamakawa, Hiroshi)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00097263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,200,000円、(間接経費) 10,560,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は肝癌の熱治療の治療精度の向上を目標とし、手術中の精確な肝臓の凝固状態を術者に提供する「凝固領域に応じた温度分布シミュレータ」の開発を目的とした。シミュレータを構築するために、工学的アプローチと生物学的アプローチによる凝固メカニズムの解明に重点を置いた。まず、工学的アプローチとして肝臓組織の粘弾性の温度依存性をモデル化し、組織の粘弾性の変化により凝固と非凝固の境界を導出した。次に、生物学的アプローチとして焼灼された組織の切片を微視的に観察し、凝固領域に影響する焼灼条件を導出した。最後に、肝癌の熱治療に対応した数値計算モデルを構築し、焼灼時の温度分布を提示できるシミュレータを開発した。

研究成果の概要(英文)：In order to provide the accuracy of radio frequency ablation (RFA) treatment we proposed a RFA supporting treatment system. We mainly focused on the problems of RFA treatment and proposed the solutions such as (1) clarify the mechanism of coagulation in RFA and (2) develop the temperature distribution simulator based coagulation condition. We employed both mechanical method and biology method to make analyze the coagulation condition and evaluate the experimental results. According to the in vitro experiments, we found that the viscoelasticity of tissue in RFA treatment was useful as the index of coagulation condition and modeled the temperature dependence of viscoelasticity. And we used both mechanical method and biology method to derive and evaluate the parameters of ablation condition, which determined the coagulation condition of tissue. We also validated the bio-heat transfer model in RFA and developed the temperature distribution numerical simulator for RFA.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：癌凝固メカニズム 電磁波熱治療 生体熱力学 バイオメカトロニクス シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

現在、肝癌の治療法として、専用の電極針を腫瘍に穿刺し針から腫瘍にマイクロ波やラジオ波を照射することでジュール熱により腫瘍を焼灼・壊死させるマイクロ波凝固療法(MCT)、ラジオ波焼灼療法(RFA)が注目されている。欧米では、肝癌に対するこれら熱凝固療法の治療実績が評価され、肺癌、乳癌、腎臓癌など肝癌以外の様々な癌に対する適用が試みられている。本治療法は、その低侵襲性と高根治性を生かし、今後、適用対象臓器を飛躍的に増加させていくものと考えられる。一方でその手技には困難な点も多い。熱凝固療法では、電極針の近傍組織に強い発熱が生じ、その熱が徐々に周囲に伝わることで領域一帯が凝固する。この際、一般に電極針の近傍は温度が十分に上昇することにより組織は完全に凝固するが、電極針から遠い領域では熱が十分に伝わらず、組織の凝固状態が十分でないことが指摘されている。実際の臨床では、再発を防ぐため癌全域を万遍なく凝固させることが必須であるが、以下の臓器毎の例に示すような問題点が指摘されており、医師にとって凝固の領域・程度を判断しながら過不足ない焼灼領域を形成することが極めて困難な状態にある。

(1) 肝臓における問題点

肝臓内部には径が太い主要血管が複数存在し、腫瘍近傍に主要血管が存在する場合には、血流に熱が奪われることで腫瘍が十分に凝固壊死しないことがある。2005年には厚生労働省が肝癌 RFA 療法について、十分に焼灼されていない腫瘍組織が播種性の再発転移を引き起こす可能性があるとして異例の注意喚起通達を発表した。

(2) 乳房における問題点

乳房は複数の組織(腺房、乳管、乳管道等)から構成される非均質な物質であり、加温中の熱伝導に異方性が生じる。2010年には、日本乳癌学会が乳癌 RFA 療法について、癌が十分に凝固しているか不明であり再発を引き起こす可能性があるとの警告文を発表している。

(3) 肺臓における問題点

肺臓は腫瘍の周囲を熱伝導率が極めて低い空気が包囲しているため、空気が熱伝導を妨げ十分な発熱が起きる前に組織の電気抵抗が上昇しシステムが停止する。

これまで電磁波による癌凝固現象は、均質な電気抵抗とみなした生体がジュール熱により発熱する単純な誘電加熱現象として考えられてきた。しかし実際の生体は、血液や空気、脂肪などを含む非均質な物質体であり、凝固メカニズムは異方性や非線形性を有する。また、生体組織は、

一定以上加温されることでタンパク質の熱変性、炎症や壊死などの化学反応・生体反応を呈し、その進行度合い(凝固進度)により物性値が著しく変化する。そのため、上記に示した臨床例のように、簡単な誘電加熱原理のみでは、過不足ない焼灼領域を形成することができない事例が多数報告されている。

従って、今後、電磁波熱凝固療法が本来備える低侵襲性・高根治性を生かしながら適用対象臓器を拡大するためには、電磁波を用いるという基盤技術は継承しながらも、加温中の熱変性・生体反応などによる物性値変化などの臓器ごとの特徴的な組織凝固メカニズムを考慮し、従来の熱治療システムに捉われない新たな熱治療システムの提案が必要である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、肝臓・乳房・肺臓など様々な臓器について、材料力学・熱力学・電磁気学・生物学的観点から複合的に組織加熱時の組織凝固メカニズムを解明し、それらの数理モデルに基づき熱治療中の組織の凝固状態を正確に予測する組織凝固シミュレータの開発を行う。また、組織凝固シミュレータによる予測結果に基づき、癌のみを局所的に凝固させる安全で最適な焼灼条件を導出し、導出した焼灼条件での焼灼を実行する電磁波熱凝固治療デバイスの開発を行う。本提案システムで、これまで医学的に経験知として蓄えられてきた組織凝固メカニズムに関する知見を、力学や生物学など複数の学問体系を複合させて定量的にとらえなおすことで、従来の熱凝固療法の不確実性が根本から解決されることが期待される。特に、本申請では、組織加熱時の凝固進度に応じた詳細な組織凝固メカニズムの解明と数理モデル化を行うことに重点を置いた。

3. 研究の方法

本研究では、対象臓器として、RFA 療法の適用によるベネフィットが大きいとされる肝臓・乳房・肺臓を選定した。研究の方法とその実行は、研究期間の前半と後半で分割された。

研究期間の前半には、組織加熱時の凝固進度に応じた詳細な組織凝固メカニズムの解明を行うことに重点を置いた。組織凝固メカニズムの解明は次の2段階に分けて実施した。

(1) 凝固進度に対する物性値変化モデルと凝固進度の定量的指標の構築

従来、癌組織の壊死を確認するためには、術後に組織を切り出し顕微鏡により観察する病理検査が行われている。病理検査による視認は、熟練した検査者が組織の壊死を確認することは可能であるが、

組織の壊死の判断指標は検査者によって異なるものであり、数値的な判断指標が確立されていない。そこで、生体組織の粘弾性、比熱、熱伝導率、導電率などの物理的特性が凝固進度に伴って規則的に変化することに着目し、工学的アプローチと生物学的アプローチにより、凝固進度を表現するのに適した凝固指標を構築した。まず、工学的アプローチとして、組織の凝固進度と相関が大きいと考えられる組織の温度や組織に与える熱量を変数として、この変数に対する粘弾性、比熱、熱伝導率、導電率などの物理的特性変化を *ex vivo* 動物臓器や *in vivo* 動物臓器から計測し、関係式を得た。測定結果の中で組織の温度や組織に与える熱量に対し最も変化量の大きい物性値を凝固指標に選定した。次に、生物学的アプローチとして、組織温度や組織に与える熱量に対して、壊死による組織構造の変化の広がりを微視的に観察して、相関を求めた。最後に、工学的アプローチにより得られた凝固指標と、生物学的アプローチにより得られた組織温度や組織に与える熱量に対する組織構造の変化やその広がりの相関を照らし合わせることで、凝固進度を定量的に表現可能な凝固指標を構築した。

(2) 生体内環境下において凝固進度に影響を与える条件の検討

肝臓癌のRFA治療における臨床の最大の問題として、血流の存在により熱が血流に逃げ癌内部に非凝固領域が残留する問題（Cooling効果）があるが、治療中の患者の血流に関するパラメータは、凝固領域のサイズ、形状に大きな影響を与える。本研究では、凝固シミュレータの早期臨床応用を実現するため、凝固進度とその領域のサイズ・形状に及ぼす影響度が高い臨床パラメータを実験的に発見し、必要に応じてパラメータを凝固シミュレータの解析条件として組み込む。

研究期間の後半は、前半に構築した凝固指標や凝固領域に相関の高い臨床パラメータを組み込むためのプラットフォームとなる組織凝固シミュレータを開発に取り組んだ。また、組織凝固シミュレータの結果に応じたラジオ波焼灼を行うための電磁波熱凝固治療デバイスの要素技術開発を行った。

4. 研究成果

(1) 凝固進度に対する物性値変化モデルと凝固進度の定量的指標の構築

まず、工学的アプローチとして、組織の温度や組織に与える熱量に対する物性値を測定した結果、粘弾性が凝固進度に対する物性値変化が特に顕著となる物性

値であることが示された。図1に肝臓に対する温度と粘弾性の関係取得実験の結果を示す。実験により、組織の粘弾性率は温度の上昇につれて、60℃付近で急激に増加していることが示された。

次に、生物学的アプローチとして、組織温度や組織に与える熱量に対する、組織構造の変化やその広がりの相関を、組織片の顕微鏡観察により検討した。その結果、到達最高温度により凝固領域の広がりが異なることが確認された（図2）。また、針周辺組織の非凝固・凝固という組織構造の変化は、非常に急激に変化する境界が存在することが確認された。

以上の温度と粘弾性の関係と顕微鏡による組織構造の変化の特徴を照らし合わせた結果、凝固進度を表す凝固指標として、生体組織の粘弾性が有用であることが示唆された。

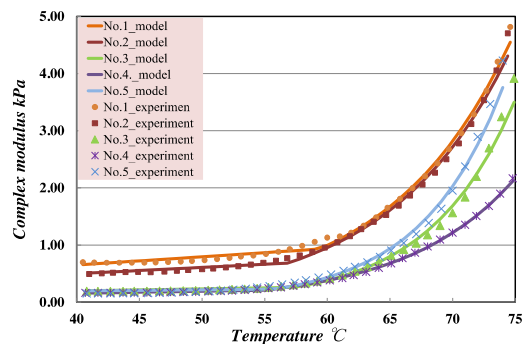


図1 ブタ肝臓の凝固進度(温度)に対する粘弾性特性の関係

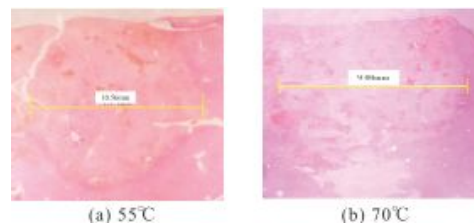


図2 RFA焼灼後のヤギ肝臓組織の顕微鏡写真

(2) 生体内環境下において凝固進度に影響を与える条件の検討

凝固領域に影響を与える焼灼条件として、ラジオ波焼灼により温度が上昇する速度（以下、昇温速度）を挙げ、組織の粘弾性率を測定した（図3）。なぜなら、組織が同じ温度であったとしても、昇温速度により組織に与えられている熱量が異なるため、凝固進度への影響が大きいと考えたためである。実験の結果、昇温速度により凝固進度が異なることが示された。昇温速度はラジオ波の電圧により変更されることから、凝固進度を制御するために、ラジオ波と昇温速度の関係も取得した（図4）。

また、血管が臓器全体にめぐっている

場合の Cooling 効果について, in vitro 実験・in vivo 実験により検討した. 実験の結果, 血流の有無により, 温度の広がり方が異なることが示された. よって, 血流による吸熱効果を凝固シミュレータの解析条件に組み込むこととした.

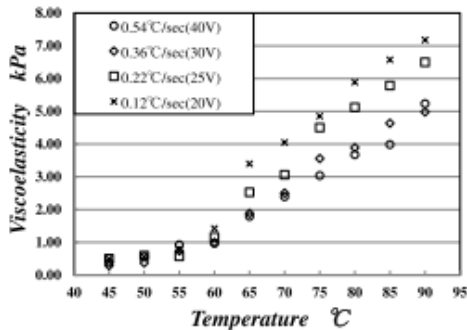


図3 昇温速度による粘弾性の違い

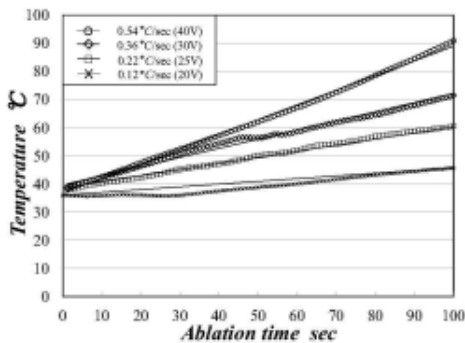


図4 ラジオ波の電圧と昇温速度の関係

(3) 組織凝固シミュレータの開発

凝固進度を可視化するための基盤となるシミュレータとして, 温度分布を可視化するシミュレータを構築した. その例を図5に示す. 今後, 温度・昇温速度に対する凝固指標モデルと統合し, 組織凝固シミュレータを完成させる.

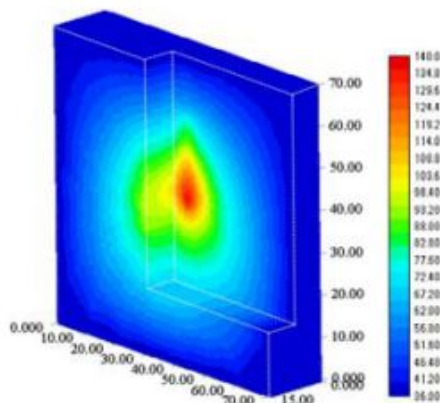


図5 温度分布シミュレータ

(4) 熱凝固治療デバイスの設計・製作

組織凝固シミュレータの結果に応じたラジオ波焼灼を行うためには, 癌凝固シミュレータの解析結果にかかわる熱力学特性の焼灼中の変化を把握する必要があ

る. そこで, 低侵襲条件下で癌凝固シミュレータにおける熱力学特性を測定できるモノポーラ電極針型の熱凝固治療デバイスを設計・製作した. また, 電極針の計測結果に基づき癌凝固シミュレータのパラメータを更新するための制御手法を提案し, 全体システムを構築した. in vivo 環境下で, 製作した電極針型デバイスの計測精度の評価, 制御手法評価を実施し, システムの有用性を確認した.

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 1 件)

呂筱薇, 築根まり子, 渡辺広樹, 小林洋, 宮下朋之, 藤江正克, 肝がんラジオ波焼灼療法における組織凝固領域提示システムの開発 (肝臓組織の粘弾性の温度依存性のモデル化), 日本機械学会 C 編, 査読有, vol.79, 2013, pp.380—387, DOI: No.2013-JCR-0341.

〔学会発表〕(計 22 件)

藤江正克, 肝臓癌の熱治療, 臨床熱工学研究会, 招待講演, 東京都, 2013年12月27日.

菊池 勇人, 渡辺 広樹, 山崎 望, 呂 筱薇, 磯部 洋佑, 小林 洋, 宮下 朋之, 藤江 正克, ラジオ波焼灼療法(RFA)における 熱伝達率の大血管内流量依存性の検討, 日本機械学会 2013 年度年次大会, 岡山県, 2013年9月.

Xiaowei Lu, Hiroki Watanabe, Yosuke Isobe, Nozomu Yamazaki, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, and Masakatsu G. Fujie, Derivation of the Relationship between the Rate of Temperature Rise and Viscoelasticity for Constructing a Coagulation Model for Liver Radio Frequency Ablation, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Osaka, Japan, 2013/7.

Nozomu Yamazaki, Hiroki Watanabe, Xiaowei Lu, Yosuke Isobe, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, and Masakatsu G. Fujie, Development of a temperature distribution simulator for lung RFA based on air dependence of thermal and electrical properties, 34rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), California, USA, 2012/8.

XiaoWei Lu, Mariko Tsukune, Hiroki Watanabe, Nozomu Yamazaki, Yosuke Isobe, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, and Masakatsu G. Fujie, A Method for Deriving the Coagulation Boundary of Liver Tissue Using a Relational Model of Viscoelasticity and Temperature in Radio Frequency Ablation, 34rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), California, USA, 2012/8.

Hiroki Watanabe, Nozomu Yamazaki, Yosuke Isobe, XiaoWei Lu, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Takeshi Ohdaira, Makoto Hashizume, and Masakatsu G. Fujie, Validation of Accuracy of Liver Model with Temperature-Dependent Thermal Conductivity by Comparing the Simulation and in vitro RF Ablation Experiment, 34rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), California, USA, 2012/8.

Yusuke Kastuyama, Nozomu Yamazaki, Yo Kobayashi, Takeharu Hoshi and Tomoyuki Miyashita, A Study on estimation of the deformation behavior in the collapse process of lung, 34rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), California, USA, 2012/8.

N. Yamazaki, Y. Isobe, H. Watanabe, T. Hoshi, Y. Kobayashi, T. Miyashita, M. G. Fujie, Modeling the dependence of electrical conductivity on internal lung pressure for lung RFA, Computer Assisted Radiology and Surgery 26th International Congress and Exhibition (CARS2012), Pisa, Italy, 2012/6.

M. Tsukune, Y. Kobayashi, T. Miyashita, M. G. Fujie, Breast tumor phantom utilizing heat coagulation mimic nonlinear elasticity, Computer Assisted Radiology and Surgery 26th International Congress and Exhibition (CARS2012), Pisa, Italy, 2012/6.

磯部 洋佑, 山崎 望, 渡辺 広樹, 小林 洋, 宮下 朋之, 大平 猛, 橋爪 誠, 藤江 正克, RFA において非対称形状の焼灼領域形成を可能にする電極針の機構の検討, 日本機械学会 ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2012) 静岡県, 2012年5月.

渡辺 広樹, 山崎 望, 磯部 洋佑, 呂

筱薇, 小林 洋, 大平 猛, 橋爪 誠, 藤江 正克, 肝臓癌ラジオ波焼灼療法用温度分布シミュレータの開発と In vitro 下における精度評価, 日本機械学会 ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2012), 静岡県, 2012年5月.

XiaoWei Lu, Mariko Tsukune, Nozomu Yamazaki, Hiroki Watanabe, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Masakatsu G. Fujie, A Method for Distinguishing Coagulation Boundary for Liver RF Ablation, 第51回日本生体医工学会大会, 福岡県, 2012年5月.

XiaoWei Lu, Mariko Tsukune, Nozomu Yamazaki, Hiroki Watanabe, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Takashi Kakimoto, Hiromasa Yamashita, Toshio Chiba, Masakatsu G. Fujie, A Method for Distinguishing Coagulation Boundary Temperature in liver Tissue for RF Ablation, The 8th Asian Conference on Computer Aided Surgery (ACCAS 2012), Beijing, China, 2012/5.

山崎望, 渡辺広樹, 小林洋, 宮下朋之, 藤江正克, 熱伝導率と導電率の空気依存性に基づく肺の熱伝導現象の定量化, ライフサポート学会, 東京都, 2012年3月.

渡辺 広樹, 山崎 望, 小林 洋, 宮下 朋之, 大平 猛, 橋爪 誠, 藤江 正克, 有限要素法を用いた RFA 中の臓器内血流量推定手法の提案, 回日本コンピュータ外科学会大会 (JSCAS2011), 神奈川県, 2011年11月.

山崎 望, 渡辺 広樹, 関 雅俊, 小林 洋, 宮下 朋之, 藤江 正克, 肺臓内部空気を考慮した温度分布シミュレータによる肺臓 RFA の焼灼範囲の検討, 回日本コンピュータ外科学会大会 (JSCAS2011), 神奈川県, 2011年11月.

Hiroki Watanabe, Nozomu Yamazaki, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Takeshi Ohdaira, Makoto Hashizume, Masakatsu G. Fujie, Estimation of Intraoperative Blood Flow during Liver RF Ablation Using a Finite Element Method-based Biomechanical Simulation, 33th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2011), Boston, USA, 2011/9.

Yo Kobayashi, Mariko Tsukune, Takeharu Hoshi, Tomoyuki Miyashita, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe,

Masakatsu G. Fujie, Palpation Nonlinear Reaction Force Analysis for Characterization of Breast Tissues, 33th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBC2011), Boston, USA, 2011/9.

Mariko Tsukune, Yo Kobayashi, Takeharu Hoshi, Tomoyuki Miyashita, Masakatsu G. Fujie, Evaluation and comparison of the nonlinear elastic properties of the soft tissues of the breast, 33th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBC2011), Boston, USA, 2011/9.

Takeharu Hoshi, Mariko Tsukune, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Masakatsu G. Fujie, Development and Evaluation of an Identification Method for the Biomechanical Parameters Using Robotic Force Measurements, Medical Images, and FEA, 33th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society(EMBC2011), Boston, USA, 2011/9.

21 Mariko Tsukune, Yo Kobayashi, Takeharu Hoshi, Yasuyuki Shiraishi, Tomoyuki Yambe, Masakatsu G. Fujie, Nonlinear Reaction Force Analysis for Characterization of Breast Tissues, The 7th Asian Conference on Computer Aided Surgery, Bangkok, Thailand, 2011/8.

22 N. Yamazaki, H. Watanabe, M. Seki, T. Hoshi, Y. Kobayashi, T. Miyashita, M. G. Fujie, Thermal conductivity and temperature distribution during radio frequency ablation of lung, Computer Assisted Radiology and Surgery 25th International Congress and Exhibition, Bangkok, Thailand, 2011/6.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

名称：熱伝導率測定システム

発明者：藤江正克，小林洋，山崎望，呂筱薇，磯部 洋佑

権利者：学校法人早稲田大学

種類：特許，特願 2013-266424

出願年月日：2013 年 12 月 25 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

早稲田大学 福祉医療工学研究室 藤江

研究室 ホームページ：

<http://www.fujie.mech.waseda.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山川宏 (YAMAKAWA, Hiroshi)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00097263

(2)研究分担者

小林洋 (KOBAYASHI, Yo)

早稲田大学・理工学術院・准教授

研究者番号：50424817

佐藤嘉伸 (SATO, Yoshinobu)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70243219

橋爪誠 (HASHIZUME, Makoto)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90198664

藤江正克 (FUJIE, Masakatsu)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：20339716

星雄陽 (HOSHI, Takeharu)

早稲田大学・理工学術院・講師

研究者番号：50535284

(平成 23 年～24 年まで分担)

宮下朋之 (MIYASHITA, Tomoyuki)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：20329080

渡辺広樹 (WATANABE, Hiroki)

早稲田大学・理工学術院 助手

研究者番号：00609266

(平成 23 年～24 年まで分担)