

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461890

研究課題名(和文) 実質臓器の凍結治療において血流の温度変化に与える影響に関する研究

研究課題名(英文) A research on thermal sink effect during cryoablation for solid organs

研究代表者

中塚 誠之(Nakatsuka, Seishi)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：50188984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：thermal sink effectの定量化を目的として、流体循環ポンプシステムを用いて模擬血管・血流の条件(血管径、血流量、近接距離)を変化させながら、ゲル中の凍結端子周囲に作成されるアイスボールのサイズ、形状の変化をCT下に観察した。その結果、模擬thermal sink effectは模擬血管径、血流量に相関して拡大し、模擬血管・凍結端子間の距離に逆相関することが確認された。同時に、アイスボール断面積の拡大抑制(thermal sink effect)が変化しなくなる血流量の上限があることも示された。さらに豚肝実験でもthermal sink effectを観察する手法が確立できた。

研究成果の概要(英文)：In order to quantify the thermal sink effect, the shape, the size and the volume of ice balls in gel created around a cryoprobe were successfully visualized and measured under computed tomography, while varying the factors (the diameter, the flow rate and the distance from the cryoprobe) of a simulated vascular flow generated by a custom-made fluid-circulating pump system. According to our results, the simulated thermal sink effect had a good correlation with the diameter and the flow rate of the simulated vessel, while there was an opposite correlation between the thermal sink effect and the distance from the cryoprobe. In addition, it was revealed that there was an upper limit of the thermal sink effect with regard to the flow rate of the simulated vessel. In a swine liver, the thermal sink effect was successfully visualized by this fluid-circulating pump system to utilize for a future experiment.

研究分野：医歯薬学

キーワード：インターベンショナルラジオロジー(IVR) 凍結治療 thermal sink effect

1. 研究開始当初の背景

我々は 2001 年から経皮的肺凍結治療の動物実験、臨床応用に取り組んできた。凍結治療の殺細胞効果は RFA とほぼ同等であるが、治療時の疼痛が少なく、気管、胆管、血管、尿管の障害(蛋白変性)が少なく、治療後の合併症が軽微であるとされる。

一方、凍結治療は RFA 同様に thermal sink effect があり、血管近傍の治療効果が低下することが知られている。この thermal sink effect には、熱伝導の起こる血管表面の面積、血流量が相乗的に影響していると考えられるが、これらに関する研究はまだ報告されていない。

我々はこれまでに熱電対を用いた 40 点計測で、凍結治療範囲の温度分布を明らかにする研究を行っており、肺(平成 19~20 年度文科省科研費基盤研究(C) 課題番号 19591646)、肝、腎(平成 22~24 年度文科省科研費基盤研究(C) 課題番号 22591374)で温度分布の継時的変化を観察し、肺、肝臓、腎臓、筋肉で詳細な温度分布を解析し、lethal temperature とされる -20 度と凍結時の iceball との関係性を明らかにしてきた。しかし、アブレーション治療の弱点ともいえる thermal sink effect が、依然として効率的な治療の妨げとなっており、より効果的な凍結治療の普及にはこの thermal sink effect の解明と対策が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、寒天モデルおよび豚の肝臓で、流体循環ポンプシステムにより作成した条件可変の模擬血管が凍結中の凍結端子周囲の温度分布に及ぼす変化(thermal sink effect)を観察し、血管、血流が凍結治療中の治療範囲に与える影響(thermal sink effect)を明らかにする。そのことにより、凍結治療の治療効果を高めるための方法を模索することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)モデル実験

当初の実験からの変更点

当初は血流による影響の観察を 40 点計測装置で測定、等温曲線の変化を画像化する予定でいたが、以前論文で発表していた手法(Nakatsuka S, et al. On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. Cryobiology; 61(3):317-26, 2010)では、非対称に分布する温度を計算することができないことが判明した。そのため、モデル実験では CT でアイスボールを観察、豚肝の実験では視認によりアイスボールの変化を観察することとした。模擬血管は塩化ビニルチューブでは直線性を保つことが困難であったため、直線的で熱伝導が良く、かつ CT で金属アーチファクトが少ないアルミニウ

ム管(3mm 径、6mm 径)を用いた。また、均一な媒体の作成に手間のかかる寒天にかえて超音波検査用ゲルを用いることにより、安定した氷の作成が可能となった。

モデル実験

市販のペットボトルを中央で切断し実験容器とした。容器の側面から凍結端子装填用金属筒と模擬血管(ともにアルミニウム管)を、予定した間隔で平行に刺入し、容器に十分量の媒体(超音波検査用ゲル)を満たした。

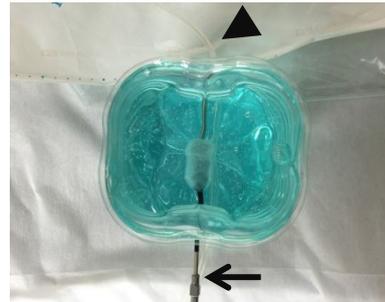


図 1 容器に凍結端子装填用金属筒(矢印)と模擬血管を刺入しアイスボールを作成したところ。図の頭側には水流の流出チューブ(矢頭)が接続されている。

次に模擬血管に作成した恒温槽の付属した循環ポンプシステムを接続したのち、凍結端子装填用金属筒の中央部分まで 2.4mm 径凍結端子(Cryocare, Endocare, Irvine, USA)を装填した。ポンプからの加温水流量が予定量で安定したことを確認し、近傍を凍結した。この際の凍結範囲(アイスボール)サイズ、形状の 1 分間隔での変化を CT(Aquilion 64, Toshiba)で観察した。この際、37 度に保った加温水流の流量(0、100、400、1200 ml/min)、模擬血管径(3mm 径、6mm 径)を変化させて CT による撮影を行い、模擬血流がない状態の凍結範囲の形状、サイズ変化と比較し、加温水流が凍結治療に与える影響を調査した。なお、凍結端子装填用金属と模擬血管の距離、は、模擬血管径 3mm では 2.0mm、4.3mm とし、模擬血管径 6mm では 4.3mm と 5.5mm とした。

アイスボールの計測はアイスボールが最大となる位置の断面積とアイスボールの体積で行った。計測はワークステーション(Advantage Windows)上で行い、超音波検査用ゲルの非凍結部分の CT 値は 11HU(-16HU ~ 38HU)、凍結部分の CT 値が -55HU(-99HU ~ -19HU)であったことから、-20HU を閾値として -180HU までの CT 値を示す領域の凍結面積、体積を計測した。

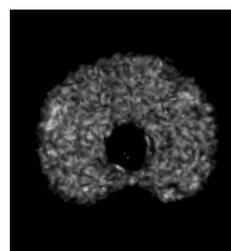


図 2 アイスボールの断面像

ワークステーションで作成したアイスボール断面の一例。閾値の設定により断面積を自動計測。



図 3 アイスボールの立体形状
ワークステーションで作成したアイスボール立体図形の一例。閾値の設定により体積を自動計測。

(2)豚肝を用いた実験

豚を全身麻酔，人工呼吸器管理下開腹後に肝臓を露出し、肝表直下に横走する状態でアルミニウム管を埋没し血流を流した状態で、アイスボールの変化を観察した。この際も以前論文で発表していた手法が用いることが不可能であったため、視認による観察を行った。

4. 研究成果

(1)モデル実験

血管径 a	距離 b	流量 c	断面積 d
3mm	2.0mm	0ml/分	5.15cm ²
	2.0mm	100ml/分	4.55cm ²
	2.0mm	400ml/分	4.05cm ²
3mm	4.3mm	0ml/分	5.20cm ²
	4.3mm	100ml/分	5.00cm ²
	4.3mm	400ml/分	4.55cm ²
6mm	4.3mm	0ml/分	5.25cm ²
	4.3mm	100ml/分	4.34cm ²
	4.3mm	400ml/分	4.02cm ²
6mm	5.5mm	0ml/分	5.21cm ²
	5.5mm	100ml/分	5.02cm ²
	5.5mm	400ml/分	4.69cm ²
	5.5mm	1200ml/分	4.68cm ²

表 1 アイスボール最大位置の断面積

血管径 a	距離 b	流量 c	体積 e
3mm	2.0mm	0ml/分	26.54cm ³
	2.0mm	100ml/分	20.06cm ³
	2.0mm	400ml/分	19.25cm ³
3mm	4.3mm	0ml/分	26.67cm ³
	4.3mm	100ml/分	23.32cm ³
	4.3mm	400ml/分	20.87cm ³
6mm	4.3mm	0ml/分	25.20cm ³
	4.3mm	100ml/分	22.03cm ³
	4.3mm	400ml/分	18.55cm ³
6mm	5.5mm	0ml/分	25.35cm ³
	5.5mm	100ml/分	23.59cm ³
	5.5mm	400ml/分	22.20cm ³
	5.5mm	1200ml/分	21.77cm ³

表 2 アイスボール体積

- a : 模擬血管 (アルミニウム管) 径
- b : 模擬血管と凍結端子装填用筒の距離
- c : 37 度の加温水流の流量 (ml/分)
- d : 凍結 10 分アイスボール断面積 (cm²)
- e : 凍結 10 分のアイスボール体積 (cm³)

加温水流量による断面積、体積の変化

加温水流の流量 100ml/分、400ml/分の場合、全ての模擬血管径、全ての凍結端子装填用筒の距離で、最大断面積は流量に相関して低下傾向を示した。ここから thermal sink effect が加温水流量に相関していることが示される。一方、加温水流の流量 1200ml/分 (模擬血管径 6mm、模擬血管との距離 5.5mm) では、400ml/分の場合と比較してアイスボール断面積の差異はなかった。一定の血管径で血流量がある一定流量に達すると、アイスボール断面積の拡大抑制 (thermal sink effect) が変化しなくなることが示された。

模擬血管との距離による断面積、体積の変化

模擬血管径、加温水流量が同一の場合、模擬血管と凍結端子装填用筒の距離が近接しているほど断面積、体積の増加は抑制されている。thermal sink effect は血管との距離にも逆相関していることが示されている。

模擬血管径による断面積、体積の変化

血管径 a	距離 b	流量 c	断面積 d
3mm	4.3mm	0ml/分	5.20cm ²
	4.3mm	100ml/分	5.00cm ²
	4.3mm	400ml/分	4.55cm ²
6mm	4.3mm	0ml/分	5.25cm ²
	4.3mm	100ml/分	4.34cm ²
	4.3mm	400ml/分	4.02cm ²

表 3 アイスボール断面積 (表 1 より抜粋)

血流量が同一の場合でも模擬血管径が大きいほど、アイスボールの断面積の拡大は抑制大きくなる。つまり、thermal sink effect は予想通り血流量に相関していることが示されている。この傾向はアイスボール体積でも同様の傾向であった。

(2)豚肝を用いた実験

豚肝においても同様の実験を行った。豚肝臓に模擬血管としてのアルミニウム管を通し、模擬血流を流しアイスボールの拡大を観察した。アイスボールの拡大が模擬血管の近傍で抑制されることは確認できたが、客観的な数値として計測できず、観察にとどめた。

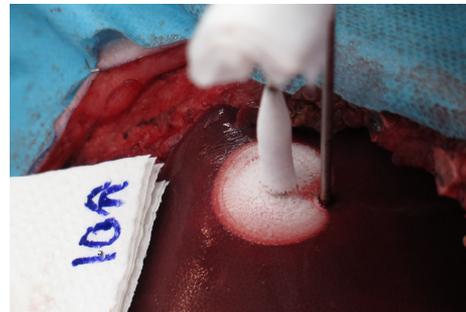


図 4 豚肝のアイスボールの抑制

模擬血管により thermal sink effect と同様のアイスボール拡大の抑制が認められた。



図5 模擬血管抜去後

模擬血管刺入部の凍結範囲の陥凹が認められる。陥凹の状況を客観的に計測することは困難であった。

(3)今後の展望

今回の研究を通じて、凍結療法で形成されるアイスボールの拡大抑制 (thermal sink effect) を視認できる方法を確立した。この手法は thermal sink effect の今後の研究の試金石となると考えられた。また、thermal sink effect が血流量、脈管径、脈管からの距離に関連していることが具体的に示されたが、一定流量以上の血流量では thermal sink effect が飽和する現象がある可能性が示された。

また、模擬血管の加温水流が0である場合のアイスボールの形態が視覚的に確認されたが、このことにより血流を塞栓術等でブロックしつつ凍結治療を行うことの妥当性を示した。凍結治療における新たな工夫として提案できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- 1) Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M: Cryoablation of Early-Stage Primary Lung Cancer. *BioMed Research International*. 2014;2014:521691. doi: 10.1155/2014/521691. (査読あり)
- 2) Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, Kawamura M, Tsukada N, Asakura K, Yamauchi Y, Hashimoto K, Kuribayashi S. Factors Affecting Local Progression after Percutaneous Cryoablation of Lung Tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(6):813-21. (査読あり)
- 3) 井上政則, 中塚誠之, 屋代英樹, 伊東伸剛, 山内良兼, 橋本浩平, 川村雅文, 小黒草太, 栗林幸夫: 肺腫瘍に対する凍結療法. *IVR 学会誌* 2013; 28: 166-71 (査読なし)
- 4) 屋代英樹, 中塚誠之, 栗林幸夫. 【非血管系 IVR を極める】アブレーション肺腫瘍. *臨床画像* 2013;29(7):854-60. (査読なし)

〔学会発表〕(計8件)

- 1) Nakatsuka S, Inoue M, Yashiro H, Ito N,

Oguro S: Fourteen-year experience of percutaneous cryoablation of malignant lung tumors APCCVIR (Asia-Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology) 2016, (2016.4.23) Suzhou (China)

- 2) Nakatsuka S, Inoue M, Yashiro H, Ito N, et al: 肺腫瘍に対する凍結治療--10年超の経験から--Over a Decade of Experience with Percutaneous Cryoablation of Lung Tumors. 第41回日本低温医学会総会、(2014.11.13)名古屋大学野依記念学術交流館(愛知県名古屋市)
- 3) 中塚誠之: 肺癌の凍結治療. 第43回日本 IVR 学会総会・第2回凍結治療教育講習会、(2014.6.7)なら100年会館(奈良県奈良市)
- 4) 中塚誠之, 井上政則, 屋代英樹, 伊東伸剛, 小黒草太: Debate セッション. Cryo vs. RFA. 肺腫瘍に対する経皮的凍結治療. 第43回日本 IVR 学会総会、(2014.6.6)なら100年会館(奈良県奈良市)
- 5) 中塚誠之, 井上政則, 小黒草太, 屋代英樹, 伊東伸剛: 豚肺、腎臓、肝臓の凍結時の等温度半径の経時的変化. 第43回日本 IVR 学会総会、(2014.6.6)なら100年会館(奈良県奈良市)
- 6) 井上政則, 中塚誠之, 屋代英樹, 塚田実郎, 小黒草太: 骨軟部腫瘍に対するCTガイド凍結治療の初期経験. 第43回 IVR 学会総会、(2014.6.5)なら100年会館(奈良県奈良市)
- 7) 許斐佑介, 中塚誠之, 屋代英樹, 井上政則, 小黒草太, 塚田実郎: NSCLC に対する凍結融解壊死療法-長期成績とその有用性-. 第8回日本 IVR 学会関東地方会、(2013.7.13)東京コンファレンスセンター品川(東京都品川区)
- 8) 中塚誠之: 肺癌の凍結治療. 第1回凍結治療教育講習会、(2013.6.18)軽井沢プリンス(長野県軽井沢市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中塚 誠之 (NAKATSUKA SEISHI)

慶應義塾大学・医学部・専任講師

研究者番号: 50188984

(2)研究分担者

井上 政則 (INOUE MASANORI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：30338157

小黒 草太 (OGURO SOUTA)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：50383716

塚田 実郎 (TSUKADA JITSUROU)
慶應義塾大学・医学部・共同研究員
研究者番号：50573276

屋代 英樹 (YASHIRO HIDEKI)
慶應義塾大学・医学部・共同研究員
研究者番号：90327643

伊東 伸剛 (ITO NOBUTAKE)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：00445248

須山 陽介 (SUYAMA YOUSUKE)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：00594607

田村 全 (TAMURA MASASHI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：50594602

(3)連携研究者

なし