

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560244

研究課題名(和文)臓器の詳細な熱力学・電磁気学モデルを規範とした生体モデルベース熱制御手法の構築

研究課題名(英文) A Thermal Control Method for Supporting Thermal Therapy based on the Precise Bio-heat Transfer Model and Electromagnetism Model

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は近年注目されているがんの低侵襲治療ラジオ波焼灼療法の治療精度の向上を目指して、高精度な生体熱力学モデルと電磁気学モデルに基づく数値計算アルゴリズムとモデルベース制御手法を用いた焼灼支援システムを提案する。従来、術中に焼灼状態を把握できず治療効果が医師の経験に依存する課題に対して、高精度数値計算モデルを用いて焼灼中に定量的に組織の温度分布を可視化しつつ、組織の温度分布情報に応じた適切な電磁波出力を制御する自律焼灼支援システムを開発した。今後提案システムを用いて焼灼中に組織の焼灼状態を提示しつつ組織の焼灼状態に応じた焼灼支援を行うことで熱治療の治療精度の向上に貢献できると期待する。

研究成果の概要(英文)：Radio frequency ablation treatment has become the most popular thermal therapy in Japan. We aim to improve the accuracy of the radio frequency ablation so that we developed an ablation supporting system based on the accurate bio-heat transfer model and electromagnetism model. We employed the model-based control method to construct the numerical analysis method and electric current control actuator minimal invasively, which can adjust the electric volume based on the bio-heat transfer model to calculate the temperature distribution of tissue. In addition our proposed system was evaluated in both in vitro and in vivo experiments. Both of the experimental results showed our proposed system is possible to ablate tissue reaching the desired temperature, which was viewed suspicion by medical reports. Thus, our proposed method will contribute to improve the ablation supporting system and realize a much more accuracy thermal therapy in future.

研究分野：機械工学，最適デザイン

キーワード：ラジオ波焼灼療法 モデルベース制御 熱制御 温度分布シミュレーション 手術支援 生体熱力学・電気特性

## 1. 研究開始当初の背景

近年、ラジオ波焼灼療法 (RFA: Radio Frequency Ablation) という癌の温熱療法が注目されている。RFAの手術手技は体表から直接、太さ約1.5[mm]の電極針を患部に穿刺し、針を通して患部にラジオ波を流すことで、患部組織の水分イオン振動による摩擦熱で患部組織を凝固・壊死させる手法である。従来の癌の外科切除術と同等の根治性を有しながら、より低侵襲であるため、RFAは、肝臓癌をはじめとした種々の癌に対する治療法として、普及が期待されている。

RFAの課題として、患部の凝固領域を、医師が術前に計画した目標通りに形成できないという問題が臨床レポートとして報告されている。凝固領域が目標より過剰な場合、患部以外の隣接する臓器組織を損傷させる可能性が高く、また不足な場合、がんの再発につながると報告されている。これらの問題の原因として、次の2つがある。1つ目は、治療中に超音波画像やMRIなどの医用画像上では、熱される患部の映像が気泡によって精確に凝固領域を提供できないことである。2つ目は、医師が目視で確認した超音波画像やラジオ波発生器に表示される患者のインピーダンス値の変化に応じてマニュアルでラジオ波のボリュームを調整するため、治療の確度は医師の経験則に依存することである。

安定した治療効果を得ることを支援するために、これまで申請者らは詳細な物性値のモデル化に基づき構築された生体熱力学シミュレーションを構築し (IEEE EMBC2011, EMBC2012), 凝固領域を術前にシミュレートするプランニングシステムの開発を目指してきた。しかしながら、焼灼による組織の変性状態の変化や、大血管による冷却効果、生体物性値の個体差による不確かさ等に起因して、術前のシミュレーションのみでは、治療精度に限界があるとの知見を得た。

## 2. 研究の目的

本研究では RFA の治療精度の向上を目指し、リアルタイムで自律的に焼灼の電磁波の出力を制御する焼灼支援システムの開発を目的とする。本研究課題において RFA 治療の低侵襲性を維持するように、生体の熱力学・電磁気学モデルに基づき患部の温度分布をリアルタイムに算出・提供する数値計算アルゴリズムの構築および随時に温度分布に応じて自律的に電磁波の出力を制御するモデルベース制御手法を確立することを目指す。

## 3. 研究方法

(1) 制御システムの制約条件に関する定量的なパラメータの検討

提案システムにおいて、定量的に制約条件を示す物理量の検討が必要である。制約条件として組織の変性状態を決定する組織の発熱量が制約条件の指標であると仮説を立て、定量的に発熱量条件と組織の変性状態を意

味する破断荷重の関係を導出した。これまで他機関の先行研究では Pennes の生体熱輸送モデルにおいて生体組織の熱力学特性に関して多数に検討されてきた一方、いずれ一定な発熱量条件下で各特性の温度依存性に関して検討されているため、発熱量条件が組織の変性状態への影響に関して言及されていなかった。そこで、本提案システムの制約条件の確立にあたり、改めて組織の発熱量と組織の変性状態の関係を導出する。具体的に電磁波のボリュームに等しい焼灼の発熱量を条件として、各発熱量条件下穿刺システムを用いて組織の破断荷重を測定した。さらに、発熱量と組織の破断荷重の定量的な関係をモデル化し、不可逆的な変性状態を起こす発熱量条件について考察した。

また、これまで臨床報告では特に肝がん RFA の場合、大血管の血流による冷却効果が焼灼結果の温度の広がりに影響すると指摘されている臨床問題に対して、本研究では様々な焼灼モデルにおいても応用可能であるように、大血管を含めた数値計算の生体熱力学モデルを構築し、*in vitro* と *in vivo* 条件下で導出した生体の熱力学モデルの精度評価を行った。

これらの研究成果によって、提案システムで用いる数値計算モデルを実際の臓器状態に高精度に近似することができ、システムの制御精度のさらなる向上が見込まれる。

(2) モデルベース制御手法を用いたシステムの構築

焼灼中に数値計算より得られる組織の温度分布を可視化情報として提示し、指定した目標の温度分布が形成するように電磁波の出力ボリュームを制御するシステムを構築した。数値計算の結果を観測値としてシステムにフィードバックし、PID 制御の結果から電磁波の出力ボリュームを DC モータで調整する。したがって、数値計算結果のサンプリングおよびモータの数値計算の処理時間について全体システムの制御精度を決定する。

構築した制御システムを *in vitro* と *in vivo* 条件下で実施し、システムの数値計算から得られる組織の温度と温度センサー (熱電対) の実測結果を比較することで、提案システムの評価を行った。

## 4. 研究成果

(1) 制御システムの制約条件に関する定量的パラメータの検討

*In vitro* 条件下でブタの組織を用いて各試料のインピーダンスに応じて発熱量を計算し、RFA を行った。焼灼された組織の破断荷重を検討するために、穿刺システムを用いて試料に挿入しながら、組織が破断するまで反力を測定した。各発熱量条件下で行った組織の破断時の反力を破断荷重とし、結果を Fig. 1 に示す。Fig. 1 に示すように発熱量の増加につれ、組織の破断荷重が低下することから、

発熱量が組織の変性状態を決定するパラメータであることがわかる。提案システムの制約条件の定量的な指標として発熱量が有用であることを示唆した。

また、大血管の血流の冷却効果を考慮した数値計算モデルを構築するためにブタの大血管の熱伝導率を測定した。Fig. 2 に示すように大血管の熱伝導率が温度に依存し、温度の上昇につれ、増加することがわかった。したがって、大血管内血流の影響を考慮した生体熱力学モデルを構築することで、大血管の血流による冷却効果を定量的に算出することが示唆された (CARS2014)。

(2) モデルベース制御手法を用いたシステムの構築

数値計算法を用いて焼灼中に組織の温度分布を推定しつつ、算出された組織の温度分布を観測値として電磁波の出力を制御するため、提案したシステムのモデルベース制御手法が組織の温度の制御が可能か検証するために、*in vitro* 条件下でシステムを用いて RFA を実施し、組織の温度制御の結果を Fig. 3 に示す。Fig. 3 に示すように組織の温度を指定温度まで自律的に制御することを実現できたため、提案システムの制御アルゴリズムを用いて組織の焼灼支援が可能であることと示唆された (JSCAS2013)。また、提案システム全体のコストパフォーマンスを考慮し、提案システムの制御精度に最も影響するサ

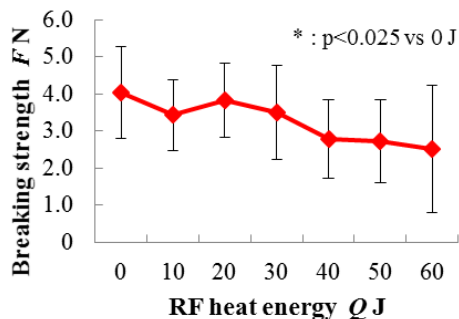


Fig. 1 Results of RF heat energy and breaking strength of myocardial tissue (K. Hiroooka, etc. JSCAS2014)

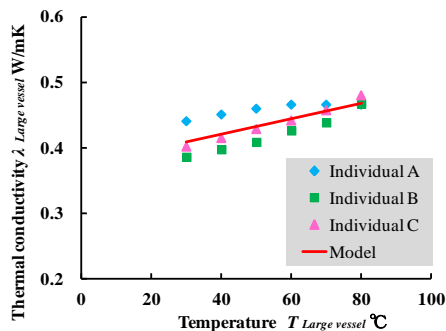


Fig. 2 Relationship between temperature and thermal conductivity (H. Kikuchi, etc. CARS2014)

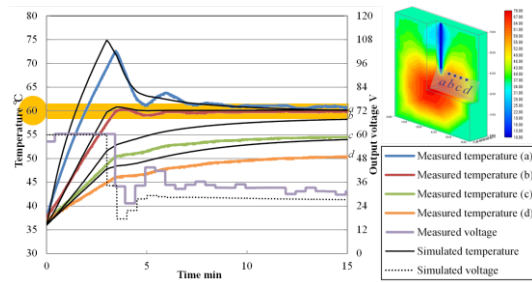
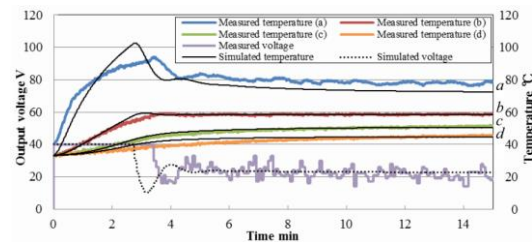
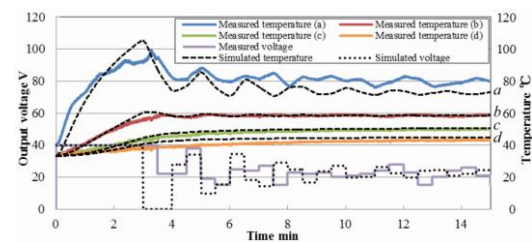


Fig. 3 Results of experiments and simulations in vitro (Y. Isobe, etc. JSCAS2013)

ンプリング周波数と組織の温度制御の結果に関して検討した。サンプリング周波数 2 条件で提案システムを用いて RFA を実施し、温度センサーで組織の温度を実測し、数値計算の解析結果と組織の実温度を比較し、サンプリング周波数が制御精度への影響について考察した。結果を Fig. 4 に示す (Robomech2015)。Fig. 4 に示すように、制御する指定地点の温度については、いずれのサンプリング周波数においても、目標温度に制御することが可能であった。サンプリング周波数が 0.2[Hz] の場合、指定地点だけでなく、指定地点以外においても温度変化が安定していることを確認した。一方、サンプリング周波数が 0.033[Hz] の場合、指定地点以外の地点における温度が振動することが観察された。以上の結果から、電圧制御の安定性および指定地点以外の部位の温度制御に関して大きくサンプリング周波数に左右されることがわかり、今後複数の地点の温度制御を実現するために、各地点の温度上昇の特徴に応じた電圧制御則が必要であると示された。



(a) Sampling frequency  $f=0.2$ [Hz]



(b) Sampling frequency  $f=0.033$ [Hz]

Fig. 4 Experimental results in vitro under different sampling frequency conditions (X. Lu, ROBMEC2015)

## 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 0 件)

[学会発表] (計 6 件)

- ① 呂筱薇, 磯部洋佑, 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焼灼支援システムの開発ー焼灼状態に応じたモデルベース制御手法の提案ー」, ロボティクスメカトロニクス講演会 2015, 2015 年 5 月, 京都.
- ② 廣岡和真, 呂筱薇, 小林洋, 藤江正克, 「拍動補償を可能とするカテーテル心筋焼灼操作支援システムの開発」, ロボティクスメカトロニクス講演会 2015, 2015 年 5 月, 京都.
- ③ 廣岡和真, 呂筱薇, 磯部洋佑, 菊池勇人, 山崎望, 小林洋, 宮下朋之, 藤江正克 「カテーテル心筋焼灼術における焼灼支援システムの開発ー心筋組織の発熱量と破断荷重の関係の導出ー」, 第 23 回日本コンピュータ外科学会大会 (JSCAS2014), 2014 年 11 月, 大阪.
- ④ H. Kikuchi, X. Lu, Y. Isobe, N. Yamazaki, Y. Kobayashi, T. Miyashita, J. Kusaka, M. G. Fujie, “Temperature dependence of thermal conductivity of large vessels for liver radio frequency ablation temperature simulator”, Computer Assisted Radiology and Surgery 28<sup>th</sup> International Congress and Exhibition (CARS2014), June 2014, Fukuoka.
- ⑤ Yosuke Isobe, Hiroki Watanabe, Nozomu Yamazaki, Xiaowei Lu, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Makoto Hashizume and Masakatsu G. Fujie, “Real-time Temperature Control system Based on the Finite Element Method for Liver Radiofrequency Ablation: Effect of the Time Interval on Control”, 35<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, July 2013, Osaka.
- ⑥ 磯部洋佑, 渡辺広樹, 呂筱薇, 山崎望, 小林洋, 宮下朋之, 橋爪誠, 藤江正克, 「RFA における FEM を併用したモデルベース温度制御の基礎的検討」, 第 22 回日本コンピュータ外科学会大会 (JSCAS2013), 2013 年 9 月, 東京.

[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]

ホームページ等

## 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

宮下朋之 (MIYASHITA, Tomoyuki)

早稲田大学 理工学術院・教授

研究者番号 : 20329080

### (3)研究分担者

藤江正克 (FUJIE G, Masakatsu)

早稲田大学理工学術院・教授

研究者番号 : 20339716

### (4)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