

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591646

研究課題名（和文）肺腫瘍に対する凍結療法の局所制御力の向上を目指した治療補助システムの構築

研究課題名（英文）Development of computer simulation system for lung tumor cryoablation

研究代表者

川村 雅文 (KAWAMURA MASAFUMI)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：70169770

研究成果の概要：

肺は大量の空気を含む臓器であるため凍結端子を中心とする凍結領域の時間的空間的拡がりについてこれまでまったく基礎データが得られていなかった。そこで全身麻酔科の豚肺を用いて凍結端子を中心に同心円状に 4, 6, 8, 10mm の距離に熱電対を刺入して経時的な温度変化を追跡し、正常肺における凍結時間と凍結距離、温度の関係および融解に要する時間と融解範囲の関係を明らかにした。今後は凍結中に凍結範囲を 3 次元的に描出する装置の工夫が必要であり、現在作成中である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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、凍結回数、熱力学、低侵襲治療、がん

## 1. 研究開始当初の背景

肺腫瘍の局所根治を目指した凍結療法は低侵襲であり肺機能温存の点からも優れた治療法であるが、31mm 以上の腫瘍径のあるもの、4mm 以内の距離に径 3mm 以上の血管が走行する腫瘍、治療終了時腫瘍周囲に十分な濃

度上昇域が得られなかったものの局所制御は不良であり、肺腫瘍に対する凍結療法の局所根治性を高めるためには、個々の腫瘍に対する理想的な凍結範囲を決定し、そのような凍結域を作るための凍結端子の必要本数、刺入方向、留置位置を事前にシミュレートす

る技術の確立が不可欠であると考えた。

直径が2cm以上の腫瘍を凍結する場合には凍結端子が1本では通常十分な周囲の肺の凍結域は確保できず根治性が危ぶまれる。そこで2ないし3本の凍結端子を刺入して腫瘍全体がCT上で濃度上昇域に完全に覆われて十分な凍結域の確保できるように工夫するわけであるが、実際に頭の中で描くような凍結域が作成できていないことが上述のような局所制御率の低さに表れている。そこで凍結領域の形状と腫瘍の位置関係を事前の予測する技術の確立が必要と考えるわけである。

## 2. 研究の目的

本研究は胸部のCT画像から腫瘍に近接する直径3mm以上の肺動脈の走行も計算に入れながら、その腫瘍を根治的に凍結治療するのに必要な至適な凍結端子の本数、刺入方向、留置位置を事前に計算できるプログラムソフトを開発し、臨床試験に導入することを目的としている。

本療法が外科における肺部分切除術と同等の高い局所制御率を得るためには、本研究が目指すコンピュータ支援システムの構築をもってはじめて可能になるものとする。また現在原則として適応外としている3から5cm程度の腫瘍に対しても適応とすることも可能になると考える。

## 3. 研究の方法

(1) 1本の凍結端子により肺内に形成される凍結領域の経時的な拡がりについて正確なデータを動物実験により得る。更に凍結融解を繰り返すことによりこの凍結領域がどのように変化するか凍結端子を中心に一定に距離毎に組織温度を計測して基礎データを取る。

(2) 腫瘍近傍に直径3mm以上の肺動脈が存在する場合、端子による凍結領域の形成と血管との位置関係について動物による基礎実験データから、事前に凍結領域を予測できるコンピュータソフトを構築する。基本となるソフトは既存のPhoenix (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) を用いる。

具体的には、コンピュータソフトに入力すべき基本データについて豚を用いた動物実験により必要な数値を計測する。

(3) 複数の凍結端子(直径2mmと3mm)により正常肺において作製される凍結領域は端子の位置関係により変わるので、代表的ないくつかの位置関係を(2本の平衡する端子により形成される凍結領域の形とその2本の端子間の距離との関係 / 2つの平行面に存在する平行でない端子により形成される凍結領域と2本の端子の角度と距離との関係 / 2つのまったく平行でない端子により形成される凍結領域の関係)、豚の正常肺で径3mm以上の太い血管が走行しない末梢域で実際に再現し、実際の凍結領域を計測する。

(4) 凍結領域に径3mm以上の血管が走行しているモデルでの実測データを得る。豚の肺の深部(肺門部に近い位置)で凍結領域を作製する。犠牲死させた後、摘出肺を端子と直交する面で3mmスライスに切り出し、欠陥の存在による凍結領域の変形の程度を計測する。

(5) CT画像による至適凍結領域作製のシミュレーション・システムの構築

実際の患者のCT画像情報から再構築される3次元画像上に、予想される至適凍結領域を投影し、実際の刺入点、刺入方向、刺入深

度（刺入位置）を決定できるシステムの構築を目指す。臨床で凍結治療を行った後、このシステムに用いた端子の実際の刺入点、刺入方向、刺入深度を予想領域と、実際に凍結治療後にCT画像上に描出された高濃度吸収域（凍結領域）が、一致したものであるかを検証する。

#### 4. 研究成果

肺は大量の空気を含む臓器であるため凍結端子を中心とする凍結領域の時間的空間的拡がりについてこれまでまったく基礎データが得られていなかった。すなわち凍結を行うべき回数、融解に必要な時間についてその根拠となるデータがなかった。そこで全身麻酔科の豚肺を用いて凍結端子を中心に同心円状に4, 6, 8, 10mmの距離に熱電対を刺入して経時的な温度変化を追跡する装置を作製した。

4, 6, 8, 10 mm の温度測定は、MF-309(Mather Tool Co.) の 4 チャンネルデータロガーにて、5 s 毎に自動測定した。穿刺針の測定については、TM21(YOKOGAWA) を使用し、手動測定した。

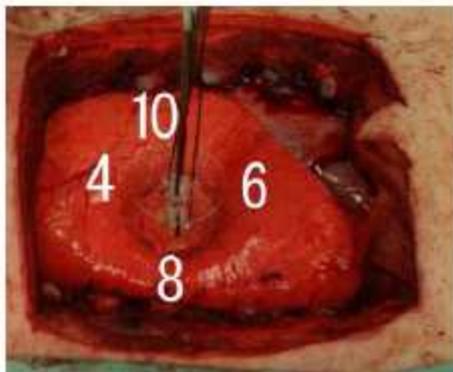
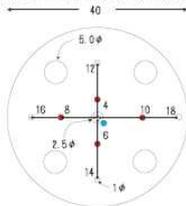


図2 豚1 穿刺点

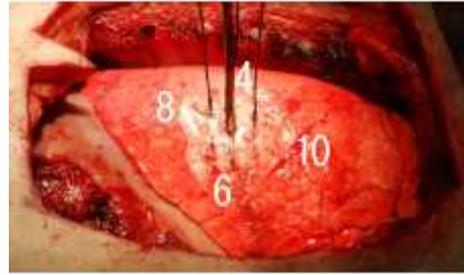
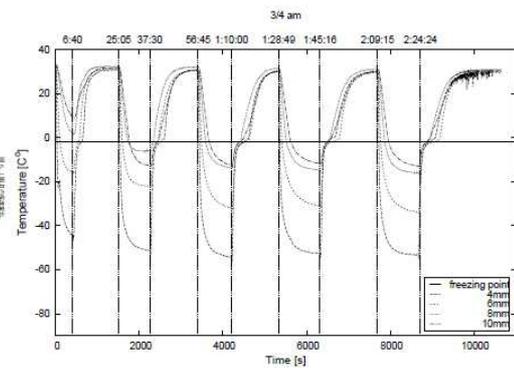


図3 豚2 穿刺点

この装置を用いて熱電対を正確に凍結端子から一定の距離の肺内に刺入し、組織内温度の変化を連続的にパソコンに取り込むことにより、正常肺における凍結時間と凍結距離、温度の関係および融解に要する時間と融解範囲の関係を明らかにした。



直径2mmの端子を用いた場合1回目凍結の凍結範囲は10mmで、2回目凍結ではこれは16-20mmとなった。2回目凍結範囲の大きさは後葉肺動脈との距離に依存していた。3回目凍結範囲は2回目と変わりなく4回目、5回目凍結でも範囲の拡大は無かった。ただし3回目凍結範囲の低温熱量（融け難さ）は2回目より明らかに増加しており出血によると思われる凍結範囲中の含気量の低下が3回目までは進行していることが判った。しかしこの変化も4回目、5回目には見られず肺の凍結は凍結範囲からみれば2回で十分であるが、凍結組織内部の氷

の密度から見ると3回凍結を行った方がより確実であることが示された。

近傍に太い血管があると凍結範囲が血管の方向のみならず全体的に縮小することが判った。



図 11 豚 1 8mm 熱電対の穿刺位置

上記の写真では凍結領域に直下に後葉肺動脈が走行したため凍結領域が縮小した。しかし実際の動物における血管の走行は複雑であり、また動物実験では CT を併用できないため凍結を始めるに当たり事前に血管と凍結領域の関係を把握することが困難である。血管の太さと距離と凍結範囲の関係を定量的に把握するために一つは動物を用いない単純化した実験モデルによる基礎データ取りが必要であると考えている。当面は先ず動物を用いない単純化したモデルで基礎データを取得することを先行する予定である。次に動物組織内で凍結中に凍結範囲を3次元的に描出する装置の工夫が必要であり、現在作成中である。

#### 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 4 件)

川村雅文、泉陽太郎、塚田紀理、朝倉啓介、中塚誠之、屋代英樹、井上政則、栗林幸夫、

小林紘一 肺腫瘍の凍結療法 慶應医学 85(1): 5-11, 2008 査読あり

Nakayama A, Kuwahara Y, Iwata K, Kawamura M.

The limiting radius for freezing a tumor during percutaneous cryoablation. J Heat Transfer 130: 111101-1-6, 2008 査読あり

Kawamura M, Izumi Y, Tsukada N, Nakatsuka S, Yashiro H, Inoue M, Iwata K, Nagasawa T

On freezing function of vitalorgan using cryoprobe as heat source

Low Temp Med. 34(2): 1-6, 2008 査読あり

川村雅文、中島淳、馬場正幸、松岡利幸 肺がんに対する新しい治療戦略 凍結療法 呼吸 26: 125-37, 2007 査読なし

〔学会発表〕(計 6 件)

Y.Yamauchi, M.Kawamura Assessment of the safety and efficacy of the percutaneous cryoablation for lung tumors. 45<sup>th</sup> American Society of Clinical Oncology 2009.5.30 (Orlando, USA)

泉陽太郎、川村雅文

腫瘍周囲肺に気腫性変化を伴う症例に対する凍結融解壊死療法 第 26 回日本呼吸器外科学会総会 2009.5.15 (小倉)

泉陽太郎、川村雅文 進行非小細胞肺癌に対し凍結融解処置後に樹状細胞を腫瘍内投与する第 I 相臨床試験 第 25 回日本呼吸器外科学会総会 2008.5.29 (宇都宮)

川村雅文 肺腫瘍に対する凍結治療前後の肺機能の変化に関する検討 第 108 回日本外科学会総会 2008.5.15 (長崎)

M.Kawamura Factors affecting the local curability of cryoablation for malignant

pulmonary tumors. 11th Conference on  
Lung Cancer 2007.9.5 (Seoul, Korea)  
川村雅文 肺腫瘍に対する凍結療法の現  
状 第22回肺癌ワークショップ2007.7.21  
(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〕

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

川村 雅文 (KAWAMURA MASAFUMI)  
慶應義塾大学・医学部・准教授  
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・助教  
研究者番号：90245506  
塚田 紀理 (TSUKADA NORIMASA)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号：00365280  
朝倉啓介 (ASAKURA KEISUKE)  
慶應義塾大学・医学部・研究員(非常勤)  
研究者番号：90383786

### (3)連携研究者