

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10801

研究課題名(和文) 悪性肺腫瘍に対する経気管支的凍結融解壊死療法の基礎実験

研究課題名(英文) Initial experiment with transbronchial cryoablation as a new local treatment for malignant peripheral lung lesions

研究代表者

河野 光智 (KOHNO, Mitsutomo)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：10276272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：悪性腫瘍に対する局所療法として、凍結端子(プローブ)を刺入し腫瘍を凍結させる凍結融解壊死療法がある。悪性肺腫瘍に対しては経皮的アプローチで、3cm以下の腫瘍で良好な局所制御率が得られているが、気胸や胸水の合併頻度が高い。凍結療法を経気管支的に行うことで合併症が回避でき、より低侵襲となる可能性がある。動物モデルでの検証で、経気管支的に硬性プローブを肺末梢に誘導し、末梢肺実質の凍結実験を安全に施行することが出来た。プローブの先端を中心として直径24mmの-40℃の有効低温域が形成された。肺悪性腫瘍に対する経気管支的凍結療法が、臨床に応用出来る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原発性あるいは転移性肺悪性腫瘍に対する局所療法の第一選択は切除であるが、間質性肺炎などによる低肺機能や多発病変では切除が出来ないことがある。放射線も呼吸機能の低下が避けられない。一方、経皮的凍結療法は呼吸機能への長期的影響も最小限で、低肺機能患者や複数病変の治療に行われてきた。さらに低侵襲な経気管支的凍結療法が実現すれば、2～3cmまでの小型肺腫瘍に対して、低肺機能や多発病変などのために切除や放射線治療が出来ない場合、特に有用な手段となる。局所治療を咽喉頭の吸入麻酔と鎮静薬のみで簡便に行うことができ、気管支鏡を扱う多くの呼吸器内科医や外科医が治療を行うようになって広く普及する可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：Percutaneous cryoablation has been adopted for small, malignant peripheral pulmonary lesions, and has yielded favorable results as a less invasive local treatment. A transbronchial approach may reduce the risks of complications, such as pneumothorax and pleural hemorrhage. A fundamental animal experiment on transbronchial cryoablation was performed to examine its immediate safety and effectiveness. Experimental cryoablation was performed on swine lungs using a rigid cryoprobe, 2.4 mm in diameter. No significant hemorrhage was bronchoscopically observed in the airways throughout the experiment. The less than -20°C thermal zone seemed to be established within a radius of at least 12 mm. Experimental transbronchial cryoablation with a rigid cryoprobe could effectively freeze and destroy peripheral lung alveoli without any significant immediate adverse effects. This may suggest the potential clinical application of transbronchial cryoablation for peripheral malignant lung lesions.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺悪性腫瘍 凍結融解壊死療法 低侵襲治療 経気管支的治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する局所療法の一つとして凍結融解壊死療法 cryoablation(以下凍結療法)がある。CT や超音波ガイド下で経皮的に凍結端子(以下プローブ)を腫瘍に刺入し、プローブ内にアルゴンガスや液体窒素などを通すことによってプローブ先端を -150℃まで冷却させて腫瘍を凍結し、癌細胞を破壊する方法である。腎腫瘍や肝腫瘍、骨軟部腫瘍などで臨床応用されているが、研究代表者らは前任の病院で2002年より転移性肺腫瘍や原発性肺癌などの肺悪性腫瘍に対する経皮的凍結療法を開始し、これまでに約400件の治療を携わってきた(Kawamura 2006 J Thorac Cardiovasc Surg)。2~3cmまでの腫瘍に対して定位放射線療法やラジオ波焼灼療法と同等の治療成績を得ている(Yamauchi, 2011 PLoS One; Inoue 2014 Biomed Res Int)。IA期の原発性肺癌では3年局所制御率97%、3年全生存率88%、3年無再発生存率67%であった。局所麻酔下に施行でき、手術や放射線治療と比較して施行後の呼吸機能の低下が最小限であり、複数の病変や再発病変に対しても繰り返し治療が出来るなどの特徴を有する低侵襲治療である。世界的にも有用性が認められている(Zhang. Eur J Radiol. 2012, Pusceddu. Eur J Radiol. 2013)。現在、CT透視下に体表から径2mmの硬性穿刺針を使用してプローブを腫瘍に刺入する必要があり、解決すべき問題が残されている。穿刺針を胸壁と胸膜、肺実質を貫いて悪性腫瘍に刺入することで合併症が生じている(図2)(Inoue 2012 J Vasc Interv Radiol)。頻度が高いのは気胸である。胸壁の穿刺孔が問題とならないが、臓側胸膜から空気が漏れる。患者の62%に生じ、まれにドレナージ治療が必要となることもある。肋間動脈などからの出血で血胸や大量喀血のおそれもある。そしてがん治療として危惧すべき点はごく稀ではあるが、後に胸膜播種を生じることがある(Yamauchi 2011 Ann Thorac Surg)。プローブの刺入で気管支と肺静脈が交通することによって生じる空気塞栓も起こりうる。

2. 研究の目的

気管支鏡を使用して凍結療法を経気管支的に行うことで、前述の問題の多くが解決する(図2)。経気管支的にプローブを腫瘍に誘導する(図3)ことにより、胸壁や胸膜を貫く必要がなくなり、気胸や血胸となる危険性はなく、胸膜播種の危険性も低下する。末梢気管支と走行の異なる肺静脈と気管支が交通する可能性は低く、空気塞栓の危険性も低い。そして、これまでの凍結療法は優れた技術を持つ放射線科診断医に限られていたが、気管支鏡を扱う、多数の呼吸器内科医や外科医が治療を行うようになり、一般化する。最終目標は肺悪性腫瘍に対する凍結融解療法をさらに低侵襲で安全に行うため、気管支鏡を用いた経気管支的凍結融解壊死療法のための専用機器の開発と手技、治療計画法を確立することである。その後、臨床試験を行い、治療を広く普及させる。

3. 研究の方法

ブタを用いた経気管支的肺凍結モデルで凍結効果を検証するとともに、出血や空気塞栓などの危険性、凍結後の気管支の治癒などを評価して安全性も検討する。また、気管支鏡操作孔を通して使用可能なフレキシブル細径凍結プローブの開発に必要な基礎データを収集する。現在、気管支鏡専用の凍結プローブは存在しないので、基礎データを収集する間は経皮的穿刺用プローブを用いて経気管支凍結実験を行う。肺を外部から穿刺する実験経験は豊富で、その際に用いた温度分布の測定方法やデータをもとに行う(Nakatsuka 2010 Cryobiology; Hashimoto 2013 J Thorac Cardiovasc Surg)。研究用の凍結機器はCRYOcare Cryosurgical Unit(Endo-care, Irvine, CA, USA)であり、同じ機種を臨床でも使用している。経皮用プローブは凍結ガスを通すチューブの先に20cmほどの硬性針(径2mm)が付いている構造である。フレキシブルではないた

め、経気管支的に肺に刺入するには特別に工夫する。ブタに麻酔をかけ開胸し、肺門部で気管支壁を切開する。プローブを切開口から末梢気管支へ挿入し、経気管支的に肺実質に到達する。ブタの肺実質に対して凍結療法と同じ手技を行う。凍結される肺実質の範囲(アイスボール)は径3cmほどである。凍結と融解を3回繰り返し、プローブ周囲の温度分布と変化を詳細に記録する。様々な部位(末梢気管支内、肺実質、胸膜下、胸膜など)で凍結を試み、凍結効果と安全性の問題点を明らかにする。凍結の終了後に肺を摘出する。新鮮な検体、或いはホルマリン固定後に気管支の軸方向或いは直交する断面で切開し、肉眼的或いは組織学的に変化を観察する。また生体或いは摘出肺でCT撮影を行い、肺実質の変化や出血の様子を記録し評価する。

4. 研究成果

凍結実験中、動物の経皮的動脈血酸素飽和度 SpO₂ は 98-100%で、収縮期血圧は 80-105mmHg、脈拍数は 60-75/分で、呼吸及び循環動態は安定していた。気管支や肺をひどく損傷することなく細気管支より末梢の肺実質まで径 2.4mm のプローブの挿入が可能であった。冷却相では、アルゴンガスの高圧送気開始後、プローブ先端の温度は急速に低下し、2分以内に約 -130 となった。1回目の冷却は5分間、2回目と3回目の冷却は10分間、-130度を維持した。それぞれの冷却相後の融解相ではヘリウムガスの送気により、プローブ先端の温度は20度まで急速に上昇させた。プローブの

先端に接する位置 (0mm)、6mm、12mm、18mm、それぞれ離れた位置の肺実質の温度変化を計測すると、プローブ自体の温度低下にやや遅れて肺実質内の温度低下が始まり、それぞれの最低温度(mean ± SD)は -77.9 ± 5.9 (0mm)、-56.4 ± 4.9 (6mm)、-44.3 ± 3.3 (12mm)、-10.3 ± 3.7 (18mm)であった。

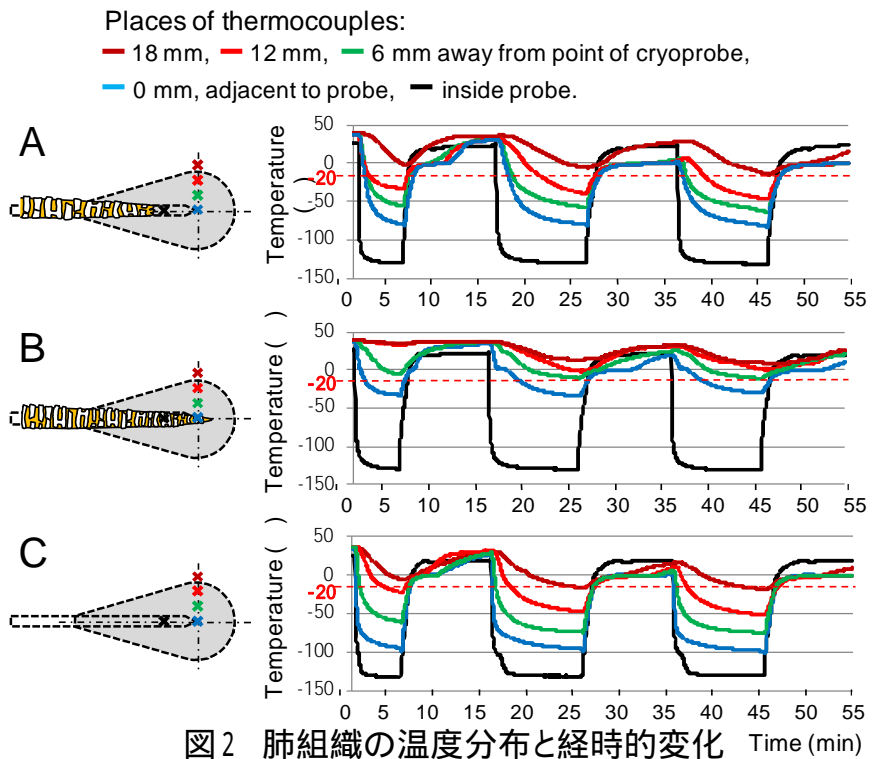


図2 肺組織の温度分布と経時的变化 Time (min)

これらの温度変化は肺実質にプローブを直接刺入した時と同様であった。3回の凍結と融解の手技を繰り返す間に気道内への出血を認めなかった。凍結手技後、プローブを抜去した後の気管支鏡による観察では、区域支レベルの末梢気管支にわずかな出血を認めるのみであった。凍結療法後の摘出肺を気管支の軸方向或いは直交する断面で切開し、組織学的に変化を観察した。組織壊死に至らせる -20 以下の有効凍結域が半径約 1.4cm で形成されることを確認した。

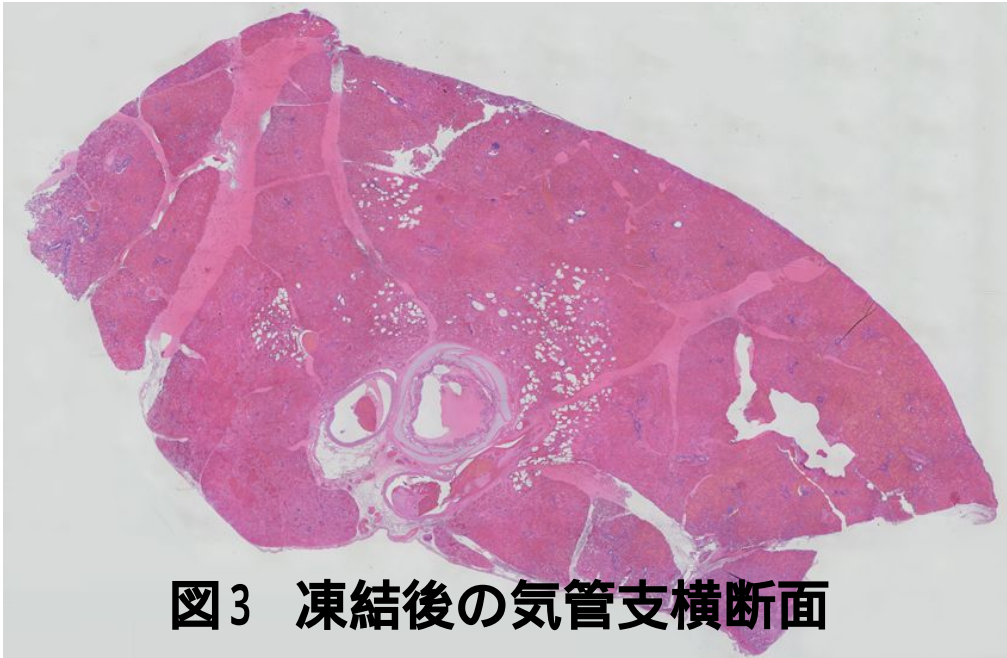


図3 凍結後の気管支横断面

短期的な観察のみではあるが、経気管支的に硬性プローブを肺末梢に誘導し、胸膜の損傷や気道内の著しい出血を生じることなく、末梢肺実質の凍結実験を安全に施行することが出来た。腫瘍組織を壊死に陥らせるには -20 以下の低温域の形成が必要である。プローブの先端から 12mm 離れた肺実質で -40 の温度を記録したことと、組織学的な評価から、少なくともプローブの先端を中心として直径 24mm の有効低温域が形成されることが確認できた。肺末梢に生じる小型の肺悪性腫瘍に対する経気管支的凍結療法が、臨床に応用出来る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kohno M, Hashimoto R, Oiwa K, Yashiro H, Nakatsuka S, Kawamura M, Iwazaki M.	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Initial experience with transbronchial cryoablation as a novel local treatment for malignant peripheral lung lesions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open Respir Res.	6. 最初と最後の頁 e000315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjresp-2018-000315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河野光智、橋本 諒、大岩加奈、西海 昇、屋代英樹、中塚誠之、川村雅文、岩崎正之
2. 発表標題 肺末梢悪性病変に対する経気管支的凍結療法の初期基礎研究
3. 学会等名 第40回日本呼吸器内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野光智、橋本 諒、屋代英樹、中塚誠之、大岩加奈、中川知己、増田良太、川村雅文、岩崎正之
2. 発表標題 肺末梢悪性病変に対する経気管支的凍結療法の基礎実験
3. 学会等名 第34回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩崎 正之 (IWAZAKI Masayuki) (90223388)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	増田 良太 (MASUDA Ryota) (10408057)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究 分 担 者	中川 知己 (NAKAGAWA Tomoki) (30439707)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	