

機関番号	24402
研究種目	基盤研究 (C)
研究期間	2008~2010
課題番号	20591483
研究課題名 (和文)	ブタ正常肺および家兎腫瘍肺モデルのラジオ波凝固時における組織内温度分布の測定
研究課題名 (英文)	Real-time temperature monitoring during RF ablation in the normal swine and cancer-implanted rabbit lung
研究代表者	
	松岡 利幸 (MATSUOKA TOSHIYUKI)
	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
	研究者番号: 40295697

研究成果の概要 (和文): 正常ブタ肺を用いた実験結果では、展開型電極針の内側は腫瘍凝固に必要な高温に達した。一方、電極針の外側では温度の上昇は不十分であった。従って、腫瘍壊死を確実に得るためには、展開した針の内側に腫瘍を位置させて焼灼を行うことが望ましい。展開針内であっても、温度分布が不均一なために焼け残しが生じる恐れがある。それを防ぐために、腫瘍の同じ部位を2回繰り返して焼灼したり、電極針を前後させて重ね焼きを行う工夫が必要である。

研究成果の概要 (英文): It was thought that almost adequate temperature elevation for tumor ablation was achieved in the inside of an expanded multitime. On the contrary, inadequate temperature elevation for tumor necrosis was observed outside an expanded multitime. It is desirable that the tumor is included in the inside of an expanded multitime to assure the coagulative necrosis of the tumor. It is recommended that the same place is ablated twice by turning an electrode or overlapping technique to avoid burning unevenness.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 内科系臨床医学・放射線医学

キーワード: ラジオ波凝固療法, 肺, 温度測定

1. 研究開始当初の背景

ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: 以下RFA) は、病変内に刺入した17G程度の太さの電極に約460~480KHzの高周波 (ラジオ波の周波数帯域に相当) を通電し、電極に発生する高熱で周囲の組織を凝固壊死させる治療法である。発熱の原理は電子レンジで食品を加熱するの

と同様で、周波数は電気メスで用いられている周波数と同じである。超音波やCTなどの画像の誘導下に行うことにより、標的病変に限局した極めて精確な治療が可能であるという特徴を有する。同時に、治療範囲を限定できることで、合併症の低減も期待できる。現在、肝腫瘍に対しては保険治療のもとで行われ、肺、腎、副腎、骨軟

部腫瘍に対しても臨床応用され低侵襲な治療法の一つとして有効性が報告されている。特に、本邦の癌死亡者数で上位にある肺癌に対して、新たな治療選択肢としての期待が寄せられている。

当施設で良好な成績が期待できる3cm径以下の小型肺腫瘍にRFAを行った成績では、1年後に約20%で局所再発がみられた。再発の原因として、治療範囲あるいは治療辺縁部の温度が腫瘍細胞を壊死させるほど十分に上昇していなかった可能性が推測される。したがって、ラジオ波凝固療法中の治療範囲の温度が何度に達しているかを知っておくことは、治療成績を向上させるために重要であると考えられる。

2. 研究の目的

肺癌に対するラジオ波凝固療法で広く使用されている展開型電極のLeVeen針には温度センサーが装着されており、治療時の電極周囲の温度については知られていない。そこで、治療に際して発生する高熱の周囲正常肺実質への影響と腫瘍壊死効果を評価するため、ブタ正常肺および家兎腫瘍肺を用い、ラジオ波凝固療法時のLeVeen針周囲の温度分布を測定する。

3. 研究の方法

[対象]

- ・ブタ
- ・VX2 植え付け家兎

[使用装置]

- ・CT：動物用CT装置（GE社）
- ・ラジオ波発生装置：RF2000（Boston Scientific社）
- ・ラジオ波電極：展開型LeVeen針。展開径3/2cm（Boston Scientific社）
- ・光ファイバー温度計：Reflex（neoptix社）

（1）RFA手技

動物用CT装置にて全身麻酔を施したブタの胸部CT撮像を行ない、ラジオ波電極のLeVeen針で皮膚を穿刺し、CT画像でモニターしながら針を肺内に進める。電極先端が肺実質内に達したことをCTで確認の後、針を展開する。次いで、低出力より徐々にラジオ波出力を上昇させていく。ブタ大腿にあらかじめ貼付された対極板と穿刺電極との間に電気回路が形成されるが、ラジオ波の通電を開始すると電極に発生する高熱で電極周囲組織の水分が次第に枯渇し、電気回路の抵抗（イ

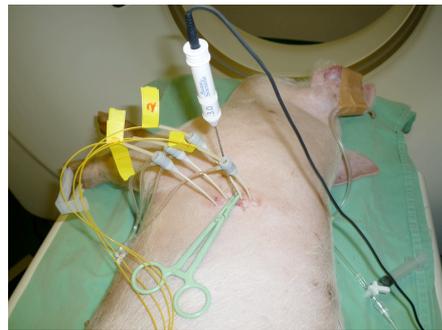
ンピーダンス）が上昇する。このインピーダンスを監視し、インピーダンスが上昇して回路に電流が流れなくなった時点（roll-off）を凝固が完成したと判断し、通電を終了する。凝固終了後にCTを撮像し、焼灼範囲や出欠の有無など有害事象の有無を観察する。

（2）温度測定

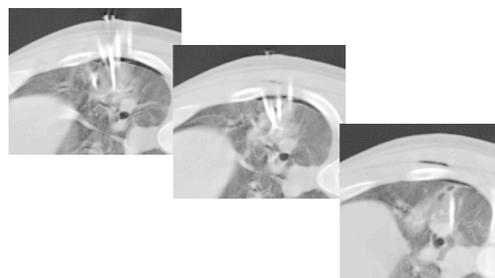
電極針が展開されたことを確認後、テフロン性のワイヤー型デジタル温度計を1本は展開の内側に、もう1本は展開の外側に刺入し、CTで電極と温度計の距離を計測する。デジタル温度計自体は柔軟な材質で直接刺入不可のため、血管造影用イントロデューサーを刺入し、その中を通すこととする。この後、ラジオ波発生装置をコンピューターに接続し、RFA施行中のラジオ波出力と回路のインピーダンスの経時的な変化を、リアルタイムでデータ収集する。同時に温度計もコンピューターに接続し、ラジオ波通電中の温度変化をreal-timeに収集する。

ブタ肺の大きさとLeVeen針の展開径を考えると、実験できるのは下肺野のみなので、ブタ1匹で両下肺野の2カ所からデータを取得することができる。3cm径のLeVeen針で各10個のデータを取得。収集されたRFAデータと温度データを表計算ソフト上で対応させ、グラフを作成する。

（図1）CT下でブタ肺に電極針と温度計を刺入



（図2）CTで位置関係を確認



(図3) 温度データの real-time 収集



(3) 腫瘍実験

ブタ正常肺で得られた成果をもとに、VX2 腫瘍を植え付けた家兎肺に対して同様の手技で RFA と温度測定を試みる。家兎肺の大きさから使用する電極針は 2cm 径の LeVeen 針とする。

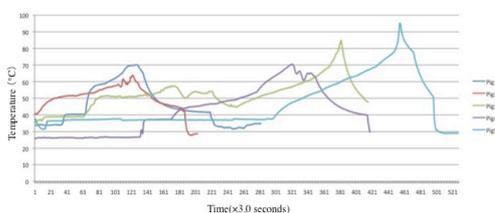
4. 研究成果

(1) ブタ正常肺の実験結果

ブタ 5 匹に対して 2 箇所ずつ、計 10 箇所電極針と温度計の刺入を行い温度測定を試みた。手技中に気胸を生じたり、電極針と温度計を適切な位置関係に設置できなかった 5 箇所を除いた 5 匹 5 箇所温度測定を行うことができた。以下の検討はこの 5 匹 5 箇所で行った。

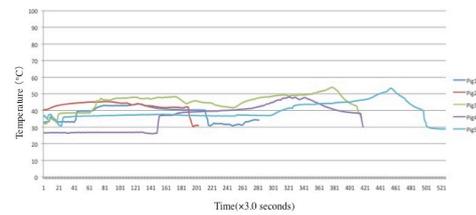
5 箇所すべてで roll-off に達し、凝固が完了できた。設置した温度計の温度変化を観測した結果、ラジオ波出力の上昇につれて温度も上昇し、roll-off 前後に最高温度に達した。展開針の内側に位置した温度計では、5 箇所のすべてで最高温度が 57 度以上に達した。

(図4) 展開針の内側の温度変化



しかし、最高温度は 57 度～95 度とばらつきが大きい結果であった。一方、展開針の外側に位置した温度計では、数 mm 離れた場所であっても最高温度は 53 度以下であった。1 cm 以上離れた個所では最高温度は 50 度に達しなかった。

(図5) 展開針の外側の温度変化



(2) VX2 植え付け家兎肺の実験結果

当科で継体植え付けを行っている VX2 を家兎肺に植え付け、腫瘍径が 5～10mm 大に達した肺病変を標的に、CT ガイド下で RFA を試みた。入手可能な最小の電極である 2 cm 径の LeVeen 針を使用して穿刺を行ったが、想定以上に肺容積が小さく、温度測定に適した位置に温度計を刺入することが困難であった。手技に手間取っている間に気胸を併発し死亡してしまうため、この実験の継続は断念し臨床応用の機会を待つこととした。

(3) 臨床応用

目的とした肺腫瘍ではなかったが、泌尿器科の協力のもとに腎腫瘍に対する RFA と光ファイバー温度センサー 2 本による温度測定の臨床応用を行うことができた。実施に当たっては院内倫理委員会の承認と患者からインフォームドコンセントを取得した。展開径 3cm の LeVeen 針で RFA を行った結果、展開径の内側で温度は約 60 度の達した。RFA 中の出力と温度データをリアルタイムにコンピュータに記録しており、今後解析を行う予定である。なお、手技中に熱感の訴えがあった他に術中、術後に問題となる合併症を認めなかった。臨床経過は現在追跡中であり、結果がまとまり次第報告する予定である。

(4) 得られた結果のインパクトと今後の展望

肺を含め、RFA 時の組織内温度を real-time で収集した報告は調べ得た範囲ではみられず、今回の成果は極めて貴重である。ブタ正常肺の実験結果から、展開針の内側であれば蛋白凝固に必要な 55 度以上の温度に達しており、RFA で腫瘍壊死を得ることは可能である。しかし、展開針の内側であっても達成温度が 57 度～95 度とばらつきが大きかった。この原因として、凝固範囲内を走行する血管や気管支による冷却効果の影響が推測される。一方、展開針の外側では、針の近傍であっても温度上昇が不十分であると考えられる。従来いわれているよりも腫瘍壊死の範囲が狭いと推測され、治療にあたって留意する必要がある。特に大型腫瘍にあつては

穿刺部位や方向、焼灼個所を術前に十分検討しておく必要がある。今回の成果から、腫瘍の凝固壊死を確実にするためには、展開針の内側に腫瘍を含むことが望ましい。また、針を回転しての2度焼きや針を前後する重ね焼きで、同一領域を2回焼灼することが推奨される。そうすることで、低侵襲な治療法であるRFAの治療成績をいっそう向上させることが可能になると確信している。今後の臨床応用で治療成績の向上を確認できれば、肺機能低下のため切除術が困難な肺腫瘍患者に対する新たな治療の選択肢として、本法の適応拡大が期待される。得られた成果については国内外で学会発表を行った。現在英文雑誌に投稿準備中である。

今回は肺組織で実験を行ったが、臨床応用されている肝、腎、骨、軟部組織においてもreal-timeに温度を測定することは有意義である。本実験において温度測定の基本的な手技を習得できたので、他臓器への応用は難しくないと考えている。引き続き研究を行い成果を達成していく予定である。

1例のみであるが、研究期間内に腎腫瘍に対しRFAと温度測定の臨床応用を行い得た。本来の目的である肺腫瘍ではなかったが、得られた温度の値は肺組織の実験結果から予測し得るものであった。今回の研究成果の正しさを示唆するものと考えられる。胸部得実験では達成できなかった治療効果の検証については、今後も臨床経過を観察し報告する予定である。

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)

[学会発表] (計2件)

① Toshiyuki Matsuoka, et al. Real-time temperature monitoring during RF ablation in the normal swine lung. European Congress of Radiology. 2010年3月4日 ウィーン (オーストリア)

② 松岡 利幸, 他. 正常ブタ肺を用いたRFA中のLeVein展開針内外のreal time温度測定. RFA談話会 2009年7月18日 奈良市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松岡 利幸 (MATSUOKA TOSHIYUKI)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号:

研究者番号: 40295697

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし