

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 03月 28日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591596

研究課題名（和文）高密度焦点式超音波治療法の肝癌治療への応用、並びに RFA との併用療法の検討に関する研究

研究課題名（英文）Application of HIFU (High intensity focused ultrasound) to the treatment of liver cancer and evaluation of combined treatment of HIFU and RFA.

研究代表者

柴田 登志也（TOSHIYA SHIBATA）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60162632

研究成果の概要（和文）：

ウシ肝を用いた ex vivo study とウサギを用いた in vivo study を行った。肝臓に HIFU、RFA を用いて焼灼を行い凝固範囲などを比較検討。RFA では ex vivo、in vivo study とともに球形～楕円形の均一な焼灼範囲が得られ病理学的に均一な壊死が得られた。一方、HIFU では照射野を移動させながら焼灼を行うので、macroscopic には、一応球形の焼灼範囲が得られるが、点状の焼灼が集合した状態であり、焼灼範囲は不均一であった。両者を比較するとラジオ波焼灼術の方が短時間で均一、より大きな凝固壊死が得られた。HIFU の場合、照射時間を増やして、凝固範囲を広げていくが、治療時間には当然限界があり、呼吸移動の問題もある。今後の臨床応用という点で、人体の肝臓のサイズを考えた場合など、克服すべき問題が多いと思われる。

研究成果の概要（英文）：The coagulation area obtained by HIFU and RFA was compared in ex vivo and in vivo animal livers. In both ex vivo and in vivo studies, RFA has gained larger, homogeneous coagulation area with shorter treatment time than HIFU. A shortcoming of HIFU has been demonstrated to be longer treatment time and insufficient penetration. There might be some problems for the clinical application of HIFU to human liver cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	900,000	270,000	1,170,000
平成22年度	700,000	210,000	910,000
平成23年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2500,000	750,000	3250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：①HIFU ②RFA ③肝癌

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する低侵襲治療としての

腫瘍焼灼術 (Tumor ablation therapy) にはラジオ波治療 (RFA)、マイクロウェーブ凝固法、レーザー凝固法などがあるが、いずれ electrode あるいは needle を腫瘍内に穿刺・挿入する必要があり、その手技に伴う合併症 (出血、消化管損傷など) はある頻度避けられない。一方高密度焦点式超音波治療法 (HIFU = high intensity focused ultrasound) は、診断用超音波よりはるかにエネルギーの高い強力超音波を体内の 1 点にピンポイントにあて、この集束した振動エネルギーが組織の吸収係数に応じて熱に変換されることにより、thermal ablation therapy を行う。HIFU は基本的には体外、あるいは目的臓器外から高密度超音波を照射するため、従来の RFA より一層低浸襲であると考えられる。HIFU は今後低浸襲治療として広く普及してゆく可能性のある有望な治療法であると思われる。

2. 研究の目的

Tumor ablation therapy の中でもより低侵襲な HIFU を肝癌の治療に応用することである。次に、RFA と HIFU の併用療法の有用性、可能性を明らかにすること。

3. 研究の方法

ウシ肝を用いた ex vivo study ; HIFU は、超音波周波数、1.1MHz \pm 15%、照射スピード、0.13 秒 X 50 発、休止時間、0.26 秒、焦点距離、25.5cm で、焼灼時間 30 分で施行した。照射野を移動させながら焼灼を行った。macroscopic には、一応の焼灼範囲は 2.0cm x 2.0cm の球形となるが、点状の焼灼が集合した状態であり、焼灼範囲は不均一であった。病理学的には点状の焼灼部位は完全な凝固壊死に至るものの、その間には十分な壊死が得られない領域が残った。一方、ラジオ波焼灼術は Cool-tip RF system の 2.0-cm bare tip, 16-gauge 針を用いて焼灼を行った。30Watt, 10min. の通電を行い、macroscopic には、長径 5.3cm x 短径 3.3cm の焼灼範囲が得られた。病理学的には、針の周囲を中心に、ほぼ上記範囲と同じ凝固壊死が得られた。in vivo とは異なり、肝血流が無い状態での焼灼であり、cooling effect の影響も受けず広範囲、均一な凝固壊死が得られた。

ウサギを用いた in vivo study ; ウサギ肝に FEP-BY を用いて HIFU を行う (同上の方法)。焼灼範囲は、1.3cm x 1.2cm, 1.5cm x 1.3cm ほぼ球形に近かった。病理学的には点状の焼灼部位は完全な凝固壊死に至るものの、その点状部位の間に

十分な壊死が得られない領域が残った。一方、ラジオ波焼灼術は、2.0-cm bare tip, 16-gauge 針を用いてウサギ肝に Cool-tip electrode 挿入し、10 分間通電、荷重電圧をそれぞれ 30W, 40W に変えて RFA を施行。焼灼範囲は、2.7cm x 3.6cm, 3.0cm x 3.5cm と HIFU 焼灼範囲よりも広く、また病理学的に均一な壊死が得られた。

4. 研究成果

HIFU と RFA 両者を比較すると RFA の方が短時間で均一で、より大きな凝固壊死が得られる。HIFU の場合、照射時間を増やして、凝固範囲を広げていくが、治療時間には当然限界があり、呼吸移動の問題もある。さらに今後の臨床応用という点で、特に肝腫瘍で、人体のサイズを考えた場合、HIFU は未だ限界があり、克服すべき問題が多いと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 12 件) すべて査読あり。

1. Mori A, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yagi S, Yoshizawa A, Isoda H, Shibata T, Uemoto S. Standard of hepatic vein reconstruction with patch plasty using native portal vein in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012 Jan 17, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/lt.23387
2. Yamanaka K, Hatano E, Kitamura K, Iida T, Ishii T, Machimoto T, Taura K, Yasuchika K, Isoda H, Shibata T, Uemoto S. Early evaluation of transcatheter arterial chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2011 Dec 21. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00535-011-0511-x
3. Chen F, Tazaki J, Shibata T, Miwa S, Yamazaki K, Ishii H, Shoji T, Fujinaga T, Bando T, Date H. Stent angioplasty for a kink in the pulmonary artery anastomosis soon after living-donor lobar lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(5),105-106.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.049>
4. Isoda H, Arizono S, Shimada K, Hirokawa Y, Maetani YS, Kataoka M, Nakamoto Y, Shibata T, Togashi K. Contrast behavior of high-spatial-resolution T1-weighted MR imaging at 3.0 T vs. 1.5 T. *Clin Imaging.* 2011; 35(2):133-138.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2010.04.004>
5. Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Taura K,

- Yasuchika K, Nitta T, Arizono S, Isoda H, Shibata T, Ikai I, Sato T, Uemoto S. Comparative study of cisplatin and epirubicin in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2011; 41(4):303-309. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00770.x.
6. Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Shibata T, and Togashi K. Non-contrast-enhanced hepatic MR angiography: do two-dimensional parallel imaging and short tau inversion recovery methods shorten acquisition time without image quality deterioration? *European Journal of Radiology* 2011; 77(1):137-142.
 7. Shimada K, Nakamoto Y, Isoda H, Saito H, Arizono S, Shibata T, Togashi K. FDG PET for giant cavernous hemangioma: important clue to differentiate from a malignant vascular tumor in the liver. *Clin Nucl Med.* 2010;35(12):924-926.
 8. Sakamoto S, Egawa H, Kanazawa H, Shibata T, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Ogura Y, Kasahara M, Tanaka K, Uemoto S. Hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation using left-sided lobe grafts: Kyoto University experience. *Liver Transpl.* 2010; 16(10):1207-1214.
 9. Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. *Eur Radiol.* 2010; 20(11): 2690-2698.
 10. Hirokawa Y, Isoda H, Okada T, Arizono S, Shimada K, Yamamoto A, Shibata T, Togashi K. Improved Detection of Hepatic Metastases From Pancreatic Cancer Using Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines With Enhanced Reconstruction (PROPELLER) Technique After SPIO Administration. *Invest Radiol.* 2010; 45(3):158-164.
 11. Akasaka T, Shibata T, Isoda H, Arizono S, Shimada K, Taura K, Togashi K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for duodenal varices complicated by intraprocedural rupture followed by sepsis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33(6):1257-1261.
 12. Arizono S, Isoda H, Maetani YS, Hirokawa Y, Shimada K, Nakamoto Y, Shibata T, Togashi K. High spatial resolution 3D MR cholangiography with high sampling efficiency technique (SPACE): Comparison of 3T vs. 1.5T. *Eur J Radiol.* 2010; 73(1):114-118.
- [学会発表] (計 8 件)
1. Shibata T, Yabuta M, Shibata T, Isoda H, Togashi K. Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for small hepatocellular carcinoma. (Vascular/Interventional: Interventional Oncology: Ablation) 208, 2011.11.27 (the 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America; Chicago)
 2. Shimizu H, Isoda H, Kawahara S, Shimada T, Shibata T, Togashi K. Multichannel radiofrequency excitation upper abdominal MR imaging at 3T: challenges and their solutions. (LL-PHE4430) 399, 2011.11.27 (the 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America; Chicago)
 3. Shibata T, Shibata T, Yabuta M, Isoda H, Togashi K. Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for small hepatocellular carcinoma. Electronic Posters P-288; 2011.9.10 (CIRSE 2011; Munich)
 4. Yabuta M, Shibata T, Shibata T, Isoda H, Togashi K. Long-term results of percutaneous transluminal angioplasty for anastomotic stenosis of hepatic vein after living donor liver transplantation. Electronic Posters P-501; 2011.9.10 (CIRSE 2011; Munich)
 5. Shibata T, Isoda H, Shimada K, Togashi K. Long-term results of percutaneous transluminal angioplasty for anastomotic stenosis of hepatic vein after living donor liver transplantation. *Vascular/Interventional (Hepatobiliary Interventions: VIR-hepatobiliary)* 383, 2010.12.1 (the 96th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America; Chicago)
 6. Shibata T, Isoda H, Togashi K. Percutaneous transhepatic angioplasty for anastomotic stenosis of portal vein in patients with living donor liver transplantation: long-term results. FP 1204 – TIPS and portal vein intervention. 2010 (CIRSE 2010.10.3; Valencia)
 7. 柴田登志也、芝田豊通、藪田実、磯田裕義、富樫かおり。第40回日本IVR学会総会 シンポジウム2. IVR 達人への道 (1) S-12 小肝細胞癌に対するソナゾ

- イド造影 US ガイド RFA の有用性 (2011 年 5 月 19 日、於青森市文化会館)
8. 柴田登志也、磯田裕義、富樫かおり。第 39 回日本 IVR 学会総会 シンポジウム 6. 肝移植後合併症に対する IVR S-29 生体肝移植後肝静脈狭窄に対する IVR (2010 年 5 月 21 日、於浅草ビューホテル)

[図書] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴田 登志也 (Toshiya Shibata)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60162632