

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 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591374

研究課題名(和文) 肝、腎、副腎、軟部組織、骨における凍結治療時の温度変化と病理変化の研究

研究課題名(英文) A research on the temperature curve and the pathological change during cryoablation of liver, kidney, adrenal gland, soft tissue and bone

研究代表者

中塚 誠之 (NAKATSUKA SEISHI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：50188984

研究成果の概要(和文)：

豚肝、腎、軟部組織の凍結治療中の周囲の温度変化を計測し、PCにて等温度曲線を作成し、氷表面と、 -20°C 、 -40°C などの等温曲線の位置を研究した。それぞれの等温曲線が凍結(氷)表面とほぼ一定の比率の位置に存在すること、凍結表面と一定温度の等温曲線との距離を明らかにした。平均凍結半径は、第2凍結終了時で、肝、腎でそれぞれ12.8mm、12.3mmで、 -20°C の半径の平均値はそれぞれ8.8mm、9.2mm、 -30°C は7.3mm、7.8mm、 -40°C は6.1mm、6.6mmであった。肝では腎より凍結半径が大きくなるものの、凍結表面からの一定温度までの距離は他の臓器より離れることが判明した。

研究成果の概要(英文)：

Isothermal curves were drawn by means of PC calculation based on the data of the measured temperature changes around a cryoprobe in porcine liver, kidney and soft tissue during cryoablation. PC calculation brought the results that the ratios of diameters of a certain temperature (-20°C , -40°C , etc.) to ice ball surface are almost fixed. At the end of second freeze, the average diameters of ice balls for porcine liver and kidney were 12.8 mm and 12.3 mm. The average isothermal diameters in liver and kidney were 8.8 mm and 9.2 mm for -20°C , 7.3 mm and 7.8 mm for -30°C , and 6.1 mm and 6.6 mm for -40°C . The results indicates that, while the ice ball diameters in liver grows larger than those in kidney, the distance between the ice ball surface and the isothermal curve of a certain temperature is larger in liver.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：インターベンショナルラジオロジー(IVR)、凍結治療、肝腫瘍、腎腫瘍

1. 研究開始当初の背景

今後、肝臓、腎臓など様々な臓器で凍結融解療法が応用されていくことが予想される。一方、腫瘍により細胞死が惹起される致死温度

がことなることが知られている。したがって、凍結融解療法で十分な局所制御を得るためには、凍結端子周囲の温度分布を正確に把握し、腫瘍全体に上記の致死温度が分布してい

る状態を作成する必要がある。そのため、凍結時の凍結端子周囲の温度分布を正確に知っておく必要がある。

2. 研究の目的

- (1) 豚肝、腎、副腎、軟部組織などで凍結端子周囲の温度分布を観察する。
- (2) 豚肝、腎計測し、PCによる計算により等温度曲線を描画し、氷表面と一定温度(-20℃、-30℃、-40℃など)の位置関係を、様々な観点で分析する。具体的には、一定温度の等温度曲線の中心からの位置の氷半径との比率を計算により明らかにし、さらに一定温度の等温度曲線の氷表面からの距離(治療マージン)を各臓器にて算出する。

3. 研究の方法

(1) オスの家畜ブタを全麻酔および人工呼吸器で呼吸管理し、開腹して肝臓、腎臓、副腎、大腿筋を露出し、それぞれの臓器に2.4mm径の凍結プローブ(Endocare, Irvine, USA)を用いて凍結-融解実験を行った。肝臓、腎臓、肺、副腎、大腿筋でそれぞれ13ヶ所、7ヶ所、4ヶ所、1ヶ所、1ヶ所の温度計測を行った。計測はK-typeの熱電対を用い、データロガ(Pico Technology, UK)で40点同時に5秒おきに測定した。凍結プローブを中心に挿し、熱電対をその中心からそれぞれ4, 6, 8, 10 mmの位置に4本ずつ、さらに13, 15, 17 mmの位置に8本ずつ、アクリル製の装置(Yokohama Micro Giko, Japan)を使用し固定した。凍結プローブの最大凍結能力の位置の温度変化を測定するために、臓器への穿刺深さは凍結プローブと熱電対をそれぞれ先端から18 mm, 8 mmに固定した。1つの穿刺点について、凍結-融解のサイクルを2-3回行った。凍結-融解サイクルは、当院の肺における臨床と同様に、最初の凍結時間を5分、2、3回目の凍結時間を10分とした。融解については、1、2回目は凍結プローブ付属の熱電対による温度が20℃になるまで高圧ヘリウムガスを用いて融解させ、それ以降は高圧ヘリウムガスを停止(passive thawing)させ、計10分間、一方3回目の融解については凍結プローブが抜けるまで高圧ヘリウムガスを使用し、凍結プローブが抜け次第、終了とした。

(2) これらの結果をPCで解析・計算し、等温度曲線を作成した。等温度曲線の作成は、論文で報告した手法(Nakatsuka S, Yashiro H, Inoue M, et al. On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. Cryobiology; 61(3):317-26, 2010)によった。計算された各温度(0℃、-10℃、-20℃、-30℃、-40℃、

-50℃)での等温度曲線の半径の継時的な変化を求め、氷表面(0℃の等温度曲線)の半径と各温度の半径の比率、氷表面の半径と各温度の半径の距離などを時間ごとに計算した。

4. 研究成果

(1) 豚肝、腎、副腎、筋肉の凍結治療中の周囲の温度変化を計測した。温度計測の際に副次的にいくつかの新知見を得ることができた。

① 副腎の凍結時のhypertensive crisis凍結に続く解凍時に致死的な高血圧、頻脈が発生することがわかった。別実験により血清カテコラミン値の上昇を確認し、カテコラミン放出によるhypertensive crisisであると結論した。これらはα-ブロッカー、β-ブロッカーによりコントロール可能であることも確認された。

② 筋肉の凍結範囲の特性

筋肉の温度曲線は筋繊維の方向に長い楕円となることが判明した。

(2) 豚肝、腎の凍結実験から得られた結果から、PCにて等温度曲線を作成した。

① 各温度の凍結端子からの距離を算出した(図1、図2)。

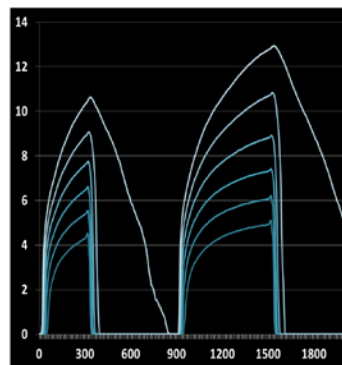


図1 肝凍結時の等温度曲線の半径(上から0℃、-10℃、-20℃、-30℃、-40℃、-50℃)

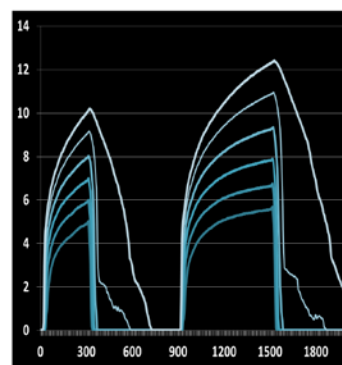


図2 腎凍結時の等温度曲線の半径(上から0℃、-10℃、-20℃、-30℃、-40℃、-50℃)

②氷半径と等温度曲線の比率

次に、-20℃、-40℃、-60℃などの一定温度点が凍結（氷）半径とほぼ一定の比率（a）の位置に存在することが判明した（図3、図4）。したがって、腫瘍の大きさの1/a倍の大きさの氷を作成すれば、腫瘍表面を含め全体が目標温度となることが推察された。

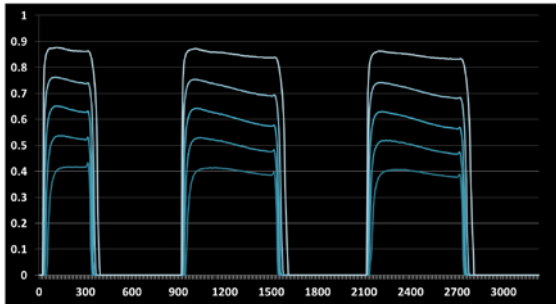


図 3 肝凍結時等温度曲線の 0℃との半径比（上から-10℃、-20℃、-30℃、-40℃、-50℃）氷表面との半径比率は20℃、-30℃、-40℃ではそれぞれ0.69、0.57、0.47となった。

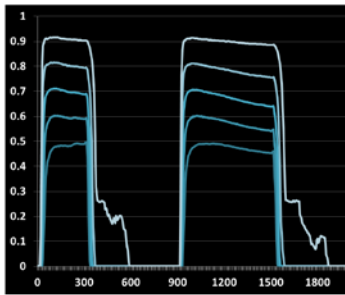


図 4 腎凍結時等温度曲線の 0℃との半径比（上から-10℃、-20℃、-30℃、-40℃、-50℃）氷表面との半径比率は20℃、-30℃、-40℃ではそれぞれ0.76、0.64、0.54となった。

③氷半径と等温度曲線の距離（治療マージン）
一方、上記の知見は、正常肝実質、腎実質での計測結果であるため、凍結表面と、致死温度点（-20℃、-30℃、-40℃など）との距離を知る必要があると考えた。

凍結半径の平均値は、第2凍結終了時で、肝、腎でそれぞれ12.8mm、12.3mmと以前行っていた肺の凍結半径の平均値（11.4mm）より大きかった。一方、-20℃の半径の平均値は肝、腎でそれぞれ8.8mm、9.2mm（肺：8.9mm）、-30℃はそれぞれ7.3mm、7.8mm（肺：7.8mm）、-40℃はそれぞれ6.1mm、6.6mm（肺：6.6mm）であった。このことから、肝臓での-20℃、-30℃、-40℃の氷表面からの距離は第2凍結終了時でそれぞれ3.9mm、5.4mm、6.7mmであった（表1）。また、腎臓ではそれぞれ3.0mm、4.5mm、5.6mmであった（表2）。（参考：肺では2.5mm、3.6mm、4.8mm）

凍結	1st		2nd		3rd	
	5分	5分	10分	5分	10分	
-10℃	1.4	1.5	2.1	1.6	2.2	
-20℃	2.7	2.9	3.9	3.1	4.1	
-30℃	3.8	4.1	5.4	4.3	5.7	
-40℃	4.9	5.2	6.7	5.5	6.9	
-50℃	6.0	6.2	7.8	6.6	8.1	

表1 肝凍結時の氷表面からの各温度の距離

凍結	1st		2nd		3rd	
	5分	5分	10分	5分	10分	
-10℃	1.0	1.0	1.4	1.1	1.5	
-20℃	2.1	2.2	3.0	2.4	3.1	
-30℃	3.1	3.3	4.5	3.6	4.7	
-40℃	4.1	4.4	5.6	4.7	5.9	
-50℃	5.1	5.4	6.7	5.7	7.0	

表2 腎凍結時の氷表面からの各温度の距離

このことから肝では、腎（および肺）より凍結半径が大きくなるものの、凍結表面からの致死温度半径（たとえば-40℃）までの距離は肝では他臓器より大きくなることが判明した。つまり、肝の凍結治療を行う際には、腫瘍表面から凍結表面までの距離（治療マージン）を多くとる必要があると考えられた。このように凍結治療において肝臓が他の臓器と異なる性質を持つことは、肝血流の二重支配（肝動脈、門脈）に起因すると推察している。現在、肝臓の凍結終了時の肝の動脈、門脈血流の開存性を墨汁注入により病理標本から検索することとし、追加実験を行っている。その結果、凍結終了時に肝臓の凍結治療域辺縁では、他臓器と同様に末梢動脈が開存しているのに対し、門脈が閉塞していると推定するに足る病理像が得られている。さらに実験を重ねて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）

〔雑誌論文〕（計4件）

- ① Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, et al: Factors Affecting Local Progression after Percutaneous Cryoablation of Lung Tumors. J Vasc Interv Radiol [Epub ahead

of print] DOI:pui: S1051-0443(13)00008
-0.10.1016/j.jvir.2012.12.026. 査読あり

- ② Ito N, Nakatsuka S, Inoue M, et al: Computed tomographic appearance of lung tumors treated with percutaneous cryoablation. J Vasc Interv Radiol. 23(8):1043-52. 2012 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.04.033. 査読あり
- ③ Inoue M, Nakatsuka S, Yasho H, et al: Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. J Vasc Interv Radiol;23(3):303-5. 2012 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.11.019. 査読あり
- ④ Nakatsuka S, Yashiro H, Inoue M, et al: On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. Cryobiology; 61(3):317-26, 2010 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2010.10.157. 査読あり

[学会発表] (計6件)

- ① Nakatsuka S, Inoue M, Yashiro H, et al: Ten-year experience of percutaneous cryoablation. (教育講演) 第39回低温医学会 2012.11.21 東京
- ② 中塚誠之: クライオを科学する (教育講演) 第445回東京アンギオ会. 2012.9.13 東京
- ③ 中塚誠之: 凍結端子周囲の温度変化に関する考察 第13回RFA談話会. 2012.7.14 津
- ④ 中塚誠之: 凍結治療の基礎と臨床 (招待講演) 第12回桜山イメージセミナー (招待講演). 2012.2.17 名古屋
- ⑤ Nakatsuka S, Inoue M, Yashiro H, et al: Temperature Measurement of Porcine Lung during Freeze-Thaw Cycles. Cryomedicine 2010, 2010.11.19, Tokyo
- ⑥ 中塚誠之: 凍結治療の基礎と臨床 (招待講演) 第24回日本IVR学会中国四国地方会. 2010.9.3 岡山

[図書] (計1件)

中塚誠之 (共著) 医学書院. IVR マニュアル 第2版. 凍結療法: 肺. 2011. 278-280

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 穿刺治療支援方法および穿刺治療支援装置ならびに穿刺治療支援装置用プログラム

発明者: 岩田完成、岩田靖、川村雅文、中塚誠之、屋代英樹

権利者: 岩田完成

種類: 特許

番号: WO 2012147652 A1

取得年月日: 2012年11月01日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中塚 誠之 (NAKATSUKA SEISHI)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 50188984

(2) 研究分担者

井上 政則 (INOUE MASANORI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 30338157

小黒 草太 (OGURO SOUTA)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 50383716

川村 雅文 (KAWAMURA MASAFUMI)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号: 70169770

山内 良兼 (YAMAUCHI YOSHIKANE)
慶應義塾大学・医学部・研究員 (非常勤)
研究者番号: 30445390

橋本 浩平 (HASHIMOTO KOHEI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 70464964

伊東 伸剛 (ITO NOBUTAKE)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 00445248