

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月27日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700585

研究課題名（和文） 熱凝固療法において正確・精密・焼灼中に凝固領域を把握するシステムの開発

研究課題名（英文） The study on system to estimate coagulation region in ablation therapy

研究代表者

小林 洋 (KOBAYASHI YO)

早稲田大学・理工学術院・主任研究員（研究院准教授）

研究者番号：50424817

研究成果の概要（和文）：

本研究では、生体シミュレーション、触診・穿刺支援ロボットを組み合わせ、精密・正確・リアルタイム(焼灼中)に凝固領域を把握するシステムの開発を目的としている。これらの開発を目指し、臓器の変形と温度分布、凝固分布を推定する物理シミュレータに関する研究を実施した。

研究成果の概要（英文）：

We aimed to develop the system to estimate coagulation region in ablation therapy by using medical robot and biomedical simulation. Specifically, we studied to develop the physical model to simulate the deformation, temperature distribution, coagulation region.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：ロボティクス、生体熱工学、構造力学、バイオメカニクス、制御システム

1. 研究開始当初の背景

診断技術の発展に伴い、治療法の主流も、従来の臓器全体を大きく切り取る切除術から、腫瘍に電極針を穿刺（針を刺すこと）し、ラジオ波を流すことでジュール熱により腫瘍を局所的に焼灼する RFA 療法（ラジオ波焼灼療法）へと変遷している。RFA 療法は患部以外の組織の損傷が少ないことに大きなメリットがある。一方で、現在の標準的な治療法である切除術において実施されている、切除後の病理検査による残存腫瘍の有無の確認を、RFA 療法では実施することができないという問題がある。安全かつ確実な RFA 治療を患者に提供するために、残存腫瘍の有無を術中に把握する機器の開発が必要とされている。

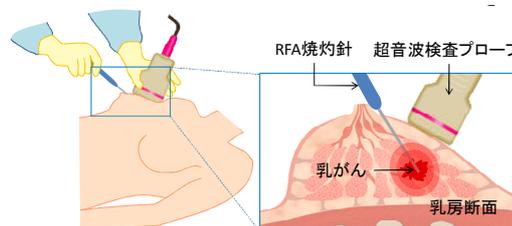


図1 RFA 治療：図は例として乳がん治療。他にも肝がんやすい臓がん、肺がんなどが医学的に検討されている

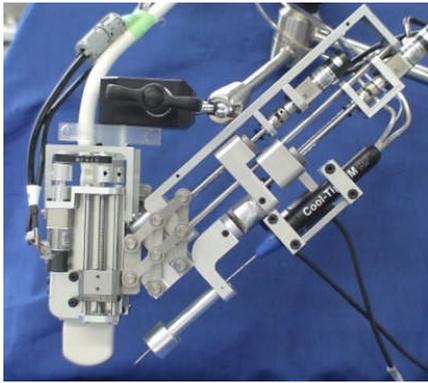


図 2 穿刺支援ロボット

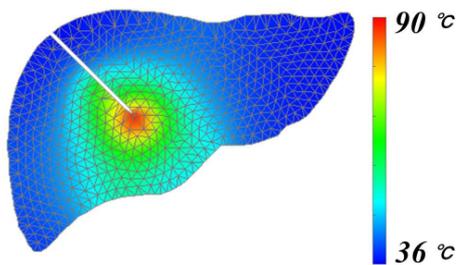


図 3 温度分布シミュレータ

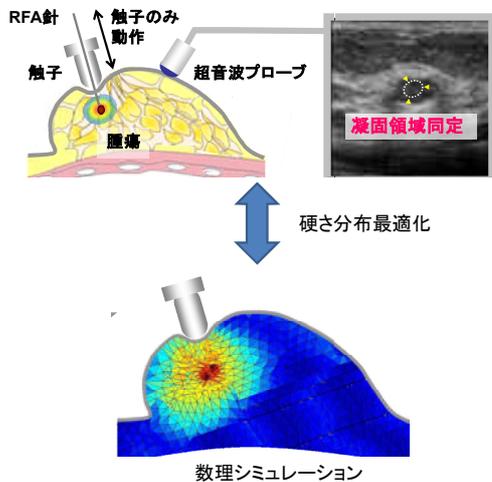


図 4 システム構想

2. 研究の目的

近年、ラジオ波焼灼療法（RFA 療法）の使用率が増加する一方、超音波画像上で組織の凝固領域の確認が困難であるため、未焼灼に伴う癌再発や過剰な焼灼に伴う臓器損害な

どの問題が報告されている。そこで、RFA における穿刺支援ロボットや温度分布シミュレータが開発されているが、温度と組織の凝固の関係を解明されていないため、組織が凝固に至る温度を提示できない。本研究では、RFA 療法における組織の凝固領域提示システムの開発を目的とする。まず凝固領域を判定するには、治療中に凝固領域/非凝固領域の境界温度を判定する必要がある。本研究では、肝臓を構成するタンパク質が熱変性に伴い、組織全体が硬くなる現象に着目し、硬さを示す弾性率が凝固の指標であるという仮説を立て、弾性率の境界温度により、組織の凝固境界温度を導出する。

3. 研究の方法

本研究では生体組織の温度が高くなると、材料力学特性が変化する特性に着目した。生体組織の材料力学特性を示す複素粘弾性率 G が凝固指標であるという仮説を立てた。生体組織の仮説を検証するために、温度の上昇と組織の複素粘弾性率 G の関係をモデル化した結果、複素粘弾性率が急増する温度とタンパク質の不可逆変性温度にきわめて近いことから、定量的に組織の凝固領域を検討するために、組織の凝固指標として複素粘弾性率 G を用いた。

システムの開発の技術課題として、(1) 組織の凝固に関する焼灼条件を示すパラメータの導出、(2) 様々な焼灼条件のパラメータによって、得られる組織の凝固領域の関係の解明が挙げられる。

上記の技術課題をそれぞれ解決するために(1)に関して、RFA の出力電圧に依存するパラメータが昇温速度であるという仮説を立て、出力電圧を変えた際に焼灼条件がどのように変化するか実験を行う。(2)に関して、(1)で導出した焼灼条件のパラメータと組織の凝固指標を示す複素粘弾性率 G の関係を導出し、各焼灼条件における、組織の凝固領域の提示シミュレータを開発する。

研究手法として、温度と弾性率の近似式を導出し、弾性率が増加し始める温度を計算する。弾性率の境界温度を計算するために、昇温弾性率測定実験で温度と弾性率の近似式を導出し、弾性率が増加し始める温度を計算した。実験は粘弾性測定試験器にて人間の肝臓に近い正常なブタ肝臓から切り取った直径 2[cm] の試験片を温度制御可能な水浴条件下で、昇温させながら弾性率を測定した。さらに、昇温速度を変化させた際の肝臓の硬さの変化を測定した。実験結果より、昇温速度により硬さが変化することが結果として得られた。

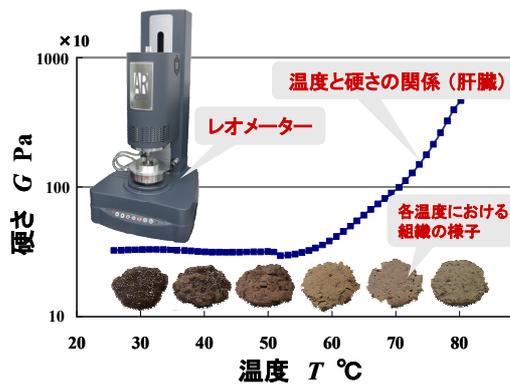


図5 温度と硬さの関係

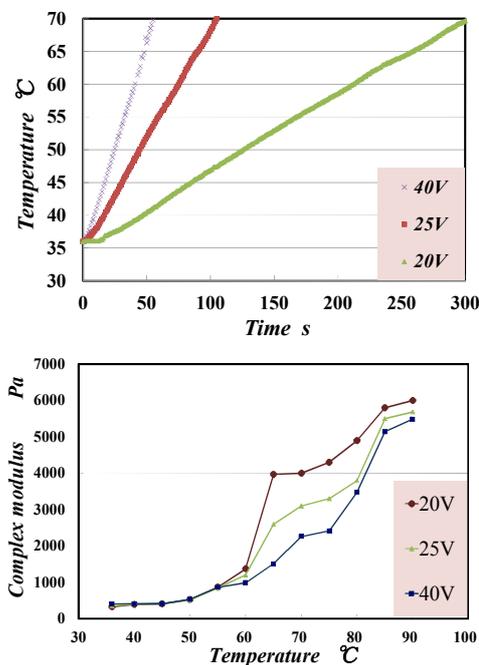


図6 昇温速度と硬さの関係

4. 研究成果

温度と弾性率が温度範囲ごとに線形関数と非線形関数に近似でき、近似式と実測値の平均二乗誤差が最小となるような境界温度を算出した。計算結果は弾性率の境界温度が58°Cである。この温度は文献から得られたタンパク質の熱変性温度(50~60°C)に近い値となり、弾性率が組織凝固指標として有用であることを示した。

さらに、昇温速度を変化させた実験結果から、凝固状態は、温度のみによって決まる変数ではなく、温度の動的な変化が影響する、

という知見が得られた。RFAの焼灼条件を示すパラメータが昇温速度 v であることが示唆され、昇温速度 v を用いて焼灼条件と組織の凝固指標である複素粘弾性率 G の関係に基づき、RFAの凝固モデルを導出した。凝固モデルと熱損傷関数 L を比較した結果、不可逆損傷を引き起こす条件と凝固させる焼灼条件が近いことから、本研究で導出した凝固モデルの有用性が示唆された。今後、本研究で開発した凝固シミュレータを超音波装置に同定させ、リアルタイムにRFA療法における凝固領域を提示できるシステムを開発する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

① Yo Kobayashi, Akinori Onishi, Hiroki Watanabe, Takeharu Hoshi, Kazuya Kawamura and Masakatsu G. Fujie, "Developing a Method to Plan Straight Needle Insertion using a Probability-based Assessment of Puncture Occurrence", *Advanced Robotics*, accepted, 2013 (査読あり)

② Yo Kobayashi, Ryutaro Hamano, Jaesung Hong, Hiroki Watanabe, Kazutaka Toyoda, Makoto Hashizume, Masakatsu G. Fujie, "Use of Puncture Force Measurement to Investigate the Conditions of Blood Vessel Needle Insertion", *Medical Engineering & Physics*, accepted, 2013 (査読あり)

③ Maya Hatano, Yo Kobayashi, Makiko Suzuki, Yasuyuki Shiraiishi, Tomoyuki Yambe, Makoto Hashizume, Masakatsu G. Fujie, "Geometry Effect of Preloading Probe on Accurate Needle Insertion for Breast Tumor Treatment", in *Proceedings of 2012 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA'12)*, pp. 1933-1938, 2012 (査読あり)

④ Hiroki Watanabe, Nozomu Yamazaki, Yosuke Isobe, XiaoWei Lu, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Takeshi Ohdaira, Makoto Hashizume, Masakatsu G. Fujie, "Validation of Accuracy of Liver Model with Temperature-Dependent Thermal Conductivity by Comparing the Simulation and in vitro RF Ablation Experiment", in *Proceeding of the 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'12)*, pp. 5712-5717, 2012

(査読あり)

⑤ XiaoWei Lu, Mariko Tsukune, Hiroki Watanabe, Yosuke Isobe, Yo Kobayashi, Nozomu Yamazaki, Tomoyuki Miyashita, Masakatsu G. Fujie, “A Method for Deriving the Coagulation Boundary of Liver Tissue Using a Relational Model of Viscoelasticity and Temperature in Radiofrequency Ablation”, in Proceeding of the 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC’12), pp. 187-190, 2012 (査読あり)

⑥ Nozomu Yamazaki, Hiroki Watanabe, XiaoWei Lu, Yosuke Isobe, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Masakatsu G. Fujie, “Development of a temperature distribution simulator for lung RFA based on air dependence of thermal and electrical properties”, in Proceeding of the 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC’12), pp.5699-5702, 2012 (査読あり)

〔口頭発表〕(計 10 件)

① 磯部 洋佑, 山崎 望, 渡辺 広樹, 小林 洋, 宮下 朋之, 大平 猛, 橋爪 誠, 藤江 正克, ” RFA において非対称形状の焼灼領域形成を可能にする電極針の機構の検討” , , 日本機械学会 ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH) 2012, 2A2-S09, 2012 (査読なし)

② 渡辺 広樹, 山崎 望, 磯部 洋佑, 呂 筱薇, 小林 洋, 大平 猛, 橋爪 誠, 藤江 正克, “肝臓癌ラジオ波焼灼療法用温度分布シミュレータの開発と In vitro 下における精度評価”, 日本機械学会 ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH) 2012, 2A2-S08, 2012 (査読なし)

③ XiaoWei Lu, Mariko Tsukune, Nozomu Yamazaki, Hiroki Watanabe, Yo Kobayashi, Tomoyuki Miyashita, Masakatsu G. Fujie, “A Method for Distinguishing Coagulation Boundary for Liver RF Ablation”, 第 51 回日本生体医工学会大会, 3-01-2, 2012 (査読なし)

④ 築根まり子, 小林洋, 宮下朋之, 藤江正克, “がん診断支援を目指した非線形弾性計測ロボットのロバスト性能評価- 有限要素解析による検討-”, 日本機械学会 2012 年度年次大会, J165034, 2012 (査読なし)

⑤ 小林洋, 濱野竜太郎, 山崎望, 渡辺広樹, 豊田和孝, 植村宗則, 家入里志, 富川盛雅, 大平猛, 洪在成, 橋爪誠, 藤江正克, “静脈穿刺支援ロボットの開発と実用化に向けた取り組み”, 第 21 回日本コンピュータ外科学会, 12(SP)-2, 2012 (査読なし)

⑥ 星雄陽, 築根まり子, 小林洋, 宮下朋之, 藤江正克, “有限要素解析と超音波画像の比較に基づく組織弾性同定法”, 第 21 回日本コンピュータ外科学会, 12(VIII)-42, 2012 (査読なし)

⑦ 山崎望, 渡辺広樹, 磯部洋佑, 呂筱薇, 小林洋, 宮下朋之, 藤江正克, “熱伝導率と電気伝導率の空気量依存性を反映した肺の RFA 用温度分布シミュレーションの構築”, 第 21 回日本コンピュータ外科学会, 12(VIII)-40, 2012 (査読なし)

⑧ 築根まり子, 小林洋, 宮下朋之, 白石泰之, 山家智之, 橋爪誠, 藤江正克, “非線形弾性に基づく乳がん診断支援システムの開発～ロボットマニピュレータによる触診時の乳房変形解析～”, 第 21 回日本コンピュータ外科学会, 12(I)-4, 2012 (査読なし)

⑨ 波田野麻耶, 小林洋, 鈴木麻記子, 白石泰之, 山家智之, 橋爪誠, 藤江正克, “乳がんの Preloading 穿刺手法における幾何学的影響の検討”, 第 21 回日本コンピュータ外科学会, 12(XVII)-85, 2012 (査読なし)

⑩ 呂筱薇, 築根まり子, 磯部洋佑, 山崎望, 渡辺広樹, 小林洋, 柿本隆志, 千葉敏雄, 宮下朋之, 藤江正克, “肝がんラジオ波焼灼療法における組織凝固指標の検討”, 第 21 回日本コンピュータ外科学会, 12(XXI)-112, 2012 (査読なし)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 洋 (KOBAYASHI YO)

早稲田大学・理工学術院・主任研究員
(研究院准教授)

研究者番号：50424817