

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791326

研究課題名(和文) 媒体注入下の肺スリガラス結節に対するラジオ波焼灼療法の基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文) Fluids infused radiofrequency ablation for ground glass nodules in lung; basic and clinical research

研究代表者

三浦 寛司 (Miura, Hiroshi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：20607593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肺スリガラス結節に対して媒体注入下ラジオ波焼灼療法(RFA)の妥当性を検証するために、まず肺内での媒体の挙動について、胸腔鏡下部分肺切除術前の肺小結節に対するリピオドールマーキングで検討した。21G針を穿刺しリピオドール0.2mlを注入すると、周囲への分布はみられたものの、平均8.9mmの結節がえられた。そこで注入量を0.3mlとして、生理食塩水、リピオドール、ヒアルロン酸をそれぞれ同様の手技で豚肺に注入してRFAを行った。ヒアルロン酸群は平均焼灼範囲が最も大きく、周囲への拡散が最も少なかった。以上の結果より、さらなる検討が必要なものの、ヒアルロン酸が最適な媒体である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To access the feasibility of fluids infused radiofrequency ablation (RFA) for pulmonary ground-glass nodules, accumulation and diffusion of fluids in the lung was assessed in lipiodol marking for pulmonary nodules before video-assisted thoracoscopic surgery. Lipiodol (0.2ml) was injected with a 21-gauge needle. Size of lipiodol spot obtained was 8.9 mm. Lipiodol was distributed into around structures, however nodular spots were obtained in most cases. Using this technique, RFA with various types of fluids infused was performed on swine with normal lungs. Used fluids were saline, lipiodol and hyaluronic acid. The amount of each fluid was 0.3 ml, respectively. In hyaluronic acid group, coagulation necrosis volume was larger than other groups and hyaluronic acid remained localized. Therefore, hyaluronic acid could be a useful fluid for this method.

研究分野：放射線科

キーワード：ラジオ波焼灼療法 肺スリガラス結節

1. 研究開始当初の背景

CTの普及により、スリガラス影を呈する結節陰影が多く発見されるようになった。純粋なスリガラス影である結節は、従来の野口A、B型とよばれる上皮内腺癌(肺胞上皮癌)であることが多く、転移はなく予後がよいとされている。このような腫瘍は、従来の葉切除を行わずとも部分切除で根治が得られるとされている。手術器具の発達により、開胸をせずに侵襲度の低い胸腔鏡下部分切除術が施行されることが多いが、全身麻酔下での手技であるため合併症の危険性も危惧される。このため、可能であればさらに低侵襲な治療が望まれる。

近年肺腫瘍に対するラジオ波焼灼療法(RFA)が注目されている。RFAは、画像誘導下に経皮的に腫瘍を穿刺して、ラジオ波を通電することにより、細胞にジュール熱を発生させて凝固壊死に陥らせる治療法である。海外及び国内ではすでに肝腫瘍に対するRFAは数多く施行され、局所麻酔下で施行できる低侵襲な治療方法として広く知られておりその有用性についても数多くの報告がある。最近では治療対象が肝のみでなく、肺や骨の腫瘍に対しても施行されており、有効性が報告されつつある。スリガラス結節に対してRFAを行うことができれば、手術と比較して低侵襲であり有益と考えられる。

肺の腫瘍の適応としては転移性肺腫瘍が多く、充実性結節に対して行われることが多い。これは肺には多くの空気が存在しており、空気が高いインピーダンスを示すために通電が不十分となるため、正常の肺胞構造が消失している充実性結節でなければ有効に治療できないためである。上皮内腺癌は正常の肺胞構造を保っており、穿刺針の周囲に空気が存在してインピーダンスが高くなり、有効に焼灼できないことが想定される。そのため、RFAをおこなうためにはインピーダンスが高くならないような工夫が求められる。

有効なRFAを行うための補助的手段としてはバルーンや血管塞栓による血流減少が知られているが、スリガラス結節は血流が多いわけではないので有効な手段とは考えにくい。インピーダンスが高くなる原因である空気を減少させる方法としては、気管支をバルーン閉塞する方法が考えられるが、実臨床に応用することは困難である。我々は胸腔鏡下部分切除術前のスリガラス結節に対してCTガイド下でリピオドールを注入してマーキングを行っている。この手技を応用して、スリガラス結節に媒体を充填することにより肺胞腔内の空気と置換すれば、インピーダンスが上がりスリガラス結節を有効に焼灼できる可能性があるかと推察される。

2. 研究の目的

上皮内腺癌は正常の肺胞構造を保った形態であるので、正常肺に対してRFAを行った場合と類似すると考えられる。肺胞腔に様々な媒体を充填することにより、焼灼条件と焼灼範囲の変化がどのようにみられるのかを検討して、最適な媒体、注入量を検証する。

3. 研究の方法

(1)事前検討として、肺胞腔内に媒体を注入したときの媒体の挙動について検討した。肺小結節に対する胸腔鏡下部分切除前のリピオドールマーキングにおいて、リピオドールの貯留について検討して、最適な媒体量を模索した。

(2)正常豚肺に様々な媒体(生理食塩水、リピオドール、ヒアルロン酸)を充填して、RFAを施行し、焼灼条件と焼灼範囲の変化について検討した。

(3)RFA中にmicrobubbleが発生する事が知られているが、microbubbleの発生が媒体注入によりどのように変化するかを検討した。豚肺RFA中に頸動脈をエコーで観察した

(4)追加検討として、豚肺に媒体を注入したときの周囲への広がりを検討した。また、肺小結節に対する部分切除前のリピオドールマーキングにおいてのリピオドールの挙動について、多数例での検討を追加した。

4. 研究成果

(1)27症例52結節に対してリピオドールマーキングが行われた。CT透視ガイド下に21G針で穿刺して、リピオドール0.2mlを注入した。注入後のCTでは、貯留したリピオドールの大きさは平均8.9mmであり、大部分が結節状に貯留した。周囲への広がりもある程度みられたので、媒体の注入量は0.3mlとした。

(2)上記のリピオドールマーキングの手法を用いて、媒体注入下でRFAの実験を行った。正常豚肺(6頭、12肺)に、生理食塩水、リピオドール、ヒアルロン酸をそれぞれ注入してラジオ波焼灼を行い、コントロール群との焼灼条件と焼灼範囲の変化や、媒体の周囲への拡散の有無について検討した(各群6箇所ずつ焼灼)。結果は、焼灼条件には有意差は認めなかったが、焼灼範囲は、コントロール群 $784 \pm 512\text{mm}^3$ 、リピオドール群 $1347 \pm 1255\text{mm}^3$ 、生食群 $1597 \pm 1332\text{mm}^3$ 、ヒアルロン酸群 $2415 \pm 2644\text{mm}^3$ であり、有意差はないもののヒアルロン酸注入群で最も焼灼範囲が大きかった。周囲への拡散の程度はヒアルロン酸が最も少なかった。

(3)豚肺RFA中に頸動脈をエコーで経時的に観察し、録画したエコー画像を解析してmicrobubbleの発生について検討した。microbubbleはコントロール群1箇所、生理食塩水群2箇所の焼灼中に観察されたが、ヒ

アルロン酸群では観察されなかった。リピオドール群では、注入時に肺静脈に迷入したりピオドールがエコーで観察されたために、評価が困難であった。

(4) 豚肺への媒体注入時の周囲への拡散について検討した。21G 針で媒体をそれぞれ 0.3ml 注入し、X 線透視の映像を録画して高精細モニターを用いて気管支、肺動脈、肺静脈への分布を検討した。結果は、媒体の気管支、肺動脈、肺静脈への分布は、リピオドール群(n=6)では、6/4/2 であり、全例で気管支への分布がみられ、2 例ではさらに肺静脈への分布がみられた。生理食塩水群(n=6)では 6/1/0 であり、全例で気管支への分布がみられ、1 例のみさらに肺動脈への分布がみられたものの、肺静脈への分布は見られなかった。ヒアルロン酸群(n=5)では 0/2/0 であり、2 例で肺動脈への分布がみられたのみであり、肺静脈への分布は見られず、最も周囲への拡散が少なかった。次に多数例でリピオドールマーキング後の周囲への分布を CT で検討した(n=103)。結果は、リピオドールの周囲への分布は、肺実質が 59 マーキング、中樞の気管支が 43 マーキング、末梢の気管支血管束が 26 マーキングであり、肺静脈への分布はみられなかった。周囲への分布に伴う症状はなく、特に術後に動脈塞栓を疑うような症状はみとめなかった。臨床例ではリピオドール注入による体循環への影響の可能性は少ないと思われた。

以上の結果より、今回注入した媒体量では、ヒアルロン酸が周囲への拡散が少なく焼灼範囲が最も大きかったので、ヒアルロン酸が最適な媒体である可能性が示唆された。

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 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

三浦寛司、肺内小病変に対する術前 CT ガイド下リピオドールマーキングにおけるリピオドールの貯留パターンの検討、第 42 回日本 IVR 学会総会、2013 年 5 月 16-18 日、軽井沢プリンスホテル(軽井沢)

Miura H, Patterns of accumulation of lipiodol in computed tomography-guided lipiodol marking before video-assisted thoracoscopic surgery of small pulmonary nodules. CIRSE 2013, 2013/9/14-18, Barcelona (Spain)

三浦寛司、正常豚肺における媒体注入下ラジオ波焼灼療法の検討、第 49 回日本医学放射線学会秋季大会、2013/10/12-14、

名古屋国際会議場(名古屋)

Nagano H, Miura H, Various types of fluids infused radiofrequency ablation in lung: investigation using a swine model, ECR 2014. 2014/3/6-10, Vienne (Austria)

Takezawa K, Miura H. Incidence and risk factors of pneumothorax and pulmonary hemorrhage after CT-guided lipiodol marking before video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary lesions. ECR 2014, 2014-3-6-10, Vienne (Austria)

田中匡、三浦寛司、正常豚肺における媒体注入ラジオ波焼灼療法: microbubble 発生の検討、第 43 回日本 IVR 学会総会、2014/6/5-7、ホテル日航奈良(奈良)

Miura H, CT-guided lipiodol marking before video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary lesions; Investigation of pneumothorax and pulmonary hemorrhage, The 50th autumn assembly of the JRS. 2014/9/26-28, 神戸ポートピアホテル(神戸)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦寛司 (MIURA, Hiroshi)
京都府立医科大学 客員講師
研究者番号: 20607593

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：