

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461870

研究課題名(和文)凍結療法に用いる同軸針の改良による凍結範囲の制御についての研究

研究課題名(英文)Study of Modified Coaxial Needles Aimed at Expansion of Freezing Ranges.

研究代表者

屋代 英樹 (Yashiro, Hideki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・共同研究員

研究者番号：90327643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、凍結療法の際に凍結範囲の拡大を得るための、展開構造熱伝導同軸針・指向性熱伝導同軸針を開発し、実効性を検証することを目的としている。

展開型同軸針として6本の0.28mm径の銅製側枝付きステンレス同軸針を作成したが、実効性のある展開構造同軸針の作成は困難であることが示された。先端が屈曲した形状記憶性を有する1.2mm径のニチノール管内に0.8mm径の銅線を入れた側枝からなる指向性熱伝導同軸針を作成し、in vivoの実験において肺・肝に安全に穿刺することが可能であること、ファントム実験において側枝側が33%の凍結範囲の拡大を示すことが確認された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to introduce umbrella-shaped thermally conductive coaxial needles and directional thermally conductive coaxial needles and verify their effectiveness in order to obtain an expansion of freezing range during cryotherapy.

A stainless steel coaxial needle with six branches of 0.28 mm diameter was prepared as an umbrella-shaped thermally conductive coaxial needle, but it exhibited no practical function. A directional heat conducting coaxial needle consisting of side branches containing 0.8 mm diameter copper wires in 1.2 mm diameter Nitinol tubes with a shape memory property at its tip was prepared. It punctured lung and liver tissue safely during in vivo experiments and in the phantom experiment, the side branch showed a 33% expansion of the freezing range.

研究分野：放射線医学

キーワード：画像下治療 凍結療法 焼灼療法

## 1. 研究開始当初の背景

凍結療法は、手術に代わる低侵襲治療の一つであり、治療は腫瘍に留置した凍結端子を高圧アルゴンガスによる Joule-Thomson 効果により急速冷却し、腫瘍を壊死せしめることにより行われる。低温による麻酔効果で治療時痛がないこと、手技中に治療範囲が画像で確認できることの優位性で、他の低侵襲治療に勝る(1-2)。我々は2001年から、経皮的肺悪性腫瘍に対する凍結療法の動物実験、臨床応用に取り組んできた。現在まで原発性・転移性肺腫瘍450結節以上を本法にて治療し、良好な成績を得ている(3-6)。これまでも多数の論文を通じて、多くの知見を報告している。

また、2011年に腎癌に対する凍結療法が保険適応になり、本邦においては凍結装置が急速に普及しつつある。腎細胞癌の治療のみならず、他の臓器の悪性腫瘍に対する臨床応用も、多くの施設で試みられており、この新しい治療装置の有効な活用法が模索されている。

1本の凍結端子での肺腫瘍に対する凍結範囲は空気の影響で小さくなること(7)、血流の影響により、治療効果の低下することが明らかになった(5)。当院では肺腫瘍に対する凍結療法を、凍結端子の直接刺入をせず、同軸針を使用して行っている。この同軸針の改良により、凍結範囲の著明な拡大や、凍結範囲の正確な制御が可能であることが予測されたため、図1の如く分枝のついた同軸針による予備実験を行い、凍結範囲の拡大を達成するという予測と、凍結範囲に指向性を持たせることができるという予測が正しいことが確認された。臨床応用を行うために、より正確なデータの解析と、安全性、実行性の担保された新たな同軸針の開発が必要となったため本研究を構想した。

## 2. 研究の目的

肺凍結療法を行う際に用いている同軸針の、材質と構造の最適化を検討し、凍結療法の治療効率を最大とならしめる事が本研究の目的である。本研究を行う前に予備実験を行い、寒天モデル内で凍結範囲がCT上、良好に描出されること、同軸針外筒の使用が治療効果に不利となっていないこと、枝付き同軸針(図1)が凍結範囲の拡大に寄与することを発見した。本研究はこの予備実験に基づき、寒天モデル上でのCT撮影、動物実験での温度センサーによる計測を用いて同軸針による熱伝導の制御に必要な基礎的なデータ収集を行うとともに、最終的に「展開構造熱伝導同軸針」、「指向性熱伝導同軸針」の設計を試みることにある。

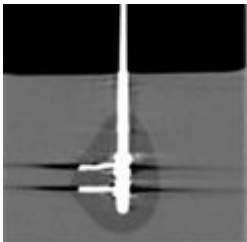


図1 CT画像: 同軸針の片側に銅の針金による

分枝をつけて行った寒天の凍結実験。凍結範囲はCT上の低濃度域として明瞭に描出される。

## 3. 研究の方法

(1)熱伝導の異なる銅(熱伝導率 402 W/m·K)と真鍮(熱伝導率 119 W/m·K)の同軸針(外径 4.0mm/内径 3.0mm)を作成し、ゼラチンファントムでの温度計測を行う。

(2)先端より20mmの位置に側孔を開けたアルミ製同軸針(外径 4.0mm/内径 3.0mm)を作成し、先端部は3本束ねた0.55mm銅線を側孔より出した状態で豚肺を穿刺し、in vivoでの凍結を行う。温度計測を行い、生体内においても指向性を持ったice ballを形成しうるかどうかを調べる。

(3)経皮穿刺可能な枝付き同軸針を作成し、指向性を持った温度分布が得られることを確認する。この針がin vivoにおいて穿刺可能であるか否かを評価し、ファントムモデルにおいて指向性を持った温度分布が得られるかどうかを評価する。

(4)現在RFAで用いられている展開針(図2)と類似の構造を用いた展開する針を有する同軸針を設計し、実効性を確認する。



図2 RFAに用いられている展開針

(Boston Scientific LeVein Needle Electrode: URL <http://www.bostonscientific.jp> より引用)

(5)統計分析は、R 2.13.0(R for Statistical Computing, Vienna, Austria)のグラフィカルユーザーインターフェースであるRコマンドー(バージョン 1.6-3)の修正バージョンにあたるEZR(自治医大埼玉医療センター、埼玉県)で行った(8)。

## 4. 研究成果

(1)銅(熱伝導率 402 W/m·K)と真鍮(熱伝導率 119 W/m·K)の同軸針を作成し、ゼラチンファントムでの温度計測を行った。Endocare社製CRYOCAREの2.4mm径凍結端子を用い、600秒の凍結を行ったところ、銅同軸針では30×64mm、真鍮同軸針では32×64mmのice ballを形成した。

(2)豚肺表面から20mmの深さに先端が位置するように側枝付き同軸針を穿刺し、先端より10mm(すなわち肺表面より10mmの深さ)、同軸針の中心より10mm離れた部に、温度センサーを留置した。側枝の方向を厳密に調整することが困難なため、側枝側には各々約15°の間隔

で3本の温度センサーを配置し、最も低い温度を側枝側の温度とした。コントロールとして対側にも同じ深さ・同じ距離に温度センサーを配置した。300秒間の凍結を行い、温度計測を行った(n=9)。側枝近傍の温度は平均 $-18.3 \pm 14.5$ であり、コントロール群の平均 $4.5 \pm 5.7$ より有意に低かった( $p < .01$ )(図3)。

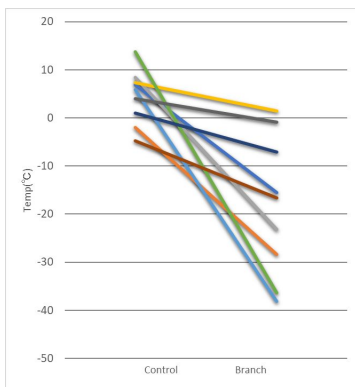


図3 300秒凍結後の温度:側枝近傍の温度センサーはいずれも対側より低値を示す

(3)外側に広がる側枝を経皮穿刺するためには同軸針の中を変形して通過した針が、先端部もしくは側孔より元の形状に戻る必要があるため、側枝が形状を維持する必要があり、形状記憶合金であるニチノール管(外径1.2mm/内径0.9mm)を採用し、外側に屈曲する形態に形状記憶した。さらに、内腔に0.8mm径の銅線を入れ、熱伝導性の向上を図った(図4)。



図4 ステンレス同軸針(外径5.0mm/内径4.0mm)の中に2.4mm凍結端子とニチノール・銅(外径1.2mm)の側枝2本を挿入

作成された側枝は、豚におけるin vivoの実験において、X線透視ガイド下に肺、肝に各々3回穿刺を行い、X線透視(図5)、cone beam CT(図6)にて体外で展開した場合と同様に展開していることが確認された。穿刺に伴う重篤な臓器損傷や致死的な出血は来さなかった。

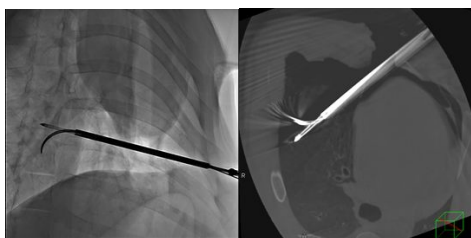


図5 X線透視下画像

図6 Cone Beam CT像:側枝の方向を確認

エコーゼリーファントムの凍結実験においてはEndocare社製CRYOCAREの2.4mm径凍結端子を用い、600秒間の凍結によって側枝全体がice ballによって包まれ、側枝側への凍結範囲の拡大が観察された(図7)。CTによる計測(図8)では凍結端子先端から7mm手前の断面において側枝側 $19.7 \pm 1.0$ mm、対側では $14.8 \pm 0.6$ mmであったが、サンプル数が少なく(n=3)、統計学的には有意ではなかった( $p = .25$ )。

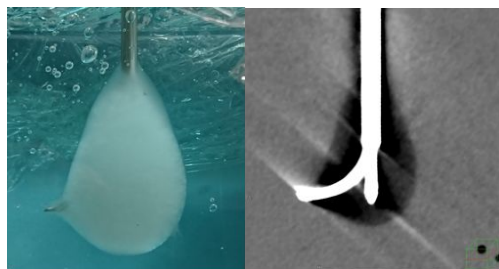


図7 エコーゼリーファントム内のIce ball

図8 CT画像:側枝の方向に凍結範囲の拡大が観察される

「指向性熱伝導同軸針」は実行可能と考えられ、今後のさらなる追加実験を行うことにより、凍結範囲の拡大、温度低下が証明できる可能性が高いと考えられる。腫瘍側に側枝を出して治療効果増強に用いることが出来ることが期待されるが、その一方で側枝を目的の方向に出すためには高い穿刺技術が必要なことや、凍結範囲の形状が複雑であり、複数本用いたときの凍結範囲予測の難易度が増すなどの欠点も上げられる。

(4)0.28mm径の銅製6本側枝を外側に付着させ経皮穿刺不能なステンレス同軸針を作成し、ゼリーファントムでの凍結実験を行った。凍結端子の先端部より10mm、20mmの位置に側枝がある同軸針で600秒間の凍結を行ったところ、凍結体積は28.5cc、30.1ccであり、展開針無しの場合のコントロール(29.7cc)とおおむね変化が無かった。側枝を太くすることにより、凍結範囲の拡大は予測されるが、同時に同軸針の拡大を必要とする。同軸針が拡大すると、同じシステムで、より広い範囲を凍結できる大口径の凍結端子も使用する。単に凍結範囲の拡大を得るという目的においては、展開針の穿刺手技の煩雑さなども鑑みると、「展開構造熱伝導同軸針」は実臨床での使用には適さないと考えられた。

(5)本研究のlimitationとしては、Endocare社製のCRYOCAREでの稼働終了に伴い、十分なサンプル数が得られなかったことや、ジュール=トムソン効果に基づいた凍結装置によるin vivoでの実験を行う環境が2018年現在において日本国内にはないため、実証実験を行うことが困難であることがあげられる。また、本邦で広く使われているGalil社製のCryoHitと本研究で用いられたEndocare社製のCRYOCAREは凍結端子の太さやガスの圧力が異なっており、今回得ら

れた知見が応用しうるかどうかについては新たな検証が必要となる点があげられる。

<引用文献>

- (1) Choe YH, Kim SR, Lee KS, et al. The use of PTC and RFA as treatment alternatives with low procedural morbidity in non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2009; 45(10):1773-1779.
- (2) Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation --prospective trial interim analysis. Radiology. 2006; 241(2): 572-580.
- (3) Kawamura M, Izumi Y, Tsukada N, et al. Percutaneous cryoablation of small pulmonary malignant tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for nonsurgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 ; 131(5):1007-1013.
- (4) 中塚誠之, 屋代英樹, 井上政則ほか: 肺悪性腫瘍に対する経皮的凍結療法. IVR 会誌 2008; 23:267-270.
- (5) Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, et al. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. J Vasc Interv Radiol 2013;24:813-21.
- (6) Inoue M, Nakatsuka S, Yashiro H, et al. Percutaneous Cryoablation of Lung Tumors: Feasibility and Safety. J Vasc Interv Radiol 2012;23:295-302.
- (7) 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 2010;61:317-26.
- (8) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452-458.

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)

- S. Nakatsuka, et al. Experimental works on thermal conduction during cryoablation, European Congress of Radiology, 2017  
屋代英樹, 「凍結療法の未来」肺、第 18 回 RFA・凍結療法研究会、2017

6. 研究組織

(1) 研究代表者

屋代 英樹 (YASHIRO, Hideki)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町) ・共同研究員  
研究者番号: 90327643

(2) 研究分担者

中塚 誠之 (NAKATSUKA, Seishi)

慶應義塾大学・医学部 (信濃町) ・講師  
研究者番号: 50188984

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

小黑 草太 (OGURO, Sota)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町) ・助教  
研究者番号: 50383716

塚田 実郎 (TSUKADA, Jitsuro)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町) ・助教  
研究者番号: 50573276

須山 陽介 (SUYAMA, Yousuke)  
防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究) ・放射線医学・助教  
研究者番号: 00594607

田村 全 (TAMURA, Masashi)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町) ・助教  
研究者番号: 50594602

伊東 伸剛 (ITOU, Nobutake)  
慶應義塾大学・医学部 (信濃町) ・助教  
研究者番号: 50573276