

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861013

研究課題名(和文)肺スリガラス結節に対する媒体注入下凍結療法の基礎的研究

研究課題名(英文)Cryoablation with liquid injection for pulmonary ground glass nodules

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)・助教

研究者番号：20607593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肺すりガラス結節に対して有効に凍結を行うために、媒体注入が有効であるかを検討した。まず、肺内で拡散しにくい媒体としてリピドールとヒアルロン酸を選び、凝固点の測定とファントム凍結実験を行い、凍結を補助する媒体としてヒアルロン酸が望ましいことが判明した。次に、ヒアルロン酸注入下豚肺凍結実験を行なった。ヒアルロン酸群は、最終的な凍結領域のサイズの拡大は得られないものの、円形の均一な凍結領域を得ることができ、さらに1回目から良好な凍結領域を得られるために凍結時間を短縮できることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to investigate the feasibility of a liquid injection prior to cryoablation for pulmonary ground glass nodules. We selected lipiodol and hyaluronic acid, which do not diffuse into the alveolar space, as the liquids to be injected into the pulmonary parenchyma. We assessed freezing points and conducted phantom freezing. The results obtained showed that hyaluronic acid was more suitable than lipiodol as the injection liquid. Therefore, we performed an in vivo experiment on swine lung freezing using an injection of hyaluronic acid. The final freezing area in the hyaluronic acid group was similar to that in the control group; however, the freezing area was equidistant and the size of the freezing area in the first freezing cycle was larger in the hyaluronic acid group. These results indicate that cryoablation with an injection of hyaluronic acid reduces the freezing time and achieves an equidistant freezing area.

研究分野：インターベンショナルラジオロジー

キーワード：凍結療法 肺

1. 研究開始当初の背景

CT でスリガラス影を呈する結節陰影が多く指摘されるようになったが、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、予後がよいとされており、低侵襲の治療がのぞまれる。結節状のスリガラス影を呈する肺の上皮内腺癌（肺胞上皮癌）に凍結療法を有効に行うことができれば、手術と比べて低侵襲かつ無痛の根治的治療法となりうる。

近年肺腫瘍に対する局所療法としては、ラジオ波焼灼療法（RFA）と凍結療法が注目されている。肺には多くの空気が存在しており、正常の肺胞構造が消失している充実性結節が適応となることが多い。肺腫瘍に対する凍結療法は、空気により凍結/解凍サイクルが 3 回以上必要であり、長時間の治療となる。太い針を留置しているため、空気塞栓など重大な合併症の危険性がある。上皮内腺癌は、正常の肺胞構造を保っているため、空気の含有が高くより治療が難しいことが想定される。

本研究では、媒体を注入して肺胞内の空気を置換すれば、凍結サイクルを減らして短時間で有効に凍結できるのではと推察し、適切な媒体の検討と治療効果について検証した。

2. 研究の目的

豚の正常肺に対して肺胞腔を様々な媒体により充填して凍結療法を行い、最適な媒体、必要な凍結サイクル、凍結範囲を検討して、媒体注入下での凍結療法の有効性を検証する。

3. 研究の方法

1) 適切な媒体の選定

媒体の候補として、実際に臨床で使用されている物質の中から、粘稠度が高く周囲に拡散しにくい物質を検討し、適切な媒体の選定を行なった。

2) 凝固点の測定

凍結促進の作用の促進の評価のために、まず媒体の凝固点について調べた。15 μ m アルミパンに試料を 12 μ m を密封し、示差走査計にて -30 度から 40 度まで 2K/min で昇温させながら計測した。

3) ファントム凍結実験

基礎実験系で凍結し、iceball のサイズや内部の温度について検討した。恒温槽内に媒体を設置して、凍結針を刺入して周囲の温度（凍結針から 2, 4, 6, 8, 10, 25 mm の位置）を測定できる実験系を確立した。10 分間凍結を行い、経時的な iceball 内の温度と凍結領域の変化について測定し、最適な媒体を決定した。

4) 媒体注入下豚肺凍結実験

上記で決定した媒体を用いて、実際に豚肺

凍結実験を行なった。また、凍結針周囲の温度（凍結針から 3, 5, 7, 9, 12, 18 mm の位置）についても計測した。

4. 研究成果

1) 適切な媒体の選定

臨床応用が可能である物質の中から、リピオドールとヒアルロン酸を選定した。

リピオドールは胸腔鏡下肺部分切除前のマーキングに使用されており、肺内への注入が可能であると考えた。実際のリピオドールマーキング後の CT 画像を解析し、リピオドールが 0.3 ml 程度で 10 mm 程度の結節状の貯留域が作成できることを確認した。

ヒアルロン酸は、経皮的焼灼術（RFA や凍結療法など）の際に、隣接臓器と距離をとるために使用され、他にも美容整形や内視鏡的粘膜切除術、関節内など様々な分野で使用されており、肺内への注入の臨床例はないものの、生体内への使用は可能であると考えた。肺内への注入に関しては、以前に行ったヒアルロン酸注入による豚肺 RFA の実験から、0.5 ml 程度注入すれば 10 mm 程度の結節状の貯留が作成できることを確認した。

2) 媒体の凝固点の測定

凝固点はリピオドールが -7.8 $^{\circ}$ C、1%ヒアルロン酸が 0.531 $^{\circ}$ C、潜熱はリピオドールが 6.65kJ/kg、1%ヒアルロン酸が 245.4kJ/kg であることが判明した。

3) ファントム凍結実験

1%ヒアルロン酸を凍結したところ、コントロールのゼラチン組織ファントムと iceball の大きさはいずれも 25 mm 程度であり、内部の温度勾配も同等であった。

一方、リピオドールを凍結した際に形成される iceball は 5.3 mm であり、コントロールのゼラチン組織ファントムよりも小さかった。また、凍結針周囲の温度はコントロールよりも低く、リピオドールの熱伝導性が低い事が示唆された。

この結果により、ヒアルロン酸を肺胞腔に注入すれば、空気を置換して通常の実質臓器と同様に凍結できる可能性が示唆された。

4) 媒体注入下豚肺凍結実験

豚を用いてヒアルロン酸注入下凍結療法の実験をおこなった。凍結針周囲の温度を測定するために、熱電対付き針を固定したアダプターを作成した。アダプターの中心に凍結針を挿入し、開胸下で豚肺に穿刺し、凍結を行った。

ヒアルロン酸注入群では、1%ヒアルロン酸 0.5 ml を事前に注入し、その後凍結針を穿刺して 5-5 分の凍結をおこなった。

コントロールとして、注入をせずに 3-5-5 分凍結を行なった。

コントロール群と比較すると、ヒアルロン酸注入群では、1 回目の凍結から急峻な温度

低下がみられた。コントロール群とヒアルロン酸注入群の iceball のサイズは、1 回目ではヒアルロン酸群で 8.2 mm、コントロール群で 5.9 mm であり、ヒアルロン酸注入群の方が大きく、注入により凍結が容易に行えるものと考えられた。最終的に得られる iceball のサイズは、ヒアルロン酸注入群で 9.5 mm とコントロール群で 10.1 mm と変わらなかったが、ヒアルロン酸群では比較的円形の iceball が得られていた。

この結果により、ヒアルロン酸注入により、最終的な iceball のサイズの拡大は得られないものの、均一な iceball を得ることができ、さらに凍結時間を短縮できることが示唆された。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

1) 三浦寛司, 竹内義人, 田中治, 寺山耕司, 一条祐輔, 浅井俊輔, 本郷文弥, 納谷佳男, 中村晃和, 三木恒治.

不完全凍結による腫瘍増殖への影響:腎癌臨床例での検討.

第 43 回日本 IVR 学会総会 2014 年 06 月 05 日 -2014 年 06 月 07 日. 奈良

2) 三浦寛司. 竹内義人. 田中治. 寺山耕司. 一条祐輔. 浅井俊輔. 林奈津子. 楠元正志. 本郷文弥. 納谷佳男. 中村晃和. 三木恒治. 腎癌に対する凍結療法後の再発例の特徴と再治療時の工夫.

第 15 回 RFA 凍結療法研究会. 2014 年 08 月 02 日. 熊本

3) 三浦寛司. 媒体凍結の基礎的検討.

第 3 回洛中洛外 IVR 勉強会.

2014 年 11 月 18 日. 京都.

4) Asai, S. Takeuchi, Y. Tanaka, O. Terayama, K. Miura, H. Ichijo, Y. Hongo, F. Naya Y. Miki, T.

Initial experience of preoperative transcatheter arterial lipiodol marking for CT-guided cryoablation for small renal tumors.

The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society. 2014 年 04 月 10 日 -2014 年 04 月 13 日 横浜

5) 吉川達也、三浦寛司、寺山耕司、一条祐輔、田中匡、藏田耕作、福永鷹信、Mohammed Shurrab、王海東、高松洋.

Evaluation of Thermophysical Properties of Lipiodol in Freezing.

第 76 回日本医学放射線学会総会. 2017 年 04

月 13 日 -2017 年 04 月 16 日 パシフィコ横浜

6) T. Yoshikawa, H. Miura, M. Yamashita, Y. Yamahana, T. Tanaka, T. Hirota, K. Kurata, T. Fukunaga, H. Takamatsu. Evaluation of Thermophysical Properties of Lipiodol in Freezing.

European Congress of Radiology 2018.

2018 年 2 月 28 日 -3 月 4 日 ウィーン

7) 吉川達也、三浦寛司、田中治、山端康之、山下政矩、猿谷真二、田中匡、廣田達也、山田恵、福永鷹信、高松洋、岡本芳晴、吉松梨香、山上卓士.

Evaluation of iceball formation in freezing swine lung with injecting hyaluronic acid.

第 47 回日本 IVR 学会総会. 2018 年 5 月 31 日

-6 月 2 日. 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 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 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

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・放射線医学教室・助教

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：

(4)研究協力者

1.吉川 達也 (Yoshikawa, Tatsuya)
京都府立医科大学・放射線医学教室・客員講師

2.高松 洋 (Takamatsu, Hiroshi)
九州大学・工学部・教授

3.福永 鷹信 (Fukunaga, Takanobu)
九州大学・工学部・技術職員

4.岡本 芳晴 (Okamoto, Yoshiharu)
鳥取大学・農学部・教授