慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	肺悪性腫瘍に対する凍結融解療法の成績向上,普及に向けて：至適条件の解明と臨床応用
Sub Title	Cryoablation for lung tumors: optimal freeze-thaw sequence and clinical application
Author	井上, 政則(Inoue, Masanori)
Publisher	
Publication year	2012
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2011.)
JaLC DOI	
Abstract	1)豚の正常肺において, 凍結-融解3サイクルを行い等温度曲線を描画し, 解析を行った. 1回目のサイクルによって肺胞内への出血が見られ, プローブ周辺の熱拡散率を上げ, 2回目の凍結でより広範囲を凍結させることが可能となった. 2)動物肺の病理組織と凍結治療のCTを比較した. 等温度曲線の-20℃以下の領域は治療域の中心部の出血, 浮腫があり, 肺胞構造が破壊されている領域, 臨床例での治療後CTでみられる凍結範囲中心部の濃厚陰影と相関していた.
Notes	研究種目：若手研究(B) 研究期間：2009～2011 課題番号：21791214 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
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21791214seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式Ｃ－１９

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 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2009～2011
課題番号：21791214
研究課題名（和文）　肺悪性腫瘍に対する凍結融解療法の成績向上，普及に向けて：至適条件の解明と臨床応用
研究課題名（英文）
Cryoablation for lung tumors: optimal freeze-thaw sequence and clinical application

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

研究成果の概要（和文）：１）豚の正常肺において，凍結-融解 3 サイクルを行い等温度曲線を描画し，解析を行った．１回目のサイクルによって肺胞内への出血が見られ，プローブ周辺の熱拡散率を上げ，2 回目の凍結でより広範囲を凍結させることが可能となった．2)動物肺の病理組織と凍結治療の CT を比較した．等温度曲線の -20℃以下の領域は治療域の中心部の出血，浮腫があり，肺胞構造が破壊されている領域，臨床例での治療後 CT でみられる凍結範囲中心部の濃厚陰影と相関していた．

研究成果の概要（英文）：
1) We drew the isothermal curves by measuring the temperature of a normal porcine lung in vivo based on the same freeze-thaw cycles as actual cryoablation for malignant lung tumors. As a result of the analysis with the isothermal curve and the freezing function, the frozen area of the iceball was larger in the second cycle than in the first cycle. It is supposed that bleeding in the first freeze-thaw cycle increases the thermal diffusivity around the cryoprobe and it is enabled to freeze a greater area in the second freezing. 2) The correlation between the isothermal curves and histologic findings was examined. These findings were also compared with the clinical findings on computed tomography (CT). The present study has demonstrated that the less than -20℃zone corresponds to the central solid zone on CT.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
総　計	3,200,000	960,000	4,160,000

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）

１．研究開始当初の背景

我々は豚を用いた凍結融解療法の実験を行い，安全性を確認した後に 2002 年より主に転移性肺腫瘍に対して，CT 透視をガイドとした経皮的肺腫瘍凍結融療法を行っている．しかし現時点での局所制御率は十分とはいえず胸腔鏡下手術の成績に達するにはさらに局所制御率を上げる必要がある．

２．研究の目的

局所制御を達成するために以下の項目の検討を動物実験にて行い，さらに臨床に応用する事を目的とする．

（1）凍結治療の最適プロトコール（凍結/解凍を行う回数，時間）の検討：肺凍結治療における最適な凍結/解凍のプロトコールを明らかにする必要がある．現状では通常の実質臓器では凍結/解凍を 1 サイクルとして，通常 2 サイクルが行われている．しかし肺実質は通常の実質臓器とは異なり，熱伝導効率が低い多量の空気を含有している．このため我々は通常 3 サイクル（凍結時間は 5 分-10 分-10 分）を行っている．初めの 1 サイクルは治療よりもむしろ凍結/解凍により出血を誘起し，熱伝導効率を挙げることを意図しているため 5 分間のみの凍結としている．その後の 2 サイクルは治療を主目的としている．しかしこれが最適条件である事は証明されていない．これを動物実験により明らかにする必要がある．

（2）治療時の適切な凍結マージンの検討：完全な局所制御を得るためには実際の腫瘍のみならず，　その周囲にある程度の距離を持って組織壊死を起こす必要がある．この距離を凍結マージンとする．ある程度の安全域を確保してこの凍結マージンを決める必要がある．また完全な組織壊死を達成するには -20℃が必要と言われている．このために等温度曲線と凍結範囲，実際の組織壊死を起こしている病理組織の範囲の検討が必要である．

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下におき，右胸部を開胸して肺を露出させた．肺の後葉に，11 gauge の凍結用凍結プローブ(Endocare，Irvine，USA) を用いて凍結 融解実験を計 10 回行った．温度計測は，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 ㎜の位置に 4 本ずつ，さらに 13，15，17 ㎜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，豚肺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 ㎜，8 ㎜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 3 回行った．凍結 融解サイクルは，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．

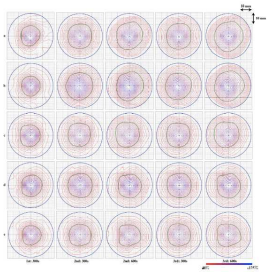
凍結特性を解析するために，時間に対する iceball の凍結面の半径長を表す凍結関数を $f(t)=a\exp(bt)+c$ ($a, b<0, c>0$)と定義し，実験データに a, b, c をフリーパラメータとして最小自乗法でフィットさせた．凍結関数は非線形関数であるが，時間が無限大のとき第 1 項はゼロとなって切片 c に収束し，これは iceball の凍結限界の大きさに相当する．これを用いて，各サイクルの凍結関数の比較を行った．

（２）(1)と同様の方法で豚肺に凍結治療を行い，等温度曲線を作成した．さらに等温度曲線と病理所見の検討を行い，この結果と実際の臨床例での CT 所見（36 結節）との比較，検討を行った．

４．研究成果

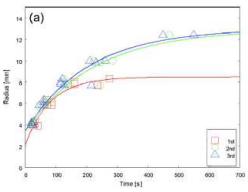
(1) 1 回目の融解では凍結した部分から出血が確認された．2 回目の凍結範囲は目視でも，1 回目のそれよりも大きくなった．

凍結 融解のサイクルを 3 回行い，それぞれの凍結終了時の等温度曲線を示す．

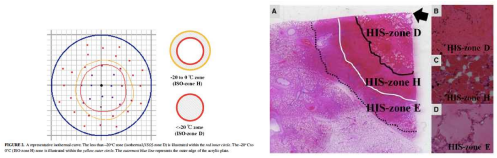


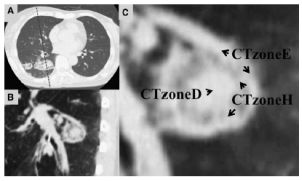
1 回目の凍結では 10 mm 以上は凍結していないが，最終的に 3 サイクル後の凍結範囲は，半径長 8-13 mm であった．サイクル毎の温度変化からは 1 回目のサイクルよりも 2 回目以降の方がより低温を達せしている．一方，2 回目と 3 回目のサイクルによる差は 1 回目との差に比べると小さい．凍結限界 c の値は 1 回の凍結時よりも 2, 3 回目の凍結時の方が大きく，また曲線の曲がり具合を示す b は 1 回目の凍結の値が 2, 3 回目のそれよりも小さい．一方，2, 3 回目の凍結の差は，1, 2 回目の差よりも顕著でない．

20a	1st	−6.32	−1.24	8.45
	2nd	−9.53	−0.45	12.91
	3rd	−9.57	−0.49	12.98
20b	1st	−5.97	−1.18	8.51
	2nd	−9.09	−0.85	11.79
	3rd	−9.97	−0.52	12.94
20c	1st	−6.63	−0.98	9.24
	2nd	−7.60	−0.70	10.33
	3rd	−10.08	−0.41	13.34
20d	1st	−7.09	−1.50	8.96
	2nd	−8.46	−1.34	9.86
	3rd	−8.65	−1.36	9.85
20e	1st	−6.42	−1.25	8.52
	2nd	−7.20	−1.07	9.16
	3rd	−7.77	−1.05	9.47



肺では1回目のサイクルで凍結した部分は出血し，その血液が肺内部に浸潤することで密度は大きくなるが，それ以上に熱伝導率の悪い空気を押し出す効果のほうが大きいので，2回目の凍結範囲は1回目のそれよりも大きくなると考えられる．2回目以降のサイクルでは，実質臓器と同様に熱物性が変わらず，凍結範囲も劇的に大きくならないと考えられる．
以上を勘案すると，肺腫瘍の凍結に関しては3サイクルが妥当であると考えられる．
（2）等温度曲線から中心部の-20℃以下をISO-zone D，辺縁部の0から-20℃をISO-zone H と定義し，摘出肺の病理学的検討から中心部の高度の出血と浮腫を認め，肺胞構造が破壊されている領域をHIS-zone D，その辺縁の出血部をHIS-zone H，さらに辺縁の高度の浮腫を認める部位をHIS-zone E と定義した．





面積比からの検討では統計学的に有意にISO-zone D と HIS-zone D が対応していた．
また臨床例での CT 所見からも中心部のCT-zone D と CT-zone H，CT-zone Eが定義可能であり，同様にCT-zone Dは面積計算からはIso-zone Dに対応していた．臨床例98結節を凍結治療後のCTにて，腫瘤がCT-zone Dに含まれている群では，含まれていない群と比較して，有意に良好な局所制御が得られていた．肺腫瘍の凍結治療においては，良好な局所制御を得るために，治療後 CT にて腫瘤がCT-zone Dに含まれる事が望まれる事が明らかになった．

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５件）

① Hashimoto K, Izumi Y, Yamauchi Y, Yashiro H, Inoue M, et al. Prediction of the critical thermal zone during pulmonary cryoablation on computed tomography from correlated experimental and clinical findings. J Thorac Cardiovasc Surg. 13. [Epub ahead of print], 2012 査読あり
② Inoue M, Nakatuska S, Yasho H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. J Vasc Interv Radiol;23(3):303-5. 2012 査読あり
③ Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer
Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, Yashiro H, Inoue M, et al. PLoS One. 2012; 7(3): e33223. 査読あり
④ Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer.
Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N, Inoue M, et al. PLoS One. 2011;6(11):e27086. Epub 2011 Nov 9. 査読あり
⑤ 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 査読あり

〔学会発表〕（計２件）

① Does “vessel guard (VG) technique” improve local control rate in cryoablation for lung tumors?. M. Inoue, S. Nakatsuka, H. Yashiro, et al. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2011.09.10-2011.09.14 (Munich, Germany)
② Thawing until temperature reaches a plateau is required for maximum frozen volume in lung cryoablation. M. Inoue, S. Nakatsuka, H. Yashiro,et al. CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2009.09.19-2009.09.23 (Lisbon, Portugal)

〔図書〕（計０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計０件）
○取得状況（計０件）

〔その他〕
ホームページ等
なし

６．研究組織
(1)研究代表者
井上　政則（INOUE MASANORI）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：30338157