

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791448

研究課題名(和文) 内分泌臓器に対する凍結療法の凍結解凍サイクルと至適プロトコールの検討

研究課題名(英文) A research on the optimal protocol for cryoablation of endocrine organ including adrenal gland and thyroid gland

研究代表者

小黑 草太(Sota, Oguro)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：50383716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：副腎凍結療法の解凍時に致死的な高血圧、頻脈が発生した。これは血清カテコラミン値の上昇によるhypertensive crisisであると結論した。血圧上昇や頻脈の発生が非常に早く、動脈ラインでの血圧測定および迅速な薬剤注入が必要であると考えた。

甲状腺凍結療法では凍結範囲が、他の実質臓器より小さいということが判明した。この理由として、周囲に走行している頸動静脈などが熱を供給してしまう、いわゆるheat sink効果による影響が強く疑われた。実験結果に大きなばらつきが生じたが、頸動静脈の個体差(動静脈の太さの違い)によってheat sink効果の大小があるためと推測された。

研究成果の概要(英文)：Cryoablation of the adrenal gland caused a hypertensive crisis during thawing. This hypertensive crisis was conducted by high plasma catecholamines and was observed rapidly. We concluded that the blood pressure should be monitored and controlled using arterial blood pressure and arterial infusion of alpha-blocker.

Cryoablation of the thyroid gland revealed that the area of the ice ball was significantly smaller than that of liver or kidney. The size of the ice ball was different in each experiments. This difference in the size of the ice ball was caused by "heat sink effect" by a regional vessels including common carotid artery or vein.

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：凍結療法 副腎 甲状腺

1. 研究開始当初の背景

凍結療法はこの10年間で発展してきた新しい低侵襲治療法の一つで、腫瘍周囲に刺入した針状の凍結端子に高圧アルゴンガスを送気し、ジュールトムソン効果により端子先端を超低温とし、その際の腫瘍の凍結・解凍の過程で細胞の破裂を引き起こすものである。CTや超音波などの画像ガイドで施行することができ、経皮的治療すなわち低侵襲治療が可能である。そのため治療時の疼痛が少なく局所麻酔のみで施行可能で、治療痕が非常に小さく、治療後の合併症も軽微である。特に高齢者やハイリスク患者などの手術困難例に対して積極的に行われている。我々は2001年から経皮的な肺、肝、腎の凍結治療に対する動物実験および臨床応用に取り組んできた。さらに近年、凍結療法の高い局所制御効果から、癌の治療だけでなく、ホルモン異常を来たす甲状腺や副腎の良性腫瘍に対して使用された報告が複数なされている。これらの疾患は比較的若い患者さんの罹患率が高く、治療時の痛みが少ない点や治療痕が小さい点が、患者さんの精神的苦痛低減につながると考えられる。一方、甲状腺や副腎といった内分泌臓器の凍結療法ではホルモンの一時的な過剰分泌により重篤な副作用を来たす危険性がある。治療対象が良性疾患であるため、治療により生命に危機を及ぼすような重篤な副作用の出現は起こってはならない。しかしながら副作用を防ぐために内分泌臓器への凍結療法時のホルモンの過剰分泌、凍結・解凍の時間・方法と治療効果に対して詳細な検討を行った報告は検索しえなかった。

2. 研究の目的

内分泌臓器である甲状腺や副腎に対する凍結療法の実行可能性を豚を使った動物実験で検証する。その際、凍結療法時の血中ホルモン濃度を測定し、また、各種血圧降下剤の投与により合併症を防ぐことが可能かどうかを検討する。さらに甲状腺、副腎における凍結治療中の治療部位および近傍の温度

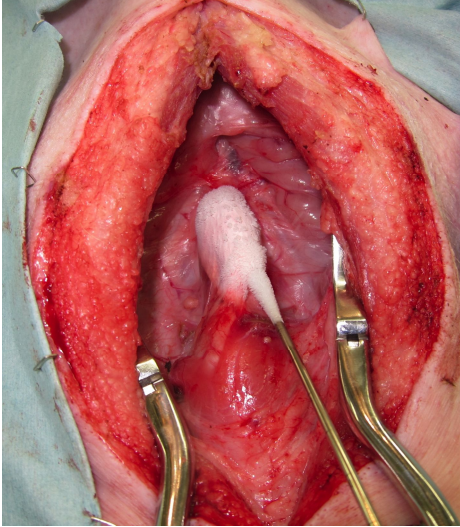
変化を計測し、病理学的見地も踏まえて、治療範囲を検討し、内分泌臓器における最適な凍結プロトコルを解明する。

3. 研究の方法

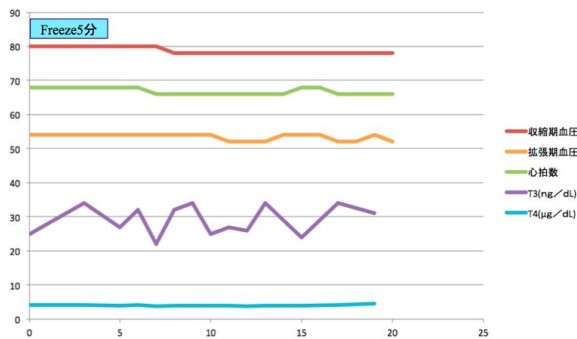
(1) オスの家畜ブタを全麻酔および人工呼吸器で呼吸管理し、開腹して副腎、甲状腺を露出し、それぞれの臓器に2.4mm径の凍結プローブ(Endocare, Irvine, USA)を用いて凍結-融解実験を行った。副腎、甲状腺の各臓器で凍結中に13ヶ所で温度計測を行った。計測はK-typeの熱電対を用い、データロガー(Pico Technology, UK)で40点同時に5秒おきに測定した。凍結プローブを中心に挿し、熱電対をその中心からそれぞれ4, 6, 8, 10mmの位置に4本ずつ、さらに13, 15, 17mmの位置に8本ずつの合計40本をアクリル製の装置(Yokohama Micro Giko, 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、臓器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18mm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2回行った。凍結-融解サイクルは、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。

(2)凍結-融解サイクルと同時に血圧、脈拍のモニタリングおよび血清ホルモン値(カテコラミン、T3, T4)の測定を行った。具体的には、凍結-融解サイクルが始まってから5分、10分、11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20分後に大腿動脈に留置しておいた採血用管より3mlずつ採血を行いホルモン値を測定した。これにより血圧や脈拍などのバイタルとホルモンの血中濃度との関係性を検索した(図1, 2)。

(図1)甲状腺の凍結療法



(図2)甲状腺凍結療法時の血圧、心拍数
ホルモン値の推移の一例



4. 研究成果

(1)副腎の凍結時の hypertensive crisis

凍結に続く解凍時に致死的な高血圧、頻脈が発生することがわかった。別実験により血清カテコラミン値の上昇を確認し、カテコラミン放出による hypertensive crisis であると結論した。これらは α -ブロッカー、 β -ブロッカーによりコントロール可能であることも確認された。今後、副腎に対して凍結療法を行う際には、必ず血圧、脈拍モニターを行うことが必須であり、状況に応じて α -ブロッカー、 β -ブロッカーを適切に使用する必要があることが判明した。ただし、血圧上昇や頻脈の発生が非常に早いため、点滴ルートからの薬剤注入では間に合わない可能性が高く、動脈ラインでの血圧測定および迅速な薬剤注入が必要であると考えた。このようなモニタリングや薬剤注入は麻酔科医師な

どのエキスパートのみ可能であり、今後の臨床に活かせる重要な知見を得ることができた。

(2)甲状腺では凍結される範囲が、肝臓や腎臓などの実質臓器と比較して小さいということが判明した。また、複数の豚で実験を繰り返したところ、実験結果に大きなばらつきが生じた。凍結範囲が小さい理由として、周囲に走行している頸動静脈などが熱を供給してしまう、いわゆる heat sink 効果による影響が強く疑われた。また、豚の頸動静脈には個体差があり、動静脈の太さの違いによって heat sink 効果の大小があり、このため実験結果に大きなばらつきがでることとなったと推測された。

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3件)

小黒 草太、中塚 誠之、井上 政則、橋本 統、栗林 幸夫 「ブタ甲状腺の凍結療法時におけるホルモンおよびバイタルの変化について」第13回 RFA 談話会 2012年7月14日に 三重大学医学部附属病院

S. Oguro, S. Hashimoto, Y. Matsusaka, M. Inoue, S. Nakatsuka, S. Kuribayashi 「Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of Liver Metastases From Malignant Pheochromocytoma of the Adrenal Gland」APCCVIR May 11th 2012 Kobe Portopia Hotel, Kobe Japan

M. Inoue, S. Nakatsuka, H. Yashiro, S. Oguro, N. Ito, Y. Yamauchi, K. Hashimoto, K. Asakura, N. Tsukada, Y.

Izumi, M. Kawamura, S. Kuribayashi
「Hemodynamic and hormonal changes
during cryoablation of adrenal gland
in swine: in vivo experimental study」
CIRSE Sep.10-14th 2011, Munich Germany

〔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〕

特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

小黒 草太(OGURO SOUTA)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：50383716

(2)研究協力者

中塚 誠之(NAKATSUKA SEISHI)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：50188984

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

川村 雅文(KAWAMURA MASAFUMI)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号：70169770