

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461886

研究課題名(和文)子宮筋腫に対する凍結療法における画像診断学及び組織学的検討

研究課題名(英文)Radiological and pathological evaluation of cryo-ablation for uterine myoma

研究代表者

山上 卓士(YAMAGAMI, Takuji)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：10257537

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)：子宮筋腫に対する新しい低侵襲治療として期待される凍結療法についての基礎的研究を行った。雌ヤギを全身麻酔下に開腹し、子宮筋層に凍結用プローブを穿刺し凍結した。その際温度センサーを用いて組織内温度を測定した。その後子宮および周囲組織を取り出し、凍結療法後の組織学的変化について検討を行った。現在データ解析中である。

研究成果の概要(英文)：Research with she goat was done to investigate effect of cryo-ablation therapy. Probe was inserted to uterine and cryo-ablation was performed. During ablation, temperature of uterine tissue was measured with a sensor. After cryo-ablation, the animal was sacrificed to examine pathological change.

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 子宮筋腫

1. 研究開始当初の背景

子宮筋腫に対する低侵襲性治療として、子宮動脈塞栓術が広く行われている。しかし、症例数が増えるにつれ、いくつかの問題点も浮かびあがってきた。子宮動脈塞栓術後の最も深刻な合併症のひとつとして、子宮内膜癒着により過少月経や無月経を来たす Asherman 症候群が知られている。また、卵巣など子宮周囲組織への影響や治療後の妊孕性についての問題も出てきている。一方、子宮筋腫のみを治療するラジオ波焼灼療法、レーザー治療、集束超音波などの組織壊死治療も、子宮筋腫に対する低侵襲性治療として行われるようになってきた。この中で、凍結療法も同様に筋腫のみを凍結・壊死させる局所的な組織壊死治療として知られている。

凍結療法による細胞死の機序としては、細胞内での氷結晶形成、細胞外での氷結晶形成、微小血栓形成が考えられている。このうち細胞死の直接作用は細胞内での氷結晶形成による細胞膜の破壊とされている。一方、細胞外液の氷結晶形成は、それに伴う溶質濃度勾配により細胞内脱水をきたす。微小血管の血流停滞は凍結 30 分後より起こり、径 0.5mm 以下の微小血管は血栓により閉塞し、細胞の虚血をきたす。凍結による細胞破壊を促進する因子としては、凍結温度、凍結時間、解凍時間、凍結・解凍のサイクルなどいくつかの要因が関与する。凍結温度は、初期のころは -15 から -20 が適切とされたが、その後さらなる低温が必要とされ、例えば腎細胞癌の破壊には -20 以下が必要であるとされている。凍結治療はラジオ波やマイクロ波による焼灼治療と比較すると、次のような優れた点がある。1) 凍結による細胞死は細胞自体の機械的な破壊のため、変性蛋白が生成されない。2) 凍結による麻酔効果により凍結中の痛みがない。3) MRI により凍結範囲を正確にモニタリングすることが可能である。

わが国では近年、アルゴンなどの高圧気体のエネルギー交換を用いて Joule-Thomson 効果によりプローブ先端で凍結と解凍を行う凍結治療器 CRYO-HIT (日立メディコ) 等も市販されるようになった。特に腎癌に対する本治療は、平成 24 年 3 月に保険適用となって以来、急速に広まりつつある。一方、子宮筋腫に対しても、本治療法は新しい低侵襲性治療として期待が高まっている。特に治療の際の痛みが非常に少ないという大きな利

点がある。しかし、新しい治療法であるため、どのような凍結療法プログラムを組むことが子宮筋腫に対する治療として適切かについて未だ明らかではない。また、子宮内膜や卵巣への影響など未知の問題も多い。

2. 研究の目的

子宮筋腫に対する凍結療法において、どのような凍結プログラムが、治療効果が高く、かつ安全であるかを明らかにする。また動物実験を行うことにより、子宮筋腫に対する治療後の重要な問題である妊孕性への影響についても明らかにする。

3. 研究の方法

全身麻酔下に雌ヤギを開腹し、凍結治療器 (CRYO-HIT) を用いて子宮筋層に凍結用プローブを穿刺し、凍結療法を行う。凍結-解凍サイクルを、1-3 サイクル繰り返す。別に温度センサーを穿刺し、組織内温度を測定する。凍結治療直後および 2 カ月後に子宮、卵巣、膀胱などをとりだし、子宮組織の壊死性変化、子宮内膜の癒着の程度、卵巣組織の変化、膀胱や腸管など子宮周囲組織の変化を病理学的に検討する。

4. 研究成果

凍結療法中の組織温度、凍結療法後の子宮組織などの組織学的変化等について検討することができた。現在データを解析中である。

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 9 件)

1. Yoshimatsu R, Yamagami T, Ishikawa M, Kajiwara K, Fukumoto W, Aikata H, Chayama K, Baba Y, Awai K. Retrograde venography during balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 査読あり 2017 Feb;26(1):1-6. doi: 10.1080/13645706.2016.1218346.
2. Kajiwara K, Yamagami T, Ishikawa M, Yoshimatsu R, Baba Y, Nakamura Y, Fukumoto W, Awai K. CT fluoroscopy-guided percutaneous drainage: comparison of the one step and the Seldinger techniques. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 査読あり 2016 Dec 16:1-6. <http://dx.doi.org/10.1080/13645706.2016.1261901>

3. Gobara H, Arai Y, Kobayashi T, Yamakado K, Inaba Y, Kodama Y, Yamagami T, Sone M, Watanabe H, Okumura Y, Shinya T, Kurihara H, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation for patients with malignant lung tumors: a phase II prospective multicenter study (JIVROSG-0702) Jpn J Radiol. 査読あり 2016 Aug;34(8):556-63. doi: 10.1007/s11604-016-0557-z.
4. Aoyama N, Ogawa Y, Yasuoka M, Takahashi M, Iwasa H, Miyatake K, Yamanishi T, Hamada N, Tamura T, Nishioka A, Yamagami T. Therapeutic response to a novel enzyme-targeting radiosensitization treatment (Kochi Oxydol-Radiation Therapy for Unresectable Carcinomas) in patients with recurrent breast cancer. Oncol Lett. 査読あり 2016 Jul;12(1):29-34. doi: 10.3892/ol.2016.4589
5. Yoshimatsu R, Yamagami T, Ishikawa M, Kajiwara K, Aikata H, Chayama K, Awai K. Change in Imaging Findings on Angiography-Assisted CT During Balloon-Occluded Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. 査読あり 2016 Jun;39(6):865-74. doi: 10.1007/s00270-015-1279-9.
6. Naya Y, Nakamura T, Oishi M, Ueda T, Nakanishi H, Naitoh Y, Hongo F, Kamoi K, Okihara K, Tanaka O, Yamagami T, Yamada K, Miki T. The efficacy of radio-frequency ablation (RFA) for metastatic lung or liver tumors of male germ cell tumors as an alternative minimally invasive therapy after salvage chemotherapy. Int J Clin Oncol. 査読あり 2015 Dec;20(6):1192-7. doi: 10.1007/s10147-015-0824-5.
7. Yamagami T, M Yoshimatsu R, Kajiwara K, Ishikawa M, Murakami Y, Uemura K, Awai K. Arteriography after embolization before distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection. Minim Invasive Ther Allied Technol. 査読あり 2015 Dec;24(6):350-5. doi: 10.3109/13645706.2015.1034729.

8. Yamagami T, Yoshimatsu R, Ishikawa M, Kajiwara K, Aikata H, Tashiro H, Kakizawa H, Toyoda N, Ohdan H, Awai K. Transcatheter arterial chemoembolization with an interventional-CT system for recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. Hepatogastroenterology 査読あり 2014 Jul-Aug;61(133):1387-92
9. Yamagami T, Yoshimatsu R, Kajiwara K, Ishikawa M, Matsumoto T, Kakizawa H, Toyoda N, Hasebe T, Awai K. Effectiveness of combined use of imprint cytological and histological examination in CT-guided tissue-core biopsy. Eur Radiol 査読あり 24: 1127-1134, 2014. DOI: 10.1007/S00330-014-3104-2

〔学会発表〕(計 1件)

1. 三浦寛司、山上卓土、竹澤佳由、寺山耕司、田中 治、一条裕輔、浅井俊輔、林奈津子、下村雅律、加藤大志朗、島田順一、竹内義人. CT-guided lipiodol marking before video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary lesions: investigation of pneumothorax and pulmonary hemorrhage. 第 50 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2014.9.26-28, 神戸ポートピアホテル・神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)

〔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〕

6. 研究組織

(1)研究代表者

山上 卓士 (YAMAGAMI Takuji)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・教授
研究者番号：10257537

(2)研究分担者

吉松 梨香 (YOSHIMATSU Rika)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・助教
研究者番号：10607592

岡本 芳晴 (OKAMOTO Yoshiharu)
鳥取大学・農学部・教授
研究者番号：50194410

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()