

令和元年6月22日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26861001

研究課題名(和文)腎癌に対する腎動脈閉塞下凍結療法の確立

研究課題名(英文)Evaluation of cryoablation in combination with transarterial embolization of renal artery for renal cell carcinoma

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：3匹の正常豚の腎臓(6腎)を用いて、以下の動脈塞栓術併用下での凍結療法の検討を行った。塞栓なし、リピオドール+ゼラチンスポンジによる動脈塞栓、無水エタノールによる動脈塞栓を行い、腎実質の凍結療法を施行した。凍結療法中に距離別の温度測定を行い各動脈塞栓術併用下凍結療法における温度変化を検討した。また病理学的な検討も行った。結果、無水エタノール、リピオドール+ゼラチンスポンジ、塞栓なしの順で凍結範囲が広がることが判明した。また、無水エタノールに関しては凍結範囲以外の正常腎実質にも高度な壊死を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

凍結療法に腎動脈塞栓術を併用することで、より広範な治療範囲が得られることが判明した。これにより腎門部の比較的大きな腎癌に対しても、腎動脈閉塞を併用することでより効果的な治療効果が得られることが期待できる。また、塞栓物質によって周囲腎実質への障害程度が異なることが判明した。腎予備能などと併せて塞栓物質の選択をすることで安全な治療が可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Cryoablation in combination with transarterial embolization of renal artery with several different types of embolizing materials for kidney with use of porcine kidney was evaluated. The kind of embolizing materials used were iodized oil with gelatin sponge and absolute ethanol. Change of temperature while cryoablation was evaluated. Moreover pathological investigation was performed.

Largest necrosing area was obtained in case of cryoablation in combination with transarterial embolization with absolute ethanol, and in case of cryoablation without embolization, necrosing area was smallest. In case of cryoablation in combination with transarterial embolization with absolute ethanol, severe necrosis was confirmed in renal parenchyma surrounding ablated 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：腎癌 凍結療法 動脈塞栓術

1. 研究開始当初の背景

腎癌治療の原則は外科的切除であるが、高齢者や片腎など手術のリスクが高い症例に対する治療として、低侵襲かつ腎機能温存の可能な凍結療法やラジオ波焼灼療法 (RFA) などへの期待が高まっている。わが国では 2010 年に、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) が薬事承認され、2011 年には小径腎癌に対する凍結療法が保険適用となり、急速に普及しつつある。

凍結療法による細胞死の機序としては、細胞内液の凍結による細胞破壊、細胞外液凍結に伴う浸透圧性細胞内脱水、微小血栓形成による細胞虚血が考えられている。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。腎細胞癌の破壊には -20 以下が必要であるとされている。

小径腎癌、特に 3cm 以下の腫瘍では、凍結療法、RFA とともに 5 年無再発生存率 96%、93% と良好な成績が報告されている。しかし、これらの治療法の原理は温度変化に依存しているため、大きな血管近傍では血流による熱の分散が生じ十分な冷却効果や温熱効果が得られないという弱点がある。従って、血管の集まる腎門部では残存腫瘍が多くなると言われている。この問題に対し、動脈閉塞を行い血流を抑えることで heat-sink effect が軽減できると予想される。RFA では、肝腫瘍や腎腫瘍に対し腫瘍選択的動脈塞栓術を併用した報告がある。しかし、凍結療法においては、調べる限りではそういった動脈塞栓術を併用した報告は見当たらない。また一方で、動脈塞栓術を行うことにより、灼・凍結範囲以外の周囲正常腎実質も阻血壊死に陥る可能性がある。故に、正常組織の血流障害を最小限に抑えながら、heat-sink effect を防ぐ程度に血流を遮断することが望まれる。

2. 研究の目的

本研究では、動物実験を用いて、腎動脈閉塞下凍結療法の有効性及び安全性について検証する。その中で、種々の塞栓物質を用いた腎動脈閉塞法を比較し、より効果的で安全な方法を模索する。

3. 研究の方法

3 匹の正常豚の腎臓(6 腎)を用いて、以下の塞栓物質による腎動脈の動脈塞栓術を行った後、凍結療法を施行した。

- 1: 塞栓なし
- 2: リピオドール+ゼラチンスポンジによる動脈塞栓
- 3: 無水エタノールによる動脈塞栓

の 3 パターンにおける凍結療法を検討した。

腎動脈塞栓は血管造影室にて透視ガイド下に施行した。カテーテルを腎動脈本幹まで挿入し、本幹から塞栓物質を注入した。一次分枝の閉塞もしくは腎実質の造影効果の消失が確認されるまで塞栓物質を注入した。

凍結療法は開腹にて腎臓を露出し直接穿刺にて施行した。1 腎につき上極、下極の 2 カ所で行った。1 箇所につき 1 本のプローブ (IceSeed) で凍結-解凍を 2 サイクル行った (凍結 5 分、自然解凍 3 分)

凍結療法中に距離別の温度測定を行い温度変化を検討した。また、一部は凍結療法後に MRI を撮影し画像的な壊死範囲の検討を行った。凍結療法後には腎臓を摘出し、肉眼的な壊死範囲の測定および病理学的検討を行った。

4. 研究成果

肉眼的検討では、すべてのパターンで凍結後変化と考えられる色調変化が認められた。変化の範囲は無水エタノール、リピオドール+ゼラチンスポンジ、塞栓なしの順で広がった。無水エタノールに関しては凍結範囲周囲にも広範な色調変化が認められ凍結範囲との境界が不明瞭な部分も認められた。

病理学的な検討では無水エタノール、リピオドール+ゼラチンスポンジ、塞栓なしの順で凍結範囲が広がるのが判明した。

温度測定ではエタノールによる塞栓術を行った後の凍結療法で最も温度低下が得られたが、詳細については現在解析中である。

また、無水エタノールに関しては凍結範囲以外の正常腎実質にも高度な壊死を認め、凍結療法による壊死範囲との区別が難しかった。

以上より塞栓術後の凍結療法はより広範な壊死効果が得られることが判明した。このことから腎門部などの比較的大きな腫瘍に対しても凍結療法がより効果的に行えることが予想された。塞栓物質についてはエタノールの場合は凍結領域周囲の正常腎実質への組織傷害性が強いこと

が判明した。よって、腎機能などが低下している症例では、塞栓による腎機能低下を考慮して塞栓物質を選択する必要があると考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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 :

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 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁) :

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 山上卓士

ローマ字氏名 : YAMAGAMI, Takuji

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。