

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10352

研究課題名(和文) 子宮筋腫に対する子宮腔内温水還流下凍結療法の確立

研究課題名(英文) Cryoablation for myoma uteri under reflux flow of hot saline solution into the intrauterine cavity

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：凍結療法時の子宮組織温度は子宮腔内灌流群において高い傾向を示した。また、非灌流群の損傷は灌流群と同等あるいは重度であった。凍結時の組織温度が -30 より高かった組織部位は組織学的な傷害が弱く、 -30 よりも低かった組織部位ではより強い傷害が認められた。本研究により、子宮筋腫に対する凍結療法を行う際、子宮腔内に加温水を還流しつつ凍結療法を行うことにより病変のみを凍結し正常子宮内膜をより広く温存することができる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎癌に対する凍結療法は、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、子宮筋腫に対して最も治療効果が高くなるか明らかではない。また、子宮内膜や卵巣への影響など未知の問題も多い。本研究で、子宮腔内に加温水を還流しつつ凍結療法を行うことにより、病変のみを凍結し正常子宮内膜をより温存することができる可能性が示唆された点が意義深い。

研究成果の概要(英文)：Uterine temperature during cryoablation tended to be higher in cases performed under reflux flow of hot saline solution into the intrauterine cavity. Damage to the uterine was same or more serious in cases without reflux flow compared with cases with reflux flow. In the area temperature was higher than -30 damage to the normal tissue was more mild. On the other hand, in the area temperature was lower than -30 damage to the normal tissue was stronger. From this study, when cryoablation for uterine myoma is performed, it might be suggested that reflux flow of hot saline solution is useful to prevent damage to the normal tissues.

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

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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、子宮筋腫に対して最も治療効果が高くなるか明らかではない。また、子宮内膜や卵巣への影響など未知の問題も多い。

申請者らは子宮腔内に加温水を還流しつつ凍結療法を行うことにより病変のみを凍結し正常子宮内膜をより広く温存することができるのではないかと考え、子宮腔内温水還流下凍結療法を考案した。

2. 研究の目的

本研究では、動物実験において種々の還流条件下に子宮凍結療法を行い、それらを比較検討することにより、より安全で効果的な子宮腔内温水還流下凍結療法を明らかにする。

3. 研究の方法

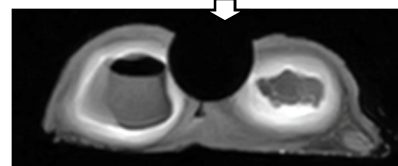
実験 全身麻酔下にヤギ(雌)5頭を開腹し、子宮腔内(両側子宮角)に還流用チューブを挿入したのち、一方を温水還流下に子宮筋層にプローブを穿刺し凍結療法を行った。もう一方の子宮角は加温を行わずに凍結治療を実施した(非灌流群)。凍結療法は、Cryo-Hitを使用し、凍結(5分) 解凍(3分) 凍結(5分)のサイクルで実施した。



実験中は子宮角に温度センサーを設置し、子宮壁温度を経時的に測定した。凍結終了後、各個体の一般状態を観察し、凍結終了直後、術後 7、14、21、28日目にCT撮影を行った。子宮の採材は術後28日目に行い、肉眼および組織学的な解析を行った。

実験 ウシの摘出子宮の内腔にチューブを挿入し、種々の液体を還流しつつ凍結療法を行い、形成されたアイスボールをMRIにて観察した。還流液は生食、オリーブオイル、リピドールを使用した(それぞれ1例)。コントロールとして還流なしの摘出子宮にも凍結療法を行いMRIで観察した(1例)

アイスボール



4. 研究成果

実験

組織温度は灌流群において高い傾向を示した。また、非灌流群の損傷は灌流群と同等あるいは重

度であった。凍結時の組織温度が 30 より高くなった部位は組織学的な傷害が弱く、30 よりも低い部位ではより強い傷害が認められた。凍結時の組織温度は個体ごとにばらつきが大きく、一定の傾向は認められなかった。ヤギの一般状態では、一部で軟便や鼻汁など体調不良を呈す個体が観察された。摘出臓器の肉眼的病理所見では、子宮の凍結プローブ設置部位の発赤や、内膜の露出、子宮角断裂など子宮角の損傷が認められた。以上の結果から、治療時の組織温度が 30 以下の部位では組織への傷害が強く認められることを見出した。また個体によって温度低下傾向や凍結の効果が異なる可能性が示唆された。臨床例においては、凍結中に組織温度をモニタリングすることで安全性や子宮筋腫への治療効果を高めることができると考えられた。子宮に対して凍結療法を行う際、子宮内に温水を灌流させることで正常組織温度が上昇し、正常組織への傷害が抑制される可能性が示唆された。

実験 ウシの摘出子宮内腔還流なし・還流あり（生食、オリーブオイル、リピオドール）群の間で、MRI にて描出されるアイスボールの大きさや、子宮組織への凍結範囲に明らかな差はなかった。還流する液体により違いは少ないと考えられるが、症例数が少なく、さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshimatsu R, Yamagami T, Nishimori M, Ogi K, Murata Y, Iwasa H, Kajiwara K, Yamanishi T, Minamiguchi H, Karashima T, Inoue K	4. 巻 30
2. 論文標題 Time-Dependent Effects of Cryoablation for Renal Tumor on Overall and Split Renal Function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Vasc Interv Radiol	6. 最初と最後の頁 460-465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvir.2018.10.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimatsu R, Doi A, Yamanishi T, Nishimori M, Ogi K, Kajiwara K, Tamura T, Minamiguchi H, Yamagami T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Prediction of the ablated area prior to radiofrequency ablation for liver tumor under CT guidance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Minim Invasive Ther Allied Technol	6. 最初と最後の頁 22-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13645706.2017.1407799	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimatsu R, Yamagami T, Ishikawa M, Kajiwara K, Aikata H, Chayama K, Awai K	4. 巻 39
2. 論文標題 Change in Imaging Findings on Angiography-Assisted CT During Balloon-Occluded Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cardiovasc Intervent Radiol	6. 最初と最後の頁 865-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00270-015-1279-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamagami T, Yoshimatsu R, Kajiwara K, Yamanishi T, Minamiguchi H, Karashima T, Inoue K	4. 巻 26
2. 論文標題 Protection from injury of organs adjacent to a renal tumor during percutaneous cryoablation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Urol26	6. 最初と最後の頁 785-790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yamagami T, Yoshimatsu R, Doi A, Yamanishi T, Kajiwara K, Minamiguchi H
2. 発表標題 Prediction of the ablated area prior to radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma under CT fluoroscopic guidance
3. 学会等名 SMIT2018-IBEC2018 Joint Conferecne 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshimatsu R, Yamagami T, Nishimori, M Ogi K Murata Y, Iwasa H, Kajiwara K Yamanishi T, Minamiguchi H Karashima T, Inoue K.
2. 発表標題 Time-dependent effects of cryoablation for renal tumor on overall and split renal function
3. 学会等名 第48回日本IVR学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kajiwara K, Yoshimatsu R, Nishimori M, Yamanishi T, Mianmiguchi H, Karashima T, Inoue K, Awai K, Yamagami T
2. 発表標題 Usefulness of transarterial infusion of iodized oil and gelatin particles for marking before CT-guided percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma
3. 学会等名 CIRSE2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下政矩、三浦寛司、廣田達哉、浅井俊輔、山端康之、辻悠佑、山田恵、高松洋、福永鷹信、山上卓士
2. 発表標題 異なる位置で交差する2本の凍結針により形成されるice ballの検討
3. 学会等名 第48回日本IVR学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	吉松 梨香 (Yoshimatsu Rika) (10607592)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教 (16401)	
研究 分担者	岡本 芳晴 (Okamoto Yoshiharu) (50194410)	鳥取大学・農学部・教授 (15101)	