

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08108

研究課題名（和文）ラジオ波凝固治療の適応拡大を見据えた新しい細径電極針の開発

研究課題名（英文）Development of new electrodes for radiofrequency ablation.

研究代表者

山門 亨一郎（Yamakado, Koichiro）

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20263022

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、21ゲージ(G)細径電極針の凝固性能および抗腫瘍効果を評価した。ラット摘出肝を用いた実験では、冷水を還流しつつRFAを行うことで、凝固体積が有意に増加した。ラット生体を用いた実験では、7WのRFA出力の際に、その凝固体積が最大となった。病理組織学的検討では、RFA施行部に明瞭な凝固壊死が確認できた。マウス皮下腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果の検討では、腫瘍径が1cm以下であれば完全な抗腫瘍効果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラジオ波凝固治療は近い将来、本邦でも肝以外の臓器へと治療適応が拡大される見込みである。そこで本研究では、今後のRFA治療適応拡大と小型臓器や小児がん等への応用を見据えて、新しく開発した細径RF電極針の凝固性能および抗腫瘍効果を行った。本研究の結果、細径RF電極針の至適使用条件や抗腫瘍効果が明らかとなり、今後の臨床応用へと展開させていく上で有用な情報が得られた。

研究成果の概要（英文）：In this research, we evaluated the coagulative performance of a novel 21-gauge (G) internally cooled radiofrequency (RF) electrode using ex vivo and in vivo rat liver. Anti-tumor effect was also evaluated by mouse subcutaneous tumor model. Results from ex vivo experiments showed the ablation volume increased significantly when RF energy was applied with the chilled water circulation. The largest ablation zone was created with applied RF power of 5 W. From in vivo experiments, results show that the ablation volume reached its maximum value when RF power of 7 W was applied. Histopathological examination showed a delineated coagulation necrosis at 24 h after RF ablation. The ablation zone border became clearer and fibrotic change was also observed at 7 days after RF ablation. Anti-tumor effect was excellent, if tumor size was less than 1cm.

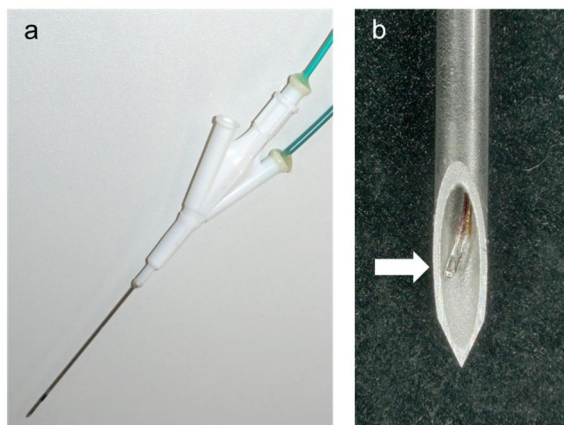
研究分野：Interventional Radiology (IVR)

キーワード：ラジオ波凝固治療 RFA 肝臓 IVR

1. 研究開始当初の背景

ラジオ波凝固療法 (Radiofrequency ablation、以下 RFA) は、腫瘍に電極針を直接刺入し、高周波電流による熱で腫瘍を壊死させる治療法である。現在、本邦では肝癌に対する治療機器として保険認可されているが、近い将来、肺、腎、副腎、甲状腺といった多臓器の腫瘍にも RFA の適応が拡大することが期待されている。しかし現在、本邦で使用可能な RFA 用電極針の径は一般的に 1.5-1.8 mm (17-15 ゲージ、以下 G) であり、甲状腺や副腎等の小型臓器に発生した腫瘍や小児がんに対して用いるには太すぎるという欠点があった。そこで我々は、従来の電極針よりも細径の、0.8mm (21G) の細径電極針を新たに開発した (図 1 a,b)。本研究では、動物実験で、21G 細径 RF 電極針を用いた RFA の実行可能性や抗腫瘍効果を証明する。

図 1



2. 研究の目的

本研究の目的は、新しく開発した 21G 細径電極針の生体における凝固範囲と至適通電条件を明らかにし、今後、臨床応用へと展開するための基盤となるデータを収集することである。

3. 研究の方法

(1) ラット摘出肝を用いた凝固範囲の検討

ラット摘出肝に 21G 細径 RF 電極針を刺入し、3W、5W、7W、9W、11W の 5 段階の出力で RFA を行った。更に、電極内に冷却水をさせない場合 (対象群) と、冷却水を還流させる場合 (水循環群) とで、凝固範囲の比較検討を行った。RFA は最大 5 分間行い、組織抵抗値が 30W 以上上昇した場合にはその時点で終了した。RFA 直後に、凝固範囲の長径および短径の測定を行った。

(2) 生体における凝固範囲の検討

生体ラットの肝臓に 21G 細径 RF 電極針を刺入し、3W、5W、7W、9W、11W の 5 段階の出力で RFA を行った。RFA は最大 5 分間行い、組織抵抗値が 30W 以上上昇した場合にはその時点で終了した。RFA 後 24 時間後に肝臓を摘出し、凝固範囲の測定を行った。また、一部の肝組織では HE 染色標本を作製し、組織学的な観察を行った。

(3) 抗腫瘍効果の検討

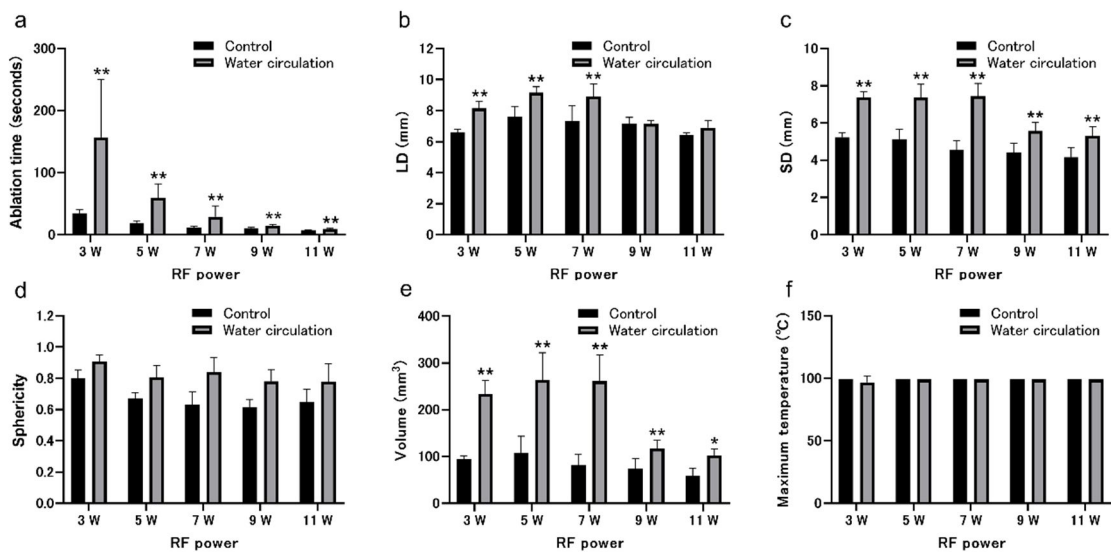
マウス大腸がん株 (Colon 26) にルシフェラーゼ発現プラスミドを導入したのちにマウス皮下に注入し、皮下腫瘍モデルを作成した。このマウス皮下腫瘍モデルを、無治療群 (Control 群) と RFA 治療群に分け、RFA 治療群では、皮下腫瘍に対して 21G 細径 RF 電極針を用いた RFA を行った。RFA 治療後 1 週間後に、腫瘍径および腫瘍体積の測定、In vivo imaging system (IVIS) を用いたルシフェラーゼ活性の測定を行った。

4. 研究成果

(1) ラット摘出肝を用いた凝固範囲の検討

ラット摘出肝の組織抵抗値は、対照群で 260.7 ± 32.0 、水循環群で 272.1 ± 33.6 ($p=0.18$) であった。アブレーション時間は、すべての RF 電力設定において対照群と比較して水循環群で有意に長かった ($p<0.01$) (図 1a)。また、3W、5W、9W の RF 電力設定で凝固領域の長径 (LD) は、対象群と比べ水還流群で有意に増加した ($p<0.01$) (図 1b)。凝固領域の短径は、すべての RF 電力設定 ($p<0.01$) において、水循環群において対照群よりも有意に増加した (図 1c)。RFA 中に冷水を循環させると、凝固域の形状がより円形になる傾向が明らかであったが、対照群と水循環群との間に有意差は認められなかった (図 1d)。凝固域の体積は、すべての RF 電力設定で RFA 中に冷却水を循環させたときに大幅に拡大した ($p<0.01$ in 3 W、5 W、7 W、および 9 W; $p<0.05$ in 11 W) (図 1e)。水循環群のアブレーション量は、5W ($263.4 \pm 58.5\text{mm}^3$) の RFA 出力の場合が最大 ($263.4 \pm 58.5\text{mm}^3$) となった。

図 2



(2) 生体における凝固範囲の検討

生体ラット肝臓の組織抵抗値は 339.7 ± 49.4 であった。通電時間は、RF 出力が増加するにつれて短くなった(図 2 a)。凝固領域の長径 (LD)、短径 (SD)、および体積は、7W の RF 出力の際に最大になった(LD、 $11.5 \pm 0.6\text{mm}$; SD、 $9.4 \pm 0.9\text{mm}$; 体積、 $532.3 \pm 110.3 \text{mm}^3$) (図 2 b-d)。7W、9W、および 11W の RF 電力設定における最高温度は、5W で見つかった温度よりも有意に高かった(図 2 e)。

RFA 後 24 時間後の肝組織では、凝固壊死が認められた(図 3 a,b)。凝固壊死領域の境界は RFA 後 7 日目の肝組織では更に明瞭となり、周囲には炎症細胞浸潤も認められた(図 3 c,d)。

図 3

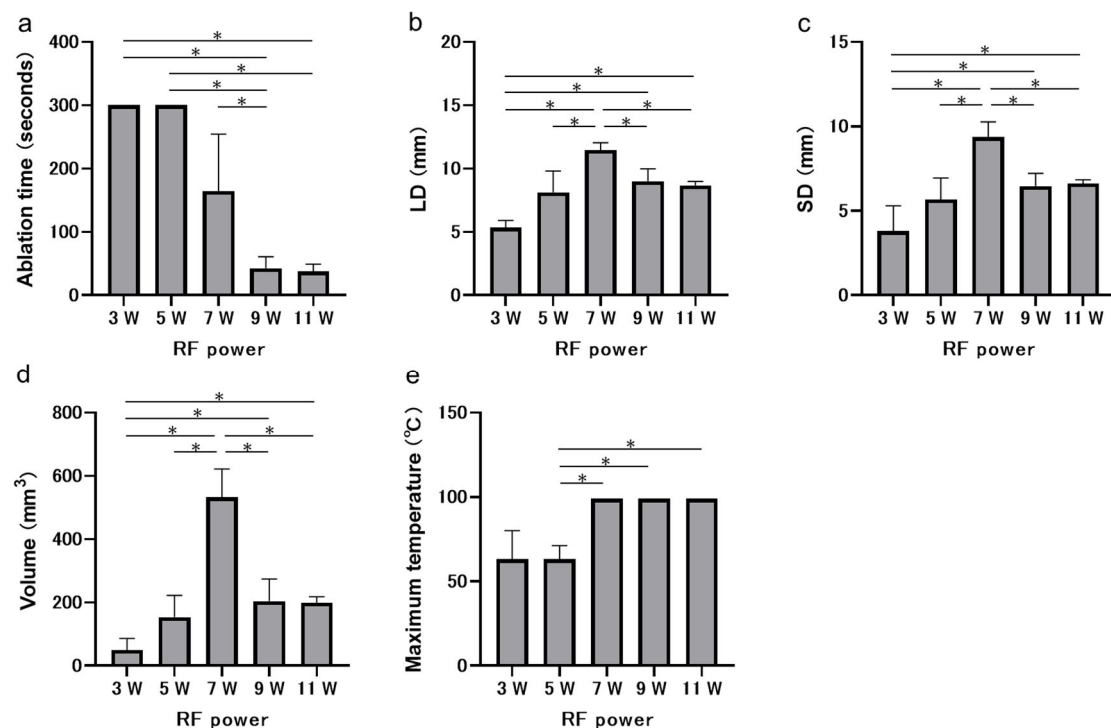
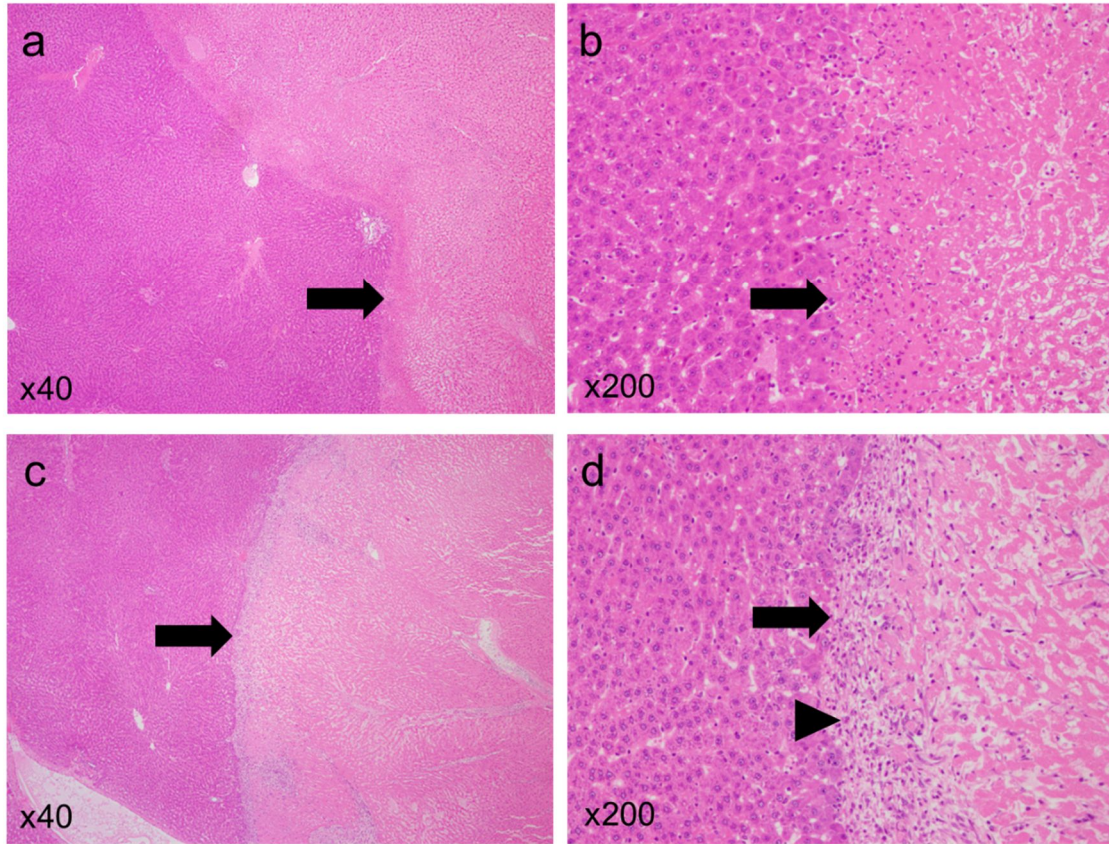


図 4



(3) 抗腫瘍効果の検討

RFA 後 1 週間後、Control 群では腫瘍径および腫瘍体積の有意な増加が認められた一方、RFA 群では皮下腫瘍が脱落し、完全に消失した (図 4 a, b)。IVIS を用いたルシフェラーゼ活性の測定では、Control 群では 1 週間で有意なルシフェラーゼ活性の増加が認められた一方、RFA 群では顕著なルシフェラーゼ活性の低下が認められた (図 5 a, b)。

図 5

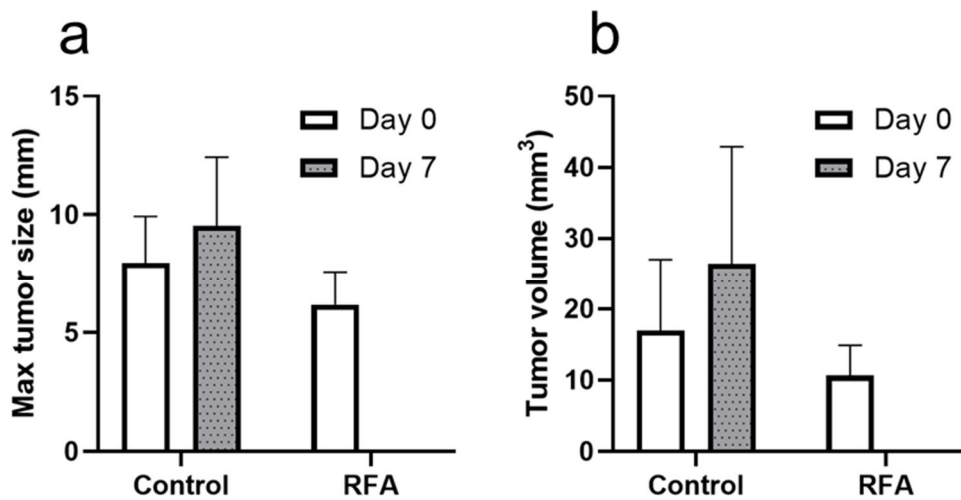
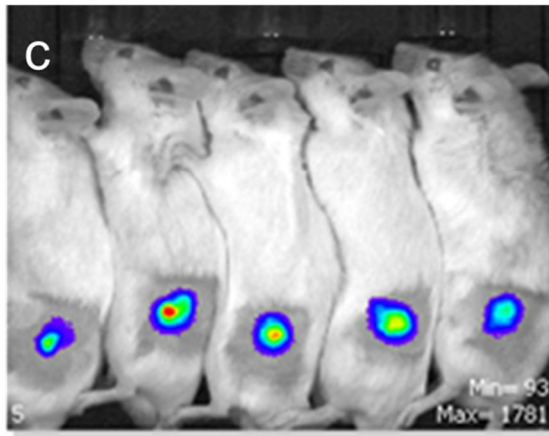
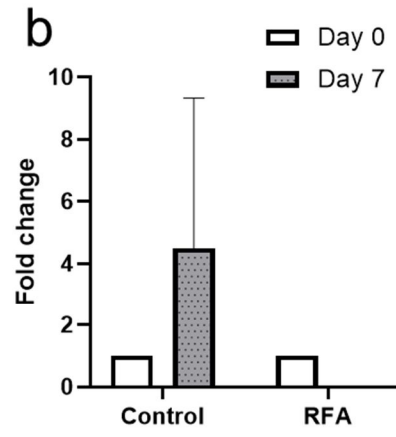
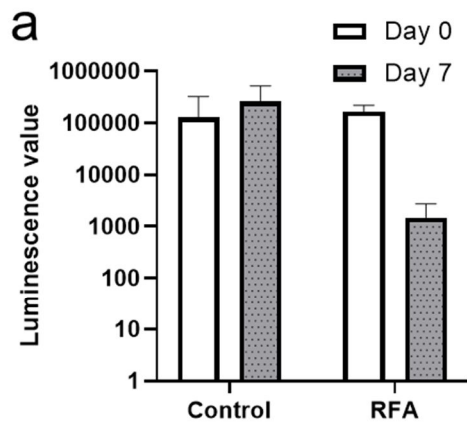
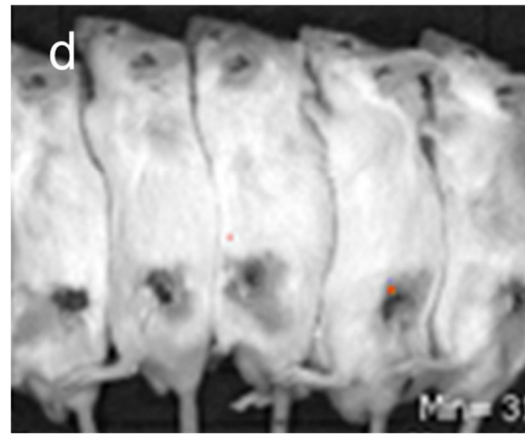


図 6



Before RFA (RFA group)



7D after RFA (RFA group)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kako Yasukazu, Ueki Ryusuke, Yamamoto Shingo, Takaki Haruyuki, Aoki Yoshitaka, Yokoyama Osamu, Yamakado Koichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Adrenal pheochromocytoma treated by combination of adrenal arterial embolization and radiofrequency ablation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1261 ~ 1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.3745	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 Ha Eun Ju, Baek Jung Hwan, Che Ying, Chou Yi-Hong, Fukunari Nobuhiro, Kim Ji-hoon, Lin Wei-Che, My Le Thi, Na Dong Gyu, Quek Lawrence Han Hwee, Wu Ming-Hsun, Yamakado Koichiro, Zhou Jianhua	4. 巻 40
2. 論文標題 Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: recommendations from the Asian Conference on Tumor Ablation Task Force	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ultrasonography	6. 最初と最後の頁 75 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14366/usg.20112	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 該当する
1. 著者名 Takaki Haruyuki, Kodama Yuki, Miyamoto Hisao, Iijima Yuto, Kikuchi Yoshinari, Kodama Hiroshi, Ueshima Eisuke, Nakasho Keiji, Wada Reona, Yamakado Koichiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Radiofrequency Ablation by a 21-Gauge Internally Cooled Electrode: Ex Vivo and In Vivo Evaluation by Rat Liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CardioVascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 150 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00270-020-02660-w	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 Hasegawa Takaaki, Takaki Haruyuki, Kodama Hiroshi, Yamanaka Takashi, Nakatsuka Atsuhiro, Sato Yozo, Takao Motoshi, Katayama Yoshihiko, Fukai Ichiro, Kato Toshio, Tokui Toshiya, Tempaku Hironori, Adachi Katsutoshi, Matsushima Yasushi, Inaba Yoshitaka, Yamakado Koichiro	4. 巻 294
2. 論文標題 Three-year Survival Rate after Radiofrequency Ablation for Surgically Resectable Colorectal Lung Metastases: A Prospective Multicenter Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 686 ~ 695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2020191272	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 Ueshima Eisuke, Nishiofuku Hideyuki, Takaki Haruyuki, Hirata Yutaka, Kodama Hiroshi, Tanaka Toshihiro, Kichikawa Kimihiko, Yamakado Koichiro, Okada Takuya, Sofue Keitaro, Yamaguchi Masato, Sugimoto Koji, Murakami Takamichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Hepatic Artery Embolization Induces the Local Overexpression of Transforming Growth Factor in a Rat Hepatoma Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 63~72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502774	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 Kodama Hiroshi, Yamakado Koichiro, Taniguchi Junichi, Ogasawara Atsushi, Kako Yasukazu, Takaki Haruyuki, Kobayashi Kaoru	4. 巻 8
2. 論文標題 Advances in percutaneous lung tumor therapy: 2019 update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chinese Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 64~64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/cco.2019.12.09	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 Iizuka Takafumi, Matsumoto Kazuma, Hagihara Yoshiaki, Nasada Toshiya, Ikeuchi Youko, Kikuchi Keisuke, Mitsuie Chiemi, Kotoura Noriko, Yamakado Kouichirou, Kobayashi Kaoru, Takaki Haruyuki, Kako Yasukazu	4. 巻 75
2. 論文標題 Measurement of Head and Neck Exposure in CT Guided IVR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiological Technology	6. 最初と最後の頁 625~630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2019_JSRT_75.7.625	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Koichiro Yamakado
2. 発表標題 RFA for liver metastasis
3. 学会等名 APSCVIR 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Yamakado
2. 発表標題 RFA and Cryoablation of RCC
3. 学会等名 APSCVIR 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木治行、山門亨一郎ほか
2. 発表標題 細径ラジオ波電極針の開発と凝固範囲の検討
3. 学会等名 第20回RFA凍結療法研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木治行、山門亨一郎ほか
2. 発表標題 肝動脈塞栓術がPD-L1の発現に与える影響について：ラット肝癌モデルを用いた検討
3. 学会等名 第67回関西IVR研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaki H, Yamakado K, et al.
2. 発表標題 Translational Research in IO and Immunology
3. 学会等名 6th Asia-Pacific Congress of Interventional Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamakado K.
2. 発表標題 Liver ablation
3. 学会等名 Seminar for Interventional Radiology Asia-Pacific (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takaki H, Yamakado K
2. 発表標題 Lung and Kidney ablation
3. 学会等名 Seminar for Interventional Radiology Asia-Pacific (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 吉川 公彦、荒井 保明、山門亨一郎、高木治行ほか	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 624
3. 書名 IVRのすべて	

1. 著者名 宮崎将也、高木治行、山門亨一郎ほか	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 4
3. 書名 臨床画像 2020年3月号	

〔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	児玉 大志 (Kodama Hiroshi) (20422834)	兵庫医科大学・医学部・助教 (34519)	
研究分担者	高木 治行 (Takaki Haruyuki) (30378377)	兵庫医科大学・医学部・准教授 (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関