

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791335

研究課題名(和文) リピオドール塞栓術併用腎癌凍結治療の基礎的研究

研究課題名(英文) Cryoablation combined with lipiodol embolization of renal cell carcinoma: basic research

研究代表者

井上 政則 (Inoue, Masanori)

慶應義塾大学・医学部・共同研究員

研究者番号：30338157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：腎癌の凍結治療が普及している。しかしその成績は部分切除には及ばない原因に thermal sink effect がある。腎動脈血流があるので、凍結範囲が広がらず、さらに太い血管がある周囲では十分に低温が得られないため、再発の原因となることが予想される。このため、今回腎動脈血流遮断下に豚腎の凍結を行い、その凍結範囲を通常の凍結範囲と比較した。さらに病理学的な検討も行った。腎動脈血流遮断下の凍結は、凍結半径が平均で 1.7 ± 0.06 mm であり、通常の凍結の平均半径 1.2 ± 0.12 mm と比較して有意に改善が得られた。 -20 程度で完全な細胞死が病理学的に観察された。

研究成果の概要(英文)：Cryoablation for renal cell carcinoma has been widespread in Japan. However recurrent rate is higher than that of partial nephrectomy due to thermal sink effect. Thus, we compared cryoablation of kidney under occlusion of renal artery to normal cryoablation. The mean radius of ice ball of cryoablation under occlusion of renal artery and under free flow of renal artery are 1.7 ± 0.06 mm and 1.2 ± 0.12 mm, respectively. The difference is statistically significant. Complete cell death was observed lower than -20 .

研究分野：インターベンション

キーワード：凍結治療 腎癌 インターベンション

1. 研究開始当初の背景

近年保険収載をされた腎癌の凍結治療は広く普及しつつある。しかし現状では小腎癌に対する治療は nephron-sparing surgery (以下 NSS) が radical nephrectomy と比較して生存率は変わらず、慢性腎臓病を抑制する事が報告され、小腎癌の第一選択となってきた。凍結治療は、局所麻酔で施行可能であり、腎機能への影響も少ないことが期待される。しかし thermal sink effect により十分に低温が得られない可能性がある。特に太い血管がある周囲では十分に低温が得られない事が報告されている。また近年、穿刺針の細径化に伴いより低侵襲に治療が行える反面、1本の凍結端子で得られる凍結範囲が縮小したため、複数本の凍結端子を穿刺する必要性が増している。これに伴い凍結治療後の出血の増加といった問題がある。実際に過去の報告では局所制御の観点からは NSS に劣るのが現状である。このため、thermal sink effect の影響を減らし、凍結範囲を拡大することで、治療適応、治療成績を向上し、さらに出血の合併症を減らす事が、腎凍結治療の普及には重要である。

2. 研究の目的

本研究では実験動物を用いて、腎動脈塞栓併用腎癌凍結治療の安全と有用性の検討を行い、臨床応用することを目的とする。具体的には、腎動脈塞栓群と非塞栓群で凍結半径、lethal temperature と報告されている -20 の半径、また対応した温度での病理学的検討を行う。

3. 研究の方法

実験 1: 腎動脈塞栓併用腎凍結治療群

全身麻酔下に豚大腿動脈を穿刺し、5Fr シースを留置する。血管造影用 5Fr カテーテルを用いて、透視下に腎動脈本幹を選択する。ジェルパートにて腎動脈本幹の血流が停滞する程度に経カテーテル動脈塞栓 (TAE) を行う。その後豚を手術台に移動し、開腹下に腎臓を剖出する。通常臨床と同様に凍結 10 分/解凍を 1 サイクルとして、2 サイクルを行う。凍結端子の周囲にアクリル板に固定した自作の温度測定用デバイス (K-type の熱電対を用い、データロガ (Pico Technology, UK) で凍結端子周囲の温度を 40 点同時に 5 秒おきに測定可能) を装着して、real time に凍結端子周囲の 40 点の温度変化を計測する。これにより凍結範囲の計測を行う。

実験 2: 腎凍結治療単独群

豚を手術台に移動し、全身麻酔下に開腹下に腎臓を剖出する。腎凍結を通常臨床と同様に凍結 10 分/解凍を 1 サイクルとして、2 サイクルを行う。凍結端子の周囲にアクリル板に固定した自作の温度測定用デバイス (K-type の熱電対を用い、データロガ (Pico Technology, UK) で凍結端子周囲の温度を 40 点同時に 5 秒おきに測定可能) を装着して、

real time に凍結端子周囲の 40 点の温度変化を計測する。これにより凍結範囲の計測を行う。

検討項目: 凍結範囲比較と病理学的検討

(1) 実験 1 と 2 の温度測定の結果から等温曲線を作成し、凍結範囲の比較を行う。この際、0 の凍結半径、さらに lethal temperature とされる -20 の半径の比較を行う。さらに両群での凍結時の等温度曲線と凍結関数を用いて両群の凍結特性を検証する。具体的には凍結限界などの凍結特性を解析するために、時間に対する凍結範囲の凍結面の半径長を表す凍結関数 $f(t)$ を以下の如く定義する。

$$f(t) = a \exp(bt) + c \quad (a, b < 0, c > 0)$$

実験データに a, b, c をフリーパラメータとして最小自乗法でフィットさせる。この凍結関数は非線形関数であるが、時間が無限大のとき第 1 項はゼロとなって切片 c に収束し、これは凍結範囲の凍結限界の大きさに相当する。この凍結関数を用いた解析により、両群での凍結特性を検証する。

また両群から得られた凍結半径の平均値を比較するために t-検定による統計学的な比較を行い、凍結半径に有意差があるかどうかの検討を行う。

(2) 凍結を行った腎臓を摘出し、ホルマリン固定し病理学的検討を行う。通常 thermal sink effect は 3mm 以上の血管でみられる事が報告されている。これにより凍結範囲と共に、太い血管が凍結範囲に与える影響を、両群で比較する。また等温曲線と比較して、腫瘍の壊死に必要と報告されている -20 での病理学的所見を検討する。具体的には 0 ~ -20 と -20 以下での病理学的な差を検討する。

4. 研究成果

結果 1:

腎動脈塞栓併用腎凍結治療群 10 例、腎凍結治療単独群 10 例のデータを解析した。腎動脈塞栓併用腎凍結治療群と腎凍結治療単独群で平均凍結半径 ± 標準偏差がそれぞれ $1.70 \pm 0.06 \text{ cm}$ 、 $1.2 \pm 0.12 \text{ cm}$ であり、統計学的にも有意に ($p < 0.01$) 前者で凍結範囲の拡大が得られた。また治療効果を期待できる -20 は腎動脈塞栓併用腎凍結治療群と腎凍結治療単独群で平均凍結半径 ± 標準偏差がそれぞれ $1.10 \pm 0.06 \text{ cm}$ 、 $0.8 \pm 0.08 \text{ cm}$ であり、統計学的にも有意に ($p < 0.01$) 前者で凍結範囲の拡大が得られた。

両群で、得られた結果より凍結の経時的变化をグラフにした。さらにこの結果より凍結関数を作成した (図 1, 2)。さらに等温曲線を作成 (図 3, 4) し、これを用いて病理との比較検討を行った。(結果 3 参照)

図 1 非塞栓群

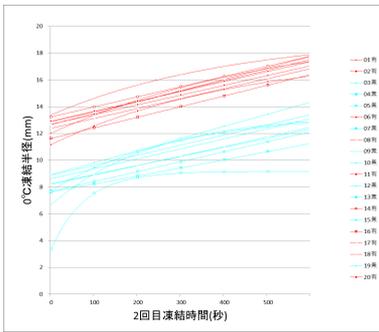


図 2 塞栓群

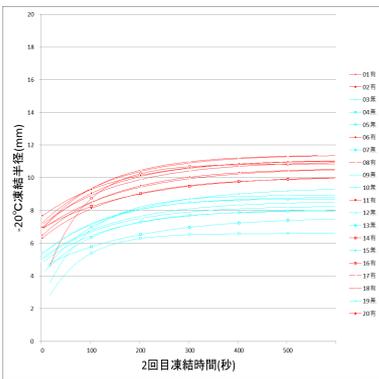


図 3 等温曲線 非塞栓群

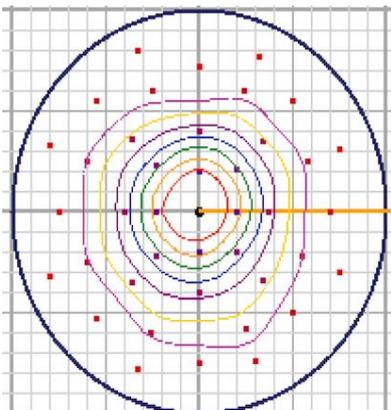
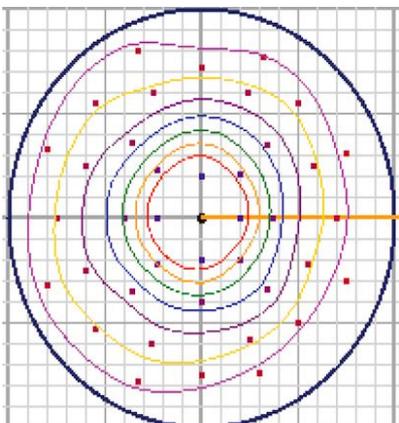


図 4 等温曲線 塞栓群



結果 2:

腎動脈塞栓併用腎凍結治療群と腎凍結治療単独群で凍結関数では、c 値の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 8.3 ± 0.48 ，凍結群では 10.8 ± 0.8 であった。これにより凍結特性からも前者で有意に塞栓群では c 値が大きい事が明らかになった。

結果 3:

病理学的検討では、いずれの群でも凍結中心から等温曲線の -20°C の半径レベルまでは核濃縮や核の消失がみられ、完全に細胞死が期待できるが、 -20°C から 0°C までの範囲では viable と思われる細胞が徐々に増加していく所見が見られた (図 5, 図 6)。

図 5 凍結中心部 (-20°C 以下)

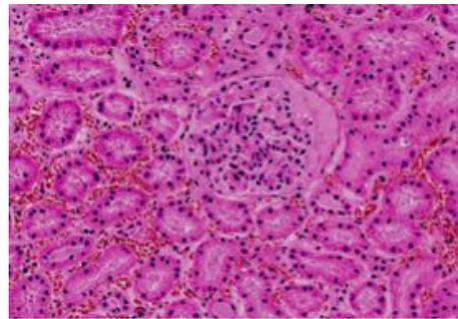
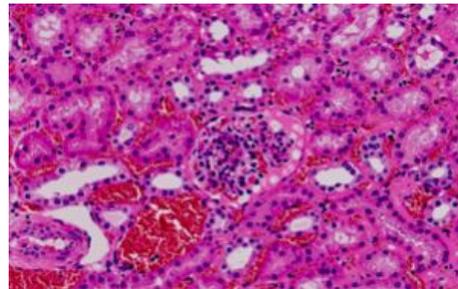


図 6 凍結辺縁部 (-20°C から 0°C)



以上の結果からは、腎癌の凍結範囲は有意に塞栓群にて拡大をした。等温曲線と病理の比較では、 -20°C 以内では細胞核の濃縮や消失が均一に見られた。すなわち -20°C 前後で完全な細胞死を得られる境界があることが確認された。実際の治療では対象病変を -20°C の範囲に含める事が必須であり、これらの等温曲線を参考にして、今後の凍結治療における凍結治療域のマーヅンを決定して治療を行う事で、治療成績の向上が期待できると思われた。また今回比較的腎表面で実験を行ったこともあり口径の大きな脈管周囲での病理学的に検討は困難であった。腎癌の栄養血管の塞栓を、凍結治療に併用することで、塞栓による腫瘍の壊死のみならず、凍結範囲の拡大、thermal sink effect の改善により再発率を減らせる事が期待される。

(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2件)

Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M.
Cryoablation of early-stage primary lung cancer. Biomed Res Int. 2014;2014:521691.doi:10.1155/2014/521691. 査読有り

Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, et al.
Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. J Vasc Interv Radiol. Jun;24(6):813-21, 2013 doi:10.1016/j.jvir.2012.12.026. 査読有り

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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