

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461867

研究課題名(和文) 前立腺肥大症に対する経皮的凍結療法：隣接臓器と周囲組織への影響の検討

研究課題名(英文) Percutaneous cryoablation for benign prostatic hyperplasia: analysis of effects on adjacent organs and surrounding tissues

研究代表者

田中 治 (Tanaka, Osamu)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師

研究者番号：70317246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺肥大症への応用が期待される凍結療法の基礎的研究を行った。全身麻酔下に雄ビーグル犬成犬を開腹、直視下に前立腺に凍結端子を穿刺し凍結療法を行った。凍結前後にMRIを撮像し、前立腺容積の変化や凍結療法後の病理組織学的変化を検討した。前立腺に対する凍結療法は、前立腺組織に強い出血壊死を引き起こすことが判明した。また、凍結領域に尿道が接していた場合には病理組織学的に尿道上皮の脱落が見られたが、術後のMRIで尿道損傷を評価することは不可能であった。

研究成果の概要(英文)：We conducted fundamental research on cryotherapy that is expected to be applied to benign prostatic hyperplasia. Under general anesthesia, a cryoablation to normal prostate was performed for six dogs. MRI was performed before and after freezing, and changes in prostate volume and histopathological changes after cryotherapy were examined. Cryotherapy for the prostate was found to cause severe hemorrhagic necrosis. In addition, when the urethra was in contact with the freezing region, the urethral epithelium was pathologically histologically dropped, but it was impossible to evaluate urethral damage during MRI.

研究分野：IVR 腹部画像診断

キーワード：凍結療法 前立腺 IVR

1. 研究開始当初の背景

近年の急速な高齢化社会の進行により、高齢化率(65歳以上人口割合)は増加の一途をたどっている。内閣府の平成24年度版高齢社会白書によると、本邦の高齢化率は2010年には23.0%であったが、2060年には39.9%まで上昇することが推計されている。前立腺肥大症は高齢男性にみられ、組織学的には60歳以上の男性の50%以上、85歳までには約90%にみられる疾患である。本邦においては前述のごとく高齢化が急激に進捗しているため、今後の有病率の増加が予測される。前立腺肥大症の病態は、前立腺種が増大することにより尿道抵抗が高まり、尿道狭窄を呈する。組織学的には細胞数の増加であり、間質で形成された結節が腺増生を誘導し、肥大結節へと進展する。肥大結節の増大や増加により尿道狭窄を来し、尿の通過障害を生じる。その結果として膀胱機能が影響を受け、排尿困難や頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿など様々な症状を呈するため、患者の生活の質を著しく低下させる原因となりうる。治療法は基本的には薬物療法が第一選択であるが、薬物療法が無効な場合には低侵襲治療や外科的治療が選択されることも多い。本邦において、肺癌や腎癌といった一部の悪性腫瘍に対する低侵襲治療として経皮的凍結療法が施行されている。本邦において市販されている凍結装置は、先端部に凍結端子を内蔵した穿刺針を標的病変に穿刺することにより凍結療法を行うものである。標的病変に穿刺針を穿刺し、ジュール・トムソン効果により穿刺針先端周囲を超低温状態に至らしめ、凍結領域を作成する。凍結による細胞壊死は組織内温度がマイナス20以下に達すると生じることが解明されているため、凍結療法を施行する際には標的病変の組織内温度をマイナス20以下に冷却する必要がある。現在市販されている装置を用いることにより、穿刺針先端部を中心とした一定範囲をマイナス170まで冷却することが可能となる。国内外のこれまでの研究を通じて、悪性腫瘍に対する経皮的凍結療法の手技はほぼ確立されつつある。経皮的凍結療法の最大の利点は低侵襲治療であること、かつ超低温による麻酔効果のため痛みが殆どないとされていることである。経皮的凍結療法は全身麻酔を必要とせず、局所麻酔下に、穿刺部皮膚に数ミリ程度の切開を加え、画像誘導下に先端に凍結端子を内蔵した穿刺針を標的病変に穿刺することにより、一定範囲を凍結させることが可能である。経皮的凍結療法の最大の欠点は、局所療法であるが故に凍結範囲が限定されることであり、悪性腫瘍に対して施行する際には腫瘍が残存する可能性があることである。しかし、前立腺肥大症は良性疾患であり、経皮的凍結療法により肥大結節の容積を低減させるのみで症状の改善につながる可能性が期待さ

れるため、経皮的凍結療法の臨床応用が可能になれば、その意義は非常に大きいと考える。

2. 研究の目的

前立腺に対する凍結療法を行うにあたり、動物実験を通じて前立腺の病理組織学的変化、周囲組織への影響、凍結療法前後での前立腺容積の変化を明らかにすることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

本実験に先立ち、ビーグル犬雄1頭を用いた予備実験を施行した。予備実験において、犬前立腺の経皮的穿刺は極めて困難なことが判明したため、本実験では全身麻酔下に開腹して凍結療法を行うこととし、前立腺内尿道への影響を検討することとした。また、前立腺全体を凍結させるには凍結端子が2本必要であることが判明した。本実験において実験動物はビーグル犬成犬雄6頭(体重10.1~14.0kg、平均12.0kg)を使用。凍結装置はCRYO-HITを使用した。意図した前立腺の凍結範囲により、凍結端子1本を用いた前立腺一部凍結群(Group 1; n=3)および凍結端子2本を用いた前立腺全体凍結群(Group 2; n=3)の2群に分けた。各犬凍結療法前に前立腺MRIを撮像。撮像後CT室に移動、全身麻酔下に開腹し凍結端子を直視下に前立腺に穿刺。CTにて適切な位置に凍結端子が穿刺されていることを確認、凍結-解凍サイクルを各犬2サイクルずつ施行した。凍結療法直後にも各犬前立腺MRIを撮像した。各群1頭ずつ、凍結療法後7日、14日、28日飼育の後安楽死処置を行い前立腺および周囲組織を採材、凍結療法後の組織学的変化についての検討を企図した。また、凍結療法後の前立腺MRIの撮像は、7日飼育群では凍結療法7日後、14日飼育群では凍結療法7日後および14日後、28日飼育群では7日後、14日後および28日後を企図した。

4. 研究成果

28日飼育群ではいずれの群においても術後28日以内に死亡したため、各群凍結療法後7日および14日飼育群での検討を行った。凍結直後MRIで造影欠損のあった部位を壊死領域として測定したところ、平均の凍結体積はGroup 1で45%、Group 2で100%であった。前立腺の体積変化率は、Group 1において、直後のMRIでは143%、7日後MRIで182%、14日後MRIでは82%であった。一方、Group 2において、直後のMRIでは220%、7日後MRIでは425%、14日後MRIでは262%であった。いずれの群においても、凍結療法後には前立腺に強い腫脹が生じることが判明した。摘出した病理標本では、凍結領域の前立腺は

出血壊死を呈していた。これは凍結療法後に施行したMRI所見と矛盾しない所見であった。凍結領域が尿道と接していた部分では、尿道上皮の脱落がみられた。しかしMRIでは尿道損傷の有無に関しては評価が困難であった。凍結領域が前立腺内尿道と接している場合には、尿道損傷が生じる可能性が示唆された。

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3件)

1. Yamashita M, Hayashi N, Takeuchi Y, Tanaka O, Yamada K. Successful angioplasty of a hepatic vena caval branch in a patient with Budd-Chiari syndrome due to occlusion of the three major hepatic veins. *Interventional Radiology* 2017;2:85-88. doi: 10.22575/interventionalradiology.2017-0007. 査読あり
2. Miura H, Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, Ichijo Y, Kato D, Shimada J. CT findings after lipiodol marking performed before video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary nodules. *Acta Radiol.* 2016 Mar;57(3):303-10. doi: 10.1177/0284185115576047 査読あり
3. 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 for metastatic lung or liver tumors of male germ cell tumors as an alternative minimally invasive therapy after salvage chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2015 Dec;20(6):1192-7. doi: 10.1007/s10147-015-0824-5. 査読あり

[学会発表](計2件)

1. Ichijo Y, Miura H, Hirota T, Tanaka T, Yoshikawa T, Yamahana Y, Yamashita M, Tsuji Y, Saruya S, Tanaka O, Yamada K. Lipiodol retention of hypervascular renal tumors in lipiodol marking before renal cryoablation. *JSIR & ISIR* 2018. May 31-June 2, 2018. Grand Nikko Tokyo Daiba, Tokyo, Japan.
2. Miura H, Tanaka O, Yamahana Y, Yamashita M, Yoshikawa T, Tsuji Y, Tanaka T, Saruya S, Hirota T, Yamada K, Okamoto Y. Evaluation of prostate and urethra after cryotherapy in normal canine model. *JSIR & ISIR* 2018. May 31-June 2, 2018. Grand Nikko Tokyo Daiba, Tokyo, Japan.

3. [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]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中治 (TANAKA Osamu)
京都府立医科大学・医学系研究科・客員講師
研究者番号：70317246

(2)研究分担者

一条祐輔 (ICHIJO Yusuke)
京都府立医科大学・医学系研究科・助教
研究者番号：10714686

田中匡 (TANAKA Tadashi)
京都府立医科大学・医学系研究科・助教
研究者番号：60750544

林奈津子 (HAYASHI Natsuko)
京都府立医科大学・医学系研究科・客員講師
研究者番号：70736173

三浦寛司 (MIURA Hiroshi)
京都府立医科大学・医学系研究科・助教
研究者番号：20607593

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 ()