学位論文題名

Influence of Surgical Staples on Radiofrequency Ablation using Multitined Expandable Electrodes

(展開型電極針を用いたラジオ波凝固療法における
外科縫合用ステープルの影響について)

学位論文内容の要旨

近年、各種腫瘍性病変に対して、展開型電極針を用いたラジオ波凝固療法（以下、RFA）が普及し、肝腫瘍、肺腫瘍、腎腫瘍等で治療成績の報告が蓄積され、非常に有効な治療であることが証明されている。

外科切除後の残存・再発病変に対して施行される場合、外科縫合用クリップやステープルなどの金属と電極針が接触する可能性がある。この接触により、電極針の電流が変化し、誘電加熱の熱分布にも変化を生じ、予測と異なる凝固を生じる可能性もあると推測される。これは実際の腫瘍性病変に対する RFA においては、病変の一部で凝固が得られない、あるいは腫瘍の周囲の正常組織を過剰に凝固する可能性がある事を意味する。多くの報告では、その影響は限られているだろうと言及しているが、それを詳細に検討した報告はない。

本研究では、展開型電極針と外科縫合用ステープルが接触した状況を実験的に設定し、以下の仮説のもと、凝固範囲にどのような変化が生じるか、基礎的実験において検討した。

仮説 1) ステープルが展開型電極針の展開針の 1 本と接触した場合、ステープルとの接触が無い場合と比較し、ステープルが電極の一部として機能し、凝固範囲を予測より拡大する。

仮説 2) ステープルが展開型電極針の展開針の 2 本を架橋する様に接触した場合、ステープルとの接触が無い場合と比較し、ステープルが 2 本の展開針の間の電流を短絡するため、展開針の先端部の凝固熱が低下する。

仮説 3) ステープルが展開型電極針の展開針の 2 本を架橋する様に接触した場合、ステープルとの接触が無い場合と比較し、ステープルが 2 本の展開針の間の電流を短絡するため、この部位の誘電加熱が促進され、組織内インピーダンスの上昇が早まる。

<方法>

先端部に 10 本の展開針を有する RFA 用展開型電極針 (LeVeen electrode 3.0 ; 3cm の径の凝固範囲が得られる電極針、Boston Scientific 社製) とステンレススチール製 (クロム、ニッケル、モリブデン、銅、コバルト、鉄の合金) の外科縫合用ステープルを用いて、上記の仮説をもとに、以下の状況を作成した。a) 外科縫合用ステープルなし、b) 外科縫合用ステープルが展開針の 1 本と接触、c) 外科縫合用ステープルが展開針の隣り合う 2 本を架橋する様に接触。生体内での完全な接触を想定し、展開針とステープルが離れない様、ステープルの端を折り曲げて展開針を変形させずに密着させた。

RFA 療法の対象となる臓器を想定し、凝固の対象物として、水と蛋白質を多く含み、簡易に凝固範囲を評価できることが知られている卵白を用いた。卵白を入れたアクリル製の容器 (10 x 10 x 20 cm) を生体と想定し、容器

の底面に対極板（臨床では治療時に体表に貼付する）として銅板を置き、展開した状態の展開型電極針を卵白の内部に留置した。その後、ラジオ波発生器（ジェネレーター）（RF2000、Boston Scientific 社製）と展開針、銅板を接続し、通電を開始した。出力は 30W から開始し、1 分毎に 10W ずつ上昇させ、3 分以降は 50W で継続した。電極針の周囲の卵白が凝固し、電流がほぼ完全に遮断される程インピーダンス上昇した時点（以下ロールオフ）で通電を終了し、凝固した卵白の最長径・最短径を測定した。ロールオフの時点で凝固した卵白の範囲は、この RFA 療法で達成し得る凝固範囲を示す。a)、b)、c)の各状況においてそれぞれ 10 回ずつ実験を行い、ロールオフの可否、それに要した時間、凝固範囲の最長径・最短径について各状況間の差の有無を検討した (t 検定、 $P<.01$)。

<結果>

30 回の通電全てでロールオフの状態になり、いずれの状況においても電極針周囲の十分なインピーダンス上昇、すなわち達成可能な凝固範囲を再現できた。

通電開始からロールオフまでの時間は、a) 13.7±3.8 分、b) 14.8±4.0 分、c) 12.70±3.8 分で、a)と b)、a)と c)との間に優位差は認めず、ステープルと展開針が接触し、ステープルに電流を生じて、組織内インピーダンス上昇を有意に速めたり、あるいは妨げる事は無いことが示された。

凝固した卵白の最長径は、a) 4.0±0.5 cm、b) 3.9±0.3 cm、c) 3.6±0.3 cm で、a)と b)、a)と c)との間に優位差は認めず、ステープルと展開針が接触し、ステープルに電流を生じて、凝固範囲を有意に拡大、あるいは縮小はしないことが示された。

凝固した卵白の最短径は、a) 3.7±0.4 cm、b) 3.6±0.1 cm、c) 3.3±0.1 cm で、a)と b)との間には有意差を認めなかったが、c)では a)と比較して優位に径が小さかった ($P<.01$)。ステープルが展開針の 2 本を架橋するように接触した場合は、接触していない場合と比較して、部分的ながら誘電加熱が减弱し、凝固範囲の縮小を生じる可能性がある事が明らかになった。

<考察>

展開型 RFA 針が金属製ステープルに接触する状況は、悪性腫瘍切除後の残存・局所再発に対する治療（特に肺癌など）では起こりうる。本研究で、ステープルが展開針の 2 本を架橋する様に接した状態で凝固範囲の最短径が優位に縮小した事から、実際の腫瘍の治療においては、部分的に十分な凝固を得られず、腫瘍の残存を生じる可能性があることが明らかになった。

展開型 RFA 針は、展開針と対極板との間に通電を行った際、インピーダンスにより発生する展開針の誘電発熱で凝固を行っている。よって、展開針の 2 本を架橋する金属が存在すると、その部位で電流に短絡などの変化を生じ、展開針の先端部でインピーダンスの上昇を生じず、誘電発熱が减弱し、凝固範囲が小さくなったと推測された。

本研究の限界は、卵白の不均一さ（水の含有量など）と若干の実験温度に起因すると思われる通電開始からロールオフまでの時間のばらつきと、ステープルが接触している領域に特有の変化が証明されていない点であり、今後の検討を要する。

臨床における実際の治療では、ステープルの周囲で熱分布に変化が生じるとしても、生体内のその他の要因（血流の冷却効果、組織の熱伝導率など）が加味され、その影響は覆い隠される可能性もある。近年ではチタン合金製のステープルが広く使用されており、及ぼす影響は本研究での結果より軽減すると思われるが、さらなる検討が必要である。

<結論>

金属製外科縫合用ステープルが展開型 RFA 針の展開針の 2 本を架橋する様に接触した場合は、展開針の誘電発

熱が減弱し、凝固範囲の最短径を短縮させる可能性がある事が、この実験において初めて明らかになった。実際の臨床での治療では、可能であれば展開針は金属と接触しない様にするのが望ましいことが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 秋 田 弘 俊

副 査 教 授 白 土 博 樹

学 位 論 文 題 名

Influence of Surgical Staples on Radiofrequency Ablation using Multitined Expandable Electrodes

(展開型電極針を用いたラジオ波凝固療法における
外科縫合用ステープルの影響について)

近年、各種腫瘍性病変に対して、展開型電極針を用いたラジオ波凝固療法（以下、RFA）が普及し、肝腫瘍、肺腫瘍、腎腫瘍等で治療成績の報告が蓄積され、非常に有効な治療であることが証明されている。

ラジオ波凝固療法（以下 RFA）の適応拡大に伴い、外科切除後の再発病変に対しても RFA が積極的に行われる様になった。この場合、外科縫合用クリップやステープルなどの金属と電極針が接触する可能性がある。この接触により、電極針の電流が変化し、誘電加熱の熱分布にも変化を生じ、予測と異なる凝固を生じる可能性もあると推測される。これは実際の腫瘍性病変に対する RFA においては、病変の一部で凝固が得られない、あるいは腫瘍の周囲の正常組織を過剰に凝固する可能性がある事を意味する。

申請者は本研究において、術後再発病変への RFA を想定し、RFA 用展開型電極針と外科縫合用ステープルが接触した状況を実験的に設定、凝固への影響を基礎的実験において検討を行った。

先端部に 10 本の展開針を有する RFA 用展開型電極針（LeVeen electrode 3.0 ; 3cm の径の凝固範囲が得られる電極針、Boston Scientific 社製）とステンレススチール製（クロム、ニッケル、モリブデン、銅、コバルト、鉄の合金）の外科縫合用ステープルを用いて、上記の仮説をもとに、以下の状況を作成した。a) 外科縫合用ステープルなし、b) 外科縫合用ステープルが展開針の 1 本と接触、c) 外科縫合用ステープルが展開針の隣り合う 2 本を架橋する様に接触。

各条件で 10 回ずつ卵白の凝固を行い、完全凝固までの時間と凝固範囲について、各状況間の有意差の有無を検定した（t 検定、 $P < .01$ ）。完全凝固までの時間と凝固範囲の最長径では各条件間に優位差は認めなかったが、凝固範囲の最短径は、c) では a) と比較して優位に小さく、凝固範囲の縮小を生じ得る事が明らかになった。

口頭発表に際し、副査の秋田教授から RFA の凝固範囲の変化に関する他の基礎実験の報告について質問があった。これに対し申請者は、ブタ肝を用いて外科用クリップ RFA 電極針に近接した状態で及ぼす影響について検討した報告と、金属ステントが及ぼす影響についての報告があると回答した。次に RFA に影響し得るステープルの材質についての質問があり、申請者はスチール合金では電流が流れやすいため影響があると思われるが、体内ではチタン合金が多く用いられるため影響が少ないと予測され、ただし電流が大きくなれば影響は無視できなくなる可能性もあると回答した。次に申請者が治療した再発症例に対する治療効

果について質問があり、申請者は一部完全凝固が得られず再発したと回答した。次いで副査の白土教授から本研究を臨床研究へ応用することが可能かどうかの質問があり、申請者は生体内で RFA 用電極針とステープルが確実に接触していることを客観的に証明することが困難だと思われると回答した。次に cooling effect の研究への応用について質問があり、申請者はファントム作成により実現可能と思われると回答した。次に RFA 治療の適応基準について質問があり、申請者は原則としてどの臓器も 3cm 以内の腫瘍が良い適応とされるのが一般的で、今回の研究では再発腫瘍で内部に金属を含んでいたとしても、他の要因が影響しない限り同じ基準を適応できると思われると回答した。最後に主査から、RFA 適応疾患の種類について質問があり、申請者は現在のところ肝、肺、腎、骨、乳腺、有痛性リンパ節腫瘍などに適応があると回答した。次に血流が多い臓器の腫瘍に対する RFA 治療の cooling effect の影響についての質問があり、申請者は細い血管では cooling effect の影響はほとんど無く完全に治療できると回答した。次にステープルの大きさや方向が凝固に与える影響について質問があり、申請者は本研究で設定したものと異なる状況で同様の実験を施行すればさらに新たな結果が得られる可能性があり、今後の検討項目であると回答した。いずれの質問に対しても、申請者は本研究の結果、文献報告、自己の臨床経験から、おおむね適切に回答した。

審査委員は、申請者自身が経験した臨床症例での現象を契機とし、仮説に基づいた基礎的な実験を計画し、外科縫合用ステープル単独の電気化学的影響を検討し、その影響を明らかにした、という点について高く評価した。

この論文は、RFA において電極針と外科縫合用ステープルとの接触が凝固範囲を縮小しうる事を示した。将来的には生体における凝固範囲の差異に関する研究につながり、臨床の場で術後再発腫瘍を治療する際の重要な基礎データとなることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。