

表題 安全な手術手技を目指したソフト凝固の基礎的検討

論文の区分 論文博士

著者名 藤崎 明

所属 地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学

2021 年 10 月 15 日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学

職名・氏名 教授 藤村 哲也

目 次

1. はじめに.....	4
1-1. 研究の背景.....	4
1-2. 研究の目的	5
2. 対象と方法	7
2-1. 実験動物	7
2-2. 実験機器.....	7
2-3. 術中管理.....	7
2-4. 実験 1: 腎に対するソフト凝固での焼灼.....	8
2-4-1. 腎表面への焼灼	8
2-4-2. 腎部分切除術でのソフト凝固での無縫合止血術	10
2-4-3. 焼灼範囲の評価(放射線、病理学的評価)	11
2-5. 実験 2: 副腎焼灼による hypertensive crisis の再現	11
2-6. 統計学的手法.....	13
3. 結果.....	14
3-1. 実験 1: 腎に対するソフト凝固での焼灼	14
3-2. 実験 2: 副腎焼灼による hypertensive crisis の再現	19

4. 考察	27
5.おわりに	34
6.参考文献.....	36
7.謝 辞.....	39

1. はじめに

1-1. 研究の背景

エネルギーデバイスとは外科的手術に有効性と安全性を提供し、患者と外科医共に利益をもたらす。ソフト凝固はジュール熱のみでタンパクを変性させ止血することができるエネルギーデバイスで、電圧を制御することでスパークが発生せず組織の炭化や蒸散が起こらないことが特徴である。このため、炭化組織の滑落による後出血や、電極と組織の付着による焼痂の剥がれ、スパークの蒸散効果による意図しない出血など、従来の電気メス凝固モード特有の問題を減少させることができる。ソフト凝固は消化管の内視鏡切除での安定した止血効果が認められた後、肝臓¹や肺²、膵臓³などの手術で用いられるようになり、その有用性が報告されている。泌尿器科領域においても、腎部分切除術で縫合に代わる止血法^{4,5}や、腎実質の無縫合に重要な役割を果たしている^{6,7}。

小径腎細胞癌に対して腎部分切除術がガイドラインで推奨されており、ロボット腎部分切除術(Robot Assisted Partial Nephrectomy: RAPN)が広く普及している。腎部分切除術では癌制御ならびに腎機能温存の観点から①断端陰性、②温阻血時間 25 分以内、③合併症回避の Trifecta に加え、最近では長期腎機能保護を追加した④慢性腎不全ステージアップ回避、⑤術前 eGFR90%以上の Pentafecta を達成することが重要である⁸。腎部分切除術での一般的な術式では

腫瘍切除後に腎実質を縫合するが、腎実質縫合は長期的な腎機能に悪影響を与え⁹⁻¹¹、仮性動脈瘤や動静脈瘻などの合併症の原因とされている¹²⁻¹⁴。腎実質縫合を行わなければ腎障害や合併症のリスクを最小限に抑えることができ^{6,15,16}、ソフト凝固を用いた無縫合の腎部分切除術に関して本邦から良好な治療結果が報告されている^{5-7,15,16}。RAPNにおいて Pentafecta を達成するためにソフト凝固を用いた手技の普及が期待される。

エネルギーデバイスは有益である一方、医療事故のリスクが存在している¹⁷。副腎からの出血に対してソフト凝固を用いた止血時に急激な血圧上昇引き起こした報告が多数ある¹⁸⁻²⁷。この血圧上昇は hypertensive crisis と言われ、中枢神経系や心血管系臓器に急性障害が生じる可能性があり、副腎に対するエネルギー使用時の深刻な問題の一つであるが、そのメカニズムは解明されていない。

1-2. 研究の目的

今回はソフト凝固が腎部分切除術に際して腎実質へ及ぼす影響、ならびに副腎の止血に際して血圧に及ぼす影響に関して、ブタを用いた *in vivo* の 2 つの研究を行った。

これまでの腎に対するソフト凝固の使用で腎実質へ及ぼす熱変性の深度を調べた報告はブタから摘出された腎(*in vitro*)を用いた実験であり²⁸、生体で確認

された報告はない。本研究の目的は(1)実臨床を見据えて、生体のブタ(*in vivo*)を用い、ソフト凝固による腎への焼灼で、焼灼時間、阻血の有無、滴下する生理食塩水の条件により腎実質が受ける熱変性の深度の違いを病理学的に調べること、(2)実際の手技に準じた腎の部分切除を行い、無阻血、無縫合でソフト凝固を用いて止血した際に、腎実質へ及んだ熱変性の深度を病理学的に調べることとした。

副腎に関しては、これまで報告されている副腎の hypertensive crisis のほとんどでソフト凝固が使用されていることに注目して、(1)原因がエネルギーデバイスの種類による影響なのかを調べること、(2)ブタの副腎をモノポーラ凝固、モノポーラソフト凝固、バイポーラソフト凝固の複数のモードで焼灼することで hypertensive crisis を再現し、副腎ホルモン検査ならびに病理学的な観点から発生のメカニズムを解明することとした。

2. 対象と方法

2-1. 実験動物

実験は本学先端医療技術開発センター(CDAMTec)で行った。実験には CDAMTec で準備した 6 カ月齢、体重が約 30kg のメキシカンヘアレス系ミニブタ雄 6 頭を用いた。この実験に関係するすべての動物は、ヨーロッパ動物保護条約に従った。本研究は動物実験規定に基づいた動物実験計画を提出し、本学の倫理委員会の承認を得た(No. 14243)。

2-2. 実験機器

高周波手術装置(電気メスジェネレータ)に VIO300D(ERBE 社)を用いた。電極はイオアドバンス電極(ボール型)(ERBE 社)ならびにバイポーラープレミアムフォーセプス(ERBE 社)を使用し、ソフト凝固使用時の電気メス用灌流液滴下イリゲーションポンプに EIP2(ERBE 社)を使用した。焼灼部位の表面温度を測定するために赤外線サーモグラフィーカメラ TH9100MLN(日本アビオニクス社)を、深部温度を測定するためにサーモロガー AM-8000E(安立計器社)を用いた。

2-3. 術中管理

CDAMTec 手術室への入室 30 分前に medetomidine 0.06mg/kg

と midazolam 0.3mg/kg, atropine 0.06mg/kg の筋肉内投与を行った。入室後、気管内挿管を行い 3% sevoflurane で麻酔を維持した。人工呼吸管理は 1 回換気量 7-10mL/kg、呼吸回数 10-15 回/分とし、終末呼気炭酸ガス濃度を 40 ± 5 mmHg、吸入酸素濃度は 40% を維持するように設定された。右内頸静脈へ中心静脈カテーテルを挿入し静脈ラインを確保した。また、右総頸動脈より動脈ラインを確保し、観血的動脈圧測定ならびに採血サンプリングを行った。

ブタは仰臥位で固定し、剣状突起から下腹部までの腹部正中切開で開腹し、両側の腎、副腎を同定した。

2-4. 実験 1: 腎に対するソフト凝固での焼灼

2-4-1. 腎表面への焼灼

6 頭のブタから 9 つの腎(4 頭は両側、1 頭は片側)を用いて、腎表面をソフト凝固ならびにモノポーラ凝固で焼灼した。1 つの腎で腹側、背側、外側縁の面を用いて 5cm 以上の間隔をあけ、合計 5-6 か所を焼灼した。電気メス出力のセッティングは臨床での使用に準じて、ソフト凝固は 80W、effect7、モノポーラ凝固は 80W、effect4 とした。

阻血の有無、生理食塩水滴下の条件によって以下の 5 群(A-E)に分類したソフト凝固の焼灼に加え、モノポーラ凝固の 1 群を加えた合計 6 群において、焼灼時

間を 2 秒、5 秒、10 秒で検討した。A 群：阻血、生理食塩水滴下(0.05mL/s)、B 群：無阻血、生理食塩水滴下(0.05mL/s)、C 群：阻血、生理食塩水なし、D 群：無阻血、生理食塩水なし、E 群：無阻血、生理食塩水連続滴下(1mL/s)、F 群(モノポーラ凝固)：無阻血、生理食塩水滴下(0.05mL/s)。なお、推奨されている生理食塩水の滴下は 0.05mL/s である。また、阻血群(A 群、C 群)では、腎動脈をブルドック鉗子で遮断し焼灼後に遮断を解除した。

臨床での実用が期待される B 群(無阻血、生理食塩水滴下(0.05mL/s))では深度へ及ぶ温度変化に関しても検討した。サーモロガーを用いて、5mm ならびに 10mm の深部温度を調べた(図 1)。

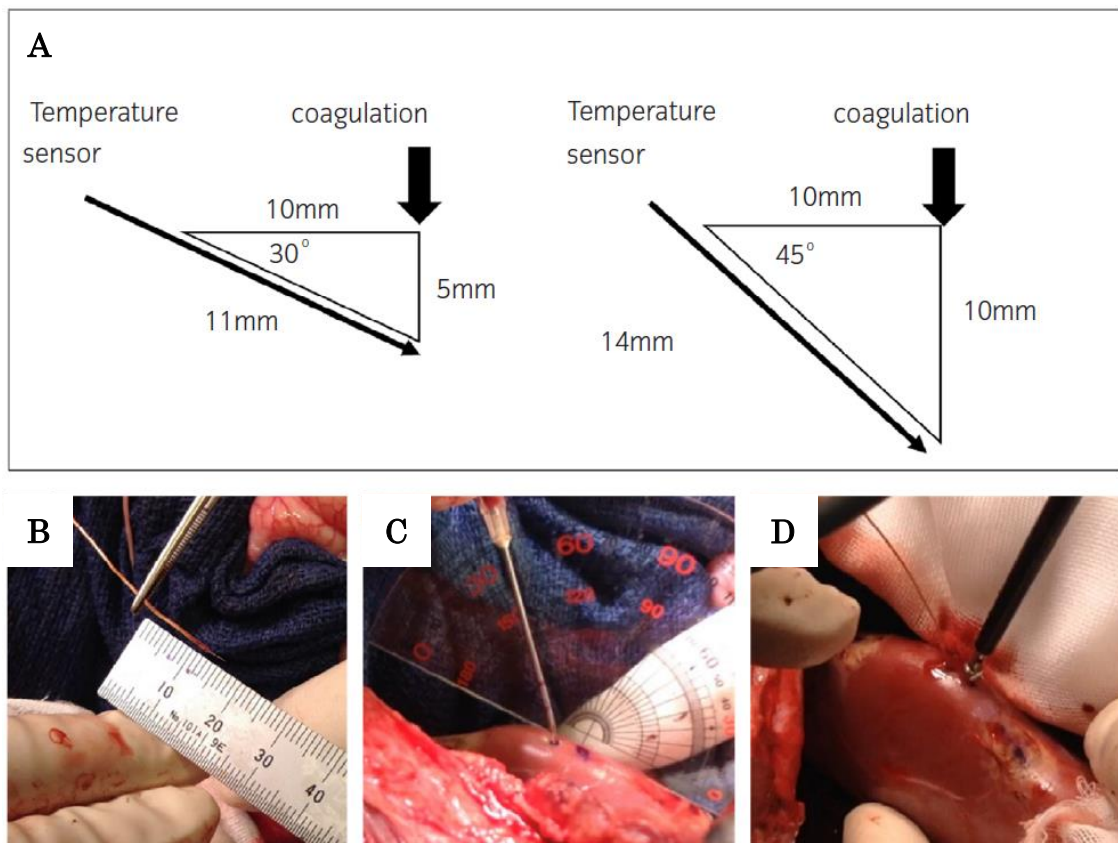


図1 深部温度の測定

A. 焼灼部位から 10mm 離れた部位を温度計測器(サーモロガー)挿入位置とセンサーの先端の深度が 5mm、10mm となるように、角度と距離を計算。B. センサーの長さを計測。C. 角度を計測し 18G 針を穿刺。D. ソフト凝固(80W、effect7)、無阻血、生理食塩水滴下(0.05mL/s)で 5 秒間焼灼した。

2-4-2. 腎部分切除術でのソフト凝固での無縫合止血術

2 頭のブタから 3 つの腎(1 頭は両側、1 頭は片側)を用いて、無阻血で直径 5mm、10mm、20mm の半円状に腎実質を鋭的に切除した。その後、止血が確認できるまでソフト凝固のみで止血焼灼した。焼灼の条件は、無阻血、生理食塩水滴下(0.05mL/s)で、ソフト凝固の出力を 80W、effect7 とした。術中に動画を撮影し、ソフト凝固を用いた止血に要した時間を測定した。

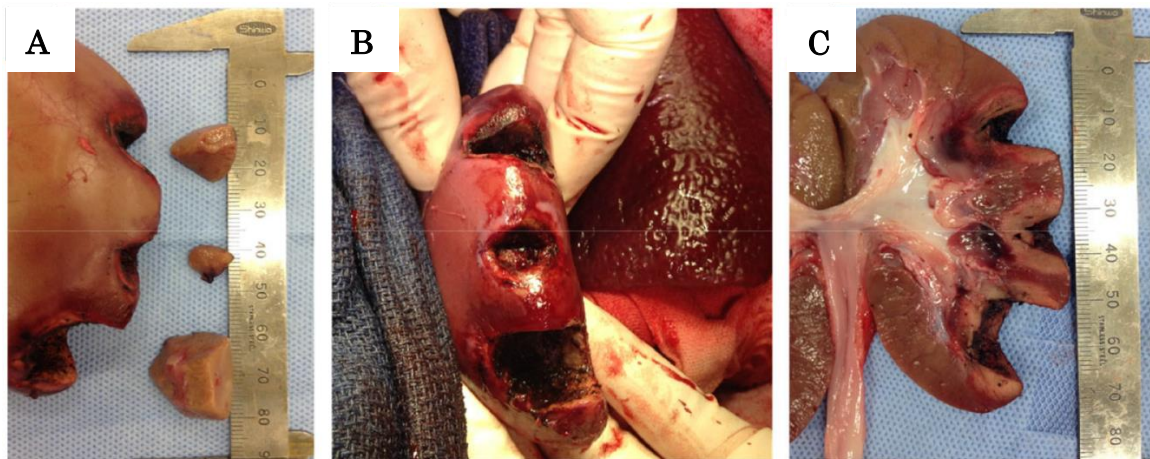


図 2 腎部分切除後のソフト凝固で止血術

A. 半円状に 5mm(中部)、10mm(上部)、20mm(下部)で腎を切除した。B. 術中にソフト凝固で止血されたことを確認した。C. 腎摘出後の断面。肉眼的に腎の熱変性が確認できた。

2-4-3. 焼灼範囲の評価(放射線、病理学的評価)

ソフト凝固による腎の熱変性の範囲は造影 CT ならびに病理で評価を行った。実験終了後、ブタを sacrifice する前に造影 CT を施行した。造影 CT は 2 頭のブタに対して施行し、1 頭は両側腎とも腎表面の焼灼(実験 2-4-1)、もう1頭は腎表面の焼灼(実験 2-4-1)と腎部分切除術(実験 2-4-2)を片腎ずつ施行した。

実験終了後、sacrifice 前に腎動静脈を結紮し腎を摘出、熱変性の深度に関して病理学的に評価をした。

2-5. 実験 2: 副腎焼灼による hypertensive crisis の再現

両側の副腎を同定し、同一術者により組織が陥凹しない程度の力で 5 秒間副腎に電極をあて焼灼した。片側の副腎で 2-3 か所、1 頭のブタで左右それぞれ焼

灼した。焼灼による血圧、脈拍の変動があった場合には、焼灼前のレベルにまで戻った後に次の副腎焼灼を施行した。また、コントロールとして肝臓、腎臓も焼灼し血圧、脈拍の計測を行った。

焼灼は次の4つの方法で行った。A.モノポーラ凝固：80W、effect5、B.モノポーラソフト凝固：80W、effect7、C.バイポーラソフト凝固ピンチング(副腎を挟み込む)：80W、effect4、D.バイポーラソフト凝固非ピンチング(副腎表面に電極をあてる)：80W、effect 4。

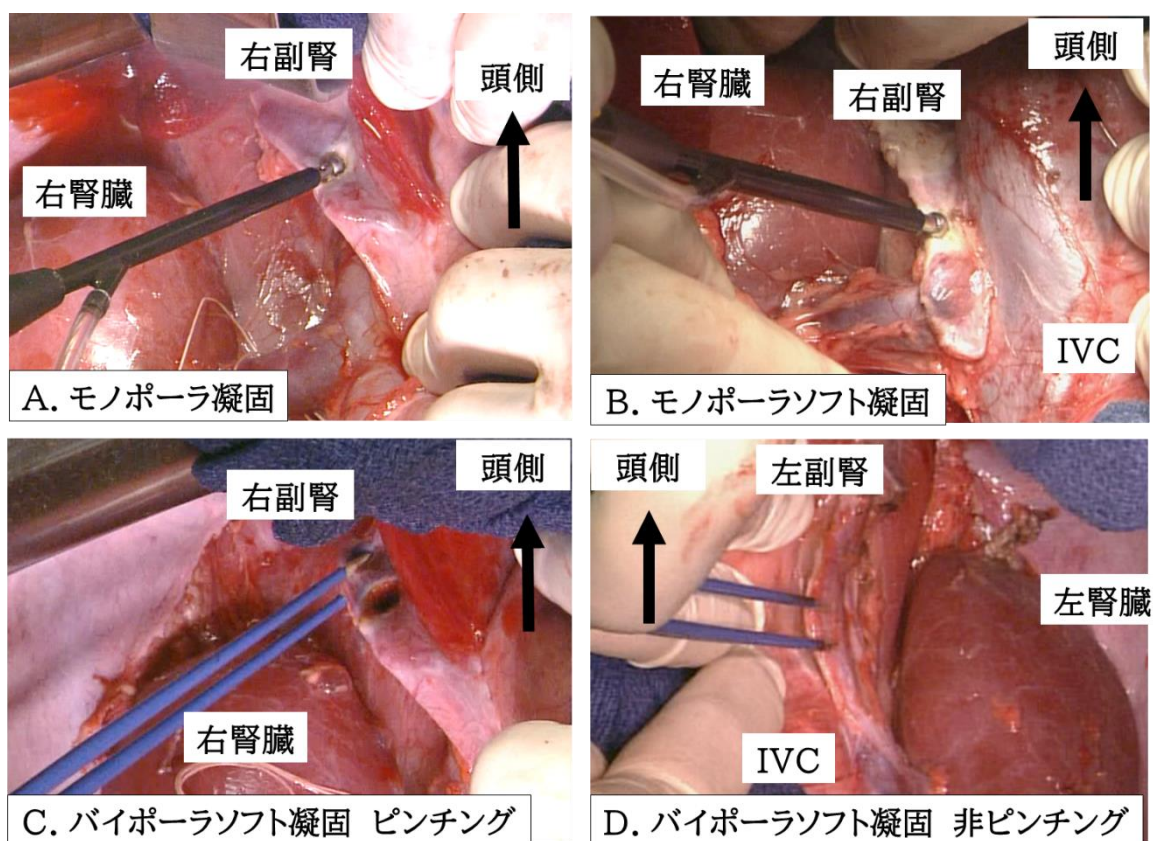


図3 副腎焼灼方法 組織が陥凹しない程度の力で電極をあてて、5 秒間焼灼した。

血圧、脈拍の変動は観血的動脈圧でリアルタイムにモニタした。血中カテコラ

ミン(アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン)、レニン、アルドステロン、コルチゾールを焼灼前、焼灼 150 秒後に採取した。また、それぞれのデバイスにおける副腎表面の温度を赤外線サーモグラフィーカメラで測定した。

実験終了後、sacrifice 前に副腎を摘出し、病理学的評価を行った。焼灼による副腎組織の損傷の影響を 3 つの要因で評価する独自のスコアリングシステムを作成した。(1)皮質の変性の程度、(2)皮質髄質境界の崩壊、(3)髄質の変性の有無。3 つの因子はそれぞれ 0 または 1 としてスコア付けし、合計スコアは 0~3 として病理のトレーニングを積んだ泌尿器科医師 2 人で評価した。

2-6. 統計学的手法

Wilcoxon 符号付き順位検定は 2 つのグループ間のノンパラメトリック検定に使用した。腎の切除サイズと焼灼時間の相関ならびに、副腎の収縮期血圧とカテコラミンの相関は Spearman の相関関係を使用した。統計分析は JMP v.14.0 ソフトウェアを使用し、 $P < 0.05$ を統計的有意差とした。

3. 結果

3-1. 実験 1: 腎に対するソフト凝固での焼灼

A 群(n=9)、B 群(n=17)、C 群(n=7)、D 群(n=12)、E 群(n=3)、F 群(n=6)の結果を図 4 に示す。生理食塩水を推奨されている 0.05mL/s で滴下した場合、焼灼した時間に従い変性は深度まで及び、5 秒間で 3.5mm、10秒間で 4.1mm の熱変性を認めた。一方、生理食塩水滴下がない状況では 5 秒間で 2.5mm、10 秒間で 2.8mm、あるいは過剰な生理食塩水の状況では 5 秒間で 3.0mm、10 秒間で 2.8mm と、時間をかけて焼灼しても熱変性は十分な深達度が得られなかった。また、腎動脈阻血の有無は熱変性の深度に影響しなかった。モノポーラ凝固では時間の経過とともに表面の炭化が目立ち、深部への有効な止血得られなかった。

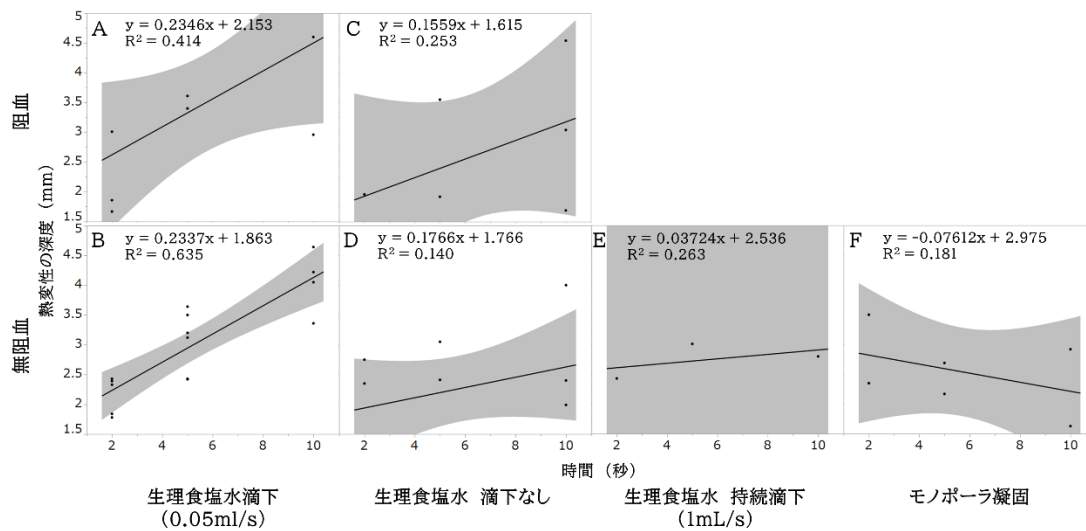


図 4 焼灼時間と熱変性の深度

推奨されている生理食塩水滴下投与量(0.05mL/s)では時間の経過と共に熱変性の広がりが見られた。生理食塩水滴下がない、あるいは生理食塩水が過剰滴下の状況では時間をかけて焼灼しても十分な深度の熱変性が得られなかった。阻血の有無は焼灼の深度には影響がなかった。

病学的な評価を図 5 に示す。生理食塩水滴下がない状況では熱変性の深度は浅く、ファイブローシスが目立った。過剰な生理食塩水滴下(1mL/s)でも深度は浅く、空隙が目立つ変性を認めた。モノポーラ凝固では組織表面が炭化し、剥がれ落ちた。

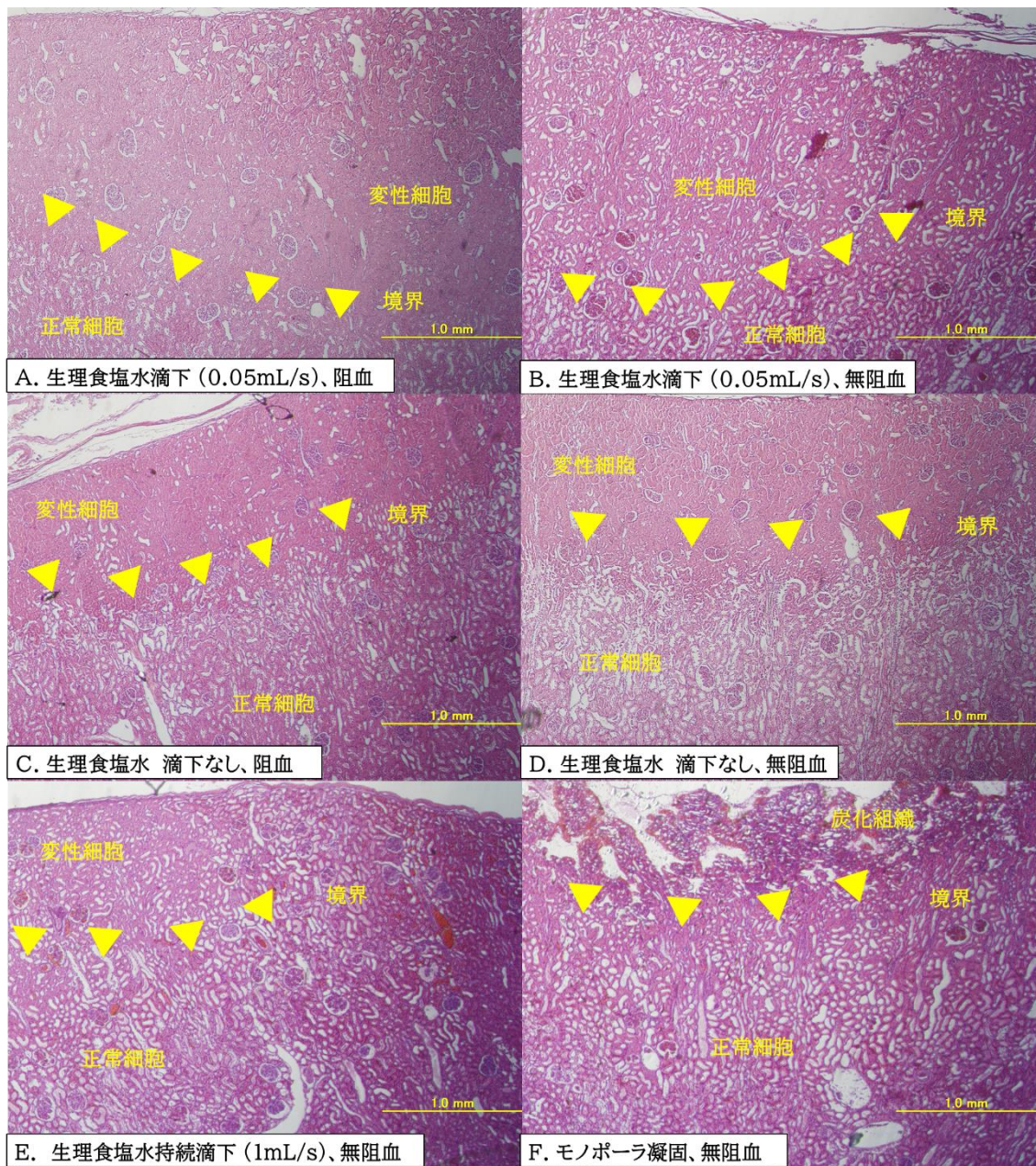


図 5 病理学的所見 腎表面を 5 秒間焼灼した病理学的所見

A. 組織変性はファイブローシスが目立つ。3.4mm の深さまで変性あり。B. 変性部位はファイブローシスに加え小空隙が目立つ。変性は 3.6mm の深さまで及んだ。C, D. 変性は十分な深さまで到達していない(C.1.9mm、D.2.4mm)。E.変性は小空隙が目立つ。2.4mm の深度まで変性した。F. 表層は炭化し、組織が剥がれ落ちていた。

造影 CT は B 群(生理食塩水滴下 0.05mL/s、無阻血、n=8)、D 群(生理食塩水滴下なし、無阻血、n=3)、E 群(生理食塩水持続滴下、無阻血、n=3)で

評価した。ソフト凝固で焼灼された部位は造影効果が消失しており、CT で腎実質の造影効果消失している部位と、病理結果による変性の深度を比較した。全焼灼部位で、病理で確認した変性した深度よりも CT での造影効果消失の方が深く、CT と病理の差は平均 $1.1 \pm 0.6 \text{ mm}$ であった。

深部温度の測定は B 群(生理食塩水滴下 0.05 mL/s 、無阻血)の条件において 5 秒間の焼灼で 10 部位を評価した。体表で測定した赤外線サーモグラフィーカメラは 97.4 度まで上昇した。深度 5 mm では焼灼前の平均温度が 39.1°C から $54.7 \pm 9.3^\circ\text{C}$ へ温度上昇を認めた。また、深度 10 mm では 39.5°C から、 $48.3 \pm 2.9^\circ\text{C}$ の温度上昇があった。

腎部分切除術では半円状の切除サイズを 5 mm ($n=3$)、 10 mm ($n=3$)、 20 mm ($n=3$) で施行した。切除したサイズと止血に要した時間を図 6 に示す。切除したサイズによらず、止血に要した平均時間は 6.4 ± 4.0 分であった。切離面に動脈が露出された部位では止血に時間を要した。また、病理学的にも、熱変性は切除サイズによらず切離面から中央値 4.6 mm の深度まで認めた。止血に要した時間と熱変性の深度に関連は認めなかった ($\rho = -0.3361$, $p = 0.3765$)。

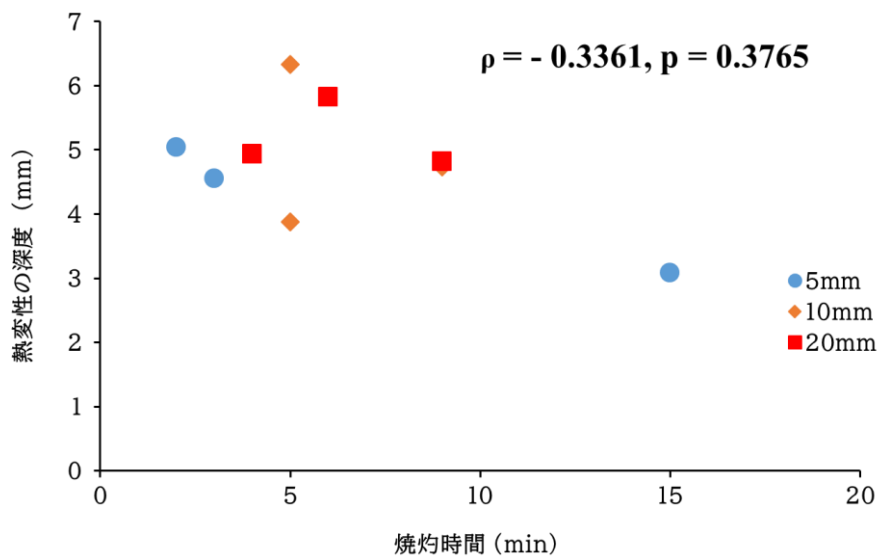


図 6 腎部分切除後の止血時間と変性の深度

切離したサイズと完全に止血されるまでの焼灼時間に相関はなかった。切離面からの変性が及んだ深度は $4.6 \pm 1.0\text{mm}$ ($n=9$) であった。止血に15分かかった部位は切離面の動脈性出血の止血に時間を要した。

直径 20mm の半円状で切除した 4 部位において CT の評価を施行した。

病理学的な変性よりも CT での造影効果消失の方がわずかに深く、その差は $1.4 \pm 0.3\text{mm}$ であった。術後の CT で判明した尿瘻を 1 部位で認めた(図 7)。この部位では尿路が切離面の底部から 3.8mm の距離にあり、熱変性が近傍まで及んでいた。

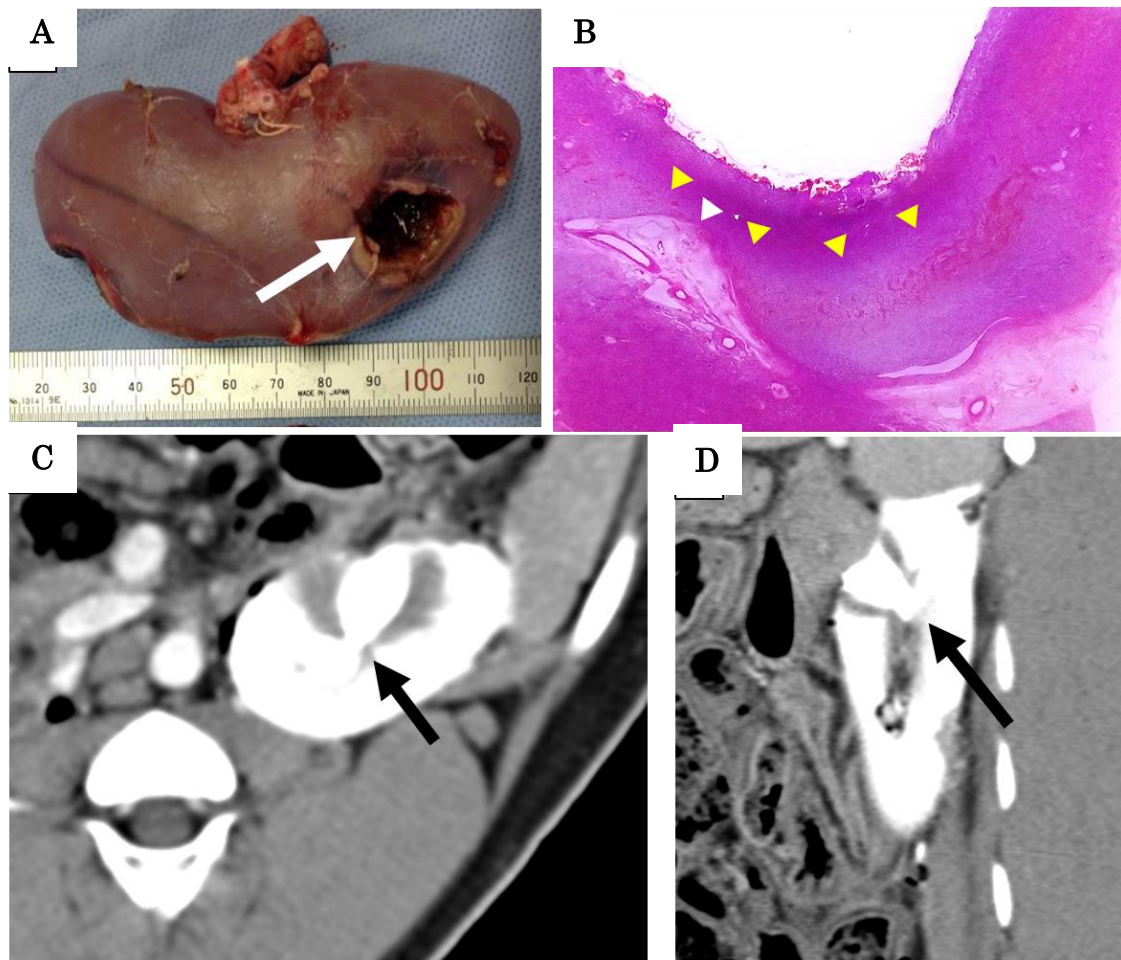


図 7 腎部分切除後、尿瘻を認めた部位

A. 直径 20mm の半円状に切離した腎をソフト凝固で止血した。B. HE染色(×1)。腫瘍底部からの変性(黄色矢印)。尿路(白矢印)と変性部位が近接している。C, D. 造影 CT(遅延相)。尿瘻が形成されている(黒矢印)。

3-2. 実験 2: 副腎焼灼による hypertensive crisis の再現

副腎への焼灼はモノポーラ凝固(n=5)、モノポーラソフト凝固(n=6)、バイポーラソフト凝固ピンチング(n=4)、およびバイポーラソフト凝固非ピンチング(n=9)で評価した。なお、技術的な観点から病理学的な評価が不能であったモノポーラソフト凝固 1 部位、バイポーラソフト凝固ピンチング 2 部位、バイポーラソフト凝固非ピン

チング 1 部位を検討から除外した。焼灼前および焼灼後 30、60、90、120、150 秒の各焼灼別の収縮期血圧の変化を図 8 に示す。モノポーラ凝固で 3 部位、モノポーラソフト凝固で 4 部位、バイポーラソフト凝固ピンチング 3 部位で hypertensive crisis を認めた。バイポーラソフト凝固非ピンチングでは 1 部位も急激な血圧上昇を認めなかった。拡張期血圧、心拍数は収縮期血圧と同様の推移を示した。コントロールとして施行した肝臓、腎臓への焼灼では血圧、心拍数の変動は認められなかった。

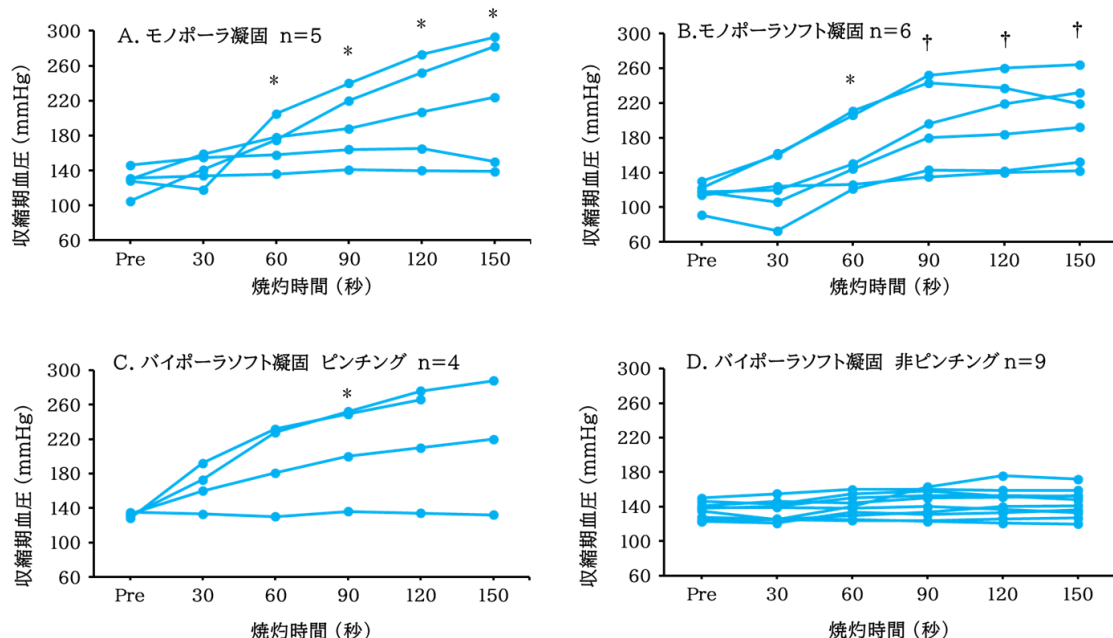


図 8 副腎焼灼後の収縮期血圧の変化

Hypertensive crisis は A. モノポーラ凝固: 3 部位、B. モノポーラソフト凝固: 4 部位、C. バイポーラソフト凝固ピンチング: 3 部位で発症した。D. バイポーラソフト凝固非ピンチングでは 1 部位も血圧上昇を認めなかった。

* $P < 0.05$, † $P < 0.01$

赤外線サーモグラフィーカメラによる測定では、モノポーラ凝固は 167.1°C 、モノポーラソフト凝固は 97.4°C 、バイポーラソフト凝固はピンチング、非ピンチングと

も 95.1℃であった。

各焼灼別の副腎の病理学的評価の代表例を図 9 に示す。モノポーラ凝固で焼灼された副腎の大半は図 9A のように強い熱変性を伴うものが多く、損傷の程度は最も強かった。また、髓質まで熱変性が及んだ3部位では血圧が上昇を認めた。モノポーラソフト凝固では皮質は強い変性を認めた。また変性は同心円状に広がり、多くが皮質髓質境界へまで到達した。バイポーラソフト凝固ピンチングは図 9C のように挟んだ電極間は皮質、髓質とも強く変性を受けていた。1 部位は挟み込んだ部位に髓質が含まれず血圧の上昇を認めなかった。バイポーラソフト凝固非ピンチングでは変性は極めて軽度で、焼灼範囲は皮質髓質境界の崩壊までには至らなかった(図 9D)。

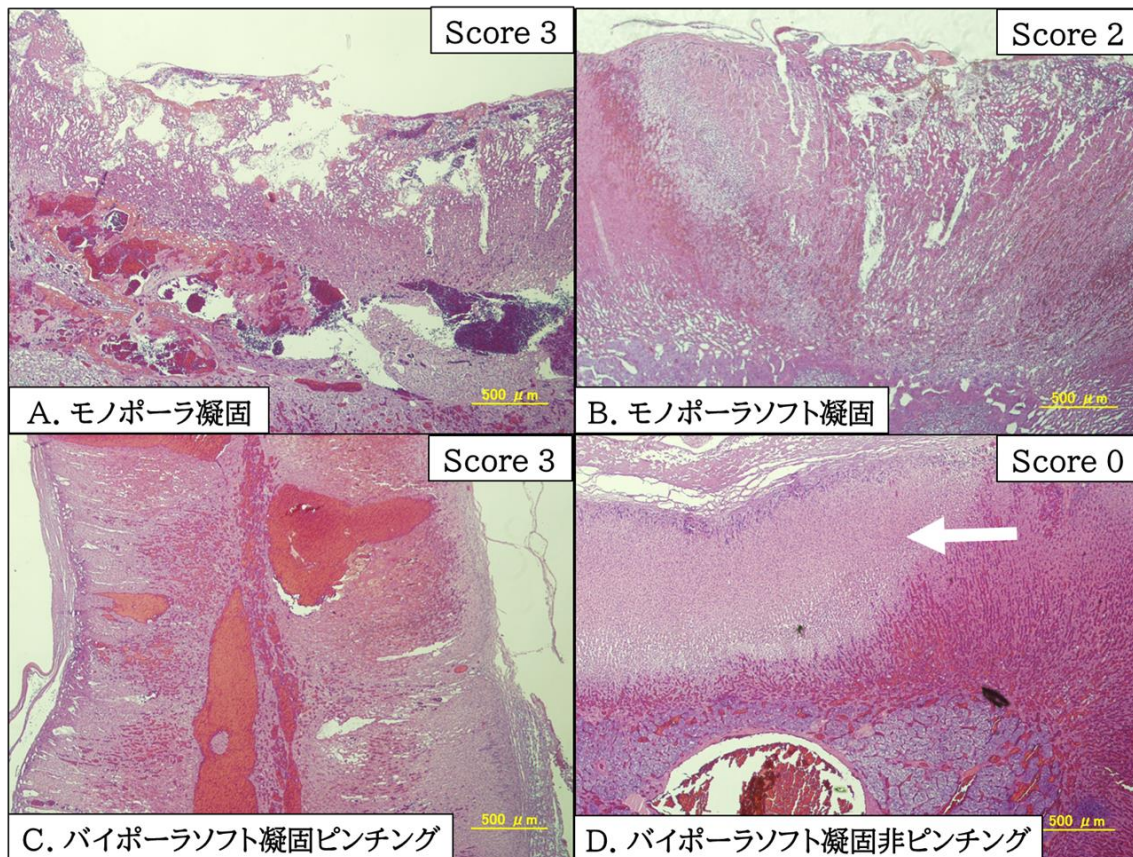


図 9 病理学的所見の例

A. モノポーラ凝固 (score 3): 強い熱変性あり。皮質と髄質の境界線が破綻し、髄質の細胞の変性ならびに血管の破綻を認めた。 B. モノポーラソフト凝固 (score 2): 皮質は強い変性と核壊死を認め、皮質髄質の境界の一部に破綻は認めるが髄質の細胞や血管への影響は少なかった。 C. バイポーラソフト凝固ピンチング (score 3): 皮質は強い変性を受け、皮質髄質の境界は不鮮明となり髄質の細胞は壊死し出血を認めた。 D. バイポーラソフト凝固非ピンチング (score 0): 皮質に軽度の変性を認めるが、程度としては軽度であった。

Score3 はモノポーラ凝固 3 部位、モノポーラソフト凝固 1 部位、バイポーラソフト凝固ピンチング 2 部位であり、これらの血圧上昇の程度と病理学的所見を図 10 に示す。副腎を挟み込むように焼灼するバイポーラソフト凝固ピンチングでは、電極間で強い変性を認め、髄質の変性も最も強かった。また、血圧の上昇も他の方法と比較して急峻で、焼灼 30 秒後には 200mmHg の血圧上昇を認めた。Score3

において血圧の変動が 250mmHg 以下と hypertensive crisis においても血圧上昇がマイルドであったのは 2 部位あった。1 部位はモノポーラ凝固による焼灼であったが、この部位は他の著明に血圧上昇したモノポーラ凝固 2 部位と異なり、病理学的に髄質内の出血を認めた。もう 1 部位はモノポーラソフト凝固の焼灼であった。

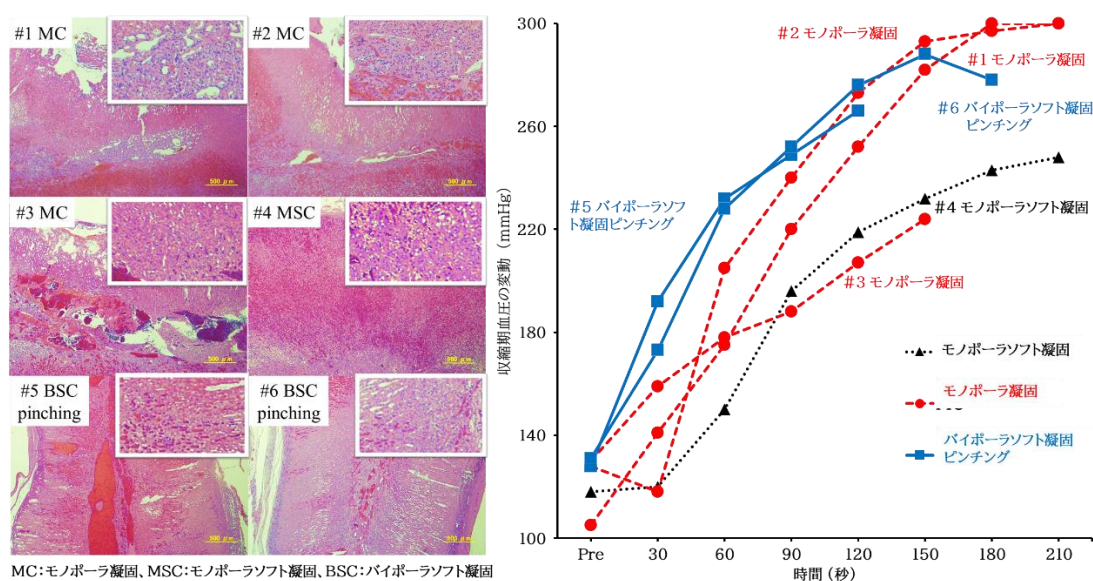


図 10 髄質の変性を認めた部位の血圧推移

バイポーラソフト凝固ピンチングの焼灼は髄質の変性が最も強く、焼灼後すぐに血圧上昇あり。モノポーラ凝固も早期の血圧上昇あったが、出血が著明な #3 の部位は 224mmHg の血圧上昇にとどまった。モノポーラソフト凝固ピンチングの焼灼は髄質の変性は強くなく、血圧上昇も比較的緩徐であった。

全焼灼部位における病理学的スコアと収縮期血圧の変動(焼灼前の血圧と焼灼後の最高血圧の差)を図 11 に示す。Score0(皮質の軽度変性;n=9)、score1(皮質の強い変性;n=3)では血圧上昇はわずかだった。皮質髄質境界の崩壊を認めた score2(n=6)では血圧上昇しない部位もあれば hypertensive crisis を認める部位もあるなど、血圧変動に幅がみられた。髄質まで変性が及んだ

score3 の部位では有意に血圧が上昇し、全例で hypertensive crisis を認めた。

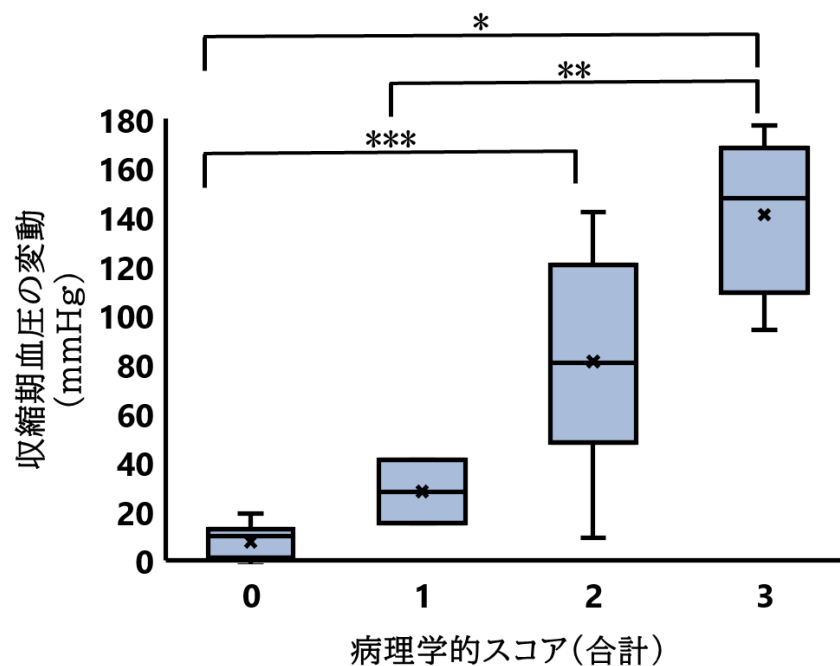


図 11 病理学的スコア(合計)と収縮期血圧の変動

髄質の変性を認めた score 3 の部位では急激な血圧上昇を認め、score 0 と 1 との間に有意差を認めた。score 2 では部位により血圧変動のばらつきが大きい。

* $P=0.0018$ 、** $P=0.0111$ 、*** $P=0.0282$

副腎ホルモンは初回焼灼の 5 部位と実験途中に計測した 5 部位のトータル 10 部位(モノポーラ凝固 3 部位、モノポーラソフト凝固 3 部位、バイポーラソフト凝固ピンチング 1 部位、バイポーラソフト凝固非ピンチング 1 部位)を評価した。アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンと収縮期血圧の変動の相関を図 12 に示す。アドレナリン($p=0.001$)、ノルアドレナリン($p=0.004$)は分泌量と収縮期血圧差に有意な相関関係を認めたがドパミン($P = 0.667$)は相関を認めなかった。コルチゾール、アル

ドステロン、レニンはいずれの焼灼においても血圧は変動しなかった。

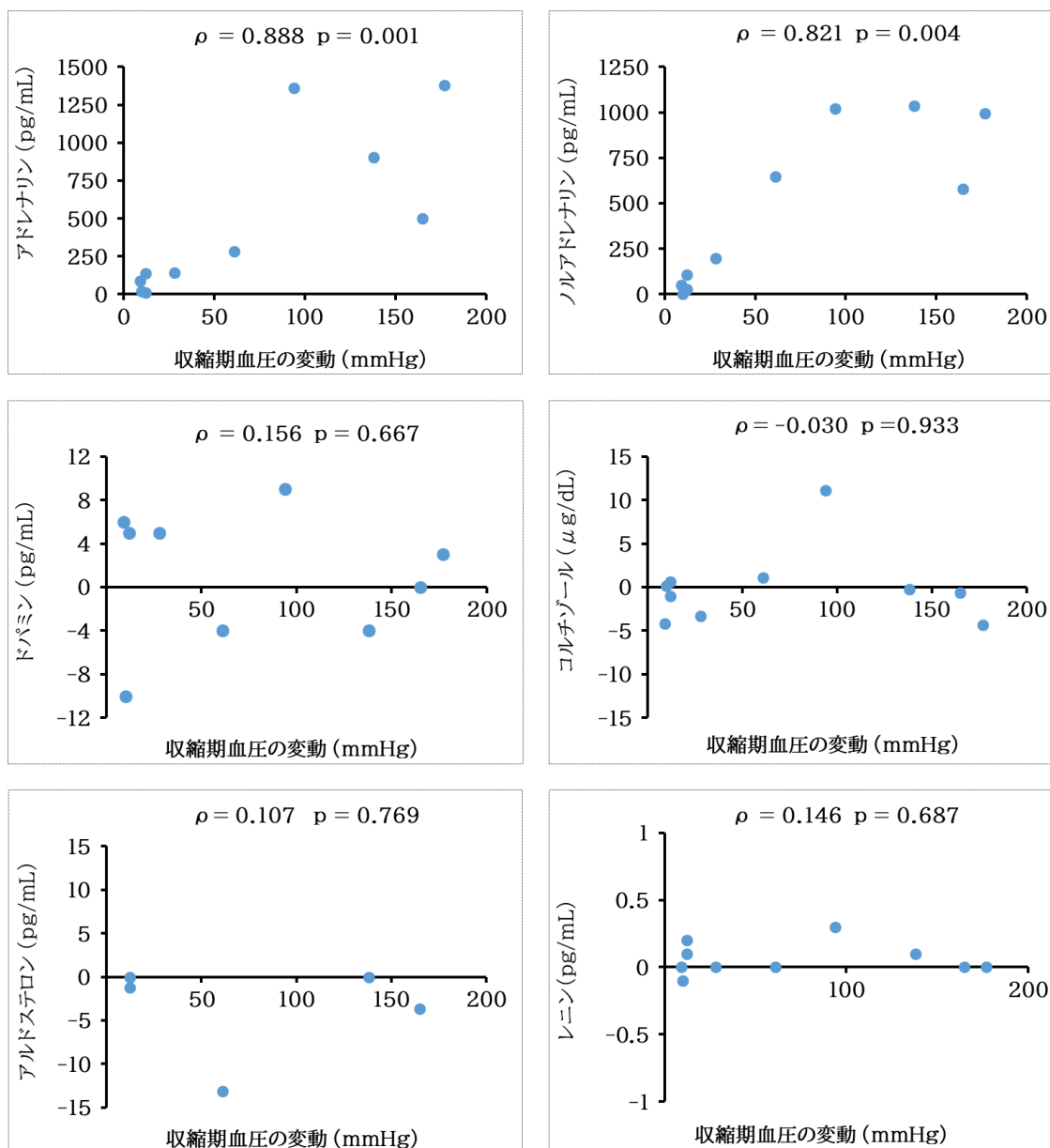


図 12 副腎ホルモン分泌量と収縮期血圧の関係

アドレナリン、ノルアドレナリンの分泌量と収縮期血圧に相関関係は認めしたが、ドパミンに相関関係はなかった。コルチゾール、アルドステロン、レニンは焼灼による影響を受けなかった。

病学的スコアとアドレナリン、ノルアドレナリンの分泌量を図 13 に示す。髄

質に変性を認めた score3 の部位では score0-2 の部位よりも有意にアドレナリン

($p=0.014$)、ノルアドレナリン($p=0.025$)が分泌された。

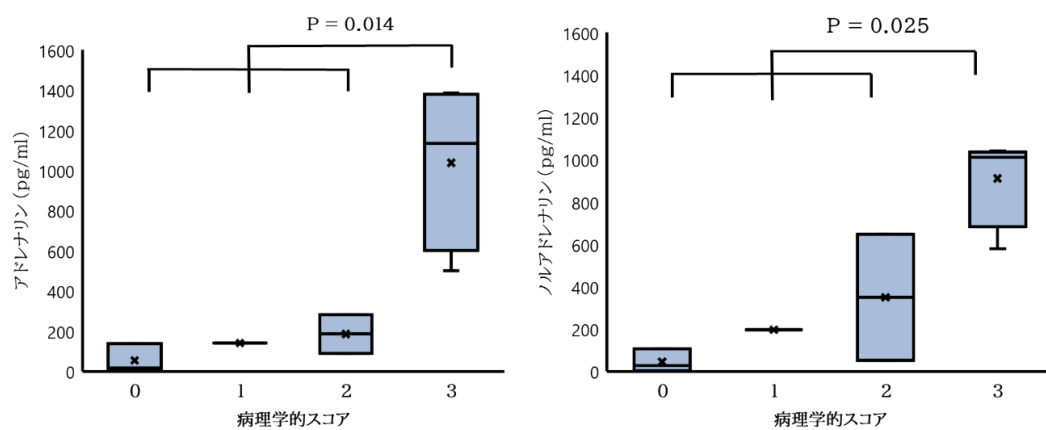


図 13 アドレナリン、ノルアドレナリンと病理学的スコアの関係

髄質の変性を認めた score 3 は score 0-2 との間に、アドレナリン($P=0.014$)、ノルアドレナリン($P=0.025$)分泌量に有意差を認めた。

4. 考察

ソフト凝固は泌尿器科領域において広く使用されているエネルギーデバイスであるが、*in vivo*での検討が十分されていない。腎の実験では実臨床への応用を目的に、ソフト凝固の焼灼により正常腎実質が受ける熱変性の深度ならびに、腎部分切除術で止血後の切離面からの熱変性の深度を調べた。また、副腎を焼灼すると、危険な合併症である hypertensive crisis が引き起こされる可能性が報告されているが、これまでの報告によれば使用されたエネルギーデバイスはほぼ全てのケースでソフト凝固であった。Hypertensive crisis の原因はソフト凝固に特有の合併症なのかというクリニカルクエスチョンから、そのメカニズム解明を目的に副腎の実験を行った。

腎に対する検討では、推奨されている生理食塩水滴下投与量では焼灼時間に従って腎実質の熱変性が広がり、10 秒間の焼灼では 4.1mm の深さに到達した。また、腎部分切除術後の焼灼では無阻血、大気圧の条件で止血が得られた時点での正常腎実質の熱変性の深度は 4.6mm であった。以上から、実臨床の腎部分切除術の切離面の止血では 80W、effect7 のセッティングでは 10 秒程度の比較的時間をかけた焼灼が必要であることが分かった。腎血流の有無で熱変性の深度を検討したが、阻血と無阻血では熱変性の深度に対して影響がなかった。

ソフト凝固はジュール熱のみで組織は温度上昇し、それにあわせてタンパク

変性と不可逆の細胞障害が同時に進行する。細胞は 50-60℃の温度が 6 分間続く (29)、または 60℃-90℃以上になると一瞬にして(30)不可逆性の細胞障害 cell dehydration が起こる。今回の実験でも深度 5mm では $54.7 \pm 9.3^{\circ}\text{C}$ の上昇があり、病理学的に 4mm の熱変性の深度に関する裏付けができた。

ソフト凝固は生理食塩水がない状況では組織の乾燥による電気抵抗が上昇するために電流が流れにくくなり、一方で生理食塩水が過剰な状況では電流密度が低下するために深部へ十分な熱量が伝わらない。今回の実験でも生理食塩水を滴下しない、あるいは過剰滴下の条件では、推奨されている生理食塩水滴下投与量の約半分深度の熱変性にとどまった。また、腎部分切除術をすると周囲の血液へ電流が拡散されるため十分な止血作用が得られるのに時間を要した。さらに、動脈損傷による強出血では、周囲の血液への電流拡散に加えて、出血のために損傷部位の同定が困難で正確に電極が当てられず、止血に時間を要した。

腎部分切除術においてソフト凝固は確実な止血が期待でき、腎機能保護を目的とした無縫合の手技に重要な役割を果たすが、合併症として尿瘻は無視できない。臨床においても、腹腔鏡での腎部分切除術におけるソフト凝固で尿瘻が報告されている^{7,15}。今回の実験では、切離面の近傍に存在した尿路がソフト凝固により解放され尿瘻を形成していた。これは、術中に尿のリークに気が付かず、術後に施行した造影 CT で判明したものであった。Microwave Tissue Coagulator (MTC)

を用いた報告では、尿路近くで MTC を用いた止血をすると、熱損傷された腎杯組織の治癒が遅い可能性がある」と報告されており²⁹、ソフト凝固においても熱変性による尿路損傷の可能性が示唆された。たとえ切離面に尿路が開放されていない場合でも、切離面が尿路に近いケース、特に腎門部周囲のソフト凝固では尿瘻を起こす可能性があり、ソフト凝固を用いた無縫合での腎部分切除術のラーニングカーブの途中では症例を選択する必要がある³⁰。

腎部分切除術でソフト凝固を使用した報告は、Ota が開放手術で初めて報告し¹⁶、その後、本邦を中心に腹腔鏡やロボット手術で報告されている^{5-7,15}(表 1)。いずれの報告においても切離面にソフト凝固を使用することで腎実質縫合を行わずに良好な結果を報告している。特に仮性動脈瘤の合併症はわずか 1 例のみであった。

表 1 ソフト凝固を用いた腎部分切除の周術期結果

著者、発行年(文献)	Ota, 2014 ¹⁶		Hongo, 2015 ¹⁵	Yoshida, 2020 ⁷		Tohi, 2019 ⁵		Nakamura, 2020 ⁶
術式	開放		腹腔鏡	腹腔鏡	ロボット	ロボット		ロボット
症例数	23	16	32	43	35	91	9	57
臨床ステージ	cT1a		cT1a-b	cT1a-T2a		cT1a-b		cT1a-b
血管クランプ	動脈	無阻血	無阻血	無阻血		動脈	無阻血	動脈
腎実質縫合	No		No	No		No		No
仮性動脈瘤	0	0	0	0	0	1		N/A
尿瘻	0	0	1	6	0	0		N/A

腎部分切除術後の仮性動脈瘤は、原因として縫合の針による血管損傷の可能性や切除面の不完全な動脈出血による血腫形成などの可能性が指摘されている。今回の実験から、腎部分切除術における止血では熱変性の深度が 4.6mm まで及

んでいることが分かったが、ソフト凝固による焼灼では切離面に潜り込んだ動脈を確実に止血したことが仮性動脈瘤発症低下につながったと考えられた。

副腎への焼灼は hypertensive crisis が報告されているソフトモノポーラ凝固を含む 4 つの方法で行った。それぞれの出力設定に関しては、モノポーラ凝固 80W、effect5、モノポーラソフト凝固 80W、effect7、バイポーラソフト凝固は 80W、effect4 と、臨床で一般に用いられる設定とした。副腎への影響を比較するにあたり、焼灼のモードが異なるため最大出力を 80W と同一とした。また、焼灼回数は異なったが、これは臨床で用いる機会を考慮した(モノポーラ凝固ならびにバイポーラソフト凝固ピンチングは実臨床で使う可能性は低く、焼灼回数を少なくした)。また、バイポーラソフト凝固非ピンチングが実験前の予想とは異なり血圧の変動が全くなかったため、これを再確認するために焼灼回数を多くした。

Hypertensive crisis はバイポーラソフト凝固非ピンチングを除いた 3 つの方法で認めた。ただし、同一の焼灼方法でも血圧が変動しない部位があった。病理学的には変性が皮質内にとどまった部位では血圧の上昇がなく、変性が髄質まで及んだ部位では全例で hypertensive crisis を引き起こした。このうち、バイポーラソフト凝固ピンチングでは電極間に髄質が含まれるため、焼灼直後から髄質に熱変性が起きてカテコラミンが放出されたと考えられた。モノポーラソフト凝固は 6 部位中 1 部位で髄質への変性を認めた。モノポーラソフト凝固は時間とともに半円状に熱変

性が広がるが、hypertensive crisis を来した部位であっても他の方法に比べて
血圧上昇するタイミングが遅く、血圧変動も緩徐であったのは、熱変性が髄質へ到達
したのが他の方法よりも遅く放出されたカテコラミンの量が他の方法と比較して少な
かったと考えられた。一方、皮質と髄質の境界線まで変性が及んだ 6 部位では血圧
の変動に幅があった。2 部位は hypertensive crisis を起こし、1 例は血圧変動が
なく、残りの 3 部位では緩徐な血圧上昇(60-80mmHg)にとどまった。病理学的に
は確認できなかったが髄質へ熱変性が及んでいた部位で hypertensive crisis
が起こったのであろう。

Yamakado ³¹らは副腎へのラジオ波焼灼療法(radiofrequency
ablation: RFA)において、血圧上昇と副腎ホルモン(アドレナリン、ノルアドレナリ
ン、ドパミン、コルチゾール)について検討した。血圧上昇した症例においてアドレナリ
ン、ノルアドレナリンが放出されていた。今回の検討においても、血圧上昇に関連した
のはアドレナリンならびにノルアドレナリンであり、その他の副腎皮質ホルモンやドパ
ミンには変動がなかった。懸念されたのは高温によりホルモンが機能消失することで
あったが、今回の研究で用いたデバイスではモノポーラ凝固でも 167.1℃までの温
度上昇であり、アドレナリンの融点(211.5℃)には到達していなかった。さらに病理学
的な観点からも、髄質の変性とアドレナリン、ノルアドレナリン分泌の関係をはじめて
確認することができた。今回の研究でエネルギーデバイスによって副腎髄質に熱変性

が及ぶことで髄質からアドレナリン、ノルアドレナリンが放出され、hypertensive crisis の原因になっていたことが分かった。

ただし、今回の研究にはいくつかのリミテーションがある。腎へのソフト凝固の実験に関しては、第一にエネルギーデバイスの問題がある。ソフト凝固は出力や effect の設定により熱変性の深度が異なる。今回のセッティングは過去の報告を参考に、実際の手術でも一般的に使用される 80W、effect7 に固定した。第二は実験のサンプルが少ないこと、各条件によって焼灼の数が異なることである。動物愛護や経済的な観点などから十分な数の個体を準備できなかった。第三に実験をブタで行ったことである。ブタのデータをそのままヒトに応用できるかという問題がある。第四に腎部分切除術で一般的に行われる腎実質を縫合したデータがないことである。

Rouach らはブタを用いた腹腔鏡下腎部分切除術で、腎実質を縫合し 10 日後の病理結果を報告した。これによれば腎実質から平均10mm(range7-15mm)の深度で壊死を認めており³²、ソフト凝固の熱変性で受ける腎実質のダメージは縫合より少ないと考えられた。

副腎への焼灼に対するリミテーションとして、第一にすべてのエネルギーデバイスで止血時間を 5 秒間に設定したことである。止血に必要な時間は、出血量・損傷の部位などによって異なるが、限られた個体数であったため過去の症例報告⁶を参考に 5 秒間に統一した。第二にブタで行われたことである。解剖学的にブタとヒト

は同等ではない。豚は上・中・下 3 本の副腎静脈があり直接下大静脈に流入している。このため副腎髄質から漏出するカテコールアミンが全身循環に移行しやすい可能性がある。第三に複数の実験が 1 頭のブタで行われたことである。カテコラミンは半減期が短く、血圧と脈拍がおさまったことを確認した後、再度焼灼を行ったが、前回の焼灼で生じた hypertensive crisis の影響は否定できない。第四はカテコラミンの測定を全例に行えなかったことである。最も正確なホルモン測定は初回焼灼時であるが、実験できる頭数が限られており実験途中のデータも用いたが hypertensive crisis の影響もあり、評価したサンプル数としては少なかったと考えられた。

5.おわりに

ソフト凝固を用いた安全な泌尿器科手術手技のために、ソフト凝固を用いて腎ならびに副腎を焼灼した研究を行った。腎に対してソフト凝固を用いた際、無阻血、阻血の条件に関わらず推奨されている生理食塩水滴下投与量において、10 秒間の熱変性の深度は 4.1mm であった。生理食塩水滴下なし、あるいは過剰滴下などの条件では 2mm と十分な深度の熱変性が得られなかった。無阻血、無縫合の腎部分切除術の止血にソフト凝固を用いた場合、完全止血が得られた熱変性の深度は 4.6mm であった。これらの結果は腎部分切除術を執刀する泌尿器科医にとって、適切で確実な止血のために重要な情報であり、この知見によってソフト凝固による腎実質無縫合の手技が広がれば患者にとって腎機能保護という恩恵が得られる可能性がある。また、今回の実験から、腫瘍と尿路が近接している場合、術中に尿路が開放しなくてもソフト凝固の熱変性により重篤な合併症である尿瘻を引き起こす可能性が示唆され、重篤な合併症回避のための重要な情報を発信することができた。

副腎への焼灼では hypertensive crisis のメカニズムがエネルギーデバイスの種類によるのではなく、熱変性が副腎髄質へ及ぶことでアドレナリン、ノルアドレナリンが放出されるためであると解明した。術中の hypertensive crisis の予防には副腎髄質へ熱変性が起こさないように、それぞれのエネルギーデバイスの特性を熟知した上で適切な使用が求められる。副腎の hypertensive crisis のメカニズ

ムを解明したことは、我々泌尿器科医だけでなく外科医、麻酔科医、放射線科医にとって安全な副腎手術の実践に有意義な結果である。

6.参考文献

1. Itoh S, Fukuzawa K, Shitomi Y, et al. Impact of the VIO system in hepatic resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2012;42(12):1176-1182.
2. Uchiyama A, Miyoshi K, Nakamura K. VIO soft-coagulation system for major pulmonary resections: results in 68 patients with primary lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(3):175-178.
3. Nagakawa Y, Tsuchida A, Saito H, et al. The VIO soft-coagulation system can prevent pancreatic fistula following pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(4):359-365.
4. Tohi Y, Murata S, Makita N, et al. Absence of asymptomatic unruptured renal artery pseudoaneurysm on contrast-enhanced computed tomography after robot-assisted partial nephrectomy without parenchymal renorrhaphy. *Asian J Urol*. 2020;7(1):24-28.
5. Tohi Y, Murata S, Makita N, et al. Comparison of perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy without renorrhaphy: Comparative outcomes of cT1a versus cT1b renal tumors. *Int J Urol*. 2019;26(9):885-889.
6. Nakamura K, Imamura Y, Yamamoto S, Sazuka T, Sakamoto S, Ichikawa T. Soft coagulation in robot-assisted partial nephrectomy without renorrhaphy: Comparison with standard suture. *Int J Urol*. 2020;27(4):352-354.
7. Yoshida T, Okinaka Y, Tomita K, et al. Off-clamp tumor excision using soft coagulation in laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Asian J Endosc Surg*. 2020.
8. Zargar H, Allaf ME, Bhayani S, et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU Int*. 2015;116(3):407-414.
9. Bahler CD, Sundaram CP. Effect of Renal Reconstruction on Renal Function After Partial Nephrectomy. *J Endourol*. 2016;30 Suppl 1:S37-41.
10. Kotamarti S, Rothberg MB, Danzig MR, et al. Increasing volume of non-neoplastic parenchyma in partial nephrectomy specimens is associated with chronic kidney disease upstaging. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(3):239-243.
11. Simmons MN, Lieser GC, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Association between warm ischemia time and renal parenchymal atrophy after partial nephrectomy. *J Urol*. 2013;189(5):1638-1642.
12. Ghoneim TP, Thornton RH, Solomon SB, Adamy A, Favaretto RL, Russo P. Selective

- arterial embolization for pseudoaneurysms and arteriovenous fistula of renal artery branches following partial nephrectomy. *J Urol*. 2011;185(6):2061-2065.
13. Cohenpour M, Strauss S, Gottlieb P, et al. Pseudoaneurysm of the renal artery following partial nephrectomy: imaging findings and coil embolization. *Clin Radiol*. 2007;62(11):1104-1109.
 14. Singh D, Gill IS. Renal artery pseudoaneurysm following laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*. 2005;174(6):2256-2259.
 15. Hongo F, Kawauchi A, Ueda T, et al. Laparoscopic off-clamp partial nephrectomy using soft coagulation. *Int J Urol*. 2015;22(8):731-734.
 16. Ota T, Komori H, Rii J, et al. Soft coagulation in partial nephrectomy without renorrhaphy: feasibility of a new technique and early outcomes. *Int J Urol*. 2014;21(3):244-247.
 17. Nduka CC, Super PA, Monson JR, Darzi AW. Cause and prevention of electrosurgical injuries in laparoscopy. *J Am Coll Surg*. 1994;179(2):161-170.
 18. Kawai T, Suzuki M, Otsuka M, Nakazono S, Tanaka Y, Homma Y. Hypertensive crisis during hemostasis of adrenal bleeding using a soft-coagulation device. *Int J Urol*. 2015;22(8):799-800.
 19. 梶浦 明, 大塚 祐. ソフト凝固により異常高血圧を来した根治的腎摘除術の1症例. *麻酔*. 2019;68(4):372-374.
 20. 山口 愛, 掛水 真, 原 厚, 半澤 浩. ソフト凝固で副腎止血時に異常高血圧及び、心室頻拍を認めた一例. *日本臨床麻酔学会誌*. 2016;36(6):S352.
 21. 西村 健, 伏見 美, 山本 公, 若林 隆. ソフト凝固による副腎の止血時に異常高血圧を生じた1例. *日本臨床麻酔学会誌*. 2016;36(6):S353.
 22. 大隅 祐, 石田 潤, 田上 修, 平田 建, 辻村 敏, 岩崎 武. 肝切除術中のソフト凝固を使用した副腎止血操作による異常高血圧の1例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2018;79(11):2360-2363.
 23. 丹下 和, 岩橋 静, 伊良波 浩. 副腎近傍でのソフト凝固使用によると考えられた予期せぬ異常高血圧を認めた2例. *日本赤十字社和歌山医療センター医学雑誌*. 2021;38:103-108.
 24. 長嶺 佳, 黒木 俊, 古澤 高, et al. ソフト凝固による副腎止血時に異常高血圧を認めた1例. *日本臨床麻酔学会誌*. 2017;37(6):S309.
 25. 田中 紘, 戸邊 豊, 關山 和, 菅原 翔, 塚本 亮, 川端 慧. ソフト凝固による副腎止血の際に異常血圧高値を認めた3例. *泌尿器外科*. 2020;33(臨増):887.
 26. 別府 曜, 山間 義, 八木 真, 島本 晃, 栗田 聡, 中谷 桂. 電気凝固を用いた副腎焼灼による異常高血圧の検討. *麻酔*. 2018;67(12):1291-1294.
 27. 濱田 崇, 越田 晶, 高橋 麗, 新田 俊. ソフト凝固装置による副腎止血時に異常高血圧

- を認めた 2 例. *日本臨床麻酔学会誌*. 2016;36(6):S352.
28. 太田 智, 越智 敦, 船田 哲, et al. ソフト凝固による腎へのジュール熱の影響 ブタ腎での検討. *泌尿器外科*. 2013;26(1):83-87.
29. Naito S, Nakashima M, Kimoto Y, et al. Application of microwave tissue coagulator in partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1998;159(3):960-962.
30. Komai Y. Editorial Comment to Histological and radiological evaluation of thermal denaturation depth using soft coagulation during partial nephrectomy in living pigs. *International Journal of Urology*.n/a(n/a).
31. Yamakado K, Takaki H, Yamada T, et al. Incidence and cause of hypertension during adrenal radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(6):1422-1427.
32. Rouach Y, Delongchamps NB, Patey N, et al. Suture or hemostatic agent during laparoscopic partial nephrectomy? A randomized study using a hypertensive porcine model. *Urology*. 2009;73(1):172-177.

7.謝 辞

本研究の遂行および論文作成にあたり、多大なる御指導、御支援、御協力を賜りました自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学教授 藤村哲也先生、自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学客員教授・とちぎメディカルセンター 代表理事副理事長 森田辰男先生、自治医科大学大学院地域医療学系専攻 消化器外科学 寺谷工先生、自治医科大学大学院地域医療学系専攻 腎尿路疾患学 泌尿性器病態学特任教授・芳賀赤十字病院 高山達也先生に深謝致します。