

氏 名	藤崎 明
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 821 号
学位授与年月日	令和 4 年 2 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教授 遠 山 信 幸 (委 員) 教授 岩 見 大 基 准教授 宮 川 友 明

## 論文内容の要旨

### 1. 研究目的

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腎部分切除術や副腎止血に用いられる。腎部分切除術では主に切離面の止血に使用されるが、ソフト凝固の焼灼により腎実質が受ける熱変性の深度は十分に検討されていない。また、副腎への焼灼により急激な血圧の上昇をきたす **hypertensive crisis** という稀な合併症が報告されている。

今回はブタを用いて腎部分切除術で腎実質が受ける熱変性の深度を組織学的に評価すること、ならびに副腎への焼灼による **hypertensive crisis** を再現しそのメカニズムを解明することを目的とする **in vivo** の実験を行った。

### 2. 研究方法

メキシカンヘアレス系ミニブタ雄 6 頭を用いて、全身麻酔下に開腹し、腎・副腎に対して高周波手術装置 VIO300D によるソフト凝固で焼灼する実験を行った。

実験 1 (腎実験) : 生理食塩水滴下と腎動脈の阻血の条件によってソフト凝固焼灼 (80W、effect7) 群を 5 群に分類し、モノポーラ凝固の 1 群を加えた 6 群を対象として、腎表面をそれぞれ 2 秒、5 秒、10 秒間焼灼した。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)。また、腎実質を 5mm、10mm、20mm の半円状に切除し腎部分切除術に準じて、無阻血、生理食塩水滴下 (0.05mL/s) の条件でソフト凝固を用いて止血した。実験終了後、腎を摘出し熱変性に関して病理学的に評価した。また、熱変性の範囲は造影 CT でも評価した。

実験 2 (副腎実験) : エネルギーデバイスを用いて副腎を 4 つの方法で 5 秒間焼灼し、血圧、脈拍ならびに副腎ホルモンの測定をした : 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。実験終了後、副腎を摘出し、副腎損傷の程度に関して病理学的に評価した。

### 3. 研究成果

実験 1 (腎実験) : A 群 (n=9)、B 群 (n=17)、C 群 (n=7)、D 群 (n=12)、E 群 (n=3)、F 群 (n=6) で施行した。推奨されている生理食塩水滴下の投与量 (0.05mL/s) では焼灼した時間に従い熱変性は深度まで広がり 10 秒間で 4.1mm に達したが、生理食塩水の滴下がない、あるいは過剰な滴下では、時間をかけて焼灼しても十分な深達度の熱変性が得られなかった。

腎部分切除術は 5mm (n=3)、10mm (n=3)、20mm (n=3) で施行した。止血に要した平均時間は、切除したサイズによらず  $6.4 \pm 4.0$  分だった。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。病理学的に熱変性は切離面から 4.6mm の深度まで及んだ。病理における熱変性の深度と CT の造影低下はほぼ同等で、CT での造影効果消失は病理学的な変性を反映した。また、術後の造影 CT で尿瘻を 1 部位で認めた。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。

実験 2 (副腎実験) : 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) で副腎を焼灼した。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 を認めたが、バイポーラソフト凝固非ピンチングでは急激な血圧上昇を認めなかった。

血圧の変動は焼灼の方法によらず、病理学的な熱変性の深度が関係していた。皮質内の変性にとどまった部位では血圧は上昇しなかったが、髄質まで変性が及ぶと全部で hypertensive crisis を認めた。皮質髄質境界までの変性では血圧上昇しない部位や hypertensive crisis を認めた部位など血圧変動に幅がみられた。

副腎ホルモンは 10 部位で評価した。アドレナリン、ノルアドレナリンは分泌量と収縮期血圧差に有意に相関関係を認めた。髄質の変性を認めた部位では、焼灼の方法によらずアドレナリン、ノルアドレナリンが有意に分泌した。

### 4. 考察

ソフト凝固を用いた腎部分切除術では腫瘍切除後に腎実質を縫合しないため、長期的に腎機能を保護し、仮性動脈瘤の合併症を減らすことが期待されている。しかしながら、これまでソフト凝固を用いた熱変性の深度に関して *in vivo* で検討されていなかった。本研究ではブタを用いてソフト凝固による正常腎実質の熱変性を調べた。推奨されている生理食塩水滴下の投与量でない場合や、出血による電流拡散がある場合には十分な深度への熱変性が得られなかった。腎動脈阻血の有無は熱変性が及ぶ深度に影響しなかった。また、無阻血の腎部分切除術では止血に必要な熱変性は 4.6mm の深度であった。腎部分切除術における適確なソフト凝固による止血には、出血をコントロールした術野で推奨されている生理食塩水滴下の状況で時間をかけた焼灼が必要であることが分かった。ただし、ソフト凝固による熱変性が尿路損傷を引き起こす可能性が示唆された。切離面と尿路が近接している部位では、たとえ切離面に尿路が開放されていなくても熱変性により術後に尿瘻を起こす可能性があると考えられた。

副腎への焼灼において、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 hypertensive crisis を再現できた。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。

病理学的には焼灼方法によらず髓質まで及んだ部位で **hypertensive crisis** を引き起こした。また、血圧上昇にはアドレナリン、ノルアドレナリンが関与しており、病理学的にも髓質へ変性が及んだ部位から分泌されていることが分かった。副腎の **hypertensive crisis** を予防するためには、それぞれのエネルギーデバイスの特徴に応じ、髓質へ熱変性を及ぼさないことが重要である。

## 5. 結果

ソフト凝固は腎部分切除術において腎機能保護、合併症軽減に有用なデバイスであり、適切な生理食塩水滴下の条件で出血コントロールされた状況で使用することで最大限の効果をを得ることができる。ただし、切離面が尿路と 5mm 以内に近接している場合、たとえ尿路が開放していなくても熱変性により尿瘻を引き起こす可能性が示唆された。

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、熱変性が副腎髓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。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。

## 論文審査の結果の要旨

ソフト凝固はジュール熱のみでタンパクを変性させ、止血効果を得るエネルギーデバイスであり、腎部分切除術で縫合に代わり得る止血方法として注目されている。ソフト凝固による腎実質への熱変性の深度を調べた研究報告はなく、本研究では **In vivo** 生体（ブタ）で初めての報告となる。種々の条件設定の上、ソフト凝固の腎実質熱変性の深度は 4.1mm、部分切除後の深度は 4.6mm まで及ぶことが証明された。尿路が近接した場合は、術後合併症としての尿漏発生リスクが高くなる可能性も示唆された。

また、併せて副腎へのソフト凝固の熱変性深度と術中の **Hypertensive crisis** の影響も検討された。

ブタを用いた動物実験であり、個体数の制約等からも一部少数例での検討に至ったことはやむを得ないことと思われたが、申請者の実験結果から、効果的な腎実質への止血作用と熱変性深度、エネルギーデバイスの種類、止血器具や止血手技の選択などの重要性が証明され、併せて副腎への熱損傷と **Hypertensive crisis** の因果関係も証明された。

臨床的にも有用な研究成果との判断で、委員全員の意見が一致した。

## 試問の結果の要旨

申請者から研究に関する成果発表がスライドを用いて行われ、引き続き委員からは以下のような質問がなされた。

1. ソフト凝固の条件設定 (80W+effect7、器具選択、凝固時間など) と生食滴下条件設定 (0.5mL/s) の妥当性
2. 他社製品のエネルギーデバイスとの比較
3. 腎臓以外の他臓器のデータの有無
4. 実臨床での腎実質縫合 (運針) ±ソフト凝固の具体的手技と成績
5. 電極の形状差 (ボール型と平型、モノポーラとバイポーラ) による成績
6. ソフト凝固による縫合糸への影響
7. 副腎損傷時の処置
8. 今後の臨床応用に向けての注意点や展望、など

上記質問内容に対しては、申請者から適切な回答・説明がなされた。

ソフト凝固による止血法を用い、根治性を担保した無阻血+無縫合による腎実質・腎機能の保護、合併症の回避など、いわゆる **Pentafecta** の達成に寄与する本研究の成果は、今後の臨床応用に極めて有用と考えられた。

以上から、委員全員一致で合格との判断に至った。