

ウサギ大腿骨および周囲軟部組織に対する 画像モニタリング下の凍結実験

Experimental Imaging-guided Cryoablation of Rabbit's Thighbone with Surrounding Soft Tissue

上田 尚樹¹⁾ Hisaki Ueda
牧野 英一²⁾ Eiichi Makino
阿部 信隆²⁾ Nobutaka Abe

宮 敦²⁾ Atsushi Miya
仲本 秀和²⁾ Hidekazu Nakamoto
鏑木 正志²⁾ Masashi Kaburagi

¹⁾株式会社日立メディコ 核医学治療製品営業本部

²⁾株式会社日立メディコ 応用機器開発室

経皮的凍結療法を骨・軟部腫瘍に適応することを目指し、ウサギの大腿骨の凍結実験を行った。①画像併用下経皮的治療の技術的可否の評価、②病理組織学的変化の確認を目的とした。本報では①について報告する。大腿骨に凍結用ニードルを配置してMRI併用下で凍結を行い、凍結処置直後、X線CT撮影も行った。MR画像では、凍結域が髄腔も含めて無信号領域として明瞭に判別でき、骨軟部のMRI併用経皮的凍結治療が技術的に可能であることが分かった。CT画像では、軟部組織において、凍結域がCT値低下領域として確認でき、軟部腫瘍の凍結治療が技術的に可能であること、また、骨においては、周囲組織の凍結具合から内部の凍結を推測できる可能性が分かった。

To extend the range of indication of the cryoablation system “CryoHit” to bone and soft tissue tumors, experimental cryoablation of healthy rabbit's thighbone was performed as preclinical experiment. Our purposes of this experiment are to evaluate the technological feasibility of cryoablation of bone and soft tissue, and to confirm that follow-up images correspond to a histopathological change. We report the technological feasibility of cryoablation of bone and soft tissue in the present study. Twelve female rabbits were given general anesthesia. The right thighbone was perforated using a drill and after placement of cryoprobes, MR imaging-guided cryoablation was performed. Immediately after the cryoablation, X-ray CT scans were also performed. The Frozen area including bone-marrow cavity was determined clearly as no signal area on MR imaging and we found that cryoablation of bone and soft tissue tumors is technologically feasible. In the X-ray CT images, the frozen area was visualized as an low intensity area where CT values were reduced by 40 and it was found that cryoablation of soft tissue is possible and that we can predict the frozen state of bone from that of surrounding soft tissue although the frozen area of bone was not clear.

Key Words: Cryoablation, Thighbone, Frozen Area, Imaging-guided, Bone and Soft Tissue

1. はじめに

組織は凍結すると壊死する。冷凍手術器CryoHitは、ニードルの先端部に低温を発生させて、その周囲の組織を凍結壊死させる手術器である¹⁾。2001～2002年、Galil Medical社の冷凍手術器CryoHitを用いて、腎癌、肝癌、子宮筋腫を対象

に治験を実施し、2010年1月に小径腎癌に適応として薬事承認を受け、2011年7月にその適応が保険収載となった。

凍結治療の特徴は、まず、MR画像診断装置、X線CT装置、超音波診断装置により、治療域、つまり、凍結域が明瞭

に分かることである²⁾。MR画像においては、凍結域は、水分子の動きが固定され、T2緩和時間が極めて短くなり、その領域からのRF信号が受信できず、無信号領域として描出される。X線CT画像においては、凍結域は、体積が膨張し、電子密度が低下し、CT値が下がる。

腎臓にニードルを配置して凍結を開始すると、ニードル先端部分に接触した組織から凍結が始まる。10～15分程度かけて凍結域は広がるが、ニードルの冷却能力と周囲からの熱量流入との関係から表面積の拡大とともにその成長は緩慢となる。そのため、余裕を持って画像撮影を行って凍結域をモニタリングすることができる。近くに重要な器官・臓器、例えば膀胱、大腸等が存在する場合、そういったハイリスク領域への凍結域進展をモニタリングできる。装置の凍結を中止すれば、直ちに凍結域の広がりも止まるため、ハイリスク領域に配慮した治療を実施することができる。

正常な豚の腎臓を凍結した後の病理組織学的変化については、中心の広い領域には完全な凝固壊死、その外周の約1mm幅の好中球浸潤と出血の領域、さらにその外周には、1～4mm幅の再生と繊維化を認め、損傷していない正常な腎細胞と境界をなすと報告がある³⁾。したがって、腎癌凍結治療の手技上の目標は、画像モニタリングにおいて、腫瘍に5～10mmのマージンを加えた領域を凍結域でカバーすることとなる。

次の特徴は、凍結時に痛みがほとんどないことである⁴⁾。したがって、局所麻酔下で経皮的にニードルを穿刺して凍結することで、局所的低侵襲治療を提供することができる。

さて、米国では、前立腺癌、肝癌、腎癌、肺癌、骨など、さまざまな疾患を対象として冷凍手術器CryoHitの510(k) Premarket Notificationがなされており、それらさまざまな疾患について臨床結果が報告されている。近年、疼痛緩和を目的とした転移性骨腫瘍への凍結治療が報告されており、特に、転移性骨腫瘍にラジオ波焼灼術を施行した経験を持つRosenthalらが、凍結治療によっても同疾患に対して臨床試験を実施し、「凍結治療は治療が見えるのでラジオ波焼灼術より有利だろう」としている⁵⁾。

一般的に、転移性骨腫瘍に対する局所的な低侵襲治療は、放射線治療となる。しかし、骨転移は、残存・再発、さらに、近傍での転移の発生も考えられ、そういった場合、再照射が困難になるケースが想定される。また、国内においては、放射線治療施設が少ないと言われており⁶⁾、10～20万人/年の発生件数が類推されている骨転移に対して⁷⁾、十分な診療対応が困難であると考えられる。高度高齢化社会の背景も重なり、転移性骨腫瘍に対する凍結治療は、生活の質を維持できる局所的低侵襲治療の一つとして、潜在的ニーズが高い。

そこで、凍結治療の骨・軟部腫瘍への適応拡大を目指し、非臨床試験を計画して実施した。本報告では、試験計画の概要と凍結処置時の初期結果を報告する。

2. 方法と手段

非臨床試験では、①骨凍結における画像モニタリングの有効性評価、②凍結域のフォローアップ画像と病理組織学的変

化の対応、を目的とし、冷凍手術器CryoHitを使用して以下の実験計画に従って実施した。

(1) 冷凍手術器CryoHit

冷凍手術器としてはGalil Medical社製のCryoHitを使用した。この冷凍手術器は、高圧アルゴンガスのジュール・トムソン効果を利用してニードルの先端部に低温を発生させる。本実験においては、MR画像診断装置を併用するため、本装置オプションのMRIキットにより、本体からMRI室内への配管と電気信号線の電磁ノイズを低減した。ニードルにはMRI対応のIceSeedを使用した。IceSeedは、腎の凍結治療においては10分間の凍結により長軸方向に3cm、軸断方向に直径2cmの凍結領域が得られるが、本実験においては、その凍結域を小動物に対応させて小さくするため、アルゴンガス圧力を動作範囲下限近くの22MPaに下げて実施した。

(2) 実験計画

実験動物は、ウサギ12羽(メス、12週齢)とし、凍結対象部位は、右大腿骨とした。凍結にあたり、まず、ウサギに全身麻酔を施し、大腿部を刈毛した。次に、MR撮影を行い、右大腿骨の中央部において直角に穿孔する経皮的穿刺経路を決定した(図1)。決定した経路に従い、アプローチ箇所を消毒して医療用ドリル(2mm径)により右大腿骨まで穿孔し、穿孔箇所へ1本のIceSeedを配置した。実験動物をMR診断装置のスキャナー内に入れ、MR撮影により凍結域をモニタリングしつつ、凍結処置を行った。凍結処置は、凍結10分-自然解凍5分-凍結10分とした。その後、直ちにニードルを抜去し、穿刺部を被覆し、X線CT装置へ移動させて撮影を行った。

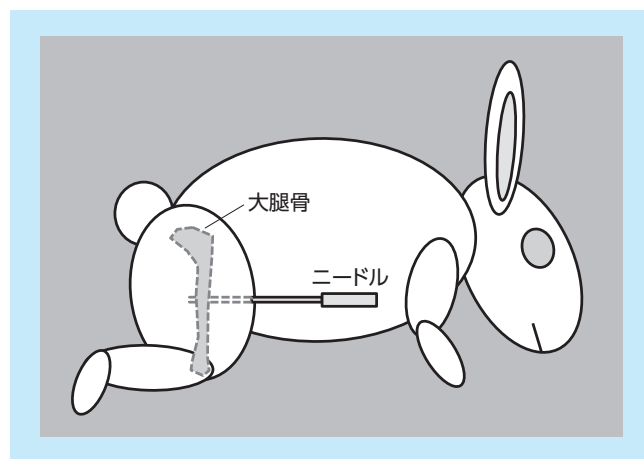


図1：ニードル配置

(3) 画像撮影

凍結域のモニタリングは、永久磁石オープンMRIシステムAIRIS Vento^{*1)}により実施した。凍結直後のX線CTによる撮影は、16列マルチスライスCT ECLOS^{*2)}により実施した。

(4) フォローアップ

凍結治療の1週後、2週後、4週後、8週後(それぞれ±1日以内)に、3羽ずつを順次ランダムに選び、全身麻酔を施して

からX線CT撮影およびMR撮影を実施し、標本となる右大腿骨を周囲の軟部組織とともに採取した。

(5)倫理的配慮

本動物実験は、委託先の鳥取大学において、同大学動物実験規則に従い、実験計画書を動物実験委員会に諮り、承認を受けてから実施された。

3. 結果

凍結処置は、計画通りに実施できた。また、処置開始からフォローアップ期間において、実験動物に運動や摂食の異常は認められなかった。フォローアップ画像、および採取した標本による病理組織学的変化については、後で報告がなされる。ここでは、凍結中のMR画像と直後のX線CT画像に関する結果を提示する。

(1)凍結中のMR画像

凍結モニタリング中に得た画像の中から、典型的なMR画

像(T1強調)を図2に示す。ニードルの軸を基準に、横断面、冠状断面、矢状断面として撮影した。凍結域は、黒い無信号領域として明瞭に描出されている。長軸方向に3cm、軸断方向に直径2cmの凍結域が得られている。MRIは、任意の断層像が得られる特長を生かし、3次元的に凍結域の形状を把握しやすい。冠状断面においては、ニードルのシャフトに対して対称性が崩れている。大腿部内側に血管が黒点のように認められるが、血流の加温により凍結域の広がりが弱められたものと考えられる。大腿骨髓腔の凍結域の境界に関しては、内側に入りこむように、また、やや不明瞭に描出されている。髓腔は、血液の影響によるためか、他の領域よりも凍結しにくいことが分かる。

(2)凍結処置直後のX線CT画像

凍結処置直後に得たX線CT画像を図3に示す。骨周囲の組織において、CT値が40ほど低下した領域を認める。凍結域が解凍されつつも残っていると考えられる。髓腔においても凍結/非凍結の識別が、明瞭ではないが、かろうじて可能であった。

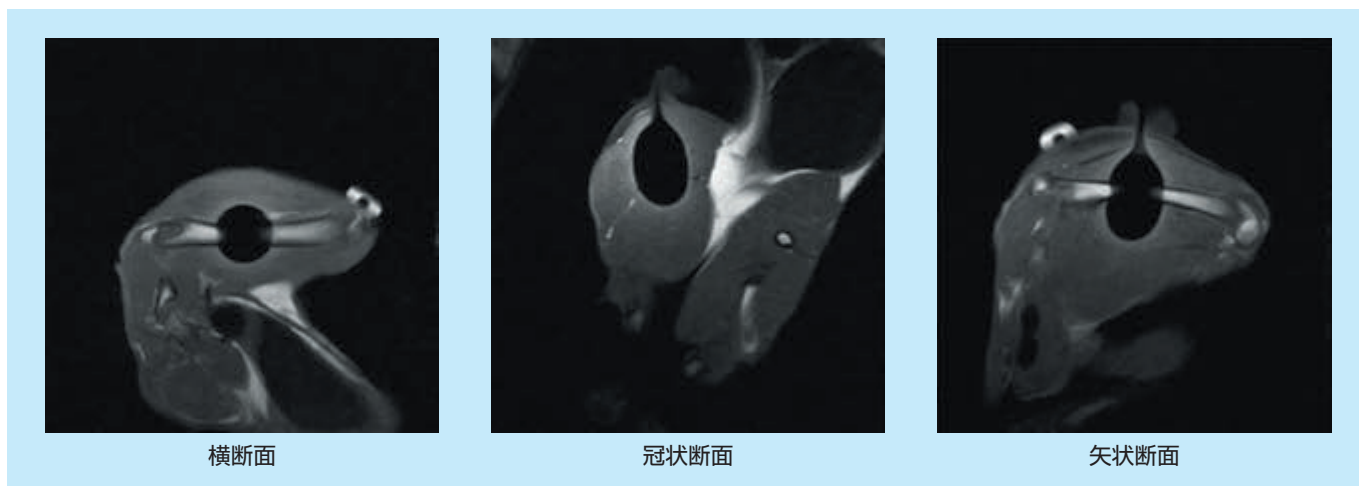


図2：凍結中のMR画像(T1強調)

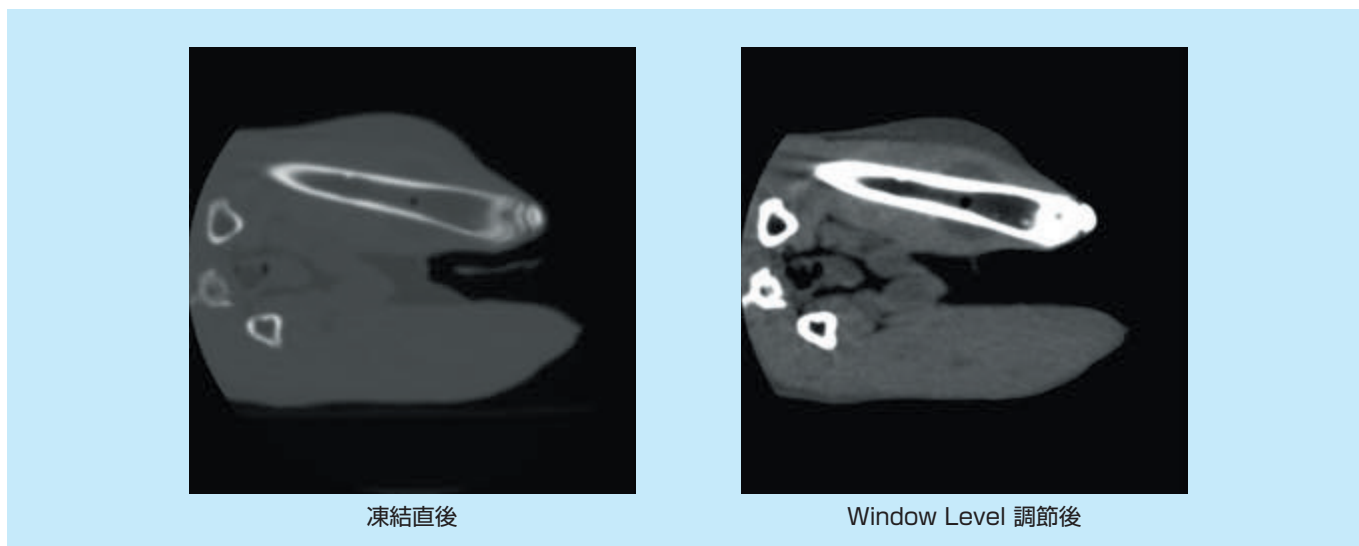


図3：凍結直後のX線CT画像

4. 考察

冷凍手術器CryoHitを骨・軟部腫瘍にも適応可能とすることを旨とし、薬事承認の申請に必須である非臨床試験を開始した。正常なウサギの大腿骨を凍結し、骨・軟部組織を対象とした凍結治療の技術的可否、そして、フォローアップ画像と病理組織学的変化との対応を確認することを目的とした。その結果、画像診断装置との併用下で凍結治療が技術的に実施可能であることが分かった。なお、フォローアップ画像と病理組織学的変化の対応は、別に報告する。

まず、MR画像診断装置は、骨の凍結域のモニタリング手段として有効であることが分かった。さらに、病的組織を含めた組織コントラスト能が優れるため、病的組織をターゲットにする上でガイド手段としても有効であると考えられる。また、任意の断面の断層像が得られるため、凍結域の形状等の把握が比較的容易となる。本実験において、骨に穿孔するドリルはMRI対応ではなかった。そのため、5ガウスラインの外において、磁石への吸引に注意を払いつつ使用した。臨床使用においては、さらなる安全上の配慮が必要となるであろう。また、ドリルによる穿孔の後にニードルを配置することに対しては、実験計画の段階で技術的困難が予想されていたが、術者が穿孔からニードル配置まで、姿勢を可能な限り保持しつつ、ドリルやニードル等の器具出し者からスムーズに受け取ることで同じ穿孔パスを通して配置することが可能であった。しかしながら、このような作業においては、ナビゲーションシステムによる支援を提供したいところである。

X線CTを併用しても、骨周囲の凍結域を把握できることが分かったが、髄腔の凍結の様子は、明瞭には判断しにくい。しかし、骨周囲の凍結の様子から内部の凍結域を経験的に推定できるのであれば、凍結治療の実施は技術的に可能となるであろう。治療に使用する器具類は、MRI対応の制約はなく、選択肢が広がる。例えば、骨髄生検針を使用して穿孔し、その外套を通してニードルを配置できる可能性がある。

大腿骨のような長管骨に発生した腫瘍が骨の長手方向に広がっている場合、ニードルを一定間隔で平行に配置すれば技術的に凍結可能になるであろうが、不必要に周囲組織を凍結することにもなると思われる。そこで、穿孔を骨に対して垂直ではなく斜めに行うことを検討する必要もある。また、髄腔の血流が豊富である腫瘍もあるとのことだが、出血のリスクをどのようにコントロールできるか、例えば、MR画像診断装置による血流評価でリスクを把握するなど、検討が必要になる可能性もある。

5. 結論

MR画像診断装置の併用下で骨・軟部組織の凍結療法の実施は、技術的に可能であることが分かった。X線CT装置の併用下では、髄腔の凍結範囲を明瞭に確認することは困難であるが、周囲の軟部組織の凍結を確認できるため、その情報に基づいて処置できる可能性があることが分かった。

6. 謝辞

KKR札幌医療センター斗南病院清水匡先生には実施計画作成において協力を賜りました。また、試験委託先である鳥取大学農学部共同獣医学科臨床医学講座の岡本芳晴教授、今川智敬教授、杉本品彦准教授、大崎智弘准教授、東和生助教、吉本佑太氏、黒田晃平氏には、計画作成および実施において協力を賜りました。ここに感謝を表します。

※1 AIRISおよびAIRIS Vento、※2 ECLOSは株式会社日立メディコの登録商標です。

参考文献

- 1) Gage A, et al. : Minimally Invasive Cryosurgery – Technological Advances, *Cryobiology*, 34(2) : 373-384, 1997.
- 2) Allen BC, et al. : Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Patient Selection, technique, and Postprocedural Imaging, *Radiographics*, 30(4) : 887-900, 2010.
- 3) Shingleton WB, et al. : Percutaneous cryoablation of porcine kidneys with magnetic resonance imaging monitoring, *The Journal of Urology*, 166(1) : 289-291, 2001.
- 4) Truesdale CM, et al. : Percutaneous Computed Tomography – guided Renal Mass Radiofrequency Ablation versus Cryoablation: Doses of Sedation Medication Used, *J Vasc Interv Radiol*, 24(3) : 347-350, 2013.
- 5) Rosenthal D, Callstrom MR : Critical Review and state of the Art in Interventional Oncology: Benign and Metastatic Disease Involving Bone: *Radiology*, 262(3) : 765-780, 2012.
- 6) JASTRO データベース委員会 : 全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第1報), *日放腫会誌*, 19 : 181-192, 2007.
- 7) 厚生労働省がん研究助成金 がん骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班 : 骨転移治療ハンドブック, 3-4, 金原出版, 2004.