

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15559

研究課題名(和文) ビーズTAE後の血行動態の解明とパラメトリックイメージングによる効果判定の確立

研究課題名(英文) Hemodynamic change after beads-TAE and treatment effect evaluation by parametric ultrasound imaging

研究代表者

南口 貴世介 (minamiguchi, kiyoyuki)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：50773264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究では、肝細胞癌のラットモデルを用いて、異なる塞栓物質による経カテーテル動脈塞栓術を行った2群を作成し、腫瘍内血流や塞栓物質の血行動態を画像・病理学的に評価した。リピオドールと造影剤の懸濁液を動注した群(w/o emulsion group)では、75マイクロのビーズを動注した群に比べて、より高度な虚血性変化が得られ抗腫瘍効果が高いことを統計学的・組織学的に明らかにし、造影USを用いた効果判定の有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビーズTACEは、症例個々において血流の再開通(再分布現象)の程度および時期が異なるため従来の評価方法であるCTでは治療効果判定が困難であり、さらに追加治療のタイミングを判断しにくいという問題点がある。造影超音波検査では、腫瘍内部の細かな血流や血管構築を描出でき、他のモダリティでは得られないリアルタイム性の高い情報が得られる。造影超音波検査を用いれば、再分布現象による血流再開通の有無を判定し効果判定法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To compare two different embolic materials, water-in-oil (W/O) emulsion and microspheres in super selective trans-arterial embolization (TAE) using a rat hepatocellular carcinoma model. The tumor vascularity 48 hours after TAE was significantly higher in the Microsphere group ($p = 0.034$). The overflow of lipiodol into the portal veins surrounding the tumor was seen, whereas microspheres were seen only in the artery. The percentage of necrotic area and complete response ratio in the W/O emulsion group was significantly higher ($p = 0.029$ and $p = 0.041$, respectively). Super selective embolization by using W/O emulsion demonstrated stronger antitumor effects with the occlusion of both the tumor feeding artery and the portal vein compared with microspheres which occluded only the arteries.

研究分野：radiology

キーワード：経カテーテル動脈塞栓術 肝細胞癌 造影超音波検査 動物実験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では 2014 年に球状塞栓物質(ビーズ)が導入され、肝細胞癌の新たな治療オプションとして期待されている。しかし、現時点でビーズの有用性の評価は十分になされておらず、未だビーズ TACE(transarterial chemoembolization: 経カテーテル動脈化学塞栓療法)と従来の TACE の適応の棲み分けは混沌と化している。その理由として、症例個々において血流の再開通の程度および時期が異なるためビーズ TACE の治療効果判定が困難であり、さらに追加治療のタイミングを判断しにくいという点が挙げられる。

我々は、乏血性肝細胞癌に対してビーズ TAE(transarterial embolization: 経カテーテル動脈塞栓術)を施行し腫瘍血管を完全に塞栓することで、CT の評価で完全壊死と判定できた症例を経験した(1)。一方、乏血性転移性肝細胞癌に対して施行したビーズ TAE で、TAE 直後には十分な腫瘍血管の塞栓が得られていたにも関わらず、TAE 2 週間後の血管造影で腫瘍血管の再開通と腫瘍濃染が出現したことも経験した。この現象は、血管内の近位で一時的にビーズの凝集が生じ、時間とともに血圧に押し出されてビーズの凝集が解ける、“再分布現象”が原因と考えられている。この再分布現象のタイミングや、凝集の解けたビーズが到達する血管径レベルは未だ解明されておらず、それらを画像で可視化することは、ビーズ TAE 後の血行動態の解明、さらにビーズ TAE の効果判定法の開発につながると考えられる。

ペルフルブタンマイクロバブル(ソナゾイド)を用いた造影 US は、腫瘍内部の細かな血流や血管構築を描出でき、他のモダリティでは得られないリアルタイム性の高い情報が得られる。最近、組織内への“血流到達時間”を評価するパラメトリックイメージングという新たな分子イメージングの手法が開発され注目されている。この手法では、超音波画像上に設定された関心領域に、造影剤が流入した時間を基準時間として、各ピクセル領域に造影剤が到達する時間を相対的に示すことが出来る。また、その到達時間に応じて、各ピクセルを色分けした画像を作成し、定量的評価を可能にする。この技術により、腫瘍内部の血行動態を詳細に把握することが出来る。これまでに我々は、乳癌の化学療法における効果判定にパラメトリックイメージングを利用した研究を行っており、この手法が化学療法後に効果判定の画像モダリティとなり得るかを模索してきた。その研究背景からパラメトリックイメージングをビーズ TACE 後の治療効果判定に応用すると、腫瘍内部の血行動態がピクセルごとに詳細に評価でき、ビーズが塞栓する血管径のレベルや再分布現象による血流再開通の有無を判定できる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、造影 US のパラメトリックイメージングという新しい分子イメージング手法を用いて、ビーズ TAE 後の再分布現象に着目した血行動態を解明し、さらにビーズ TAE の最適な治療効果判定方法を確立させることである。

3. 研究の方法

1. ラットの肝細胞癌モデルの確立:
体重 200-300g 程度のラット(Sprague Dawley Rat, 10 週令, 雄)を使用する。開腹下で肝左葉へ、細胞株(N1S1, 5×10^6 cells/100 μ l)を注入して全身麻酔下で移植を行う。
2. TAE 前の肝細胞癌の血流評価:
移植から 1 週間後に腫瘍の生着を確認した後、造影 US により TAE 前の肝細胞癌の血流を評価する。使用する超音波機種は GE health care LOGIQ7、プローブは 9M を使用する。27G(ゲージ)針を使用し、ラット尻尾の静脈にルートを確保する。造影剤はソナゾイド 16 μ L を生理食塩水 8mL に溶解して使用する。
3. TAE:ラットの左頸動脈を 20G のサーフロー針で穿刺しアクセスルートを確保する。続いて X 線透視下に 1.6Fr-マイクロカテーテルと 0.014-inch のマイクロガイドワイヤーを用いて肝動脈(栄養血管)を選択し動注する。75 μ m beads group と w/o emulsion group の 2 群を作成する。75 μ m beads group では 75 μ m のビーズを、w/o emulsion group ではリピオドールと造影剤の懸濁液を動注する。
4. TAE 後の肝細胞癌の血流評価: TAE10 分後、および TAE48 時間に造影超音波検査を行う(TAE 前と同様に施行)。
5. TAE48 時間後の超音波画像検査施行後に、ラットを犠牲死させ腫瘍を摘出し、病理組織学的評価を行う。
6. 画像解析・病理組織学的評価:肝細胞癌の治療前後における腫瘍内血流は、造影 US の画像を image J を用いて定量解析を行う。病理組織学的評価では、壊死率に関して H&E 染色を、塞栓物質の深達度に関しては H&E 染色のほかリピオドール染色も行い検討した。

4. 研究成果

LOGIQ7 では Arrival time をパラメータとしたパラメトリックイメージングの作成が困難であったため、代替案として TAE 後に造影超音波検査で経時的(治療 10 分後、48 時間後)に画像評価することで、ビーズの再分布減少を可視化し評価した。

塞栓物質の血行動態、および深達度の組織学的評価：

両群とも TAE10 分後の造影超音波検査では血流の描出がないにも関わらず、TAE48 時間後の造影超音波検査では 75 μ m beads group では腫瘍内血流の改善がみられる症例が多く、ビーズ再分布が確認された。また w/o emulsion group では 75 μ m beads group に比べて有意に CR 率・壊死率が高かった。75 μ m beads group は、腫瘍の栄養血管内のみで塞栓部物質の分布がみられたが、w/o emulsion group では腫瘍の栄養血管のみならず、腫瘍周囲の門脈域にまで塞栓物質の到達が病理組織学的に確認された。

腫瘍内血流：

TAE24 時間前・TAE10 分後では両群に差は見られなかったが、TAE48 時間後では 75 μ m beads group で有意に腫瘍内血流が多いことが分かった。

以上より、我々の研究では、w/o emulsion group ではより高度な虚血性変化が得られ、抗腫瘍効果が高いことを統計学的・組織学的に明らかにし、造影 US を用いた効果判定の有用性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----