

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861106

研究課題名(和文)血管奇形に対する冷凍療法についての第I/II相臨床試験

研究課題名(英文)Cryoablation of venous malformations; prospective safety confirmation study.

研究代表者

藤原 寛康 (Fujiwara, Hiroyasu)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：70423324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：前向き臨床試験として、血管腫血管奇形に対する凍結療法の安全性確認試験を行った。プロトコルの予定通り9例の症例登録を行った。登録された症例はいずれも静脈奇形で、骨盤病変が1例、残り8例は下肢病変であった。全例大きな合併症無く、問題なく凍結治療を完遂できた。治療後には一時的に局所の腫脹や疼痛がみられたが、保存的に改善している。

治療効果は良好で、全例で著明な疼痛の改善効果を認めた。治療前のVASは平均で6.3であったが、治療1ヶ月後には2.5まで低下した。また、治療3ヶ月後には0.4まで低下した。さらに、全例で縮小効果も認められた。小病変で全体を凍結できた6症例では、病変がほぼ消失した。

研究成果の概要(英文)：Cryoablation for vascular malformations were performed as a prospective safety confirmation test. 9 patients were enrolled in this study as scheduled on protocol. All patients had venous malformation, one had in pelvis and another 8 had in lower extremity. All lesions were successfully treated by cryoablation under local anesthesia without severe complications. Post treatment swelling or pain were occurred but improved conservatively. The therapeutic outcome was satisfactory and all patients showed remarkable improvement of the local pain and lesion decrease. VAS score decreased from 6.3 to 2.5 at one month, 0.4 at 3 months in an average. The volume reduction was also obtained in all patients. 6 lesions, which were small limited venous malformations and treated entirely, were almost disappeared on MRI.

研究分野：Radiology

キーワード：Cryoablation 凍結療法 venous malformation 静脈奇形 hemangioma 血管腫 疼痛 VAS

1. 研究開始当初の背景

血管奇形は先天的に動静脈の形成異常を生じ、局所的に動脈や静脈の増生を生じる疾患である。症状が無い症例では通常経過観察をされているが、疼痛、腫脹、出血、機能障害、整容面等で臨床的に問題を生じ、しばしば難治性で根治を得られる事は少ない。治療法も確立されているとは言えず、主として外科的切除、経皮的硬化療法(病変を穿刺してエタノール等の硬化剤を血管内に注入する治療法)、レーザー治療が施行されている。病変は小さいものから四肢に広範囲に広がるものまで様々な大きさを示し、体のどの部位にも生じ得る。筋肉等深部に浸潤する病変では外科的切除は侵襲が大きく、機能的や整容的な問題のために適応に限られる。硬化療法は疼痛を生じている症例では、良好な疼痛軽減を得られている。しかし、保険収載されていないため、日常臨床で行われにくい。レーザー治療は治療効果が数ミリの深さまでしか得られないため、表在病変にのみ適応に限られる。すなわち、血管奇形の治療法としては、外科的に切除可能な表在性かつ限局性病変でなければ有用な治療法がないことが問題点となっている。先天性疾患であるため、若年者に患者が多く、自然退縮しないため一生血管奇形に悩まされることになる。血管奇形患者は潜在的には1%の発生頻度で見られるとも言われ、その症例数は無視できない数である。血管奇形の治療法として新たに低侵襲かつ有効な治療法の確立が急務となっている。

そこで我々は凍結療法(Cryotherapy)に着目した。凍結療法は病変内に凍結針を刺入し、高圧アルゴンガスによるジュールトンブソン効果(急激な減圧に伴う温度低下)を利用して、針先の限られた範囲を凍結し病変を壊死させる治療法である。凍結療法や低温療法の歴史は古く様々な治療に応用されているが、近年治療機器の進歩により、針先4cmを

-140℃まで冷却することが可能となり、肝、前立腺、肺、軟部の悪性腫瘍の治療に用いられるようになってきている。凍結療法により細い血管は血栓性閉塞を生じるため、疼痛制御や容積減少に対して十分な治療効果を発揮する事が期待される。血管奇形には有効な治療法がない症例が多くみられるが、そのような症候性もしくは進行性の血管奇形に対して凍結療法は良好な治療効果を発揮する可能性がある。血管奇形に対して凍結療法を行った報告は限られており、その安全性、有用性が証明されれば有用性が高い。今回血管奇形に対する凍結療法についての安全性確認試験を行い、有害事象の有無を評価した。

2. 研究の目的

主要目的は血管奇形に対する凍結療法の安全性を評価することである。副次評価項目として、凍結療法前後の疼痛変化を評価する。

3. 研究の方法

9症例の登録を予定し、3例治療する毎に1ヶ月の登録休止期間を設け、重篤な合併症が発生しないことを確認しながら症例登録を積み重ねていった。

適格条件として

- 1) 患者本人もしくは保護者から文書による同意が得られている。
- 2) 登録日から3ヶ月以上の生存が望める。
- 3) 特徴的な画像所見(MRIのT2強調画像で高信号、静脈石を有する、USで低エコー等)を示し、臨床的にも柔らかい腫瘤や血管独特の色調変化があり、総合的に血管奇形と診断されている。
- 4) 血管奇形によるものと思われる症状(疼痛、腫脹等)を有する。もしくは無症状であっても病変が進行性である。
- 5) 病変が重要臓器や重要構造物から離れている。
- 6) 手術が適応外もしくは手術を希望しない。
- 7) 内科的治療が効果不十分もしくは有用

でないことが予想される。

8) 主要臓器機能が保たれている。

白血球数 $\geq 2,500/\text{mm}^3$

血小板 $\geq 50,000/\text{mm}^3$

Hgb $\geq 7.0\text{g}/\text{mm}^3$

血清 Cr $\leq 2.0\text{mg}/\text{dl}$

血清 T. bil $\leq 3.0\text{mg}/\text{dl}$

除外条件として

1) 13歳未満。

2) 重篤な合併症を有する。

制御困難な悪性腫瘍

重篤な肺疾患

重篤な心疾患

重篤な肝疾患

重度の活動性炎症や感染症

コントロール不良な糖尿病

ステロイド治療中など免疫抑制状態

その他、治療の遂行に重大な支障をきたすと思われる合併症を有する症例

3) 病変のある部位に放射線照射の既往を有する。

4) 病変に安全に凍結針が刺入出来ない。

5) 臨床的に明らかな出血傾向がある (PT-INR >1.5)。

6) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝固薬など出血傾向を助長させる薬剤を投与中の症例で当該薬剤の一時的中止が困難である。

7) 妊娠中もしくは妊娠している可能性。

8) 担当医が本臨床試験の対象として不適當であると判断した。

を定めた。症例は限局性の病変で、疼痛を有している病変を登録した。

4. 研究成果

凍結療法はすべての症例において局所麻酔下に完結できた。USガイドに穿刺した症例が6例、CTガイドを使用した症例が2例、USガイドとCTガイドを併用した症例が1例あつ

た。USで観察すると、針周囲に凍結域を示す無エコー域が広がり、凍結範囲を良好に観察可能であった。凍結範囲が病変を十分に含んだところで凍結を終了し、CTにてice ballを確認した。8例では病変全体をice ballで覆うことが可能であった。1例のみ臀部の比較的大きな病変では、凍結途中で坐骨神経症状が出現したため、速やかに凍結を中止した。足関節の稼動制限を生じたが、凍結中止とともに速やかに症状は改善した。凍結時に疼痛を訴えられた症例が2例あったが、7例では疼痛を生じなかった。治療後1時間の経過観察中に疼痛を生じた症例が5例みられた。歩行困難であった症例が4例みられた。比較的大きな病変を治療する際には、腫脹予防としてステロイド内服を行い、3例に投与した。

翌日には、腫脹3例、皮下血腫1例を認めたが、いずれも軽症であった。いずれの症例も経過中に重篤な有害事象を認めていない。1ヵ月後には疼痛は著明に改善しており、VAS値はそれぞれ術前、1ヶ月後、3ヶ月後で6.3、2.5、0.4であった。治療により有意な疼痛の改善を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

1. Fujiwara H, Gohara H, Hiraki T, Iguchi T, Uchida HA, Kanazawa S. Retrograde Renal Ablation via the Renal Vein as a New Treatment Option for Renovascular Hypertension. J Vasc Interv Radiol. 26(6):807-808, 2015
2. Fujiwara H, Arai Y, Ishii H, Kanazawa S. Computed Tomography-guided Radiofrequency Ablation for Sub-diaphragm Hepatocellular Carcinoma: Safety and Efficacy of Inducing an Artificial Pneumothorax. Acta Med Okayama. 70(3): 189-195, 2016
3. Omae K, Hiraki T, Gohara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Toyooka S,

Nagasaka T, Kanazawa S. Long-Term Survival after Radiofrequency Ablation of Lung Oligometastases from Five Types of Primary Lesions: A Retrospective Evaluation. J Vasc Interv Radiol. 27(9):1362-1370, 2016

〔学会発表〕(計6件)

1. 藤原寛康、静脈奇形に対する凍結療法、第35回日本静脈学会総会、奈良市(2015年7月10-11日)
2. H.Fujiwara、Cryoablation of vascular malformations: a phase I clinical trial、CIRSE 2015、リスボン(2015年9月26-30日)
3. 藤原寛康、腎・骨軟部凍結療法、第75回日本医学放射線学会総会、横浜市(2016年4月14-17日)
4. 藤原寛康、静脈奇形に対する凍結療法後のMRI所見に関する検討、第75回日本医学放射線学会総会、横浜市(2016年4月14-17日)
5. Fujiwara H、Cryotherapy for venous malformation、第43回日本低温医学会総会、東京都(2016年10月17-18日)
6. 藤原寛康、血管奇形の凍結療法、第46回日本IVR学会総会、岡山市(2017年5月18-20日)

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤原 寛康 (Fujiwara Hiroyasu)

岡山大学病院 放射線科 助教

研究者番号: 70423324