

平成 21 年 4 月 10 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790892
 研究課題名（和文） 実験腫瘍に対するラジオ波凝固療法後の画像診断による早期治療効果判定の検討
 研究課題名（英文） FDG-PET and MRI evaluation of early change after radiofrequency ablation for implanted VX2 tumors in animal model
 研究代表者
 大隈 智尚 (OKUMA TOMOHISA)
 大阪市立大学大学院・医学研究科・後期研究医
 研究者番号 50445029

研究成果の概要：家兔 VX2 腫瘍モデルに対して経皮的にラジオ波凝固による焼灼術を行い、治療後に MRI(magnetic resonance imaging)と PET(positron emission tomography)を撮影し、焼灼部の画像所見と病理組織を対比し、治療効果の有用性につき両者の比較検討を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	360,000	3,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 放射線科学

キーワード：画像診断学（含放射線診断学、核医学）

1. 研究開始当初の背景

(1)ラジオ波凝固療法（以下 RFA）は電極針を穿刺して、針先端より発生する高熱より腫瘍を凝固壊死させる治療法で、肝腫瘍の治療として広く行われている。

肝以外にも肺、腎、副腎、骨腫瘍にも応用されており当施設では、低肺機能や高齢など化学療法・手術不能とされた原発性・転移性肺腫瘍に CT ガイド下で RFA を行ってきた。2000 年以降、当治療の有用性や安全性につき多数の報告がされているところである。1) 手技が容易、2) 短期間入院で可能、3) 低侵襲で合併症が少ない、4) 繰り返し治療可能、などの治療法として多数の報告を行ってきた。

(2)ラジオ波凝固治療を行った直後は周囲に熱損傷に伴う炎症性変化が起きるため、早期の画像診断による効果判定が困難とされる。临床上は数ヶ月後の CT で腫瘍径の変化を見ることで治療効果を判定しているが、残存/再発の評価が困難な場合があり、CT 以外の画像診断方法を明らかにすることが期待される。

近年注目されている FDG-PET や MRI（特に拡散強調）による悪性腫瘍の画像診断の有用性が報告されている。しかし、PET および MRI でラジオ波凝固後の治療効果判定をした基礎実験の検討例はない。

2. 研究の目的

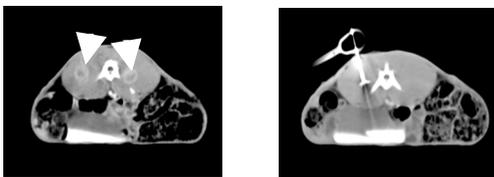
この研究では基礎実験におけるラジオ波凝固後の早期治療効果判定の有用性を検討し、治療部位の PET と MRI 画像所見と病理所見の対比検討を行う。また、拡散強調でのみかけの拡散値の変化で治療効果が判定できるかを検討した。

PET では糖代謝を反映する fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) と腫瘍に特異的に集積することが期待されている Ga⁶⁸ を使ったトレーサでの検討も行った。

3. 研究の方法

実験はすべて全身麻酔下行った。家兔の両側の背筋に VX2 腫瘍を移植。2週間後に片方の腫瘍ラジオ波凝固を行い、その2日後に治療効果判定として MRI、3日後に PET の撮影実験を行った。

(1) ラジオ波凝固：RF 発生装置は RF2000、電極針は LeVein Needle Electrode (展開径 2 cm) を使用して実験を行った。全身麻酔下にて、CT で腫瘍を確認し、電極針を穿刺した。ラジオ波の出力は 20W から通電、2分後に 40W に出力を上げて治療した。通電は最高抵抗に至り、自動的に通電がストップするいわゆる roll off になるまで通電。Roll off に至らない場合、最長通電時間は6分とした。



ラジオ波凝固の CT 像 (右図は治療前、左が治療中)

(2) 画像評価

①MRI も全身麻酔下で撮像。T1 強調、T2 強調、拡散強調、ガドリニウム造影 T1 強調像を撮像し、拡散強調でのみかけの拡散係数を求めた。

②PET は動物用高分解能 PET の microPET F220 を使用し、視覚的評価および定量的評価として腫瘍/筋肉の FDG 集積比を求めた。Ga⁶⁸ を使ったトレーサの検討では Ga⁶⁸-DOTA-somatostatine と Ga⁶⁸-DOTA-octereotide を投与して腫瘍への集積を評価した。

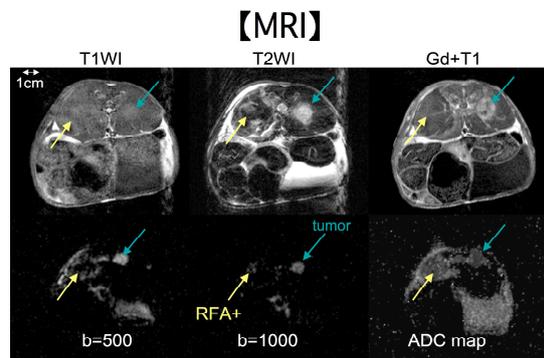
(3)病理：PET 撮像後に病理組織を作成し、H-E 染色を行い、MRI と PET の画像所見と病理所見の比較検討を行った。

4. 研究成果

(1)ラジオ波治療は全例で手技成功した。

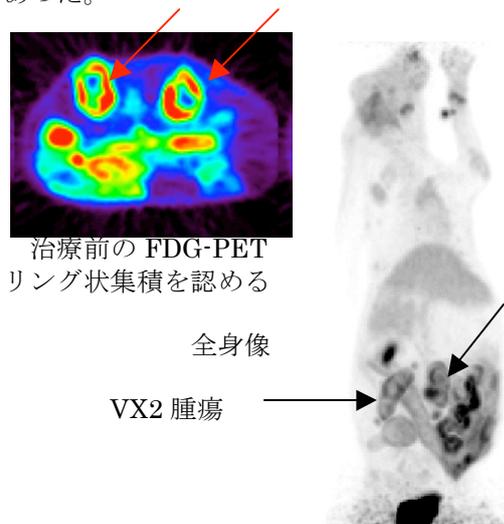
(2)画像結果

①非治療側の VX2 腫瘍は MRI の T1 強調像で筋肉よりやや高信号、T2 強調像では不均一な高信号を示した。造影 MRI ではリング状に強く濃染を受けた。拡散強調によるみかけの拡散係数(ADC 値)は $1.09 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ であった。VX2 腫瘍のラジオ波凝固治療後の腫瘍は T1 強調も T2 強調も淡い高信号を示し、造影では増強効果はなかった。ADC 値は $1.52 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ で非治療群の ADC より有意に高値であった。



腫瘍モデルの画像。左治療、右は未治療 (上段左から T1 強調、T2 強調、造影後、下段左から、拡散強調像(B-500 と 1000)、ADCmap)

②FDG-PET ではリング状に FDG 集積がみられ、腫瘍/筋肉の集積比は 11 であった。FDG-PET では集積低下し、腫瘍/筋肉比は 0.5 で、非治療の腫瘍と有意差 ($p < 0.05$) があつた。

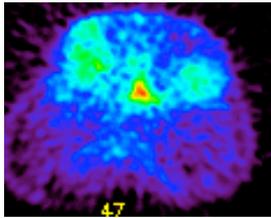


治療前の FDG-PET
リング状集積を認める

全身像
VX2 腫瘍

③ Ga⁶⁸-PET 実験

FDG は炎症巣にも集積するため、治療後では腫瘍が残存しているか、あるいは治療に伴った炎症かを鑑別することが困難な例が時に経験される。本研究では、腫瘍に特異的に集積することが期待される Ga⁶⁸-DOTA-somatostatine や Ga⁶⁸-DOTA-octereotide も使った PET でも治療前後の評価を行ったが、Ga⁶⁸-DOTA-somatostatine や Ga⁶⁸-DOTA-octereotide を投与した実験では背筋に移植した腫瘍への集積がなく有用でなかった。ソマトスタチンの免疫組織化学でも染まりが見られなかった。



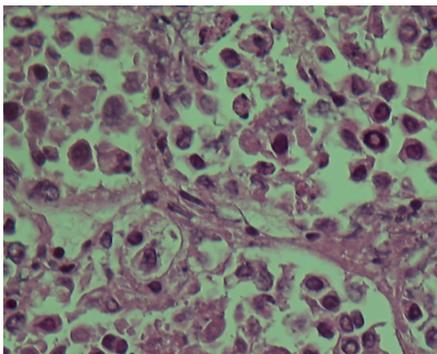
治療前の Ga-DOTA
明らかな集積なし

全身像
集積なし



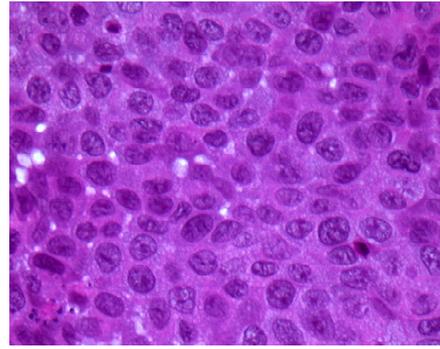
(3)病理組織結果

標本ではラジオ波凝固行った側の腫瘍は壊死していた。



ラジオ波凝固治療後の VX2 腫瘍の病理標本。
細胞質の凝縮と核小体の不明瞭化を認める
(HE 染色、400倍拡大)

比較図



未治療側の VX2 腫瘍の病理標本。

(HE 染色、400倍拡大：核の大小不同と核小体が明瞭)

(4)以前、我々は臨床例の肺腫瘍や動物実験モデルで RFA 後に FDG-PET による早期の治療効果判定の有用性について報告してきた。一方、最近の MRI の高性能化に伴う拡散強調像による腫瘍の良悪性の質的診断・悪性腫瘍の病期診断・治療効果判定や再発診断、予後予測の有用性が報告され初めているが、基礎実験例では検索し得る限り、未治療の兔 VX2 腫瘍の DWI による検討は海外から2例のみ、なんらかの治療を加えた後に DWI で効果判定を行った報告は、兎肝腫瘍モデルに対する経血管治療後の検討例と担癌ヌードマウスに対しラジオ波凝固治療をした報告例のみであり、基礎実験によるさらなるデータの蓄積が必要と思われた。

今回の検討でラジオ波凝固後の FDG-PET と MRI の画像 RFA 後の2-3日 で実験腫瘍の拡散強調による見かけの拡散値の上昇と糖代謝の低下があり、MRI と FDG-PET により早期治療効果判定が有効である可能性が示唆された。

本研究結果を応用した早期効果判定が可能になれば、早期の追加治療により成績の向上が期待できるなど臨床に反映できると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

T Ohira, T Okuma et al. FDG-microPET and diffusion-weighted MR image evaluation of early changes after radiofrequency ablation in implanted VX2 rabbit model. Cardiovasc Intervent Radiol.. 2009;32:114-120

(査読あり)

[その他]

教室ホームページ

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/radiology>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大隈 智尚 (OKUMA TOMOHISA)

大阪市立大学・大学院医学研究科・後期研究医
研究者番号 50445029

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし