

氏名（本籍）	永井 美智子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7449 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	超常磁性酸化鉄（ferucarbotran）投与後のラジオ波焼灼による焼灼マージンの MRI 抽出：焼灼マージンにおける鉄過剰沈着と T_2^* 強調低信号の関連を証明する動物実験
主査	筑波大学教授 医学博士 大河内 信弘
副査	筑波大学教授 工学博士 榮 武二
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 奥村 敏之
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 鈴木 英雄

論文の内容の要旨

（目的）

肝腫瘍の radiofrequency ablation (RFA) は、電極針からラジオ波を発生させ組織を焼灼（熱凝固）させる方法である。通常、RFA の治療効果判定は治療前後の造影 CT の比較により行われるが、焼灼された腫瘍と周囲の実質、すなわち焼灼マージンはともに増強効果がなく区別できない。この問題を解決すべく Mori らは 2009 年に超常磁性酸化鉄である ferucarbotran を用いた MRI による方法を考案した。Ferucarbotran は肝臓の Kupffer 細胞に取り込まれ lysosome 内で集塊を形成し、周囲の磁場を乱すことにより信号の低下を生じる。この信号低下は T_2^* 強調画像 (T_2^* WI) で最も検出しやすく、ferucarbotran 投与後 10 分から 8 時間の間持続する。Mori らはこの期間に RFA を行って ferucarbotran が Kupffer 細胞によって代謝され信号低下効果がなくなる 3-5 日後に再度 MRI を撮影した。この画像では腫瘍周囲に低信号帯が出現するが、彼らは ferucarbotran を取り込んだ腫瘍周囲の肝実質が焼灼されたことにより Kupffer 細胞が代謝機能を失い、信号低下が持続しているためと推測した。実際、低信号帯の破綻した症例での局所再発率が高かったことから低信号帯を焼灼マージンとして扱うことを提案している。しかしながら、彼らの臨床研究では低信号帯が真に焼灼された肝実質の ferucarbotran の残存によるという根拠は示されていない。本研究の目的は動物実験により、低信号帯が焼灼された肝実質に残存する ferucarbotran の効果によること、及びこれを焼灼マージンとして扱うことが妥当である事を示すこと

である。

(対象と方法)

実験 1 では 14 匹のラットを用い、6 匹に ferucarbotran、4 匹に生理食塩水を投与し、 T_2^* WI を撮像後、RFA を行った。術後 7 日まで経時的に T_2^* WI を撮影後、肝臓を摘出して Hematoxylin-Eosin (HE) 染色、Prussian blue (PB) 染色で病理組織学的に検討した。残る 4 匹には ferucarbotran 投与後シヤム手術を行った。実験 2 では 16 匹のラットを用い、8 匹を用いた合成 ferucarbotran の造影能の確認の後、 ^{59}Fe を標識した合成 ferucarbotran を投与後、4 匹に RFA、4 匹にシヤム手術を行い、7 日後に摘出肝標本の autoradiography を撮影した。実験 3 では、同所性肝がん移植を行った 8 匹のラットに ferucarbotran を投与後に RFA による治療を行い、 T_2^* WI で経時的に観察し腫瘍の増殖を観察した。

(結果)

実験 1 では、ferucarbotran を投与後に RFA を行った群で 4 日目と 7 日目に T_2^* WI で焼灼域を示唆する低信号域を認めた。一方、生理食塩水投与群とシヤム手術群では同様の低信号は認められなかった。病理学的には、HE 染色で MRI での低信号域に一致して凝固壊死を示す焼灼域を認め、焼灼域と非焼灼域との境界に fibrous capsule を認めた。焼灼域における PB 染色で確認できる鉄沈着は Kupffer 細胞の核の近傍と思われる類洞内に存在していた。RFA による凝固壊死領域の鉄沈着量は ferucarbotran 投与群が生理食塩水投与群より 6 倍以上多く観察された。また fibrous capsule により多く沈着していた。実験 2 では、非焼灼域の集積に対する焼灼域の集積は 0.94 倍と同等であったが、ferucarbotran 由来の鉄が焼灼域に残存していることが確認された。また fibrous capsule により強い集積を認めた。実験 3 では 8 匹のラットの 8 個の肝腫瘍の内、6 個が生着していた。4 個の腫瘍は RFA 治療 4 日目の画像で腫瘍が低信号帯で囲まれており、治療 7 日目の腫瘍のサイズに増大はなかったが(増大率 -34.6%, -12.7%, 1.18%, 7.22%)、治療 4 日目の画像で腫瘍が低信号帯で囲まれていなかった 2 個の腫瘍では明らかな増大を認めた(135%, 168%)。

(考察)

実験 1 より、事前に投与された ferucarbotran による T_2^* WI での信号低下が RFA により焼灼域で遷延していることが強く示唆された。病理組織では焼灼域と非焼灼域の間には fibrous capsule が形成されていたが、 T_2^* WI の低信号域は焼灼域に一致していた。実験 2 より、MRI に加えて autoradiography という別の方法で焼灼域に ferucarbotran 由来の鉄が焼灼後も残存していることが確認された。予想に反して autoradiography で表現される ferucarbotran 由来の鉄の量は焼灼域と非焼灼域で同程度であり、fibrous capsule で非常に多いことが判明した。しかし、追加で施行した高解像度 T_2^* WI では fibrous capsule には非焼灼野同様に低信号は認められなかった。 T_2^* WI における低信号は鉄の量より、その存在形態によって生じることが知られている事から、焼灼野では Kupffer 細胞の代謝機能が失われたために ferucarbotran が投与された超常磁性の状態のまま残存し、fibrous capsule や非焼灼野は ferucarbotran が Kupffer 細胞によって代謝され超常磁性でなくなったと推測される。実験 3 の結果は臨床例で示唆された通り、低信号帯を焼灼マージンとして扱うことの妥当性を示している。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、肝細胞癌（HCC）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）の効果判定を MRI で可能かどうかについてラットを用いて検討した研究である。この結果から造影剤である ferucarbotran を投与し MRI を撮影することで、焼灼後に T₂強調画像で表示された部位、特に焼灼辺縁部において低信号である部分は細胞が凝固壊死していた。以上の結果から RFA 後の造影 MRI 検査は焼灼マージンを判定する良い診断方法であると結論づけている。これらの内容はすでに雑誌 Investigative Radiology に掲載されることが決定されており、今後の我が国の HCC の治療判定に大きく寄与する貴重な研究と言える。

平成 26 年 12 月 18 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。