

# 日本 IVR 学会 国際交流促進制度

## RSNA 2009 参加印象記

鹿児島大学医学部 放射線診断治療科 馬場康貴

この度、日本IVR学会2009年度国際交流推進制度の援助をいただき、2009年11月29日から12月4日まで米国シカゴで開催されましたRSNA 2009に参加する機会をいただきましたので報告させていただきます。今年のシカゴは例年からすると寒い印象でしたが、会場は参加者も多く白熱した場と化していました。主にOncologyのRFA sessionの発表を中心に紹介させていただきます。

### Hepatocellular carcinoma

VO11-02: Evaluation of MR-Visible ThermoSphere Microsphere for Chemoembolization and Thermal Therapy for Liver Cancer (Barnett BP, USA)

ThermoSphere (TS) は熱や薬剤放出を生じる可能性を持つ独創的な塞栓物質である。TACEとRFAは原発性あるいは転移性肝癌における重要な治療法であるが、TSを用いて塞栓術を行うとTACEとRFAの両方の治療効果を得ることが可能である。TSはdoxorubicinを放出し、MR可視性で磁場により腫瘍焼灼できる熱を発生する。TSはpolydiacrylate, Igracure D2959, 酸化鉄ナ

ノ粒子に doxorubicin 含有の liposome (200 mg/ml) を加えて作成する。混合液はマイクロ流体器具を通し、紫外線照射を行い重合化する。TSからの doxorubicin 放出は蛍光色素を用いて温度を変えて測定した。In vitro 研究にてさまざまな磁場変換機 (AMF) を用いてTSの熱を測定した。In vitro 研究では200 $\mu$ mの酸化鉄含有のTSが2.5Frのカテーテルを介してVX-2肝腫瘍移植後2週間目の兎の肝動脈から注入された。TSは熱上昇に伴い doxorubicin の放出が増加した。AMF (99-5550e) 併用にてTSはコントロール可能で腫瘍焼灼可能な熱を発生した。1.5T MRI T2強調画像にてゼラチンファントム内に5~10個のTSが低信号の点として描出された。3T MRI T2強調画像にて20Kの酸化鉄含有TSは兎のVX2肝腫瘍に著明な低信号として描出された。TSは doxorubicin 放出と腫瘍焼灼可能な熱上昇が可能で塞栓物質である。  
コメント: RFAとTACEの両方の治療効果を得られることが期待される塞栓物質 (ThermoSphere) の動物実験の報告。独創的な発想で非常に興味を持ちました。

### Non-small cell lung cancer

VO21-7: Irreversible Electroporation in a Swine Lung Model (Dupuy DE, USA)

Irreversible electroporation (IRE) は従来のRFA治療困難部位である肺門や縦隔のような解剖領域にも将来応用されることが期待されている。9匹の豚にIREを用いて15の経皮的焼灼部を透視を用いて作製した(6つは双極針、3つは3~4の単極針にて)。IRE針の先端は右中、下葉の中心部で2/3の深さに置いた。治療後、正側の単純写真にて気胸を評価した。3匹は2週後、6匹は1ヵ月後に剖検され、マクロとミクロの病理標本にて観察した。剖検前にCTと正側の単純写真を行った。手技に伴う合併症は認めなかった。CTではspiculaを伴う、1.1~2.2 cm大の高濃度域として描出された。IREにて焼灼された領域は肉眼的に黒く、オレンジ色に変色し、硬結を触れた。組織学的には境界明瞭な器質化変性、ヘモジデリン、慢性炎症性変化、線維化が小葉間隔壁の境界を保ちながら認め、2週よりは1ヵ月後にて炎症治癒を認めた。IREにて焼灼された領域内の細気管支や脈管は正常であり、組織損傷を認めなかった。IREは細気管支や脈管を傷つけることなく治療しうる実質障害を作成することができる。豚を用いた実験での短期の安全性は満足いくものであった。

コメント: IREを用いれば安全に焼灼療法可能であるとしているが、どの程度の太さの気管支、血管まで対応可能かは今後の課題。



## Renal Cell Carcinoma

### VO31-14 : Midterm results of radio-frequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma (Takaki H, Japan)

腎癌のRFAは腎機能障害を伴うことなく腎癌関連あるいは無再発生存期間にて腎摘と比較しうる治療法であるとされる。T1aRCCにて腎摘あるいは部分切除と腎RFAの中期的成績を比較した103例の腎癌(単発, 4cm以下:T1a)にて43例がRFA, 52例が腎摘, 8例が部分切除がなされた。RFAの4例以外(90.7%)は外科的治療の適応外であった。OverallのRCC関連あるいは無再発生存期間, GFRの低下率をおのおのの治療群にて比較した。平均観察期間は36.8±21.8ヵ月であり, RCC進行による死亡例は認めなかった。Overallの5年生存率は腎摘と比較して悪かったものの(78.1% : 95% CI 58.9~89.1% vs 100%), 5年間のRCC関連(100% vs 100%)および無再発生存率(97.6% : 95% CI 83.8~99.7% vs 93.8% : 95% CI : 77.1~98.4% : P=0.74)は有意差を認めなかった。部分切除の群では2年間のRCC関連生存率は100%で無再発生存期間は(75% : 95% CI : 12.7~96.1% : p=0.16)と有意差は認めなかった。GFR低下はRFA群で6%で腎摘群(28.2%, P<0.001)と有意差を認め, 部分切除群(11.5%, P=0.73)とは有意差を認めなかった。コメント:三重大放射線科からの報告。膨大な症例数と臨床観察からの検討にてT1a症例に関しては腎機能障害を有することなく治療効果は腎摘に匹敵するとの報告でした。これから腎RFAを検討している我々の施設としては非常に参考になりました。

## Vascular/Interventional Embolization Vascular/Interventional (Innovation in Interventional Radiology)

### SSJ25-01 : Radiofrequency ablation : Increased tumor destruction in heat shock protein deficient tumor in Rat animal model (Yang W, USA)

Heat shock protein (HSP)を抑制する薬剤を用いることで熱焼灼療法の相乗効果が得られる可能性がある。ラットの乳癌モデルにてHSP欠損モデルと対象群と比較検討した。R3230腫瘍細胞はHSPであるHsp27やHsp70を含んだ蛋白ファミリーの発現を抑制するために修正が加えられた。HSP発現の抑

制はHSF1 (HSP遺伝子の上流調節因子)の転写を抑制することで得られる。shRNAをlentivirusを介して標的細胞に運ぶことで可能であり, コントロールの細胞はscrambleされたshRNA sequenceをlentivirusに運ばせた。HSF1発現のウエスタンブロット解析と免疫蛍光染色にてHSF1発現をコントロール細胞にて確認し, HSF1欠損をHSF1 knockdown細胞として確認した。14のHSF1 knockdown細胞と10のコントロール細胞を腫瘍塊(1.2~1.5cm)になるまで培養し, RFA(1cm径, 70度, 5分間)を行い, 0, 24, 72時間後(それぞれ3~5個)に採取し病理学的評価を加えた。HSF1欠損腫瘍はコントロール細胞と比較して成長が穏徐であり(平均102±19.5日 vs 平均67.4±8.9日, P<0.001), 凝固径が大きかった(24時間後: 13.4±0.5mm vs 平均9.3±0.5mm, P<0.001, 72時間後: 13.2±0.6mm vs 平均11.3±0.6mm, P=0.015)。

0時間後では有意差なしであった。これらの結果からHSPはRFによる腫瘍破壊の範囲を調整する重要な役割を果たしていることが示唆された。

コメント: Heat Sink効果のみならず, HSPがラジオ波焼灼療法の凝固範囲に影響を及ぼしていることをこの発表で知りました。

### SSK22-06 : Combined protocol for management of pulmonary neoplasms : pulmonary transarterial chemoembolization followed by microwave ablation therapy (Nour-Eldin NA, Germany)

Pulmonary transarterial chemoembolization (PTCE)に加えてmicrowaveによる肺焼灼療法が肺癌治療の効果を改善するかを検証した。Informed consentを取得後, 20名(8名男性, 12名女性: 平均年齢58.9歳, 2007年6月から2009年1月に参加してもらった。内訳は4名がNSCLC, 16名が転移(大腸癌8名, 乳癌4名, 肝癌4名)であった。3セッションはPTCEをmicrowaveによる焼灼前3~4週に行った。10mgのMMCを注入後, 5~10mlのlipiodolと澱粉による塞栓物質を注入した。MicrowaveはCT透視下で行い, 経過観察は造影CTとMRIにて行った。経過観察中(平均9.2ヵ月)にて20%(4/20)が焼灼部位に残存を認め, 3cm以上径の腫瘍に多い傾向にあった。RECISTにてCRは10例(50%), SD

は30%, PDは20%であった。Tumor progression timeは8.7ヵ月であった。治療一年後の生存率は90%であった。追加の治療を行った患者は合併症なしに行えた。Microwaveによる副作用は経過観察可能な気胸が15%, drainageを要する気胸が15%, 血痰10%, 肺出血10%であった。PTCEとmicrowaveによる焼灼療法は相乗効果により肺癌の局所制御率を上昇させ予後を改善させうる。

コメント: 肺焼灼療法の相乗効果を出すために, 肺動脈化学塞栓療法を併用した報告。ラジオ波でなくマイクロウェーブを用いている。穿刺針の径も太いので, 合併症として肺出血が多いのも納得しました。

### SSK22-07 : Irinotecan eluting beads (DEBIRI) for lung cancer embolization : Pharmacokinetics after embolization of pulmonary artery alone or combined with bronchial artery embolization in a sheep model (Pelage J, France)

肺動脈と気管支動脈をDEBIRIにて塞栓術を行うと単独の塞栓術を行うよりは末梢のイリノテカンの濃度を上昇させることなしに組織濃度を上昇させることができるとされている。

イリノテカン(IRI)の血漿薬物動態とdrug eluting beads (DEB)からの放出による局所毒性を肺動脈(PAE)単独あるいは肺動脈と気管支動脈(BAE)の塞栓後に評価する。PAEは12匹の羊にて左肺動脈背側枝に2mlのDEB(300~500 $\mu$ m, 50mg/mlのIRI含有)を注入した。追加のBAEは2mlの生理食塩水含有(3匹: BAE-0)もしくは50mg/ml IRI(3匹, BAE-50)含有のDEB(100~300 $\mu$ m)を用いて行われた。2本の肺動脈にて100mgのIRIを注入した(IA群: IRIは200mg投与)。IRIは液体クロマトグラフィと蛍光法にて定量した。組織学的検索は4日後あるいは4週間後に行った。AUC 0- $\infty$ , Cmax, TmaxはPAE単独とPAE+BAE-0にて有意差は認めなかった。TmaxはPAE, PAE+BAE-0では1から5分の間で, BAE-50は20分であった。CmaxはIAより塞栓群が低かった(P=0.0243)(PAEよりは5倍, PAE+BAE-0より3.5倍, PAE+BAE-50より2.5倍IAが高かった。)IRIは24時間以降では末梢で検出されなかった。AUC 0- $\infty$ はPAE+BAE50が他の塞栓群と比較して2倍高かった

( $p=0.0373$ )が、IAとの比較では統計学的有意差を認めなかった。PAEでは血管壊死を4日後に認めたが、4週間後では認めなかった。Beadsによる炎症反応は穏やかであった。PAE+BAE群の病理学的解析はongoingである。PAE単独は安全で受け入れ可能な治療法である。BAE-0はIRIの血清濃度を変更することが出来なかった。IA群はIRIを倍量投与しているにも関わらず、PAE+BAE-50はCmaxをIAと比較して2.5倍低減でき、AUC 0-∞はIAと同等であった。

コメント：SSK22-06の演題と重複しますが、気管支動脈でなく肺動脈を基本に化学塞栓療法の治療戦略を立てているのが、従来の気管支動脈動注療法の経験しかない私には理解しづらかったです。PAE+BAE-50のongoingの病理結果はSIR 2010で発表されていました。

#### SSK22-09 : Radiofrequency ablation for the treatment of bone malignancies : a single center experience in 119 consecutive patients (Nakatsuka A, Japan)

骨腫瘍に対するRFA治療は実用性、安全性、効果は溶骨性のみならず増骨性、混合性骨腫瘍にも当てはまると考えられる。2002年2月から2009年3月まで119例に骨RFAがなされ、119例が転移、4例が多発性骨髄腫であった。172病変の治療が行われ、147(85.5%)が溶骨性、25(14.5%)が増骨性あるいは混合性であった。椎体が73病変、骨盤が40病変、肋骨30病変、その他29病変であった。最大腫瘍径は4.8cm±2.7cm(1.3~15cm)であった。骨セメントは68病変に使用した。疼痛評価は治療前、1週後にVASを用いて行った。有効性、安全性、疼痛緩和、生存に関し

て評価を行った。1例の増骨性病変以外は技術的に成功した。Major complicationとして神経障害が5%(6/119)で生じた。疼痛は1週以内に疼痛骨病変を有する78例の内74例(95%)にて改善した。VASは溶骨性病変に(5.7±3.0→1.2±1.4,  $p<0.01$ )、増骨性病変(7.1±2.4→1.5±1.5,  $p<0.01$ )と改善した。Overall survivalは1, 3, 5年にて41%, 15%, 11%であり、平均で9ヵ月であった。

コメント：三重大放射線科からの多数の症例による報告。骨セメントの併用は3cm以上の病変に行うとのことであり、我々の施設でもラジオ波焼灼療法後に骨セメントを追加として用いるようにしています。