

## 凍結による新しいがん治療

鳥取大学農学部 共同獣医学科

獣医神経病・腫瘍学教育研究分野 助教 東 和生

### 【はじめに】

凍結療法は、1800年代半ばに端を発し、約160年の歴史を有する治療法です。特に近年では、CTやMRIなどの画像によるモニタリングが可能となったこと、アルゴンガスのJoule-Thomson効果による急速な凍結が可能になったことなどからヒト医学においてはがん治療のひとつのオプションとして研究が進んでいます。特にヒト医学分野では、腎癌に対する凍結療法は2011年7月より保険適応となっています。また現在、国内では様々ながんに対する治験が進行中です。さらに海外では、凍結療法を癌の骨転移の患者さんに対して行った場合、癌性疼痛を緩和可能であるとの報告もあります。

今回は、凍結療法の原理と動物医療への応用についてご紹介いたします。

### 【凍結による細胞破壊のメカニズムと治療機器】

凍結による細胞死のメカニズムとしては、細胞内での氷結晶形成、細胞外での氷結晶結成ならびに微小血管内での血栓形成が考えられています(図1)。このうち細胞死の直接作用は、細胞内での氷結晶形成による細胞膜の破壊であると

考えられています。また、細胞外液の氷結晶形成は、それに伴う溶質濃度勾配により細胞内脱水を起こします。さらには、微小血管は凍結後血栓により閉塞し細胞を虚血状態にします。

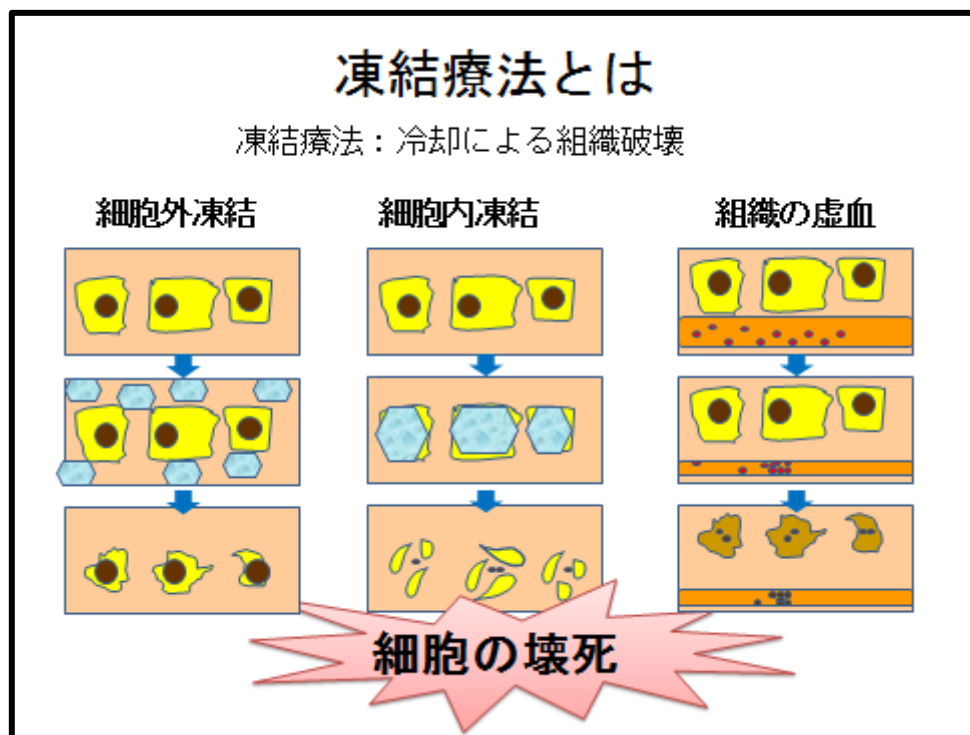


図 1. 凍結による細胞破壊のメカニズム

凍結療法は、従来のラジオ波やレーザーによる焼灼治療と比較して、以下の優れた点があると言われています。①凍結による細胞死は細胞自体の機械的な破壊のため、変性蛋白が生成されない。②CT や MRI により凍結範囲を正確にモニタリングすることが可能である。③凍結による麻酔効果により凍結中の痛みがない。④凍結による免疫反応が期待される。

凍結方法としては、液体窒素や個体の二酸化炭素(ドライアイス)などの冷媒を直接用いる方法と、アルゴンなど高圧気体のエネルギー交換を用いる方法とがあります。現在は、高圧ガスを用いて Joule-Tomson 効果によりプローブ先端で

凍結と解凍を行う凍結治療器が主に使用されています。

凍結にはアルゴンガスを用い、高圧で凍結用プローブへ供給します。プローブ内は二重構造になっており、供給されたガスは内部の細いノズルから噴出され、急激に低圧状態となります。この Joule-Thomson 効果により熱交換が起こり、プローブ先端部は $-180^{\circ}\text{C}$ まで冷却されます。解凍にはヘリウムガスを用い、同様の作用により  $30^{\circ}\text{C}$ まで加温します(図 2)。

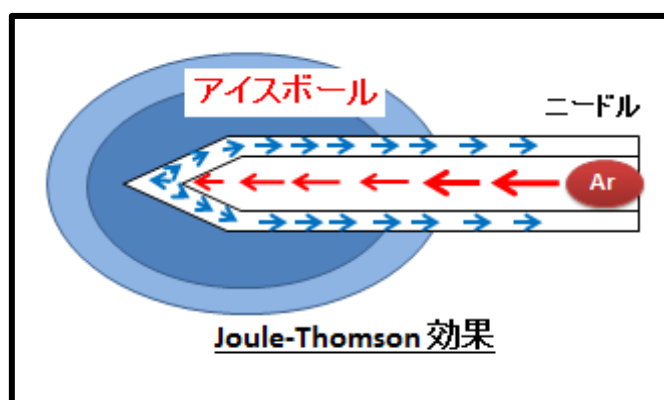


図 2. 凍結用プローブにおける Joule-Thomson 効果

現在は、MRI 対応で細径(17G)の凍結針(ニードル)を使用するため、最低限の侵襲にて治療が可能となっています。しかし、凍結可能な範囲が限定される場合があります、必要に応じて同時に数本(2-3 本)のプローブを同時に使用します。凍結時には MRI での撮影が可能となっています。

### 【正常骨に対する凍結療法の影響】

われわれは、正常骨に対する凍結療法の影響をウサギにて検討しました。MRI ガイド下にて大腿骨中央にプローブを設置し、10 分凍結-5 分融解-10 分凍結を実施しました。血液中 C 反応性蛋白(CRP)濃度、MRI および CT 画像にて実施後の観察を行いました。

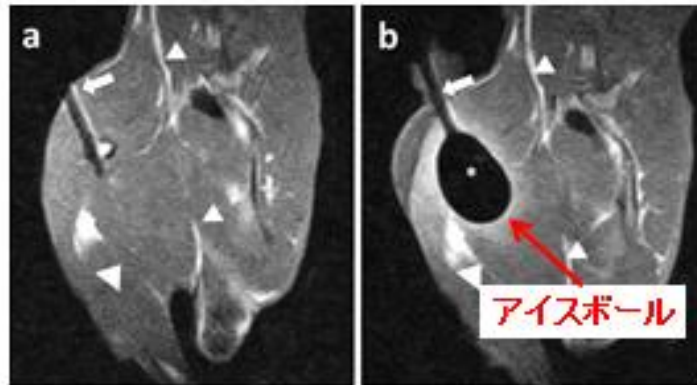


図 3. 凍結前後の MRI 画像、矢印は凍結治療器のプロープ、矢頭は大腿骨を示す。

凍結前と凍結中の MRI 画像を図 3 に示します。凍結により、大腿骨からその周囲に凍結領域(アイスボール)が確認されます。このように凍結治療器では、凍結の様子をリアルタイムにて確認可能なため、安全に処置を行うことが可能です。処置後の凍結領域の変化を、実施から 7、14、28 および 56 日目の後肢 MRI 画像(図 4)ならびに CT 画像(図 5)にて検討しました。MRI 画像では、処置後 56 日目まで凍結領域の炎症性反応・変性が確認されました。ただし、その領域は次第に縮小していくことも確認されました(図 6)。CT 画像では、ニードルの穿刺孔は処置後 56 日目にも確認されました。

## T2強調MRI画像

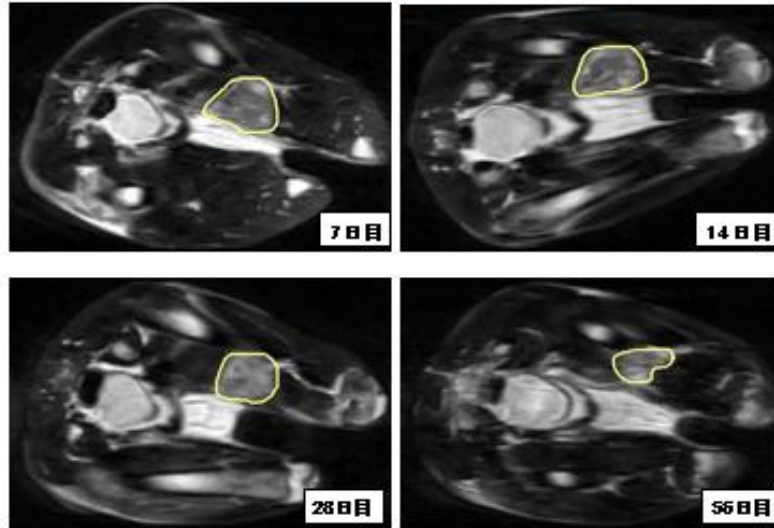


図 4. 凍結処置後の MRI 画像、高信号(炎症・変性)領域は次第に縮小した。

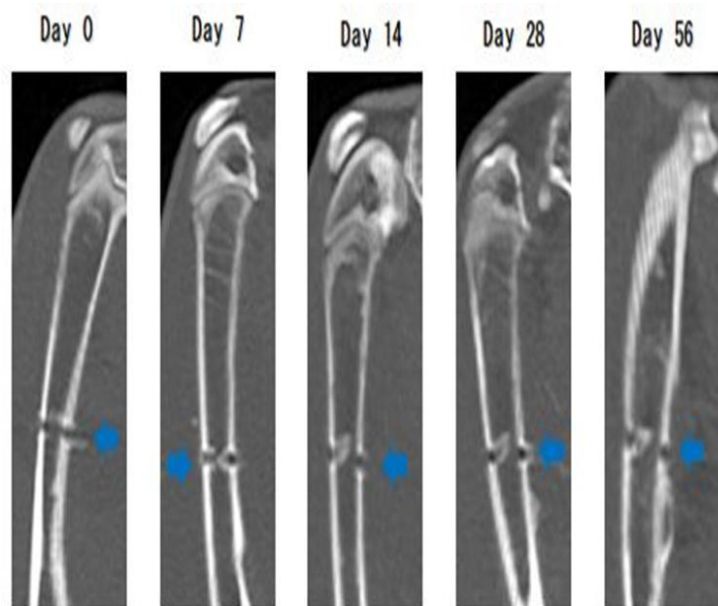


図 5. 凍結処置後の CT 画像、処置 56 日後でもニードル穿刺孔(青矢印)は確認された。検査上病的骨折は確認されなかった。

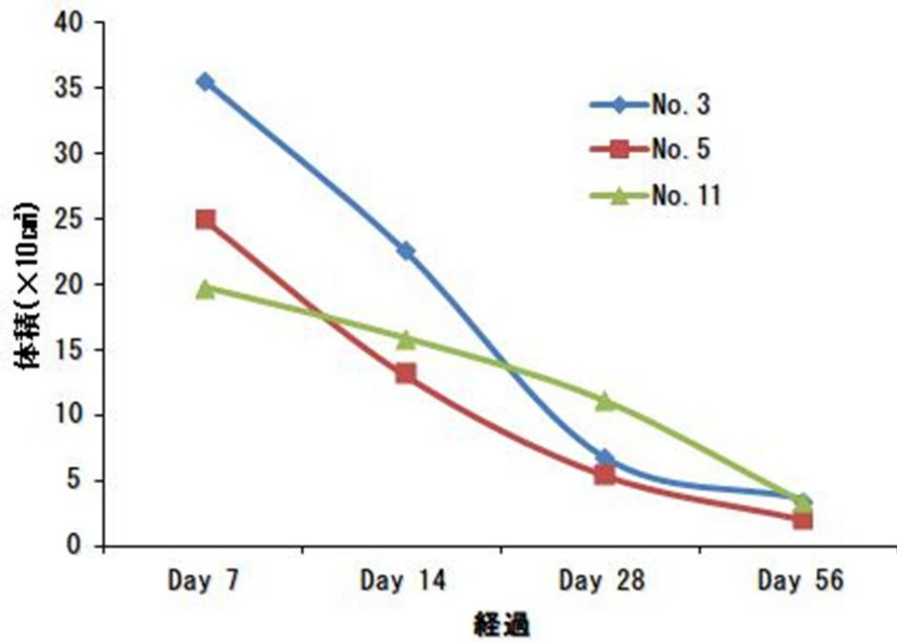


図 6. MRI 画像上の T2 高信号領域の体積変化

処置直後の血液中 CRP 濃度測定結果を図 7 に示します。処置後も血中 CRP 濃度が基準範囲よりも上昇することはありませんでした。また、観察期間中跛行や病的骨折も認められませんでした。

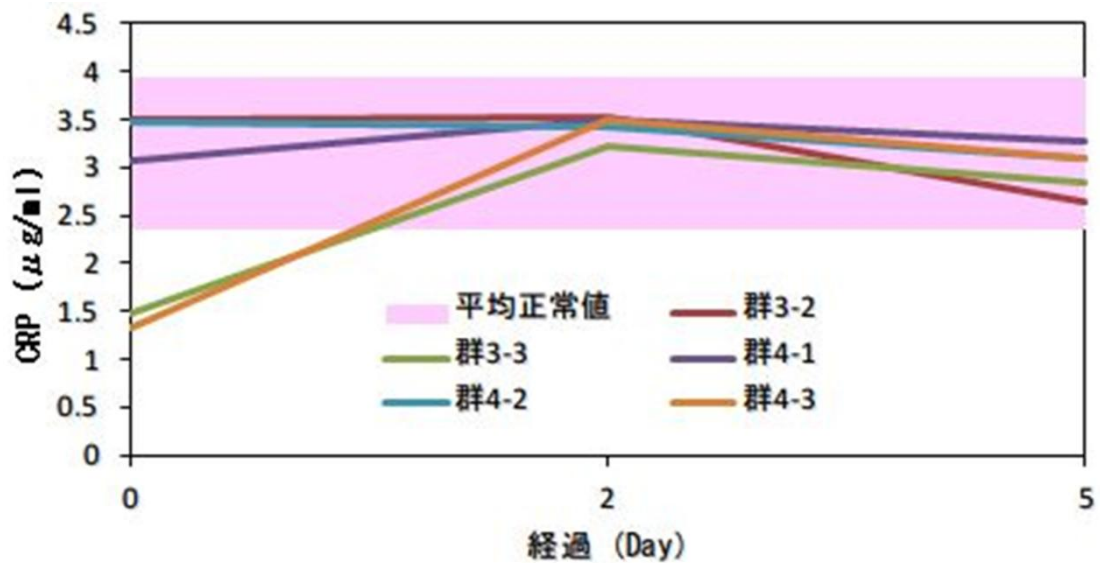


図 7. 凍結処置後の血中 CRP 濃度

### 【動物のがんに対する凍結療法の試み】

本学動物医療センターでは、平成27年1月より動物のがんに対する凍結治療器を用いた凍結療法を開始しています。ヒトでは腎癌をはじめ肝臓腫瘍、肺腫瘍、骨軟部腫瘍、子宮筋腫など様々な腫瘍が凍結療法のターゲットとなっています。ただし、ヒトと動物では最適な凍結時間・条件や起こりうる有害事象が異なる可能性もあります。したがって、現在はヒトの凍結条件等を参考に治療条件の検討を行っているところです。同時に有害事象についても慎重に検討を行っています。

凍結療法は、実施する部位によっては日帰りでの処置も可能です。また、最低限の侵襲で、高い治療効果が期待できる治療法のひとつです。

### 【参考文献】

Y. Yoshimoto#, K. Azuma\*\*, A. Miya, E. Makino, H. Nakamoto, N. Abe, M. Kaburagi, H. Ueda, K. Kuroda, T. Tsuka, A. Sugiyama, T. Imagawa, Y. Murahata, N. Itoh, T. Osaki, T. Shimizu, Y. Okamoto: A fundamental study of cryoablation on normal bone: Diagnostic imaging and histopathology. *Cryobiology*, 69: 229-235.