

Cryosurgery後ラット正常肝のMRI 及びCTによる経時的検討

磯田治夫¹, 竹原康雄², 金子昌生¹

¹浜松医科大学放射線医学教室 ²聖隷三方原病院放射線科

はじめに

Cryosurgery は病変の凍結壊死を目的とした悪性腫瘍の治療の一つである。これまでに著者の一人は凍結された polyvinyl alcohol gel ならびに cryosurgery 後のラット大腿部腫瘍を MRI と CT で経時的に観察し、これらを報告してきた^{1),2)}。

肝腫瘍治療において cryosurgery の果たす役割は限られているが、腫瘍が両葉にあり切除不能のものについては適応があるとされている^{3),4)}。

我々はラット正常肝に cryosurgery を施行し、その後の肝の経時的变化を MRI 及び CT で観察し、病理組織と比較する基礎的検討を行い、その MRI 画像の経時的变化ならびに組織像が肝細胞癌の動脈塞栓術 (transarterial embolization 以下 TAE) 後のそれと類似しており、興味深いので報告する。

対象及び方法

150~200g の雄ドンリュウ ラット 18 匹を実験に用いた。

Cryosurgery は、ネンブタール腹腔内投与による麻酔下でラットを開腹し、肝左葉内側区に

液体窒素を浸した脱脂綿を圧着して施行した。

次に cryosurgery 施行 1, 4, 11, 18, 30, 48 日後、これらのラット 3 匹ずつに順に単純及び造影 CT を行い、翌日に MRI 検査をし、その直後に病理標本を作製した。

CT は GE9800 を用い、120kV, 100mA, 5mm 厚で撮影した。造影 CT はラット尾静脈よりイオパミロン 1ml を静注した。画像上に region of interest (ROI) を設定して CT 値の測定をした。

MRI 装置は 0.1T Asahi MR Mark-J を用い、受信コイルは長さ 10cm, 径 6cm の動物用を使用した。T₁強調画像として IR 法, TR=1200ms, TI=400ms, T₂強調画像として SE 法, TR=1500ms, TE=90ms で撮影した。スライス厚は 5mm である。Cryosurgery を施行した部位の経時的な信号強度変化を検討するため、術施行部の信号強度を同一断面の無処置肝のそれと比較した以下のコントラスト比 (M. R. Fisher らの用いている % contrast⁵⁾を修正) 即ち、コントラスト比=Ia/Ib (Ia : cryosurgery を受けた肝の信号強度, Ib : 無処置肝の信号強度) を用いた。

また、IR 像 (TR=1000ms, TI=300ms) と SR 像 (TR=1000ms) より求めた T₁計算画像に ROI を設定して術施行部の T₁値を測定した。

キーワード cryosurgery, cryonecrosis, hepatic necrosis, MRI (magnetic resonance imaging), CT (computed tomography)

結 果

Fig.1 は cryosurgery 施行 4 日後の CT, 5 日後の MRI 矢状断像及び肝剖面である。Cryosurgery を受けた部位は単純 CT (Fig.1a) で低吸収域, 造影 CT (Fig.1b) で造影効果を受けず, T₁強調画像 (Fig.1c) で軽度低信号領域, T₂強調画像 (Fig.1d) で高信号領域であった。Fig.1e は肝剖面であり, CT で吸収値, MRI で信号強度の変化の認められた部位に一致して黄褐色の組織が見られた。

Fig.2 は cryosurgery 施行 48 日後の CT, 49 日後の MRI 矢状断像及び肝剖面である。Cryosurgery を受けた部位は単純 CT (Fig.2a) で軽度低吸収域, 造影 CT (Fig.2b) で低吸収

域, T₁強調画像 (Fig.2c) で等信号領域, T₂強調画像 (Fig.2d) で低信号領域となった。Fig.2e は肝剖面であり, 造影 CT で低吸収域・MRI の T₂強調画像の低信号領域に一致して, 著明に収縮した黄褐色の肝左葉内側区域が認められた。

Fig.3 は CT の経時的变化を示す。菱形が cryosurgery を受けた部位, 丸印が無処置部位を, また, それぞれ黒が単純 CT, 白が造影 CT を示す。Cryosurgery を受けた部位は術後 11 日までは CT 値が低く造影されないが, その後次第に単純 CT での CT 値が上昇し, 造影されるようになった。

Fig.4 は cryosurgery が施行された部位の MRI 信号強度をコントラスト比で経時的に示したものである。T₁強調画像では cryosurgery 5

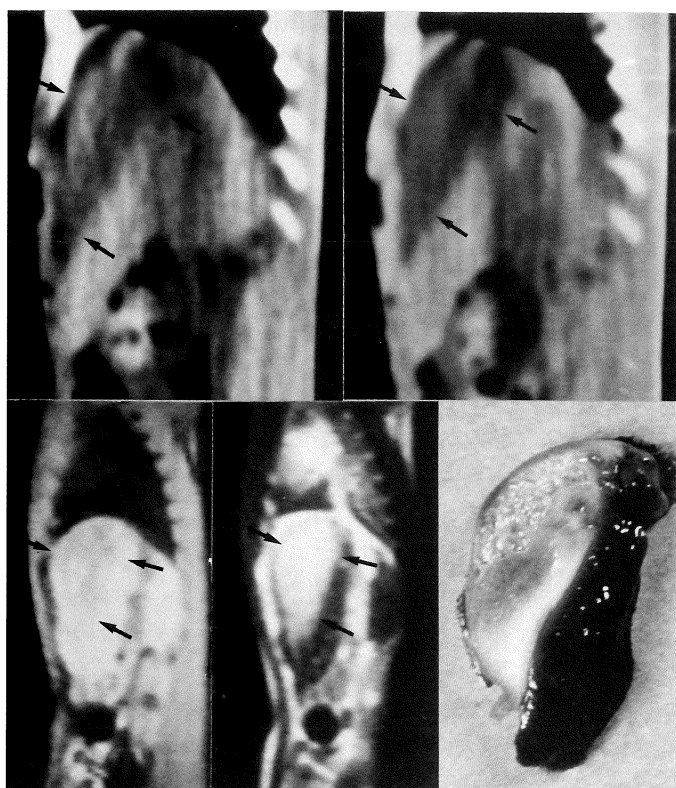


Fig.1. Sagittal images of the normal liver 4 and 5 days after cryosurgery.

Cryolesions (arrow) appeared as low density on both plain (a) and enhanced (b) CT images. The lesions were observed as low signal intensity on a T₁-weighted image (IR 1200/400) (c) and high signal intensity on a T₂-weighted image (SE 1500/90) (d), which were obtained on the consecutive day. The specimen of the same slice showed a yellowish brown lesion in the left lobe (e).

a	b
c	d
	e

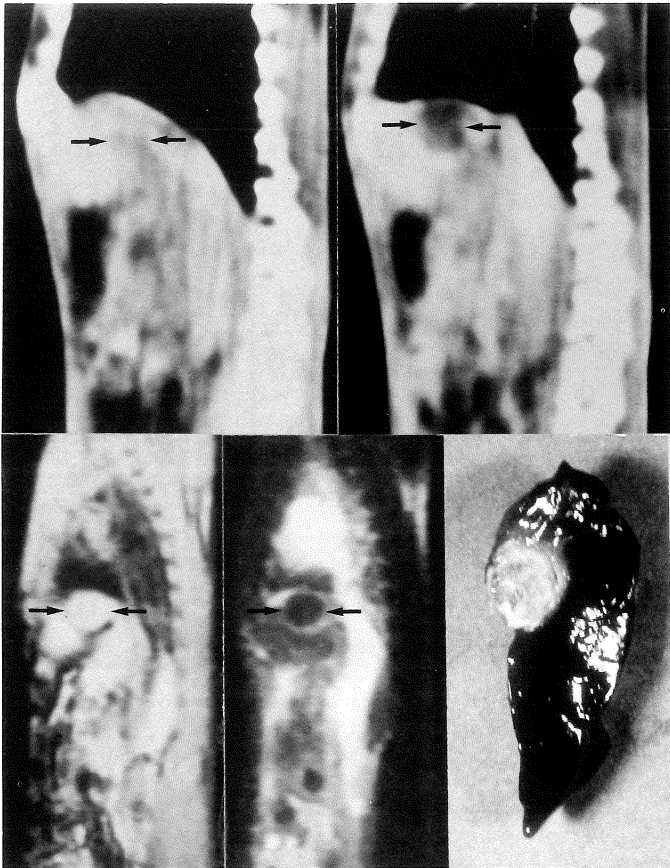


Fig.2. Sagittal images of the normal liver 48 and 49 days after cryosurgery.

Cryolesions (arrow) appeared as slight hypodensity on a nonenhanced CT image (a) and hypodensity on a postcontrast CT image (b), which were obtained 48 days after cryosurgery. The lesions were observed as isointensity on a T_1 -weighted image (IR 1200/400) (c) and hypointensity on a T_2 -weighted image (SE 1500/90) (d), which were taken on the consecutive day. The specimen of the same slice showed a yellowish constricted lesion in the left lobe (e).

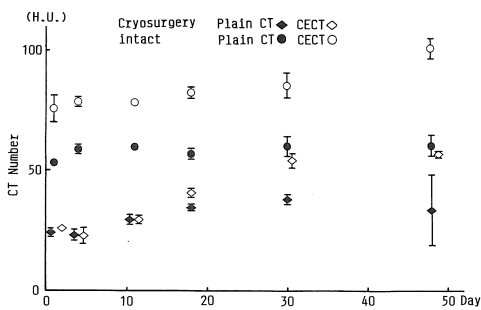
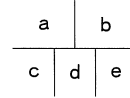


Fig.3. The relationship between the CT attenuation and the time after cryosurgery.

The cryolesions gradually increased in density and were well enhanced after contrast medium injection.

日後まで信号強度が低下し、それ以降は徐々に回復した (Fig.4a). T_2 強調画像では cryosurgery 12 日後まで信号強度は増強したが、それ以後徐々に信号強度は低下し、31 日以降は正常部分よりも信号強度が低下する傾向があった (Fig.4b).

Fig.5 は T_1 値の経時的変化を示す。丸印が cryosurgery を受けた部分で四角印が無処置部分である。前者の T_1 値は 5 日後まで延長傾向があったが、その後は徐々に低下し、30 日後には無処置部分とほぼ同程度となった。

Fig.6 は cryosurgery を施行された部位の術後 2, 12, 19, 31 日の組織像を示す。2 日後既に凝固壊死に陥っており、時間の経過と共にその構造が密になっていくのが認められた。

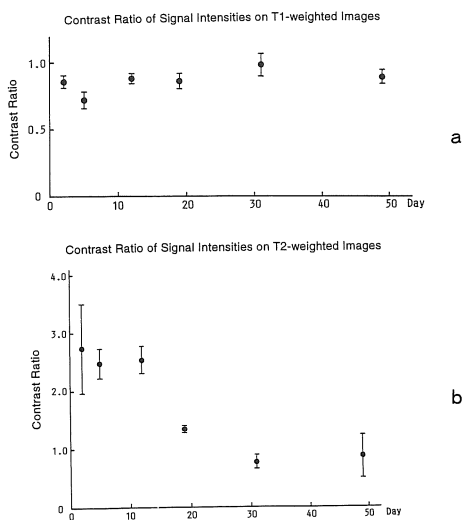


Fig.4. The relationship between the contrast ratio and the time after cryosurgery.

(a) The intensity of the cryolesion was lowest 5 days after cryosurgery and gradually increased on T₁-weighted images (IR 1200/400). (b) The cryolesions were hyperintense until 19 days after cryosurgery and decreased in intensity thereafter on T₂-weighted images (SE 1500/90).

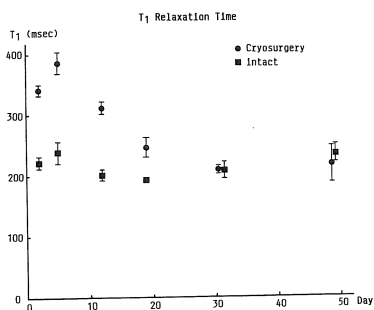


Fig.5. The relationship between the spin-lattice relaxation time (T₁) and the time after cryosurgery.

T₁ was most prolonged 5 days after cryosurgery and gradually shortened thereafter.

考 察

Cryosurgery は組織に凍結壊死を生じさせる癌治療の1つである。その機序は1) 細胞外氷晶による脱水, 電解質異常濃縮, 塩害, 原形質膜破壊, 2) 細胞内氷晶による原形質, 細胞膜の

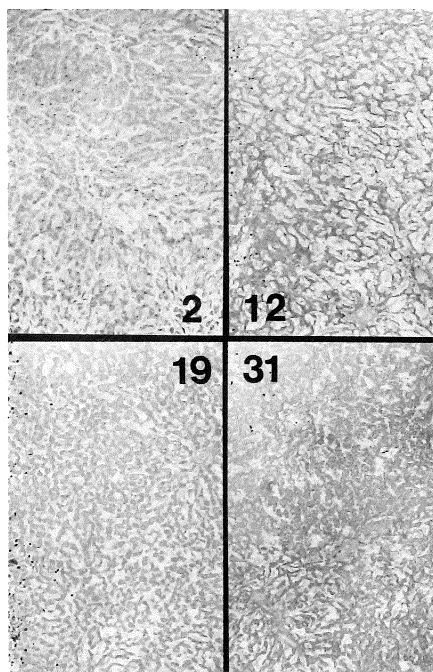


Fig.6. Histological sections of the rat liver 2 days, 12 days, 19 days and 31 days after cryosurgery.

Cryolesions were recognized as coagulative necrotic area 2 days after cryosurgery and its structure became gradually aggregated.

機械的破壊, 3) PH 変化による原形質, 細胞膜の蛋白, リポ蛋白の変性, 4) thermal shock などの一次障害と微小循環障害の二次障害が報告されている^{6),7)}.

Cryosurgery は今日我が国における肝悪性腫瘍の一般的治療法ではない。しかし現在もなお原発及び転移性肝腫瘍に対する cryosurgery による治療が各国でなされている^{3),4),8)~11)}。その適応は腫瘍が肝両葉にあり, 切除不能なものである^{3),4),12)~14)}。また, 肝の cryosurgery 後の経時的変化を US で検討した報告^{3),4),10)}や CT で観察したものはあるが¹⁵⁾, MRI で観察し, 病理組織と対比した報告はない。

今回の検討では cryosurgery を受けた部位は非凍結肝に比べ, 術後 20 日頃まで T₁値が延長し, T₁強調画像で低信号強度, T₂強調画像で高信号強度となった。これは浮腫や壊死に伴う

組織の水分含量の増加によると思われる。その後 T_1 値と T_1 強調画像の信号強度は徐々に正常肝に近づいた。それに対して T_2 強調画像では信号強度が低下し、正常部分よりも低くなった。また、cryosurgery による凝固壊死組織は経時的に構造が密になっていくのが観察された。この凝固壊死部分の水分含量の経時的測定は施行していないが、組織構造の変化から、水分含量の低下が推察される。肝細胞癌に対する肝切除以外の有力な治療法としては TAE があるが、肝細胞癌の TAE 後の病理組織にも凝固壊死が生じることが報告されている¹⁶⁾。その病理組織を MRI 画像と共に経時的に検討した報告がないので推論となるが cryosurgery による肝の MRI 信号強度変化が TAE のなされた肝細胞癌のそれと類似していることを考え合わせるとこれらの肝壊死の機序は異なるものの TAE 後の組織構造も経時的に密になることが推測される。

単純 CT で術後早期に壊死に伴う CT 値の低下が認められたが、次第に CT 値は上昇傾向にあった。これは病理標本で見られる如く凝固壊死組織の経時的な収縮に伴う密度の上昇を反映していると推定された。また、この組織は次第に造影を受けるようになるが、これは凝固壊死や間質に富んだ部位は濃染されるという村松¹⁷⁾や板井¹⁸⁾らの結果を指示すると思われる。

結 論

Cryosurgery という手段を用いてラット正常肝に壊死を生じさせ、その後の変化について CT・MRI ならびに病理組織を検討して次の結論を得た。

- 1) ラット正常肝は cryosurgery を受けて凝固壊死となり、その後、その構造が経時的に密となった。
- 2) Cryosurgery により凝固壊死となった部位は単純 CT で初期に低吸収域、次第に等吸収域に変化する傾向があり、造影 CT で初期は造影されないが次第に造影されるようになった。

- 3) Cryosurgery を受けて凝固壊死に陥った部位の MRI 信号強度の経時的変化は T_1 強調画像で低信号から等信号へ、 T_2 強調画像で高信号から低信号に変化した。

文 献

- 1) 磯田治夫：MRI・CT による Cryosurgery 後の経時的検討 1—ファントム実験—。日本医放会誌，49：1096-1101，1989。
- 2) 磯田治夫：MRI・CT による Cryosurgery 後の経時的検討 2—動物実験—。日本医放会誌，49：1499-1508，1989。
- 3) Onik G, Gilbert J, Hoddick W, et al. : Sonographic monitoring of hepatic cryosurgery in an experimental animal model. AJR, 144 : 1043-1047, 1985。
- 4) Onik G, Kane R, Steele G, et al. : Monitoring hepatic cryosurgery with sonography. AJR, 147 : 665-669, 1986。
- 5) Fisher MR, Hricak H, Crooks LE. : Urinary bladder MR imaging. Radiology, 157 : 467-470, 1985。
- 6) Roenigk RK. : Cutaneous cryosurgery. Minn Med, 67 : 617-621, 1984。
- 7) Orpwood RD. : Biophysical and engineering aspect of cryosurgery. Phys Med Biol, 26 : 555-575, 1981。
- 8) Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. : Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer Report of 60 cases. Cancer, 61 : 1889-1892, 1988。
- 9) Ravikumar TS, Kane R, Cady B, et al. : Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. Arch Surg, 122 : 403-409, 1987。
- 10) Ravikumar TS, Steele GD. : Hepatic cryosurgery. Surg Clin North Am, 69 : 433-440, 1989。
- 11) Steele G, Ravikumar TS, Benotti PN. : New surgical treatments for recurrent colorectal cancer. Cancer, 65 : 723-730, 1990。
- 12) 蔵本新太郎：肝腫瘍に対する凍結療法。臨床外科，34：261-264，1979。
- 13) 蔵本新太郎：凍結手術の応用。外科治療，41：552-556，1979。
- 14) 亀谷壽彦，蔵本新太郎：肝腫瘍の凍結療法。外科

- 治療, 47 ; 247-252, 1982.
- 15) Reiser M, Drukier AK, Ultsch B, et al. : The use of CT in monitoring cryosurgery. *Europ J Radiol*, 3 : 123-128, 1983.
- 16) 吉岡寛康, 中川賢一, 進藤 啓, 他 : 肝細胞癌に対する化学塞栓療法後のMR像の検討. *日本医放会誌*, 49 : 119-127, 1989.
- 17) 村松幸男, 森山紀之, 高安賢一, 他 : CT スキャンによる肝腫瘍の鑑別診断—造影CT像における辺縁低吸収領域の意義—. *日消誌*, 81 : 1654, 1984.
- 18) Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, et al. : CT of hepatic masses : Significance of prolonged and delayed enhancement. *AJR*, 146 : 729-733, 1986.

Sequential MRI and CT Monitoring after Cryosurgery : An Experimental Study in Normal Rat Liver

Haruo ISODA¹, Yasuo TAKEHARA², Masao KANEKO¹

¹*Department of Radiology, Hamamatsu University School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31*

²*Department of Radiology, Seirei Mikatabara General Hospital
3453 Mikatabara-cho, Hamamatsu 431-31*

Cryosurgery can be a treatment of choice for the unresectable liver tumors. In this study, we evaluated effects of cryosurgery on the normal liver by using magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT).

Six groups of normal rats (a total of 18 rats) were subjected to cryosurgery in the liver. All groups of rats underwent both CT and MRI of the liver. MRI was performed at the next day of a CT study and at the completion of the MR study, the liver was histopathologically evaluated. Six groups of rats underwent CT on the following days ; 1 day, 4, 11, 18, 30, and 48 days after cryosurgery, respectively.

On plain CT images, until 11 days after cryosurgery, cryolesions were identified as low density area compared with normal liver and later they gradually increased in density. After contrast medium injection, until 11 days after cryosurgery, the lesions were identified as low density area. Thereafter they were homogeneously enhanced.

On T₁-weighted MR images (IR 1200/400), until 5 days after cryosurgery, the lesions appeared hypointense and later they became isointense to the normal liver. On T₂-weighted images (SE 1500/90), the lesions were hyperintense until 19 days after cryosurgery and later they became hypointense.

Serial changes of MR and CT findings may correspond to the process of desiccation of coagulative necrosis in the liver caused by cryosurgery.