

学位論文題名

ウサギ腎の経皮的凍結手術後の MRI 所見と
病理組織学的変化の検討

学位論文内容の要旨

目 的

凍結療法は腎の 4cm 径以下の小腫瘍あるいは腎辺縁の腫瘍に対し、機能を温存しうる低侵襲的治療法の 1 つとして受け入れられてきた。MRI は凍結プローブおよび凍結領域を境界明瞭な極低信号域として描出できるため、プローブの誘導と凍結領域のモニタに用いられる。しかしながら、凍結治療後の MRI 画像についての報告は少なく、病理組織学的な裏づけのある報告は見られない。本研究では、正常なウサギを用いて、腎凍結手術後の MRI 画像の経時的変化と病理組織学的な変化の関係を明らかにすることである。

対象と方法

実験動物：11 羽の白ウサギを使用した。麻酔は筋肉内注射にて行った。**凍結手術**：高圧アルゴンガスを利用した凍結装置およびオープン型の MRI 装置を使用した。径 2mm の MRI 対応凍結プローブを MRI 誘導下で経皮的に刺入した。プローブの先端は腎被膜の直上に留置した。凍結・解凍はプローブ先端温度を -125°C に設定して 2 サイクルで行った。**MRI 撮像**：凍結手術の直後、7 日、45 日に T1 強調画像と T2 強調画像を撮像した。7 日および 45 日には、造影 T1 強調画像も撮影した。**標本作成**：凍結手術の直後に 3 羽、7 日と 45 日後にそれぞれ 4 羽ずつを MRI 撮像直後に安楽死させ、腎臓を摘出した。標本はヘマトキシリン・エオジン染色を行い、マクロ切片と組織標本を作製した。**検討項目**：3 名の放射線診断医が MRI 画像における腎内の凍結領域およびその周囲腎実質の信号強度の変化を評価した。MRI 画像のうち凍結領域が最も大きく描出されていた断面と合致するような腎のマクロ切片を選択し、MRI 画像所見と肉眼所見を比較検討した。更に MRI 画像所見と組織学的変化との関連性を検討した。

結 果

凍結直後：T1 強調画像では腎内の凍結領域は中心部に軽度の高信号域を認め、T2 強調画像では中心部は等信号で、辺縁部に低信号帯を認めた。凍結領域外の腎実質にも高信号域を認めた。マクロ切片では、凍結領域の中央は赤色、周辺は桃赤色を呈していた。腎盂側に向かう腎実質にはエオジン好性に染色された領域を認め、その局在と形状は T2 強調画像での高信号域に一致した。組織学的には、中心部には核濃縮を伴う完全凝固壊死と顕著な急性出血像が見られた。辺縁部は部分的凝固壊死を呈し、尿細管と腎小体細胞の大多数は障害を受けているが、核濃縮はより軽度であった。また、出血は軽度で、著明なうっ血が観察された。隣接する腎実質では、一部の尿細管と腎小体が障害され、ある程度のうっ血があった。**凍結後 7 日**：T1 強調画像および T2 強調画像とも凍結領域の中心部は高信号を示した。辺縁部は T1 強調画像では不明瞭で、T2 強調画像では中心部よりも低信号で、周囲腎実質との境界は明瞭であった。また、その低信号域は造

影 T1 強調画像で増強された。マクロ切片では、中心部と辺縁部とは染色性が異なった。これは T2 強調画像で見られた中心部の高信号域と辺縁部の低信号域の局在、形態に一致した。組織学的には、中心部には核融解及び細胞質溶解を伴った完全凝固壊死を認めた。また、著明な溶血が見られた。辺縁部では、部分的凝固壊死が見られた。また、うっ血、線維芽細胞の過形成、リンパ球、血管肉芽組織と石灰化が分布していた。隣接の腎実質には比較的軽度の障害を受けた尿細管と腎小体が存在し、うっ血も軽度であった。凍結後 45 日：凍結領域の全体は T1 強調画像では等信号ないし軽度の低信号、T2 強調画像では低信号を呈した。4 例中 2 例は T2 強調画像で凍結領域に接する腎実質に高信号帯を認めた。造影 T1 強調画像で同部に軽度の増強効果が見られた。マクロ切片では、凍結領域内に多数の青染した部位と薄い被膜を認めた。被膜から索状構造が腎実質に進展していた。これは画像上の等ないし低信号領域と高信号帯の局在、形態に一致した。組織学的には、凍結領域内には線維性肉芽組織と多数の石灰化が観察された。凍結領域の周辺には線維性肉芽組織の被膜が形成され、被膜外の索状構造中には、線維芽細胞の過形成とうっ血があり、拡張した尿細管が分布していた。

考 察

本研究では、凍結手術後のウサギ腎の凍結領域において、経時的な MRI 画像と組織所見の変化を検討し、さらに両者の関連性が存在することを明らかにした。凍結領域の中心部では、MRI 画像所見は順次進展する病理組織の所見に一致した。超急性期（凍結直後）には、凝固壊死と出血という二つの主要な病理学変化が見られたが、MRI 信号の変化には出血よりも完全凝固壊死が関与すると推定される。出血中の正常な赤血球内オキシヘモグロビンは、T1 及び T2 緩和時間のいずれにも影響しないが、凍結後の粘稠な液体中では、蛋白高分子と水との結合が緩いことにより、T1 緩和時間を短縮し、T2 緩和時間の延長を抑制する。亜急性期（凍結後 7 日）には、完全凝固壊死と溶血が混在した状態であり、T1 強調画像及び T2 強調画像の信号を変化させると考えられる。溶血による赤血球外メトヘモグロビンの蓄積は T1 緩和時間を短縮し、自由なプロトンが多く含んだ溶液は T2 緩和時間を延長する。結果的に、溶血で生じた細胞外メトヘモグロビンは T1 および T2 シーケンスでの信号強度を高める。修復段階（凍結後 45 日）では、MRI 信号強度が低下したことについては、石灰化と線維性肉芽組織に起因すると考えられた。凍結領域の辺縁部は、超急性期と亜急性期には、T2 強調画像で低信号帯を認め、組織学的には部分的凝固壊死に一致した。超急性期には障害を受けた尿細管・腎小体細胞だけでなく、強いうっ血が観察された。前者は低酸素による組織破壊であり、大きな分子とフリー・ラジカルが出現し、後者では血液と組織の境界面において赤血球が速やかに脱酸素化される。これらの変化はいずれも T2 緩和時間を短縮させる。更に亜急性期に示された部分的凝固壊死における鬱血、線維芽細胞の過形成、肉芽組織、異栄養性の石灰化は、T2 強調画像での信号強度の低下をもたらす可能性がある。また、同部は亜急性期に造影 T1 強調画像で増強像を示した。うっ血した血管と血管肉芽組織が増強像に関与している可能性が高い。修復期に至っては、この T2 強調画像での低信号帯は見られなかった。組織学的には部分的凝固壊死が消失することに一致した。凍結領域に接する腎実質には、超急性期に T2 強調画像で強い高信号領域を認めたが、その成因は明らかでない。組織学的に同部ではうっ血と尿細管の損傷を認めた。しかし、これが T2 強調画像での強い高信号となるか否かは不明である。むしろ、解凍された尿と一時的な浮腫により高信号を生じた可能性が高い。修復期では、凍結領域の周辺に T2 強調画像で高信号帯が確認された。この信号変化は凍結領域の被膜に接する腎実質に存在し、マクロ切片では索状変化を呈し、組織的には拡張した尿細管を含んでいた。従ってこの高信号帯はこれら異常な尿細管によることが示唆された。また、造影 T1 強調画像で、同部に増強像を認めた。組織的には鬱血した血管が見られた。

結 語

MR 画像は腎内凍結領域における経時的な病理変化を反映する。MRI は完全凝固壊死と部分的凝固壊死を識別し、更に凍結領域外で損傷を受けた腎実質の変化を描出できる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 長 嶋 和 郎
副 査 教 授 野々村 克 也

学 位 論 文 題 名

ウサギ腎の経皮的凍結手術後の MRI 所見と 病理組織学的変化の検討

近年画像診断の進歩により、小さな腎癌が発見されることが多くなった。凍結手術は、4cm 径以下の腎腫瘍に対し、低侵襲治療法の一つとして受け入れられている。MRI は凍結手術中、プローブ挿入の誘導と凍結領域のモニタに利用されている。更に、MRI はよい組織コントラスト分解能のため、治療後の効果判定に用いられる。凍結治療後の MR 画像についての報告は少なく、病理組織学的な裏づけのある報告は見られない。本研究の目的は、正常なウサギを用いて、腎凍結手術後 MR 画像の経時的変化と病理組織学的な変化の関係を解明することである。

実験動物は、11 羽の正常なウサギを使った。凍結手術では、アルゴンガスを利用した凍結治療装置と 0.3T オープン型 MRI 装置を使用した。凍結・解凍はプローブの先端温度を -125°C に設定し、2 サイクルで行った。凍結直後、7 日、45 日に T1 強調像、T2 強調像を撮影した。7 日および 45 日には、造影 T1 強調像も撮影した。凍結直後に 3 羽、7 日と 45 日後にそれぞれ 4 羽ずつを MRI 撮像直後に安楽死させ、腎臓を摘出した。標本は HE 染色を行った。3 名の放射線科医が MR 画像で腎内の凍結領域と周囲腎実質の信号強度を評価した。MR 画像の中、凍結領域が最大に描出された断面と合致する腎のマクロ切片を選択し、MR 画像所見と肉眼所見を比較し、更に MR 画像所見と組織学的変化との関連性を検討した。

凍結直後の超急性期には、凍結領域は T1 強調像では、辺縁不明瞭な軽度の高信号域を、T2 強調像では中心部に等信号域、辺縁部に低信号域、近接する腎実質に高信号域を示した。T2 強調像での中心部、辺縁部、腎実質の信号の局在と形態はマクロ切片で見られた区分に一致していた。組織学的に、中心部には完全凝固壊死と出血が見られた。辺縁部には部分凝固壊死を認め、尿細管と腎小体細胞の大多数は障害を受けていたが、核濃縮は軽度で、強いうっ血が観察された。腎実質では、一部の尿細管と腎小体が障害され、うっ血も見られた。凍結後 7 日の亜急性期には、T1、T2 強調像ともに、凍結領域の中心部は高信号域を示し、辺縁部は T1 強調像では不明瞭で、T2 強調像では中心部よりも低

信号であった。造影 T1 強調像で辺縁部が濃染された。T2 強調像での中心部高信号域と辺縁部低信号域の局在および形態はマクロ切片での区分に一致していた。組織学的に、中心部は完全凝固壊死を示し、溶血を認めた。辺縁部では、部分凝固壊死を示し、うっ血、線維芽細胞の過形成、血管肉芽組織、石灰化等が認められた。腎実質では尿細管と腎小体の障害は僅かで、うっ血は軽度であった。凍結後 45 日の修復期には、凍結領域の全体が、T1 強調像で等ないしやや低信号域、T2 強調像で低信号域を呈した。4 例中、2 例は T2 強調像で周囲腎実質に高信号帯を認め、造影 T1 強調像で同部に軽度の濃染が見られた。マクロ切片では、凍結領域に多数の青染される部分を認めた。被膜が観察され、被膜から索状構造が腎実質に進展し、MR 画像上の高信号帯、濃染の局在・形態と一致していた。組織学的に、凍結領域には線維性肉芽組織と石灰化が見られた。凍結領域の周辺には線維性肉芽組織の被膜が形成され、被膜外の索状構造中には、拡張した尿細管、うっ血、線維芽細胞の過形成が認められた。

本研究から、凍結領域と周囲腎実質は超急性期、亜急性期、修復期の順に進展する病理組織的所見と関連した MR 画像所見を呈することが分かった。MRI 画像は、腎内凍結領域における経時的な病理変化を反映し、完全凝固壊死と部分凝固壊死を識別し、更に凍結領域に隣接する腎実質の損傷を描出できる。

口頭発表に際し、副査の長嶋教授から亜急性期における皮質と髓質の造影効果の差、異栄養性石灰化の画像での見え方について、副査の野々村教授からラジオ波やマイクロ波と凍結手術との壊死変化の差異、臨床的に術後 MR 検査をどの時期に行うか、治癒組織と再発腫瘍との画像上の違い、線維性被膜の位置についての質問があった。又、主査の宮坂教授から超急性期と亜急性期の T2 強調像で辺縁部が低信号になる原因、うっ血と信号の関係についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、おおむね適切な解答を行った。

本論文で、従来報告されなかった凍結治療後の病理組織学的所見に対応した MR 画像所見を詳細に解明し、向後腎腫瘍の実例に於いて参照されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。