

集束超音波を利用した 骨関節疾患に伴う慢性痛の治療



高知大学医学部整形外科
川崎元敬



自己紹介

- 高知医科大学卒業、博士(医学)課程修了
- 2004年~ 高知大学医学部附属病院整形外科

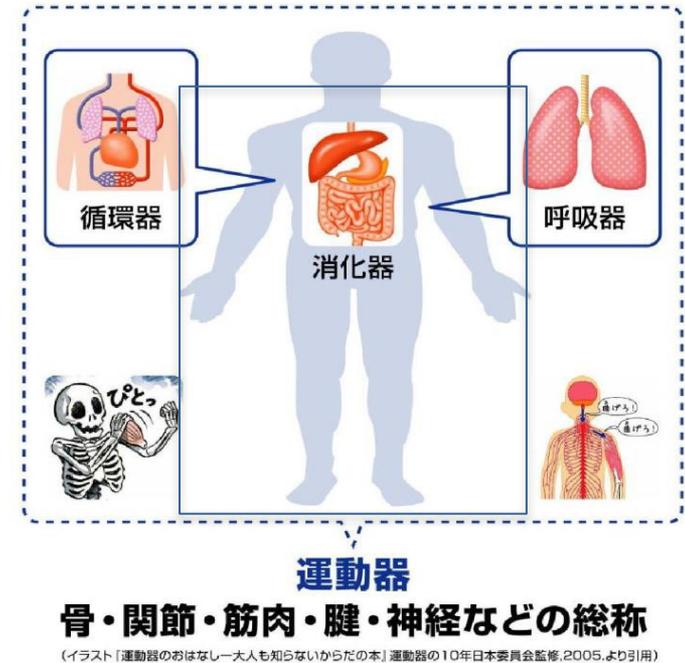
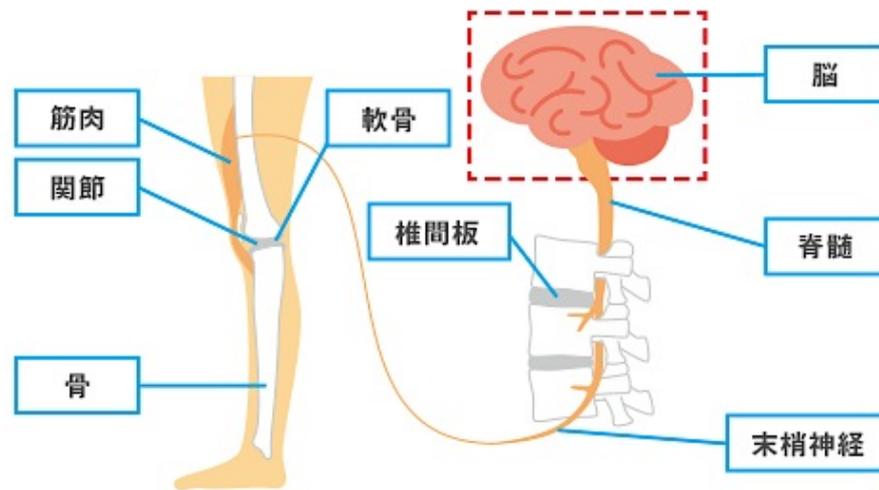


人口：高知県 約760,000 (東京 約13,350,000)
高齢化率：高知 32.2% (日本 26.0%)



運動器とは？

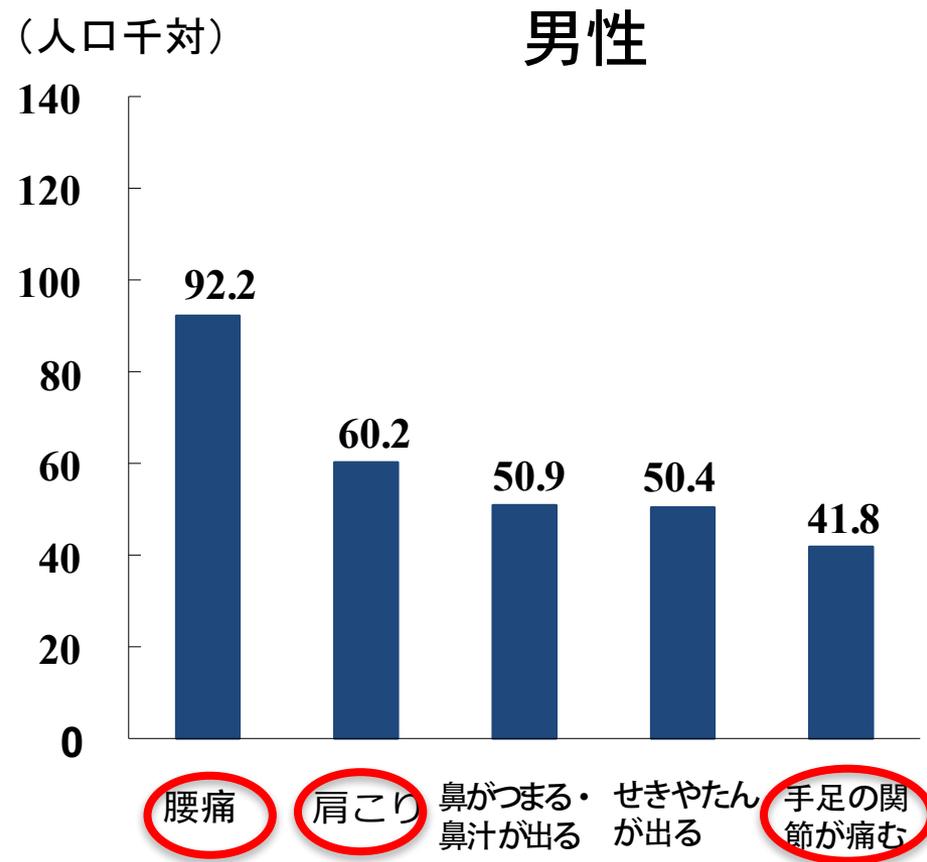
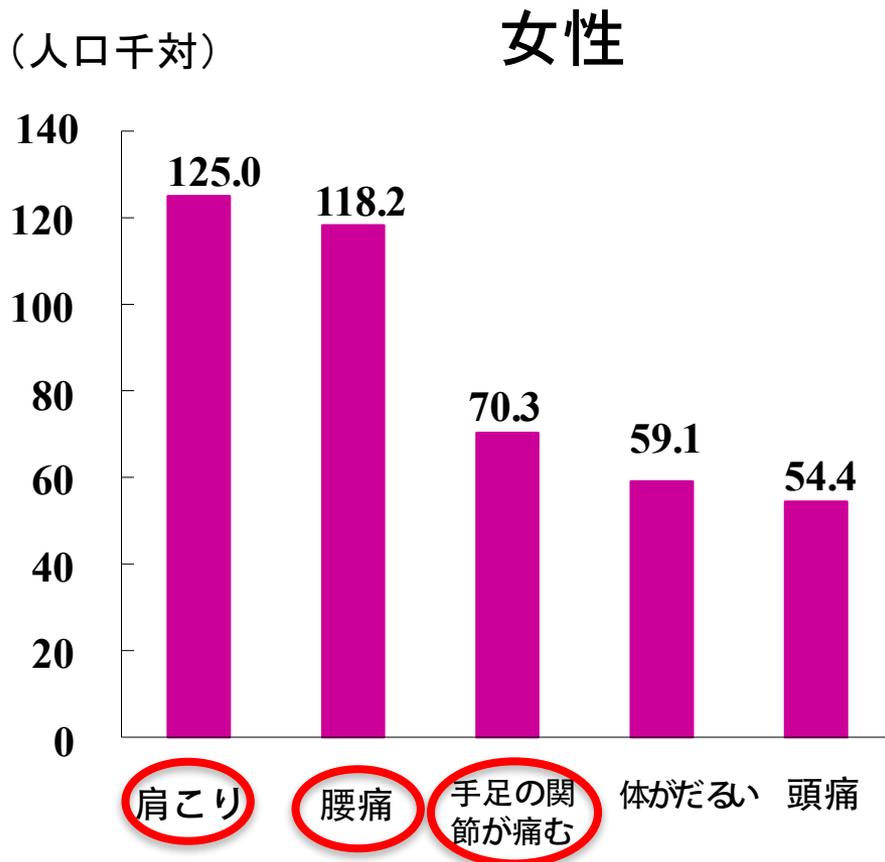
- 身体を動かす組織・器官



- 運動器の10年・日本協会の標語
「動く喜び、動ける幸せ」



国民が煩っている症状は？



平成25年度国民生活基礎調査の概況



長引く痛み(慢性痛)を有する方

* 慢性疼痛の指定基準

- 最初に痛みを感じてから現在までの期間： 3ヵ月以上
- 慢性的な痛みを一番最近感じた時期： 1ヵ月以内
- 慢性的な痛みの頻度： 週に2回以上
- 慢性的な痛みの度合い（10ポイント中）： 5以上

全体：22.5% → 全成人の2,315万人(推計)*

* 日本人口における慢性疼痛実態を推計するため、一次調査n=41,597サンプルのうち本人回答に限定した40,000サンプルに対し総務省統計H21年の成人人口（102,901千人）の性・年代別構成比を参照し、拡大推計を行った

矢吹省司ほか：臨整外 47: 127~134, 2012



運動器の慢性痛診療の重要性

運動器障害の急増に世界が注目

運動器障害： 17億7800万人

腰痛： 6億3200

頸部痛： 3億3200

関節症： 2億5100

障害生存年数 (障害の健康への影響指標)

運動器障害： 21.3% (第2位)

障害増加率： 第1位

障害調整生命年 (命をも脅かす障害の被害指標)

心血管、腫瘍、精神に次いで第4位

Lancet, 2012, 米国保健指標評価研究所 & WHO



慢性痛の治療の実際

- 薬物療法
- ブロック療法
- 手術療法
- リハビリ(運動療法等)
- 心理療法 etc.



心身共に負担が少なく、効果的な治療が望ましい！！



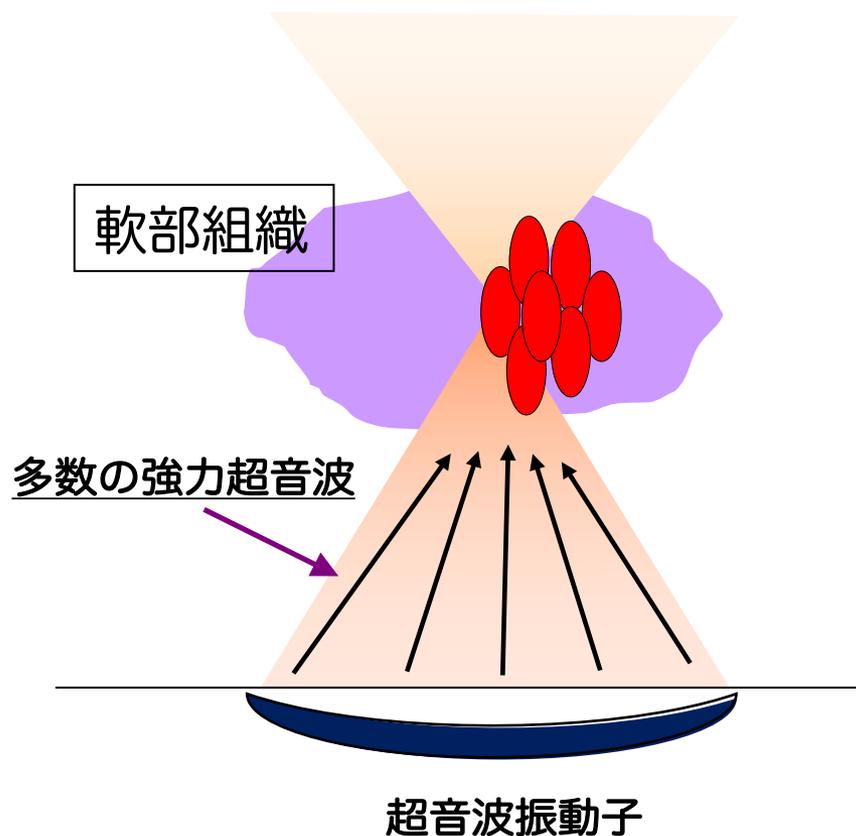
本日の講演内容

- 集束超音波治療について
- 集束超音波治療の安全性と有効性
 - 骨転移に伴う難治性の痛み
 - 変形性関節症に伴う慢性腰痛や慢性膝痛
- 痛み緩和のメカニズムについて
 - 臨床の現場から
 - 動物実験から



集束超音波治療とは？

HIFU: high-intensity focused ultrasound, FUS: focused ultrasound surgery



超音波	診断用	治療用
周波数	3-20 MHz	0.5-2 MHz
出力	<5mW/cm ²	>100W/cm ²

非観血的に熱による蛋白変性で治療し、周囲への影響は少ない



HIFU技術の歴史

1927 Wood R, Loomis A

強出力超音波が生物にダメージを与える可能性

1937 Gruetzmacher J

トランスデューサーを凹面にすると超音波を集束できる

1942 Lynn J et al.

牛の肝臓を用いてHIFUの治療応用

1950s Fry W et al.

4台のHIFUでネコの脳への治療効果確認

HIFUの特性は進歩したが、臨床応用には至らず

「治療医の目」にあたる画像技術との統合

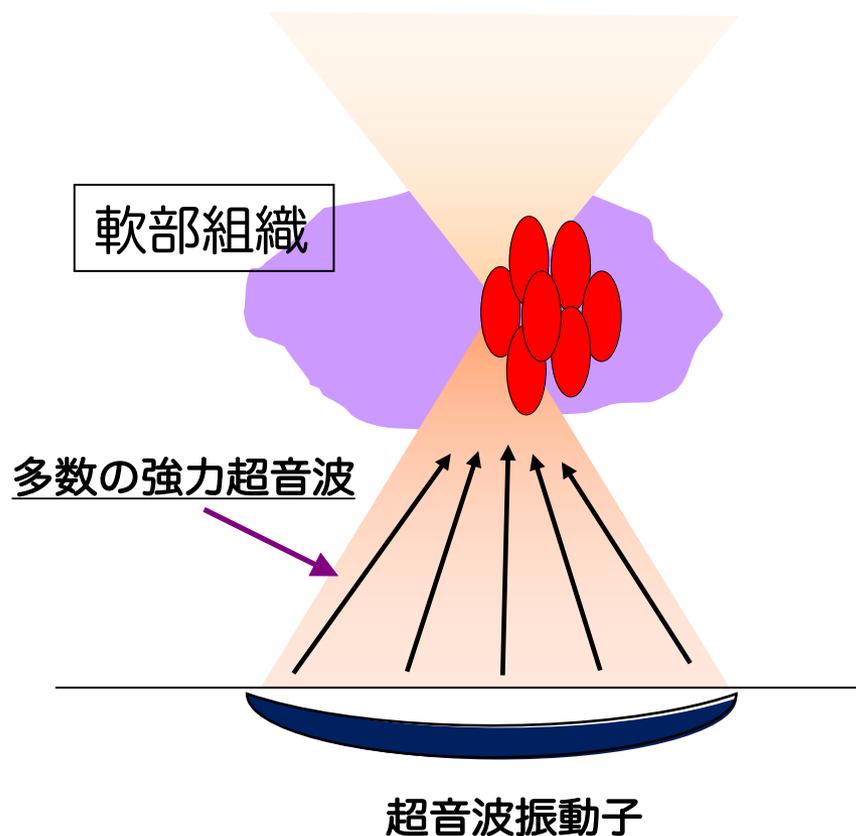
1980s US-guided HIFU

1990s MR-guided FUS, HIFU



集束超音波治療の臨床応用

HIFU: high-intensity focused ultrasound, FUS: focused ultrasound surgery



USガイド

前立腺癌、肝癌、膵癌・・・

MRガイド

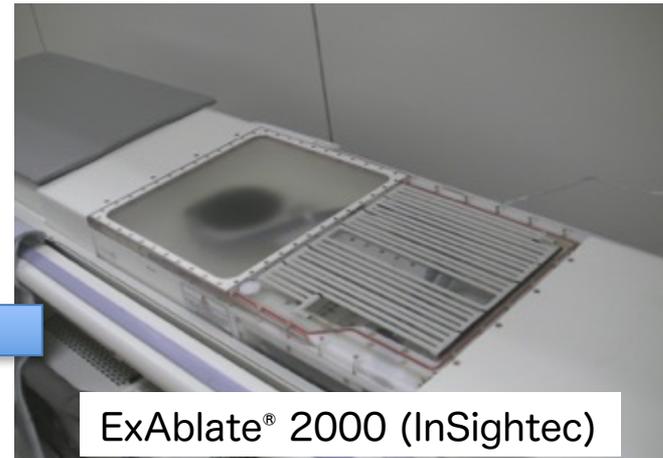
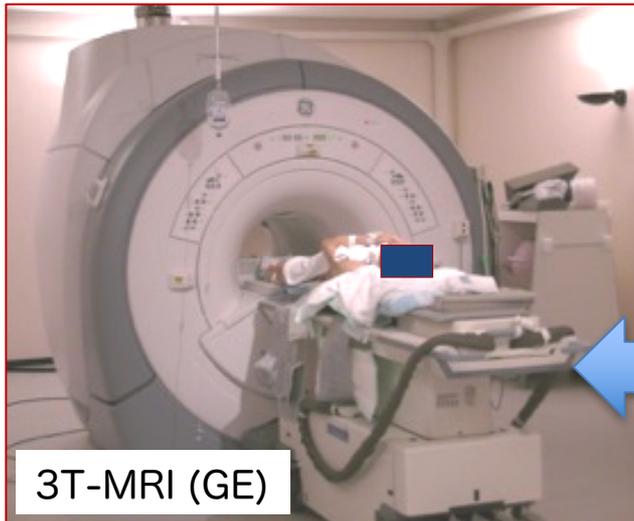
子宮筋腫、脳疾患、乳癌・・・

有痛性骨転移の痛み

変形性関節症の痛み



ExAblate system



MRgFUS: MRガイド下集束超音波治療

(Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery)

■ MRI

治療の際に**正確な病巣の把握**

照射領域を各断層で確認

経時的な**組織温度モニタリング**



超音波振動子

エレメント数：208個

周波数：1.0-1.3MHz

■ 集束超音波治療(FUS, HIFU)

非観血的に**強力超音波を体内で集束**させて標的組織を蛋白変性

ExAblate® 2000 system
(InSightec Ltd.)

骨転移に対する医療機器承認：CE mark(2007), FDA(2012), PMDA(2014)

有痛性骨転移に対する疼痛緩和治療としての臨床応用

- 当院倫理委員会の承認を得て2008年から実施 -



MRIによる組織温度評価

Proton-resonance frequency shift MR thermometry

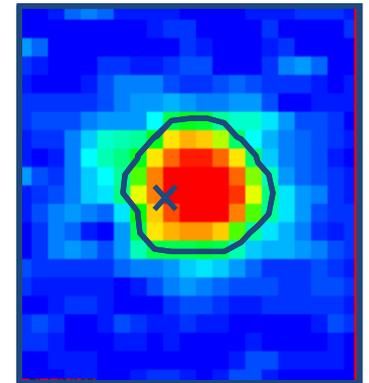
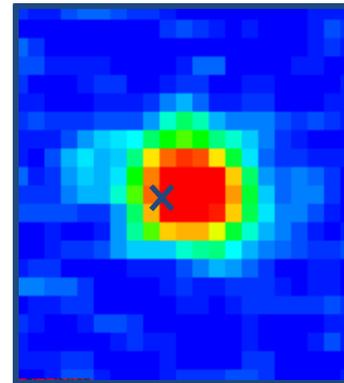
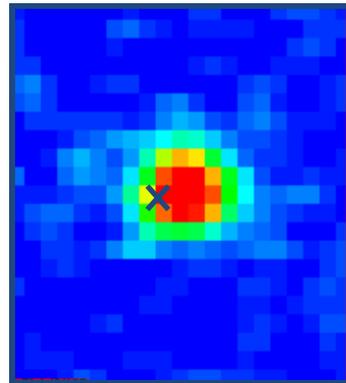
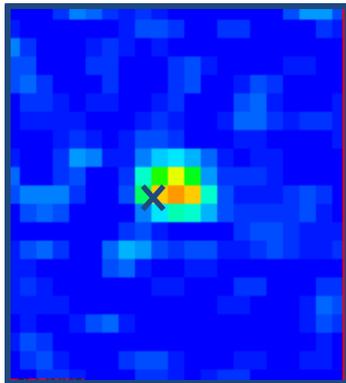
1.1 seconds

4.5 seconds

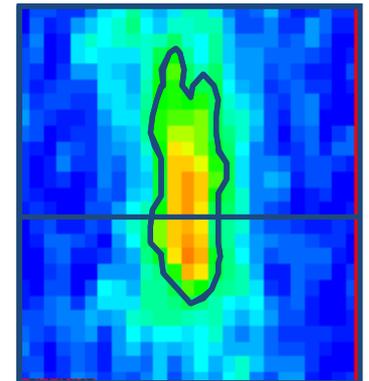
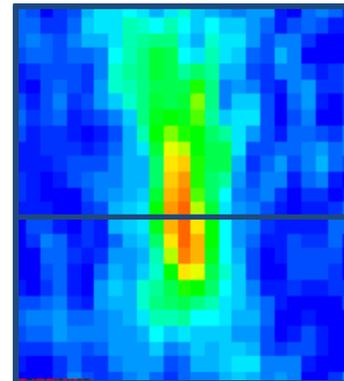
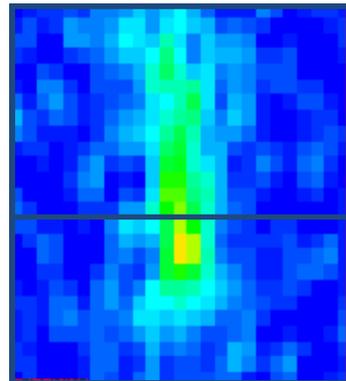
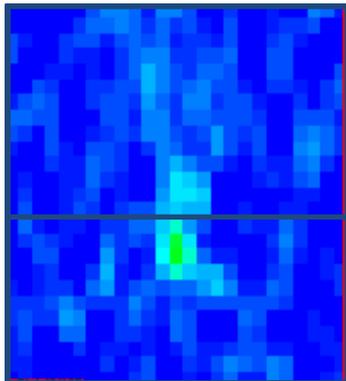
7.9 seconds

11.3 seconds

Axial



Sagittal



骨転移の難治性の痛み

骨転移患者の約60-70%：耐え難い疼痛→QOLの低下

全身治療

- ✓ 鎮痛薬、医療用麻薬
- ✓ 骨修飾薬
- ✓ 抗癌剤化学療法
- ✓ 内分泌療法
- ✓ 放射線内照射療法

局所治療

- ✓ 放射線外照射療法
- ✓ 手術
- ✓ IVR (ラジオ波焼灼療法、凍結療法 等) …

放射線治療の問題

- 適応外
- 無効例：14 – 47%
- 再燃例：8 – 35%



MRガイド下集束超音波治療

*Chow E et al. ClinOncol 2012
Hartsell WF et al. J Natl Cancer Inst 2005*



骨転移の痛みへのFUS

UMIN-CTR: UMIN000012441

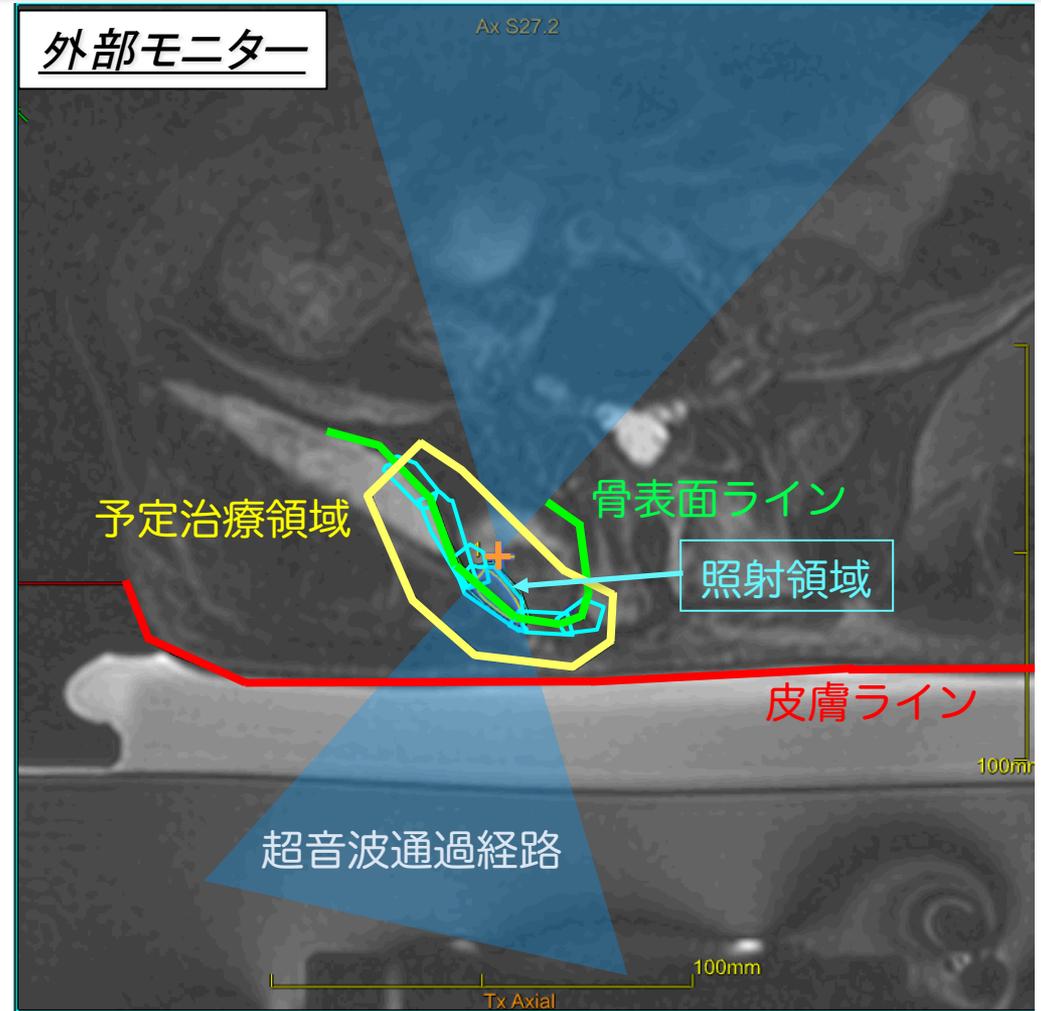
放射線療法非適応の有痛性骨転移患者

適格基準

- 放射線治療や他の局所療法の適応外
- 骨転移数： ≤ 5 個
- 疼痛スコア (Numerical Rating Scale; 0~10)： ≥ 4
- 骨転移の治療表面積： $\leq 55\text{cm}^2$ (他の部位よりNRS: <2)
- 病的骨折の危険性が少ない(Mirels' score: <7)
- 治療部位と皮膚、内臓、脊髄・神経までの距離： $\geq 1\text{cm}$
- 超音波が治療部位に到達し、非造影MRIで病巣を確認可能
- 余命が3ヶ月以上期待できる
- 身体活動能力保持(KPS score ≥ 70)、会話可能 など



治療方法



- 治療体位の決定
- 治療部位の設定
- 予定照射を繰り返す本治療を1回だけ実施



照射中のリアルタイム温度評価

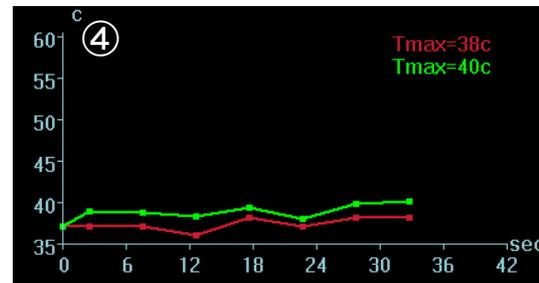
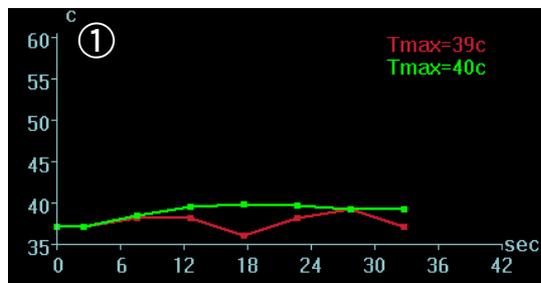
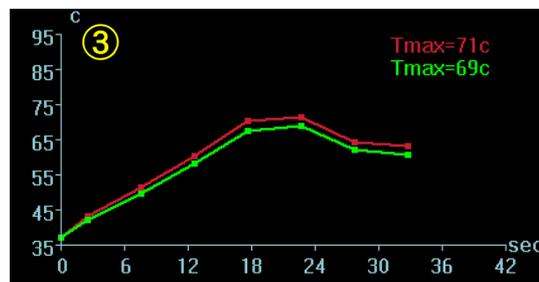
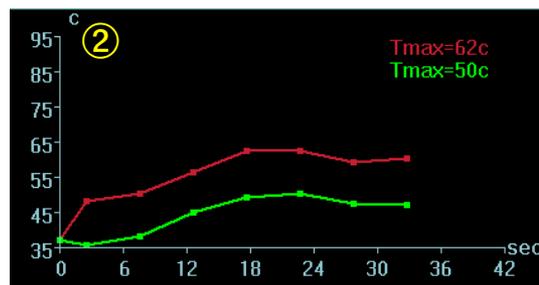
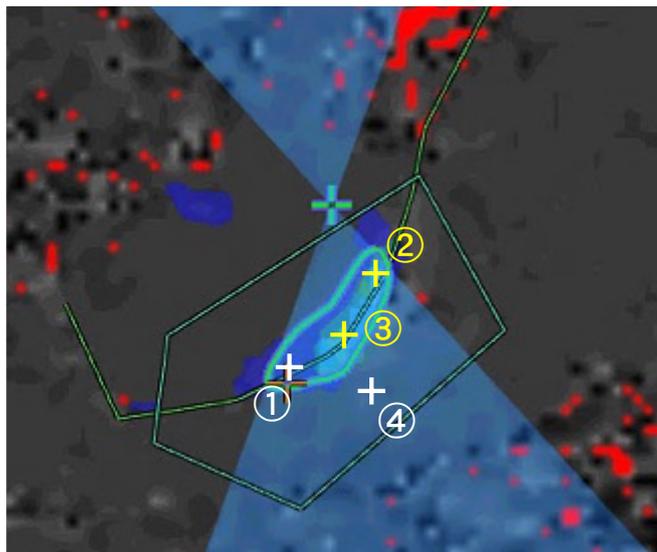
- 鎮痛剤・鎮静剤投与 (Fentanyl, Midazolam 等)



- 集束超音波照射 (20s) を予定回数実施し、温度が不十分な部位を追加照射
- 痛みを感じた場合、患者自身が中断スイッチで治療を中断できる



照射後に温度上昇を確認



目標温度：60°C以上

川崎元敬 超音波医学 2014



検討項目

主要評価項目

- 局所の**疼痛の強さ**: NRS (Numerical Rating Scale)

副次的評価項目

- 日常生活の**活動性**: BPI (Brief Pain Inventory)-QOL
- 包括的**QOL**尺度: EQ-5D (EuroQOL-5 dimension)
- 治療に関連した重篤な有害事象の有無



使用した調査表の一例

■ Numeric rating scale (NRS) : 痛みの強さを評価する

0を「痛みがない」、10を「想像できる中でもっともひどい痛み」として、下の線上でこの24時間にあなたが感じた最悪の痛みを最もよく表わす数字を1つ○で囲んでください。

□ 病変1:

☺ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ☹

痛みはない

想像できる中で
もっともひどい痛み

■ Interference scale : 痛みによる生活の質(QOL)を評価する

この24時間で、次の項目について痛みが支障に感じられた度合を表わしている番号を、○で1つ囲んでください。

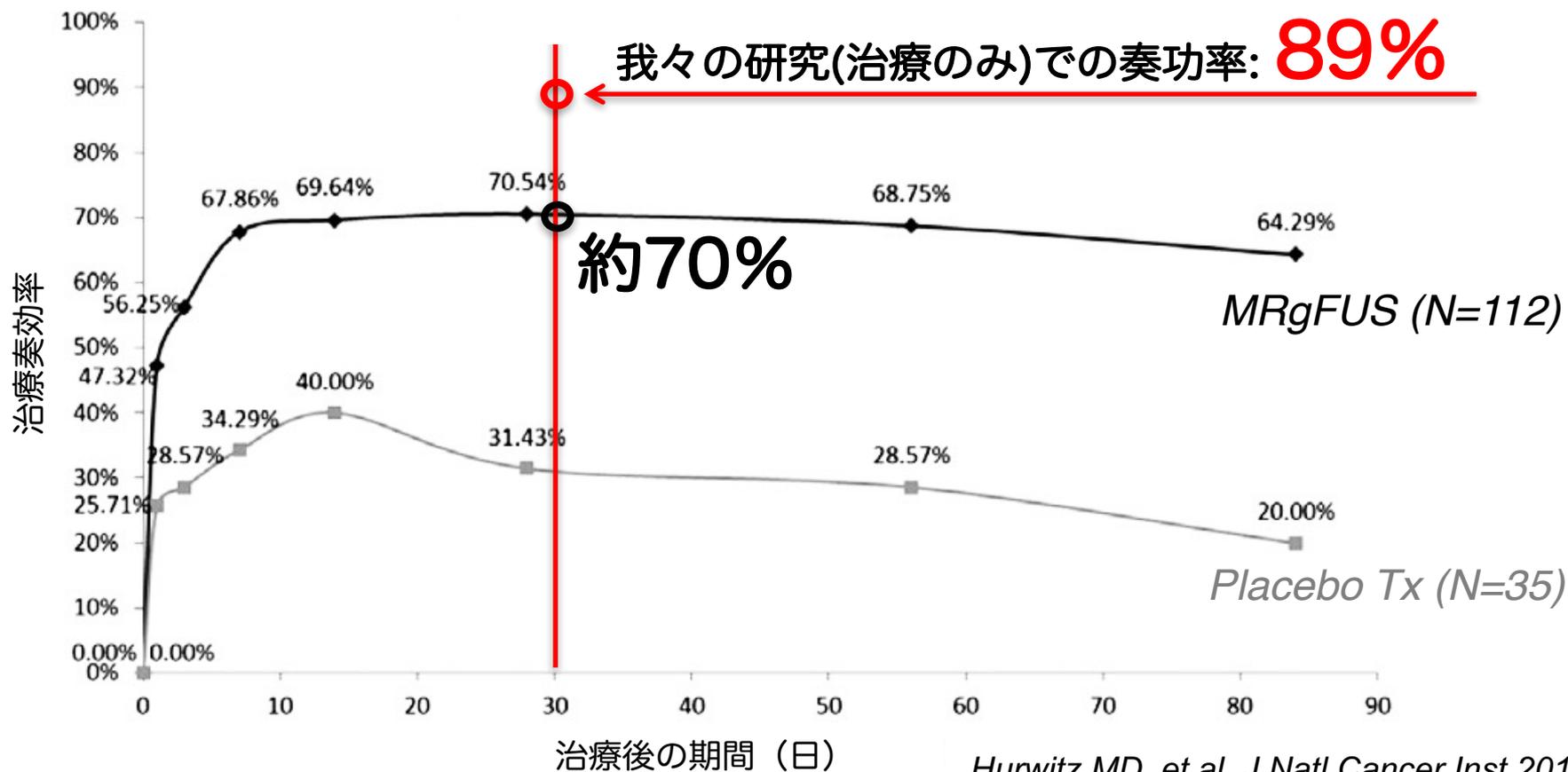
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
支障なし 完全な支障となる

A. 全般的な活動	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B. 気分	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C. 歩行能力	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D. 普段の仕事	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E. 対人関係	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
F. 睡眠	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
G. 生活を楽しむこと	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10



本当に痛みは和らいでいる？

Phase III study : MRgFUS vs プラセボ治療



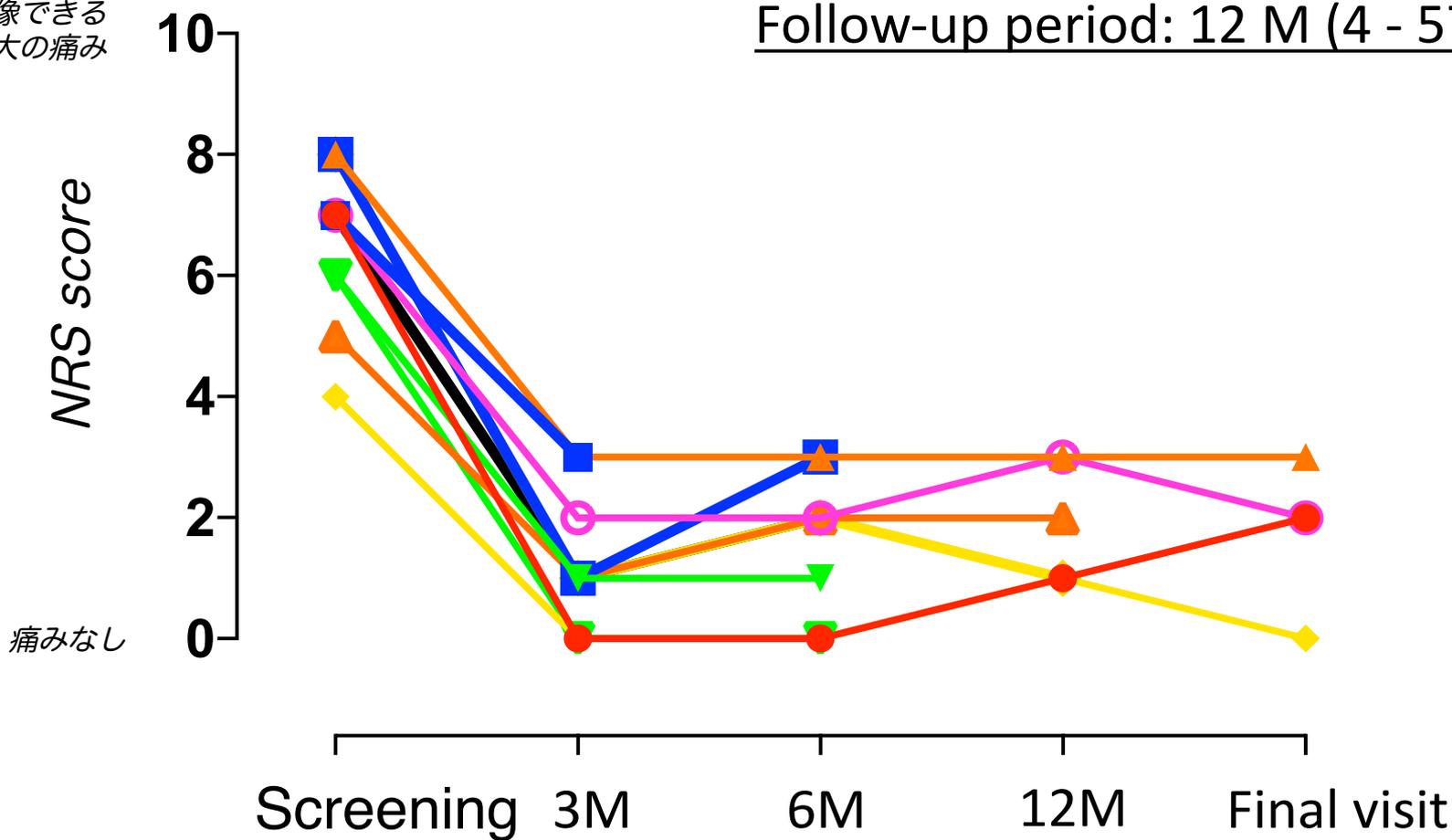
Hurwitz MD et al. J Natl Cancer Inst 2014



治療効果は長期間持続するか？

想像できる
最大の痛み

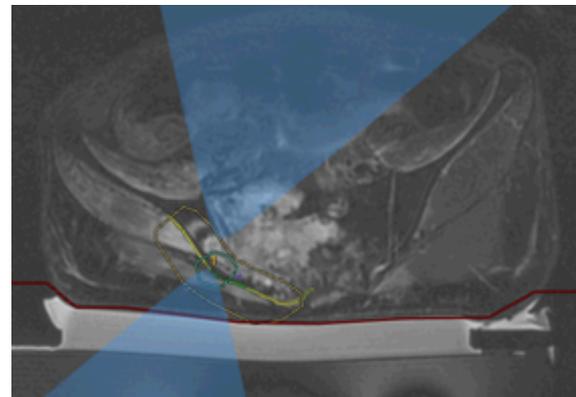
Follow-up period: 12 M (4 - 57)



60歳台 女性: 子宮頸癌術後, 仙骨腸骨骨転移

治療: 放射線・化学療法
動脈塞栓療法
ラジオ波焼灼療法
オピオイド使用

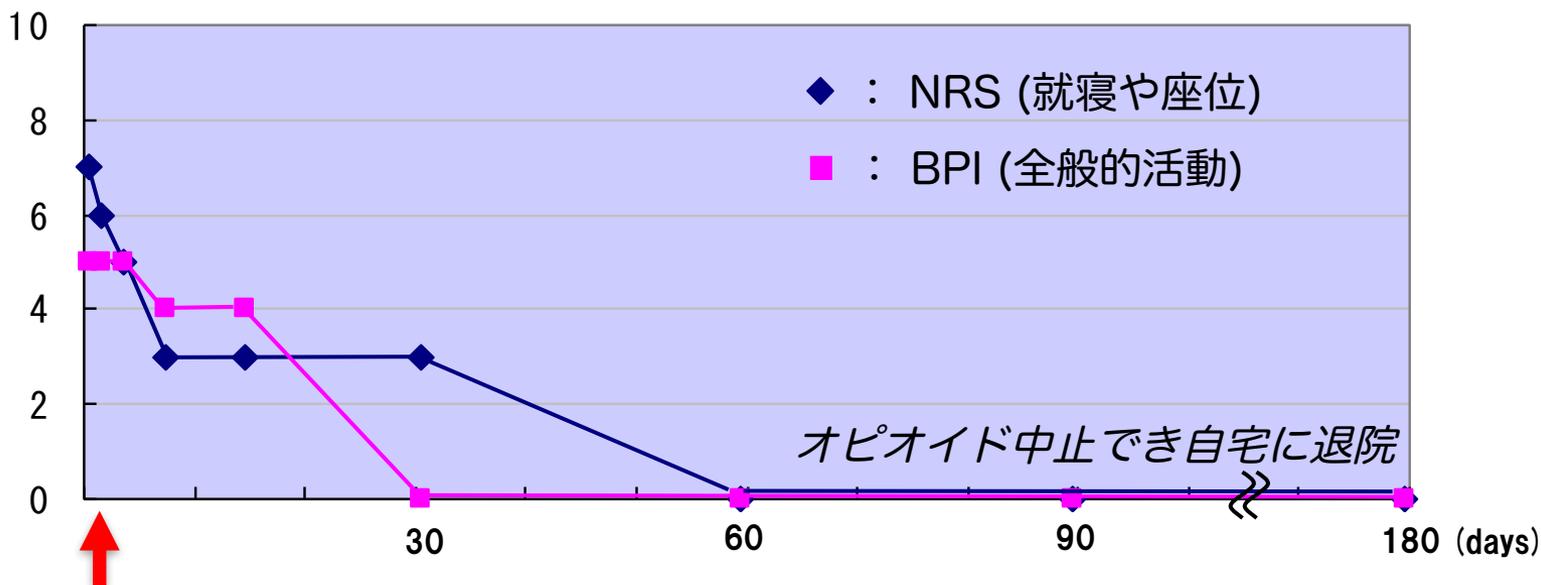
MRgFUS



治療時間: 2h27min, Energy: 平均441.3J

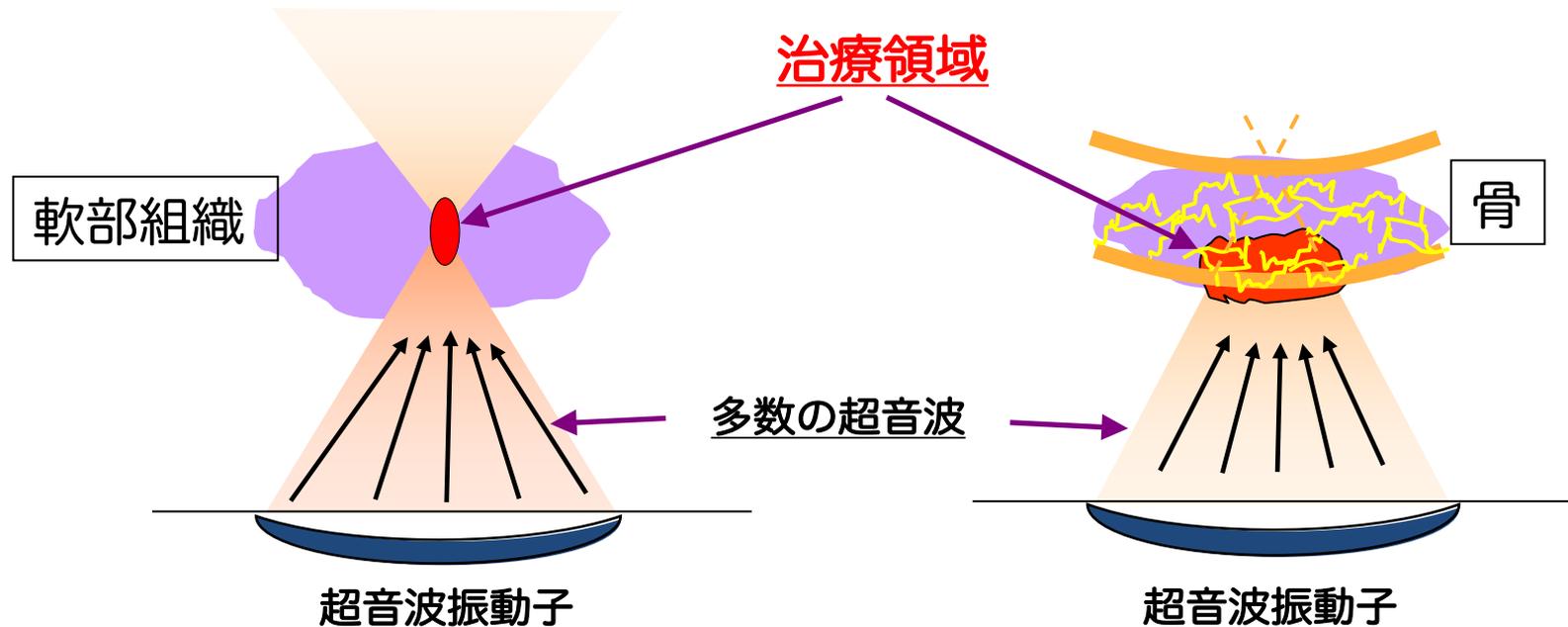
経過

痛み残存し緩和ケア病棟で療養中



疼痛緩和のメカニズムの仮説

- 超音波の特性 (軟部組織 vs 骨組織)



痛みに関連する神経線維や受容体、伝達物質の蛋白変性



非がん性疼痛への臨床応用

MRgFUSによる治療効果

- 抗腫瘍作用
- 治療部位の過敏になった神経系の変性



- 骨転移のがん性疼痛緩和
- 変形性関節症に伴う慢性痛の緩和
 - ✓ 慢性腰痛（椎間関節由来）
 - ✓ 慢性膝痛（変形性膝関節症由来）

- 当院倫理委員会の承認を得て実施 -



関節症(OA)の痛みは大きな社会問題

ROAD (Research on Osteoarthritic Against Disability) study
国内での試算

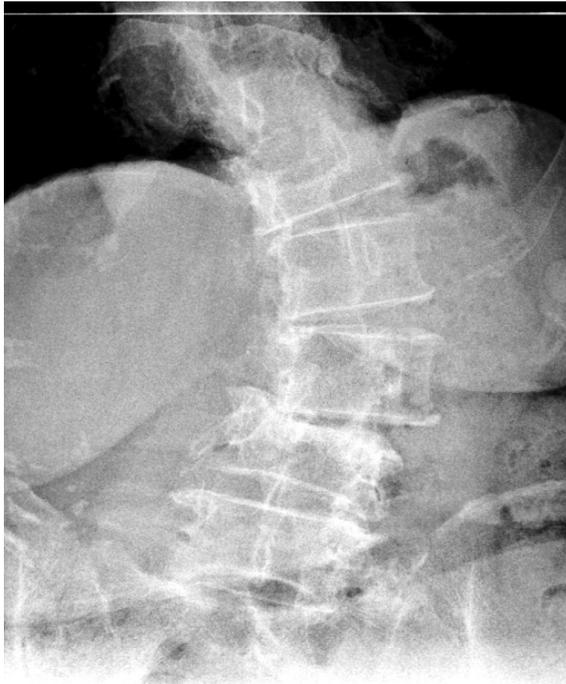
- X線：変形性脊椎症あり 約3800万人
- 上記に腰痛を伴う 約1000万人以上
- X線：変形性膝関節症 約2500万人
- 上記に膝痛を伴う 約800万人以上

Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab 2009



腰痛

- 生涯に経験する割合: 70-85%
- 国内の慢性痛患者における腰痛の割合: 48.9%



腰痛の発生源

- ✓心理・社会的
- ✓アライメント
- ✓椎間板
- ✓神経根
- ✓筋肉
- ✓**椎間関節** etc...

腰痛に占める割合 : 15-45 %

Boswell MV et al. Pain Physician 2007

Gold standard treatment ??



椎間関節OAの慢性腰痛へのFUS

適格基準

UMIN-CTR: UMIN000015416

- 年齢：65歳以上
- 他の保存療法が無効な痛みが6か月以上持続
- 感染症、骨折、RAは除外
- 診断的椎間関節ブロックで痛みが70%以上改善する関節
- 圧痛を有する椎間関節が2か所以下
- 根性痛や神経学的欠損なし、心理社会因子なし



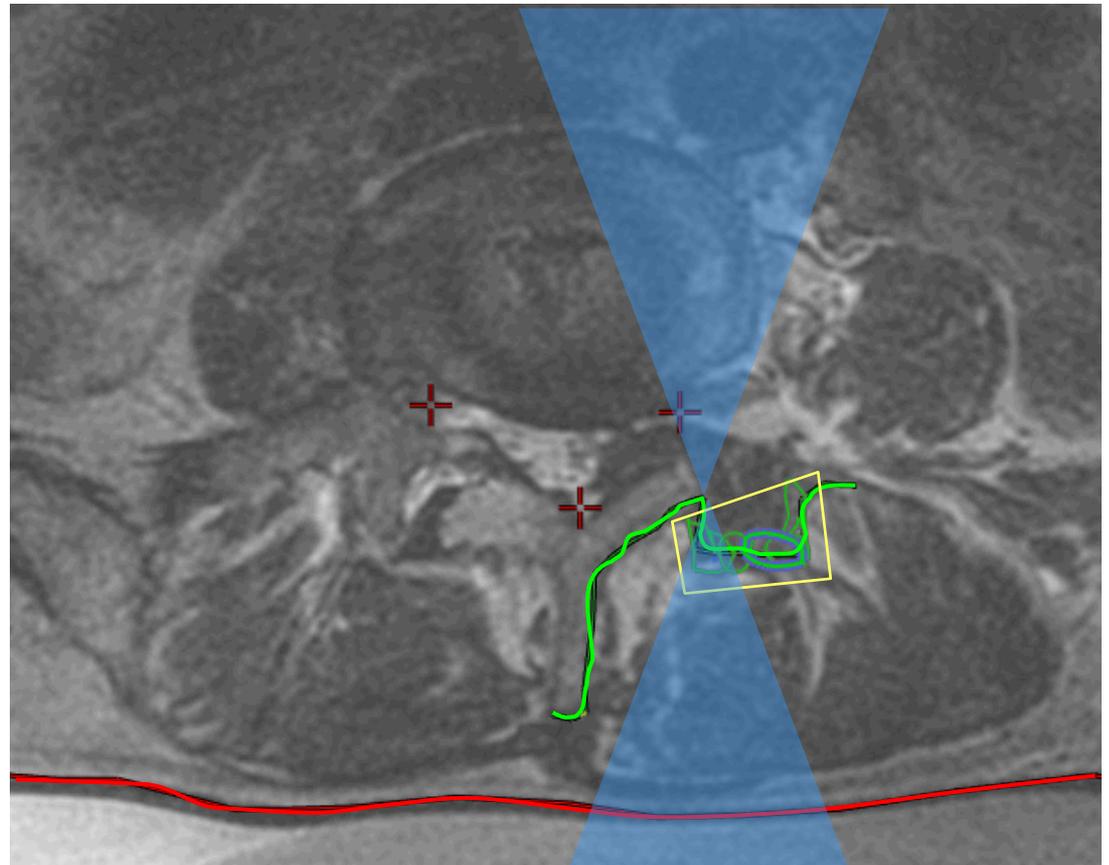
治療計画



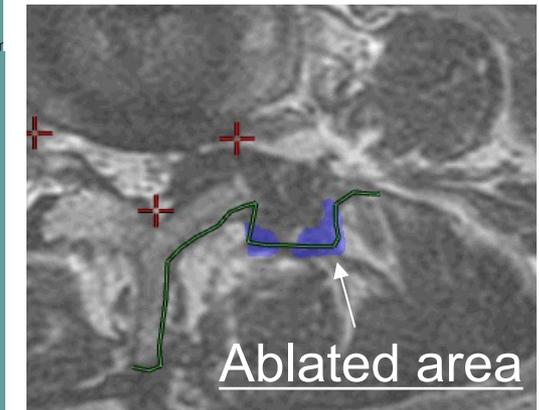
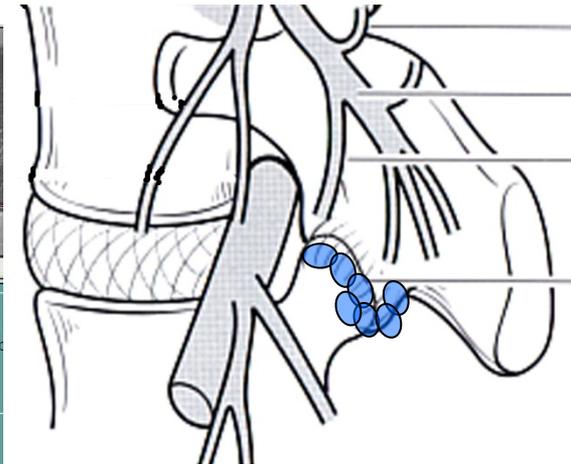
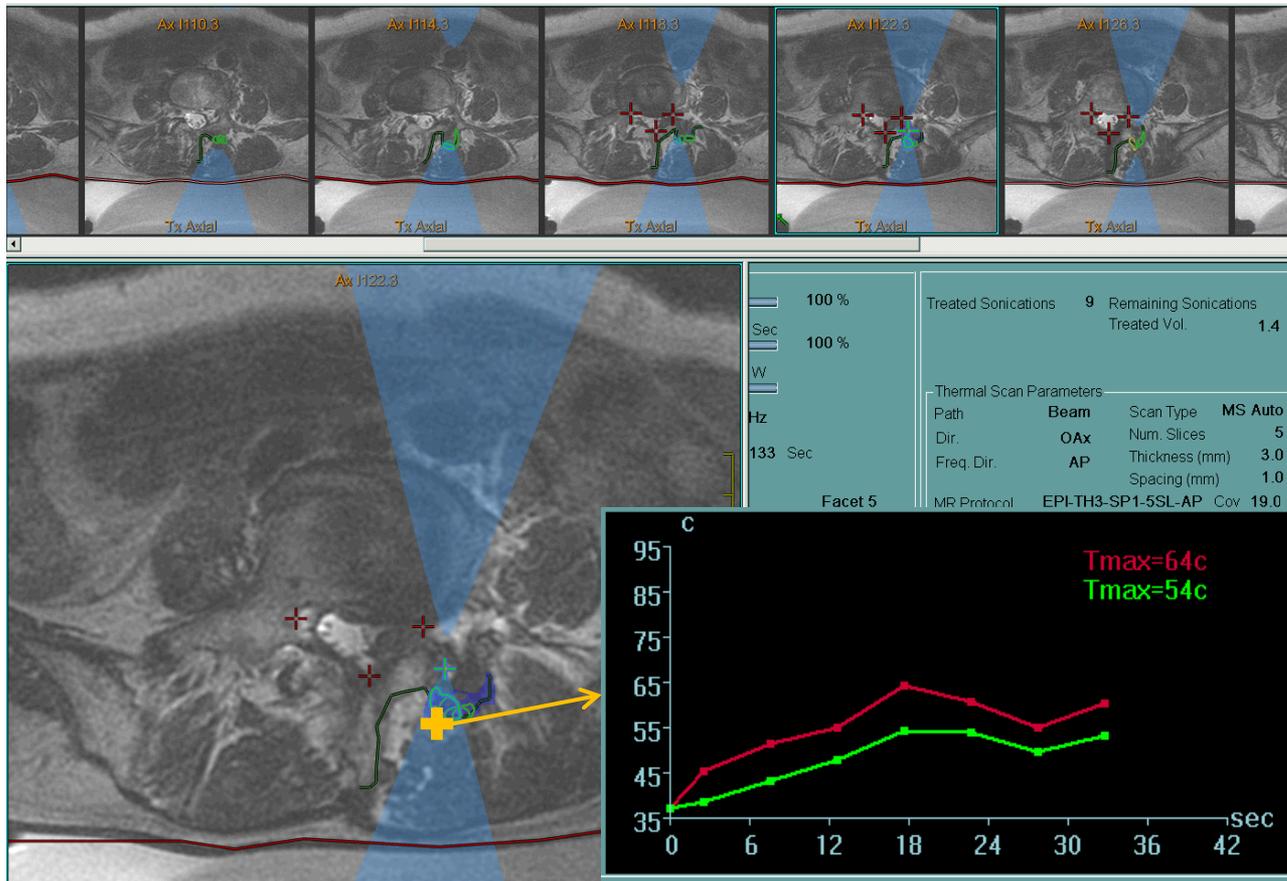
3T-MRI (GE)



Treatment planning



腰椎椎間関節へのMRgFUS



本治療を1回だけ実施

目標温度：55°C

ISTU 2011で発表



ロックフェラーセンターからの眺望



膝OAの慢性痛への一般的治療

保存的治療

減量, 筋力訓練, 薬物, 注射, 装具 etc.



無効例

手術

人工関節置換術
骨切り術 etc.

手術を希望しない
合併症のため手術がハイリスク
術後持続痛: 20% etc.



膝OAの患者数と治療法

X線診断の有病率
約2500万人

有症率
約800万人

X線重症度

症状

K-L分類4

重症

K-L分類3

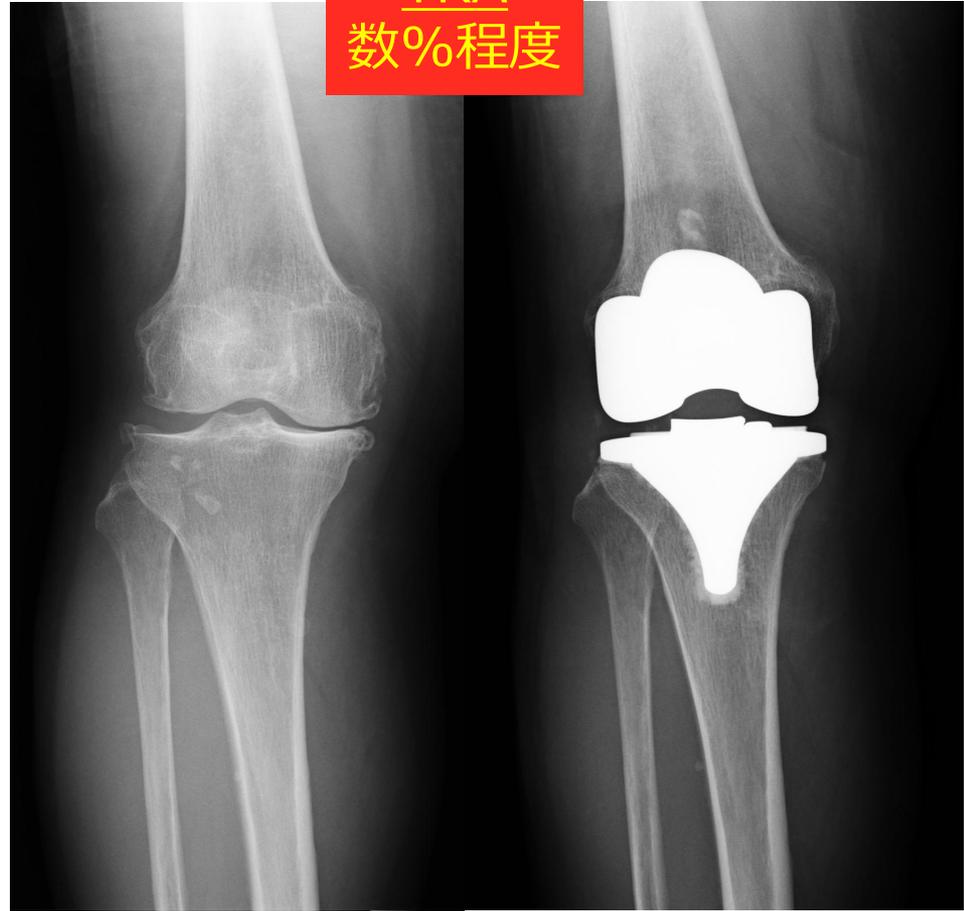
中等度

K-L分類2

K-L分類1

軽症

TKA
数%程度



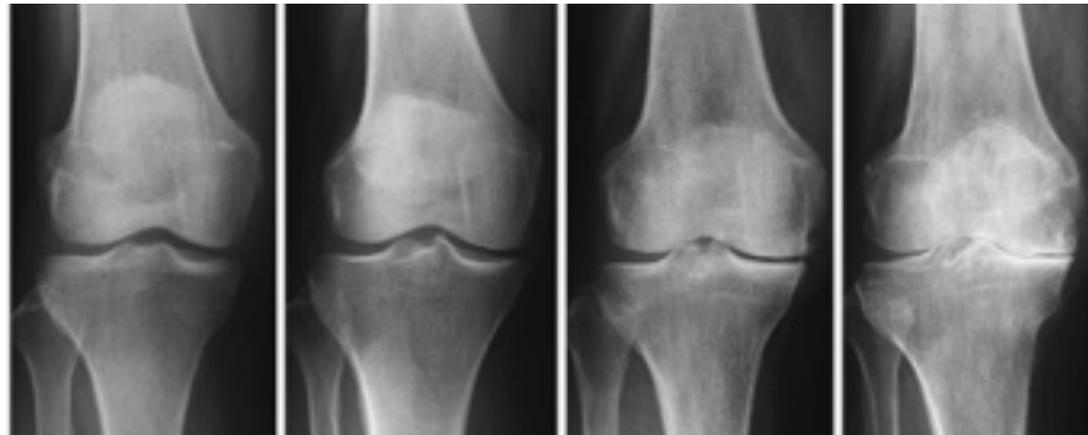
膝OAの慢性痛へのFUS

UMIN-CTR: UMIN000010193

- 年齢：60歳以上
- 他の保存療法が無効な痛みが6か月以上持続
- 感染症、骨折、RAは除外
- 進行した変形性膝関節症に伴う圧痛を有する膝内側痛
- 人工関節置換術の適応あり

Kellgren-Lawrence grade

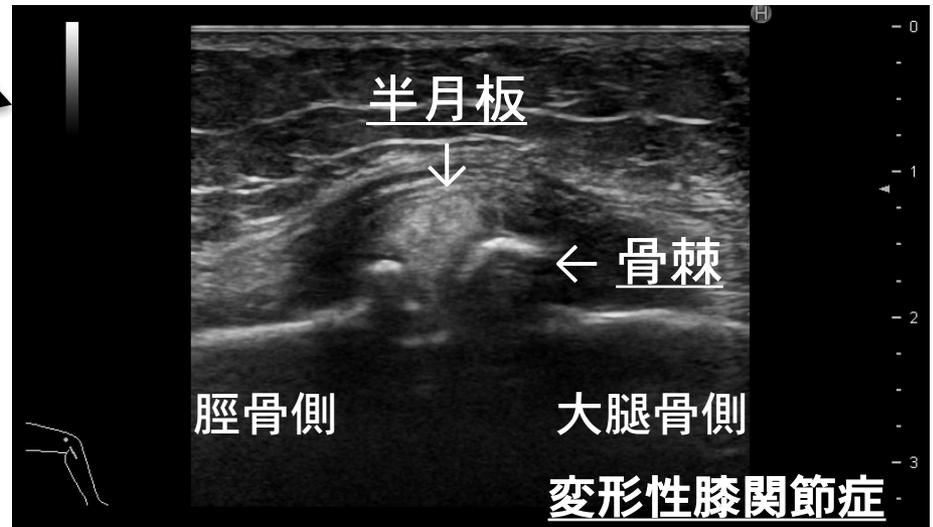
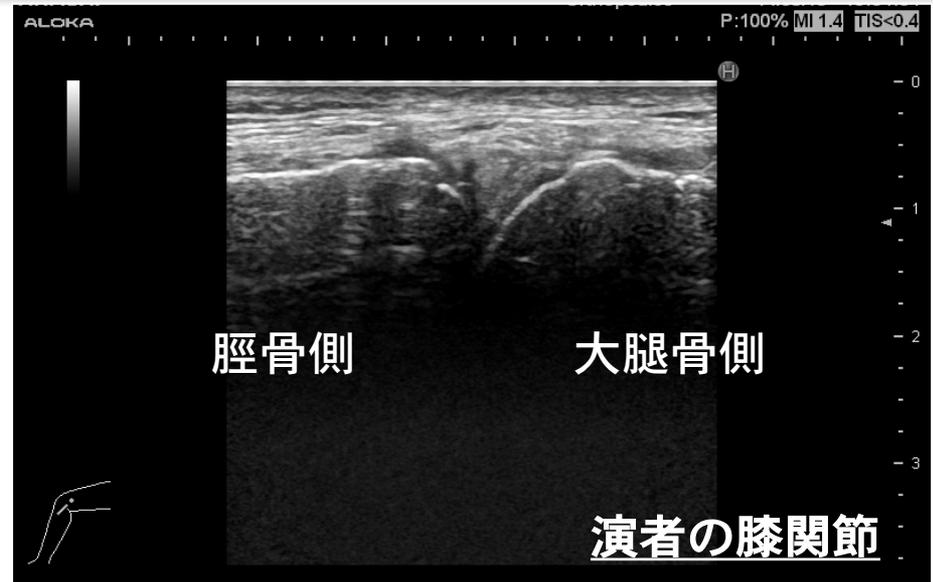
変形
小



変形
大



治療部位に事前に局所麻酔



膝関節用のトランスデューサー



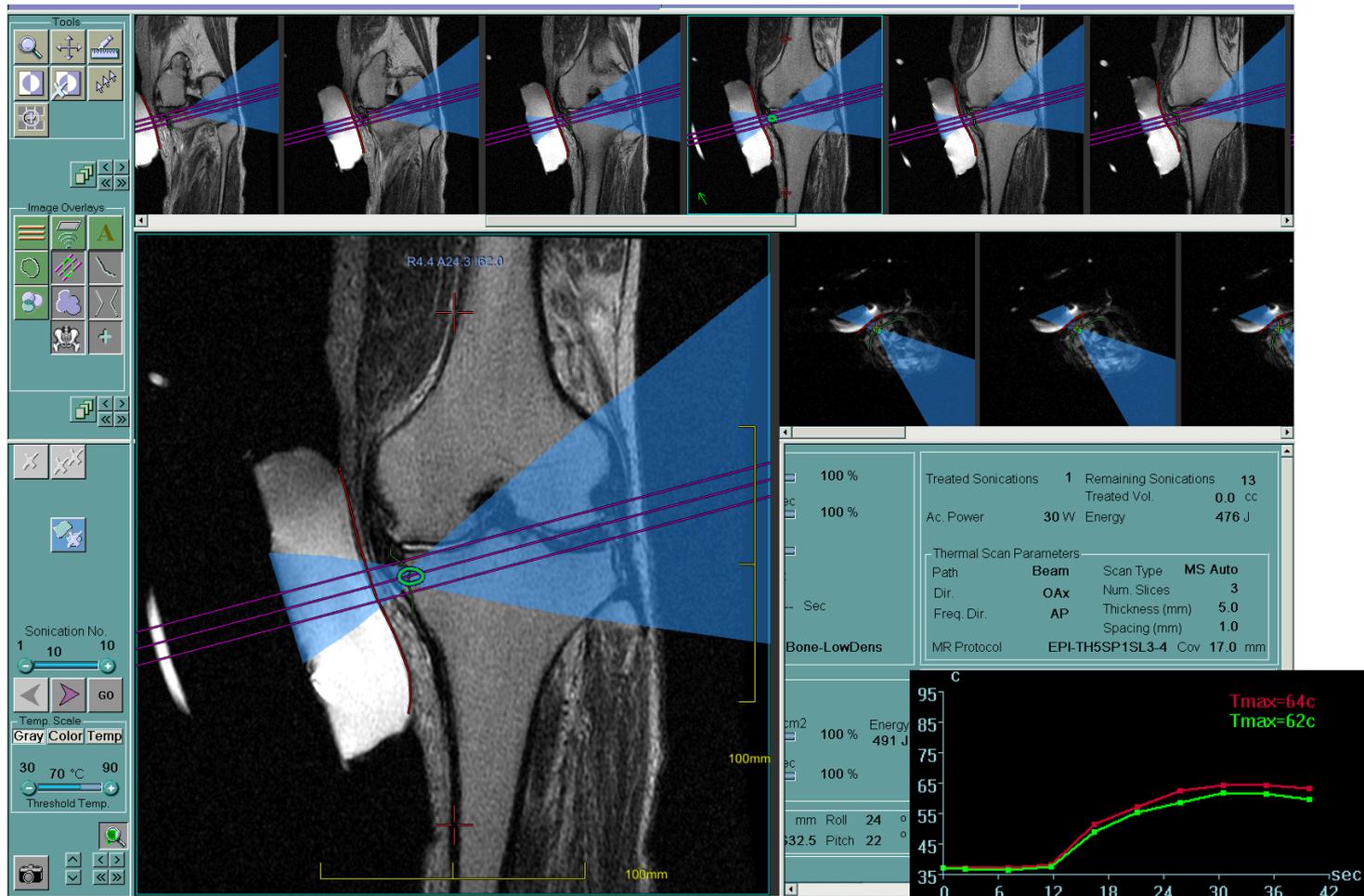
Transducer



ExAblate® 2100 Conformal Bone System
InSightec Ltd., Haifa, Israel



膝関節へのMRgFUS



本治療を1回だけ実施

目標温度：55°C



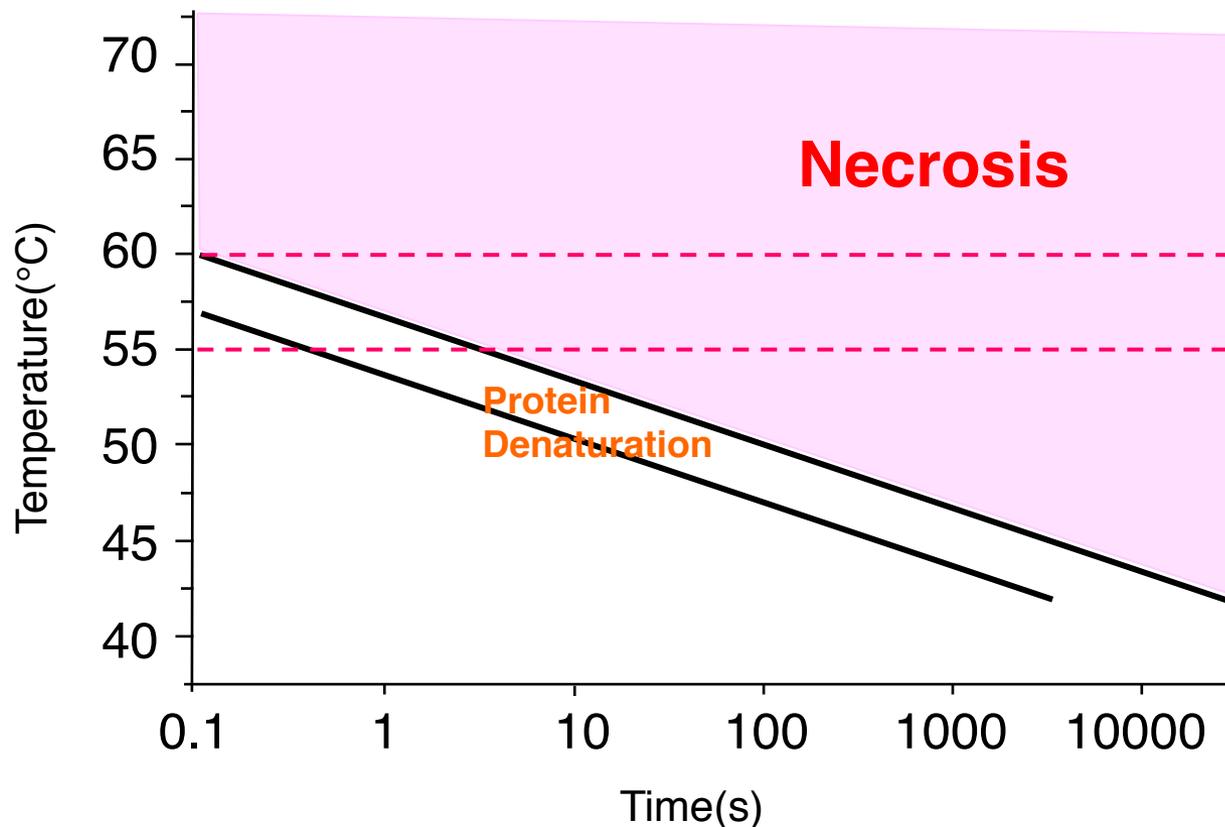
治療状況と有害事象

	骨転移の疼痛	慢性腰痛	慢性膝痛
Transducer system	ExAblate 2000	ExAblate 2000	ExAblate 2100 Conformal Bone
治療時間 (min)	118 (46-147)	49 (23-69)	69 (48 – 87)
重篤な有害事象	(-)	(-)	(-)
治療中断スイッチ使用	50 %	40 %	21%



熱による組織への影響

蛋白変性の温度と時間の関係

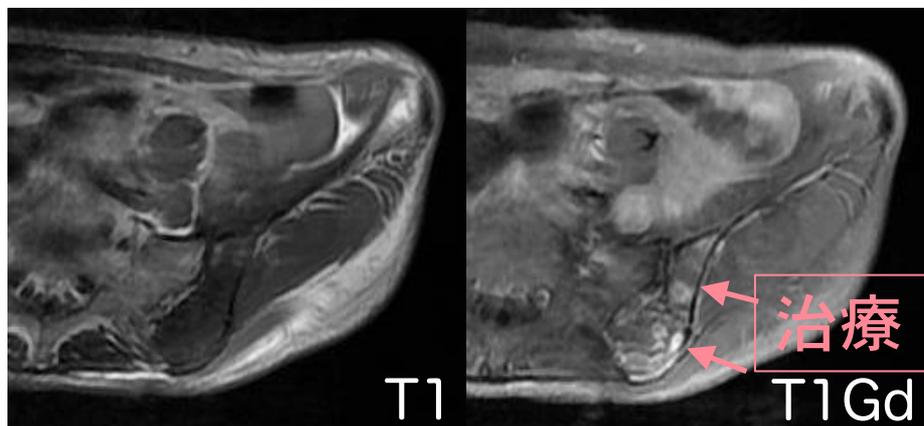


Cited from MRI-Guided Focused Ultrasound Surgery
Source: Separeto SA et al. Int J Radiation 1984
Dewhirst MW et al. J Hyperthermia 2003

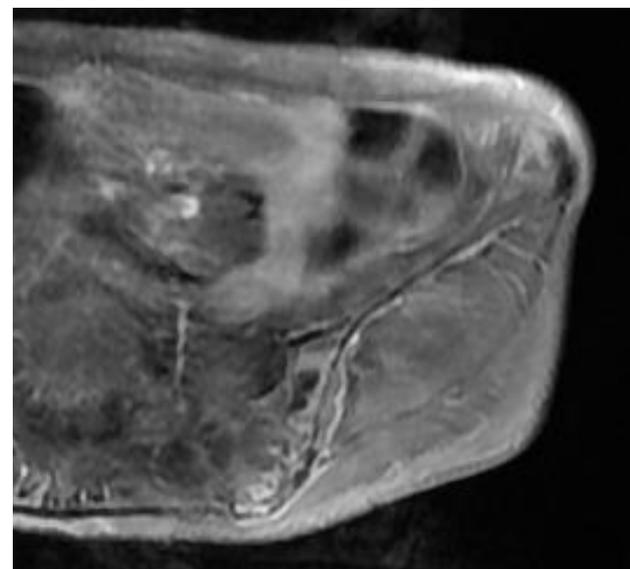


HIFU後のMRIの変化

治療前



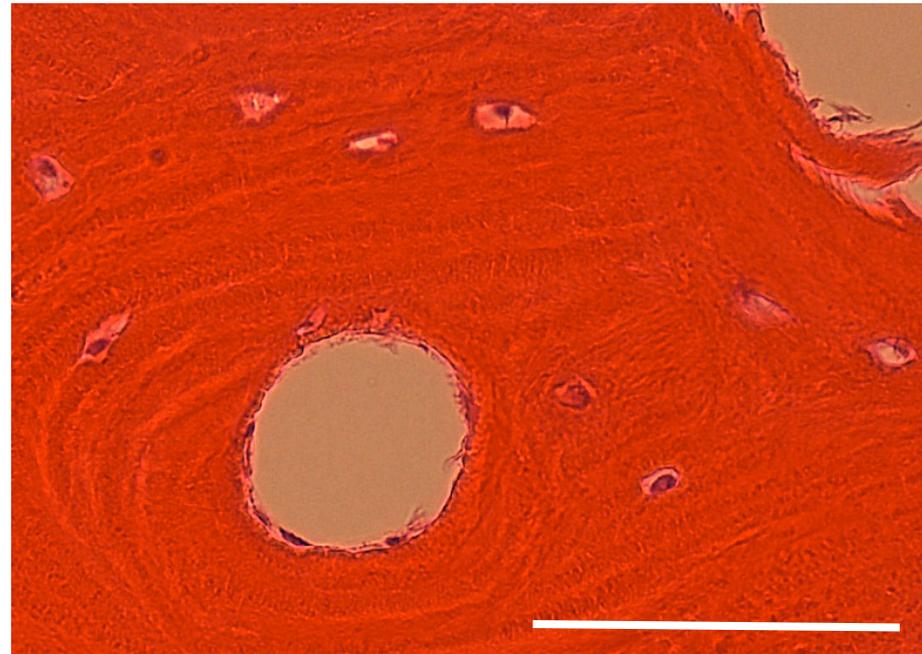
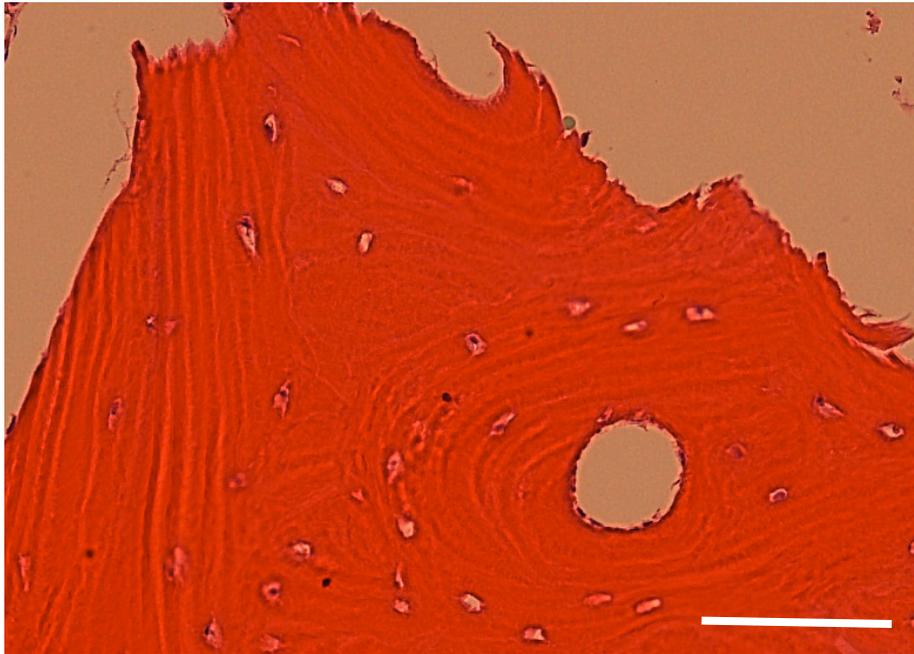
治療後3M



治療後に、有意な腫瘍の増大なし
つまり、HIFUにより腫瘍自体の治療効果もある



膝へのHIFU後の組織学的評価



Scale bar: 50 μ m

Izumi M, Ikeuchi M, Kawasaki M, et al. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013

痛み緩和のためのMRgFUSの利点

- ◆ 非観血的低侵襲治療
- ◆ 全身麻酔が不要
- ◆ 約1-2時間の単回治療
- ◆ 合併症は少ない、放射線被曝はない
- ◆ 外来での治療が可能
- ◆ 治療後早期から、疼痛軽減し通常的生活可能

骨関節疾患のがん性・非がん性疼痛に対して
低侵襲で有効なピンポイント治療による疼痛緩和



これまでの研究のlimitation

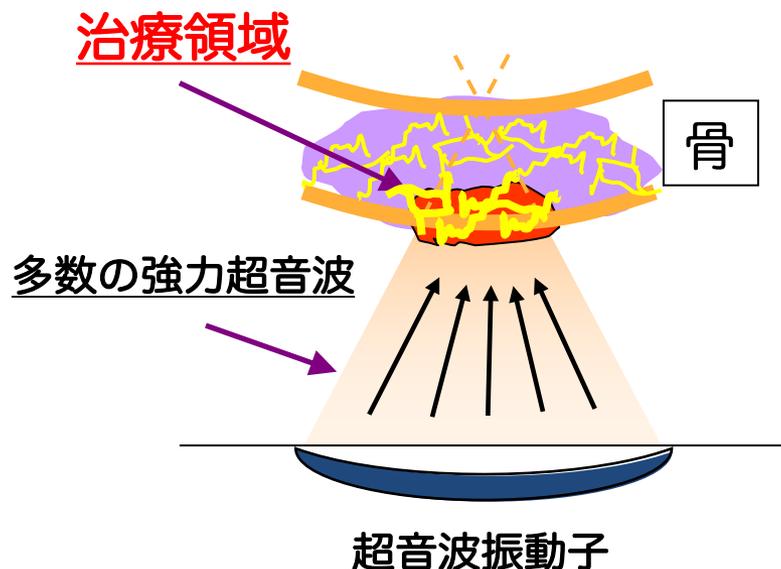
- ✓ 単施設研究
- ✓ 少数の患者数
- ✓ プラセボとの比較がない
- ✓ 長期経過（痛み, 組織変化）が不明

問題点

- 治療時間の短縮やより効果的な治療は可能か
- 疼痛緩和メカニズムの基礎研究が少ない
- MRIガイドの治療器の設備投資, 治療時間の制約



疼痛緩和のメカニズムの仮説



熱による神経系の蛋白変性



痛み関連の神経系の感作の減弱



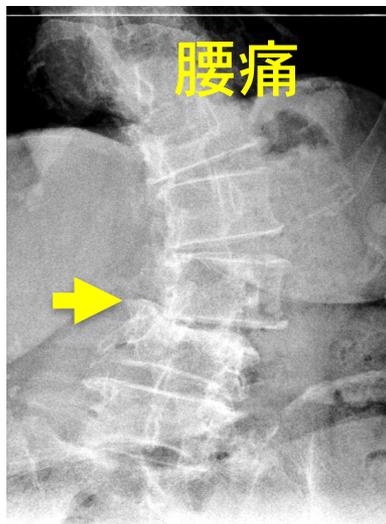
疼痛源の局所的疼痛緩和

問題点解決のために

- ✓ 治療部位が痛みに過敏になっているかどうかを確認
- ✓ 動物実験による治療部位の神経線維の確認



痛みの発生源はさまざま



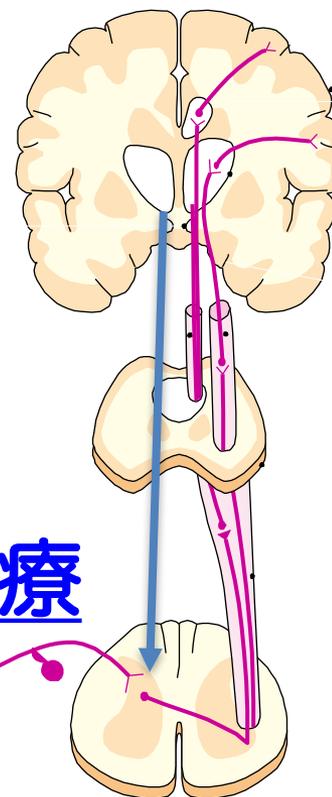
腰痛



膝痛

心理・社会的因子

破局化
ストレス
家庭環境
職場環境...



中枢感作

局所の**圧痛**亢進、診断的ブロック有効

生物学的因子

低侵襲な個別化医療

形態学的変化
不安定性
炎症...

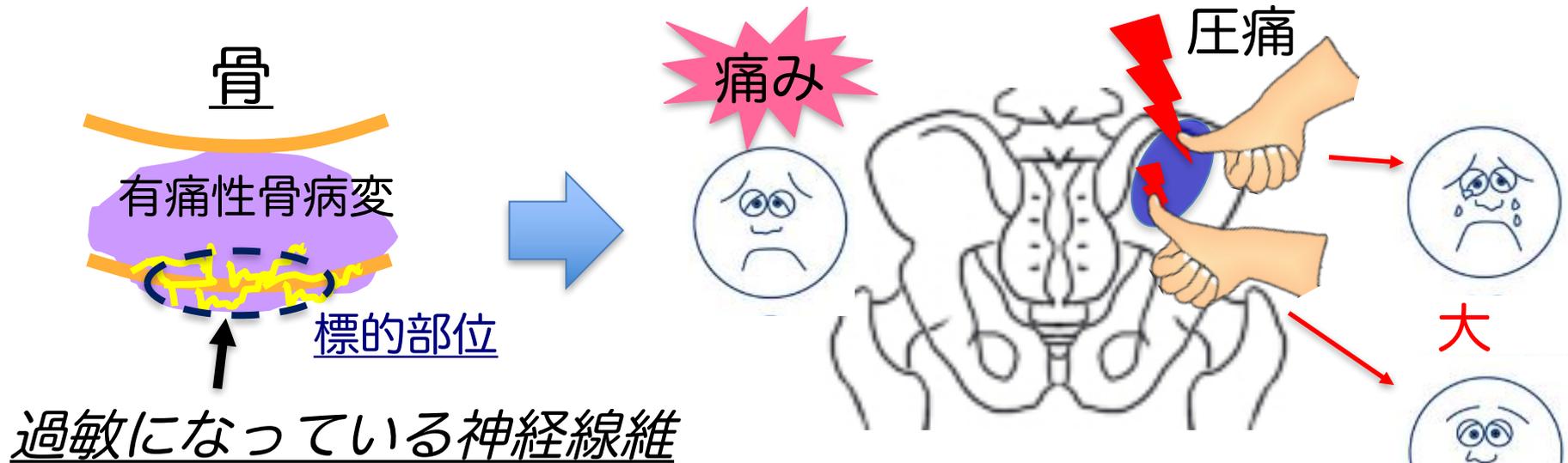
末梢感作



難治化・慢性化



痛み と 圧痛



痛み(患者が感じている痛み感覚)

-患者ごと、疾患ごとにより痛みの程度が異なる



圧痛 (圧迫により誘発される痛み感覚)

- 病変の痛みが強い部位を特定できる可能性
- ある条件の圧迫力を加えることで局所の痛みを定量的に評価可能



圧痛の評価

◆ 圧痛閾値: PPT (Pressure pain threshold)



Algomed
(Medoc Ltd.)



- ✓ 手持ち式の圧痛計
- ✓ 先端はゴム製で直径1cm
- ✓ 対象部位を一定の加速度で圧迫

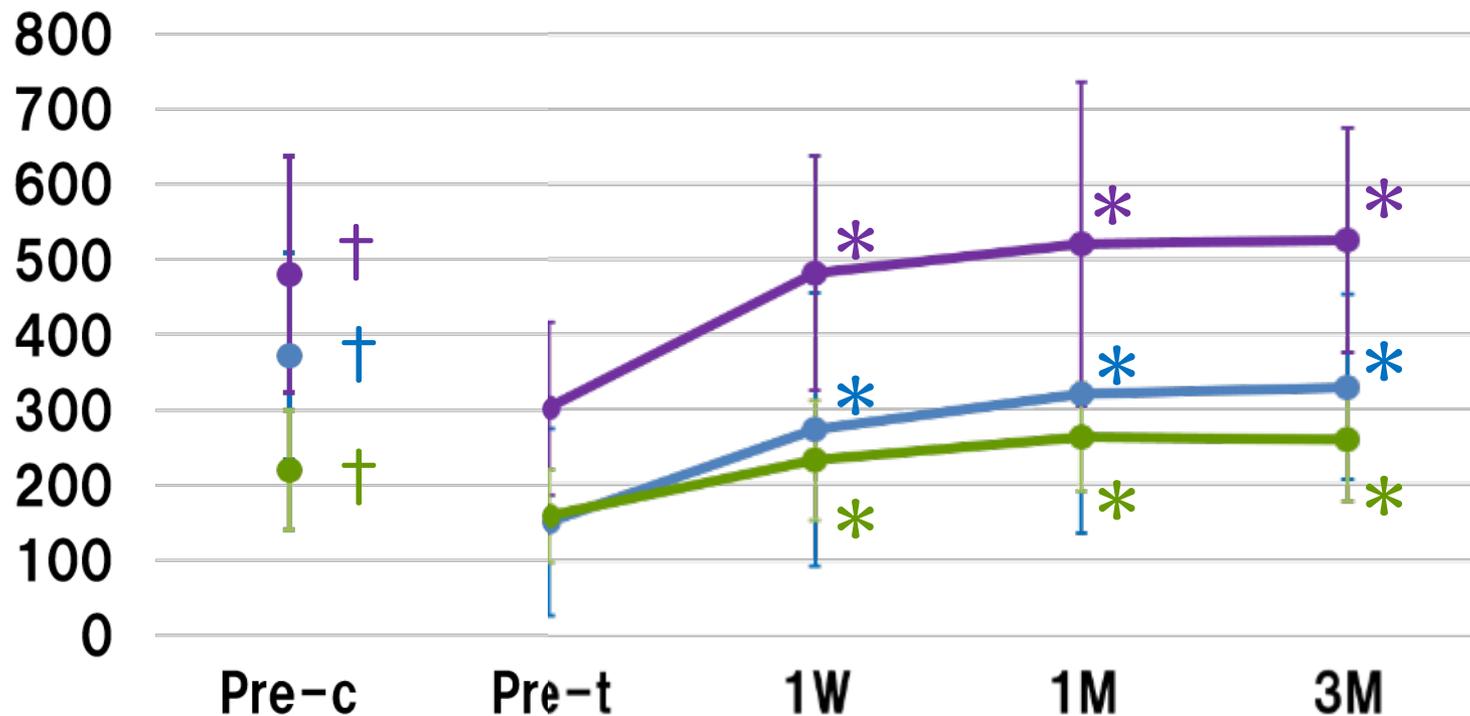
- ✓ 痛みを感じた時点でボタンを押し、**圧力(kPa)を測定**

- 評価部位：治療部位、治療部位の対側(コントロール)
- 評価時期: 治療前, 1 週, 1 か月, 3 か月



PPT の推移

(k Pa) ● 有痛性骨転移 ● 腰椎椎間関節症 ● 変形性膝関節症



(コントロール)

†: $p < 0.05$, vs Pre-t, Paired t-test

*: $p < 0.05$, vs Pre, Dunnett post-hoc test

治療前に病変部はコントロール部位より低値、治療後には上昇

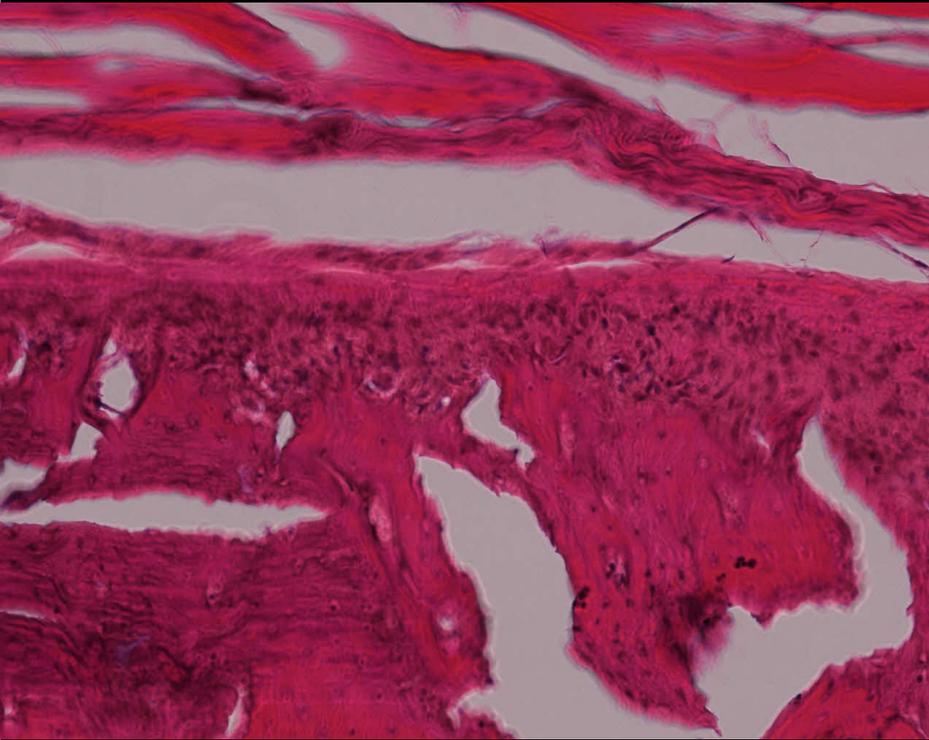


HIFUによる骨表面の神経への影響

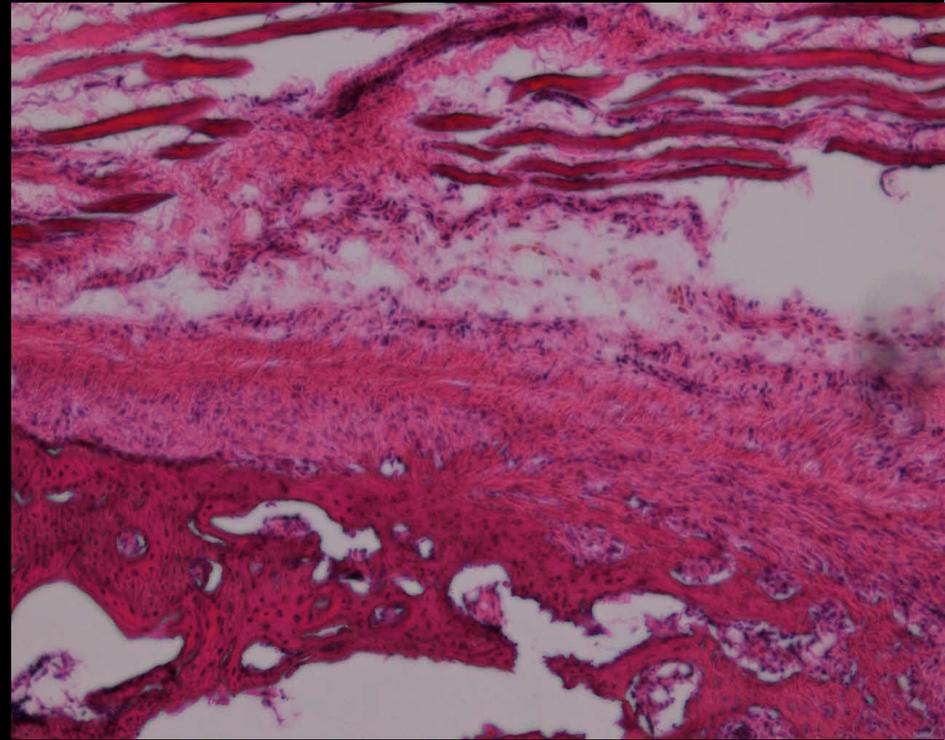
- Wistar rat 8~10w^齢
- HIFU：ソニトロンGTS, HIFU用振動子(周波数2MHz)
- HIFUの照射条件
 - 強度: 0.3kw/cm², Duty 100%, 部位: 10か所, 各10sec
- 組織変性評価
 - 脛骨摘出：未照射、HIFU後3日、1週、2週、3週
 - 照射部位の組織変化（HE染色）
 - 疼痛関連神経の変化（免疫組織化学的評価）
 - ✓ CGRP (calcitonin gene-related peptide)
痛みを伝える小径神経線維に分布するペプチドのマーカー
 - ✓ PGP9.5 (protein gene product 9.5)
神経線維のマーカー



照射部位の組織学的評価 (HE染色)



HIFU未照射

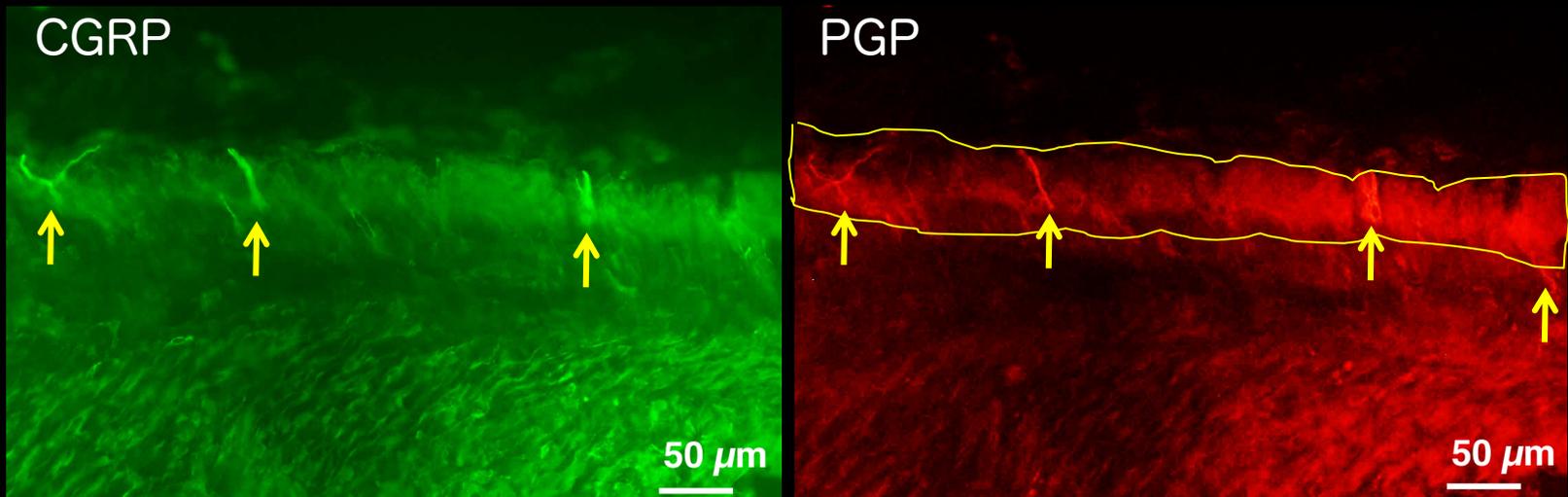


HIFU照射後1週

免疫組織化学的評価

- ✓ 摘出組織をパラホルムアルデヒドで固定し、脱灰処理
- ✓ HE染色用切片とCGRP、PGP9.5染色用凍結切片を作成

◆ 骨膜内神経線維の密度測定法



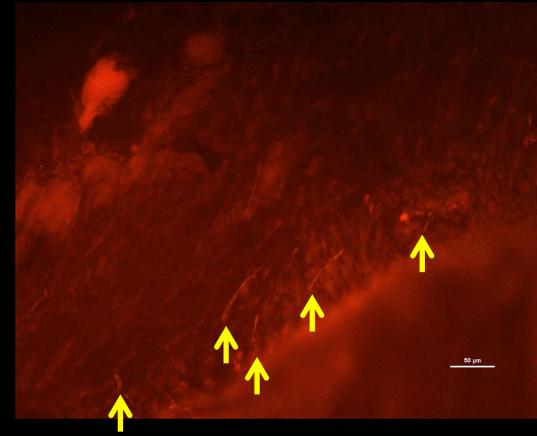
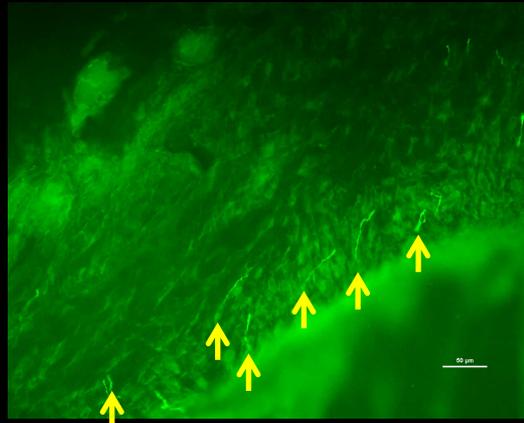
神経線維の密度($\text{nm}/\mu\text{m}^2$)：染色された神経線維(矢印)の長さ/切片の骨膜（黄色枠）の面積

免疫染色

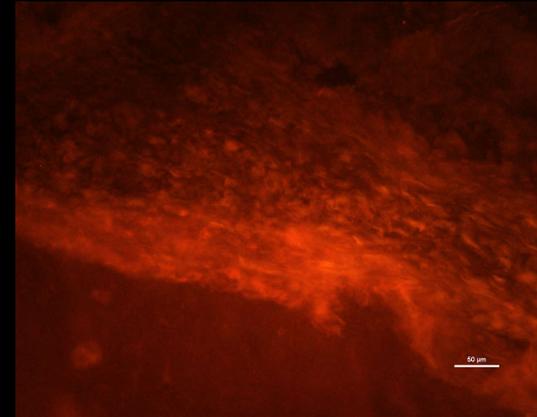
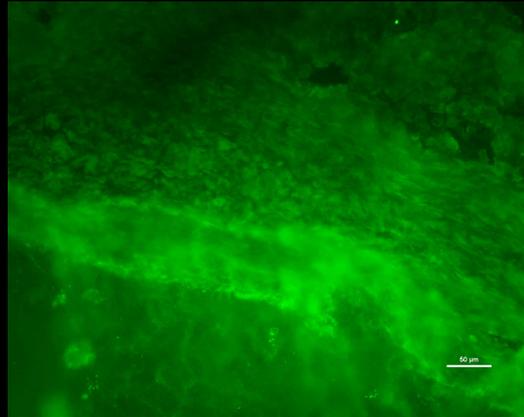
CGRP

PGP 9.5

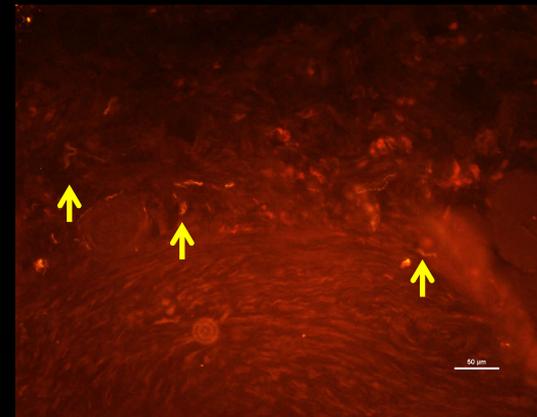
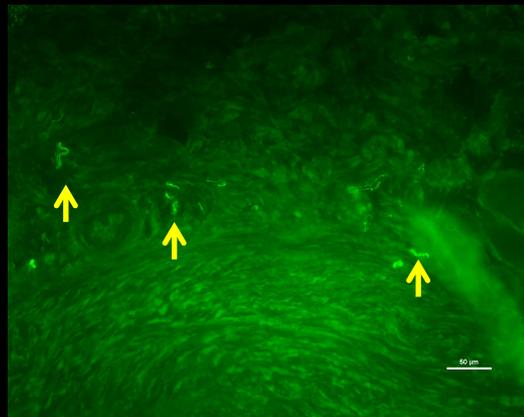
HIFU未照射



HIFU後1週



HIFU後3週



今後の展望

- 臨床研究：多施設、プラセボとの比較研究 など
- 基礎研究：疼痛緩和のメカニズムの解明
- 疼痛治療に特化した診断法や新規治療器の開発
 - 疼痛発生源を特定する診断技術の向上
 - 治療器の画像精度の向上
 - 治療の最適化
 - 治療器の小型化、利便性や安全性担保 など

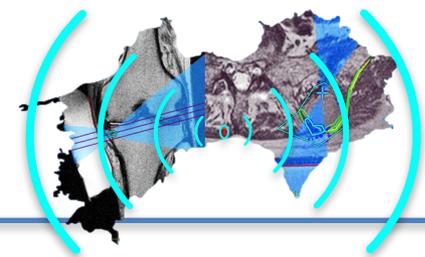


本日の講演のまとめ

- 集束超音波は、骨関節疾患のがん性・非がん性の慢性痛に対して低侵襲で効果的な治療として安全に臨床応用できる。
- 集束超音波による痛み緩和のメカニズム解明で、より効率的な治療が可能となる。
- 一般診療での普及のためには、痛み治療に特化した画像ガイド集束超音波治療装置の開発や改良が必須である。



謝辞



Kochi MRgFUS team

高知大学医学部

整形外科

村松脩大, 南場寛文, 泉 仁, 喜安克仁,
武政龍一, 池内昌彦, 谷俊一

放射線科

村田和子, 山上卓士

麻酔科

神元裕子, 北岡智子, 横山正尚

放射線科技師

森尾一雄, 八百川心, 森川道夫

看護師

吉村あやこ, 山崎利恵

兵庫県立加古川医療センター

小川恭弘

研究協力者

電気通信大学：小泉憲裕

産業技術総合研究所つくばセンター

葭仲潔、佐々木明、高野恭寿

InSightec Japan

Yair Bauer, Ori Atar

愛知医科大学：牛田享宏

高知再生機構：倉本秋

研究助成：FUS foundation award, 埼玉県産学連携研究開発プロジェクト

