

腎細胞癌に対する凍結療法：画像誘導下の新たな低侵襲治療

牛島, 泰宏
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科

浅山, 良樹
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科

西江, 昭弘
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科

岡本, 大佑
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科

他

<https://doi.org/10.15017/1477814>

出版情報：福岡醫學雜誌. 105 (10), pp.191-195, 2014-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

腎細胞癌に対する凍結療法 ～画像誘導下の新たな低侵襲治療～

¹⁾九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科

²⁾九州大学大学院医学研究院 放射線医療情報・ネットワーク講座

³⁾九州大学大学院医学研究院 泌尿器科

牛島泰宏¹⁾, 浅山良樹¹⁾, 西江昭弘¹⁾, 岡本大佑¹⁾, 森田孝一郎¹⁾, 石神康生¹⁾,
高山幸久²⁾, 藤田展宏¹⁾, 横溝 晃³⁾, 内藤誠二³⁾, 本田 浩¹⁾

はじめに

腎細胞癌に対する根治治療は、外科的切除が標準である。近年、CT や MRI・超音波装置などの画像誘導で行う凍結療法やラジオ波焼却療法の有用性が報告されるようになっており、本邦では 2011 年 7 月に小径腎細胞癌に対する凍結療法が保険収載となった。当院でも 2014 年 4 月に凍結装置が導入され、腎細胞癌に対する凍結療法を開始した。今回は、凍結療法の歴史・原理について解説し、当院で施行している腎細胞癌に対する凍結療法の手技・治療効果・合併症などの初期経験を提示し、今後の展望・問題点について記述したい。

1. 凍結療法の歴史

凍結療法の歴史は古い。古くは 19 世紀に遡り、悪性腫瘍に対して氷を含んだ食塩水を灌流することで、腫瘍の縮小や疼痛緩和、排泄物や出血の軽減を得たとの記載がある¹⁾。その後、圧縮気体を細孔からゆっくと噴出させる際に気体が温度変化を示す現象 (Joule-Thomson 効果) の発見により、氷点下の環境を自在に作り出すことが可能になった。まず、表在疾患である皮膚科領域で凍結療法は実践され、19 世紀の後半から 20 世紀前半ではドライアイスを用いて治療が行われ、1950 年には液化窒素が利用されるようになった。表在臓器だけでなく深部臓器への凍結治療のために液化窒素プローブが開発されたが、凍結範囲や冷却温度のモニターができない、凍結療法による周囲組織の損傷の予測も困難である、といった問題点があった。これを解決したのが画像モダリティの進歩であり、US や CT, MRI を利用して病変にプローブを到達させ凍結範囲をモニターすることが可能になり、腎臓など深部臓器への凍結療法が適応されるに至った。腎細胞癌に対しては、1995 年に Uchida らが液体窒素を用いた凍結治療を世界で初めて報告した²⁾。その後研究が進み、2011 年 7 月に腎細胞癌に対する凍結療法が本邦で保険収載となった。

2. 凍結療法の原理

現在本邦で使用されている穿刺プローブ「Ice Rod」・「Ice Seed」(イスラエル Gail Medical 社製造、日立メディコ社販売)の内部は二重構造となっており、アルゴンガスによる Joule-Thomson 効果により先端部は -170 度程度まで急速に冷凍される。

凍結による腫瘍壊死の機序は、①細胞内液の氷結、②細胞外液の氷結、③凍結部位の微細血管の血栓形成である³⁾。細胞内の氷結により細胞核偏位・細胞膜破壊が生じ、直接作用として細胞死を起こす。細胞外が氷結すると、細胞内の膠質浸透圧を上昇させることで細胞は死滅する。また、微細血流の障害により

Yasuhiro USHIJIMA¹⁾, Yoshiki ASAYAMA¹⁾, Akihiro NISHIE¹⁾, Daisuke OKAMOTO¹⁾, Kouichiro MORITA¹⁾, Kousei ISHIGAMI¹⁾, Yukihiisa TAKAYAMA²⁾, Nobuhiro FUJITA¹⁾, Akira YOKOMIZO³⁾, Seiji NAITO³⁾ and Hiroshi HONDA¹⁾

¹⁾Departments of Clinical Radiology, ²⁾Radiology Informatics and Network, ³⁾Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Cryoablation for Renal Cell Carcinoma ~Minimally Invasive Therapy Under Image Guidance~

鬱血・出血が生じ、2日後には壊死に至る。遅延性のアポトーシスも生じるといわれている⁴⁾。凍結領域の壊死物質はマクロファージにより処理される一方、炎症反応は軽微である。治療部分は、経時的に線維化・瘢痕化する。

3. 適応

平成21年に日本低温医学会より出された、MRIガイドによる小径腎癌に対する経皮的凍結療法のガイドラインを抜粋する⁵⁾。腫瘍径は4cm以下。高齢、単腎、腎門部/埋没型、腎機能低下、多発症例(von Hippel Lindau病など)、合併症(心疾患、肺機能低下)などで腎部分切除が困難な症例がよい適応となる。嚢胞性腎癌は播種の危険があるため適応外とされる。凝固能異常(プロトロンビン時間<50%、血小板数<6万/mm³)や全身状態不良の症例も適応外となる。再発症例に対しても再度の凍結療法で対処可能である。これらに加えて当院では、腎部分切除が可能でも患者の強い希望があれば凍結療法の適応としている。また、周囲臓器が近接しており凍結療法が困難と思われる症例でも、生理食塩水などの注入により病変との分離を図る(hydrodissection)などして、積極的に治療を試みている。また、ガイドライン上は、治療前の病理組織診断は望ましいが、臨床経過と画像診断で凍結治療を必要とすることがあるとされている。

4. 機器

本邦で薬事承認された凍結治療器は「CryoHit」(イスラエル Gail Medical 社製造、日立メディコ社販売)であり、当院には2014年4月に導入された(図1)。現在、日本で使用可能なのはこの機種のみである。凍結にアルゴンガス、解凍にヘリウムガスを使用するため、それぞれのガスボンベを設置しており、適宜補充・交換が必要である。凍結に用いる穿刺針(プローブ)は、凍結範囲によって2種類が用意されている。凍結範囲の大きい「Ice Rod」と範囲の小さい「Ice Seed」で、複数のプローブを穿刺して、同時に凍結を行うことが可能である。太さは17Gで直径は約1.5mmであり、以前に比べると細径化され、穿刺に伴う出血のリスクが軽減した。

穿刺および凍結範囲のモニタリングには、殆どの症例でCTを用いている。当院には、診断用のCTとは別に、血管造影装置とCTが一緒になったIVR-CT system(東芝社製)が2006年に導入されており、多忙なCTの診断業務を中断することなく凍結療法を行うことが可能である。状況に応じて、穿刺には超音波装置を用いることも可能である。凍結範囲のモニタリングにはMRIが最も優れているといわれているが、CTでも凍結範囲に生じるIce ballを観察することができ、汎用性の高いCTで凍結療法を行う施設が増えている。

5. 手技

患者は原則、入院管理下で行っている。治療前の画像情報を参考にして、穿刺ルートを想定して体位を決定する。その体位で、体表にマーカーを置いてCTを撮像。CT画像の至適スライスにて、体表の穿刺位置と病変までの穿刺ルートを確認し、穿刺位置の消毒と局所麻酔を行う。穿刺してはいけない重要な臓器が無いことをCT画像で確認しながら、プローブを慎重にすすめ標的的腎病変に到達させる。病変がプローブの凍結範囲に全て入らないようであれば、プローブを追加穿刺する。プローブは1本で足りることは少なく、平均



図1 凍結治療器「CryoHit」(イスラエル Gail Medical 社製造、日立メディコ社販売)

3本前後のプローブを使用している。また、プローブ穿刺に前後して、針生検を施行している。プローブ穿刺の際と同様に、CT画像を見ながら18Gの生検針を病変に進めて検体採取を行い、迅速細胞診と組織診断に提出している。また、病変の周囲に腸管など凍結療法により臓器損傷を起し重篤な合併症を来す臓器がある場合は、生理食塩水注入などを行い、病変と臓器の分離を図っている。病変と穿刺したプローブの位置関係をCT画像で詳細に評価し、病変が凍結範囲に含まれ、周囲に損傷してはならない臓器が無いことを確認後に、凍結療法を開始する。プロトコルは、凍結10分間、自然解凍5分間、凍結10分間としている。各々10分間の凍結後にCTを撮像し、低吸収域として描出されるIce ballにて凍結範囲の確認を行っている。十分な治療ができたことを確認後に、ヘリウムガスでの強制解凍を行い、プローブを抜去する。穿刺部を用手圧迫後に、最後にCTを撮像し、周囲に血腫などが無いかの評価を行う。

以上の手技には、2時間前後を要しており、症例を重ねるごとに時間は短縮している。手技終了後、患者には病棟で安静にしてもらい、翌日に血尿や腎周囲の血腫などの大きな合併症が無いのであれば、安静解除としている。

6. 治療効果

我々の施設では2014年4月に本治療を開始し、同年10月までに15例に対し施行した。男女比は11:4、年齢は45~82歳(平均年齢, 68.1歳)。腫瘍径は0.8~3.8cm(平均2.2cm)である。半数以上は、片腎や基礎疾患を有するなど手術がためられる症例である。手術も可能であるが、患者が凍結療法を希望して適応となった症例も3分の1程ある。手技時間は88分~200分(平均135分)であった。全例で病変をIce ballで覆うことができ、手技の成功が得られた。背側に突出する病変は、同定も容易で周囲に避けるべき臓器も無く、用意に穿刺・治療が可能である。腎門部病変は、周囲に太い動脈や静脈、腎盂・尿管が近接しており、慎重な穿刺が必要である。3例で腎門部病変の治療を行ったが、いずれも大きな合併症は無く治療可能であった(図2)。病変が下極に突出する2例で、病変と腸管が近接しており生理食塩水(造影剤を混合)を腎周囲腔に注入し病変と腸管の分離を試み(hydrodissection)、良好に分離ができたのを確認後に治療を行った。

治療後は、外来にて腎機能およびCTでの経過観察を行っている。治療導入して間もないため、最長6か月と短期間での観察しかできていないが、病変が残存・再発した症例は無く、遠隔転移も認めていない。ただし、腎細胞癌は経過が長く、今後長期間の経過観察が必要と思われる。生検を施行した13例のうち、9例(69.2%)で腎細胞癌との組織学的診断が得られた。

7. 合併症

腎周囲や穿刺ルート少量の血腫を、評価可能であった13例(100%)で認めた。また、血尿も10例(76.9%)で認めたが、いずれも保存的に軽快した。血流の極めて豊富な腎臓に複数のプローブを穿刺し針生検も行うため、高度な出血を来す症例があるのではと予想していたが、現在のところ幸いにも軽度の出血症例のみである。ただし、心血管疾患で抗凝固剤や抗血小板剤を服薬している患者も多く、出血のリスクは常に念頭に入れておくべきである。上極病変の1例(6.7%)で胸水貯留を認めたが、これも保存的に軽快した。

その他起こりうる合併症としては、隣接臓器(腸管、膵、脾、尿管)の損傷が挙げられる。今回の症例では腸管が近接しhydrodissectionを行った2例を含め、腸管損傷は起きていない。腸管損傷により後腹膜に穿孔、膿瘍を形成し治療に難渋したとの報告もあり⁶⁾、避けるべき合併症と思われる。尿管損傷については尿管ステントを留置して治療をおこなう場合もある。また腫瘍が腎門部に近い場合は、プローブ刺入に伴う腎盂損傷および瘻孔形成のリスクがあるが、Shingletonらは豚を用いた実験で、プローブをcollecting systemまで刺入した場合も瘻孔形成は認めなかったと報告しており⁷⁾、尿の灌流によるsink effectがcollecting systemを保護している可能性がある。我々も3例の腎門部症例を治療しているが、瘻孔形成は経験していない。

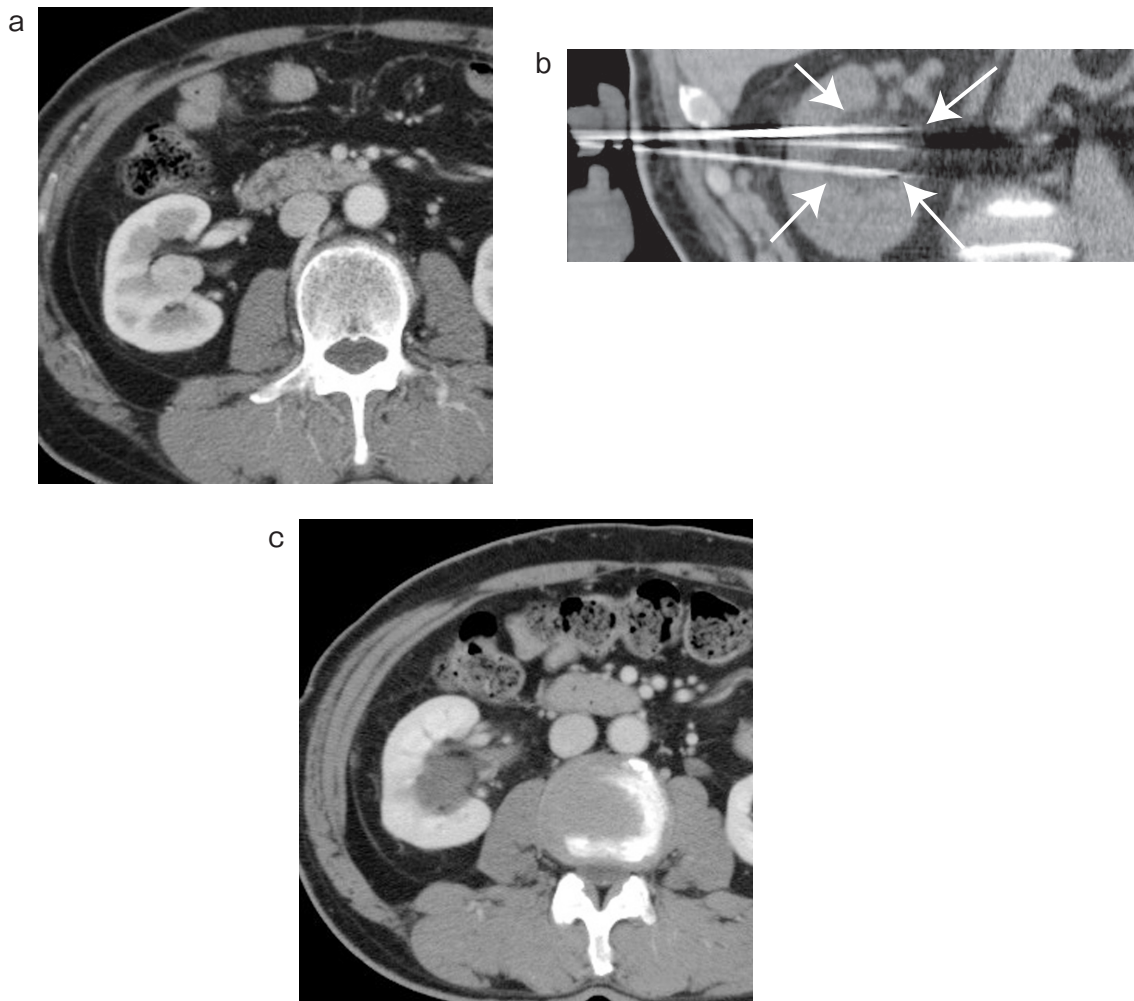


図2

- a. 造影CTにて、右腎門部に増強される2cm径の結節を認める。
 b. CTガイド下に、病変に3本のプローベを穿刺し、凍結療法を施行。凍結範囲を示すIce ballが、低吸収域として確認可能である(矢印)。
 c. 治療1か月後のCTでは、病変の増強は消失しており、良好な治療効果が得られた。臓器損傷も無く、腎機能低下も軽度であった。

腎機能は、術前のeGFRが31-114(平均:61)に対し、術後1か月のeGFR29-85(平均:55.2)と、凍結療法により若干の腎機能低下があるも統計学的な有意差は認めなかった。症例単位で見ても、治療後に尿管ステント留置など泌尿器的な処置を要したり、高度な腎機能低下を来し透析導入などに至った症例は無い。

これまでの報告では、Georgiadesらは生検で腎癌が証明された134結節(平均径 2.4 ± 1.4 cm, stage IA 115結節, stage IB 19結節)に対し凍結療法を施行し、局所制御率は5年97%、疾患特異的5年生存率100%と、良好な結果である。合併症は輸血を要した出血(1.6%)、コアグラによる尿閉(0.8%)、気胸(0.8%)、尿管狭窄(0.4%)、膿瘍(0.4%)などとなっている⁸⁾。

8. 今後の展望, 問題点

当院では2014年4月より腎細胞癌に対する凍結療法を開始して、初期治療効果は良好で、重篤な合併症も経験していない。ラジオ波焼却術と比較すると、治療中の患者の痛みも少ない。リスクとベネフィットのバランスを考慮すると、極めて優れた治療法であると言える。片腎、腎機能低下、基礎疾患、高齢、腎

門などで手術のためられる症例では、積極的に凍結療法の適応としてよいと思われる。従来外科的切除（片腎摘出や部分切除）の適応となるような症例でも、腫瘍径が小さいのであれば、凍結療法でも多くの症例で腎機能を温存しつつ低侵襲に局所制御は可能であると思われる。外科的切除と凍結療法を提示され、凍結療法を希望される患者も多く、このような症例の適応も増加していくだろう。

問題点としては、病理組織診の問題がある。我々の施設では、凍結療法時に生検を施行しているが、検体不良なども含めて悪性診断の確診のつかなかった症例も存在する。治療後に再発や転移を生じた際に、分子標的薬などの治療方針の決定に病理組織診断が必要となる場合があり、支障が生じる可能性がある。また、画像診断上は悪性腫瘍が強く疑われていれば、病理組織学的根拠が無い状態で凍結療法を行う施設もあるが、これはまだ意見の分かれるところである。

おわりに

腎細胞癌に対する凍結療法は、以前より開発されていた凍結療法に改良が加わり更に、画像モダリティの発達により深部病変への安全な到達と治療範囲のモニタリングが可能になったことで、有用な治療に至った。

我々、画像モダリティに対する知識の豊富な放射線科医としては、腎臓のみならず、画像誘導下の凍結療法を様々な臓器に適応していきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) Arnott J : The remedial efficacy of a low or anaesthetic temperature. *Lancet*. 2 : 257, 1850
- 2) Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H and Watanabe H : Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol*. 75 : 132-136, 1995.
- 3) Gage AA and Baust J : Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 37 : 171-186, 1998.
- 4) Schacht V, Becker K, Szeimies RM and Abels C : Apoptosis and leucocyte-endothelium interactions contribute to the delayed effects of cryotherapy on tumours in vivo. *Arch Dermatol Res*. 294 : 341-348, 2002.
- 5) MRI ガイドによる小径腎癌に対する経皮的凍結療法のガイドライン（初版）日本低温医学会 2011 年
- 6) Schmit GD, Kurup AN, Weisbrod AJ, Thompson RH, Boorjian SA, Wass CT, Callstrom MR and Atwell TD : ABLATE : a renal ablation planning algorithm. *AJR Am J Roentgenol*. 202 : 894-903, 2014.
- 7) Shingleton WB, Farabaugh P, Hughson M and Sewell P : Effects of cryoablation on short-term development of urinary fistulas in the porcine kidney. *J Endourol*. 17 : 37-40, 2003.
- 8) Georgiade CS and Rodriguez R : Efficacy and Safety of Percutaneous Cryoablation for Stage 1A/B Renal Cell Carcinoma : Results of a Prospective, Single-Arm, 5-Year Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Jan 3. [Epub ahead of print]

プロフィール

牛島 泰宏（うしじま やすひろ）

九州大学大学院 助教（医学研究院 臨床放射線科）

◆**略歴**：1973 年長崎に生る。1998 年九州大学医学部卒業。2006 年同大学院医学系学府博士課程修了。同年九州大学病院医員。2011 年より現職

◆**研究テーマと抱負**：画像モダリティを利用した低侵襲治療（インターベンショナルラジオロジー、IVR）を専門としています。悪性疾患のみならず、血管病変や救急疾患など様々な疾患にも IVR は有用です。各科と良好な連携をとりながら、放射線科ならではの立場でお役に立てればと思っています。

◆**趣味**：サイクリング、アウトドア、ゴルフ、テニス