

さまざまな疾患に対する経皮的凍結療法 —当院の経験から—

Percutaneous Cryoablation for Various Diseases – Experiences of Our Institution –

宮崎 将也 Masaya Miyazaki

対馬 義人 Yoshito Tsushima

群馬大学医学部附属病院 放射線部・超音波診療センター

経皮的凍結療法は、2011年に「小径腎癌」に対して保険収載されたことにより本邦においても普及しつつあり、インターベンショナルラジオロジーの領域では最も注目されている治療のひとつである。凍結療法の利点は、治療時の疼痛が少ないこと、治療域のアイスボールがCT/MRIにて明瞭に描出されること、カスタムメイドの大きな治療域を作成できること、などが挙げられる。当院では、腎癌以外の肝・肺・骨などの「さまざまな疾患に対する凍結療法」を行っているので、その経験を報告する。

Percutaneous cryoablation for small renal cell carcinoma (RCC) has been spread in Japan because the procedure was adopted as medical insurance in our country in 2011. In addition, cryoablation is the most up-and-coming treatment in the interventional radiology field in recent years. The advantages of cryoablation are: 1) Painless during the procedure, 2) The iceball is visible on CT/MRI, 3) Creating tailor made large iceball, and so on. In our institution, we experienced the cryoablation not only for RCC but also for various diseases (including liver, lung and bone lesions). Therefore, we report herein our experiences and some literature reviews about percutaneous cryoablation for various diseases.

Key Words: Cryoablation, Renal Cell Carcinoma, Liver Malignancies, Osteoid Osteoma

1. はじめに

凍結療法は19世紀半ばより癌に対する治療として行われてきたが、1960年代にCooper¹⁾により液体窒素を用いた凍結プローベが開発され、1980年代後半より臨床応用の成績が報告されたが、当初はプローベが太く、体腔内臓器に対しては腹腔鏡下および術中超音波ガイド下に凍結療法が実施されていた。1989年にIsoda²⁾がMRIによって凍結域が無信号に描出されることを報告し、1997年にはアルゴンガスを用いた凍結治療器が開発され治療プローベも細径化されたため、腹腔鏡下手技から経皮的な手技へと凍結療法は移行していった³⁻⁵⁾。しかし、1990年代後半より経皮的ラジオ波凝固療法(RFA)の良好な治療成績が報告されるようになり、本邦でも肝腫瘍に対するRFAが保険収載されたことから凍結療法の普及は進まず、肝臓以外の腎・肺・骨病変に対しても保険外診療としてRFAが普及していった。そのような背景の中、東京慈恵会医科大学附属柏病院および北海道大学にて施行さ

れた治験⁶⁾を元に、2011年に小径腎癌に対する凍結療法が保険収載され、RFAと同等の17-G(約1.5mm)相当の凍結治療針を使用可能な凍結治療器も薬事承認された。当院には2013年4月に凍結治療器が導入され、腎癌の他に肝・肺・有痛性骨軟部病変に対しても凍結療法を積極的に施行してきた。現在、国内では約10施設で凍結治療器が導入されているが、腎癌以外の病変を治療している施設は少ない。本邦においても、今後海外と同様に腎癌以外の疾患に凍結療法が普及すると考えられるため、本稿では当院の「さまざまな疾患に対する凍結療法」について報告する。

2. 治療装置・治療針

当院で使用されている凍結治療装置は、CryoHit(Galil Medical社製/日立メディコ社販売)で、凍結針は症例に応じ

て長軸方向に治療域が大きいIceRod(ニードルI)と治療域の小さいIceSeed(ニードルS)を使い分けている。治療装置はIVR-CT室に設置されているが、ガス供給用に配管されているためIVR-CT室から持ち出すことはできない。

3. 治療誘導画像

当院では、ほとんどの症例でCT透視ガイド下に治療を行っている。導入当初はMRIと比較して凍結域(アイスボール)の描出が不良であることが危惧されたが、実際の治療では腎臓・肝臓内のアイスボールは明瞭な低吸収域として描出される。肺病変では充実部は凍結により低吸収化するが、周囲の肺組織はCTでは浸潤・すりガラス性変化として描出される場合が多い。骨病変では溶骨した充実病変以外ではCTで骨の凍結域を確認することはできない。CT透視ガイドはMRIガイドと比べ空間・時間分解能が高いため、ミリ単位で複数の治療針を適した位置に刺入することが可能となる。一方でCT透視ガイド下凍結療法の被曝線量は、RFAなど他のIVR治療より多い⁷⁾との報告があり、原因としては複数治療針の穿刺が必要なためと推察されている。被曝線量を減少させるには、可能な限り超音波ガイド下穿刺を併用することが必要であろう。

4. 凍結・解凍サイクル

当院では、腎・肝・肺・転移性骨軟部病変に対しては、原則10分凍結-5分自然解凍-10分凍結のサイクルで治療を行っている。類骨骨腫に対しては、3分凍結-10分自然解凍-3分凍結のサイクルで治療を行っている。また、病変の大きさや作成されるアイスボール径、近接する血管の有無などによって凍結・解凍時間を調整しており、肝病変の門脈近接例では肝梗塞回避のために自然解凍時間を8~10分程度に延長する場合もある。肺病変では3サイクルの凍結が有用との報告もあるため症例に応じて3サイクル凍結を施行する場合もある。

5. 各領域における凍結療法

(1)腎癌(図1)

近年、画像診断技術の発達により早期に腎癌が発見されるようになってきているが、腎癌に対する標準治療は手術であり、腎機能温存目的に全摘術よりも部分切除術が多く施行されるようになってきている。そのような背景下で、高齢者や併存疾患を有する腎癌患者ではさらなる低侵襲治療である凍結療法やRFAなどのIVR治療が選択される場合も増えてきている。2011年に凍結療法が小径腎癌に対し保険収載されたため、腎癌に対するIVR治療はさらに増加傾向にある。当院では凍結治療器導入以前は腎癌に対するIVR治療はほとんど行われていなかったが、導入後は年間20例程度の凍結療法が行われ、患者は増加傾向にある。治療適応としては、4cm以下のT1a腎癌が最も多いが、4cmを超える腎癌であっても、治療針の追加(4本以上)や、カテーテルによる塞栓術を追加することで制御可能な症例も存在する。

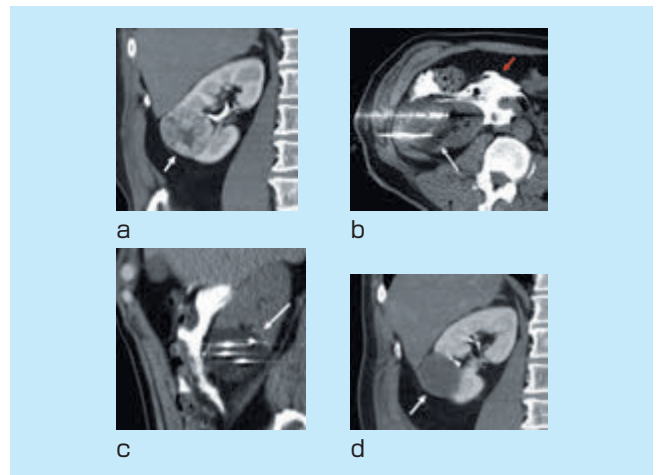


図1：腎癌症例

a：右腎中極から下極にかけて、4.7cm大の造影腫瘍を認める。
b、c：人工腹水にて腸管を病変から離し、CT透視ガイド下に腎病変へIceRod 4本を穿刺。計20分の凍結療法を施行。病変はアイスボールに取り囲まれている。
d：治療6か月後の造影CTにて病変の造影効果は消失した。

(2)肝悪性腫瘍(図2)

肝悪性腫瘍に対する凍結療法の歴史はRFAよりも古く、1960年代より報告されている。しかし、治療針の細径化が進まなかったことなどによりRFAよりも普及が遅れている。当院では凍結治療器が導入されて以来、肝悪性腫瘍に対しても凍結療法を積極的に実施してきた⁸⁾。2014年11月までの約1年半の期間で、計18症例、23個の肝悪性腫瘍を治療し、重

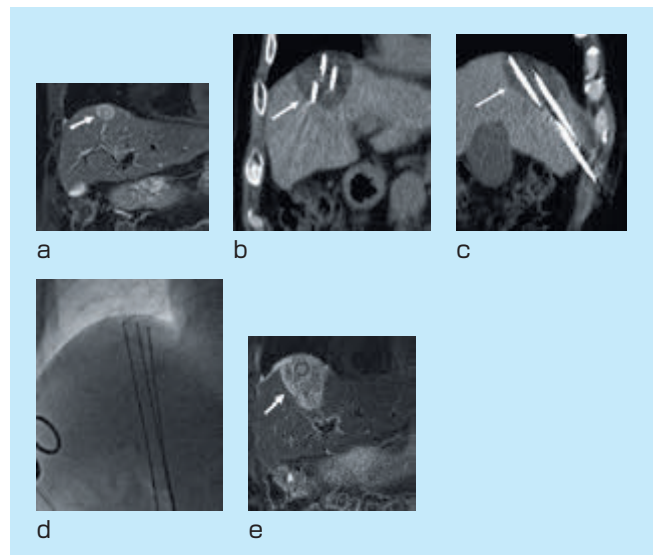


図2：肝細胞癌症例

a：肝横隔膜下に2cm弱のMRI T2強調像(造影剤アレルギーあり)にて高信号の結節を認める。RFAでは強い疼痛を生じることが予測され、凍結療法を施行。
b、c、d：超音波ガイド、CT透視ガイド、X線透視ガイドを併用して経肝的に肝病変へIceRod 3本を穿刺。計20分の凍結で病変はアイスボールに取り囲まれている。治療時に疼痛の訴えは無かった。
e：治療1週間後のMRIにて病変は治療域に完全に囲まれている。その後、造影超音波にて無再発が確認されている。

篤な合併症を生じずに治療することが可能であった。経過観察期間は1年未満が多いが、3.5cm以下の腫瘍では93%の症例で完全凝固が得られている。また、カテーテルによる動注塞栓化学療法を併用することで治療成績は向上した。肝細胞癌および転移性肝腫瘍が主な適応疾患であり、特に肝表面や横隔膜に近い病変はRFAと比較して治療時および治療後の疼痛が少なく良い適応と考えられる。RFAと比較して穿刺ルートに沿った出血が多いと考えられているが、当院では血管造影用シースを切断し治療針に被覆して穿刺し、治療後に必要に応じてシースよりゼラチンスポンジ細片を注入して経路塞栓することで、治療を要する出血は経験していない。

(3)肺悪性腫瘍(図3)

肺悪性腫瘍に対する凍結療法は、国内では慶応義塾大学より複数報告されている⁹⁾。原発性(非小細胞性)・転移性肺癌のどちらも適応となるが、手術、放射線治療、化学療法による制御が困難な症例が現時点では適応となる。凍結療法では、RFAでは強い疼痛を来す胸膜近傍病変も疼痛無く治療することができ、複数の治療針を使用することでRFAよりも大きな病変を治療することが可能となる利点がある。また、RFAでは治療困難となる、太い肺血管に近い中枢部病変も安全に治療可能との報告もある。肺病変では凍結時のアイスボールは同定困難であるが、RFAと同様に腫瘤周囲の肺実質の濃度上昇を凍結範囲と考えて治療マージンを確保する。治療直後より凍結域はコンソリデーションとなるが、6か月～1年の経過で索状構造へと変化する。合併症として、気胸が多く症例で生じるが、ドレナージを要する気胸は10%前後とされる。局所制御率は1年で80%以上の報告が多い¹⁰⁾。

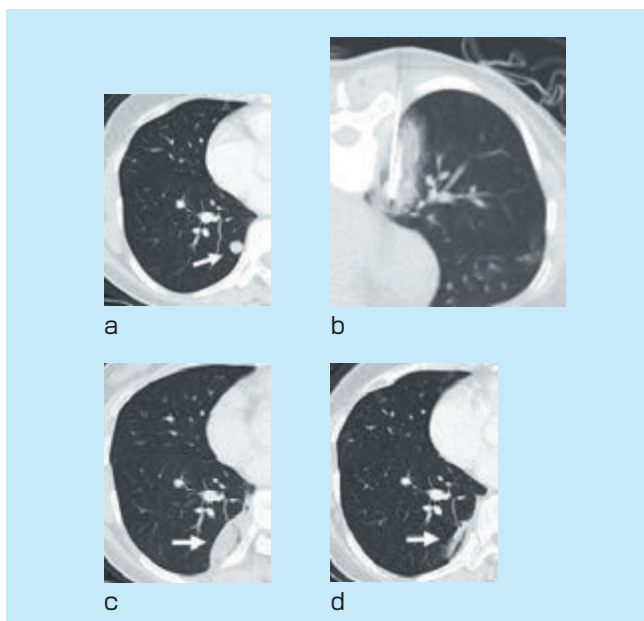


図3：卵巣癌、肺転移症例

- a：右肺下葉末梢に1cm大の増大傾向にある結節を認める。
- b：肺病変へCT透視ガイド下にIceRod 2本を穿刺し、計20分の凍結療法を施行。病変は凍結領域と考えられる濃度上昇域に取り囲まれている。治療中に疼痛の訴えは無かった。
- c：治療1か月後、凍結治療域は浸潤変化となっている。
- d：治療8か月後、凍結治療域は縮小し索状変化となっている。

(4)転移性骨軟部腫瘍(図4)

転移性骨軟部腫瘍に対する凍結療法の主な目的は、病変により生じる疼痛の制御である。放射線治療やオピオイドを含む鎮痛剤によっても制御できない疼痛を生じる病変が治療適応となる。全身の骨軟部病変に治療可能であるが、治療域に重要な神経構造が含まれる可能性がある場合には慎重な治療が必要となる。また軟部病変では病変と皮膚が近接すると治療後に凍傷を生じる可能性があるため、皮膚と病変の間に生食を注入するなどして凍結が皮膚に及ばないように注意を要する。骨軟部腫瘍に対するRFAでは多くの場合で治療時に強い疼痛を来すため鎮痛処置が必須であるが、凍結療法では治療時の鎮痛処置はほとんどの場合で不要である。また、神経構造が病変に近接する場合も神経症状を確認しながら治療することが可能で、この点からもRFAよりも凍結療法が本疾患には有用と考えられる。本治療のまとまった報告は少ないが、Callstromらは有痛性骨軟部腫瘍69例への凍結療法の前向き研究にて、疼痛スコアが治療前の7.1から治療後24週で1.4に低下し、87%の患者で鎮痛薬を減量できたと報告している¹¹⁾。

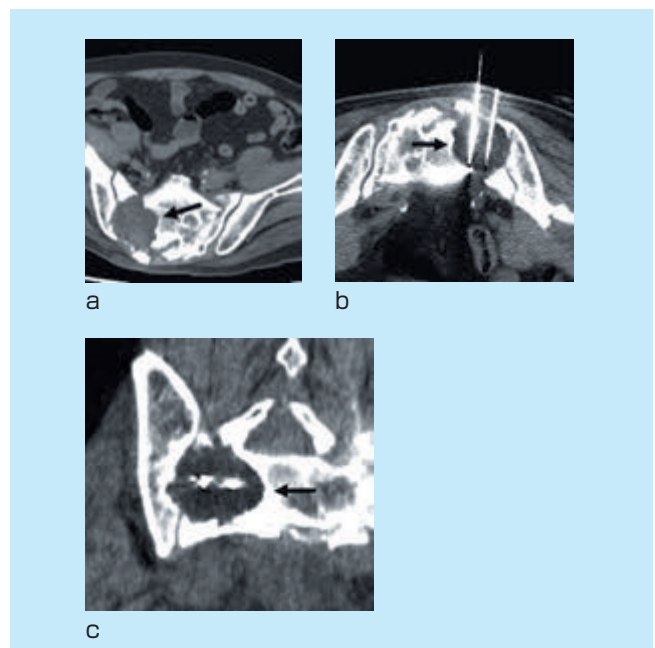


図4：甲状腺癌、骨転移

- a：仙骨左側に4cm大の溶骨性骨転移病変を認め、同部に強い疼痛を伴っていた。
- b, c：仙骨病変へCT透視ガイド下にIceRod 2本で計30分間の凍結療法を施行。溶骨性病変内のアイスボール形成はCTにて同定される。治療後1週間で仙骨部の疼痛は著明に減少した。

(5)類骨骨腫(図5)

類骨骨腫は小児や若年成人の長管骨に好発する良性骨腫瘍で、腫瘍本体は1.5～2cm以下のnidusと呼ばれる小病変である。症状は局所の疼痛・腫脹であり、夜間に増強することが特徴とされる。鎮痛剤としてアスピリンが著効することも知られている。治療は従来、病変部の外科的切除が標準治療とされてきたが、術中にnidusの正確な位置を同定するこ

とは困難であり、病変周囲の骨硬化部を含めて広く切除せざるをえない場合も多いため、欧米ではRFAが第一選択となっている。本邦でも類骨骨腫に対するRFAが普及しつつある¹²⁾が、保険未承認のため治療を行っている施設は限定的である。当院でも類骨骨腫に対しRFAを行ってきたが、凍結治療器の導入に伴い臨床試験として類骨骨腫に対する凍結療法を開始した。これまでに7例の凍結療法を行い経過は良好である。QOL scoreを用いてRFAと凍結療法の比較も行ったが、どちらの治療も治療1か月後に完全寛解しており治療間に差は見られなかった。一方で、脊椎に生じた類骨骨腫では凍結療法がRFAよりも、①局所麻酔下でも治療可能な点(RFAは全身麻酔もしくは脊椎麻酔が必須)、②神経症状を観察しながら治療可能で神経症状を生じた時点で凍結を停止することができる点、で有利と考えられ、当院でも腰椎に生じた類骨骨腫に対し局所麻酔下で凍結療法を行った症例を経験している。

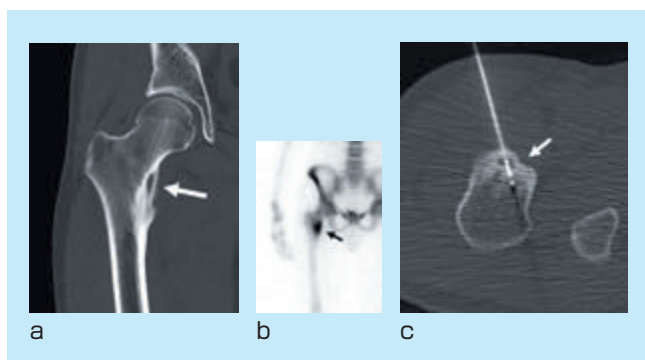


図5：類骨骨腫症例

- a：右大腿骨近位部に周囲骨硬化を伴う骨透亮病変を認め、同部に疼痛を伴っていた。
 b：骨シンチグラフィにて同部位に強い集積を認め、類骨骨腫と診断される。
 c：キルシュナー鋼線にて病変周囲の骨硬化部に骨孔を作成し、病変へIceSeedを穿刺。3分凍結、10分解凍、3分凍結のサイクルで凍結療法を施行。治療1か月後に疼痛は消失し、治療1年後の現在まで疼痛再発は認められない。

6. おわりに

経皮的凍結療法は海外では、腎・肝・肺・骨軟部・前立腺・乳腺など、さまざまな腫瘍性病変に対し行われている。当院では凍結治療器導入当初より、院内倫理委員会の承認を得て、肝・肺・骨病変へ凍結療法を行ってきたが、RFAと比べても有利な点が多く、特に疼痛を来しやすい部位の病変、重要臓器と近接する病変、腫瘍長径が3cm以上の病変などに対する治療ではRFAよりも凍結療法を第一選択としている。今後、先進医療の拡大などにより腎癌以外の疾患へ凍結療法が普及する可能性が高いが、本稿がその一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) Cooper IS : Cryogenic Surgery for Cancer. Fed Proc, 24 : S237-40, 1965.
- 2) Isoda H : [Sequential MRI and CT monitoring in cryosurgery--an experimental study in rats]. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 49 : 1499-508, 1989.
- 3) Lee SM, et al. : Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinomas using a 17-gauge ultrathin probe. Clin Radiol, 66 : 752-9, 2011.
- 4) Shimizu T, et al. : Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 16 : 816-23, 2009.
- 5) Orlicchio A, et al. : Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. Cardiovasc Intervent Radiol, 31 : 587-94, 2008.
- 6) Mogami T, et al. : A new image navigation system for MR-guided cryosurgery. Magn Reson Med Sci, 1 : 191-7, 2002.
- 7) Park BK, et al. : Estimated effective dose of CT-guided percutaneous cryoablation of liver tumors. Eur J Radiol, 81 : 1702-6, 2012.
- 8) 宮崎将也, ほか : 肝腫瘍に対する経皮的凍結療法. 映像情報MEDICAL, 46 : 915-920, 2014.
- 9) Nakatsuka S, et al. : On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. Cryobiology, 61 : 317-26, 2010.
- 10) Yashiro H, et al. : Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. J Vasc Interv Radiol, 24 : 813-21, 2013.
- 11) Callstrom MR, et al. : Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. Cancer, 119 : 1033-41, 2013.
- 12) Miyazaki M, et al. : Percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma using cool-tip electrodes without the cooling system. Jpn J Radiol, 29 : 138-43, 2011.