

腎癌のMRIガイド経皮凍結治療

MR-guided Cryoablation of Renal Cell Carcinoma

清水 匡 Tadashi Shimizu

KKR札幌医療センター 斗南病院 放射線診断科

凍結療法は病変を急速に冷却・解凍することで凝固壊死させる治療法である。病変に刺入する凍結針の開発により深部の病変の経皮的な治療が可能となった。本治療法は、凍結中は無痛に近く、組織によっては再生が期待できる。また、CT、MRIなどで凍結領域が明瞭に描出される利点がある。本邦では常温高圧アルゴンガスによるJoule-Thomson効果を利用し、MRI対応の細径針が使用可能な冷凍手術器が2010年1月に小径腎癌に対して器機承認され、2011年7月に保険収載された。凍結療法を理解するための基礎的事項と腎癌の治療成績、治療を確実にするための考え方、残存・再発例の治療および合併症の予防法について概説する。

Cryoablation is a therapy to make a coagulation necrosis of a lesion by the rapid cooling and slow thawing. The minimally invasive treatment of the deep lesion was enabled by the development of the thin cryo-needle. Patients feel almost no pain during ablation and we can expect reproduction depending on a tissue after treatment. Also, there is the benefit that a frozen area is depicted by CT, MRI clearly. The high-pressure argon based cryoablation apparatus using a Joule-Thomson effect was approved by Japanese government for small renal cell carcinoma in January 2010. We can use MR-compatible 17G needles with the machine. We give an outline about a basic matter of cryoablation and a treatment outcome, a way of ensuring the treatment, the treatment of a residual/recurrent tumor, the prophylaxis of the complication.

Key Words: Cryoablation, Cryo-Needle, Cryoablation Apparatus, Renal Cell Carcinoma, Coagulation Necrosis, MRI

1. はじめに

Galil Medical社の凍結治療装置CryoHitが我が国で小径腎癌の冷凍手術器として器機承認され、保険収載されてから3年が経過した。この間、腎癌のMRIガイドによる凍結治療の症例を重ねてきたので特徴的事項を取り上げて報告する。

2. 凍結治療の基礎知識

使用した冷凍手術器は高圧ガスによるJoule-Thomson効果を利用した冷凍手術器で凍結用の細い針(直径約1.5mm、17G)を病変に刺入して治療する。凍結針は2重構造になって

いる。高圧アルゴンガス(25~30MPa)を内筒に通気し先端付近の小孔から低圧の外筒内へ流出するときに周囲から熱を奪い、急速に冷却される。先端付近には熱交換器が組み込まれており、先端の数センチだけが凍結される。外筒内の低圧になったガスは接続チューブを通してコントロールユニットに回収される。また、高圧のヘリウムガスを通気することで発熱し、強制的な解凍が可能である。この針を画像誘導下に病変に刺入して治療する。凍結針の表面温度は高圧アルゴンガス通気後-100℃前後に急速に低下し、凍結領域は比較的緩徐に拡大する。生体組織では組織により多少異なるが、お

よそ-40℃以下に急速冷凍すると細胞内液が凍結、細胞内小器官や細胞膜が障害されて細胞死となる。また、-20℃以下に比較的緩徐に冷却すると細胞外液の凍結に伴う細胞の脱水、血管内皮障害に伴う0.5mm以下の血管の血栓閉塞により組織壊死をきたす。従って、凍結針の近傍では急速冷却による細胞死、その外側では細胞脱水、虚血による壊死が発生する¹⁾。凍結領域の表面は0℃、-20℃はこれより少なくとも6mm内側になるため、腫瘍性病変の治療では腫瘍表面より6mm以上広い範囲を凍結する必要がある²⁾。また、1本の凍結針で凍結可能な領域の最大径は生体内では20mm程度のため、根治可能な腫瘍径はおよそ1cmである(図1)。従って、数本の針を腫瘍径、形状、位置に応じて病変内に配置して大きな凍結領域を形成して治療する。

通常、2回の凍結(凍結-解凍-凍結)を行う。これは1回目の凍結後の解凍時に融解した氷晶が癒合して大きな氷晶となって2回目の凍結時の細胞破壊が増強されることによる³⁾⁴⁾。

凍結領域は超音波では表面の反射のために深部の情報が得られないが、CTでは低吸収域、MRIではほぼ無信号域として明瞭に描出される(図2)。ただし、CTでは金属アーチ

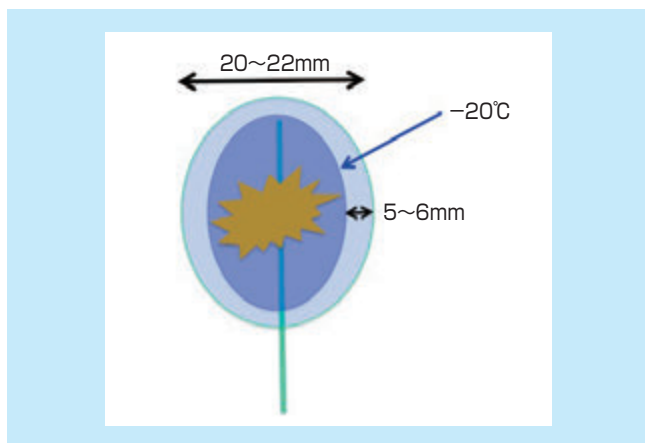


図1：凍結針の凍結領域と内部温度

生体内での凍結領域の最大径は20~22mm。腫瘍表面と凍結領域のマーヅンは5~6mm必要であり、1本の針で治療可能な腫瘍径は1cm程度である。

ファクトによる凍結領域や標的的病変の不明瞭化および脂肪内での凍結領域の確認困難(脂肪自体が低吸収のため)等の問題があり、MRIではサセプティビリティ・アーチファクトのために凍結針が穿刺角度によって直径より数倍太い低信号として描出される問題がある。特に、高磁場のMRIでは大きな問題となる⁵⁾。

凍結中はほぼ無痛のため、局所麻酔で治療が可能である。

3. 腎癌凍結治療の結果

23名38腫瘍に43回の凍結治療を行った。このうち、4名はvon Hippel-Lindau diseaseで両腎多発、4名は片腎、また4腫瘍5回はvolume reduction目的であった。

根治を目的とした治療を21名31腫瘍に36回行った。平均年齢60歳(23~86歳)、最大腫瘍径 2.6 ± 0.8 (平均±標準偏差)cm、凍結時間 28 ± 6 分、凍結針数中央値3本、31腫瘍のうち16腫瘍(52%)は腫瘍の一部が腎洞に接するcentral typeであった。治療時間は1.5~4時間でターゲティングに要する時間による影響が最も大きかった。

経過観察期間1~31か月、平均15.5か月のうち6か月以上経過した24腫瘍中5腫瘍で残存/再発を認めた。残存/再発5腫瘍中4腫瘍の最大径が3cmを越える腫瘍であった。5腫瘍はいずれも再治療したが、このうち1腫瘍に腫瘍残存が見られ、再々治療を行った。その後、12か月間無再発で経過しており、現時点での局所制御率は100%(23/23)である。なお、1名は凍結治療前から腎機能が低下しており、CT、MRIでの造影検査ができないため、局所制御の評価から除外しているが、経過観察中腫瘍は縮小している。

有害事象として血尿、下腹部腹壁の違和感、一過性の単徑部痛、皮膚の凍傷が数名に見られた。膀胱洗浄を必要とした血尿の1例を除き、無治療で軽快した。腎周囲血腫が1例見られたが症状が軽微であり、保存的に経過を観察するに留まった。

入院期間は大部分が2泊3日で、治療翌日に退院可能であった。

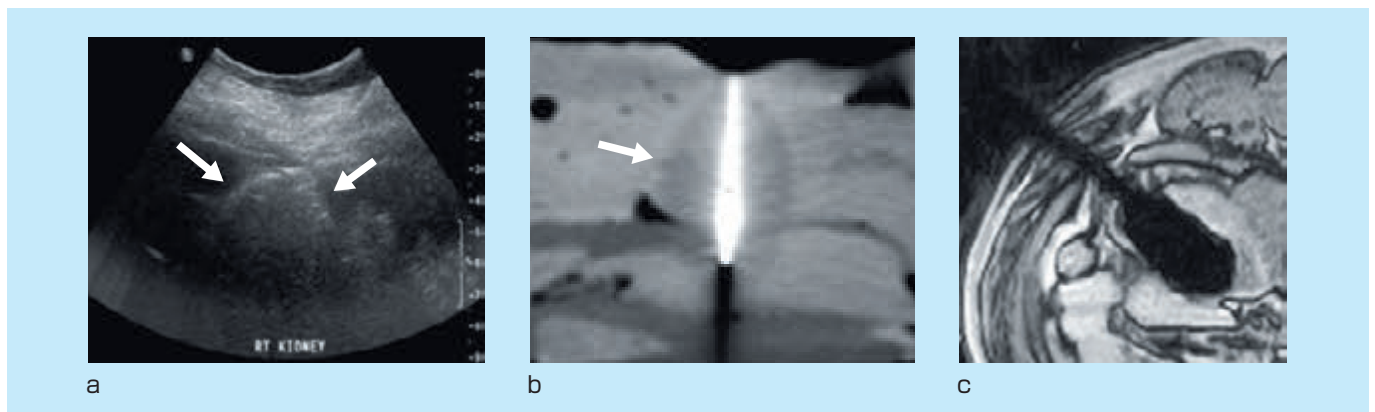


図2：モダリティ別の凍結領域の描出

a：超音波断層像：凍結領域の表面(矢印)が高輝度に描出される。深部の情報はえられない。

b：CT(コーンビームCT)：凍結領域全体は低吸収領域として明瞭に描出される(矢印)。金属アーチファクトおよび脂肪組織内での凍結領域の不明瞭化が問題となる。

c：MRI：凍結領域はほぼ無信号の領域として明瞭に描出される。凍結針はサセプティビリティ・アーチファクトにより6~8mmの無信号に描出される。

4. 考察

治療した38腫瘍で6か月以上経過観察中の24腫瘍中5腫瘍(21%)に残存または再発を認めたが、このうち4腫瘍(80%)が腫瘍径3cm以上、また、腫瘍径が3cmを超える腫瘍は24腫瘍中8腫瘍で、その50%が残存または再発したことになり、諸家の報告と一致する。更に、再発/残存5腫瘍中3腫瘍がCentral typeであった。このように、腫瘍径3cm以上、central typeは腫瘍制御にとって好ましくない要素だが、凍結治療は同一部位を何度でも治療可能なため、侵襲性、経済的な側面を度外視すれば再治療或いは再々治療で腫瘍制御が可能と考えられる。今回、残存/再発5腫瘍5名全員が凍結治療による再治療を希望した。凍結中は無痛であること、身体的な負担が少なく2泊3日という短い入院期間と比較的早期(通常1週間以内)の日常生活や職場への復帰が可能であることが大きな要因と考えられる。同一部位を複数回凍結することに伴う有害事象は現在のところ発生していない。

Central typeの腫瘍については腎洞に接する部分に凍結針を配置する工夫が必要である。また、3cmを超える腫瘍を初回治療で確実に壊死させるためには凍結針の本数を4または5

本に増やすか一度凍結した後にマージンの不足している領域に凍結針を移動して凍結する方法が考えられるが、いずれも煩雑で時間を要する。現在、われわれは事前に経カテーテル動脈塞栓術(TAE)を行い、腫瘍内の血流を低下させてから凍結治療を行っている(図3)。TAEはマイクロカテーテルなどを用いて超選択的に行い、可能な限り正常腎の障害を避けるようにしている。塞栓物質としてはアルコールを用いていたが、最近、アクリル系重合体のマイクロスフィア(ビーズ)が多血性腫瘍の塞栓物質として保険適用となった。この方法で腎門部の比較的大きな血管に接する腫瘍も制御できる可能性がある。

経皮凍結治療の奏効率が最も高い腫瘍の位置がexophytic type(腫瘍表面の50%以上が腎表面から突出している)であることは論を待たないが、腹側に存在するexophytic typeの腫瘍は消化管などの隣接臓器に接する可能性が高くなる。この場合、腫瘍と隣接臓器の間に経皮的に液体を注入して十分なマージンを確保できるスペースを作り、安全で確実な治療が可能となる(Hydrodissection)(図4)。ラジオ波焼灼術では電磁波による影響を避けるため非イオン性の液体を必要とするが、凍結治療では液体を選ばないため、生理食塩を注入した。また、MRIガイドではX線被曝のリスクが無いため、用

図3: 腎癌のTAE併用凍結治療

- a: 腎門直上の径3.6cmの腎癌: 腎洞の脂肪、血管に接している。
- b: 血管造影像
- c: TAE後: 腫瘍血管は選択的に塞栓されている。
- d: 凍結中のMRIモニタリング画像
- e: 治療18か月後の造影CT: 腫瘍は縮小し、残存腫瘍内に濃染像は見られない。

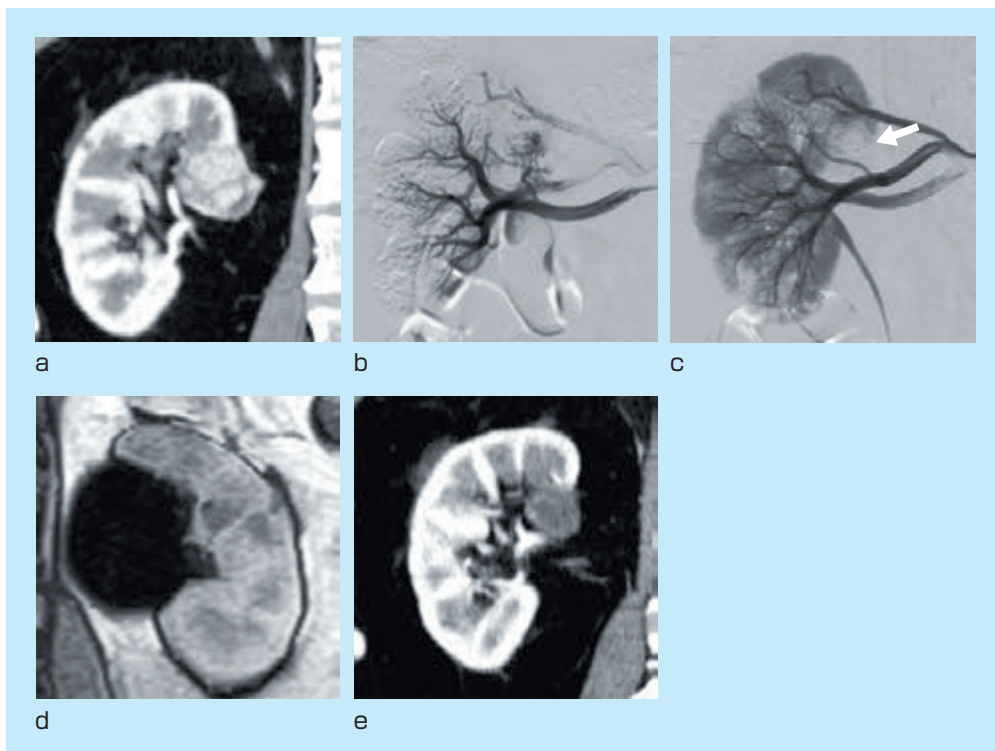
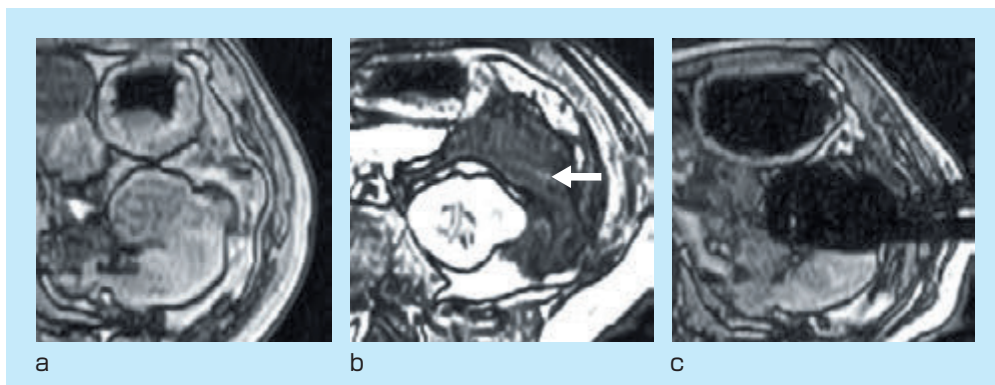


図4: Hydrodissection

- a: 凍結針刺入直前のMRI: 腫瘍と胃壁が接している。
- b: 後腹膜腔に生理食塩水を注入。
- c: 消化管を凍結することなく治療を完遂した。



手的に腹部を圧迫することで隣接臓器を凍結領域から離すことができる場合もある⁶⁾。

腎の凍結治療では抜針後の出血が最も発生頻度が高いとされている。本装置導入直後は出血を避けるため、凍結針に血管造影用のシースを外装して刺入、凍結終了後にシースを残して針を抜去、シースを通して穿刺経路にゼラチンスポンジを充填しながらシースを抜去する方法を用いていた。しかし、穿刺抵抗、抜去手順の煩雑さから現在はシースを使わず、抜針直後に用手圧迫している(図5)。圧迫後にMRI、超音波による確認をしているが、ほとんどの症例で血腫は検出されず、治療を要するような出血も出現していない。Mayo clinicではCTガイドで直径2.4mmの凍結針を使用し出血の頻度を減らす工夫として2回目の凍結終了後、自然解凍(10~15分)してから凍結針を抜去していたが、エビデンスは不明である。血尿はcentral typeの腫瘍で経験する。凍結針の穿刺時に出現し凍結中に消失することが多い。軽度で一過性だが、1例で膀胱内に血腫が充満し、泌尿器科で膀胱洗浄の処置を要した。その他の有害事象として皮膚の凍傷が挙げられる。対策として、穿刺部の皮膚にガーゼを当て、凍結中は約50℃に加熱した滅菌精製水を滴下して皮膚温の低下を防いでいる。海外では凍結針刺入部周囲に超音波用の滅菌ゼリーを置いている施設も見られた。

治療に伴う痛みが極めて少ないことが本治療法の特徴の1つであることは前述のとおりだが、比較的長時間同一体位のため、特に腹臥位や斜位では肩、腕、腰などに負担がかかりやすい。マットやパッドの工夫によってできるだけ治療部位以外の苦痛を低減することが重要である。また、当院の中磁場のMRI装置では5 Gaussラインの外側で超音波装置が使用可能であり、治療時間を短くするために最近では超音波ガイドのターゲティングを併用している。

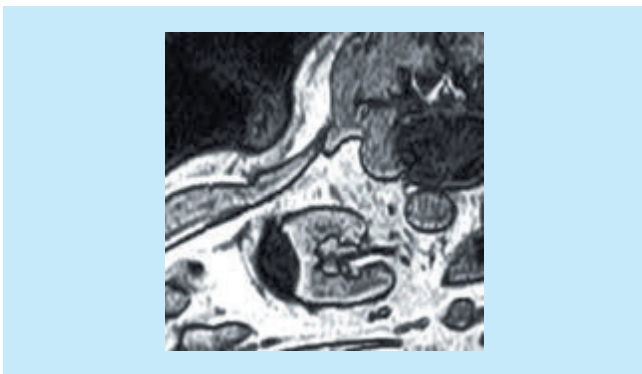


図5：圧迫止血

抜針時に穿刺部を用手圧迫することで後腹膜腔が変形し、腎表面の穿刺部に圧力がかかると考えられる。

5. 結語

腎癌のMRIガイド経皮凍結治療について基礎的な事項、当院の成績、有効で安全な治療を実現するためのいくつかの工夫について概説した。凍結治療は強い組織凝固壊死効果を有しながら、治療に伴う痛みが極めて少ない低侵襲性治療と言える。また、MRI画像上で治療域がリアルタイムに明瞭に

描出されるため、マージンの確認や周囲臓器の障害回避が容易である。ただし、最大径が3cmを超える腫瘍や腎門、腎門に接する腫瘍では必ずしも腫瘍制御率が高いとは言えない。このような腫瘍についてはTAEを先行することで治療効果を高められる可能性がある。また、MRIガイドはCTガイドと比較して組織コントラストが高いため標的病変や凍結領域の描出能に優れ、患者や術者の被曝の心配も無いが、凍結治療専用の中磁場のMRIを設置できる施設は我が国では極めて少ない。当院では整形外科、婦人科領域の一部の疾患で日常画像診断にも活用している。

本論から離れるが、上記のような理由もあり、本邦では凍結治療装置が十分に普及しているとは言えない。保険診療が可能な治療に多大な地域格差が存在する。診療報酬の面からは凍結針の個別の請求、ガス使用料の請求および手技料の算定が可能となるように改定することが必要と考える。また、適用拡大も重要な課題である。転移も含めた骨腫瘍、腎以外の腹部/骨盤内腫瘍、軟部組織腫瘍、血管奇形、乳癌、肺癌などの有効性と安全性を多施設共同前向き試験で評価することが重要であるが、一部の疾患で具体化しつつある。最終的に国民が大きな地域格差無く本治療を受けられるには人口100万人当たり1台必要と考えている。

最後に、本法の保険請求可能な施設基準として5年以上の経験を有する泌尿器科医2名の常勤が条件の1つとなっている。前述の如く、合併症では出血が高頻度であり、この治療法としてはTAEが第一選択である。また、現状では本法を実際に施行しているのは放射線科のインターベンショナルラジオロジーを専門としている医師である。従って、施設基準は十分な経験を有する泌尿器科医、放射線科医が少なくとも各1名常勤する施設、とするのが妥当であり、現在、日本IVR学会が厚生労働省に変更を要望している。

参考文献

- 1) Gage AA, et al. : Mechanisms of tissue injury in cryosurgery, *Cryobiology* 37(3) : 171-86, 1998.
- 2) 高松洋, ほか : クライオプローブまわりの模擬生体組織の凍結. *日本冷凍空調学会論文集*, 30 : No.3 221-230, 2013.
- 3) Stewart GJ, et al. : Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man, *Cryobiology* 32, 215-219, 1995.
- 4) Mala T, et al. : Percutaneous cryoablation of colorectal liver metastases: potentiated by two consecutive freeze-thaw cycles, *Cryobiology* 46, 99-102, 2003.
- 5) Christian Frahm C, et al. : Visualization of magnetic resonance-compatible needles at 1.5 and 0.2 Tesla, *Cardiovasc Intervent Radiol* 19 : 335-340, 1996.
- 6) Silverman, S. G., et al. : Renal tumors: MR imaging-guided percutaneous cryotherapy--initial experience in 23 patients, *Radiology* 236 : 716-724, 2005.