

## 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)

### ● はじめに

近年の画像診断の発達に伴い小径腎癌の発見が増加し、腎機能温存を目的として腎部分切除術が選択されることが多くなってきた。しかし、高齢者や並存疾患等により経皮的な治療法が選択される症例も増加している。このような小径腎癌に対する経皮的治療法として、現在は主にラジオ波による熱凝固治療が行われている。凍結療法は病的組織の一部を凍結・壊死・アポトーシス死させる治療法であるが、日本泌尿器科学会の診療ガイドラインでは、ラジオ波治療と共に推奨グレード C1(エビデンスは十分といえないが日常診療ではすでに行っている)の治療法となっている。

本ガイドラインでは MRI 監視下で小径腎癌の経皮的凍結療法を行う際、より安全に治療を行うための方法について述べる。つまり、凍結壊死の機序、凍結治療装置の構造、治療の適応などである。

### ● 凍結壊死の機序

凍結による細胞と組織傷害の機序は、基本的に以下のようなものとされている<sup>1,2,3)</sup>。組織の温度を徐々に下げて0℃以下になると、共融点で細胞外に氷晶が形成されて成長する。すると細胞外液の濃度が上がり、浸透圧勾配により細胞内の水が細胞膜を通して細胞外に移動する。その結果、細胞内液の濃度は高くなり細胞内脱水となり、細胞耐性の限界に達して細胞外氷晶形成される。この細胞外の氷晶形成により機械的な力で細胞膜の破壊が起こる。さらに温度を下げていくと細胞内氷晶が形成される。細胞内氷晶は原形質内の微細構造を破壊し、細胞壊死に導く。組織冷却の速度をより速くすると、細胞内氷晶が形成され、細胞死が起こる。組織が-60℃以下になると、細胞内に氷晶が形成されるため、通常は全ての細胞が死滅する。解凍時の細胞障害は上述の逆の過程をたどるのであるが、緩徐な解凍を行った際に最も高いとされている。また、-20℃以下では径 0.5mm 以下の血管に内皮傷害が起こり血栓閉塞するため、凍結域辺縁部での微小循環障害による虚血壊死が発生する。

### ● 凍結治療装置

凍結治療装置は急速冷凍により病的細胞組織を凍結・壊死させる冷凍手術器であり、動作原理は以下の通りである(図 1)。

バルブ A を開くと、ガスボンベ内の凍結ガス(アルゴン、圧力 24MPa~27MPa)は矢印のように特殊な材質のホースを通してプローブへ流れる。プローブは同軸二重管構造となっており、凍結ガスはプローブの内筒を通り、毛細管ノズル先端部のチャンバー内に噴出する。このときガスの圧力は大気圧まで下がり、Joule-Thomson 効果によって周囲から吸熱しプローブ先端の熱交換器部位での温度は低下し、そこに接する病変組織を凍結する。

その後低圧となったガスは外筒内を通り、大気中に放出される。

またバルブ B を開くと、解凍ガス(ヘリウム、圧力 17MPa~27MPa)は同様にプローブへ流れる。

このガスの場合、気体常数の違いにより Joule-Thomson 効果によってガスの温度は上昇するため、プローブ先端は加温される。

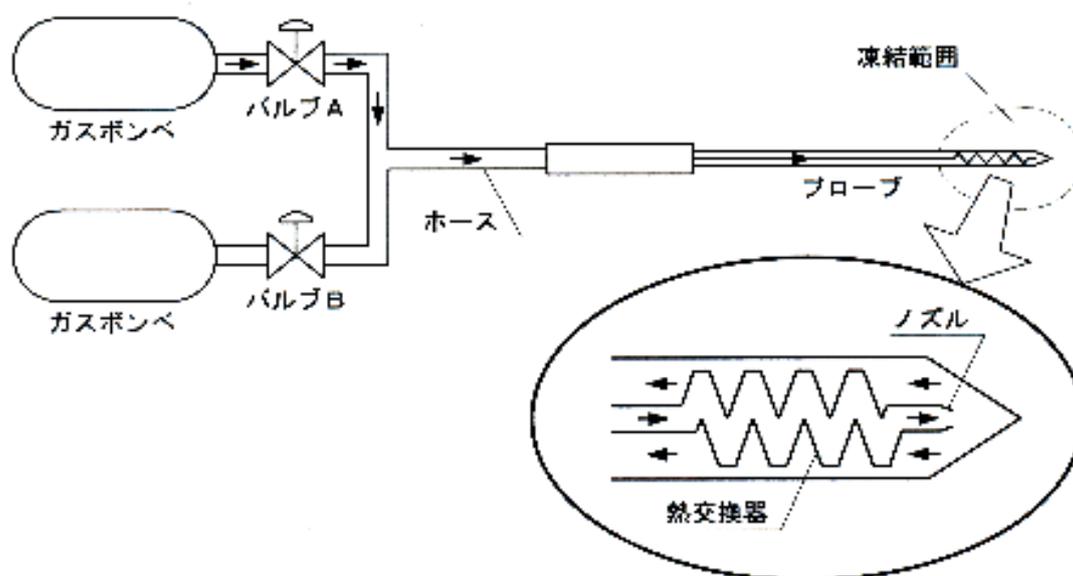


図 1

## ● 適応

小径腎癌症例(40mm 以下)。

特に、高齢・心血管系疾患・慢性肺疾患・手術既往等により外科手術が困難な症例、手術拒否する症例で凍結療法を希望する症例が対象となる。

腎門部近傍に存在する腫瘍も適応となるが、血管構造や腎盂・腎杯および尿管の損傷がないよう十分な画像モニタリング下の凍結治療を行うことが肝要である。

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。

### 除外基準

- ・著しい凝固異常(プロトロンビン時間<50%、血小板数<60,000/mm<sup>3</sup>)症例
- ・全身状態不良や重篤な合併症を有する症例
- ・局所麻酔下で経皮的にアプローチする際、非協力的な症例
- ・腹腔経由でアプローチする場合、多量の腹水貯留を認める症例

## ● 方法

### 1. 計画

凍結療法前の治療計画の立案。重要事項は、凍結手術について納得のゆく説明と被治療者の十分なる理解つまりインフォームドコンセントを行うこと。その上で、凍結範囲に応じたプローブの径と本数、その穿刺部位とルート、患者の体位等を決定し患者に説明する。

## 1.1 凍結範囲

腫瘍の完全壊死を目的として、腫瘍辺縁から5mm以上の領域(健常、非病変部)を凍結範囲とする必要があり、治療前にMRIで確認を行う。その際、空間的な位置関係を把握するために横断像のみならず、冠状断像や矢状断像を含めた多方向から検討することが望ましい。

## 1.2 プロープの配置

プローブを1本のみ使用する場合、穿刺したプローブ先端冷却部を腫瘍の中心に配置する。

複数本のプローブを使用する場合、凍結領域が球形に近づくように角錐の斜辺となるようプローブ先端を配置する。

また、プローブを平行に穿刺配置する場合は各プローブ冷却部の凍結領域で形成される氷晶球が相互に少なくとも5mm以上重複するようにプローブ先端部相互間の距離を調整する必要がある。

熱源となる血管や血流の多い組織が凍結範囲の近くに存在する場合、プローブを熱源に近づけた配置とする。

## 1.3 穿刺ルート

穿刺は消化管、主要血管、腎盂・腎杯、尿管および隣接する易出血臓器などを穿刺することのないルートを選択する。

経皮的プローブ穿刺では、プローブを体表に対して浅い角度で穿刺すると皮膚凍結を防止することが可能である。

腫瘍が臓器皮膜に接している場合、出血や腫瘍播種、壊死組織の脱出を防ぐために、なるべく正常な臓器組織(例:皮膚、横隔膜、肝、他)を経由して腫瘍に達するルートを選択する。

## 2. 治療

### 2.1 前処置

必要に応じて、鎮痛剤や鎮静剤等の前投薬の投与を行う。

バイタルサイン(血圧・脈拍・体温・呼吸状態)を観察可能な準備を行う。

### 2.2 プロープの安全性の確認

治療の前に、使用するプローブ全ての機能確認を行う。

- ① プロープホースをコネクタパネル、接続パネルまたは分配パネルに接続する。
- ② プロープ先端の冷却部を滅菌済み生理食塩水または滅菌精製水に入れる。
- ③ トラックパッドにより”TEST”ボタンを選択する。TESTモードではThaw(解凍)－Freeze(凍結)－Thaw(解凍)サイクルを自動的に行う。
- ④ ”Thaw”(解凍)モードにおいてプローブのいずれの部位からもガス漏れ音と気泡の発生がないことを確認する。ガス漏れ音や気泡の発生があれば別のプローブに取

り替えて②からの手順を繰り返す。異常と判断されたプローブは使用せず、必要な場合は供給元に返送する。

- ⑤” Freeze”（凍結）モードにおいて、プローブ先端部に室温下の生食水が速やかに氷球が形成されることを確認する。先端部の氷晶形成速度が異常と思われる場合、別のプローブに取り換えて②からの手順を繰り返す。異常と判断されたプローブは使用せず、必要な場合は供給元に返送する。
- ⑥ 全てのプローブについて①から⑤の手順を行い、プローブの安全性を確認する。
- ⑦ 氷晶解凍過程においても、バルブ A の閉鎖とバルブ B の開放により、ヘリウムガスの噴出による解凍が作動する事を確認する。
- ⑧ 全てのプローブについて①から⑦の手順を行う。

### 2.3 プローブ穿刺と凍結

術前に計画した経皮穿刺ルートおよび配置で、穿刺針をシースに挿入した状態で腫瘍に穿刺する。その後、穿刺針をプローブと入れ替えて凍結を開始する。

凍結開始後は、MRI 装置により様々な方向からの断面で凍結範囲を撮像し、他臓器の不必要な凍結がないこと、凍結領域（氷晶球）が腫瘍を覆いつつあることを確認しながら凍結を行う。

腎門部及び尿管に隣接する腫瘍を凍結した場合、尿路の瘻孔や狭窄が発生する可能性があり、十分な画像モニタリング下に治療を行う必要がある。なお、凍結中の画像モニタリングは 30 秒毎に行う。

凍結領域はプローブの穿刺深度の変更、複数プローブを使用する場合は各プローブの凍結のオン・オフである程度修正が可能である。

凍結範囲が計画した領域に達したことを確認後、アルゴンバルブ A を閉鎖して、ヘリウムバルブ B を開放して解凍過程に入り、凍結域周縁部の解凍を待つ。その後、再度計画した領域の凍結と解凍を行う。以上の工程を少なくとも 2 回行う必要がある。

### 2.4 解凍とプローブ抜去

” Thaw”（解凍）モードではヘリウムガス噴出バルブ B の開放（解凍ガスの通気）により、プローブ周辺が解凍されたことを確認の後、プローブを抜去する。プローブ先端部と組織の接点が解凍すると全く抵抗なく抜去できる事を確認してプローブの抜去を行う。凍結状態での強引な抜去は危険である。プローブの抜去後は、臓器の穿刺経路からの出血を防ぐためにゼラチンスポンジ細片による穿刺経路の充填等の適切な止血処置を行う。

## 3. 治療後処置

凍結範囲が完全に解凍されるのを待って出血のないことを画像診断装置にて確認し、治療を終了する。

● 治療成績

平成13年3月7日から平成14年10月11日までに、腎癌患者を対象に21症例に実施された臨床試験の結果は以下の通りであった<sup>4,5)</sup>。

CR率(6週後): 81.0% (17/21) [95%信頼区間: 58.1~94.6%]

海外の文献により報告されている中長期的治療成績を以下に示す(表1)。

表1 海外文献における中長期的治療成績に関する報告

海外文献	技術	平均腫瘍径(cm)※	症例数	再発数(%)	癌特異的生存率(%)	術後全生存率(%)	平均観察期間(月)※
Hegarty et al <sup>6)</sup>	鏡視下US	2.56 (1.0-5.0)	164	3(1.8%)	98	82	36
Cestari et al <sup>7)</sup>	鏡視下US	2.6 (1.0-6.0)	37	1(2.7%)	100	95	20.5
Finely et al <sup>8)</sup>	鏡視下US	3.0 (1.2-5.4)	19	1(5.3%)	100	100	13.4
Bandi et al <sup>9)</sup>	鏡視下US	2.7	59	1(1.7%)	100	88	22
Lawatsch <sup>10)</sup>	鏡視下US	2.5	59	2(3.3%)	-	-	26.8
Sewel and Shingleton <sup>11)</sup>	MR 下経皮	N/A (1.1-7.5)	103	10(10.3%)	97	90	35
Shilverman et al <sup>12)</sup>	MR 下経皮	2.6 (1.0-4.6)	27	3(11.1%)	100	88	14 (4-30)
twell et al <sup>13)</sup>	CT 下経皮	3.3 (1.5-7.3)	115	3(2.6%)	99	95	13.3 (3-32)
Finely et al <sup>8)</sup>	CT 下経皮	2.7 (1.5-4.7)	18	1(5.5%)	100	100	11.4
Bandi et al <sup>9)</sup>	US/CT 下経皮	2.2	22	0(0%)	100	90	12
Davoletal <sup>4)</sup>	鏡視下/開腹下US	2.6 (1.1-4.6)	48	5(12.5%)	100	89.5	64

※ Mean (値)

● 合併症への対応

(1) 治験 (n=22) において発生した有害事象

- ・穿刺に伴う痛みと一時的な軽度の発熱はほぼ全例でみられた。
- ・腎腫瘍例 (n=22) において胸水 (3/22)、血腫 (2/22)、膿瘍 (1/22)、徐脈 (1/22) がみられた。

(2) 上記以外で文献報告された有害事象

- ・腎周囲血腫
  - (1/94) ; MRI 下の腎腫瘍治療<sup>15)</sup>
  - (1/26) ; MRI 下の腎腫瘍治療<sup>16)</sup>
  - (2/68) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>17)</sup>
  - (1/20) ; CT/US 下の腎腫瘍治療<sup>17)</sup>
- ・呼吸困難感
  - (1/94) ; MRI 下の腎腫瘍治療<sup>15)</sup>
  - (1/15) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>18)</sup>
  - (1/68) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>17)</sup>
- ・出血
  - (1/120) ; MRI 下の腎腫瘍治療<sup>19)</sup>
  - (2/24) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>20)</sup>
  - (5/19) ; CT 下の腎腫瘍治療<sup>20)</sup>
  - (1/68) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>17)</sup>
  - (1/81) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>21)</sup>
- ・イレウス
  - (1/17) ; 開腹下の腎腫瘍治療<sup>22)</sup>
  - (1/15) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>18)</sup>
  - (1/48) ; 開腹/鏡視下の腎腫瘍治療<sup>23)</sup>
- ・尿管
  - (1/164) ; 鏡視下の腎腫瘍治療<sup>24)</sup>
  - (1/20) ; CT/US 下の腎腫瘍治療<sup>17)</sup>
- ・Cryoshock (重篤な血小板減少、急性腎不全、ARDS、DIC)、Ice ball cracking (凍結部の被膜亀裂) もかつては合併症として報告されているが、近年の装置による凍結治療での報告はほとんどみられていない。  
上記のような頻度で文献的には合併症が報告されており、合併症が発生した際はそれぞれに対して適切な処置を行う必要がある。

● 施設基準

- ・合併症が生じた場合、開腹手術を含めた十分な処置が行える体制があること。  
さらに、以下の条件を満たしていることが望ましい。
- ・日本 IVR 学会専門医、日本泌尿器科学会専門医および日本低温医学会凍結手術分科会医が在籍する施設であること。

## ● 教育

本治療の術者は画像誘導下の穿刺技術に精通し、且つ治療を施行する前に以下の条件を満たしていることが望ましい。

- ・凍結療法を行っている施設で最低2回の見学を行う。
- ・ファントムにより実際の手技を経験する。
- ・日本低温医学会、日本 IVR 学会、日本泌尿器科学会等での教育講演を受講する。

また、担当となる泌尿器科医については、以下の条件を満たしていることが望ましい。

- ・凍結療法を行っている施設で最低1回の見学を行う。
- ・日本低温医学会、日本 IVR 学会、日本泌尿器科学会等での教育講演を受講する。

## ● おわりに

Joule-Thomson 効果を用いた MRI 対応の冷凍手術器により、MRI ガイド下に小径腎癌に対する経皮的凍結療法を安全に行うことが世界的視野で可能となった。凍結療法はラジオ波による治療と比べて、治療中の痛みが少なく、MRI で正確に凍結範囲をモニタリング可能という大きな利点がある。したがって、腫瘍のみを安全・低侵襲下に治療可能と考えられる。

我々の行ってきた治験および近年の海外の文献報告でも、小径腎癌に対する経皮的凍結療法の有用性が明らかとなってきている。本ガイドラインに従って本邦の多施設でも凍結療法が安全かつ有効に施行され、多くの患者がその恩恵を受けられることが切望される。

## 参考文献

- 1) Gage AA, Baust J; Mechanisms of tissue injury in cryosurgery; *Cryobiology* 1998; 37 (3):171-186.
- 2) Sumida S; *Transfusion of Blood Preserved by Freezing*; Lippincott-Geroge Thieme Publ. 1973 (1st ed.): 5-27.
- 3) Sumida S; Mechanism of Cryoablation of the Tissues; *Cryotherapy of rena cell carcinoma under an open MRI system*, Nova science publishers. 2005: 31-48.
- 4) Miki K, Shimomura T, Yamada H, Kishimoto K, Ohishi Y, Harada J, Egawa S.; Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma guided by horizontal open magnetic resonance imaging. *Int J Urol*. 2006 Jul;13(7):880-4.
- 5) Mogami T, Harada J, Kishimoto K, Sumida S.; Percutaneous MR-guided cryoablation for malignancies, with a focus on renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2007 Apr;12(2):79-84. Epub 2007 Apr 27. Review.
- 6) Hegarty, N J, Gill, I S, Desai, M M, Remer, E M, O'Malley, C M, Kaouk, J H: Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radio frequency ablation. *Urology* 2006;68:7-13.
- 7) Cestari A, Guazzoni G, Dell'acqua V, et al; Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup; *The journal of urology* 2004;172(4 Pt 1):1267-1270.
- 8) Finley, D S, Beck, S: Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Urol* 2008;180:492-498.
- 9) Bandi, G, Wen, C C, Hedican, S P, Moon, T D, Lee, F T Jr, Nakada, S Y: Cryoablation of small renal masses: assessment of the outcome at one institution. *BJU Int* 2007;100:798-801.
- 10) Lawatsch, E J, Langenstroer, P, Byrd, G F, See, W A, Quiroz, F A, Begun, F P: Intermediate results of laparoscopic cryoablation in 59 patients at the Medical College of Wisconsin.. *J Urol* 2006;175:1225-1229.
- 11) Sewell P, Shingleton W, Five-year treatment success and survival of patients treated with percutaneous IMRI guided and monitored renal cell carcinoma Cryoablation. *BJU Int*. 2004;94:106. Abstract MP-1609.
- 12) Silverman SG, Tuncali K, van Sonnenberg E, et al; Renal tumors: MR Imaging-guided percutaneous cryotherapy - Initial experience in 23 patients; *Radiology* 2005;236(2):716-724.
- 13) Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, Chow GK, Blute ML, Charboneau JW: Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol* 2008;179:2136-2140.
- 14) Davol, P E, Fulmer, B R, Rukstalis, D B: Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. *Urology* 2006;68:2-6.
- 15) Shingleton WB, Louisville KY, Sewell PE, et al: Percutaneous renal tumor cryoablation: results in the first 90 patients; *The journal of urology* 2004; 171(Suppl):463. A1751.

- 16) Silverman SG, Tuncali K, van Sonnenberg E, et al Renal tumors: MR Imaging-guided percutaneous cryotherapy - Initial experience in 23 patients; Radiology 2005; 236(2):716-724.
- 17) Bandi, G, Wen, C C, Hedican, S P, Moon, T D, Lee, F T Jr, Nakada, S Y: Cryoablation of small renal masses: assessment of the outcome at one institution. BJU Int 2007;100:798-801.
- 18) Nadler RB, Kim SC, Rubenstein JN, et al; Laparoscopic renal cryosurgery: the northwestern experience; The journal of Urology 2003;170(4 Pt 1):1121-1125.
- 19) Sewell P, Shingleton W, Five-year treatment success and survival of patients treated with percutaneous IMRI guided and monitored renal cell carcinoma Cryoablation. BJU Int. 2004;94:106. Abstract MP-1609.
- 20) Finley, D S, Beck, S: Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. J Urol 2008;180:492-498.
- 21) Lawatsch, E J, et al., Intermediate results of laparoscopic cryoablation in 59 patients at the Medical College of Wisconsin. J Urol 2006;175:1225- 1229.
- 22) Khorsandi M, et al; Preliminary experience with cryoablation of renal lesions smaller than 4 centimeters; Journal of the american osteopathic association 2002;102(5):277-281.
- 1) Davol, P E, Fulmer, B R, Rukstalis, D B: Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. Urology 2006;68:2"6.
- 23) Hegarty, N J, Gill, I S, Desai, M M, Remer, E M, O'Malley, C M, Kaouk, J H: Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radio frequency ablation. Urology 2006;68:7-13.

平成 21 年 11 月  
日本低温医学会