

---

 特集：新しい時代の医療を拓く—診断と治療法の最前線—
 

---

## 凍結療法の現状と展望

岩本 誠司, 原田 雅史

徳島大学病院放射線診断科

(令和元年10月31日受付) (令和元年11月7日受理)

### はじめに

凍結療法の起源は古く、紀元前2500年頃のエジプト象形文字には『炎症を取り除くには冷却すべし』との記載が既にあった。『医学の父』と呼ばれているヒポクラテス(紀元前400年頃)は止血や腫脹の改善に雪や氷の使用を推奨していた。18~19世紀、ナポレオンの時代に生きたフランスの軍医であるドミニク=ジャン・ラレーは四肢切断術の際に氷を使用した。

### 現代の凍結療法

当科で施行している非血管系 IVR (アイ・ブイ・アール:画像下治療)に分類される、がんに対する最新の低侵襲治療である。経皮的に1.5 mm 径の針をCTやMRI画像誘導下で穿刺し、腫瘍に命中させる。凍結用高圧アルゴンガスを用いて針の先端部をマイナス40℃以下の超低温にすることにより、腫瘍細胞を凍結して破壊する<sup>1)</sup>。特徴、長所として、①局所麻酔で施行できる。②手術歴がある、単腎状態、何らかの理由で外科的手術が困難な症例も治療可能である。③手技中に凍結できている範囲を画像的に確認できる。④治療による痛みや出血が少なく患者負担が軽い、等の要素が挙げられる。治療に要する時間は入室~退室までで2, 3時間程度である。

本邦では2011年に小径腎悪性腫瘍に対して保険収載となった。一般的な適応は腫瘍サイズが4 cm 以下で転移のないものとされている<sup>2)</sup>。現在全国で30弱の施設において腎癌等の腫瘍に対する経皮的な治療が施行されている。中国四国地方では3施設のみである。

### 当院における治療

2016年に凍結療法装置導入が決定し、同年末より配管工事等の稼働に向けた準備が開始された。2017年には計3回の院内説明会開催や豚腎を用いたシミュレーション、既に導入済み施設への見学を実施した。このような準備期間を経て、2018年3月に徳島県初、四国では2施設目として第1例目の治療を施行した。

治療には冷凍手術器(CryoHit, 図1)を用いる。イスラエルの GALIL MEDICAL 社製で、日本では日立製作所が代理販売している。気密を保ったニードル内に高圧アルゴンガスを流し、ジュール・トムソン効果によってニードル先端部に凍結領域(Ice ball)を作り出す。ニー



図1 冷凍手術器 CryoHit

ドルの種類, 本数, 配置により, 腫瘍のサイズと形状に適した凍結領域を作り出すことができる<sup>3)</sup>。凍結療法でがん細胞を死滅させる過程として, ①浸透圧差による細胞内イオン濃度上昇, 機械的圧迫による壊死, ②細胞内の氷形成による機械的原形質構造の破壊, ③0.5 mm 未満の細い血管の梗塞による壊死, が挙げられる。

2019年8月の時点で腎細胞癌の7症例に対し凍結療法を施行している。実際には他にも多くの症例を院内, 院外より御紹介いただいたが, 腫瘍サイズが大きすぎた症例, 腫瘍と腸管が近接し分離が困難で高リスクと判断した症例, CTガイド下針生検を施行した結果, 良性腫瘍であった症例等, 凍結療法まで至らなかった症例等があり, 結果として7例に留まっている。

これまでに治療した患者背景については, 年齢56~92歳(平均76.9歳), 男性4例, 女性3例, 平均腫瘍径2.9 cmであった。凍結療法選択となった理由としては, 高齢, 開腹手術既往, 全身麻酔高リスク, 患者希望(手術は拒否), 腎癌既往で家族歴もあり(Von Hippel-Lindau病疑い)等, さまざまであった。事前に生検を施行した5例では, 病理組織学的にも腎細胞癌であることを確認している。

基本的に入院第1日目に経カテーテル腎動脈塞栓術, 第3日目に凍結療法を施行するスケジュールとしている。凍結療法に先立って腎動脈塞栓術をする意義として, 以下の3点が挙げられる。①腫瘍の範囲が同定しやすくなる。②出血性合併症のリスクを下げる。③凍結効果を高める。

図2~5に自験例の画像を提示する。80歳代女性, 左腎下極寄りに存在する淡明細胞癌の症例で, 最大径は43 mmであった。一般的な適応サイズからは僅かにオーバーしていたが, 治療の御希望があり, 十分な説明をして了解を得た上で施行している。まず腫瘍栄養血管である左腎動脈分枝をマイクロカテーテルで選択し, リピオドール, ゼラチンスポンジ細片で塞栓施行した。後日凍結療法施行。凍結針4本を使用した。また近接する腸管に対し, 凍結域に含まれることによる損傷を防ぐ目的で, 希釈したヨード造影剤20 mlを注入し腫瘍との距離をとる処置をおこなった(hydrodissection)<sup>4)</sup>。また標準的な治療方法として適切な針の穿刺後に15分凍結, 5分自然解凍, 15分再凍結のプロトコルが提唱されている。自然解凍も重要な治療過程とされており, 理由としてはマイナス25℃以上になると氷結晶は融合し, より大きな再結晶化が起こり細胞を破壊する。更に細胞外液は溶解

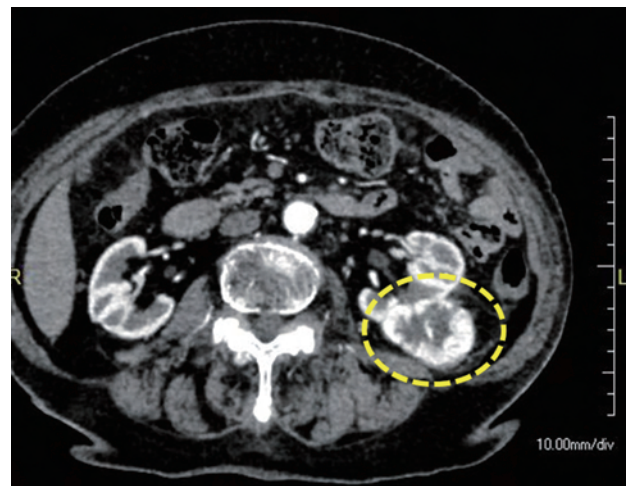


図2 治療前造影CT動脈相  
80歳代女性 淡明細胞癌 腫瘍最大径43mm

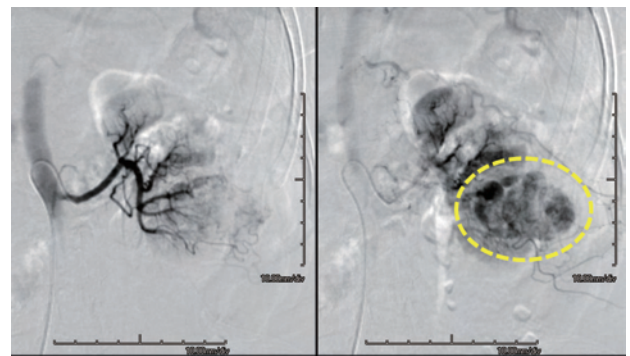


図3 経カテーテル腎動脈塞栓術時血管造影  
黄色点線内に腫瘍濃染像を認める



図4 腎動脈塞栓術後単純CT斜冠状断像  
腫瘍部分のみにリピオドールが集積し, 高吸収になっている。

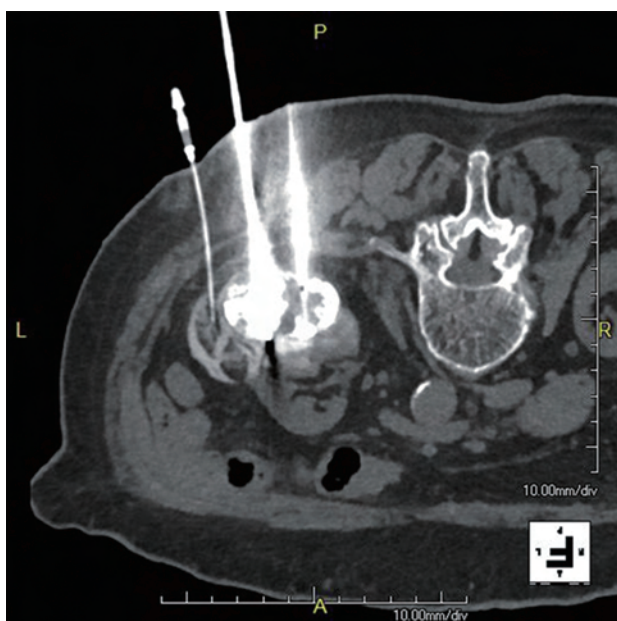


図5-1 凍結療法時CT（腹臥位）  
凍結針を腫瘍に穿刺し、腸管と近接している部分にhydrodissection 目的でサーフロ針を穿刺し、希釈造影剤を注入している。

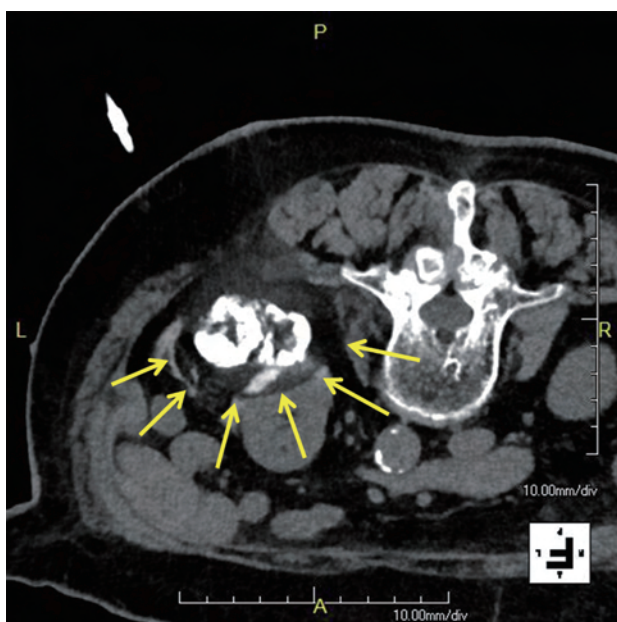


図5-2 凍結療法時CT  
黄色矢印部分が形成されたIce ballの境界である。腫瘍に対し十分なマージンを持って形成されている。

し、一時的に低張となり細胞外液が細胞内に流入。そして細胞の膨張による細胞膜の破壊が起こることによる、とされている<sup>5)</sup>。また穿刺針の手元やチューブも針先ほ

どではないが霜が付着する程度の低温になるため、凍結中は凍傷を防ぐために40℃程度に加温した温水を穿刺部の皮膚面に断続的にかける対策をおこなっている。

一般にがん細胞に対する十分な凍結効果を得るためには、画像上確認できるIce ballが6 mm以上のマージンを持って腫瘍を取り囲んでいることが望ましいとされている<sup>6)</sup>。本症例でもマージンが確保されていることを多断面の画像で評価し、手技を終了している。

### 治療成績と合併症

何れの症例も重篤な合併症なく治療は終了し、治療後も38℃台までの発熱を1例、一過性の軽度血尿を2例で認めたのみであった。また予定されていた5泊6日の入院期間で実施可能であった。これまでの経過観察期間では全例において1回の治療のみで明らかな腫瘍残存/再発は認めていない。

図6に60歳代男性、右腎上極32 mm 大の淡明細胞癌に対し、凍結療法施行後の画像的な経過を提示する。腫瘍を外科的に摘出するわけではないため、壊死した病変は体内に残存するが、治療効果十分で再発がない場合は徐々に吸収され、緩徐な縮小を呈する。当然ながら治療部位に造影効果は認められなくなっている。

図7に各症例における治療前後の血清クレアチン値推移を示す。凍結療法は腎機能の温存に優れた治療法と言われているが<sup>7)</sup>、自験例では治療前より1.3 mg/dl 台と軽度高値であった1症例においては治療後に2 mg/dl 近くまで上昇した。これは動脈塞栓術時や画像的な経過観察時に極力控えたものの、ヨード造影剤を複数回使用したことも影響しているかもしれない。その他の症例では治療前後で著変を認めていない。

小径腎癌に対する経皮的凍結治療の成績は、部分切除術、RFA等、他の治療法と比べても遜色はないと報告されている<sup>8,9)</sup>。重篤な合併症も0~7.5%と安全性も高いことが報告されているが<sup>10-12)</sup>、術中には出血性合併症、周囲臓器損傷等、術後には発熱、疼痛、嘔気、感染症、播種等には十分に留意する必要がある。

### 将来の展望

現時点で凍結療法の保険適応となっているのは小径腎悪性腫瘍のみであるが、2016年に日本IVR学会より凍結療法適応拡大の要望書が厚生労働省に提出され、『医

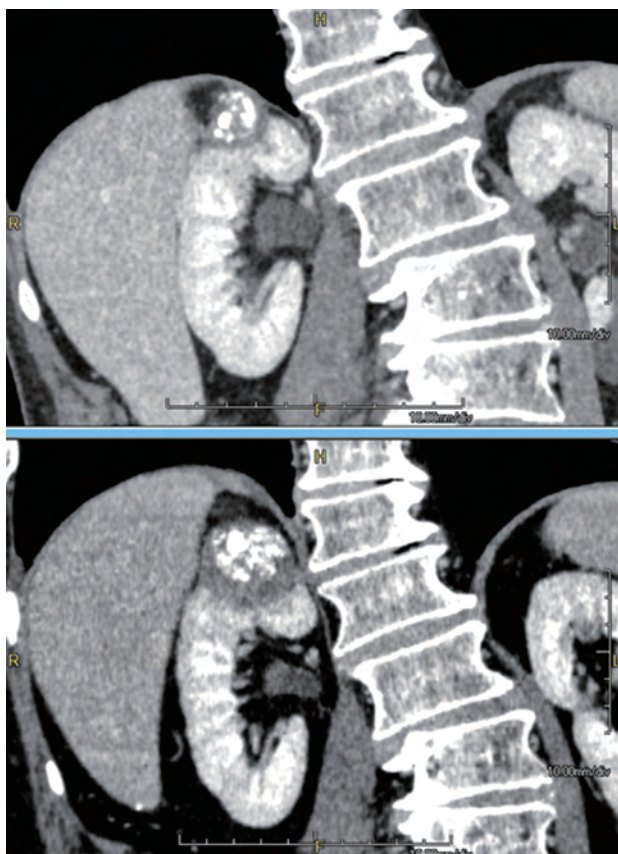


図6 凍結療法後の経過観察造影CT冠状断像  
60歳代男性 淡明細胞癌 腫瘍最大径32mm  
下段：治療後1ヶ月 上段：治療後1年

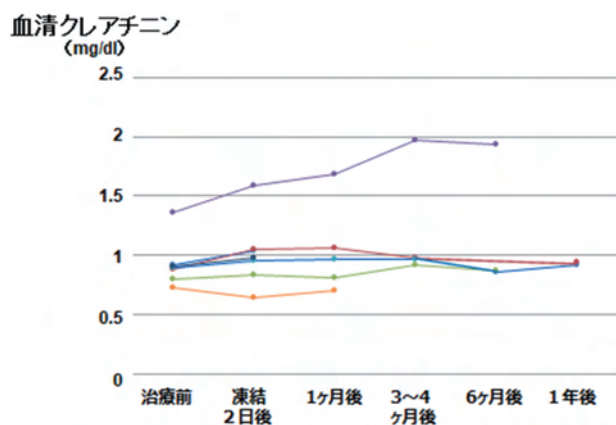


図7 各症例における凍結療法前後の血清クレアチニン値推移

療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会』で承認されている。肺癌、乳癌、肝癌、前立腺癌、骨軟部腫瘍等にも良好な治療効果が国内外より報告されている<sup>13-18)</sup>。これらの疾患に関しても将来的には適応拡大が

期待されており、当科でも臨機応変に対応していきたいと考えている。

## 文 献

- 1) 日本 IVR 学会ウェブサイト  
[http://www.jsir.or.jp/docs/kouhoukara/PR\\_PDF/Q&A/16.pdf](http://www.jsir.or.jp/docs/kouhoukara/PR_PDF/Q&A/16.pdf)
- 2) 腎癌診療ガイドライン2017年版 日本泌尿器科学会編
- 3) 日立製作所ウェブサイト  
<https://www.hitachi.co.jp/products/healthcare/products-support/cryo/index.html>
- 4) Campbell, C., Lubner, M. G., Hinshaw, J. L., Muñoz del Rio A., *et al.*: Contrast media-doped hydrodissection during thermal ablation: optimizing contrast media concentration for improved visibility on CT images. *AJR Am J Roentgenol.* Sep., 199(3): 677-82, 2012
- 5) Gage, A. A., Baust, J.: Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* Nov., 37(3): 171-86, 1998
- 6) Georgiades, C., Rodriguez, R., Azene, E., Weiss, C., *et al.*: Determination of the nonlethal margin inside the visible "ice-ball" during percutaneous cryoablation of renal tissue. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Jun., 36(3): 783-90, 2013
- 7) Mues, A. C., Landman, J.: Results of kidney tumor cryoablation: renal function preservation and oncologic efficacy. *World J Urol.*, 28: 565-70, 2010
- 8) Bhindi, B., Mason, R. J., Haddad, M. M., Boorjian, S. A., *et al.*: Outcomes After Cryoablation Versus Partial Nephrectomy for Sporadic Renal Tumors in a Solitary Kidney: A Propensity Score Analysis. *Eur Urol.* Feb., 73(2): 254-259, 2018
- 9) Atwell, T. D., Schmit, G. D., Boorjian, S. A., Mandrekar, J., *et al.*: Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol.* Feb., 200(2): 461-6, 2013
- 10) Georgiades, C. S., 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.*, 37: 1494-

- 9, 2014
- 11) Aron, M., Gill, I. S.: Minimally invasive nephron-sparing surgery (MINSS) for renal tumours. Part II : probe ablative therapy. *Eur Urol*, **51** : 348-57, 2007
  - 12) Zargar, H., Atwell, T. D., Cadeddu, J. A., de la Rosette J. J., *et al.* : Cryoablation for Small Renal Masses : Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol*, **69** : 116-28, 2016
  - 13) de, Baere, T., Tselikas, L., Woodrum, D., Abtin, F., *et al.* : Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy:The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol*. Oct., **10** (10) : 1468-74, 2015
  - 14) Littrup, P. J., Jallad, B., Chandiwala-Mody, P., D'Agostini, M., *et al.* : Cryotherapy for breast cancer : a feasibility study without excision. *J Vasc Interv Radiol*. Oct., **20**(10) : 1329-41, 2009
  - 15) Kim, R., Kang, T. W., Cha, D. I., Song, K. D., *et al.* : Percutaneous cryoablation for perivascular hepatocellular carcinoma : Therapeutic efficacy and vascular complications. *Eur Radiol*. Feb., **29**(2) : 654-662, 2019
  - 16) Gao, L., Yang, L., Qian, S., Tang, Z., *et al.* : Cryosurgery would be An Effective Option for Clinically Localized Prostate Cancer : A Meta-analysis and Systematic Review. *Sci Rep*. Jun ; **7**, **6** : 27490, 2016
  - 17) Miyazaki, M., Saito, K., Yanagawa, T., Chikuda, H., *et al.* : Phase I clinical trial of percutaneous cryoablation for osteoid osteoma. *Jpn J Radiol*. Nov., **36**(11) : 669-675, 2018
  - 18) Auloge, P., Cazzato, R. L., Rousseau, C., Caudrelier, J., *et al.* : Complications of Percutaneous Bone Tumor Cryoablation:A 10-year Experience. *Radiology*. May., **291** (2) : 521-528, 2019

## *Current status and prospect of cryotherapy*

*Seiji Iwamoto, and Masafumi Harada*

*Department of Diagnostic Radiology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Cryotherapy is the latest minimally invasive treatment classified as non-vascular interventional radiology (IVR). Fine needles are used for percutaneous puncture of tumors under imaging guidance. Using high-pressure argon gas for freezing, the needle tip is brought to an extremely low temperature ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) or lower, and the tumor cells are frozen and destroyed. The advantages of this treatment are that the freezing range can be confirmed on imaging during the procedure, and pain is less intense during the treatment. Currently, in Japan, cryotherapy for tumors, such as renal cancer, is being performed in fewer than 30 hospitals.

Our hospital decided to introduce a cryotherapy device in 2016, and preparations for the operation started at the end of 2016. In 2017, three in-hospital briefings were held, and we also conducted a tour of facilities with installed cryotherapy devices. After this preparation period, the first treatment was performed at the Tokushima Prefecture in March 2018. By August 2019, cryotherapy had been performed in seven cases of renal cell carcinoma. In all cases, the treatment was completed without serious complications and could be performed during the scheduled hospital stay. At the follow-ups, no residual or recurrent tumors were found after only one treatment.

Currently, only small-diameter renal malignancies are covered by insurance. Therefore, the Japanese Society of Interventional Radiology has submitted a request for the expansion of indications for cryotherapy to the Ministry of Health, Labor and Welfare. In the future, expansion of indications is expected for lung, breast, liver, bone, and soft tissue tumors, and we hope to respond flexibly.

Key words : cryotherapy, interventional radiology, minimally invasive therapy, renal cell carcinoma