

凍結療法 – 「冷たいか、熱いか(ヨハネの黙示録)」

㈱日立メディコ マーケティング統括本部 応用機器戦略部

上田 尚樹



【はじめに】

ヨハネの黙示録に、「あなたは、冷たくもなく、熱くもない。わたしはむしろ、あなたが冷たいか、熱いかであってほしい。」との言葉があり、周囲と異なることにより影響力を与えるとの解釈が一般的にあてられる。熱を利用する手術器は広く利用されてきたが、ついに、熱いか冷たいかを選ぶ時が近づいている。

生体組織は、凍結すると壊死する。この凍結壊死を積極的に利用したのが冷凍手術器である。皮膚疾患に対し、液体窒素の噴霧・塗布、あるいは、液体窒素に漬けて極低温となった金属部を当てることで、病変組織を凍結壊死させる凍結治療は、広く使用されている。凍結領域から数mm内側にて、均一な組織壊死が得られ、治療中の痛みが少なく、治癒が自然であることが特長として知られている。この凍結領域は、目視により、あるいは、磁気共鳴診断装置(MRI)、超音波診断装置、X線 CT装置という画像診断装置により、明瞭に確認できる。海外では、ニードル先端部に低温を発生させる冷凍手術器(図1)と画像診断装置とを併用し、経皮的に病巣に

ニードル(図2)を穿刺して凍結壊死させる経皮的低侵襲治療が行われてきた。2010年1月、このような冷凍手術器が小径腎腫瘍を対象に薬事承認が得られ、国内に導入された。今回は、臨床的な使用の実際と臨床結果については、別の報告に依拠することとし、凍結壊死の機序、装置の動作原理、画像診断装置との組み合わせという技術的な事項について紹介する。



図1 冷凍手術器 CryoHit

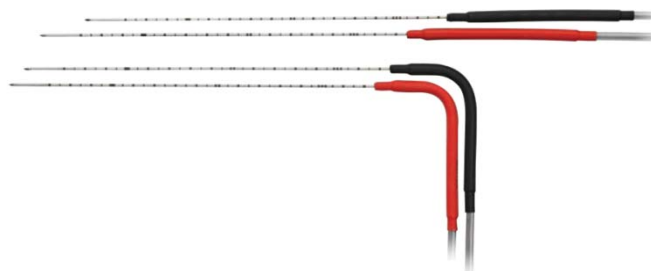


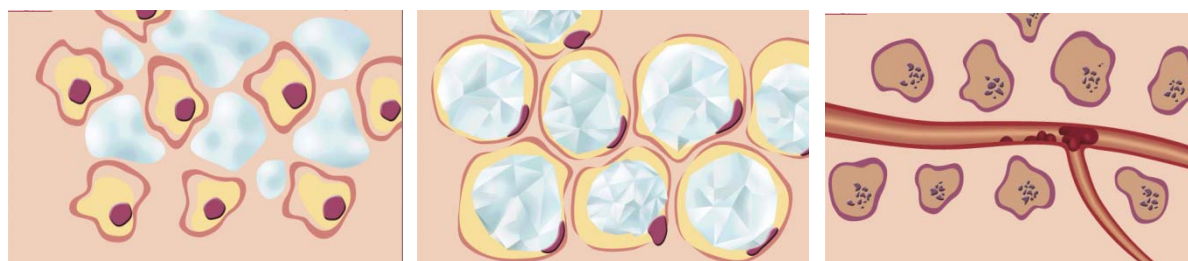
図2 ニードル
赤・黒は凍結領域の違い
直角タイプはガントリ内で使用

【凍結壊死】

凍結による細胞傷害の機序は、以下のように考えられている¹⁾。組織の温度を徐々に下げていくと、まず、細胞外にて氷が発生して成長する(図3(a))。すると、細胞外の塩の濃度が上がり、浸透圧により細胞内の水が細胞膜を通して移動する。その結果、細胞内の塩濃度が高くなり、また、細胞外の氷から

機械的な力を受け、細胞は壊死する。しかし、すべての細胞が壊死には至らない。さらに温度を下げていくと、細胞内にて氷が形成される(図3(b))。細胞内の氷は、機械的に原形質構造を破壊し、すべての細胞を壊死させる。組織を冷却する速度を速くすると、細胞内の脱水が追いつかず、塩の濃度が上がりにくい。したがって、冷却速度が速くなるほど、より高い温度で細胞内にて氷が発生し、細胞壊死が得られる。

細胞レベルの傷害機序を上述べたが、さらに組織(in vivo)としての傷害機序がある。凍結領域内にある微小血管においては、その内皮細胞が比較的容易に損傷される。損傷を受けた内皮にて血栓閉塞を起こし、組織への血液の供給が滞って虚血壊死にいたる(図3(c))。最近の報告によれば、アポトーシス(細胞の自然死)の誘導も細胞死の機序の一つとされている。数々の in vivo 試験が報告されてきており、腎臓については、凍結領域の中心域に均一な凝固壊死領域を認め、その辺縁の数mmに部分的壊死と炎症反応を認めることが報告されている²⁻⁴⁾。



(a)細胞外凍結

(b)細胞内凍結

(c)虚血壊死

図3 凍結壊死の機序

辺縁にある部分的壊死の領域を可能な限り少なくするためには、2サイクル凍結が有効とされている。2サイクル凍結とは、十分な凍結領域を得た後、しばらく凍結をオフし、辺縁が解けて凍結領域が小さくなった頃、再度、凍結を行って前回と同じ凍結領域を得ることである。これにより、辺縁の組織は、凍結-解凍-凍結-解凍と、相変化を多く受け、組織損傷の程度が向上される。3サイクル目以降は、あまり効果が確認されていない。

それでも、辺縁の部分的壊死領域は存在する。そのため、小径の腎腫瘍の完全壊死を目的とした場合、腫瘍に対する凍結領域のマージンとして、5~10mmが目標とされる。

【低温の発生】

一般の表在疾患用の冷凍手術器には、寒剤として、安価で入手容易な液体窒素が用いられている。プローブ状の二重管に液体窒素を灌流させるタイプもある。しかし、細径のニードルの先端へ液体窒素を送り込むとすれば、ホースの全経路にわたる太い断熱材が必要となり、フレキシビリティが著しく損なわれ、ニードル部へバネのように元に戻ろうとする強いホースの力が加わったままとなる。臨床使用において、このような力が細いニードルに加わり続ければ、著しく使用困難なものになると想定される。

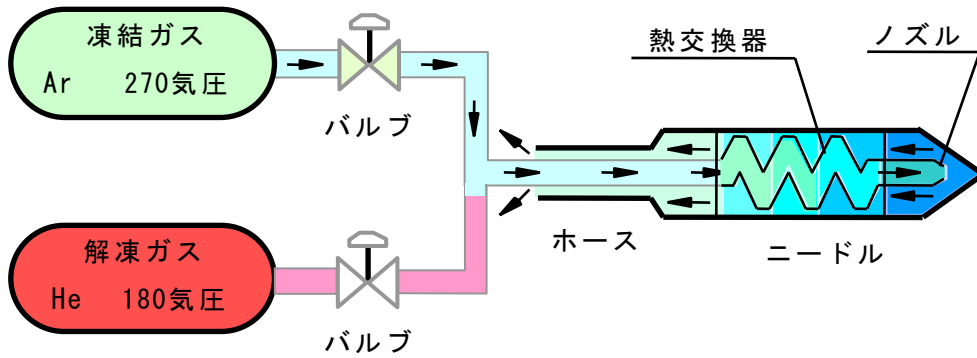
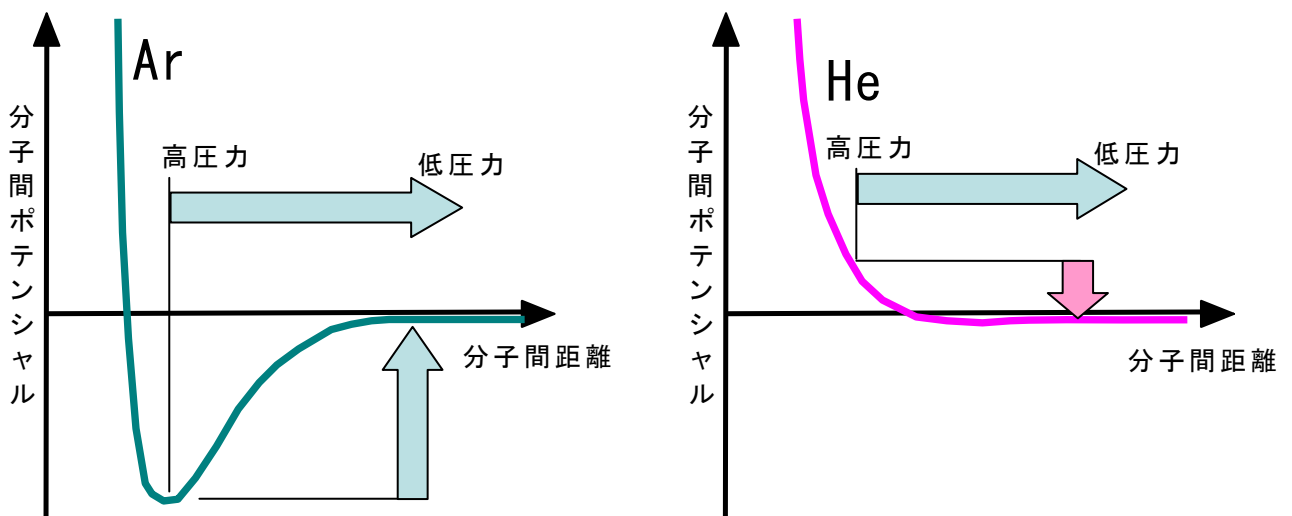


図4 動作原理

本装置は、室温で高圧のアルゴンガスを寒剤として使用し、ニードルの径については、1.5mm径(17ゲージ)を実現している。ニードルに供給された室温の高圧ガスは、図4に示すように、ノズルにて大気圧まで減圧され、ジュール・トムソン効果により瞬時に低温となる。低温のガスは、ニードル内の熱交換器にて、往路のガスに暖められて室温となり、二重のホースとなった外側を戻り、排気される。ホースは、断熱の必要が無く、フレキシブルでニードル部へ与えるテンションは少ない。ガスをヘリウムに切り替えれば、逆に、ニードル先端部を加温する。組織に凍結固着したニードルを暖めて抜去可能とし、別の位置へスムーズに配置しなおすことができる。

高圧ガスによる低温そして高温の発生は、ジュール・トムソン効果を利用している。アルゴンのような大きい原子番号の分子は、圧力を上げて互いに近づけると、軌道電子が重なりあって、ある距離を維持して落ち着く性質を持つ。図5(a)のポテンシャルエネルギーが下がっている部分がこれにあたる。この状態から圧力を下げて、互いに引き離すと、アルゴンは外からエネルギーを奪い、ポテンシャルエネルギーが上がる。この際に外から奪うエネルギーはアルゴンの運動エネルギーであり、よって、アルゴンガスの温度が下がる。一方、ヘリウムのような軌道電子の少ない分子は、軌道電子の重なりによる力よりも、核同士の反発力が強く、圧力を加えて分子同士が近づくと、ポテンシャルエネルギーが上がる(図5(b))。この状態から圧力を下げて、分子間の距離が離れると、ヘリウムのポテンシャルエネルギーが下がる。下がったポテンシャルエネルギーは、ヘリウムの運動エネルギーに変換され、ヘリウムガスの温度が上がる。



(a)アルゴンガスによる冷却

(b)ヘリウムガスによる加熱

図5 ジュール・トムソン効果の説明

凍結する範囲は、ニードルの本数と凍結時間により調整する。概して、2cm 径の小径腎腫瘍には2本、3cm 径弱には3本を1cm 間隔で配置することが典型例とされている。実際の凍結領域は、血流量、近傍の血管等の影響を受ける。凍結不足が発生した場合は、凍結の弱い箇所へニードルを追加して再凍結する、または、凍結の弱い箇所へニードルを寄せた穿刺を行い再凍結する等を行う。凍結の開始は、複数本のニードルに対して同時に行い、凍結領域は、各ニードルから広がり、数分後に各凍結領域が融合し、10分ほどかけて一つの塊として成長していく。その成長は、次に述べるように、目視、各種画像診断装置により、モニタリングすることができる。

【凍結領域のモニタリング】

皮膚疾患等の凍結治療では、冷却している面積の縁から凍結領域が広がった距離だけ深部方向へも凍結が進展しているものとして治療を行っている。深部の病変の場合、目安となるものがないため、画像診断装置による凍結領域のモニタリングが要求される。

MRIは、凍結領域を無信号領域として画像上に明瞭に描出できる。凍結領域では、スピンスピン相互作用が非常に強く、T2 緩和時間が著しく早い。そのため、RF を照射した後、MRI 信号を受信しようと待ち受けた時には、すでに MR信号は検出できないほど微弱となる。MRI は、断層面を任意に設定でき、さらに、分解能・撮影範囲・撮影時間を設定できる特長がある。この特長を活かし、穿刺においては、ニードルの穿刺面に沿った撮像面を設定し、分解能等を犠牲にした速い撮像シーケンスによる撮影、つまり準リアルタイム撮影を繰り返すことができる。凍結中は、凍結領域が約10分かけて広がるという緩徐な進展であるため、比較的時間的余裕をもって、モニタリングが可能である。たとえば、腫瘍すべてを撮影領域とし、比較的高い分解能で息止め撮影を繰り返し、周囲正常臓器・器官への影響、凍結領域がマージンをもって腫瘍を覆ったことを確認することができる。

今回承認を得た当社の冷凍手術器においては、治験時にモニタリング装置として MRIが併用された⁵⁻⁶⁾。そのため、現在、モニタリング手段としてMRIのみが添付文書に記載されている。一方、海外においては、超音波診断装置、X線CT装置を併用した報告が多い。以下、技術的な解説として、超音波診断装置とX線CT装置の併用について記載を加えておく。

超音波診断装置は、音響インピーダンスの変化を画像化するものであり、穿刺等においては、リアルタイム性が高く、簡便であり、凍結領域のモニタリングにおいては、結／非凍結の界面において非常に大きいインピーダンス変化があるため、明瞭な境界面を映し出す。しかしながら、超音波が境界面にてほぼ全反射されるため、その裏側を確認することはできない。海外での腎腫瘍への適用においては、開腹下⁷⁾または腹腔鏡下⁸⁾で対象臓器までアプローチし、直接的に対象臓器に探触子を当てて、様々な方向からモニタリングしつつ凍結治療を行った報告が最も多い。

凍結した組織は、体積が膨張するため、X線 CT 装置では、30HUほど低強度の領域として認識できる。ほぼリアルタイムに画像を表示する装置もあり、海外での腎腫瘍への経皮的凍結治療において、最も使用報告の多い画像診断装置である⁹⁾。欠点としては、被ばくがある程度あることと、2～3cm 径の腎腫瘍の場合、ニードル2～3本を平行に配置する必要があるが、ニードル1本では金属アーチファクトが許容範囲であっても、複数本使用においては、金属アーチファクトが強く出現して、腎門部等の細かい様子が見えなくなる恐れがあることである。

【おわりに】

ニードルを穿刺して深部組織を凍結できる本冷凍手術器は、2001年～2002年に治験が行われ、

2010年1月に小径腎腫瘍を適用として薬事承認を受け、2011年7月に保険収載されて、所定の施設基準を満たす施設においては、K773-3 腹腔鏡下小切開腎(尿管)悪性腫瘍手術および K936-2 自動吻合器加算が併せて算定されることとなった。現在、治療実績が少しずつ積み重ねられてきている。薬事承認条件の一つである使用成績調査も進んでおり、深部組織の凍結壊死という新しい機序を利用した治療法の有効性と安全性について、再審査を受ける予定である。少ない痛み、画像ガイド・モニタリング下での低侵襲性が活かされ、患者のニーズに応える治療の一つとして普及することを期待する。

【参考文献】

- 1) Gage AA, Baust J; Mechanisms of tissue injury in cryosurgery; *Cryobiology*; 37 (3) 171-186; 1998
- 2) Janzen NK, Perry KT, Han KR, Kristo B, Raman S, Said JW, Beldegrun AS, Schulam PG.; The effects of intentional cryoablation and radio frequency ablation of renal tissue involving the collecting system in a porcine model; *The Journal of Urology*; 173,4,1368-1374; 2005
- 3) Chosy SG, Nakada SY, Lee FT Jr, Warner TF.; Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine.; *The Journal of Urology*; 159,4,1370-1374; 1998
- 4) Rupp CC, Hoffmann NE, Schmidlin FR, Swanlund DJ, Bischof JC, Coad JE.; Cryosurgical changes in the porcine kidney: histologic analysis with thermal history correlation.; *Cryobiology*; 45,2,167-182; 2002
- 5) 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.; *International Journal of Urology*.;13,7,880-884; 2006
- 6) 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
- 7) Davol, P E, Fulmer, B R, Rukstalis, D B: Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses.. *Urology* 68:2-6,2006
- 8) 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* 175:1225-1229,2006
- 9) Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, Chow GK, Blute ML, Charboneau JW: Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors.. *J Urol* 179:2136-2140,2008