

(1) 海外文献の概要

Rukstalis et al⁹⁾は、肋骨下を切開して経腹膜的に腎腫瘍へアプローチし、術中超音波下にて3~8mm径のクライオプローブ1~3本を腫瘍に穿刺して腫瘍を5mm以上のマージンをもって凍結した。29症例を治療し、腫瘍径は平均2.75cm (範囲：1~4.7cm)であった。合併症は、施術に関連したうっ血性心不全の1例、透析を必要とする腎不全(術後6ヶ月後、8ヶ月後、31ヶ月後)の3例、合計4例であった。出血は、平均200mL(範囲：50~3000mL)であった。輸血は、脾臓被膜の裂け目から約1000mLが出血した1例、Ice Ball Crackingの1例、計2例に行った。腎被膜亀裂が4例あったが、トロンビン含浸ジェルフォームによりその出血を抑えた。腫瘍残存が1例あり、再度、冷凍手術の治療を行った。全症例のうち23症例は、画像診断による観察が行われ(中央値：16ヶ月、範囲：1~43ヶ月)、1例に、病変の造影MRI検査にて血流を示す造影があるが病変の縮小を観察している。完全寛解(CR)に至ったのは、21/23症例(91.3%)であった。

Gill et al¹⁰⁾は、約4cm径以下で辺縁部の腎腫瘍32例に対して術中超音波ガイド下の腹腔鏡下冷凍手術を施行した。腎後面部及び外側部の腫瘍へは後腹膜的(22例)に、腎前面部の腫瘍へは経腹膜的(10例)にアプローチし、術中超音波下にてクライオプローブを1本穿刺した。腫瘍径は平均2cm。手術時間は平均2.9時間。出血量は平均66.8mL(範囲：10-200mL)。合併症は、術中にリトラクターによる肝表面の裂傷1例(保存的に解消)、術後に腎周囲血腫1例(保存的に解消)とヘルペス性食道炎1例を認めた。観察期間は平均16.2ヶ月(範囲：7-23ヶ月)。画像診断を行った27例については、凍結域が濃染されず経時的にその体積が減少することを確認した。CTガイド下の針生検を施行した23症例については、副腎皮質を得た例を除き、すべて陰性であった。

Lee et al¹¹⁾は、約4cm径以下の腎腫瘍40症例に対して術中超音波ガイド下の腹腔鏡下冷凍手術を施行した。腫瘍位置に関わらず全て後腹膜的にアプローチし、術中超音波下にてクライオプローブを1本穿刺した。腫瘍が視野にある場合は、直視と超音波ガイドにより穿刺し、視野に無い場合は、経直腸穿刺用探触子により超音波画像下にて穿刺を行った。手術時間は平均5時間、出血量は平均92.5mL(範囲：50-200mL)だった。合併症は、脾臓の凍結損傷が1例(ドレインを留置し、術後9日目に退院)、術後の回復室での心電図の異常が1例(心筋梗塞の可能性は排除された)、心房細動1例(ヘモグロビン低値のため輸血)があった。観察期間は平均14.2ヶ月(範囲：1-40ヶ月)。1例は凍結不十分であることが判明した。残りは再発なく生存。

Shingleton et al⁵⁾は、造影画像診断により濃染される腎腫瘍20症例(22腫瘍、平均：3.8cm径、範囲：2.8~7cm)に対し、本治験と同様に、MR画像下の経皮的冷凍手術を施行した。出血傾向がなく、金属ステント、ペースメーカー

一を埋植されていないことを選択条件とした。18 症例が全身麻酔下の施行であった。合併症は、腎周囲血腫 4 例と皮下の膿瘍 1 例（ドレナージと抗生剤の経口投与により回復）であった。5cm 径の腫瘍を持つ von Hippel-Lindau 病の症例 1 例が腫瘍残存となり、再度冷凍手術を行った。平均 9.1 ヶ月、範囲 3~14 ヶ月の観察期間にて、再発した症例はない。

（2）海外文献に関する考察

上記の海外文献では、一般的な外科手術と同様、うっ血性心不全、心房細動、心電図異常が発生している。本治験にても発生する可能性はあったと考える。しかし、本治療法は、局所麻酔下での低侵襲治療であるので、その確率は相対的に低いと思える。ただし、本治験にて穿刺時の迷走神経反射による徐脈が発生しており、このような穿刺による反射に注意する必要がある。

また、術後に腎不全を発症する報告がある。冷凍手術は凍結しない正常周囲組織は温存されるという特長を持つが、マージンを多く設定すると、腎機能の低い症例では、本治験においても発生する可能性があったと考える。

さらに、上記の冷凍手術では、Ice ball cracking と呼ぶ凍結組織の亀裂による出血が報告されている。露呈した臓器の表面まで凍結範囲が広がった症例にて、特に、凍結を終えた時に発生することが多いと報告されている⁴⁾。Ice ball cracking の発現は、凍結による組織の体積膨張と脆性劣化によると考えられる。水は氷になるとき、9%ほど体積が膨張する。同様に生体組織も凍結によって体積が膨張する。凍結範囲が広がるにつれ、体積膨張による応力が凍結範囲内に蓄積される。また、凍結した組織は、脆性、つまり、外力による変形の小さいうちに破壊する性質が増す。亀裂は、凍結範囲内に蓄積された応力がある限界を超えたときに発生すると考えられる。特に、凍結範囲が表面に達すれば、それまでほぼ均等な応力分布をもって成長してきた凍結範囲に、応力の不均一が生じ、応力の集中する箇所が現われる。そのため、表面に達した凍結範囲にて、亀裂が発生しやすくなるものと考えられる。さらに、凍結を中止すると、凍結範囲の内側の温度が-100℃以下という極低温から約-20℃くらいまで急激に上昇し、それに伴う急速な体積膨張と応力発生をもたらす。そのため、凍結を中止した時に亀裂を生じやすいと考える。

しかし、経皮的穿刺によるアプローチの場合、凍結した腎表面が露呈されないため、Ice ball cracking による被膜亀裂は発生しにくいと考える。かりに出血したとしても、出血の様子は、併用しているMR画像診断装置によって観察でき、早めの臨床判断が可能である。また、腎臓を囲むGerota筋膜や脂肪被膜は、穿刺の損傷を受けるのみであり、ほぼ保存される。したがって、腎臓からの出血は、腎周囲血腫に留まり、保存的な経過観察で対処できることも多いと考えら

れる。本治療でみられた腎周囲血腫2例はこのような症例であると考えられる。しかしながら、増大する後腹膜血腫、多量の血尿等が観察されれば、処置が必要であると考えられる。

上記シリーズでは、脾臓、肝臓、膵臓への損傷が報告されている。腎臓は、右腎が肝臓、大腸、十二指腸に隣接し、左腎が胃、膵臓、脾臓、小腸、大腸に隣接している。本治療では、MR画像ガイド下の経皮的アプローチを採用し、穿刺アプローチと凍結において、不如意に隣接した他臓器に損傷を与えることはなかった。MR画像ガイドは、有効であったと考える。

近年、冷凍手術後のフォローアップが報告されてきている。それらを表4.3-43にまとめた。また、米国では凍結療法に関する合併症について139例の多施設（4施設）後ろ向き調査の結果が報告されている³¹⁾。本報告では全症例のうち19例で合併症が発生しており、なかでも重大な合併症としては、輸血が必要な出血（経皮的アプローチによる）1例と、腹腔鏡下に腫瘍にアクセスできない際の開腹移行1例、が報告されている。最も多い合併症（14例）としては、プローブ刺入部位の痛み、あるいは凍結による知覚異常が報告されている。他に、術後尿路系感染2例、術後肺感染症1例、少量出血1例、血清クレアチニン上昇1例、創傷感染1例、呼吸困難感1例が報告されている。しかしながら、合併症の半数以上は、凍結治療導入初期に生じており、経験を積むにつれて合併症が減少することが示唆されている。本報告では、長期データが必要とすつつも、開腹あるいは腹腔鏡下腎部分切除術に比較すると、凍結治療は合併症（出血、尿管損傷、急性腎障害など）の発生率が低く安全な治療であり、部分切除術の代替となる可能性が指摘されている。

表4. 3-43 海外文献における安全性に関する報告

海外文献	技術	治験機 と同型	腫瘍数 (患者数)	腫瘍径	観察期間	合併症
Gill ¹³⁾	鏡視下	× 他社の 同一原 理機	60個 (56人)	平均： 2.3cm 範囲： 1-5cm	3年	血腫1例 心不全1例 胸水1例 ヘルペス性食道炎1例
Cestari ¹⁴⁾	鏡視下	× 他社の 同一原 理機	37個 (37人)	平均： 2.57cm 範囲： 1-6cm	平均： 20.5月 範囲： 1-36月	発熱3例 皮膜亀裂2例 血尿1例 壊死縮小による尿路障害1例
Silverman ¹⁵⁾	MR下 経皮	○	26個 (23人)	平均： 2.6cm 範囲： 1.0-4.6cm	平均： 14月 範囲： 4-30月	腎周囲血腫1例 膿瘍1例
Lee ¹¹⁾	鏡視下	× 他社の 同一原 理機	20個 (20人)	範囲： 1.4-4.5cm	平均： 14.2月 範囲： 1-40月	心電図異常1例 膀胱損傷1例
Khorsandi ¹⁶⁾	開腹下	× 他社の 同一原 理機	17個 (17人)	中央値： 2.0cm 範囲： 1.1-4.2cm	中央値： 30月 範囲： 10-60月	皮膜亀裂2例 下痢1例 うっ血性心不全1例 発熱3例 静脈外漏出1例 イレウス1例 創開放2例 卒倒1例
Moon ¹⁷⁾	鏡視下	× 他社の 同一原 理機	16個 (16人)	平均： 2.6cm 範囲： 1.5-3.5cm	平均： 9.6月 範囲： 1-28月	肺炎1例
Nadler ¹⁸⁾	鏡視下	× 他社の 同一原 理機	15個 (15人)	平均： 2.15cm 範囲： 1.2-3.2cm	平均： 15.1月 範囲： 4.9-27.2 月	呼吸困難感1例 イレウス1例

表4. 3-43 海外文献における安全性に関する報告(続き)

海外文献	技術	治験機 と同型	腫瘍数 (患者数)	腫瘍径	観察期間	合併症
Hegarty ²⁴⁾	鏡視下 US	—	164 個 (161 人)	平均： 2.56cm 範囲： 1.0-5.0cm	平均： 36 月	うっ血性心不全 1 例 心筋梗塞 1 例 血胸 1 例 尿漏れ 1 例 閉塞性単腎症 1 例 気胸 1 例 腎周囲液貯留 1 例 輸血 4 例
Swell and Shingleton ²³⁾	MR 下 経皮	—	120 個 (103 人)	範囲： 1.1-7.5cm	平均： 35 月	穿刺部膿瘍 1 例 後腹膜出血 1 例 血尿 2 例
Atwell ²⁶⁾	CT 下 経皮	× 他社の 同一原 理機	115 個 (110 人)	平均： 2.6cm 範囲： 1.0-4.6cm	平均： 13.3 月 範囲： 3-32 月	肺水腫 1 例 血腫 3 例 血尿 1 例 肺塞栓 1 例
Finely ²⁸⁾	鏡視下 US	× 他社の 同一原 理機	24 個 (19 人)	平均： 3.0cm 範囲： 1.2-5.4cm	平均： 13.4 月	出血 2 例 深部静脈血栓症 1 例 腎不全 1 例
	CT 下 経皮	× 他社の 同一原 理機	19 個 (18 人)	平均： 2.7cm 範囲： 1.5-4.7cm	平均： 11.4 月	出血 5 例 深部静脈血栓症 1 例 腸管損傷 1 例 頸静脈血栓 1 例
Bandi ²⁹⁾	鏡視下 US	—	68 個 (58 人)	平均： 2.2cm	平均： 22 月	出血 1 例 腸管損傷 1 例 心房細動 1 例 麻薬過量投与 1 例 呼吸困難感 1 例 腎周囲血腫 2 例
	CT/US 下経皮	—	20 個 (20 人)	平均： 2.2cm	平均： 12 月	尿漏れ 1 例 腎周囲血腫 1 例 神経痛 2 例
Lawatsch ³⁰⁾	鏡視下 US	—	81 個 (59 人)	平均： 2.5cm	平均： 26.8 月	開腹 2 例 出血 1 例
Davol ²⁷⁾	鏡視下 /開腹	—	48 個 (48 人)	平均： 2.6cm 範囲： 1.1-4.6cm	平均： 64 月	イレウス 1 例 骨折 4 例

(3) 1.5mm径ニードルの海外使用状況

冷凍手術器における技術開発が進み、より細径の 1.5mm プロープによる臨床経験が報告されている。Pantuck³³⁾らは、腎上極の 3cm 大の腫瘍 1 例に対し、超音波モニタリングにより開腹下にアプローチし腫瘍縮小に成功したと報告している。特に、これまでは 2mm 以上のプロープで止血処置が必要とされていたにも関わらず、1.5mm プロープでは止血処置を必要としなかったことについて、1.5mm プロープの有用性を強調している。同様に、Weld KJ³⁴⁾らは、1.47mm プロープをルーチンに使用し、出血や尿管損傷が最小限に抑えられるため、止血剤の準備が不要であったことを報告している。さらに、1.5mm プロープを用いた治療に対する中長期的フォローアップに関する報告も出始めている。Bashmann³⁵⁾や Wyler³⁶⁾らは、腎癌 14 例（平均腫瘍径 2.8cm (2.0-4.0cm)）に対して鏡視下に後腹膜腔的にアプローチし、平均 21 ヶ月 (2-42 ヶ月) の観察期間において、治療と無関係の死亡 2 例以外に再発例がなかったことを報告している。1.5mm プロープの有用性としては、前述と同じく腎瘻や重大な血尿といった合併症がないことを挙げている。腎破裂などによって起こる輸血が必要な出血もなかったと報告している。Bashmann は、1.5mm プロープについて、2mm プロープ等に較べて凍結範囲の縮小の可能性を指摘しているが、これらについてはプロープを複数本同時に使用することで解決が可能であるとしている。また、複数本同時使用についても、新たな有害事象の発生は見られず、プロープ一本で腫瘍中心を捉える方法に較べ、容易で安全であると考察している。

以上より、1.5mm プロープの使用は、出血など合併症の低減など安全性の向上に寄与するものと思われる。操作方法についても 2mm、および 3mm プロープと同様であり、本治験における操作方法に変更を及ぼすものではないと考えられる。また、1.5mm プロープでは、3mm プロープに対して 2mm プロープがそうであったように凍結範囲の縮小が予想されるが、凍結範囲については MR 画像診断において明瞭にモニタリング³⁷⁾が可能であるため、治療サイクルの追加等によって対応が可能で、使用方法に変更を及ぼすものではなく、冷凍治療における選択肢が増えることが期待される。

5.9) 有用性に関する考察

本治験の腎腫瘍に対する凍結療法では、CR 率(6 週後)は、81.0% (17/21) [95%信頼区間：58.1~94.6%] であり、CR を得た症例において無再発率は81.9% (1年) 及び75.1% (3年) であった。本治験は、単回治療による評価であったが、低侵襲性と高い安全性のゆえに繰り返しが許される治療である。Shingleton¹²⁾らは、腎腫瘍 90 症例に対して MR 画像ガイド下経皮的冷凍手術を行い、腫瘍残存の場合は繰り返し治療を加えて、最終的に 92%の無再発率(中央値 30 ヶ月のフォローアップ期間)を得ている。合併症としては、重度なものとして腎周囲血腫 1 例、軽度のものとして尿路系感染 1 例、創傷感染 1 例、側腹部の知覚異常 5 例、呼吸困難感 1 例を報告している。本治験にて、腫瘍残存確認後に MR 画像ガイド下経皮的冷凍手術を繰り返したとすれば、Shingleton らと同等の成績が得られたものと考えられる。

本治験の腎腫瘍治療における有害事象は、短期においては、発熱(7/21)、胸水(3/21)、腎周囲血腫(2/21)、膿瘍(1/21)がある。膿瘍の1例は、術後2週目に認められ、一時は寛解を得たが、術1.5ヶ月後に皮膚面に自壊し、経皮的外瘻術を施行して、4ヶ月施行に回復を得た。それ以外は無処置又は保存的処置により回復又は改善を得た。腫瘍播種、遅発性の尿瘻・後出血等は認めなかった。

冷凍手術は、冷凍の麻酔効果により治療中の痛みがないのが特徴である。このためMRガイド下経皮的冷凍治療は、穿刺時の痛みを和らげる局所麻酔だけで施行できる。

本治療は、局所麻酔で施行可能な低侵襲治療であり、手技の安全性が高く、遅発性の尿瘻・出血のリスクが低く、正常腎細胞を確実に残すことができる特長を持つ。以下のガイドラインでは、高齢や合併症により手術が比較的ハイリスクとなる小径腎腫瘍において治療選択肢になるとしている。

○ NCI(National Cancer Institute) Fact sheet: Cryosurgery in Cancer Treatment: Questions and Answers

「Cryosurgery may offer an option for treating cancers that are considered inoperable or that do not respond to standard treatments. Furthermore, it can be used for patients who are not good candidates for conventional surgery because of their age or other medical conditions.」

○ 日本癌治療学会 がん診療ガイドライン

「腎癌に対する経皮的局所治療法としてのラジオ波焼灼術(RFA)は、合併症も少なく小さな腎癌に対する代替療法となり得る(グレード C1)。腫瘍が小さく外方に突出する場合は完全壊死が期待できるが、腫瘍が大きく中心部にある場合は再発の危険性が高い。

凍結療法についても同等の成績である。全身状態が不良な場合や腎摘除術・腎部分切除術を拒否する場合、経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)および凍結療法は選択可能であるが、長期成績については不明である。」

(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行ってもよい。)

○ NCCN(National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology

「a small set of elderly or infirm patients with small tumors may be offered surveillance alone or energy ablative techniques, such as radiofrequency ablation or cryoablation.」

○EAU(European association of Urology) EAU Guideline

「Currently, patients not suitable for open or laparoscopic surgery due to poor performance status with smaller peripheral tumors should be considered for the above-mentioned [Image-guided percutaneous and minimally invasive techniques, e.g. percutaneous radiofrequency (RF) ablation, cryoablation, microwave ablation, laser ablation and high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU)] techniques for RCC treatment (grade B recommendation [Based on well-conducted clinical studies, but without randomized clinical trials]).」

具体的には、次のような症例が本治療の良い適応になると考えられる。

① 多中心性腫瘍 (von Hippel-Lindau 病)

von Hippel-Lindau (VHL) 病は、網膜、中枢神経系、腎臓、副腎、膵臓、精巣上体に嚢胞や腫瘍を発症する遺伝性疾患である。特に VHL 病に発症する腎細胞癌は、両側性かつ多発性で嚢胞を合併している。しかし、一般の腎細胞癌と異なり、比較的進行が遅く、他臓器転移も少ない。現在では、腫瘍径が少なくとも 3cm になるまでは経過観察し、腫瘍径が 3cm 以上に達した時点で腫瘍の核出術を行うとされている。しかし、腎細胞癌の発生は、両側性かつ多発性であるため、何度も腎細胞癌に対する手術を余儀なくされる場合があり、腎細胞癌に対する根治性と引き換えに腎機能を喪失する可能性が高い。MR 画像ガイド下経皮的冷凍手術は、腫瘍発生度に施行することが可能で、局所制御を保ちながら腎機能を温存することができる。本治療においては、多中心性腎癌の 2 症例が該当する。この 2 症例は、同一人物であり、両側性腎細胞癌であるため、両側の腫瘍を片腎ずつ治療した例である。他臓器が隣接していたため、部分的な治療となったが、残存腫瘍径が 3cm 以下なので局所制御の目的は達している

と考える。現在（2007年11月）、観察中であり、残存腫瘍径が3cm以上に達したとき、再度本治療の適応を望んでいる。

② 異時多発(multifocal)腫瘍

腎部分切除後に局所再発した場合、先の切除術による癒着によって、手術が非常に困難となり、手術時間延長に伴う出血量増加等のリスクが増大する。このため、腫瘍径が小さくとも腎臓の温存は困難で、腎摘出となる可能性が高くなる。MR画像ガイド下冷凍手術は、開腹手術の有無に関係なく穿刺・凍結が可能であり、良い適応となると考える。本治験には、右腎全摘と左腎部分切除を受けていた1症例が含まれており、現在、再発なく生存している。

③ 腎癌とは別の癌の合併又は治療歴がある場合（多重癌症例）

多重癌では、現在は最も予後を決定する可能性のある癌を最優先して治療を行うのが原則である。腎癌の手術による利益を受ける可能性がありながらも、手術そのものの侵襲が高く、患者のQOLが著しく悪化すると判断した場合、局所制御性と低侵襲性ことから、MR画像ガイド下経皮的冷凍手術が選択肢に加わると考える。本治験においては、糖尿病合併し結腸癌肺転移歴のある1例、結腸癌手術歴のある1例が該当する。前者は、腎腫瘍の再発は無かったが、結腸癌肺転移のため死亡した。後者は、再発なく生存している。

④ 手術が比較的ハイリスクな症例

ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery, American College of Cardiology / American Heart Association, 2002によるとMajor clinical predictors（不安定な冠症候群、非代償性心不全、重度不整脈、重度弁膜症）を持たず Intermediate Clinical predictors（軽度狭心症、心筋梗塞歴、代償性心不全、心不全歴、糖尿病、腎不全）を持つ症例に対しては、中程度リスクの手術(腹部・胸部手術等)の施行に様々な条件を課すが、低リスクな手術(鏡視下手術等)は、無条件に施行できるとしている。MR画像ガイド下経皮的凍結治療は、低リスク手術に相当すると考えられる。

本治験においては、糖尿病合併し虚血性心疾患歴のある1例、糖尿病合併の3例、不整脈の1例、腎不全の1例が該当し、これら症例にて認めた有害事象としては、胸水（術後より6週間）1例と徐脈（術中）1例のみである。治験後の経過調査においても、関連のある有害反応は認められなかった。したがって、上記のような比較的ハイリスクな症例には、良い適応であると考えられる。

ただし、病変へのアプローチ方法については症例に応じた選択が必要となる。小径腎腫瘍に対するアブレーション療法（凍結、ラジオ波、マイクロ波）の実際を明らかにするため、アメリカでは腎癌に対する低侵襲治療を専門に行う112人の泌尿器医（学術機関に所属）に対してアンケートを行っている³²⁾。病変へのアプローチ（経皮、腹腔鏡）の選択については腫瘍の局在や、周囲の解剖状況により使い分けている医師が68%であり、腹腔鏡のみ（34%）、経皮的のみ（8%）を大きく上回った。術式選択については、背側病変で安全な穿刺ルートが確保される症例（clear window）に経皮的アプローチが選択され、それ以外（腹側病変、背側でclear windowが得られない、周辺臓器に近接している）の症例では腹腔鏡的アプローチが選択されている^{28,30-31)}。症例に応じたアプローチの選択が必要となっている。

5.10) 申請の妥当性

治験では、深部臓器への穿刺と凍結プロセスをモニタリングできるMR画像診断装置を併用し、小径腎腫瘍21症例に対する冷凍手術の短期腫瘍制御効果を確認できた。MR画像ガイド下経皮的冷凍手術の単回のCR率は、81%(17/21)であった。評価方法は、6週後の造影画像によった。腫瘍残存となった4例のうち2例は、隣接する他臓器の保全を優先して部分的治療となったものである。残る腫瘍残存の2例は、マージン不足によると考えられる。有害事象は、短期的にはほぼ必発する一時的で軽い発熱及び穿刺部痛、散発する胸水(3例)、膿瘍(1例)、血腫(2例)であった。膿瘍1例はドレナージを施行して回復を得た。それ以外は無処置にて回復を得た。

また、治験後のフォローアップ（腎腫瘍の全例）を実施し、CRを得た症例に関する無再発率は81.9%（1年）及び75.1%（3年）であった。中長期の有害事象は、寛解を得ていた膿瘍が皮膚面に自壊して経皮的な外瘻術を施行した1例であった。遅発性の尿瘻・出血は見られなかった。再発は、腫瘍辺縁からの局所再発で、凍結域のマージン不足か、辺縁部に血流豊富な血管等があり致死的低温に到達しかなかったものと考えられる。

治験機器CRYO-HITと同型の冷凍手術器を使用してMR画像ガイド下で腎腫瘍の冷凍手術を同様に実施した海外の120腫瘍/113人の報告^{12, 15)}においても、高い安全性を確認することができる（表4. 3-43参照）。

本治療法は、MR画像診断装置を併用して局所麻酔下にてプローブを経皮的に穿刺して腫瘍を凍結するもので、治療域の制御性が高く、低侵襲で安全性の高い治療法である。それゆえ、腫瘍の残存・再発を確認した後の繰り返し治療が正当化できるものと考えられ、繰り返し治療による高い局所制御性を提供でき

ると考える。

本治験の腎腫瘍の症例数は22例であり、治療の最終的な有効性と安全性だけに着目すると薬事承認申請する妥当性は弱いといえる。しかし、治療を構成する要素一つ一つに分解して着目すると、各要素における不確実な事項は少なく、さらに、治療進行上の要所では医師の画像による臨床判断と必要であれば修正が加わる。工業製品の製造工程では、要所々々にて工程内検査を受けて品質基準に収める修正が入っており、製品の品質を工程内で作りこんでいる。製品ができた最後に品質基準を確認するより安定した生産を可能としている。これと同じように、最終的アウトプットのみによって評価せざるを得ない治療と比較すると、工程内にて確認・修正ができる本治療法は確実性が高く、腎腫瘍22例によって医療機器として薬事承認申請できる妥当性があると判断する。また、同じ理由により製造販売後臨床試験を実施する必要はないと判断する。

以下、既に記述していることと重複するが、治療プロセスを経時的に要素分解して記述する。個々の要素については、不確実性が少なく、治療進行上の要所にて医師による臨床判断と必要があれば修正されることがわかる。

① 標的腫瘍と周囲の立体的把握

- ・治療直前に、多断面のMR画像を撮影することで、腎とその周辺の臓器・器官の位置を立体的に把握できる。また、通常のMR撮影にて腫瘍が不明瞭であっても、ガドリニウム系造影剤により腫瘍を明瞭に描出できる。その造影効果は治療の間保たれ、標的腫瘍は常に捕捉可能である。
- ・MR撮影は放射線被曝等の生物学的影響を与えないので、術者は十分な情報が得られるまで撮影条件を変えて撮影を繰り返すことができる。
- ・治験において、腫瘍が確認できずに、治療中止となることはなかった。

② 治療域（凍結域）のデザイン

- ・腫瘍の寸法と形状に応じた凍結域は、クライオプローブの径・本数・配置によりデザインできる。均一な組織であれば再現性のある凍結域を実現できる。凍結域の進展が部分的な血流等の影響のため不十分となることがあるが、その様子は術中のMR画像にて確認できる。術者は、進展の不十分な箇所へプローブを追加したり、配置を変更することで凍結域の不足に対応することができる。

③ 穿刺経路の確保

- ・腎臓は後腹膜臓器であり、背部から他臓器を避けた安全な穿刺が可能である。腎上極に関しては、胸膜がかぶさっているが、下側から上方へ向けた

穿刺経路により胸膜を回避したアプローチが可能である。

④ 穿刺

- ・腫瘍までの穿刺は、一般的な穿刺手段を採用しており、狭い意味での穿刺における安全性・有効性、つまり、針の強度、摩擦抵抗、直進性等に関しては、本医療機器は影響を与えない。

⑤ 穿刺時のモニタリング

- ・MR画像診断装置は任意の指定断面を撮影でき、穿刺経路が体軸に対して斜めであっても、その穿刺経路を含む面の撮影が可能である。また、撮影条件を変えることで1～3秒間隔での撮像も可能となり、穿刺プロセスを準リアルタイムに画像化して提示できる。したがって、MR画像ガイド下にて安全確実な穿刺が行える。他臓器・器官等の近傍にて精密な位置関係を把握する必要がある場合は、多断面のMR撮影を行い、空間的に正確な位置関係を把握することができる。

⑥ プローブ固定（出血と位置ずれの防止）

- ・クライオプローブの位置が定まると、プローブ先端部の温度を約 -20°C に冷却しプローブを周辺組織に凍結固着させる。そのため、腫瘍部からの出血とプローブ位置ずれを防ぐことができる。

⑦ プローブ配置の確認

- ・全てのクライオプローブの配置を終えたとき、多断面のMR画像を撮影することで、腫瘍とクライオプローブの位置を立体的に確認できる。位置を修正する場合は、冷凍手術器にて該当プローブのモードをThawにすると直ちに凍結固着部が融解され該当プローブを操ることが可能となる。

⑧ 治療域（凍結域）のモニタリングと制御

- ・凍結域は、MR画像にて明瞭な黒く抜けた無心号領域として描出される。
- ・凍結域が数cm径まで進展するのに数分間かかる。したがって、時間的余裕をもって多断面の撮影を繰り返し、凍結域の進展、腫瘍をカバーしていく様子、他臓器・器官との位置関係を立体的に把握することができる。
- ・凍結域の進展は、冷凍手術器にてプローブモードをFreezeにすると進み、Offにすると直ちに止まる。つまり、術者は数分間かけて成長する凍結域を時間的余裕を持って立体的に確認でき、危険な重要組織・器官へ凍結域が進展する前に確実に凍結を停止することができる。

- ・腫瘍をマージンをもってカバーできない場合は、クライオプローブを追加または配置を変えて、凍結不足域に対する凍結治療を追加することができる。

⑨ 凍結壊死

- ・ウサギ腎の凍結壊死のin vivo試験（添付資料ホ-1）によれば、凍結域の内側数mmは生きた細胞と壊死した細胞が混在する炎症性移行部であり、さらにその内側は均一に壊死した領域である。また、凍結を受けていない組織は正常に保存される。同様の腎に対するin vivo試験結果は、Long JPら¹⁹⁾、Shingleton WBら²⁰⁾、Remer EMら²¹⁾によっても報告されている。
- ・凍結域はMRIにて明瞭にモニタリングできるため、正常腎細胞を不必要に損なうことなく、標的腫瘍を凍結壊死により治療することができる。
- ・治療中は、低温による麻酔効果があるため、患者は痛みを覚えない。したがって、穿刺部の局所麻酔にて施行可能であり、全身麻酔による周術期のリスクを伴わない。
- ・治療の機序は、加熱という活性化させる反応ではなく、凍結つまり固体化という静的な相変化を利用したものであり、腫瘍細胞の播種の可能性は低いと考えられる。
- ・開腹下または内視鏡下の腎の冷凍手術の報告では、露呈された凍結組織に亀裂が生じて解凍後にコントロール困難な出血をもたらす Ice ball cracking が散見される^{14,16)}。凍結による体積増加が応力を生じ、露呈された部分、特にクライオプローブ刺入部に応力が集中して亀裂を生じるものとする。本治療ではそのような出血は確認されなかった。凍結域が露呈されない経皮的アプローチであり、応力が均一に分散されるためと考えられる。
- ・炎症反応の波及によると考えられる胸水が時々発生する。しかし、冷凍手術草創期に見られたCryoshock（強い全身性炎症反応様ショック）¹⁾の兆候等を見ることはなかった。文献報告にも確認されなかった。Cryoshockは大きな肝腫瘍（約10cm）を凍結した時に発生しやすいが、小径腎腫瘍においては凍結体積が小さいため発生しないと考えられる。
- ・凍結壊死した部分は、数ヶ月にわたって徐々に吸収されていく。膿瘍となることがあるが、ドレナージにより対処可能である。
- ・腎盂尿管移行部を凍結して3ヵ月後に観察したin vivo試験²¹⁾によれば、尿路上皮の脱落を認めるも水密性を保ちつつ修復の様子が確認されている。また、腎下の大動脈を凍結したin vivo試験²²⁾では、大動脈としての機能は温存され、30日後には修復の様子も観察されている。また、CTガイド下経皮

的凍結手術を腎腫瘍に施行したグループが後ろ向き調査の結果を報告しており、31腫瘍のうち6例に腎盂尿管移行部の凍結を認めたが、平均167日（範囲90～288日）の観察期間において、尿瘻や狭窄等の画像所見、臨床所見を認めなかった、とある。

- ・腎腫瘍に対する冷凍手術の中長期フォロー結果^{17,20-21,24-27}を文献調査したところ、285腫瘍274人に対する冷凍手術の後、遅発性の尿瘻・出血の報告を認めず、特異な有害事象も認めなかった。

⑩ 術後出血への予防的処置

- ・凍結を終えた後のクライオプローブの抜去は、一本ずつ、該当プローブモードをThawにしてプローブ表面を解凍脱離させて行い、プローブ抜去後は、残ったシースを通して止血材を充填する。腫瘍組織が完全に解凍されて血流回復する前に穿刺経路に対する止血処理を実施することができる。本治療においては、コントロール困難な出血を認めることはなかった。
- ・治療後も続けて撮影することで、組織が完全解凍した後に体腔へ出血していないか等を確認する。本治療においては、1例の腎周囲血腫を認め、近くのX線CT装置で精査した上で経過観察という判断を速やかに下すことができた。

参考文献

- 1) Seifert JK, Morris DL: World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy, *World Journal of Surgery*, 23(2)109-113, 1999
- 2) Sarantou T, Bilchik A, Ramming KP: Complications of hepatic cryosurgery, *Seminars in Surgical Oncology*, 14(2)156-162, 1998
- 3) Carvalhal EF, Gill IS, Meraney AM, et al: Laparoscopic renal cryoablation: impact on renal function and blood pressure, *Urology*, 58(3)357-361, 2001
- 4) Seifert JK, Junginger T, Morris DL: A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy; *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*; 43 (3) 141-154; 1998
- 5) Shingleton WB, Sewell PE Jr: Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance; *The Journal of Urology*; 165 (3) 773-776; 2001
- 6) Cowan BD, Sewell PE, Howard JC, et al: Interventional magnetic resonance imaging cryotherapy of uterine fibroid tumors: Preliminary observation; *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 186 (6) 1183-118; 2002

- 7) Warlick CA, Lima GC, Allaf ME, et al; Clinical sequelae of radiographic iceball involvement of collecting system during computed tomography-guided percutaneous renal tumor cryoablation; *Urology*; 67 (5) 918-922; 2006
- 8) 岸本幸一、波多野孝史、三木健太、他; 腎腫瘍に対するMRガイド下凍結療法の腎機能に関する検討; 第33回日本低温医学会総会抄録; p95; 2006
- 9) Rukstalis DB, Khorsandi M, Garcia FU, et al; Clinical experience with open renal cryoablation; *Urology*; 57 (1) 34-39; 2001
- 10) Gill IS, Novick AC, Meraney AM, et al; Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients; *Urology*; 56 (5) 748-753; 2000
- 11) Lee DI, McGinnis DE, Feld R, et al; Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results; *Urology*; 61 (1) 83-88; 2003
- 12) Shingleton WB, Louisville KY, Sewell PE, et al; Percutaneous renal tumor cryoablation: results in the first 90 patients; *The journal of urology*; 171(Suppl)463, A1751; 2004.
- 13) Gill IS, Remer EM, Hasan WA, et al; Renal cryoablation: outcome at 3 years; *The journal of Urology*; 173(6)1903-1907; 2005
- 14) Cestari A, Guazzoni G, Dell'acqua V, et al; Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup; *The journal of urology*; 172(4 Pt 1)1267-1270; 2004
- 15) Silverman SG, Tuncali K, van Sonnenberg E, et al; Renal tumors: MR Imaging-guided percutaneous cryotherapy – Initial experience in 23 patients; *Radiology*; 236(2)716-724; 2005
- 16) Khorsandi M, Foy RC, Chong W, et al; Preliminary experience with cryoablation of renal lesions smaller than 4 centimeters; *Journal of the american osteopathic association*; 102(5)277-281; 2002
- 17) Moon TD, Lee FT, Hedican SP, et al; Laparoscopic cryoablation under sonographic guidance for the treatment of small renal tumors; *Journal of Endourology*; 18(5)436-440; 2004
- 18) Nadler RB, Kim SC, Rubenstein JN, et al; Laparoscopic renal cryosurgery: the northwestern experience; *The journal of Urology*; 170(4 Pt 1)1121-1125; 2003
- 19) Long JP, Faller GT; Percutaneous Cryoablation of the Kidney in a Porcine Model; *Cryobiology*; 38 (1) 89-93; 1999
- 20) Shingleton WB, Farabaugh P, Hughson M et al; Effects of cryoablation on short-term development of urinary fistulas in the porcine kidney.; *Journal of Endourology*; 17 (1) 37-40; 2003
- 21) Remer EM, Sung GT, Meraney AM et al; Effect of intentional cryoinjury to the

- renal collecting system; *The Journal of Urology*; 163 (suppl 4); 2000
- 22) Ladd AP, Rescorla FJ, Baust JG et al; Cryosurgical effects on growing vessels; *The American Surgeon*; 65 (7) 677-682; 1999
 - 23) 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.* 94:106. Abstract MP-1609, 2004
 - 24) 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 radiofrequency ablation.. *Urology* 68:7-13,2006
 - 25) Hafron J, Kaouk JH. Cryosurgical ablation of renal cell carcinoma.*Cancer Control.* 2007 Jul;14(3):211-7.
 - 26) 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
 - 27) 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
 - 28) Finley, D S, Beck, S: Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses.. *J Urol* 180:492-498,2008
 - 29) 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* 100:798-801,2007
 - 30) 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
 - 31) Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, Moon TD, Shingleton WB, Cadeddu JA. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review.. *J Urol* 172:874-877, 2004
 - 32) Bandi G, Hedican SP, Nakada SY: Current practice patterns in the use of ablation technology for the management of small renal masses at academic centers in the United States.. *Urology* 71:113-117,2008
 - 33) Pantuck AJ, Zisman A, Cohen J, Belldegrun A. Cryosurgical ablation of renal tumors using 1.5-millimeter, ultrathin cryoprobes. *Urology.* 2002 Jan;59(1):130-3.
 - 34) Weld KJ, Figenshau RS, Venkatesh R, Bhayani SB, Ames CD, Clayman RV, Landman J. Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urology.* 2007 Mar;69(3):448-51.

- 35) Wyler SF, Sulser T, Ruzsat R, Weltzien B, Forster TH, Provenzano M, Gasser TC, Bachmann A. Intermediate-term results of retroperitoneoscopy-assisted cryotherapy for small renal tumours using multiple ultrathin cryoprobes. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):971-9. Epub 2006 Oct 27.
- 36) Bachmann A, Sulser T, Jayet C, Wyler S, Ruzsat R, Reich O, Gasser TC, Siebels M, Stief CG, Casella R. Retroperitoneoscopy-assisted cryoablation of renal tumors using multiple 1.5 mm ultrathin cryoprobes: a preliminary report. *Eur Urol.* 2005 Apr;47(4):474-9. Epub 2005 Jan 13.
- 37) Morrison PR, Silverman SG, Tuncali K, Tatli S. MRI-guided cryotherapy. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Feb;27(2):410-20. Review.