

Title	肺腫瘍の凍結療法
Sub Title	
Author	川村, 雅文(Kawamura, Masafumi) 泉, 陽太郎(Izumi, Yotaro) 塚田, 紀理(Tsukada, Norimasa) 朝倉, 啓介(Asakura, Keisuke) 中塚, 誠之(Nakatsuka, Seishi) 屋代, 英樹(Yashiro, Hideki) 井上, 政則(Inoue, Masanori) 栗林, 幸夫(Kuribayashi, Sachio) 小林, 紘一(Kobayashi, Koichi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2008
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.1 (2008. 4) ,p.5- 11
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20080400-0005

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

講 座

肺腫瘍の凍結療法

¹慶應義塾大学呼吸器外科, ²同放射線診断科

かわむら まさふみ いずみ ようたろう つかだ のりまさ あさくら けいすけ なかつか せいし やしろ ひでき
川村雅文¹, 泉陽太郎¹, 塚田紀理¹, 朝倉啓介¹, 中塚誠之², 屋代英樹²,

いの うえ まさのり くりばやし きち お こばやし こういち
井上政則², 栗林幸夫², 小林絃一¹

Summary

【Materials & Methods】 We have experienced more than 200 sessions for mainly metastatic lung tumor and small number of primary lung cancer since 2002. Cryo-probe is inserted percutaneously with local anesthesia under CT scan guide. Co-axial technique is adopted to prevent from hemorrhage and massive air leakage.

【Results】 The average of hospital stay after treatment is 2.6 days. Although pneumothorax was associated with more than half patients, 5% of them experienced chest tube insertion. Local recurrence 1 year after treatment was found 10% of tumors of 10 mm or less diameter, 30% of 11~20 mm diameter, and 40% of 20~30 mm diameter and 100% of 31 mm or more diameter. In case of large vessels (3 mm or more diameter) running within 4 mm from tumor, recurrence rate was higher compared with the same sized tumors without large vessels running nearby.

【Perspectives】 We are eager for the development of 3 D-simulation system considering the distribution of caloric value is strongly requested to improve the local control power of cryoablation for lung tumor.

Key Words : 凍結療法 cryoablation, 肺がん lung cancer, 転移性肺腫瘍 metastatic pulmonary tumor, 肺腫瘍 pulmonary tumor

【はじめに】

われわれが行っている肺の凍結療法の特徴をはじめに述べる。1) 局所麻酔下に行く。患者さんは施行中ずっと起きている。施行中肩こりなどの筋肉痛を訴える人はいるが、午後からの治療なので治療当日の朝食と夕食は食べられる。2) 皮膚は4 mm 切るだけなので治療後縫合の必要は無い。3) 治療後の平均入院日数は2.6日。ドレーンを必要とするような気胸などが起こらなければ原則2日で退院する。4) 理想的な適応は最大径15 mm以下の転移性肺腫瘍。このサイズまでであれば80%以上の局所制御が可能である。(因みに10 mm以下なら90%以上の局所制御率) 5) 一度治療した場所を再度凍結することができる。つまり局所再発については再凍結治療で対処できることも多い。以上のような特徴を持つ

た肺の凍結療法を過去5年間にわたって約200回以上の治療を行ってきた。

以下に、この凍結療法がどのような原理に基づいたどういった治療であるのかを紹介するとともに、現在抱えている問題点、今後目指している方向性についても言及する。

【凍結療法の歴史】

紀元前3000年のエジプトでは頭蓋骨骨折や化膿した傷に冷湿布が有効であることがパピルスに記載されている¹⁾。また紀元前5世紀にはヒポクラテスが出血のコントロールや関節の腫れには患部を冷やすことが有効であると記載しており²⁾、人類は古くから低温に治療効果があること知っていたことが示されている。しかし近代の低温医学が登場するには1714年のFahrenheitによる

温度計の発明、更に少し遅れての Reaumur と Celsius による摂氏 (°C) を用いた温度計の発明を待たなければならぬ。18 世紀には低温が生体に及ぼす影響について動物実験や臨床的知見の蓄積が行われた。最初に低温が悪性腫瘍の治療に用いて成功した報告は 1845 年から 1851 年に James Arnott が英国で乳癌と子宮癌に -18°C から -24°C に凍らせた生理的食塩水を用いたのが初めとされている³⁾。19 世紀の後半になると液体酸素や液体窒素などのいわゆる液化ガスを作る技術が発明されるが、医学の分野では 20 世紀初頭はドライアイスが皮膚病変の治療などに用いられ⁴⁾、液化ガスの治療への応用は 1920 年代以降となる。というのは、液化ガスは燃焼したり爆発する恐れがあるため取り扱いが難しく、1920 年代から 30 年代にかけては一部の皮膚科領域と一部の悪性腫瘍に試されたに過ぎなかった。1940 年代に入り閉鎖回路の冷却装置が開発されたが、十分な低温を発生させるに至らずこの時点ではまだ臨床への応用はなされていない。一方この時代に液体窒素 (-196°C) が商業ベースで利用可能になったため、綿球に浸み込ませた液体窒素を皮膚腫瘍の治療に用いることが Allington により 1950 年には始められている⁵⁾。ただし低温の進速度は 2 mm 程度が限界であった。1960 年代に入り Cooper が深部に穿刺可能なロッカー型の凍結用端子を開発する⁶⁾。これは先端の金属チップが液体窒素により冷却される閉鎖回路を用いるが、途中のシャフトは外部と断熱されており現在の凍結端子の原型となるものである。次いで 1967 年 Amoils が Joule Thompson 効果を利用した凍結端子の原型を開発する⁷⁾。Joule Thompson 効果とはある特定の分子では高压ガスの状態から体積が急激に膨張させられると超低温を生じるという原理である。液体窒素を用いた端子が端子中を流れる液体窒素により徐々に冷やされるのに対し、この Joule Thompson 効果を利用した端子では端子先端に送り込まれた高压ガスの急激な膨張により短時間に目的とする超低温を得ることができる点で優れており、現在われわれが利用している凍結用端子も高压アルゴンガスによる Joule Thompson 効果を利用したものである。以後、肝臓や前立腺、子宮といった深部臓器に対する凍結療法の適応が試みられるようになるとともに、凍結治療が生体臓器に及ぼす影響とそのメカニズムの基礎的な研究が進むことになる。1990 年代になると超音波が、2000 年頃からは MRI が治療対象となる部位の確認と凍結端子の誘導、更に凍結範囲の確認に利用されるようになり治療精度の向上に繋がった。すなわち凍結端子を用いた深部臓器病変に対するピンポイント攻撃が可能に

なったわけである。

現在凍結療法は肝臓、膵臓、直腸、乳腺、皮膚、脳、前立腺、子宮、口腔、骨、心筋、そして肺の病変の治療に応用されている。これから紹介する肺の凍結療法は、肺が大量の空気を含むため超音波も MRI も使えないという問題と、凍結療法自体が水から氷を作るという原点に立ち返って考えると肺にはその肝心の水が無いという問題を抱えていることに気付かれると思う。われわれがこれらの問題をどのように克服して行ったかをご紹介します。

【対象疾患】

冒頭に対象は理想的には 15 mm 以下の転移性肺腫瘍と述べたが、理論的には以下の 4 タイプの肺腫瘍に対して凍結療法を適応することが可能である。

① GGO (スリガラス状陰影) タイプの早期肺癌に対する根治的治療法として用いる方法、②比較的小型 (最大径 30 mm 以下を原則適応としている) の転移性肺腫瘍あるいは合併症など何らかの理由で手術が行えない原発性肺癌に対してその腫瘍に限定した局所根治を目指す方法、③進行肺癌に対して化学療法や放射線療法の補助的治療法として mass reduction を目的に用いる方法⁸⁾ (これには気道内に浸潤した腫瘍を凍結して気道狭窄を解除する治療^{9, 10)}なども含まれる)、④低温により腫瘍組織が壊死しても腫瘍細胞の膜表面タンパクの抗原性は温存されるので免疫療法の一環として腫瘍組織の凍結を行う方法などが考えられる。われわれは肺腫瘍の治療に凍結療法を導入するに当たり、先ず本治療法の局所根治性について臨床データを蓄積することが重要と考え、②で述べた比較的小型の転移性肺腫瘍を対象とした腫瘍の局所根治を目指す凍結療法をこれまで主として行ってきた。一方、Wang らは主に③に述べたように進行肺癌に対して mass reduction を目的に 400 例以上の症例に凍結療法を行っている。

【凍結療法の現状での適応】

①転移性肺腫瘍：上述のごとく比較的小さい転移性肺腫瘍を主な治療対象としている。具体的には、1) 最大腫瘍径が 3 cm 以下 (理想的には 2 cm 以下)、2) 転移個数が 4 ~ 5 個程度 (ただし発育が緩徐な腫瘍 (具体的には腺様嚢胞癌など) であれば 10 個程度まで)、3) 原発臓器あるいは他臓器に転移がないか、あっても今後治療できる見込みがあること、以上 3 点を満た

せば凍結治療の対象としています。

- ②原発性肺癌：すりガラス状陰影を呈する極めて早期の肺癌で、外科治療の困難なもの。相対的適応として画像上明らかなリンパ節転移がなく腫瘍径が3 cm以下の肺癌で、手術、放射線治療の適応がないもの。

【われわれの方法】

1. 体位と麻酔

患者さんにはCTの撮影台上で目標とする腫瘍に凍結用端子を刺入するのに適した体位をとってもらい、マジックベットで体を固定する。通常この状態で鎮痛薬等を投与することなく局所麻酔下に経皮的に誘導針を刺入するが、体位を長時間固定されることから患者さんが筋肉痛を訴える場合には鎮痛剤の注射を追加することがある。

2. 凍結端子の誘導

3次元的に誘導針を正確に目的とする位置へ誘導する誘導するため、3断面CTを用いている。3断面CTは中心の画面とその頭側、尾側にそれぞれに2 mm ずつ離れた画面の合計3つの画面をリアルタイムに映し出す仕組みを持ったCTである。【図1】誘導針の刺入方向が頭側や尾側に微妙にずれた場合に方向を修正するのに大変有用なシステムであるが、胸部では肋骨や肩甲骨のために必ずしも刺入点がCT上、腫瘍と同一平面に取れない場合も少なくない。そのような場合CTのガントリーを傾けてなるべく同一平面上に描出されることを心がけるが、それでも修正できない場合はCT画像上を斜めに通過する誘導針の方向を3枚の映像から推測することが可能である。このように画面を見ながら誘導針の方向を3次元的に修正することで、確実に目的とする部位に凍結端子を刺入することができる。その後この誘導針をガイドに同軸針（外筒と内筒）を刺入する。【図2】目的とする部位にこの同軸針を誘導した後、外筒だけを残す。この外筒を用いて凍結用端子を誘導する¹¹⁾。複数個の凍結端子を用いる場合（複数の腫瘍の治療や大きい腫瘍の治療の場合）にはすべての外筒が留置されてから凍結端子を肺内に誘導し、一斉に凍結治療を開始する。最大5本程度までは同時に刺入して治療を行う。

外筒の外径は最大のもので約4 mmである。外筒は通常60～150分程度肺内に留置されるので、この間に外筒周囲には凝血層が形成され外筒の除去後にはこの凝血層が空気漏れや出血を抑える役割を果たす¹²⁾。更に追加的処置として外筒を抜去するときには、外筒内に通常濃度よりも濃縮したフィブリン糊を注入し外筒の跡を充填して空気漏れ対策としている。

3. 本来空気できている肺の凍結

腫瘍の局所根治を目指すにはCT画像上描出されている腫瘍の周囲にsatellite lesion（衛星病巣；以下satellite lesion）や間質内への腫瘍の伸展があることを予想して、腫瘍を取り囲む正常肺を5～10 mm程度の厚さで凍結する必要がある。外科治療でsurgical marginを取るのと同じ考え方である。しかし肺はほとんどが空気であるため低温は伝わりにくく、また水がないため凍結しない。そこで一度凍結した肺を融解すると、凍結により壊死した内皮細胞からなる毛細血管が破綻してそこから漏れ出した血液は周囲の肺胞に流入する。漏れ出した血液は経気道的に拡がって行くため肺の含気が失われ血液で満たされる変化は小葉単位で起こりやすい。融解に続いて再度凍結すると血液で満たされた肺胞は凍結されるので小葉間隔壁を境にする形でその前の凍結範囲よりも広い範囲が凍結されていくことが画像的にも、また実験的にも確認されている¹³⁾。この凍結融解を3回くり返すことで肝臓や腎臓で得られるのと同ほ同じ大きさの領域が凍結できる。実際には5分凍結後融解し、その後10分凍結後融解を2回くり返している。【図3】

以上の技術を用いて約120の症例におおよそ200回の凍結治療を行ってきたので、その結果を概説して凍結療法の長所、短所を示す。

【結果と考察】

1. 合併症

合併症としては、気胸の発生が約半数の症例でみられた。多くは軽微な気胸のため経過観察のみで治癒し、15%程度で治療終了時に脱気を行っている。胸腔ドレーンの挿入を要する症例は全体の5%程度にみられるが、空気漏れの持続期間はおよそ7～10日である。これは穿刺経路への腫瘍の散布を防ぐため治療終了時に穿刺経路をすべて凍結しながら外筒を抜くようにしているため、空気漏れを起こしている肺実質が凍結された影響で瘢痕収縮を起こす期間と関係しているものと推測している。血痰は上述の“3. 本来空気できている肺の凍結”の項で述べた理由により本来必ず発生するはずであるが、実際には凍結部位と気管支との位置関係により血痰を経過中まったく認めない症例が3割程度見られる。その他重大な合併症としては、凍結治療により肺組織が壊死して気管支瘻を生じ手術を要したものが1例、腫瘍に近接した横隔神経が凍結され麻痺を生じたものが1例、関節リウマチのためステロイドを服用中で凍結治療により壊死した肺組織が空洞化したところにアスペルギルスの感

【3断面CT】

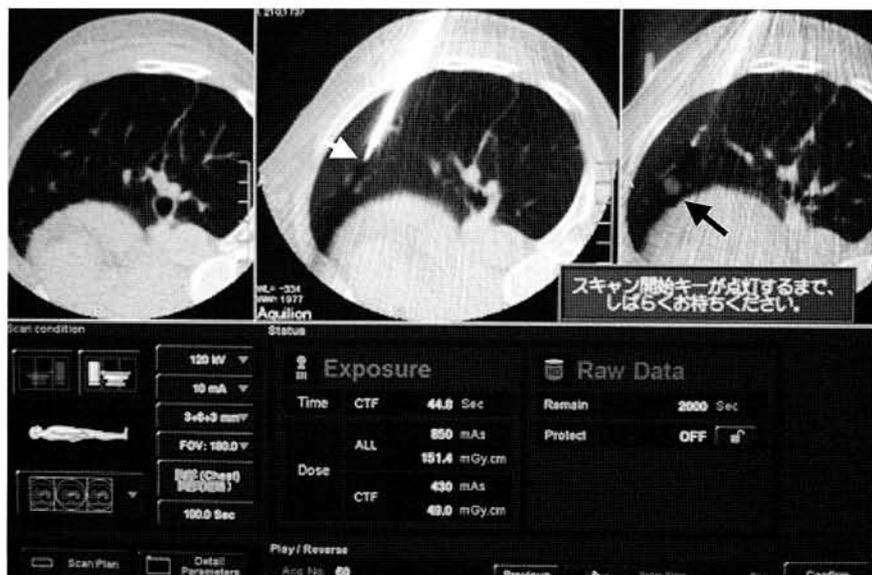


図1 3断面CT。中央の画面から上下に2mm間隔で同時に3枚のスライスを描出することができるreal time CT scan。黒色矢印が腫瘍を、白色矢印が誘導針の先端を示す。中央の面に刺入しようとする針を持ってくれば、針の動きを3次的に捉えることが可能である。

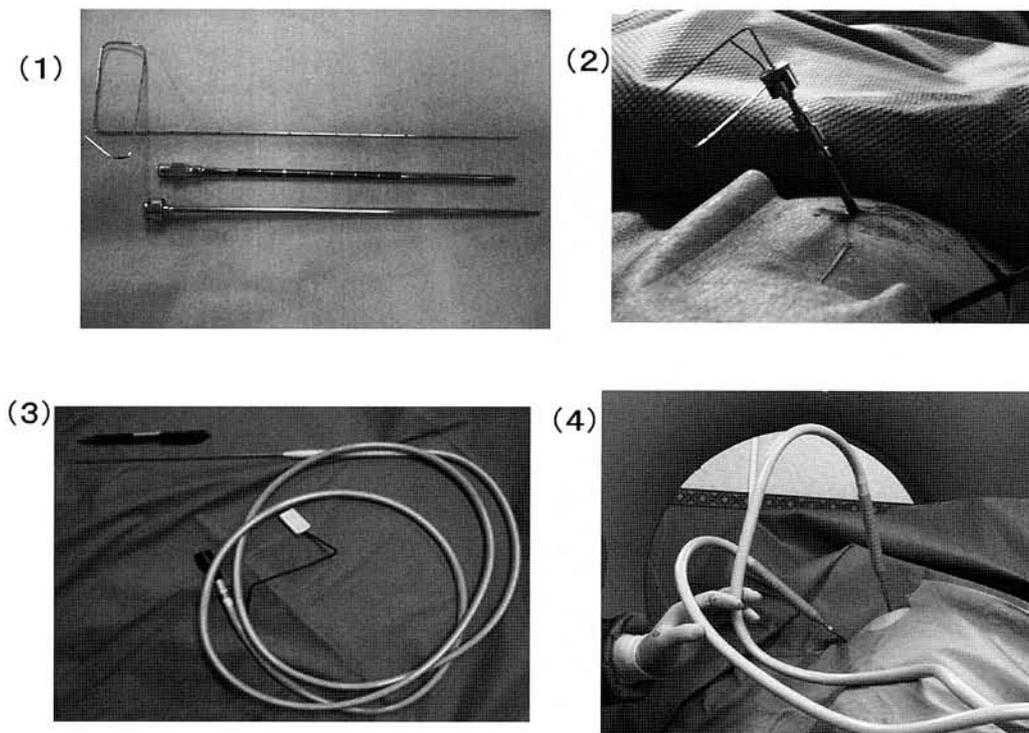


図2 凍結治療に用いる針類と凍結端子 同軸的に誘導針、内筒、外筒を用いて刺入する。(1)上から誘導針、外筒、内筒。(2)誘導針、内筒、外筒を生実際に同軸的に通して、CTガイド下に経皮的に肺内に誘導しているところ。(3)外径3mmの凍結治療用端子。(4)2本の外筒内にそれぞれ凍結端子を挿入して凍結治療を行っているところ。

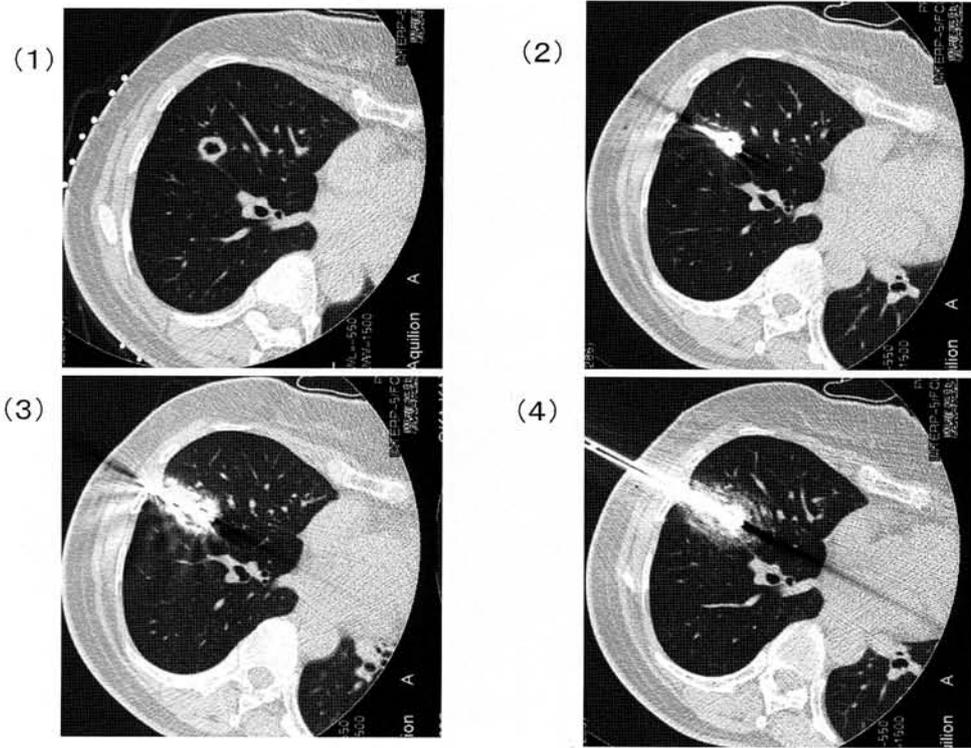


図3 肺が凍結されていく領域の経時変化 凍結融解をくり返すことによりCT上高濃度域（気相から液相に代わった領域）が広がっていくのが分かる。(1) 治療開始前（右S4の転移性肺腫瘍に凍結端子が腫瘍を貫通）(2) 凍結開始5分、腫瘍の周囲にはわずかにしか濃度上昇域は見られない。(3) 1回目の融解直後、濃度吸収域の拡がりが見られる。(4) 2回目の凍結融解後、濃度上昇域に拡大が観察される。この後3回目の凍結でこの濃度上昇域が凍結することによって腫瘍周囲に十分な凍結域が確保される。

染を起こした症例が1例みられた。治療関連死亡はない。

2. 局所治療成績

局所制御を目指して治療を行ったすべての腫瘍に対する局所制御率は6ヶ月で約90%、1年で約75%、2年で65%であった。【図4】治療後1年の局所制御率を腫瘍径別にみると、腫瘍径10mm以下では約90%、11~20mmでは約70%、21~30mmでは約60%であった。さらに31mm以上の腫瘍では6ヶ月後の局所制御率が約50%であり、1年以内に全例に再発がみられた。このように腫瘍径が大きくなるにしたがって局所制御率の低下がみられる。腫瘍径が2cm以上の腫瘍では、組織型でみると大腸癌と肺癌の肺転移症例で局所再発が多いことが明らかになった。転移性肺腫瘍のうち大腸癌と頭頸部癌では腫瘍径が3cmを越すと肺門縦隔リンパ節転移が高率あることが知られており、実際手術でも肺葉切除が選択されることが多い。大腸癌や肺癌の肺転移では転移巣周囲のsatellite lesionの存在やリンパ管浸潤が指摘されており、部分切除による断端再発は時々問題になるところである。したがって肺部分切除術とはほぼ同等の局所制御力が期待される本療法では2cm以上

の腫瘍についてはある程度の局所再発は避けがたいと思われる。また2cm以下でも11~20mmでは約30%に局所再発がみられたことから、単にsatellite lesionの存在やリンパ管浸潤のような腫瘍の生物学的性質だけでなく、他に凍結療法の局所制御力に影響している因子を検討することが必要と考えられた。

3. 局所制御に影響する因子

これまでの経験から肺内の血管は肺動脈、肺静脈を問わず血管径が3mm以上になると凍結治療中に凍らないものが多かった。そこで凍結領域の作製を阻害する因子としてある程度の太さを持った血管の存在を疑った。腫瘍径が20mm以下の腫瘍について径3mm以上の血管が腫瘍内を貫通するか腫瘍から4mm以内に走行するものと、それ以上離れているもの局所制御率を比較すると、1年後の局所制御率は3mm以上の血管が腫瘍の周囲にあると治療成績が悪くなることが判明した。すなわちこれらの凍結治療でも凍らない血管の存在は凍結範囲を縮小させ、腫瘍の局所遺残を許す原因となっていることが推測される。

治療中にCT画像上に描出される肺の濃度上昇域は融

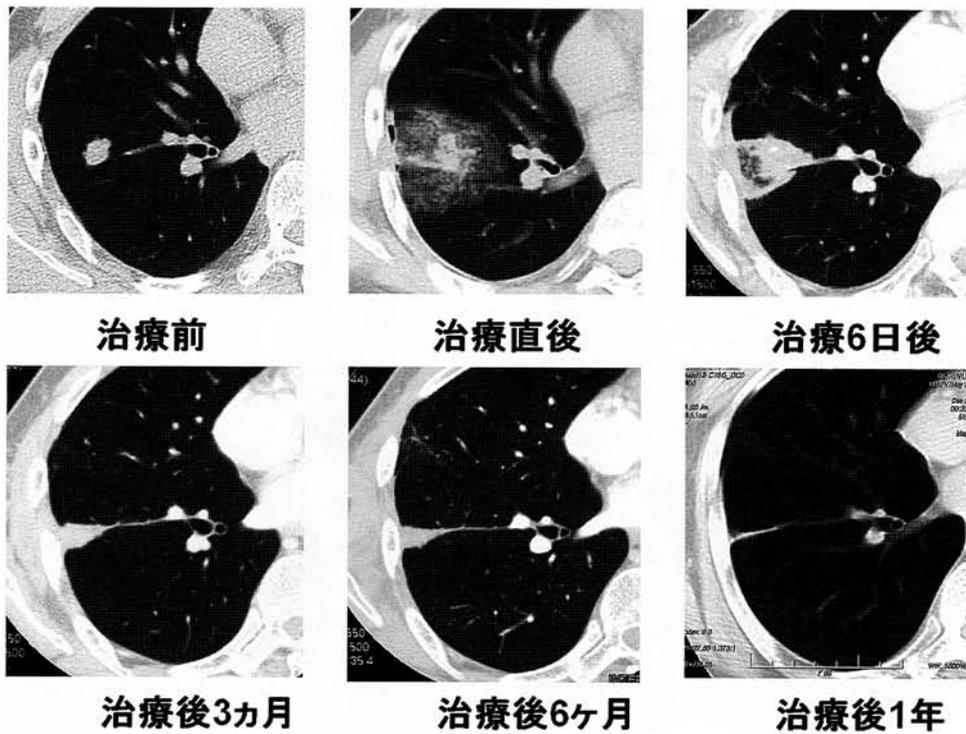


図4 大腿原発滑膜肉腫の肺転移の症例の凍結治療後の肺組織の経時的変化 CT上凍結治療域は1年後には線状の癒痕組織となっている。本例においては凍結治療により局所根治が得られたと判断される。

解にともなって毛細血管から漏出する血液を見ているものと考えられるが、融解後の再凍結時にはこの濃度上昇領域が凍結治療域になっているものと推定される。治療域と腫瘍の位置関係を治療中に正確に把握できれば治療成績の改善が期待できる。そこで腫瘍径 20 mm 以下で治療直後の濃度上昇域が計測可能であった症例について腫瘍本体が濃度上昇域に覆われているものと覆われなかったものを比較すると、1年後の局所制御率に有意差が認められる。すなわちCT上に示される肺の濃度上昇域は凍結治療範囲を描出していることが推定される。更に腫瘍径が 20 mm 以下でありながら濃度上昇域が腫瘍を包含できなかったものでは直径 3 mm 以上の血管が腫瘍を貫通するか近接していることが有意に多いこともわかった。したがって血管の温熱効果により凍結領域が一部通常より退縮することが予想される場合などは、今後この濃度上昇域を積極的に活用することで局所治療成績の向上が期待できるものと思われる。

【今後の課題】

以上の知見を活用して今後は局所制御率の向上を目指すわけであるが、さらに放射線治療の線量分布図ように

事前に血管の走行も考慮に入れた熱量分布を3次元的にシミュレートできるコンピュータ支援ソフトが開発できれば、それに基づいて最適な位置に凍結端子を誘導することも可能になるであろう。また目的とする腫瘍を貫通したりその近傍を走行する血管がある場合には、バルーンカテーテルによる一時的な血行遮断も凍結療法の効果を上げるのに有効と思われる。

【まとめ】

- ①肺腫瘍に対する凍結療法は低侵襲な治療法であり現在までのところ重篤な合併症を生じていない。
- ②対象は腫瘍径 3 cm 以下、転移個数 4～5 個の転移性肺腫瘍（ただし腺様嚢胞癌などでは 10 個程度まで）と、一部の原発性肺癌である。
- ③10～20 mm の腫瘍で 30% 程度の、20～30 mm の腫瘍で 40% 程度の局所再発がみられる。これは腫瘍自体の伸展形式と腫瘍近傍を走行する太さ 3 mm 以上の血管の有無に拠るところが大きい。
- ④今後局所制御成績の向上を目指して、凍結領域の3次元解析システムを開発中である。

文 献

- 1) Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Vol III. Chicago : University of Chicago, Oriental Institute Publications ; 1930 : 72-3
- 2) Dawber RPR. Cold kills! Clin Exp Dermatol 1988 ; 13 : 137-150
- 3) Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anesthetic temperature. Lancet 1850 ; 2 : 257-9
- 4) Pusey WA. The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin. JAMA 1907 ; 49 : 1354-1356
- 5) Allington HV. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. Calif Med 1950 ; 72 : 153-5
- 6) Cooper IS. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. N Engl J Med 1963 ; 268 : 743-9
- 7) Amoils SP. The Joule Thompson cryoprobe. Arch Ophthalmol 1967 ; 78 : 201-7
- 8) Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic mass treated with percutaneous cryotherapy : Initial experience with more than 200 procedures. Radiology 2005 ; 235 : 289-98
- 9) Maiwand MO. Cryotherapy for advanced carcinoma of the trachea and bronchi. BMJ 1986 ; 293 : 181-2
- 10) Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. Interventional Pulmonology 1995 ; 16 : 427-43
- 11) M Kawamura, Y Izumi, N Tsukada, K Asakura, H Sugiura, H Yashiro, K Nakano, S Nakatsuka, S Kuriyayashi, K Kobayashi. Percutaneous cryoablation of small pulmonary tumors under computed tomographic guidance with local anesthesia for non-surgical candidates. J Thorac Cardiovasc Surg 2006 ; 131 : 1007-13
- 12) Y Izumi, T Oyama, M Kawamura, K Kobayashi Lung biopsy with a 12-gauge cutting needle is possible using an insertion sheath in animal models. Acad Radiol 2004 ; 11 : 1278-81
- 13) Y Izumi, T Oyama, E Ikeda, M Kawamura, K Kobayashi The acute effects of transthoracic cryoablation on normal lung evaluated in a porcine model. Ann Thorac Surg 2005 ; 79 : 318-22