

# 主論文

Disappearance of Renal Cysts Included in Iceball During Cryoablation of Renal Cell Carcinoma: A Potential Therapy for Symptomatic Renal Cysts?  
(腎癌凍結療法中に Iceball に含まれた腎嚢胞の消失について: 症候性腎嚢胞への治療法としての可能性はあるか?)

## [緒言]

腎嚢胞は高齢の患者によく認められ多数は無症候性であるが、約 2-4% が症候性になることがある。症状は腹痛や高血圧が一般的だが、感染、破裂や尿路圧迫を合併することもある。症候性腎嚢胞に対する治療は、手術よりは低侵襲な経皮的治療が選択されやすい。しかし経皮的吸引のみでは 30-80% と再発率も高く、加えて硬化療法が推奨される。が、1 回の硬化療法後再発率は 23-77% と高い。複数回の治療が可能であるが、長時間になり、硬化剤の漏出リスクや患者の不快感を増加させる懸念がある。したがって、1 回の治療でより強力な嚢胞上皮のアブレーション行える技術が必要とされる。

腎細胞癌(RCC)の凍結療法は、1995年に初めて報告された。安全かつ有効であり、2-7%の主要合併症率および87-97%の局所制御率が報告されている。これを踏まえ、凍結療法は腎嚢胞の治療にも有効であろうとの仮説を立てた。凍結療法による腎嚢胞への影響はまだ知られておらず、凍結療法を施行したRCCの近くにあった腎嚢胞について、その後のサイズ変化を後方視的に評価し、腎嚢胞に対する凍結療法の効果を検討した。

## [材料と方法]

RCCの凍結療法は承認された治療であり、施行にあたり全患者に説明し、同意が得られた。本研究は研究倫理審査委員会により承認され(承認番号:1509-007)、個別の説明と同意を取得する必要はなかった。

## 調査対象母集団

2012年5月から2014年8月の間に当院でRCCの凍結療法を施行された患者は109人であった。組み入れ基準は1)凍結療法中に凍結域に含まれるか、または凍結域の近くに(5mm以内)に位置する腎嚢胞を有する症例、2)腎嚢胞は最大直径が少なくとも5mmある症例、3)、凍結療法の前および1、3、6、および12ヶ月後にCTまたはMRI画像が得られていた症例とした。凍結療法の6ヶ月前または12ヶ月以内にRCCの他の局所治療(例えば、手術および動脈塞栓術)を受けた症例は除外した。この基準を満たした22人の患者(男性19名、女性3名;平均年齢70.1)で、計46の嚢胞(平均最大直径±標準偏差(SD)、12mm±8.7)が対象となった。

## 凍結療法の手法

冷凍療法は全例入院で施行。凍結針は、IceRodまたはIceSeed(Galil Medical)、凍結システムはCryohit(Galil Medical)であった。局所麻酔の投与後、CTガイド下に2-5個の凍結針をRCCに刺入。凍結針数は腫瘍の大きさによって決定した。凍結および解凍を2サイクルを行い、各凍結サイクルは10-15分であった。凍結域を評価するため凍結サイクルの最後にCTを撮影した。3-5mm厚の軸位断像、冠状断像および矢状断像を再構成した。凍結域はRCCから少なくとも6mmのマージンを有するように行った。

## 経過観察

凍結療法の前および1、3、6、および12ヶ月後に腹部CTまたはMRIを施行した。12ヶ月後以降は41嚢胞が追跡できた。単純およびダイナミック造影CT撮影し、5mm厚の軸位断像と冠状断像を再構成した。MRIは4mm厚の軸位断と冠状断のT2強調画像を含めて撮影した。

## 評価項目

凍結療法後の嚢胞の連続的なサイズ変化を調べた。経過観察時に各嚢胞の縮小率とその時点の嚢胞

消失率を計算した。12ヶ月時の嚢胞縮小率に影響を与える因子を決定するために、年齢、性別、嚢胞の位置 (central、parenchymal、exophytic、または mixed)、嚢胞の最大直径、凍結針本数、嚢胞に凍結針が刺さったかどうか、嚢胞と凍結域との位置関係について検討した。

嚢胞の位置を分類するために、Gervais らが提唱した腎腫瘍の位置分類を応用した。「exophytic」は、腎周囲脂肪織に向かって突出し、腎洞脂肪織には突出しない。「parenchymal」は、腎実質内に存在し、腎周囲脂肪織および腎洞脂肪織に突出しない。「central」は腎洞脂肪織へ突出する。「mixed」は、腎洞脂肪織および腎周囲脂肪織の両方に突出する病変として定義される。

凍結サイクル最後に撮影した CT 画像を用いて嚢胞と凍結域の位置関係を評価し、嚢胞を 3 つの群に分けた。1) complete inclusion; 嚢胞が凍結域に完全に含まれた群 2) partial inclusion; 嚢胞が凍結域に部分的に含まれていた群、3) exclusion; 嚢胞が凍結域に含まれなかった群。Partial inclusion 群はさらに、凍結域に含まれる嚢胞容積の割合 ( $\geq 50\%$  または  $< 50\%$ ) によって 2 つのサブグループに分けた。

### 腎嚢胞サイズの測定

嚢胞の大きさは、CT または MRI にて評価した。最大径を造影 CT 後期相または MRIT2 強調画像の軸位断像で計測した。縮小率は、凍結療法前の最大径を基準とし計算した。凍結療法後の画像で嚢胞が認識できなくなった時点で、嚢胞は消失したと判断した。

### 統計解析

統計的ソフトウェアパッケージ Stata14.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) を用い、嚢胞縮小率に影響を及ぼす因子を評価するために、複数の嚢胞が同一患者に存在する例を考慮し、一般化推定式 (GEE) モデルを用いた単変量および多変量線形回帰分析を用いた。同一患者の嚢胞間の相関は等しいと仮定した。P 値は 0.05 未満を有意とした。

### [結果]

complete inclusion 群は 15 個、partial inclusion 群は 12 個、exclusion 群は 19 個であった。Partial inclusion 群のサブグループでは、 $\geq 50\%$  群が 5 個、 $< 50\%$  群は 7 個であった。46 嚢胞の全縮小率は 1、3、6、12ヶ月でそれぞれ 30%、51%、61%、62% であった。全嚢胞消失率は 1、3、6、12ヶ月でそれぞれ 24% (11/46)、43% (20/46)、57% (26/46)、57% (26/46) であった。

12ヶ月後の嚢胞収縮率に影響を与える因子に関しては、単変量および多変量解析の両方で、嚢胞と凍結域の位置関係のみが有意であった ( $P < 0.001$ )。12ヶ月の嚢胞縮小率は、complete inclusion 群、partial inclusion 群、exclusion 群でそれぞれ 100%、83%、19% であった。Partial inclusion 群のサブグループでは嚢胞縮小率は  $\geq 50\%$  群で 94%、 $< 50\%$  群で 75% であった。Complete inclusion 群は全て 6ヶ月で消失した。12ヶ月の嚢胞消失率は Complete inclusion 群 100% (15/15)、partial inclusion 群 67% (8/12)、exclusion 群 16% (3/19) であった。Partial inclusion 群のサブグループでは、 $\geq 50\%$  群で 80% (4/5)、 $< 50\%$  群で 57% (4/7) であった。

有意ではなかったが ( $P = 0.07$ )、多変量解析では、凍結針数と 12ヶ月後嚢胞縮小率との間に関連がうかがわれた。凍結前嚢胞サイズに有意な関連はなかった。12ヶ月後の平均嚢胞縮小率は、23 嚢胞 (凍結前  $< 10\text{mm}$ ) で 74%、23 嚢胞 (凍結前  $\geq 10\text{mm}$ ) で 50% であった。12ヶ月後に消失した嚢胞の凍結前平均サイズは 11 mm (範囲 5-37 mm) であり、12ヶ月後に残存した嚢胞の凍結前平均サイズは 14 mm (範囲 5-43 mm) であった。

凍結時に凍結針が刺さった嚢胞は 5 個あった。しかし、12ヶ月の嚢胞縮小率と有意な関連は認めなかった。

13ヶ月以降 41 個の嚢胞が追跡でき、追跡期間の中央値は 39 カ月 (範囲 23-55 カ月) であった。12ヶ月時点で消失していた 22 嚢胞に再発はなかった。残存していた 19 嚢胞のうち 2 嚢胞は消失、5 嚢胞はさらに収縮したが残存、5 嚢胞は不変で、7 嚢胞が増大した。

### [考察]

単純性腎嚢胞は 1 層の立方円柱上皮細胞からなる嚢胞壁に囲まれて漿液が貯留している。上皮細胞は漿液を産生・吸収すると考えられ、両者のバランスは嚢胞サイズの変化と関連している。硬化療法にはエタノールなどの薬剤が使用されている。薬剤は上皮細胞を障害し嚢胞を縮小させるが、不完全で残存する上皮細胞から漿液が産生され嚢胞が再発することがある。

我々は凍結療法がより強力な治療になりうると注目した。この研究は嚢胞と凍結域との位置関係が嚢胞縮小に重要な要因であることを示しており、嚢胞縮小が凍結療法の直接的な結果であることが示唆される。Complete inclusion 群では凍結療法後 6 ヶ月までにすべての嚢胞が消失し、再発しておらず、嚢胞が凍結域に完全に含まれた場合、嚢胞を治療するのに非常に有効であることを示している。嚢胞と凍結域との位置関係に加えて、多変量解析では、使用された凍結針数と嚢胞縮小の間に関連がうかがわれた。我々は、複数の凍結針使用により凍結域内がより低温になっている可能性があり、その相乗効果から生じたものと推定した。

凍結療法による細胞の損傷は、いくつかの機序が複雑に組み合わさって生じる。温度が凍結を生じる域まで下がると、まず氷晶が細胞外に形成され、浸透圧シフトによる細胞脱水が起こる。さらに冷却すると、細胞内の氷晶が形成され、細胞小器官や細胞膜が破壊される。凍結によって誘発された微小血管系の灌流停止および血栓形成も細胞傷害の別の間接的メカニズムである。

In vitro では $-25^{\circ}\text{C}$ より低温で RCC 細胞の完全な死滅が報告されている。別の研究は約 $-20^{\circ}\text{C}$ になると腎実質が破壊されると報告した。しかし、嚢胞上皮細胞を損傷させる温度は知られていない。興味深いことに、partial inclusion 群の嚢胞の 3 分の 2 は 12 ヶ月で消失し、exclusion 群の嚢胞もある程度縮小しており、上皮細胞はより容易に損傷できることを示唆する。凍結療法によって栄養血管への損傷が生じ、虚血を生じた機序も考えられる。実際、多嚢胞腎に対する経カテーテル腎動脈塞栓術は嚢胞で腫大した腎臓を縮小させることが報告されている。

この研究の制約として、後方視的研究であること、対象となる嚢胞数が少ないこと、経過観察期間が限られていることが挙げられる。さらに、対象となった嚢胞は比較的小さく、無症状の嚢胞であった。したがって、この研究結果は、より典型的で大きな症候性腎嚢胞に直接適用できるものではないかもしれない。また腎嚢胞に対する凍結療法の効果は病理学的に評価できていない。

#### [結論]

本研究での腎嚢胞の縮小は、腎嚢胞を対象とした凍結療法に起因するものではなく、RCC 凍結域へ、偶発的に含まれたことにより生じた。凍結療法後に凍結域に完全に含まれたすべての嚢胞が消失したという結果は、腎嚢胞を治療するための新たな方法として、凍結療法を適応できる可能性があることを示すかもしれない。症候性腎嚢胞に対する凍結療法の安全性および有効性を検証するための前向きな臨床研究が望まれる。