Review

腎腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼術の経験

福原 秀雄 井上 啓史 辛島 尚 執印 太郎

Clinical experience of percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma

Hideo Fukuhara, Keiji Inoue, Takashi Karashima and Taro Shuin

Abstract

Purpose: Percutaneous radiofrequency ablation for renal tumor could be a useful modality as minimally invasive and palliative therapy. In this study we evaluated their feasibility and safety.

Methods: Between 2004 and 2011, real-time CT guided radiofrequency ablation was performed to ablate a total of 16 tumors in 13 patients. We recorded whether tumors were successfully ablated, major complications and changes of creatinine clearance before and after RFA.

Results: Overall 11 of 13 (84.6%) were successfully ablated with radiofrequency ablation but 2 had local recurrent tumors. There was no significant change in creatinine clearance between before and after RFA. Two minor complications as pararenal hemorrhage were observed.

Conclusion: Percutaneous radiofrequency is a feasible and safe modality as a minimally invasive therapy.

Key words: renal cell carcinoma, radiofrequency ablation, creatinine clearance

Accepted on Oct. 18, 2011

高知大学医学部腫瘍病態学腎泌尿器制御学教室 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

Department of Urology, Kochi Medical School

Address: Okouchoukohasu, Nankokushi-city, Kochi, 783-8505, Japan

Tel: +81-88-880-2402 Fax: +81-88-880-2404 e-mail: jm-fukuhara@kochi-u.ac.jp

諸 言

近年、画像診断技術の発達と検診の普及により無症候性の腎腫瘍が診断される機会が増加した。こういった腎腫瘍に対しては、なるべく低侵襲性で腎機能を温存した治療法が望まれる。消化器領域においては、経皮的ラジオ波焼灼術（radio-frequency ablation：RFA）は肝腫瘍に対する低侵襲な治療法として有効性が確立されている^{1)~4)}。また腎腫瘍に対しても経皮的RFAは、良好な成績が報告されている^{5)~11)}。さらに、腎腫瘍に対する経皮的RFAは、治療による腎機能低下を最小限に抑えることができる。今回我々は、腎腫瘍13症例に対して経皮的RFAを施行し、その有効性および治療前後の腎機能を測定することにより安全性を検討した。

I. 対象と方法

1. 対象 (Table 1)

2003年6月30日に本学倫理委員会の承認を得た後、2004年～2011年の8年間に当科で13症例に対して経皮的RFAを施行した。全13症例、平均年齢64.6（38～82）歳、男性11例、女性2例、全16腫瘍に対して経皮的RFAを施行した。そのうち、Von Hippel-Lindau病に伴う遺伝性多発腎癌3例、両側性腎腫瘍7例、単腎症例5症例であった。また、RFA施行5日から7日前に、iodized oil（リピオドールウルトラフルイド®）+99.5%エタノール混合液による選択的腫瘍動脈塞栓術（TAE）を3症例に施行した。

2. ラジオ波凝固装置

凝固装置はRadionic社製Cool-tip RF system（内部冷却式直針電極）を使用した。480KHzの高周波により発生するジュール熱により治療を行った。穿刺針はシングルプローブ17G、凝固範囲は2～3cmのものを用了。

3. 凝固方法

ラジオ波凝固装置を用いて、局所麻酔下にreal-time CTガイド下に経皮的RFAを施行した。通常は40Wより通電凝固を開始し、その間にインピーダンスの急上昇に伴う通電機器の自動制御が起これば、1分毎に10Wずつ出力を上げた。初期インピーダンスより20Ω上昇した時点をend-pointに設定し、通電停止後は腫瘍内の標的溫度

Patient number (case)	13
Male	11
Female	2
Total tumor number (tumor)	16
Age	Mean (range) (years old)
	64.6 (38-82)
Tumor diameter	Mean (range) (cm)
	2.65 (0.5-5.6)
Laterality (right/left) (tumor)	6/8
Bilateral (tumor)	7
Soloitary (tumor)	5
VHL disease (case)	3
Combination TAE (case)	3

Table 1 Patients' characteristics

We performed percutaneous radiofrequency ablation for 13 RCC patients.

は60℃以上に到達していれば凝固終了とした。

4. 腎機能評価

治療前と治療1週間後に血清クレアチニン（Cr）を測定し、その血清Cr値よりクレアチニン・クリアランス（Ccr）を算出した。

Ccr値はCockcroft-Gaultの換算式 $[(140 - \text{年齢}) \times (\text{体重 kg}) / 72 \times \text{血清Cr値 (mg/dL)}]$ を用いて算出した。さらに、治療前後でのCcr値を比較しPaired-*t* testにて検討した。統計学的に $p < 0.05$ を有意水準と判定した。透析患者は除外した。

5. 治療評価

治療3ヵ月後に造影CTにて画像評価を行い、腫瘍および造影効果の有無を確認し、局所制御としての効果判定を行い、無再発率を算出した。

II. 結果

経皮的RFAを施行した全13症例・16腫瘍において、評価可能であった。観察期間中央値は25.9ヵ月で、16腫瘍のうち14腫瘍（87.5%）で造影効果は消失、腫瘍は縮小し治療効果を認め、2腫瘍（12.5%）において局所再発を認めた。局所再発を認めた2腫瘍はいずれも5cm以上の大きな腫瘍であった（Fig. 1）。

血清Cr値より算出したCcr値は、治療前は 72.4 ± 38.9 （25.5～151.9）mL/minで、治療後Ccr値は 66.1 ± 38.1 （24.3～151.9）mL/minであった。治療前のCcr値と治療後のCcr値との間には有意差は見られず（paired-*t* test, $p = 0.69$ ）。治療によるCcr値への影響は認められなかった（Fig. 2）。このように経皮的RFA前後で腎機能の有意な

Figure 1 Recurrent-free survival

Kaplan-Meier recurrent-free survival analysis in 13 patients.

変動は認められなかった。また、透析導入となった症例は認められなかった。

そして今回の検討においては、尿瘻などの重篤な合併症は認められず、2症例において腎周囲血腫を認めたが、いずれの症例も保存的治療により軽快した。

Ⅲ. 考察

1950年にVermootenによる腎部分切除術の最初の報告以来、腎部分切除術は腎機能低下例や単腎など根治術不能例を中心に施行されてきた¹²⁾。

現在は、対側腎が健常である症例においても患側腎温存性が試みられ根治的腎摘除術と同等の成績が報告されている¹³⁾⁻¹⁵⁾。また最近では腹腔鏡下腎部分切除術も試みられているが、正確な運針や結紮など高い技術レベルが要求され、さらに腫瘍のサイズ・部位でその適応は制限される。

1997年にZlottaらが腎癌に対するRFAの最初の治療経験を報告⁵⁾して以来、いくつかの治療経験が報告されている⁶⁾⁻¹¹⁾。そのRFAによる局所制御率は86.5~100%と報告され、良好な成績が得られている。しかし、長期間における成績や、多数症例での大規模な臨床試験は未だ実施されておらず、今後はこれらの検証が待たれる。

RFAはラジオ波により発生するジュール熱と誘導熱により組織を凝固壊死させる治療法である。腫瘍細胞の熱変性は46℃より始まり、50~52℃・約5分間で細胞死

Figure 2 The change of creatinine clearance before and after RFA

There was no significant change between before and after RFA.

が誘導される。60℃以上に達すると瞬間的に細胞死に至る。105℃以上で腫瘍細胞は沸騰し炭化を来す。腫瘍内の標的溫度が50~100℃に到達できれば有効な治療効果が期待できる¹⁶⁾¹⁷⁾。

また消化器癌領域では、特に肝臓の肝細胞癌に対して低侵襲性治療として経皮的RFAが盛んに行われ、その有効性が確立している。経皮的RFAによる局所制御率は85~90%以上であり、局所再発率は10~20%に認められ、肝機能に影響を与えることなく良好な治療効果を得ることができる¹⁾⁻⁴⁾。

一般的に腎腫瘍に対する経皮的RFAの治療成績は、無再発率80~90%との報告があり⁵⁾⁻¹¹⁾、今回の検討における無再発率は87.5%であり、これまでの報告と今回の成績はほぼ同等であった。今回の検討において再発を来した2症例は、いずれの症例においても腫瘍サイズは5 cm以上であり、3 cmを超える大きな腫瘍であった。このように、3 cmを超える大きな腫瘍は経皮的RFA単独治療では治療効果は不十分であり、その他の併用治療が必要であると考えられる。そこで3 cm以上の腎腫瘍は経皮的RFA単独治療では腫瘍制御が難しく、TAE併用については未だ有効性が確立されていないが、TAE併用経皮的RFA治療で解決できる可能性がある。しかし今回の検討で、1症例はTAEを併用し経皮的RFAを行った

が再発を来しており、そのような症例には、インターフェロンやIL-2などのサイトカイン療法やtyrosine kinase inhibitorのような分子標的治療などの追加治療が必要であると考えられる。

肝臓癌においても3 cm以上の大型hepatocellular carcinomaは、TAE併用経皮的RFAにて肝切除と同等の成績であるとの報告もあり、腎腫瘍に対するTAE併用経皮的RFAは今後さらなる検討が期待される^{18),22)}。

腎機能については、経皮的RFA前のCcr値と経皮的RFA後のCcr値の間に有意な変化は認められず、治療による影響で腎機能の悪化は最小限のものに抑えられていたと考えられる。これは、経皮的RFAによる焼灼の影響を受ける正常腎実質の範囲がわずかなものであり、腎機能が温存されているものと思われる。このような今回の結果は、経皮的RFAが腎機能に対しては非常に低侵襲であり、単腎症例であっても良好なQOLを提供してくれることを示している。経皮的RFAの腎機能に対する長期的な影響については不明であり、さらなる検討が必要である。

経皮的RFAの合併症は7～72.4%に発生するとの報告

があるが、多くのものは軽微なものであり保存的加療で対応可能である。重大な合併症としては尿管動脈瘤、尿管穿孔、尿管狭窄などがあり、これらの合併症に対しては塞栓術、尿管ステント留置といった処置が必要となる。軽微な合併症としては腎周囲血腫、血尿、高血圧、区域性腎梗塞などがあり、これらの合併症は保存的加療で対応可能である。また稀なものとしては気胸、皮膚転移などがある。特に単腎で経皮的RFAを行う場合は、血尿によって尿管閉塞を来し、急性腎不全に至る場合があるので注意が必要となる。

今回の検討においては2症例(15.4%)に腎周囲血腫を認めたが、いずれも経過観察による保存的治療にて軽快した。その他、重篤な合併症は認められず、安全に施行できた。

このように有転移症例における局所制御率や治療による予後改善効果については未だ検討はされておらず、今後の検討が必要であるが、腎腫瘍に対する経皮的RFAは低侵襲性かつ腎機能温存性を考慮すれば、高齢者、合併症にて根治術不能例、単腎症例、多発症例においても十分有効な治療法であると思われる。

References

- 1) Li SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC : Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3cm or less. *Gut* **54**: 1151-1156, 2005
- 2) Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **129**: 122-130, 2005
- 3) Orlando A, Learndro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone A : Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* **104**: 514-524, 2009
- 4) Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, Sacchetto P, Gandini G, Rizzetto M : Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* **43**: 727-735, 2008
- 5) Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC : Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer : ex vivo and in vivo experience. *J Endourol* **11** : 251-258, 1997
- 6) Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T, Bhayani SB, Chan DY, Su LM : Percutaneous radiofrequency ablation of renal masses : result at 2-year mean followup. *J Urol* **174**: 456-460, 2004
- 7) Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, Haaga JR : Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology* **232**: 835-845, 2004
- 8) Arzola J, Baughman SM, Hernandez J, Bishoff JT : Computed-tomography guided, resistance-based, percutaneous radiofrequency ablation of renal malignancies under conscious sedation at two years of follow-up. *Urology* **68**: 983-987, 2006
- 9) Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, Lotan Y, Josephs S, Cadeddu JA : Radiofrequency ablation of renal tumors : intermediate-term results. *J Endourol* **20**: 569-573, 2006
- 10) McDougal WS, Gervia DA, McGovern FJ, Mueller PR : Long-term follow up of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol* **174**: 61-63, 2005
- 11) Levinson AW, Su LM, Agarwal D, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR, Solomon SB : Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol* **180**: 499-504, 2008
- 12) Vermooten V : Indication for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear cell carcinoma. *J Urol* **64**: 200-208, 1950
- 13) Steinbach F, Stockle M, Muller SC, Thuroff JW, Melchior SW, Stein R, Hohenfellner R : Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J Urol* **148**: 24-30, 1992
- 14) Licht MR, Novick AC, Goormastic M : Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* **152**: 39-42, 1994

- 15) Hirao Y, Fujimoto K, Yoshii M, Tanaka N, Hayashi Y, Momose H, Samma S, Okajima E, Uemura H, Yoshida K, Ozono S : Non-ischemic nephron-sparing surgery for small renal cell carcinoma: complete tumor enucleation using a microwave tissue coagulat. *Jpn J Clin Oncol* **32**: 95-102, 2002
- 16) Keiji I, Takashi K, Tatsuo I, Shingo A, Masayuki K, Taro S, Parijatha R, Atsushi K, Mutsuo F, Akimitsu H : Pathobiological influence of a radiofrequency ablation system. *Pathobiology* **77**: 64-77, 2010
- 17) Inoue K, Yamasaki I, Fukata S, Iiyama T, Karashima T, Shuin T, Kurabayashi A, Ohtsuki Y, Hatta A : Evaluation of the effects of microwave tissue coagulation, radiofrequency ablation or ultrasonically-activated scalpel on renal tissue as a minimally invasive therapy. *Nihon Hinyoukika Gakkai Zasshi* **98**: 808-818, 2007
- 18) Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases : Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **42**: 1208-1236, 2005
- 19) Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, Fujita K, Mawatari H, Uchiyama T, Higurashi T, Goto A, Takahashi H, Abe Y, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Sakaguchi T, Ueno N, Nakajima A : Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy, and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **39**: 553-562, 2009
- 20) Peng ZW, Chen MS, Liang HH, Gao HJ, Zhang YJ, Li QJ, Zahng YQ, Lau YW : A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* **36**: 257-263, 2010
- 21) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S, Takeda K : Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* **247**: 260-266, 2008
- 22) Kudo M : Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspective. *J Gastroenterol* **39**: 205-214, 2004