

RVSの進歩とGd-EOB-MRI時代における新しい臨床応用

Progress of RVS and its clinical application in the Gd-EOB-MRI era

大崎 往夫 Yukio Osaki
 恵荘 裕嗣 Yuji Eso
 喜多 竜一 Ryuichi Kita

坂本 梓 Azusa Sakamoto
 木村 達 Toru Kimura
 西川 浩樹 Hiroki Nisikawa

大阪赤十字病院 消化器科

ラジオ波凝固療法(Radiofrequency Ablation、RFA)は、小型肝癌に対する治療において中心的役割を果たすようになってきている。通常は超音波ガイド下で行うため、CTで認められても超音波で同定できない病変の治療は困難であった。Real-time Virtual Sonography^{*1}(RVS)はこのような病変の治療を可能とし、治療対象を拡大するとともに治療の確実性を向上させた。一方、EOB-MRIの登場によりUSやCTでは認められない結節が多数描出されるようになり、これらの結節の取り扱いや臨床的対応を巡って論議されている。これらの結節の性状診断のための生検施行において、あるいは治療としてRFAを施行するに際して、Gd-EOB-DTPA-MRI(EOB-MRI)を参照画像としたRVSは有効な手段となっており、その臨床的有用性は高まっている。

RFA which has become the major treatment for small HCC, is usually carried out as an ultrasound-guided procedure. Therefore, it is difficult to treat lesions that cannot be identified by ultrasonography, even if they can be detected by CT. Real-time Virtual Sonography^{*1} (RVS) enabled us to assess and treat those lesions. As a result, the percentage of tumors can be treated has increased and therapeutic accuracy has improved. On the other hand, with the introduction of EOB-MRI, SOLs which are not detected in US and CT, have sometimes been able to be depicted by it. So we must now develop methods to diagnose those lesions and learn how to treat them clinically. RVS guided by Gd-EOB-DTPA-MRI imaging is now a great tool when performing biopsies for a histological evaluation of such SOLs or performing RFA, and utilization of it has become of great significance.

Key Words: Radiofrequency Ablation, Real-time Virtual Sonography, Gd-EOB-MRI

1. 肝細胞癌治療法の変遷とラジオ波凝固療法

肝細胞癌の多くは多発性であり、かつ背景に慢性肝疾患を合併しているため、切除例は限られる。また合併する慢性肝疾患は発癌のポテンシャルが高く根治的治療後も高率に再発するため、治療に際しては局所の確実な制御はもちろんであるが、それとともに犠牲肝容量を抑えた侵襲の少ない治療法が求められる。1999年、本邦に導入されたラジオ波凝固療法は切除に匹敵する根治性を持っており、低侵襲であることから2000年以降急速に拡がり、今日では小型肝癌に対する治療の中心的役割を果たすようになってきている¹⁾²⁾。図1に当院における肝癌に対する各種治療件数の年次推移を示した(1980年代は10年分をまとめて示した)。80年代10年間の治療総件数は800件余であったが、90年代以降急速に増加し近年では年間1200件となっている。治療内容では1980年代はTAE(Transcatheter Arterial Embolization、肝動脈塞栓術)、TAI(Transcatheter Arterial Infusion chemotherapy、

肝動注)等の経カテーテル治療がほとんどであったが、1990年代にはUSやCT機器の向上により小型肝癌の診断が容易

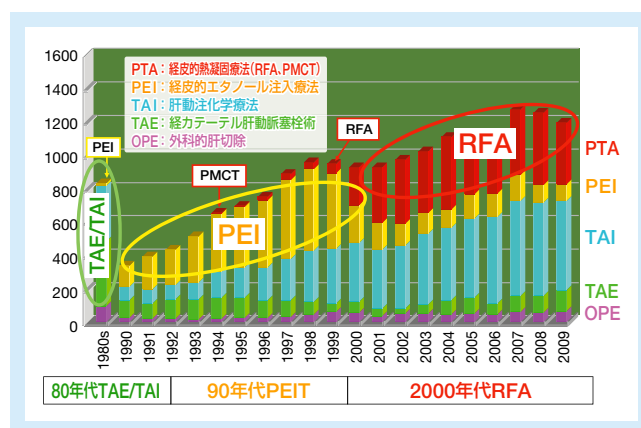


図1: 肝細胞癌治療法の年次推移—大阪赤十字病院消化器科—

となり、PEI(Percutaneous Ethanol Injection、経皮エタノール局注療法)が最も多くなった。2000年代にはPEIに代わりRFAが治療の中心的なものとなっている(件数として最も多いのはTAIであるが、その多くはRFA治療前の血管造影施行時にリピオドール[®]抗癌剤を注入したものであり、主たる治療法となるものではない)。図2に肝細胞癌診断後の累積生存率を年代ごとに示した。RFAが治療法の中心となっている2000年代では治療法、肝癌のステージ、肝障害の程度を問わず全症例の5年生存率は50.9%となっており、1990年代の35.1%、1980年代の10.9%に比して著明に改善している。当施設では切除適応の決定への関わり、血管造影およびTAE、RFA等の全ての診断治療に消化器科の同一グループが携わっている。このことにより担当医の専門性によって治療法が左右されることなく、患者の病態に応じた最も望ましい治療法を選択し、供与することが可能となっている。そのため当院の治療法の推移は、本邦における肝癌治療法の推移を最も反映しているものと思われる。

1999年6月にRFAを導入し、以降2009年5月までの10年間に肝悪性腫瘍1307例、3457結節に対して3289セッションの手技を施行した。肝細胞癌は1228例、3302結節、平均腫瘍径は2cmであった(表1)。腫瘍の存在部位はS8が28%と最も多かったが、S1を含め全ての亜区域にわたっていた。1結節あたりの治療セッション数は85%が1回で、99%が2回までであるが、3回、4回施行しているものもあった。使用機種は導入初期にはRITA(計471結節)であったが、その後Leveen(計233結節)、Cool-Tipが加わり、現在はCool-Tip(計2570結節)を最も多用している。BipolarTypeの新しい装

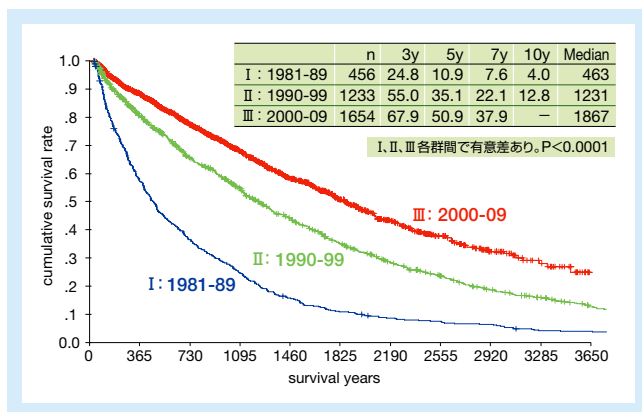


図2：肝細胞癌累積生存率－年代別－

表1：RFA施行症例(1999年6月-2009年5月)

肝悪性腫瘍1307例、3457結節、3289セッション		
疾患	N	Age mean±SD(最小-最大)
HCC	1228	68.2±8.6(34-88)
META	70	65.3±11.2(36-83)
CCC	4	67.8±8.1(56-73)
その他	5	69.8(65-73)

HCC; hepatocellular carcinoma, META; metastatic liver cancer, CCC; cholangiocellular carcinoma

置(Celon)も治験として28結節に使用した。初回治療としてRFAを施行した肝細胞癌の累積生存率は5年61.6%、10年29.4%であり、肝切除のそれぞれ50.7%、25.8%に比して良好であった。Child A/B、3cm以下、3個以下の症例における累積生存率は、RFAが5年64.5%、7年48.6%で、肝切除がそれぞれ69.2%、56.5%であった。4年目まではRFAと肝切除にはほとんど差はなかったが、5年目以降には肝切除が良好となる傾向を認めた(図3)。合併症を表2に示した。亜区域の胆管障害等の軽微なものは多数認めたが、何らかの対処を必要としたものを重篤とすれば、重篤な合併症は3289セッション中32件1.0%であり、在院死亡例はなく、安全に施行し得る手技と考えられた。比較的若く肝機能良好で長期予後を期待する人には肝切除がまず考慮されるべきであるが、そうでなければ小型肝癌に対してはRFAを第一選択として良いと思われる。

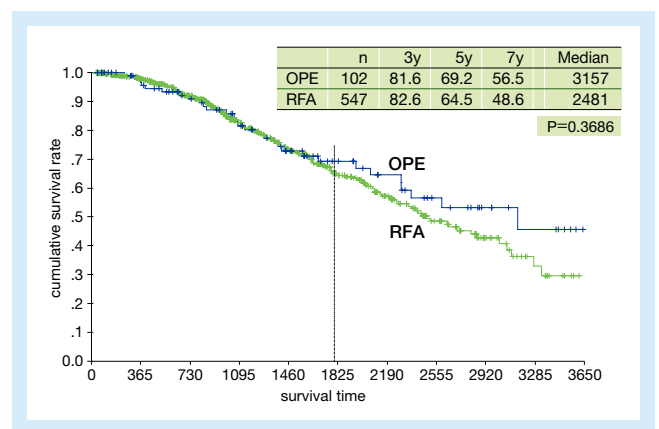


図3：累積生存率－Child-Pugh A/B、<=3cm、3個－

表2：合併症と転帰

(1307症例、3457結節、3289セッション、2009年5月)

合併症と処置、転帰		
腹腔内出血	: 5	→TAE 軽快
後腹膜出血	: 1	→輸血 軽快
血胸	: 3	→開胸手術 軽快
気胸	: 2	→ドレナージ 軽快
胆道出血	: 1	→ERBD 軽快
膿胸(肝膿瘍)	: 2	→経皮ドレナージ 軽快
大腸・回腸穿孔	: 2	→手術 軽快
主要な胆管狭窄	: 4	→ステント留置、ドレナージ 軽快
Biloma(肝膿瘍)	: 5	→経皮ドレナージ、ERBD 軽快、内・外瘻継続
横隔膜下膿瘍	: 1	→経皮ドレナージ 軽快他院後、肝不全
胸壁播種	: 1	→切除 軽快
腹膜播種	: 4	→切除、経過観察
横隔膜ヘルニア	: 1	→経過観察 癌死
胃・十二指腸・結腸潰瘍	: 3	
肝梗塞	: 多数	亜区域胆管拡張 : 多数
遅発性肝不全	: 数例	門脈血栓 : 少数

重篤な合併症: 32/3289セッション(1.0%)、32/1307症例(2.4%)
死亡例: 0/1307(0%)

2. RVSを用いたRFAとRVSの進歩

通常RFAは超音波(US)ガイド下で施行されており、USにて描出できないものは治療できない。しかしこれらに対して治療を可能とするためにさまざまな工夫がなされている。横隔膜ドーム下で肺野のためにUSでは観察できない部位の

腫瘍に対しては、胸腔内に5%グルコースを注入し、肺野を視野から避けることにより腫瘍の描出とRFAを可能としている³⁾。この人口胸水法はエタノール局注において開発された手技であるが、一回の手技で治療を完結し得るRFAにおいてその意義は高く、近年広く普及してきている。また、解剖学的にはUSの視野範囲であるにもかかわらずBモードUSで認識できない腫瘍も少なからず存在する。これらに対してはソナゾイド[®]による造影USがきわめて有用である⁴⁾。造影早期相で腫瘍は濃染され、後血管相では安定した造影欠損像が得られるため穿刺治療が可能となる。しかしながら、それでもCTにて描出される腫瘍の全てが認識できるわけではない。非多血性でクッパー細胞の保持されている腫瘍では造影超音波での描出は難しく、また脂肪肝や肝機能低下の強い肝硬変では造影剤の効果が乏しい。さらに、肝表面や深部病変では造影USそのものの評価が困難である。

一方、異なるモダリティを融合させる技術は進化しており、PETとCTの融合画像(PET-CT)、血管造影のデータによるCT画像表示(Cone-beam CT)等が可能となっている。US検査は最もポピュラーな画像診断法であるが、任意断面をスキャンしながらリアルタイムに画像を得るものであるため、他のモダリティと融合させることは困難であった。しかし、磁場発生装置を用いて空間的位置情報を取得し、高い演算能力を有するワークステーションでUS検査とCT検査の位置情報を同期させ、画像処理を可能とすることにより、2つの検査法を融合させることができるようになった⁵⁾。MDCTのボリュームデータから超音波画像と同一のMPR像を作成しワークステーションの同一画面上に超音波画像とCT-MPR画像をリアルタイムに表示するものである。このCT-MPR像は真の融合画像(Fusion Image)ではなくあくまでも仮想画像(Virtual image)であり、Real-time Virtual Sonography[®]1 (RVS、図4)と呼ばれている。

2003年からRVSを臨床現場に導入してきた。初期(第一世代)のものでは参照に用いる画像は1シリーズのCT画像に限られていた。そのためダイナミックCTの早期相、後期相あるいはCTHA(CT during Hepatic Angiography)、CTAP(CT during Arterial Portography)、リビオドール単純CT等の中から最も腫瘍を認識し得るシリーズの一つを選択する必要があった。2006年から第二世代の機種となった。RVSのCT-MPR像はあくまでもVirtual画像であり、US画像と対比するために

は画像内に両者を結びつけるランドマークが必要である。そのランドマークとなるのはしばしば門脈や肝静脈であり、そのため腫瘍描出の良好な動脈相と血管描出の良好な後期相等、複数シリーズの参照を可能としたものである。さらに2009年からは日立メディコ製HI VISION Preirus[®]4に搭載された第3世代のものを使用している。表示される参照可能な画像は1種類となったが複数の参照画像を自由に切り替えられるようになっており、使用上は問題ない。大きな進歩としてCT-MPR像に病巣をマーキングし、断層画像が病巣から離れるとマークが小さくなり、近づくとき大きくなる機能が加わった(マーキング機能、図5)。これによりCT-MPR像で示される腫瘍と対応するUS画像部位の同定が容易となった。図6にRFA治療における全周性の凝固域の獲得率(R2、R3の達成率)を示したが、第3世代のRVS導入後はそれまでよりも良好な結果となっており、RFAの治療精度は向上している。RVSの導入はそれまで治療できなかった病変の治療を可能とし治療対象を拡大しただけでなく、術者の超音波技量に関わらず治療精度を高めることができた。装置が第2世代、第3世代へと進歩することによりRFAの治療精度はさらに向上している⁶⁾⁷⁾。

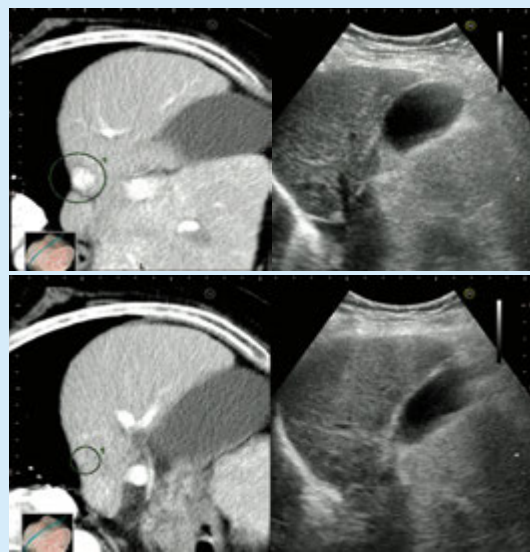


図5：RVSマーキング機能



図4：RVSシステム構成図

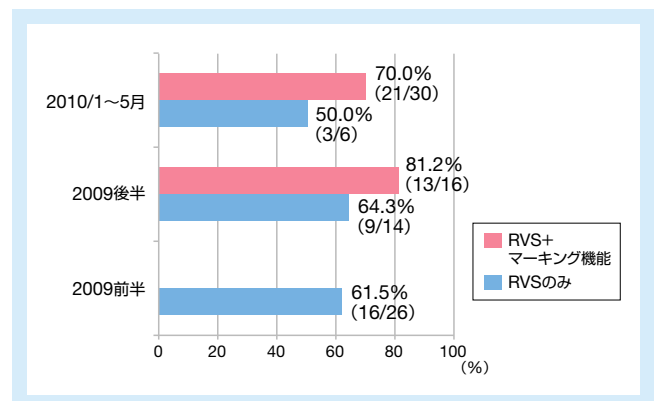


図6：RVS併用RFAの治療成績
(全周性の凝固域が得られたもの(R2、R3)の割合)

3. EOB-MRIの登場とRVSの臨床的意義の増大

ソナゾイド以降の肝画像診断におけるトピックスはEOB-DTPAを用いた造影MRIである。ダイナミックスタディではダイナミックCTとほぼ同様であり大きな差を認めるものではないが、20分後以降の肝細胞相の所見が特徴的である。EOB-MRIの肝細胞相では超音波やダイナミックCT、あるいはCTHAやCTAPでは存在診断のできない結節がしばしば描出される。これらの結節の切除例の検討では、ほぼ全てが肝細胞癌であったことが報告されている。EOB-MRI肝細胞相のみで検出される結節の多くはしばしば主腫瘍の副病変として、あるいは高度進行肝硬変のため切除されておらず、組織学的所見は得られていない。これらの結節のほとんどは肝癌もしくは肝癌に進展するポテンシャルの高い結節であることは間違いないが、そのポテンシャルの高さをどのように評価し、いつ、どのような臨床的対応をとるべきかに関しては現段階では不明である。これらの結節の診断や評価のためには、まずその組織学的所見が必要である。そしてどのような組織学的所見を呈するものがその後の経過観察の中でどのような臨床像を呈してくるのか、増大あるいは肝癌に特徴的な所見を呈してくるのかどうか、呈するとすればその時期はどうか等の自然経過の検証が必要である。そのことにより、これらの結節のどのようなものに対して治療すべきかどうかも含めて臨床的にとるべき対処法が明らかにされてくる。



図7：75歳、肝硬変(C)

CTHA(b)、CTAP(c)では明らかな結節性病変は認めなかった。EOB-MRI(a)像ではS6に1.8cmの明瞭な低信号結節を認めた。超音波画像(e)では明らかな結節の指摘はできなかったが、RVSを用いたMRI-EOBのMPR像(d)を参照して結節の存在部位を推定し生検を施行した。腺管様構造の目立つ高分化から中分化型肝癌であった

EOB-MRI肝細胞相のみで検出される結節は、当然のことながら通常のUSガイド下での穿刺生検は不可能である。そのためこれまでは典型的な肝細胞癌の切除時に副病巣として存在し主病巣とともに切除されたもののみ検討されており、きわめて限定的であった。一方、EOB-MRI肝細胞相を参照画像としてRVSを施行することにより、これらの結節を容易に穿刺生検することが可能となった。図7に示す症例では、通常のUSとダイナミックCTでは明らかな腫瘍は指摘されなかったが、EOB-MRI肝細胞相で明瞭な低信号結節が描出された(図7a)。精査のため血管造影下のCTを施行したが、CTHA、CTAPいずれにても結節は認めなかった(図7b、c)。EOB-MRI肝細胞相を参照画像としたRVS支援下に超音波誘導下肝穿刺生検を施行した(図7d、e)。組織は高分化から中分化の明らかな肝細胞癌であった(図7f、g)。本例ではやはりEOB-MRIを参照画像としたRFA支援下にRFAを施行し良好な効果を得ることができた。

EOB-MRI肝細胞相のみで描出される結節性病変の生検診断は通常不能である。そのため同画像を参照画像としたRVS支援下の穿刺生検は、組織学的診断を得るための唯一の方法と言える。さらに治療としてRFAを施行する際にも必須の装置である。RVSはEOB-MRI時代における肝癌診療において欠かすことのできない診断治療支援装置と言えるものでその臨床的意義は高い。

※1 Real-time Virtual Sonography、※4 HI VISION PreirusおよびPreirusは株式会社日立メディコの登録商標です。

※2 リピオドールはゲルベ社の登録商標です。

※3 ソナゾイドはジーイー・ヘルスケア・アクスイエ・セルスカブ社の登録商標です。

参考文献

- 1) 工藤正俊, ほか: 肝癌全体の治療アルゴリズム, 肝癌診療マニュアル第2版. P122-127日本肝臓学会編. 医学書院, 2010.
- 2) 大崎往夫, ほか: 肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法(RFA)の検討. 肝臓. 42: 22-28, 2001.
- 3) 木村達, ほか: 治療困難例、合併症防止、適応拡大のための各種の工夫. ラジオ波強固療法実践テクニック, P54-55, 大崎往夫編, 中山書店, 2008.
- 4) Numata K, et al.: Ablation therapy guided contrast enhanced ultrasonography with Sonazoid for hepatocarcinoma lesions not detected by conventional sonography. J Ultrasound Med. 27: 395-406
- 5) 三竹 毅, ほか: Real-time Virtual Sonographyの開発. MEDIX, 40: 31-35, 2004.
- 6) 大崎往夫, ほか: 肝細胞癌に対するIVR-RVSを用いたラジオ波凝固療法の有用性-MEDIX, 42: 15-20, 2005.
- 7) 大崎往夫, ほか: 肝癌の診断・治療-I, Multi-window RVS. 肝疾患レビュー. P198-204, 小俣政夫監修, 日本メディカルセンター, 2008.