

肝細胞癌に対するIVR

—RVSを用いたラジオ波熱凝固療法の有用性—

The Usefulness of Real-time Vertical Sonography in Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma

大崎	往夫	Yukio Osaki	杉之下与志樹	Yoshiki Suginosita
木村	達	Toru Kimura	喜多 竜一	Ryuichi Kita
西川	浩樹	Hiroki Nisikawa	那須 章洋	Akihiro Nasu
大鶴	繁	Shigeru Ohtsuru	国立 裕之	Hiroyuki Kokuryu

大阪赤十字病院 消化器科

高率に再発をきたす肝臓の治療においては、低侵襲治療法であるIVRが最も力を発揮する領域である。切除不能進行肝臓においてはTAEが主体であるが、小型肝臓においては経皮的穿刺療法が主体となる。エタノール局注、マイクロウェーブ凝固療法などが開発されてきたが、今日ではラジオ波熱凝固療法が中心となっている。その手技は通常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。

近年開発されたReal-time Vertical Sonography(RVS)は、超音波断層像と同断面のCT-MPR像を同一画面へRealtimeに表示させるものであり、超音波で同定困難であった病変の治療を可能とする。また治療領域と周囲臓器との関係をとらえることも可能となり、保険適用され今後さらに広まっていくラジオ波治療を、より確実に、より安全に施行する上で大きな役割を果たすものと思われる。

In the treatment of hepatocellular carcinoma, which often recurrences at the high rate, interventional radiology (IVR), a minimally invasive technique, seems to be most promising. Transcatheter arterial embolization (TAE) is useful for nonresectable advanced hepatocellular carcinomas. But for small hepatocellular carcinomas, percutaneous local ablation is the main therapy. Although percutaneous ethanol injection, microwave coagulation, etc. have been developed, percutaneous radio-frequency ablation (PRFA) has now become the core therapy. PRFA 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 are detected by CT. The recently developed technique of Real-time Virtual Sonography (RVS) provides a real-time display of the reconstructed CT image corresponding to the ultrasound cross-sectional image, on the same monitor screen. This makes it possible to treat lesions that were difficult to define by ultrasonography alone. This has not only made the identification of candidate lesions easier but also made it possible to obtain information of adjacent organs around the treatment area. Therefore, RVS has the potential to play a significant role in more accurate and safer execution of PRFA, which is now covered by health insurance and would come into wider use.

Key Words: Interventional Radiology, Real-time Vertical Sonography, Percutaneous Radiofrequency Ablation, Hepatocellular Carcinoma

1. 肝細胞癌に対するIVRの変遷と最近の動向

癌に対する最も確実な治療法は切除であり、肝細胞癌においても例外ではない。しかし、肝臓は移植の場合を除いて全

摘出することはできない。そのためしばしば多発性であり、しかもその多くが肝硬変を合併し肝機能上の制限もある肝細

胞癌においては、肝切除術はきわめて限られる。また発癌の高いポテンシャルを持った肝疾患が背景となっていることから、局所の対処がいかに確実であっても他部位に再発する危険を避けることはできない。そのため、再発時の治療のことも考慮して、初回治療施行時には犠牲肝容量をできるだけ抑えることが望ましい。これらの点から肝細胞癌の治療においては低侵襲治療法であるIVRが最も力を発揮する領域と言える。IVRとは、そもそも従来外科的手術でしかできなかった処置や治療(近年では外科的に対処困難なものに対して行われることもしばしばであるが)、画像のガイド下にカテーテルや穿刺針などを用いて処置することにより、外科的手術と同等もしくはそれ以上の効果を得ることを可能とした“低侵襲的治療手技”である。名称はInterventional Radiologyであるが、用いられる画像は放射線透視やCTのみならず超音波(US)が使われることが多く、近年ではMRIも利用されるようになってきている。

IVRの先駆けとなりその代名詞のようになったのが、肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法(TAE、Transcatheter arterial embolization)である。1983年Yamadaらにより報告されたTAE²⁾は、切除不能肝癌に対する治療法として評価に値する初めての治療法であり、肝細胞癌に対する内科的治療の幕開けとなるエポックメイキングであった。肝癌組織はほぼ100%肝動脈血に依存しているのに対して、非癌部肝組織の血流は20-30%のみが肝動脈血で残りの70-80%は門脈血流であるため、肝動脈塞栓による非癌部肝組織におよぼす障害は軽度であり、肝細胞癌の選択的壊死を可能とするものであった。その歴然とした抗腫瘍効果によりTAEは急速に普及し、手術不能肝癌、非切除肝癌に対する1980年代の標準的治療法となった²⁾。

しかしながら、TAEでは乏血性腫瘍に対しては効果がないこと、被膜外浸潤や門脈腫瘍栓、肝内転移巣に対する効果が乏しいことなどが明らかとされてきた。またUS、CTによる画像診断の進歩は著しく、小さな肝腫瘍の診断能が向上し、その多くが必ずしも動脈血流が豊富ではなくTAEが適応とならないこと、さらに小型腫瘍に相応するいっそう限局的な低侵襲療法が求められるようになっていた。1990年に報告されたエタノール局注療法³⁾(PEI、Percutaneous Ethanol Injection)はこのような状況を背景に急速な普及をみせ、1990年代内科的治療法の中心となった。しかし肝細胞癌の多くは組織学的にも肉眼的にもheterogeneousで、しばしば内部に隔壁を形成しており、注入したエタノールを腫瘍全体に行き渡らせることが困難である。そのため得られる壊死の確実性が十分ではなく、また脈管内に入ったエタノールが流入領域の梗塞を引き起こし長期的には肝萎縮とそれによる肝不全を招来するなどの問題を持っていた。その後開発されたマイクロウェーブ凝固療法⁴⁾(PMCT、Percutaneous Microwave Coagulation)は熱による確実な凝固壊死効果により、手術に匹敵する効果が期待された。しかし1回の穿刺凝固範囲が狭いこと、強力な熱凝固のため胆管障害が強いことなどの問題を持っていた⁵⁾。他方欧米で開発されたラジオ波熱凝固療法⁶⁾(PRFA、Percutaneous Radiofrequency Ablation)では比較的広い範囲の凝固を得ることが可能となり、1999年本邦に導入されて

以降、急速に拡がっている⁷⁾⁸⁾。

図1に当施設での肝癌に対する各種内科的治療法件数の年次別推移を示した。1980年代は10年間の全治療件数の合計は700件余りにすぎないが、近年では一年間に1000件に迫っており治療件数は著しく増加している。また1980年代には治療法のほとんどがTAEと肝動注(TAI)のカテーテル治療で占められていたが、1990年代にはPEIを主とするPCA(Percutaneous Chemical Ablation)が急増し、治療の主体となっていた。1994年マイクロウェーブで開始された熱凝固療法(PTA、Percutaneous Thermal Ablation)は1999年PRFAの導入により2000年以降急速に増えており、特に小型肝癌に対してはPRFAが治療法の中心となっている⁹⁾。

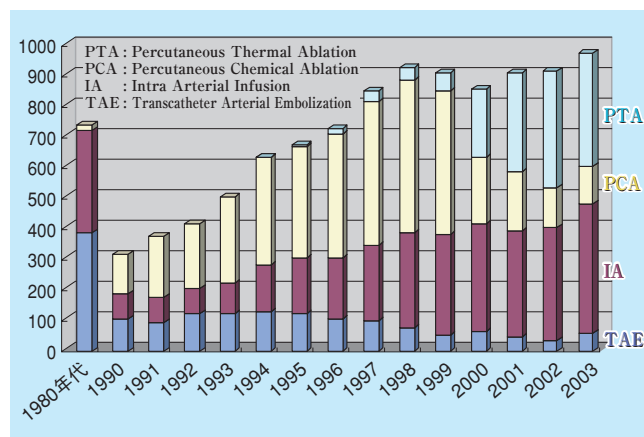


図1：肝細胞癌内科的各種治療法件数 一年次推移

2. 経皮ラジオ波熱凝固療法(PRFA)

2.1 特徴

これまでも腫瘍と非腫瘍との熱感受性のわずかな違いを利用して体外からラジオ波を照射する温熱療法が試みられてきたが、目標部位の温度コントロールの困難さのため、広く普及するには至らなかった。PRFAは体外式の温熱療法とは異なり、腫瘍を直接穿刺することで温度を100℃以上に上げることができ、限局的で確実な凝固壊死を可能とした。また周波数460kHzのラジオ波はマイクロウェーブの2450MHzに比してはるかに低くその熱凝固作用は緩やかであり、電極針の周囲組織を炭化させることなく広い範囲を、いわば“ゆで卵”のように凝固させることができる。この緩やかな熱凝固作用はPRFAの大きな特徴であり、血流によるラジエーター効果を受けやすく、門脈や肝動脈の血流はそれに伴走する胆管の保護として働き、それまでのマイクロウェーブで問題となっていた胆管損傷を軽減させることが可能となる。図2に示す症例は、肝S8に存在した1.8cm大の腫瘍をPRFAで治療したものである。治療後のCTでは、腫瘍を含む一回り大きい範囲の凝固域が得られており、その中に右肝静脈および第8区域門脈枝が残存している。既述のように、ラジエーター効果により血流のある脈管が熱凝固から壊死を免れて残存しており、適度の出力による熱凝固においては脈管の開存とそれに伴走する胆管の障害も避け得ることを示唆している。PRFA

この特徴は、合併症のリスクを少なくさせ安全性を高めることに大きな利点があると言える。しかし逆にその部位に腫瘍が浸潤している場合には、焼き残しにより腫瘍を残存させてしまうことも否定できない。

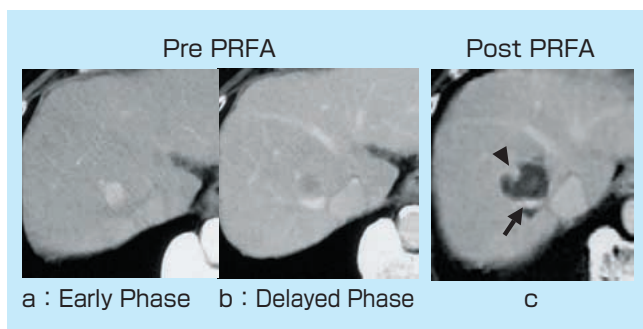


図2：PRFA治療例

PRFA前のDynamic CTではS8の腫瘍は早期相(a)で濃染され、後期相(b)で低吸収域を呈し典型的な肝細胞癌と考えられた。PRFA後のDynamic CT(c)では腫瘍を含む一回り大きな領域が無血管領域となっており、その内部に右の肝静脈(矢印)と第8門脈枝(矢頭)の残存を認めた。

2.2 PRFAの機器と手技

現在利用することのできる装置はRITA^{*1}、RTC、Cool-Tip^{*2}の3種類である。RITA社の装置[輸入元；AVS、販売元；アロカ]は、組織内に刺入した電極針から複数の細かい電極針が傘のように広がる展開型である。2004年保険適用とともに第二世代の装置RITA1500とハンドピースモデル70(2次電極針7本)およびハンドピースモデル90(展開径5cm、2次電極針9本)が供給されるようになった。RF発生器の出力がそれまでの50Wから150Wへ強力になっており治療時間が短くなっている。

RTC装置[輸入販売元；Boston Scientific]も2次電極針が10本ある展開型である。これは第二世代の最大出力200WとなったRF3000 generatorおよび細径化され切れの良くなった電極針LeVeon^{**} Needle Electrodeで構成されている。

Cool-Tip装置[輸入元；タイコヘルスケアジャパン、販売

元；センチュリーメディカル]は、前二者とは異なり電極針は1本であり、その中を冷却水を還流させ電極針を冷やすことで組織の炭化を防ぐようになっている。エタノール局注療法の経験者にとってはなじみやすいものであり、最も広く使われている。

3種類の装置はそれぞれ特徴がある。展開型のものでは電極針が固定されるため、凝固中に針が進んだり抜けたりすることはなく、被膜直下病変の治療が安心して行える。一方展開された2次電極針のすべてを観察することは不可能であり、針の展開領域の慎重なシミュレーションが必要である。Cool-Tip装置は強力かつ簡便であり近年最も普及しているものであるが、簡便であるということはこまやかな調整ができないということでもある。表1に各装置の概要を示すが、それぞれの針の特徴を生かして使い分けが必要である。手技の詳細はここでは割愛するが、実際の施行に際しては供給メーカーのマニュアルおよび関連する文献を参照し、起こり得る事態や合併症に関して十分理解した上で経験豊かな指導者のもとの一定の研修をすることが望ましい。

当施設ではこれまでに1800例以上の件数を施行しているが、小型肝癌においては手術に匹敵する成績を得ており、今後小型肝癌に対する中心的治療法となっていくものと思われる¹⁰⁾。

3. RVSを利用したPRFA—その有用性—

3.1 USにて観察困難な病変に対するこれまでの試み

PRFAは通常USガイド下に施行されており、対象病変をUSで確認できることが前提である。しかしながら解剖学的理由や他の要因により、通常のUSでは病変を認識できないことも少なくない。これらの病変に対してPRFAを可能とするためにさまざまな工夫が試みられてきた。人工胸水PRFAはそれらの最初のものと言える。横隔膜直下で肺野のガスのためUSでは観察することのできない病変に対して、人工胸水を作成し肺野を視野から避けることにより、病変の観察を可能としPRFAを施行するものである。この手技は肺野のみならず観察の障害となる腸管のガスを避け、さらに熱による腸管損傷を防ぐために、人口腹水PRFAとして応用され

表1：各種RFA装置の比較

	RITA	RTC	Cool-Tip
供給元	AVS、アロカ	Boston Scientific	タイコヘルスケア、センチュリーメディカル
電極針	7本、9本(展開型)	10本(展開型)	1本(冷却式)、(Cluster3本)
出力周波数	460kHz	480kHz	480kHz
電極径	15G、14G	17G+α 16G、15G、14G	17G
展開径	3cm、5cm	2cm、3cm、3.5cm、4cm	(電極露出部：2cm、3cm)
温度センサー	4ヶ、5ヶ	(-)	1ヶ
表示機能	抵抗、温度、出力、通電時間	抵抗、出力、通電時間	抵抗、(温度)、出力、通電時間、電流
最大出力	150W	200W	200W
制御方式	温度、出力	抵抗、出力	抵抗、出力
治療時間	13分、20-30分	15分×2	< 12分

ている¹⁰⁾。

解剖学理由ではなく、USの視野範囲にあるにもかかわらず通常のBモードでは観察できない病変も存在する。これらの病変では、US技術に秀でた術者の場合には近傍の脈管や他の目印を指標として部位を推定し治療が行われることもあるが、确实性に乏しく一般には推奨されるものではない。同病変が動脈血流に富んだ腫瘍の場合には、造影US下に病変を確認し治療をすることも可能となる¹¹⁾。特に局所再発部位の同定にはしばしば有用である。しかし造影USは術者の技量と機器の性能に依存する側面が強く、また描出可能部位も限られ、造影として観察できる時間も短いために臨床的実用性は限られていた。

また、CTのボリュームデータから事前にUS断層像と類似する断面のMPR像を作成し、それを参考として治療することも試みられてきた。しかしながら作成した断層像が必ずしもUSの断層像とは一致せず、リアルタイム性にも欠けるため臨床的実用性に乏しかった。

3.2 RVSを用いたPRFAの実際

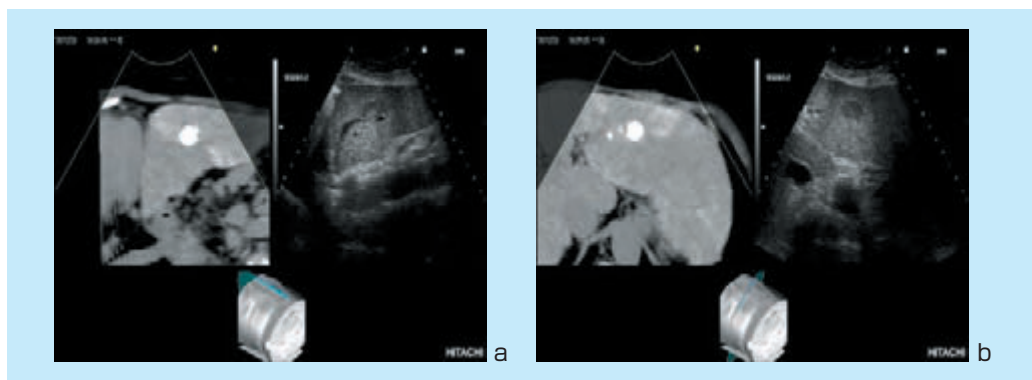
近年開発されたReal-time Virtual Sonography(RVS)は、CTのraw dataをもとにしてリアルタイムにUS断層像と同一断面のMPRを同一画面で参照することができる画像診断治療支援システムである¹²⁾。これを用いることにより、CTで描出されている病変や部位をUSで同定することが可能となり、確実に安全に治療を行うことができるようになる¹³⁾¹⁴⁾。当施設でも2003年10月よりRVSを用いたPRFAを導入し、良好な結果を得ている。利用したCTデータはダイナミックCTの早期相もしくは後期相、リピオドール[®]注入後の単純CT、CTA、CTAPのいずれかで、腫瘍あるいは目印となる血管などの描出が良いものを選択した。CTの撮影には、GE製Light-Speed[®] Ultra(16チャンネルMDCT)もしくはGE製Light-Speed Plus(4チャンネルMDCT)を使用し、ディテクター幅3.75mmでスキャンし1.8mmのオーバーラップで処理したデータをDICOMフォーマットで取得しRVSシステムで利用した。

[症例1] RVSによる観察

図3に示す症例はS3に存在する1.5cm大の腫瘍である。血管造影施行時にリピオドールを注入しており、単純CTでリピオドールの良好な集積を認める。同病変はUSでも低エコー結節として描出されているが、横断像、縦断像ともCTの

図3：症例1

縦断像(a)においても、横断像(b)においてもRVSモニタに表示されるCTのMPR像と超音波像は一致している。



MPR像とUS像が見事に一致していることが理解される。

[症例2] 凝固不十分領域の同定に対するRVSの利用

症例2はS7の腫瘍に対してリピオドール動注後にPRFAを施行したが、凝固領域が不十分であり(図4a、b)、同部位の同定のためにRVSを施行した例である。通常のUSでは主腫瘍そのものの描出も難しく、凝固不十分領域は全く確認できなかった。RVS(図4c、d)にて同部位の同定が可能となり、追

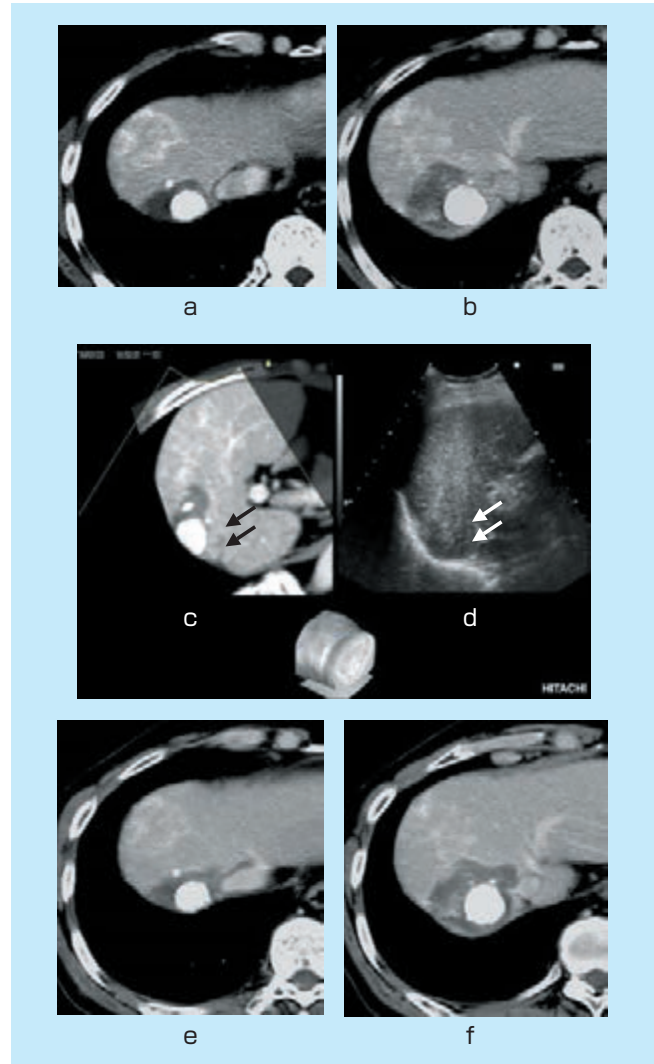


図4：症例2

リピオドール動注しPRFA施行後の造影CT。腫瘍の左側は凝固不十分であった(a、b)。CTのMPR像(c)で確認される凝固不十分領域(黒矢印)を、超音波像(d)においてもそれに相当する部位(白矢印)を認識し得た。追加のPRFAを行い、凝固不十分であった部位が十分凝固されていることを確認した(e、f)。

加のPRFAを行い良好な結果を得ることができた(図4e、f)。

[症例3] 局所再発部位の同定に対するRVSの利用

症例3はS5腫瘍に対して他院でTAEを施行されたがすぐに局所再発をきたし、紹介来院された例である。リピオドールの溜まった腫瘍の腹側左側にDCT早期相で濃染し後期相で低吸収域となる部位が認められ(図5a、b)、局所再発と考えられた。しかし通常のBモードUS検査では主腫瘍は描出されたが、局所再発部位の同定はできなかった。造影USを施行したが明らかな染影を得ることはできず、治療にいたることができなかった。RVS(図5c、d)にて局所再発部位を想定することが可能となり、PRFAを施行した。術後のCTにて

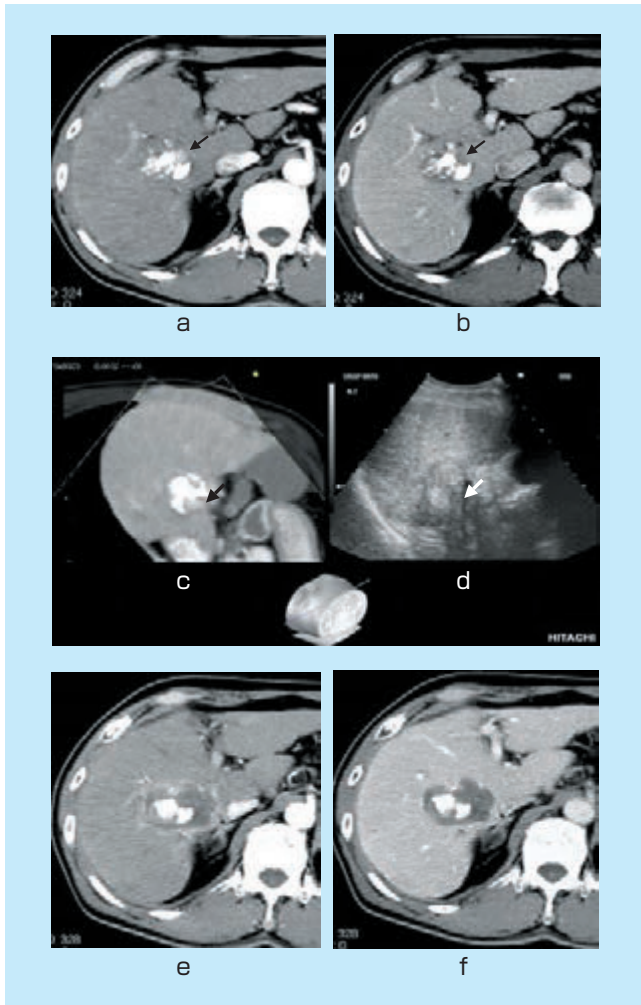


図5：症例3

主腫瘍の腹側左側にDCT早期相(a)にて濃染し、後期相(b)にて低吸収域となる局所再発部位(黒矢印)を認めた。CTのMPR像(c)で確認された局所再発部位(黒矢印)は超音波(d)では主腫瘍の音響陰影で隠れている部位となっていることが確認された。PRFA後のDCTにて局所再発部位は十分に凝固されていた(e、f)。

て再発病変の凝固が確認された(図5e、f)。

[症例4] BモードUSにて認識できない病変に対してRVSを用いたPRFA

症例4はCTで認められるS5の術後再発腫瘍がBモードUSにて確認することができず、RVSを用いた例である。CTAで

認められるA5の分枝と腫瘍濃染を指標として、RVSで観察し相当する部位を推定した(図6d、e)。同部位をPRFAを施

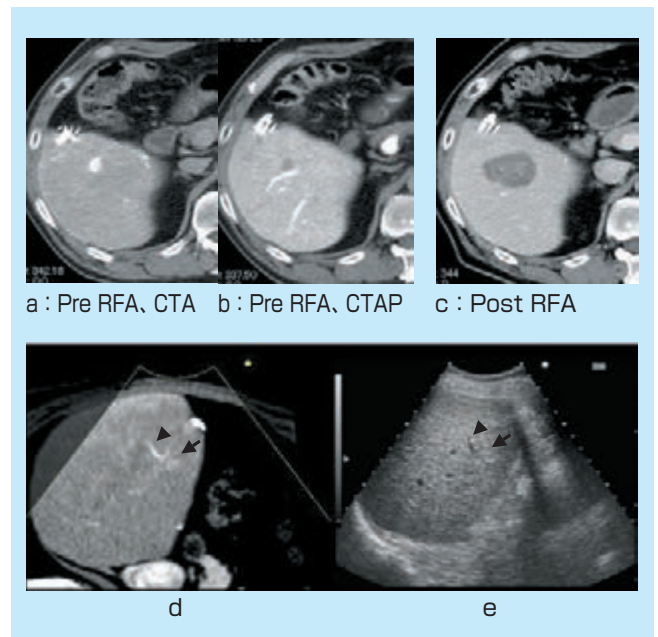


図6：症例4

CTAにて濃染し(a)、CTAPにて低吸収域となる(b)S5腫瘍、超音波では不明であった、RVSのCT-MPR像で認める濃染像(d：矢印)と脈管(矢頭)を指標に超音波での部位を推定し(e)RFAを施行。術後のCTで良好な効果を確認した(c)。

行し十分な治療域を得ることができた(図6c)。

[症例5] 周囲臓器との関係を把握することにより安全にPRFAを施行した例

リピオドールの集積を認めるS6腫瘍は肝外に突出しており(図7d)、USでは腎に接して描出された(図7b)。またCTではその尾側に結腸が近接しており、PRFAによる結腸穿孔も危惧された。RVSによる観察では腫瘍と腎との間にはスパー

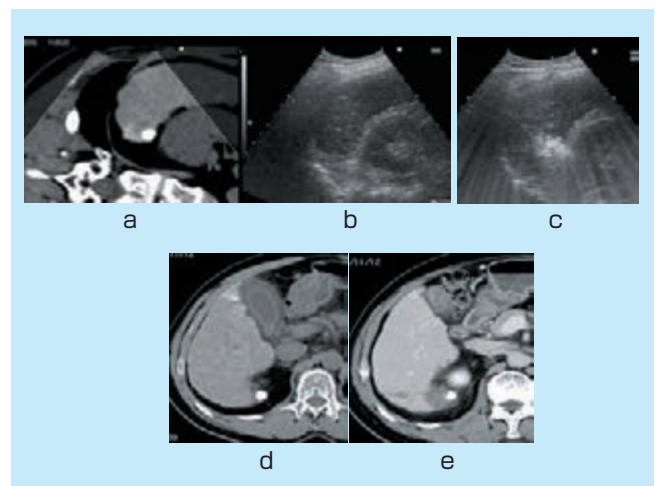


図7：症例5

CTで(d)肝外に突出するS6腫瘍は、超音波では(b)、腎臓に接していたが、RVSのCT-MPR像では(a)腎臓および大腸とスペースのあることが確認され、RFAを施行(c)。術後のCTで(e)良好な効果が確認された。

スが認められ(図7a)、結腸とも距離があることが確認された。PRFAを施行し(図7c)、良好な効果が確認された(図7e)。

3.3 RVSを利用したPRFAの有効性

当施設では2003年10月よりRVSを導入し、2004年までにRVSを用いたPRFAを172例施行している。その約40%はUSでも腫瘍が描出されているものであるが、RVSで観察することにより、腫瘍の同定が容易となり、熟練した術者でなくとも確信をもって治療することが可能となっている。再発症例の治療においては、既に治療を終えている結節が近くに存在する場合、治療対象となる腫瘍の確認が困難であり、RVSはそれを同定するために極めて有用であった。また症例2、症例3のように局所再発部位の同定やPRFA施行した後の凝固不十分領域の同定は、通常のUSでは困難なことが多く、これらに対してRVSを利用したものが約1/3を占めている。そのほとんどでPRFAの良好な効果を得ることができている¹⁵⁾。さらに約20%の例は症例4のように術前のUSでは治療目的の腫瘍を認識できないものであったが、その多くはRVSによる観察によってUSでも何とか認識できるようになっている¹⁶⁾。なかには全く同定し得ないままRVS画像からの推定によりPRFAを施行し良好な結果を得ているものもあるが、CT撮影時とUS観察時の呼吸停止位置は必ずしも同じではないため、RVSでのCT-MPR像とUS像が完全には一致せず治療域が外れているものもあり、今後の課題と言える。

4. まとめ

当施設で経験したRVSの主な有用性は、次のとおりである。

- (1) 肝細胞癌のPRFAにおいてRVSを利用することにより、治療対象とする腫瘍の同定が容易となり、術者の技量に依存することなく治療の確実性を高めることができる。
- (2) USでの確認が困難な局所再発部位やPRFA治療施行後の凝固不十分領域の同定とPRFA施行追加に有用である。
- (3) CTで検出されるがUSでは描出困難な腫瘍に対して、RVSを利用することにより腫瘍の同定や治療部位を決定することができ、PRFA施行対象を拡大できる。
- (4) 肝表面や他臓器に隣接する部位の病変においては、周囲臓器との関係を把握することが可能となり、治療の安全性を高め、合併症を少なくすることができる。

※1 RITAはRITA社の登録商標です。

※2 Cool-TipはSHERWOOD SERVICES AGの商標です。

※3 LeVeenはベクトン デッキンソン アンド カンパニーの登録商標です。

※4 リビオドールは仏国ラボラトワール・ゲルベ・フランス社の登録商標です。

※5 LightSpeedはゼネラル・エレクトリック・カンパニーの登録商標です。

- 2) 大崎往夫 : TAE療法. 肝臓外科の実際 286-294, 戸部隆吉, 水戸勉郎編, 医学書院, 1989.
- 3) Ebara M, et al : Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. J Gastroenterol Hepatol 5 : 616, 1990.
- 4) Seki T, et al : Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer, 74 : 817, 1994.
- 5) 大崎往夫, ほか : 肝細胞癌に対する経皮マイクロウェーブ凝固療法. J.Microwave Surg, 16 : 27-32, 1998.
- 6) Rossi S, et al : Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Intervent Radiology, 8 : 97, 1993.
- 7) 椎名秀一郎, ほか : Cool-tip型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. 肝臓, 41 : 24, 2000.
- 8) 大崎往夫, ほか : 肝細胞癌に対する経皮ラジオ波熱凝固療法(RFA)の検討. 肝臓, 42 : 22, 2001.
- 9) 大崎往夫 : IVR(TAE & PRFA). 総合臨床2005年増刊号特集 印刷中
- 10) 大崎往夫, ほか : CLIP score, JIS scoreを用いた肝癌局所療法と肝切除との比較. 消化器科, 38(5) : 476-482, 2004.
- 11) Minami Y, et al : Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Percutaneous Radiofrequency Ablation : Usefulness of Contrast Harmonic Sonography for Lesions Poorly Defined with B-Mode Sonography. Am. J. Roentgenol. 2004 ; 183 : 153-156.
- 12) 三竹毅, ほか : Real-time Virtual Sonographyの開発. Medix, 40 : 31-35, 2004.
- 13) 岩崎隆雄, ほか : 肝癌に対するラジオ波焼灼療法とReal-time Virtual Sonography. Medix, 40 : 4-9, 2004.
- 14) 江口有一郎, ほか : 超音波で同定困難な肝細胞癌に対する「Real-time Virtual Sonography」併用RFAの経験. 肝臓, 45 : 329-330, 2004.
- 15) Suginoshi Y, et al : Real-time Virtual Sonography is useful for identification of local recurrences and incompletely ablated lesions in radio-frequency ablation for hepatocellular carcinomas. In submission.
- 16) 杉之下与志樹, ほか : Real-time Virtual Sonographyを利用した肝細胞癌に対するラジオ波熱凝固療法. 投稿中

参考文献

- 1) Yamada R, et al : Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology, 148 : 397, 1983.