

原 著

## 当院における肝ラジオ波焼灼療法の現状

多根総合病院 消化器内科

一ノ名 巧 浅井 哲 加納 由貴 竹下 宏太郎  
中尾 栄祐 赤峰 瑛介 藤本 直己

### 要 旨

【緒言】肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma : HCC) に対するラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) は 2004 年に保険適応となった後, 本邦において急速に普及し, 当院でもガイドラインに沿って RFA を行っている。【目的】今回我々は当院での HCC に対する RFA の有効性と安全性を評価するため, 後方視的に治療成績を検討した。さらに局所再発に影響する因子を抽出する検討を行った。【方法】2011 年 3 月から 2016 年 8 月までに肝癌に対して RFA を行った 88 症例のうち, HCC に対して RFA を行った 57 症例を対象とした。【結果】手技成功率は 88%, 偶発症発生率は 7%, 1 年局所再発率は 16.6%, 3 年局所再発率は 25% であり, 局所再発に影響する因子は認めなかった。【結論】当院での RFA の有効性と安全性は既報と遜色ない結果であった。一方, 局所再発に影響する因子は今回の検討では有意な因子を見出すことは出来ず, 更なる検討が必要である。

Key words : ラジオ波焼灼療法 ; 肝細胞癌 ; RFA

### はじめに

肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma : HCC) に対する経皮的局所療法は 1980 年代のエタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy : PEIT) から始まった。その後, 1990 年代半ばのマイクロ波凝固療法 (percutaneous microwave coagulation therapy : PMCT), さらに 1999 年よりラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) が開始され, RFA は 2004 年に保険適応となって以降, 本邦において急速に普及した。

RFA は低侵襲かつ簡便な治療とされており, 穿刺した電極針の周囲を一定の範囲内で焼灼することで PEIT や PMCT と比べてより広い範囲の焼灼が可能である。さらに熱凝固は緩やかであり, 脈管の損傷を最小限に留めることができるという利点もある<sup>1)</sup>。RFA の局所再発率や生存率, 合併症などを検討した RCT の結果, RFA は PEIT や PMCT などの局所療法と比較すると良好な成績であり, 現在では肝細胞癌に対する局所療法において, 本邦での主流となっている<sup>2)</sup>。また, 海外での肝切除と RFA を比較した

RCT では生存率や偶発症発生率について有意差は認められておらず<sup>3)</sup>, 適切に行われれば局所的な根治, さらに長期生存が可能とされている<sup>4)</sup>。全偶発症の発生率は手技の普及した近年のデータでは 7.9% であり, 死亡率は 0.3% と報告されている。偶発症としては一般的に胸腹水貯留や胆管損傷, 腹腔内出血などが多い。また外科切除での偶発症は 14.5%, 死亡率は 2.6% と報告されており, 手術と比較して RFA は安全な方法であるといえる<sup>5,6)</sup>。

一方で RFA の局所再発率に関する成績は報告によって様々だが, HCC に対する RFA 後の 3 年局所再発率は約 36% と比較的高いとされている<sup>7)</sup>。今回, 我々は当院での肝細胞癌に対する RFA の有効性と安全性を評価するため, 後方視的に治療成績を分析した。さらに局所再発に関わる危険因子を抽出する検討を行った。

### 対象および方法

検討① : 2011 年 3 月から 2016 年 8 月までに転移性肝癌を含む肝癌に対して RFA を行った全 88 症例のうち, HCC に対して RFA を行った 57 症例を対象と

し手技成功率や偶発症発生率を検討した。

検討②：HCC に対して RFA を行った 57 例のうち手技不成功であった 7 症例と少なくとも術後 3 か月以上経過を追うことが出来なかった 2 例を除外した 48 例の局所再発率を検討し、局所再発に関与しうる因子を局所再発群と非局所再発群で比較検討した。

患者選択のフローチャートを図 1 に示す。なお、RFA 後の造影 CT などの画像評価にて焼灼範囲内に収まっていないものを手技不成功と定義した。

当院における HCC の診断は造影 CT や EOB-MRI で行った。それらの画像検査で困難な症例は肝生検や腫瘍マーカー、造影エコーなどで総合的に判断した。HCC に対する RFA の適応は本邦のガイドライン<sup>8)</sup>に従い 3cm 以内かつ 3 個以下かつ明らかな脈管侵襲がないことや肝外病変がないこと（ただし、他療法より有用な状況や手術拒否例、患者の希望などを含め総合的に判断し、RFA 以外の方法がない場合は適応から外れていても行うこともある）とした。著明な出血傾向のある患者やコントロール不能な腹水、安全な穿刺経路が確保できない患者（多臓器と近接している患者も含む）は原則禁忌と判断し、適応外とした。RFA 後は少なくとも 2~4 か月毎に画像検査や採血で定期的に経過観察を行った。

当院にて使用している穿刺針は 1 例を除き、すべて Cool tip (Covidien) 電極針を使用して行った。病巣が胆嚢や肝門部に近接している場合や他臓器に隣接している場合は PEIT の併用や、腫瘍が 25mm を超えてくるような場合には経カテーテル肝動脈塞栓

療法 (Transcatheter Arterial Chemo Embolization : TACE) を併用している症例もあった。なお、Cool tip 電極針を使用しなかった 1 例は肝表面の病変であり、展開型の LeVeen (Boston scientific) 電極針を使用した。

処置は全例、全身麻酔下で経皮的にエコーガイド下にて穿刺を行っており、腹腔鏡下や CT ガイド下の RFA は施行されていなかった。

## 結 果

検討①：当院にて HCC に対して RFA を施行した全 57 例の患者背景を表 1 に示す。

背景肝は慢性肝炎 11 例、肝硬変 46 例であり、今回の検討では正常肝からの HCC の発現は認めなかった。肝炎または肝硬変の成因は B 型肝炎ウイルス 3

表 1 HCC に対して RFA を施行した全 57 症例

全 57 症例 (2011/3-2016/8)	
性別 (男性 / 女性)	42/15
年齢 (歳)	71.4 ± 9.2 (50~94)
背景肝 (慢性肝炎 / 肝硬変)	11/46
HCV 抗体 (+ / -)	37/20
HBs 抗原 (+ / -)	3/54
Child 分類 (A/B/C)	40/15/2
AFP (ng/ml)	213 ± 518 (1.2~2434)
腫瘍個数 (単発 / 2 箇所 / 3 箇所)	47/9/1
最大腫瘍径 (mm)	21.4 ± 6.7 (10~38)
焼灼成功 / 焼灼不成功	48/7
PS (0/1/2)	34/18/5

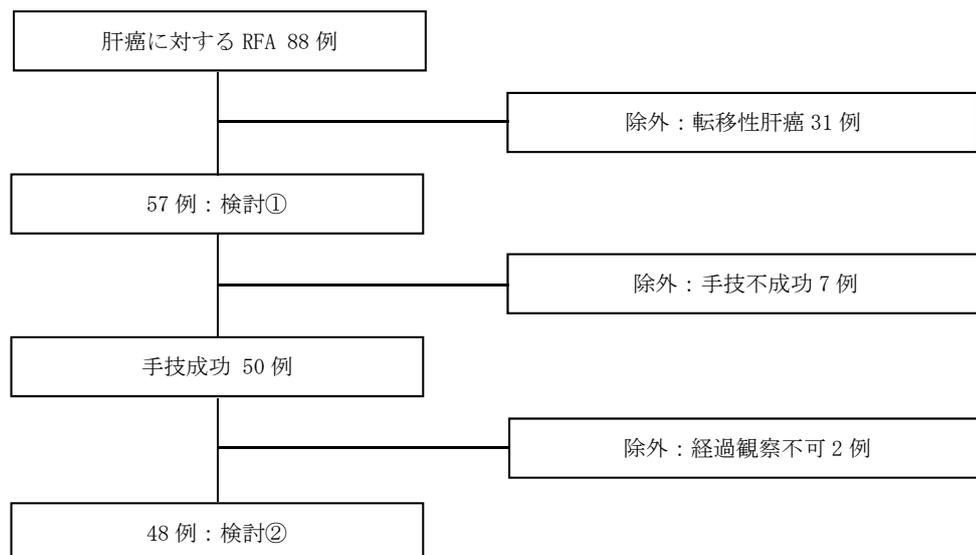


図 1 患者選択のフローチャート

例, C型肝炎ウイルス35例, アルコール11例, C型肝炎ウイルス+アルコール2例, その他6例であった。Child Pugh分類はAが40例, Bが15例, Cが2例であり, 腫瘍個数は単発47例, 2個が9例, 3個が1例, 最大腫瘍径の平均は $21.4 \pm 6.7$ mmであった。併用療法としてPEITが2例, TACEが2例, PEIT + TACEが1例であった。さらに当院では2014年3月より第二世代超音波造影剤であるソナゾイド®を用いた造影超音波下のRFAを必要時に行っており, 造影超音波を併用したRFAは7例であった。

当院での治療成績を表2に示す。HCCに対してRFAにて焼灼を試みた57例のうち7例は焼灼範囲内に腫瘍が収まっておらず, 手技成功率は88%であった。また, 不成功であった症例に対してはそれぞれRFAやTACE, PEITでの追加加療を行った。

RFAに伴う偶発症発生率は7% (4例)であり, 胸水貯留2例, 心不全1例, 腹壁熱傷1例であった。それぞれ保存的加療のみで改善し, 死亡例は認めなかった。その他, 3例に反応性の発熱を認めたが, 自然に

表2 HCCに対してRFAを施行した全57症例の治療成績

全57症例 (2011/3-2016/8)	
手技成功率	87.7% (50/57)
偶発症	7.0% (4/57) (内訳: 胸水2例, 心不全1例, 腹壁損傷1例)
手技成功50例における焼灼マージン	
5mm未満	16.0% (8/50)
5mm以上	84.0% (42/50)
経過観察し得た48症例の局所再発率	
1年累積局所再発率	16.6% (8/48)
2年累積局所再発率	20.8% (10/48)
3年累積局所再発率	25.0% (12/48)

改善した。RFA後の焼灼範囲において5mm以上の十分な焼灼マージンのある症例は41例あり, 5mm未満の焼灼マージンであった症例が7例存在した。

検討②: 平均観察期間は $39.4 \pm 19.8$ ヵ月 (中央値42.5ヵ月)であり, 観察範囲内での累積局所再発は計13例で認められ, 1年局所再発は8例, 2年局所再発は2例, 3年局所再発は2例で認められ, 累積局所再発率はそれぞれ1年累積再発率が16.6%で, 2年累積再発率が20.8%, 3年累積再発率25.0%であった。また, 肝疾患関連死は観察内において11例認めた。

RFA施行後の局所再発群と非局所再発群の患者背景及び再発に影響し得る因子を表3に示し, 局所再発群13例と非局所再発群35例を比較検討した。

局所再発群と非局所再発群に対してfisher検定を用いて, 2群間で再発に寄与する因子に関して比較を行ったところ, 比較評価した全ての項目において, 有意差は認めなかった。しかし, 5mm以上の焼灼マージンがある病変での累積局所再発率は24.4%であるのに対し, 5mm未満の焼灼マージンのある病変での累積局所再発率は42.9%と高い傾向にあった。

## 考 察

一般的にRFAはエコーを用いて行う処置であり, 手技成功率や局所再発率は施設間や施行医の習熟度によって影響されやすい。また, 人工胸水や人工腹水をはじめとした手技成功率をあげるための治療の工夫も施設間によって異なるのが現状である。RFAによる焼灼の効果判定を造影エコーで行った論文のメタ解析では手技成功率は91%と報告されており<sup>9)</sup>, またRFAに伴う全偶発症の発生率は多施設調査によると7.9%, 死亡率は0.3%と報告されている<sup>10)</sup>。今回我々の施設におけるRFAの手技成功率

表3 局所再発群と非局所再発群の患者背景

	局所再発群 (n = 13)		非局所再発群 (n = 35)		p-value
性別 (男性)	11/13	(84.5%)	24/35	(68.6%)	0.466
年齢 (歳)	$73.6 \pm 8.2$	(61~83)	$71.5 \pm 9.1$	(50~94)	0.235
背景肝 (慢性肝炎)	3/13	(23.1%)	7/35	(20.0%)	1
HCV抗体 (+)	10/13	(76.9%)	23/35	(65.7%)	0.727
HBs抗原 (+)	0/13	(0%)	2/35	(0.06%)	1
Child分類 (A)	11/13	(84.6%)	23/35	(65.7%)	0.288
AFP (> 20ng/ml)	5/13	(38.5%)	10/35	(28.6%)	1
腫瘍個数 (多発)	3/13	(23.1%)	4/35	(11.4%)	0.370
最大腫瘍径 (mm)	$23.4 \pm 7.4$	(12~38)	$20.2 \pm 6.7$	(13~30)	0.128
最大腫瘍径 (20mm以上)	9/13	(69.2%)	20/35	(57.1%)	0.522
焼灼マージン (5mm未満)	3/13	(23.1%)	4/35	(11.4%)	0.370
PS (0)	9/13	(69.2%)	19/35	(54.3%)	0.512

は88%であり、偶発症発生率は7%、死亡率は0%と既報と比較しても遜色ない結果であったと考えられる。当院におけるRFAの偶発症として腹壁熱傷を1例認めている。腹壁熱傷の頻度は0.3%と報告されており、比較的稀な偶発症である。腹壁熱傷は対極板による熱傷や電極針の絶縁被膜損傷による熱傷が存在すると言われている<sup>4,11)</sup>。当院における腹壁熱傷の原因は、肝表面に突出しているHCCに対するRFAであったことから、焼灼中にCool tip電極針が呼吸性変動により肝臓から自然抜去され、腹壁を焼いてしまったことによって生じたと考える。その後の追加治療として展開型のLeVeen (Boston scientific)電極針を用いて腫瘍を固定し焼灼することで、偶発症なく手技を成功することが出来た。

RFAの治療効果判定においては局所制御能で評価されることが一般的である。HCCに対するRFA後の局所再発率は報告によって様々であるが、1年局所再発率は13%程度、3年局所再発率は36%程度とされている<sup>7)</sup>。当院でのHCCに対するRFA後の1年局所再発率は16.6%、3年累積局所再発率25.0%であり、既報と比較しても遜色ない結果であった。

RFAは簡便かつ低侵襲に行われる処置であるが、前述のようにRFA施行後の局所再発は比較的高く、過去に局所再発に影響する因子の検討が行われ、報告されている。その中でも局所再発に影響する因子として5mm以上の焼灼マージンを挙げている報告はいくつかあり、5mm以上の焼灼マージンをとることで局所再発率を有意に下げることが出来ると言われている<sup>7,12,13)</sup>。Nishikawaらによると269例の初発単発の多血性HCCを対象としたRFA後の局所再発率の検討では5mm以上の凝固マージンを認めていた病変の3年局所再発率は6.7% (ハザード比17.432)であったと報告されている<sup>7,13)</sup>。したがって肝細胞癌に対してより高い局所再発制御のためには少なくとも5mmの焼灼マージンをとることが重要である。当院におけるRFA後の局所再発に対する比較検討において、局所再発に影響する因子として比較評価した全ての項目において有意差は認めなかった。しかし、5mm以上の焼灼マージンのある病変での累積局所再発率は24.4%であるのに対し、5mm未満の焼灼マージンのある病変での累積局所再発率は42.9%と高い傾向にあった。今回の検討では有意差は認めなかったが、症例の蓄積によっては有意な差を認める可能性もあると考えられた。RFA後の局所再発制御のためには5mm以上の焼灼マージンをとる必要があり、3cmのcool tip電極針を用いた

場合には理論的には20mm以下の症例に適応を限定することを考えなければならない。20mm以上の病変に対してRFAを行う場合は、複数回の穿刺やTACE、PEITの併用を考慮するべきである。また、3cmを超える腫瘍に対しても一度の処置で焼灼が可能なバイポーラ型の複数本の同時穿刺が可能であるCeron POWER (Olympus Medical Systems)の導入など機器面での改善も考慮する必要がある。

今回、我々の検討において焼灼マージンは局所再発の優位な因子となり得なかった。また5mm以上の焼灼マージンを認めていた病変の3年局所再発率は6.7%と報告されているのに対して、当院にて5mm以上の焼灼マージンを認めていた病変の3年局所再発率は21.9%と高い結果となった。それらの理由の一つとして、焼灼マージンの評価の方法に問題があったと推測する。一般的にはRFA後の焼灼の評価は造影CTにて行っている場合が多く、当院でも同様に造影CTにて焼灼の評価を行っている。評価の方法としてはRFA前後の造影CTを比較することで評価しているため、スライス厚や息止めの程度など必ずしもRFA前後の造影CTの断面が一致するわけではなく、ミリ単位での詳細な評価を行うには限界があるとされている<sup>14)</sup>。また、施設によってはTACE併用によるリピオドールの集積を利用してRFA後の焼灼マージンの評価をより詳細に判定する施設もあるが、すべての症例でTACEを行うには限界があり、一定の見解はないのが現状である。近年、造影エコーを用いた焼灼マージンの評価の報告もされているが、優劣をつけるまでには至っておらず、今後より良い評価方法の報告が期待される<sup>15)</sup>。

本研究のリミテーションとしては遡及的研究であることや単施設であること、さらに症例数が少ないことがあげられる。

## おわりに

当院でのHCCに対するRFAの手技成功率や偶発症発生率、局所再発率は既報と遜色ない結果であった。一方、局所再発に影響する因子は今回の検討では有意差を見出すことは出来ず、更なる検討が必要である。

## 文 献

- 1) 大崎往夫, 木村 達, 喜多竜一, 他: 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
- 2) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al.: A prospective

- randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann surg*, 243 : 321-328, 2006
- 3) Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. : Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : 10-year outcome and prognostic factors. *AM J Gastroenterol*, 107 : 569-577, 2012
- 4) Kasugai H, Osaki Y, Oka H, et al. : Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma : an analysis of 3,891 ablations in 2,614 patients. *Oncology*, 72 : 72-75, 2007
- 5) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. : Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma : a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol*, 47 : 1125-1133, 2012
- 6) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 129 : 122-130, 2005
- 7) Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, et al. : Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma : a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. *J Gastroenterol*, 46 : 1418-1426, 2011
- 8) 日本肝臓学会編 : 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2013年版, 金原出版, 東京, 2013
- 9) Shi W, He Y, Ding W, et al. : Contrast-enhanced ultrasonography used for post-treatment responses evaluation of radiofrequency ablations for hepatocellular carcinoma : a meta-analysis. *Br J Radiol*, 89 (1064) : doi : 10. 1259/bjr. 2015973, 2016
- 10) 春日井博志, 大崎往夫, 岡 博子, 他 : 多施設調査に基づくラジオ波治療の現状と問題点. *肝臓*, 44 (12) : 632-640, 2003
- 11) 大掛馨太, 飯田洋也, 相原 司, 他 : ラジオ波ニードルの絶縁被膜損傷による皮膚熱傷の1例. *肝臓*, 55 (5) : 259-266, 2014
- 12) Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. : Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma : correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR AM J Roentgenol*, 188 : 480-488, 2007
- 13) Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, et al. : Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes. *J Gastroenterol*, 48 : 951-965, 2013
- 14) 池田敦之, 木村 達, 坂本 梓, 他 : ソナゾイド造影超音波による肝細胞癌のRFA後治療効果判定 - 造影CTとの比較 -. *肝臓*, 50 (7) : 362-370, 2009
- 15) Inoue T, Kudo M, Hatanaka K, et al. : Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography to evaluate the post-treatment responses of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : comparison with dynamic CT. *Oncology*, 84 : 51-57, 2013

