

原 著

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の局所再発予測因子 についての検討

獨協医科大学 内科学 (消化器)

小嶋 和夫 玉野 正也 小池 健郎 乾 裕子
橋本 敬 眞島 雄一 国吉 徹 室久 俊光
飯島 誠 米田 政志 菅谷 仁 寺野 彰
平石 秀幸

要 旨 肝細胞癌 (HCC) に対する経皮的ラジオ波焼灼療法 (RFA) 後の局所再発因子について検討した。対象はHCC 43例, 45結節, 平均年齢 66.5 ± 10.3 歳, 男性29例, 女性14例であった。病因はHBV 4例, HCV 38例, 原因不明1例。平均腫瘍径は 2.2 ± 0.7 (1.0~4.5) cm, 単発例が14例, 多発例が29例であった。RFA単独治療群が20結節, 他の内科的治療併用群が25結節。治療後にダイナミックCTを施行し, 遺残なしと判定された結節について多変量解析にて局所再発因子を検討した。局所再発率の算出にはKaplan-Meier法を用いた。効果判定のCTは43例45結節中, 腎不全合併例2例2結節を除く43結節に施行し, 39結節 (90.7%) が遺残なしと判定された。遺残が疑われた4例は, 他疾患合併などの理由から追加治療は施行されなかった。遺残なし群 (39例) の1年, 2年, 3年の局所再発率は, 20.5%, 27.5%, 27.5%, これらのうち単発例14結節の局所再発率は1, 2, 3年ともに16.3%であった。39例における多変量解析の結果, 年齢, 性差, 腫瘍径, 臨床病期, 併用療法の有無, 治療前のAFP値はいずれも統計学的には局所再発に寄与せず, 治療前のPIVKA-II値のみに統計学的な有意差を認め, HCCの局所再発への関与が示唆された。

Key Words : ラジオ波焼灼療法 (RFA), 肝細胞癌 (HCC), 局所再発, PIVKA-II

緒 言

ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation; 以下RFA) は経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy; 以下PEI), 経皮的マイクロ波凝固療法 (percutaneous microwave coagulation therapy; 以下PMCT) に次ぐ肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; 以下HCC) に対する経皮的局所治療法であり, 本邦では1999年から導入され, 2004年4月より保険適応となった。当科では, 2000年12月よりRFAを導入し, HCCに対する治療経験を重ねてきたので, 現在までの治療成績と局所再発因子について検討した結果を報告する。

対象と方法

対象は2000年12月から2004年9月までに当科にてRFAを施行したHCC 43例, 45結節である。患者背景を表1に示す。平均年齢は 66.5 ± 10.3 歳, 男性29例, 女性14例。基礎肝疾患は慢性肝炎9例, 肝硬変34例で, HBs抗原陽性が4例, HCV抗体陽性が38例, 原因不明が1例であった。日本肝癌研究会の原発性肝癌取扱い規約における肝障害度ではAが29例, Bが14例であり, 今回の検討では肝障害度Cの症例は認めなかった。平均腫瘍径は 2.2 ± 0.7 (平均 \pm 標準偏差, 分布1.0~4.5) cm。RFAによって根治を目的とした腫瘍単発症例は14例, RFAによるmass reductionを目的とした多発症例は29例であった。平均観察期間は 19.3 ± 12.3 ヶ月であった。治療の内訳は, RFA単独治療例20結節, 経カテーテル肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization; 以下TAE) 併用例20結節, PEI併用例2結節, TAE・PEI併用例3結節であった。RFAは第1例目を除

平成17年6月9日受付, 平成17年8月9日受理

別刷請求先: 小嶋和夫

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 内科学 (消化器)

表 1

【対象症例】	43例, 45結節
【平均年齢】	66.5 ± 10.3歳
【性別】	男性29例, 女性14例
【基礎肝疾患】	慢性肝炎9例, 肝硬変34例
【肝疾患の原因】	HBV 4例, HCV 38例, 原因不明1例
【平均腫瘍径】	2.2 ± 0.7 (1.0 ~ 4.5) cm
【腫瘍数】	単発14例, 多発29例
【平均観察期間】	19.3 ± 12.3ヶ月
【併用療法の有無】	RFA単独治療群20結節, TAE併用20結節, PEI併用2結節, TAE + PEI併用3結節

く全例でCool-Tip型ニードル (Radionics社) を用いて施行した。治療効果判定は日本肝癌研究会の肝癌治療直接効果判定基準¹⁾ に準じて, RFA後1ヶ月以内にダイナミックCT検査を施行し, 腫瘍遺残の有無を確認した。以後定期的に超音波検査, CT検査または腹部血管造影検査にてHCCの個々の結節ごとの局所再発の有無を確認した。

局所再発とは前述の効果判定基準で述べられている「狙った病巣」における再発であり, 下記AからCのごとく定義した。

- A) RFA後の腫瘍と明らかに連続した病変が出現した場合。
- B) 腫瘍径が1.5倍以上に増大した場合。
- C) 画像検査上, 腫瘍内に血流の再開を認めた場合。

局所再発の有無と, 年齢, 性差, 腫瘍径, 臨床病期, 併用療法の有無, 治療前のAFP値およびPIVKA-II値との関連について検討した。なお, 年齢は70歳以上と70歳未満, 腫瘍径は2cm以上と2cm未満, 肝障害度はAとBで比較し, AFPは200 ng/ml, PIVKA-IIは40 AIU/mlを今回のカットオフ値として検討した。

統計学的解析法として, 局所再発率の算出にはKaplan-Meier法を用い, 局所再発予測因子の検討にはCox比例ハザードモデルによる多変量解析を用いた。

結 果

効果判定のダイナミックCT検査は43例45結節中, 腎不全合併例2例2結節を除く43結節に施行し, 39結節(90.7%)が遺残なしと判定された。遺残なしと判定された39結節の局所再発率は1年20.5%, 2年27.5%, 3年27.5% (図1), これらの中でRFAによって根治を目的とした腫瘍単発例14結節の局所再発率は1, 2, 3年ともに16.3%であり, mass reductionを目的とした多発症例25結節の局所再発率(1年20.0%, 2年41.1%,

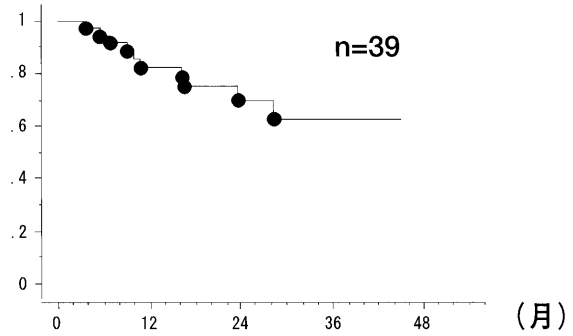


図1 効果判定にて遺残なしと判定された39結節の累積非再発率曲線。局所再発率は1年20.5%, 2年27.5%, 3年27.5%であった。

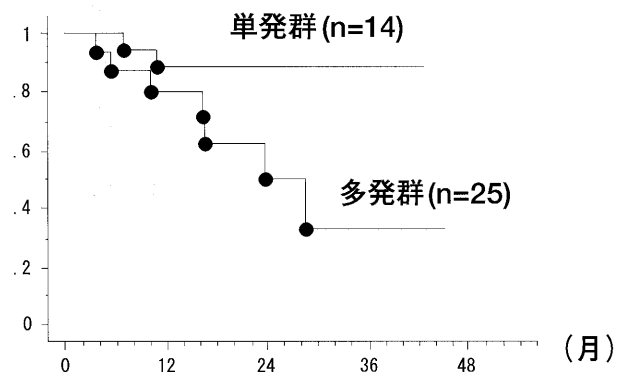


図2 単発結節群と多発結節群における累積非再発曲線。単発結節群の局所再発率は1, 2, 3年ともに16.3%であり, 多発結節群に比して再発率が低い傾向にあった (p = 0.1198)。

3年56.3%)と比較してきわめて良好な治療成績が得られた (図2)。遺残が疑われた4例4結節は, 他臓器の悪性腫瘍の合併などの理由から追加治療を施行し得なかった。効果判定のCT検査を施行し得なかった2結節とCT検査にて遺残が疑われた4結節は全例に局所再発を認めた。

表2に遺残なしと判定された39結節における比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果を示す。解析の結果, 局所再発に寄与する因子は治療前のPIVKA-II値のみであった。PIVKA-II値別の非再発曲線を図3に示す。PIVKA-II値40 mAU/ml未満の群の局所再発率は1年, 2年, 3年ともに10.0%であり, PIVKA-II値40 mAU/ml以上の群はそれぞれ, 21.0%, 50.0%, 68.5%と有意差をもって非再発期間が短かった (p = 0.0163)。

RFA施行中の合併症として穿刺部皮膚熱傷1例, 焼灼中の腹痛13例を認め, 晩期合併症として穿刺ルートへの播種1例を認めた。また, 焼灼中の腹痛については, 例数が多いものの全例一過性であり, 術中のペントゾシンの追加投与によりコントロール可能であった。

表 2

	Exp(係数)	95%上側	95%下側	p値
年齢(70歳以上)	1.0029	0.218	4.849	0.9714
性別(男性)	0.568	0.810	3.999	0.5699
腫瘍径(2cm以上)	2.445	0.430	13.886	0.3131
肝障害度B	1.452	0.247	8.550	0.6802
AFP(200ng/ml以上)	0.233	0.015	3.518	0.2928
PIVKA-II(40mAU/ml以上)	7.091	1.241	4.280	0.0276
併用療法の有無	0.619	0.090	4.280	0.6268

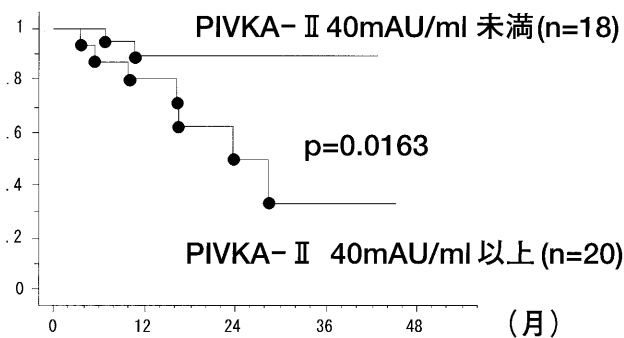


図3 治療前 PIVKA-II 値別の累積非再発曲線。PIVKA-II 値 40 mAU/ml 未満群の局所再発率は1年, 2年, 3年ともに10.0%であり, PIVKA-II 値 40 mAU/ml 以上群はそれぞれ, 21.0%, 50.0%, 68.5%と有意差をもって非再発期間が短い結果であった ($p = 0.0163$)。

考 察

1993年に Rossiら²⁾により報告されたRFAは, 超音波誘導下に電極を腫瘍内に刺入し, 460~480KHzの高周波を発生させて腫瘍を凝固壊死させる治療法であり, HCCに対する内科的局所療法として広く普及しつつある^{3~5)}。HCCに対する経皮的局所療法としては従来からPEIやPMCTなどが用いられてきたが, PEIは腫瘍の被膜や腫瘍内隔壁の有無によりその腫瘍壊死効果が左右される点^{6,7)}や脈管内に偶発的に流入したエタノールにより肝梗塞などをおこす点⁸⁾, PMCTは1回穿刺凝固範囲が狭い点や胆汁瘻などをひきおこす点⁹⁾に課題があり, より広範囲の病変を確実に安全に壊死させることのできる治療法が求められてきた。RFAによる熱凝固はマイクロウェーブに比して緩やかであり炭化させることなく“ゆで卵”状に腫瘍を凝固させることが特徴であり^{10,11)}, 1回穿刺凝固範囲が広く, 脈管に併走する胆管の傷害をさけることができる¹²⁾。今回の検討例では, 効果判定のCT検査にて遺残なしと判定された39例の局所再発率は1年20.5%, 2年27.5%, 3年27.5%であった。この成績は当科でのPEI単独治療の成績¹³⁾を上回るも

ので, 特に2年以降の再発率に増加傾向がないことが特徴的であった。これは, RFAが焼灼範囲内の病変を確実に凝固壊死させることができるためと考えられた。したがって, RFAは効果判定を厳密に判定することにより極めて高い局所治療効果を期待できることが示唆された。今後は何らかの理由でダイナミックCT検査を施行し得ない症例に対しても造影超音波検査など代用検査による効果判定を積極的に追加していくことが局所の根治治療を目指す上で, 重要であると考えられた。

一方, 当科の成績を他施設からの報告と比較した場合, 他施設では1~3年後の局所再発率は6.5~12%前後との報告が多く^{11,14)}, 当科の全体の局所再発率はやや高率な印象であった。しかし, 他施設での検討は, 対象症例の大部分が単発例や初発例であった。当科で対象とした43例は多発結節例が29例(67.4%)と多くを占めていたため, 全体の局所再発率がやや高くなったと考えられた。多発例ではRFAの対象となったHCCが肝内転移または再発結節である場合があり, 初回治療でない場合が多い。従って, 初回単発のHCCに対して背景肝およびHCCそのもののmalignant potentialが高いことが予想される。図2に示したごとく, 当科における根治を目的とした単発例14結節の局所再発率は1, 2, 3年ともに16.3%であり, 他施設の報告とほぼ同等である。ただし, 現時点では症例数が少なく, 今回の局所再発因子の検討ではRFAを施行した全例を対象として解析を行った。今後は症例を蓄積し, 単発HCCに対する治療成績をあらためて検討する予定である。

我々はHCC組織におけるPIVKA-IIの免疫組織染色法を確立し¹⁵⁾, PIVKA-II産生HCCは非産生HCCに比べて早期に動脈性血流を獲得し, 細胞増殖活性が亢進した, いわゆる生物学的悪性度が高い腫瘍であると報告してきた^{16,17)}。また, 近年ではHCC培養細胞においてPIVKA-IIが増殖因子として働くことも報告されている¹⁸⁾。このような理由から, 今回の検討では治療前のPIVKA-II値が局所再発の予測因子として, 唯一統計学的に独立した因子になったものと考えられる。

動物実験において、肝血流を遮断したうえでRFAを施行すると、血流によるラジエーター効果が減弱するために焼灼範囲は拡大するとされ¹⁹⁾、肝動脈のバルーン閉塞下²⁰⁾およびTAE後²¹⁾にRFAを行うことにより焼灼効果が増強することが報告されている。以上より、今回の検討症例についてはRFA単独治療に固執せずに、患者の恩恵を重視して動脈血流を有するHCCには積極的にTAEを併用した。その結果、RFA単独治療群とTAEを含む他治療併用群間には局所再発率に統計学的な有意差は認めなかった。これは、今回の症例の腫瘍径が平均2.2 cmと小さく、従って動脈性血流を有していても未発達であり²²⁾、焼灼範囲に影響を与えるだけのラジエーター効果がない程度の血流であったためと推測された。

合併症については、穿刺部皮膚熱傷症例は当科でのRFA第1例目であり、ニードルを金属鉗子にて把持した際にニードルのコーティングが剥離したために生じた。2例目以降は金属鉗子での把持を禁忌とし、以後同様の合併症は起こっていない。RFA後の穿刺ルートへの播種について、Jaskolkaら²³⁾は298結節の治療において8結節(2.7%)に認めたと報告している。穿刺ルートへの播種は経皮的治療全般に起こりうる重篤な合併症である^{24~26)}。当科では播種予防のために焼灼終了後、穿刺ルートにニードルを数分間留置し、穿刺ルート自体を高温で熱する処置を行っている。

結 論

HCCに対するRFAはPEIを上回る局所治療効果を期待されているが、そのためにはダイナミックCT検査による厳密な効果判定が重要であると考えられた。また、RFA後の局所再発に年齢、性差、腫瘍径、臨床病期、併用療法の有無、治療前のAFP値は寄与せず、局所再発の予測因子として、治療前のPIVKA-II値のみが統計学的に独立した因子であった。

なお、本論文の内容は第41回日本肝癌研究会(2005年6月2日)において発表した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：肝臓，**47**：380-385，2004。
- 2) Rossi S, Fornaria F, Buscarini L：Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol*, **8**：97-103，1993。
- 3) Rossi S, Distaste M, Buscarini L, et al：Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am*, **1**：73-81，1995。
- 4) Siperstein AE, Alexis Gimirski：History and technological aspects of radiofrequency thermoablation. *The Cancer Journal*, **6** (suppl. 4)：293-303，2000。
- 5) 椎名秀一郎，寺谷卓馬，小尾俊太郎，他：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**：24-30，2000。
- 6) Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al：Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. A histopathological study. *Cancer*, **68**：1524-1530，1991。
- 7) Bartolozzi C, Lencioni R, Ricci P, et al：Hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ethanol injection：Evaluation with contrast-enhanced color doppler US. *Radiology*, **209**：387-393，1998。
- 8) Lencioni R, Caramella D, Sanguinetti F, et al：Portal vein thrombosis after percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma：value of color Doppler sonography in distinguishing chemical and tumor thrombi. *Am J Roentgenol*, **164**：1125-1130，1995。
- 9) Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al：Small hepatocellular carcinoma：comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*, **223**：331-337，2002。
- 10) 池田健次：ラジオ波熱凝固治療法各機種の比較。肝臓，**46**：165-168，2005。
- 11) 國分茂博：直接治療効果とその判定法。肝臓，**46**：169-178，2005。
- 12) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al：Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *Am J Roentgenol*, **167**：759-768，1996。
- 13) 小嶋和夫，玉野正也，橋本敬，他：経皮的エタノール注入単独治療を行った肝細胞癌の局所再発因子の検討。獨協医学会雑誌，**29**：241-246，2002。
- 14) Curley SA, Izzo F, Elli LM, et al：Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*, **232**(3)：381-391，2000。
- 15) Tamano M, Sugaya H, Oguma M, et al：Immunolocalisation of PIVKA-II in paraffin-embedded specimens of hepatocellular carcinoma. *liver*, **19**：406-410，1999。
- 16) Tamano M, Sugaya H, Oguma M, et al：Serum and tissue PIVKA-II expression reflect the biological malignant potential of small hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, **22**：261-269，2002。
- 17) Tamano M, Kojima K, Hashimoto Y, et al：Biological characterization of PIVKA-II-producing small hepato-

- cellular carcinoma. Dokkyo Journal of Medical Sciences, **29** : 287-294, 2002.
- 18) Suzuki M, Shiraha H, Fujikawa T, et al : Des-gamma-carboxy prothrombin is a potential autologous growth factor for hepatocellular carcinoma. J Biol Chem., **25** : 6409-6415, 2005.
- 19) Chinn SB, Lee FT Jr, Kennedy GD, et al : Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver : results in a porcine model. Am J Roentgenol, **176** : 789-795, 2001.
- 20) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. : Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. Cancer, **95** : 2353-2360, 2002.
- 21) Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al : Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas : comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. Am J Roentgenol, **181** : 997-1003, 2003.
- 22) Tamano M, Oguma M, Iijima M, et al : Tumor cell proliferation of hepatocellular carcinoma, with special reference to ultrasonographic findings and arterial vascularity by US angiography. J Med Ultrasonics, **27** : 1247-1255, 2000.
- 23) Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR, et al : Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. J Vasc Interv Radiol, **16** : 485-491, 2005.
- 24) Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al : Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients : long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology, **197** (1) : 101-108, 1995.
- 25) Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, et al : Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. Scand J Gastroenterol, **32**(11) : 1168-1173, 1997.
- 26) Shimada S, Hirota M, Beppu T, et al : Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors. Surg Today, **28** : 1130-1137, 1998.

Clinical Evaluation of Local Recurrence in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Percutaneous Radiofrequency Ablation

Kazuo Kojima, Masaya Tamano, Takerou Koike, Yuko Inui, Takashi Hashimoto, Yuichi Majima, Toshimitu Murohisa, Makoto Iijima, Masashi Yoneda, Hitoshi Sugaya, Akira Terano and Hideyuki Hiraishi

Department of gastroenterology, Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321 - 0293 Japan

We have investigated the factors underlying the local recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after percutaneous radiofrequency ablation (RFA). Forty-five nodules in 43 HCC patients, consisting of 29 men and 14 women with a mean age of 66.5 ± 10.3 years, were studied. The cause of HCC was HBV in 4 patients, HCV in 40, and cryptogenic in 1. The mean tumor diameter was 2.2 ± 0.7 cm (1.0 - 4.5). Fourteen patients had single HCC nodule and 29 patients had multiple HCC nodules. Two treatment groups were set up: the RFA alone group of 20 nodules and the combined group of 25 nodules that were treated with another medical therapy together with RFA. After treatment, all nodules were evaluated by dynamic CT, and those judged as having "no residual tumor" were examined for local recurrence factors using multivariate analysis. The recurrence rate was calculated by the Kaplan-Meier method. CT for outcome assessment, carried out in 43 nodules in 41 patients excluding 2 patients (2 nodules) with renal failure revealed that 39 nodules (90.7%) had no resid-

ual tumor. The 4 nodules, suspected of having a residual tumor, were not additionally treated because of the presence of complications. The local recurrence rates at 1, 2 and 3 years after treatment in the "no residual tumor" group ($n = 39$) were 20.5, 27.5 and 27.5%, respectively. The multivariate analysis revealed that neither of age, sex, tumor diameter, clinical stage, combined therapy, nor AFP value statistically contributed to local recurrence. Only PIVKA-II value was a statistically independent factor for local recurrence of HCC. In conclusion, detailed examination with dynamic CT appears necessary for the assessment of RFA treatment for HCC. PIVKA-II value is likely the most important factor to predict the local recurrence of HCC after RFA.

Key Words : radiofrequency ablation (RFA), hepatocellular carcinoma (HCC), local recurrence, PIVKA-II