

3. 肝癌治療の進歩 内科的治療

椎名 秀一郎*

肝細胞癌では、肝硬変や多発性病変のため切除適応例は20～30%にすぎない。さらに、「根治的切除」後も、微小肝内転移や異時性多中心性発癌により、5年以内に80%で再発がみられる。このため、内科的治療が大多数の症例に行われてきた。

内科的治療には、肝動脈塞栓術、化学療法、放射線療法もあるが、経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)等の経皮的局所療法は、局所の根治性に優れ、肝機能への影響が少なく、再発時の再治療も容易であり、重要な役割を演じている。RFAでは、径1.5mmの電極を病変に挿入し、周囲を450kHzのラジオ波により誘電加熱し、癌を壊死する。治療後は造影CT等を行い、病変が確実に完全壊死していれば治療終了だが、残存する可能性が少しでもあればRFAを追加する。一般的な適応は、①切除不能または切除を希望せず、②3cm3個以内あるいは5cm以内単発、③血小板5万/mm³以上かつPT50%以上、④コントロール不能の腹水なし、⑤門脈腫瘍栓や肝外転移なし、である。しかし、手技に習熟した者が担当し、肝機能が良好で、患者のコンプライアンスが良好であれば、4個以上あるいは5cm超でも治療可能である。

自験例では、RFAを施行した全636例中634例(99.7%)では、病変は癌の残存なしと評価CTで評価されるまで治療が可能であった。治療セッション数は2.3±1.4回、必要入院期間は14.3±7.8日だった。RFAは、経皮的エタノール注入療法(PEIT)や経皮的マイクロ波凝固療法(PMCT)と比較して、少ない治療セッション数と短い入院期間で病変の完全壊死を達成でき、QOLの良好な治療法と思われた。平均観察期間472日で局所再発は1.7%であった。合併症は、肝膿瘍や腹壁ないし腹腔内播種、門脈血栓、腹腔内出血、皮膚熱傷等が5.8%で認められたが、緊急で開腹手術を要したのは胆汁性腹膜炎の1例のみであり、術死はなかった。RFAは高い長期生存率が期待できる治療法であると思われる。

RFAの導入等により、経皮的局所療法は確立された治療になりつつある。Minimally invasive therapyの概念の普及により、RFA等を中心とした内科的治療はますます重要な役割を演ずることになる。

Progress in the treatment of hepatocellular carcinoma : Non-surgical treatment

SHUICHIRO SHIINA Department of Gastroenterology, University of Tokyo



*しいな・しゅういちろう：東京大学医学部消化器内科助手。昭和57年東京大学医学部卒業。平成8年茅ヶ崎市立病院消化器科医長。平成9年東京大学医学部第二内科助手。平成10年現職。主研究領域/肝腫瘍の診断と治療、特に経皮的ラジオ波焼灼術等。

Key words

肝細胞癌
内科的治療
経皮的局所療法
経皮的ラジオ波焼灼術
(RFA)

はじめに

肝細胞癌の死亡者数は25年間で3倍になり、年間3万人を超え、この先10年以上は増加し続けると考えられている。肝細胞癌では他の固形癌とは異なり、外科的治療の演ずる役割には限界がある。肝細胞癌患者の85%は肝硬変を合併しており、肝機能の低下が問題となる。また、肝細胞癌はほとんど症状がないため、診断時にはすでに病変が多発していることも多い。このため、肝切除適応例は20~30%にすぎない。さらに“根治的切除”ができたとしても、微小肝内転移や異時性の多中心性発癌のため、5年以内に80%の症例で再発がみられる。このため、内科的治療が大多数の症例に行われてきた。

内科的治療には、肝動脈塞栓術、化学療法、放射線療法等もあるが、経皮的エタノール注入療法(PEIT)、経皮的マイクロ波凝固療法(PMCT)、経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)等の経皮的局所療法は、局所の根治性に優れ、肝機能への影響が少なく、再発時の再治療も容易であるため、重要な役割を演じている。第一級のグループが行う経皮的局所療法は、一流施設の肝切除と比べても長期生存率に差がないと考えられる。

本稿では、最新の経皮的局所療法であるRFAについて概説する¹⁻³⁾。

1. 適応

RFAは術者の技術や経験により成績に大きな差が出てしまうため、施設により適応は変わってくるが、一般的な適応は、①切除不能または切除を希望せず、②3cm3個以内あるいは5cm以内単発、③血小板5万/mm³以上かつPT50%以上、④コントロール不能の腹水なし、⑤門脈腫瘍栓や肝外転移なし、である。しかし、手技に習熟した者が担当し、

肝機能が良好で、患者のコンプライアンスが良好であれば、4個以上あるいは5cm超でも治療可能である。

病変の存在部位に関しては、当科では制限を設けていないが、確かな技術を習得するまでは門脈や腸管・胆嚢に接する病変等の治療は避けるべきである。横隔膜直下の病変は、人工胸水法ができれば問題なく治療可能である。

2. 方法

午前中にRFA予定の患者は朝食止めとし、午後にRFA予定の患者は昼食止めとする。2枚の対極板を両側の大腿等に接着する。点滴ラインを確保した後、前投薬としてペンタゾシン30mg、塩酸ヒドロキシジン25mg、硫酸アトロピン0.5mgを投与している。術中に強い疼痛を訴える症例では、ペンタゾシン15~30mgと塩酸ヒドロキシジン12.5~25mgを適宜追加投与している。疼痛を強く訴える症例ではミダゾラムを使用することもある。海外では全麻下でのRFAも広く行われている。

RFAでは、電極を病変に挿入し、電極周囲を約450kHzのラジオ波により誘電加熱し、癌を壊死させる。経皮的に施行する以外にも腹腔鏡下、開腹下にアプローチする方法もある。RFAは1回の焼灼で3×3cmと比較的大きな範囲をほぼ予想通りに壊死させることができ、1回で大きな範囲を破壊できるというPEITの長所と、ある範囲を確実に壊死できるというPMCTの長所を兼ね備えた治療法である。RFAの機器としては、現在RITA社、RTC社、Radionics社の3社の製品が市販されている。前二者ではexpandable typeの電極を使用するのに対し、Radionics社の通常の電極は針状であるところに特徴がある。

われわれは、主にRadionics社製のcool-tip型電極(直径1.5mm)を用いてRFAを行って

いる。なお、Radionics 社製の機器を使用した RFA のビデオを作製したので、手技の概要はそれをご覧いただければ理解しやすいだろう（日本医師会ビデオライブラリー：作品番号 FZ-047「肝癌治療の新たな扉を開く『経皮的ラジオ波焼灼療法』」）。

治療後は、原則として 4 時間絶対安静、その後翌朝までベッド上安静としている。

病変全体を焼灼しえたと思われれば、2~3 日後に効果判定のための評価 CT を施行している。評価 CT にて病変部が safety margin を伴い壊死していると判定されれば治療を終了としている。明らかな癌の残存がなくても、残存する可能性が少しでもあれば、残存する可能性のある部位を狙って RFA を追加し、その後、再び評価 CT を施行している。癌が残存する可能性が少しでもある間は、何度でも追加 RFA、評価 CT を繰り返している。

3. 成績

自験例の成績を紹介する。2001 年末までに、のべ 636 例の肝細胞癌に RFA を施行した。内訳は男性 444 例、女性 192 例、平均年齢 64.4 歳、最高齢 89 歳だった。病変数は 1 個 258 例、2 個 168 例、3 個 88 例、4 個 58 例、5 個以上 64 例、病変の最大径は 2 cm 以内 221 例、2.1~3 cm 243 例、3.1~5 cm 139 例、5 cm 超 33 例であった。病変の最大径 5 cm 以内、病変数 3 個以下の条件を満たす症例は 378 例(59%)、3.1~5.0 cm 以内単発の症例は 42 例(7%)で、残りの 216 例(34%)は RFA の一般的な適応とした 3 cm 3 個以内あるいは 5 cm 以内単発の条件外の症例だった。肝機能は Child A 326 例、Child B 224 例、Child C 86 例だった。

全 636 例中 634 例(99.7%)では、病変は癌の残存なしと評価 CT で評価されるまで治療が可能であった(図 1 2)。肝表面の病変、横



図 1 RFA を施行した第 1 例目の症例

A. 1 年前 S4 の病変に対し、他施設にて胸腔鏡下マイクロ波凝固療法を施行したが、局所再発した。B. このため、他施設にて TAE 後、TAE だけでは局所のコントロールが不十分ということで、当科紹介となった。病変部にリビオドールの沈着が認められる。C. RFA 施行 2 日後の CT 像。病変の中央部に電極を挿入し 12 分間焼灼しただけであるが、リビオドール沈着部を取り囲むように non-enhanced area が広がっている。RFA 第 1 例目の症例であるが、RFA の威力を実感した。

隔膜直下や尾状葉に位置する病変、肝裏面にあり腸管に接する病変、下大静脈や肝静脈に

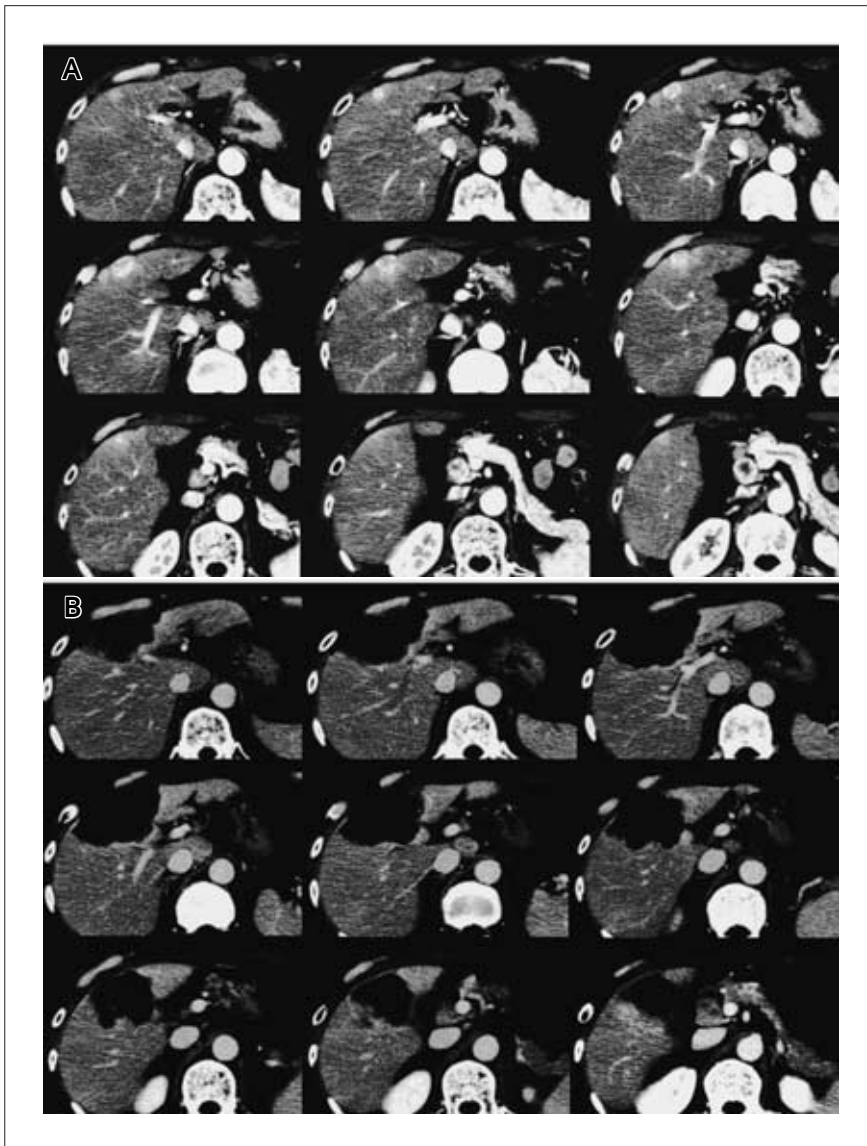


図2 多結節癒合型の病変にRFAを施行した症例

A. S4肝表面に最大径4cmの病変を認める. B. RFA2セッション試行後のCT像. 多結節癒合型であることを考慮しても局所治療効果は十分と考えられる. RFAは狙った部位を確実に壊死させることができる治療法である.

接する病変, 肝門部のグリソン鞘に接する病変, 胆嚢に接する病変等でも, ほとんど問題なく治療可能であった. RFAを断念したのは2例だが, 1例では他の3病変はRFAで治療可能であったが, S2-4心臓脇の1病変が超音

波で描出されずRFAを一時断念した(後日, 再度トライして成功した). 残り1例では, 肝の変形著明で尾状葉の病変が超音波で描出されず, 穿刺経路もとれずRFAを断念した. 治療セッション数は 2.3 ± 1.4 回, 必要入院

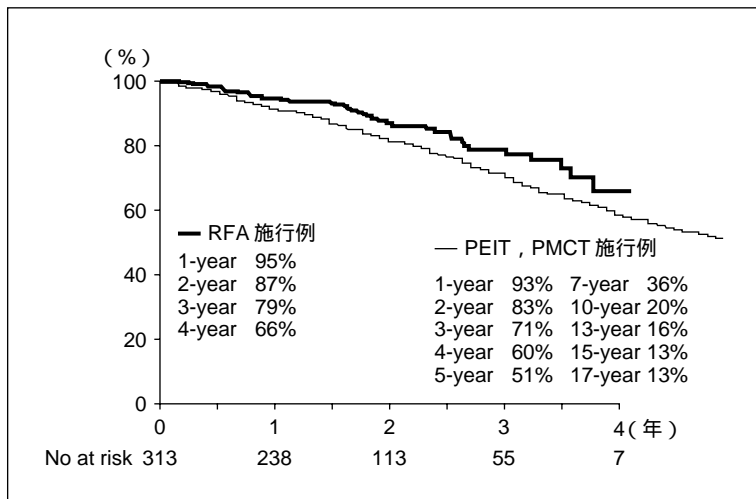


図3 初回治療としてRFA肝細胞癌313例の生存率
 (参考までに、初回治療としてPEIT,PMCTを施行した肝細胞癌819例の生存率も示す)

期間は14.3±7.8日だった。RFAは、PEITやPMCTと比較して少ない治療セッション数と短い入院期間で病変の完全壊死を達成でき、QOLの良好な治療法と思われた。

平均観察期間472日で局所再発は12例(1.7%)だった。局所再発を起こした症例は、治療前に病変の範囲を正確に把握できなかった症例、患者の息の吸い方や体の傾きが治療前のCTと評価CTとで異なっていたために評価が正確にできなかった症例、肝機能が悪く十分なsafety marginが取れなかった症例、病変が10個以上多発したためそれぞれの病変の評価に対する注意力が低下した症例等だった。

合併症を認めたのはのべ636例中37例(5.8%)であった。肝膿瘍8例(1例は腹腔内膿瘍にもかかわらず、あえてRFAを施行した症例である。2例で気管支胆管瘻,1例で大腸穿通を合併した)、腹壁ないし腹腔内播種6例、門脈血栓5例、腹腔内出血4例、皮膚熱傷3例、一過性黄疸2例、広範肝梗塞による一過性肝不全2例、ドレナージを要する胸水2例、胆汁性腹膜炎、抗生物質によると思われ

る septic shock,胃潰瘍,肝静脈損傷による一過性肝機能低下,腹壁熱傷に感染を合併したもの各1例であった。胆汁性腹膜炎の1例で開腹手術を要した。その他はいずれも内科的治療で軽快した。合併症はPMCTと比べて明らかに少なく,PEITと比べても少ないのではないかと思われる。自験例では術死はない⁴⁾。

なお,初回治療としてRFAを施行した肝細胞癌313例の生存率は,1年95%,2年87%,3年79%,4年66%である(図3)。初回治療としてPEITやPMCTを施行した症例の生存率(1年93%,2年83%,3年71%,4年60%,5年51%,7年36%,10年20%,15年13%)よりも良好と思われる⁵⁾。

まとめ

RFAの導入等により,経皮的局所療法は確立された治療になりつつある。まだ施設間,術者間の成績の格差が大きいなどの問題があるが,きちんとした技術と経験を持つ術者が,病変の広がりを正確に把握し,病変全体の焼灼を注意深く行い,評価CTで癌が残存する

可能性が少しでもあれば何度でも RFA を追加するという姿勢をとるならば、局所再発は極めて例外的となり、肝切除と同等以上の長期成績を達成できると考えられる。

RFA は現時点では診療報酬が認められていないが、すでに全国 700 以上の病院で RFA は施行されている。今後保険適用になれば、RFA が肝癌治療の主流になると思われる。

Minimally invasive therapy の概念の普及により、RFA 等を中心とした内科的治療はますます重要な役割を演ずることになるう。

〔文献〕

- 1) McGahan JP, Browning PD, Brock JM, *et al.* : Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990 ; 25 : 267 - 270.
- 2) Rossi S, Fornari F, Pathies C, *et al.* : Thermal lesions induced by 480 KHz localized current. Field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990 ; 76 : 54 - 57.
- 3) 椎名秀一朗, 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 2000 ; 41 : 24 - 30.
- 4) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, *et al.* : Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation : complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003 ; 226 : 441 - 451.
- 5) Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, *et al.* : Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma : long-term results. *Eur Radiol* 2001 ; 11 : 914 - 921.

質 疑 応 答

座長(小俣) ありがとうございます。世界的に見ても最も多数例、多分最も成績のよいデータだと思います。

局所再発率が 1.7% ですから、極限までできましたね。肝臓というのは非常に複雑な形をしておりますが、先生の言葉を借りると、どこにあってもほぼ完璧に治療できるということですが、ただやはり皮膚を貫いて行う治療ですから、慎重の上にも慎重にしていきたいと思います。

それから最後のスライドが象徴的でした。再発を“local”と“remote”に分けると、癌を生み出した肝臓が持っている固有のキャラクターによって生じると考えられる異所性の再発(“remote”)は、多分外科手術も同じだと思いますが避け得ないもので、やはり C 型肝炎から肝癌への natural course、あるいはなりたちを考えた肝癌治療で今後あるべきと考えていますが、いかがでしょうか。

椎名 おっしゃる通りでして、小俣先生の述べられた、肝硬変から肝線維化が寛解するスピード(Fibrosis Regression Rate)を考えると、やはり抗ウイルス療法によるウイルス駆除なしでは、高頻度の再発は防げないと考えます。それが可能になると、患者さんの予後は一段と改善されると思われれます。

座長 ありがとうございます。