

原 著

〔東女医大誌 第73巻 第1・2号〕
〔頁 28~34 平成15年2月〕

肝細胞癌内科的治療後再発病巣に対する ラジオ波凝固壊死療法の治療効果

東京女子医科大学 医学部 消化器内科学（主任：林 直諒教授）

*同 消化器外科学

春山 航一・斎藤 明子・片桐 聰*・高崎 健*・林 直諒

(受付 平成14年9月17日)

Therapeutic Effect of Radiofrequency Ablation on Local Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Non-surgical Treatment

**Koichi HARUYAMA, Akiko SAITO, Satoshi KATAGIRI*,
Ken TAKASAKI* and Naoaki HAYASHI**

Department of Gastroenterology (Director: Prof. Naoaki HAYASHI)

*Department of Gastroenterological Surgery,

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

The purpose of this study was clarify the therapeutic effect of radiofrequency ablation (RFA) on patients with hepatocellular carcinoma (HCC) having a local recurrent lesion.

Methods: We performed RFA on 241 HCC nodules (241 patients) having HCC nodule (less than 3 cm in diameter) between September 1999 and January 2002 under general anesthesia. Among these patients, 65 patients have a local recurrence after the non-surgical treatment, such as PEI, TAE, MCT or RFA. The result of RFA on these patients was compared with others ($n = 176$) who had no history of the prior treatment.

Results: During one year after RFA, a local recurrence rate of HCC was 19.5% in the re-treatment group and 5.5% in the initial treatment group. Among the 65 HCC nodules in the group, the prevalence of the abnormal serum AFP-L3 level was significantly higher (55.6%) in patients with the second local recurrent nodules after the RFA when it was compared with that in patients without a recurrent nodule. No other factors, such as tumor size, tumor morphology, serum levels of AFP and PIVKA-II, showed a significant correlation with the prevalence of local recurrence after RFA.

Conclusion: The effect of RFA was limited on the recurrent HCC nodules resulted in a relatively high prevalence of the second recurrence. In such case, serum AFP-L3 level is useful marker to predict for the second recurrence of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, treatment, radiofrequency ablation, local recurrence

緒 言

ラジオ波凝固壞死療法 (radiofrequency ablation; RFA) は、本邦では Kainuma らにより大腸癌肝転移巣の治療として導入され、その成績が 1999 年に初めて報告されている¹⁾。1999 年以降は肝細胞癌 (HCC) に対する内科的治療法の一つとして広く行われるようになり^{2,3)}、その中心的治療として成り立つかどうかが検討されつつある。すなわち RFA は HCC の局所治療として、エタノール局注療法 (PEI) やマイクロ波凝固療法 (MCT) より広い凝固壞死領域が得られ、予後の改善が期待されている⁴⁾。しかし症例数が増加する一方で、RFA 後の局所再発もみられ問題となっている^{5)~7)}。我々は RFA を施行した全症例を検討し、局所再発が、腫瘍径、腫瘍形態、および結節の治療歴に関連することを報告した⁸⁾。その結果から 3cm 以下の結節が RFA の良い適応であろうということが考えられた。

そこで今回は 3cm 以下の症例に検討対象を限定し、初発病巣と治療歴のある結節における RFA の治療成績を検討し、RFA 治療効果の詳細を解析することとした。

対象および方法

1. 対象

対象は 1999 年 9 月から 2002 年 1 月までに、当施設で全身麻酔下に超音波ガイド下経皮的 RFA を行った症例のうち、径 3cm 以下の HCC 241 例の主腫瘍 241 結節である。241 結節中初回治療結節は 176 結節、内科的治療を行った後の局所再発に対して RFA を行った結節（以下、再治療結節）は 65 結節であった。RFA 前の内科的治療の内訳は、PEI 18 結節、肝動脈塞栓術 (TAE) 28 結節、MCT 11 結節および RFA 8 結節であった。

2. RFA

RFA は全例全身麻酔下で施行した。RFA の効果判定は治療後 4~5 日目に行い、超音波検査、造影エコーおよび造影 CT で病変部が完全に壊死していることを確認し得た症例を検討対象とした。局所再発は、治療後 1~3 カ月毎に施行した超音波検査および造影 CT で判定した。RFA に使用した機種は RITA 500PA ハンドピース (RITA Medi-

表 1 RFA 症例の内訳

対象症例(結節)	241 例 (241 結節)
年齢	66.8 ± 8.3 歳
性；男性 / 女性	169/72 例
使用機種；RITA/Cool-tip	126/115 例
穿刺回数	1~4 (1.4 ± 0.7) 回
腫瘍径；mean ± SD	2.1 ± 0.5 cm
焼灼径；mean ± SD	3.8 ± 1.0 cm

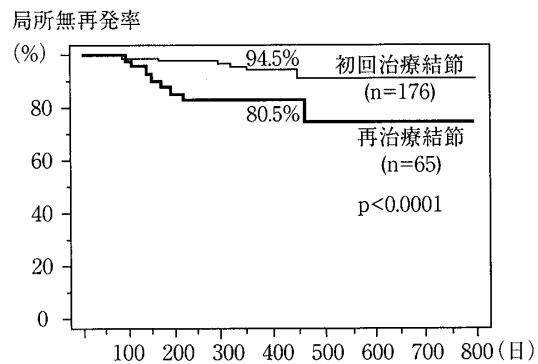


図 1 RFA 後累積局所無再発率 (Kaplan-Meier 法)
RFA 後 1 年の局所無再発率は、初回治療結節に比して再治療結節で高率であった ($p < 0.0001$)。

cal Systems, Inc. Mountain View, CA) および Cool-tip 型電極 (Radionics Burlington, MA) である。

3. 検討方法

対象例を初回治療結節 176 結節と再治療結節 65 結節の 2 群に分け、局所再発率を Kaplan-Meier 法 (log-rank 検定) で検討した。また、両群間の背景因子や腫瘍側因子を比較し、差がみられるか否かを検討した。次いで、再治療結節について局所再発に関連する因子を、局所再発を認めた群と認めなかった群に分けて検討した。関連因子は背景因子として年齢 (歳)、性差 (男/女)、肝炎ウイルス (B/C/-)、Child-Pugh 分類 (A/B/C)、総ビリルビン値 (mg/dl)、アルブミン値 (g/dl)、ヘパプラスチンテスト (%)、ICG-R15 値 (%)、腫瘍側因子として腫瘍径 (cm)、腫瘍形態 (整/境界不明瞭/不整)、AFP 値 (ng/ml)、AFP-L3 値 (%), PIVKA-II 値 (mAU/ml) をとりあげ検討を行った。腫瘍形態は、超音波所見で類円形で辺縁平滑境界明瞭な結節を整、類円形で辺縁境界が不明瞭なものを境界不明瞭、辺縁不整であるものを不整

表2 治療歴の有無による各因子の相違（I；背景因子）

背景因子	初回治療結節 n=176	再治療結節 n=65	p 値
年齢（歳）	67.4±8.1	65.8±9.0	NS
性（男性 / 女性）	124/52	45/20	NS
ウイルス（B/C/-）	13/148/15	9/54/2	NS
Child-Pugh 分類			
A/B/C	135/37/4	42/21/2	NS
T-bil (mg/dl)	0.8±0.6	0.8±0.3	NS
Alb (g/dl)	3.6±0.5	3.6±0.5	NS
HPT (%)	74.0±19.2	69.2±19.9	NS
ICG-R15 (%)	25.8±14.7	26.2±12.8	NS

表3 治療歴の有無による各因子の相違（II；腫瘍側因子）

腫瘍側因子	初回治療結節 n=176	再治療結節 n=65	p 値
腫瘍径 (cm)	2.0±0.5	2.1±0.5	NS
腫瘍形態			
整 / 異常 / 不整	140/26/10	36/10/19	<.0001
AFP (ng/ml)	206.3±707	386.1±1,288	NS
<20/20≤	82/94	18/45	NS
AFP-L3 (%)	10.5±21.2	14.0±20.0	NS
<15/15≤	136/32	44/15	NS
PIVKA-II (mAU/ml)	225.5±976	315.5±831	NS
<40/40≤	115/59	36/26	NS

として3つに分類した。

有意差検定はt検定および χ^2 検定を用いた。いずれもp値は0.01未満を有意水準とした。

結果

1. 対象例の内訳（表1）

241結節の平均腫瘍径は2.1±0.5cm、穿刺回数は1.4±0.7回であり、得られた壊死範囲は3.8±1.0cmであった。

2. 治療歴の有無によるRFA後の局所再発の差（表2,3）

初回治療結節と再治療結節におけるRFA後1年の局所無再発率は、前者94.5%と後者80.5%であり、初回治療結節に比して再治療結節は有意に局所再発率が高かった（p<0.0001）（図1）。したがって、腫瘍径3cm以下の症例においても、治療歴の有無により局所再発率に差があることが明らかとなった。なお、両群間の背景因子や腫瘍側因子を比較した結果、腫瘍形態のみに差を認めた。

すなわち再治療結節では初回治療結節よりも不整形である率が高かった。

3. 再治療結節における局所再発関連因子（表4,5）

背景因子（表4）については、年齢、性、肝炎ウイルス、肝機能などによる肝の状態の相違が、肝細胞癌結節の発育進展に何らかの影響を及ぼす可能性があると考え検討を行ったが、いずれの項目も局所再発結節と非再発結節の間に有意差を認めなかった。

腫瘍側因子（表5）では、腫瘍径や腫瘍形態に差を認めなかった。RFA前に施行した腫瘍マーカーの中では血清AFP-L3値のみに差を認めた。すなわち局所再発結節の AFP-L3 値 27.6±25.2% は非再発結節 9.6±15.3% に比して有意に高かった（p=0.0013）。また正常値（15%以上）と異常値（15%以下）で分けると、 AFP-L3 の陽性率は局所再発結節で 18 結節中 10 結節 55.6% であり、非再発結節

表4 再治療結節に対するRFA後の局所再発関連因子（I；背景因子）

背景因子	局所再発結節 n=18	非再発結節 n=47	p 値
年齢（歳）	65.8±9.5	66.5±8.4	NS
性（男性 / 女性）	10/8	35/12	NS
ウイルス（B/C/ -）	4/14/0	5/40/2	NS
Child-Pugh 分類			
A/B/C	13/3/2	29/18/0	NS
T-bil (mg/dl)	0.9±0.8	0.7±0.3	NS
Alb (g/dl)	3.6±0.4	3.5±0.5	NS
HPT (%)	69.9±17.2	69.0±20.7	NS
ICG-R15 (%)	25.6±13.6	26.4±12.6	NS

表5 再治療結節に対するRFA後の局所再発関連因子（II；腫瘍側因子）

腫瘍側因子	局所再発結節 n=18	非再発結節 n=47	p 値
腫瘍径 (cm)	2.2±0.4	2.1±0.6	NS
腫瘍形態			
整 / 境界不明瞭 / 不整	8/2/8	28/8/11	NS
AFP (ng/ml)	936.1±2,179	146.6±428	NS
<20/20≤	3/15	15/30	NS
AFP-L3 (%)	27.6±25.2	9.6±15.3	0.0013
<15/15≤	8/10	36/5	0.0004
PIVKA-II (mAU/ml)	409.0±1,309	259.3±509	NS
<40/40≤	9/9	27/17	NS

の41結節中5結節12.2%より明らかに高率であった($p=0.0004$)。血清 AFP 値も再発例に高い傾向であるが有意差は認めなかった。

4. 症例呈示

初回治療結節および再治療結節に対するRFA 施行例を図2,3に呈示した。

考 察

RFA の治療成績に関しては、1995年 Rossi らにより径3cm以下の小肝癌において、累積生存率は1年95%，2年84%，3年67%，4年および5年45%と報告されている⁴⁾。本邦ではHCCの治療として用いられるようになってまだ3年余りの経過であり、長期生存の報告はなされていない。従つて本法の治療効果は主として局所再発により検討されている。

RFA 後局所再発率についてはいくつかの報告があり^{9)~11)}、1.8~19%と施設により差がみられる。しかし、局所再発の詳細を検討した報告は認

めない。Hu ら¹²⁾は78例110結節のHCCにおける局所再発に腫瘍径が関連していると記載しているが、対象例の腫瘍径が1.9cmから13.7cmまで極端に大きな結節を含んでおり、根治的療法の検討対象としては不適切である。Machi らの204結節の報告¹³⁾では脈管浸潤が関連しているとの結果であるがHCCと転移性肝癌を合わせて検討対象としたもので、性質の全く異なる症例から得た結果である。

本研究ではRFAの良い適応と考えられる3cm以下のHCCに限定して、その詳細を検討した。その結果3cm以下の結節においても、再治療結節の局所再発率19.5%は初回治療結節の5.5%に比して明らかに高率であることを確認した($p<0.0001$)。両者でこのような差を生じる原因として、腫瘍の形態の相違が考えられた。すなわち超音波上不整形を示す結節の割合は、初回治療結節5.7% (10/176結節)に比し、再治療結節が29.2

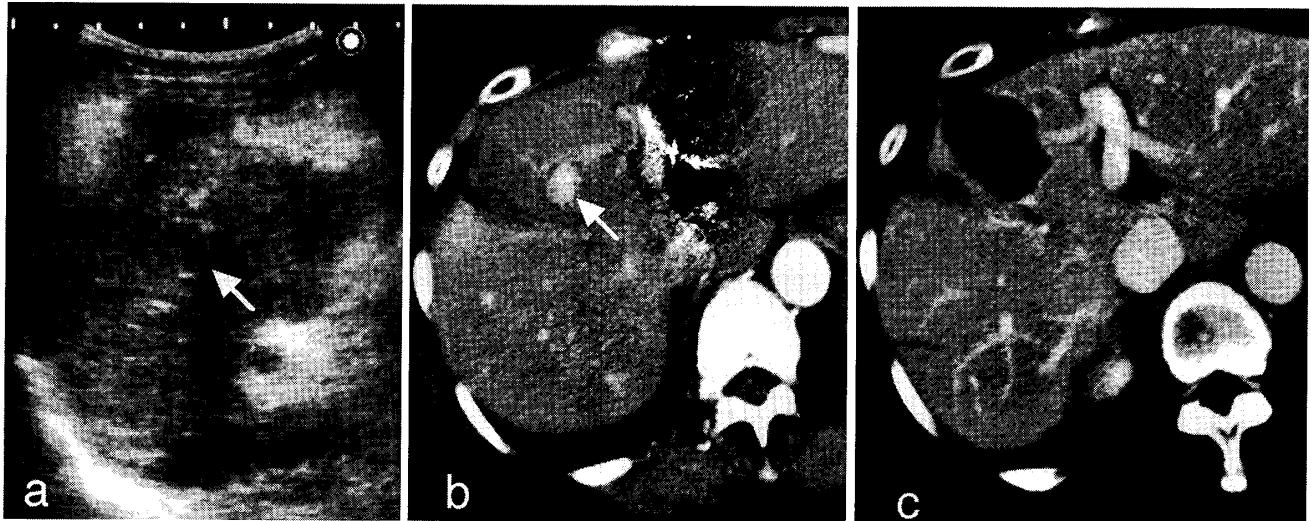


図2 初回治療結節に対するRFA

70歳女性、肝S4に径1.5cmのHCCを認めた。RFA後1年の現在再発を認めていない。

a: RFA前超音波検査では1.5cm大の境界明瞭で整のhypoechoic lesion(矢印)であった。

b: RFA前CTでは早期相でhigh density(矢印)を呈した。

c: RFA後5日目CTで同部は3.8cmのlow density areaとなり、充分なsafty marginをもって完全壊死になっていることを確認した。

% (19/65結節)と明らかに高かった。不整形結節ではRFAで確実にsafety marginをとることが困難であり、これが腫瘍を完全に熱凝固できる率を低くしている原因の一つと考えられる。一方、著者らは切除標本の病理組織所見を検討し、内科的治療後の局所再発結節は初発結節に比し単純結節周囲増殖型や多結節癒合型など不整形結節の占める割合が高いことを報告した。また、局所再発結節では肝内転移(im)や門脈侵襲(vp)などの進展因子も高率に認められた¹⁴⁾。TAE後¹⁵⁾¹⁶⁾、PEI後¹⁷⁾に肉腫様変化を来たした症例も報告されている。

以上の結果から本研究における再治療結節でも、腫瘍の分化度の低下や進展因子が原因となってRFAを不完全にしている可能性があると推測される。そのような結節に対して、RFAを行う前に治療抵抗性か否かを推測できれば、それに対処することが可能であろうと考えられる。

そこで、再治療結節について、さらに局所再発結節と非再発結節を比較し、何が再発に関連しているのかを検討した。各背景因子と腫瘍側因子に

ついて検討した結果、両者の間でRFA前の血清AFP-L3分画のみが有意差を認めた。すなわち、局所再発結節は非再発結節に比して AFP-L3分画の値が有意に高く、また陽性率でみても有意に高率であった。一般に小肝細胞癌の AFP-L3分画の陽性率は22.2~23.3%と報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。著者らの症例でも、対象例全体でみると陽性率は227結節中47結節20.7%であり、ほぼ同様の値である。また治療歴の有無でみても両者に差は認めない。ところが再治療結節において局所再発結節と非再発結節を比較すると、前者は55.6%で後者の12.2%より明らかに高率であるという結果が得られた。

以上より、RFA前に測定した AFP-L3分画の値や、陽性か否かをみるとことにより局所再発を推測することができると言えられた。 AFP-L3分画陽性率は、腫瘍濃染¹⁸⁾や肝内転移巣²⁰⁾との関連が認められている。すなわち腫瘍の生物学的悪性度を反映すると考えられ、したがって HCC術後の陽性例については再発率が高く²¹⁾、治療後の予後や再発を推測するのに有効¹⁹⁾とされている。

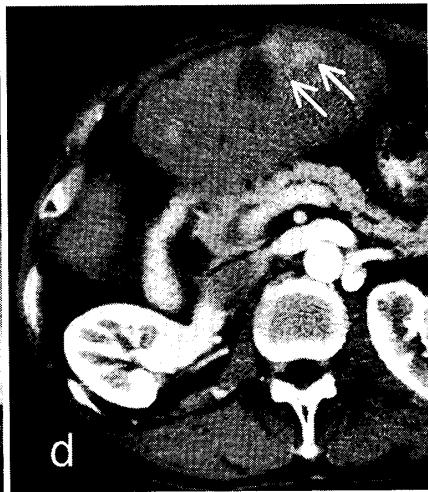
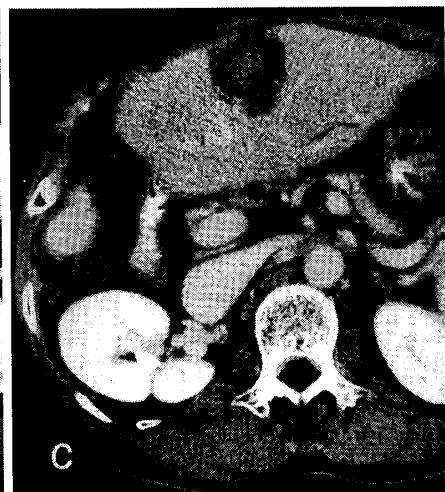
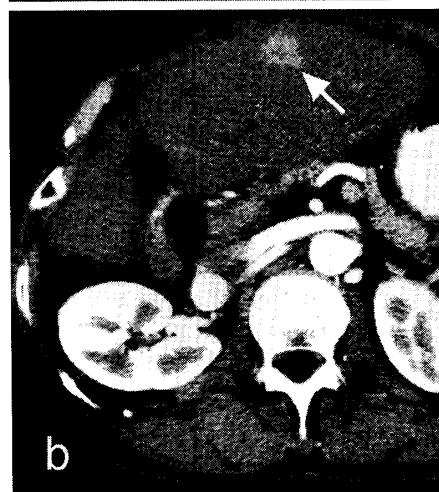
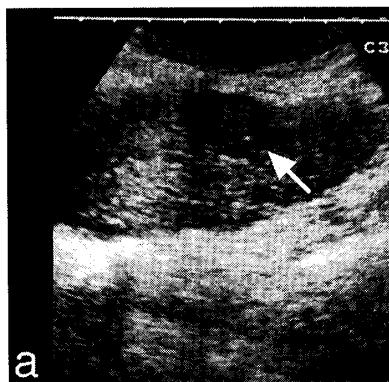


図3 再治療結節に対するRFA

63歳男性。肝S3に径2.8cmのHCC(TAE後再発病巣)を認めた。RFA後1年3カ月で局所再発した。

a: RFA前超音波検査で2.8cm大不整形のhypoechoic lesionを認めた。
b: RFA前CTでは早期相で2.4cm大のhigh density area(矢印)を呈した。

c: RFA後5日目のCTで同部はlow densityとなり、完全壊死と診断した。

d: RFA15カ月後CTで局所再発(2本矢印)を認めた。

今後再治療結節に対するRFAはAFP-L3分画を指標とし、それに応じて対処する必要があると考えられた。

結論

RFA後のHCCにおける局所再発は、初回治療結節に比し再治療結節で有意に高率であった。再治療結節には不整形結節が多かった。また再治療結節ではRFA前のAFP-L3分画が局所再発に関連する因子として挙げられた。すなわち再治療結節に対するRFAの治療効果は AFP-L3分画により推測でき、それに応じた対処を要すると考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただいた消化器病センター内科、外科の諸先生方および超音波検査室の技師の皆様に深謝致します。

なお本研究は第88回日本消化器病学会総会(2002年4月、旭川)および国際肝臓病学会(The Biennial Meeting of International Association for the Study of the Liver; 2002年4月、Madrid)において発表した。

文 献

- 1) Kainuma O, Asano T, Aoyama H et al: Combined therapy with radiofrequency thermal ablation and intra-arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology 46: 1071-1077, 1999
- 2) Kainuma O, Asano T, Aoyama H et al: Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with radiofrequency thermal ablation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6: 190-194, 1999
- 3) 椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 小俣政男: 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
- 4) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E et al: Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. Cancer 1: 73-81, 1995
- 5) Josep ML, Ramon V, Concepcio B et al: Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology 33(5): 1124-1129, 2001
- 6) Seki T, Tamai T, Ikeda K et al: Rapid progression of hepatocellular carcinoma after transcatheater arterial chemoembolization and percutaneous radiofrequency ablation in the primary tumor re-

- gion. Eur J Gastroenterol Hepatol **13**(3): 291–294, 2001
- 7) 今村也寸志, 小原一憲, 柴藤俊彦ほか: ラジオ波焼灼療法後に急速に悪化した肝細胞癌の2症例. 日消病会誌 **99**: 40–44, 2002
 - 8) 斎藤明子, 林 直諒, 高崎 健: 局所再発からみた肝細胞癌に対する全麻下経皮的ラジオ波凝固壞死療法の適応. 肝臓 **43**(11): 527, 2002
 - 9) Curley SA, Izzo F, Delrio P et al: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. Ann Surg **230**(1): 1–8, 1999
 - 10) Kambiz K, Maria G, David H et al: Local, intrahepatic, and systemic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. J Gastrointest Surg **6**(2): 225–263, 2002
 - 11) Horiike N, Iuchi H, Ninomiya T et al: Influencing factors for recurrence of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. Oncol Rep **9**(5): 1059–1062, 2002
 - 12) Hu D, Ren Y, Wang C: Percutaneous radiofrequency ablation treatment of hepatocellular cancer. Natl Med J China **81**(17): 1046–1049, 2001
 - 13) Machi J, Uchida S, Sumida K et al: Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. J Gastrointest Surg **5**(5): 477–489, 2001
 - 14) 春山航一, 斎藤明子, 野澤秀樹ほか: 肝細胞癌治療後再発病巣の病理学的検討. 肝臓 **43**(Suppl 3): A457, 2002
 - 15) Masamichi K, Sugihara S, Kakizoe S et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anti-cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol **23** (Suppl): S4–S8, 1989
 - 16) 堀田和亞, 安武晃一, 西崎 朗ほか: 肉腫様変化を伴った肝細胞癌の3症例. 癌の臨 **46**(6): 883–887, 2000
 - 17) 三谷圭二, 箱崎幸也, 岩本淳一ほか: PEIT 後に肉腫様変化を認めた肝細胞癌の2剖検例. 肝臓 **40** (11): 619–625, 1999
 - 18) Kumada T, Nakano S, Takeda I et al: Clinical utility of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. J Hepatol **30**: 125–130, 1999
 - 19) Hayashi K, Kumada T, Nakano S et al: Usefulness of measurement of lens culinaris agglutinin-reactive fraction of α -fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol **94** (10): 3028–3033, 1999
 - 20) 斎藤明子: 肝細胞癌の病態診断におけるPIVKA-II, AFP-L3 の有用性. 第6回全国PIVKA-II研究会記録集: 13–15, 1999
 - 21) Okuda K, Tanaka M, Kanazawa N et al: Evaluation of curability and prediction of prognosis after surgical treatment for hepatocellular carcinoma by lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein. Int J Oncol **14**: 265–271, 1999