肝細胞癌に対する経皮マイクロウェーブ凝固療法 — Advantage と Disadvantage —

大崎往夫
高松正剛

木村 達
友野尚美

喜多竜一
清水達夫

国立裕之

Percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma — Advantage and Disadvantage —

Yukio Osaki, Toru Kimura, Ryuichi Kita, Hiroyuki Kokuryu,
Seigo Takamatsu, Naomi Tomono and Tatsuo Shimizu

Abstract

PMCT treated 92 times on 49 nodules in 43 cases of hepatocellular carcinoma was clinically investigated. The tumor marker rapidly decreased after PMCT, however no great change in the tumor diameter was confirmed. Though the liver function test, WBC count, and CRP exhibited transient changes after PMCT, a tendency for these to return to pre-PMCT values 1 wk after PMCT was confirmed. Complications observed were one case each of Biloma, pneumothorax, pleuritis, and burn scars on the abdominal wall, though each were conservatively recovered. Only 1 case of local recurrence was observed out of 36 cases on which radical PMCT was treated. If PMCT is adequately performed on small hepatocellular carcinoma, a considerably favorable effect is observed in terms of local control of tumor.

Key words: hepatocellular carcinoma, percutaneous microwave coagulation therapy, postoperative complication

Accepted on July 5, 1998

大阪赤十字病院内科 〒543-0027 大阪市天王寺区筆ヶ崎町5-53
Department of Gastroenterology, Osaka Red Cross Hospital
Address: 5-53, Fudegasaki, Tennouji-ku, Osaka, 543-0027, Japan

はじめに

肝細胞癌の非切除治療として、近年導入された経皮マイクロウェーブ凝固療法 (PMCT)¹⁾ はその確実な壊死効果により切除に匹敵する治療効果が期待されている。初期のころには機器の普及の問題もあり必ずしも一般的な治療法とはなっていないが、1996年4月の健康保険収載を契機に急速な広がりを見せている。4年間の臨床経験をふまえ同療法の臨床的有用性と問題点を検討した。

I. 対象と方法

1994年5月より1998年5月までにPMCTを行った肝細胞癌43例、49結節、92回の治療を対象とした。表1に全症例の一覧を、表2にそれらの症例および治療結節の要約を示した。観察期間は平均14.5ヵ月 (0～48ヵ月) である。腫瘍マーカー、血液検査値の変動の検

討は基本的にはPMCT単独で同時他療法の影響がないものを対象とし、腫瘍サイズの検討では3ヵ月ごとにに行われている超音波検査の所見に基づいた。

表2. Summary of PMCT ('94.5～'98.5)

患者	: 43症例
年齢	: 65.1 ± 8.7歳 (Mean ± SD, 43～84歳)
性別	: 男/女 = 33/10
背景肝病変	: LC/CH = 36/7
Virus	: B/C/B + C/Alc = 4/37/1/1
初発/再発	: 30/13
単発/多発	: 30/13
同時併用療法	: 無/有 = 18/25 (IA:12, TAE:10, PEIT:3)
併用他療法	: 無/有 = 11/32 (IA:10, TAE:12, PEIT:7, Ope:3)
AFP	: 148 ± 444 ng/ml (Mean ± SD, 3～2,715 ng/ml)
PIVKA2	: >0.07 AU/ml, 8症例 (<0.07～1.15 AU/ml)
腫瘍結節	: 49結節
長径	: 2.1 ± 0.9 cm (Mean ± SD, 0.8～5.6 cm)
存在部位	: S1:0, S2:3, S3:6, S4:5, S5:18, S6:7, S7:3, S8:7
超音波パターン	: 高エコー/低エコー/モザイク = 13/19/17

表1. Summary of PMCT cases ('94.5～'98.5)

	年	性	背景肝	初発／再発	肉眼型	AFP	PIVKA	生検	同時療法	併用療法	合併症	局所再発	予後	(M)	死因	
1.	M.	Y	63 F	LC (C)	初発	多結節	2,715	0.15	Ed2	IA*	IA	6M	22	死	肝不全	
2.	K.	S	43 M	LC (B)	再発	多結節	39	0.07	Ed2	None	TAE	6M	17	死	消化管出血	
3.	T.	H	78 M	LC (C)	初発	単結節	191	0.07		TAE**	TAE		30	生		
4.	S.	A	58 M	LC (C)	初発	単結節	317	1.15	Ed4	TAE	TAE	12M	24	死	癌死	
5.	N.	H	84 M	LC (C)	初発	単結節	15.7	0.12	Ed3	None	IA		27	生		
6.	K.	A	70 M	LC (C)	再発	多結節	44.2	0.07		None	PEIT	3M	7	死	癌死	
7.	Y.	M	74 M	LC (C)	再発	単結節	13.7	0.07	Ed3	None	OPE		26	生		
8.	A.	A	62 F	CH (C)	初発	単結節	25.4	0.07	Ed1	None	None	18M	24	生		
9.	Y.	M	61 M	LC (C)	再発	多結節	6.1	0.07	Ed2	PEIT***	PEIT	気胸	24	生		
10.	O.	T	59 M	CH (C)	再発	多結節	5.7	0.07	Ed1	None	PEIT		21	生		
11.	K.	A	66 F	LC (C)	初発	単結節	7.2	0.07		PEIT	PEIT	胸膜炎	11M	21	生	
12.	G.	H	70 M	CH (C)	初発	単結節	106	0.07		TAE	TAE		19	生		
13.	O.	M	67 M	LC (C)	再発	単結節	49.4	0.07	Ed1	None	PEIT	15M	18	生		
14.	Y.	A	64 M	LC (C)	初発	単結節	8.5	0.07	Ed3	None	None		18	生		
15.	K.	E	44 M	LC (B)	再発	多結節	981	0.07		None	TAE	6M	16	死	癌死	
16.	T.	H	77 M	LC (C)	再発	単結節	681	0.07	Ed1	TAE	TAE	Biloma	17	生		
17.	Y.	T	55 M	LC (C)	初発	単結節	12.9	0.07	Ed1	None	None		16	生		
18.	M.	Y	55 M	LC (C)	初発	単結節	20	0.09	Ed2	None	None		15	生		
19.	M.	Y	70 M	LC (C)	初発	単結節	33.8	0.09	Ed1	TAE	TAE	火傷	13	生		
20.	S.	M	62 M	LC (C)	初発	多結節	19.9	0.07	Ed2	PEIT	PEIT		13	生		
21.	O.	S	67 M	LC (C)	初発	多結節	5.5	0.53		IA	IA	6M	7	死	他病死	
22.	K.	S	66 F	LC (C)	初発	単結節	10.3	0.07		IA	IA		13	生		

*: IA ; Intra arterial infusion

** : TAE ; Transcatheter arterial embolization

*** : PEIT ; Percutaneous ethanol injection therapy

PMCTは超音誘導下に14 G誘導針を腫瘍の近傍まで穿刺し、内針を抜きし電極針を腫瘍の遠位端を超えたところまで挿入、電極針に組織が凝着しないように回転させながら70 W（1997年秋電極針の改良以前は60W）60秒のマイクロ波照射を行った。20秒間（1997年秋以前は30秒）の解離をはさんで電極針を1cmづつ後退させながら照射を繰り返した。腫瘍の近位端でのマイクロウェーブ照射解離後、呼吸停止下にマイクロ波を照射しながら誘導針ごと電極針を抜去した。1結節1回の穿刺回数は1～4回、1結節の穿刺延べ回数は1～8回（ 3.4 ± 1.6 回、mean $\pm$ SD）であった。

II. 結果

1. 腫瘍マーカーの変動（図1）

AFP値が20ng/ml以上で経過を追え評価のできる14例では治療前 401 ± 724.7 ng/ml（mean $\pm$ SD）がPMCT2週後には 159.1 ± 280 ng/ml（前値の40%）と

低下した。PIVKA II値が0.07 AU/ml以上あり経過を追えて評価のし得る7例では治療前 0.46 ± 0.47 AU/ml（mean $\pm$ SD）がPMCT2週後には 0.1 ± 0.06 AU/ml（前値の22%）と低下した。

図1. AFP, PIVKA2値の変動

			年	性	背景肝	初発／再発	肉眼型	AFP	PIVKA	生検	同時療法	併用療法	合併症	局所再発	予後	(M)	死因
23.	T.	E	64	M	LC (C)	再発	単結節	17.8	0.07	Ed2	IA	IA			11	生	癌死
24.	S.	S	64	F	LC (B)	初発	多結節	86.5	0.07		IA	IA			11	生	
25.	K.	J	68	M	LC (C)	初発	単結節	349	1.07	Ed1	TAE	TAE			10	生	
26.	T.	M	64	M	CH (B+C)	初発	多結節	11	0.07	Ed1	None	None			10	生	
27.	Y.	S	67	F	CH (C)	初発	単結節	23.1	0.07	Ed1	None	None			10	生	
28.	M.	S	61	M	LC (ALC)	初発	単結節	5.2	0.07	Ed1	None	None			9	生	
29.	T.	I	74	F	LC (C)	再発	単結節	6.8	0.07	Ed1	None	Ope			9	生	
30.	F.	Y	67	M	CH (C)	初発	単結節	4.6	0.07	Ed1	None	None			9	生	
31.	S.	T	72	M	CH (C)	初発	単結節	3	0.07		None	None			8	生	
32.	N.	T	62	M	LC (C)	初発	単結節	14.4	0.07		TAE	TAE			7	生	
33.	T.	M	71	F	LC (C)	再発	多結節	104	15	Nec	IA	IA		1M	2	死	他病死
34.	H.	S	48	M	LC (B)	初発	多結節	28	46	Ed2	IA	IA			6	生	
35.	H.	I	67	M	LC (C)	初発	単結節	342		Ed1	TAE	TAE			5	生	
36.	I.	K	57	M	LC (C)	初発	単結節	4.9		Ed2	TAE	TAE			4	生	
37.	H.	S	71	M	LC (C)	初発	単結節	4.5	20	Ed4	IA	IA			4	生	
38.	I.	S	68	M	LC (C)	初発	単結節	4.1	18	Ed3	IA	IA			2	死	
39.	K.	K	60	F	LC (C)	再発	単結節	18.4	19	Ed2	IA	PEIT			3	生	
40.	K.	S	74	F	LC (C)	再発	単結節	19.5	12		IA	Ope			3	生	
41.	N.	H	68	M	LC (C)	初発	単結節	9.2	56	Ed2	IA	None			2	生	
42.	E.	T	77	M	LC (C)	初発	多結節	3.6	56	Ed2	None	None			0	生	
43.	N.	Y	62	M	LC (C)	初発	単結節	11.8	83		TAE	TAE	疼痛		0	生	

2. 腫瘍サイズの変化 (図2)

PMCT 後1年以上経過しUSにてサイズの評価し得る25結節において、腫瘍径はPMCT前 2.1 ± 1.0 cm (mean $\pm$ SD) がPMCT 3ヵ月後 2.1 ± 0.6 cm, 6ヵ月後 2.1 ± 0.8 cm, 12ヵ月後 2.0 ± 0.8 cmであり腫瘍径においてはほとんど変動を認めなかった。

3. 超音波パターンの変化 (図3)

3ヵ月後に超音波検査の施行された39結節の超音波パターンを図3に示した。治療前は高エコー12, 低エコー13, モザイクエコー12, 混合型2結節であったが, PMCT 3ヵ月後には, 高エコー24, 等エコー3, 低エコー2, モザイクエコー7, 混合型3結節となっており高エコー化しているものが多かった。

図3で3ヵ月後の各エコーパターンの結節数に分子で示したものがPMCT 後1年以内に局所再発したものであり10結節ある。治療前高エコーであった2結節, 低エコーであった1結節を含む5結節はモザイクエコーとなっており, 治療後モザイクエコーを呈した7結節中5結節 (71%) が再発の結果を呈していた。無再発30結節では治療前低エコー6結節, モザイクエコー6結節, 混合型1結節を含む24結節が高エコーとなっており, 内再発例は4例 (17%) のみであった。

4. 血液検査の変動 (図4, 5, 6)

GOTはPMCT前 55.1 ± 24.6 IU/ml (mean $\pm$ SD) がPMCT 2~3日後 90.0 ± 43.5 IU/ml, 1週後 68.3 ± 34.5 IU/mlとなっておりPMCT 2~3日後には軽度の上昇を認めたが1週後には前値近くにもどっていた。

GPTはPMCT前 46.2 ± 23.4 IU/mlがPMCT 2~3日後には 60.7 ± 31.9 IU/ml, 1週後には 53.6 ± 34.6 IU/mlとなりGOTと同様の变化を示した。

BilはPMCT前 1.2 ± 0.8 mg/dl, PMCT 2~3日後 1.4 ± 1.0 mg/dl, 1週後 1.2 ± 0.8 mg/dlでありPMCT 2~3日後に軽度の一過性の上昇を呈した。

ChEはPMCT前 0.43 ± 0.18 ΔPH, PMCT 2~3日後 0.39 ± 0.19 ΔPH, 1週後 0.39 ± 0.19 ΔPHでありPMCT 2~3日後より低下し1週後にも低下が続いていた。

末梢血白血球数はPMCT前 $4,610 \pm 1,484$ /mm³,

図2. 腫瘍径の変動

図3. 超音波パターンの変化

PMCT 2~3日後 $5,071 \pm 1,618$ /mm³, 1週後 $4,842 \pm 1,597$ /mm³, またCRPはPMCT前 0.8 ± 1.0 mg/dl, PMCT 2~3日後 2.4 ± 2.6 mg/dl, 1週後 1.6 ± 2.1 mg/dlであり, いずれもPMCT 2~3日後に軽度上昇し1週後には前値に戻る傾向を認めた。

5. 副作用と合併症 (表3)

副作用の主なものは疼痛と発熱である。疼痛は軽度のものまで含めると殆どの例に認めたが, そのために治療の継続ができなかったのは1例のみであった。発熱は37度台以上を75%, 38度台以上を25%で認めた。

合併症はBiloma, 気胸, 胸膜炎, 腹壁火傷を各1例認めたが, いずれも保存的治療にて回復した。

図4. GOT, GPTの変動

図6. Bil, ChEの変動

図5. WBC, CRPの変動

表3. 副作用と合併症およびその対処と転帰

発熱 (37℃台): 75% (69/92), 持続時間 2.0 ± 2.0 日 (Mean $\pm$ SD)	
(38℃台): 25% (23/92), 持続時間 0.5 ± 1.1 日 (Mean $\pm$ SD)	
疼痛	: 多数
気胸	: 1例, 持続吸引にて軽快
胸膜炎	: 1例, 保存的に軽快
腹壁火傷	: 1例, 保存的に軽快
Biloma	: 1例, 保存的に軽快

6. 再発と予後

観察期間中での局所再発は43例49結節中10例11結節に、他部位の再発は13例14結節に認めた。局所再発を認めた10例では、初期の試験的な2例、胸膜炎の合併による中止1例、他療法が無効もしくは患者の希望でやむなく行った4例を含んでおり、これらを除けば1年以内の局所再発例は36例中1例のみであった。

観察期間中に43例中8例が死亡しており、死因は癌死が4例、消化管出血1例、肝不全1例、他病死2例であった。癌死の4例はいずれもやむなく姑息的な手段としてPMCTを行った例であり、PMCTを主たる治療法としたものでは癌死を認めなかった。

Ⅲ. 考案

肝細胞癌に対する非切除治療法の主たるものは、経カテーテル治療と穿刺局所治療である。前者は臨床的に行われるようになった当時は画期的な治療法²⁾であり、その後機器や技術的な進歩を認めたが、腫瘍被膜周辺部や肝内転移巣あるいはVascularityの低い腫瘍等では効果が十分ではなくその限界が明らかになってきた³⁾。

またエタノール局注療法⁴⁾にはじまった穿刺局所療法は小型肝癌に対して経カテーテル治療の弱点を補うものとしてその有用性が確立されてきた⁵⁾。また比較的大きな腫瘍に対しても経カテーテル治療との併用の有用性⁶⁾が認められるようになりその適応は広がっている。

しかし当然のことながらエタノールの滞留しないものや腫瘍内隔壁の多いものなどでは有効性が低く⁷⁾、切除に比して局所再発は高率であり、また他部位に流れていったエタノールによる梗塞やBilomaの形成などの問題点が明らかとなってきた。エタノールに変えて酢酸⁸⁾や熱湯⁹⁾なども用いられているが、抜本的に変わるものではない。

他方、PMCTは従来肝切除、あるいは開腹下で腫瘍を凝固壊死させるのに用いていたマイクロウェーブ¹⁰⁾を超音波誘導下に経皮的に穿刺刺入した電極より照射し凝固を行うものである¹⁾。その利点は、①手術に比して明らかに侵襲が低い。②組織の分化度、Vascularity、隔壁の有無などの腫瘍の性状に関わらず刺入した電極の周囲一定範囲は確実な凝固壊死を得ることができる。③エタノールなどのように流れていって他部位に梗塞などの合併症を引き起こすことはない。逆に短所としては、①穿刺針が太いため出血や他臓器に障害を与える危険があり手技に慎重さと熟練を要する。②発生させた熱により胆管や隣接臓器に傷害を与えることがある。③そのため治療できる部位に制限がある。④一度での加療域が限られているので大きな腫瘍では穿刺凝固回数が多くなり現実的ではない。

今回のわれわれの検討結果もこれらのことを裏付けてのものであった。

まずPMCTによる肝機能に与える影響は、前述のとおり比較的軽度であり一過性であった。白血球数、CRPの変化も同様であり、これらはTAEに比べても軽度で¹¹⁾治療に制限を与えるものではなかった。合併症は4例4.3%に認めたが保存的に軽快しており重篤なものではなかった。

抗腫瘍効果に関しては、腫瘍マーカーはPMCT後速やかに低下しており良好な抗腫瘍効果を示唆している。さらにPMCTを主たる治療として根治的に行い得た36例(根治的PMCT施行例)では1年以内の局所再発例は1例のみであり局所の制御能はきわめて良好といえる。

PMCT後の超音波像では多くが高エコー化しており、また高エコー化したものでは局所再発が少なくPMCTの超音波による効果判定の一助となりうる。

おわりに

小型肝細胞癌に対するPMCTは安全に行い得る手技であり、根治的に施行されるならば局所制御における効果はきわめて良好といえる。

さらに今後長期予後からみた評価、また他療法との併用や切除との比較検討が必要である。

References

- 1) Seki T, Wakabayasi M, Nakagawa T, Itho T, Shiro T, Kunieda K, Sato M, Uchiyama S, Inoue K: Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 74: 817-825, 1994
- 2) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 玉岡紅一, 竹本和正, 水口和夫, 山口真司, 玉木正男, 門奈丈之, 山本祐夫: 肝細胞癌に対するTranscatheter arterial embolization therapy—15例の経験. *肝臓* 20: 595-603, 1978
- 3) Okamura J, Horikawa S, Fujiyama T, Monden M, Kambayashi J, Sikujara O, Sakurai M, Kuroda C, Nakamura H, Kosaki G: An appraisal of transcatheter arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic malignancies. *World J Surg* 6: 352-357, 1982
- 4) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 奥田邦雄, 広岡 昇: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. *肝臓* 24: 920, 1983
- 5) Shiina S, Yasuda H, Muto H, Tagawa K, Unuma T, Ibukuro K, Inoue Y, Takanashi R: Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. *AJR* 149: 949-952, 1987
- 6) Tanaka K, Nakamura S, Numata K, Okazaki H, Endou O, Inoue S, Takamura Y, Sugiyama M, Ohaki Y: Hepatocellular carcinoma: Treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. *Radiology* 185: 457-460, 1992
- 7) Hirata M, Nishimura N: Hepatocellular carcinoma recurrence after percutaneous ethanol injection therapy-comparison of tumors with or without a septum. *Jpn J Med Ultrasonics* 20: 548-554, 1993
- 8) Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, Fujiwara K: Ultrasound guided intratumor injection of acetic acid for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Radiology* 193: 747-752, 1994
- 9) Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y: Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: An alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 190: 53-57, 1994
- 10) 才津秀樹, 中山和道: マイクロ波による肝癌の治療. *日臨* 51:1102-1107, 1993
- 11) 大崎往夫: TAE療法. 戸部隆吉 編, 肝臓外科の実際. 東京, 医学書院, 286-294, 1989