肝細胞癌に対する経皮的熱湯局注療法併用下マイクロ波凝固治療

山崎隆弘
黒川典枝加藤 彰*
藪下芳子**草野倫好
森 健治**弘中孝治
水町宗治**久保圭子
沖田 極

寺井崇二

Percutaneous hot water injection and microwave coagulation therapy
for hepatocellular carcinomaTakahiro Yamasaki, Akira Kato*, Noriyoshi Kusano, Kouji Hironaka, Keiko Kubo, Shuji Terai,
Fumie Kurokawa, Yoshiko Yabushita**, Kenji Mori**, Shuji Mizumachi** and Kiwamu Okita

Abstract

We compared the usefulness of percutaneous hot water injection and microwave coagulation therapy (PHMCT) and percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT) in patients with hepatocellular carcinomas (HCCs). We performed PHMCT in 18 patients with HCCs (23 nodules) measuring less than 30 mm in diameter and PMCT in 5 patients with HCCs (7 nodules).

After 1 week of treatment, we performed a dynamic computed tomography (CT) scan to examine the maximum area of necrosis. There was significant difference in long and short axes diameter of the necrotic area between the PHMCT group injected hot water with more than 15 ml and the PMCT group. Our findings indicate that PHMCT is an effective treatment for small HCCs.

Key words: hepatocellular carcinoma (HCC), percutaneous hot water injection and microwave coagulation therapy (PHMCT), percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT)

Accepted on July 1, 1998

山口大学医学部第1内科 〒755-8505 山口県宇部市小串1144

First department of Internal Medicine, Yamaguchi University, School of Medicine

Address: 1144, Kogushi, Ube city, Yamaguchi, 755-8505, Japan

山口県立中央病院消化器科* 〒747-8511 山口県防府市大字大崎77

Department of Gastroenterology, Yamaguchi Municipal Central Hospital

Address: 77, Oosaki, Houfu city, Yamaguchi, 747-8511, Japan

下関市立中央病院消化器内科** 〒750-8520 山口県下関市光洋町2-1-32

Department of Gastroenterology, Shimonoseki City Hospital

Address: 2-1-32, Kouyou-cho, Shimonoseki city, Yamaguchi, 750-8520, Japan

はじめに

肝細胞癌（以下肝癌）の新しい局所治療法として経皮的マイクロ波凝固治療（percutaneous microwave coagulation therapy：以下PMCT）が開発され¹⁾、3cm以下の中・低分化型肝癌に対しては、経皮的エタノール注入療法（以下PEIT）よりも有用性が報告されており²⁾、PMCTによる治療可能な部位に関しては、PEITを凌駕する治療法となり得る。関らの開発したマイクロ波電極（長さ25cm、太さ1.6mm）により、60W、120秒のマイクロ波照射にて、長径約20mm、短径約15mmの壊死範囲が得られるが、1回の照射による壊死範囲が限られるため、治療終了まで数回の治療が必要である。一方、肝癌における経皮的熱湯局注療法（percutaneous hot water injection therapy：以下PHoT）³⁾は、PEITと比較して、合併症および施行回数の軽減がはかれる治療法であり、有用性について報告してきた⁴⁾⁵⁾。そこでわれわれは、PHoTがPEITに比べ、疼痛が少ない利点と腫瘍に水分を注入する点に着目し、1回のマイクロ波照射により、壊死範囲の拡大を得るため、経皮的熱湯局注療法併用下マイクロ波凝固治療（percutaneous hot water injection and microwave coagulation therapy：以下PHMCT）を考案した⁶⁾。今回、3cm以下の小肝癌に対してPHMCTを施行し、PMCT単独治療法と比較検討し、壊死範囲の拡大の可能性を検討した。

I. 基礎的検討

牛肝を用いた凝固実験では、通常出力60W、持続時間120秒のPMCTでは、長径 34.8 ± 2.5 mm、短径 14.8 ± 0.4 mmの楕円球状の壊死範囲に対して、熱湯注入量10ml、出力60W、持続時間120秒のPHMCTでは、長径 49.0 ± 2.2 mm、短径 17.8 ± 1.9 mmと有意に長径および短径とも壊死範囲の拡大を認めた。

なお、マイクロ波電極は長さ25cm、太さ1.6mmを用いた。

II. 対象と方法

対象症例（表1）は、1996年6月から1997年12月まで、PHMCTを施行した3cm以下の肝癌18症例23結節である。男性14例、女性4例であり、2例にHBsAg陽性を認め、その他の16例はHCV抗体陽性である。背景肝病変は、全例肝硬変である。全例においてエコー下腫瘍生検を行い、組織学的に診断し、高分化型肝癌9例、中分化型肝癌12例、低分化型肝癌2例であった⁷⁾。肝予備能は、日本肝癌研究会のClinical stageに準じ⁷⁾、I 9例、II 7例、III 2例であった。

使用器具は、PHoTに際してはPEITニードル（八光商事）を用い、PMCTに際して、平和電子工業のMicrotase（HS-15MないしはHSD-20M）を使用し、誘導針は太さ14G長さ20cmを用い、マイクロ波電極は長さ25cm、太さ1.6mmを用いた。

全例に施行前、十分に説明し、了解を得たのち、既報のごとく⁴⁾ PHoTを行い、その後引き続いてPMCTを関らの方法に準じ¹⁾、施行した。マイクロ波は、60W 60秒、20秒解離、60W 60秒照射を1クールとした。治療終了後4時間安静とし、週1回の割合で施行した。1回施行1週間後にdynamic CTを施行し、最大壊死範囲を検討した。

経過観察期間は、治療開始より、6～24ヵ月である（1998年5月末まで）。

また以前PMCT単独治療を行った5例7結節を対象群とした。男性4例、女性1例であり、背景肝は全例C型の肝硬変である。PMCTにおいても、マイクロ波電極は長さ25cm、太さ1.6mmを用い、マイクロ波照射も、PHMCTと同様に行い、1回施行1週間後にdynamic CTを施行し、PHMCTの壊死範囲と比較検討した。

表 1. PHMCT 対象症例

Case no.	Age/Gender	Site/Size (mm)	Degree of Differentiation	Clinical stage	Number of treatments	Volume of hot water (ml)				Follow-up (mo)
						1	2	3	4	
1.	62/M	S4/25 × 18	moderately	II	2	7.5	5			24, alive
2.	46/M	S8/20 × 16	well	I	2	10	15			24, alive
		S5/16 × 13*	poorly		2	14.5	6			
3.	69/F	S7/13 × 11	moderately	II	2	10	10			23, alive
		S7/21 × 19*	moderately		3	20	20	15		
4.	47/M	S6/18 × 16	well	III	2	15	1.5			23, alive
5.	63/M	S6/13 × 12	well	I	1	20				operation
6.	63/M	S7/20 × 19	well	II	2	20	20			7, dead
7.	57/M	S8/14 × 14	well	II	2	20	20			21, alive
8.	72/F	S5/23 × 18	moderately	II	1	20				10, dead
9.	63/F	S7/21 × 17	moderately	I	3	20	16	20		19, alive
10.	63/M	S4/26 × 23	moderately	I	4	15	15	15	15	18, alive
		S6/24 × 21	moderately		4	15	15	12	10	
11.	54/M	S5/20 × 13	moderately	III	3	20	20	15		14, alive
12.	64/M	S8/13 × 8	well	I	1	16				13, alive
13.	70/M	S5/16 × 16	well	I	2	20	15			4, dead
14.	66/M	S4/19 × 12	well	I	3	15	15	15		13, alive
15.	60/M	S5/23 × 20	moderately	I	3	20	20	17.5		13, alive
16.	65/F	S4/18 × 13	poorly	II	1	9				9, alive
17.	73/M	S6/24 × 19	moderately	II	1	20				9, alive
		S6/17 × 17	well		1	20				
		S8/12 × 10	moderately		2	15	10			
18.	58/M	S5/13 × 10	moderately	I	2	15	10			6, alive

*: recurrence nodule

(1996 Jun-1998 May)

Ⅲ. 結果

1. PHMCT 症例の検討 (表 1)

施行回数は、1～4回であり、後でも述べるように、熱湯注入量は15ml/以上を目安に注入を心掛けている。

再発については、現在までのところ、局所再発を3例3結節 (13%) に認め、2結節に、追加のPHMCTを行ったが、そのうちの1結節はS₈横隔膜直下のため、治療困難であり、またPHMCT後血胸を認めたため、TAEを追加した。1例は、他部位再発もあるため、IVRの治療を行った。同区域再発は、1例に認め、PHMCTを行った。また他部位再発は8例に認め、PHMCTないしはIVRによる治療等を施行したが、1例のみ重篤な肝不全のため、未治療であった。

18例中15例が生存中であるが、1例は肝不全、1例は他病死、1例はPHMCT治療後、合併症を契機に肝不全を併発し、死亡した。

2. PHMCTの合併症

合併症では、血胸1例、胆道出血1例、胸水貯留1例および皮膚穿刺部の熱傷を1例に認めた。いずれの合併症も保存的に改善したが、胆道出血症例はその後、MRSA腸炎や肺炎を合併し、徐々に肝不全が進行し、PHMCT治療開始より4ヵ月目に死亡した。また灼熱感を全例に、疼痛を78%、発熱を63%に認めた。治療前後のASTおよびALTの推移では、ほぼ全例に上昇を認め、PMCTとの比較では有意な上昇であったが (p<0.05)、臨床的に問題は認めなかった。

表2. PMCT 治療群と PHMCT 治療群との比較

PMCT	long-axis diameter (mm)	short-axis diameter (mm)
All cases (n = 7)	21.9 ± 3.1*	14.7 ± 2.1*
PHMCT	long-axis diameter (mm)	short-axis diameter (mm)
All cases (n = 22)	27.2 ± 5.7*	20.2 ± 3.1*
Volume of hot water < 15ml (n = 5)	23.4 ± 5.5*	18.6 ± 2.4*
Volume of hot water ≥ 15ml (n = 17)	28.4 ± 5.4*	20.7 ± 3.2*

*: Mean ± SD; A : p = 0.005 B : p = 0.0015 C : p = 0.00017 D : p = 0.013 E : p = 0.00016

3. PMCT 治療群と PHMCT 治療群との比較検討 (表2)

PMCT 治療群での壊死範囲は、長径21.9 ± 3.1mm, 短径14.7 ± 2.1mmであった。一方、PHMCT 治療群 (図1) において、熱湯注入量が15ml/未満の5結節での検討では長径23.4 ± 5.5mm, 短径18.6 ± 2.4mmであるのに対し、熱湯注入量が15ml/以上の17結節での検討では長径28.4 ± 5.4mm, 短径20.7 ± 3.2mmであった。すなわち、熱湯注入量が15ml/未満の症例ではPMCT 治療群に比べ、短径で有意な壊死範囲の拡大が得られ、熱湯注入量が15ml/以上の症例ではPMCT 治療群に比べ、長径および短径両方で有意な壊死範囲の拡大を認めている。

IV. 考案

マイクロ波凝固療法 (microwave coagulation therapy : MCT) は、組織内に存在する水分子の温度上昇に伴い熱凝固が発生するため、確実に一定の壊死範囲を得ることが可能である。近年、関らの開発したマイクロ波電極 (長さ25mm, 太さ1.6mm) により、超音波誘導下に経皮的にマイクロ波照射を行うことが可能になり¹⁾, 60 W 120秒照射にて長径約20mm, 短径約

図1. PHMCT 施行症例
A : dynamic CT
B : PHMCT 施行1週間後のdynamic CT像, S6の18 × 16mmの高分化型肝癌に対してPHMCT (熱湯注入量15ml/)を施行した。壊死範囲は32 × 20mmであった。

15mmの壊死範囲が得られることが報告されている。また、最近では長さ25cm、太さ2mmのマイクロ波電極が開発され、80 W、60秒のマイクロ波照射により、長径約30mm、短径約20mmと壊死範囲の拡大が得られており、腫瘍径2cm以下であれば5回以内、2cm以上3cm以下では10回以内の穿刺治療にて良好な成績が得られている⁸⁾。

そこでわれわれは、PHoTがPEITに比べ、疼痛が少ない利点と腫瘍に水分を注入する点に着目し、1回のマイクロ波照射により、壊死範囲の拡大を得るため、経皮的熱湯局注療法併用下マイクロ波凝固治療 (percutaneous hot water injection and microwave coagulation therapy : 以下PHMCT) を考案した⁶⁾。マイクロ波凝固治療の原理としては、組織内に水分子を含め多くの極性物質が存在するため、マイクロ波を照射することにより、電場の変化に対応できない分子が分子間で摩擦熱を発生し (誘電熱)、誘電熱による組織温上昇により熱凝固が惹起されることが言われている。一方、PHoTでは、造影剤を加えた熱湯の注入にて均一な腫瘍への分布が確認されている³⁾。以上のことから、PHMCTの組織壊死増強効果の機序としては、PHoT自体の組織壊死効果と均一に組織内の水分子を増加させることによるMCTの増強効果の2つの機序を想定している。

PMCT治療群とPHMCT治療群との比較検討では、PHMCT治療群の熱湯注入量が15ml以上の症例ではPMCT治療群に比べ、長径および短径両者で有意な壊死範囲の拡大を認めている。同症例の壊死範囲の平均では長径約28mm、短径約21mmであり、関らの新しく開発した長さ25cm、太さ2mmのマイクロ波電極での80 W、60秒のマイクロ波照射による壊死効果⁸⁾と同程度のものである。

合併症に関しては、治療前後のASTおよびALTの推移において、PMCTの比較において有意な上昇を認めたが、臨床的に問題となる変化ではなかった。また問題となる合併症としては、胆管損傷が挙げられ、我々も胆道出血を経験しており、注意を要する。関らのPMCTの合併症においても1例biliomaの経験を報

告している⁸⁾。

まだPHMCTの長期予後については、観察期間が最長で2年のため、言及できないが、局所制御はPEITよりも強力であり、かつ通常のPMCTよりも壊死範囲の拡大が得られることから、小肝癌の治療戦略に有用と考える。今後、PMCTとの無作為抽出法による比較検討も計画している。

References

- 1) Seki T, Wakabayashi 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) 関 寿人, 若林正之, 中川泰一, 伊藤隆之, 今村正人, 玉井 徹, 井上恭一: 細小肝癌に対する経皮的マイクロ波凝固治療 (PMCT) ——再発について, 経皮的エタノール注入治療 (PEIT) との比較. *肝胆膵* 31 : 251-254, 1995
- 3) Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y: Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumor: An alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 190: 53-57, 1994
- 4) Yamasaki T, Matsuzaki U, Irie K, Terai S, Yamashita A, Kurokawa F, Yasunaga M, Okita K: Percutaneous hot water injection (PHoT) for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison with percutaneous ethanol injection therapy (PEIT). *Int hepatol Commun* 3: 305-309, 1995
- 5) Yamasaki T, Kato A, Yamaguchi Y, Kurokawa F, Yabushita Y, Mizumachi S, Okita K: Development of percutaneous hot water injection therapy as the treatment of hepatocellular carcinoma. *in Progress in Hepatology; volume 3. ed by Yamanaka M, Toda G, Tanaka T. Amsterdam, Elsevier Science, 91-103, 1997*
- 6) Yamasaki T, Kato A, Kurokawa F, Hironaka K, Kubo K, Yabushita Y, Mori K, Mizumachi S, Okita K: Percutaneous hot water injection and microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 9: 192-200, 1997
- 7) 日本肝癌研究会: 臨床・病理——原発性肝癌取扱い規約 (第3版). 東京, 金原出版, 15-35, 1992
- 8) 関 寿人, 井上恭一: 肝細胞癌に対する経皮的マイクロ波凝固治療. 打田日出夫 編, 消化器疾患に対するIVR. 東京, へるす出版, 87-93, 1998