Case
Report

断端処理におけるマイクロウェーブ療法とクライオ療法の役割

土屋 勝 渡邊正志 大塚由一郎 山崎有浩 片桐敏雄
前田徹也 久保田喜久 鈴木 隆 田村 晃 金子弘真

The role of microwave coagulation therapy and cryotherapy
for the resection margin after hepatectomy

Masaru Tsuchiya, Masashi Watanabe, Yuichiro Otsuka, Kunihiro Yamazaki, Toshio Katagiri,
Tetsuya Maeda, Yoshihisa Kubota, Takashi Suzuki, Akira Tamura and Hironori Kaneko

Abstract

Microwave coagulation therapy (MCT) has been widely applied for hepatic malignant tumor as non-surgical resection modalities. Although MCT obtain satisfactory parenchyma coagulation and hemostasis, it is considered to be insufficient effect if the tumor was closed to main vessel due to cooling system by blood circulation. Cryotherapy is known to be used for achieve optimal margin clearance of the tumor. It is delivered with liquid nitrogen based compact system (CRY-AC, Brymill Co, USA). The inadequate resection margins after hepatectomy was ablated directly for 3 minutes per place generally, advantage of cryotherapy obtain less damage to vessels. We suggested that the use of combination of MCT and cryotherapy provide satisfactory hemostasis and optimal surgical margin after hepatectomy even if tumor was closed to main vessels.

Key words : Microwave coagulation therapy, cryotherapy, surgical margin

Accepted on June 14, 2006

東邦大学医学部外科学講座（大森）一般・消化器外科 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Division of General and Gastroenterological Surgery, Department of Surgery (Omori), Toho University School of Medicine
Address : 6-11-1, Omorinishi, Ota-ku, Tokyo, 143-8541, Japan

緒言

主肝静脈への浸潤が明らかな肝腫瘍の治癒切除には浸潤主肝静脈を含めた広範な切除が必要とされるが、肝予備能低下例ではその実施に著しい制約がある。マイクロウェーブ凝固療法 (microwave coagulation therapy : MCT) は肝切除の際に切除マージンを確保し、肝硬変症例に対しても安全な止血や凝固操作が可能な装置である。しかし、腫瘍が近接した脈管に浸潤している場合はMCTでも不完全になることが多く、その治療方針に難渋することがある。切除断端におけるMCT及びクライオ療法の追加は、切除マージンを確保する方法として有用と考えている。

本稿では、当科で使用しているクライオ療法についての使用法と実験的検討、MCT及びクライオ療法での実際の断端治療施行例とあわせて報告する。

I. 当科のクライオ療法

凍結機器はCRY-AC (Brymill社¹⁾, USA) を使用している。CRY-ACは500mLのペットボトルサイズで、液体窒素を充填可能な魔法瓶タイプである。高さ28cm 重さ540gで、液体窒素を充填した際の重さは895gとなる。先端プローブの形状も様々であり、容易に取り替えが可能であるが、切除断端の凍結の際には先端平坦な接触様プローブを使用している (図1)。液体窒素ガスは

接触用プローブ根部の側管から排出される。機器全体が滅菌可能であり、本体を回転して容易に液体窒素を充填できる。実際には、液体窒素の準備のみで簡単にセットアップが可能である。プローブやボトルは比較的安いコストで購入可能である。臨床に先駆け、動物実験における凍結治療の肝組織に対する影響を検討した。ウサギの肝表面を1.5cm大、深さ2mm程度に切除した肝切除後モデルに、CRY-ACによる5分間の凍結をかけた。時間の経過とともに凍結範囲は広がっていき、初めは17℃程度の肝表面温度が徐々に低下して-46℃まで下降していった。また、自然溶解後1週間目の組織検査では約35×30mmに凍結壊死範囲が得られた。正常組織との境界は鮮明であり、線維組織を主とした隔壁の増殖が認められた。胆嚢粘膜には壊死は及んでいなかった (図2)。

II. 症例

1. 症例1

79歳女性、C型肝炎にて経過観察中に肝臓癌の診断にて手術目的に入院した (図3)。術前診断ではS3に3.5cm大、S4にも1.0cm大の腫瘍を認めた。

手術所見：S3に突出した腫瘍を認めた。まず、腹腔鏡用超音波にてS4の1.0cm大の腫瘍を確認し、MCT (80W, 30秒) にて焼灼治療を行った。次に、S3の腫瘍切除に移った。腹腔鏡用マイクロターゼを使用し、腫瘍

図1 CRY-ACと接触用プローブ

A : CRY-ACとCRY-AC3. 左のタイプが500mLサイズ。
B : 先端プローブの形状は様々であり、容易に交換可能である。当科ではflat typeのプローブを用いている。

図2 凍結治療1週間目の家兎肝と組織像

肉眼的に凍結部位は白色に変性しており (A), 組織像では凍結壊死は対側被膜に及び凍結部位と正常組織との境界は明瞭である。辺縁には壊死組織の核が凝集している (矢印)。胆嚢粘膜には壊死が及んでいない (B)。

図3 症例1の術前及び術後CT

術前のCTではS3に径3.0cm大、S4に径1.0cm大の腫瘍を認めた。術後CTではMCTによる焼灼部位が低吸収域となって治療効果が認められた。

図4 症例1の術中写真

S4の腫瘍をMCTにて焼灼治療した後S3の切離線にMCTを行っている (A)。腫瘍の切離線にMCTを全周性に行った後 (B)、腫瘍切離を行うが、近傍にグリソン鞘を認めたため切除線が甘くなり、腫瘍底部が露出している (C)。切除線の不十分な部位に対してMCTにて追加治療を行っている (D)。

周囲の肝切除ラインに凝固焼灼した後、ハーモニックスカルペルを使用して肝実質を切離した。腫瘍の底面がS3グリソン鞘に近接しており、腫瘍底面の剥離の際に

切除マージンが不十分になり腫瘍が露出したため、切除マージンの確保を目的に腫瘍を破裂させないように腫瘍底部にMCTにて焼灼した後切除を行った (図4)。

腫瘍が露出して切除マージンが不十分だった部位に対し、ボール状電極のMCTを使用して追加焼灼した。術後CTではMCT焼灼部分は十分治療効果を認めた(図3)。

2. 症例2

56歳の男性。直腸癌患者で前医にて低位前方切除術を施行されている。異時性の肝転移を指摘されて手術目的に入院となった。3カ所の肝転移病巣を認め、特にS7の転移病巣は右肝静脈に接するように存在した(図5)。

手術所見：転移巣はいずれも部分切除を施行した。右肝静脈に接した腫瘍は切除マージンが不十分であったため、肝静脈に対して直接CRY-ACによるクライオ治療を3分間ずつ2カ所において行った(図6)。右肝静脈は一時的に血流途絶をきたしたが、凍結終了後約30秒で血流を再開した。術後経過は良好で、出血や胆汁瘻などの重篤な合併症なく術後14日目に退院した。肝切術後15ヵ月経過するが残肝再発は認めていない。

Ⅲ. 考察

限局性の肝腫瘍に対する局所ablation治療は、1963年のcryoablationを用いた報告²⁾が最初で、次いでMCTが1986年に報告³⁾された。現在では、thermal ablationと呼ばれるMCTやラジオ波焼灼療法が限局性の原発性、転移性肝癌に対して臨床応用されている。

組織の不可逆的な凝固壊死を生じる温度は約60～100℃である。105℃を超えると組織は沸騰し、気化を生じて炭化する。MCTは組織が100℃以上の高温になり、一部は蒸散や炭化するなどの急激な組織変化がある。肝内血流はヒートシンク(放熱板)として働き、熱障害を軽減する。この理由から、太い血管周囲では腫瘍の十分な焼灼効果が得られない。

実際には、肝内脈管に対するマイクロ波の影響は門脈枝、胆管枝、動脈枝に変性所見は認めるものの、形態的に各枝の開存は保たれており、電子顕微鏡的にもその変化は可逆的なものとされている⁴⁾。また福田ら⁵⁾は、肝

図5 症例2の術前画像

術前のMRI及び経動脈的門脈造影下CT(CTAP)では3カ所の転移巣を認めた。特にS7の腫瘍は右肝静脈に接して存在していた(矢印)。

図6 クライオ療法の実際

肝切除断面に右肝静脈が露出している(矢印)。切除縁が不十分だったために、CRY-ACによるクライオ療法を追加している。脈管に直接プローブを当て、2カ所に3分ずつ治療した(A)。右肝静脈は一時的に血流途絶をきたしたが、凍結終了後約30秒で血流を再開した(B)。

静脈・門脈まで5 mmの距離があれば、それらの主要脈管に影響を与えることなく安全にマイクロ波凝固が可能であったと報告している。

一方クライオ療法は、液体窒素による凍結から、肝切除断端のプロープ接触部は約 -180°C まで急速に冷凍され、病巣は凍結と融解という急激な温度変化を受け、この結果細胞死に至る。一般に、腫瘍組織が凍結壊死に至らせるためには正常組織より低い温度が必要とされ⁶⁾、 -38°C 以下になれば完全凍結となり、腫瘍組織も壊死に陥るとされている⁷⁾。クライオ治療は、他のアブレーション治療に比べて脈管に対して損傷を起こしにくいと言われていたが、何ら変化をきたさないわけではない。浦田⁸⁾は、雑種イヌの腹部大動脈に液体窒素による接触凍結を行ったところ、血管壁の浮腫や動脈瘤の形成が見られたが早期に血管の破綻はなかったとしている。Eggstein⁹⁾は、ブタの下大静脈に液体窒素による凍結を行い、81%で凍結壊死が静脈内に及んでいたが静脈の破裂、血栓形成や肺梗塞をきたしたものはなく、組織学的にも下大静脈内の弾性線維や膠原線維には異常がなかったとしている。

当科におけるMCTとクライオ療法の適応として、腫瘍と肝切除面との距離が5 mm以下の場合や腫瘍が露出した部位には局所療法を追加する。その際、肝内脈管が近傍にない場合にはMCTを選択し、脈管が露出している場合には残肝切除面に対して凍結を行っている。Gruenberger¹⁰⁾は、切除断端に対するクライオ治療を86例に行っており、腫瘍露出例48例、切除縁1 cm以内例38例で、平均生存観察期間39ヵ月の時点で断端再発をきたしたのは断端陽性例で7例(14%)だったと報告している。当科では、2002年6月より現在まで17例の転移性肝癌における切除断端についてクライオ療法を追加施行しているが、致命的な合併症をきたすことはなかった。1例で切除断端よりの胆汁瘻を認めたが、ドレナージにより改善している。その他出血例はなく、明らかな断端再発は認めていない。CRY-ACによる断

端クライオ療法は安価で、どこの施設においても行い得る治療法である。今後は症例を重ね、断端再発が抑えられるか否かを検討する必要がある。

結 語

MCTとクライオ療法は適応を選択することで、脈管近傍に位置する腫瘍に対しても安全に十分な切除マージンを得ることが可能となり、切除断端に対して有効な治療法と考えられた。

References

- 1) <http://www.brymill.com/>
- 2) Cooper IS: Cryogenic surgery; a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* **268**: 743-749, 1963
- 3) Tabuse Y, Tabuse K, Mori K, Nagai Y, Kobayashi Y, Egawa H, Noguchi H, Yamaue H, Katsumi M, Nagasaki Y: Percutaneous microwave tissue coagulation in liver biopsy; experimental and clinical studies. *Nippon Geka Hokan* **55**: 381-392, 1986
- 4) 緑川武正, 菊地浩彰, 松本匡史, 増田栄司, 武内 聖, 山口真彦, 中野 浩, 八木秀文, 加沢昌洋, 真田 裕, 成原健太郎, 熊田馨, 斎藤多紀子, 光谷俊幸: 肝癌に対するマイクロ波凝固壊死療法—特に肝内脈管に対する影響について. *J Microwave Surg* **14**: 49-56, 1996
- 5) 福田晃也, 高谷俊一, 小林 慎, 高橋誠司, 皆川正仁, 須藤泰裕, 笹田大敬, 原田 治, 伊東和雄, 久我俊彦, 小野塚直也, 加藤紀夫, 鈴木宗平: マイクロ波凝固の肝静脈・門脈に及ぼす影響に関する基礎的検討. *J Microwave Surg* **15**: 35-40, 1997
- 6) 蔵本新太郎: 新外科学大系 1 新しい外科. 東京, 中山書店, 295-305, 1992
- 7) El-Shakhs SA, Shimi SA, Cuschieri A: Effective hepatic cryoablation: Does it enhance tumor dissemination? *World J Surg* **23**: 306-310, 1999
- 8) 浦田隆弘: 大動脈壁の凍結障害に関する実験的研究. *東邦医学会誌* **23**: 495-504, 1976
- 9) Eggstein S, Neeff H, Szarzynski M, Jungraithmayr W, Haberstroh J, Kirste G, Schmitt-Graeff A, Farthmann EH: Hepatic cryotherapy involving the vena cava. Experimental study in a pig liver model. *Eur Surg Res* **35**: 67-74, 2003
- 10) Gruenberger T, Jourdan JL, Zhao J, King J, Morris DL: Reduction in recurrence risk for involved or inadequate margins with edge cryotherapy after liver resection for colorectal metastasis. *Arch Surg* **136**: 1154-1157, 2001