Original

肝細胞癌に対する局所療法の予後に関する検討

川崎 靖子 木岡 清英 田中 敏宏 小谷 晃平 松井 佐織 會澤 信弘
中井 隆志 佐野 弘治 斯波 将次 上田 渉 青木 哲哉 岡 博子
大川 清孝

Studies on the results of the percutaneous ablation therapy for hepatocellular carcinoma

Yasuko Kawasaki, Kiyohide Kioka, Toshihiro Tanaka, Kohei Kotani, Saori Matsui, Nobuhiro Aizawa,
Takashi Nakai, Koji Sano, Masatsugu Siba, Wataru Ueda, Tetsuya Aoki, Hiroko Oka
and Kiyotaka Okawa

Abstract

The outcomes of hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT) and percutaneous radiofrequency wave ablation (PRFA) were compared. The cumulative 5-year survival rate was most favorable, at 92%, with PRFA, followed by PMCT, PEIT, and concomitant percutaneous ablation therapy in this order, at 61%, 50% and 30% respectively. However, as determined by modified Japan Integrated Staging score (mJIS), the outcome following PEIT was equivalent to that following PMCT. Due to the short observation period and small number of cases, it was not possible to accurately compare these therapies based on mJIS, but, the outcome with PRFA appeared similarly favorable.

Key words: hepatocellular carcinoma, percutaneous ethanol injection therapy,
percutaneous microwave coagulation therapy, percutaneous radiofrequency wave ablation

Accepted on Feb. 27, 2008

大阪市立総合医療センター消化器内科 〒534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通2-13-22

Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka City General Hospital
Address: 2-13-22, Miyakojimahondori, Miyakojima-ku, Osaka-city, Osaka, 534-0021, Japan

緒 言

肝細胞癌（HCC）の経皮的局所治療（percutaneous ablation therapy : PAT）は、経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy : PEIT）¹⁾から経皮的マイクロ波凝固療法（percutaneous microwave coagulation therapy : PMCT）²⁾の時代を経て、最近では経皮的ラジオ波熱凝固療法（percutaneous radiofrequency wave ablation : PRFA）³⁾が多くの施設で行われている。当院では1994年からPMCT、2001年からPRFAを導入し、主に腫瘍径3 cm以下のHCCを対象としてきた⁴⁾。

当院のHCC治療のアルゴリズムは1994年の開院以来、原則として切除可能なものは肝切除、ただし、腫瘍径3 cm以下で穿刺ライン上や腫瘍に接して太い脈管や胆嚢・腸管などが存在せず、腫瘍周囲に5 mm程度のsafety marginを確保できる場合はPATの適応としてきた。これらの条件に合わない場合は可能な限り肝動脈塞栓術（transcatheter arterial chemoembolization : TAE）を行うようにしてきた⁵⁾。今回、HCCに対するPATであるPEIT、PMCT、及びPRFAの予後を比較し、これらの治療の評価を行った。

I. 対象と方法

1994～2006年に当院で初回治療を行ったHCC 1,218例を対象とした。治療の内訳は、肝切除441例（36%）、

TAE + PAT 308例（25%）、PAT単独246例（20%）、TAE 151例（12%）、抗癌剤肝動脈内注入（transcatheter arterial infusion chemotherapy : TAI）45例（4%）、その他27例（2%）であった。これらのうち、PAT単独で治療を行った246例（男性158例、女性88例で平均年齢は 67 ± 8 歳）について、modified Japan Integrated Staging (mJIS) score^{6) 7)}別にPEIT、PMCT、PRFAの予後を比較した。なお、肝障害度分類（日本肝癌研究会）はAが100例（41%）、Bが117例（47%）、Cが29例（12%）で、画像診断で決定した進行度分類（日本肝癌研究会）はStage Iが137例（56%）、IIが83例（34%）、IIIが25例（10%）、IV-Aが1例（HCC破裂例）であった。

II. 結果

1994～2006年に初回治療を行ったHCC 1,218例の治療法別の累積生存率はFig. 1の通りで、肝切除とPAT単独の予後は同等であった。また、mJIS score別の5年累積生存率は、mJIS score 0（121例）：74%、1（368例）：50%、2（391例）：44%、3（250例）：18%、4（79例）：0%、5（9例）：0%で、mJIS scoreが増加するとともに予後は悪化した（Fig. 2）。

PAT単独246例の治療法別の累積生存率はFig. 3、無再発生存率はFig. 4の通りで、5年累積生存率、5年無再発生存率は各々PRFA（23例）：90%、48%、PMCT（58例）：59%、23%、PEIT（127例）：50%、4%、Other（38例、PAT複数併用）：24%、0%の順に良好であった。

Figure 1 Cumulative survival rate for hepatocellular carcinoma patients by treatment method

PAT: percutaneous ablation therapy, TAI: transcatheter arterial infusion chemotherapy, TAE: transcatheter arterial chemoembolization

累積生存率ではPMCTとPEIT、無再発生存率ではPMCT、PRFAとPEITの間に有意差を認めた。次に、mJIS score別の5年累積生存率、5年無再発生存率は各々mJIS score 0 (64例) : 80%, 22%, 1 (87例) : 56%, 10%, 2 (67例) : 40%, 5%, 3 (23例) : 15%, 0%, 4 (4例) : 0%, 0%, 5 (1例) : 0%, 0%で、mJIS scoreが増加するとともに悪化し層別化された。そこでmJIS score別に各治療法の生存率を比較すると、mJIS score 0では5年累積生存率、5年無再発生存率は各々PMCT (23例) : 81%, 30%, PEIT (31例) : 80%, 17%, Other (4例) : 50%, 0%で、無再発生存率ではPMCTとPEITに有意差を認めた (Fig. 5, 6)。同様にmJIS score 1では

PRFA (10例) : 100%, 48%, PMCT (24例) : 58%, 13%, PEIT (42例) : 53%, 0%, Other (11例) : 50%, 0%で、累積生存率では有意差を認めなかったが (Fig. 7), 無再発生存率ではPEITとPMCTに有意差を認めた (Fig. 8)。mJIS score 2ではPMCT (10例) : 40%, 20%, PEIT (37例) : 40%, 0%, Other (16例) : 28%, 0%で、PMCTとPEITはほぼ同等であった。mJIS 3ではPMCT (1例) : 0%, 0%, PEIT (13例) : 20%, 0%, Other (6例) : 20%, 0%といずれも予後不良であった。一方、PRFAの5年累積生存率は90%と良好であったものの、観察期間が短く少数例のためmJIS score別の比較検討はできなかった。また、各治療法のmJIS score別施

Figure 2 Cumulative survival rate for hepatocellular carcinoma patients by modified Japan Integrated Staging (mJIS) score

Figure 3 Cumulative survival rate by treatment method in cases of percutaneous ablation therapy

PEIT: percutaneous ethanol injection therapy, PMCT: percutaneous microwave coagulation therapy, PRFA: percutaneous radiofrequency wave ablation

Figure 4 Relapse-free survival rate by treatment method in cases of percutaneous ablation therapy

行率の点から見ると、mJIS score 0 (64例) ではPRFA: 6例 (9%), PMCT: 23例 (36%), PEIT: 31例 (48%), Other: 4例 (6%)であったが、mJIS score 3 ~ 5 (28例) の進行例ではPRFA: 3例 (11%), PMCT: 1例 (3%), PEIT: 17例 (61%), Other: 7例 (25%)とPEIT, Otherが占める割合が多くなった。

Ⅲ. 考察

HCCの治療は肝切除, PAT, TAEに加え, 肝動注化学療法から肝移植まで多岐にわたっている。「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2005年度版」では、HCCの治療アルゴリズムは肝障害度, 腫瘍径及び腫瘍個数から決定されている⁸⁾。そのなかで、PATの適応は腫瘍径3 cm以下・腫瘍数3個以内 (ただし、腫瘍数1個の場合は肝障害度B, 2 cm以下)とされている。当院のPATの適応も、肝臓診療ガイドライン2005年度版治療アルゴリズムとほぼ同じであるが、原則として切除可能なものは肝切除, ただし腫瘍径3 cm以下で穿刺ライン上や腫瘍に接して太い脈管や胆嚢・腸管などが存在せず、かつ腫瘍周囲に5 mm程度のsafety marginを確保できる場合はPATの適応としてきた^{4) 5)}。したがって、safety marginを確保しにくい場合、無理をしてPATを行うことはなく、切除可能なものは肝切除を行っている。このため、HCC全体に占める肝切除施行率は36%と、日本肝癌研究会の全国平均33.6%⁹⁾よりも少し高くなっている。

反対に、切除不能の場合は積極的にPATを行うようにしている。PMCT及びPRFAは電磁波照射による温度上昇に伴って組織が熱凝固するため、被膜内外への腫瘍浸潤に対しては腫瘍周囲に5 mm程度のsafety marginを確保して治療すれば確実に治療できると考えられている。一方、PEITの場合は、被膜内外への腫瘍浸潤があると、注入したエタノールが十分に浸透せず腫瘍が残存する可能性が指摘されている¹⁰⁾。以上、効果の確実性からPMCT症例は凝固範囲の大きさから近年激減したが、PRFAが原則としてPATの第一選択となっている。一方、腫瘍が太い脈管や胆嚢・腸管などに接してPRFA, PMCTでは合併症が危惧される症例に対してはPEIT単独, TAE併用PEITを施行しているのが現状である。今回、mJIS score 0 及び 1 の無再発生存率でPMCTとPEITに有意差を認めたが、PEIT症例はその治療効果の確実性以外にも、safety marginを確保できない症例がPMCTに比べて多く含まれていることも原因の1つと考えられた。また、PEITはPAT全例で見ると、無再発生存率だけでなく累積生存率でもPMCTあるいはPRFAに有意差を持って低かったが、mJIS score別に揃えて予後を検討するとPMCTと累積生存率ではいずれも予後に差を認めなかった。これは、各治療法のmJIS score別施行率の結果から、PEITがPRFA, PMCTに比べて肝障害度不良例, HCC多発例を含めた進行例に多く施行されていたことや、HCCが再発を繰り返すためその後の治療経過で累積生存率が異なってくることも関与していると推測された。PRFAの5年累積生存率は90%と良好で期

Figure 5 Cumulative survival rate by treatment method in cases with mJIS score of 0

Figure 6 Relapse-free survival rate by treatment method in cases with mJIS score of 0

待できる治療法であるものの、観察期間が短く症例数も少ないためmJIS score別の比較も含め今後の検討が必要と考えられた。

結 語

HCCに対するPATの5年累積生存率はPRFA, PMCT, PEITの順に良好であった。しかし、mJIS score別に予後を検討するとmJIS score 0 及び 1 では無再発生存率は

PMCTがPEITより優れていたが、各mJIS scoreともPMCTとPEITの累積生存率は同等であった。PATのmJIS score別施行率を検討すると、PRFA, PMCTはPEITと比較して条件のよい症例に施行されていた。PRFAの5年累積生存率は90%で予後良好と予想されるが、観察期間や症例数も少なく今後の検討が必要と考えられた。

Figure 7 Cumulative survival rate by treatment method in cases with mJIS score of 1

Figure 8 Relapse-free survival rate by treatment method in cases with mJIS score of 1

References

- 1) 杉浦信之, 高良健治, 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: 397, 1983
- 2) 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
- 3) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Cavanna L, Quaretti P, Squassante E, Garbagnati F, Buscarini L: Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. Cancer J Sci Am 1: 73-81, 1995
- 4) 宋 健二, 木岡清英, 森吉靖子, 岡 博子, 針原重義, 李 光春, 山崎 修, 村田佳津子, 真鍋隆夫, 黒木哲夫, 小林純三: 肝細胞癌に対する経皮的マイクロ波凝固療法の効果判定に関する画像的検討. 肝臓 37: 563-671, 1996
- 5) 木岡清英, 川崎靖子, 中井隆志, 岡 博子, 大川清孝, 清水貞利, 金沢景繁, 堀井勝彦, 山崎 修, 中田 学, 村田佳津子, 真鍋隆夫, 井上 健: 肝細胞癌治療に対する経皮的マイクロ波凝固療法の治療成績. J Microwave Surg 23: 41-44, 2005
- 6) Kudo M, Chung H, Osakai Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for new staging system, in Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol 38: 207-215, 2003
- 7) Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Shindou H, Fukuoka H, Takeshita H, Hidaka S, Tanaka K, Sawai T, Yasutake T, Nagayasu T, Omagari K, Mine M: Modified Japan Integrated Staging is currently the best available staging system for hepatocellular carcinoma patients who have undergone hepatectomy. J Gastroenterol 41: 250-256, 2006
- 8) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2005年度版. 東京, 金原出版, 10-11, 2005
- 9) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 岡崎正敏, 沖田 極, 小俣政男, 神代正道, 高安賢一, 中沼安二, 幕内雅敏, 松山 裕, 門田守人: 第17回全国原発性肝臓追跡調査報告 (2002~2003) (日本肝臓学会追跡調査委員会). 肝臓 48: 117-140, 2007
- 10) Siina S, Tagawa K, Unuma T, Takahashi R, Yoshimura K, Komatsu Y, Hata Y, Niwa Y, Shiratori Y, Terano A: Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: A histopathologic study. Cancer 68: 1524-1530, 1991