<原 著>

内視鏡的経鼻胆管ドレナージによる胆管クーリング下 ラジオ波焼灼療法の臨床的検討

西村 守* 狩山 和也 湧田 暁子
辻 英之 難波 次郎 東 俊宏

要 旨：ラジオ波焼灼療法(RFA)は肝細胞癌(HCC)の局所治療として有効で広く普及したが、胆管損傷による biloma や閉塞性黄疸などの合併症の報告も次第に増えてきている。我々は胆管損傷の予防に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD)チューブをあらかじめ挿入し、冷却しながら RFA を行う方法(ENBD クーリング下ラジオ波焼灼療法)を以前報告したが、今回5例について検討した。5例中4例で局所再発は認めなかった。術後全例で胆管損傷はなく、2例で軽度の肺炎を認めたがその他の合併症は認めなかった。ENBD クーリング下ラジオ波焼灼療法は RFA の重篤な合併症の1つである胆管損傷の予防に有用と考えられた。

索引用語： ラジオ波焼灼療法 肝細胞癌 ENBD

はじめに

肝細胞癌(HCC)の局所療法として経皮的エタノール注入療法(PEIT)、マイクロ波凝固療法(PMCT)が以前より広く行われているが^{1, 2)}、最近ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation; 以下 RFA)の有用性が報告されている³⁾。RFA は PEIT や PMCT に比べ少ない回数で十分な治療効果が得られるとともに、その合併症は PEIT と同等とされている⁴⁾。しかし、その強力な熱凝固により周辺臓器に及ぶ穿通や肝内胆管近くの病変では、焼灼による胆管損傷や狭窄などの比較的重篤な合併症の報告がなされている⁵⁾。

我々は胆管に隣接した HCC の5症例に対し、内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD)を行った後、ENBD チューブから冷却した生理食塩水を注入し胆管を冷やしながら RFA を行う方法を報告したが⁶⁾、今回胆管損傷予防におけるこの工夫の有用性を HCC の5症例で検討したので報告する。

対象と方法

1次および2次胆管分枝にエコーまたはCTにて5mm以下の距離で接するHCC症例で、RFAによる胆管損

傷にて biloma や閉塞性黄疸など重篤な合併症を起こす可能性が高いと考えられた5例を対象とした。具体的には、症例1はS4にあり、2次分枝との距離が2mmであった(Fig. 1 a)。症例2はS4にあり、1次分枝との距離が3mmであった(Fig. 2 a)。症例3はS2にあり、2次分枝との距離が2mmであった(Fig. 2 b)。症例4はS3にあり、2次分枝との距離が2mmであった(Fig. 2 c)。症例5はS4にあり、1次分枝との距離が2mmで、いずれも距離が5mm以下であった(Fig. 2 d)。男女比は4:1、平均年齢は60歳であった。平均観察期間は561±345日であった。

方法は、RFA術前に6Frオリンパス製のENBDチューブを腫瘍に近い左右の1次分枝に挿入した(Fig. 3 a)。その後RFAを行う直前よりENBDチューブから冷却生理食塩水を約1ml/secの速度で注入し、約5ml/secの速さで排出することを繰り返す方法により、胆管を冷却しながらRFAを行った。冷却生理食塩水を注入する速さはENBDチューブを挿入した時、造影剤を実際注入し2次分枝まで造影される速さを参考にした。RFAはcool-tip systemを用い、腫瘍サイズより約1cm大きいneedleを使用した(Fig. 3 b)。治療効果は造影CTにてsafety marginをもって低吸収領域となっていることを確認した(Fig. 1 b)。HCCの部位、サイズ、治療時間、合併症の有無、局所再発、治療前後の検査データなどについて検討した。局所再発は焼

総合病院岡山市立市民病院内科

* Corresponding author: mamoru.nishimura@city.okayama.okayama.jp

<受付日 2005年6月2日> <採択日 2006年1月19日>

Fig. 1 Abdominal dynamic CT scan : A nodule in S4, 20 mm in diameter, was enhanced strongly at early phase (a). S4 tumor showed no enhancing effect and no bile duct dilatation after ENBD cooling RFA(b).

Fig. 2 Abdominal dynamic CT scan : A case 2 nodule in S4, 35 mm in diameter, was enhanced strongly at early phase (a). A case 3 nodule in S2, 22 mm in diameter, was washed out at late phase (b). A case 4 nodule in S3, 20 mm in diameter, was washed out at late phase (c). A case 5 nodule in S4, 35 mm in diameter, was enhanced at early phase (d).

灼した腫瘍と同一亜区域からの再発(IMs)と規定した⁷⁾。

結 果

当院でRFAを行った症例と、ENBDクーリング下RFAの症例の患者背景を比較したが特に差はなかった(Table 1)。ENBDクーリング下RFAの症例では、

HCCの部位はS4に多かった。その大きさの平均は 20 ± 6.5 mmで、通常のRFA症例と差はなかった(Table 2)。痛みは全例に生じ、数値化が難しく評価が困難であるが、通常のRFAの痛みよりやや強い印象があった。合併症としては2例に血清アミラーゼ値が1958 IU/l、

Fig. 3 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Intrahepatic bile duct (IHBD) was observed no dilatation, Endoscopic Naso-biliary Drainage (ENBD) Tube was inserted in left IHBD (a). Ultrasound imaging: Sonogram obtained at the end of the procedure shows that the patch has increased (arrow) and covers more than the neoplastic area (b).

Table 1 Comparison of the patients with RFA and ENBD cooling RFA

	RFA	ENBD cooling RFA	P-Value
No. of patient	131	5	
Gender (M/F)	100/31	4/1	N. S
Age (yr)	68±9.3	60±11	N. S
Type of cirrhosis (Hepatitis C virus positive /HBsAg positive/Alcohol)	102/12/14	4/1/0	N. S
Child-Pugh score (A/B/C)	66/32/33	3/2/0	N. S
Tumor size (mm)	25±11.1	20±6.5	N. S
IGG _{R15} (%)	28±15.8	31±8.2	N. S
AFP (IU/l)	188±670	8.8±39.7	N. S

Table 2 Profile of 5 patients at ENBD cooling RFA

	Gender	Age (yr)	Type of cirrhosis	Child Pugh	Tumor size (mm)	Site	AFP (IU/l)	IGG _{R15} (%)	Follow-up month
1	Female	67	HCF	A	20	S4	98.8	31	31
2	Male	69	HCV	B	35	S4	38.6	27.5	21
3	Male	54	HCV	A	22	S4	8.4	45.6	19
4	Male	43	HBV	B	20	S3	5.6	32.9	6
5	Male	60	HCV	A	20	S4	8.8	29.2	4

456 IU/l と上昇し軽い肝炎を認めたのみで、胆管損傷を思わせる T. Bil の上昇などの肝機能異常は認められなかった。肝炎はいずれも内科的治療で軽快した。すべての症例で治療後の CT では腫瘍は低吸収領域とな

り、その後平均 561±345 日(109-939 日)経過を見ているが、5 例中 4 例で局所再発は見られなかった。症例 2 は RFA 11 カ月後に S4 の腫瘍の周囲に造影 CT で濃染する領域を認め、再度 TAE を行い局所コントロール

Table 3 Complication of ENBD cooling RFA and patient's outcome

	Gender	Age	pain	Therapy time (minute)	Therapeutic success	complication	Follow-up month	Outcome
1	Female	67	+	14	Yes	pancreatitis	31	Alive
2	Male	69	+	16	No	—	21	Death
3	Male	54	+	6	Yes	—	19	Alive
4	Male	43	+	7	Yes	pancreatitis	6	Alive
5	Male	60	+	5	Yes	—	4	Alive

Table 4 Changes before and after laboratory data of ENBD cooling RFA

		before	after	P-Value
AFP	(IU/l)	30.1±38.4	15.5±11.46 *	N. S
T. Bil	(mg/dl)	0.71±0.22	0.9±0.28 *	N. S
GPT	(IU/l)	51.6±47.3	52.2±19.4 #	N. S
Alb	(g/dl)	3.7±0.38	3.58±0.55 #	N. S
ALP	(IU/l)	257±59.0	263±67.2 #	N. S

* : after 1 month # : after 2 days

はできたが、全身転移を認め 21 カ月後死亡された。また、長期経過でも胆管損傷は起こさなかった (Table 3)。治療前後の検査データでは AFP は低下傾向であり、T. Bil, ALT, Alb は大きく悪化することはなかった (Table 4)。

考 察

最近 RFA が普及するにつれ合併症の報告が多くなっているが、その頻度は PEIT や PMCT と同等とされていた^{4, 8)}。合併症については多数例での検討や多施設共同研究もいくつか発表され、実際、胆管損傷が原因と思われる合併症は全症例の 0.27~1.3% の頻度である^{9~11)}。biloma や胆管狭窄などの重篤な合併症は肝門部近くのことが多く注意を要するが^{12, 13)}、具体的には肝門部付近での RFA 症例のうちどの程度合併症を起こすかは検討はなされていない。実際胆管に近い病変で治療を行いこのような合併症が起こると、更なる胆管のドレナージ術などが必要となり患者の QOL を著しく低下することもある¹⁴⁾。

一方で、RFA で胆管損傷をどの程度起こすかについてブタを使用した研究が行われている¹⁵⁾。これによると胆管に接した部位で RFA を行い、胆管を冷却した食塩水でクーリングした場合とそうでない場合との比較で、クーリングすることにより胆管損傷を予防することが組織学的に証明されている。この研究では胆管より 5 mm 以内のところで RFA を行うことで組織学的に胆管損傷を証明しており、人体でも 5 mm 以下の距離では影響があると考えるのは適当と思われた。

これまでの合併症の経験や報告を踏まえ、今回胆管損傷の可能性が高いと思われた門脈に接するように存在する HCC に対し、胆管を冷却することで RFA による熱の損傷を防ぐことを考えた。門脈本幹近くの HCC に対し開腹後に胆管内にチューブを留置したり、ENBD を挿管の後冷却しながら PMCT の治療を行った症例の報告はあるものの^{16~18)}、RFA での報告は見られない。

今回胆管を冷やす方法として、開腹術に比較し低侵襲にできる ENBD チューブを使うことを選択した。ENBD は本来急性閉塞性化膿性胆管炎や悪性腫瘍における閉塞性黄疸の時、内視鏡を用い経鼻的に減黄する手技として確立されているが¹⁹⁾、比較的低侵襲で行うことができる。HCC ができるような症例では肝機能低下例が多く、胆管障害などに引き続いて生じる肝不全などの合併症を予防するためにはより低侵襲の方法が求められ、そのような症例にも安全にかつ確実に治療を行うことができた。

RFA 後の長期経過でも 5 例中 4 例で腹部超音波検査、CT や MRCP でも局所再発を思わせる所見はなく、治療効果としては良好な成績と考えられ、胆管狭窄や末梢胆管の拡張などの胆管損傷を思わせる所見も全例認められなかった。胆管を冷却することで胆管損傷は予防できたと考えるが、逆に冷却しすぎた場合や胆管まで浸潤した例では十分な safety margin をとれない可能性もあった。前述のブタでの基礎実験では常温の食塩水を還流しただけでは胆管損傷は予防できず、冷却した食塩水での冷却は必要と思われる。この時の冷

却した食塩水を 26 ml/min のスピードで入れていた。ヒトにおいてこの数字がそのまま適当とは言えず、RFA をどのくらいの時間で行い、また、生理食塩水をどのくらいのスピードで入れるかなどは、今後更なる症例の検討が必要と考えられる。

合併症として術中に疼痛を全例に認めたが、術中 RFA による焼灼そのものの痛みに加え、胆管内に生理食塩水を入れる圧力のためと思われた。疼痛の程度は通常の RFA の時より痛みが強い印象も受けたが、塩酸ペンタゾンの投与でコントロール可能であった。2 症例で、ENBD によって術後肺炎を起こしたが、メシル酸ガベキサートの投与による保存的治療で軽快した。ENBD での肺炎の報告は少なく、とりわけ今回の方法で多いとは考えられず、今後症例を重ね検討を加える必要がある。ただ ENBD チューブ挿入における合併症は、実際胆管損傷が起こってからドレナージから比べると患者への負担は少なく、QOL を損なわないと考えられる。

今回のような胆管に接するような病変の場合、動脈や門脈などの脈管も近くに存在することが多く穿刺に難渋することもあるが、エコーをリバースモードにしたり、季肋下で振り上げて穿刺するなどの工夫により脈管を避けることができた。

以上より ENBD クレンジング下 RFA の適応病変としては、RFA 単独では重大な合併症が起こればと考えられる 1 次および 2 次分枝に 5 mm 以内で接している HCC で、種々の工夫により動脈や門脈に損傷を与えない場合と考えられる。

今回 HCC が胆管に接し局所治療が困難であった 5 症例に対し、ENBD を挿管し胆管を冷却することで安全に RFA を行えた。今後 RFA 同様の症例での治療選択が広がるものと期待される。

まとめ

ENBD クレンジング下 RFA の有用性について報告した。

なお、本論文の要旨は、第 41 回日本肝臓学会総会 (2005 年、大阪) で発表した。

文 献

- 1) Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101–8
- 2) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al.

Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 817–25

- 3) Rossi S, Stasi MD, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 759–68
- 4) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655–61
- 5) Rossi S, Garbagnati F, Rosa L, et al. Radiofrequency thermal ablation for treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2002; 7: 225–35
- 6) 西村 守, 狩山和也, 東 俊宏, 他. 内視鏡的経鼻胆管ドレナージによる胆管クレンジング下ラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2003; 44: 358–63
- 7) 原発性肝癌取り扱い規約 (第 4 版). 日本肝癌研究会編, 金原出版株式会社, 東京, 2000
- 8) Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223: 331–7
- 9) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study. *Radiology* 2003; 226: 441–51
- 10) 春日井博志, 大崎往夫, 岡 博子, 他. 多施設 (38 施設) 調査に基づくラジオ波治療の現状と問題点. *肝臓* 2003; 44: 632–40
- 11) Curley SA, Marra P, Izzo F, et al. Early and Late Complications After Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors in 608 Patients. *Annals of Surgery* 2004; 239: 450–8
- 12) Yamamoto T, Kubo S, Hirohashi K, et al. Secondary hemocholecyst after radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2003; 38: 399–403
- 13) Scaife CL, Curley SA. Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 243–55

- 14) Stippel DL, Tox U, Holscher AH, et al. Successful treatment of radiofrequency-induced biliary lesions by interventional endoscopic retrograded cholangiography (ERC). *Surg Endosc* 2003 ; 17 : 1965—70
- 15) Steven SR, Donya A, Xinlian, et al. Minimising central bile duct injury during Radiofrequency Ablation: Use of intraductal chilled saline perfusion-initial observations from a study in pigs. *Radiology* 2004 ; 232 : 154—9
- 16) Dominique E, Otmany A, Goharin A, et al. Intraductal cooling of the main bile duct during intraoperative radiofrequency ablation. *J Surg Oncol* 2001 ; 76 : 297—300
- 17) Shimada S, Hirota M, Ogawa M, et al. Transcatheter cooling of intrahepatic bile duct during microwave coagulation therapy: A procedure to prevent bile duct injury. *J Hep Bil panc. r Surg* 1997 ; 4 : 291—4
- 18) 別府 透, 山本謙一郎, 広田昌彦, 他. 肝細胞癌に対する内視鏡的経鼻胆管ドレナージによる胆管クーリング下マイクロ波凝固療法. *日消外会誌* 2000 ; 33 : 250—4
- 19) Cotton PB, Burney PG, Mason RR. Transnasal bile duct catheterization after endoscopic sphincterotomy. *Gut* 1979 ; 20 : 285—7

Clinical study of Radiofrequency Ablation under Biliary Duct Cooling via Endoscopic Naso-biliary Drainage

Mamoru NISHIMURA*, Kazuya KARIYAMA, Akiko WAKUTA,
Hideyuki TSUJI, Jiro NANBA, Toshihiro HIGASHI

Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) is an effective minimal invasive therapy and widely used. Nevertheless, the major complications of the therapy, the formation of biloma and obstructive jaundice due to intrahepatic biliary tract injury, have been documented. We treated 5 cases with HCC by RFA under biliary duct cooling via endoscopic naso-biliary drainage (ENBD) tube as previously reported. Although postoperative pancreatitis occurred in 2 cases, other complications were not recognized and the local recurrence was not observed in 4 of 5 cases. The device is effective to obtain complete cure by preventing biliary tract injury in RFA.

Kanzo 2006 ; 47 : 123—128

Departments of Internal Medicine, Okayama City Hospital