<原 著>

Bipolar 型ラジオ波焼灼療法に経皮的エタノール注入療法を併用する場合の問題点と対策

大掛 馨太¹⁾ 生田 真一^{2)*} 相原 司²⁾ 覚野 綾子³⁾
脇 英彦⁴⁾ 松林 謙治³⁾ 中島 隆善²⁾ 山中 若樹²⁾

要旨: Monopolar 型装置を用いたラジオ波焼灼療法 (M-RFA) に経皮的エタノール注入療法 (PEI) を併用すると凝固領域が拡大するとの報告があるが, Bipolar 型装置を用いたラジオ波焼灼療法 (B-RFA) に PEI を併用し焼灼不良となった症例を経験した. そこで, 豚摘出肝を用いて RFA 実験を行い, PEI 併用の有無別に凝固体積や電気伝導性, 肝の組織学的変化を分析した. その結果, M-RFA, B-RFA とともに PEI 併用下では通電中に組織抵抗 (IMP) が大幅に低下し, 電気導電性の亢進と発熱効率の低下が起こることが確認された. 通常, B-RFA の通電終了のタイミングは, M-RFA とは異なり IMP の上昇ではなく総エネルギー投与量で規定されている. このため PEI 併用 B-RFA では, 発熱効率が低下し IMP が上昇しないうちに焼灼完了とみなされ不完全焼灼のリスクが高まることが示唆された. この知見から PEI 併用 B-RFA の通電終了のタイミングを IMP が初期値を凌駕する時点と改め臨床例に適用したところ焼灼不良は改善されたので報告する.

索引用語: 併用療法 ラジオ波焼灼療法 経皮的エタノール注入療法
バイポーラ型ラジオ波焼灼装置 焼灼不良

はじめに

肝腫瘍に対する Bipolar 型ラジオ波焼灼療法 (B-RFA) は, 複数本のアプリケーションを同時穿刺することにより一度に広範囲の凝固領域が得られる利点を有している. しかし, 複数本穿刺では推奨針間隔を正確に保ったアプリケーションの平行刺入が困難な場合があり, とくに電極間距離の乖離は焼灼不良の原因となり得る.

一方, Monopolar 型装置を用いたラジオ波焼灼療法 (以下 M-RFA) において, 経皮的エタノール注入療法 (Percutaneous ethanol injection, 以下 PEI) を併用すると M-RFA 単独の場合と比べて安全に凝固領域が拡大可能であることが報告されている^{1)~4)}. その機序として,

(1) 腫瘍内血管の破綻による冷却効果の減少, (2) エタノールによる組織壊死効果, (3) 加温されたエタノールによる温熱効果などが考えられている⁴⁾.

このため我々は, B-RFA に PEI を併用することで電極間距離の乖離による焼灼不良のリスクを低減できる可能性があると考えた. しかし当初は PEI を併用しても満足のいく結果が得られず, その原因を検討した結果, ドジメトリータブル (DT) に示された目標投入エネルギーだけでなく, 各電極間の組織抵抗 (Impedance, 以下 IMP) を焼灼状況の指標にすることが肝要であることに着目した.

本稿では, B-RFA に PEI を併用する際の問題点を明らかにする目的で行った基礎的検討の結果を報告するとともに, 得られた知見を臨床適応し良好な結果が得られた症例を提示する.

対象と方法

1. 使用装置

Monopolar 型 RFA 装置は Cool-tip RFA system (Se-

1) 医療法人明和病院 ME センター

2) 医療法人明和病院外科

3) 医療法人明和病院臨床検査科

4) 森ノ宮医療大学保健医療学部臨床検査学科

*Corresponding author: ikuta@meiwa-hospital.com

<受付日2017年2月9日><採択日2017年7月17日>

Fig. 1 PEI-B-RFA using ex vivo porcine liver

- (A) Ultrasonography before PEI showing that the ex vivo porcine liver was punctured by two applicators in the direction of the white arrows (applicator distance was 20-mm).
 (B) PEI needle was then punctured between the two applicators. 2 ml of ethanol was injected through PEI needle.
 (C) Ultrasonography immediately after PEI.

ries CC-1-100 ; Radionics, Covidien at present)を用いた。通電中はRFA装置にRadionics Real Time Graphicsをインストールしたパーソナルコンピュータ(PC)をRS232Cで接続し、IMPの経時的变化をモニタリングした。Bipolar型RFA装置はバイポーラRFAシステム(Celon Power ; OLYMPUS Medical, Tokyo, Japan)を用いた。通電中はRFA装置にCelon Power MonitorをインストールしたPCをRS232Cで接続し、IMPの経時的变化をモニタリングした。穿刺ガイドには超音波診断装置(Xario SSA-660A ; 東芝メディカルシステム, Tokyo, Japan, 以下エコー)を用いた。

2. 豚摘出肝を用いた基礎実験

準備した豚肝組織をM-RFA群およびB-RFA群に分け、各群をさらにRFA単独のControl群と、焼灼予定部位に予め経皮的エタノール注入療法剤(Anhydrous Ethanol Injection ; Pfizer, Tokyo, Japan, 以下無水エタノール)を2 mL注入した後にRFAを行うPEI併用群に分け、各群3回ずつ通電実験を行った。通電終了後に焼灼部位の2割面以上を検索し、最大割面から焼灼体積の近似値($4/3 \times \pi \times \text{長径}/2 \times \text{短径}/2 \times \text{高さ}/2$)を計測した。その後、焼灼部肝組織を採取しヘマトキシリン・エオジン染色下での組織学的壊死効果を検証した。さらに、エタノール注入1分後に(RFAを追加せず)注入部肝組織を採取し、PEI直後の組織学的変化を確認した。

PEI併用RFA

M-RFA群では、エコーガイド下に23 G針を用いて無水エタノール2 mLを肝組織に注入し、その後PEIにより高エコーに変化した領域の中心にCool-tip RFニードル(Radionics, Covidien at present) 3 cm針を

穿刺した。通常プロトコル⁵⁾に従い、60 Wで通電を開始し、1分毎に出力をステップアップさせ、5ブレイクした時点で通電を終了した。B-RFA群では、まず3 cmアプリータ(Celon Pro Surge ; OLYMPUS Medical, Tokyo, Japan)2本を電極間距離20 mmで穿刺し、次いで23 G針を用いて無水エタノール2 mLを電極間の中心に注入したのち、通電を開始した(Fig. 1)。DT⁶⁾⁷⁾に従った通常プロトコル⁸⁾による焼灼で、60 W設定で25 kJ投与した時点で焼灼終了とした。

3. 症例検討

2015年9月から2016年3月の間に2 cmアプリータ2本で1セッションPEI併用B-RFAを行った肝細胞癌4例4結節を対象とした。患者にはPEI-RFAに関し、担当医から目的と安全性^{1)~4)}について十分なインフォームドコンセントがなされ、書面での同意を得たうえで治療を行った。

豚摘出肝を用いた基礎実験から知見を得る以前にRFAを行った前期2例2結節(Fig. 2)では通電エンドポイントをDTから計算した目標エネルギー量を投与した時点とした(DT群)。今回の基礎実験から知見を得た後にRFAを施行した後期2例2結節(Fig. 3)では通電エンドポイントを各電極間のIMPが全て上昇した時点と改めた(IMP群)。当プロトコルは、明和病院倫理委員会で承認された(承認番号15000063)。

PEI併用B-RFAは、まず2 cmアプリータ2本を腫瘍サイズと同間隔に離して穿刺し、次いで23 G針を用いて無水エタノールをアプリータ間の中心に注入したのち通電を開始した(Fig. 4)。なおRFA出力(W)は両群ともにDTに従ったものとした。焼灼効果判定は第1病日の造影CTで行い、両群の治療効果を比較提

Fig. 2 Computed tomography before and after PEI-B-RFA (DT group patients)
CT scan before PEI-B-RFA shows 16-mm hepatocellular carcinoma (HCC) in segment 2 and 30-mm HCC in segment 6 for patient A and B, respectively (white arrows). In DT group patients for whom ablation endpoint was defined by the delivered energy alone, insufficient ablation between the two electrodes was suspected (black arrows).

Fig. 3 Computed tomography before and after PEI-B-RFA (IMP group patients)
CT scan before PEI-B-RFA shows 27-mm hepatocellular carcinoma (HCC) in segment 4 and 30-mm HCC in segment 6, for patient C and D, respectively (white arrows). In IMP group patients for whom energy was delivered until impedance rise, ablation between the electrodes seemed to be sufficient (black arrows).

Fig. 4 Abdominal ultrasonography during PEI-B-RFA

Abdominal ultrasonography before (A), during PEI (B) and PEI-B-RFA (C). Immediately after the tumor (arrow heads) was punctured by two applicators in the direction of the white arrows, PEI needle was inserted between the two applicators and ethanol was injected into the tumor. RFA was then performed.

Table 1 Estimated ablation volume in each group

	Control (n = 3)	PEI-RFA (n = 3)
M-RFA group	8.30 ± 0 cm ³	9.57 ± 2.5 cm ³
B-RFA group	34.33 ± 9.4 cm ³	21.74 ± 3.0 cm ³

Values are mean ± SD

abbreviations, PEI-RFA: percutaneous radiofrequency ablation with ethanol injection, M-RFA: monopolar radiofrequency ablation, B-RFA: bipolar radiofrequency ablation

示した。

結 果

1. 豚摘出肝を用いた基礎実験

(1) 焼灼体積

M-RFA 群では Control 群が平均 8.30 ± 0 cm³, PEI 併用群 9.57 ± 2.5 cm³ と, PEI 併用群で広範囲の傾向にあった。これに対し, B-RFA 群では Control 群 34.33 ± 9.4 cm³, PEI 併用群 21.74 ± 3.0 cm³ と PEI 併用群で明らかに焼灼範囲が縮小していた (Table 1)。

(2) 肝の組織学的変化

M-RFA 群の凝固壊死効果は, PEI 併用群の方が Control 群に比べ細胞質の崩壊と核の消失が顕著であった。しかし, B-RFA 群では, これらの組織障害が PEI 併用群でむしろ軽度止まっていた (Fig. 5)。PEI 直後の肝の組織学的変化については, 肝細胞の収縮と組織破壊像が確認された (Fig. 6)。

(3) IMP の変化

PEI 併用群では, M-RFA, B-RFA ともに通電開始直後の IMP は Control 群より高値を示したが, 通電を続けると Control 群と比べ大幅に IMP が低下する電氣的

変化を示した (Table 2)。

2. 症例検討

(1) DT 群の平均腫瘍径は 23.0 ± 7.0 mm で, 平均アプリータ間距離は 13.5 ± 1.5 mm, 平均無水エタノール注入量は 1.7 ± 0.7 mL であった。いずれも総投与エネルギー量は DT から計算した 20 kJ であったが, 2 例 2 結節とも電極間の焼け残りが確認された (Fig. 2)。通電終了時, 各電極間には IMP が未だ上昇していない部位が残っていた。

(2) IMP 群の平均腫瘍径は 28.5 ± 1.5 mm で, 平均電極間距離は 20.5 ± 9.5 mm, 平均無水エタノール注入量は 3.05 ± 0.55 mL であった。DT 群と比べむしろ平均腫瘍径は大きく, 電極間距離も離れていたが 2 結節とも良好な焼灼範囲が得られた (Fig. 3)。ただし, IMP が上昇するまで通電を続けたため, 投与エネルギー量は DT 群より多く, 23.62 ± 1.38 kJ であった。

考 察

RFA では, ラジオ波電極から発生した高周波電流により電極周囲の組織内イオンが振動を起こし, この摩擦が熱に変換されて組織の凝固壊死が起こる⁹⁾¹⁰⁾。この際, 電極周囲の IMP が通電初期より上昇すると高周波電流の拡散が妨げられ, 期待する凝固領域の確保が困難となる^{11)~13)}。このため, RFA 装置には電極内に冷却水を還流させる内部冷却式電極¹⁴⁾や, IMP が上昇した後に出力を自動的に落とし, 冷却時間を設けるパルス通電方式¹⁵⁾¹⁶⁾が取り入れられている。

電極周囲の IMP 上昇を抑制し凝固領域を拡大する工夫として, 生理食塩水注入併用 RFA (Saline injection during RFA, 以下 SI-RFA)^{11)17)~20)}がある。生理食塩水

Fig. 5 Histological changes after RFA

In M-RFA groups, liver specimen showed severe coagulative necrosis after PEI-RFA as compared to RFA alone (A); some nuclei remained intact in control group (A), but the cytoplasm and nuclei were almost completely destroyed in PEI-RFA group (B). In contrast, after B-RFA, the severity of cyto-destruction was mild in PEI-RFA group (D) as compared to control group (C).

Fig. 6 Histological changes after PEI

Shortly after PEI, the liver cells showed shrinkage and desiccation.

ではなくグルコース注入を併用した報告もあるが、グルコースは導電性を持たない低導電率流体であるため、この場合電極周囲のIMPは上昇^{11)~13)}し凝固範囲の拡大は得られなかったという。無水エタノールは、グルコース同様低導電率流体であり²¹⁾、細胞脱水²²⁾効果も併せ持つ。本検討でPEI併用RFAの通電開始直後にIMPの上昇が起こったのはこのためと考えられた。この現象は本来、焼灼範囲の拡大を阻害する状況であるが、

PEI併用下ではその後も通電を継続するとIMPが大幅に低下することが分かった。これは、エタノールは各種有機溶媒など、殆どの溶媒と自由に混和できる性質²³⁾があるため、通電中に細胞液や血液と混和し導電性がある液体に変化したためではないかと推測している。すなわち、PEI併用RFAでは細胞脱水による組織破壊に加え、通電中に組織IMPが低下し電気導電性が亢進することで凝固範囲が拡大すると考えられた。ただし

Table 2 Tissue impedance in each group

	M-RFA		B-RFA	
	Control	PEI-RFA	Control	PEI-RFA
IMP immediately after starting ablation (Ω)	137.5 $\pm$ 5.6	145.0 $\pm$ 8.4	252.2 $\pm$ 12.2	291.6 $\pm$ 16.0
Reduction rate of IMP during ablation (%)	28.0 $\pm$ 1.2	30.5 $\pm$ 2.8	30.5 $\pm$ 8.2	37.2 $\pm$ 7.2

Values are mean $\pm$ SD (n = 3)

Abbreviations, RFA: radiofrequency ablation, IMP: impedance, M-RFA: monopolar radiofrequency ablation, B-RFA: bipolar radiofrequency ablation, PEI-RFA: percutaneous radiofrequency ablation with ethanol injection

この場合、IMPの低下と同時に発熱効率も低下しているため、発熱効果の高い焼灼プロトコルが必要となる。

SI-RFAで広範囲の凝固領域を得た報告¹¹⁾は、通電エンドポイントをIMPの上昇が起こる105℃としていた。一方、不完全焼灼や歪な焼灼領域が観察された報告¹⁷⁾では、IMPを考慮しないものとなっていた。PEI併用RFAにおいても、通電エンドポイントをIMP上昇までとするM-RFAでは結果的に焼灼範囲の拡大が得られるが、B-RFAの場合、通電エンドポイントが総エネルギー投与量で規定されているため、PEIにより発熱効率が低下すれば、IMP上昇より以前、すなわち凝固壊死が十分のまま通電を終えてしまうことになる。

B-RFAにおいてアプリケーションを複数本穿刺する場合、電極間距離が13 mm以上乖離すると、焼灼不良のリスクが上がるとされる⁷⁾。しかし、実際の穿刺ではDTが推奨する電極間距離を逸脱する場合も少なくない。今回の結果から、このような場合には通電に先立ちアプリケーション間に無水エタノールを注入し、その後IMPが初期値を凌駕するまで通電すれば、十分な焼灼領域が確保できると考えられた。

結 語

PEI併用B-RFAはアプリケーション間の焼灼不良を補う良い方法となりうるが、十分な焼灼効果を得るためには総エネルギー投与量ではなく電極間IMPの上昇を通電終了の指標とすべきである。

文 献

- 1) Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, et al. Combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation against hepatocellular carcinomas difficult to treat. *Int J Oncol* 2002; 21: 611—615

- 2) Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, et al. Combined use of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation for the effective treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2002; 21: 841—846
- 3) Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, et al. Comparison between combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation and radiofrequency ablation alone for patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1426—1432
- 4) 黒河内和貴, 栗山茂樹. 肝細胞に対するエタノール注入併用ラジオ波凝固療法(PEI-RFA). *遺伝子医学* 2002; 6: 645—649
- 5) 椎名秀一朗. 治療の実際. 「ラジオ波焼灼療法 安全で効果的な肝癌治療テクニック」椎名秀一朗, 建石良介, 寺谷卓馬編, 医学書院, 東京, 2005, p19—21
- 6) Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, et al. Multipolar Radiofrequency Ablation of Hepatic Tumors: Initial Experience I. *Radiology* 2005; 237: 1056—1062
- 7) オリンパスメディカルシステムズ株式会社. 操作方法または使用方法. 「バイポーラRFAシステム CelonPOWER (プロサージアプリケーション) 添付文書」オリンパスメディカルシステムズ株式会社編, オリンパスメディカルシステムズ, 東京, 2012, p3
- 8) 恵莊裕嗣, 大崎往夫, 犬塚 義, 他. 肝癌に対するバイポーラ電極針を用いたラジオ波熱凝固療法～当院における初期使用経験～. *肝臓* 2013; 54: 577—588
- 9) Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: Physical Principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 359—367
- 10) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他. Cool-tip

- 型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. 肝臓 2000 ; 41 : 24—30
- 11) Ishikawa T, Kubota T, Horigome R, et al. Radiofrequency ablation during continuous saline infusion can extend ablation margins. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1278—1282
 - 12) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 73—81
 - 13) Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 480—488
 - 14) Lorentzen T. A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: Thermodynamic aspects of Improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 1996; 3: 556—563
 - 15) Goldberg SN, Stein M, Gazelle GS, et al. Percutaneous RF Tissue Ablation: Optimization of Pulsed-RF Technique to Increase Coagulation Necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 907—916
 - 16) オリンパスメディカルシステムズ株式会社. 第5章 使用法. 「バイポーラ RFA 電源装置システム CelonPOWER System 取扱説明書」オリンパスメディカルシステムズ株式会社編, オリンパスメディカルシステムズ, 東京, 2012, p46
 - 17) Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202: 205—210
 - 18) Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS. Radiofrequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology* 2001; 219: 157—165
 - 19) 三輪一彦, 堀部俊哉, 鈴木史郎, 他. 肝細胞癌に対する生理食塩水注入併用によるラジオ波焼灼療法 (RFA). 肝臓 2002 ; 43 : 172
 - 20) 太田英俊, 新谷直昭, 高橋康雄, 他. 肝腫瘍に対する食塩水注入併用ラジオ波凝固療法による播種の危険性. 肝臓 2002 ; 43 : 583
 - 21) 阿竹 徹, 石井菊次郎, 石黒真一, 他. 電気・磁気・光学的性質. 「化学便覧」日本化学会編, 改定5版, 丸善, 東京, 2004, p13
 - 22) 橋田 充, 早川堯夫, 他. エタノール. 「第十六改正 日本薬局方解説書」日本薬局方委員会編, 廣川書店, 東京, 2011, p730—732
 - 23) ファイザー株式会社. 有効成分に関する理化学的知見. 「経皮的エタノール注入療法用剤添付文書」ファイザー株式会社編, 第8版, ファイザー, 東京, 2014, p2

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

The efficacy and problems of the combined therapy of percutaneous ethanol injection and bipolar radiofrequency ablation

Keita Ogake¹⁾, Shinichi Ikuta^{2)*}, Tsukasa Aihara²⁾, Ayako Kakuno³⁾,
Hidehiko Waki⁴⁾, Kenji Matsubayashi³⁾, Takayoshi Nakajima²⁾, Naoki Yamanaka²⁾

Although combination therapy of percutaneous ethanol injection (PEI) and monopolar radiofrequency ablation (M-RFA) has been shown to enlarge the area of coagulation necrosis, we have experienced problems associated with insufficient ablation using bipolar RFA (B-RFA) in combination with PEI (PEI-B-RFA).

Using ex-vivo porcine liver, this study was performed to verify the coagulated necrosis volumes, tissue electrical conductivity and cyto-destructive effects of RFA with or without PEI. Prior injection of ethanol before RFA decreased tissue impedance with respective increase and decrease of the electrical conductivity and heating efficiency. Because endpoint for B-RFA usually has been given by the total delivered energy, instead of the tissue impedance rise, PEI-B-RFA has a potential risk in terms of incomplete ablation. In clinical settings, when the end-point of PEI-B-RFA was set at the time when the impedance between electrodes became higher than that of baseline, no incomplete ablations were found after PEI-B-RFA.

Key words: combination therapy radiofrequency ablation percutaneous ethanol injection
bipolar RFA insufficient ablation

Kanzo 2017; 58: 478—485

1) Clinical Engineer, Meiwa General Hospital

2) Department of Surgery, Meiwa General Hospital

3) Department of Clinical Laboratory, Meiwa General Hospital

4) Department of Clinical Laboratory, Morinomiya University of Medical Sciences

*Corresponding author: ikuta@meiwa-hospital.com