

学位論文の要旨

Enhancement of radiofrequency ablation of the liver combined with transarterial embolization using various embolic agents

(動脈塞栓術を併用したラジオ波焼灼療法における塞栓物質の違いと焼灼域拡大効果の検討)

Kuniyasu Irie

入江 邦泰

Gastroenterology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

(Doctoral Supervisor : Shin Maeda, Professor)

(指導教員 : 前田 慎 教授)

学位論文の要旨

Enhancement of radiofrequency ablation of the liver combined with transarterial embolization using various embolic agents

(動脈塞栓術を併用したラジオ波焼灼療法における塞栓物質の違いと焼灼域拡大効果の検討)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00261-014-0332-5>

【序論】

肝細胞癌に対する治療として、最も有効な治療は肝切除術と肝移植術であると考えられているが、多くの患者はその適応となりえない。それは、ドナーが不足していたり、腫瘍が広範に進展しているためであったり、また、肝細胞癌は肝硬変を背景に発症することが多いため、肝予備能が低下しているために検討することが難しいのが現状である。ラジオ波焼灼療法は、外科的な治療に代替する侵襲の少ない根治的な局所治療とされているが、腫瘍のサイズにより治療効果が異なることが知られている。ラジオ波焼灼療法は3 cm以下の腫瘍であれば76-100%程度の凝固壊死効果を有している (Llovet JM et al.,2001) が、3 cmを超える腫瘍に対しては、その治療効果は29-70%程度まで低下する (Livraghi T et al.,2000)。それは、いわゆる「heat-sink effect」と言われる肝血流による焼灼部の冷却効果が関与していると考えられている (Goldberg SN et al.,1998)。この現象を改善させるために、動物や人を対象とした研究が行われてきた。つまり、ラジオ波焼灼療法が施行されている最中に様々な方法を用いて血流を減少させる方法が試みられてきた。例えば、カテーテルを用いて一時的なバルーンによる血流遮断の併用や、肝動脈塞栓や肝動脈化学塞栓療法を併用する手法がとられてきた。その中で、ラジオ波焼灼療法を施行する前にヨード化油性造影剤とゼラチンスポンジを併用して肝動脈塞栓を行う方法を用いると、より大きな凝固壊死効果が得られることが示されている (Sugimori K et al.,2005, Morimoto M et.al.,2010)。また、最近になり新たな血管塞栓物質としてマイクロスフィアを使用することができるようになっており、ラジオ波焼灼療法との併用治療に関してもいくつかの報告がなされている (Tanaka T et.al.,2013) が、塞栓物質間での治療効果を検討した報告はなされていないのが現状である。

【目的】

ゼラチンスポンジ，ヨード化油性造影剤，マイクロスフィアを用いた肝動脈塞栓療法とラジオ波焼灼療法を併用した報告は複数認められているが，塞栓物質の違いによる凝固壊死域拡大効果を比較した報告は見られない．そのため，今回我々は，凝固壊死域拡大効果を塞栓物質毎に評価，検討した動物実験を行った．

【方法】

55–68kg の豚 13 頭を用いて全身麻酔下で実験を行った．以下の塞栓物質を用いて経カテーテル的に全肝の動脈塞栓術を施行した直後に，開腹下でラジオ波焼灼療法を行い（計 52 か所），そのうち評価可能であった 38 か所を検討対象とした．治療効果の評価を塞栓物質により以下のグループに分けて検討した：ゼラチンスポンジ（ジェルパート；Nippon Kayaku, Tokyo, Japan）単独（グループ A），ヨード化油性造影剤（リピオドール；Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France）とゼラチンスポンジ併用（グループ B），700–900 μm サイズのマイクロスフィア（エンボスフィア；Merit Medical Systems, Utah, USA）（グループ C），100–300 μm サイズのマイクロスフィア（グループ D），ラジオ波焼灼療法単独（コントロールグループ）．ラジオ波焼灼療法には，穿刺針として太さが 15G，2 cm 径まで展開する展開電極型の穿刺針（Le Vein needle electrode；Boston Scientific, Natick, MA, USA）を用いた．ヒト臨床と同じ焼灼プロトコールで通電，焼灼した．今回の研究では，生体豚の正常肝を対象として行い，抗癌剤の使用はしなかった．肝動脈塞栓療法を併用したラジオ波焼灼療法施行直後に豚を人為的に安楽死させて肝を摘出し，肉眼的観察による焼灼域や焼灼時間の計測をした後に，ホルマリンにて固定し，パラフィン包埋後薄切し，HE 染色での病理学的な評価を行った．

【結果】

グループ A～D およびコントロールにおける焼灼域の長径と短径は，それぞれ 27.2/23.2mm，30.2/26.0mm，28.2/22.2mm，32.0/24.4mm，23.2/18.5mm であり，コントロールと比較して A～D のすべてのグループで有意な焼灼域の拡大が確認された（ $P < 0.05$ ）．グループ D の焼灼長径はグループ A およびグループ C の長径よりも有意に拡大していた（ $P < 0.05$ ）．肉眼的には焼灼域の周囲にうっ血帯を伴う壊死像が認められ，グループ B 以外のグループ間で差異は認められなかった．グループ B においては，うっ血帯領域が凝固壊死された中心部より末梢に区域性に広がる領域が観察された．顕微鏡的には，焼灼部分において肝細胞の核と細胞質の染色濃度の変化が認められ，焼灼中心部は凝固壊死されていると考えられ，グループ C と D では辺縁の肝実質に微細な血管を塞栓するマイクロスフィアが確認された．また，焼灼時間の比較においても，ラジオ波焼灼療法に肝動脈塞栓療法を併用することにより，どの塞栓物質を用いてもより有意に短くすることが可能となった．

【考察】

動脈塞栓療法をおこなった直後にラジオ波焼灼療法を施行することにより，凝固壊死域の拡大が可能となる．その中でも，成形・調整したマイクロスフィアによる動脈塞栓とゼラチンスポンジとヨード化油性造影剤を併用した動脈塞栓を行った直後にラジオ波焼灼療法を施行することにより，より良好な凝固壊死領域の拡大効果を得ることが可能であり，かつその効果は同等であることが示された．また，マイクロスフィアの大きさによる比較では，小さなサイズを用いて肝動脈塞栓を行ったほうが，良好な凝固壊死拡大効果を得ることが可能となることが示された．

引用文献

Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, et al. (1998), Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *AJR Am J Roentgenol*, 170, 1023–1028.

Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. (2000), Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*, 214, 761–768.

Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. (2001), Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 33, 1124–1129.

Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. (2010), Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*, 116, 5452-60.

Sugimori K, Nozawa A, Morimoto M, et al. (2005), Extension of radiofrequency ablation of the liver by transcatheter arterial embolization with iodized oil and gelatin sponge: results in a pig model. *J Vasc Interv Radiol*, 16, 849–856.

Tanaka T, Isfort P, Braunschweig T, et al. (2013), Superselective particle embolization enhances efficacy of radiofrequency ablation: effects of particle size and sequence of action. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36, 773–782.

論文目録

I 主論文

Enhancement of radiofrequency ablation of the liver combined with transarterial embolization using various embolic agents

Kuniyasu Irie, Manabu Morimoto, Kazushi Numata, Masaaki Kondo, Satoshi Moriya, Yu Shimoyama, Akito Nozaki, Yoshihiro Goda, Satoshi Kobayashi, Makoto Ueno, Shinichi Ohkawa, Katsuaki Tanaka, Shin Maeda: *Abdom Imaging* (2015) 40:1821–1828

II 副論文 なし

III 参考論文 なし