

## 学位論文題名

# Clinical Efficacy and Improvement in Hepatic Interventional Radiological Procedures: Transcatheter Arterial Embolization and Radiofrequency Ablation

(肝疾患に対するInterventional Radiologyの臨床的有用性とその発展 :

経カテーテル的動脈塞栓術とラジオ波焼灼術)

## 学位論文内容の要旨

【緒言】 Interventional Radiology (IVR) とは画像ガイド下に行われる手技であり放射線医学の一分野である。IVR は診断目的の検査のほか、低侵襲な治療手段として広く今日普及している。IVR の範囲は胸部、腹部、四肢、頭頸部と広く全身にわたり血管系 IVR と非血管系 IVR に分類されている。血管系 IVR としては動脈塞栓術、血管拡張術、ステント留置、透析関連 IVR、経頸静脈的肝内門脈肝静脈短絡術 (TIPS)、血管奇形などに対する塞栓術があげられる。一方、非血管系 IVR としては超音波や CT 等の画像ガイド下生検術、ドレナージ術、ラジオ波やマイクロ波などによる焼灼術、凍結治療などがあげられる。これらのうち肝動脈塞栓術と肝腫瘍に対するラジオ波焼灼術 (RFA) は肝腫瘍の治療手段として重要な位置を占めている。本論文において日常診療で広く行われている肝疾患に対する動脈塞栓術と経皮的ラジオ波焼灼術に関し 2 つの研究を行い臨床的有用性と発展性に関して検討を行った。動脈塞栓術に関しては、術後出血に対する肝動脈塞栓術の研究を行った。肝胆膵領域の悪性腫瘍に対して外科的な切除が根治的な治療法であるが、術後の合併症として動脈性出血がある。動脈性出血は致死的であり罹患部位の塞栓術やステント留置が行われている。しかし術後動脈出血に対する肝動脈塞栓術の治療成績と予後の検討は報告がない。今回我々は肝動脈塞栓術後の血管造影所見から塞栓術後の予後因子を明らかにした。RFA はその低侵襲性と治療効果により肝腫瘍に対する局所治療として広く普及し良好な治療成績も報告されている。また、腫瘍のサイズや個数、肝予備能の低下により切除不能困難な肝腫瘍に対して RFA の果たす役割も大きいと考えられる。しかし RFA の限界として以下の 2 点が指摘されている。(1) 脈管による冷却効果: 一回の焼灼で得られる焼灼範囲は 3cm 程度でありそれを上回る腫瘍に対しては治療困難である。また門脈や肝静脈などの脈管に接した腫瘍は焼灼が不十分になることがある。(2) 腫瘍視認性: 通常の RFA は超音波ガイド下に行われるため超音波で病変が確認できない場合穿刺が困難となる。また背景肝の不均一さや治療後の再発は病変の検出を難しくする。このような限界を克服するため、脈管近接の大型肝癌に対して経皮的血流遮断下 RFA と超音波にて検出が難しい肝癌に対して造影超音波の有用性を検討した。

### 1. 外科手術後に生じた肝動脈出血に対する塞栓術の検討

【対象と方法】 1995 年 6 月-2001 年 6 月の間に術後出血に対して肝動脈塞栓術を施行した 10 例を後方視的に検討。男性 9 例、女性 1 例。年齢 37-80 歳。出血徴候は術後 7-64 日目に生じた。右大腿動脈よりカテーテルを挿入し腹腔動脈、上腸間膜動脈を造影、造影剤漏出または仮性動脈瘤を出血と判断し 0.018/0.035inch の金属 coil または液状塞栓物質 (N-butyl cyanoacrylate) にて塞栓術を行った。血管造影所見、手技的成功、塞栓術後の経過に関して検討した

【結果】 原疾患は膵管癌 4、胆嚢癌 2、胆管癌 2、十二指腸癌 1、肝細胞癌 1、術式は膵頭十二指腸切除 5、肝拡大右葉切除 2、拡大胆嚢摘出 1、胆管空腸吻合 1、生体肝移植 1 であった。10 例、11 本の血管に出血を認めた。6 血管で仮性動脈瘤、5 血管に造影剤漏出を認めた。肝内動脈枝を 4 例で塞栓、肝外動脈は 6 例で塞栓された。肝外動脈の内訳は固有肝動脈 4 例、総肝動脈が 2 例であった。8 例で塞栓は成功した。2 例は血管攣縮またはカテーテル挿入困難で塞栓できなかった。臨床的に 8 例で止血効果が得られそのうち 6 例は肝不全徴候なく退院可能であった。退院可能であった 6 例はいずれも肝動脈塞栓術後に肝外からの側副血行路が発達していた。

### 2-1) 大型肝腫瘍に対する肝動脈塞栓術下 RFA

【対象と方法】 切除困難であった肝腫瘍 4 例、4 結節。肝細胞癌 3 結節、転移性肝癌 1 結節。腫瘍径は 42-57mm (平均 50.2mm)。肝動脈塞栓術とバルーンカテーテルによる肝静脈遮断を行い一期的に RFA を行った。

【結果】 最大焼灼長径は 50-60mm (平均 56.5mm) であった。3 結節で完全焼灼が得られた。1 結節は

追加焼灼が必要であった。観察期間内に局所再発を1例認めたが治療関連の重大な合併症は認められなかった。

## 2-2) 肝細胞癌に対するソナゾイド造影超音波ガイド下RFA

【対象と方法】2007年6月から2008年5月までの間に肝細胞癌に対してRFAを行った42例の患者。男性36例、女性6例、年齢は44から87歳。体重は41から93kg(平均61.2kg)。35例40結節は初回治療の肝細胞癌であった。7例12結節は肝細胞癌の局所再発であった。超音波装置はProSound α10 (Aloka Co., Ltd, Japan)を使用した。造影超音波はソナゾイド0.5ml/body 静注10分後にクーパー相を観察し、局所再発に対してはクーパー相後にソナゾイドを再度0.5ml 急速静注し、動脈血流の有無を観察した (defect re-perfusion imaging)。クーパー相ガイドにRFAを施行した。B-mode、ソナゾイド超音波による病変検出率、初発と局所再発のB-modeとソナゾイド超音波の画像所見に関して検討を行った。

【結果】結節径は7-30mm(平均16.8mm)であった。体表から病変までの深さは $6.8 \pm 5.8$ cmであった。初発の肝細胞癌27結節(67.5%)はB-modeで検出可能であった。ソナゾイド造影超音波のクーパー相では38結節(95%)が欠損像として明瞭に描出され検出率はソナゾイド造影超音波で有意に高かった。局所再発12結節はすべてソナゾイド造影超音波のdefect re-perfusion imagingで同定可能であった。一方、B-modeでは5結節(41.7%)でしか確認できなかった。局所再発もソナゾイド造影超音波で有意に検出率が高かった。ソナゾイド造影超音波のクーパー相の所見は46結節(88.5%)で明瞭な欠損を認めたが4結節(7.7%)で不明瞭であった。不明瞭な4結節は組織生検にて全て高分化型肝細胞癌であった。50結節(96.5%)でRFAが可能であった。48結節(96%)で完全焼灼が得られた。RFAを施行した結節は平均7.5ヶ月の観察期間中に局所再発は認められていない。

【考察】肝動脈塞栓術に関する研究により、肝胆膵領域の術後出血に対して動脈塞栓術は有用であるが、肝動脈塞栓後に側副血行路の有無が予後を左右することが示された。本知見は止血後の治療方針の決定やIVRのデバイス選択の参考になると思われる。しかし側副血行路発達に与える因子に関しては今後の研究が必要である。RFAに関する研究により、血流遮断、造影超音波はRFAの補助手段として有用であると考えられた。これらの補助手段により、RFAの治療適応拡大が可能となるとと思われる。しかしさらなる普及には、血流遮断下RFAは標準的な治療法である肝切除との比較検討が必要と思われる。造影超音波RFAも局所再発や長期成績に関して非造影超音波RFAとの比較検討が必要と考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 木 長 良  
副 査 教 授 武 富 紹 信  
副 査 教 授 坂 本 直 哉  
副 査 教 授 白 土 博 樹

学位論文題名

## Clinical Efficacy and Improvement in Hepatic Interventional Radiological Procedures: Transcatheter Arterial Embolization and Radiofrequency Ablation

(肝疾患に対するInterventional Radiologyの臨床的有用性とその発展:

経カテーテル的動脈塞栓術とラジオ波焼灼術)

Interventional Radiology (IVR) とは画像ガイド下に行われる診断・治療手技であり放射線医学の一分野であり、全身の様々な領域で行われている。本論文において日常診療で広く行われている肝疾患に対する IVR として動脈塞栓術と経皮的ラジオ波焼灼術に関し 2 つの研究を行い臨床的有用性と発展性に関して検討を行った。動脈塞栓術に関しては、術後出血に対する肝動脈塞栓術の研究を行った。肝胆膵領域の悪性腫瘍の根治術後の合併症として動脈性出血がある。動脈性出血は致死的であり罹患部位の塞栓術やステント留置が行われている。しかし術後動脈出血に対する肝動脈塞栓術の治療成績と予後の検討は報告がない。今回我々は肝動脈塞栓術後の血管造影所見から塞栓術後の予後因子を明らかにした。RFA は肝腫瘍に対する局所治療として広く普及し良好な治療成績も報告されている。しかし腫瘍径が 3cm を超える場合、超音波で病変が確認できない場合治療が困難であり、このような困難を克服すべく血流遮断下 RFA と造影超音波下 RFA の有用性を検討した。

### 1. 外科手術後に生じた肝動脈出血に対する塞栓術の検討。

1995 年 6 月-2001 年 6 月の間に術後出血に対して肝動脈塞栓術を施行した 10 例を検討。10 例、11 本の血管に出血を認めた。6 血管で仮性動脈瘤、5 血管に造影剤漏出を認めた。肝内動脈を 4 例で塞栓、肝外動脈は 6 例で塞栓した（固有肝動脈 4 例、総肝動脈 2 例）であった。8 例で塞栓は成功した。臨床的に 8 例で止血効果が得られそのうち 6 例は肝不全徴候なく退院可能であった。退院可能であった 6 例はいずれも肝動脈塞栓術後に肝外からの側副血行路が発達しており、側副血行路の有無が生存に関与することが示唆された。

## 2. 大型肝腫瘍に対する肝動静脈遮断下 RFA の研究。

切除困難であった肝腫瘍 4 例、4 結節。肝細胞癌 3 結節、転移性肝癌 1 結節。腫瘍径は 42-57mm (平均 50.2mm)。肝動脈塞栓術とバルーンカテーテルによる肝静脈遮断を行い一期的に RFA を行った。最大焼灼長径は 50-60mm (平均 56.5mm) であった。3 結節で完全焼灼が得られた。1 結節は追加焼灼が必要であった。観察期間内に局所再発を 1 例認めたが治療関連の重大な合併症は認められなかった。重篤な合併症なく 5cm を超える焼灼範囲が獲得され本法はある程度の効果が期待できることが判明した。

## 3. 肝細胞癌に対するソナゾイド造影超音波ガイド下 RFA の研究。

2007 年 6 月から 2008 年 5 月までの間に 42 例 52 結節の肝細胞癌に対してソナゾイド造影超音波ガイド下 RFA を行った。35 例 40 結節は初回治療の肝細胞癌であった。7 例 12 結節は肝細胞癌の局所再発であった。B-mode での病変検出は初発肝細胞癌 27 結節 (67.5%) のに対しソナゾイド造影超音波では 38 結節 (95%) 有意に検出が向上した。また局所再発 12 結節の B-mode ではの検出は 5 結節 (41.7%) であったのに対しソナゾイド造影超音波では全例検出が可能となり、初発、再発含め 50 結節 (96.5%) で RFA が可能であった。

肝動脈塞栓術に関する研究により、肝胆膵領域の術後出血に対して動脈塞栓術は有用であるが、肝動脈塞栓後に側副血行路の有無が予後を左右することが示された。側副血行路発達に与える因子に関しては今後の研究が必要である。血流遮断や造影超音波は RFA の補助手段としての有用性が示唆されたが、多数例、長期観察例での比較検討が必要と思われる。

口頭発表に際し、副査竹富教授より術後出血に対する TAE の際の留意点と塞栓物質の選択、固有肝動脈を塞栓時の側副血行路を予測可否、術前血流改変と術中血行再建術の優劣についての質問がなされた。次いで副査坂本教授より血流遮断下 RFA に関して肝動脈遮断と肝静脈遮断の適応とそれぞれの焼灼範囲比較に関して質問がなされた。また肝動静脈遮断下 RFA に関して手技のみではなく安全性、長期予後に関しての検討が必要であるとの指摘を受けた。副査白土教授より肝動静脈遮断下 RFA 中の血流モニタリングに関して質問があった。最後に主査玉木教授から本研究の結果、画像診断的側面からの研究応用に対する質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づき、あるいは文献的知識により概ね適切な回答を行った。

この論文は肝疾患に対する IVR の有用性を示唆した研究であり、今後さらなる症例の蓄積および比較検討により重要性が高まると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、研究生期間における研鑽や業績なども合わせ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。