

**Table 1** RFA and tumor characteristics in ten patients with hepatocellular carcinoma

Patient sex, age	Liver disease	Size mm	Tumor		RFA procedure	Pattern of recurrence			Pathology		Author of reference (reference #)
			Location	Vascular contiguity	Needle type	Delay (months)	Site	Type	pre-RFA	post-RFA	
① 75, male	LC(HCV)	25	S8	ND	RITA	1	S6-S8	multiple	NT	poor	Seki <sup>9)</sup>
② 68, female	LC(HCV)	27	S7	ND	Le Veen needle	4	S6, S7	multiple with portal thrombosis	NT	NT	Takada <sup>6)</sup>
③ 66, female	CH(HCV)	20	S4	ND	Cool-tip	3	S2-S4	diffuse with portal thrombosis	NT	NT	Portolani <sup>7)</sup>
④ 68, male	CH(HBV)	30	S8	ND	Cool-tip	4	S2-S8	diffuse with portal thrombosis	NT	NT	Portolani <sup>7)</sup>
⑤ 66, female	LC	35	S1	ND	RITA	0.5	ND	multiple with portal thrombosis	NT	NT	Nicoli <sup>8)</sup>
⑥ 66, male	Alcohol	35	S5	rt portal trunk	RITA	ND	ND	ND	NT	poor	Ruzzenente <sup>9)</sup>
⑦ 75, male	HCV	38	S6	seg portal branch	RITA	ND	ND	ND	NT	poor	Ruzzenente <sup>9)</sup>
⑧ 58, male	HBV & HCV	45	S7	cava vein	RITA	ND	ND	ND	NT	poor	Ruzzenente <sup>9)</sup>
⑨ 62, male	HBV & HCV	45	S4	seg portal branch	RITA	ND	ND	ND	NT	moderate	Ruzzenente <sup>9)</sup>
⑩ 60, male	LC(HCV)	43	S4	ND	Le Veen needle	1	S4 + meta	multiple with lung meta	NT	NT	Imamura <sup>10)</sup>

ND : not described, NT : not tested, moderate : moderately differentiated HCC, poor : poorly differentiated HCC

例のうちの1例がHCCの急性増悪を来したと報告している<sup>8)</sup>。また今回引用した報告で、各報告施設全体のRFA針使用種類別の症例数が把握できないため統計的な比較はできないが、発症患者に使用された針もumbrella typeの頻度が高いように思われる。さらに門脈腫瘍栓の頻度の高さやその進展範囲をみても腫瘍細胞転移が治療病変付近の門脈(あるいは脈管)を介したことは間違いないと考えられる。また腫瘍内壊死が転移を促すという基礎実験と臨床の報告もある<sup>11, 12)</sup>。Bonfilらは、マウスの皮下に移植された腺癌が腫瘍内壊死により細胞間の結合組織の結合力を失うため、腫瘍細胞の転移を逆に促してしていると報告し、Adachiらは臨床的にHCCの不完全なTAEが逆にHCCの転移を促していると報告している。RFA治療においても焼灼により腫瘍壊死が起こるため仮に残存腫瘍細胞があった場合には同様なことが肝臓内に起こってしまう可能性があると考えられた。

## 2. RFAによる腫瘍細胞の悪性化

次に後者の⑤に関して、つまりRFA治療後に急

速に再発するHCCの組織型が分化度の低い、悪性度の高いものになっている点である。各症例のHCCの治療前組織診断は今回の報告では施行されていないが、治療後のHCCは明らかに低分化型のHCCが多く、治療により腫瘍の悪性度が増していると考えられる。過去のPEITやMCT治療後、急速に増大したHCCの報告でも同様にHCCの悪性度が増悪している症例報告が多いようである<sup>13, 14)</sup>。またHCCのTAE後においても治療後に急激にHCCが増大した症例や、その悪性度が悪化したとの報告、特に肉腫様変化を来し急速に肝内転移を来す症例が数多く報告されている<sup>15-18)</sup>。しかしその機序は不明である。虚血、熱あるいは薬剤などのストレスが腫瘍細胞の形質を変化させる契機になっていると推測する報告者もいるが、その原因を明確に答えている論文は皆無に等しい。特にRFA治療ではその治療のため発生させる熱がいちばんの懸念事項になるが、熱ストレスと腫瘍細胞の悪性度の変化について言及した報告は認めなかった。唯一、HCCの内科的加療と腫瘍細胞の悪性度の変化にお

ける基礎的なデータとして, Kobayashi らは病理組織学的に TAE 治療が HCC 組織内において, Bcl-2 (予後悪化との関連があると報告されている)の発現を促進しており, その変化は低酸素によるものではないかと報告している<sup>19)</sup>。

いずれにしても肝切除以外の内科的治療法はその治療の刺激により肝内に残存した腫瘍細胞がより悪性度の高い細胞に形質変換してしまう可能性が示唆されており, 今後さらなる検討および症例の蓄積が必要と考える。

### おわりに

以上, “RFA 後に急速に増悪したHCC” につき過去の文献を基に比較検討した。その再発の機序は過去に TAE, PEIT あるいは MCT などの内科的局所療法において報告されたものに類似している。やはり, 究極の局所療法といわれる肝切除術では起こりにくい腫瘍細胞の残存による弊害であるように考えられる。しかし, RFA はそれまでの内科的局所療法に比べ, その局所制御能の高さこそが特徴であるため, その長所を十分に生かし腫瘍細胞を一つも残さない加療, すなわち十分な safety margin を得て腫瘍細胞の完全壊死に至ることが, このような症例の発生頻度を低下させるために重要であると考えられる。

また今回は短期間に急速に増悪した HCC につき検討を行ったが, 今後, 長期の HCC の再発頻度と再発 HCC の悪性度を肝切除例と RFA 治療例の群間で比較検討することは, HCC の初回治療の選択に際し重要である。さらに本稿では取り上げなかった RFA による needle tract tumor seeding が 12.5% に認められるとの報告もある<sup>20)</sup>。RFA の手技は穿刺と加熱であり, この両方の人為的操作と生体側の要因として腫瘍自体の分化度や分子レベルの生物学的特性と, 腫瘍の血管との位置関係などが相まって, 時に特異な進展を来す症例が発生するものと考えられる。「切除」という単純明解な手技ですら時に術後播種を経験するのに対し, TAE などと同様に RFA で治療された肝癌組織は, 生体内で壊死, 吸収された後も肝臓内に残存してしまい正確な病理学的検索をなし得ない。今後は RFA が未解明の複雑な病理学的変化を惹起し得ることを念頭に置き,

その再発予期, 予防の対策を十分に立てた上で RFA の適応が決定されて行くべきものと考えられる。

### 文 献

- 1) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al : Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* **167** : 759-768, 1996.
- 2) 田中正俊 : 経皮的ラジオ波焼灼療法 of 適応と治療成績. *肝胆膵* **46** : 455-459, 2003.
- 3) Lencioni R, Cioni D and Bartolozzi C : Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma : State-of-the-art. *Liver Transplant.* **10** : S91-S97, 2004.
- 4) 小林正宏, 池田健次, 熊田博光 : JIS score を用いた肝切除例と RFA 症例の比較検討. *消化器科* **38** : 483-487, 2004.
- 5) Seki T, Tamai T, Ikeda K, et al : Rapid progression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous radiofrequency ablation in the primary tumour region. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **13** : 291-294, 2001.
- 6) Takada Y, Kurata M and Ohkohchi N : Rapid and aggressive recurrence accompanied by portal tumor thrombus after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* **8** : 332-335, 2003.
- 7) Portoloni N, Alberto G, Tiberio M, et al : Aggressive recurrence after radiofrequency ablation of liver neoplasms. *Hepatogastroenterology* **50** : 2179-2184, 2003.
- 8) Nicoli N, Casaril A, Hilal MA, et al : A case of rapid intrahepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *Am. J. Surg.* **188** : 165-167, 2004.
- 9) Ruzzenente A, Manzoni G, Molfetta M, et al : Rapid progression of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *World J. Gastroenterol.* **10** : 1137-1140, 2004.
- 10) 今村也寸志, 小原一憲, 芝藤俊彦・他 : ラジオ波焼灼療法後に急速に悪化した肝細胞癌の 2 例. *日消病会誌* **99** : 40-44, 2002.
- 11) Bonfil RD, Bustuoabad OD, Ruggiero RA, et al : Tumor necrosis can facilitate the appearance of metastases. *Clin. Expl. Metastasis* **6** : 121-129, 1988.
- 12) Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T, et al : Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer* **15** : 72 : 3593-3598, 1993.
- 13) 木村公則, 植松孝広, 野田直宏 : 経皮的エタノール注入療法 (PEIT) 後に腹腔内リンパ節転移をきたし

- た小肝細胞癌の1例. 肝臓 **39**:187-192, 1998.
- 14) 片桐 聡, 高崎 健, 次田 正・他:経皮的マイクロウェーブ凝固壊死療法後に急激な増大を示した肝細胞癌の1症例. 肝臓 **40**:568-573, 1999.
  - 15) 黒川晃夫, 竹下 篤, 芥川 寛・他:抗癌剤を用いた肝動脈塞栓療法後に肉腫様変化を来し, 急速に肝内転移を起こした混合型肝癌の1剖検例. 肝臓 **43**:416-421, 2002.
  - 16) 堀田和亜, 安武晃一, 西崎 朗・他:肉腫様変化を伴った肝細胞癌の3症例. 癌の臨床 **46**:883-887, 2000.
  - 17) 杉原茂孝, 柿添三郎, 伊藤裕司・他:肉腫様変化を示す肝細胞癌の臨床病理学的研究. 肝臓 **29**:71-76, 1988.
  - 18) 石井美佐, 阿部正秀, 平井賢治・他:肉腫様の組織像を伴った肝細胞癌についての検討. 肝臓 **29**:734-741, 1988.
  - 19) Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y, et al: Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma treated by chemo-embolization. *Liver* **19**:25-31, 1999.
  - 20) Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al: Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **33**:1124-1129, 2001.
-