

<原 著>

肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における modified RECIST の
妥当性と問題点～当院での経験より

竹田 治彦* 大崎 往夫 犬塚 義 中島 潤 松田 史博
坂本 梓 幡丸 景一 辺見慎一郎 石川 哲朗 斎藤 澄夫
西川 浩樹 喜多 竜一 木村 達

要旨：2010年にLencioniらによって提唱されたmodified RECIST (mRECIST)は、早期濃染部の径を測定することで肝癌治療効果判定に血流評価を加えた新しい基準である。その臨床的有用性は報告されてはいるものの、反面、mRECISTを用いる中で我々は様々な問題にも遭遇してきた。当院でのSorafenib投与例においてmRECISTによる効果判定を行い、その妥当性と限界、問題点につき検討した。結果、腫瘍濃染消失は必ずしも壊死あるいは奏効とは言い切れないという基本的問題点、腫瘍の形態変化を伴う分子標的治療の効果判定において一方向測定のみでは客観性に欠けるという問題点を初め、個々の腫瘍の反応性の違いや評価不能例の扱い等多彩な問題点を指摘し得た。多血腫瘍である肝癌の治療効果判定に血流評価を加えることを試みたmRECISTは多くの症例で有用であると思われるが、mRECISTが評価法として不適切な症例も実際に存在する。さらに多くの症例を集積し、他基準とも比較を行い、予後を最も反映した基準を考案する必要がある。

索引用語： 肝細胞癌 分子標的治療 sorafenib modified RECIST
血流評価

緒 言

従来、分子標的治療薬の効果判定におけるRECISTの問題点が肝癌のみならず腎癌、GIST等の領域で論じられてきた^{1)~5)}。主たる問題点は、RECISTにおいては腫瘍径の変化を評価しているが、VEGFR等を標的とした分子標的薬の効果の特徴は腫瘍径の変化ではなく腫瘍の血流変化にあることに起因している。その中で様々な判定基準が考案されているが、2010年Lencioniらによりmodified RECIST(以下mRECIST)が提唱され⁶⁾、近年国内外でその有用性が報告されている^{7,8)}。この基準は動脈相で濃染される領域の最大径を計測する肝癌特有の血流動態を考慮した判定基準であり、従来のRECISTに比して実臨床に即していると考えられている。

しかしながら、mRECISTによる効果判定にも少なからぬ問題を経験している。当院での経験症例をもとに、再発進行肝細胞癌に対する分子標的薬の治療効果判定におけるmRECISTの妥当性および問題点につき検討した。

目 的

切除不能進行肝細胞癌に対する分子標的薬の治療効果判定におけるmRECISTの妥当性を検証するとともに、その問題点につき検討する。

対象と方法

2009年6月より2011年6月までに当院では進行肝細胞癌87症例に対して分子標的薬による治療を導入した。その中で、治療開始より14日以内で副作用出現や死亡などで投薬を中止した8例、治療前後の造影CTによる画像評価が不十分な17例、治療開始前2週間以内に経

大阪赤十字病院消化器科

*Corresponding author: htakeda511@yahoo.co.jp

<受付日2011年8月28日><採択日2012年1月27日>

Table 1A Assessment of target lesion response by modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST).

mRECIST for HCC	
measurement	Uni-Dimensional (Longest Diameter)
CR	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions.
SD	Any cases that do not qualify for either PR or PD.
PD	An increase of at least 20% in the sum of diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started.

Table 1B Overall response assessment in modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST).

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not all evaluated	No	PR
PR	Non-PD/not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD/not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes/no	PD
Any	PD	Yes/no	PD
Any	Any	Yes	PD

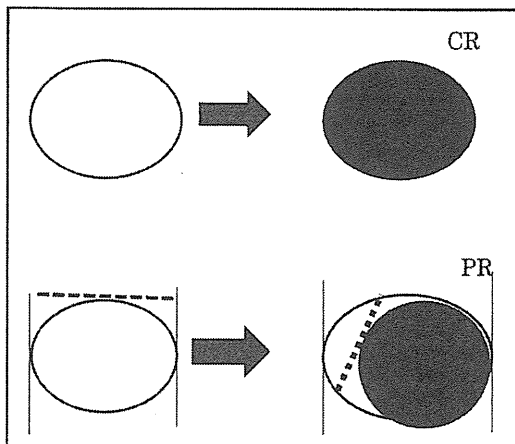


Fig. 1 We noticed various changes in the shape of the tumor after molecular-targeted therapy.

カテーテル治療（経カテーテル的化学塞栓術ないし経カテーテル的動注療法）や緩和目的の放射線治療など他治療を施行された12例（重複含）を除外した56例を評価対象とした。各症例につきRECISTおよびmRECISTで治療効果判定を行い、各基準毎に完全奏効 Complete Response (CR)、部分奏効 Partial Response (PR)、安定 Stable Disease (SD)、進行 Progressive Disease (PD)を評価し、病勢制御率および奏効率を算出した。さらに具体的な症例をもとに、症例毎にRECIST, mRECISTの乖離例を検討するとともに、mRECISTの持つ問題点を考察した。

mRECISTによる結節評価の基準はTable 1Aに示す通りである。標的病変は各臓器につき最大5病変、合計10病変までとされ、典型的な肝内病変の径の測定はFig. 1に示すように濃染消失部を横切らないように濃染部の長径を測定する。抗腫瘍効果（奏効度）について

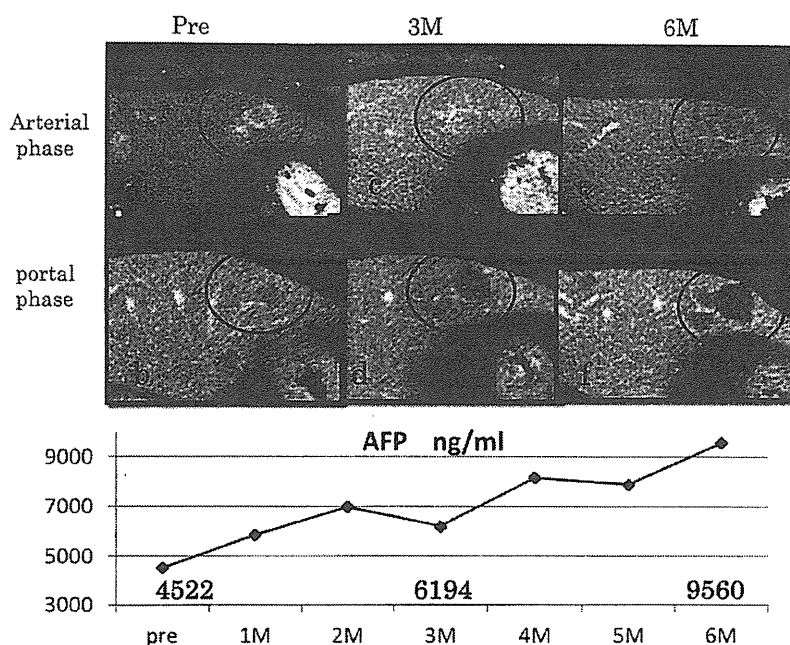


Fig. 2 Images from case 1 (84-year-old woman). The target lesion was a typical hepatocellular carcinoma (HCC) in S2 (a, b). Arterial blood flow decreased, but the diameter of the target lesion in the portal phase gradually increased (c, d, e, f). With the enlargement of the tumor size, alpha-fetoprotein (AFP) and des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) levels gradually increased. This suggests that viable tumor cells remained in the hypovascular nodule.

は、完全奏効 Complete Response (CR) : 全ての標的病変の腫瘍濃染の消失。部分奏効 Partial Response (PR) : ベースライン径和に比して、標的病変の viable lesion の径和が30%以上減少。進行 Progressive Disease (PD) : 経過中の最小の径和に比して、標的病変の viable lesion 径和が20%以上増加。安定 Stable Disease (SD) : 経過中の最小の径和に比して、PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない。

非標的病変は、標的病変以外の、リンパ節病変を含む他の全ての病変とし、評価は以下の通りである。CR : 全ての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。全てのリンパ節は病的腫大と見なされないサイズ (短径10 mm未満) とならなければならない。非CR非PD : ひとつ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。PD : 既存の非標的病変の明らかな増悪。

ベースライン評価では撮影されなかった臓器や部位において、経過の検査で病変が同定された場合、新病

変とみなされ、増悪と判定される。mRECISTにおいては、dynamic CTまたはdynamic MRIの動脈相において濃染 (門脈相や平衡相でwash out) する部分のみを新病変とする。

これらに基づくmRECISTの総合効果判定をTable 1Bに示す⁶⁾。

結 果

まず典型例を3例呈示する。

症例1 : 84歳女性 (Fig. 2)

分子標的治療薬を導入した多発肝癌症例である。外側区域の20 mm大の結節は早期濃染および門脈相でのwash outを認め、典型的な肝癌と考えられた。Fig. 2は肝外側区の腫瘍の変化を経時的に追ったものである。腫瘍の早期濃染はほぼ消失しており、mRECISTではPRと判定したが、腫瘍径は増大しており、RECISTではPDと評価した。AFPは4522 ng/dl (投与前) → 6194 ng/dl (投与3カ月後) → 9560 ng/dl (投与5カ月後) と

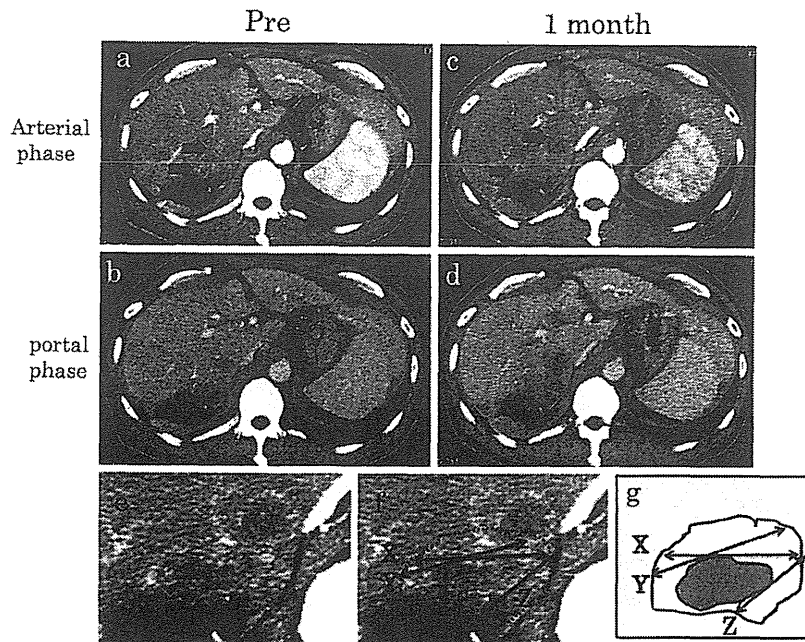


Fig. 3 Images from case 2 (56-year-old man with multiple hepatocellular carcinomas [HCCs]). The target lesions were 2 typical HCCs (2 arrows) (a, b). One month after the initiation of sorafenib, these tumors became larger in size, whereas hypovascular lesions appeared in the tumors, resulting in the formation of ring enhancement in the arterial phase (c, d). Which is the longest diameter, X, Y, or Z? (e, f, g)

上昇していた。

症例 2 : 56 歳男性 (Fig. 3)

RECIST では腫瘍サイズの増大 (28 mm→43 mm) により PD と評価した。一方で早期相ではリング状の濃染となっており, mRECIST では濃染部の最大径を X と考え SD と評価した。

症例 3 : 79 歳男性 (Fig. 4)

T1, T2, T3 の 3 つの多血結節を標的病変とし計測した。腫瘍径は治療前後で T1 : 22 mm→32 mm (PD), T2 : 18 mm→22 mm (SD), T3 : 26 mm→28 mm (SD) と変化しており, 径の和は 66 mm→82 mm と 24% 増加しているため RECIST では PD と判定した。他方, 早期濃染部は治療前後で T1 : 22 mm→30 mm (PD), T2 : 18 mm→0 mm (CR), T3 : 26 mm→28 mm (SD, 濃染低下) とそれぞれ異なった変化を認め, 径の和は 66 mm→58 mm となり, mRECIST では SD と評価した。

これらの結果をまとめたものを Table 2 に示す。

RECIST では CR が 1 例, PR が 1 例, SD が 27 例, PD が 27 例, 病勢制御率 51.9%, 奏効率 3.6% であった。

他方 mRECIST では CR が 1 例, PR が 9 例, SD が 24 例, PD が 22 例, 病勢制御率は 60.7%, 奏効率は 17.9% であった。ただし, 乏血性結節やまだらな濃染を認める症例 5 例等, 肝内に典型的な肝細胞癌の像を認めない 9 症例は mRECIST による腫瘍評価ができず, RECIST のみで評価を行った。

RECIST, mRECIST とともに CR と判定した症例は 1 例で, 既に報告を行っているように⁹⁾, 全ての腫瘍の消失を認めた多発肺転移の症例である。

PR の判定は, RECIST では 1 例のみであったが, mRECIST では 9 例であった。

RECIST で PD と判定した 27 例中, 18.5% に当たる 5 例において, mRECIST では SD ないし PR と判定された。

考 察

固形癌の治療効果判定において, 2000 年に従来の WHO 基準に代わる基準として RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドラインが公表された¹⁾。

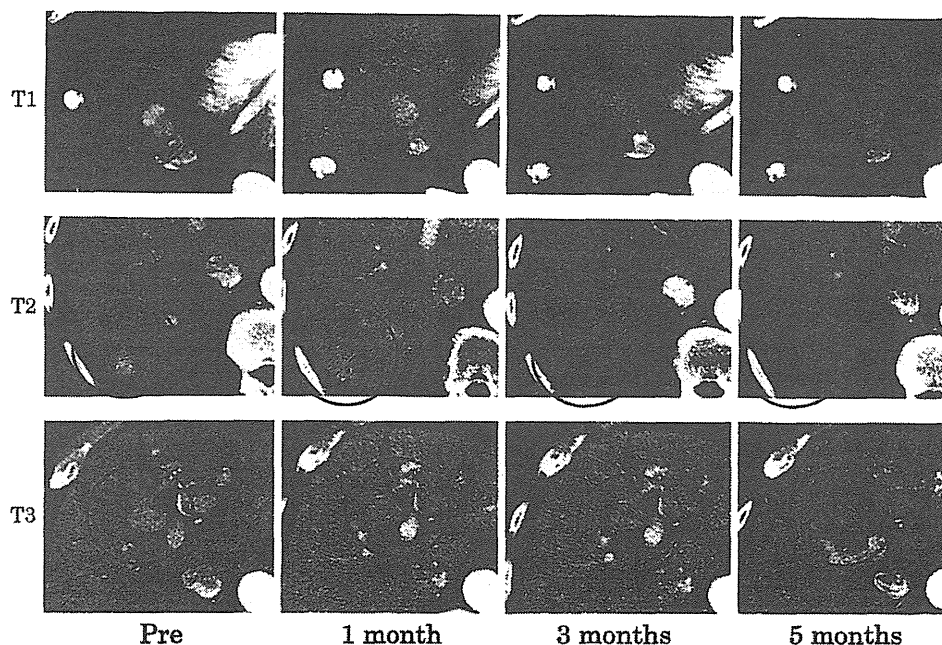


Fig. 4 Images showing various changes in the tumors in case 3. All figures are images in the arterial phase. Nodule T1 gradually enlarged, but the attenuation decreased. In nodule T2, all arterial blood flow had completely disappeared. Using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) on this nodule, we evaluated the antitumor effect as SD. However, using modified RECIST (mRECIST), the antitumor effect was evaluated as CR. In contrast, nodule T3 changed from a high-density nodule to an isodense one after the molecular-targeted therapy.

RECIST は主として一方向測定による腫瘍の長径の増減により治療効果を判定する基準であり、多くの研究者、共同研究グループ、企業、政府機関等が、治療のアウトカムの評価のためにこの規準を採用してきた。肝細胞癌の典型例では dynamic 造影 CT にて動脈早期相で高吸収、門脈相で低吸収を認めることは周知の事実であるが、近年登場した分子標的治療薬の効果により、腫瘍サイズは変化しないものの腫瘍濃染が消失する症例が散見されるようになった。そこで2010年、腫瘍濃染部の径を評価する mRECIST が Lencioni らにより提唱された⁶⁾。その主旨は多血性を特徴とする肝癌において、腫瘍濃染の消失は viable tumor の消失と考えるところにある。血流評価の重要な HCC の治療において、腫瘍濃染を評価することは極めて妥当と思われる。実際、既にいくつかの臨床試験で効果判定基準として用いられており、日常診療においても使われることが多くなっている。しかしながら、治療後腫瘍径は不変であるが、早期相で濃染が消失しているような症例で RE-

CIST と mRECIST で効果判定が異なることは、これまでに既に指摘されてきており^{6)~8)10)}、実臨床において使用中でいくつかの問題点も経験される。

まず、mRECIST の基本概念である、濃染の消失が腫瘍なしと判定することに関してである。既に、「腫瘍濃染の消失 = 壊死」とは限らないことが、最近になって報告されつつある¹¹⁾。我々の経験でも症例 1 に示すように、濃染が消失していてもむしろ腫瘍サイズが増大し、腫瘍マーカーも上昇しており、むしろ進行している例が経験される。分子標的治療薬により血流の低下を認めたものの腫瘍は壊死には陥っていなかった可能性が考えられる。mRECIST で PR の 9 例のうち 8 例 (89%) が RECIST で SD, PD とされており、両者の判定結果の乖離の主たる要因である。

また、Sorafenib 投与後に濃染が消失し、best response として PR もしくは CR と判定されても、その後の CT で同部が再び濃染、増大していることはしばしば経験される。これらの例では濃染消失が必ずしも完全壊死

Table 2 The comparison of tumor response evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST (mRECIST).

	RECIST	mRECIST
CR	1	1
PR	1	9
SD	27	24
PD	27	22
All	56	56
Response Rate		
PR+CR	3.6 (%)	17.9 (%)
Disease Control rate SD+PR+CR	51.9 (%)	60.7 (%)

を示しているものではないことが示唆される。

第二に濃染部位の一方向計測の技術的問題がある。分子標的治療薬の効果により、時に HCC は形態や CT での濃度変化等において、従来の治療法とは異なる変化をきたすことがある。特に動脈相においては多彩で不整な形状変化が経験される。

症例 2 では腫瘍は分子標的薬の治療効果により、内部の血流低下を生じ、リング状の濃染像を呈した (Fig. 3)。Fig. 3 の e および f は後区域の HCC の治療後の像の拡大図、g はそれをシェーマ化したものである。Fig. 3-f, g において中央の濃染消失部位を横切らない最大径の測定方向の可能性として X, Y, Z を図示した。我々は最大径を X とし PD と判定したが、測定者によっては Y あるいは Z を採用し SD と判定する可能性がある。また、中央部を早期濃染消失ととらえるか濃染低下ととらえるかによっても測定部位が異なってくる。その意味では、一方向での計測は測定者によるばらつきを生み、客観性に乏しくなると考えられる。

また、本邦における分子標的薬投与例は、前治療として経カテーテル的化学塞栓療法 TACE やラジオ波焼灼療法 RFA などの局所治療を繰り返してきた症例が多数を占めている。それらの治療の影響で肝内に AP シャントを生じ、血流動態が修飾されていると、腫瘍径の計測は困難となり、評価者によるばらつきが生まれると考えられる。当院では 56 例中 15 例 (約 24%) の症例で上記に示すような測定部位に関する問題を経験した。

第三の問題点として、症例 3 に示されるように、複数の腫瘍において、それぞれの腫瘍間の治療効果に差異を認める例が散見され (56 例中 8 例、約 14%)、また画像と腫瘍マーカーの評価に乖離を認める症例も存

在し、病勢の評価に難渋する例がある。

Fig. 4 で示す症例 3 では、腫瘍 T1, T2, T3 の 3 結節を標的病変とした。T1 は腫瘍径のわずかな増大を認め、腫瘍濃度が若干低下し、一部に濃染が消失した。T2 は腫瘍径に変化なく、内部の血流はほぼ消失した。T3 は腫瘍が背景肝とほぼ等濃度にまで低下したが壊死には陥っていない。肝内に多数の結節を認める場合、最初にどの結節を標的病変としていたかによって総合判定が異なってくる。もちろんこれは mRECIST に限ったことではなく、画像評価一般に関わる問題点でもあるが、腫瘍の血流評価に基づく mRECIST においては、腫瘍間で異なる所見を呈することが多く、評価が困難となると考えられる。また、腫瘍マーカーの増減と画像上の腫瘍の増減に乖離を認める症例が存在し、それらを総合的に判断することが臨床的には課題となってくる。

第四に、評価対象が限定されるという問題がある。我々の症例で約 18% (56 例中 10 例) において、非典型的な造影効果を示す等の理由で mRECIST では評価不能であった。

主腫瘍が早期相でまだらな濃染像を示す症例においては、RECIST で腫瘍径を計測することはできても、濃染部の径を測定することが困難であることがしばしば経験される。腫瘍径の大きな肝癌の場合、治療前から腫瘍内に壊死を伴う症例は少なくなく、さらに、前述の通り本邦では分子標的薬導入前に TACE やラジオ波凝固療法等による局所療法が繰り返し為されてきた症例が多数を占めるのが現実である。これらの背景より、濃染部の径の測定に困難をきたす症例が散見されることが考えられる。また、治療前から dynamic CT の早期相で濃染を呈さない巨大腫瘍を認め、早期相で低吸

収なまま増大傾向を示した症例も経験された。病理解剖の結果、低分化な HCC で一部肉腫様変化を伴っており、濃染を呈さなかった原因であったことが示唆された。

腫瘍濃染を評価するという趣旨からは、mRECIST 以外に提唱されている判定基準として、日本肝癌研究会の肝癌直接効果判定基準 RECICL や、GIST に対する imatinib の治療効果判定で提唱された Choi Criteria などが挙げられるが⁵⁾¹²⁾、これらを肝癌分子標的治療の効果判定に用いることの妥当性については未だ報告がない。これら一連の効果判定基準は画像による腫瘍の直接効果判定基準であるが、抗腫瘍効果のみではなく予後を反映させるものであることが望ましいと考えられ、今後症例を重ねた検討が必要である。

以上、mRECIST の問題点につき考察した。腫瘍の形状変化(内部壊死)、腫瘍間の効果の違い、濃染の持つ意味合い等を考慮して、mRECIST の評価に問題を孕む症例を蓄積し、よりよい効果判定基準につき検討を進めることが望まれる。また、RECIST が元来日常診療ではなく臨床試験における治療効果判定基準であることを念頭におき、日常診療においては腫瘍マーカーと画像双方による総合的な効果判定基準についての検討を行うことが必要である¹³⁾。

結 論

形態に血流評価を加えることを試みた mRECIST は多くの症例で有用ながらも依然様々な問題を孕んでいる。そのため、分子標的治療における肝癌の治療効果判定は、個々の症例について慎重な判断を要すると思われる。抗腫瘍効果のみではなく予後を反映する、より妥当な治療効果判定基準につき、今後さらに症例を重ねた検討が必要である。

文 献

- 1) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92 (3): 205—216
- 2) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New Response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (ver.1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228—247
- 3) Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2008; 13: 4—7
- 4) Nathan PD, Vinayan A, Stott D, et al. CT response assessment combining reduction in both size and arterial phase density correlated with time to progression in metastatic renal cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Biology* 2010; 9 (1): 15—19
- 5) Stacchiotti S, Collini P, Messina A, et al. High-Grade Soft-Tissue Sarcomas: Tumor Response Assessment-Pilot Study to Assess the Correlation between Radiologic and Pathologic Response by Using RECIST and Choi Criteria. *Radiology* 2009; 251 (2): 447—456
- 6) Lencioni R, Josep M, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Liver Disease* 2010; 30 (1): 52—60
- 7) 村上英介, 相方 浩, 宮木大輔, 他. 肝細胞癌のソラフェニブ治療効果判定における RECIST, mRECIST, RECICL 基準の比較. *肝臓* 2011; 52 (5): 322—324
- 8) Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of Tumor Response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and Modified RECIST in Patients Treated With Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2011; Epub ahead of print
- 9) Inuzuka T, Takeda H, Osaki Y, et al. Complete Response of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases Treated with Sorafenib: A Case Report. *Oncology* 2011; 81(suppl 1): 152—157
- 10) 渡辺裕一, 荒井保明, 他. 肝癌に対する治療効果判定基準~RECIST, mRECIST, RECICL~. *The Liver Cancer Journal* 2010; 2 (3): 205—212
- 11) 川村梨那子, 関 寿人, 池田耕造, 他. ソラフェニブ投与にて肝細胞癌の腫瘍濃染像の消失を認め、減量・休薬により濃染像が再出現した 1 症例. *肝臓* 2011; 52 (1): 50—55
- 12) 工藤正俊, 久保正二, 高安賢一, 他. 肝癌治療効果判定基準(2009年改訂版). *肝臓* 2010; 51: 261—266
- 13) Shao Y, Lin Z, Hsuet C, et al. Early Alpha-Fetoprotein Response Predicts Treatment Efficacy of Antiangiogenic Systemic Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2010; 116 (19): 4590—4596

Appropriateness and limitations of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) in evaluating the efficacy of molecular-targeted therapy for patients with hepatocellular carcinoma

Haruhiko Takeda*, Yukio Osaki, Tadashi Inuzuka, Jun Nakajima, Fumihiko Matsuda, Azusa Sakamoto, Keiichi Hatamaru, Shinichiro Henmi, Tetsuro Ishikawa, Sumio Saito, Hiroki Nishikawa, Ryuichi Kita, Toru Kimura

Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), which was proposed by Lencioni et al, is novel criteria used to evaluate the efficacy of molecular-targeted therapy (MTT) in patients with hepatocellular carcinoma by measuring the largest diameter of the enhanced area in the arterial phase of dynamic computed tomography. We have encountered several limitations of mRECIST. Here, we discussed these limitations and presented some impressive cases. One of the main limitations is whether we can regard the disappearance of arterial blood flow as a complete response. Moreover, several other limitations were noted as well. It is thought that mRECIST may be more useful than conventional RECIST in many cases. However, it should be recognized that mRECIST is not appropriate in all cases. We need to evaluate the clinical effects with medical images and tumor markers in clinical practice.

Key words: hepatocellular carcinoma molecular-targeted therapy sorafenib
modified RECIST evaluation of vascularity

Kanzo 2012; 53: 147—154

Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Red Cross Hospital

*Corresponding author: htakeda511@yahoo.co.jp

小型肝細胞癌に対するラジオ波熱凝固療法 を主体とした治療戦略

木村 達 大崎 往夫

消化器内科 第55巻 第5号 別刷

2012年11月発行

東京都千代田区神田司町2-10-8

科学評論社

電話 03(3252)7741(代表)

特集II

肝細胞癌に対する治療の現状と標準化

小型肝細胞癌に対する ラジオ波熱凝固療法を 主体とした治療戦略*

木村 達**
大崎 往夫**

Key Words: radiofrequency ablation, locoregional therapy, hepatocellular carcinoma, ultrasound-guide, transcatheter arterial chemo-embolization

はじめに

1990年代前半に欧米において開発された肝腫瘍に対するラジオ波熱凝固療法(radiofrequency ablation; 以下RFA)は¹⁾, 1999年に本邦に導入され²⁾³⁾, 2004年には保険収載となり, 現在, 小型肝細胞癌に対する標準的治療法の一つとして広く普及している. RFAは, 肝内に限局した肝細胞癌結節を除去ないし壊死させる局所療法の一つに分類される. 局所療法としては, 外科的肝切除(開腹, 腹腔鏡下)が代表的である. 一方, 非手術的治療として経皮的に行われる針を用いた穿刺局所療法(薬剤注入, 熱凝固, 凍結療法)と, 針を用いない放射線・粒子線治療, 強力収束超音波などがある. 穿刺局所療法としては, 従来のエタノール局注療法(percutaneous ethanol injection therapy; PEI)に代わり, 現在は治療成績において優位性が証明されたRFAが主流となっている⁴⁾. それぞれの治療法は, 肝細胞癌結節を体内から除去・死滅させる局所効果の確実性と, 侵襲性の強さ, 安全性に加えて, 経済性, 簡便性などを天秤にかけて選択されている.

日本肝癌研究会の第18回全国原発性肝癌追跡

調査報告(2009年)では⁵⁾, 主な初回治療法として, 肝細胞癌では外科的手術(肝切除・肝移植)が31.7%, 穿刺局所療法が30.6%, 肝動脈塞栓療法が31.7%に施行されていた. 穿刺局所療法の中では, 72.1%にRFAが選択されていて, 本邦においては肝細胞癌治療の中で最も施行されている件数の多い治療法の一つといえる.

本稿では, 当院での経験を踏まえ, 肝細胞癌に対する治療におけるRFAの現状と問題点について概説したい.

ラジオ波熱凝固療法の原理

通常用いられるmonopolar型装置を例にあげる. 体表に装着した対局板と腫瘍内に刺入した電極針の間に, AMラジオに用いられている中波帯(300kHz~3 MHz)の周波数の電波を流すことにより, 生体内の抵抗により熱(抵抗加熱)が生じる. 特に電流密度の高い電極針の周囲組織に多くの熱が生じ, 組織を熱凝固する原理である. 電磁波の周波数は通常, AMラジオで用いられている周波数よりやや低い460~480kHzである. 原理的には, 切開・凝固機能のある電気メスと同じであるが, 電極針の組織との接触面を広くしたり電極針自身を冷却することに加え, 出力を調整し間欠的な通電を行うことにより, 組織の炭化や水蒸気爆発を押さえて長時間電流を流すことを可能とし, 電極針の周囲の広い範囲の組

* Percutaneous radiofrequency ablation-based strategy for small hepatocellular carcinoma in our institution.

** Toru KIMURA, M.D., Ph.D. & Yukio OSAKI, M.D., Ph.D.: 大阪赤十字病院消化器科(〒543-8555 大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町5-30); Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka 543-8555, JAPAN



図1 摘出牛肝を用いた凝固実験
左：実験風景，右：凝固後の肝の断面，白色調の境界明瞭な凝固域が認められる。
上：3 cm Cool-tip™ needle. 下：2 cm Cool-tip™ needle

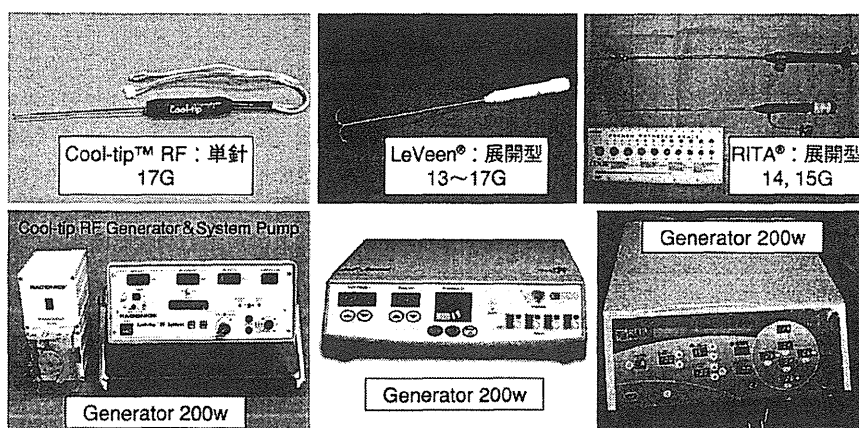


図2 現在本邦で利用可能な3社のRFA装置

織温度が上昇するような工夫がなされている。図1は、摘出牛肝による凝固実験である。電極針の周囲には、通電により生じた60～100℃の熱により境界明瞭な組織凝固域が生じている。

機器の特徴

現在、本邦で利用可能な機器は3種類(図2)だが、さらに、すでに国内開発治験が終了した1機種が近々本邦の臨床の場に登場する予定である。これらの機種について、それぞれの特徴を概説する。

1. RITA®システム〔ニプロ(株)〕

本邦に最初に導入された機器であり、現在は第2世代の装置が販売されている。前方展開型の電極針と、ジェネレーター(Model 1500, 最大出力150W)との組み合わせである。電極針は、

展開針の幅から3 cm針(7本針Model 70, 外径15G)と5 cm針(9本針Model 90, 外径14G)とがある。展開針の先端の計5か所に温度センサーが装着され、温度をモニターしながら出力制御を行う。

2. RFAシステム(LeVeen® needle, 旧RTC) 〔ボストン・サイエンティフィックジャパン(株)〕

10～12本の針がバラソル状に展開する、展開型の電極針である。展開径は、2 cm, 3 cm, 3.5 cm, 4 cmと種類が豊富で、外筒針(外径14G)を必要とするCoAccess型と、外筒針を必要としないSuperSlim型(外径17G)とがある。当院では、1/4展開から開始し、出力は40～150Wまで1分間ごとに徐々に出力を上げ、ブレイクしたら1/2, 3/4, 全展開と徐々に展開を広げていく4段階展

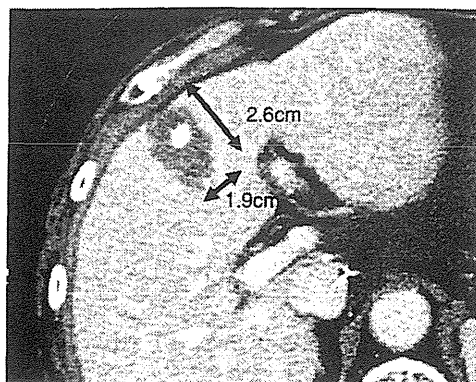


図3 2 cm Cool-tip™ needle 1 回穿刺 1 回凝固で得られる凝固範囲の計測法

- ・ S4 1.3cm 結節に対し Cool-tip™ 2 cm needle, 1 回穿刺, 1 回凝固
- ・ 通電時間 8 分, roll-off 3 回, 組織温度 61 度
- ・ 凝固範囲: 長径 2.6cm × 短径 1.9cm

表1 Cool-tip™ RF system を用いて 1 回穿刺, 1 回凝固で得られた凝固範囲の検討

3 cm Cool-tip™ needle (n=13 結節)	
長径	3.37 ± 0.38cm
短径	2.61 ± 0.39cm
2 cm Cool-tip™ needle (n=11 結節)	
長径	2.92 ± 0.39cm
短径	2.20 ± 0.36cm

開法⁹⁾を採用している。

3. Cool-tip™ RF System〔タイコヘルスケア ジャパン(株)〕

外径17Gの単針電極針である。針の内腔に冷水を灌流し針先端温度を20℃以下に保つことで、組織の炭化を防ぎ、長時間の通電を可能としている。針の先端の被覆のない通電部の長さが1 cm, 2 cm, 3 cmの3種類の電極針がある。当院では、出力は40ないし50Wから開始し、徐々に出力を上げていく方法を用いている。2 cm needleでは6分間、3 cm needleでは3回ブレイクするか、12分間通電した時点で終了する。比較的外径が細く単針のため扱いが容易なことに加え、針の視認性が良好なため、本邦では最も頻用されているシステムである。

4. Celon® RFAシステム〔オリンパスメディカルシステムズ(株)〕

外径1.8mm (15G)の単針のbipolar型の電極針という、従来の3種類の機器とは異なるコンセプト

トで作用する機種である。対局板の装着が不要で、2~3本の電極針を刺入して通電凝固することにより、低出力で効率よく広い凝固域が得られる特徴がある。従来の機種との使い分けが問題となるが、早期の臨床の場への登場が望まれる機種である。

適応と禁忌

1. 肝細胞癌に対する適応

当院におけるRFAの適応を述べる。結節径3 cm以下かつ3結節以内、血小板5万/mm³以上、PT40%以上、コントロール不能の腹水がない、経皮的に穿刺可能な5項目を原則としている⁷⁾。

しかし、この結節径3 cm以内、結節数3結節以内の3という数字に、強い根拠があるわけではない。特に結節径に関しては、日本肝臓学会の診療ガイドラインにおいては腫瘍径3 cmを越えるものに対しては肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)併用下にRFAの適応⁸⁾とし、ヨーロッパ肝臓病学会(EASL)のガイドラインでも、3 cmを越えて結節径5 cm未満をRFAの適応としている⁹⁾。ただし、Cool-tip™ RF systemを用いたわれわれの検討では、1回穿刺1回凝固で得られる凝固域は長径2.9~3.4 cm, 短径2.2~2.6 cmであり(図3, 表1)、3 cmを越える腫瘍に対しては、大型の展開型電極針の選択、複数回穿刺による重ね焼きや複数本の電極針の同時穿刺、TACEとの併用などの工夫が必要となり、より高度な技術が必要となる。

2. 治療困難例への対応

治療困難部位に対する取り組みとして代表的なものに、人工胸水法¹⁰⁾や人工腹水法¹¹⁾がある。前者は、通常の超音波検査で描出または穿刺困難な横隔膜直下病変に対して穿刺局所療法を可能とする手技であり、後者は、肝下面の消化管に接する病変に対して安全にRFAを施行可能にする手技である。

標的結節が体表から深部に存在する場合、患者の体型、肝の萎縮・変形、等エコー結節の場合など、超音波検査で描出困難な病変に対しては、後で述べる支援画像技術の使用が有用である。

3. 禁忌

出血傾向を有する症例や肝予備能の著しく低

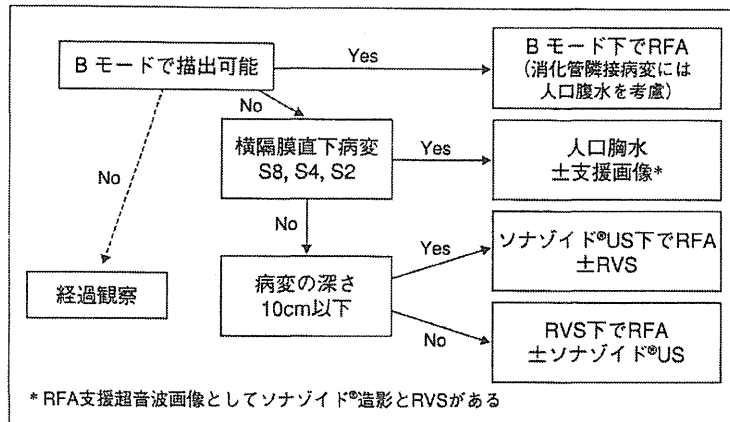


図4 プランニング・エコー施行時に考慮する治療戦略

下した症例(Child-Pugh C)などの一般的な禁忌とは別に、相対的禁忌とされる症例として、以下のものがある。

- ①肝門部胆管一次分枝に近接する病変
- ②消化管、特に大腸や小腸に近接する部位に存在する病変
- ③十二指腸乳頭部機能不全または胆管腸管吻合術後

②は前述の人工腹水法や、最近ではヒアルロン酸の局注により標的病変と消化管の間に間隙を作成することができれば施行可能である。③は、RFAの術後に肝臓瘍や胆管炎などの合併症が生じやすいため、避けるべきとされる。しかし、ほかに有効な治療法がない場合は、やむをえず、十分な抗生物質や腸管内殺菌を併用して行われる場合もある。

穿刺手技と支援画像

当院では、RFAは全例、超音波誘導下に経皮的に施行している。一般に、RFAは、当院のように超音波誘導下、経皮的に施行されることが多いが、それ以外に、CTガイド下や腹腔鏡下、胸腔鏡下、開腹下にも行われている¹²⁾。

超音波誘導下経皮的RFAで要求される技術は、電極針の先端部分で、超音波誘導下に経皮的に安全かつ正確に標的腫瘍を穿刺することである。この手技を成功に導くためには、各種画像を参照しながら、RFA施行前に腹部超音波検査を行い、十分な治療戦略を立てることにある。この腹部

超音波検査をプランニング・エコーと呼び、当院では施行医が必ず術前日または当日の午前中に行うことを義務づけている。使用する電極針の種類、皮膚の刺入点および穿刺ライン、穿刺回数などに加え、支援画像の利用の有無、人工胸水・腹水併用の有無などを最終的に決定する(図4)。施行医が、通常の腹部超音波検査に習熟している必要があることは改めて申すまでもない。

腹部超音波検査は、侵襲性がなく、実時間性に優れ、分解能の高い断層画像が簡便に得られることからRFAなどの治療への応用が広く普及しているが、画像の質や標的病変の描出能力などの結果が被検者の条件(肥満、肺や消化管ガスの過多)や術者の技量に大きく依存する問題点がある。近年、高速かつ分解能の高いMDCTの普及に加え、EOB造影MRI[EOB; gadoxetate sodium, EOB・プリモビスト®注、バイエル薬品(株)]の登場により、より小さな動脈性多血性を呈さない早期肝細胞癌ないし異型結節を診断する機会が増加している¹³⁾。また、未凝固領域に対する追加治療や、局所再発部位に対する再治療の際など、通常のB-mode超音波像のみでは、標的部位を同定することが困難な場面にしばしば遭遇する。そのような場合にはRealtime Virtual Sonography[RVS, 日立メデイク(株)]¹⁴⁾やSonoazoid®造影エコー法¹⁵⁾[Sonoazoid®; ソナゾイド®注射用, 第一三共(株)]などのRFA支援画像がきわめて有用であり、当院では、治療の際には半数以上の症例で併用している。

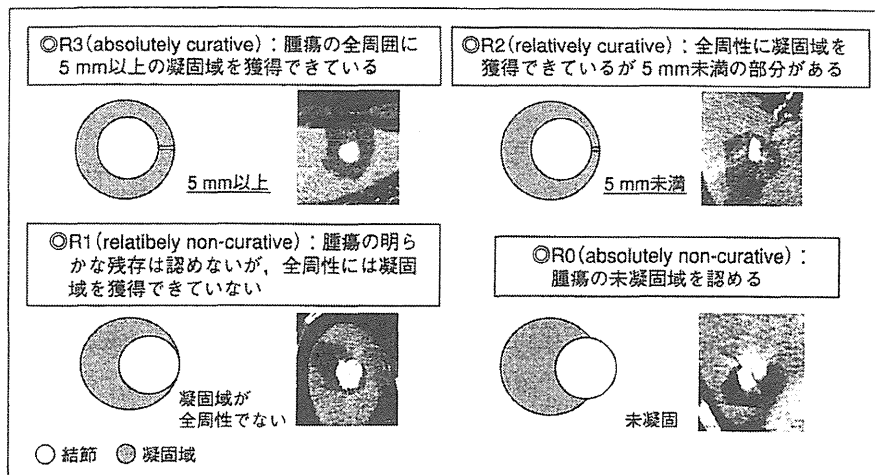


図5 当院におけるRFA治療効果判定

効果判定

一般にRFA後の効果判定は、術後の造影CTにおいて行われている¹²⁾。局所再発(local tumor progression)を防ぐには術前の腫瘍濃染像の消失に加え、腫瘍辺縁より一回り大きな凝固域(ablative margin)を得ることが重要である。通常の造影CTでは、RFAによる凝固域の評価はできるが、同一シリーズの断層像では標的結節が同定できないため、RFA前後のCT像を並べ、両者を見比べながら腫瘍濃染の遺残の有無やablative marginを評価せざるをえない。実際には、前後のCT像で、呼吸や体位やablationの影響などにより両者の肝の形態が微妙に変化し、ミリメートル単位での正確なablative marginの評価は困難である。その点、RFA施行前にLipiodol®〔リピオドール®480注, ゲルベ・ジャパン(株)]を動注しておく、RFA後の効果判定目的の造影CTにおいて、Lipiodol®沈着により標的結節が標識されるため、凝固域と標識された腫瘍が同一画像上に表示され、正確なablative marginの評価が可能となる。当院では、多血性腫瘍に対しては、全例Lipiodol®動注後にRFAを施行し、腫瘍と凝固域の関係から、治療効果をR3からR0の4群に分類する効果判定法を提唱し、有用性を報告してきた¹⁶⁾¹⁷⁾(図5)。Sonazoid®造影エコー法¹⁸⁾や造影MRIも治療効果の判定法として用いられているが、造影CTの際

と同様の問題を抱えている。

同一画像上に、標的結節と凝固域が表示できる他の方法として、super paramagnetic iron oxide (SPIO)投与後にRFAを施行しMRIで評価する方法¹⁹⁾や、EOB投与後にRFAを施行しMRI像で評価する方法²⁰⁾が提案され、その有用性が報告されている。しかし、MRIの検査枠の制限から頻回のMRIを撮影することは困難なため、普及には至っていない。

近年、dynamic CTなどのX線画像と、超音波画像を同期させて並べて表示し、さらには2画面を重ね合わせて表示するfusion imaging技術が開発され、造影超音波で描出する凝固域と術前のdynamic CTの腫瘍濃染像を重ね合わせて正確なablative marginを評価する試みが報告されている²¹⁾。この方法は超音波画像上で効果判定できる故に、侵襲性が低く、今後の発展を期待したい。

治療成績

当院の経験例を中心に、RFAの手技の成功率、局所再発率および長期予後、合併症につき述べる。

1. 当院の検討対象

当院の治療成績の検討対象は、1999年6月から2009年5月末までの10年間に、当院において施行された肝細胞癌1,228例、3,297結節に対する経皮的RFA 3,158セッションである。男性813例、女性415例、平均年齢 68.2 ± 8.6 (34~88)歳、平均

表2 当院で初回治療としてRFAを施行した705例のプロフィール

症例数	705
性	M=456(65%), F=249(35%)
年齢(歳)	70.0±8.9(34~87)
背景肝疾患	肝硬変 530(75%), 慢性肝炎 163(23%), その他 12(2%)
肝炎ウイルスマーカー	HCV 550(78%), HBV 64(9%), B+C 10(1%), NBNC 81(11%)
Child-Pugh分類	A 481(68%), B 186(26%), C 13(2%), unknown 25(4%)
腫瘍数	単発 442(63%), 2個以上 263(37%)
平均腫瘍径(cm)	2.2±0.8(0.8~6.4)
AFP値(ng/ml)	中央値 21.6(1~16,895)
PIVKA II値(mAU/ml)	中央値 37(2~39,100)
観察期間中央値	2年11か月

結節径 2.0 ± 0.8 ($0.5 \sim 6.4$)cmであった。このうち、初回治療としてRFAが選択された全705例(患者プロフィール, 表2)において長期予後を検討した。なお、同一日に同一患者に施行されたRFA治療手技を1セッションと定義しカウントした。

使用したRFA装置は, Cool-tip™ RF system, LeVeen® needle, RITA®システム, Celon®システムの4種類で, それぞれ77.8%, 7.1%, 14.3%, 0.8%のセッションで使用された。装置の使い分けの一つの理由として, 腫瘍径がある。すなわち, 展開型のLeVeen® needleがCool-tip™ RF systemに比べて, より大きな腫瘍に対し選択されていた。

一方, 1結節あたりに施行されたRFAのセッション数は平均 1.17 ± 0.43 (1~4)セッションであった。セッション別の結節数をみてもみると, 85%

の結節は1セッションのみ施行されたが, 3cm以上の大きな腫瘍では複数セッションの施行を要した。

標的腫瘍はCouinaud分類のすべてのⅡ区域に分布していたが, S1尾状葉の腫瘍に対しては, Cool-tip™ RF systemのみが使用されていた。

2. 治療成功率, 局所再発率の検討

RFA後の効果判定では, 効果判定が検討できた2004年からの単発症例($n=315$)に限ると, R3 16.2%, R2 43.8%, R1 28.6%, R0 11.4%で, R1以上またはR2以上を治療完遂率とすると, それぞれ88.6%, 60.0%であった。当院の検討では, 局所再発率は治療効果判定基準のRナンバーに依存し, 1年, 2年, 3年局所再発率は, それぞれR3で2.6%, 2.6%, 6.7%, R2で2.4%, 10.2%, 17.6%, R1で19.5%, 44.0%, 55.8%であった(図6)。十分な局所制御を得るためには全周性のablative marginが得られるR2以上のablationが必要である¹⁶⁾¹⁷⁾。

局所再発率(local tumor progression)は, 文献的には1.7~41%とかなり幅がある数字で報告されている¹²⁾が, 当院の経験から, 十分なablative marginをとって凝固されたならば, 局所再発率は10%程度で収まるものとする。

3. 長期予後の検討

全症例($n=705$)の累積生存率は, 3年79.4%, 5年59.8%, 7年44.1%であった(図7)。

結節径2cm以下, 単結節, Child-Pugh A 症例(Japanese Integrated Scoring System²²⁾; JIS score 0, 141例)に限ると3年, 5年, 7年生存率は, それぞれ91.9%, 74.5%, 49.8%であった(図8)。この数字は, 肝癌研究会全国調査の肝切除

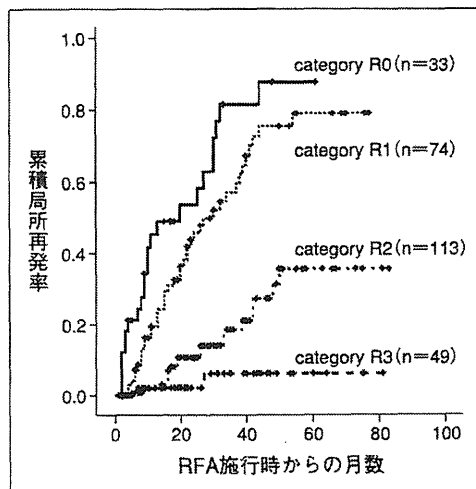


図6 R判定別の局所再発率

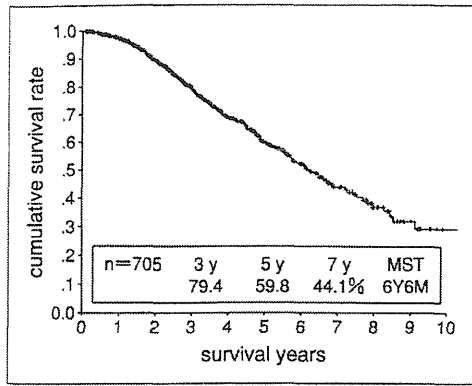


図7 当院で初回治療としてRFAを施行した705例の累積全生存率

の成績(stage 1, 3年88.7%, 5年73.0%, 7年57.6%)²³⁾と遜色のない値であった。

RFAの適応は、外科的肝切除の適応と重なる部分があり、以前からその優劣が問われている。当院の経験では、後ろ向き検討ではあるが、その長期生存率は、肝切除群と遜色のないものと考えている²⁴⁾。われわれの見解を支持する報告もあるが²⁵⁾²⁶⁾、その優劣を明らかにするには、前向きランダム化比較試験(RCT)による検討が必要である。

小型肝細胞癌に対するRFAと肝切除の治療成績

を比較したRCTは、現時点で2試験の報告がある。Chenらは4年生存率で両群に差がなかったと報告している²⁷⁾のに対し、Huangらは5年生存率で肝切除群がRFA群に比べて良好であったと報告²⁸⁾している。いずれも単一施設の報告である上に、異なる結論が出されている。小型肝細胞癌に対する肝切除とRFAの長期生存率の比較を考えたとき、いずれの治療を行っても、慢性肝疾患を背景にしている故に再発率が高く²⁹⁾³⁰⁾、予後は肝予備能やその後の経過に大きく左右されるため、5年生存率では、全生存率(overall survival rate)に有意差は出にくいのではないかと予想される。一方、他部位再発率は同等と仮定しても、局所再発率はRFAの方が高いので、無病生存率(disease-free survival rate)では肝切除が優れる可能性がある。それを明らかにすべく、本邦において大規模な多施設のRCT(初発肝細胞癌に対する肝切除とRFAのランダム化比較試験, SURF-RCT, UMIN00001795)が2009年から開始され現在進行中であり³¹⁾、その結果が待たれる。

4. 合併症

合併症には重篤なものと非重篤なものに分けられる。重篤な合併症は、無治療で放置された場合には生命を脅かし、なんらかの疾病や障害を生じる結果、入院が必要となったり、入院

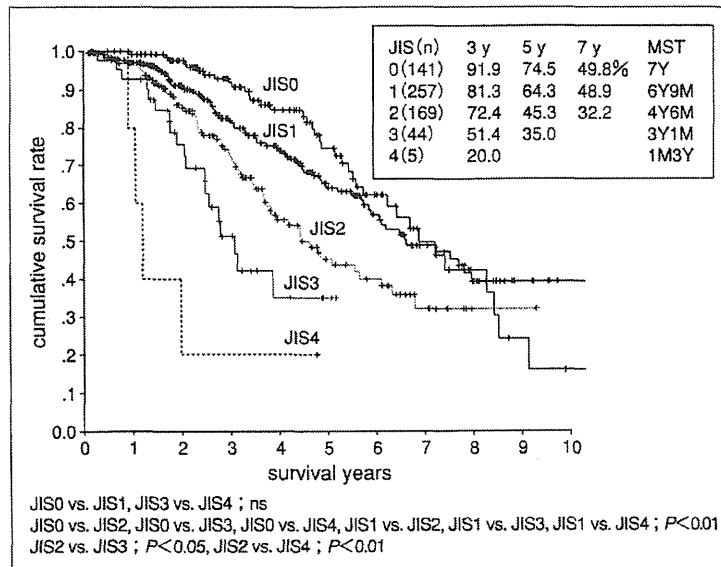


図8 当院で初回治療としてRFAを施行した705例のJIS別の累積生存率

期間の延長が必要となる。さらに、術後の早期に生じる合併症と、遅発性の合併症とがあり、施行医はそれぞれを理解しておく必要がある。

当院の検討では、重篤な合併症を33/3,158セッション(1.0%)、33/1,228症例(2.7%)に認めたが、全例、軽快または少なくともいったんは小康状態となり、30日以内の早期死亡例および在院死亡例は1例も認めなかった。

春日井らは、主に関西地区における医療施設での集計から2,614例3,891回の治療で、3か月以内の死亡例9例(0.3%)と合併症207例(7.9%)を報告している³²⁾³³⁾。その主なものとして、①肝内の合併症として胆管損傷・biloma、門脈血栓、肝膿瘍、急性増悪・肉腫化など、②穿刺線・近接臓器の合併症として胸・腹水、腹壁火傷、他臓器損傷(腹膜炎、大腸穿孔など)、血胸、肝被膜下血腫、気胸、消化管出血、腹膜播種など、③全身の合併症として黄疸、肝不全、血圧低下などがある。また、これら合併症の予防対策として、リスクの高い患者をできるだけ避ける患者選択、技術的対策、標準的な実施方法および研修プログラムの確立の3点を提案している。

RFAは強力な組織破壊力を有する故に、種々の合併症が生じることから、施行医は、生じうる合併症につき十分に理解し、できる限り避ける努力をし、また、不幸にして合併症が生じた際には早期発見と速やかな対応が必要である。

おわりに

肝細胞癌患者の多くは、背景に肝硬変ないし慢性肝炎を有している上に、本邦では、肝細胞癌患者の高齢化が顕著となっている。さらに、新しい画像診断の進歩とともに、より小型の肝細胞癌が診断される機会が増加している。RFAは、小型の肝細胞癌に対しては、外科的切除に匹敵する局所制御能を、遙かに低侵襲で発揮することができるきわめて有力な治療法であり、本邦の肝細胞癌診療におけるその役割はますます高まっていくものと思われる。

肝臓は、内部を多くの脈管が複雑に交錯して走行する大きな実質臓器であり、その中の種々の場所に生じるより小さな結節を、電極針により骨格の隙間から経皮的に安全に穿刺すること

は必ずしも容易なことではなく、より高い技術が求められている。RFAは、肝切除に劣らない高い局所制御能を得るためには、十分なablative marginを得て凝固する必要がある。その一方、RFAは電極針により肝実質を穿刺し、強力な組織破壊力を有する故に、重篤な合併症が生じることから、個々の症例において、期待する効果と予想される合併症とを天秤にかけて、謙虚な態度で対応することが必要と思われる。

肝細胞癌に対しては種々の治療法が存在するが、RFAが、技術的に、より安定した治療効果を発揮できるように、より洗練かつ標準化され、いつでも適した患者に最大限の恩恵が与えられることを目標に、ひき続き努力していきたい。

文 献

- 1) 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.
- 2) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, ほか. 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.
- 3) 大崎往夫, 木村 達, 喜多竜一, ほか. 肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波熱凝固療法(RFA)の検討. *肝臓* 2001; 42: 22.
- 4) Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453.
- 5) 日本肝癌研究会追跡調査委員会・編. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004-2005). 狹山市: 日本肝癌研究会; 2009.
- 6) Kobayashi M, Ikeda K, Someya T, et al. Stepwise hook extension technique for radiofrequency ablation therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 63: 139.
- 7) 木村 達, 大崎往夫. 動画でわかる肝癌ラジオ波凝固療法の実践テクニック, RFA 適応と禁忌. 東京: 中山書店; 2008.
- 8) 日本肝臓学会. 肝癌診療マニュアル第2版. 東京: 医学書院; 2010.
- 9) European Association For The Study of The Liver,

- European Organisation For Research And Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 908.
- 10) 木村 達, 大崎往夫. 動画でわかる肝癌ラジオ波凝固療法の実践テクニック, 気腹針による作成法, artificial pleural effusion method. 東京: 中山書店; 2008.
 - 11) 木村 達, 大崎往夫. 動画でわかる肝癌ラジオ波凝固療法の実践テクニック, 気腹針による作成法, artificial ascites method. 東京: 中山書店; 2008.
 - 12) Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma : Current status. *World J Radiol* 2010 ; 2 : 417.
 - 13) Inoue T, Kudo M, Komuta M, et al. Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and dysplastic nodules and comparison of detection sensitivity versus MDCT. *J Gastroenterol* 2012 Apr 17 [Epub ahead of print].
 - 14) 大崎往夫, 坂本 梓, 恵荘裕嗣, ほか. RVSの進歩とGd-EOB-MRI時代における新しい臨床応用. *MEDIX* 2011 ; 54 : 8.
 - 15) Minami Y, Kudo M, Hatanaka K, et al. Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for hepatic malignancies : an initial experience. *Liver Int* 2010 ; 30 : 759.
 - 16) 西島規浩, 大崎往夫, 喜多竜一, ほか. 肝細胞癌に対するRFAにおける効果判定基準の提唱—局所再発率の検討から. *肝臓* 2008 ; 49 : 192.
 - 17) Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma : a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1418.
 - 18) 池田敦之, 木村 達, 坂本 梓, ほか. ソナゾイド造影超音波による肝細胞癌のRFA後治療効果判定—造影CTとの比較. *肝臓* 2009 ; 50 : 362.
 - 19) Mori K, Fukuda K, Asaoka H, et al. Radiofrequency ablation of the liver : determination of ablative margin at MR imaging with impaired clearance of ferucarbotran—feasibility study. *Radiology* 2009 ; 251 : 557.
 - 20) 大久保裕直, 國分茂博, 内山 明, ほか. Gd-EOB-DTPAを用いたRFA焼灼マージン評価法. *肝臓* 2009 ; 50 : A63.
 - 21) Numata K, Fukuda H, Morimoto M, et al. Use of fusion imaging combining contrast-enhanced ultrasonography with a perflubutane-based contrast agent and contrast-enhanced computed tomography for the evaluation of percutaneous radiofrequency ablation of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 274.
 - 22) Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 207.
 - 23) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, ほか. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004-2005). *肝臓* 2010 ; 51 : 460.
 - 24) Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2011 ; 11 : 143.
 - 25) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma : radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008 ; 247 : 260.
 - 26) Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis : Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008 ; 47 : 82.
 - 27) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006 ; 243 : 321.
 - 28) Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC confirming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010 ; 252 : 903.
 - 29) Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997 ;

- 25 : 87.
- 30) Yamamoto J, Kosuge T, Saiura A, et al. Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : subgroup analysis according to Milan criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 287.
- 31) Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma : Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepatol Res* 2010 ; 40 : 851.
- 32) 春日井博志, 大崎往夫, 岡 博子, ほか. 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.
- 33) 春日井博志. 肝癌ラジオ波治療の最前線 7. ラジオ波治療の副作用・合併症. *肝臓* 2005 ; 46 : 195.

* * *

○ 第17回 肝血流動態イメージ研究会 記録集

- Gd-EOB-DTPA低信号非多血結節の経過
- 動注CTの現況と将来
- 細胆管細胞癌の画像所見と腫瘍内間質

監修 角谷 眞澄