

肺癌に対するラジオ波焼灼療法

郷原英夫¹・金澤 右^{1,2}

要旨——肺癌は本邦のみならず、世界的にも死亡原因の上位を占める大きな問題となっている。しかし高齢や心肺腎機能などの問題から、根治的治療法である外科的切除根治的手術ができない患者が多いのも事実である。ラジオ波焼灼療法は手術不能肺癌患者の治療法として開発され、近年その有効性、低侵襲性などについて述べた報告が増加している。しかし device の違い、焼灼の出力、時間など未知の部分が多く、治療法は確立されていない。岡山大学では倫理委員会の承認のもと 2001 年 6 月から治療を開始し、以来 2007 年 4 月末までに 312 人、853 結節の肺腫瘍の治療を行ってきた。その結果、累積一次、二次局所制御率は 3 年でそれぞれ 58%、66% であった。生存率についても、原発性肺癌 I 期、肺切除後再発例、大腸癌肺転移症例などでは比較的高い生存率が得られている。今回肺癌に対するラジオ波焼灼療法を、適応、手技、治療成績、合併症、今後の展望などを含めて当施設の経験を中心として述べていく。(肺癌, 2008;48:759-764)

索引用語——肺癌, ラジオ波焼灼療法

Radiofrequency Ablation for Lung Cancer

Hideo Gobara¹; Susumu Kanazawa^{1,2}

ABSTRACT——Primary lung cancer is a worldwide problem, but many patients are non-surgical candidates due to comorbidities. Percutaneous radiofrequency (RF) ablation is a newly developed therapeutic option for unresectable lung cancer. Several authors have reported preliminary and midterm results of this therapy, including its usefulness and minimal invasiveness. However, its technique is not well established. RF ablation for lung cancer has been performed at Okayama University since June 2001 after we obtained approval from our institutional review board. A total of 312 patients with 853 tumors have been treated as of the end of April 2007. Primary and secondary technique effectiveness rate at 3 years is 58% and 66%, respectively. Survival after this therapy seems promising, especially for those patients with unresectable stage-I non small cell lung cancer (NSCLC), with intrapulmonary recurrence after resection of primary NSCLC, and with pulmonary metastases from colorectal cancer. In this paper, we describe the indications, ablation planning, techniques, results, complications, and prospects for the future of this therapy, based on our 6-year experience. (*JJLC*. 2008;48:759-764)

KEY WORDS——Lung cancer, Radiofrequency ablation

はじめに

肺癌は増加の一途にあり、本邦の癌死の第 1 位を占め

ている。さらに転移性肺癌を含めるとその患者数は膨大である。他方 CT による小肺癌の発見や CT ガイド下生検の普及などにより、小肺癌に遭遇する機会も増加して

¹岡山大学医学部放射線科；²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学。

別刷請求先：郷原英夫，岡山大学医学部放射線科，〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1 (e-mail: gobara@cc.okayama-u.ac.jp)。

¹Department of Radiology, Okayama University Medical School, Japan; ²Department of Radiology, Okayama University Graduate

School of Medicine, Japan.

Reprints: Hideo Gobara, Department of Radiology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan (e-mail: gobara@cc.okayama-u.ac.jp)。

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Radiofrequency Ablation Systems Available in Japan

Electrode	Cool-tip	LeVeen	StarBurst XL
Manufacturer	Valleylab	Boston Scientific	AngioDynamics
Shape	straight needle	expandable multitined	expandable multitined
Electrode diameter	17 G	15 or 17 G	15 G
Type	1-3 cm, active tip length	2-4 cm, array diameter	up to 5 cm, array diameter

いる。小肺癌に対する根治的治療法としては、原則として病巣の完全な切除が可能な外科的切除が選択される。しかし高齢、低心肺機能などから切除不能な症例が多く治療方法は限られていた。

一方ラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation；以下 RFA）は、近年肝癌をはじめとしてさまざまな腫瘍に対する低侵襲治療として広く知られるところとなっている。肺癌に対する RFA は 2000 年に Dupuy らにより初めて臨床例が報告され、¹ 以来多くの原発性、転移性肺癌症例の報告が見られるようになってきている。²⁻¹⁰ 本邦でもいくつかの施設で積極的に治療が試みられており、岡山大学でも倫理委員会の承認のもと 2001 年 6 月から治療を開始し、以来多くの症例の経験を蓄積してきた。しかし device の違い、焼灼条件など未知の部分が多く、確立した治療方法は決定していないのが実情である。今回肺癌に対する RFA を、当施設での経験を中心として述べていくことにする。

1. 肺 RFA の特徴

肝などの実質臓器と最も異なる点は、肺が空気を含む臓器であることである。肝臓では超音波を画像ガイドとして用いることが多いが、含気のある肺では超音波は使用できないため、通常 CT ガイド下で手技が行われる。そういう意味では簡便な治療とはいえないが、逆に CT を画像ガイドに用いることは、治療手技は超音波よりも客観的であるといえる。また腫瘍の周囲に含気があるため、空気の熱伝導率の低さからラジオ波により発生した熱が腫瘍内にとどまるといふ効果により、肺はラジオ波に適した臓器であるとされているが、¹¹ 逆にこの効果が治療成績を低下させている側面もあるように思われる。

肺の空気は換気により外界と交通しているため、潜在的に細菌などにより汚染されるあるいはされている可能性があるという特徴もある。さらに肺に電極針を刺入する治療であることから、気胸という合併症が生じるといふ点が肝などの実質臓器の RFA とは異なる点である。

2. 岡山大学での肺 RFA の現況

岡山大学では倫理委員会の承認のもと 2001 年 6 月に肺 RFA の第 1 例目を経験し、以来 2007 年の 4 月現在、

312 症例、853 結節の原発性あるいは転移性肺癌の治療を行ってきた。2004 年 12 月に高度先進医療（現在は先進医療に統合）施設に認定された。

3. 治療適応

原発性、転移性にかかわらず手術不能あるいは手術を拒否した肺癌患者が対象である。絶対的な適応としては原発性肺癌では I 期の非小細胞肺癌と根治切除後の再発例、化学放射線療法後の再発例である。転移性肺癌は議論のあるところであるが、当院では片肺 3 結節までを絶対的適応としている。大きさについては特に上限を設けていないが、3 cm 以下を一応の目安としている。

出血凝固因子は肝癌の場合とほぼ同様で、血小板数 5 万以上、PT-INR は 1.5 以下としている。抗凝固療法をしている症例でも休薬できるのであれば施行可能である。

禁忌事項は出血傾向、ペースメーカー装着患者である。呼吸停止下に穿刺を行うため、患者の協力が必要であることから、手技中の安静が保てない症例、意思の疎通が図れない症例では施行不能である。

4. ラジオ波治療

a) 使用機器

国内で使用可能なラジオ波システムは 3 種類である（Table 1）。当院で使用しているのはこのうち直針である Cool-tip 電極針と、展開針である LeVeen 電極針である。現在では腫瘍を包み込むように焼灼できる特徴から LeVeen 電極針を主として使用している。

b) 治療計画

腫瘍に近い胸壁から穿刺するが、太い血管、気管支は穿刺しないようにしなければならず、葉間経路の穿刺も気胸のリスクが増大するため、穿刺はなるべく避けるようにする。

焼灼の目標は腫瘍の周囲を全周で 5 mm 以上余分に焼灼することとしており、腫瘍の直径が 3 cm の場合 4 cm 以上の焼灼域を得るように計画する。腫瘍が大きい場合焼灼域を重ねて、大きな焼灼域を得る（overlapping ablation）。オーバーラップの方法は電極針の形態によって大きく異なる。単針である Cool-tip 針の場合、電極針の長軸方向の焼灼域が長く、電極針に垂直な方向の焼灼域が短

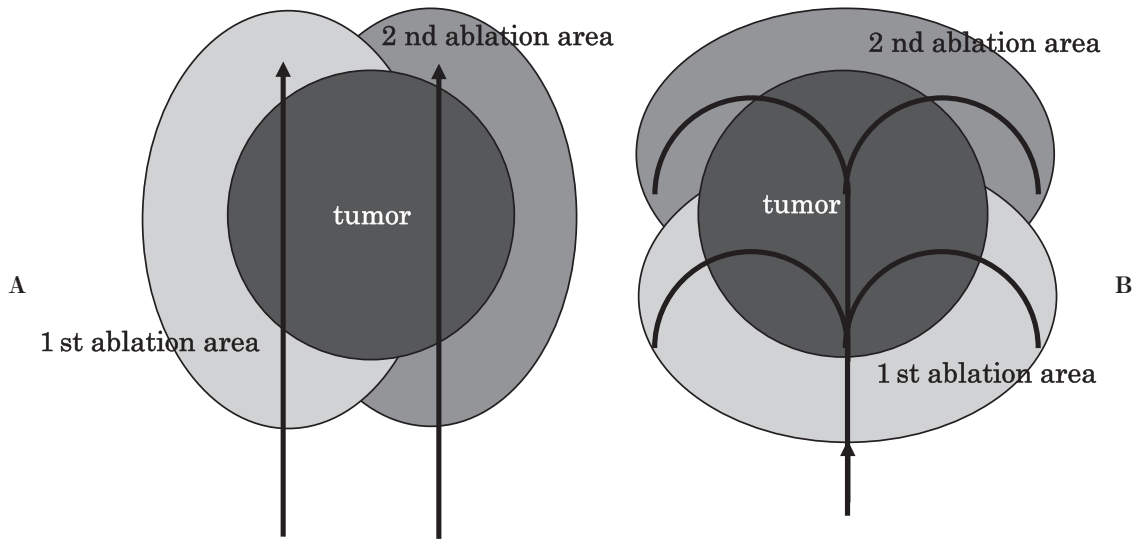


Figure 1. (A) For overlapping ablation, a monopolar electrode (Cool-tip) needs to be introduced into the tumor from different puncture sites. The electrode path should differ from each other with an appropriate spatial interval. (B) An expandable multitined electrode (LeVein) requires only one puncture site for overlapping ablation. Ablation should be sequentially performed at the proximal and distal portion of the tumor.

いため、穿刺方向に平行な複数の穿刺が必要である (Figure 1A). 一方 LeVein 針は展開針であり長軸方向に扁平な球形の焼灼域が得られるため、穿刺と同じ方向にオーバーラップが必要となる (Figure 1B). LeVein 針でオーバーラップさせる場合、穿刺が 1 回であるため Cool-tip 針よりも容易である印象がある。また LeVein 針には直径 4 cm という大きな展開径の電極針がある。しかし心大血管の近傍や横隔膜の近傍では展開針は使いにくいので、この場合は Cool-tip 針を使用するようにしている。

c) 麻酔

麻酔の基本は局所麻酔と経静脈的なフェンタニル投与下で行う。壁側胸膜に近接する腫瘍の焼灼時は疼痛が強いことが多いため、当院では硬膜外麻酔を追加している。

d) 手技

全例 CT ガイド下で行う。当院では CT 透視で経時的に電極針の先端と腫瘍周囲の構造を確認しながら穿刺を行っている。

5. 経過観察 (Figure 2)

CT を基本とする。周囲に十分なマージンを持って焼灼するため、治療後に焼灼域を示す濃厚影の範囲は治療前よりも大きくなる。4 ヶ月を境に縮小に転じることが多いとされる。² 当院では可能な限り造影 CT を追加し、造影効果のない範囲が凝固壊死と考えられるため、治療後早期の陰影が大きい時期でも、治療効果を確認するこ

とができる。

近年 FDG (フルオロデオキシグルコース) を用いた PET が普及し、肺癌の診断に利用されているが、ラジオ波治療後の治療効果判定にも有用である。切除と異なりラジオ波治療後は陰影が残存し、多くの場合陰影は完全に消失しない。FDG-PET は腫瘍の糖代謝の多寡を反映するので、腫瘍が壊死している場合糖代謝の低下により FDG の取り込みが低下する。治療 3 ヶ月後に判定可能とされているが、¹² 至適検査時期は確立されておらず今後の課題である。

6. 治療効果

a) 局所制御率

当院での一次局所制御率は 2006 年までの累計で、1 年 72%、2 年 60%、3 年 58% であった。再発腫瘍に対して再度治療を行った二次局所制御率では 1 年 84%、2 年 71%、3 年 66% であった (Figure 3)。⁵ 再治療が施行できる点はその他の局所療法に比べてラジオ波が優れている点である。代表的な中期成績の報告例を Table 2 に示すが、^{3,6} ほぼ同様の結果といえる。

局所制御率に影響をおよぼす因子としては多変量解析の結果、腫瘍が大きい場合、Cool-tip 電極針で治療した場合に有意に不良であるという結果が得られた。⁵

b) 肺癌

手術不能な I 期の非小細胞肺癌はラジオ波治療の最も良い適応であるといえる。当院での治療成績は 22 例と少

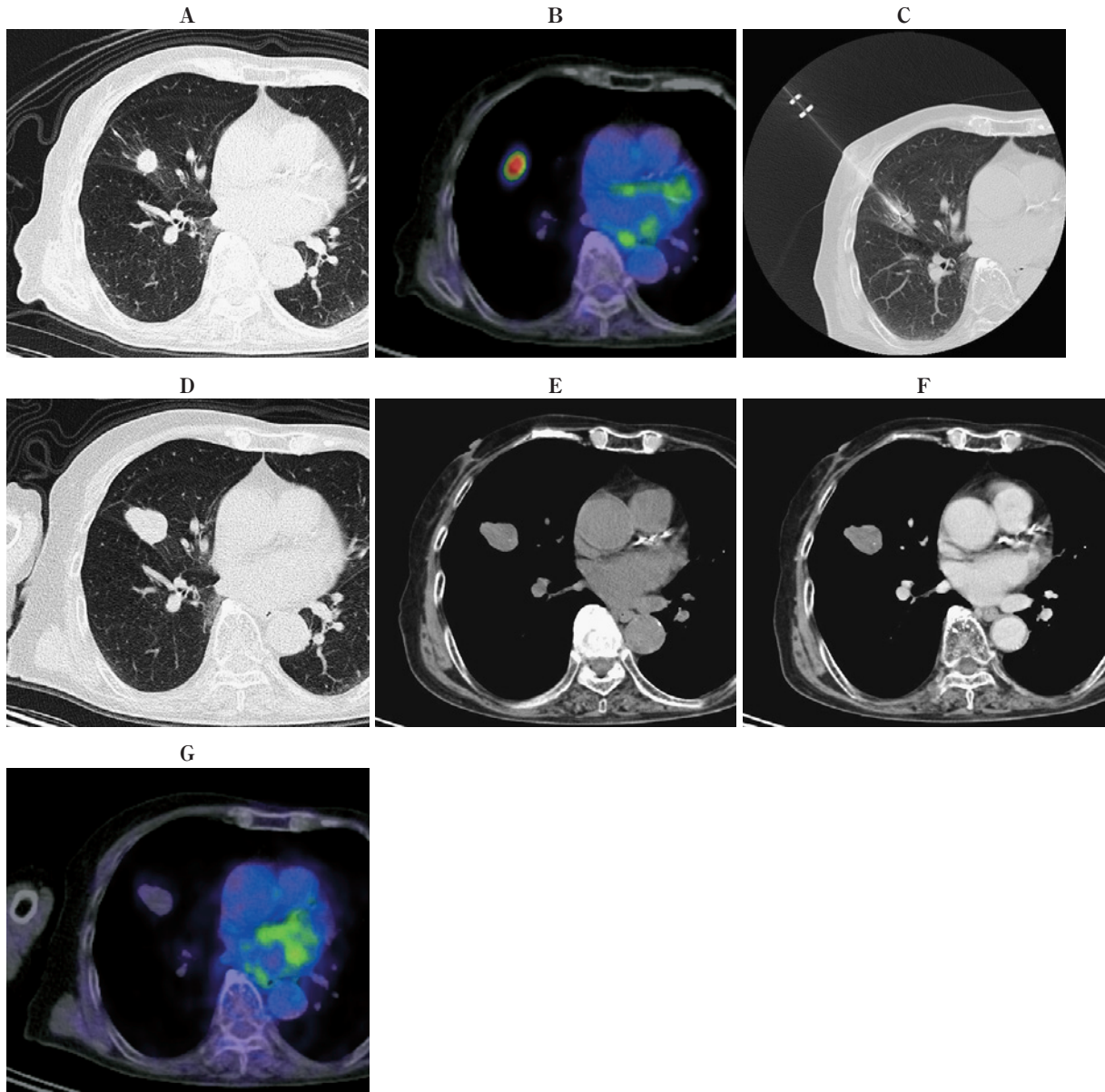


Figure 2. An 88-year-old woman with primary adenocarcinoma. (A) CT image shows a small tumor in the right lower lobe. (B) PET-CT shows remarkable FDG accumulation to the tumor. (C) CT fluoroscopic image during RF ablation demonstrates an expandable multitined electrode introduced into the tumor. (D) Three months after radiofrequency ablation, the tumor diameter is larger than that before treatment, but CT attenuation of the tumor did not increase after (F) administration of contrast medium, compared with that before it (E). PET-CT shows no substantial FDG accumulation to the tumor (G).

ないものの、2006年2月までの累計で経過観察期間2～51ヶ月、平均22.2ヶ月で、累積1年、2年、3年生存率はそれぞれ、90%、84%、74%であった。疾患特異生存率にすると、それぞれ100%、93%、83%と高い生存率が得られている。⁷

肺切除後の肺内再発32症例では、経過観察期間1～47ヶ月、平均9.5ヶ月で、累積生存率は1年89%、2年

63%、3年37%であった。再発症例であることを考えると良好な成績であるといえる。

c) 大腸癌肺転移

大腸癌肺転移は病変数が限られている場合切除の対象となる。近年化学療法が進歩しているものの、手術後症例、化学療法無効例などではラジオ波が良い適応となる場合がある。当院で肺内転移巣をすべて治療できた27

症例での成績では、累積生存率は1年96%、2年54%、3年48%であった。肺外転移巣がなかった例に限ると、1年100%、2年76%、3年68%であり、肺外転移巣が存在した例に比して有意に生存率が高かった。¹¹ 生存率に寄与する因子としては当院では肺外転移巣の有無が、文献的にも肺外転移巣の有無と腫瘍の大きさ(>3 cm)が有意な因子とされている。^{9,10}

7. 副作用・合併症

a) 副作用

副作用の代表は発熱と疼痛である。いずれも post ablation syndrome といわれる反応であるといえ、焼灼に対する生体反応、防御反応である。いずれも治療した病変数が多い場合、大きい場合などに強い。

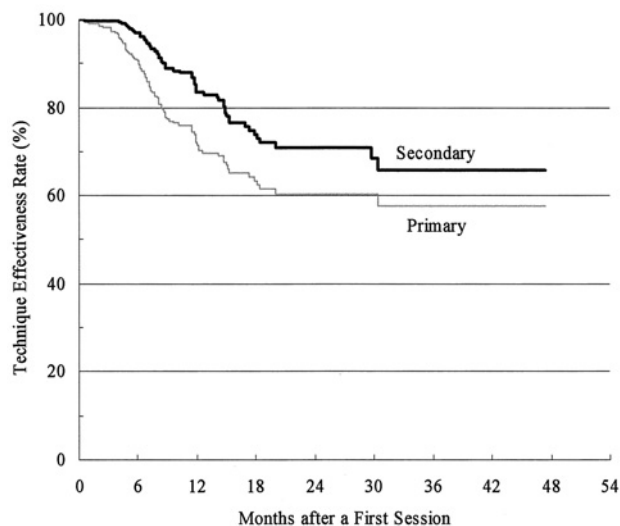


Figure 3. Overall technique effectiveness rates in all 342 lung tumors. The primary and secondary technique effectiveness rates were 72% and 84% at 1 year, 60% and 71% at 2 years, and 58% and 66% at 3 years, respectively. (CANCER, Vol.107, No.12, 2006, 2873-80. This material is reproduced with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

b) 合併症

合併症で最も多いのは気胸である。肺に電極針を刺入して治療する以上避けられない合併症といえる。当院での224セッションでの集計では気胸は52%に発生し、そのうちドレナージが必要となったのは24セッション(11%)であった。¹³ 男性、肺切除歴なし、治療病変が多い、穿刺経路が長いこと、などが発生の危険因子であった。非常に稀ではあるが、気胸が難治性となる場合があり、その場合は外科的修復が必要となる。¹⁴

次に問題となるのが胸膜炎である。当院の310セッションの集計では7セッション(2.2%)に生じた。壁側胸膜に接した腫瘍の焼灼後に発生することが多く、抗生物質に反応することは少なく、細菌が証明されることも稀であることから、胸壁の熱損傷による無菌性胸膜炎であると推測している。

その他に血胸、穿刺経路への播種¹⁵などが重篤な副作用としてあげられる。当院での経験はないが空気塞栓の報告がある。¹⁶ 当院のCTガイド下肺生検では0.4%に生じており、¹⁷ 肺ラジオ波焼灼術においても無縁ではない。重篤な場合致死的となることもあり、患者の状態、CTでの心、大血管の経時的な観察が重要である。

8. 併用療法

原発性、転移性肺癌にかかわらず併用療法は重要である。化学療法、放射線治療、気管支動脈塞栓術との併用などが報告されているが、^{18,19} 検討は十分ではない。

9. 治療の限界、問題点

3 cm以上の大きな腫瘍、心・大血管に接する腫瘍の治療効果、²⁰ perfusion-mediated tissue cooling(血流による冷却効果)の問題などは現時点で解決できていない。²¹

本邦ではラジオ波凝固療法は肝腫瘍に対する治療法として承認されているのみであり、肺腫瘍に対するラジオ波凝固療法は薬事法上の適応外である。このため限定的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了した。今後は使用確認試験、臨床試験を経て保険収載されることが望ま

Table 2. Midterm Results of RF Ablation for Lung Cancer

Author	No. of patients/tumors	Electrodes	Follow-up period mean (range)	Technique effectiveness rates
Ambroggi et al. (2006)	54/64	StarBurst XL	24 months (6-50)	61.9% (39/63)
de Baère et al. (2006)	60/100	LeVein	minimum 1 year	93%, 18 months, 95% (< 2 cm)
Hiraki et al. (2006)	128/342	Cool-tip/LeVein	12 months (12-47)	58%, 3-year
Simon et al. (2007)	132/162	Cool-tip	20.5 months (3-74)	57%, 3-year, < 3 cm 25%, 3-year, ≥ 3 cm

れる。

おわりに

肺ラジオ波焼灼療法は、手術不能肺癌患者にとって有望な治療方法のひとつとなり得ることが示された。しかし治療手技の確立などを含め、解決しなければならない課題は数多くあるのも事実である。これらをひとつひとつ解決し、さらに有効で低侵襲な治療へと発展させていく必要がある。

REFERENCES

- Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:57-59.
- Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, et al. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology.* 2004;231:850-857.
- Ambrogi MC, Lucchi M, Dini P, Melfi F, Fontanini G, Faviana P, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:177-183.
- de Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology.* 2006;240:587-596.
- Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T, Gobara H, Sano Y, Mukai T, et al. Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer.* 2006;107:2873-2880.
- Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology.* 2007;243:268-275.
- Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 non-surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1306-1312.
- Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1529-1537.
- Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:393-398.
- Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from colorectal cancer: midterm results in 27 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:1264-1269.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McLoud TC. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Acad Radiol.* 1995;2:776-784.
- Okuma T, Okamura T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Toyoshima M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of patients with unresectable recurrent or metastatic lung cancers after CT-guided radiofrequency ablation: preliminary results. *Ann Nucl Med.* 2006;20:115-121.
- Hiraki T, Tajiri N, Mimura H, Yasui K, Gobara H, Mukai T, et al. Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors. *Radiology.* 2006;241:275-283.
- Sakurai J, Hiraki T, Mukai T, Mimura H, Yasui K, Gobara H, et al. Intractable pneumothorax due to bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:141-145.
- Yamakado K, Akeboshi M, Nakatsuka A, Takaki H, Takao M, Kobayashi H, et al. Tumor seeding following lung radiofrequency ablation: a case report. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28:530-532.
- Ghaye B, Bruyère PJ, Dondelinger RF. Nonfatal systemic air embolism during percutaneous radiofrequency ablation of a pulmonary metastasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:W327-328.
- Hiraki T, Fujiwara H, Sakurai J, Iguchi T, Gobara H, Tajiri N, et al. Nonfatal systemic air embolism complicating percutaneous CT-guided transthoracic needle biopsy: four cases from a single institution. *Chest.* 2007;132:684-690.
- Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, et al. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2006;129:738-745.
- Hiraki T, Gobara H, Takemoto M, Mimura H, Mukai T, Himei K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation combined with previous bronchial arterial chemoembolization and followed by radiation therapy for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1189-1193.
- Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Fujiwara H, Tajiri N, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors close to the heart or aorta: evaluation of safety and effectiveness. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:733-740.
- Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9:101-111.