



Title	肝細胞癌に対する“根治的”放射線治療
Author(s)	松浦, 正名; 石川, 敦子; 中島, 信明 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(7), p. 628-635
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15615
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

肝細胞癌に対する“根治的”放射線治療

松浦 正名¹⁾ 石川 敦子¹⁾ 中島 信明¹⁾
伊東 和樹²⁾ 松本 美幸³⁾

1) 静岡県立総合病院放射線科 2) 同消化器科 3) 同病理検査科

Radical Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Masana Matsuura¹⁾, Atsuko Ishikawa¹⁾,
Nobuaki Nakajima¹⁾, Kazuki Itoh²⁾
and Miyuki Matsumoto³⁾

Sixteen patients with residual or recurrent HCC following TAE were treated by radiation therapy (RTx). The total dose ranged from 58-64 Gy(TDF 99-113). RTx was performed between June 1988 and March 1991. A daily dose of 2 Gy, 5 days/week, or 3 Gy, 3 days/week, delivered by LINIAC 10 MV X-ray was selected. Tumors in the upper or lateral portion of the right lobe of the liver were selected in order to avoid radiation of the gastrointestinal organs. Liver function was evaluated by monitoring the clinical stage (General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Liver Cancer Study Group of Japan) before and after RTx. Local control rates following RTx were 75% at 6 months, 45% at 1 year, 45% at 2 years and 36% at 3 years. Survival rates following initial therapy were 87.5% (1 year), 50% (2years) and 34.3% (3 years). Among patients in clinical stages II and III,

liver function tended to be aggravated following RTx, whereas patients in clinical stage I tended to remain in stage I. A Radiation dosage of 60 Gy is tolerable if patients in clinical stage I are selected and the gastrointestinal organs are excluded from the radiation field.

はじめに

肝細胞癌 (HCC) に対する集学的治療は、現在肝切除、肝動脈塞栓療法 (TAE) および経皮的エタノール局注療法 (PEI) の三者が主であり、放射線治療を集学的治療の一環に組み入れている施設は少ない。われわれは 1983 年開院当初より HCC に対する放射線治療を積極的に試みてきた。しかし初期には切除・TAE とも非適応の高度進行例に対する姑息的かつ単独の治療法として位置づけたため、完遂できない症例も多く十分な成績は得られなかった。そこでこの反省に立ち 1988 年 6 月以降、HCC に対する放射線治療をすでに殺腫瘍効果を確認されている TAE・PEI への付加療法、すなわち集学的治療の一環として位置づけると同時に、近年注目されつつある高線量域での治療効果を期待して新たな治療プロトコルを設定した。すなわち消化管を含まず、肝病巣部に十分な線量を投与可能な照射野を設定できる症例 (右横隔膜下から肝右葉外側域の病巣) に限定して、局所の治癒をめざした“根治的”放射線治療の試みを開始した。

Research Code No : 605

Key words : Hepatocellular carcinoma,
Radical radiation therapy, Side effect

Received May. 7, 1993; revision accepted Jul. 28, 1993

1) Department of Radiology Shizuoka General Hospital/2) Department of Hepatology Shizuoka General Hospital/
3) Department of Pathology Shizuoka General Hospital

Table 1 Location and size of the primary tumor at initial examination, frequency of TAE before RTx

case	age	location	size(cm)	Vp	metastasis	pre-RTx Therapy
1	69F	S8	4.1			TAE3
2	61F	S6-7	9.6	Vp2	N3	TAE1
3	67F	S5-8	6.6	Vp1	IM2 B2	TAE3
4	71F	S7	6.5			TAE2
5	62M	S7-8	10.4	Vp3	IM3	TAE3
6	53M	S8	4.5		IM2	TAE2/PTPE
7	59M	S8	6.2	Vp2	IM2	TAE1/infusion
8	59M	S7	4.8		IM2	TAE2
9	67M	S4-8	7.9		lung	TAE1
10	65M	S5-8	9.0	Vp1	IM3	TAE2
11	58M	S8	10.0		IM2	TAE2
12	58M	S8	3.5		IM2	TAE1
13	55M	S7-8	5.8	Vp3	IM3	TAE4
14	61M	S8	10.2			TAE2
15	77M	S8	4.2			TAE1/PEI1
16	60M	S7-8	11.5		IM2	TAE3

PTPE; peracutaneous transhepatic portal embolization

Vp; portal invasion B; biliary invasion

IM; intrahepatic metastasis, according to The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer

対象と方法

静岡県立総合病院において1983年2月から1991年1月までの8年間に肝原発巣に放射線治療を施行した切除不能HCC症例は44例であった。このうち1988年6月から1991年1月までに17例に対して58Gy (TDF99)以上の「根治的線量」による放射線治療を試み、心不全にて中断した1例を除く16例を今回の検討対象とした。これら16例の放射線治療適応規準は、主腫瘍が右横隔膜下または右葉外側にあり、根治的線量を確保するために消化管(特に胃・十二指腸)を照射野に含めずに治療が行えるものとした。年齢は53歳から77歳(平均62歳)、男女比は12:4で、TAEまたはPEI後の残存または再発例であった。初回治療(TAEまたはPEI)から放射線治療までの期間は1カ月から3年5カ月、平均9カ月であった。原発巣の腫瘍径は初診時で3.5~11.5cm(平均7.2cm)、放射線治療開始時では3.0~10cm(平均6.4cm)であった。腫瘍占拠部位、初診時の腫瘍径と進展度、および照射前の併用療法とその回数をTable 1にまとめた。

照射法は10MV X線による前後あるいは斜入対向2門照射とし、入院治療例では2Gy週5回法、外来治療例では3Gy週3回法とした。総線量は58~62Gy (TDF99~113)、照射野の大きさは6×7~10×10cmで肝内転移巣は必ずしも照射野に含めなかった。また肝機能上の制約は特に設けなかった。放射線治療開始時の臨床病期はI期が10例、II期が5例、III期が1例であった。

治療効果の判定は主としてCT画像により、主病巣が低濃度化し造影剤増強されない場合に「局所制御良好」とし、造影剤増強される場合を局所制御されないとした。また治療前後で血管造影が行えた例では、腫瘍濃染の消失をもって制御されたと判断したほか、3例では剖検肝の肉眼のおよび組織学的所見を参考とした。上記の規準により1993年4月20日時点での局所制御率、放射線治療開始日からの生存率、初回治療日からの生存率をKaplan-Meier法を用いて算出した。

治療の副作用については、臨床所見のほか、肝予備能の変化を放射線治療前と治療終了後3カ月以降の臨床病期を用い、また肝の形態学的変化をCT像にて評価した。

Table 2 Total dose, local control following RTx and cause of death

case	dose(TDF)	local control	cause of death
1	60(99)	×	primary tumor, IM, ovarian meta.
2	61.5(108)	○	IM and LN metastasis
3	60(99)	○	brain and lung metastasis
4	60(99)	×	primary tumor (rupture)
5	60(99)	×	tumor extension beyond the field
6	60(113)	×	primary tumor
7	58(103)	×	primary tumor
8	60(99)	○	hepatic failure
9	60(99)	×	lung metastasis
10	64(105)	×	alive
11	60(113)	×	alive
12	62(107)	○	renal failure
13	60(113)	○	alive
14	60(113)	○	alive
15	60(99)	○	IM
16	60(99)	×	alive

Gy

結 果

全例で照射期間中に治療を中断するような重篤な副作用は見られなかった。通院治療例でも予定どおり治療を完遂できた。16例中7例(44%)で放射線治療開始より3カ月から41カ月の間に局所制御を得た(Table 2)。

放射線治療開始日からの照射野内累積局所制御率は、6カ月75.0%、1年45.0%、2年45.0%、3年36.0%であった。照射野内局所再発は1年以内に見ることが多く、1年以降の例は1例のみであった(case 16)。

case 1, 5は剖検にて原発腫瘍は壊死を示した部分が広く認められたが、一部にviableな腫瘍組織が認められた。この2例では同一の照射野内でもTAEの効果の少なかった被膜を持たない肝内転移巣のほうが、被膜をもつ原発巣よりviableな腫瘍が多い傾向があった。

case 10, 11は局所制御は得られなかったが、照射後2年の現在も照射野内の腫瘍は増大がみられず生存中である。再発は原発巣内部から起こってくる場合と、原発巣から連続してVpやVvが増大してくる場合、または原発巣に近接したIM

が増大してくる場合があった。また後2者と関連して照射野辺縁の線量の低下した部分に一致した再発と考えられるものがあった。放射線治療期間中の腫瘍径の変化は緩徐で照射野の縮小が行えたのは1例だけであった。放射線治療終了後の腫瘍径の経時的変化で50%未満の縮小率を示したものの(NC)は11例、50%以上の縮小率を示したものの(PR)は5例で完全消失例はなかった。放射線治療開始からの生存率は1年75.0%、2年43.8%、3年35.0%であった。局所制御率とともにFig. 1に示す。初回治療からの生存率は、1年87.5%、2年50.0%、3年34.3%、4年34.3%、5年22.9%であった。

根治的照射16例の初回治療からの生存率を、根治的照射を開始する以前の1983年から1987年までのTAE単独治療例37例の生存率とともにFig. 2に示す。これら37例は腫瘍径が40mm以上(平均68mm)、臨床病期はI-II、遠隔転移がなくVp3でない症例が選ばれている。TAE例の生存率は1年43.2%、2年18.9%、3年0%で0.1%の危険率で有意差が見られた。1993年4月20日の時点での遠隔状況は、生存5例、死亡11例である。生存5例すべてが担癌状態であり、

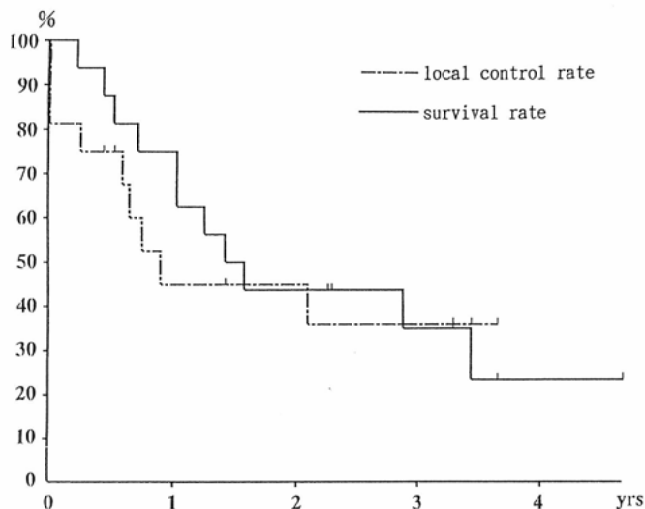


Fig 1 Local control rate and survival rate after radiation therapy

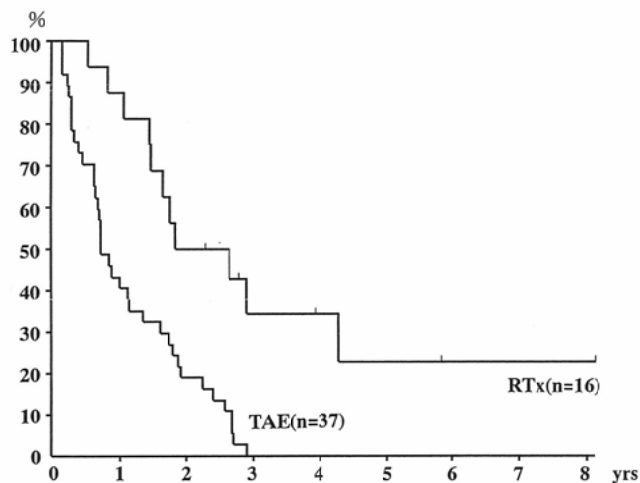


Fig 2 Survival rates for RTx and TAE-groups

うち3例は局所制御が得られず、他の1例は照射野外のみの再発、1例は原発巣は制御されているが照射野内転移が認められた (case 13).

死亡例11例の死因は (Table 2), 原発腫瘍の悪化による癌死3例, 遠隔転移巣による癌死2例, 両者の併存2例, 照射野外への肝内転移による癌死2例であった。肝癌の進展によらぬ肝不全と腎不全によるものが1例ずつあった。

case 4と6では腫瘍は肝表にあり, 放射線治療開始から263日, 378日後に腹腔内破綻出血で死亡した。

肝不全で死亡した case 8 では照射部位の萎縮

は進行性で, かつ非照射肝の腫大は認められなかった。この症例に限って病変は右葉S7の内側にあり, 左右の門脈一次分枝や外側区の一部が照射野に含まれていたことが進行性の肝予備能の低下の原因と考えられた。腫瘍の再増大は見られなかった。

case 12はもともと低腎機能で繰り返しのTAEが行えず, 放射線治療の適応とした症例であるが最終的に腎不全で死亡した。

放射線治療前と放射線治療終了後3カ月以降の臨床病期の変化を Table 3 に示す。照射開始前I期では変化のないもの8例, II期とIII期に悪化し

Table 3 Clinical stage before and after RTx

case	field size	change of the clinical stage	hypertrophy of the non-irradiated liver on CT
1	49	II → II	
2	84	II → III	-
3	72	II → II	+
4	80	I → III	-
5	63	II → III	-
6	49	III → III	+
7	56	I → I	+
8	48	I → II	-
9	100	I → I	+
10	81	I → I	+
11	85	I → I	+
12	42	II → III	-
13	64	I → I	+
14	85	I → I	+
15	42	I → I	+
16	80	I → I	+

cm²

たものが1例ずつであった。

放射線治療前II期の5例では、変化のないもの2例でIII期への悪化は3例であった。次に臨床病期の変化とCTスキャンでの肝の形態像の変化との関連をみると、臨床病期に変化のないI期の8例中7例とII期の2例中1例では、放射線治療後に肝左葉の腫大が認められた。

一方病期の悪化が見られた5例はすべて左葉の腫大が見られなかった。代償性腫大を起こしにくい原因として肝硬変による左葉外側区の萎縮が強いもの、広範囲TAE(TAI)の併用、照射野内に左葉外側区が含まれていること(case 8)などがあげられた。

CTスキャンでの被照射肝の吸収値は、治療中～直後は単純CTで低濃度域、造影CTでは高濃度域として認められ、緩徐に萎縮へと移行した。放治終了後、1-13カ月で腹水の増加を見たものはcase 2, 4, 8, 12の4例であり、これらでは左葉の代償性腫大は認められなかった。

症例提示

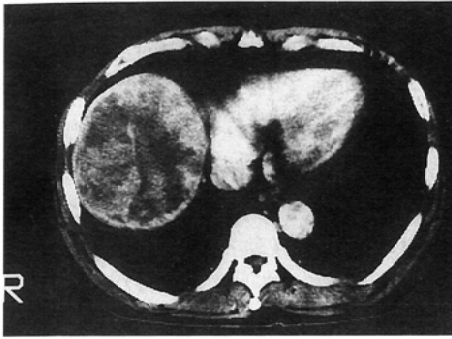
case 14 (Fig. 3) 61歳男性, C型慢性肝炎,

初回CTで右横隔膜下S8に径10cmの腫瘍内出血を伴うHCCが見られた(a)。初回のTAEから3カ月後のCTで腫瘍の残存が見られ(b), 放射線治療施行。照射開始から2年3カ月のCTで造影剤増強される腫瘍は認められず(c)。放射線治療から3年7カ月, 初回治療から3年11カ月生存中である。

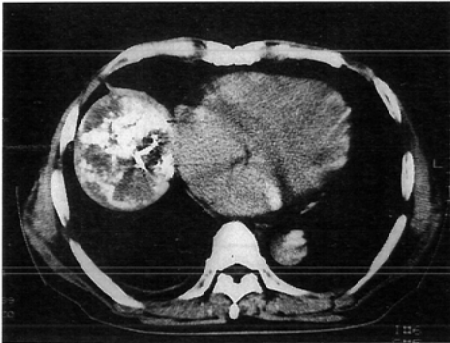
case 15 (Fig. 4) 77歳男性, C型肝硬変, 肝硬変で経過観察中, S8に径4cmのHCC(a)がみられPEIを2回, TAEを1回施行した。初回TAEから9カ月後再発をきたした(B)ため60Gy照射。放射線治療から2年10カ月後のCTで腫瘍は造影剤増強されず(c), 初回治療(TAE)から4年3カ月後に照射野外再発で死亡したが, 剖検時の病理学的検討でS8の原発巣は食道癌取扱い規約におけるGrade 3の効果¹⁾が認められた。

考 察

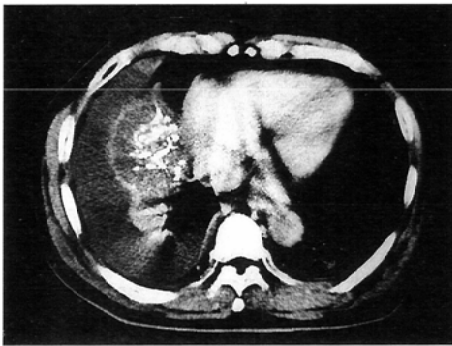
HCCに対する集学的治療のなかで, かつては悲観的な意見が見られた²⁾放射線治療はいまだ一般的治療にはなっていない。しかし有効である



(A)



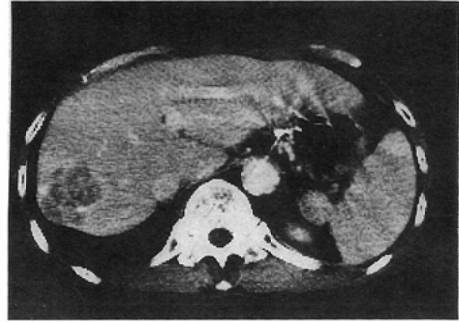
(B)



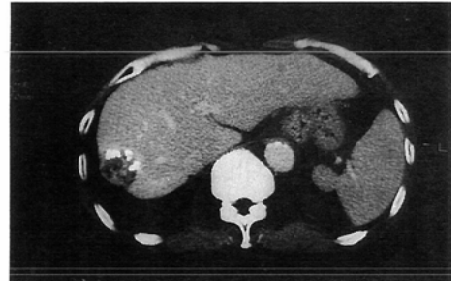
(C)

Fig. 3 case 14

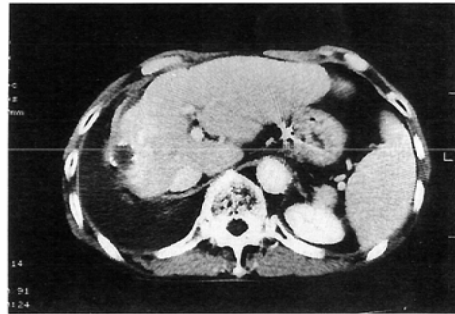
61-year-old male with HCV(+) chronic hepatitis: On admission, large HCC could be seen in the S8 just beneath the right diaphragm. (A) Three months following 2nd TAE, residual tumor was detected, (B) and radiation therapy was performed. Twenty seven months following radiation therapy, tumor regressed and no contrast enhancement was observed.



(A)



(B)



(C)

Fig. 4 case 15

77-year-old male with HCV (+) liver cirrhosis: During follow up of liver cirrhosis, HCC measuring 4cm in diameter was detected. (A) Nine months following PEI and TAE, local recurrence of the tumor was recognized (B). Thirty four months following radiation therapy, no contrast enhancement of the tumor could be seen. Radiation hepatitis was also noted as well enhanced area in the right lobe.

とする報告も増加しつつあり³⁾⁴⁾, 近年では特に高線量域における治療効果が注目されている

⁵⁾⁷⁾. TAEは切除不能HCCに対する標準的治療となったが、長期的な局所制御には限界があ

り⁸⁾, その病理学的な根拠も報告されている⁹⁾.
そこでTAEの欠点を補う手段として, 放射線治療が局所制御の向上に寄与できるかどうかについて検討した.

従来の報告の多くは, 放射線肝障害と消化管の低耐容性に対する危惧から30~50Gy程度の低線量域での治療によるものであり, これら低線量域での効果を論じていたにすぎない. 至適線量については結論は出ていないが, 50Gy未満での線量では不十分と思われ, より高線量域での治療へと移行すべきと考える.

放射線肝障害は転移性肝癌に対する全肝照射の検討によるものが多く, 耐容線量は全肝で30~35Gyといわれている¹⁰⁾. 一方局所照射については明確な耐容線量は出されていないが, 部分肝照射で50~60Gyまで照射した報告^{6), 7), 11)}が見られる. 耐容線量は肝硬変の程度, TAEなどの先行治療の程度, 回数などにより変化しうる. 既報のごとく40Gy以上照射された被照射肝は, 放射線肝炎から肝萎縮への移行が必発で, かつ不可逆性であり¹²⁾, 照射される非癌部肝実質の機能の保持が不可能と考える. よって抗腫瘍効果のみに注目し, 根治線量を60Gyと仮定した放射線治療を行うこととした. また十分な線量を投与することが治療の根本との考えから, 対象をHCC一般ないし肝門部の門脈腫瘍栓ではなく, 消化管を照射野に含めず高線量域のとれる右葉上部または外側の病巣に限定した. またTAEやPEIを先行し, 主病巣が縮小した後に残存病巣に対して放射線治療を施行したほうが, 照射野内に含まれる非癌部肝実質の容積を減らすことができると考えた. この方法によると, 肝内小転移巣は先行したTAEで十分治療できる利点もある. またリピオドールを用いたTAE後では透視下で腫瘍部の確認もでき位置決めが容易となる. 放射線治療は腫瘍内に分布する栄養血管を閉塞することによる腫瘍壊死すなわち腫瘍母地効果も期待できるため, 今回の16例のなかにはなかったが, 繰り返しのTAEにより肝動脈が荒廃して側副血管から養われている症例でも, TAEに類似した効果が期待できると予想される. 一方2例において腫瘍破裂

が死因となっており, 肝表に腫瘍が存在した場合には放射線治療による肝被膜の脆弱化が腫瘍破綻をさらに起こしやすくしている可能性がある. 局所制御率はまだ十分とはいえ線量をあげる必要はあると思われる. 一方主腫瘍から連続したVpや周囲増殖型の腫瘍は局所再発の原因となりやすいことから, 呼吸性移動の問題も含めこれらを照射野に含める工夫が必要と考えられる.

HCCではほとんどの例で肝硬変が既存し, 臨床病期I期の肝硬変でさえ非照射部の腫大により, 照射による萎縮部分の機能を補っている. この非照射肝の容積を十分残す照射野の設定が可能であれば照射野の拡大や線量をさらにあげることが可能である. 70Gy以上の照射も今後検討すべき課題と思われる.

結 語

TAE後の残存, 再発肝細胞癌16症例に対して58Gy以上の高線量による放射線治療を行った. 臨床病期がI期例では治療後も肝予備能は保たれていた. 一方臨床病期II, III期例では肝機能悪化例があり, より狭い照射野で正確に治療する配慮が必要である. 肝予備能を考慮し消化管を含まない照射野を設定すれば, 60Gyは安全な線量で局所制御能も向上すると考えられた.

文 献

- 1) 放射線ならびに制癌剤の治療効果の組織学的判定基準: 食道癌取扱い規約第8版, 47-48, 金原出版株式会社
- 2) A. M. G. Cochrane, BSc, MRCP et al: Quadruple Chemotherapy Versus Radiotherapy in Treatment of Primary Hepatocellular Carcinoma, *Cancer* 40: 609-614, 1977
- 3) 長島通, 竜崇正, 向井稔 他: 脈管内腫瘍塞栓合併肝細胞癌の治療, *肝臓*, 28: 735-744, 1987
- 4) 吉川正治, 江原正明, 大藤正雄 他: 放射線療法と肝動脈塞栓療法との併用による肝細胞癌の治療, *日消誌*, 87: 225-234, 1990
- 5) 大原潔, 菅原信二, 吉田次男 他: 肝癌集学的治療における肝部分照射の放射線耐容, *日医放会誌*, 50: 146-154, 1990

- 6) 御厨修一, 牧野正興, 幡野和男: 肝癌の放射線治療, 臨床肝癌5治療(非視血的), 織田敏次監修 講談社
 - 7) 長島通, 竜崇正, 向井稔 他: 肝癌放射線治療の至適線量に関する基礎的臨床的検討, 肝臓, 26: 67, 1985
 - 8) 伊東和樹: 肝細胞癌の塞栓化学療法: 血管塞栓術のノウハウ, 123-132, 1993, 癌と化学療法社
 - 9) 神代正道, 中島敏郎: 病理からみた TAE の効果 臨外, 39: 979-985, 1984
 - 10) Ingold J A, Reed G B, Kaplan H S et al: Radiation hepatitis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 93: 200-208, 1965
 - 11) 大川智彦, 中間昌博, 小川伸一郎 他: 転移性肝癌に対する放射線治療経験, 癌の臨床, 23: 822-830, 1977
 - 12) 松浦正名, 桜井英幸, 中島信明 他: 肝細胞癌の放射線治療における放射線肝炎の検討, 日本医放会誌, 51: S 219, 1991
-