The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝癌集学治療における肝部分照射の放射線耐容
Author(s)	大原, 潔; 菅原, 信二; 吉田, 次男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(2), p. 146-154
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17262
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：50（2），146—154，1990（平2）

肝癌集学治療における肝部分照射の放射線耐容

筑波大学放射線科（臨床医学系[1]，附属病院[2]）
大原　潔[1]　菅原　信二[2]　吉田　次男[2]
松枝　清[2]　倉本　憲明[1]　秋貞　雅祥[1]

（平成元年5月2日受付特別掲載）
（平成元年10月5日最終原稿受付）

Radiation Tolerance of Partially Irradiated Liver in a Multidisciprinary Treatment for Hepatoma

Kiyoshi Ohara[1], Shinji Sugahara[2], Tsuguo Yoshida[2], Kiyoshi Matsueda[2], Kemmei Kuramoto[1] and Masayoshi Akisada[1]
Department of Radiology, Institute of Clinical Medicine[1], The University Hospital[2], University of Tsukuba

Research Code No. : 606

Key Words : Liver, Hepatoma, Radiation tolerance, Volume dose

Radiation tolerance of the partially irradiated liver was studied in eight patients with primary hepatoma treated by a multimodal approach. Seven patients were treated by transarterial embolization therapy (TAE) with Lipiodol-MMC, and two patients were treated by operation, combined with radiotherapy. Six patients had liver cirrhosis and the other one had renal dysfunction.

Respiration-gated irradiation was employed to reduce a treatment volume for seven patients. Radiation portals were carefully tailored using the embolized Lipiodol or a metal clip inserted into the tumor as references. Two or three portals were used for each patient. The treatment volume ranged from 64 to 1400 cm^3. The target dose ranged from 50.4 Gy to 81.0 Gy, from 73.5 to 108.6 in TDF.

Liver function tests (GOT, GPT, LDH, ALP, ChE and total Bilirubin) were examined for 30 weeks after initiation of irradiation. Three patients showed abnormal value in more than 5 tests. Of these three patients, the hepatic hilum was included in the treatment volume in two, and the tumor progressed during the observation period in two. Leukopenia and thrombopenia were observed, but these values were not below 2000 and 40000/mm^3, respectively, although the thrombocyte count before irradiation was below 100000/mm^3 in 7 patients. AFP titers decreased after the treatment in six out of seven patients with abnormally elevated pretreatment titer. The survival period after staring irradiation was 6.5 to 25 months. "The volume dose" did not correlate well with the degree of the liver function aggravation.

In conclusion, a tolerance dose of a partially irradiated liver is considered to be high when the multimodal treatment of hepatoma is employed even in the patients with liver cirrhosis. Further clinical studies are indispensable to determine the tolerance dose.

はじめに

肝癌に対する放射線療法の意義・役割については未だに十分な評価がなされていない．その理由としては，肝の放射線耐容が全肝照射の結果に基づいて低いと見なされてきたこと，そのため肝癌の放射線治療効果を評価するに足る症例数の蓄積

がなかったことなどがあげられる．しかし腫瘍の局在並びにその形状の診断精度が向上した今日，腫瘍部に集中して照射を行い肝及び肝癌に対する放射線照射効果について評価を積み重ねていくことは，肝癌の集学治療適応の拡大及び治療成績向上に大きく貢献すると考えられる．

我々は手術不能と考えられた肝癌に対し，Lipiodol-MMC懸濁液による経肝動脈塞栓療法(TAE)に加えて腫瘍部に限局した放射線療法の併用を行ってきた．この併用療法において肝の放射線耐容を慎重に観察しながら徐々に総線量を増加してきたが，本稿では主として集学治療における肝部分照射の放射線耐容について検討を加える．

対象と方法

対象症例

筑波大学附属病院において放射線療法を行った肝細胞癌のうち50Gy以上の照射がなされた8症例を対象とした（Table 1）．年齢は55～67（平均59.6）歳，全例男性であった．全例に腫瘍マーカ(AFP)の値の上昇がみられたが，1例は再発後に上昇したものであった．また6例に肝硬変症の合併がみられた．

放射線照射は手術，TAEなどの効果が不十分もしくは適応できなかった症例を対象としており，従って以下のごとく種々に前治療，後治療が併用された．TAEは腎不全のみられた1例を除く全例に行われた．照射開始前に行われた症例は6例でMMCの総用量は6～22mgであった．照射の途中で行われた症例5は初回のTAEと照射にもかかわらずAFPが上昇を続けたため再度施行され，初回指摘されなかった病巣と門脈腫瘍塞栓の存在が確認された．照射終了後に行われた5例のうち4例（症例1，2，6，7）はその後出現した新病巣に対して，2例(症例3，7)はAFP値の低下が十分でないため照射に引き続いて行われたものであった．

全治療経過中3例に対して手術が行われた．症例2では3病巣中1病巣のみ核出術と化学療法のための肝動脈カニュレーションが行われ，大きい方の病巣を放射線治療の対象とした．症例4では病巣切除断端部の癌遺残が病理組織で認められ，術後照射に備えて病巣位置確認用金属クリップが留置された．症例7は手術から2年後の局所再発例であった．症例7を含む他の5例は肝機能障害のため，症例8は糖尿病性腎症のため手術適応なしと判断された．腫瘍の大きさは2.2×2.4－8×8.5cmであった．症例7では数個の娘結節も認められた．

2. 照射方法

肝硬変症合併例が多くを占めることから放射線治療計画はとりわけ以下の点に留意して行った．すなわち，1）可及的正確にTarget volumeを決

Table 1　Clinical data in 8 patients receiving partial liver irradiation

Case	Age	Sex	Combined Treatment			Tumor Size before RT(cm)
			Operation	TAE(Total dose of MMC)		
				Before RT	After RT	
1	63	M	−	2×, (22 mg)	3×, (29 mg)*	8×8.5
2	60	M	+[a]	(16 mg)[b]	2×, (30 mg)*	5×4
3	55	M	−	1×, (10 mg)	1×, (9 mg)	3×2.5
4	55	M	+[b]	1×, (12 mg)[c]	−	Microscopic
5	55	M	−	1×, (10 mg)	1×, (4 mg)[f]	3φ →6φ
6	61	M	−	1×, (10 mg)	1×, (10 mg)*	5×5
7	67	M	−[c]	1×, (6 mg)	2×, (17 mg)*	3.8×4.5
8	61	M	−	−	−	2.2×2.4

a : Enucleation of one of the three tumors　b : Microscopic residual tumor　c : Local recurrence 2 years after the past operation　d : Infusion through a hepatic arterial canula　e : TAE before the operation　f : TAE in parallel with RT　*: TAE for a newly appearing tumor (s) or local recurrence

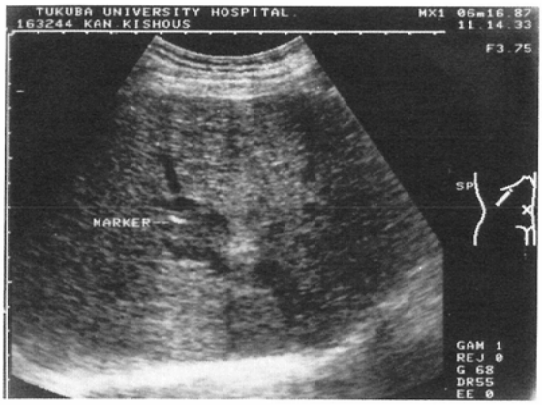


Fig. 1 An echogram of the liver of the patient No. 8. A piece of metal clip was inserted into the tumor.

Fig. 2 A simulator radiogram of the lateral portal of the patient No.6.

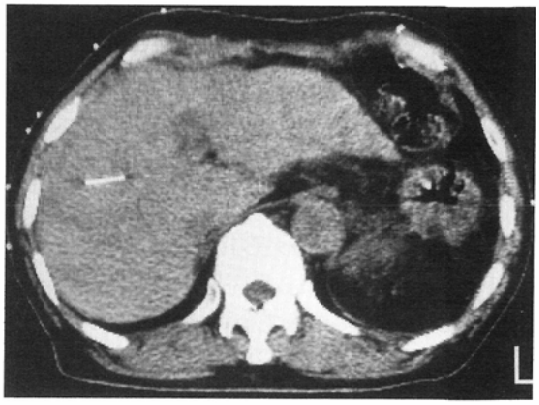


Fig. 3 CT taken at the quiet expiration end phase for verification in the patient No.2.

定する，2）可及的小さい Treatment volume を設定する，3）非癌肝組織の非照射容積を可及的大きくする，の3点であった．

Target volume の評価には CT 及びエコーを用い，Lipiodol あるいはエコーガイド下に病巣内に刺入した金属片を指標とした（Fig. 1）．照射野の設定はシミュレータ・エックス線透視下で行い，Target volume の辺縁5～10mm の余裕をもたせた（Fig. 2）．症例1では病巣の呼吸性移動も見込んだが，呼吸同調照射法[1]を適応した他の7例では移動の許容を5mm 以下として安静呼気終期に Gate を設定した．更に，皮膚照射野にマークを置いて安静呼気時に撮影した CT で照射野の適正を確認した（Fig. 3）．また照射開始後は毎週ライナックグラムを撮り，病巣指標の位置あるいは横隔膜または骨との位置関係から照射の適正を確認した．照射法は上記留意点3）から固定多門照射法とした．放射線は症例1ではコバルト60・ガンマ線を，他の7例では6または12MV エックス線を用いた．線量は1.8あるいは2.0Gy×5／1週間とし総線量は50Gy から徐々に増加させ現在に至っている．

3. 検討方法

肝の放射線障害もしくは耐容に関与する因子として Treatment volume 及び照射線量に着目した，肝の Treatment volume は照射法をもとに，照射野の大きさから概算した．対向二門照射法では CT から求めた肝の厚さを参照した．線量については照射の中断など不規則分割照射を考慮して TDF[2)3)]で求め，容積線量は（Treatment volume×TDF）で算出代用した．

障害もしくは耐容を評価反映する指標としては血液・生化学検査値（GOT，GPT，ALP，ChE，LDH，総 Bilrubin，及び白血球数，血小板数）の推移を，また治療効果の指標としては AFP 値の

Table 2　Treatment volume, TDF, volume dose and outcome

Patient	Portals	Treatment Volume cm³	Dose Gy/Fx/Days	TDF	Volume Dose TDF・cm³	Outcome (weeks)@
1	A, P	1400	50.4/28/ 68	73.5	102900	D(97)
2	A, L	288	(138 32.0/16/ 22	52.1)		
	※ A, L	150	50.0/25/ 37	80.6	19250	A(110)
3	Aob, Pob	384	(184 50.4/28/ 43	76.3)		
	※ Aob, Pob	200	59.4/33/ 50	90.2	32079	D(64)
4	A, L	64	59.4/33/ 49	90.5	5792	D(40)
5	A, P, L		(125 70.2/39/ 93	100.1)		
	* A, P	864	(307 46.8/26/ 49	68.4)		
	※ A, P	432	61.2/34/ 61	90.2	72478	D(28)
6	P, L	216	70.2/39/ 56	107.6	23242	A(37)
7	A, P, L	80	70.2/39/ 53	108.6	8688	A(40)
8	A, P, L	125	50.4/28/ 47	75.2		
	# A, P, L	125	81.0/45/183	108.5	13563	U(43)

A : Anterior, P : Posterior, L : Lateral, Aob : Anterior oblique, Pob : Posterior oblique, ※ : Shrinking field technique　*: Enlargement of the treatment volume, # : Another 30.6 Gy was given after recurrence. The values in the parentheses indicate those before the treatment volume was changed.
@ : Survival time after starting RT　D : Dead of tumor, A : Alive with tumor, U : Unknown

推移を求めた.

結　果

1. 容積線量（Table 2）

照射法は，前後または斜入射対向二門照射が2例，直交二門照射3例，直交三門照射3例であった．照射野は最小4×4cm²，最大10×10cm²であった．3例(症例2，3，5)ではShrinking field法を用いた．しかしそのうち症例5では既述した理由から照射野を一時拡大した．また2例(症例3，5)では肝門部がTreatment volumeに含まれた．

総線量は50.0～81.0Gyで，TDF値は73.5～108.6であった．容積線量の算出にあたりShrinking field法を用いた症例では各Treatment volumeとそれに該当するTDFとの積の和として求めた．容積線量の値は5,792～102,900TDF・cm³であった．

2. 生化学検査値の推移（Fig. 4）

照射前に6項目の肝機能検査値がすべて正常であった症例は1例(症例8)，すべて異常を示した症例は2例（症例3，6）であった．照射は全例副作用症状なく行われた．ChEは治療前から最も低値を示していた症例6以外で低下する傾向がみられた．GOT，GPT，ALPの推移と照射との間には一定の傾向は伺われなかったが，総Bilirubin値が照射前2.0mg/dlを越えていた4例（症例3，4，5，6）ではBilirubin，LDHが上昇する傾向がみられた．

Table 3　Patients who showed aggravation in the liver functions within 30 weeks after starting the radiotherapy

Liver Function Test		Patient No.
GOT	≧150	3, 4, 5
GPT	≧100	3, 5, 6, 7
LDH	≧500	3, 4, 5, 6
ALP	≧230	2, 3, 4, 6
ChE	≦100	2, 3, 4, 5
Tot. Bil.	≧2.0	3, 4, 5, 6

照射開始後30週間までの検査値が開始前よりも悪化した症例をTable 3に示した．5項目以上悪化した症例は3例（症例3，4，5）であったが，このうち2例は腫瘍が制御されなかったものであった．

容積線量を70,000TDF・cm³以上のもの（症例1，5）とそれ未満のもとに分けて検査値の推移との関係をみたが，それらの関連性は明らかではなかった．

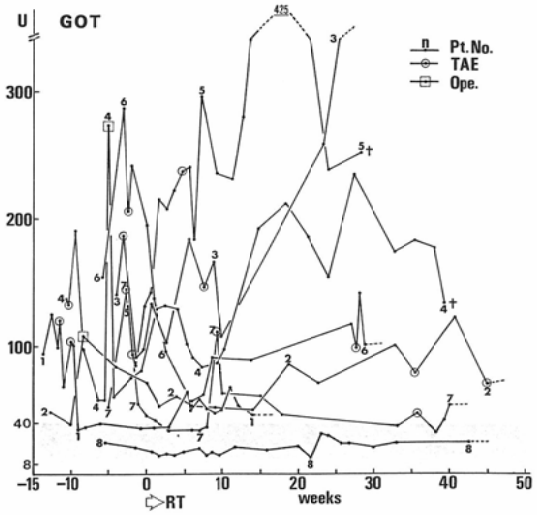
3. 血液検査値の推移（Fig. 5）

白血球はTAE施行後減少し始め照射中も減少を続ける傾向がみられたが，2000/mm³以下に減少した症例はみられなかった．3例では照射前の手術あるいはTAEに関係して一過性増多が認められた．

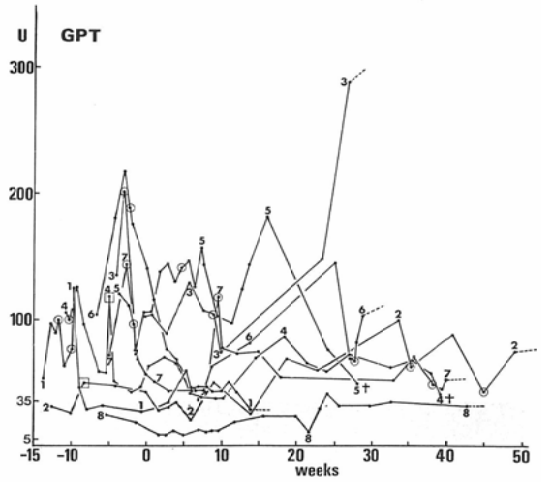
血小板数は治療前から既に7例が100,000/mm³以下に減少していたが，手術時輸血が行われた2例では一過性増多がみられた．照射開始前に100,000以上あった4例では照射とともに減少がみられたが，それ未満であった他の4例ではその変動は軽微であった．照射により40,000以下に減少した症例はみられなかった．また容積線量と白血球数・血小板数との間にも明らかな関連性はみられなかった．

4. AFP値の推移並びに予後

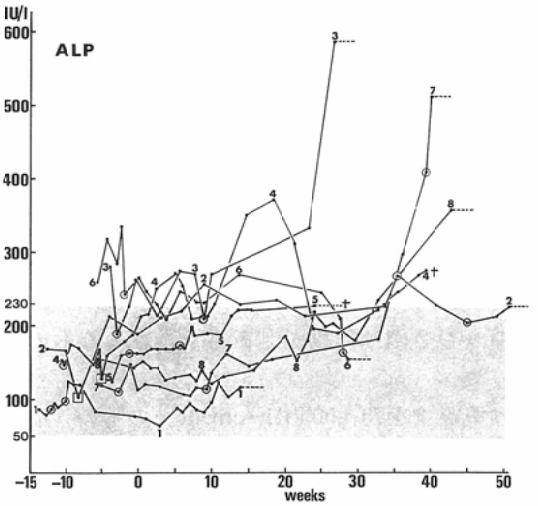
治療によるAFP値の低下は7例中6例に認められ，3例は正常値にまで低下した（Fig. 6）．照射のみの効果を評価しうる2例（症例1，8）においてもその低下が認められた．当初AFPが正常値を示した症例2は照射開始84.4週間後に値の上昇がみられた．



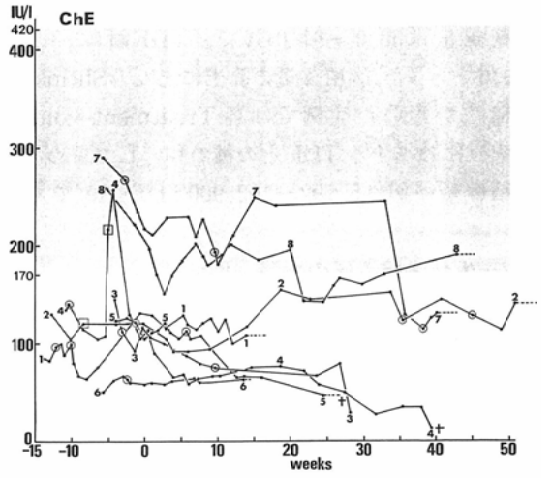
A



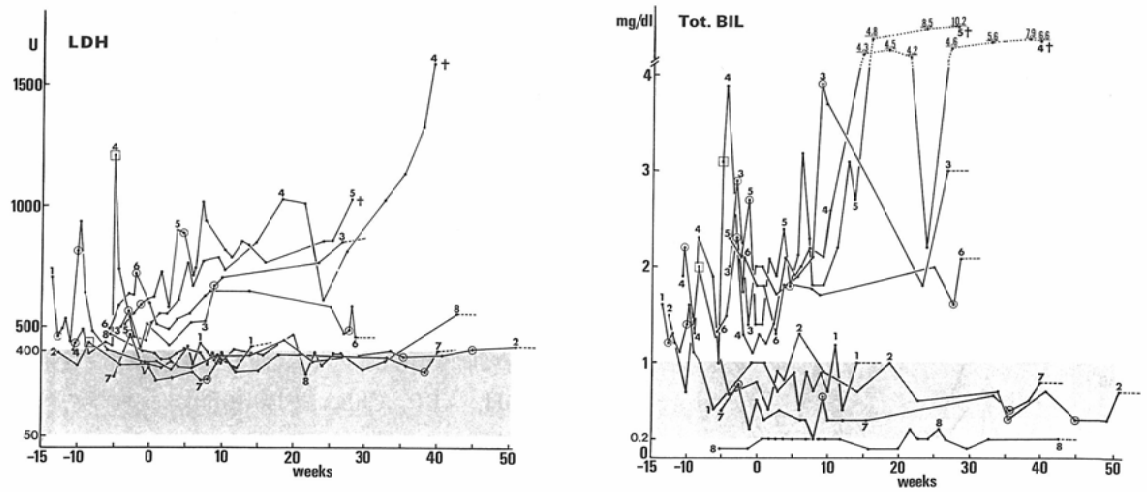
B



C

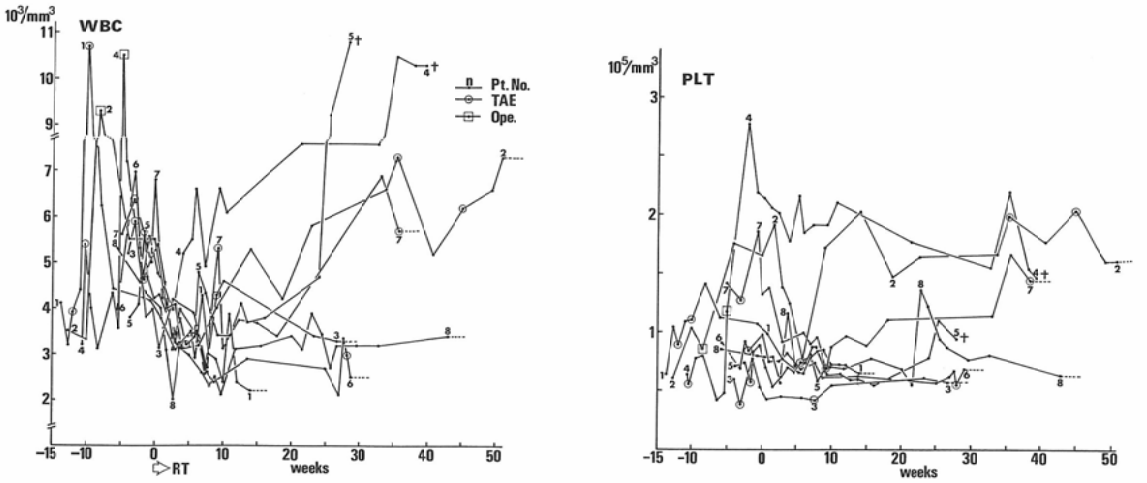


D



E　　F

Fig. 4 Changes in the labolatory data of the liver function tests. A : GOT, B : GPT, C : ALP, D : ChE, E : LDH, F : Total Bilirubin. A shaded zone in each graph shows a normal range.



A　　B

Fig. 5 Changes of peripheral white blood cell (A) and platelet (B) counts.

予後については，8例中5例が死亡し2例が生存中であるが，照射野内病巣が制御されなかったものはこの7例中1例（症例5）で，6例ではその後の経過中娘結節の増大，照射野外肝内新病巣あるいは遠隔転移の出現が確認された．7例の照射開始からの生存期間は6.5～25カ月であった．他の1例（症例8）は病巣が制御されないまま10カ月以後消息不明であった．

考　察

肝の放射線障害はRadiation Hepatitisと称され，臨床的には照射終了後2～6週で出現する肝機能障害，黄疸，腹水，肝腫大などを特徴とするしばしば致命的な病態で[4]，病理学的にはVeno-occlusive diseaseで説明づけられている[5)6)]．全肝照射における肝の放射線耐容は30～35Gyと評価されており[4)7)]，この程度の線量では通常の放射線

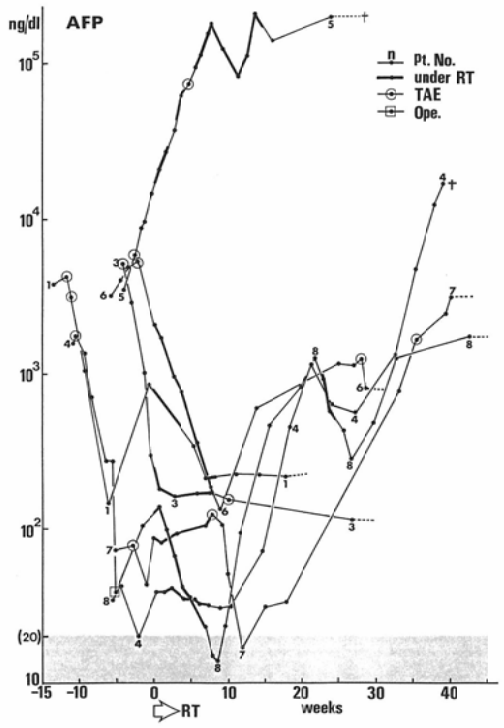


Fig. 6 Changes of AFP. The patient No.2 who showed no abnormal elevation in excluded. A shaded zone shows a normal range.

感受性を有する巨視的腫瘍病巣の制御を期待することは困難であると考えられる[8]．そこで原発性あるいは転移性肝癌に対してより高い治療効果を期待して化学療法と全肝照射の併用も行われてきた[9)11)]．しかし化学療法単独によるよりも治療成績が劣ったとする報告もみられ[9]，化学療法併用が肝の放射線耐容を低下させた[12)13)]ためとも考えられる．

一方，下葉肺癌，下部食道癌，胃噴門癌などの放射線治療に際して肝の一部が60Gy 以上の照射を受けながらも，多くの場合なんら臨床的肝機能異常を認めないことはしばしば経験されることである[14]．このことは肝の放射線耐容の照射肝容積への依存性が大きいことを示していると考えられる．また肝硬変症を合併した肝癌に対する手術に代わる有効な治療法の一つとして近年種々の塞栓物質・抗癌剤を用いた TAE が注目されているが，腫瘍被膜部及び被膜外の腫瘍細胞残存など[15]が治療成績向上の問題点として残されている．そこで腫瘍細胞が残存したあるいは高率に残存しうる腫瘍病巣に対して限局した放射線照射を加え，肝機能を温存しつつ腫瘍の根絶を計ることは合理的な集学治療であると考え本臨床研究を行ってきた．

今回殊に放射線照射による肝機能障害発生の有無あるいはその程度について検討を行った結果，元々肝硬変症と肝癌を反映して肝機能障害を示したものが 7 例を占めた中で，照射開始後30週間の観察期間中に 6 項目の肝機能検査（GOT，GPT，LDH，ALP，ChE，総 Bilirubin）5 項目以上が照射前値よりも悪化した症例は 3 例であった．TAE の肝機能に及ぼす影響は軽度でかつ一過性である[16]とされていることからこの悪化の原因は主として照射であると考えられる．この 3 例は治療前肝機能が殊に悪い症例であったが，これに対する治療上の特徴として，1）肝門部が Treatment volume に含まれた（2 例），2）腫瘍が制御できなかった（2 例），などが挙げられる．その他の症例では肝機能の悪化は軽微であったか，もしくは AFP の上昇と平行した悪化でこれは腫瘍の進行に伴ったものと解釈される．

Treatment volume は 2 例が864cm³以上，6 例が384cm³以下，また容積線量も同じ 2 例が72,478 TDF・cm³以上，6 例が32,079TDF・cm³以下で，症例 1 はこれらが最高値であったにもかかわらず肝機能の悪化は軽微であった．また TDF に着目してみてもその値が107.6以上であった 3 例にも肝機能の悪化はみられず，我々の適用した放射線量，容積線量と肝放射線耐容との関連性はみいだせなかった．

これらの結果から，肝部分照射では TAE が併用された硬変肝においてさえ放射線耐容は高く，また白血球数・血小板数の減少も軽度で，臨床上問題になるような障害を生じることなく腫瘍の根治期待線量を照射することが可能であると考えられる．ただし肝機能障害が殊に高度な場合，肝門部が Treatment volume に含まれる場合には耐容が低いと思われ，高線量照射の適応は今後の臨床的・基礎的研究結果を待たねばならない．治療効果については AFP 値の低下はみられたが，病

理組織の得られた症例がまだなく，また多くの症例ではAFP値の上昇が照射野外の腫瘍再発を反映したと考えられたため，その根治性に関する評価は困難であった．しかし症例8でみられたように少なくとも放射線単独TDF値75では2cm径の腫瘍でも根治は期待しがたいと思われる．Au-198 grainなどによる小線源治療[17]，I-131標識Lipiodolによる動注組織内照射法[18]，放射性同位元素標識抗体治療[19]なども治療手段の一つとして集学治療に組み入せることも必要であろう．

これまで肝機能障害の致命的増悪を憂慮してTarget volumeに対して余裕の少ないTreatment volumeを設定してきたが，娘結節の増大がみられた症例もあったことから，より確実な照射を遂行するために大きめのTreatment volumeを採用していく必要もあると考えられる．また，より大きな病巣，多発病巣に対しても高線量照射が適応できると考えられる．今後これらの臨床研究を進め，肝部分照射の耐容線量を容積線量Histogram解析法などを用いて[20]定量的に明らかにし，またその治療効果を確認して行くことより肝癌の集学治療における放射線治療の役割とその限界が定まってくるであろう．

まとめ

高線量肝部分照射を行った肝癌8症例を対象として肝機能検査からみた肝の放射線耐容について検討した．線量は50.4～81.0Gy（TDF 73.5～108.6），Treatment volumeは64～1,400cm^{3}で，6例が肝硬変合併例，7例がTAE併用例であったが，全例照射によく耐え5例では肝機能の顕著な増悪を認めなかった．他の3例に肝機能の増悪を認めたが，これらは照射前より肝機能障害が殊に高度であった症例で，肝門部がTreatment volumeに含まれた（2例）あるいは腫瘍の制御ができなかった（2例）ものであった．

容積線量と肝の放射線耐容との関係は明らかには示されなかったが，部分照射に対する肝の耐容は低くなく，放射線療法も肝癌の集学治療における有力な一治療手段と考えられるが，今後腫瘍効果も合わせ耐容容積線量を明らかにしていきたい．

稿を終えるにあたり本研究の機会をお与えいただき御指導を賜った本学消化器外科，岩崎洋二教授，深尾　立助教授，高瀬靖広助教授，石川詔雄講師に深謝致します．

文　献

1) 大原　潔，久保田進，秋貞雅祥，他：呼吸位相同調放射線照射法に関する研究，日本医放会誌，47：488—496, 1987
2) Orton CG, Ellis F: A simplification in the use of the N.S.D. concept in practical radiotherapy. Brit J Rad 46: 529—537, 1973
3) Goitein M: The computation of time, dose and fractionation factors for irregular treatment schedules. Brit J Rad 47: 665—669, 1974
4) Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al: Radiation hepatitis. AJR 93: 200—208, 1965
5) Reed GB, Cox AJ Jr: The human liver after radition injury: A form of venoocclusive disease. Am J Path 48: 597—611, 1966
6) Fajardo LF, Colby TV: Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. Arch Pathol Lab Med 104: 584—588, 1980
7) Phillips R, Karnofsky DA, Hamilton LD, et al: Roentgen therapy of hepatic metastases. AJR 71: 826—834, 1954
8) Glimelius B: Radiation therapy in liver cancer. Ann Chir Gynaecol 75: Suppl 200: 75—78, 1986
9) Cochrane AMG, Murray-Lyon IM, Brinkley DM, Williams R: Quadraple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. Cancer 40: 609—614, 1977
10) Webber BM, Soderberg CH Jr, Leone LA, et al: A combined treatment approach to malignant hepatic metastases. Cancer 42: 1087—1095, 1978
11) Friedman MA, Volberding PA, Cassidy NJ, et al: Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial adriamycin and 5-fluorouracil combined with whole-liver irradiation: A North California Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 63: 1885—1888, 1979
12) Kun LE, Camitta BM: Hepatopathy following irradiation and adriamycin. Cancer 42: 81—84, 1978
13) Haddad E, Le Bourgeois JP, Kuentz M, et al: Liver complications in lymphomas treated with a combination of chemotherapy and radiotherapy: Preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 1313—1319, 1983
14) Concannon JP, Edelmann A, Frich JC Jr, et al:

Localized "radiation hepatitis" as demonstrated by scintillation scanning. Radiology 89: 136—139, 1967

15) 小林敏生，大藤正雄，炭田正俊，他：小肝細胞癌における肝動脈塞栓療法の治療効果に関する臨床的ならびに病理組織学的研究，日消誌，80: 2574—2583, 1983

16) 葛城正巳，大上庄一，大石　元，他：Lipiodol による肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の治療効果判定，画像医学誌，3: 623—630, 1984

17) 高良健司，大藤正雄，吉川正治，他：肝細胞癌に対する放射線療法の治療効果に関する検討，日消誌，83: 1473—1482, 1986

18) Kobayashi H, Nakajo M, Yano T, et al: Transcatheter internal radiotherapy of hepatoma using radioactive iodized oil (I-131) Lipiodol). Nipp Acta Radiol 45: 1176—1178, 1985

19) Order SE, Klein JL, Leichner PK, et al: Radiolabeled antibody in the treatment of primary and metastatic liver malignancies. (In) Resent results in cancer research. vol 100, 307—314, 1986, Springer-Verlag, Berlin

20) Austin-Seymour MA, Chen GTY, Castro JR, et al: Dose volume histogram analysis of liver fadiation tolerance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 31—35, 1986