



Title	肝細胞癌に対する陽子線治療の肝機能への影響と照射線量・容積に関する検討
Author(s)	辻, 比呂志; 奥村, 敏之; 丸橋, 晃 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(5), p. 322-328
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19364">https://hdl.handle.net/11094/19364</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 肝細胞癌に対する陽子線治療の肝機能への影響と 照射線量・容積に関する検討

辻 比呂志<sup>1)</sup> 奥村 敏之<sup>1)</sup> 丸橋 晃<sup>1)</sup> 早川 吉則<sup>2)</sup>  
松崎 靖司<sup>1)</sup> 田中 直見<sup>1)</sup> 大菅 俊明<sup>1)</sup> 辻井 博彦<sup>1)</sup>

1) 筑波大学臨床医学系 2) 筑波大学基礎医学系

## Dose-volume Histogram Analysis of Patients with Hepatocellular Carcinoma Regarding Changes in Liver Function after Proton Therapy

Hiroshi Tsuji<sup>1)</sup>, Toshiyuki Okumura<sup>1)</sup>,  
Akira Maruhashi<sup>1)</sup>, Yoshinori Hayakawa<sup>2)</sup>,  
Yasushi Matsuzaki<sup>1)</sup>, Naomi Tanaka<sup>1)</sup>,  
Toshiaki Osuga<sup>1)</sup> and Hirohiko Tsuji<sup>1)</sup>

Seventy-five patients with hepatocellular carcinoma were treated with proton beams from 1983-1993 at the Proton Medical Research Center, University of Tsukuba. For the purpose of confirming the feasibility of proton therapy for hepatocellular carcinoma, we investigated the influence of proton therapy on liver function and also tried to evaluate the possibility of optimization using dose-volume histogram (DVH) analysis. The results indicated that proton therapy did not cause clinically symptomatic damage in liver function and the only notable change after proton therapy was the transient increase of transaminase. DVH analysis showed that this transient increase of transaminase was well correlated to the normal tissue complication probability (NTCP). These results indicate that localized high dose radiation using proton beams is feasible for the treatment of liver cancers and optimization of this treatment may be possible using DVH analysis.

Research Code No. : 606.2

**Key words :** Proton radiotherapy, Hepatocellular carcinoma, Dose-volume histogram

Received Dec. 1, 1993; revision accepted Apr. 27, 1994

1) Institute of Clinical Medical Sciences, University of Tsukuba / 2) Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

## 緒 言

原発性肝癌は、大半の症例が肝硬変合併例であり、早期より脈管浸潤をきたす性質もあって、根治手術の適応となる症例はせいぜい 20 % である<sup>1)</sup>。また多中心性に発生する性質をもつことから術後の肝内再発も多い<sup>1-5)</sup>。

最近では、経皮的アルコール注入療法 (Percutaneous Ethanol Injection Therapy: PEIT) や肝動脈塞栓療法 (Transcatheter Arterial Embolization: TAE), リピオドール-抗癌剤懸濁液動注療法 (Lipiodol-Transcatheter Arterial Infusion: L-TAI) などの治療法が広く用いられるようになり、その治療成績には改善が見られる。しかし、これらの治療法はいずれも腫瘍の大きさや部位、進展様式などにより限界があり、非侵襲的な新たな治療法の適用が期待されている<sup>6,7)</sup>。

一方、肝臓には再生あるいは代償性肥大という性質があり、非代償期の肝硬変を除いて肝組織の部分的損傷は、その容積が十分に小さければ肝機能の低下を招かない。しかし損傷部分の容積増大に伴って臓器障害の発現、その程度の増強をきたし、ついには肝不全に陥ることになる。肝臓のこうした臓器特性を考えると、肝への照射容積を十分に小さくすることにより、照射容積内の肝組織には不可逆的な損傷を与えるような高い線量を照射しても臓器障害を招くことなく標的となる肝癌には高い致死効果を与えることが可能である<sup>8,9)</sup>。陽子線治療は、その優れた線量分布からこの目的によく合致するため、肝癌の新しい治療法として期待されている<sup>10-12)</sup>。

本論文では、実際に陽子線治療を施行した肝癌症例について、治療に伴う急性期の肝機能の変化を経時的に観察するとともに、初期の症例について肝機能の変化と線量および照射容積との関係を分析し、肝癌の治療における陽子線治療の安全性およびその照射法の最適化につき考察した。

Table 1 Patients characteristics

Child's stage	No. of Patients	No. of Tumor		Tumor size	
		Solitary	Multiple	≤5cm	>5cm
A	28	16	12	21	7
B	32	20	12	25	7
C	15	7	8	11	4
Total	75	43	32	57	18

### 対象と方法

1. 対象および治療方法 対象は 1983 年 7 月から 1993 年 7 月までに筑波大学陽子線医学利用研究センターにて陽子線治療を施行した 75 症例で男性 61 例、女性 14 例、年齢は 41 歳から 76 歳まで平均 62 歳であった。

肝機能別では、Child 分類<sup>13)</sup>で A 28 例、B 32 例、C 15 例で、腫瘍の数、大きさで見ると単発例が 43 例、多発例が 32 例、最大のものの腫瘍最大径が 5cm 以下のものが 57 例、5cm を超えるものが 18 例であった (Table 1)。

75 例中初期の 27 例については肝機能の変化と陽子線治療の線量および照射容積との関係についての分析も行った。27 症例の内訳は、男性 20 例、女性 7 例、年齢は 41 歳から 76 歳まで平均 60 歳であり、Child A 15 例、Child B 6 例、Child C 6 例であった。

陽子線治療の治療計画は、CT 画像を用いて行い<sup>14)</sup>、CT 画像上の病巣輪郭に 5~10mm の安全域を加えた範囲を標的容積として設定した。初期には肝臓の呼吸移動を考慮して、照射領域を体軸方向に 15mm 拡大していたが、1991 年以降は照射容積の減少を目的に呼吸同調照射法<sup>15)</sup>を用いている。CT撮影時および照射時には、患者体位の再現性向上のため、ユニバーサルな軀幹固定具を使用し、特に斜位での固定が必要な症例では個別の固定具を作成した。

照射位置の照準・確認に関しては、前治療として L-TAI により経動脈的に注入されたリピオドールを照射時に X 線透視装置を用いて確認し病巣位置の把握を行ったが、L-TAI の施行困難な症例やリピオドールの集積が不良な病巣に対しては超音波誘導下に病巣近傍に金属標識を刺入し、X 線透視装置によって確認して照射精度の向上を図

った<sup>16)</sup>。

陽子線治療は高エネルギー物理学研究所のブースターシンクロトロンから供給される 500 MeV 陽子線ビームを用いており、照射方向は垂直ビームでの 1 門照射が 2 例、水平ビームでの 1 門照射が 2 例で、他の 71 例は垂直、水平の 2 門照射を施行した。線量は総線量 33.5Gy の初期の 1 例を除いて、1 回 3.0Gy~4.5Gy で 16~24 回の照射を行い、総線量は 55.0Gy~85.5Gy (中央値 77Gy)、TDF では 126~187 (中央値 174) であった。

照射された病巣への併用治療としては L-TAI もしくは TAE が陽子線治療前 2 カ月以内に施行された症例が 28 例あった。

### 2. 分析方法

陽子線治療に伴う検査値の変化として、各種血液生化学データの経時的変動を分析した (Table 2)。治療前の値としては照射開始直前の検査値を採用したが、L-TAI など検査値に影響しうる他の因子が照射直前に加わった場合には、その影響を避けるため、それ以前の値を用いた。陽子線治療後の検査値は治療終了直後から 3 週以内のものとし、治療前値との比較を行った。

追跡可能な症例については 3 カ月後、6 カ月後、12 カ月後の検査値についても検索し、陽子線治療の肝機能に対する長期的な影響の有無についても検討した。

線量および照射容積についての分析を行った 27 症例については、治療計画より得られた線量分布から Dose-volume histogram (DVH)<sup>17),18)</sup>を用いて各線量レベルにおける肝の照射容積や NTCP (Normal Tissue Complication Probability)<sup>19)</sup>など各種の照射容積および線量のパラメータを症例ごとに算出し、各血液生化学データの変動との相関の有無を検討した (Table 2)。

初期の症例の中でも治療計画用の CT が肝臓全体を撮影していないかった場合や、総線量が 50Gy 以下の症例は、線量および照射容積についての分析から除外した。

線量分布から照射容積を求める際、呼吸同調照射法を用いた症例では呼気静止状態で撮影された CT 画像上の線量分布から単純に容積を求めたが、呼吸同調照射法を用いなかった症例では照射領域を体軸方向に 15mm 拡大して容積を求めた。

Table 2 Investigated laboratory data and parameters regarding proton irradiation

Liver function	Myelopoietic function	Parameters regarding proton irradiation
Albumin	Hemoglobin	Total dose
Total bilirubin	WBC	Liver volume irradiated ≥ X Gy
Cholineesterase	Platelet	% liver volume irradiated ≥ X Gy
% Prothrombin activity		Liver volume irradiated < X Gy
GOT		Liver volume ≥ X Gy + tumor volume
GPT		Normal tissue complication probability (Kutcher)
LDH		
ALP		

Note: X = 10, 20, 30, 40, 50, 60Gy

## 結 果

## 1. 各種検査値の経時的変動

各検査項目の中で、75症例すべてについて治療前後の検査値の評価が可能であった肝機能検査は、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、アルカリファスファターゼで、造血機能検査では、白血球、血小板、ヘモグロビンであった。その他コリンエステラーゼ値が75症例中65例（容積・線量についての分析も行った27症例中20例）、プロトロンビン時間が75症例中62例（27症例中15例）で評価可能であった。ICG負荷テストは、治療前にほぼ全例で施行されていたが、治療後に施行された症例は少数であったため、今回の分析には用いなかった。

肝機能を反映する諸検査の全症例の平均値の経時的变化をFig. 1に、またChild分類別の平均値の経時的变化をTable 3およびTable 4に示す。全例の平均値で治療直後に逸脱酵素であるトランスマニナーゼ（GOT）の一過性の上昇傾向が認められた（Fig. 1）。アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間、アルカリファスファターゼには明らかな変動は認められなかった。コリンエステラーゼ

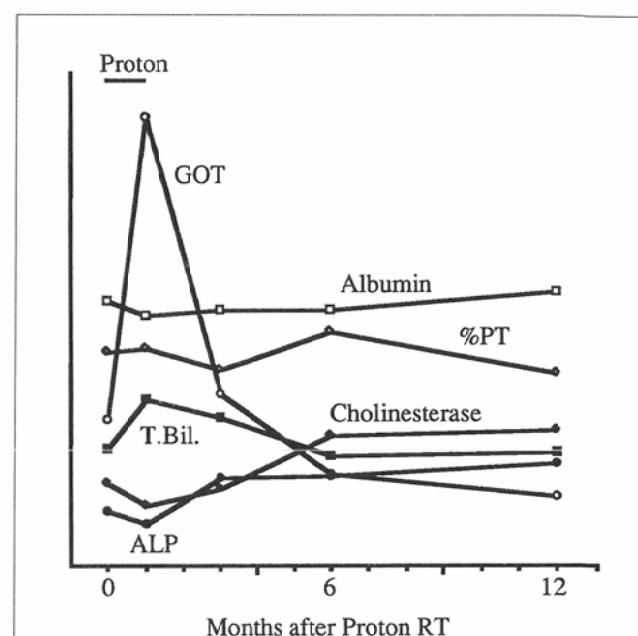


Fig. 1 Changes of laboratory data regarding to liver function after proton therapy. Average of all patients. Transient increase just after irradiation is observed.

Table 3 Changes of Albumin, Total Bilirubin and Cholinesterase after proton therapy according to clinical stage of liver cirrhosis. Data : indicate mean  $\pm$  S.D.

	Before	After	3 Mo	6 Mo	12 Mo
Albumin (g/dl)					
Child A	3.7 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.4	3.5 $\pm$ 0.3	3.7 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.5
Child B	3.3 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.6
Child C	3.1 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.4	—
Total Bilirubin (mg/dl)					
Child A	0.7 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3
Child B	1.3 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 1.1
Child C	2.1 $\pm$ 1.7	3.2 $\pm$ 2.0	2.4 $\pm$ 1.4	1.7 $\pm$ 0.5	—
Cholinesterase (IU/l)					
Child A	170 $\pm$ 64	164 $\pm$ 63	154 $\pm$ 65	185 $\pm$ 60	183 $\pm$ 106
Child B	101 $\pm$ 41	98 $\pm$ 43	99 $\pm$ 47	100 $\pm$ 35	114 $\pm$ 54
Child C	72 $\pm$ 25	60 $\pm$ 28	57 $\pm$ 24	44 $\pm$ 28	—

Table 4 Changes of Prothrombin activity, GOT and Alkalinephosphatase after proton therapy according to clinical stage of liver cirrhosis. Data : indicate mean  $\pm$  S.D.

	Before	After	3 Mo	6 Mo	12 Mo
Prothrombin activity (%)					
Child A	88 $\pm$ 17	94 $\pm$ 19	100 $\pm$ 16	95 $\pm$ 15	92 $\pm$ 11
Child B	74 $\pm$ 15	73 $\pm$ 14	68 $\pm$ 24	68 $\pm$ 7	63 $\pm$ 16
Child C	69 $\pm$ 11	62 $\pm$ 11	57 $\pm$ 10	57 $\pm$ 8	—
GOT (IU/l)					
Child A	55 $\pm$ 32	109 $\pm$ 67	69 $\pm$ 39	64 $\pm$ 26	48 $\pm$ 13
Child B	73 $\pm$ 29	111 $\pm$ 65	65 $\pm$ 28	59 $\pm$ 33	70 $\pm$ 31
Child C	89 $\pm$ 36	107 $\pm$ 65	108 $\pm$ 35	67 $\pm$ 15	—
ALP (IU/l)					
Child A	214 $\pm$ 100	216 $\pm$ 105	242 $\pm$ 99	221 $\pm$ 44	238 $\pm$ 56
Child B	232 $\pm$ 72	220 $\pm$ 55	245 $\pm$ 66	277 $\pm$ 48	266 $\pm$ 64
Child C	254 $\pm$ 58	240 $\pm$ 56	283 $\pm$ 82	259 $\pm$ 39	—

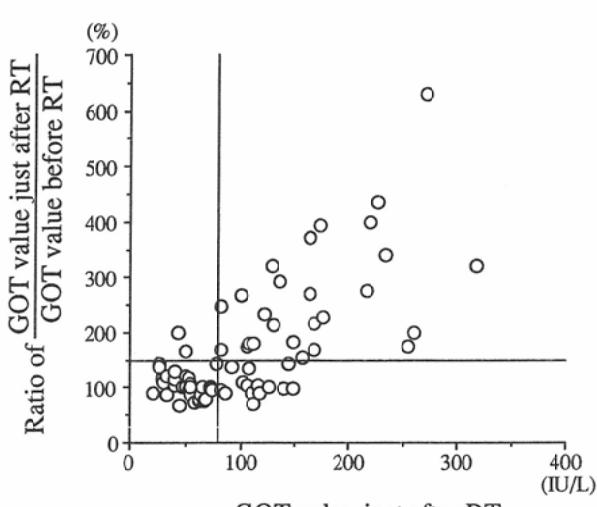


Fig. 2 Criteria of increase of GOT value

ゼは Child A, B では変化がなかったが、Child C において経時的に低下する傾向が認められた (Table 3)。

トランスマニナーゼの一過性上昇について症例ごとに検討してみると、治療前値のばらつきが大きいため (Table 4)，治療終了時の値だけでは個々の症例の上昇の有無を判定できないことが明らかであった。症例ごとに治療終了時の値を横軸に、治療前値に対する終了時の値の比 (変化率) を縦軸にプロットしてみると (Fig. 2)，終了時の値と変化率は正の相関を示すように見える。しかし、中には治療前値が高いために終了時の値は大きくても変化率は小さい症例や、変化率は大きくても正常範囲内での変動であった症例も認められた。これらの症例を上昇例から除外するため、GOT 値の有意の上昇を治療終了時の値が正常値

上限の 2 倍 (80 IU/L) 以上で、しかも治療前値に比べ 50 % 以上の上昇を認めたものと定義した。その結果、有意の上昇を示した症例は 75 症例中 27 例 36 % (Child A 28 例中 11 例 39 %, Child B 32 例中 13 例 41 %, Child C 15 例中 3 例 20 %) であった (Fig. 2)。

GOT 値の上昇を認めた 27 例について長期の肝機能の変化を分析した結果は、全例での分析結果と同様で、GOT 値の変化も一過性であり、他の検査値には有意な変化を認めなかった (Fig. 3)。

造血機能検査の結果は、全例の平均値で白血球数および血小板数に治療中から終了時にかけてごく軽度の減少傾向が認められた。(Fig. 4)。ヘモグロビン値には明らかな変化は認められなかった。

## 2. 肝機能の変動と照射容積および線量との関係

照射容積および線量と肝機能の変動との相関の有無を検討した症例は 27 例で、その平均標的容積は  $143 \pm 105$  cc、非癌部の肝容積の平均値は  $1136 \pm 223$  cc であった。陽子線治療計画により得られた線量分布から求めた積算 DVH を Fig. 5 に示す。大半の症例が 2 門照射で治療されているため、40Gy 以下の照射容積は 200cc を超える症例も認められたが、40Gy 以上の高線量域の照射容積は非常に小さくなっていた。

肝機能検査のうち、明瞭な変動が認められた GOT 値について照射容積および線量に関する各パラメータとの相関を分析した。その結果、症例ごとに算出した各種のパラメータのうち NTCP (Normal Tissue Complication Probability) が GOT の上昇の有無と相関するという結果が得られた。すなわち Fig. 6 に示すように、NTCP が 0.3 未満の 17 例中 GOT が治療後に 50 % 以上の上昇を示した症例はわずか 2 例 (12 %) であったが、NTCP が 0.3 以上の症例では 10 例中 7 例 (70 %) で 50 % 以上の上昇が認め

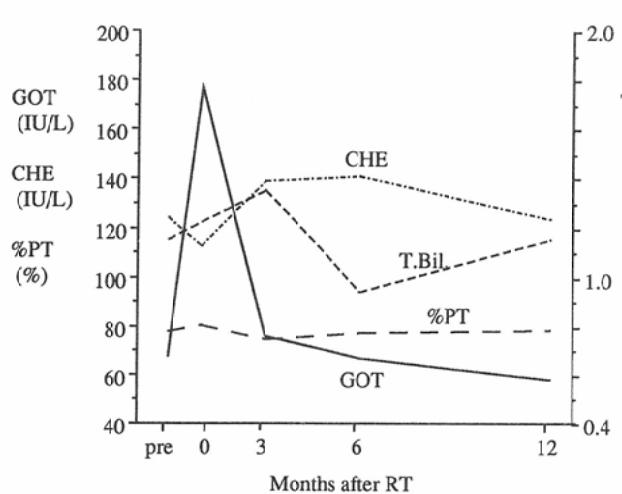


Fig. 3 Changes of laboratory data after proton therapy. Average of patients whose GOT increased significantly.

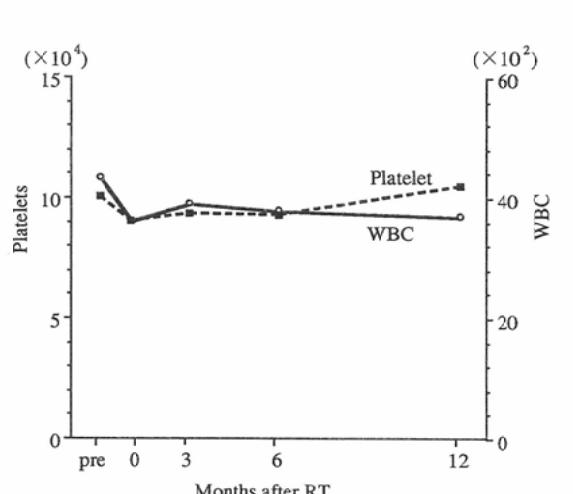


Fig. 4 Changes of laboratory data regarding to hematopoietic function after proton therapy. Average of all patients.

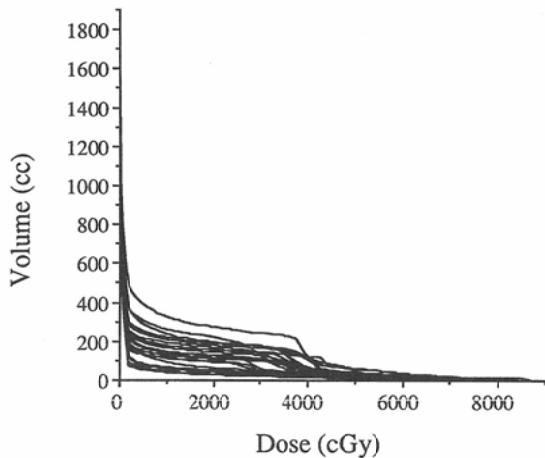


Fig. 5 Cumulative dose-volume histograms of 27 patients

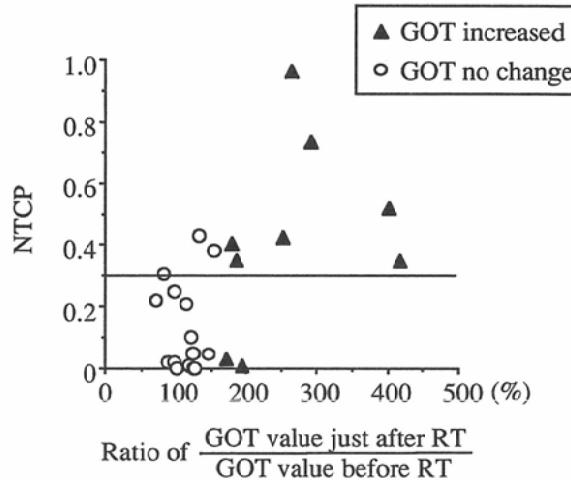


Fig. 6 Relationship between the changes of GOT and normal tissue complication probability calculated from DVHs. Only two (12 %) of 17 patients with  $NTCP < 0.3$  showed the significant increase of GOT, while 7 (70 %) of 10 patients with  $NTCP \geq 0.3$  showed the significant increase of GOT after proton therapy.  $P < 0.01$ .

られ、 $\chi^2$ 検定にて両群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

### 考 察

肝臓の放射線障害についての報告として、古くは Ingold ら<sup>20</sup>が、リンパ腫や卵巣腫瘍にて腹部に広範な放射線治療を施行した症例を対象として、病理組織学的な検討を行っている。彼らは、Radiation hepatitis の定義として、肝機能検査での有意な異常、新たに出現した肝腫大、腹水の出現および針生検による組織学的に特有な所見の4点を挙げ、これをエンド・ポイントとした場合の全肝照射の耐容線量は 30~35Gy で、照射範囲を限定することによって 55Gy まで照射可能であるとしている。

最近では Austin-Seymour ら<sup>21</sup>が膵癌および胆管癌症例に対する重荷電粒子線治療の際の肝障害について DVH を用いた分析を試みており、全肝照射 18Gy 後の追加照射の範囲としては、30Gy 以上となる容積は肝全体の 30 % 以下にとどめるべきであると結論している。

これらの報告は、肝への照射では障害発生との関連で、照射容積が重要であることを示唆しており貴重なものである。しかし、いずれも全肝照射の結果を元に考察されたものであり、また転移性肝腫瘍を対象としているため、高率に肝硬変を有する肝細胞癌の治療にそのまま適用することはできない。

過去に報告された原発性肝癌に対する放射線治療の多くは、著しく進行した症例を対象としており、全肝もしくはそれに近い広い照射領域で、線量も 20~30Gy と不十分である。その結果、腫瘍の縮小や一時的な延命効果は認めら

れていますが、予後に関しては十分な成果が得られていない<sup>22)~25)</sup>。

原発性肝癌に対する部分肝照射の報告としては、高良ら<sup>9</sup>が 30~50Gy を投与した 24 例について臨床的・病理組織学的に治療効果、合併症を検討し、10cm 以下の肝細胞癌が放射線治療のよい適応となりうるが、30~50Gy の腫瘍線量では根治性という点では不十分であると報告している。

この報告は原発性肝癌の治療法の一つとして腫瘍に限局した放射線療法を用いた先駆的な業績として評価できるが、同時に、照射に伴う肝機能の低下を回避する必要性から、通常の X 線での治療では腫瘍の大きさや占拠部位によって限界があることを示すものもある。

陽子線治療の利点はブレーグ・ピークを利用した優れた線量分布にあり、X 線による部分肝照射での照射容積よりもさらに腫瘍に限局した照射が可能である<sup>10,12)</sup>。

我々の分析の対象症例では急性期に明瞭な肝機能の変動を示した症例は 75 例中 27 例 (36 %) に過ぎず、しかもその変化はすべて一過性であった。我々が肝癌に対して投与している線量が、通常他の部位の腫瘍に対して用いられている放射線療法の治療線量を大きく上回っていることを考え合わせると、肝臓においては照射容積の縮小により臓器としての耐容線量が非常に高くなることを示している。すなわち、照射容積が十分に小さければ、肝の再生または代償性肥大という臓器特性により、不可逆な臓器障害をきたさずに腫瘍を根治せしめるような高い線量の放射線治療が可能であると言える。

一過性のトランスアミナーゼの上昇は生存率や QOL に

影響するような障害とは言えないが、その程度と照射容積や線量との関係を分析することは、重篤な障害の発生を回避するために有用である。

今回の分析結果では、照射容積および線量から求められた障害発生確率 (NTCP) が、正常肝細胞の損傷を反映すると考えられる GOT 値の変化と相関を示した。このことから個々の症例について治療計画を行った時点で NTCP を求めることにより、トランスマニナーゼの変化を予測することができ、照射法の最適化が可能となる。

治療計画の最適化の試みは、Lyman<sup>18)</sup>, Kutcher<sup>19)</sup>さらに Wolbarst<sup>20)</sup>らが DVH を用いて障害発生の予測値を算出する方法を考案しており、今回我々の検討で GOT 値と相関を示した障害発生確率 (NTCP) は Kutcher らにより考案されたものである。今回の結果は NTCP の相対値としての有用性を示しており、彼等の確率計算の方法が定性的には正しいということを示唆している。しかし、実際には彼らがエンド・ポイントとしている高度の肝炎もしくは肝不全に陥った症例は 1 例もなく、唯一の有意な変化である GOT 値の変動もすべて一過性であるのに対し、求められた障害発生確率は平均 24.7 % (0.02~96.3) という高い値を示している。これは彼らが計算に用いるために用意した肝臓についてのパラメータ（耐容線量、容積ファクタなど）が過去の全肝照射の報告から求められたもので、部分肝照射についてはそのまま用いることはできないことを示している。

特に陽子線治療のように照射領域を十分に限局させることができると場合には、肝硬変を合併した症例でさえ、有意な肝機能の低下を伴わずに高線量の照射が可能であり、真の最適化のためには、容積に重点を置いたパラメータの設定と臨床的により軽微な肝機能の変化を正確に反映する適切なエンド・ポイントの抽出が必要である。

また Austin-Seymour ら<sup>21)</sup>も指摘しているように現状の DVH による分析では、肝の容積を均一なものとして扱っており、末梢部と肝門部の構造的な違いなどは考慮されていない。特に門脈系、胆管系への高線量照射による晩発障害の可能性などは今のところ不明であり、今後長期の観察、分析により部位による耐容線量の違いも解明する必要がある。さらに Lewis ら<sup>22)</sup>の指摘にあるように照射容積、線量以外にも併用抗癌剤・塞栓術の影響、肝細胞の再生能、患者の栄養状態などが肝の放射線障害の発症の重要な因子であるといわれており、治療法の最適化を行う上で考慮する必要がある。

肝細胞癌の治療上の問題点の一つは肝内再発である。Phillips ら<sup>23)</sup>はその点を重視して術前照射の可能性を示唆しているが、肝癌の多中心性を考えると、広範囲に低線量を照射するよりもむしろ再発に対し再度の治療が安全に行えるような治療法がより疾患の性質に適合していると考えられる。我々はすでに 4 回の陽子線治療を施行した症例を経験しており、この症例は肝機能の低下をきたすことなく現在外来にて経過観察中である。この症例からも優れた線

量分布を特徴とする陽子線治療は肝細胞癌に対する非侵襲的な治療法として大きな役割を果たすことが期待できる。

## 結 語

陽子線治療を施行した原発性肝癌 75 例の治療前後の肝機能の変動および照射容積・線量との関係を分析し、以下の結論を得た。

非常に高い線量を投与しているにもかかわらず、陽子線治療に起因する肝機能の変化は非常に軽微で、一過性のトランスマニナーゼ上昇を認めたのみであった。このことから肝臓においては照射容積を十分に小さくできればその耐容線量は非常に高くなることが明らかとなった。

トランスマニナーゼの上昇は線量分布から DVH を用いて症例ごとに算出した障害発生確率と明らかな相関を示し、治療計画段階で算出される障害発生確率は陽子線照射法の最適化を行う上で有力な情報となると考えられた。

## 文 献

- 1) Tobe T, Arii S: Improving survival after resection of hepatocellular carcinoma: Characteristics and current status of surgical treatment of primary liver cancer in Japan In: Tobe T ed, Primary liver cancer in Japan: Springer-Verlag: 1992: p215-220
- 2) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al: Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. Cancer, 65: 1104-1110, 1990
- 3) Nagao T, Goto S, Kawano N, et al: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical feature and long-term prognosis. Ann Surg, 205: 3-40, 1987
- 4) Nagasue N, Yukaya H, Chang YH: Assessment of pattern and treatment of intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Surgery 171: 217-222, 1990
- 5) Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y: Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. Cancer 69: 913-919, 1992
- 6) Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al: Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: analysis of 77 patients. Am J Roentgenol 155: 1221-1226, 1990
- 7) Shibata J, Fujiyama S, Sato T, et al: Hepatic arterial injection chemotherapy with Cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. Cancer, 64: 1586-1594, 1989
- 8) 長島 通: 肝細胞癌に対する放射線療法の研究. 日本医学会誌, 49: 1141-1151, 1989
- 9) 高島健司, 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

- 10) 辻井博彦：局所進行がんにおける陽子線治療の適応選択に関する研究。平成2年度科学研究費・総合（A）研究成果報告書，1991
- 11) 北川俊夫：肝癌に対する陽子線治療の適用。総合臨床35：1990-1992，1986
- 12) Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al: Clinical results of fractionated proton therapy at Tsukuba Int J Radiat Oncol Biol Phys. to be published.
- 13) Child C.G, Turcotte JG : Surgery and portal hypertension. In : Child, CG,ed. The liver and portal hypertension. Philadelphia : WB Saunders: 1965 : p50
- 14) 稲田哲雄, 早川吉則, 丸橋晃, 他:深部臓器がんに対する陽子線治療計画法. 日本医学会誌, 45: 1047-1055, 1985
- 15) 稲田哲雄, 辻比呂志, 早川吉則, 他:呼吸位相同調照射法. 日本医学会誌, 52: 1161-1167, 1992
- 16) 辻井博彦, 稲田哲雄, 丸橋晃, 他:深部臓器がんの陽子線治療における照射部位の照準・確認システム, 日本医学会誌, 49: 622-629, 1989
- 17) Lyman J T: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Rad Res 104, 13-19, 1985
- 18) Lyman J T, Wolbarst A B : Optimization of radiation therapy, III : A method assessing complication probabilities from dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13: 103-109, 1987
- 19) Kutcher G J, Burman C, Brewster L, et al : Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning eval-
- uations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 137-146, 1991
- 20) Ingold J A, Reed G B, Kaplan H S, et al: Radiation hepatitis. Am J Roentgenol 93: 200-208, 1965
- 21) Austin-Seymour M M, Chen G T Y, Castro J R, et al: Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 31-34, 1986
- 22) Cochrane A M, Murray-Lyon I M, Brinskley D M, et al: Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. Cancer 40: 609-614, 1977
- 23) Phillips R, Murakami K : Primary neoplasma of liver. Cancer 13: 714-720, 1960
- 24) El-Domeiri A A, Huvos A G, Goldsmith H S, et al: Primary malignant tumor of the liver. Cancer 27: 7-11, 1971
- 25) Stillwagon G B, Order S E, Guse C, et al: 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: Toxicity and response: A radiation therapy oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 1223-1229, 1989
- 26) Wolbarst A B, Chin L M, Svensson G K : Optimization of radiation therapy: Integral-response of a model biological system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1761-1769, 1982
- 27) Lewis K, Millis R R : Human radiation hepatitis: A morphological study with emphasis on the late change. Arch Patho 96: 21-26, 1973