OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療における腫瘍の微小浸潤領域の存在について評価した研究
Author(s)	上本, 賢司
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69471
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　上本　賢司　）	
論文題名	肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療における腫瘍の微小浸潤領域の存在について評価した研究

論文内容の要旨

[背景]

肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)は最も一般的な原発性肝腫瘍であり，進行性肝硬変患者の約90%に発生する．HCCの局所治療として、外科的切除およびラジオ波凝固療法（Radiofrequency ablation, RFA）が確立されているが，患者の肝予備能，腫瘍の局在および進行程度など，いくつかの因子によってしばしば治療適応外となることがある．

放射線治療はHCCに対する局所療法のひとつである．HCCに対する放射線感受性は低くはないが，正常肝組織の放射線に対する耐容線量が腫瘍の制御線量よりも低いため，従来の放射線治療は切除不能かつ，経皮・経血管内的治療の効果が乏しい場合に姑息的治療として使用されてきた．

しかしながら近年，放射線治療装置や治療技術の高精度化に伴い，放射線治療の照射精度は目覚ましい向上を遂げ，放射線治療計画も計算精度の向上により正確な見積もりが可能となってきた．結果として，強度放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）や体幹部定位放射線治療（Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)，粒子線治療などの高精度放射線治療による良好な治療成績が報告され，これらの治療法はHCCに対する有効な根治的治療法の一つとして注目されてきた．

SBRTは体幹部の限局した腫瘍に対して局所制御の向上と周囲の正常組織への有害事象の低減を図るべく，多方向から照射する技術と放射線を病変に正確に照射する技術を組み合わせたものであり，結果として，従来の放射線治療では実現できなかった一回大線量を投与することに成功した．近年では放射線を病変に正確に照射するために，画像誘導放射線治療（Image-guided radiation therapy, IGRT）を用いた位置照合が行われており，照射時の患者のセットアップに起因する不確実性を最小限に抑えることができ，結果として，SBRTにおけるセットアップエラーを担保するための計画標的体積（Planning target volume, PTV）マージンを縮小させることが可能となる．

こうした背景のもと放射線治療における照射体積の縮小に向けた試みは広く行われており，結果として，各ターゲットボリュームを正確に描出することがますます重要となってきている．このような課題に対しても，近年の画像検査技術を用いることで肉眼的腫瘍体積（Gross tumor volume, GTV）を正確に輪郭描出することが可能となってきている．さらに，腫瘍の呼吸性移動を正確に見積もるために，4次元CTをはじめとした撮像技術の目覚ましい発展により，体内標的体積（Internal target volume, ITV）の定義も正確に行えるようになってきた．

しかしながら，現在の利用可能な画像技術では，臨床的標的体積（Clinical target volume, CTV）を描出することはできない．さらに，通常のHCCに対するSBRTではCTVマージンはGTVに追加されないとされているが，実際にはCTVマージンの必要性に関する科学的根拠はなく，IGRTを用いた高精度放射線治療においてこれらの情報が見積もれなければ治療成績の低下に繋がる危険性があるため，解明すべき課題といえる．

[目的]

本研究では，HCCに対するSBRTの臨床成績を評価し，腫瘍の局所再発の要因を調査することを第一の目的とする．さらに，腫瘍の局所再発の要因に対して詳細に調査を行った結果，腫瘍周囲の照射体積の違いが局所再発に影響する可能性があるという知見が得られたので報告する．

[方法]

本研究では，2007年7月から2016年8月の間に，都島放射線科クリニック（以下，当院）でHCCに対してSBRTを受けた121症例（146部位）が解析対象となった．すべての患者から放射線治療に関するインフォームド・コンセントを得て，データ収集および解析を行うことが倫理審査委員会によって承認された．肉眼的腫瘍体積（Gross tumor volume，GTV）の輪郭を描出するために，造影CTおよび造影MRI検査が施行された．本研究においてCTVマージンはGTVに対して加えず，CTV＝GTVとした．ITVは4次元CTを用いて，異なる呼吸位相データからすべてのCTVが存在する範囲を含めた体積として定義した．PTVはITVに対して4-8 mmのマージンを加えることによって作成した．ここで，PTVマージンの設定については下記に示す2つの群に分類される．

（１）2007年7月から2013年4月までの69部位はITVに対して全周8 mmの均一なマージンとして加えPTVとした．

（２）PTVマージン8 mmにおける臨床成績およびIGRTによる腫瘍の位置精度の評価を行った結果，2013年5月から本研究終了期間までの77部位はITVに対して全周4-6 mmの均一なマージンとして加えPTVとした．ここで，4 mmマージンは腫瘍が椎体近傍に位置している場合，6 mmマージンは腫瘍が椎体より遠方に位置している場合にそれぞれ用いた．

腫瘍に対する投与線量を決定するために生物学的効果線量（α/β=10）が80 Gyとなるように一回線量および分割回数を調整した．分割回数の調整は正常組織の耐容線量を考慮して決定した．照射技術は38部位に対して原体照射法を用い，108部位に対してIMRTを用いて治療を行った．原体照射法はアイソセンター処方にて治療を行い，IMRTはPTV;D95%処方にて治療を行った．いずれの照射技術を用いても腫瘍に対する線量-体積ヒストグラムには統計学的有意差が無いことを確認した．SBRTを施行するための治療機器は，エネルギー6MVの線形加速器（Novalis，BrainLAB AG，Munich，Germany）を用いた．腫瘍の局所制御（Local control，LC）は治療した部位に局所再発がないこととして定義された．局所再発は画像検査および血液データを用いて診断医によって決定された．統計学的解析はKaplan-Meier法およびログランク検定を用いて算出した．Cox比例ハザードモデルを使用し，単変量解析を行った．単変量解析でp値が0.20未満の変数をCox回帰分析による多変量解析を行い，LCに影響を及ぼす因子を解析した．統計学的解析にはJMP software version 12.2.0(SAS Institute Cary，NU，USA)を用いて行い，p値が0.05未満は統計学的に有意であると定義した．

[結果]

当院でHCCに対してSBRTを行った146部位のLC率は2年および5年でそれぞれ91.5%および89.8%であった。全ての治療部位における多変量解析では，PTVマージンが8 mm未満の群においてLC率が低下するという結果が得られた（p = 0.036）．PTVマージンが8 mmおよび8 mm未満の群における2年LC率はそれぞれ97.8%および88.5%であった(p = 0.034)．腫瘍の局所再発に影響を与える因子を詳細に調査するために，PTVマージンが8 mm未満で治療を行った77部位に対して追加で解析を行った．その結果，多変量解析では，75歳未満の群においてLC率が低下することが分かった（p = 0.036）．また，腫瘍マーカーとして利用されている血液データの一つであるα-fetoprotein(AFP)が20 ng/ml以下であれば、良好なLC率が得られることが分かった(p = 0.024)．AFPが20 ng/ml以下および20 ng/mlを超える群における2年LC率はそれぞれ97.8%および69.2%であった(p = 0.007)．

[考察]

HCCに対するSBRT後の局所再発に関わる因子の同定は関連する複数の要因が複雑に影響していることから依然として困難とされており，本研究においても全ての治療部位の単変量解析では，LCと有意に関連する多くの因子が存在した．一方で，PTVマージンが8 mm未満の群においては多変量解析の唯一の独立した局所再発に関わる因子であった．この結果は，PTVマージンを縮小させると再発のリスクが高くなることを意味する．Engelsらは，前立腺癌患者に対する放射線治療において腫瘍内部に金マーカーを挿入しPTVマージンを縮小して治療を行った結果，金マーカーを挿入せずにPTVマージンを従来通りに設定した群と比較して治療成績が大幅に低下したと報告した．この報告では，腫瘍周囲に存在するCTVを正確に見積もることができなかったことが，局所再発が増加した要因の一つであるとしている．現在の画像検査技術はGTVの正確な描出は可能となってきているが，CTVを直接検出することはできない．さらにCTVは悪性腫瘍の肉眼的および顕微鏡的拡大を含む体積として定義されるが，通常のSBRTにおいてはCTV＝GTVとして定義されている．HCCの微小浸潤領域の程度や放射線治療への影響は限られた情報しかなく，未知のままである．直接的な浸潤に加えて，HCCは腫瘍周囲の娘結節の存在も再発のリスク因子として考えられている．Wangらは，HCCにおいて肉眼的腫瘍より8 mmを超えた位置に微小浸潤領域が存在する場合があると報告している．この検討ではHCC患者の94.7%は，3.5 mm以下の微小浸潤領域を有し，中央値は1 mmであったと報告している．同じグループの他の報告では，外科的切除によって得られたHCCの標本149症例に対して拡大顕微鏡を用いた微小浸潤領域を評価した結果，全体の47.0%は微小浸潤領域を認めなかったとしている．より詳細な解析では，AFPの値が400 μg/l未満の症例においては，94.5%の割合で微小浸潤領域は腫瘍周囲の2 mm以下であると報告されている．本研究においてもAFPの値が20 ng/ml以下であれば，PTVマージンが8 mm未満であっても，PTVマージンが8 mmと同等の治療成績が得られているため，AFPの高さは微小浸潤領域の存在を示すと考えられる．

[総括]

本論文では，HCCに対してSBRTを施行した患者の臨床成績について投与線量の大きさではなく照射体積に焦点を当てて解析した．その結果，腫瘍の局所再発の因子にはPTVマージンを縮小させることによって増加し，治療前の腫瘍マーカーであるAFPの値に関連していることが明らかとなった．高いAFP値を有する患者では，腫瘍周囲に微小浸潤領域が存在するという報告がなされており，本研究との結果を鑑みてGTVにCTVマージンを追加することでHCCに対するSBRTにおけるLCの向上が見込まれる．

本研究では，高精度放射線治療時代におけるターゲットボリュームの定義における，現在の画像技術では描出することのできない微小浸潤領域の存在について臨床成績より検討することであった．腫瘍の局所制御を向上させつつ，正常組織への有害事象を低減させるために，本研究では患者ごとに照射体積の最適化を図ることの重要性を示した．

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　上本　賢司　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授	小泉雅彦
	副査　教授	福地一樹
	副査　教授	本行忠志

論文審査の結果の要旨

肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)は進行性肝硬変患者の約90%に発生し,手術適応がない例も多い．代替手段の放射線治療は治療可能比が小さいことから適応は限定的であった。近年，放射線治療の高精度化に伴い，有害事象軽減が可能になり適応範囲が拡大してきた．とりわけ,強度放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT）や体幹部定位放射線治療（Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)，粒子線治療では良好な治療成績が報告され， HCCに対する有効な根治的治療法の一つとして注目されてきた．

画像誘導放射線治療（Image guided radiotherapy, IGRT）を用いさらに高精度化を図っているが，現在の画像技術では，臨床的標的体積（Clinical target volume, CTV）を描出することはできない．さらに，通常のHCCに対するSBRTではCTVマージンは肉眼的腫瘍体積(Gross tumor volume, GTV)に追加されないとされているが，実際にはCTVマージンの必要性に関する科学的根拠はなく，これらの情報が見積もれなければ治療成績の低下に繋がる危険性があるため，解明すべき課題である．

そこで本論文では，HCCに対するIGRTを用いるSBRTのこれまでの臨床成績を評価し，腫瘍の局所再発の要因を調査することを第一の目的とした．さらに，腫瘍の局所再発の要因に対して詳細に調査を行い，腫瘍周囲の照射体積の違いが局所再発に影響するか否かを解析した．

2007年7月から2016年8月の間に，都島放射線科クリニック（以下，当院）でHCCに対してSBRTを受けた121症例（146部位）を解析対象とした．統計学的解析はKaplan-Meier法およびログランク検定を用いて算出した．Cox比例ハザードモデルを使用し，単変量解析を行った．単変量解析でp値が0.20未満の変数をCox回帰分析による多変量解析を行い，局所制御（Local control, LC）に影響を及ぼす因子を解析した．

PTVマージンが8 mm（69部位）および8 mm未満（77部位）の群における2年LC率はそれぞれ97.8%および88.5%であった(p = 0.034)．多変量解析で，PTVマージンが8 mm未満の群においてLC率が有意に低下していた（p = 0.036)．腫瘍の詳細に調査するために，PTVマージンが8 mm未満の群で局所再発に影響を与える因子を解析するため、追加解析を行った結果，多変量解析では，75歳未満の群においてLC率が低下し（p = 0.036)，α-fetoprotein(AFP)が20 ng/ml以下で良好なLC率が得られることが分かった(p = 0.024)．

腫瘍の局所再発はPTVマージンを縮小させることによって増加し，治療前の腫瘍マーカーであるAFPの値に関連していることが明らかとなった．高いAFP値を有する患者では，腫瘍周囲に微小浸潤領域が存在する可能性があるため，今後の治療においてGTVにCTVマージンを追加することでHCCに対するSBRTにおけるLCの向上が見込まれる．

本論文では，微小浸潤領域の存在について臨床成績より指摘し,腫瘍の局所制御を向上させつつ，正常組織への有害事象を低減させるべく,患者ごとに照射体積の最適化を図ることの重要性を示した．

以上より，本論文は博士（保健学）の学位を授与するに値する．