

# 肝細胞がんに対する重粒子線治療

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院

第1治療室 医長 **安田茂雄** (やすだ・しげお)

医員 **磯崎由佳** (いそざき・ゆか)

第2治療室長 **山田 滋** (やまだ・しげる)

センター長 **鎌田 正** (かまだ・ただし)

## 1. はじめに

肝細胞がんのほとんどは、C型あるいはB型ウイルスの持続感染による慢性肝疾患、とりわけ肝硬変に発生するため、がんの診断時には既に肝機能の低下を伴っていることが少なくない。また、硬変肝には同時性、異時性の多発がんがみられるため、再治療が必要になることが多い。よって、肝細胞がんの治療には腫瘍の制御とともに可能な限り肝機能を温存することが求められる。重粒子線治療は侵襲の小さい治療の一つとして肝細胞がんを用いることができる。

## 2. 肝がんに対する放射線治療

放射線治療は、1960年代に全肝照射による重篤な肝障害が報告されて以来<sup>1)</sup>、照射線量が低く抑えられた結果、十分な抗腫瘍効果が得られず、肝がんの治療には長年にわたってほとんど用いられてこなかった。しかし、肝臓の放射線障害は照射された体積に依存するため、部分的な肝照射では重い障害を避けて、がんの制御に有効な線量を照射することが可能である<sup>2-4)</sup>。近年、各種画像診断の進歩および3次元治療計画により腫瘍の進展範囲に合わせた照射野の設定が容易にかつ正確に行えるようになった。さらに、定位照射など高線量域をより限局させる照射法の開発や腫瘍の呼吸性移動を考慮した治療法の開発など技術的な進歩に加え、肝の

放射線に対する耐容性の知見も示され、肝腫瘍に対して高線量の照射を安全に行うことが可能となり、高エネルギーX線を用いた肝細胞がんの治療で高い局所制御率および良好な生存期間が報告されている<sup>5)</sup>。一方、X線に比べて線量集中性に優れる陽子線や炭素イオン線などの荷電粒子線を用いた治療でも、肝細胞がんに対する優れた局所効果や良好な長期成績が示されている<sup>6-13)</sup>。

炭素イオン線などの重イオン線は、優れた線量集中性に加えて、陽子線やX線よりも高い生物学的効果を有するため<sup>14-17)</sup>、肝細胞がんに対しても根治性と低侵襲性とを兼ね備えた新しい治療法として期待される。以下、肝細胞がんに対して当施設で行っている炭素イオン線治療について述べる。

## 3. 肝細胞がんに対する重粒子線治療

### (1) 臨床試験から先進医療へ

肝細胞がんに対する炭素イオン線治療は、1995年に臨床試験として開始した。初めの第I/II相試験では、15回/5週間の治療において安全性と有効性を確認しながら線量増加が行われた<sup>6)</sup>。次の第I/II相試験では、線量増加とともに治療期間の短縮も試みられ、12回/3週間から4回/1週間に短縮できた。この結果を受けて行われた4回照射の第II相試験で、安全性と高い治療効果を確認できた<sup>7)</sup>。全ての試験において、多くは他の治療の無効例もしくは再発例か、既存の治療法では十分な治療

効果が期待できないと判断された症例であった。その後、さらに短期の2回/2日間照射の第I/II相試験を行い<sup>8)</sup>、現在は先進医療として短期照射を用いた治療を提供している。

## (2) 治療の実際

重粒子線の優れた線量集中性を十分に生かす目的で、固定具の作製と金属マーカーの肝内刺入を行っている。マーカーは、長さ5mm、直径0.5mmの金コイルで、腫瘍周辺部に1ないし2本を超音波ガイド下で刺入し、腫瘍の位置のランドマークとして治療時の位置決めの際に用いている(図1)。この後、固定具を装着して治療計画用CTを撮像し、コンピューターを用いて3次元治療計画を行う。計画通りの照射を実現するため、治療前にリハーサルを行い、マーカー、脊椎、肋骨、横隔膜などを指標としてX線透視による位置合わせを行い、照射位置を確定しておく。毎回の照射直前にもX線透視下で位置の確認を行い、誤差2mm以内の精密照射を行っている。治療時には、体表面にセンサーをつけて胸郭の動きを観測し、呼気に合わせて照射する呼吸同期照射法を用いている<sup>18)</sup>。治療は、腫瘍の位置に応じて仰臥位または伏臥位の体位で行い、垂直および水平方向からの直交2門照射が基本である(図2-B)。肝細胞がんに対する2回照射法のスケジュールは、準備のための第一次入院(マーカー刺入、固定具作製、治療計画用CT撮

像)および治療のための第二次入院(リハーサル、治療)がそれぞれ4日前後である。

## (3) 短期重粒子線治療

2回/2日の短期照射は、2003年4月に臨床試験として開始し、2006年4月以降は先進医療として提供している。2014年2月までにこの治療を受けた照射野外に活動性病変のない肝細胞がん症例は160例である。年齢は44-93歳(中央値73歳)で、男性104例、女性56例であった。肝障害度はChild-Pugh grade A 146例、B 14例、最大腫瘍径は1.3-14.0cm(中央値3.8cm)であった。60例では肝細胞がんに対する治療歴があった。重粒子線治療の総線量は32.0-48.0GyEであった。観察期間は6-120か月(中央値32か月)である。

治療に関連した死亡、および治療が直接引き起こした肝不全は認めていない。肝および周辺正常組織における重粒子線治療の有害事象は、National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0)を用いて評価した。さらに、肝においては治療前後のChild-Pughスコアの変化の程度も検討した。NCI-CTC ver.2.0に基づく肝有害反応は早期(治療開始後3か月以内)、晚期(治療開始後3か月以降)ともGrade 3は4例のみで、多くはGrade 1以下であった(表1)。Child-Pughスコアの上昇も多く症例において1点以下に留まり(表2)、肝機能の変化は軽微であった。

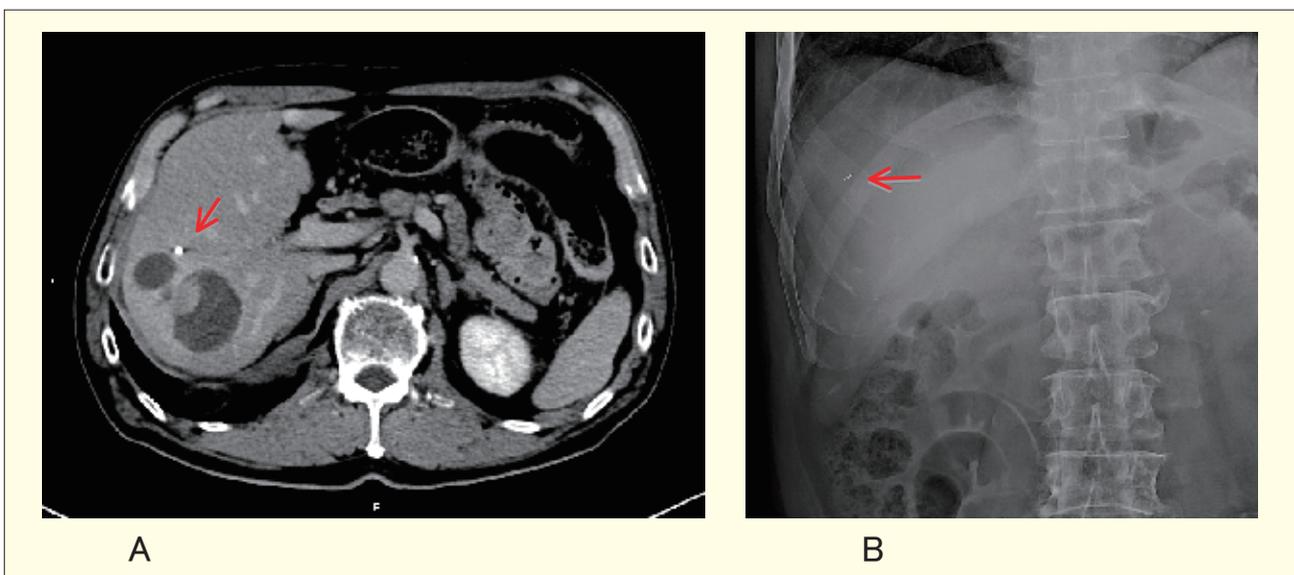


図1 肝腫瘍近傍の金属マーカー

A CT B X線写真

肝後区域の腫瘍の近傍に留置された金属マーカー(矢印)は腫瘍の位置のランドマークとして治療時の位置決め用いる。

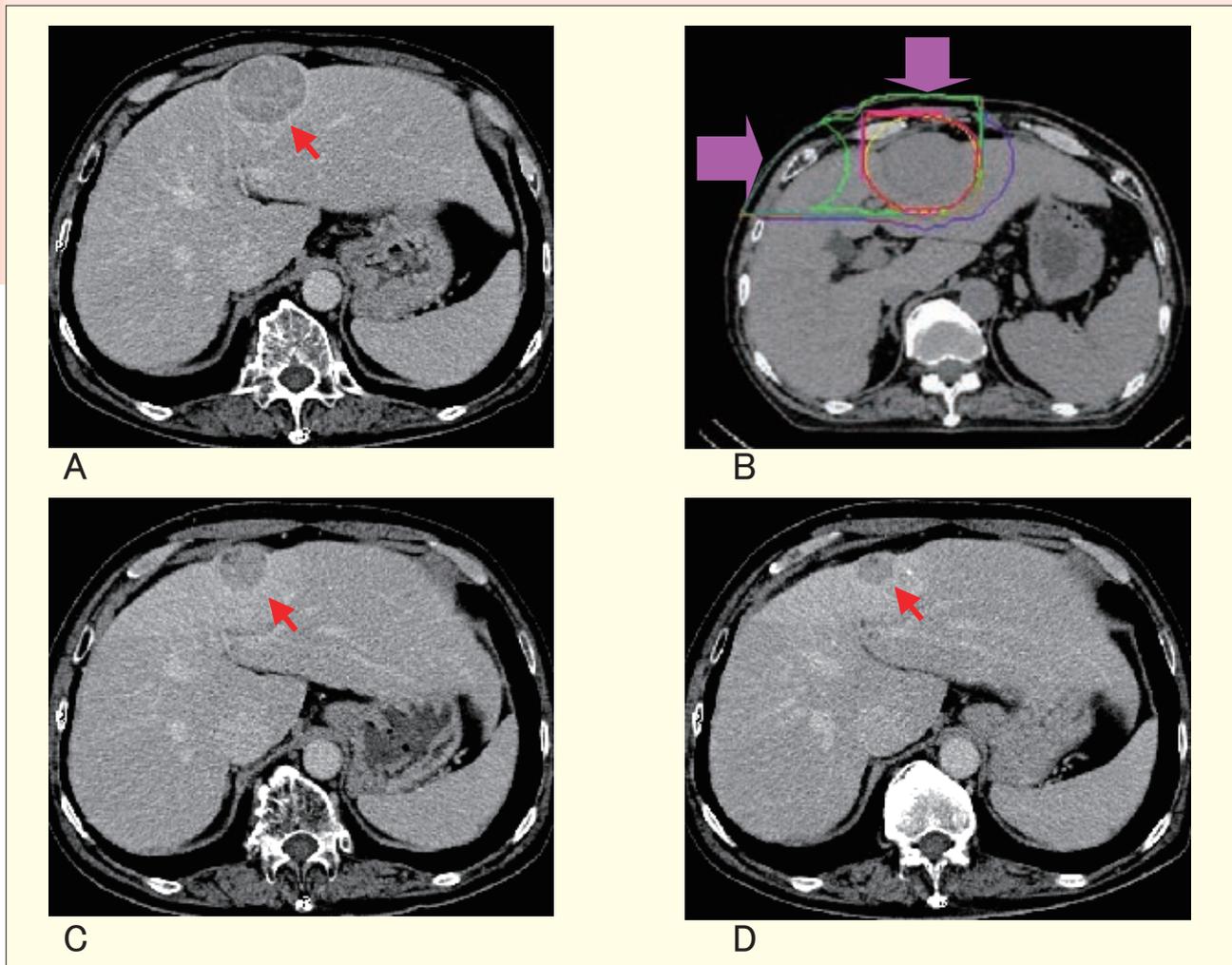


図2 肝細胞がんの重粒子線治療前後のCT

A 治療前 B 線量分布図 C 治療後1年 D 治療後2年

肝S3の径50mmの肝細胞がんは腹側および右側方から直交2門で炭素イオン線照射(45Gy/2回)を施行。線量分布図の赤い線で囲まれた領域は処方線量の90%以上の高線量域、緑の線の内側は50%以上の線量域を示す。照射後、腫瘍は照射された周囲肝組織の萎縮を伴って縮小している。

その他、皮膚、呼吸器、消化管などの肝臓の周辺臓器においても重篤な有害事象はみられず、いずれも許容範囲内と判断された。

重粒子線治療後、多くの症例では腫瘍は数か月から1年の経過で徐々に縮小していく。最終的に腫瘍が完全に消失するのは一部の症例に限られ、多くはそれ以下の縮小効果で制御が得られている(図2)。従って、肝細胞がんの重粒子線治療における抗腫瘍効果は縮小効果よりも局所制御でみる方が適している。重粒子線治療による局所制御率は、1年93%、3年81%、5年80%であった。腫瘍のサイズによる局所制御率の差は認めなかった。線量別の局所制御率は、45.0GyE以上の高線量群では1年98%、3年89%、5年89%であるのに対し、

42.8GyE以下の低線量群ではそれぞれ90%、76%、74%で、高線量群が良好であった(図3)。

重粒子線治療後の累積生存率は、45.0GyE以上の高線量群で1年99%、3年72%、5年58%であった(図4)。径が5cmを超える大きな腫瘍で肝機能良好例(Child-Pugh grade A)の累積生存率は、1年94%、3年64%、5年48%で、肝切除の治療成績<sup>19)</sup>とほぼ同等であった(図5)。

同じ荷電粒子線治療である陽子線治療との比較を表3に示す。局所制御率はほぼ同等であるが、治療スケジュールは大きく異なり、炭素イオン線治療の治療期間は2日で陽子線治療よりも短い。

表1 重粒子線治療後の有害事象  
NCI-CTC ver.2.0による評価

Grade	早期					遅発性				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
肝	88	41	26	4	0	64	57	28	4	0
皮膚	1	156	3	0	0	11	146	1	0	0
呼吸器	127	33	0	0	0	90	66	2	0	0
消化管	160	0	0	0	0	158	0	0	0	0
骨	160	0	0	0	0	153	0	5	0	0

NCI-CTC version 2.0による評価.

早期は治療開始後3か月以内, 遅発性は治療開始後3か月以降の最も強い有害反応で評価した.

表2 治療前後のChild-Pugh scoreの変化

	治療後のスコア-治療前のスコア			
	≤0	+1	+2	+3
早期	138	19	2	0
遅発性	110	26	6	0

早期は治療開始後3か月以内, 遅発性は治療開始後3か月以降の最も悪い値で評価した.

表3 肝細胞がんの粒子線治療

施設	国立がんセンター 東病院 <sup>7)</sup>	筑波大学 <sup>8)</sup>	放射線医学 総合研究所
患者数	単発 40	単発 31 多発20	単発 70 多発2
最大腫瘍径(中央値) (範囲)(mm)	45 (25-82)	28 (8-93)	33 (13-95)
治療	陽子	陽子	炭素イオン
線量 / 回数	76GyE/20回	66GyE/10回	45.0,48.0GyE/2回
局所制御	2年 96%	3年 94.5% 5年 87.8%	3年 89% 5年 89%
生存率	3年 66%	3年 49.2% 5年 38.7% 単発 3年 57.3% 5年 38.7%	3年 77% 5年 58%

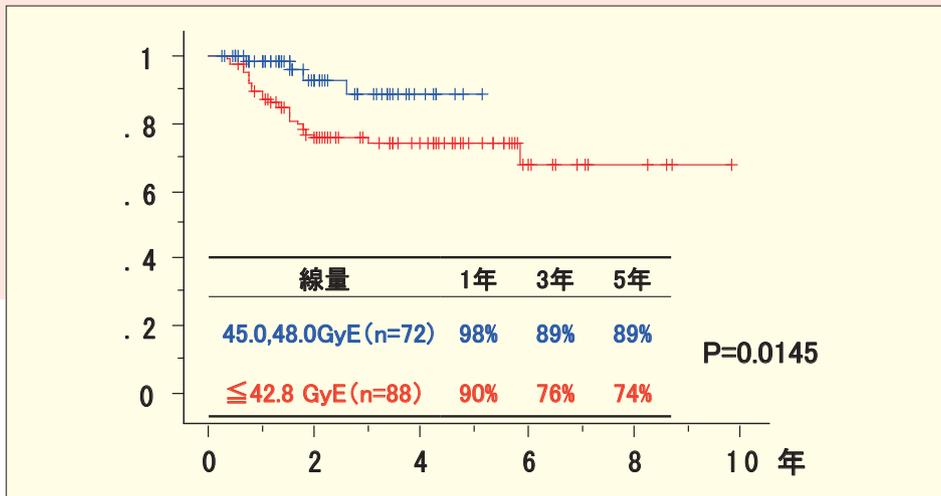


図3 重粒子線治療後の線量別局所制御率  
局所制御率は45.0GyE以上の高線量群が42.8GyE以下の低線量群と比較して良好であった。

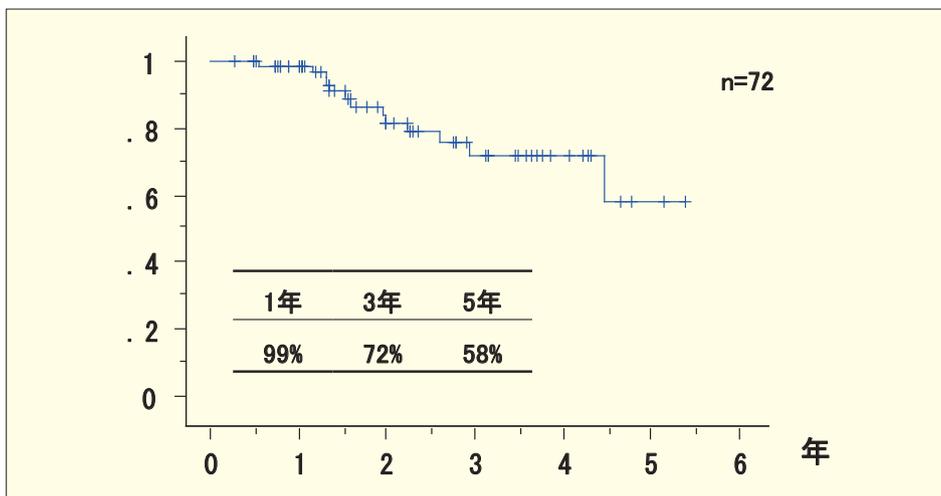


図4 高線量群の重粒子線治療後の累積生存率

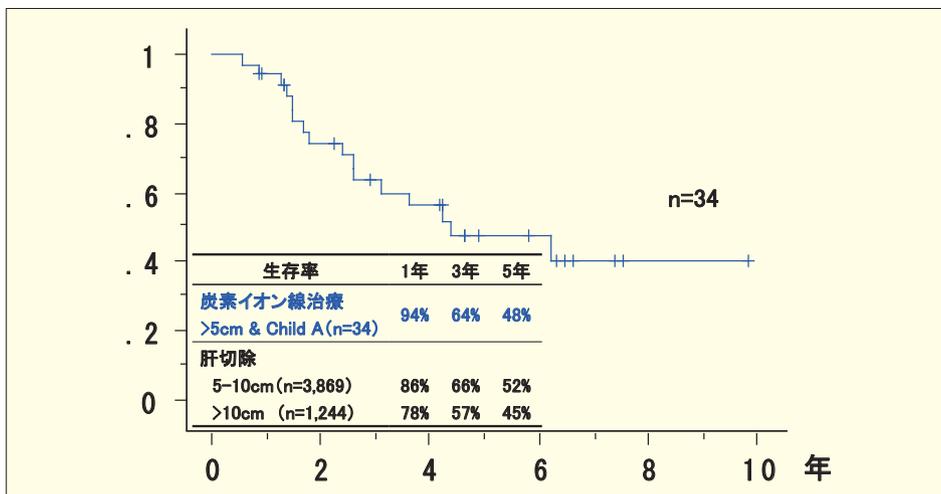


図5 巨大肝細胞がん症例の重粒子線治療後の累積生存率  
腫瘍径が5cmを超え、かつ肝機能良好 (Child-Pugh grade A) 例の累積生存率は、1年94%、3年64%、5年48%で、肝切除の治療成績とほぼ同等であった。  
(\*肝切除の成績は日本肝癌研究会の第19全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>19)</sup>による)

#### 4. 重粒子線治療が適している症例とは

肝臓は高線量の照射を受けた領域は萎縮するが、肝予備能が保たれている症例では照射を受けていない領域が代償性に腫大し、肝機能が保たれる<sup>13)</sup>。よって、中等度以上の肝機能を有し (Child-Pugh grade A もしくはB)、病変が限局している症例が重粒子線治療の良い適応である。肝予備能が著しく低下している症例、病変が広範囲に浸潤している症例は重粒子線治療を行うことは困難である。病変が多発している症例では、他治療との併用も含めて治療適応を検討する。3cmを超える病変は、肝切除以外の既存の治療では制御が難しいことから、切除ができない症例や切除拒否例に対する治療として重粒子線治療は有用である。3cm以下の病変は、手術あるいは経皮的局所治療で高い局所制御率が得られるので、何らかの理由でこれらが受けられない例が重粒子線治療の適応と考えられる。病変が門脈や下大静脈などに近接している症例や横隔膜直下で肺に近接している症例も治療可能である<sup>12)</sup>。一方、病変が消化管に近接している場合は、放射線障害の観点から治療は困難である。また、コントロール困難な腹水を有する症例は、腹水が重粒子線治療の飛程に影響して正確な照射を行うことが困難であるため、重粒子線治療には適さない。

#### 5. おわりに

腫瘍の大きさに関わらず、安全で高い効果を発揮できる重粒子線治療は、肝細胞がんの治療法の選択肢の一つとして、集学的治療の中で有効に利用できる治療であると考えられる。

## 文献

- 1) Ingold DK, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1965;93:200-208.
- 2) Yasuda S, Ito H, Yoshikawa M, et al. Radiotherapy for large hepatocellular carcinoma combined with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection therapy. *Int J Oncol* 1999;15:467-473.
- 3) Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:435-442.
- 4) Guo WJ, Yu EX. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and irradiation for large hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2000;73:1091-1097.
- 5) Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncologica*, 2014; 53: 399-404.
- 6) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1468-1476.
- 7) Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. Phase II study of short-course carbon ion radiotherapy (52.8GyE/4-fraction/1-week) for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(Suppl.1):381A.
- 8) Kato H, Yamada S, Yasuda S, et al. Two-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Preliminary results of a phase I/II clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl.):338s.
- 9) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II Study of Radiotherapy Employing Proton Beam for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1839-1846.
- 10) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with Hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:831-836.
- 11) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:460-466.
- 12) Imada H, Kato H, Yasuda S, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity of the porta hepatis. *Radiother Oncol* 2010;96:231-235.
- 13) Imada H, Kato H, Yasuda S, et al. Compensatory enlargement of the liver after treatment of hepatocellular carcinoma with carbon ion radiotherapy: Relation to prognosis and liver function. *Radiother Oncol* 2010;96: 236-242.
- 14) Blakely EA, Ngo FQH, Curtis SB, et al. Heavy ion radiobiology: Cellular studies. *Adv Radiat Biol* 1984;11:295-378.
- 15) Castro JR. Future research strategy for heavy ion radiotherapy. In: Kogelnik HD, editors. *Progress in Radio-Oncology*. Monduzzi Editore, Bologna;1995.643-648.
- 16) Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, et al. Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiat Res* 1997;147:78-85.
- 17) Kanai T, Endo M, Minohara S, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:201-210.
- 18) Minohara S, Kanai T, Endo M, et al. Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1097-1103.
- 19) 日本肝癌研究会: 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006~2007). 日本肝癌研究会事務局, 2014.