

付表 8-1 アンケートデータ判別方針 (4)

ルール⑧ : [患者アンケート]

問 4 (合併症の有無) で、「他に病気はない」とともに「口内炎」などに○をつけてある場合は、すべてを集計する (すべてに○をつけてくださいと指示あり)

[患者アンケート 2例]

ルール⑨ : [患者アンケート]

問 10 (推奨の有無)、11 (断ったかどうか) が未記入であるのに、問 12、13 (断った理由) に記入がある場合、これらは集計に加えない (原則 2)

[患者アンケート 5例]

ルール⑩ : [医師アンケート]

問 14 「治療を勧めていない」のに、勧めた人が答える問 15-19 について記入している場合、問 15-19 は集計に加えない (原則 2)

[医師アンケート 1例]

特例 11 : [医師アンケート]

問 14 (推奨の有無) 未記入であるのに、勧めていない人が答える問 20-21 について記入している場合、勧めていないと判断し、問 14 「勧めていない」○として集計に加える

[医師アンケート 1例]

▶基礎知識 — 薬剤師から専門家への質問 —

病期の進展度と肝炎の活動度は何が違いますか？ また、どの検査データからわかるのでしょうか？

池上 正 松崎 靖司*

東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 *講師 **教授

はじめに

生物の組織には、損傷を受けたときの治癒機転が存在する。例えば、切り傷などが皮膚にできたときに、かさぶたができ、これから徐々に正常な皮膚組織がこれに置き換わって元に戻る。同様の現象が肝臓のなかでもみられ、さまざまな理由で肝臓の主要な役割を担う肝細胞が障害を受けると、障害された部位を一時的にかさぶたにあたる線維組織が埋め、肝細胞が再生してくるまでの間、肝臓の立体構造を保つように働く。肝細胞は非常に増殖能の高い細胞であり、この再生が得られると、いままであった線維組織は分泌されたさまざまな酵素の働きで溶解され、消失していく。しかし、断続的に正常細胞の破壊が持続する場合には、間を埋めるはずの線維組織が除去されずに徐々に増えていく。こうした変化は、ウイルス肝炎に限らず、アルコール性肝障害や、脂肪性肝炎でも同様にみられる。肝細胞を破壊する原因が持続的に存在することが線維化の原因といえる。

慢性ウイルス肝炎の場合、長期間にわたるウイルス感染により、肝細胞が破壊され、この結果肝細胞が破壊されたあとのスペースをタイプIコラーゲンを中心とした細胞外マトリックスが占めるようになった結果、徐々に肝硬変に近づいていく。現時点で肝細胞の破

壊がどの程度起こっているかを示す指標が活動度であり、一方、慢性肝炎における病期の進展度とは、どの程度まで肝硬変に近づいているかを表す目安とあってよいであろう。20年から30年といった長期間にわたって肝細胞の破壊が進み肝硬変にいたる慢性肝炎では、一般的には肝細胞の破壊の総和が病期の進展度と考えられている。したがって、ワンポイントで活動度が高いといっても、必ずしも病期として進んでいるとはいえないし、逆に、現時点での活動度が低いからといって、必ずしも肝硬変ではないとはいえない。実際に、肝炎ウイルスによる感染が起きてから間もなく肝細胞の破壊が起こるが(急性ウイルス肝炎)、このときは強い活動度とは裏腹に、進展度としては強くないことが多いといえる。一方、極度に進行した肝硬変では、破壊される肝細胞が枯渇に近づいてくるため、むしろ活動度としては低くなっていくことをしばしば経験する。したがって、肝炎の病期は、活動度と進展度の2つのパラメータから評価されるべきである。

肝組織像による病期の評価

慢性肝炎の病期を評価するもっとも直接的な方法は、肝組織を観察することである。慢性肝炎が進行するに従って、線維化が進んで

表1 新犬山分類

| Staging criteria |
|---------------------------------------|
| FO: 線維化を認めない |
| F1: 線維化による門脈域の拡大 |
| F2: 架橋性線維化(門脈域-門脈域結合、 門脈域-中心静脈域結合) |
| F3: 小葉改築傾向を伴った架橋性線維化 |
| F4: 肝硬変 |
| Grading criteria |
| A0: 壊死・炎症反応を認めない |
| A1: 軽度の壊死・炎症反応 |
| A2: 中等度の壊死・炎症反応 |
| A3: 高度の壊死・炎症反応 |

(文献11より引用)

くる。同時に門脈領域へのリンパ球の浸潤の程度などから、現時点での肝細胞の破壊の程度、すなわち活動度も評価が可能である。以前は、慢性活動性肝炎、慢性非活動性肝炎と表現して炎症の活動性の有無を表したが、近年は炎症の活動度と線維化の進行度を分けて評価するようになった。一般的に用いられている慢性肝炎の新分類(新犬山分類, 新国際分類)では、病期の進展度を線維組織の程度からF1~F4までに分け、また活動度を炎症細胞の浸潤の程度からA1~A3に分類し、例えばA2F2のように表す(表1)¹⁾。F4はいわゆる線維性隔壁の完成を意味し、組織学的には肝硬変を意味している。かつては肝硬変というのは不可逆的な組織学的変化と考えられていたが、近年の研究の結果、慢性肝炎の原因の除去により、産生された線維性の隔壁は徐々に溶解され、正常に近い形態に戻っていくことが示されている。インターフェロン療法などの発達によって、ウイルスの排除が可能になってきており、病期の進展度が改善するケースも多くみられるようになった。

肝組織の評価がもっとも直接的な病態の指標となるが、いくつか問題がある。1つは肝臓の組織を得るためには、肝生検をする必要があり、これは出血などのリスクが伴う侵襲的な検査であり、頻繁に評価するためには問

題があること、さらには、肝生検で得られる標本はごく小さなものであり、これが肝臓全体に起きている変化を代表するものと必ずしもいえないこと、言い換えれば、肝臓のある部位と別の部位に起きている変化に程度の差があることがあり、ときとして病態の過大評価や過小評価につながる可能性があること、いわゆるサンプリングエラーといわれる問題があることである。

血液データから判断する慢性肝炎の状態

そこで、血液データで肝疾患の病態を把握しようとする方法が古くから研究されてきた。この中で、もっとも簡便で、よく使用されている指標はAST/ALTと血小板数であろう²⁾。

① ASTとALT

AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase) はかつて GOT, GPT と呼ばれていたが、最近ではAST, ALTの呼称が一般化しつつある。肝細胞内に豊富に分布し、免疫担当細胞によるウイルス感染肝細胞の破壊によって血中に逸脱した結果、高値を示す。正常値は施設によってやや異なるが、おおまかには40前後が正常上限と考えればよいであろう。ASTやALTの血中での半減期は短いため、ショックなどによる一時的な肝の虚血などによる2次的肝細胞の破壊によるAST/ALTの上昇は、すぐに正常値に近づく。また、ASTとALTは両者とも肝細胞内に存在するが、ALTが肝細胞特異的であるのに対し、ASTは赤血球や筋肉細胞内にも存在し、その上昇の程度は病態によってそれぞれ異なる。そのため、心筋梗塞や溶血などによってASTの値が上昇することがある。

慢性ウイルス性肝炎のように、持続的な肝

細胞の破壊の起こる病態では、AST/ALTの値は継続して正常より高くなる。AST/ALTの正常値の上限が40前後というのは、健常者の検査値の分布から求められたものであるが、肥満による軽度の脂肪肝や、飲酒による軽度の肝機能障害などもこの中には含まれる。実際にまったく肝臓の正常な人はAST/ALTの値は10~20前後であるといわれている。C型肝炎のような慢性肝炎患者では、正常値の範囲であっても、例えばALTが30以上あるような場合は、持続する炎症があるものと予想され、こういうケースで肝生検を行ってみると、実際には多くの場合で門脈域へのリンパ球の浸潤がみられる。以前はAST/ALTの値が正常範囲である場合にはすぐにインターフェロンなどの導入をせずに経過をみるが多かったが、臨床像がよく理解されるにつれて、軽度の炎症でも進行性であることがわかってきたため、2006年度に出されたC型肝炎の診療ガイドラインにおいては、ALTが正常値以下でも、31以上ある場合には、抗ウイルス療法を考慮すべきとされている³⁾。さらに、肝細胞障害によって両者は増加するが、その増加の程度は肝疾患の病期によって異なってくるのが知られている。すなわち、慢性肝炎の段階ではAST<ALTであるのに対し、肝硬変になるとAST>ALTとなる傾向が観察されるようになる。

血小板数

肝臓の線維化が進み、病期が進展すると血小板数の減少がみられる。通常、血小板数の正常値は15万~18万以上とされている。肝臓が線維化のため硬くなり、肝臓へ入る門脈血流にうっ滞を生じ、その結果、門脈の圧が高まり脾腫をきたす。そして、この腫大した脾臓のなかで血小板が凝集し消費され、血中の血小板の数が減ることになる。また、肝

臓では血小板増加物質のトロンボポエチンが産生されているが、肝障害が進むとこの蛋白質の産生能が低下し、これも血小板が減少する原因となる(ただし、この説に関しては最近疑問が投げかけられている⁴⁾)。おおまかに血小板数が20万程度の場合は肝組織では正常かF1、15万程度でF2に相当するとされ、F3になると12万から10万前後に推移し、肝硬変になると明らかに10万を下回る⁵⁾。これらは各人の反応で異なるが、およその目安として間違いないと思う。

このほかにも、線維化を示すマーカーとして、ヒアルロン酸、P-III-P(Ⅲ型プロコラーゲン-N-ペプチド)、プロリルヒドロキシダーゼ、ラミニン、Ⅳ型コラーゲンなどが臨床的に用いられるが、あまり専門的になりすぎるのでここでは簡単に述べるにとどめる。これらのマーカーは線維化の過程で産生される線維組織に由来するもので、線維化が進行すると血液中でも高値を示す。一般的な検査法とはいえないが、保険収載されており、線維化の程度を判断するために補助的に利用されている。また、近年では、いくつかの検査データを組み合わせて、組織学的な実際の線維化の程度との乖離が少なくなるような指標を導きだすような方法の検討が進んでいる^{6,7)}。

線維化が進行し、肝硬変になると、門脈圧の亢進が起これ、この結果、食道静脈瘤などの側副血行路が出現し、ときとしてこれは破綻をきたし、消化管出血の原因となる。また、同時に肝細胞の破壊も進んでいるため、いわゆる肝不全症状として、腹水、黄疸、肝性脳症といった症状が出現してくる。さらに、C型肝炎から進行した肝硬変では、高率に肝細胞がんの合併がみられる。また、ウイルスを駆除するために使用するインターフェロン製剤は、進行した肝硬変では、肝機能の悪化につながることもあり、非代償性の肝硬変

患者に対する投与は保険診療では使用が認可されていない。治療の適応を決定する意味でも、慢性肝炎の進展度を把握することは重要である。

④ その他の血液検査データ

検診などでよくチェックされる項目に γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase)がある。また、ALP (alkaline phosphatase)という酵素も、肝機能検査の一部として用いられることが多い。これらの値も慢性肝炎で上昇することがある。一般的に、これらの酵素は肝臓のなかでも、胆管を構成する胆管細胞に存在し、胆汁うっ滞をきたすような病態(胆汁うっ滞型の薬物性肝障害や、原発性胆汁性肝硬変など)や、胆道系疾患(胆石や胆道系の腫瘍)などで上昇する。また、アルコールを多飲する人では、誘導といって γ -GTPの産生が亢進する状態になり、高値を示す。また、肝合成能の指標である、血清アルブミン、コリンエステラーゼ、コレステロール、プロトロンビン値などの検査データも、慢性肝炎の進行に伴って低下傾向がみられ、正常下限値以下になるようであれば、肝硬変への進展を疑う。

画像診断による鑑別

日常臨床の場において、超音波検査がよく利用されるが、この方法でも、ある程度慢性肝炎から肝硬変への進展を判断することが可能である。肝硬変で観察される所見としては、肝右葉の萎縮、結節状の肝表面、内部エコーの粗大化と不均一化、肝静脈の狭小化、脾腫などである。慢性肝炎と肝硬変の境界領域ではその鑑別はやや難しく、肝生検の結果や血液検査データから総合的に評価すべきであるが、こうした画像診断も肝炎の進展度を把握

するために考慮されるべき検査法といえる。

おわりに

例えば自治体の検診などでは、AST、ALTの値が測定され、数値が正常以下の場合にはとくに異常としては通知されないため、炎症が軽度の慢性肝炎や、あるいは前述したように炎症が鎮静化した症例の場合、医療機関を受診する契機を逸することになる可能性がある。そこで最近では、自治体が主導して、肝炎ウイルスのマーカーをチェックするようになってきた。ウイルスマーカーの説明は別稿(p.7)に譲るが、こうして肝炎ウイルスの感染が指摘された患者における病態の違いを認識し、さらに慢性肝炎と診断されたときのフォローアップをするために、上述した検査データを適宜チェックする必要がある。また、インターフェロンなどをはじめとした治療施行時にもどのようにデータが変動していくのかを観察する必要がある。薬剤師が肝炎治療にチームとして参加する際に、薬剤投与の妥当性を検証する意味でこれらのデータの評価法を理解しておくことが重要である。

参考文献

- 1) 市田文弘：慢性肝炎の肝組織診断基準—新犬山分類—C型肝炎研究の進歩、肝炎ウイルスの変異、犬山分類の再検討。In：犬山シンポジウム記録刊行会(編)，editor，犬山シンポジウム記録刊行会(編)，p.183-188，中外医学社，東京，1995
- 2) Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hasanein T : Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*, 96 : 3142-3146, 2001
- 3) 熊田博光：平成17年度厚生労働省科学研究費肝炎等克服緊急対策研究公開報告会：治療の標準化，1995
- 4) Aref S, Mabed M, Selim T, Goda T, Khafagy N : Thrombopoietin (TPO) levels in hepatic patients with thrombocytopenia. *Hematology*, 9 : 351-356, 2004
- 5) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Tsubota A, Suzuki F, Arase Y et al : Distinction between chronic

-
- hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus infection. Practical discriminant function using common laboratory data. *Hepato Res*, 18 : 252-266, 2000
- 6) Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M et al : Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128 : 343-350, 2005
- 7) Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Poynard T : The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 39 : 862-863, 2004 ; author reply 863.

特集 肝細胞がん患者にどう対応するか

5. 非切除治療の適応と、その進め方

6) 放射線治療(陽子線治療)をどう行うか —現況と展望—

松崎靖司*・徳植公一**

*東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科教授

**筑波大学陽子線医学利用研究センター助教授

View Points !

- ▶ 原発性肝細胞がん (HCC) に対する放射線治療は従来の照射方法よりも、原体照射 (conformal radiotherapy)、陽子線は、効果的かつ安全で耐用性に富み、さらには繰り返し可能であることが第Ⅱ相試験で示された。
- ▶ 外科手術同様、根治目的の治療選択枝のひとつとして用いられる可能性があり、また腫瘍径や局在、血流、門脈塞栓、合併症などの条件に制限が少なく、HCC に対して幅広い適応を有すると考えられる。
- ▶ 本治療法についてはコストや保険診療、RCT による科学的根拠に基づく有効性の確立など、いくつかの課題も抱えており、今後明確にする必要がある。

- 本邦における第17回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、肝がんにおける治療に関して、原発性肝細胞がん (HCC) の手術施行率は33.6%、外科手術以外の治療法の状況は、局所療法31.2% (PEI 21.4%, MCT 11.6%, RFA 65.8%)、塞栓療法29.6%であり、局所療法と塞栓術が主流を占める。放射線照射療法はわずか1.3%である¹⁾。
- 肝予備能、腫瘍進展度などが、肝細胞がんに対する主治療の選択には重要な関連がある。現在、HCC に対する多くの治療法は、それぞれ適応と限界がある²⁾。
- 肝臓は放射線への耐容性が低く、従来は肝細胞がんに対する放射線療法が試みられてきたが、照射による肝機能低下のため積極的な治療法とはならなかった。
- 近年、放射線治療は限局部位への線量集中

技術の進歩と共に適応も拡大され、選択的腫瘍照射法として conformal radiotherapy、体幹部定位放射線治療や陽子線、炭素線などの重荷電粒子線照射療法など本邦における肝細胞がんに対する放射線治療の進歩は著しく、有効性を示す成績も散見される³⁻¹¹⁾。

- 今日放射線療法に関し、多施設無作為試験 (CRT) に基づく EBM ではないが、HCC の集学的治療の一環としての放射線療法の有効性は、phase II 試験として現段階で有効性を示唆する報告により支持されている。しかし、残念ながら、肝癌診療ガイドラインには放射線療法に関する科学的根拠に関する項目はない。つまり、phase I / II 試験での有用性でもって施行されているのが現状である。
- 放射線療法は、非手術的手段として単に治

癒させるだけでなく、十分な QOL を保った状態で社会復帰が可能な治癒を目指すことが最大の目標である。そこで近年注目される、陽子線、重イオンなどの重荷電粒子線照射療法は選択的照射が可能であることより、外科的手法に近い治療法の位置を占めるものと考えられる。

- 肝硬変 (LC) 合併 HCC に対し、非がん部の被放射線量を抑え、局所に高線量照射可能な新しい放射線療法である陽子線照射療法を行い、良好な成績を得ている⁷⁻⁹⁾。そこで、これら現在の肝がんに対する放射線治療の最先端の多くの試みの現状を示し、今後の本治療法の占める位置を明らかにする。

肝細胞がんに対する放射線 (conventional) 外部照射法；原体照射 (conformal radiotherapy)

- 近年 CT 検査の進歩により、3 次元的な位置情報をもとにコンピュータ上においてシミュレーションをし、最適な照射方向、範囲、線量を考慮し行うことが可能となった。原体照射 (conformal radiotherapy) は、回転する線源に連動し照射野を変化させ、色々な方向から腫瘍の 3 次元的形態に合わせて照射する方法である。
- 最近では、CT を利用し 40~60Gy の X 線を用いて、切除不能 HCC に照射し良好な成績が得られると報告されている。照射治療計画により、安全にかつ正確に治療できるとされている^{5,6,12,13)}。
- 姑息的照射として本照射法の技術も応用され、門脈腫瘍塞栓 (PVTT) や胆管侵襲による閉塞性黄疸などの病態改善を目的として行われ、良好な成績もだされている¹⁴⁻¹⁷⁾。照射野を絞り、ターゲット照射をする conventional radiotherapy が近年の従来の放

射線を利用した HCC に対する治療の新しい方法である。

新しい放射線療法 —重荷電粒子線治療—

1. 陽子線治療の理論的根拠と現況

1) 陽子線とは？

- 陽子は、水素原子から軌道電子をはぎ取った正の電荷をもった粒子 (電子の 1,836 倍の質量を持つ) である。
- 加速器を使い粒子を加速すると高い運動エネルギーを持つ、透過力の大きい電離放射線となる。陽子自身が持つ正の荷電により体内の組織を構成する原子中の電子に力を及ぼし電離、励起を引き起こし、その反作用でエネルギーを失い減速され、最後に速度が 0 になったところで止まる。このため、陽子の運動エネルギーが大きく高速で走っているときは周辺電子と作用する時間が短く電離量は小さいが、エネルギーを失い止まる寸前になると作用する時間が長くなり電離量は急速に増加する。
- エネルギーを全て失ってしまうと先の物質とは一切相互作用しない。陽子線が体内の一定深度で高線量域 (Bragg-peak) を形成し、線量が表面で少なく体内深部で大きくなる理由である。

2) 重荷電粒子線治療の現状

- 重粒子とは電子より重い粒子のことをいい、これを加速器で高速にしたものを広義の重粒子と呼ぶ。重粒子線は、さらに非荷電粒子と重荷電粒子の 2 つに分類される。前者は中性子であり、後はさらに、陽子、重イオン、p 中間子の 3 つに分類される。
- 新しい放射線療法として現在臨床応用されているものは、重荷電粒子線として陽子線、重イオンがあげられる。これらは体内の一

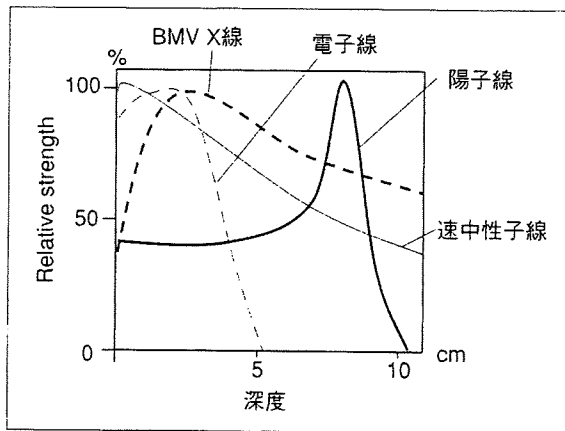


図1 陽子線が持つブラッグ・ピーク特性
—狙い撃ちが可能な照射—

定深度で高線量域 (Bragg-peak) を形成し、線量が表面で少なく体内深部で大きくなるという特徴がある (図1)。

- 2006年10月現在で、陽子線治療が施行されているところは、世界で18施設、本邦で5施設である。炭素線は、世界で3施設、本邦で2施設であるのが現状である。2005年6月現在で陽子線にて全世界で、42,766名、重イオンで4,520名の患者が治療を受けている。中でもHCCに対する治療は圧倒的な数が本邦で施行されている。
- HCCに対する重荷電粒子線治療として現在、HCCに対する陽子線治療症例数と、観察期間の長さにおける臨床治験の蓄積は筑波大学の施設が最大規模である⁹⁾。これに次いで、本邦においても、国立がんセンター東病院¹⁰⁾、また、米国ロマリダ大学も報告をしている¹⁸⁾。
- 陽子線は、最も実用に近い新しい放射線治療というのが大方の一致した見解である。本邦においては筑波大学にて、2001年より病院隣接の専用加速器で治療開始されている。国立がんセンター東病院、福井県の敦賀にも陽子線専用施設、兵庫県の播磨公園科学都市、静岡県立がんセンターなどで陽子線治療専用施設が完成しすでに稼働して

いる。

- 重イオン治療に関しての臨床試験は1995年より、放射線医学総合研究所において開始された。炭素イオンを用い、HCCに対してもPhase II臨床成績がすでに報告された。

2. HCCに対する陽子線治療の有効性

- 1983年11月から1998年7月までの期間、高エネルギー物理学研究機構 (KEK) 内の陽子線医学研究利用センター (PMRC) において、165例の肝がん患者が第I相/第II相臨床研究としての陽子線治療を施行された。
- 患側1門または2~3門の固定照射により、線量分布調整体を用い病巣のみをその形状にあわせ選択的に照射された。照射線量の中央値は72Gy (50~88Gy) で平均総線量は72Gy、1回線量の中央値は4.5Gy (2.9~6 Gy)、1回照射平均4 Gy、平均16回照射であった。
- 成績は図2に示すように、観察期間中の局所制御率は5年局所制御率で88.4%であった⁹⁾。これらに関しては、他施設においてもおおむね同様の成績である。
- 米国においては、本邦よりも成績が悪い¹⁶⁾。解離の原因は、本邦においては、正確に照射するためにイリジウム針をマーカーとして、腫瘍の辺縁におく。米国ではそれを施行せず照射しているため、正確性が劣ると考えられる。微妙な照射方法は重要と考える。
- 表1に示す如く多変量解析により、最適な治療効果を得るには、併存肝疾患の重症度と腫瘍数が生存に寄与する因子と判明した。単発で腫瘍径に関係なく、肝機能が慢性肝炎あるいはChild A LC合併肝細胞がんの5年生存率は、52.3%と良好であった。

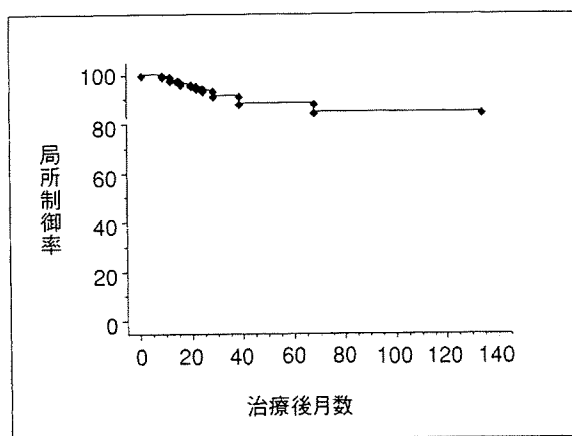


図2 累積局所制御曲線

表1 陽子線治療後の生存に寄与する因子の解析 (Cox 比例ハザードモデル)

| 因子 | 相対危険率 | 95% 信頼区間 | P 値 |
|----------------|-------|-------------|---------|
| Child-Pugh スコア | | | |
| Class A* | 1.00 | | |
| Class B | 0.48 | 1.452~3.032 | <0.0001 |
| Class C | 0.27 | 1.879~7.270 | 0.0002 |
| 腫瘍数 | | | |
| 単発 | 1.00 | | |
| 多発 | 0.59 | 1.165~2.479 | 0.0059 |
| 最大腫瘍径 (mm) | | | |
| 50未満 | 1.00 | | |
| 50以上 | 1.03 | 0.680~1.391 | 0.8785 |
| 前治療(半年以内) | | | |
| あり | 1.00 | | |
| なし | 1.01 | 0.687~1.428 | 0.9586 |

*慢性肝炎、正常肝を含む

- 治療による副作用は、急性期から亜急性期の症例では重篤なものではなく、照射終了後には改善するものであった。晩期副反応は biloma, 消化管出血などがあり、胆管や、消化管への影響も考慮しなければならぬ問題であるかもしれない。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛みを伴わず、治療中の良好な PS を保てることである。
- 陽子線照射療法は、門脈塞栓例、IVC 内腫瘍塞栓例に関してもすべてではないが治療可能であった^{8,19)}。患者の QOL を損なうこ

となく、高度進行 LC 合併 HCC の治療に対しても治療可能となると考えられた。しかし、門脈塞栓例について、どの程度の塞栓まで照射可能であり、良好な効果が得られるかについて、今後 EBM に基づき詳細に検討する必要がある。

陽子線照射の適応選択と限界

- 上述の如く、単発で肝予備能が良好な陽子線治療症例における 5 年生存率は 52.3% であり、手術とほぼ同等である。とりわけ、陽子線照射療法において腫瘍の大きさが局所制御や生存率に影響しない点を考慮すれば、焼灼療法の適応になりがたい大きさの単発腫瘍に関しては、肝切除に匹敵する治療法となりうる可能性がある。また、尾状葉などの深いところでも十分に照射可能である。
- 現行の治療法で有効とされる 3 cm 以下の腫瘍に陽子線治療を積極的に行う必要があるか否かは議論される場所である。
- PVTT を有する症例においても良好な 5 年生存率が得られている。さらなる検討が必要であるが、陽子線照射療法は高度進行肝細胞癌においても有用な治療法であることが示唆される。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛みを伴わず、治療中の良好な PS を保てることである²⁰⁾。
- 肝細胞がんに対する陽子線照射の基本的な適応基準は、現段階で安全に照射できると考えている基準は次のような症例である。
 - 1) 切除術拒否例
 - 2) 以下のような様々な理由により RFA などの焼灼療法の施行が困難な症例
 - ① 3 cm を超える肝細胞がん症例
 - ② US にて描出困難な腫瘍
 - ③ 肝表面、深部、大血管近傍などの局在により腫瘍への穿刺が困難な場合

表2 肝細胞がんに対する陽子線照射適応基準と禁忌

| |
|--|
| <p>適応：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 切除術拒否例 2 以下のような様々な理由により RFA などの焼灼療法、TACE の施行が困難な肝細胞癌症例 <ol style="list-style-type: none"> 1) 3 cm を超える肝細胞癌症例 2) US にて描出困難な腫瘍 3) 肝表面、深部、大血管近傍などの局在により腫瘍への穿刺が困難な場合 4) lipiodol の集積不良の多血性肝細胞癌 5) 乏血性腫瘍だが高分化型肝細胞癌を疑う腫瘍 6) ヨードアレルギー 7) 出血傾向の強い症例（血液疾患など） 3 肝硬変を含む重度の合併症により既存治療が施行し難い症例 4 限局的な PVTT、静脈内塞栓例 <p>禁忌：以下のような症例</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肝内に散在する 4 個以上の肝細胞癌 2. 総ビリルビン値 3.0mg/dL 以上 3. 難治性腹水 4. 消化管に近接した腫瘍 |
|--|

3) LC を含む重度の合併症により既存治療が施行しがたい症例

4) 限局的な PVTT、静脈内塞栓例などを現段階での適応としている。

- とりわけ多変量解析の結果より、Child-Pugh A LC で単発腫瘍であることが最良の適応であると考えている。表 2 に筑波大学における陽子線治療の位置付けを示す。
- 陽子線治療はあくまで局所療法であることから、肝細胞がんの臨床的特徴を考慮すると、技術的には可能であっても、肝内に散在する 4 個以上の肝細胞がんには適応しがたいと考えている。最後に、総ビリルビン値 3.0mg/dL 以上、難治性腹水や消化管に近接した腫瘍は、技術的な観点から禁忌であると考えている。
- 照射の適応を決めるとき、重要なことは腫瘍と消化管との位置関係である。腫瘍と消化管が最低 2 cm は離れていないと、消化管に障害を起こす。難治性の潰瘍や出血を起こすことがある。胃、十二指腸、大腸と

の位置関係が重要となってくる。また肝門部の照射も注意が必要である。腸管と胆管の問題がつかまとうことが今後考慮しなければならない課題である。これらは相対的禁忌の範疇であると考えている。

- 経済的なシミュレーションに関しては、陽子線施設の建設に要する膨大な費用が厳しい問題のひとつである。近い将来、費用対効果に優れた施設が必要となるであろう。コストの問題もあるので、今後医療として発展させるには、どこまで施設を拡大できるか、治療費をどのくらいに設定できるか、保険がとれるかなど、重大な課題であろう。

■ 今後の重荷電粒子放射線治療の展望

- 炭素線は、重イオンのなかでも Bragg-peak 線量分布が総合的にみて最も優れているという利点がある。現在世界の中でも、重イオン（炭素イオン）による深部臓器がん治療の臨床研究を施行しているのは本邦のみである。Phase I / II 試験の成績がすで

に出されている^{11,19)}。

- 現時点における炭素線の臨床成績はおおむね、陽子線の成績と局所制御に関しては同じである。まだ長期の成果を検討しなければならない。今後陽子線との住み分けをしていく必要がある。
- 重荷電粒子線治療の中でも陽子線照射療法は設備などのコストパフォーマンスの面からも進歩、改良がみられつつある。専用加速器の小型化などにより、コストのかかる重イオン治療に比べ、腫瘍を取り扱う専門病院での深部臓器がん治療も将来可能になることは十分に予想されるところである。
- 重粒子線に関しても、小型化、低価格化の検討がなされだしている。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第17回原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003) (2006)
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班／編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年版. 金原出版, 東京 (2005) p100-102
- 3) Ohto M, Ebara M, Yoshikawa M et al: Radiation therapy and percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. [In Okuda K, Ishak KG editors], Neoplasms of the liver. Springer-Verlag, Tokyo (1987) pp.335-341
- 4) Matsuura M, Ishikawa A, Nakajima N et al: Radical radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Nippon Acta Radiologica 54 : 628-635 (1994)
- 5) Cheng SH, Lin Y-M, Chuang VP et al: A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 14 : 1025-1033 (1999)
- 6) Park W, Lim do H, Paik SW et al: Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(4) : 1143-1150 (2005)
- 7) Tanaka N, Matsuzaki Y, Chuugannji Y et al: Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. The Lancet 28 : 1358 (1992)
- 8) Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y et al: A new effective and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 106 : 1032-1041 (1994)
- 9) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y et al: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res 11 : 3799-3805 (2005)
- 10) Kawashima M, Furuse J, Nishio T et al: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 23(9) : 1839-1846 (2005)
- 11) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T et al: Liver Cancer Working Group. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(5) : 1468-1476 (2004)
- 12) Yamada K, Izaki K, Sugimoto K et al: Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(1) : 113-119 (2003)
- 13) Seong J, Park HC, Han KH et al: Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. Hepatol Res 27(1) : 30-35 (2003)
- 14) Chen SC, Lian SL, Chang WY: The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 33 (suppl) : S124-S127 (1994)
- 15) Tazawa J, Maeda M, Sakai Y et al: Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. J Gastroenterol Hepatol 16 : 660-665 (2001)
- 16) Kim DY, Park W, Lim do H et al: Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 103(11) : 2419-2426 (2005)
- 17) Zeng ZC, Fan J, Tang ZY et al: A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(2) : 432-443 (2005)

- 18) Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM et al : High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 127 (5 Suppl 1) : S189-193 (2004)
- 19) Hata M, Tokuyue K, Sugahara S et al : Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 104(4) : 794-801 (2005)
- 20) 松崎靖司, 千葉俊也, 佐藤巳喜夫ほか : 肝細胞癌に対する陽子線照射療法の効用—とくにQOLの面より. 肝臓病 Up-date. 三田村圭二編, 南光堂, 東京 (1997) p.150-156

肝細胞癌に対する陽子線，炭素線照射療法
—重荷電粒子線療法の現状と適応—

松 崎 靖 司 徳 植 公 一

「肝胆膵」 第53巻 第5号 別刷

(2006年11月)

アークメディア

肝細胞癌に対する陽子線，炭素線照射療法

—重荷電粒子線療法の現状と適応—

松崎靖司* 徳植公一**

索引用語：陽子線，炭素線，Bragg-Peak，QOL，PVTT

1 はじめに

本邦における第17回全国原発性肝癌追跡調査報告によると肝癌における治療に関しては，原発性肝細胞癌(HCC)の手術施行率は33.6%，外科手術以外の治療法の状況は，局所療法31.2% (PEI 21.4%，MCT 11.6%，RFA 65.8%)，塞栓療法29.6%であり，局所療法と塞栓術が主流を占める。放射線照射療法はわずか1.3%である¹⁾。

現在，HCCに対する多くの治療法は，それぞれ適応と限界がある²⁾。肝臓は放射線への耐容性が低く，従来は肝細胞癌に対する放射線療法が試みられてきたが，照射による肝機能低下のため積極的な治療法とはならなかった。

近年，放射線治療は限局部位への線量集中技術の進歩と共に適応も拡大され，選択的腫瘍照射法として従来の放射線を利用したconformal radiotherapy，体幹部定位放射線治療

による放射線治療の有効性も報告されている³⁻⁶⁾。さらに近年，新しい陽子線，炭素線などの重荷電粒子線照射療法など本邦における肝細胞癌に対する放射線治療の進歩は著しく，有効性を示す成績も散見される⁷⁻¹¹⁾。

このように今日放射線療法に関し，残念ながら科学的根拠に基づく多施設無作為試験(RCT)報告はないが，HCCの集学的治療の一環としての放射線療法の有効性は，現代階ではphase II試験として有効性を示唆する報告により支持されている。

本稿においては，これら現在の肝癌に対する放射線治療の現状から，特に放射線治療の最先端の重荷電粒子線照射療法の現状を示し，今後の本治療法の占める位置を明らかにしたい。

Yasushi MATHUZAKI *et al*: Proton and carbon radiotherapy for hepatocellular carcinoma

*東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 [〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1]

**筑波大学陽子線医学利用研究センター

2

肝細胞癌に対する放射線 (conventional) 外部照射法； 原体照射 (conformal radiotherapy)

近年CT検査の進歩により、3次元的位置情報をもとにコンピュータ上においてシミュレーションをし、最適な照射方向、範囲、線量を考慮し行うことが可能となった。原体照射(conformal radiotherapy)は、回転する線源に連動し照射野を変化させ、いろいろな方向から腫瘍の3次元の形態に合わせて照射する方法である。最近、CTを利用し40～60GyのX線を用いて、切除不能HCCに照射し良好な成績が得られると報告されている。照射治療計画により、安全にかつ正確に治療できるとされている^{5,6,12,13)}。

姑息的照射として本照射法の技術も応用され、門脈腫瘍塞栓(PVTT)や胆管侵襲による閉塞性黄疸などの病態改善を目的として行われ、良好な成績もだされている¹⁴⁻¹⁷⁾。照射野を絞り、ターゲット照射をするconventional radiotherapyが近年の従来の放射線を利用したHCCに対する治療の新しい方法である。

残念ながら、科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン：2005、2)には放射線療法に関する科学的根拠に関する項目はない。phase I/II試験での有用性をもって施行されているのが現状である。

3

新しい放射線療法 —重荷電粒子線治療—

1. 粒子線治療の理論的根拠

重粒子とは電子より重い粒子のことをいい、これを加速器で高速に加速した重荷電粒子を広義の重粒子と呼ぶ。重粒子線は、さら

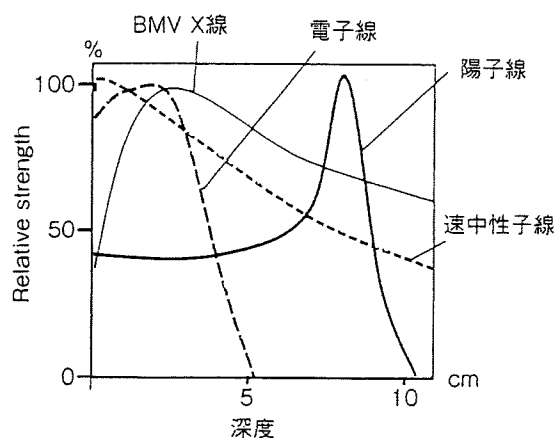


図1 陽子線が持つブラッグ・ピーク特性
—狙い撃ちが可能照射—

に非荷電粒子と重荷電粒子の2つに分類される。前者は中性子であり、後はさらに、陽子、重イオン、p中間子の3つに分類される。新しい放射線療法として現在臨床応用されているものは、重荷電粒子線として陽子線、重イオン(炭素、アルゴン、ネオンなど)があげられる。

陽子は、水素原子から軌道電子をはぎ取った正の電荷をもった粒子(電子の1,836倍の質量を持つ)である。加速器を使い粒子を加速すると高い運動エネルギーを持つ。透過力の大きい電離放射線となる。陽子自身が持つ正の荷電により体内の組織を構成する原子中の電子に力を及ぼし電離、励起を引き起こし、その反作用でエネルギーを失い減速され、最後に速度が0になったところで止る。このため、陽子の運動エネルギーが大きく高速で走っているときは周辺電子と作用する時間が短く電離量は小さいが、エネルギーを失い止る寸前になると作用する時間が長くなり電離量は急速に増加する。エネルギーをすべて失い止ってしまうと先の物質とは一切相互作用しない。陽子線やさらにエネルギーの強い炭素線が体内の一定深度で高線量域(Bragg-

peak)を形成し、線量が表面で少なく体内深部で大きくなる理由である。

2. 重荷電粒子線治療の現状

2006年10月現在で、陽子線治療が施行されているところは、世界で18施設、本邦で6施設である。炭素線は、世界で3施設、本邦で2施設稼働しているのが現状である。全世界で陽子線治療では、42,766名、重イオンで4,520名の患者さんが治療を受けている(2005年6月において)。このでもHCCに対する治療は圧倒的に本邦で施行されている。

HCCに対する重荷電粒子線治療として現在、HCCに対する陽子線治療症例数と、観察期間の長さにおける臨床治験の蓄積は筑波大学の施設によるものが世界最大規模である⁹⁾。これについて、本邦においては国立がんセンター東病院¹⁰⁾、米国ロマリダ大学も報告をしている¹⁸⁾。陽子線は、最も実用に近い新しい放射線治療というのが大方の一致した見解である。本邦においては筑波大学において、2001年より病院隣接の専用加速器で治療開始されている。国立がんセンター東病院、福井県の敦賀にも陽子線専用施設、兵庫県の播磨公園科学都市、静岡県立がんセンターなどで陽子線治療専用施設が完成しすでに稼働している。また重イオン治療に関しての臨床試験は1995年より放射線医学総合研究所において炭素イオンによって開始され、兵庫粒子線センターにおいても炭素イオンを用い、HCCに対してもPhase II臨床成績がすでに放射線医学総合研究所より報告されている¹¹⁾。

3. HCCに対する陽子線治療の有効性

1983年11月から1998年7月までの期間、高エネルギー物理学研究機構(KEK)内の筑波大学陽子線医学研究利用センター(PMRC)において、165例の肝癌患者が第I相、第II

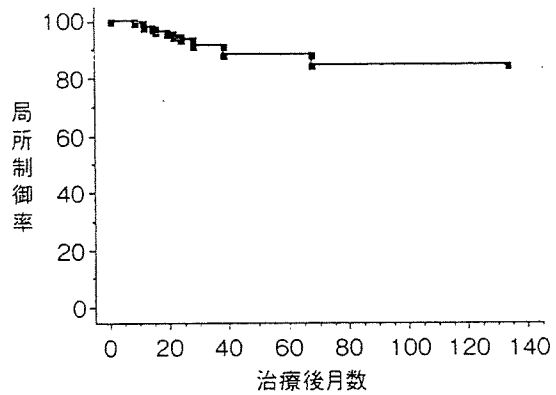


図2 累積局所制御曲線

相臨床研究としての陽子線治療を施行された。

患側1門または2~3門の固定照射により、線量分布調整体を用い病巣のみをその形状にあわせ選択的に照射された。照射線量の中央値は72Gy (50~88Gy)で平均総線量は72Gy、1回線量の中央値は4.5Gy (2.9~6Gy)、1回照射平均4Gy、平均16回照射であった。

成績は図2に示すように、観察期間中の局所制御率は5年局所制御率で88.4%であった⁹⁾。これらに関しては、他施設における報告も概ね同様の成績である。米国においては、本邦よりも成績が悪い¹⁸⁾。解離の原因は、本邦においては、正確に照射するためにイリジウム針をマーカーとして、腫瘍の辺縁におき呼吸同調装置を用いて行う。米国はそれを施行せず照射しているため、正確性が劣ると考えられる。微妙な照射方法は重要と考える。全体の生存率は図3のごとく、1年79.6% (N = 129)、2年57.4% (N = 93)および5年24.2% (N = 35)であった。

表1に示すごとく多変量解析により、最適な治療効果を得るには、併存肝疾患の重症度と腫瘍数が生存に寄与する因子と判明した。

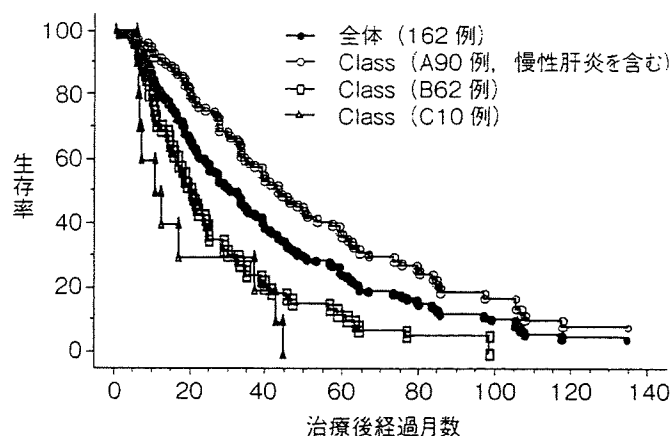


図3 累積生存曲線(Child-Pugh分類別)

表1 陽子線治療後の生存に寄与する因子の解析 (Cox比例ハザードモデル)

| 因子 | 相対危険率 | 95%信頼区間 | P値 |
|---------------|-------|-------------|---------|
| Child-Pughスコア | | | |
| Class A* | 1.00 | | |
| Class B | 0.48 | 1.452-3.032 | <0.0001 |
| Class C | 0.27 | 1.879-7.270 | 0.0002 |
| 腫瘍数 | | | |
| 単発 | 1.00 | | |
| 多発 | 0.59 | 1.165-2.479 | 0.0059 |
| 最大腫瘍径(mm) | | | |
| 50未満 | 1.00 | | |
| 50以上 | 1.03 | 0.680-1.391 | 0.8785 |
| 前治療(半年以内) | | | |
| あり | 1.00 | | |
| なし | 1.01 | 0.687-1.428 | 0.9586 |

*慢性肝炎, 正常肝を含む

単発で腫瘍径に関係なく, 肝機能が慢性肝炎あるいはChild A肝硬変合併肝細胞癌の5年生存率は, 52.3%と良好であった。

治療により副作用は, 急性期から亜急性期のものは重篤なものではなく, 照射終了後には改善するものであった。晚期副反応はbiloma, 消化管出血などがあり, 胆管や消化管への影響も考慮しなければならぬ問題である。治療上の大きな利点は有害事象が少な

く, 治療は痛みを伴わず, 治療中の良好なPSを保てることである。

陽子線照射療法は, 門脈塞栓例, IVC内腫瘍塞栓例に関してもすべてではないが治療可能であった^{8,19)}。患者さんのQOLを損なうことなく, 高度進行肝硬変合併HCCの治療に対しても治療可能となると考えられた。しかし, 門脈塞栓例について, どの程度の塞栓まで照射可能であり, 良好な効果が得られるかについて, 今後EBMに基づき詳細に検討する必要がある。

4. 陽子線照射の適応選択と限界

HCCに対する陽子線照射療法は, 基本的には表2に示すようなものがよい適応と考えられる。DDW-J 2003における, コンセンサスミーティングにおいて, HCC治療に関して, 3 cm以下の場合には現状ではRFAを推奨する, 動脈血流の乏しいHCCに対してTACEは行うべきでない, 2 cm以上の単発で切除可能と判断された場合は, 外科的治療が望ましい, とされている²⁰⁾。

上述のごとく, 単発で予備能が良好な陽子線治療症例における5年生存率は52.3%であり, 手術とほぼ同等である。とりわけ, 陽子線照射療法において腫瘍の大きさが局所制

表2 肝細胞癌に対する陽子線照射適応基準と禁忌

適応：

1. 切除術拒否例
2. 以下のようなさまざまな理由によりRFAなどの焼灼療法、TACEの施行が困難な肝細胞癌症例
 - 1) 3 cmを超える肝細胞癌症例
 - 2) USにて描出困難な腫瘍
 - 3) 肝表面、深部、大血管近傍などの局在により腫瘍への穿刺が困難な場合
 - 4) lipiodolの集積不良の多血性肝細胞癌
 - 5) 乏血性腫瘍だが高分化型肝細胞癌を疑う腫瘍
3. 肝硬変を含む重度の合併症により既存治療が施行しがたい症例
4. 限局的なPVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応としている

禁忌：

1. 肝内に散在する4個以上の肝細胞癌
2. 総ビリルビン値3.0 mg/dl以上
3. 難治性腹水
4. 消化管に近接した腫瘍

御や生存率に影響しない点を考慮すれば、焼灼療法の適応になりがたい大きさの単発腫瘍に関しては、肝切除に匹敵しうる治療法となりうる可能性がある。また、尾状葉などの深いところでも十分に照射可能である。現行の治療法で有効とされる3 cm以下の腫瘍に陽子線治療を積極的に行う必要があるか否かは議論される場所である。

PVTTを有する症例においても良好な5年生存率が得られている。さらなる検討が必要であるが、陽子線照射療法は高度進行肝細胞癌においても有用な治療法であることが示唆される。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛み、発熱を伴わず、治療中の良好なPSを保てることである²¹⁾。

肝細胞癌に対する陽子線照射の基本的な適応基準は、現段階で安全に照射できると考えている基準は次のような症例である。1) 切除術拒否例、2) 以下のようなさまざまな理由によりRFAなどの焼灼療法の施行が困難な症例、① 3 cmを超える肝細胞癌症例、② USにて描出困難な腫瘍、③ 肝表面、深部、大血管近傍などの局在により腫瘍への穿刺が困難な

場合、3) 肝硬変を含む重度の合併症により既存治療が施行しがたい症例、4) 限局的なPVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応としている。表2に現在考えている陽子線治療の位置付けを示す。

陽子線治療はあくまで局所療法であることから、肝細胞癌の臨床的特徴を考慮すると、技術的には可能であっても、肝内に散在する4個以上の肝細胞癌には適応しがたいと考えている。総ビリルビン値3.0 mg/dl以上、難治性腹水や消化管に近接した腫瘍は、技術的な観点から禁忌であると考えている。また照射の適応を決めるとき、重要なことは腫瘍と消化管との位置関係である。腫瘍と消化管が最低2 cmは両者が離れていないと、消化管に障害を起こす。難治性の潰瘍や出血を起こすことがある。胃、十二指腸、大腸との位置関係が重要となってくる。また肝門部の照射も注意が必要である。腸管と胆管の問題がつきまとうことが今後考慮しなければならない課題である。これらは相対的禁忌の範疇であると考えている。

経済的なシミュレーションに関しては、加

速器施設の建設に要する膨大な費用が厳しい問題の一つである。近い将来、費用対効果に優れた施設が必要となるであろう。コストの問題もあるので、今後医療として発展させるには、どこまで、施設を拡大できるか、治療費をどのくらいに設定できるか、保険がとれるかなど、今後の重大な課題であろう。

5. 重粒子線治療

また重イオン治療に関する臨床試験は1995年より、放射線医学総合研究所において開始された。炭素イオンを用い、HCCに対してもPhase II臨床成績がすでに報告された¹¹⁾。これらもprospective phase I/II試験である。経過観察年数が短い。陽子線と同等の良好な成果が報告されている。現時点においては概ね、陽子線の成績と局所制御に関しては同じである。まだ長期の成果を検討しなければならない。照射線量、照射回数の違いなど、陽子線と手法が若干異なる面があるので、今後陽子線との住み分けをしていく必要がある。

重荷電粒子線治療の中でも陽子線照射療法は設備などのコストパフォーマンスの面からも進歩、改良がみられつつある。専用加速器に小型化などにより、コストのかかる重イオン治療に比べ、腫瘍を取り扱う専門病院での深部臓器癌治療も将来可能になることは十分に予想される場所である。しかし一方、重粒子線に関しても、小型化、低価格化の検討がなされだしている。今後、重荷電子療法の位置付けをどのようにするかこれも、重要な課題である。

4 まとめ

HCCに対する放射線照射療法に関しては今後、有効性を明確にして、位置付けを確立していかなばならない。一方、放射線治療は

従来の放射線よりも、重荷電粒子線である陽子線、重粒子線は、効果的かつ安全で耐用性に富み、さらには繰り返し可能であることが第二相試験で示された。外科手術同様、根治目的の治療選択肢の一つとして用いられる可能性があり、また腫瘍径や局在、血流、門脈塞栓、合併症などの条件に制限が少なく、HCCに対して幅広い適応を有すると考えられる。しかし、コストや保険診療、RCTによる科学的根拠に基づく有効性の確立など、いくつかの課題も抱えており、今後明確にする必要がある。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第16回原発性肝癌追跡調査報告(1996~1997)，2004
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班／編，科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン，2005年版，金原出版，pp100-102
- 3) Ohto M, Ebara M, Yoshikawa M et al : Radiation therapy and percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. [In Okuda K, Ishak KG editors], Neoplasms of the liver. Springer-Verlag, Tokyo, 1987, pp335-341
- 4) Matsuura M, Ishikawa A, Nakajima N et al : Radical radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Nippon Acta Radiologica 54 : 628-635, 1994
- 5) Cheng SH, Lin Y-M, Chuang VP et al : A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 14 : 1025-1033, 1999
- 6) Park W, Lim do H, Paik SW et al : Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15; 61 (4) : 1143-1150, 2005
- 7) Tanaka N, Matsuzaki Y, Chuugannji Y et al : Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. The Lancet 28 : 1358, 1992
- 8) Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y et al : A new effective and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 106 : 1032-1041, 1994
- 9) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y et al : Proton