

肝疾患栄養管理における NST のあり方

松崎 靖司¹⁾

要旨：肝硬変患者に対し、腹水管理、栄養補給、肝性脳症予防、良好な QOL の維持などを目指し NST は施行されている。肝疾患における栄養療法の必要性に行われるものである。これらを通して患者さん個々の栄養管理を通して、いかによりよい QOL を過ごせるかを考えねばならない。患者の栄養状態を評価し総合的に患者ごとの指摘エネルギーを評価することから NST は始まる。各職種の人たちが目的を共有し患者の全体像と生活の質の向上を NST として積極的に関わっていく必要がある。NST をうまく稼働することで 1 患者の生活レベルを向上させることを今後いかに推進するかが今後の重要な課題であろう。

索引用語：肝硬変、栄養補給、肝性脳症予防、良好な QOL、LES

はじめに

わが国の肝疾患患者数は、C 型ウイルス肝炎のキャリアーの方が 200~300 万人ともいわれ、その中で肝硬変の患者は全国で 40~50 万人前後と推計されている。肝硬変単独の死亡数は年間 17000 人とされ、肝癌による死亡数は 3 万人とされている。この中で特に肝硬変、肝癌の患者さんの QOL や予後を改善させることを目指す目的で現在、栄養サポートチーム (NST: Nutrition Support Team) の稼働が期待される昨今である。

本邦においては、肝硬変患者に対する NST の試みが中心に行われている。腹水管理、栄養補給、肝性脳症予防、良好な QOL の維持などを目指し施行されている。本稿では、肝硬変における NST の現状を実際に即して概説する。

I 本邦における NST の導入

現在の医療体系においては、チーム医療の編成が極めて重要な組織となってきたことは世の流れであることは当然のことである。従前のよう

に医師主導では限界があり、各種の専門職種がチーム編成し 1 人の患者さんを全人的に診療する体制である。NST は、職種の壁を越え、栄養サポートを実施する多職種の集団 (チーム) である。栄養サポートとは、基本的医療のひとつである栄養管理を、症例個々や各疾患治療に応じて適切に実施することである。

NST は 1960 年代の中心静脈栄養 (TPN) の開発普及とともに誕生し、欧米を中心に世界へ敷衍するに至った。しかし本邦においてはその普及が容易でなかった。各疾患における栄養管理の有用性が認識されていなかったため、経費のかかる NST の設立はそう簡単には普及しなかったが、紆余曲折の上 2005 年には少なくとも約 700 施設で NST が稼働するに至った。2006 年 4 月の診療報酬改定により、多くの病院で NST が立ち上がることとなった。しかし、医師不足、各専門職種の充足がまだまだ十分でない現在、すべての医療機関で NST がうまく稼働している医療機関が多い

1) 東京医科大学茨城医療センター消化器内科

Significance of NST in the nutritional management for liver disorders
Yasushi MATSUZAKI¹⁾

1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Ibaraki Medical Center

Corresponding author: 松崎 靖司 (ymatsuzaki-gi@umin.ac.jp)

とはいい切れないであろう。

日本静脈経腸栄養学会が中心となり、NSTにつき次のような指針が出されている。必要とする栄養も摂取経路も個々の症例、疾患や病態によって異なる。したがって、栄養管理は、個々の症例・病態に応じて適切に実施されねばならない。個々に適切な栄養管理を行うことが栄養サポートであり、それを実施するには、関連する多くの職種のチーム編成による共同作業が重要である。医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師などの多職種がチーム編成する集団をNSTと称するわけである。

さて、消化器疾患とくに肝疾患においてNSTはどのような場面で必要なのであろうか。そこには、まず肝疾患における栄養療法の必要性につき、まず考えねばならない。

II 肝疾患患者の栄養障害

肝臓は栄養代謝の中心臓器であるので、肝硬変ではさまざまな栄養障害が生じる。慢性肝疾患患者における栄養障害の病態は、肝臓自体の代謝異常に、栄養摂取量の低下、胆汁分泌障害などを中心とした消化吸收障害など種々の要因が絡んでいる。肝硬変では早朝空腹時には体の中の脂肪が栄養素として利用され、健康な人が3日間絶食した状態にも似たエネルギー代謝異常がある。さらに肝硬変では蛋白・アミノ酸代謝異常があり、肝臓での蛋白合成低下や尿素合成の低下（解毒の低下—血液アンモニアの上昇）、アミノ酸不均衡などが生じる。

さらに肝硬変においては30~70%に蛋白エネルギー低栄養状態 (protein-energy malnutrition; PEM) を認めるとされる¹⁾。PEMは肝硬変患者の重要な予後因子である。また、肝硬変の栄養代謝異常はエネルギー代謝および糖質、脂質、蛋白質、アミノ酸代謝だけでなく、ビタミン、ミネラル、微量元素などにも及ぶ²⁾。肝硬変患者におけるエネルギー代謝動態は、安静時エネルギー消費量は健常者の約1.3倍に亢進し、さらに空腹時のエネルギー基質では脂肪が約70%を占め、糖質は13%、タンパク質17%と健常者に比べ内因性脂肪の燃焼亢進と糖質の燃焼低下がおこるとされ

る^{3,4)}。この理由は、肝萎縮によるグリコーゲンの貯蔵の低下、インシュリン抵抗性が強く、高グルカゴン血症、インシュリンの拮抗ホルモンの増加などにより、生理的エネルギーの基質である糖質の利用低下によることに他ならない。

また、アミノ酸代謝においては、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の低下と芳香族アミノ酸 (AAA) の上昇が認められ、Fischer比が著明に低下することはよく知られるところである。脂肪代謝の面では脂肪分解と遊離脂肪酸の酸化亢進が見られ、不飽和多価脂肪酸の低下が認められ、栄養状態や肝障害の程度を反映する。

疾患を栄養学の面から考える上で、これらの栄養障害が肝疾患、特に肝硬変でおきていることをよく理解しておかねばならない。これらの事象を知ることによって患者さん個々の栄養管理を通して、いかによりよいQOLを過ごせるかを考えねばならない。

III NSTの面からの栄養評価

蛋白代謝状態の不良が継続すると、当然アルブミンなど重要な蛋白合成にも支障をきたすことが考えられる。Figure 1はアルブミン値別に肝硬変の予後を見たデータである⁵⁾。肝生検により肝硬変と診断された221例を対象に、生命表法により算出した累積生存率を見ると、5年生存率は55%、10年生存率は32%、15年生存率は12%である。この肝硬変の予後を規定している因子を肝機能検査所見より解析した結果、ASTなどのトランスアミナーゼは累積生存率に影響を及ぼさず、栄養状態の指標の総蛋白やアルブミン値が予後に影響することが明らかとなった。アルブミン値においては、3.5g/dl以上と未満を比較すると、有意に3.5g/dl以上の方の予後がいいことが示され、栄養状態を良好に保つことが延命に繋がることが示唆されるデータが出されている。1994年の古い成績ではあるが、今日ではアルブミン値が予後に影響することにはコンセンサスが得られているのは周知であろう。

アルブミン値3.5g/dl以下を蛋白質代謝異常とし、また安静時消費熱量 (REE) /BMRの正常範囲 (0.9~1.1) からの逸脱につき、エネルギー

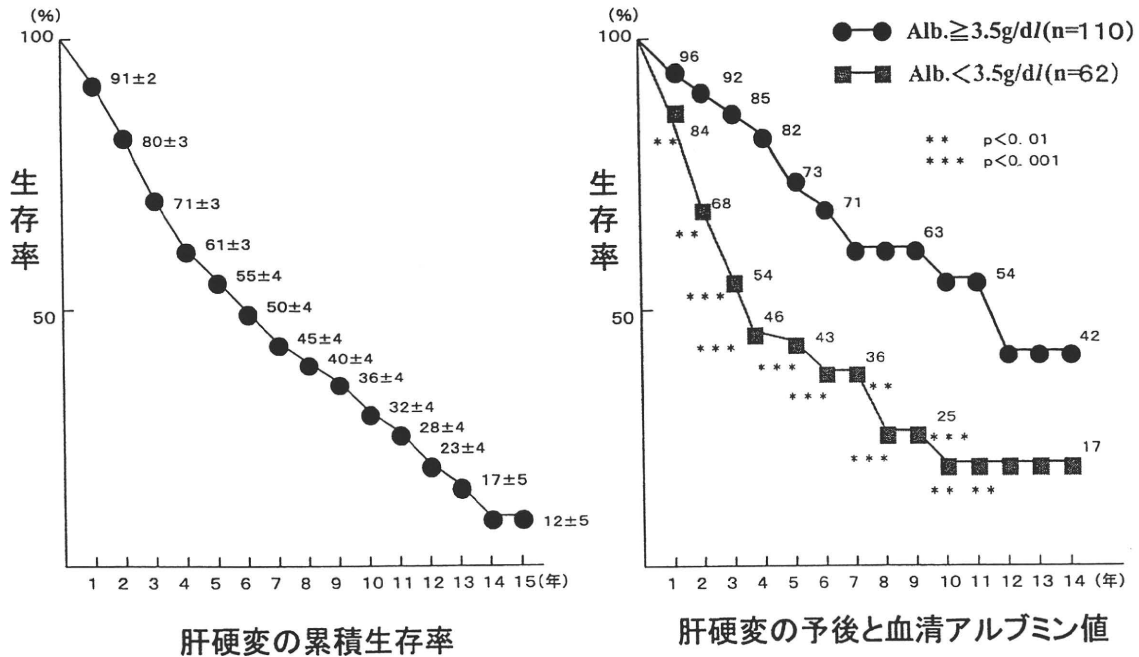


Figure 1. 肝硬変の予後（栄養の重要性）文献 15）より

代謝異常を分類してみると、肝硬変では約9割（109例中95例：87%）に何らかのエネルギー・蛋白質低栄養状態（PEM）が認められたと報告されている（Figure 2）⁶⁾。逆にエネルギー代謝も蛋白質代謝も正常な人は、約1割にすぎない。このように多くの肝硬変患者が低栄養状態に陥っていることを考えると、栄養治療がいかに重要であるかがわかる。

肝硬変に見られる低蛋白栄養状態の特徴は血清アルブミン濃度によって代表される内臓蛋白と、上腕三頭筋周囲径によって代表される筋肉蛋白の両者が低下することが主な原因とされている。さらに重要なことは血清分枝鎖アミノ酸の低下が肝硬変患者の生命予後に関連することから栄養治療を早期に始める必要があるということになる。エネルギー代謝の指標として安静時消費熱量（REE）よりも簡便に測定できるものとしてBMIがある。アルブミンとBMIを指標にしてPEMの程度をアセスメントする。これらを用い、患者の栄養状態を評価することからNSTはスタートラインに着くのである。

指摘エネルギー必要量の評価がさらに重要である。肝硬変を中心とする肝疾患患者の安静時のエネルギー消費は亢進していることを先に述べた。

エネルギー必要量は間接熱量計により測定することがよい。しかし、一般的な1日必要エネルギーの算出法は、Harirs-Benedictの式から算出される基礎エネルギー必要量（BEE）×侵襲因子×活動因子がNSTを中心に普及している。この侵襲因子を1.2～1.4として計算することが推奨されている⁷⁾。さらに患者の自覚症状や、体重、血液検査データを定期的にチェックし、総合的に患者ごとの指摘エネルギーを評価することが重要である。

IV NSTを介した栄養療法

1. 蛋白質に対する栄養療法

蛋白質は、正の窒素出納を維持するために十分量必要である。肝硬変患者においては少なくとも、1.2～1.3g/kg体重の蛋白が必要である。しかし、先にも述べたように肝硬変患者は、高蛋白食を摂取しても血中アルブミン値は肝臓の病態が進行するに従って低下する。肝硬変では蛋白・アミノ酸代謝異常があり、肝臓での蛋白合成低下や尿素合成の低下（解毒の低下—血液アンモニアの上昇）、アミノ酸不均衡などが生じる。分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）はタンパク質を合成する材料となり、筋肉内でエネルギー源となり、アンモニアなどの解毒代謝を行う

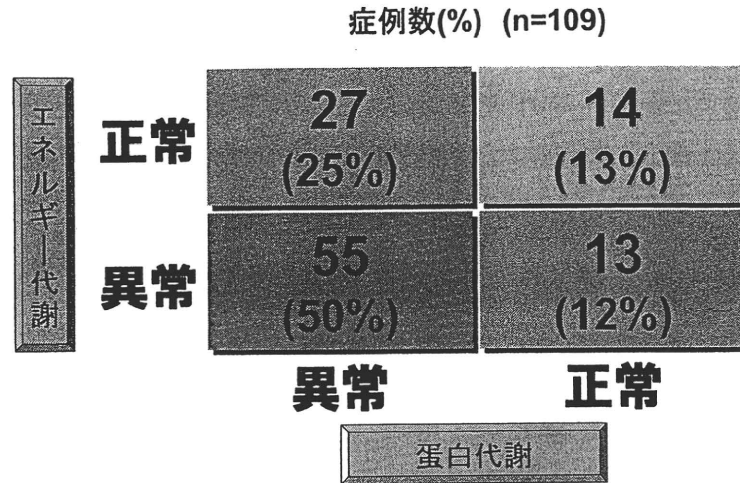


Figure 2. 肝硬変患者の蛋白質・エネルギー低栄養状態の頻度 文献6)より

役割を持つ。肝硬変の重症度が上がるほど、分岐鎖アミノ酸の量が減少し、芳香族アミノ酸の量が増え、アミノ酸バランスの崩れが生ずる。前述の如く肝硬変において、蛋白低栄養状態の指標として Alb 値の低下、Fischer 比（分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸 モル比）、もしくは BTR（分岐鎖アミノ酸/チロシン モル比）の低下がおこるのはこれが原因である。これらは肝性脳症の原因となる重要な要素となる。肝硬変において、BCAA は蛋白質の素材となるだけでなく、効率のよいエネルギー源として消費され、さらにグルタミン酸産生を介した筋肉・脳でのアンモニア代謝に利用されている。

2007 年の ESPEN（欧州静脈経腸栄養学会）のガイドラインによれば、肝硬変では非蛋白熱量として 35~40kcal/kg/日、蛋白 1.2~1.5g/kg/日としている⁹⁾。一方で肝硬変の患者さんが高蛋白質の食事を摂取すると血中アンモニアが高値となり肝性脳症を引きおこすことがある。したがって肝性脳症を予防するために蛋白制限食とせざるを得なくなりその結果、低蛋白状態の悪化を助長し、低蛋白血症がさらに悪化することになる。このことが肝硬変症のジレンマといわれている現象である。また、高度の肝機能低下例や門脈一大循環系のシャントが発達した症例では、高蛋白食により血中アンモニア値の上昇をきたすことがあり、肝性脳症を引きおこすことがある。これを蛋白不耐

症と呼ぶ。

蛋白ジレンマや蛋白不耐症、Fischer 比減少に対して、単純に蛋白質摂取量の制限だけでは栄養改善の道にはならない。これら栄養異常への対策には、アミノ酸のインバランスを是正する目的として、分岐鎖アミノ酸（BCAA）補充療法が重要であることはいうまでもないことである。Table 1 に示すように 2002 年の ASPEN（米国静脈経腸栄養学会）のガイドラインにおいては、肝性脳症をとまなう肝硬変患者に薬物治療を行っても栄養状態が改善しない場合に限って、BCAA の多い食事や栄養管理をすることが記載されている⁹⁾。NST の見地からすると、医師、看護師、栄養士などを中心として、患者さん個々の疾病状態からこれらの病態につき判断しよりよい栄養管理指導を行うことが必要となるのである。

2. 肝不全用経腸栄養剤を使用した栄養療法

前記の如くの病態、栄養異常への対策には、肝不全用の分岐鎖アミノ酸補充療法、経腸栄養剤を使用する方法が推奨されている。肝硬変の栄養療法として BCAA を多く含有する薬品や食品が広く用いられている。BCAA は最近のスポーツドリンクやサプリメントにも含まれ広く使用されるようになっていく。

肝不全用栄養剤は、BCAA 顆粒（リーバクト[®]）、高 BCAA 含有成分栄養剤（ヘパン ED[®]）、高 BCAA 含有半消化態栄養剤（アミノレバン

Table 1. 肝疾患における栄養補給のガイドライン (ASPEN 2002)

- ①肝疾患患者は栄養不良のリスクが大きいので、栄養スクリーニングをしなければならない。その結果、必要な栄養評価を行って、栄養ケアプランを必要とする患者を検出しなければならない。
- ②肝硬変患者の栄養評価には微量栄養素（ビタミンA, D, E, Kと亜鉛）の欠乏の有無が含まれる。胆汁うっ滞性肝疾患患者では、特にこれらを補充投与すべきである。
- ③肝硬変患者には、食事を1日4～6回に分割して頻回投与（夜食も含む）すべきである。
- ④肝性脳症の迅速なマネジメントには、蛋白制限が必要である。
- ⑤肝疾患患者で蛋白制限を長期にしてはならない。
- ⑥分岐鎖アミノ酸の多い食事を投与したり、それを用いた栄養管理は、薬剤治療によってもよくならない場合に限って慢性型の脳症（肝硬変患者）を対象に行うべきである。
- ⑦術前の栄養管理は、肝硬変に合併した肝癌のために肝葉切除を行う患者に対して行われる。

EN[®])の三剤がある¹⁰⁾。またへパス、アミノフィールなどの健康食品も最近では使用されるようになってきた¹¹⁾。それぞれBCAAを多く含有する製剤である。BCAA顆粒はBCAAのみであるが、他の2剤は糖質や脂質、ビタミン、ミネラルといった成分が含まれる。健康食品ではさらに微量元素など含有成分の工夫がなされている。さらにこれらの製剤には個々の使用方法がある。食事摂取が十分であるが低アルブミン血症をとまうか、あるいはFischer比(BTR)の低下が認められる場合は、普通食(蛋白量:1.0~1.5g/kg/日)にBCAA顆粒12gを使用し、肝性脳症の既往や高アンモニア血症を認めている場合には、低蛋白食(蛋白量:0.5~0.7g/kg/日)と高BCAA含有成分栄養剤や高BCAA含有半消化態栄養剤を併用する方法がとられる。慢性肝不全では微量元素の異常がおこる。特に血中の亜鉛濃度の低下が報告されている¹²⁾。いまだ、どの程度の量を補充すればよいかコンセンサスは得られていないが、慢性肝不全においての有用性も報告されている。健康食品としての製剤は、薬剤での使用が難しい場合などに投与を考慮するなど今後考慮される課題かと思われる。使用方法に上述のように肝硬変などの進行した肝障害時における蛋白投与法は、蛋白代謝異常を是正することを目的とし、組成を十分考慮した栄養療法が推奨される¹³⁾。

以上のBCAAを含有する製剤の服用は、やはりNST面からは栄養面からの管理に加え、医師、看護師、栄養士に薬剤師が加わりさらにきめの細かい指導を必要とされる課題である。

3. 栄養面以外におけるBCAA、アミノ酸製剤の効用

BCAA顆粒製剤の長期投与での場合に、performance statusの改善や生存率の延長があることが知られている。イタリアのグループからの報告が有名である¹⁴⁾。174名の非代償期肝硬変に対してBCAAを1年間投与した無作為化比較臨床試験(RCT)が施行されている。その結果、腹水・肝性脳症などの臨床症状の改善、入院回数の減少、入院日数の短縮、QOLの改善、死亡率の低下などの効果があったとの報告である。本邦においてもLOTUS試験(Long-Term Survival Study)とって、646例の肝硬変患者に対して、BCAAを2年以上投与したRCT(対照は通常食事摂取群)が行われた(Figure 3)¹⁵⁾。解析可能であった622例(食事治療群308例、BCAA顆粒投与群314例)について検討した結果、BCAA顆粒投与群で肝不全病態悪化(腹水、浮腫、肝性脳症、黄疸)、食道胃静脈瘤破裂、肝癌発生および死亡などのイベント発生率が有意に抑制されていたとの結果が得られた。われわれは、肝硬変モデルラットでの検討であるが、肝硬変の状態の場合に運動負荷をかけると、筋肉中の分岐鎖アミノ酸や、タウリンの減少を明らかとした^{16)~18)}。さらに肝硬変モデルラットにタウリンを投与すると運動持続能が亢進することも明らかとした¹⁹⁾。また、こむら返りなどの出現に影響があるものと考えている。以上よりBCAAやタウリンなどの投与は肝機能、肝予備能の改善を介して患者の病態、QOLの改善、予後の延長が得られるものと

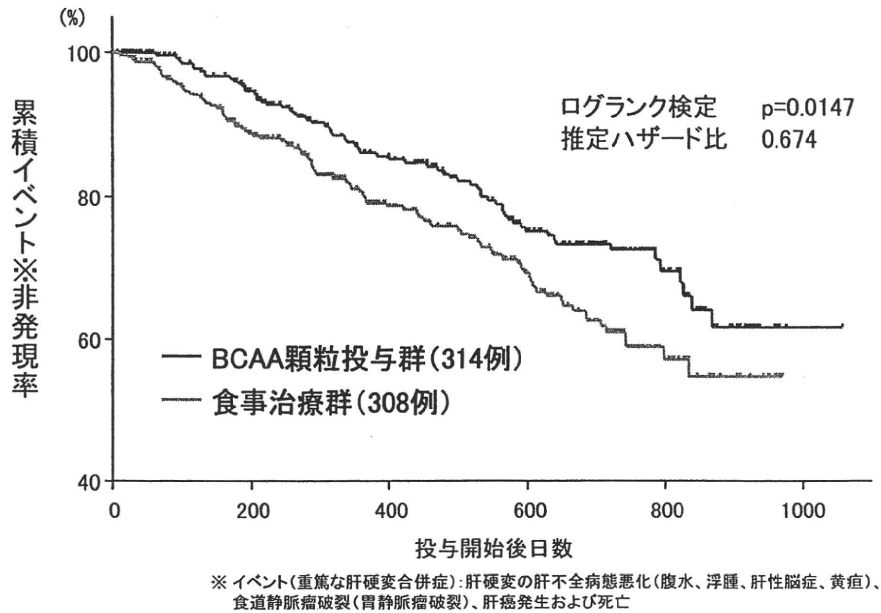


Figure 3. 最近のわが国でのBCAA療法の研究成績 文献15)より

今後に期待される課題である。これらは医師が中心となり、各職種の人たちが目的を共有し患者の全体像と生活の質の向上をNSTとして積極的に関わっていききたい課題である。

4. 糖代謝の面からの栄養療法

—分割食とLES療法—

肝硬変患者では肝細胞の破壊により萎縮が進行することで、肝内に蓄積するグリコーゲンが減少し、半日の絶食などにより容易に“飢餓状態”になることは前述した。肝硬変においては、夕食後から早朝までの空腹期間に十分な炭水化物の補給ができず、炭水化物の酸化率は有意に低下し代わりに脂肪を燃焼させる。またC型慢性肝炎や、肝硬変では早い時期からC型肝炎ウイルス自体がインスリンのシグナル伝達を抑制し、インスリン抵抗性を示し炭水化物の代謝が悪くなる。両者の相乗作用でエネルギー・蛋白質低栄養状態(PEM)をきたすと考えられている。肝硬変患者の約70%に耐糖能異常が、その40%に糖尿病が認められるともいわれている。

これらのエネルギー代謝異常に対して考案された食事療法がある。Table 1に示すようにASPENのガイドラインにおいて分割食が解決策として提唱されている⁹⁾。ヨーロッパでは6分割食が推奨されているが、この方法ではなかなか継続が難し

いのが現実問題である。そこで本邦においては1日の食事を3食に夜食(late evening snack; LES)の計4回にわたる4分割食が近年取り入れられるようになった²⁰⁾²¹⁾。しかし、本法の効果がいかなるものかを明確に示した科学的根拠はない。短期的な効果では、LESを導入することでエネルギー代謝異常、耐糖能異常の改善や、全身倦怠、疲労感などのQOLの改善が認められることは事実である。BCAA richな経腸栄養剤を就寝前に服用する、糖質の多いお菓子などを含むスナックとBCAA製剤を使用するなどの工夫がなされている。今後、さらに臨床試験を加え検証することが課題となる。ただ、4食とすることでカロリー過剰となり、耐糖能異常の悪化をみることがあり、食事摂取カロリーの制限など栄養指導の介入が必要となることがある。これらに対して、NSTの介入が是非とも必要となるところである。

5. 腹水、浮腫に対する栄養管理

腹水、浮腫をとまなう非代償性肝硬変患者の場合、基本的には水分摂取量制限は必要ないが、難治性の腹水や浮腫のある場合、低ナトリウム血症のある場合は考慮する必要がある。このような場合、水摂取を1L/日以下とすることが多い。そして、利尿剤の投与を同時に行う。これらの詳細は

割愛する。低蛋白血症，特に低アルブミン血症がある場合で，食事からの蛋白摂取が十分でない場合は25%アルブミン製剤の投与が必要となる場合がある。血中アルブミンが3.0g/dl未満であっても腹水がない場合は塩分制限食とする。基本的に塩分制限は，5~7g/日程度とする。腹水が出ている場合は6g/日以下が望ましい。しかし，極端な塩分制限は食欲を損なうなど栄養低下を引き起こすので注意を要する。これらの微妙な管理はNSTの介入により効果を発揮するものである。

V おわりに

肝硬変患者を中心とした肝疾患における栄養管理につき，近年重要視されているチーム医療であるNSTの見地からのアプローチを概説した。本邦においては分岐鎖アミノ酸製剤が薬品として処方されるため，医師がどうしても栄養療法の中心を担っているように感ずる。しかし，患者さんの全体像を鑑みて良好なQOLを目指す管理を行うには，多職種 of 専門家が話し合いをして栄養管理をすることが重要である。NSTをうまく稼働することで一患者の生活レベルを向上させることを今後いかに推進するかが課題であろう。

文 献

- 1) McCullough AJ, Bugianesi E: Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 92; 734-738: 1997
- 2) 渡辺明治: 肝疾患に対する栄養管理. 認定NSTガイドブック, 日本病態栄養学会編, メディカルレビュー社, 東京, 101-104: 2004
- 3) Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, et al: Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 27; 346-350: 1998
- 4) Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, et al: Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 72; 1821-1832: 1983
- 5) 黒木哲夫, 西口修平, 仲島信也, 他: 肝硬変での栄養管理の実際 一般食事療法. *日本臨床* 52; 197-202: 1994
- 6) 森脇久隆: 肝硬変に伴うエネルギー代謝異常の病態と対策 肝硬変のエネルギー代謝異常. *日本病態栄養学会誌* 3; 18-25: 2000
- 7) 日本静脈経腸栄養学会: コメディカルのための静脈・経腸栄養ガイドライン, 南江堂, 東京, 2002
- 8) Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 25; 285-294: 2006
- 9) A.S.P.E.N. Board of directors and the clinical guidelines task force: Guideline for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 26S; 65SA-68SA: 2002
- 10) 加藤章信: 分岐鎖アミノ酸製剤の最近の動向—輸液の効果を左右する因子と経口剤における使い分けを中心に—. 肝・胆・膵疾患の最新医療, 先端医療技術研究所, 東京, 406-409: 2003
- 11) 増田修三: 栄養管理とNST—肝疾患. *薬局* 56; 123-135: 2005
- 12) 片山和宏, 大岡優子, 吉川 澄, 他: 慢性肝疾患の窒素代謝における血中亜鉛の意義についての検討. *肝臓* 42; 120-125: 2001
- 13) 沖田 極, 山下智省, 田坂克子: 肝硬変患者に対するNSTのあり方. *JJPEN* 22; 423-425: 2000
- 14) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al: Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124; 1792-1801: 2003
- 15) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al: Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3; 705-713: 2005
- 16) Miyazaki T, Matsuzaki Y, Karube M, et al: Amino acid ratios in plasma and tissues in a rat model of liver cirrhosis before and after exercise. *Hepatol Res* 27; 230-237: 2003
- 17) Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, et al: The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl₄ administration. *J Gastroenterol* 39; 557-562: 2004
- 18) Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, et al: Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat. *Amino Acids* 27; 291-298: 2004
- 19) 松崎靖司, 宮崎照雄, 軽部真明, 他: 肝硬変における経口分岐鎖アミノ酸, タウリン投与の効果. *消化器科* 31; 555-561: 2000
- 20) Fukushima H, Miwa Y, Ida E, et al: Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27; 315-322: 2003
- 21) Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, et al: The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 31; 95-103: 2005

(論文受領, 平成 21 年 3 月 2 日)
(受理, 平成 21 年 4 月 23 日)

肝臓に対する陽子線照射療法の現状

松崎 靖司*¹⁾ 奥村 敏之*²⁾
菅原 信二*³⁾ 徳植 公一*⁴⁾

索引用語：粒子線，陽子線，選択的照射，Bragg-Peak特性，門脈塞栓

1 はじめに

肝細胞癌の多くは，慢性肝疾患を発生母地とするために，門脈を介する肝内転移だけでなく，肝内のあらゆる場所に多中心性に発癌が生じうる。たとえ局所制御率が100%である治療法を施行しても，新たに発生した肝内転移，多中心性発癌に対する治療を行うために必要な肝予備能が温存されていなければ生命予後の改善に繋がらない。このため治療方法として求められることは肝予備能を温存しつつ高い局所制御率が得られることである。

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癌における治療に関しては，原発性肝細胞癌(HCC)の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。これらに比し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，有効性も報告されてきたが，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^{3~9)}。さらに，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^{10~14)}。

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(CRT)報告はないが，HCCの集学的治療の

Yasushi MATSUZAKI et al : Proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma

*¹⁾ 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 [〒300-0395 稲敷郡阿見町中央3-20-1]

*²⁾ 筑波大学陽子線医学利用研究センター， *³⁾ 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院

*⁴⁾ 東京医科大学病院 放射線医学講座

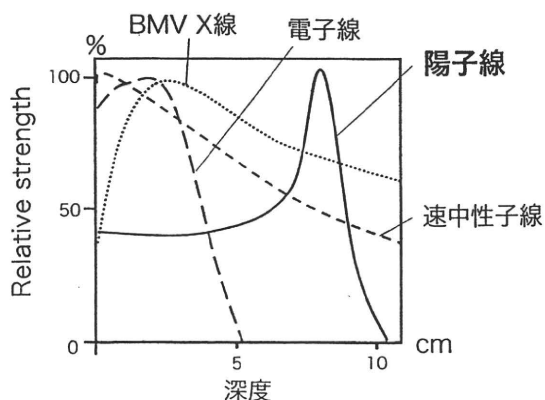


図1 陽子線が持つブラッグ・ピーク特性
—狙い撃ちが可能照射—

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治療としての陽子線照射療法の現状を示す。

2 高度進行肝細胞癌に対する放射線療法；とくに門脈腫瘍塞栓に対して

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放射線療法が行われきた。本邦においては、高良ら¹⁵⁾、Ohtoら¹⁶⁾はPVTTに対する放射線照射療法の有効性を1980年代にすでに報告している。Tazawaら¹⁷⁾も、経カテーテル的肝動脈化学塞栓術とliniac放射線治療の併用でChild A症例でPVTTに有効であるとの報告をしている。Hataら¹⁸⁾は詳細は後述するが、陽子線照射療法にて、門脈腫瘍塞栓を伴う高度進行肝硬変合併HCCの照射し、塞栓も縮小し急速に悪化する肝機能障害もとめることが可能との報告をしている。このように、患者さんのQOLを損なうことなく、高度進行

肝硬変合併HCCの治療が放射線治療の工夫により可能となってきた。

3 新しい放射線療法-陽子線照射療法-

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、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(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) (図1)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. HCCに対する陽子線治療の有効性

初期の陽子線治療装置はビームのエネルギーが低かったために比較的体の浅い部分に

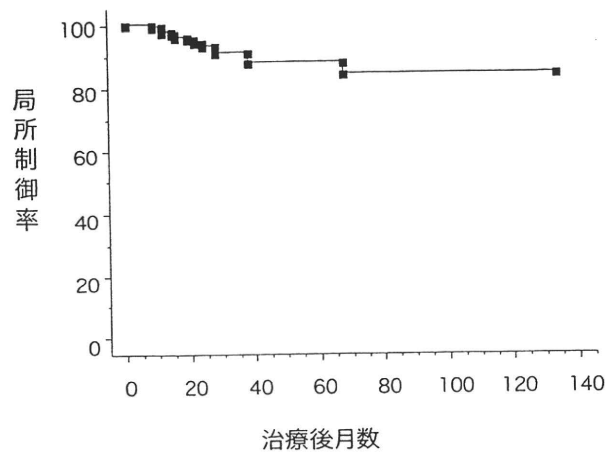


図2 累積局所制御曲線

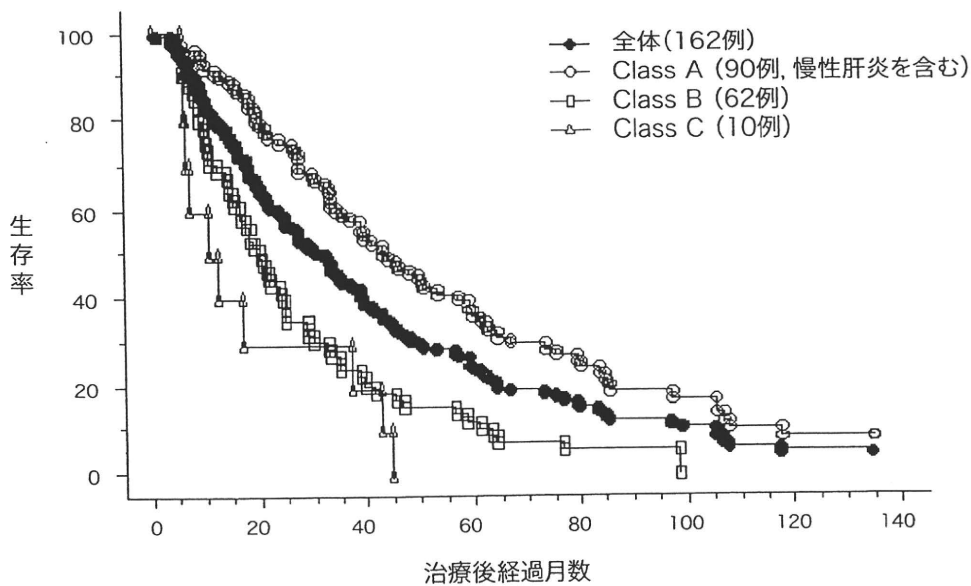


図3 累積生存曲線(Child-Pugh分類別)

存在する腫瘍以外には治療できなかった。脈絡膜悪性黒色腫，脳動静脈奇形，下垂体腺腫，脊索腫などの頭部の疾患が主な対象となり，優れた局所成績が得られた。陽子線治療により限られた照射体積に高線量を投与すれば，安全に高い局所制御率が実現できる可能性が示された。筑波大学では陽子線源として高エネルギー物理学研究所(現在の高エネルギー物理学研究機構(KEK))のシンクロトロンから放出される500 MeVという高いエネルギーの陽子線を利用した。このエネルギー

は，実際の治療には高すぎるため，250 MeVまで減速して使用した。高いエネルギーを使用したために肝細胞癌を含む深部にある腫瘍が治療の主たる対象となった。

肝細胞癌の治療を開始するにあたって，いくつかの技術開発がなされた。肝細胞癌が呼吸とともに移動することに対する呼吸同期照射法と，治療の範囲を毎回の治療ごとに正確に照準を合わせるための技術開発である¹⁹⁾。

呼吸同期照射法は徐々に改良されて，現在では，レーザー距離計で捉えた腹部の動きを呼

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

吸信号に変換することによって、患者さんの身体に触れることなく呼吸信号をとれるようになっている。治療計画のためのCTを撮影するときには、実際の治療と同じ条件で呼吸時に合わせてCTを撮影している。実際の照射では呼吸相になるまでビームをシンクロトロンで蓄えておき、呼吸信号に合わせてビームを出力するというように、装置側から患者の呼吸に合わせるシステムを作り上げている。位置決め再現性の確保のために、治療前に超音波ガイド下に腫瘍近傍の非癌肝組織にイリジウムマーカーを打ち込み、これと腫瘍との相対的位置関係から毎回の照射位置を透視装置で調整するという方法を確立した。

1983年11月から1998年7月までの期間、KEK内の陽子線医学研究利用センターにおいて、165例の肝癌患者が第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72 Gy (50～88 Gy)で平均総線量は72 Gy, 1回線量の中央値は4.5 Gy (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¹²⁾。これらに関しては、他施設において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²⁰⁾。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。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。晩期副反応はbilio-ma、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。以上のように治療中の副作用は軽微であり、現在では基本的に外来で治療している。

4 肝の耐容線量

肝細胞癌の特徴の一つは、高率に肝内転移を生じるだけでなく、肝硬変を発生母地として高率に新たな肝細胞癌が発生することである。現に、われわれのデータにおいて経過観察中に5年間に84.8%の症例で照射野外に新たな病変が発生した。これは肝細胞癌の自然史と考えることができる。このように繰り返し出現する肝細胞癌患者のうち26例に対して複数回の陽子線治療を施行した²¹⁾。以前の照射野と重なった場合においても、重ならなかった場合においても、基本プロトコールに則り高線量を投与したが、この照射に伴う有害反応はなく、2回目の照射においても初回の治療の88.3%と同等の86.3%の5年局所制御率が得られた。肝不全症状は、繰り返し照射前のChild-Pugh分類がAクラスの15症例ではなく、Bクラス7例のうち残存非照射肝体積が小さい1症例、Cクラス4例のうちの1症例に生じたが、両者とも最終的には腫瘍の増大が死亡の主たる原因となった。照射野の重なりによる肝の壊死などの副作用はないため、現在は残存非照射肝体積を最大にするという考えで治療を進めている。図3は再生不良貧血のために手術、肝動脈塞栓療法、エタ

ノール注入療法が困難なために陽子線治療のみが繰り返し施行された症例である。右葉に繰り返し出現した病変に対して計7回の根治的に高線量を繰り返し投与したにもかかわらず、肝臓自体は十分に耐えることができた。結果として繰り返し照射された肝右葉は著明に萎縮し、肝左葉外側区域が代償性に腫大して、全経過を通じて肝機能はChild-Pugh分類でAクラスに保たれた。このように、新たに発生した肝細胞癌、再発肝細胞癌に対しても陽子線治療は有効であり、反復照射が可能であることが示された。また、Child-Pugh分類でCクラスの肝細胞癌19症例に対しても同様の方法で陽子線治療を施行した。1、2年生存率はそれぞれ53、42%で、死亡した18人の内訳は6人が腫瘍の進展、8人が肝不全、残りの4人が他病死であった。PSとChild-Pugh scoreが予後因子であった。この治療成績は、Child-Pugh分類でCクラスの自然経過より良好と思われることから、一般状態が良く、Child-Pugh scoreが比較的保たれているのであれば、Child-Pugh分類でCクラスの肝細胞癌においてもこの治療を試みる価値はあるものと考えられた²²⁾。筑波大学においては、現在ではChild-Pugh scoreで10点までを適応としている。

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^{11,12)}。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。

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. 手術不適例
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

5 陽子線照射の適応選択と限界

陽子線治療の適応はどのようなものであろうか。上述のごとく、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ところである。

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。更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。

表2に現在考えている陽子線治療の位置付けを示す。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)手術不適例でかつ、以下のような様々な理由により局所療法とくにRFAなどの焼灼療法の施行が困難な症例、2)肝硬変を含む合併症により既存治療が施行しがたい症例、3)高齢で既存の局所療法が困難な例、4)限局的なPVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応と考えている。

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。最後に、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。

6 陽子線治療の現状と今後

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²³⁾。この中でも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が最大規模である¹²⁾。これについて、本邦においても、国立がんセンター東病院¹³⁾、米国ロマリダ大学も報告をしている²⁷⁾。兵庫県の播磨公園科学都市に兵庫県立粒子線医療センター、静岡県立がんセンターなどで陽子線治療専用施設がすでに稼働している。最も新しい施設としては、福島市に民間病院として初めて南東北がん陽子線治療センターが2008年10月より稼働している。

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。陽子線治療は現在まだ保険適応になっていないため、治験終了施設においては、250万～300万円前後が全額自己負担となっているのが現状である。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。

7 まとめ

HCCに対する放射線治療は従来の照射方法よりも、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、p100-102
- 3) 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
- 4) Park W, Lim do H, Paik SW et al : Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 : 1143-1150, 2005
- 5) Kim TH, Kim DY, Park JW et al : Three-dimensional conformal radiotherapy of unresect-

- able hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 29 : 568-575, 2006
- 6) Mornex F, Girard N, Beziat C et al : Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies-mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 : 1152-1158, 2006
 - 7) 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 : 30-35, 2003
 - 8) Takeda A, Takahashi M, Kunieda E et al : Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. *Hepatol Res* 38 : 60-69, 2008
 - 9) Choi BO, Jang HS, Kang KM et al : Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 36 : 154-158, 2006
 - 10) Tanaka N, Matsuzaki Y, Chuugannji Y et al : Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 28 : 1358, 1992
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) Kawashima M, Furuse J, Nishio T et al : Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23 : 1839-1846, 2005
 - 14) 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 : 1468-1476, 2004
 - 15) 高良健司, 大藤正雄, 吉川正治 : 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
 - 16) 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*. Pp.335-341, Springer-Verlag, Tokyo, 1987
 - 17) 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
 - 18) Hata M, Tokuyue K, Sugahara S et al : Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 104 : 794-801, 2005
 - 19) 大原 潔, 菅原信二, 吉田次男, 他 : 肝癌集学的治療における肝部分照射の放射線耐容. *日本医放会誌* 50 : 146-154, 1990
 - 20) 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 : S189-193, 2004
 - 21) Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N et al : Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 : 196-202, 2006
 - 22) Hata M, Tokuyue K, Sugahara S et al : Proton irradiation in a single fraction for hepatocellular carcinoma patients with uncontrollable ascites. Technical considerations and results. *Strahlenther Onkol* 183 : 411-416, 2007
 - 23) Sisterson J : PARTICLES, A Newsletter for those interested in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy. *NO* 36 : 10-11, 2005

*

*

*

特集

肝・胆道・膵がん治療の動向—最新のエビデンス

肝がん

3) 放射線療法的位置づけ*

松崎靖司**
奥村敏之***
徳植公一****

Key Words : proton beam, local control, QOL, Bragg peak, PVTT

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 (hepatocellular carcinoma: HCC) の外科手術以外の治療法の状況は、局所療法31.2% [percutaneous ethanol injection (PEI) 21.4%, microwave coagulation therapy (MCT) 11.6%, radiofrequency ablation (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。これらに比し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、有効性も報告されてきたが、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ともに適応も拡大され、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)~9)}。

さらに、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^{10)~14)}。

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 (CRT) 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、現段階では 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治療の現状を示す。放射線同位元素を用いた内照射療法は、本邦で施行される可能性は少ないと考えられるため割愛し、今後の本治療法の占める位置づけを明らかにしたい。

肝細胞癌に対する 従来の放射線外部照射法

HCCに対する局所治療法として放射線照射療法は試みられてきた。しかし、外部照射である全肝照射が中心であったために、肝不全出現のため有効性が示唆されながらも、なかなか積極的な治療法としては確立されてこなかった。

HCCに対する光子線治療の外部照射は年代を

* The clinical significance of radiotherapy for hepatocellular carcinoma.

** Yasushi MATSUZAKI, M.D.: 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 [〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1] ; Department of Gastroenterology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center, Ibaraki-ken 300-0395, JAPAN

*** Toshiyuki OKUMURA, M.D.: 筑波大学陽子線医学利用研究センター

**** Koichi TOKUUYE, M.D.: 東京医科大学病院放射線医学講座

追ってみると、高良ら¹⁵⁾によれば30~50Gyの照射にて、病理組織学的に一部に腫瘍細胞の残存を認めたことからこの線量では根治性の面からは不十分とした。さらに、Ohtoら¹⁶⁾は、39例のHCC患者にlinacを30~50Gy照射し、直径5cm以下のHCCの場合、縮小率は90%に認められ、5cm以上では、50%以上の腫瘍縮小率が約60%に認められるという良好な成績を報告している。吉川ら¹⁷⁾は、肝動脈塞栓療法とリニアックX線約50Gyを局所照射併用し、良好な成績を報告している。野ッ俣ら¹⁸⁾は、VP3以上の進行肝細胞癌に対して、50Gy以上照射し縮小効果を90%に認めたと報告した。同様の報告は近年においてもなされている。

このような従来の外部肝照射法の最大の難点は、正常組織への照射による副作用である。非肝硬変(liver cirrhosis: LC)例での全照射の耐容線量は30~40Gyとされ、一方HCCに対する根治線量は50Gy以上必要とされる。したがって、従来の外部照射法ではHCCに対し抗腫瘍効果を得るのに十分な線量を局所に照射しえず、安全かつ確実な治療体系にはならなかった。

肝細胞癌に対する conformal radiotherapyと定位放射線治療

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ー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、多門照射法、回転照射法などの照射法の工夫や、呼吸位相同調照射装置の開発¹⁹⁾など、より限局した部位への高線量照射が試みられている。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次元形態にあわせて照射する方法である。最近CTを利用し、切除不能HCCに照射効果があったという報告も散見され照射治療計画により、安全にかつ正確に治療できるとしている^{3)~7)}。一方、定位放射線治療(stereotactic multiple arcs radiotherapy)とは多数の角度から、細い高エネルギーX線の線束を腫瘍に集中させ照射する照射術である⁸⁾⁹⁾。最近、本邦ではTakedaら⁸⁾が、短期間の定位放射線治療が、HCCの良好な局所

制御を得られることを報告している。これらの照射法の利用により良好な成績が得られるようになってきているのが現状である。また、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(portal vein tumor thrombosis: 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、良好な成績も出されている^{20)~25)}。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。

最近、定位放射線照射法を改良した新しい、高精度放射線治療統合システムが開発されている。頭部・頸部、脊椎や肺、肝臓、前立腺などの体幹部の腫瘍などに適用可能な高精度放射線治療統合システムである。患者位置決め装置をはじめ、拡大された照射野(22×40cm)を持つ放射線ビーム形成装置を搭載し、より大きな病変部にもピンポイントでの治療が可能となる。このシステムは、放射線量の強弱を調整しながら病変のみに高線量を照射することが可能な、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)を実施することが可能である。IMRTとは、コンピュータ制御の特殊照射法であり、腫瘍部分のみに放射線を集中して照射できる画期的な新照射技術である。これによって、従来法では不可能であった理想的な放射線治療が可能となり、腫瘍制御率の向上や合併症の軽減が期待される。今後本治療法による、肝細胞癌に対する成績が蓄積されてくるものと考えられる。

門脈腫瘍塞栓に対する放射線療法

本邦においては、Ohtoら¹⁶⁾、高良ら¹⁵⁾はPVTTに対する放射線照射療法の有効性を1980年代にすでに報告している。その後、transcatheter arterial embolization(TAE)との併用での有効性を吉川ら¹⁷⁾が報告している。本邦においてYamadaらは²⁵⁾、3D-CT下conformal radiotherapyにての高線量照射の有効性を報告している。Tazawaら²¹⁾も、経カテーテル的肝動脈化学塞栓術とlinac放射線治療の併用でChild A症例でPVTTに有効であると報告している。Hataら²⁴⁾も陽子線照射療法にて、門脈腫瘍塞栓を伴う高度進行肝硬変合併

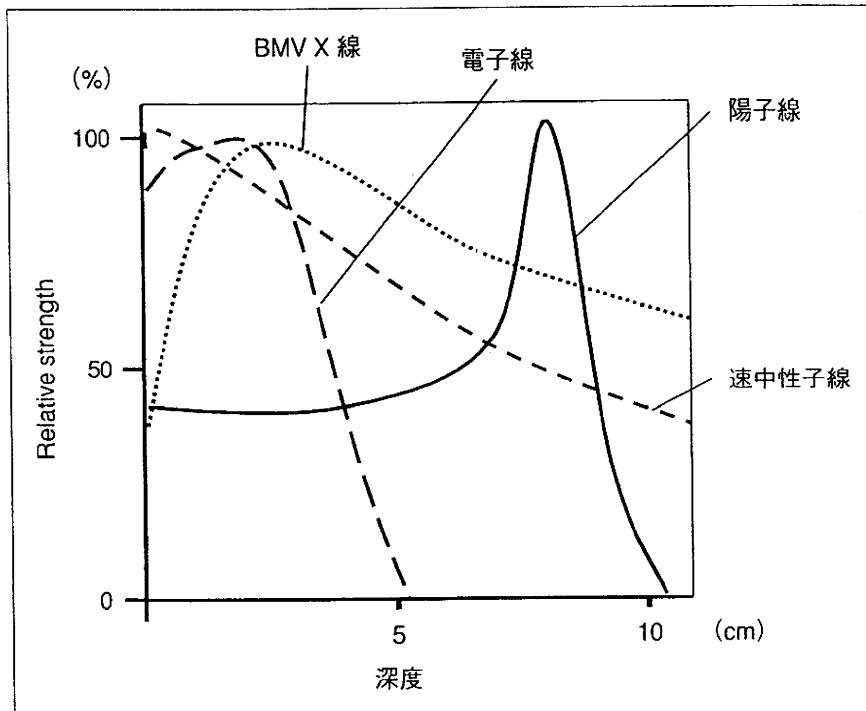


図1 陽子線が持つブラッグ・ピーク特性—狙い撃ちが可能照射—

HCCに照射し、塞栓も縮小し急速に悪化する肝機能障害もとめることが可能と報告している。このように、患者のquality of life(QOL)を損なうことなく、高度進行肝硬変合併HCCの治療が可能となる。

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言い、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、後者はさらに、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持った粒子(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、励起をひき起こし、その反作用でエネ

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。エネルギーをすべ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)(図1)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. 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例の肝癌患者が第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(2.9~6Gy)、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

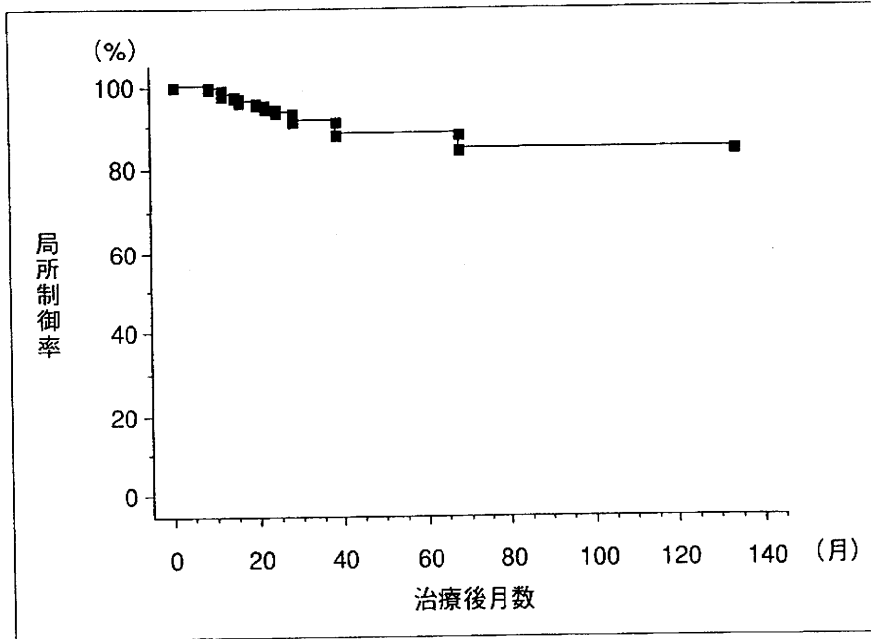


図2 累積局所制御曲線

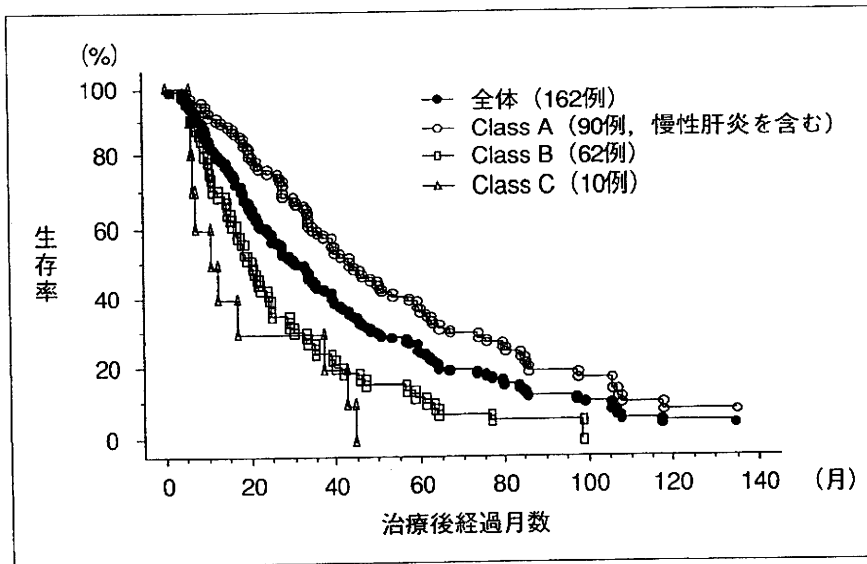


図3 累積生存曲線(Child-Pugh分類別)

制御率は5年局所制御率で88.4%であった¹²⁾。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²⁶⁾。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のように、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に示すように多変量解析により、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 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。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ない問題であるかもしれない。

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

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performance status(PS)を保てることである。

陽子線照射療法は、門脈塞栓例、inferior vena cava(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¹¹⁾¹²⁾。患者の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evidence-based medicine(EBM)に基づき詳細に検討する必要がある。

3. 陽子線照射の適応選択と限界

Digestive Disease Week-Japan(DDW-J)2003における、コンセンサスメETING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transcatheter arterial chemoembolization(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²⁷⁾。

陽子線治療の適応はどのようなものであろうか。上述のように、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ところである。

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。

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)手術不適例でかつ、以下のようなさまざまな理由により局所療法とくにRFAなどの焼灼療法の施行が困難な症例、①3 cmを超える肝細胞癌症例、②Ultrasonography(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、(2)肝硬変を含む合併症により既存治療が施行しがたい症例、(3)高齢で既存の局所療法が困難な例、(4)限局的なPVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応と考えている。とりわけ多変量解析の結果より、Child-Pugh A肝硬変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に現在考えている陽子線治療の位置づけを示す。

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