

Fig. 2 Operative findings showed the Gore-tex sheets (arrows) displacing the small intestine (arrowheads).

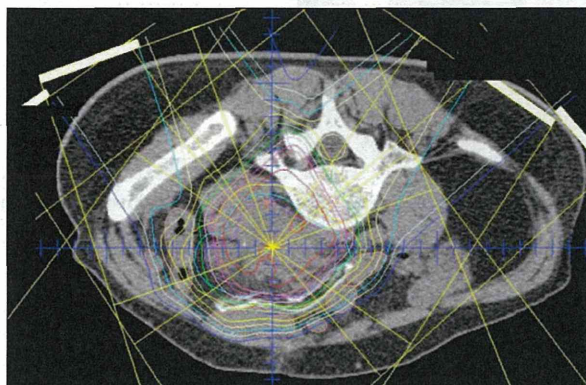


Fig. 3 Dose distribution in the treatment planning of proton beam radiotherapy (prone position). The spacer created a margin between the tumor and the small intestine.

すると 0°, 45°, 90°, 270°, 315°のみ) のに対し, 陽子線は回転式ガントリーによって 360°あらゆる方向 (5°刻み) から照射が可能であり, 本症例においては消化管や脊髄といった危険臓器への被曝をより少なくすることが可能であったため, 我々は陽子線を選択し, 70.4 GyE/32 Fr を照射した. スパーサー留置により, 照射ビームと平行方向においては, 小腸が照射経路から排除された. また, 照射ビームの深部方向においては, スパーサーの厚みによって粒子線特有の Bragg-peak が十分な線量減衰をもたらし, 消化管線量を耐容線量以下にすることができた. これらのアドバンテージにより, 腫瘍に対して十分な根治線量を照射することが可能であった (Fig. 3). 照射中, 急性期有害事象は grade 1 の皮膚炎 (Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.3.0 に基づく) を認めたのみであり, 晩期有害事象は認めていない.

治療経過は一般的な放射線治療後の経過と同様であり, 照射後 4 か月の腹部造影 CT では stable disease (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Guideline に基づく. 以下同様) との効果判定であったが, 照射後 7 か月からは若干の腫瘍縮小を認めた (Fig. 4a~c). 緩徐ながら縮小は続き, 照射後 22 か月の腹部造影 CT では, 腫瘍径は 47×32×80 mm (照射前: 67×46×100 mm) であり, 効果判定では stable disease である. 他部位への遠隔転移は指摘されていない.

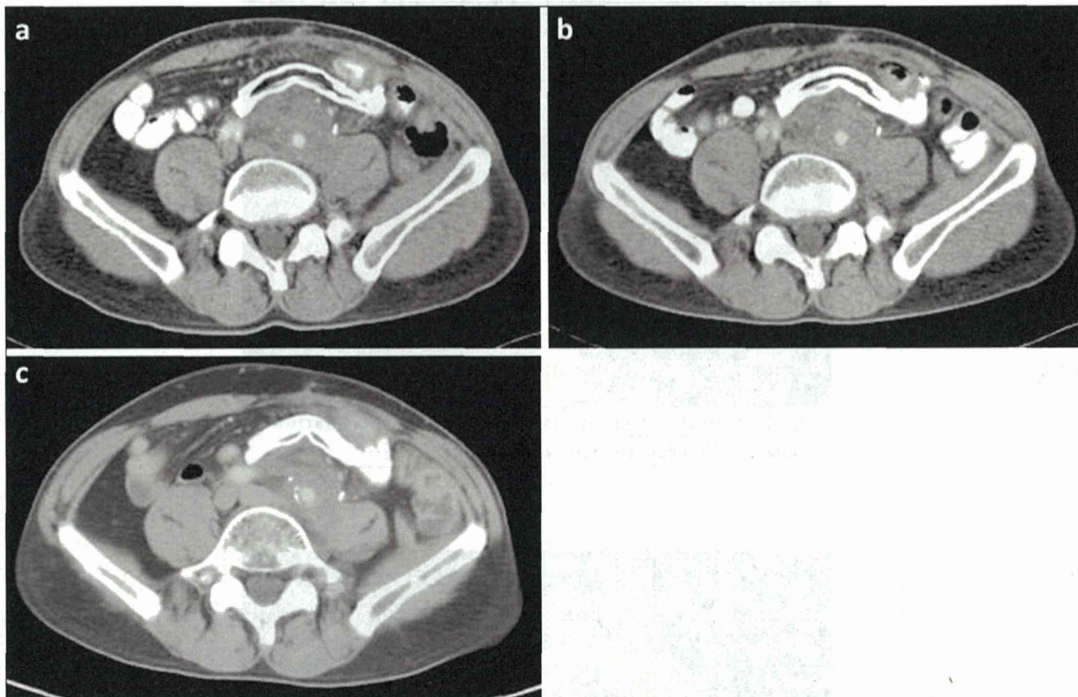


Fig. 4 Follow-up abdominal CT showed tumor response after proton beam radiotherapy. **a:** Four months after the therapy, no change in tumor size was detected. **b:** Seven months later, some shrinkage was observed. **c:** About two years later, distinct shrinkage of the tumor was seen.

考 察

後腹膜腫瘍は比較まれな疾患であり、全腫瘍の約0.2%を占めるに過ぎないとされている。半数以上が悪性であり⁵⁾、そのうち脂肪肉腫は10~20%と最も多く³⁾、次いで悪性リンパ腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫が挙げられる⁵⁾。脂肪肉腫のなかで後腹膜由来のものは四肢の深在性軟部組織に次いで多く、腎周囲脂肪織から発生するものが約半数で、骨盤腔、腸間膜、腸腰筋周囲から発生するものもある³⁾。周辺臓器を圧迫するまで自覚症状に乏しく、特異的な検査所見や腫瘍マーカーもなく、早期発見は比較的困難であるため、発見時には大型腫瘍として発見されることが多い^{1)2)6)~8)}。

脂肪肉腫は病理組織学的にWHO分類にて、高分化型、粘液型、多形型、円形細胞型、脱分化型の5型に分類され⁹⁾、高分化型、脱分化型は後腹膜に多く、それ以外は四肢に多いとされる¹⁰⁾¹¹⁾。自験例の脱分化型は1979年のEvans¹²⁾の分類によると、境界明瞭な高分化型と非脂肪性肉腫が混在した腫瘍と定義され、高分化型脂肪肉腫の10~15%に生じ¹⁰⁾、そのうち約90%は原発性である。再発性のもは8~11年の経過を経て、高分化型から脱分化するとされており¹³⁾¹⁴⁾、脱分化の可能性は脂肪肉腫が再発するたびに高くなる。Henricksら¹⁴⁾は局所再発率41%、転移率17%、5年生存率28%と報告しており、一度脱分化すると予後不良である。

脂肪肉腫の治療は周辺組織を含めた外科的切除が第一選択であるが、診断時には既に腫瘍は巨大化しており周辺臓器に浸潤している症例が多いこと⁷⁾⁸⁾、周囲正常脂肪織との境界が不明瞭な場合が多いこと¹⁵⁾、脂肪肉腫の被膜はいわゆる偽被膜であるので被膜外に浸潤しやすいことなどから、完全切除であったと考えられる症例でも局所再発を来すことが多いのが特徴である。手術後の慎重な経過観察および再発時には積極的な外科治療が有効とされており¹⁾、局所再発に対して複数回の外科手術によって長期生存を得られた報告も複数みられる¹⁶⁾。補助化学療法として、シクロフォスファミド、ダカルバジン、ドキソルビシン、アドリマイシンなどによる治療の報告例があり、多剤併用で比較的高い効果を上げたという報告も散見

されるが¹⁷⁾¹⁸⁾, 確立された治療レジメンは存在しない。

粒子線治療とは陽子線や炭素イオン線など, 荷電した粒子からなる放射線を用いた新しい治療法である。これらの粒子線は生体内で停止する際に Bragg-peak と呼ばれる高線量のピークを形成し^{19)~21)}, それより後方には放射線が及ばず, 高い線量集中度が特徴とされている。脂肪肉腫を含めた軟部組織由来の肉腫に対しても, 粒子線治療の有効性が近年複数報告されている²²⁾²³⁾。しかし, 本症例のように, 消化管と接している腫瘍では, 照射による消化管穿孔や出血の危険性が高く, 腫瘍全体に対しての根治的照射は困難である。

我々は, この粒子線治療の弱点を解決する方策としてスパーサー留置手術および粒子線照射という2段階治療を考案した。これまでに後腹膜腫瘍の他に, 肝癌, 肝門胆管癌, 膵癌などの腹部悪性腫瘍に対して, この2段階治療を施行してきた^{24)~26)}。このコンセプトは手術的に腫瘍と消化管の間にスパーサーを留置し, 1 cm 以上のマージンを確保することで, 消化管の照射経路からの排除および腫瘍より深部での線量減衰を得て消化管線量を耐容線量以下とし, 腫瘍全体の根治的照射を可能とするものである。本例のように, 手術では切除困難な骨, 筋肉, 大血管への顕性および非顕性の浸潤・転移巣に対しても根治照射が可能で, 本治療法は外科的切除の成績を凌駕する可能性を有すると考えている。

理想的なスパーサーの条件としては, ①照射後に吸収される。②生体適合性を持つ。③十分な粒子線遮断力を持つ。④留置周囲の組織を障害しない適度な弾性を持つ。⑤腫瘍の形状に合わせた加工性を持つ。などが挙げられる。このような特性を持つ医療材料は存在しないので, 現時点では生体適合性を有する Gore-tex mesh をスパーサーとして用いることが多い。本材を留置する上で注意すべき点はスパーサー内への腸管の迷入とスパーサーの迷走である。Gore-tex mesh は組織との癒着が起こらないように設計されているので, 迷入と迷走を起こさないように非吸収糸で周囲を密に固定する必要がある。我々はナイロンのモノフィラメントによる 5 mm 間隔の固定を基本としている。スパーサーとしての必要な厚みは各粒子線施設の照射計画に負う所が大きい。我々は 1 cm を選択しているが, 一般に上腹部の腫瘍では照射時の呼吸性移動が下腹部の腫瘍に比較して大きくなるのでセーフティマージンを確保するためにスパーサーの厚みが必要となる。

Gore-tex mesh は本来スパーサーとして開発, 認可された医療材料ではないので種々の問題を有している。第一に本材は異物であり体内に埋め込んだ場合, 感染のリスクを有する。そのため原則として消化管が解放される手術では適応外としている。第二に本材は含気量が多く, 含水できないので粒子線を遮断するためには十分な厚みが必要となる。第三に非吸収性素材である本材の生体への長期的な影響が不明である点が挙げられる。理論的には照射後に再手術により摘出することは可能であるが, 粒子線が照射された組織が十分に癒合するのか不明でもあり, 問題がないかぎり再手術は施行していない。現在これらの問題点を解決しうるポリ乳酸による吸収性スパーサーの開発を産学共同で行っている。2013年に前臨床試験が終了し, 2014年に臨床試験の開始を予定している。スパーサー手術と粒子線照射による2段階治療の報告は少なく, 我々の検索しえた範囲(医学中央雑誌(1983年以降);「スパーサー」, 「粒子線治療」をキーワードとして(会議録・解説/特集は除く)。PubMed(1950年以降);「surgical spacer」, 「particle therapy」, 「proton therapy」, 「carbon ion therapy」をキーワードとして)では自験例の他に5例のみであった^{24)~28)}。

悪性腫瘍に対して優れた線量分布と高い生物学的効果を有した粒子線治療ではあるが, 消化管が接する腹部腫瘍に対しては適応が困難な場合が多い。本例では, スパーサー留置によってマージンを確保することで, その特性を生かした根治線量の照射が達成できた。スパーサー留置手術と粒子線照射による2段階治療は, 後腹膜脂肪肉腫の様な難治性腹部悪性腫瘍に対して, その治療の限界を超える有望な治療手段になると考えられた。

利益相反: なし

文献

- 1) 塩盛 建二, 林田 和之, 落合 隆志. 結腸浸潤を認めた後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;78:730-4.
- 2) Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, Hayes AJ, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):246-52.
- 3) 藤村 直樹, 嶋田 昌彦, 里 悌子, 松本 秀年, 石川 廣記, 北島 政樹. 長期経過にて脱分化した後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68:735-9.
- 4) 竹長 真紀, 荻野 充利. 大網原発脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 1999;60:201-4.
- 5) 朝長 毅, 奥山 和明, 長尾 孝一, 田畑 陽一郎, 榎本 和男, 高在 完, ほか. 多彩な組織像を有する後腹膜脂肪肉腫の1治験例. 癌の臨床. 1986;32:927-32.
- 6) Mendenhall MW, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2005 Aug;104(4):669-75.
- 7) 稲垣 伸洋, 石川 雅健, 曾我 幸弘, 須賀 弘泰, 中川 隆雄, 鈴木 忠. 巨大後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2004;65:1961-5.
- 8) 星光 世, 椎葉 健一, 石井 誠一, 溝井 賢幸, 平賀 雅樹, 木内 誠, ほか. 巨大後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2001;62:1551-5.
- 9) Fletcher CDM, Sundaram M, Rydholm A, Coindre JM, Singer S. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon, France; IARC Press: 2002. 427 p.
- 10) Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003 Sep;238(3):358-70; discussion 370-1.
- 11) McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1994 Dec;18(12):1213-23.
- 12) Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol*. 1979 Dec;3(6):507-23.
- 13) Nijhuis PH, Sars PR, Plaat BE, Molenaar WM, Sluiter WJ, Hoekstra HJ. Clinico-pathological data and prognostic factors in completely resected AJCC stage I-III liposarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2000 Aug;7(7):535-43.
- 14) Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997 Mar;21(3):271-81.
- 15) Enterline HT, Culbertson JD, Rochlin DB, Brady LW. Liposarcoma. A clinical and pathological study of 53 cases. *Cancer*. 1960 Sep-Oct;13:932-50.
- 16) Mentzel T, Fletcher CD. Lipomatoustumours of soft tissues: an update. *Virchows Arch*. 1995;427(4):353-63.
- 17) 櫻井 経徳, 武田 圭佐, 伊藤 浩二. 化学療法が奏効した後腹膜脂肪肉腫の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 1997;58:910-5.
- 18) 長久 裕史, 後藤 章暢, 佐和田 浩二. 後腹膜脂肪肉腫の2例. 西日本泌尿器科学会雑誌. 1993;55:1109-13.
- 19) Schulz-Ertner D, Tsuji H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):953-64.
- 20) Halperin EC. Particle therapy and treatment of cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Aug;7(8):676-85.
- 21) Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton therapy in clinical practice: current clinical evidence. *J Clin Oncol*. 2007 Mar;25(8):965-70.
- 22) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, Yanagi T, Mizoe JE, Miyamoto T, et al. Working Group for the Bone and Soft Tissue Sarcomas. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4466-71.
- 23) Serizawa I, Kagei K, Kamada T, Imai R, Sugahara S, Okada T, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov;75(4):1105-10.
- 24) Komatsu S, Hori Y, Fukumoto T, Murakami M, Hishikawa Y, Ku Y. Surgical spacer placement and proton radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr;16(14):1800-3.
- 25) Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, Murakami M, Hishikawa Y, Ku Y. Particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for advanced abdominal leiomyosarcoma results in a significant clinical benefit. *J Surg Oncol*. 2010 Jan;101(1):97-9.
- 26) 小松 昇平, 福本 巧, 堀 裕一, 村上 昌雄, 菱川 良夫, 具 英成. 下大静脈腫瘍栓を伴った切除不能大腸癌肝転移に対してスぺーサー留置術および陽子線照射による2段階治療が奏効した1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2009;42:1831-6.
- 27) 高橋 応典, 福本 巧, 楠 信也, 土田 忍, 木戸 正浩, 武部 敦志, ほか. スぺーサー手術と粒子線治療による2段階治療が有効であった仙骨脊索腫の1例. 癌と化学療法. 2010;37:2804-6.
- 28) 山崎 将人, 安田 秀喜, 幸田 圭史, 手塚 徹, 小杉 千弘, 樋口 亮太. 肝細胞癌に対する重粒子線治療のために腹腔鏡下スぺーサー挿入術を行った1例. 日本内視鏡外科学会雑誌. 2010;15:73-8.

CASE REPORT

A Two-Stage Treatment Combining Surgical Spacer Placement and Proton Beam Radiotherapy for a Case of Unresectable Recurrent Retroperitoneal Liposarcoma

Toshimitsu Iwasaki¹⁾, Takumi Fukumoto¹⁾, Yusuke Demizu²⁾, Kazuki Terashima²⁾,
Osamu Fujii²⁾, Shohei Komatsu¹⁾, Ippei Matsumoto¹⁾, Tetsuo Ajiki¹⁾,
Nobukazu Fuwa²⁾ and Yonson Ku¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Radiology, Hyogo Ion Beam Medical Center

We report a case of unresectable recurrent retroperitoneal liposarcoma successfully treated with spacer placement surgery and subsequent proton beam radiotherapy. A 53-year-old man had undergone 3 laparotomies for primary or recurrent retroperitoneal liposarcoma. In the third laparotomy, abandonment of curative resection was necessitated due to the tumor fixation to the abdominal aorta. Two months later, growth of the residual tumor became obvious, and he was referred for particle radiotherapy. Because the tumor adjacent to the small intestine precluded direct particle radiotherapy, we recommended two-stage treatment with a spacer placement and subsequent proton beam radiotherapy. Our rationale was to displace the digestive tract from the irradiation field by spacer placement, thereby enabling proton beam radiotherapy. In the first stage, he underwent laparotomy to place Goretex sheets to maintain a distance between the tumor and small intestine. A month later, in the second stage, he underwent proton beam radiotherapy of 70.4 GyE in 32 fractions. After two-stage treatment was completed, the residual tumor decreased in size and no metastasis was detected.

Key Words: retroperitoneal liposarcoma, spacer, proton beam radiotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(7):403-409]

Reprint requests: Toshimitsu Iwasaki Department of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,
Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650-0017 JAPAN

Accepted: January 22, 2014

同時性腸骨転移を伴う肝細胞癌に対し集学的治療を行い 長期生存を得た1例

宗 慎一 木戸 正浩 福本 巧 武部 敦志 田中 基文
木下 秘我 蔵 満 薫 津川 大介 福島 健司 浦出 剛史
吉田 俊彦 浅利 貞毅 岡崎 太郎 新関 亮 松本 逸平
味木 徹夫 具 英成*

[*Jpn J Cancer Chemother* 41(12): 2107-2109, November, 2014]

Long-Term Survival in a Patient Receiving Multidisciplinary Therapy for Hepatocellular Carcinoma with Left Iliac Bone Metastasis: Shinichi So, Masahiro Kido, Takumi Fukumoto, Atsushi Takebe, Motofumi Tanaka, Hisoka Kinoshita, Kaori Kuramitsu, Daisuke Tsugawa, Kenji Fukushima, Takeshi Urade, Toshihiko Yoshida, Sadaki Asari, Taro Okazaki, Makoto Shinzeki, Ippei Matsumoto, Tetsuo Ajiki and Yonson Ku (Dept. of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine)

Summary

The patient was a 79-year-old man diagnosed with a single 9.3-cm hepatocellular carcinoma (HCC) in the medial segment of the liver, and left iliac bone metastasis. Initially, the patient was treated with a hepatic arterial infusion of low-dose FP (cisplatin/5-fluorouracil) at another hospital. Here, the patient received particle therapy for the left iliac bone metastasis at a total dose of 52.8 Gy in 4 fractions. Subsequently, he underwent medial segmentectomy of the liver to treat the primary HCC. Eleven months later, the first intrahepatic recurrence occurred, and the tumor was treated with percutaneous radiofrequency ablation (RFA). A second intrahepatic recurrence was detected 39 months later, which was also treated with percutaneous RFA. The patient remains well, with no evidence of tumor recurrence. Key words: Hepatocellular carcinoma, Bone metastases, Particle therapy

要旨 同時性左腸骨転移を認めた肝細胞癌に対し、肝動注・粒子線治療・肝切除・RFAを組み合わせ、初回治療より7年を超える長期生存を得た1例を経験した。症例は79歳、男性。前立腺癌に対しホルモン療法中、肝機能異常を契機に左腸骨転移を伴う肝細胞癌(HCC)を指摘された。肝内病変に対してlow-dose FPを用いた肝動注療法を1コース行った後、左腸骨転移巣に対して粒子線(52.8 Gy/4 Fr)の照射治療を行った。2007年6月肝内病変に対し、肝内側区域切除を行った。術後11か月および39か月に肝内再発を来したため、それぞれ経皮的RFAにて治療を行った。現在は肝内・肝外病変いずれも再発なく生存中である。

緒言

2010年の日本肝臓学会により編纂されたコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズムのなかで、肝外病変があり肝機能良好なChild-Pugh grade A症例においてはsorafenib投与が推奨されている¹⁾。しかし、本邦における臨床の現場ではテーラードな治療が駆使され、予後延長に寄与している症例が散見される。本症例では、骨転移巣に対して粒子線治療を行い、肝内病変に対し肝動注療法後に肝切除を行った。後に肝内再発・再再発を来したが、各々RFAによって治療を行った。同時性骨転移を伴う肝細胞癌(HCC)に対し、集学的治療にて長期生存例を経験したため報告する。

I. 症例

患者: 79歳、男性。

主訴: 特になし(肝機能異常)。

既往歴: 10代 肺結核、66歳 慢性C型肝炎(IFN治療にてSVR)、76歳 前立腺癌(ホルモン療法)。

家族歴: 特記事項なし。

嗜好歴: 酒 日本酒3合/day(HCC診断後は禁酒)、たばこ20本×30年(現在禁煙)。

現病歴: 前医にて前立腺癌に対する治療中、肝機能異常を認め精査のdynamic CTにて肝前区域を中心に直径約9.3cmの肝動脈相で淡く造影され、平衡相で一歩washout傾向を示す腫瘍を認めた(図1a, b)。HCCと診

* 神戸大学大学院医学研究科・外科学講座肝胆膵外科学分野

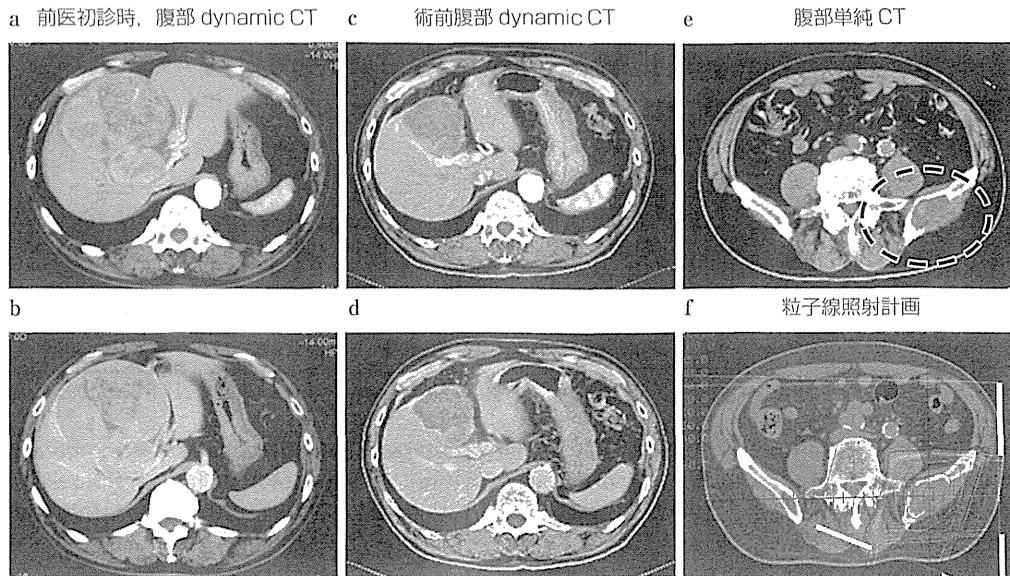


図 1 a: Abdominal dynamic CT at the first medical examination. Arterial phase imaging. b: Abdominal dynamic CT at the first medical examination. Delayed phase imaging. c: Abdominal dynamic CT before hepatic resection. Arterial phase imaging. d: Abdominal dynamic CT before hepatic resection. Delayed phase imaging. e: Left iliac bone metastasis. f: Treatment planning of particle therapy.

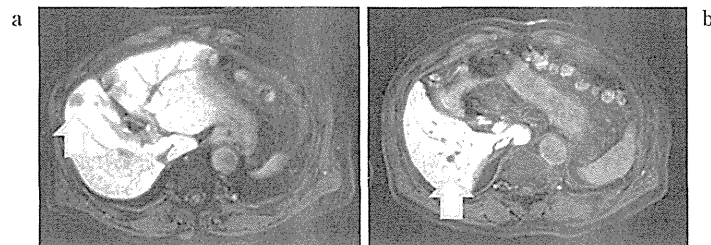


図 2 a: First intrahepatic recurrence. b: Second intrahepatic recurrence.

断され、前医にて2007年3月肝動注療法 (low-dose FP 1コース) を行った後、2007年5月当院紹介受診となった。

身体所見: 身長 166 cm, 体重 67 kg, BMI 24.3, 腹部は平坦・軟。

初診時血液検査所見: Hb 11.4 g/dL と貧血を認め、血小板 $9.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値であった。AST 65 U/L, ALT 41 U/L, γ -GTP 78 U/L, T-Bil 1.6 mg/dL, D-Bil 1.5 mg/dL と肝胆系酵素の軽度上昇を認めた。Child-Pugh score は5点 (A) であった。HBs 抗体および HBe 抗体, HCV 抗体陽性であり, B 型肝炎既感染および慢性 C 型肝炎であったが, ウイルス量は両者とも測定感度以下であった。腫瘍マーカーは AFP 61,866 ng/mL, PIVKA-II 3,957 mAU/mL と高値であったが, PSA は感度 (0.008 ng/mL) 以下であった。当院での腹部 dynamic CT を供覧する (図 1c, d)。腫瘍は動脈相で腫瘍全体が淡く造影され, 平衡相で一部 washout 傾向を示

し, 腫瘍径は約 6.2 cm と縮小を認めた。また, 同時に撮影した単純 CT で左腸骨に骨破壊像を伴う骨転移巣を認めた (図 1e)。FDG-PET にて肝内および左腸骨にのみ集積が認められたため, 左腸骨転移巣に対し治療の可否を兵庫県立粒子線医療センターにコンサルトしたところ, 根治照射の可能性があると判断されたため, 照射終了後に切除を行う治療戦略を立てた。

II. 治療経過

2007年6月に陽子線 52.8 Gy/4 Fr の照射治療を行った (図 1f)。副作用は, 照射部位の軽度の皮膚炎のみであった。同月, 肝 S4 の原発巣に対して内側区域切除を行った。手術時間 5 時間 52 分, 出血量 706 mL, 輸血 RCC 4 単位, 摘出肝重量 115 g, 病理組織学的所見では, St, S4, 6.5×5.3×4 cm, confluent multinodular type, moderately > poorly differentiated hepatocellular carcinoma, H1, eg, fc (+), fc-inf (-), sf (+), s0, vp0,

vv0, va0, b0, im0, p0, sm (一, 0.5 cm), Hr0, CHであった。腫瘍内部の大半は壊死しており, viableな腫瘍は結節の10%程度との所見であった。

術後経過問題なく退院し, 外来経過観察となった。切除から11か月後, 残肝S5に1.5 cmの再発HCCを認めた(図2a)。比較的表面に近く再肝切除も考慮したが, 治療後1年以内の再発でありかつ高齢であったため, 経皮的RFAを選択した。治療後再び外来経過観察とした。切除から39か月後, 残肝S6に0.8 cmのHCCの再再発を認め(図2b), 再び経皮的RFAを行った。その後は現在に至るまで肝内・肝外ともに再発なく経過している。

Ⅲ. 考 察

肝外転移を伴うHCCは予後不良とされ²⁾, 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告でも転移部位は肺, リンパ節に次いで骨の順に多く認められると報告されている³⁾。また, 骨転移巣における好発部位は脊椎, 骨盤, 肋骨の順と報告されている⁴⁾。

骨転移判明時には, 多発転移であることが多く積極的な治療対象となりにくい, 単発あるいは少数の骨転移巣であれば, 切除やRFAを行い, 予後の延長を得たという報告も散見する。一般的に既存の放射線療法は主に症状緩和目的に行われているが, HCCの骨転移巣に対する外照射にて205例中61例にCRが得られ, 特に50 Gy以上では30例中14例(46.7%)にCRが得られたとの報告⁵⁾もある。また, HCCの原発巣に対する粒子線治療では, 5年局所制御率が87%と非常に高い抗腫瘍効果

を認めたとの報告³⁾があるが, HCCの骨転移巣に対する粒子線の治療効果についてのまとまった報告例はない。

一方で, 様々な原発巣からの転移性骨腫瘍に対する粒子線治療にて, 2年局所制御率が81%との報告⁶⁾がある。

通常予後不良とされている骨転移を伴うHCCに対しても, 症例によっては積極的な局所療法の対象となり得ることが示唆された。

文 献

- 1) Arii S, Sata M, Sakamoto M, *et al*: Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 44(7):667-685, 2010.
- 2) Chan KM, Yu MC, Wu TJ, *et al*: Efficacy of surgical resection in management of isolated extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 15(43):5481-5488, 2009.
- 3) 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).
- 4) He J, Zeng ZC, Tang ZY, *et al*: Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. *Cancer* 115(12):2710-2720, 2009.
- 5) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, *et al*: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 11(10):3799-3805, 2005.
- 6) 今井礼子, 鎌田 正, 辻比呂志・他: 重粒子線(炭素イオン線)を用いた転移性骨腫瘍の治療。骨・関節・靭帯 17(4):422-427, 2004.

本論文の要旨は第36回日本癌局所療法研究会において発表した。

粒子線治療後に局所再発した転移性肝癌の1切除例

吉田 俊彦 武部 敦志 福本 巧 木戸 正浩 田中 基文
 蔵 満 薫 木下 秘我 津川 大介 福島 健司 浦出 剛史
 宗 慎一 味木 徹夫 松本 逸平 新 関 亮 岡崎 太郎
 浅利 貞毅 後藤 直大 松本 拓 具 英成*

[*Jpn J Cancer Chemother* 41(12): 2071-2073, November, 2014]

A Case of Resection of a Metastatic Liver Tumor That Recurred after Particle Beam Therapy: Toshihiko Yoshida, Atsushi Takebe, Takumi Fukumoto, Masahiro Kido, Motofumi Tanaka, Kaori Kuramitsu, Hisoka Kinoshita, Daisuke Tsugawa, Kenji Fukushima, Takeshi Urade, Shinichi So, Tetsuo Ajiki, Ippei Matsumoto, Makoto Shinzeki, Taro Okazaki, Sadaki Asari, Tadahiro Goto, Taku Matsumoto and Yonson Ku (Dept. of Surgery, Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine)

Summary

Recently, the indications for particle beam therapy have been expanded to include metastatic liver tumors. However, its adverse effects on the treated liver are unclear, and the possibility of local recurrence after treatment should not be ignored. A 65-year-old man with advanced rectal carcinoma underwent low anterior resection. Resectable metastatic liver tumors were detected after adjuvant chemotherapy; however, he opted to undergo particle beam therapy. Nine months after treatment, a local recurrence was detected around the treated area, and central bisegmentectomy of the liver was performed as a salvage operation. The operation was technically complicated owing to severe adhesions and inflammatory changes in the liver parenchyma around the treated area. Pathological examination revealed advanced liver fibrosis at the treated area, in contrast with normal parenchyma in the untreated area. Although the procedure requires advanced surgical techniques, salvage surgery is a feasible option for recurrent liver tumors after particle beam therapy. **Key words:** Particle beam therapy, Liver metastasis, Recurrence

要旨 根治切除可能な大腸癌肝転移に対する標準治療は肝切除が第一選択とされているが、化学療法や粒子線治療といった他の治療法が選択されることも少なくない。今回、大腸癌肝転移に対して初回治療として粒子線治療を行った後に局所再発を来し、同部位の肝切除を行った1例を経験したので報告する。症例は65歳、男性。直腸癌に対して直腸低位前方切除術および術後補助化学療法を施行したが、肝S8に2か所の転移巣が出現した。化学療法を追加後、手術を考慮したが本人希望により粒子線照射を行った。局所制御は一時良好であったが、約9か月後に粒子線治療部位に局所再発を認めサルベージ手術を行った。肝中央二区域切除術を施行したが、粒子線照射の影響で、癒着や肝実質の線維化が認められたため切除に難渋した。術後合併症は認めず、経過は良好であった。粒子線照射部位における再発肝癌に対するサルベージ手術は、施行可能であったものの高難度の手術となった。

はじめに

粒子線治療はその高い局所制御力と低侵襲性を特徴とし、近年では転移性肝腫瘍にも適応が拡大されている。肝悪性腫瘍に対し初回治療として粒子線を選択する症例は増加傾向にある一方、放射線感受性が比較的低いとされる転移性肝腫瘍では特にその局所再発が問題となる。また、粒子線の肝実質への影響は不透明で、局所再発巣に対する手術の報告も少ないことから、サルベージ手術の可否も明らかでない。今回われわれは、粒子線治療後

に再発した大腸癌肝転移に対する肝切除例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 65歳、男性。

主訴: なし。

既往歴: 2型糖尿病、本態性高血圧。

嗜好歴: 喫煙 20本/日×38年、飲酒ビール 1本/日×40年。

現病歴: 他院にて、2011年1月直腸癌に対して直腸低

* 神戸大学大学院医学研究科・外科学講座・肝胆膵外科学分野

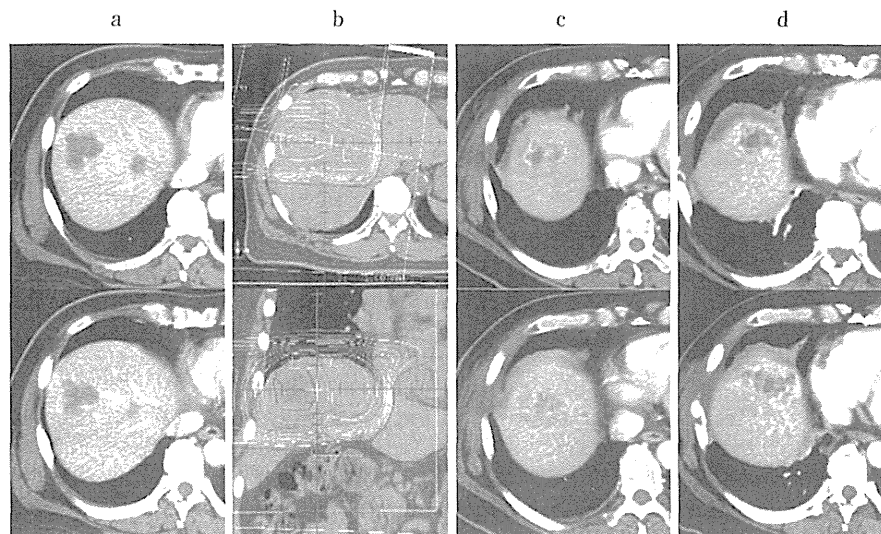


図 1 a: 照射前。S8に2か所の転移巣。
b: 粒子線照射範囲。
c: 照射後。照射部は萎縮。腫瘍部位は増大傾向になく粒子線照射は奏効したと考えられた。
d: 肝切除前。照射部に径5 cmの局所再発。

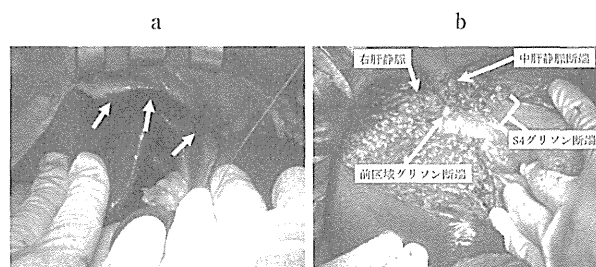


図 2 術中所見
a: 開腹時所見。腫瘍周囲の粒子線照射部は、横隔膜から肝鎌状間膜にかけて広い範囲で強固に癒着していた。
b: 肝中央二区域切除後切離面。照射部の肝実質は線維化しており、出血も来しやすかった。

位前方切除+側方郭清術を施行された [Rab, type 3, 55×45 mm, tub1>tub2, T4 (A), N1, M0, fStage IIIa]。術後補助化学療法として UFT/LV を 2 コース施行されたが肝 S8 部に転移巣が出現した (図 1a)。よって、2011 年 7 月より XELOX+bavacizumab を 5 コース追加施行され、腫瘍は軽度縮小し切除可能と考えられた。しかし、患者の強い希望があり粒子線治療が選択されることとなり、2011 年 12 月に粒子線照射 68 Gy が施行された (図 1b)。照射後の局所制御は良好で (図 1c)、外来経過観察となっていたが 2012 年 9 月に粒子線治療部の肝 S8/4 部に局所再発を認めた。粒子線照射後であることから切除は高難度と判断され、まず FOLFOX+cetuximab を 6 コース施行されたが、有害事象 (皮膚障害、末梢神経障害) を認めたため LV5FU に変更された。しかし治療効果に乏しく、腫瘍は増大傾向であり、サルベージ手術を行う方針となり当科紹介となった。

入院時現症: 身長 166 cm, 体重 69 kg。腹部は平坦・軟で圧痛なし。腫瘍は触知せず。

入院時検査所見: AST 24 IU/L, ALT 25 IU/L, ALP 382 IU/L, γ -GTP 121 IU/L, T-Bil 0.7 mg/dL と肝胆道系酵素はほぼ正常範囲であった。腫瘍マーカーは CEA 20.2 ng/mL, CA19-9 36 U/mL と上昇を認めた。Child-Pugh score 5 点, 肝障害度 A, ICG R₁₅ は 10.6% で肝機能は正常であった。

MDCT 検査: ダイナミック CT 検査にて、肝 S8/4 に辺縁がリング状に造影される最大径約 5 cm の腫瘤影を認めた (図 1d)。

EOB-MRI 検査: ダイナミック MRI では CT とほぼ同様の造影効果であり、肝細胞相では低信号であった。その他に転移巣は認めなかった。

治療経過: 2014 年 1 月に肝中央二区域切除術を施行した。手術時間 8 時間 39 分, 出血量 475 mL, 輸血なし。粒子線照射の影響で再発腫瘍周囲の肝鎌状間膜から横隔膜にかけて強固に癒着していた (図 2a)。さらに肝実質の切離に際し、腫瘍周囲の粒子線照射部は肝の線維化が強く、脈管の同定や腫瘍と正常組織の境界の見極めに難