

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

肝癌に対する定位放射線治療についての検討

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨 【目的】肝癌症例におけるSRTの適応と治療効果、有用性について検討した。【対象・方法】2010年より2015年7月までの期間、当院において肝癌と診断され、当院消化器内科・移植消化器外科・腫瘍外科・放射線科合同カンファレンスにてSRT適応と判断された45症例48結節を対象とした。男性が29例60%、女性19例40%、HCV抗体陽性が23例（48%）、HBs抗原陽性が12例（25%）、非B非Cが13例（27%）であった。治療時年齢の中央値は74歳であった。各種検査結果の中央値は、血小板数11.6万/ μ l、ALT 32 IU/l、AFP 54 ng/ml、PIVKA-II 150 mAU/mlであった。Child-Pugh gradeは、Aが39例（81%）、Bが9例（19%）、最大腫瘍径は、2cm以下が22例（46%）、2.1-3.0cmが15例（31%）、>3cmが11例（23%）、BCLCは、0：12例（28%）、A：21例（49%）、B：8例（19%）、C：2例（4%）であった。これらの症例に対し、総線量中央値44Gy（range: 40-50）、5.2回に分割し照射を行った。【結果】SRT後の治療効果判定は、原発性肝癌取り扱い規約に基づき行った。その結果、CRが26結節54%、PRが17結節35%、SDが2結節3%、PDが3結節5%であった。SRTを48結節に行いgrade 3以上の合併症がみられたのは、肝不全が2結節4%、放射線肺炎が1結節2%にみられた。さらに、肝予備能低下した症例について、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、PT80%未満が肝予備能低下に寄与する因子であった。【結語】SRTは低侵襲で局所コントロールが可能であることより、他疾患を有する高齢者肝癌や手術・RFAが困難な症例に対し有用であるも肝予備能低下例ではその適応について慎重を要する。

共同研究者

田浦直太 長崎大学病院消化器内科

A．研究目的

ナイフによる頭蓋内腫瘍に対する約30年間の臨床経験をもとに、1990年代に定位放射線治療技術が体幹部腫瘍に対しても応用され始めた。しかし体幹部腫瘍は、固定の困難さ、特に肺腫瘍における呼吸性移動や不

均質補正という難題があり、新しい照射装置や治療計画方法が考案され、現在も試行錯誤が繰り返されている。新しい照射技術である体幹部定位放射線照射による治療は、主に肺癌、肝臓癌に対して応用され、特に早期肺癌を対象にして、めざましい治療結果を示している。

近年、肝癌症例の高齢化に伴い、75歳以上で後期高齢者の初発進行肝癌が増加してい

る。そのため、肝癌治療ガイドラインにて外科的肝切除、ラジオ波焼灼治療（RFA）が推奨される場合でも、併存疾患に伴う抗凝固療法や心機能、呼吸機能のため侵襲的治療が困難な症例が増加し、これらに対し、定位放射線治療（SRT）による、比較的低侵襲による治療が期待され、2013年肝癌診療ガイドラインSRTは、グレードC1となっており、低侵襲のため入院期間も短いことから今後症例数は増えてくることが予想される。SRTは、2006年に保険収載となり各施設にて施行されるようになるも、対象、治療効果、安全性、有用性について議論の必要性がある。本研究では、肝癌症例におけるSRTの適応と治療効果、有用性について検討した。

B．研究方法

2010年より2015年7月までの期間、当院において肝癌と診断され、当院消化器内科・移植消化器外科・腫瘍外科・放射線科合同カンファレンスにてSRT適応と判断された45症例48結節を対象とした。局所効果判定は肝癌治療効果判定基準に基づきSRT後6ヶ月以内での最大効果で判定を行った。男性が29例60%、女性19例40%、HCV抗体陽性が23例（48%）、HBs抗原陽性が12例（25%）、非B非Cが13例（27%）であった。治療時年齢の中央値は74歳であった。各種検査結果の中央値は、血小板数11.6万/ μ l、ALT 32 IU/l、AFP 54 ng/ml、PIVKA-II 150 mAU/mlであった。Child-Pugh gradeは、Aが39例（81%）、Bが9例（19%）、最大腫瘍径は、2cm以下が22例（46%）、2.1-3.0cmが15例（31%）、>3cmが11例（23%）、BCLCは、0：12例（28%）、A：21例（49%）、B：8例（19%）、C：2例（4%）であった。これらの症例に対し、総線量中央値44Gy（range: 40-50）、5.2回に分割し照射を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（1964年、以

降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル）の精神に基づいて実施する。

C．研究結果

SRTによる治療効果

SRT後の治療効果判定は、原発性肝癌取り扱い規約に基づき行った。その結果、complete response（CR）が26結節54%、partial response（PR）が17結節35%、stable disease（SD）が2結節3%、progressive disease（PD）が3結節5%であった。また、これら結節の48週累積局所再発率は、9%であったのに対し、累積異所再発は、28%であった。また、無再発累積生存率は、1年82%、2年82%、3年74%であり、累積生存率は、1年91%、2年86%、3年75%であった。

SRTの合併症

SRTを48結節に行いgrade 3以上の合併症がみられたのは、肝不全が2結節4%、放射線肺炎が1結節2%にみられ、45結節94%の症例には、grade 3以上の合併症は認めなかった。

SRT後が肝予備能に与える影響について

SRT後の治療1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後において、ASTは、治療前と比較し3ヶ月後まで徐々に上昇し、6ヶ月後には低下していた。また、繊維化予測式であるFib-4 index、APRIについては、1ヶ月後に有意な上昇が見られるも、6ヶ月後には前値と有意差を認めなかった。さらに、Child-Pugh scoreが3ヶ月後1点以上、上昇した症例を肝予備能増悪群、上昇しなかった症例を肝予備能不変群と規定し予備能増悪群に寄与する因子について検討した。Mann-Whitney検定にて両群を比較したところ、不変群では、アルブミン値が3.95g/dl、ビリルビン値が0.75mg/dl、PT

が87%であったのに対し、増悪群では、アルブミン値が3.55g/dl、ビリルビン値が1.05mg/dl、PTが79%と増悪群において有意にアルブミン値、PTが低値、ビリルビン値が高値であった。更に、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、PT80%未満の症例が肝予備能増悪群に寄与する因子であった。

D . 考察

- 1 . 治療効果は、CR + PRが89%を占めていた。
- 2 . 合併症は放射線肺炎2%、肝不全4%が認められた。
- 3 . 累積局所再発率は48週で9%、無再発累積生存率は、1年82%、2年82%、3年74%であり、累積生存率は、1年91%、2年86%、3年75%であった。
- 4 . Child-Pugh score増悪群では治療前PTが有意に低値であった。

E . 結論

SRTは低侵襲で局所コントロールが可能であることより、他疾患を有する高齢者肝癌や手術・RFAが困難な症例に対し有用であるも肝予備能低下例ではその適応について慎重を要する。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Akazawa Y, Nakao K: Lipotoxicity pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors. *Hepatology Res* 46(10): 977-984, 2016
- 2) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-alcoholic

Fatty Liver Disease. *Intern Med* 55(9): 1049-1054, 2016

- 3) Miura S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation. *J Interferon Cytokine Res* 36(6): 358-366, 2016
- 4) Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miura S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, Nakao K: Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy. *Biomed Rep* 5(2): 193-198, 2016
- 5) Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miura S, Taura N, Takeshima F, Nakao K: Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Int.* 2016 Sep 13. [Epub ahead of print]
- 6) Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, Nakao K: Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease. *Biomed Rep* 5(5): 629-633, 2016
- 7) Katsura E, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miura S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K: Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival. *Med Sci Monit* 22: 4707-4715,

2016

8) 伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 臼井哲也, 森 智崇, 原口雅史, 中尾一彦, 柳原克紀: 検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例 . 医学検査 65(3): 310-316, 2016

9) 三馬 聡, 中尾一彦: C型肝炎に対する新しい治療 . 長崎市医師会報 50(7): 18-22, 2016

2. 学会発表

1) Miyazoe Y, Miuma S, Kanda Y, Miyaaki H, Taura N, Nakao K, Shibata H: Characteristics of extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016). HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 255A

2) Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Nakao K: Risk factors of liver steatosis or non-alcoholic steatohepatitis after living liver donor transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016). HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 573A-574A

3) Miyaaki H, Taura N, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Honda T, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with CHC and NAFLD. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1): S166

4) Haraguchi M, Miuma S, Akazawa Y, Shibata H, Honda T, Miyaaki H, Taura N, Ichikawa T, Nakao T: Geranylgeranylacetone exerts anti-hepatitis B virus activity by suppressing enhancer-1 activity. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl

1) : S199

5) Miyazoe Y, Taura N, Miyaaki H, Nakao K: Relation of the nucleoside analogues therapy and HBsAg in patient with hepatitis B virus related HCC. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1) : S260

6) Sasaki R, Taura N, Nakao K: Changes in levels of venous blood ketone bodies after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. The 12th JSH Single Topic Conference. Program&Abstract Book 121P

7) Miyazoe Y, Taura N, Nakao K: RELATION OF THE NUCLEOSIDE ANALOGUES THERAPY AND HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN PATIENT WITH HEPATITIS B VIRUS RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. International Liver Cancer Association Annual Conference (ILCA2016). FINAL PROGRAMME & BOOK OF ABSTRACTS 99P ILC2016

8) Taura N, Nakao K: SPONTANEOUS LOSS OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND ANTIBODY, BASED ON A LONG-TERM. FOLLOW-UP STUDY IN JAPAN. ILC2016

9) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: 非アルコール性脂肪性肝障害、C型慢性肝炎におけるインスリン分泌、肝インスリンクリアランスの検討 . 日本内科学会雑誌 105巻 Suppl. Page243, 2016

10) 山島美緒、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: ソラフェニブ治療における骨格筋量の変化と予後の関連性 . 肝臓 57 (Suppl.1): A163, 2016

11) 田浦直太、宮明寿光、三馬 聡、中尾一

彦: 慢性腎疾患症例におけるダクラスビル、アスナプレビルの有用性についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.1): A180, 2016

12) 末廣智之、宮明寿光、佐々木 龍、原口雅史、宮副由梨、山道 忍、高木裕子、中鋪卓、山島美緒、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、三馬 聡、田浦直太、中尾一彦: HCCに対する TACE 治療における血清中の exosomal micro-RNA の意義 . 肝臓 57 (Suppl.1): A248, 2016

13) 佐々木 龍、田浦直太、中尾一彦: 肝癌治療におけるケトン体測定の有用性 . 肝臓 57 (Suppl.1): A253, 2016

14) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、小澤栄介、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: C型慢性肝炎における脂肪肝およびインスリン抵抗性の遺伝子多型が病態に及ぼす影響について . 肝臓 57 (Suppl.1): A272, 2016

15) 原口雅史、宮明寿光、田浦直太、野崎 彩、原口 愛、市川辰樹、阿比留教生、中尾一彦: 肝硬変患者における血糖変動と睡眠障害及び肝性脳症との関連についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.1): A287, 2016

16) 森内拓治、馬場みなみ、賀来敬仁、田浦直太、柳原克紀、中尾一彦: 肝腎コントラストの有無区分による病理所見 steatosis と Fibrosis による Controlled attenuation parameter (CAP) 値との関係について . 肝臓 57 (Suppl.1): A340, 2016

17) 玉田陽子、宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、佐藤丈顕、阿比留正剛、中尾一彦、八橋弘: デルタ肝炎例における HBV, HDV genotype の分子疫学的解析 . 肝臓 57 (Suppl.1): A421, 2016

18) 中尾一彦: 肝疾患と耐糖能異常、脂肪毒性について . 日本消化器病学会中部支部例会抄録集29P, 2016

19) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 当院での肝移植における内科医

の役割 . 日本肝移植研究会抄録集59P, 2016
20) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後HCV再感染症例に対するDAA製剤治療成績 . 日本肝移植研究会抄録集67P, 2016

21) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV関連生体肝移植症例の移植前後のHCV NS5A耐性変異変化の解析 . 日本肝移植研究会抄録集68P, 2016

22) 末廣智之、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、安倍邦子、江口 晋: 生体肝移植後のタクロリムス増量に伴い増悪し、診断されたクローン病の一例 . 日本肝移植研究会抄録集91P, 2016

23) 永松雅朗、原口雅史、本田琢也、柴田英貴、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症症例についての検討 . 日本肝移植研究会抄録集126P, 2016

24) 三馬 聡、宮明寿光、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: HCV関連肝移植症例におけるDAA製剤治療の意義 . 移植 Volime51(第52回日本移植学会総会臨時号) : 225, 2016

25) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植前後における骨密度についての検討 . 移植 Volime51(第52回日本移植学会総会臨時号) : 247, 2016

26) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後患者における脂肪肝発生および耐糖能の変化に及ぼす因子の検討 . 肝臓 57 (Suppl.2): A488, 2016

- 27) 原口雅史、永松雅朗、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A586, 2016
- 28) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後HCV再感染症例に対するDAA製剤治療成績 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A587, 2016
- 29) 田浦直太、宮明寿光、中尾一彦: 非ウイルス性肝癌の特徴についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A588, 2016
- 30) 宮副由梨、田浦直太、佐々木 龍、山道忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、高木裕子、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝硬変症例におけるIgG4関連疾患についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A609, 2016
- 31) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV関連生体肝移植症例の移植前後のHCV NS5A 耐性変異変化の解析 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A587, 2016
- 32) 田浦直太、加藤有史、中尾一彦: 住民検診からみたHBs抗体の獲得率についての検討 . 肝臓 57 (suppl.3) : A684, 2016

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。