<症例報告>

肝動脈化学塞栓術後に定位放射線療法の併用が有効であった
肝細胞癌の 1 例

東條 加奈¹⁾ 大谷 一郎¹⁾ 北本 幹也^{1)*} 大村 祐乃¹⁾ 吹上 綾美¹⁾
 國原紗代子¹⁾ 山田 博康¹⁾ 西淵いくの²⁾ 和田崎晃一²⁾ 門前 芳夫²⁾

要旨：症例は 75 歳女性。腰痛を契機に近医において CT を受け、肝腫瘍を指摘され当科を紹介された。肝機能は Child A (5 点) と肝予備能は良好であり、非 B 非 C 例であり、非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変の可能性が考えられた。肝関連腫瘍マーカーは AFP 276 ng/ml, PIVKA-II 74 mAU/ml であった。腫瘍は肝細胞癌と診断されたが、門脈右枝、右肝静脈、中肝静脈、下大静脈に近接し囲まれるように存在していた。ラジオ波熱凝固療法 (RFA) は危険であると判断し、外科切除は可能と判断されたものの、本人および家族が希望されなかった。そこで肝動脈化学塞栓術 (TACE) を施行し、その後に定位放射線療法 (SBRT) を施行する方針とした。TACE 施行 1 カ月後に SBRT (45 Gy/5 回) を施行した。その後、4 年経過した現在も、肝画像診断反復にて再発徴候を認めず、肝関連腫瘍マーカーは陰性を維持している。

索引用語： 体幹部定位放射線治療 (SBRT) 肝門部 肝細胞癌

緒 言

肝細胞癌の治療は、外科的切除のみならず、局所療法、肝動脈化学塞栓術 (TACE) などの多くの選択肢が存在する。背景肝に肝硬変を合併しているために肝予備能が低下している症例が多く、多中心性に発生するため、多様な治療法を試みながら長期的な視野で治療方針を検討する必要がある。その時には腫瘍側因子として腫瘍数と腫瘍径により考慮されることが圧倒的に多いものの、太い脈管構造に近接していることは明らかに不利な条件であり、治療法選択に際して考慮すべき条件の一つであろう。体幹部定位放射線治療 (SBRT) は病変に対し狭い照射野を用いて多方向から放射線を三次元的に集中して照射する方法であり、肝細胞癌に対しても有用との報告が多くなっている^{1)~6)}。今回我々は、大血管近傍肝細胞癌に対して、TACE 先行 SBRT を行い、良好な経過を得ているので報告する。

症 例

症例：75 歳、女性。

現病歴：高血圧、糖尿病で α グルコシダーゼ阻害薬を内服中であった。平成 16 年に検診の血液検査で肝障害を指摘され、非 B 非 C 例であり脂肪肝として、近医に通院していた。平成 21 年 7 月に腰痛、全身倦怠感が出現し、CT にて肝腫瘍を指摘され、当院を紹介され受診した。

身体所見：身長 144 cm、体重 67 kg、BMI 32.3、血圧 158/86 mmHg、HR 72 bpm、BT 35.8℃、眼球結膜・皮膚黄染なし、腹部平坦・軟・肝脾を触知せず、四肢浮腫なし、クモ状血管なし。

入院時検査所見 (Table 1)：肝機能は Child : A (5 点) と肝予備能は良好であった。HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性、HBc 抗体 9.61 S/CO と低力価陽性であったものの、慢性ウイルス性肝炎は否定的であった。抗核抗体は 160 倍であるが、IgG 1420 mg/dl など、自己免疫性肝炎も否定的であり、BMI 高値、高血圧、糖尿病の病歴より非アルコール性脂肪性肝炎の可能性が考えられた。HbA1c は 5.9% であった。肝関連腫瘍マーカーは、AFP 276 ng/ml、AFP L3 分画は 0.5% 未満、PIVKA-II 74 mAU/ml であった。

臨床経過：血管造影下 CT では、CT during arterial

1) 県立広島病院消化器内科

2) 県立広島病院放射線科

*Corresponding author:

m-kitamoto@hph.pref.hiroshima.jp

<受付日2013年6月25日><採択日2013年10月26日>

Table 1. Laboratory data at admission

Hematology		Blood chemistry		T-Chol	145 mg/dl
WBC	4500 / μ l	T-Bil	0.8 mg/dl	TG	148 mg/dl
neut	2300 / μ l	AST	61 U/l	BUN	9.1 mg/dl
lymph	1700 / μ l	ALT	52 U/l	Cre	0.50 mg/dl
RBC	458×10^4 / μ l	LDH	211 U/l	FBS	113 mg/dl
Hb	14.4 g/dl	ChE	301 IU/l	IRI	16.1 μ U/ml
Ht	43.8 %	ALP	400 U/l	HbA1c	5.9 %
Plat	9.5×10^4 / μ l	γ -GTP	86 U/l	hyaluronic acid	144 ng/ml
		ZTT	21.8 KU	ANA	$\times 160$
PT	71 %	TP	7.0 g/dl	HOMOGENEOUS	(+)
PT-INR	1.21	Alb	4.2 g/dl	SPECKLED	(+)
		γ -glb	17.8 %	NUCLEOLAR	(+)
Viral marker		IgG	1420 mg/dl		
HBs Ag	—	IgA	484 mg/dl	PIVKA-II	74 mAU/ml
HCV Ab	—	IgM	70 mg/dl	AFP	276 ng/ml
HBc Ab	9.61 S/CO			L3	0.5 %

portography で門脈血流が欠損し (Fig. 1a), CT during hepatic arteriography で濃染する (Fig. 1b) 40 mm 大の単発肝細胞癌と診断した。腫瘍は門脈右枝, 右肝静脈, 中肝静脈, 下大静脈に近接し囲まれたように存在していた (Fig. 1c)。ラジオ波熱凝固療法 (RFA) は危険であると判断し, 外科切除は可能と判断されたものの, 本人および家族が希望されなかった。

そこで TACE を施行し, その後に SBRT を施行することとした。同病変は右肝動脈および中肝動脈の分枝から栄養されていた (Fig. 1d)。まず中肝動脈の分枝に選択的にカテーテルを挿入し, ドキソルビシン 15 mg + リピオドール 1.5 mg を動注し, ジェルパート (2 mm) で塞栓施行した。右肝動脈よりドキソルビシン 25 mg + リピオドール 2.5 mg を動注し, ジェルパート (2 mm) で塞栓施行した (Fig. 1e)。

TACE 後翌日より食欲低下, 嘔気が出現したが, 徐々に改善傾向となり, 1 週間後の血液検査では AFP は 276 ng/ml から 129 ng/ml まで低下していた。放射線科へ紹介し, TACE 施行 1 カ月後から, SBRT を施行した (Fig. 2)。SBRT は 10 MV の X 線を用いた固定 8 門照射で行い, 照射線量は 1 回 9 Gy, 合計 45 Gy/5 回とした。照射は呼吸呼吸停止下に行い, 毎回の治療時に照射室内 CT を用いて位置を確認した。SBRT 直後には AFP 31 ng/ml, PIVKA-II 18 mAU/ml まで低下した。SBRT に伴う有害事象は何ら経験されなかった。

その後, 肝関連腫瘍マーカーは共に陰性化持続して

おり, 血液検査・腹部エコー・腹部造影 CT にて外来フォロー中であるが, 4 年経過した現在も再発なく経過している (Fig. 3a : 1 年後, 3b : 3 年後)。肝予備能は, Child : A (5 点) から変化は認めなかった。

考 察

肝癌診療ガイドラインに記載されている肝細胞癌治療のアルゴリズムによると, 肝障害度 A・B 症例では単発ならば腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨され, 肝障害度, 腫瘍径によってはラジオ波焼灼療法 (RFA) などの局所療法を選択する。しかし, いずれのガイドラインにおいても主要な脈管構造との位置関係など腫瘍の局在については考慮されていない⁷⁾⁸⁾。本症例のように大血管に近接する肝細胞癌の場合, 脈管に近接していても比較的容易に剥離可能とされており, 切除が困難ということはないとされている。しかし手術侵襲が大きくなることは確かであると思われる。RFA 治療においても血管を避けての穿刺, 十分な焼灼部位の確保が困難であり, 血管側の腫瘍の残存や脈管損傷などの合併症のリスクは高い。中枢側の脈管近接例に関する RFA 治療は禁忌とする考え方もある⁹⁾。特に本例のごとく中枢側の脈管損傷をきたした場合には致命的となるであろう。実際, 数多くの脈管合併症の報告がなされており, その中には死亡例も存在している^{10)~12)}。その合併症予防のために, 内視鏡的経鼻胆管ドレナージからの冷却下での RFA 治療の報告もあるが¹³⁾¹⁴⁾, その予

Fig. 1 Angiographically assisted CT and angiography a) CT during arterial portography, b) CT during hepatic arteriography, c) Schematic representation of the tumor location. The tumor is located close to right hepatic vein, middle hepatic vein and right portal vein branch, d) Hepatic arteriography, She proceeded to transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using doxorubicin e) CT after TACE

防効果については証明が十分とは言えず、内視鏡のリスクを負うことにもなるであろう。結局、本例の治療法選択では、切除は本人および家族が希望されず、RFA治療は断念し、TACE 施行後の SBRT が最も現実的と判断した。

今回 TACE 施行後に SBRT を行ったが、組織の酸素濃度が低いと放射線感受性は低下することが知られており、TACE を行うことで SBRT の効果が減弱するのではという考え方もある。しかし、SBRT は TACE の 1 カ月後に施行しているため、一般的には組織血流の低下が持続しているとは考えにくい。さらにリピオドール集積部には TACE が奏功しており阻血により壊

死に至り抗腫瘍効果が得られ、リピオドール欠損部では阻血が不十分で血流は再開しているはずであり、SBRT の効果が期待できる。また、SBRT を行う際にリピオドールの集積は Target としての意義がある。本症例では TACE 1 カ月後の放射線治療計画時 CT にてリピオドールの一部欠損 (Fig. 2) を認めており、TACE 単独では十分な治療効果は得られていなかった。

肝臓は放射線に対する耐用線量は低く、全肝照射の耐性線量は 30 Gy 程度である^{15)~17)}。また、肝細胞癌は肝硬変を合併していることが多く、耐用線量はさらに低いことが予想され、非腫瘍部の組織障害をいかに軽減するかが放射線治療の重要な課題となっていた。そ

Fig. 2 Stereotactic body radiotherapy (SBRT). The iso dose curves are indicated. The pink line is for 90% of maximum dose. SBRT was proceeded one month after TACE.

Fig. 3 Computed tomography obtained two years (Fig. 3a) and three years (Fig. 3b) after SBRT.

のため、肝細胞癌に対する放射線治療は、骨転移巣や門脈あるいは肝静脈塞栓部などにのみ施行していた経

緯があり、その意義は限定的であった。一方、正常肝の照射線量を極力少なくし、病変への照射可能線量を

高い奏効率を期待できる値まで増やすことを実現可能な SBRT は、2004 年に肝細胞癌に対しても保険収載され、根治目的で適応される症例が増加している。しかしその長期予後に関してはコンセンサスが得られていないが、短期の局所制御率、安全性に関しては良好な報告が多く、局所制御率は 9 割以上と高い⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。本症例でも 4 年を経過しているが増悪を認めていない。

SBRT の線量については、肺癌の場合は 48 Gy/4 回または 50 Gy/5 回が一般的であるが、肝細胞癌に対しては最適な線量は明確とはなっていない。当院では肝細胞癌に対する照射線量は、病変の位置や大きさおよび肝予備能を考慮し、40~50 Gy/5 回を用いている。本症例については肝予備能は保たれているが、病変が肝門部に近いので 45 Gy/5 回とした。

SBRT の合併症で Child A 症例では軽度のトランスアミラーゼの上昇など軽度の肝機能障害は報告されているが、大幅に低下させることは少ないといわれている⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。本症例においても軽度の一過性トランスアミナーゼの上昇を認めるのみで重篤な合併症は起こらなかった。ただし SBRT 後のアルブミン低下が報告されており、標的腫瘍が大きい場合や、肝予備能の低下や肝不全に十分な注意が必要であると思われる²¹⁾。そのためには適応を厳格にすることが望ましいと考えられ、当院では腫瘍径 4 cm 以内、切除あるいは局所療法困難例、原則として Child A 症例、脈管近接例、胆嚢および消化管に近接していない症例を中心に施行している。当院では、本例のごとく脈管近接例では RFA より SBRT を選択することが増えている。

また、江里口らの肝門部など中枢胆道を含めて照射を行った症例の検討では、胆道狭窄を認めた症例は 40 例中 1 例であり、中枢胆道への影響は少ないものと思われる¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、本症例において経過観察目的で 1 年ごとに施行している造影 CT 検査にて治療部位周辺肝組織の血流低下を認めている。SBRT は治療部位以外の照射線量を極力抑えた治療が可能ではあるものの、90% 照射野周辺に血流障害を与える可能性があることが示唆される。SBRT 後の長期的な病変周囲の正常肝組織や肝機能に与える影響については今後も検討が必要であると思われる。

結 語

本邦の肝細胞癌の高齢化が指摘され、肝予備能の比較的良好な段階での症例も散見される一方、心肺脳腎疾患などの他疾患を有することが多くなっている。

TACE 後の SBRT は、肝細胞癌の良好な局所制御を得られる可能性があり、高齢者や合併症のため手術困難な患者における有効な治療法選択肢のひとつであると考えられる。

文 献

- 1) Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012; 118: 5424—5431
- 2) Ursino S, Greco C, Carlei F, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1599—1604. Review
- 3) Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631—1639
- 4) Honda Y, Kimura T, Aikata H, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 530—536
- 5) 沖本智昭, 北本幹也, 守本京平, 他. 原発性肝癌に対する高精度放射線療法. *臨床放射線* 2008; 53: 913—917
- 6) Kimura T, Takahashi S, Kenjo M, et al. Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: How should we evaluate treatment effects? *Hepatol Res* 2013; 43: 717—727
- 7) 幕内雅敏, 國士典宏, 有井滋樹, 他. 肝細胞癌治療アルゴリズムの解説. 「化学根拠に基づく肝癌診断ガイドライン」肝臓学会編, 2009 年度版, 金原出版, 東京, 2009, p11
- 8) 有井滋樹, 池田健次, 泉 並木, 他. 肝癌治療のアルゴリズム. 「肝癌診療マニュアル」岡上 武, 小池和彦, 泉 並木, 他編, 第 2 版, 医学書院, 東京, 2011, p125
- 9) Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 11—17
- 10) Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al. Radiof-

- requence ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 997—1003
- 11) Kasugai H, Osaki Y, Oka H, et al. Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: an analysis of 3,891 ablations in 2,614 patients. *Oncology* 2007; 72 (Suppl 1): 72—75
 - 12) Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16346 treated nodules in 13283 patients. *Hepatol Res* 2012; 42: 1058—1064
 - 13) 西村 守, 狩山和也, 湧田暁子, 他. 内視鏡的経鼻胆管ドレナージによる胆管クレンジング下ラジオ波焼灼療法の臨床的検討. *肝臓* 2006 ; 47 : 123—128
 - 14) Ogawa T, Kawamoto H, Kobayashi Y, et al. Prevention of biliary complication in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma-Cooling effect by endoscopic nasobiliary drainage tube. *Eur J Radiol* 2010; 73: 385—390
 - 15) 今城健人, 厚川和裕, 武田篤也, 他. ラジオ波焼灼焼灼療法後に同区域多発再発を来した肝細胞癌に対し体幹部定位放射線治療が奏功した 1 例. *肝臓* 2009 ; 50 : 90—95
 - 16) Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200—208
 - 17) Lewin K, Millis RR. Human radiation hepatitis. A morphologic study with emphasis on the late changes. *Arch Pathol* 1973; 96: 21—26
 - 18) 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* 2008; 38: 135—145
 - 19) 佐貫直子, 武田篤也, 奥 洋平, 他. 肝細胞癌に対する SBRT のピットフォール. *臨床放射線* 2013 ; 58 : 682—690
 - 20) Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, et al. Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1006—1011
 - 21) 香川一史, 足立加那, 山口 肇, 他. 肝悪性腫瘍に対する定位放射線治療後の臨床経過. *臨床放射線* 2011 ; 56 : 359—365
- 本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Hepatocellular carcinoma close to major vascular involvement was successfully treated with stereotactic body radiotherapy

Kana Tojo¹⁾, Ichiro Otani¹⁾, Mikiya Kitamoto^{1)*}, Yuno Omura¹⁾,
Ayami Hukiage¹⁾, Sayoko Kuniyama¹⁾, Hiroyasu Yamada¹⁾, Ikuno Nishibuchi²⁾,
Koichi Wadasaki²⁾, Yoshio Monzen²⁾

A 75-year-old woman was admitted to our hospital with a large hepatic tumor in hepatic portal region. Her hepatic reserve was classified into Child class A, alpha-fetoprotein was 276 ng/ml, and protein induced by vitamin K deficiency and antagonist-II (PIVKA-II) was 74 mAU/ml. The tumor was diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) close to large vessels such as right branch of the portal vein, right hepatic vein, middle hepatic vein, and inferior vena. Therefore, RFA and surgery was not candidate due to the location of the tumor, and she had been treated transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using doxorubicin followed by stereotactic body radiotherapy (SBRT) one month after TACE. The dose was 45 Gy in 5 fractions. She has been well, and the levels of both markers became negative and continued within normal range for 4 years.

Key words: hepatocellular carcinoma hepatic portal region stereotactic body radiotherapy

Kanzo 2013; 54: 834—840

1) Department of Gastroenterology, Hiroshima Prefectural Hospital

2) Department of Radiology, Hiroshima Prefectural Hospital

*Corresponding author: m-kitamoto@hph.pref.hiroshima.jp