



Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma

小松, 昇平

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5120

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005120>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	小松 昇平
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 5120 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 23 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small
hepatocellular carcinoma(単発小型肝細胞癌に対する粒子線治療における生存および局所再発の予測
因子の検討)

審 査 委 員

主 査	教 授	伊藤 智雄
	教 授	杉村 和朗
	教 授	杉村 和朗
	教 授	山田 秀人

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy
for single small hepatocellular carcinoma

単発小型肝細胞癌に対する粒子線治療における

生存および局所再発の予測因子の検討

神戸大学大学院医学系研究科医学科専攻

肝胆膵外科学

(指導教員：具 英成 教授)

小松 昇平

【背景】 陽子線や炭素イオン線を用いた粒子線治療は従来の放射線治療とは異なり

Bragg-Peak と呼ばれる線量集中性や生物学的効果を持つため高い抗腫瘍効果を有している。

肝細胞癌に対する粒子線治療の有効性は近年多数報告され、肝切除やラジオ波焼灼療法（以下 RFA）と同等の局所制御率を有することが明らかとなっている。しかし肝細胞癌治療における粒子線の位置づけは広くコンセンサスが得られる状況までには至っていない。そこで、本研究では他療法でも根治治療可能な単発で腫瘍径 5cm 以内の肝細胞癌に対する粒子線治療の治療成績について、生存率および局所制御率の両者の視点で予測因子を解析した。

【方法】 対象は兵庫県立粒子線医療センターで 2001 年 5 月から 2008 年 12 月までに粒子線治療を施行した肝細胞癌全 339 例中、単発かつ腫瘍径が 5cm 以内であった 150 例。150 例中、86 例（57%）は今回の粒子線治療標的病変に対する前治療はなく、残りの 64 例は粒子線治療前に標的病変に対する治療歴を有していた。64 例中、2 例は肝切除術後の断端再発であり、23 例は RFA 後の局所再発であった。また 64 例中 56 例は粒子線治療前に肝動脈化学塞栓療法を施行されていた。8 つの宿主因子（年齢、性別、ウイルス感染の有無、Performance status（以下 PS）、Child-Pugh 分類、血清 AFP 値、血清 PIVKA II 値および線種）と 8 つの腫瘍因子（腫瘍サイズ、肉眼分類、前治療有無、脈管侵襲有無、消化管との距離、横隔膜との距離、下大静脈および門脈本幹との近接の有無）について生存率および局所制御率に対する影響を検討した。腫瘍因子において腫瘍径は 3cm 以上・以下の 2 群に分けたほか、日本肝癌研究会の分類による腫瘍の肉眼形態に基づいて群分けを行った。また術前画像診断において脈管侵襲の有無で 2 群に分け、腫瘍の局在に関しては消化管との距離が 10mm 以上・以下、横隔膜との距離が 10mm 以上・以下、下大静脈および門脈との近接の有無で各々 2 群に分類し比較検討した。単変量解析については log-rank 検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありと判定した。また、単変量解析で $P<0.100$ の因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

【治療プロトコール】 陽子線については 4 種類（52.8-76GyE/4-20Fr）、炭素線については 2 種類（52.8GyE/4-8Fr）のプロトコールを設定した。照射計画は CT と MRI を融合させた画像において、計画標的体積は肉眼的腫瘍体積に 10mm のマージンを確保して作成し、さらに呼吸変動に伴うずれを補うため 5-10mm のマージンを追加した。全ての治療計画には線量体積ヒストグラムを作成し、消化管を含め全ての臓器が耐容線量内に収まるように最終的な修正を加えた。急性期および晩期副作用は CTCAE 第 2 版を用いて評価した。

【結果】 全例における 3 年および 5 年生存率は 75.7%および 50.9%であった。生存率に対する単変量解析では年齢、PS、Child-Pugh 分類で両群に有意差を認めた。さらに多変量解析では年齢と Child-Pugh 分類において有意差を認めた。

全例の局所制御率は 3 年および 5 年ともに 92.3%と良好であった。また単変量解析では性別、PS、Child-Pugh 分類、および消化管との距離の各群において有意差を認めた。しかし、その他の腫瘍因子である腫瘍サイズ、肉眼分類、前治療有無、脈管侵襲有無、さらに腫瘍位置に関

する残り 3 因子（横隔膜との距離、下大静脈および門脈本幹との近接）はいずれも局所制御率に影響を与えなかった。多変量解析では Child-Pugh 分類と消化管との距離が有意な因子として抽出された。

急性期副作用のほとんどは Grade2 以下であったが、晩期副作用として Grade3 の皮膚障害を 1 例で認めた。その他 Grade4 の副作用や、副作用による治療中断および治療関連死は 1 例も認めなかった。

【考察】 今回の検討では腫瘍サイズ 5cm 以内の単発肝細胞癌に対する粒子線治療の有効性と安全性が示された。肝細胞癌に対する粒子線治療の有効性は近年多数報告されているが、本研究のような生存率および局所再発率のリスク因子の詳細な検討はこれまで認めなかった。

本研究の知見の中でとりわけ注目されるのは腫瘍・消化管近接は粒子線治療局所再発のリスク因子であることが明らかとなったことである。その原因として消化管近接例の大半は肝下面に局在し、呼吸性変動の影響を受けやすく、粒子線の線量集中性の低下を招いている可能性が推測された。

さらに腫瘍サイズ、脈管侵襲、横隔膜との距離および下大静脈や門脈本幹などの主要血管との近接といった RFA や肝切除の局所再発のリスク因子は粒子線治療の局所制御に影響を与えないことが明らかとなった。これらは粒子線治療の優れた特性であり、肝細胞癌の治療選択に際し、考慮すべき重要な知見と考えられた。

従来からの報告と同様に今回の検討でも肝細胞癌に対する粒子線治療の副作用は許容範囲内で、重篤化した症例はなかった。しかし、対象に Child-Pugh B 症例が少なく、肝機能不良例に対する適応については慎重に判断すべきである。

以上総合すると RFA や肝切除などの局所再発のリスク因子を有し、腫瘍と消化管の距離が 10mm 以上の肝細胞癌が粒子線治療の最も適した対象と考えられた。今後は肝癌治療アルゴリズムにおける粒子線治療の位置づけを明らかにするため、他の肝局所療法との比較試験が重要となる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 2152号	氏 名	小松 昇平
論文題目 Title of Dissertation	単発小型肝細胞癌に対する粒子線治療における 生存および局所再発の予測因子の検討 Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma		
審査委員 Examiner	主 査 伊藤 智雄 Chief Examiner 副 査 杉村 和朗 Vice-examiner 副 査 山田 秀人 Vice-examiner		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

陽子線や炭素イオン線を用いた粒子線治療は従来の放射線治療とは異なり Bragg-Peak と呼ばれる線量集中性や生物学的効果を持つため高い抗腫瘍効果を有している。肝細胞癌に対する粒子線治療の有効性は近年多数報告され、肝切除やラジオ波焼灼療法（以下 RFA）と同等の局所制御率を有することが明らかとなっている。しかし肝細胞癌治療における粒子線の位置づけは広くコンセンサスが得られる状況までには至っていない。そこで、申請者は他療法でも根治治療可能な単発で腫瘍径 5cm 以内の肝細胞癌に対する粒子線治療の治療成績について、生存率および局所制御率の両者の視点で予測因子を解析した。

対象は兵庫県立粒子線医療センターで2001年5月から2008年12月までに粒子線治療を施行した肝細胞癌全339例中、単発かつ腫瘍径が5cm以内であった150例。150例中、86例（57%）は今回の粒子線治療標的病変に対する前治療はなく、残りの64例は粒子線治療前に標的病変に対する治療歴を有していた。64例中、2例は肝切除術後の断端再発であり、23例はRFA後の局所再発であった。また64例中56例は粒子線治療前に肝動脈化学塞栓療法を施行されていた。様々な宿主因子と腫瘍因子について生存率および局所制御率に対する影響を検討した。陽子線については4種類（52.8-76GyE/4-20Fr）、炭素線については2種類

（52.8GyE/4-8Fr）のプロトコルを設定した。その結果、全例における3年および5年生存率は75.7%および50.9%であった。生存率に対する単変量解析では年齢、PS、Child-Pugh分類で両群に有意差を認めた。さらに多変量解析では年齢とChild-Pugh分類において有意差を認めた。全例の局所制御率は3年および5年ともに92.3%と良好であった。また単変量解析では性別、PS、Child-Pugh分類、および消化管との距離の各群において有意差を認めた。しかし、その他の腫瘍因子である腫瘍サイズ、肉眼分類、前治療有無、脈管侵襲有無、さらに腫瘍位置に関する残り3因子（横隔膜との距離、下大静脈および門脈本幹との近接）はいずれも局所制御率に影響を与えなかった。多変量解析ではChild-Pugh分類と消化管との距離が有意な因子として抽出された。急性期副作用のほとんどはGrade2以下であったが、晩期副作用としてGrade3の皮膚障害を1例で認めた。その他Grade4の副作用や、副作用による治療中断および治療関連死は1例も認めなかった。今回の検討では腫瘍サイズ5cm以内の単発肝細胞癌に対する粒子線治療の有効性と安全性が示された。肝細胞癌に対する粒子線治療の有効性は近年多数報告されているが、本研究のような生存率および局所再発率のリスク因子の詳細な検討はこれまで認めなかった。本研究の知見の中でとりわけ注目されるのは腫瘍・消化管近接は粒子線治療局所再発のリスク因子であることが明らかとなったことである。その原因として消化管近接例の大半は肝下面に局在し、呼吸性変動の影響を受けやすく、粒子線の線量集中性の低下を招いている可能性が推測された。

以上、本研究は他療法でも根治治療可能な単発で腫瘍径 5cm 以内の肝細胞癌に対する粒子線治療の治療成績について、生存率および局所制御率の両者の視点で予測因子を解析したもので、腫瘍サイズ、脈管侵襲、横隔膜との距離および下大静脈や門脈本幹などの主要血管との近接といった RFA や肝切除の局所再発のリスク因子は粒子線治療の局所制御に影響を与えないことが明らかとなった。これらは粒子線治療の優れた特性であり、肝細胞癌

の治療選択に際し、考慮すべき重要な知見と考えられ、価値ある集積であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。