

学位論文

「Radiotherapy for patients with unresectable advanced
hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic
large vessels: efficacy and outcomes」

(肝内大脈管浸潤を伴う切除不能進行肝細胞癌に対する放射線治療、
その効果と転帰)

指導教授名 小泉 和三郎

申請者氏名 田中 賢明

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

【背景・目的】

進行した肝内大脈管（門脈、肝静脈）浸潤合併肝細胞癌（HCC）の無治療での生命予後は、2-3 ヶ月と極めて悪く、有効な治療は未だ確立されていない。一方、我々はそのような症例に対する、放射線治療（RTx）の有効性と治療安全性を以前より示してきた。今回の検討では北里大学東病院で行われた肝内大脈管浸潤合併進行 HCC に対する RTx 全症例をまとめ、その奏効率、奏功に寄与する因子、生命予後、予後因子、および有害事象について詳細な解析を行った。

【対象・方法】

北里大学東病院にて 1999 年 1 月から 2011 年 9 月まで、肝切除不能肝内大脈管浸潤合併進行 HCC に対して RTx が施行された 79 症例を retrospective に検討。適格基準は 1. 肝機能 Child-Pugh 分類（C-P）class A もしくは B、2. Performance Status 0-2、3. コントロール不能な腹水がない、4. 肝臓への放射線照射の既往がない、とした。

放射線照射は基本的に外来通院加療で、6 もしくは 10MV X 線を CT シミュレーターを用いて 2-4 門照射とし、総線量は 30-56Gy、1 回線量を 1.8-2.0Gy とし、照射野は脈管内浸潤腫瘍もしくは併せて脈管浸潤に接した肝内腫瘍に限定した。治療効果判定は、RTx4-6 週間後の造影 CT で行い、治療評価病変は脈管内浸潤腫瘍、治療効果は WHO の基準で判定。有害事象については、Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0, Radiation-induced liver disease（RILD）に沿って評価し、併せて統計学的検討により治療背景因子、生存分析および予後寄与因子について解析した。

【結果】

(1) 患者背景

79 症例中 12 例において肝不全のため RTx が完遂できなかった。完遂 67 例の患者背景は、男性/女性：53/14 例、平均年齢 65.5 歳、HCV/HBV：42/13 例、C-P class A/B：50/17 例、HCC 単発/多発：21/46 例、肝外転移あり/なし：12/55 例、門脈/肝静脈/両脈管浸潤例：40/17/10 例、Stage III/ IVa/ IVb：16/42/9 例であった。放射線照射総線量は中央値 50 Gy（range 30-56 Gy）であった。

(2) 奏効率と奏効・生存への予測因子

治療効果判定では CR 5 例、PR 25 例、NC 16 例、PD 21 例で奏効率（CR+PR）は 45%であった。奏効例と非奏効例には総照射線量に差を認めなかったが、多変量解析による背景因子の検討では、奏効例に肝機能 C-P class A 例が有意に多く認められた（ $P=0.002$ ）。RTx 完遂 67 例の生存期間中央値（MST）は 9.4 ヶ月、奏効例の MST は 13.7 ヶ月、非奏効例の MST は 5.9 ヶ月であった。Cox 比例ハザードモデルによる生存寄与

因子の解析では、奏効例 (HR = 0.25, 95% CI = 0.13-0.46, $P < 0.001$)、AFP (<1000 ng/ml) (HR = 0.3, 95% CI = 0.17-0.55, $P < 0.001$)、単発 (HR = 0.38, 95% CI = 0.21-0.69, $P = 0.001$)、C-P class A (HR = 0.39, 95% CI = 0.2-0.77, $P = 0.007$) が有意な独立因子であった。

(3) 有害事象

RILD (RTx による肝障害) や Grade3 以上の放射線による胃腸障害は認められなかった。Grade3 以上の血液毒性に関しては 11 例に認められたが、中止に至った症例はなかった。

【考察】

進行した肝内大脈管浸潤合併 HCC に対する治療として肝動注化学療法、TACE および、それらと RTx の併用療法が報告されており、MST はおよそ 6.9-13 ヶ月と報告されている。本研究では単独放射線治療であるにもかかわらず、MST は 9.4 ヶ月、さらに奏効例の MST は 13.7 ヶ月と良好な成績が得られた。加えて特記すべき点是他治療と比べ入院の必要がなく、重篤な有害事象を認めなかったため全例通院加療が可能であった点である。さらに、本研究では C-P class A (肝機能良好) であることは生存のみならず、放射線治療の奏効性にも関することを明らかにした。肝内大脈管浸潤合併進行 HCC であっても肝機能が良好ならば放射線治療を積極的に検討すべきと考える。

【結語】

HCC の脈管浸潤に対する RTx は、重篤な副作用のない、患者に優しい有用な治療である。

目次

1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 対象	2
2-2. 放射線治療の方法	2
2-3. 治療効果判定と有害事象	2
2-4. 統計解析	3
3. 結果	
3-1. 患者背景	3
3-2. 奏効率と奏功への予測因子	3
3-3. 有害事象	4
4. 考察	4
5. 総括	6
6. 謝辞	6
7. 引用文献	6
8. 図表	10
9. 業績目録	17

1. 序論

肝細胞癌（HCC）は全世界で第5位の悪性腫瘍発生数を示し、かつその上位5位の悪性腫瘍の中で1年以内の死亡率をみると、1位を占める。HCCはいかに生命予後の悪い疾患であるかがよくわかる。この理由としてHCCは背景の肝硬変を母地とすることや、治療後の高い再発率が挙げられる¹⁻⁴。HCCが進行すれば肝実質はもとより最終的に門脈、肝静脈内に浸潤するためその病態は極めて予後不良となる^{5,6}。HCCによる門脈浸潤は肝内への門脈血流の減少と、一方で門脈圧亢進状態を増悪させ食道静脈瘤破裂、難治性腹水、虚血性肝障害など重大な肝不全病態を引き起こす。また、HCCが肝静脈浸潤すれば下大静脈、右心房に腫瘍が進展し、肺転移、肺塞栓、右心不全、2次性バッドキアリ症候群など重大な病態を惹起する。これら大脈管浸潤例の無治療での生命予後は一般に2-3ヶ月とされている^{7,8}。

門脈本幹や下大静脈浸潤合併HCCに対する肝切除術の適応は、腫瘍の進行度、脈管閉塞に伴う肝予備能の低下により極めて限られている。また、運よく肝移植が施行されても移植後の高率な再発が報告されている⁹。肝動脈化学塞栓療法（TACE）は門脈閉塞のため限られた症例のみに適応となる^{5,10}。そのため本邦では主に肝動脈注入化学療法が行われてきた。しかし、その有効性は確立されておらず、最近では分子標的薬も含め様々な治療が模索されているのが現況である^{11,12}。

最近、肝内大脈管浸潤合併HCCに対して放射線治療（RTx）の有用性が報告されている。我々も以前より、RTxを施行することにより良好な腫瘍制御を得ることが可能で、非奏功例でも未治療例と比較し予後を改善することを報告してきた^{8,13-16}。今回、当院での肝切除不能肝内大脈管浸潤合併進行HCCに対するRTx全症例を集計し、奏効率、奏効に寄与する因子、生命予後、予後因子、および有害事象について詳細な検討を行った。

2. 方法

2.1 対象

北里大学東病院にて 1999 年 1 月から 2011 年 9 月まで、進行した肝切除不能肝内大脈管浸潤合併 HCC に対しての初回治療として、3 次元原体照射（3D-CRT）による RTx を施行した 79 例をレトロスペクティブに検討した。HCC の進行度、肝内脈管浸潤の分類は、原発性肝癌取り扱い規約に基づき決定した¹⁷。脈管浸潤像の判定は、造影 CT で HCC に近接した脈管内に CT 動脈相で造影効果を有し、後期相で低吸収となる画像をもって診断し Vp3、Vp4、Vv2、Vv3 を対象とした。

RTx の適格基準は 1. 肝機能 Child-Pugh 分類（C-P）class A もしくは B であること、2. Performance Status 0-2 であること¹⁸、3. コントロール不能な腹水がないこと、4. 肝臓への放射線照射の既往がないこと、とした。

2.2 RTx の方法

放射線照射は基本的に外来通院加療で、6 もしくは 10MV X 線を CT シミュレーターを用いて 2-4 門照射とし、肝予備能および対象 HCC の大きさに応じて総線量 30-56Gy、1 回線量 1.8-2.0Gy とした。照射野は脈管内浸潤腫瘍もしくは併せて脈管浸潤に接した肝内腫瘍に限定した。

2.3 治療効果判定と有害事象

治療効果判定は RTx 4-6 週間後の造影 CT で行い、治療評価病変は照射野内の脈管内浸潤腫瘍、治療効果は WHO の基準で判定した¹⁹。肝癌の進行に伴い肝予備能が悪化し、造影 CT を施行困難と判断された症例は Progressive disease (PD) と判定した。Complete response (CR) あるいは Partial response (PR) を奏効とし、No change (NC) もしくは PD を非奏効とした。

有害事象については、Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0、および Radiation-induced liver disease (RILD) に沿って評価した²⁰。

2.4 統計解析

奏効、非奏効例の様々な背景因子に対してロジスティック回帰分析を行い、奏効に寄与する独立因子を解析した。全生存率はカプランマイヤー法にて算出した。生存に寄与する因子として、患者背景、C-P、腫瘍マーカー、腫瘍因子、治療効果、総線量等について検討を行った。生存寄与因子の解析では Log rank 検定による単変量解析を行い、Cox 回帰分析にて独立因子を検定した。単変量解析において $p < 0.15$ であった因子に対し多変量解析を行い、統計学的な有意差を $p < 0.05$ とした。

3. 結果

3.1 患者背景

79 例中 67 例 (85%) で RTx が完遂した。治療中止 12 例の原因は 9 例で HCC 進行による肝不全、2 例で食道静脈瘤破裂、1 例で肺炎であった。RTx が完遂された 67 例の平均 C-P score は 6 点、一方、中止 12 症例は 8 点であり完遂例の肝予備能は有意に良好であった ($p < 0.001$)。HCC 進行による肝不全により 67 例中 7 例 (10%) について治療効果の判定ができなかった。67 例中、経過観察期間中に死亡したのは 65 例で死亡原因は HCC 進行による肝不全が 57 例、肝外転移巣が 6 例、肝疾患以外が 2 例であった。

67 例の患者背景は、男性/女性 : 53/14 例、平均年齢 65.5 歳、HCV/HBV : 42/13 例、C-P class A /B : 50/17 例、HCC 単発/多発 : 21/46 例、肝外転移あり/なし : 12/55 例、門脈/肝静脈/両脈管浸潤例 : 40/17/10 例、Stage III/ IVa/ IVb : 16/42/9 例であった (表 1)。門脈系浸潤群 40 例中 27 例 (68%) のみが C-P class A であったのに対し、肝静脈系浸潤群 17 例では 16 例 (94%) が class A であった ($p = 0.033$)。なお放射線照射総線量中央値は 50 Gy (range 30-56 Gy) であった。

3.2 奏効率と奏効への予測因子

治療効果判定の内訳は CR5 例、PR25 例、NC16 例、PD21 例であった。完遂例の奏効率は 45% (30 例) で、脈管浸潤別の奏効率 (CR+PR) は門脈系浸潤群 45%、肝静脈系浸潤群 59%、両脈管浸潤群 20%であった。奏効例と非奏効例の患者背景を表 2 に示す。多変量解析による背景因子の検討では、奏効例に肝機能 C-P class A 症例が有意に多く認められた ($P = 0.005$)。総照射線量を含め他の因子に差は認められなかった。

RTx 完遂 67 例の生存期間中央値 (MST) は 9.4 ヶ月、奏効例の MST は 13.7 ヶ月、非奏効例の MST は 5.9 ヶ月であった (図 1)。脈管浸潤別の比較では、門脈系浸潤群の MST は 7.0 ヶ月、肝静脈系浸潤群は 14.3 ヶ月、両脈管浸潤群は 4.3 ヶ月であった (図 2)。Cox 比例ハザードモデルによる生存寄与因子の解析では、奏効例であること ($HR = 0.25$, 95% CI = 0.13-0.46, $P < 0.001$)、血清 α -フェトプロテイン値 <1000 ng/ml であること ($HR = 0.3$, 95% CI = 0.17-0.55, $P < 0.001$)、単発 HCC であること ($HR = 0.38$, 95% CI = 0.21-0.69, $P = 0.001$)、C-P class A ($HR = 0.39$, 95% CI = 0.2-0.77, $P = 0.007$) が有意な独立因子として選択された (表 3)。

3.3 有害事象

RILD (RTx による肝障害) や Grade3 以上の放射線による胃腸障害は認められなかった。Grade3 以上の血液毒性に関しては 11 例に認められ、Grade3 の白血球減少を 4 例、Grade3 の貧血を 2 例、Grade3 の血小板減少を 5 例で認めた (表 4)。しかし、中止に至った症例はなかった。

4. 考察

進行した肝切除不能肝内大脈管浸潤合併 HCC に対する治療として肝動注化学療法、TACE、RTx 単独療法、およびそれらの併用療法が報告されている。肝動注化学療法は、5-フルオウラシルとシスプラチンやインターフェロンの全身投与と組み合わせて治療され、MST は 6.9-11.8 ヶ月、奏効率は 44-52%と報告されている^{11,12}。最近では腫瘍

細胞増殖及び血管新生の阻害作用を有する経口マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブが、進行 HCC に対し全生存期間を延長することが示された。しかし、ソラフェニブの脈管浸潤合併 HCC に対する治療効果は限定的である²¹⁻²³。

肝臓への RTx は肝実質の放射線認容性が低く、照射部位の呼吸性移動の問題から治療が限定されてきた。しかし、近年呼吸同期システムの進歩や 3D-CRT が普及したことにより、不必要に照射される正常肝組織容量が減少し、肝内 HCC のみならず肝内脈管浸潤に対しても有効性が報告されている^{9,13-16}。我々はそのような症例に対する RTx の有効性と治療安全性を以前より示してきた⁸。門脈系浸潤合併 HCC に対する RTx と TACE や肝動注化学療法との併用療法では、奏効率は 27.5-75%、MST は 7-13 ヶ月と報告されている^{14,16}が、本研究においても奏効率は 45%、MST は 9.4 ヶ月であり RTx 単独でも遜色のない成績であった。肝内大脈管浸潤合併 HCC では、肝予備能の低下している症例が多いため、侵襲の高い RTx との併用療法が良好な予後延長効果を得られない可能性がある。また、本研究で RTx 単独療法は門脈系浸潤群だけでなく肝静脈系浸潤群に対しても良好な成績が得られた。

本研究で C-P 分類 class A は生存に寄与する独立因子であった。興味深いことに、奏効に寄与する独立因子も C-P 分類 class A であり、RTx は肝予備能の良好例で予後を改善すると考えられた。

Grade3 以上の肝障害、胃腸障害の頻度はそれぞれ 0-39%、0-40%と報告されている²⁴⁻²⁶。本研究で RILD や Grade3 以上の放射線による胃腸障害は認められなかった。肝硬変に伴う汎血球減少に加え、RTx を行うため Grade3 の血液毒性を 11 例に認めたが、中止に至った症例はなかった。加えて特記すべき点は他治療と比べ入院の必要がなく、全例通院加療が可能であった点である。予後が限られている患者にとって在宅かつ通院で治療が受けられることは非常に意味が大きい。

5. 総括

肝内大脈管浸潤合併 HCC に対する RTx は門脈のみならず肝静脈浸潤、下大静脈浸潤に対しても有用な治療法であった。その効果に加え、重篤な副作用がなく外来通院加療が可能であった。さらに、我々は肝予備能良好であることが生存のみならず、RTx の奏効性にも関与することを明らかにした。大脈管浸潤合併進行 HCC であっても肝機能が良好ならば RTx を積極的に検討すべきと考える。

6. 謝辞

本研究を行なうにあたり、御指導を下さいました北里大学医学部消化器内科小泉和三郎教授、肝臓グループの諸先生方に深く感謝するとともに研究方法に関して直接御指導を頂いた北里大学医学部消化器内科中澤貴秀講師に深く感謝いたします。最後に申請にあたり秘書各氏に謝意を表します。

7. 引用文献

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.
2. Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, Ono K, Watanabe M, Hidaka H, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 480-8.
3. Okuwaki Y, Nakazawa T, Shibuya A, Ono K, Hidaka H, Watanabe M, et al. Intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation for a single small hepatocellular carcinoma: risk factors and patterns. *J Gastroenterol* 2008; 43: 71-8.
4. Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, Hidaka H, Tanaka Y, Takada J, et al. Repeat

radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2747-53.

5. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397-401.

6. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992; 163: 387-94.

7. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials, *Hepatology* 1999;29:62-7.

8. Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, Isobe Y, Kokubu S, Hidaka H, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology* 2007; 73: 90-7.

9. Chen XP, Qiu FZ, Wu ZD, Zhang ZW, Huang ZY, Chen YF, et al. Effects of location and extension of portal vein tumor thrombus on long-term outcomes of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 940–6.

10. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.

11. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with

- portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002; 95: 588-95.
12. Ota H, Nagano H, Sakon M, Eguchi H, Kondo M, Yamamoto T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 2005; 93: 557-64.
13. Toya R, Murakami R, Baba Y, Nishimura R, Morishita S, Ikeda O, et al. Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 266-71.
14. Nakagawa K, Yamashita H, Nakamura N, Nakamura N, Tago M, Igaki H, et al. Radiation therapy for portal venous invasion by hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7037-41.
15. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zhou J, Wang JH, Wang BL. Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Sci* 2008; 99: 2510-7.
16. Kim JY, Chung SM, Choi BO, Kay CS. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Improved treatment outcomes with external beam radiation therapy. *Hepatol Res* 2011; 41: 813-24.
17. Liver Cancer Study Group of Japan. The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, The 5th Edition, Revised Version. Kanehara:Tokyo; 2009.
18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.

19. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
20. Lawrence TS, Dworzanin LM, Walker-Andrews SC, Andrews JC, Ten Haken RK, Wollner IS, et al. Treatment of cancers involving the liver and porta hepatis with external beam irradiation and intraarterial hepatic fluorodeoxyuridine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 555–61.
21. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; 359: 378-90.
22. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 25-34.
23. Cheng AL, Guan Z, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: Subset analyses of the phase III Sorafenib Asia–Pacific trial. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1452-65.
24. Furuse J, Ishii H, Nagase M, Kawashima M, Ogino T, Yoshino M. Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1512-8.
25. Lin CS, Jen YM, Chiu SY, Hwang JM, Chao HL, Lin HY, et al. Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three- dimensional conformal radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 212-7.

26. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006; 106: 1653-1663.

8. 图表

图 1. Kaplan-Meier survival curves in the responder group (solid line, n = 30) and nonresponder group (dotted line, n = 37). The median survival in the responder group was 13.7 months, and the cumulative survival rate was 73% at 1 year and 20% at 2 years. In the nonresponder group, the median survival was 5.9 months, and the cumulative survival rate was 9% at 1 year.

图 2. Kaplan-Meier survival curves in patients with PVTT (thin line, n = 40), those with tumor thrombosis in the hepatic vein (thick line, n = 17), and those with tumor thrombosis in both the portal and hepatic veins (dotted line n=10).

图 1.

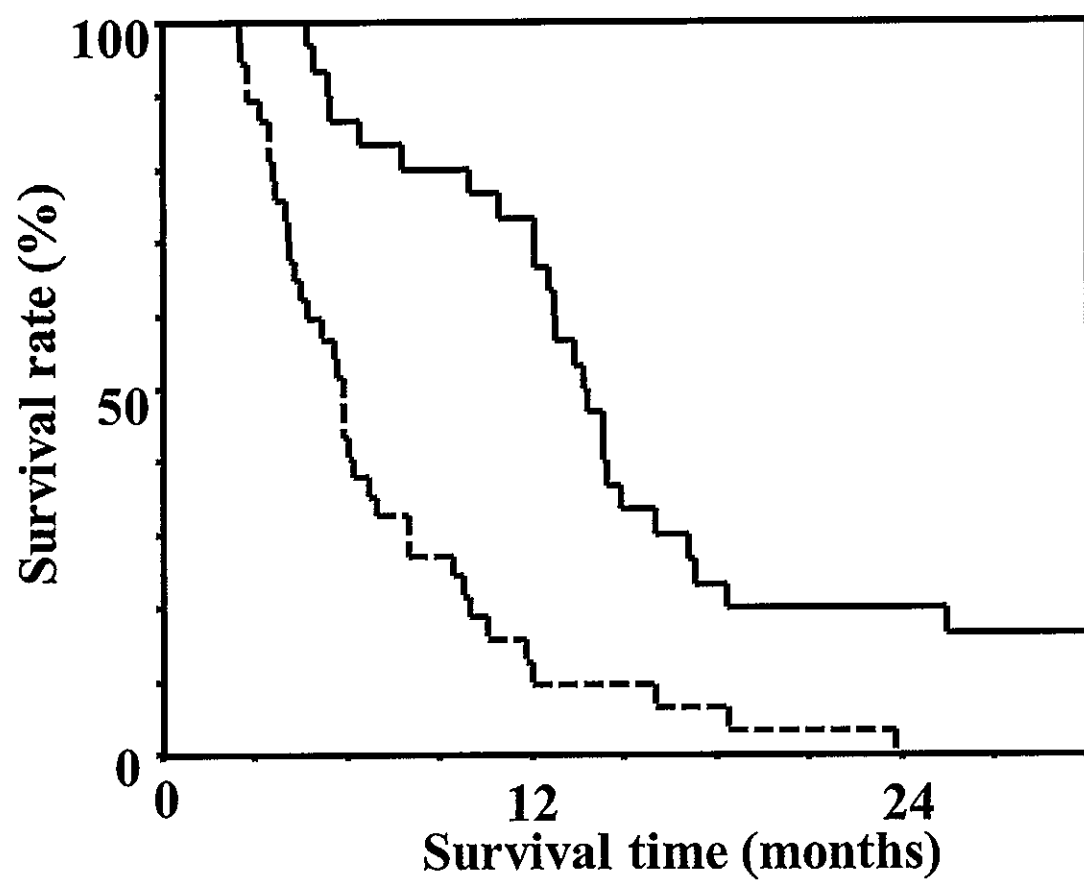


图 2.

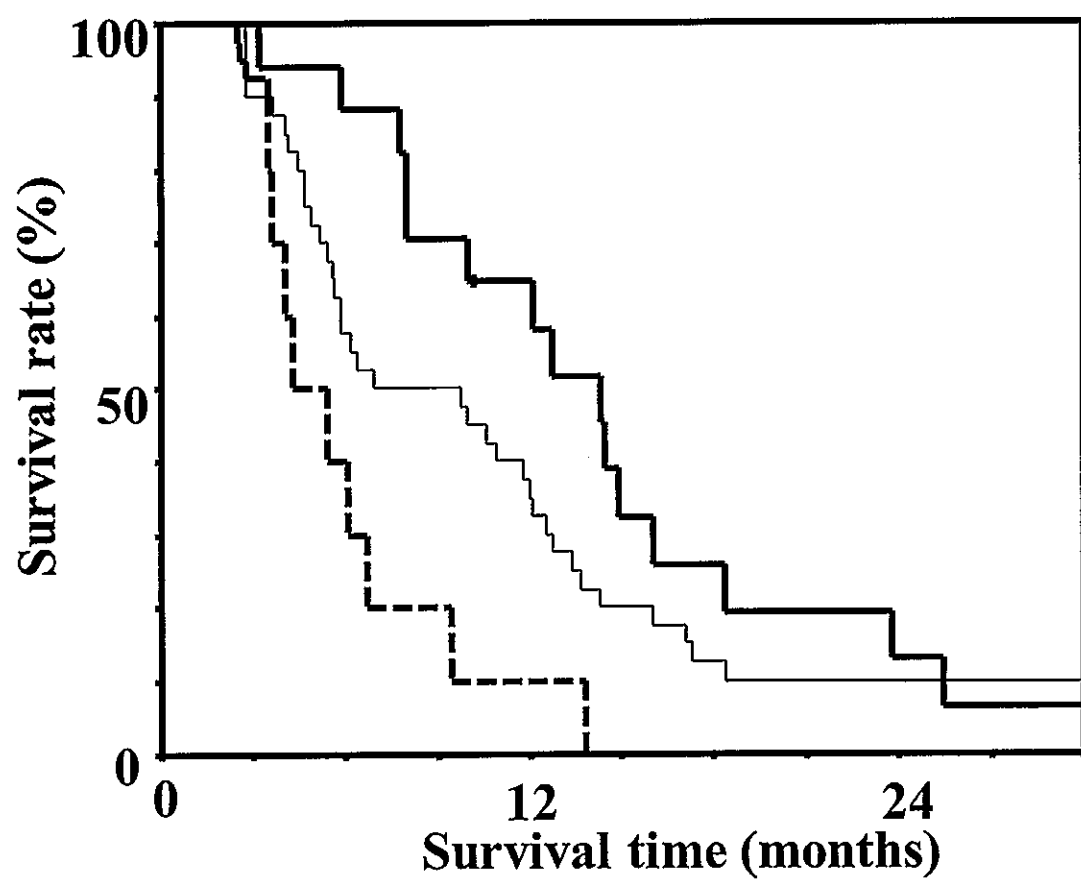


表 1.

Characteristics of 67 patients

Characteristic	n = 67
Gender (male/female)	53/14
Age (years)	65.5±8.7
HCV Ab (positive/negative)	42/25
HBs Ag (positive/negative)	13/54
Child-Pugh class (A/B)	50/17
Platelet count ($\times 10^4$ per mm)	13.2±5.9
AFP (ng/ml)	17304±62898
DCP (mAU/ml)	14213±41942
Previous treatments (+/-)	44/23
Tumor number (single nodular/multinodular)	21/46
Extrahepatic metastasis (yes/no)	12/55
Stage (III/IVa/IVb)*	16/42/9
Tumor thrombi* (Vp3/Vp4/Vv2/Vv3/Vp3-4+Vv2-3)	25/15/4/13/10
Dose of radiation (Gy)	48.8±4.6

HCV Ab, hepatitis C virus antibody; HBs Ag, hepatitis B virus surface antigen; AFP, alpha-fetoprotein; DCP, des-gamma-carboxy prothrombin. Value are means \pm S.D. or N. *Classification according to the Liver Cancer Study Group of Japan criteria.¹⁹

表 2.

Comparison of patient characteristics between responder and nonresponder

Variables	Category	Nonresponder (n = 37)	Responder (n = 30)	Response rate (%)	Univariate <i>P</i> -value	HR (95%CI)	Multivariate <i>P</i> -value
Gender	Male	32	21	40	0.099		
	Female	5	9	64			
Age	<65	16	10	38	0.408		
	≥65	21	20	49			
Child-Pugh class	A	22	28	56	0.002	9.5 (1.97-46.2)	0.005
	B	15	2	12			
Platelet count (×10 ⁴ per mm)	<10	17	7	29	0.055		
	≥10	20	23	53			
HCV Ab	Positive	23	20	47	0.702		
	Negative	14	10	42			
AFP (ng/ml)	<1000	24	22	48	0.459		
	≥1000	13	8	38			
DCP (mAU/ml)	<40	4	6	60	0.300		
	≥40	33	24	42			
Past history of other therapy	Yes	22	22	50	0.234		
	No	15	8	35			
Tumor number	Singlenodular	11	10	48	0.752		
	Multinodular	26	20	43			
BED (Gy ₁₀)	<55	8	2	20	0.166		
	≥55	29	28	49			

HCV Ab, hepatitis C virus antibody; AFP, alpha-fetoprotein; DCP, des-gamma-carboxy prothrombin; BED, biological effective dose (α/β for acute responding tissues and tumor = 10).

表 3.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	values	P-values	HR (95%CI)	P-value
Gender (male/female)	53/14	0.728		
Age (>65/≤ 65)	19/48	0.698		
HCV Ab (positive/negative)	43/24	0.148		
Child-Pugh class (A/B)	50/17	<0.001	0.39 (0.20-0.77)	0.007
Platelet count (×10 ⁴ per mm ³) (>10/≤ 10)	43/24	0.134		
Previous treatment (yes/no)	44/23	0.709		
Number of tumor (single/multiple)	21/46	0.002	0.38 (0.21-0.69)	0.001
Extrahepatic metastasis (yes/no)	12/55	0.157		
responder/nonresponder	30/37	<0.001	0.25 (0.13-0.46)	<0.001
BED (Gy ₁₀) (≥55/<55)	57/10	0.672		
AFP (ng/ml) (≥1000/<1000)	21/46	0.013	0.30 (0.17-0.55)	<0.001
DCP (500mAU/ml) (≥40/<40)	57/10	0.057		

表 4.

Adverse Events of radiotherapy (grade 2-4)

Toxicity	Grade		
	2	3	4
Anorexia and/or nausea	7	0	0
Gastric ulcer	1	0	0
White blood cell decreased	19	4	0
Anemia	5	2	0
Platelet count decreased	18	5	0

Toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0).

9. 業績目録

(I) 原 著

- ◎ 1. Tanaka Y, Nakazawa T, Komori S, Hidaka H, Okuwaki Y, Takada J, Watanabe M, Shibuya A, Minamino T, Yamamoto H, Kokubu S, Hayakawa K, Koizumi W: Radiotherapy for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels: efficacy and outcomes. J Gastroenterol Hepatol, 22, 2013 (in press)
- 2. Hidaka H, Ohbu M, Matsumoto Y, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Nakazawa T, Shibuya A, Koizumi W. Olmesartan for non-alcoholic steatohepatitis complicated with hypertension: An open-label study: Open Journal of Gastroenterology, 3 (2):128-133, 2013.
- 3. Nakazawa T, Hidaka H, Takada J, Okuwaki Y, Tanaka Y, Watanabe M, Shibuya A, Minamino T, Kokubu S, Koizumi W: Early increase in α -fetoprotein for predicting unfavorable clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Eur J Gastroenterol Hepatol, 25 (6):683-9, 2013.
- 4. Hidaka H, Nakazawa T, Kutsukake S, Yamazaki Y, Aoki I, Nakano S, Asaba N, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Shibuya A, Koizumi W: The efficacy of nocturnal administration of branched-chain amino acid granules to improve quality of life in patients with cirrhosis. J Gastroenterol, 48 (2):269-76, 2013
- 5. 渋谷明隆、中沢貴秀、日高央、奥脇裕介、南野勉、高田樹一、田中賢明、小泉和三郎:診療報酬改定による HCC に対する RFA の診療収支の検討. 医学と薬学、1:58-60, 2013.
- 6. Hidaka H, Nakazawa T, Kaneko T, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Shibuya A, Koizumi W: Portal hemodynamic effects of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. J Gastroenterol, 47 (9):1030-5, 2012.
- 7. Hidaka H, Nakazawa T, Wang G, Kokubu S, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Tanabe S, Shibuya A, Koizumi W: Long-term administration of PPI reduces treatment failures after esophageal variceal band ligation: a randomized, controlled trial. J Gastroenterol, 47 (2):118-26, 2012.
- 8. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, Takada J, Tanaka Y, Watanabe M, Minamino T, Sakurai K, Koizumi W:

- Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*, 18(7):e191-9, 2011.
9. Hidaka H, Nakazawa T, Shibuya A, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Koizumi W: Effects of 1-year administration of olmesartan on portal pressure and TGF- β 1 in selected patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol*, 46(11):1316-23, 2011.
 10. Watanabe M, Shibuya A, Tsunoda Y, Danbara M, Ishii R, Ohsaka M, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, Hidaka H, Nakazawa T, Horie R, Higashihara M, Koizumi W: Re-appearance of hepatitis B virus following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. *Liver Int*, 31(3):340-7, 2011.
 11. Watanabe M, Shibuya A, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, Hidaka H, Nakazawa T, Koizumi W: Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med*, 21(4):333-7, 2011.
 12. Hidaka H, Nakazawa T, Wang G, Kokubu S, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Shibuya A, Koizumi W: Reliability and validity of splenic volume measurement by 3-D ultrasound. *Hepatol Res*, 40(10):979-88, 2010.
 13. Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, Hidaka H, Tanaka Y, Takada J, Watanabe M, Shibuya A, Minamino T, Saigenji K: Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 104(11):2747-53, 2009.
 14. Hidaka H, Kokubu S, Nakazawa T, Minamino T, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Watanabe M, Shibuya A, Saigenji K: Therapeutic benefits of partial splenic embolization for thrombocytopenia in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation. *Hepatol Res*, 39(8):772-8, 2009.
 15. 日高央、中沢貴秀、南野勉、高田樹一、田中賢明、奥脇裕介、渡邊真彰、渋谷明隆、西元寺克禮、藤井滋、柳原 美智子、遠藤洋、熊坂伸：超音波画像の画像再構成について 超音波立体画像構築ソフト VOCAL を用いた脾容積測定の検討. *Rad Fan*, 5:62-64, 2009.
 16. 田中賢明、小野弘二、日高央、中沢貴秀、南野勉、高田樹一、奥脇祐介、安達

滋、渡邊真彰、渋谷 明隆、西元寺 克禮：肝硬変症に合併した乏血性肝腫瘍に対する Sonazoid 造影超音波の有用性. Rad Fan, 10:66-68, 2008.

(II) 著 書

な し

(III) 総説・講座

な し

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. Watanabe M, Ogasawara S, Takahashi A, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, Hidaka H, Nakazawa T, Shibuya A, Koizumi W: Branch retinal artery occlusion and central retinal vein occlusion associated with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. Cutan Ocul Toxicol, 31(3):253-7, 2012.
2. 徳永周子、田中賢明、日高央、南野勉、高田樹一、奥脇裕介、中澤貴秀、渡邊真彰、渋谷明隆、小泉和三郎：食道静脈瘤硬化療法後に巨大食道壁内血腫を合併した1例. Progress of Digestive Endoscopy, 2:78-79, 2012.
3. 奥脇裕介、中澤貴秀、高田樹一、田中賢明、日高央、渡邊真彰、南野勉、渋谷明隆、小泉和三郎、田島弘、片桐 寛之：胆管損傷予防に胆管注水灌流を行った開腹下ラジオ波治療例. 医学と薬学, 1:70-73, 2012.
4. 田中賢明、中澤貴秀、金子亨、高田樹一、奥脇裕介、日高央、渡邊真彰、渋谷明隆、小泉和三郎、松永敬二、小笠原豪：RFA 後局所再発に対し Angio-CT ガイド下 repeat RFA が有効であった1例. 医学と薬学, 2:194-198, 2011.
5. 田中賢明、佐田美和、竹内瞳、石黒康浩、山縣仁、春木聡美、横山薫、小林清典、勝又伴栄、西元寺克禮、小澤平太、柳澤信之、三上哲夫、岡安 勲：小型大腸進行癌の1切除例. Progress of Digestive Endoscopy, 2:116-117, 2007.