

学 位 論 文 要 旨

氏 名 田中 賢明



論 文 題 目

「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 承 認 印

小泉 和之郎



【背景・目的】

進行した肝切除不能肝内脈管（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切除不能肝内脈管腫瘍浸潤合併進行 HCC に対する RTx 全症例をまとめ、その奏効率、生命予後、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、肝切除不能肝内脈管腫瘍浸潤合併進行 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脈管浸潤に接した肝内腫瘍に限定した。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 (CTCAE), version (ver.) 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 症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】

進行した肝切除不能肝内脈管浸潤合併 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は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。予後がきわめて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。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。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行うべきである。

【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。