

肝細胞癌における 陽子線治療の普及を目指して

筑波大学大学院人間総合科学研究科 臨床医学系 消化器内科 松崎 靖司



本邦における第16回全国原発性肝癌追跡調査報告によると肝癌における治療に関しては、原発性肝細胞癌(HCC)の手術施行率は31.3%、外科手術以外の治療法の状況は、PEI 41.2%、MCT 17.7%、RFA 40.2%、TAE 26.5% (リポドールのみ、塞栓物質のみの合計)、TACE 72.7%であり、RFA、TACE、PEIが主流を占める。放射線照射療法はわずか1.5%である¹⁾。肝予備能、腫瘍進展度など、肝細胞癌に対する主治療の選択には重要な関連がある。現在、HCCに対する多くの治療法は、それぞれ適応と限界がある²⁾。肝臓は放射線への耐容性が低く、従来は肝細胞癌に対する放射線療法が試みられてきたが、照射による肝機能低下のため積極的な治療法とはならなかった。

近年、放射線治療は限局部位への線量集中技術の進歩と共に適応も拡大され、選択的腫瘍照射法として conformal radiotherapy、体幹部定位放射線治療や、陽子線、炭素線などの重荷電粒子線照射療法など本邦における肝細胞癌に対する放射線治療の進歩は著しく、有効性を示す成績も散見される³⁻¹¹⁾。

このように今日放射線療法に関し、多施設無作為試験(CRT)に基づくEBMではないが、

HCCの集学的治療の一環としての放射線療法の有効性は、phase II試験として現代階では有効性を示唆する報告により支持されている。しかし、残念ながら、肝癌診療ガイドラインには放射線療法に関する科学的根拠に関する項目はない。つまり、phase I/II試験での有用性でもって施行されているのが現状である。

I：肝細胞癌に対する放射線 (conventional) 外部照射法；原体照射 (conformal radiotherapy)

近年CT検査の進歩により、3次元的位置情報をもとにコンピューター上においてシミュレーションをし、最適な照射方向、範囲、線量を考慮し行うことが可能となった。原体照射 (conformal radiotherapy) は、回転する線源に連動し照射野を変化させ、色々な方向から腫瘍の3次元の形態に合わせて照射する方法である。最近、CTを利用し40-60GyのX線を用いて、切除不能HCCに照射し良好な成績が得られると報告されている。照射治療計画により、安全にかつ正確に治療できるとされている^{5, 6, 12, 13)}。

姑息的照射として本照射法の技術も応用さ

れ、門脈腫瘍塞栓や胆管侵襲による閉塞性黄疸などの病態改善を目的として行われ、良好な成績もだされている¹⁴⁻¹⁷⁾。照射野を絞り、ターゲット照射をする conventional conformal radiotherapy が近年の従来の放射線を利用した HCC に対する治療の新しい方法である。

II：新しい放射線療法

1. 重荷電粒子線治療の現状

重粒子とは電子より重い粒子のことをいい、これを加速器で高速に加速したものを広義の重粒子と呼ぶ。重粒子線は、さらに非荷電粒子と重荷電粒子の2つに分類される。前者は中性子であり、後はさらに、陽子、重イオン、p 中間子の3つに分類される。新しい放射線療法として現在臨床応用されているものは、重荷電粒子線として陽子線、重イオンがあげられる。これらは体内の一定深度で高線量域 (Bragg-peak) を形成し、線量が表面で少なく体内深部で大きくなるという特徴がある (図1)。2005年6月現在で、陽子線治療が施行されているところは、世界で18施設、本邦で5施設である。炭素線は、世界で3施設、本邦で2施設であるのが現状である。陽子線にて全世界で、42,766名、重イオンで4,520名の患者さんが治療を受けている。中でも HCC に対する治療は圧倒的に本邦で施行されている。

HCC に対する重荷電粒子線治療として現在、HCC に対する陽子線治療症例数と、観察期間の長さにおける臨床治験の蓄積は我々の施設が最大規模である⁹⁾。これについて、本邦においても、国立がんセンター東病院¹⁰⁾、米国ロマリダ大学も報告をしている¹⁸⁾。陽子線は、最も実用に近い新しい放射線治療というのが大方の一致した見解である。本邦においては、筑波大学においては、2001年より病院

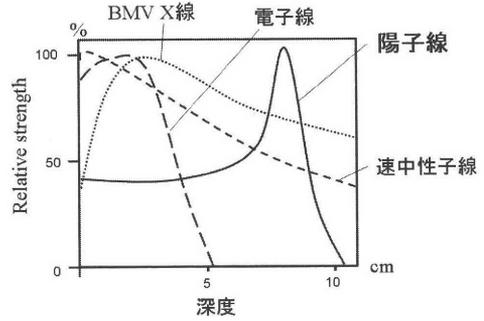


図1 陽子線が持つブラッグ・ピーク特性
狙い撃ちが可能な照射



図2 筑波大学陽子線医学利用研究センター (附属病院隣接)

隣接の専用加速器で治療開始されている (図2)。国立がんセンター東病院、福井県の敦賀にも陽子線専用施設、兵庫県の播磨科学公園都市、静岡県立がんセンターなどで陽子線治療専用施設が完成し稼働している。また重イオン治療に関する臨床試験は1995年より、放射線医学総合研究所において開始された。炭素イオンを用い、HCC に対しても Phase II 臨床成績がすでに報告された¹¹⁾。

2. HCC に対する陽子線治療の有効性

我々の成績では図3に示すように、観察期間中の局所制御率は5年局所制御率で88.4%であった⁹⁾。これらに関しては、他施設においても概ね同様の成績である。米国においては、

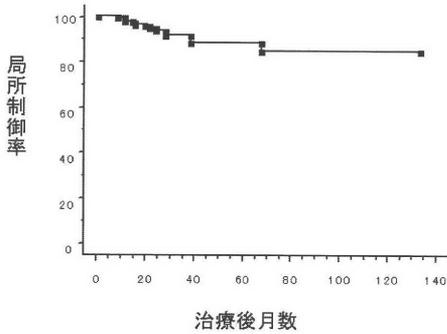


図3 累積局所制御曲線

本邦よりも成績が悪い¹⁸⁾。解離の原因は、本邦においては、正確に照射するためにイリジウム針をマーカーとして、腫瘍の辺縁におく。米国はそれを施行せず照射しているため、正確性が劣ると考えられる。微妙な照射方法は重要と考える。

多変量解析により、最適な治療効果を得るには、併存肝疾患の重症度と腫瘍数が生存に寄与する因子と判明した。単発で腫瘍径に関係なく、肝機能が慢性肝炎あるいはChild A 肝硬変合併肝細胞癌患者の5年生存率は、52.3%と良好であった。

治療による副作用は、急性期から亜急性期のものは重篤なものではなく、照射終了後には改善するものであった。晩期副反応は biloma, 消化管出血などがあり、胆管や、消化管への影響も考慮しなければならぬ問題であるかもしれない。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛みを伴わず、治療中の良好な PS を保てることである。

陽子線照射療法は、門脈塞栓例、IVC 内腫瘍塞栓例に関してもすべてではないが治療可能であった^{8, 19)}。患者さんの QOL を損なうことなく、高度進行肝硬変合併 HCC の治療に対しても治療可能となると考えられた。しかし、

門脈塞栓例について、どの程度の塞栓まで照射可能であり、良好な効果が得られるかについて、今後 EBM に基づき詳細に検討する必要がある。

陽子線治療はあくまで局所療法であることから、HCC の臨床的特徴を考慮すると、技術的には可能であっても、肝内に散在する4個以上の HCC には適応しがたいと考えている。最後に、難治性腹水や消化管に近接した腫瘍は、技術的な観点から禁忌であると考えている。

III：チームとして肝細胞癌に対する陽子線照射療法の普及を目指して

私の恩師の大菅俊明先生を臨床研究のリーダーとして、高エネルギー物理学研究機構との共同研究として、1983年より陽子線治療の肝細胞癌への治療応用を開始した。私たちのプロジェクトチームは、陽子線療法を肝細胞癌に世界で初めて行い、その有用性と安全性を確認した。本プロジェクトは、現放射線医学研究所重粒子線センター長である、辻井博彦元教授が筑波大学陽子線センター長をやられておられたときに、肝細胞癌に対し試験的に共同で開始することとなった。陽子線のピークと特性を考えれば、肝硬変合併肝細胞癌に利用できるであろうという発想からであった。それがうまくあつたわけである。世界で一番の陽子線治療の症例数を持つ、マサチューセッツ総合病院 (MGH) にて、私が筑波での成績について講演したとき、放射線腫瘍学で著名な MGH の Suit 教授は、「Kamikaze therapy!」と絶賛された。当初は肝細胞癌への陽子線療法がこれほど侵襲なく、局所制御がとれるものとは、世界広しといえど誰も考えてもいなかった。

陽子線センター、消化器内科、放射線診断部と三位一体となって懸命にやったことが昨日のこのように思い出される。しかし、陽子線センターでの試験の開始時期が1983年。それがいまだに医療として認知されない。開始されたころの時代がまだ、EBMに基づく医学の確立がしっかりしていなかったこともあったが、今となっては恥ずかしいかぎりである。肝癌の治療として、陽子線、炭素線療法は効果のある手段としてあがるが、残念ながら科学的根拠に基づく治療法として位置付けられない。関係各所の努力はあるが、本治療が医療として早く実現の日となってほしいと思う。

故大菅俊明先生は、HCCに対する陽子線治療の最終成績をまとめているとき、よく言われた。「国民の税金を使って研究させてもらっているのに、きちんと成績をまとめないことは、国民を冒涇していることだ。しっかりしろ。」と叱咤激励をされた。

大菅名誉教授は2年前にご逝去されたが、あるとき「俺もこの治療に命をかけているのだ。」と言われた。ほんとうに、心底心をこめて臨床研究をやってきたことと、自分には時間がなく、命をかけておまえたちの援助はするが、俺の命がつきると、最終論文がまとめあがるのがどちらが先かわからない。という2つのメッセージが込められていたと思う。当初からの163例の治療成績のまとめができ、*Clin Can Res* に掲載されたのは、亡くなられてから1年後となってしまった。

恩師を先頭に肝細胞癌に対する陽子線照射療法の医療としての普及を目指してここまで来た。本邦で、各ブロックでうまく治療ネットワークが機能し、重粒子線とのすみ分けをし、早くひとりでも多くの患者さんを助けられればと思うところである。

IV：まとめ

HCCに対する放射線治療は従来の照射方法よりも、原体照射 (conformal radiotherapy)、陽子線、重粒子線は、効果的かつ安全で耐用性に富み、さらには繰り返し可能であることが第二相試験で示された。外科手術同様、根治目的の治療選択枝の一つとして用いられる可能性があり、また腫瘍径や局在、血流、門脈塞栓、合併症などの条件に制限が少なく、HCCに対して幅広い適応を有すると考えられる。しかしコストや保険診療、RCTによる科学的根拠に基づく有効性の確立など、いくつかの課題も抱えており、今後明確にする必要がある。

文献

- 1) 日本肝癌研究会：第16回原発性肝癌追跡調査報告 (1996~1997)。2004。
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班／編。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン、2005年版。金原出版、p. 100-102。
- 3) Ohto M, Ebara M, Yoshikawa M, *et al.* Radiation therapy and percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. [In Okuda K, Ishak KG editors], *Neoplasms of the liver*. pp. 335-341, Springer-Verlag, Tokyo, 1987.
- 4) Matsuura M, Ishikawa A, Nakajima N, *et al.* Radical radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Nippon Acta Radiologica* 1994; 54: 628-635.
- 5) Cheng SH, Lin Y-M, Chuang VP *et al.* A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14: 1025-33.
- 6) Park W, Lim do H, Paik SW, *et al.* Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15; 61(4): 1143-50.
- 7) Tanaka N, Matsuzaki Y, Chuugannji Y, *et al.* Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 1992; Nov. 28: 1358.

- 8) Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, *et al.* A new effective and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106, 1032-1041, 1994.
- 9) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 3799-3805.
- 10) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, *et al.* Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005, 20; 23(9): 1839-46.
- 11) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, *et al.* Liver Cancer Working Group. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004, 1; 59(5): 1468-76.
- 12) Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, *et al.* Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(1): 113-9.
- 13) Seong J, Park HC, Han KH, *et al.* Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res.* 2003; 27(1): 30-35.
- 14) Chen SC, Lian SL, Chang WY. The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 33 (suppl): S124-S127.
- 15) Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, *et al.* Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 660-5.
- 16) Kim DY, Park W, Lim do H, *et al.* Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2005 Jun 1; 103(11): 2419-26.
- 17) Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, *et al.* A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005, 1; 61(2): 432-43.
- 18) Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, *et al.* High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology.* 2004; 127(5 Suppl 1): S189-93.
- 19) Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer.* 2005; 104(4): 794-801.