

(症 例)

放射線単独療法が著効した下大静脈腫瘍栓を伴う 肝細胞癌の一例

三村 憲一¹⁾ 濱田晋太郎¹⁾ 岡田 智之¹⁾ 斧山 巧¹⁾
後藤 大輔¹⁾ 満田 朱理¹⁾ 田中 久雄¹⁾ 小林 正美²⁾

鳥取赤十字病院 内科¹⁾
放射線科²⁾

Key words : 肝細胞癌, 放射線治療

はじめに

肝細胞癌に対する一般的な治療法には、肝切除、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) などがあり、腫瘍の大きさや数、脈管侵襲の有無、あるいは部位などの腫瘍側因子だけでなく、肝予備能や基礎疾患などの患者側因子も考慮して選択することで治療成績の向上が図られている。しかし脈管侵襲を有する場合は治療を行うことが出来てもその予後は不良であるとされ¹⁾、また前述の一般的治療が困難な症例も少なからず存在する。放射線治療はこのような症例に対して姑息的治療としてこれまでも限定的に行われてきたが、2013年版の肝癌診療ガイドライン²⁾で放射線治療の項目が追記され、門脈腫瘍栓例や切除不能症例、内科的合併症などのある肝細胞癌症例に対してTACEとの併用で生存期間の延長が期待されることとして推奨されるに至った。しかし現時点で放射線単独での治療については生存期間延長を示すエビデンスがないこともあり、積極的な治療選択肢として考慮されていない。今回、我々は切除および化学療法が困難な下大静脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に放射線単独療法を施行し著効が得られた一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：72歳，男性

主訴：特になし（肝腫瘍精査目的）。

既往歴：糖尿病，糖尿病性腎症，高血圧症，慢性腎不全，週3回の血液透析を施行中。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：機会飲酒程度，喫煙 5本×10年間。

現病歴：慢性腎不全のため近医にて維持透析ならびに定期的な血液検査を受けていた。

透析導入時にC型肝炎ウイルス陽性を指摘されていたが、肝炎の治療は行われていない。

20XX年11月に検診目的の胸部X線で肺野に異常影を指摘された。近医で精査目的の胸部単純CTを撮影された際、偶然に肝腫瘍を指摘され11月27日に精査目的で当科受診した。腹部ダイナミックCTで肝S4に25mm大の早期濃染を示す肝腫瘍を認め、同年12月に精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長172cm，体重56.8kg，血圧172/83mmHg，脈拍66/分・整，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，胸部は心音・呼吸音に異常を認めず，腹部は平坦，軟，圧痛なし，肝脾腫なし，下腿浮腫なし。

入院時検査所見（表1）：Hb 12.7 g/dlと軽度な貧血を認める他，BUN 40mg/dl，Cr 8.33mg/dlと腎機能障害

表1 入院時検査所見

WBC	7,330 / μ l	AST	34 IU/l
RBC	437 $\times 10^4$ / μ l	ALT	35 IU/l
Hb	12.7 g/dl	LDH	259 IU/l
Plt	15.4 $\times 10^4$ / μ l	γ -GTP	153 IU/l
PT	125 %	CRP	0.6 mg/dl
TP	8.5 g/dl	HBs抗原	(-)
Alb	4.1 g/dl	HCV抗体	(+)
T.Bil	0.3 mg/dl	HCV-RNA	7.4 LogIU/ml
BUN	40 mg/dl	AFP	67 ng/ml
Cr	8.33 mg/dl	PIVKA-II	580 mAU/ml

を認めた。肝逸脱酵素は正常範囲ではあったが上限近い値であった。HCV抗体は陽性、HCV-RNA量は7.4Log IU/mlであった。腫瘍マーカーはAFP 67ng/ml, PIVKA-II 580mAU/mlと上昇を認めた。

腹部超音波検査 (図1)：肝は辺縁鈍化し、内部エコーは粗造で慢性肝疾患パターンであった。肝S4/5に直径28mm大で内部はやや高エコー、辺縁にhaloのある腫瘍を認めた。腫瘍から脈管様に連続する高エコー域を認め、カラードップラーで観察すると主結節内部に血流を認めた。

腹部ダイナミックCT (図2)：肝S4/5に25mmの腫瘍性病変を認めた。動脈相で腫瘍の中心部はわずかに濃染し門脈相および平衡相では腫瘍全体が低吸収を呈した。



図1 入院時腹部超音波検査

肝S4/5に直径28mmの内部はやや高エコー、辺縁にhaloのある腫瘍を認めた。

また腫瘍から中肝静脈、下大静脈内に連続する腫瘍栓が確認された。

臨床経過：入院時の画像検査および血液検査により肝細胞癌による中肝静脈、下大静脈腫瘍栓 (Vv3) と診断した。以前からHCV抗体陽性を指摘されていたが無治療で経過観察中であり、C型慢性肝炎を基礎疾患とする肝細胞癌と考えられた。

本症例は、下肢の筋力低下が見られるなどの全身状態が不良であることから外科的切除は断念した。またTACEについても腫瘍のvascularityが比較的低く治療効果が低いことが予想され、治療選択肢から除外した。米国肝臓学会および欧州肝臓学会が推奨するBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ステージングシステムの治療アルゴリズム³⁾においてはadvanced stageに該当しソラフェニブ投与が考慮される症例と考えられたが、透析患者に対する有効性、安全性が確立していないため治療方針から除外した。また同様の理由で肝動注療法も治療選択肢から除外した。

一般的に推奨される治療が困難であるため放射線単独療法を選択し、患者の同意が得られたことから、12月16日より翌年1月22日まで放射線照射を実施した。放射線は肝細胞癌の主結節および腫瘍栓部に総線量50.4Gyの外照射が行われた。治療終了後17日目に効果判定のため腹部ダイナミックCT (図3) を撮影した。

肝S4/5に見られた腫瘍は25mmから18mmに縮小傾向を示し内部に見られた早期濃染は不明瞭化していた。下

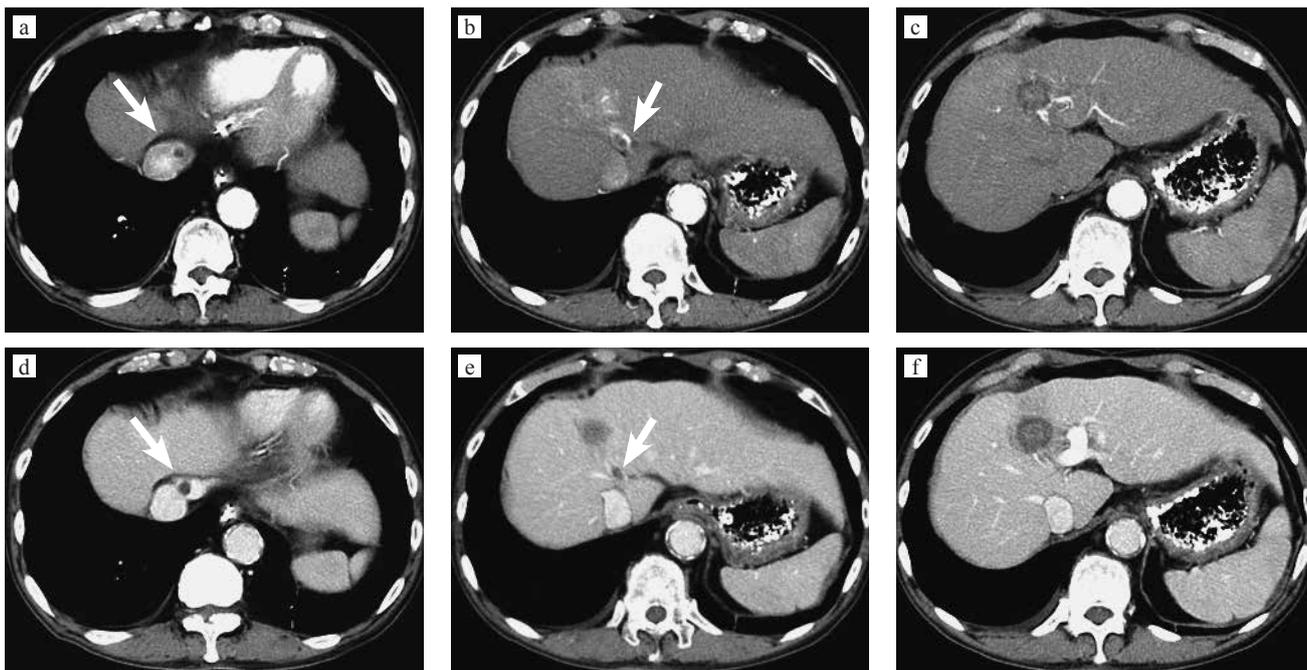


図2 入院時腹部ダイナミックCT

早期相 (a, b, c), 後期相 (d, e, f)

S4/5に淡い早期濃染を伴う結節影と中肝静脈、下大静脈へ連なる腫瘍栓 (矢印) を認める。

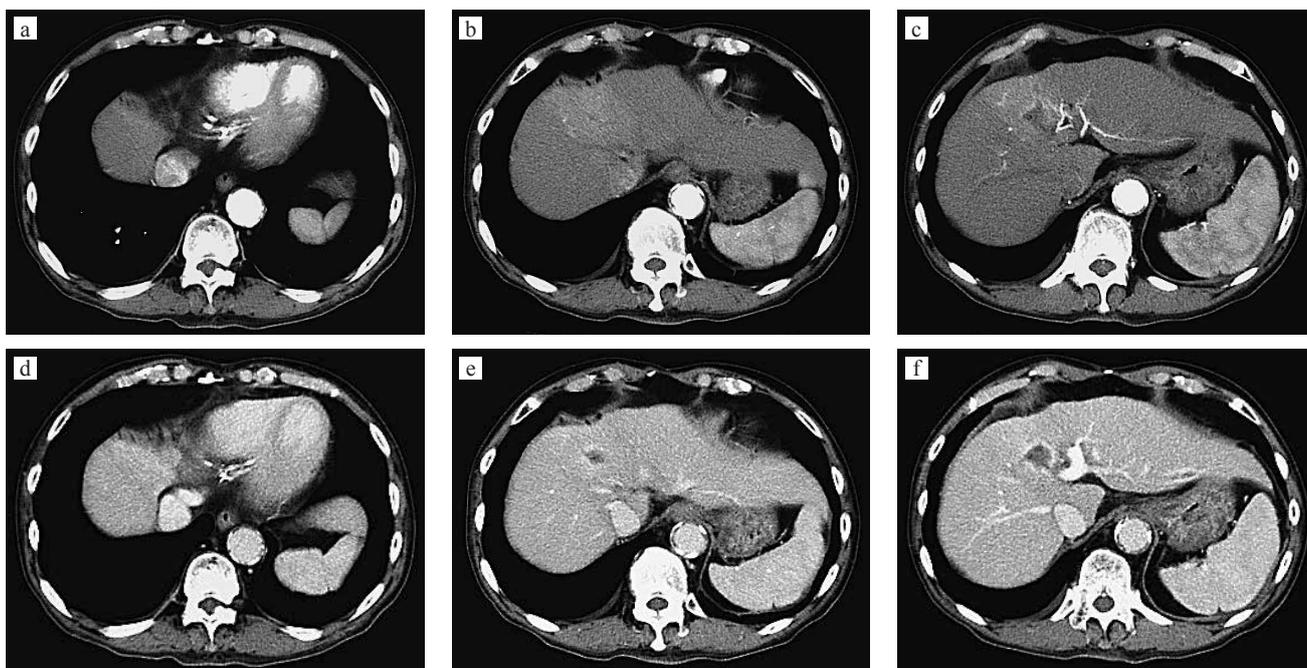


図3 治療終了後17日目の腹部ダイナミックCT

早期相 (a, b, c), 後期相 (d, e, f)

S4/5に淡い早期濃染を伴う結節影と中肝静脈の腫瘍栓は縮小し, 下大静脈腫瘍栓は既に消失していた。

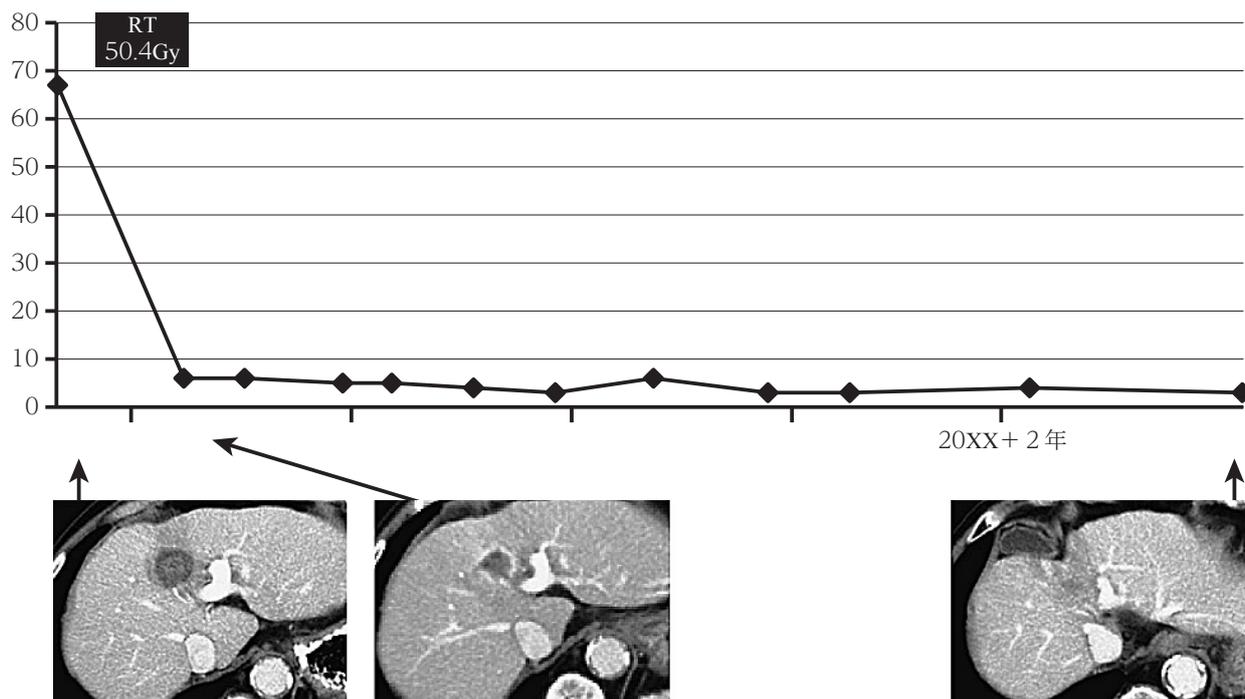


図4 AFPの推移と画像の変化

治療終了直前には正常化しその後も上昇を認めなかった. CT上も主結節は縮小し治療後1年以上経過し不明瞭化した.

大静脈内の腫瘍栓は消失し, 中肝静脈内の腫瘍栓も著明に縮小していた. 腫瘍マーカーは治療終了直前の1月20日には, AFP 6 ng/ml, PIVKA-II 23mAU/mlと両者とも正常化していた. その後も, 腫瘍マーカーは正常範囲で推移し, 画像検査でも肝細胞癌の主結節とともに中肝静脈の腫瘍栓はさらに縮小傾向を示した(図4). また危惧された肝予備能低下やその他の有害事象も見られな

かった. 治療後1年以上の経過観察において, 腫瘍マーカーは正常範囲を保ち, 画像的にも主結節および腫瘍栓はさらに退縮しviableな部分は認めず著効と判定した. また治療後も肝予備能の低下は認められず, 投与可能なDAAs (Direct-acting Antiviral Agents) が登場したことから, その後HCVに対する抗ウイルス治療を実施している.

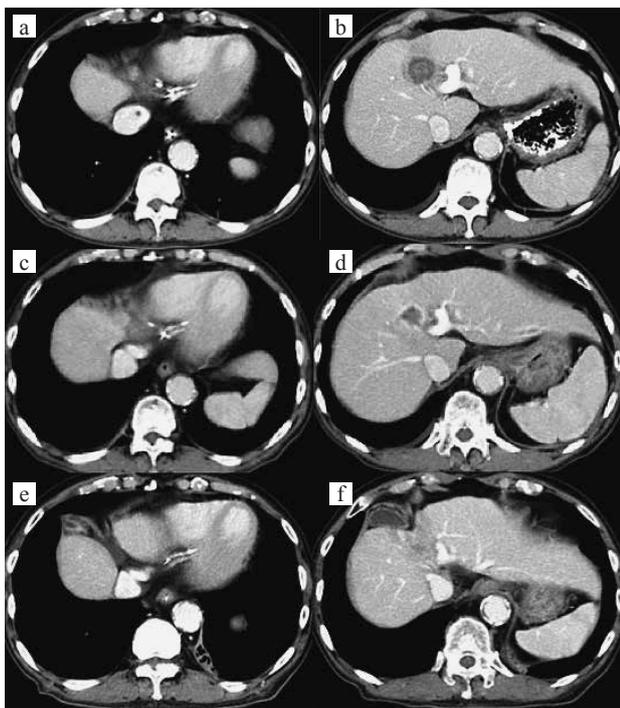


図5 腹部ダイナミックCTの変化
入院時 (a, b), RT後17日 (c, d), RT後1年 (e, f)
主結節と静脈腫瘍栓は著明に縮小を認めた。

考 察

2006-7年第19回全国原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾によると、肝細胞癌の治療は、そのほとんどが外科的切除、RFA等の局所治療、TACEが選択され、その他治療に分類される放射線治療例は、肝癌治療の0.5%にとどまっている。このことから放射線療法は切除不能例、門脈などの腫瘍塞栓併発例、他臓器転移例、他疾患の合併例などといった一般的治療が困難な症例を対象に救済的な目的で選択されているものと推測される。

肝癌診療ガイドライン2013年版で初めて放射線治療の項目が追加され、TACEとの併用で生存期間の延長が期待され推奨グレードCと記載された。しかし放射線単独療法の有用性については今のところエビデンスレベルの高い報告がなく治療アルゴリズム^{3, 5)}にも記載されていない。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン²⁾においても、脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例では、肝切除、化学療法、塞栓療法が選択される場合があると記載されているが、確立された治療法がないことから各施設で症例に応じて可能な治療法が選択されている実情がうかがわれる。

従来、肝臓の放射線への耐容性が低いため照射後の肝機能低下が危惧されることから積極的に用いられることはなかったが、近年は技術の進歩により体幹部定位放射線療法や粒子線療法など標的部位への線量集中が可能な

新たな照射技術の進歩とともに適応も拡大され、その有効性を示す報告も数多く見られるようになってきている^{6, 7)}。本症例で実施した原体照射はCTの3次元的位置情報をもとに回転する線源に連動して照射野を変化させながら腫瘍の形状に合わせて照射する方法であり、最新の照射装置でなくても照射方法の工夫により切除不能の肝細胞癌に対して比較的良好な成績が報告されている。Zhaoら⁸⁾は、門脈腫瘍栓または下大静脈腫瘍栓を有する肝細胞癌患者136名に対し放射線治療を行い、30.1%に腫瘍栓の完全消失を確認したほか、26%がPR、36%がSD、PDは7.4%であるとし、良好な局所制御率が報告されている。

また腫瘍栓の部位による治療効果の差も見られ、Houら⁹⁾は放射線治療が門脈腫瘍栓より下大静脈腫瘍栓に対してより効果的であると報告し、また本邦でも小川ら¹⁰⁾は、下大静脈腫瘍栓、門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌患者に放射線治療を実施した結果、門脈腫瘍栓に比較して下大静脈腫瘍栓での病勢コントロールに有用と報告している。複数の報告で門脈腫瘍栓よりも下大静脈腫瘍で有効であったと報告が見られるがその詳細なメカニズムについては不明である。

治療後の生命予後についてはZhaoら⁸⁾の検討で、門脈腫瘍栓患者では、1年生存率31.8%、2年生存率17.5%、3年生存率8.8%と、下大静脈腫瘍栓患者では、1年生存率66.3%、2年生存率21.2%、3年生存率15.8%と、予後改善の効果は示されなかったが、一方で生存期間を延長し局所制御能だけでなく生命予後の改善効果があったとの報告もある^{7, 11, 12)}。肝がん白書平成27年版にも放射線療法の効果が述べられており、1年生存率は3次元原体照射で25~50%、定位放射線療法で50~90%、局所制御率は2年で90%に達するとされ、一定の効果が期待される。

しかし放射線照射にも、3次元原体照射、体幹部定位放射線治療などのX線治療と、陽子線、炭素線を使用した粒子線治療など複数の治療法が存在し、肝細胞癌に対しては最適な照射法や線量などは明確とはなっていないという問題点もあり、今後さらなる検討が望まれる。

結 語

下大静脈腫瘍栓を有する肝細胞癌に対し放射線単独療法を行い、有害事象を経験することなく著効が得られた一例を経験した。従来、一般的な治療が困難なために緩和的治療以外の選択肢が考慮されにくかった合併症を有する進行肝癌の症例に対する選択肢のひとつとして検討に値する治療法と考えられた。

文 献

- 1) Ikai I. et al : Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 101 : 796–802, 2004.
- 2) 日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン（2013年版），金原出版，東京，2013.
- 3) Bruix J. et al : Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53 : 1020–1022, 2011.
- 4) 日本肝臓学会追跡調査委員会：第19回全国原発性肝臓追跡調査報告（2006–2007）. 日本肝臓学会. *肝臓* 57 : 45–73, 2016.
- 5) 日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル第3版，医学書院，東京，2015.
- 6) Lo C. H. et al : Survival and prognostic factors for patients with advanced hepatocellular carcinoma after stereotactic ablative radiotherapy. *PLoS One* 12 : 2017.
- 7) Fukuda K. et al : Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 108 : 497–503, 2017.
- 8) Zhao C. Z. et al : Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Sci* 99 : 2510–2517, 2008.
- 9) Hou J. Z. et al : Influence of Tumor Thrombus Location on the Outcome of External-beam Radiation Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma With Macrovascular Invasion: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84 (2) : 362–368, 2012.
- 10) 小川幸法 他：進行肝細胞癌に伴う下大静脈腫瘍栓，門脈腫瘍栓に対する放射線治療の有効性；*肝臓* 53 : 486–493, 2012.
- 11) Chen M.Y. : Efficacy of external beam radiation-based treatment plus locoregional therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis : *Biomed Res Int.* 2016 : 6017406, 2016.
- 12) 堀田洋介 他：脈管侵襲を伴う肝細胞癌に対する放射線療法の効果と予後について. *肝臓* 47 : 283–289, 2006.