

# 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 船岡 昭宏

横浜市立大学大学院医学研究科 消化器内科学

## 審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	放射線治療学	主任教授	幡多 政治
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	消化器・腫瘍外科学	准教授	石部 敦士
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	医学教育学	講師	飯田 洋

## 博士の学位論文審査結果の要旨

### Use of contrast-enhanced ultrasound with sonazoid for evaluating the radiotherapy efficacy for hepatocellular carcinoma

(ソナゾイドを用いた造影超音波検査による肝細胞癌の放射線治療効果評価)

#### 1. 序論

肝細胞癌の治療は肝切除、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法、分子標的治療薬、肝動注化学療法、放射線療法、肝移植が挙げられる。本邦のガイドラインでは、肝障害度、腫瘍の大きさ、腫瘍の個数、遠隔転移の有無、脈管侵襲の有無などの因子により治療法を決定する。肝細胞癌患者の多くは肝硬変をはじめとした慢性肝疾患を基礎疾患として有しており、定期的な画像検査を受けており、比較的早期に発見されることが多い。早期に発見された場合には根治が可能な局所治療として、肝切除、ラジオ波焼灼療法が施行される。さらに近年体幹部定位放射線治療もラジオ波焼灼療法に劣らない局所制御能を示すことが報告されており、ラジオ波焼灼療法や肝切除が何らかの理由で適応外とされるような症例に対し、施行されることが増えてきている。治療後の効果判定はラジオ波焼灼療法や肝切除と放射線治療は大きく異なる。ラジオ波焼灼療法や肝切除は治療効果が治療直後に認められるが、放射線治療は効果発現に一定の期間が必要となる。また、標的となる病変の周囲の肝実質にも放射線が照射されることから、非腫瘍部にも放射線照射による画像変化が認められることが多く、それにより腫瘍部の画像変化の評価が難しくなる。本邦の肝癌診療ガイドラインでは放射線治療後の治療効果判定はdynamic CT 検査、MRI 検査を用いて6か月以上治療病巣をフォローし、病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御と定義している。このことから治療効果判定のためには長期間の造影剤を使用したCTないしMRI検査でのフォローアップが必要となる。しかし、実臨床においてはアレルギー、体内金属、閉所恐怖症、腎機能障害、気管支喘息などの併存疾患によってCT造影剤が使用できない症例やMRIが撮像できない症例がある。そのような症例においても安全に使用でき、dynamic CT 検査やdynamic MRI 検査に代わって腫瘍の血流を評価できる検査として造影超音波検査が挙げられる。今回我々は肝細胞癌に対する放射線治療後の症例についてソナゾイドを用いた造影超音波検査でフォローアップを行い、治療効果の評価を行った。

#### 2. 実験材料と方法

2013年4月から2018年7月までの間に当院の63例の肝細胞癌の症例が放射線治療を受け、全例造影超音波検査でのフォローアップを施行した。肝臓深部に病変が位置するため超音波検査で描出困難であった症例が3例、横隔膜の遮蔽により病変が描出困難であった症例が1例の合計4例の症例を除外した。最終的に59例の肝細胞癌症例を後ろ向き研究の研究対象とした。造影CT、造影MRIが施行可能な症例は造影超音波検査と併用して同時期にフォローアップを行った。全症例に放射線治療後1、4、7、10、13か月目に評価を行った。その後3か月毎のフォ

ローアップを患者が生存し、通院が可能な限り継続した。超音波検査を用いて、(1)超音波検査 (B-mode) での腫瘍サイズの変化もしくは B-mode で認識できない場合には造影超音波検査での後期血管相におけるソナゾイドの再注入による腫瘍サイズの変化、(2)造影超音波検査の動脈相での腫瘍血流もしくは後期血管相におけるソナゾイド再注入での腫瘍血流、(3)造影超音波検査での動脈相における周辺肝実質の血流増加、(4)造影超音波検査後期血管相における照射肝細胞癌および周辺肝実質の造影欠損の有無を評価した。本研究はヘルシンキ宣言に従って実施され、倫理審査委員会の承認と全患者からインフォームドコンセントを得た (番号 B180900067)。

### 3. 結果

追跡調査期間の中央値は 44.5 カ月 (範囲: 16~82 カ月) であった。HCC のうち 95% (56/59 例) に局所再発はみられなかったが、5% (3/59 例) に局所再発がみられた。放射線治療後 13 カ月の時点で、局所再発のなかった症例では、SCEUS により全例で腫瘍血管の縮小が認められ、腫瘍サイズの縮小 (放射線治療前と比較して 30%以上の縮小) は 82.1% (46/56 例) で観察された。局所再発の 3 例では、追跡期間中に血管の減少と腫瘍サイズの縮小は観察されず、病理学的に残存肝細胞癌が証明された。局所再発例と比較すると、放射線治療後 13 カ月の時点で局所再発のない症例では、腫瘍サイズの縮小と腫瘍脈管の減少 ( $p < 0.001$ ) が有意に大きかった。

### 4. 考察

造影超音波検査は肝細胞癌の放射線治療効果判定に有用である可能性が示された。局所再発例が 3 例と少ないため、より多くの症例の集積と検討が必要と考える。

学位論文審査にあたり以上の論文内容について報告後、以下の質疑応答が行われた。

飯田副査より以下の質問が行われた。

- ① 肝細胞癌で肝切除や穿刺局所治療が適応外の症例に体幹部定位放射線治療を行うことが多いということだが、体幹部定位放射線治療が適応外の病変とはどのようなものなのか。
- ② 肝細胞癌で体幹部定位放射線治療が適応外の場合にラジオ波焼灼療法を行うことはあるのか。
- ③ 放射線治療後の肝細胞癌を造影超音波検査で経過観察を行った報告は他にあるのか。
- ④ Focal Liver Reaction (FLR) については局所再発に関わらず全症例で認めていたということだが、局所再発の有無で FLR に差があったようなことはなかったのか。

以上の質問に対し以下のように回答が行われた。

- ① 体幹部定位放射線治療の適応外の病変とは、サイズが 5 cm 以上ある場合、複数病変である場合、消化管近傍の場合が挙げられる。放射線治療は 1 病変にたいしてのみ施行可能であるため、一度に複数病変に放射線治療を行うことはできない。消化管近傍の場合には穿孔、出血などの合併症があるため施行できない。基本的に局所治療を行う場合にはまず肝切除、ラジオ波焼灼療法を選択肢として考え、高齢、併存疾患により手術やラジオ波焼灼療法が適応外となる症例に対し放射線治療の適応について検討する。
- ② 体幹部定位放射線治療は治療中や直後に急性期の合併症が生じることは少なく、さらに局所制御率も高い治療である。しかし、治療後に時間経過により放射線が照射された肝臓の領域が萎縮し、変形を来すことになり、肝機能が徐々に低下することがある。複数回照射を行うことや、肝門部などの肝臓の中心部にあてることが難しいことが多い。肝細胞癌は再発率の高い悪性腫瘍であり、局所再発以外に異所性、異時性に再発することが多く放射線治療後に新たに別領域に再発を認めた場合に、放射線治療を再度行うことが難しい場合には穿刺焼灼が可能な病変であればラジオ波焼灼療法を検討することがある。
- ③ 放射線治療後の肝細胞癌について造影 MRI や造影 CT で経過観察を行った報告は数多く認めるが、造影超音波検査で経過観察を行った報告は症例数が少なく、経過観察期間も半年程度のものに限られていた。
- ④ 局所再発例が 3 例のみであるので、さらに局所再発例を集積して今後検討させていただきたい。局所再発例の 3 例いずれも FLR を認めており、局所再発のなかった症例と特徴的な差は認めなかった。

石部副査より以下の質問が行われた。

- ① 放射線治療後 4 か月の時点で非局所再発群において 9 割近くが血流低下を認めており、治療後 1 年よりさらに早い時期に局所再発の有無を判定するような検討は行っているか。

- ② 放射線治療後の肝細胞癌の画像検査での経過観察について、3 か月毎に行う必要があるのか。治療後半年毎ないし1年毎に画像検査を行うような経過観察で診ていくことは可能なのか。
- ③ 肝癌治療後のフォローアップに造影超音波検査を使用されることは一般的であるのか。

以上の質問に対し以下のように回答が行われた。

- ① 非局所再発群において放射線治療後4か月の時点で9割近くが腫瘍血流低下を認めている。しかし、13か月の時点では非局所再発群全例が血流低下を認めており、4か月の時点で腫瘍血流低下がない症例もさらに経過観察を継続することで腫瘍血流が低下する可能性があり、1年以上は経過観察を行うことが重要であると考えている。年齢や併存疾患で手術や穿刺が困難な症例が放射線治療を行っている例も多く、腫瘍血流が著明に増加もしくは、腫瘍サイズの著明な増大など明らかな再発所見がない限りは経過観察を行う方がよいと考えている。また、今後時間経過とともに局所再発を認める症例がでてこないか経過観察を続行していく必要があると考えている。
- ② 一般的に肝細胞癌に対し手術やラジオ波焼灼療法などの根治的治療を行った後は、超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察がガイドラインで推奨されている。実際にラジオ波焼灼療法後の症例は3か月毎に画像検査、血液検査を行うことが多い。肝細胞癌は異所性、異時性の再発が多いことが理由である。放射線治療後も同様の理由で半年毎の経過観察ではなく、3か月毎のフォローアップが必要と考える。
- ③ 造影超音波検査も一般的な病院で広く施行されている検査ではなく、造影超音波検査ができない病院もあると思われる。実際には肝細胞癌の治療後の画像検査で使用されるのは造影MRIや造影CTが多い。アレルギーや体内金属、閉所恐怖症などによりCTやMRIの造影剤が使用できない場合には造影超音波検査が使用されることはあると考えている。

幡多主査より以下の質問が行われた。

- ① 放射線治療後に1か月、4か月、7か月、10か月、13か月と定期的に造影超音波検査を行うことは一般的なのか。
- ② 現在は放射線治療後のフォローはどのようにしているのか。
- ③ 3例の局所再発例の線量分割について、局所再発例にFLRで特徴的な所見はあったか。
- ④ 生検を採取した部位はどのような部位なのか。
- ⑤ 造影剤の安全性以外に造影超音波検査に優位性があるか。

以上の質問に対し以下のように回答が行われた。

- ① 造影CT、造影MRIで再発が疑わしい場合に造影超音波検査を追加で行うことはあるが、造影超音波検査を定期的に行っていくことは一般的とは言えない。造影超音波検査自体が全ての施設で施行可能な検査というわけではない。ただし、造影CT、造影MRIが使

用できない症例については造影超音波検査を定期的に行うことで放射線治療後の経過観察を行うことがある。

- ② 現在は放射線治療後に全例1か月後、4か月、7か月、10ヵ月、13か月、その後も3か月毎の造影CTもしくは造影MRIの画像検査と血液検査でのフォローアップを行っている。造影超音波検査についてはCT、MRIで再発が疑われるときに追加で施行するようにしている。
- ③ 局所再発例については、2例が寡分割照射となっており42Gy/14回、1例は40Gy/5回であった。局所再発例も非局所再発例もFLRについて差は認めなかった。
- ④ 造影超音波検査を行い、動脈相で造影効果を認め血流があると判断した部位にたいし生検を行った。
- ⑤ 造影超音波検査の優位性としては、リアルタイムで画像を確認できる点と繰り返し造影ができる点が挙げられる。造影CTやMRIでは撮像のタイミングによっては早期濃染が分かりにくい場合がある。造影超音波検査はリアルタイムで造影効果やwashoutが確認できる。Reinjectionにより、造影剤再注入後に改めてリアルタイムに早期濃染やwashoutが再確認できるため検査の精度が増す。それにより造影MRIで視認できない病変が造影超音波検査では視認できるということもある。

以上のように質疑応答が行われ、審査員の協議の結果、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると判断された。