

学位論文の要旨

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)

March, 2024
(2024年3月)

Akihiro Funaoka
船岡昭宏

Gastroenterology
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

(Doctoral Supervisor : Shin Maeda, Professor)
(指導教員 : 前田慎教授)

学位論文の要旨

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)

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11030486>

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いることが多く、無症状であっても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 (Hara K, et al. 2019) 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 (Takeda A, et al. 2016)。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後すぐに認められるが、放射線治療は効果発現に一定の期間が必要となる (Mendiratta-Lala M, et al. 2019)。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 (Mendiratta-Lala M, et al. 2018)。一般的には放射線治療後の治療効果判定には造影 CT 検査や造影 MRI 検査による長期的なフォローアップが推奨されており、フォローアップ間隔としては最初の 1 年間は 3~6 か月おきでの画像検査が推奨されている (Omata M, et al. 2017)。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。放射線治療後の肝細胞癌について、造影超音波検査の画像所見の推移について報告 (Shiozawa K, et al. 2016) は 1 つに限られている。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ヵ月(範囲:16~82ヵ月)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ヵ月の時点で、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ヵ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血管の減少($p<0.001$)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。

引用文献

Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, Maeda S, Tanaka K, Numata K. (2019), Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis, *Hepatology*, 69, 2533-2545.

Mendiratta-Lala M, Gu E, Owen D, Cuneo K.C, Bazzi L, Lawrence T.S, Hussain H.K, Davenport M.S. (2018), Imaging Findings Within the First 12 Months of Hepatocellular Carcinoma Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 102, 1063-1069.

Mendiratta-Lala M, Masch W, Shankar P.R, Hartman H.E, Davenport M.S, Schipper M.S, Maurino C, Cuneo K.C, Lawrence T.S, Owen D. (2019), Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Hepatocellular Carcinoma Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy: Long Term Imaging Follow-Up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 103, 169-179.

Omata M, Cheng A, Kokudo N, Kudo M, Lee J.M, Jia J, Tateishi R, Han K.H, Chawla Y.K, Shiina S, et al. (2017) Asia-Pacific clinical guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Hepatol. Int*, 11, 317-370.

Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Kobayashi K, Ochi Y, Suzuki Y, Fuchinoue K, Yoneda M, Kenmochi T, Okubo Y, et al. (2016) Evaluation of contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma prior to and following stereotactic body radiation therapy using the CyberKnife system: A preliminary report. *Oncol. Lett*, 11, 208-212.

Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, Imajo K, Aoki Y, Saito H, Kunieda E. (2016), Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer*, 122, 2041-2049.

論文目録

I 主論文

Use of Contrast-Enhanced Ultrasound with Sonazoid for Evaluating the Radiotherapy Efficacy for Hepatocellular Carcinoma

Funaoka, A., Numata, K., Takeda, A., Saigusa, Y., Tsurugai, Y., Nihonmatsu, H., Chuma, M., Fukuda, H., Okada, M., Nakano, M., Maeda, S.

雑誌名 : Diagnostics vol.11, No.3, Page,486 2021

II 副論文

なし

III 参考論文

なし