

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K10289

研究課題名(和文)肝細胞癌の高精度放射線治療効果を高めるための放射線性肝障害病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis of radiation-induced liver injury to enhance the efficacy of radiotherapy for hepatocellular carcinoma

研究代表者

岡田 真広 (OKADA, Masahiro)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：20296700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌(HCC)の放射線治療後の肝実質障害(FLR)の病理的所見を明らかにするため5例で検討した(1例は切除、4例は生検、1.5、3、13.5、14か月後)。肝細胞癌(HCC)の放射線治療後の肝実質障害の病理的所見をまとめると放射線治療後の組織学的変化は、初期段階ではまず類洞内皮が消失し、類洞壁に不規則な網目状の染色パターンが見られ、次に肝細胞が萎縮・脱落し、網目構造が拡大する。後期になると、1型コラーゲンの増加や前駆細胞からの肝細胞の再生などの変化が見られる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌(HCC)の放射線治療後の肝実質障害の病理的所見を明らかにするため5例で検討した(1例は切除、4例は生検)。肝細胞癌(HCC)の放射線治療後の肝実質障害の病理的所見をまとめると放射線治療後の組織学的変化は、初期段階ではまず類洞内皮が消失し、類洞壁に不規則な網目状の染色パターンが見られ、次に肝細胞が萎縮・脱落し、網目構造が拡大する。後期になると、1型コラーゲンの増加や前駆細胞からの肝細胞の再生などの変化が見られる。我々の研究は今まで明らかでなかった放射線治療後の肝実質障害の病理像を解明し、将来の安全な放射線治療の実現のために寄与できる。

研究成果の概要(英文)：The background liver tissue fragment may be included in biopsy specimens taken for the diagnosis of the hepatocellular carcinoma. Most short term after radiation is 1.5 months. Three points biopsy were performed, 1)non-tumor, 2) S8 SBRT area, 3) S5 early hepatocellular carcinoma suspected area. We noticed next two sinusoidal changes, the endothelium disappearance and the irregularity of the silver impregnation reticulum stain pattern. Liver biopsy of S8 SBRT area, focal fibrosis is observed in HE. Silver impregnation staining showed atrophy and disappearance of hepatocyte. There is some part where degeneration of hepatocytes and sinusoidal endothelium decreased after SBRT 3 and 13.5 months. In silver impregnation prepare some hepatocytes fall out and reticulum frame structure enlarged. There is some focal fibrotic area after SBRT 14 months. Most part are late stage change, atrophy and increased type I collagen fiber. Hepatocyte regeneration from progenitor cells.

研究分野：放射線診断学

キーワード：肝 肝細胞癌 放射線治療 Focal liver reaction RILD CT MR Pathology

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の体幹部定位放射線治療(Stereotactic body radiotherapy ; SBRT)は平成 16 年より保険適応となり、放射線治療の高精度化に伴い、選択的に肝細胞癌への照射が可能となった。SBRT の進歩により、平成 25 年版の科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインでは、肝細胞癌に対する SBRT は他の局所療法の適応困難な肝細胞癌(長径 5cm 以下で転移病巣なし)に対して検討してよいとされており、平成 25 年時点の本邦における保険適応は「原発巣の長径 5cm 以下で転移病巣のない原発性肝癌」である。

肝細胞癌 SBRT における照射範囲と局所的肝反応(Focal liver reaction; FLR)の関係を造影 CT で検討されている。約 50 年前の報告で照射後の肝実質(FLR に相当する部位)に veno-occlusive disease (VOD)が見られるとされている(Reed GB, et al. Am J Pathol 1966)。しかし高度化した放射線治療下において FLR と病理学的所見との相関を見た研究はみられない。

2. 研究の目的

研究目的は、肝細胞癌の放射線治療後に生じる肝実質障害(FLR)の MRI、超音波画像、病理所見を解析し、臨床的な必要性(肝細胞癌の再発確定等)のために肝生検を施行する患者に承諾を頂き、FLR 領域の肝生検も追加してその病理像を明らかにすることである。その知見から安全かつ効果的に放射線治療を遂行できる方法を提案できる。

3. 研究の方法

肝細胞癌の放射線治療後の画像を解析して、FLR の経時的変化を評価する。放射線治療部位と異なる場所の肝細胞癌再発症例で、腫瘍および FLR に相当する肝実質の生検を行い、造影 MRI 検査や造影超音波検査による微細肝血流評価、肝細胞機能、クッパー細胞機能の画像的評価と対比を行う。

4. 研究成果

放射線治療後の Follow up 期間は 33.6 ヶ月(範囲 21-51 ヶ月)であった。放射線治療後 4 ヶ月後以降に全例で FLR が見られた。放射線治療後 10 ヶ月後に 2 症例、放射線治療後 13 ヶ月後に 1 症例で FLR が見られた。

肝細胞癌(HCC)の放射線治療後の肝実質障害の病理学的所見を明らかにできたのは 5 例であった(1例は切除、4例は生検)。

背景の肝組織片は、肝細胞癌の診断のために採取した生検標本に含まれることがある。放射線を受けたのが肝臓であるかどうかは、洞壁の銀含浸染色パターンでの肝組織の組織像で確認した。

症例 1 ; 放射線照射後の最短期間は 1.5 ヶ月である。(1)非腫瘍、(2) S8 SBRT 領域、(3) S5 早期肝細胞癌疑い領域の 3 点の生検を行った。まず、放射線の効果があるかないかで肝組織を比較した。続いて、内皮の消失と銀含浸網状染色パターンの不規則性という 2 つの洞穴の変化に気付いた。S8 SBRT 領域の肝生検では、HE で局所的な線維化が観察される。鍍銀染色では、肝細胞の萎縮と消失が見られた。

症例 2 ; 放射線照射後の期間は 3 ヶ月である。肝細胞癌の生検標本には、非癌組織片が含まれている。肝細胞の変性や類洞内皮の減少が見られる部分がある。鍍銀染色では、肝細胞が脱落し、網目状のフレーム構造が拡大している部分がある。

症例 3 ; 放射線照射後の期間は 13.5 ヶ月後である。生検組織片には、非癌性の肝組織片が含まれている。肝細胞の変性と内皮の減少が見られる。鍍銀染色では、肝細胞が脱落し、網目状の染色パターンが不規則になり、フレーム構造が拡大している。

症例 4 ; 放射線照射後の期間は SBRT14 ヶ月後である。肝細胞癌の診断のために肝生検を行ったが、癌組織はなく、非癌の肝組織のみである。いくつかの局所的な線維化領域があり、

ほとんどの部分は末期の変化で、萎縮とI型コラーゲン線維の増加が見られる。前駆細胞からの肝細胞の再生がみられる。また相対的に初期の変化として、肝細胞の脱落と網目状のフレーム構造の拡大が見られる。

以上の生検所見に切除標本所見（**症例5**）をあわせて考察すると、肝細胞癌の放射線治療後の肝実質障害（FLR）の病理的所見は、初期段階ではまず類洞内皮が消失し、類洞壁に不規則な網目状の染色パターンが見られ、次に肝細胞が萎縮・脱落し、網目構造が拡大する。後期になると、I型コラーゲンの増加や前駆細胞からの肝細胞の再生などの変化が見られる。

FLRの画像的特徴は動脈相での早期濃染域であるが肝動脈の増生によって生じる。この根源にある病理的特徴は肝細胞の脱落、類洞内皮の減少である。過去の報告ではFLRのメカニズムは放射線障害を受けた内皮細胞のアポトーシスである。

今回の我々の研究は、症例数が5例であり十分な症例数とは言えず、また4例は針生検の肝実質評価であるという点で限界があるが、今まで明らかでなかった放射線治療後の肝実質障害の病理像を解明したことで、将来の安全な放射線治療の実現のために有用な結果が得られたと考える。

< 引用文献 >

G B Reed Jr, A J Cox Jr

The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease

Am J Pathol. 1966 Apr;48(4):597-611.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1 . 発表者名 Okada M, Shibutani K, Tsukada J, Toda Y, Takeda A, Numata K.
2 . 発表標題 All manner of things: Hepatocellular carcinoma imaging and therapy
3 . 学会等名 The Radiological Society of North America (RSNA) - Educational Poster Session, Chicago (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Atsuya Takeda, Masahiro Okada, Kazushi Numata
2 . 発表標題 Hepatocellular carcinoma after Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): learning about what is happening in the liver
3 . 学会等名 RSNA (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Masahiro Okada, Atsuya Takeda, Kazushi Numata
2 . 発表標題 Imaging post Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma (HCC)
3 . 学会等名 ECR (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Okada M, Numata K, Takeda A, Tanaka K, Murakami T, Murayama S
2 . 発表標題 Therapy Evaluation of Hepatocellular Carcinoma after Radio-frequency Ablation and Stereotactic Body Radiotherapy by CT, MR and US: Updated Interpretation
3 . 学会等名 The Radiological Society of North America (RSNA) (国際学会)
4 . 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	沼田 和司 (NUMATA Kazushi) (50237799)	横浜市立大学・附属市民総合医療センター・診療教授 (22701)	
研究 分担者	武田 篤也 (TAKEDA Atsuya) (80296699)	東海大学・医学部・客員教授 (32644)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------