

令和元年6月4日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10273

研究課題名(和文)陽子線治療後肝癌の画像変化と治療効果判定方法の研究

研究課題名(英文) Evaluation of hemodynamic change and treatment effect of hepatocellular carcinoma treated by proton beamtherapy

研究代表者

高松 繁行 (Takamatsu, Shigeyuki)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：60547173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、陽子線治療後肝細胞癌の血行動態の変化を時系列で追跡し、再発肝細胞癌に特徴的な経時的変化と、その血行動態を明らかにすることを目的として、陽子線治療後肝細胞癌とその周囲肝実質の変化について、CTやMRI画像を用いて解析した。陽子線治療によって肝細胞癌の血行動態に変化が生じ、かつ陽子線照射を受けた周囲肝実質においても限局的な放射線肝炎を生じ血行動態に変化が生じる。再発肝細胞癌についてはこれらの治療後変化とは異なる特徴的な血行動態の変化を経時的に追うことはできなかったが、再発肝細胞癌自体は通常の古典的肝細胞癌と同じく、動脈相での早期濃染所見を呈することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、陽子線治療後肝細胞癌の画像所見の変化を解析し、陽子線治療後肝細胞癌の治療効果判定方法を確立することを目的とした。陽子線治療後には、肝細胞癌特有の動脈相での早期濃染という血行動態は変化するが、陽子線治療後再増大を来した再発肝細胞癌については通常の治療後肝細胞癌とは異なる血行動態を呈することが示唆され、陽子線治療後再発肝細胞癌を早期診断に導く、一助となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study was to evaluate the changes of diagnostic imaging findings of hepatocellular carcinoma (HCC) after proton beam therapy (PBT) and to analyze the evaluation method of the treatment effect after PBT for HCC. HCCs lost the characteristic of arterial enhancement after PBT, and surrounding liver tissue irradiated by PBT caused a focal radiation hepatitis. The regrown HCC after PBT acquired the arterial enhancement again. This finding may assist the early diagnosis of recurrent HCC after PBT

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：肝細胞癌 陽子線治療 血行動態変化 放射線肝炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝癌は世界的では癌死の 3 番目、日本においては 4 番目に多い疾患である。わが国では C 型肝炎ウイルスに由来する肝癌が約 80%を占めるが、その発生ピークは越えたものと推定されているが、しかしながら欧米では急速な増加傾向がみられ、今後とも世界におけるもっとも重要な制圧すべき悪性腫瘍である。肝癌の中でも肝細胞癌の治療には手術、ラジオ波焼灼療法 (RFA)、肝動脈 化学塞栓療法 (TACE) が中心に行われてきたが、近年コンピューター技術や量子物理学の進歩とともに放射線治療技術も著明に進歩し、X 線による強度変調照射方法や、粒子線治療といわれる炭素イオン線治療や陽子線治療と様々な治療法が行われてきている。これら最新技術により、周囲の正常組織への照射を可能な限り避け、腫瘍に集中的に放射線照射を行うことで、より高い局所制御をもたらしつつ、より低侵襲な放射線治療が可能となってきている。現在先進医療によって行われている放射線治療の一種である粒子線治療においては、日本では炭素イオン線や陽子線治療が臨床的に用いられ、その良好な治療成績が報告されている。しかしながら陽子線治療後の肝癌においては、その治療経過における画像上の変化についての検討がなされていない。我々の予備検討では、図に示すように肝細胞癌の特徴である早期濃染を保ちながら縮小する症例もあれば (図 1)、壊死状に見えて縮小してくる症例もある。(図 2)

図 1 陽子線治療後肝癌の変化

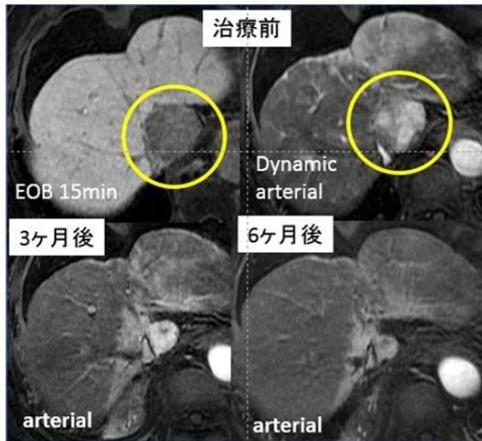


図 2 陽子線治療後肝癌の変化

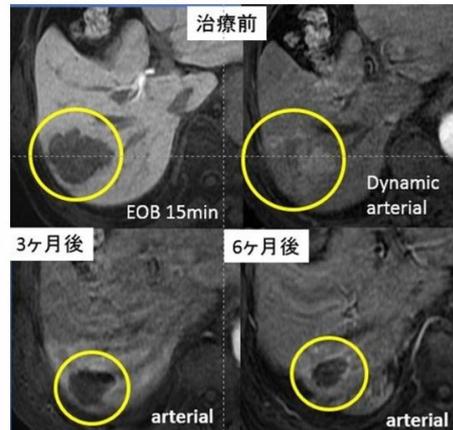


図 1：上段の治療前肝癌においては、EOB 投与後に低信号 (左上) となり、ダイナミック造影にて早期濃染を認める (右上) が、陽子線治療後に徐々に腫瘍縮小を認めるものの、ダイナミック造影にて早期濃染まりが遷延していることがわかる。この後の経過として、本症例は現在まで 2 年間も局所が制御されている。

図 2：上段の治療前肝癌においては、EOB 投与後に低信号 (左上) となり、ダイナミック造影にて早期濃染を認める (右上) が、陽子線治療後にダイナミック造影にて均一な低信号化を呈し、わずかな縮小していることがわかる。この後の経過として、本症例も現在まで 2 年間も局所が制御されている。

また治療効果判定においては、固形癌の国際的治療効果判定基準の 1 つとして、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) が広く用いられているが、肝細胞癌 (HCC) 領域においては、腫瘍縮小効果に基づき判定する RECIST は、HCC に対する直接効果の評価には適さないとの指摘がある。そのため腫瘍壊死による血流低下を判定基準に加えた modified RECIST (mRECIST)、ならびに日本肝癌研究会作成の腫瘍壊死効果と腫瘍縮小効果に基づき判定する肝癌治療直接効果判定基準 (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver; RECICL) が新しい肝細胞癌治療効果判定基準として普及しつつある。しかし陽子線治療後の治療効果判定においては、これらのどの基準が最適であるかの検討もなされていない。そのため今回我々は陽子線治療後肝癌症例における陽子線治療効果と CT や MRI での画像所見の変化を詳細に評価し、治療効果判定における有用な所見を解明する。この研究を行い陽子線治療による肝癌の臨床的な治療効果と画像所見との関連を検討することは今後の肝癌陽子線治療における治療効果判定に新しい展開 (ブレイクスルー) をもたらすものと考えられる。

2. 研究の目的

今回の研究では陽子線治療後肝細胞癌の画像変化に着目し、その変化と治療効果との関連性を評価し、陽子線治療後肝細胞癌における治療効果の予測や、最適な照射方法を確立する。

3. 研究の方法

(1) CT による解析: 造影ダイナミック CT を用いて肝細胞癌との診断に至った造影ダイナミッ

ク CT 画像を元に、肝癌の CT 値から早期相における腫瘍内への造影剤の流入動態を検討する。動脈優位相を中心とした time density curve を各種治療効果判定結果とを比較検討する。陽子線治療後の肝細胞癌結節において、その治癒過程のなかでどのような結節内血流の変化が生じるかを比較した。

(2) MRI による解析：造影ダイナミック MRI 所見の解析：MRI 機器に関しては GE ヘルスケア ジャパン社製の MRI 装置である Signa HDx1.5T 機で撮像し、造影剤は Shering-Bayer 社の primovist(0.25 mmol/ml, 0.1ml/kg)を使用する。T1 強調像(T1WI)および T2 強調像(T2WI)、拡散強調像(DWI)を撮像した。Dynamic MRI は LAVA(Liver Acquisition with Volume Acquisition, 脂肪抑制併用 3D gradient echo T1 強調像)にて造影前、ダイナミック造影画像を撮影。造影前からダイナミック造影後にかけて信号強度(SI:signal intensity)が増強されたかの指標として増強率(造影後 SI-造影前 SI)/造影前 SI)を算出した。各々の画像を治療前後で比較した。

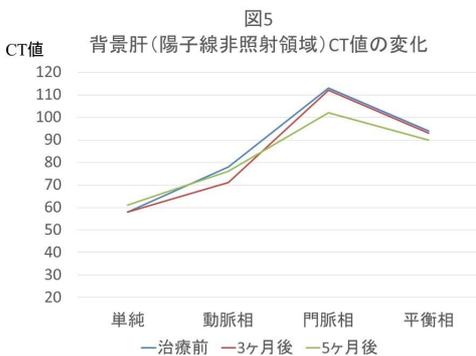
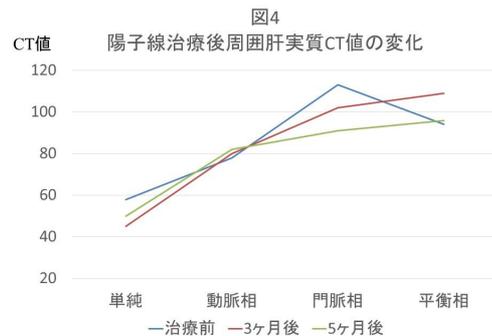
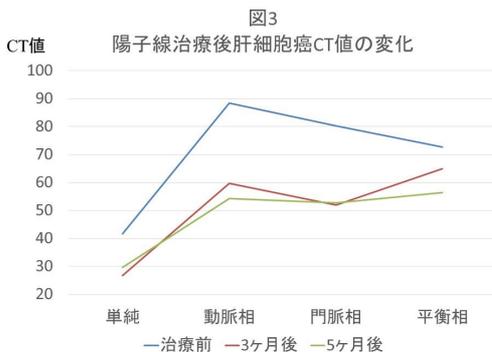
(3)治療効果判定:陽子線治療後治療効果を治療効果判定基準として,RECIST, mRECIST, RECICL を用いて治療後 3 ヶ月、6 ヶ月時点で治療効果を評価し、血行動態の変化との関係性を評価した。

(4)再発肝細胞癌の血行動態について
前述したダイナミック CT、MRI 画像を用いた血行動態の解析を行い、血行動態が治療前とどのような違いがあるかを解析した。

4. 研究成果

(1) CT 画像での治療後肝細胞癌の血行動態の解析

経過観察にて CT 画像が撮影され、解析可能であった 17 例を解析した。肝細胞癌(図 3)とその周囲肝実質は陽子線治療後に低濃度となる(図 4)。肝細胞癌動脈相での染まり自体は経過で残存するが、wash out の所見は消失する。その周囲肝実質は限局的な放射線肝炎により早期の染まりと、平衡相にかけて徐々に染まりが強くなってきている。陽子線照射を受けていない肝実質については血行動態に変化を認めない(図 5)。



このように陽子線治療後の治癒過程や放射線肝炎による時間経過による変化に応じて CT 画像上の血行動態が変化してくることが明らかとなった。

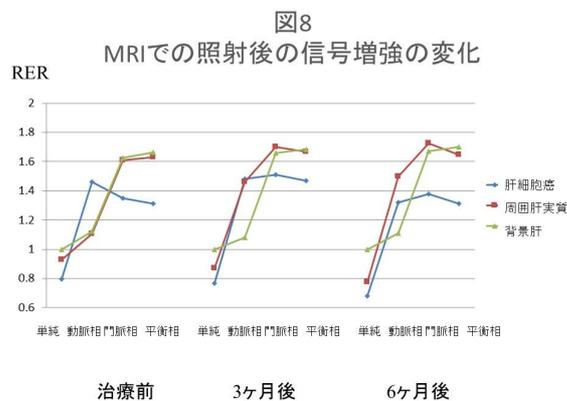
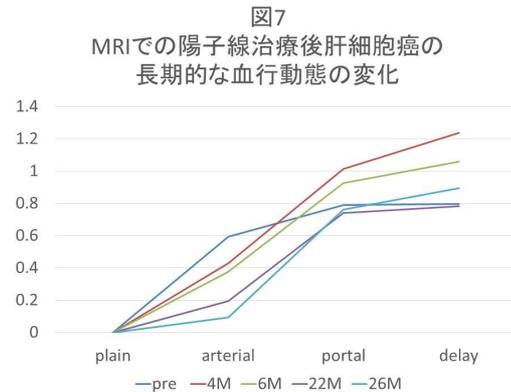
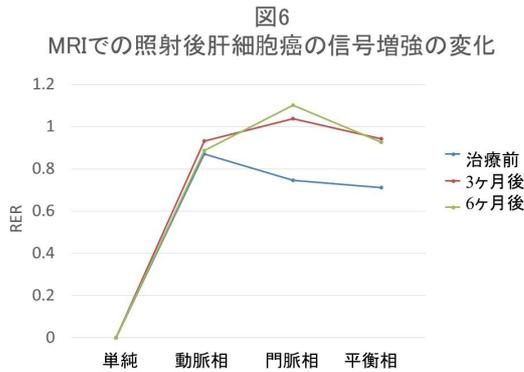
注) CT 撮像時期が症例ごとに異なるため図は代表的な症例を図示した。

(2) MRI 画像での治療後肝細胞癌の血行動態の解析

経過観察にて継続して MRI 画像が取得可能であった 18 例を解析した。

陽子線治療後には肝細胞癌はT1WIでは低信号のままだが、T2WIと拡散強調画像では低信号化してくる。陽子線照射を受けた周囲肝実質は限局的な放射線肝炎によりT1WIにて低信号化し、T2WIで淡い高信号を呈するようになる。肝細胞癌の血行動態の変化として、肝細胞癌特有の動脈相での濃染、そして門脈相で造影剤の内部washoutという特徴は治療後数か月から半年間の経過で変化(図6)し、陽子線照射後は動脈相での染まりは残存し、門脈相、平衡相にかけて徐々に染まりが強くなるようになる。この変化は治療後数年間の経過(図7)で持続するものの、治療後肝癌自体の染まり自体は徐々に低下してくる。図8では、照射後肝癌と周囲肝実質と陽子線照射を受けていない背景肝臓の治療後3、6か月後の比較を示す。

陽子線照射を受けた周囲肝実質は、限局的な放射線肝炎により、動脈相から門脈相、平衡相にかけて徐々に染まりが強くなる所見を呈する。



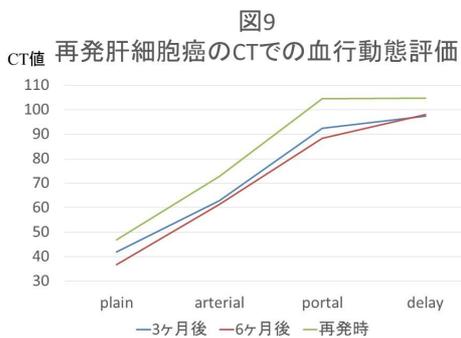
(3) 治療効果判定と血行動態変化の関連性について

MRI画像が解析可能であった18例について解析を行った。治療後3ヶ月時点で10例が部分奏功(PR)、8例が安定(SD)であり、6ヶ月後時点で14例がPR、4例がSDであった。治療後3ヶ月以降に4例がSDからPRへ縮小し、その後の経過で全病巣がPRへの縮小効果を認めた。

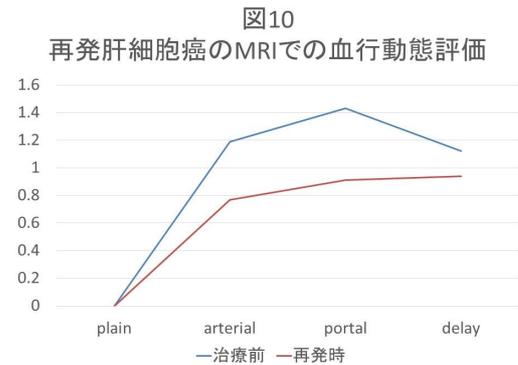
治療効果によらず、個々の症例で血行動態の変化は様々であり、治療後3ヶ月、6ヶ月時点でのPRやSDとの治療効果と、血行動態の変化の関連性については症例数が少なく、明らかな特徴的な所見を見出すことはできなかった。

(4) 再発肝細胞癌の血行動態について

陽子線治療後経過で腫瘍の増大を来した症例を再発肝細胞癌と診断し、6例の画像を解析した。CTにおいては、再発肝癌の血行動態については、治療後肝細胞癌よりも動脈相から門脈相にかけての濃染所見がやや強まるが、治療前に認めた造影剤のWash outの所見が認めなかった。(図9)



MRI 画像の解析では、CT と同じく治療前の肝細胞癌ほどの動脈相での染まりを認めず、門脈相から後期相にかえての造影剤の Wash out の所見を認めなかった(図10)。これらの結果から、治療前の動脈相から門脈相にかけて濃染を認め、平衡相で染まりが停滞状態となるか、やや減少する所見を呈し、通常の肝細胞癌や陽子線治療後肝細胞癌とは異なる血行動態を示したこの変化は腫瘍細胞自体の変化に加えて、周囲の限局的な放射線肝炎によって修飾されている可能性は否定できないと考えられた。



以上から、今回の研究では陽子線治療後肝細胞癌は明らかに治療前とは異なる血行動態を呈するものの、長期的に動脈相から門脈相にかけての染まりは残存する。そしてこの変化は長期的な経年的な経過で徐々に弱くなっていくことが分かった。また陽子線照射を受けた肝実質は腫瘍周囲の限局的な放射線肝炎としての変化を呈する。また治療後再発肝癌については、治療前とは異なる血行動態を呈するが、通常の治療後肝細胞癌とは染まりが異なり、この血行動態の違いが再発肝細胞癌を早期診断に導く、一助となる可能性が示唆された。今後はこの結果をもとにした前向きな臨床研究、更なる症例の蓄積が必要であり、今後の研究の継続が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Mizuhata M, Takamatsu S, Shibata S, Bou S, Sato Y, Kawamura M, Asahi S, Tameshige Y, Maeda Y, Sasaki M, Kumano T, Kobayashi S, Yamamoto K, Tamamura H, Gabata T. Respiratory-gated Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Adjacent to the Gastrointestinal Tract without Fiducial Markers. *Cancers (Basel)*. 2018;10(2). pii: E58.、査読有、doi: 10.3390/cancers10020058.

Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, Yoshida K, Inoue D, Kitao A, Ogi T, Minami T, Kouda W, Kumano T, Fuwa N, Matsui O, Gabata T. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article. *Jpn J Radiol*. 2018;36(4):241-256.、査読有、doi: 10.1007/s11604-018-0728-1.

Takamatsu S, Yamamoto K, Maeda Y, Kawamura M, Shibata S, Sato Y, Terashima K, Shimizu Y, Tameshige Y, Sasaki M, Asahi S, Kondou T, Kobayashi S, Matsui O, Gabata T. Evaluation of Focal Liver Reaction after Proton Beam Therapy for Hepatocellular Carcinoma Examined Using Gd-EOB-DTPA Enhanced Hepatic Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167155.、査読有、doi: 10.1371/journal.pone.0167155.

〔学会発表〕(計3件)

高松 繁行、小坂 一斗、小林 聡、米田憲秀、吉田耕太郎、北尾梓、扇尚弘、熊野智康、松井修、蒲田 敏文、放射線肝炎の画像診断と放射線治療後肝癌の治療効果判定について、第76回日本医学放射線学会総会、平成29年4月13日 - 16日、横浜

Takamatsu S、Pathology and Images of Radiation-Induced Hepatitis、2017 Annual meeting of Chinese Medical Doctor Association for Radiation Oncology、平成29年10月20日 - 10月22日、中国鄭州

高松 繁行、小坂 一斗、柴田 哲志、山本 和高、熊野 智康、松井 修、蒲田 敏文、陽子線治療後肝細胞癌のダイナミック造影 MRI での治療効果による腫瘍血行動態の変化、

第 30 回 日本腹部放射線学会、平成 28 年 6 月 24 日 6 月 25 日、金沢

Takamatsu S、Pathology and Images of Radiation-Induced Hepatitis、RSNA 2016、平成
28 年 11 月 28 日-12 月 4 日、シカゴ

〔図書〕(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高松 繁行 (TAKAMATSU Shigeyuki)
金沢大学・大学病院・講師
研究者番号 : 60547173

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

熊野智康 (KUMANO Tomoyasu) 小坂一斗 (KOZAKA Kazuto)

(4)研究協力者

柴田 哲志 (SHIBATA Satoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。