

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07761

研究課題名（和文）肝細胞がんに対する陽子線治療後の効果判定法の確立

研究課題名（英文）Establishment of evaluation for the response after proton beam therapy for hepatocellular carcinoma

研究代表者

荻野 浩幸（Ogino, Hiroyuki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・高度医療教育研究センター教授

研究者番号：60315885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：肝細胞癌に対する陽子線治療は世界的に普及しつつあり、局所制御率の高さが注目されている。その一方で再発しうる腫瘍が残存しているのかどうかの評価が難しいことが問題点とされている。今回の研究は陽子線治療後の治療効果を正確に行うために照射後のMRI像を詳細に検討するとともに、広く用いられている腫瘍マーカーの動きを明らかにすることで、陽子線治療後再発の性格な効果判定に結びつく知見が得られたと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌に対する陽子線治療後の効果を正しく判定し、本来であれば再発しないのに再発と誤認されて本来必要のない追加治療が行われたり、逆に再発しているのに照射後の変化と考えると腫瘍を増大させてしまうことを防ぐためのMRIと腫瘍マーカーの評価方法を提案できた。

研究成果の概要（英文）：Proton therapy for hepatocellular carcinoma is becoming widespread worldwide, and its high local control rate is drawing attention. On the other hand, the problem is that it is difficult to evaluate whether or not a tumor that can recur remains.

In this study, the MRI image after irradiation was examined in detail in order to accurately perform the therapeutic effect after proton therapy. In addition, as a result of analyzing the movement of widely used tumor markers, we believe that it is possible to accurately determine the effect of recurrence after proton therapy.

研究分野：陽子線治療

キーワード：陽子線治療 肝細胞癌

### 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は世界で5番目に多い腫瘍であり、癌関連死では2番目に多い疾患である。過去数十年で、医療技術の著しい改善と高リスク患者のための確立されたスクリーニングプログラムにより、肝細胞癌患者の予後は改善された。肝切除、ラジオ波焼灼術、肝移植などの治癒的治療後の5年生存率は50~70%と高いものの、併存疾患や併存疾患のためにこれらの治療を受けられたのは20~40%の患者のみである。陽子線治療は、限局的に照射が可能な新しい放射線治療であり肝細胞癌に対する有用性の報告は多い。切除可能な肝細胞癌に対する肝切除例と陽子線治療の非ランダム化比較試験が2017年6月に開始されており、手術に対する陽子線治療の非劣勢が証明されるかどうか注目が集まっている。

陽子線治療は世界的に増加傾向にある一方で、陽子線治療後にCTやMRIを施行した場合、腫瘍および周囲の正常肝臓組織において局所的な炎症性変化が出現することで画像的な評価が難しくなることがあり、腫瘍マーカーにおいても定まった評価法が明らかではなく、再発の見落としや、非再発での追加治療などが行われることが懸念されている。

### 2. 研究の目的

本研究は陽子線治療後の再発の評価方法を明らかとすることを目的とした研究である。特に肝細胞癌の術後およびラジオ波焼灼術再発評価に有用とされる腫瘍マーカーであるAFPおよびPIVKA-II,さらには肝細胞癌の画像診断において最も感度および特異度の高いEOB-MRI画像を用いて、再発の正確な診断方法を確立することである。

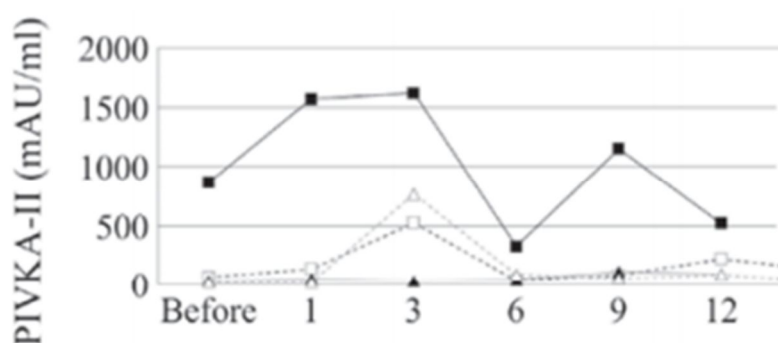
### 3. 研究の方法

2013年から陽子線治療を開始した原発性肝細胞癌に対し治療後1か月目とその後3か月ごとにMRIと腫瘍マーカー(AFPとPIVKA-II)を施行した。MRIでは腫瘍サイズの変化、内部造影の変化、照射野外新規病変の変化を記録した。腫瘍マーカーについては治療前値の20%増加した状況を上昇と定義し、マーカーの経時的変化を記録した。今回の研究対象は十分な経過観察期間を考慮して2016年までに治療を行った97例を中心に解析を行った。

### 4. 研究成果

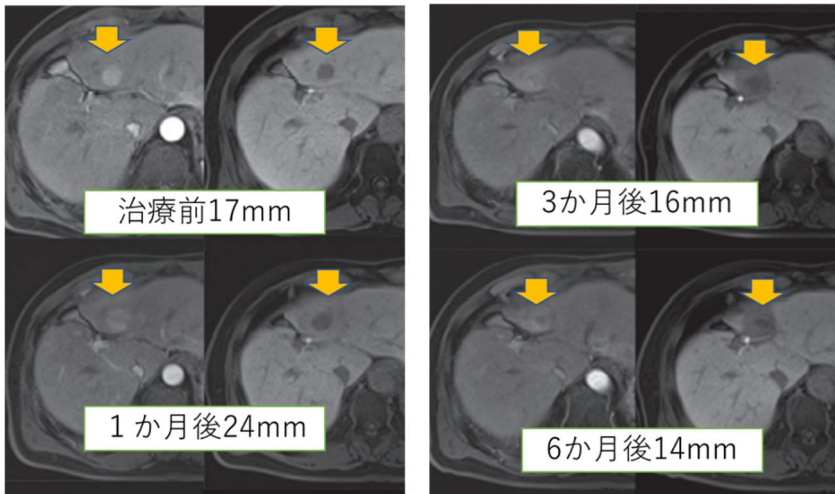
再発のない患者のうち39%にPIVKA-IIでの一過性増加(フレア)を認め、発症時期の中央値は6ヶ月であり、上昇率(上昇前のレベル/上昇前のレベル)は111%(範囲、24~3740%)と大きな幅を有していた。一方、AFPでは5.1%でフレアが観察され、フレアまでの期間の中央値は1か月で、上昇率の中央値は32%(範囲、30~42%)と比較的狭い範囲にとどまることがわかった。

12か月以内に再発した患者はおらず、陽子線治療後1年以内に腫瘍マーカーが上昇した場合であれば再発よりもフレアをまずは考えるべきであることが判明した。そのため腫瘍マーカーが上昇した場合にはその上昇率に着目した再発評価の判定をすべきではなく、上昇時期による見極めが重要であることを見出すことができた。



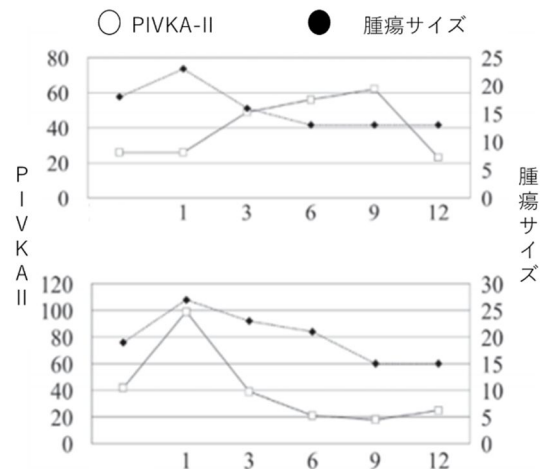
またMRIによる検討では患者の5.1%で陽子線治療後1~3か月においてMRIで病変の一時的な増大を示した。多くの症例において動脈相の造影剤による増強は治療よりも増強は弱く、腫瘍壊死とHCCの増大能の低下を表していると推察している。一過性増大のメカニズムとしては、以前のX線による研究において、放射線照射が鬱血と充血を誘発する可能性があることが示されており、陽子線治療においても同じメカニズムによる腫瘍の一過性増大が生じているのではないかと考えている。

造影早期相 肝細胞相



再発病変と一過性増大での最大の違いは、造影後期相における洗い出しと呼ばれる正常肝実質よりも低信号を呈するかどうかである。再発例では全例で洗い出しが見られたのに対し、非再発例では造影後期相においても洗い出しは全例で見られず、画像による重要な鑑別点と考えている。

腫瘍サイズおよび腫瘍マーカーの動向の関係をみると、腫瘍マーカーと腫瘍サイズの変化が連動しないものと、連動するものがあることも判明した。右グラフ上段のように一過性の増大が収縮に転じたのちに腫瘍マーカーが上昇するパターンと、腫瘍サイズと腫瘍マーカー値が同時に増加したのち減少に転じるパターンがある。いずれのパターンにおいても腫瘍増大の生じる時期は陽子線治療後1年以内と早期であることより鑑別は可能と考えられる。



#### まとめ

肝細胞癌に対する陽子線治療後の腫瘍マーカー値と腫瘍サイズは症例ごとによりの変動幅があることがわかり、腫瘍マーカーの一過性の上昇と腫瘍サイズの一過性の増大は再発と紛らわしい現象ではあるが、いずれの現象も治療後1年以内に生じる現象であり、早期の変化では基本的には慎重に経過観察をすべきである。1年経過後の増大においては造影パターン、特に洗い出しの有無に着目すれば再発の鑑別は可能となることを解明することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshida M, Ogino H, Iwata H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakajima K, Sasaki S, Hara M, Sekido Y, Mizoe JE, Shibamoto Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Transient increases in serum fetoprotein and protein induced by vitamin K antagonist II levels following proton therapy does not necessarily indicate progression of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 3026-3034
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2019.9922.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yasui K, Toshito T, Omachi C, Hayashi K, Kinou H, Katsurada M, Hayashi N, Ogino H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Dosimetric verification of IMPT using a commercial heterogeneous phantom.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys.	6. 最初と最後の頁 114-120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acm2.12535.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasui K, Shimomura A, Toshito T, Tanaka K, Ueki K, Muramatsu R, Katsurada M, Hayashi N, Ogino H.	4. 巻 20
2. 論文標題 A quality assurance for respiratory gated proton irradiation with range modulation wheel.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys.	6. 最初と最後の頁 258-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acm2.12526	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ogino H, Iwata H, Hashimoto H, Nakajima K, Hattori Y, Nomura K, Shibamoto Y.
2. 発表標題 Hydrogel Spacer Injections for Prostate Cancer Patients Undergoing Proton Beam Therapy
3. 学会等名 58th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group
4. 発表年 2019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	原 眞咲  (Hara Masaki)  (50244562)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・高度医療教育 研究センター教授    (23903)	

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
---------	---------