

筑波大学

博士（医学）学位論文

# Imaging findings of hepatocellular carcinoma treated by proton beam therapy

(肝細胞癌の陽子線照射後における画像所見)

2021

筑波大学

高橋 宏彰

# 目次

背景	—————	p.4
第一部 肝細胞癌の陽子線照射後における CT 所見の経時変化と再発予測		
第 1 章 目的	—————	p.6
第 2 章 倫理的配慮	—————	p.6
第 3 章 方法	—————	p.7
3-1 研究対象とした患者	—————	p.7
3-2 再発・非再発グループ分類	—————	p.7
3-3 陽子線治療プロトコル	—————	p.8
3-4 CT プトコル	—————	p.9
3-5 画像解析方法	—————	p.10
3-6 局所再発の予測指標	—————	p.12
3-7 統計解析	—————	p.12
第 4 章 結果	—————	p.13
第 5 章 考察	—————	p.28
第二部 肝細胞癌の陽子線照射後における血管造影所見		
第 1 章 目的	—————	p.36
第 2 章 倫理的配慮	—————	p.36
第 3 章 方法	—————	p.37
3-1 研究対象とした患者	—————	p.37
3-2 血管造影および経動脈的化学療法のプロトコル	—————	p.37
3-3 陽子線治療プロトコル	—————	p.38
3-4 画像解析方法	—————	p.38

3-5 統計解析	————— p.38
第4章 結果	————— p.40
第5章 考察	————— p.49
結論	————— p.52
引用文献	————— p.53
出典	————— p.57

## 略語表

HCC : Hepatocellular carcinoma

PBT : Proton beam therapy

PVTT : Portal vein tumor thrombosis

TACE : Transarterial chemoembolization

TAI : Transarterial infusion chemotherapy

AP : Arterioportal

AV : Arteriovenous

NP : Naive phase

HAP : Hepatic arterial phase

PVP : Portal venous phase

EP : Equilibrium phase

EQD<sub>2</sub> : Equivalent dose in 2 Gy fraction

AD<sub>HCC-IP</sub> : Attenuation difference between the irradiated HCC and the irradiated parenchyma

## 背景

近年、肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma : HCC)に対する陽子線治療(Proton beam therapy : PBT)の良好な治療効果が報告されている(1-9)。HCC 患者の PBT 後の 5 年生存率は 24-48%であり(3, 6)、5 年局所制御率は 80%と報告されている(1, 3)。また、10 cm 以上の巨大な HCC や、門脈腫瘍栓(Portal vein tumor thrombosis : PVTT)を伴った HCC に対しても、PBT の良好な治療効果が報告されている(10, 11)。

PBT 後に撮影された CT・MRI では、治療対象とされた HCC の周囲には PBT 照射野に含まれた肝実質が異常造影効果を呈する領域として観察される。このため、PBT 後 HCC の画像評価においては、照射後 HCC および照射後肝実質の両者の画像所見について理解する必要がある(4, 12-18)。PBT 照射後の肝実質は、非造影 CT で低吸収域として観察され、造影後には早期に濃染され、遅延相でも造影効果が持続する(14)。また、PBT 照射後の肝実質では、肝細胞やクッパー細胞が脱落することから、EOB 造影剤や SPIO 造影剤を取り込まなくなることが知られており(17, 18)、これらの造影剤を用いた場合には、照射後 HCC と照射後肝実質を区別することが困難である。このことから、PBT 後 HCC を評価するには、細胞外液性造影剤のほうが適していると考えられる。

PBT 後の HCC における細胞外液性造影剤を用いた CT・MRI 所見に関してはいくつかの報告がある。Onaya らは、Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA)を用いた MRI 検査において、PBT 後の HCC が腫瘍内に早期濃染・遅延性 washout を示した場合に

は、局所再発が示唆されると報告している(16)。一方、Ahmadiらは、局所再発を認めなかった場合でも、9-36か月間は腫瘍の内部に動脈性造影効果が残存したと報告している(13)。このように、PBT後のHCCにおける腫瘍内の造影効果と局所再発の関係性については、現時点では十分な結論が得られていない。

PBT後のHCCに再発が認められた際には、PBTの再照射や経動脈化学塞栓療法(Transarterial chemoembolization : TACE)、経動脈注入療法(Transarterial infusion chemotherapy: TAI)、全身化学療法が行われる(19)。このことから、PBT後HCCに対してTACE・TAIが施行される頻度は、PBTの今後の発展とともに増加すると予想される。PBT後のHCCに対するTACE・TAIは、複雑な血管解剖をきたすことから手技難度が高い場合が多く、事前に十分な治療計画の立案が必要とされる。しかし、これまでは、PBT後のHCCにおける血管造影所見および手技に与える影響について包括的な報告は行われていない。

今回の研究では、HCCのPBT後の画像所見について異なる二つの視点から解析を行うこととした。第一部では、PBT後HCCのCT所見の経時変化を解析し、将来的な局所再発を予測するにあたり有用な所見を探索する。第二部では、PBT後HCCに対してTACE・TAIが行われた症例の手技内容を解析し、治療方法を考慮する際に重要な血管造影所見を探索する。

## **第一部 陽子線照射後の肝細胞癌における CT 所見の経時変化と再発予測**

### **第 1 章 目的**

本研究では、HCC の PBT 後の造影 CT 所見を解析し、再発腫瘍と非再発病変との間の造影効果の経時変化の相違を比較することで、将来的な局所再発と腫瘍内の造影効果との関係を明らかにする。

### **第 2 章 倫理的配慮**

本研究は筑波大学附属病院の倫理審査委員会の承認を得て行われた。すべての患者の同意の取得は公開文書によって行われた。

## 第3章 方法

### 3-1 研究対象とした患者

筑波大学附属病院で2004年1月から2016年12月の間にPBTが施行されたHCCの患者のうち、治療前後に同院で造影CTが撮影された患者を対象とした。HCCの診断は、病理所見または臨床所見をもとに行われた(20)。PBT施行後1年以内に94%のHCCがCR (complete response)に至ったとの先行研究の結果に基づき(21)、今回の研究ではPBT後1年間の観察期間を選択基準とした。対象として含める患者は、(i) PBT施行後、少なくとも1年は造影CT (follow-up CT)での経過観察が行われていること、(ii) PBT前の造影CT (baseline CT)がPBT開始より3か月前以内に行われていること、(iii) PBT施行前にはHCCに対してこのほかの治療が行われていないこと、を必須条件とした。また、次の条件を満たす病変は除外した：(i) baseline CTで最大径13cmを越える腫瘍(13cmを超える腫瘍では陽子線の一つの照射野では治療できないため)、(ii) baseline CTでPVTTを伴っている腫瘍(肝血流の異常により肝実質の造影効果が照射前から正常とは異なる所見を示すため)、(iii) baseline CTで顕著な動脈門脈シャント (arterioportal shunt : AP shunt) を伴っている腫瘍(前項と同様の理由のため)。

### 3-2 再発・非再発グループ分類

対象とされた病変を、観察期間内の局所再発の有無に基づき、再発グループと非再発グループに分類した。PBT を施行された HCC が、少なくとも 3 回の連続する CT または MRI で増大傾向を示した場合を、局所再発の診断基準とした。局所再発の確定は、放射線腫瘍科、消化器内科および放射線診断科の医師の合意に基づき決定された。再発日は、局所再発が確定された造影 CT の撮影された日とした。

### 3-3 陽子線治療プロトコル

陽子線治療には PROBEAT (Hitachi, Ltd, Japan)、治療計画作成には VQA (Hitachi, Ltd. Japan)を用いた。治療計画は呼吸同期撮影法を用いて呼気時に撮影された 2.5mm から 5mm の厚みの CT 画像をもとに行われた(22)。臨床的標的体積 (clinical target volume : CTV) には照射線量の 95%以上の線量が当たるように設定した。治療プロトコルは大きく次の 3 つが用いられ、患者ごとに照射線量の分割方法が調整された : (i) 77.0 GyE / 35 fr : 消化管から 2cm 以内に腫瘍が位置していた場合、(ii) 72.6 GyE / 22 fr : 肝門部から 2cm 以内に腫瘍が位置していた場合、(iii) 66.0 GyE / 10 fr : 消化管および肝門部のいずれからとも腫瘍が 2cm より離れていた場合。各患者には一週間に 5 回の PBT 治療が行われた。Equivalent dose in 2 Gy fraction (EQD<sub>2</sub>)は下記の計算式によって求めた。

$$EQD_2 = nd \frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta} \quad (n: \text{total fraction (fr)}, d: \text{dose per fraction (Gy)}, \alpha/\beta = 10 \text{ (Gy)})$$

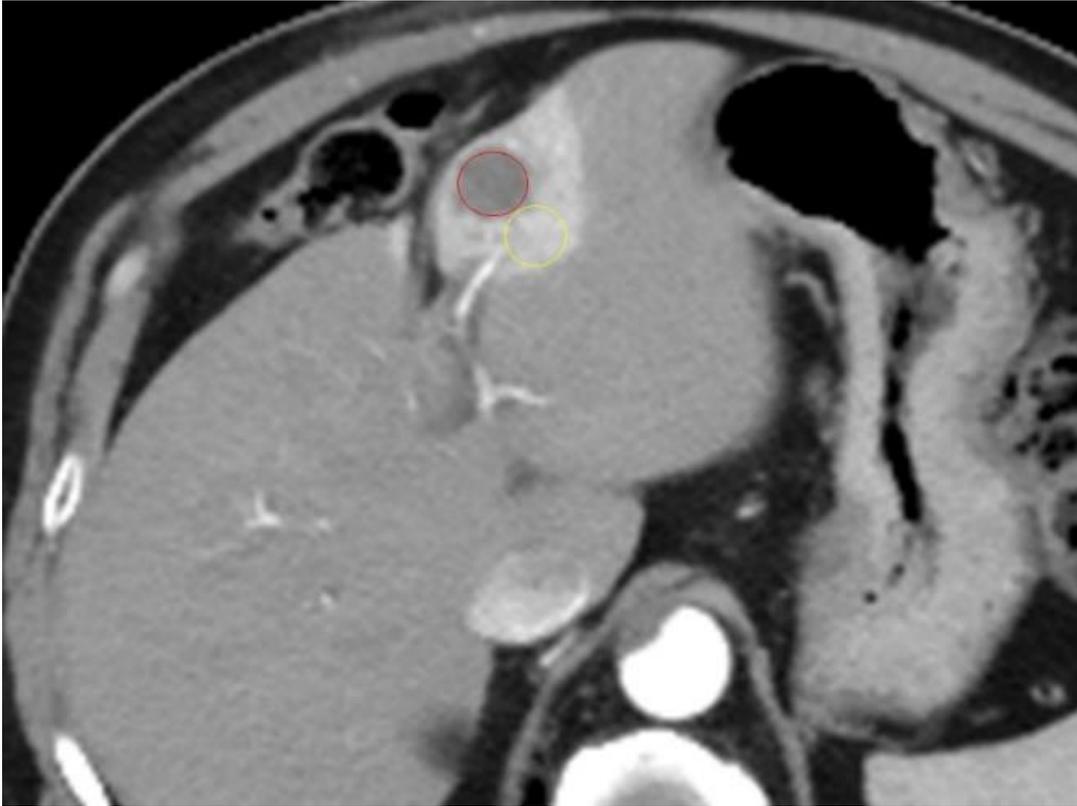
### 3-4 CT プロトコル

Baseline および follow-up の CT は、仰臥位・吸気時呼吸停止下に撮影された。254 列、64 列または 16 列の CT スキャナーを用いた(Brilliance iCT 256,64,14 または Mx8000 IDT 16, Phillips Medical System, Best, The Netherlands)。コリメーション幅は 0.625mm から 1.5mm、ビームピッチは 0.45 から 0.9 であった。経静脈的に造影剤を 600mgI/kg 投与し、30mL の生理食塩水を追加投与した。非造影(Naive phase : NP)および動脈相(Hepatic arterial phase : HAP)、門脈相 (Portal venous phase : PVP)および平衡相 (Equilibrium phase : EP)を撮影した。ボーラストラッキングを用いて、腹部大動脈の CT 値が 150HU に至ってから 10 秒から 15 秒で動脈相の撮影を開始、50 秒後に門脈相、160 秒後に平衡相を撮影した。

### 3-5 画像解析方法

当研究における画像解析は、二人の放射線科医の合意で行われた。5mm スライス厚の CT 画像横断像を用いた。腫瘍の長径、腫瘍の CT 値および照射野肝実質の CT 値を測定した。CT 値は最大の region of interest (ROI)を用いて測定され (図 1)、ROI の長径の下限は 3mm とした。照射野肝実質の ROI は、陽子線照射線計画図を参照し、照射後の肝実質の萎縮変化や照射後肝実質の造影効果の程度を考慮に入れたうえで、照射線量の 90%以上が照射されたと思われる領域に含まれるように設定した。その際に

は、非造影相および3つの造影相をすべて参照した上で、最も適切と考えられる領域に同一の大きさのROIを設定するようにした。非造影相および3つの造影相のすべてにおいて、治療された病変が周囲の肝実質と区別ができなくなった場合は、病変は消失した（disappeared）と定義して、上記の測定対象からは除外した。局所再発の確定以降に撮影されたCTは解析対象から除外した。



**図 1.** PBT 後 HCC の CT 値の測定方法。PBT 照射後の肝実質(黄色)と HCC(赤色)の CT 値を設置可能な最大の ROI を用いて測定した。非造影・動脈相・門脈相・平衡相の各撮影相で同様の測定を行った。ROI の長径の下限は 3mm とした。照射野肝実質の ROI は、照射線量の 90%以上が照射されたと思われる領域に含まれるように設定した。ROI の設定は二人の放射線科医の合意で行われた。

### 3-6 局所再発の予測指標

相対的腫瘍径(relative HCC size)は、baseline CT における腫瘍径に対する follow-up CT における腫瘍径の比と定義した。腫瘍と照射野肝実質の CT 値との差 ( $AD_{HCC-IP}$ : attenuation difference between the irradiated HCC and the irradiated parenchyma) は、腫瘍の CT 値から照射野肝実質の CT 値を差し引いた値と定義した。Relative HCC size および非造影・動脈相・門脈相・遅延相における  $AD_{HCC-IP}$  について、PBT 後 13-24 か月間における、再発・非再発グループ間での有意差の有無を評価した。有意差を認めた指標については、Youden index により算出したカットオフ値を用いて局所制御率を算出した。

### 3-7 統計解析

PBT 開始時の年齢、腫瘍径、PBT 開始からの経過時間、EQD<sub>2</sub> に関するグループ間比較には、Paired t-test を用いた。性別、消失した病変の割合、Child-Pugh score に関するグループ間比較には、Mann-Whitney U test を用いた。Relative HCC size および非造影・動脈相・門脈相・遅延相における  $AD_{HCC-IP}$  に関しても、Mann-Whitney U test を用いてグループ間比較を行った。局所制御率の描出には Kaplan-Meier 曲線を用いた。すべての統計解析は、統計解析ソフトウェア R (R x64, ver 3.3.2)を用い、有意水準は  $P < 0.05$  とした。

## 第4章 結果

2004年1月から2016年12月までにPBTが施行されたHCC 1181病変のうち、96病変が当院において治療前後のCTが撮影されていた。96病変のうち83病変がPBT後1年以上の経過観察が行われていた。83病変のうち81病変がPBT施行から三か月以内にbaseline CTが撮影されていた。81病変のうち68病変が、PBT前にほかの治療が施行されていなかった。68病変のうち、2病変が腫瘍径13cmを越えており、8病変がPVTTを伴っており、7病変がAP shuntを伴っていたため、これらの病変は除外した。最終的には48患者51病変を解析対象とした。このうち17病変がPBT後に再発し、34病変が非再発であった。

再発グループのうち4病変、非再発グループのうち12病変が生検による病理学的な診断が下されていた。それ以外の病変は臨床所見および画像所見に基づいて診断が下されていた。これらのうち、腫瘍の分化度の情報が取得できた病変は、再発グループで1病変（中分化）、非再発グループで2病変（いずれも高分化）であった。

再発・非再発グループの特徴を表1に示す。Baseline CTにおける腫瘍径は再発グループでは14mmから88mm（平均34.8mm、標準偏差19.2mm）、非再発グループでは6mmから73mm（平均29.9mm、標準偏差16.5mm）であった（ $p = 0.326$ ）。PBT施行からの経過観察期間は、再発グループでは374日から2402日（メディアン1069日）、非再発グループでは418日から2923日（メディアン1091.5日）であった

( $p = 0.892$ )。再発グループにおける PBT 開始から再発が確認されるまでの期間は 189 日から 2270 日 (メディアン 497 日) であった。PBT 開始時点の Child-Pugh score は、再発グループでは 5 から 8 (メディアン 5)、非再発グループでは 5 から 10 (メディアン 5.5) であった ( $p = 0.591$ )。EQD<sub>2</sub>は、再発グループでは 74.0 GyE から 91.3 GyE (平均 82.1 GyE、標準偏差 6.5 GyE)、非再発グループでは 75.0 GyE から 94.5 GyE (平均 86.1GyE、標準偏差 6.4 GyE) で有意差が見られた ( $p = 0.046$ )。

各観察期間において CT 撮影された病変数を表 1 に示す。13-24 か月の期間中に CT が撮影された病変は、再発グループでは 17 病変のうち 12 病変、非再発グループでは 34 病変のうち 33 病変であった。このうち再発グループでは 11 病変が計測可能で 1 病変が一時的に消失しており、非再発グループでは 26 病変が計測可能で 7 病変が消失していた。再発グループのうち 5 病変は 1 年以内に再発と診断された。

**表 1-(a). 再発・非再発病変の特徴**

	再発病変			非再発病変			p 値
	総計	測定可能病変	消失病変	Total	測定可能病変	消失病変	
病変数総計	17			34			
各観察期間中に CT 撮影された病変数*							
1-3 か月	9	9 (100)	0 (0)	16	16 (100)	0 (0)	N/A
4-6 か月	15	15 (100)	0 (0)	24	22 (91.7)	2 (8.3)	0.257
7-12 か月	15	14 (93.3)	1 (6.7)	28	23 (82.1)	5 (17.9)	0.319
13-24 か月	12	11 (91.7)	1 (8.3)	33	26 (78.8)	7 (21.2)	0.323
25-36 か月	6	6 (100)	0 (0)	23	16 (69.6)	7 (30.4)	0.127
≥37 か月	4	4 (100)	0 (0)	13	7 (53.8)	6 (46.2)	0.101
病変の特徴							
性別 (男性) *	13 (76.5)			23 (67.6)			0.517
年齢 (PBT 開始時), 歳†‡	71.9 ± 9.6 (55-90)			72.8 ± 7.6 (54-85)			0.752
腫瘍径 (PBT 開始時), mm†‡	34.8 ± 19.2 (14-88)			29.9 ± 16.5 (6-73)			0.326
PBT 施行からの経過観察期間 (メディアン), 日‡	1069 (374-2402)			1091.5 (418-2923)			0.892
PBT 開始から再発が確認されるまでの期間 (メディアン), 日‡	497 (189-2270)						
PBT 開始時の Child-Pugh score (メディアン) ‡	5 (5-8)			5.5 (5-10)			0.591
EQD <sub>2</sub> †‡	82.1 ± 6.5 (74.0-91.3)			86.1 ± 6.4 (75.0-94.5)			0.046

\* : ( )内はパーセント、† : 平均±標準偏差、‡ : ( )内は範囲

**表 1-(b).** 再発・非再発病変の臨床的特徴

	再発病変	非再発病変
病変数総計	17	34
臨床病型*		
HBV (N=6)	2	4
HCV (N=32)	10	22
HBV+HCV ((N=2)	1	1
NBNC (N=7)	2	5
Unknown (N=4)	2	2
背景肝		
Cirrhosis (N=50)	17	33
Unknown (N=1)	0	1 (検体不十分のため)
検査値		
AFP	Median 17 (3 – 17000)	Median 16 (3-1749)
PIVKA	Median 80 (13 – 24962)	Median 28 (9 – 12415)

非造影・動脈相・門脈相・遅延相における  $AD_{HCC-IP}$  の経時的変化を図 2 a-d に示した。

$AD_{HCC-IP}$  が再発グループで非再発グループよりも有意に高値を示した期間は、動脈相では 25–36 か月 ( $p = 0.001$ ) と 37 か月以上 ( $p = 0.029$ )、門脈相では 13–24 か月 ( $p = 0.039$ )、25–36 か月 ( $p = 0.017$ ) と 37 か月以上 ( $p = 0.012$ )、遅延相では 25–36 か月 ( $p = 0.027$ ) であった。Relative HCC size の経時的変化を図 2 e に示した。Relative HCC size は、いずれの期間においても、再発グループと非再発グループとの間で有意差を認めなかった。これらの 5 つの指標 (relative HCC size および非造影・動脈相・門脈相・遅延相における  $AD_{HCC-IP}$ ) のうち、13–24 か月の期間中に再発グループと非再発グループとの間で有意な差を示したものは、門脈相における  $AD_{HCC-IP}$  のみであった。門脈相における  $AD_{HCC-IP}$  は、再発グループで -95HU から -31HU (平均 -21.8 HU)、非再発グループで -117HU から -12HU (平均 -51.7HU) であった ( $p = 0.039$ )。Youden index を用いて算出したカットオフ値は -55HU であった。照射後 13–24 か月の HCC の CT 値の平均は、再発グループにおいて、非造影で  $37.2 \pm 9.5$  HU、動脈相で  $77.5 \pm 36.8$  HU、門脈相で  $86.6 \pm 34.6$  HU、遅延相で  $78.0 \pm 27.4$  HU であり、非再発グループにおいて、非造影で  $39.9 \pm 10.4$  HU、動脈相で  $62.0 \pm 27.9$  HU、門脈相で  $72.5 \pm 27.2$  HU、遅延相で  $69.2 \pm 23.2$  HU であった。一方、照射後 13–24 か月の照射野肝実質の CT 値の平均は、再発グループにおいて、非造影で  $46.2 \pm 11.6$  HU、動脈相で  $79.8 \pm 19.7$  HU、門脈相で  $107.9 \pm 15.0$  HU、遅延相で  $98.6 \pm 12.7$  HU であり、非再発グループにおいて、非造影で  $46.6 \pm$

7.9 HU、動脈相で  $84.3 \pm 17.9$  HU、門脈相で  $119.8 \pm 18.9$  HU、遅延相で  $106.9 \pm 11.8$  HU であった。図 3 では、このカットオフ値で分けられた二つのグループの LTC を Kaplan-Meier 曲線で示した。13-24 か月の期間中の門脈相における  $AD_{HCC-IP}$  が  $-55$  HU 以上だった病変は、23 例のうち 10 例で再発を認めた。3 年および 5 年の LTC はそれぞれ 0.64 と 0.56 であった。一方、13-24 か月の期間中の門脈相における  $AD_{HCC-IP}$  が  $-55$  HU 未満だった病変は、14 例のうち 1 例でのみ再発を認めた。3 年および 5 年の LTC はそれぞれ 0.93 と 0.93 であった。感度、特異度、正診率はそれぞれ 0.91、0.50、0.62 であった。

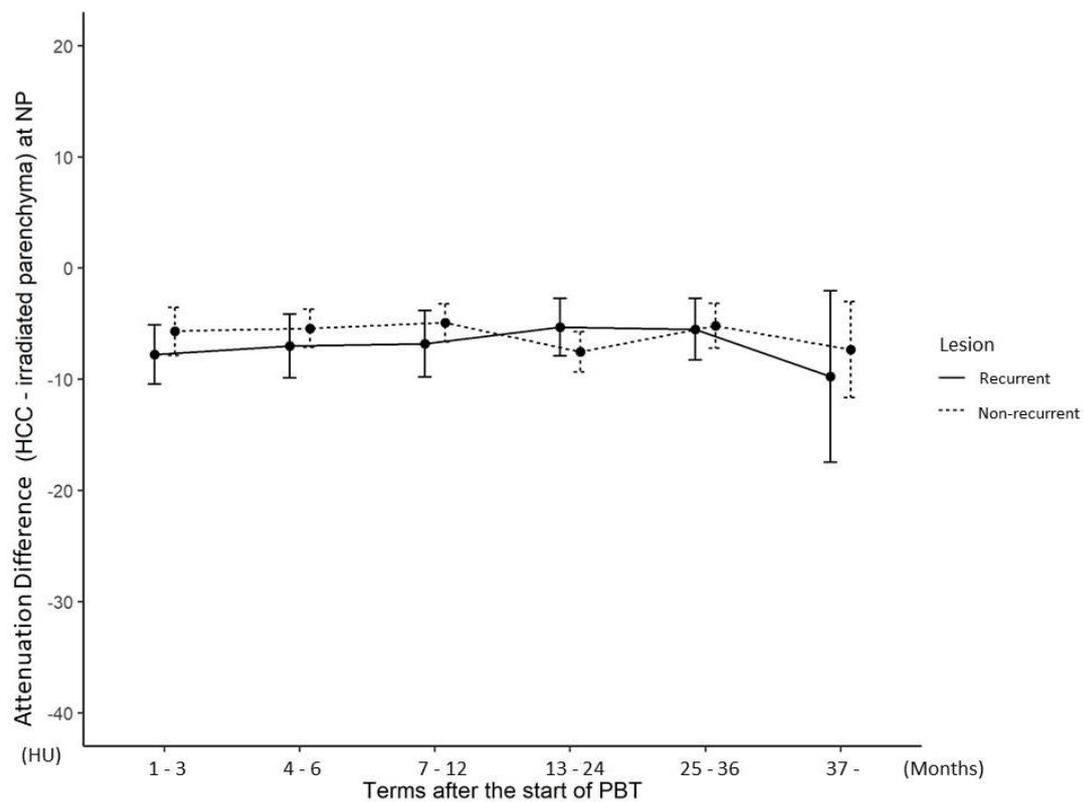


図 2. (a) 非造影(NP)における  $AD_{HCC-IP}$  の経時的変化。13-24 か月の期間中に再発グループと非再発グループとの間には有意な差を認めなかった。

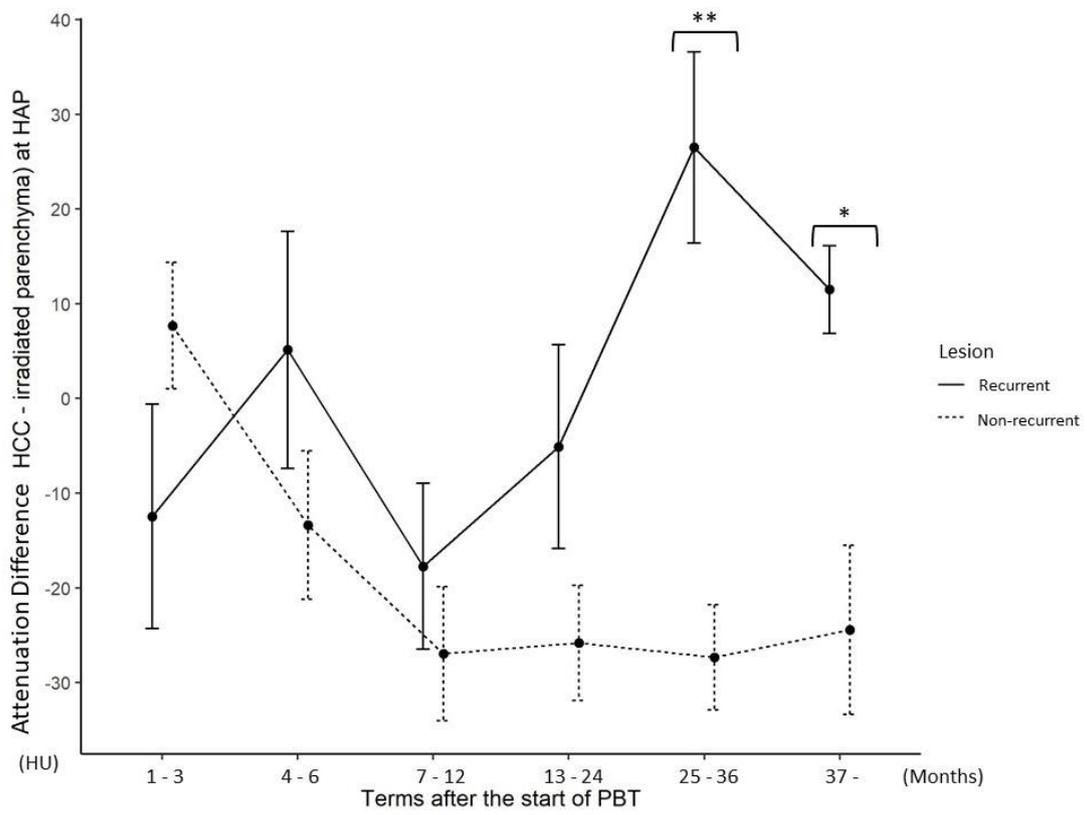


図 2. (b)動脈相(HAP)における  $AD_{HCC-IP}$  の経時的変化。13-24 か月の期間中に再発グループと非再発グループとの間には有意な差を認めなかった。

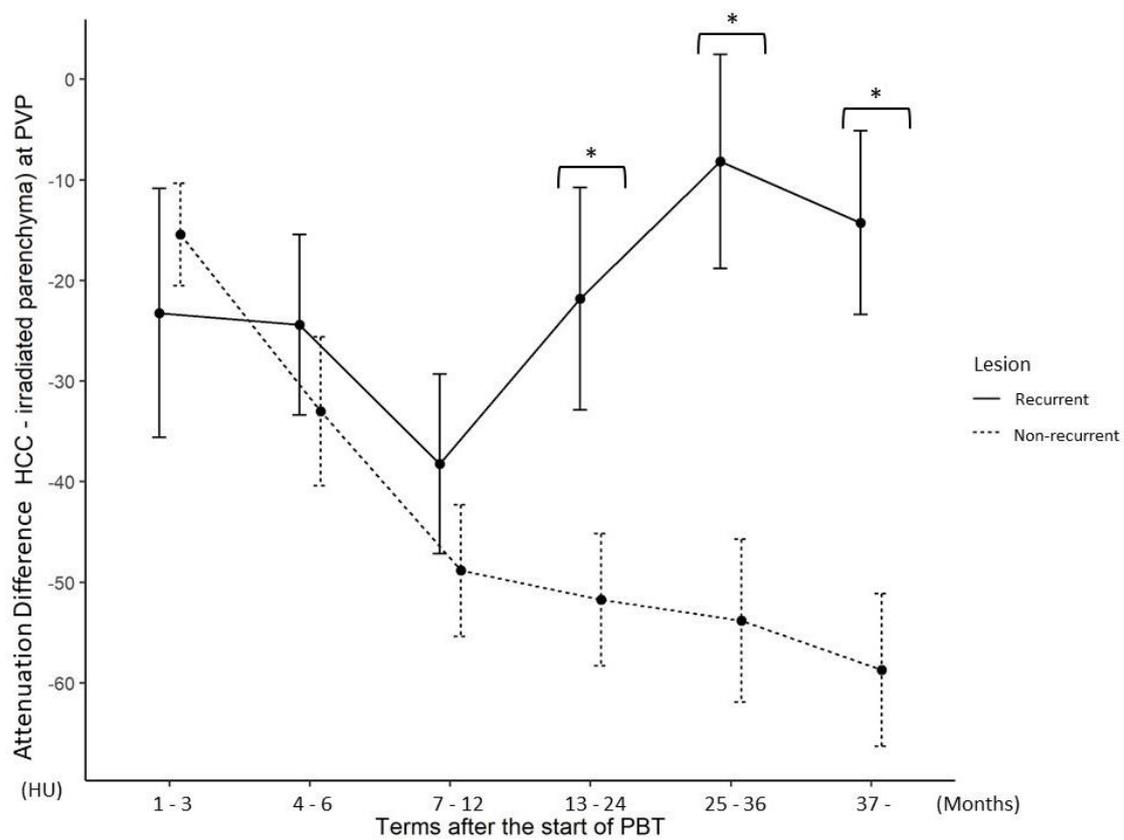


図 2. (c)門脈相(PVP)における  $AD_{HCC-IP}$  の経時的変化。13-24 か月の期間中に再発グループと非再発グループとの間には有意な差を認めた( $p=0.039$ )。

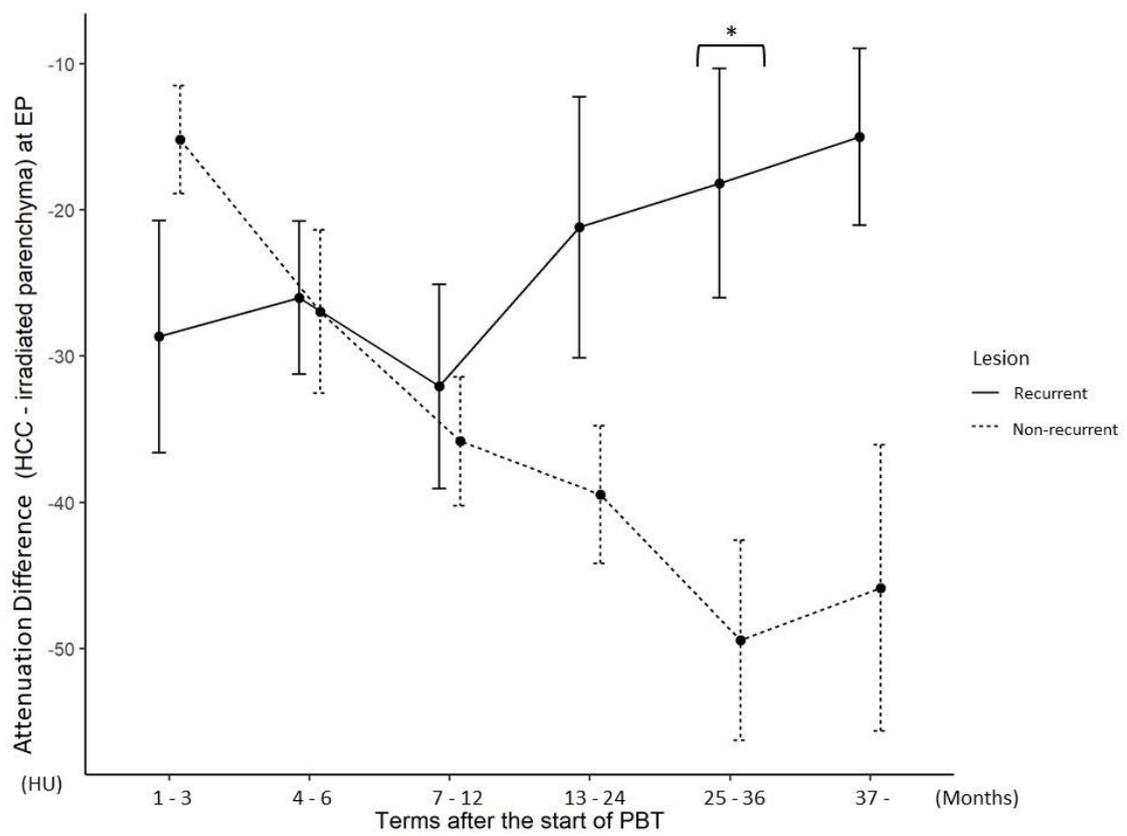


図 2. (d)平衡相(EP)における  $AD_{HCC-IP}$  の経時的変化。13-24 か月の期間中に再発グループと非再発グループとの間には有意な差を認めなかった。

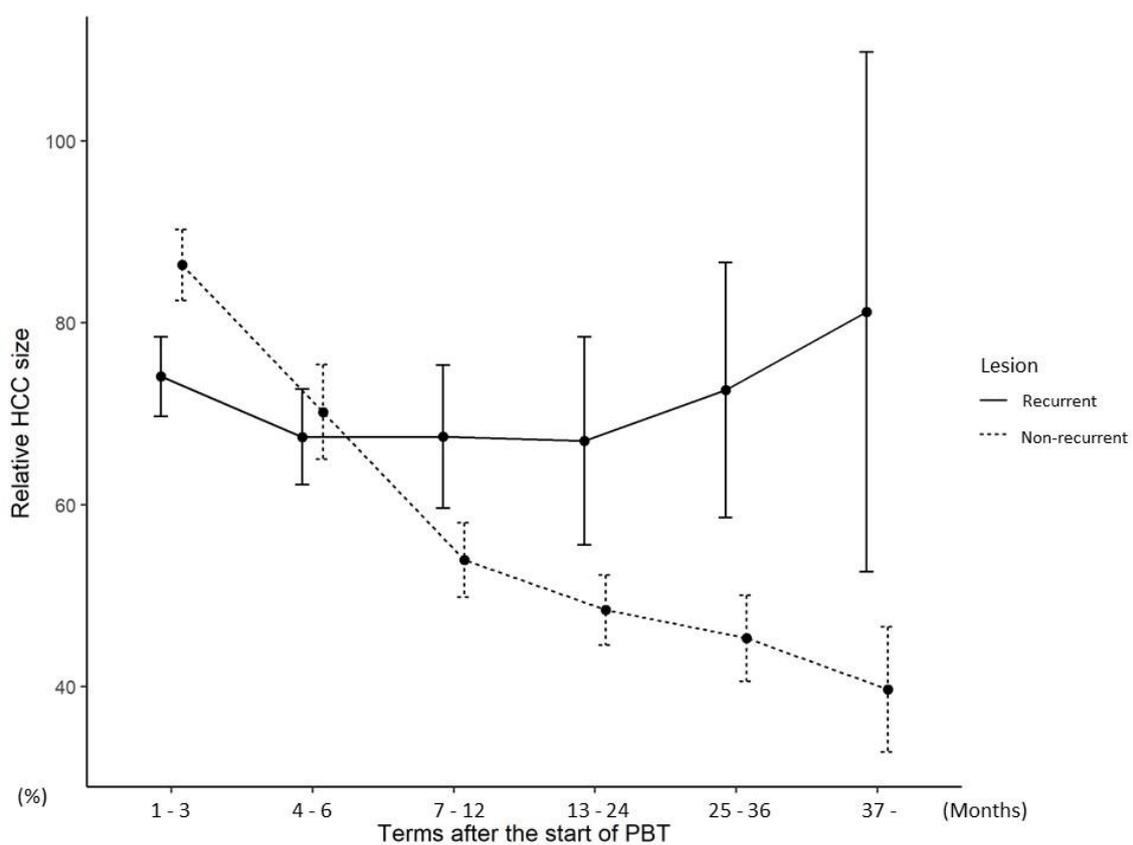
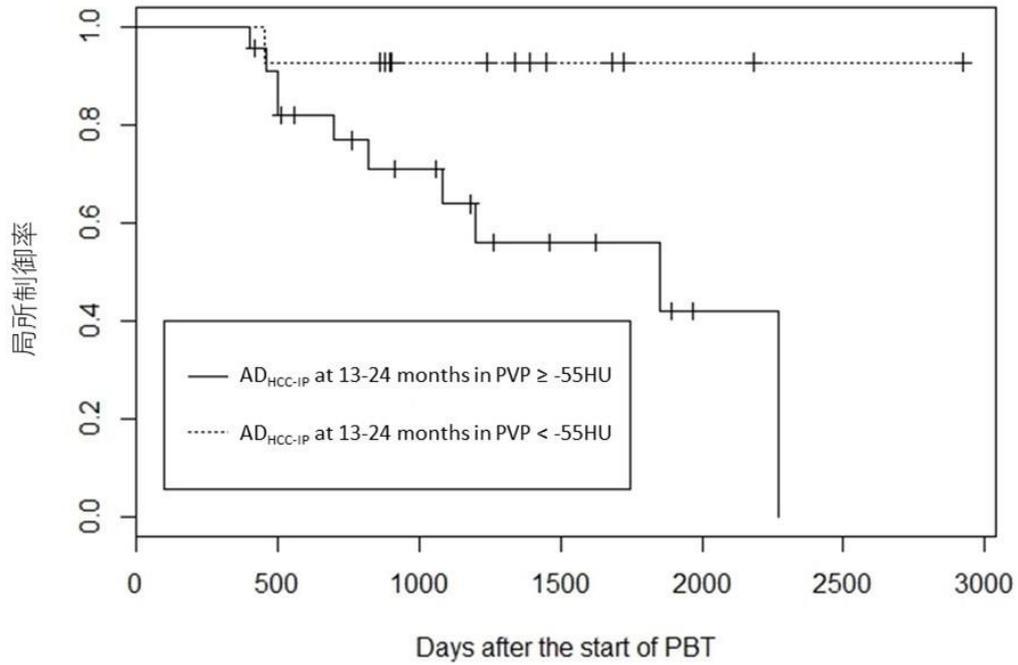
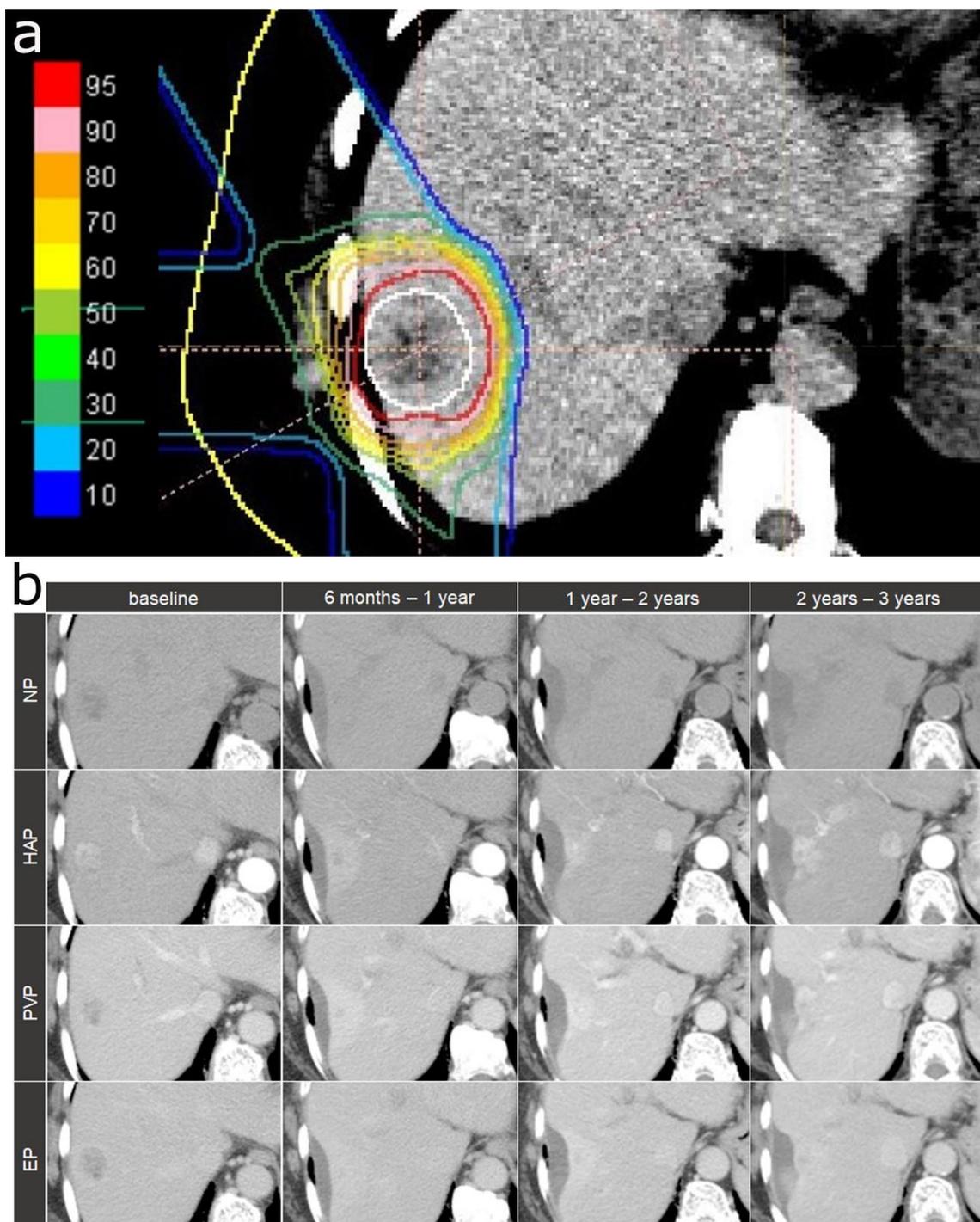


図 2. (e) 相対的腫瘍径 (Relative HCC size) の経時的変化。13-24 か月の期間中に再発グループと非再発グループとの間で有意な差を認めなかった。

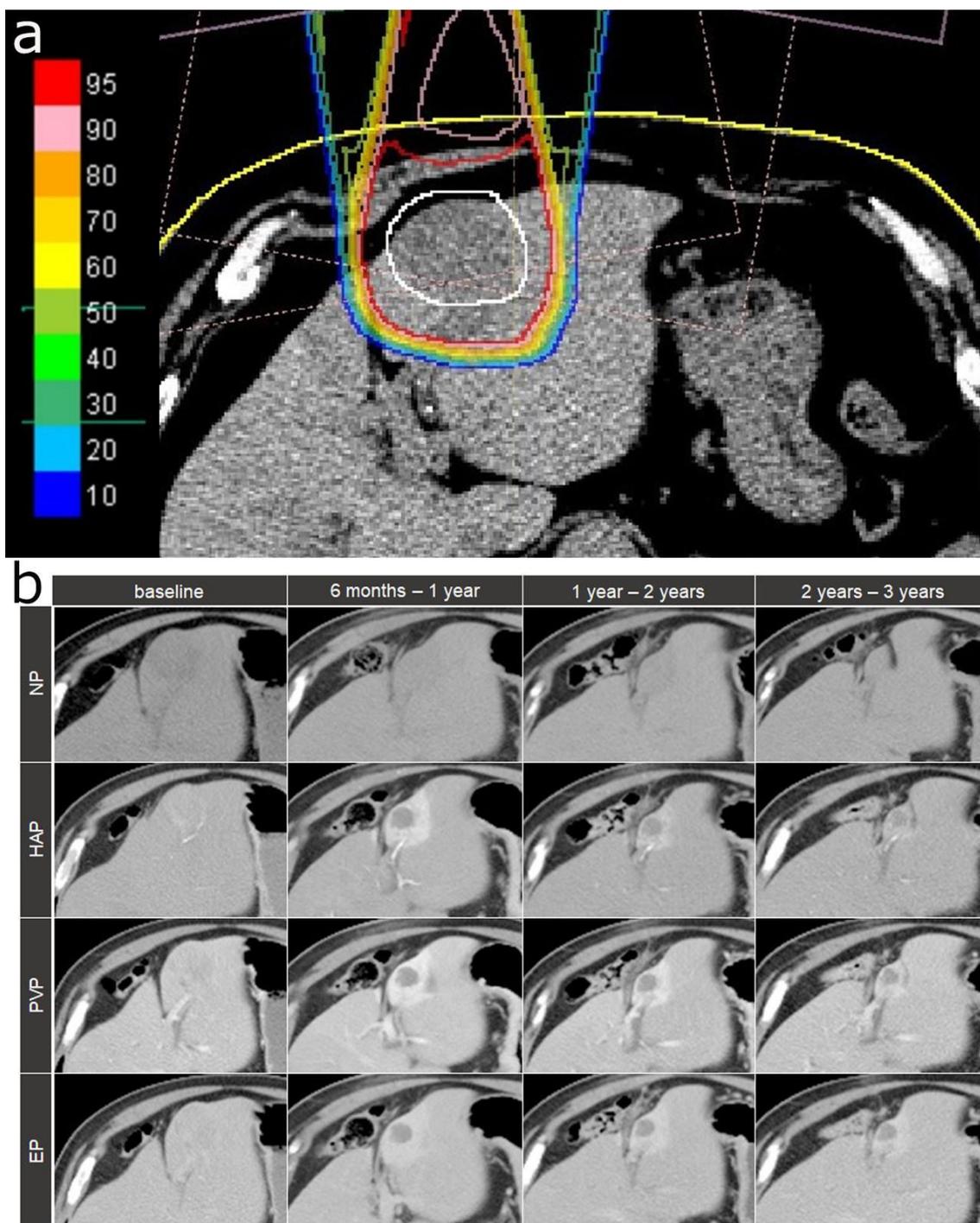


**図 3.** カットオフ値（門脈相(PVP)における  $AD_{HCC-IP} < -55HU$ ）で分けられた二つのグループの LTC を Kaplan-Meier 曲線で示す。13-24 か月の期間中の門脈相における  $AD_{HCC-IP}$  が  $-55$  以上だった病変は、3 年および 5 年の LTC はそれぞれ  $0.64$  と  $0.56$  であった。一方、13-24 か月の期間中の門脈相における  $AD_{HCC-IP}$  が  $-55$  未満だった病変は、3 年および 5 年の LTC はそれぞれ  $0.93$  と  $0.93$  であった。

HCCのPBT後のCT所見の経時的変化について、具体例を図4 および 5に示した。再発症例の経時的CT所見と陽子線照射計画図を図4 a,bに示した。非再発症例の経時的CT所見と陽子線照射計画図を図5 a,bに示した。13-24か月の期間中の門脈相におけるAD<sub>HCC-IP</sub>は、再発例では-21.0 HU、非再発例では-110.0HUであった。



**図4.** (a) 陽子線照射計画図、(b) 再発症例の経時的CT所見。79歳女性。肝S7/8のHCCに対して66 GyE 10 frの陽子線照射を受けた。1-2年後の $AD_{HCC-IP}$ は非造影で-8.0HU、動脈相で-21.0HU、門脈相で21.0HU、平衡相で-8.0HU、Relative HCC sizeは30.4%であった。1080日後に局所再発が確認された。



**図5.** (a) 陽子線照射計画図、(b) 非再発症例の経時的CT所見。68歳男性。肝S3のHCCに対して74 GyE 37 frの陽子線照射を受けた。1-2年後のAD<sub>HCC-IP</sub>は非造影で-23.0HU、動脈相で-53.0HU、門脈相で-110.0HU、平衡相で-62.0HU、Relative HCC sizeは50.0%であった。904日間の経過観察期間中に局所再発は確認されなかった。

## 第5章 考察

当研究では、PBT後のHCCにおいて、照射後1-2年の門脈相におけるAD<sub>HCC-IP</sub>が、将来的な局所再発の予測に有用であると示された。-55HUというカットオフ値を用いた場合、感度は高く(0.91)、特異度は中等度(0.50)であった。このことから、照射後1-2年の門脈相におけるAD<sub>HCC-IP</sub>が-55HU未満のHCCは、将来的な局所再発のリスクが低いといえる。一方、照射後1-2年の門脈相におけるAD<sub>HCC-IP</sub>が-55以上のHCCは、将来的に局所再発が生じるリスクを否定できず、注意深い経過観察が必要といえる。

過去の研究では、陽子線照射に伴い肝静脈が閉塞をきたし、門脈をその領域の排血路として用いるようになることから、照射野肝実質は肝動脈のみで供血されるようになると報告されている(14, 23)(図6)。PBT照射後の再発病変内には腫瘍細胞の増殖が認められるが、通常の被膜構造は破綻している(図7-a)。PBT照射後の肝実質では、小葉構造は破壊されている一方、拡張し壁が硝子化を伴って肥厚した肝動脈が観察される(図7-a,b)。PBT照射後の肝動脈優位となった供血との関連が示唆される所見である。また、照射野肝実質では、細胞外マトリックスの増大やリンパ球浸潤、線維芽細胞増生が認められている(図7-c)。照射肝実質では、肝細胞およびクッパー細胞の脱落がみられ、これらはMRI造影剤であるEOBおよびSPIOの取り込み低下と関連していると考えられる(図7-d,e,f)。

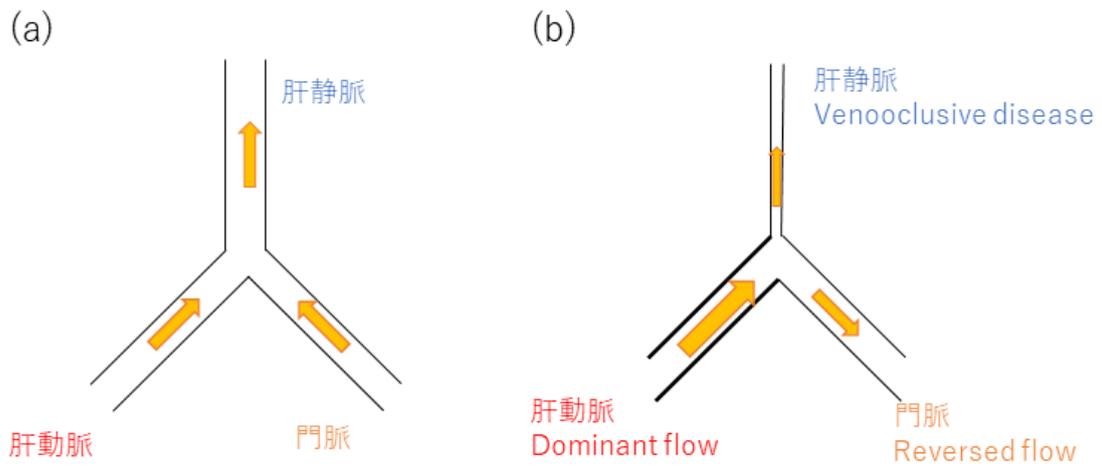
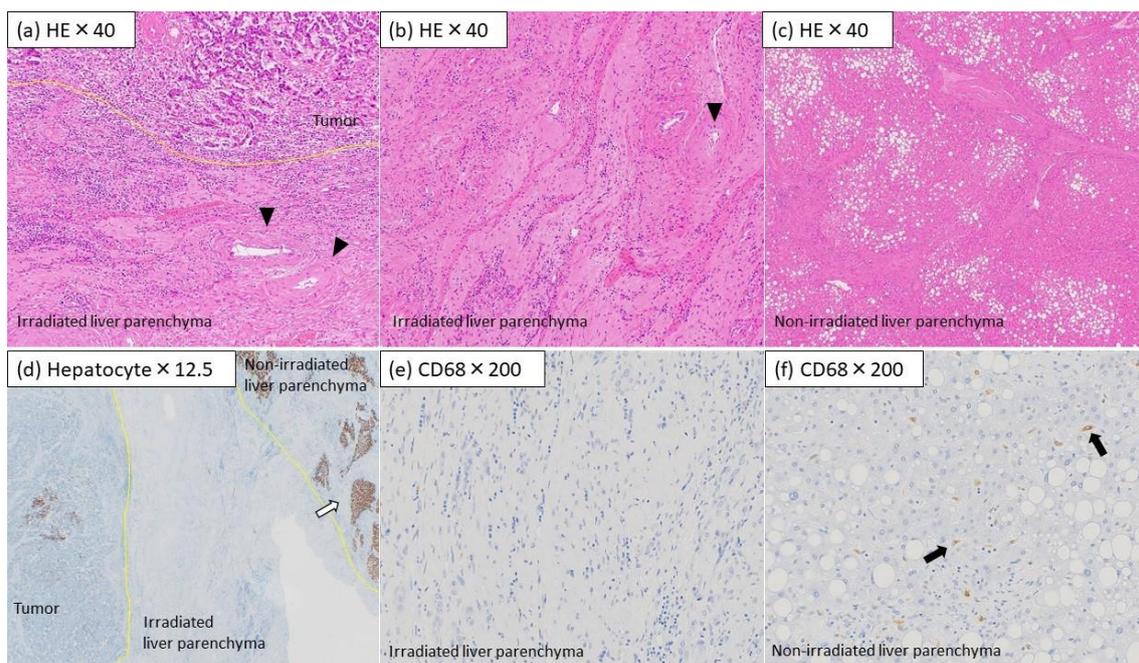


図 6. (a) 正常肝実質では、肝動脈と門脈が供血路となり、肝静脈が排水路となっている。(b)陽子線照射に伴い肝静脈が閉塞をきたし、門脈を排水路として用いるようになることから、照射野肝実質は肝動脈のみで供血されるようになる。



**図7.** 70歳女性。慢性C型肝炎。肝S4のHCCに対してPBTを施行(72.6Gy, 22fr)。33か月後に局所再発の診断となり、腹腔鏡下内側区域切除を施行された。(a)照射後の病変内には腫瘍細胞の増殖が認められる。(a,b) 照射範囲内の肝実質には肝細胞の脱落が認められ、小葉構造は破壊されている。拡張し、壁が硝子化を伴って肥厚した肝動脈が観察される(arrowhead)。細胞外マトリックスの増大や、リンパ球浸潤、線維芽細胞増生が認められる。(c) 照射範囲外の肝実質では、小葉構造は保たれており、肝細胞には脂肪沈着が認められる。(d) hepatocyte抗体による免疫染色では、照射範囲外の肝実質には肝細胞が豊富に認められるが(white arrow)、照射範囲内の肝実質には肝細胞は認められない。(e,f) CD68抗体を用いた免疫染色では、照射範囲外の肝実質にはクッパー細胞が観察されるが(arrow)、照射範囲内の肝実質ではクッパー細胞は認められない。

本研究では、PBT後HCCの局所再発予測には、門脈相が動脈相や遅延相よりも有用であった。動脈相および遅延相における $AD_{HCC-IP}$ は、再発・非再発グループ間で照射後1-2年には有意差がみられず、照射後2年以降で有意差が認められた。本研究で用いた指標 $AD_{HCC-IP}$ は、照射後HCCと照射野肝実質のCT値の差である。これは、造影CTにおいて照射後HCCは必ず照射野肝実質に含まれるため、実際の読影の際にこれらの相対的な濃度差が主観的な造影効果として反映されることを念頭において設定した指標である。このため、この値は照射後HCC自体の造影効果の影響と、照射野肝実質の造影効果の影響の二つを同時に受けることになる。照射後13-24か月のHCCのCT値の平均は、再発グループ、非再発グループともに門脈相のほうが動脈相よりも高値であり、再発グループのほうが非再発グループよりも高かった（再発グループ：門脈相 86.6 HU v.s. 動脈相 77.5 HU, 非再発グループ；門脈相 72.5 HU v.s. 動脈相 62.0 HU）。この原因としては、肝静脈閉塞により、腫瘍内の造影剤のwashoutが遅延したため、造影効果のピークが動脈相から門脈相へ移行した可能性が考えられる(23, 24)。また、治療後腫瘍内にはPBTに伴う線維化が併存することから、腫瘍の造影ピークが通常よりも遅れた可能性もある。一方、照射後肝実質の門脈相におけるCT値は、再発グループのほうが非再発グループよりも低かった(107.9 HU v.s. 119.8 HU)。これは、両グループの間で照射線量が異なることから、非再発グループにおいて放射性肝炎がより顕著に現れた可能性がある。これらの要因が合わさって、再発腫瘍と非再発腫瘍との間で、陽子線

照射後の比較的早期から、門脈相における造影効果の相違が生じたものと思われる。

腫瘍径はPBT後のHCCを評価するうえで別の重要な指標である。経時的な腫瘍の増大は局所再発を示唆する重要な所見であり、当研究や過去の研究でも局所再発の定義に用いられている。しかし、baseline CTにおける腫瘍径に対するfollow-up CTにおける腫瘍径の比（相対的腫瘍径：relative HCC size)は、再発・非再発グループ間で有意差は認めなかった。このため、PBT後のHCCの局所再発を予測する指標としては、造影効果のほうがrelative HCC sizeよりも有用と考えられる。

PBT後の腫瘍の消失も局所再発リスクを評価するうえで重要な指標である。再発グループのなかで、一時的に消失した病変は一例のみで、消失した期間は9-24か月間であった。非再発グループでは、消失した病変の割合はPBTから時間が経過するほど増加した。1-3か月間では0%、4-6か月間では17.9%、7-12か月間では21.2%、13-24か月間では30.4%、25-36か月間では30.4%、37か月以降では46.2%であった。

EQD<sub>2</sub>は再発グループでは非再発グループよりも有意に低値であった(p=0.046)。腸管近傍のHCCへPBTを行う場合にはEQD<sub>2</sub>が低く設定されるため、そのような場合には局所再発のリスクが高くなると言える。このことから、局所再発の画像評価を行う際には、照射線量や腫瘍の位置の確認が重要と考えられる。

定位放射線治療が施行されたHCCでは、照射野肝実質のCT所見が背景肝の機能と相関すると報告されている(25)。また、定位放射線治療で治療されたHCCでは、2年

間のフォローアップ期間中に完全寛解の割合が経時的に増加すると報告されている

(26)。当研究では、再発・非再発グループ間で肝機能に有意な差異は認めなかった。当研究では、2年より以前のCT所見で、将来の局所再発を予測することが示されたが、この当研究の結果がPBTのみならず定位放射線治療でも適応できるのか、将来的な研究が必要である。

一般的に、陽子線治療とX線治療は、放射線が局所に与えるエネルギー量の違い（線エネルギー付与、Linear Energy Transfer:LET）が同程度と分類され、生物学的反応は類似していると考えられている(27)。放射線治療の感受性については、Bergonié-Tribondeau の法則が広く用いられている(28)。その中で一般的に以下の3つが放射線の感受性が高いとされている：①細胞分裂の頻度の高いもの、②将来分裂回数の大 きいもの、③形態および機能において未分化のもの。当研究では、再発グループのうち4/17病変（24%）、非再発グループのうち12/34病変（35%）のみが治療前に生検が行われており、このうち、腫瘍の分化度の情報が取得できた病変は、再発グループでは1病変（中分化）、非再発グループでは2病変（高分化）にとどまった。HCCのPBT治療においても、腫瘍の分化度が高いほど再発が起こりにくいと推定されるが、結論を下すには当研究の症例数は少ない。また、放射線療法に対するHCCの感受性は、様々な分子生物学的要因と関連している。P53遺伝子は、通常であれば放射線照射後の細胞にアポトーシスを誘導するが、腫瘍細胞においてP53の発現低下や変異が存在した場合、放

射線治療に対して抵抗性となると考えられる(29)。また、癌幹細胞の存在は、腫瘍内多様性や転移、再発などと関連しており、癌幹細胞のマーカーであるCD133を発現したHCCの腫瘍細胞では放射線抵抗性を示すとの報告もある(30)。腫瘍細胞から産生されるサイトカインにより放射線抵抗性が高まる可能性も指摘されており、放射線照射後に残存したHCCではVEGFが分泌されて腫瘍のアポトーシスを防ぐとの報告もある(31)。これらの分子生物学的要因を画像診断所見と直接的に関連づけることは困難であるが、治療前の病理学的・分子生物学的評価と治療前後の画像診断を組み合わせることで、より正確な再発予測モデルを構築できる可能性があり、今後の課題と思われる。

当研究にはいくつかの限界が存在する。一点目としては、動脈相の撮影タイミングがボーラストラッキングから10-15秒の間であり、症例ごとにやや異なる。当研究では10年以上におよぶ過去の症例データを採用したため、造影剤投与のプロトコルが時期によって変化しているためである。二点目としては、局所再発の病理的な裏付けが得られていない。実際の臨床状況では、局所再発の診断には必ずしも生検が行われず、臨床情報と画像所見で判断されていることが多い。三点目としては、当研究におけるPBT後HCCのLTCは66%であり、過去の報告よりもやや低い。過去の報告では、5年局所制御率はChild pugh grade Aで94%、Child pugh grade Bで87%、Child pugh grade Cで75%であった(5)。また、当研究では再発・非再発グループ間でEQD<sub>2</sub>の値に有意差が認められたが、過去の研究では三つの照射線量の異なるプロトコル間で局所制御率に差

がなかったと報告されている(3)。この原因としては、当研究では、経過観察が他施設紹介施設で行われた症例が除かれており、当施設で経過観察が行われた患者のみを対象としているため、症例数自体が少ないことが影響したと考えられる。また、大学施設で経過観察をされた症例は、必然的に重症例が多く偏っている可能性があり、この選択バイアスが結果に影響した可能性もある。最後に、当研究では症例数が少ないことから多変量解析が行われていない。また、施設ごとにCTの機種や造影CTの撮影タイミングも異なるため、今回の結果の外的妥当性については今後の検討課題である。筑波大学附属病院にて陽子線照射を受けたのちに他院に転院している症例が、茨城県内に多数存在すると考えられる。今後はこれら他施設に転院して経過観察をされている症例のデータ収集を行い、当研究結果の妥当性を検討することが望まれる。さらに、前方視的な研究も検討されるべきである。その際には、フォローアップの造影CTプロトコルを統一するなど、各専門科間（放射線腫瘍科、消化器内科、消化器外科、放射線診断科）および多施設間での連携が必要である。

## **第二部 陽子線照射後の肝細胞癌における血管造影所見**

### **第1章 目的**

本研究では、以前に PBT が行われた HCC に対して TACE・TAI を行った際の血管造影所見を分析し、特徴的な異常所見やその所見の発生頻度・発生時期を解析し、手技難易度との関連を議論した。

### **第2章 倫理的配慮**

本研究は筑波大学附属病院の倫理審査委員会の承認を得て行われた。すべての患者の同意の取得は公開文書によって行われた。

## 第3章 方法

### 3-1 研究対象とした患者

筑波大学附属病院で2007年7月から2018年6月の間にTACE・TAIが施行されたHCCの患者のうち、37例の患者が次の条件を満たした：(i)肝細胞癌の診断が臨床的または病理学的に下されている(20)、(ii)PBTがTACE・TAIの前に施行されている、(iii)PBT施行前にTACE・TAIが施行されていない。その中から、次の条件を満たす6患者は除外した：(i)TACE・TAI前に肝切除が行われている(n=3)、(ii)TACE・TAI前に焼灼療法が行われている(n=3)。最終的に31例(男性：28例、女性：3例、平均年齢：69歳 [43-84歳])を対象とした。

### 3-2 血管造影および経動脈的化学療法のプロトコル

腹腔動脈および／または上腸間膜動脈から血管造影を行い、総肝動脈または固有肝動脈からcone-beam CT (CBCT)を撮影した。HCCが肝外側副路から供血されている場合、肝外供血路となる動脈を選択した血管造影またはCBCTを撮影した。3-4 Frのシェファードフックカテーテルと、1.7-1.9 Frのマイクロカテーテルを用いた。TACEおよびTAIの治療は、4-10mLのリピオドールに抗癌剤(シスプラチン 50mgまたはエピルビシン 50mgおよびマイトマイシンC 10mg)を混濁して使用した。TACEにおける塞栓物質

として、ゼラチンスポンジ（Gelpart）を使用した。

### 3-3 陽子線治療プロトコル

第一章 3-3 陽子線治療プロトコルを参照。

### 3-4 画像解析方法

それぞれの患者について、次の画像所見の有無について評価した：①照射野  
肝実質の異常造影効果、②腫瘍への栄養血管の蛇行、③肝外からの供血路の発達、  
④動脈門脈 arteriportal（AP）または動脈静脈 arteriovenous（AV）シャント。PBTに伴  
って生じた所見と考えられるシャントであれば、肝内・肝外を問わず所見として数え  
た。また、明らかに陽子線照射野とは異なる部位に生じていた場合は、所見として数  
えなかった。TACE または TAI で標的とした再発病変が、以前の PBT の照射野に含まれ  
ていたかどうかで、二つのグループに分類した。当研究における画像解析は、二人の  
放射線科医の合意で行われた。

### 3-5 統計解析

TACE または TAI で標的とした HCC が、以前の PBT 照射野に含まれていたグル  
ープ（照射野内再発）と、含まれていなかったグループ（照射野外再発）との間での

血管造影所見の割合について、カイ二乗検定を用いて解析した。統計解析は、統計解析ソフトウェア R (R x64, ver 3.3.2)を用い、有意水準は  $P < 0.05$  とした。

## 第4章 結果

31 患者の詳細を表 2 にまとめた。18 患者では照射野内の再発病変に対して TACE・TAI が行われ、13 患者では照射野外の再発病変に対して TACE・TAI が行われた。29 患者では TACE が行われ、2 患者では TAI が行われた。年齢は 43-84 歳（平均 68.5 歳、標準偏差 9.8 歳）であった。過去の PBT 治療回数は 1-4 回（平均 1.3 回、標準偏差 0.6 回）であった。一回目の PBT から血管治療までの期間（メディアン）は 559（34-5,383）日、直近の PBT から血管治療までの期間（メディアン）は 464（34-5,383）日であった。

**表 2.** PBT 後に TACE・TAI を施行された患者の特徴

総患者数	31
治療内容*	
TACE	29 (93.5)
TAI	2 (6.5)
性別（男性）*	28 (90.3)
TACE または TAI 施行時の年齢, 歳†	68.5±9.8 (43–84)
Child-Pugh*	
A	28 (90.3)
B	3 (9.7)
C	0 (0)
過去の PBT 施行回数*	
1	25 (80.6)
2	5 (16.1)
3	0 (0)
4	1 (3.2)
一回目の PBT から血管治療までの期間（メディアン）, 日‡	559 (34–5,383)
直近の PBT から血管治療までの期間（メディアン）, 日‡	464 (34–5,383)
TACE または TAI で治療対象とされた病変	
PBT 照射野内の病変	18
PBT 照射野外の病変	13
PBT に関連する血管造影所見*	
照射野肝実質の異常造影効果	22 (71.0)
腫瘍への栄養血管の蛇行	13 (41.9)
肝外からの供血路の発達	7 (22.6)
AP/AV シヤント	4 (12.9)

\* : ()内はパーセント、† : 平均±標準偏差、‡ : ()内は範囲

再発病変の分類と PBT に関連する血管造影所見を表 3 に示した。PBT 開始時からの経過時間と血管造影所見の頻度を表 4 に示した。PBT 照射野内には次の四つの所見が認められた。①照射野肝実質の異常造影効果、②腫瘍への栄養血管の蛇行、③肝外からの供血路の発達、④AP/AV シヤント。

照射野肝実質の異常造影効果は 22 例に認められた (図 8)。このうち 4 例では、照射野肝実質の異常造影効果のため、再発腫瘍の腫瘍濃染が不明瞭となっていた。これら 4 例においては、CBCT によって腫瘍および栄養血管の同定が可能であった。これら 22 例では、一回目の PBT から血管内治療までの期間 (メディアン) は 629 (109-3163) 日、直近の PBT から血管内治療までの期間 (メディアン) は 466.5 (109-3,163) 日であった (表 4)。

腫瘍への栄養血管の蛇行は 13 例に認められ、いずれも照射野内再発の症例であった (図 8,9、表 3)。これら 13 例では、一回目の PBT から血管内治療までの期間 (メディアン) は 911 (381-2938) 日、直近の PBT から血管内治療までの期間 (メディアン) は 559 (381-2,938) 日であった (表 4)。

肝外からの供血路の発達は 7 例に認められた (図 10)。右下横隔動脈からの供血が 6 例、大網動脈からの供血が 1 例に認められた。これら 7 例は、過去の PBT 照射

はすべて一回のみで、PBT から血管内治療までの期間（メディアン）は 917（418–3,163）日であった（表 4）。

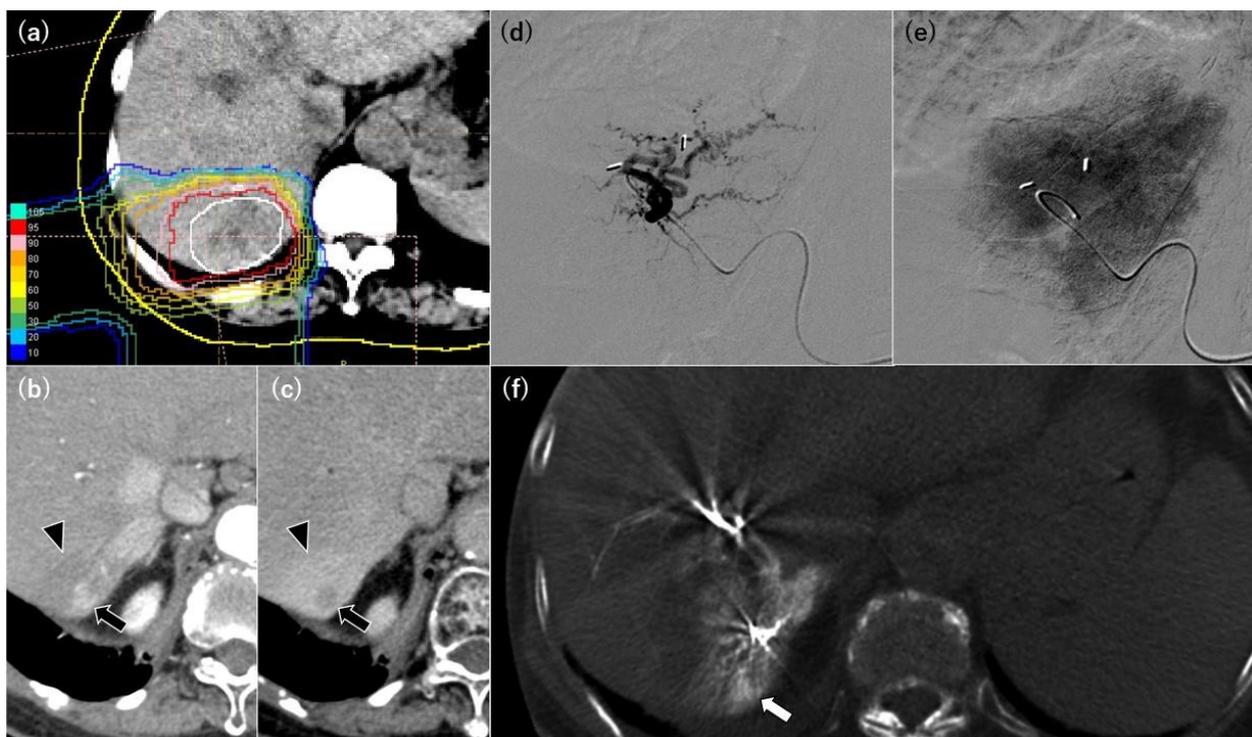
AV/AP シヤントは 4 例に認められ、AP シヤントが 2 例、肝静脈との AV シヤントが 1 例、肺静脈との AV シヤントが 1 例であった(図 10)。これら 4 例は、過去の PBT 照射はすべて一回のみで、PBT から血管内治療までの期間（メディアン）は 588（397–1,443）日であった(表 4)。

**表 3.**再発病変の分類と PBT に関連する血管造影所見の頻度。TACE または TAI で標的とした HCC が、以前の PBT 照射野に含まれていたグループと、含まれていなかったグループとの間での血管造影所見の割合について、カイ二乗検定を用いて解析した。

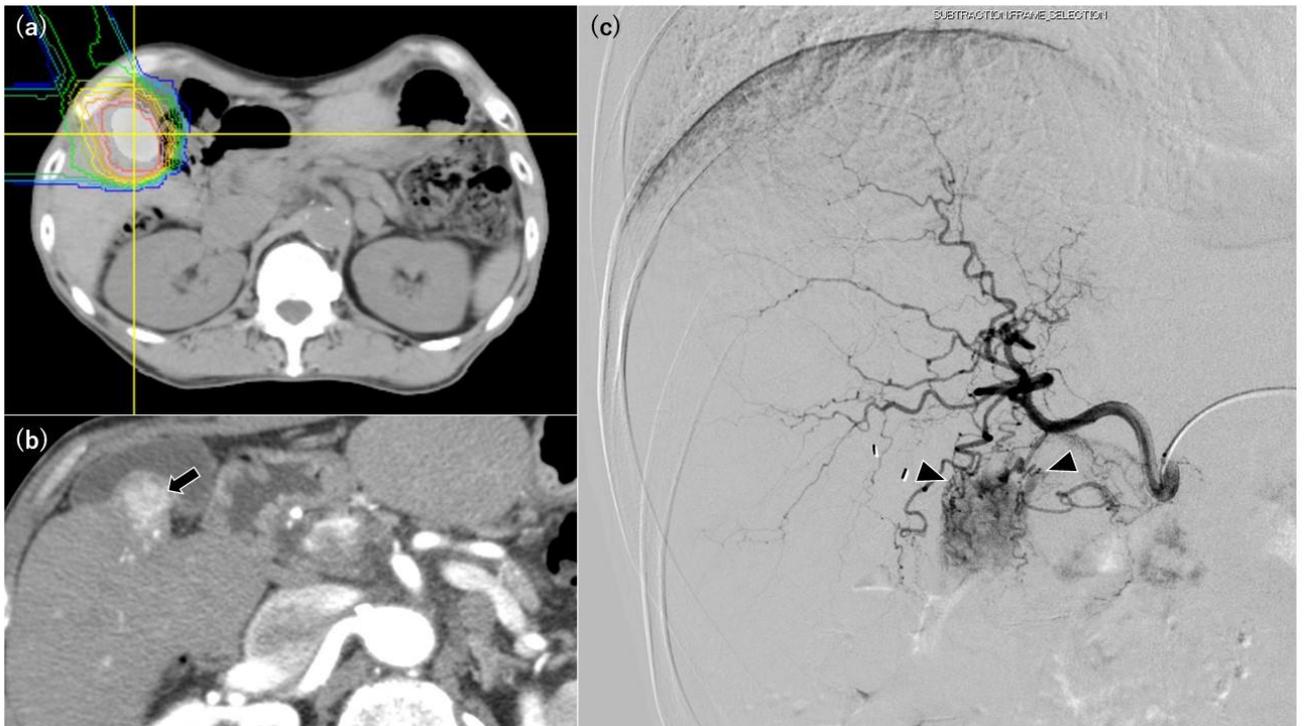
血管造影所見	総計 (n=31)	TACE・TAI の治療対象 が PBT 照 射野に含ま れていたグ ループ (n=18)	TACE・TAI の 治療対象が PBT 照射野 に含まれて いなかった グループ (n=13)	<i>P</i>
照射野肝実質の異常造影効果	22 (71%)	14 (78%)	8 (62%)	0.326
腫瘍への栄養血管の蛇行	13 (42%)	13 (72%)	0 (0%)	<0.001
肝外からの供血路の発達	7 (23%)	5 (28%)	2 (15%)	0.415
AP/AV シヤント	4 (13%)	4 (22%)	0 (0%)	0.069

表 4. PBT 開始時からの経過時間と血管造影所見の頻度。各値はメディアン。( )内は範囲。

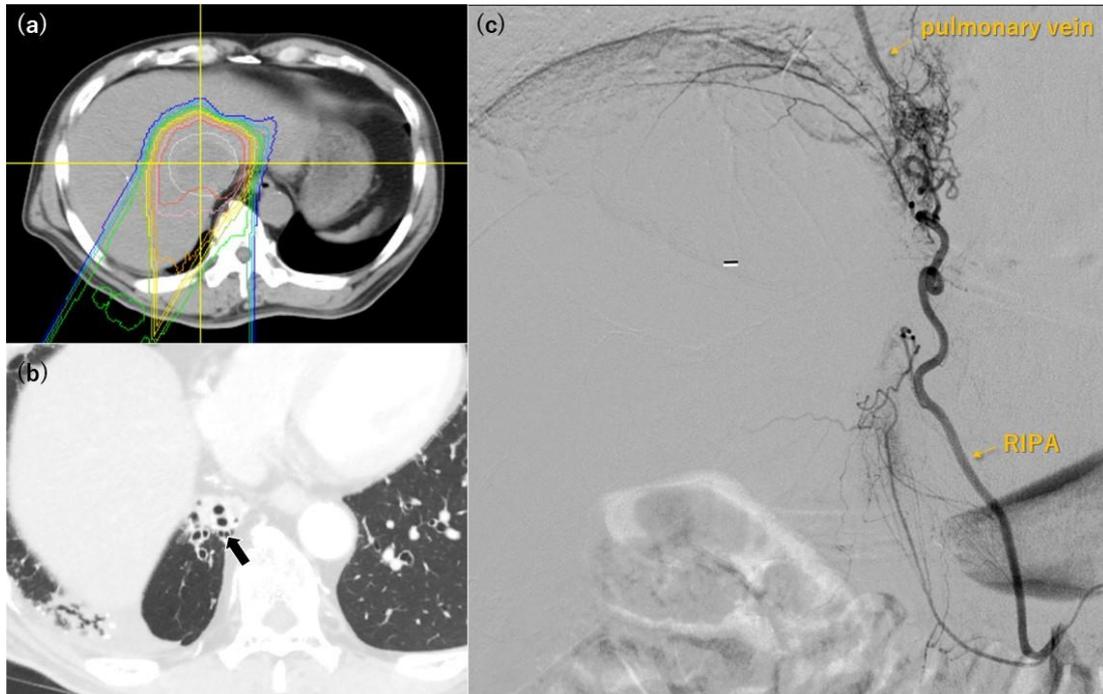
	総計		Single PBT treatment (n=25)			Multiple PBT treatments (n=6)	
	一回目の PBT から血管内治療までの期間, 日	直近の PBT から血管内治療までの期間, 日	N	PBT から血管内治療までの期間, 日	N	一回目の PBT から血管内治療までの期間, 日	一回目の PBT から血管内治療までの期間, 日
照射野肝実質の異常造影効果(n=22)	629 (109–3,163)	466.5 (109–3,163)	17	477 (109–3,163)	5	225 (464–720)	877 (1,274–1,950)
腫瘍への栄養血管の蛇行(n=13)	911 (381–2,938)	559 (381–2,938)	9	699 (381–2,938)	4	466.5 (441–720)	1,284.5 (911–1,950)
肝外からの供血路の発達(n=7)	917 (418–31,63)	917 (418–3,163)	7	917 (418–3,163)	0	N/A	N/A
AP/AV シャント(n=4)	588 (397–1,443)	588 (397–1,443)	4	588 (397–1,443)	0	N/A	N/A



**図8.** 70歳女性。肝S7のHCCに対して過去に二回のPBTを施行されている。一回目は43か月前に(a)、二回目は16か月前にPBT照射が行われている。TACE前の造影CTでは、PBT治療の行われたHCCが早期濃染、遅延相でのwash outを示し、再発が示唆された (b,c, 矢印)。再発腫瘍周囲には照射野内肝実質に遅延性の造影効果を認めた (b,c, 矢頭)。血管造影では再発腫瘍にむけて蛇行血管を認めた(d)。また再発腫瘍の腫瘍濃染は周囲の照射野内肝実質の異常造影効果によって不明瞭となっていた(e)。コーンビームCTにより、再発腫瘍 (白矢印) とその栄養血管を正確に同定することができた(f)。



**図9.** 55歳男性。29か月前にS5のHCCに対してPBT照射が行われている (a)。TACE前の造影CTでは、PBT治療の行われたHCCが早期濃染を示し、再発が示唆された (b, arrow)。血管造影では再発腫瘍は明瞭な腫瘍濃染を認め、腫瘍への栄養血管はいずれも蛇行していた(c)。当症例ではこれらの複数の蛇行する栄養血管のためTACEの治療に難渋した。



**図10.** 66歳男性。48か月前にS8/1のHCCに対してPBT照射が行われている (a)。TACE前のCTでは、PBT治療に伴う放射性肺臓炎が右肺底部内側に認められた (b, 矢印)。血管造影では右下横隔動脈からの肝外供血路が発達しており、さらに右下横隔動脈から右肺静脈へのAV シヤントが認められた (c) AVシヤントの位置は放射性肺臓炎の位置と一致していた。

## 第5章 考察

照射野肝実質の異常造影効果は、PBT 後に認められる血管造影所見のうち最も頻度が高かった (22 例/31 例、71%)。PBT 照射後の肝実質は、非造影 CT で低吸収域と観察され、造影後には早期に濃染され、遅延相でも造影効果が持続する(14)。また、照射後肝実質は、CTAP (CT during arterial portography) では周囲の肝実質と比較して低吸収を示し、CTHA (CT during hepatic arteriography) では高吸収を示すことが知られている(14)。これは、陽子線照射に伴う肝静脈閉塞により排血路が門脈優位となり、供血路として動脈血流が優位になるためと考えられる(14, 32, 33)。当研究では、照射野肝実質の異常造影効果は、早期から遅延性に持続する濃染領域として観察された。遅延性に認められる照射後肝実質の造影効果は、線維化に伴う造影剤の間質内への移行が原因と思われる(18)。これまでの研究では、陽子線照射に伴う肝実質の造影効果は 42 か月ほど経過すると消失することがあると報告されている(14, 32, 33)。当研究では、照射野肝実質の異常造影効果は、PBT 後から比較的早期でも観察されており、過去の研究結果とも一致している。また、照射野肝実質の異常造影効果は、血管造影において偽病変と観察される場合や、腫瘍濃染と重なった場合には腫瘍自体が不明瞭化する場合がある点も注意が必要である。照射野肝実質の異常造影効果のため、再発腫瘍の腫瘍濃染が不明瞭となった場合には、CBCT が腫瘍および栄養血管の同定に有用と考えられる(34, 35)。

腫瘍への栄養血管の蛇行は、照射野内の再発腫瘍でのみ認められたことから、PBT 照射後の局所再発に付随する所見と思われる。PBT 後の HCC の局所制御率は、1 年後には 98%、3 年後には 87%、5 年後には 81%と報告されている(3)。腫瘍への栄養血管の蛇行は PBT 後中後期に認められたが、これは局所再発の時期ともおおむね一致していると思われる。前章考察内の病理所見で示した通り、PBT 照射後の肝実質では拡張し壁が硝子化を伴って肥厚した肝動脈が観察される。また、細胞外マトリックスの増大や、リンパ球浸潤、線維芽細胞増生が認められる(15)。肝動脈優位となった照射野において、動脈壁の肥厚と周囲の線維化の修飾が加わり、腫瘍への栄養血管の蛇行が生じると考えられる。臨床経験上、このような血管の蛇行が認められた場合には、microcatheter の選択が困難になる。そのため、PBT 後の局所再発病変の TACE 治療を行う際には、feeder の形状の把握や選択的 TACE を避けるなどの治療方針を考慮する必要がある。

PBT 照射に伴って肝外からの供血路の発達も認められた。これまでの報告では、繰り返される経動脈的治療に伴い肝動脈が閉塞をきたし、肝外からの供血路が発達することが示されている(36-38)。当研究では、PBT に伴って、大網動脈および右下横隔動脈から肝外供血路の発達が認められたが、肝動脈の閉塞は認められなかった。このため、横隔膜および大網を含む PBT 照射が、肝外供血路の発達を促している可能

性がある。肝外供血路から塞栓術を施行する際には、隣接する臓器へ塞栓物質が流入しないように注意が必要である(36)。

AV/AP シャントの発達は、PBT 後の TACE・TAI において認められる頻度は低いものの、注意が必要な所見である。TACE の際に AV/AP シャントを治療した場合、肺塞栓や肝梗塞をきたす可能性がある(37, 39)。肺静脈とのシャントが存在する場合には脳塞栓の発生にも注意が必要である(40)。塞栓物質がシャント内へ流入することを避ける必要があり、シャントの事前塞栓やバルーンカテーテルを用いた TACE が有用と考えられる(41-43)。

当研究にはいくつかの限界がある。第一に、PBT 治療前に血管造影が行われていないため、今回解析した所見が、一部の症例では PBT 治療前にも存在していた可能性は否定できない。特に肝外供血路やシャントについては、その可能性がある。第二に、PBT 施行から TACE・TAI が行われるまでの期間が症例によって異なる。本来であれば、各所見の発生時期を正確に評価するためには、PBT 後の特定の時期に血管造影を行う必要がある。第三に、何例かの患者は複数回の PBT を受けていたので、照射線量と血管造影所見との相関を調べるができなかった。これらの問題に関しては、今後の前方視的な研究が必要である。

## 結論

本研究では、HCCのPBT治療後における画像所見について探求した。第一部では、PBT後から1-2年後に腫瘍の門脈相における造影効果が十分に低下した場合は、再発リスクが低いと考えられた。一方、上記の診断基準の特異度はそれほど高くはな  
く(0.50)、腫瘍の造影効果が残存した場合でも、必ずしも将来の局所再発をきたすとは  
限らない。今回の研究結果は、HCCのPBT後の経過観察時の治療効果判定および局所  
制御予測に有用と考えられる。また、第二部では、PBT後のTACE・TAIにおいて、①  
照射野肝実質の異常造影効果、②腫瘍への栄養血管の蛇行、③肝外からの供血路の  
発達、④AP・AVシャントの四つの所見について解析した。PBT後HCCにおける  
TACE・TAIの手技難易度は高いが、これらの所見に通暁することで、治療アプローチの  
適切な選択が可能と考えられる。

## 参考文献

1. Sakurai H, Ishikawa H, Okumura T. Proton beam therapy in Japan: current and future status. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(10):885-92.
2. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2017;123(2):240-5.
3. Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1039-45.
4. Kinjo N, Ikeda Y, Taguchi K, Sugimoto R, Maehara S, Tsujita E, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma after proton beam therapy: A case report. *Hepatol Res.* 2016;46(5):483-8.
5. Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2017;108(3):497-503.
6. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res.* 2005;11(10):3799-805.
7. Yoo GS, Yu JI, Park HC. Proton therapy for hepatocellular carcinoma: Current knowledges and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018;24(28):3090-100.
8. Yeung RH, Chapman TR, Bowen SR, Apisarnthanarax S. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(10):911-24.
9. Granovetter M. Proton radiotherapy for primary liver cancers. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):e49.
10. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(12):782-8.
11. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):460-6.
12. Lock M, Malayeri AA, Mian OY, Mayr NA, Herman JM, Lo SS. Computed tomography imaging assessment of postexternal beam radiation changes of the liver. *Future Oncol.* 2016;12(23):2729-39.

13. Ahmadi T, Okumura T, Onaya H, Akine Y, Itai Y. Preservation of hypervascularity in hepatocellular carcinoma after effective proton-beam radiotherapy--CT observation. *Clin Radiol.* 1999;54(4):253-6.
14. Ahmadi T, Itai Y, Onaya H, Yoshioka H, Okumura T, Akine Y. CT evaluation of hepatic injury following proton beam irradiation: appearance, enhancement, and 3D size reduction pattern. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23(5):655-63.
15. Onaya H, Itai Y, Yoshioka H, Ahmadi T, Niitsu M, Okumura T, et al. Changes in the liver parenchyma after proton beam radiotherapy: evaluation with MR imaging. *Magn Reson Imaging.* 2000;18(6):707-14.
16. Onaya H, Itai Y, Ahmadi T, Yoshioka H, Okumura T, Akine Y, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma versus radiation-induced hepatic injury: differential diagnosis with MR imaging. *Magn Reson Imaging.* 2001;19(1):41-6.
17. Takamatsu S, Yamamoto K, Maeda Y, Kawamura M, Shibata S, Sato Y, et al. 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.
18. Takamatsu S, Kozaka K, Kobayashi S, Yoneda N, Yoshida K, Inoue D, et al. Pathology and images of radiation-induced hepatitis: a review article. *Jpn J Radiol.* 2018;36(4):241-56.
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019.
20. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
21. Kim TH, Park JW, Kim BH, Kim DY, Moon SH, Kim SS, et al. Optimal time of tumour response evaluation and effectiveness of hypofractionated proton beam therapy for inoperable or recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2018;9(3):4034-43.
22. Fukumitsu N, Ishida M, Terunuma T, Mizumoto M, Hashimoto T, Moritake T, et al. Reproducibility of image quality for moving objects using respiratory-gated computed tomography: a study using a phantom model. *J Radiat Res.* 2012;53(6):945-53.
23. Murata S, Itai Y, Asato M, Kobayashi H, Nakajima K, Eguchi N, et al. Effect of temporary occlusion of the hepatic vein on dual blood in the liver: evaluation with spiral CT. *Radiology.* 1995;197(2):351-6.
24. Murata S, Itai Y. Hepatic arteriography in patients with hepatocellular carcinoma under balloon occlusion of a hepatic vein draining the tumor-bearing liver parenchyma: useful for arterial infusion treatment? *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(4):1063-4.

25. Sanuki-Fujimoto N, Takeda A, Ohashi T, Kunieda E, Iwabuchi S, Takatsuka K, et al. CT evaluations of focal liver reactions following stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma with cirrhosis: relationship between imaging appearance and baseline liver function. *Br J Radiol.* 2010;83(996):1063-71.
26. Sanuki N, Takeda A, Mizuno T, Oku Y, Eriguchi T, Iwabuchi S, et al. Tumor response on CT following hypofractionated stereotactic ablative body radiotherapy for small hypervascular hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):W812-20.
27. Luhr A, von Neubeck C, Pawelke J, Seidlitz A, Peitzsch C, Bentzen SM, et al. "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an international expert workshop. *Radiother Oncol.* 2018;128(1):56-67.
28. Haber AH, Rothstein BE. Radiosensitivity and rate of cell division: "law of Bergonie and Tribondeau". *Science.* 1969;163(3873):1338-9.
29. Gomes AR, Abrantes AM, Brito AF, Laranjo M, Casalta-Lopes JE, Goncalves AC, et al. Influence of P53 on the radiotherapy response of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(3):257-67.
30. Ji J, Wang XW. Clinical implications of cancer stem cell biology in hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol.* 2012;39(4):461-72.
31. Solberg TD, Nearman J, Mullins J, Li S, Baranowska-Kortylewicz J. Correlation between tumor growth delay and expression of cancer and host VEGF, VEGFR2, and osteopontin in response to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):918-26.
32. Reed GB, Jr., Cox AJ, Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol.* 1966;48(4):597-611.
33. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1980;104(11):584-8.
34. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, et al. Usefulness of cone-beam computed tomography during ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinomas that cannot be demonstrated on angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32(2):255-64.
35. Miyayama S, Matsui O, Taki K, Minami T, Ryu Y, Ito C, et al. Extrahepatic blood supply to hepatocellular carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(1):39-48.
36. Soo CS, Chuang VP, Wallace S, Charnsangavej C, Carrasco H. Treatment of hepatic neoplasm through extrahepatic collaterals. *Radiology.* 1983;147(1):45-9.

37. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol.* 2006;59(3):407-12.
38. Charansangavej C, Chuang VP, Wallace S, Soo CS, Bowers T. Angiographic classification of hepatic arterial collaterals. *Radiology.* 1982;144(3):485-94.
39. Ngan H, Peh WC. Arteriovenous shunting in hepatocellular carcinoma: its prevalence and clinical significance. *Clin Radiol.* 1997;52(1):36-40.
40. Karapanayiotides T, Goulis J, Theodorou A, Anastasiou A, Georgiadis G, Ilonidis G. Lipiodol brain embolism during hepatic transcatheter arterial chemoembolization. *J Neurol.* 2009;256(7):1171-3.
41. Wu H, Zhao W, Zhang J, Han J, Liu S. Clinical characteristics of hepatic Arterioportal shunts associated with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):174.
42. Senokuchi T, Baba Y, Hayashi S, Nakajo M. Embolization of hepatic arteriovenous shunt with absolute ethanol in a patient with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34 Suppl 2:S154-6.
43. Hoshiai S, Mori K, Ishiguro T, Konishi T, Uchikawa Y, Fukuda K, et al. Balloon-Assisted Chemoembolization Using a Micro-Balloon Catheter Alongside a Microcatheter for a Hepatocellular Carcinoma with a Prominent Arterioportal Shunt: A Case Report. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(4):625-8.

## 出典

本学位論文の一部は *British Journal of Radiology*. 2020 Jan;93(1105):20190375. (doi: 10.1259/bjr.20190375)および *Journal of Oncology*. vol. 2019, Article ID 3580379, 2019. (doi: 10.1155/2019/3580379)に掲載された論文の内容を Copyright Clearance Center で手続き後、再利用している.