

20031123

厚生労働科学研究研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
進行肝がんに対する集学的治療に関する研究  
平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成16(2004)年4月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

進行肝がんに対する集学的治療に関する研究	1
門田 守人	

## II. 分担研究報告

1. 進行肝がんに対する動注化学療法の予後因子に関する研究	8
金子 周一	
2. 門脈腫瘍栓を伴う進行肝癌の治療戦略に関する研究	10
髙原 康行	
3. 各種 IFN の肝癌細胞の増殖抑制に関する研究	12
神代 正道	
4. 門脈腫瘍塞栓を合併する進行肝がんに対する IFN+5FU 動注化学療法に関する研究	14
小俣 政男	
5. リザーバー留置における血流変更用コイルに関する研究	17
中村 仁信	

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)  
進行肝がんに対する集学的治療に関する研究  
総括研究報告書

進行肝がんに対する集学的治療に関する研究

主任研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科 教授

研究要旨: 国民病と言われているウイルス性肝炎の終末像である肝細胞癌は極めて予後不良である。特に、脈管侵襲、多発病巣、遠隔転移などをもと高度進行肝細胞癌は治療の対象外とされ、標準的な治療が全く無く、また新しい治療の開発も積極的にはなされていないのが現状である。このような既存の治療が奏功しない、高度進行肝癌に対する新しい治療法の開発は、肝細胞癌全体の予後向上に寄与することは間違いない。

われわれは、数年前より門脈内腫瘍栓をもと高度進行肝細胞癌に対しインターフェロン(IFN- $\alpha$ )併用 5-fluorouracil (5FU) 動注化学療法を施行し、その有効性(約5割の奏効率)について報告してきた。今後この治療を発展させるためには、適切な評価法に基づく本療法の有効性の裏付けが必要であるとともに、それに併行して本療法の作用機序の詳細について解明することが重要課題となる。

本研究においては、臨床的検討として、進行肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の有効性の検証を目的として、Randomized Controlled Trial (以下 RCT) を企画し、本年度より開始した。

また、その一方で本療法の作用機序を、分子生物学的手法や免疫組織学的手法などの方法を用いて、①IFN- $\alpha$  レセプター及びそのシグナル伝達機構、②血管新生因子との関係、③IFN- $\alpha$  の免疫学的機序、特に T 細胞、NK 細胞における各種 Death Ligand とそのレセプターの関与、について検討した。

臨床研究については、分担研究施設と十分に協議し、対象となる進行肝細胞癌を設定し、動注化学療法の手技等を含めた IFN 併用化学療法の方法論の確認のもとに、分担研究施設に主任研究者協力施設 34 施設を加えて臨床試験を開始した。すでに、各施設における倫理委員会への申請・承認などは終了し、臨床試験登録について進行中である。2004 年 3 月末現在、12 症例が既に登録された。

基礎的検討については、①IFN- $\alpha$  レセプター及びそのシグナル伝達機構: 本併用療法時の細胞周期関連分子の遺伝子・蛋白発現に関して、IFN- $\alpha$   $\rightarrow$  IFN- $\alpha$  receptor  $\rightarrow$  JAK kinase  $\rightarrow$  STAT などといった細胞内シグナル伝達分子の発現が本療法の効果に関与するかどうかを Western blot 法にて検討したところ、STAT、Bcl-X1 等の関与が明らかになった。②抗血管新生作用関連分子: nude mouse ヒト腫瘍移植モデルを使用し、固形癌での血管新生について、蛋白レベルでの発現評価(免疫組織染色)を施行したところ、IFN/5FU 併用の方が IFN や 5FU の単剤投与より、腫瘍内の MVD (microvessel-density) を有意に減少し、その機序の一つとして angiopoietin2 が関与していた。③免疫作用関連分子: 本併用療法時の T リンパ球上の TRAIL 発現や腫瘍細胞上の TRAIL receptor (TRAIL-R) の発現を、mRNA レベル(RT-PCR 法)や蛋白レベル(Flowcytometry 法)で評価し、培養肝腫瘍細胞傷害能を検討した。その結果、5FU や IFN は TRAIL-R や TRAIL の発現を増強し、さらに IFN/5FU 併用の方が IFN や 5FU の単剤投与より、培養肝腫瘍細胞傷害能を有意に増強させ、この機序に関する免疫担当細胞は NK 細胞であることが明らかとなった。

以上の結果より、本研究によって“治療抵抗性”の高度進行肝細胞癌に対する新しい治療法が開発が示される可能性が高い。現時点においては、基礎的検討による有用性についてのみ証明されたところではあるが、臨床試験の結果によっては、肝癌治療の“breakthrough”となることが十分に期待される。最近の肝炎ウイルス感染の世界的な広がりを考えると、本研究の成果は本邦のみならず世界的にも極めて重要なものとなると期待される。

## A. 研究目的

本邦のウイルス肝炎（B型、C型肝炎）はその罹患者数は数百万人とも予測され、国民病と言われている。一方、肝細胞癌はウイルス肝炎より発生し、その終末像と言える。本邦における肝細胞癌の年間死亡者数は約5万人で、癌死亡の第3位である。また、就労男性に好発し、社会的にも極めて影響の大きい癌の一つである。ウイルス肝炎罹患者は全世界的に認められ、増加傾向にある。特に、従来少ないとされていた米国においてもC型肝炎罹患者数の増加は著しく、約4百万人とも予測されている。従って、近い将来において急増するであろう、肝細胞癌の克服は本邦のみならず、世界的にみても重要課題と言える。

肝細胞癌に対する治療は手術の他、肝動脈塞栓療法やアルコール注入、熱凝固療法など、数多く開発されてきたが、その多くは比較的早期の癌のみが対象となる治療法であった。このような初期の段階に対する治療のみでは、仮に切除が可能であった症例でもその5年生存率は約50%、無再発生存率ともなれば25%前後と、その根治性に関してははなはだ不十分である。さらなる予後の向上には、既存の治療が効果を示さない、所謂、“治療抵抗性”高度進行肝細胞癌に対して、十分な注意が払われなければならない。

このような状況下で、我々は、予後が数ヶ月と思われる門脈腫内瘍栓（Vp3以上）合併肝細胞癌などの高度進行肝癌に対してインターフェロン- $\alpha$ （IFN- $\alpha$ ）の皮下注と5-fluorouracil（5FU）の動注化学療法をパイロットスタディーとして施行し、その有効性（約5割の奏功率）を報告した。現在までの検討から、他の消化器癌とは異なり、肝細胞癌では特異的にIFN- $\alpha$ の効果が認められ、5-FUと併用することにより、さらなる予後の改善が期待できるのではないかと考えられる。

そこで本研究においては、まず、肝細胞癌治療の経験豊富な施設を中心に、IFN併用の有無によるRandomized Controlled Trial（RCT）を計画し、その有効性を確認すると同時に本療法の作用機序に関する基礎的検討を施行する。そして、その機序解明に基づき、分子標的治療、免疫治療、遺伝子治療を視野に入れた治療抵抗性肝癌に対する新しい治療法へと展開する。このことは今後の肝癌治療の“breakthrough”となる可能性が極めて

高い。

## B. 研究方法

### 1. 臨床的検討

<高度進行肝細胞癌におけるIFN- $\alpha$ 併用化学療法のRCT>

十分なインフォームドコンセントのもと、積極的に治療抵抗性の進行肝細胞癌（IM3, Vp0, 1, 2）に対して、IFN- $\alpha$ の皮下注の有無による5-FUの動注化学療法の有効性の確認の意味で、RCTを施行する。

対象症例の選択基準：

- (1) 進行肝細胞癌（IM3, Vp0, 1, 2）肝内転移が3区域以上に及ぶIM3肝細胞癌で、肉眼的門脈内腫瘍栓を門脈第1次分枝より中枢に認めないもの（Vp3-4は除く）  
いわゆる既存治療（TAEなど）が無効な多発肝細胞癌症例
- (2) 年齢は20歳以上、70歳未満
- (3) 骨髄、肝、腎、心肺機能が十分に保たれ、全身状態（Performance Status：PS）が0、1  
（白血球 $\leq$ 4,000/mm<sup>3</sup>、血小板 $\leq$ 80,000/mm<sup>3</sup>、血清T. Bil $\leq$ 1.5mg/dl、血清AST $<$ 100IU/l、血清ALT $<$ 100IU/l、血清Crnn $\leq$ 1.5mg/dl）

治療方法：

4週間を1クールとする。全症例において、2週間（第1,2週）、5FU300mg/m<sup>2</sup>/日・週5日間を24時間かけて持続動注する。IFN- $\alpha$ 併用群においては、4週間の間、IFN- $\alpha$ を週3回皮下注する。非併用群においては、投与しない。

観察項目：

2クール施行前後における、抗腫瘍効果：

画像診断として、造影CT（multi-detector CT）を、腫瘍マーカーとしてAFP、PIVKA-IIを測定し抗腫瘍効果について検討する。

いずれの症例も、治療効果がないと判定した時点で、他治療への変更は可能である。

### 2. 基礎的検討

<IFN- $\alpha$ レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する検討>

本併用療法時の細胞周期関連分子の遺伝子・蛋白発現をさらに詳細に検討した上で、IFN- $\alpha$ →IFN- $\alpha$  receptor→JAK kinase→STATといった細胞内シグナル伝達分子の発現の多寡等が本療法の効果に関与するかどうかをWestern blot法にて検討した。

#### <抗血管新生作用分子に関する検討>

nude mouse ヒト腫瘍移植モデルを使用し、固形癌での血管新生の評価及び各種の血管新生因子(angiopoietin などの) mRNA レベル(定量的 RT-PCR 法)及び蛋白レベルでの発現量の評価(免疫組織染色)を行った。

#### <免疫学的機序として TRAIL および同レセプター発現の基礎的臨床的検討>

本併用療法時の T リンパ球上の TRAIL の発現や腫瘍細胞上の TRAIL receptor (TRAIL-R) の変化について、mRNA レベル (RT-PCR 法)、蛋白レベル (Flowcytometry 法) で評価した。さらにその抗腫瘍活性について、培養肝癌細胞傷害能を Killing-Assay をもちいて検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 臨床的検討

##### <高度進行肝細胞癌における IFN- $\alpha$ 併用化学療法の RCT>

治療抵抗性の進行肝細胞癌 (IM3, Vp0, 1, 2) の症例において、IFN 併用化学療法の有効性について確認するための臨床第 II 相試験としての RCT (多施設共同臨床試験) を、前述したプロトコールに従い現在施行中である。この全国レベルでの多施設共同臨床試験については、分担研究施設に主任研究者協力施設 34 施設を加えて臨床試験を開始した。すでに、各施設における倫理委員会への申請・承認などは終了し、臨床試験登録について進行中である。2004 年 3 月末現在、12 症例が既に登録された。

#### 2. 基礎的研究

##### <IFN- $\alpha$ レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する検討>

IFN- $\alpha$  レセプター及びそのシグナル伝達機構については、STAT、Bcl-X1 等が関与していることが明らかになった。

##### <抗血管新生作用分子に関する検討>

nude mouse ヒト腫瘍移植モデルにおいては、5FU/IFN 併用により、5FU や IFN の単剤投与より、腫瘍内の MVD

(microvessel-density) を有意に減少させることが分かった。各種の血管新生因子(angiopoietin などの) mRNA レベル(定量的 RT-PCR 法)及び蛋白レベルでの発現評価(免疫組織染色)について検討したところ、angiopoietin2 が MVD の現象に関与している可能性が示された。

##### <免疫学的機序として TRAIL および同レセプター発現の基礎的検討>

5FU は腫瘍細胞上の TRAIL-R の発現を、IFN は、T リンパ球上の TRAIL 発現を増強させることが mRNA レベル(RT-PCR 法)や蛋白レベル(Flowcytometry 法)で証明された。さらに、5FU/IFN 併用使用は、5FU や IFN の単剤投与と比較して、有意に培養肝癌細胞傷害能を増強させ、この TRAIL/TRAIL-R を介した抗腫瘍効果における免疫担当細胞は NK 細胞である可能性が示された。

### D. 考察

既存の治療法により治療効果の認められない進行肝細胞癌に対する 5FU/IFN 併用化学療法の有用性については、われわれや分担研究者により、パイロットスタディーとしてその有用性が報告されてきた。さらに、本研究による全国レベルでの多施設第 II 相臨床試験により、その有用性が証明される可能性は高い。

その根拠の一つとして、基礎的解析ではあるが、IFN- $\alpha$  レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する検討、抗血管新生作用関連分子に関する検討、免疫学的機序として TRAIL および同レセプター発現の基礎的検討の 3 つの異なる検討により、それぞれ 5FU/IFN 併用化学療法の有用性を支持する結果が導かれた。このことは、分担研究者らの基礎的検討により得られた結果とも合致し本療法の可能性について十分に指示される結果であると思われる。

以上の結果をふまえて、臨床試験を施行しその結果を得るのみならず、さらなる作用機序の解明を行うことで、本療法の可能性や有用性を証明するのみならず、さらなる発展の可能性は十分にある。

### E. 結論

5FU/IFN 併用化学療法が本研究によって“治療抵抗性”の高度進行肝細胞癌に対する新しい治療法として証明される可能性はきわめて高い。現時点においては、基礎的検討においてのみ証明されたところではあるが、臨床試験の結果によっては、肝癌治療の“breakthrough”となることが十分に期待される。

### F. 健康危険情報

現時点においては特にはないが、本年度より開始した多施設共同第 II 相比較臨床試験により、肝動注もしくは IFN 皮下注による有害事象が明らかになる可能性はある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M. : Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann Surg Oncol* 10(10) : 1184-1190, 2003
- 2) Kurokawa Y., (Matoba R.), Takemasa I., Nakamori S., Tsujie M., Nagano H., Dono K., Umeshita K., Sakon M., (Ueno N.), (Kita H.), (Oba S.), (Ishii S.), (Kato K.), Monden M. : Molecular features of non-B, non-C hepatocellular carcinoma : a PCR-array gene expression profiling study. *J Hepatol* 39(6) : 1004-1012, 2003
- 3) 永野浩昭, 丸橋 繁, 左近賢人, 門田守人 : 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択. *消化器科* 37(4) : 412-418, 2003
- 4) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝細胞癌の治療方針. *コンセンサス癌治療* 2(3) : 140-143, 2003
- 5) 永野浩昭, 左近賢人, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人 : 多様化する肝癌治療法 2. 外科手術の展開. *Frontiers in Gastroenterology* 8(2) : 37-44, 2003
- 6) 丸橋繁, 左近賢人, 宮本敦史, 永野浩昭, 門田守人 : Stage IV 肝癌に対する治療. *外科治療* 89(2) : 176-180, 2003
- 7) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌の化学療法. *日本消化器外科* 26(9) : 1361-1366, 2003
- 8) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 消化器癌に対する化学療法. *癌と化学療法* 30(12) : 1895-1900, 2003
- 9) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌に対する IFN $\alpha$  併用 5-FU 動注化学療法. *Cancer Frontier* 2003 (Vol. 5) 5:99-104, 2003
- 10) 左近賢人, 永野浩昭, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 丸橋 繁, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人 : インターフェロン併用動注化学療法. *肝胆膵* 46(5) : 583-589, 2003
- 11) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人 : インターフェロン+5-FU による治療. *肝臓* 44(6) : 273-278, 2003
- 12) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人 : II. 腫瘍栓に対する治療 2. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対する interferon  $\alpha$  併用動注化学療法. *外科* 65(8) : 901-906, 2003

2. 学会発表

- 1) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M. : Different effects of interferon- $\alpha$  and - $\beta$  in combination with anti-cancer drugs on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Society of Surgical Oncology 56th Annual Cancer Symposium* 2003. 3.5-3.9. (Los Angeles, CA (USA))
- 2) Damdinsuren B., Nagano H., Sakon M., Yamamoto T., Ota H., Namakoro M., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita K., Dono K., Nakamori S., Monden M. : The differences of the signaling and response to type I interferons in hepatocellular carcinoma cell lines. *54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease* 2003. 10.24-10.28. (Boston, USA)
- 3) Yamamoto T., Nagano H., Sakon M., Damdinsuren B., Ota H., Nakamura M., Wada H., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Yagita H., Monden M. : Tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) and its receptors pathway in a combination therapy with fluorouracil and interferon for advanced hepatocellular carcinoma. *Society of Surgical Oncology 56th Annual Cancer Symposium* 2003. 3.5-3.9. (Los Angeles, CA (USA))

- Angeles, CA (USA))
- 4) Yamamoto T., Nagano H., Sakon M., Damdinsuren B., Ota H., Nakamura M., Wada H., Marubashi S., Miyamoto A., Umeshita K., Nakamori S., (Yagita H.), Monden M.: Involvement of trail/trail receptor pathway in the anti-tumor effect of 5-fluorouracil and interferon-alpha therapy for hepatocellular carcinoma. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease 2003. 10.24-10.28. (Boston, USA)
  - 5) Kurokawa Y., Monden M., (Kato K.): Gene Expression Profiling Analysis for Hepatocellular Carcinoma using PCR-based Array.. 1st ESF-JSPS Frontier Science Meetings for Young Researchers 2003. 10.25-10.31. (San Feliu de Guixols, Spain)
  - 6) 黒川幸典, (的場 亮), 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, (大羽成征), (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の悪性度診断—術後早期残肝再発危険群の予測から—。第103回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 4-6. 6. (札幌市)
  - 7) 黒川幸典, 中森正二, 竹政伊知朗, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内転移再発の遺伝子診断。第 58 回日本消化器外科学会総会 2003. 7. 16-7. 18. (東京都)
  - 8) 黒川幸典, (的場 亮), 竹政伊知朗, 永野浩昭, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, (大羽成征), (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内再発高危険群の選別。第 41 回日本癌治療学会総会 2003. 10. 22-10. 24. (札幌市)
  - 9) Damdinsuren B., 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 門田守人: The role of interferonalpha receptor-2 in antiproliferative effect of type I interferons and its methylation status in hepatocellular carcinoma cell lines. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 4-6. 6. (札幌市)
  - 10) Damdinsuren B., 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 門田守人: The differences of type I Interferons' antiproliferative effects in HCC cell lines. 第 39 回日本肝臓学会総会 2003. 6. 19-6. 20. (金沢市)
  - 11) Damdinsuren B, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 梅下浩司, 堂野恵三, 中森正二, 門田守人: Expression of Interferon alpha signaling components in hepatocellular carcinoma cell lines. 第 6 回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan) 2003. 10. 15-10. 17. (大阪市)
  - 12) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択。第 89 回日本消化器病学会総会 2003. 4. 24-4. 26. (埼玉県)
  - 13) 永野浩昭, 堂野恵三, 丸橋 繁, 小林省吾, 久保田 勝, 山本慎治, 橋本和彦, 後藤邦仁, 太田英夫, 山本為義, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置付けと今後の展望。日本肝胆膵外科関連会議 2003. 5. 14-5. 16. (金沢市)
  - 14) 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 太田英夫, 中村将人, 森本修邦, 丸橋 繁, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する肝切除と集学的治療。第 28 回日本外科系連合学会学術集会 2003.

6. 20-6. 21. (東京都)
- 15) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する外科治療の適応拡大と補助療法としての interferon  $\alpha$  (IFN) 併用化学療法. 第 7 回日本肝臓学会大会 2003. 10. 15-10. 16. (大阪市)
  - 16) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: Interferon (IFN) - $\alpha$  併用化学療法を機軸とした進行肝細胞癌に対する外科治療. 第 35 回日本肝臓学会西部会 2003. 11. 28-11. 29. (岡山市)
  - 17) 堂野恵三, 左近賢人, 加藤友朗, 丸橋繁, 山本慎治, 小林省吾, 久保田 勝, 橋本和彦, 後藤邦仁, 永野浩昭, 中森正二, 梅下浩司, 門田守人: Vp 陽性肝癌症例に対する生体肝移植術. 第 21 回日本肝移植研究会 2003. 4. 10-4. 11. (長崎市)
  - 18) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, Bazaraagchaa D, 太田英夫, 中村将人, 和田 尚, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: TRAIL を介した免疫賦活作用と肝細胞癌に対する IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 4-6. 6. (札幌市)
  - 19) 山本慎治, (富田裕彦), (星田義彦), 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, 門田守人, (青笹克之): 肝細胞癌における VCP(p97) 発現の免疫組織学的検討. 第 92 回日本病理学会総会 2003. 4. 23-4. 25. (福岡市)
  - 20) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人, 山本為義, 中村貴成, Bazarragchaa D, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 高度進行肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の治療効果予測の検討. 第 7 回日本肝臓学会大会 2003. 10. 15-10. 16. (大阪市)
  - 21) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 近藤礎, 山本為義, 太田英夫, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 進行肝癌細胞 (HCC) に対する 5-FU/interferon 療法における Fas/AasL についての検討. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 4-6. 6. (札幌市)
  - 22) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人, 太田英夫, 山本為義, 丸橋繁, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 進行細胞癌に対する 5-FU/interferon 療法における Fas/FasL を介した抗腫瘍効果についての検討. 第 7 回日本肝臓学会大会 2003. 10. 15-10. 16. (大阪市)
  - 23) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢, 山本為義, 太田英夫, 和田浩志, 丸橋繁, 宮本敦史, 堂野恵三, 梅下浩司, 中森正二, 門田守人: 肝細胞癌株に対する VitaminK2 の抗腫瘍効果の検討 -5-FU/interferon との併用について-. 第 35 回肝臓学会西部会 2003. 11. 28-11. 29. (岡山市)
  - 24) 黒川幸典, (的場 亮), 竹政伊知朗, 永野浩昭, 堂野恵三, 中森正二, 梅下浩司, 左近賢人, (大羽成征), (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内再発高危険群の選別. 第 41 回日本癌治療学会総会 2003. 10. 22-10. 24. (札幌市)
  - 25) 黒川幸典, 中森正二, 竹政伊知朗, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の術後肝内転移再発の遺伝子診断. 第 58 回日本消化器外科学会総会 2003. 7. 16-7. 18. (東京都)
  - 26) 黒川幸典, (的場 亮), 中森正二, 永野浩昭, 堂野恵三, 梅下浩司, 左近賢人, (大羽成征), (石井 信), (加藤菊也), 門田守人: PCR-array を利用した肝細胞癌の悪性度診断 -術後早期残肝再発危険群の予測から-. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 4-6. 6. (札幌市)



H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

進行肝がんに対する動注化学療法の予後因子に関する研究

分担研究者 金子周一 金沢大学大学院医学系研究科がん制御学 助教授

研究要旨：当科では進行肝細胞癌に対して動注化学療法を積極的に施行してきた。今回これらの症例の予後因子および奏功に寄与する因子について検討した。1993年から2002年まで当科で施行した肝動注化学療法症例67例についてその臨床背景を検討した。予後に関連する因子では、腹水なし、黄疸なし、化学療法奏効が挙げられ、化学療法奏効に関与する因子として、65歳未満、ALT 100IU/L以下、血清クレアチニン 1.0mg/dl以下、血清アルブミン 4.0g/dl以上が単変量解析で挙げられるものの多変量解析では有意な因子はなかった。

腫瘍マーカーの治療開始前後の推移を表す直線が交差する角度 (AFP 角) を検討した結果、化学療法治療効果との相関がみられ、25度を基準とすると治療効果予測 (奏効予測) で感度 35.6%、特異度 100%であった。AFP 角は治療無効例を早期に発見し薬剤や治療法の変更に有用である可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

これまで当科では進行肝細胞癌に対して動注化学療法を積極的に施行してきた。インターフェロン併用多剤併用動注化学療法 (シスプラチン, 5-FU, メソトレキセート) では奏効率 43%, シスプラチン単独 (またはインターフェロン併用) 動注化学療法では奏効率 18%であった。これらの症例の予後因子および奏功に寄与する因子について検討した。

#### B. 研究方法

1993年から2002年まで当科で施行した肝動注化学療法症例67例についてその臨床背景を検討した。統計学的手法は予後因子に関しては、単変量解析に log-rank test, 多変量解析に Cox 比例ハザード法を用いた。奏効に関する因子の解析には単変量に  $\chi^2$  乗検定、多変量に logistic regression analysis を用いた。

(倫理面への配慮)

患者の過去の臨床データの解析であるので倫理的問題はないものと判断した。

#### C. 研究結果

予後因子は単変量解析にて16項目が挙げられ、多変量解析で腹水なし ( $p=0.0116$ )、化学療法奏効 ( $p=0.0343$ )、黄疸なし ( $p=0.0343$ ) が挙げられ、投与薬剤で差はみられなかった。治療法

別で検討してみると前述の多剤併用動注化学療法では1クール可能、ヘモグロビン 12.0g/dl以上、腹水なしが、シスプラチン動注化学療法ではB因子の有無が多変量解析にて予後因子として挙げられた。化学療法奏効に関与する因子として、65歳未満、ALT 100IU/L以下、血清クレアチニン 1.0mg/dl以下、血清アルブミン 4.0g/dl以上が単変量解析で挙げられたが多変量解析では有意な因子はなかった。

治療開始前後のAFPの推移をプロットし最小二乗法にて描かれる治療前後の直線が交差する角度 (AFP 角) を検討した結果、化学療法治療効果との相関がみられ、25度を基準とすると治療効果予測 (奏効予測) で感度 35.6%、特異度 100%であった。

#### D. 考察

進行肝癌症例の化学療法の予後因子として肝機能が重要であり、脈管侵襲などの腫瘍側因子は予後因子とはならなかった。これは検討症例のほとんどが脈管侵襲陽性であったことが考えられた。治療効果予測因子は有意なものはないものを早期に発見し薬剤や治療法の変更に有用である可能性が考えられた。

#### E. 結論

進行肝癌動注化学療法の子後因子は腹水、黄疸、治療奏効が挙げられ、治療奏効予測因子は有意なものはない。AFP 値により治療無効例を早期に発見できる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 論文発表

##### 1. 論文発表

投稿予定

##### 2. 学会発表

- 1) 山下竜也, 柿木嘉平太, 鍛冶恭介, 金子周一: 進行肝細胞癌 (HCC) に対する Cisplatin, インターフェロン併用動注化学療法ー Randomized control studyー. 第 39 回肝癌研究会ワークショップ 2003. 6. 20.
- 2) 山下竜也, 柿木嘉平太, 金子周一: 進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用動注化学療法. 第 7 回肝臓学会大会ワークショップ 2003. 10. 15.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

門脈腫瘍栓を伴う進行肝癌の治療戦略に関する研究

分担研究者  嵐原康行  京都大学大学院医学研究科器官外科学 助教授

研究要旨：我々は肉眼的治癒切除が可能であれば門脈腫瘍栓 (Vp3, Vp4) を伴う肝細胞癌に対しても積極的に肝切除及び腫瘍栓摘出を行ってきた。術後肝動注を行うことにより、術後の無再発生存期間延長の傾向を認めた。更に切除困難例に対し術前肝動注を行うことにより肉眼的治癒切除が可能となった症例を4例経験した。術後肝動注の再発予防効果に関しては現在進行中のRCTの結果を待つ必要があるが、手術及び肝動注の組み合わせによる集学的治療により高度門脈腫瘍栓症例であっても長期生存が期待できる可能性が示された。

A. 研究目的

門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例は予後不良で治療戦略の確立が必要である。我々はこれまで肉眼的治癒切除が可能であれば門脈腫瘍栓 (Vp3, Vp4) を伴う肝細胞癌に対して積極的に肝切除及び腫瘍栓摘出を行ってきた。しかしながら高率に術後肝再発を早期に來たすことから、1998年より Epirubicin による術後肝動注を積極的に採用。2002年より 5FU+CDDP による術後肝動注、更に2003年より切除困難例における術前肝動注療法を開始した。これらの症例における切除後の予後を検討した。

B. 研究方法

1998年1月より2003年10月まで京都大学消化器外科にて肝切除施行された肝細胞癌患者363例のうち門脈腫瘍栓 (Vp3, Vp4) を伴う症例は38例である。遠隔転移を伴う5例を除いた33例を、切除後1ヶ月以内の治療により無治療群20例、TAE/TAI群2例、Epirubicinによる肝動注群 (Epi群) 6例、5FU+CDDPによる肝動注群 (FP群) 5例の4群に分け比較検討した。尚、手術及び肝動注による合併症の可能性に関して十分説明し患者の同意を得た。

C. 研究結果

大多数の症例で葉切除以上の拡大切除 (31例) プラス門脈切開腫瘍栓摘出 (28例) を施行。33例中21例が幕内基準を逸脱するも手術死亡

を認めず。33例の1、3年累積生存率は72.4%、50.1%で生存期間中央値は1126日 (95%CI; 734日-1517日)。1、3年無再発生存率は37.5%、20%で無再発期間中央値は127日 (95%CI; 79日-175日)。各群の1年生存率は67.8%、100%、60%、100%で、生存期間、無再発生存期間において各群間で有意差を認めなかったが、FP群の平均観察期間449日で全例生存。無治療群に比べEpi群、FP群で無再発生存期間の延長の傾向 ( $p=0.056$ ,  $p=0.054$ ) があった。更に2例の高度門脈腫瘍栓 (対側葉への腫瘍栓及び脾静脈合流部への腫瘍栓) 症例にFPによる肝動注を施行。著明な腫瘍栓の縮小を認め肉眼的治癒切除が可能となりそれぞれ158日 (無再発)、193日 (再発あり) 生存中である。

D. 考察

術後肝動注の再発予防効果に関しては現在進行中のRCTの結果を待つ必要があるが、手術及び肝動注の組み合わせによる集学的治療により高度門脈腫瘍栓症例であっても長期生存が期待できる可能性が示された。

E. 結論

門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌において肝動注と手術による集学的治療により予後の改善が期待できる。

F. 健康危険情報

現在進行中である第 III 相比較臨床試験により肝動注による有害事象が明らかになる可能性がある。

## G. 論文発表

### 1. 論文発表

- 1) 波多野悦朗, 山岡義生: 進行肝癌の外科的治療の進歩. 日本消化器病学会雑誌 100 (4): 414-420, 2002
- 2) 波多野悦朗, 猪飼伊和夫: 肝癌に対する肝動注などの化学療法レジメン. 臨床外科 58 (8): 1065-1069, 2003
- 3) 波多野悦朗, 猪飼伊和夫, 上杉毅彦, 藤井英明, 長谷川傑, 寫原康行: JIS Score と自験例の成績 切除. 肝・胆・膵 48 (1): 35-40, 2003

### 2. 学会発表

- 1) 波多野悦朗, 寺嶋宏明, 山本成尚, 山本雄造, 猪飼伊和夫, 寫原康行, 山岡義生: 肝嚢胞性疾患 16 切除例の検討—腺癌 (10 例) と他疾患の鑑別. 第 89 回日本消化器病学会総会 2003. 4. 26 (埼玉県)
- 2) 原田信子, 波多野悦朗, 小泉直樹, 新田隆士, 吉田真規, 山本成尚, 山岡義生: 肝虚血再灌流障害における活性化 Akt によるアポトーシス抑制効果. 第 39 回日本肝臓学会総会 2003. 5. 22 (福岡県)
- 3) 新田隆士, 波多野悦朗, 小泉直樹, 原田信子, 山本成尚, 山岡義生: 第 39 回日本肝臓学会総会. 胆管閉塞モデルによる胆汁鬱滞と Fas 及び TRAIL 経路の由来のアポトーシス機序の解明とその治療効果 2002. 5. 22 (福岡市)
- 4) 小泉直樹, 波多野悦朗, 原田信子, 新田隆士, 山本成尚, 山岡義生: 肝癌細胞株での抗癌剤 camptothecin への耐性における NF-kappaB の役割. 第 39 回日本肝臓学会総会 2003. 5. 22 (福岡市)
- 5) 波多野悦朗, 寺嶋宏明, 山本成尚, 山本雄造, 猪飼伊和夫, 寫原康行, 山岡義生: 肝切除後胆汁漏の検討. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 6 (札幌市)
- 6) 原田信子, 波多野悦朗, 田隆士, 小泉直樹, 山本成尚, 山岡義生: 肝虚血再灌流障害における活性化 Akt によるアポトーシス抑制効果. 第 103 回日本外科学会定期学術集 2003. 6. 4 (札幌市)
- 7) 小泉直樹, 波多野悦朗, 原田信子, 新田隆士, 山本成尚, 山岡義生: 肝癌細胞株に対する抗癌剤耐性における NF-kappaB

の役割. 第 103 回日本外科学会定期学術集会 2003. 6. 6 (札幌市)

- 8) 吉田真規, 山本成尚, 上原徹也, 寺尾隆太, 新田隆士, 原田信子, 波多野悦朗, 飯室勇二, 山岡義生: Kupffer 細胞特異的 in vivo 遺伝子導入法の開発. 第 7 回日本肝臓学会総会 2003. 10. 16 (大阪市)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業)  
進行肝がんに対する集学的治療に関する研究  
分担研究報告書

各種 IFN の肝癌細胞の増殖抑制に関する研究

分担研究者 神代正道 久留米大学医学部病理学 教授

研究要旨：3種類の IFN- $\alpha$  製剤（ヒト天然型 IFN- $\alpha$  [OIF\*]、コンセンサス IFN- $\alpha$  [Advaferon\*]、PEG-IFN $\alpha$ -2 [PEGIntron\*]）と、1種類の IFN- $\beta$  製剤 [FERON\*] による 13種類の肝癌細胞株の増殖抑制効果について *in vitro* で MTT assay 法を使用し検討を行った。4-1024 IU/ml の濃度で、24-96 時間接触させた結果、4種類の IFN- $\alpha$ / $\beta$  製剤すべてで、大部分の細胞株で時間および濃度依存性に増殖が抑制されたが、増殖抑制効果に関しては IFN の種類により違いが認められた。1024 IU/ml の濃度の IFN と 96 時間接触させた際に非接触群（コントロール）と比較し細胞数が 50% 以下に低下した細胞株数は、OIF が 5 株、Advaferon が 7 株、PEGIntron が 2 株、FERON が 9 株であった。また、各種 IFN 毎にコントロールと比較した相対生細胞率 (%) の 13 株の平均を算出し、増殖抑制効果が強い順に並べると、FERON 39  $\pm$  8.3%, Advaferon 52.8  $\pm$  4.1%, OIF 58  $\pm$  6.3%, PEG-IFN $\alpha$ -2b71.9  $\pm$  5.7% (average  $\pm$  SE) の順に強い増殖抑制作用が見られた。また、増殖抑制の機序として、すべての IFN でアポトーシスの誘導が種々の程度に確認された。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対する IFN- $\alpha$  と 5-Fu を使用した集学的治療効果の検討のための基礎データとして各種 I 型 IFN の肝癌細胞に対する増殖抑制効果を理解しておくことは重要である。我々は、市販されている 3 種類の IFN- $\alpha$  と 1 種類の IFN- $\beta$  の増殖抑制効果に関して 13 種類の細胞株を使用し比較検討した。

B. 研究方法

実験には、我々の施設で独自に樹立した 13 種類のヒト肝癌細胞株（11 種類の肝細胞癌細胞株と 2 種類の混合型肝癌細胞株）を使用した。3 種類の IFN- $\alpha$  製剤（ヒト天然型 IFN- $\alpha$  [OIF\*]、コンセンサス IFN- $\alpha$  [Advaferon\*]、PEG-IFN $\alpha$ -2 [PEGIntron\*]）と、1種類の IFN- $\beta$  製剤 [FERON\*] を 4~1024 IU/ml の濃度に調整し、24 時間から 96 時間癌細胞株と接触させ生細胞数を MTT assay 法を使用し測定した。また、細胞を Lab-Teck tissue culture chamber slide に接種し、種々の濃度の各種 IFN と 48 あるいは 72 時間接触させ、カルノア液で固定し HE 染色を施行後に癌細胞の形態的变化を観察した。

C. 研究結果

①4-1024 IU/ml の濃度で、24-96 時間接触させた結果、4種類の IFN- $\alpha$ / $\beta$  製剤すべてで、大部分の細胞株で時間および濃度依存性に増殖が抑制されたが、増殖抑制効果に関しては IFN の種類により違いが認められた。1024 IU/ml の濃度の IFN と 96 時間接触させた際に非接触群（コントロール）と比較し細胞数が 50% 以下に低下した細胞株数は、OIF が 5 株、Advaferon が 7 株、PEGIntron が 2 株、FERON が 9 株であった。

②1024 IU/ml の濃度の IFN と 96 時間接触させた際に、各種 IFN 毎にコントロールと比較した相対生細胞率 (%) の 13 株の平均を算出し、増殖抑制効果が強い順に並べると、FERON 39  $\pm$  8.3%, Advaferon 52.8  $\pm$  4.1%, OIF 58  $\pm$  6.3%, PEG-IFN $\alpha$ -2b71.9  $\pm$  5.7% (average  $\pm$  SE) の順に強い増殖抑制作用が見られた。

③増殖抑制の機序として、すべての IFN でアポトーシスの誘導が種々の程度に確認された。

#### D. 考察

IFN- $\alpha$  には13種類の遺伝子が知られており family を形成する。市販の IFN- $\alpha$  製剤は、それぞれ含有する IFN- $\alpha$  のサブタイプがこととなり、増殖抑制効果も異なることが示された。より強い増殖抑制効果を示す製剤の使用は、肝細胞癌の発症や再発の予防、治療に有効である可能性が示唆される。5-Fu との併用に関しては、実際に併用しその増殖抑制効果について実験的あるいは臨床的に検討する必要があるが、IFN の種類により抗腫瘍作用が異なることから種々の IFN を併用した場合、その効果が異なってくる可能性も考えられる。今後、IFN と 5-Fu の併用による増殖抑制のメカニズム解明を含め、これらの点に関して検討していく予定である。

#### E. 結論

1. IFNの種類により *in vitro*において肝癌細胞株の増殖抑制作用に違いが認められ、IFN- $\beta$ , Advaferon, OIF, PEG-IFN $\alpha$ -2bの順に強い増殖抑制作用が見られた。また、すべてのIFNでアポトーシスの誘導が確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 論文発表

##### 1. 論文発表

1) 矢野博久：IFN の肝癌細胞に対する直接的な増殖抑制作用。Frontiers in Gastroenterology 9: 87-89, 2004

##### 2. 学会発表

1) Hirohisa Yano, Toru Hisaka, Seiya Momosaki, Sachiko Ogasawara, Naoyo Nishida, Yumi Takemoto, Sakiko Kojiro, Eriko Nitta, Masamichi Kojiro : Consensus interferon (interferon $\alpha$ con1) inhibits the growth of liver cancer cell lines in vitro and in vivo. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2003.10.24-28(Boston, USA)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

門脈腫瘍塞栓を合併する進行肝がんに対する IFN+5FU 動注化学療法に関する研究

分担研究者 小俣政男 東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学 教授

研究要旨：門脈浸潤を伴う肝細胞癌の予後は極めて不良である。IFN 併用 5FU 療法は、Wadler ら (Clin Res 1988;36) によって Colon cancer cell line で有効性が報告されて以来、Patt ら (Cancer 1993;72) によって肝細胞癌での有効性が初めて報告され、左近ら (Cancer 2001;94) によって 8 例の pilot study が報告された。

門脈浸潤 (VP3, VP4) を伴う進行肝細胞癌症例に対する IFN 併用 5FU 動注化学療法の成績を、100 例を越す症例で検討することを目的とした。また進行度を match させた、42 例の historical control 群と予後を比較した。

門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌 101 例を対象とした。プロトコールは 4 週間を 1 クールとして、IFN (natural alpha 5M) を週 3 回 4 週間筋注した。5FU (500mg/body) は、最初の 2 週間のみ 5 投 2 休でリザーバーより動注した。PD 以外は繰り返し治療した。治療効果判定は Eastern Cooperative Oncology Group Criteria (Am J Clin Oncol 1982;5) に従った。これらの症例と、進行度を match させた 42 例の control 群を比較した。

【成績】平均 1.5 (1-6) クール施行した。CR 15/101 例 (15%)。奏功率は CR+PR/全例とすると 48/101 例 48% であった。IFN+5FU を施行した全体 101 例の生存率を Control 群と比較すると、6 ヶ月生存率は 52% vs 33%、1 年生存率は 37% vs 19% であり飛躍的に改善した ( $p=0.001$ )。

【結論】IFN 併用動注化学療法と追加治療によって、進行肝細胞癌の予後を飛躍的に改善させることができた。

#### A. 研究目的

門脈浸潤を伴う肝細胞癌の予後は極めて不良である。当科における過去の検討では VP4 対症療法の場合、50% 生存は 3 ヶ月であった (小池ら肝臓 39 巻 1998)。Wadler ら (Clin Res 1988;36) によって初めて報告された IFN+5FU 併用療法は、Patt ら (Cancer 1993;72) によって肝細胞癌での有効性が初めて報告され、最近では左近ら (Cancer 2001;94) によって 8 例の pilot study が報告された。

門脈浸潤 (VP3, VP4) を伴う進行肝細胞癌症例に対する集学的治療の一環として IFN 併用動注化学療法の有効性を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌 101 例を対象とした。プロトコールは 4 週間を 1 クールとして、IFN (natural alpha 5M) を週 3 回 4 週間筋注した。5FU (500mg/body) は、最初の 2 週間のみ 5

投 2 休でリザーバーより動注した。PD 以外は繰り返し治療した。治療効果判定は Eastern Cooperative Oncology Group Criteria (Am J Clin Oncol 1982;5) に従った。PR の残存病変や CR 後の経過観察中に再発した病変には、RFA や TAE にて積極的に治療した。また PD となった症例でも肝機能が許す限り Regimen を変更し積極的に治療した。これらの症例と、進行度を match させた 42 例の control 群を比較した。

(倫理面への配慮)

院内の倫理委員会の承認を得て、Informed Consent の後、同意書を得た。

#### C. 研究結果

平均 1.5 (1-6) クール施行した。CR 15/101 例 (15%)。奏功率は CR+PR/全例とすると 48/101 例 48% であった。副作用は嘔気と食欲不振が最も多かったが、いずれもコントロール可能であった。重篤な副作用は認めなかった。CR15 例のうち 1 例は 1 年間の経過観察で再発無く生体肝



移植を行った。またCR後の経過観察中7/15例で再発した。3/7例はRFA、2/7例はTAEを施行、2/7例は遠隔転移で死亡した。IFN+5FUを施行した全体101例の生存率をControl群と比較すると、6ヶ月生存率は52% vs 33%、1年生存率は37% vs 19%であり飛躍的に改善した(p=0.001)。

#### D. 考察

101例のphase II studyでは奏効率48%、6ヶ月生存率52%、1年生存率37%であった。予後が極めて不良な門脈浸潤を伴う肝細胞癌の予後を飛躍的に改善させた。IFNの抗腫瘍効果については、いくつかの報告がある。まず直接作用として、細胞障害(Kimchi A J Cell Biochem 50:1-9, 1992)や癌抗原の発現上昇(Guadagni F et al. J Natl Cancer Inst 81:502-512, 1989)また間接作用として、NK細胞の活性化(Ortaldo JR et al. Int J Cancer 31:285-289, 1983)やマクロファージの活性化(Uno K et al. Cancer Res 45:1320-1327, 1985) T細胞の活性化(Brinkmann V et al. J Exp Med 178:1655-1663, 1993)が報告されている。さらにIFNと5FUの併用については、アポトーシスの増強作用(Schwartz EL et al. Biochem Biophys Res Commun 182:1232-1239, 1992)やFdUMP細胞濃度の上昇(Horowitz RW et al. Clin Cancer Res 3:1317-1322, 1997)やTS阻害率の上昇(Wadler S et al. Cancer Res 50:3473-3486, 1990)などが報告されている。しかし当科における101例のphase II studyでは奏効率48%であり、理論的な結果が得られない症例が約半数を占めるのが現状であり、さらなる解明が望まれる。予後予測の点で、臨床体験上、IFN+5FU療法開始前後の腫瘍マーカーの推移で少なくともPDとなる症例は開始後2週間で振り分けることが出来る。

#### E. 結論

IFN併用動注化学療法と追加治療によって、進行肝細胞癌の予後を飛躍的に改善させることができた。

#### F. 健康危険情報

副作用は嘔気と食欲不振が最も多かったが、いずれもコントロール可能であった。重篤な副作用は認めなかった。

#### G. 論文発表

##### 1. 論文発表

1) Combination Therapy with Interferon and 5-fluorouracil Result in Complete Response in 15 Cases out of 101 with Advanced Hepatocellular carcinoma with Portal Vein Invasion. 投稿に向け執筆中

##### 2. 学会発表

- 1) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 浜村啓介, 佐藤新平, 小池幸宏, 赤松雅俊, 藤島知則, 建石良介, 菅田美保, 石川隆, 吉田晴彦, 白鳥康史, 小俣政男: 進行肝細胞癌(VP3, 4)に対するIFN+5FU併用化学療法の有用性. 肝臓 43: Suppl. 1 (253), 2002
- 2) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 浜村啓介, 佐藤新平, 小池幸宏, 赤松雅俊, 藤島知則, 建石良介, 菅田美保, 石川隆, 吉田晴彦, 白鳥康史, 小俣政男: 進行肝細胞癌(VP3, 4)に対するIFN+5FU併用化学療法の有用性. 第38回日本肝癌研究会抄録集(205), 2002
- 3) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 佐藤新平, 小池幸宏, 赤松雅俊, 藤島知則, 建石良介, 菅田美保, 金原猛, 石川隆, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 小俣政男: 門脈浸潤(VP3, 4)を伴う進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法の有用性. 肝臓 44: Suppl 1 PA64, 2003
- 4) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 佐藤新平, 小池幸宏, 赤松雅俊, 金原猛, 藤島知則, 建石良介, 菅田美保, 石川隆, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 小俣政男: 門脈浸潤(VP3, 4)を伴う進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法の有用性. 第39回日本肝癌研究会抄録集 p115, 2003
- 5) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 佐藤新平, 建石良介, 菅田美保, 金原猛, 石川隆, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 菅原寧彦, 幕内雅敏, 小俣政男: 症例 26. 第39回日本肝癌研究会抄録集: 143, 2003
- 6) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 小俣政男: 門脈浸潤(VP3, 4)を伴う進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法の有用性 51例の経験. 肝臓 44: Suppl. 2 PA335. 2003
- 7) Shuntaro Obi., Shuuichiro Shiina., Takuma Teratani., Shinpei Sato., Yukihiko Koike., Masatoshi Akamatsu., Tomonori Fujisima., Ryouyuke Tateishi., Miho Kanda., Takashi Ishikawa., Haruhiko Yoshida., Takao Kawabe., Masao Omata: Combination therapy with IFN-alpha and 5-FU result in complete response in 14 cases out of 64 with advanced hepatocellular carcinoma and portal

vein invasion. Hepatology 38 (4) : Suppl.1,  
2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

リザーバー留置における血流変更用コイルに関する研究

分担研究者 中村 仁信 大阪大学大学院医学系研究科医用制御工学講座 教授

研究要旨：肝動脈内に持続動注用カテーテルを留置する際には、胃十二指腸動脈などに薬剤が流入するのを防止するためにコイルによる血管塞栓術が予め施行される。留置するコイルの数は胃十二指腸動脈に対しては通常 4-6 個程度が必要で多額の費用を要する。本研究では塞栓能に優れる新しいコイル（マイクロネスターコイル）を用いて従来のコイルによる塞栓と比較し、使用するコイル数の減少を図れるか検討した。

A. 研究目的

原発性及び転移性肝癌に対するリザーバー留置術において血管塞栓用マイクロネスターコイルの有用性を検討する。

B. 研究方法

胃十二指腸動脈をコイル留置する目的血管とし、ガイドワイヤーによるプッシャー法または生理食塩水によるフラッシュ法を用いて留置。両者によるコイルの留置状態及び塞栓に必要としたコイルの個数を従来の塞栓用コイルと比較する。

C. 研究結果

31 血管 (14 例) に留置。全例で留置手技中にカテーテルの反跳やコイルの逸脱、迷入を認めなかった。使用したコイルの本数は 1-4 本で平均 2.2 本であった。

D. 考察

側枝を用いたアンカー法など血管内を充填する形態について更に効率的な方法を検討する。

E. 結論

マイクロネスターコイルによる血管塞栓は従来のコイルに比し、使用本数を減少させることができる。また塞栓能力にも優れている。

F. 健康危険情報

なし

G. 論文発表

1. 論文発表

1) Osuga K.;Micronester:A New Pushable Fibered Microcoil for Embolotherapy, CVIR 26:554-556(2003)

2. 学会発表

1) 大須賀慶悟：リザーバー留置術の胃十二指腸動脈塞栓におけるマイクロネスター・コイルの使用経験。第 26 回リザーバー研究 2003. 12. 5-6. (新潟市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1) Damdinsuren B., et al.	Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs	Ann Surg Oncol	10(10)	1184-1190	2003
2) Kurokawa Y., et al.	Molecular features of non-B, non-C hepatocellular carcinoma : a PCR-array gene expression profiling study	J Hepatol	39(6)	1004-1012	2003
3) 永野浩昭, 他	進行肝細胞癌に対する外科治療の選択	消化器科	37(4)	412-418	2003
4) 永野浩昭, 他	肝細胞癌の治療方針	コンセンサス癌治療	2(3)	140-143	2003
5) 永野浩昭, 他	多様化する肝癌治療法 2. 外科手術の展開	Frontiers in Gastroenterology	8(2)	37-44	2003
6) 丸橋繁, 他	StageIV肝癌に対する治療	外科治療	89(2)	176-180	2003
7) 永野浩昭, 他	肝癌の化学療法	日本消化器外科	26(9)	1361-1366	2003
8) 永野浩昭, 他	消化器癌に対する化学療法.	癌と化学療法,	30(12)	1895-1900	2003
9) 太田英夫, 他	肝癌に対する IFN $\alpha$ 併用 5-FU 動注化学療法	Cancer Frontier 2003	(Vol. 5) 5	99-104	2003
10) 左近賢人, 他	インターフェロン併用動注化学療法	肝胆膵	46(5)	583-589	2003