

200721024A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行肝細胞癌に対する集学治療確立に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成 20 (2008) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告書

- 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究 _____ 1
門田守人 (大阪大学)

II. 分担研究報告

1. 高度進行肝癌に対するインターフェロン併用5FU動注化学療法 _____ 7
小尾俊太郎 (佐々木研究所附属杏雲堂病院 肝臓科)
2. 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究 _____ 13
浅原利正 (広島大学)
3. 肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対するS-1/IFN- α 併用化学療法の有効性 _____ 17
第II相ランダム化試験に関連する当院症例の検討
山本和秀 (岡山大学医学部・歯学部附属病院 消化器・肝臓・感染症内科学)
4. 肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対するTS-1/IFN併用化学療法の有効性 _____ 18
第II相ランダム化比較試験
平田公一 (札幌医科大学大学院 外科腫瘍学・消化器外科学)
5. 進行肝細胞癌に対するInterferon併用Cisplatin, 5-FU肝動注化学療法 _____ 20
の血漿中プラチナ濃度の検討—シスプラチンとアイエーコールの比較—
金子周一 (金沢大学大学院 恒常性制御学)
6. 肝細胞患者の自然経過 _____ 23
田中正俊 (久留米大学医療センター 消化器科)
7. 肝細胞癌切除後遠隔転移再発切除例の検討 _____ 27
久保正二 (大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学)
8. 進行肝細胞癌に対するIntermittent TS-1とlow-dose _____ 33
CDDP併用療法の検討
中村秀次 (兵庫医科大学 内科学肝胆膵科)
9. 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究 _____ 37
辻晃仁 (高知医療センター 化学療法科)

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（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

主任研究者 門田守人 大阪大学 副学長

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、遠隔転移などをもとなう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効しない、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。

そこで、臨床、基礎の両面より、進行肝癌に対する集学的治療の確立を目的として、以下の研究を施行した。

臨床的検討として、肝細胞癌治療後肝外病変に対する、5-FU 系の経口抗癌剤（S-1）投与を基本治療として、IFN の有無による RCT の施行を計画した。この試験は治療抵抗性進行肝細胞癌に対する S-1・IFN 併用化学療法の有効性と安全性の検証を目的とする。平成 19 年 6 月より症例登録開始し、平成 20 年 3 月の時点で 29 例登録され、現在試験が進行中である。

また、基礎的検討として、IFN- α レセプターとそのシグナル伝達機構、抗腫瘍効果の関連や作用機序における Fas/FasL 系の関与について検討した。siRNA を用いた IFN- α レセプターの発現抑制により、シグナル伝達の減弱、細胞増殖抑制効果の低下を認め、IFN- α の増殖抑制効果には IFN- α レセプターが必須であることが示された。また IFN 併用化学療法は、腫瘍細胞のアポトーシスの誘導と単核球による細胞障害性を、Fas/FasL 系を介して増強することが示された。

<主任研究施設・研究協力者>

永野浩昭 大阪大学消化器外科学 講師
堂野恵三 大阪大学消化器外科学 講師
武田 裕 大阪大学消化器外科学 助教
丸橋 繁 大阪大学消化器外科学 助教
小林省吾 大阪大学消化器外科学 助教
野田剛広 大阪大学消化器外科学 院生
村上昌裕 大阪大学消化器外科学 院生

A. 研究目的

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、遠隔転移などをもとなう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効しない、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。

そこで、臨床、基礎の両面より、進行肝癌に対する集学的治療の確立を目的として、以下の研究を施行した。

B. 研究方法

臨床、基礎の両面より、進行肝臓癌に対する集学的治療の確立を目的として、以下の研究を施行した。

1. 臨床的検討

治療抵抗性進行肝細胞癌に対する S-1・IFN 併用化学療法の有効性

治療抵抗性肝外病巣に対する IFN 併用化学療法の有効性の確認を目的とし、肝細胞癌治療後肝外病変を有する症例を対象として、5-FU 系の経口抗癌剤 (S-1) 投与を基本治療として、IFN の有無による RCT の施行を計画した。予定症例数は各群 60 例の計 120 例とした。対象症例の条件としては、(1)腫瘍進行度はそれぞれ上記の臨床試験に合致した肝細胞癌を対象、(2)年齢は 20 歳以上、75 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 の症例。白血球 $\leq 3,000/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 70,000/\text{mm}^3$ 、血清ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dl}$ 、血清 AST、ALT $< 100\text{IU/l}$ 、血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dl}$ 。

2. 基礎的検討

1) IFN- α レセプター及びそのシグナル伝達機構に対する基礎的検討

これまでの研究により、IFN 併用化学療法の抗腫瘍効果は癌部の IFN- α レセプターの発現と有意な相関を認めている (in vivo)。肝臓細胞株において、siRNA の手法を用いて、IFN- α レセプターの発現抑制を行うことによって、IFN- α \rightarrow IFN- α receptor \rightarrow JAK kinase \rightarrow STAT といった細胞内シグナル伝達分子の変化や IFN- α の抗腫瘍効果である増殖抑制効果の変化を検討する。

2) 作用機序における Fas/FasL 系の関与に対する基礎的検討

IFN 併用化学療法における作用機序の一つとして免疫賦活作用があるとされている。細胞障害性 T 細胞における Fas/FasL 系に対する、IFN 併用化学療法の賦活作用を検討する。

C. 研究結果

1. 臨床的検討

本臨床試験については、平成 19 年 6 月 1 日より症例登録を開始した。平成 20 年 3 月 22 日時点で全国 33 施設が施設登録され、29 例の症例が登録された。現在、試験が進行中である。

1) 分担研究施設

広島大学 (浅原利正)

札幌医科大学 (平田公一)

金沢大学 (金子周一)

久留米大学 (田中正俊)

岡山大学 (山本和秀)

兵庫医科大学 (中村秀次)

大阪市立大学 (久保正二)

高知医療センター (辻晃仁)

佐々木研究所杏雲堂病院 (小尾俊太郎)

2) 主任研究者・研究協力施設

北海道大学 (神山俊哉)

札幌医科大学 (佐々木茂、新津洋司郎)

手稲溪仁会病院 (辻 邦彦)

岩手医科大学 (若林 剛)

順天堂大学附属練馬病院 (國分茂博)

武蔵野赤十字病院 (泉 並木)

神奈川県立がんセンター (大川伸一)

北里大学東病院 (中澤貴秀)

昭和大学藤が丘病院 (井上和明)

聖マリアンナ医科大学 (大坪毅人)

新潟大学 (松田康伸)

千曲中央病院（宮林千春）
順天堂大学附属静岡病院（市田隆文）
県西部浜松医療センター（竹平安則）
藤田保健衛生大学（杉岡 篤）
三重大学（伊佐地秀司）
大津赤十字病院（早雲孝信）
京都大学（波多野悦朗）
京都府立医科大学（落合登志哉）
岡山市立市民病院（東 俊宏）
広島市立広島市民病院（能祖一裕）
山口大学（山崎隆弘）
香川県立中央病院（高口浩一）
大分大学（清家正隆）
九州大学（武富紹信）
国立長崎医療センター（阿比留正剛）
大阪赤十字病院（大崎往夫）
大阪市立総合医療センター（岡 博子）
市立池田病院（今井康陽、森本修邦）
大阪府済生会吹田病院（島 俊秀）
大阪府立成人病センター
(今中和穂、山田晃正)
国立病院機構大阪医療センター
(三田英治、中森正二)
大阪厚生年金病院（片山和宏）
大阪労災病院（吉原治正）
医誠会病院（石田清隆）
市立伊丹病院（北田学利）
大阪警察病院（尾下正秀）
近畿大学（中居卓也）
西宮市立中央病院（左近賢人）
市立豊中病院（清水潤三）
関西労災病院（杉本圭司）
県立西宮病院（柏崎正樹）
神戸掖済会病院（久保田勝）
慈泉会相澤病院（中村将人）
市立吹田市民病院（太田英夫）

2. 基礎的検討

1) 検討の結果、siRNA によって JAK/STAT シグナル伝達の減弱と IFN- α による増殖抑制効果の低下を認めた。IFN- α の抗腫瘍効果には IFN- α レセプターが必須であることが *in vitro* でも示された。

2) Fas 陽性肝癌細胞株は、Fas agonist, IFN- α , 5-FU の 3 剤併用によって抗腫瘍効果に相乗効果を認め、アポトーシスの増強を認めた。末梢血液中単核球の癌細胞に対する細胞障害性は、IFN- α 添加により増強され、Fas 中和抗体で減弱した。以上より IFN 併用化学療法は、腫瘍細胞のアポトーシスの誘導と単核球による細胞障害性を、Fas/FasL 系を介して増強することが示された。

D. 考察、E. 結論

臨床的検討の結果については、現在 29 例が登録されている。より多くの症例の登録を推進するために、IFN 併用化学療法施行による治療効果の可能性と有用性を示すことが重要であると考えられる。

また、基礎的検討の結果より IFN 併用化学療法の抗腫瘍効果には、IFN- α レセプターが必要条件であると考えられ、また作用機序のひとつとして Fas/FasL 系が関与していることが示された。今後は、IFN 併用化学療法の効果予測確立や作用機序解明のため、さらなる基礎的検討が必要である。

F. 健康危険情報

現時点においては特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野田剛広, 永野浩昭, 門田守人【消化器がんの化学療法 外科の立場から】. : 肝がん(解説/特集) . MEDICO 39(1) : 10-14. 2008
- 2) Nagano H., Sakon M, Eguchi H, Kondo M, Yamamoto T, Ota H, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Monden M.: Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. Hepato-Gastroenterology 54(73) : 172-179,2007.
- 3) Yamamoto T., Nagano H, Imai Y, Fukuda K, Matsumoto H, Kondo M, Ota H, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Sakon M, Wakasa K, Monden M.: Successful treatment of multiple hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches by intraarterial 5-fluorouracil perfusion chemotherapy combined with subcutaneous interferon-alpha and hepatectomy. Int J Oncol 12(2) : 150-154,2007.
- 4) Nakamura M., Nagano H, Sakon M, Yamamoto T, Ota H, Wada H, Damdinsuren B, Noda T, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Nakamori S, Dono K, Monden M.: Role of the Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma in vitro. J Hepatol 46(1) : 77-88,2006.
- 5) Yang Y., Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.: Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. Surgery 141(2) : 196-202,2007.
- 6) Damdinsuren B., Nagano H, Wada H, Noda T, Natsag J, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Doki Y, Dono K, Monden M.: Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon-alpha against human hepatocellular carcinoma cells. Hepatology Research 37(1) : 77-83,2007.
- 7) Arai I., Nagano H, Kondo M, Yamamoto H, Hiraoka N, Sugita Y, Ota H, Yoshioka S, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Kato H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M. Overexpression of MT3-MMP in hepatocellular carcinoma correlates with capsular invasion. Hepatogastroenterology. 54(73) : 167-171,2007.
- 8) Wada H., Nagano H, Yamamoto H, Arai I,

- Ota H, Nakamura M, Damdinsuren B, Noda T, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Doki Y, Dono K, Nakamori S, Sakon M, Monden M.: Combination therapy of interferon-alpha and 5-fluorouracil inhibits tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells by regulating vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Oncol Rep.* 18(4) : 801-809,2007.
- 9) DamdinsurenBazarragchaa, Nagano H, Monden M.: Combined intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 37(2) : 238-250,2007.
- 10) Nagano H.,Miyamoto A, Wada H, Ota H, Marubashi S, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M.: Interferon-alpha and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules. *Cancer.* 110(11) : 2493-2501,2007.
- 11) Wada H.,Nagano H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Dono K, Sakon M, Wakasa K., Monden M.: Complete remission of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus and lymph node metastases by arterial infusion of 5-fluorouracil and interferon-alpha combination therapy following hepatic resection. *J Gastroenterol.* 42(6) : 501-506,2007.
- 12) Uyama H,Nagano H, Nakamura H, Murakami T, Nakamura H, Monden M., Hayashi N.: New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of beta-interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy. *Hepatol Res.* 37(12) : 1018-1025,2007.
- 13) 村上昌裕, 永野浩昭, 野田剛広, 和田浩志, 小林省吾, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 門田守人. : Doxorubicin/IFN-β 併用化学療法と肝切除術により長期生存し得た右心房内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の 1 例. *癌と化学療法* 34 巻 12 号 Page2087-2089. 2007.
- 14) 永野浩昭, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 小林省吾, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 下大静脈内に連続する腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術. *消化器外科* 30 (1) : 67-75. 2007.
- 15) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人. : 肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果-臨床的検討から-. *日本消化器病学会雑誌* 104 (5) : 654-659. 2007.
- 16) 太田英夫, 永野浩昭, 梅下浩司, 若狭研一, 門田守人. : 門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の 1 切除例. *日本臨床外科学会雑誌* 68 (1) : 172-178. 2007.

- 17) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人. : インターフェロン/5FU 動注療法. 肝胆膵 53 (5) : 707-712. 2006. 11.
- 18) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人. : 7. 肝細胞がん薬物治療の新たな動き. 1) 肝細胞がんを使用される抗がん剤とその効果 (IFN 併用も含めて) . 臨床腫瘍プラクティス 2 (4) : 401-404. 2006.
- 19) 和田浩志, 永野浩昭, 丸橋繁, 宮本敦史, 野田剛広, 小林省吾, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : I. 術前治療 1. 術前肝動脈塞栓術 (TAE). 外科 69 (5) : 497-503. 2007.
- 20) 永野浩昭, 門田守人. : 特集 : 肝胆膵がんと化学療法のすべて - 5FU とインターフェロン. 肝胆膵 55 (5) : 823-829. 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

高度進行肝癌に対するインターフェロン併用 5FU 動注化学療法

分担研究者 小尾俊太郎 佐々木研究所附属杏雲堂病院肝臓科 部長

研究要旨：我々は門脈腫瘍塞栓を伴った肝細胞癌 374 例に、IFN 併用 5FU 動注化学療法を行った。治療効果予測因子、予後予測因子を解析した。全体の生存率は 0.5 年 50%, 1 年 29%, 2 年 13%, 3 年 8%であった。治療効果は奏効率 44%, 完全寛解率 14%であった。
予後因子は奏効、転移無、腹水無、PIVKA-II<1635、門脈腫瘍塞栓Vp3 が条件であった。奏効予測因子は、腹水無と血小板数 $<12.5 \times 10^4 / \mu l$ であることが判明した。

A. 研究目的

近年、画像診断の進歩と肝がん高危険群の囲い込みが浸透してきた結果、肝細胞癌の早期診断が可能となり、また治療の進歩も相まって肝細胞癌患者の予後は著しく改善した。しかしながら 90%以上の肝細胞癌はウイルス肝炎を背景としているため再発を繰り返し、やがて 16-65%の症例は門脈腫瘍塞栓を来し、これらの予後は約 6 ヶ月と著しく不良である。門脈腫瘍塞栓を来すと腫瘍細胞が門脈血流を介して肝内転移を引き起こしたり、門脈血流低下により肝不全を惹起するとともに、門脈圧が亢進して腹水貯留や食道静脈瘤破裂を引き起こす。それゆえ門脈腫瘍塞栓の存在は病状を悪化させて更なる肝がん治療を困難にする。門脈腫瘍塞栓に対する治療として、切除や放射線治療、化学療法が挙げられる。しかし切除は肝機能が維持されている症例に限られる。また放射線治療は病変が局限しないと困難であり肝内に拡がった癌は適応

にならない。われわれ内科にいる大部分の門脈腫瘍塞栓症例は、肝機能不良で肝内全体に拡がった病変を合併している。そこで化学療法が必要であった。しかし過去の検討から全身化学療法では奏効が得られにくいことが解っており、遠隔転移が無い門脈腫瘍塞栓の症例に動注化学療法が検討された。Andoら¹⁾のLow dose FPを追試したが、われわれの症例は肝機能が低かったことや前治療がかなりやられていたこともあり、副作用で治療の遂行が出来なかった。特にシスプラチンによる倦怠感や嘔気が強かった。また肝炎の悪化も疑われた^{2,3)}。Urabeら⁴⁾は、メトトレキセート+5FU+シスプラチン+インターフェロンの併用療法を行った。血液毒性が強く、既に汎血球減少のある肝硬変合併症例には施行し難かった。Sakonら⁵⁾のインターフェロン+5FUのレジメンは最も副作用が少なく、肝硬変を合併した症例でも治療遂行が可能であった。

IFN+5FUの併用療法は、1989 年にWadler

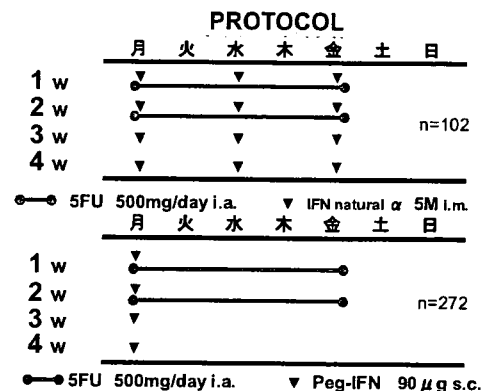
ら⁶⁾によって進行大腸がんにおいて報告された。1993年にPattら⁷⁾によって、IFN+5FU (全身投与) 併用療法の有効性が肝細胞癌で確認された。これらの報告をもとに我々は門脈腫瘍浸潤 (Vp3, 4) 進行肝細胞癌に対してIFN併用 5FU動注化学療法を行い、その有用性を報告⁸⁾した。

さらに症例数を重ね治療効果と予測因子を解析することを目的とした。

B. 研究方法

プロトコルを図1に示した。Sakonら⁵⁾の報告に従い、4週間を1クールとして最初の2週間はIFNと5FUの併用、後半の2週間はIFNのみとした。5FUは500mg/dayを5日間動注、IFNはNatural-alpha (OIF)を週3回皮下注した。Peg-IFNが本邦でも発売されたのをきっかけにnatural-alphaからpeg-IFNに切り替えた。Peg-IFNはnatural-alphaと同等の効果が得られた^{9,10)}。効果判定は各クール終了時にECOGクライテリアに準じて行いprogression以外は動注を繰り返した。統計解析はKaplan-Meier法にて算出した。また予後予測因子はCox proportional hazard regression modelで算出した。効果予測因子はLogistic regression analysisで算出した。

(図1)



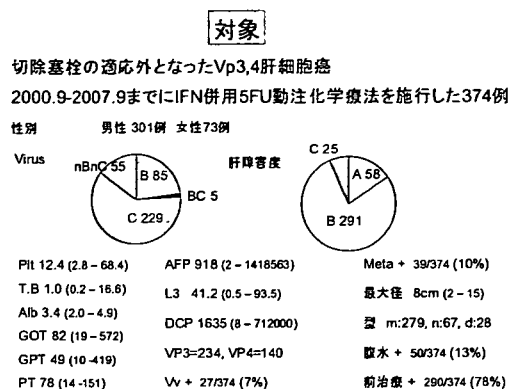
(倫理面への配慮)

院内の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

2000年より2007年9月までにVp3, 4の門脈腫瘍塞栓を伴った肝細胞癌 374例を対象に、IFN併用 5FU 動注化学療法を行った。治療効果予測因子、予後予測因子を解析した。男性 301例、女性 73例、背景肝は61%がC型肝炎由来、23%がB型肝炎由来であった。肝障害度は16%がA、78%がB、6%がCであった。各項目の中央値は血小板数 $12.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、総ビリルビン 1.0mg/dl、アルブミン 3.4mg/dl、GOT82IU/l、GPT49IU/l、プロトロンビン時間 78%、AFP918ng/ml、AFP-L3 41.2%、PIVKA-II 1635 mAU/ml、Vp3 63%、Vp4 37%、Vv有 7%、遠隔転移有 10%、最大径 8cm、塊状型 75%、結節型 18%、瀰漫型 7%、腹水有 13%、前治療有 78%であった(表1)。

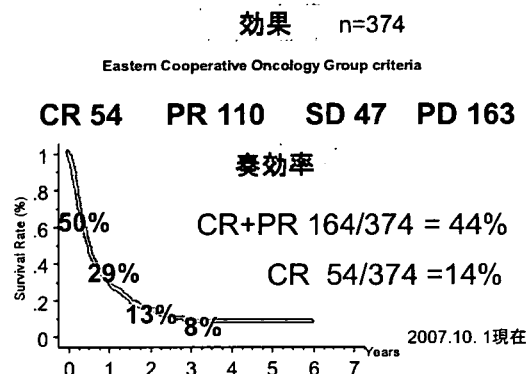
(表1)



IFN 併用 5FU 動注化学療法を施行した 374 例、全体の生存率は 0.5 年 50%、1 年 29%、2 年 13%、3 年 8%であった (図 2)。治療効果は、Complete response 54 例 (14%)、Partial response 110 例 (29%)、Stable disease 47 例 (13%)、Progression 163 例 (44%)であった。奏効率は 44%、完全寛解率は 14%にのぼった。奏効はそのまま生存に寄与した。効果別生存曲線を図 3 に示した。CR は 1 年生存率 91%、2 年生存率 59%と最も良好であった。PR は 1 年生存率 39%、2 年生存率は 10%であった。これに対して PD は 1 年生存率がわずかに 8%と不良であった。予後予測因子を 21 項目のパラメーターを用いて検討した (表 2)。単変量解析の結果、年齢、Vp、転移、腹水、総ビリルビン、アルブミン、GOT、プロトロンビン時間、AFP、PIVKA-II、腫瘍径、奏効が予後因子となった。これらに対して多変量解析を行うと Vp、転移、腹水、PIVKA-II、奏効の 5 項目が予後因子と判明した (表 3) 2。奏効は最も強力な予後規定因子であった。そこで奏効 (治療効果) 予測因子を 20 項目のパラメーターを用いて解析した (表 4)。単変量

解析の結果、前治療、Vp、腹水、血小板数、総ビリルビン、GOT、PIVKA-II が有意因子として残った。これらに対して多変量解析を行った結果、腹水と血小板数が奏効の予測因子であることが判明した (表 5)。

(図 2)



(表 2)

予後因子単変量解析			2007.10.1現在
	Exp	95%CI	p
性別m	0.897	0.750-1.325	0.9811
年齢<65	1.263	1.005-1.586	0.0442
前治療なし	1.265	0.968-1.651	0.0846
HCV 陽性	1.204	0.852-1.524	0.1215
Vp3	0.553	0.436-0.702	<0.001
Vv 0	0.782	0.510-1.198	0.2586
meta なし	0.580	0.407-0.826	0.0025
腹水 なし	0.358	0.259-0.484	<0.001
腫<12.4	0.885	0.706-1.110	0.2918
T.Bm<1.0	0.614	0.486-0.778	<0.001
Alb<3.4	1.477	1.177-1.854	0.0008
GOT<82	0.817	0.491-0.775	<0.001
GPT<49	1.002	0.788-1.267	0.9882
P.T<78	1.314	1.047-1.648	0.0183
AFP<918	0.709	0.565-0.890	0.0030
L3<41.2	1.112	0.886-1.395	0.5430
DCP<1635	0.639	0.509-0.802	0.0001
腫瘍径<8	0.747	0.594-0.895	0.0030
Massive 以外	1.126	0.874-1.451	0.3568
IFN 併用	0.885	0.691-1.134	0.3333
効果 なし	4.107	3.177-5.309	<0.0001

(表 3)

予後因子多変量解析			2007.10.1現在
	Exp	95%CI	p
効果 なし	4.154	3.153-5.472	<0.0001
meta なし	0.510	0.340-0.736	0.0003
腹水 なし	0.556	0.395-0.783	0.0008
DCP<1635	0.696	0.549-0.883	0.0028
Vp3	0.740	0.570-0.960	0.0236

(表 4)

効果予測因子単変量解析 2007.10.1現在			
	Exp	95%CI	p
性別F	0.760	0.455-1.270	0.2950
年齢>65	1.223	0.812-1.843	0.3357
術治療あり	2.172	1.290-3.659	0.0035
HCV	1.485	0.973-2.271	0.0689
Vp4	0.458	0.296-0.708	0.0005
Vvあり	1.205	0.550-2.641	0.6407
metaあり	0.609	0.303-1.227	0.1651
腹水あり	0.357	0.180-0.709	0.0032
PIt>12.4	0.619	0.400-0.934	0.0222
T.S<1.0	0.551	0.364-0.835	0.0050
Alb>3.4	1.233	0.819-1.856	0.3164
GOT>62	0.486	0.321-0.736	0.0007
GPT>49	0.697	0.598-1.350	0.6009
PT>78	1.425	0.945-2.147	1.4250
AFP>918	0.678	0.448-1.019	0.0611
LS>41.2	1.112	0.624-1.416	0.7682
DCP>1835	0.582	0.392-0.854	0.0126
腫瘍径>8	0.721	0.478-1.088	0.1192
Massive	1.038	0.649-1.661	0.8749
IFN peg	0.933	0.590-1.474	0.7659

(表 5)

効果予測因子多変量解析 2007.10.1現在			
	Exp	95%CI	p
腹水あり	0.424	0.206-0.871	0.0195
PIt>12.4	0.584	0.368-0.928	0.0226

D. 考察

予後因子は奏効が得られること、転移が無いこと、腹水が無いこと、PIVKA-II<1635 (中央値)、門脈腫瘍塞栓がVp3 に止まっていることが条件であった。奏効予測因子としては、腹水が無いことと血小板数<12.5x10⁴/μl (中央値)であることが判明した。これらをまとめるとVp3,4 の門脈腫瘍塞栓を伴った肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法の良い適応基準は「切除適応の無い門脈腫瘍浸潤で遠隔転移や腹水を認めない症例かつ血小板数<12.5x10⁴/μlでVp3 止まりの症例」がIFN併用5FU動注化学療法の良い適応である。この適応基準を満たす症例は97例(26%)であったが、こ

の群の奏効率は62%であった。CR 21例(22%), PR 39例(40%)に上った。適応基準外の症例における奏効率は38%であった。また適応基準を満たした群の生存率は6ヶ月66%, 1年40%であったのに対し、適応基準外の症例はわずかに6ヶ月43%, 1年25%であった。

E. 結論

予後因子は奏効が得られること、転移が無いこと、腹水が無いこと、PIVKA-II<1635 (中央値)、門脈腫瘍塞栓がVp3 に止まっていることが条件であった。奏効予測因子としては、腹水が無いことと血小板数<12.5x10⁴/μl (中央値)であることが判明した。

文献)

1. Ando E, Yamashita F, Tanaka M et al : A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. Cancer 79:1890-1896, 1997
2. Liang R, Lau GK, Kwong YL. : Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. J Clin Oncol 17:394-398, 1999
3. Yeo W, Lam KC, Zee B et al : Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular

- carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol.* 15:1661-1666, 2004
4. Urabe T, Kaneko S, Matsushita E et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55:39-47. 1998
 5. Sakon M, Nagano H, Dono K et al : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94:435-442, 2002
 6. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M et al : Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7:1769-1775, 1989
 7. Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C et al : Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5FU and interferon-alpha-2b. *Cancer* 72:2574-2582, 1993
 8. Obi S, Yoshida H, Toune R et al. Combination therapy of intra-arterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106:1990-1997 2006
 9. Uka K, Aikata H, Takaki S et al. Similar effects of recombinant interferon-alpha-2b and natural interferon-alpha when combined with intra-arterial 5-fluorouracil for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 27:1209-1216, 2007
 10. Kurokohchi K, Takaguchi K, Kita K et al. Successful treatment of advanced hepatocellular carcinoma by combined administration of 5-fluorouracil and pegylated interferon-alpha. *World J Gastroenterol.* 11:5401-5403. 2005
 11. Uka K, Aikata H, Takaki S et al. Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 42:845-853, 2007
 12. Poon RT, Lau C, Pang R et al. High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol.* 14:1835-1845, 2007

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小尾俊太郎: 【腫瘍栓のすべて】 切除以外の治療 インターフェロンの併用 動注療法 (2). 外科 70 (2), 197-202, 2008.
- 2) 金井文彦, 建石良介, 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 吉田晴彦, 小俣政男: 【肝胆臓がんと化学療法のすべて】 肝疾患 薬剤からみた化学療法 作用機序、理論と投与方法、成績、副作用 肝細胞癌に対する分子標的薬の開発状況. 肝・胆・膵 55 (5), 861-866, 2007.
- 3) 小尾俊太郎: 肝細胞癌. 癌と化学療法 34 (10). 1559-1562, 2007

2. 学会発表

- 1) Obi S.: The combination therapy with 5-FU and IFN was safe and effective among advanced HCC. 17th Asian pacific association study of the liver 2007. 3. 27-3. 30 (京都府京都市)
- 2) 小尾俊太郎, 今村潤, 小俣政男: 肝胆道系悪性腫瘍に対する化学療法のコンセンサスと個別化 肝動注化学療法の適切な選択 どのような症例にど

のような基準で動注するか 第 11 回日本肝臓学会大会 2007. 10. 18-10. 19 (兵庫県神戸市)

- 3) 小尾俊太郎, 今村潤, 小俣政男: 門脈腫瘍浸潤Vp3、4 を伴う進行肝細胞癌に対する動注化学療法 第 45 回日本癌治療学会総会 2007. 10. 24-10. 26 (京都府京都市)
- 4) 小尾俊太郎, 今村潤, 鶴沼直雄, 菅田美保, 佐藤新平, 五藤忠, 増崎亮太, 山敷宣代, 吉田英雄, 辻野武, 近藤祐嗣, 山田篤生, 建石良介, 金井文彦, 椎名秀一朗, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 小俣政男: 肝動注化学療法の適切な選択-どのような症例にどのような基準で動注するか - 第 43 回日本肝癌研究会 2007. 6. 21-6. 22 (東京都文京区)
- 5) 小尾俊太郎, 今村潤, 小俣政男: Stage IV-A, B肝細胞癌の予後は改善できる 第 93 回日本消化器病学会総会 2007. 4. 19-4. 21 (青森県青森市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

分担研究者 浅原利正 広島大学 学長

研究要旨：障害肝を背景因子として持つ肝細胞癌は、その再発がしばしば問題となる。残肝再発後の治療として、TACE、RFA、再肝切除、肝移植などが適応となるが、脈管侵襲のない腫瘍であれば再肝切除により生存期間延長が期待できる。脈管侵襲のある腫瘍の場合でも、その肉眼形態、腫瘍の局在、輸血の有無で予後を改善できる可能性がある。一方、肝細胞癌に対する肝移植に関しては、適応を慎重に考慮しなければならない。肝移植後の短期成績の向上とともに、長期成績、特に胆道系合併症が問題となってきた。免疫抑制剤としてステロイドの投与量を減量することが、胆道系合併症の予防として有用である。

A. 研究目的

進行した肝細胞癌（以下 HCC）に対する集学的治療、特に肝切除、肝移植、全身化学療法による HCC 患者の予後向上を目的とする。

B. 研究方法

1) 1990 年より 2004 年まで当科で経験した肝細胞癌切除後の残肝再発に対して再肝切除を行った症例を対象とし、生存率と無再発生存率を比較検討した（後ろ向き研究）。

2) 1986 年から 2005 年まで当科で経験した HCC 初回肝切除症例のうち、肉眼的に脈管侵襲を伴う HCC 症例を対象とし、生存率を比較検討した（後ろ向き研究）。

3) HCC に対して積極的に生体肝移植を行い、手術の安全性や術後成績向上のために独自の方法を開発した。

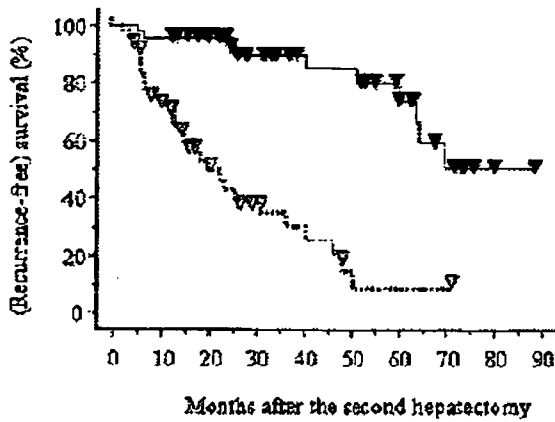
4) 「肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対する S-1/IFN 併用化学療法の有効性（第 II 相ランダム化比較試験）」を検討するため同研究班に参加し、症例を登録して経過を観察した。

（倫理面への配慮）

「肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対する S-1/IFN 併用化学療法の有効性（第 II 相ランダム化比較試験）」の治験に関して、広島大学医学部倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

1) 再肝切除症例は 84 例、計 94 回であった。再肝切除後の 5 年生存率は 50%と良好で、組織学的脈管侵襲がないことが独立した予後良好因子であった。組織学的脈管侵襲のない症例の再肝切除後 5 年生存率は 80%と極めて良好であったが、その 5 年無再発生存率はわずか 6%であった。



Overall survival (solid line) and recurrence-free survival (dotted line) curves for 46 patients who underwent a second hepatectomy between 1997 and 2004 and who had no microscopic vascular invasion at the second hepatectomy.

2) 肉眼的脈管侵襲を伴う HCC 初回肝切除症例の予後不良因子として、肉眼形態が浸潤型（原発性肝癌取り扱い規約上、浸潤型、塊状型、びまん型）、腫瘍の局在が3区域以上、周術期の輸血がそれぞれ同定された。

Cox's proportional hazards analysis

Variables	P value	Relative risk	95% confidence interval
Macroscopic type	0.001	2.809	1.506 - 5.263
Tumor extent (H)	0.022	1.733	1.083 - 2.778
Perioperative transfusion	0.038	1.726	1.030 - 2.893

3) 平成 19 年に当科で経験した HCC に対する生体肝移植症例は、全 18 例中 12 例であった。生体肝移植における胆道再建の多くは胆管-胆管吻合で行われるが、術後胆汁漏、それに引き続いて起こる胆管狭窄が問題となる。当科においても胆汁漏発生率は 15% であり、胆汁漏発生は胆管狭窄の重要な危険因子であった。胆汁漏発生例の多くは、免疫抑制剤としてステロイドが長期に使用されており、ステロイド早期離脱を

目的としたバシリキシマブ使用例では術後胆汁漏発生が有意に減少していることが明らかになった。

Univariate and multivariate analysis of risk factors for biliary leakage

Risk factors	No. of patients with biliary leakage	p Value (Univariate)	p Value (Multivariate)
Immunosuppression		0.033	0.005
Bax (n=18)	0 (0%)		
Non-Bax (n=62)	12 (19%)		
No. of bile ducts		0.569	0.901
Single (n=48)	6 (12.5%)		
Non-single (n=32)	6 (19%)		
Ductoplasty		0.639	0.702
Yes (n=16)	3 (18.8%)		
No (n=64)	9 (14%)		
Donor age		0.066	0.065
> 50 year (n=28)	7 (25%)		
< 50 year (n=52)	5 (9.6%)		
Graft		0.636	0.512
Right (n=66)	9 (13.6%)		
Left (n=14)	3 (21%)		
MELD		0.674	0.42
> 25 (n=17)	2 (12.5%)		
< 25 (n=63)	10 (15.6%)		

4) 当科で登録した症例 1 例は S-1 単独投与群に割付けられたが、肝内病変は TACE でよくコントロールされ、多発肺転移も PR にはならないものの SD である。また、3 月に 1 例追加登録した。

D. 考察

1) 再肝切除は再発例の生存期間延長には寄与していたが、無再発生存の検討から治癒は望めないことが明らかになり再肝切除の限界が示唆された。今後、肝移植が再発例の治療においても重要な役割を担うことになると推測された。

2) 再肝切除症例の検討から、組織学的脈管侵襲が独立した予後規定因子であることが明らかになった。そこで、術前の脈管侵

襲評価に近い切除標本での肉眼的脈管侵襲のある症例において、更に予後規定因子を検討した。肉眼的に結節型で占拠部位が広範囲に及んでいない症例に対しては、出血に十分留意して外科的治療を含む集学的治療で予後の改善が示唆された。

3) 最近、わが国においても HCC に対して生体部分肝移植が積極的に行われるようになった。術後の合併症として胆汁漏、それに続発する胆管狭窄が挙げられ、その治療に難渋することも多い。その対策として、移植後早期に免疫抑制剤としてバツリキシマブを使用し、ステロイドから早期離脱することにより術後胆汁漏、ひいては胆管狭窄を防止できることが示唆された。

E. 結論

- 1) 脈管侵襲のない HCC 再発に対して、再肝切除は生存期間の延長に寄与できる。
- 2) 脈管侵襲のある HCC は、その肉眼形態、腫瘍の局在、周術期の輸血の有無が予後を規定する。
- 3) HCC に対する肝移植は増加傾向にあるが、胆道系の合併症を減らすため免疫抑制剤としてバツリキシマブを使用し、ステロイドから早期離脱することが有用である。以上の結果を今後の治療戦略に生かしたい。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itamoto T, Nakahara H, Amano H et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 141:589-597, 2007
- 2) Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg*; 31:2222-2229, 2007
- 3) Ohdan H, Tashiro H, Ishiyama K et al. Microsurgical hepatic artery reconstruction during living-donor liver transplantation by using head-mounted surgical binocular system. *Transpl Int*. 20:970-973, 2007
- 4) Tashiro H, Itamoto T, Ohdan H et al. Reconstruction of the middle hepatic vein tributaries draining segments V and VIII of a right liver graft with the recipient's own middle hepatic vein using vascular closure staples. *Surg Today*; 38(3), 289-291, 2008

2. 学会発表

- 1) Tashiro H, Itamoto T, Ohdan H et al. Kyoto, Japan, Hepatic arterial reconstruction in living-donor liver transplantation without hepatic arterial thrombosis, 17th Joint Congress of Asia & Pacific Federations & 53rd Annual Congress of the Japan Section, 2007.6.9-10

- 2) 板本敏行、天野尋暢、大下彰彦ら、東京、肝細胞癌切除後異時性残肝再発に対する再肝切除の意義と限界、第 62 回日本消化器外科学会定期学術集総会、2007. 7. 18-20
- 3) Itamoto T, Amano H, Oshita A et al. Bucharest, Romania, Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma, 17th World congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 2007.9.5-8
- 4) Oshita A, Itamoto T, Tashiro H et al. Bucharest, Romania, Innovative reconstruction of the middle hepatic vein tributary for right lobe graft of living donor liver transplantation, 17th World congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 2007.9.5-8
- 5) Itamoto T, Amano H, Oshita A et al. Kobe, Japan, A significance and limitation of repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy, Asian Pacific Digestive Week, 2007.10.15-18
- 6) 板本敏行、大下彰彦、天野尋暢ら、東京、肝細胞癌切除後残肝再発に対する再肝切除と生体肝移植の意義、第 69 回日本臨床外科学会総会、2007. 11. 29-12. 1
- 7) 大下彰彦、板本敏行、谷本新学ら、岡山、当科における脈管浸潤を伴う肝細胞癌の検討、第 88 回日本消化器病学会中国支部例会、2007. 12. 1
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対する S-1/IFN- α 併用化学療法の有効性
第 II 相ランダム化試験に関連する当院症例の検討

分担研究者 山本和秀 岡山大学医学部・歯学部附属病院消化器・肝臓・感染症内科 教授

研究要旨：当院にて 2007 年度に入院加療を行った症例の中に本研究の対象となりうる症例は認められなかった。

A. 研究目的

当院における 2007 年度の肝細胞癌患者症例の臨床病期、治療選択を明らかにし、本研究対象症例を探索する

B. 研究方法

当院にて 2007 年度に入院加療を行った患者リストを作成し、特に進行肝細胞癌における治療選択について検討した。

（倫理面への配慮）

データ収集にあたり、患者各個人名がわからないように暗号化し、二重ロックをかけたファイルで管理した。

C. 研究結果

2007 年度肝細胞癌入院患者数は 530 例で、手術 25 例、ラジオ波 177 例、TACE288 例、肝動注リザーバー40 例であった。新規の肝外転移症例は 2 例あったがいずれも門脈浸潤 Vp3 以上であり、本研究の対象とはなりえなかった。

D. 考察及び結論

本研究の対象となる症例は経験されなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし