

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 TS-1/IFN 併用化学療法の有効性
第Ⅱ相ランダム化比較試験

分担研究者 平田公一 札幌医科大学大学院大学外科腫瘍学・消化器外科学 教授
研究協力者 水口 徹 札幌医科大学大学院大学外科腫瘍学・消化器外科学 講師

研究要旨：肝細胞癌治療後遠隔転移症例を対象として、TS-1 単独療法及び TS-1/ IFN- α 併用療法の生存率改善効果や奏効率を比較検討する。

A. 研究目的

肝細胞癌治療後遠隔転移症例に対する TS-1/IFN- α 併用療法及び TS-1 単独療法の予後改善効果と安全性を評価し、遠隔転移を伴う肝細胞癌に対する標準的治療の確立を目的とする。脳、骨転移を除く肝細胞癌治療後遠隔転移症例を A 群：TS-1/IFN- α 併用群と B 群：TS-1 単独群の 2 群にランダムに割り付け、比較試験により 2 群の有効性および安全性を比較検討する。

B. 研究方法

肝細胞癌治療後遠隔転移が認められた症例を対象に、本試験に登録の後、A 群 (TS-1/IFN- α 併用療法) または B 群 (TS-1 単独療法) の 2 群に無作為割り付けを行う。登録後 2 週間以内に化学療法を開始する。A 群に対し TS-1/IFN- α 併用投与、または B 群に対し TS-1 単独投与を行う。臨床試験計画に定められたレジメンを 6 週 1 コースと

して最低 2 コース、最大 6 コース施行する。各コース毎に治療効果の判定を行う。

主要評価項目は 1 年生存率、副次的評価項目を奏効率、無増悪生存期間とする。

臨床試験計画は倫理委員会および化学療法プロトコール委員会の承認を得て、試験参加に関しての同意文書を作成する。

C. 研究結果

H19 年 2 月 26 日に倫理委員会の承認を受けて、症例登録の準備が完了した。神戸 TRI に施設登録およびユーザー登録を行なった。本年度に遠隔転移を認めた進行肝細胞癌症例は 2 例であったが、骨転移を併発していたため登録できなかった。なお、過去 4 年間の肝癌初回切除 117 症例で遠隔転移再発をきたした 9 症例の統計解析を行ない、平均生存期間は 10.6 ヶ月+2.1 ヶ月であった。結果は 3 月 22 日の研究報告会で報告した。

D. 考察

転移を認めた場合に骨転移を伴わない遠隔転移症例は、登録可能数に限界がある可能性が示唆された。また、骨転移を認めた遠隔転移症例のわれわれの統計学的検討からは平均生存期間が 10.6 ヶ月+2.1 ヶ月であったことから、本研究ではこれを有意に上回る結果を期待すべきと考えられた。

E. 結論

得られていない。

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。

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 Interferon 併用 Cisplatin, 5-FU 肝動注化学療法の
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—

分担研究者 金子周一 金沢大学大学院恒常性制御学 教授

研究要旨：進行肝細胞癌に対する Interferon 併用 Cisplatin, 5-FU 肝動注化学療法の血漿中プラチナ (Pt) 濃度を検討した。Cisplatin をランダ、アイエーコールにて投与し、血漿中の Total Pt 濃度と Free-Pt 濃度を検討した。ランダ投与時の Free Pt 濃度から計算したアイエーコールの用量は 18.8mg/m²であった。この用量で Pt 濃度を検討した結果、Free Pt の AUC がランダに比較し、アイエーコールで有意に高かった。今後はアイエーコールを用いた場合、用量設定のための試験が必要になると考えられる。

A. 研究目的

当科でインターフェロン併用5-FU肝動注化学療法に対するCisplatin併用の相乗効果をRCTにて検討中である。5-FUの24時間の持続肝動注とCisplatin肝動注, IFN- α 2b 300万IU/body/日週3回の併用化学療法を行う際、血漿中のプラチナ (Pt) 濃度を測定し、濃度と副作用の相関関係を検討し、動注用Cisplatin製剤であるアイエーコールへと変換し、その血中濃度について検討し、本療法のより有用なスケジュールを検討する。

B. 研究方法

(対象症例選択)

症例選択基準は①高度脈管侵襲 (Vv2, Vp2, B2以上) または②両葉多発 (肝細胞癌が5結節以上) の肝細胞癌とし、年齢20歳以上、PS 2以下、Hb 8.0g/dl以上、WBC

2,000/mm³以上、血小板30,000/mm³以上、BUN 30mg/dl以下、クレアチニン 2.0mg/dl以下、

PT 30%以上、T. Bil 5mg/dl以下とした。

(評価項目)

血漿中のTotal-Pt濃度、Free-Pt濃度および有害事象

(治療方法)

投与法は5-FU 330mg/m²/dayを24時間持続動注し (day1-5, day8-12)、インターフェロン- α -2b 3MIU/bodyを週3回4週間筋注した。CDDP併用群ではランダ20mg/m²/dayをday1, 8に1.5時間かけて肝動注し、投与前、30分後、1時間後、2時間後、6時間後、24時間後、96時間後の血漿中のTotal Pt濃度、Free Pt濃度を検討した。

(測定方法)

Total Pt濃度用サンプル

①血液を5ml採血し、ヘパリン0.1ml入れ

た遠心管に移し遠心分離機（3000rpm、10分）で血漿を得る。

2) Free Pt濃度用サンプル

①で得た血漿を1mlを直ちに限外ろ過用「amicon centrifree」に入れ、遠心分離機（4000rpm、20分、4℃）にてろ液を得る。

測定は、Ptをマーカーとする原子吸光分析により行った。

（倫理面への配慮）

倫理面については治療計画および同意説明書について当院IRBの審査を受け承認を得た。

C. 研究結果

ランダ20mg/m²投与では、第1週目の薬理学的パラメーターは、Total Pt, Cmax 0.72±0.18, t_{1/2z} 116±14, AUC_{0-t} 35.4±2.8, AUC_{0-inf} 80.8±5.4, Free Pt, Cmax 0.16±0.07, t_{1/2z} 0.457, AUC_{0-t} 0.212±0.112, AUC_{0-inf} 0.332であった。第2週目の薬理学的パラメーターは、Total Pt, Cmax 0.87±0.22, t_{1/2z} 132±14, AUC_{0-t} 55.0±11.8, AUC_{0-inf} 137±19, Free Pt, Cmax 0.16±0.11, t_{1/2z} 0.594±0.177, AUC_{0-t} 0.240±0.178, AUC_{0-inf} 0.280±0.177であった。このパラメーターよりランダに相当するアイエーコールの用量は18.8mg/m²であった。

アイエーコール18.8mg/m²投与では、Total Pt, Cmax 1.78±0.30 t_{1/2z} 122±78, AUC_{0-t} 44.4±19.5, AUC_{0-inf} 118±91, Free Pt, Cmax 1.65±0.44, t_{1/2z} 1.03±0.51, AUC_{0-t} 1.46±0.54, AUC_{0-inf}

1.52±0.55であった。第2週目の薬理学的パラメーターは、Total Pt, Cmax 2.67±0.56, t_{1/2z} 132±44, AUC_{0-t} 67.9±19.7, AUC_{0-inf} 175±79, Free Pt, Cmax 1.92±0.46, t_{1/2z} 0.77±0.56, AUC_{0-t} 1.52±0.24, AUC_{0-inf} 1.58±0.26であった。

これらの薬剤でのAUCを比較すると第1週、第2週でFree Ptでランダとアイエーコールに有意差を認めた。

また有害事象に関しては、重篤なものはなく、両者で違いは認めなかった。

D. 考察

ランダ20mg/m²投与時の薬物動態を検討し、アイエーコール18.8mg/m²の用量を得た。この用量での薬物動態の検討をするとFree Ptで濃度の有意差を認めた。このことより、アイエーコールを用いた場合、ランダを用いる場合より、AUCが有意に高く、有効性や副作用に影響が出る可能性があると考えられる。

E. 結論

進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用5-FU肝動注化学療法にCisplatinを併用する際、アイエーコールを用いた場合、Free PtのAUCが高くなるため、アイエーコールを用いた用量設定試験が必要になるものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿予定

2. 学会発表

発表予定

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

肝細胞癌患者の自然経過

分担研究者 田中正俊 久留米大学医療センター 准教授

研究要旨：種々の理由により自然経過を観察した肝癌患者の予後を肝機能と癌の病態に応じて検討した。その結果、腫瘍径3 cm以下、腫瘍個数3個以下の肝癌患者の50%生存1005日、腫瘍径3-5 cmの肝癌患者の50%生存728日、腫瘍径5 cm以上の肝癌患者の50%生存437日、門脈腫瘍栓合併肝癌患者の50%生存120日であった。肝癌患者の自然経過を知ることが、肝癌に対する治療を開始する際に重要な情報である。

A. 研究目的

肝細胞癌患者の治療成績に関する報告は、これまで多く報告されているが、無治療症例の自然経過に関する検討は少ない。しかし自然経過を知ることが、治療例の予後と比較検討するためにも、あるいは新しいプロトコルを検討するためにも重要である。今回は、さまざまな理由から肝細胞癌の告知後に自然経過を選択された患者の予後について検討したので報告する。

B. 研究方法

1993年から2006年の研究期間に112例の肝癌患者に対して自然経過を観察した。すべての患者の希望、あるいは患者の理由により病態を理解できない患者に対しては責任の取れる親類、関係者の希望に基づいて医師と治療法を検討した結果で無治療を選択した。対象となった患者の背景因子（表1）と治療を受けない理由、合

併症（表2）は表1、表2に示したごとくである。

症例数	112 例
性別	
男/女	70/ 42
平均年齢	74±8才
感染ウイルス	
HCV/ HBV/ nBnC	91/ 6/ 17
Child-Pugh分類	
A/ B/ C	49/ 33/ 30
腫瘍病期	
I/ II/ III/ IV	18/ 40/ 30/ 24

表1 検討対象症例112例の背景因子

告知後に本人治療拒否：33%
 高齢のために無治療：26%
 重篤な合併症：29% #
 肝癌進行と肝機能の
 兼ね合いで無治療：12%

心不全7、呼吸不全5
 腎不全4、精神疾患4
 他癌合併2、その他1

#

表2 患者に無治療を選択したその理由と合併症

肝細胞癌患者の治療適応は肝機能の程度と肝癌の病態に応じて大きく左右される。これに準じて自然経過も肝機能の程度、すなわち一般に肝癌治療の対象とされるChild-Pugh A/B群の82例を、肝癌のそれぞれの病態（病態1：腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下、病態2：腫瘍径3-5cmの肝癌、病態3：腫瘍径5cm以上の肝癌、病態4：門脈腫瘍栓を合併した肝癌）に応じた分類から観察開始した場合の予後を検討した（表3）。

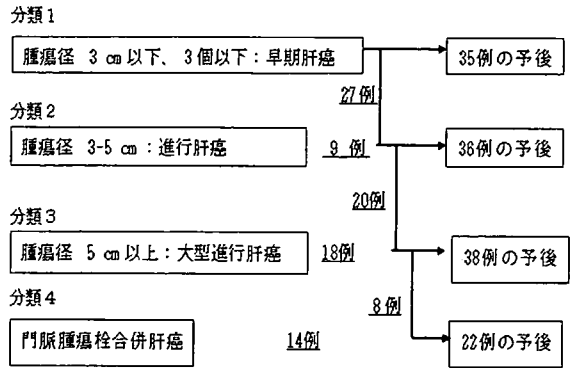


表3 肝癌進行度別の自然経過検討内容

（倫理面への配慮）

自然経過を観察した患者にはすべて病名を告知し、本人ならびに家族の合意のもとに自然経過を観察し、その後の患者の保存治療と死亡に立ち会っている。

C. 研究結果

肝癌患者の自然経過を肝癌の病態別に肝予備能の保たれた症例を対象に検討したところ表4、図1に示すと通りの結果が得られた。

分類1、腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3cm以下（平均腫瘍径2.2cm）、いわゆるミラノ基準内で肝移植、肝切除、経皮的局所治療（ラジオ波焼灼治療）の対象で肝癌に対する治療の適応と考えられる患者35例での自然経過は50%生存1005日（約3年）、3年生存率47%であった。

分類2、腫瘍径3-5cmの結節型肝癌患者36例、多くの場合肝動脈塞栓治療の適応と考えられる病態の自然経過は50%生存728日（約2年）、2年生存率45%であった。

分類3、腫瘍径5cm以上の進行した病態

と考えられる肝癌患者38例の自然経過は50%生存437日(約1.5年)、1年生存率60%であった。

分類4、門脈腫瘍栓を合併する高度に進行した肝癌患者22例の自然経過は50%生存120日(約4ヶ月)、6ヶ月生存率41%であった。

また患者の死因は70%が肝癌の増大による癌死で、治療例と死因において大きく異なっていないと考えられた。

分類1	<3cm、<3個、35例 年齢73才、平均径2.2cm Child-Pugh A/B: 19/16	50%生存: 1005日 生存日数中央値: 999日 3年生存率: 47%
分類2	腫瘍径3-5cm、36例 年齢74才 Child-Pugh A/B: 22/14	50%生存: 728日 生存日数中央値: 681日 2年生存率: 45%
分類3	腫瘍径5cm以下、38例 年齢75才 Child-Pugh A/B: 23/15	50%生存: 437日 生存日数中央値: 442日 1年生存率: 60%
分類4	門脈腫瘍栓合併、22例 年齢70才 Child-Pugh A/B: 12/10	50%生存: 120日 生存日数中央値: 126日 6ヶ月生存率: 41%

表4 肝癌病態別の自然経過

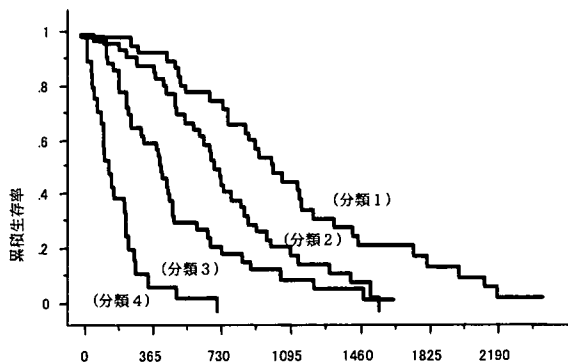


図1 肝癌病態別の自然経過

D. 考察

肝細胞癌患者の自然経過について検討された報告は少ない。今回、過去の14年間において自然経過を検討できた症例を対象に検討したところ、腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下、いわゆるミラノ基準内の肝

癌患者で50%生存は3年程度で、5年以上無治療で生存できる確率は10%程度であることがわかった。また肝動脈塞栓術の適応とされる腫瘍径3-5cmの肝癌患者の自然経過は50%生存が2年程度で、肝癌研究会で報告されている肝動脈塞栓術の成績は患者の予後延長に寄与しているものと考えられた。さらに腫瘍径5cm以上の大型肝細胞癌患者の50%生存は約1.5年であることがわかった。このような病態で治療する場合の生存期間の目標は一年半以上の生存を目指して治療すべきと考えられる。最後に門脈腫瘍栓を合併する高度に進行した肝癌患者の50%生存は約4ヶ月で、あらためて予後不良な病態であることが確認された。門脈腫瘍栓を合併する肝癌に対する標準的な治療法の確立は極めて重要な課題であると考えられる。

E. 結論

肝癌患者の自然経過は診断時の癌病態によって大きく異なっていることが確認された。とくに腫瘍径5cm以上、あるいは門脈腫瘍栓合併肝癌の予後は極めて不良で、このような病態に対する標準的な治療法の確立が重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

- 1) Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, et al.: Surveillance program for early detection

- of hepatocellular carcinoma in Japan:
result of specialized department of liver
disease. J Clin Gastroenterol. 40;
942-948, 2006
- 2) Murashima S, Tanaka M, et al.: A
decrease in AFP level related to
administration of interferon in patients
with chronic hepatitis C and a high level
of AFP. Dig Dis Sci. 51:808-812, 2006
 - 3) Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M,
et al.: Portal vein and intrahepatic
micrometastasis in small hepatocellular
carcinoma by gross type. Hepatol Res.
26: 142-147, 2003
 - 4) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al.:
Hepatic arterial infusion chemotherapy
for advanced hepatocellular carcinoma
with portal vein tumor thrombosis:
analysis 48 cases. Cancer 95; 588-595,
2002

1. 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。

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

肝細胞癌切除後遠隔転移再発切除例の検討

分担研究者 久保正二 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学 准教授
竹村 茂一 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵外科学 講師

研究要旨：進行肝細胞癌症例は原発巣切除後にも肝内外に再発を来すことが少なくない。特に肝外病変を生じた症例には通常、全身化学療法や局所療法が選択されてきたが、中には肝外転移巣の切除を併用した症例も散見される。そこで肝細胞癌切除後に出現した遠隔転移再発巣の切除例について検討した。結果、転移巣の完全切除が可能であった症例は、転移後全身化学療法単独例や全初発肝細胞癌の予後と比べ、特に不良ではなかった。従って本研究事業における全身化学療法に局所切除療法を組み合わせることも検討すべきと考えられた。

A. 研究目的

肝細胞癌（肝癌）症例では原発巣の切除後においても肝内外に再発巣が出現することも少なくない。肝内のみ転移巣は、再発部位、大きさ、個数、脈管侵襲の有無などにより外科切除やラジオ波などの局所焼灼療法、経動脈化学塞栓療法などが施行され、比較的その治療方針は確立されつつある。一方、全肝癌症例の診療経過中、約10~15%に肝外転移巣が出現すると報告されている。現在、肝内転移再発に対しては、経動脈治療やラジオ波など局所焼灼療法が選択されることが多いが、その治療効果は十分とはいえない。肝外転移症例の中には転移巣の切除を施行した症例も散見されるが、その病態ならびに予後を検討したものは少ない。そこで、初発肝細胞癌根治切除後に生じた肝外転移症例についてその病態および予後について検討した。

B. 研究方法

大阪市立大学第二外科（肝胆膵外科）において1996年以降に根治切除された初回肝細胞癌切除738例中、術後肝内再発無く肝外転移巣が出現し、同病巣に対し外科切除が施行された症例の病態および予後を解析した。

C. 研究結果

肝癌切除738例中、骨・脳転移を除く肝外単独再発例は8例であった。

初回肝癌切除時の年齢は44~76歳であり、すべて男性であった。ウイルス学的背景は、4例にB型肝炎、2例にC型肝炎の既往あるいは持続感染があった。腫瘍因子として大きさ2cm以上が7例、多発症例が4例、脈管侵襲の陽性例が5例を占め、肝癌取扱規規約上の臨床病期III以上が7例であった。病理学的には低分化肝癌が5例であっ

た。非腫瘍因子として、術前、肝障害度は A が 6 例であり、血液生化学検査上も肝予備力は良好な症例が多数であった。これらの症例中、2 例に切除前に肝癌腹腔内破裂の疑いがあり、また切除前に、初発肝癌病巣に対して、肝動脈塞栓術やエタノール注入療法、ラジオ波焼灼術などの穿刺治療の履歴を 3 例に認め、また胆管腫瘍栓による閉塞性黄疸に対して経皮経肝胆道ドレナージ術を施行した症例が 1 例あった。

肝外転移出現時期は、初回肝癌切除後 3~79 ヶ月であり、12 ヶ月以内の出現例は 2 例であった。再発部位は肺 2 例、腹膜 2 例であり、その他には副腎、リンパ節、脾臓、横隔膜・胸壁に転移がみられた。肝外転移巣の根治切除後、1 例が他病死した以外全例生存している。2008 年 3 月現在の生存期間は、6~110 ヶ月であり、すべての肝癌切除症例の予後と比較しても差はなかった。

D. 考察

初発肝癌切除術後に発生した肝外転移症例のうち肉眼的に転移巣の完全切除できた症例の特徴は、HBV 関連肝癌、腫瘍径が大きく多発、脈管侵襲陽性が多く、肝癌取扱い規約上の臨床病期 III の症例が大多数であった。B 型肝炎関連肝癌は、従来より腫瘍径が大きいことが多く、また、ウイルスに関係なく脈管侵襲例に多いことより、術後の肝癌転移再発には腫瘍因子が大きく影響することが示唆された。

初回肝切除施行前に、肝動脈塞栓術や局所穿刺治療の施行された症例が多くみられたことは興味ある点であり、これらの症例が、前治療後に肝切除を行われていること

は、術前治療が不十分であった症例であるために肝外転移を生じたのか、あるいは術前治療自体が肝外転移を生じる直接的原因になったのかは不明である。

肝外転移巣の臨床的診断時期も興味あるところである。1 年以内の症例は、肝切除時期には、未だ転移巣が小さく、偶然発見されなかった可能性が高いが、75%を占める初回肝切除後 1 年以降の症例については、腫瘍の肝外での増殖が、その周囲増殖環境から比較的緩徐であったものか、あるいは腫瘍自体が dormancy 状態にあったのかと考えられる。今後、さらなる転移巣の解析が必要であると考えられる。

今回検討した、初回肝切除後の肝外転移出現例に対する切除可能と臨床的に考えた症例の予後曲線は、当科における総肝癌切除例ひいては日本肝がん研究会の報告する全肝癌切除例と比較しても遜色なく、進行肝癌に対する集学的治療の一環として積極的な切除術も有効である可能性が示唆される。

E. 結論

肝細胞癌の肝外再発例においては、全身化学療法が主体であるが、外科的切除も集学的治療の一部として有効である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubo S, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto S, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Shinkawa H,

- Sakaguchi H, Tamori A, Habu D, Nishiguchi S. Effect of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus. *Hepatology Research* 2007; 37(2):94-100.
- 2) Kubo S, Takemura S, Yamamoto S, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Shinkawa H, Shuto T, Hirohashi K, Tanaka H. Risk factors for massive blood loss during liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatogastro- enterology* 2007; 54(75):830-833
 - 3) Kubo S, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto S, Hai S, Ichikawa T, Kodai S, Shinkawa H, Shuto T, Hirohashi K. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma detected after successful interferon therapy. *Surgery Today* 2007; 37(4):285-290.
 - 4) Wakasa T, Wakasa K, Shutou T, Hai S, Kubo S, Hirohashi K, Umeshita K, Monden M. A histopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: cholangiocarcinoma component is originated from hepatocellular carcinoma. *Hepatogastro- enterology* 2007; 54(74):508-513.
 - 5) Tamori A, Habu D, Shiomi S, Kubo S, Nishiguchi S. Potential role of vitamin K2 as a chemopreventive agent against hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2007; 37:S303-S307.
 - 6) 久保正二, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 田中 宏, 広橋一裕. 特集「局所再発癌に対する外科治療 ; 適応とコツ」大血内進展を伴う進行再発肝細胞癌に対する外科治療. *消化器外科* 2008; 31 (2) :157-164.
 - 7) 久保正二, 広橋一裕, 若狭研一. 肝細胞癌に併存する結節性病変のうち治療の対象となる病変は. *消化器外科* 2007; 30 (5) :589-600.
 - 8) 高台真太郎, 上西崇弘, 山崎修, 松山光春, 堀井勝彦, 清水貞利, 玉森豊, 東野正幸, 久保正二. 肝切除後に総肝動脈リンパ節転移を来した肝細胞癌の1例. *日本消化器外科学会雑誌* 2007;40 (1) :50-55.
 - 9) 斐 正寛, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 金沢景繁, 上本伸二, 久保正二. 生体肝移植術後、タクロリムスおよびシクロスポリンによる脳症をきたした1例. *移植* 2007;42 (5) :464-469.
 - 10) 久保正二, 吉村弥須子, 白田久美子, 広橋一裕. 【一目でわかる 消化器外科主要手術・治療のケア 21】 主要治療肝動脈塞栓療法. *消化器外科 NURSING* 2007;12 (1) :81-83.
2. 学会発表
 - 1) Kodai S, Takemura S, Minamiyama Y, Tanaka H, Hai S, Yamamoto S, Shinkawa H, Kubo S, Okada S.S-allyl cysteine attenuates CCl4-induced liver fibrosis in rats.17th Asian Pacific Association of the Study of Liver Conference.2007.3(Japan)
 - 2) Shinkawa H, Takemura S, Minamiyama Y, Kodai S, Kubo S, Okada S, Suehiro S .Protective effects of S- allyl cysteine on pig serum-induced liver fibrosis in rats.4th

- Joint Meeting of the Society For Free Radical Research Australasia and Japan.2007.12(Japan)
- 3) Takemura S, Minamiyama Y, Yamasaki K, Hai, S, Yamamoto S, Kodai S, Shinkawa H, Kubo S, Okada S, Suehiro S.KATP Channel Opener Accelerates Hepatic DNA Synthesis after Hepatectomy in Rats.17th Asian Pacific Association of the Study of Liver Conference.2007.3(Japan)
 - 4) Tamori A, Hayashi T, Sakaguchi H, Kawada N, Kubo S, Shiomi S, Nishiguchi S. Molecular alterations in hepatocellular carcinoma from patients in which hepatitis C virus was eradicated by interferon.66th Annual meeting of the Japanese cancer association.2007.10(Japan)
 - 5) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一, 大場一輝, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 山本隆嗣, 上西崇弘, 首藤太一, 広橋一裕. C 型肝炎関連肝細胞癌切除再発に対する再肝切除の適応. 第 107 回 日本外科学会定期学術集会. 2007. 4 (大阪府 大阪市)
 - 6) 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘. 予後因子からみた C 型肝炎関連肝細胞癌切除後再発に対する再肝切除の適応. (ア) 第 11 回 日本肝臓学会大会. 2007. 10 (兵庫県 神戸市)
 - 7) 久保正二. ネオアジュバンド療法は癌の手術を変えるか?. 第 182 回 近畿外科学会. 2007. 12 (大阪府 大阪市) .
 - 8) 高台真太郎, 上西崇弘, 新川寛二, 市川剛, 小川雅生, 大場一輝, 竹村茂一, 南山幸子, 藤田明子, 松田常美, 久保正二. 手術時手洗い方法の変更と肝癌切除後手術部位感染の検討. 第 20 回 日本外科感染症学会総会. 2007. 11 (東京都)
 - 9) 市川 剛, 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 小川雅生, 斐 正寛, 高台真太郎, 新川寛二, 田中 宏, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞癌多中心性再発に対するインターフェロン治療を含めた治療戦略. 第 62 回 日本消化器外科学会. 2007. 7 (東京都)
 - 10) 市川 剛, 竹村茂一, 久保正二. 肝切除後肝不全予測における血清中 TypeIV collagen 7s domain の意義. 第 11 回 日本肝臓学会大会. 2007. 10(兵庫県 神戸市)
 - 11) 市川 剛, 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 小川雅生, 高台真太郎, 新川寛二, 田中 宏, 斐 正寛, 久保正二. YMDD 変異株による術後 Breakthrough hepatitis を併発した B 型肝炎硬変に対する生体肝移植の 1 例. 第 43 回 日本移植学会総会. 2007. 11(宮城県 仙台市).
 - 12) 小川雅生, 上西崇弘, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞に対するインターフェロン治療効果と術式選択. 第 87 回 日本消化器病学会近畿支部例会. 2007. 9 (大阪府 大阪市)
 - 13) 小川雅生, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二. 肝細胞癌における他臓器転移危険因子に関する臨床病理学的検討. 第 10 回 近畿外科病態研究会. 2007. 9 (大阪府 大阪市)
 - 14) 小川雅生, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 広橋一裕, 田中 宏, 首藤太一, 久保正二. 経皮経肝門脈枝塞栓術による肝再生

- は予測可能か. 第 43 回 日本臨床外科学会総会. 2007. 11 (東京都)
- 15) 上西崇弘, 高台真太郎, 市川 剛, 斐 正寛, 田中肖吾, 山本隆嗣, 竹村茂一, 田中 宏, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二. 切除成績からみた C 型肝炎関連肝細胞癌におけるインターフェロン(IFN)治療の意義. 第 107 回 日本外科学会定期学術集会. 2007. 4 (大阪府 大阪市)
- 16) 上西崇弘, 高台真太郎, 市川 剛, 斐正寛, 田中肖吾, 山本隆嗣, 竹村茂一, 田中 宏, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞癌に対するインターフェロン治療効果と術式選択. 第 43 回 日本肝臓学会. 2007. 6 (東京都)
- 17) 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 広橋一裕, 首藤太一, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞癌切除成績向上におけるインターフェロン治療の意義. 第 62 回 日本消化器外科学会. 2007. 7 (東京都)
- 18) 上西崇弘, 竹村茂一, 山本隆嗣, 大場一輝, 田中肖吾, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二. 肝硬変患者における腹腔鏡下肝切除術の経験. 第 20 回 日本内視鏡学会総会. 2007. 11 (宮城県 仙台市).
- 19) 上西崇弘, 竹村茂一, 久保正二. ミラノ基準内 C 型肝炎関連肝細胞癌に対する外科治療. 第 43 回 日本臨床外科学会総会. 2007. 12 (東京都)
- 20) 新川寛二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本隆嗣, 上西崇弘, 大場一輝, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二. 非 B 非 C 肝細胞癌切除例の臨床病理学的検討. 第 107 回 日本外科学会定期学術集会. 2007. 4 (大阪府 大阪市)
- 21) 新川寛二, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 久保正二. 非 B 非 C 非アルコール性肝細胞癌切除例の臨床的検討. 第 42 回 近畿肝癌談話会. 2007. 8 (大阪府 大阪市)
- 22) 新川寛二, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 市川 剛, 高台真太郎, 金沢景繁, 山本訓史, 田中 宏, 斐 正寛, 佐々木康之, 柴田利彦, 久保正二. 生体肝移植における肝動脈吻合法の工夫. 第 24 回 近畿肝移植検討会. 2007. 12 (大阪府 大阪市)
- 23) 大場一輝, 田中 宏, 竹村茂一, 上西崇弘, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二. C 型肝炎に対するインターフェロン有効例における肝細胞癌切除後成績の検討. 第 43 回 日本肝臓学会. 2007. 5 (東京都).
- 24) 竹村茂一, 南山幸子, 高台真太郎, 新川寛二, 市川 剛, 斐 正寛, 大場一輝, 田中 宏, 高橋洋介, 月岡卓馬, 久保正二, 末廣茂文. 糖尿病態下の肝切除後再生時と活性酸素と UCP-2 の誘導. 第 107 回 日本外科学会定期学術集会. 2007. 4 (大阪府 大阪市)
- 25) 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二. 肝切除クリニカルパスの検証と展望. 第 43 回 日本臨床外科学会総会. 2007. 11 (東京都)
- 26) 田中 宏, 竹村茂一, 大場一輝, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二. 肝細胞

癌に対する経皮的穿刺治療後の肝切除に関する研究. 第 62 回 日本消化器外科学会. 2007. 7 (東京都)

- 27) 田中 宏, 大場一輝, 新川寛二, 袈 正寛, 猪井治水, 真弓勝志, 大河昌人, 矢本真也, 森本義彦, 高台真太郎, 市川 剛, 竹村茂一, 久保正二. 肝門部胆肝癌に対するテープガイド法を用いた尾状葉合併右葉切除術. 第 43 回 日本臨床外科学会総会. 2007. 11 (東京都)
- 28) 林 健博, 田守昭博, 成松 孝, 榎本 大, 羽生大記, 坂口浩樹, 関 守一, 河田則文, 田中 宏, 久保正二, 塩見 進, 西口修平. 背景肝疾患による肝細胞癌遺伝子メチル化パターンの相違. 第 43 回 日本肝臓学会. 2007. 6 (東京都)

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

進行肝臓癌に対する Intermittent TS-1 と low-dose CDDP 併用療法の検討

分担研究者 中村秀次 兵庫医科大学内科学肝胆膵科 准教授

研究要旨：進行肝細胞癌に対する経口抗癌剤 TS-1 (intermittent TS-1) と低用量シスプラチン (low-dose CDDP) 併用療法の有効性と安全性を検討した。進行肝細胞癌（原発性肝臓癌取扱規約の進行度分類で Stage III, IV) の症例を対象とした。シスプラチン (CDDP) 10mg を週 2 回点滴静脈注射し、TS-1 は休業期間中の肝臓癌の再増殖を抑制するため、また副作用による中断を避けるために、週 3 回の経口投与とした。効果の判定は、腫瘍マーカーの変動および CT による腫瘍縮小効果で評価した。TS-1 経口投与後の 5-FU の血中濃度および CDDP の血中濃度を経時的に測定した。4 症例に併用療法を施行した。1 例のみ SD と判断されたが、3 例は PD であった。しかし、TS-1 連日投与症例においては血清 AFP 値の低下が認められたことより、TS-1 の投与法の改良により一部の症例に対しては効果が期待できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対する経口抗癌剤 TS-1 (intermittent TS-1) と低用量シスプラチン (low-dose CDDP) 併用療法の有効性と安全性を基礎的および臨床的に検討する。

B. 研究方法

1. 進行肝細胞癌に対する経口抗癌剤 TS-1 (intermittent TS-1) と低用量シスプラチン (low-dose CDDP) 併用療法の臨床効果の検討。

原発性肝臓癌患者で、従来の治療法で治療されたにも拘らず再発を認め、従来の一般的な治療法では十分な治療効果が期待できない多発再発を認めた、或いは門脈浸潤等を認めた進行肝臓癌（原発性肝臓癌取扱規約の進行度分類で Stage III, IV) の症例で、

肝臓癌の臨床病期分類 I, II かつ Performance status 2 以上の患者さんを対象とした。

投与方法はシスプラチン (CDDP) 10mg を生食 500ml に溶解して週 2 回点滴静脈注射した。TS-1 は 1 日 100mg (もしくは 1.5m² 以上では 120mg) (分 1⁻²) を経口投与した。休業期間中の肝臓癌の再増殖を抑制するため、また副作用による中断を避けるために、TS-1 の投与は週 3 回の経口投与とした。第 5 症例目は従来の TS-1 の投与法の 4 週間連日投与、2 週間休業の投与方法とした。

効果の判定は、腫瘍マーカー (α -fetoprotein、PIVKA-II) の変動および CT による腫瘍縮小効果で評価した。腫瘍縮小効果判定は原則として RECIST に従い評価した。

2. TS-1 投与後および CDDP 投与後の血中濃

度の検討。

TS-1 経口投与後の 5-FU の血中濃度を経時的に測定した。CDDP の血中濃度は 1 回目投与後 6 時間後および翌日の朝、更に 2 回目の静脈投与前および投与後 6 時間後のポイントで測定した。採血後血漿を分離し、株式会社ファルコバイオシステムズ社に依頼して、5-FU および CDDP 濃度を測定した。

(倫理面への配慮)

今回の臨床研究プロトコールについて兵庫医大倫理委員会にて承認を得た。インフォームドコンセントを十分行い、患者さんの了承のもと併用療法を行った。

C. 研究結果

1. Intermittent TS-1 と low-dose CDDP 併用療法の臨床効果。

進行肝細胞癌患者 4 例に併用療法を施行した。途中での減量、中止をきたさないように TS-1 を 1 日 100mg の隔日投与とした。当初 3 症例においては朝一回投与より開始したが、症例 1、症例 3 においては途中より朝夕 2 回投与に変更した。症例 1 においては朝夕 2 回投与に変更してから血清 α -フェトプロテイン (AFP) 値の低下が認められた。しかし、画像診断上腫瘍の縮小効果は認め得なかった。腫瘍の増大傾向は認められず、SD と判定した。他の 2 症例においては AFP、PIVKA-II の血清腫瘍マーカー値の低下は認められず、画像診断上腫瘍の増大が認められ、PD と判定した。4 症例目は最初より TS-1 を朝夕 2 回投与の隔日投与で開始した。4 症例目においても血清腫瘍マ

ーカー値の低下は認められなかった。画像診断上も腫瘍の増大が認められ、PD であった。以上 4 症例いずれにおいても、今回の TS-1 隔日経口投与と CDDP 10mg 週 2 回全身投与法の併用療法においては、CT による画像診断において腫瘍計の減少は認められなかった。以上の結果を踏まえて、5 症例目においては、投与開始時より TS-1 を 1 日 100mg の朝夕 2 回経口投与で連日投与とした。CDDP は 10mg 週 2 回全身投与とした。5 症例目においては一時的な血清 AFP 値の低下が認められたが、1クール 4 週間投与後の CT による画像検査では腫瘍計の減少は認められなかった。

2. TS-1 投与後および CDDP 投与後の血中濃度の推移。

血中 5-FU および CDDP 濃度は 3 症例において測定しえた。TS-1 投与後の血漿 5-FU 濃度は、投与 4 時間後で 80~110ng/ml であった。TS-1 朝 1 回投与では、翌日の 24 時間後では 5.8ng/ml であるのに対し、朝夕 2 回投与では翌日の朝では 32~39ng/ml の血漿濃度を示した。夕の TS-1 投与前の血漿 5-FU 濃度は 37~50ng/ml であった。

血漿 CDDP 値は生理食塩液 500ml にて 10mg 点滴投与後 6 時間後で 256~340ng/ml、翌日朝では 244~278ng/ml の濃度を示した。更に、3 日後の 2 回目の CDDP 全身投与前でも血漿濃度は 203~209ng/ml を維持していた。以上より、低用量 CDDP 併用療法においては、週 2 回 10mg/body の全身点滴投与でも血漿濃度を維持できることが明らかになった。

D. 考察

進行肝細胞癌に対しては、4 症例の検討であり明らかなことは言えないが、少なくとも今回の投与方法の intermittent TS-1 と低用量 CDDP の併用療法は十分な効果が期待できない可能性が考えられた。しかし、TS-1 連日投与症例においては血清 AFP 値の低下が認められたことより、TS-1 の投与方法の改良により一部の症例に対しては効果が期待できる可能性が示唆された。

E. 結論

今回の投与方法の効果の評価には更なる症例の集積と、ランダム化比較試験が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura, H. Hepatoma-derived growth factor in cancer development and progression. Research Advances in Cancer, Golbal Reasearch Network (GRN), 7, 91-100, 2007.
- 2) Liu, W., Nakamura, H., Yamamoto, T., Ikeda, N., Saito, M., Ohno, M., Hara, N., Imanishi, H., Shimomura, S., Yamamoto, T., Sakai, T., Nishiguchi, S. Hada, T. Vitamin K2 inhibits the proliferation of HapG2 cells by up-regulating the transcription of p21

gene. Hepatology Res.37,360-365, 2007.

- 3) 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, 1018-25, 2007.
- 4) Uyama, H., Nakamura, H., Hayashi, E., Ogawa, H., Enomoto, H., Yoshida, K., Okuda, Y., Yamamoto, M., Hada, T., Hayashi, N. Triple therapy of initial high-dose interferon with ribavirin and amantadine for patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. 37.325-30, 2007.

2. 学会発表

- 1) Enomoto, H., Nakamura, H., Liu, W., Imanishi, H., Shimomura, S., Saito, M., Hara, N., Iijima, H. and Nishiguchi, S. Involvement of hepatoma-derived growth factor in hepatic regeneration and carcinogenesis. 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.27-30, 2007.
- 2) Liu, W., Nakamura, H., Yamamoto, T., Saito, M., Ohno, M., Imanishi, H., Shimomura, S., Sakai, T., Nishiguchi, S. and Hada, T. Vitamin K2 Inhibits the Proliferation of HepG2 Cell through Up-regulating p21 Gene Transcription.

- 17th APASL Conference, 3.27-30, 2007.
- 3) Koh, N., Tamori, A., Habu, D., Shiomi, S., Kubo, S., Shimomura, S., Iijima, H., Nakamura, H. and Nishiguchi, S. HMGA2 alterations in human hepatocellular carcinoma . 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.27-30, 2007.
- 4) 劉 衛東, 中村秀次, 周 小輝, 曹 科, 山本晃久, 今西宏安, 齊藤正紀, 原 直樹, 榎本平之, 吉川昌平, 下村壯治, 西口修平. ビタミン K2 による肝細胞癌の PDGF 受容体 alpha の発現抑制. 第 43 回 日本肝臓学会総会, 5. 31-6. 1, 2007.
- 5) 山本晃久, 中村秀次, 劉 衛東, 曹 科, 吉川昌平, 榎本平之, 岩田恵典, 康 典利, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平. Regulation of Hepatoma-derived Growth Factor Expression by Vitamin K2. 第 66 回 日本癌学会学術総会, 10. 3-5, 2007.
- 6) 曹 科, 劉 衛東, 中村秀次, 山本晃久, 榎本平之, 吉川昌平, 康 典利, 岩田恵典, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平. Vitamin K2 suppresses the expression of fibroblast growth factor receptor 3 in Hepatocellular carcinoma cells. 第 66 回 日本癌学会学術総会, 10. 3-5, 2007.
- 7) 榎本平之, 中村秀次, 西口修平. Hepatoma-derived growth factor による腫瘍増殖と血管新生の関連についての検討. 第 11 回 日本肝臓学会大会, 10. 18, 2007.
- 8) 中村秀次, 山本晃久, 榎本平之, 吉川昌平, 池田直人, 秦 一美, 康 典利, 原 直樹, 齊藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平, 村口正宏, 大本安一. 肝病患者血漿中の肝癌由来増殖因子 HDGF 濃度の測定. 第 11 回 日本肝臓学会大会, 10. 18-19, 2007.
- 9) 山本晃久, 中村秀次, 曹 科, 劉 衛東, 吉川昌平, 榎本平之, 康 典利, 原 直樹, 齊藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平. ビタミン K2 による肝がん由来増殖因子 HDGF の発現制御機序の解析. 第 11 回 日本肝臓学会大会, 10. 18-19, 2007.
- 10) 劉 衛東, 中村秀次, 曹 科, 山本晃久, 康 典利, 岩田恵典, 榎本平之, 今西宏安, 齋藤正紀, 下村壯治, 西口修平. HDGF の肝癌細胞増殖促進における Tyro3 受容体の関与. 第 37 回 日本肝臓学会西部会, 12. 7-8, 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

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 辻 晃仁 高知医療センター化学療法科 科長

研究要旨：進行肝細胞癌に対する集学的治療確立のために、「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第Ⅱ／Ⅲ相ランダム化比較試験」を計画し、現在症例登録中である。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立のために、本年度は「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第Ⅱ／Ⅲ相ランダム化比較試験」を計画した。

B. 研究方法

画像上肝細胞癌が疑われ、遠隔転移を有する症例を対象とする。20 才以上 75 才以下、PS0-1 の症例。A 群 (TS-1/IFN- α 併用群)、B 群 (TS-1 単独群) による無作為割り付けを行い、登録後 2 週間以内に化学療法を開始する。下記のレジメンを 6 週 1 コースとして最低 2 コース、最大 6 コース繰り返す。

A 群 (TS-1/IFN- α 併用群) :

B 群 (TS-1 単独群)

予定症例数 : A 群 (TS-1/IFN- α 併用群)、B 群 (TS-1 単独群) それぞれ 40 例 計 80 例
登録期間 : 2 年間 追跡期間 : 登録後 2 年間
全研究期間 : 4 年間

C. 研究結果

2007 年 6 月より症例登録が可能となり、当院でも 1 例の新規症例登録を行った。さ

らに大阪大学病院及び地域診療所との連携中の 1 例の患者を治療継続中である。

D. 考察

治療例のうち 1 例においては遠隔転移である肺転移巣の著明な縮小効果とその維持されている症例も経験され、本研究により、肝細胞癌治療後遠隔転移症例に対する TS-1/IFN- α 併用療法や TS-1 単独療法の予後改善効果と安全性の評価、さらには進行肝細胞癌に対する集学的治療の確立につながると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 辻晃仁 : 外来がん化学療法と地域連携治療学. 41 (11) : 50-51. 2007
- 2) Morita S, Nakata B, Tsuji A, Mitachi Y, Shirasaka T, Saji S, Ohashi Y, Sakamoto J, Hirakawa K.: A phase I study of combination therapy of the oral fluorinated pyrimidine compound S-1 with low-dose cisplatin twice-a-week administration (JFMC27-9902 Step2) in patients with advanced gastric cancer using a continual reassessment method.