

200824012A

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的治療確立に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成 21 (2009) 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. 高度進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 \_\_\_\_\_ 8  
5FU全身化学療法の検討  
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 \_\_\_\_\_ 12  
—ミラノ基準逸脱肝細胞癌に対する外科的切除症例の検討—  
板本敏行(広島大学消化器外科)
3. 肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対するS-1/IFN- $\alpha$ 併用化学療法の有効性 \_\_\_\_\_ 15  
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)
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 \_\_\_\_\_ 17  
有効性第II相ランダム化比較試験  
平田 公一(札幌医科大学・消化器外科学・腫瘍外科学)
5. 進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用肝動注化学療法 \_\_\_\_\_ 19  
—シスプラチン, 5-FUを用いたランダム化比較試験—  
金子周一(金沢大学大学院恒常性制御学)
6. 平均腫瘍径2 cmの小肝細胞癌が自然経過で \_\_\_\_\_ 22  
腫瘍径3cmを超えるまでの期間の検討  
田中正俊(久留米大学医療センター 消化器科)
7. 肝細胞癌治療後の副腎転移に対する治療 \_\_\_\_\_ 25  
久保正二(大阪市立大学大学院肝胆膵外科学)
8. 化学療法施行時の進行肝癌の長期生存予測因子の探索 \_\_\_\_\_ 30  
—進行肝癌における血漿HDGF値測定の意義—  
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 化学療法科科長)

## 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

## 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 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、遠隔転移などをとも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21年3月の時点で84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- $\alpha$ /5-FU併用療法の抗腫瘍効果のメカニズムとして、血管新生抑制効果について、皮下腫瘍モデルにて検討を行った。IFN- $\alpha$ /5-FU併用療法施行群は、有意に腫瘍の縮小を認めた。腫瘍内microvessel densityは、IFN- $\alpha$ /5-FU併用群で有意に低下を認め、さらに腫瘍内VEGF、Ang-2発現の低下とAng-1の増加を認めた。

### <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  
武田 裕 大阪大学消化器外科学 助教  
江口英利 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  
種村匡弘 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  
富丸慶人 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、遠隔転移などをとも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- $\alpha$ /5-FU 併用療法における血管新生抑制効果

これまでの研究により、IFN 併用化学療法の抗腫瘍効果のメカニズムとし

て、アポトーシス誘導効果、細胞周期調節効果宿主免疫賦活作用等を報告してきた。本研究では、そのメカニズムの一つとして、血管新生に着目し、ヒト肝癌細胞株皮下腫瘍モデルを作成し、その IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法の抗腫瘍効果について、PCNA index, TUNEL index を検討した。さらに、血管新生抑制効果について、腫瘍内 microvessel density (MVD) を検討した。また、血管新生因子に関して、腫瘍内 VEGF, Ang-1, Ang-2 の発現について検討した。

## 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 21 年 3 月 31 日時点で全国 44 施設が施設登録され、84 例の症例が登録された。現在、試験が進行中である。また、各群 20 例、合計 40 例のプロトコル治療を終了した時点で、中間解析を施行した。独立データモニタリング委員会にて、中間解析段階での有効性と安全性を総合的に評価した結果、試験継続の勧告を受けた。

### 1) 分担研究施設

札幌医科大学 (平田公一)

岡山大学 (山本和秀)

金沢大学 (金子周一)

久留米大学 (田中正俊)  
兵庫医科大学 (中村秀次)  
大阪市立大学 (久保正二)  
広島大学 (板本敏行)  
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)  
天津赤十字病院 (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 (荒木康之)  
山口大学 (山崎隆弘)  
四国がんセンター (松原 寛)

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)  
杉村記念病院 (山下 勉)  
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 (谷川隆彦)  
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)

1. 基礎的検討

1) 検討の結果、IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法は、Control、IFN- $\alpha$ 、5-FU と比較して有意に腫瘍の縮小を認めた。腫瘍

内のPCNA indexは、IFN- $\alpha$ /5-FU併用群で0.55であり、Control群、IFN- $\alpha$ 群、5-FU群と比較して、有意に併用群で低下を認めた。TUNEL indexは、IFN- $\alpha$ /5-FU併用群で33.7であり、Control群、IFN- $\alpha$ 群、5-FU群と比較して、有意にアポトーシス陽性細胞の増加を認めた。MVDは、Control(29.6)、IFN- $\alpha$ (18.1)、5-FU(22.0)、IFN- $\alpha$ /5-FU(10.3)と併用群で有意に低下を認めた。併用群における腫瘍内VEGF、Ang-2発現の低下とAng-1の増加を認めた。

#### D. 考察 E. 結論

臨床的検討の結果については、現在84例が登録されている。中間解析の結果、本試験の安全性には問題を認めなかった。肝細胞癌の標準的化学療法確立のため、今後も症例の登録を継続し本臨床試験を完遂する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の一つとして、血管新生抑制効果を有することが示された。

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) Xu X., Yamamoto H., Liu G., Ito Y., Ngan CY., Kondo M., Nagano H., Dono K., Sekimoto M., Monden M.:

CDC25A inhibition suppresses the growth and invasion of human hepatocellular carcinoma cells.:

Int J Mol Med. 21(2):145-152,2008..

2) Kittaka N., Takemasa I., Takeda Y., Marubashi S., Nagano H., Umeshita K., Dono K., Matsubara K., Matsuura N., Monden M.:

Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper biological insight from genomic data.:

Eur J Cancer 44 885-897,2008.

3) Eguchi S., Kanematsu T., Arii S., Okazaki M., Okita K., Omata M., Ikai I., Kudo M., Kojiro M., Makuuchi M., Monden M., Matsuyama Y., Nakanuma Y., Takayasu K.: Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey.:

Surgery 143(4):469-475,2008.4.

4) 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 -interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy.: *Hepatology Research* 37(12):1018-1025,2007.
- 5) Hasegawa K., Makuuchi M., Takayama T., Kokud N., Aii S., Okazaki M., Okita K., Omata M., Kudo M., Kojiro M., Nakanuma Y., Takayasu K., Monden M., Matsuyama Y., Ikai I.: Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey.: *Journal of Hepatology* 49(4):589-594,2008.
- 6) Nakamura M., Nagano H., Marubashi H., Miyamoto A., Takeda Y., Kobayashi S., Wada H., Noda T., Dono K., Umeshita K., Monden M.: Pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibitor, and interferon- $\alpha$  for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis.: *Cancer* 112(8):1766-1771,2008.4.
- 7) 野田剛広、永野浩昭、門田守人.: 特集 消化器がんの化学療法-外科の立場から肝がん.: *Medico* 39(1):10-14、2008.1.1
- 8) 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- $\beta$  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(12):2087-2089、2007.11.
- 9) 永野浩昭、門田守人.: 5FU とインターフェロン.: *肝胆膵* 55(5):823-831、2007.11.
- 10) 小林省吾、永野浩昭、丸橋繁、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 治療の進歩と問題点 治療後再発予防に関する知見.: *外科治療* 98(2):174-177、2008.2.
- 11) 門田守人.: 肝癌に対するインターフェロン併用化学療法の基礎と臨床.: *肝臓病学の進歩* 29 39-44、2008.6.
- 12) 永野浩昭、門田守人.: 肝細胞癌の集学的治療と化学療法.: *外科治療* 98 160-165、2008.
- 13) 永野浩昭、門田守人.: インターフェロンの併用動注療法(1).: *外科* 70(2):192-196、2008.2.
- 14) 永野浩昭、丸橋繁、小林省吾、和田浩志、野田剛広、村上昌裕、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 化学療法.: *総合臨床* 57(6):1773-1780、2008.6.
- 15) 永野浩昭、丸橋繁、野田剛広、和田浩志、村上昌裕、小林省吾、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 術前・術後の補助療法.: *消化器外科* 31(6):999-1006、2008.5.

16) 浅岡忠史、丸橋繁、堂野恵三、濱直樹、金致完、小林省吾、武田裕、永野浩昭、梅下浩司、門田守人、土岐祐一郎、森正樹.: 肝細胞癌合併非代償性肝硬変に対する肝転移直後の肺転移再発 5 例の治療経験.: 癌と局所療法 35(12): 2086-2087, 2008.

17) 野田剛広、永野浩昭、丸橋繁、小林省吾、武田裕、村上昌裕、富丸慶人、堂野恵三、梅下浩司、中山美加、島俊秀、若狭研一、門田守人、土岐祐一郎、森正樹.: IFN- $\alpha$ /5-FU 併用動注化学療法治療後に無効病巣の出現および他臓器浸潤に対して切除術を施行した混合型肝癌の 1 例.: 癌と化学療法 35(12): 2099-2102, 2008..

18) 武田裕、永野浩昭、小林省吾、丸橋繁、種村匡弘、北川透、堂野恵三、梅下浩司、門田守人、森正樹、土岐祐一郎.: 原発性肝癌に対する adjuvant/neoadjuvant chemotherapy.: 臨床外科 63(13): 1715-1723、2008.12.20

19) 野田剛広、永野浩昭、門田守人.: 補助化学療法 肝細胞癌切除後の補助化学療法の適応は？.: 消化器癌の外科治療 51-56, 2008.

## 2. 学会発表

1) 野田剛広、永野浩昭、丸橋繁、武田裕、小林省吾、村上昌裕、堂野恵三、若狭研一、梅下浩司、門田守人.: 肝細胞

癌根治切除後 10 年無再発生存例の臨床病理学的因子の検討.: 第 36 回近畿肝臓外科研究会、2008.2.2(大阪)

2) 永野浩昭、野田剛広、村上昌裕、小林省吾、丸橋繁、宮本敦史、武田裕、山本浩文、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 肝細胞癌に対するインターフェロン- $\alpha$ /5-FU 併用化学療法の多角的抗腫瘍効果に対する検討.: 第 108 回日本外科学会定期学術集会、2008.5.15-5.17 (長崎)

3) 野田剛広、永野浩昭、竹政伊知朗、吉岡慎一、和田浩志、村上昌裕、小林省吾、丸橋繁、宮本敦史、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、松原謙一、門田守人.: IFN レセプター陽性肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の感受性に関する遺伝子発現解析.: 第 108 回日本外科学会定期学術集会、2008.5.15-5.17(長崎)

4) 村上昌裕、永野浩昭、竹政伊知朗、野田剛広、吉岡慎一、小林省吾、丸橋繁、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、松原謙一、門田守人.: クリプトーム解析診断による肝細胞癌切除後早期再発予測.: 第 108 回日本外科学会定期学術集会、2008.5.15-5.17(長崎)

5) 野田剛広、永野浩昭、丸橋繁、小林省吾、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人、土岐祐一郎、森正樹.: 肉眼的胆管内腫瘍栓を伴う肝細胞癌切除例の臨床病理学的因子の検討.: 第 70 回日



本臨床外科学会総会、  
2008.11.27-11.29(東京)

6) 富丸慶人、永野浩昭、野田剛広、村上昌裕、小林省吾、丸橋繁、武田裕、種村匡弘、北川透、堂野恵三、梅下浩司、若狭研一、門田守人、土岐祐一郎、森正樹.: C型肝炎関連肝細胞癌切除例における術前インターフェロン治療に関する検討.: 第70回日本臨床外科学会総会、2008.11.27-11.29(東京)

7) 富丸康人、永野浩昭、門田守人.: 肝癌の集学的治療.: 第37回日本肝臓学会東部会、2008.12.3-12.4(東京)

8) 橘高信義、竹政伊知郎、武田裕、丸橋繁、永野浩昭、梅下浩司、堂野恵三、松原謙一、松浦成昭、門田守人、森正樹、土岐祐一郎.: Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma to gain deeper biological insights from genomic data.: 第67回日本癌学会学術総会、2008.10.28-10.30(名古屋)

9) 野田剛広、永野浩昭、門田守人.: 肝細胞癌治療の新展開 肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の実績と限界.: 第44回日本肝臓学会総会、2008.6.5-6.6(松山)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

## 高度進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 全身化学療法の検討

分担研究者 小尾俊太郎 財) 佐々木研究所附属杏雲堂病院 肝臓内科 科長

研究要旨：我々は、進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 動注化学療法を追試して、その有効性を報告した。(Cancer 2006)  
さらに遠隔転移を伴う高度進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 全身化学療法の有効性を検討した。2003 年から 2008 年までの間に 146 例の高度進行肝細胞癌患者に対して、インターフェロン併用 5FU 動注化学療法を行った。146 例中、Complete Response 3 例、Partial Response 13 例、Stable Disease 42 例、Progression Disease 88 例で奏効率は 11%であった。6 ヶ月生存率は 53%、1 年生存率は 31%であった。治療の中止を伴う有害事象は認めなかった。治療前の各種臨床的パラメーターから予後因子、奏効予測因子を解析したが有意な因子は認めなかった。今後更なる解析が必要と思われた。

### A. 研究目的

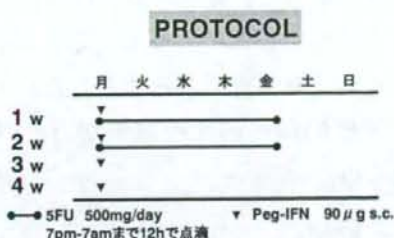
門脈腫瘍浸潤を伴う進行肝細胞癌に対する動注化学療法の有用性を追試して、その有効性を証明した。今回遠隔転移や肝動脈狭小により動注不可能な進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用 5FU 全身化学療法の有効性と安全性を検討することを目標とした。

### B. 研究方法

遠隔転移や肝動脈狭小により動注不可能な進行肝細胞癌を対象とした。主観察項目を生存期間、副観察項目を効果と安全性とした。プロトコールは動注と同様に 4 週間を 1 クールとして、

前半 2 週間はインターフェロン (peg-IFN 90  $\mu$ g) と 5FU300mg/m<sup>2</sup> を併用して後半の 2 週間はインターフェロン単独とした。5FU は抹消静脈より夜間のみ 12 時間かけて点滴静注した (表 1)。各クール終了時に ECOG criteria に準じて行い、Progression や重篤な副作用以外は 2 クールまで治療を継続した。また PD 以外は患者の希望に応じて治療を継続した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出した。また予後規定因子を 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。

表1. プロトコール



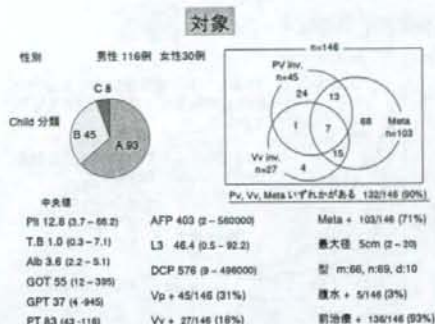
(倫理面への配慮)

本研究は、院内の倫理委員会の承諾を得て行われた。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明は充分に行われ、文書による同意承諾書を全対象患者より得た。

C. 研究結果

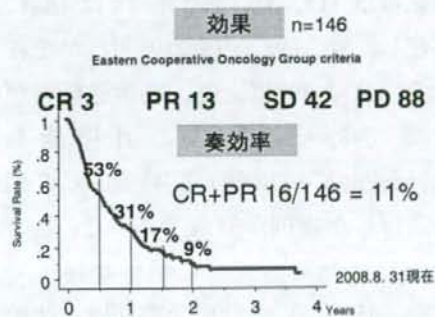
2003年1月から2008年8月までに146例が登録された。男性116例女性30例、年齢の中央値64歳、背景肝はChild-Pugh A 93例、B 45例、C 8例、HCV60%、HBV27%であった。遠隔転移は71%、Vpは31%、Vvは18%に存在した。Vp、Vv、Metaのいずれかを有する割合は90%であった。(表2)

表2. 患者背景



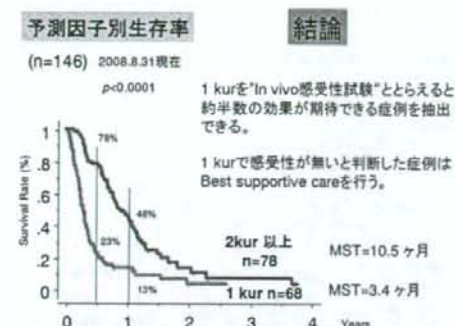
全体の生存率は6ヶ月53%、1年31%、2年9%であった。奏効はCR3例、PR13例、SD42例、PD88例であった。(図1)

図1 全例の生存曲線



重篤な副作用は認めなかった。予後規定因子は奏効であった。独立した効果予測因子は認めなかった。PDやPSの低下で1kurで終了した症例68例(47%)のMSTはわずかに3.4ヶ月であったが、2kur以上施行できた症例78例(53%)のMSTは、10.5ヶ月であった。(図2)

図2 1kur/2kur 以上 別の生存曲線



#### D. 考察

今回遠隔転移や肝動脈狭小により動注不可能な進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用5FU全身化学療法の有効性と安全性を検討した。遠隔転移は71%、Vpは31%、Vvは18%に存在し、Vp、Vv、Metaのいずれかを有する割合は90%に上る、高度進行癌が対象であった。また肝機能もChild-Pugh A 93例、B 45例、C 8例と進行した症例が対象であった。このような症例でも安全に治療が遂行できた。IFN+5FU全身化学療法は、比較的 안전한治療であることが判明した。効果については、動注化学療法より奏効率が低いものの、11%で奏効を得た。奏効は生存を有意に規定した。多変量解析の結果、効果予測因子は認めなかった。しかしPDあるいはPSの低下で1kurで治療を中止した群と2kur以上治療できた群を比較すると有意に予後が異なることが判明した。2kur以上行えた症例群のMSTは、このような進

行した症例にもかかわらず10.5ヶ月と良好であった。奏効が得られない群を早く見出すことによって、安全で効果の高い治療が行えると思われた。今後分子標的薬との比較試験が行われるだろう。

#### E. 結論

遠隔転移や動脈狭小により動注不可能な進行肝細胞癌においてもインターフェロン併用5FU全身化学療法はある程度効果があると思われた。今後分子標的薬との比較試験、相乗効果試験が期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, Imamura J, Goto T, Yoshida H, Hamamura K, Obi S, Kanai F, Shiina S, Omata M. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int.* 2008 Nov;28(9):1256-63. Epub 2008 Jul 15.
- 2) Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Hamamura K, Obi S, Yoshida H, Omata M. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for

hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2008 103(12):3057-62.

3) Tateishi R, Shiina S, Ohki T, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto E, Goto T, Yoshida H, Obi S, Sato S, Kanai F, Yoshida H, Omata M. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma: expanding the indications for radiofrequency ablation. J Gastroenterol. 2009;44 Suppl 19:142-6. Epub 2009 Jan 16.

4) 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 2008; 70(2): 197-202

## 2. 学会発表

1) 今村潤, 小尾俊太郎, 小俣政男リザーバーシステムを用いた悪性腫瘍(肝胆膵・管)の治療 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50回日本消化器病学会大会(東京都品川区 2008/10/1)

2) 小尾俊太郎, 今村潤, 鶴沼直雄, 山田篤生, 大木隆正, 増崎亮太, 近藤祐嗣, 近藤慎太郎, 菅田美保, 山敷宣代, 辻野武, 五藤忠, 佐藤新平, 金井文彦, 濱村啓介, 建石良介, 椎名秀一郎, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 小俣政男進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用5FU全身化学療法第50回日本消化器病学会大会(東京都品川区 2008/10/1)

3) 小尾俊太郎, 佐藤新平, 大木隆正:

特別企画シンポジウム 進行肝細胞癌 IVR 治療の最新事情 「IFN+5FUの立場から」 第33回リザーバー研究会(福岡県福岡市, 2008/11/15)

4) S\_obi, T Ohki, E Goto, T Sato, R Masuzaki, Y Kondo, M Kanda, J Imamura, N Yamashiki, T Goto, S Sato, R Tateishi, S Shiina, Ha Yoshida, T Kawabe, M Omata. Phase II study of IFN + Systemic 5-FU in patients with advanced hepatocellular carcinoma. 19<sup>th</sup>. Conference of the APASL (Hong Kong, China, 2009/2/13)

5) S\_obi, T Ohki, E Goto, T Sato, R Masuzaki, Y Kondo, M Kanda, J Imamura, N Yamashiki, T Goto, Shinpei Sato, R Tateishi, S Shiina, Haruhiko Y, T Kawabe, M Omata. Combination therapy of intra-arterial 5-FU and systemic IFN for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. 19<sup>th</sup>. Conference of the APASL (Hong Kong, China, 2009/2/13)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究  
—ミラノ基準逸脱肝細胞癌に対する外科的切除症例の検討—

分担研究者 板本敏行 広島大学消化器外科 准教授

研究要旨：当科で経験したミラノ基準を逸脱した肝細胞癌の肝切除治療成績から、肝切除の意義と肝移植への Bridging surgery の可能性に関して検討する。ミラノ基準逸脱肝細胞癌切除症例の 1, 3, 5 年累積生存率は、86.6%、65.9%、49.8%と適合例に比べて有意に不良であった。累積生存率に有意な予後規定因子は、血小板数 10 万以上であった。血小板 10 万以上の 57 症例 (57%) に再発を認め、うちミラノ基準内再発は 19 例、累積再発率は 2 年で 48.8%であった。以上より、ミラノ基準外の原発性肝癌においても血小板数 10 万以上の症例では予後良好な症例があり、肝切除は有意義である。一方、肝切除による down staging をはかり、ミラノ基準内再発した場合には次期治療法として肝移植を選択できる可能性も示唆された。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対する肝移植治療は未だ議論の余地のある課題の一つである。そこで、当科で経験したミラノ基準を逸脱した肝細胞癌の肝切除治療成績から、肝切除の意義と肝移植への Bridging surgery の可能性に関して検討する。

B. 研究方法

1990 年から 2006 年 12 月まで当科で行った原発性肝癌初回切除 723 例のうち、移植適応外（他臓器転移、リンパ節転移、肉眼的脈管侵襲）の症例を除いたミラノ基準逸脱例で治療切除した 134 例を対象とした。内訳は男性

71 例 (53.0%)、平均年齢 62.7 歳 (23-85 歳)、HCV 陽性 70 例 (52.2%)、背景肝が肝硬変 65 例 (48.5%) であった。この中で累積生存率に影響を与える因子を解析し、再発形式に関して検討した。

C. 研究結果

ミラノ基準逸脱肝細胞癌切除症例の 1, 3, 5 年累積生存率は、86.6%、65.9%、49.8%（適合肝切除症例、95.5%、84.8%、65.7%）であった。逸脱切除症例のうち累積生存率に有意な予後規定因子は、血小板数 10 万以上 ( $p=0.0021$ ) であり、血小板 10 万以上 ( $N=100$ ) の 1, 3, 5 年累積生存

率は、92.1%、72.5%、65.2%（10万未満、81.4%、59.7%、25.5%）であった。血小板10万以上の57症例（57%）に再発を認め、うちミラノ基準内再発は19例、累積再発率は2年で48.8%であった。

#### D. 考察、E. 結論

ミラノ基準を逸脱した肝細胞癌切除症例のうち累積生存率に有意な予後規定因子は血小板数10万以上であったが、血小板数10万未満の群と比べて背景肝のetiology、術前肝機能、手術術式などに有意差を認めず、臨床的な意義を見出すのは困難であった。しかし、ミラノ基準外の原因性肝癌においても一部に予後良好な症例があり、肝切除は有意義である。一方、肝切除によるdown stagingをはかり、ミラノ基準内再発した場合には次期治療法として肝移植を選択できる可能性も示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Oishi K., Itamoto T., Kobayashi T., Oshita A., Amano H., Ohdan H., Tashiro H., Asahara T.: Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Aged 75 Years or More.: J Gastrointest Surg.: 2008 12.3.

J Gastrointest Surg.: 2008 12.3.

2) Luo KZ, Itamoto T., Amano H, Oshita A, Ushitora Y, Tanimoto Y, Ohdan H, Tashiro H, Asahara T. Comparative study of the Japan Integrated Stage (JIS) and modified JIS score as a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 43(5):369-77. 2008

##### 2. 学会発表

1) 天野尋暢, 板本敏行, 大下彰彦, 谷本新学, 良雄一郎, 澤宏文, 大段秀樹, 田代裕尊, 浅原利正.: ミラノ基準を逸脱した肝細胞癌に対する肝切除の意義と移植適応拡大の可能性.: 第44回日本肝癌研究会, 2008.5. (大阪)

2) 大下彰彦, 板本敏行, 天野尋暢, 谷本新学, 良雄一郎, 大段秀樹, 田代裕尊, 浅原利正.: 肝細胞癌に対する肝移植適応の検討.: 第44回日本肝癌研究会, 2008.5. (大阪)

3) 小林剛, 板本敏行, 谷本新学, 良雄一郎, 大下彰彦, 天野尋暢, 田代裕尊, 大段秀樹, 浅原利正.: 単発肝細胞癌切除例の予後規定因子.: 第20回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2008.5. (山形)

4) 大下彰彦, 板本敏行, 谷本新学, 良雄一郎, 天野尋暢, 大段秀樹, 田代裕尊, 浅原利正.: 当科における脈管浸

潤を伴う肝細胞癌の検討.: 第 44 回日本肝臓学会総会, 2008.6. (大阪)

5) Oshita A., Itamoto T., Amano H., Kuroda S., Tazawa H., Tanimoto Y., Ushitora Y., Tashiro H., Okajima M., Asahara T., Ohdan H.: Laparoscopic-assisted hepatectomy for hepatocellular carcinomas in our institute.: 11th World Congress of Endoscopic Surgery. 2008.9. (Yokohama)

6) 田代裕尊, 大段秀樹, 板本敏行, 天野尋暢, 大下彰彦, 大平真裕, 小林剛, 井手健太郎, 長雄一郎, 伊禮俊充, 田原裕之, 番匠谷将孝, 谷本新学, 浅原利正.: 肝細胞癌に対する生体肝移植の現状と再発予防への取り組み.: 第 70 回日本臨床外科学会総会.: 2008.11. (東京)

7) 小林剛, 板本敏行, 黒田慎太郎, 田澤宏文, 谷本新学, 長雄一郎, 大下彰彦, 天野尋暢, 田代裕尊, 大段秀樹.: 肝細胞癌脈管侵襲を予測する因子.: 第 70 回日本臨床外科学会総会, 2008.11. (東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。



肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対するS-1/IFN- $\alpha$ 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2008年度に入院加療を行った症例の中で本研究の対象とする症例は1例認められ、該当症例を本研究に登録した。

A. 研究目的

当院における2008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

あった。新規の肝外転移症例は3例あり、そのうち腹腔内播種性病変を有する1例が、本研究の対象となり、登録を行った。

B. 研究方法

当院にて2008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。

D. 考察及び結論

本研究の対象となる症例は1例経験され、S-1投与群となり、現在治療継続中である。

F. 健康危険情報

特になし。

C. 研究結果

2008年度肝細胞癌入院患者数は428例で、手術25例、ラジオ波167例、TACE206例、肝動注リザーバー30例で

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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 消化器外科学・腫瘍外科学 教授  
水口 徹 札幌医科大学 消化器外科学・腫瘍外科学 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  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。

(倫理面への配慮)

臨床試験計画は倫理委員会および化学療法プロトコ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。肝原発病巣を認めない遠隔転移を認めた進行肝細胞癌

症例は2例を認め、2月28日の研究報告会で検討した結果、右心室内転移の症例は不適格と判断されたものの、頸部リンパ節転移症例は適格症例と判断された。

#### D. 考察

2003年4月—2008年3月までの157症例のHCC患者でStageIV症例は21症例であった。MDFSは8.24か月でMOSは24か月であった。適格症例は、これらの平均値を上回る成績を期待する。

#### E. 結論

適格症例を再検査し、症例登録に向けて準備を行う。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Mizuguchi T.: et al. Rapid recovery of postoperative liver function after major hepatectomy using saline-linked electric cautery.: Hepatogastroenterology, 55(88), 2188-2192, 2008.

2) Mizuguchi T.,: et al. Prognostic impact of surgical complications and preoperative serum hepatocyte growth

factor in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy.: J Gastrointest Surg. 13(2), 325-333, 2009.

#### 2. 学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。