

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
—シスプラチン, 5-FU を用いたランダム化比較試験—

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インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法に対するシスプラチン併用の効果についてランダム化比較試験により検討した。抗腫瘍効果は、シスプラチン併用で有意に高く (45.6% vs. 24.6%, $p=0.0185$)、無増悪期間の延長がみられた (中央値：6.5±2.0 ヶ月 vs 3.3±2.0 ヶ月, $p=0.0048$)。全生存期間は有意差がなかった (中央値：17.6±3.2 ヶ月 vs 10.5±2.3 ヶ月, $p=0.381$)。副作用は、血小板数低下とポートトラブルがシスプラチン併用でより多かった。インターフェロン併用 5-FU 併用肝動注化学療法に対する CDDP 併用は、進行肝細胞癌により効果があり期待される治療法である。

A. 研究目的

当科では以前から進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用肝動注化学療法を積極的に行ってきた。インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法の報告はあるが、さらなる抗腫瘍効果を期待して、インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法に対するシスプラチン (CDDP) 併用の効果についてランダム化比較試験にて検討する。

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。

(一次評価項目)

RECIST 基準に基づく抗腫瘍効果

(副次評価項目)

腫瘍制御率、全生存期間、無増悪生存期間、副作用

(治療方法)

対象症例を、前 TAE の有無を層別化因子として CDDP 併用群と非併用群に無作為に割り付けた。

投与法は 5-FU 330mg/m²/day をリザーバーを用いて 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 20mg/m²/day を day1, 8 に 1.5 時間かけて肝動注した。4 週間を 1 サイクルとして原則 2 週間の休薬期間の後治療を繰り返した。

治療終了は、抗腫瘍効果が

Progressive disease (PD) の場合、副作用のため継続困難な場合、患者中止希望とした。

後治療については特に制限しなかった。

(効果判定)

効果判定は、1 サイクル毎に dynamic CT または dynamic MRI にて判定した。AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画も 1 サイクル毎に評価した。

副作用に関しては、CTCAE ver. 3.0 を用いて評価した。

(症例数設定)

コントロールである IFN 併用 5-FU 肝動注化学療法の奏効率を 20% とし、CDDP 併用にて 30% の上乘せ効果があるとして、 α エラー 0.05、 β エラー 0.9 として症例数を計算すると 104 例となり脱落例または不適切例を 10 例とし 114 例とした。

(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

2003 年 10 月から 2007 年 9 月まで 114 例が登録された。

CDDP 併用が 57 例、非併用が 57 例であり、CDDP 併用の 3 例、非併用の 2 例が副作用や同意撤回にて 1 クール施行せずに脱落した。

両群の臨床背景は、年齢・性別・初発・TAE 治療歴・化学療法治療歴・全治療クール数・HCV 抗体陽性・HBs 抗原陽性・肝硬変の併存・Child-Pugh score・Stage IV の割合・遠隔転移の有

無・JIS score・主腫瘍径・Vp3/4 の有無では両群に統計学的な有意差を認めなかった。

血液検査値では、血球系・凝固系では有意差を認めず、肝機能検査で、T. Bil が非併用群にて高い傾向があった。腫瘍マーカーも両群に差を認めなかった。

抗腫瘍効果は、CDDP 併用群で、CR/PR/SD/PD/NE がそれぞれ 1/25/15/13/3 例で、非併用で 3/11/19/21/2 例であった。奏効率は、CDDP 併用群併用群で 45.6%、非併用群で 24.6% であり、CDDP 併用群で有意に高かった ($p=0.0185$)。

114 例全例の生存期間は、生存期間中央値 (MST) にて、 13.7 ± 4.9 ヶ月であった。

CDDP 併用群の MST は、 17.6 ± 3.2 ヶ月で、非併用群の MST は、 10.5 ± 2.3 ヶ月であり有意差はなかった ($p=0.381$)。

全症例の無増悪期間 (TTP) は、中央値で 4.5 ± 0.5 ヶ月であり、CDDP 併用群では、 6.5 ± 2.0 ヶ月、非併用群では 3.3 ± 2.0 ヶ月であり、CDDP 併用群にて有意に延長していた ($p=0.0048$)。

副作用として、grade 3/4 の血小板数低下とポートトラブルが CDDP 併用群にて有意に多かった (それぞれ $p=0.010$, $p=0.004$)

D. 考察

進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法に CDDP を併用することで抗腫瘍効果の有意に増強効果がみられた。全生存期間は CDDP 併用で延長したが有意差を認めなかったものの、無増悪期間は CDDP 併用で有意な延長がみられた。有害事象では CDDP 併用で血小板数低下とポートトラブルが有意に多かった。

E. 結論

インターフェロン併用 5-FU 併用肝動注化学療法に対する CDDP 併用は、進行肝細胞癌に、より効果があり期待される治療法である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

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
特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

なし

平均腫瘍径 2 cm の小肝細胞癌が自然経過で腫瘍径 3 cm を
超えるまでの期間の検討

分担研究者 田中正俊 久留米大学附属医療センター 准教授

研究要旨：腫瘍径 2 cm の肝細胞癌が腫瘍径 3 cm を超えるまでの時間経過について、自然経過を観察した肝細胞癌 24 例で検討した。その結果、平均腫瘍倍加時間が 280 日、腫瘍径 3 cm を超えるまでの時間は 558 日であった。さらに腫瘍倍加時間は癌診断時点での腫瘍濃染のあり、なしによって異なっており、腫瘍濃染ありの肝細胞癌における腫瘍倍加時間は 129 日で、腫瘍径 3 cm を超えるまでの時間経過も 432 日と腫瘍濃染なしの肝細胞癌より有意に短いことがわかった。この結果は、肝機能不良で肝移植を治療適応としなければいけない症例の待機期間を考えるうえで重要な情報が得られた。

A. 研究目的

肝細胞癌患者の自然経過を検討した段階において、肝細胞癌を診断してから肝移植を肝細胞癌の治療として本邦における保険適応内（ミラノ基準内）で施行するまでの時間的な余裕をどの程度見込むことができるかということを検討する。

B. 研究方法

腫瘍径が 2 cm 程度で診断され、さらにその臨床経過が定期的に画像診断で観察され、腫瘍倍加時間ならびに臨床検査が定期的に観察することができた 24 症例を対象に検討した。

検討できた対象症例 24 例の患者背景因子、腫瘍因子は表 1 に示すごと

くである。

(表 1)

	全症例 (24)	濃染あり (12)	濃染なし (12)	
年齢	71 ± 9	68 ± 9	74 ± 7	n.s.
男/女	9/15	4/8	5/7	n.s.
HCV/nBcC	22/2	11/1	11/1	n.s.
腫瘍径	19 ± 4	19 ± 4	19 ± 4	n.s.
中央値	19 (10 - 26)	19 (10 - 26)	19 (10 - 25)	
腫瘍濃染 あり/なし	12/12			
AFP (ng/ml)	57 ± 84	73 ± 106	42 ± 55	n.s.
中央値	22 (4 - 340)	28 (6 - 340)	17 (4 - 170)	
腫瘍倍加時間	280 ± 305	129 ± 65	432 ± 374	P=0.0114
中央値	185 (55 - 1391)	124 (55 - 267)	300 (103 - 1391)	
肝予備能 A/B/C	12/11/1	4/7/1	8/4/0	n.s.
平均期間 (日)	558 ± 373	297 ± 124	819 ± 356	P=0.0006
中央値	439 (105 - 1407)	305 (105 - 469)	730 (391 - 1407)	

すなわち患者背景因子は男性 9 例、女性 15 例、平均年齢 71 才、22 例は C 型肝炎ウイルス感染症例、肝機能は Child-Pugh 分類で Child-Pugh grade A/B/C それぞれ 12 例、11 例、1 例

であった。腫瘍因子は平均腫瘍径 1.9 mm、平均血清アルファフェトプロテイン値 5.7 ng/ml であった。さらに観察開始時点での造影 CT 検査による血流診断で腫瘍濃染を認める症例 12 例（濃染あり群）、認めない症例 12 例（濃染なし群）に層別して検討した。

（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た。

C. 研究結果

検討した 24 例全体における平均腫瘍倍加時間は 280 日、また腫瘍径 2 cm の肝細胞癌が腫瘍径 3 cm を超えることを確認するまでの平均日数は 558 日であった。さらに、これを診断時に腫瘍濃染を認めた濃染あり群 12 例におけるの平均腫瘍倍加時間が 129 日であったのに対し、濃染なし群 12 例の平均腫瘍倍加時間は 305 日と有意に長いことがあきらかになった ($p=0.0114$)。同様に、腫瘍径 2 cm の肝細胞癌が腫瘍径 3 cm の肝細胞癌になるまでの経過時間の平均は濃染あり群が 432 日であったのに対し、濃染なし群では 819 日と有意に長いことがわかった

($p=0.0006$)。

D. 考察

肝予備能が不良で適切な肝細胞癌に対する治療のない症例に対する治療適応は肝移植とされる。さらに本邦では移植後の肝細胞癌再発のリスクからミラノ基準内（腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍個数 3 個以内、あるいは腫瘍径 5 cm 以下で単発癌）が本邦における保険適応内である。一方、通常の肝細胞癌は腫瘍径 2 cm 程度から診断されることが臨床的に多い。そこで、今回の検討では自然経過観察をおこなった症例で腫瘍径 3 cm を超えるまでの平均的時間経過を検討した。その結果、肝細胞癌の腫瘍倍加時間は肝細胞癌の腫瘍濃染のあり、なしで有意に早い癌と遅い癌に分かれることがあきらかになった。すなわち腫瘍濃染を示す肝細胞癌の方が臨床的には腫瘍倍加時間が早く、悪性度が高い癌ではないかと考えられた。さらに、腫瘍濃染を示す状態で診断された腫瘍径 2 cm の肝細胞癌は平均 10 ヶ月で腫瘍径 3 cm を超え、肝移植の保険適応から外れる可能性が高いと考えられる。これに対し腫瘍濃染のない肝細胞癌であれば平均で 2 年程度の時間的余裕のある、臨床的に悪性度の高くない肝細胞癌であると考えられた。

E. 結論

肝細胞癌に対する肝移植の適応と待機期間を考えると、腫瘍濃染の有無という肝細胞癌の臨床像を考慮に入れて検討する必要があることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

平成20年度日本肝移植研究会
一般演題 発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

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。

肝細胞癌治療後の副腎転移に対する治療

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

研究要旨：初発肝細胞癌治療後に出現した副腎転移症例の治療経過および予後について検討した。5例の副腎転移症例を経験し、うち1例は両側例であった。治療法として動脈塞栓術では根治が得られず全例切除が施行された。副腎のみの転移例は、その後の他臓器再発率も初発群と同等であり、積極的な手術により良好な予後を期待できる。

A. 研究目的

肝細胞癌症例では原発巣治療後に肝内外の再発巣が出現することが少なくない。特に肝外病変（肝細胞癌転移）を生じた症例に対する治療法は十分には確立されていない。本研究班の目的は、肝外再発症例に対する集学的治療法の確立であるが、転移臓器によって推奨される治療法が異なる可能性がある。

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告によると肝細胞癌診断から2年以内に29.4%に肝内再発が出現し、その53.3%に肝動脈塞栓療法が、24.5%に局所療法が施行されている。一方、肝外転移は肺、骨、リンパ節の順（34.5%、33.1%、11.6%）に多く、その他、副腎、脳、皮膚などにみられる。これら肝外臓器転移に対して放射線療法、切除、化学療法など種々の治療が施行されている。一般に肝外再発の予後は不良

とされているが、転移臓器によっては切除を含む積極的な治療が有効な症例も存在する。

今回、当科における肝細胞癌治療後に出現した副腎転移例の臨床経過を検討することにより、経動脈的治療および切除の効果を検討した。

B. 研究方法

当科で治療した初発肝細胞癌中、2004年より2008年末までに副腎転移を生じた5例について検討するとともにその予後を解析した。

（倫理面への配慮）

本解析はレトロスペクティブな解析であり、治療法は症例ごとに十分なインフォームドコンセントのもと選択され施行されているため、倫理面では問題は無い。

C. 研究結果

初回副腎転移診断時の年齢は 57 歳から 68 歳ですべて男性であった。初回肝細胞癌治療時のウイルス学的背景は、1 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。初回病変の腫瘍因子は大きさ 1.5cm から 4.0cm で、全例が右葉に存在し、単発が 4 例であった。腫瘍マーカーは α -fetoprotein 陽性のものは無く、PIVKA-II が 4 例で 84~14286 ng/ml と高値であった。病理学的には低分化型、中分化型がそれぞれ 3 例、2 例であり、4 例に門脈侵襲 (vp1) がみられた。臨床病期は II、III、IVb がそれぞれ 2 例、2 例、1 例であった。非腫瘍側因子として術前肝障害度は A が 3 例、B が 2 例であり、高ビリルビン血症例は無かった。3 例に部分切除が、1 例にラジオ波焼灼術、1 例に肝動脈塞栓術が施行され、初発巣は制御されていた。副腎転移出現時期は、初回肝病変の治療 22~52 ヶ月後であり、右側 4 例、左側 2 例 (1 例は両側) であった。これら 6 病巣中、5 病巣に動脈塞栓術が施行されたが、根治を得た症例は無く、全例に副腎摘出術が施行された。初回肝細胞癌診断時にすでに骨転移を有し Stage IVb であった 1 例は副腎摘出術 7 ヶ月後に癌死したが、これを除き、他の 4 例は無再発生存中である。

D. 考察

初発肝細胞癌治療後の副腎転移症例において、初発肝細胞癌の特徴は見られなかった。副腎転移の治療で施行された動脈塞栓術では根治を得ることはできず、切除が有効であった。

E. 結論

肝細胞癌の副腎転移症例においては、摘出術が有効であった。術後の予後も良好であり、集学的治療の一環として積極的な切除が推奨される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubo S., Takemura S., Uenishi T., Yamamoto T., Ohba K., Ogawa M., Hai S., Ichikawa T., Kodai S., Shinkawa H., Tanaka H.: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.: World Journal of Surgery 2008;32(4): 632-638
- 2) Tanaka H., Takemura S., Ohba K., Hai S., Ichikawa T., Kodai S., Shinkawa H., Shuto T., Hirohashi K., Kubo S.: Convenience of a tape-guiding technique in different types of hepatectomy.: Hepatogastroenterology 2008;55(81): 160-163
- 3) Uenishi T., Nishiguchi S., Tanaka S.,

Yamamoto T., Takemura S., Kubo S.: Response to interferon therapy affects risk factors for postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.: *Journal of Surgical Oncology* 2008;98(5): 358-362

4) Shinkawa H., Nakai T., Tamori A., Tanaka H., Takemura S., Ohba K., Uenishi T., Ogawa M., Yamamoto S., Hai S., Ichikawa T., Kodai S., Hirohashi K., Wakasa K., Kubo S.: Hepatocellular carcinoma (HCC) recurring 10 years after clearance of hepatitis B surface antigen and 20 years after resection of hepatitis B virus-related HCC.: *International Journal of Clinical Oncology* 2008;13(6): 562-566

5) Ichikawa T., Uenishi T., Takemura S., Oba K., Ogawa M., Kodai S., Shinkawa H., Tanaka H., Yamamoto T., Tanaka S., Yamamoto S., Hai S., Shuto T., Hirohashi K., Kubo S.: A simple, noninvasively determined index predicting hepatic failure following liver resection for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic.*: *Surgery* 2009;16(1): 42-48

6) Hayashi T., Tamori A., Nishikawa M., Morikawa H., Enomoto M., Sakaguchi H., Habu D., Kawada N., Kubo S., Nishiguchi S., Shiomi S.: Differences in molecular alternations of hepatocellular carcinoma between

patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection.: *Liver International* 2009;126-132

7) 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.: 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

8) 久保正二, 伊倉義弘, 竹村茂一, 武田 正, 西田典史, 坂口浩樹, 松岡利幸, 田中 宏, 関 守一, 西口修平, 広橋一裕, 上田真喜子.: 臨床病理カンファレンス B 型肝炎と肝細胞癌. *総合臨床* 2008;57 (6): 1841-1850

9) 久保正二, 竹村茂一, 山本隆嗣, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川剛, 高台真太郎, 新川寛二, 塚本忠司, 田中 宏, 首藤太一, 広橋一裕.: 予後因子からみた C 型肝炎関連肝細胞癌切除後再発例に対する再肝切除の適応.: *消化器科* 2008;47(1): 85-90

10) 久保正二, 若狭研一, 竹村茂一, 上西崇弘, 首藤太一, 広橋一裕.: どこまで切除するか—良・悪性境界型腫瘍性病変—4. *肝腫瘍.*: *Surgery Frontier* 2008;15 (3): 33-39

11) 市川 剛, 田中 宏, 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 小川雅生, 裏 正寛, 高台真太郎, 新川寛二, 塚本忠司, 山本隆嗣, 久保正二.: 肝切除後肝不

全予測における血清中 Type IV collagen 7s domain の意義.: 消化器科 2008;47 (5): 585-591

12) 松田常美, 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, 久保正二.: 肝切除術における腹腔ドレーン抜去時期に関する検討.: 日本消化器外科学会雑誌 2008;42 (2): 142-146

2. 学会発表

1) Yamamoto T., Tanaka S., Kaneda K., Sakae M., Watanabe C., Ichikawa T., Ogawa M., Sakabe K., Ikebe T., Mikami S., Uenishi T., Tsukamoto T., Kubo S., Kaneda K., Hirohashi K., Ohno K.: Correlation between histopathologic vascular structure and vascular endothelial growth factor expression in human hepatocellular carcinoma.: 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer Spain (Barcelona) 2008.6

2) Uenishi T., Takemura S., Yamamoto Y., Oba K., Tanaka S., Ogawa M., Ichikawa T., Kodai S., Shinkawa H., Kubo S.: The feasibility and safety of (hand-assisted) laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma.: 11th World Congress of Endoscopic Surgery Yokohama 2008.12

3) 上西崇弘, 康 典利, 久保正二.: C型肝炎関連肝細胞癌の再発抑制にお

けるインターフェロン治療と術式選択.: 第 94 回 日本消化器病学会総会 (福岡) 2008.5

4) 久保正二, 竹村茂一, 上西崇弘.: B型肝炎関連肝細胞癌切除例における抗ウイルス療法.: 第 94 回 日本消化器病学会総会 (福岡) 2008.5

5) 高台真太郎, 竹村茂一, 大場一輝, 上西崇弘, 小川雅生, 市川 剛, 新川寛二, 久保正二.: C型慢性肝炎インターフェロン完全著効後 15 年目に発見された肝細胞癌の 1 切除例.: 第 20 回 日本肝胆膵外科学会学術集会 (山形) 2008.5

6) 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, 山本隆嗣, 斐 正寛, 田中 宏, 久保正二.: 変異株を有する B 型肝炎関連肝細胞癌に対する肝切除例.: 第 20 回 日本肝胆膵外科学会学術集会 (山形) 2008.5

7) 竹村茂一, 市川 剛, 小川雅生, 大場一輝, 上西崇弘, 高台真太郎, 新川寛二, 久保正二.: HCV 陽性肝細胞癌に対する肝切除術における工夫.: 第 44 回 日本肝臓学会総会 (愛媛) 2008.6

8) 林 健博, 田守昭博, 新寄真弓, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本 大, 坂口浩樹, 羽生大記, 河田則文, 竹村茂一, 久保正二, 塩見 進.: HCV 排除後の肝細胞癌における Occult HBV 感染の関与.: 第 20 回 日本肝胆膵外科学会学

術集会（山形）2008.5

9) 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, 山本隆嗣, 久保正二.: 障害肝における肝切除後肝不全発症の限界点予測と対策.: 第 63 回日本消化器外科学会総会（札幌）2008.7

10) 新川寛二, 上西崇弘, 竹村茂一, 大場一輝, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二.: 非 B 非 C 肝細胞癌切除後の予後規定因子の検討.: 第 63 回日本消化器外科学会総会（札幌）2008.7

11) 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, 久保正二.: 授動困難な大型肝癌に対する肝切除術における工夫.: 第 63 回日本消化器外科学会総会（札幌）2008.7

12) 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.: 肝細胞癌に対する腹腔鏡（補助）下肝切除術の安全性と有用性の検討.: 第 21 回日本内視鏡外科学会総会（横浜）2008.9

13) 竹村茂一, 上西崇弘, 大場一輝, 小川雅生, 市川 剛, 高台真太郎, 浦田順久, 金田和久, 柴 政之, 久保正二.: 肝細胞癌切除後の遠隔転移再発に対する切除の意義.: 第 12 回日本

肝臓学会大会（東京）2008.10

14) 上西崇弘, 竹村茂一, 久保正二.: インターフェロン療法による C 型肝炎関連肝細胞癌の切除成績向上.: 第 50 回日本消化器病学会大会（東京）2008.10

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。

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

化学療法施行時の進行肝臓の長期生存予測因子の探索
—進行肝臓における血漿HDGF値測定の意義—

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：化学療法施行時の長期生存予測因子を明らかにすることを目的として、化学療法を施行した進行肝臓症例における長期生存例を解析した。特にAFP、AFP-L3、PIVKA-IIおよび肝臓由来増殖因子HDGFについて検討した。

過去3年間に当科を受診した肝臓患者269例中、原発性肝臓取扱規約のStage IVの症例38例中、Vp3/4または肝外転移を有する評価可能Stage IV症例29例（IVa 21例、IVb 8例）を対象として解析した。29症例全例に対して、UFT、CDDP、Epirubicin、IFN併用5-FU/Adriamycin、ビタミンK等の何らかの化学療法が施行されていた。1年以上の長期生存率はStage IVでは29.1%（Stage IVa：28.6%、Stage IVb：12.5%）であった。1年以上の長期生存例では血清AFP値は有意に低値を示した。血清PIVKA-II値は低値を示す傾向が認められたが、血清AFP-L3分画では相違は認められなかった。一方、血漿HDGF値は長期生存例において高値を示す傾向が認められた。血漿HDGF値はStage IVではStage IIIに比し有意に高値（2.05ng/ml）かつ高陽性率（約70%）を示した。血漿HDGF値と他の腫瘍マーカーとの相関関係は全く認められなかった。血清AFP値の高値症例（カットオフ値：50ng/ml）では有意に生命予後が悪かった（ $p=0.025$ ）。血清AFP-L3分画および血清PIVKA-II値の高低による生命予後との関連性は認められなかった。一方、HDGFに関しては、血漿HDGF値（カットオフ値：0.3ng/ml）の高値症例では生命予後が良好となる傾向が認められた（ $p=0.075$ ）。進行肝臓症例において、血清AFP値が低値の症例または血漿HDGF値の高値症例では積極的に化学療法による治療を考えるべきであると思われる。

進行肝臓症例においてAFPおよびHDGFは化学療法施行時の長期生存の予測因子となる可能性が示唆された。抗癌剤の種類と投与方法との関連性も含めて、今後の多数例での検討が必要である。

A. 研究目的

化学療法を施行した進行肝臓症例における長期生存例の特徴を解析することにより、化学療法施行時の長期

生存予測因子について明らかにすることを目的とする。特に腫瘍マーカーAFP、AFP-L3、PIVKA-II、および我々がクローニングした肝臓由来増殖因

子 HDGF について検討した。

B. 研究方法

2006年1月から2008年12月の3年間に兵庫医科大学病院で治療を受けられた進行肝癌症例で解析した。原発性肝癌取扱規約のStage IVの症例を対象とした。IVa症例ではVp3以上の症例を対象とした。治療法、生命予後について解析した。腫瘍マーカーとしては、 α -Fetoprotein (AFP), AFP-L3 分画、PIVKA-II を受診時もしくは入院時の血清を用いて測定した。HDGF については ELISA 測定系を確立し、本人の了解のもと受診時もしくは入院時に血漿を採取して、血漿中の HDGF 値を測定した。今回の検討では1年以上生存した症例を長期生存例とした。

(倫理面への配慮) 血漿 HDGF 値の測定に関しては、患者さん本人に口頭で説明して、採血の同意を書面で得て実施した。

C. 研究結果

2006年1月から2008年12月の3年間に当科を受診した肝癌患者269例中、原発性肝癌取扱規約のStage IVの症例は38例で、Stage IVaのVp3/4症例は26例、IVb症例は12例であった。Stage IVbでは肝外転移部位は骨8例、副腎3例(1例は骨転移併発)、肺1例であった。肺転移例は肝内病変

はT3であり、肝動脈塞栓術(TAE)を繰り返すも肝内病変を十分にコントロールできなかった。副腎転移例3例のうち1例は骨転移を併発し、1例は肝内病変がT3であり、TAEを施行するも2ヶ月後にVp3となり、CDDPの動注を施行した。1例はS4/8のHCCに対してTAEを施行し約6ヶ月後のCTにて明らかな早期濃染像の消失を確認した。更に3ヶ月後のCTにて左副腎への転移を認めたため、TS-1, Interferon 療法の治験について説明した。本人の了解のもと、全身のスクリーニングを進めている間に血小板数の低下(5.6万/mm³)が認められ、登録を断念した。その約2ヶ月後のCTにて肝内にdiffuseなHCCの再発が認められた。入院の上、TAE、TAIを施行した。

生存期間について評価可能な症例はStage IVa21例、Stage IVb8例であった。29症例に対しては何らかの化学療法が施行されており、治療法としてはUFT10例(ビタミンK併用5例)、TAI(CDDP)7例、TAE/TAI(Epirubicin)4例、IFN併用5-FU/Adriamycin肝動脈持続動注療法2例、Radiation併用CDDP肝動脈持続動注療法2例、ビタミンK単独投与2例であった。1年以上の長期生存率はStage IVでは29.1%(7/29)であり、Stage IVaでは28.6%(6/21)、Stage IVbでは12.5%(1/8)であった。

1年以上生存された7例と1年以内に死亡された22例について、血清AFP値、血清AFP-L3分画、血清PIVKA-II値および血漿HDGF値について検討した。長期生存例では血清AFP値は有意に低値を示した。血清PIVKA-II値は低値を示す傾向が認められたが、有意ではなかった。肝癌の悪性度との関連性が報告されているAFP-L3分画は、長期生存例と非長期生存例で相違は認められなかった。一方、血漿HDGF値は長期生存例において高値を示す傾向が認められた。血漿HDGF値はStage IV (2.05ng/ml)ではStage III (1.00ng/ml)に比し有意に高値を示し、また高陽性率(約70%)を示した(Stage IIIは約34%)。血漿HDGF値はStage IVbでStage IVaより高値を示す傾向が認められた。血漿HDGF値と他の腫瘍マーカーとの相関関係は全く認められなかった。次に、生命予後とAFP、PIVKA-II、AFP-L3、およびHDGFとの関連性をKaplan-Meier法により解析した。血清AFP値においては、カットオフ値を50ng/mlとした場合、高値症例では有意に生命予後が悪かった($p=0.025$)。一方、血漿HDGF値においては、カットオフ値を0.3ng/mlとした場合、血漿HDGF値の高値の症例では生命予後が良好となる傾向が認められた($p=0.075$)。血清AFP-L3分画および血清PIVKA-II値と生命予後との関連性は認められなかった。

D. 考察

抗癌剤治療を行った進行肝癌においては、癌胎児性蛋白であるAFPの血清値が低値の症例では、高値症例に比し、生存期間が延長することが明らかになった。一方、胎生期肝臓で高発現するHDGFにおいては、血漿HDGF値の高値の症例では、低値症例に比し、抗癌剤投与により生存期間が延長する傾向が示唆された。以上より、血清AFP値が低値の症例では、進行肝癌症例でも積極的に化学療法を行うべきであると思われる。また、血漿HDGF値の高値の進行癌症例では積極的に化学療法による治療を考えるべきであると思われる。現時点では血清AFP値と血漿HDGF値の間には全く相関関係が認められないことから、AFPおよびHDGFは進行肝癌症例に対する化学療法の有効性を推測できるマーカーとなる可能性が示唆される。

HDGFは我々が無血清培地で増殖するヒト肝癌培養株HuH-7よりクローニングした新規なヘパリン結合性増殖因子である。HDGFは肝癌で高発現しており、*in vitro*および*in vivo*において肝癌の増殖を促進する活性を有する。HDGFを強制的に高発現することにより線維芽細胞が腫瘍形成能を獲得することが明らかとなっている。HDGFは血管内皮細胞、血管平滑筋細胞の増殖を促進するとともに血管形成作用も有している。更に、HDGFは強力な

angiogenic factor である VEGF を誘導することを明らかにしている。また、HDGF は胎生期肝臓で高発現し、胎生期肝細胞の増殖も促進する活性を有する。最近、肝癌切除標本を用いた免疫組織学的検討にて、HDGF を高発現している肝癌症例では術後の再発率が高く、生命予後が悪いことが明らかにされている。以上より、HDGF は肝癌の増殖および悪性度との関連性が強く示唆されている。今回の検討にて、化学療法を施行した進行肝癌症例において、AFP とは異なり、血漿 HDGF 値が高値を示す症例で生存期間が延長する傾向が認められたことは非常に興味深い。

今回の検討を確実なものとするためには、さらに症例を集積したより多数例での解析が必要であるとともに、抗癌剤の種類および投与方法による解析も必要であると考え。進行肝癌症例において、抗癌剤治療を施行するにあたり事前に治療の有効性を推測できるマーカーが明らかになれば、患者さんの QOL も含めたトータルの治療方針を決定する上で重要であると考え。

E. 結論

進行肝癌症例において化学療法を積極的に使用するかどうかを決定する上で、血清 AFP 値および血漿 HDGF 値が有意義である可能性が示唆され

た。抗癌剤の種類と投与方法との関連性も含めて、今後の多数例での検討が必要である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura H.: Impact of hepatoma-derived growth factor on hepatocellular carcinoma.: Current Research in Hepatology, 2, 45-56, 2008.
- 2) Yamamoto T., Nakamura H., Liu W., Cao K., Yoshikawa S., Enomoto H., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Hada T., Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K2.: J Gastroenterol, 44(3), 228-35, 2009.
- 3) Nakamura H., Yoshida K., Tomita Y.: Hepatocellular carcinoma: Prognosis using hepatoma-derived growth factor immunohistochemistry. Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis (Ed. Hayat MA), Vol. V, Chapter 26, p333-342, 2009.
- 4) Liu W., Nakamura H., Deng H., Enomoto H., Yamamoto T., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Nishiguchi S.: A higher expression of

hepatoma-derived growth factor in hepatocellular carcinoma cells and more tumor growth *in vivo*. Trends in Cancer Research, 2009 (in press).

5) 榎本平之, 中村秀次, 今西宏安, 康典利, 岩田恵典, 齊藤正紀, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: 胎生期未分化肝細胞の増殖における HDGF (Hepatoma-derived growth factor) の役割.: 消化器疾患における Translational Research, アークメディア, 229-230, 2008.

2. 学会発表

1) Liu W., Nakamura H., Yamamoto T., Enomoto H., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Nishiguchi S.: Role of tyro 3 receptor in the cell proliferation by hepatoma-derived growth factor.: 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.23-26, Seoul, Korea, 2008.

2) Yoshikawa S., Iijima H., Nakano H., Yamada D., Sakai Y., Katase R., Hata H., Enomoto H., Ikeda N., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Nakamura H., Tsujimura T., Hirota S., Nishiguchi S.: Diagnosis of hepatic tumor with kupper imaging using sonazoid and levovist.: 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.23-26, Seoul, Korea, 2008.

3) Koh N., Yamada D., Nakano H., Sakai Y., Katase R., Yoshikawa S., Yamamoto T., Hata H., Ikeda N., Iwata Y., Enomoto H., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Nakamura H., Kim SR., Nishiguchi S.: The prevention of hepatocarcinogenesis of the patients with 1b genotype and high viral load by long-term natural interferon alpha sequential therapy after peg-interferon α -2b/ribavirin combination therap.: 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.23-26, Seoul, Korea, 2008.

4) Nakamura H., Yamamoto T., Liu W., Enomoto H., Yoshikawa S., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K2.: The Liver Meeting 2008, 10.31-11.4, SanFrancisco, 2008.

5) Enomoto H., Nakamura H., Liu W., Yamamoto T., Imanishi H., Koh N., Iwata Y., Saito M., Shimomura S., Iijima H., Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor (HDGF) in the proliferation of hepatoma cells.: The Liver Meeting 2008, 10.31-11.4, SanFrancisco, 2008.

6) 榎本平之, 中村秀次, 西口修平.: 新規増殖因子 Hepatoma-derived

growth factor (HDGF)の肝癌増殖における役割.: (シンポジウム)第88回日本消化器学会近畿支部例会, 2.16, 大阪, 2008.

7) 康典利, 中野宏朗, 山田大輔, 坂井良行, 片瀬竜司, 吉川昌平, 山本晃久, 秦一美, 池田直人, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 中村秀次, 飯島尋子, 金守良, 西口修平.: 1b 高ウイルス量症例に対するPEG-IFN α -2b+リバビリン併用療法後の天然型IFN α の長期投与による肝発がん抑制の有用性に関する検討.: 第94回日本消化器病学会総会, 5.8-10, 福岡, 2008.

8) 中野宏朗, 齋藤正紀, 飯島尋子, 康典利, 今西宏安, 下村壯治, 中村秀次, 飯田洋也, 山中若樹, 伊藤敬, 廣田誠一, 中島収, 西口修平.: 内部凝固壊死を来たしHCCが疑われた1例. 第44回日本肝癌研究会, 5.22-23, 大阪, 2008.

9) 村壯治, 池田直人, 康典利, 山田大輔, 中野宏朗, 坂井良行, 吉川昌平, 秦一美, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 飯島尋子, 中村秀次, 西口修平.: 肝癌ラジオ波焼灼療法後のインターフェロンによる予後改善作用. 第44回日本肝癌研究会, 5.22-23, 大阪, 2008.

10) 中村秀次, 山本晃久, 榎本平之, 吉川昌平, 片瀬竜司, 池田直人, 秦一美, 坂井良行, 岩田恵典, 康典利, 齋

藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: 肝癌患者における肝癌由来増殖因子HDGFの血漿濃度の測定意義.: 第44回日本肝臓学会総会, 6.5-6, 愛媛, 2008.

11) 劉衛東, 中村秀次, 山本晃久, 吉川昌平, 榎本平之, 康典利, 岩田恵典, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: ビタミンK2による肝癌細胞のTyro 3受容体の発現抑制.: 第44回日本肝臓学会総会, 6.5-6, 愛媛, 2008.

12) 榎本平之, 中村秀次, 山本晃久, 劉衛東, 今西宏安, 齋藤正紀, 吉川昌平, 坂井利行, 山田大輔, 中野宏明, 片瀬竜司, 池田直人, 秦一美, 岩田恵典, 康典利, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: Hepatoma-derived growth factor (HDGF)の肝癌細胞増殖促進作用. 第44回日本肝臓学会総会, 6.5-6, 愛媛, 2008.

13) 下村壯治, 康典利, 西口修平, 山田大輔, 中野宏朗, 坂井良行, 吉川昌平, 池田直人, 秦一美, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 飯島尋子, 中村秀次.: ラジオ波焼灼療法後のインターフェロンによる肝癌再発抑制効果.: 第50回日本消化器病学会大会, 10.1-4, 東京, 2008.

14) 榎本平之, 中村秀次, 西口修平. 未分化幹細胞の増殖因子Hepatoma-derived growth factorは、oval cellに発現しその増殖に關与す

る.; (シンポジウム) 第12回日本肝臓学会大会, 10.1-4, 東京, 2008.

15) 劉衛東, 中村秀次, H. Deng, 山本晃久, 吉川昌平, 岩田恵典, 榎本平之, 康典利, 齊藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平. 肝癌細胞に対するHDGFの抗.: ポトーシス活性. 第12回日本肝臓学会大会, 10.1-4, 東京, 2008.

16) 中村秀次, 山本晃久, 劉衛東, 榎本平之, 岩田恵典, 康典利, 齊藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平, 村口正宏, 大本安一.: 肝癌患者血漿中のHDGF濃度の測定.; 第67回日本癌学会学術総会, 10.28-30, 名古屋, 2008.

17) 榎本平之, 中村秀次, 今西宏安, 康典利, 岩田恵典, 齊藤正紀, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.; 肝細胞癌の増殖におけるHDGF (Hepatoma-derived growth factor) の役割.; 国際科学振興財団 第16回浜名湖シンポジウム, 12.20-21, 浜松, 2008.

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

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コース繰り返し行う。

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60例 計120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、当院では2007年度1例、2008年度は2例の新規症例登録を行った。またTS-1臨床試験地域連携パスおよびがん化学療法施行時の検査、有害事象対策の手引きなどを作成、患者マネ

ージメントの連携を行った。これを用いてIFN投与やTS-1内服確認、受診日以外のdata確認、有害事象対応などを依頼した。

D. 考察 E. 結論

連携を行うことにより、対象患者のマネージメントが向上したばかりでなく、新規患者の紹介などの新たなメリットも期待された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuji A., Shima Y., Morita S., Uchida M., Okamoto K., Morita M., Horimi T., Shirasaka T.: Combination Chemotherapy of S-1 and Low-dose Twice-Weekly cisplatin for Advanced and Recurrent Gastric Cancer in an Outpatient Setting.: A Retrospective Study ANTICANCER RESEARCH, Volume 28:2B, 2008, pp. 1433-1438.
- 2) 秦康博, 辻晃仁.: がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 レジメンを理解するための基礎知識・用語の解説: がん患者ケア2巻1号 Page56-63(2008.09)
- 3) 辻晃仁.: 外来がん化学療法とチーム医療.: 外科治療(0433-2644)98巻増刊 Page508-515(2008.04)

2. 学会発表

- 1) 辻晃仁.: 消化器がんの化学療法

クリニカルパスによる治療の標準化
と地域連携.: 日本内科学会総会
2008.4