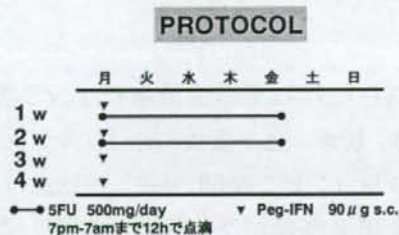


に準じて行い、Progression や重篤な副作用以外は2クールまで治療を継続した。また PD 以外は患者の希望に応じて治療を継続した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出した。また予後規定因子を Cox proportional hazard regression model で算出した。効果予測因子は Logistic regression analysis で算出した。

図2 全身化学療法のプロトコール



(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

動注化学療法 2000年より2008年8月までの間、575例にIFN併用5FU動注化学療法を行った。男性472例、女性103例、背景肝は62%がC型肝炎由

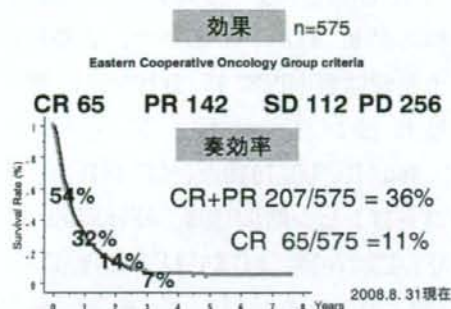
来、21%がB型肝炎由来であった。肝機能(Child-Pugh 分類)は16%がA、80%がB、4%がCであった。各項目の中央値は血小板数 $12.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、総ビリルビン 1.0mg/dl、アルブミン 3.4mg/dl、GOT79IU/l、GPT48IU/l、プロトロンビン時間 79%、AFP697ng/ml、AFP-L3 37.5%、PIVKA-II 1405 mAU/ml、Vp3 63%、Vp3,4 73%、Vv 有 7%、遠隔転移有 12%、最大径 6cm、腹水有 9%、前治療有 82%であった(表1)。

表1 動注化学療法の患者背景



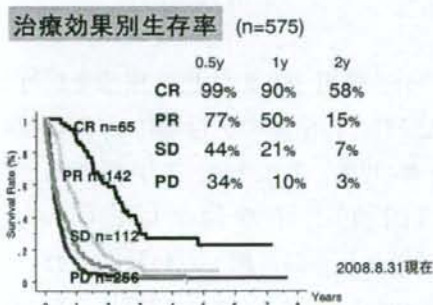
IFN 併用 5FU 動注化学療法を施行した575例、全体の生存率は0.5年54%、1年32%、2年14%、3年7%であった(図3)。治療効果は、Complete response 65例(11%)、Partial response 142例(25%)、Stable disease 112例(19%)、Progression 256例(45%)であった。奏効率は36%であった。

図3 動注化学療法の治療効果



奏効はそのまま生存に寄与した。効果別生存曲線を図4に示した。CRは1年生存率90%、2年生存率58%と最も良好であった。PRは1年生存率50%、2年生存率は15%であった。これに対してPDは1年生存率がわずかに10%と不良であった。

図4 動注化学療法の効果別生存曲線



予後予測因子について臨床的パラメーターを用いて検討した(表2)。単変量解析の結果、前治療、転移、腹水、血小板数、総ビリルビン、GOT、GPT、

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。

表2 生存に関する単変量解析

予後因子単変量解析	2008.8.31現在		
	Exp	95%CI	P
性別 m	0.985	0.781-1.243	0.9018
年齢 <65	0.981	0.882-1.090	0.9998
前治療 SD	0.366	0.261-0.509	0.0006
HCV 陽性	0.894	0.823-1.039	0.0841
Vp	0.861	0.791-1.057	0.1834
Vv	0.780	0.607-1.138	0.1820
AFP <2.0	0.319	0.233-0.438	0.0002
AFP 2.1-4.0	0.212	0.152-0.271	0.0001
AFP 4.1-8.0	0.173	0.120-0.227	0.0184
AFP >8.0	0.176	0.121-0.243	0.0002
AS-1.4	0.898	0.809-1.039	0.0227
GOT <30	0.904	0.802-1.041	0.0461
GPT <45	1.002	1.000-1.003	0.9467
PT <19	0.886	0.783-0.994	0.0301
AFP <20	0.906	0.799-1.030	0.0002
AS-1.2	1.003	0.999-1.006	0.1023
AFP <100	0.902	0.797-1.024	0.0002
腫瘍径 <4	1.001	0.884-1.131	0.9818
奏効率 SD	0.441	0.337-0.578	0.0001

これらに対して多変量解析を行うと転移、腹水、血小板数、総ビリルビン、プロトロンビン時間、AFP、PIVKA-II、腫瘍径、奏効が予後因子と判明した(表3)。

表3 生存に対する多変量解析

予後因子単変量解析	2008.8.31現在		
	Exp	95%CI	P
性別 m	0.985	0.781-1.243	0.9018
年齢 <65	0.981	0.882-1.090	0.9998
前治療 SD	0.366	0.261-0.509	0.0006
HCV 陽性	0.894	0.823-1.039	0.0841
Vp	0.861	0.791-1.057	0.1834
Vv	0.780	0.607-1.138	0.1820
AFP <2.0	0.319	0.233-0.438	0.0002
AFP 2.1-4.0	0.212	0.152-0.271	0.0001
AFP 4.1-8.0	0.173	0.120-0.227	0.0184
AFP >8.0	0.176	0.121-0.243	0.0002
AS-1.4	0.898	0.809-1.039	0.0227
GOT <30	0.904	0.802-1.041	0.0461
GPT <45	1.002	1.000-1.003	0.9467
PT <19	0.886	0.783-0.994	0.0301
AFP <20	0.906	0.799-1.030	0.0002
AS-1.2	1.003	0.999-1.006	0.1023
AFP <100	0.902	0.797-1.024	0.0002
腫瘍径 <4	1.001	0.884-1.131	0.9818
奏効率 SD	0.441	0.337-0.578	0.0001

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)を同様のパラメーターを用いて解析した。単変量解析の結果、前治療、Vp、腹水、血

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4)。

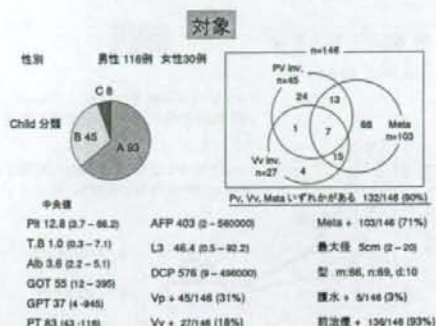
表4 治療効果に対する多変量解析

効果予測因子解析 2008.8.31現在			
	Exp	95%CI	P
T.Bil>1.0	0.683	0.512-0.910	0.0092
Plt>12.4	0.957	0.932-0.983	0.0014

結論として, 動注化学療法の予後因子は, 血小板数, 総ビリルビン, プロトロンビン時間, AFP, PIVKA-II, 腫瘍径, 腹水, 転移であり, 奏効予測因子は血小板数, 総ビリルビンであった。

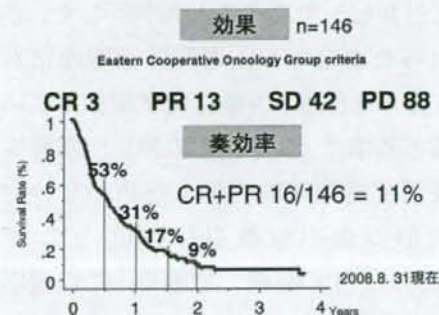
全身化学療法 2003年1月から2008年8月までに146例が登録された。男性116例女性30例, 年齢の中央値64歳, 背景肝はChild-Pugh A 93例, B 45例, C 8例, HCV60%, HBV27%であった。遠隔転移は71%, Vpは31%, Vvは18%に存在した。Vp, Vv, Metaのいずれかを有する割合は90%であった。(表5)

表5 全身化学療法の患者背景



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5)

図5 全身化学療法の治療成績

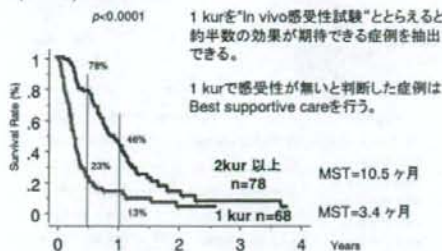


重篤な副作用は認めなかった。予後規定因子は奏効であった。独立した効果予測因子は認めなかった。PDやPSの低下で1kurで終了した症例68例(47%)のMSTはわずかに3.4ヶ月であったが, 2kur以上施行できた症例78例(53%)のMSTは, 10.5ヶ月であった。(図6)

図6 1kur/2kur以上別の生存曲線

予測因子別生存率

(n=146) 2008.8.31現在



結論

D. 考察

動注化学療法 予後因子は、血小板数、総ビリルビン、プロトロンビン時間、AFP、PIVKA-II、腫瘍径、腹水、転移であり、奏効予測因子は血小板数、総ビリルビンであることが判明した。これらをまとめると進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法のよい適応基準は「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 $<12.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ でT.Bil <1.0 の症例」である。この適応基準を満たす症例は122例(21%)であったが、この群の奏効率は53%であった。CR 25例(20%)、PR 40例(33%)に上った。適応基準外の症例における奏効率は31%であった。また適応基準を満たした群の生存率は6ヶ月72%、1年48%であったのに対し、適応基準外の症例はわずかに6ヶ月48%、1年28%であった。

全身化学療法 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

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、比較的安全な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

動注化学療法 進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法のよい適応基準は「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 $<12.5 \times 10^4 / \mu l$ で
T.Bil <1.0 の症例」である。

全身化学療法 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。

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)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

3)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

4)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

5)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

6)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

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma
T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani
T, Shiina S, Omata M.: Combination
Therapy of Intraarterial 5-Fluorouracil
and Systemic Interferon-Alpha for
Advanced Hepatocellular Carcinoma
with Portal Venous Invasion. Cancer
2006;106:1990-7.

2) 小尾俊太郎, 今村潤, 菅田美保, 増崎
亮太, 佐藤新平, 金井文彦, 建石良介,

椎名秀一朗, 吉田晴彦, 小俣政男: 門脈腫瘍塞栓を合併した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. 消化器科, 43(3):260-268, 2006

3) 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.

4) 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: 【肝胆膵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.

5) 小尾俊太郎: 肝細胞癌. 癌と化学療法 34(10). 1559-1562, 2007

6) 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.

7) 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 Dec;103(12):3057-62.

8) 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.

9) 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) 小尾俊太郎, 藤根里抄, 酒井直美, 鶴沼直雄, 菅田美保, 佐藤新平, 藤島知則, 山敷宣代, 谷口博順, 増崎亮太, 近藤祐嗣, 今村潤, 峯規雄, 建石良介, 寺谷卓馬, 金井文彦, 椎名秀一朗, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 小俣政男: IFN 併用5FU動注化学療法は進行肝がんの予後を改善する. 第41回日本肝癌研究会抄録集:120, 2006

2) 小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 小俣政男: IFN 併用5FU動注化学療法は進行肝がんの予後を改善する. 肝臓 47:Suppl.1 A26, 2006

3) S Obi: 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)

4) 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)

5) 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)

6) 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)

7) 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)

8) 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)

9) 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, 椎名秀一朗, 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)

10) 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)

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

12) Obi S, Ohki T, Goto E, Sato T,
Masuzaki R, Kondo Y, Kanda M,
Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Sato S,
Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Kawabe
T, Omata M. Combination therapy of
intra-arterial 5-FU and systemic IFN for
advanced hepatocellular carcinoma with

portal venous invasion. 19th. 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。

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 板本敏行 広島大学消化器外科 准教授

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

対象は、原発巣が組織学的または細胞学的に肝細胞癌と診断されている、もしくは、臨床的に肝細胞癌と診断され、肝外測定可能病変を有する症例。肝内病変（有無は問わない）が各種局所治療によって制御され、標的病変となる遠隔転移巣は初回治療例であるなどの種々の適格基準を満たすこと

が条件である。被験者となることを本人より文書で同意を得たのち試験登録をして、A 群(TS-1/IFN- α 併用群)、B 群(TS-1 単独群)によるランダム化割り付けを行い、登録後 2 週間以内に化学療法を開始する。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 コース繰り返す。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、副次的評価項目は奏効率、無増悪生存期間、有害事象の発現頻度と程度とする。

（倫理面への配慮）「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）」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

2007 年 6 月 27 日に 1 例目を登録し

て以降、2008年8月29日まで計3例を登録した。1例目はB群(S-1単独群)に割り付けられ、6コースを完了することができた。その後は肺病変が増悪し、外科的切除等の集学的治療を行っている。2例目はA群(S-1/IFN- α 併用群)に割り付けられたものの、1コース目に白血球減少と血小板減少のために休止となり、プロトコル治療中の効果判定時に Progressive Disease(PD)と判定されたため治験中止となった。3例目もA群(S-1/IFN- α 併用群)に割り付けられたものの、2コース終了後の効果判定時にPDと判定されたため、治験中止となった。

D. 考察

登録症例3例中2例に、プロトコル治療中の効果判定がPDと判定された症例を経験した。対象となる疾患が進行癌であるため本治験が完遂できないほどの腫瘍の進行を認める症例があり、より多くの症例を登録しなければ本試験の有用性を証明できない可能性が示唆された。

E. 結論

得られていない。

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

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 2006-2008 年度の間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 2008 年度に 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 2006-2008 年度の 3 年間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 2006-2008 年度の 3 年間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

2006-8 年度の 3 年間の肝細胞癌入院患者数は延べ 1436 例で、手術 80 例、ラジオ波 485 例、TACE602 例、肝動注

リザーバー 90 例であった。新規の肝外転移症例は 9 例あり、そのうち 2008 年度に発生した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。

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。

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。

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
—シスプラチン併用療法の効果に関する検討—

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 肝動注化学療法にシスプラチンを併用した際の血漿中プラチナ (Pt) 濃度を検討したところ、ランダ 20 mg/m² 投与時の Free Pt 濃度から計算したアイエーコールの相当量は 18.8mg/m²であったが、この用量での投与では、AUC 高くなり副作用などの注意が必要であると考えられた。

ランダム化比較試験によ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の検討では、抗腫瘍効果は、シスプラチン併用で有意に高く、無増悪期間の延長がみられた。

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シスプラチン併用は、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。多剤併用化学療法として、インターフェロン、シスプラチン、5-FU、メソトレキセート、ロイコボリンを用いた方法を行ってきたが、近年、インターフェロン併用 5-FU 持続肝動注化学療法により、効果的な肝動注が報告されてきた。今回、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 持続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検討する。

B. 研究方法

CDDP併用肝動注化学療法における

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、動注用シスプラチン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た。

対象症例をCDDP併用群と非併用群に無作為割り付けし、CDDP併用の効果について検討した。

(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。

(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た。

(評価項目)

血漿中の経時的な Total-Pt 濃度、Free-Pt 濃度および有害事象 RECIST 基準に基づく抗腫瘍効果 腫瘍制御率, 全生存期間, 無増悪生存期間, 副作用

(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 I R B の審査を受け承認を得た。

C. 研究結果

CDDP 血中濃度の検討では, ランダ 20mg/m² 投与では, 第1週目の薬理学的パラメーター Total Pt, AUC0-t 35.4±2.8, AUC0-inf 80.8±5.4, Free Pt, AUC0-t 0.212±0.112, AUC0-inf 0.332 と第2週目のパラメーター Total Pt, AUC0-t 55.0±11.8, AUC0-inf 137±19, Free Pt, AUC0-t 0.240±0.178, AUC0-inf 0.280±0.177 から計算したアイエーコールの相当量は 18.8mg/m² であった。

アイエーコール 18.8mg/m² 投与では, 第1週目のパラメーターは, Total Pt, AUC0-t 44.4±19.5, AUC0-inf 118±91, Free Pt, AUC0-t 1.46±0.54, AUC0-inf 1.52±0.55 第2週目の薬理学的パラメーターは, Total Pt, AUC0-t 67.9±19.7, AUC0-inf 175±79, Free Pt, AUC0-t 1.52±0.24, AUC0-inf

1.58±0.26 であった。

ランダとアイエーコールの比較では, 第1週、第2週で Free Pt の AUC がアイエーコールに有意差が高かったものの有害事象に違いはなかった。

ランダム化比較試験では, 2003年10月から2007年9月まで114例を対象とした。

両群の臨床背景は, 血液検査値で, T. Bil が非併用群にて高い傾向があったのみで他に差は認めなかった。

奏効率は, CDDP 併用群で有意に高かった (45.6% vs. 24.6%, p=0.0185)。

生存期間中央値 (MST) は, CDDP 併用群 17.6±3.2ヶ月, 非併用群 10.5±2.3ヶ月であり有意差はなかった (p=0.381)。無増悪期間 (TTP) は, 中央値で CDDP 併用群 6.5±2.0ヶ月, 非併用群 3.3±2.0ヶ月であった (p=0.0048)。

副作用として, grade3/4 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

肝動注にて, 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 の用量を得たが, Free Pt の 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た。

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。

特になし。

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。また CDDP に関しては、動注製剤であるアイエーコールに変更可能であるが、AUC が高くなるので副作用などの注意が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
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

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- 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。

(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、試験参加に関する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

特になし。

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。

種々の病態における肝細胞癌患者の自然経過と腫瘍特性による経過の違い

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：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3cm以下、腫瘍個数3個以下の肝癌患者の50%生存は1005日で、さらに診断時に腫瘍濃染を認める症例は、腫瘍濃染の無い症例より有意に短いことがわかった。腫瘍径3-5cmの肝癌患者の50%生存は728日で、腫瘍径5cm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。背景肝の肝予備能以外では、小肝細胞癌においては腫瘍濃染の有無が予後を決定し、進行肝細胞癌では門脈血管侵襲が予後の長短を決定すると思われた。

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、治療例の予後を比較検討するためにも、あるいは新しいプロトコー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治療を受けない理由、合併症は表1に示したごとくである。

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1 患者が治療を受けない主たる理由

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。すなわち Child-Pugh C の肝予備能の患者には一般に積極的肝癌治療の適応はないとされる。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 3 cm 以下、腫瘍個数 3 個以下、病態 2：腫瘍径 3-5 cm の肝癌、病態 3：腫瘍径 5 cm 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 2）。



表2 肝癌進行度別の自然経過観察の方法

（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

1) 肝癌の病態別に見た予後

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以下に示すとおり結果が得られた（表 3）。

分類 1、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍個数 3 個以内（平均腫瘍径 2.2 cm）、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 3-5 cm 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 5 cm 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。

2) 腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍個数 3 個以内の小肝癌患者（分類 1）における腫瘍特性と予後の違い先に示

した肝癌病態分類1の患者の50%生存は約3年であったが、さらにこの患者の初回診断時における腫瘍特性(腫瘍濃染の有無)に応じて層別化し、その予後の違いについて検討したところ以下の結果が得られた。すなわち、診断時に腫瘍濃染のある肝癌患者(23例)の50%生存が800日であったのに対し、腫瘍濃染のない肝癌患者(12例)の50%生存が1600日と有意に長いことがわかった(表3)。また腫瘍倍加時間の比較でも同様の結果であり、腫瘍濃染のある肝癌は増殖速度が速く、臨床的に悪性度の高い肝癌であることが強く示唆された。

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3 肝癌病態別の自然経過の予後

3) 門脈腫瘍栓を合併する高度進行肝癌患者(分類4)の予後
分類4とした肉眼的に血管侵襲のある肝癌患者の50%生存は約4ヶ月と肝癌の大きさでは有意差のない分類

3の患者と比較して有意に予後不良(表4)であることから、肝癌患者において肉眼的血管侵襲の有無が有意な予後因子であった。

	腫瘍濃染		P-value
	あり(23)	なし(12)	
年齢	73±10 (52-87)	74±7 (62-86)	n.s.
Child A/B	11/12	8/4	n.s.
腫瘍径	23±5 (12-29)	19±5 (18-25)	0.04
AFP	324±1191 (6-5765)	42±54 (4-170)	0.42
腫瘍倍加時間	153±114 (55-518)	405±386 (103-1391)	0.01
生存期間	805±367 (251-1746)	1595±411 (773-2440)	<0.0001

表4 腫瘍濃染の有無で層別化した患者の背景因子と予後

D. 考察

肝細胞癌患者の治療適応を考慮する上で無治療患者の予後を比較することは重要と考えられる。この点から、さまざまな病態における肝細胞癌患者の自然経過を検討した。

分類1とした腫瘍径3cm以下で診断された小肝癌患者の予後は50%生存が約3年であることがわかった。さらに、このような小肝癌においては腫瘍濃染という特性により肝癌の臨床的悪性度に応じて予後も異なっていることがわかった。

すなわち、腫瘍濃染の無い腫瘍径3cm以下の肝癌患者が3年以上無治療で生存する確率は80%程度、5年でも40%程度と予測されることから、