

このような病態の小肝癌患者で肝予備能が Child-Pugh C の患者に肝癌の治療をおこなう利点は少ないものと考えられる。

一方、腫瘍濃染のある肝癌と無い肝癌患者を治療した場合に、両方の患者群を同一に比較検討することは予後を正しく評価することが出来ない可能性があると考えられ、それぞれ層別化して検討すべきであると考えられた。

次に肝動脈塞栓療法 of 適応とされる分類 2 あるいは 3 の患者の自然経過は 2 年生存でも 45% 程度であることから、日本肝癌研究会の成績からみても肝動脈塞栓術は患者の予後延長に寄与していると考えられる。

最後に肉眼的門脈腫瘍栓のある高度進行肝癌の 50% 生存は約 4 ヶ月と有意に短いことから、あらためて肝細胞癌において血管侵襲が独立した予後不良因子であることが確認された。

#### E. 結論

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することで、小肝細胞癌においては腫瘍濃染の有無が予後を決定し、進行肝細胞癌では肉眼的門脈侵襲が予後の長短を決定すると思われた。

#### 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

第 45 回肝癌研究会一般演題で  
発表予定

#### 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。

## 肝細胞癌切除後再発予防と遠隔転移再発切除成績の検討

分担研究者 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：肝細胞癌根治切除後の肝内再発予防策と肝外転移の病態および治療成績について検討した。血清 HBV DNA 量が高く活動性 B 型肝炎を伴う肝癌症例において、術後ラミブジン投与により癌再発が抑制される可能性が示唆された。しかし、YMDD 変異株が出現することがある。遠隔再発切除例においては転移巣の完全切除が可能であった症例では、転移後全身化学療法単独例や全初発肝細胞癌の予後に比べ、特に不良ではなかった。特に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が期待できると考えられた。

### A. 研究目的

肝細胞癌（肝癌）症例では根治切除後においても高率に再発をきたすことが知られており、その危険因子として肝癌進行度と肝炎ウイルス病態が知られている。また、その再発には肝内と肝外（遠隔）転移がみられる。そこで、（研究 1）肝癌切除例のうち、活動性 B 型肝炎を伴う肝癌症例における術後ラミブジン投与の意義、（研究 2）肝癌切除後の肝外転移症例における病態と予後、（研究 3）肝外転移のなかでも副腎転移に対する治療成績について検討した。

### B. 研究方法

（研究 1）B 型肝炎関連肝癌切除例のうち、血清中 HBV DNA 量が高値で活動性肝炎を伴っている症例の再発率が高いことを従来より報告してきた。そ

こで、HBV 関連肝癌のうち血清中 HBV DNA 量が高く、活動性肝炎を伴っていた 24 例に対して、肝細胞癌再発率、lamivudine (LAM) の効果や副作用を説明した後、LAM を投与した 14 例と、非投与であった 10 例の肝機能の推移と無再発生存率について比較検討した。（研究 2）当科における 1996 年以降に根治切除された初回肝癌 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。（研究 3）さらに当科で治療された初発肝細胞癌のうち 2004 年から 2008 年末までに副腎転移を来した 5 例についてその治療成績を検討した。

なお、いずれの研究もインフォームド・コンセントを行った後、治療およびデータ収集、解析が行われた。



### C. 研究結果

(研究1) LAM 投与群と非投与群の年齢、性、臨床検査値、臨床病理学的所見に差はみられなかった。LAM 投与によって血清中 HBV DNA 量が低下し、AST や ALT 値が正常化する症例が多かった。肝癌切除後投与群の無再発生存率は非投与群のそれに比較して有意に高値であった ( $p = 0.0086$ )。また、LAM 投与によって持続的に血清中 HBV DNA 量が低下した症例や ALT 値が正常化した症例の無再発生存率はその他の症例にそれに比較し、有意に高値であった。さらに、単変量解析では多発腫瘍も再発危険因子であった。多変量解析においても LAM 非投与と多発腫瘍が独立した再発危険因子であった。投与群の経過中 4 例において YMDD 変異株が出現し、血清中 HBV DNA 量の増加と活動性肝炎の再燃により、2 例では Adefovir の投与が必要であった。

(研究2) 肝癌切除 738 例中、今回の研究の対象外である骨・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 歳から 76 歳であり、すべて男性であった。ウイルス学的背景は HBV が 4 例、HCV の既往あるいは持続感染が 3 例にみられた。腫瘍因子として大きさ 2cm 以上が 7 例、多発症例が 4 例、脈管侵襲陽性が 5 例で、肝癌取扱い規約上の臨床病期 III 以上が 7 例を占めた。病理学的には低分化型肝癌が 5 例であった。非腫瘍因子として、術前、肝障害度 A が 6 例であり、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既往を 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 から 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。肝外転移巣の切除後、1 例が他病死した以外全例生存しており、すべての肝癌切除症例の予後と比較して差はみられなかった。

(研究3) 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、1 例は 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。初回病変の主腫瘍は大きさ 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  $\alpha$ -Fetoprotein 陽性のもは無く、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

従来より、HBV 関連肝癌のうち血清中 HBV DNA 高値例では低値例に比較し、術後再発率が高いことを報告してきた。本研究において、LAM 投与によって血清中 HBV DNA を低下させ、肝炎活動性を鎮静化することにより再発が抑制されることが明らかとなった。その機序は不明であるが、以前の研究において血清中 HBV DNA 量高値例では低値例に比較し、肝内転移を含む多発病巣例が多かったことより、そのような症例における肝癌の生物学的悪性度が増すことや活動性肝炎を伴う非癌部肝では転移を形成しやすいことが推測された。そのような血清中 HBV DNA 高値例において、LAM 投与が肝管の生物学的悪性度や非癌部肝での転移形成に影響を与え、再発が抑制された可能性がある。また、活動性肝炎を鎮静化することによって多中心性発癌が抑制されて可能性が考えられる。しかし、LAM 投与の結果、4 例において YMDD 変異株が出現し、血清中 HBV DNA 量の増加と ALT 値の上昇がみられ、

うち 2 例では Adefovir が投与された。変異株の出現により、肝機能が急激に増悪したり、発癌が促進される可能性もあるので、このような症例では今後嚴重な経過観察が必要と考えられる。本研究は prospective randomized trial ではないため、より大規模な prospective study が必要と考えられる。

初回肝癌切除後の肝外転移症例のうち肉眼的に転移巣切除が可能であった症例の特徴は HBV 関連肝癌、腫瘍径が大きく多発、脈管侵襲陽性であり、肝癌取扱い規約上の臨床病期 III の症例が多数であった。そもそも HBV 関連肝癌は腫瘍径が大きく、また罹患肝炎ウイルスに関係なく脈管侵襲例が多いことより、術後の肝癌転移再発には腫瘍因子が大きく影響すると考えられる。初回肝切除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、前治療後に肝切除が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となったのかは不明である。肝外転移巣の臨床的診断時期は 1 年以内の症例は肝切除時にすでに転移巣が存在した可能性があるが、75% を占める初回肝切除後 1 年以降の症例については肝外での肝癌増殖が比較的緩徐であった、あるいは肝癌自体が dormancy 状態にあったなどが考えられる。これら症例の治療成績は当科におけるすべての肝

癌切除例や日本肝癌研究会の全肝癌切除例と比較しても遜色なく、肝外転移に対して積極的な切除術が有効である可能性が示唆された。なかでも副腎転移は経動脈的治療などでは制御困難なことが多く、切除術が最も有効であると考えられた。

#### E. 結論

HBV 関連肝癌のうち、血清中 HBV DNA 量が多く、活動性肝炎を伴う症例において術後 LAM 投与により癌再発が抑制される可能性が示唆された。しかし、YMDD 変異株が出現することもあるため、今後の更なる検討が必要である。肝癌切除後の肝外再発例において、外科的切除も集学的治療の一つとして有効であると考えられた。

#### F. 健康危険情報 特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ichikawa T., Yamamoto T., Uenishi T., Tanaka H., Takemura S., Ogawa M., Tanaka S., Suehiro S., Hirohashi K., Kubo S.: Clinicopathological implications of immunohistochemically demonstrated mucin core protein expression in hepatocellular carcinoma.: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2006;13(3):245-251
- 2) Uenishi T., Yamazaki O., Yamamoto T., Hirohashi K., Tanaka H., Tanaka S., Hai S., Ono K., Kubo S.: Clinical

significance of serum cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) in hepatocellular carcinoma.: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2006;13(3):239-244

- 3) Hai S., Kubo S., Shuto T., Tanaka H., Takemura S., Yamamoto T., Kanazawa A., Ogawa M., Hirohashi K., Wakasa K.: Hepatocellular carcinoma arising from nonalcoholic steatohepatitis: report of two cases.: *Surgery Today* 2006;36(4):390-394

- 4) Uenishi T., Nishiguchi S., Tamori A., Yamamoto T., Shuto T., Hirohashi K., Takemura S., Tanaka H., Kubo S.: Influence of interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.: *Hepatology Research* 2006;36(3):195-200

- 5) Tanaka S., Tanaka H., Kubo S., Shuto T., Takemura S., Yamamoto T., Uenishi T., Hai S., Osugi H., Hirohashi K.: Bowel injury associated with liver surgery for hepatocellular carcinoma.: *Hepatogastroenterology* 2006;53:571-575

- 6) 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.: *Hepatogastroenterology* 2007;54(75): 830-833

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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(Supplement 2): S303-S307
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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

16) 上西崇弘, 西口修平, 広橋一裕, 田守昭博, 山本隆嗣, 久保正二.: IFN 治療はC型慢性肝炎の生命予後をどう変えたか: 生命予後・死因からみたC型肝炎関連肝細胞癌切除例におけるインターフェロン治療の意義.: 消化器科 2006;42(3):311-316

17) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一.: 特集 肝細胞がん患者にどう対応するか: 4. 外科的治療の進め方: 2) 術前・術後の補助療法はどこまで効果が期待できるか.: 臨床腫瘍プラクティス 2006;2(4):362-366

18) 西口修平, 田守昭博, 久保正二.: C型肝炎肝癌根治療法後のインターフェロン療法による肝癌再発予防.: 臨床消化器内科 2006;21(7):1070-1075

19) 高台真太郎, 上西崇弘, 市川 剛, 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

20) 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

21) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一, 上西崇弘.: 肝細胞癌切除後の長期成績向上を目指して: 術後補助療法 インターフェロン.: 外科 2007;69(5): 531-536

22) 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

23) 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

24) 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

25) 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一良・悪性境界型腫瘍性病変—4. 肝腫瘍.: Surgery Frontier 2008;15(3): 33-39

26) 市川 剛, 田中 宏, 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, 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

27) 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) Hai.S., Tanaka H., Shigekazu T., Yamamoto T., Tanaka S., Yamamoto S., Ichikawa T., Kodai S., Shinkawa H., Kubo S.: The prevalence of non-alcoholic steatohepatitis in surgical specimens of hepatocellular carcinoma in a Japanese university hospital.: American Hepato-Pancreato-Biliary Association(USA) 2006.3
- 2) Tanaka H., Takemura S., Hai S., Yamamoto S., Ichikawa T., Kodai S., Shinkawa H., Shuto T., Hirohashi K. :Tape-guiding technique for various types of liver resection.: 7th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association and the 12th Annual Meeting of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain & Ireland (Scotland) 2006.9
- 3) Yamamoto T., Uenishi T., Sakabe K., Ogawa M., Tanaka S., Ichikawa T., Mikami S., Ikebe T., Hirohashi K., Kubo S., Ono K.: Histopathologic characterization of hepatocellular crcinomas undetected by dynamic computed tomography.: 7th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association and the 12th Annual Meeting of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain & Ireland (Scotland) 2006.9
- 4) Tanaka H., Takemura S., Yamamoto S., Hai S., Ichikawa T., Kodai S, Shinkawa H., Hirohashi K., Tsukamoto T., Shuto T., Yamamoto T., Kubo S.: Appropriate

indications and procedures for preoperative portal vein embolization to safe hepatectomy.: 14th International Postgraduate Course IASGO (Greece) 2006.12

5) YamamotoT., 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

6) 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

7) 新川寛二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕.: 肝細胞癌切除後腫瘍マーカーの推移と肝癌再発.: 第106回日本外科学会定期学術集会 (東京) 2006.3

8) 市川 剛, 首藤太一, 田中 宏, 竹村茂一, 妻 正寛, 山本訓史, 高台真太郎, 新川寛二, 広橋一裕, 久保正二.: 経皮的肝細胞癌穿刺による胸腹壁播種巣切除例の臨床病理学的研究.: 第106回日本外科学会定期学術



集会(東京) 2006.3

9) 藤井弘通, 柴田利彦, 大杉治司, 久保正二, 井上清俊, 佐々木康之, 竹村雅司, 平居秀和, 熊野 浩, 細野光治, 福井寿啓, 有元秀樹, 尾藤康行, 元木 学, 高橋洋介, 末廣茂文.: 遠隔成績からみた心疾患・悪性腫瘍合併例に対する心臓手術先行治療の妥当性.: 第106回日本外科学会定期学術集会(東京) 2006.3

10) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 高台真太郎, 新川寛二, 首藤太一, 広橋一裕, 市川剛.: 肝切除後肝不全予測におけるAST/血小板数(APRI)の意義.: 第106回日本外科学会定期学術集会(東京) 2006.3

11) 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 広橋一裕, 塚本忠司, 首藤太一, 山本隆嗣, 久保正二.: Preoperative Portal vein Embolization for Extended Hepatectomy; Its Appropriate Indications and Procedures.: 第106回日本外科学会定期学術集会(東京) 2006.3

12) 塚本忠司, 久保正二, 田中 宏, 首藤太一, 竹村茂一, 田中賢一, 豊川晃弘, 濱辺 豊, 石田 武.: 肝切除術後の肝線維化マーカーの変動.: 第106回日本外科学会定期学術集会(東京) 2006.3

13) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 山本隆嗣, 首藤太

一, 広橋一裕.: C型肝炎関連肝細胞癌肝細胞癌多中心性発生と活動性肝炎および肝線維化.: 第92回日本消化器病学会総会(北九州) 2006.4

14) 新川寛二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二.: C型慢性肝炎インターフェロン完全著功後10年以上経過し発見された肝細胞癌の3切除例.: 第18回日本肝胆膵外科学会(東京) 2006.5

15) 田守昭博, 林 健博, 榎本 大, 坂口浩樹, 羽生大記, 武田 正, 河田則文, 関 守一, 田中 宏, 久保正二, 塩見 進, 西口修平.: 我が国におけるHBVinsertional mutagenesisによる肝発癌.: 第42回日本肝臓学会総会(京都) 2006.5

16) 竹村茂一, 南山幸子, 高台真太郎, 山本訓史, 妻 正寛, 市川 剛, 新川寛二, 孫 冬生, 田中 宏, 久保正二.: 2型糖尿病併存時の肝切除後肝再生不全と機能障害の解析.: 第42回日本肝臓学会総会(京都) 2006.5

17) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 坂口浩樹, 田守昭博, 羽生大記, 西口修平.: B型肝炎関連肝細胞癌切除後癌再発に及ぼすlamivudine投与の効果.: 第42回日本肝臓学会総会(京都) 2006.5

18) 市川 剛, 山本隆嗣, 上西崇弘, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 妻 正寛, 高台真太郎, 新川寛二, 広橋一裕, 久保正二.: MUC1発現肝細胞癌の臨

床病理学的検討および臨床的意義.: 第 42 回日本肝臓学会総会 (京都) 2006.5

19) 新川寛二, 中居卓也, 田守昭博, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 若狭研一, 久保正二.: 肝切除後 HBs 抗原が陰性化し, 20 年後に再発した B 型肝炎関連肝細胞癌の一切除例.: 第 42 回日本肝臓学会総会 (京都) 2006.5

20) 新川寛二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二.: 肝細胞癌切除例における術前 PIVKA-II 値と臨床病理所見, 肝癌再発との関係.: 第 42 回日本肝癌研究会 (東京) 2006.7

21) 田中 宏, 竹村茂一, 斐 正寛, 山本訓史, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二.: テープガイド法を用いた左側の系統的肝切除術.: 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜) 2006.7

23) 山本隆嗣, 上西崇弘, 市川 剛, 斐 正寛, 田中肖吾, 池辺 孝, 三上慎一, 久保正二, 広橋一裕, 大野耕一.: 高度肝障害を有する肝細胞癌に対する開腹 MCT の治療成績.: 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜) 2006.7

24) 市川 剛, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 斐 正寛, 高台真太郎, 新川寛二, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二.: 肝硬変併存肝細胞癌切除術中

大量出血の危険因子の検討.: 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜) 2006.7

25) 上西崇弘, 山本隆嗣, 高台真太郎, 市川 剛, 斐正寛, 竹村茂一, 首藤太一, 田中 宏, 広橋一裕, 久保正二.: インターフェロン治療の肝炎制御効果別にみた C 型肝炎関連肝細胞癌の外科治療戦略.: 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜) 2006.7

26) 新川寛二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二.: 肝細胞癌切除例における血清 PIVKA-II 測定の臨床的意義.: 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜) 2006.7

27) 久保正二, 田中 宏, 竹村茂一, 山本訓史, 斐 正寛, 市川 剛, 高台真太郎, 新川寛二, 首藤太一, 広橋一裕.: C 型肝炎関連肝細胞癌多中心性発生と活動性肝炎および肝線維化.: 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会 (横浜) 2006.7

28) 林 健博, 田守昭博, 西川 学, 成松 孝, 榎本 大, 羽生大記, 坂口浩樹, 武田 正, 関 守一, 河田則文, 田中 宏, 久保正二, 塩見 進, 西口修平.: インターフェロン完治例肝癌と HCV 肝癌における遺伝子変化.: 第 10 回 日本肝臓学会大会 (札幌) 2006.10

29) 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.: 肝切除後成績からみたミラノ基準内間細胞癌に対する移植適応.: 第 68 回日本臨床外科学会総会 (広島) 2006.11

30) 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, 首藤太一, 広橋一裕.: 再発肝細胞癌に対する肝切除後予後規定因子と治療成績向上策.: 第 68 回日本臨床外科学会総会 (広島) 2006.11

31) 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 (大阪) 2007.4

32) 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 (大阪) 2007.4

33) 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 (大阪) 2007.4

34) 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

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 (東京) 2007.5

35) 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 (東京) 2007.5

36) 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 (東京) 2007.5

37) 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定期学術総会 (東京) 2007.7

38) 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定期学術総会 (東京) 2007.7

39) 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定期学術総会(東京) 2007.7
- 40) 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.: 第11回日本肝臓学会大会(神戸) 2007.10
- 41) 山本隆嗣, 久保正二, 広橋一裕.: 肝細胞癌の血洞毛細血管化と画像診断.: 第11回日本肝臓学会大会(神戸) 2007.10
- 42) 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(神戸) 2007.10
- 43) 斐 正寛, 田中 宏, 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, 久保正二.: 肝細胞癌に対する頻回の経皮的穿刺治療後, 横隔膜ヘルニアによる絞扼性イレウスを発症した1例.: 第49回日本消化器病学会(神戸) 2007.10
- 44) 山本隆嗣, 酒部 克, 池辺孝, 三上慎一, 市川 剛, 小川雅生, 田中肖吾, 上西崇弘, 久保正二, 金田研司, 大野耕一, 広橋一裕.: 肝細胞癌の血洞毛細血管化と画像診断.: 第18回日本消化器癌発生学会総会(札幌) 2007.11
- 45) 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回日本内視鏡外科学会総会(仙台) 2007.11
- 46) 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69回日本臨床外科学会総会(東京) 2007.12
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 林 健博, 田守昭博, 新嵯真弓, 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

53) 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

54) 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

55) 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

56) 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

57) 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, 栄 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

58) 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。

進行肝臓に対する新たな化学療法の開発および長期生存予測因子の探索

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：選択的 Cyclooxygenase (Cox)-2 阻害剤の肝臓癌に対する効果を自然肝臓癌マウスモデルを用いて検討し、選択的 Cox-2 阻害剤 Etodolac は低容量で肝臓癌を抑制することを明らかにした。門脈腫瘍塞栓を伴う進行肝臓症例において、UFT, Etodolac, ビタミン K2 の 3 者併用療法により腫瘍マーカーの正常化と CT 検査上の肝臓の縮小効果を認めた。低容量の Etodolac 投与は肝臓癌を抑制する可能性が示唆され、Etodolac は UFT, ビタミン K2 との併用により、一部の進行肝臓症例に対して制癌効果を示す可能性が示唆された。更に、進行肝細胞癌に対する経口抗癌剤 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。シスプラチン (CDDP) 10mg を週 2 回点滴静脈注射とし、TS-1 は休薬期間中の肝臓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 (intermittent TS-1)。1 例のみ SD と判断されたが、3 例は PD であった。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。

次に、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。原発性肝臓癌取扱規約の 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 例全例に対して、UFT, CDDP, Epirubicin 等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、血清 AFP 値の高値例 (カットオフ値: 50ng/ml) では有意に生命予後が悪かった ( $p=0.025$ )。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、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 ( $p=0.075$ )。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。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。AFP および HDGF は進行肝臓症例において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

進行肝細胞癌に対して、Cyclooxygenase (Cox)-2 阻害剤併用の可能性を明らかにすること、ならびに経口抗癌剤 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する。更に、化学療法を施行した進行肝癌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。

## B. 研究方法

1. 肝癌を自然発生する FLS (Fatty Liver Shionogi) マウスを用いて、選択的 Cox-2 阻害剤 Etodolac の肝発癌に対する抑制効果を検討した。FLS マウスを 10 匹ずつ 3 群に分け、Etodolac を 2mg/kg、10mg/kg を週 3 回、生後 3 ヶ月齢より 18 ヶ月齢まで 16 ヶ月間経口投与し、肝腫瘍の発生を観察した。血清 PG-E2 濃度は ELISA にて測定した。従来の治療法では制御困難な、AFP、PIVKA-II の高値を示す門脈腫瘍塞栓 (VP4) を認めた症例を対象として、UFT、ビタミン K2、Etodolac の 3 者併用療法を行い、臨床効果を検討した。

2. 原発性肝癌患者で、従来の治療法で治療されたにも拘らず再発を認め、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癌 (原発性肝癌取扱規約の進行度分類で Stage III, IV) で、臨床病期分類 I, II かつ Performance status 2 以上の 5 症例を対象として、経口抗癌剤 TS-1 と低用量シスプラチン (low-dose CDDP) 併用療法の臨床効果を検討した。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 1.5m<sup>2</sup> 以上では 120mg) (分 1<sup>-2</sup>) を経口投与した。休業期間中の肝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 (intermittent TS-1)。第 5 症例目は従来の TS-1 の投与方法の 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 ( $\alpha$ -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。更に、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 回目の投与前および投与後 6 時間後に測定した。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。

3. 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た原発性肝癌取扱規約の Stage IV の進行肝癌症例を対象として生命予後について解析した。IVa 症例では Vp3 以上の症例を対象とした。腫瘍マーカーの  $\alpha$ -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 の 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。

(倫理面での配慮)

臨床研究プロトコールについては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。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(及び測定)の同意を書面で得て実施した。

## C. 研究結果

1. FLS マウスにおける肝発癌個体数および癌発生数は Etodolac 2mg/kg 投与群でコントロール群に比し有意に低下した。Etodolac 10mg/kg 投与群では有意な低下は認められなかった。血清 PG-E2 濃度も Etodolac 2mg/kg 投与群で有意に減少した。一方、Etodolac 10mg/kg 投与群では有意な減少は認め

られなかった。

AFP, PIVKA-II 高値を示す門脈腫瘍塞栓を伴う進行肝癌症例は PS2、TNM 分類で Stage IV-A, Child-Pugh 分類 A, Liver damage B, CLIP score 4, JIS score 3 点であった。UFT (300~100mg), Etodolac (400mg), ビタミン K2 (45mg) 併用投与を行った。Etodolac は消化管の副作用発現を考慮して約 4 ヶ月間のみ投与した。併用開始後 1 ヶ月後の CT 検査では腫瘍サイズには変化を認めなかったが、血清 AFP 値、血清 PIVKA-II 値の著明な減少を認め、2 ヶ月後には AFP, PIVKA-II は正常化し、CT 画像上も右葉のびまん性の病変は不明瞭化し、門脈内の腫瘍は明らかに縮小していた。現時点まで、約 6 年以上経過しているが、腫瘍マーカーの上昇を認めず、画像診断上も腫瘍の増大は認められていない。

2. TS-1 と low-dose CDDP 併用療法の臨床効果、進行肝癌患者 4 例に併用療法を施行した。途中で減量、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 (intermittent TS-1)。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 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を認め得なかったが、腫瘍



の増大傾向は認められず、SD と判定した。他の 2 症例においては血清 AFP 値、血清 PIVKA-II 値の低下は認められず、画像診断上腫瘍の増大を認め、PD と判定した。4 症例目は投与開始時より TS-1 を朝夕 2 回投与の隔日投与で開始したが、血清腫瘍マーカー値の低下は認められず、画像診断上も腫瘍の増大が認められ、PD であった。以上の結果より、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 回経口投与の連日投与とした。CDDP は 10mg 週 2 回全身投与とした。5 症例目では一時的な血清 AFP 値の低下を認めたが、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縮小は認められなかった。

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ていた。

3. 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。肺転移例の肝内病変は 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ず、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 に対する TAE にて一旦 CT での早期濃染像の消失を確認でき、その後左副腎への転移を認めたため、TS-1、Interferon 療法の治験へのエントリーを考慮し、全身のスクリーニングを進めるも血小板数の低下 (5.6 万/mm<sup>3</sup>) 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。

生存期間について評価可能な症例は Stage IVa 21 例、Stage IVb 8 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 年以上生存できた 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、今回の検討では生命予後との関連性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。

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

選択的 Cox-2 阻害剤 Etodolac の *in vivo* における発癌抑制効果は容量依存性ではなく、低容量にて有意な発癌抑制効果が認められた。高容量では抑制傾向は見られたが、有意な肝発癌抑制作用は認められなかった。副作用が生じない程度での選択的 Cox-2 阻害剤の少量投与にて肝発癌を抑制できる可能性が示唆され、より低容量での検討が必要と思われる。今回の臨床的検討にて、Etodolac, UFT, ビタミン K2 併用療法が進行肝癌症例に対して有効であったと思われる。今回の抗腫瘍効果は併用薬である UFT (あるいはビタミン K2) の効果によるところが大きいと思われるが、*in vitro* の結果と上記の肝発癌抑制効果を考慮すると、Etodolac による肝癌細胞の増殖抑制作用が加味されている可能性は十分



に考えられる。進行肝癌で従来の治療法に難渋する症例に対しては、十分なインフォームドコンセントのもと、UFT, Etoposide, ビタミンK2の3者併用療法は考慮すべき一つの方法と考える。

また、少数例の検討であり明らかなことは言えないが、intermittent TS-1と低用量CDDPの併用療法においては、少なくとも今回の投与方法では十分な効果が期待できない可能性が考えられた。ただし、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抗腫瘍効果が期待できる可能性が示唆された。

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、抗癌剤投与例では、血漿HDGF値の高値の症例は低値症例に比し、生存期間が延長する傾向が示唆された。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、血清AFP値が低値或いは血漿HDGF値が高値の進行肝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。AFPおよびHDGFは進行肝癌症例において化学療法施行時の長期生

存予測因子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を有している。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は、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

進行肝癌に対する今回の新たな化学療法の臨床的検討は少数例の検討であり、確実な有効性の評価のためには更なる症例の集積とともに、ランダム化比較試験も必要であると思われる。また、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) Liu W., Nakamura H., Tsujimura T., Cheng J., Yamamoto T., Iwamoto Y., Imanishi H., Shimomura S., Yamamoto T., Hirasawa T., Inagaki S., Nishiguchi S.,

Hada T.: Chemoprevention of spontaneous development of hepatocellular carcinoma in Fatty Liver Shionogi mice by a cyclooxygenase-2 inhibitor.: *Cancer Science* 97(8), 768-773, 2006.

2) Nakamura H.: Hepatoma-derived growth factor in cancer development and progression.: *Research Advances in Cancer, Golbal Reasearch Network (GRN)*, 7, 91-100, 2007.

3) Liu. W., Nakamura H., Yamamoto. T., Ikeda N., Saito M., Ohno M., Hara N., Imanishi H., Shimomura S., Yamamoto T., Sakai T., Nishiguchi S. and Hada T.: Vitamin K2 inhibits the proliferation of HapG2 cells by up-regulating the transcription of p21 gene.: *Hepatology Res.*, 37, 360-365, 2007.

4) Uyama H., Nagano H., Nakamura H., Murakami T., Nakamura H., Monden M., and Hayashi N.: New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of beta-interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy.: *Hepatology Res.* 37, 1018-1025, 2007.

5) Uyama H., Nakamura H., Hayashi E., Ogawa H., Enomoto H., Yoshida K., Okuda Y., Yamamoto M., Hada T., and Hayashi N.: Triple therapy of initial high-dose interferon with ribavirin and amantadine for patients with chronic