

な生存期間の延長が確認された。わが国では肝細胞癌に対する第I相試験により、SHARP試験と同じ推奨用量が示され、2009年5月、わが国でも肝細胞癌に適応が承認されている。現在、ソラフェニブによる化学療法は肝外転移を有する例や局所治療が適応にならない進行例に対する標準治療として位置づけられている。

これまでの比較試験では、Child-Pugh Aの肝機能良好例のみを対象としており、肝機能低下例での安全性と有効性は確立していない。一般臨床において肝機能低下例も少なくなく、これらの患者におけるソラフェニブの安全性と有効性を明らかにすることが求められている。Child-Pugh Cの高度肝機能不良例は化学療法の適応はないことから、本研究ではChild-Pugh AとBの患者を対象に前向きな臨床試験を計画した。現在22例が登録されているが、ほとんどがChild-Pugh Aであり、Bは2例のみである。ソラフェニブの適正使用の推奨がChild-Pugh Aとされており、これまで安全性の確認されていないBの症例の登録が慎重に行われている結果と考えられる。Child-Pugh Aのうち、score 5点と6点では6点の症例で肝障害が強く出ている傾向があり、注意が必要である。今後さらに症例を集積していく予定である。

E. 結論

ソラフェニブの大規模な臨床試験ではChild-Pugh Bの肝機能低下例での安全性と有効性は検証されていない。今後本研究により、Child-Pugh Bを含めた症例での有用性を明らかにすることで、一般臨床での適正使用の確立に大きな貢献ができるものとする。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古瀬純司. Poster Discussion Session #4026 TACE とソラフェニブの併用は、中等度進行期肝細胞癌のアジア人患者で安全かつ有効. 新薬と臨床 59:306-307, 2010.
- 2) Yeo W, Chen PJ, Furuse J, et al: Eastern Asian expert panel opinion: designing clinical trials of molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2010;10:620.
- 3) Furuse J, Okusaka T, Kaneko S, et al: Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and efficacy of S-1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 2010;101:2606-2611.
- 4) Kudo M, Han KH, Kokudo N, Cheng AL, Choi BI, Furuse J, et al: Liver Cancer Working Group report. Jpn J Clin Oncol 2010;40 Suppl 1:i19-27.
- 5) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, Furuse J, et al: Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). Hepatol Res 2010;40:686-692.
- 6) Chen PJ, Furuse J, Han KH, et al: Issues and controversies of hepatocellular carcinoma-targeted therapy clinical trials in Asia: experts' opinion. Liver Int 2010;30:1427-1438
- 7) Sato K, Sato T, Furuse J, et al: A conundrum for randomized controlled trials: experience from a small hepatocellular carcinoma trial. Jpn J Clin Oncol 2010;40:949-953.

2. 学会発表

1. 鈴木英一郎, 古瀬純司, 長島文夫. 消化器がん化学療法における Oncologic emergency の検討. 第 107 回日本内科学会

- 講演会，東京，2010年4月9日
2. 古瀬純司. 肝細胞癌に対するソラフェニブのエビデンスと適正使用. 第22回日本肝胆膵外科学会学術集会，仙台市，2010年5月28日
 3. 古瀬純司. 特別講演. 肝細胞癌に対する分子標的治療のエビデンスと最新の話題. 第16回旭川肝がん研究会日本医師会生涯教育講座，旭川市，2010年6月11日
 4. 古瀬純司. 教育講演. 肝・胆道・膵癌の標準治療－化学療法的位置づけ. 19回日本癌病態治療研究会，東京，2010年7月1日
 5. 古瀬純司. 肝細胞がんにおける分子標的治療の新たな展開. 第48回日本癌治療学会学術集会，京都市，2010年10月28日
 6. 古瀬純司. 肝・胆道・膵がんにおける分子標的治療. 第43回日本内科学会中国地方会生涯教育講演会，岡山市，2010年11月14日
- G. 知的所有権の出願・取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

肝動脈化学塞栓術に抵抗性の肝細胞癌に対するシスプラチン肝動注製剤
による肝動注化学療法に関する研究

研究分担者 池田 公史

研究要旨：

肝動脈化学塞栓術に抵抗性の肝細胞癌に対するシスプラチン肝動注化学療法は忍容性があるが、満足のいく治療成績は得られなかった。

研究分担者氏名・所属研究機関名及
び所属研究機関における職名
(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

肝動脈化学塞栓術(TACE)に抵抗性の肝細胞癌に対するシスプラチン肝動注製剤による肝動注化学療法(CD-DP-TAI)の成績を明らかにする。

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院および東病院にて2004年7月から2008年9月までに、TACE抵抗性の肝細胞癌に対してCDDP-TAIを施行した84例を対象に、治療成績(抗腫瘍効果、無増悪生存期間、有害事象など)を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報を集積することから、個人情報の保護に最大限に努める。当該研究を実施するにあたって得られる氏名、生年月日、その他の記述等により特定の個人を識別することができないよう連結可能匿名化を行い、それらの情報は公開しない。

C. 研究結果

患者背景は、男性/女性；69/15、年齢：中央値(範囲)；68.5歳(37-82歳)、Child-Pugh A/B；42/42、前治療としてのTACE施行回数；中央値(範囲)：4回(1-17回)であった。シスプラチン肝動注製剤の投与回数は、1/2/≥3回：46/21/17、投与量は、中央値：100mg(範囲：50 - 135mg)であった。抗腫瘍効果は、CR1例、PR2例で、奏効割合は、3.6%であった。無増悪生存期間(中央値)は1.7ヵ月であった。Grade3,4の有害事象は、白血球減少6%、好中球減少4%、血小板減少14%、AST上昇39%、ALT上昇6%、総ビリルビン上昇6%であった。

D. 考察

TACEに治療抵抗性のHCCは、既に細胞障害性の抗癌剤には効果が期待しにくいようで、ソラフェニブのような分子標的治療薬の方が効果が期待出来るかもしれない。

E. 結論

TACE抵抗性の肝細胞癌に対するCD-DP-TAIは

忍容性があるが、満足のいく治療成績は得られなかった。

G. 研究発表

2. 学会発表

肝動脈化学塞栓術に抵抗性の肝細胞癌に対するシスプラチン肝動注製剤による肝動注化学療法 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会02-018

P248, 2009年

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

肝細胞癌に対する経動脈的治療に関する研究

分担研究者 荒井保明 国立がんセンター中央病院

研究要旨

これからの原発性肝がん治療の重要な課題である全身的薬物療法と経血管治療との併用を検討するための基礎データ収集を目的に、肝動脈化学塞栓術(TACE)について、2本の多施設共同臨床試験を行うとともに、TACEを標準化するための新たな多施設共同臨床試験を立案した。未だ初期段階の臨床試験であるため、俄にこれをもって全身的薬物治療との併用の可否に言及できるものではないが、標準的 TACE を確定する上では明らかにエビデンスとして活用可能なものであり、将来的に経血管治療と全身的薬物療法との併用を検討する上で、有用な情報となることが期待される。

A. 研究目的

原発性肝がんに対する経動脈的治療は、肝動脈化学塞栓術（TACE）と肝動注化学療法に大別され、前者については Intermediate stage の肝がんに対する標準的治療としての位置づけが国際的にも認知されている。一方、後者については、本邦で多用されてはいるものの、エビデンスは全くない。他方、前者の TACE についても、実際には各国、特に欧米とアジアとでは、その内容が大きく異なっており、国際的な標準化はなされていない。このことは、分子標的治療薬など原発性肝がんに対する有効性が期待される全身的薬物療法と経動脈的治療との併用を検討する上で、大きな妨げとなっている。よって、本研究は TACE を中心とする原発性肝がんに対する前向き臨床試験により、今後の全身的薬物療法との併用に関わる

知見を蓄積することを目的とする。

B. 研究方法

がん治療における I V R の臨床試験組織である JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ:Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)にて以下の臨床試験を行うとともに、新たに行うべき臨床試験を立案する。

①切除不能肝細胞癌に対するエピルビシンまたはドキシソルビシン/リピオドールを用いた肝動脈化学塞栓療法の第 II 相臨床試験 (JIVROSG-0604)

②プラチナ製剤を用いた肝動脈化学塞栓術の第 I/II 相試験 (JIVROSG-0401)

③肝細胞癌に対するアンスラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤を用いた肝動脈化学塞栓療法についてのランダム化比較試験 (JIVROSG-0901)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコールに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、プロトコールは、参加施設の施設倫理審査委員会あるいはIRBにて承認を得ることを必須とした。個人情報保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号一症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合にのみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

①切除不能肝細胞癌に対するエピルビシンまたはドキシソルビシン/リピオドールを用いた肝動脈化学塞栓療法第II相臨床試験(JIVROSG-0604)

登録された102例についての経過観察を継続した。主要評価項目である2年生存率については平成23年1月に確定する。

②プラチナ製剤を用いた肝動脈化学塞栓術第I/II相試験(JIVROSG-0401)

46例が登録され、プラチナ製剤の増量においては65mg/m²までの増量でDLTの発現はなく、65mg/m²をRDと判定した。治療に関連する重篤な有害事象の発現はなく、奏効割合は、26%(RECIST)、72%(EASL)であり、生存期間中央値は27.5ヶ月であった。

③肝細胞癌に対するアンスラサイクリン系薬剤とプラチナ系薬剤を用いた肝動脈化学塞栓療法についてのランダム化比較試験(JIVROSG-0901)

肝細胞癌に対しTACEを行う上で、第一選択とすべき薬剤に関する情報を得る目的で、アジアでcommunity standardとして行われているTACE手技を逸脱しない範疇で実行可能な臨床試験とする点を重視し、試験計画を作成した。試験計画の概要は以下の如くである。対象:P.S.0-2、切除不能進行肝細胞癌(多発病変であるstage Bに加え、stage Aのうち肝切除/肝移植やラジオ波焼灼術の適応とならない症例を含む)、初回TACE例。試験デザイン:A群(CDDP-TACE療法)プラチナ系薬剤±リピオドール+塞栓物質とB群(EPI/DOX-TACE療法)アンスラサイクリン系薬剤±リピオドール+塞栓物質に施設を割付調整因子として1:1にランダム化割付し、主要評価項目を全生存期間(2年生存割合)、副次的評価項目を治療成功期間、奏効割合、有害事象発生割合として

評価するランダム化第Ⅱ相試験。目標症例数：100例。試験参加国：日本、韓国、シンガポール。現在、試験の開始に向けて最終的な調整を行っている。

D. 考察

TACEはintermediate stageの原発性肝がんに対する標準的治療として世界中で広く行われているが、その手技、スケジュール、使用薬剤、塞栓物質などは全く一定しておらず、標準化されていない。また、前向き臨床試験による評価も極めて少なく、特にアジアで一般的に行われているアジア型TACEについては、エビデンスとして使用可能なデータもほとんどない。本研究の結果は、未だ初期段階の臨床試験であるため、俄にこれをもって全身的薬物治療との併用の可否に言及できるものではないが、標準的TACEを確定する上では明らかに一歩進んだエビデンスとして活用可能なものであり、将来的に経血管治療と全身的薬物療法との併用を検討する上で、有用な情報になるものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sofue K, Tateishi U, Arai Y, et al. MR imaging of hepatic metastasis in patients with malignant melanoma: Evaluation of suspected lesions screened at contrast-enhanced CT. Eur

J Radiol. 2011 Feb 23. [Epub ahead]

2) Iguchi T, Idani H, Arai Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy prior to standard systemic chemotherapy in patients with highly advanced unresectable liver metastases from colorectal cancer: a report of three patients. Acta Med Okayama. 65:49-53, 2011

3) Nishiofuku H, Tanaka T, Arai Y, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for patients with liver metastases from colorectal cancer refractory to standard systemic chemotherapy: a multicenter, retrospective analysis. Clin Colorectal Cancer. 9:305-10, 2010

4) Sone M, Arai Y, Shimizu T, et al. Phase I/II multiinstitutional study of uterine artery embolization with gelatin sponge for symptomatic uterine leiomyomata: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group study. J Vasc Interv Radiol. 21:1665-71, 2010

5) Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). Am J Clin Oncol. 34:58-62, 2011

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

肝細胞癌に対する分子標的治療薬の使用経験

研究分担者 永野浩昭 大阪大学大学院 消化器外科

研究要旨：

ソラフェニブは肝細胞癌に対する有用性が証明されたが、本邦での使用経験は十分とは言えず、有害事象の対処などに難渋することも多い。教室でソラフェニブを投与した20例を投与後の経過、有害事象と治療効果について解析したところ、400mg/日で開始し、副作用などの反応を観察した後に800mgに増量することで、手足皮膚反応などのソラフェニブに特有の有害事象をコントロールできる可能性が示唆された。治療効果については、観察期間の中央値が198日と十分でなく、症例の蓄積することにより投与開始量別に比較検討する必要がある。

A. 研究背景、目的
(背景)

近年、海外での第Ⅲ相試験(SHARP試験, Asia-Pacific試験)により肝細胞癌に対するソラフェニブの有用性が証明され、本邦でも保険収載となった。しかし、その使用経験は未だ十分とは言えず、ソラフェニブ特有の有害事象として、手足皮膚反応、高血圧、出血などの発現率や対処法および至適投与量について検討する必要があると考えられる。そこで、教室で経験したソラフェニブ投与症例について検討を行った。

B. 研究方法

2009年11月～2010年11月までにソラフェニブの投与を行った肝細胞癌症例20例を対象として、投与後の経過、有害事象と治療効果について検討を行った。投与量に関しては、初期の5例で保険収載となった800mg/日で開始したが、5例

全例に有害事象による副作用で減量を余儀なくされたため、継続投与を目的として以後の15例では400mg/日で開始した。
(倫理面への配慮)

C. 研究結果

20例の平均観察期間は198日であった。1日投与量800mgで開始した初期の5例は、全例で手足皮膚反応を中心とした有害事象による減量が必要であり、1例は有害事象により中止となった。これらの経験に基づき、継続投与を目的として1日投与量400mgで開始した15例では、7例に手足皮膚反応、7例に高血圧を認めしたが、有害事象を全く訴えなかった症例も4例認めた。腫瘍の進行に伴いソラフェニブは中止となることも多かったが、有害事象が多いと言われる投与開始1ヶ月以内に、投与量の調節を要した症例は、800mg/日で開始した5例では全例減量もしくは中止となったのに対し、400mg/日

で開始した 15 例では減量が必要であった症例は 3 例 (20%)、中止となった症例は 1 例 (7%) のみであり、増量が可能であった症例も 4 例 (27%) 認めた。2 回以上治療効果判定を行った 17 症例では、PR : 2 例、SD : 8 例、PD : 7 例であった。

D. 考察

手足皮膚反応などの有害事象の多くは投与開始から 1 ヶ月以内に発現し、その症状のピークを迎えると報告されている。今回の結果から、早期の手足皮膚反応は用量依存的に発生している可能性が考えられ、400mg で開始し、副作用などの反応を観察した後に 800mg に増量することで、一部の有害事象をコントロールできる可能性が示唆された。また、現時点において、400mg/日で投与を開始した症例の治療効果に関して十分な検討はなされておらず、今後症例の蓄積と共に、800mg/日で開始した症例との比較が必要になると考えられる。

E. 結論

ソラフェニブを 400mg/日で投与開始した症例では、800mg/日で開始した症例と比較して、有害事象の発現率が低く、減量・中止を必要とする事が少なかった。ソラフェニブによる継続治療をする上で、必要十分な量および投与方法を確立する必要があると考えられた。

『進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験 (Phase III) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究』については、当院倫理委員会に提出し、倫理審査委員からの質問に対する回答を事務局に確認中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagano H. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma : intraarterial infusion chemotherapy combined with interferon. *Oncology.* 2010; 78:142-7.
2. Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H, Noda T, Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. Insulin - like growth factor - binding protein 7 alters the sensitivity to interferon-based anticancer therapy in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2010; 102:1483-90.
3. Tomimaru Y, Nagano H., Eguchi H, Kobayashi S, Marubashi S, Wada H, Tanemura M, Umeshita K, Hiramatsu N, Takehara T, Doki Y, Mori M. Effects of preceding interferon therapy on outcome after surgery

- for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2010; 102:308-14.
4. Tomimaru Y, Wada H, Marubashi S, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Noda T, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:5603-10.
 5. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Tomokuni A, Kobayashi S, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. MicroRNA-21 induces resistance to the anti - tumour effect of interferon - α / 5 - fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2010; 103:1617-26.
 6. Murakami M, Nagano H, Kobayashi S, Nakamura M, Marubashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Sugita Y, Umeshita K, Monden M, Doki Y, Mori M. Effects of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: Implication of circulating cancer cells by detection of alpha - fetoprotein mRNA. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2010 ; 1 : 485-491
 7. Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Wada H, Umeshita K, Kennichi W, Doki Y, Mori M, Nagano H. Isolated metastasis to the gallbladder from hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010 ;40(8):793-8
 8. Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, Akita H, Hori M, Tatsumi M, Nakamoto A, Nagano H, Matsuura N, Wakasa K, Tomoda K. Hepatocellular carcinoma : hepatocyte - selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging - - correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology.* 2010; 255:824-33.
 9. Kittaka N, Takemasa I, Seno S, Takeda Y, Kobayashi S, Marubashi S, Dono K, Umeshita K, Nagano H, Matsuda H, Monden M, Mori M, Doki Y. Exploration of potential genomic portraits associated with intrahepatic recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:3145-54.
 10. Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita

H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. J Clin Invest. 2010; 120:3326-39.

3. その他
特になし。

11. Noda T, Nagano H, Tomimaru Y, Murakami M, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Kim T, Wakasa K, Doki Y, Mori M. Prognosis of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi after liver surgery. Surgery. 2011; 149:371-7.

12. Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Tomimaru Y, Noda T, Wada H, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. Tyrosine kinase inhibitor PTK / ZK enhances the antitumor effects of interferon- α / 5-fluorouracil therapy for hepatocellular carcinoma cells. Ann Surg Oncol. 2011; 18:589-96.

G. 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。

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

FDG-PETによる集学的治療の効果予測

研究分担者 波多野 悦朗 京都大学医学研究科講師

研究要旨

進行肝細胞癌において、腫瘍増殖能を示すKi-67発現は、GLUT-1, PKM2の発現およびFDG-PETのSUV, TNRと相関し、VEGFの発現、微小血管密度とは逆相関を示したことより、HCCは悪性度を増すにつれて、腫瘍血管新生依存ではなく、糖代謝依存となることが示唆された。高悪性度となったHCCでは腫瘍血管新生を標的とした分子標的治療薬に抵抗性が示すことが予想される。

研究分担者氏名 波多野 悦朗

所属研究機関名及び所属研究機関における職名 京都大学医学研究科講師

A. 研究目的

切除不能進行肝細胞癌（HCC）に対する分子標的治療薬の有用性が示されたが、高価で多くの有害事象を伴う分子標的治療薬の効果予測は医療経済、患者保護の面でも重要である。一般の固形癌においては腫瘍血管新生および腫瘍糖代謝が腫瘍の悪性度に強く関与しているものの、HCCにおける腫瘍増殖能と血管新生および糖代謝との関連については、未だ明らかではない。分子標的治療薬の効果予測を目的にHCCにおける腫瘍増殖能と腫瘍血管新生と腫瘍糖代謝の関連について検討した。

B. 研究方法

術前にF-18標識フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層撮影法（FDG-PET）検査を施行した。前治療のないHCC肝切除症例63例を対象とした。腫瘍増殖活性はKi-67の免疫染色にて評価した。FDGの集積をmaximum standardized uptake value (SUV)と、その比 tumor to non-tumor ratio of

SUV (TNR)として定量化し腫瘍糖代謝の一指標とし、さらにglucose transporter (GLUT)-1の蛋白発現を免疫染色およびウエスタンブロット法にて、pyruvate kinase type M2 (PKM2)発現をRT-PCR法にて評価した。血管新生の指標として、腫瘍部でのvascular endothelial growth factor (VEGF)発現を免疫染色およびウエスタンブロット法にて、微小血管密度をCD34の免疫染色を用いて定量化した。

（倫理面への配慮）

研究対象者には研究目的での臨床情報の利用に広く同意を得ており、本研究は京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会での審査を受け承認されている（E-885）。

C. 研究結果

Ki-67の発現程度により対象を高発現群(H群)、中発現群(I群)、低発現群(L群)(それぞれ21例)に3群化したところ、H群における無再発生存率は他群に比し有意に低値であり、生存期間中央値も他群に比

し有意に短かった (H/I/L群; 23.0/45.6/56.9ヵ月, $P < 0.001$)。Ki-67発現はGLUT-1, PKM2の発現および SUV, TNRと相関関係にあり、VEGFの発現、微小血管密度とは逆相関関係を示した。

D. 考察

HCCは悪性度を増すにつれて、腫瘍血管新生依存ではなく、糖代謝依存となることが示唆された。高悪性度となったHCCでは腫瘍血管新生を標的とした分子標的治療薬に抵抗性が示すことが予想され、今後は症例に応じた分子標的治療薬の使い分けや複数の分子標的治療薬の併用が期待される。

E. 結論

HCCにおける腫瘍増殖活性は予後と相関しており、糖代謝発現と相関していたが、血管新生とは逆相関の関係にあった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asechi H., Hatano, E., Nitta T., Tada M., Iwaisako K., Tamaki N., Narita M., Yanagida A., Ikai I., Uemoto, S. Resistance to cisplatin-induced apoptosis via PI3K-dependent surviving expression in a rat hepatoma cell line. *Int J Oncol*, Jul 37(1): 89-96, 2010
2. Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Arizono S, Isoda H, Shibata T, Ikai I, Sato T, Uemoto S. A comparative study of cisplatin and epirubicin in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular

carcinoma. *Hepatol Res. in press*

3. Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Narita M, Seo S, Nakamoto Y, Yamanaka K, Nagata H, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Uemoto S. Proliferative activity in hepatocellular carcinoma is closely correlated with glucose metabolism but not angiogenesis. *J Hepatology in press*

4. 他

2. 学会発表

- 波多野悦朗、猪飼伊和夫、加茂直子、田浦康二郎、安近健太郎、新田隆士、高折恭一、上本伸二 高度脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌における肝切除を中心とした集学的治療 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月15日 下関
- 北村好史、波多野悦朗、田浦康二郎、安近健太郎、新田隆士、上本伸二 術前FDG-PETによる肝細胞癌術後のミラノ内外再発予測 第18回日本消化器関連学会週間JDDW2010 2010年10月16日 横浜
- 波多野悦朗、田浦康二郎、安近健太郎、水本雅己、上本伸二 肝細胞癌集学的治療におけるsorafenibの適応拡大 第48回日本癌治療学会 2010年10月29日 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

初回治療例における非 B 非 C 肝癌の臨床的特徴

研究分担者：佐々木裕 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学

研究協力者：田中基彦 熊本大学医学部附属病院消化器内科

研究要旨：

近年の肝発癌の特徴は HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性例が増加していることであり、当科でもインスリン抵抗性症候群との関連を含めて、非 B 非 C 型肝癌（nonBC 肝癌）の臨床的特徴を検討した。その結果、nonBC 肝癌は増加しており、2006 年以降は肝癌の 17% を占めていた。またインスリン抵抗性と関連した症例が約 70% と多く、生活習慣病、特に NAFLD に関連した症例が多く含まれることが示された。さらに NAFLD における血中アディポサイトカインの経時的変化は、nonBC 肝癌発生のマーカーとなる可能性が示唆された。

A. 研究の背景と目的

近年の肝発癌の特徴としては、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性例が増加していることであり、高インスリン血症症候群との関連の深い NASH からの発症の増加が示唆されている。そこで当科の肝癌症例において、インスリン抵抗性症候群との関連を含めて、非 B 非 C 型肝癌（nonBC 肝癌）の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

HBs 抗原陽性例を HBV 肝癌、HCV 抗体陽性例を HCV 肝癌、両者陰性で自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変などの他の肝障害の原因が明らかなものを除いた例を nonBC 肝癌とした。1995 年から 2009 年の初回肝癌治療例は 719 例の内、生活習慣病、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）との関連を検討するために、2006 年以降の 175 例において合併症と血中アディポサイトカインについて

の評価を加えて解析した。

本研究に先立ち患者さんに十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得ている。また全症例は匿名化し、また患者情報とプライバシーの管理を厳重に行っている。研究内容については、熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

2006 年以降の症例 175 例の内訳は、平均年齢 67.9 歳、男性 121 例、女性 84 例、HBV 肝癌 27 例、HCV 肝癌 113 例、HBV/HCV 重感染 3 例、nonBC 肝癌 29 例（16.6%）、その他 3 例であった。臨床検査値は、nonBC 肝癌において血小板数、BMI が HCV 肝癌より有意に高値、HbA1c は HBV/HCV 肝癌より有意に高値であった。HBs 抗体あるいは HBc 抗体陽性率は、HCV 肝癌で 57.0%、nonBC 肝癌で 53.6% と差はなかった。糖尿病、脂

質異常症、高血圧の合併は、それぞれ nonBC 肝癌で 16 例、6 例、17 例、HBV 肝癌で 6 例、0 例、9 例、HCV 肝癌で 32 例、3 例、47 例であり、nonBC 肝癌において糖尿病、脂質異常症の合併は有意に高率であった。nonBC 肝癌では、空腹時血糖・インスリン値、HbA1c、HOMA-R のいずれも正常の耐糖能障害のない例は 9 例 (31%) であった。3 群での飲酒歴には差はなかった。耐糖能障害を有する nonBC 肝癌 16 例において、血中アディポサイトカイン値を、健常者 12 例、NAFLD 27 例と比較検討した。健常者、NAFLD、nonBC 肝癌の年齢、性 (男/女)、BMI はそれぞれ 31.0、50.3、69.4 歳、8/4、16/11、12/4、20.7、26.5、25.6 であり、可溶性 TNF α 受容体 (sTNF R1) (ng/mL) は、健常者 1.12 ± 0.18 、NAFLD 1.59 ± 0.49 、nonBC 肝癌 2.45 ± 0.82 と健常者に対して NAFLD、NAFLD に対して nonBC 肝癌は有意に高値を示し、Leptin (ng/mL) は健常者 (4.2 ± 1.8) に比して NAFLD (9.9 ± 6.3) で有意に高く、NAFLD に比して nonBC 肝癌 (5.3 ± 2.5) で有意に低値を示した。また Adiponectin ($\mu\text{g/dL}$) は NAFLD (3.8 ± 3.4) に比して nonBC 肝癌 (6.9 ± 3.3) で有意に高値であった。

D. 考察と結論

我々の解析においても nonBC 肝癌は増加していた。特にインスリン抵抗性と関連した症例が約 70% と多く、生活習慣病特に NAFLD に関連した症例が多く含まれることが示唆された。また NAFLD における血中アディポサイトカインの経時的変化は HCC 発生のマーカーとなる可能性が示された。

G. 研究発表 (2010/4/1-2011/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Ikeda K, Sasaki Y, et al. (6 人中 6 番目)
Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin-lipiodol suspension in patients with hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol. 45(1):60-67, 2010
- 2) Dessouki O, Sasaki Y et al. (7 人中 6 番目)
Chronic hepatitis C viral infection reduced NK cell frequency and suppresses cytokine secretion: Reversion by anti-viral treatment.
Biochem Biophys Res Commun 393:331-337, 2010
- 3) Naoe H, Sasaki Y, et al. (11 人中 9 番目)
The anaphase-promoting complex /cyclosome activator cdh1 modulates Rho GTPase by targeting p190 RhoGAP for degradation.
Mol. Cell. Biol. 30(16): 3994-4005, 2010
- 4) Sasaki Y.
Insulin resistance and hepatocarcinogenesis
Clin J Gastroenterol 3:271-278, 2010
- 5) Tateyama M, Sasaki Y, et al. (14 人中 12 番目)
Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus.
J Gastroenterol 46:92-100, 2011

- 6) 福林光太郎、田中基彦、佐々木裕
特集 肝胆膵 薬物治療学の進歩
- この 30 年
低用量 CDDP/5-FU 肝動注化学療法
肝胆膵 61:1125-1130, 2010

2. 学会発表

- 1) 田中 基彦、丸山 徹、佐々木 裕
慢性肝疾患におけるアルブミンの構造的・機能的変化と病態への関与についての検討
第 46 回日本肝臓学会総会 一般演題
2010 年 5 月 28 日、山形
- 2) 田中 基彦、佐々木 裕、ほか (8 人中 8 番目)
当科初回治療例における非 B 非 C 肝癌の臨床的特徴
ワークショップ 2「非 B 非 C 肝癌の現況」
第 46 回日本肝癌研究会、2010 年 7 月 8 日、大阪
- 3) 田中 基彦、永濱 裕康、佐々木 裕
蛋白質翻訳後修飾解析による肝癌の治療抵抗性の解明
シンポジウム 17「肝がんのメカニズムと治療戦略」
第 52 回日本消化器病学会大会、
2010 年 10 月 15 日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

チトクローム C の定量による非アルコール性脂肪性肝炎の非侵襲的な検査方法
(PCT/JP2007/057779) (特許出願中)

厚生労働省がん研究助成金 (がん臨床研究事業)
分担研究報告書 (平成22年度)

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験 (Phase III) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究に関する研究班

分担研究者 相方 浩 広島大学病院消化器・代謝内科 講師

研究要旨：

門脈一次分枝または本幹に腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌 (Vp3/4 肝癌) に対するリザーバーカテーテルからの 5FU 肝動注療法と IFN α 全身投与の併用療法 (IFN/5FU) の成績について、肝外転移合併例と非合併例で、奏効率および生存率について比較した。肝外転移合併例と非合併群で、肝予備能因子、肝内腫瘍側因子に差を認めなかったにもかかわらず、肝外転移合併例では、肝病変の奏効率は有意に低く、生存率も有意に不良であった。また、骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸 (Zol) の有効性について、ゾレドロン酸非投与例と case control study を行った。Zol 群と非 Zol 群間で、生存率に差を認めなかった。一方、骨転移巣の無増悪期間は、Zol 群で有意に良好であり、新規骨転移出現率も、Zol 群で低い傾向にあった。累積骨関連イベント発生率は、Zol 群で、有意に低く、骨転移による PS 増悪率も抑制される傾向にあった。以上より、肝外転移合併 Vp3/4 肝癌に対する IFN/5FU 療法の限界が示された。また、骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸の骨転移の進展抑制効果が示された。

A. 研究目的

門脈一次分枝または本幹に腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌 (Vp3/4 肝癌) に対し、リザーバーカテーテルからの 5FU 肝動注療法と IFN α 全身投与の併用療法 (IFN/5FU) の有効性が報告されている。一方、Vp3/4 肝癌では、肝外転移を合併することが多く、肝外転移合併 Vp3/4 肝癌に対する IFN/5FU の有効性については明

らかではない。また、肝癌の転移臓器として、骨は好発部位であるが、有効な治療法は確立されていない。今回我々は、肝外転移合併 Vp3/4 肝癌に対する IFN/5FU の治療成績および骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸の有効性について検討した。

B. 研究方法

肝外転移合併Vp3/4肝癌に対するIFN/5FU療法の検討：IFN/5FUを施行したVp3/4肝癌48例(肝外転移なし/あり：31/17例)を対象とし、肝外転移非合併群と合併群の生存率、奏効率、安全性について、retrospectiveに比較検討した。IFN/5FUのプロトコールは、2週間を1コースとし、5FU(500mg/day)を2週間5投2休で動注。IFN α (IFN- α 2b 3MU又はnIFN- α 5MU)は週3日2週間筋注。数週間休薬し、反復した。

骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸の有効性：対象は、ゾレドロン酸を投与した骨転移合併肝癌8例(Zo1群)。Zo1群と骨転移部位、骨転移結節数、RT照射の有無をマッチングした、ゾレドロン酸を非投与の骨転移合併肝癌10例(非Zo1群)をコントロールとして、骨転移の奏効率、骨転移の無増悪期間(TTP)、生存率、骨関連イベント(SREs)(骨折、脊髄圧迫、骨転移への再RT)、PSの推移について、case control studyを行った。

尚、本研究は、いずれもヘルシンキ宣言を遵守して行われた。

C. 結果

肝外転移合併Vp3/4肝癌に対するIFN/5FU療法の検討：肝外転移なし群/あり群の両群間で、肝予備能因子、肝内腫瘍側因子に差は認めなかった。転移なし群/あり群の肝内病変の奏効率は、それぞれ、39%および6%で、転移あり群で有意

に低率であった($p=0.018$)。転移なし群/あり群の生存中央値は、それぞれ、10.5/3.9ヶ月で転移あり群で有意に不良であった($p<0.0001$)。多変量解析で、生存に寄与する因子としてHCV抗体陽性($p=0.031$)、転移なし($p<0.001$)が抽出された。転移の有無で副作用の頻度に差はなかった。

骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸の有効性：

ゾレドロン酸(Zo1)群と非Zo1群間で、肝予備能因子、腫瘍側因子、治療因子について差はなかった。生存率(3/6/12ヶ月)および生存中央値は、Zo1群で88/58/0%および6.0ヶ月、非Zo1群で70/50/0%および5.9ヶ月で両群に差を認めなかった($p=0.57$)。骨転移巣の奏効率は、Zo1群および非Zo1群で38%(CR/PR/SD/PD：0/3/5/0例)および30%(CR/PR/SD/PD：0/3/4/3例)と両群に差を認めなかったが、骨転移TTP(1/3/5ヶ月)は100/100/100%および66/26/13%($p=0.025$)とZo1群で骨転移の進展が抑制された。新規骨転移出現率(1/3/5ヶ月)は、Zo1群で0/0/0%、非Zo1群で0/36/62%とZo1群で低い傾向にあった。累積SREs発生率(3/6/9ヶ月)はZo1群で0/0/0%、非Zo1群で20/60/60%とZo1群で低頻度であった($p=0.037$)。骨転移によるPS増悪率(3/6/9ヶ月)はZo1群で0/0/0%、非Zo1群で23/49/49%とZo1群で低い傾向にあった($p=0.071$)。

D. 考察

肝外転移合併 Vp3/4 肝癌に対する IFN/5FU 療法の検討：肝外転移非合併 Vp3/4 肝癌に対する IFN/5FU の奏効率および生存率は、これまでの報告例とほぼ同等の結果であった。一方、肝外転移合併 Vp3/4 肝癌に対しては、肝外転移非合併群と肝予備能因子、肝内腫瘍側因子に差を認めなかったにもかかわらず、肝病変の奏効率は有意に低く、生存率も有意に不良であった。肝外転移合併例における腫瘍の悪性度（増殖能、転移能）の増加や治療抵抗性が、IFN/5FU に対する奏効率の低下に影響を与えている可能性が考えられた。

骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸の有効性：

骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸は、骨病変の進展の抑制に有効であり、また、緩和治療としての有効性も示された。今後、全身化学療法などとの併用療法による相乗効果も期待される結果と考えられた。

E. 結論

肝外転移合併 Vp3/4 肝癌に対する IFN/5FU 療法の限界が示された。また、骨転移合併肝癌に対するゾレドロン酸は、骨転移の進展および SREs の発生を抑制し、PS の維持に有効であった。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Katamura Y, Aikata H, Hashimoto Y, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.

Pilot Study of Systemic Combination Therapy with S-1, an Oral Fluoropyrimidine, and Cisplatin for Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastases
Hepato-Gastroenterology
2010;57:1272-1278.

・Katamura Y, Aikata H, Hashimoto Y, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Kenjo M, Chayama K.

Zoledronic acid delays disease progression of bone metastases from hepatocellular carcinoma.
Hepatol Res. 2010;40:1195-203.

・Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kamada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Tanaka J, Chayama K.

Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems.