

Hepatol Res. 2010;40:1082-1091.

• Kawaoka T, Aikata H, Katamura Y, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Takahashi S, Hieda M, Kakizawa H, Chayama K.

Hypersensitivity reactions to transcatheter chemoembolization with cisplatin and Lipiodol suspension for unresectable hepatocellular carcinoma.

J Vasc Interv Radiol. 2010;21:1219-25.

• Katamura Y, Aikata H, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Chayama K.

Intra-arterial 5-fluorouracil / interferon combination therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis and extrahepatic metastases.

J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1117-22.

• Waki K, Aikata H, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K.

Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up.

J Gastroenterol Hepatol.

2010;25:597-604.

2. 学会発表

• 相方 浩, 兵庫秀幸, 茶山一彰. 非 B 非 C 型肝細胞癌の背景因子に関する検討～肝切除例を中心に～. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 平成 22 年 10 月 14 日.

• 相方 浩, 平松 憲, 茶山一彰. 単発、ChildA、HCV 関連肝癌に対する局所治療後の IFN 投与の有効性に関する検討. 第 46 回日本肝癌研究会 大阪 平成 22 年 7 月 8 日.

• 相方 浩, 片村嘉男, 橋本義政, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. HCV 関連ミラノ基準内肝細胞癌に対する根治治療後の予後～IFN 効果とミラノ基準逸脱時期の検討を含めて～. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 平成 22 年 5 月 28 日.

• 相方 浩, 片村嘉男, 橋本義政, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 肝外転移合併肝細胞癌に対する S1 based 全身化学療法の検討. 第 96 回日本消化器病学会総会 新潟 平成 22 年 4 月 23 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

進肝細胞癌に対する新たな肝動脈化学塞栓療法の開発に関する研究

研究分担者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学

研究要旨：

肝細胞癌に対する新たな肝動脈化学療法(Lip+DSM-TAI)を開発し、いままでの治療法(Lip-TAI)より、有用であることを報告する。

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
坂井田 功・山口大学大学院医学系
研究科 消化器病態内科学・教授

(CR+PR率)は、Lip+DSM群80%、Lip群40%、DSM群53%であり、Lip+DSM群がLip群と比べ、良好であった(P=0.07)。また、無増悪生存率ではLip+DSM群が他の群に比し、有意に良好であった。

A. 研究目的

肝細胞癌(肝癌)に対する経カテーテル治療(IVR)は、わが国が開発した治療法であるが、近年、大きな進展は見られていない。そこで、われわれは新たなIVR治療を開発し、有用性につき検討した。

B. 研究方法

転移性肝癌に使用されている短期塞栓物質である微小デンプン球(DSM)を用い、まず、抗癌剤-リピオドール(Lip)懸濁液を投与後に、DSMを追加塞栓する方法である(Lip+DSM-TAI)。Lip単独ならびにDSM単独のTAIと比較検討した。

(倫理面への配慮)

山口大学医学部附属病院 医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の審査承諾を得ている。

C. 研究結果

3群間(15例ずつのRTCで検討)において、奏効率

D. 考察

Lip+DSM-TAIは、既存のLip-TAIと比較しても、奏効ならびに無増悪生存期間を改善しており、文献的にも、奏効においてはTACEに匹敵する治療法である。手技もTACEよりは簡便であることから、肝癌における新たなIVR治療となり得ると考える。

E. 結論

われわれの開発したLipiodolとDSMを併用した肝動脈化学療法は、肝癌に対して有用な治療法である。

F. 健康危険情報

治療に伴う合併症は認めしたが、健康被害を伴う合併症は認めず、すべて軽快改善している。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamasaki T, et al. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial
J Gastroenterol. 2010 Aug 25.

2. 学会発表

播磨陽平, 肝細胞癌に対するリピオドール+微小デンプン球併用肝動脈化学療法 (Lip+DSM-TAI)の有用性. 肝臓 51 suppl(1) 2010.

Yamasaki T, et al. Transcatheter arterial Infusion chemotherapy using iodized oil And degradable starch microspheres for Hepatocellular carcinoma. AASLD 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: 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

進行肝細胞癌の新しい治療効果判定基準の研究

研究分担者 田中 正俊 久留米大学医療センター消化器内科

研究要旨：

分子標的薬ソラフェニブの臨床導入以来、進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の適応が曖昧になった。そこで過去9年間の治療成績を検討し、治療適応について検討した。進行肝細胞癌116例の奏効率と予後を検討したところ、良好な予後が得られたのは、治療導入後1ヶ月で有効と判定できた30例であった。後ろ向き研究で得られた条件は、治療開始前400以上の腫瘍マーカーが有意に低下するか、リザーバー造影における腫瘍濃染の明らかな低下であった。この基準（Early Response）を満たした30例の平均生存期間（MST）は27ヶ月と過去に報告されたソラフェニブ治療症例よりも良好なので、この基準を満たした症例には肝動注化学療法の継続、それ以外の症例にはソラフェニブへの治療変更を推奨できることが示唆された。今後は前向き研究で、この基準の妥当性を検証することが望まれる。

田中正俊・久留米大学医療センター消化器内科
久留米大学准教授

A. 研究目的

肝細胞癌の治療に新しい分子標的薬ソラフェニブが使用されるようになって、進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の適応が曖昧になった。そこで当科における過去9年間の肝動注化学療法の治療成績を検討して、進行肝細胞癌治療におけるソラフェニブ治療と肝動注化学療法の適応について検討することを研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は2001年から2009年に肝動注化学療法で治療した進行肝細胞癌116例。患者の背景は男性83例、女性33例、年齢中央値66歳、感染ウイルスHBV/HCVは21/87、Child-Pugh分類A

／B/Cは67/43/6、最大腫瘍径5cm以上は45例（39%）、腫瘍占拠率40%以上は57例（49%）、血管侵襲ありが48例（41%）であった。これらの進行肝細胞癌に対し、固有肝動脈にカテーテルを留置し、大腿動脈皮下に埋没した動注ポートに接続し、ここより低容量シスプラチンとフルオロウラシルによる肝動注化学療法（いわゆる low-dose FP）を導入化学療法として施行した。さらに可能な症例には後治療（肝切除、TACE、外来維持動注）を施行し、肝内から腫瘍濃染を示す肝細胞癌の除去を治療の最終目標とした。

（倫理面への配慮）通常の臨床医療の範囲内の研究であり倫理面での配慮に問題は無い。

C. 研究結果

動注化学療法（3ヶ月後）の奏効率は45%（CR 5例、PR 47例、SD 29例、PD 35例）であった。さらに69例に後治療を行うことができた。治療症例の予後因子を多変量解析した結果、後治療あり、JIS分類が独立した予後因子であった。そこで、後治療の適応となり良好な予後の期待できる症例を1ヶ月以内の早期に予測できる臨床基準を検討し、Early Responseという新しい判定基準を設定した。Early Responseとは、①動注治療後の2週目でのAFP値、DCP値が明らかに低下し、3週目のAFP値、DCP値がさらに低下する（AFP値、DCP値ともに400以上の症例のみ）、②3週後のリザーバー造影で明らかな腫瘍濃染の減少、縮小（PR）がある、これらの条件を1つ以上満たす症例をER症例と定義したところ、30症例が基準を満たした。ER症例の直接治療効果はCR 5例、PR 22例、SD 3例であった。そしてER症例の1年生存率は94%（MST26.3月）に対し、non-ER症例は34%（MST7.4月）であった。そこで各種治療効果判定基準（初期治療効果、overall response rate、ER評価）別に予後因子を多変量解析したところ、ER評価が最も高い判別能を有することが明らかになった（表1）。

E. 結論

進行肝細胞癌に対し肝動注化学療法を導入化学療法として施行する場合には、ER症例には有効と判定し、後療法を追加することが適切な治療選択と思われる。一方、non-ER症例は化学療法が無効と判定し、ソラフェニブなどの新規分子標的薬への変更が適切な治療選択となると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

田中正俊、下瀬茂男、倉岡圭、その他. 進行肝細胞癌に対する最近9年間の肝動注化学療法の成績 第46回日本肝臓学会総会 肝臓 51、supplement 1、A182、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 各種治療効果判定別にみた予後因子の多変量解析（Cox解析）

効果判定法	p 値	χ^2 値
初期治療効果	P<0.0001	22.586
ORR (CR+PR, SD+PD)	p=0.07217	
Early response	p<0.0001	23.404

肝細胞がんに対する分子標的薬治療の効果安全性の検討

研究分担者 金井文彦 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 講師

研究要旨：

ソラフェニブは進行肝細胞癌の予後を延長した初めての全身化学療法である。しかし、海外で行われた臨床試験の成績を我国の臨床現場に外挿できるかは慎重であるべきである。そこで本邦における市販後の有効性・安全性を調査した。

A. 研究目的

ソラフェニブは進行肝細胞癌に対し、2009年5月より保険診療による投与が可能となったが、有効例が報告される一方、有害事象により治療が難渋した報告も散見される。そこで本邦における進行肝細胞癌に対するソラフェニブの実地臨床における安全性と有効性について検討をおこなった。

B. 研究方法

2009年5月から同年12月までにソラフェニブを開始した症例のうち、1)病理学的または典型的な画像所見にて肝細胞癌として診断、2)ソラフェニブを通常用量（400mg1日2回）で開始、3)Child-Pugh分類Aを満たす50症例を対象とし、有害事象はCTCAE v3.0、抗腫瘍効果はRECISTv1.1を用いてレトロスペクティブに解析を行った。画像所見は、すべて再度読影を行い、複数の肝臓内科医の合議の上で評価を行った

C. 研究結果

患者背景は年齢中央値 66歳，男/女 46/4，HCV/HBV 26/10，BCLC B/C 16/32。14例に脈管侵襲，24例に遠隔転移を認めた。抗腫瘍効果（n=41）はCR/PR/SD/PD 0/1/24/16。全生存期間は6.9ヶ月、無増悪期間は3.0ヶ月。49例に有害事象を認め33例はG3以上であった。手足皮膚反応を36例、皮疹を26例、倦怠感を22例、下痢を17例、血小板減少を12例、食欲不振を12例、高血圧を12例認めた。AST上昇を28例、ALT上昇を27例、ビリルビン上昇を13例に認めた。

D. 考察とE. 結論

症例数は限られているが、有効性はAsian-Pacific試験を上回っていた。日本人では手足皮膚反応、高血圧、肝障害の頻度が高く、安全性については十分な配慮が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogasawara et al., Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology International. 2011. In Press.
- 2) Kanai et al., A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Feb;67(2):315-24.

2. 学会発表

- 1) 小笠原定久、金井文彦、横須賀収. 本邦における進行肝細胞癌に対するソラフェニブの安全性と有効性の検討. JDDW2010 ワークショップ

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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
（H22-がん臨床一般015）に関する研究

肝細胞癌ラジオ波焼灼療法後の再発に関連するprogenitor cell feature markerの意義

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長

研究要旨：

肝細胞癌はB型・C型肝炎ウイルス感染を背景として発症する例が8割以上を占めるため、治療後の再発率が高い。再発に関わる因子を解析することは重要である。治療前の腫瘍組織progenitor cell feature markerであるCK19を染色し、再発との関連を解析した。CK19陽性例が陽性細胞が5%以上であった例では、全例動脈多血性で病理組織所見は中・低分化であり、根治後再発率が高かった。Progenitor cell feature markerは新たな再発や予後予測の指標となると考えられる。

研究分担者氏名：土谷薫、武蔵野赤十字病院消化器科副部長

A. 研究目的

肝癌は主としてB型やC型ウイルス感染から発生する 경우가多く再発率が高いことが特徴である。しかし、再発に関わる因子については十分明らかとなっていない。さらに、近年分子標的治療薬が臨床で用いられており、今後さまざまな分子標的薬の開発が期待される。再発を抑止できる可能性がある薬剤を開発していくことも期待される。

がんの発生細胞としてCancer stem cellが注目されている。Cytokeratin 19 (CK19)は肝癌においてその指標となることが示されている。胆管細胞癌に分化した場合にはCK19が陽性であるが、肝細胞癌に分化した場合にはCK19は陰性と

なる。

この中間に位置する腫瘍では、一部CK19が陽性となる。そこでCK19これが再発や予後に関わるか否かが重要であるため、ラジオ波焼灼療法（RFA）を施行した肝細胞例でその意義を解析した。

B. 研究方法

当院において腫瘍径3cm、3個以下の肝癌症例に対しRFAで根治がえられ、治療前の病理組織所見が解析できた156例を対象とした。治療前の造影CTスキャンまたはMRIによって腫瘍の血流を評価し、治療後の再発や予後との関連を解析した。全例、RFA前に腫瘍生検を行い、HE染色で臨床経過やCK19染色の結果を知らない病理学者が組織学的検討を行った。RFA後は3カ月毎に造影CTスキャンまたは造影MRIを施行し、肝細胞癌の再発や生命予後との関連について解析

した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新GCPに遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

158例のRFA治療を行った症例を解析した。5%以上の細胞にCK19が陽性であった例は10例であり、陰性例134例を比較検討した。画像所見の比較ではCK19陽性例は全例動脈多血性で、平衡相でWashoutを伴っており、典型的な肝細胞癌の所見を呈していた。病理所見では中から低分化型の例が多く、高分化型の例はみられなかった。その他臨床所見には陽性例と陰性例の差はみられなかった。

局所根治後の再発を検討すると、10例中6例が1年以内に再発がみられ、CK19陰性例との間に有意差がみられた。しかし、全体でのoverall survivalには両群に有意差は認めなかった。

D. 考察

肝細胞癌は、多くはB型・C型肝炎ウイルス感染に由来することが多く、局所根治後に肝内異所性再発が多い。異所性再発には、多中心性発癌と肝内転移の両者が含まれるが、厳密に両者を区別することは困難な場合が多い。C型肝炎ウイルス感染が基礎に存在する場合には、異所性再発は年間30%に達する。

肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における評価方法に関する研究

分担研究者 大崎 往夫 大阪赤十字病院 消化器科 部長

研究要旨

肝細胞癌の治療効果判定には従来 RECIST, RECICL が用いられてきたが、近年分子標的治療効果判定においてはしばしば mRECIST が用いられている。mRECIST による効果判定の問題点および RECIST, RECICL と比較検討することにより、より適した評価方法を確立することへの橋渡しとする。

A. 研究目的

動脈相での濃染像を評価する modified RECIST（以下 mRECIST）による効果判定の有用性が近年論じられているが、mRECIST での評価に際して我々は複数の問題点に遭遇してきた。mRECIST による効果判定の妥当性および問題点につき検討する。

B. 研究方法

2009年6月～2010年12月に当院で分子標的薬を投与した進行再発肝癌の中で治療前後の画像評価をし得た症例を抽出し、RECIST および mRECIST で効果判定を行い、画像評価の問題点につき検討した。

C. 研究結果

当科での症例を通じて経験された問題点を以下4点にまとめる。

a. 濃染評価の本質的問題：「腫瘍濃染の消失＝奏功」とは限らない。血流の低下や脱分化の過程で、早期濃染が認められなくなっても Viable な領域が残存しているものがある。

b. 評価の技術的問題：分子標的治療薬の効果により、HCC は形状や画素値変化等において、従来の治療法と異なる変化をもたらすことが経験

される。標的病変の選択や測定方向により評価の客観性が失われる。

c. 総合的評価の問題：腫瘍間の治療効果に差異を認める例が散見され、また画像と腫瘍マーカ一の評価に乖離を認める症例も存在し、病勢の評価に難渋する例がある。

d. 評価対象が限定されるという問題点：まだら濃染や転移症例など mRECIST による評価が不能な例が散見され、当院の評価症例の約 25%に達した。

D. 考察

血流評価の重要な HCC の治療において、腫瘍濃染を評価することの妥当性は十分に受容できる。しかし上記のような問題点を避けられないことは事実である。腫瘍の形状変化（内部壊死）、腫瘍間の効果の違い、濃染の持つ意味合い等を考慮して、画像と腫瘍マーカー双方による総合的な効果判定についての検討が必要である。

E. 結論

形態に血流評価を加えることを試みた mRECIST は多くの症例で有用ながらも依然様々な問題を孕んでいる。より妥当な治療効果判定基準につき、症例を重ねて検討する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 第3回肝がん分子標的治療研究会パネルディスカッション

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

進行肝細胞がんの治療選択 -特に門脈腫瘍浸潤例を中心として-

財団法人 佐々木研究所附属杏雲堂病院 消化器・肝臓内科 科長 小尾俊太郎

研究要旨：

【目的】 進行肝細胞がんにおけるSorafenibの治療成績を検討して、これからの治療選択を検討する。

【対象と方法】 2010年6月までに治療した進行肝細胞癌のうち、Sorafenibで治療した症例を詳細に検討した。またIFN+5FU動注649症例の成績を参考にして、RCTを遂行している。

【結果】 2009年5月から2010年6月までにSorafenibで治療した進行肝細胞癌は44例であった。全症例のMSTは6.8ヶ月であった。TTPは3.4ヶ月であった。治療開始後3ヶ月の画像評価を行えた31例中CR1例、PR1例、SD18例、PD11例であった。門脈浸潤を伴う症例は19/44(43%)例でありMSTは6.3ヶ月であった。一方、IFN+5FU動注化学療法はMSTは9.4ヶ月であった。そこでソラフェニブとIFN+5FU動注化学療法(RCT(UMIN000002401))を開始した。

【結語】 門脈浸潤症例では Sorafenib の成績に対して動注の成績は遜色無いと思われた。

A. 研究目的

Sorafenibは、切除不能進行肝細胞癌におけるプラセボとのRCTの結果、唯一有効性が認められている分子標的薬である。本邦でも2009年5月より、保険収載され使用可能となった。本邦の肝細胞癌症例は、①80%がC型慢性肝炎・肝硬変を背景にしていること、②異時性多中心性癌のため治療が繰り返し行われていること、③患者が高齢化していること、④患者の体表面積が小さいこと、以上の4点が欧米諸国の症例との相違点である。そこで Sorafenibにて治療した、切除不能進行肝細胞癌症例を観察して、その有効性と安全性を解析して、問題点を検討する目的で本研究を行った。

B. 研究方法

(対象) 2009年5月から2010年6月までに治療した進行肝細胞癌のうち、Child-Pugh Aの肝機能を田本、①脈管侵襲や遠隔転移、リンパ節転移を来した症例、もしくは②肝内多発再発を来し肝動脈塞栓術にて病勢のコントロールが困難となった症例をSorafenibの適応とした。Adverse EventsのGradeに応じて Sorafenibの減量や休薬を適宜行った。

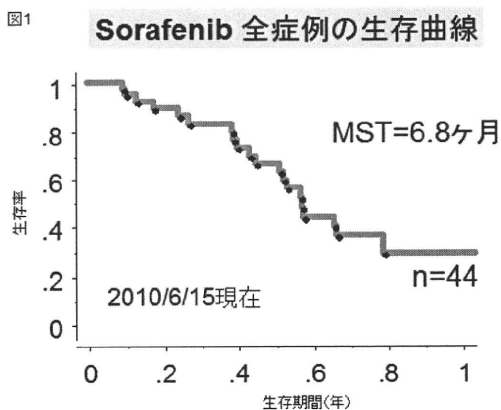
(倫理面への配慮)

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と理解については、文書(当院倫理委員会承認)と口頭にて十分説明し承

諾を得て研究した。

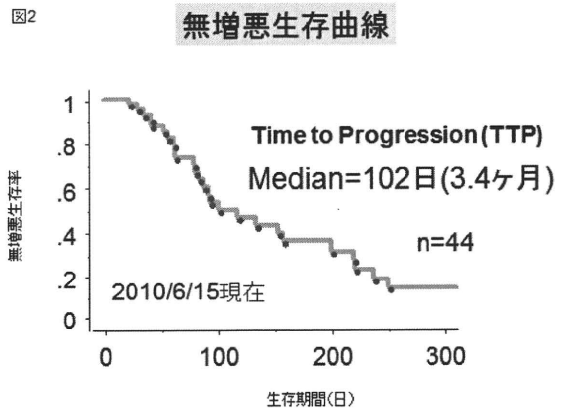
C. 研究結果

対象症例数は44例であった。男性38例、女性6例、年齢の中央値 (range以下同様)は67(40-82)歳であった。背景母地はC型慢性肝炎25例(57%), B型慢性肝炎13例(30%), 非B非C型慢性肝炎6例(13%)であった。肝機能はChild-Pugh 5点20例、6点24例であった。血小板数の中央値は、 $12.7 (4.4-25.9) \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。全例で前治療を認めた。化学療法歴を有する症例は19例(43%), TACE歴を有する症例は42例(95%)に及んだ。腫瘍の最大径は中央値36(10-120)mm, AFPの中央値は122(3-141388)ng/ml, AFP-L3の中央値は36.1(0.5-86.1)%, PIVKA-IIの中央値は1275(10-129000)mAU/mlであった。腫瘍形態は、結節型20例、塊状型10例、びまん型5例、分類不能4例であった。腫瘍進行度はStage III 11例, Stage IV A 13例, IV B 20例であった。BCLC StageはB 11例, C 33例、JIS Scoreは2点11例, 3点33例であった。門脈腫瘍浸潤を有する症例は19例43%, 肝静脈浸潤を有する症例は2例5%, 遠隔転移を有する症例は20例45%であった。Sorafenib全症例の生存曲線を図1に示す。

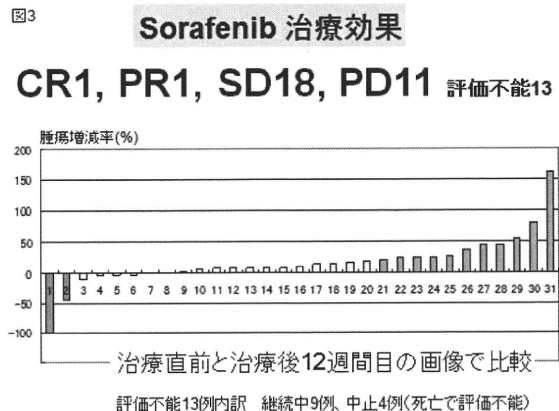


Median Survival Timeは6.8か月であった。無

増悪生存曲線を図2に示す。



Time To Progressionは3.4か月であった。これらの結果を既存のデータと比較すると、Overall SurvivalにおいてはSHARP Trial 10.7か月, Asia-Pacific Trial 6.5か月に対して本研究6.8か月。Time to ProgressionにおいてはSHARP Trial 5.5か月, Asia-Pacific Trial 2.8か月に対して本研究3.4か月であり、既存のデータと比較して遜色はなかった。治療効果を図3に示す。



CR1例, PR1例, SD18例, PD11例, 評価不能13例であった。評価不能13例の内訳は、投与期間3か月未満が9例, 中止(死亡で評価不能)4例であった。Adverse Eventsを図4に示す。

D. 考察

SorafenibはAdverse Eventsがコントロール出来れば服用継続が可能であり、それらの症例では腫瘍の進行を抑止できる。Overall SurvivalやTime to Progressionも既存の報告に遜色はなかった。Child-Pugh5点の症例では比較的安全であったが6点の症例ではAdverse Eventsが発生すると容易に肝機能が悪化するので注意を要する。400mg/day投与はAdverse Eventsを抑えることが出来て、服薬も安定して継続可能であり治療効果も800mg/day投与と比較し遜色がなかった。

E. 結論

SorafenibはAdverse Eventsをいかにコントロールするかが重要であり、服用継続が可能であれば、普遍的に腫瘍の進行を抑止できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

執筆中

2. 学会発表

- 1) 小笠原定久、小尾俊太郎、他。進行肝細胞癌におけるソラフェニブに関する多施設調査研究 肝臓学会総会 山形 2010
- 2) 進行肝細胞癌における分子標的薬の役割 日本消化器病学会総会 新潟 2010

G. 知的所有権の出願・取得状況

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

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

肝細胞癌の遺伝子変異に関する研究

研究分担者 山本和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨：

肝発癌に関与することが想定される複数の遺伝子のSNPを解析した。これらのジェノタイプの組み合わせにより、肝発癌危険度を層別化し、低リスク群に対し19.1という高い odds ratio を示すグループが同定可能であった。

A. 研究目的

肝細胞癌の発癌危険因子として種々の遺伝子のSNPsが重要であるとの報告が散見されるが、それらの多くは個々のSNPの影響についての解析に留まっている。また、Genome-wide association studyを用いて網羅的に発癌関連遺伝子を同定する試みもなされているが、臨床的に有用な指標となる高いodds ratioを示す変異は見出されていない。本研究の目的は、前述の2つの解析法の利点を包含した、発癌に関与する可能性のある遺伝子を組み合わせで解析する方法論を用い、肝細胞癌の危険群の同定を行うことである。

B. 研究方法

我々は、様々な過去の報告より、発癌に関与すると想定される約 90 か所の SNPs を選択し、それらのタイピングをC型肝炎（265 症例）及び慢性肝疾患症例（203 症例）で行った。これらの解析には Sequenom® MassARRAY technology を用いた。

（倫理面への配慮）

この研究は、IRB の承認済みであり、対象

患者より全て文章で同意を得て遂行している。連結可能匿名化を行い、発表時に個人情報漏洩しないよう配慮している。また、個人データは施錠可能な部屋にパスワードでロックしたファイルとして保管し、万全の管理体制のもと研究を行っている。

C. 研究結果

現在までに MDM2 等の既知の肝発癌に関与する遺伝子を含め、計 6 個の発癌関連遺伝子を同定している。これらの SNPs の発癌 odds ratio を組み合わせ、危険度を層別化すると、低リスク群を 1 とした場合、最もリスクの高い群の odds ratio は 19.1 と極めて高いことが判明した。

D. 考察

本研究は、発癌危険度を客観的に現すことのできる新たな指標の構築を目的としている。複数の SNP を基にした Multiplied odds ratio (MOR) の概念を導入することにより、危険度をより詳細に層別化することが可能であった。また、さらにこの指標を従来より危険

因子とされる、肝硬変、飲酒、高齢、男性、持続する肝機能異常等の指標と組み合わせることにより、高リスク群を更に絞り込めると考えられる。本研究はいわゆる case control study であり、この指標の有用性を検証するためには、今後 prospective study を施行する必要がある。

E. 結論

慢性肝障害患者を複数の SNP で層別化することにより、癌の高リスクグループが同定可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shoji B, Ikeda F, Fujioka S, Kobashi H, Yasunaka T, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Yamamoto K Laparoscopic findings of reddish markings predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related liver disease. *J Gastroenterol.* 45(11): 1172-8, 22010
- 2) Iwadou S, Nouse K, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, Miyoshi K, Ohnishi H, Miyake Y, Shiraha H, Iwasaki Y, Shiratori Y, Yamamoto K Time-dependent analysis of predisposing factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma.

Liver Int. 30(7): 1027-32, 2010

- 3) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Uematsu S, Shiraga K, Iwadou S, Araki Y, Taniguchi H, Tanaka H, Toshikuni N, Kaneyoshi T, Ikeda H, Fujioka S, Osawa T, Iwasaki Y, Shiraha H, Yamamoto K. Application of radiofrequency ablation for the treatment of metastatic liver cancers. *Hepatogastroenterology* 57(97):117-20, 2010
- 4) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Kobayashi S, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Evolution of prognostic factors in hepatocellular carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 31(3):407-14, 2010
- 5) Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura S, Kuwaki K, Toshimori J, Miyatake H, Ohnishi H, Shiraha H, Yamamoto K. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* (in press) 2010
- 6) Nakanishi Y, Shiraha H, Nishina S, Tanaka S, Matsubara M, Horiguchi S, Iwamuro M, Takaoka N, Uemura M, Kuwaki K, Hagihara H, Toshimori, Ohnishi H, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y,

Nouso K, Yagi T, Yamamoto K. Loss of runt-related transcription factor 3 expression leads hepatocellular carcinoma cells to escape apoptosis. BMC Cancer, (in press) 2011

2. 学会発表

- 1) 白羽英則, 松原稔, 山本和秀, 藤川達也, 仁科慎一, 堀口繁, 上村雅之, 高木章乃夫, 萩原宏明, 桑木健志, 歳森淳一, 大西秀樹, 中村進一郎, 小林功幸, 能祖一裕 異常プロトロンビンの血管新生促進効果の検討 第96回日本消化器病学会総会 2010年4月 新潟
 - 2) 三宅康広, 安中哲也, 池田房雄, 中村進一郎, 白羽英則, 小林功幸, 高木章乃夫, 岩崎良章, 能祖一裕, 小橋春彦, 山本和秀 自己免疫性肝疾患研究の進歩 CTLA4遺伝子の+49A/G多型は自己免疫性肝炎および原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性に関連する 第46回日本肝臓学会総会 2010年5月 山形
 - 3) 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 高山裕基, 小林沙代, 大西秀樹, 歳森淳一, 萩原宏明, 桑木健志, 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 岩崎良章, 小橋春彦, 山本和秀 AFP20ng/mL以下の肝細胞癌におけるL3分画測定の意義 第46回日本肝臓学会総会 2010年5月 山形
 - 4) 歳森淳一, 小林功幸, 中村進一郎, 大西秀樹, 桑木健志, 萩原宏明, 白羽英則, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞特異的造影剤Gd-EOB-DTPA造影MRIで検出される乏血性肝細胞性小結節の超音波像 日本超音波医学会第83回学術集会 2010年5月 京都
 - 5) 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 宮原孝治, 友田健, 小林沙代, 高山裕基, 大西秀樹, 歳森淳一, 萩原宏明, 桑木健志, 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 高齢者肝疾患の治療適応と予後、何歳まで治療すべきか? 高齢者肝細胞癌の治療 第13回日本高齢消化器病学会 2010年7月 東京
 - 6) 能祖一裕, 小林功幸, 山本和秀 非B非C型肝炎の現状と問題点 非B非C型肝炎のハイリスクグループの設定およびその妥当性 JDDW 2010 2010年10月 横浜
 - 7) 高山裕基, 三宅康広, 能祖一裕, 安中哲也, 池田房雄, 白羽英則, 高木章乃夫, 岩崎良章, 小橋春彦, 山本和秀 劇症肝炎患者の血清中における血管増殖因子レベルと予後 JDDW 2010 2010年10月 横浜
 - 8) 歳森淳一, 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 大西秀樹, 桑木健志, 萩原宏明, 白羽英則, 山本和秀 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療 JDDW 2010 2010年10月 横浜
 - 9) 小林沙代, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌に対する新たな診断・治療マーカーの確立(基礎から臨床へ) フコシル化ヘモペキシンの肝細胞癌の腫瘍マーカーとしての有用性 JDDW 2010 2010年10月 横浜
- H. 知的所有権の出願・取得状況
1. 特許取得
該当せず
 2. 実用新案登録
該当せず
 3. その他
該当せず

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤澤宏平 柳川堯		赤澤宏平	サバイバルデータの解析	近代科学社	東京	2010	
奥坂拓志.	肝細胞がんに対する薬物療法. 第3部 各論.	市倉 隆、市川 度、編集	消化器がん薬物療法 2010.	日本メディカルセンター.	東京	2010	216-225
熊田卓、豊田秀徳	5 肝癌の診断 A 腫瘍マーカー	日本肝臓学会編	肝癌診療マニュアル 第2班	医学書院	東京	2010.7	p32-35
熊田卓、豊田秀徳	7 肝癌の治療効果の判定の仕方 D 腫瘍マーカーによる効果判定	日本肝臓学会編	肝癌診療マニュアル 第2班	医学書院	東京	2010.7	p136-138
熊田卓	B C型肝炎 19 ALT正常のC型キャリアと考えられたが、肝生検で線維化が進展していた症例	工藤正俊、泉並木	症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010.7	p124-127
熊田卓、豊田秀徳、多田俊史	3 肝癌診断・治療 (1)高感度AFP-L3分画の肝細胞癌診療に与えるインパクト	小俣政夫、河田純男、横須賀収、工藤正俊、榎本信幸	肝疾患Review2010-2011	日本メディカルセンター	東京	2010.5	p189-193
高木万紀子、熊田卓	1.肝癌の画像所見と鑑別診断 1) 肝細胞癌	工藤正俊、山雄健次	見逃し、誤りを防ぐ肝・胆・膵癌画像アトラス	羊土社	東京	2010.1	p76-85
熊田卓、豊田秀徳、多田俊史	08 [C型慢性肝炎の治療⑤肝炎治療・発癌抑制を目指した血清ALT正常C型肝炎への抗ウイルス剤治療] について 胞癌	泉並木	ガイドライン/ガイダンス 慢性肝炎	日本医事新報社	東京	2011.2	P42-47
古瀬純司	抗癌剤【肝胆膵】	渡邊昌彦、國土典広、土岐祐一郎監修.	消化器外科レビュー2010	総合医学社	東京	2010	199-204