

さらに凍結切片を作成して免疫染色を行い、腫瘍血管を同定したところ、①対照群に比して②Sorafenib投与群、③IFN投与群では腫瘍血管は減少しており、この傾向は④Sorafenib+IFN併用投与群ではより著明であった(図4)。

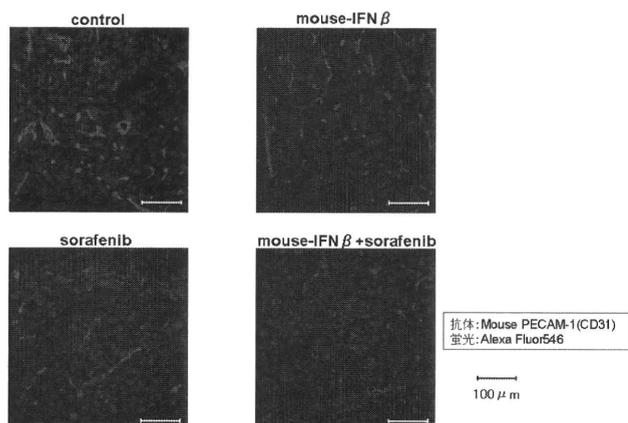


図4 Sorafenib およびIFNによる腫瘍血管抑制効果

また血管内皮細胞を計測することで、Sorafenib, IFN単剤投与群に比してSorafenib+IFN併用投与群でのより強い血管新生抑制効果が確認された(図5)。

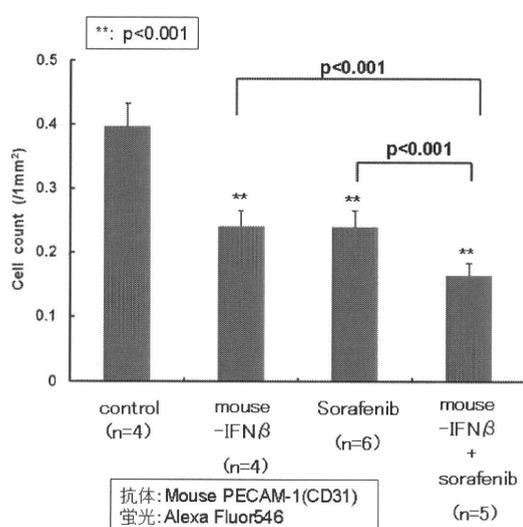


図5 Sorafenib とIFNによる腫瘍血管抑

制効果の定量的評価

以上の *in vivo*での検討結果から、肝癌モデルに対してSorafenibとIFNは各々単剤でも腫瘍壊死効果と血管新生の抑制作用を有するが、両者の併用によってその効果が増強されることが判明した。

D. 考察

昨年度の検討から、肝癌に対するIFNの抗腫瘍効果の機序には、血管新生抑制作用と癌細胞の増殖抑制作用との両者が存在すること、しかしながら直接的な肝癌細胞の増殖抑制作用以上に、血管新生抑制を含む間質への作用が重要であることが示唆された。

肝癌に対するIFNの抗腫瘍効果における血管新生抑制の重要性が示されたため、本年度はIFNと分子標的薬(血管新生阻害剤)の併用による抗腫瘍効果増強の可能性の検討を行った。

肝癌由来のHep3B細胞を移植するXenograftモデルにおいてSorafenib, IFN, Sorafenib + IFNいずれの投与でも腫瘍サイズには有意な差は生じなかった(図1)。しかしながら腫瘍内部には壊死が誘導され、その効果はSorafenib, IFN単剤投与でも認められたが両者の併用によって増強されていた(図2および図3)。また腫瘍内部での腫瘍血管はSorafenib, IFNいずれによっても抑制されたが、両薬剤の併用によってより強く抑制された(図4および図5)。

以上の結果から、IFNとSorafenibの併

用投与によって腫瘍内部の壊死が増強されたこと、その機序としては腫瘍血管の新生阻害効果の増強によることが考えられた。

実際の臨床症例においても腫瘍血管をターゲットとする Sorafenib の有効症例では、しばしば腫瘍の縮小に先立ち血流の低下によると思われる腫瘍内部の壊死がもたらされている。本検討において Sorafenib と IFN の併用投与によって、腫瘍壊死効果が増強されたことは、これらの薬剤の併用療法が臨床的に有用である可能性を示唆している。

来年度は IFN による血管新生抑制、あるいは Sorafenib との併用による抗腫瘍効果に関して血管新生因子 VEGF との関連を含めて分子生物学的な検討を行い、機序の解明と標的遺伝子の同定を目指す。また以上の検討を通じ、臨床的に有用な知見を得ることを目指す。

E. 結論

肝癌に対する IFN と Sorafenib の単剤あるいは併用投与による抗腫瘍効果の機序を検討した。IFN と Sorafenib はいずれも腫瘍内に壊死をもたらし、その機序として腫瘍血管の抑制効果の関与が考えられた。IFN と Sorafenib の併用投与によって腫瘍壊死は増強され、また腫瘍血管の抑制もより著明となったことから、これらの薬剤の併用療法の有用性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimomura S, Ikeda N, Saito M, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Yoshikawa S,

Aizawa N, Tanaka H, Imanishi H, Iwata Y, Enomoto H, Nishiguchi S. Long-term interferon therapy after radiofrequency ablation is effective in treating patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology International*(in press)

- 2) Enomoto H., Nakamura H., Nishiguchi S., Role of Hepatoma-derived Growth Factor in hepatocyte proliferation and differentiation. *Current Research in Gastroenterology & Hepatology*, 4, 79-88, 2010
- 3) 榎本平之、石井昭生、今西宏安、斎藤正紀、田中弘教、岩田恵典、坂井良行、岩井孝史、楊和典、高嶋智之、吉川昌平、曾澤信弘、山本晃久、池田直人、下村壯治、飯島尋子、廣田誠一、西口修平、自己免疫性肝炎に発症した肝細胞癌に UFT-E 投与が有効であった 1 例、癌と化学療法、37、919-922、2010

2. 学会発表

- 1) Iijima H, Tanaka H, Aizawa N, Ikeda N, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Imuro Y, Fujimoto J, Nishiguchi S. Malignant grading system using the contrast enhanced agent “Sonazoid” could predict portal venous invasion by Hepatocellular carcinoma? The 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2010) 2010. 10 Boston
- 2) Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Aizawa N, Ikeda N, Enomoto H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Hirota S,

- Nishigami T, Tujimura T, Fujimoto J, Nishiguchi S. Prediction of portal venous invasion by malignant grading system for Hepatocellular carcinoma using Sonazoid contrast enhanced ultrasonography. 12th International symposium on ultrasound contrast imaging 2010.12 Tokyo
- 3) 榎本平之, 西口修平, 中村秀次. 肝癌症例におけるHepatoma-derived growth factor(HDGF)の血中濃度測定に関する検討(ワークショップ 7:消化器疾患における分子腫瘍マーカーの新展開). 第96回日本消化器病学会総会 2010.4 新潟
 - 4) 田中弘教, 飯島尋子, 岩井孝史, 楊和典, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信弘, 山本晃久, 池田直人, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平. 肝癌診断におけるEOB MRIと造影超音波検査の位置づけ. 第46回日本肝臓学会総会 2010.5山形
 - 5) 山本晃久, 高嶋智之, 會澤信弘, 飯島尋子, 金守良, 城村尚登, 奥新浩晃, 菅野雅彦, 二宮俊明, 大岡照二, 瀬尾靖, 廣田誠一, 西口修平. Peg-IFN + RBV併用療法後の天然型IFN α 少量長期投与によるHCV再燃と肝発癌の抑制効果に関する検討. 第46回日本肝臓学会総会 2010.5山形
 - 6) 田中弘教, 飯島尋子, 東浦晶子, 會澤信弘, 西上隆之, 辻村亨, 廣田誠一, 山中潤一, 藤元治朗, 西口修平. 造影超音波検査を用いた肝細胞癌の悪性度評価および分子標的薬治療効果判定. (シンポジウム) 日本超音波医学会第83回学術集会 2010.5 京都
 - 7) 田中弘教, 飯島尋子, 東浦晶子, 會澤信弘, 西上隆之, 辻村亨, 廣田誠一, 山中潤一, 藤元治朗, 西口修平. 造影超音波検査による肝癌悪性グレード分類を用いた門脈侵襲予測. 日本超音波医学会第83回学術集会 2010.5 京都
 - 8) 會澤信弘, 藤元治朗, 西口修平. 慢性肝疾患組織におけるミトコンドリア遺伝子異常と肝発癌. 第14回日本肝臓学会大会(JDDW2010) 2010.10 横浜
 - 9) 榎本平之, 中村秀次, 今西宏安, 齋藤正紀, 岩田恵典, 池田直人, 會澤信弘, 岩井孝史, 楊和典, 石井昭生, 高嶋智之, 坂井良行, 山本晃久, 田中弘教, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平. 未分化肝細胞の増殖因子Hepatoma-derived growth factorの腫瘍間質非上皮細胞への作用に関する検討. 第14回日本肝臓学会大会(JDDW2010) 2010.10 横浜
 - 10) 榎本平之, 會澤信弘, 西口修平. C型慢性肝炎組織におけるミトコンドリア遺伝子異常と発癌についての検討(シンポジウム17: 肝がんのメカニズムと治療戦略). 第14回日本肝臓学会大会(JDDW2010) 2010.10 横浜
 - 11) 中村秀次, 榎本平之, 西口修平. 血漿中の肝癌由来増殖因子HDGFは肝細胞癌の再発・予後マーカーとなりうるか?(ワークショップ 2: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) 第14回日本肝臓学会
大会(JDDW2010) 2010.10 横浜

- 12) 岩井孝史, 飯島尋子, 田中弘教, 蒲惠蔵,
中野宏朗, 高嶋智之, 坂井良行, 會澤信
弘, 池田直人, 岩田恵典, 榎本平之, 齋
藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平.
肝細胞癌はPDであったが脳・骨転移に
Sorafenibが有効であった1症例 第2回
分子標的治療研究会 2010.6 東京
- 13) 田中弘教, 飯島尋子, 森脇英一朗, 岩井
孝史, 中野宏朗, 高嶋智之, 坂井良行,
會澤信弘, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正
紀, 今西宏安, 下村壯治, 西上隆之, 藤
元治朗, 西口修平. 造影超音波検査を
用いた分子標的薬の早期治療効果予測
の試み 第2回分子標的治療研究会
2010.6 東京
- 14) 榎本平之, 中村秀次, 今西宏安, 齋藤正
紀, 岩田恵典, 池田直人, 田中弘教,
下村壯治, 飯島尋子, 西口修平. 未分
化肝細胞の増殖因子Hepatoma-derived
growth factorは、血管新生誘導を介して
腫瘍増殖に関与する (シンポジウム)
第18回浜名湖シンポジウム 2010.12
浜松

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

特になし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

進行肝細胞癌に対するソラフェニブと低用量シスプラチン/
フルオロウラシル肝動注療法の併用化学療法の第 I / II 相臨床試験

工藤 正俊 近畿大学医学部消化器内科 教授

A. 研究目的

外科的切除、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者に対して、ソラフェニブと低用量シスプラチン/フルオロウラシル肝動注療法の併用化学療法の安全性を評価し、推奨投与量を決定する。（第 I 相）続いて推奨投与量での有効性を確認する。（第 II 相）

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

文書による同意を得られた進行肝細胞癌患者に対して本併用療法を施行する。

C. 研究結果

シスプラチン、フルオロウラシル動注化学療法とソラフェニブ併用療法における推奨投与量を決定すべく、平成 21 年 9 月より、Phase I / II 試験が施行された。目的は Phase I 部分において、推奨投与量の決定と安全性を、Phase II 部分においては、併用療法の有効性を探索することである。

Phase I 部分は、平成 22 年 10 月に終了し、推奨用量は、ソラフェニブ 400mg 1 日 2 回、シスプラチン 20mg/m²、フルオロウ

ラシル 330mg/m² と決定された。安全性については、問題はなく、DLT（Dose Limiting Toxicity）は、Grade 4 の血小板減少 1 例、多形紅斑 3 例にみられた。また、Phase I 部分において、十分な抗腫瘍効果が確認されたため、Phase II 部分は取りやめとし、Phase III へ移行することとなった。

D. 考察

本邦において肝動注療法は、切除不能、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者に対して選択される療法である。しかしながら、奏効率が 50% を超える報告があるものの、いずれも少数例を対象とした、あるいは対照を伴わない研究であるため、科学的根拠を持って推奨されている薬剤の組み合わせがないとされているのが実情である。一方、ソラフェニブは根治不能の進行肝細胞癌患者に対して唯一、臨床試験にて全生存率を延長させた薬剤であり、実臨床での有用性が期待されている。以上のことより、ソラフェニブと低用量シスプラチン/フルオロウラシル肝動注療法を併用することにより、

再発あるいは再増悪が抑制できるとすれば、臨床的に大きな意味がある。また、この併用療法群と、ソラフェニブ単独療法群の比較により、併用療法の有用性および安全性を明確にすることは、将来の患者に対する大きなベネフィットをもたらすと期待される。

E. 結論

推奨用量は、ソラフェニブ 400mg1 日 2 回、シスプラチン 20mg/m²、フルオロウラシル 330mg/m² と決定された。現在、この推奨用量における、有効性を検証するための Phase III 試験が進行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chung H, Ueda T, **Kudo M**: Changing trends in hepatitis C interfection over the past 50 years in Japan. **Intervirology** 53: 39-43, 2010.
- 2) Kim SR, Imoto S, **Kudo M**, Mita K, Taniguchi M, Kim KI, Sasase N, Shouji I, Ngano M, El-Shamy A, Hotta H, Nagai T, Nagata Y, Hayashi Y: Double-filtration plasmapheresis plus IFN for non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics. **Intervirology** 53: 44-48, 2010.
- 3) Sasase N, Kim SR, **Kudo M**, Kim KI, Taniguchi M, Imoto S, Mita K, Hayashi Y, Shouji I, El-Shamy A, Hotta H: Outcome and early viral dynamics with viral mutation in PEG-IFN/RBV therapy for chronic hepatitis in patients with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b. **Intervirology** 53: 49-54, 2010.
- 4) Ueda T, Chung H, **Kudo M**, Ishikawa E, Hayaishi S, Tatsumi C, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K: Prolonged PEG-IFN and RBV is effective in patients with HCV genotype 1 and high viral load who achieved virological response later than 24 weeks. **Intervirology** 53: 55-59, 2010.
- 5) Yada N, **Kudo M**, Chung H, Hayaishi S, Takita M, Ueda T, Tatsumi C, Hatanaka K, Kitai S, Ishikawa E, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K: PEG-IFN α /RBV combination therapy for chronic hepatitis C patients increases serum ferritin level while it improves sustained viral response rate. **Intervirology** 53: 60-65, 2010.
- 6) Tatsumi C, **Kudo M**, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Mitake T, Shiina T: Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis. **Intervirology** 53: 76-81, 2010.
- 7) Takayasu K, Ariei S, Ikai I, **Kudo M**, Matsuyama Y, Kojiro M, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan: Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with and without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. **AJR Am J Roentgenol** 194: 830-837, 2010.

- 8) Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, **Kudo M**: Management of hepatitis C: Report of the consensus meeting at the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). **Hepatol Res** 40: 347-368, 2010.
- 9) **Kudo M**: The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. **J Gastroen Hepatol** 25: 439-452, 2010.
- 10) Minami Y, **Kudo M**, Hatanaka K, Kitai S, Inoue T, Hagiwara S, Chung H, Ueshima K: Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for hepatic malignancies: an initial experience. **Liver Int** 30: 759-764, 2010.
- 11) Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, **Kudo M**, Lee JM, Choi BI, Poon RTP, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK: Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. **Hepatol Int** 4: 439-474, 2010.
- 12) Miura N, Osaki Y, Nagashima M, Kohno M, Yorozu K, Shomori K, Kanbe T, Oyama K, Kishimoto Y, Maruyama S, Noma E, Horie Y, **Kudo M**, Sakaguchi S, Hirooka Y, Ito H, Kawasaki H, Hasegawa J, Shiota G: A novel biomarker TERTmRNA is applicable for early detection of hepatoma. **BMC Gastroenterol** 10: 46-57, 2010.
- 13) Lencioni R, Marrero J, Venook A, Ye SL, **Kudo M**: Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib (GIDEON) study. **Int J Clin Pract** 64: 1034-1041, 2010.
- 14) **Kudo M**: Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: clinical practice. **Int J Clin Oncol** 15: 242-255, 2010.
- 15) Kim SR, Imoto S, **Kudo M**, Nakajima T, Ando K, Mita K, Fukuda K, Hong HS, Lee YH, Nakashima K, Shoji I, Nagano-Fujii M, Hotta H, Hayashi Y: Autoimmune thrombocytopenic purpura during pegylated interferon α treatment for chronic hepatitis C. **Intern Med** 49: 1119-1122, 2010.
- 16) Arii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, **Kudo M**: Management of hepatocellular carcinoma: Report of consensus meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). **Hepatol Res** 40: 667-685, 2010.
- 17) **Kudo M**, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, Furuse J, Nakamura K, Makuuchi M, for The Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for response

- evaluation criteria in cancer of the liver, Liver cancer study group of Japan): Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) proposed by the liver cancer study group of Japan (2009 revised version). **Hepatol Res** 40: 686-692, 2010.
- 18) Das K, Kitano M, Komaki T, Sakamoto H, Noda K, Suetomi Y, **Kudo M**: Pancreatic ductal drainage by endoscopic ultrasound-assisted rendezvous technique for pain caused by ductal stricture with chronic pancreatitis. **Digest Endosc** 22: 217-219, 2010.
- 19) Minami Y, **Kudo M**: Hepatic malignancies: Correlation between sonographic findings and pathological features. **World J Radiol** 2: 249-256, 2010.
- 20) Mita K, Kim SR, **Kudo M**, Imoto S, Nakajima T, Ando K, Fukuda K, Matsuoka T, Maekawa Y, Hayashi Y: Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2cm. **World J Gastroenterol** 16: 4187-4192, 2010.
- 21) Chung H, Watanabe T, **Kudo M**, Chiba T: Hepatitis C virus core protein induces homotolerance cross-tolerance to Toll-like receptor ligands by activation of Toll-like receptor 2. **J Infect Dis** 202: 853-861, 2010.
- 22) **Kudo M**, Han KH, Kokudo N, Cheng AL, Choi BI, Furuse J, Izumi N, Park JW, Poon RT, Sakamoto M: Liver cancer working group report. **Jpn J Clin Oncol** 40: i19- i27, 2010.
- 23) Ikai I, **Kudo M**, Arii S, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, Takayasu K, Hayashi N, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M: Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. **Hepatol Res** 40: 1043-1059, 2010.
- 24) Minami Y, **Kudo M**: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. **World J Radiol** 2: 417-424, 2010.
- 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
ClinicalTrials.gov Identifier
: NCT00933816

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

非環式レチノイドを用いた併用肝発癌化学予防に関する研究

森脇 久隆 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学 教授

研究要旨：レチノイド核内受容体RXRのリン酸化修飾に伴う機能不全は、肝発癌に深く関与している。RXRを分子標的とする非環式レチノイドは、肝細胞癌の二次発癌・再発を抑制し、患者の予後を改善する。非環式レチノイドと作用機序(標的分子)の異なる薬剤(例：受容体型チロシンキナーゼや細胞内シグナル、ヒストン修飾を制御する薬剤)を併用することで、相乗的に肝発癌と肝癌細胞の増殖を抑制することは、臨床的に有益な肝発癌予防法(薬)の開発に繋がる。また非環式レチノイドは、RXRのリン酸化修飾を解除しその機能を回復することで、肝細胞癌の危険因子である肥満・糖尿病に関連した肝発癌を抑制することが明らかになった。非環式レチノイドは、単剤あるいは併用化学肝発癌予防のkey drugとして、肝発癌リスクのある患者に積極的に用いられることが期待される。

A. 研究目的

レチノイド核内受容体RXRのリン酸化修飾による機能不全は、肝発癌に深く関与している。本研究は、RXRを標的分子とする非環式レチノイドをkey drugとした併用肝発癌化学予防の有効性を検討し、より効果的な肝発癌予防法(薬)を開発することを目的とする。また肝発癌における肥満・糖尿病に関連した分子異常・biomarkerを明らかにし、非環式レチノイドが肥満関連肝発癌を抑制するか検討する。

B. 研究方法

基礎研究としては、ヒト肝癌細胞を非環式レチノイドと抗HER2抗体(Trastuzumab)、HDAC阻害剤(バルプロ酸)、核内受容体FXR

の合成リガンド(GW4064)で併用処理し、細胞増殖の抑制効果について検討した(*in vitro*)。また非環式レチノイドが、肥満・糖尿病を発症する *db/db* マウスの肝化学発癌を抑制するか検討した(*in vivo*)。臨床研究としては、肝癌再発に関与する肥満関連分子異常について retrospective な検討を行った。

(倫理面への配慮)

動物を用いた研究は、岐阜大学大学院医学系研究科動物実験審査委員会の承認を得た。ヒト検体の利用に関しては、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会の承認を得た。検体に関しては使用の同意が得られたもののみを用い、検体と個

人情報の関連を無くした検体を使用した。

C. 研究結果

非環式レチノイドはこれらの薬剤と併用されることで、RXR α 、Erk、Akt、Stat3 蛋白のリン酸化を抑制しアポトーシスを誘導すること、また肝癌細胞の増殖を相乗的に抑制することが確認された (*in vitro*)。

非環式レチノイドは Ras の活性化と RXR α 、Erk、Akt、JNK、Stat3 蛋白のリン酸化を抑制し、インスリン感受性を改善することで、肥満・糖尿病に関連したマウスの肝癌を抑制した (*in vivo*)。また臨床研究において、HOMA-IR 高値 (インスリン抵抗性の出現) が肝癌再発の有用なマーカーであることが明らかになった。

D. 考察

Ras/MAPK や受容体型チロシンキナーゼを標的分子とする薬剤とともに、ヒストン修飾や種々の核内受容体を制御する薬剤も、非環式レチノイドの作用を増強し、相乗的な発癌予防、腫瘍細胞増殖抑制効果を発揮するものと考えられた。また非環式レチノイドは、肥満関連肝癌の予防薬として有用である可能性が示唆された。様々な肥満関連因子の中で、簡便なマーカーであるインスリン抵抗性が、初発肝癌根治治療後の再発予測因子として有効であることは、興味深い結果であると考えられた。

E. 結論

RXR をリン酸化する受容体型チロシンキナーゼの阻害剤や、ヒストン修飾、細胞内

シグナル、核内受容体を制御する薬剤と非環式レチノイドとの併用療法は、有効な肝癌化学予防法になる可能性と、肥満に関連した分子異常が肝癌予防および治療の重要な標的であり、それらの異常を制御することが肝癌抑制に繋がる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:858-863.
- 2) Ito H, Hoshi M, Ohtaki H, Taguchi A, Ando K, Ishikawa T, Osawa Y, Hara A, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. Ability of IDO to attenuate liver injury in alpha-galactosylceramide-induced hepatitis model. *J Immunol* 2010;185:4554-4560.
- 3) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Yasuda Y, Kubota M, Adachi S, Tsurumi H, Hara Y, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits growth and activation of the VEGF/VEGFR axis in human colorectal cancer cells. *Chem Biol Interact* 2010; 185: 247-252.
- 4) Adachi S, Yasuda I, Nakashima M, Yamauchi T, Moriwaki H, Kozawa O. HSP90 inhibitors induce down-regulation of EGF receptor via p38 MAPK-mediated phosphorylation at Ser1046/7 in human pancreatic cancer cells. *Oncol Rep* 2010;23:1709-1714.

- 5) Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010;51:237-245.
- 6) Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. *Nutrition* 2010;26:269-275.
- 7) Yasuda Y, Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Kubota M, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Cancer Sci* 2010; 101: 1701-1707.
- 8) Iwasa J, Shimizu M, Shiraki M, Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Cancer Sci* 2010; 101: 460-467.
- 9) Imai K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Naiki T, Hayashi H, Uematsu T, Sugihara J, Tomita E, Shimizu M, Nagaki M, Moriwaki H. Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellularcarcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients: A prospective, case-series study. *Hepatology* 2010;40:376-382.
- 10) Sakai H, Yamada Y, Shimizu M, Saito K, Moriwaki H, Hara A. Genetic ablation of Tnfalpha demonstrates no detectable suppressive effect on inflammation-related mouse colon tumorigenesis. *Chem Biol Interact* 2010; 184: 423-430.
- 11) Nakashima M, Adachi S, Yasuda I, Yamauchi T, Kozawa O, Moriwaki H. Rho-kinase regulates negatively the epidermal growth factor-stimulated colon cancer cell proliferation. *Int J Oncol* 2010;36:585-592.
- 12) Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatology* 2010;40:1-7.
- 13) Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the

treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:8-13.

14) Komi Y, Sogabe Y, Ishibashi N, Sato Y, Moriwaki H, Shimokado K, Kojima S. Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway. *Lab Invest* 2010;90:52-60.

2. 学会発表

1) 清水雅仁、白木 亮、森脇久隆. 分枝鎖アミノ酸製剤 (BCAA)を用いた肥満関連肝および大腸発癌の予防. 第96回日本消化器病学会総会. シンポジウム2「消化器癌と栄養療法」. 新潟. 2010

2) 清水雅仁、岩砂淳平、森脇久隆. インスリン抵抗性とIGF/IGF-1受容体シグナルを標的とした肥満関連肝発癌予防. 第46回日本肝臓学会総会. ワークショップ5「肝発癌・進展とインスリン抵抗性」. 山形. 2010

3) Shimizu M, Moriwaki H. Combination chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid. *EASL Monothematic Conference*. Amsterdam. 2010

4) Adachi S, Nakashima M, Yamauchi T, Shirakami Y, Shimizu M, Yasuda I, Moriwaki H, Kozawa O. Phosphorylation of epidermal growth factor receptor at Ser1046/1047 by p38 mitogen-activated protein kinase plays a critical role in its downregulation in cancer cells. 101th AACR Annual Meeting. Washington D.C. 2010

5) Shimizu M, Moriwaki H. Combination chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid. 101th AACR Annual Meeting. Washington D.C. 2010

6) Yasuda Y, Shimizu M, Sakai H, Kubota M, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. 101th AACR Annual Meeting. Washington D.C. 2010

7) Sakai H, Yamada Y, Shimizu M, Moriwaki H, Hara A. TNF α ablation demonstrates no suppressive effect on inflammation-related mouse colon tumorigenesis. 101th AACR Annual Meeting. Washington D.C. 2010

8) Kubota M, Shirakami Y, Shimizu M, Adachi S, Moriwaki H. EGCG suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting activation of the VEGF/VEGFR axis. 101th AACR Annual Meeting. Washington D.C. 2010

9) 今井健二、高井光治、大西紘太郎、岩砂淳平、白木 亮、内木隆文、清水雅仁、永木正仁、森脇久隆. HCV抗体陽性stage I 肝細胞癌のラジオ波焼灼術による根治術後の再発リスクとインスリン抵抗性の関連についての検討. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010

10) 高井光治、福田和史、大西紘太郎、岩砂淳平、今井健二、内木隆文、永木正仁、森脇久隆. Sorafenib投与早期に肝障害と消化管出血をきたし死亡した肝細胞癌の一例. 第46回日本肝臓学会.

- 大阪. 2010
- 11) 今井健二、高井光治、大西紘太郎、岩砂淳平、内木隆文、清水雅仁、永木正仁、森脇久隆. 当科における非B非C肝細胞癌の発癌要因と臨床的特徴についての検討. 第46回日本肝癌研究会. 大阪. 2010
- 12) Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Kubota M, Moriwaki H. Combination chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪. 2010
- 13) Yasuda Y, Shimizu M, Kubota M, Sakai H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin inhibits azoxymethane (AOM)-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* (*db/db*) obese mice. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪. 2010
- 14) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Tanaka T, Moriwaki H. Curcumin suppresses obesity-related colonic preneoplastic lesions in obese and diabetic C57BL/KsJ-*db/db* mice. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪. 2010
- 15) 内木隆文、永木正仁、今井健二、白木亮、高井光治、森脇久隆. C型代償性肝硬変からの初発肝癌の予防効果（肝庇護療法およびインターフェロン療法について）JDDW2010. 横浜. 2010
- 16) 清水雅仁、安田陽一、森脇久隆. 肥満関連分子異常を標的とした大腸発癌予防. JDDW2010（第52回日本消化器病学会大会）. 横浜. 2010
- 17) 清水雅仁 安田陽一 森脇久隆. Curcuminによる肥満関連大腸発癌の抑制. JDDW2010. 横浜. 2010
- 18) 久保田全哉、清水雅仁、安田陽一、境浩康、田中卓二、森脇久隆. Pitavastatinによる肥満関連大腸発癌の抑制. JDDW2010（第52回日本消化器病学会大会）. 横浜. 2010
- 19) 中島賢憲、足立政治、安田一朗、山内貴裕、小澤 修、森脇久隆. 大腸癌細胞の増殖能・遊走能におけるRho-kinaseの役割. JDDW2010（第52回日本消化器病学会大会）. 横浜. 2010
- 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
特になし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝細胞癌の糖鎖変化に関する研究

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：肝細胞癌においてはAFP-L3に代表される蛋白結合糖鎖の変化が、癌の悪性度と関係していることが知られている。我々は新たな指標となるフコシル化蛋白の有用性を確立する目的で、多数例の肝細胞癌患者で解析を行い、血液中フコシル化ヘモペキシンの肝癌に診断に対するAUROCが、従来肝癌の腫瘍マーカーとして知られているAFPやPIVKAIIに近いものである事を明らかとした。また、人組織での発現解析を行い、肝癌組織のみならず非癌担癌肝組織で産生されていることを確認し、従来腫瘍マーカーとは異なる範疇の、高癌化状態の指標となる物質であることを明らかとした。さらに、網羅的糖鎖解析を行い、肝癌患者と健常者のみならず、ウイルス性肝疾患罹患患者との比較においても明らかに発現パターンの異なる糖鎖を同定しており、現在治療効果予測に応用可能かどうか検証を開始している。

A. 研究目的

肝癌診療において、近年分子標的薬が導入されているが、現状ではその治療効果を予測する事は極めて困難である。また早期治療効果判定についても、CTや造影超音波を用いた血流変化を捉え、治療効果予測を行う、あるいは血中のVEGF等の血管新生にかかわる蛋白発現の変化をMultiplex ELISAを用いて解析するなど、様々な試みがなされているが、コンセンサスが得られた有用な指標はない。

糖鎖は環境の変化に敏感であるとされ、抗癌剤であるcisplatinに対する薬剤耐性獲得時にはその発現パターンが変化することが報告されている。また、肝癌では糖鎖修飾をうけたAFP-L3が癌の悪性度の指標と

なることが判明しており、その他の糖鎖蛋白も肝癌の臨床病態にかかわっていることが想定され、化学療法治療効果予測への応用が期待されている。

我々はフコシル化ヘモペキシンの肝細胞癌患者血清中に高発現していることを明らかとしてきたが、より多数例で測定するとともに、組織における発現を分析し、その臨床的有用性を明らかとすることを目的として研究を遂行した。また、網羅的糖鎖解析を行うことにより治療効果予測因子解析への応用の可能性についても検討した。

B. 研究方法

患者同意取得済みの血液を用い、血清中のフコシル化ヘモペキシンをハイスループ

ットのレクチン ELISA 法を用い測定した。また、抗人ヘモペキシン抗体結合ダイナビーズを用いてヘモペキシンを精製後、メンブレンに転写、AAL を反応させることによりフコシル化ヘモペキシンの発現特異性を確認した。

網羅的糖鎖解析は、北海道大学の西村紳一郎教授の開発した Glycoblot 法を用い、血清中糖鎖を分析した。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、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

肝細胞癌患者 322 症例、非担癌慢性肝疾患患者 97 症例の血清でのフコシル化ヘモペキシン値を測定した（他臓器癌は除外）。肝細胞癌患者、肝硬変、慢性肝炎患者血清中のフコシル化ヘモペキシンの中央値はそれぞれ 7.6, 4.5, 3.8AU であり、肝細胞癌と肝硬変、慢性肝炎等の非担癌肝疾患患者との間には明らかな差異を認めた。これらの症例での診断能を従来の腫瘍マーカーと対比検討したところ、フコシル化ヘモペキシンの AUROC は 0.76 であり、AFP の 0.78、PIVKAI Ⅱ の 0.71 に類似する良好なものであった。しかし、腫瘍径、腫瘍数などの腫瘍因子と血清値の間には相関が認められず、

摘出肝組織を用いた解析では、ヘモペキシンおよび、フコシル化ヘモペキシンは癌近傍の非癌部にも癌部と同様に発現していることが確認された。腫瘍因子以外の臨床パラメーターとの相関解析では、アルブミン低値、血小板低値が、フコシル化ヘモペキシン高値と関係していた。多変量解析においては、これらの因子に加え、癌の存在が独立した発現にかかわる因子として抽出された。また、局所治療前後での比較では発現量に変化は認められなかった。

網羅的糖鎖解析で肝癌と健常人の間に発現の差異が認められる糖鎖の発現は、以前より確認されていたが、慢性肝疾患患者との間にも発現パターンの相違があることが判明したため、分子標的薬治療を含めた化学療法前後での発現変化について現在解析中である。

D. 考察

数多くのフコシル化蛋白が、肝細胞癌患者血清中において発現亢進していることが海外より報告され、新たな腫瘍マーカー候補として期待されてきた。糖鎖発現パターンは人種間で異なっていることが知られているため、我々は最も腫瘍マーカーとしての有用性が高いと考えられてきたフコシル化ヘモペキシンの日本人における発現について検討を行った。本研究において肝癌の診断能は、現在臨床で使用されている AFP や PIVKAI Ⅱ に匹敵し、日本人においても、診断に有用であることを示唆させる所見を得た。

発現増強のメカニズムとしては、局所治

療前後での血清中の発現変化が乏しいことや、非癌部での発現が認められる事より、癌細胞の存在によるものではなく、非癌肝組織での発現量が増加していることが原因と考えられ、フコシル化ヘモペキシンは従来の腫瘍マーカーとは明らかに異なった意味を持った指標といえる。この非癌部における発癌増強は、他の発がんに関与する因子とは独立したファクターであり、新たな高発癌状態の指標となるものと考えられ、今後前向きな検討が必要となろう。しかしフコシル化ヘモペキシンの生理活性は全く不明であり、今後、肝細胞や肝癌細胞に対し、いかなる作用があるか、また化学療法治療効果の指標となりうるかどうかについて、網羅的糖鎖解析の結果も含めた、多角的解析を進めてゆく必要がある。

E. 結論

肝細胞癌患者血清中の糖鎖変化を解析することで、癌の高リスクグループが同定可能と考えられた。また、癌特異的糖鎖の発現パターンの解析により、治療効果判定への応用の可能性が期待される。

F. 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, Nouse 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-E0B-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、何歳まで治療するべきか? 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型肝炎癌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

カーとしての有用性 JDDW 2010

2010年10月 横浜

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

特になし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

新規抗癌剤ミリプラチンの治療効果

池田 健次 虎の門病院肝臓センター 部長

研究要旨：2010年より新規に出現した肝臓に対する白金製剤ミリプラチンの治療効果・副作用よりその有用性を検討した。対象は2010年9月までに当院でミリプラチン動注療法を施行した肝切除・経皮的局所治療が行えない肝臓患者162例とした。3ヶ月後の治療効果判定では、TE4が41例（25.3%）、TE3が42%（25.9%）、TE2が51例（31.5%）、TE1が28例（17.3%）であった。TE4、TE3をあわせた奏効率は51.2%と良好であった。良好な治療効果に寄与する要因は、(1)ゼラチン粒塞栓併用（ハザード比3.13、P=0.022）、(2)ビリルビン0.9mg/dl以下（ハザード比2.54、P=0.034）、(3)腫瘍個数が3個以内（10個以上とのハザード比7.82、P=0.002）であった。通常の肝動脈塞栓後症候群が見られたほか、重大な合併症は見られず、安全な治療が可能であった。

共同研究者

熊田 博光 虎の門病院肝臓センター

A. 研究目的

肝細胞癌は、根治的な肝切除を行っても5年で約80%の再発率を示す。このためウイルス性慢性肝疾患を背景とする肝臓症例では、再発に対して繰り返し治療を行うことが一般的である。3cm以下3個以内の小型の「早期肝臓」では約5年の反復根治治療ののちに、多発化・大型化し、腫瘍を根治的に除去できるという意味での「根治治療」が困難となり、肝動脈化学塞栓療法（TACE）を行うに至ることが多い。外科的・経皮的な根治的治療ができなくなると4～5回のTACEを行いながら徐々に病態が進

行し、治療そのものが不可能な肝臓進行・肝不全の状態になる(1)。この約2年の間に行われる反復TACEは従来、エピルビシンもしくはシスプラチンを併用する化学療法で行われていたが、2010年より新規の抗がん剤ミリプラチンが参入することで、「中期肝臓」の治療選択肢が増え、予後改善につながることを期待される。本年度、我々はミリプラチンの肝臓に対する治療効果・副作用、有用性を検討した。

B. 研究方法

対象は2010年9月までの間に肝細胞癌に対してミリプラチンを使用し、3ヶ月後の治療効果を確認した162例とした。

ミリプラチンは肝動脈動注として使用し、

一部の症例では多孔性ゼラチン粒による塞栓を併用した。肝癌に対する直接治療効果判定は3ヵ月後のダイナミックCTで行い、日本肝癌研究会の効果判定基準に従って、TE4（腫瘍の完全壊死）、TE3（腫瘍の50%以上100%未満壊死）、TE2（腫瘍の50%未満壊死）、TE1（腫瘍の増大、増加）の4段階で判定を行った。

統計学的検討は、 χ^2 二乗検定・Cox 比例ハザードモデルを使用し、有意水準は5%とした。

（倫理面への配慮）

症例はすべて文書によるインフォームドコンセントによる治療を行い、全例根治的外科切除もしくは経皮的治療が行えない症例であった。

C. 研究結果

(1) 全体の直接治療効果

ミリプラチン動注3ヶ月後に行われたダイナミックCTでの効果判定では、TE4が41例（25.3%）、TE3が42例（25.9%）、TE2が51例（31.5%）、TE1が28例（17.3%）であった。TE4、TE3をあわせた奏効率は51.2%で、多孔性ゼラチン粒を使用しない（TACEを行わない）抗がん剤の治療成績としては、白金製剤やアントラサイクリン系薬剤より奏効率が高い結果であった。

(2) 肝動脈塞栓併用別にみた治療効果

多孔性ゼラチン粒による肝動脈塞栓を併用しなかった40例（TAI）と併用した122例（TACE）で比較すると、TE4の比率はそ

れぞれ15.0%・28.7%、TE3は17.5%・28.7%、TE2は45.0%・23.8%、TE1は22.5%、15.6%で、TE3・TE4の比率はTACE群で有意に高率であった（ $P < 0.05$ ）。

(3) 肝機能不良肝癌症例での治療効果

Child-Pughスコア7点以上のChild分類Bの34例に対してミリプラチン動注療法を行った(2)。TE4は8例（24%）、TE3が9例（26%）、TE2が12例35%、TE1が5例（15%）であった。これを、TAI14例、TACE20例で比較すると、TE4はそれぞれ7%・35%、TE3は29%・25%、TE2は57%・20%、TE1は7%・20%であり、やはりTACE施行症例でのTE4・3達成率が高かった。

全症例で重篤な副作用・合併症を認めなかった。

(4) 動注療法奏効に寄与する要因

ミリプラチン動注療法3ヶ月後にTE4もしくはTE3を達成することに寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで解析した。良好な治療効果に寄与する要因は、(1)ゼラチン粒塞栓併用（ハザード比3.13、 $P=0.022$ ）、(2)ビリルビン0.9mg/dl以下（ハザード比2.54、 $P=0.034$ ）、(3)腫瘍個数が3個以内（10個以上とのハザード比7.82、 $P=0.002$ ）であった。

(5) 副作用・合併症

発熱91%、食欲不振42%、腹痛23%、嘔気18%、全身倦怠感11%などに見られたが、重大な合併症は見られなかった。

D. 考察

肝細胞癌の動注化学療法を目的として開発された、DACH構造を有する白金製剤で