

あり、側鎖にミリスチン酸をもつことで親油性を向上し、リピオドールへの懸濁性を良好にしたものである。肝動注を行うと、リピオドールとともに腫瘍局所に長時間滞留し、白金活性体物質 DPC を徐放し、腫瘍細胞内で白金-DNA 架橋（アダクト）を形成し、強力な腫瘍増殖抑制効果を発揮する。リピオドリゼーションのみで約半数の症例に奏効が得られることより、従来の抗癌剤より高い成績が見られる。このことは、肝機能不良例など TACE が困難な症例では第一に選択できる治療であるといえる。また、肝動注を行うことで血管閉塞・動脈-門脈シャント・肝葉萎縮などの血管障害の副作用が少なく、安全な反復治療に適している。執筆時点では、ミリプラチン動注に多孔性ゼラチン粒を併用すること（TACE）が認可されていないが、肝動脈塞栓を併用することでさらに抗腫瘍効果が高まることが期待されている。

ミリプラチンの活性体 DPC は、各種のシスプラチン耐性癌細胞株に対して弱い交叉耐性示すのみで、シスプラチン無効肝癌症例など、「従来の TACE に抵抗性」の肝癌症例に対しても治療効果が期待されているが、今回の検討ではシスプラチンとの交叉耐性に関しては不明であった。

今後は、従来のアントラサイクリン系抗癌剤、他の白金製剤との適切な比較試験を通じて抗癌剤作用の「実力」を確認するとともに、リピオドールとの配合比などより最適な投与方法についての検討が必要である。また、長期的には「無進行再発率」や

生存率におよぼす影響についても早期に明らかになっていくことも求められている。

E. 結論

肝動注に使用するミリプラチンは単独治療剤としては、アントラサイクリン系薬剤・シスプラチンより効果良好で、重大な副作用は見られなかった。今後は、TACE 併用例での比較や長期予後への効果の検討が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y. et al. Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy --- Comparisons of radiofrequency ablation and surgery using Markov model. *Liver Internat* 2011 (in press).
- 2) 今井則博、池田健次、瀬古裕也、他。Child-Pugh B 肝硬変合併肝細胞癌に対するミリプラチン動注化学療法の検討。肝臓。2010;51:758-9。

2. 学会発表

- 1) 今井則博、池田健次、瀬古裕也、他。当院におけるミリプラチンの初期使用経験。2010年7月8日、日本肝癌研究会（大阪）。
- 2) 池田健次。肝癌に対する新規抗癌剤ミリプラチン動注療法の治療効果。2010年8月7日。第28回犬山シンポジウム（犬山）。
- 3) 今井則博、池田健次、瀬古裕也、他。ミリプラチン肝動注療法を併用した肝

癌局所治療の試み。2010年12月2日、
日本肝臓学会東部会（東京）。

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

新規抗がん剤の研究、および併用療法の開発研究

佐田 通夫 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨：分子標的治療薬であるソラフェニブが導入されても、その治療効果は限定的であり進行肝細胞癌の予後は依然不良のままである。よって、進行肝細胞癌患者の予後を抜本的に改善するような新たな治療法の確立が急務である。本研究はシスプラチン（CDDP）とリピオドール懸濁液および5-FUを用いた肝動注化学療法での門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞がん患者に対する治療効果を多施設間で前向きに検討したものである。52名の門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞がん患者を対象として抗腫瘍効果、累積生存率、無増悪期間、副作用を評価した。抗腫瘍効果に関しては52例中10例が complete response (CR), 29例がpartial response (PR) であった。全症例の平均生存期間は810日であり、CR 10例とPRのうち追加治療で腫瘍が消失した14例の平均生存期間は1,080日であった。重篤な副作用は少なく2例にgrade 3の血小板減少, 1例に総ビリルビンの上昇を認めた。以上より、CDDPとリピオドール懸濁液と5-FUを用いた肝動注化学療法は門脈腫瘍塞栓を有する進行肝細胞癌に対する有効な治療法になりえることが示唆された。

研究協力者

鳥村拓司 久留米大学医学部内科学講座
永松洋明 公立八女総合病院消化器内科

A. 研究目的

肝細胞癌は全世界において5番目に患者の多い悪性腫瘍であり、その2/3はアジア地域において発生している。本邦における肝細胞癌による死者は近年頭打ちかやや減少傾向にあるがそれでも年間約32,000名が肝細胞癌で死亡している

肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかエタノール注入療法、ラジオ波焼灼

療法が導入され肝切除とほぼ同等の治療成績を挙げている。さらに、肝移植も肝細胞癌の治療として用いられるようになり、肝細胞癌の根治的治療の成績は飛躍的に向上し、当科における日本肝癌研究会のTumor stage 1, 2の5年生存率は各々71.3%, 57.3%であった。

一方、進行肝細胞癌の治療に関しては、今日まで肝動脈塞栓術(TACE)、肝動注化学療法(HAIC)、全身化学療法、免疫療法などが試みられてきたがTACE以外には予後延長に寄与することが証明された治療法は無く、当科におけるTumor stage 3の5年生存

率は23.3%であった。さらに進行した腫瘍の門脈浸潤を伴うstage 4-aに対しては、今までエビデンスのある治療法は存在しなかったが、昨年、分子標的治療薬であるソラフェニブが本邦でも認可され、高度に進行した肝細胞癌に対し積極的に投与されるようになった。門脈腫瘍塞栓を有する症例に対するソラフェニブの当科での治療成績は平均生存期間410日で、Low-dose FPによる肝動注化学療法との307日と比較しても満足すべき成績ではない。そこで今回は、CDDP とリピオドール懸濁液および5-FUを用いた新しい肝動注化学療法の、門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞がん患者への治療効果を多施設間で前向きに検討した。

B. 研究方法

対象患者

対象は久留米大学関連病院5施設を受診した門脈腫瘍塞栓(Vp 2-4)を有する肝細胞癌患者で肝外病変がなく、年齢は20歳以上、Child-Pugh class AもしくはBを満たす者とした。2007年から2009年までに52例が登録された(年齢:31~79歳、男性47名、女性5名)。HBs抗原陽性者は9名、HCV抗体陽性者は32例、HBs抗原、HCV抗体ともに陰性が9名で、Child-Pugh class Aが33名、class Bが19名であった。最大腫瘍の平均腫瘍径は、89.6 mm(52 mm~152 mm)、門脈への腫瘍浸潤は本幹が15例、1次分枝13例、2次分枝24例であった。

カテーテル留置法と治療プロトコール

大腿動脈もしくは上腕動脈からセルジン

ガー法にて穿刺し、カテーテルの先端を総肝動脈もしくは固有肝動脈まで進め留置した。

治療第1日目に皮下に造設したポートから50 mgのCDDPを5~10 mlのリピオドールに懸濁して注入し、その後、5-FU 250 mgを投与した。さらに、1,250 mgの5-FUを5日間かけて持続投与した。この治療を入院中に週1回2クール行った。外来では、20 mgのCDDPをリピオドールに懸濁して注入し、その後、5-FUを500 mgから1,250 mgを5日間かけて持続投与した。外来治療は2週間に1回続けられた。

治療効果の評価

抗腫瘍効果は治療開始後3か月目とその後、2か月ごとにCTもしくはMRIを撮影し、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に基づいて評価した。副作用とカテーテルのトラブルは外来受診日ごとに検索し、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3に基づいて評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は前向き研究のため、患者に対し治療について十分に説明し、文書にて同意を得た。研究を通して患者の個人的データは流出しないよう極力配慮した。

C. 研究結果

腫瘍の特徴

全ての患者は治療開始後6ヶ月以上観察しえた。(表1)。

表1. 患者背景

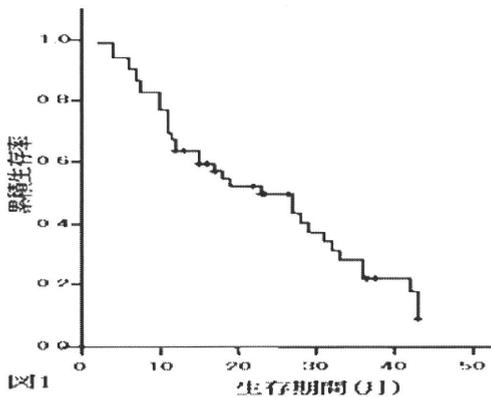
・患者数	52
・年齢	67.4±7.8 (31~79)
・男性:女性	47:5
・HBV:HCV:non B non C	9:32:11
・Child-Pugh class A:B	33:19
・AFP	39,831 (8~69,700) ng/ml
・DCP	36,703 (27~478,000) mAU/ml
・腫瘍径	89.6 (52~152) mm
・PVTT; 本幹:1次分枝:2次分枝	15:13:24
・平均治療回数	7 (2~22)

治療効果

治療を受けた52症例のうち10例が完全寛解 (CR)、29例が部分寛解 (PR)、11例が安定 (SD)、2例が進行 (PD) であった。29例のPRのうち24例は外科的切除、ラジオ波焼灼療法、TACEなどの追加治療にて腫瘍が消失した。

生存率と死因

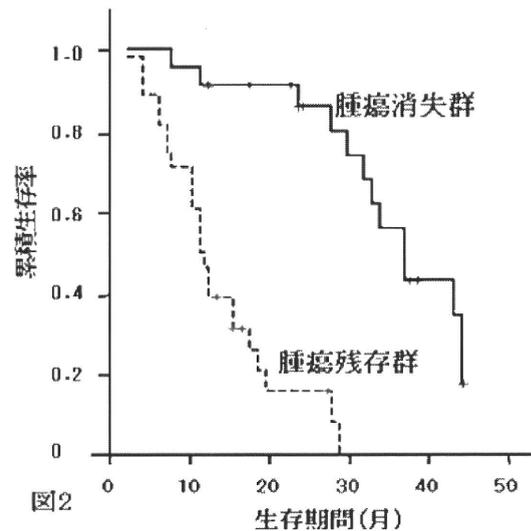
52症例の累積生存率を図1に示す。



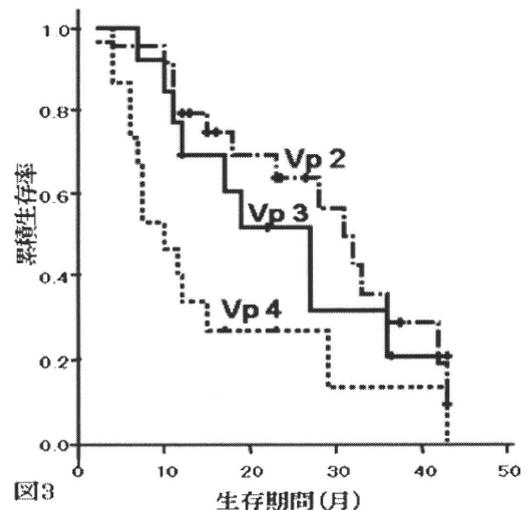
1, 2, 3年生存率は各々66.7%, 53.2%, 23.7%であった。全症例の平均生存期間は810日であり、CR, PR, SD症例の平均生存期間は各々37, 31, 10ヶ月であった。また、無増悪生存期間は260日であった。後ろ向きの解析ではあるが当科における門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞癌患者に対するLow-dose FPを用いた肝動注化学療法とソ

ラフェニブによる治療の平均生存期間は各々、307日、410日であった。

今回の検討において、CR 10例とPRのうち追加治療にて腫瘍が消失した24例の群の平均生存期間は36ヶ月であった。一方、治療経過中に腫瘍が消失しなかった残りの28症例の平均生存期間は11ヶ月であり、これら2群間の平均生存期間に有意な差を認めた (図2)。



腫瘍の門脈浸潤度と予後の関係に関しては、門脈2次分枝、1次分枝、本幹へ腫瘍浸潤を認める症例の平均生存期間は各々32ヶ月, 27ヶ月, 12ヶ月と腫瘍の脈管浸潤が強くなるにつれ予後の悪化が認められた (図3)。



一方、肝予備能と予後との関係は認められなかったし、治療前後において肝機能の低下は観られなかった。

副作用

重篤な副作用は少なく、2 例に grade 3 の血小板減少と 1 例に総ビリルビンの上昇がみられたが何れの症例も速やかに回復した。

D. 考察

近年、ソラフェニブが切除不能肝細胞癌に対して臨床応用されたことにより、欧米における肝細胞癌の治療方針は、2008 年にバルセロナグループにより極早期もしくは早期の肝細胞癌 (BCLC Stage 0 or A) は根治的に外科的切除、移植、ラジオ波焼灼療法、中間期の肝細胞癌 (BCLC Stage B) は TACE そして、進行肝細胞癌 (BCLC Stage C) にはソラフェニブによる治療が推奨され大方の合意がなされている。しかし、進行肝細胞癌 (BCLC Stage C) の予後はソラフェニブによる治療を行っても平均生存期間は 10.7 ヶ月と BCLC Stage B の予後と比較しても極めて不良である。本邦においても門脈腫瘍塞栓や肝外転移を有する進行肝細胞癌患者の予後は極めて不良であり、そのような症例に対しては肝動注化学療法や全身化学療法が試みられてきた。当科における門脈腫瘍塞栓を有する進行肝細胞癌患者に対する Low-dose FP による肝動注化学療法の奏効率は 35.2% であり平均生存期間は 307 日であった。また、当科での 14 例の門脈浸潤肝細胞癌に対しソラフェニブを使用した結果では平均生存期間は 410 日

であった。このように、欧米において高度進行肝細胞癌の標準的治療とされているソラフェニブを用いても門脈腫瘍塞栓を有する進行肝細胞癌患者の予後は満足すべきものではない。しかし、今回の多施設間の検討において、シスプラチン (CDDP) とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた肝動注化学療法の全症例の平均生存期間は 27 ヶ月であり、同様の病期の肝細胞癌における今までの治療成績に比べ際立って良い結果を示した。今回の検討では、治療効果の有無が予後を左右し、CR 群と追加治療によって腫瘍が消失した群ではそうでない群に比べて生存率に有意差を認めた。一方、ソラフェニブは主に SD を維持することで生存期間を延長させることが特徴的であり、腫瘍の縮小を認める症例はわずかである。また、本邦におけるソラフェニブ投与例は欧米に比べ副作用の出現頻度が高いのが特徴で、治療途中で薬剤の減量や中止例も多くみられる。このため、現在でもソラフェニブ投与は基本的に Child-Pugh class A の患者に限られている。一方、シスプラチン (CDDP) とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた肝動注化学療法では、2 例に grade 3 の血小板減少と 1 例に総ビリルビンの上昇がみられたがいずれも一過性であり速やかに改善が認められた。さらに、本治療の前後において肝予備能の低下は観察されず、Child-Pugh class B の症例でも安全に治療でき Child-Pugh class A の症例と同等の治療成績を得ることができた。このことは、肝細胞癌の進行とともに様々な治療を受けることが多い本邦において、

治療により肝予備能が低下した症例に対しても治療可能であることを示唆しており、ソラフェニブに比べて治療法の煩雑さはあるものの、より多くの症例を治療対象とできると考えられる。今後、ソラフェニブとの前向き比較試験にて本治療法の有用性をより明確にしていきたい。

E. 結論

今回の検討において、CDDP とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた NFP 療法は重篤な副作用も少なく安全に治療を行うことができ、高い奏効率であった。今後、分子標的治療薬との比較試験でその有用性が証明されれば、門脈腫瘍塞栓を有する高度進行肝細胞癌に対する本邦における治療の第一選択肢となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takata A, Kuromatsu R, Ando E, Iwamoto H, Fukushima N, Sumie S, Torimura T, Sata M. HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection. *Int J Mol Med*. 26: 249-256, 2010.
- 2) Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M. Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 40: 911-922, 2010.
- 3) Arii S, Sata M, Sakamoto 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.

- 4) Nakano M, Ando E, Kuromatsu R, Torimura T, Sumie S, Takata A, Fukushima N, Kurogi J, Niizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Sata M. Recent progress in the management of hepatocellular carcinoma detected during a surveillance program in Japan. *Hepatol Res*. 40(10):989-996, 2010.

- 5) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Iwamoto H, Sumie S, Torimura T, Sata M. Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 32(4):543-50, 2010.

2. 学会発表

- 1) 永松洋明、平城 守、佐田通夫、徳安秀紀、澤田昌幸、天野恵介、吉田 博、岩本英希、鳥村拓司. Stage IV-A 肝細胞癌症例に対する長期予後を目標とした集学的治療. 第 96 回日本消化器病学会総会, 新潟, 2010 年 4 月 22 日. 日本消化器病学会雑誌 2010; 107: A231.
- 2) 永松洋明、岩本英希、澤田昌幸、天野恵介、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. Stage-IV 肝細胞癌症例に対する New FP 療法 - 腫瘍, 個体条件に

- よる効果の比較 - . 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51: A183.
- 3) 黒木淳一、鳥村拓司、岩本英希、相野一、新関 敬、永松洋明、福嶋博文、矢野洋一、田尻能祥、黒松亮子、佐田通夫. 門脈腫瘍栓を伴わない多発肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術と肝動注化学療法の前向き比較試験 - 多施設共同試験一. 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010 年 5 月 27 日. 肝臓 2010; 51: A183.
 - 4) 中野聖士、佐田通夫. 肝癌に対するソラフェニブの治療効果と副作用: 多施設での検討. 第 46 回日本肝臓学会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
 - 5) 田中正俊、下瀬茂男、倉岡 圭、堀まいさ、橋本 修、佐田通夫. 肝動注化学療法の新しい治療効果判定法: early response という概念の導入. 第 46 回日本肝臓学会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
 - 6) 永松洋明、岩本英希、徳安秀紀、池園友、澤田昌幸、天野恵介、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. 長期予後を目標とした進行肝細胞癌に対する治療の工夫. 第 46 回日本肝臓学会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
 - 7) 徳安秀紀、永松洋明、丸岡浩人、岩本英希、池園 友、澤田昌幸、天野恵介、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. Systemic Chemotherapy 不応 Stage IV-B 肝細胞癌に対して Sorafenib が有効であった 1 例. 第 46 回日本肝臓学会, 大阪, 2010 年 7 月 8 日.
 - 8) Nagamatsu H, Torimura T, Iwamoto H, Sata M. Multicentric phase ii study evaluating the clinical effects of intra-arterial combination therapy of cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil infusion for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. 4th ILCA Annual Conference, Montreal, Canada, 2010 年 9 月 10 日.
 - 9) 鳥村拓司、上野隆登、岩本英希、橋本修、矢野博久、佐田通夫. マウス肝癌モデルにおけるアフリバセプトの血管新生抑制機序. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010 年 9 月 22 日.
 - 10) 永松洋明、板野 哲、徳安秀紀、岩本英希、佐田通夫. 肝細胞癌に対する肝動注化学療法. 第 35 回リザーバー研究会, 札幌, 2010 年 10 月 1 日.
 - 11) 岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌における S-1 を用いたメトロミックケモセラピーと vandetanib 併用の有効性検討: 血管新生抑制による抗腫瘍効果. JDDW(第 52 回日本消化器病学会大会、第 14 回日本肝臓学会大会 合同), 横浜, 2010 年 10 月 13 日. 肝臓 2010; 51: A447.
 - 12) 新関 敬、黒木淳一、相野 一、岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 当院における Stage4-A HCC に対する New FP 療法の短期治療成績. JDDW (第 14 回日本肝臓学会大会), 横浜, 2010 年 10 月 13 日. 肝臓 2010; 51: A569.
 - 13) 永松洋明、鳥村拓司、新関 敬、田尻能祥、松垣 諭、梶原雅彦、岩本英希、黒木淳一、佐田通夫. 進行肝細胞癌に

対する New FP 療法の多施設共同 Phase II 試験. 第 48 回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2010 年 10 月 28 日.

なし

3. その他

特になし

14) Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, Yano H, Ueno T, Sata M. Effect of metronomic chemotherapy with S-1 + vandetanib in a mouse model of hepatocellular carcinoma. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010 年 10 月 29 日. Hepatology 2010; 52(4): 944A.

15) Nagamatsu H, Torimura T, Niizeki T, Tajiri N, Matsugaki S, Kajiwara M, Iwamoto H, Kurogi J, Sata M. Multicentric phase II study evaluating the clinical effects of intra-arterial combination therapy of cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil infusion for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010 年 10 月 29 日. Hepatology 2010; 52(4): 1144A.

16) 中野聖士、佐田通夫. 肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果と副作用：多施設での検討. 第 96 回日本消化器病学会九州支部例会、第 90 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同, 宜野湾, 2010 年 11 月 12 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

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

進行肝細胞がんの治療選択 —特に門脈腫瘍浸潤例を中心として—

小尾 俊太郎 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

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動注化学療法の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。

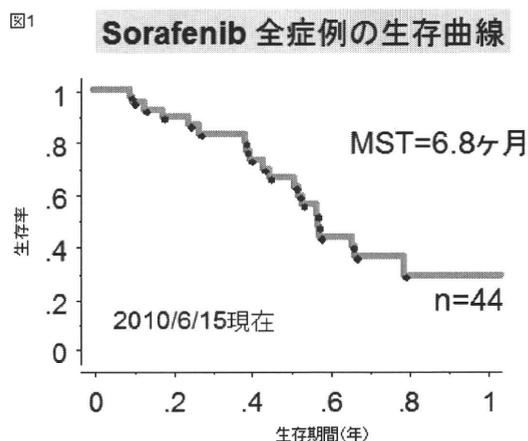
(倫理面への配慮)

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、

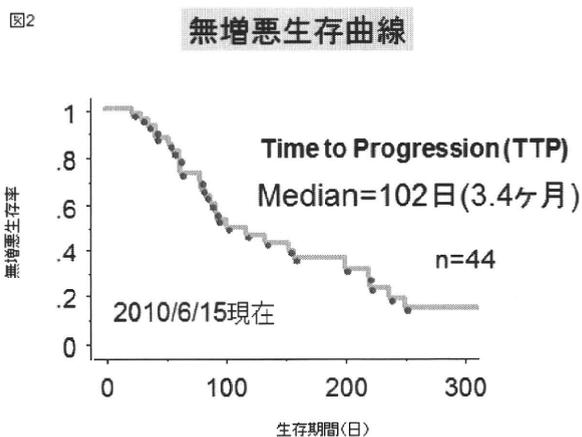
危険性の排除や説明と理解については、文書（当院倫理委員会承認）と口頭にて十分説明し承諾を得て研究した。

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) × 10⁴/μl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 IVA 13例、IVB 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。

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

肝細胞癌の経血管的画像診断・栄養血管・治療法に関する研究

宮山 士朗 福井県済生会病院放射線科 主任部長

研究要旨：肝細胞癌（肝癌）に対する肝動脈化学塞栓術（TACE）の際の診断能の向上を目的に、prototypeのdual-phase cone-beam CT（CBCT）を使用し、肝動脈造影下CBCT第2相での肝癌周囲のコロナ濃染の有無につき検討した。コロナ濃染は88.7%の病変で描出可能であり、描出された腫瘍の平均腫瘍径は 18 ± 9 mmで、描出できなかったものの平均腫瘍径は 10 ± 2 mmと有意に小さかった（ $p = 0.015$ ）。尾状葉に存在する肝癌の栄養血管は右肝動脈本幹から分岐するものが最も多く、左肝動脈、右肝動脈前枝、右肝動脈後枝から分岐するものがほぼ同頻度に認められた。それに関連して尾状葉枝や左葉内側区域枝のTACE後の6.2%の症例に胆管狭窄の発現をみた。また無漿膜野に存在する肝癌は53.8%と高率に再発し、それには種々の肝外側副路の関与が確認された。その他、5 cmを超える大きな肝癌や、胆管内腫瘍栓を有する肝癌に対するTACEの有効性について検討した。

A. 研究目的

手術不能な肝細胞癌（肝癌）に対する肝動脈化学塞栓術（TACE）は有効な治療法であり、広く普及している。近年、血管撮影装置や診断技術の進歩により、経血管的な診断能と治療成績は向上した。しかしながら、近年TACEの際に使用されるようになりつつあるコーンビームCT（CBCT）での肝癌の診断能は通常のCTに比べ低く、肝の特定の部位に存在する腫瘍では栄養血管の同定が難しく、治療後の再発も多い。また大きな肝癌や胆管内腫瘍栓に対するTACEの治療効果についてもまとまった報告はない。

そこで肝癌の診断能の向上を目的に、2相撮影が可能なCBCTのprototypeの

softwareを使用し、肝動脈造影下CBCT（CBCTHA）の第2相での肝細胞癌に特徴的な所見であるコロナ濃染像の描出能を検討した。また一般にTACEでの治療が難しい尾状葉や無漿膜野に存在する腫瘍の栄養血管や再発様式を解析した。さらに5 cmを超える肝癌に対するTACEの治療成績や、肝癌の胆管内腫瘍栓に対するTACEの効果についても検討を行った。

B. 研究方法

1. 肝癌周囲のコロナ濃染の描出能については、オランダ Phips 社との共同研究により試作した dual-phase CBCT software を使用し、71 病変、腫瘍径

8-46 mm (平均 17 ± 9 mm) での描出の有無について検討した。

2. 尾状葉や無漿膜野に存在する肝癌の栄養血管や、5 cm を超える肝癌に対する TACE の治療成績、胆管内腫瘍栓を伴う腫瘍の臨床経過については、血管造影、CT、MR 画像等を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

Prototype softwareの使用については事前に倫理委員会の承認を得た。また血管造影やTACEを行うに当たっては、検査前に本人から書面による承諾を得た。

C. 研究結果

1. コロナ濃染は 63 病変 (88.7%) で描出可能であり、描出された腫瘍の平均腫瘍径は 18 ± 9 mm で、一方描出できなかったものの平均腫瘍径は 10 ± 2 mm と有意に小さかった (Student's t-test, $p = 0.015$)。また同時に認められた動脈門脈短絡による多血性偽病変 9 病変ではいずれもコロナ濃染は認められなかった。
2. 尾状葉に存在する肝癌 88 結節 (平均腫瘍径 21 ± 11 mm) を栄養する血管は、1 腫瘍あたり平均 1.3 本認められ、右肝動脈本幹から分岐するものが 27.6%、左本幹 20.7%、前枝 20.7%、後枝 21.6% の頻度であった。また Spiegel 葉の腫瘍での栄養血管の分岐位置は右 : 左 = 3 : 2、肝部下大静脈部では 3 : 1、尾状突起ではほぼ右支配であった。またこれに関連し、尾状葉枝や左葉内側区域

枝の選択的 TACE 後に 6.2%の症例で胆管狭窄の発生を認めた。

3. 無漿膜野に存在する腫瘍では TACE 後の再発が 53.8%に認められ、再発時には右下横隔動脈や右腎被膜動脈からの栄養が認められ、それらの血管からの TACE 後は腎被膜を貫通する細い腎被膜動脈、右副腎動脈、右肋間動脈、右腰動脈、背側腓動脈などから栄養され、再発を繰り返すたびに別の血管からの供血が顕著化するという現象が認められた。
4. 5 cm 以上 (平均最大腫瘍径 7.7 ± 2.4 cm) 3 個以内の腫瘍を有する 30 例での TACE 治療での 1、3、6 年生存率は 82.3%、73.9%、32.9%であり、外科的切除と大差のないことが示されたが、腫瘍壊死部への感染が 3 例に認められ、注意すべき合併症と思われた。
5. 胆管内腫瘍栓を有する 3 例全例で、TACE 後に胆管内腫瘍栓が壊死に陥り総胆管内に脱落し結石と同様の症状を呈したため、内視鏡を用いて経乳頭的に摘出した。その後長期的な観察が可能であった 2 例では胆管内腫瘍栓の再発を認めず、TACE の胆管内腫瘍栓に対する有効性が示唆された。

D. 考察

Dual-phase CBCTHA によるコロナ濃染像の検出率は通常の CT を用いた報告とほぼ同程度であり、肝癌診断の精度向上に役立つと考えられる。特に CBCT は血管撮影装置のみで行え CT 装置が不要であるため、

設備投資の面からもメリットが大きい。

尾状葉の腫瘍への栄養血管は右肝動脈本幹から分岐するものが最も多いという結果であった。一方、剖検例での尾状葉枝の分岐様式の検討では、ほとんどが右後区域枝から分岐しており、我々の結果とは大きく乖離しているが、今回の検討方法では全例で注入したリピオドールが尾状葉に流入していることを CT で確認しており、より正確な結果を示していると思われる。また尾状葉の subsegment 別に栄養血管の分岐様式に一定の傾向があり、栄養血管の同定に役立つ情報と思われる。その一方で、尾状葉枝の選択的 TACE 後には胆管狭窄を生じることがあり、注意すべきである。

無漿膜野の腫瘍では TACE 後の腫瘍再発には肝外側副路からの供血が密接に関係し、再発を繰り返すたびに major な血管から minor な分枝への移行が認められる。治療歴を考慮の上、肝外側副路を検索することが大切であり、肝外側副路からの TACE は、合併症のリスクはあるものの、経血管的な治療期間の延長に寄与する。

また大きな腫瘍や胆管内腫瘍栓を有する腫瘍に対しても TACE は有効な治療法であり、あきらめずに丹念に TACE を繰り返し施行することが肝要であり、合併症に対しては速やかな処置を行う必要がある。

E. 結論

血管造影手技を用いた肝癌の診断と治療技術の進歩により、診断精度と治療成績の向上が期待され、それらは肝癌患者の予後の改善に寄与すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyayama S, Yamashiro M, Hattori Y, et al. Angiographic evaluation of feeding arteries of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 (in press).
- 2) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Detection of corona enhancement of hypervascular hepatocellular carcinoma by C-arm dual-phase cone-beam CT during hepatic arteriography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:81-86.
- 3) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Main bile duct stricture occurring after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:1168-1179.
- 4) 宮山士朗. 肝外側副路経由の TACE. *IVR 会誌* 2010, 25, No. 4. 487-493.
- 5) 宮山士朗. ASAHI CHIKAI V の使用経験. *Rad Fan* 2010, Vol. 8, No. 11. 61-62.
- 6) Miyayama S, Yamashiro M, Yoshie Y, et al. Hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver: variations of its feeding branches on arteriography. *Jpn J Radiol* 2010; 28:555-562.
- 7) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Inferior phrenic arteries: angiographic anatomy, variations, and catheterization technique for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Radiol* 2010; 28:502-511.
- 8) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et

- al. Chemoembolization for the treatment of large hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2010; 21:1226-1234.
- 9) Matsui O, Miyayama S, Sanada J, et al. Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches: superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcomes. J Hepatobiliary pancreat Sci 2010; 17:407-409.
- 10) Okuda M, Miyayama S, Yamashiro M, et al. Sloughing of intraductal tumor thrombus of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:619-623.
- 11) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. The march of extrahepatic collaterals: analysis of blood supply to hepatocellular carcinoma located in the bare area of the liver after chemoembolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:513-522.
- 12) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Hepatocellular carcinoma supplied by the right lumbar artery. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33:53-60.
2. 学会発表
- 1) Miyayama S, Hypervascular tumors: how to find your way? GEST 2010. 2010年5月8日、San Francisco
- 2) 宮山士朗. Cone-beam CTが肝動脈塞栓術に与えるインパクト. 第39回日本IVR学会総会, 2010年5月15日、東京
- 3) Miyayama S. Oncologic intervention: management of small HCC. Role of subsegmental chemoembolization. APCCVIR 2010. 2010年6月3日、Seoul
- 4) Miyayama S. Superselective TACE for hepatocellular carcinoma using a thinner microcatheter. APCCVIR 2010. 2010年6月3日、Seoul
- 5) 宮山士朗、他. 肝癌を栄養する肝動脈尾状葉枝の分岐様式の検討. 日本IVR学会第29回中部地方会. 2010年6月20日、金沢
- 6) 宮山士朗、他. 2F以下マイクロカテーテルからの金属コイル留置術—成功率の検討—. 日本IVR学会第29回中部地方会. 2010年6月20日、金沢
- 7) 宮山士朗、他. 肝癌を栄養する肝動脈尾状葉枝の分岐様式の検討. 第14回臨床解剖研究会. 2010年9月11日、金沢
- 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

肝細胞癌に対するミリプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法の有効性と安全性
に関する検討

今井 幸紀 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

研究要旨：肝細胞癌に対するミリプラチンの動注に、多孔性ゼラチン粒による塞栓を併用した肝動脈化学塞栓療法（TACE）の効果と安全性を検討した。対象は肝細胞癌182例で、肝癌病期はⅠ 21例，Ⅱ 25例，Ⅲ 120例，Ⅳ 16例。117例で効果判定が可能で、肝癌治療直接効果判定基準（TE）4が34例（29.1%），TE3が37例（31.6%），TE2が38例（32.5%），TE1が8例（6.8%）。TE3以上が得られた例は、病期Ⅰ，Ⅱが88.6%に対して、Ⅲ，Ⅳは43.8%と有意に低率であった。初回治療例はTE3以上が72.1%であるのに対して、再治療例は54.0%と低率である傾向が見られた。CTCAE grade 3以上のASTないしALT上昇，T-bil上昇，白血球減少、発熱が計36例（19.8%）で見られたが、いずれも一過性であった。ミリプラチンを用いたTACEは安全性に関しては問題ないが、病期Ⅲ以上の進行例や再治療例では、抗腫瘍効果が十分でなかった。

A. 研究目的

肝細胞癌に対する肝動注療法の新規薬物として発売されたミリプラチンは、リピオドールに高い親和性のある脂溶性プラチナ製剤で、肝細胞癌に対するリピオドリゼーションの適応を取得している。同薬剤はリピオドリゼーション後に腫瘍局所へ長時間滞留し、全身循環への移行が少なく、しかも血管障害の発生がないと報告されていることから、肝動脈化学塞栓療法（TACE）に用いる抗がん剤として適している。しかしミリプラチンの動注に塞栓物質で塞栓を加えるTACEの有効性と安全性については、まだ明らかでない。当院でミリプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法を施行した症例を

もとに、同療法の有効性と安全性を検討した。

B. 研究方法

対象は肝細胞癌 182 例で、男性 126 例、女性 56 例。年齢は 41～91 歳（中央値 71 歳）であった。肝癌病期はⅠ 21 例，Ⅱ 25 例，Ⅲ 120 例，Ⅳ 16 例。肝予備能は Child-Pugh 分類 A 105 例、B 75 例、C 2 例であった。56 例では TACE は初回であった。42 例でミリプラチンの投与歴を有していた。腫瘍径に応じてミリプラチンを最高 120mg まで動注後、多孔性ゼラチン粒（1mm または 2mm）にて塞栓した。多発例では肝機能から可能と判断された範囲内で

塞栓を行った。抗腫瘍効果は 1 ヶ月後の CT または MRI 所見から、肝癌治療直接効果判定基準 (TE) に基づき判定した。ラジオ波焼灼術や肝切除術による追加治療を受けた例と、2 回目以降のミリプラチンによる TACE 施行例は、治療効果判定の対象から除いた。安全性については全症例を対象に、有害事象を CTCAE 基準にて評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て行った。

C. 研究結果

ミリプラチン投与量は 10~120mg (中央値 62mg) であった。117 例で治療効果判定が可能で、TE4 が 34 例 (29.1%) , TE3 が 37 例 (31.6%) , TE2 が 38 例 (32.5%) , TE1 が 8 例 (6.8%) 。TE3 以上が得られた例は、病期 I , II が 88.6% に対して、病期 III , IV は 43.8% と有意に低率であった ($p < 0.001$) 。初回治療例は TE3 以上が 72.1% であるのに対して、再治療例は 54.0% と低率である傾向が見られた ($p=0.088$) 。CTCAE grade 3 以上の有害事象は 36 例 (19.8%) で見られ、AST ないし ALT 上昇 31 例 (17.0%) , T-bil 上昇 3 例 (1.6%) , 白血球減少と発熱はそれぞれ 1 例だが、いずれも一過性であった。

D. 考察

これまでの検討からはミリプラチンを用いた TACE は、安全性に関しては問題ないと考えられた。その有効性に関しては、病

期が III 以上の進行例ないしは再治療の症例では、TE3 以上の効果が得られるのは 50% 程度で早期例に比して抗腫瘍効果は十分でなかった。したがって、その有用性に関しては、他製剤を用いた TACE との比較検討が必要と考えられた。

E. 結論

ミリプラチンを用いた TACE は安全性に関しては問題ないが、病期 III 以上の進行例や再治療例では、抗腫瘍効果が十分でなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 近山琢、今井幸紀、打矢紘、平山和紀、山岡稔、中澤学、渡邊一弘、安藤さつき、吉野廉子、水野芳枝、菅原通子、中尾雅美、齊藤詠子、濱岡和宏、本谷大介、藤盛健二、稲生実枝、中山伸朗、名越澄子、持田智、肝細胞癌に対するミリプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法の有効性と安全性、第 52 回日本消化器病学会大会、横浜、2010 年

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

Ⅲ. 肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針