

「肝細胞癌に対する肝動注化学療法は全身化学療法より有効か？  
-FMP療法での検討-」に関する研究

研究分担者 池田公史

研究要旨

進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法と全身化学療法を比較したが、治療成績は同等であった。今後、肝動注化学療法の有効性を明らかにするためにはランダム化比較試験による検証が必要である。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対するFMP [フルオロウラシル(F)、ミトキサントロン(M)、シスプラチン(P)] による肝動注化学療法と全身化学療法について、それぞれの第II臨床試験の治療成績から比較検討した。

B. 研究方法

肝動注化学療法と全身化学療法のそれぞれの試験の第II相部分に登録されたFMP動注療法の36例 (動注群) とFMP全身療法51例 (静注群) の患者背景、有害反応、治療成績を比較検討した。

(倫理面への配慮)

両試験の症例調査票においても、個人を特定できる情報は収集していないが、データの管理に関しては厳重に行う。本研究は、疫学研究に関する倫理指針を遵守して行う。

C. 研究結果

患者背景では、動注群は肝内病変の進行したものが多く、静注群は全例遠隔転移例で、肝機能良好な例が多く認められた。有害事象では、静注群に白血球減少、好中球減少、悪心/嘔吐、倦怠感、口内炎、吃逆、脱毛、AST上昇、ALT上昇が有意に多く認められ、腹痛のみ、動注群で多く認められた。奏効割合は動注群25%、静注群27%で有意な差はなかった。無増悪生存期間と生存期間は、動注群(中央値) 7.0ヵ月、11.3ヵ月、静注群(中央値) 4.0ヵ月、11.6ヵ月であり、両群間に有意な差は認めなかった。

D. 考察

この検討は、それぞれの第II臨床試験の治療成績から比較したものであり、患者背景も均質ではなく、動注群では肝内病変の高度進行例が多く、動注群

の治療成績に悪影響した可能性も否定できない。

E. 結論

FMP動注療法の有害反応はFMP全身療法より少なかったが、治療成績は同等であった。肝動注化学療法の有効性を明らかにするためには、ランダム化比較試験による検証が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Morizane C. Phase I and pharmacokinetic clinical trial of oral administration of the acyclicretinoid NIK-333. *Hepatol Res.* 41(6): 542-52, 2011
- Suzuki E, Furuse J, Ikeda M, Ishii H, Okusaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Ueno H, Morizane C. A Phase I/II Study of Combined Chemotherapy with Mitoxantrone and Uracil/Tegafur for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 41(3): 328-33, 2011.
- Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, Nishio T, Mitsunaga S, Ikeda M, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Arahira S, Zenda S, Ogino T, Kinoshita T. Dose-Volume Histogram Analysis of the Safety of Proton Beam Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 79(5): 1479-86, 2011.
- Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, Sato S, Kawabe T, Obi S, Kondo Y, Taniguchi M, Tagawa K, Ikeda M, Morizane C, Okusaka T, Arioka H, Shiina S, Omata M. A phase I/II trial

- of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 67(2): 315-24, 2011.
2. 学会発表
  1. 池田公史、奥坂拓志、荒井保明. 切除不能肝細胞癌に対するエピルビシン/リピオドールを用いた肝動脈塞栓療法～日本・韓国共同研究～. 第40回日本IVR学会総会. 2011/05/20 青森市.
  2. 光永修一、會澤雅樹、池田公史、仲地耕平、大野泉、清水怜、高橋秀明、奥山浩之、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔. ソラフェニブ療法早期の低リン血症は予後良好の指標である. 第4回日本肝がん分子標的治療研究会. 2011/06/18 東京
  3. 石原朗雄、今中和穂、長谷川徳子、酒井新、玉井知英、大川和良、片山和宏、萩原淳司、奥坂拓志、池田公史. 門脈腫瘍栓を伴う多発肝細胞癌に対してソラフェニブとシスプラチン肝動注療法の併用化学療法を施行し、奏功した一例. 第4回日本肝がん分子標的治療研究会. 2011/06/18 東京
  4. 池田公史. 肝細胞癌における薬物療法－現状と今後の展望－ (教育講演) 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011/07/21-07/23 横浜
  5. 池田公史、高橋秀明、船崎秀樹、桑原明子、奥山浩之、大野泉、清水怜、光永修一、仲地耕平、奥坂拓志. 肝細胞癌におけるSorafenib療法の効果と問題点. (シンポジウム) 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2011/07/21-07/23 横浜
  6. 大野泉、光永修一、奥山浩之、高橋秀明、清水怜、仲地耕平、池田公史. ソラフェニブ療法が奏功し、門脈腫瘍栓および肝内多発病変の腫瘍濃染が消失した肝細胞癌の1例 (ワークショップ) 第47回日本肝癌研究会. 2011/07/28-07/29 静岡
  7. Takuji Okusaka, Masafumi Ikeda, Hideki Ueno, Chigusa Morizane, Shuichi Mitsunaga, Kohei Nakachi, Shunsuke Kondo, Izumi Ohno, Satoshi Shimizu, Tomohiro Yamaguchi, Takuya Suzuki. Phase I/II study of E7080, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): phase I results in child-pugh A (CP-A) patients. International Liver Cancer Association (ILCA) fifth Annual Conference, Hong Kong, September 2-4, 2011 Poster NO. P-208
  8. 奥山浩之、高橋秀明、大野泉、清水怜、光永修一、仲地耕平、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、奥坂拓志、池田公史. Child-Pugh Bの進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性と安全性 第49回日本癌治療学会学術集会 2011/10/27-10/29 名古屋市
  9. 小林美沙樹、小田中みのり、鈴木真也、船崎秀樹、高橋秀明、大野泉、清水怜、光永修一、池田公史、市田泰彦、和泉啓四郎. ソラフェニブによる手足症候群に対する尿素配合軟膏の有効性 第5回 日本肝がん分子標的治療研究会. 2012/1/14 東京.
  10. 奥山浩之、高橋秀明、桑原明子、大野泉、清水怜、光永修一、仲地耕平、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、奥坂拓志、池田公史. Child-Pugh Bの進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性と安全性 第5回 日本肝がん分子標的治療研究会. 2012/1/14 東京.
  11. Tetsuji Terazawa, Shunsuke Kondo, Chigusa Morizane, Tomohiro Yamaguchi, Satoshi Shimizu, Shuichi Mitsunaga, Masafumi Ikeda, Hideki Ueno, Takuji Okusaka. Transarterial infusion chemotherapy with cisplatin plus S-1 for treating hepatocellular carcinoma: Results of a phase I trial. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. January 19-21, 2012 San Francisco.
  12. Kiwamu Okita, Hiromitsu Kumada, Kenji Ikeda, Masatoshi Kudo, Seiji Kawazoe, Yukio Osaki, Masafumi Ikeda, Toshiyuki Tamai, Takuya Suzuki. Phase I/II study of E7080 (lenvatinib), a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Initial assessment of response rate. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. January 19-21, 2012 San Francisco.
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
予定なし。
  2. 実用新案登録  
予定なし。
  3. その他  
特記すべきことなし。

マイクロバルーンカテーテルを用いた超選択的肝動脈注入における血行動態の変化  
に関する研究

研究分担者 荒井保明 国立がん研究センター放射線診断科長

研究要旨

本邦で開発されたマイクロバルーンカテーテルを用いたマイクロバルーンカテーテルを用いた超選択的肝動脈注入における血行動態の変化について検討した。肝内の動脈吻合は従来理解されていたレベルよりも遥かに細かなレベルで存在しており、肝癌に対する供血動脈をバルーンカテーテルで塞栓することにより新たな血流動態が発生し、その結果として抗がん剤ならびに塞栓物質が腫瘍に超選択的に流入する場合のあることが確認された。

A. 研究目的

マイクロバルーンカテーテルを用いた超選択的肝動脈注入における血行動態の変化を明らかにする。

B. 研究方法

超選択的肝動脈塞栓化学療法を行なう5症例において、肝癌の支配動脈に超選択的にマイクロバルーンカテーテルを挿入し、バルーン閉塞前後に施行されたCT-Angiographyにおける腫瘍ならびに腫瘍周囲肝健常部の造影性をretrospectiveに評価した。また、バルーン閉塞下に注入されたリピオドール・抗がん剤エマルジョンの集積についても評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は標準的治療として行なわれた肝動脈塞栓化学療法の結果をretrospectiveに評価したものであるが、マイクロバルーンカテーテルの使用、ならびに薬剤と塞栓物質がより効率的に肝癌病巣に流入する方法で治療を行なうことについて予め患者に説明し同意を取得した上で施行した。

C. 研究結果

区域枝あるいはそれより末梢の肝癌病巣に対する供血動脈にマイクロバルーンカテーテルを挿入して肝動脈塞栓化学療法を行なった5例について検討した。バルーンカテーテルによる閉塞前後のCTA所見は、4例で閉塞後に明らかな肝癌病巣の造影性の増強と周囲肝健常部の造影性の低下が見られた。他の1例では、閉塞時の腫瘍の造影性が若干増強していた

が、周囲肝健常部の造影性は同程度であった。全例で、CTA所見の結果に基づきバルーン閉塞下にリピオドール・抗がん剤エマルジョンが注入されたが、全例で腫瘍部への良好なりピオドールの集積が見られた。特記すべき有害事象は認められなかった。

E. 結論

腫瘍の供血動脈のマイクロバルーンによる閉塞で、腫瘍ならびにその周囲の組織の血行動態が大きく変化することが判明した。その機序の詳細は不明であるが、注入された薬剤や塞栓物質がより効果的に分布する可能性が高く、肝動脈塞栓化学療法や肝動注化学療法の臨床成績に大きく影響する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Iwasa S, Ikeda M, Arai Y. et al.  
Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization.  
Jpn J Clin Oncol. 2011 Jun;41(6):770-5.

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

### 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

ソラフェニブは進行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 29 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、800mg/日で治療を開始した初期の 5 例では、全例が 1 ヶ月以内に減量もしくは中止を必要とした。初回減量投与として 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 280 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)

海外での第 III 相試験 (SHARP 試験, Asia-Pacific 試験) により、手術、RFA、TACE といった既存の治療に適應外である肝細胞癌に対して、ソラフェニブの有用性が証明された。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～2011 年 12 月までにソラフェニブの投与を行った進行肝細胞癌症例 29 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、続く 24 例では 400mg/日で開始した。

(倫理面への配慮)

#### C. 研究結果

29 例の平均観察期間は 280 日であった。1 日投与量 800mg で開始した初期の 5 例は、全例 1 ヶ月以内に有害事象による減量もしくは中止を必要とした。これらの経験に基づき、

1 日投与量 400mg で開始した 24 例では、16 例に手足皮膚反応、8 例に高血圧を認めたが、有害事象を全く訴えなかった症例も 4 例認めた。投与開始 1 ヶ月以内に、投与量の減量が必要であった症例は 5 例(21%)、中止となった症例は 2 例(8%)のみであった。投与中止理由は、患者都合と病勢の急速な進行によるものであり、有害事象に伴う投与中止症例は認めなかった。15 例(63%)で同量継続、増量が可能であった症例も 2 例(8%)認めた。さらに 3 ヶ月以上の治療経過は、800mg で開始した 5 例中 2 例(40%)で治療継続できたのに対して、400mg で開始した症例では、16 例(73%)で治療継続が可能であり、投与期間中に 7 例(29%)で 800mg/日に増量可能であった。400mg/日開始症例のソラフェニブ 1 日平均投与量は 359mg であり、800mg/日開始症例 1 日平均投与量 400mg と比較して有意差を認めなかった。治療効果判定を行った 21 症例では、PR:4 例, SD:7 例, PD:10 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、早期の有害事象として、手足皮膚反応や高血圧などは用量依存的に発生している可能性が考えられた。そこで、初回投与開始量を 400mg に減量することで、有害事象が生

じやすい期間を慎重に観察し、副作用の程度を見極めてから 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。ソラフェニブの投与経験が増えた現在、通常投与量での開始について改めて検討する必要がある。

『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 (PhaseIII) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究』については、2012 年 2 月 28 日までに 5 例の登録を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. Advantage of autologous blood transfusion in surgery for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(32):3709-15.
2. Tomokuni A, Eguchi H, Tomimaru Y, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Nagano H., Mori M, Doki Y. miR-146a suppresses the sensitivity to interferon- $\alpha$  in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 414(4):675-80.
3. Nagano H., Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Tomimaru Y, Osuga K, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Long-term outcome of combined interferon- $\alpha$  and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology.* 2011; 80(1-2):63-9.
4. Kobayashi S, Nagano H., Marubashi S, Wada H, Eguchi H, Tanemura M,

- Sekimoto M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Experience with the use of fibrin sealant plus polyglycolic acid felt at the cut surface of the liver in laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc.* 2011; 25(11):3590-6.
5. Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Umeshita K, Kim T, Wakasa K, Doki Y, Mori M, Nagano H. IGFBP7 downregulation is associated with tumor progression and clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2012; 130(2):319-27.
6. Marubashi S, Nagano H., Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in peripheral blood in liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(8):2200-9.
7. 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(3):371-7.
8. 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- $\alpha$ /5-fluorouracil therapy for hepatocellular carcinoma cells. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(2):589-96.
9. Noda T, Yamamoto H, Takemasa I, Yamada D, Uemura M, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. PLOD2 induced under hypoxia is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int.* 2012; 32(1):110-8.
10. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H., Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Tomokuni A, Takemasa I, Umeshita K, Kanto T, Doki Y, Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56(1):167-75.
11. Yamada D, Kobayashi S, Yamamoto H,

Tomimaru Y, Noda T, Uemura M, Wada H, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Doki Y, Mori M, Nagano H. Role of the Hypoxia-Related Gene, JMJD1A, in Hepatocellular Carcinoma: Clinical Impact on Recurrence after Hepatic Resection. Ann Surg Oncol. (in press)

12. Kim C, Aono S, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Okumura N, Takao T, Doki Y, Mori M, Nagano H. Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. J Surg Res. (in press)

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。
- 3.その他  
特になし。

厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業  
「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」  
平成 23 年度 分担研究報告書

## 「術後補助療法の適応決定を目的とした PET/CT による 肝細胞癌肝切除後再発パターンと再発時期予測」

分担研究者：波多野 悦朗 京都大学医学研究科 講師

進行肝細胞癌において、肝切除後の再発パターンと再発時期を予測できれば、術後早期の補助療法やサルベージ肝移植の適応決定に有用である。術前 PET を受け肝切除術が施行された前治療のない HCC 63 例を対象に腫瘍と非腫瘍集積の比 TNR 値と術後初回再発形式（ミラノ基準 MC 外再発と MC 内再発および再発なし）・時期（1 年以内、1 年以降の再発および再発なし）との関係を検討した。多変量解析にて TNR 値は MC 外および 1 年以内の再発の唯一の独立した術前予測因子であった。TNR 高値例は積極的な術後補助療法の適応である。

### A. 研究目的

肝細胞癌において、根治的治療を行っても高率に再発する。肝切除後の再発パターンと再発時期を予測できれば、術後早期の補助療法の適応決定やサルベージ肝移植の適応決定に有用である。一方、切除不能進行肝細胞癌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は医療経済、患者保護の面でも重要である。肝切除の best candidate を予測するためにも術前の予測は重要である。再発予測に有用な術前因子を明らかにするために以下の検討を行った。

### 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。FDG の集積を maximum standardized uptake value (SUV) と、その比 tumor to non-tumor ratio of SUV (TNR) として定量化した。上記患者を再発パターン（ミラノ基準外、ミラノ基準内、無再発）と再発時期（術後 1 年以内、術後 1 年以後、無再発）にわけ、再発予測に有用な術前因子を単変量、多変量解析を用いて同定した。

（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

ミラノ外再発群の TNR は、ミラノ内再発群および無再発群に比べて高値で ( $2.9 \pm 2.6$ ,  $1.9 \pm 1.6$ ,  $1.3 \pm 0.5$ )、多変量解析にて TNR 値は MC 外再発の唯一の独立した術前予測因子であった。1 年以内再発群の 1 TNR は、1 年以降再発および無再発群に比べ高値で ( $3.1 \pm 2.7$ ,  $1.6 \pm 0.8$ ,  $1.3 \pm 0.5$ )、多変量解析にて TNR 値は 1 年以内再発の唯一の独立した術前予測因子であった。TNR 高値例は積極的な術後補助療法の適応である。

### D. 考察

上記結果をもとに前向きに検討する必要はあるものの、TNR 高値例を対象とした積極的な術後補助療法の確立が急務である。

### E. 結論

TNR 高値例は積極的な術後補助療法の適応である。また、TNR 低値例は肝切除に適した症例である。

### F. 健康危険情報

なし

## 研究発表

### 論文発表

1. Sato F, Hatano E, Koji Kitamura, Myomoto A, Fujiwara T, Takizawa S, Tsuchiya S, Tsujimoto G, Uemoto S, Shimizu K. MicroRNA profile predicts recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. PLoS One 2011 Jan 27;6(1):e16435
2. Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Seo S, Nakamoto Y, Yamanaka K, Iida T, Taura K, Yasuchika K, Uemoto S. Preoperative FDG-PET Predicts Recurrence Patterns in Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012;19(1):156-162
3. Arizono S, Isoda H, Hatano E, Togashi K. Uptake of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid in metastatic adrenal tumour from hepatocellular carcinoma. Br J Radiol 2011 Sep Sep; 84(1005):e182-5
4. Yamanaka K, Hatano E, Kitamura K, Kida T, Ishii T, Machimoto T, Taura K, Yasuchika K, Isoda H, Shibata T, Uemoto S. Early evaluation of transcatheter chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma. J Gastroenterology 2011 Dec 21. [Epub ahead of print]

## 学会発表

1. 波多野悦朗、猪飼伊和夫、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97回日本消化器病学会総会 2011年5月13日 東京 パネルディスカッション
2. 波多野悦朗、田浦康二郎、北村好史、石井隆道、待本貴文、安近健太郎、上本伸二  
肝細胞癌再発予測と再発に対する治療選択～長期生存を目指した個別化治療にむけて～  
第111回日本外科学会 2011年5月26日 東京 シンポジウム
3. 波多野悦朗、佐藤史顕、上本伸二  
PETとmicroRNA発現プロファイルによる肝細胞癌再発パターン予測による術後補助療法の適応決定～長期生存を目指した個別化治療にむけて～  
第47回日本肝臓学会総会 2011年6月3日 東京

## 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



## 非 B 非 C 肝臓における生活習慣の関与

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

近年の肝臓癌の特徴は HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性症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 型肝臓癌 (nonB nonC 肝臓癌) と生活習慣の関与を検討した。その結果、nonB nonC 肝臓癌の比率は増加しており、2006 年以降は初回治療の肝臓癌の 19% を占めていた。また nonB nonC 肝臓癌では、糖尿病、脂質異常症、高血圧の合併率が HBV 肝臓癌、HCV 肝臓癌と比べて高く、インスリン抵抗性を有する症例が約 6 割にも及ぶことから、基礎疾患として NAFLD を有する症例が多く含まれることが示された。さらにインスリン抵抗性を有する nonB nonC 肝臓癌において、各種血中アディポサイトカイン値はそれぞれ特有な変化を呈しており、各種アディポサイトカイン値の組み合わせで、インスリン抵抗性を伴う nonB nonC 肝臓癌の早期診断の一助になりうることを示された。

### A. 研究の背景と目的

近年の本邦における肝臓癌の特徴としては、HCV 抗体陽性例の割合が漸減する一方で、HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性例、即ち非 B 非 C 型肝臓癌 (nonB nonC 肝臓癌) の割合が増加傾向にあることである。とりわけインスリン抵抗性との関連の深い NASH からの発癌が増加していることが示唆されており、生活習慣病からの肝臓癌は、今後大きな社会問題になることが予想される。

そこで当科の肝臓癌初回治療例において、nonB nonC 肝臓癌の臨床的特徴を明らかにし、加えてインスリン抵抗性症候群との関連を解析することで、生活習慣病からの肝臓癌に対する予防戦略を構築しうるかを検討した。

### B. 対象と方法

2006 年以降の初回治療例 313 例を対象とし、HBs 抗原陽性例を HBV 肝臓癌、HCV 抗体陽性例を HCV 肝臓癌、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臓癌の原因が明らかでないものを除いた例を nonB nonC 肝臓癌と定義した。また生活習慣

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、合併症の有無を検討し、血中アディポサイトカイン濃度も解析した。

本研究に先立ち、患者さんには十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た。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た。

研究内容については、熊本大学大学院生命科学研究部臨床研究・医療技術倫理委員会より承認を受けている。

### C. 研究結果

対象となった 313 症例の内訳は、平均年齢 67.8 歳、男性 210 例、女性 103 例、HBV 肝臓癌 60 例、HCV 肝臓癌 186 例、HBV/HCV 重感染 4 例、nonB nonC 肝臓癌 58 例 (18.8%)、その他 5 例であった。

臨床検査値は、nonB nonC 肝臓癌において血小板数、 $\gamma$  GTP、AFP が HCV 肝臓癌より有意に高値であった。また HbA1c は HBV/HCV 肝臓癌より有意に高く、空腹時インスリン値、HOMA-R は HBV 肝臓癌より有

意に高値であった。一方、IGF-1 は HCV 肝癌が HBV 肝癌より有意に高値で、nonB nonC 肝癌は両者の中間の平均値を示した。PIVKA II は nonB nonC 肝癌で高値例が多く、特に Stage I/II の症例に限定した検討では、HBV/HCV 肝癌より nonB nonC 肝癌で有意に高値であった。一方、HBs 抗体あるいは HBc 抗体陽性率は、HCV 肝癌で 61.7%、nonB nonC 肝癌で 41.8%と有意差は認めなかった。

糖尿病、脂質異常症、高血圧の合併率は、それぞれ nonB nonC 肝癌で 59.5%、16.2%、54.1%、HBV 肝癌で 21.6%、3.9%、21.6%、HCV 肝癌で 27.2%、2.6%、38.4%であり、nonB nonC 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。

一方、nonB nonC 肝癌では、エタノール換算 60g/day 以上の常習飲酒者が 50%を占め、HBV/HCV 肝癌より高率であった。そこで nonB nonC 肝癌を常習飲酒者とそれ以外とに分類し臨床背景を比較すると、常習飲酒者の 95%が男性であること以外に差はなかった。

一方、肝癌発見時に慢性肝疾患として嚴重に経過観察されていた症例は、HBV 肝癌 55.0%、HCV 肝癌 80.1%に対して、nonB nonC 肝癌は 32.8%と有意に低率であった。

次に nonB nonC 肝癌 58 例中、インスリン抵抗性を有する 36 例において、血中アディポサイトカイン値を測定し、健常者 13 例、NAFLD 35 例（内訳は単純性脂肪肝 25 例、NASH 10 例）と比較検討した。その結果、可溶性 TNF $\alpha$  受容体 (sTNF R1) (ng/mL) は、健常者  $1.11 \pm 0.18$ 、単純性脂肪肝  $1.51 \pm 0.37$ 、NASH  $1.79 \pm 0.64$ 、nonB nonC 肝癌  $2.52 \pm 0.97$  と、健常者に対して単純性脂肪肝で、また NASH に対して nonB nonC 肝癌で有意に高値を示した。Leptin (ng/mL) は健常者  $4.2 \pm 1.7$  に比して単純性脂肪肝  $10.0 \pm 6.7$ 、NASH  $8.8 \pm 4.7$  で有意に高く、nonB nonC 肝癌では  $5.7 \pm 2.4$  と、むしろ単純性脂肪肝、NASH に比して有意に低値であった。Adiponectin ( $\mu$ g/dL) は単純性脂肪肝  $3.6 \pm 3.5$ 、NASH  $4.3 \pm 2.5$  に比して nonB nonC 肝癌

では  $8.0 \pm 4.1$  と有意に高値であった。IGF-1 (ng/mL) は単純性脂肪肝  $223.7 \pm 108.0$ 、NASH  $152.6 \pm 85.0$  に比して nonB nonC 肝癌では  $92.9 \pm 62.2$  と有意に低値であった。ヴィスファチンは単純性脂肪肝、NASH、nonB nonC 肝癌において有意差はなかった。またいずれのアディポカインも飲酒量による差は認めなかった。

#### D. 考察と結論

今回の解析では nonB nonC 肝癌の割合は 19%であり、日本肝癌研究会から報告された、1993 年から 2003 年までの 10 年間の肝癌の原因別推移のデータに比しても、高率であった。また nonB nonC 肝癌では、生活習慣病である糖尿病、脂質異常症との合併が有意に高く、インスリン抵抗性と関連した症例が約 6 割と多いことから、基礎疾患に NAFLD を有する症例が多く含まれることが示唆される。nonB nonC 肝癌の臨床経過と HBV 肝癌や HCV 肝癌のそれとの大きな相違点は、肝発癌に対する嚴重な経過観察がなされていないことである。即ち、HBV や HCV 陽性の慢性肝疾患は肝癌の前癌状態であるとの認識から、肝発癌についての嚴重な経過観察が行われているのが現状であるが、生活習慣病としての NAFLD からの肝発癌は未だ広く認知されておらず、そのことが nonB nonC 肝癌は既に進行した状態で偶然に発見されることが多い理由の一つと考えられる。

血中アディポサイトカイン動態の変化はインスリン抵抗性と密接な関連があることが既に報告されているが、今回の解析では、nonB nonC 肝癌における各種アディポサイトカイン値は、あるものは NAFLD と同様な、またあるものは NAFLD とは異なる動態を示していた。今後症例を増やしてさらなる検討が必要ではあるが、各種アディポサイトカイン値を組み合わせることで、インスリン抵抗性を伴う nonB nonC 肝癌の早期診断の一助になりうるものと考えられた。また生活習慣に関連する肝発癌を抑制するためにも、NAFLD からの肝発癌のスクリーニング法の確立に加え、一次予防

としての生活習慣の改善の啓発も急務であると考えられた。

#### G.研究発表（2011/4/1～2012/3/31 発表）

##### 1.論文発表

1. 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

2. Taura N, Sasaki Y, et al. (20 人中 8 番目)  
The incidence of hepatocellular associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area.  
Med Sci Monit 17(2):PH7-11, 2011

3. Watanabe T, Sasaki Y, et al. (9 人中 8 番目)  
Higher-order chromatin regulation and differential gene expression in the human tumor necrosis factor/lemphtoxin locus in hepatocellular carcinoma cells.  
Mol Cell Biol in press

##### 2.学会発表

1. 瀬戸山 博子、田中 基彦、佐々木 裕  
アルブミンの構造的・機能的変化から見た分岐鎖アミノ酸治療の意義  
第 15 回日本肝臓学会大会  
2011 年 10 月 20 日、福岡

2. 工藤 洋子、田中 基彦、福林 光太郎、立山 雅邦、星田 陽明、紙屋 康之、葦原 浩、永濱 裕康、別府 透、馬場 秀夫、佐々木 裕  
当科初回治療例における NBNC 型肝細胞癌の臨床的特徴  
第 47 回日本肝臓学会総会  
2011 年 6 月 2 日、東京

3. 立山 雅邦、田中 基彦、工藤 洋子、福林 光太郎、紙屋 康之、葦原 浩、永濱 裕康、佐々木 裕  
肝細胞癌における動脈血の血流診断と RFA の予後の検討  
第 47 回日本肝臓学会総会  
2011 年 6 月 2 日、東京

4. 福林 光太郎、田中 基彦、葦原 浩、紙屋 康之、吉丸 洋子、立山 雅邦、永濱 裕康、佐々木 裕  
当科における初回 TACE 症例の治療効果と CR 達成後の再発についての検討  
第 15 回日本肝臓学会大会  
2011 年 10 月 20 日、福岡

5. 直江 秀昭、田中 基彦、佐々木 裕  
遺伝子解析と蛋白質機能解析による肝癌の細胞死抵抗性の解明  
第 97 回日本消化器病学会総会  
2011 年 5 月 13 日、東京

6. 田中 基彦、福林 光太郎、立山 雅邦、葦原 浩、紙屋 康之、吉丸 洋子、永濱 裕康、佐々木 裕  
当科における非 B 非 C 肝癌の臨床的特徴  
第 47 回日本肝臓学会  
2011 年 7 月 29 日、静岡

厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業  
「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」  
平成 23 年度 分担研究報告書

## 肝静脈/下大静脈腫瘍栓合併進行肝細胞癌に対する IFN 併用 5FU 肝動注化学療法の検討

研究分担者 相方 浩 広島大学病院消化器・代謝内科 講師

研究要旨：肝静脈/下大静脈腫瘍栓 (Vv) 合併肝細胞癌に対する IFN 併用 5FU 肝動注化学療法の治療成績を解析した。奏功例の予後は有意に改善したが、肝外転移出現率は高率であった。また、非奏功例において、Vv への放射線療法の併用は、有意に予後を改善した。さらなる治療成績向上のためには、早期からの集学的治療戦略が必要と思われた。

### A. 研究目的

肝静脈/下大静脈腫瘍栓 (Vv) 合併肝細胞癌 (肝癌) に対する 5FU 肝動注と IFN  $\alpha$  全身投与の併用療法 (IFN/5FU) の治療成績を検討した。

### B. 研究方法

IFN/5FU を行った Vv 合併肝癌 33 例において、奏功率、生存率およびこれらに寄与する因子について解析した。14 例は、Vv への RT を併用した。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. 研究結果

奏功率は 30% (CR9%, PR21%) であった。生存期間中央値 7.9 ヶ月、1 年/2 年生存率は、30%/20% であり、生存に寄与する独立因子として、Vv 縮小の有無、主腫瘍径、肝内病変奏功の有無が抽出された。奏功

に寄与する独立因子として、肝内腫瘍占拠率、HCV 抗体陽性が抽出された。非奏功例において、Vv への RT 併用例は、非併用例に比し、有意に予後良好であった。一方、治療開始後の肝外転移出現までの期間中央値は 7.1 ヶ月であった。

### D. 考察

Vv 合併肝癌に対する IFN/5FU において、奏功例の予後は改善されるが、肝外転移出現率は高率であり、早期から、全身性制がん剤との併用などの集学的治療が必要かもしれない。また、IFN/5FU 非奏功例において、Vv への RT 併用は生命予後を改善する可能性がある。

### E. 結論

Vv 合併肝癌に対する IFN/5FU は、有効な治療法であるが、さらなる治療成績向上には、集学的治療戦略が必要である。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Murakami E, Aikata H, Miyaki D, Nagaoki Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nagata Y, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Chayama K.  
Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon- $\alpha$  for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava.  
Hepatol Res. 2011 Dec 16.
  2. Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.  
Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma.  
Hepatol Res. 2011 Dec 13.
  3. Kodama H, Aikata H, Murakami E, Miyaki D, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Kenjo M, Nagata Y, Chayama K.  
Clinical outcome of esophageal varices after hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus.  
Hepatol Res. 2011 Nov;41(11) :1046-56.
  4. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K.  
IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.  
J Viral Hepat. 2011 Oct;18(10) :e550-60.
  5. Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K.  
Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers.  
Nat Genet. 2011 Jul 3;43(8) :797-800.
  6. Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H.  
Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection.  
Ann Surg Oncol. 2012 Feb;19(2) :418-25
  7. Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Chayama K, Asahara T, Ohdan H.  
Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection.  
J Surg Oncol. 2011 Jul 1;104(1) :3-9
  8. Nagaoki Y, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Hashimoto Y, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.  
Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy.  
J Gastroenterol. 2011 Jun;46(6) :799-808.
2. 学会発表
    1. 片村嘉男, 相方 浩, 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  
第97回日本消化器病学会  
東京都 平成23年5月13日

2. 長沖祐子, 相方 浩, 茶山一彰  
肝外転移合併肝細胞癌, Child A 症例  
に対する全身/動注化学療法を主体と  
した集学的治療の成績～ソラフェニ  
ブ投与例との比較  
第47回日本肝臓学会総会  
東京都 平成23年6月2日
  3. 村上英介, 相方 浩, 宮木大輔, 長沖  
祐子, 橋本義政, 片村嘉男, 河岡友和,  
高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高  
橋祥一, 茶山一彰  
肝静脈/下大静脈腫瘍栓合併進行肝細  
胞癌に対する IFN 併用 5FU 動注化  
学療法の検討  
第47回日本肝臓学会総会  
東京都 平成23年6月2日
  4. 田代裕尊, 相方 浩, 谷本新学, 天野  
尋暢, 大下彰彦, 小林 剛, 茶山一彰,  
大段秀樹  
C型慢性肝炎関連肝細胞癌切除後の  
PEG-IFN療法による予後改善効果  
第47回日本肝臓学会総会  
東京都 平成23年6月2日
  5. 片村嘉男, 相方 浩, 村上英介, 宮木  
大輔, 長沖祐子, 橋本義政, 河岡友和,  
高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高  
橋祥一, 茶山一彰  
65歳以下, ミラノ基準内Child A, B  
肝細胞癌症例に対する肝切除, ラジ  
オ波治療の予後から見た肝移植適応  
時期の検討  
第47回日本肝臓学会総会  
東京都 平成23年6月2日
  6. 宮木大輔, 相方 浩, 村上英介, 長沖  
祐子, 橋本義政, 片村嘉男, 河岡友和,  
高木慎太郎, 脇 浩司, 平松 憲, 高  
橋祥一, 茶山一彰  
当院における肝細胞癌に対するミ  
リプラチンの初期治療成績  
第47回日本肝臓学会総会  
東京都 平成23年6月2日
  7. 河岡友和, 相方 浩, 宮木大輔, 村上  
英介, 長沖祐子, 高木慎太郎, 平賀伸  
彦, 柘植雅貴, 平松 憲, 脇 浩司,  
三木大樹, 今村道雄, 川上由育, 高橋  
祥一, 田代裕尊, 大段秀樹, 茶山一彰  
HCV関連肝細胞癌根治後Peg-IFN+RBV  
併用療法の効果予測因子からみたIFN  
治療戦略  
第47回日本肝臓学会総会  
東京都 平成23年6月2日
  8. 相方 浩  
進行肝細胞癌に対するソラフェニブ  
により、mRECISTにてCR判定が得られ  
た1例  
第47回日本肝臓学会総会  
静岡 平成23年7月28日
  9. 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰  
B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ  
投与中の肝発癌症例の検討  
第47回日本肝臓学会総会  
静岡市 平成23年7月28日
  10. 長沖祐子, 相方 浩, 宮木大輔, 村上  
英介, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲,  
脇 浩司, 高橋祥一, 茶山一彰  
C型肝炎IFN治療SVR後の肝発癌およ  
び予後に関する検討  
第47回日本肝臓学会総会  
静岡市 平成23年7月28日
  11. 宮木大輔, 相方 浩, 中原隆志, 苗代  
典昭, 田中未央, 本田洋士, 村上英介,  
長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 脇  
浩司, 平松 憲, 高橋祥一, 茶山一彰  
肝細胞癌に対するミリプラチンを用  
いた肝動注化学療法の治療成績  
第47回日本肝臓学会総会  
静岡市 平成23年7月28日
  12. 相方 浩, 河岡友和, 茶山一彰.  
肝外転移合併肝細胞癌に対するソ  
ラフェニブと全身/動注化学療法の成績  
から見た治療戦略.  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡 平成23年10月20日
  13. 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰  
進行肝細胞癌に対するソラフェニブ  
の予後因子の解析  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日
  14. 高木慎太郎, 相方 浩, 茶山一彰  
当科におけるRFAの局所制御と安全性  
に関する対策と工夫  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日
  15. 平松 憲, 相方 浩, 茶山一彰  
肝外転移合併肝細胞癌に対する全身/  
動注化学療法を主体とした集学的治  
療の成績  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日
  16. 脇 浩司, 相方 浩, 宮木大輔, 長沖  
祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲,  
今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 田代  
裕尊, 大段秀樹, 茶山一彰  
小肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療  
法の成績  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日
  17. 宮木大輔, 相方 浩, 田中未央, 苗代  
典昭, 中原隆志, 本田洋士, 村上英介,  
長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 脇  
浩司, 平松 憲, 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  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

肝細胞癌に対する新規の肝動脈化学塞栓療法の有用性に関する研究  
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:我々は肝細胞癌に対する新規の肝動脈化学療法(Lip+DSM-TAI)を開発し、Lip-TAIより有用であることを前回報告した。今回、症例を追加し、同療法の奏功ならび生存に寄与する因子を検討した。

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)。奏功ならびに生存に寄与する因子を統計学的に検討した。

(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

50例(最大腫瘍径平均2.9cm; 腫瘍個数5個未満/5個以上=29/21)を対象とした。奏効率72%(CR19, PR17)であり、生存率では1/2/3/4年で、それぞれ85/67/41/35%であり、MST 32.6ヵ月であった。多変量解析では奏功に寄与する因子として、腫瘍径5個未満が良好であり、生存に寄与する因子では、DCP<100mAU/mL、治療効果CR/PRが予後改善因子であった。

D. 考察

以前のRCTにおいてLip+DSM-TAIの有用性を報告したが、症例を追加しても奏効率は72%と高く、同療法が有用であることが立証された。また奏功ならびに生存に寄与する因子を解析することで、同療法の適応が明確となった。

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、TACEが手技的に不可能な症例でも可能な治療であり、特に腫瘍数5個以下では有用性が高い。

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

1. Yamasaki T, et al. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. In press.

2. 学会発表

1. 山崎隆弘, ほか. 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): 奏効に寄与する因子の検討. 肝臓 52suppl (1)2011.
2. 山崎隆弘, ほか. 肝細胞癌に対する新たな塞栓療法: リピオドール+微小デンプン球併用肝動注化学療法(Lip+DSM-TAI). 第47回日本肝癌研究会 2011.
3. Yamasaki T, et al. Effect of a novel transcatheter arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma. ILCA 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

肝細胞癌患者におけるソラフェニブ投与症例の効果予測に関連する検討  
田中正俊 久留米大学医療センター消化器内科

研究要旨

進行肝細胞癌にソラフェニブ治療をおこない、6ヶ月以上の観察期間を経過した、27例の自験例をもちいて、治療効果と生存期間を予測する因子について臨床的に検討した。その結果、初回投与800mgで治療を開始し、治療後2ヶ月の時点で治療効果を判定し、治療継続を決定することが望ましいものと考えられた。

A. 研究目的

分子標的薬ソラフェニブの治療効果と生存期間を予測する因子について自験例を用いて検討する。

B. 研究方法

2009年6月から2011年6月までにソラフェニブで治療した27例を対象にした。最終観察期間は2012年1月末日である。対象患者の平均年齢は71才(中央値73才)、男性21例、女性6例、背景因子はHCV15例、HBV8例、肝予備能はChild A25例、Child B2例である。腫瘍因子では、肝病変あり20例、肝病変なし(遠隔転移のみ)7例で、肝病変ありの20例における平均腫瘍径は5.6cm、単発6例、多発14例、脈管侵襲あり7例、遠隔転移あり15例(内遠隔転移のみ7例)で、腫瘍病期はIII6例、IVA7例、IVB15例であった。これらの症例を用いて治療効果と生存期間に関連する因子について、 Kaplan-Meier法とコックスの比例ハザードモデルを用いて解析した。

C. 研究結果

ソラフェニブの投与状況は、初回投与800mg17例、400mg10例(平均投与量588mg、中央値548mg)、平均投与期間は4.5ヶ月(中央値4.1ヶ月)で、投与から30日以内中止例4例(14%)、60日以内中止例7例(25%)、90日以内中止例9例(33%)、120日以内中止例14例(51%)であった。治療効果はCR0例、PR6例(26%)、SD11例(47%)、PD6例(26%)、NE4例で、病勢コントロール率(DCR)は17例、73%であった。その結果、病勢増悪までの期間(TTP)は平均4ヶ月(中央値2.6ヶ月)、平均生存

期間は9.5ヶ月(中央値7.3ヶ月)が得られた。観察終了時点では治療例27例中、23例が死亡、4例が生存中である。これらの因子からTTPと全生存に関連する因子を解析した。治療効果とDCRは当然、強い予測因子であるが、これらの因子は臨床的に予測因子としての有用性は低いので、それ以外の因子について解析すると、生存に関連する因子は肝内病変の臨床病期III期(P=0.0047)、初回投与量800mg(P=0.0007)、投与期間30日未満(p=0.0039)であった。さらに効果予測因子としては、ソラフェニブ投与期間が最も強い治療効果予測因子(連続変数としてp=0.0001)であり、60日以上投与(p=0.0798)、90日以上投与(p=0.0453)、120日以上投与(p=0.00255)であった。これらの因子以外でソラフェニブ投与症例における治療効果と生存に関連する因子は得られなかった。

D. 考察

ソラフェニブ投与症例において、治療薬の有効性を確認するには、60日以上継続投与、初回投与800mgが望ましいと考えられる。さらに、これらの症例のうち良好な予後が期待されるのは肝内病変がIII以下の症例で、遠隔転移、脈管侵襲の有無には影響されないものと予測される。

E. 結論

進行肝細胞癌におけるソラフェニブ治療は初回投与800mgで、2ヶ月の継続投与の時点で治療効果を判定するのが良いと思われる。

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

肝細胞癌に対する分子標的薬治療の効果および安全性の検討

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、海外の臨床試験によって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。我国の肝細胞癌診療水準が他国に比較しても高く、また肝細胞癌患者の高齢化が進んでいる点から、海外臨床試験の結果が臨床現場で再現されるかは慎重であるべきである。そこで本邦におけるソラフェニブの市販後の有効性および安全性を調査した。

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。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（昨年度の報告から症例数等に若干の修正が生じた）。

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54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 69歳，男/女 49/5，HCV/HBV 27/12，BCLC B/C 16/38. 12例に脈管侵襲，28例に遠隔転移を認めた。抗腫瘍効果（n=44）はCR/PR/SD/PD 0/1/25/18. 全生存期間は6.9ヶ月、TTF(Time to Treatment Failure)は2.0ヶ月。53例に有害事象を認め36例はG3以上であった。手足皮膚反応を39例，皮疹を27例，倦怠感を22例，下痢を17例，血小板減少を14例，食欲不振を12例，高血圧を14例認めた。AST上昇を30例，ALT上昇を28例，ビリルビン上昇を15例に認めた。

D. 考察とE. 結論

有効性はAsian-Pacific試験を上回っていた。我国では手足皮膚反応、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. 該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Enooku K, Tateishi R, **Kanai F**, Kondo Y, Masuzaki R, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. Evaluation of molecular targeted cancer drug by changes in tumor marker doubling times. *J Gastroenterol.* 2012 Jan;47(1):71-8.
- 2) Chiba T, Suzuki E, Negishi M, Saraya A, Miyagi S, Konuma T, Tanaka S, Tada M, **Kanai F**, Imazeki F, Iwama A, Yokosuka O. 3-Deazaneplanocin A is a promising therapeutic agent for the eradication of tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2011 Jun 29. doi: 10.1002/ijc.26264. [Epub ahead of print]
- 3) Kudo Y, Tanaka Y, Tateishi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Mohri D, Isomura Y, Seto M, Nakagawa H, Asaoka Y, Tada M, Ohta M, Ijichi H, Hirata Y, Otsuka M, Ikenoue T, Maeda S, Shiina S, Yoshida H, Nakajima O, **Kanai F**, Omata M, Koike K. Altered composition of fatty acids exacerbates hepatotumorigenesis during activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1400-8.
- 4) Ogasawara, **Kanai F**, Obi S, Sato S, Yamaguchi T, Azemoto R, Mizumoto H, Koushima Y, Morimoto N, Hirata N, Toriyabe T, Shinozaki Y, Ooka Y, Mikata R, Chiba T, Okabe S, Imazeki F, Yoshikawa M, Yokosuka O. Safety and

tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology International.* 2011. Sep;5(3):850-6.

### 2. 学会発表

- 1) Ogasawara S, Ooka Y, Chiba T, Kanai F, Yokosuka O. Phase I trial of S-1 combined with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. 第9回日本臨床腫瘍学会, 2011, 横浜 (第9回日本臨床腫瘍学会抄録集 p351)
- 2) 大岡美彦, 金井文彦, 小笠原定久, 千葉哲博, 横須賀収. 進行肝細胞癌患者を対象としたS-1+ソラフェニブ併用療法の第I相試験. 第47回日本肝癌研究会, 2011, 静岡 (第47回日本肝癌研究会抄録集 p304)
- 3) 大岡美彦, 金井文彦, 小笠原定久, 篠崎勇介, 千葉哲博, 横須賀収. 進行肝細胞癌患者を対象としたTS-1+ソラフェニブ併用療法の第I相試験. 第3回日本肝がん分子標的治療研究会, 2011. 下関 (第3回日本肝がん分子標的治療研究会抄録集 p60)

## H. 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

## 「進行肝細胞癌に対する腫瘍マーカーを用いたソラフェニブ治療効果の予測」

分担研究者：泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長

研究要旨：進行肝細胞癌に対してソラフェニブによる治療が行われているが、その治療効果を評価するのがどのマーカーが良いのかについては確立されていない。既存の腫瘍マーカー特に $\alpha$ フェトプロテイン(AFP)と PIVKA II について、早期の低下率から予後を予測できるか否かについて解析した。48例の進行した肝細胞癌症例に対してネクサバルを投与し、2週、4週目の AFP と PIVKA II の値と RECIST 基準で 4週目の効果との関連性を解析した。RECIST 基準で、PR+SD 群 32例では PD 群に比較して AFP が 2週目も 4週目も改善していたが、PIVKA II は PR+SD 群も PD 群でも上昇しており、効果予測には不向きであると考えられた。治療開始前と 2週目、4週目の値の比が 1.2 未満になった例では、腫瘍増大までの時間(TTP)や全生存率(OS)が良かった。より長期の予後、とくに SD を予測するマーカーが必要であるが、治療開始早期の効果予測には AFP 値が有用である。

### A. 研究目的

進行した肝細胞癌に対して、分子標的治療薬であるソラフェニブによる治療が行われており、全生存の延長に寄与することが証明されている。しかし、個々の症例での効果予測に用いることができる有用なバイオマーカーが判明していない。臨床的に汎用されている既存の腫瘍マーカーの AFP と PIVKA II の有用性を検討した。

### B. 研究方法

(1) 2009年6月から当院でソラフェニブ内服によって治療を行った48例を対象にした。治療開始後2週、4週間目に AFP と PIVKA II を測定した。ソラフェニブ内服開始後4週目と8週目に造影 CT スキャンを行い、腫瘍縮小効果を判定する RECIST 基準(version 1.1)による判定との関連を検討した。  
(2) 治療開始前と、2週目、4週目の AFP 値と PIVKA II 値の比率を計算して、腫瘍増大までの時間(time to progression; TTP)と全生存(overall survival ;OS)との関連を検討した。

### C. 研究結果

(1) 48例の内訳は、年齢が平均 69.9歳で、男性が 38例であり、C型肝炎ウイルス感染が 30例で最も多かった。治療前の Child-Pugh スコアは5点が24例で6点が21例であった。治療前の AFP 値は 2.3~148,000ng/ml で、中央値は 572 ng/ml であり、PIVKA II は 15~305,000 mAU/mL、中央値は 424 mAU/mL であった。観察期間は  $7.2 \pm 4.5$  カ月 (平均 $\pm$ SD) であった。

(2) 治療前と4週目の造影 CT スキャンによって RECIST 基準で腫瘍縮小効果を検討した。PR と SD を加えた群では、PD よりも TTP が有意に長く ( $p < 0.001$ )、OS も PR+SD 群で PD 群よりも有意に延長していた ( $p = 0.007$ )。

(3) 治療開始前と 2週目、4週目の AFP 値が 1.2 倍未満であった例では、1.2 以上の群に比較して、有意に TTP や OS の改善が認められ、Kaplan-Meier 法で有意であった (Logrank test)。しかし、PIVKA II については、PR+SD 群も PD 群も上昇しており、RECIST 基準の腫瘍縮小効果との間に関連性はなく、治療前値との比較においても差がみられなかった。

### D. 考察

進行した肝細胞癌に対して、ソラフェニブ内服による治療を行うと、全生存率の改善がみら

れる。しかし、個々の症例での効果判定には一定の見解が示されていない。腫瘍縮小効果と生存率についても明らかになっていない。

そこで、臨床的に汎用されている既存の腫瘍マーカーが予後予測に用いることができるか否かについて解析した。AFP 値が治療開始後に 1.2 倍以下であった場合には、RECIST 基準で PD でない例が多く、TTP や OS の改善が認められた。PIVKA II は PR+SD も PD 群もいずれでも上昇しており、治療反応性を予測するマーカーとはならなかった。この理由は、ソラフェニブによって腫瘍の阻血効果がみられた場合に、低酸素状態になることによってビタミン K が欠乏状態になり、PIVKA II が上昇すると考えられている。したがって、PIVKA II はソラフェニブの効果判定には適していないと考えられる。

AFP 値が 1.2 倍以上に上昇しない例で TTP や OS に差がみられたことから、早期に反応しない症例を選び出すのに有用と考えられた。しかし、ソラフェニブは長期的に SD を長くする作用が期待されるため、早期に反応しなくても SD を長期に持続させることができるバイオマーカーを検索していくことが重要であると考えられる。

#### E. 結論

治療開始前と 2 週、4 週目の AFP 値が 1.2 倍までにとどまった場合には、RECIST 基準で腫瘍増大が軽度であり、生命予後の改善が望めると考えられる。PIVKA II では、腫瘍に対する反応性を評価することが困難と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Asahina Y, Izumi N. et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. Hepatology 2011 in press.
2. Kuzuya T, Izumi N., et al. Early decrease in  $\alpha$ -fetoprotein, but not des- $\gamma$ -carboxy prothrombin, predicts sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Oncology 2011;81:251-8.
3. Izumi N. Prediction and prevention of

intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2012 in press.

4. Izumi N., Asahina Y, Kurosaki M. Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. Hepat Res Treat 2010;2010:703602.
2. 学会発表
  1. 泉並木、第 15 回日本肝臓学会大会シンポジウム 2 C 型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 特別発言 2011.
  2. 泉並木、山田剛太郎、熊田博光. 第 15 回日本肝臓学会大会シンポジウム 10. C 型肝炎治療の新たな展開 S10-9 型肝炎症例における PEG-IFN  $\alpha$  2a 少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討: 全国多施設共同研究 2011.
  3. 黒崎雅之、泉並木. 第 15 回日本肝臓学会大会シンポジウム 2 C 型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 データマイニング解析に基づく C 型肝炎の個別化医療 2011

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究については予定なし。