

せた奏効率は 46.3%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。

#### b. 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 58 例 (TAI) と併用した 156 例 (TACE) で比較すると、TE4 の比率はそれぞれ 15.5%・25.6%、TE3 は 15.5%・26.3%、TE2 は 44.8%・30.1%、TE1 は 24.1%、18.6%で、TE3・TE4 の比率は TACE 群で有意に高率であった ( $P < 0.05$ )。

両葉多発性肝癌で片葉にミリプラチン動注のみ・残葉に塞栓併用を行った 23 例では、塞栓併用肝葉での奏効率が 56%で動注のみ群の 39%より有意に高かった。

#### c. 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。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。

#### d. 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。

#### e. 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。

#### f. ミリプラチン濃縮投与の効果

ミリプラチン 60 mgをリピオドール 6ml に溶解した通常の濃度と、ミリプラチン 105mg をリピオドール 3ml に溶解した濃縮液を使用した TACE 症例の間で直接治療効果を比較した。濃縮投与 ( $N=17$ ) での TE4 は 4 例 (23.5%)、TE3 は 4 例 (23.5%) で、通常投与と差がなかった。

#### g. ミリプラチンの緩徐間歇投与

ミリプラチン懸濁液と水溶性造影剤を交互に緩徐に (3ml/20 分) 動注して治療効果を比較した。緩徐間歇投与 ( $N=15$ ) では、TE4 3 例 (20%)、TE3 5 例 (33.3%) で、通常の投与方法と直接治療効果では差がなかった。

## 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されていくことも求められている。

#### E. 結論

CTCによる肝がん症例評価は、中期以後の進行肝がんにも有用と考えられ、抗癌剤・分子標的治療薬などの治療効果予測、肝移植予定症例での再発予測評価などに有用と考えられる。

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) Imai N, Ikeda K, Seko Y, Matsumoto N, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for patients with hepatocellular carcinoma and chronic renal failure. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2011; 108: 1872-8.
- 2) Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011; 80: 188-94.
- 3) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Imai N, Seko Y, Hirakawa M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. *Liver Int* 2011; 31: 692-9.

4) 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、日本肝臓研究会（大  
阪）。

2) 池田健次。肝臓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臓  
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：**メトロノミック化学療法は、副作用を生じない程度の少量の抗がん剤を中断することなく投与する治療法である。我々は、5-FUのプロドラッグであるS-1を用いたメトロノミック化学療法とEGFレセプターとVEGFレセプター-2のリン酸化を阻害する分子標的治療薬であるバンデタニブとの併用療法の抗腫瘍効果をマウス肝癌モデルを用いて検討した。メトロノミックS-1療法は対照と比較して有意に腫瘍の増大を抑制し、さらに担癌マウスの生存期間を延長した。それらの抗腫瘍効果はバンデタニブ併用でさらに増強した。副作用に関しては、最大投与量のS-1で通常の治療を施行した群では体重現象、骨髄抑制が認められたがメトロノミックS-1療法では、顕著な副作用は認められなかった。メトロノミックS-1療法の抗腫瘍効果の機序としては、バンデタニブによる腫瘍細胞の増殖抑制と血管新生抑制作用の他、メトロノミック療法による直接的および内因性血管新生抑制物質であるトロンボスポンジン-1の発現亢進による血管新生抑制作用が関与していると考えられた。

研究協力者

鳥村拓司 久留米大学先端癌治療研究センター

永松洋明 公立八女総合病院肝臓内科

A. 研究目的

肝細胞癌は全世界において5番目に発生数が多く、死亡原因としては3番目に位置する悪性腫瘍であり、その約7割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亡者数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。

近年、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なかった。近年、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が、その治療効果はまだ満足すべきものではない。今後、分子標的治療薬をベースにしてより治療効果を高める治療法が模索されていくと予想されが、肝細胞癌患者のほとんどは背景肝病変として

肝硬変を合併しており強力な化学療法は副作用出現の観点から行いにくい場合が多いことが現状である。

従来の化学療法は最大耐用量を投与して副作用からの回復のため一定期間の休薬期間を設定するといった治療法が一般的であった。このため、治療中は腫瘍の縮小がみられても休薬期間中に再増大し、抗腫瘍効果を得ることが難しかった。メトロノミック化学療法は少量の抗腫瘍薬を長期間の休薬期間を実施することなく連続して投与する方法であり、副作用の出現頻度が低いことが特徴である。

今回は、マウス肝癌モデルを用いて5-FUのプロドラッグであるS-1を用いたメトロノミック化学療法とEGFレセプターとVEGFレセプター-2のリン酸化を阻害する分子標的治療薬であるバンデタニブとの併用療法による抗腫瘍効果の評価とその機序に関して検討した。

## B. 研究方法

### メトロノミック化学療法におけるS-1の至適投与量の決定

S-1の至適濃度は抗腫瘍効果と副作用の程度から決定した。皮下にヒト肝細胞癌株であるHuH-7細胞を接種して腫瘍を作成後、S-1を0, 1.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 7.5 mg/kgの濃度で連日投与し、15日目の抗腫瘍効果と、副作用に関しては体重、末梢血の白血球数、ヘモグロビン濃度を測定した。

### マウス皮下腫瘍モデルにおける検討

HuH-7細胞を接種し腫瘍を作成後、1) コントロール群、2) S-1最大耐用量投与

群; S-1を15 mg/kgを1週間投与1週間休薬を2サイクル行う。3) メトロノミック化学療法; S-1を5 mg/kg 28日間連日投与。4) バンデタニブ投与群; バンデタニブ25 mg/kgを28日間投与。5) S-1最大耐用量+バンデタニブ投与群; S-1を15 mg/kgとバンデタニブ25 mg/kgを投与。6) メトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群; S-1を5 mg/kgとバンデタニブ25 mg/kgを28日間連日投与。これら各々の群での抗腫瘍効果と副作用を検討した。

### マウス肝腫瘍モデルにおける検討

ヒト肝細胞癌株のKYN-2細胞をヌードマウスの肝に接種し作成したモデルに対し、接種後7日目より皮下腫瘍モデルと同様の群で治療を開始し、抗腫瘍効果と副作用を比較した。さらに、同モデルを用いて同様の群で生存期間の比較も行った。

### 血管密度、腫瘍細胞の増殖能、アポトーシスの検討

腫瘍組織を用いて、CD31抗体、PCNA抗体、ApoTagキットを用いた免疫染色により各々の治療による腫瘍組織での血管密度、腫瘍細胞の増殖能、アポトーシスの変化を検討した。

### 腫瘍組織におけるトロンボスポンジン-1とVEGFの検討

ウエスタンブロッティングにて各々の治療による腫瘍組織での内因性の血管新生抑制物質であるトロンボスポンジン-1とVEGFの発現変化を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はNIHのcare and Use of Laboratory animalsに添って行い、また久留米大学動物センターの承認も受けたの

ち行った。

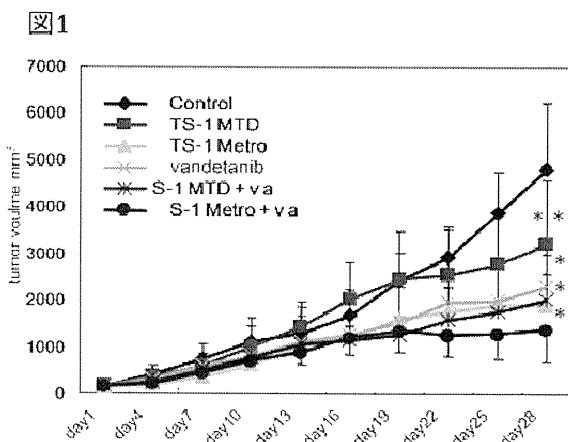
### C. 研究結果

#### メトロノミック化学療法における S-1 の至適投与量の決定

S-1 を 5.0 mg/kg および 7.5 mg/kg 連日投与した群では、それ以下の濃度の群に比べて優位に腫瘍の増大を抑制した。副作用に関しては、体重は何れの群でも投与期間中明らかな違いは認められなかったが、7.5 mg/kg 連日投与群では、ヘモグロビン値と白血球数が有意に低下していた。よって、メトロノミック化学療法における S-1 の至適投与量は 5.0 mg/kg とした。

#### マウス皮下腫瘍モデルにおける検討

S-1 メトロノミック化学療法群では、対照群や S-1 最大耐用量投与群に比べて治療開始 28 日後の腫瘍容積の増大が有意に抑制されていた。S-1 メトロノミック化学療法による腫瘍容積増大の抑制効果は、バンデタニブを併用することでさらに増強された (図 1)。



副作用に関しては、白血球数は各群間で差が見られなかったが、体重とヘモグロビン値は対照群に比べて S-1 最大耐用量投与群と S-1 最大耐用量投与群+バンデタニブ投

与群で有意に低下していた。

#### マウス肝腫瘍モデルにおける検討

治療開始後 28 日目の腫瘍容積の比較において、対照群に比較して S-1 最大耐用量投与群以外の治療群は有意に腫瘍の増大を抑制した。治療群の中ではメトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群が最も強力に腫瘍の増大を抑制したが、2 番目に効果があった S-1 最大耐用量+バンデタニブ投与群との間には有意差は認められなかった。生存期間への関与については、対照群は  $28.9 \pm 6.4$  日であり、S-1 最大耐用量+バンデタニブ投与群は生存期間を延長しなかったが、メトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群は  $49.6 \pm 11.5$  日と有意に生存期間を延長した。

#### 血管密度、腫瘍細胞の増殖能、アポトーシスの検討

腫瘍組織内の血管密度は対照群 ( $41.1 \pm 9.2$ ) に比較し S-1 最大耐用量投与群 ( $35.8 \pm 5.5$ ) では変化が見られなかったが、バンデタニブ投与群 ( $13.7 \pm 5.1$ )、S-1 最大耐用量+バンデタニブ投与群 ( $18.8 \pm 7.4$ )、S-1 メトロノミック化学療法群 ( $17.2 \pm 4.1$ )、メトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群 ( $8.2 \pm 1.6$ ) では有意に腫瘍血管密度の低下を認めた。これら治療群の中でメトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群が最も強力に腫瘍血管の発達を抑制した。

PCNA 抗体を用いた細胞増殖能にはいずれの群間にも有意な差は認められなかった。一方、腫瘍細胞のアポトーシスは対照群は  $6.2 \pm 2.6$ 、S-1 最大耐用量投与群は  $6.1 \pm 4.9$  と有意な差は認められなかったが、S-1 メトロノミック化学療法群 ( $26.0 \pm 5.4$ )、

バンデタニブ投与群(18.4±8.8)、メトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群(42.0±3.5)では有意に対照群に比べ増加し、このうちメトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群で最も高率にアポトーシスが認められた。

### 腫瘍組織におけるトロンボスポンジン-1と VEGF の検討

腫瘍組織での TS-1 の発現は S-1 メトロノミック化学療法群とメトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群において対照群に比較して 2-3 倍増加していた。VEGF の発現に関しては、対照群と S-1 最大耐用量投与群、S-1 メトロノミック化学療法群の間には差は認められなかった。一方、メトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群およびバンデタニブ投与群では対照群に比べて発現が亢進していた。また、バンデタニブ投与群に比べメトロノミック化学療法+バンデタニブ投与群のほうが VEGF の発現が亢進していた。

#### D. 考察

今回の検討において S-1 を用いたメトロノミック化学療法と分子標的治療薬の併用療法は肝細胞癌に対して有効かつ安全な治療法になる可能性が示唆された。S-1 を用いたメトロノミック化学療法の主な作用機序として、1) S-1 による直接的な血管内皮細胞の増殖抑制、2) 内因性の血管新生抑制因子であるトロンボスポンジン-1 の発現亢進作用による腫瘍内の血管新生抑制作用が考えられた。一方、今回用いた分子標的治療薬であるバンデタニブは VEGF レセプター1 と EGF レセプターのリン酸化を

抑制することで血管新生抑制作用と腫瘍細胞の増殖抑制作用を併せ持つ薬剤である。今回の検討で、S-1 を用いたメトロノミック化学療法とバンデタニブの併用療法が最も抗腫瘍効果を示した理由として、S-1 メトロノミック化学療法による血管新生抑制作用とバンデタニブによる血管新生抑制作用および腫瘍細胞の増殖抑制作用が加わったためと考えられる。

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が、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。しかし、いずれの治療法も未だその有効性を証明できていない。その原因の一つとして、肝細胞癌に多く合併する肝硬変症が十分な量の化学療法を妨げていることがあげられる。今回我々の検討ではマウス肝癌接種モデルを用いたことにより背景肝病変に対する評価はできていないが、メトロノミック化学療法は従来の抗がん剤に比べて副作用が少ないという利点があり、今後、S-1 を用いたメトロノミック化学療法と分子標的治療薬を実際の肝細胞癌患者に臨床応用する際にも副作用による治療の中断を余儀なくされることは少ないと思われる。また、メトロノミック化学療法の主な作用機序が血管新生阻害作用にあることも実際の肝細胞癌が腫瘍血管に富んだ悪性腫瘍であることから、その効果

が期待される。

## E. 結論

今回の検討において、S-1 を用いたメトロノミック化学療法と分子標的治療薬であるバンデタニブとの併用療法はマウス肝癌モデルにおいて副作用もなく、強力に血管新生を抑制することで抗腫瘍効果を示した。このことから、将来S-1 を用いたメトロノミック化学療法と分子標的治療薬の併用療法が進行肝細胞癌治療の新たな治療法の一つとなることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Iwamoto H, Torimura T, Nakamura T, Hashimoto O, Inoue K, Kurogi J, Niizeki T, Kuwahara R, Abe M, Koga H, Yano H, Kerbel RS, Ueno T, Sata M. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib: an efficacious and non-toxic treatment for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2011; 13: 187-197.
- 2) Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2011; 25: 1211-1216.
- 3) Fujimoto K, Tonan T, Azuma S, Kage M, Nakashima O, Johkoh T, Hayabuchi N, Okuda K, Kawaguchi T, Sata M, Qayyum A. Evaluation of the mean and entropy of apparent diffusion coefficient values in chronic hepatitis C: correlation with

pathologic fibrosis stage and inflammatory activity grade. *Radiology* 2011; 258: 739-748.

- 4) Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 152-158.
- 5) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saito H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 564-571.
- 6) Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* 2011; 17: PH7-11.



- 7) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Sumie S, Sata M. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 99-107.
- 8) Kawaguchi T, Kaji R, Horiuchi H, Shirono T, Ishida Y, Okabe Y, Itou M, Mitsuyama K, Akiba J, Nakashima O, Yano H, Kage M, Harada M, Sakisaka S, Sata M. Development of intrahepatic cholangiocarcinoma after a 14-year follow-up of a patient with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Hepatol Res* 2011; 41: 1253-1259.
2. 学会発表
- 1) Torimura T, Ueno T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Yano H, Sata M. Antiangiogenic mechanisms of aflibercept in mouse hepatoma model. 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), Orland, USA 2011.
- 2) 古賀浩徳、石田祐介、菅 偉哉、岡部義信、上野隆登、佐田通夫. PPAR $\gamma$ 活性化剤併用によるgemcitabineの抗癌作用増強. 第97回日本消化器病学会総会, 東京 2011.
- 3) 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有害事象：他施設での検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
- 4) 永松洋明、岩本英希、澤田昌幸、鳥村拓司、吉田 博、佐田通夫. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術、抗がん剤種類による無再発期間の検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
- 5) 鳥村拓司、上野隆登、中村 徹、岩本英希、古賀浩徳、矢野博久、佐田通夫. マウス肝癌モデルにおけるAfliberceptの血清形成抑制機序に関する検討. 第47回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
- 6) 岩本英希、鳥村拓司、中村 徹、黒木淳一、新関 敬、相野 一、黒松亮子、高田晃男、住江修治、佐谷 学、山田慎吾、中野聖士、上野隆登、佐田通夫. 肝細胞癌を用いた作用機序の異なる血管新生阻害療法の比較：メトロノミックケモラピーとVEGFR-2リン酸化阻害剤の比較. 第47回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
- 7) 新関 敬、住江修治、鳥村拓司、黒木淳一、相野 一、岩本英希、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法（Low-dose FP）の治療効果及び予後予測における血清VEGFの重要性と今後の展望. 第47回日本肝臓学会総会, 東京 2011.
- 8) Nagamatsu H, Torimura T, Iwamoto H, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy prior to trans-hepatic arterial chemoembolization prolongs time to progression of patients with multiple hepatocellular carcinoma. The 2nd Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE), Osaka, Japan 2011.
- 9) Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Sata M. Impact of vascular endothelial growth factor (VEGF) on predictor of poor response and survival in advanced HCC patients with HAIC. The 2nd Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE), Osaka, Japan 2011.
- 10) 下瀬茂男、田中正俊、佐田通夫. 進行肝細胞癌の集学的治療における肝切除の

- 意義. JDDW (第9回日本消化器外科学会大会、第53回日本消化器病学会大会、第15回日本肝臓学会大会 合同), 福岡 2011.
- 11) 住江修治、川口 巧、黒松亮子、佐田通夫. 総/高分子アディポネクチン濃度とHCV関連肝細胞癌. JDDW (第15回日本肝臓学会大会), 福岡 2011.
- 12) 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するIVRを用いた治療成績の検討. JDDW (第15回日本肝臓学会大会), 福岡 2011.
- 13) 新関 敬、住江修治、鳥村拓司、黒木 淳一、相野 一、岩本英希、佐田通夫. 血清VEGF値に基づく切除不能脈管浸潤合併進行肝細胞癌に対する治療選択. JDDW (第15回日本肝臓学会大会), 福岡 2011.
- 14) 中野聖士、佐田通夫. 肝癌治療におけるソラフェニブの有害事象と予後因子：多施設での検討. JDDW (第53回日本消化器病学会大会), 福岡 2011.
- 15) 鳥村拓司、上野隆登、中村 徹、古賀 浩徳、佐田通夫. マウス肝癌モデルにおけるAfliberceptの血管形成抑制機序に関する検討. 第43回日本臨床分子形態学会総会・学術集会, 大阪 2011.
- 16) 鳥村拓司、上野隆登、岩本英希、矢野 博久、古賀浩徳、安倍満彦、佐田通夫. マウス肝癌でのAfliberceptの血管新生抑制機序に関する検討. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋 2011.
- 17) Abe M, Koga H, Yoshida T, Hanada S, Sakata M, Taniguchi E, Kawaguchi T, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Torimura T, Yano H, Ueno T, Sata M. Sustained upregulation of HIF-1 $\alpha$  by hepatitis C virus core protein augments VEGF and Bcl-xL expressions in hepatocellular carcinoma cells under hypoxic condition. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, USA 2011.
- 18) Torimura T, Ueno T, Iwamoto H, Nakamura T, Masuda H, Koga H, Abe M, Yano H, Sata M. Antiangiogenic mechanisms of aflibercept of a mouse hepatoma model. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, USA 2011.
- 19) 田中正俊、下瀬茂男、佐田通夫. 肝細胞癌治療アルゴリズム (2009) と久留米大学医療センターにおける肝細胞癌患者 (2001~2009) 治療選択. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山 2011.
- 20) 高田晃男、黒松亮子、佐田通夫. Gd-EOB-DTPA 造影MRI の肝細胞相で高-等信号を呈する肝細胞癌とDysplastic nodule の各sequence の信号パターンによる比較検討. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山 2011.
- 21) 徳安秀紀、永松洋明、丸岡浩人、城野 智毅、澤田昌幸、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. Stage IV-B 肝細胞癌症例に対する放射線照射治療併用ソラフェニブ投与の検討. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山 2011.

- 22) 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 根治療法困難な肝細胞癌症例に対するIVR を用いた治療成績の検討. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山 2011.
- 23) 城野智毅、永松洋明、丸岡浩人、徳安秀紀、澤田昌幸、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. ソラフェニブ不応 StageIV-B 肝細胞癌症例に対するIVR を用いた治療経験. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山 2011.
- 24) 堀まいさ、田中正俊、大野美紀、下瀬茂男、倉岡 圭、由谷 茂、原田和徳、佐田通夫. 高齢者肝細胞癌患者の背景因子と治療成績. 第39回日本肝臓学会西部会, 岡山 2011.

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：**当科では、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）の援助を頂き、進行肝細胞癌、特に門脈腫瘍浸潤症例の治療法選択について、平成22年度より継続して臨床研究を行っている。今回平成23年度分担研究の成果を報告する。

**【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】** 2011年7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2011年7月までにSorafenibで治療した進行肝細胞癌は70例であった。全症例のMSTは6.8ヶ月であった。TTPは3.5ヶ月であった。治療開始後3ヶ月の画像評価を行えた56例中CR0例、PR3例、SD25例、PD28例であった。門脈浸潤を伴う症例は34/70(49%)例でありMSTは6.7ヶ月であった。一方、IFN+5FU動注化学療法の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。現在、進行肝細胞癌症例において、ソラフェニブとIFN+5FU動注化学療法のRCTを、遂行中である。

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異時性多中心性発がん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2011年7月までに治療した進行肝細胞癌のうち、Child-Pugh Aの肝機能を有し、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70例であった。男性63例、女性7例、年齢の中央値(range 以下同様)は68(40-82)歳であった。背景母地はC型慢性肝炎41例(59%), B型慢性肝炎19例(27%), 非B非C型慢性肝炎10例(14%)であった。肝機能はChild-Pugh 5点 32例(46%)、6点 38例(54%)であった。血小板数の中央値は、 $12.5(4.0-51.6) \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。1例を除く全例で、前治療を認めた。化学療法歴を有する症例は33例(47%), TACE歴を有する症例は55例(89%)に及んだ。腫瘍の最大径は中央値35(10-155)mm, AFPの中央値は122(3-546698)ng/ml, AFP-L3の中央値は35.8(0.5-91.4)%, PIVKA-IIの中央値は1170(10-1170000)mAU/mlであった。腫瘍形態は、結節型46例(65%), 塊状型18例(26%), びまん型6例(9%)であった。腫瘍進行度はStage III 16例(23%), Stage IVA 24例(34%), IVB 30例(43%)であった。BCLC StageはB 17例(24%), C 53例(76%)、JIS Scoreは2点 17例(24%), 3

点 53例(76%)であった。門脈腫瘍浸潤を有する症例は34例49%, 肝静脈浸潤を有する症例は8例 11%, 遠隔転移を有する症例は30例(43%)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。

### Sorafenib 全症例の生存曲線

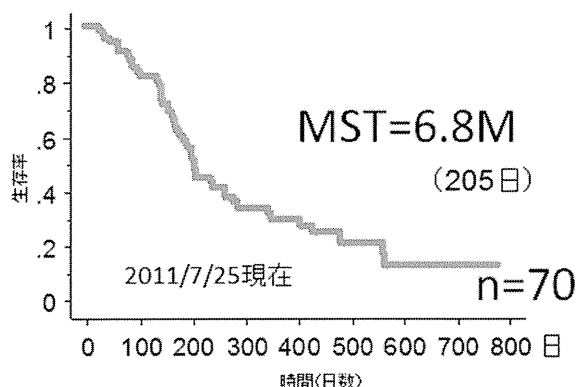


図1 Sorafenib 全症例の生存曲線

無増悪生存曲線を図2に示す。Time To Progressionは3.5か月であった。

### Time to Progression of Sorafenib

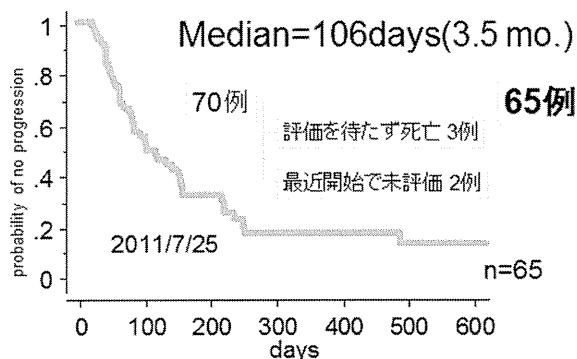


図2 Sorafenibの無増悪生存曲線

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3.5 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。CR0例, PR3例, SD25例, PD28例, 評価不能14例であった。評価不能14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。

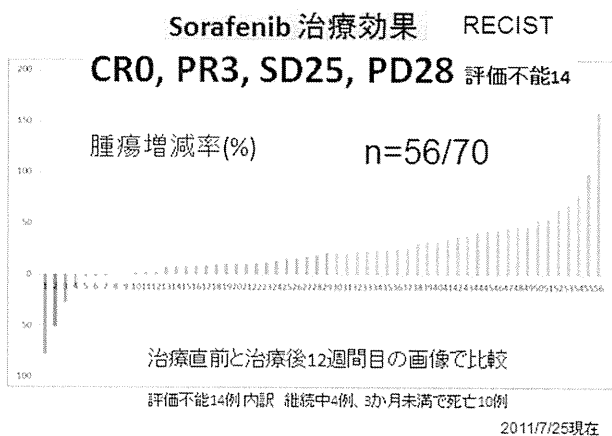


図3 Sorafenibの治療効果

CR1例, PR1例, SD18例, PD11例, 評価不能14例であった。評価不能14例の内訳は、投与期間3か月未満が4例, 中止(死亡で評価不能)10例であった。

Adverse Eventsを表1に示す。Grade3以上で頻度が多いものとしては手掌・足底発赤知覚不全症候群14例, 高血圧9例, 多形紅斑4例であった。さらに急速に進行した肝不全にて1例, 急性腎不全にて1例, アレルギー反応にて1例死亡した。

※臨床問題となった主なAEを頻度の高いものから列記した。(重複を含む)

	G2	G3	G4	G5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10	14		
高血圧	14	9		
下痢	16			
多形紅斑	5	4	1	
脱毛	10			
倦怠感	7			
血中ビリルビン上昇	5	1		
口腔粘膜炎	2	1		
発熱	2	1		
貧血	2			
クレアチニン上昇	1		1	
腹痛	1	1		
腹水	1	1		
上部消化管出血			1	
急性腎不全				1
肝不全				1
アレルギー反応				1

肝移植後再発例、休薬から再開後急性腎不全で死亡1例  
横紋筋融解症⇒腎不全⇒MDFと重症化し死亡した。

2011/7/25現在

表1 SorafenibのAdverse Events

服薬状況を表2に示す。標準投与量800mg/dayで開始した35例中減量・休薬せずに投与出来た症例はわずかに2例のみであった。他の症例は表に示すように何らかのAdverse Eventsのため減量や休薬さらに再開を繰り返す必要があった。一方、初期から400mg/dayで開始した症例では比較的安定して服薬可能であった(表3)。

服薬状況

	4c=800mg	3c=600mg	2c=400mg	1c=200mg	0c=0mg
1w	800	800	800	800	800
2w	800	800	800	800	800
3w	800	800	800	800	800
4w	800	800	800	800	800
5w	800	800	800	800	800
6w	800	800	800	800	800
7w	800	800	800	800	800
8w	800	800	800	800	800
9w	800	800	800	800	800
10w	800	800	800	800	800
11w	800	800	800	800	800
12w	800	800	800	800	800
中止	0	0	0	0	0
減量	0	0	0	0	0
休薬	0	0	0	0	0
再開	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
評価不能	0	0	0	0	0

表2 Sorafenib 800mg/day 開始の服薬状況

服薬開始から12週間の総服薬量を比較検討した。800mg/dayで開始して12週間full doseで服用した総量を100%とすると、800mg/day開始群では45%, 400mg/day 開始



Overall Survival や Time to Progressionも既存の報告に遜色はなかった。400mg/day 投与はAdverce 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Adverce 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。現在、SorafenibとIFN + 5FU 動注化学療法 のRCT (UMIN000002401) を遂行中である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ogasawara S, 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. Hepatol Int. 2011 Sep;5(3):850-6.

##### 2. 学会発表

1) 切除不能進行消化器がんに対する治療選択 切除不能進行肝細胞癌に対する治療戦略 本当に第一選択はSorafenibなのか? Author : 小尾俊太郎(佐々木研究所附属杏雲堂病院 消化器肝臓内科), 佐藤新平, 佐藤隆久 Source : 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586)108 卷 臨 増 大 会 PageA601(2011.09)

2) 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 Author : 小尾俊太郎(佐々木研究所附属杏雲堂病院 消化器・肝臓内科), 佐藤新平, 佐藤隆久 Source : 日本消化器病学会雑誌 (0446-6586)108卷臨増総会 PageA75(2011.03)

#### 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）の栄養血管の正確な同定や有効な抗癌剤の選択は肝動脈化学塞栓療法（TACE）の治療成績を左右する重要な因子である。Umbilical fissure（UF）近傍に存在する肝癌では、S3に存在するものの28.6%がA4から供血され、S4のものでは42.9%がA3から供血されており、高頻度にcrossover blood supplyが認められることを報告した。また尾状葉の再発肝癌に対する右横隔動脈からの供血経路について解析し、近位枝が主にSpiegel葉の再発腫瘍を栄養することを解明した。ミリプラチン（MPT）を用いた選択的TACE症例での局所制御効果をエピルビシンとマイトマイシンを用いた場合と比較検討し、MPTを用いたTACEでの局所再発率が有意に高いことを報告した。

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る。しかしながら、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。また新規抗癌剤であるミリプラチン（MPT）の有効性に関する評価も定まっていない。

そこで本年度はumbilical fissure（UF）近傍の腫瘍での栄養血管の分岐様式と、右下横隔動脈（RIPA）からの尾状葉への供血経路について解析した。またMPTを用いたTACEでの局所制御効果について、エピルビシンとマイトマイシン（EPI-M）を用いたTACEと比較検討した。

B. 研究方法

1. UF 近傍の腫瘍（28 結節、平均腫瘍径

34 ± 10mm）の栄養血管の分岐様式と、尾状葉に再発腫瘍を有する13例でのRIPAから尾状葉への供血経路について検討した。

2. 選択的 TACE が可能であった新規肝癌129 結節（平均腫瘍径 18.4 ± 9.5mm）を、使用薬剤別に EPI-M（n = 51）、MPT suspension（MPT）（n = 21）、MPT emulsion（MPT-I）（n = 57）の3群に分類し、累積局所再発率を比較した。また再発時に follow-up の血管造影を施行した例では、塞栓血管の障害の程度も検討した。

（倫理面への配慮）

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、MPTをTACEで用いることについては倫理委員会（IRB）での承認を得た。またデータの解析の前に必要に応じRBでの承認を得た。

## C. 研究結果

1. UF 近傍の腫瘍で S3 に存在するものの 28.6%が A4 から供血され、S4 のものでは 42.9%が A3 から供血されていた。また crossover blood supply が認められる際はいずれの場合もそれぞれの第 1 分枝が栄養血管であった。さらに S3 の 2 結節では独立した分枝（左肝動脈の分枝、右胃動脈の分枝）から供血されていた。RIPA からの尾状葉への供血経路の検討では、RIPA 本幹からの第 1 分枝 (n = 8)、前枝の第 1 分枝 (n = 6)、後枝の第 1 分枝 (n = 1) が主に Spiegel 葉を栄養していた。

2. EPI-M、MPT、MPT-I 群での累積局所再発率は、5 ヶ月 6.1%、47.6%、40.1%、10 ヶ月 23.5%、67.3%、63.9%、15 ヶ月 26.2%、75.4%、72.9%であり、MPT、MPT-I 群で有意に高かった (Wilcoxon test,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ )。一方、follow-up の血管造影上、MPT、MPT-I 群での血管障害の程度は極めて軽微であった ( $\chi^2$ -test,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )。

## D. 考察

UF を脈管が貫通することは知られているが、UF 近傍に存在する肝癌の栄養血管の分岐様式は今まで報告されていない。今回の検討では比較的高頻度に crossover blood supply が認められ、また独立分枝による供血も認められた。このことは選択的 TACE を施行する上で重要な知見と考えられる。また右下横隔動脈が尾状葉の腫瘍を栄養することは知られているが、その供血経路は解明されていなかった。今回の検討で RIPA の近位枝が無漿膜野を介して主

に Spiegel 葉を栄養することが明らかとなった。RIPA の非選択的 TACE では合併症のリスクがあるため、今回の結果は RIPA からの選択的 TACE を試みる上で重要な知見と思われる。しかし、検討した症例では肝部下大静脈部に腫瘍が存在する例は含まれておらず、同部への RIPA からの供血経路については今後の検討課題である。

新規抗癌剤である MPT を用いた TACE では溶解状態に関わらず局所再発率が高く、血管障害が少なく安全性は高いものの、抗癌剤としての有用性については更なる検討が必要である。

## E. 結論

UF 近傍の腫瘍では crossover blood supply が比較的高率に認められ、また RIPA の近位からの分枝が主に Spiegel 葉を栄養する。MPT を用いた TACE では血管障害は少ないものの局所再発率が高く、有効性については更なる検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyayama S, Yamashiro M, Hattori Y, et al. Microcoil embolization during abdominal vascular interventions through microcatheters with a tip of 2 French or less. Jpn J Radiol 2011; 29:286-290.
- 2) Miyayama S, Yamashiro M, Hattori Y, et al. Efficacy of cone-beam computed tomography during transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Jpn J Radiol 2011; 29:371-377.
- 3) Miyayama S, Matsui O, Zen Y, et al. Portal

blood supply to locally progressed hepatocellular carcinoma after trans-catheter arterial chemoembolization: observation on CT during arterial porto-graphy. Hepatol Res 2011; 41:853-866.

- 4) Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y, et al. Arterial blood supply to the caudate lobe of the liver from the proximal branches of the right inferior phrenic artery in patients with recurrent hepato-cellular carcinoma after chemoembolization. Jpn J Radiol 2011 (in press).
- 5) Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y, et al. Origins of feeding arteries of hepatocellular carcinoma located near the umbilical fissure of the left hepatic lobe: angiographic evaluation. Cardiovasc Intervent Radiol 2011 (in press)
- 6) Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y, et al. Comparison of local control effects of superselective transcatheter arterial chemoembolization using epirubicin plus mitomycin C and miriplatin for hepatocellular carcinoma. Jpn J Radiol 2012 (in press).

## 2. 学会発表

- 1) 宮山士朗、他. 肝細胞癌に対するミリプラチンを用いた選択的肝動脈化学塞栓術での再発様式の検討. 日本IVR学会第30回中部地方会. 2011年2月26日、津
- 2) Miyayama S. Ultraselective TACE. GEST 2011. 2011年4月29日、Paris
- 3) 宮山士朗. 高度肝機能障害患者の肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術. 第40回日本IVR学会総会. 2011年5月19日、青森

4) 宮山士朗. 教育講演 コーンビームCTによるTACEの進歩. 第16回肝動脈塞栓療法研究会. 2011年5月20日、青森

5) Miyayama S. Superselective TACE for hepatocellular carcinoma. 日中友好IVRシンポジウム. 2011年5月21日、青森

6) 宮山士朗. ちょっと (かなり?) マニアックなカテーテル技術、教えます. 第40回日本IVR学会総会. 2011年5月21日、青森

7) 宮山士朗. 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術—現状と今後の動向—. 第47回日本肝臓学会. 2011年5月27日、東京

8) 宮山士朗. 超選択的肝動脈化学塞栓術—動脈門脈同時塞栓を目指して—. 第47回日本肝癌研究会. 2011年7月29日、静岡

9) 宮山士朗. 教育講演 TACEの最近の進歩. 第47回日本医学放射線学会秋季大会2011年10月22日、下関

## 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用性  
-局所再発の頻度と多数回施行の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：**当院で肝細胞癌に対してミリプラチンを用いたTACEを施行した症例をもとに、局所再発の頻度と多数回施行の安全性について検討した。ミリプラチンを用いたTACEの初回施行例のうち、治療1ヶ月後のCTまたはMRIにてTE4と判定された肝細胞癌65例を対象に、3ヶ月毎にCTまたはMRIにて局所再発の有無を評価した。その結果、累積局所再発率は6ヶ月で27.1%、12ヶ月で57.5%であった。さらにミリプラチンを用いたTACEを5回以上施行した12例を対象に、1回目と5回目のTACE後の有害事象の発現を比較検討した。その結果、5回目のTACE後でも有害事象が初回投与時よりも増えることは無かった。ミリプラチンを用いたTACEでは、著効が得られた後の局所再発が少なからず認められたが、治療の反復についての安全性は問題ない。

A. 研究目的

ミリプラチンの発売以後、我が国では肝細胞癌に対して同薬物の動注に塞栓を加える肝動脈化学塞栓療法（TACE）が多く施行されている。ミリプラチンを用いたTACEの短期的な治療効果と安全性については、平成21～23年度の手分担研究報告書に記載した。ミリプラチンの初回投与例ではTACEにて198例位中79例（39.9%）で、肝癌治療直接効果判定基準（TE）4が得られる。しかし同療法による肝癌の局所制御能についてはまだ明らかでない。安全性については、重篤な症状や血液毒性は稀で、術前の輸液なしでも腎障害の出現は稀であった。これはミリプラチンが腫瘍局所に長期間停滞し、全身循環への移行が微量であることと関連している。

その一方で、ミリプラチンを肝動注後の血漿中総白金濃度の $T_{max}$ は18～37日（中央値28日）と報告されており、同薬物は非常に緩徐に全身循環に移行する。さらには、投与1年後も最高血中濃度の約17%の濃度で存在するため、ミリプラチンを反復投与した際の安全性を明らかにする必要がある。そこで当院でミリプラチンを用いたTACEを施行した症例をもとに、局所再発の頻度と多数回施行の安全性について検討した。

B. 研究方法

(1) 肝細胞癌に対するミリプラチンを用いたTACE後の局所再発  
対象はミリプラチンを用いたTACEの初回施行例のうち、治療1ヶ月後のCTまたはMRIに