

図 肝細胞癌治療アルゴリズム

*肝障害度 B、腫瘍径 2 cm 以内では選択、**腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内、†患者年齢は 65 歳以下

脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例では肝切除・肝動脈塞栓療法が、肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

(文献 1 より)

り、種々の治療法選択基準の中でもっとも単純化されている。

肝障害度 A または B の症例においては、①腫瘍が単発ならば腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨される (ただし、肝障害度 B の症例で腫瘍径が 2 cm 以内ならば経皮的局所療法も選択される)、②腫瘍数が 2 個または 3 個で腫瘍径が 3 cm 以内ならば肝切除または経皮的局所療法が推奨される、③同腫瘍数で腫瘍径が 3 cm 超ならば肝切除または肝動脈塞栓療法が推奨される、④腫瘍数が 4 個以上ならば肝動脈塞栓療法または肝動注化学療法が推奨される。

肝障害度 C の症例においては、①腫瘍数が 3 個以下、腫瘍径が 3 cm 以内 (および腫瘍が単発で腫瘍径が 5 cm 以内) で、患者年齢が 65 歳以下ならば肝移植が推奨される、②腫瘍数が 4 個以上ならば緩和ケアが推奨される。なお、脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例では肝切除・肝動脈塞栓療法が、肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

以上のように、この治療アルゴリズムにおいて肝がんで化学療法が考慮されるのは、①肝動脈化学塞栓療法を施行する際に併用される抗がん剤、②脈管侵襲がある場合の肝動注化学療法であり、その他、③肝外転移を有する例での全身化学療法である。このアルゴリズムには掲載されていないが、④脈管侵襲合併例、肝動脈化学塞栓療法無効 / 不応例、肝外転移合併例に対する分子標的薬治療がある。

III 肝動脈 (化学) 塞栓療法 (TACE/TAE) の際の化学療法

肝臓は肝硬変になっても動脈・門脈の 2 血流の支配を受けているのに対し、進行した肝細胞がんは肝動脈のみの血流に依存していることを利用して、肝動脈末梢部を経カテーテル的に塞栓物質することで、肝細胞がんのみを壊死に陥らせることを目指す治療である。TACE (肝動脈化学塞栓療法) は肝細胞がん特有な治療法で、胆管細胞がんや転移性肝がんでの治療効果は劣る。2000 年代に入ってから無作為比較試験やメタアナリ

B. 各論 臓器別がん治療

スで、TACE/TAEは切除不能肝細胞がんの予後向上に寄与するとされている^{21,31}。

1. TACEの適応

肝細胞癌診療ガイドライン¹¹では、3cm、3個以内の肝がんは肝切除や経皮的局所治療の適応、また、単発では大型のものまで肝切除の適応があるため、これら「根治的な治療」が困難な症例に対して、TACE・肝動注化学療法が適応と考えられる。一方、門脈浸潤・閉塞が起こっている進行肝がんではTACEにより肝不全をきたすため禁忌である。肝機能からは、高度の腹水や肝性脳症のあるChild-Pugh分類Cの症例、ビリルビン3mg/dL以上の肝予備能不良の症例は適応外である。TACEはさまざまな治療法の中では、根治療法不能の「中等度進行肝がん」の広い適応範囲をもった治療法である。

以上をまとめて示すと、TACE/TAEはChild A、Bの進行肝がん(手術不能で、かつ経皮的凝固療法の対象とならないもの)に対する治療として推奨されている。安全で有効なTACEのためには、化学塞栓される非がん部肝容積の非がん部全肝容積に占める割合と、残肝予備能を考慮したTACE/TAEが推奨される。

2. TACEの具体的な方法

担がん区域(肝がんの存在する区域)・亜区域までカテーテルを挿入し、これより抗がん剤・脂溶性造影剤(リピオドール懸濁液)を動注した後、ゼラチンスポンジ細片(ジェルパートTM)により塞栓する。肝両葉に腫瘍が存在する場合には、固有肝動脈からTACEを行う場合もあるが、腫瘍の栄養血管を同定し末梢動脈までカテーテルを挿入して、抗がん剤+リピオドール懸濁液を強く注入した後に塞栓を行う(亜)区域性Lp-TACEの治療効果は高く、腫瘍の完全壊死も期待できる。肝機能低下した進行肝病変例、片側門脈閉塞例な

ど進行肝がん症例では、ミリプラチン・リピオドール懸濁液を肝動注し、ゼラチンスポンジ塞栓を避ける方法もある。

治療例1(通常TACE, 小型少数で限局した腫瘍): エピルピシン40mg+リピオドール懸濁液3mL, その後、ジェルパートで塞栓。

治療例2(両葉多発, 進行肝障害, 門脈末梢部腫瘍栓合併例): アイエーコール100mg(70mL溶解液)、リピオドール懸濁液4mLを少量ずつ交互に肝動注

治療例3(両葉多発, 進行肝障害, 門脈末梢部腫瘍塞栓合併例): ミリプラチン100mg+リピオドール懸濁液5mLを担がん区域動脈に動注

IV 進行肝がんに対する動注化学療法

早期肝がん(3cm以下少数)、中期肝がん(3cm超、3個超だが脈管浸潤なし)に対しては肝切除・経皮的局所治療、TACEなどの有力な治療が存在するため、抗がん剤治療は主として進行肝がんに対して適応を考慮する。

肝細胞がんに対する化学療法に関する論文は、他の悪性腫瘍に対する化学療法のように、多数の症例を検討したランダム化比較試験といったエビデンスレベルの高いものは少ない。進行肝がんを中心にさまざまな化学療法が報告されているが、対照群をとらなわなない症例集積研究や後ろ向き研究が多い。

単剤での肝動注療法による奏効率は、シスプラチンで37%、ドキソルピシンで60%というコホート研究があるが、進行肝がんに対する治療効果はこれより劣る。進行肝がんに対する良好な直接治療効果として報告されているのは、①シスプラチン肝動注とインターフェロン全身療法併用^{41,51}、②5-FU(5-フルオロウラシル)持続肝動注+インターフェロン全身投与併用^{61,71}、③5-FU持続肝動注+

TACE: 肝動脈化学塞栓療法

5-FU: 5-フルオロウラシル

シスプラチン併用療法の組み合わせ⁶⁾である。ただし、肝がんに対するインターフェロン治療は「適応外処方」である。

進行肝細胞がんに対する動注化学療法は、わが国を中心に盛んに行われているが、生命予後まで示した無作為化比較試験というものは報告されておらず、エビデンスとしての標準的な治療としては確立されていない。

治療例 1 (両葉多発, 門脈本幹腫瘍栓合併例): アイエーコール 100mg (70mL 溶解液) を単回肝動注、効果があれば4~6週間後に反復。

治療例 2 (門脈本幹腫瘍栓例または右門脈本幹腫瘍栓をともなう巨大肝がん例): 天然型インターフェロン α 500万単位を週3回筋注、留置動脈カテーテルより5-FU: 1日

表1 日本癌治療学会「抗がん剤適正使用のガイドライン」(2006年)

	臨床的問題	勧告	エビデンスレベル	勧告の基準
1	進行肝がんの化学療法を行う対象	手術, 局所療法, TAE などの治療にて効果が期待できない症例が化学療法の対象となる。	VI	C
2	進行肝がんの化学療法の薬剤の投与方法	全身化学療法に比較し肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠がない。肝動注化学療法は行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がない。	II	C
3	進行肝がんの化学療法の薬剤の選択	肝がん化学療法に科学的根拠に基づいて推奨される有用な薬剤やその組み合わせはない。そのため行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がある薬剤やその組み合わせはない。	IV	C
4	進行肝がんの化学療法の薬剤の選択	インターフェロン併用化学療法は有効と考えられ, 行うことを考慮してもよいが, 現時点では十分な科学的根拠がない。	II	C
5	進行肝がんの化学療法の薬剤の選択	経口化学療法はあまり効果がなく, 有効であるという科学的根拠がないので勧められない。	IV	C
6	進行肝がんの化学療法以外の抗悪性腫瘍薬	進行肝がんにおいてホルモン療法やインターフェロン単独療法は無効であり, 行わないよう勧められる。	I	D
7	進行肝がん症例での留意点	骨髄抑制や肝不全に注意すべきである。	VI	A
8	進行肝がんの化学療法の投与期間	薬物有害反応が許容範囲内であり, 患者の同意があれば, 増悪が認められない間は化学療法継続を考慮してもよい。	VI	C
9	術後補助療法	再発抑制効果や生存率の向上のために推奨できる術後化学療法はない。二次発がん予防として有効と報告されている補助療法はあるが, 推奨するまでには至っていない。	IV	C

TAE: 肝動脈化学塞栓療法

(日本癌治療学会「抗がん剤適正使用のガイドライン」2006年度版より)

B. 各論 臓器別がん治療

表2 日本肝臓学会編「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」(2009年)

No	Clinical Question	推奨	グレード
CQ31	肝細胞癌化学療法はどのような症例に行われるか?	化学療法の適応について科学的根拠がある推奨はない。	C1
CQ32	全身化学療法と比べて肝動注化学療法は有用か?	全身化学療法と比較し肝動注化学療法は有用という十分な科学的根拠がない。	C1
CQ33	化学療法で有効な薬剤は何か?	肝細胞癌化学療法に科学的根拠に基づいて推奨される有効な薬剤やその組合せはない。	C1
CQ34	インターフェロン併用化学療法は有用か?	インターフェロン併用化学療法は有用と考えられ、行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない。	C1
CQ35	経口化学療法は効果があるのか?	経口化学療法はあまり効果がなく、有効であるという科学的な根拠がないので勧められない。	C2
CQ36	ホルモン療法は有効か?	進行肝細胞癌に対してホルモン療法は無効であり、行わないよう勧められる。	D
CQ37	化学療法の治療効果予測因子・予後因子は何か?	科学的根拠のある治療効果予測因子・予後因子はない。	C
CQ41	どのような症例がTACE/TAEのよい適応か?	TACE/TAEはChild A, Bの進行肝癌(手術不能で、かつ経皮的凝固療法の対象とならないもの)に対する治療として推奨される。化学塞栓される非癌部肝容積の非癌部全肝容積に占める割合と残肝予備能を考慮したTACE/TAEが推奨される	Aq
CQ42	TACE/TAEに使用する塞栓物質は何を用いるべきか?	従来、汎用されてきたゼラチンスポンジ細片は本邦では使用できなくなった。球状(1mmと2mm粒子径)の多孔性ゼラチン粒(ジェルパート), Polyvinyl alcohol (PVA)が本邦では使用可能である	C1
CQ43	TACE/TAEで化学塞栓すべき脈管は?	腫瘍部を栄養する動脈のみならず併走する門脈枝をも化学塞栓しより効果的かつ、非癌部肝組織の障害の少ない超選択的TACE/TAEが推奨される。	C1
CQ44	肝動脈化学塞栓療法にIodized oil(リピオドール)と抗癌剤のエマルジョン注入は必要か?	現行のTACEでは、残肝予備能と化学塞栓される非癌部肝組織の領域を考慮したLip-TACEが推奨される。	B
CQ45	リピオドールと抗癌剤の混合液(リピオドールエマルジョン)に使用する抗癌剤は何が選択されるべきか?	現在は症例により抗癌剤の感受性が異なる感もある。特定の有効な薬剤は見出せない	C1
CQ46	再TACE/TAEの時期の選択は?	血流豊富な腫瘍出現、腫瘍マーカーの上昇あるいは腫瘍径が増大した時点で再TACE/TAEは施行されるべきである。	B
CQ47	TACE/TAEと他治療法の併用療法は有効か?	進行肝癌症例ではTACE/TAEを中心とした経皮的凝固療法や放射線治療との併用治療が試みられるべきである。3cm以上の切除不能HCCではTACE/TAEと経皮的凝固療法の併用治療が推奨される。	B

TACE/TAE: 肝動脈化学塞栓療法, HCC: 肝細胞がん

(文献1より)

表3 厚生労働省研究班「肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 2010年度版」(2011年)

A. ソラフェニブ使用に関する指針

No	Clinical Question	Recommendation
CQ1	ソラフェニブ療法の適応となる肝細胞癌患者はどのような症例か?	<ul style="list-style-type: none"> ・ソラフェニブ療法の適応となる肝細胞癌患者は、外科的切除や局所療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が不能または適応とならない、全身状態が良好で Child-Pugh 分類 A の患者である。 ・肝機能が低下した Child-Pugh 分類 B・C の症例での安全性と有効性は確立されていない。 ・肝細胞癌に対する切除や局所療法、TACE 後の補助化学療法としてのソラフェニブ療法の有用性は明らかではない。
CQ2	ソラフェニブ療法の至適投与方法は?	<ul style="list-style-type: none"> ・ソラフェニブ療法の標準投与方法は 1 回 400mg を 1 日 2 回投与 (1 日 800mg) である。 ・ソラフェニブ療法と他の抗悪性腫瘍薬や肝動脈化学塞栓療法 (TACE) との併用について安全性と有効性は確立していない。
CQ3	ソラフェニブの投与中止をいつどのように行うか?	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な副作用を認めた場合は本剤を速やかに中止する。 ・画像診断や症状にて病状進行が確認された場合、投与の中止を検討する。
CQ4	ソラフェニブ療法の副作用はどのようなものがあるか?	<ul style="list-style-type: none"> ・ソラフェニブ療法では、ほぼ全症例で何らかの副作用が出現する。 ・副作用は多彩であり、中には死亡につながる重篤な副作用もある。それらの副作用について十分に熟知し、予防策を講じながら、慎重に経過観察し、早めに対応する必要がある。 ・副作用として頻度の高いものとして次のものが知られている。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 手足皮膚反応 2. 皮疹・落屑 3. 下痢 4. 食欲不振 5. 高血圧 6. 疲労 7. 脱毛 8. 悪心。 ・頻度は少ないものの、生命に危険を及ぼす重篤な合併症として、肝不全、間質性肺炎、消化管出血などがある。 ・また、頻度の高い血液検査異常として次のものが知られている。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 白血球減少 2. 好中球減少 3. ヘモグロビン減少 4. 血小板減少 5. 肝障害 (AST, ALT, ALP, γ-GTP 上昇) 6. T-Bil 上昇 7. アミラーゼ上昇 8. 電解質異常 (低 Na, 低 K, 低 Ca, 低 P) 9. アルブミン低下。
CQ5	ソラフェニブ療法の副作用対策をどのように行うか?	<ul style="list-style-type: none"> ・手足皮膚反応や高血圧、肝障害など高頻度に発生する副作用については、予防対策と慎重な経過観察が必要である。 ・ソラフェニブ療法は、治療開始後比較的早期に出現する副作用が多い。そのため、開始後 4 週間は週 1 回以上の採血と診察を行うなど慎重な経過観察が望ましい。 ・ソラフェニブ投与の抗腫瘍効果は 4 ~ 6 週間投与を 1 サイクルとし、dynamic CT もしくは dynamic MRI にて画像診断を行い、腫瘍サイズを測定して評価するのが標準的である。 ・ソラフェニブ投与による腫瘍内血流変化を認めることが多く、腫瘍サイズに加えて、腫瘍濃染部のサイズを測定して評価することも考慮する。
CQ6	ソラフェニブ療法の効果判定はいつ、どのように行うか?	<ul style="list-style-type: none"> ・AFP および PIVKA-II (DCP) の腫瘍マーカーも画像評価に合わせて 4 ~ 6 週ごとのサイクルで判定するのが標準的である。 ・ソラフェニブ療法時には PIVKA-II (DCP) の上昇は病状進行によらない場合があり、効果判定の際には注意が必要である。 ・副作用による治療中断例でも腫瘍評価を考慮する。
CQ7	ソラフェニブはいつまで投与を継続するか?	<ul style="list-style-type: none"> ・ソラフェニブ投与は効果判定で明らかな病状進行と判断されるまで投与を継続することが望ましい。 ・画像診断で明らかな病状進行が確認されない場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与を継続する。 ・病状進行が確認された後の継続投与に関する有効性・安全性のデータは現時点ではない。
CQ8	ソラフェニブ療法の効果予測因子としてどのようなものがあるか?	<ul style="list-style-type: none"> ・ソラフェニブ療法の明らかな効果予測因子は確立されていないが、肝内病変の個数や治療前の腫瘍マーカー値 (AFP, PIVKA-II (DCP)) が効果予測因子となる可能性がある。

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

ALP: アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP: γ -グルタミールトランスペプチダーゼ

T-Bil: 総ビリブリン、AFP: α -フェトプロテイン

(厚生労働省研究班「肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 2010年度版」より)

B. 各論 臓器別がん治療

表3 厚生労働省研究班「肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 2010年度版」(2011年)

B. ミリプラチン使用に関する指針

No	Clinical Question	Recommendation
CQ1	ミリプラチンは、腎障害患者にも使用できる白金製剤か？	・血管造影施行可能な程度の腎障害(血清クレアチニン値 2.0mg/dL 未満)であれば、慎重な投与により、術後の血清クレアチニン値の上昇をきたさず治療が可能である。
CQ2	ミリプラチンは、Child-Pugh分類Bの肝障害症例にも安全に使用できるか？	・重篤な合併症を伴わずに治療可能である。 ・抗腫瘍効果も Child Pugh 分類 A と明らかな差を認めなかった。
CQ3	ミリプラチンは、シスプラチン抵抗性肝細胞癌に効果的か？	・現在のところ、シスプラチン耐性肝細胞癌に対する臨床的有用性は不明である。
CQ4	ミリプラチンに塞栓物質を併用した際の効果や副作用は？	・塞栓物質による抗腫瘍効果の改善が期待されるが、エビデンスは十分ではない。 ・副作用はファルモルピシンを用いた従来の肝動脈化学塞栓療法 (TACE) と明らかな差を認めない可能性がある。
CQ5	アイエーコールで標準の「投与前 hydration(事前輸液)」は必要か？	・腎不全でなければ必要ない。
CQ6	ミリプラチンの副作用にはどのようなものがあるか？	・発熱を主とする「塞栓後症候群」が一般的にみられるが、二峰性発熱は比較的少ない。 ・他の白金製剤に比べて嘔気・嘔吐の頻度は低い。 ・腹水出現、肝膿瘍、胆汁性嚢胞(Biloma)、呼吸困難などの合併症が1%前後にみられている。
CQ7	ミリプラチン動注(+塞栓)で、肝機能はどの程度悪化するか？	・術後の ICG ₁₅ 分値の悪化はみられない。 ・プロトロンビン時間 (PT%) は一過性にやや低下する。
CQ8	ミリプラチン動脈投与後の血管損傷は起こるか？	・肝動脈閉塞、動脈狭窄、動脈門脈シャントおよび血管損傷に起因すると考えられる肝葉萎縮などの血管損傷はまれである。
CQ9	ミリプラチンの治療効果判定は何週後に行うのが適切か？	・ミリプラチン投与 1 週間後の dynamic CT での判定では非特異的リポイドの集積があるため、治療効果判定は投与後 4 ~ 8 週間後に行うことが望ましい。

ICG：インドシアニンググリーン

(厚生労働省研究班「肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 2010年度版」より)

250 ~ 500mg 動注を週5回投与し、これを2週間続けて1クールとする。明らかな病変進行がなければ、これを継続するか、1~4カ月の休薬の後にくり返す。

治療例3 (門脈本幹腫瘍栓例または右門脈本幹腫瘍栓をとまなう巨大肝がん例)：シスプラチン 10mg + 5-FU : 250mg を1日量として留置カテーテルより持続動注、これを1週間に5日投与する。これを4週間行い1クールとする。明らかな肝病変進行がなければ (NC 以上なら)、これを1~2カ月の休薬後にくり返す。

V 進行肝がんに対する分子標的薬

2008年7月にソラフェニブ (ネクサバール™) の進行肝細胞がんへの有効性が大規模二重盲検ランダム化比較試験⁹⁾で示され、2009年5月よりわが国でも、進行肝がん (門脈浸潤、肝外転移のある肝機能良好例) に対する治療として保険診療が可能となった。しかし、わが国では使用開始後短期間での肝不全・肝性脳症が多く見られる一方、2009年12月には、中期進行肝がんに対してわが国で行われた「TACE施行例に対するソラ

表4 現在、世界で進行中の肝細胞がんに対する分子標的薬の臨床試験

開発状況	薬剤名	会社名	ターゲット部位
第I/II相	ABT-869 (Linifanib)	アボット	VEGFR, PDGFR 阻害剤
	ABT-888	アボット	PARP 阻害
	AMG386	Amgen	angiopoietin 1 および 2 阻害
	AMT2003	Auron Healthcare GmbH	詳細不明
	Apatinib	Jiangsu HengRui Medicine	VEGFR 阻害剤
	ARQ197	ArQule	c-met 阻害剤
	Axitinib	ファイザー	VEGFR, PDGFR, c-Kit 阻害剤
	AZD8055	アストラゼネカ	mTOR 阻害剤
	BAY73-4506	バイエル	ソラフェニブ後継品, VEGFR, PDGFR 等阻害
	BAY86-9766	バイエル	MEK 1/2 阻害
	Bevacizumab	ロシュ	VEGF 抗体
	BIBF 1120	ベーリンガーインゲルハイム	VEGFR, FGFR, PDGFR 阻害剤
	Brivanib	ブリストルマイヤーズスクイブ	VEGFR, FGFR 阻害
	Cetuximab	ブリストルマイヤーズスクイブ	EGFR 抗体
	CF102	Can Fite BioPharma	A3 アデノシン受容体アゴニスト
	Cixutumumab (IMC-A12)	ImClone LLC	IGF-1R 抗体
	CP-675,206	ファイザー	CTLA-4 抗体
	CS-1008	第一三共	抗 DR5 (death receptor5) 抗体
	CT-011	Cure Tech	PD-1 (Programmed Death-1) 抗体
	Dovitinib (TKI258)	ノバルティス	VEGFR と FGFR の阻害
	E7050	エーザイ	c-met 阻害剤。海外で実施予定
	E7080	エーザイ	VEGFR, FGFR, PDGFR 阻害剤
	Erlotinib	Genentech	EGFR 阻害
	Gefitinib	アストラゼネカ	EGFR 阻害
	LY2157299	イーライリリー	TGF- β 受容体アンタゴニスト
	Mapatumumab	Human Genome Sciences	TRAIL 受容体 1 のアゴニスト抗体
	NGR-hTNF	MolMed S.p.A.	Tumour homing peptide (NGR) + TNF
	OSI-906	OSI Pharmaceuticals	IGF-1R, インスリン受容体阻害
	RAD001 (Everolimus)	ノバルティス	mTOR 阻害剤
	Ramucirumab (IMC-1121B)	ImClone LLC	VEGFR2 抗体
	Sorafenib	バイエル	VEGFR, Raf 阻害
	TAC-101	大鵬	Suspended. 合成レチノイド
	TSU-68	大鵬	VEGFR2, FGFR, PDGFR の阻害
Vandetanib	アストラゼネカ	VEGFR, EGFR 阻害	
Z-208	ゼリア	レチノイン酸 PAR α 受容体作動	
第III相	ABT-869 (Linifanib)	アボット	VEGFR, PDGFR 阻害剤
	Brivanib	ブリストルマイヤーズスクイブ	VEGFR, FGFR 阻害
	Erlotinib	Genentech	EGFR 阻害
	RAD001 (Everolimus)	ノバルティス	mTOR 阻害剤
	Ramucirumab (IMC-1121B)	ImClone LLC	VEGFR2 抗体
Sorafenib	バイエル	VEGFR, Raf 阻害	

VEGFR: 血管内皮細胞増殖因子受容体, PDGFR: 血小板由来増殖因子受容体, PARP: ポリ ADP リボースポリメラーゼ, FGFR: 線維芽細胞増殖因子, IGF: インスリン様増殖因子, CTLA: 細胞傷害性 T リンパ球抗原, EGFR: 上皮増殖因子受容体, TGF- β : トランスフォーミング成長因子 β , TNF: 腫瘍壊死因子

(筆者データより)

B. 各論 臓器別がん治療

フェニブの無作為化比較試験で有効性が示されなかった」とのデータが開示された。日本人におけるソラフェニブの有効性や副作用に関してははまだ十分なデータがない状態であり、副作用に十分な注意を払いながら慎重に有用性を検討していく必要がある。

現在、世界中で30種類の分子標的薬が肝がんに対して治験がなされている状況であり、今後の分子標的薬の位置づけは個々の薬剤で検討していく必要がある。

治療例1 (門脈浸潤をともなう進行肝がん症例) : ネクサバル™, 800mg 分2

治療例2 (肝外転移をともなう進行肝がん症例) : ネクサバル™, 800mg 分2

VI ガイドラインの抗がん剤使用に関する解説

抗がん剤の使用指針としての「ガイドライン」は、日本癌治療学会の「抗がん剤適正使用のガイドライン」(2006年)、日本肝臓学会編の「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」(2009年)、厚生労働省研究班の「肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針2010年度版」(2011年)として発表されたものがある。

日本癌治療学会のガイドラインは治療適応・薬剤選択などに関するものが主で、肝がん化学療法における留意点などが示されている(表1)。日本肝臓学会編のものは、外科切除や局所治療などとの治療の位置づけがエビデンスのある文献を根拠に示されており、TACE治療における詳細な記述もされている(表2)。厚生労働省研究班の「肝がんの新規治療法に関する研究班」では、わが国で最近使用可能となったソラフェニブとミリプラチンに関する使用指針が示されている(表3)。

VII 日常診療における診療対応

ガイドラインを意識することなく肝がんに接しても、できる限り根治的な治療を行うと

いう基本線は同様である。この観点から、外科的肝切除・経皮的局所治療が行えないという肝がん進行度であり、なおかつ、高度の肝機能低下がない状態の場合に抗がん剤治療を考慮する。肝動脈塞栓療法への適応になる段階では、虚血(塞栓)が主たる目的の治療か、抗がん剤効果(薬物効果)を期待する治療かを考え、虚血により「完全壊死が期待できる」治療であれば、化学療法治療を第一に考慮することは避けるべきと考えられる。

VIII 現在注目される臨床試験

現在、世界中で30を超える分子標的薬が肝がん治療薬として第Ⅱ相～第Ⅲ相試験が行われている(表4)。副作用により開発が中断されたスニチニブ以外に5種の新規薬剤が第Ⅲ相臨床試験に入っており、ソラフェニブの適応拡大のための試験も行われている。作用メカニズムから同じく分子標的薬に分類されるレチノイド(Peretinoin)は、わが国で無作為化比較試験が済み、600mg投与群での無再発生存率が高いとのデータで、現在、保険承認申請中となっている。

第Ⅱ相試験では、さらに多数の薬剤が検討されており、わが国からもCS-1008(第一三共)、E7080(エーザイ)、TSU-68(大鵬)などの薬剤が臨床試験を進めている。

文 献

- 1) 日本肝臓学会：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2009年版，金原出版，東京，2009
- 2) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al : Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 (5) : 1164-1171, 2002
- 3) Camma C, Schepis F, Orlando A, et al : Transarterial chemoembolization for unre-

- sectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* **224** (1) : 47-54, 2002
- 4) Chung YH, Song IH, Song BC, et al : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* **88** : 1986-1991, 2000
- 5) Ji SK, Park NH, Choi HM, et al : Combined cisplatin and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* **11** : 58-68, 1996
- 6) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil : role of type I interferon receptor expression. *Br J Cancer* **93** : 557-564, 2005
- 7) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* **106** : 1990-1997, 2006
- 8) Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, et al : Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. *J Surg Oncol* **80** : 143-148, 2002
- 9) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359** : 378-390, 2008

原 著

慢性腎不全合併肝細胞癌に対するミリプラチン肝動脈化学療法の 安全性と有効性

今 井 則 博	池 田 健 次	瀬 古 裕 也
松 本 直 樹	川 村 祐 介	保 坂 哲 也
小 林 正 宏	斎 藤 聡	瀬 崎 ひとみ
芥 田 憲 夫	鈴 木 文 孝	鈴 木 義 之
荒 瀬 康 司	熊 田 博 光 ¹⁾	

要旨: ミリプラチン投与症例より投与前の推定クレアチニン・クリアランス (以下推定 Ccr) が 60ml/min 未満 67 例, 60ml/min 以上 95 例を対象とし推定 Ccr の変化, 副作用, 有効性について検討した。慢性腎不全群における治療後 2 カ月の間の推定 Ccr 値 (中央値) は治療前後の補液による上昇の他に明らかな低下を認めなかった (治療前: 46ml/min, 1 週間後: 52ml/min, 1 カ月後: 48ml/min, 2 カ月後: 45ml/min, $P < 0.0001$)。ミリプラチン投与による重篤な副作用は認められなかった。ミリプラチンは慢性腎不全を合併した肝細胞癌に対する白金製剤として, その安全性が示唆された。

索引用語: ミリプラチン, 肝細胞癌, 慢性腎不全

緒 言

近年の肝細胞癌に対する診断, 治療の進歩により外科切除, 局所治療による根治的な治療の適応症例は増加しているが, 多中心性発癌, 肝内転移, 再発により根治的治療が困難となる症例が少なくない。根治的治療が困難な多発性肝細胞癌に対する治療として肝動脈化学塞栓術 (以下 TACE) が広く施行されている^{1)~15)}。

第三世代白金製剤ミリプラチンは脂溶性白金製剤として白金成分の徐放性ととも、全身循環への移行が微量であることが示されており, その臨床的有効性が期待されている^{16)~23)}。近年の肝細胞癌患者の高齢化により, 慢性腎不全を合併した症例が多く認められるが, 慢性腎不全症例に対するミリプラチンの有効性, 安全性はいまだ明らかではない。今回われわれは慢性腎不全合併症例に対するミリプラチン肝動脈化学療法につき, 安全性

および有効性を retrospective に検討した。

1 対象と方法

2010 年 1 月より 2010 年 12 月の間, 当院にて外科切除, 局所治療による根治的治療が困難と判断した肝細胞癌症例に対してミリプラチンを投与した 237 例のうち, 治療後 1~3 カ月後の画像診断にて治療効果判定が可能であった 162 例を対象とした。年齢 (中央値) は 72 歳 (最小 45~最高 91), 男性 109 例, 女性 53 例であり, 背景肝疾患は C 型肝炎 136 例, B 型肝炎 17 例, 非 B 非 C 9 例, Child-Pugh スコアは A: 117 例, B: 45 例, 肝細胞癌の Stage は Stage I: 15 例, Stage II: 75 例, Stage III: 64 例, Stage IVA: 8 例, 腫瘍径 (中央値) は 20mm (最小 7~最大 100), 腫瘍数は単発 27 例, 多発 135 例で, 162 例中 129 例 (80%) は再治療例であった。

上記 162 症例より治療前の血清クレアチニン

1) 虎の門病院肝臓センター

Corresponding author: 今井 則博 (norihito.imai@gmail.com)

値、年齢、体重より Cockcroft-Gault 推定式²⁴⁾を用いて投与前の推定クレアチニン・クリアランス(以下推定 Ccr)を算定し、推定 Ccr 60ml/min 未満の慢性腎不全を合併した 67 例(推定 Ccr 59~50ml/min 24 例, 49~30ml/min 37 例, 30ml/min 未満 5 例, および維持血液透析患者 1 例)(以下、慢性腎不全群)と、推定 Ccr 60ml/min 以上であった 95 例(以下、通常群)との 2 群に分け、両群の背景因子、投与後の推定 Ccr の変化、標的結節治療効果度、副作用につき比較検討した。

ミリプラチンの投与方法として、初期治療例において肝動脈化学療法(以下 TAI)を施行し、当院における 20 例の TAI の経験の後、TACE を繰り返している症例より、十分なインフォームドコンセント、書面での同意の元、塞栓剤の併用を施行した。

40 例に TAI を施行し、122 例に多孔性ゼラチン粒(1mm 片)を併用した TACE を施行した。ミリプラチン投与量(中央値)は 78mg(最小 20~最大 120)、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(リピオドール[®])投与量(中央値)は 3ml(最小 1~最大 6)であり、血管造影時の造影剤投与量(中央値)は 150ml(最小 33~最大 238)であった。

また腎機能保護のため、治療前後に輸液負荷を全症例に行い、発熱時には第一選択としてアセトアミノフェンを投与し、腎機能低下症例においてはロキソプロフェン、ジクロフェナクなどの腎血流低下をきたす非ステロイド性抗炎症剤の投与を行わなかった。

両群における治療前より治療後 2 カ月間の推定 Ccr の変化を検討し、副作用についても比較を行った。また治療効果として治療後 1~3 カ月に造影 CT を行い、標的結節治療効果度を検討した。治療効果には肝癌治療効果判定基準(日本肝癌研究会 2009 年版)を用いた²⁵⁾。安全性の評価には、Common Terminology Criteria for Adverse Events ver4.0 を判定基準として用いた²⁶⁾。

両群間の比較は χ^2 検定、および Mann-Whitney の U 検定、治療前後の推定 Ccr の比較は Friedman 検定、Wilcoxon の符号付き順位検定

(Bonferroni の補正)を用いて行った。P 値<0.05 を有意とした。

本研究は院内臨床試験的研究審査委員会での承認を受け、retrospective に調査、検討を実施した。

II 結 果

(1) 通常群、慢性腎不全群における臨床背景の比較を Table 1 に示す。慢性腎不全群において女性が多く、年齢、BUN 値、血清クレアチニン値、血小板数、プロトロンビン値が高値であり、通常群において総ビリルビン値が高値であった。

(2) 通常群において治療前、およびミリプラチン投与後 1 日、1 週後、2 週後、1 カ月後、2 カ月後での推定 Ccr の変化に有意な差を認めなかった(治療前; 79ml/min, 治療翌日; 81ml/min, 1 週間後; 81ml/min, 2 週間後; 84ml/min, 1 カ月後; 81ml/min, 2 カ月後; 78ml/min, Friedman 検定 $P=0.325$) (Figure 1)。慢性腎不全群においては、治療前後の輸液負荷によると考えられる、治療 2 週後をピークとした一過性の腎機能の改善を認めた(治療前; 46ml/min, 治療翌日; 50ml/min, 1 週間後; 52ml/min, 2 週間後; 55ml/min, 1 カ月後; 48ml/min, 2 カ月後; 45ml/min, Friedman 検定 $P<0.0001$) (Figure 2)。治療前と治療 2 カ月後における推定 Ccr の変化に有意な差を認めなかった ($P=0.619$, Wilcoxon の符号付き順位検定 [Bonferroni の補正])。

(3) 慢性腎不全群において治療後 2 カ月の間に、クレアチニン値の 0.3mg/dl 以上の上昇が 67 例中 18 例 (27%) の症例に認められた。うち 12 例 (67%) は治療後 1 週間以内に認められた。今回の検討において観察期間中、全症例において 0.3 mg/dl 以上の持続的な上昇を認めなかった。

(4) 全症例における標的結節治療効果度は TE4: 41 例 (25%), TE3: 39 例 (24%), TE2: 54 例 (33%), TE1: 28 例 (17%) であった。TAI 症例での治療効果度は TE4: 6 例 (15%), TE3: 6 例 (15%), TE2: 19 例 (48%), TE1: 9 例 (23%) であり、TACE 症例での治療効果度は TE4: 35 例 (29%), TE3: 33 例 (27%), TE2: 35 例 (29%), TE1: 19 例 (16%) であった。

Table 1. 慢性腎不全群, 通常群のミリプラチン投与前, 臨床背景因子の比較

	通常群	慢性腎不全群	P value
症例数	95	67	
年齢*	66 (45 ~ 87)	78 (63 ~ 91)	<0.0001 [†]
性別 (男性 %)	75	57	0.016 [‡]
アルブミン値 (g/dl)*	3.3 (2.0 ~ 4.2)	3.3 (2.3 ~ 4.2)	0.974 [†]
総ビリルビン値 (mg/dl)*	1.2 (0.4 ~ 4.9)	0.9 (0.4 ~ 3.1)	<0.0001 [†]
プロトロンビン値 (%)*	77 (46 ~ 110)	86 (56 ~ 123)	<0.0001 [†]
血小板数 (×10 ⁴ /μl)*	8.5 (2.9 ~ 28.2)	9.8 (5.5 ~ 25.3)	0.010 [†]
ICG15分値 (%)*	31 (7 ~ 78)	24 (4 ~ 56)	0.129 [†]
BUN 値 (mg/dl)*	15 (5 ~ 26)	19 (4 ~ 58)	<0.0001 [†]
血清クレアチニン値 (mg/dl)*	0.7 (0.4 ~ 1.5)	0.8 (0.5 ~ 4.1)	<0.0001 [†]
腫瘍径 (mm)*	20 (7 ~ 100)	20 (10 ~ 100)	0.916 [†]
腫瘍数*	4 (1 ~ 80)	4 (1 ~ 100)	0.670 [†]
TACE 既往歴 (%)	83	75	0.184 [‡]
AFP 値 (ng/ml)*	27 (2 ~ 331900)	43 (3 ~ 152800)	0.878 [†]
PIVKA-II 値 (AU/l)*	44 (6 ~ 19005)	50 (6 ~ 65290)	0.457 [†]
ミリプラチン投与量 (mg)*	80 (20 ~ 120)	60 (20 ~ 120)	0.094 [†]
リピオドール®投与量 (ml)*	3 (1 ~ 6)	3 (1 ~ 6)	0.476 [†]

*中央値 (最小値~最大値), [†]Mann-Whitney's U test, [‡]χ² test.

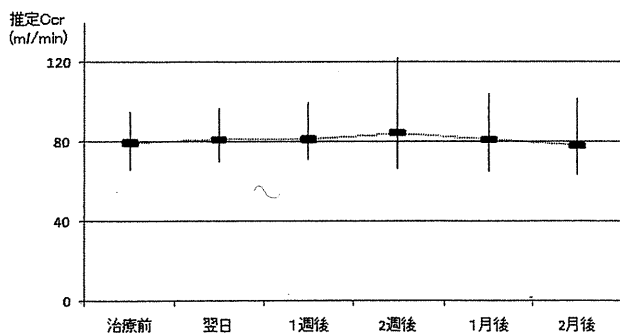


Figure 1. 通常群に対するミリプラチン投与後の推定 Ccr 値の推移: 中央値 (四分位範囲) の推移, Friedman 検定 $P=0.325$.

TAI 症例, TACE 症例ともに通常群, 慢性腎不全群での標的結節治療効果度において TE4 達成率, TE3 達成率に有意な差を認めなかった (TAI 症例: TE4 達成率 $P>0.99$, TE3 達成率 $P=0.94$, TACE 症例: TE4 達成率 $P=0.34$, TE3 達成率 $P=0.96$) (Table 2).

(5) TAI 症例における両群間の副作用頻度を Table 3, TACE 症例における両群間の副作用頻度を Table 4 に示す. 慢性腎不全群における副作用として, Grade 2 の発熱を 67 例中 9 例 (13%),

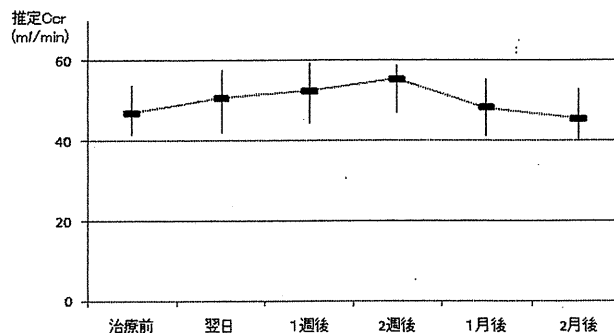


Figure 2. 慢性腎不全群に対するミリプラチン投与後の推定 Ccr 値の推移: 中央値 (四分位範囲) の推移, 治療前後の輸液負荷によると考えられる, 治療 2 週後をピークとした一過性の腎機能の改善を認めた. Friedman 検定; $P<0.0001$. 治療前と治療 2 カ月後における推定 Ccr の変化に有意な差を認めなかった. Wilcoxon の符号付き順位検定 (Bonferroni の補正による有意水準 0.003); 治療前 ~ 2 カ月後 $P=0.619$.

Grade 1 の発熱を 67 例中 37 例 (55%), Grade 1 の食欲低下を 67 例中 28 例 (42%) に認めた. 通常群, 慢性腎不全群での副作用頻度の比較では TACE 症例において, 通常群に ALT 上昇を有意に多く認めた他, 副作用頻度に有意差を認めなかった.

Table 2. 慢性腎不全症例に対するミリプラチン投与による治療効果の比較

	TE4	TE3	TE2	TE1	Total
通常群	4	3	11	5	23
TAI 例	(17%)	(13%)	(48%)	(22%)	
慢性腎不全群	2	3	8	4	17
TAI 例	(12%)	(18%)	(47%)	(24%)	
P value	TE4 P>0.99				
P value	TE4+3 P=0.94				
通常群	23	17	22	10	72
TACE 例	(32%)	(24%)	(31%)	(14%)	
慢性腎不全群	12	16	13	9	50
TACE 例	(24%)	(32%)	(26%)	(18%)	
P value	TE4 P=0.34				
P value	TE4+3 P=0.96				

治療効果には肝癌治療効果判定基準(日本肝癌研究会 2009年版)を用いた。
P値は χ^2 検定, Fisherの正確確率検定を用いて算出した。

Table 3. 慢性腎不全症例に対するミリプラチン TAI 投与による副作用の比較

Grade	通常群				慢性腎不全群				P 値
	TAI 症例 (n=23)	TAI 症例 (n=17)	TAI 症例 (n=23)	TAI 症例 (n=17)	TAI 症例 (n=23)	TAI 症例 (n=17)	TAI 症例 (n=23)	TAI 症例 (n=17)	
白血球減少	0	8 (35%)	1 (4%)	0	2 (12%)	4 (24%)	0	0	0.27
好中球減少	0	5 (22%)	0	0	1 (6%)	3 (18%)	0	0	0.48
貧血	7 (30%)	3 (13%)	0	0	3 (18%)	5 (29%)	3 (18%)	0	0.07
血小板減少	9 (39%)	7 (30%)	2 (9%)	0	9 (53%)	5 (29%)	0	0	0.57
AST 上昇	7 (30%)	3 (13%)	6 (26%)	1 (4%)	9 (53%)	5 (29%)	3 (18%)	0	0.09
ALT 上昇	5 (22%)	6 (26%)	1 (4%)	0	10 (59%)	2 (12%)	1 (6%)	0	0.10
発熱	10 (43%)	1 (4%)	0	0	7 (41%)	1 (6%)	0	0	0.97
食欲低下	6 (26%)	0	0	0	4 (24%)	0	0	0	>0.99
嘔吐	3 (13%)	0	0	0	3 (18%)	0	0	0	>0.99
腹痛	2 (9%)	1 (4%)	0	0	1 (6%)	2 (12%)	0	0	0.65
肝膿瘍	0	0	1 (4%)	0	0	0	0	0	>0.99

Common Terminology Criteria for Adverse Events ver4.0を判定基準として用いた。
P値は χ^2 検定, Fisherの正確確率検定を用いて算出した。

全症例において重篤な副作用を認めず, 追加治療, 入院期間の延長を要する腹水増加, 肝不全を認めなかった。また全症例においてミリプラチン投与による動脈狭窄, 動脈閉塞, 動脈門脈シャ

ト形成, 肝葉萎縮などの血管障害を認めなかった。

III 考 察

肝動脈化学療法は, 進行した肝細胞癌は肝動脈

Table 4. 慢性腎不全症例に対するミリプラチン TACE 投与による副作用の比較

Grade	通常群 TACE 症例 (n=72)				慢性腎不全群 TACE 症例 (n=50)				P 値
	1	2	3	4	1	2	3	4	
白血球減少	0	17 (24%)	4 (6%)	0	1 (2%)	10 (20%)	3 (6%)	0	0.65
好中球減少	1 (1%)	12 (17%)	4 (6%)	1 (1%)	1 (2%)	9 (18%)	1 (2%)	0	0.78
貧血	20 (28%)	11 (15%)	1 (1%)	0	20 (40%)	10 (20%)	2 (4%)	0	0.17
血小板減少	38 (53%)	13 (18%)	8 (11%)	0	34 (68%)	8 (16%)	3 (6%)	0	0.33
AST 上昇	31 (43%)	9 (13%)	20 (28%)	3 (4%)	24 (48%)	14 (28%)	10 (20%)	1 (2%)	0.06
ALT 上昇	28 (39%)	9 (13%)	14 (19%)	1 (1%)	26 (52%)	2 (4%)	1 (2%)	0	0.01
発熱	37 (51%)	6 (8%)	0	0	30 (60%)	8 (16%)	0	0	0.12
食欲低下	32 (44%)	1 (1%)	0	0	24 (48%)	0	0	0	0.66
嘔吐	15 (21%)	0	0	0	8 (16%)	0	0	0	0.50
腹痛	12 (17%)	3 (4%)	0	0	10 (20%)	1 (2%)	0	0	0.73
肝膿瘍	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	>0.99

Common Terminology Criteria for Adverse Events ver4.0 を判定基準として用いた。
P 値は χ^2 検定, Fisher の正確確率検定を用いて算出した。

のみに栄養されるという特性を用いて、肝動脈末梢部より抗癌剤を動注することにより腫瘍に効果的に抗癌剤を投与し、壊死に陥らせる方法であり、その有効性はこれまでに広く認められている^{5)~13)}。今後、初回治療のみでなく根治治療後の再発症例においても、肝動脈化学療法的重要性はさらに高まるものと考えられる。本邦における肝細胞癌に対する肝動脈化学療法においてさまざまな抗癌剤が併用されているが、その薬剤の選択は施設毎に異なり、薬剤毎の有効性についてはいまだ明らかではない²⁷⁾²⁸⁾。

近年、第三世代白金製剤として新規動注用抗癌剤ミリプラチンが保険認可を受け投与可能となった。リピオドール®に親和性の高い白金製剤として高い腫瘍滞留性ととも活性体を除放性に腫瘍内へ放出する特徴を有し、血漿中への総白金濃度はシスプラチン動注時と比較し Cmax が約 300 分の 1 と全身循環への移行が微量であることが示されている^{16)~21)}。ミリプラチンは上記特徴によ

り、腎機能に与える影響は少ないと考えられているが、これまでに慢性腎不全症例についてのミリプラチン投与の報告はない。

今回の検討において、慢性腎不全症例を Cockcroft-Gault 推定式 (推定 Ccr = $0.741 \times [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 kg} \times 0.85] \div (72 \times \text{血清クレアチニン mg/dl})$, 女性は計算値に 0.85 倍する) を用いて検討した。推定式の特性上、高齢、女性、低体重の症例が推定 Ccr 低値として算出されるため、通常群と比較し慢性腎不全群に高齢、女性症例が多い結果となった。

今回の検討において慢性腎不全症例に対してミリプラチン投与による明らかな腎機能の低下を認めず、重篤な副作用の発現も認められなかった。

慢性腎不全群において治療前後の輸液負荷により一過性の腎機能改善を認めた。血管造影時の造影剤による腎機能障害も危惧されるため、治療前後の輸液負荷が有用であると考えられた。

腎機能障害を有する症例においても血管造影が

施行可能であれば、ヨード造影剤、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症剤の慎重投与を行うことで、腎機能低下をきたさずにミリプラチンの投与が可能と考えられた。

ただし、今回の検討では推定 Ccr 30ml/min 以下の症例は少なく、高度の腎機能低下例での安全性はいまだ明らかではない。また最終的な結論を得るには、長期間の経過観察が必要である。

今回の検討ではミリプラチンと多孔性ゼラチン粒の併用による明らかな副作用を認められなかったが、塞栓剤を併用した場合のミリプラチン投与は、安全性、有効性は現時点では確立されておらず、超選択的な TACE の施行、塞栓剤投与量の調節が必要であると考えられた²²⁾²³⁾。

結 語

今回の検討においてミリプラチン投与による慢性腎不全の悪化、重篤な副作用は認められず、ミリプラチンは慢性腎不全を合併した肝細胞癌に対しての白金製剤として、その安全性と有効性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：熊田博光（大日本住友製薬株式会社）、池田健次（大日本住友製薬株式会社）

文 献

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55;74-108: 2005
- 2) Bosch FX, Ribes J, Borràs J: Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 19; 271-285: 1999
- 3) Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, et al: Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 47; 4967-4972: 1987
- 4) Kudo M: Early detection and curative treatment of early-stage hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 (suppl 2); S144-S148: 2005
- 5) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148; 397-401: 1983
- 6) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, et al: Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 94; 453-456: 1988
- 7) Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al: Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. An analysis by the Cox proportional hazard model. *Cancer* 68; 2150-2154: 1991
- 8) Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359; 1734-1739: 2002
- 9) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35; 1164-1171: 2002
- 10) Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224; 47-54: 2002
- 11) Ikeda M, Maeda S, Shibata J, et al: Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 66; 24-31: 2004
- 12) Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al: Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131; 461-469: 2006
- 13) Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30; 6-25: 2007
- 14) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al: Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 12; 847-854: 2001
- 15) Ikeda M, Maeda S, Ashihara H, et al: Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin-lipiodol suspension in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 45; 60-67: 2010
- 16) Maeda M, Uchida NA, Sasaki T: Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. *Jpn J Cancer Res* 77; 523-525: 1986
- 17) Kishimoto S, Ohtani A, Fukuda H, et al: Relation between intracellular accumulation and cytotoxic activity of cis-[[[(1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine-N,N']bis(myristato)]platinum(II) suspended in Lipiodol. *Biol Pharm Bull* 26; 683-686: 2003
- 18) Hanada M, Baba A, Tsutsumishita Y, et al: Intrahepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of human hepatoma cells orthotopically implanted in nude rats. *Cancer Sci* 100; 189-194: 2009

- 19) Hanada M, Baba A, Tsutsumishita Y, et al: Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of tumors implanted in rat livers by inducing platinum-DNA adducts to form and massive apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 64; 473-483: 2009
- 20) Fujiyama S, Shibata J, Maeda S, et al: Phase I clinical study of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma refractory to cisplatin/lipiodol. *Br J Cancer* 89; 1614-1619: 2003
- 21) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, et al: Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 22; 169-176: 2004
- 22) 池田健次, 奥坂拓志, 池田公史, 他: 脂溶性白金錯体 SM-11355 (ミリプラチン水和物) による肝動脈化学塞栓療法—塞栓剤併用時の安全性と有効性について—. *癌と化学療法* 37; 271-275: 2010
- 23) 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肝動注療法の検討. *肝臓* 51; 758-760: 2010
- 24) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16; 31-41: 1976
- 25) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, et al: 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
- 26) National Cancer Institute in United States of America: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver4.0. 2009
- 27) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, et al: Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin. *Hepatol Res* 39; 346-354: 2009
- 28) Maeda N, Osuga K, Higashihara H, et al: Transarterial Chemoembolization With Cisplatin as Second-Line Treatment for Hepatocellular Carcinoma Unresponsive to Chemoembolization With Epirubicin-Lipiodol Emulsion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011[Epub ahead of print]

〔論文受領, 平成 23 年 5 月 13 日〕
〔受理, 平成 23 年 7 月 21 日〕

Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for patients with hepatocellular carcinoma and chronic renal failure

Norihiro IMAI, Kenji IKEDA, Yuya SEKO, Naoki MATSUMOTO, Yusuke KAWAMURA, Tetsuya HOSAKA, Masahiro KOBAYASHI, Satoshi SAITOH, Hitomi SEZAKI, Norio AKUTA, Fumitaka SUZUKI, Yoshiyuki SUZUKI, Yasuji ARASE and Hiromitsu KUMADA¹⁾

¹⁾ Department of Hepatology, Toranomon Hospital

Miriplatin is a novel lipophilic platinum complex developed to treat hepatocellular carcinoma (HCC). Although HCC patients frequently have coexisting chronic renal failure, there is no reliable data regarding clinical toxicity of miriplatin in HCC patients with chronic renal failure. We retrospectively evaluated the safety and efficacy of transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin in 67 HCC patients with chronic renal failure (estimated glomerular filtration rate [GFR] by the Cockcroft-Gault equation < 60ml/min). Estimated GFR within 2 months after miriplatin administration did not decrease significantly by the Wilcoxon signed rank test (pretreatment; 46ml/min, 1 month; 48ml/min; $P=0.019$, 2 months; 45ml/min; $P=0.619$ [$P<0.003$ was significant by the Bonferroni correction]). Complete response in terms of tumor necrosis was achieved in 14 of 67 patients and no serious adverse events were observed. These results suggested that transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin can be used safely for HCC patients with chronic renal failure.

Variation in the *DEPDC5* locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers

Daiki Miki^{1,2,10}, Hidenori Ochi^{1,2,10}, C Nelson Hayes^{1,2}, Hiromi Abe^{1,2}, Tadahiko Yoshima^{1,3}, Hiroshi Aikata², Kenji Ikeda⁴, Hiromitsu Kumada⁴, Joji Toyota⁵, Takashi Morizono⁶, Tatsuhiko Tsunoda⁶, Michiaki Kubo⁷, Yusuke Nakamura⁸, Naoyuki Kamatani⁹ & Kazuaki Chayama^{1,2}

Chronic viral hepatitis is the most important risk factor for progression to hepatocellular carcinoma (HCC). To identify genetic risk factors for progression to HCC in individuals with chronic hepatitis C virus (HCV), we analyzed 467,538 SNPs in 212 Japanese individuals with chronic HCV with HCC and 765 individuals with chronic HCV without HCC. We identified one intronic SNP in the *DEPDC5* locus on chromosome 22 associated with HCC risk and confirmed the association using an independent case-control population (710 cases and 1,625 controls). The association was highly significant when we analyzed the stages separately as well as together (rs1012068, $P_{\text{combined}} = 1.27 \times 10^{-13}$, odds ratio = 1.75). The significance level of the association further increased after adjustment for gender, age and platelet count ($P = 1.35 \times 10^{-14}$, odds ratio = 1.96). Our findings suggest that common variants within the *DEPDC5* locus affect susceptibility to HCC in Japanese individuals with chronic HCV infection.

HCC is the third leading cancer-related cause of death and the seventh most common form of cancer worldwide¹. In many western countries and Japan, HCV infection is the most common risk factor for HCC^{2,3}. Chronic hepatitis caused by HCV often leads to fibrosis and cirrhosis (stage F4 fibrosis), which markedly increase the risk of developing HCC. The annual incidence of HCC correlates with the severity of liver fibrosis, from 0.5% among individuals with stage F0 or F1 fibrosis to 7.9% among individuals with stage F4 fibrosis⁴. Recently, age at initial diagnosis of HCV-related HCC has been increasing in Japan, and most affected individuals are diagnosed at age 55 or older^{5–8}. To date, many studies have examined individuals with HCV and identified several predictive factors for HCC in addition to fibrosis and age, including male gender, alcohol consumption, diabetes mellitus,

obesity, ethnicity and co-infection with hepatitis B virus (HBV)^{1,5,7,9}. In spite of recent progress in anti-HCV therapy, it remains difficult to achieve complete eradication of the virus¹⁰. Particularly among individuals with HCV who are unable to clear the virus, screening of any SNPs associated with susceptibility to HCC may help improve prognosis and target surveillance efforts more efficiently to high-risk individuals. Researchers from another study¹¹ recently identified a SNP within the *KIF1B* locus associated with progression to HCC among chronic HBV carriers; however, the virological effects of HBV and HCV are entirely different¹², and so far, SNPs associated with risk of HCC among individuals with chronic HCV have not been fully investigated. To identify genetic markers associated with risk of HCV-related HCC development in the Japanese population, we conducted a two-phase case-control study consisting of a genome-wide association study (GWAS) and a replication study using a total of 3,312 Japanese individuals over the age of 55 with chronic HCV infection. In the GWAS phase, we performed SNP genotyping using the Illumina HumanHap610-Quad BeadChip. We analyzed 467,538 SNPs that passed quality control filters using an additive model for genotype-phenotype association in 212 chronic HCV carriers with HCC (cases) and 765 chronic HCV carriers without HCC (controls). Principal component analysis revealed no population substructure in our population. In addition, a quantile-quantile plot using the results of the Cochran-Armitage trend test showed that the inflation factor, λ , was 1.00, indicating a low probability of false-positive associations resulting from population stratification (**Supplementary Fig. 1a**). Using the additive model, one intronic SNP, rs1012068, within isoform 1 of the *DEPDC5* locus on chromosome 22, showed strong association with HCC ($P = 8.05 \times 10^{-8}$) with odds ratio (OR) = 2.20 (95% confidence interval (CI) 1.64–2.97) (**Table 1**). We also found that rs1012068 showed a statistically significant association

¹Laboratory for Digestive Diseases, Center for Genomic Medicine, RIKEN, Hiroshima, Japan. ²Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan. ³Pharmacology Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, Japan. ⁴Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan. ⁵Department of Gastroenterology, Sapporo Kosei General Hospital, Hokkaido, Japan. ⁶Laboratory for Medical Informatics, RIKEN Center for Genomic Medicine, Yokohama, Japan. ⁷Laboratory for Genotyping Development, RIKEN Center for Genomic Medicine, Yokohama, Japan. ⁸Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, The Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan. ⁹Laboratory for Statistics, RIKEN Center for Genomic Medicine, Yokohama, Japan. ¹⁰These authors contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to K.C. (chayama@hiroshima-u.ac.jp).

Received 4 January; accepted 7 June; published online 3 July 2011; doi:10.1038/ng.876



Table 1 Summary of GWAS and replication study

SNP	Gene	Study	Allele (1/2)	Case			Control			MAF		OR	95% CI ^a	P ^b	P _{het} ^c
				11	12	22	11	12	22	Case	Control				
rs1012068	DEPDC5	GWAS	T/G	138	68	6	624	136	5	0.189	0.095	2.20	1.64–2.97	8.05 × 10 ⁻⁸	0.082
		Replication		470	221	19	1262	334	29	0.182	0.121	1.63	1.37–1.93	2.41 × 10 ⁻⁸	
		Combined studies ^d										1.75	1.51–2.03	1.27 × 10 ⁻¹³	

MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^aOdds ratios of risk allele from two-by-two allele frequency table. ^bP value of Cochran-Armitage trend test. ^cResult of Breslow-Day test. ^dCombined meta-analysis was performed using the Mantel-Haenszel method.

with HCV-related HCC after Bonferroni correction for multiple testing (calculated as $P < 0.05/467,538 = 1.07 \times 10^{-7}$)^{13,14}. No other SNPs reached genome-wide significance (Supplementary Table 1 and Supplementary Fig. 1b). As shown in Table 1, we next performed a replication study using 710 cases and 1,625 controls and again found that rs1012068 was strongly associated with HCC ($P = 2.41 \times 10^{-8}$, OR = 1.63). The association between rs1012068 and HCC remained highly significant when we combined results of the GWAS and replication sets using the Mantel-Haenszel method (combined $P = 1.27 \times 10^{-13}$, OR = 1.75). We observed no heterogeneity across the two studies (heterogeneity test $P = 0.082$).

On the other hand, platelet count is known to correlate significantly with the stage of liver fibrosis in individuals with HCV, and a platelet count of $<10 \times 10^4/\mu\text{l}$ has also been used as a marker for cirrhosis^{4,15–19}. After adjusting for age, gender and platelet count using multiple logistic regression analysis, the significance level of rs1012068 increased ($P = 1.35 \times 10^{-14}$, OR = 1.96) (Supplementary Table 2). Other predictive factors for HCV-related HCC have been reported, including alcohol consumption, diabetes mellitus, obesity, ethnicity and co-infection with HBV^{1,5,7,9}. As all subjects enrolled were of Japanese ethnicity, and there were no HBV co-infected subjects, the effect of the SNP was reevaluated using only 994 subjects (480 cases and 514 controls) for whom data was fully available for other factors (Supplementary Table 3). After adjusting for each of these six factors using multiple logistic regression analysis, rs1012068 remained highly significant with an OR = 1.87 (95% CI 1.39–2.52) (Supplementary Table 4). However, we cannot rule out the possibility that other confounding factors influenced the results. In addition to examining the effect of rs1012068 on HCC independently of other predictive factors, we performed stratified analysis using

gender, age and platelet count (Supplementary Table 5). Notably, this SNP tended to show a greater effect in males (OR = 1.99 (95% CI 1.63–2.42)) than females (OR = 1.51 (95% CI 1.18–1.93)), as well as in elderly subjects (age ≥ 65 years: OR = 1.84 (95% CI 1.52–2.24) compared to age <65 : OR = 1.73 (95% CI 1.36–2.19)) and in subjects with low platelet counts ($<10 \times 10^4/\mu\text{l}$: OR = 2.35 (95% CI 1.67–3.31) compared to $\geq 10 \times 10^4/\mu\text{l}$: OR = 1.71 (95% CI 1.42–2.05)). Each of these factors (male gender, older age and lower platelet count) are well known risk factors for HCV-related HCC. rs1012068 seems to more strongly affect individuals with multiple risk factors for HCC, but we detected no heterogeneity among subgroups stratified by gender, age and platelet count (heterogeneity test $P = 0.086$, $P = 0.675$ and $P = 0.103$, respectively, for each factor).

To examine whether rs1012068 genotypes are associated with any specific HCC phenotypes, we analyzed clinical phenotypes of cases with HCC with regard to rs1012068 genotype. We observed no differences between individuals with TT and TG+GG genotypes (Supplementary Table 6), but when we evaluated the case to control ratio of each 5-year age group with respect to rs1012068 genotype (TT compared to TG+GG), we found that the ratio was higher among subjects with the TG+GG genotype over all 5-year age ranges, and the slope of the ratio with increasing age was steeper among these individuals (Supplementary Fig. 2).

In order to explore the region around the landmark SNP rs1012068 in more detail, we performed fine mapping in the GWAS-stage subjects of a 350-kb genomic region between 22q12.2 and 22q12.3 upstream and downstream of the DEPDC5 locus, including the neighboring genes C22orf30 and YWHAH (Fig. 1 and Supplementary Fig. 3). We successfully genotyped 43 tagging SNPs and identified another intronic SNP, rs5998152, located about 2.7 kb upstream of the landmark SNP (rs1012068) that is in strong linkage disequilibrium (LD) with rs1012068 ($r^2 = 0.99$). However, no SNPs showed stronger association than rs1012068 (Supplementary Fig. 3 and Supplementary Table 7). To investigate the existence of any functional coding SNPs linked to rs1012068, we resequenced all 42 exons of DEPDC5 using genomic DNA from 48 individuals

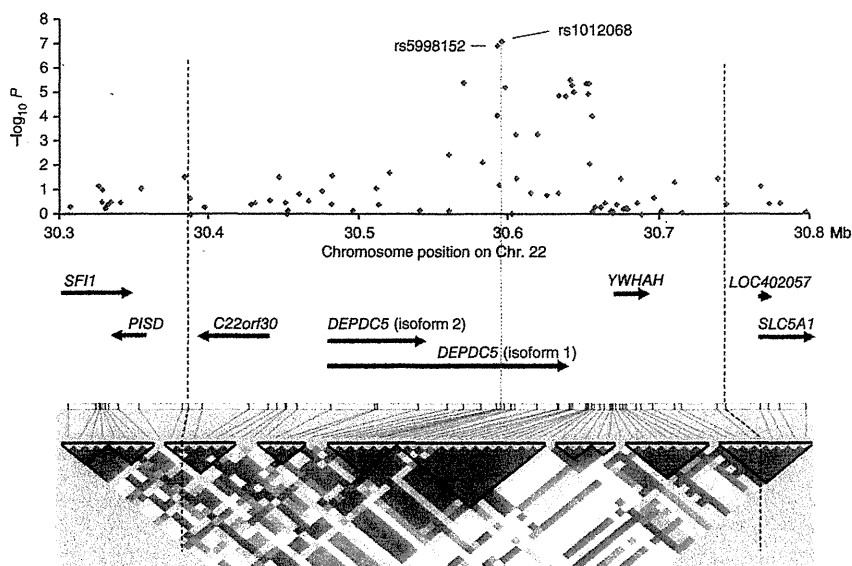


Figure 1 Case-control association plots and linkage disequilibrium (LD) map and genomic structure of the DEPDC5 region in chromosome 22q12.2–3. The candidate region is indicated by two black dashed lines. We performed fine mapping in the region from 30.39–30.74 Mb. Blue diamonds represent $-\log_{10} P$ obtained from the GWAS and fine mapping using GWAS samples. We drew the LD map based on D' values using the genotype data of the cases and controls in the GWAS samples. The landmark SNP (rs1012068) is indicated by the red dotted line.

with HCV. We identified two new SNPs that were not registered in the dbSNP database (**Supplementary Table 8**). However, both SNPs had low minor allele frequencies (MAF) of 0.010 and were not linked to rs1012068 ($r^2 = 0.00$) nor were they significantly associated with HCC. We also performed haplotype analysis to investigate the effect of combinations of SNPs that were strongly associated with HCC susceptibility; however, no haplotype showed stronger association than the single-marker association of rs1012068 (**Supplementary Fig. 4**). Finally, rs1012068 had the strongest independent association with HCV-related HCC in our study.

Then we investigated the association between rs1012068 genotype and *DEPDC5* mRNA expression using paired tumor (HCC) and adjacent non-tumor liver tissues from 43 individuals with HCV. As shown in **Supplementary Figure 5**, real-time quantitative PCR assays revealed a significantly higher level of *DEPDC5* mRNA expression in tumor tissues than non-tumor tissues ($P = 0.025$), but we observed no significant difference with regard to rs1012068 genotype in tumor tissues as well as in non-tumor tissues ($P = 0.610$ and $P = 0.400$, respectively). On the other hand, we also evaluated *DEPDC5* expression using paired tumor and adjacent non-tumor tissues and calculated the tumor to non-tumor ratio as the *DEPDC5* expression level in tumor tissue divided by the expression level in paired non-tumor tissue from the same subject. As shown in **Supplementary Table 9**, we found that the frequency of the risk allele (G) was significantly higher in subjects with a tumor to non-tumor ratio ≥ 5 as well as a ratio of ≥ 1 in males ($P = 0.014$ and $P = 0.036$, respectively) but not in females (a ratio of ≥ 5 : $P = 0.500$ and a ratio of ≥ 1 : $P = 0.226$). This finding may suggest a differential effect of the SNP on *DEPDC5* expression due to gender. Although there is insufficient data to show a direct functional effect of rs1012068 on *DEPDC5* expression and HCV-related hepatocarcinogenesis, the data suggest a possible genetic association between a polymorphism within the *DEPDC5* locus and HCV-related HCC that requires further functional analysis.

In this study, we identified a common SNP associated with HCV-related HCC, and the effect of the SNP remained highly significant even after adjusting for other predictive factors. We observed no significant heterogeneity between the GWAS and replication studies, but the odds ratios for each study differed somewhat, and the 95% CIs for one phase of the study did not include the odds ratio for the other. In addition, the MAFs for the controls differed between the GWAS and replication phases (**Table 1**). We speculate that the differences between the two phases partially explain the different observed effects of the SNP. The female to male ratio was significantly higher in the replication phase than the GWAS phase for both cases and controls (**Supplementary Table 10**). The ages of the cases were significantly lower and the platelet counts of the controls were significantly higher in the GWAS phase than in the replication phase. As shown in **Supplementary Table 5**, rs1012068 showed a weaker risk in females than in males, and the frequency of the risk allele among older cases (≥ 65 years old) was lower than among younger cases (0.183 compared to 0.186, respectively). The risk allele frequency was also higher among controls with platelet count ≥ 10 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) than in controls with platelet count < 10 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) (0.116 compared to 0.088, respectively). These unexpected differences between subjects in the two phases seem to contribute jointly to the observed differences in the effect of the SNP between the two phases. It is important to note that the controls used in this study were not healthy controls (MAF = 0.116 based on HapMap JPT data) but are chronic HCV carriers who still have the potential of developing HCC in the future, especially those who have one or more other strong predictive factors (for example, gender, age or platelet count). When we stratified samples by each predictive factor, the MAFs in

the controls were varied (**Supplementary Table 5**). We speculate that after HCV infection becomes chronic, individuals with risk alleles may more easily develop HCC, and conversely, those without risk alleles are relatively less likely to progress to HCC (**Supplementary Fig. 2**), but these other risk factors influence the ultimate course of the disease. Consideration of the genetic background of subjects will likely play a role in personalized medicine, and understanding the mechanism underlying the association may suggest new therapeutic targets.

On the other hand, given the relatively small number of cases in the GWAS phase, we calculated the statistical power to detect an effect caused by rs1012068 to be only 50%, compared to the 80% recommended to detect an association of the expected effect size (**Supplementary Fig. 6**). It remains to be determined whether other SNPs influence susceptibility to HCV-related HCC in the Japanese population. The question also remains whether this susceptibility locus within *DEPDC5* is associated with HCV-related HCC in other ethnic groups, as allele frequencies of rs1012068 vary among ethnic groups, even among those with Asian ethnicities (**Supplementary Table 11**).

DEPDC5 has not been previously reported in association with HCC, but deletion of the region containing *DEPDC* has been reported in malignant brain glioblastomas²⁰. Although the function of this gene is still unknown²¹, it is noteworthy that *DEPDC1*, which contains a DEP domain similar to *DEPDC5*, has been reported to affect bladder carcinogenesis^{22,23}.

In summary, we conducted a GWAS followed by an independent replication study and fine mapping to detect polymorphisms associated with HCC in Japanese individuals with HCV. We report a common SNP within the *DEPDC5* locus associated with a twofold increased risk of HCC. Further research is required to determine the role of this gene in development of HCV-related HCC.

URLs. PLINK1.03, <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>; R statistical environment, <http://www.cran.r-project.org/>; EIGENSOFT, <http://genepath.med.harvard.edu/~reich/Software.htm>.

METHODS

Methods and any associated references are available in the online version of the paper at <http://www.nature.com/naturegenetics/>.

Note: Supplementary information is available on the Nature Genetics website.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the subjects who agreed to participate in this study. We also thank the team members at Toranomon Hospital, Sapporo Kosei General Hospital, Hiroshima University Hospital and Hiroshima Liver Study Group for clinical sample collection. We thank T. Yokogi, Y. Hayashida and K. Izumoto for technical assistance, J. Sakamiya for clerical assistance and other members of the RIKEN Center for Genomic Medicine and Hiroshima University for assistance with various aspects of this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

K.C. conceived the study. D.M., H.O. and K.C. designed the study. D.M. and H.O. performed genotyping. D.M., H.O., C.N.H. and K.C. wrote the manuscript. T.M., T.T., M.K. and N.K. performed data analysis at the genome-wide phase. H. Abe and T.Y. performed functional analyses. H. Aikata, K.I., H.K., J.T. and K.C. managed DNA samples. D.M., H.O. and K.C. summarized the whole results. Y.N., N.K. and K.C. obtained funding for the study.

COMPETING FINANCIAL INTERESTS

The authors declare no competing financial interests.

Published online at <http://www.nature.com/naturegenetics/>.

Reprints and permissions information is available online at <http://www.nature.com/reprints/index.html>.

1. Yang, J.D. & Roberts, L.R. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 448–458 (2010).

LETTERS

2. Barrera, J.M. *et al.* Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* **21**, 639–644 (1995).
3. Weizel, T.M. *et al.* Variants in interferon-alpha pathway genes and response to pegylated interferon-Alpha2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus infection in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* **49**, 1847–1858 (2009).
4. Yoshida, H. *et al.* Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma. *Ann. Intern. Med.* **131**, 174–181 (1999).
5. Kiyosawa, K. *et al.* Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* **127**, S17–S26 (2004).
6. Taura, N. *et al.* Aging of patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: long-term trends in Japan. *Oncol. Rep.* **16**, 837–843 (2006).
7. Miki, D. *et al.* Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* **43**, 550–557 (2008).
8. Takata, A. *et al.* 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).
9. Yuen, M.F., Hou, J.L. & Chutaputti, A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **24**, 346–353 (2009).
10. Manns, M.P. *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* **358**, 958–965 (2001).
11. Zhang, H. *et al.* Genome-wide association study identifies 1p36.22 as a new susceptibility locus for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Nat. Genet.* **42**, 755–758 (2010).
12. Ura, S. *et al.* Differential microRNA expression between hepatitis B and hepatitis C leading disease progression to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **49**, 1098–1112 (2009).
13. Pe'er, I., Yelensky, R., Altshuler, D. & Daly, M.J. Estimation of the multiple testing burden for genomewide association studies of nearly all common variants. *Genet. Epidemiol.* **32**, 381–385 (2008).
14. Yamauchi, T. *et al.* A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A–C2CD4B. *Nat. Genet.* **42**, 864–868 (2010).
15. Ono, E. *et al.* Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* **15**, 192–200 (1999).
16. Poynard, T. & Bedossa, P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.* **4**, 199–208 (1997).
17. Forns, X. *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* **36**, 986–992 (2002).
18. Wai, C.T. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **38**, 518–526 (2003).
19. Pohl, A. *et al.* Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 3142–3146 (2001).
20. Seng, T.J. *et al.* Complex chromosome 22 rearrangements in astrocytic tumors identified using microsatellite and chromosome 22 tile path array analysis. *Genes Chromosom. Cancer* **43**, 181–193 (2005).
21. Kharat, A. *et al.* Conformational stability studies of the pleckstrin DEP domain: definition of the domain boundaries. *Biochim. Biophys. Acta* **1385**, 157–164 (1998).
22. Harada, Y. *et al.* Cell-permeable peptide DEPDC1–ZNF224 interferes with transcriptional repression and oncogenicity in bladder cancer cells. *Cancer Res.* **70**, 5829–5839 (2010).
23. Kanehira, M. *et al.* Involvement of upregulation of DEPDC1 (DEP domain containing 1) in bladder carcinogenesis. *Oncogene* **26**, 6448–6455 (2007).

