

- H, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Miyake Y, Ikeda F, Takaki A, Kobashi H, Yamamoto K. Hepatocellular carcinoma occurring in hepatobiliary fibropolycystic disease. *Hepatol Res*. 2011;41(3):277-81.
- 9) Nakanishi Y, Shiraha H, Nishina S, Tanaka S, Matsubara M, Horiguchi S, Iwamuro M, Takaoka N, Uemura M, Kuwaki K, Hagihara H, Toshimori J, Ohnishi H, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouse K, Yagi T, Yamamoto K. Loss of runt-related transcription factor 3 expression leads hepatocellular carcinoma cells to escape apoptosis. *BMC Cancer*. 2011;11:3.
- 10) Takayama H, Miyake Y, Nouse K, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Kobashi H, Yamamoto K. Serum levels of platelet-derived growth factor-BB and vascular endothelial growth factor as prognostic factors for patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):116-21.
- 11) Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura S, Kuwaki K, Toshimori J, Miyatake H, Ohnishi H, Shiraha H, Yamamoto K. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(3):210-20.
- 12) Shoji B, Ikeda F, Fujioka SI, Kobashi H, Yasunaka T, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Yamamoto K. Laparoscopic findings of reddish markings predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related liver disease. *J Gastroenterol*. 2010 Jun 12.
- 13) Ikeda F, Dansako H, Nishimura G, Mori K, Kawai Y, Ariumi Y, Miyake Y, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Ikeda M, Kato N, Yamamoto K. Amino acid substitutions of hepatitis C virus core protein are not associated with intracellular antiviral response to interferon-alpha in vitro. *Liver Int*. 2010;30(9):1324-31.
- 14) Iwamuro M, Komaki T, Kubota Y, Seita M, Kawamoto H, Yuasa T, Shahid JM, Hassan RA, Hassan WA, Nakaji S, Nishikawa Y, Kondo E, Yamamoto K, Fox IJ, Kobayashi N. Hepatic differentiation of mouse iPS cells in vitro. *Cell Transplant*. 2010;19(6):841-7.
- 15) Shahid JM, Iwamuro M, Sasamoto H, Kubota Y, Seita M, Kawamoto H, Nakaji S, Noguchi H, Yamamoto K, Kobayashi N. Establishment of an immortalized porcine liver cell line JSNK-1 with retroviral transduction of SV40T. *Cell Transplant*. 2010;19(6):849-56
- 16) Iwadou S, Nouse K, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, Miyoshi K, Ohnishi H, Miyake Y, Shiraha H, Iwasaki Y, Shiratori Y, Yamamoto K. Time-dependent analysis of predisposing factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2010;30(7):1027-1032.
- 17) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Uematsu S, Shiraga K, Iwadou S, Araki Y, Taniguchi H, Tanaka H, Toshikuni N, Kaneyoshi T, Ikeda H, Fujioka S, Osawa T, Iwasaki Y, Shiraha H, Yamamoto K.

- Application of radiofrequency ablation for the treatment of metastatic liver cancers. *Hepatogastroenterology*.2010;57(97):117-120.
- 18) Ogawa T, Kawamoto H, Kobayashi Y, Nakamura S, Miyatake H, Harada R, Tsutsumi K, Fujii M, Kurihara N, Kato H, Hirao K, Mizuno O, Ishida E, Okada H, Yamamoto K. Prevention of biliary complication in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma-Cooling effect by endoscopic nasobiliary drainage tube. *Eur J Radiol*.2010;73(2):385-390.
- 19) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Kobayashi S, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Evolution of prognostic factors in hepatocellular carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):407-14.
- 20) Takaki A, Tatsukawa M, Iwasaki Y, Koike K, Noguchi Y, Shiraha H, Sakaguchi K, Nakayama E, Yamamoto K. Hepatitis C virus NS4 protein impairs the Th1 polarization of immature dendritic cells. *J Viral Hepat*. 2010;17(8):555-62.
- 21) Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17(4):287-92.
- 22) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Yamamoto K. Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan. *Dig Liver Dis*. 2010;42:51-4.
- 23) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Yamamoto K. Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Dig Liver Dis*. 2010;42:210-5.
- 24) Fujikawa T, Shiraha H, Yamamoto K. Significance of Des-gamma-carboxy Prothrombin Production in Hepatocellular Carcinoma. *Acta Med Okayama*. 2009;63(6):299-304.
- 25) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Okamoto R, Takaguchi K, Ikeda H, Makino Y, Ando M, Sakaguchi K, Yamamoto K. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Int*. 2009;3(4):556-562.
- 26) Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sata M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Tenney DJ, Omata M. Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naive chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2009 ;3(2):403-10.
- 27) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial

- of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int.* 2009; 3:468-79.
- 28) Kubota J, Ikeda F, Terada R, Kobashi H, Fujioka S, Okamoto R, Baba S, Morimoto Y, Ando M, Makino Y, Taniguchi H, Yasunaka T, Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Mortality rate of patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis diagnosed at age 55 years or older is similar to that of the general population. *J Gastroenterol.* 2009;44(9):1000-6.
- 29) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Okamoto R, Takaguchi K, Ikeda H, Makino Y, Sakaguchi K, Ando M, Yamamoto K. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in adolescence and early adulthood. *Hepatol Res.* 2009;39(8):766-71.
- 30) Tanioka D, Iwasaki Y, Araki Y, Osawa T, Ikeda H, Ando M, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K. Factors associated with adherence to combination therapy of interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C: importance of patient's motivation and physician's treatment experience. *Liver Int.* 2009;29(5):721-9.
- 31) Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Okamoto R, Takaguchi K, Ikeda H, Makino Y, Ando M, Sakaguchi K, Yamamoto K. Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatol Res.* 2009;39(3):241-6.
- 32) Matsuo N, Shiraha H, Fujikawa T, Takaoka N, Ueda N, Tanaka S, Nishina S, Nakanishi Y, Uemura M, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouse K, Yagi T, Yamamoto K. Twist expression promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2009 Jul 18;9:240.
- 33) Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, Takaki T, Osawa T, Yamamoto K. Itoshima T. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. *Hepatol Res.*2009;39:546-552.
- 34) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection *J Gastroenterol.*2009;44(5):470-475.
2. 学会発表
- 1) 友田健, 能祖一裕, 山本和秀 C型慢性肝炎からの肝発癌及び治療後再発に対する予測因子としての SNP の検討 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月福岡
- 2) 森藤由記, 池田房雄, 岩崎良章, 高口浩一, 永野拓也, 妹尾知典, 馬場伸介, 竹内康人, 安中哲也, 三宅康広, 高木章乃夫, 小橋春彦, 山本和秀 C型肝炎における PNPLA3 遺伝子の遺伝子多型と病態・インターフェロン治療効果の検討 第53回日本消化器病学会大会 2011年10月福岡
- 3) 池田房雄, 岩崎良章, 森藤由記, 安中哲也, 竹内康人, 三宅康広, 高木章乃夫, 高口浩一, 荒木康之, 山本和秀 C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α+

- リバビリン併用療法の期間延長投与による治療効果改善における IL28B、ITPA 遺伝子多型の影響 第 53 回日本消化器病学会大会 2011 年 10 月 福岡
- 4) 宮原孝治, 能祖一裕, 山本和秀 消化器疾患における分子標的治療 血管新生関連サイトカインによるソラフェニブ効果予測 第 53 回日本消化器病学会大会 2011 年 10 月 福岡
- 5) 河合大介(岡山大学 消化器・肝臓内科学), 高木章乃夫, 山本和秀 NASH 発症の分子機構と治療標的 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)モデルマウスの病態進行に対する水素水の効果の検討 第 53 回日本消化器病学会大会 2011 年 10 月 福岡
- 6) 岩崎良章, 池田房雄, 森藤由記, 竹内康人, 高木章乃夫, 三宅康広, 安中哲也, 高口浩一, 荒木康之, 山本和秀 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α +リバビリン併用療法における IL28B 遺伝子多型とウイルス動態の検討 第 15 回日本肝臓学会大会 2011 年 10 月 福岡
- 7) 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 小橋春彦, 藤岡真一, 岡本良一, 狩山和也, 高山裕基, 宮武宏和, 守屋昭男, 高口浩一, 辰川匡史, 金吉俊彦, 坂田達朗, 高畠弘行, 守本洋一, 山田剛太郎, 山本和秀 本学関連病院における急性 B 型肝炎の実態調査 第 15 回日本肝臓学会大会 2011 年 10 月 福岡
- 8) 大西秀樹, 能祖一裕, 山本和秀 進行肝癌に対する治療戦略 進行肝細胞癌の病期別にみる肝動注化学療法と分子標的薬の治療選択 第 15 回日本肝臓学会大会 2011 年 10 月 福岡
- 9) 池田房雄(岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科分子肝臓病学), 岩崎良章, 安中哲也, 三宅康広, 高木章乃夫, 小橋春彦, 山本和秀 C 型慢性肝炎(1 型かつ高ウイルス量)に対するペグインターフェロン α +リバビリン併用療法におけるコア蛋白アミノ酸配列と IL28B 遺伝子多型の検討 第 47 回肝臓学会総会 2011 年 6 月 東京
- 10) 岩崎良章, 狩山和也, 藤岡真一, 荒木康之, 岡本良一, 橋本訓招, 下江俊成, 芦田耕三, 宮武宏和, 下村宏之, 谷口英明, 高畠弘行, 佐藤敦彦, 保崎泰弘, 妹尾知典, 松村周治, 中村進一郎, 川口憲二, 池田房雄, 三宅康広, 高木章乃夫, 小橋春彦, 山本和秀 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法の解析 第 47 回肝臓学会総会 2011 年 6 月 東京
- 11) 河合大介, 高木章乃夫, 松本和幸, 津崎龍一郎, 安中哲也, 中司敦子, 小池和子, 三宅康広, 白羽英則, 和田淳, 山本和秀 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)モデルマウスの病態進行に対する水素水の効果の検討 第 47 回肝臓学会総会 2011 年 6 月 東京
- 12) 小橋春彦, 池田房雄, 安中哲也, 三宅康広, 中村進一郎, 高木章乃夫, 能祖一裕, 西野謙, 窪田淳一, 守屋昭男, 山田剛太郎, 山本和秀 B 型慢性肝炎・肝硬変における核酸アナログ療法の長期効果と肝発癌に対する影響 第 47 回肝臓学会総会 2011 年 6 月 東京
- 13) 河合大介, 高木章乃夫, 山本和秀, 松本

- 和幸, 津崎龍一郎, 安中哲也, 小池和子, 三宅康弘, 白羽秀則 水素水はマウスにおける NASH の進行を抑制する 第 97 回日本消化器病学会総会 2011 年 5 月 東京
- 14) 小林功幸, 能祖一裕, 植松周二, 中村進一郎, 大西秀樹, 岩堂昭太, 桑木健志, 歳森淳一, 萩原宏明, 森元裕貴, 荒木康之, 山本和秀 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の有効性 propensity analysis による検討 第 97 回日本消化器病学会総会 2011 年 5 月 東京
- 15) 小橋春彦, 池田房雄, 山本和秀 非代償性肝硬変の合併症とその対策 B 型非代償性肝硬変に対する核酸アナログ療法の長期効果 第 97 回日本消化器病学会総会 2011 年 5 月 東京
- 16) 三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀 急性肝不全の治療戦略と移植医療 劇症肝炎における予後予測・肝移植の適応決定に SIRS の評価が重要である 第 97 回日本消化器病学会総会 2011 年 5 月 東京
- 17) 大西秀樹, 能祖一裕, 山本和秀 進行肝細胞がんの治療選択 門脈腫瘍塞栓合併肝細胞癌への放射線療法の治療効果 第 97 回日本消化器病学会総会 2011 年 5 月 東京
- 18) 高山裕基, 三宅康広, 能祖一裕, 安中哲也, 池田房雄, 白羽英則, 高木章乃夫, 岩崎良章, 小橋春彦, 山本和秀 劇症肝炎患者の血清中における血管増殖因子レベルと予後 第 47 回肝臓学会総会 2011 年 6 月 東京
- 19) 三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀 肝臓移植をめぐる諸問題 SIRS の評価は劇症肝炎における肝移植のタイミング決定に重要である 第 14 回日本肝臓学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 20) 歳森淳一(岡山大学 大学院消化器・肝臓内科学), 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 大西秀樹, 桑木健志, 萩原宏明, 白羽英則, 山本和秀 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療 第 14 回日本肝臓学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 21) 岩崎良章, 池田房雄, 高木章乃夫, 三宅康広, 安中哲也, 小橋春彦, 山本和秀 C 型慢性肝炎(1 型高ウイルス量)のコア領域アミノ酸置換例に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法における Response-guided therapy の可能性 第 14 回日本肝臓学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 22) 高山裕基, 三宅康広, 能祖一裕, 安中哲也, 池田房雄, 白羽英則, 高木章乃夫, 岩崎良章, 小橋春彦, 山本和秀 劇症肝炎患者の血清中における血管増殖因子レベルと予後 第 14 回日本肝臓学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 23) 能祖一裕, 小林功幸, 山本和秀 非 B 非 C 型肝炎の現状と問題点 非 B 非 C 型肝炎細胞癌のハイリスクグループの設定およびその妥当性 第 14 回日本肝臓学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 24) 三宅康広, 山本和秀 自己免疫性肝胆道疾患 最近のトピックス 重症型及び劇症型自己免疫性肝炎に対する治療戦略 第 14 回日本肝臓学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 25) 仁科慎一, 白羽英則, 松原稔, 堀口繁, 岩室雅也, 高岡伸行, 上村雅之, 萩原宏明,

- 桑木健志, 歳森淳一, 大西秀樹, 中村進一郎, 小林功幸, 山本和秀 癌抑制遺伝子 RUNX3 は Notch シグナルを抑制し EpCAM 陽性肝細胞癌を減少させる 第 52 回日本消化器病学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 26) 松原稔, 白羽英則, 山本和秀 肝疾患(悪性腫瘍を含む)での間質実質相互作用、形質転換からみた治療戦略 HCC において 第 52 回日本消化器病学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 27) 小林沙代(岡山大学病院 消化器内科), 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌に対する新たな診断・治療マーカーの確立(基礎から臨床へ) フコシル化ヘモペキシンの肝細胞癌の腫瘍マーカーとしての有用性 第 52 回日本消化器病学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 28) 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 宮原孝治, 友田健, 小林沙代, 高山裕基, 大西秀樹, 歳森淳一, 萩原宏明, 桑木健志, 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 高齢者肝疾患の治療適応と予後、何歳まで治療するべきか? 高齢者肝細胞癌の治療成績 第 52 回日本消化器病学会大会 2010 年 10 月 横浜
- 29) 池田房雄, 小橋春彦, 馬場伸介, 高口浩一, 三好健司, 安中哲也, 三宅康広, 高木章乃夫, 岩崎良章, 山本和秀 ラミブジン・アデフォビル併用治療抵抗性の B 型慢性肝炎症例の検討 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 山形
- 30) 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 高山裕基, 小林沙代, 大西秀樹, 歳森淳一, 萩原宏明, 桑木健志, 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 山本和秀 AFP20ng/mL 以下の肝細胞癌における L3 分画測定の意味 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 山形
- 31) 高木章乃夫, 玉木直文, 小池和子, 安中哲也, 岩崎良章, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 小橋春彦, 森田学, 山本和秀 慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌症例における末梢血酸化ストレス度・抗酸化ストレス度の検討 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 山形
- 32) 岩崎良章, 荒木康之, 岡本良一, 石井泰史, 橋本訓招, 高口浩一, 谷口英明, 永野拓也, 寺田亮, 守屋昭男, 池田房雄, 三宅康広, 高木章乃夫, 小橋春彦, 山本和秀 高齢者 C 型慢性肝炎(1 型高ウイルス量)に対する低用量ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の無作為化比較試験による検討 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 山形
- 33) 三宅康広(岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科分子肝臓病学), 安中哲也, 池田房雄, 中村進一郎, 白羽英則, 小林功幸, 高木章乃夫, 岩崎良章, 能祖一裕, 小橋春彦, 山本和秀 自己免疫性肝疾患研究の進歩 CTLA4 遺伝子の+49A/G 多型は自己免疫性肝炎および原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性に関連する 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 山形
- 34) 白羽英則(岡山大学病院 消化器内科), 松原稔, 山本和秀, 藤川達也, 仁科慎一, 堀口繁, 上村雅之, 高木章乃夫, 萩原宏明, 桑木健志, 歳森淳一, 大西秀樹, 中村進一郎

- 郎, 小林功幸, 能祖一裕 異常プロトロンビンの血管新生促進効果の検討 2010年4月 新潟
- 35) 高木章乃夫, 八木孝仁, 山本和秀 肝細胞癌に対する肝移植 肝細胞癌移植後再発症例の検討 2010年4月 新潟
- 36) 大西秀樹, 小林功, 山本和秀 肝細胞癌 集学的治療の現況と新たな展開 高度脈管浸潤を合併した進行肝細胞癌に対する集学的治療 2010年4月 新潟
- 37) 高木章乃夫, 小池和子, 山本和秀 C型肝炎 ウイルス感染の分子免疫機構 C型肝炎ウイルス蛋白による樹状細胞機能変化の検討 2010年4月 新潟
- 38) 池田房雄(岡山大学 消化器肝臓内科), 小橋春彦, 山本和秀 B型肝炎治療の最新戦略 ラミブジン耐性 B型慢性肝炎症例、特にアデフォビル追加治療抵抗例の検討 2010年4月 新潟
- 39) 安中哲也, 高木章乃夫, 八木孝仁, 岩崎良章, 貞森裕, 松田浩明, 篠浦先, 吉田龍一, 内海方嗣, 小池和子, 河合大介, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 小橋春彦, 山本和秀 低用量 HBIG・核酸アナログ併用による HBV 関連肝移植症例の HBV 再発予防療法における血清 HBcrAg、肝組織中 HBV DNA の検討 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 40) 能祖一裕, 小林功幸, 山本和秀 非 B 非 C 型肝細胞癌の基盤肝病変 非 B 非 C 型肝細胞癌のリスク集団の囲い込み 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 41) 岩崎良章, 荒木康之, 山本和秀 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の現況と問題点 C 型慢性肝炎(1 型高ウイルス量)に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の現状と問題点 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 42) 大西秀樹, 小林功幸, 山本和秀 肝細胞癌の動注化学療法 進行肝細胞癌における肝動注化学療法の現状 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 43) 桑木健志, 小林功幸, 中村進一郎, 萩原宏明, 歳森淳一, 大西秀樹, 白羽英則, 能祖一裕, 山本和秀 肝癌に対するラジオ波焼灼療法における合併症の危険因子の検討 治療関連因子を中心に 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 44) 能祖一裕, 小林功幸, 中村進一郎, 大西秀樹, 歳森淳一, 萩原宏明, 桑木健志, 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 岩崎良章, 山本和秀 核酸アナログにより B 型肝炎ウイルス関連肝細胞癌の予後は改善されている 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 45) 小橋春彦, 安中哲也, 池田房雄, 高木章乃夫, 岩崎良章, 山本和秀, 糸島達也 岡山県における肝炎診療連携ネットワーク構築と連携拠点病院活動の独自の工夫 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月 京都
- 46) 池田房雄(岡山大学 大学院消化器・肝臓内科学), 団迫浩方, 西村剛, 河合良成, 有海康雄, 池田正徳, 高木章乃夫, 岩崎良章, 加藤宣之, 山本和秀 HCV コア蛋白質のアミノ酸の違いと IFN 応答性との関係についての培養細胞を用いた解析 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月

- 京都
- 47) 岩崎良章, 荒木康之, 山本和秀 C 型慢性肝炎に対する peg-IFN+RBV 併用無効例に対する方策 C 型慢性肝炎(1 型高ウイルス量)に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法非 SVR 例の解析と対策 第 13 回日本肝臓学会大会 2009 年 10 月 京都
- 48) 萩原宏明, 小林功幸, 山本和秀 肝細胞癌の生命予後改善のための挑戦(再発予防を中心に) C 型肝炎関連肝細胞癌発症前および根治後 IFN 療法による生命予後および再発抑制効果に関する検討 第 13 回日本肝臓学会大会 2009 年 10 月 京都
- 49) 三宅康広, 岩崎良章, 高木章乃夫, 池田房雄, 安中哲也, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌根治後におけるインターフェロン治療の再発予防効果 メタ解析 第 51 回日本消化器病学会大会 2009 年 10 月 京都
- 50) 仁科慎一, 白羽英則, 山本和秀 肝線維化・発癌機構の解明 癌抑制遺伝子 RUNX3 は肝細胞癌の apoptosis を亢進させ、移動能を抑制する 第 51 回日本消化器病学会大会 2009 年 10 月 京都
- 51) 中村進一郎, 小林功幸, 山本和秀 早期肝細胞癌の診断ストラテジー 早期肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性 第 51 回日本消化器病学会大会 2009 年 10 月 京都
- 52) 高木章乃夫, 八木孝仁, 岩崎良章, 貞森裕, 松田浩明, 篠浦先, 榎田祐三, 佐藤太祐, 吉田龍一, 安中哲也, 三宅康広, 能祖一裕, 小橋春彦, 山本和秀 当院における劇症肝炎肝移植症例の経過 第 13 回日本肝臓学会大会 2009 年 10 月 京都
- 53) 岩崎良章, 荒木康之, 山本和秀 高齢者慢性肝疾患治療の問題点 高齢者 C 型肝炎(1 型高ウイルス量)に対するペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリン併用療法の問題点 第 51 回日本消化器病学会大会 2009 年 10 月 京都
- 54) 歳森淳一, 小林功幸, 中村進一郎, 萩原宏明, 安中哲也, 桑木健志, 大西秀樹, 白羽英則, 能祖一裕, 山本和秀 再発肝細胞癌に対する経皮的ラジオ波焼灼療法治療成績と予後因子の検討 第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月 神戸
- 55) 岩崎良章, 荒木康之, 大澤俊哉, 川口光彦, 三好健司, 岡本良一, 谷口英明, 高島弘行, 池田房雄, 三宅康広, 高木章乃夫, 能祖一裕, 小橋春彦, 坂田達朗, 坂口孝作, 山本和秀 1 型かつ高ウイルス量の C 型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法における治療抵抗例の解析 第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月 神戸
- 56) 白羽英則, 藤川達也, 仁科慎一, 松原稔, 田中盛富, 高岡伸行, 中西豊, 上村雅之, 上田直樹, 高木章乃夫, 山本和秀 血管新生因子としての異常プロトロンビン in vivo における検討 第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月 神戸
- 57) 小池和子, 高木章乃夫, 八木孝仁, 岩崎良章, 貞森裕, 松田浩明, 安中哲也, 三宅康広, 池田房雄, 白羽英則, 小橋春彦, 能祖一裕, 山本和秀 生体肝移植後 C 型肝炎症例における PD-L2 発現の検討 第 45 回日本肝臓学会総会 2009 年 6 月

神戸

- 58) 小橋春彦, 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 谷口英明, 白羽英則, 中村進一郎, 高木章乃夫, 小林功幸, 能祖一裕, 岩崎良章, 山本和秀 B型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸アナログ療法によるAFPの変化と肝細胞癌スクリーニングにおける診断的意義 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月 神戸
- 59) 中村進一郎, 小林功幸, 能祖一裕, 白羽英則, 大西秀樹, 歳森淳一, 桑木健志, 萩原宏明, 山本和秀 Gd-EOB-DTPA造影MRIは乏血性の早期肝細胞癌の診断に有用である 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月 神戸
- 60) 三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀 劇症肝炎 診療ガイドラインの作成の現状と問題点 劇症肝不全における予後予測新および旧ガイドラインと岡山モデル 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月 神戸

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

肝癌診療に関する新規診断技術と新規薬剤の治療成績の検討

池田 健次 虎の門病院肝臓センター・肝臓内科 部長

研究要旨：初年度は肝細胞癌患者における血液中の循環がん細胞（CTC）検出の有効性を検討した。対象は肝外転移を有する肝癌15例とStage I, II の肝癌11例、肝癌非合併慢性肝疾患6例とした。CTCは4種類の抗体を用いて特異的に血液中の癌細胞を検出するセルサーチシステムにより行った。転移15例中CTC陽性は8例（53.3%）、陰性は7例（46.7%）であった。対照群の17例では全例CTC陰性であった。以上より、感度は53%、特異度100%であった。肝癌症例でのCTCの測定により、中期および進行肝癌の病態把握、抗癌剤・分子標的薬の効果予測、予後予測などが可能になることが期待できる。

次年度は新規抗癌剤ミリプラチンの治療効果を検討した。動注治療3ヶ月後の効果判定ではTE4が23%、TE3が23%（奏効率46%）で、重大な副作用はなかった。3年度はミリプラチンの投与方法について検討した。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。ミリプラチンのリピオドール中への濃縮使用（105mg/3ml）や緩徐間歇投与（3ml動注/20分）では奏効率の向上は得られなかった。ミリプラチンの反復投与で奏効率が向上し、大きな有害事象は見られず、安全な動注化学療法剤として使用可能であった。

A. 研究目的

(1) 乳癌など他臓器癌においては血液中の循環癌細胞（circulating tumor cell: CTC）の検出に関する研究が臨床的な有用性ととも成果をあげてきた。CellSearchシステムは4種類の抗体を用いて特異的に血液中の癌細胞を検出するシステムで、乳癌、前立腺癌、卵巣癌などにおいて有用性が報告されている。今回は肝細胞癌におけるCellSearchによるCTCの検出の有効性について検討した。

(2) 根治的な局所療法が不可能な病期となった肝細胞癌症例に対しては、反復して肝動脈化学塞栓療法（TACE）が施行される。従来はエピルビシンもしくはシスプラチンを併用する化学療法で行われていたが、2010年より新規の抗がん剤ミリプラチンが参入し、これら中期に進行した肝癌に対するミリプラチンの治療効果・副作用、有用性を検討した。

B. 研究方法

(1) CTC の検討

2006年2月より2009年5月まで虎の門病院肝臓センターにて肝外転移を有する肝細胞癌と診断された15症例とコントロールとしてStage I, II肝細胞癌11例、肝癌非合併例の慢性肝疾患例6例にCellSearchを用いたCTCの検討を行った。肝外転移の臓器は肺転移7例、骨転移3例、リンパ節転移2例、副腎転移1例、肺転移+骨転移1例、肺転移+リンパ節転移1例であった。肺転移の診断は造影CT検査にて、骨転移の診断は^{99m}Tc-HMDP骨シンチグラム+MRI検査にて、リンパ節転移・副腎転移は造影CTにて診断した。

CellSearchシステムの概要は以下の通りである。

全血10mlを専用採血管(CellSave)に2本採取、常温で保存し72時間以内に測定を行った。CellSearchは鉄ビーズを標識した抗EpCAM抗体により免疫磁気法で上皮細胞を選択し、さらに抗cytokeratin抗体(cytokeratin 4, 5, 6, 8, 10, 13, 18, 19)により癌細胞を染色、diamidino-2-phenylindole, dihydrochloride (DAPI)染色により癌細胞の核を染色し、さらにCD45抗体により白血球を除外することで、循環上皮性細胞由来癌細胞を特異的に同定することが可能である。CTCの判定は患者の臨床背景を知らされていない計測者が行い、1採血管(全血10ml)中にCTCが2個以上検出された場合を陽性と判定した。

(2) ミリプラチンの検討

対象は2011年9月までの間に肝細胞癌に対してミリプラチンを使用し、3ヶ月後の治療効果を確認した214例とした。

ミリプラチンは肝動脈動注として使用し、

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

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

(倫理面への配慮)

いずれの研究でも、症例はすべて文書によるインフォームドコンセントによる採血検査・治療を行った。

C. 研究結果

(1) CTCの検討

肝外転移症例の臨床背景およびCTCの結果をTable 1に示す。転移15例中CTC陽性は8例(53.3%)、陰性は7例(46.7%)であった。一方コントロールの17例ではCTCが陽性となった症例はなかった。以上のことからCellSearchのSensitivityは53.3%、Specificityは100%、Positive Predictive Valueは100%、Negative Predictive Valueは70.8%、Accuracyは78.1%であった。

転移臓器別のSensitivityは肺転移が7例中4例57.1%、骨転移例の3例中2例(66.7%)、リンパ節転移例が2例中1例(50.0%)であった(多臓器転移例を除外)。CTC陽性の8例のうち4例には門脈浸潤を認めたが、他の4例では認めなかった。

α フェトプロテイン(AFP) (P=0.010)、Des- γ -カルボキシルプロトロンビン

(DCP) (P=0.001)は転移陽性例でコントロール群に比して有意に高値であった。しかし転移例の中でCTC陽性例と陰性例の間には統計学的有意差を認めなかった。

(2) ミリプラチンの検討

a. 全体の直接治療効果

ミリプラチン動注 3 ヶ月後に行われた 214 例のダイナミック CT での効果判定では、TE4 が 49 例 (22.9%)、TE3 が 50 例 (23.4%)、TE2 が 73 例 (34.1%)、TE1 が 43 例 (20.1%) であった。TE4、TE3 をあわせた奏効率は 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、通常投与方法と直接治療効果では差がなかった。

D. 考察

(1) CTCの研究

CellSearchによる肝細胞癌転移例におけるCTCのSensitivityは53.3%、Specificityは100%であった。Allardらは種々の癌においてCellSearchを用いた検討を行い、陽性率は前立腺癌56.9%、卵巣癌37.2%、乳癌37.2%、胃癌30.8%、大腸癌29.7%と報告している。この検討では肝細胞癌は対象とされていないが、今回の検討から肝細胞癌においてもCellSearchは有効にCTCを検出できる検査方法であることが明かとなった。第17回全国原発性肝癌追跡調査報告によるとHCCの転移臓器は肺、骨、リンパ節の順に多い。この中で骨転移と肺転移は血行性転移であるが、今回の検討ではリンパ行性転移と考えられるリンパ節転移単独の3例中1例でCTCが検出された。この症例は死亡までの6ヶ月間に他の転移は診断されなかったが、剖検を行っていないため他に血行性転移があった可能性も否定できず、リンパ節転移の検出におけるCTCの有用性についてはさらに検討が必要と考えられる。

今回の検討ではCTCとして検出された細胞を確認する実験は行っていないが、Shafferらは前立腺癌におけるCTCの検討で、CTC陽性細胞を細胞染色・蛍光抗体法・分子生物学的手法で癌細胞であることを確認している。また最近EpCAMは癌幹細胞のマーカーとして注目されており [5]、今回検出された細胞が癌幹細胞である可能性も否定できない。しかし肝外転移症例で高率に検出され、一方早期肝癌症例、肝癌非合併例で検出されないことから、肝癌由来の細胞と考えて矛盾は無いと思われる。今後さ

らなる検討が必要と考えられる。

CTCの臨床的意義については、乳癌転移例において治療前のCTC数および治療1クール施行後のCTC数がoverall survival、progression free survivalに関係するとの報告がされている。肝細胞癌に対する化学療法は肝動脈化学塞栓療法・動注化学療法が中心であったが、さらに分子標的治療薬が登場し、CTCが治療効果や予後予測の指標となることが期待される。また肝癌合併例の肝移植においても移植前の肝外転移の診断の有用なマーカーとなりうると思われる。

(2) ミリプラチンの研究

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 Shokakibyo 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 of 検討。肝臓。2010;51:758-9。

2. 学会発表

1) 今井則博、池田健次、瀬古裕也、他。当院におけるミリプラチンの初期使用経験。2010年7月8日、日本肝癌研究会（大阪）。

2) 池田健次。肝癌に対する新規抗癌剤ミリプラチン動注療法の治療効果。2010

年8月7日。第28回犬山シンポジウム
(犬山)。

- 3) 今井則博、池田健次、瀬古裕也、他。
ミリプラチン肝動注療法を併用した肝
癌局所治療の試み。2010年12月2日、日
本肝臓学会東部会(東京)。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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：門脈腫瘍塞栓の出現は肝細胞癌患者における予後不良因子の一つである。我々は3年間の研究において、シスプラチン（CDDP）とリピオドール懸濁液および5-FUを用いた肝動注化学療法の門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞がん患者に対する有効性を前向きに検討した。単施設における結果は、51例中10例が complete response (CR), 34例がpartial response (PR) であった。全症例の平均生存期間は33カ月であり、CR 10例とPRのうち追加治療で腫瘍が消失した21例の平均生存期間は39カ月であった。多変量解析の結果、予後に影響を及ぼす因子は治療効果であった。一方、多施設における検討では、52例中10例が complete response (CR), 29例がpartial response (PR) であった。全症例の平均生存期間は810日であり、CR 10例とPRのうち追加治療で腫瘍が消失した14例の平均生存期間は1,080日であった。多変量解析にて治療効果と追加治療も含めて腫瘍が消失することが予後に関与する因子であることが明らかとなった。重篤な副作用は少なく2例にgrade 3の血小板減少, 1例に総ビリルビン値の上昇を認めた。以上より、CDDPとリピオドール懸濁液と5-FUを用いた肝動注化学療法は門脈腫瘍塞栓を有する進行肝細胞癌に対する有効な治療法であることが示唆された。

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

本邦においては肝細胞癌のうち約70%はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患、10～15%はB型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患から発症する。

近年、肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかにエタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法が導入され肝切除とほぼ同等の治療成績を挙げている。さらに、肝移植も肝細胞癌の治療に導入されるようになり、肝細胞癌の根治的治療成績は飛躍的に向上した。

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

A. 研究目的

肝細胞癌は全世界において5番目に患者の多い悪性腫瘍で、3番目に多い死因となっている。その約7割はアジア地域に発生している。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

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。

さらに、進行肝細胞癌は容易に門脈へ浸潤する特徴を有しており、このことが患者の予後を極端に悪くしている。

近年、2つの第三相試験の結果、分子標的治療薬であるソラフェニブが切除不能肝細胞癌患者の予後を延長することが証明され、欧米においてはTACE不能例に対する第一選択の治療法として推奨されている。しかし、門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞がん患者にソラフェニブを使用しても平均生存期間はわずか5カ月である。そこで我々は、CDDP とリピオドール懸濁液および5-FUを用いた肝動注化学療法の門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞癌患者に対する治療効果を前向きに検討した。

B. 研究方法

1) 単施設における検討の対象患者

対象患者は門脈腫瘍塞栓 (Vp 2-4) を有する肝細胞癌患者で肝外病変がなく年齢は20歳以上、Child-Pugh class A もしくはBを満たす者とした。2004年から2009年までに51例が登録された。

2) 多施設における検討の対象者

単施設における検討と同様の条件で久留米大学関連病院5施設を受診した52例が登録された (年齢: 31~79歳、男性47名、女性5名)。

カテーテル留置法と治療プロトコール

大腿動脈もしくは上腕動脈からセルジंगाー法にて穿刺し、カテーテルの先端を総肝

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

治療効果の評価

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1) 単施設における検討の対象患者

腫瘍の特徴

全ての患者は治療開始後6ヶ月以上観察しえた。門脈腫瘍塞栓は10例が門脈本幹、18例が一次分枝、23例が二次分枝に認められた。平均腫瘍径は88.6 mm (50-170 mm)であった (表1)。

表1.患者背景

患者数	51
年齢	68.5 ± 9.2
男性/女性	43 / 8
Child-Pugh class : A / B	26 / 25
HBV (+) / HCV (+) / HBV (-) and HCV (-)	6 / 39 / 6
前治療 (+/-)	35 / 16
門脈腫瘍塞栓(本幹/一次分枝/二次分枝)	10 / 18 / 23
平均腫瘍径(mm), (<100 mm / ≥100 mm)	88.6 ± 32.1, 31 / 20
AFP (ng/ml) (≤1,000 / >1,000, ≤1,0000 / >10,000)	29 / 10 / 12
AFP L3 (≥ 10% (%))	86.3%
DCP (mAU/ml) (≤1000 / >1000, ≤10000 / >10000)	14 / 20 / 17
肉眼所見(nodular / infiltrative)	15 / 36
腫瘍局在(unilobular / bilobular)	18 / 33

治療効果

治療を受けた 51 症例のうち 10 例が完全寛解 (CR)、34 例が部分寛解 (PR)、5 例が安定 (SD)、2 例が進行 (PD) であった。34 例の PR のうち 14 例は外科的切除、ラジオ波焼灼療法、TACE の追加治療にて腫瘍が消失した。

生存率と死因

51 症例の累積生存率を図 1 に示す。

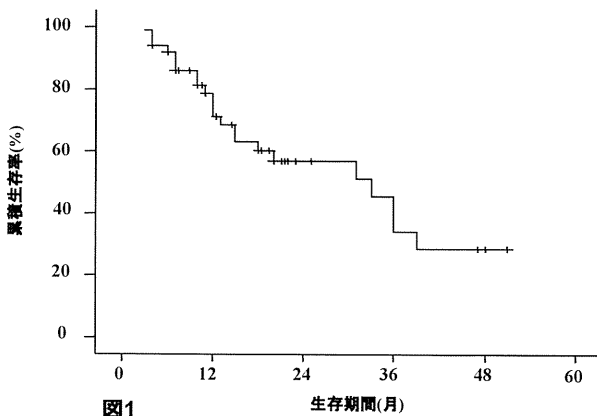


図1

全症例の平均生存期間は 33 ヶ月であり、CR, PR, SD 症例の平均生存期間は各々 39, 31, 7 ヶ月であった。CR と PR 症例と SD と PD 症例の間で生存期間に有意な差を認めた (図 2) 。CR 10 例と PR のうち追加治療にて腫瘍が消失した 14 例の群の平均生存期間は 39 ヶ月であり、一方治療経過中に腫瘍が消失しなかった残りの 27 症例との間に平均生存期間の有意な差を認めた

(図 3)。

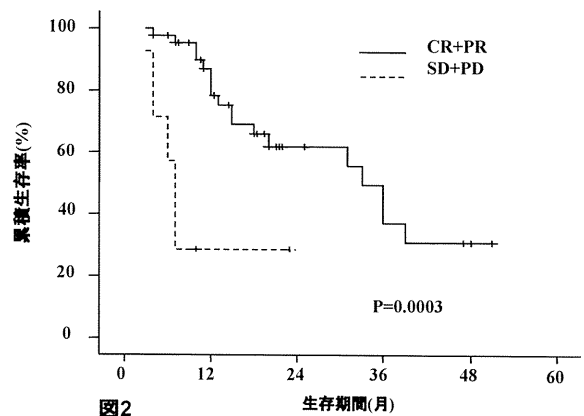


図2

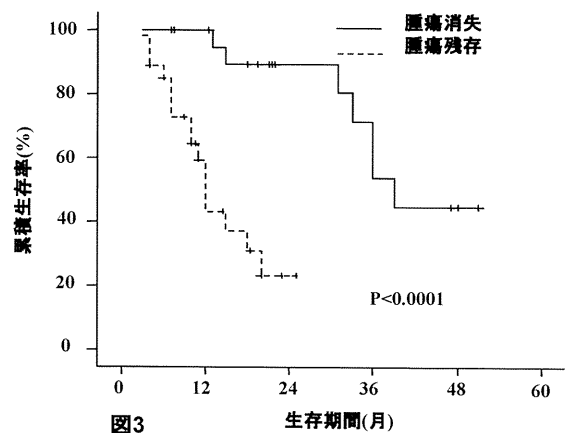


図3

患者の生存に関与する因子は、多変量解析にて治療効果のみが予後に関与する因子であることが明らかとなった (表 2)。

表2. 単変量解析

	HR (95% CI)	p value
性 (男性)	1.24 (0.54-2.87)	0.609
年齢 (> 65)	1.08 (0.32-3.65)	0.899
HCV (positive)	0.50 (0.20-1.29)	0.152
HBV (positive)	2.03 (0.56-6.23)	0.218
Child-Pugh class (B)	1.12 (0.49-2.57)	0.786
AFP (ng / ml) (> 1,000)	1.51 (0.67-3.43)	0.322
DCP (AU / ml) (> 1,000)	1.03 (0.41-2.63)	0.946
最大腫瘍径(mm) (> 100)	0.82 (0.34-2.01)	0.667
肉眼所見(infiltrative)	0.95 (0.39-2.31)	0.901
腫瘍局在(両葉)	2.56 (1.01-6.48)	0.048
門脈腫瘍塞栓(本幹)	1.62 (0.60-4.39)	0.344
治療効果(CR+PR)	0.17 (0.06-0.51)	0.001

2) 多施設における検討

腫瘍の特徴

全ての患者は治療開始後 6 ヶ月以上観察しえた。(表 3)。

表3. 患者背景

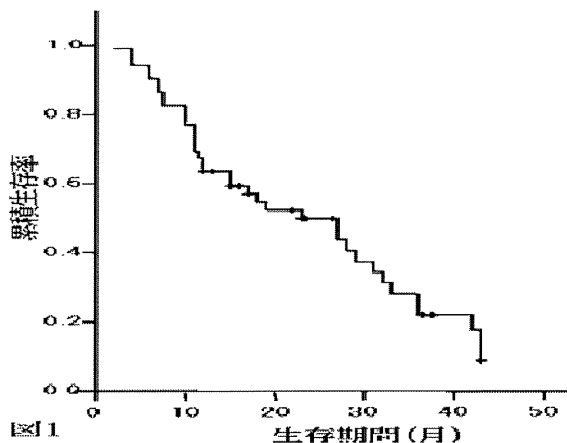
・患者数	52
・年齢	67.4±7.8 (31~79)
・男性:女性	47 : 5
・HBV:HCV:non B non C	9 : 32 : 11
・Child-Pugh class A : B	33 : 19
・AFP	39,831 (8~69,700) ng/ml
・DCP	36,703 (27~478,000) mAU/ml
・腫瘍径	89.6 (52~152) mm
・PVTT ; 本幹:1次分枝 :2次分枝	15 : 13 : 24
・平均治療回数	7 (2~22)

治療効果

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

生存率と死因

52 症例の累積生存率を図 1 に示す。



全症例の平均生存期間は 810 日であり、CR, PR, SD 症例の平均生存期間は各々 37, 31, 10 ヶ月であった。今回の検討において、CR 10 例と PR のうち追加治療にて腫瘍が消失した 24 例の群の平均生存期間は 36 ヶ月であった。一方、治療経過中に腫瘍が消失しなかった残りの 28 症例の平均生存期間は 11 ヶ月であり、これら 2 群間

の平均生存期間に有意な差を認めた。

多変量解析にて治療効果と腫瘍の消失が予後に関与する因子であることが明らかとなった。

副作用

重篤な副作用は少なく、1 例に grade 3 の血小板減少を認めた。その他は、17 例に grade 1 の食欲不振、6 例に、grade 1 の発熱、2 例に grade 2 の腹水貯留を認めたが全て治療により改善した。

D. 考察

門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞癌患者の予後は極めて不良であり、未治療の場合生存期間は 2.7~4.0 ヶ月とされている。近年、分子標的治療薬であるソラフェニブが切除不能肝細胞癌患者の予後を延長することが示された。しかし、門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞癌患者にソラフェニブを使用しても平均生存期間はわずか 5 カ月であり、予後は不良である。本邦において門脈腫瘍塞栓を有する肝細胞癌に対しては肝動注化学療法が選択されてきた。しかし、平均生存期間に関する報告で最も長いものでも 11.8 ヶ月にすぎなかった。3 年間の検討において、CDDP とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた肝動注化学療法は今までの報告に比べ際立って予後を改善した。また、生存期間を左右する因子は治療効果と Tumor free であった。

今回の治療が患者の予後を延長した理由として考えられるのは、時間依存性に効果がある 5-FU を通常の肝動注化学療法では 3~5 時間で投与するところを 5 日間かけて投与したことである。CDDP をリピオド

ールと懸濁して投与したことで CDDP による抗腫瘍効果以外にリピオドールによる塞栓効果が加わったことが推察される。さらに、リピオドールと懸濁した CDDP が長期間にわたって持続性に腫瘍内で作用したことが考えられる。

今後、この治療法の効果をより高めるためにはソラフェニブとの併用が考えられる。血管新生抑制療法は腫瘍の血管形成を抑制していく過程において、一時的に腫瘍血管を Normalization し、このとき、腫瘍内の血流分布が均一化するため、この時期に合わせて抗がん剤を投与すると抗腫瘍効果が増強されるとの報告がある。肝細胞癌においてもソラフェニブとの併用において、ソラフェニブの血管新生抑制作用で腫瘍血管が Normalization を起こし、そこでその時期に CDDP とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた肝動注化学療法を行えばさらに良好な治療効果が望めるかもしれない。

副作用に関しては、CDDP とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた肝動注化学療法は重篤な副作用は少ないが、ソラフェニブは、SHARP 試験において、grade 3~4 の副作用は約 52%に認められた。さらに本邦においてはより高率に副作用が出現しているようである。このため、CDDP とリピオドール懸濁液および 5-FU を用いた肝動注化学療法とソラフェニブとを併用することでソラフェニブの投与量を減量することも期待でき、副作用軽減の点からも両者の併用療法が期待される。

E. 結論

今回の検討において、CDDP とリピオド

ール懸濁液および 5-FU を用いた NFP 療法は重篤な副作用も少なく、安全に治療を行うことができ、高い奏効率であった。今後、さらに治療効果を挙げるため、ソラフェニブとの併用療法の前向き試験を実施する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueno T, Torimura T, Nakamura T, Sivakumar R, Nakayama H, Otabe S, Yuan X, Yamada K, Hashimoto O, Inoue K, Koga H, Sata M. Epigallocatechin-3-gallate improves nonalcoholic steatohepatitis model mice expressing nuclear sterol regulatory element binding protein-1c in adipose tissue. *Int J Mol Med* 2009; 24: 17-22.
- 2) Nagao Y, Michio S. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2009; 15(9): 453-459.
- 3) Kawaguchi T, Yamagishi S, Ito M, Okuda K, Sumie S, Kuromatsu R, Sakata M, Abe M, Taniguchi E, Koga H, Harada M, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor inhibits lysosomal degradation of Bcl-xL and apoptosis in HepG2 cells. *Am J Pathol* 2010; 176: 168-176.
- 4) Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with