

発生、進展のメカニズムについても従来提唱されてきた多段階発癌仮説や癌幹細胞仮説などを検証することが個々の癌において可能となってきた。本稿においては、肝癌の発生進展のメカニズムに関する最近の知見を紹介し、肝癌に対する新規治療法開発に向けた癌研究の展望につき概説を試みる。

12. 肝癌の治療(泉 並木) 174

【要旨】肝癌の治療では、アジアから多くの論文が出されている。ラジオ波焼灼療法による長期成績の解析、手術との予後の比較、併用治療など成績向上のための工夫が報告された。TACEについてやっと欧米で効果を認める報告が相次いでおり drug eluting ビーズを用いた新しい方法が紹介されている。最近では分子標的薬を用いた治療の報告が多く、ソラフェニブによる成績や他治療との併用、さらに新たな分子標的治療薬が報告されている。さらにこれらの治療に関与する基礎的研究や、バイオマーカーの開発が行われ、多くの分野が関与する進歩がみられた。

13. 肝癌の免疫療法(巽 智秀 他) 185

【要旨】近年様々な癌において免疫療法の前臨床研究・臨床研究が進み、一部の免疫療法は企業の臨床試験にまで進捗している。肝細胞癌(HCC)においても、樹状細胞を用いた細胞治療、サイトカインによる免疫治療、LAK (lymphokine-activated killer cell) を用いた養子免疫治療、癌特異抗原由来ペプチドを用いたペプチドワクチン、先天免疫を標的とした免疫治療など様々なアプローチで免疫療法の可能性が模索されている。一方で癌免疫誘導を抑制するメカニズムも徐々に明らかとなっており、これを標的とする治療法の開発も提唱されている。本稿ではHCCに対する免疫療法の現状を解説し、新たなHCCに対する免疫療法の展望を概説する。

14. 肝臓の再生治療(高見太郎 他) 192

【要旨】非代償性肝硬変症に対する現時点での根治療法は肝移植であるが、慢性的ドナー不足、手術侵襲や免疫拒絶などの諸問題は依然として解決されていない。一方、臨床研究としての肝臓再生療法はこれまでに、G-CSFで誘導した自己末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与、CD133陽性単核球細胞の経門脈投与や、自己骨髄間葉系幹細胞投与による細胞療法などが報告され、一部の症例での改善が報告されている。また我々も、マウス基礎研究により自己骨髄細胞投与が肝線維化および肝機能を改善させることを報告し、その成果を基盤にした臨床研究「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法 autologous bone marrow cell infusion therapy (ABMi療法)」でも肝機能改善・修復効果を確認した。さらに国内外からABMi療法の安全性・有効性が追試報告されるなど、自己骨髄由来細胞を用いた肝硬変症に対する再生治療の有効性が強く示唆されている。

15. 肝移植の現況(石崎陽一 他) 198

【要旨】わが国ではこれまで平均すると2カ月に1例程度しか行われていなかった脳死肝移植が、2010年7月の改訂臓器移植法の施行により、ほぼ1週に1例の頻度で施行されるようになった。米国では右葉グラフトを提供したドナーの死亡例が報告され、生体肝移植は2001年をピークに減少傾向にある。C型肝硬変に対する肝移植の予後に影響する因子として、高齢ドナー、女性、IL28B遺伝子領域に存在する一塩基多型(SNP)などが報告された。肝細胞癌併発例ではミラノ基準からの適応拡大に加え、AFP、PIVKA IIなどの腫瘍マーカーの重要性が強調された。成人生体肝移植における過小グラフト症候群の要因の一つとされるportal hyperperfusionに対する脾摘、門脈下大静脈シャントなどの血流調節による成績が報告されたが、血流調節の必要性に関してはいまだ不明な点が多い。

12. 肝癌の治療

武蔵野赤十字病院副院長, 消化器科部長 泉 並木

key words radiofrequency ablation (RFA), transarterial chemoembolization (TACE), molecular targeting agent, sorafenib, drug eluting beads

動 向

肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC) 症例は世界中で増加しており, アジアを中心に論文数が急速に増えている. さまざまな観点からの研究成績が報告されている.

A. ラジオ波焼灼療法 radiofrequency ablation (RFA)

RFAの進歩について多くの論文があり2009年までの論文がまとめられている¹⁾.

1. 長期予後

RFA治療後の多数例による長期予後が報告されヨーロッパでは94%または98.8%の症例でRFA単独で完全焼灼が得られ5年生存率が40%あるいは40.1%であり, 無再発生存率は5年で17%であった^{2,3)}. ミラノ基準内のHCCに対して生命予後改善につながり, 肝移植までのbridgeになる⁴⁾. 生命予後には腫瘍体積と門脈腫瘍栓の有無が影響し⁵⁾, 早期に再発した症例で予後が悪くなる⁶⁾. AFPが治療7日後以内に低下した例では予後が良く⁷⁾, AFP-L3分画の比率が生命予後に関連していた^{8,9)}. AFP以外に腫瘍組織内のグルタ

ミン合成酵素の染色がみられた場合に予後が良かった¹⁰⁾. 肝切除後の再発病変に対するRFAを行うことによって予後の改善が得られた¹¹⁾. RFA後にアルブミンが低下し, Child Bの症例で肝機能悪化がみられ¹²⁾, 特に術後胆管拡張を合併すると予後が悪くなる¹³⁾.

2. 再発

インスリン抵抗性を有する例ではHCCの再発が多く¹⁴⁾, メトフォルミン内服にて治療を受けていると生命予後が改善された¹⁵⁾. B型肝炎によるHCC例では血中HBVDNA量が再発と関連し, 抗ウイルス療法を受けた場合に低下する^{16,17)}. C型肝炎に由来するHCC例では5年間の再発率が74.5%に達し, 2年以上の長期インターフェロン投与によって低下する¹⁸⁾. Child Bの肝硬変が進行した例のHCCをRFA治療した後にBCAA製剤を投与するとアルブミン値が保持される¹⁹⁾. またシスプラチンによる動注によって肝内異所性再発が防止できる²⁰⁾.

3. RFA vs 切除, 他治療法との比較

Marcovモデルを用いて早期HCCの多数例を解析したところ, 切除とRFAあるいはRFA後に

切除を追加した例の生命予後には差がなかった²¹⁾。無作為比較²²⁾やMarkovモデル²³⁾の解析で切除の成績が良かったが、メタ解析では両者の生存率には差がない²⁴⁾。Retrospective解析では切除とRFAの生命予後が同等であるとの報告が多いが²⁵⁻²⁹⁾、外科系の論文では切除の方に生存率が良いという報告が多い³⁰⁻³³⁾。しかし逆にRFAの方が生命予後が良かったとする報告がある³⁴⁾。単独で切除しきれない場合に術中にRFAを追加する方が生存率がよいとの指摘もある³⁵⁾。

PEIによって治療した場合、腫瘍径15mm以下であれば根治でき³⁶⁾、さらに多血性HCCに対してPEIの再発が少なく効果的であったと報告されている³⁷⁾。腫瘍径5cmまでであればPEIの局所再発率は12%であり有用であるが³⁸⁾、全生存率や局所再発率はRFAの方が良かった³⁹⁾。またTACEとRFAの比較検討が行われたが、長期生存率はRFAの方が良かった⁴⁰⁾。

4. 高齢者や難治例に対するRFA

高齢者であってもperformance statusがよければRFAで生存率が良かった^{41,42)}。また、腹水を有する肝硬変が進行した症例に対しても安全に施行できた⁴³⁾。

経皮的超音波ガイドRFAが施行できるのは全体の2/3の症例で、腫瘍が小さいか大結節性肝硬変合併の場合には経皮的治療が困難な例がある⁴⁴⁾。皮膜直下に腫瘍が存在する場合にも安全に行えたとの報告があるが⁴⁵⁾、横隔膜直下の腫瘍は人工腹水を用いると安全に施行できる⁴⁶⁾。肝皮膜直下の腫瘍など治療困難例では腹腔鏡下でRFAを行うことによって確実な焼灼が得られ^{47,48)}、高齢者でも安全に行えた⁴⁹⁾。特に2cm以上の腫瘍では腹腔鏡下の方が経皮的RFAよりも確実であった⁵⁰⁾。一方、造影超音波下での穿刺によって腫瘍の検出率が向上し⁵¹⁾、1回で治療が完遂できる率が上昇した⁵²⁾。超音波で描出困

難な腫瘍に対してCTガイドによるRFAが行われているが^{53,54)}、CTガイド下では局所再発が多く腹腔鏡下でのRFAの方が治療効果が高かった⁵⁵⁾。

5. TACE併用RFA

Transarterial chemoembolization (TACE)とRFAを併用すると焼灼範囲が拡大し、局所再発が低下し⁵⁶⁻⁵⁸⁾、特に5cm以上の腫瘍に対して顕著である⁵⁹⁾。Disease-free survivalはTACEとRFAを併用した方がRFA単独よりも良いが、全体で生存率には差がみられず⁶⁰⁾、メタ解析でも同様である⁶¹⁾。TACEとRFAを併用してもRFA単独と生存率や局所再発には差がないため、併用する必要がないとする報告もある⁶²⁾。

6. 治療効果判定

3D CTスキャンによって焼灼マージンを評価し、全周囲にわたって3mm以上確保されていれば局所再発が少ない⁶³⁾。CTとMRIを比較したところMRIの方がviable lesionの評価によいとされた^{64,65)}、逆にMRIでは過小評価になってしまう⁶⁶⁾。

造影超音波がRFAによる焼灼範囲を同定するのに有用で⁶⁷⁾、局所再発の同定に役に立つ⁶⁸⁾。さらにCTの回数を減らすことができる⁶⁹⁾。

7. 免疫への影響

RFAによってNK細胞活性が亢進し無再発生存率の延長につながるため、アジュバント治療が考慮されるべきである⁷⁰⁾。腫瘍関連抗原に対する特異的CD8T細胞がRFA後HCCの再発抑制に関連するため、ペプチドワクチンを考慮すべきである⁷¹⁾。

8. 新しい治療手技

新しいバイポーラのRFA用電極が開発され、従来のものより大きな焼灼範囲が得られ、出血量

が減少し安全に行える⁷²⁻⁷⁴⁾。その他HCCに対する新たな局所治療として収束超音波 (HIFU) の有用性が報告された⁷⁵⁾。リスクが高い部位に存在する小さいHCCに対してレーザー治療が有用と報告された⁷⁶⁾。カーボンイオンによる粒子照射⁷⁷⁾が期待されている。

B. 肝動脈塞栓術 Transarterial chemoembolization (TACE)

1. 予後と効果判定

TACEにて治療された症例の予後が検討され超選択的TACEによって多血性HCCの30～60%にCRが得られ、5年生存率は26%である⁷⁸⁾。早期HCCに対するTACEの効果がヨーロッパで確認され、3年生存率が80.5%であった⁷⁹⁾。70歳以上の高齢者HCCに対して、イタリアでの共同研究によって若年者と生存率が変わらず⁸⁰⁾、門脈腫瘍栓があっても効果がみられている⁸¹⁾。TACE後の予後に関連するのは総ビリルビン2mg/dl以上と不完全塞栓であるが⁸²⁾、肝内再発が3年で65%にみられ、肝内異所性再発のdoubling timeが47日であったため、治療後は3カ月毎にダイナミックCTを行うべきである⁸³⁾。

TACE後に肝移植を受けた症例について病理所見が解析され、53.3%に壊死がみられ超選択的TACEを行い腫瘍径が小さいものでの効果が高かった⁸⁴⁾。TACEの効果判定はMDCTよりもMRIの方がよい⁸⁵⁾。TACE後RECIST基準で判定してCRが得られ、肝移植を行った場合に予後が良かった⁸⁶⁾。

2. 効果改善対策

リピオドール動注のみと塞栓を追加する比較が行われ、塞栓を追加した方が全生存率が良かった⁸⁷⁾。一方、肝動注のみとTACEを無作為比較し、塞栓は生存に寄与しないという成績が示され

た⁸⁸⁾。塞栓を行う場合には、永久的な塞栓物質の方がコラーゲンを用いた一時的な塞栓よりも予後がよい⁸⁹⁾。TACEに用いる抗癌剤としてシスプラチン (CDDP) パウダーとリピオドールによる反応性が21%でグレード3以上の有害事象は44%と少なかった⁹⁰⁾。TACE時にエピルピシンやドキシソルピシンを用いた場合よりもCDDPの効果が高いとされ^{91,92)}。エピルピシン無効例でもCDDP細粒の効果がみられた⁹³⁾。TACEと切除の生命予後が比較検討され、切除の方がよい⁹⁴⁾とされたが、超選択的にカテーテルを挿入すればかわらないとの成績もある⁹⁵⁾。ミラノ基準を超えるHCCに対してTACEを繰り返すよりも肝移植の方が生命予後がよい⁹⁶⁾。切除後にアジュバンとしてTACEを行ったメタ解析では生存率の改善が得られた⁹⁷⁾。TACE後に400mgのソラフェニブを内服した場合の有害事象はソラフェニブ単独内服と差がなかった⁹⁸⁾。

3. Drug eluting beads (DEB)

ドキシソルピシン溶出性ビーズ (DEB) は切除不能のHCCに対して安全に行え⁹⁹⁾、RECIST基準で判定した9個の臨床研究でCR率が6カ月で14%であった¹⁰⁰⁾。CDDPによるTACEと比較して反応性には差がなかったが、生存率はDEBがよく¹⁰¹⁾、重篤な肝障害が少なかった¹⁰²⁾。肝動脈塞栓単独と比較するとtime to progressionが長く再発率が低い¹⁰³⁾。造影超音波でDEB TACE後の経過を観察すると、直後よりも35～40日後の壊死効果が高く腫瘍血管の消失が観察される¹⁰⁴⁾。Yttrium 90の球状物によるTACEはCDDPを用いたTACEよりも生命予後が良い¹⁰⁵⁾。

C. 癌幹細胞マーカーと予後

CD 133やEpCAM, ALDHなどのStem cell由来と考えられるHCCではシスプラチンやドキシソ

ルビシンの効果が弱く¹⁰⁶⁾, CCCとの混合型のHCCでは腫瘍径や門脈浸潤の有無によって生命予後が異なる¹⁰⁷⁾. さらにサイトケラチン19陽性で検討した progenitor cell feature marker陽性のHCCは, RFA後の再発率が有意に高い¹⁰⁸⁾. HBx遺伝子はStem化を促進することによってHCCの病因に関連している¹⁰⁹⁾.

D. 分子標的治療薬

1. ソラフェニブの作用機序

Multikinase阻害薬であるソラフェニブが進行したHCCの治療に用いられている. ソラフェニブはSTAT3活性化を抑制してTRAIL感受性を増し¹¹⁰⁾, STAT3がキナーゼ非依存性の標的である¹¹¹⁾. ソラフェニブはTGF- β によるepithelial-mesenchymal transitionを抑制する¹¹²⁾.

2. 臨床的効果とその判定

他治療と比較すると, ソラフェニブは肝外転移や塊状型HCCでの有用性がみられる¹¹³⁾. 高齢者では投与量を減らすと治療できるが, 効果が充分でない¹¹⁴⁾. 効果判定はRECIST基準よりも腫瘍血流を評価するアメリカ (AASLD) やヨーロッパ肝臓病学会 (EASL) の基準の方が有用である¹¹⁵⁾. 実際にダイナミックCTスキャンの方が適切に評価できた¹¹⁶⁾. そこで, HCCに対する分子標的治療薬の効果判定には, 従来の腫瘍縮小効果をみるRECIST基準ではなく, 血流を加味したmodified-RECIST基準を用いることが提唱されている¹¹⁷⁾. 投与開始早期のAFPの反応性が生存率 (OS) やPFSの判定に有用とされた¹¹⁸⁾. 肝硬変がChild-Pugh Bに進行している場合にはソラフェニブの効果が悪く, OSが低かった¹¹⁹⁾. 日本での成績が報告され, 手足症候群の頻度が高く肝機能悪化がみられ忍用性が低かった¹²⁰⁾. 内服開始30日後に門脈血流が36%低下した¹²¹⁾.

3. 他治療との併用・効果増強

RFA症例にソラフェニブを併用すると壊死範囲が増加する¹²²⁾. ドキソルビシン単独よりもソラフェニブを併用する方が効果が高く¹²³⁾, ABC蛋白発現mRNAが低下する¹²⁴⁾. ソラフェニブをTACE前から投与すると血中VEGFの上昇が抑えられた¹²⁵⁾. またDCビーズによるTACEと併用しても有害事象は増加しなかった¹²⁶⁾. Bcl-xL阻害剤であるART-737をソラフェニブと併用するとアポトーシスの誘導がみられた¹²⁷⁾. また乳酸デヒドロゲナーゼ阻害薬がソラフェニブの効果を増強する¹²⁸⁾. またビタミンK¹²⁹⁾ やオクトレオチドの併用¹³⁰⁾ によってソラフェニブの効果が増す. テガフルを併用すると増殖抑制が得られ¹³¹⁾, 薬剤耐性が生じにくい¹³²⁾.

4. 今後の治療薬

エルロチニブやリニファニブ, プリバニブがfirst line治療薬として, またモノクローナル抗体が新たな薬剤として検討されている¹³³⁾. 血管新生阻害作用を有するNGR-hTNFがソラフェニブ不応例で有用であった¹³⁴⁾. スニチニブはソラフェニブ不応例でも有効であったが, Child-Pugh Bの例で出血を伴う有害事象が問題となった¹³⁵⁾.

文献

- 1) Izumi N. Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; S1: 115-22.
- 2) N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50: 1475-83.
- 3) Rossi S, Ravetta V, Rosa L, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology.* 2011; 53: 136-47.
- 4) Dhanasenkarar R, Khanna V, Kooby DA, et al.

The effectiveness of locoregional therapies versus supportive care in maintaining survival within the Milan criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 1197-204.

- 5) Huo TI, Hsu CY, Huang CW, et al. Prognostic prediction across a gradient of total volume in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10: 146.
- 6) Waki K, Aikata H, Katamura Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 597-604.
- 7) Tsai MC, Wang JH, Hung CH, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 605-12.
- 8) Beppu T, Sugimoto K, Shiraki K, et al. Clinical significance of tumor markers in detection of recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Int J Mol Med.* 2010; 26: 425-33.
- 9) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, et al. Prognostic importance of fucosylated alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with low alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 1195-200.
- 10) Dal Bello B, Rosa L, Campanin N, et al. Glutamine synthetase immunostaining correlates with pathologic features of hepatocellular carcinoma and better survival after radiofrequency thermal ablation. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 2157-66.
- 11) Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, et al. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2747-53.
- 12) Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K, et al. Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010; 40: 550-4.
- 13) Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, et al. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis. *Liver Int.* 2011; 31: 197-205.
- 14) Imai K, Takai K, Nishigaki Y, et al. Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation in hepatitis C virus-positive patients: a prospective, case series study. *Hepatol Res.* 2010; 40: 376-82.
- 15) Chen TM, Lin CC, Huang PT, et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 858-65.
- 16) Goto T, Yoshida H, Tateishi R, et al. Influence of serum HBVDNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. *Hepatol Int.* 2011; 5: 767-73.
- 17) Chuma M, Hige S, Kamiyama T, et al. The influence of hepatitis B DNA level and antiviral therapy on recurrence after initial curative treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 991-9.
- 18) Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, et al. Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatol Res.* 2010; 40: 1168-75.
- 19) Ishikawa T, Michitaka I, Kamimura H, et al. Oral branched-chain amino acid administration improves impaired liver dysfunction after radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56: 1491-5.
- 20) Ishikawa T, Higuchi K, Kubota T, et al. Prevention of intrahepatic distant recurrence by transcatheter arterial infusion chemotherapy with platinum agents for stage I/II hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2011; 117: 400-5.
- 21) Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology.* 2010; 51: 1284-90.
- 22) Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and sur-

- gical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010; 252: 903-12.
- 23) Molonari M, Helton S. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis individuals not candidates for liver transplantation: a Markov model decision analysis. *Am J Surg.* 2009; 198: 396-406.
 - 24) Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2010; 21: 3450-6.
 - 25) Santambrogio R, Opocher E, Zuin M, et al. Surgical resection versus laparoscopic radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class a liver cirrhosis. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 3289-98.
 - 26) Kim H, Rhim H, Choi D, et al. Recurrence and treatment pattern in long-term survivors with hepatocellular carcinoma: a comparison between radiofrequency ablation and surgery as a first-line treatment. *World J Surg.* 2010; 34: 1881-6.
 - 27) Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, et al. Transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. *Cancer.* 2010; 116: 3638-44.
 - 28) Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 79-86.
 - 29) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Stage progression of small hepatocellular carcinoma after therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. *Liver Int.* 2011; 31: 692-9.
 - 30) Guo WX, Zhai B, Lai EC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for multicentric small hepatocellular carcinomas: a nonrandomized comparative study. *World J Surg.* 2010; 34: 2671-6.
 - 31) Huang J, Hernandez-Alejandro R, Croome KP, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma in Child A cirrhosis- a retrospective study of 1,061 cases. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15: 311-20.
 - 32) Gravante G, Overton J, Sorge R, et al. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumors: an evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15: 378-87.
 - 33) Yun WK, Choi MS, Choi D, et al. Superior long-term outcomes after surgery in child-pugh class a patients with single small hepatocellular carcinoma compared to radiofrequency ablation. *Hepatol Int.* 2010; 5: 722-9.
 - 34) Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 1054-60.
 - 35) Cheung TT, Ng KK, Chok KS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: prognosis and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 3056-62.
 - 36) Kim SR, Imoto S, Nakajima T, et al. Well-differentiated hepatocellular carcinoma smaller than 15 mm in diameter totally eradicated with percutaneous ethanol injection instead of radiofrequency ablation. *Hepatol Int.* 2009; 3: 411-5.
 - 37) Wakui N, Iida K, Ikehara T, et al. Recurrence incidence of small HCC in cirrhosis patients by ablation versus injection. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 195-201.
 - 38) Kuang M, Lu MD, Xie XY, et al. Ethanol ablation of hepatocellular carcinoma up to 5.0 cm by using a multipronged injection needle with high-dose strategy. *Radiology.* 2009; 253: 552-61.
 - 39) Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010; 52: 380-8.
 - 40) Hsu CY, Huang YH, Chioiu YY, et al. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Liver Transpl.* 2011; 17: 556-66.
 - 41) Hiraoka A, Michitaka K, Horiike N, et al. Radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma in elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 403-7.
 - 42) Takahashi H, Mizuta T, Kawazoe S, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for elderly

- hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010; 40: 997-1005.
- 43) Cha J, Rhim H, Lee YS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: assessment of safety in patients with ascites. *Am J Roentgenol.* 2009; 193: W424-9.
 - 44) Kim JE, Kim YS, Rhim H, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma referred for percutaneous radiofrequency ablation at a tertiary center: Analysis focused on the feasibility with the use of ultrasonography guidance. *Eur J Radiol.* 2011; 79: e80-4.
 - 45) Filippousis P, Sotiropoulou E, Manataki A, et al. Radiofrequency ablation of subcapsular hepatocellular carcinoma: single center experience. *Eur J Radiol.* 2011; 77: 299-304.
 - 46) Kang TW, Rhim H, Lee MW, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: comparison of effects of thermal protection and therapeutic efficacy. *Am J Roentgenol.* 2011; 196: 907-13.
 - 47) Salama IA, Korayem E, ElAbd A. Laparoscopic ultrasound with radiofrequency ablation of hepatic tumors in cirrhotic patients. *J Laparoendosc Surg Tech A.* 2010; 20: 39-46.
 - 48) Panaro F, Piardi T, Audet M, et al. Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Transplant Proc.* 2010; 42: 1179-81.
 - 49) Tesche LJ, Newton KN, Unger J, et al. Efficacy and tolerability of laparoscopic-assisted radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients above 60 years of age. *Sur Laparosc Endosc Tech.* 2010; 20: 409-9.
 - 50) Hirooka M, Kisaka Y, Uehara T, et al. Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma compared to percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites. *Dig Endosc.* 2009; 21: 82-6.
 - 51) Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect referfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2010; S1: 40-5.
 - 52) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 759-64.
 - 53) Ishizaka H, Awata S, Arai H, et al. CT-guided radiofrequency liver tumour ablation: use of a two step coaxial system with a fine guide needle unit for high-risk cases. *Br J Radiol.* 2010; 83: 1077-9.
 - 54) Laspas F, Sotiropoulou E, Mylona S, et al. Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009; 18: 323-8.
 - 55) Cassera MA, Potter KW, Ujiki MB, et al. Computed tomography(CT)-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation: a single-institution comparison of morbidity rates and hospital costs. *Surg Endosc.* 2011; 25: 1088-95.
 - 56) Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, et al. Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2009; 39: 553-62.
 - 57) Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer.* 2010; 116: 5452-60.
 - 58) Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Medium-sized (3.1 - 5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 1624-9.
 - 59) Peng ZW, Chen MS, Liang HH, et al. A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 257-63.
 - 60) Kim JW, Kim JH, Won HJ, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency alone. *Eur J Radiol.* 2011 Feb 24; Epub.
 - 61) Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoem-

- bolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2010; 30: 741-9.
- 62) Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology.* 2009; 252: 905-13.
- 63) Kim YS, Lee WJ, Rhim H, et al. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (>1 and <5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *Am J Roentgenol.* 2010; 195: 758-65.
- 64) Hwang J, Kim SH, Kim YS, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 32: 629-38.
- 65) Yoon JH, Lee EJ, Cha SS, et al. Comparison of gadoteric acid-enhanced MR imaging versus four-phase multi-detector row computed tomography in assessing tumor regression after radiofrequency ablation in subjects with hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 348-56.
- 66) Koda M, Tokunaga S, Fujise Y, et al. Assessment of ablative margin after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma; comparison between magnetic resonance imaging with ferucarbotran and enhanced-CT with iodized oil deposition. *Eur J Radiol.* 2011 Mar 24; Epub.
- 67) Koda M, Mandai M, Matono T, et al. Assessment of the ablated area after radiofrequency ablation by contrast-enhanced sonography; comparison with virtual sonography with magnetic navigation. *Clin Imaging.* 2010; 34: 60-4.
- 68) Shiozawa K, Watanabe M, Takayama R, et al. Evaluation of local recurrence after treatment for hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid: comparison with dynamic computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 2010; 38: 182-9.
- 69) Kisaka Y, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Contrast-enhanced sonography with abdominal virtual sonography in monitoring radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2010; 38: 138-44.
- 70) Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1931-42.
- 71) Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, et al. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2010; 45: 451-8.
- 72) Kargozaran H, Wildendorf S, Khatri VP. Radiofrequency-assisted hepatectomy using bipolar in-line multichannel radiofrequency device (ILMRD): report of initial clinical experience. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56: 1496-500.
- 73) Meijerink MR, van den Tol P, van Tiborg AA, et al. Radiofrequency ablation of large liver tumours using novel plan-parallel expandable bipolar electrodes: initial clinical experience. *Eur J Radiol.* 2011; 77: 167-71.
- 74) Fukuda H, Numata K, Nozaki A, et al. Findings of multidetector row computed tomography of HCCs treated by HIFU ablation. *Eur J Radiol.* 2011 Feb 19; Epub.
- 75) Caspani B, Ierardi AM, Motta F, et al. Small nodular hepatocellular carcinoma treated by laser thermal ablation in high risk locations: preliminary results. *Eur Radiol.* 2010; 20: 2286-92.
- 76) Combs SE, Habermehl D, Ganten T, et al. Phase I study evaluating the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with carbon ion radiotherapy: the PROMETHEUS-01 trial. *BMC Cancer.* 2011; 11: 67.
- 77) Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres; a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20: 1121-30.
- 78) Matsui O, Miyayama S, Sanada J, et al. Interventional oncology: new options for interstitial treatment and intravascular approaches: superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17: 407-9.
- 79) Bargellini I, Sacco R, Bozzi M, et al. Transarterial

- chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: A prospective cohort study. *Eur J Radiol.* 2011 Apr 3; Epub.
- 80) Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut.* 2010; 59: 387-96.
- 81) Carr BI, Irish W, Federle MP. Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with or without portal vein thrombosis. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 1375-81.
- 82) Olivo M, Valenza F, Buccelato A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival rate and prognostic factors. *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 515-9.
- 83) Woo HY, Jang JW, Choi JY, et al. Tumor doubling time after initial response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 332-9.
- 84) Golfieri R, Cappeli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology.* 2011; 53: 1580-9.
- 85) Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, et al. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent-Radiol.* 2010; 33: 532-40.
- 86) Bargellini I, Vignali C, Cioni R, et al. Hepatocellular carcinoma: CT for tumor response after transarterial chemoembolization in patients exceeding Milan criteria-selection parameter for liver transplantation. *Radiology.* 2010; 255: 289-300.
- 87) Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *Am J Roentgenol.* 2010; 194: 830-7.
- 88) Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, et al. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol.* 2009; 51: 1030-6.
- 89) Gomes AS, Rosove MH, Rosen PJ, et al. Tripple drug transcatheter arterial chemoembolization unresectable hepatocellular carcinoma: assessment of survival in 124 consecutive patients. *A J Roentgenol.* 2009; 193: 1665-71.
- 90) Moriguchi M, Takayama T, Nakamura M, et al. Phase I/II study of a fine-powder formulation of cisplatin for transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010; 40: 369-75.
- 91) Yamanaka K, Hatano E, Narita M, et al. Comparative study of cisplatin and epirubicin in transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2011; 41: 303-9.
- 92) Kasai K, Ushio A, Sawara K, et al. Transarterial chemoembolization with a fine-powder formulation of cisplatin for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 3437-44.
- 93) Maeda N, Osuga K, Higashihara H, et al. Transarterial chemoembolization with cisplatin as second-line treatment for hepatocellular carcinoma unresectable to chemoembolization with epirubicin-lipiodol emulsion. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Jan 4; Epub.
- 94) Lin CT, Hsu KF, Chen TW, et al. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice? *World J Surg.* 2010; 34: 2155-61.
- 95) Hsu KF, Chu CH, Chan DC, et al. Superselective transarterial chemoembolization vs hepatic resection for resectable early-stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver function. *Eur J Radiol.* 2011 Mar 2; Epub.
- 96) Kim JM, Know CH, Joh JW, et al. Patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: should we perform transarterial chemoembolization or liver transplantation? *Transplant Proc.* 2010; 42: 821-4.
- 97) Zhong JH, Li LQ. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatol Res.* 2010; 40: 943-53.
- 98) Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with

- transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist*. 2010; 15: 1198-204.
- 99) Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J*. 2009; 15: 526-32.
- 100) Carter S, Martin RC. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB*. 2009; 11: 541-50.
- 101) Wiggemann P, Sieron D, Brosche C, et al. Transarterial chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with Cisplatin/Lipiodol (cTACE). *Med Sci Monit*. 2011; 17: 189-95.
- 102) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 41-52.
- 103) Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with beadblock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 541-51.
- 104) Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma after chemoembolization using drug-eluting beads: a pilot study focused on sustained tumor necrosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 1022-7.
- 105) Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, et al. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer*. 2010; 116: 1305-14.
- 106) Chen X, Lingala S, Khoobyari S, et al. Epithelial mesenchymal transition and hedgehog signaling activation are associated with chemoresistance and invasion of hepatoma subpopulations. *J Hepatol*. 2011; 55: 838-45.
- 107) Kim JH, Yoon HK, Ko GY, et al. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: analysis of the response and prognostic factors after transcatheter chemoembolization. *Radiology*. 2010; 255: 270-7.
- 108) Tsuchiya K, Komuta M, Yasui Y, et al. Expression of keratin19 is related to high recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Oncology*. 2011; 80: 278-88.
- 109) Arzumanyan A, Friedman T, Ng IO, et al. Does the hepatitis B antigen HBx promote the appearance of liver cancer stem cells? *Cancer Res*. 2011; 71: 3701-8.
- 110) Chen KF, Tai WT, Liu TH, et al. Sorafenib overcomes TRAIL resistance of hepatocellular carcinoma cells through the inhibition of STAT3. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 5189-99.
- 111) Tai WT, Cheng AL, Shiau CW, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is a major kinase-independent target of sorafenib in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011; 55: 1041-8.
- 112) Chen YL, Lv J, Ye XL, et al. Sorafenib inhibits transforming growth factor β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition and apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology*. 2011; 53: 1708-18.
- 113) Kim HY, Park JW, Nam BH, et al. Survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib versus other treatments. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 10: 1440.
- 114) Morimoto M, Numata K, Kondo M, et al. Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Hepatol Res*. 2011; 41: 296-302.
- 115) Spira D, Fenchel M, Lauer UM, et al. Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib. *Acad Radiol*. 2011; 18: 89-96.
- 116) Kim MJ, Choi JL, Lee JS, et al. Computed tomography findings of sorafenib-treated hepatic tumors in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: 1201-6.
- 117) Lencioni RL, Lovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; 30: 52-60.
- 118) Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, et al. Early alpha-feto-

- protein response predicts treatment efficacy of angiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2010; 116: 4590-6.
- 119) Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Mar 29; Epub.
- 120) Ogasawara S, Kanai F, Obi S, et al. Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2011; 5: 850-6.
- 121) Coriat R, Gouya H, Mir O, et al. Reversible decrease of portal venous flow in cirrhotic patients: a positive side effect of sorafenib. *PLoS One*. 2011; 6: 16978.
- 122) Mertens JC, Martin IV, Schmitt J, et al. Multi-kinase inhibitor sorafenib transiently promotes necrosis after radiofrequency ablation in rat liver but activates growth signals. *Eur J Radiol*. 2011 May 16; Epub.
- 123) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304: 2154-60.
- 124) Hoffmann K, Franz C, Xiao Z, et al. Sorafenib modulates the gene expression of multi-drug resistance mediating ATP-binding cassette proteins in experimental hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2010; 30: 4503-8.
- 125) Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist*. 2010; 15: 1198-204.
- 126) Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 205-13.
- 127) Hikita H, Takèhara T, Shimizu S, et al. The Bcl-xL inhibitor, ABT-737, efficiently induces apoptosis and suppresses growth of hepatoma cells in combination with sorafenib. *Hepatology*. 2010; 52: 1310-21.
- 128) Fiume L, Vettaino M, Manerba M, et al. Inhibition of lactic dehydrogenase as a way to increase the antiproliferative effect of multi-targeted kinase inhibitors. *Pharmacol Res*. 2011; 63: 328-34.
- 129) Wei G, Wang M, Hyslop T, et al. Vitamin K enhancement of sorafenib-mediated HCC cell growth inhibition in vitro and in vivo. *Int J Cancer*. 2010; 127: 2949-58.
- 130) Caraglia M, Giuberti G, Marra M, et al. Oxidative stress and ERK 1/2 phosphorylation as predictors of outcome in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib plus octreotide LAR. *Cell Death Dis*. 2011; Apr 28: e150.
- 131) Hsu CY, Shen YC, Yu CW, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil. *J Hepatol*. 2011; 55: 858-65.
- 132) Tang TC, Man S, Xu P, et al. Development of a resistance-like phenotype to sorafenib by human hepatocellular carcinoma cells is reversible and can be delayed by metronomic UFT chemotherapy. *Neoplasia*. 2010; 12: 928-40.
- 133) Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1410-26.
- 134) Santoro A, Pressiani T, Citterio G, et al. Activity and safety of NGR-hTNF, a selective vascular-targeting agent, in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2010; 103: 837-44.
- 135) Worns MA, Schuchmann M, Duber C, et al. Sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma after progression under sorafenib treatment. *Oncology*. 2010; 79: 85-92.

13. 肝臓の免疫療法

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学講師 巽 智秀
同 教授 竹原徹郎

key words dendritic cell based vaccine, tumor associated antigen, cytokine, adoptive immunotherapy, innate immunity, regulatory T cell

動 向

肝細胞癌 (HCC) は全世界で毎年60万人の死亡原因となっている。本邦の悪性新生物について死亡数・死亡率を部位別で評価すると、男性では肺癌が第1位、次いで胃癌、第3位が肝癌である。一方女性では大腸癌、胃癌、肺癌、乳癌について肝癌は第5位である。1975年頃から肝癌による死亡者は増加傾向にあり、近年では1年間に約3万5000人が肝癌で亡くなっており、その半数以上が高齢者である。HCCに対してはラジオ波 (RFA) やエタノールによる肝局所治療、外科的肝切除術や肝移植、肝動脈塞栓術 (TAE)、動注化学療法などによる治療法が確立されており、最近では分子標的治療薬の sorafenib も開始されている。外科的治療では5年生存率が70%を、RFA やTAEでも50%を超えており、その予後の改善は著しい。しかしながら治療を受けたHCC患者の約半数は3年以内に再発を認め、HCCは時間的空間的に多発性を示すという特徴により、各治療法の適応には限界がある。HCCの予後を改善し局所治療後の無再発生存を向上させるためには、新たな視点での治療法の開発が必要である。このような背景からHCCに対する免疫療法に期待が高まっている。近年癌免疫学の進歩により、多く

の免疫療法が臨床応用されているが、本邦でもHCCに対する樹状細胞治療やペプチドワクチン、インターフェロン- α (IFN- α) + 5-FUを用いた治療など注目すべき臨床試験の結果が報告されている。本邦では今後さらにHCC患者数の増大が見込まれ、早急に肝癌免疫療法を確立する必要がある。本稿ではHCCに対する免疫療法の臨床応用の現状と今後の展望を解説したい。

A. 樹状細胞治療

樹状細胞 (DC) は生体内で最も強力な抗原提示細胞であり、獲得免疫の形成および先天免疫の制御において重要な役割をもっている。近年DCを用いた癌免疫治療は、最も注目されており、多くの臨床研究および前臨床研究の結果が報告されている。HCCに対するDC治療は、Ladhamsら¹⁾ やIwashitaら²⁾ による報告が最初であるが、その後様々な臨床試験の結果が報告されている。2007年にはNakamotoらが、HCCに対してTAE治療を受ける際にDCを腫瘍内投与し、その安全性と生体での免疫反応を報告した³⁾。彼らはさらにHCCに対するDC治療の臨床試験を継続し、新たな報告をしている。13名のHCC患者のTAE

LINX 277
 lymphocytic colitis 58
 lymphoplasmacytic sclerosing
 pancreatitis 229

M

Marshall Scoring System 208
 MDCT 153
 MICA 104, 188
 Mikulicz 病 236
 minimal standard terminology
 51
 miR-122 93
 miravirsen 94
 MnDPDP 154
 montreal definition 275
 motesanib 282
 MR- 動脈性門脈造影 (MR-AP)
 159
 mTOR 260
 mucosal tears 60
 myeloid-derived suppressor cell
 (MDSC) 186

N

NAD (P) H flavin
 oxidoreductase (FrxA) 14
 NAD (P) H nitroreductase
 (RdxA) 14
 NAFIC スコア 147
 NAFLD 139
 narrow band imaging (NBI) 52
 NASH 139, 145
 natural orifice transluminal
 endoscopic surgery
 (NOTES) 45
 NDBE 277
 necrosectomy 212
 NERD 275
 nilotinib 283
 NK 活性 189
 non-ulcer dyspepsia (NUD) 19
 NS2 91
 NS5A 91

O

OATP1B3 156

obscure gastrointestinal
 bleeding 39
 occludin 92

P

p7 91
 parallel evolution model 172
 parallel hits hypothesis 140
 passenger mutation 170
 PBP 13
 PDT 278
 Peg-IFN 106
 Peg-IFN/RBV による再治療 116
 Peg-IFN/RBV 併用療法 113
 Peg-IFN + RBV 100
 Peg-IFN λ 1 121
 Peg-IFN 少量長期投与 116
 PNPLA3 147
 polymerase 阻害剤 119
 polysaccharide A (PSA) 2
 post-vascular phase 157
 postinfectious IBS 66
 postprandial distress syndrome
 (PDS) 19
 PRIME 試験 76
 protease 阻害剤 117
 protease 阻害剤と polymerase
 阻害剤の併用療法 120
 PTEN (phosphatase and tensin
 homolog) 150
 pure laparoscopic procedure
 292
 pure laparoscopy with hand-
 port conversion 293

Q・R

quinolone resistance-
 determining region (QRDR)
 15
 radiofrequency ablation (RFA)
 159, 174, 277
 REAL2 試験 73
 REAL3 試験 74
 RECIST 基準 177
 regorafenib 283
 response-guided therapy 115
 rifaximin 135

robotic surgery 277
 Rome II 19
 Rome III 19

S

SBP 136
*Segmented filamentous
 bacteria* 2
 serum amyloid A (SAA) 4
 Sirius-red 染色 194
 small duct PSC 263
 SmartPill 42
 SONIC 試験 32
 SPIO 154
 23SrRNA 13
 SSRI 23
 START 試験 75
 superoxide dismutase (SodB)
 15
 systemic inflammatory response
 syndrome (SIRS) 209

T

TACE 159
 telaprevir 117
 TGF- β 4
 Th17 細胞 3
 The Cancer Genome Atlas 169
 The International Cancer
 Genome Consortium 169
 time-density カーブ 157
 TMC435 119
 toll-like receptor (TLR) 1, 102
 transarterial chemoemboli-
 zation (TACE) 175
 Treg 細胞 3
 triangulation platform 46
 2 hit theory 145

V・Z

V325 試験 73
 vaniprevir 118
 VLDL 91
 Z-338 19

Annual Review ^{しょうかき} 消化器 2012 ©

発行 2012年 1月30日 初版 1刷

編集者 林 紀夫
日比 紀文
上西 紀夫
下瀬 川 徹

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
電話 03-3268-2701 (代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷 / 東京リスマチック (株) < MS・YT >

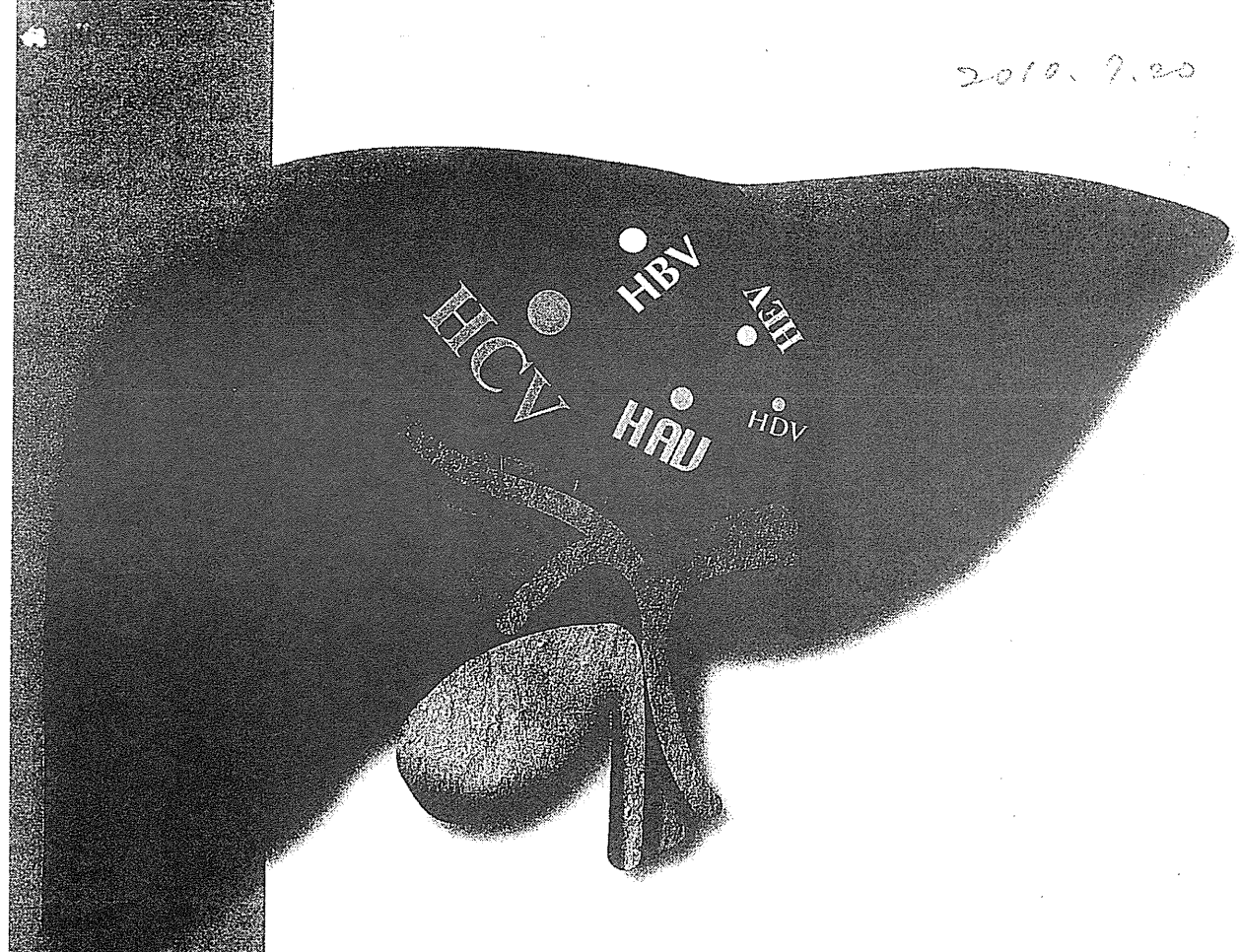
製本 / 田中製本 (株) Printed in Japan

ISBN978-4-498-14030-1

JCOPY < (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.
or.jp) の許諾を得てください。

2010. 7. 20



Therapeutic Strategy
for Viral Hepatitis

症例から学ぶ

ウイルス肝炎の 治療戦略


編集

工藤正俊

近畿大学医学部消化器内科学教授

泉 並木

武蔵野赤十字病院副院長 / 消化器科部長

 診断と治療社

症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略

Contents

口絵カラー写真	ii
執筆者一覧	iv
序 文	工藤正俊／泉 並木 vii
第1部 総 論	
A A型肝炎の最近の動向	橋本直明／光井 洋 2
B B型肝炎	杉山真也／田中靖人 7
1 HBV 遺伝子型と臨床経過	黒崎雅之 13
2 B型肝炎の治療戦略	
C C型肝炎	田中榮司 20
1 C型肝炎の自然経過	大崎往夫 24
2 肝細胞癌の早期発見	下村宏之 29
3 ウイルスの型や量の測定	高原照美 34
4 インターフェロンによる治療の進歩	中野達徳／三代俊治 40
D E型肝炎ウイルスの遺伝子型と病態	
第2部 症例呈示	
A B型肝炎	
1 HB キャリアからの重症化症例	保坂哲也／池田健次 46
2 HBs 抗原消失後に肝細胞癌を合併した無症候性HBV キャリア症例	梶原英二 49
3 経過中のHBs 抗原自然消失例	柘植雅貴／茶山一彰 54
4 同種骨髄移植後に発症したB型急性肝炎症例	田中榮司 59
5 HIV とHBV の混合感染症の治療例	田沼順子／正木尚彦 63
6 インターフェロン投与によってHBe 抗原がセロコンバージョンした症例	折戸悦朗 67
7 ゲノタイプAのB型急性肝炎に対して核酸アナログが有効であった症例	土谷 薫 71
8 ゲノタイプBa型に肝細胞癌を発症した症例	櫻井 幸 76
9 B型肝炎ワクチン接種後にもかかわらず肝移植後にB型肝炎再活性を起こした症例	江川裕人 82
10 ラミブジン投与終了後に急性増悪をきたした症例	板倉 潤 86
11 アデホビルの追加投与によって肝炎の鎮静化が得られているラミブジン耐性B型慢性肝炎の症例	加藤道夫／三田英治 90
12 エンテカビルへのスイッチに伴ってB型慢性肝炎がフレアを起こした症例	鈴木文孝 95
13 エンテカビルへのスイッチにもかかわらずウイルス量が低下しない症例	今関文夫 98
14 肝細胞癌治療後に核酸アナログ治療を行っていたにもかかわらず肝癌の再発がみられた症例	中澤貴秀／國分茂博 103
15 Child-Pugh Cの非代償性肝硬変で核酸アナログ投与によって肝機能が改善した症例	鄭 浩柄／工藤正俊 108
16 ペグインターフェロンとエンテカビル投与によって薬剤フリーが得られているB型肝炎症例	萩原 智／工藤正俊 113
B C型肝炎	
17 C型急性肝炎でインターフェロン治療が奏効した症例	濱野耕靖 116
18 C型急性肝炎の自然治癒症例	野村秀幸 120

19	ALT 正常値の C 型キャリアと考えられたが、肝生検で線維化が進展していた症例	熊田 卓	124
20	ALT 低値で経過していたにもかかわらず、肝細胞癌が発症した症例	狩野吉康	128
21	ペグインターフェロンとリバビリン併用療法で HCV RNA 陰性化が遅延し、72 週間投与によってウイルス消失が得られた症例	片野義明	131
22	ペグインターフェロンとリバビリン併用療法早期にウイルスが消失し、短期投与でウイルス消失が得られた症例	大濱日出子/井倉 技/今井康陽	135
23	ペグインターフェロンとリバビリン併用療法で貧血を合併しながら治療を続け、ウイルス消失が得られた症例	井出達也	139
24	ペグインターフェロン単独短期投与でウイルス消失が得られた症例	岩崎良章	143
25	C 型慢性肝炎でペグインターフェロン治療中に抗インターフェロン抗体が出現した症例	平山慈子/朝比奈靖浩	147
26	インターフェロン治療後にウイルス消失が得られていたにもかかわらず肝発癌がみられた症例	堀池典生/小西一郎	151
27	肝癌治療後にインターフェロン投与を行ったが、肝癌の再発を認めた症例	上田泰輔/鄭 浩柄/工藤正俊	154
28	インターフェロン治療後にウイルス消失が得られず、瀉血によって肝機能が安定している症例	宮西浩嗣/加藤淳二	158
29	肝移植後に C 型肝炎が再発しインターフェロン治療を行っている症例	野口 修	163
30	B 型・C 型肝炎ウイルスの重複感染症例	高口浩一	166
31	インターフェロン少量長期投与にて肝機能が安定している症例	奥瀬千晃	170
32	α 型インターフェロン投与後にうつ症状が発現し、 β 型インターフェロン投与によりウイルス消失が得られた症例	葛谷貞二/朝比奈靖浩	175
C E 型肝炎			
33	E 型肝炎の輸入感染症例	岡本宏明	178
34	E 型肝炎の国内での感染症例	姜 貞憲/駒場福雄	183
索 引			
和文索引			188
欧文索引			191

本書に呈示した症例はすべて、患者の匿名性を保持するため、症例理解を損なわない範囲で内容の一部に可能な限りの変更を加えてあることをお断りしておく。

序 文

日本ではウイルス肝炎のうちA型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、E型肝炎などが重要である。特にB型、C型肝炎については慢性化し、肝硬変を経て肝癌に至るという点で治療介入が必須である。

肝癌の一次予防としてはB型およびC型肝炎ウイルスの感染予防が重要である。B型肝炎はHBs抗原キャリアの母親から産まれる児のワクチン接種が功を奏し、キャリアは確実に減少してきている。C型肝炎についてもその感染経路が明らかになり、若年層におけるキャリアは激減してきている。

肝癌の二次予防としてのウイルス肝炎の治療は本書の中心的な内容であるが、B型肝炎については核酸アナログとしてラミブジン、アデホビル、エンテカビルなどの製剤が現在、日本では使用可能である。

すでにB型・C型などのウイルス肝炎の治療は厚生労働省班会議のガイドラインが作成されており、多くの実地医家に参照されている。しかしながら、実際の臨床ではB型肝炎のどの症例に核酸アナログ製剤による治療を行うのか、あるいはインターフェロン治療などを行うのかといった適応に迷うことが多い。すなわち治療適応は、個々の症例で異なり、年齢や経過など様々な要素を勘案したうえで決定していかねばならない。

以上のような点を重視して編集にあたった本書の特長を以下に列挙する。

① 専門家がどのような治療を行っているのかを知ることは極めて重要であるとの考えで、肝炎治療の専門家に一例、一例示唆に富む症例を呈示して頂き、詳説をお願いした。

② 一方、C型肝炎の治療はペグインターフェロン+リバビリン併用療法が主体であるが、これに関しても工夫が必要である。特に特殊な症例について具体的な治療方法を知ることはいかに学ぶ点である。したがって、本書ではこの点についても個々の症例呈示によつて的確に学ぶことができるよう御執筆をお願いした。

③またウイルス肝炎については、重症化の問題、肝移植後の治療の問題、自然経過の問題、インターフェロン抗体の問題など残された懸案が多岐にわたるが、それについても症例を呈示しながら詳しく解説して頂いた。いわば応用篇といえるような症例である。

④肝癌の三次予防としての肝癌根治後のインターフェロン治療についても、evidence は集積されつつあるものの、個々の症例がどのような経過を辿り、どのように治療に工夫がなされているかという点を症例ベースで実際の症例から学ぶことは極めて意義深い。ゆえに、その点についても詳述していただいた。

⑤また、E型肝炎は輸入感染例に加えて近年、日本土着のE型肝炎が報告されており、急速に注目を浴びようになってきている。従来の検査でA型、B型、C型肝炎が否定された急性肝炎においてはE型肝炎も念頭に置くことも重要であろう。したがって、この点についても的確な解説をお願いした。

本書の全体の構成は、上記のようなウイルス肝炎の最近のトピックスを網羅した「第1部 総論」とともに、その最近のトピックスを踏まえた「第2部 症例呈示」では、各領域のエキスパートに示唆に富む症例を様々な角度から呈示して頂き、その経過、問題点(problem lists)および解決方法(solution)、具体的な治療などについて解説を交えて示したものとなっている。

したがって本書では、ポイントを絞った最新の知識が得られるものと確信する。

そのような点で本書は、消化器病、肝臓病の初学者・一般内科医はもちろん、肝臓専門医にも勧められるアップデートな知識・情報が盛り込まれており、必ずや診療の一助となると信じるものである。

2010年6月

近畿大学医学部消化器内科学教授 工藤正俊
武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長 泉 並木