

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験(PhaseⅢ)ならびに効果を予測するbiomakerの探索

分担研究テーマ：本臨床試験の種々の条件を考慮に入れた最適な試験デザインの検討

研究分担者 赤澤 宏平 国立大学法人新潟大学医歯学総合病院医療情報部教授

研究要旨

本臨床試験を実施するにあたり、必要症例数の算出と適切な統計解析手法を検討した。必要症例数は有意水準 0.05、検出力 80%の片側ログランク検定を実施する際に必要となる症例数を計算した。また、主要評価尺度が全生存期間、副次評価尺度が無増悪期間であることから、Intention-to-treat の原則に基づく治療効果判定の統計学的手法について検討した。

A. 研究目的

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験(PhaseⅢ)において、低用量シスプラチン+ソラフェニブ併用療法とソラフェニブ単独療法の治療効果の推定と2群の治療効果・安全性の優劣評価を行うために必要とされる症例数の算出と一連の統計解析の手順を立案し、実際の統計解析を実施することである。また、低用量シスプラチン+ソラフェニブ併用療法の効果を予測するbiomakerの探索に関する統計解析についても計画を立案し実施する。

B. 研究方法

本臨床試験の実施計画書作成時に、低用量シスプラチン+ソラフェニブ併用療法とソラフェニブ単独療法の想定される治療効果に関する文献を本研究課題の専門医から収集した。具体的には、全生存期間、無増悪期間、客観

的奏効率についてのエビデンスレベルの高い学術論文を抽出してもらった。これらの治療効果の推定値と有意水準 0.05、検出力 80%の条件下で必要症例数を算出した。算出にあたっては専用のソフトウェア nQuaryAdvisor Ver. 6.0 を用いた。

治療効果や安全性を評価する際の統計解析手順については、収集されるデータの性質(連続、2値、順序、Time to eventのいずれか)と臨床的な仮説に基づき立案した。

(倫理面への配慮)

本試験の実施にあたっては、各施設の臨床試験審査委員会もしくは倫理審査委員会で審査・承認された後に施設の長の承認を得て実施された。本臨床試験で収集されたデータは各施設での連結匿名化がなされているので、データセンターでは個人を特定できないデータの集積が行われた。データ解析は近畿大学と新潟大学で行われる予定であるが、これらの匿名化されたデータが用いられる。

C. 研究結果

(1) 症例数の設定

有効性の主要評価尺度である全生存期間に基づいて必要症例数を算出した。死亡が指数分布に従い発生すると仮定した。ソラフェニブ単独療法群の全生存期間の中央値を10ヶ月、低用量シスプラチン+ソラフェニブ併用療法による全生存期間の中央値の延命効果を、文献に基づき70%と仮定した。これらの仮定により、ソラフェニブ単独療法群に対する低用量シスプラチン+ソラフェニブ併用療法群のハザード比は0.59と推定された。

全生存期間に基づく生存率曲線の差を有意水準0.05、検出力80%の片側ログランク検定で検定する場合、上述の条件下で必要とされる死亡例数は112例である。

試験期間36ヶ月（登録期間24ヶ月、観察期間12ヶ月）中に164例を追跡することで必要死亡例数が観察されると期待される。約15%の追跡不能例を見込み、190例（各群95例）の登録が必要であると算出された。

(2) 統計学的解析

実際の統計解析はデータ集積を終了してこれらのデータを固定した後に実施するのでこれからの作業となる。統計解析の概略をまとめると以下のとおりである。

ソラフェニブ単独療法に低用量シスプラチンを併用した場合の上乗せ効果を全生存期間で評価する。各群の累積死亡率の分布をKaplan-Meier法により推定する。ITT(Intention-to-treat)の原則による主要評価尺度を用いた治療効果判定は、一つまたは二つの層別因子を考慮に入れた層別ログランク検定により行う。また、プロトコール遵守症例のみを用いた同様の解析も行い、治療効果判定結果の整合性を確認する。

さらに、補完的な解析としてCoxの比例ハザ

ードモデルによる多変量解析も実施する。すなわち、生存予後に大きな影響を与える予後因子の影響を補正した上で上述の治療効果判定も行うこととする。その際、連続データや順序データについては、ハザードへの影響が必ずしも線形ではないと予想される。そこで、比例ハザードモデルの予後指数部分に折れ線ハザード関数を適用して、これらのハザードの変化を正確に表現する。副次評価尺度である無増悪期間、無増悪生存期間についても上述と同様の解析を実施する。

客観的奏効率(ORR)による治療効果判定はFisherの直接確率法による検定を行う。他の背景因子の影響を補正するために、多重ロジスティック回帰分析を適用する。ただし、通常の尤度理論に基づくロジスティック回帰分析を実施する際に症例数が少なすぎる場合には、Exactなロジスティック回帰分析も行うこととする。

D. 考察

目標症例数の集積、データセンターに提出すべき報告書の回収、データの不備等の確認、解析データの固定が終了した後の統計解析が今後行われる予定である。本分担研究者は今後の統計解析と論文作成に深くかかわると思われる。

Time-to-Eventを評価尺度とする臨床試験での治療効果判定手法は、主たる解析をログランク検定もしくは層別ログランク検定、補完的な解析あるいはサブセット解析としてCoxの比例ハザードモデルによる解析が行われる。これらの手法や手順はある程度確立された方法ではあるが、疾患の種類や重症度の違いにより統計手法の適用に注意を要する点がある。統計学的な理論と実践能力を兼ね備えたスタッフによる統計解析が必須となるとともに、解析結果の解釈には臨床家との密接

なコミュニケーションが必要である。

E. 結論

本臨床試験の必要症例数の算出の具体的な説明と今後行われる治療効果判定・安全性評価の統計解析手順について検討した。これらの作業が滞りなく進められ、新しい治療法の有効性と安全性に関する確証的な結論が早期に得られることを期待する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Wakai T, Korita P V, Ajioka Y, Inoue M, Takamura M, Akazawa K, Shirai Y, Hatakeyama K. Intraepithelial Ductal Spread in Colorectal Carcinoma Liver Metastasis, Hepato-Gastroenterology 58:583-588, 2011.

Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, Hatakeyama K, Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio, World Journal of Surgery 35(9):2118-2124, 2011.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

肝がんに対する治療法の確立に関する研究

研究分担者 奥坂 拓志 国立がん研究センター中央病院 科長

研究要旨：進行肝がんの予後は極めて不良であり、より有効な薬物療法の開発が求められている。今回、「進行肝細胞がんに対するS-1とシスプラチン肝動注療法併用療法の第I相臨床試験」を施行し、最大耐容量および推奨用量を決定した。この結果にもとに第II相臨床試験を計画中である。

A. 研究目的

肝がん（以降、肝細胞がん）ラジオ波焼灼術（RFA）や肝動脈塞栓化学療法（TACE）など局所治療は重要な治療であるが、一旦これらの治療が不応となると有効性を示す治療はマルチTKIであるソラフェニブのみであるため、新たな治療の開発が必須である。

本邦で行われた進行肝細胞がんに対するS-1単剤療法の第I/II相臨床試験が実施され、高い安全性と奏効性（奏効割合20%）が報告されており、ソラフェニブ不応後の肝細胞がんに対する治療としては第III相臨床試験が実施されている。

さらに、本邦では、ソラフェニブ登場以前より肝細胞がんに分布する動脈血流からアトラサイクリン、フッ化ピリミジン製剤やプラチナ製剤を注入することにより腫瘍に高濃度の抗がん剤に投与する（肝動注療法）ことにより、抗腫瘍効果を期待する治療が実施されている。しかしながら、未だ有効性を示すことができず、世界的な標準治療としては認識されていない。

今回、進行肝細胞がんに対して有効性

が期待されているS-1とシスプラチン肝動注療法を併用することにより高い奏効性と生存の延長を期待する治療開発として、安全性を検証する第I相臨床試験を計画した。

B. 研究方法

(1) 「進行肝細胞がんに対するS-1とシスプラチン肝動注療法併用療法の第I相臨床試験」について：

[研究形式] 多施設共同（国立がん研究センター中央・東病院）の第I相試験、エンドポイントは用量制限毒性（DLT）の評価であり、これにより最大耐容量（MTD）と第II相試験における推奨用量（RD）を決定することにある。

[対象症例] 外科切除、局所壊死療法やTACEなどの局所療法に不応あるいは不適格な進行肝細胞がん、PS 0から2、骨髄・肝・腎などの主要臓器機能が保持されている患者（肝予備能[Child-Pugh:A-B]まで）。十分な説明後に本人より文書で同意の得られた症例。

[治療内容] S-1内服療法とシスプラチン肝動注療法の併用療法である。本試験では用量試験であり、試験開始用量をレベル1としDLTを評価しながらレベル3まで用量を増量する。レベル1：S-1 (50 mg/day [体表面積 < 1.25 m²]、60 mg/day [1.25 m² ≤ 体表面積 < 1.5 m²]、80 mg/day [1.5 m² ≤ 体表面積]) をday1-21の間連日内服する。シスプラチン肝動注療法は65 mg/m²をday1に投与する。レベル2：S-1 (60 mg/day [体表面積 < 1.25 m²]、80 mg/day [1.25 m² ≤ 体表面積 < 1.5 m²]、100 mg/day [1.5 m² ≤ 体表面積]) をday1-21の間連日内服する。レベル3：S-1 (80 mg/day [体表面積 < 1.25 m²]、100 mg/day [1.25 m² ≤ 体表面積 < 1.5 m²]、120 mg/day [1.5 m² ≤ 体表面積]) をday1-21の間連日内服する。シスプラチン肝動注療法は65 mg/m²をday1に投与する。これを5週毎に原疾患の悪化または毒性のため中止するまで継続する。

[用量制限毒性の評価]

DLTの設定はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0.を用いて以下の通りとする。

- ①発熱性好中球減少症あるいはグレード3あるいは4の好中球減少症に伴う感染症。
- ②グレード4の白血球あるいは好中球減少が7日間以上持続する場合。
- ③グレード4の血小板減少あるいは血小板輸血が必要なグレード3の血小板減少。
- ④グレード3の非血液毒性（ただしAST, ALT, ALP、とγ-GTPが施設基準値の15倍以上となる場合）。
- ⑤治療開始から49日を超えても次治療の開始ができない場合。
- ⑥S-1の内服は各コース中50%以下の用量となる場合。

[倫理的配慮と被験者の安全]

被験者に対して「説明文書」を用いて次の項目を説明し、「同意書」を用いて文書で同意を確認する。被験者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。

個人情報管理者により匿名化され厳重に管理され、症例登録以後は匿名化された番号のみで取り扱う。

C. 研究結果

- 1) 登録状況：2010年1月より登録を開始し、2011年6月に登録を完了した(13例)。本試験では12例で解析を行った(1症例は試験治療用量の順守がなされていないことから除外。)
- 2) 患者背景：主な背景は、年齢中央値(範囲)：64.5 (47-80) 歳、男/女：11/1、PS 0/1：11/1、Stage II/IIIA/IIIB/IVA/IVB：3/3/2/0/4、背景肝(ウイルス感染)、HBV/HCV/非B, C：7/3/2、背景肝(Child-Pugh score、5/6/7)：7/3/2。
- 3) 有害事象：本試験におけるDLTは認められなかった。レベル1/レベル2/レベル3の主な(10%以上)Grade 3-4の有害事象(%)は、ヘモグロビン低下：0/33/17、AST上昇：0/67/50、ALT上昇：33/33/0であった。
- 4) 治療効果：生存期間中央値：328日、無増悪生存期間中央値：73日であった。奏効性は部分寛解(PR)：2 (17%) 例、不変(SD)：5 (41.5%) 例であった。増悪(PD)：5 (41.5%) 例であった。
- 5) 総括：本試験におけるレベル3：S-1 (80

mg/day [体表面積 < 1.25 m²]、100 mg/day [1.25 m² ≤ 体表面積 < 1.5 m²]、120 mg/day [1.5 m² ≤ 体表面積]) をday1-21の間連日内服が推奨される。

D. 考察

進行肝細胞がんに対するS-1とシスプラチン肝動注療法併用療法はDLTに該当する有害事象を認めず、安全性の高い治療である。今後、有用性（奏効割合）を検証する第II相臨床試験による更なる検証が必要である。

E. 結論

進行肝細胞がんにおいてはソラフェニブのみが有効性を示した治療であり、その治療選択は限られる。ソラフェニブ不応あるいは適応外の患者に対する治療開発が必須である。

現在、本邦において進行し肝細胞がんに対するS-1単剤内服療法の有効性を検証するランダム化比較第III相臨床試験が実施されており、その結果が待たれるところである。この結果をもって本試験によるS-1とシスプラチン肝動注療法の併用療法により高い奏効性と生存の延長を期待する治療開発を検討する予定であるが本治療は肝動注が汎用される本邦における選択肢としての確立を目指すものである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase I study of TAC-101, an oral synthetic retinoid, in Japanese patients with

advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 2012, 103(8): 1524-1530.

2. Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, Kumada H, Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M, Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K. A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*, 2012, 30(5):2015-2025.
3. Kondo S, Ojima H, Tsuda H, Hashimoto J, Morizane C, Ikeda M, Ueno H, Tamura K, Shimada K, Kanai Y, Okusaka T. Clinical impact of c-Met expression and its gene amplification in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2012 Jan 5 [Epub ahead of print]
4. Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami A, Arihiro K, Phdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Makagama H, Makamura Y, Ysunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences

- on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*, 2012, 44(7): 760-764.
5. Shiba S, Kondo S, Ueno H, Morizane C, Ikeda M, Okusaka T. Hepatitis B virus reactivation during treatment with multi-tyrosine kinase inhibitor for hepatocellular carcinoma. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(3):515-519.
 6. Furuse J, Ishii H, Okusaka T. The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology (HBPO) Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and Future Direction. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(1):2-7.
2. 学会発表
1. 奥坂拓志. (シンポジウム) 分子標的治療. シンポジウム4:肝細胞癌集学的治療の現況と再発予防. 第98回日本消化器病学会総会 2012年4月19日-21日. 於:東京都
 2. 奥坂拓志. (ワークショップ13) GIDEON第2回中間解析における日本人サブ解析結果「国際共同非介入試験 GIDEON第2回中間解析における日本人集団解析結果ならびに投与開始時AFP値での層別解析の検討」. ワークショップ13「肝細胞癌に対する分子標的薬開発の基礎から臨床」. 第48回日本肝臓学会総会. 2012年6月7日-8日. 於:金沢市
 3. 奥坂拓志, 池田公史, Park Sang Joon, 竹内義人, 穴井 洋, Kim Jae Kyu, 稲葉吉隆, 新槇 剛, Kwon Se Hwan, 山本精一郎, 荒井保明. 切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法—日本・韓国共同研究— (パネルディスカッション1 肝癌治療におけるTACEの位置づけ:追加発言). 第48回日本肝癌研究会. 2012年7月20日-21日. 於:金沢市
 4. 高山忠利, 池田公史, 沼田和司, 泉 並木, 國土典宏, 古瀬純司, 奥坂拓志, 角谷眞澄, 伊藤雄一郎, 工藤正俊. Sorafenib国際試験GIDEONの中間解析:TACE施行歴による層別解析. (パネルディスカッション4 肝細胞癌分子標的治療:現状と問題点 PD4-2). 第48回日本肝癌研究会. 2012年7月20日-21日. 於:金沢市
 5. 奥坂拓志. Development of newer-molecular agents for hepatocellular carcinoma (SY6-6). 新規分子標的薬の開発状況. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於:大阪市
 6. 上野秀樹, 池田公史, 光永修一, 奥坂拓志. 肝細胞がんにおける血管新生阻害療法の適正化(SY9-3). 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於:大阪市
 7. 寺澤哲志, 近藤俊輔, 森実千種, 山口智宏, 清水 怜, 光永修一, 池田公史, 上野秀樹, 奥坂拓志. 進行肝細胞がんに対するシスプラチン肝動注療法とS-1の併用化学療法—第I相臨床試験— (OS24肝胆膵がん①02-054) 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於:大阪市
 8. Ikeda M, Arai Y, Park S-J, Takeuchi Y, Anai H, Kim J-K, Inaba Y, Aramaki T, Kwon S-H, Yamamoto S, Okusaka T. (MIS5-3) Expanded treatment

- efficacy and safety study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with epirubicin/doxorubicin-lipiodol emulsion and gelatin particles: A cooperative study between Korea and Japan (MIS5-3) 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2012年7月26日-28日. 於: 大阪市
9. Ikeda K, Kumada T, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Suzuki T, Tamai T, O'Brien JP, Okita K. Phase I/II trial of Lenvatinib (E7080), a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). 37th ESMO Congress, 28 Sep-02Oct, 2012, Vienna (Wien), Austria.
10. 奥山浩之、桑原明子、高橋秀明、大野泉、清水 怜、光永修一、仲地耕平、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、奥坂拓志、池田公史. 進行肝細胞癌におけるソラフェニブ療法中止の予後因子. (PS2-282). 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月25日-27日. 於: 横浜市
11. Okusaka T. A phase I study of GC33 in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). (General poster session B: Cancers of the pancreas, small bowel, and hepatobiliary tract, Abstract control number: 105294, Permanent abstract ID: 235), Jan 24-26, 2013, ASCO-GI, Sanfrancisco, California, U. S. A.
12. Mitsunaga S, Ikeda M, Ueno H, Nakachi K, Morizane C, Kondo S, Shimizu S, Kojima Y, Suzuki T, Tamai T, Okusaka T. Phase I/II study of lenvatinib (E7080), a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I results. Jan 24-26, 2013, ASCO-GI, Sanfrancisco, California, U. S. A.
13. 清水 怜、桑原明子、奥山浩之、高橋秀明、大野 泉、光永修一、篠原 旭、小林美沙樹、船崎秀樹、近藤俊輔、森実千種、上野秀樹、奥坂拓志、池田公史. 血小板低値の肝細胞癌患者に対するSorafenib. (一般講演 セッションV 使用経験(3)) 第7回日本肝がん分子標的治療研究会. 2013年1月19日. 於: 岐阜県岐阜市
14. 桑原明子、池田公史、光永修一、清水 怜、大野 泉、高橋秀明、奥山浩之、近藤俊輔、森実千種、上野秀樹、佐竹光夫、荒井保明、奥坂拓志. 肝動脈化学塞栓術に不応の肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性-肝動注化学療法との比較-. (一般講演 セッションIV 使用経験(2)) 第7回日本肝がん分子標的治療研究会. 2013年1月19日. 於: 岐阜県岐阜市
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

平成 24 年度 がん臨床研究事業（肝炎関係研究分野）進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験（Phase III）ならびに効果を予測する biomarker の探索研究

HCV キャリアにおける HCVRNA の変動—reference change value (RCV) による解析—

分担協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨：2007 年 12 月から 2011 年 12 月までの間に経験し、3 年以上経過観察された C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアのうち、検討 1 として 1) 経過観察中に ALT が常に 40IU/L 以下、2) 抗ウイルス療法未施行、3) 3 カ月毎もしくは 6 カ月ごとに HCVRNA (HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System) をを満たす無症候性キャリア 119 例から 2 段階枝分かれ分散分析法 (2-level nested ANOVA) を用いて、個体内変動、個体内変動、分析時変動を求めた。検討 2 として 1) 抗ウイルス療法未施行、2) 3 カ月毎もしくは 6 カ月ごとに HCVRNA (HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System) を測定を満たす無症候性 HCV キャリア+症候性 HCV キャリアから基準変化値 (RCV : reference change value) の手法を用いて異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。検討 1 : 分析時変動 (CV_A) は 2.35%、個体内変動 (CV_I) は 10.96%、個体内変動 (CV_G) は 86.70% で RCV (95%) は 31.0% であった。検討 2 : 変化率 (%) を (検査値 A - 検査値 B) / 検査値 A × 100 で求め、RCV (95%) の 31.0% と比較したところ異常変動率は 21.1% (71/336) であった。低 HCVRNA、遺伝子型 2 型、ALT 高値、AST 高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用が異常変動に有意に関連していた。ALT 値等に比して血中の HCVRNA の変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器科 医長

A. 研究目的

数値として得られる臨床検査値を判断する指標には①健常と考えられる集団の測定分布を示す基準値（従来は「正常値」と呼ばれていたが、あたかも健康状態の指標であるかのような誤解を与えるこの言葉に替えて「基準値」、「基準範囲」が用いられるようになった）と②特定の病態に対する識別指標であるカットオフ値（病態識別値）の 2 つがある。前者には多くの生化学検査値が含まれ、後者には腫瘍マーカーやウイルスマーカーなどが含まれている。しかし実際に使用する時は両者を混在して使用していることが多い。

一方、基準範囲として利用される検査値の多くが、生理的変動による影響が大きい検査のため基準値として解釈するには限界があることもわかってきた。各々の検査値には生理的個性があり、その構成成分には分析時変動 (CV_A)、個体内変動 (CV_I)、年齢、食事、飲酒、運動、体位、日内変動、生活様式などに基づく生理的な変動) と個体内変動 (CV_G)、性差、個体差などに基づく生理的な変動) がある。個体内変動はほとんどの検査項目において個体内変動より小さい。臨床検査値に変動が観察された際に、これが生理的変動なのか、あるいは何らかの原因で生じた異常変動なのかを判断する必要がある。特に個性指数が低い検査値では、たとえ基準値内の変化であっても安易にこれが異常変動ではないと判断することは危険である。理想的には「個人の基準範囲」をあらかじめ求めておくことができれば良いが現実的には困難である。

そこで臨床検査の分野では分析時変動 (CV_A)、個体内変動 (CV_I) から計算される基準変化値 (RCV : reference change value) から異常の変動を生じているかどうかを判断することが提唱されている。今回われわれは RCV の手法を用いてとして血中 HCVRNA の変

動につき検討した。

B. 研究方法

対象は 2007 年 12 月から 2011 年 11 月までの間に経験した 3 年以上経過観察された HCV キャリアのうち、(検討 1)

無症候性 HCV キャリアとして、

- 1) 経過観察中に ALT が常に 40IU/L 以下
- 2) 抗ウイルス療法未施行
- 3) 3 カ月毎もしくは 6 カ月ごとに HCVRNA (HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System) を測定を満たす 119 例を抽出し、2 段階枝分かれ分散分析法 (2-level nested ANOVA) を用いて、個体内変動、個体内変動、分析時変動を求めた。

なお、血中 HCVRNA は対数正規分布を示したため、対数変換した値を用いて検討した

(検討 2)

無症候性 HCV キャリア+症候性 HCV キャリアとして、

- 1) 抗ウイルス療法未施行
- 2) 3 カ月毎もしくは 6 カ月ごとに HCVRNA (HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System) を測定を満たす 336 例を抽出し、検討 1 で求めた RCV (95%) を用いて、異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。

C. 研究結果

1) 検討 1

① 背景因子

女性 82 例、男性 37 例、年齢は 72 歳 (31~84)、血中 HCVRNA 6.3 log copies/mL (3.0~7.4)、遺伝子型 1B 81 例、2A 27 例、2B 11 例、個々の測定回数 12 回 (6~17)、合計 1392 回、平均測定間隔 3.4 カ月 (2.6~7.4)、ALT 22IU/mL (9~39) であった。

② RCV の測定

2 段階枝分かれ分散分析法 (2-level nested ANOVA) を用いて計算すると分析時変動 (CV_A) は 2.35%、個体内変動 (CV_I) は 10.96%、個体内変動 (CV_G) は 86.70%

であった。これらをもとにRCVをを計算すると、 $RCV=Za \times 2^{1/2} \times ([\text{個体内変動}]^2 + [\text{分析時変動}]^2)^{1/2}$ ZaはZスコア（標準正規偏差、standard normal deviates）で信頼度95%に対するスコアは1.96、信頼度99%に対するスコアは2.58で今回は1.96を使用した。同様にAST、ALT、 γ -GTP、血小板の内変動（CV_I）、個体間変動（CV_G）、分析時変動（CV_A）、基準変化値（RCV）を求め表1に示した。

表1、変動と個性指数と基準変化値

	CV _I	CV _G	CV _A	個性指数	RCV(95%)
AST	11.9	17.9	6.0	0.66	41.8
ALT	18.0	42.0	9.0	0.43	55.8
γ -GTP	13.8	41.0	6.9	0.34	42.8
血小板	9.1	21.9	4.6	0.42	28.3
HCVRNA	11.0	86.7	2.4	0.13	31.0

2) 検討2

①背景因子

女性198例、男性138例、年齢は71歳（19～88）、血中HCVRNA 6.4 log copies/mL（2.6～7.6）、遺伝子型 1A 2例、1B 240例、2A 67例、2B 27例、個々の測定回数13回（6～27）、合計4075回、平均測定間隔3.3カ月（1.5～7.5）、ALT 31IU/mL（9～549）、ウルソデオキシコール酸使用（有り/なし）194例/142例、強力ミノファゲンC使用（有り/なし）46例/290例であった。

②RCVから見た異常変動の頻度と異常変動に関する因子

変化率(%)を（検査値A-検査値B）/検査値A×100で求め、RCV（95%）の31.0%と比較したところ異常変動率は21.1%（71/336）であった。

異常変動に関する因子を表2に示すが、低HCVRNA、遺伝子型2型、ALT高値、AST高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用であった。

表2、異常変動に関する因子

	異常変動無し(n=265)	異常変動有り(n=71)	P
年齢(年)	70 (19-84)	72(46-88)	0.2589
性(女/男)	189/183	9/5	0.6750
HCVRNA (log copies/mL)	6.5 (3.9-7.5)	5.0 (2.1-6.8)	<0.0001
遺伝子型 (1/2)	214/51	29/42	<0.0001
AST(IU/L)	37.9 (12.5-114.1)	46.6(24.2-116.1)	0.0003
ALT(IU/L)	31.3 (9.0-103.0)	39.6 (13.9-160.8)	0.0043
γ -GTP(IU/L)	26.6 (6.3-219.7)	27.8(9.7-277.0)	0.4928
血小板 (10 ³ /mm ³)	17.0 (3.3-5-48.7)	13.8(2.8-30.6)	0.0032
SMMC*(有/無)	31/234	15/56	0.0512
ウルソ** (有/無)	140/125	54/17	0.0003

*: 強力ミノファゲンC、 **: ウルソデオキシコール酸

②異常変動はHCVRNA低値例、遺伝子型2型、AST高値例、ALT高値例、血小板低値例で多く認められた。

以上からALT値等に比して血中のHCVRNAの変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda H, [Kumada T](#), Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y. Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biomarkers*. 2013 Feb;18(1):82-7. doi: 10.3109/1354750X.2012.738249. Epub 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23136827.
2. [Kumada T](#), Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J. Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28(2):357-64. doi: 10.1111/jgh.12057. PubMed PMID: 23190084.
3. Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, [Kumada T](#), Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Virol*. 2013 Feb;85(2):228-34. doi: 10.1002/jmv.23444. Epub 2012 Nov 14. PubMed PMID: 23160930.
4. Toyoda H, [Kumada T](#), Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Non-hypervascular Hypointense Nodules Detected by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is a Risk Factor for Recurrence of HCC after Hepatectomy. *J Hepatol*.

E. 結論

血中のHCVRNAの変動をRCVの手法を用いて検討し以下の結果を得た。

①抗ウイルス療法の介入のないHCVキャリアのHCVRNAの異常変動は71例（21.1%）に認められた。

- 2013 Jan 29. doi:pii: S0168-8278(13)00077-9. 10.1016/j.jhep.2013.01.030. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23376360.
5. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study. *J Med Virol.* 2013 Jan;85(1):65-70. doi: 10.1002/jmv.23428. PubMed PMID: 23154876.
 6. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Lower incidence of hepatocellular carcinoma in patients with transient virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy: Is it really the effect of the therapy? *J Hepatol.* 2012 Dec 1. doi:pii: S0168-8278(12)00904-X. 10.1016/j.jhep.2012.11.034. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23207142.
 7. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A. Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1251-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.018. Epub 2012 Jul 20. PubMed PMID: 22824818.
 8. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Placement of a sodium hyaluronate solution onto the liver surface as a supportive procedure for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas located on the liver surface: a preliminary report. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Dec;23(12):1639-1645.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2012.08.024. PubMed PMID: 23177110.
 9. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Significance of a reduction in HCV RNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 27;12(1):324. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23181537.
 10. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: A propensity score analysis. *J Hepatol.* 2012 Oct 30. doi:pii: S0168-8278(12)00826-4. 10.1016/j.jhep.2012.10.025. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23123221.
 11. Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res.* 2012 Oct 18. doi: 10.1111/hepr.12005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23356752.
 12. Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Week 4 viral response to peginterferon and ribavirin: how should it be used in combination with a baseline predictive factor? *J Hepatol.* 2012 Oct;57(4):927-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.032. Epub 2012 Jun 23. PubMed PMID: 22727528.
 13. Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio K,

- Kudo M. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012 Aug 13. doi: 10.1002/hep.25956. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22890726.
14. Toyoda H, Kumada T. Incidence of hepatocellular carcinoma and response to interferon therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):1029-31. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02763.x. Epub 2012 Feb 8. PubMed PMID: 22314231.
15. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report. *Cancer Sci*. 2012 May;103(5):921-5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02232.x. Epub 2012 Mar 8. PubMed PMID: 22320249.
16. Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Mar 6;50(5):957-60. doi: 10.1515/cc1m-2011-0912. PubMed PMID: 22628340.
17. Toyoda H, Kumada T. Favorable association between genetic polymorphisms near the IL28B gene and hepatic steatosis: direct or indirect? *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):738-9; author reply 739. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.030. PubMed PMID: 22340673.
18. Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol*. 2012 Mar;84(3):438-44. doi: 10.1002/jmv.23207. PubMed PMID: 22246829.
19. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar;23(3):317-22.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2011.11.012. Epub 2012 Jan 21. PubMed PMID: 22265248.
20. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol*. 2012 Jan;84(1):61-70. doi: 10.1002/jmv.22272. PubMed PMID: 22095536.
21. Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi YH. Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e48366. doi:10.1371/journal.pone.0048366. Epub 2012 Oct 31. PubMed PMID: 23152743; PubMed Central PMCID: PMC3485241.
22. 多田 俊史, 熊田 卓, 桐山 勢生, 谷川 誠, 豊田 秀徳, 久永 康宏, 金森 明, 新家 卓郎, 安東 直人, 坂井 圭介, 安田 諭, 木村 純, 安藤 祐資, 山本 健太:【B型肝炎の抗ウイルス療法の進歩と耐性】 B型肝炎に対する核酸アナログ投与例の長期予後、消化器内科(1884-2895)54巻5号 Page608-613(2012.05)

23. 貴田岡 正史, 熊田 卓, 松田 康雄, 飯島 尋子, 小川 眞広, 工藤 信樹, 小原 和史, 紺野 啓, 高倉 玲奈, 西田 睦, 南 康範, 森 秀明, 山田 昌彦、日本超音波医学会用語・診断基準委員会：肝腫瘍の超音波診断基準、超音波医学 (1346-1176) 39 卷 3 号 Page317-326 (2012. 05)
24. 熊田 卓, 豊田 秀徳, 多田 俊史, 金森 明, 竹島 賢治, 乙部 克彦：【肝癌の造影超音波検査】 造影超音波診断(症例編) 肝細胞癌以外の肝腫瘍典型例、Medical Technology (0389-1887) 別冊超音波エキスパート 13 Page43-58 (2012. 06)
25. 熊田 卓：肝機能性画像の肝細胞癌診断における役割、肝臓フォーラム記録集(1340-976X) 2011 卷 Page205-217 (2012. 03)
26. 熊田 卓：肝細胞癌の診断、治療、予防の最前線 肝細胞癌発生の最近の動向、肝臓フォーラム記録集(1340-976X) 2011 卷 Page26-34 (2012. 03)
27. 多田 俊史, 熊田 卓, 桐山 勢生, 谷川 誠, 豊田 秀徳, 久永 康宏, 金森 明, 曾根 康博, 小川 定信：【早期肝細胞癌の画像診断 update】 大垣市民病院における EOB-MRI の肝細胞相で検出される乏血性結節の自然経過、肝胆膵画像 (1882-5087) 14 卷 4 号 Page345-350 (2012. 06)
28. 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳：【見逃してはいけない消化器疾患-消化器救急疾患・消化器癌を中心に-】 消化器癌の見逃しを防ぐ 早期発見・適切な治療のための診断の実際 肝臓癌、消化器の臨床(1344-3070) 15 卷 1 号 Page75-81 (2012. 02)

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの治療成績 -チーム医療での取り組み-

研究分担者 池田 公史

所属 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

研究要旨

当院ではソラフェニブの副作用に対してチーム医療を施し、積極的に副作用対策に取り組んでいる。当院で肝細胞癌に対してソラフェニブ療法を施行した 127 例の患者を対象に、抗腫瘍効果、有害事象、有害事象での治療中止割合などを検討した。全症例の奏効割合は 5%、病勢制御割合は 57%、増悪までの期間（中央値）は 3.6 ヶ月、生存期間（中央値）は 10.6 ヶ月であり、既報とほぼ同等であった。Grade 3 以上の主な有害事象は血小板減少 20%、高血圧 12%、AST 上昇 48%、ALT 上昇 24%と既報と比べても高率であった。手足症候群は全 grade で 69%と高率に認めしたが、grade 3 以上では 7%と抑えることが出来た。有害事象による中止割合は少なく、手足症候群での中止は 1 例も認めなかった。チーム医療を形成することで、副作用管理が向上し、よりよい診療を施すことが可能であった。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの副作用に対して、当院では「Team Nexavar」という医療チームを立ち上げ、しっかりと副作用対策を施し、最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すことを目標として、日々の診療に取り組んでいる。当院で肝細胞癌に対してソラフェニブ療法を施行した患者の抗腫瘍効果、有害事象、有害事象での治療中止割合などを検討した。

B. 研究方法

対象は、肝細胞癌に対してソラフェニブ療法を施行した 205 例のうち、2009/06-2011/12 に進行肝細胞癌に対する初回化学療法として、ソラフェニブ療法を施行した 127 例である。ソラフェニブは 800mg/日で開始し、治療継続困難な有害事象や癌の明らかな増悪を認めるまで継続した。「Team Nexavar」としては、医師以外のコメディカルによる有害事象やその予防薬についての説明、外来診察前の状況確認、週 1 回のテレフォンプォロアアップなどを行い、有害事象の早期発見と予防の徹底に努めた。生存曲線は Kaplan Meier 法にて解析し、治療効果判定は RECIST ver1.0、有害事象の評価は CTC-AE ver4.0 にて行った。

（倫理面への配慮）

当該研究は当院で肝細胞癌に対して投与したソラフェニブの治療成績、有害事象の発現状況を確認するためのものであるため、

被験者に対する身体的・心理的な負担はない。ただし、個人情報を集積することから、個人情報の保護に最大限に努める。

C. 研究結果

患者背景は、男性 110 例、女性 17 例、年齢中央値（範囲）は 70 歳（37-84）、PS 0/1: 107/20 例、HBsAg 陽性 23 例、HCV 抗体陽性 69 例、Child Pugh A/B: 87/40 例、肝外転移例 40 例、脈管浸潤例 44 例、TACE 不応例 44 例であった。全症例の奏効割合は 5%（95%CI : 2-10%）、病勢制御割合は 57%（95%CI : 48-65%）、増悪までの期間（中央値）は 3.6 ヶ月、生存期間（中央値）は 10.6 ヶ月、1 年生存割合は 42.3%であった。Grade 3 以上の主な有害事象は、血小板減少 20%、高血圧 12%、AST 上昇 48%、ALT 上昇 24%であった。手足症候群は全 grade で 69%と高率に認めしたが、grade 3 以上では 7%にまで抑えることが出来ていた。治療中止理由としては、癌の増悪 95 例（82%）で最も多く、続いて、有害事象 12 例（10%）、患者都合 6 例（5%）、他疾患の併発による 3 例（3%）であった。有害事象の 12 例の内訳は、肝障害 6 例（5%）、皮疹 3 例（3%）、出血 1 例（1%）、食欲不振 1 例（1%）、腫瘍破裂 1 例（1%）であり、手足症候群での治療中止は 1 例も認めなかった。

D. 考察

「Team Nexavar」では、しっかりと副作用対策を施し、最小限の副作用で治療の継続性を高め、最大限の治療効果を引き出すことを目標として、日々の診療に取り組ん

できた。最小限の副作用とはいかなかったが、副作用が出現しても、きちんとマネジメントを行い、治療の継続性を高めることが出来たのではないかと考えている。

E. 結論

当院でのソラフェニブの抗腫瘍効果に関しては、これまでの報告と比べて遜色ないデータであった。ソラフェニブの有害事象は高頻度に認められたが、有害事象による中止割合は少なく、手足症候群での中止は1例も認めなかった。コメディカルと医師がチーム医療を形成することで、副作用管理が向上し、よりよい診療を施すことが可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表：検討中
2. 学会発表：第6回日本肝がん分子標的治療研究会、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：予定なし。
2. 実用新案登録：予定なし。
3. その他：特記すべきことなし。

厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業
「進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を
目指した臨床試験 (Phase III) ならびに効果を予測する biomarker の探索研究」
平成24年度 分担研究報告書

マイクロバルーンカテーテルを用いた超選択的肝動脈塞栓術(B-TACE)
における腫瘍へのリピオドール集積増強の機序に関する研究

研究分担者 荒井保明 国立がん研究センター放射線診断科長

研究要旨

B-TACEにおける腫瘍へのリピオドール集積増強の機序を、バルーン拡張前後のCT-angiography (CTA) 像の比較から検討した。腫瘍部の濃染はバルーン拡張後に増強し、腫瘍周囲の健常肝組織の濃染はバルーン拡張後に減弱しており、動脈血流遮断により、腫瘍周囲健常肝組織への造影剤の流入が阻害されることが示された。B-TACEにおける腫瘍へのリピオドール集積増強の機序は、動脈圧消失により、門脈圧のみに起因する腫瘍部と肝健常部の組織圧格差（腫瘍部の方が健常部より低く、薬剤が流入しやすくなる）によるものと推測される。

A. 研究目的

マイクロバルーンカテーテルを用いた超選択的肝動脈塞栓術(B-TACE)における腫瘍へのリピオドール集積増強の機序を明らかにする。

B. 研究方法

B-TACEを行なう際に、バルーンカテーテル挿入部位よりも末梢に他動脈枝からの血液流入のないことが確認された肝癌4症例について、バルーン閉塞前後でCT-Angiography (CTA) を施行し、腫瘍ならびに腫瘍周囲肝健常部の造影性を後方視的に比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は標準的治療として行なわれた肝動脈塞栓化学療法中に得られたCTA画像を後方視的に評価したものであり、治療の手法、内容については予め文書により患者に説明し同意を取得している。

C. 研究結果

全例で4例で、マイクロバルーンカテーテルによる動脈血流遮断後のCTAで、腫瘍部の造影性が増強し、周囲肝健常部の造影性が低下していた。

D. 考察

バルーン閉塞による動脈圧が消失しているため、組織圧に影響する要因は門脈圧と考えられる。肝癌組織は肝健常部に比べ門脈血流をほとんど受けていないため、門脈圧のみが影響している状況下では、肝健常

部に比べ組織圧は低くなっていると予測され、このため注入されたリピオドールが、まず腫瘍部に集積し、腫瘍部が充填された段階で周囲肝健常部へ溢出するものと考えられる。

E. 結論

B-TACEにおける腫瘍へのリピオドール集積増強の機序は、動脈圧消失により、門脈圧のみに起因する腫瘍部と肝健常部の組織圧格差（腫瘍部の方が健常部より低く、薬剤が流入しやすくなる）によるものと推測される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

Arai Y, Ohtsu A, Sato Y, et al. Phase I/II study of radiologic hepatic arterial infusion of fluorouracil plus systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. J Vasc Interv Radiol. 2012 Oct;23(10):1261-7

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

進行肝細胞癌における分子標的治療薬の標準投与量継続可能症例の臨床病理学的特徴

研究分担者 永野浩昭（大阪大学大学院 消化器外科学 准教授）

研究要旨

ソラフェニブは2009年より保険収載され進行肝細胞癌に対する標準治療の一つとなった。しかし、使用症例での有害事象の発現頻度が欧米に比して高いため、標準投与量を維持できない症例も少なくない。2012年12月までに、教室で38症例に対してソラフェニブを投与したが、800mg/日で治療を開始した初期の5例では、全例が1ヶ月以内に減量/中止を必要とした。そこで、以降の25例では、初回減量投与として400mg/日で開始し、副作用などの反応を観察した後に、800mgに増量してきた。その結果、初回減量投与を行った25例において、減量開始後2ヶ月以内に800mgに増量可能であった6症例は、血小板数が $17.1 \text{ 万} \pm 5.5 \text{ 万/mm}^3$ と保たれおり、また全例がChild Aであった。これらの結果より、十分に血小板数が保たれている肝機能良好例で、標準投与量となる800mg/日の投与が可能であり、副作用に対する対処法がある程度得られつつある現在、標準投与量での開始ができる症例の選択の可能性が示唆された。

研究協力者 和田浩志（大阪大学大学院 消化器外科学 助教）

A. 研究背景, 目的

進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブの有用性が、海外での第Ⅲ相試験（SHARP試験, Asia-Pacific試験）により証明され、本邦においても2009年より保険収載され標準治療と位置付けられた。しかし、有害事象の発現頻度が高く、開始後早期に標準投与量を維持できなくなる症例も少なくない。そこで、教室で経験したソラフェニブ投与症例の標準投与量継続が可能であった症例について検討を行った。

B. 研究方法

2009年11月～2012年12月までにソラフェニブの投与を行った進行肝細胞癌症例38例を対象とした。初期の5例では、標準投与量800mg/日で開始したが、5例全例で1ヶ月以内に副作用による休薬ないしは減量を余儀なくされた。続く25例では減量開始として400mg/日で開始した。本研究では、初回減量投与25例における、増量可能症例の臨床病理学的特徴について検討した。

C. 研究結果

初回減量投与25例の平均観察期間は317日（104-894日）であった。有害事象としては、17例に手足皮膚反応（Grade 1; 10例, Grade 2; 7例）、9例に高血圧（Grade 1; 8例, Grade 2; 1例）を認めたが、有害事象を全く訴えなかった症例も4例認めた。投与開始1

ヶ月以内に、投与量の減量が必要であった症例は5例（20%）、中止となった症例は2例（8%）のみであった。投与中止理由は、患者都合と病勢の急速な進行によるものであり、有害事象に伴う投与中止症例は認めなかった。

また、2ヶ月以内に800mg/日へ増量した群（増量群:6例）とそれ以外の維持・減量群:17例で、臨床病理学的因子を比較検討すると、年齢、性別、ウイルス性肝疾患、肝外病変の有無については有意差を認めなかった。増量群6例全例がChild Aであったが、Child Bであった2例は、いずれも2ヶ月以内に減量が必要であった。また、血液・生化学的な肝機能評価では、プロトロンビン時間、総ビリルビン値、アルブミン値、ALTに2群間で有意な差はなかったが、増量群では血小板数が $17.1 \pm 5.5 \text{ 万/m}^3$ に対して、維持・減量群では、 $11.4 \pm 5.5 \text{ 万/m}^3$ であり、増量群で有意に血小板数が高値であった（ $p=0.04$ ）。

投与1, 2, 3ヶ月目の1日平均投与量は、増量群ではそれぞれ433, 504, 467mgであり、減量・維持群の352, 302, 271mgと比較して、有意差に多かった（ $p<0.01$ ）。治療効果判定は、増量群でPR/SD:3例（50%）、PD:3例（50%）、維持・減量群でPR/SD:9例（53%）、PD:8例（47%）と有意差を認めなかった。平均生存期間は、増量群10.2ヶ月、維持・減量群7.8ヶ月であったが、有意差は認めなかった（ $p=0.31$ ）。

D. 考察

初回投与開始量を 400mg/日に減量することで、有害事象が生じやすい投与開始後1ヶ月間を慎重に観察することで、一部の有害事象をコントロールできる可能性が示唆された。また、減量開始後に 800mg/日に増量可能であった症例は、血小板数が高く、肝機能良好例であることが示唆された。増量可能群では、1日平均投与量が多く、生存期間についても有意な差はないものの 10.2ヶ月と増量できなかった症例よりも良好であったことから、一日平均投与量と治療効果の関係については、症例を蓄積して検討する必要があると考えられた。

E. 結論

ソラフェニブを 400mg/日で投与開始した症例では、有害事象の発現率が低く、減量・中止を必要とする事が少なかった。また、減量開始後に 800mg に増量可能であった症例では、血小板数が高い肝機能良好例であることが示唆された。

『進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験(PhaseIII)ならびに効果を予測する biomarker の探索研究』については、2013年2月14日までに8例の登録を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Tomimaru Y, Eguchi H, **Nagano H**, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Tomokuni A, Takemasa I, Umeshita K, Kanto T, Doki Y, Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56(1):167-75.
- Yamada D, Kobayashi S, Yamamoto H, Tomimaru Y, Noda T, Uemura M, Wada H, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. Role of the Hypoxia-Related Gene, JMJD1A, in Hepatocellular Carcinoma: Clinical Impact on Recurrence after Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol*. 2012; Suppl 3:S355-64
- Yamada D, Kobayashi S, Wada H, Kawamoto K, Marubashi S, Eguchi H, Ishii H, **Nagano H**, Doki Y, Mori M. Role of crosstalk between interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 in epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in biliary tract cancer. *Eur J Cancer*. 2013 (in press).
- Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. Equivalent outcomes after anatomical and non-anatomical resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1942-8.
- Noda T, Yamamoto H, Takemasa I, Yamada D, Uemura M, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. PLOD2 induced under hypoxia is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int*. 2012;32(1):110-8.
- Nishikawa S, Ishii H, Haraguchi N, Kano Y, Fukusumi T, Ohta K, Ozaki M, Sakai D, Satoh T, **Nagano H**, Doki Y, Mori M. Genotoxic therapy stimulates error-prone DNA repair in dormant hepatocellular cancer stem cells. *Exp Ther Med*. 2012;3(6):959-962.
- Nagano H**, Ishii H, Marubashi S, Haraguchi N, Eguchi H, Doki Y, Mori M. Novel therapeutic target for cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(6):600-5.
- Kondo M, Moriishi K, Wada H, Noda T, Marubashi S, Wakasa K, Matsuura Y, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. Upregulation of nuclear PA28γ expression in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med*. 2012;3(3):379-385.
- Hosui A, Klover P, Tatsumi T, Uemura A, **Nagano H**, Doki Y, Mori M, Hiramatsu N, Kanto T, Hennighausen L, Hayashi N,

Takehara T. Suppression of signal transducers and activators of transcription 1 in hepatocellular carcinoma is associated with tumor progression. Int J Cancer. 2012;131(12):2774-84.

10. Onishi H, Kim T, Imai Y, Hori M, **Nagano H**, Nakaya Y, Tsuboyama T, Nakamoto A, Tatsumi M, Kumano S, Okada M, Takamura M, Wakasa K, Tomiyama N, Murakami T. Hypervascular hepatocellular carcinomas: detection with gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and multiphase multidetector CT. Eur Radiol. 2012;22(4):845-54.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

特になし。

2.実用新案登録

特になし。

3.その他

特になし。

肝動脈塞栓化学療法不応早期診断のための1週間後治療効果判定の有効性に関する検討

研究分担者 波多野 悦朗 京都大学医学研究科講師

研究要旨：肝癌治療効果判定基準では治療開始後3ヶ月時点におけるTEを評価し治療効果の総合評価としている。しかし、早期のソラフェニブ導入による治療効果を期待するためには、肝動脈塞栓化学療法(TACE)不応例をできるだけ早期に診断する必要がある。TACE1週間後におけるリピオドールの集積と3ヶ月後の標的結節治療効果度(TE)との関連を検討した。TACE1週間後TE2(腫瘍壊死効果50%未満)と評価された45結節は、3ヶ月後TE1(25%以上増大):19結節, TE2:24結節, TE3:2結節であった。総合評価は、TACE1週間後TE2を含む24例中、PD20例, SD4例で、CR, PR例は認めなかった。TACE1週間後のリピオドールの集積が不良な場合、3ヶ月後のTEや総合評価は不良である。TACE1週間後TEは、TACE不応早期診断に有用で、早期のソラフェニブ導入の指標となる。

A. 研究目的

再発肝癌に対する治療法として肝動脈塞栓化学療法(TACE)が選択され、TACEの効果不良(不応)例に対しては、後治療としてソラフェニブを選択することが可能である。現在、肝癌治療効果判定基準では治療開始後3ヶ月時点における標的結節治療効果度(TE)を評価し治療効果の総合評価としている。しかし、早期のソラフェニブ導入による治療効果を期待するためには、TACE不応例をできるだけ早期に診断する必要がある。

リピオドールを使用したTACEにおいて、TACE1週間後におけるリピオドールの集積と3ヶ月後のTEとの関連を検討する。

B. 研究方法

2009年6月1日から2009年12月31日までに当科でTACEを施行した80例の内、評価対象画像がない10例、PEITまたはRFAを併施した10例およびソラフェニブを投与した1例、塞栓を行なわなかった4

例、epirubicinの代わりにcisplatinを用いた1例を除く54例、119結節を対象に検討した。1週間後の効果判定は、腫瘍壊死効果と同様に、TACE1週間後の単純CTにおけるリピオドールの集積で行なった。

(倫理面への配慮)

研究対処者には研究目的での臨床情報の利用に広く同意を得ており、本研究は京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会での審査を受け承認されている

(E-1071)。

C. 研究結果

総合評価は、CR, PR, SD, PDがそれぞれ11, 1, 5, 37例であった。TACE1週間後TE2と評価された45結節は、3ヶ月後には19結節がTE1, 24結節がTE2と評価され、TE3は2結節のみであり、TE4と評価された結節は認められなかった。また、総合評価に関しては、TACE1週間後TE2を含む24例の内、PDが20例, SDが4例であり、CR, PR例は認められなかった。