

Table 2 Relationship between early TE and TE after TACE

Number of tumors	TE (3 months)				Total
	1	2	3	4	
Early TE (1 week)					
2	19	24	2	0	45
3	9	8	3	14	34
4	4	3	1	32	40
Total	32	35	6	46	119

TE tumor effect

Table 3 Relationship between early TE and overall evaluation

Number of patients	Overall evaluation				Total
	PD	SD	PR	CR	
Early TE (1 week)					
2	20	4	0	0	24
3	8	0	1	6	15
4	9	1	0	5	15
Total	37	5	1	11	54

TE tumor effect, PD progressive disease, SD stable disease, PR partial response, CR complete response

D. 考察

これまで、TACE不応例の自然経過、予後、治療方針は確立されていなかった。TACE不応の定義は肝癌診療マニュアルでとりあげられているものの再考の余地がある。一方、不十分なTACE後には、VEGFをはじめとするgrowth factorが誘導される。以上より、不十分なTACE後早期にTACE不応と診断し、ソラフェニブをはじめとする治療法を選択することは意義深いと考えられる。今後、1週後治療効果判定を用いた集学的治療の確立が期待される。

E. 結論

TACE 1週後のリピオドールの集積が不良な場合、3ヵ月後のTEや総合評価は不良である。TACE 1週後のTEは、TACE不応早期診断に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamanaka K, Hatano E, Kitamura K, Kida T, Ishii T, Machimoto T, Taura K, Yasuchika K, Isoda H, Shibata T, and Uemoto S. Early evaluation of transcatheter chemoembolization-refractory hepatocellular carcinoma J Gastroenterology Mar 47(3):343-346, 2012
2. Nakamura K, Hatano E, Narita M, Miyagawa-Hayashino A, Koyama Y, Nagata H, Iwaisako K, Taura K, and Uemoto S. Sorafenib attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rat through suppression of JNK and MMP-9. J Hepatol 57(5):1037-43, 2012

2. 学会発表

1. 中村公治郎、波多野悦朗、小山幸法、長田博光、成田匡大、石井隆道、田浦康二郎、上本伸二 ラットSinusoidal Obstruction SyndromeモデルにおけるSorafenibの影響 第112回日本外科学会2012年4月14日 千葉
2. 井口公太、波多野悦朗、山中健也、中村公治郎、成田匡大、長田博光、石井隆道、田浦康二郎、上本伸二 肝細胞癌患者における術後早期肝不全と再発に関する検討 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会2012年6月1日大阪
3. 石井隆道、波多野悦朗、田浦康二郎、水野知行、河合知善、福土将秀、桂敏也、上本伸二透析中の肝細胞癌患者に

対するソラフェニブ療法による安全性および血中濃度についての検討
第48回日本肝臓学会総会2012年6月7日
日金沢

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 |

初回治療例における非 B 非 C 肝癌の臨床的特徴
-初回治療後の生命予後の比較検討-

研究分担者:佐々木裕 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学
研究協力者:田中基彦 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学

研究要旨:近年の肝発癌の特徴はHBs抗原陰性、HCV抗体陰性例が増加していることであり、当科でもインスリン抵抗性症候群との関連を含めて、非 B 非 C 型肝癌(NBNC 肝癌)の臨床的特徴をこれまで明らかにしてきた。初回治療後の予後の検討では、NBNC 肝癌は HCV 肝癌に比べて有意に予後が悪く、とりわけ Stage IV では NBNC 肝癌は HBV 肝癌と共に、HCV 肝癌に比べ有意に予後が不良であった。このような臨床的特徴から、NBNC 肝癌の早期発見のためのサーベランス体制の確立が必要と考えられた。

A. 研究の背景と目的

近年の肝発癌の特徴としては、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性例が増加していることであり、高インスリン血症症候群との関連の深い NASH からの発症の増加が示唆されている。そこで当科の肝癌症例において、インスリン抵抗性症候群との関連を含めて、非 B 非 C 型肝癌(NBNC 肝癌)の臨床的特徴を検討した。今回、2006 年 1 月から 2012 年 12 月における当科における初回治療肝細胞癌患者 553 例(男性 368 例、女性 185 例、平均年齢 69.1 ± 9.2 歳)を対象として解析した。

B. 研究方法

まず 553 症例を HBs 抗原陽性肝癌(HBV 肝癌)、HCV 抗体陽性肝癌(HCV 肝癌)、両者陰性で自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変などの他の肝障害の原因が明らかでないものを除いた例を非 B 非 C(NBNC)肝癌として分類した。そのうえで、臨床的特徴を検討した。

本研究に先立ち患者さんに十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た。また全症例は匿名化し、また患者情報とプライバシーの管理を厳重に行った。研究内容については、熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

553 症例の成因別内訳は、HBV 肝癌 83 例(15.0%)、HCV 肝癌 344 例(62.2%)、HBV+HCV 肝癌 8 例(1.4%)、NBNC 肝癌 106 例(19.2%)、その他 12 例(2.2%)であった。また“その他の”基礎疾患として、糖原病 1 例、Budd-chiari 症候群 1 例、AIH 1 例、AIH+

PBC 1 例、PBC 7 例が挙げられた。一方、NBNC 肝癌 106 例の基礎疾患としては、NASH 16 例(15.1%)、アルコール性 53 例(50.0%) 原因不明 37 例(34.9%)であった。なお、NASH に関しては組織学的診断例に加え、以下の 3 つの基準を満たす症例を臨床学的疑診例として含めた。1)エタノール摂取1日 20gr 以下、2)肝障害をきたすほかの原因が明らかでない、3) 肥満、メタボリック症候群、糖尿病の合併。

患者背景を成因別に検討すると、HBV 肝癌の平均年齢は 62.0 ± 9.4 歳で、HCV 肝癌(70.4 ± 8.6 歳)や NBNC 肝癌(70.2 ± 8.9 歳)に比べて有意に若年であった。肝癌進行度については、NBNC 肝癌は HCV 肝癌に比べ有意に進行していた。また最大腫瘍径についても、NBNC 肝癌が HBV 肝癌や HCV 肝癌に比べ有意に大きいことが判明した。加えて、HBc 抗体陽性率は、HCV 肝癌が NBNC 肝癌に比べ有意に高率であった。そのほか、性差、肝予備能について有意差は認めなかった。飲酒量に関しては、NBNC 肝癌で HBV 肝癌、HCV 肝癌に比べ有意に高値であった。

成因別の臨床検査値については、 γ -GTP 値は、HCV 肝癌に比べ、HBV 肝癌、NBNC 肝癌で有意に高値を示し、血小板数は逆に HCV 肝癌で有意な低値を示した。糖代謝との関連では、FBS や HbA1c は、NBNC 肝癌で HCV 肝癌に比べ有意に高値を示したが、IRI、HOMA-IR、BMI については各群間で有意差は認めなかった。一方、腫瘍マーカーに関しては、AFP 値、PIVKaII 値ともに NBNC 肝癌で

HCV 肝癌に比べ有意に高値であった。

成因別に糖尿病、高血圧、脂質異常症の合併頻度を見ると HBV 肝癌ではそれぞれ、25.3%、30.1%、2.4%例、HCV 肝癌では 27.3%、43.9%、2.9%、NBNC 肝癌では 50.3%、45.3%、12.3%であった。即ち、糖尿病と脂質異常症に関しては NBNC 肝癌がほかの成因の肝癌に比べ有意に合併頻度が高く、高血圧では HCV 肝癌、NBNC 肝癌で HCV 肝癌に比べ有意に合併頻度が高値であった。

成因による生存期間の相違を検討した。具体的には、HBV 肝癌 83 例、HCV 肝癌 344 例、NBNC 肝癌 106 例、計 530 例を対象に、Overall survival(OS)、Median survival time(MST)を比較すると、NBNC 肝癌は HCV 肝癌に比べて有意に OS(予後)が悪かったが、HBV 肝癌との間には有意差は認められなかった。さらに NBNC 肝癌を、アルコール性とそれ以外に分類したが、OS には有意差は認められなかった。また MST は全体では 1694 日、HCV 肝癌は 1690 日、NBNC 肝癌は 1432 日であった。次に Stage 別で生存曲線を比較検討すると、Stage I~III では、成因による OS には有意差は認められなかった。一方、Stage IV では NBNC 肝癌ならびに HBV 肝癌は、HCV 肝癌に比べ有意に予後が不良であった。

D. 考察

NBNC 肝癌は HCV 肝癌に比べ有意に進行しており、また最大腫瘍径についても、NBNC 肝癌が HBV 肝癌や HCV 肝癌に比べ有意に大きいことが明らかになった。その原因の一つとして、NBNC 肝癌の分子基盤が明らかになっていないことが挙げられる。即ち、HBV 肝癌や HCV 肝癌では、ウイルス性慢性肝疾患を前癌状態として捉え、それらを高危険群として厳重な経過観察が行われている。一方、前述のように NBNC 肝癌の前癌状態が未だ解明されておらず、サーベランス法も確立していない。そのことが発見時に腫瘍径が大きく、また進行度が高いことに関連していると考えられる。また、今回の検討からは、NBNC 肝癌は HCV 肝癌に比べて有意に予後が悪く、とりわけ Stage IV では NBNC 肝癌は、HCV 肝癌に比べ有意に予後が不良であることが明らかになった。このことは NBNC 肝癌、あるいは非癌部の生物学的特性が、HBV 肝癌や HCV 肝癌のそ

れらとは異なっている可能性があり、NBNC 肝癌の分子基盤の解明が待望される。

E. 結論

NBNC 肝癌の臨床的な特徴より、肝発癌のスクリーニング法の確立に加え、一次予防としての生活習慣の改善の啓発も急務であると考えた。

G. 研究発表(2012/4/1~2013/3/31 発表)

1.論文発表

- 1) Watanabe T, Sasaki Y, et al.(9 人中 8 番目)
Higher-order chromatin regulation and differential gene expression in the human tumor necrosis factor/lemphtoxin locus in hepatocellular carcinoma cells.
Mol Cell Biol 32:1529-1541,2012
- 2) Kawaguchi T, Sasaki Y, et al.(13 人中 9 番目).
Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study.
J Gastroenterology 47:1342-1351, 2012

2.学会発表

- 1) 山添太士、佐々木 裕、桑 昭苑
胚性幹細胞から肝細胞への分化誘導における細胞外基質の役割 ワークショップ 4 「肝再生医療への展望」
第 98 回日本消化器病学会総会
2012 年 4 月 19 日、東京
- 2) 渡邊丈久、石原 宏、中尾光善、佐々木 裕
肝炎・肝細胞癌誘導因子である LTβ の時空間的な発現制御メカニズムの解析 ワークショップ 25「最新の遺伝子研究からみた肝臓病の現状と個別化医療への展望」
第 48 回日本肝臓学会総会
2012 年 6 月 7 日、金沢
- 3) 直江秀昭、田中基彦、佐々木 裕

酸化ストレスに対する肝細胞癌の細胞死
抵抗性の検討 パネルディスカッション 5
「消化器癌と酸化ストレス」
第 54 回日本消化器病学会大会
2012 年 10 月 10 日、神戸

- 4) 瀬戸山博子、田中基彦、佐々木 裕
アルブミンの構造的・機能的変化からみた
C 型肝硬変における分岐鎖アミノ酸治療の
意義 ワークショップ 6
「病態栄養からみた肝・胆・膵疾患－治療
への応用－」
第 54 回日本消化器病学会大会
2012 年 10 月 10 日、神戸

H.知的財産権の出願・登録状況

3.その他

チトクロームCの定量による非アルコール性
脂肪性肝炎の非侵襲的な検査方法
(PCT/JP2007/057779) (特許出願中)

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(平成24年度)

進行肝細胞癌に対するリザーバー肝動注化学療法の成績と
予後因子に関する検討

研究分担者 相方 浩 広島大学病院消化器・代謝内科 講師

研究要旨：進行肝細胞癌に対するリザーバー肝動注化学療法の成績について検討した。Child Pugh score 7以下の奏効例は、非奏効例に比べ、有意に予後は改善された。予後因子として、多変量解析では、奏効の有無、肝外転移の有無と肝予備能因子が、上位の独立予後因子として特に重要であった。今後、標準治療であるソラフェニブと肝動注化学療法との位置づけについて、各因子別の層別解析による検討が必要と思われた。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対するリザーバー肝動注化学療法の治療成績と予後因子について検討した。

B. 研究方法

対象は、脈管侵襲陽性あるいはTACE不応の進行肝細胞癌に対して、リザーバーカテーテルシステムによる肝動注化学療法として、IFN α 全身投与と5FU肝動注の併用療法(IFN/5FU)またはlow dose FP療法を行った249例。奏効率、生存率およびこれらに寄与する因子について解析した。

尚、本研究は、いずれもヘルシンキ宣言を遵守して行われた。

C. 研究結果

全体では、奏効率 27.3%、生存期間中央値 8.2ヶ月であった。Child Pugh score 別(5/6, 7, 8/9点)には、奏効率は、

それぞれ、31, 28, 14%であった。また、生存期間中央値は、それぞれ、9.7, 6.3, 3.9ヶ月と、score別に層別化された。さらに、Child Pugh score 7以下の症例では、奏効例は、非奏効例に比し、有意な生命予後の改善がみられた。一方、8, 9点症例では、奏効率は低下し、奏効例と非奏効例の予後の差もみられなかった。

生存に寄与する独立因子として、奏効有り、AFP値<1000ng/ml、PS0/1、肝外転移無し、Child Pugh score 7点以下、後治療有りが抽出された。

D. 考察

5FUをbaseとしたリザーバー肝動注化学療法(IFN/5FU, lowdose FP)では、Child Pugh score (5/6, 7, 8/9点)別に予後は層別化され、Child Pugh score 7点以下の症例であれば、奏効例の生命予後の改善が期待できる。進行肝癌に対する標

準治療であるソラフェニブもまた、肝予備能別に予後が層別化されることが報告されており、今後、肝動注療法との進行肝癌治療における位置づけについて、肝予備能、肝外転移の有無などの各因子別の層別解析が必要と思われる。

E. 結論

進行肝細胞癌に対するリザーバー肝動注化学療法では、肝予備能別に予後は層別化され、Child Pugh score 7点以下の奏効例は、有意な生命予後改善効果が得られる。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Ishikawa M, Kakizawa H, Hieda M, Toyota N, Katamura Y, Aikata H, Chayama K, Awai K. Long-term outcomes of hepatic arterial port implantation using a coaxial microcatheter system in 176 patients with hepatocellular carcinoma. *Hiroshima J Med Sci*. 2012 Mar.

・ Miki D, Ochi H, Hayes CN, Aikata H, Chayama K.

Hepatocellular carcinoma: towards personalized medicine. *Cancer Sci*. 2012 May.

・ Honda Y, Kimura T, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Nakahara T, Naeshiro N, Ono A, Miyaki D, Nagaoki Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Ishikawa M, Kakizawa H, Kenjo M, Takahashi S, Awai K, Nagata Y, Chayama K

Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec 7.

・ Miyaki D, Aikata H, Honda Y, Naeshiro N, Nakahara T, Tanaka M, Nagaoki Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Takahashi S, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Chayama K.

Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh classification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec.

・ Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, Nakahara T, Naeshiro N, Tanaka M, Honda Y, Miyaki D, Nagaoki Y, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Chayama K.

Evaluation of the mRECIST and α -fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced-hepatocellular-carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncology*. 2012

2. 学会発表

・ 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰
肝外転移合併肝細胞癌に対するソラフェニブと全身/動注化学療法の成績からみた治療戦略

第98回日本消化器病学会総会
東京都 平成24年4月19日

・ 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰
進行肝細胞癌に対するソラフェニブの成績～HAIC不応例に対するソラフェニブの予後改善効果を含めて～

第48回日本肝臓学会総会
金沢市 平成24年6月7日

・ 相方 浩, 宮木大輔, 河岡友和, 本田洋士, 中原隆志, 苗代典昭, 田中未央, 長沖祐子, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高橋祥一, 茶山一彰
進行肝細胞癌に対する5FU系薬剤をbaseとした肝動注/全身化学療法の成績とソラフェニブ治療の位置づけ

第48回日本肝臓学会総会
金沢市 平成24年6月7日

・ 宮木大輔, 相方 浩, 苗代典昭, 中原隆志, 田中未央, 本田洋士, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高橋祥一, 茶山一彰
切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法におけるIFN/5FU併用療法とlow dose FP療法の比較

第48回日本肝臓学会総会
金沢市 平成24年6月7日

・ 本田洋士, 相方 浩, 茶山一彰
肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術と定位放射線療法

第48回日本肝臓学会総会
金沢市 平成24年6月7日

・ 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰

ソラフェニブ治療におけるmRECIST判定と
AFP推移による予後予測の有用性

第48回日本肝癌研究会

金沢市 平成24年7月20日

・宮木大輔, 相方 浩, 苗代典昭, 本田洋士, 中原隆志, 田中未央, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 脇 浩司, 平松 憲, 高橋祥一, 茶山一彰
切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法
の肝予備能からみた治療成績

第48回日本肝癌研究会

金沢市 平成24年7月20日

・本田洋士, 相方 浩, 小林知樹, 福原崇之, 柁木慶一, 大野敦司, 苗代典昭, 中原隆志, 宮木大輔, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松憲, 木村智樹, 権力雅浩, 高橋祥一, 永田 靖, 茶山一彰

多血、単発、小肝細胞癌に対するTACE併用定
位放射線療法の治療成績～TACE単独療法と
の比較～

第48回日本肝癌研究会

金沢市 平成24年7月20日

・児玉英章, 相方 浩, 苗代典昭, 宮木大輔, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 高橋祥一, 茶山一彰

Vp, 34合併肝細胞癌に対する肝動注化学療法
における食道静脈瘤の臨床経過

第19回日本門脈圧亢進症学会総会

東京都 平成24年9月7日

・Takaki S, Aikata H, Kawaoka T, Takahashi S, Chayama K

Risk Factor For Progression To The Hcc And
Occurrence Of De Novo Hcc Of The Low
Intense Nodules With Gd-Eob-Dtpa Enhanced
Mri In The Chronic Liver Disease.

International Liver Cancer
Association(ILCA)

ベルリン 平成24年9月13日

・三木大樹, 越智秀典, Nelson Hayes, 阿部弘美, 相方 浩, 池田健次, 熊田博光, 豊田成司, 角田達彦, 久保充明, 中村祐輔, 鎌谷直之, 茶山一彰

肝癌のゲノム網羅的関連解析

第71回日本癌学会学術総会

札幌市 平成24年9月20日

・Honda Y, Kimura Y, Aikata H, Nakahara T, Naeshiro N, Miyaki D, Nagaoki Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Ishikawa M, Kakizawa H, Kenjo M, Awai K, Nagata Y, Chayama K

Pilot study of stereotactic body radiation
therapy combined with transcatheter
arterial chemoembolization for small
hepatocellular carcinoma

AASLD2012

Boston 平成24年11月9日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

平成24年度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

進行肝細胞癌に対する鉄代謝からみた肝動注化学療法の有用性の研究
研究分担者 山崎 隆弘 山口大学医学部附属病院 光学医療診療部・准教授

研究要旨：進行肝癌に対する肝動注化学療法において血清トランスフェリン正常値未満症例は、奏功ならびに予後も有意に悪く、独立した予後不良因子である。

A. 研究目的

我々は、進行肝細胞癌(進行肝癌)に対する鉄キレート剤(deferoxamine, DFO)の有用性を報告しており、鉄制御が肝癌治療には重要と考えている。血清トランスフェリン(Tf)は、鉄代謝の生理的キレートであることから、Tfが予後予測因子となり得るかを検討した。

B. 研究方法

1997年7月から2012年6月までに当科で施行した肝動注化学療法(HAIC)130例中のTfを測定し得た44例の進行肝癌を対象とした。レジメンはLow-dose FP関連療法である。

(倫理面への配慮)

山口大学医学部附属病院 医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の審査承諾を得ている。

C. 研究結果

44例の生存率では1/2/3年でそれぞれ36.4/18.2/8.5%であり、MSTは7.0ヵ月であった。Tf正常下限値190mg/dLをcut offとした検討では、Tf高値が有意に予後

良好であり(Tf<190mg/dL, MST4.9ヵ月; Tf≥190mg/dL, MST12.0ヵ月)、多変量解析にてChild-Pugh B[hazard ratio (HR) 1.956, P = 0.039]とTf≥190 mg/dLが独立した予後予測因子であった(HR 0.282, P = 0.001)。さらに奏功率においても有意差を認めた(Tf<190mg/dL, 奏功率0%; Tf≥190mg/dL, 46.9%; P <0.001)。

D. 考察

Tfはnon-transferrin-bound iron (NTBI)と相関しており、NTBIはROSとも関連する。すなわち、Tf低値例はROSが増加していることが想定され、予後増悪につながるものと考えられる。

E. 結論

TfはHAICにおける有用な予後予測因子であることが示唆された。現在、前向き検討を行っている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, et al.
Effect of transcatheter arterial

infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma.

J Gastroenterol 47: 715-722, 2012.

Okita K, Yamasaki T, Hamabe S, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with pegylated interferon α -2b for advanced hepatocellular carcinoma.

Hepatogastroenterology 59, 533-537, 2012.

Koda M, Murawaki Y, Hirook Y, Mikiya Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, Joko K, Sato S, Tamaki K, Yamasaki T, Shibata H, Shimoe T, Matsuda T, Toshikuni N, Fujioka S, Ohmoto K, Nakamura S, Kariyama K, Aikata H, Kobayashi Y, Tsutsui A. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16346 treated nodules in 13283 patients.

Hepatol Res 42:1058-1064, 2012.

Saeki I, Terai T, Fujisawa K, Takami T, Yamamoto N, Matsumoto T, Hirose Y, Murata Y, Yamasaki T, Sakaida I. Bortezomib induces tumor-specific cell death and growth inhibition in hepatocellular carcinoma and improves liver fibrosis.

J Gastroenterol 2012 Sep 26.

Yamasaki T, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. Hepatol Res 42, 340-348, 2012.

2. 学会発表

山本直樹, 山崎隆弘, 廣瀬恵一, 佐伯一成, 前田雅喜, 高見太郎, 藤澤浩一, 寺井崇二, 坂井田 功.

肝細胞癌治療に対する鉄キレート剤の新規治療薬としての可能性.

第48回日本肝臓学会総会(ワークショップ), 金沢, 2012.

山崎隆弘, 浦田洋平, 坂井田 功.

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の問題点を克服する鉄キレート剤治療.

JDDW2012(シンポジウム), 神戸, 2012.

佐伯一成, 山崎隆弘, 浦田洋平, 寺井崇二, 坂井田 功.

進行肝癌の治療のバラダイムシフト

-肝動注化学療法から鉄キレート剤治療.

第98回日本消化器病学会中国支部例会(シンポジウム), 宇部, 2012.

浦田洋平, 山崎隆弘, 在津潤一, 日高 勲, 石川 剛, 土屋昌子, 内田耕一, 寺井崇二, 坂井田 功.

当科における肝細胞癌に対するsorafenibの治療成績.

第98回日本消化器病学会総会，東京，2012.

坂井田 功，山崎隆弘，佐伯一成，山本直樹，内田耕一，寺井崇二.

進行肝細胞癌に対する新規肝動注化学療法—鉄キレート剤を用いて.

第109回日本内科学会総会，京都，2012.

在津潤一，山崎隆弘，坂井田 功.

血清トランスフェリンは，進行肝細胞癌における肝動注化学療法の予後予測マーカーとなりうる.

第48回日本肝臓学会総会，金沢，2012.

浦田洋平，山崎隆弘，佐伯一成，日高勲，石川 剛，内田耕一，寺井崇二，坂井田 功.

肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の問題点の検証-とくに肝予備能と病勢制御に着目して.

第48回日本肝臓学会，金沢，2012.

丸本美穂，丸本芳雄，佐伯一成，浦田洋平，日高 勲，石川 剛，内田耕一，寺井崇二，山崎隆弘，坂井田 功.

切除不能進行肝内胆管癌に対する塩酸ゲムシタビン併用動注化学療法の有用性の検討.

第48回日本肝臓学会，金沢，2012.

Terai S, Fujisawa K, Hirose Y, Nishio Y, Matsumoto T, Kuwashiro S, Oishi T, Saeki I, Yamasaki T, Furutani-Seiki

M, Isao Sakaida I.

Establishment of evaluation system for re-vascularization of regenerative fin using Fli-Gfp Tg medaka fish.

Sixth ILCA Annual Conference, Berlin, 2012.

Saeki I, Terai T, Fujisawa K, Takami T, Yamamoto N, Matsumoto T, Hirose Y, Yamasaki T, Sakaida I.

Bortezomib induces tumor-specific cell death and growth inhibition in hepatocellular carcinoma and improves liver fibrosis.

Sixth ILCA Annual Conference, Berlin, 2012.

Yamasaki T, Zaitzu J, Saeki I, Harima Y, Urata Y, Takami T, Yamamoto N, Uchida K, Terai S, Sakaida I.

Serum transferrin is an independent pre-treatment prognostic predictor for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma.

Sixth ILCA Annual Conference, Berlin, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

IWA-H24021, 特願 2012-243488

ソラフェニブの副作用低減剤

出願日 2012/11/5 (申請中)

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

肝細胞癌に対するソラフェニブの早期治療効果判定に関する研究

研究分担者 金井 文彦

研究要旨： 肝細胞癌に対するソラフェニブの早期治療効果判定における血流評価を加味した抗腫瘍効果判定基準（EASL criteria, modified RECIST）を検証し、有用性を示した。

A. 研究目的

肝細胞癌においてソラフェニブは治療開始早期に腫瘍の血流が低下することが知られている。我々は血流評価を加味した抗腫瘍効果判定基準であるEASL、およびmRECISTの有用性について検証を行った。

B. 研究方法

当科にておいて2009年5月から2012年1月までに肝細胞癌に対してソラフェニブを開始した症例のうち、1) AASLDガイドラインに基づく肝細胞癌の診断、2) ECOG-PS 0または1、3) Child-Pugh A、4) 治療開始前（3週間以内）および治療開始早期（4～6週間）のDynamic CT評価を満たす49例を対象とした。2名の肝細胞癌を専門とする医師により読影を行いRECIST、EASL、mRECISTによる治療効果判定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は日常臨床の後向き研究である。ソラフェニブを開始する際は、十分なインフォームドコンセントを行った。

C. 研究結果

早期治療効果判定におけるOR（CR+PR）SD、PDの割合は、RECISTでそれぞれ2%、71%、27%、EASLでそれぞれ15%、56%、27%、mRECISTでそれぞれ15%、58%、27%であった。EASLおよびmRECISTのORの症例はすべて一致した。EASLおよびmRECISTのOR症例は、SD症例に比べ有意に生存期間が長かった（ $P=0.033$ および $P=0.028$ ）。RECISTにおけるSD症例のうちEASLおよびmRECISTでのOR症例はSD症例と比べ有意に前生存期間が長かった（ $P=0.048$ ）。

D. 考察

肝細胞癌に対するソラフェニブにおいて治療開始早期に腫瘍の血流が低下するとの報告や、全治療期間におけるRECISTとmRECISTを比較した報告はあるが、早期治療効果判定としてRECIST、EASL、mRECISTを比較した初めて報告である。ソラフェニブには幅広い副作用があり、早期に治療効果判定を行うことは患者のQOL向上に少なからず寄与すると考える。

E. 結論

血流評価を加味した抗腫瘍効果判定基準はソラフェニブの早期治療効果判定に有用である。加えて mRECIST は EASL より簡便である。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Hepatol Int. 2013 in press

Initial response to sorafenib by using enhancement criteria in patients with hepatocellular carcinoma

Ogasawara S, Kanai F, Ooka Y, Motoyama T, Suzuki E, Tawada A, Chiba T, Yokosuka O

2. 学会発表

第20回日本消化器関連学会週間

2012年10月13日 (土)

ワークショップ24 消化器癌治療における分子標的薬の位置づけ 進行肝細胞癌治療におけるソラフェニブの現状と問題点

小笠原 定久, 金井 文彦, 横須賀 収

2012年10月10日 (水) ポスターセッション (肝P-230)

進行肝細胞癌におけるソラフェニブPD後の治療戦略

小笠原 定久, 金井 文彦, 横須賀 収

第48回日本肝臓学会総会2012年6月7日 (木) ポスターセッション5 分子標的薬1 (PS-31)

肝内限局肝細胞癌に対する分子標的薬の導入の意義ー肝動脈化学塞栓術後早期再発症例に対するソラフェニブ導入の検討

小笠原 定久, 金井 文彦, 横須賀 収

第98回日本消化器病学会総会 2012年4月20日 (金)

シンポジウム4 肝細胞癌集学的利用の現状と再発予防

進行肝細胞癌治療における分子標的薬治療の位置づけと問題点

小笠原 定久, 金井 文彦, 横須賀 収

The 22nd conference of the AsianPacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012 2012年2月16日～19日

PP15-003

Early Prediction of Response to Sorafenib in Patients with

Hepatocellular Carcinoma

Ogasawara S, Motoyama T, Ooka Y, Chiba T, Kanai F and Yokosuka O

H. 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

なし

厚生労働省がん研究助成金

「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

「バイオマーカーによる進行肝細胞癌に対するソラフェニブの効果判定」

分担研究者：泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長

研究要旨：国際的大規模試験が行われたが進行肝細胞癌に対するソラフェニブによる治療を予測できる指標がなく、stable disease(SD)を評価することが困難である。既存の腫瘍マーカー特に α フェトプロテイン(AFP)は早期の低下率から予後を予測できるが、治療前にAFPが正常値の症例が存在しSDの判断に難渋する例がある。血中 VEGF は肝動脈塞栓術後の予後予測マーカーになることが知られているため、ソラフェニブ投与後の予後判定に用いることができるか否かについて解析した。ソラフェニブ投与 2 から 4 週間目に血中 VEGF は 8 割の症例で増加したが、これはソラフェニブによる阻血効果と関連していた。しかし、8 週目以降に低下する症例では、その後の全生存率(overall survival)が長く、SD が得られる例が多かった。投与前と 8 週目を比較して、低下がみられた例では増加した例よりも有意に OS が長く、time to progression の延長が認められた。血中 VEGF がソラフェニブの効果を反映するバイオマーカーになり得る可能性が考えられた。

A. 研究目的

分子標的治療薬であるソラフェニブが進行したステージの肝細胞癌の治療薬として用いられているが、その効果を判断できるバイオマーカーが存在しない。治療開始 2 週目と 4 週目の α フェトプロテイン(AFP)比が 1.2 倍以上に上昇しない例では、生命予後の改善が得られることを報告してきたが、治療前にAFPが正常値である例が 30%にみられる。これらの症例では AFP が治療の指標として用いることができないため、臨床的に有用な新たなバイオマーカーが必要である。今回、われわれは血中 VEGF の推移を測定し、ソラフェニブ治療のバイオマーカーになり得るか否かについて解析した。

B. 研究方法

(1) 2009 年 6 月から当院でソラフェニブ内服によって治療を行った 116 例を対象にした。治療開始後 2 週、4 週間目に AFP と PIVKA II を測定した。ソラフェニブ内服開始後 4 週目と 8 週目に造影 CT スキャンを行い、腫

瘍縮小効果を判定する RECIST 基準(version 1.1)による判定との関連を検討した。

(2) さらに血清 VEGF の値を 2 週、4 週、8 週、12 週で想定し、これと腫瘍に対する効果との関連性を検討した。VEGF 値と全生存率(OD)、time to progression を解析した。また、VEGF の反応性と AFP の反応性の両者にて、生命予後との関連性について解析した。

C. 研究結果

(1) 4 週目の血中 AFP の比の中央値が 1.2 であったため、1.2 以上であった例を高 AFP 群、1.2 未満であった例を低 AFP 群に分類したところ、低 AFP 群では time to progression が有意に長く、全生存率(OD)が長い傾向がみられた(図 1)。

(2) OIVKA II でも同様の解析を行った。4 週目の PIVKA II 比の中央値は 4.0 であったため、これで TTP と OS を比較したが、有意差はみられなかった。PIVKA II はソラフェニブ投与早期に上昇する例が多く、阻血効果と関連していた。

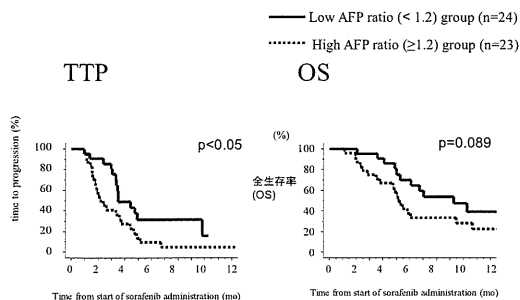


図 1. 4 週目の AFP 値が 1.2 未満であった例と 1.2 以上の症例の time to progression と全生存率 (OS) の比較

- (3) ソラフェニブ投与前の AFP 値の解析では、30%の症例が AFP が正常値であった。このような症例では、ソラフェニブの治療効果を AFP 値で判定することが困難と考えられる。
- (4) ソラフェニブ投与後の血清 VEGF 濃度の推移を解析した。74.6%の症例で 4 週間以内に血中 VEGF 値の上昇がみられ、この上昇がソラフェニブ投与後の阻血効果と関連していると考えられた。
- (5) それ以降の血清 VEGF 値は 8 週で低下する例が多く、12 週目まで持続して低下をしめす例もみられた (図 2)。

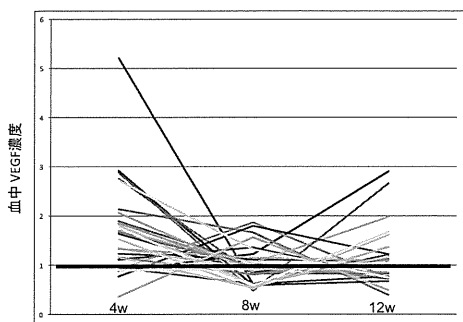


図 2. ソラフェニブ投与後の血中 VEGF 濃度の推移

- (6) 投与 8 週目の VEGF が低下した例を VEGF 低下例として、低下しなかった例と背景を比較したが、有意な差がみられたものはなかった。
- (7) 8 週目以降に VEGF が低下した症例と、

低下がみられなかった例の全生存 (OS) を比較すると、VEGF 低下例の方が有意に OS の延長が認められた。また、AFP または VEGF の低下がみられた症例と、みられなかった症例で比較すると、低下例で有意に OS の延長が認められた (図 3)。

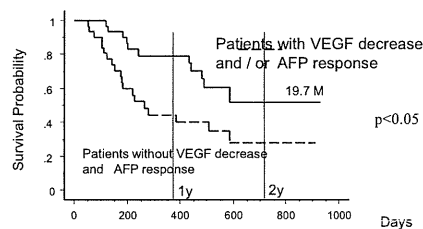


図 3. ソラフェニブ投与後に AFP の低下または VEGF の低下がみられた症例では、OS が有意に延長していた。

D. 考察

切除やラジオ波焼灼療法が不能な進行した肝細胞癌に対して、ソラフェニブ内服による治療を行うと、全生存率の改善がみられた。しかし、個々の症例での効果判定に有用なバイオマーカーが示されていない。Modified RECIST 基準で評価した腫瘍効果と生存率についても明らかになっていない。

臨床的に汎用されている既存の腫瘍マーカーが予後予測に用いることができるか否かについて解析した。AFP 値が治療開始後に 1.2 倍以下であった場合には、RECIST 基準で PD でない例が多く、TTP や OS の改善が認められた。PIVKA II は PR+SD も PD 群もいずれでも上昇しており、治療反応性を予測するマーカーとはならなかった。この理由は、ソラフェニブによって腫瘍の阻血効果がみられた場合に、低酸素状態になることによってビタミン K が欠乏状態になり、PIVKA II が上昇すると考えられている。したがって、PIVKA

II はソラフェニブの効果判定には適していないと考えられる。

しかし、ソラフェニブが投与されるような進行肝細胞癌でも3割はAFP値が正常値であるため、治療効果をAFPのみで判定することが困難である。そこで、VEGFがソラフェニブの効果を反映するバイオマーカーになり得るか否かについて解析した。4週でいったん上昇したVEGFは、その後低下する例がみられた。この一過性の上昇はソラフェニブによる阻血効果に関連した上昇と考えられた。しかし、8週目以降に低下する例では、OSの延長がみられた。AFPとVEGFを組み合わせることによって、ソラフェニブによってOSの延長が期待できる症例が判定できる可能性があると考えられた。

結論

治療開始前と2週、4週目のAFP値が1.2倍までにとどまった場合には、生命予後の改善が望めると考えられる。AFPが上昇しない例では、血清VEGFの8週目以降の低下例で生命予後改善効果がみられ、ソラフェニブ投与後の予後判定のバイオマーカーに用いることができる可能性が考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

(1) Higashi T, Izumi N et al. Demonstration of quality of care management using the Japanese liver cancer registry. ; the Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011;41:1208-15..

(2) Kuzuya T, Izumi N, et al. Early decrease in α -fetoprotein, but not des- γ -carboxy prothrombin, predicts sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011;81:251-8.

(3) Izumi N. Prediction and prevention of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42:226-32.

(4) Tsuchiya K, Izumi N. et al. Expression of keratin 19 is related to high recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Oncology* 2011;80:278-88.

2. 学会発表

1. 泉並木、第48回日本肝臓学会総会シンポジウム3 肝細胞癌の治療戦略 SY-2 肝細胞癌に対する内科的局所治療の進歩 金沢 2011.

2. 安井豊、土谷薫、泉並木. 第48回日本肝臓学会総会パネルディスカッション肝細胞癌画像診断の進歩 PD-3 肝腫瘍性病変のSonazoid造影超音波 Kupffer 相と悪性度および予後との関連性. 金沢 2011.

3. 朝比奈靖浩、土谷薫、泉並木. 第48回日本肝臓学会総会ワークショップ 12 WS12-8 肝細胞癌悪性度評価を考慮した治療アルゴリズムの有用性の検討 金沢 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究については予定なし。

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）
平成24年度分担研究報告書

進行肝細胞がんの治療選択 -特に門脈腫瘍浸潤例を中心として-

財団法人 佐々木研究所附属杏雲堂病院 消化器・肝臓内科 科長 小尾俊太郎

研究要旨：当科では、厚生労働科学研究費補助金の援助を頂き、進行肝細胞癌の治療法選択について臨床研究を行っている。動注化学療は、奏功の有無が予後を明瞭に規定することが知られている。5FUインターフェロン動注化学療法（n=845）例による奏効予測因子を解析した結果、腹水無，総ビリルビン<1.0，血小板数<12.5万であることが判明した。従ってこれらを満たす症例が、5FUインターフェロン動注化学療法の最も良い適応症例と思われる。

A. 研究目的

動注化学療法にて治療した切除不能進行肝細胞癌症例の有効性と安全性を解析する。さらに予後規定因子・効果予測因子を解析して最良の適応を検討する

B. 研究方法

（対象）2000年から2013年1月までにIFN併用5FU動注化学療法で治療した進行肝細胞癌。

（倫理面への配慮）

文書（当院倫理委員会承認）と口頭にて十分説明し承諾を得た。

C. 研究結果

治療効果は、Complete response (CR) 86例 (10%)，Partial response (PR) 188例 (22%)，Stable disease (SD) 214例 (25%)，Progress disease (PD) 357例 (43%)であった。奏効率は32%、生存期間中央値は6.5か月。全体の生存率は、6か月生存52%、1

年生存31%、2年生存13%であった。治療効果別の生存率を図4に示した。生存期間中央値はCR 27か月，PR 12か月，SD 5か月に対してPDではわずかに4か月であった。治療が奏効するか否かで、予後に格段の差を認めるのが動注化学療法の利点でもあり欠点でもある。そこで、インターフェロン5FU動注化学療法を施行した845例において、どのような症例が奏効するのか効果予測因子を治療前の臨床的パラメーターからロジスティック回帰を用いて解析した。その結果、T.Bil < 1mg/dl，GOT < 77 IU/l，血小板数 < $12.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，腹水無，PVTT有，遠隔転移無が効果予測因子となった。さらに予後規定因子について、コックス比例ハザードモデルを用いて解析すると、T.Bil > 1mg/dl，Alb < 3.4g/dl，GOT > 77 IU/l，AFP > 440ng/dl，PIVKA-II > 854 IU/l，HCV無，転移有，腹水有が予後規定因子で

あった。

D. 考察

当然ではあるが肝機能が保たれている症例が、奏効も期待できて生命予後も良い。一方、腹水のある症例は、奏効も期待できず生命予後も不良である。これらの症例は対症療法を行うべきであろう。よって動注化学療法は、比較的肝機能が保たれた門脈腫瘍浸潤症例で最も治療効果が期待できるといふ結果であった。IFN+5FU動注化学療法は、奏効するか否かで予後が格段に異なる。一方、Sorafenib (Nexavar[®]) は奏効率が低いけれども病勢制御率は高い。切除不能の門脈腫瘍浸潤を伴う進行肝細胞癌は、予後3-4か月の予後不良な病態である。各治療法の特性を生かし、動注化学療法を先行させ奏効が得られない症例は、Sorafenib (Nexavar[®]) で病勢を制御するのが最も患者を救う道と思われる。

E. 結論

両者の長所・短所を踏まえて使い分ける必要がある

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Systemic combination therapy of intravenous continuous 5-fluorouracil and subcutaneous pegylated interferon alfa-2a for advanced hepatocellular carcinoma.

Uchino K, Obi S, Tateishi R, Sato S, Kanda M, Sato T, Arano T, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T,

Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. *J Gastroenterol.* 2012 Oct;47(10):1152-9.

2) Increased activity of serum mitochondrial isoenzyme of creatine kinase in hepatocellular carcinoma patients predominantly with recurrence. Soroida Y, Ohkawa R, Nakagawa H, Satoh Y, Yoshida H, Kinoshita H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Shiina S, Sato T, Obi S, Hoshino T, Nagatomo R, Okubo S, Yokota H, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):330-6.

3) Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update. Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, Moriwaki H, Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y. *Hepatol Res.* 2012 Jun;42(6):523-542

4) Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors.

Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, Koike K.

Liver Int. 2012 Oct;32(9):1434-42.

2. 学会発表

1) ILCA 2012.9 Berlin

- 2) 日本消化器病学会 日本消化器病学会
雑誌 (0446-6586)109 巻 臨 増 大 会
PageA533 (2012. 09)
- 3) 日本肝臓学会 肝臓 (0451-4203) 53 巻
Suppl. 2 PageA569 (2012. 09) 肝臓 (0451-
4203) 53 巻 Suppl. 1 PageA145 (2012. 04)
- 4) 日本癌治療学会 日本癌治療学会誌
(0021-4671) 47 巻 3 号 Page839 (2012. 10)

- 5) 日本肝がん分子標的治療学会 2012. 6
箱根
- 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
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

肝細胞癌におけるフォリスタチン発現変化に関する研究

研究分担者 山本和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨： フォリスタチンは多くの臓器で発現している糖たんぱく質であり、アクチビンやTGF β サブファミリーと結合し、様々な癌の進展に関与している事が知られている。我々は、肝疾患患者血清中のフォリスタチン濃度を測定し、肝細胞癌患者で必ずしも発現が高いわけではないこと、血中濃度が高値の肝細胞癌患者は、予後が不良であることを明らかとした。これらの結果より、フォリスタチンは癌の診断マーカーとしてではなく、予後マーカーとして有用である可能性が考えられた。

A. 研究目的

今までに我々は肝細胞癌患者血清中の様々なサイトカインの発現を検討し、その臨床的有用性について明らかとしてきた。フォリスタチンは血管新生や転移、アポトーシスにかかわる因子として知られており、ラットに過剰発現させる、あるいは添加することにより、核酸合成を促進し、前癌病変発生に関与することが明らかとなっている。本研究では、ヒト肝疾患患者における、血清中のフォリスタチン量の臨床的有用性について検討することを目的とし、解析をすすめた。

B. 研究方法

肝疾患患者血清 162 サンプル（肝細胞癌 91、肝硬変 43、慢性肝炎 28）および健常人血清 16 サンプルにおける、フォリスタチン濃度を、ELISA 法にて測定した。

（倫理面への配慮）

この研究は、IRB の承認済みであり、対象患者より全て文章で同意を得て遂行している。連結可能匿名化を行い、発表時に個人情報漏洩しないよう配慮している。また、個人データは施錠可能な部屋にパスワードでロックしたファイルとして保管し、万全の管理体制のもと研究を行っている。

C. 研究結果

それぞれの対象集団のフォリスタチン濃度の中央値は、肝細胞癌患者（1168 pg/mL）、肝硬変（1606pg/mL）、慢性肝炎（1324pg/mL）、健常者（1661pg/mL）であった。肝細胞癌患者でのフォリスタチン濃度は、高齢、HCV 抗体陰性、腫瘍径が大、門脈腫瘍塞栓が存在する場合に高く、フォリスタチン高値の肝細胞癌患者の予後は低値の患者予後より明らかに不良であった（ $p < 0.005$ ）。