

#### D. 考察

フォリスタチンは肝細胞癌組織で発現増強しており、発癌や、癌の進展に関与していると想定されている。しかし健常者においても、フォリスタチンの血中濃度は様々であり、きわめて個人差が大きい。また、担癌患者と非担癌患者間で、濃度に有意差は認められないことより、血液中のフォリスタチンは、必ずしも肝細胞癌組織での発現の多寡のみを反映しているとは言えない。すなわち、フォリスタチン濃度と予後が関係していることは、発癌前のフォリスタチン濃度の個人差により、癌の進行が異なる可能性を示唆していると考えられる。また、進行肝細胞癌患者でフォリスタチンと予後との関係が顕著に認められており、従来より想定されている、癌由来のフォリスタチンも病期の進行に関与している事も示唆する結果であった。これらの検討より、血中フォリスタチン濃度は、2つの側面より捉えて解析してゆくことが必要であると考えられた。

#### E. 結論

血清中のフォリスタチン濃度は肝細胞癌患者の予後に関与しており、バイオマーカーとして有用であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1 Miyake Y, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Nouse K, Yamamoto K. Fulminant

hepatitis: Who survives without liver transplantation? *Hepatol Res.* 2012; 42(1):60-7.

- 2 Miyatake H, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura SI, Ohnishi H, Kuwaki K, Toshimori J, Hagihara H, Nouse K, Yamamoto K. Effect of Previous Interferon Treatment on Outcome After Curative Treatment for Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57(4):1092-101.
- 3 Tomoda T, Nouse K, Sakai A, Ouchida M, Kobayashi S, Miyahara K, Onishi H, Nakamura S, Yamamoto K, Shimizu K. Genetic risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus: a case control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(4):797-804.
- 4 Kinugasa H, Nouse K, Takeuchi Y, Yasunaka T, Onishi H, Nakamura SI, Shiraha H, Kuwaki K, Hagihara H, Ikeda F, Miyake Y, Takaki A, Yamamoto K. Risk factors for recurrence after transarterial chemoembolization for early-stage hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2012;47(4):421-6.
- 5 Tanaka S, Shiraha H, Nakanishi Y, Nishina S, Matsubara M, Horiguchi S, Takaoka N, Iwamuro M, Kataoka J, Kuwaki K, Hagihara H, Toshimori J, Ohnishi H, Takaki A, Nakamura S, Nouse K, Yagi T, Yamamoto K. Runt-related transcription factor 3 reverses epithelial-

- mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2012;131(11):2537-46.
- 6 Miyake Y, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Nouse K, Yamamoto K. SIRS score reflects clinical features of non-acetaminophen-related acute liver failure with hepatic coma. *Intern Med*. 2012;51(8):823-8.
- 7 Matsubara M, Shiraha H, Kataoka J, Iwamuro M, Horiguchi S, Nishina S, Takaoka N, Uemura M, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouse K, Yamamoto K. Des-γ-carboxyl prothrombin is associated with tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 ;27(10):1602-8.
- 8 Kobayashi S, Nouse K, Kinugasa H, Takeuchi Y, Tomoda T, Miyahara K, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Nakamura S, Ikeda F, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Clinical utility of serum fucosylated hemopexin in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2012 ;42(12):1184-95.
- 9 Nishimura M, Nouse K, Kariyama K, Wakuta A, Kishida M, Wada N, Higashi T, Yamamoto K. Safety and efficacy of radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama*. 2012;66(3):279-84.
- 10 Uchida D, Nouse K, Kato H, Tsutsumi K, Yamamoto K. A case of celiac artery dissection diagnosed with EUS. *Gastrointest Endosc*. 2012 ;76(2):424-5.
- 11 Ohnishi A, Miyake Y, Matsushita H, Matsumoto K, Takaki A, Yasunaka T, Koike K, Ikeda F, Shiraha H, Nouse K, Yamamoto K. Serum levels of soluble adhesion molecules as prognostic factors for acute liver failure. *Digestion*. 2012;86(2):122-8.
- 12 Takeuchi Y, Ikeda F, Moritou Y, Hagihara H, Yasunaka T, Kuwaki K, Miyake Y, Ohnishi H, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Nouse K, Yamamoto K. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol*. 2012 Aug 7. [Epub ahead of print].
2. 学会発表
- 1) 宮原孝治, 能祖一裕, 山本和秀 ソラフェニブ中止後の腫瘍進展に関する検討 第 6 回日本肝癌分子標的治療研究会 2012 年 6 月 神奈川
- 2) 半井明日香, 桑木健志, 竹内康人, 萩原宏明, 大西秀樹, 中村進一郎, 白羽英則, 能祖一裕, 山本和秀 Sorafenib を含む集学的治療が奏功し, 約 1 年間無増悪で経過した進行した肝細胞癌の 1 例 第 106 回日本内科学会中国地方会 2012 年 6 月 島根
- 3) 森元裕貴, 能祖一裕, 山本和秀 3 cm 以下 3 個以内の肝細胞癌に対する冠動脈化学塞栓術後再発リスクの因子 第 48

- 回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 4) 河合大介, 高木章乃夫, 山本和秀 ストレプトゾトシン投与マウスNASH発癌に対する酸化ストレスの影響と水素水の効果の検討 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 5) 片岡淳朗, 白羽英則, 永原照也, 岩室雅也, 堀口 繁, 松原 稔, 山本和秀 RUNX3発現低下は、肝細胞癌における5-FUとcisplatinの耐性を誘導する 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 6) 白羽英則, 堀口 繁, 岩室雅也, 片岡淳朗, 永原照也, 高木章乃夫, 萩原宏明, 桑木健志, 大西秀樹, 中村進一郎, 能祖一裕, 山本和秀 肝細胞癌において、カルボキシラーゼ活性低下は、SPARC発現を誘導し、細胞接着低下、EMT進行を引き起こす 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 7) 竹内康人, 池田房雄, 森藤由記, 萩原宏明, 安中哲也, 桑木健志, 三宅康広, 大西秀樹, 中村進一郎, 白羽英則, 高木章乃夫, 岩崎良章, 能祖一裕, 山本和秀 HCV関連肝細胞癌の遺伝子学的成因についての検討 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 8) 安中哲也, 池田房雄, 三宅康広, 白羽英則, 高木章乃夫, 藤岡真一, 小橋春彦, 山本和秀 腹腔鏡検査での赤色紋理は、B型慢性肝炎の肝発癌危険因子である 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 9) 小林功幸, 能祖一裕, 桑木健志, 萩原

- 宏明, 岩堂昭太, 植松周二, 大西秀樹, 中村進一郎, 詫間義隆, 宮武宏和, 高口浩一, 松本栄二, 金吉俊彦, 歳森淳一, 荒木康之, 山本和秀 進行肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法におけるシスプラチン-リピオドール療法とエピルビシン-リピオドール療法の有用性における無作為化比較試験 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月 金沢
- 10) 大西秀樹, 中村進一郎, 勢井麻梨, 中村知子, 戸田由香, 萩原宏明, 桑木健志, 白羽英則, 能祖一裕, 山本和秀 造影超音波検査で悪性腫瘍との鑑別が困難であった肝炎性偽腫瘍の2例 第48回日本超音波医学会中国地方会学術集会 2012年9月 広島
- 11) 竹内康人, 能祖一裕, 萩原宏明, 安中哲也, 桑木健志, 大西秀樹, 池田房雄, 中村進一郎, 白羽英則, 三宅康広, 高木章乃夫, 山本和秀 非B非C肝癌の予後及び特徴 第16回日本肝臓学会大会 2012年10月 神戸

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の治療効果判定における CT fusion 画像の有用性に関する研究

分担研究者：今井康陽 市立池田病院 消化器内科 副院長  
研究協力者：井倉 技 市立池田病院 消化器内科 部長  
牧野祐紀 市立池田病院 消化器内科

研究要旨：RFA 前後の CT の fusion 画像を AW VolumeShare4<sup>R</sup>を用いて作成し、腫瘍と焼灼域を同一画面上に重ね合わせるにより minimal margin(MM)の測定を行い、局所再発との関連を retrospective に検討した。RFA 治療(TACE 施行症例は除外)前後で Dynamic CT もしくは血管造影 CT を施行し、治療後 6 か月以上経過観察を行った 85 症例 94 結節を対象とした。MM を I 群(0mm 未満)、II 群(0mm 以上 5mm 未満)、III 群(5mm 以上)の 3 群に分けて各群の累積局所再発率を算出した。観察期間は中央値 21.0 ヶ月(2-75)で局所再発は 13 結節(13.8%)に認め、累積局所再発率は 1 年 8.8%、2 年 11.7%、3 年 19.6%であった。非局所再発群との比較では多変量解析にて MM のみが有意な因子であった(HR 7.09, 95%CI 2.3-22.3,  $p < 0.001$ )。MM3 群の 1, 2, 3 年累積局所再発率は、I 群( $n=23$ )22.0%、33.5%、44.6%、II 群( $n=61$ )5.3%、5.3%、13.1%、III 群( $n=10$ )が 0%、0%、0%であり、A 群と B 群および A 群と C 群間に有意差を認めた(それぞれ  $p=0.002$ 、 $p=0.040$ )。MM は局所再発率との有意な関連が認められ、局所再発に寄与する唯一の因子であった。RFA 前後の CT の fusion 画像は MM を定量的に評価でき、治療効果判定に有用であると考えられた。

A. 研究目的

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)における治療効果判定は、RFA 前後の CT を見比べて評価するが、治療後の CT では腫瘍は不明瞭となり、また TACE を先行してもリポドールが必ずしも腫瘍全体に集積するとは限らないため、現状では腫瘍に対する焼灼 margin を客観的に評価するのは困難である。そこで、RFA 前後の CT の fusion 画像を作成し、腫瘍と焼灼域を同一画面上に重ね合わせるにより minimal margin(MM)の測定を行い、局所再

発との関連を retrospective に検討した。

B. 研究方法

当院にて 2007 年 1 月～2011 年 5 月に RFA を施行した HCC738 結節のうち、治療前後で Dynamic CT もしくは血管造影 CT を施行し、CT 上腫瘍を同定でき、治療後 6 か月以上経過観察を行った 85 症例 94 結節を対象とした。CT から RFA までの間に TACE を施行した症例は除外した。AW VolumeShare4<sup>R</sup> (GE ヘルスケア・ジャパン)用い、治療前は結節が最大に描出される相、治療後は門脈相もしくは後期相を

用い、rigid registration 法により automatic に位置合わせした後、腫瘍近傍の血管、嚢胞等の構造物や肝辺縁を目印として manual にて補正した。腫瘍近傍の 1 か所において誤差の評価(validation)を行い、誤差が 3mm 未満となるまで位置合わせを繰り返し、位置合わせ後 MM を axial 面で計測した(腫瘍がはみ出している場合は負の値で表示)。

局所再発群と非局所再発群において年齢、性別、背景肝疾患、Child-Pugh score、AFP、PIVKA-II、腫瘍径、初再発、血流多寡、併存病変数、治療 session 数、MM(正負 2 群に分けて検討)について単変量解析および Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析にて比較した。また MM を I 群(0mm 未満)、II 群(0mm 以上 5mm 未満)、III 群(5mm 以上)の 3 群に分けて各群の累積局所再発率を算出し、log-rank 検定を行った。

### C. 研究結果

観察期間は中央値 21 ヶ月(2-75)で局所再発は 13 結節(13.8%)に認め、累積局所再発率は 1 年 8.8%、2 年 11.7%、3 年 19.6%であった。非局所再発群との比較では多変量解析にて MM のみが有意な因子であった(HR 7.09, 95%CI 2.3-22.3,  $p < 0.001$ )。MM3 群の 1, 2, 3 年累積局所再発率は、I 群( $n=23$ )22.0%、33.5%、44.6%、II 群( $n=61$ )5.3%、5.3%、13.1%、III 群( $n=10$ )が 0%、0%、0%であり、A 群と B 群および A 群と C 群間に有意差を認めた(それぞれ  $p=0.002$ ,  $p=0.040$ )。MM は局所再発率との有意な関連が認められ、局所再発に寄与する唯一の因子であった。

### C. 考察

RFA 前後の CT の fusion image を治療効果判定に応用する試みがなされているが、本研究においても、RFA 前後の CT を腫瘍周囲の血管などの構造物や肝辺縁の形状を目安に位置合わせを行い、AW VolumeShare<sup>4</sup>®を用いて RFA 前後の CT fusion image を作成すると、焼灼域が腫瘍全体を cover していることが明瞭となった。US fusion imaging などを含め、RFA の治療効果判定には fusion imaging による判定が有用であり、今後日常診療における普及が期待される。

### E. 結論

MM は局所再発率との有意な関連が認められ、局所再発に寄与する唯一の因子であった。RFA 前後の CT の fusion 画像は MM を定量的に評価でき、治療効果判定に有用であると考えられた。

### F. 論文発表

1) Makino Y, Imai Y, Ohama H, Igura T, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Takamura M, Ohashi H, Murakami T. Ultrasonography fusion imaging system increased the chance of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma with poor conspicuity on conventional ultrasonography. *Oncology* 2013;84:44-50

2) Makino Y, Imai Y, Igura T, Hori M, Fukuda K, Sawai Y, Kogita S, Ohama H, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kurokawa M, Isotani K, Takamura M, Fujita N, Murakami T. Utility of computed tomography fusion imaging for the evaluation of the ablative margin of

radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and the correlation to local tumor progression. *Hepatol Res.* 2012 Dec 20. [Epub ahead of print]

3) Fukuda K, Kogita S, Tsuchimoto Y, Sawai Y, Igura T, Ohama H, Makino Y, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Imai Y. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis complicated with hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2012;5:183-188

4) Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, Kudo M, Mochizuki T. Hypovascular nodules in chronic liver disease: risk factors for developing hypervascular hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013;266:480-490.

5) Makino Y, Imai Y, Igura T, Ohama H, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Ohashi H, Murakami T. Usefulness of the multimodality fusion imaging for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012;30:580-7.

6) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels

categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol.* 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]

7) 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 multiphasic multidetector CT. *Eur Radiol* 2012 ; 22:845-54.

8) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. *J Gastroenterol.* 2012;47:334-42.

9) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients

with hepatitis B virus infection. J Gastroenterol. 2012;47:577-85.

#### G. 学会発表

1) 第 98 回日本消化器病学会総会 2012. 4. 19-21 東京

大濱日出子、今井康陽、小来田幸世、福田和人、井倉技、澤井良之、関康、森本修邦、高村学、竹内真、中島収、村上卓道

EOB 造影 MRI と Sonazoid 造影 US を用いた肝細胞癌の検出と分化度診断

2) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

今井康陽、金東石、村上卓道

パネルディスカッション「肝細胞癌画像診断の進歩」EOB 造影 MRI による多血性肝細胞癌の診断—肝細胞造影相の有用性について

3) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

大濱日出子、井倉技、今井康陽、牧野祐紀、小来田幸世、澤井良之、福田和人、黒川正典

ワークショップ 2 「肝疾患における画像診断の課題と新たな展開」Volume navigation technology 導入による RFA 治療成績の変化

4) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

安居幸一郎、橋本悦子、徳重克年、小森園康二、小池和彦、有井滋樹、今井康陽、島俊英、寒原芳浩、西原利治、森敬弘、河田純男、宇都浩文、高見史朗、角田圭雄、篁俊成、川中美和、岡上武

ワークショップ 8 「NASH/NAFLD から進展する肝硬変・肝癌の現状と対応」

肝細胞癌を発症した NASH 患者の臨床病理学的特徴—厚労省 NASH 班研究から—

5) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

原田直毅、平松直樹、小瀬嗣子、山田涼子、宮崎昌典、薬師神崇行、吉原治正、尾下正秀、永瀬寿彦、萩原秀紀、三田英治、乾由明、福井弘幸、今井康陽、法水潤、吉田雄一、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫、竹原徹郎

ALT 正常 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法

の適応：発癌抑制の見地からの検証

6) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

森本修邦、小来田幸世、澤井良之、井倉技、福田和人、今井康陽、高村学、関康、竹内真

当院における EOB-MRI 導入後の肝細胞癌の外科治療

7) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

寺川浩世、福田和人、今井康陽

糖尿病患者における NAFLD 発症・進展の危険因子の検討

8) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

今中和穂、山田晃正、片山和宏、今井康陽、尾下正秀、井上敦雄、飯尾禎元、吉原治正、稲田正己、伊藤敏文、平松直樹、林紀夫、竹原徹郎

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

実地臨床における肝細胞癌に対するソラフェニブ療法—多施設 (OLF) 共同研究—

9) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

福田和人、井倉技、今井康陽

NASH/NAFLD 関連 HCC の特徴と発癌危険因子の検討

10) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 6. 7-8 金沢

小瀬嗣子、平松直樹、竹原徹郎、薬師神崇行、宮崎昌典、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、吉原治正、今井康陽、宮城琢也、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫

ワークショップ 23 「C 型肝炎患者に対する治療の現状と展開」

肝線維化進展 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の短期治療効果および癌抑制効果について—多施設 (OLF) 共同研究—

11) 第 48 回日本肝臓学会総会 2012. 7. 20-21 金沢

金東石、大西裕満、今井康陽、堀雅敏、長野浩昭、中矢泰裕、坪山尚寛、中本篤、巽光朗、熊野正士、岡田真広、高村学、若狭研一、富山憲幸、村上卓道

シンポジウム 1 「肝癌診療における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の役割」

多血性肝細胞癌の検出：Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と MDCT の比較

12) 第 48 回日本肝癌研究会 2012. 7. 20-21 金沢

今井康陽、兵頭朋子、岡田真広、小来田幸世、工藤正俊、村上卓道  
シンポジウム 1 「肝癌診療における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の役割」

High risk nodule の自然経過と多血化因子

13) 第 48 回日本肝癌研究会 2012. 7. 20-21 金沢

井倉技、塩見浩也、今井康陽  
パネルディスカッション 2 「肝癌に対する放射線治療の治療成績と新しい展開」  
小肝細胞癌に対する定位放射線療法の効果と安全性に関する検討—EOB-MRI を用いた小体積耐容線量の評価—

14) 第 48 回日本肝癌研究会 2012. 7. 20-21 金沢

今中和穂、山田晃正、後藤邦仁、榊原充、大川和良、片山和宏、今井康陽、尾下正秀、井上敦雄、飯尾禎元、吉原治正、稲田正己、平松直樹、林紀夫、竹原徹郎

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」

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ療法における肝障害、減量投与開始症例について多施設 (OLF) 共同研究

15) 第 48 回日本肝癌研究会 2012. 7. 20-21 金沢

牧野祐紀、今井康陽、井倉技、澤井良之、小来田幸世、福田和人、大濱日出子、宇都宮大輔、水本壘、松本康史、中原征則、厨子慎一郎、黒川正典、磯谷圭介、米澤稔、高村学、藤田典彦、堀雅敏、村上卓道

ワークショップ 1 「肝癌のバイオマーカー (分子・血液・画像) による悪性度診断・治療効果判定」

RFA 治療効果判定における CT fusion image の有用性

16) 第 48 回日本肝癌研究会 2012. 7. 20-21 金沢

澤井良之、今井康陽、福田和人、井倉技、小来田幸世、大濱日出子、牧野祐紀、黒川正典、高村学、大橋寛嗣、中島収、神代正道、佐々

木素子、中沼安二、松井修

ワークショップ 2 「肝癌類似病変診断の新しい展開：肝細胞腺腫と FNH を中心に」  
アルコール性肝障害に発症した多血性過形成結節における画像診断と病理学的検討

H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

1) 特許所得

なし。

2) 実用新案登録

なし。

3) その他

なし。



平成 24 年度厚生労働省がん臨床研究事業

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

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療効果についての解析

分担研究者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授  
研究協力者 富山恭行 川崎医科大学 肝胆膵内科学 助教

研究要旨：本研究班分担研究として進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療効果について検討した。対象は 2009 年 6 月から 2012 年 12 月の間に当科でソラフェニブを導入した進行肝細胞癌症例で、動注化学療法や動脈化学塞栓療法との併用などの臨床研究症例は除いた 28 例である。観察期間の中央値は 198 日 (54-1137 日) で、治療効果、全生存期間 (overall survival, OS)、無増悪期間 (time to progression, TTP)、および生存に寄与する因子について解析した。modified RECIST による治療効果判定は PR3 例 (11%)、SD7 例 (25%)、PD18 例 (64%) で病態制御率 (CR+PR;SD) は 36% であり、全症例の OS は 244 日、TTP は 92 日であった。1 日平均投与量別の OS では、500mg/日以上以上の群 (746 日) は 500mg/日未満の群 (200 日) に比べて有意に長期であった。治療効果別の OS では病勢制御が得られた群 10 例は病勢制御が得られなかった 18 例に比べて有意に長期であり、ソラフェニブ中止後に何らかの後治療ができた 8 例は後治療ができなかった 20 例に比べて有意に長期であった。ソラフェニブ治療を行った進行肝細胞癌症例の生存に寄与する因子について多変量解析を行ったところ、1 日投与量が 500mg/日以上 (Hazard ratio [HR] 2.79)、病勢制御 (CR+PR;SD) (HR 5.23)、後治療あり (HR 11.68) の 3 項目が抽出された。

A. 研究目的

本研究班では進行肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的治療薬併用効果を検証する臨床試験が行われているが、今年度の分担研究として当教室における進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬 (ソラフェニブ) 単独の治療効果について検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2009 年 6 月から 2012 年 12 月の間に川崎医科大学肝胆膵内科でソラフェニブを導入した進行肝細胞癌症例で、動注化学療法や動脈化学塞栓療法との併用などの臨床研究症例は除いた 28 例である。観察期間の中央値は 198 日 (54-1137 日) で、治療効果、全生存期間 (overall survival, OS)、無増悪期間 (time to progression, TTP)、および生存に寄与する因子について解析した。

C. 研究結果

対象患者の臨床的背景を表 1 に示す。

表 1

Number of patients	28
Age (years)	69 ± 11
Gender (M/F)	24/4
Body weight	59.2 ± 9.2
Etiology	
(HBV/HCV/Alcohol/NBNC/HBV+HCV)	6/12/2/7/1
Child-Pugh score (5/6/7)	14/12/2
Total bilirubin (mg/dL)	0.8 ± 0.3
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.4
Prothrombin time (%)	84 ± 11
Platelet count (x10 <sup>4</sup> /mL)	12.7 ± 5.8
ALT (IU/L)	44 ± 28
AST (IU/L)	56 ± 33
γ-GTP (IU/L)	138 ± 150
AFP (ng/mL)	4481 ± 11357
AFP-L3 (%)	31.4 ± 30.9
PIVKA II (AU/ml)	10855 ± 31

対象患者の腫瘍因子ならびに治療内容は表 2 に示す

す。

表 2

腫瘍個数	4/24
最大腫瘍径 (mm)	64 ± 42
門脈塞栓腫瘍 Vp (0/1/2/3/4)	13/5/4/6
TNM stage (II/III/IVa/IVb)	1/5/9/13
遠隔転移 (+/-)	13/15
前治療 (+/-)	27/1
ソラフェニブ開始用量 (800/600/400/200 mg)	9/7/9/3
実投与日数	140 ± 113
減量の有無 (+/-)	19/9
Grade 3 以上の副作用 (+/-)	19/9
ソラフェニブ中止後の後治療 (TAI/TACE/HAIC/RT/なし)	5/2/1/20

modified RECIST で判定した治療効果は CR 0 例、PR 3 例 (11%)、SD 7 例 (25%)、PD 18 例 (64%) であり、病勢制御 (CR + PR SD) 率は 36% であった。全症例の全生存期間 (overall survival, OS) と無増悪期間 (time to progression, TTP) はそれぞれ 244 日と 92 日であった (図 1)。

ソラフェニブ開始用量と治療効果の検討では 600mg 以上開始群と 400mg 以下開始群で OS に差を認めなかったが、1 日平均投与量 (総投与量/投与日数) と治療効果の関係を見ると、1 日平均投与量が 500mg 以上の場合は 500mg 未満の場合に比べて有意に OS が延長した (図 2)。一日平均投与量別にみた背景因子の比較では 500mg/日以上群は開始投与量が有意に多く、減量までの期間が長期であった。

病勢制御 (CR + PR SD) 別にみた OS の比較では当然のことながら病勢制御が可能であった 10 症例は病勢制御が不能であった 18 例に比べて OS は有意に延長した (P=0.044)。病勢制御別にみた背景因子の比較では SD 以上の症例は PD 症例に比べて治療開始前の門脈腫瘍塞栓 Vp3 以上の症例が少なく (P=0.04)、PIVKA II の値が低く (P=0.04)、投与期間が長かった (P=0.02) (表 3)。

ソラフェニブを中止した後の後治療の有無別にみた OS の比較では、何らかの後治療ができた症例は

図 1

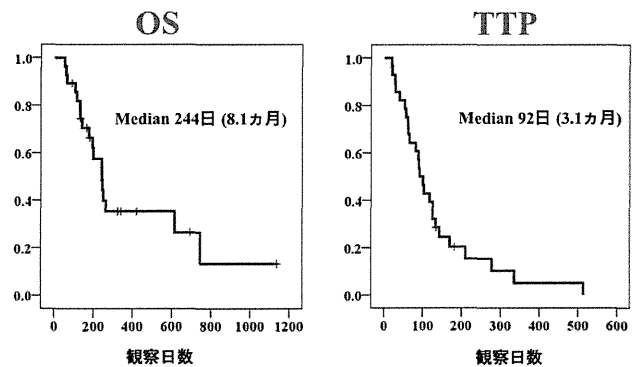
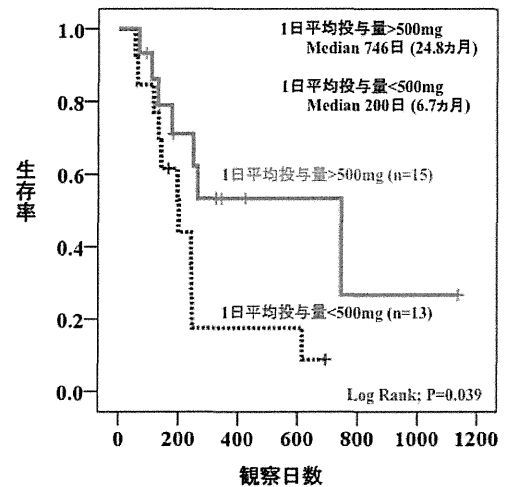


図 2



有意に OS が延長した (図 3)。

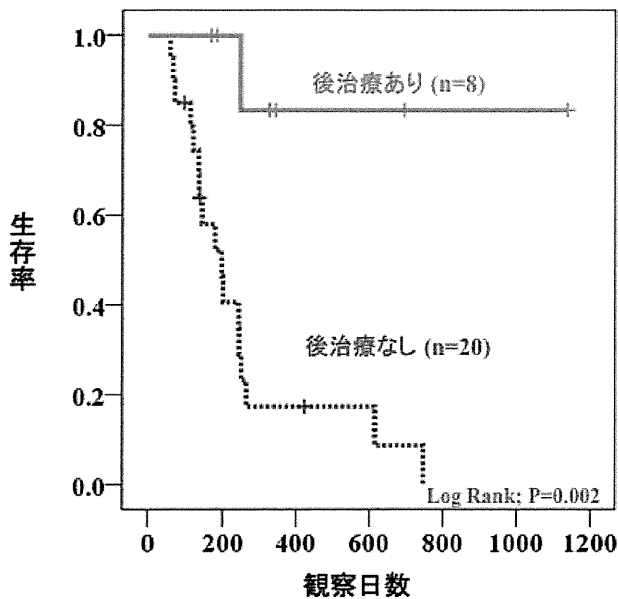
表 3 病勢制御別にみた背景因子の比較

	PD	PR+SD	P 値
患者数	18	10	
年齢	68 ± 11	72 ± 11	0.43
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.08
Child-Pugh score (5/6 or 7)	8/10	6/4	0.70
門脈腫瘍塞栓 Vp (□2/□3)	9/9	9/1	0.04
PIVKA II (AU/ml) (<200/□200)	2/16	5/5	0.04
Grade 3 以上の副作用 (無/有)	7/11	2/8	0.28
投与期間 (日)	104 ± 74	281 ± 195	0.02
減量までの期間 (日)	65 ± 48	79 ± 59	0.34
1 日平均投与量 (mg/day)	510 ± 193	514 ± 183	0.96

全症例の生存に寄与する因子について多変量解析を行ったところ、1 日投与量が 500mg/日以上

(Hazard ratio [HR] 2.79)、病勢制御 (CR+PR;SD) (HR 5.23)、後治療あり (HR 11.68) の3項目が抽出された。

図 3



D. 考察

ソラフェニブ単独投与はVp3以上の門脈腫瘍塞栓がないような症例にできる限り1日投与量を500mg以上投与し、PDに進展しても可能であれば後治療を行うことにより長期の生存が期待できると考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

F. 研究発表

1. 論文発表

Keisuke Hino, Sohji Nishina, Yuichi Hara Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence. Clin J Gastroenterol 2012;5:251-6.

Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular

carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. BMC Med Genet 2012;13;47 10.1186/1471-2350-13-47.

Matsui M, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Suenaga H, Hino K, Nojima J. Temperature-related effects of adenosine triphosphatase-activated microglia on pro-inflammatory factors. Neurocrit Care 2012;17;293-300.

G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

C型慢性肝炎治療効果予測のための検査方法及び検査用キット 特許5070552号 加藤宣之、池田正徳、是永匡紹、日野啓輔

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・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）

研究分担者 高山 哲治  
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器内科学

研究要旨 外科的切除、局所壊死療法及び肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者を対象にソラフェニブと Low-dose FP による肝動注併用療法のソラフェニブ単独療法に対する優越性を調べる前向き、無作為化、非盲検、多施設共同第 III 相比較臨床試験を行った。当施設は、これまでのところ 3 例を登録し、全体では 147 例以上登録されている。プライマリエンドポイントは全生存期間、無増悪生存期間、客観的奏効率、安全性などを比較することであり、間もなく目標症例数 190 例に達する。

#### A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）の治療法として、局所治療可能な症例には手術、ラジオ波焼灼、肝動脈化学塞栓療法が行われるが、切除不能例には肝動注療法や全身化学療法が行われている。最近、分子標的薬であるソラフェニブの有効性が報告されたので、本研究では切除不能肝癌を対象にソラフェニブと low-dose Fluorouracil/cisplatin (low-dose FP) 肝動注併用療法の有効性を比較検討する臨床第 3 相試験を行った。

#### B. 対象と研究方法

肝予備能の良い (Child-Pugh 7 点以下) 切除不能進行肝癌を対象とする。

ソラフェニブ単独投与群は、ソラフェニブ (400mg) を 1 日 2 回 (d1-28) 連続投与し、4 週 1 サイクルとして治療を繰り返す。Low-dose FP+ソラフェニブ併用療法

群は、リザーバーを留置して cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> (d1, 8)、fluorouracil 330mg/m<sup>2</sup>/day (d1-5, d8-12) を動注し、ソラフェニブ (400mg) 1 日 2 回 (d1-28) 投与し、4 週 1 サイクルとする。modified RECIST で PD が確認されるまで治療を継続する。

（倫理面への配慮）

本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て行っている。登録に際し、本研究の目的・意義を十分に説明し、文書による承諾を得る。また、データの解析では個人情報漏洩しないように十分な管理を行っている。

#### C. 研究結果

当院からは、これまでのところ 3 例を登録し、第 1 例目と 3 例目はソラフェニブ+Low-dose FP 併用療法群、第 2 例目はソラフェニブ単独群に割付けられている。

1 例目は治療中に背部痛を訴えカテーテル留置による血管炎を起こして結果的に drop out したが、AFP 及び PIVKA-II は正常化した。2 例目は、ソラフェニブ単独で治療を行ったが、経過中に肝不全が進行し、結果的に中止となった。3 例目は、現在ソラフェニブ+Low-dose FP 併用療法の 2 コース目を施行中である。

本試験全体では、全国 27 施設から 147 例以上登録されており、間もなく目標症例数に達し、近々結果が明らかとなる。

#### D. 考察

本試験はソラフェニブ vs ソラフェニブ+ low-dose FP 動注療法の有効性を比較検討する臨床第 3 相試験であり、これにより併用群で生存期間の有意な延長が認められれば、切除不能進行肝癌の標準治療がソラフェニブ+low dose-FP 肝動注療法になる可能性がある。近々、結果が明らかとなる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tanaka, et al. A novel des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in serum for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, in press.

##### 2. 学会発表

1) 谷口達哉、竹中英喬、高山哲治、他. 肝細胞癌における PIVKA-II 産生はプロトロンビン遺伝子の過剰発現によっておこる. 第 15 回日本肝臓学会大会 (日本肝臓学会雑誌 52 巻 Supplement 2, A681, 2011)

2) 谷口達哉、田中貴大、高山哲治. 改良型 PIVKA-II 測定試薬「NX-PVKA」を用いた新しい肝細胞癌診断の試み 第 16 回日本肝臓学会大会 シンポジウム 9(日本肝臓学会雑誌 53 巻 Supplement 2, A589, 2012)

#### F. 知的所有権の取得状況

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

肝細胞癌異所性再発予防に関する研究

研究分担者 石川 達 済生会新潟第二病院 消化器内科部長

研究要旨：肝細胞癌の予後改善には異所性再発の予防を行うことは一治療戦略である。異所性再発の予防には効率的に化学療法をおこなうことも重要視される。初発肝細胞癌に対する1shot動注が有用かはこれまで評価されていない。プラチナ製剤であるCBDCAとDDP-Hの早期肝細胞癌に対する1shot動注の比較検討をおこない、DDP-H 1shot動注が有意に異所性再発を抑制した。

A. 研究目的

肝細胞癌患者のほとんどが、肝硬変か慢性肝炎を合併しており、初回治療がたとえ局所根治的におこなわれたとしても、残肝は好発癌状態であり、高率に再発をきたす。効率的な化学療法が施行されれば、残肝再発の予防効果が証明される可能性があり、肝細胞癌の予後の改善がはかれると考えられる。肝細胞癌は進行期でも比較的肝内に病変がとどまることから、動注化学療法は欧米では評価されていないものの高い局所濃度が得られる肝動注による予後改善には再発予防の期待がもたれ、種々のレジメンが模索されているが、投与方法や投与量についての一定の見解はない。今回、われわれはプラチナ製剤であるカルボプラチン（CBDCA）と動注用微粉末下CDDP製剤であるアイエーコール（IAC）の全肝動注による異所性再発の予防が可能かにつき検討したので報告する。

B. 研究方法

2002年5月から2008年12月までに当科に初発肝細胞癌にて入院した221例のうち、Stage I/II肝細胞癌と診断され、TACE及

び/またはRFAを施行し局所制御とともに再発予防として全肝動注を施行し、長期経過観察しえた78例をCBDCA全肝動注併用の25例とIAC全肝動注併用の53例の2群に分類し、臨床的背景因子の比較、異所性再発率、異所性再発因子について比較検討した。

研究における医学倫理的配慮について

I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

本臨床研究は、「済生会新潟第二病院臨床における倫理方針」に基づく倫理的原則及び本臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

研究実施計画書は、倫理審査委員会においてその倫理性、科学的妥当性について十分審議され、承認された後で研究を実施する。対象者が本研究に参加するかどうかは、あくまでも自由意思によるものである。不参加の場合、患者が不利益を被ることはない。また、いったん同意したあとでも希望があれば、参加を撤回することができる。

II. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

担当医師は、対象者に対し、倫理審査委員会で承認された同意書および説明文書を渡し、口頭で詳しく説明する。患者本人に対して研究に参加するか否かを決定する上で十分な時間と質問する機会を与え、あくまでも自由意思による同意を文書により取得する。

### Ⅲ. 研究等によって生ずる個人への不利益ならびに危険性と医学上の貢献の予測

日常検査の際の残余検体を使用するため、本研究のために新たに採血を行うことはないため、本研究により対象者に新たな不利益や危険が生ずることはない。本研究により、肝細胞癌に対する治療をより適切に実施することが期待され、その進歩・向上に大きく貢献出来るものと考えられる。

#### C. 研究結果

CBDCA投与群とIAC投与群の両群間の臨床的背景に有意差は認めなかった。異所性再発率はIAC全肝動注群症例で有意に再発率が低いことが判明した。単変量解析による異所性再発因子の検討では、性別、アルブミン量、PT値、血小板数、動注療法剤の違いが再発関連因子であった。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析にてIAC全肝動注投与が再発抑制に関連する独立因子であった。

#### D. 考察

肝細胞癌の予後は高危険群の設定、画像診断の進歩、治療法の進歩などにより飛躍的に向上している。しかし、肝細胞癌は肝切除術や経皮的治療などの根治的な治療が行われた患者においても治療後早期に再発することが多く、治療後の再発率が他臓器癌に比べて高い。その要因として、ひとつには画像で描出されなかった微小な遺残肝内転移巣からの発育が考

えられる。肝細胞癌は比較的早期から経門脈性の肝内転移をきたしやすく、画像で捉えられない微小転移巣が原発巣の治療後に残存する危険性があり、肝細胞癌根治切除後の早期再発形式の大多数は肝内転移に起因する残肝再発である。

再発予防を目指しては各種の臨床試験が行われているが、血管内治療の一つである肝動注療法 (TAI : transcatheter arterial infusion chemotherapy) が選択されることもある。TAIは肝機能が不良で進行した肝細胞癌患者の治療選択としてもよく用いられている。

肝細胞癌においても適切な抗癌剤の選択が重要と考えられる。臨床においては、肝外に転移しても肝内病変が予後を規定するということがよくあり、そのような背景のもとにTAIが期待される。TAIは、全身化学療法と比較するとカテーテル挿入などの手技が必要で、リザーバーの管理やカテーテル留置による血管障害などの危険性などの欠点はあるものの、高濃度の抗癌剤を肝細胞癌に直接投与することが可能であるとともに全身の抗癌剤の濃度が低く抑えられるため結果として全身への副作用の頻度は低くなるものと考えられている。

cisplatinは白金錯体化合物の抗癌剤で、受動拡散と能動輸送により細胞内のDNA鎖と結合しDNA合成とそれに引き続く細胞分裂を阻害することにより殺細胞効果 (apoptosis) を発揮する。その抗腫瘍効果は濃度依存性で即効性かつ遅効性作用群に分類される。静脈より抗癌剤を投与した場合の10倍以上の局所の薬剤濃度が得られるとされ、選択的に高濃度で肝動脈内に注入することにより高い治療効果が期待できる薬剤と考えられ、濃度依存性殺細胞効果は高まることが予想される。またAnthracycline系のように胆汁から

排出される抗癌剤とは異なり、P450 による代謝を受けずに主に尿中に排泄されるため肝硬変を合併し肝予備能の低下した例でも投与しやすいため有利な薬剤と考えられている。日本では、高濃度 cisplatin 水溶液での調製が可能となった微粉末シスプラチン (IA-callOR, Nippon Kayaku, CO., LTD. Tokyo, Japan) が2004年に発売された。高濃度 cisplatin 水溶液での肝動注での奏効率は、33.8%と報告されており、今後、肝細胞癌に対する化学療法において cisplatin が中心的役割を果たすと考えている。

一方で cisplatin には、毒性として腎障害や聴覚障害がある。臨床では、その軽減目的に cisplatin 誘導体である CBDCA が用いられることがある。CBDCA は cisplatin の誘導体で、領域によっては、ほぼ同等の抗腫瘍効果を有し、消化器症状、腎機能障害の副作用は cisplatin より軽度と言われている。しかし CBDCA は、骨髄抑制、特に血小板減少が強く dose limiting toxicity となっている。全身投与においては1日1回300-400mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、これを1コースとして4週の休薬期間をおき反復投与となっている。これまで、肝細胞癌に対して CBDCA を含む多剤化学療法による治療効果の報告も認められている。

今回、我々は早期の肝細胞癌に対する再発予防の目的で、根治的局所療法施行前に DDP-H および CBDCA を肝全体に肝動注投与し、両剤の比較検討を行った。全肝への単回投与ではあるが、残肝に対しては DDP-H 投与が有意に異所性再発を抑制する結論を得た。非投与群との比較検討はなされていないが薬剤投与の2群において有意な再発抑制を認めた結果は全肝への TAI の有用性も示唆するものと考えられる。今後は DDP-H 全肝投与の前向きな検討や

投与回数など検討することで、再発抑制を含め予後改善に貢献することが期待される。

#### E. 結論

異所性再発に対しては IAC 全肝動注療法が有意に抑制できた。今回の検討において IAC の単回投与においてすら CBDCA に比して有意な再発抑制が示唆されたことは、今後、投与回数を含め、検討することで、再発抑制のみならず予後改善に貢献することが期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。） 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

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

研究分担者 小川 力 高松赤十字病院 消化器内科

研究要旨

肝細胞癌に対する診断と治療、および肝細胞癌の発癌の予防的治療である核酸アナログ、インターフェロンの実地診療を検討、発表し、再発の早期発見、副作用対策が重要であることが判明した。

A. 研究目的

実地診療での肝細胞癌に対する診断と治療、発癌予防に有用な核酸アナログ、インターフェロン治療を検討した

B. 研究方法

当院および可能な検討では香川県下のウイルス肝炎、肝硬変、および肝細胞癌症例の統計をとり、診断、治療、副作用等を検討した。

（倫理面への配慮）

発表は個人が特定されない配慮をし、すべて保険診療で可能な診断、治療を行った症例での検討である。

C. 研究結果

核酸アナログ、インターフェロンの投与は肝機能の温存、および発癌予防に優位さをもって有効であることが判明した。また初発肝細胞癌、小さな早期肝癌に関してはRFA等の治療が有効であるが、再発、多発の肝細胞癌の治療成績はRFAは芳しくなかった。

D. 考察

肝細胞癌の治療に関しては肝予備能と、肝事態に対する2つのことを考えた治療が必要であり、核酸アナログ、インターフェロン療法に関しては前者を、RFA等の加療は後者に優れているが、再発を繰り返した肝細胞癌であったり、多発の肝細胞癌に対するRFA加療の成績は悪く、限界があると考えられた。なお多発肝癌に対し血管造影（肝動脈塞栓術：TACE、肝動脈注療法：；TAI）が選ばれることが多かったが、治療成績は動注化学療法の成績が最もよく、血管走行により全例可能でないこともあるが、可能な場合は動注化学療法が勧められると考えられた。またChild-pugh gradeAの症例に関してはネクサバルも選択肢として考えられた。

E. 結論

再発・進行肝癌に対しては世界の中で日本が特記すべき良好な成績となっているのは、動注化学療法を含めた様々な治療を組み合わせを行っているからと考えられる。今後もネクサバル+動注化学療法を含めた、副作用の少なく組み合わせの治療を模索する必要があると考えられる。

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  
なし

2. 学会発表

120420 平成 24 年度 第 1 回工藤藩班会議：症  
例検討会 「SILIUS STUDY(症例番  
号：SL3-4-62) ～脳出血症例の報告～」

120508 第 1 回香川肝がん分子標的治療研究会～  
安全性の報告～

120513 ACUCI2011 「 Usefulness of  
contrast-enhanced(CE) ultrasound  
for preoperative detection of small  
hepatocellular carcinoma within  
2cm」

120607 第 48 回肝臓学会総会\_金沢 「外科切除  
標本からの 2cm 以下の HCC に対する  
CE-US,動注 CT,EOB-MRI の術前診断  
の比較、検討」

120608 肝臓病学会総会\_外来 IFN 「当院におけ  
る外来導入での IFN 治療の成績」

- 120616 第 6 回 肝がん分子標的治療研究会  
「Dynamic CT では CR 判定のソラフェ  
ニブ投与 2 症例の CTHA での評価」
- 120701 第 97 回日本消化器病学会四国支部例会  
「Dynamic CT では CR 判定のソラフェ  
ニブ投与 2 症例 ソナゾイド造影  
US,CT-Angio,EOB-MRI での評価」
- 120722 第 48 回肝臓研究会\_N in N 「ソナゾイ  
ド US による nodule in nodule pattern  
の HCC の診断」
- 120731 第 125 回 高松 10 人会 B 型肝炎勉強  
会 「B 型肝炎の再活性化 (de novo 肝  
炎)」免疫抑制・化学療法により発症す  
る B 型肝炎の対策ガイドライン
- 120811 東四国ベアネットカンファレンス 「当  
院におけるインターフェロン治療の現  
状-3 剤併用療法を含めて-
- 120820 BLOCK 「日赤での BOLCK STUDY に  
向けた現状について」
- 120828 3 剤併用療法を考える会 「当院におけ  
る 3 剤併用療法における貧血の推移」
- 120908 日本超音波医学界\_第 48 回中国地方会学  
術集会ランチョンセミナー 「肝臓を中  
心とした腹部エコーの最先端～LOGIQ  
が創り出す誰でも簡単にわかる US と  
CT、MRI とのフュージョン～」
- 120928 第 15 回ウイルス肝炎香川シンポジウム  
「香川県内における肝硬変の疫学～県  
下 9 施設による集計を元に～」
- 121010 第 20 回 JDDW\_神戸 「2cm 以下の HCC  
に対するソナゾイド造影 (外科切除標本  
との比較)」
- 121010 第 20 回 JDDW\_神戸
- 121017 第 127 回 高松 10 人会 「新しい造影  
超音波検査」～ソナゾイドの使用経験～
- 121026 香川肝疾患セミナー 「ナビゲーション  
システム(V-NAVI)を用いた肝腫瘍の同  
定と腹部エコーの教育システム」
- 121030 第 50 回香川肝臓シンポジウム 「超音  
波造影剤 (ソナゾイド) を用いた肝腫瘍  
の診断」
- 121105 肝炎治療戦略を考える会 「当院におけ  
る副作用の少ない IFN-β の使用経験」
- 121108 ASUFM2012 「REAL-TIME IMAGE  
FUSION TECHNIQUE FOR  
DETECTION OF SMALL  
HEPATOCELLULAR CARCINOMA  
WITH CONTRAST-ENHANCED  
ULTRASONOGRAPHY USING THE  
NEW AGENT SONAZOID」
- 121120 C 型肝炎治療 UPDATA 「当院における 3  
剤併用治療法の実際～女性患者を中心  
に～」
- 121130 肝疾患懇話会 「診断に苦慮した肝腫瘍  
の一例」
- 121228 KBNC\_造影 US 「当院での造影超音波  
検査の取り組み」
- 130216 第 6 回中四国肝臓凝固療法研究会  
「RFA 治療法の過去と現在」高松赤十字  
病院での現状
- 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  
特記すべき事項なし

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

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  
研究分担者 小林 功幸 広島市立広島市民病院 内科部長

**研究要旨：**外科的切除、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者を対象とし、ソラフェニブと低用量シスプラチン／フルオロウラシル肝動注の併用療法における全生存期間（OS）の延長をプライマリエンドポイントとして標準的治療であるソラフェニブ単独治療に対する優越性を検証する。

A. 研究目的

外科的切除、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者を対象とし、ソラフェニブと低用量シスプラチン／フルオロウラシル肝動注の併用療法における全生存期間（OS）の延長をプライマリエンドポイントとして標準的治療であるソラフェニブ単独治療に対する優越性を検証する。

B. 研究方法

外科的切除、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者を対象としたソラフェニブと Low-doseFP による肝動注化学療法との併用療法のソラフェニブ単独治療に対する優越性を確認する前向き、無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間、第 III 相、比較臨床試験を行う。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示 第

415号）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

本試験へ 4 例の患者登録を行い、試験を継続中である。

D. 考察

本年 12 月現在、142 / 190 例 (74%) の登録となっており、試験完遂まで残り 48 例が未登録である。

E. 結論

本試験の目標登録数に向け、鋭意、登録、経過追跡を行っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyatake H, Kobayashi Y, Iwasaki Y,  
Nakamura SI, Ohnishi H, Kuwaki K,  
Toshimori J, Hagihara H, Nouse K,  
Yamamoto K.

Effect of Previous Interferon Treatment on

Outcome After Curative Treatment for Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis Sci. 2012 Apr;57(4):1092-101.

Kurihara N, Kawamoto H, Kobayashi Y, Okamoto Y, Yamamoto N, Tsutsumi K, Fujii M, Kato H, Yamamoto K.

Vascular patterns in nodules of intraductal papillary mucinous neoplasms depicted under contrast-enhanced ultrasonography are helpful for evaluating malignant potential.

Eur J Radiol. 2012 Jan;81(1): 66-70

Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, Joko K, Sato S, Tamaki K, Yamasaki T, Shibata H, Shimoe T, Matsuda T, Toshikuni N, Fujioka SI, 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. 2012 Nov;42(11):1058-1064

Matsubara M, Shiraha H, Kataoka J, Iwamuro M, Horiguchi S, Nishina S, Takaoka N, Uemura M, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouso K, Yamamoto K.

Des- $\gamma$ -carboxyl prothrombin is associated with tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct;27(10):1602-8.

## 2. 学会発表

小林 功幸：進行肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法におけるシスプラチン-リピオドール療法とエピルビシン-リピオドール療法の有用性における無作為化比較試験. 肝臓53巻. suppl. (1) A426. 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし