

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化学療法 肝動注化学療法か？全身化学療法か？

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**

進行肝細胞癌に対する化学療法として、肝動注化学療法と全身化学療法が挙げられる。全身化学療法であるソラフェニブは、プラセボと比較した二つのランダム化比較試験において明らかな延命効果が示され、進行肝細胞癌に対する標準治療として位置付けられた。また、肝動注化学療法はソラフェニブ登場前から進行肝細胞癌に対して日本でよく行われている治療法であるが、延命効果が示されておらず、標準治療として位置付けられていない。現在、ソラフェニブと肝動注化学療法の比較試験がいくつか行われており、今後、肝細胞癌に対する肝動注化学療法の延命効果が検証され、さらには、ソラフェニブとの棲み分けについても明らかにすることが必要である。

**A. 研究目的**

進行肝細胞がんに対する化学療法として、肝動注化学療法と全身化学療法が挙げられるが、どちらが有用かは明らかにされていない。進行肝細胞癌に対する治療として、肝動注化学療法と全身化学療法のどちらが有効かをこれまでの治療成績から検討した。

**B. 研究方法**

進行肝細胞がんに対する肝動注化学療法と全身化学療法について治療効果、有害事象について比較し、どちらが有効かをこれまでの報告から検討した。

**（倫理面への配慮）**

当該研究は当院で肝細胞癌に対して施行した肝動注または全身化学療法を施行した患者の治療成績、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**

肝動注化学療法と全身化学療法のそれぞれの試験の第 II 相部分に登録された FMP 動注療法の 36 例（動注群）と FMP 全身療法 51 例（静注群）の患者背景、有害反応、治療成績を比較検討した。患者背景では、動注群は肝内病変の進行したものが多く、静注群は全例遠隔転移例で、肝機能良好な例が多く認められた。有害事象では、静注群に白血球減少、好中球減少、悪心/嘔吐、倦怠感、口内炎、吃逆、脱毛、AST 上昇、ALT 上昇が有意に多く認められ、腹痛のみ、動注群で多く認められた。奏効割合、無増悪生存期

間と生存期間において、両群間に有意な差は認めなかった。

また、当センターにて 2004 年 7 月から 2008 年 9 月までに、TACE 抵抗性の肝細胞癌に対して CDDP-TAI を施行した 84 例を対象に、治療成績（抗腫瘍効果、無増悪生存期間、有害事象など）を後方視的に検討した。奏効割合は、3.6%であった。無増悪生存期間（中央値）は 1.7 ヶ月であり、TACE に治療抵抗性の HCC は、既に細胞障害性の抗癌剤には効果が期待しにくいことが明らかにされた。

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。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 ヶ月であった。また、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。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。また、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。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。

**D. 考察**

現在、全身化学療法ではソラフェニブが標準治療として位置付けられている。また、肝動注化学療法は、腫瘍縮小効果が良好なことや奏効例での長期生存が得られていることから、ソラフェニブが承認された現在

でも、日本では肝動注化学療法はしばしば行われている。5-FU とシスプラチン、5-FU とインターフェロン、シスプラチン単剤による治療が日本でよく行われている治療法であるが、どのレジメンがよいのか、延命効果があるのかは明らかにされておらず、標準治療として位置付けられていない。現在、ソラフェニブ+シスプラチン動注併用療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験、シスプラチン動注療法先行ソラフェニブ療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験、ソラフェニブ+5-FU+シスプラチン動注療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験、5-FU 動注療法+インターフェロン療法とソラフェニブ単独とのランダム化比較試験など、ソラフェニブと肝動注化学療法の比較試験がいくつか行われており、今後、肝細胞癌に対する肝動注化学療法の延命効果が検証され、さらには、ソラフェニブとの棲み分けについても検討されることが期待されている。

#### E. 結論

ソラフェニブは、肝細胞癌に対する標準治療として位置付けられた。現在、ソラフェニブと肝動注化学療法の比較試験がいくつか行われており、今後、肝細胞癌に対する肝動注化学療法の延命効果が検証され、さらには、ソラフェニブとの棲み分けについて明らかにする必要がある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：進行肝癌治療の現状と今後  
日本消化器病学会誌 2012 年掲載
2. 学会発表：なし

#### 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。

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について検討した。腫瘍部へのリピオドール集積が高まることについては、バルーン拡張前後のCT-angiography (CTA)像で、腫瘍部の濃染がバルーン拡張後に増強することが確認された。一方、瘍周囲の健常肝組織の濃染は、バルーン拡張後に減弱し、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た。

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について検討する。

B. 研究方法

①B-TACEを行なう際に、肝癌5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。  
②B-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

①5例中4例でバルーン閉塞後に腫瘍部の造影性増強が確認された。1例は増強はなかったが、末梢レベルでの他動脈からの動脈血流入が原因と考えられた。  
②4例全例で、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

①CTAにおける腫瘍部の造影性増強が確認されたことにより、B-TACEにおける腫瘍へのリピオドール集積増強の状況が客観的に示された。  
②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がCTAにより客観的に示された。その機序は、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た。

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

肝細胞癌に対する分子標的治療薬の至適投与量に関する臨床研究

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

既存の治療が適応外となる進行肝細胞癌に対してソラフェニブが標準治療とされるが、本邦における有害事象の発現頻度は高く、早期に減量/休薬を要する症例も少なくない。教室でソラフェニブを投与した 38 例を投与後の経過、有害事象と治療効果について解析したところ、800mg/日で治療を開始した初期の 5 例では、全例が 1 ヶ月以内に減量もしくは中止を必要とした。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症例によっては 800mg に増量することで、手足皮膚反応などのソラフェニブに特有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 2 ヶ月以内に 800mg に増量可能な症例は、血小板数が保たれた肝機能良好例であった。治療効果については、観察期間の中央値が 415 日と十分ではないが、病勢制御率 (PR/SD 率) が 53% であり、さらに症例を蓄積することにより投与開始量別に比較検討する必要がある。

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

既存の治療（手術, RFA, TACE）が適応外の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）により証明された。しかし、本邦における使用経験は十分とは言えず、ソラフェニブ特有の有害事象として、手足皮膚反応、高血圧、出血などの発現率や対処法および至適投与量について検討する必要があると考えられる。そこで、教室で経験したソラフェニブ投与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 例を対象として、投与後の経過、有害事象と治療効果について検討を行った。投与量に関しては、初期の 5 例で保険収載となった 800mg/日で開始したが、5 例全例に有害事象による減量を余儀なくされたため、続く 25 例では 400mg/日で開始した。また、以降の 8 症例では、本学会の『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』に登録 7 症例を含めて、再度 800mg/日で投与を開始している。

C. 研究結果

38 例の平均観察期間は 415 日であった。1 日投与量 800mg で開始した初期の 5 例は、全

例 1 ヶ月以内に有害事象による減量もしくは中止を必要とした。これらの経験に基づき、1 日投与量 400mg で開始した 25 例では、17 例に手足皮膚反応、9 例に高血圧を認めたと、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。16 例 (63%) で同量継続、増量が可能であった症例も 2 例 (8%) 認めた。さらに 3 ヶ月以上の治療経過は、800mg で開始した 5 例中 2 例 (40%) で治療継続できたのに対して、400mg で開始した症例では、17 例 (68%) で治療継続が可能であり、投与開始後 2 ヶ月以内中に 6 例 (24%) で 800mg/日に増量可能であった。

400mg 開始症例中、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、増量群では血小板数が  $17.1 \pm 5.5$  万/mm<sup>3</sup> に対して、維持・減量群では、 $11.4 \pm 5.5$  万/mm<sup>3</sup> であり、増量群で有意に血小板数が高値であった ( $p=0.04$ )。それ以外の臨床病理学的因子には有意差は認めなかったが、増量群 6 例全例が Child A であった。投与 3 ヶ月目の 1 日平均投与量は、400mg/日開始症例で 346.6mg であり、800mg/日開始症例の 433.3mg と有意差を認めなかった。

治療効果判定を行った32症例では、PR:6例(19%), SD:11例(32%), PD:15例(47%)で、生存期間の中央値は8.9ヶ月(1.7-140.5ヶ月)であった。

#### D. 考察

手足皮膚反応などの有害事象の多くは投与開始から1ヶ月以内に発現するとされており、今回の検討から、これらの有害事象が用量依存的に発生していると考えられた。そこで、初回投与開始量を減量し、有害事象が生じやすい期間を慎重に観察し、副作用の程度を見極めてから800mgに増量することで、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、400mg減量投与後に800mgまで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。1日平均投与量では、3ヶ月目には800mg開始症例も400mg開始症例も同様であるのに対して、2ヶ月目までの投与量は、800mg群の方が多かった。治療効果に関して十分な検討ができておらず、今後800mg/日で開始した症例を蓄積し、比較する必要がある。

#### E. 結論

ソラフェニブを400mg/日で投与開始した症例では、800mg/日で開始した症例と比較して、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、減量開始して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

1. **Nagano H.** Treatment of advanced hepatocellular carcinoma: intraarterial infusion chemotherapy combined with interferon. *Oncology*. 2010; 78:142-7.
2. Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H, Noda T,

Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, **Nagano H.** Insulin-like growth factor-binding protein 7 alters the sensitivity to interferon-based anticancer therapy in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2010; 102:1483-90.

3. Tomimaru Y, **Nagano H.** Eguchi H, Kobayashi S, Marubashi S, Wada H, Tanemura M, Umeshita K, Hiramatsu N, Takehara T, Doki Y, Mori M. Effects of preceding interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2010; 102:308-14.
4. Tomimaru Y, Wada H, Marubashi S, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Noda T, Umeshita K, Doki Y, Mori M, **Nagano H.** Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:5603-10.
5. Tomimaru Y, Eguchi H, **Nagano H.** Wada H, Tomokuni A, Kobayashi S, Marubashi S, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. MicroRNA-21 induces resistance to the anti-tumour effect of interferon- $\alpha$ /5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2010; 103:1617-26.
6. Murakami M, **Nagano H.** Kobayashi S, Nakamura M, Marubashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Sugita Y, Umeshita K, Monden M, Doki Y, Mori M. Effects of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: Implication of circulating cancer cells by detection of alpha-fetoprotein mRNA. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2010; 1: 485-491
7. Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Wada H, Umeshita K, Kennichi W, Doki Y, Mori M, **Nagano H.** Isolated metastasis to the gallbladder from hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*.

- 2010 ;40(8):793-8.
8. Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, Akita H, Hori M, Tatsumi M, Nakamoto A, **Nagano H**, Matsuura N, Wakasa K, Tomoda K. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology*. 2010; 255:824-33.
  9. Kittaka N, Takemasa I, Seno S, Takeda Y, Kobayashi S, Marubashi S, Dono K, Umeshita K, **Nagano H**, Matsuda H, Monden M, Mori M, Doki Y. Exploration of potential genomic portraits associated with intrahepatic recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:3145-54.
  10. Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, **Nagano H**, Barnard GF, Doki Y, Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest*. 2010; 120:3326-39.
  11. Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. Advantage of autologous blood transfusion in surgery for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(32):3709-15.
  12. Tomokuni A, Eguchi H, Tomimaru Y, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, **Nagano H**, Mori M, Doki Y. miR-146a suppresses the sensitivity to interferon- $\alpha$  in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 414(4):675-80.
  13. **Nagano H**, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Tomimaru Y, Osuga K, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Long-term outcome of combined interferon- $\alpha$  and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology*. 2011; 80(1-2):63-9.
  14. Kobayashi S, **Nagano H**, Marubashi S, Wada H, Eguchi H, Tanemura M, Sekimoto M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Experience with the use of fibrin sealant plus polyglycolic acid felt at the cut surface of the liver in laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc*. 2011; 25(11):3590-6.
  15. Marubashi S, **Nagano H**, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in peripheral blood in liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(8):2200-9.
  16. Noda T, **Nagano H**, Tomimaru Y, Murakami M, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Kim T, Wakasa K, Doki Y, Mori M. Prognosis of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi after liver surgery. *Surgery*. 2011; 149(3):371-7.
  17. Murakami M, Kobayashi S, Marubashi S, Tomimaru Y, Noda T, Wada H, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. Tyrosine kinase inhibitor PTK/ZK enhances the antitumor effects of interferon- $\alpha$ /5-fluorouracil therapy for hepatocellular carcinoma cells. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(2):589-96.
  18. Kim C, Aono S, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Okumura N, Takao T, Doki Y, Mori M, **Nagano H**. Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. *J Surg Res*. 2012; 175(1):138-48.
  19. 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.
20. Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Umeshita K, Kim T, Wakasa K, Doki Y, Mori M, Nagano H. IGFBP7 downregulation is associated with tumor progression and clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2012; 130(2):319-27.
  21. 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
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Kondo M, Moriishi K, Wada H, Noda T, Marubashi S, Wakasa K, Matsuura Y, Doki Y, Mori M, Nagano H. Upregulation of nuclear PA28 $\gamma$  expression in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med.* 2012;3(3):379-385.
  27. 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.
  28. 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(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。

## 「肝細胞癌集学的治療におけるバイオマーカーとしての PET/CT の意義」

分担研究者：波多野 悦朗 京都大学医学研究科 講師

進行肝細胞癌において、腫瘍増殖能を示す Ki-67 発現は、GLUT-1, PKM2 の発現および FDG-PET の SUV, TNR と関連し、VEGF の発現、微小血管密度とは逆相関を示したことから、HCC は悪性度を増すにつれて、腫瘍血管新生依存ではなく、糖代謝依存となることが示唆された。また、術前 PET を受け肝切除術が施行された前治療のない HCC 63 例を対象に腫瘍と非腫瘍集積の比 TNR 値と術後初回再発形式（ミラノ基準 MC 外再発と MC 内再発および再発なし）・時期（1 年以内、1 年以降の再発および再発なし）との関係を検討した。多変量解析にて TNR 値は MC 外および 1 年以内の再発の唯一の独立した術前予測因子であった。TNR 高値例は積極的な術後補助療法の適応である。

### A. 研究目的

切除不能進行肝細胞癌 (HCC) に対する分子標的治療薬の有用性が示されたが、高価で多くの有害事象を伴う分子標的治療薬の効果予測は医療経済、患者保護の面でも重要である。一般の固形癌においては腫瘍血管新生および腫瘍糖代謝が腫瘍の悪性度に強く関与しているものの、HCC における腫瘍増殖能と血管新生および糖代謝との関連については、未だ明らかではない。分子標的治療薬の効果予測を目的に HCC における腫瘍増殖能と腫瘍血管新生と腫瘍糖代謝の関連について検討した。

また、肝細胞癌において、根治的治療を行っても高率に再発する。肝切除後の再発パターンと再発時期を予測できれば、術後早期の補助療法の適応決定やサルベージ肝移植の適応決定に有用である。肝切除の best candidate を予測するためにも術前の予測は重要である。再発予測に有用な術前因子を明らかにするために以下の検討を行った。

### B. 研究方法

術前に F-18 標識フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層撮影法 (FDG-PET) 検査を施行した、前治療のない HCC 肝切除症例 63 例を対象とした。腫瘍増殖活性は Ki-67 の免疫染色

にて評価した。FDG の集積を maximum standardized uptake value (SUV) と、その比 tumor to non-tumor ratio of SUV (TNR) として定量化し腫瘍糖代謝の指標とし、さらに glucose transporter (GLUT)-1 の蛋白発現を免疫染色およびウエスタンブロット法にて、pyruvate kinase type M2 (PKM2) 発現を RT-PCR 法にて評価した。血管新生の指標として、腫瘍部での vascular endothelial growth factor (VEGF) 発現を免疫染色およびウエスタンブロット法にて、微小血管密度を CD34 の免疫染色を用いて定量化した。

上記患者を再発パターン（ミラノ基準外、ミラノ基準内、無再発）と再発時期（術後 1 年以内、術後 1 年以後、無再発）にわけ、再発予測に有用な術前因子を単変量、多変量解析を用いて同定した。

（倫理面への配慮）

研究対象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-885)。

### C. 研究結果

Ki-67 の発現程度により対象を高発現群 (H 群)、中発現群 (I 群)、低発現群 (L 群) (それぞれ 21 例)

に3群化したところ、H群における無再発生存率は他群に比し有意に低値であり、生存期間中央値も他群に比し有意に短かった (H/I/L 群;

23.0/45.6/56.9 ヶ月,  $P < 0.001$ )。Ki-67 発現は GLUT-1, PKM2 の発現および SUV, TNR と相関関係にあり、VEGF の発現、微小血管密度とは逆相関関係を示した。

ミラノ外再発群の TNR は、ミラノ内再発群および無再発群に比べて高値で ( $2.9 \pm 2.6$ ,  $1.9 \pm 1.6$ ,  $1.3 \pm 0.5$ )、多変量解析にて TNR 値は MC 外再発の唯一の独立した術前予測因子であった。1年以内再発群の 1 TNR は、1年以降再発および無再発群に比べ高値で ( $3.1 \pm 2.7$ ,  $1.6 \pm 0.8$ ,  $1.3 \pm 0.5$ )、多変量解析にて TNR 値は 1年以内再発の唯一の独立した術前予測因子であった。TNR 高値例は積極的な術後補助療法の適応である。

#### D. 考察

HCC は悪性度を増すにつれて、腫瘍血管新生依存ではなく、糖代謝依存となることが示唆された。高悪性度となった HCC では腫瘍血管新生を標的とした分子標的治療薬に抵抗性が示すことが予想され、今後は症例に応じた分子標的治療薬の使い分けや複数の分子標的治療薬の併用が期待される。

また、上記結果をもとに前向きに検討する必要があるものの、TNR 高値例を対象とした積極的な術後補助療法の確立が急務である。

#### E. 結論

HCC における腫瘍増殖活性は予後と相関しており、糖代謝発現と相関していたが、血管新生とは逆相関の関係にあった。TNR 高値例は積極的な術後補助療法の適応である。また、TNR 低値例は肝切除に適した症例である。

#### F. 健康危険情報

なし

研究発表  
論文発表

1. Higashi T, Hatano E, Ikai I, Nishi R, Nakamoto Y, Ishizu K, Suga T, Kawashima H, Togashi K, Seo S, Kitamura K, Takada Y, and Uemoto S. FDG PET as a prognostic predictor in

the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinoma *Eur J Nucl Med Imaging*, Mar; 37(3): 468-82, 2010.

2. Asechi H, Hatano E, Nitta T, Tada M, Iwaisako K, Tamaki N, Narita M, Yanagida A, Ikai I, and Uemoto S. Resistance to cisplatin-induced apoptosis via PI3K-dependent surviving expression in a rat hepatoma cell line. *Int J Oncol*. Jul 37(1): 89-96, 2010

3. Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Kitamura K, Yanagida A, Asechi H, Nagata H, Taura K, Nitta T, and Uemoto S. Olprinone attenuates excessive shear stress through up-regulation of endothelial nitric oxide synthase in a rat excessive hepatectomy model. *Liver Transpl*. Jan 17(1): 60-69, 2011.

4. Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Arizono S, Isoda H, Shibata T, Ikai I, Sato T, and Uemoto S. A comparative study of cisplatin and epirubicin in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. Apr 41(4): 303-9, 2011.

5. Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Narita M, Seo S, Nakamoto Y, Yamanaka K, Nagata H, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, and Uemoto S. Proliferative activity in hepatocellular carcinoma is closely correlated with glucose metabolism but not angiogenesis. *J Hepatol*. Oct; 55(4): 846-57, 2011.

6. Sato F, Hatano E, Koji Kitamura, Myomoto A, Fujiwara T, Takizawa S, Tsuchiya S, Tsujimoto G, Uemoto S, and Shimizu K. MicroRNA profile predicts recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *PLoS One* Jan 27; 6(1):e16435, 2011.

7. Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Seo S, Nakamoto Y, Yamanaka K, Iida T, Taura K, Yasuchika K, and Uemoto S. Preoperative FDG-PET Predicts Recurrence Patterns in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. Jan; 19(1): 156-162, 2012.

8. 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

9. 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

学会発表

1. 波多野悦朗、猪飼伊和夫、加茂直子、田浦康二郎、安近健太郎、新田隆士、高折恭一、上本伸二 高度脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌における肝切除を中心とした集学的治療 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月15日 下関
2. 北村好史、波多野悦朗、田浦康二郎、安近健太郎、新田隆士、上本伸二 術前 FDG-PET による

肝細胞癌術後のミラノ内外再発予測 第18回日本消化器関連学会週間 JDDW2010 2010年10月16日 横浜

3. 波多野悦朗、田浦康二郎、安近健太郎、水本雅己、上本伸二 肝細胞癌集学的治療における sorafenib の適応拡大 第48回日本癌治療学会 2010年10月29日 京都

4. 波多野悦朗、猪飼伊和夫、上本伸二 高度脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌における肝切除を中心とした集学的治療 第97回日本消化器病学会総会 2011年5月13日 東京

5. 波多野悦朗、田浦康二郎、北村好史、石井隆道、待本貴文、安近健太郎、上本伸二 肝細胞癌再発予測と再発に対する治療選択～長期生存を目指した個別化治療にむけて～ 第111回日本外科学会 2011年5月26日 東京 シンポジウム

6. 波多野悦朗、佐藤史顕、上本伸二 PET と microRNA 発現プロファイルによる肝細胞癌再発パターン予測による術後補助療法の適応決定～長期生存を目指した個別化治療にむけて～ 第47回日本肝臓学会総会 2011年6月3日 東京

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、 $\gamma$ -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、PIVKAI 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 LT $\beta$  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)

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療における  
画像効果判定と腫瘍マーカーの評価による予後の層別化に関する検討

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ソラフェニブ治療において、RECIST 基準，mRECIST 基準による画像効果判定および AFP，DCP 値の推移と予後との関連について検討した。mRECIST 基準による画像効果判定と AFP 値の推移を組み合わせた評価は，ソラフェニブ治療における予後の層別化に有用であった。

#### A. 研究目的

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において、RECIST 基準，mRECIST 基準による画像効果判定および治療開始後の AFP 値，DCP 値の推移と予後との関連について検討した。

#### B. 研究方法

進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブ治療を行った66例を対象とした。治療開始8週での画像効果判定を、RECIST基準，mRECIST基準により行った。また、治療後のAFP値とDCP値の推移について、それぞれ、AFP比，DCP比（＝治療開始4週または8週での値/治療前値）として評価した。これらの画像効果判定および腫瘍マーカーの推移と予後との関連について検討した。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、生存期間中央値 8.6 ヶ月であった。RECIST 基準，mRECIST 基準による奏功率は、それぞれ、3.0%，9.0%であった。病勢制御率は、いずれの基準においても 50%であり、腫瘍増悪までの期間は、中央値 3.3 ヶ月であった。mRECIST 基準による効果判定別の予後曲線 ( $p=0.009$ ) は、RECIST 基準 ( $p=0.09$ ) に比べ、良好に層別化された。

治療開始 4 週での AFP 比と予後との関連はみられなかったが、治療開始 8 週での AFP 比  $\leq 1$  の症例は、AFP 比  $> 1$  の症例に比べ、有意に予後は良好であった ( $p=0.002$ )。一方、4 週および 8 週での DCP 比は、いずれも予後との関連はみられなかった。また、ソラフェニブ治療開始後、PD または副作用により 8 週以内に中止となった症例 (MST2.1 ヶ月) は、8 週以上の内服継続可能であった症例 (MST10.1 ヶ月) に比べ、有意に予後不良であった。



生存に寄与する独立因子として、病勢制御あり (HR2.5, p=0.029), 治療開始 8 週の AFP 比  $\leq 1$  (HR3.3, p=0.011), Child Pugh A (HR3.7, p=0.012), 治療期間 8 週間以上 (HR10.9, p<0.001) が抽出された。これらの因子を組み合わせた生存曲線により、予後は良好に層別化された。

#### D. 考察

ソラフェニブ治療における効果判定基準として、mRECIST 基準では、RECIST 基準での SD 症例から予後良好な奏効例が抽出され、予後の層別化に優れていた。ただし、mRECIST 基準でも奏効率は 10% 程度であり、また、両基準間で病勢制御率に差を認めなかった。

腫瘍マーカー推移と予後との関連については、治療開始 8 週時点の AFP 値が、治療前値に比べ低下した症例 (AFP 比  $\leq 1$ ) では、有意に予後良好であったが、4 週時点の AFP 比では、予後は層別化されなかった。8 週以上のソラフェニブ治療の継続が得られなかった場合、予後不良であり、早期の AFP 値の評価が必ずしも予後を反映していない可能性があった。一方、DCP 値の上昇が予後良好の指標とする報告もあるが、今回の解析では、DCP 値の推移と予後との関連はみられなかった。ソラフェニブ治療が長期の内服継続による「long SD」を目指した治療である以上、少なくとも 8 週以上の治療継続が必要であり、さらに、その時点での mRECIST による画像評価と AFP 比による評価は、予後の層別化に有用である。

#### E. 結論

進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において、mRECIST 基準による画像効果判定と AFP 値の推移を組み合わせた評価は、予後の層別化に有用であった。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Katamura Y, Aikata H, Hashimoto Y, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.

Pilot Study of Systemic Combination Therapy with S-1, an Oral Fluoropyrimidine, and Cisplatin for Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastases

Hepato-Gastroenterology 2010;57:1272-1278.

・Katamura Y, Aikata H, Hashimoto Y, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Kenjo M, Chayama K.

Zoledronic acid delays disease progression of bone metastases from hepatocellular carcinoma.

Hepatol Res. 2010;40:1195-203.

・Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kamada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Tanaka J, Chayama K.

Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems.

Hepatol Res. 2010;40:1082-1091.

・Kawaoka T, Aikata H, Katamura Y, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Takahashi S, Hieda M, Kakizawa H, Chayama K.

Hypersensitivity reactions to transcatheter chemoembolization with cisplatin and Lipiodol suspension for unresectable hepatocellular carcinoma.

J Vasc Interv Radiol. 2010;21:1219-25.

・Katamura Y, Aikata H, Kimura Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Kawakami Y, Takahashi S, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Chayama K.

- Intra-arterial 5-fluorouracil / interferon combination therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis and extrahepatic metastases.  
*J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1117-22.
- Waki K, Aikata H, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Takahashi S, Toyota N, Ito K, Chayama K.
- 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.
- Kodama H, Aikata H, Murakami E, Miyaki D, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Kenjo M, Nagata Y, Chayama K.
- Clinical outcome of esophageal varices after hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus.  
*Hepatol Res.* 2011 Nov;41(11) :1046-56.
- Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K.
- IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.  
*J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10) :e550-60.
- Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K.
- Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers.  
*Nat Genet.* 2011 Jul 3;43(8) :797-800.
- Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H.
- Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection.  
*Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):418-25
- Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Chayama K, Asahara T, Ohdan H.
- Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection.  
*J Surg Oncol.* 2011 Jul 1;104(1):3-9
- Nagaoki Y, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Hashimoto Y, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.
- Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy.  
*J Gastroenterol.* 2011 Jun;46(6):799-808.
- Murakami E, Aikata H, Miyaki D, Nagaoki Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nagata Y, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Chayama K.
- Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon- $\alpha$  for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava.  
*Hepatol Res.* 2012 May;42(5):442-53.
- Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.
- Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma.  
*Hepatol Res.* 2012 Apr;42(4):368-75.
- 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  $\alpha$ -fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced-hepatocellular-carcinoma patients treated with sorafenib. Oncology. 2012

## 2. 学会発表

・相方 浩, 兵庫秀幸, 茶山一彰. 非 B 非 C 型肝細胞癌の背景因子に関する検討～肝切除例を中心に～. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 平成 22 年 10 月 14 日.

・相方 浩, 平松 憲, 茶山一彰. 単発、Child A、HCV 関連肝癌に対する局所治療後の IFN 投与の有効性に関する検討. 第 46 回日本肝癌研究会 大阪 平成 22 年 7 月 8 日.

・相方 浩, 片村嘉男, 橋本義政, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. HCV 関連ミラノ基準内肝細胞癌に対する根治治療後の予後～IFN 効果とミラノ基準逸脱時期の検討を含めて～. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 平成 22 年 5 月 28 日.

・相方 浩, 片村嘉男, 橋本義政, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 川上由育, 高橋祥一, 茶山一彰. 肝外転移合併肝細胞癌に対する S1 based 全身化学療法の検討. 第 96 回日本消化器病学会総会 新潟 平成 22 年 4 月 23 日.

・片村嘉男, 相方 浩, 茶山一彰  
肝外転移合併肝細胞癌に対する S1 based 全身化学療法

第 97 回日本消化器病学会

東京都 平成 23 年 5 月 13 日

・長沖祐子, 相方 浩, 茶山一彰

肝外転移合併肝細胞癌, Child A 症例に対する全身/動注化学療法を主体とした集学的治療の成績～ソラフェニブ投与例との比較

第 47 回日本肝臓学会総会

東京都 平成 23 年 6 月 2 日

・村上英介, 相方 浩, 宮木大輔, 長沖祐子, 橋本義政, 片村嘉男, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高橋祥一, 茶山一彰  
肝静脈/下大静脈腫瘍栓合併進行肝細胞癌に対する IFN 併用 5FU 動注化学療法の検討

第 47 回日本肝臓学会総会

東京都 平成 23 年 6 月 2 日

・田代裕尊, 相方 浩, 谷本新学, 天野尋暢, 大下彰彦, 小林 剛, 茶山一彰, 大段秀樹  
C 型慢性肝炎関連肝細胞癌切除後の PEG-IFN 療法による予後改善効果

第 47 回日本肝臓学会総会

東京都 平成 23 年 6 月 2 日

・片村嘉男, 相方 浩, 村上英介, 宮木大輔, 長沖祐子, 橋本義政, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高橋祥一, 茶山一彰  
65 歳以下, ミラノ基準内 Child A, B 肝細胞癌症例に対する肝切除, ラジオ波治療の予後から見た肝移植適応時期の検討

第 47 回日本肝臓学会総会

東京都 平成 23 年 6 月 2 日

・宮木大輔, 相方 浩, 村上英介, 長沖祐子, 橋本義政, 片村嘉男, 河岡友和, 高木慎太郎, 脇 浩司, 平松 憲, 高橋祥一, 茶山一彰  
当院における肝細胞癌に対するミリプラチンの初期治療成績

第 47 回日本肝臓学会総会

東京都 平成 23 年 6 月 2 日

・河岡友和, 相方 浩, 宮木大輔, 村上英介, 長沖祐子, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 柘植雅貴, 平松 憲, 脇 浩司, 三木大樹, 今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 田代裕尊, 大段秀樹, 茶山一彰

HCV 関連肝細胞癌根治後 Peg-IFN + RBV 併用療法の効果予測因子からみた IFN 治療戦略

第 47 回日本肝臓学会総会

東京都 平成 23 年 6 月 2 日

・相方 浩

進行肝細胞癌に対するソラフェニブにより、mRECIST にて CR 判定が得られた 1 例

第 47 回日本肝癌研究会

静岡 平成 23 年 7 月 28 日

・河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与中の肝発癌症例の検討

第 47 回日本肝癌研究会

静岡市 平成 23 年 7 月 28 日

・長沖祐子, 相方 浩, 宮木大輔, 村上英介, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 脇 浩司, 高橋祥一, 茶山一彰  
C型肝炎IFN治療SVR後の肝発癌および予後に関する検討  
第47回日本肝癌研究会  
静岡市 平成23年7月28日  
・宮木大輔, 相方 浩, 中原隆志, 苗代典昭, 田中未央, 本田洋士, 村上英介, 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  
肝細胞癌に対するミリプラチンを用いた肝動注化学療法の治療成績  
第47回日本肝癌研究会  
静岡市 平成23年7月28日  
・相方 浩, 河岡友和, 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見た治療戦略.  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡 平成23年10月20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予後因子の解析  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日  
・高木慎太郎, 相方 浩, 茶山一彰  
当科におけるRFAの局所制御と安全性に関する対策と工夫  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日  
・平松 憲, 相方 浩, 茶山一彰  
肝外転移合併肝細胞癌に対する全身/動注化学療法を主体とした集学的治療の成績  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日  
・脇 浩司, 相方 浩, 宮木大輔, 長沖祐子, 河岡友和, 高木慎太郎, 平松 憲, 今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 田代裕尊, 大段秀樹, 茶山一彰  
小肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の成績  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日  
・宮木大輔, 相方 浩, 田中未央, 苗代典昭, 中原隆志, 本田洋士, 村上英介, 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  
肝外転移合併肝細胞癌に対するS1 based 全身化学療法  
第15回日本肝臓学会大会  
福岡市 平成23年10月20日・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, 榎木慶一, 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