

・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

分担研究テーマ：進行肝細胞癌に対する治療法の有用性に関する研究

研究分担者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授
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

進行肝臓癌に対する新たな肝動注化学療法(Lip+DSM-TAI)の有用性ならびに肝動注化学療法(HAIC)における予後予測因子として血清トランスフェリンが有用であることを報告する。

A. 研究目的

進行肝細胞癌(進行肝臓癌)に対する治療法としては、経カテーテル治療(IVR)から肝動注化学療法(HAIC)、最近では分子標的治療薬も導入されており、様々である。

本邦では、IVR治療としてTACEが汎用されており、TACE不応例ないしは高度脈管浸潤例にはHAICないしは分子標的治療薬が導入されることが多い。

TACEは本邦で開発された治療法で有用性は報告されているが、新たな治療の開発が期待されている分野でもある。

本研究ではまず、我々の開発したIVR治療の有用性を検証する(H22-23)。

さらに我々は進行肝臓癌に対する鉄キレート剤(deferoxamine, DFO)の有用性を報告しており、鉄制御が肝臓治療には重要と考えている。そこで鉄代謝の生理的キレートである血清トランスフェリン(Tf)という新たな視点からみた進行肝臓癌治療のもう一つの柱であるHAICについて予後予測因子を検証する(H24)。

B. 研究方法

H22-23

転移性肝臓癌に使用されている短期塞栓物質である微小デンプン球(DSM)を用い、まず、抗

癌剤-リポドール(Lip)懸濁液を投与後に、DSMを追加塞栓する方法である(Lip+DSM-TAI)。Lip単独ならびにDSM単独のTAIとRCTを行い、さらにLip+DSM-TAI50例での奏功ならびに生存に寄与する因子を検討した。

H24

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例の進行肝臓癌を対象とし、予後予測因子を、Tfを含め16因子(治療効果は治療前の予後予測因子となり得ないので除く)で検討した。レジメンはLow-dose FP関連療法である。

(倫理面への配慮)

上記両者の研究とも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

H22-23

3群間において、奏効率Lip+DSM群80%、Lip群40%、DSM群53%であり、Lip+DSM群がLip群と比べ、良好であった($P = 0.07$)。また、無増悪生存率ではLip+DSM群が他の群に比し、有意に良好であった。

50例のLip+DSM群の解析では、奏効率72%

であり、生存率では 1/2/3/4 年でそれぞれ 85/67/41/35%であり、MST32.6 ヶ月であった。多変量解析では奏功に寄与する因子として、腫瘍径 5 個未満が良好であり、生存に寄与する因子では、DCP<100mAU/mL、治療効果 CR/PR が予後改善因子であった。

H24

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 ヶ月であった。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 ヶ月; Tf≥190mg/dL, MST12.0 ヶ月)、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

H22-23

RCT において Lip+DSM-TAI は、既存の Lip-TAI より優位性が証明され、文献上も TACE の成績に匹敵する治療法である。

さらに 50 例と症例を追加しても奏功率 72% と高く、同療法の有用性が立証された。腫瘍個数 5 個以下では特に有用性が高い治療法である。

H24

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。また Tf 低値例は、HAIC 無効であり、人工的な鉄キレート剤である DF0 投与は有用であるかもしれない。

E. 結論

進行肝癌に対する治療法として、我々の考案した Lip+DSM-TAI は、TACE が手技的に不可能な症例にも可能であり、進行肝癌の IVR 治療のひとつのオプションとなり得る。さらに高度進行肝癌に対する HAIC の予後予測因子に鉄代謝因子であるトランスフェリンが関与していることが示唆され、新規治療法である鉄キレート剤治療の有用性をサポートする成績である。

F. 健康危険情報(H22-23)

治療に伴う合併症は認めしたが、健康被害を伴う合併症は認めず、すべて軽快改善している。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harima Y, Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Okita K, Terai S, Sakaida I. Effect of a late evening snack using branched-chain amino acid-enriched nutrients in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 40, 574-584, 2010.
- 2) Tsutsui M, Iizuka N, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Fujita Y, Hamamoto Y, Tsunedomi R, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Sakaida I, Oka M. Methylated cyclin D2 gene circulating in the blood as a prognosis predictor of hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*. 411, 16-20, 2010.
- 3) Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Harima Y, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 46, 359-366, 2011.
- 4) Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta*. 412, 152-8, 2011.
- 5) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiin

a S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 54, 532-40, 2011.

6) Yamasaki T, Terai S, Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):576-8.

7) Fujisawa K, Terai S, Hirose Y, Takami T, Yamamoto N, Sakaida I. Senescence marker protein 30 (SMP30)/regucalcin (RGN) expression decreases with aging, acute liver injuries and tumors in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun*. 414, 331-6, 2011.

8) Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, Zaitsumi J, Maeda M, Tanimoto H, Iwamoto T, Hidaaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 47, 715-22, 2012.

9) Okita K, Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Harima Y, Terai S, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with pegylated interferon- α -2b for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 59, 533-537, 2012.

10) 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 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatol Res* 42, 1058-1064, 2012.

11) Saeki I, Terai S, 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* in press.

12) Yamasaki T, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treat-

ments for the poor responders. *Hepatol Res* 42, 340-348, 2012.

2. 学会発表

1) Yamasaki T, Harima Y, Saeki I, Ishikawa T, Segawa M, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. The 61th AASLD, Boston, 2010.

2) Yamasaki T, Harima Y, Saeki I, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Effect of a nutritional therapy using a late evening snack for hepatocellular carcinoma. The 61th AASLD, Boston, 2010.

3) 山崎隆弘, 佐伯一成, 播磨陽平, 山口裕樹, 内田耕一, 寺井崇二, 坂井田 功. 進行肝細胞癌に対する治療法の工夫. 第46回日本肝癌研究会, 大阪, 2010.

4) 瀬川 誠, 佐伯一成, 内田耕一, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田 功. 当科におけるNBNC肝癌の臨床的特徴. 第46回日本肝癌研究会, 大阪, 2010.

5) 在津潤一, 播磨陽平, 浦田洋平, 土屋昌子, 内田耕一, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田 功. 肝細胞癌合併肝硬変患者における栄養状態の評価. 第3回日本静脈経腸栄養学会中国支部学術集会, 下関, 2010.

6) 播磨陽平, 山崎隆弘, 佐伯一成, 瀬川 誠, 山口裕樹, 内田耕一, 寺井崇二, 坂井田 功. 肝細胞癌に対するリポドール+微小デンプン球併用肝動脈化学療法(Lip+DSM-TAI)の有用性. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010.

7) 内田耕一, 山本直樹, 寺井崇二, 桑代紳哉, 大石俊之, 山崎隆弘, 坂井田 功. 防風通聖散・大柴胡湯によるコリン欠乏食誘発ラット肝硬変モデルにおける肝線維化抑制及び前癌性病変抑制効果についての検討. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010.

8) 山崎隆弘, 播磨陽平, 坂井田 功. 肝細胞癌における栄養療法の意義. 第96回日本消化器病学会総会(シンポジウム), 新潟, 2010.

9) 佐伯一成, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田 功. Proteasome inhibitor Bortezomibの抗腫瘍効果の検討—in vitro and in vivo study. 第93回日本消化器病学会中国支部例会(シンポジウム), 下関, 2010.

10) Terai S, Saeki I, Fujisawa K, Takami T, Yamamoto N, Yamasaki T, Sakaida I.

Bortezomib will be an ideal specific drug for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis.

Fifth ILCA Annual Conference, Hong Kong, 2011.

11) Yamasaki T, Urata Y, Harima Y, Saeki I, Uchida K, Terai S, Sakaida I.

Effect of a novel transcatheter arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma.

Fifth ILCA Annual Conference, Hong Kong, 2011.

12) 浦田洋平, 山崎隆弘, 坂井田 功.
当科におけるHCC初回10年以上無再発症例について.

第47回日本肝癌研究会, 静岡, 2011.

13) 日高 勲, 山崎隆弘, 坂井田 功.
C型慢性肝疾患患者におけるインターフェロン少量長期投与の肝発癌抑制効果の検討.

第47回日本肝癌研究会(ワークショップ), 静岡, 2011.

14) 浦田洋平, 山崎隆弘, 坂井田 功.
当科におけるアルコール性肝細胞癌症例について.

第47回日本肝癌研究会(ワークショップ), 静岡, 2011.

15) 山崎隆弘, 浦田洋平, 在津潤一, 佐伯一成, 播磨陽平, 内田耕一, 寺井崇二, 坂井田 功.

肝細胞癌に対する新たな塞栓療法: リピオドール+微小デンプン球併用肝動注化学療法(Lip+DSM-TAI).

第47回日本肝癌研究会(シンポジウム), 静岡, 2011.

16) 在津潤一, 寺井崇二, 大石俊之, 久永拓郎, 浦田洋平, 日高 勲, 石川 剛, 土屋昌子, 高見太郎, 山本直樹, 内田耕一, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田 功.

血清オンコスタチンM(OSM)濃度測定によるリザーバー動注療法施行進行肝癌患者における長期予後予測の可能性.

第48回日本肝臓学会, 東京, 2011.

17) 浦田洋平, 山崎隆弘, 内田耕一, 坂井田 功.

当科における高齢者肝細胞癌治療の成績.

第48回日本肝臓学会, 東京, 2011.

18) 瀬川 誠, 山崎隆弘, 坂井田 功.

当科におけるNBNC肝癌の臨床的特徴.

第48回日本肝臓学会, 東京, 2011.

19) 山崎隆弘, 浦田洋平, 坂井田 功.

肝細胞癌に対するリピオドール+微小デンプン球併用肝動脈化学療法(Lip+DSM-TAI)奏効に寄与する因子の検討.

第48回日本肝臓学会(シンポジウム), 東京, 2011.

20) 瀬川 誠, 内田耕一, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田 功.

当科におけるNBNC肝癌の臨床的特徴.

第39回日本肝臓学会西部会, 岡山, 2011.

21) 浦田洋平, 山崎隆弘, 坂井田 功.

進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績と限界.

第39回日本肝臓学会西部会(シンポジウム), 岡山, 2011.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

25) 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.

26) 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回日本肝癌研究会, 金沢, 2012.

27) 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ピン併用動注化学療法の有用性の検討.

第48回日本肝癌研究会, 金沢, 2012.

28) 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.

29) Terai S, Fujisawa K, Hirose Y, Nishio Y, Matsumoto T, Kuwashiro S, Oishi T, Saeki I, Yamasaki T, Furutani-Seiki M, Iso Sakaida I.

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

Sixth ILCA Annual Conference, Berlin, 2012.

30) Saeki I, Terai T, Fujisawa K, Takami T, Yamamoto N, Matsumoto T, Hirose Y, Y

amasaki 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.

31) 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.

32) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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)

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

分担研究テーマ：本邦における肝細胞癌に対するソラフェニブの安全性と有効性

研究分担者 金井 文彦 千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学

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

ソラフェニブは、海外第 III 相試験および国内第 I 相試験の結果をもとに保険承認を得た分子標的薬である。本研究は市販後の本邦におけるソラフェニブの安全性と有効性の初の報告である。

B. 研究方法

当科及び関連施設において 2009 年 5 月から 12 月までにソラフェニブを通常用量（800mg/day）で投与した Child-Pugh A の 54 例をレトロスペクティブに解析を行った。抗腫瘍効果は RECIST version 1.1 有害事象は CTCAE version 3.0 を用いて評価を行った。

（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

患者背景は年齢中央値 69 歳、男性 91%、HCV 52%、HBV 22%であった。主な有害事象は手足皮膚反応 72%、AST 上昇 55%、ALT 上昇 52%、皮疹 50%、倦怠感 41%であった。

肝不全は 19%に認めた。83%に減量を必要とし、うち 44%は 2 週間以内であった。

治療成功期間は 2.0 ヶ月（中央値）、全生存期間は 6.9 ヶ月（中央値）であった。

D. 考察

本研究の解析対象は本邦の肝細胞癌患者を反映し、高齢かつ HCV 陽性を高率に認めた。これらの患者背景は欧米で行われた SHARP 試験や日本以外のアジアで行われた Asia-Pacific 試験とは異なるものである。高率の手足皮膚反応は Asia-Pacific 試験と同様であり、人種差によるものかもしれない。

19%の肝不全は第 III 相試験より高率であるが、欧米での実地臨床の報告と同等である。

E. 結論

ソラフェニブは日本人に認容性はあるが、実地臨床においては高率に減量を必要とする。手足皮膚反応、皮疹、肝不全には注意が必要である。

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. 2011 Sep;5(3):850-6

Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma.

Ogasawara S, Kanai F, Obi S, Sato S, Yamaguchi T, Azemoto R, Mizumoto H, Koushima Y, Morimoto N, Hirata N, Toriyabe T, Shinozaki Y, Ooka Y, Mikata R, Chiba T, Okabe S, Imazeki F, Yoshikawa M, Yokosuka O.

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

Hepatol Res, 42:1100-1111, 2012.

Aldehyde dehydrogenase 1 is associated with recurrence-free survival but not stem cell-like properties in hepatocellular carcinoma.

Suzuki E, Chiba T, Zen Y, Miyagi S, Tada M, Kanai F, Imazeki F, Miyazaki M, Iwama A, 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 Asian Pacific 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

第19回日本消化器関連学会週間

2011年10月21日(金)

ポスター 原発性肝癌・分子標的治療6

進行肝細胞癌のソラフェニブ治療における早期

治療効果判定としての RECIST の検証

なし

小笠原 定久、元山 天佑、大岡 美彦、千葉
哲博、金井 文彦、横須賀 収

第 47 回日本肝臓学会総会

2011 年 6 月 3 日 (金)

ポスター 肝細胞癌 (臨床) 16

ソラフェニブ治療における早期の有効性

サロゲートマーカーとしての RECIST の検証

小笠原 定久、金井 文彦、佐藤 新平、小尾
俊太郎、篠崎 勇介、大岡 美彦、千葉 哲博、
横須賀 収

第 18 回日本消化器関連学会週間

ワークショップ 5 消化器癌の分子標的

治療 (消化器病学会, 消化器外科学会)

2010 年 10 月 13 日 (水)

本邦における進行肝細胞癌に対するソラ

フェニブの安全性と有効性の検討

小笠原 定久、金井 文彦、横須賀 収

第 46 回日本肝臓学会総会

セッション 16 肝細胞癌 (臨床) 3

進行肝細胞癌におけるソラフェニブに関する多
施設調査研究

小笠原 定久、金井 文彦、佐藤 新平、小尾
俊太郎、山口 武人、畦元 亮作、水本 英明、
森本 直樹、平田 信人、鳥谷部 武、篠崎 勇
介、大岡 美彦、三方 林太郎、岡部 真一郎、
吉川 正治、横須賀 収

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

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 22-24 年総括研究報告書 (分担研究者)

「各種腫瘍マーカーとバイオマーカーを用いた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: SHERP 試験やアジア太平洋試験など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い。CR や PR は予後改善が得られるが、少数例にとどまる。現時点で stable disease (SD) か progressive disease (PD) かを評価する指標がない。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。各種腫瘍マーカーやバイオマーカーを測定して、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 AFP が 1.2 倍以下しか上昇しない例では、生命予後の改善が得られていた。また、血中 VEGF は、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 が長かった。ソラフェニブ投与を行って、AFP や VEGF をモニターすることによって生命予後改善が得られる SD の症例を見極めることができる可能性が考えられた。

A. 研究目的

肝動脈塞栓 (TACE) が不応になった進行肝細胞癌に対して、従来は有効な治療法が存在しなかったが、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、その生命予後の改善が期待される。しかし、その効果を判断できるバイオマーカーが存在しない。AFP が生命予後改善する症例を見極める有力な指標になる可能性があるが、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。われわれは血中 VEGF の推移を測定し、生命予後との関連を調べて、これらの腫瘍マーカーとバイオマーカーがソラフェニブ投与による生命予後改善の指標になるか否かについて解析した。

B. 研究方法

(1) 腫瘍マーカーについて ; 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) バイオマーカーについて ; 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 (OS)、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) 治療前と治療 2 週目と 4 週目の AFP と PIVKA II の比と、modified RECIST 基準で評価した抗腫瘍効果の関連を検討

した。PR+SD の症例では AFP 比が 2 週と 4 週で 0.88 であり、低下していたが、PD の例では上昇していた (図 1)。PIVKA II では、PD の例の方が上昇していたが有意な差はみられなかった。

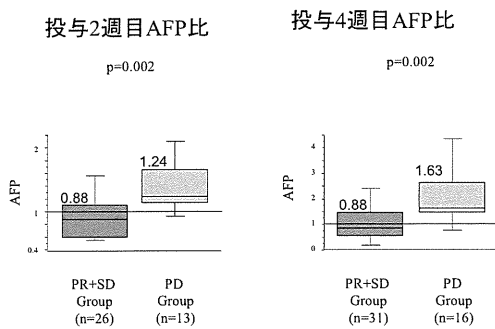


図 1. 2 週目と 4 週目の AFP 比の modified RECIST 基準による効果

- (2) 血中 AFP の比 4 週目の中央値が 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 (OS) が長い傾向がみられた。
- (3) PIVKA 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。

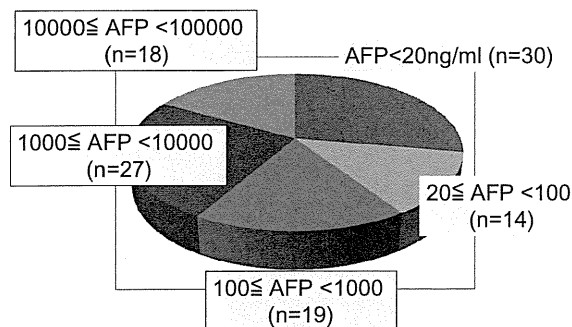


図 2. ソラフェニブ治療前の AFP 値の分布 (4) ソラフェニブ投与前の AFP 値の解析では、30%の症例が AFP が正常値であった (図 2)。このような症例では、ソラフ

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。

- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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 (図 3)。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。

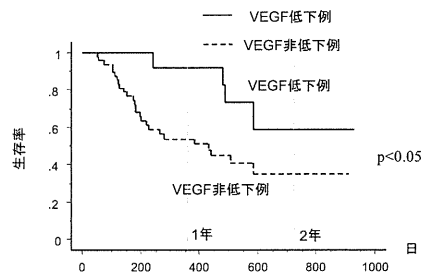


図 3. ソラフェニブ投与後 VEGF の低下がみられた症例では、生存率が有意に延長していた。

D. 考察

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る。しかし、個々の症例での効果判定には一定の見解が示されていない。腫瘍縮小効果と生存率についても明らかになっていない。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。

そこで、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。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22-24年度分担研究報告書

進行肝細胞がんの治療選択 -動注とSorafenibの使い分けを探る-

財団法人 佐々木研究所付属杏雲堂病院 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。進行肝細胞癌治療、特に動注化学療法とSorafenibの使い分けを探るため、それぞれの治療成績を検討した。門脈浸潤が存在すればSorafenibは予後不良であるが、動注はむしろ効果予測因子であった。遠隔転移が存在すれば、動注の予後は不良である。よって門脈浸潤には動注が、遠隔転移にはSorafenibが推奨される。

A. 研究目的

進行肝細胞癌治療、特に動注化学療法とSorafenibの使い分けを探るため、それぞれの治療成績を検討して、議論の叩き台とする。

B. 研究方法

動注化学療法:当院でIFN併用5FU動注化学療法を施行した845例を解析の対象とした。動注化学療法の適応は、PS2以下の切除不能進行肝細胞癌として積極的に行った。1コースは4週間、前半2週間はIFNと5FUの併用、後半2週間はIFNのみとした。コース毎に腫瘍マーカー、少なくとも2コースに1回は画像評価を行った。治療効果はRECISTに準じた。

Sorafenib:当院で導入した78例を解析した。適応は、Child-Pugh Aに限定した。開始量は2010年より他の試験に登録された症例は800mg開始、その他は400mg開

始、PS2の症例は200mg開始とした。患者教育や予防で副作用対策を行い、服薬量は適宜増減した。生存率はKaplan-Meier法で算出した。予後因子解析は、Cox比例ハザードモデルを用いた。効果予測因子解析は、ロジスティック回帰を用いた。

（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

動注化学療法:解析対象845例、Child-Pugh A 477, B 350, C 18例であった。門脈腫瘍浸潤を75%, 肝静脈浸潤を8%, 遠隔転移を12%に認めた。全体のMSTは6.5か月Child-Pugh Aは、8.8か月であった。治療効果は、CR86例, PR188例, SD214例, PD357例であった。予後規定因子は、T.Bil, Alb, GOT, AFP, DCP, C型, 遠隔転移, 腹水が抽出された。奏効に対する効果予測因子は、Vp,

転移, 腹水, T.Bil, GOT, 血小板が抽出された。

Sorafenib:対象は78例。門脈浸潤46%, 遠隔転移40%であった。MSTは210日, TTPは102日であった。MST, TTPともに800mg, 400mg開始群間に統計学的有意差を認めなかった。治療効果は、PR3例, SD22例, PD46例であった。予後規定因子は、単変量でT.Bil, 腫瘍型, Vp, AFP, AFP-L3が抽出された。これらを多変量解析した結果、腫瘍型(diffuse)が抽出された。治療効果(PR+SD)に対する効果予測因子は、単変量解析でT.Bilのみが抽出された。

D. 考察

門脈浸潤は、Sorafenibの予後規定因子であるが、動注の効果予測因子である。遠隔転移は、動注の予後規定因子であるが、Sorafenibの予後規定因子ではない。よって門脈浸潤には動注が、遠隔転移にはSorafenibが推奨される。

IFN+5FU動注化学療法は、奏功するかどうかで予後が格段に異なる。一方、Sorafenib (Nexavar^R) 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。各治療法の特徴を生かすこと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.

5) Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma.
 Ogasawara S, Kanai F, Obi S, Sato S, Yamaguchi T, Azemoto R, Mizumoto H, Koushima Y, Morimoto N, Hirata N, Toriyabe T, Shinozaki Y, Ooka Y, Mikata R, Chiba T, Okabe S, Imazeki F, Yoshikawa M, Yokosuka O.
 Hepatol Int. 2011 Sep;5(3):850-6.

6) Surveillance of small intestinal abnormalities in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective capsule endoscopy study.
 Yamada A, Watabe H, Obi S, Sugimoto T, Kondo S, Ohta M, Togo G, Ogura K, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Koike K, Omata M.
 Dig Endosc. 2011 Apr;23(2):124-9.

7) A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma.
 Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, Sato S, Kawabe T, Obi S, Kondo Y, Taniguchi M, Tagawa K, Ikeda M, Morizane C, Okusaka T, Arioka H, Shiina S, Omata M.
 Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Feb;67(2):315-24.

8) Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma.
 Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim

SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK.
 Hepatol Int. 2010 Mar 18;4(2):439-74.

2.学会発表

- 1) ILCA 2012.9 Berlin
- 2) ILCA 2011.9 Hong Kong
- 3) ILCA 2010.9 Montreal
- 4) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)109 巻臨増大会 PageA533(2012.09)
- 5) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)108 巻臨増総会 PageA75(2011.03)
- 6) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)107 巻臨増大会 PageA892(2010.09)
- 7) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)107 巻臨増大会 PageA473(2010.09)
- 8) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)107 巻臨増総会 PageA229(2010.03)
- 9) 日本消化器病学会雑誌(0446-6586)107 巻臨増総会 PageA120(2010.03)
- 10) 肝臓(0451-4203)53巻Suppl.2 PageA569(2012.09)
- 11) 肝 臓 (0451-4203)53 巻 Suppl.1 PageA145(2012.04)
- 12) 肝 臓 (0451-4203)52 巻 Suppl.1 PageA340(2011.04)
- 13) 肝 臓 (0451-4203)51 巻 Suppl.2 PageA615(2010.09)
- 14) 肝 臓 (0451-4203)51 巻 Suppl.1 PageA153(2010.04)
- 15) 肝 臓 (0451-4203)50 巻 Suppl.2 PageA467(2009.09)
- 16) 日本癌治療学会誌(0021-4671)47巻3号 Page839(2012.10)

- | | |
|--|-------------------------------|
| 17) 日本癌治療学会誌(0021-4671)45巻2号
Page465(2010.09) | 22) 日本肝がん分子標的治療学会2010.1
神戸 |
| 18) 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 |
| 19) 日本肝がん分子標的治療学会2011.6
東京 | 1.特許取得
なし |
| 20) 日本肝がん分子標的治療学会2011.1
下関 | 2.実用新案登録
なし |
| 21) 日本肝がん分子標的治療学会2010.6
東京 | 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

肝細胞癌における遺伝子変異及び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：肝発癌に関与することが想定される複数の遺伝子のSNPを解析した。これらのジェノタイプの組み合わせにより、肝発癌危険度を層別化し、低リスク群に対し19.1という高い odds ratio を示すグループが同定可能であった。新たな肝発癌に関与する一塩基多型として報告されたMICAとDEPDC5の関与についても検討を加えたが、我々が解析した集団ではMICAとDEPDC5の肝発癌への関与は低かった。様々な癌の進展に関与している事が知られているフォリスタチンの血清濃度を測定し、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を見出した。

A. 研究目的

肝細胞癌の発癌危険因子として種々の遺伝子のSNPsが重要であるとの報告が散見されるが、それらの多くは個々のSNPの影響についての解析に留まっている。また、Genome-wide association studyを用いて網羅的に発癌関連遺伝子を同定する試みもなされているが、臨床的に有用な指標となる高いodds ratioを示す変異は見出されていない。

本研究の目的は、前述の2つの解析法の利点を包含した、発癌に関与する可能性のある遺伝子を組み合わせて解析する方法論を用い、肝細胞癌の危険群の同定を行うことである。また、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。そこで、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も検討を行った。

B. 研究方法

1) 様々な過去の報告より、発癌に関与すると想定される約 90 か所の SNPs を選択し、それらのタイピングをC型肝癌（265 症例）及び慢性肝疾患症例（203 症例）で行った。これらの解析には Sequenom® MassARRAY technology を用いた。

2) 同症例で Real time PCR を行い、MYCA と DEPDC5 の一塩基多型を測定した。

3) 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）および健康人血清 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)

これらの研究は、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

既知の肝発癌に関与する遺伝子を含め、計 6 個の発癌関連遺伝子を同定した。抽出された CCND2, RAD23B, GRP78, CEP164, MDM2, ALDH2 の SNPs の発癌 odds ratio は、それぞれ 2.00, 1.79, 1.76, 2.00, 1.64, 3.45 であった。これらの SNPs の発癌 odds ratio を組み合わせ、危険度を層別化すると、低リスク群を 1 とした場合、最もリスクの高い群の odds ratio は 19.1 と極めて高いことが判明した。それに対し MYCA、DEPDC5 については、MYCA で発癌と関与する傾向は認められたものの、いずれも有意な因子としては同定されなかった。

フォリスタチンの血清中の濃度の中央値は、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、門脈腫瘍血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 ($p < 0.005$)。

D. 考察

本研究の第一の目的は、発癌危険度を客観的に現すことのできる新たな指標の構築することであった。複数の SNP を基にした Multiplied odds ratio (MOR) の概念を導入することにより、危険度をより詳細に層別化することが可能であった。また、この指標を従来より危険因子とされる、肝硬変、飲酒、高齢、男性、持続する肝機能異常等の指標と組み合わせることにより、高リスク群を更に絞り込めると考えられる。

新たな有力候補とされた MYCA、DEPDC5 の SNPs は危険因子としては同定されず、同じ日本人の間でも地域差があることが示唆された。CCND2, RAD23B, GRP78, CEP164, MDM2, ALDH2 のうち、特に MDM2, ALDH2 については肝細胞癌のリスクファクターとして多数の報告があり、普遍的であると考えられるが、他の SNP については、その外挿性について今後検証する必要があると考えられた。

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

慢性肝障害患者を複数の SNP で層別化することは、癌の高リスクグループの同定に有用であると考えられるが、MYCA、DEPDC5 は有意なリスク因子として抽出されなかった。

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) Shoji B, Ikeda F, Fujioka S, Kobashi H, Yasunaka T, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Yamamoto K. Laparoscopic findings of reddish markings predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related liver disease. *J Gastroenterol.* 45(11): 1172-8, 22010
- 2) Iwadou S, Nouse K, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, Miyoshi K, Ohnishi H, Miyake Y, Shiraha H, Iwasaki Y, Shiratori Y, Yamamoto K. Time-dependent analysis of predisposing factors for the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 30(7): 1027-32, 2010
- 3) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Uematsu S, Shiraga K, Iwadou S, Araki Y, Taniguchi H, Tanaka H, Toshikuni N, Kaneyoshi T, Ikeda H, Fujioka S, Osawa T, Iwasaki Y, Shiraha H, Yamamoto K.

Application of radiofrequency ablation for the treatment of metastatic liver cancers. *Hepatogastroenterology* 57(97):117-20, 2010

- 4) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Kobayashi S, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Evolution of prognostic factors in hepatocellular carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 31(3):407-14, 2010
- 5) Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura S, Kuwaki K, Toshimori J, Miyatake H, Ohnishi H, Shiraha H, Yamamoto K. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(3):210-20.
- 6) Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(11):1604-11.
- 7) 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.
- 8) Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, Kubota J, Nakamura S, Takaki A, Nouse K, Yamada G, Yamamoto K. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. *Hepatol Res.* 2011 ;41(5):405-16.
- 9) Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S,

- Kobayashi S, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Prognostic importance of fucosylated alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with low alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1195-200.
- 10)Kuwaki K, Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ito YM, Iwadou S, Hagihara H, Yasunaka T, Toshimori J, Miyatake H, Miyoshi K, Onishi H, Miyake Y, Shoji B, Takaki A, Shiraha H, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K. Prognostic model for hepatocellular carcinoma with time-dependent factors. *Acta Med Okayama.* 2011;65(1):11-9.
- 11)Kinugasa H, Nouse K, Kobayashi Y, Yasunaka T, Onishi H, Nakamura S, Shiraha H, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Miyake Y, Ikeda F, Takaki A, Kobashi H, Yamamoto K. Hepatocellular carcinoma occurring in hepatobiliary fibropolycystic disease. *Hepatol Res.* 2011;41(3):277-81.
- 12)Nakanishi Y, Shiraha H, Nishina S, Tanaka S, Matsubara M, Horiguchi S, Iwamuro M, Takaoka N, Uemura M, Kuwaki K, Hagihara H, Toshimori J, Ohnishi H, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouse K, Yagi T, Yamamoto K. Loss of runt-related transcription factor 3 expression leads hepatocellular carcinoma cells to escape apoptosis. *BMC Cancer.* 2011;11:3.
- 13)Hagihara H, Nouse K, Kobayashi Y, Iwasaki Y, Nakamura S, Kuwaki K, Toshimori J, Miyatake H, Ohnishi H, Shiraha H, Yamamoto K. Effect of pegylated interferon therapy on intrahepatic recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(3):210-20.
- 14)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.
- 15)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.
- 16)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.
- 17)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.
- 18)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.
- 19)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.
- 20)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