

機関番号：14501

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591611

研究課題名 (和文) 肝癌切除後再発高危険群に対する高用量肝局所化学療法の再発防止効果の研究

研究課題名 (英文) The protective effect of percutaneous isolated hepatic perfusion on high-risk group for the recurrence of Hepatocellular carcinoma after resection

研究代表者

具 英成 (Yonson Ku)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40195615

研究成果の概要 (和文)：肝細胞癌は外科切除後再発が高率であり、術後化学療法の確立が急務である。本研究では我々が開発した肝局所化学療法の経皮的肝灌流化学療法 (PIHP) を切除後の再発高危険群に併用し有効性を検討した。まず、切除病理標本から高危険群を定義し、対象者を PIHP 群とコントロール群に分け、再発の有無を検討した。その結果、両群間の予後に有意な差を認め、PIHP 併用は新規治療戦略となりうることが明らかになった。

研究成果の概要 (英文)：Hepatic resection remains the only therapeutic option for improved survival in the patients with hepatocellular carcinoma (HCC). However, a high incidence of recurrence after resection is life-threatening problem. In this study, we proposed percutaneous isolated hepatic perfusion (PIHP), a novel and potent regional chemotherapeutic regimen can achieve the protection against high-risk group for the recurrence of HCC after resection. PIHP after hepatic resection improved overall survival. In conclusion, dual treatment of resection and PIHP can offer an innovative strategy for resectable HCC treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・肝臓外科学

キーワード：肝細胞癌、再発肝癌、経皮的肝灌流化学療法

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は外科的切除が最も有効な治療法ではあるが、切除後再発が 60-70% と高率で術後補助化学療法が必要である。しかし、現在までに確立した方法はない。我々は、これまで、高用量肝局所化学療法の経皮的肝灌流化学療法 (percutaneous isolated hepatic perfusion: PIHP) を独自に開発し、これまでの

PIHP 施行 150 例で、1 年、3 年、5 年生存率がそれぞれ 69%、27%、15%、奏効率 61% と他施設からの報告を凌駕する成績を挙げている。

## 2. 研究の目的

本研究では我々が新規に開発した PIHP を肝細胞癌切除後の再発高危険群の患者に併用し、prospective randomized trial によりその有

効性を検討し、新しい治療戦略を構築することを目指す。

### 3. 研究の方法

血液検査所見から、PIHP の適応症例を、切除病理標本所見から再発高危険群を設定した。切除後 PIHP を追加治療とする群(PIHP 群)と追加治療を行わない群(コントロール群)に各々割り付けをおこなった。PIHP 群は肝細胞癌切除後、2ヶ月以内に PIHP を施行した。両群の患者とも術後3ヶ月ごとに血液検査とCT画像で再発の有無を確認した。

### 4. 研究成果

ALT/AST:300IU/L 未満、総ビリルビン:2.0mg/dl 未満、ICGR15 値:30%未満、血小板5万以上を PIHP 適応症例として設定した。また、切除病理標本所見から被膜浸潤あり、肝内転移あり、脈管浸潤あり、切除断端陽性、腫瘍最大径 5cm 以上の5因子のうち、1因子以上を満たし、肉眼的には腫瘍の遺残がない症例を再発高危険群として設定した。本研究の対象者には、切除後 PIHP を追加治療とする群(PIHP 群)と追加治療を行わない群(コントロール群)に各々割り付けをおこなった。overall survival や disease-free survival を検討したところ、両群間に統計学的有意差を認めなかった。この結果は他施設からの報告を凌駕したものであり、PIHP を基軸とした肝細胞癌治療は新規治療戦略となりうる事が明らかになった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, Yamada I, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y, Murakami M. The effectiveness of particle radiotherapy for hepatocellular carcinoma accompanied with inferior vena cava tumor thrombus. *J Gastroenterol* 査読有 in press.
2. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y, Murakami M. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 査読有 in press.
3. Hashimoto O, Shimizu K, Semba S, Chiba S, Ku Y, Yokozaki H, Hori Y. Hypoxia induces tumor aggressiveness and the expansion of CD133-positive cells in a hypoxia-inducible factor-1a dependent manner in pancreatic cancer cells. *Pathobiology* 査読有 in press.
4. Takahashi M, Fukumoto T, Kido M, Tsuchida S, Takebe A, Kuramitsu K, Komatsu S, Hori Y, Ku Y. Morphometric analysis of conformational changes in hepatic venous system after right lobe living donor liver transplantation. *Hepatol Res* 査読有 41: 318-327 (2011).
5. Yokoyama K, Kaji H, He J, Tanaka C, Hazama R, Kamigaki T, Ku Y, Tohyama K, Tohyama Y. Rab27a negatively regulates phagocytosis by prolongation of the actin-coating stage around phagosomes. *J Biol Chem* 査読有 286: 5375-5382 (2011).
6. Matsumoto I, Shinzeki M, Toyama H, Asari S, Goto T, Yamada I, Ajiki T, Fukumoto T, Ku Y. A Focal Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis mimicking pancreatic cancer with obstruction of the main pancreatic duct. *J Gastrointest Surg* 査読有 in press.
7. Komatsu S, Murakami M, Fukumoto T, Hori Y, Hishikawa Y, Ku Y. Risk factors for survival and local recurrence after particle radiotherapy for single small hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 査読有 in press.
8. Terai S, Tsujimura T, Li S, Hori Y, Toyama H, Shinzeki M, Matsumoto I, Kuroda Y, Ku Y. Effect of oxygenated perfluorocarbon on isolated islets during transportation. *J Surg Res* 査読有 162: 284-289 (2010).
9. Shinzeki M, Hori Y, Fujino Y, Matsumoto I, Toyama H, Tsujimura T, Sakai T, Ajiki T, Kuroda Y, Ku Y. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas presenting with hemosuccus pancreaticus. *Surg Today* 査読有 40: 470-473 (2010).
10. Komatsu S, Hori Y, Fukumoto T, Murakami M, Hishikawa Y, Ku Y. Surgical spacer placement and proton radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 査読有 16: 1800-1803 (2010).
11. Kinoshita H, Hori Y, Fukumoto T, Ohigashi T, Shinohara K, Hayashi Y, Ku Y. Novel assessment of hepatic iron distribution by synchrotron radiation X-ray fluorescence microscopy. *Med Mol Morphol* 査読有 43: 19-25 (2010).
12. Fukumoto T, Komatsu S, Hori Y, Murakami M, Hishikawa Y, Ku Y. Particle beam radiotherapy with a surgical spacer placement for advanced abdominal leiomyosarcoma results in a significant clinical benefit. *J Surg*

- Oncol.* 査読有 101: 97-99 (2010).
13. Mukubou H, Tsujimura T, Sasaki R, Ku Y. The role of autophagy in the treatment of pancreatic cancer with gemcitabine and ionizing radiation. *Int J Oncol.* 査読有 37: 821-828 (2010).
  14. Mimura T, Masuda A, Matsumoto I, Shiomi H, Yoshida S, Sugimoto M, Sanuki T, Yoshida M, Fujita T, Kutsumi H, Ku Y, Azuma T. Predictors of malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Clin Gastroenterol.* 査読有 44: e224-229 (2010).
  15. Shimizu K, Itoh T, Shimizu M, Ku Y, Hori Y. CD133 expression pattern distinguishes intraductal papillary mucinous neoplasms from ductal adenocarcinomas of the pancreas. *Pancreas* 査読有 e207-e214 (2009).
  16. Yamamoto M, Kamigaki T, Yamashita K, Hori Y, Hasegawa H, Kuroda D, Moriyama H, Nagata M, Ku Y, Kuroda Y. Enhancement of anti-tumor immunity by high levels of Th1 and Th17 with a combination of dendritic cell fusion hybrids and regulatory T cell depletion in pancreatic cancer. *Oncol Rep.* 査読有 22: 337-343 (2009).
  17. Tsurusaki M, Kawasaki R, Yamaguchi M, Sugimoto K, Fukumoto T, Ku Y, Sugimura K. Atypical hemangioma mimicking hepatocellular carcinoma with a special note on radiological and pathological findings. *Jpn J Radiol.* 査読有 27: 156-160 (2009).
  18. Yasuda T, Ueda T, Kamei K, Shinzaki W, Sawa H, Shinzaki M, Ku Y, Takeyama Y. Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 査読有 44: 1071-1079 (2009).
  19. Morimoto H, Ajiki T, Takase S, Fujita T, Matsumoto T, Mita Y, Matsumoto I, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y, Ku Y. Resection of gallbladder cancer with hepatic metastasis after chemotherapy with gemcitabine. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 査読有 15: 655-658 (2008).
  20. Ajiki T, Fujita T, Matsumoto I, Yasuda T, Fujino Y, Ueda T, Suzuki Y, Kuroda Y, Ku Y. Diagnostic and prognostic value of peritoneal cytology in biliary tract cancer. *Hepatogastroenterology* 査読有 55: 842-845 (2008).
  21. Matsumoto T, Ajiki T, Kajiwara E, Mita Y, Fujita T, Morimoto H, Miyazawa M, Ku Y. Decreased expression of intestinal chemokine TECK/CCL25 in experimental obstructive jaundice and its reversal following internal biliary drainage. *J Gastroenterol.* 査読有 43: 390-396 (2008).
  22. Yoshikawa T, Ohno Y, Kawamitsu H, Ku Y, Seo Y, Zamora CA, Aoyama N, Sugimura K. Abdominal apparent diffusion coefficient measurements: effect of diffusion-weighted image quality and usefulness of anisotropic images. *Magn Reson Imaging* 査読有 26: 1415-1420 (2008).
  23. Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzaki M, Sawa H, Takahiro N, Kamei K, Ku Y, Kuroda Y, Ohyanagi H. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis. *Crit Care Med* 査読有 36: 2048-2053 (2008).
- [学会発表] (計 90 件)
1. 小松昇平 他 肝細胞癌治療における粒子線治療の位置づけ 第 101 回日本外科学会 2010 年 4 月 8 日 名古屋国際会議場(愛知県)
  2. 山田勇 他 胆道癌における FDG-PET の意義と問題点 第 101 回日本外科学会 2010 年 4 月 8 日 名古屋国際会議場(愛知県)
  3. 堀裕一 他 癌幹細胞の関与からみた膵管癌と IPMN の分子病理学的鑑別診断 第 101 回日本外科学会 2010 年 4 月 8 日 名古屋国際会議場(愛知県)
  4. 木戸正浩 他 肝細胞癌アルゴリズムへの新しい提案 第 101 回日本外科学会 2010 年 4 月 8 日 名古屋国際会議場(愛知県)
  5. 味木徹夫 他 胆道癌に対する減量切除と至適抗癌剤投与による治療戦略 第 96 回日本消化器病学会 2010 年 4 月 22 日 新潟県民会館(新潟県)
  6. 木戸正浩 他 両葉多発肝細胞癌に対する二段階治療 第 96 回日本消化器病学会 2010 年 4 月 22 日 新潟県民会館(新潟県)
  7. 味木徹夫 他 Gemcitabine を中心とした化学療法と外科切除の combination を利用した進行胆道癌の治療戦略 第 22 回日本肝胆膵外科学会 2010 年 5 月 26 日 仙台国際センター(宮城県)
  8. 白川幸代 他 当院における Stage 1 膵癌 5 例の検討 第 22 回日本肝胆膵外

科学会 2010 年 5 月 26 日 仙台国際センター(宮城県)

9. 松本逸平 他 粘液栓により膵頭部に急性膵炎を繰り返した膵尾部 IPMN の 1 例 第 22 回日本肝胆膵外科学会 2010 年 5 月 26 日 仙台国際センター(宮城県)
10. 堀裕一 他 Hypoxia induces tumor aggressiveness by an acquired stem-like phenotype in pancreatic cancer through HIF1 $\alpha$  signaling. International Association of Pancreatology 2010 年 7 月 11 日 福岡国際会議場(福岡県)
11. 松本逸平 他 Usefulness of hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy. International Association of Pancreatology 2010 年 7 月 11 日 福岡国際会議場(福岡県)
12. 新関亮 他 Indication of laparoscopic distal pancreatectomy for the pancreatic neoplasms. International Association of Pancreatology 2010 年 7 月 11 日 福岡国際会議場(福岡県)

[図書] (計 20 件)

1. 松本逸平、白川幸代、福本巧、具英成 南光堂 外科 2011 187-196
2. 松本逸平、具英成 南光堂 消化器疾患最新の治療 2011 396-399
3. 松本逸平、新関亮、福本巧、具英成 膵臓学会 膵臓 2011 142-152
4. 福本巧、富永正寛、具英成 MEDICAL VIEW Digestive Surgery NOW 2010 126-137
5. 福本巧、富永正寛、具英成 アークメディア 肝胆膵 2009 773-783
6. 土田忍、富永正寛、岩崎武、具英成 金原出版 手術 2010 81-84
7. 武部敦志、福本巧、木戸正浩、楠信也、岩崎武、富永正寛、具英成 へるす出版 消化器外科 2010 63-71
8. 木下秘我、堀裕一、具英成 日本臨床社 別冊日本臨床 2010 175-177
9. 味木徹夫、具英成 日本臨床社 別冊日本臨床 2010 474-476
10. 松本逸平、新関亮、具英成 MEDICAL VIEW 膵臓の内視鏡外科手術 2010 54-61
11. 福本巧、楠信也、木戸正浩、千堂義宏、高橋応典、具英成 金原出版 手術 2009 1761-1769
12. 村上昌雄、小松昇平、福本巧、具英成 菱川良夫 南光堂 外科 2009 587-593
13. 具英成、富永正寛、福本巧 金原出版 手術 2008 1167-1174
14. 尾形哲、具英成 南光堂 外科 2008

1315-1318

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/hbps/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

具 英成 (Yonson Ku)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40195615

### (2) 研究分担者

福本 巧 (FUKUMOTO TAKUMI)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70379402

楠 信也 (KUSUNOKI NOBUYA)

神戸大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10379406

木戸 正浩 (KIDO MASAHIRO)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00403246

### (3) 連携研究者