

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591821

研究課題名(和文) 進行肝細胞癌に対する新規肝動脈化学療法の開発と分子標的治療併用の意義

研究課題名(英文) The development of a novel transcatheter arterial infusion chemotherapy and significance of combination with molecular targeted agents

研究代表者

日高 勲 (HIDAKA, Isao)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70593440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は肝細胞癌に対する経血管的治療として、固形塞栓物質を用いず、リピオドールと微小デンブンプ球(DSM)の両者を併用する新たな肝動注化学療法を考案し、シスプラチンを用いた臨床研究で有用性を報告した。本研究では、シスプラチンよりもリピオドールとの親和性がよいミリプラチンを用いてこの新たな肝動注化学療法の有用性を検討した。平成23年より、無作為割り付けによる2群(DSM非併用群、DSM併用群)比較試験を開始し、これまでに、30症例で治療を施行中である。現時点で、DSM併用群で無増悪生存期間が延長している傾向を認めており、奏効率も高い傾向にある。本治療は、新たな肝動注化学療法として有用と考える。

研究成果の概要(英文)：We designed a novel transcatheter arterial infusion chemotherapy as transvascular treatment for hepatocellular carcinoma, without the use of a solid embolic material, and the use of lipiodol and degradable starch microspheres (DSM). We investigated the efficacy of this therapy using cisplatin in clinical trial. In this study, we examined the usefulness of this new hepatic arterial infusion chemotherapy using miriplatin affinity with lipiodol better than cisplatin. In 2011, we start a prospective randomized study by two groups (DSM non-combination group, DSM combination group). So far, we treated in 30 cases. At the moment, progression-free survival tend to extended in DSM combination group, and response rate to be high in DSM combination group. We think this treatment is useful as a new hepatic arterial infusion chemotherapy.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：肝動注化学療法 肝細胞癌 微小デンブンプ球 ミリプラチン

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は、本邦では癌死亡第四位(年間約3万5千人)の癌であり、他の癌腫と異なり、再発率が高く、5年で約80%の患者が再発を余儀なくされる。2009年版肝癌診療ガイドライン(科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版.金原出版.東京.2009)には、肝癌治療は肝機能と腫瘍占拠の状態により、肝切除・局所療法・塞栓・動注・肝移植・緩和ケアを選択するよう記載されており、再発を繰り返すたびに、そのときの肝予備能および肝癌の状態により、治療法が選択される。そのなかで、発見時にすでに広範に多発する症例や再発を繰り返し、局所制御不能となった進行症例に対して選択される治療法が、肝動脈化学塞栓療法(TACE)である。TACEでは、抗癌剤と油性造影剤(リピオドール)の懸濁液を流入したのちにゼラチンスポンジなどの固形塞栓物質を注入する方法が汎用されている。一方、固形塞栓物質を用いない肝動脈化学療法(TAI)は、TACEに比べ肝機能にダメージを与えにくいことから(Ikeda M, et al. Oncology, 66: 24-31, 2004)、本邦では1980年台半ばからTACEのバリエーションのひとつとして登場し、リピオドール併用肝動脈化学療法(Lip-TAI)が、本邦ではTACEの約4分の1に施行されている(Takayasu K, et al. AJR, 194: 830-837, 2010)。我々は、固形塞栓物質を用いず、リピオドールと微小デンプン球(DSM)の両者を併用する新たな肝動脈化学療法(Lip+DSM-TAI)を考案し、シスプラチンを用いた臨床研究にて従来の治療(Lip-TAI)より、有用性であることを報告した(Yamasaki T, et al. J Gastroenterol, 46: 359-366, 2011)。一方、肝細胞癌に対して適応となった分子標的治療薬ソラフェニブは、血管新生のシグナル伝達系などを選択的に阻害する薬剤であり、TAI後の併用での治療効果の上乗せが期待されているが、検証されていない。

2. 研究の目的

2010年1月に肝癌に対して開発された抗癌剤であるミリプラチンは、シスプラチンと同じプラチナ製剤であるが、シスプラチン耐性獲得株にも感受性を持ち、かつ肝癌のTACEやLip-TAI治療に使用しうる薬剤として開発された(福島昭二、岸本修一.癌の臨床: 55:467-74, 2009)。ミリプラチンは脂溶性になっているため、リピオドールに懸濁ししやすい製剤である。そこで、本研究では、まずミリプラチンを用いてLip+DSM-TAIの有用性を無作為比較試験にて検討する。さらに分子標的薬ソラフェニブを投与することでの併用効果を検討するのが目的である。

3. 研究の方法

(1)ミリプラチンを用いた新たな肝動脈化学療法の有用性の検討

肝細胞癌患者を対象に、従来の肝動脈化学塞栓療法の適応症例に対し、ミリプラチンを用いた肝動脈化学療法の有用性に関する検討を行う。Lip-TAI(DSM非併用群)とLip+DSM-TAI(DSM併用群)の2群間での無作為割付オープン試験を行い、Lip+DSM-TAI療法の有用性(Primary endpoint: 無増悪生存期間, Secondary endpoint: 抗腫瘍効果・全生存期間・安全性)を検討する。

(2)治療効果予測と分子標的薬併用の意義の検証

さらに、治療前に採取した保存血清で、Bio-Plex(Bio-Rad社)を用いてELISAでVEGFなどの血管新生因子を測定し、治療効果予測やソラフェニブ併用効果についてもサイトカインの面から検討を加える。

ELISAで測定するサイトカイン;

Angiopoetin-2, sCD40L, EGF, Endoglin, sFASL, HB-EGF, GFBP-1, IL-6, IL-8, IL-18, PAI-1, PLGF, TGF- β , TNF- α , uPA, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D

また、d-ROM TESTを用いて、酸化ストレス(ROS)を測定する。

4. 研究成果

(1)ミリプラチンを用いた新たな肝動脈化学療法の有用性の検討

平成23年より、無作為割り付けによる2群(DSM非併用群、DSM併用群)比較試験を、山口大学医学部附属病院医薬品等試験・臨床研究等審査委員会の承認を得て、開始した。本研究では、ミリプラチンの最大使用量は120mgとし、腫瘍の個数や最大径でリピオドールの最大投与量を変更することとし、腫瘍5個以下かつ最大径5cm以下ではリピオドール6mlまで(A群; DSM非併用群、B群; DSM併用群)、腫瘍6個以上10個以下もしくは最大径5cm以上10cm以下ではリピオドール6ml超過10mlまで(C群; DSM非併用群、D群; DSM併用群)とした。

平成23年度から25年度に30症例の登録を行い、治療を施行中である。30症例の内訳は、DSM非併用群13例(A群:7例、C群:6例)、DSM併用群17例(B群:9例、D群:8例)である。

平成26年3月時点で、治療後3か月目の効果判定が可能であった症例は26症例であった。26症例においては、無増悪生存期間はDSM非併用群では164日であるのに対し、DSM群では231日と統計学的有意差は認めないものの、延長している傾向を認めている。奏効率もDSM非併用群で18.1%、DSM群で40.0%と統計学的有意差は認めないものの、DSM群で高い傾向があった。全生存期間には特に差は認めない。安全性については、DSM併用による重篤な合併症は認めない。有効性の傾向を認めているものの、期間内に十分な症例の集積が行えず、証明には至らなかった。今後さらに研究を継続し、論文化につなげていく予定である。

(2) 治療効果予測と分子標的薬併用の意義の検証

DSM の併用、非併用に関わらず、非奏功例では奏功例に比べて VEGF-A (非奏功例 1588.59 pg/ml : 奏功例 1370.15 pg/ml) や IL-8 A (非奏功例 375.62 pg/ml : 奏功例 190.93 pg/ml) が高く、HB-GEF (非奏功例 137.43 pg/ml : 奏功例 156.29 pg/ml) が低い傾向があった。非奏功群では VEGF などの血管新生因子が高い傾向があり、このような症例ではソラフェニブ併用できる可能性があると考えた。ROS については、上昇を認めていたが、非奏功例 406.36 U.CARR、奏功例 395.71 U.CARR と治療効果別では特に差を認めなかった。今後、治療前に VEGF などのサイトカインを測定し、治療抵抗性が予想される症例では、治療直後からソラフェニブを併用するなどの臨床研究を行い、個別化医療の開発を目指したい。

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 9 件)

- 1) Junichi Zaitzu, Takahiro Yamasaki, Issei Saeki, Yohei Harima, Takuya Iwamoto, Yumiko Harima, Toshihiko Matsumoto, Yohei Urata, Isao Hidaka, Tsuyoshi Ishikawa, Taro Takami, Naoki Yamamoto, Seiji Kaino, Koichi Uchida, Shuji Terai, Isao Sakaida. Serum transferrin as a predictor of prognosis for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 査読有, 44: 481-490, 2014
- 2) Takashi Oono, Takahiro Yamasaki, Junichi Zaitzu, Issei Saeki, Takuya Iwamoto, Yumiko Harima, Yoshio Marumoto, Isao Hidaka, Yohei Urata, Tsuyoshi Ishikawa, Taro Takami, Makoto Segawa, Koichi Uchida, Shuji Terai, Ichiro Kunitugu, Tsuoshi Tanabe, Isao Sakaida. Association of tyrosine with insulin resistance in hepatitis C virus-related chronic liver disease. Hepatol Res. 査読有, 2013 Aug, Epub ahead of print
- 3) Takahiro Yamasaki, Issei Saeki, Yohei Harima, Junichi Zaitzu, Masaki Maeda, Haruko Tanimoto, Takuya Iwamoto, Isao Hidaka, Yohei Urata, Tsuyoshi Ishikawa, Taro Takami, Yuhki Yamaguchi, Koichi Uchida, Shuji Terai, Isao Sakaida. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 査読有, 47: 715-722, 2012
- 4) Takahiro Yamasaki, Isao Sakaida. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. Hepatol Res. 査読有 42: 340-348, 2012
- 5) Masako Tsuchiya, Takahiro Yamasaki, Isao Sakaida. Evaluation of a novel non-invasive (13) C-glucose breath test for the identification of diabetes mellitus in cirrhotic patients. Hepatol Res. 査読有 42: 1196-1201, 2012
- 6) Kohsuke Okita, Takahiro Yamasaki, Satoe Hamabe, Issei Saeki, Yohei Harima, Shuji Terai, Isao Sakaida. Hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with pegylated interferon -2b for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 査読有 59: 533-537, 2012.
- 7) Takahiro Yamasaki, Shuji Terai, Isao Sakaida. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 査読有 365: 576-578, 2011
- 8) Takahiro Yamasaki, Satoe Hamabe, Issei Saeki, Yohei Harima, Yuhki Yamaguchi, Koichi Uchida, Shuji Terai, Isao Sakaida. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. J Gastroenterol 査読有 46:359-366, 2011.
- 9) 山崎隆弘. 肝細胞癌に対する新たな肝動脈カテーテル療法の有用性. 山口医学 査読無 60:173-178, 2011.

[学会発表](計 9 件)

- 1) 佐伯一成、山崎隆弘、日高勲、他。肝癌治療に与える微小デンプン球の新規塞栓物質としての意義。第 50 回日本肝臓学会総会、2014 年 5 月 29 日発表確定、ホテルニューオータニ(東京)
- 2) Yamasaki Takahiro. Iron chelator therapy for advanced hepatocellular carcinoma 8th international Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis, ALPD2013(招待講演), 2013/11/16-17, The Ashok New Delhi (India)
- 3) Takahiro Yamasaki, Isao Hidaka, Koichi Uchida, et al. Association of tyrosine with insulin resistance in hepatitis C virus-related chronic liver disease. 64th Annual Liver

Meeting in AASLD 2013/11/1-5, Washington Convention Center (Washington DC, USA)

- 4) Takahiro Yamasaki, Isao Hidaka, Koichi Uchida, et al. Serum transferrin as a predictor of prognosis for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. The 23rd Conference of APASL 2013/6/6-9, Suntec Singapore (Singapore)
- 5) Takahiro Yamasaki, Koichi Uchida, et al. Serum transferrin is an independent pre-treatment prognostic predictor for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. 6th ILCA Annual Conference 2012/9/14-16, Inter Continental Berlin (Berlin, Germany)
- 6) Yamasaki Takahiro, Koichi Uchida, et al. Effect of a novel transcatheter arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma. 5th ILCA Annual Conference 2011/9/2-4 Convention and Exhibition Center (Hong Kong, China)
- 7) 山崎 隆弘、内田 耕一、他。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 (Lipi+DSM-TAI)。第47回日本肝臓学会、2011年7月29日、静岡県コンベンションアーツセンター (静岡)
- 8) 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回日本肝臓学会、2011年7月28日、静岡県コンベンションアーツセンター (静岡)
- 9) 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化学療法 (Lipi+DSM-TAI)：奏功に寄与する因子の検討。第47回日本肝臓学会総会、2011年6月4日、ホテルグランパシフィック LE DAIBA (東京)

〔図書〕(計 1 件)

山崎 隆弘、他。へるす出版 コンセンサス 癌治療 (最新の肝細胞癌の診断と治療) 2013年 116 ページ (112-113)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日高 勲 (HIDAKA, Isao)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：70593440

(2) 研究分担者

山崎 隆弘 (YAMASAKI, Takahiro)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00304478

内田 耕一 (UCHIDA, Koichi)
山口大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80397992

(3) 連携研究者 なし