The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-α and intra-arterial 5-fluorouracil : role of type I interferon receptor expression
Author(s)	太田, 英夫
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47357
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【33】

氏　　名	太（おお）　田（た）　英（ひで）　夫（お）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２０５８３　号
学位授与年月日	平成 18 年 4 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-α and intra-arterial 5-fluorouracil ; role of type I interferon receptor expression （門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する IFN-α/5-FU 併用動注化学療法の有効性と、IFN レセプターの発現と抗腫瘍効果に関する検討）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　門田　守人 （副査） 教　授　林　　紀夫　　教　授　青笹　克之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

門脈本幹に腫瘍栓をともなう高度進行肝細胞癌は、ほとんどの症例が１年以内に死亡する予後不良の病態であり、有効な治療法は未だ存在しない。IFN-αを併用した 5FU の肝動注化学療法（以下 IFN 併用化学療法）の施行は、このような症例に対して劇的な治療効果をえる可能性がある。

そこで、本研究において、まず IFN 併用化学療法の治療効果の詳細についての臨床研究を施行した。また、IFN-αレセプターを介した細胞周期関連蛋白と細胞内シグナル伝達による apoptosis の誘導が関与しているのではないかとの知見をもとに、臨床検体を用いて、各症例の腫瘍部での type I IFN レセプター（IFNAR2）の発現と本療法の治療効果との相関についても、検討した。

【方法ならびに成績】

Ⅰ．臨床的検討

［対象と方法］

1997 年 12 月～2003 年 12 月に大阪大学医学部附属病院において、門脈一次分枝以上に至る腫瘍栓と全肝多発病変をともなう進行肝細胞癌（Vp3 以上、IM3）55 例を対象とし、IFN 併用化学療法（IFN-α500 万単位の皮下投与と 5-FU（300 mg/m²/day）の持続肝動注）の Open Labeled Single Arm の臨床試験を施行した。同療法２クール終了時点での、施行前後の腫瘍進展度を、画像および腫瘍マーカーをもちいて比較し、治療効果を判定した。さらには、本療法施行後の生存率や副作用についても検討した。

［成績］

１）IFN 併用化学療法の治療効果

CR 11 例（20.0%）、PR 13 例（23.6%）、NC４例（7.3%）、PD 27 例（49.1%）であり、奏効率は 43.6%であった。

２）IFN 併用化学療法の治療効果と生存率の比較検討

CR/PR 例、NC/PD 例での１年生存率は Progression-free survival で各々49.3%、０％で、累積生存率で各々82.9%、13.1%であった。Progression-free survival と累積生存率について、両者間に有意差を認めた。

３）IFN 併用化学療法の副作用

自覚的副作用は全例で Grade1、2 の発熱や寒気、インフルエンザ様症状を認めた。他覚的副作用として Grade 3 までの白血球減少もしくは血小板減少、貧血を 14.6%の症例に認めた。減量・中止はなく、完遂率は 100%であった。

Ⅱ. 基礎的検討

［対象と方法］

IFN 併用化学療法施行例 55 例のうち肝腫瘍生検に対し同意が得られた 13 例の生検標本について OCT4813（抗 IFNAR2 抗体：大塚研究所より供与）を用いた免疫染色を行い、IFNAR2 の発現について検討した。発現強度の判定については、肝内胆管をコントロールとしてその染色程度より２（強陽性）、１（弱陽性）、０（陰性）の３段階にて評価した。本結果から、IFNAR2 の発現と治療効果および progression-free survival、累積生存率について比較検討した。また、Child 分類、AFP、PIVKA-Ⅱ、Okuda 分類、CLIP score、IFNAR2 の５項目における治療効果に対する影響について単変量解析を行った。

［成績］

１）IFNAR2 の発現と治療効果の比較検討

IFNAR2 陽性率は 69.2%（9/13）であった。また、IFNAR2 陰性症例での CR、PR 症例は１例もなかった。また、IFNAR2 発現と IFN 併用化学療法の治療効果との間には相関関係が認められた。

２）IFNAR2 陽性例と陰性例における生存率の比較検討

IFNAR2 陽性例は陰性例と比較して、有意に progression-free survival（p＝0.0002）、累積生存率（p＜0.0001）が高い傾向にあった。

３）IFN 併用化学療法の治療効果に影響する予測因子に関する検討

効果予測因子における単変量解析では、IFNAR2 の発現のみが IFN 併用化学療法の治療効果に影響する単独の効果予測因子であった（p＝0.0070）。

【総括】

IFN 併用化学療法は門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌に対する有効な治療法であり、有効例においては必ず予後延長効果が期待できることがわかった。また、その治療効果と IFNAR2 の発現は高い相関を示しており、IFNAR2 の発現陽性が、IFN 併用化学療法の治療効果を期待するためには必要条件となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌は、既存治療が効を奏さない予後不良な病態であり、有効な治療法は存在しない。最近、interferon（IFN）-α併用 5-FU 肝動注化学療法（以下 IFN 併用化学療法）の施行により治療効果を得たという報告が散見されるが、その有効性について十分な症例数で検討された報告はない。そこで本研究においてはまず、臨床研究として本療法を 55 例に施行し、治療効果の詳細について検討した。その結果、全例において重篤な副作用はみられず、奏効率は 43.6%で、明らかな予後延長効果が認められた。これらの結果より、本療法は安全かつ有効な治療法であったが、その効果は奏効例のみに認められたため、さらなる治療成績向上のためには、その治療前効果予測が重要であると考えられた。そこで基礎研究として、各症例の腫瘍部での type I IFN レセプター（IFNAR2）の発現が、治療効果予測因子となる可能性について、臨床検体を用いて検討した。その結果、肝腫瘍生検標本（13 例）

における IFNAR2 陽性率は 69.2%（9/13）で、IFN 併用化学療法の治療効果と IFNAR2 発現の間に有意な相関（p＜0.0001）が認められ、IFNAR2 陽性例は陰性例に比し生存期間の有意な延長（p＜0.0001）を認めた。また IFN 併用化学療法治療の効果の有無に関して種々の因子について単変量解析を施行したところ、IFNAR2 のみが単独の治療効果予測因子であることが判明した（p＝0.0070）。

本研究は、門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の安全性と有効性を検証したのみならず、IFN 併用化学療法の治療効果予測については IFNAR2 発現陽性が必要条件となる可能性について明らかにした。これらは高度進行肝細胞癌の予後改善と今後の新規治療の開発に寄与するものであり、学位に値する業績と考える。