

氏名（本籍）	尾 辻 健太郎（岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	乙第 1480 号
学位授与日付	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Efficacy and safety of cisplatin versus miriplatin in transcatheter arterial chemoembolization and transarterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial
審査委員	（主査）教授 武 内 康 雄 （副査）教授 前 川 洋 一 教授 伊 藤 善 規

### 論文内容の要旨

肝細胞癌（HCC）は世界の癌死因第 3 位の悪性疾患であり、より有効な治療法の確立が求められている。スクリーニング検査が普及した現在、HCC 患者の 30%は切除、経皮的焼灼、移植等の根治的治療の対象となり、その 5 年生存率は 50%を超えるようになった。一方、HCC は高頻度に再発をきたすため、肝動脈化学塞栓療法（TACE）や肝動注化学療法（TAI）等の二次治療が繰り返し必要となる症例も多い。現在、TACE に用いられる白金製剤にはシスプラチンとミリプラチンがあるが、後ろ向き試験において、抗腫瘍効果（TE）はシスプラチンが優れていること、また副作用の頻度はミリプラチンが少ないことが報告されている。しかしながら、両者を直接比較した前向き試験は存在せず、また全生存期間を検討した試験も行われていない。今回我々は、シスプラチンおよびミリプラチンの TACE、TAI における安全性、有効性、全生存期間に関する世界初の無作為比較試験を行い、両剤の有用性について比較検討した。

#### 【対象と方法】

症例の登録期間は 2010 年 4 月から 2013 年 5 月までで、以下を登録条件とした（I：CT もしくは MRI にて HCC と診断，II：Child-Pugh score 5-9 点，III：ECOG PS0 もしくは 1，IV：年齢 85 歳未満，V：白金製剤の前治療歴なし，VI：過去 4 ヶ月以内に手術，局所療法歴なし）。岐阜大学医学部附属病院および関連 3 施設において、98 症例が登録された（シスプラチン 49 例，ミリプラチン 49 例）。各々の患者は、入院後にシスプラチン群，ミリプラチン群に無作為に割付けられ、多発症例，門脈腫瘍栓等の理由で TACE のリスクが高いと考えられた症例には TAI を行った。いずれの薬剤も 60℃まで加温し治療に用い、シスプラチン群には術後補液を追加した。安全性の評価として、治療後 3 日，1 ヶ月後の血液検査を比較検討し，治療 2 週間後まで副作用の観察を行った。短期治療効果は，日本肝癌研究会肝癌治療直接効果判定基準（2004 年改訂版）に従い，治療 3 ヶ月後の CT にて判定した。また，両群の全生存期間を Kaplan-Meier 法にて比較検討した。初回の TACE，TAI の後，適応症例については肝切除またはラジオ波焼灼療法（RFA）を追加するとともに，腫瘍が残存していると判定された症例については，同薬剤にて 2 回目の TACE，TAI を施行した。更に残存が認められる場合は，もう一方の薬剤に変更し治療を継続した。尚，本研究は全参加施設において倫理委員会の承認を得た後，患者への十分なインフォームドコンセントを行い，文書での同意取得の上で施行した。

#### 【結果】

登録された 98 例のうち，52 例が 3 ヶ月以内に観察打ち切りとなり（死亡 2 例，RFA 追加 31 例，肝切除追加 15 例，経過追跡不能 4 例），46 例が 3 ヶ月後の治療効果判定が可能であった。シスプラチン群において，TE4 5 例（19.2%），TE3 6 例（23.1%），TE2 12 例（46.2%），TE1 3 例（11.5%），

ミリプラチン群では TE4 5 例 (25.0%), TE3 4 例 (20.0%), TE2 10 例 (40.0%), TE1 3 例 (15.0%) であり、両群間に有意差は認めなかった ( $P=0.8551$ )。

両群とも治療 3 日後の血液検査にて WBC および CRP の上昇、血小板値の低下が認められた ( $P<0.001$ )。また、シスプラチン群においてクレアチニン (Cr) の上昇を認めた ( $P=0.0397$ )。1 ヶ月後の血液検査において、血小板値の減少がミリプラチン群に ( $P=0.0493$ )、総ビリルビン値の低下 ( $P=0.0052$ ) がシスプラチン群に認められた。

全症例における 1 年および 2 年生存率は、シスプラチン群が 84.0% および 60.0%、ミリプラチン群が 77.7% および 51.8% であり、両群に有意差を認めなかった ( $P=0.905$ )。TAI を行った症例のみの 1 年生存率は、シスプラチン群 71.4%、ミリプラチン群 75.0% であった ( $P=0.695$ )。一方、TE にて層別化した 1 年および 2 年生存率は、TE3+4 群が 100% および 66.7%、TE1+2 群が 62.1% および 33.1% であり、TE3+4 群で有意に上昇していた ( $P=0.0263$ )。

#### 【考察】

既報の後ろ向き検討において、シスプラチンはミリプラチンに比べ TE が優れているとの結果が示されていたが、今回の無作為比較試験において、両薬剤とも適切に使用することで十分な TE が得られることが確認された。副作用に関しては、いずれの薬剤も軽微であったが、二峰性発熱はミリプラチン群に多い傾向があり、より注意が必要であると考えられた。また、アナフィラキシーショックを各群とも 1 例ずつ経験したが、いずれも 2 回目の治療時に発症しており、初回治療時に問題がなかったとしても、継続使用するには十分な注意が必要であると考えられた。治療 3 日後の Cr 値上昇がシスプラチン群に認められており、腎機能低下症例や十分な補液が困難な症例においては、ミリプラチンを選択するべきであると考えられた。

今回の試験において、両薬剤間の全生存期間に有意差が認められないことが世界で初めて示された。一方、TE 不良群に比較し良好群において有意に生存期間が改善したことより、薬剤の種類に関わらず、十分な TE を得ることが治療成績の向上に繋がることが証明された。TACE においては、薬剤の選択に加え、適切な血管・塞栓範囲を選択することで TE4 をめざすことが、より良好な治療成績につながる可能性が示唆された。

#### 【結論】

シスプラチンおよびミリプラチンは、TACE、TAI において同等の短期的治療効果、生存期間延長効果が得られる薬剤である。しかしながら、シスプラチンは腎障害を引き起こす可能性があるため、対象症例は慎重に選択する必要がある。HCC の治療成績の向上のためには、TE4 を得ることが重要である。

#### 論文審査の結果の要旨

申請者 尾辻健太郎は、シスプラチンおよびミリプラチンが HCC に対する TACE や TAI 治療において同等の短期的治療効果、生存期間延長効果が得られる薬剤であることを明らかにした。さらに、十分な TE を得ることが HCC 治療成績向上に繋がることが明らかにした。本研究の成果は、HCC の治療に新たな知見をもたらし、肝臓病学の進歩に少なからず寄与することを認める。

---

#### [主論文公表誌]

Kentarou Otsuji, Koji Takai, Yoichi Nishigaki, Shougo Shimizu, Hideki Hayashi, Kenji Imai, Yusuke Suzuki, Tatsunori Hanai, Takayasu Ideta, Tsuneyuki Miyazaki, Eiichi Tomita, Masahito Shimizu and Hisataka Moriwaki: Efficacy and safety of cisplatin versus miriplatin in transcatheter arterial chemoembolization and transarterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial

Hepatol Res(2014). doi: 10.1111/hepr.12376.