

【記 事】

## 第 130 回 消化器癌治療研究会

日 時：平成 25 年 9 月 24 日

会 場：東京慈恵会医科大学カンファレンスルーム A・B

司 会：小林雅夫（東京慈恵会医科大学放射線医学講座）

### 特別講演：消化器癌治療研究会 32 年の軌跡：展開してきた肝癌研究を重ねて

東京慈恵会医科大学附属病院総合診療部  
伊坪真理子

#### I. はじめに

昨年（2013 年）9 月に開催された第 130 回消化器癌治療研究会での本研究会の歴史およびそれに重ねての私のライフワーク肝癌研究をテーマとした特別講演の内容を本誌に寄稿するよう勧められた。本研究会スタートから世話人の一人となり 2013 年 3 月末で大学を定年退任するまで継続してかかわってきたが、研究会記録が保存されてこなかったことからその軌跡を辿るとともに、肝癌研究の成果は第 1 内科／消化器・肝臓内科（亀田治男（元）、戸田剛太郎（前）、田尻久雄（現）主任教授時代）の肝癌診療の実績を反映する資料として遺す責務もあり、自らの肝癌研究の展開を重ねて振り返ってみることにし、別稿に資料として研究会の軌跡を紹介し、本稿では後者にかかわる講演内容の概要を記す。

#### II. 肝癌診療・研究へのスタートと継続に向けて

医学生時代に第 1 内科主任教授であった故高橋忠雄先生とその教室に魅せられて大学院入学を希望し、幸いにも許可されて 1974 年 4 月より大学院生として第 1 内科（現在の消化器・肝臓内科）に所属した。国家試験を終えて 4 月に医局に出向くと、3 月で定年退任された高橋教授から故亀田治男教授に引き継がれていた。当時は大学院生といえども医局員と同じ扱いで、病棟に配属され当直なども割り当てられて臨床医として大いに鍛えられた日々であった。当時の第 1 内科は幅広い領域

が診療・研究対象となっていたが、高橋教授が率いられていただけに肝疾患は主軸であり、医局員による肝血管造影検査や肝癌への動注療法が手がけられていた。検査・治療に携わっていた先輩 3 人（三枝苗成・飛鳥田一朗・齋藤礼郎 各先生）により創設された研究室の一員になり、早くから肝癌研究会にも所属したのが、肝癌診療・研究への契機であった。

大学院生として石川栄世教授が率いておられた病理学教室にも籍を置き、診療の合間に時間を確保して後に定員外教授に昇任された田中貢先生の指導を受けた。肝線維化がテーマの博士論文であったが、研究過程で酵素組織化学的手法を習得したことがその後の肝癌研究にも役立ち、いくつかの成果を残すことに繋がった。研究室創設のメンバーはその後医局を離れ、肝癌研究は研究室のテーマにはならず単独で展開せざるをえなかったが、肝血管造影検査と肝癌への経血管カテーテル治療は研究室員の担当として継続し、診療実績を重ねることができた。加えて、肝癌組織を用いた基礎的研究では病理学教室の実験室使用を許され、また田中教授には必要に応じて様々な助言・援助を頂くなど、多くの方々の支えによって継続できた。

1974 年当時、肝癌診療の実態は現在とはあまりにかけ離れていた。第 1 内科の肝癌患者入院数は当初は年間 10-15 症例程度であったが、受け持った肝細胞癌患者さんの予後は極めて厳しく全体像を明らかに出来ないまま永眠された。結果的に多数例の剖検に立ち会ったが、かけがえのない学びの蓄積になった。1980 年代以降新規入院症例は漸増し、1990 年代以降はさらに増加していった。この間、肝癌とくに肝細胞癌の背景・発癌過程解明に向けての知見、画像診断法や治療法の急速な展開の時代であり、学会・研究会などで情報

収集し、経験を重ねてのめまぐるしくも新鮮な感動で過ごした日々であった。肝癌の基礎的・臨床的研究の実績・成果は学外に発信し、評価を受けることにより問題点の発見・解決に繋げ、また診療へのフィードバックに努めた。症例数の蓄積が乏しかった頃は、原著論文は東京慈恵会医科大学雑誌で発表するに留まったが、やがて学会誌へ展開でき、日本肝癌研究会幹事の立場なども介しての学外の基礎・臨床のスペシャリストとの交流はかけがえのない財産になった。消化器癌治療研究会は症例報告のほか研究内容の学外発表に先立って、あるいは事後報告として欠かせない場でもあった。

おもな研究の一部をテーマ別に分けると発癌・進展関連、画像診断、治療とくに interventional radiology (IVR) に大別できるが、以下に概要を記す。

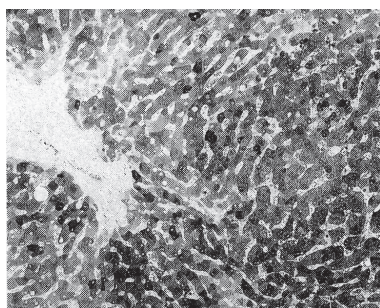
### III. 肝癌の発癌・進展

癌化過程（脱分化）に伴う細胞生物学的特性の変化は腫瘍マーカーとして利用できるが、肝細胞癌では  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) のみであった時代、酵素偏奇の観点から薬物代謝酵素である glutathione S-transferase (GST) に着目し、正常肝細胞から癌化への過程での発現抑制を酵素組織化

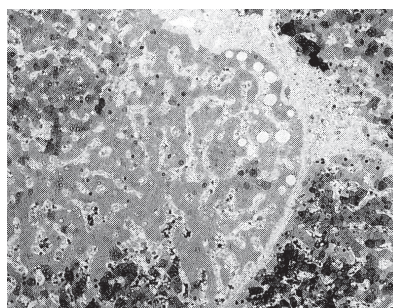
学的手法で捉えたが (Fig. 1)<sup>1)</sup>、陰性マーカーでもあり実臨床には結びつかなかった。門脈侵襲は肝細胞癌の予後に関与する重要な因子であるが、血管造影が唯一の診断法であった頃、重篤な病態のために検査できず多くが剖検により全体像が判明した。その集積のなかで、高度進行とは言い難い症例でも平均生存期間は4ヵ月程度であり、直接死因は腫瘍破裂、消化管出血がそれぞれ20%、30%（最近の全国集計では5-6%）であったことが解った<sup>2)</sup>。治療が抗癌剤動注や全身化学療法などに限られ、合併症対策も未熟な時代を反映していた。

### IV. 肝癌の画像診断

画像診断の進歩は目覚しかった。肝細胞癌の根拠となった臨床診断法について1980年代前半までの実態を日本肝癌研究会による全国集計から振り返ると、1978-1979年ではAFPがトップで、ついで核医学検査、血管造影であり、超音波、computed tomography (CT) は2-3%でしかなかった。1980-1981年集計による確定画像の順位でも血管造影>核医学検査>CT>超音波であり、画像解像度の問題やCTでは造影剤使用が当然ではなかった時代を反映していた。1980年代の5 cm以下のCT、超音波による腫瘍検出率は70%程度



正常肝  
(塩基性GST陽性)



liver cell dysplasia  
(塩基性GST減弱)

肝細胞癌では略陰性 → 前癌・癌病変の陰性マーカーの可能性

Fig. 1. 正常肝細胞に豊富に存在する塩基性 glutathione S-transferase (GST) は肝細胞癌では略陰性化し、前癌病変とも目される liver cell dysplasia で活性減弱がみられた<sup>1)</sup>。

にすぎなかった<sup>3)</sup>。各種画像装置の導入・進化に伴い多面的な臨床研究を重ねたが、2000年代に入り magnetic resonance imaging (MRI) は極めて魅力的な診断法となった。実臨床で知見を重ね、拡散強調画像の有用性<sup>4)</sup>、肝組織特異性造影剤により検出された腫瘤の推移<sup>5)</sup>などに纏めた。

### V. 肝癌の治療

肝癌の治療にIVRという用語が定着したのは比較的最近のことであるが、抗癌剤動注療法の歴史は古い。先輩から伝授された血管造影検査・抗癌剤動注療法の手技はデバイスの進歩とともに変遷していった。当初は限られた症例数のため専門学会誌への投稿は躊躇せざるをえなかったが<sup>6)</sup>、それぞれの時代での実績は全国のエキスパートから報告と遜色のないものであった。

肝細胞癌では抗癌剤全身投与は有効性が乏しいことから動注療法の普及に至ったが、要因の一つである薬剤耐性は重要な課題であった。1980年代末から1990年代に移る頃であったか、日本癌学会や日本癌治療学会で薬剤の多剤耐性にかかわる膜蛋白 p-glycoprotein が話題の一つになっているのに注目した。肝癌での報告は国内外を問わず

極めて少なかったため、免疫組織化学的手法による肝癌組織での発現態度の解析を開始した。関連する文献や試料の添付文書を手掛かりに用いる抗体の選定や陽性コントロールを用いての検証など、孤独な試行錯誤の日々を繰り返しつつも結果をまとめ、1994年に雑誌Cancerに掲載されたときには大変嬉しかったのを覚えている (Fig. 2)<sup>7)</sup>。関連する研究にも展開して結果報告には繋がったが<sup>8) 9)</sup>、実臨床への直接的な貢献には及ばなかった。抗癌剤耐性機構の多様性・複雑さの中で臨床の合間でのさらなる追求には限界を感じざるを得なかった。

1979年に日本で15例での臨床経験が報告された肝動脈塞栓療法を1983年に導入したが、アブレーションを適用しえなかった小型肝細胞癌での治療にも一定の効果を示すなど、実績を重ねることに努めてきた<sup>10) 11)</sup> (Table 1)<sup>12)</sup> (Fig. 3)<sup>13)</sup>。保存してあった消化器癌治療研究会の資料に第8回 (1982年4月) から第84回 (1997年9月) の間に計12回の動注・肝動脈塞栓を含む臨床報告歴が残っていた。IVR手技は現在も後輩に引き継がれており、IVRを介して内科医の視点での肝癌診療・研究への気付きを期待している。

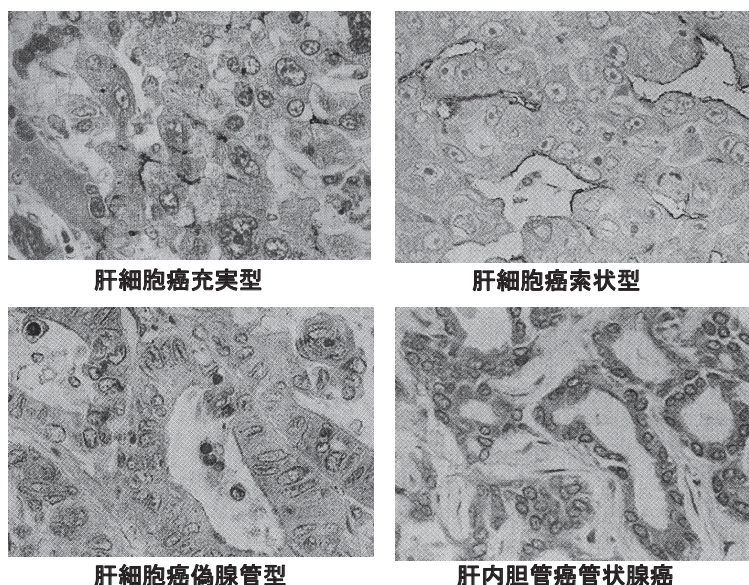


Fig. 2 多剤耐性遺伝子mdr1の遺伝子産物p-glycoproteinは正常肝の肝細胞毛細胆管側およびglisson鞘の胆管上皮細胞管腔側に局在している。肝細胞癌、肝内胆管癌ではともに症例のおよそ70%で発現がみられ、局在パターンは組織型により特徴がみられた。抗癌剤使用歴の有無による発現率の差はなく、自然耐性・獲得耐性への関与が示唆された<sup>7)</sup>



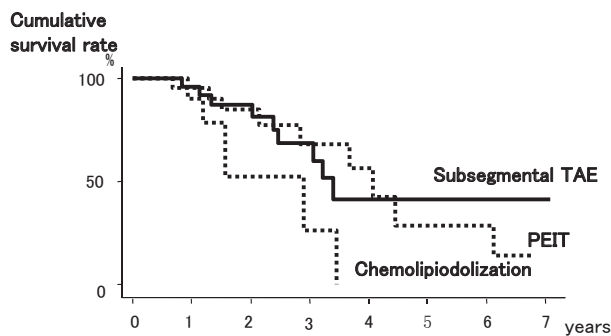
Table 1 切除不能肝細胞癌のTAEによる生存率<sup>12)</sup>

Survival (yr)	TAE(1983-1999)	TAI(1974-1999)		
	n = 83	1974.4-1989.12 n = 98	-1983.3 n = 49	1983.4- n = 49
1	77.6 %	17.0 %	7.4 %	28.4 %
2	63.5	11.0	2.5	20.7
3	47.4	9.1	2.5	12.4
4	23.1	2.3	2.5	4.1
5	9.2	2.3	2.5	0

TAE vs TAI(1974.4-1989.12) and TAE vs TAI (1983.4-);  $p < 0.01$

TAE; transcatheter arterial embolization TAI; transcatheter arterial infusion

TAEを先駆けて導入し多数例経験施設での3年、5年生存率16%、9%の成績と遜色はなかった



subsegmental TAE, chemolipiodolization, PEITの成績

CR達成率; 54, 36, 96%

3年・5年OS; 69・41%, 26%・-, 68・28%

Subsegmental TAEの腫瘍直接効果は局所治療には劣るものの生存曲線は遜色なし

Fig. 3. 3 cm以下単発の肝細胞癌への亜区域塞栓 (subsegmental TAE) による腫瘍直接効果は、根治を目指す局所治療 (エタノール注入; PEIT) には劣るものの、生存曲線には差がなかった。動注単独のchemolipiodolization と比べいづれも明らかに良好であった<sup>13)</sup>.

## VI. お わ り に

いまや内科的治療でも5年・10年生存率を示す時代になった。一旦は根治しえても新規病変の出現、繰り返す治療により多くは長期間フォローすることになる。最長30年間の症例も経験した。病名告知そして氾濫する医療関連情報の時代の中で、信頼関係が構築されてはいても繰り返す入院を経てコントロール困難に至った際の患者・医師双方のストレスはきわめて大きい。それでも患者・家族のふるまいから大きな感動を与えられることが少なくないのが、救いでもあり励みになる。

消化器癌治療研究会の軌跡は私自身の肝癌研究の歩みと重なり、また消化器癌全般の診療・研究の動向にも重なる。現在も附属病院で一部の患者さんの外来診療を継続しているが、肝細胞癌初発後5年以上の年月を経過中の患者さんが複数含まれており、本研究会を含め関連する学会・研究会から新たな情報をキャッチして診療にフィードバックできるよう努めたい。ライフワークとなった肝癌診療・研究を介して学内外の多くの人々に刺激されつつ支えられてきたことを改めて感謝している。

### 著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示:

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) 伊坪真理子, 亀田治男, 田中貢, 石川智久. 原発性肝癌腫瘍マーカーとしての glutathione S-transferase の意義免疫組織化学的検討. 肝臓. 1990; 31: 1411-7.
- 2) Akiba M, Fujita Y, Takahashi H, Deura M, Shimizu Y, Aizawa Y, et al. Clinical significance of tumor thrombosis of portal vein in hepatocellular carcinoma. *Jikeikai Med J.* 1983; 30: 197-206.
- 3) 伊坪真理子, 渡辺文時, 宮崎寛, 大越裕文, 青山南圭, 安藤秀樹 ほか. 最大径5cm以下の充実性肝腫瘍の画像診断: 確定診断困難例の検討. 日画像医誌. 1986; 5: 1398-407.
- 4) 小池和彦, 田尻久雄, 伊坪真理子. 肝細胞癌画像診断におけるMRI拡散強調画像の有用性. 肝臓. 2009; 50: 703-10.
- 5) Koike K, Tajiri H, Itsubo M. Management of patients with hypervascular hepatocellular carcinoma and coexisting hypointense nodules detected only on hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Jpn J Diag Imaging.* 2013; 31: 114-23.
- 6) 伊坪真理子, 渡辺文時, 宮崎寛, 大越裕文, 尾泉博, 韓南奎 ほか. 手術不能肝細胞癌に対する抗癌剤の肝動脈内 one shot 動注療法の効果と適応. 慈恵医大誌. 1986; 101: 1-8.
- 7) Itsubo M, Ishikawa T, Toda G, Tanaka M. Immunohistochemical study of expression and cellular localization of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in primary liver carcinoma. *Cancer.* 1994; 73: 298-303.
- 8) 伊坪真理子, 戸田剛太郎, 羽野寛. 肝細胞癌におけるP糖タンパク発現とp53の関与: 免疫組織化学的検討. 肝臓. 1996; 37: 350-1.
- 9) Itsubo M, Toda G. Immunohistochemical study of expression of p-glycoprotein and mutant p53 protein in hepatocellular carcinoma from the viewpoint of modulation of transcriptional activity of MDR1 gene. *Int Hepatol Commun.* 1996; 5: 317-25.
- 10) 伊坪真理子, 根岸正史, 渡辺文時, 宮崎寛, 大越裕文, 青山南圭 ほか. 切除不能肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の臨床的検討: 抗癌剤動注療法との比較. 慈恵医大誌. 1987; 102: 923-9.
- 11) 伊坪真理子, 坂口正巳, 島田紀朋, 小池和彦, 奥田丈二, 榎本康之 ほか. 細小肝細胞癌に対する抗癌剤混和リビオドール併用肝動脈塞栓療法の治療成績. 日癌治療会誌. 1996; 31: 349-55.
- 12) 伊坪真理子, 原正樹, 坂口正巳, 河辺朋信, 根岸正史, 宮崎寛 ほか. 肝細胞癌非切除例に対する経カテーテル療法の遠隔成績と予後因子の検討. 慈恵医大誌. 1990; 105: 845-50.
- 13) Itsubo M, Koike K, Tsuno S, Osada M, Komuro O, Shimada N, et al. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2002; 49(45): 735-9.