

5-FU代謝関連酵素として、本研究では6種類の酵素活性を測定した。これらの酵素活性の変化は、すでに大腸癌細胞などを用いた *in vitro* および *in vivo* の検討で、抗腫瘍効果の発現との関連性およびIFNにより変化がみられることが報告<sup>4-7)</sup>されたものである。残念ながら本研究では、用いた2種類のヒト肝癌細胞株において併用療法の抗腫瘍効果向上に結び付くような代謝酵素の変化は認められなかった。したがって本研究の結果からは、現在臨床において高度進行肝癌に対する新たな治療法として期待されている5-FU+IFN- $\alpha$ の併用療法<sup>1,2)</sup>の抗腫瘍効果が、IFN- $\alpha$ による5-FUのbiochemical modulationの効果なのかは否定的である。しかしながら、IFNの5-FUに対する抗腫瘍効果と代謝酵素の影響は細胞や癌種によつての差異は大きく<sup>17,18)</sup>、本研究のみで安易にヒト肝癌治療におけるIFN- $\alpha$ の5-FUのbiochemical modulation効果を否定できるものではないと考えられる。実際、ヒト肝細胞癌における5-FU代謝関連酵素の異常が報告されている<sup>19,20)</sup>。

今回の肝癌細胞2株を用いた *in vivo* 研究ではbiochemical modulation効果に関しては否定的な結果しか得られなかったが、投与量や投与方法についてはまだまだ解決すべき問題もあり、IFN- $\alpha$ の5-FUのbiochemical modulation効果に関してさらなる検討が必要であろう。

#### 文 献

- Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, *et al*: Case Report: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of interferon-alpha and oral tegafur/uracil (UFT). *J Gastroenterol Hepatol* 15: 1447-1451, 2000.
- Sakon M, Nagano H, Dono K, *et al*: Combined intraarterial fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435-442, 2002.
- Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, *et al*: Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon  $\alpha$  is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6: 2881-2890, 2000.
- Eda H, Fujimoto K, Watanabe S, *et al*: Cytokines induce uridine phosphorylase in mouse colon 26 carcinoma cells and make the cells more susceptible to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Jpn J Cancer Res* 84: 341-347, 1993.
- Eda H, Fujimoto K, Watanabe S, *et al*: Cytokines induce thymidine phosphorylase expression in tumor cells and make them more susceptible to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Cancer Chemother Pharmacol* 32: 333-338, 1993.
- Chu E, Koeler DM, Johnston PG, *et al*: Regulation of thymidylate synthase in human colon cancer cells treated with 5-fluorouracil and interferon-gamma. *Mol Pharmacol* 43: 527-533, 1993.
- Milano G, Fischel J-L, Etienne M-C, *et al*: Inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase by  $\alpha$ -interferon: experimental data on human tumor cell line. *Cancer Chemother Pharmacol* 34: 147-152, 1994.
- Longly DB, Harkin DP and Johnston PG: 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Rev Cancer* 3: 330-338, 2003.
- Spears CP, Gustavsson BG, Mitchell MS, *et al*: Thymidylate synthetase inhibition in malignant tumors and normal liver of patients given intravenous 5-FU. *Cancer Res* 44: 4144-4150, 1984.
- Ikenaka K, Shirasaka T, Kitano S, *et al*: Effect of uracil on metabolism of 5-fluorouracil *in vitro*. *Jpn J Cancer Res* 70: 353-359, 1979.
- 榊塚 守, 藤岡秋生, 中川文雄・他: 同所移植ヒト乳癌株の肺転移モデルの作製とフッ化ピリミジン薬剤の抗腫瘍効果. *癌と化学療法* 29: 95-101, 2002.
- Shirasaka T, Shimamoto Y and Fukushima M: Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* 53: 4004-4009, 1993.
- Ozaki Y, Edelman MP and Duch DS: Induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase: a mechanism of the antitumor activity of interferon  $\gamma$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 1242-1246, 1989.
- Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C, *et al*: Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5-FU and interferon-alpha-2 b. *Cancer* 72: 2574-2582, 1993.
- Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, *et al*: Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2 b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55: 39-47, 1998.
- Leung TW, Patt YZ, Lau WY, *et al*: Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5: 1676-1681, 1999.
- Kubota T, Inada T and Ogata Y: Interferon alpha-2 a shows antitumor activity in combination with 5-fluorouracil against human colon carcinoma xenografts: a study in reference to thymidylate synthetase activity inhibition. *Jpn J Surg* 22: 481-483, 1992.
- Houghton JA, Morton CL and Adkins DA: Locus of the interaction among 5-fluorouracil, leucovorin, and interferon- $\alpha$  2 a in colon carcinoma cells. *Cancer Res* 53: 4243-4250, 1993.
- Baba H, Teramoto K, Kawamura T, *et al*: Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase activities in hepatocellular carcinomas and in diseased livers. *Cancer Chemother Pharmacol* 52: 469-476, 2003.
- Ezaki T, Ikegami T, Ishida T, *et al*: Significance of thymidine phosphorylase in HCC with chronic liver disease for long-term postoperative recurrence. *J Surg Oncol* 83: 173-179, 2003.



## 腫瘍血管新生と血管新生阻害薬

*Mechanism of tumor angiogenesis and angiogenic inhibitors*

和田 浩志

WADA Hiroshi

永野 浩昭

NAGANO Hiroaki

山本 浩文

YAMAMOTO Hirofumi

門田 守人\*

MONDEN Morito

### はじめに

固形腫瘍において、酸素および栄養分を拡散により供給されるのは、せいぜい250~300  $\mu\text{m}$  であり、新たな血管形成がなければ1~2 mm以上に増大しないことを示し、腫瘍の転移・増大には血管新生が不可欠であるという概念が1970年代に Folkman らによって提唱された<sup>1)</sup>。これに引き続き、さまざまな悪性腫瘍について、腫瘍血管密度(MVD)や VEGF, TP などの血管新生因子の発現と予後との関連が相次いで報告された<sup>2)</sup>。このことより、腫瘍血管新生を制御することが、新たな抗腫瘍療法として発展することになる。この項では、まず腫瘍血管新生の概説とそれに関与する諸因子について述べ、次に、固形腫瘍に対する血管新生阻害薬の現況を報告する。

### I. 腫瘍血管新生の概説

生体内における血管の形成様式は、Vasculogenesis(脈管形成)と Angiogenesis(血管新生)の2つがある。

Vasculogenesis の過程は、主に胎生期にみられ、中胚葉由来の細胞集団である hemangioblast

の外周に位置する細胞が血管内皮細胞に分化し、その周囲に平滑筋細胞や周皮細胞などの壁細胞が動員され成熟血管が形成される。一方、成人における血管の形成の多くは、既存の血管から新しく血管が形成され、Angiogenesis と呼ばれる。腫瘍における血管形成も Angiogenesis が中心であり、多段階的な過程を経て形成されていく。その過程は、①腫瘍細胞、周囲の間質やマクロファージなどによる血管増殖因子の産生、②血管内皮細胞に存在する各レセプターの刺激、③基底膜の局所的な破壊と細胞間接着性の低下、④血管内皮細胞の増殖と遊走、⑤血管内皮細胞の管腔形成と壁細胞の導入による血管の安定化といった、段階に分けることができる(図1, 2)<sup>3)</sup>。このような多段階の過程を経て、腫瘍に血流がもたらされると、飛躍的に腫瘍の増大速度は加速すると考えられる。この腫瘍血管新生の最初の過程では、低酸素刺激や腫瘍自体から分泌される血管新生因子として、VEGF, アンジオポエチンが重要な役割を担っていると考えられる。

表1, 2に代表的な血管新生の調節因子とその働きを示す。腫瘍血管新生における多段階的な過程の中で、これらの血管新生因子の正と負のバラ

大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学教室 \*教授

Key words: 血管新生/VEGF/MMP/血管新生阻害薬

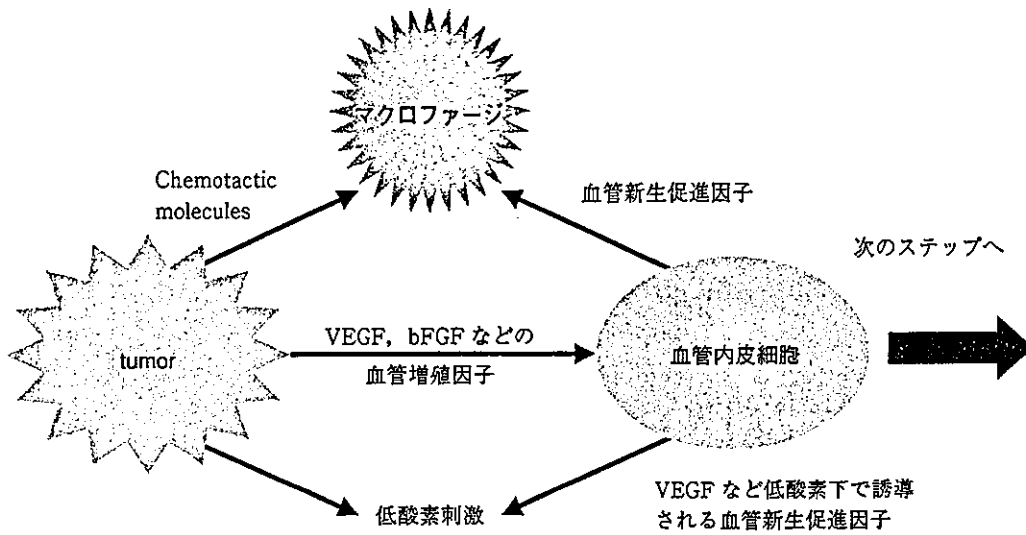


図1 腫瘍血管新生のステップ1

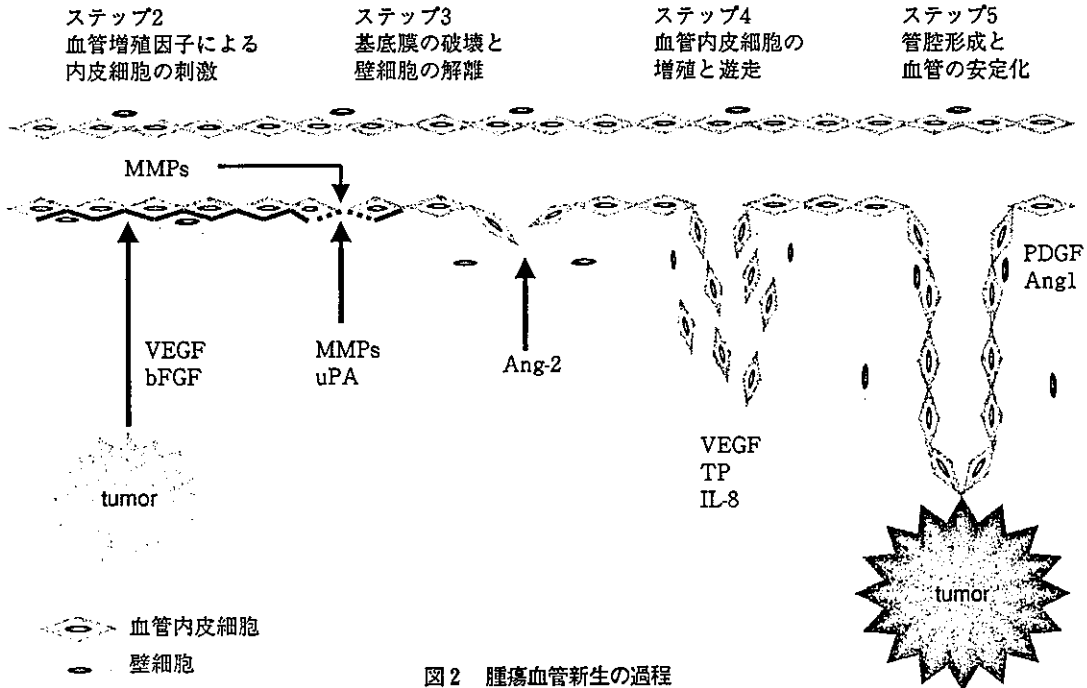


図2 腫瘍血管新生の過程

ンスにより、血管の形成や退縮が生じていると考えられる。

## II. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) と VEGF-R (VEGF receptor)

### 1. VEGF とは

VEGF は血小板由来増殖因子 PDGF と類似性の高く、分子量約20kDa のサブユニットが二量

体を形成した蛋白であり、1980年代に血管透過性を亢進および血管内皮細胞の増殖を促進する因子として単離された。VEGF には、スプライシングのちがいで、アミノ酸タイプの異なる4つのサブタイプ (VEGF121, VEGF165, VEGF189, VEGF206) が存在する。その中でも VEGF165 が、正常および腫瘍組織内で最も多く発現している。VEGF は、血管内皮細胞に対し特異的に作用し、内皮細胞の増殖・遊走・管腔形

表1 血管新生の調節因子

促進因子	抑制因子
VEGF	Angiostatin
Angiopoietin	Endostatin
FGF family	Thrombospondin
PDGF-BB	TIMP
TGF- $\beta$	IFN- $\alpha$
HGF	IL-4, -12, -18
IL-8	16K Prolactin Fragment
TP / PD-ECGF	Platelet Factor 4
integrin $\alpha\beta$ 3	
MMP	
uPA	
Ephrins	
iNOS	
Cox-2	
uPA	

表2 代表的な血管新生促進因子とその働き

促進因子	機能
血管増殖因子	
VEGF family	血管新生全般にわたり刺激, 血管透過性の亢進
bFGF, HGF	血管新生の促進
基底膜破壊と壁細胞の解離	
uPA, MMPs	基底膜の破壊
Integrin- $\alpha\beta$ 3	内皮細胞と基底膜の接着に関与
Ang1, 2 and Tie-2	血管の安定化と壁細胞の導入に関与
血管内皮細胞の増殖・遊走	
IL-8	血管内皮細胞の増殖
TP/PD-ECGF	血管内皮細胞の遊走
管腔形成と安定化	
PDGF-BB	平滑筋細胞の導入
Ephrin	動静脈への分化を誘導
TGF beta	細胞外マトリックス産生刺激

成など血管新生のさまざまな段階において、血管新生を促進する。

2. VEGF の発現調節

低酸素刺激によりさまざまな遺伝子の発現が調節を受けるが、VEGF mRNA の発現量は低酸素状態では10~20倍に上昇することが報告されている<sup>4)</sup>。低酸素刺激による遺伝子発現を調節する転写因子として HIF-1(Hypoxia Induced Factor-1)が、最近注目を集めている。HIF-1は、 $\alpha$  および  $\beta$  の2つのサブユニットからなるヘテロ2量体であり、HIF-1 $\alpha$  は、通常酸素化では、

p53および Mdm2と結合し速やかにユビキチン化されプロテアソームにより分解を受ける。しかし、低酸素化ではこの結合が阻害され HIF-1 $\alpha$  が安定化することによって、ARNT(HIF-1 $\beta$ )と接合することにより、転写活性を獲得し、VEGF を含むさまざまな遺伝子の発現に関与する(図3)。それ以外に、VEGF の発現を調節する因子として、EGF(epidermal growth factor), TGF- $\alpha$ ,  $\beta$ , IGF-1(insulin like growth factor-1), FGF(fibroblast growth factor), PDGF(platelet-derived growth factor)などの増殖因子や、IL-

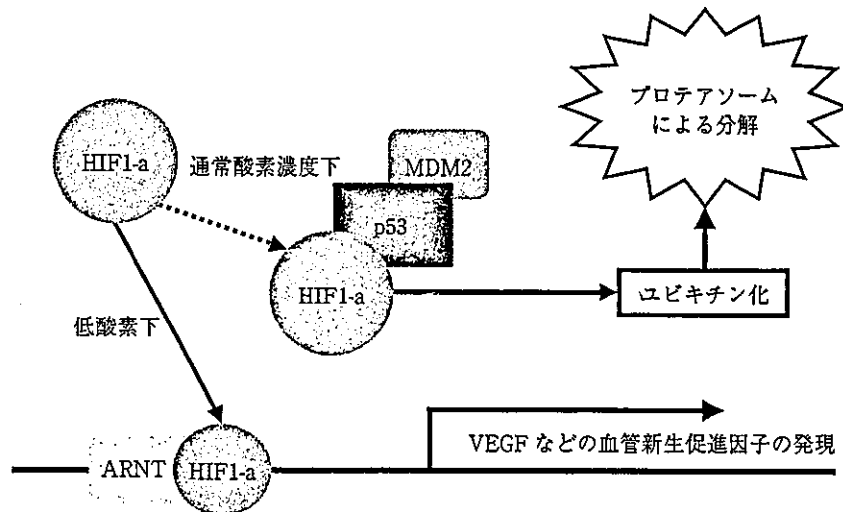


図3 低酸素刺激による HIF-1 $\alpha$  転写活性

1 $\alpha$ , IL-6などのサイトカインがある。

### 3. VEGF レセプター

VEGF は、その特異的レセプターとして、VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1)と VEGFR-3(Flt-4)が存在する。これらは、典型的な膜貫通型チロシンキナーゼレセプターであり、VEGFR-2が血管新生の中心的な役割を果たすことが、VEGFR-2(-/-)のホモ接合体のマウスが胎性8.5~9.5日齢に血島形成全体が障害され死亡することよりも考えられる<sup>5)</sup>。一方、VEGFR-1は、VEGFR-2より10倍以上高いVEGF結合能を持つが、キナーゼ活性はきわめて弱く VEGF をトラップする Decoy 的な調節因子として機能していると考えられる<sup>6)</sup>。

### 4. VEGF/VEGF レセプター系に働く血管新生阻害薬

癌細胞では、正常組織よりも VEGF の産生が増大しており、その発現量が悪性度と相関するという報告が多くなされている。また、腫瘍血管内皮では正常血管内皮よりも VEGF レセプターの遺伝子発現が亢進しており、正のフィードバックがかかっているものと推察できる。このことより、VEGF/VEGF レセプターは腫瘍血管新生の中心

的な役割を担うと考えられ、病的血管阻害の標的とした薬剤の開発が進んでいる。VEGF に対する中和抗体、VEGF レセプターに対する中和抗体、レセプターチロシンキナーゼの特異的阻害剤、VEGF との強い結合力を有する遊離型 VEGF レセプターなどがあり、種々の固形癌に対する臨床治験を行っている段階である。

### III. Angiopoietin と Tie-2レセプター

血管内皮細胞の細胞膜表面上における新規のレセプター型チロシンキナーゼとしてクローニングされた Tie-2に対するリガンドとして、アンジオポエチン(Ang)が発見された。現在までに、アンジオポエチンには4つのサブタイプが同定されており(Ang-1, 2, 3, 4), いずれも Tie-2に結合する。血管内皮細胞では、Ang-1, -4は、Tie-2のリン酸化を誘導するのに対して、Ang-2, -3は、Tie-2に結合するがアンタゴニストとして作用し、リン酸化を誘導しない。

Ang-1は周皮細胞や平滑筋細胞と血管内皮細胞との結合を促進し、血管の維持・安定化に作用する。反対に Ang-2存在下では、壁細胞は血管内皮細胞より解離し、血管は不安定とある。このときに、VEGF などの血管増殖因子が発現してい

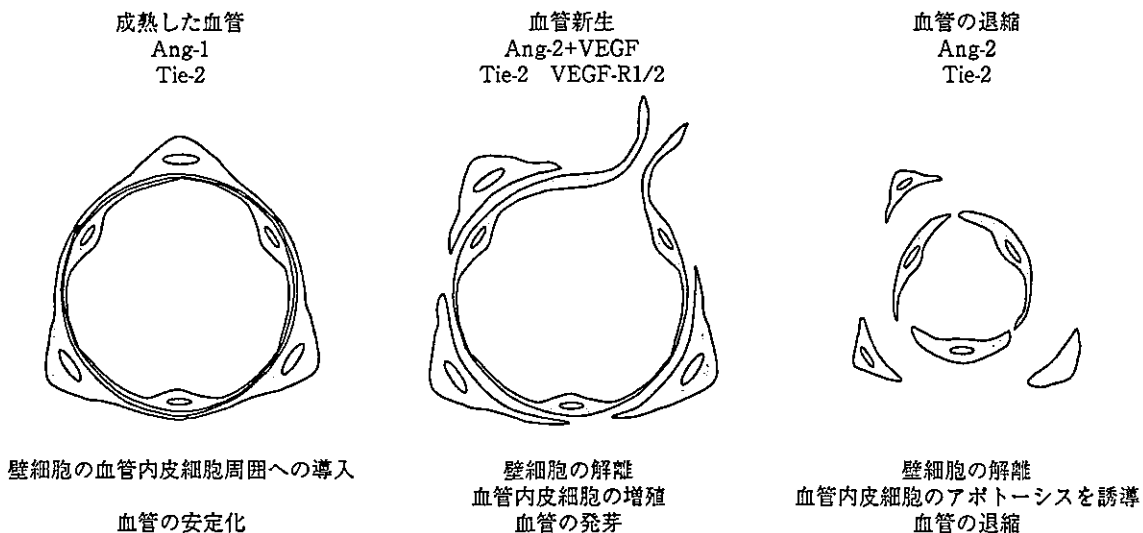


図4 VEGF と Ang-1, -2の働き

ると、血管内皮細胞の増殖・遊走などが生じ、血管枝を伸張させる。しかし、VEGFの非存在下で、Ang-2の産生が持続すると、血管内皮細胞に壁細胞が導入されず、アポトーシスをきたし、血管は退縮する(図4)。

正常組織では、Ang-1の発現が見られるのに対し、消化器癌、肺癌、甲状腺癌などの多くの腫瘍で、Ang-1よりもAng-2が高発現していることが報告されている。また、Ang-2を遺伝子導入することによりAng-2を高発現する胃癌細胞株を用いた実験では、腫瘍血管数が増加することが示された<sup>7)</sup>。これらのことより、腫瘍血管新生にアンジオポエチン/Tie-2システムが重要な役割を果たしていると考えられる。

#### IV. MMP(matrix metalloproteinase)

##### 1. MMPとは

腫瘍血管新生における多段階的な過程のうち、前述の③段階における基底膜の破壊が生じなければならぬ。これら細胞外マトリックスや基底膜の構成成分であるIV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンなどの分解には、MMPs(matrix metalloproteinases)が必要である。

MMPとは、Zn<sup>2+</sup>の結合部位をもち、その酵素活性にCa<sup>2+</sup>が必要な細胞外マトリックスを基質とする酵素の総称であり、細胞外に分泌される分泌型と、細胞膜貫通ドメインをもち細胞膜表面に発現する膜型酵素(MT-MMP; membrane-type MMP)が存在する。分泌型のMMPには、間質型MMP(MMP-1, 8, 13)、ゼラチナーゼ(MMP-2, 9)、ストロムライシン(MMP-3, 10)、マトリライシン(MMP-7)のタイプに分けられる。その中でも、基底膜を構成するIV型コラーゲンを分解するMMP-2(ゼラチナーゼA)、MMP-9(ゼラチナーゼB)が、腫瘍の血管新生および増殖・浸潤・転移に密接に関わっていると考えられる。

##### 2. MMPと血管新生

腫瘍の増殖・浸潤・転移するには、基底膜の破壊が必須であり、その構成因子である細胞外マトリックスを分解する酵素が癌細胞より分泌されていることが、1980年にLiottaらにより報告された<sup>8)</sup>。さらにさまざまな癌細胞株や腫瘍において、MMPの発現亢進が報告されている<sup>9)</sup>。MMPと腫瘍血管新生の関係については、①培養血管内皮細胞は、MMP-1, 2, 3, 7, 9, 14およびその阻害因子であるTIMP(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase)-1, 2を発現しており、その発現は、VEGFなどの血管増殖因子により調節を受けること<sup>10)</sup>、②特異的MMP阻害剤であるBHAPにより、MMP阻害作用と血管数および血管断面積の増加抑制が一致したこと<sup>11)</sup>、③MMP-2ノックアウトマウスを用い皮下に癌細胞をいれたチェンバーを移植した実験において、正常マウスに比べて、MMP-2ノックアウトマウスでは、血管新生が有意に遅れたこと<sup>12)</sup>、などの報告がされており、MMPの発現と血管新生に強い相関が示唆される。

##### 3. MMP阻害薬

MMP阻害薬はその投与方法および阻害活性の特徴により三つに分類される。第1世代は、非選択性MMP阻害作用を有し、癌性胸膜炎などを適用として、静脈内投与、胸腔内投与がなされた。第2世代は、経口投与可能な非選択性MMP阻害薬であり、非小細胞肺癌、卵巣癌、消化器癌などに対して臨床治験が行われている。しかし、非選択性であるため、筋痛や関節痛などの副作用の問題がある。第3世代は、ある種のサブクラスのMMPのみを阻害するものであり、とくに悪性腫瘍の増殖・浸潤・転移に深く関与するMMP-2, -9を阻害する薬剤である。

#### V. 臨床治験に入っている血管新生阻害薬 (Angiogenesis inhibitor)

前述の腫瘍血管新生の過程を阻害する薬剤が、

表3 血管新生阻害薬と臨床試験

血管新生阻害薬	標的分子	臨床試験段階
VEGF モノクローナル抗体 Bevacizumab	VEGF	Phase III
レセプターチロシンキナーゼ阻害薬		
SU5416	VEGFR-2	Phase III
SU6668	VEGFR-2, bFGFR, PDGFR	Phase III
ZD6474	VEGFR-2, EGFR	Phase II
血管内皮細胞の増殖抑制薬		
ABT-510	Endothelial CD36	Phase II
Angiostatin	多様	Phase I
Endostatin	多様	Phase I
TNP-470	メチオニンアミノペプチダーゼ, CDK2	Phase I
Thalidomide	TNF- $\alpha$ 産生抑制	Phase III
細胞間接着因子阻害薬		
Vitaxin	インテグリン $\alpha v \beta 3$	Phase II
Medi-522	インテグリン $\alpha v \beta 3$	Phase I
Vascular Targeting Agents		
Combretastatin A4	チューブリン	Phase I
AVE8062A	チューブリン	Phase I
ZD6126	チューブリン	Phase I

表4 Bevacizumab の無作為比較試験の治療成績

報告	治療	症例数	奏効率 (%)	1年生存率 (%)	p value
大腸癌		813			
New Engl J Med 2004	IFL+プラセボ	411	34.8	63.4	<0.001
	IFL+Bevacizumab	402	44.8	74.3	
腎癌		116			
New Engl J Med 2003	プラセボ	40	5**	3	<0.001
	Low dose (3 mg/kg)	37	14**	8	
	High dose (10 mg/kg)	39	30**	20	
非小細胞肺癌		99			
J Clin Oncol 2004	Carboplatin, Paclitaxel + プラセボ	32	18.8	26	n.s.
	+ Low dose (7.5 mg/kg)	32	28.1	21	
	+ High dose (15 mg/kg)	40	31.5	18	

\*IFL : irinotecan, fluorouracil, Leucovorin \*\* : no tumor progression (NC 含む) for 8 months

血管新生阻害薬としての効果を有することになるが、その阻害過程を中心に分類する(表3)<sup>13)</sup>と、以下のようなになる。

### 1. 血管新生因子およびその受容体の阻害薬

血管新生の最初のステップである、腫瘍および周囲間質細胞より分泌される血管新生因子の阻害と、それらの血管内皮細胞の受容体への結合およ

び結合後の細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤がこの中に分類される。腫瘍血管新生にもっとも深く関与していると考えられる VEGF, FGF の作用を阻害する薬剤として、VEGF モノクローナル抗体である Bevacizumab や、VEGFR-2 レセプター抗体である IMC-ICII, VEGFR のチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害する SU5416, VEGFR, PDGF レセプターのチロシンキナーゼ

表5 MMP 阻害薬の臨床第 III 相無作為比較試験

MMP 阻害薬	原発腫瘍	抗癌剤の併用	比較治療	結果
第2世代				
Marimostat (BB-2561)	膀胱癌	なし	vs. gemcitabine	延命効果なし
	膀胱癌	Gemcitabin	vs. プラセボ	延命効果なし
	胃癌	なし	vs. プラセボ	延命効果なし*
	脳腫瘍	なし	vs. プラセボ	延命効果なし
	小細胞肺癌	なし	vs. プラセボ	延命効果なし
	非小細胞肺癌 卵巣癌	なし Carboplatin	vs. プラセボ	延命効果なし 奏効率に差なし
第3世代				
Prinomastat (AG3340)	非小細胞肺癌	Carboplatin+paclitaxel	vs. プラセボ	延命効果なし
	非小細胞肺癌	Cisplatin+gemcitabin	vs. プラセボ	中止**
	前立腺癌	Mitoxantrone+prednisone	vs. プラセボ	症状緩和認めず
Tanomastat (BAY12-9566)	小細胞肺癌	なし	vs. プラセボ	中止***
	膀胱癌	なし	vs. gemcitabin	中止***

\* No or modest survival benefit ( $p < 0.07$ ) \*\* 治療効果を認めなかったため臨床試験早期に中止

\*\*\* tanomastat 投与群の予後が不良であったために臨床試験中止

活性を阻害する SU6668などがあげられる。それ以外に、インターフェロン- $\alpha$  は、腫瘍細胞の FGF および VEGF の産生と内皮細胞上の FGF レセプターの発現低下に作用する。

この中で、VEGF 抗体である Bevacizumab は、乳癌、腎癌、大腸癌に対して無作為比較試験 (RCT) が行われている。乳癌では、paclitaxel に加えて Bevacizumab の投与の有用性が検討されたが、有意な効果は認められなかった<sup>14)</sup>。しかし、腎癌では、Bevacizumab の単剤投与で、有意な腫瘍増大時間の延長が認められ<sup>15)</sup>、また、大腸癌では、irinotecan, 5-FU, leucovorin に Bevacizumab を投与することにより、奏効率、生存率ともに改善することが、臨床第 III 相試験で証明された(表4)<sup>16)</sup>。一方、VEGFR のチロシンキナーゼ阻害薬である SU5416 の大腸癌に対する臨床第 III 相試験は、irinotecan, 5-FU, leucovorin に SU5416 を付加投与しても、予後改善効果が認められず、中断されることとなった。

## 2. 内皮細胞の基底膜の分解や細胞間接着因子を阻害する薬剤

前述の MMP 阻害薬がその代表であり、現在までに行われた MMP 阻害薬に対する臨床第 III 相無作為比較試験の結果を表5に示す<sup>17)</sup>。

第2世代の非選択式 MMP 阻害薬である marimostat は、膀胱癌、胃癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌などに対して、単剤投与および抗癌剤の併用投与の第 III 相無作為比較試験が行われたが、いずれも十分な効果を認めなかった。同様に、MMP-1の阻害活性は低く、MMP-2, -9を特異的に阻害する第3世代の選択的 MMP 阻害薬である prinomastat (AG-3340), tanomastat (BAY-12-9566) に対する第 III 相無作為比較試験でも、いずれも予後改善効果を認めなかった。また、サメ軟骨より抽出された Neovastat (BMS-275291) は、MMP-2, -3, -9を特異的に阻害するが、現在、第 III 相無作為比較試験を実施中である(表5)。それ以外に、血管新生が促進している血管内皮細胞に特異的に発現している細胞間接着因子であるインテグリン  $\alpha v \beta 3$  の阻害薬である ヴイタキシンや EMD-121974 は、インテグリンとマトリックスの接着を阻止し、血管内皮細胞の遊走を阻害する。これらの薬剤について、臨床第 I 相試験が行われている。

## 3. 血管内皮細胞の増殖、遊走を抑制する物質

生体内における血管内皮細胞の増殖抑制因子である TSP-1 (thrombospondin-1) の N 末端断片類似物質である ABT-510、生体内において血管



新生抑制作用を有する因子として発見された endostatin(分子量20kDa のコラーゲン XVIII の C 末端断片), angiostatin(分子量38kDa の プラスミノゲン断片)などの第1層臨床試験が行われている。また, アスペルギルスより抽出された フマジリン由来の TNP-470は, 内皮細胞中のメチオニンアミノペプチダーゼ2, CDK2(Cyclin Dependent Kinase 2)の阻害により, 特異的に血管内皮細胞の増殖と遊走を抑制する。

#### 4. 血管内皮細胞に直接作用をおよぼす薬剤

血管内皮細胞のチューブリン等に直接作用し, アポトーシスの誘導, 管腔形成を阻害する薬剤は VTA (Vascular Targeting Agents) と呼ばれ,

#### 用語集

##### 血管新生(angiogenesis)

既存の血管から新たに血管が形成されてくる過程。血管新生の形式としては, 無血管野へ, 既存の血管から新しい枝が発芽(sprouting)するように伸びていく発芽型と, 血管の乏しい組織で, 既存の太い血管の血管内部に隔壁を形成し複数に分かれて血管野を拡張する嵌入型の2種類がある。

##### 脈管形成(vasculogenesis)

血管発生ともいわれる。おもに胎生期における血管新生に関与する。中胚葉由来の血管内皮前駆細胞(hemangioblast)が, 増殖し, 血管内皮細胞に分化することによって, 血管を形成する過程。

##### 血管新生因子

個体レベルで血管新生を促進する因子。血管内皮細胞の増殖, 遊走, 管腔形成のいずれかを促進する因子が含まれる。VEGF, FGF, EGF, HGF, アンジオポエチンなどがその代表である。

##### 壁細胞

壁細胞は, 周皮細胞(ペリサイト)と平滑筋細胞からなり, 血管内皮細胞の周囲を裏打ちする。とくに, 周皮細胞は血管内皮細胞とともに基底膜で包まれており, 基底膜や細胞外マトリックスの産生や血管透過性に関与する。その周囲を平滑筋細胞が取り囲み, 血管の収縮を調節する。

##### VEGF

血管内皮増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor)。内皮細胞に対する特異性が最も強く, 血管新生の中心的な役割を果たす。In vitro の実験では, 血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成のいずれも促進する作用を有する。

##### FGF

線維芽細胞増殖因子(Fibroblast Growth Factor)。Acidic FGF(aFGF), basic FGF(bFGF)を代表として14種類のプロタイプが存在する。aFGF, bFGFともに血管内皮細胞の増殖を促進し, uPA やコラゲナーゼの発現を上昇させるとともに, 遊走・管腔形成を促進する。とくに,

Combretastatin A4, AVE8062, ZD6126などの薬剤で, 臨床第I相試験が行われている。

#### さいごに

腫瘍血管新生の概説とその中心となる分子, 血管新生阻害薬の現況について述べた。理想的な血管新生阻害薬とは, 腫瘍血管に対して選択的に作用し, 既存の血管網には作用せず, 副作用が少なく, 長期間投与可能なものであると考えられる。VEGF 抗体である Bevacizumab が, 腎癌および大腸癌でその効果が示されたことは, 血管新生阻害薬の研究・開発において, 非常に大きな進歩である。今後, さらなる薬剤における臨床治験の結果が待たれる。

bFGFは多くの腫瘍で産生が確認されている。

##### TP / PD-ECGF

チミジンホスホリラーゼ(TP; Thymidine Phosphorylase)は, ピリミジンヌクレオシド代謝に関与する酵素であり, 5'-デオキシフルオロウリジンをフルオロウラシルに変換する。以前に発見された血小板由来内皮細胞増殖因子(Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor)と同一のものである。血管内皮細胞に対する増殖効果は有しないが, 遊走を促進することに血管新生を誘導すると考えられる。

##### PDGF

血小板由来増殖因子(Platelet-derived Growth Factor)。血小板より精製された中胚葉系に対する増殖因子。PDGF-AA, BB, ABの3種類のアイズフォームが存在する。とくにPDGF-BBは, 血管内皮細胞に対して, 増殖, 遊走, 管腔形成のいずれも促進する。

##### HGF

肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor)。線維芽細胞, マクロファージ, 血管内皮細胞, 血管平滑筋細胞などから産生され, 上皮系細胞の増殖, 運動性を促進する。血管平滑筋細胞での VEGF の発現を増加させ, 血管内皮細胞に対しては増殖, 遊走, 管腔形成を促進する働きをもつ。

##### Angiopoietin

血管内皮細胞に発現しているレセプター型チロシンキナーゼTIE2のリガンドとして, 同定されたアンジオポエチンは, Ang-1-4の4種類あり, Ang-1, -4は, TIE2のリン酸化を誘導するが, Ang-2, -3は, TIE2と結合するが, リン酸化を誘導せず, アンタゴニストの働きをする。

##### レセプター型チロシンキナーゼ

細胞外にリガンド(血管新生因子など)と結合するレセプタードメインをもち, 細胞膜貫通ドメインと細胞内にチロシンキナーゼドメインをもつ膜タンパク。一般的にレセプター型チロシンキナーゼのシグナル伝達は, ①リガンド結合による

レセプターの2量体化, ②レセプターの自己リン酸化, ③シグナル伝達物質のレセプターへの結合とチロシンのリン酸化, ④細胞内にシグナル伝達が生じる。

#### HIF-1

HIF-1(Hypoxia Induced Factor-1)は $\alpha$ ,  $\beta$ の2つのサブユニットよりなるヘテロ接合2量体であり, 低酸素刺激によ

る VEGF などの遺伝子発現に関与する転写因子である。通常酸素下では, HIF-1 $\alpha$  は, ユビキチン化され, 速やかにプロテアソームによる分解をうけるが, 低酸素状態では, この分解が抑制され細胞内の HIF-1 $\alpha$  は安定化する。これが, 核内に移行し, 血管新生因子の転写が促進される。

#### 文 献

- 1) Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285: 1182-1186, 1971.
- 2) Poon RT, Fan ST, Wong J: Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers: a target for novel prognostic and therapeutic approaches. *Ann Surg* 238: 9-28, 2003.
- 3) 江口英利, 門田守人: 腫瘍増殖と血管新生の概説. *臨床科学* 35: 133-139, 1999.
- 4) Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359: 843-845, 1992.
- 5) Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al: Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 376: 62-66, 1995.
- 6) Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, et al: Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 9349-9354, 1998.
- 7) Etoh T, Inoue H, Tanaka S, et al: Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible in vivo regulation via induction of proteases. *Cancer Res* 61: 2145-2153, 2001.
- 8) Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, et al: Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 284: 67-68, 1980.
- 9) McCawley LJ, Matrisian LM: Matrix metalloproteinases: multifunctional contributors to tumor progression. *Mol Med Today* 6: 149-156, 2000.
- 10) Moses MA: The regulation of neovascularization of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells* 15: 180-189, 1997.
- 11) Maekawa R, Maki H, Yoshida H, et al: Correlation of antiangiogenic and antitumor efficacy of N-biphenyl sulfonyl-phenylalanine hydroxamic acid (BPHA), an orally-active, selective matrix metalloproteinase inhibitor. *Cancer Res* 59: 1231-1235, 1999.
- 12) Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, Yoshioka T, Nishimoto H, Itohara S. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase A-deficient mice. *Cancer Res* 58: 1048-1051, 1998.
- 13) Eskens FA: Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 90: 1-7, 2004.
- 14) Miller KD: E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 3: 421-422, 2003.
- 15) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349: 427-434, 2003.
- 16) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342, 2004.
- 17) Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM: Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 295: 2387-2392, 2002.

## 多発肺転移後長期生存を得た肝細胞癌の1例

中村 将人	永野 浩昭	左近 賢人	近藤 礎	山本 為義
太田 英夫	和田 浩志	Damdinsuren	Bazarragchaa	楊 玉波
丸橋 繁	宮本 敦史	堂野 恵三	梅下 浩司	中森 正二
				門田 守人*

(Jpn J Cancer Chemother 31(11): 1939-1942, October, 2004)

A Case of Long-Term Survivor with Multiple Pulmonary Metastases of HCC after Hepatic Resection: Masato Nakamura, Hiroaki Nagano, Masato Sakon, Motoi Kondo, Tameyoshi Yamamoto, Hideo Ota, Hiroshi Wada, Bazarragchaa Damdinsuren, Yubo Yang, Shigeru Marubashi, Atsushi Miyamoto, Keizo Dono, Koji Umeshita, Shoji Nakamori and Morito Monden (Dept. of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University)

## Summary

A 52-year-old male was admitted to our hospital with huge hepatoma of the right lobe. He underwent a right lobectomy of the liver in July 1999. After five months from the surgery, multiple recurrences in the liver and lung were revealed with Computed tomography (CT). TAE was performed for intrahepatic recurrence and a combination therapy, consisting of UFT and interferon- $\alpha$ , was started for pulmonary metastasis. Then 5-FU/CDDP/interferon- $\alpha$  therapy was given in 2001 and TS-1/interferon- $\beta$  therapy was given thereafter in 2002. Consequently, the patient survived for 31 months with no disturbance in quality of life. No intrahepatic recurrence was also detected during the survival period. It was suggested that a good prognosis may be expected, even in the HCC case with distant metastasis after hepatic resection, if the primary site was curatively treated. Key words: Hepatoma, Distant metastasis, Hepatic resection, Long survival, Interferon

要旨 症例は52歳、男性。1999年7月29日に13×10×10 cmのHCCに対して肝右葉切除術と横隔膜合併切除を施行した。AFP 180,000 ng/ml, PIVKA-II 1,430 mAU/ml。術後5か月目に残肝の多発再発に対してTAEを施行したが、同時に両肺に15 mm大の多発性の転移を認め、UFT+interferon (IFN)- $\alpha$ 併用化学療法を開始した。その後、5-FU/CDDP/IFN- $\alpha$ 併用療法、TS-1/IFN- $\beta$ 療法と治療 regimenを交代したが、AFPの増加とともに肺の転移巣は増大し続けた。しかしながら、2002年7月10日に死亡するまで残肝への再発を認めず2年7か月間の長期予後を得ることができた。本症例は肝細胞癌切除症例において、両肺への多発転移巣が存在しても肝内の病変が十分に制御されていれば長期予後を得る可能性があることを示唆する症例であると思われた。

## はじめに

肝細胞癌(HCC)切除後遠隔転移症例の予後は極めて不良である<sup>1)</sup>。今回われわれは、肝右葉切除後5か月目に残肝再発に加えて、両肺に多発転移を来したにもかかわらず、転移後2年7か月の長期生存を得た症例を経験した。切除後肝細胞癌多発肺転移症例における治療経過と予後に関して興味ある知見を得たので報告する。

## I. 症 例

患者: 52歳、男性。HBs-Ag (+)。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 兄がHCC。

現病歴: 1999年、人間ドックの腹部USにて肝右葉をほぼ占める巨大なSOLを認めた。肝動脈造影下CT(CTA)では早期相にて強く濃染される13×10×10 cmの境界明瞭、辺縁不正で内部不均一なtumorを認め、一部横隔膜との境界が不鮮明であり横隔膜への浸潤が疑われた。同腫瘍は経動脈性門脈造影下CT(CTAP)にてperfusion defectを示し、MRIでは横隔膜に接するhuge tumorとして認められた。肝動脈造影検査では腫瘍血管を豊富に認め、門脈造影では明らかな門脈内腫瘍栓は認めなかつ

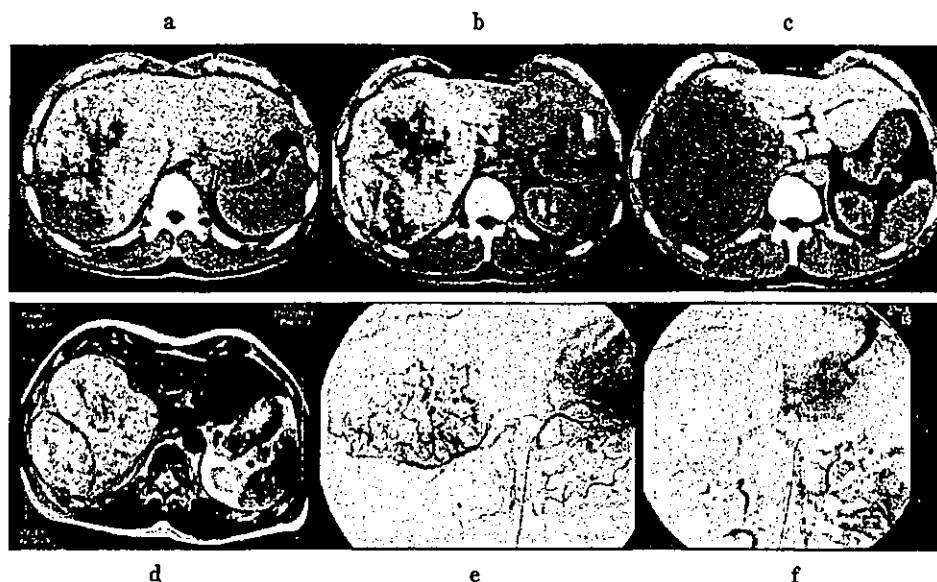


図1 初診時画像検査所見

a: CT, b: CTA, c: CTAP, d: MRI, e: angiography, f: portography

た(図1)。腫瘍マーカーはAFP 180,000 ng/ml, PIVKA-II 1,430 mAU/mlといずれも高値であった(表1)。以上の結果より肝細胞癌と診断し、手術目的のため入院となった。

手術所見: 1999年7月29日に肝右葉切除術と横隔膜合併切除を施行した。

切除標本の肉眼, 病理学的所見: 切除標本の腫瘍径は13.7×8.8×10 cmであり, 切除肝重量は1,420 gであった。肉眼的にEg, Fc(+), Fc-inf(+), Sf(+), massive typeと診断した。TNM分類ではT2N0M0, stage II, Cur Bであった。

病理学的診断はmoderately hepatocellular carcinoma (Edmondson II), fc(+), fc-inf(+), sf(+), vv0, vp0, b0, s0で, 横隔膜への浸潤は認めなかった。背景肝はchronic persistent hepatitis with C-P and P-P bridging fibrosisという診断であった(図2)。

術後経過: 術後外来にて経過観察中, PIVKA-IIは正常化したが, AFPは減少した後2,200(9/1), 3,700(11/12)と漸増していた。1999年12月, 経過観察のための画像検査にて残肝に多発する腫瘍を認めたためTAEを施行した(図3)。同時に両肺に15 mm大の陰影を多発性に認め, 肝細胞癌の肺転移と診断し, UFT+interferon(IFN)- $\alpha$ 併用化学療法を開始した。AFPの増加とともに肺の転移巣は増大を続けたが, 2001年7月より5-FU/CDDP/IFN- $\alpha$ 併用療法, 2002年5月よりTS-1/IFN- $\beta$ 療法と治療regimenを交代し, 同年7月10日に最終的に癌死するまで2年7か月の長期予後を得ることができた(図4)。この間, 多発肺転移巣については増大を続けたが, 残肝への再々発は画像上指摘されなかった。ま

表1 初診時および再発時血液検査所見

	1999年 7月9日 (手術前)	1999年 11月2日 (TAE前)	
WBC	4,220	6,760	/ $\mu$ l
RBC	576×10 <sup>4</sup>	525×10 <sup>4</sup>	/ $\mu$ l
Hb	16.6	15.4	g/dl
Ht	50.4	47	%
Plt	21.3×10 <sup>4</sup>	18.6×10 <sup>4</sup>	/ $\mu$ l
TP	8	8.2	g/dl
Alb	3.8	4	g/dl
T-Bil	0.5	0.4	mg/dl
D-Bil	0.1	0.2	mg/dl
AST	24	31	IU/l
ALT	15	33	IU/l
ALP	149	273	IU/l
Ch-E	2,564	3,070	IU/l
Na	142	142	mEq/l
K	4	4	mEq/l
Cl	104	104	mEq/l
ICG-15	12		%
PT	94	83	%
PT-INR	1.02	1.1	
APTT	30		%
HPT	88	68	%
HBs-Ag	(+)		
HBs-Ab	(-)		
HBe-Ag	(-)		
HBe-Ab	(+)		
HBc-Ab	(+)		
HCV-Ab	(-)		
AFP	180,000	3,700	ng/ml
PIVKA-II	1,430	40>	mAU/ml



図2 切除標本  
 a: 右葉全体を占める巨大な腫瘍を認める。  
 b: 病理学的診断は Edmondson II 型の肝細胞癌であった。

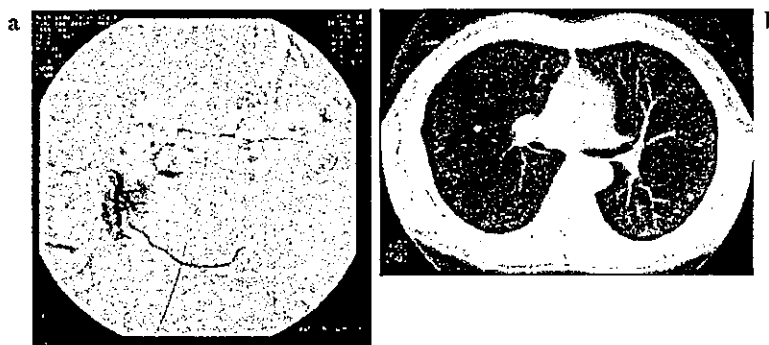


図3 術後再発時画像検査所見  
 a: 腹部血管造影, 残肝に多発性の再発病変を認める。  
 b: 胸部 CT, 多発性の肺転移を認める。

た 2002 年 5 月に呼吸状態が悪化するまで全身状態は良好で、外来治療が可能であり社会生活制限はまったくなかった。

## II. 考 察

肝細胞癌は、たとえ根治的切除を施行し得たとしても、いったん遠隔転移を来すとその予後は極めて不良である<sup>1)</sup>。特に、肺転移は病巣の確認後、局所切除ができなければ、1年以上の生存例はほとんどない<sup>2)</sup>。この肺転移の頻度について国内では4.5%、海外においても12.6~14.4%と報告されている<sup>1-3)</sup>。当科においても、1980年から2003年までに根治切除し得た肝細胞癌症例428例のうち、術後肺転移を来した症例は27例(6.3%)であった。これらの症例において術後肺転移を来すまでの期間は、術直後から7年以上と様々であるが、肺転移が確認されてから1年以内に17例(63.0%)、2年以内に本症例と後述する1例を除く25例(92.6%)が癌死している。Aramakiらは肝細胞癌において肺転移後、全身化学療法と肝動注療法を併用した症例の予後は比較的良好であったとし、肺転移症例には転移巣のための全身化学療法と肝内病変の制御のための局所療法が必要であるとしている<sup>4)</sup>。肺転移確認後2年7か月の長期予後が得られた本症例では、肺転移に対してIFN併用化学療法を施行し、肝内病変に対し

ては局所療法としてTAEを施行した。多発肺転移については種々の治療を試みたにもかかわらず病変は増大し続けたが、肝内再発巣は1回のTAEにて完全に制御されていた。この経過から推察するに肝細胞癌肺転移症例において、肝内病変の制御が予後を規定する可能性が示唆される。

肝細胞癌の遠隔転移に対しては全身化学療法が不可欠であるが、現在までに有効とされる治療の報告はない<sup>5)</sup>。最近われわれは、肝細胞癌の多発肺転移、脊椎転移と肝内再発に対してUFT/IFN- $\alpha$ 療法を施行し、すべての転移巣が消失し7年以上の長期予後を得た症例を経験した<sup>6)</sup>。この治療法は生理活性物質であるIFNと化学療法剤の併用により種々の機序による抗腫瘍効果を期待するものである<sup>7)</sup>。そこでわれわれは全身投与可能で、なおかつ有害事象の発現を抑えるために5-FUの代謝薬をIFNと併用する治療 regimen が有効であるのではないかと考えた。まずUFTとIFN- $\alpha$ の併用であるが、UFTは5-FUの prodrug である tegafur に5-FU代謝酵素である dehydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を阻害する uracil を配合した薬剤であり、主に消化器の癌を中心として広く使用されてきた。次にIFN- $\alpha$ に5-FUとCDDPの併用については、CDDPを5-FUの biochemical modulator として使用する投与方法であり、胃癌において

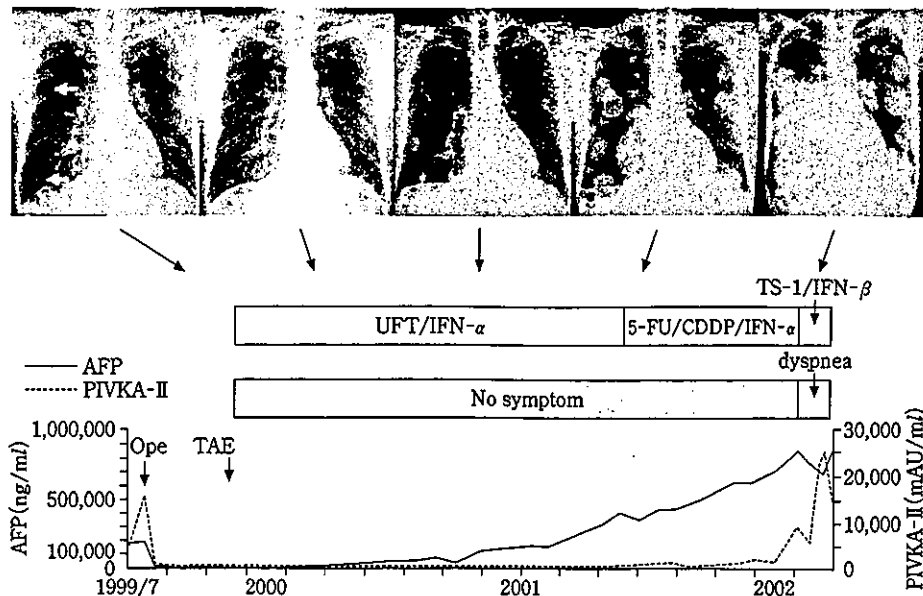


図4 再発後治療経過

再発後、2年7か月の間、肺転移は増大を続けたが肝内への再々発は認めなかった。

low-dose FPとして使用されていた治療である<sup>9)</sup>。最後に、TS-1はtegafurにuracilより強力なDPD阻害作用をもつCDHPと消化器毒性を減弱させるためのOxoを結合した配合剤であり、胃癌において優れた腫瘍縮小効果が認められている<sup>9)</sup>。このTS-1との併用においてはIFN- $\alpha$ ではなくIFN- $\beta$ を使用した。これはIFN- $\beta$ の抗腫瘍効果がIFN- $\alpha$ に勝るという当科での*in vitro*の結果を反映したものである<sup>10)</sup>。上記の3 regimenについては、いずれも有害事象は認めず外来通院にて施行可能な治療であったため、患者のQOLを大きく低下させることはなかった。しかしながら、画像による評価では腫瘍縮小効果は認められなかったため、これらの治療法が予後延長効果について関与していたかどうかは明らかでない。今後、肝細胞癌の遠隔転移に対する有効な治療 regimenの登場と科学的評価が望まれる。

#### 結 語

手術不能な多発肺転移確認後2年7か月の長期予後を得た肝細胞癌症例を経験した。肝細胞癌肺転移症例においても、肝内病変に対する十分な治療効果が得られた症例においては長期予後が得られる可能性がある。

#### 文 献

1) 日本肝臓学会・編: 第15回全国原発性肝癌追跡調査報

告. 進行印刷出版, 2002.

- 2) Lam CM, Lo CM, Yuen WK, *et al*: Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 85: 1198-2000, 1998.
- 3) Katyal S, Oliver III JH, Peterson MS, *et al*: Extrahepatic Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 216: 698-703, 2000.
- 4) Aramaki M, Kawano K, Yokoyama H, *et al*: Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. *Hepatology* 46: 2931-2934, 1999.
- 5) Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, *et al*: Treatment of hepatocellular carcinoma: A systemic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 8: 117-136, 1997.
- 6) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, *et al*: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of  $\alpha$ -interferon and oral tegafur/uracil. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 1447-1451, 2000.
- 7) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する新治療法の開発研究—インターフェロンとフルオロウラシルの併用を中心に—. *日本臨床* 60: 2237-2244, 2002.
- 8) 和田洋巳, 田中文啓: 抗癌剤経口投与のススメ. *メディカルレビュー社*, 大阪, 2001, pp13-25.
- 9) Maehara Y: S-1 in gastric cancer: A comprehensive review. *Gastric Cancer* 6: S2-S8, 2003.
- 10) Damdinsuren B, Nagano H, Sakon M, *et al*: Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann Surg Oncol* 10: 1184-1190, 2003.

## 5-FU, Adriamycin, CDDP (FAP) による3剤併用肝動注化学療法が奏効した局所進行胆管細胞癌の2例

和田 浩志 永野 浩昭 堂野 恵三 近藤 礎 山本 為義  
 太田 英夫 中村 将人 吉岡 慎一 Damdinsuren Bazarragchaa  
 楊 玉波 丸橋 繁 宮本 敦史 梅下 浩司 中森 正二  
 左近 賢人 門田 守人\*

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(11):1711-1713, October, 2004)

Successful Treatment for Advanced Cholangiocellular Carcinoma with Intrahepatic Metastasis and/or Portal Vein Tumor Thrombi by Intraarterial Chemotherapy Combined with 5-Fluorouracil, Adriamycin and Cisplatin (FAP)—Two Cases Report: Hiroshi Wada, Hiroaki Nagano, Keizo Dono, Motoi Kondo, Tameyoshi Yamamoto, Hideo Ota, Masato Nakamura, Shinichi Yoshioka, Bazarragchaa Damdinsuren, Yang Yubo, Shigeru Marubashi, Atsushi Miyamoto, Koji Umeshita, Shoji Nakamori, Masato Sakon and Morito Monden (*Dept. of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University*)

### Summary

The patients of unresectable cholangiocellular carcinoma (CCC) have extremely poor prognosis. Case 1 was a 72-year-old male who had CCC in the left lobe of liver with intrahepatic metastasis. From June 2003, he received hepatic arterial infusion chemotherapy (FAP: 5-fluorouracil 250 mg/day continuous infusion, day 1-5, adriamycin 10 mg/day, day 1, and CDDP 10 mg/day, day 1). After 5 courses, abdominal CT revealed that the main tumor had regressed. Case 2 was a 66-year-old male who had CCC with portal vein tumor thrombus of anterior branch (Vp2). He received FAP arterial infusion chemotherapy that was a same regimen as with the case 1 patient. After 5 courses were administered, Abdominal CT revealed that the size of the main tumor at S8 had not changed, and that portal vein tumor thrombus had disappeared. In both cases, there was no complication related to the chemotherapy. They are alive for more than 1 year after chemotherapy had started. FAP hepatic arterial infusion chemotherapy might be promising as an effective therapy for non-resectable CCC without extra hepatic metastasis. Key words: Cholangiocellular carcinoma, 5-FU, CDDP, Adriamycin, Hepatic arterial infusion chemotherapy

要旨 症例1は72歳、男性。多発肝内転移を伴う肝左葉を中心とする径10cmの胆管細胞癌に対して、5-FU(250mg/day, 5日間持続投与), adriamycin(10mg, day 1), CDDP(10mg, day 1)のFAP肝動注化学療法を施行した。5クール終了後のCTでは、主病変は径4.8cmに縮小を認めた。治療開始後12か月現在、外来通院中である。症例2は66歳、男性。門脈前区域枝に腫瘍栓を伴う肝S8、径5cmの胆管細胞癌。症例1と同様のプロトコルにより、FAP肝動注化学療法を施行した。5クール後、腫瘍マーカーは陰性化し、画像上、門脈内腫瘍栓の消失を認めた。現在まで22か月経過した現在、外来通院中である。胆管細胞癌に対するFAP肝動注化学療法は副作用もなく、外来通院治療が可能であり有効な治療法の一つとなる可能性が示唆された。

### はじめに

胆管細胞癌は、早期にリンパ節および肝内転移を伴うため根治切除が不可能な症例も少なくない<sup>1)</sup>。これら切除不能胆管細胞癌における死因の一つとして、腫瘍増大に伴う肝機能不全があり、たとえ非切除例であっても原発巣の制御はその予後改善において重要である。今回われ

われは、局所進行胆管細胞癌に対して、5-FU, adriamycin (ADM), CDDPの3剤併用(FAP)による肝動注化学療法を外来通院で施行し、良好な quality of life (QOL) が保ちつつ、長期生存を得ることができた2例を経験したので報告する。

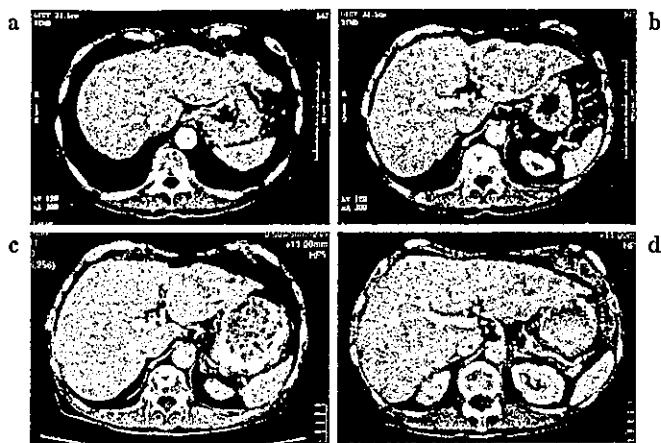


図1 治療経過中の腹部造影CT検査 (症例1)  
 a, b: 治療開始前。腫瘍は肝左葉全体を占め、肝内転移を認めた。  
 c: 治療後3か月。主腫瘍の縮小を認めた。  
 d: UFT 変更後、新たに肝内転移巣の出現を認めた。

I. 症例1

患者: 72歳, 男性。

既往歴, 家族歴: 68歳時, 前立腺癌にて睾丸摘出術施行, 術後骨転移巣に対し放射線治療およびUFT・dex-amethasone内服治療中。

現病歴: 2003年1月, 腎盂腎炎にて近医入院中, 腹部CT検査にて肝左葉に腫瘍像を指摘され, 精査加療目的で当科紹介受診となった。腹部造影CT検査では肝外側区域のほぼ全体を占める hypovascular な腫瘍と, S4に径1.8cm, 径1.0cm, S5に径1.2cmの肝内転移巣を認めた(図1)。肝病巣に対する根治的肝切除術を考慮したが, 前立腺癌術後骨転移の併存のため, 本人・家族とのinformed consent (IC)の下, 肝動注化学療法(FAP: 5-FU 250 mg/day continuous infusion, day 1~5, ADM 10 mg/day, day 1, CDDP 10 mg/day, day 1)(図2)を選択した。外来通院下で同療法を施行したが, 経過中, 副作用はまったく認められなかった。3か月目(5クール終了時)には, 主腫瘍は径4.8cmと縮小し, S4の肝内転移巣もCT上は不明瞭となり(図1), 腫瘍マーカーは, CA19-9が46 IU/mlより21 IU/mlと陰性化した。その後, 同FAP肝動注化学療法を計5クール施行したが, 患者希望によりADMおよびCDDPの肝動注とUFT内服(300 mg/day)に一時的に変更したところ, 画像上, 原発巣の増大を認めたため(図1), 再度FAP療法を開始した。治療開始後12か月経過した現在, 外来通院中である。

II. 症例2

患者: 66歳, 男性。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

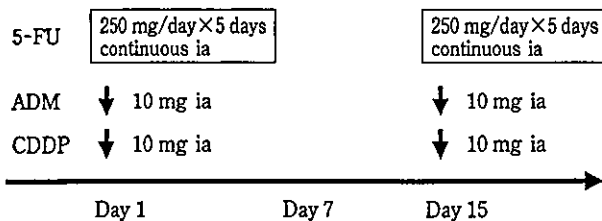


図2 FAP肝動注化学療法のプロトコール

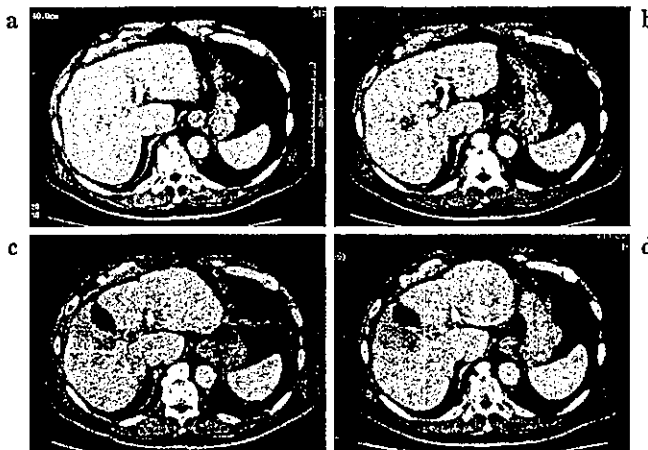


図3 治療経過中の腹部造影CT検査 (症例2)

a, b: 治療開始前。腫瘍は肝S5に認め, 門脈前区域枝に腫瘍栓を伴う(Vp2)。  
 c: 治療開始後3か月。  
 d: 治療開始後16か月, ともに主腫瘍の増大を認めない。

現病歴: 2002年7月, 定期検診にて血液検査上, 胆道系酵素の上昇を指摘された。近医にて腹部CT検査を施行したところ, 肝S5/S8に腫瘍性病変を指摘され精査加療目的にて当科紹介受診となった。腹部造影CT検査にて肝S8に径5×4cm大の肝実質より低吸収を示す腫瘍性病変を認め, 造影早期でごく軽度の濃染を受け, 後期相では大部分が肝実質より低吸収を呈する。この腫瘍より門脈前区域枝に腫瘍濃染が進展し, 門脈内腫瘍栓(Vp2)を伴う局所進行胆管細胞癌と診断した(図3)。2002年8月13日に開腹手術を施行したが, 併存するアルコール性肝炎のため肝表面は凹凸不正を呈する硬変肝の所見であり, 肝予備能を考慮し根治切除不能と判断し, 肝動注チューブ留置術のみを施行した。術後, 留置したチューブよりFAPによる肝動注化学療法を開始した。3クール終了後には, CA19-9は107 IU/mlから26 IU/mlに陰性化し, 5クール終了後の腹部CT検査では主病変の大きさは不変ではあるが門脈内腫瘍栓の消失を認めた(図3)。9クール終了後, 動注チューブ閉塞のため一時UFT内服(300 mg/day)に変更したが, 2003年6月より動注チューブを再留置し, 現在まで計28クールのFAP肝動注化学療法を施行した。腫瘍の増大および新規病変の出現を認めず(図3), 治療開始後22か月現在, 外来通院中である。



### III. 考 察

胆管細胞癌は発見時に原発巣の進行および遠隔転移の存在のため、切除不能例が30～81%の頻度で存在する。治癒切除が可能であれば、生存期間の中央値は9～34か月、5年生存率は14～34%である<sup>2)</sup>が、その一方で遠隔転移を伴う非切除例の予後は極めて不良で、生存期間の中央値はわずか3か月であり、1年生存例を認めないとの報告<sup>3)</sup>もある。このような切除不能例に対しては、全身化学療法の施行を余儀なくされるが種々のレジメがあるにもかかわらず、その奏効率は決して満足のゆくものではない。たとえば、5-FU単剤での奏効率は10%程度にすぎず、5-FU, mitomycin C, epirubicin, CDDPの4剤を併用したとしても、その奏効率は8～24%にとどまる<sup>4)</sup>のが現状である。ところがその一方で、病巣が肝内に限局する症例については局所治療としての肝動注化学療法が有用である。Cantoreらの報告では、ADMとCDDPの肝動注と5-FUの全身投与による奏効率が70%<sup>5)</sup>、また5-FU, ADM/epirubicin, mitomycin C, CDDPの組み合わせによる肝動注化学療法により、奏効率が45.5%、1, 2年生存率がそれぞれ、90.9, 50.5%と非常に良好な結果を得たとの報告<sup>6)</sup>もある。

さて、自験例2例においては治療開始前の病変検索では遠隔転移を認めず、病巣が肝のみにとどまるため、5-FU, ADM, CDDPの3剤併用療法(FAP)のレジメによる肝動注化学療法を選択した。これは当科において、本療法を施行した食道癌および胃癌肝転移症例で良好な抗腫瘍効果が得られたこと<sup>7,8)</sup>、また、Vp2以上の高度進行肝細胞癌9例において主たる副作用もなく、44%(CR1例を含む)の奏効率を得た<sup>9)</sup>ことによる。自験例2例ともに治療経過中、副作用の出現がなく外来通院での治療が可能であり、QOLを損なうことなく1年以上の生存が得られている。

以上のように、胆管細胞癌に対するFAP肝動注化学療法は副作用もなく外来通院治療が可能であり、肝内病変制御による予後改善のための有効な治療法の一つである。しかしながら遠隔転移を伴う症例では、本療法と全身化学療法を併用するなどのさらなる検討が今後は必要であると考えられる。

### 文 献

- 1) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Ann Surg* 211:277-287, 1990.
- 2) Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, *et al*: Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 26:687-693, 2002.
- 3) Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, *et al*: Surgical treatment of cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 44:760-765, 1997.
- 4) Lee MA, Woo IS, Kang JH, *et al*: Epirubicin, cisplatin, and protracted infusion of 5-FU (ECF) in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 140:346-350, 2004.
- 5) Cantore M, Rabbi C, Guadagni S, *et al*: Intra-arterial hepatic chemotherapy combined with continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 13:1687-1688, 2002.
- 6) Tanaka N, Yamakado K, Nakatsuka A, *et al*: Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma — initial experience. *Eur J Radiol* 41:42-48, 2002.
- 7) 永野浩昭, 左近賢人, 安田卓司・他: 集学的治療が奏効した食道癌術後多発肝転移の1例. *癌と化学療法* 28(11):1628-1631, 2001.
- 8) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人・他: 経皮的マイクロターゼ凝固療法および5-FU, Adriamycin, Cisplatin肝動注化学療法が奏効した胃癌術後肝転移の1例. *癌と化学療法* 29(12):2429-2432, 2002.
- 9) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人・他: 5-FU, CDDP, Adriamycinの3剤併用動注化学療法によりCRが得られた進行肝細胞癌(Vp4, Vv3, IM3)の1例. *癌と化学療法* 30(11):1673-1677, 2003.

# 肝細胞癌 (両葉多発)

Treatment for advanced hepatocellular carcinoma with bilobular multiple intrahepatic metastasis

和田 浩志\* 永野 浩昭\* 左近 賢人\* 門田 守人\*\*  
Hiroshi Wada Hiroaki Nagano Masato Sakon Morito Monden

●要旨●肝両葉に多発した肝細胞癌は、かなり進行した状態で、有効な治療が施されなければ、きわめて予後不良である。しかしながら、両葉多発肝細胞癌について、根治を含めた長期予後を期待しうる治療法がないのが現状である。したがって、現時点においては、TACE、全身および肝動注化学療法、手術療法などの集学的治療を駆使することで腫瘍制御を目指すとともに、反復継続して治療を行うために quality of life (QOL) の維持をも加味した治療選択が必要である。さらに最近では、IFN 併用化学療法が、門脈内腫瘍栓を有する高度進行肝細胞癌に著効を示すとともに、肝細胞癌に対する生体肝移植の成績が報告されつつあり、両葉多発肝癌の予後向上には不可欠な治療法となる可能性が高い。

● key words : 肝細胞癌, 両葉多発, 肝動脈化学塞栓療法, 化学療法, IFN 併用化学療法

## はじめに

肝細胞癌は、HBV、HCV 感染によるウイルス性肝炎や肝硬変を背景とする症例がそのほとんどを占める<sup>1)</sup>。最近では、これら慢性肝障害を有する患者に対する定期的な follow up に加えて、近年の画像診断の進歩により、比較的早期の段階に発見される症例が増加してきた。このような症例は、単発で腫瘍径も小さく、内科的な PEI、MCT、RFA などの local ablation therapy や肝機能が良好であれば根治的肝切除の適応であり、かなりの治療効果を期待しうる<sup>2)</sup>。しかし、その一方で、発見時に両葉にわたる多発病巣も未だ少なくなく、加えて、早期肝癌に対して局所療法を反復施行するなかで、制御不能となり、両葉多発病巣にいたる症例も少なからず存在する。このような両葉多発肝癌は、かなり進行した状態であり、根治はきわめて困難で、有効な治療が施されなければ、その生命予後は1年に満たない。これらの、両葉多発病巣に対しては、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) がその治療の中心的な役割を担うが、一般的に TACE を反復施行する

うちに、無効病巣や門脈内への腫瘍進展、遠隔転移病巣の出現、肝機能低下に陥り、継続治療が不可能になる。つまり、両葉多発肝細胞癌について、根治を含めた長期予後を期待しうる、十分なコンセンサスを得られた治療法がないのが現状である<sup>3)</sup>。このため、現時点における両葉多発肝癌に対する治療は、TACE、化学療法、経皮的針治療、手術療法などの集学的治療を駆使することで腫瘍制御を目指すとともに、反復継続して治療を行うために quality of life (QOL) の維持をも加味した治療選択が必要である。また、併存する肝機能障害を考慮しつつ、生体部分肝移植術を視野に入れた治療方針を立てる必要がある。この項では、両葉多発肝癌に対する一般的治療の現況と成績などについて報告する。

## 両葉多発症例に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE)

肝動脈塞栓療法は、肝細胞癌が主に動脈血流支配であるという特徴を利用し、栄養動脈より抗癌剤と塞栓物質を注入することにより、肝動脈末梢部を塞栓し腫瘍を壊死に陥らせる治療法である。局所制御効果は、肝切除や経皮的針治療と比して劣るものの、反復治療が可能であり、肝機能に及ぼす影響が比較的少ないた

\* 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学  
\*\* 同教授

表1 TACE/TAEの無作為比較試験の治療成績

報告者	症例数	CR+PR (%)	2年生存率 (%)	p value
Lin, D. Y., et al., 1988	63			
TAE (Ivalon+Gelfoam)	21	62	25	
TAE+iv 5-FU	21	48	20	
iv 5-FU	21	10	13	n. s
Groupe ETC, 1995	96			
TACE (CDDP [70mg]+Gelfoam)	50	16	38	
Conservative management	46	5	26	n. s
Bruix, J., et al., 1998	80			
TAE (Gelfoam)+coils	40	55	49	
Conservative management	40	0	50	n. s
Pelletier, G., et al., 1998	73			
TACE (CDDP [2mg/kg]+Gelfoam)+tamoxifen	37	24	24	
Tamoxifen	36	5.5	26	n. s
Lo, C. M., et al., 2002	79			
TACE (CDDP [max 30mg]+Gelfoam)	40	57	31	
Conservative management	39	32	11	0.002
Llovet, J. M., et al., 2002	112			
TAE (Gelfoam)	37	43	50	
TACE (ADR [25 ~ 75mg/m <sup>2</sup> ]+Gelfoam)	40	35	63	
Conservative management	35	0	27	0.009

め、両葉多発肝細胞癌はよい適応である<sup>4)</sup>。これまでに、海外における無作為比較試験 (RCT; randomized controlled trial) によって、その有効性が論議されてはいるが、いまだ一定した見解は得られていない。TACE 群と無治療群を比較した6つのRCT<sup>5)-10)</sup> (表1) のなかで、TACE は多発肝細胞癌の予後改善に寄与しないとの結論であるが、ようやく最近になって、RCT および meta-analysis<sup>11)12)</sup> の結果より、TACE は生存率の延長に寄与することが明らかになった。以上より、現時点における両葉多発肝細胞癌に対する基本的な第一治療選択は、TACE であると考えられる。しかしその一方でTACE は、動脈血流の少ない腫瘍、10cm を超える巨大な腫瘍、被膜および被膜外侵襲や衛星結節に対する効果は不十分である。また、TACE の反復施行により、肝動脈の損傷や側副血行路の発達による栄養血管の変化、無効結節の出現、肝機能低下などにより、いずれにせよ治療経過中にほとんどの症例が、TACE のみでは対応が不可能となる。このことが、両葉多発肝細胞癌の治療成績を満足させるものに至らない原因の一つであるとともに今後の予後向上のためには、さらなる治療選択が必要となる。

### 両葉多発肝細胞癌に対する外科的補助療法

両葉多発肝細胞癌は、当然、外科切除のみで根治することは不可能で、現在までの外科治療成績において、IM<sub>2-3</sub>症例はIM<sub>0-1</sub>症例より有意に不良であることよりも明らかである<sup>13)</sup>。当科における両葉多発症例に対する外科治療成績 (図1) でも、平均術後生存期間は33カ月で、IM<sub>3</sub>症例だけに限ると、19カ月であり、有意に不良であった。また、両葉多発症例のなかでも組織学的門脈内腫瘍栓を伴った症例では、さらに予後不良であった。したがって、両葉多発肝細胞癌に対する外科治療は、根治切除というよりも外科的補助療法としての意味が大きい。多発肝細胞癌に対する減量肝切除の適応を検討したYamamotoらの報告<sup>14)</sup>では、腫瘍径、脈管侵襲が有意な予後因子であり、その適応は、肝外病変がなく、遺残した腫瘍の最大径と個数によるとしている。また、Mokらは、10cm以上の主腫瘍を有する肝細胞癌131例の検討で、切除例の生存期間の中央値は17カ月であり、切除せずに内科的治療を施行した症例の7カ月よりも良好であったが、切除例の72%が1年以内に再発したと報告<sup>15)</sup>している。以上のように、両葉多発肝細胞癌に対する外科治療の成績は、十分とはいえないが、症例の選別と遺残腫瘍に対する有効な内科

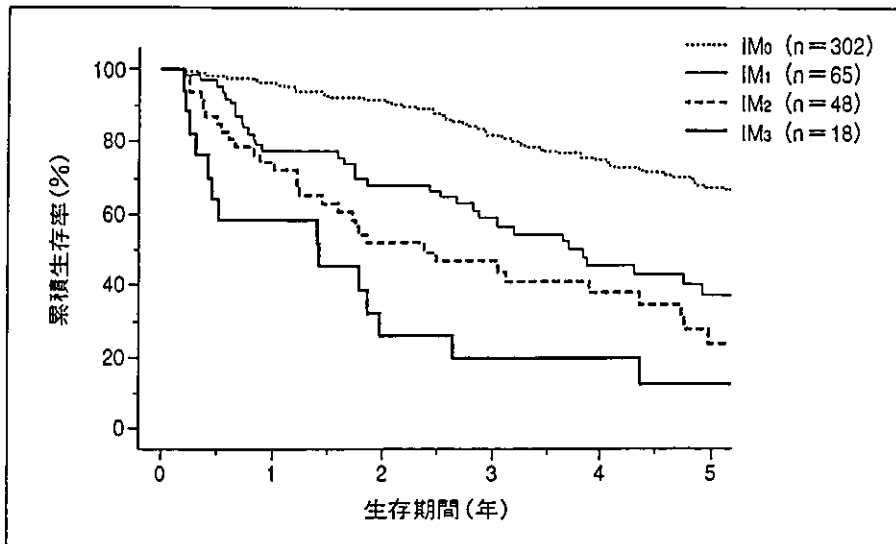


図1 当科における肝細胞癌切除症例433例のIM別での累積生存率

表2a 全身化学療法：単剤での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
Damrongak, et al.(1973)	Vinblastine	25	8
Johnson, et al.(1978)	ADR	44	32
Chlebowski, et al.(1984)	ADR	52	11
Melia, et al.(1983)	VP-16	24	13
Hochster, et al.(1985)	4'-Epidoxorubicin	18	17
Dunk, et al.(1985)	MIT	22	27
Falkson, et al.(1987)	CDDP	35	17
Lin, et al.(1993)	Ifosfamide	17	0
Wall, et al.(1997)	Topotecan	36	14
Chao, et al.(1998)	Paclitaxel	20	0
Lozano, et al.(2000)	Capecitabine	37	13
Yang, et al.(2000)	Gemcitabine	28	18
O'Reilly, et al.(2001)	CPT-11	14	0

5-FU; 5-fluorouracil, CDDP; cisplatin, ADR; doxorubicin, Epi-ADR; epirubicin, MMC; mitomycin C, VP-16; etoposide, MIT; mithoxantrone, CPT-11; irinotecan, LV; leucovorin

表2b 全身化学療法：多剤併用での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
Al-Idrissi, et al.(1982)	ADR, 5-FU, MMC	40	13
Falkson, et al.(1984)	ADR, 5-FU, Methyl-CCNU	38	21
Ravry, et al.(1984)	ADR, bleomycin	60	16
Porta, et al.(1983)	5-FU, LV	25	28
Bobbio-Pallavicini, et al.(1997)	4'-Epidoxorubicin, VP-16	36	39
Okada, et al.(1997)	5-FU, CDDP, MIT	27	33
Yang, et al.(2000)	Gemcitabine, ADR	28	18
Alexandre, et al.(2002)	Topotecan, oxaliplatin	13	8

的治療の導入が奏効すれば、集学的治療の1つとしての外科的治療の展開により、長期生存がえられる症例もある。

このような外科的補助療法としては、TACE、

PEIT, MCT, RFなどの治療効果が期待できない10cm以上の巨大肝細胞癌や反復TACE後に出現した無効結節に対する減量肝切除術<sup>16)17)</sup>や反復するTACEに伴い、側副血行路の発達と腫瘍栄養動脈の変更によ