

表3a 肝動注化学療法：単剤での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
Ansfield, et al.(1971)	5-FU	11	27
Ramming, et al.(1976)	5-FU	7	14
Onohara, et al.(1988)	CDDP	33	55
Shibata, et al.(1989)	CDDP	71	47
Carr, et al.(2000)	CDDP	26	42
Olweny, et al.(1980)	ADR	10	60
Lewis, et al.(1984)	ADR	14	43
Balch, et al.(1984)	ADR	13	31
Nagasue, et al.(1986)	Epi-ADR	53	15
Yoshikawa, et al.(1994)	Epi-ADR	17	12
Shepherd, et al.(1987)	MIT	23	26
Kinami, et al.(1978)	MMC	14	50
Makela, et al.(1993)	MMC	35	20

表3b 肝動注化学療法：多剤併用での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
Tanaka, et al.(2000)	5-FU, CDDP	77	45
Tanioka, et al.(2003)	5-FU, CDDP	38	48
Ando, et al.(2002)	5-FU, CDDP	58	43
Kajitani, et al.(1992)	5-FU, Epi-ADR	10	20
Motohara, et al.(1994)	5-FU, Epi-ADR, MMC	15	7
Takayasu, et al.(1998)	5-FU, ADR, MMC	53	8
Seno, et al.(1999)	5-FU, Epi-ADR, MMC	37	22
Yodono, et al.(1992)	5-FU, CDDP, VP-16	13	46
	ADR, CDDP, VP-16	15	53
Ikeda, et al.(1992)	ADR, CDDP, MMC	76	51
Takayasu, et al.(2000)	Epi-ADR, CDDP, VP-16	30	30
Sangro, et al.(2002)	CDDP, VP-16	26	45

り TACE 施行ができなくなった症例に対する側副血行路遮断術¹⁸⁾などがある。

肝細胞癌に対する化学療法

1. 全身化学療法

肝細胞癌の治療における全身化学療法の位置づけは、肝動脈閉塞症例や遠隔転移例などの局所治療不能例に対して行われており、また、併存する肝障害により、その適応は限定される。各種消化器癌と同様に、adriamycin, 5-FU, CDDP, MMC などの薬剤が使用されているが、単剤での十分な効果は期待できないことが、多くの報告で証明されている¹⁹⁾。adriamycin は、もっとも肝細胞癌に感受性の高い薬剤ではあるが、近年の第二相試験における単剤での全身投与による奏効率はいずれも20%以下であった²⁰⁾²¹⁾。また、無作為第三相比較試験では、その奏効率および生存率の改善

は認められなかった²²⁾。しかし、UFT-E などの単剤の内服治療により、CR を得た症例の報告²³⁾もあり、対象症例の少ない無作為第二相試験では、その奏効率は18%と高くはないものの、UFT 経口投与群の生存期間の中央値は12カ月と無治療群の6カ月と比較して、有意に良好な結果が得られている²⁴⁾。しかし、いずれの薬剤も肝細胞癌に有効であると証明されていない²⁵⁾。現在までに、肝細胞癌に対する単剤もしくは多剤併用による全身化学療法の治療成績を表2 a, b²⁶⁾²⁷⁾に示す。これらの全身化学療法は遠隔転移対策や肝移植後の補助療法などを含めたこれからの課題である。

2. 肝動注化学療法

肝細胞癌は、その進行に伴い肝動脈優位な血流支配になることより、動注化学療法の最適な腫瘍であると位置づけられてきた。このため肝細胞癌に対する肝動

表4 IFN併用動注化学療法の適応基準

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓	Vp ₃ 以上
	肝外転移	なし
年齢		70歳未満
肝機能	AST	<100IU/l
	ALT	<100IU/l
	T-Bil	正常(閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80000/ml以上
腎機能	血清Cr	<1.5mg/dl
PS		0,1

注化学療法は、薬剤到達濃度を高濃度で保ちつつ、全身の副作用が軽減する点において有用な治療法であると考えられる²⁸⁾²⁹⁾。さらに、肝動脈内留置カテーテルの進歩と皮下埋め込み式リザーバーの開発により、頻回の薬剤投与と持続投与が可能となり、その治療法を適応した報告は飛躍的に増加している。最近の肝細胞癌に対する肝動注化学療法の使用薬剤とその治療成績を表3a, b³⁰⁾に示した。使用薬剤としては、単剤投与では、5-FU, CDDP, adriamycin, mitomycin Cなどが用いられ、現在の主流である多剤併用投与では、5-FUの持続投与を機軸として、アントラサイクリン系の薬剤、mitomycin C, biochemical modulationの考えに基づきCDDPの間欠的投与が中心となっている。単剤での治療においても、その奏効率は12~60%と単純には比較できないが、全身化学療法より良好な成績である³¹⁾。また、Andoらの最近の報告³²⁾では、5-FUの持続投与と低用量CDDPによる肝動注化学療法により、門脈腫瘍栓を有する進行肝細胞癌症例48例中の4例のCRを含む23例(47.9%)に奏効したとしている。それ以外にも、多剤併用による肝動注化学療法の治療成績は、7~53%であると報告されている。しかし、留置カテーテルによる肝動脈損傷をきたす症例や治療開始とともに肝機能低下が進行し、肝萎縮、黄疸、腹水貯留傾向をみる症例もあるため³³⁾に、その適応については、十分に検討する必要があると考えられる。

3. IFN併用化学療法

肝細胞癌に対するIFN単独療法については、多くの報告でその奏効率0~7%とあり、そのIFN単独療法による抗腫瘍効果は、期待できない。その一方で、大腸癌患者に対してIFN- α と5-FUの併用投与により、奏効率76% (13/17例)と高い抗腫瘍効果を認めたとの報告³⁴⁾がされている。このことより、肝細胞癌

に対してもIFN単剤ではなく、種々の抗癌剤との併用が、試みられてきた。IFN- α にアントラサイクリン系の薬剤の全身投与を併用した報告では、いずれも化学療法単剤と比較しても、予後改善効果、奏効率ともに満足いくものではなかった。しかし、IFN- α に5-FUやCDDPなどの薬剤を併用することによって、その効果を確認した報告がされつつある。Pattらは、9症例のfibrolamellar carcinomaを含む43症例に対して、IFN- α と5-FU持続静脈内投与によって、25%の奏効率を報告している³⁵⁾。さらに、肝細胞癌の血行動態の特徴である肝動脈血流支配を考慮し、薬物到達濃度を高濃度で保つことが可能である肝動注化学療法とIFN- α の併用では、奏効率30~60%と全身化学療法とIFN- α の併用よりも、比較的良好的な治療成績が報告されている。Urabeらの報告³⁶⁾では、進行肝細胞癌症例に対し、IFN- α と5-FU, CDDP, methotrexateの3剤の肝動注化学療法、leucovorinの全身投与を併用し、50%の奏効率を得ている。また、同グループのKanekoらの最近の報告³⁷⁾では、門脈内腫瘍栓を伴った肝細胞癌29例に対して、同様のレジメにより、45%の奏効率と2年生存率%と良好な結果を示している。Chungらも、IFN- α とCDDPの肝動注療法との併用で33%の奏効率を報告³⁸⁾した。われわれは、1997年より、既存の治療法では十分な治療効果の期待でき

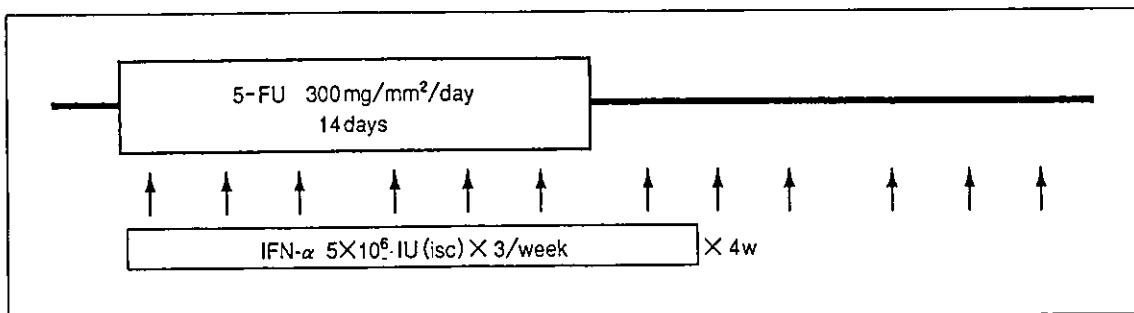


図2 IFN併用動注化学療法のプロトコール

表5 当科における肝細胞癌に対する生体肝移植15症例のまとめ

適応基準	CLIP	術前治療	術中化学療法	術後化学療法	術後期間	再発	
1	a	1	PEIT	—	—	36 カ月	—
2	b	0	肝切/MCT/TAE/動注	—	—	30 カ月	—
3	c	3	TAE/PEIT	ADR 15mg	—	28 カ月	肺
4	a	3	TAE/PEIT/動注	Epi-ADR 60mg	—	24 カ月	—
5	c	3	5-FU/IFN	Epi-ADR 60mg	—	22 カ月	骨
6	a	1	—	ADR 10mg	—	20 カ月	—
7	c	3	—	ADR 5mg	5-FU/IFN	18 カ月	横隔膜
8	a	3	—	ADR 5mg	5-FU/IFN	18 カ月	—
9	b	1	TAE	ADR 5mg	5-FU/IFN	13 カ月	—
10	c	4	TAE	ADR 10mg	5-FU/IFN	11 カ月	—
11	c	2	TAE/PEIT/RFA	ADR 10mg	5-FU/IFN	11 カ月	—
12	b	2	TAE	ADR 10mg	5-FU/IFN	10 カ月	—
13	b	2	TAE	ADR 10mg	5-FU/IFN	6 カ月	—
14	a	3	TAE	ADR 10mg	—	3 カ月	—
15	b	1	TAE	ADR 10mg	5-FU/IFN	2 カ月	—

適応基準：a；肝機能不良群， b；癌制御不能群， c；a+b

ない門脈内腫瘍栓を伴った高度進行肝細胞癌症例に対して、IFN- α と5-FU 持続肝動注化学療法を併用してきわめて良好な結果^{39)~41)}を得ている。

当科における本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹侵襲 (Vp_3 以上) を伴う高度進行肝細胞癌症例である。適応は、副作用や抗癌剤投与による肝障害を考慮して、70歳未満、総ビリルビン値が正常範囲内、AST、ALT がともに100IU/l 未満、血小板80000/ mm^3 以上、血清クレアチニン値が1.5mg/dl 以下で、外来通院が可能な Performance Status が0,1としている (表4)。全肝多発病変を伴う症例や耐術が不可能と思われる切除不能症例では、Seldinger 法にて肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例では、術中にカテーテルを留置し、肝切除後の補助療法として本療法を施行している。治療スケジュール (図2) は、皮下埋め込み式動注リザーバーより5-FU を300mg/ m^2 /day で2週間持続投与を行い、2週間休薬を1クールとする。同時にIFN- α を5 $\times 10^6$ 単位/回、週3回投与、4週間を1クールとして皮下投与する。

現在までに切除不能な門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例 (Vp_3 以上、 IM_3) 53例に対してIFN 併用動注化学療法を施行し、CR12例を含む26例に効果を認め、その奏効率は49.1%であり、奏効例の生存期間の中央値は18カ月であった。門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍を伴う症例11例に、肝切除術と術後補助療法としてIFN 併用動注化学療法を3クール施行した。これらの症例の1年生存率は、100%であった。また、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と全肝多発病巣を伴う症

例では、減量肝切除と術後にIFN 併用動注化学療法を20例に施行した。肝内病巣に関しては、5例のCRを含む10例に効果を認め、その奏効率は50%であった。しかし、肝内病巣に奏効したものの肺への遠隔転移を3例に認めた。このように、本療法の問題点は、肝内病巣には有効であるものの、肝外病変の制御は困難であること、およそ50%の症例に無効例が存在することである。つまり、肝外病変の制御を可能とする新たな治療の開発および有効例と無効例の選別が今後の課題である。

生体肝移植

肝細胞癌に対する肝移植は、遺残なく腫瘍を摘出することが可能であるという、癌治療の面および肝細胞癌の発癌背景に存在する肝機能障害を改善するという面の両面において、理想的な治療である。しかし、肝細胞癌に対する生体肝移植の適応については、移植肝提供者のリスクとレシピエント予後予測が困難であることより、コンセンサスの得られた基準は存在しない。海外からの肝細胞癌に対する脳死肝移植の成績を参考にすると、ミラノ基準⁴²⁾に合致する肝機能不良症例は、肝移植のよい適応であると考えられる。進行肝細胞癌であっても、十分な informed consent を前提として、その再発予防対策と本邦の肝細胞癌の背景として存在するB型、C型ウイルス性肝炎再対策を施行しえれば、生体肝移植は肝細胞癌の治療成績の向上に寄与すると考えられる。当科においては、進行肝細胞癌であっ

ても、きわめて肝機能が不良であり、肝移植以外に有効な治療を施行し得ない症例や、肝移植以外の方法においては制御不可能な症例に対して、肝外病変がないことを条件として、腫瘍個数や大きさだけでは生体肝移植の適応除外とはせず、肝移植を施行している。

現在までに、肝移植以外の有効な治療法が存在しない肝細胞癌15例症例に対して生体肝移植術を施行してきた。ミラノクライテリアを逸脱した12症例を含め、いずれも観察期間は短いものの、全例生存中である(表5)。

おわりに

両業多発肝細胞癌に対する治療の現況について述べた。無作為比較試験による治療効果が示されたものは、TACEのみであり、それ以外の治療においては、その有用性は明らかではなく、いずれも著効を示すものはない。しかし、個々の症例の検討や分子生物学的手法による有効例と無効例の選別、IFN併用動注化学療法を機軸として、肝切除術や肝移植術を含めた集学的治療の展開により、両業多発肝癌の予後の改善を得ることが、これからの肝細胞癌治療の大きな課題の一つであるといえる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998~1999)。日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会(編)、日本肝癌研究会、京都、2000。
- 2) Poon, R. T., Fan, S. T., Tsang, F. H. and Wong, J.: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A critical review from surgeon's perspective. *Ann. Surg.*, 235: 466~486, 2002.
- 3) Bruix, J. and Llovet, J. M.: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35: 519~524, 2002.
- 4) Yamada, R., Sato, M., Kawabata, M., Nakatsuka, H., Nakamura, K. and Takashima, S.: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*, 148: 397~401, 1983.
- 5) Lin, D. Y., Liaw, Y. F., Lee, T. Y. and Lai, C. M.: Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 94: 453~456, 1988.
- 6) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 332: 1256~1261, 1995.
- 7) Pelletier, G., Ducreux, M., Gay, F., Lubinski, M.,

Hagege, H., Dao, T., Van Steenberghe, W., Buffet, C., Rougier, P., Abler, M., Pignon, J. P. and Roche, A.: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: A multicenter randomized trial. *J. Hepatol.*, 29: 129~134, 1998.

- 8) Bruix, J., Llovet, J. M., Castells, A., Montana, X., Bru, C., Ayuso, M. C., Vilana, R. and Rodes, J.: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology*, 27: 1578~1583, 1998.
- 9) Lo, C. M., Ngan, H., Tso, W. K., Liu, C. L., Lam, C. M., Poon, R. T., Fan, S. T. and Wong, J.: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35: 1164~1171, 2002.
- 10) Llovet, J. M., Real, M. I., Montana, X., Planas, R., Coll, S., Aponte, J., Ayuso, C., Sala, M., Muchart, J., Sola, R., Rodes, J., Bruix, J.; Barcelona Liver Cancer Group: Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet*, 359: 1734~1739, 2002.
- 11) Camma, C., Schepis, F., Orlando, A., Albanese M., Shahied, L., Trevisani, F., Andreone, P., Craxi, A. and Cottone, M.: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*, 224: 47~54, 2002.
- 12) Llovet, J. M. and Bruix, J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37: 429~442, 2003.
- 13) Poon, R. T., Fan, S. T., Ng, I. O. and Wong, J.: Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*, 237: 376~383, 2003.
- 14) Yamamoto, K., Takenaka, K., Kawahara, N., Shimada, M., Shirabe, K., Itasaka, H., Nishizaki, T., Yanaga, K. and Sugimachi, K.: Indications for palliative reduction surgery in advanced hepatocellular carcinoma. *Arch. Surg.*, 132: 120~123, 1997.
- 15) Mok, K. T., Wang, B. W., Lo, G. H., Liang, H. L., Liu, S. I., Chou, N. H., Tsai, C. C., Chen, I. S., Yeh, M. H. and Chen, Y. C.: Multimodality management of hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *J. Am. Coll. Surg.*, 197: 730~738, 2003.
- 16) 山中潤一, 他: 肝細胞癌に対する減量肝切除術の適応と意義. *日外会誌*, 2000; 101: 383.
- 17) Wakabayashi, H., Ushiyama, T., Ishimura, K., Izuishi, K., Karasawa, Y., Masaki, T., Watanabe, S., Kuriyama, S. and Maeta, H.: Significance of reduction surgery in multidisciplinary treatment of advanced hepatocellular carcinoma with multiple intrahepatic lesions. *J. Surg. Oncol.*, 82: 98~103, 2003.
- 18) Sasaki, Y., Imaoka, S., Shibata, T., Ishikawa, O., Iwanaga, T., Kasugai, H. and Fujita, M.: Decolateralization with

- silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma : A primary report. *Surgery*, 108 : 840~846, 1990.
- 19) Nowak, A. K., Chow, P. K. H. and Findlay, M. : Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma : A review. *Eur. J. Cancer*, 40 : 1474~1484, 2004.
- 20) Sciarrino, E., Simonetti, R. G., Le Moli, S. and Pagliaro, L. : Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma : Experience with 109 patients. *Cancer*, 56 : 2751~2755, 1985.
- 21) Johnson, P. J., Dobbs, N., Kalayci, C., Aldous, M. C., Harper, P., Metivier, E. M. and Williams, R. : Clinical efficacy and toxicity of standard dose adriamycin in hyperbilirubinaemic patients with hepatocellular carcinoma : Relation to liver tests and pharmacokinetic parameters. *Br. J. Cancer*, 65 : 751~755, 1992.
- 22) Lai, C. L., Wu, P. C., Chan, G. C., Lok, A. S. and Lin, H. J. : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma : A prospective randomized trial. *Cancer*, 62 : 479~483, 1988.
- 23) 柴田淳治, 林田卓, 池辺弥夏, 他 : UFT が著効し, 肺転移と下大静脈腫瘍栓の消失を認めた肝細胞癌の一例. *癌と化学療法*, 21 : 1669~1692, 1994.
- 24) Ishikawa, T., Ichida, T., Sugitani, S., Tsuboi, Y., Genda, T., Sugahara, S., Uehara, K., Inayoshi, J., Yokoyama, J., Ishimoto, Y. and Asakura, H. : Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IVa hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 16 : 452~459, 2001.
- 25) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌の化学療法. *消化器外科*, 26 : 1361~1366, 2003.
- 26) Leung, T. W. T and Johnson, P. J. : Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin. Oncol.*, 28 : 514~520, 2001.
- 27) 三木健司, 幕内雅敏 : 肝細胞癌の化学療法指針. *外科*, 65 : 1241~1246, 2003.
- 28) Ensminger, W. D. : Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy : Pharmacologic principles. *Semin. Oncol.*, 29 : 119~125, 2002.
- 29) Kuan, H. Y., Smith, D. E., Ensminger, W. D., Knol, J. A., DeRemer, S. J., Yang, Z. and Stetson, P. L. : Regional pharmacokinetics of 5-bromo-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil in dogs : Hepatic arterial versus portal venous infusions. *Cancer, Res.*, 56 : 4724~4727, 1996.
- 30) 市田隆文 : 進行性肝細胞癌の内科的治療の進歩. *日消病会誌*, 100 : 403~413, 2003.
- 31) Yamashita, T. : Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma : Systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? *J. Gastroenterol.*, 39 : 404~406, 2004.
- 32) Ando, E., Tanaka, M., Yamashita, F., Kuromatsu, R., Yutani, S., Fukumori, K., Smie, S., Yano, Y., Okuda, K. and Sato, M. : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : Analysis of 48 cases. *Cancer*, 95 : 588~595, 2002.
- 33) 板野哲, 佐田通夫 : 持続肝動注化学療法. *消化器外科*, 24 : 721~727, 2001.
- 34) Wadler, S., Schwartz, E. L., Goldman, M., Lyver, A., Rader, M., Zimmerman, M., Itri, L., Weinberg, V. and Wiernik, P. H. : Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon : An active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 7 : 1769~1775, 1989.
- 35) Patt, Y. Z., Hassan, M. M., Lozano, R. D., Brown, T. D., Vauthey, J. N., Curley, S. A. and Ellis, L. M. : Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 421~427, 2003.
- 36) Urabe, T., Kaneko, S., Matsushita, E., Unoura, M. and Kobayashi, K. : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 55 : 39~47, 1998.
- 37) Kaneko, S., Urabe, T., Kobayashi, K. : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology*, 62(Suppl.) : 69~73, 2002.
- 38) Chung, Y. H., Song, I. H., Song, B. C., Lee, G. C., Koh, M. S., Yoon, H. K., Lee, Y.S., Sung, K. B. and Suh, D. J. : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer*, 88 : 1986~1991, 2000.
- 39) Sakon, M., Nagano, H., Dono, K., Nakamori, S., Umeshita, K., Yamada, A., Kawata, S., Imai, Y., Iijima, S. and Monden, M. : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*, 94 : 435~442, 2002.
- 40) Miyamoto, A., Umeshita, K., Sakon, M., Nagano, H., Eguchi, H., Kishimoto, S., Dono, K., Nakamori, S., Gotoh, M. and Monden, M. : Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of alpha-interferon and oral tegafur. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 15 : 1447~1451, 2000.
- 41) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人 : インターフェロン+5-FUによる治療. *肝臓*, 44 : 273~278, 2003.
- 42) Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A. and Gennari, L. : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 334 : 693~699, 1996.

<症例報告>

肝細胞癌切除後両葉多発再発に対して 1回のTAEにより長期無再発生存を得た1例

中村 将人 永野 浩昭 左近 賢人 山本 為義
太田 英夫 和田 浩志 丸橋 繁 宮本 敦史
堂野 恵三 梅下 浩司 中森 正二 村上 卓道*
中村 仁信* 門田 守人

要 旨：症例は69歳女性。HCV陽性。平成9年、腹部USにて肝S8に25mm大のSOLを認めた。PIVKA-IIは558 mAU/mlと高値であり、画像所見と併せHCCと診断した。平成10年2月24日に、肝S8部分切除術を施行後、外来にて経過観察していた。術後1年目のCTにて両葉に多発性に病変を認め、HCCの多発再発と診断し、TAEを施行した。CTAPでは両葉に計10箇所以上の病変を認め、TAEにはepirubicin, lipiodol, spongelを使用した。1ヵ月後のCTでは全病変に対しlipiodolの沈着良好であり、viableな病変は指摘できず、腫瘍マーカーは正常化した。その後約5年間外来にて経過観察しているが、腫瘍マーカーの上昇、画像上再発を認めておらず、TAE後無再発にて生存中である。

索引用語： 肝細胞癌 多発再発 TAE 長期生存

はじめに

肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization: TAE)は、一時的な腫瘍壊死効果については非常に有用であるが、その一方で、経過観察中に局所再発を来すなど、長期間の効果については十分でない症例が少なからず存在する。今回我々は、肝部分切除後1年で両葉に多発再発した肝細胞癌症例に対し、TAEを1回だけ施行し、その後約5年間無再発にて生存している症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳、女性。

既往歴：糖尿病にて通院加療中。Interferon治療歴はない。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成9年、糖尿病の経過観察中に、腹部超音波検査にて肝S8に径2.5cmの腫瘍を認めた。腫瘍はCTAにて濃染像を示し、CTAPにてperfusion defectを示した(Fig.1-a, b)。MRIでは同部位に被膜を有するhypervascular tumorを認めた(Fig.1-c)。AFPは5 ng/ml以下と正常範囲内であったが、PIVKA-IIは558 mAU/mlと高値であった(Table 1)。画像所見と併せ、肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma: HCC)と診断し、平成10年2月24日、肝S8部分切除術を施行した。

切除標本、肉眼および病理学的所見：腫瘍は肉眼的に2.7×2.2×2.0 cm, Eg, Fc(+), Fc-inf(-), Sf

A case of long time survivor of multiple recurrences of HCC, which successfully treated by Transarterial chemoembolization alone with no recurrence

Masato NAKAMURA, Hiroaki NAGANO, Masato SAKON, Tameyoshi YAMAMOTO, Hideo OTA, Hiroshi WADA, Shigeru MARUBASHI, Atsushi MIYAMOTO, Keizo DONO, Koji UMESHITA, Shoji NAKAMORI, Takamichi MURAKAMI*, Hironobu NAKAMURA*, Morito MONDEN

Department of Surgery and Clinical Oncology, *Department of Diagnostic Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

大阪大学大学院病態制御外科, *同 生体情報医学講座

<受付日 2003年12月17日>

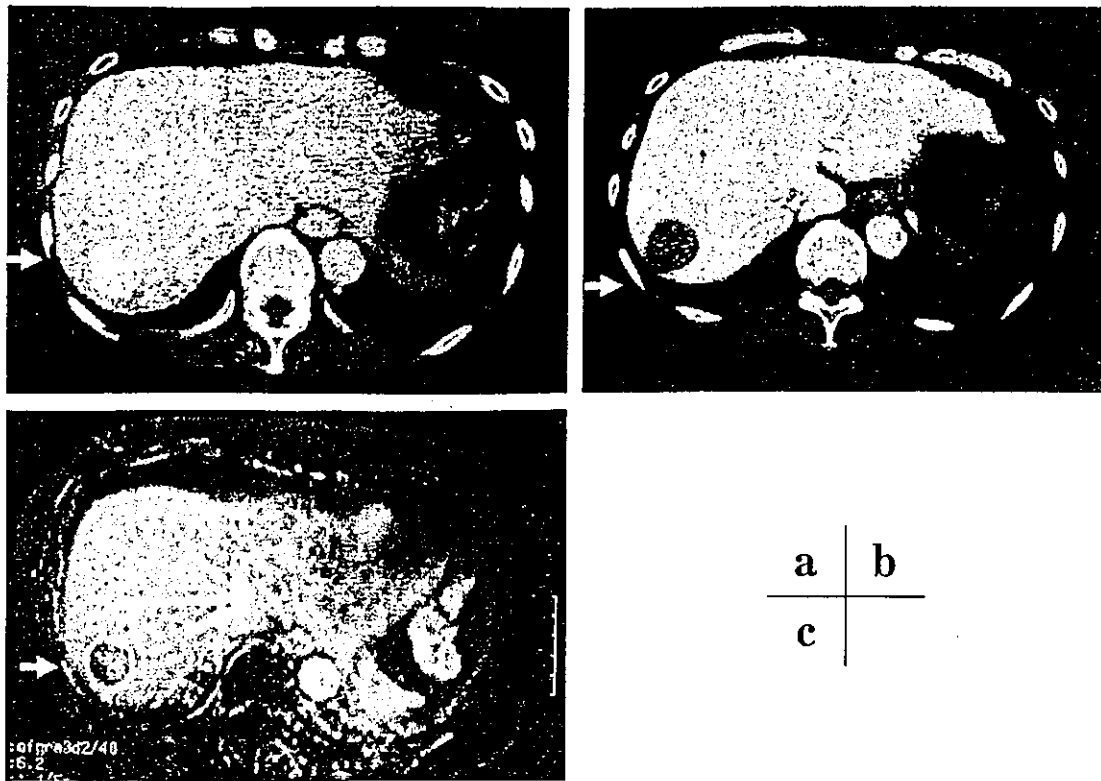


Fig. 1 手術前画像所見：腫瘍はCTAにて濃染像を示し，CTAPにて perfusion defect を示した (a, b)。MRI では同部位に皮膜を有する hypervascular tumor を認めた (c)。

(+)，単結節型，S0，N(-)，Vp0，Vv0，B0，IM0，P0，T2，N0，M0でStage II，Cur Bであった。病理学的所見は Moderately differentiated hepatocellular carcinoma で Edmondson II 型，索状型，被包型，fc(+)，fc-inf(+)，sf(-)，s0，vp1，vv0，b0，im0，sm(-)であった (Fig. 2-a, b)。非癌部肝組織に肝の線維化はなく，また活動性も認めず，新犬山分類にて F0，A0 と診断した。

術後経過：術後より肝庇護を目的として SNMC を開始した。退院後の外来にて1か月ごとに腫瘍マーカーを含む血液検査，6か月ごとに腹部CTを撮影し経過観察していたところ，術後1年目より PIVKA-II の漸増を認めた。同時期の腹部CTにて肝両葉に10個以上の多発性再発病変を指摘され，TAE 目的にて入院となった (Fig. 3)。

入院時検査所見：入院時の血液検査所見では PIVKA-II が 161 mAU/ml と高値を示した。AFP は 6 ng/ml であった。AST 130 IU/l，ALT 93 IU/l，Plt $9.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と肝炎の持続と血小板数低下を認めたが，Child-Pugh 分類では A であった (Table 1)。

入院後治療経過：平成 11 年 7 月 13 日に TAE を施行した。肝動脈造影検査施行時に両葉に多発性に病変を認めた (Fig. 4)。後区域枝に epirubicin 10 mg，lipiodol 1.2 ml，中肝動脈より epirubicin 30 mg，lipiodol 3.6 ml，sponzel，右肝動脈より epirubicin 10 mg，lipiodol 1.2 ml，sponzel をそれぞれ使用し TAE を施行した。TAE 施行後 PIVKA-II は正常範囲に復し，1か月後のCTにおいて，各腫瘍への lipiodol の貯留は良好であった (Fig. 5)。TAE 後も SNMC は継続した。2か月ごとの腫瘍マーカーの測定と6か月ごとの腹部CT撮影により経過観察しているが，手術より6年，TAEより4年7か月を経過する現在，腫瘍マーカーの再上昇や画像上の再発は認められておらず生存中である (Fig. 6)。

考 察

TAE は「進行した肝細胞癌は肝動脈のみに栄養される」という特性を用い，肝動脈末梢部を塞栓物質で塞栓することにより壊死に陥らせる方法で，切除不能な多発肝細胞癌症例や，大型の肝細胞癌の術前療法等に広く施行されている¹⁻⁵⁾。TAE は病変が両葉多発であったり，肝切除や，PEI などと比較しその適応範

Table 1 手術前および TAE 前血液生化学検査成績

	手術前 (平成 10 年 2 月 6 日)	TAE 前 (平成 11 年 7 月 7 日)	近年 (平成 16 年 2 月 10 日)
WBC ($/\mu l$)	4350	3690	3410
RBC ($\times 10^4 / \mu l$)	397	401	356
Hb (g/dl)	11.6	13.5	11.8
Ht (%)	38.8	39.7	36
Plt ($\times 10^4 / \mu l$)	13.4	9	16.3
T.P. (g/dl)	7.5	7	7.7
Alb (g/dl)	3.7	3.7	4.1
T-bil (mg/dl)	0.5	1.3	0.4
D-bil (mg/dl)	0.2	0.5	0.2
AST (IU/l)	37	130	35
ALT (IU/l)	24	93	23
ALP (IU/l)	125	146	97
LDH (IU/l)	207	299	
Ch-E (IU/l)	2436	1712	2964
PT (%)	76	73	95
HPT (%)	89	70	105
AT-III (%)	88	88	
Na (mEq/l)	140	140	
K (mEq/l)	4.8	3.5	
Cl (mEq/l)	105	102	
HBs Ag	(-)		
HBs Ab	(-)		
HBe Ag	(-)		
HBe Ab	(-)		
HBc Ab	(-)		
HCV Ab	(+)		
HCV-RNA (KIU/ml)	9.8		感度以下
HbA1c (%)	5.4	6.5	5.3
AFP (ng/ml)	5	6	5
PIVKA-II (mAU/ml)	558	161	40>
CEA (ng/dl)	4		
CA19-9 (U/ml)	5>		
ICG-R15 (%)	12		

囲は広い。さらに、肝動脈造影検査施行時に診断と合わせて治療を行い得ることが可能であり、再発を繰り返す肝細胞癌のほぼ全例において施行され、そのような意味においては、肝細胞癌治療における意義と貢献度は高いといっても過言ではない。

TAE 施行後の肝細胞癌患者の生命予後に影響をあたえる因子について、いくつかの報告が存在し、それらは大きく宿主因子、腫瘍因子、治療因子に分けられる (Table 2)^{6~17)}。宿主因子としては血清アルブミン

値や、Child-Pugh score が良好なものなど、肝機能が良好であることが挙げられている。腫瘍因子として多くの報告で言及されているのは、腫瘍の大きさ、AFP の値と門脈浸潤がないことである。大きさに関しては Liado らは腫瘍の大きさが 50% 以下のものは予後が良好とし、Poon, Yoshioka, Hsieh, Takayasu らは、それぞれ 10 cm, 5.5 cm, 5 cm, 5 cm 未満と具体的な大きさを述べている。他に、遠隔転移がないことも挙げられている。また、宿主因子と腫瘍因子を

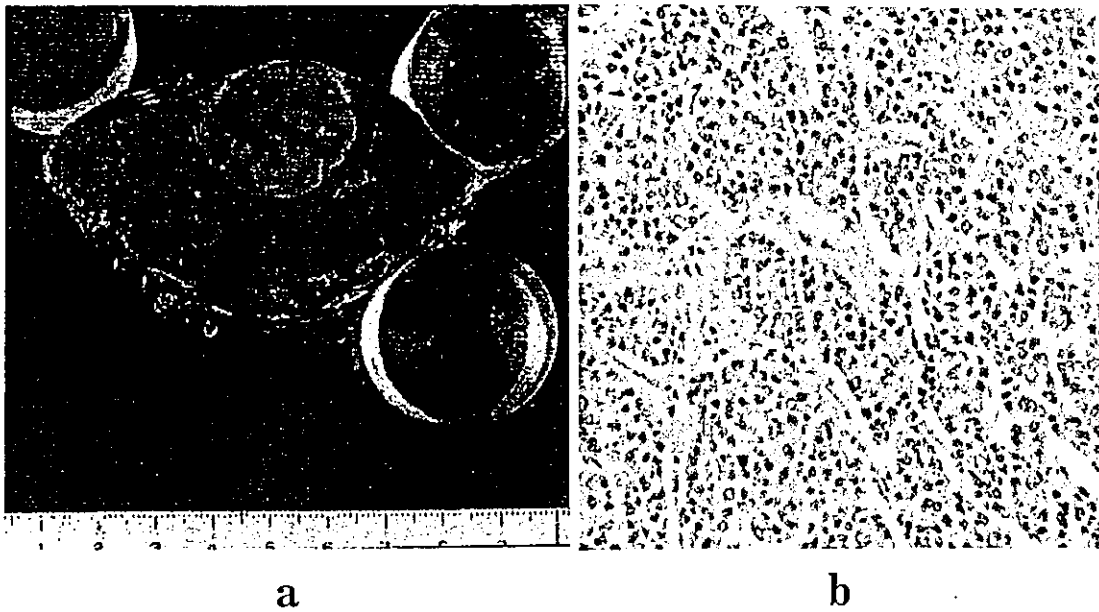


Fig. 2 切除標本, 肉眼および病理学的所見: 腫瘍は Moderately differentiated hepatocellular carcinoma であった.



Fig. 3 再発時画像所見: CTにて肝両葉に計10箇所以上に多発性に病変を指摘された.

合わせ, CLIP, MELD, OKUDA などの score が良好であることも示されている。治療因子としては, 宿主因子とも関連するが, 肝機能が良好である症例や, 効果がある症例など, 繰り返し治療が施行できる場合に予後が良いとされている。本症例は宿主因子として Child-Pugh A であり, 肝機能は良好であった。腫瘍

因子としては, 両葉に 10 個と多発性に再発を認めた, それぞれの大きさはすべて 3 cm 以下であり, また AFP の上昇, 門脈浸潤, 遠隔転移は認めず, 諸家の報告における TAE の予後因子に合致している。治療因子としては, 本症例においては TAE 時に抗癌剤を併用した。TAE 時の抗癌剤の併用については, 非

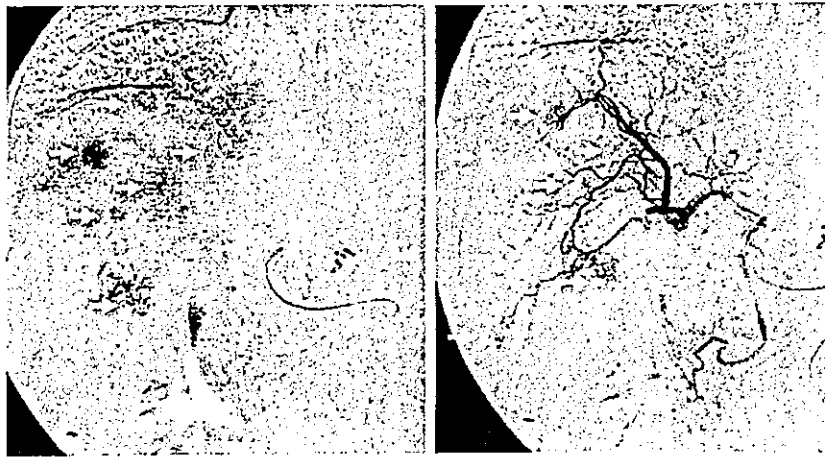


Fig. 4 再発時肝動脈造影検査：肝両葉に計10箇所以上の多発性病変を認めた。

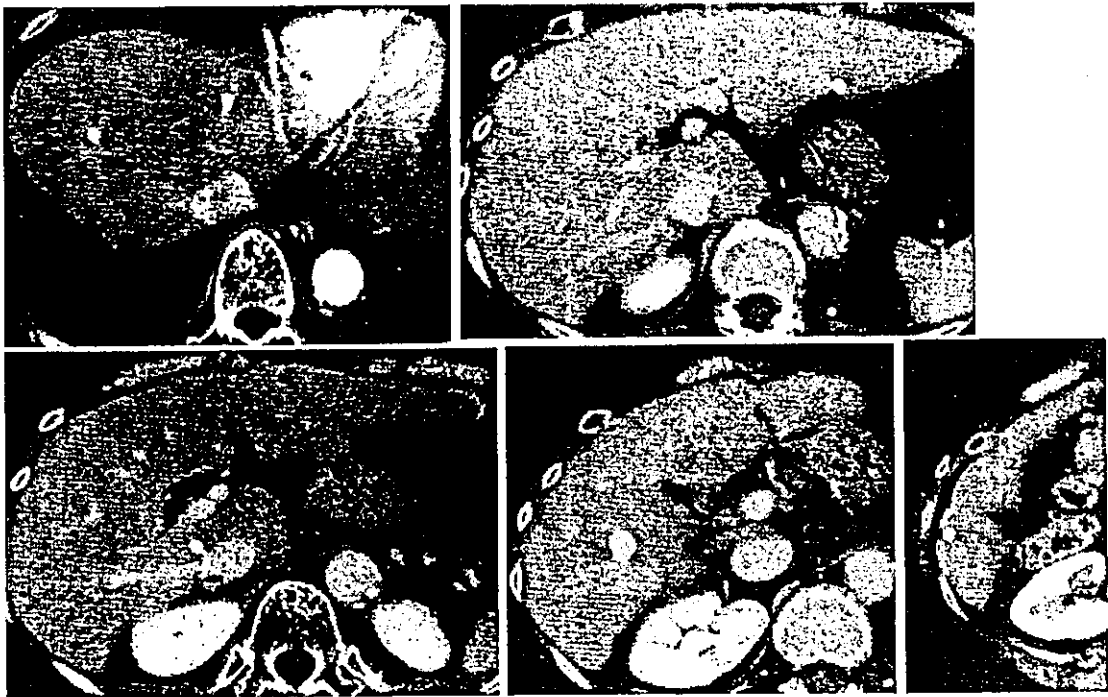


Fig. 5 TAE後画像所見：両葉の再発巣に対する lipiodol の貯留は良好であった。

併用時と比較し治療効果が高いことや、対症療法と比較し予後が良いことは近年の randomized controlled trial, meta-analysis において示されている^{18~21)}。本症例は、例えば、抗癌剤に対する感受性が高かった可能性もあり、このことにより、十分な治療効果を得た可能性も否定できない。

現在、TAEについては施行時にインターフェロンを注入する、自己血塊を同時に注入する、PEIやRFAと併用するなど、その効果を増強する目的で

様々な試みがなされているが、これらは1回のTAEでは腫瘍を完全に壊死に陥らせることが困難であることを示しているといえる^{22~25)}。そういった意味においても本症例のような多発肝細胞癌での治療効果については極めて稀と考えられる。

本症例の診断については、肝生検を施行していないため、組織学的に肝細胞癌と診断されたわけではない。しかし、腫瘍マーカー、画像所見より肝細胞癌の両葉多発再発と考え、問題はないと思われる。また当

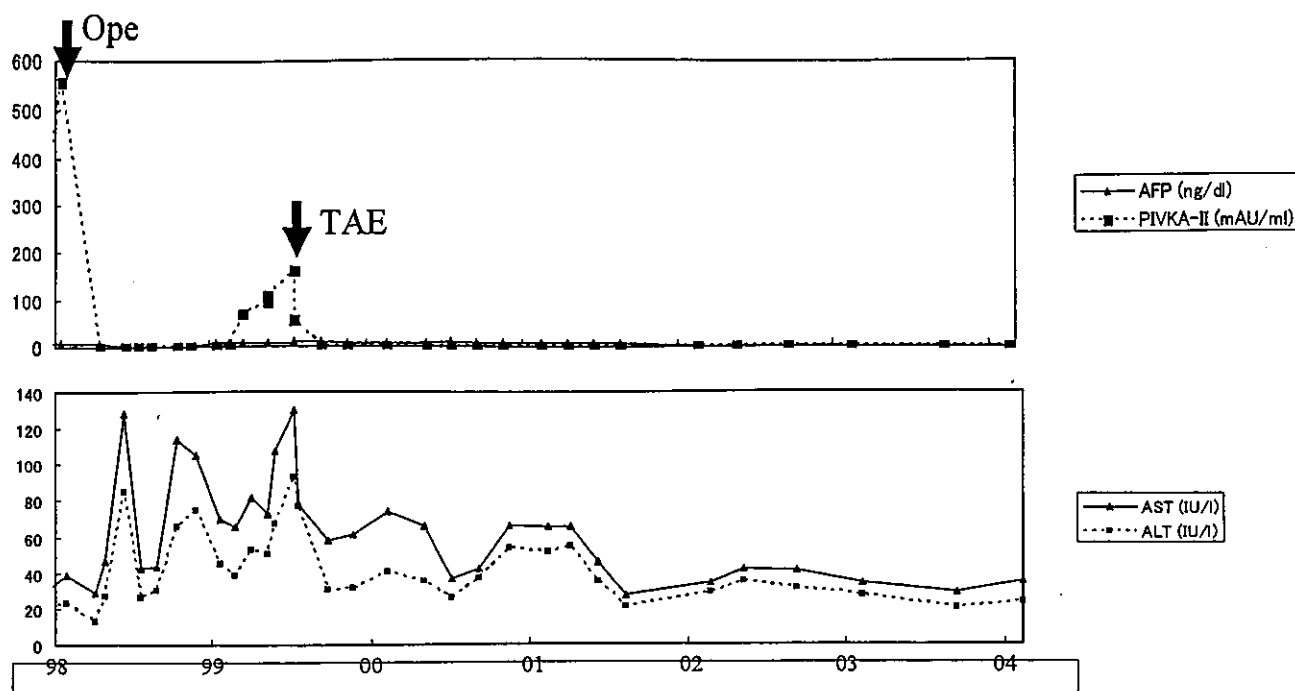


Fig. 6 腫瘍マーカーの推移：腫瘍マーカーの再上昇を認めない。

科において1980年から2003年までに507例の肝細胞癌の切除を施行し、247例において切除後残肝再発のためにTAEを施行したが、本症例のように1回のTAEですべての病変が完全に壊死し、長期生存を得た症例は他に1例も認めなかった。

本症例において長期無再発生存を得られている理由として、一つには上記のように1回のTAEですべての病変が完全に壊死したことが挙げられるが、もう一つの理由としてTAE後の残肝に新病変の発生を認めなかったことも挙げられる。肝切除後の再発危険因子として肝炎の程度、ALTの値が重要であるとの報告がある^{26,27)}。本症例の経過をみると手術時の血液検査、切除標本ではactiveな炎症を疑わせる所見はないが、その後再発、TAEまでの期間にAST、ALTの上昇とともに肝機能の悪化が認められ、炎症の増悪が疑われる(Table 1, Fig. 6)。TAE後は肝逸脱酵素とHCV量が低下し、肝炎症の低下と肝機能の改善がみられ、上記の報告と併せると、この炎症の低下が再発の抑制の一因と考えることができる。

最後に、TAEは腫瘍を壊死に陥らせることにより抗腫瘍効果を発揮するが、それ以外にInterleukin-1, 2産生能の増加やNK cell活性の上昇などの免疫系を惹起することも報告されている^{28,29)}。1回のTAEによるすべての病変の完全な壊死は、前述したように臨

床上経験することは稀であり、今回の症例では、直接的な動脈塞栓による腫瘍壊死効果以外に、免疫系を惹起した可能性も関与しているかもしれない。

結 語

肝細胞癌の切除後残肝多発再発に対し、1回のTAEにてすべての病変が完全壊死となり、長期無再発生存を得た症例を経験した。肝細胞癌切除後残肝再発において、TAEは症例によっては長期生存を可能にする場合もあると考えられた。

文 献

- 1) Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasm in the liver. *Am J Pathol* 30: 969-985, 1954
- 2) Wheeler PG, Melia W, Dubbins P, et al: Non-operative arterial embolization in primary liver tumors. *Br Med J* 2: 242-244, 1979
- 3) Adachi E, Matsuyama T, Nishizaki T, et al: Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer* 72: 3598-3608, 1993
- 4) Nagasue N, Kohno H, Uchida M, et al: Eval-

Table 2 TAEにおける予後因子(文献^{6~17)}と自験例

Author(Journal year)	宿主因子		腫瘍因子		治療因子
		size	AFP	other	
Testa (Aliment Pharmacol Ther 2003)				CLIP<2, MELD<10	
Suilleabhain (Br J Surg 2003)	Alb>3.5 g/l		1,000 ng/ml	unilobular	
Ebied (Cancer 2003)				hypervascular	respond to therapy
Llado (Cancer 2000)	Child-Pugh A	50%>	400 U/l		
Poon (J surg Oncol 2000)	Alb>3.5 g/l	10 cm>			
Allgaier (Int J Cancer 1998)			100 ng/ml>	without p. i.* OKUDA 1	
Yoshioka (Semin Oncol 1997)	Child A or B	5.5 cm>	1,500 ng/ml	without p. i.*	
Hatanaka (Radiology 1995)	without ascites and/or icterus			without e. m.†	
Taniguchi (Cancer 1994)				uninodular	
Yamamoto (Cancer Chemother Pharmacol 1992)				without p. i.*	
Hsieh (Cancer Chemother Pharmacol 1992)		5 cm>		intact capsule uninodular	
Takayasu (Cancer Chemother Pharmacol 1989)		5 cm>		uninodular	
自験例	Child-Pugh A	3 cm	6 ng/ml	bilobular/10個 without p. i.* and e. m. OKUDA 0, CLIP 1	respond to therapy

p. i.* : portal involvement e. m.† : extrahepatic metastasis

uation of preoperative transcatheter arterial embolization in the treatment of resectable primary liver cancer. Semin Surg Oncol 9 : 327-331, 1993

- 5) Zhijian Z, Qi L, Jia H, et al : The Effect of Preoperative Transcatheter Hepatic Arterial Chemoembolization on Disease-Free Survival after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. Cancer 89 : 2606-2612, 2000
- 6) Suilleabhain C. B. O, Poon R. T. P, Yong J. L, et al : Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. Br J Surg 90 : 325-331, 2003
- 7) Testa R, Testa E, Giannini E, et al : Transcatheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma in patients with viral cirrhosis : role of combined staging systems, Cancer Liver Italian Program (CLIP) and Model for Endstage Liver Disease (MELD), in predicting outcome after treatment. Aliment Pharmacol Ther 17 : 1563-1569, 2003
- 8) Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al : Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 97 : 1042-1050, 2003
- 9) Llado L, Virgili J, Figueras J, et al : A Prognostic Index of the Survival of Patients with

- Unresectable Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Cancer* 88 : 50-57, 2000
- 10) Poon R, Ngan H, Lo C, et al : Transarterial Chemoembolization for Inoperable Hepatocellular Carcinoma and Postresection Intrahepatic Recurrence. *J. surg. Oncol* 73 : 109-114, 2000
 - 11) Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, et al : Survive benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection-a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 79 : 601-605, 1998
 - 12) Yoshioka H, Sato M, Sonomura T, et al : Factors associated with survival exceeding 5 years after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 24 : S6-29-S6-37, 1997
 - 13) Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, et al : Unresectable hepatocellular carcinoma : analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 195 : 747-752, 1995
 - 14) Taniguchi K, Nakata K, Kato Y, et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization. Analysis of prognostic factors. *Cancer* 73 : 1341-1345, 1994
 - 15) Yamamoto K, Masuzawa M, Kato M, et al : Analysis of prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial embolization. *Cancer Chemother Pharmacol* 31(Suppl) : S77-81, 1992
 - 16) Hsieh MY, Chang WY, Wang LY, et al : Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization and analysis of prognostic factors. *Cancer Chemother Pharmacol* 31(Suppl) : S82-85, 1992
 - 17) Takayasu K, Suzuki M, Uesaka K, et al : Hepatic artery embolization for inoperable hepatocellular carcinoma ; prognosis and risk factors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 23(Suppl). S123-125, 1989
 - 18) Llovet J, Real M, Montana X, et al : Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Lancet* 359 : 1734-1739, 2002
 - 19) Camma C, Schepis F, Orland A, et al : Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma : Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology* 224 : 47-54, 2002
 - 20) Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, et al : Randomized Controlled Trial of Transarterial lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 35 : 1164-1171, 2002
 - 21) Llovet J, Bruix J : Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma : Chemoembolization Improves Survival. *Hepatology* 37 : 429-442, 2003
 - 22) Yuen M, Ooi C, Hui C, et al : A Pilot Study of Transcatheter Arterial Interferon Embolization for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 97 : 2776-2782, 2003
 - 23) Kwok P, Lam T, Chan S. C, et al : A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelform in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 32 : 955-964, 2000
 - 24) Okano H, Shiraki K, Inoue H, et al : Combining transcatheter arterial chemoembolization with percutaneous ethanol injection therapy for small size hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 19 : 909-912, 2001
 - 25) Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al : Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 1245-1251, 2000
 - 26) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al : Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatology* 38 : 200-207, 2003
 - 27) Tarao K, Takemiya S, Tamai S, et al : Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum Alanine

- Aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* 79 : 688-694, 1997
- 28) 荒川謙二, 市田隆文, 佐藤 尚, 他 : 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization (TAE)前後における免疫学的パラメーターの検討. *肝臓* 29 : 816-817, 1988
- 29) Nakai T, Shimomura T, Hirokawa F. Spontaneous regression of recurrent hepatocellular carcinoma after TAE : possible mechanisms of immune mediation. *Int J Oncol* 6 : 149-152, 2001
-



進行肝細胞癌の治療 — 予後の改善を考えて

宮本 敦史・永野 浩昭・堂野 恵三

丸橋 繁・武田 裕・門田 守人

大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科

Key words : 進行肝細胞癌, 門脈内腫瘍栓, インターフェロン併用動注化学療法

はじめに

肝細胞癌に対する治療法の進歩はめざましく、肝切除をはじめ、経肝動脈的化学塞栓療法 (transcatheter arterial embolization : TAE), 経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection : PEI), マイクロ波凝固療法 (microwave coagulation therapy : MCT), ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) など、さまざまな治療方法が開発されてきた。また、肝細胞癌症例の予後の改善を目指して、これらの治療法を組み合わせた集学的治療が行われるようになってきた。このように、肝細胞癌に対しては治療の選択肢が広がってきたわけであるが、一方で、根治的な治療を選択しても高率に再発をきたすことが肝細胞癌の特徴であり、これらの治療法を集学的に実施した場合であっても、門脈内腫瘍栓などの脈管侵襲が出現したり、あるいは、肝内び慢性病変に進展するなど、最終的には治療抵抗性病巣となってしまうことも少なくない。なかでも、門脈本幹や一次分枝に腫瘍栓を伴う、いわゆる Vp3 以上となった症例では、外科的治療を実施し得ても 1 年生存率は 49%、切除不能症例に至っては

余命数カ月であり¹⁾、その予後は極めて不良である。したがって、進行肝細胞癌、特に、既存の治療法の組み合わせでは予後の改善が望めない難治性進行肝細胞癌に対する新たな治療方法の開発が急務である。

当科では、門脈本幹あるいはその一次分枝に腫瘍栓を伴う高度進行症例に対して、抗腫瘍剤であるフルオロウラシル (5-FU) の持続肝動注療法に interferon (IFN)- α の全身投与を併用することにより良好な成績を上げてきた²⁾。特に、全肝に多発病変を伴う切除不能症例に対しても約 50% の奏功率を認め、有効例では 50% 生存期間が 24 カ月となるなど、極めて良好な結果を得ており、既存の治療法の組み合わせでは予後の改善が望めない難治性進行肝細胞癌に対する新たな治療法として期待される。

本稿では、まず、肝細胞癌に対する動注化学療法および IFN 療法について文献的考察を加え、さらに、Vp3 以上の門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例に対する IFN 併用動注化学療法について概説する。

表1 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝動注化学療法

報告者	症例数	薬剤・投与量・投与方法	奏効率	生存期間(月) 中央値(最小~最大)
Andoら	48 (Vp2: 14 Vp3・Vp4: 34)	5-FU: 170 mg/m ² (1~5日) CDDP: 7 mg/m ² (1~5日)	48% (23/48例)	有効例: 32 (8~77) 無効例: 5 (2~29)
Itamotoら	7 (全例Vp3以上)	5-FU: 250 mg/m ² (1~5日) CDDP: 10 mg/m ² (1~5日)	33% (2/6例)	有効例: 8, 24 無効例: 5 (4~11)
Yamasakiら	6 (Vp3以上のみ抜粋)	5-FU: 250 mg/m ² (1~5日) CDDP: 10 mg/m ² (1~5日) ±leucovorin (1~5日)	0% (0/6例)	有効例: ー 無効例: 3 (2~36)

I. 肝細胞癌に対する動注化学療法・IFN療法

1. 肝細胞癌に対する動注化学療法

肝細胞癌に対する化学療法は、経肝動脈的投与と全身的投与(経静脈内もしくは経口投与)に大別されるが、肝硬変を合併し十分量の抗癌剤の投与が困難なことが多いため、一般的には全身化学療法の適応となることは少なく、経肝動脈的投与が主体となる。従来は、単剤による動注化学療法も施行されていたが³⁾、現在では多剤併用療法がその成績も若干良好であり、5-FUやFUDRなどの持続注入療法に加えて、MMCや、CDDPなどの間欠的投与を行う方法が主流となっている。門脈内腫瘍栓を伴う症例に対する動注化学療法の効果については、5-FUとCDDPの併用療法により、Andoらが48%(23/48例)、Itamotoらが33%(2/6例)の奏効率を報告しているが⁴⁾⁵⁾、Andoらの報告では、対象症例にVp2症例が約3割含まれている。一方、Yamasakiらはほぼ同様のレジメにleucovorinの有無を加えた検討を行っているが、Vp2以下の症例では62%(8/13例)の奏効率を認めたものの、Vp3以上の6例では奏効した症例を認めなかったと報告している(表1)⁶⁾。このように、単剤での治療と比較して多剤併用が真に優れているのか、また、どの組み合わせが最も効果的であるかという点については、現時点では明らかではない。また、対象となる症例の腫瘍進行度の統一性や肝機能の問題な

ど、その治療効果については簡単には評価しづらいのが現状である。

2. 肝細胞癌に対するIFN療法

1980年代中頃から、進行肝細胞癌に対するIFN単剤による全身療法の報告が散見される^{7)~9)}。B型肝炎患者が多くを占めているLaiらはIFN単剤投与により31%という高い奏効率を報告しているが¹⁰⁾、その対象症例の多くがB型肝炎患者である点が他の報告と異なっている。多くの報告では奏効率は0~7%と低く、これまでのところ満足のいく結果は報告されていない。

3. IFN併用動注化学療法

IFNは5-FUなどの抗腫瘍剤と併用することにより、固形癌に対する抗腫瘍効果を増強することが報告されている。また、Wadlerら¹¹⁾が手術不能の大腸癌患者にIFNと5-FUの併用療法を試み、76%の有効率を報告して以来、さまざまな消化器癌に対して本療法が試みられてきた。

肝細胞癌についてみると、抗腫瘍剤を全身投与または肝動脈内に投与し、IFNの全身投与を追加する併用療法がそれぞれ報告されており、全身投与との併用ではおおむね10~20%の奏効率が報告されている^{12)~14)}。一方、肝動脈内投与との併用では、卜部ら¹⁵⁾は進行肝細胞癌症例に対して5-FU、CDDP、methotrexate、leucovorinを併用して46.7%の有効性を認めたと報告しており、また、小尾ら¹⁶⁾も5-FUとの併用により48%の奏効率を認めたとしており、

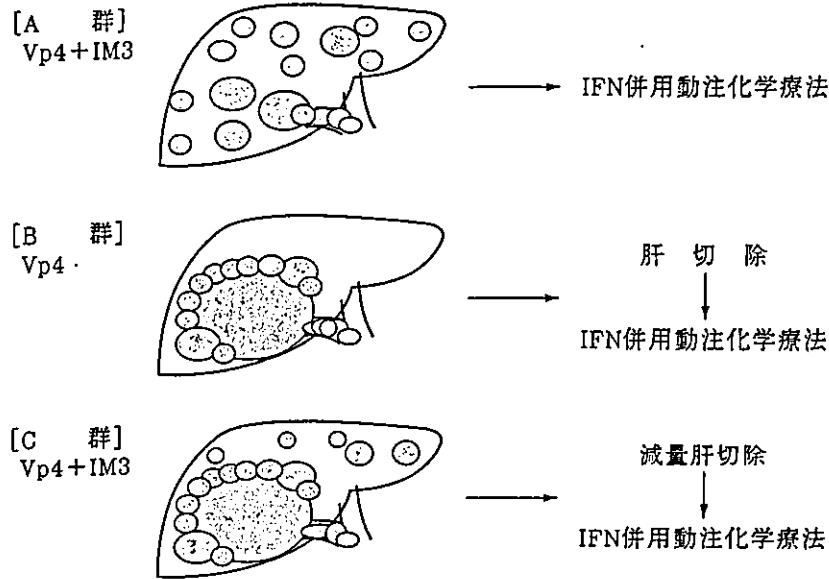


図1 腫瘍の進展状況と治療法の選択

全身投与との併用よりもさらに高い治療成績が報告されている。

II. 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌症例に対するIFN併用動注化学療法

1. 対象

当科では、1998年以降現在までに、門脈本幹またはその一次分枝に腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例65例に対してIFN併用動注化学療法を施行してきた。内訳は以下のとおりである。

- ・全肝に多発病変と門脈内腫瘍栓を伴う症例 (A群) : 40例
- ・片葉の巨大肝癌と門脈内腫瘍栓を伴う症例 (B群) : 9例
- ・片葉の巨大肝癌と多発肝内病変に門脈内腫瘍栓を伴う症例 (C群) : 16例

2. 適応基準

全身状態の悪い症例や肝機能不良症例では治療を完遂することが困難であるため、当科では、以下のすべての条件を満たしていることを本治療法の適応基準としている。

- ・年齢：70歳未満
- ・血清総ビリルビン：正常（ただし、閉塞性黄疸による症例は除く）
- ・AST, ALT：いずれも100 IU/l未満

- ・血小板：8万/mm³以上
- ・血清クレアチニン：1.5 mg/dl未満
- ・PS：0または1

3. 方法

本療法では、両葉にわたる多発症例であっても、耐術可能と判断した場合はまず減量肝切除を行い、術後の補助療法として本併用療法を施行している。これは、常に食道静脈瘤破裂や動注用カテーテルのトラブルの可能性が存在するためである。具体的には、「1. 対象」で示したように、腫瘍の存在パターンによって3群に分類し、B群およびC群では肝切除を先行し、A群は非切除で本療法を実施している（図1）。

A群では、セルディングー法により大腿動脈ないしは鎖骨下動脈から肝動注用カテーテルを挿入し、B群およびC群では開腹時に胃大網動脈からカテーテルを挿入し、胃十二指腸動脈起始部に先端を留置することとしている。5-FUは450～500 mg/日、2週間投与・2週間休薬の4週間を1クールとしてカテーテルより持続動注し、同時にIFN- α を500万単位/回、3回/週、4週間にわたって皮下注射で全身投与する（図2）。1クール終了ごとに2週間の休薬期間を設け、繰り返し併用療法を実施している。

治療効果は、CTなどの画像所見および腫瘍

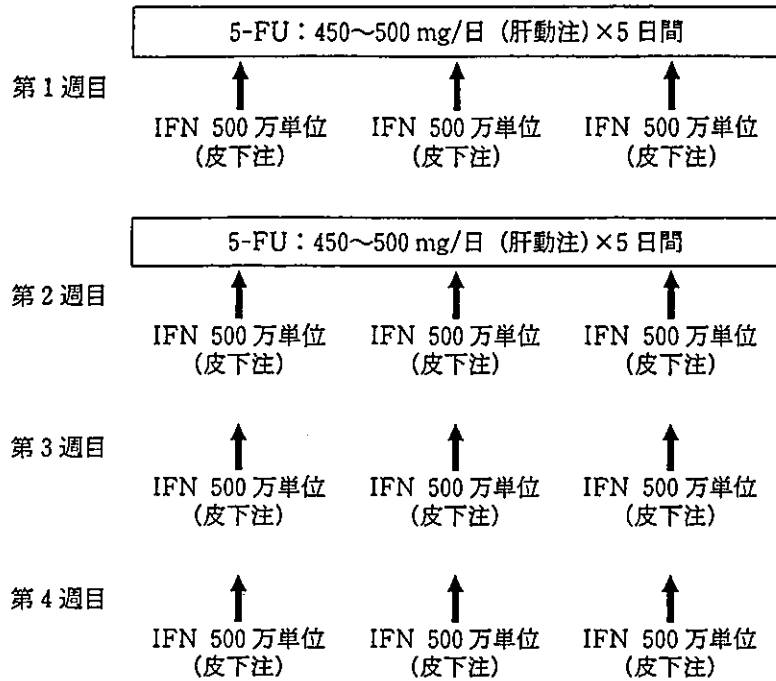


図2 IFN併用化学療法のプロトコール

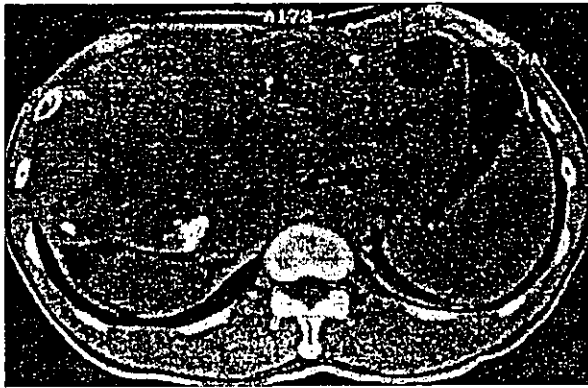


図3-a 腹部CT (IFN併用動注化学療法開始前)
門脈は腫瘍栓により閉塞している。

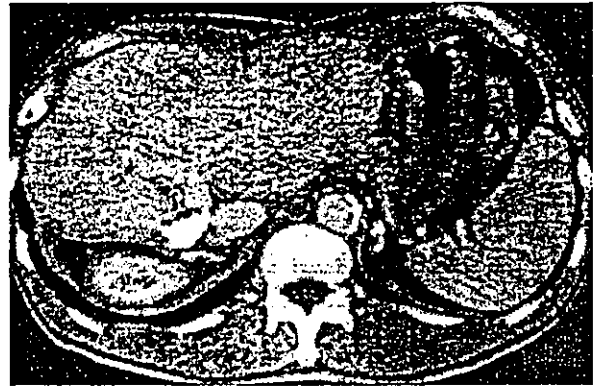


図3-b 腹部CT (IFN併用動注化学療法開始後9カ月目)
腫瘍栓は消失し、門脈が造影されている。

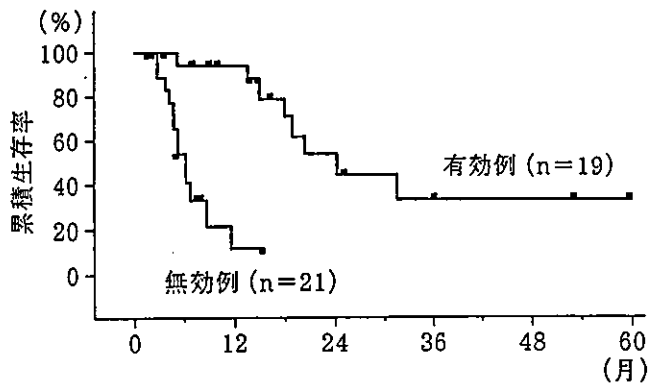


図4 IFN併用動注化学療法施行後の予後 (非切除症例: 40例)

マーカーの値により評価する。

4. 治療成績

A群40例のうち、肝内病巣に関しては、CRおよびPRが19例(48%)であった(図3-a, -b)。一方、21例(52%)は無効であった。有効例(19例)の50%生存期間は24カ月であり、無効例(21例)より18カ月長く、第15回全国原発性肝癌追跡調査報告における肝切除例の成績と比較しても12カ月間長くなっている(図4)。

肝切除を先行したB群9例についてみると、

肺転移をきたして術後18カ月目に癌死した1例を経験したが、1年生存率は100%であった。同様に、C群16例の現時点における1年生存率は65%であり、3例において残肝内の多発病巣の完全消失を認めている。

このように、従来は難治性であると考えられてきたVp3以上の門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例に対する新たな治療として、5-FUの持続肝動脈内投与にIFN- α の全身投与を加えたIFN併用動注化学療法を実施し、極めて良好な治療成績を得ている。

5. 作用機序

IFNは多様な生理活性により生体内においてさまざまな作用を惹起することが知られている。IFN- α は単剤でも抗腫瘍効果があるとされているが、5-FUとの併用による*in vitro*での作用増強の報告も多数なされている。その作用機序としては、5-FUの中間代謝物質である5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP)の細胞内濃度の上昇¹⁷⁾、thymidylate synthetase (TS)阻害率の上昇効果¹⁸⁾、腫瘍細胞のapoptosisの増加¹⁹⁾²⁰⁾、cell cycleの遅延²¹⁾などが報告されている。

われわれは、これまでの研究結果から、IFN併用動注化学療法の効果について、①IFN- α と5-FUの直接的抗腫瘍効果、②IFN- α と5-FUの併用による血管新生抑制効果、③IFN- α と5-FUの免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果、が関与している可能性があると考えている。①については、IFN- α と5-FUの併用による肝細胞癌株の増殖抑制効果についての検討において、両薬剤併用による増殖抑制効果の増強、細胞周期の遅延作用および細胞周期関連蛋白の発現の変化を確認した。さらにこの効果は、肝細胞癌株のIFN受容体の発現の強弱が関与していることが明らかになった²²⁾。②については、先の肝細胞癌細胞増殖抑制実験で用いた培養液中の血管新生因子(VEGF)の発現量を測定し、IFN- α と5-FUの併用によりその発現が減弱することを確認した²³⁾。さらに、ヌードマウスを用いた動物実験の系において、その抗腫瘍効

果と血管新生抑制作用について検討中である。

③については、現在、tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL)を介した免疫賦活作用による肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を検討している。まず、肝細胞癌株とリンパ球を用いた実験において、肝細胞癌株にはTRAILの受容体、リンパ球にはTRAILが発現し、それぞれの活性がIFN- α と5-FUによって調節を受けることを確認している。また、IFN併用動注化学療法を施行した進行肝細胞癌(Vp4, IM3)症例の治療前後の末梢血単核球中のTRAIL mRNAを比較検討したところ、治療有効群ではTRAILの発現が治療前に比べて増加傾向を認めたが、治療無効群では認められないことが判明した²³⁾。

以上より、本療法の抗腫瘍効果の機序については、IFN受容体を介した直接的抗腫瘍効果に加えて、血管新生抑制効果や、TRAIL/TRAIL receptor系を介した腫瘍監視機構などが関与している可能性があると考えている。

おわりに

IFN併用動注化学療法は、既存の治療方法を組み合わせるだけでは制御が困難な難治性高度進行肝細胞癌症例に対する新たな治療法の選択肢の一つになり得るものと考えている。今後は、本療法の適応として効果が期待できる症例をいかに選別するか、さらには、効果が期待できない症例や肝外病変を有する症例に対してどのように対応するかという問題について検討していく必要がある。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告，進行印刷出版，京都，2002。
- 2) Sakon M, Nagano H, Dono K et al : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94(2) : 435-442, 2002.
- 3) 熊田 卓, 広田省三 : IV. 薬剤投与法の実例と成

- 績, a) 原発性肝癌. リザーバーによる動注化学療法の手技と実際, リザーバー研究会編, pp 155-177, 蟹書房, 東京, 1990.
- 4) Ando E, Tanaka M, Yamashita F et al : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis ; Analysis of 48 cases. *Cancer* 95 : 588-595, 2002.
 - 5) Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H et al : Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. *J Surg Oncol* 80 : 143-148, 2002.
 - 6) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H et al : Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 23 : 7-17, 2002.
 - 7) Nair PV, Tong MJ, Kempf R et al : Clinical, serologic, and immunologic effects of human leukocyte interferon in HBsAg-positive primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 56 : 1018-1022, 1985.
 - 8) Forbes A, Johnson PJ, Williams R et al : Recombinant human gamma-interferon in primary hepatocellular carcinoma. *JR Soc Med* 78 : 826-829, 1985.
 - 9) Sachs E, Di Bisceglie AM, Dusheiko GM et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leukocyte interferon ; A pilot study. *Br J Cancer* 52 : 105-109, 1985.
 - 10) Lai CL, Lau JY, Wu PC et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma ; A randomized control trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993.
 - 11) Wadler S, Schwartz EL : Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies ; A review. *Cancer Res* 50 : 3473-3486, 1990.
 - 12) 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-2b. *Cancer* 72 : 2574-2582, 1993.
 - 13) Lotz JP, Grange JD, Hannoun L et al : Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with a combination of human recombinant alpha-2b interferon and doxorubicin-results of a pilot study. *Eur J Cancer* 30A : 1319-1325, 1994.
 - 14) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al : Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 421-427, 2003.
 - 15) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55 : 39-47, 1998.
 - 16) 小尾俊太郎, 椎名秀一郎, 寺谷卓為 他 : 進行肝細胞癌 (Vp3, 4) に対する IFN+5-FU 併用化学療法の有効性. 第38回日本肝癌研究会抄録集, p 205, 2002.
 - 17) Schwartz EL, Hoffman M, O'Connor CJ et al : Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-alpha in human colon carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 182 : 1232-1239, 1992.
 - 18) 池田直樹, 卜部 健, 種井政信 他 : ヒト肝細胞癌由来培養細胞株 PLC/PRF/5 の増殖に対する Interferon, 5-Fluorouracil の併用効果の検討. *日癌治会誌* 29 : 790-794, 1994.
 - 19) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X et al : Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha 2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 3 : 1317-1322, 1997.
 - 20) Sabaawy HE, Farley T, Ahmed T et al : Synergistic effects of retrovirus IFN-alpha gene transfer and 5-FU on apoptosis of colon cancer cells. *Acta Haematol* 101 : 82-88, 1999.
 - 21) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M et al : Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon ; An active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7 : 1769-1775, 1989.
 - 22) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H et al : Augmentation of anti-tumor activity of 5-FU by IFN- α is associated with up-regulation of p27^{KIP1} in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881-2890, 2000.
 - 23) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌一進行肝癌の治療. *肝胆膵* 43 : 945-949, 2001.

* * *