

Inutsuka of Office of Medical Education, Kurume University for his assistance in statistical analysis. This study was supported in part by the Sarah Cousins Memorial Fund, Boston, Massachusetts, and by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan (No. 13670233).

## References

- [1] Br chet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, B chenfelde KM, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinoma in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998;29:173–183.
- [2] Di Bisceglie AM, Order SE, Klein JL, Waggoner JG, Sjogren MH, Kuo G, et al. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 1991;86:335–338.
- [3] Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 1995;22:1027–1033.
- [4] Gutterman JU. Cytokine therapeutics: Lessons from interferon- $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1198–1205.
- [5] Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999;29:1124–1130.
- [6] Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141–147.
- [7] Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon- $\alpha$  on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055.
- [8] Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227–264.
- [9] Xu D, Erickson S, Szeps M, Gruber A, Sangfelt O, Einhorn S, et al. Interferon  $\alpha$  down-regulates telomerase reverse transcriptase and telomerase activity in human malignant and nonmalignant hematopoietic cells. *Blood* 2000;96:4313–4318.
- [10] Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338:1272–1278.
- [11] Huber BE, Wirth PJ, Newbold JE. Effects of human lymphoblastoid interferon on proliferation, gene expression and tumorigenicity of human hepatoma cell lines. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17:281–291.
- [12] Dunk AA, Ikeda T, Pignatelli M, Thomas HC. Human lymphoblastoid interferon: in vitro and in vivo studies in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1986;2:419–429.
- [13] Yano H, Iemura A, Haramaki M, Ogasawara S, Takayama A, Akiba J, et al. Interferon alfa receptor expression and growth inhibition by interferon alfa in human liver cancer cell lines. *Hepatology* 1999;29:1708–1717.
- [14] Murphy D, Detjen KM, Welzel M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Interferon-alpha delays S-phase progression in human hepatocellular carcinoma cells via inhibition of specific cyclin-dependent kinases. *Hepatology* 2001;33:346–356.
- [15] Milner AE, Grand RJ, Gregory CD. Effects of interferon-alpha on human B cells: Repression of apoptosis and prevention of cell growth are independent responses of Burkitt lymphoma lines. *Int J Cancer* 1995;61:348–354.
- [16] Torcia M, Lucibello M, De Chiara G, Labardi D, Nencioni L, Bonini P, et al. Interferon-alpha-induced inhibition of B16 melanoma cell proliferation: interference with the bFGF autocrine growth circuit. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;262:838–844.
- [17] Thulasi R, Dias P, Houghton PJ, Houghton JA. Alpha 2a-interferon-induced differentiation of human alveolar rhabdomyosarcoma cells: correlation with down-regulation of the insulin-like growth factor type I receptor. *Cell Growth Differ* 1996;7:531–541.
- [18] Sangfelt O, Erickson S, Castro J, Heiden T, Einhorn S, Grand r D. Induction of apoptosis and inhibition of cell growth are independent responses to interferon- $\alpha$  in hematopoietic cell lines. *Cell Growth Differ* 1997;8:343–352.
- [19] Rodr ez-Villanueva J, MacDonnell TJ. Induction of apoptotic cell death in non-melanoma skin cancer by interferon- $\alpha$ . *Int J Cancer* 1995;61:110–114.
- [20] Selleri C, Sato T, Vecchio LD, Luciano L, Barrett AJ, Rotoli B, et al. Involvement of Fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon- $\alpha$  in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1997;89:957–964.
- [21] Melamed D, Tiefenbrun N, Yarden A, Kimchi A. Interferons and interleukin-6 suppress the DNA-binding activity of E2F in growth-sensitive hematopoietic cells. *Mol Cell Biol* 1993;13:5255–5265.
- [22] Creasey AA, Bartholomew JC, Merigan TC. Role of G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> arrest in the inhibition of tumor cell growth by interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1471–1475.
- [23] Roos G, Leanderson T, Lundgren E. Interferon-induced cell cycle changes in human hematopoietic cell lines and fresh leukemic cells. *Cancer Res* 1984;44:2358–2362.
- [24] Numa Y, Kawamoto K, Sakai N, Matsumura H. Flow cytometric analysis of antineoplastic effects of interferon- $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  labelled with fluorescein isothiocyanate on cultured brain tumors. *J Neuro-Oncol* 1991;11:225–234.
- [25] Nikolaeva TG, Timofeev IV, Dobrynin IaV. Effect of interferon on cell cycle phases in cultured human tumor cells. *Eksp Onkol* 1984;6:52–55.
- [26] Mandal M, Bandyopadhyay D, Goepfert TM, Kumar R. Interferon induces expression of cyclin-dependent kinase-inhibitors p21<sup>WAF1</sup> and p27<sup>Kip1</sup> that prevent activation of cyclin-dependent kinase by CDK-activating kinase (CAK). *Oncogene* 1998;16:217–225.
- [27] Blatt LM, Davis JM, Klein SB, Taylor MW. The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species, consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:489–499.
- [28] Ozes ON, Reiter Z, Klein S, Blatt LM, Taylor MW. A comparison of interferon-Con1 with natural recombinant interferons-alpha: antiviral, antiproliferative, and natural killer-inducing activities. *J Interferon Res* 1992;12:55–59.
- [29] Klein SB, Blatt LM, Taylor MW. Cell surface binding characteristics correlate with consensus type I interferon enhanced activity. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:1–6.
- [30] Murakami T. Establishment and characterization of human hepatoma cell line (KIM-1). *Acta Hepatol Jpn* 1984;25:532–539.
- [31] Yano H, Kojiro M, Nakashima T. A new human hepatocellular carcinoma cell line (KYN-1) with a transformation to adenocarcinoma. *In Vitro Cell Dev Biol* 1986;22:637–646.
- [32] Yano H, Maruiwa M, Murakami T, Fukuda K, Ito Y, Sugihara S, et al. A new human pleomorphic hepatocellular carcinoma cell line, KYN-2. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:953–966.
- [33] Murakami T, Maruiwa M, Fukuda K, Kojiro M, Tanaka M, Tanikawa K. Characterization of a new human hepatoma cell line (KYN-3) derived from the ascites of the hepatoma patient [Abstract]. *Jpn J Cancer Res* 1988;292. Proceedings of the Japanese Cancer Association.
- [34] Yano H, Iemura A, Fukuda K, Mizoguchi A, Haramaki M, Kojiro M. Establishment of two distinct human hepatocellular carcinoma cell

- lines from a single nodule showing clonal dedifferentiation of cancer cells. *Hepatology* 1993;18:320–327.
- [35] Haramaki M, Yano H, Iemura A, Momosaki S, Ogasawara S, Inoue M, et al. A new human hepatocellular carcinoma cell line (HAK-2) forms various structures in collagen gel matrices. *Hum Cell* 1997;10:183–192.
- [36] Murakami T, Yano H, Maruiwa M, Sugihara S, Kojiro M. Establishment and characterization of a human combined hepatocholangiocarcinoma cell line and its heterologous transplantation in nude mice. *Hepatology* 1987;7:551–556.
- [37] Yano H, Iemura A, Haramaki M, Momosaki S, Ogasawara S, Higaki K, et al. A human combined hepatocellular and cholangiocarcinoma cell line (KMCH-2) that shows the features of hepatocellular carcinoma or cholangiocarcinoma under different growth conditions. *J Hepatol* 1996;24:413–422.
- [38] Dinney CP, Bielenberg DR, Perrotte P, Reich R, Eve BY, Bucana CD, et al. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. *Cancer Res* 1998;58:808–814.
- [39] Hong YK, Chung DS, Joe YA, Yang YJ, Kim KM, Park YS, et al. Efficient inhibition of in vivo human malignant glioma growth and angiogenesis by interferon-beta treatment at early stage of tumor development. *Clin Cancer Res* 2000;6:3354–3360.
- [40] Lai CL, Lau JYN, Wu P, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, et al. Recombinant interferon- $\alpha$  in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993;17:389–394.
- [41] Sachs E, Di Bisceglie AM, Dusheiko GM, Song E, Lyons SF, Schoub BD, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leucocyte interferon: a pilot study. *Br J Cancer* 1985;52:105–109.
- [42] The Gastrointestinal Tumor Study Group. A prospective trial of recombinant human interferon alpha 2B in previously untreated patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990;66:135–139.
- [43] Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, Ayuso C, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54–58.
- [44] Merle P, Barraud L, Lefrançois L, Chevallier M, Guerret S, Maisonnas M, et al. Long-term high-dose interferon- $\alpha$  therapy delays Hepadnavirus-related hepatocarcinogenesis in X/myc transgenic mice. *Oncogene* 2003;22:2762–2771.
- [45] Merle P, Chevallier M, Levy R, Maisonnas M, Terradillos O, Si Ahmed S, et al. Preliminary results of interferon- $\alpha$  therapy on woodchuck hepatitis virus-induced hepatocarcinogenesis: possible benefit in female transgenic mice. *J Hepatol* 2001;34:562–569.
- [46] Alvarez M, Cerliani J, Monti J, Carnovale C, Ronco M, Pisani G, et al. The in vivo apoptotic effect of interferon alfa-2b on rat preneoplastic liver involves bax protein. *Hepatology* 2002;35:824–833.

Reprinted by



ELSEVIER

Contact: Elizabeth Drayton  
 Tel: +44 (0) 1865 843548  
 Fax: +44 (0) 1865 843976  
 Email: [e.drayton@elsevier.com](mailto:e.drayton@elsevier.com)  
<http://intl.elsevierhealth.com/journals>

## 特集II 進行肝癌の予後改善策

# 進行肝癌に対する IFN併用5FU動注化学療法\*

小尾俊太郎\*\* 藤根里抄\*\*  
菅田美保\*\*\* 佐藤新平\*\*\*  
藤島知則\*\*\* 山敷宣代\*\*\*  
近藤祐嗣\*\*\* 谷口博順\*\*\*  
今村 潤\*\*\* 玉木克佳\*\*\*  
増崎亮太\*\*\* 鶴沼直雄\*\*  
寺谷卓馬\*\*\* 椎名秀一朗\*\*\*  
小俣政男\*\*\*

Key Words: HCC (hepatocellular carcinoma), PVI (portal vein invasion), chemotherapy

### はじめに

肝細胞癌の治療は、切除<sup>1)</sup>や局所療法<sup>2)</sup>および肝動脈塞栓術<sup>3)</sup>などの各種治療法の進歩によって、安全かつ効果的なものとなった。しかしながら、門脈腫瘍塞栓とくにVP3以上となると、標準的な治療法がなく、その予後は著しく不良<sup>4)</sup>である。

門脈腫瘍塞栓(VP3, 4)は、肝硬変を伴っている症例がほとんどであること、また肝臓内に多発病変を合併することより、外科切除<sup>1)</sup>、局所療法<sup>2)</sup>、肝動脈塞栓術<sup>3)</sup>や放射線治療<sup>5)</sup>が適応とならず、唯一化学療法のみが適応<sup>6)7)</sup>となる症例が多い。

従来、肝細胞癌は化学療法が奏功しにくいと考えられ、また慢性肝炎や肝硬変を母地として発生することから、化学療法は積極的に行われてこなかった。しかし、最近の知見で奏功する症例が少なからずあることが判明<sup>8)~10)</sup>し、この領域にBreak Throughが起こったといえる。本稿ではVP3, 4を伴う進行肝細胞癌116例に対するIFN併用5FU動注化学療法の結果と解析を述べる。

### IFN併用5FU動注化学療法の経緯

1988年Wadlerら<sup>9)</sup>がcolon cancerではじめて報告して以来、肝細胞癌では1993年にPattら<sup>10)</sup>が初めて報告し、1998年Urabeら<sup>11)</sup>IFN+5FU+CDDP+MTX+Leucovorinで、2001年Sakonら<sup>12)</sup>がIFN+5FU+CDDP+LeucovorinとIFN+5FUにてその有効性を報告した。

### 対 象

#### 1. 腫瘍因子

ほかに有効な標準的な治療のない進行肝細胞癌を対象とした。すなわち一次分枝もしくは本幹に門脈腫瘍浸潤(VP3 or 4)があり、かつ肝内二区域以上に腫瘍が多発した状態の患者群を対象とした。当初遠隔転移のある症例にも行っていたが、肝動脈から投与(肝動注)では肝内の腫瘍に効果があっても、肝外の腫瘍には効果を認めなかった。このため本研究の途中から遠隔転移のある症例は動注の適応外としている。

#### 2. 肝機能因子

コントロール不可能な腹水・浮腫のある症例は除外した。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>13)</sup>によるPerformance Status 0-1総ビリル

\* FAIT (FU arterial infusion and interferon therapy) for advanced HCC.

\*\* Shuntaro OBI, M.D., Risa TOUNE, M.D. & Tadao UNUMA, M.D.: 杏雲堂病院肝臓科(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-8); Department of Hepatology, Kyoundo Hospital, Tokyo 101-0062, JAPAN

\*\*\* Miho KANDA, M.D., Shinpei SATO, M.D., Tomonori FUJISHIMA, M.D., Noriyo YAMASHIKI, M.D., Yuji KONDO, M.D., Hirosumi TANIGUCHI, M.D., Jun IMAMURA, M.D., Katsuyoshi TAMAKI, M.D., Ryota MASUZAKI, M.D., Takuma TERATANI, M.D., Shuichiro SHIINA, M.D. & Masao OMATA, M.D.: 東京大学医学部消化器内科

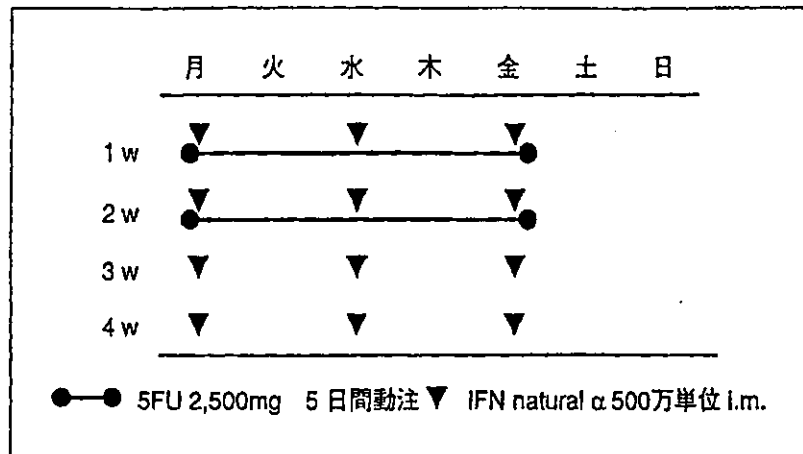


図1 プロトコール

ビン4以下, クレアチニン1.5以下, 白血球数3,000以上, 血小板数4万以上, さらに適切な動注カテーテル留置ができた症例を対象とした。

#### 動注カテーテルの植え込み

動注化学療法の成功を左右する一つの条件は、カテーテルの留置である。肝全体に薬液が分布するように留置しないと、当然効果が期待できないばかりではなく、消化管潰瘍など副作用もひき起こす危険がある。また経過中カテーテルの逸脱も考えられるため、各クール開始前には造影にて、薬液分布状態を確認している。

当初投げ込み法を用いていたが、カテーテルの逸脱や位置のずれ、胆管への穿孔迷入があったため、現在ではGDAコイル法<sup>12)</sup>を用いて留置している。この際、右胃動脈、胃十二指腸動脈はコイル塞栓している。また、肝動脈の破格がある場合には肝動脈の一本化を行っている。留置経路は、頸動脈をカテーテルが横切るルートをとると脳梗塞の危険があるため、大腿動脈からアプローチしている。またできるだけ侵襲を少なくするため開創の不要な直接穿刺法を選択している。ポートの植え込み後の閉創は、マットレス縫合にして縫合不全や創感染の予防をしている。

#### プロトコール

Informed consentを得た後、治療を開始した。左近ら<sup>7)</sup>の提唱したプロトコールに準じて、4週間(28日)を1クールとした。前半の2週間と後半の2週間に分けた。前半の2週間は5FU(協和

発酵, 東京)の持続投与とインターフェロン(IFN)の併用、後半の2週間はIFN単独とした。5FUは携帯型持続注入ポンプ(シユアフューザー(ニプロ, 東京))を用いて、500mg/dayで5日間かけて持続動注した(つまり5投2休)。IFNは、天然型のIFN-α(OIF<sup>®</sup>(大塚製薬, 東京))500万単位を週3回筋肉注射した(図1)。

#### 効果判定

治療開始前に、ECOG performance status<sup>11)</sup>を含めて全身状態を評価した。治療開始前1週間以内の血液検査と治療開始前1か月以内のDynamic CTによって、治療前の評価を行った。各クール前に全身状態、および血液検査を行い、その都度適応について評価した。また各クール終了時にDynamic CTもしくは血管造影検査を行い治療の効果判定をその都度行った。治療効果判定はECOGクライテリア<sup>13)</sup>に基づいて行った。原則としてPDとなった段階で治療は打ち切った。PD以外は治療を繰り返し、3クール行ったところで、最終効果判定を行った。

副作用がECOG classification<sup>14)</sup>のレベル3以上になった場合治療を中止した。ただし慢性肝炎・肝硬変を併発しているため血小板、白血球、総ビリルビン、トランスアミナーゼはこの基準から除外した。また発熱はIFN注射によるものと判断しこの基準から除外した。

#### 統計解析

Primary objectは生存とした。生存率はKaplan-

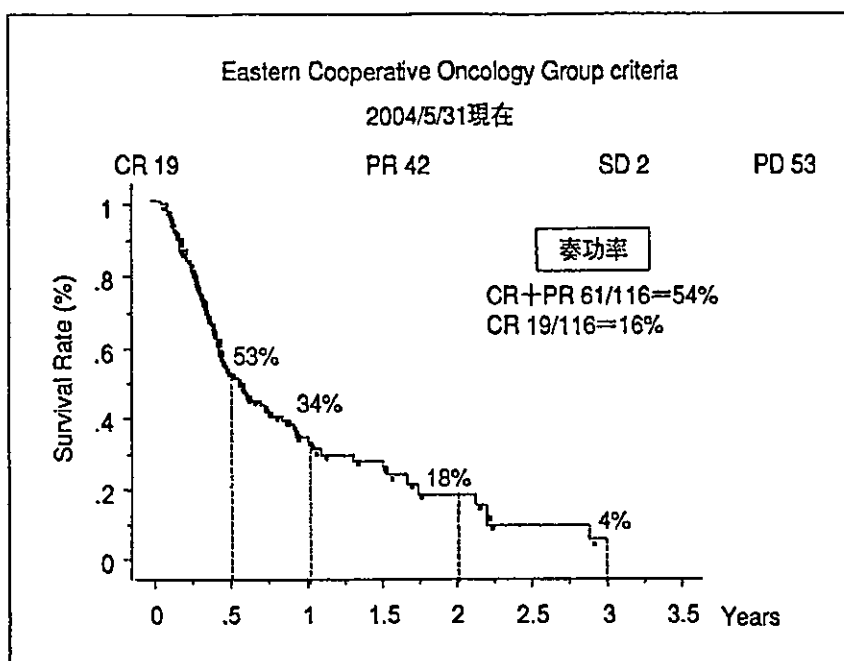


図2 治療効果(n=116)

Meier法で算出し、Log-rankテストによって統計解析を行った。病期進行度、肝機能をマッチさせたHistorical control群を対象として生存率の比較検討を行った。また生存に寄与する因子をCox比例ハザードモデルにて解析した。

Second objectは奏功とした。奏功に寄与する因子をlogistic回帰モデルにて解析を行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

IFN+5FUを施行した症例は116例(男性95例：女性21例)であった。平均年齢は64歳(39~79歳)、背景肝のウイルスはB型慢性肝炎20%(23/116例)、C型慢性肝炎77%(77/116例)、B,C型慢性肝炎1%(1/116例)、非B非C型慢性肝炎13%(15/116例)であった。

動注化学療法施行前の臨床像を以下に示す[中央値(レンジ)]。血小板数 $11.8(3.9-49.1) \times 10^4/\mu\text{l}$ 、総ビリルビン $1.0(0.2-7.6)\text{mg/dl}$ 、アルブミン $3.3(2.1-4.5)\text{mg/dl}$ 、GOT $55(21-407)\text{IU/l}$ 、GPT $51(12-816)\text{IU/l}$ 、プロトロンビン $81(51-125)\%$ 、AFP $970(2-619768)\text{ng/ml}$ 、AFP-L3 $41(0.5-87.8)\%$ 、DCP $1,585(10-414,500)\text{mAU/ml}$ 、腫瘍径 $8(2-15)\text{cm}$ 、Massive/Nodular $61/55$ 、VP3/4 $88/28$ であった。

### 2. 生存率

n=116例全体の生存率を図2に示した。6か月生存率は53%、1年生存率は34%、2年生存率は18%であった。病期をマッチさせたHistorical control群(IFN+5FU導入前の患者群より抽出)42例の生存率は6か月40%、1年15%、2年5%であった。IFN+5FU群は、Historical control群と比較して有意に( $p < 0.01$ )予後を改善した。

### 3. 生存予測因子

生存に対する多変量解析では腹水の有無と総ビリルビン $>2.0$ が有意因子となった。腹水があった症例は全体の12%(14/116例)、総ビリルビン $>2.0$ であった症例は全体の10%(12/116例)であった。これらの症例は6か月生存率がわずかに22%、1年生存率は6%であった。つまり、これらの症例にIFN+5FUを行っても予後の改善は期待できない(図3)。

### 4. 副作用

約90%の患者に発熱を認めた。これは初回IFN投与後に発現して、多くは自然消退した。その後のIFN後はほとんど認めなかった。またGOTの上昇、白血球減少、血小板数減少を60~80%の患者に認めたが臨床上問題となる症例は認めなかった。G-CSF製剤は一例も使用していない。肝硬変による汎血球減少があり、クライテリア上

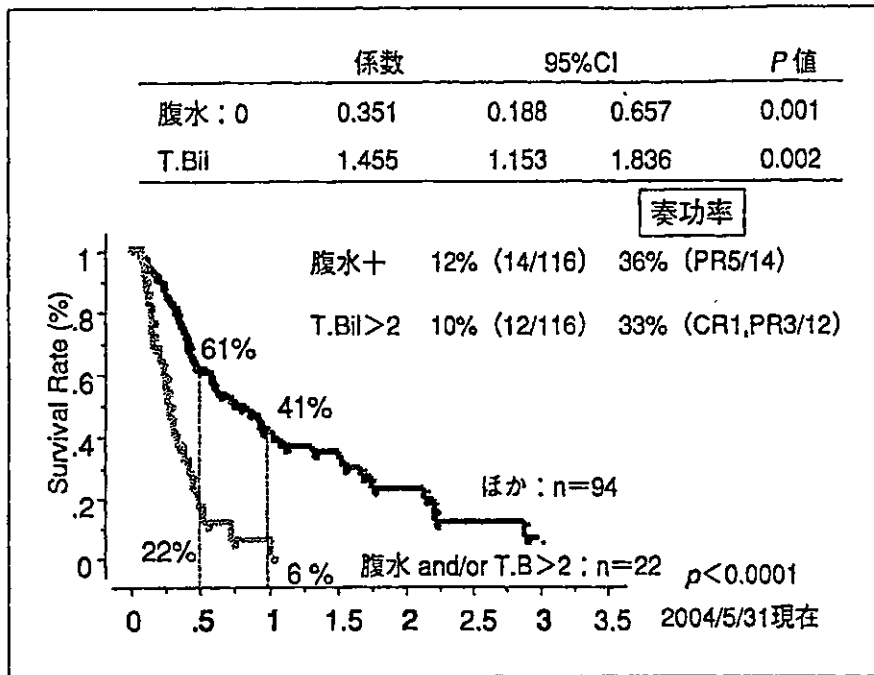


図3 生存に対する多変量解析

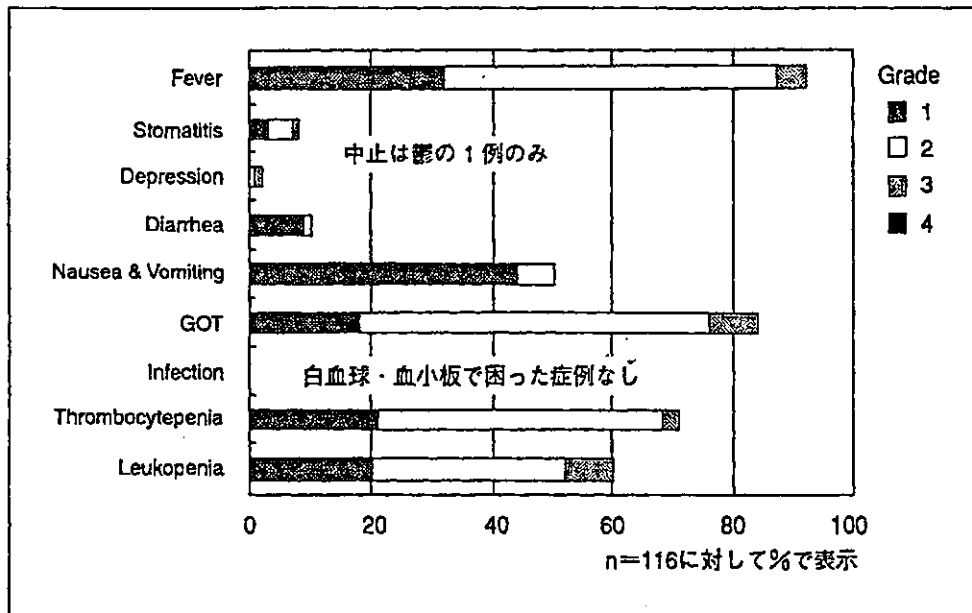


図4 副作用

の問題であることが大多数であった。嘔気・嘔吐を約50%の患者に認めたが、その大部分はグレード1であった。頻度は10%以下と少ないが、口内炎はグレード3が1名、鬱はグレード3が1名あり鬱の1例は治療を中止した(図4)。

#### 5. 効果

116例全体の最終治療効果判定はCR19例, PR42例, SD 2例, PD 53例であった。CR+PRを奏功

とすると奏功率は54% (61/116例), CR率は16% (19/116例)であった(図2)。

#### 6. 効果予測因子

効果予測因子に対しての多変量解析では血小板数<14万が有意因子となって残った。血小板14万以下は全体の62% (72/116例)であったが、これらの奏功率は、65%, CR率は21%に対して血小板数>14万は全体の38% (44/116例)である

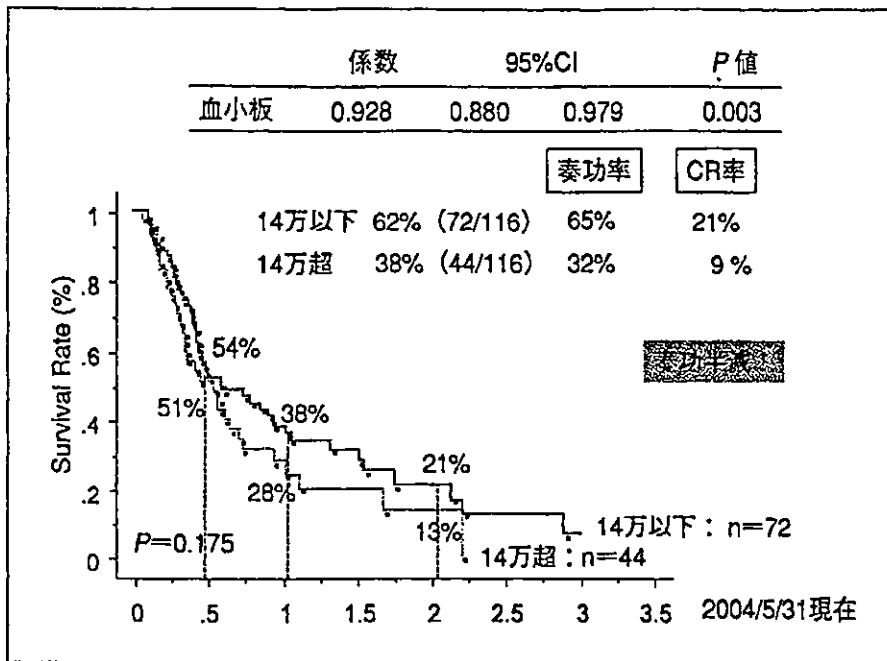


図5 奏功に対する多変量解析

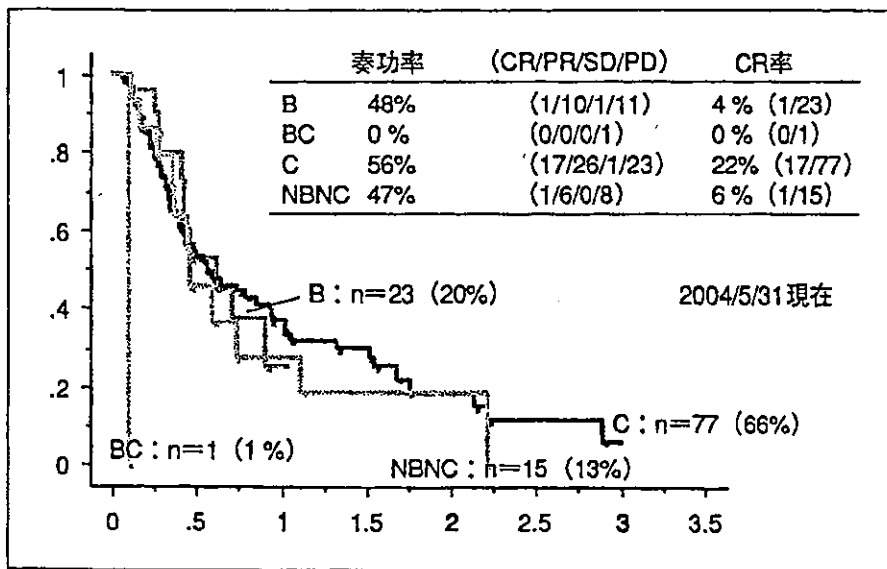


図6 ウイルス別奏功率・生存率

がその奏功率は32%、CR率は9%であり血小板数<14万以下の半数以下の奏功率となった(図5)。

またウイルス別の検討では、生存率に差は認めないものの奏功率ではC型56%に対してB型NBNC型では47%、CR率にいたっては、C型22%に対してB型、NBNC型では5%前後であった(図6)。

7. 早期効果予測

腫瘍マーカーの推移は治療効果を鋭敏に示す

ことができる。治療開始前と治療開始後2週間目の腫瘍マーカーを比較したところ、AFP、DCPともに感度90%、特異度80%で予測が可能であった(図7)。つまり治療開始後わずか2週間にて治療効果予測が安全・簡便・安価にある程度正確に予測可能である。

考 察

116例のphase II studyでは奏功率54%、6か月

| AFP > 20 n=97/116 (陽性率84%) |                     |    |    | DCP > 40 n=91/116 (陽性率78%) |    |    |    |
|----------------------------|---------------------|----|----|----------------------------|----|----|----|
| 奏功                         | +                   | -  |    | 奏功                         | +  | -  |    |
| AFP ↓                      | 45                  | 10 | 55 | DCP ↓                      | 42 | 10 | 52 |
| AFP ↑                      | 7                   | 35 | 42 | DCP ↑                      | 6  | 33 | 39 |
|                            | 52                  | 45 | 97 |                            | 48 | 43 | 91 |
|                            | 感度 87%      特異度 78% |    |    | 感度 88%      特異度 77%        |    |    |    |

図7 Early(治療後14日)Biochemical Response  
 治療前後の腫瘍マーカー(陽性率約8割)の推移で、感度90%、特異度80%で効果予測可能。

生存率53%、1年生存率34%であった。予後がきわめて不良な門脈浸潤を伴う肝細胞癌の予後を飛躍的に改善させた。IFNの抗腫瘍効果については、いくつかの報告がある。まず直接作用として、細胞障害<sup>13)</sup>や癌抗原の発現上昇<sup>14)</sup>また間接作用として、NK細胞の活性化<sup>15)</sup>やマクロファージの活性化<sup>16)</sup> T細胞の活性化<sup>17)</sup>が報告されている。さらにIFNと5FUの併用については、アポトーシスの増強作用<sup>18)</sup>やFdUMP細胞濃度の上昇<sup>19)</sup>やTS阻害率の上昇<sup>20)</sup>などが報告されている。しかし当科における116例のphase II studyでは奏成功率53%であり、理論的な結果が得られない症例が約半数を占めるのが現状であり、さらなる解明が望まれる。予後予測の点で、臨床体験上、IFN+5FU療法開始前後の腫瘍マーカーの推移で少なくともPDとなる症例は開始後2週間で振り分けることができる。

まとめ

IFN+5FU動注化学療法は、門脈浸潤(VP3,4)を伴う進行肝細胞癌の予後を著明に改善させた。とくに治療前後(14日間)の腫瘍マーカーを比較することによって予後の予測がある程度可能であった。しかし治療前に腹水のある症例や総ビリルビン値>2.0の症例では、予後の改善は期待できない。また血小板数<14万以下の症例で奏成功率が高く、ウイルス別ではC型の症例で奏成功率が高い傾向があった。今後さらなる解析を進

め、効率よく安全に治療できるように改善し、一人でも多くの患者を助けたいと考えている。

文献

- 1) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 346-50.
- 2) Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma; result in 146 patients. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 1023-8.
- 3) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Angiography of small hepatocellular carcinomas: analysis of 105 resected tumors. *Am J Roentgenol* 1986; 147: 525-9.
- 4) Koike Y, Shiratori Y, Sato Shinpei, et al. Des-γ-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 561-9.
- 5) Chen SC, Lian SL, Chang WY. The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 Suppl: 124-7.
- 6) 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* 2002; 95: 588-95.



- 7) 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* 2002 ; 94 : 435-42.
- 8) 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* 1998 ; 55 : 39-47.
- 9) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al. Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon : An active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1769-75.
- 10) 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* 1993 ; 72 : 2574-82.
- 11) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 ; 5 : 649-55.
- 12) Irie T. Intraarterial chemotherapy of liver metastasis : implantation of microcatheter-port system with use of modified fixed catheter tip technique. *J Vasc Interv Radiol* 2001 ; 12 : 1215-8.
- 13) Kimchi A. Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 1992 ; 50 : 1-9.
- 14) Guadagni F, Schlom J, Johnston WW, et al. Selective interferon-induced enhancement of tumor-associated antigens on a spectrum of freshly isolated human adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81 : 502-12.
- 15) Ortaldo JR, Mantovani A, Hobbs D, et al. Effects of several species of human leukocyte interferon on cytotoxic activity of NK cells and monocytes. *Int J Cancer* 1983 ; 31 : 285-9.
- 16) Uno K, Shimizu S, Ido M, et al. Direct and indirect effects of interferon on *in vivo* murine tumor cell growth. *Cancer Res* 1985 ; 45 : 1320-7.
- 17) Brinkmann V, Geiger T, Alkan S, et al. Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 1655-63.
- 18) 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* 1992 ; 182 : 1232-9.
- 19) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X, et al. Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 clon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1997 ; 3 : 1317-22.
- 20) Wadler S, Schwartz EL. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies : a review. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 3473-86.

\* \* \*

0-31 ラジオ波治療による肝機能悪化の予想—  
CT volumetry を用いた Prospective Study—

小池 幸宏<sup>1</sup>、国又 肇<sup>2</sup>、近藤 祐嗣<sup>3</sup>、外川 修<sup>3</sup>、瀬戸 元子<sup>3</sup>、井野辺 恵<sup>1</sup>、杉本 貴文<sup>1</sup>、阿江 太佳子<sup>1</sup>、椎名 秀一朗<sup>3</sup>、小俣 政男<sup>3</sup>、川瀬 建夫<sup>1</sup>

関東中央病院消化器内科<sup>1</sup>、関東中央病院<sup>2</sup>、東京大学<sup>3</sup>

【目的】ラジオ波焼灼療法(RFA)の普及により、より大きな肝癌(HCC)に対する焼灼が可能となってきたが、局所治療の本来の利点である肝機能温存という視点がややもすると見失われがちである。当院ではHCCに対するRFAの非癌部焼灼容量及び治療前後の残肝容量と、肝機能推移に関する prospective study が進行中であり、その中間報告を行いたい。

【方法】02年1月から03年8月までに関東中央病院でHCCに対してRFAが施行された164症例中、重複症例74例、姑息的治療が行われた14例、術前にTAEが施行された8例、術後のCT未施行の3症例を除く65症例を対象にした。これらの症例をChild Pugh(CP)scoreにてCP A 50症例と、CP B/C 15症例に層別化し、RFA前後の非癌部肝容量、非癌部焼灼率をCT volumetryにより求めた。また、RFA前、後3ヶ月のCP scoreを計算した。術後3ヶ月以内の死亡、CP stageの悪化、CP score 2点以上の上昇を肝機能悪化と定義し、肝容量及び焼灼率と肝機能悪化の関連をChi-square testにて評価した。

【成績】術前肝容量及び焼灼率はCP A群、CP B/C群でそれぞれ1076±256ml vs 897±194ml、1.7±1.6% vs 2.3±1.4%であった。術後3ヶ月目までにCP A群で6例、CP B群では4例に肝機能の悪化が起こった。CP A群では術前肝容量1000ml未満の症例で肝機能低下が起こりやすい傾向(P=0.09)があったが、焼灼率では差は認められなかった。CP B/C群では術前低肝容量(900ml未満、P=0.12)及び焼灼率が2%を超える(P=0.21)症例で肝機能悪化が起こる傾向が見られた。

【結論】術前の非癌部肝容量が小さい症例では術後肝機能悪化の危険性が高く、特にCP B/C症例では焼灼率の増加により肝機能悪化が起こる傾向が認められた。B/C症例の肝容量を900mlと仮定すると、3cmを超える病変に対して0.5cmの safety marginにて焼灼を行うことで焼灼率が2%を超えるため、肝機能低下の危険性が大きくなる。B/C症例における大型肝癌のRFAに際しては肝機能低下に対するよりいっそうの注意が必要である。

0-32 門脈浸潤(VP3、VP4)を伴う進行肝細胞癌に対するIFN併用5FU動注化学療法の有効性101例の経験

小尾 俊太郎<sup>1</sup>、椎名 秀一朗<sup>2</sup>、小俣 政男<sup>2</sup>

杏雲堂病院肝臓科<sup>1</sup>、東京大学医学部消化器内科<sup>2</sup>

【背景】門脈浸潤を伴う肝細胞癌の予後は極めて不良である。当科における検討ではVP4で対症療法の場合、50%生存は6ヶ月、1年生存率は0%であった(小池ら肝臓39巻1998)。IFN併用5FU療法は、Wadlerら(Clin Res 1988; 36)によってColon cancer cell lineで有効性が報告されて以来、Pattら(Cancer 1993; 72)によって肝細胞癌での有効性が初めて報告され、左近ら(Cancer 2001; 94)によって8例のpilot studyが報告された。

【目的】門脈浸潤(VP3、VP4)を伴う進行肝細胞癌症例に対するIFN併用5FU動注化学療法の成績を、100例を越す症例で検討することを目的とした。また進行度をmatchさせた、42例のhistorical control群と予後を比較した。

【方法】門脈浸潤を伴う進行肝細胞癌101例を対象とした。プロトコールは4週間を1クールとして、IFN(natural alpha 5M)を週3回4週間筋注した。5FU(500mg/body)は、最初の2週間のみ5投2休でリザーバーより動注した。PD以外は繰り返し治療した。治療効果判定はEastern Cooperative Oncology Group Criteria(Am J Clin Oncol 1982; 5)に従った。PRの残存病変やCR後の経過観察中に再発した病変には、RFAやTAEにて積極的に治療した。またPDとなった症例でも肝機能が許す限りRegimenを変更し積極的に治療した。これらの症例と、進行度をmatchさせた42例のcontrol群を比較した。

【成績】平均1.5(1-6)クール施行した。CR 15/101例(15%)。奏功率はCR+PR/全例とすると48/101例48%であった。副作用は嘔気と食欲不振が最も多かったが、いずれもコントロール可能であった。重篤な副作用は認めなかった。CR15例のうち1例は1年間の経過観察で再発無く生体肝移植を行った。またCR後の経過観察中7/15例で再発した。3/7例はRFA、2/7例はTAEを施行、2/7例は遠隔転移で死亡した。IFN+5FUを施行した全体101例の生存率をControl群と比較すると、6ヶ月生存率は52% vs 33%、1年生存率は37% vs 19%であり飛躍的に改善した(p=0.001)。

【結論】IFN併用動注化学療法と追加治療によって、進行肝細胞癌の予後を飛躍的に改善させることができた。

## 阪大病院におけるTAEの現況

大阪大学大学院医学系研究科 医用制御工学講座画像応用治療分野

大須賀慶悟, 村上卓道, 友田 要, 金 東石, 堀 雅敏, 中田早紀, 三上恒治,  
東原大樹, 桑原雅知, 大西裕満, 安部久志, Azzam Khankan, 中村仁信

### 【はじめに】

大阪大学医学部附属病院(以下, 当院)における肝細胞癌(HCC)に対するTAEの現況について述べる。当院では, 消化器内科・消化器外科・放射線科が, 2週間毎にカンファレンスを行い, 各症例毎に肝切除・経皮的アブレーション・肝動脈塞栓療法(TAE)・動注化学療法など治療方針を検討し, 患者へのインフォームド・コンセントにより最終決定している。当院では, DDW-Japan 2003で提唱された4つの推奨指針, すなわち, ①リピオドールと抗癌剤の混合物を注入後, ゼラチン・スポンジ細片で塞栓するのが抗腫瘍効果の点から望ましい, ②単発・多発を問わず亜区域・区域動脈レベルから塞栓を行うことが抗腫瘍効果向上と合併症軽減の点から推奨される, ③動脈血流に乏しい肝細胞癌にはTACEを行うべきではない, ④小肝癌のTAE後の局所再発率は高率なので手術や経皮的局所療法で全腫瘍が治療可能な場合は第一選択とはならない, に沿ってTAEを実践している<sup>1)</sup>。従って, TAEの適応は, ①多血性HCC, ②根治的手術やアブレーションの適応がない, ③肝機能が保たれる(Child分類A・B), そして④門脈高度浸潤(Vp3/4)を認めないことである。原則として, TAEは単回治療とし, 再発・残存など必要時に繰り返す。その他, 5cm以上の大型HCCに対する手術待機中の術前TAEや, 3cm前後のHCCにおけるアブレーション前のTAEなども行う場合がある。

以下, 当院におけるTAEの方法, 最近の集計結果, および成績について概説する。

### 【TAEの方法】

可能な限りangio-CT装置によるCT during arteriography (CTAP) およびCT hepatic arteriography (CTHA)により, 門脈血流, 腫瘍の局在・血行動態, 肝内転移などを評価している。抗癌剤は, 塩酸エピルピシン10mgに対してリピオドール1~1.2mlの割合で混合したwater-in-oil状態の懸濁液を用い, 懸濁液の量は腫瘍径や血流多寡により調節している。抗腫瘍効果の点では, 懸濁液が腫瘍内および周囲門脈枝に強く貯留することが望ましいが, 非癌部肝実質への影響も考慮した加減が必要である。塞栓物質は, ゼラチン・スポンジ細片(約1mm)を造影剤に浸した浮遊液を用いている。小型・少数個のHCCでは, 個々の病変に対してマイクロカテーテルを用いて区域・亜区域レベルでの選択的TAEを行い, 一方, 大型・多発HCCでは, 片葉毎に分割してTAEを行ったり, 過量の抗癌剤・リピオドールを避

けるため, ゼラチン・スポンジ細片や独自の高吸水性ポリマーなど塞栓物質単独によるTAEを考慮している<sup>2)</sup>。

### 【最近の集計】

Fig.1に当院過去3年間(2001~2003年)のHCC治療の内訳(n=1269)を示す。TAEが約43%と最多を占めており, そのうち93%がリピオドール・抗癌剤懸濁液を用いたTAE(Lp-TAE)であった。即ちLp-TAEは切除不能あるいは再発HCC治療における中心的な役割を果たしている。

特に2003年TAE施行204例の内訳を詳しく見る。宿主因子として, 男性157例・女性47例, 年齢36~84歳(平均67歳)で, 肝予備能はChild分類A 146例(72%)・B 57例(27%)・C 1例(1%)と良好例が多数を占めた。背景肝疾患は, HCV陽性145例(71%)・HBV陽性36例(18%)・両者陽性3例(1%)・両者陰性18例(9%)・自己免疫性2例(1%)であった。また初発52例(25%)・再発152例(75%)と再発例が多数を占め, そのうち切除後再発が39例(19%)であった。腫瘍因子として, T因子は, T1 26例(13%)・T2 95例(46%)・T3 75例(37%)・T4 8例(4%)で, T2あるいはT3が8割以上を占めた。Vp因子は, Vp0 193例(96%), Vp1 3例(1%), Vp2 4例(2%) Vp3/4 4例(2%)で, 概ね門脈浸潤例は除外されている。IM因子は, IM0 59例(29%)・IMs 4例(2%)・IM1 21例(10%)・IM2 44例(22%)・IM3 76例(37%)で, IM3のいわゆる両葉多発HCCが4割弱を占める一方, 腫瘍個数は, 1個58例(28%)・2個39例(19%)・3個22例(11%)・4個10例(5%)・5個4例(2%)・6個以上71例(35%)で, 3個以下の少数個例も6割近くを占めている。

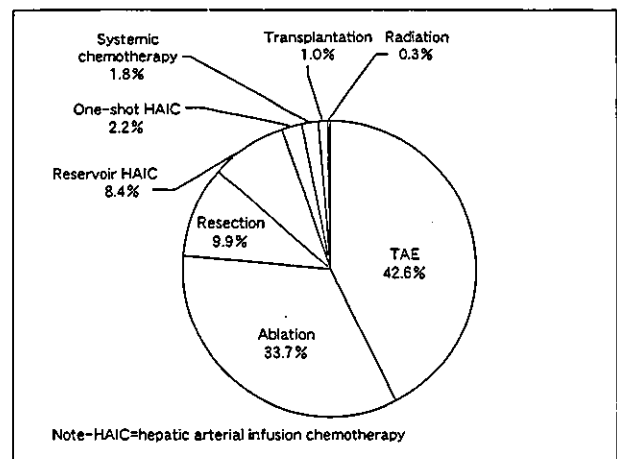


Fig.1 Treatments of HCC in Osaka University Hospital (n = 1269, 2001-2003)

主腫瘍径は、2cm以下96例(47%)・3cm以下44例(21%)・5cm以下44例(21%)・10cm以下17例(8%)・10cm超6例(3%)で、3cm以下の小型例が7割弱、あるいは5cm以下の小型+中型例でほぼ9割を占めている。

TAEの選択性は、片葉71例(34%)、区域53例(25%)、亜区域以下82例(40%)で、より選択的なTAEをする傾向が強く、全肝TAEは施行されていない。また3例(1%)で右下横隔動脈からの肝外供血路のTAEが行われた。Table 1にLp-TAE 193例(95%)における主腫瘍径別の塩酸エピルビシンおよびリピオドールの平均使用量を示す。腫瘍径が大きいほど、両者とも使用量は増える傾向を認めるが、5~10cm以上の大型HCCにおいても塩酸エピルビシン40mg以下、リピオドール5~7ml程度に留まっている。また全体の平均使用量は、塩酸エピルビシン28.6mg、リピオドール3.54mlであり、TAE1回当たりとしては適量範囲と思われる。

### 【生存率】

Table 2に本邦の代表的な報告と自検例における生存率を示す<sup>1)~6)</sup>。1994~2000年の間に初期治療としてTAEを施行した5cm以下2個以下(Child分類Cを除く)の症例(n=93)において、生存率は1年100%、3年79%、5年53%であり、Child分類別では、Child Aで1年100%、3年84%、5年58%、Child Bで1年100%、3年73%、5年46%と比較的良好な結果を認めた。適切な患者選択によりTAEでも肝切除に匹敵する成績が得られる可能性を示唆している。

### 【まとめ】

当院におけるTAEの現況を概説した。特徴として、①TAEの9割以上で、Lp-TAEを施行していること、②対象として小~中型・少数個のHCCが比較的多いこと、③方法として、区域・亜区域レベルの選択的Lp-TAEが主体であること、④適量の抗癌剤・リピオドール量を使用し、巨大例での過量投与は避けていること、などが挙

げられる。TAE後も、早期再発検出により高度進行状態への移行を回避することが肝心である。今後、ラジオ波凝固術に代表されるアブレーションの増加が予想されるが、TAE併用による局所制御の向上も期待される。従ってTAEの適応については、関連各科との継続的な症例検討が有意義であり、適切な治療選択や組合せによる集学的なHCC治療成績の向上が望まれる。

### ●文献

- 1) 村上卓道：局所療法—Radiological Intervention(肝動脈塞栓療法)、コンセンサス2004 肝疾患 治療、各務伸一監修、アークメディア、東京、2004、p182-192。
- 2) Osuga K, Khankan AA, Hori S, et al: Transarterial embolization for large hepatocellular carcinoma with use of superabsorbent polymer microspheres: initial experience. J Vasc Interv Radiol 13: 929-934, 2002.
- 3) Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al: Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. Cancer Chemother Pharmacol. 1994; 33 Suppl: S60-S68.
- 4) Matui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al: Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993; 188: 79-83.
- 5) Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, et al: Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. AJR Am J Roentgenol 176: 681-688, 2001.
- 6) 日本肝癌研究会. 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000~2001).

Table 1 Mean doses of epirubicin and Lipiodol by maximum tumor size (n = 193, 2003)

|                 | < 2 cm<br>(n = 93) | < 3 cm<br>(n = 42) | < 5 cm<br>(n = 39) | < 10 cm<br>(n = 17) | 10 cm <<br>(n = 2) | Overall<br>(n = 193) |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| epirubicin (mg) | 25.3               | 27.6               | 34.0               | 36.5                | 40.0               | 28.6                 |
| Lipiodol (ml)   | 2.97               | 3.38               | 4.38               | 4.63                | 7.30               | 3.54                 |

Table 2 Survival rates after TAE in Japanese studies

| Authors  | N      | Indications            | Survival rates (%) |    |    |
|--|--------|------------------------|--------------------|----|----|
|  |        |                        | 1y                 | 3y | 5y |
| Nishimine, Nara, 1992 <sup>3)</sup>                    | 98     | mean size 3.8cm, IM0~1 | 89                 | 59 | 30 |
| Matsui, Kanazawa, 1994 <sup>4)</sup>                   | 82     | size ≤ 4cm, n ≤ 2      | 100                | 78 | 53 |
| Takayasu, Tokyo, 2001 <sup>5)</sup>                    | 54     | size ≤ 5cm, n ≤ 2      | 93                 | 77 | NA |
| Osaka University Hospital<br>(1994~2000) <sup>1)</sup> | 93     | size ≤ 5cm, n ≤ 2      | 100                | 79 | 53 |
|  |        | Child A                | 100                | 84 | 58 |
|  |        | Child B                | 100                | 73 | 46 |
| LCSGJ (1990~2001) <sup>6)</sup>                        | 22,910 |                        | 77                 | 43 | 24 |

Note- LCSGJ = Liver Cancer Study Group of Japan; IM = intrahepatic metastasis

## 動注

大須賀慶悟\*<sup>1</sup> 村上卓道\*<sup>1</sup> 中田早紀\*<sup>1</sup> 友田要\*<sup>1</sup> 永野浩昭\*<sup>2</sup>  
門田守人\*<sup>2</sup> 中村仁信\*<sup>2</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(13):2114-2117, December, 2004]

Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy (HAIC): Keigo Osuga\*<sup>1</sup>, Takamichi Murakami\*<sup>1</sup>, Saki Nakata\*<sup>1</sup>, Kaname Tomoda\*<sup>1</sup>, Hiroaki Nagano\*<sup>1</sup>, Morito Monden\*<sup>2</sup> and Hironobu Nakamura\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Radiology, \*<sup>2</sup>Dept. of Surgical and Clinical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine)

## Summary

Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) has been often selected as a therapeutic option for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with intrahepatic metastases or portal vein thrombosis, which is not eligible for hepatic resection, tumor ablation, or embolization. Among various regimens, HAIC, consisting of 5-fluorouracil (5-FU) in combination with either low-doses of cisplatin (CDDP) or interferon- $\alpha$  has been reported to improve the response rates for advanced HCC. As both regimens require the use of an implanted port-catheter system, maintaining the patency of hepatic arteries is an important factor for the intrahepatic drug distribution and the efficacy of HAIC. Recently, a new product, CDDP powder has been also developed for intraarterial use, which adds a new option to HAIC. However, the long-term outcome or the survival benefit remains unclear with HAIC, and it may be significantly affected by liver function and cirrhosis. None of the regimens have been proved to be the standard for HAIC, and prospective multi-center clinical studies with standardized protocol are needed in the future. Key words: Hepatocellular carcinoma, Hepatic arterial infusion chemotherapy, Address request for reprints to: Dr. Takamichi Murakami, Dept. of Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

要旨 肝内多発や門脈浸潤を伴うような進行肝細胞癌においては、手術・PEIT・ラジオ波凝固療法・TAEなど既存の局所療法では奏効が期待できないため、しばしば動注化学療法が選択される。動注化学療法は、様々なレジメの工夫により奏効率の向上が図られてきたが、5-FUをkey drugとしたlow-dose FP療法やIFN併用療法など多剤併用の持続動注による高い奏効率が現在注目されている。いずれも皮下埋込式のリザーバーの使用を前提としており、良好な効果を得るには肝内薬剤分布や血管開存性も重要な要件である。最近、新たにone-shot動注用CDDP製剤も登場し、動注化学療法の選択肢がさらに広がっていくものと思われる。しかし、動注化学療法の長期成績については併存する肝硬変の関与も大きく、いまだ延命効果への寄与に関する客観的データは示されていない。いずれのレジメも標準的治療と評価される段階には至っておらず、今後は厳密なプロトコルによる大規模な臨床試験による評価が必要である。

## はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は、近年の画像診断や腫瘍マーカーによるスクリーニングの進歩により早期発見・早期治療が可能となってきた。しかし、腫瘍進行度や肝予備能により肝切除や肝移植など手術が選択される症例は約30%にとどまり、その一方、治療後

の肝内再発率は約30%と高い<sup>1)</sup>。切除不能例や再発例では、TAE・PEIT・ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) など経皮的治療が反復され、特に少数個・小型HCCでは良好な治療効果が得られる。しかし、びまん性多発・門脈浸潤など高度進行状態に移行し、これら既存の治療法の継続が困難になると治療選択は化学療法が主体となる場合が多い。そもそもHCCは抗癌剤低

\*<sup>2</sup> 大阪大学大学院医学系研究科・病態制御外科

別刷請求先: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 \*<sup>1</sup> 大阪大学大学院医学系研究科・医用制御工学講座画像応用治療分野 (放射線医学)

村上卓道

0385-0684/04/¥500/論文/JCLS

表1 HCCに対する動注化学療法の主な成績

| 薬剤               | 報告者(年)       | 症例数 | 奏効率 | 備考     |
|------------------|--------------|-----|-----|--------|
| 単剤               |              |     |     |        |
| DDP-H (動注用 CDDP) | 後期II相試験      | 80  | 34% |        |
| CDDP             | Carr (2002)  | 26  | 42% |        |
| EPI              | 永末 (1986)    | 53  | 15% |        |
| SMANCS           | 田口 (1991)    | 167 | 36% |        |
| 多剤併用             |              |     |     |        |
| 5-FU/CDDP        | 永松 (2001)    | 45  | 53% |        |
| 5-FU/CDDP        | Ando (2002)  | 48  | 48% | Vp 2~4 |
| 5-FU/CDDP/ADM    | 太田 (2003)    | 9   | 44% | Vp 2~4 |
| 5-FU/IFN         | Sakon (2000) | 8   | 63% | Vp 3~4 |
| 5-FU/IFN         | 永野 (2003)    | 40  | 48% | Vp 3~4 |

ADM: doxorubicin, EPI: epirubicin, CDDP: cisplatin

感受性で、肝硬変合併による肝障害の問題も無視できず、少なくとも全身化学療法の果たす役割は低いと考えられる。その反面、HCCは進行期でも比較的肝内に病変がとどまることから、高い局所濃度が得られる肝動注による予後改善に期待がもたれ、種々のレジメが模索されているが、投与量や投与方法について一定の見解はない。本稿では、本邦において最近注目されている動注薬剤やレジメの動向について述べる。

## I. 投薬方法

進行期に多い中・低分化型HCCは、通常肝動脈に栄養される多血性腫瘍であり、動注により病変への高い薬剤濃度分布が図れる。投薬方法は大きく分けて、one-shot動注および皮下埋込式リザーバーによる持続動注がある。one-shot動注は、血管造影手技により抗癌剤の単回投与の反復を行うもので、その都度入院を繰り返す必要がある。一方、リザーバーによる持続動注では、外来でも簡単に抗癌剤の持続・反復投与が行える。IVRによる経皮的留置技術やポート・カテーテルなどの留置器具の進歩は目覚しく、良好な肝内薬剤分布や血管開存性の向上に寄与している。留置方法は大腿動脈あるいは左鎖骨下動脈経由で、側孔付カテーテルを肝動脈末梢(肝末梢固定法)や胃十二指腸動脈(GDAコイル法)に先端固定留置し、消化管・脾保護のため適宜コイル塞栓により血流改変を加える方法が一般化しており、カテーテル逸脱や閉塞などのトラブルも減少した<sup>2)</sup>。

## II. 動注における薬剤選択

One-shot動注では濃度依存性の高いepirubicin, MMCやCDDPなどが適している。最近、肝動注用CDDP製剤が新たに保険認可されたが、その詳細は後述する。一方、リザーバー動注では時間依存性の高い5-FUをkey drugとしてcisplatin (CDDP), leucovorin, イ

ンターフェロン(interferon: IFN)などをbiochemical modulatorとして用いる傾向が強い。腫瘍への選択性や薬剤濃度維持など効果増強を図るため、抗癌剤担体としての油性造影剤Lipiodolや、一時的塞栓物質である微小澱粉球(スフェレックス)を併用する方法もある。しかし、同時に抗癌剤の肝内停滞により非癌部肝組織への障害も高まるため、併用の可否は肝予備能に依存する。また、いずれも塞栓効果を有するためX線透視下でオーバーフローしないことを確認しながらの注入が原則である。特にリザーバーからのLipiodolの使用は、カテーテル材質の合成樹脂の破損の原因となるので注意が必要である。Lipiodolとの懸濁を前提とした油溶性抗癌剤SMANCSは、単剤動注としては35.9%と高い奏効率が得られている<sup>3)</sup>。しかし、血管閉塞や肝萎縮などの合併症の頻度が高いため、その使用は限られているのが現状である。投与量を制限したり、区域レベル以下の選択的投与を行うなどの対策が必要である。

HCCに対する動注療法の主な成績を表1に示す。単剤および多剤併用いずれも奏効率に大きな幅があり、一概に比較は難しい。現状では単剤動注よりもリザーバー動注による多剤併用療法の成績が若干良好の印象があるが、どの組み合わせが最も効果的か、また本当に多剤併用が単剤に比し優れているかは対象症例の腫瘍進行度や宿主背景の不統一性もあり、後方視的に比較評価することは難しい。ましてや動注療法の延命効果については、対照群との無作為比較試験でしか実証し得ないが、本邦で施行するのは極めて困難な状況である。様々なレジメが試みられるなか、リザーバー動注によるlow-dose FP療法および5-FU/IFN併用療法の成績が注目されている。また最近、新たにone-shot動注用のCDDP製剤が保険認可され、その有用性に期待がもたれる。

### III. Low-dose FP 療法

5-FU を effector (key drug), 少量 CDDP を modulator としてリザーバーより併用投与する方法である。5-FU の抗腫瘍効果の機序の一つとして、細胞内代謝産物 FdUMP によるチミジン合成酵素 (TS) 阻害にて DNA 合成が阻害される。一方, CDDP は腫瘍細胞膜に作用しメチオニンの細胞内への移送が阻害する。その結果, 細胞内メチオニンプールが減少し細胞内でメチオニン合成酵素が誘導される。それにカップリングする葉酸系代謝が亢進し, 10-CH<sub>2</sub>-FH<sub>4</sub>が増加するため 5-FU の効果が増強する。また, CDDP は蛋白結合型の total platin の状態で血中に長期存在しながら modulator 作用を発揮する。投与方法は, CDDP 10 mg/1 時間および 5-FU 250 mg/5 時間の 5 日間連続投与 2 日間休薬を 4 週間施行し 1 クールとし, これを反復する。low-dose FP 療法の治療成績は総じて良好で, 進行 HCC (n=45) において奏効率 53.3%, 1 年生存率 84%<sup>4)</sup>, Vp 2 以上の門脈腫瘍栓を伴う HCC (n=48) において奏効率 48%, 1 年生存率 45%<sup>5)</sup>などが報告されている。また, 進行 HCC に対して low-dose FP 療法をベースにした多剤併用の有効性も示唆されている。たとえば, low-dose FP 療法に leucovorin を加えた場合の奏効率 (n=9) は 56%で, low-dose FP 療法 (n=10) の 20% に比べて有意に高い<sup>6)</sup>。当施設では Vp 2 以上の門脈浸潤を伴う多発進行 HCC (n=9) において, low-dose FP 療法に doxorubicin を加えた FAP 療法を行うことにより, CR 1 例を含む奏効率 44%を得ている<sup>7)</sup>。

### IV. IFN 併用 5-FU 動注化学療法

IFN が抗癌薬の作用を修飾することが報告され, 各種抗癌薬の全身あるいは動注療法との併用が試みられている。IFN- $\alpha$  単剤でも抗腫瘍効果として細胞障害, 細胞周期遅延, 癌抗原の発現上昇, NK 細胞・マクロファージ・T 細胞系活性化などの作用が報告されているが, 肝細胞癌に対する単剤での有効性は疑問視されている<sup>8)</sup>。当施設では 1997 年より, 既存の治療法で奏効が期待できない高度門脈浸潤 HCC (Vp 3/4) を対象に IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法を行い, 初期成績として奏効率 63% (n=8) を報告している<sup>9)</sup>。この IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法の作用機序については, ① IFN 受容体を介した直接的抗腫瘍効果, ② 免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果, ③ 血管新生抑制効果, などの関与が考えられている。現在のプロトコルでは, 5-FU は 500 mg/日の 5 日間投与・2 日間休薬を 2 週間施行, 2 週間休薬を 1 クールとして持続動注する。同時に IFN- $\alpha$  を 5 $\times$ 10<sup>6</sup>単位/回, 3 回/週, 4 週間を

1 クールとして皮下投与する。また, 副作用や動注による肝障害を考慮して, 適応条件を 70 歳未満, T-Bil 正常, GOT・GPT 100 IU/l 未満, 血小板数 8 $\times$ 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上, 血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下, PS (0,1) としている。門脈内腫瘍栓に全肝多発病変を伴う最近の症例 (n=40) では奏効率 47.5%, 1 年生存率 50%を得ている<sup>10)</sup>。

### V. 動注用 CDDP 製剤

CDDP は泌尿生殖器系癌, 頭頸部癌, 非小細胞肺癌, 神経芽細胞腫, 食道癌, 胃癌などに対する点滴静注用抗癌剤として既承認の白金錯体化合物である。CDDP は癌細胞内の DNA 鎖と結合し, DNA 合成とそれに引き続く癌細胞分裂を阻害することにより, 殺細胞効果を発揮し, その抗腫瘍効果は濃度依存性である。肝細胞癌に対する CDDP の感受性も注目され, 国内では静注療法<sup>11)</sup>における奏効率 9%, 動注療法<sup>12)</sup>における奏効率 19%が報告されており, 局所投与である動注療法のほうが優れた傾向を示している。しかし, 従来の点滴静注用製剤の肝動脈内投与は, 保険適応外使用である上, 低濃度 (0.5 mg/ml)・大容量のため注入時間を要し, 肝動注療法には適さないという問題もあった。そこで, 濃度依存性による殺細胞効果を高め, かつ注入時間の短縮を図るべく, より高濃度 (約 1.5 mg/ml)・少容量に調整可能な微粉末化 CDDP 製剤 (動注用アイエーコール・日本化薬㈱) が肝動注用として開発され, 2004 年 7 月に保険適応に認可された。本剤開発時の後期第 II 相臨床試験では, 至適用量 65 mg/m<sup>2</sup>での one-shot 反復動注の奏効率は 33.8%であった。単剤動注の成績としては TACE で最頻用される epirubicin の奏効率 15.1%を大きく上回っており<sup>13)</sup>, 動注用 CDDP は高い有効性が期待できるが, 30%台の奏効率自体は臨床的に十分とはいえず, さらなる投与方法の工夫が必要と思われる。これまでにも静注用製剤を施設独自に粉末化して Lipiodol 混合液を作製したり<sup>14)</sup>, セラチン・スポンジを用いて塞栓術と併用するなど報告されている<sup>15)</sup>が, 投与方法や至適投与量について一定の見解はない。また, リザーバー・システムからの少量連続投与については, 現在 1 本 100 mg のバイアル製剤しかないため必ずしも適さない。

### まとめ

現在, 肝内多発や門脈浸潤を伴う進行 HCC が肝動注療法の主な対象と考えられるが, その適応は肝予備能や全身状態に左右される。最近では 5-FU を key drug とした low-dose FP 療法や IFN 併用療法が高く注目されているが, いずれもリザーバーの使用が前提で, 良好な肝内薬剤分布や血管開存性が重要な要件である。また, 新

たな動注用 CDDP 製剤の登場も、動注の適応を広げる可能性がある。一方、動注の長期成績は併存する肝硬変の関与も大きいと、延命に寄与したデータは得られておらず、いずれのレジメも標準的治療と評価される段階には至っていない。今後多様化が予想される動注療法の真価を得るには、科学的な臨床試験による検証が必要と考えられる。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会: 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000-2001).
- 2) Yamagami T, Kato T, Iida S, *et al*: Value of transcatheter arterial embolization with coils and n-butyl cyanoacrylate for long-term hepatic arterial infusion chemotherapy. *Radiology* 230(3):792-802, 2004.
- 3) 田口鐵男, 斉藤達雄, 太田 潤・他: YM 881 (ジノスタチンシチマラマー) 油性懸濁液の肝動注における第II相試験. *癌と化学療法* 18(10):1665-1675, 2001.
- 4) 永松洋明, 板野 哲, 佐田通夫: Low dose FP (5FU+CDDP) 肝動注化学療法. *日本臨床* 59(増刊号6):619-623, 2001.
- 5) 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(3):588-595, 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) 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.
- 8) Llovet JM, Sala M, Castells L, *et al*: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31(1):54-58, 2000.
- 9) 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* 94:435-442, 2002.
- 10) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌. *癌と化学療法* 30(12):1895-1900, 2003.
- 11) 岡田周市: 肝細胞癌に対する化学療法. *日本臨床* 59(増刊号6):645-649, 2001.
- 12) 市田隆文, 紺田健彦, 柴田 貢・他: 肝腫瘍に対するCDDP (シスプラチン) 大量動注 one-shot 療法の検討. *日消病会誌* 79:1800, 1982.
- 13) 永末直文, 由芽宏文, 久保保彦・他: 切除不能肝細胞癌の治療における Epirubicin 肝動脈内投与の結果. *癌と化学療法* 13(9):2786-2792, 1986.
- 14) Yamamoto K, Shimizu T and Narabayashi I: Intraarterial infusion chemotherapy with lipiodol-CDDP suspension for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 23:26-39, 2000.
- 15) Carr BI: Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. *Hepatogastroenterology* 49:79-86, 2002.