

図1 ATAC-PCRの原理

1. PCR アレイ

PCR アレイは ATAC-PCR 法を利用することにより、多数の遺伝子の発現量を一度に、しかも高精度に測定する解析システムである。この ATAC-PCR 法のポイントは、別々のサンプルから合成した cDNA にそれぞれ長さの異なるアダプターを付け、それを混合したものをテンプレートとして競合 PCR を行うところにある (図 1)。PCR 産物は蛍光標識されているため、電気泳動によって分離することにより、その長さの違いによってどのサンプル由来であるかを特定でき、それぞれのバンドの蛍光強度はそれぞれのサンプル内での遺伝子発現量を反映している。したがって、PCR 産物の蛍光強度からそれぞれのサンプルに含まれる遺伝子発現量の相対量を比較することができるのである。

われわれが通常行っている実験では 7 種類のアダプターを用いており、またより正確に発現量を求めるために、うち 2 つのアダプターを利用した内部標準を導入している⁹⁾。これによって、サンプル間における遺伝子の 1.5~2 倍の発現量差を測定することが可能である。また、電気泳動には高速 DNA アナライザを用いることで、1 日で数千個の遺伝子の発現量を同時に 5 つのサンプルで測定できるという、DNA マイクロアレイに引けを取らないハイスループットな解析システ

ムとなっている (図 2)。

また、ATAC-PCR 法のもう一つの利点として、ごく微量の RNA からでも発現量を測定できるという点が挙げられる。DNA マイクロアレイを用いた解析では、最低 5~20 μg の total RNA が必要となり、それ以下の場合には T7RNA ポリメラーゼを用いた RNA の増幅が必要となる。ATAC-PCR 法では 1 遺伝子当たり 1 ng の total RNA で測定することができるため、RNA 増幅によるバイアスを気にすることなく、手持ちの RNA 量に合わせた遺伝子数を自由に設定することができる。したがって、生検標本などの微量なサンプルを用いて、数十~数百といった遺伝子の発現量を測定する際にはより有用性が高く、実際にテーラーメイド医療を行っていく上で非常に実用的である。

2. 非 B 非 C 型肝細胞癌の遺伝子発現プロファイル⁷⁾

HCC は、その大半が B 型肝炎ウイルス (HBV) もしくは C 型肝炎ウイルス (HCV) による慢性肝炎および肝硬変を発生母地として生じる癌である¹⁰⁾。これら肝炎ウイルス以外にも、発展途上国ではアフラトキシンなどのカビ毒汚染、先進国ではアルコール性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) などが HCC の原因といわれている。われわれは、これら既知の要因によらない肝発癌

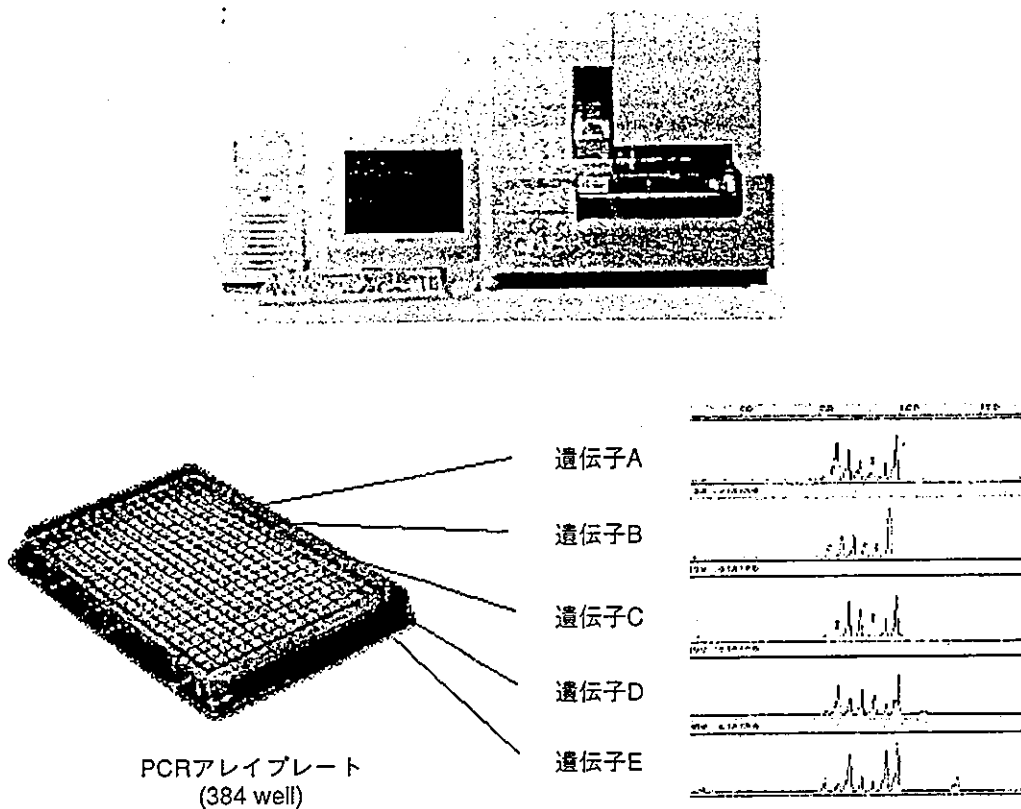


図2 PCRアレイを用いた遺伝子発現解析システム

の責任遺伝子を調べるため、HBVにもHCVにも感染していない原因不明の非B非C型HCCだけを20症例集め、それぞれの癌部と非癌部からRNAを抽出した。また、これらを正常肝とも比較するため、HBVおよびHCVに感染していない転移性肝癌などの肝切除症例31例に対し、切除された正常肝の一部からRNAを採取した。これら計68個（癌部：20個，非癌部：17個，正常肝：31個）の肝組織に対して、PCRアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。測定した遺伝子は、独自に作成したHCCのcDNAライブラリーからシークエンスして得られた遺伝子2,384個，正常肝のcDNAライブラリーより得られた遺伝子130個，転移性肝癌のcDNAライブラリーより得られた遺伝子260個に，文献より癌との関連性が報告されている遺伝子298個を加えた計3,072個である。

まず，欠測値の少なかった1,812遺伝子すべてを用いて階層的クラスタリング¹¹⁾を行って見たところ，癌部，非癌部，正常肝のそれぞれがほぼ独立したクラスターを形成していた（図3）⁷⁾。さ

らに主成分分析¹²⁾により，各症例の発現プロファイル¹²⁾を3次元的に比較したところ，やはり3群それぞれがほぼ独立したプロファイルを示していた（図4）。この結果から，非B非C型HCCの癌部と非癌部との間だけでなく，非癌部と正常肝との間においても，その発現プロファイルが大きく異なっていることがわかった。つまり，非B非C型HCCはその発癌過程において，ウイルス性の肝発癌と同様，肝臓全体が何らかの変化を生じた後に，その一部から癌化が生じていることが示唆された。

また，癌部と非癌部との間，および非癌部と正常肝との間において有意に（ $P < 0.01$ ）発現量の相違が認められた遺伝子は，それぞれ61個と159個存在した（図5a, b）⁷⁾。なお，これらの遺伝子の信頼性は，新しい追加サンプルを用いた検証実験においても確認された。

3. 術後肝内再発のバイオマーカー

HCCは肉眼的に根治的な手術を施行した場合でも，高率に肝内再発する予後不良な癌である。

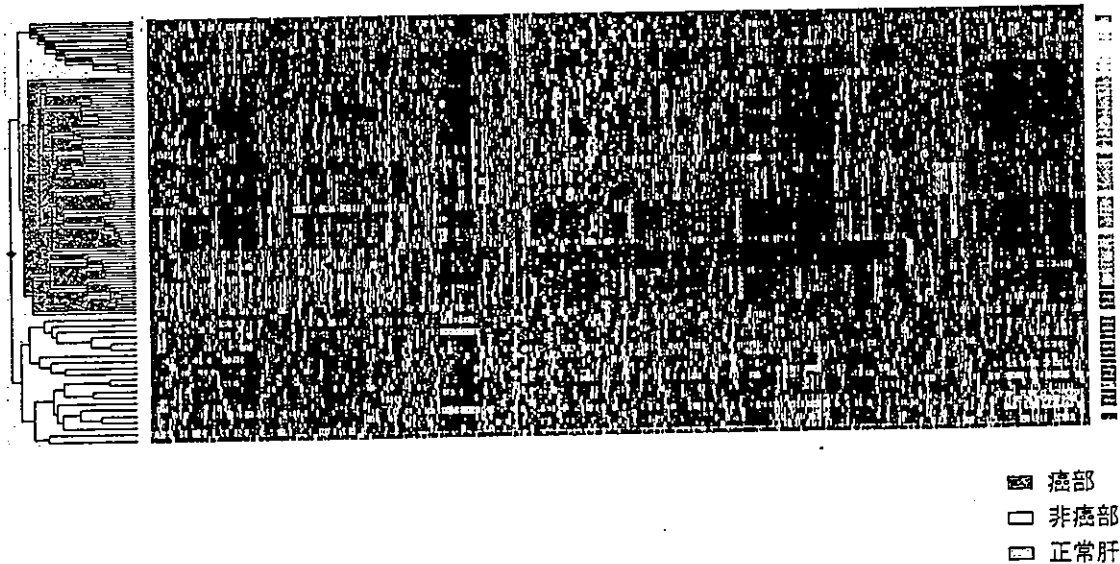
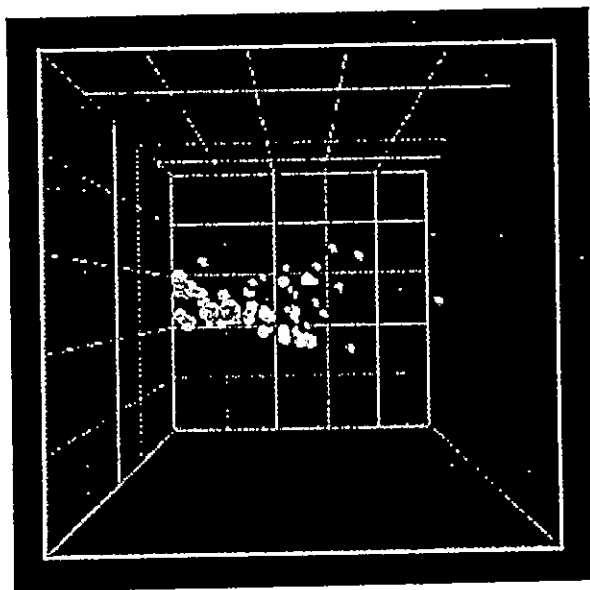


図3 非B非C型肝細胞癌の階層的クラスタリング(1812遺伝子)



● 癌部 ○ 非癌部 ○ 正常肝

図4 非B非C型肝細胞癌の主成分分析(1812遺伝子)

再発率は、術後2年以内で約50%、5年以内で約75%といわれている^{13,14)}。その再発形式は肝内転移(IM)再発と多中心性発癌(MC)の2パターンあるとされ、前者は術後2年以内の早期再発、後者は術後4年以降の後期再発の大半を占めている¹⁵⁾。特にIM再発は、初回切除時には画像的には検出できないレベルの微小転移が残存肝に存在していたことを意味し、これを再発前に診断して制御することができれば、HCCの予

後を大きく改善できる。ただ、従来の臨床病理学的診断法では、このような診断を正確に行うには限界があるため、異なったアプローチによる新しい診断法の確立が期待されている。そこで、PCRアレイを利用した網羅的遺伝子発現解析を行うことで、術後IM再発に対する新しいバイオマーカー(再発マーカー)を探索し、その有用性について検討した。

対象は、当科にて肉眼的根治切除を施行した臨床病期I~IIIまでの20例であり、うち術後2年以内に肝内再発を生じたのは10例(再発群)、生じなかったのは10例(無再発群)であった。各症例の切除標本の癌部よりRNAを抽出し、3,072遺伝子の発現量をPCRアレイにより測定した。まず、t検定にて両群間で有意に($P < 0.01$)発現量の異なる遺伝子を選択したところ、211個の遺伝子が選ばれた。

次に、より簡単に術後IM再発を予測する手法の確立のため、Golubら¹⁶⁾が提唱しているWeighted-Votingアルゴリズムを利用し、相関スコアの上位50遺伝子のみを用いる予測式を組み立てた。この予測式と、わずか50個の遺伝子の発現量を測定することによって、約90%の正診率をもって術後IM再発の予測を行うことが可能であった。また、この新しい再発マーカー陽性群と陰性群の2群間において、その無再発生存期間をlog-rank検定にて比較したところ、有意

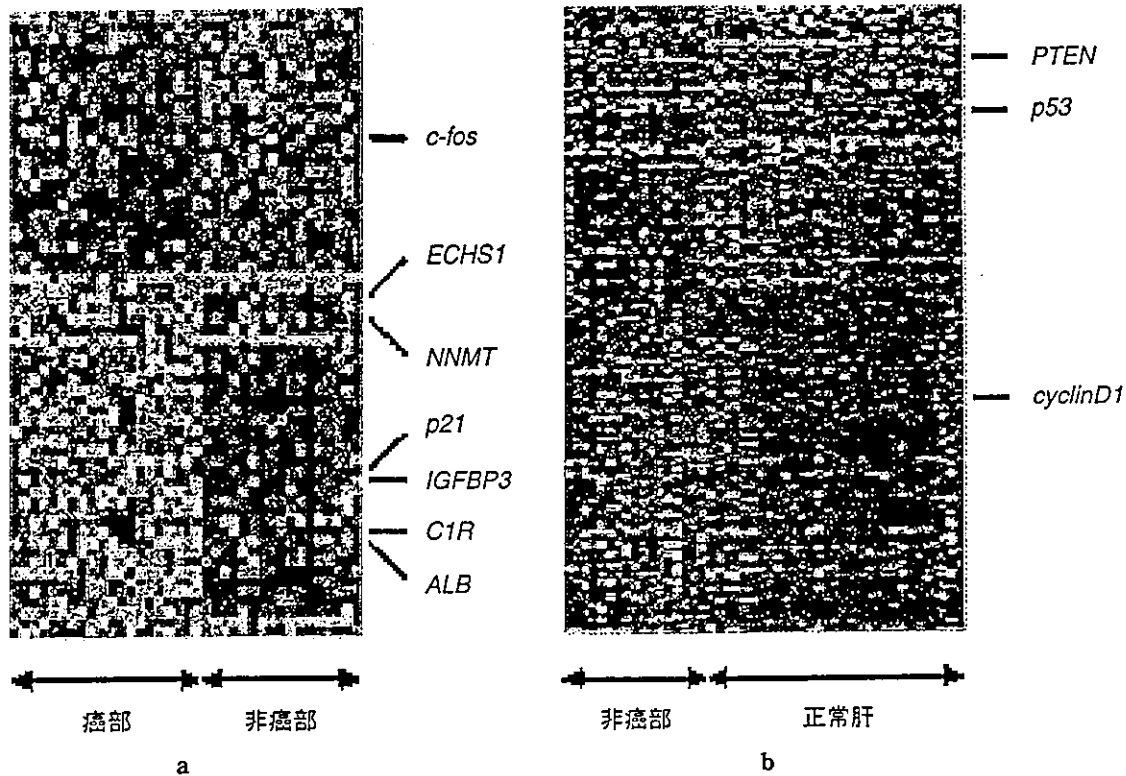


図5 非B非C型肝細胞癌において発現量の差の大きかった遺伝子
a: 癌部 vs 非癌部, b: 非癌部 vs 正常肝

差を認めた ($P < 0.001$).

現在、今後の臨床応用に向け、症例数をさらに蓄積した上でデータの正確性について再検討を行っているところである。

まとめ

以上、PCRアレイを用いたHCCに対する網羅的遺伝子発現解析の結果および現状について概説した。われわれは、この他にも化学療法の感受性予測など様々なバイオマーカーの探索を行っている。しかし、今までにもDNAマイクロアレイを使った様々なバイオマーカーの報告がされてきたが、その大半が少ない症例数でしか解析されておらず、検証が不十分のものがほとんどであり¹⁷⁾、網羅的遺伝子発現解析から実際の臨床応用に至ったものは皆無に等しい。したがって、今後は多症例数を用いた大規模な前向き研究を行い、エビデンスレベルの高い研究をしていくことが必要不可欠である。こうして検証された新しいバイオマーカーは、従来の臨床病理学的マーカーとうまく組み合わせることで、より精度の高い診断法の確立ならびにテーラーメイド医療の実現へ

とつながるであろう。

文献

- 1) Beer DG, Kardias SL, Huang CC, et al: Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med* 8: 816-824, 2002
- 2) Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346: 1937-1947, 2002
- 3) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009, 2002
- 4) Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al: Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 362: 362-369, 2003
- 5) Kato K: Adaptor-tagged competitive PCR; a novel method for measuring relative gene expression. *Nucleic Acids Res* 25: 4694-4696, 1997
- 6) Muro S, Takemasa I, Oba S, et al: Identification of expressed genes linked to malignancy of human colorectal carcinoma by parametric clustering of quantitative expression data. *Genome Biol* 4: R21, 2003

- 7) Kurokawa Y, Matoba R, Takemasa I, et al: Molecular features of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a PCR-array gene expression profiling study. *J Hepatol* 39: 1004-1012, 2003
- 8) Kurokawa Y, Matoba R, Nakamori S, et al: PCR-array gene expression profiling of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Canc Res*, in press.
- 9) Matoba R, Kato K, Kurooka C, et al: Correlation between gene functions and developmental expression patterns in the mouse cerebellum. *Eur J Neurosci* 12: 1357-1371, 2002
- 10) Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, et al: Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 963: 13-20, 2002
- 11) Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, et al: Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14863-14868, 1998
- 12) Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, et al: MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 30: 41-47, 2002
- 13) Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al: Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89: 500-507, 2000
- 14) Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, et al: A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma: 1985-2000. *Surgery* 131: S153-158, 2002
- 15) Sakon M, Umeshita K, Nagano H, et al: Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 135: 1456-1459, 2000
- 16) Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al: Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286: 531-537, 1999
- 17) Ntzani EE, Ioannidis JP: Predictive ability of DNA microarrays for cancer outcomes and correlates: an empirical assessment. *Lancet* 362: 1439-1444, 2003

2. 治療*

梅下浩司 左近賢人 永野浩昭 門田守人**

【要旨】肝細胞癌の再発に対して積極的に再切除が行われるようになり、その成績の解析から、初回切除時に単発かつ血管侵襲陰性で、再発までの期間が1年以上、再発時の画像上血管侵襲陰性で、肝機能良好の症例が再切除のよい適応と考えられる。肝移植については、実に多種の治療法を駆使しうる本邦の肝細胞癌治療体系の中において、その適応を定めるのが大きな課題である。肝外再発については、外科的治療も積極的に試みられているがその適応は限られており、新たな武器が必要である。

はじめに

近年の画像診断法、肝予備能評価法、および肝癌治療法の進歩に伴い、かつては予後不良であった再発肝癌においても長期生存が得られるようになってきた。本稿では、内外の文献および自験例に基づいて肝癌の再発治療につき概観するが、転移性肝癌については原発臓器により治療方針がかなり異なることから他稿に譲り、原発性肝癌、とくにその大部分を占める肝細胞癌に焦点を絞って述べる。また、肝切除後の再発を中心に述べる。

I. 肝内再発の治療

1. 切除後再発例に対する再肝切除

肝切除術は、癌病巣を確実に体内からとり除く

キーワード：肝細胞癌，再発，再肝切除，肝移植

* Treatment for recurrent hepatocellular carcinoma

** K. Umeshita, M. Sakon(助教授), H. Nagano, M. Monden(教授)：大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科。

ことができ、肝細胞癌のもっとも根治的な治療法であることから、再発例に対しても可能であれば積極的に切除を行うべきである。

文献上再切除の報告が目立ち始めるのは、慢性肝疾患を伴う肝細胞癌患者の肝切除が安定して行われるようになった1980年代中ごろである。1986年Nagasueらは、過去5年間の肝細胞癌切除例91例中の31例の再発例のうち、9例(8例が肝硬変、1例が慢性肝炎を合併)に再肝切除を行ったと報告した¹⁾。15～45ヵ月の比較的短い追跡期間で3例が再発死亡、2例が再発を認めたことから、現在の目からみれば再切除の適応決定に問題があったかもしれないが、先駆的な業績といえよう。同年あるいは翌年に内外の諸施設よりも再切除の報告が散見されるが、いずれも1～3例程度の少数例の報告であった。

1990年代にはいり、肝細胞癌切除後再発に対する再切除につき、ある程度の症例数をそろえた臨床成績が報告されるようになった。1994年Suenagaらは、18例の再肝切除の経験を報告し

た²⁾。1979～1991年の肝細胞癌切除例134(耐術例121)中再発例が74, そのうちの18例に再切除を行った。再切除例に手術関連死亡は1例もなく, 再切除後の累積生存率は1年88%, 3年37%, 5年37%, 初回切除からみると3年88%, 5年68%, 7年45%であり, 初回切除後再発のない症例の生存率と大きな差がないとしている。ちなみに, 再切除の条件として筆者らは①肝機能が初回切除時とほとんどかわらない, ②再発病巣は3個未満の2点をあげている。

さて, 肝再切除を安全に施行しうるようになれば, どのような症例に再切除を行うのがよいのか, 長期予後からみた適応の見直しが必要となる。最近Minagawaらは, 再切除を受けた67人を対象とした解析結果を報告した³⁾。1994～2000年に肝細胞癌に対して同施設で初回切除を行った334例中の56例と, その期間前に初回切除を受けた4例, 他院で初回切除を受けた7例, 合せて67例の検討である。多変量解析の結果, 再切除後の予後に関連する独立した因子として, 再切除時に門脈腫瘍栓がないこと, 初回切除時に単発であったこと, 初回切除後1年間以上無再発であったことの三つをあげている。なお, 全再発例の中から上記の67例を再切除の対象として選択した条件は下記の通りである。すなわち, 腹水がないかあるいは利尿薬にてコントロール可能, 血清T-Bil<2.0mg/dlであり, BilとICG15分値による筆者らの基準で決定した切除範囲で根治切除が可能な症例に再切除を行ったとしている。一方, この報告に先立ちShimadaらは, 初回切除時の組織学的な門脈侵襲の有無のみが独立した有意な予後因子であったと報告している⁴⁾。ただし, 単変量解析の段階では, 再発までの期間が1年以内か否かも有意な因子であったとしている。

肝細胞癌に対する再切除の適応を決めるうえでおそらくもっとも重要な因子は, 再発の成り立ち, すなわち多中心性の新発生なのか, あるいは肝内転移なのかの別であろう。多中心性発生であれば, 基本的に初回の腫瘍の場合と同じ基準で治療方針を組み立てればよい。しかしながら, 現時点では上記の2種類の再発を確実に鑑別する方法をわれ

われは有しない。しかし, 前段落のMinagawaら, Shimadaらの二つの論文であげられた再切除後の予後をよくする因子の多くは, 多中心性の再発との関連が示唆される因子である。たとえば, 初回切除から再発までの期間である。Sakonらが解析したごとく, 肝内転移による再発は肝切除後早期に多く発生し晩期には少なくなり⁵⁾, したがって初回切除後期間を経ての再発例は, 多中心性再発である可能性が高い。また, 切除後1年以内に起る, 多くは悪性度の高い多発性の肝内再発例が省かれることも, 良好な予後に関与しているであろう。いずれにしても, 現時点では初回切除時に組織学的に単発かつ門脈侵襲陰性で, 再発までの期間が1年以上, 再発時の画像上門脈侵襲陰性で, 肝機能良好の症例が再切除のよい適応と考えてよいであろう。

2. 再発例に対する非切除療法

a) Interventional radiology(IVR), 放射線治療など

筆者らは, フォローアップCTで肝内再発が診断された場合, 血管造影とCTA, CTAPを行い肝内再発巣の数と分布を確実に把握することを原則としているが, そのさいまず肝動脈塞栓療法(TAE)(抗癌薬とリピオドールを原則的に併用)を行っている。TAEは再発例に対してもっとも多くの場合に選択される治療法であるが, 再切除が行われた症例と比較すると, 明らかに予後はわるい⁶⁾。ただし, 打田らは「segmental Lipiodol TAE」により, 切除後再発の18例で5年累積生存率50%という良好な成績を報告している⁷⁾。

種々の経皮的治療法(エタノール注入療法: PEIT, マイクロ波凝固療法: MCT, ラジオ波凝固療法)も当然肝内再発に対して施行しうるが, これらの治療法は本来結節数が少なく個々があまり大きくない場合が適応とされている。したがって, 肝内転移による再発よりも多中心性の再発により適した治療であり, 切除後再発における有用性は限られる。

最近, 本邦の施設より切除後再発例8例に対する放射線治療(X線または陽子線)の経験が報告された⁸⁾。適応として, ①再切除拒否または不能例

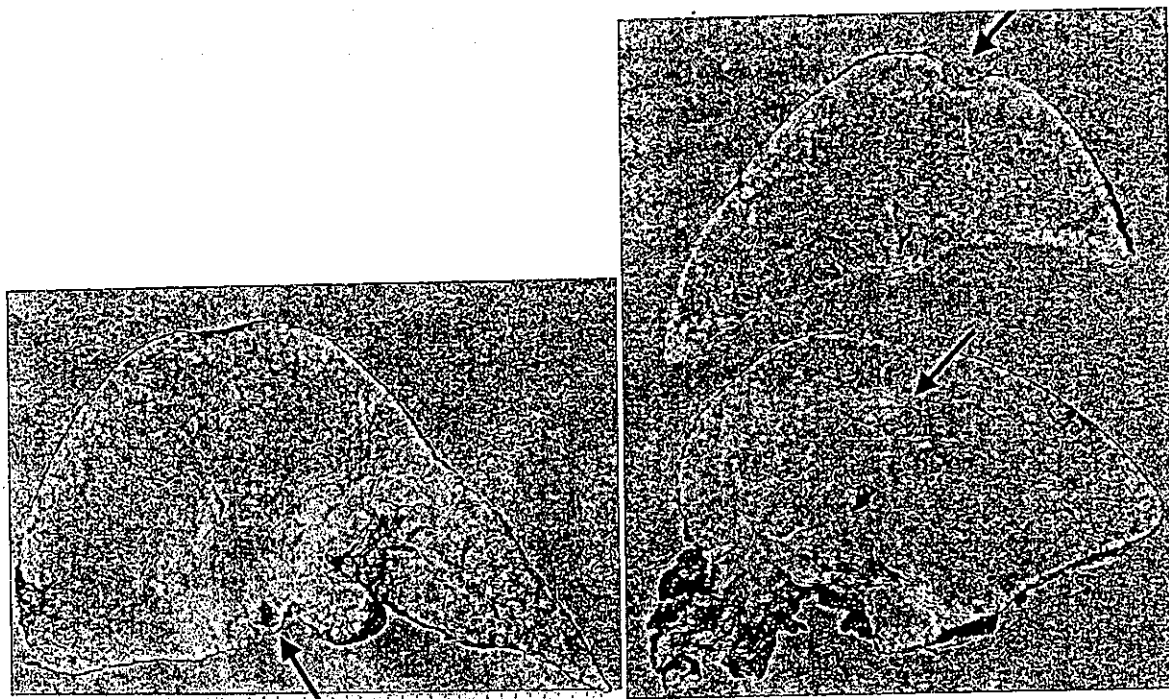


図1. 摘出肝のマクロ所見
3個の viable な結節(最大径1.7 cm)を認める(矢印).

で、②TAEやPEITが施行困難または効果不十分な場合をあげているが、腫瘍の存在範囲によっても規定され、再切除と同様、局所療法としての意味合いの強い治療法である。

b) 化学療法

肝内再発に対する治療としては、抗癌薬の全身投与よりも肝動脈投与(動注)が一般的である。田中らは、肝切除術後の多発遺残または多発再発31例に対して cisplatin/5-FUの動注を行い、奏効率71.0%、5年累積生存率45.7%と、いずれもヒストリカル・コントロール(TAE, PEIT)に比し有意に良好であったと報告している⁹⁾。

門脈本幹または一次分枝に腫瘍栓(Vp3, Vp4)を伴う症例はいかなる治療法を用いても予後不良であったが、筆者らの施設ではインターフェロンと5-FU動注を併用した治療法により良好な成績を得ている¹⁰⁾。肝切除後の再発例でも、門脈本幹または一次分枝に腫瘍栓を伴う場合に本法を施行し好転を得ている。なお、上記の論文の後の53例の検討でも、奏効率が5割と、ほぼ一定の結果が得られている。

3. 再発例に対する肝移植

本邦における肝移植は古くは1964年にさかのぼるが、1989年に生体肝移植が施行されて以降症例数が増加し、日本肝移植研究会の登録によれば2002年には年間440例が、2002年末までに累計2,249例が行われた。最近の成人例の増加に伴い肝細胞癌に対する肝移植も増加し、2002年末までに213例が行われている¹¹⁾。筆者らの施設では現在までに12例の肝細胞癌に対して肝移植を行ったが、肝不全に対する移植の術前検査で肝細胞癌の合併が判明した一部の例外を除き、多くがなんらかの治療後の再発例であった。とくに2例は、肝切除後の再発例であった。うち1例を提示する。

[症例提示]

症 例 32歳, 男性

28歳時肝細胞癌破裂のため近医で緊急手術として外側区域部分切除を施行された。このさいはじめてB型肝炎ウイルス感染と肝硬変の存在を指摘された。その後、肝内再発に対しS4a切除とS6のMCTを、再々発に対しS3部分切除とS8お

よびS5のMCTを受け、31歳時に追加治療のため当院を紹介受診した。肝内に多数のviableな結節を認めたが、門脈や肝静脈への侵襲を認めず、また、FDG-PETを含む検索にて肝外再発を認めなかった。従来の治療法にては根治困難と考え、十分なインフォームド・コンセントを経たうえで、2002年1月15日に父親をドナーとした生体肝移植を施行した。摘出肝に結節性病変の多発を認めたが、viableなのは最大径1.7 cmの3結節のみであり(図1)、組織学的に血管侵襲を認めなかった。2年後の現在、再発を認めず生存中である。なお、本例では移植の前治療としてTAEを3週間前に施行した。

肝細胞癌に対する移植の適応基準として、「肝外転移なく、肝内病巣については門脈腫瘍栓なし、5 cm以下単発、または3 cm以内・3結節以内」といういわゆるミラノ基準が知られている¹²⁾。しかしながら、移植の適応を検討する時点ですでに多種かつ多数の治療を受けている本邦の症例にこの基準をそのままあてはめることができるか不明である。たとえば、IVRによる治療を受け、一見壊死しているようにみえる病巣を数えるのか数えないのか。現在本邦の多くの移植施設は、結節の大きさ・数では制限せず、「肝外転移なし」、「門脈腫瘍栓なし」を条件として移植を行ってきたが(脳死移植は例外でミラノ基準が厳密に適用される)、ある程度症例数が蓄積した時点で、本邦の患者の背景に合致した基準の設定が必要である。なお、2004年1月より、ミラノ基準を満たす肝細胞癌に対する生体肝移植が保険適用となった。

II. 肝外再発の治療

1. 切除療法

近年、肝外再発についても切除可能なものについては切除を積極的に行うことにより予後が改善するとの報告がある。さらに、香港のグループは肝外再発と肝内再発の両者を伴う症例に対するaggressiveな治療を行った経験を報告している。399例の肝切除例のうち63例に肝外再発と肝内再発の両者を認め、うち①肝外再発が単発で、②肝内再発が門脈侵襲を伴わず、かつ③perfor-

mance statusと肝予備能が良好な10例に対して、肝外再発の切除と肝内再発の治療を行うことにより、1年100%、3年70%、5年40%と良好な予後を報告している¹³⁾。なお、肝外再発と同時に肝内再発を切除したのはわずかに2例であり、肝内再発に対するおもな治療はTAEであった。肝外再発が単発、肝予備能良好など限られた症例が対象ではあるが、encouragingなデータである。臓器別では、副腎転移は積極的に切除して予後良好であることが示されている。

2. 非切除療法

本来、経静脈的な全身化学療法の適応と考えられるが、いまだ有効な薬剤がないのが現状である。前述した筆者らの施設のインターフェロン併用化学療法も肝外再発が弱点であるが、インターフェロンとUFTの併用療法により肝切除後の肝内再発と肝外再発(両肺多発転移および骨多発転移)がすべてCRとなった1例を経験した¹⁴⁾。最終的に出血性の脳転移により死亡したが、本患者は肝外転移出現後5年間医師としての勤めをフルに果たすことができ、延命とQOLの改善に本治療法が寄与しえたと考えている。

おわりに

肝細胞癌切除後の肝内再発に対する再切除の適応が明らかとなりつつある。次の課題は、本邦の肝細胞癌治療体系の中における肝移植の適応の決定であろう。肝外再発に対しても外科的治療が積極的に試みられているが、適応は限られており、新たな武器が望まれる。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 73: 434-438, 1986
- 2) Suenaga M, Sugiura H, Kokuba Y et al: Repeated hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in eighteen cases. *Surgery* 115: 452-457, 1994
- 3) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T et al: Selection criteria for repeat hepatectomy

- in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 238 : 703-710, 2003
- 4) Shimada M, Takenaka K, Taguchi K et al : Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 227 : 80-85, 1998
 - 5) Sakon M, Umeshita K, Nagano H et al : Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma ; analysis by disease-free survival curves. *Arch Surg* 133 : 983-987, 1998
 - 6) Poon RTP, Fan ST, Lo CM et al : Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma ; long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 229 : 216-222, 1999
 - 7) 打田日出夫, 田中健寛, 阪口 浩ほか : 再発癌に対するインターベンショナル・ラジオロジー. *日外会誌* 100 : 220-227, 1999
 - 8) Otsuka M, Ohara K, Takada Y et al : Radiation therapy for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 8 : 151-155, 2003
 - 9) 田中正俊, 奥田康司, 佐田通夫 : 肝内転移・再発症例の治療. *臨消内科* 14 : 1029-1035, 1999
 - 10) 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
 - 11) 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. *移植* 38 : 401-408, 2003
 - 12) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334 : 693-699, 1996
 - 13) Poon RTP, Fan ST, O'Suilleabhain CB et al : Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg* 195 : 311-318, 2002
 - 14) 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

*

*

*

進行肝細胞癌に対する化学療法の最前線

左近 賢人 永野 浩昭 門田 守人

要 旨

肝細胞癌に対する局所療法が目覚ましい進歩に比し、化学療法のそれは充分とは言えない。しかし、Stage IVのような進行肝細胞癌でも多剤併用の肝動注療法などにより高い奏効率が報告されるようになった。特にlow dose FP (5-fluorouracil, cisplatin) や経皮的肝灌流、あるいは高度門脈浸潤例 (Vp3 以上) に対するインターフェロン α (IFN α) 併用肝動注化学療法などが試みられ、長期生存例も見られている。IFN α 併用動注化学療法では約5割の症例に奏効例が見られ、手術成績をも凌駕している。しかし、いずれもパイロット的な検討が多く、エビデンスに基づいた標準的治療とは言いがたい。さらに肝細胞癌に対する肝移植も可能となり、肝外転移巣に対する有効な化学療法の開発がより一層重要となっている。

[日内会誌 93:1660~1665, 2004]

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

はじめに

小型肝細胞癌に対する局所療法の進歩には目覚ましいものがある。一方、Stage IVAやIVBの様な高度進行肝細胞癌では化学療法が主体となるが、一般的に肝細胞癌は抗癌剤に対する感受性が低く、また、肝硬変・慢性肝炎などの肝障害も伴うため、副作用の点からも化学療法は重要視されてこなかった。事実、肝細胞癌に保険適応のある薬剤は意外に少ない(表1)。種々の局所療法が進歩し、肝移植も肝癌治療として認知された現在、肝細胞癌のさらなる予後向上には全身化学療法の進歩が最も重要と言える。

肝細胞癌の薬物療法は基本的に患者因子(肝機能と腫瘍の進展度)と治療因子(薬剤効果と副作用)を総合的に考慮して決定される。また、抗癌剤は単剤だけではなく、他の抗癌剤やbiologi-

cal response modifier (BRM) などとも併用され、実に多くのプロトコルが存在する。このことは逆に肝細胞癌には有効な標準的化学療法が存在しないことを意味している。

第15回肝癌研究会報告¹⁾によると化学療法では約20%に奏効例が認められている。しかし、対象患者の腫瘍進展度、肝機能、薬剤の種類と投与量など、背景因子も実に多様であり、エビデンスとなりえるデータは得られていない。主にStage IVA, IVBの進行肝細胞癌に対する化学療法の現状を概説する。

1. 化学療法

1) 経口抗癌剤

経口フルオロウラシル (5-FU) 製剤の有効性については十分なエビデンスはないが、一般的には否定されている。その原因としてfirst pass effect, つまり肝に存在するDPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) が5-FUを速やかに代謝することが考えられる。一方、5-FUのprodrug

さこん まさと*, ながの ひろあき, もんでん もりと:

大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学

*現 西宮市立中央病院外科

表 1. 肝細胞癌に適応のある抗癌剤 (本邦)

経口	経口/注射	注射
UFT (テガフル/ウラシル)	エンドキサン (シクロホスファミド) MMC (マイトマイシンC)	5-FU (フルオロウラシル) ニドラン (ニムスチン) アドリアシン (ドキソルビシン) ファルモルピシン (エビルピシン) *) ノバントロン (ミトキサントロン) スマンクス (ジノスタチンスチマラマー) *)

商品名 (一般名), *) 経動脈投与.

であるテガフルとウラシルとの合剤であるUFTは、ウラシルによるDPDの活性阻害、つまり5-FUの異化抑制が期待される。事実、UFTによる肺転移病巣に対する抗腫瘍効果やstage IVA肝細胞癌における生存率延長効果が報告されている²⁾。肝細胞癌ではestrogen receptorが発現しており、欧米を中心にタモキシフェンの効果が検討されてきた。女性において生存率の向上が認められたとする報告もあるが、メタアナリシスではその有効性は確認されていない³⁾。

2) 静脈投与抗癌剤

経静脈的全身化学療法では単剤として5-FU, マイトマイシンC(MMC), ドキソルビシン, エビルピシン, シスプラチン(CDDP)などが使用されてきた。ドキソルビシンやCDDP, 5-FUに関する報告が多いが、現時点ではCDDPの肝細胞癌に対する保険適応がない(表1)。ドキソルビシン単剤での奏効率は約2割である⁴⁾。比較的新しい抗癌剤であるイリノテカン, トポテカン, パクリタキセルなどの第二相試験も行われたが有望な結果は出ていない。ソマトスタチンアナログやプラバスタチンの臨床効果も報告されたが、再確認されていない。このような状況から、最近では多剤併用療法が選択される傾向にある。何れもパイロット的な検討が多く、奏効率も1~4割と報告により大きく異なるが、全体的に単剤のそれよりは高い傾向にある⁵⁾。一方、ゲムシタピンは当初、単剤で奏効率18%と良好な結果が報告されたが、その後再現性が認められず、ド

キソルビシンやオキサリプラチンとの併用が試みられている。特にオキサリプラチンとの併用ではprospectiveな検討で奏効率19%を認めている。

3) 肝動注化学療法

最近のinterventional radiology (IVR) の進歩と皮下埋め込み式リザーバーシステムの導入により肝動注化学療法が普及しつつある。しかし、生存率に関する無作為比較試験が少ない、つまりエビデンスが充分でない現状では肝切除やTAEなどが施行できないか、有効でない進行症例にその適応は限られる。薬剤の選択は経静脈的全身投与のそれと基本的に同じである。単剤での奏効率は14%~47%と、経静脈的全身投与よりも高い傾向にある(表2)。しかし、さらに高い奏効率を期待して多剤併用が行われる傾向にあり、5-FU, ドキソルビシン, CDDPがよく投与されている。全体的に単剤よりは奏効率は高く、40%以上の報告も散見される。所謂、low dose FP治療⁶⁾はCDDP(10mg/1時間)及び5-FU(250mg/5時間)を5日間連続投与後に2日間休薬し、これを4週間施行し1クールとするものである。その奏効率は48%と報告されている。これにロイコボリン(12mg/10分)を追加したlow dose FP+ロイコボリン治療との比較では症例数9例と少ないものの、low dose FP治療の20%に比べさらに良好な奏効率(56%)であったと報告されている⁷⁾。

本邦で開発されたジノスタチンスチマラマー

表2. 肝細胞癌に対する動注化学療法の効果(文献18を改変)

薬剤	症例数	奏効率 (%)
A) 単剤		
CDDP	80	47
5-FU	83	18
ADM	50	44
EPI	70	14
MIT	31	26
MMC	35	20
B) 多剤併用		
5-FU/CDDP	119	46
5-FU/EPI	10	20
5-FU/EPI/MMC	52	17
5-FU/ADM/MMC	53	8
ADM/MMC	44	34
ADM/MMC/CDDP	76	51
ETP/CDDP/ADM	15	53
ETP/CDDP/5-FU	13	46
EPI/CDDP/ETP	30	43

ADM: ドキソルビシン, EPI: エピルビシン, MIT: ミトキサントロン, MMC: マイトマイシンC, CDDP: シスプラチン, ETP: エトポシド

(zinostatin stimalamer) は油性造影剤lipiodolに可溶性であり、長期に肝癌組織に停滞することが特長である。特にTAE抵抗性や門脈腫瘍栓を有する症例に有効とされる。しかし、血管合併症や肝萎縮などの副作用が指摘されている。

4) 肝動脈塞栓療法 (TAE)

肝動脈にカテーテルを挿入し、ゼラチンスポンジ単独、あるいはドキソルビシン、エピルビシン、MMCなどの抗癌剤と併用して腫瘍を栄養する肝動脈分枝を塞栓させるものである。非癌部肝組織にも抗癌剤が流入し、阻血となるために、肝機能を考慮しながら塞栓領域を決定する必要がある。従来からTAEは生命予後については有効でないという報告も多くみられたが、最近では有効とする報告も多い³⁾。メタアナリシスでその有効性が確認されているが、それは薬剤併用の塞栓 (chemoembolisation) であり、塞栓 (embolisation) 単独では確認されていない。一方、術前術後のTAEが生存率向上に寄与する

かどうかについても議論されてきた。最近のメタアナリシスによると術前TAEには有効性が認められないが、術後TAEについては認められたと報告されている。

5) 経皮的肝灌流による化学療法

具らは1989年から、肝機能良好な進行肝細胞癌に対して経皮的肝灌流 (percutaneous isolated hepatic perfusion, PIHP) による化学療法を施行している⁹⁾。奏効率は65%と良好である。しかし、肝葉を占める大型肝細胞癌や高度門脈腫瘍栓合併例では本療法のみではコントロールすることが難しいことが明らかになってきた。この様な背景から、PIHPに減量肝切除を先行させた2段階治療が行われている。現在まで6例の門脈腫瘍栓を含むstage IV症例31例に施行し、5年生存率37%という成績である。

2. インターフェロン α (IFN α) 併用化学療法

1) 全身化学療法との併用

Laiら⁹⁾はIFN- α 単剤の全身投与により31%(11/35例)の症例に奏効例が認められたと報告しているが、以後の検討ではそのような高い有効性は認められていない。一方、IFN α とドキソルビシン併用療法の奏効率は3~14%である。IFN α と5-FUの併用では14~21%とやや奏効率が高い傾向にある。最近の傾向はIFN α 、5-FU、ドキソルビシン等の多剤併用療法が行われる傾向にあり、10%前後の奏効率が報告されている⁵⁾。特にLeungらはIFN α (500万単位/m², 週4回) にドキソルビシン (40mg/m², 週1回), 5-FU (400mg/m², 週4日間), CDDP (20mg/m², 同) を併用し、17%の奏効率を認めている¹⁰⁾。また、Komorizonoらも門脈本幹に腫瘍栓を認める6症例にIFN α とlow dose FPの併用を行い、2例(33%)に奏効例を認め、副作用も許容出来るものであったと報告している¹¹⁾。

表 3. 門脈腫瘍栓 (Vp 3 以上) 合併肝細胞癌に対する IFN α /5-FU 併用動注療法

報告者	症例数	奏功率 (%)	CR 率 (%)		生存率 (%)		生存期間 (中央値, 月)
					1 年	2 年	
Kaneko ²⁹⁾ (2002)	29	13/29 (45)	3/29 (10)	有効例	51	33	11
小尾 ³¹⁾ (2003)	51	27/51 (53)	10/51 (20)	無効例	14	7	3.5
当科 (2003)	40	19/40 (47)	7/23 (30)	全症例 対象例	32 0		
				全症例 有効例	50 93	22 42	12 18
				無効例	10		5.5

2) 肝動注化学療法との併用

門脈主要分枝に腫瘍栓を認める症例 (Vp3 以上) では有効的な治療法がなく, その予後と QOL は極めて不良であり, 予後もおおよそ 3 カ月である。この様な高度門脈腫瘍栓合併例に対して IFN α (全身投与) と肝動注化学療法の併用療法が試みられ, 良好な成績が報告されている (表 3)。Kaneko ら¹²⁾ は 5-FU, CDDP, メトトレキサート, ロイコボリンの 5 剤を併用し, 45% の奏功率を報告している。我々は 5 剤併用療法では骨髄抑制などの副作用が強く, 長期にわたる投与は困難と考え, 5-FU 単剤による動注療法との 2 剤併用療法を施行したところ, ほぼ同等の効果 (奏功率 5/8 例, 63%) を認めた¹³⁾。一方, Chung ら¹⁴⁾ は IFN α (全身投与) に CDDP (2mg/kg) の肝動注を併用しているが, 奏効率は 33% (6/19) となっている。最近の小尾¹⁵⁾ や永野¹⁶⁾ らの IFN α と 5-FU の 2 剤併用療法に関する報告もほぼ同様の成績である。本邦全体では 100 例を超えているがその奏功率は約 5 割と変わらない。長期の成績は得られていないが, 奏効例 (CR/PR) の 1 年生存率は 51~93% で, 非奏効例 (NC/PD) のそれは 10~14% である。われわれの施設における奏功例の 50% 生存期間は 18 カ月であり, 非奏功例及び肝切除例よりそれぞれ 12 カ月及び 6 カ月間長くなっている。これらの結果は本療法により肝切除術以上の成績が期待できることを示唆している。また, 高度な門脈腫瘍栓合併例では肝切除だけでは長期予後を期待することは

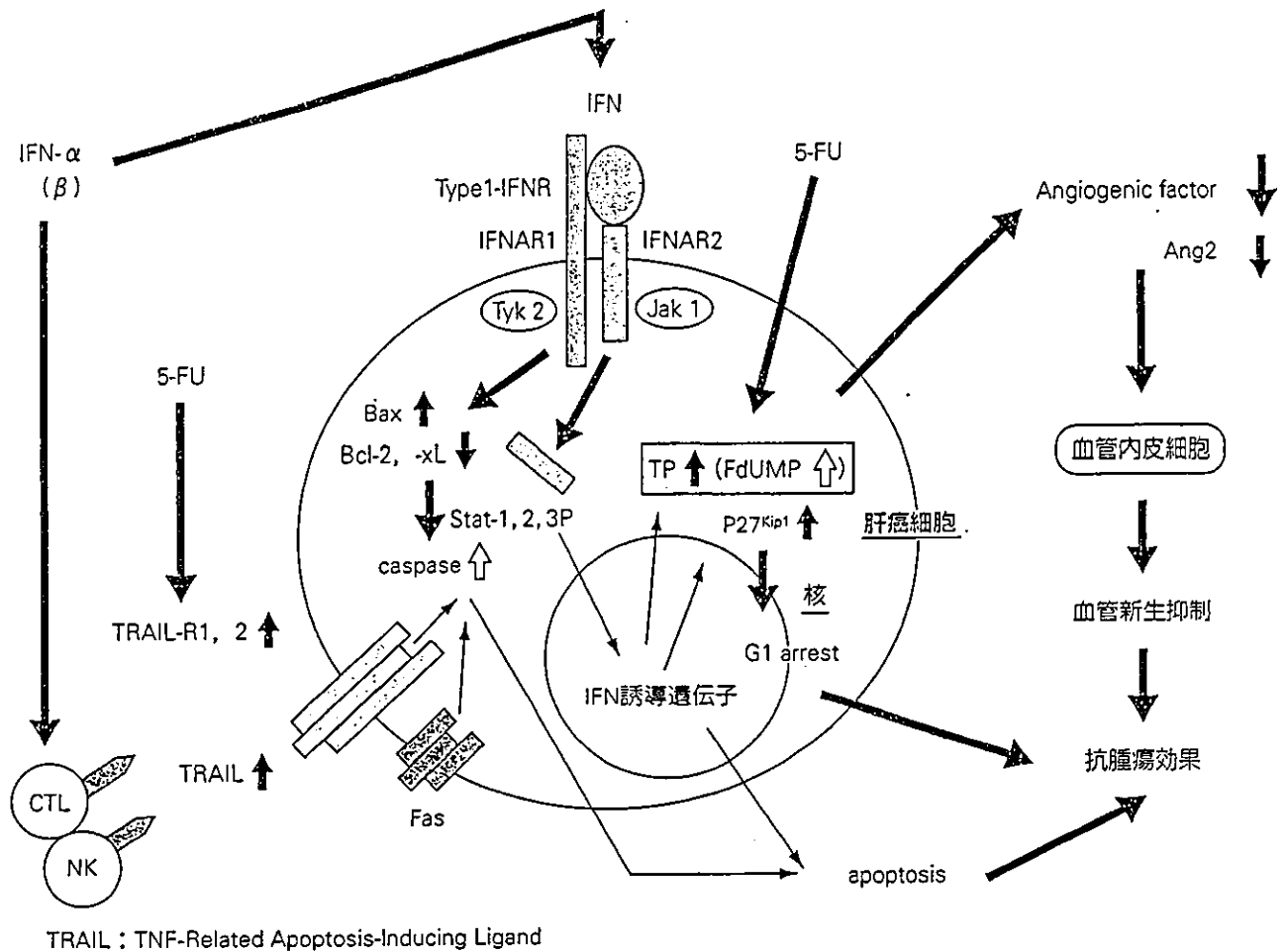
難しく, 化学療法が奏功することが不可欠であることも意味している。

(1) 副作用と適応条件

IFN α を含む 5 剤併用化学療法では骨髄抑制, 腎障害などの副作用が強く, 治療の継続性に問題があった¹²⁾。一方, IFN α と 5-FU の 2 剤併用では副作用も少なく, 奏効率も変わらない¹³⁾。その後の計 48 例においても軽度の鬱病をのぞき, 大きな副作用を認めていない。小尾らも 23 例に施行し, 大きな副作用を認めなかったとしている¹⁵⁾。しかし, 治療の完遂が効果発現には不可欠である。そこで, 適応条件として①年齢 70 歳未満, ② GOT, GPT (100U/l 未満), ③ 黄疸無く (閉塞性黄疸はこの限りではない), ④ 血小板数 8 万/ μ l 以上, ⑤ 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下, ⑥ PS (0, 1) を全てみたすことを適応条件としている。

(2) IFN α と 5-FU の相互作用とその機序

基礎的検討から 5-FU の代謝, 細胞周期関連蛋白, アポトーシスの増強, 血管新生の抑制, T リンパ球を介した抗腫瘍免疫機能の増強など, 多くの相乗・相加作用が示唆されている (図)。幾つかの細胞傷害機序は正常肝細胞でも起こりえるが, 臨床的には GOT, GPT 等の肝細胞逸脱酵素の上昇を認めない。一方, IFN β は IFN α と共通の type 1 レセプターを介して作用するが, 培養肝細胞を用いた基礎実験では IFN α とは異なる抗癌剤に対する増強効果を呈する¹⁷⁾。



TRAIL : TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

図. インターフェロンαと5-FUの併用効果 (仮説)

基礎的な検討から、IFNαと5-FUの相乗・相加的な抗腫瘍効果は5-FUの代謝、細胞周期関連蛋白、アポトーシス、血管新生、Tリンパ球による抗腫瘍免疫機能などを介することが考えられている。

3. 減量肝切除と化学療法の併用

1) 減量肝切除と術後IFNα併用肝動注化学療法
 高度門脈腫瘍栓合併症例では門脈閉塞に起因する腹水や食欲不振などの臨床症状や食道静脈瘤破裂の可能性が常に存在する。また、カテーテルトラブルや、大型腫瘍のために動注療法の効果が期待できない場合も多い。そこで耐術可能であれば補助化学療法の効果を期待し、門脈腫瘍栓摘出を伴う減量肝切除を行うことも選択肢の一つと考えられる。当施設ではまず減量肝切除を行い、その後補助療法としてIFNα併用肝動注化学療法を施行している。現在までの1年

生存率は約60%と切除可能症例の全国成績(49%)より良好である。画像上、遺残病巣のない症例ではさらに良好な生存率(1年:100%, 3年:80%)となっている。

おわりに

肝細胞癌は他の癌腫とは異なり、慢性肝炎・肝硬変等の肝障害を伴うために、化学療法に対する取り組みが十分にされてこなかった。しかし、肝動注療法や多剤併用療法などの治療法の工夫により、かなりの奏効率が認められている。特に高度門脈腫瘍栓合併例のような、極めて予後不良な症例でも長期生存例が見られるように

なった。このような進行肝癌では現実的に無作為比較試験を施行することが困難で、エビデンスとなり得るデータを集積することは難しい。また、肝細胞癌に対する肝移植が施行される現在、全身化学療法が今後の中心課題になると考えられ、そのためには化学療法を中心とする多面からのアプローチが不可欠である。

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2002。進興印刷出版，京都。
- 2) Ishikawa T, et al: Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced Stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 452-459, 2001.
- 3) Llovet JM, et al: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362: 1907-1917, 2003.
- 4) 左近賢人，他：化学療法と手術（臓器別）肝細胞癌：生存率向上のために何が必要で，何処まで可能か？ *外科* 62: 160-164, 2000.
- 5) 左近賢人，他：インターフェロン+5-FUによる治療。 *肝臓* 44: 273-278, 2003.
- 6) Ando E, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Analysis of 48 cases. *Cancer* 95: 588-595, 2002.
- 7) Yamasaki T, et al: Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 23: 7-17, 2002.
- 8) 具 英成，他：進行多発肝細胞癌に対する減量切除と経皮的肝灌流(PIHP)の合併療法による新治療体系の確立。 *消化器科* 37: 419-426, 2003.
- 9) Lai CL, et al: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394, 1993.
- 10) Leung TW, et al: Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer* 94: 421-427, 2002.
- 11) Komorizono Y, et al: Systemic combined chemotherapy with low dose of 5-fluorouracil, cisplatin, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Dig Dis Sci* 48: 877-881, 2003.
- 12) Kaneko S, et al: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 Suppl 1: 69-73, 2002.
- 13) Sakon M, 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.
- 14) Chung YH, et al: 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.
- 15) 小尾俊太郎，他：進行肝細胞癌(VP3, 4)に対するIFN+5FU併用化学療法の有用性，第38回日本肝癌研究会抄録集。2002, 205.
- 16) 永野浩昭，他：肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma)の集学的治療。 *癌の臨床* 47: 1115-1120, 2001.
- 17) Damdinsuren B, 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.
- 18) 市田隆文：進行肝細胞癌に対する内科的治療の進歩。 *日消病会誌* 100: 403-413, 2003.

特集/肝炎から肝がんまで

肝がんの治療

進 行 肝 癌

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

はじめに

近年、早期肝細胞癌の局所療法として、動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)、経皮経肝的エタノール注入術(percutaneous transhepatic ethanol injection therapy: PEI)、マイクロ波凝固術(microwave coagulation therapy: MCT)、ラジオ波焼灼術(radiofrequency ablation: RFA)の有効性が報告されている^{1)~4)}。しかし、肝細胞癌の終末期像である肉眼的門脈内腫瘍栓、肝内多発転移、遠隔転移を認める症例では、前述の局所療法は殆ど効果を示さず、肝切除術などの外科治療を含めた集学的治療が必要となる場合も少なからず存在する。本稿では、腫瘍径5 cm以上の肝細胞癌、多発肝細胞癌、肉眼的門脈内腫瘍栓、肉眼的肝静脈内腫瘍栓、リンパ節転移、遠隔転移を認める肝細胞癌を進行肝細胞癌とし、これら症例に対する、肝切除術、肝移植、IFN併用化学療法などを含めた治療成績について概説する⁵⁾⁶⁾。

I. 5 cm以上の肝細胞癌におけるTAEの意義

肝細胞癌に対する肝切除術後の2年以内の残肝再発危険因子を解析したところ、腫瘍径5 cm以上は独立した危険因子であった⁵⁾⁶⁾。このことより、腫瘍径が5 cm以上の肝細胞癌では、残肝再発を念頭に置く必要がある。我々は、このような症例の術後再発予防に、術前TAEが有効ではないかと考えている。その理由としては、5 cm以上の肝細

胞癌の肝切除術症例で、術前TAE施行例(n=57)と非施行例(n=25)の無再発生存率を比較したところ、施行例の方が予後良好だったことがあげられる⁵⁾⁶⁾。その機序として、術前TAEが、手術操作による癌細胞の血中散布を制御しているからではないかと考えている。また、その間接的な根拠としては、術前TAE施行例と非施行例で、realtime RT-PCR法を用いて血中の肝細胞癌細胞を検出したところ⁷⁾、術前TAE非施行例で、より多くの肝細胞癌細胞が検出されたことにある⁵⁾。以上の結果より、5 cm以上の肝細胞癌においては、術前TAEが切除後再発予防に有用ではないかと考えている。

II. 多発肝細胞癌

Poonらによると、多発肝細胞癌に対する外科治療成績は、平均生存期間が25.7ヵ月であり、さらにIM2-3:31例とIM0-1:23例に分けると、術後平均生存期間はそれぞれ30ヵ月、48ヵ月と有意にIM2-3群の成績が不良であったと報告している⁸⁾。当科における成績もほぼ同様で、術後平均生存期間は33ヵ月であった⁹⁾。これらのことから、両葉多発肝細胞癌の治療成績を向上させるためには、肝切除術後の治療、つまりは再発予防と再発後の確実な治療が重要と言える。また、多発肝細胞癌は、一般的にTAEがその初回治療選択肢であり、TAEの有効性を増強するための治療として、以下のような外科的補助療法もある。

腫瘍径の小さな多発病変については、TAEにより比較的治療効果がえられる。しかし、10cmを超えるような巨大肝細胞癌で多発病変を有する症

例では、もはやTAE, MCT, RFAなどの内科的治療効果はほとんどない。したがって多発肝細胞癌症例の中で、TAEが有効でないような巨大進行肝細胞癌に対する肝切除術は、それだけでも十分に意義があると考えられる⁵⁾。ただし、この場合の外科治療は、あくまでもTAEを機軸とした集学的治療の一環である。このような外科的補助療法が適応となりえる症例は、前述の巨大肝細胞癌で多発病変を有する症例に対する減量肝切除術以外にも、多中心性結節や反復TAE後の無効結節に対する減量肝切除術¹⁰⁾、TAE無効病巣に対する側副血行路遮断術がある¹¹⁾。

Ⅲ. 肝静脈侵襲をともなう肝細胞癌

肝静脈侵襲 (Vv2-3) をともなう肝細胞癌の術後成績は、門脈侵襲の肝細胞癌より不良である⁵⁾。手術手技も門脈侵襲の場合とはことなり、下大静脈から右心房内へ腫瘍栓が発育している場合には、体外循環を使用する必要がある。当科で経験した肝細胞癌532症例中、Vv2の肝細胞癌は6症例(1.1%)、Vv3の肝細胞癌は6症例(1.1%)であった⁵⁾。このうち、10/12症例(83%)は門脈侵襲をともなっていた。また、これら症例の術後平均生存期間は10ヵ月であった。再発部位は肺が最も多く5症例(42%)で、脳、骨と続く⁵⁾。以上の結果より、Vv2-3進行肝細胞癌の外科治療においては、肝外再発予防が今後の課題と考えられる。

Ⅳ. リンパ節転移をともなう肝細胞癌

現在までに、当科で経験したN1肝細胞癌は7症例であった。これら症例の原発性肝癌取り扱い規約にもとづく腫瘍進展度は、T1:1症例、T3:2症例、T4:4症例で、組織分類はEdmondson 2型:1症例、Edmondson 3型:4症例、Edmondson 4型:2症例と分化度が低い傾向にあった。転移陽性リンパ節数は1個:4症例、2個:2症例、6個:1症例で、多発リンパ節転移(6個)をともなう症例は、術後3ヵ月目に残肝再発と大動脈周囲リンパ節再発をきたし原病死した。残り6症例の中で、残肝再発を2症例にきたしたが、リンパ節再発はなかった⁵⁾。以上より、リンパ節転移をともなう肝細胞癌では、多発リンパ節転移症例をのぞけば、腫大した転移リンパ節の摘出術を施行することにより予後の改善がえられると考えている。

Ⅴ. 遠隔転移をともなう肝細胞癌

現時点では、遠隔転移をともなう肝細胞癌に対する有効な治療方法はない。術前の微小な転移を確定診断しえず肝切除術を行い、術後に転移が明らかになる場合も少なくない。しかしながら、予後を決定する肝不全を防ぐための肝切除術、肺転移巣の切除術、骨転移巣への放射線治療などの姑息的治療によるQOL向上の可能性も検討していく必要がある。Sasakiら¹²⁾は、肝切除術、肺転移巣切除術、副腎摘出術により長期生存した症例を報告しており、遠隔転移があっても外科治療の適応となる症例も存在する。しかしながらほとんどの症例が癌細胞の全身散布をきたしていると考えられ、何よりも化学療法を含めた有効な全身治療の確立が必要である⁵⁾。最近我々は、肺転移、骨転移をともなう全肝多発の肝細胞癌をIFN α 、UFT、放射線療法で治療し、CRをえた症例を報告している¹³⁾。

Ⅵ. 生体部分肝移植

脳死肝移植については、摘出臓器の公平な使用と言う観点から、ミラノ基準¹⁴⁾が採用されているが、肝細胞癌に対する生体部分肝移植の適応に関する統一した基準は存在しない。ミラノ基準を逸脱する進行肝細胞癌であっても、肝機能が低下した症例や既存の治療による効果が期待できない症例では、肝移植が治療成績の向上に寄与する可能性は充分にあると考えている。また、手術合併症、再発率、再発予防対策などを含めた、充分なインフォームド・コンセントが必要となることは言うまでもない。このような観点より当科においては、肺転移、骨転移、リンパ節転移などの肝外病変がない症例で、①肝予備能力が低く、肝移植以外に有効な治療方法がないと判断する症例、②肝移植以外の方法では、癌進展が制御不可能と判断する症例を対象とし、肝細胞癌の治療としての生体部分肝移植を施行してきた。現在までに、13症例に対して肝移植を施行し、うち10症例がミラノ基準を逸脱する進行肝細胞癌であった。観察期間(4~31ヵ月)は短いものの、全例生存中である⁵⁾。

Ⅶ. 高度進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法

IFNと化学療法との併用効果については、大腸癌、肝細胞癌などで報告されていた¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。こ

これらの知見をふまえ、1997年より高度進行肝細胞癌症例に対してIFN α と5-FUを併用した治療方法をおこない、極めて良好な成績を報告してきた⁵⁾⁶⁾¹⁸⁾。当科における治療対象は、門脈一次分枝や門脈本幹内腫瘍栓(Vp3以上)をともなう高度進行肝細胞癌症例と、肝内多発転移症例である。これら症例のうち、肝内多発転移症例や肝切除術が不可能と判断される症例では、セルディング法にて肝動注用のカテーテルを留置する。肝切除術が可能な症例では、術中にカテーテルを留置する。治療は、5-FU(500mg/日)の2週間投与・2週間休薬を1クールとして持続動注する。同時にIFN α (5×10^6 単位/回)を3回/週、4週間を1クールとして皮下投与する。治療適応としては、副作用や抗癌剤動注による肝障害を考慮し、70歳未満、T.Bil値が正常、GOT、GPT値がともに100未満としている。

現在までの治療成績を以下に記載する。治療対象は、大きく3群に分けられる。1群：門脈内腫瘍栓に肝内多発転移をともなう症例、2群：門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍をともなう症例、3群：門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と肝内多発転移をともなう症例、である。1群についてはIFN併用化学療法を40症例に施行し48%の奏成功率をえた。2群については、肝切除術と術後補助療法としてのIFN併用化学療法を3クール、11症例に対して施行した。これら症例の1年生存率は100%であった。3群においては、減量肝切除術と術後のIFN併用化学療法を16症例に施行した。観察期間は短いものの、25%(4症例)に残存肝病巣のCRをえている⁵⁾。

肝細胞癌における、IFN α と5-FUの抗腫瘍効果のメカニズムを検討した報告は少ない^{19)~21)}。我々は、①IFN α が、5-FUのbiochemical modulatorとして相乗的に作用する場合、②IFN α と5-FUが相加的に作用する場合、③IFN α 、5-FUが個々の薬剤のみで作用する場合があります、これらの抗腫瘍効果が複雑に絡み合い、肝細胞癌の増殖進展を抑制していると考えている。以下に、現在までの研究結果の概略について述べる。また、これらの実験で使用している5-FUの濃度は、臨床で投薬される血中濃度とほぼ同等である。

1. 増殖抑制効果

肝細胞癌細胞株(PLC/PRF/5)をIFN α と5-FUで処理すると、相乗的に細胞増殖が抑制される。そのメカニズムは、細胞周期関連蛋白である

p27^{KIP1}の蓄積によるcell cycle arrestであった¹⁹⁾。また、肝細胞癌細胞株(HuH7)をIFN α と5-FUで処理すると、相加的に細胞増殖が抑制される。両細胞の抗腫瘍効果の違いは、IFNレセプター(受容体)の発現レベルの差と相関していた¹⁹⁾。最近の我々の研究では、肝細胞癌細胞株のHLE、HLFでも、相乗的に細胞増殖が抑制された。以上の結果は、IFN α と5-FUが効果を相殺することなく、肝細胞癌の増殖を抑制することを裏付けている。

2. 血管新生抑制効果

肝細胞癌細胞株(PLC/PRF/5)をIFN α と5-FUで処理すると、培養液中の血管新生因子(VEGF)の発現量が減弱することを確認した。また、ヌードマウスを用いたvivoの系において、IFN α と5-FUが幾つかの血管新生因子を抑制することもわかってきている。

3. apoptosisの誘導

肝細胞癌細胞株(PLC/PRF/5, HuH7, HLE, HLF)をIFN α と5-FUで処理すると、様々な頻度でapoptosisが誘導される。この頻度は、10日間の細胞培養でも10%以下と決して多いものではなかった。しかし、apoptosisの頻度は経時的に増加しており、抗腫瘍効果の一つのメカニズムと考えられた。また、apoptosisの誘導には、IFNレセプターのシグナルとBcl-2関連蛋白が関与していると考えられた。この実験系でも、細胞増殖実験と同様に、相乗的、あるいは相加的にapoptosisが誘導されており、IFN α と5-FUが効果を相殺することはなかった。

4. 免疫賦活作用

現在、Tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL)を介した免疫賦活作用が、抗腫瘍効果の一つのメカニズムではないかと考えている。IFN併用化学療法を施行した進行肝細胞癌症例の治療前後の末梢血単核球中のTRAIL mRNAを検討したところ、治療が有効であった症例ではTRAILの発現量が増加しており、治療が無効であった症例では変化を認めなかった。

お わ り に

進行肝細胞癌の治療成績の向上には、集学的治療が必要である。その中で外科治療は、集学的治療の一機軸として重要な役割を演ずるものと考えられる。その一方で、肝切除術後、肝移植後の再発対策としての有効な治療方法の開発が重要な

る。その一つの可能性として、当科で施行しているIFN併用化学療法がある。現在までの臨床結果、研究結果を見ると、進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の有効性は疑いがない。今後の課題の一つは、その適応と限界を明らかにすることであり、これにより100%の奏功率が期待される。

文 献

- 1) Matsui, O., Kadoya, M., Yoshikawa, J. et al.: Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol*, 33: S84-88, 1994.
- 2) Livraghi, T., Vettori, C.: Percutaneous ethanol injection therapy of hepatoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 13: 146-152, 1990.
- 3) Shibata, T., Murakami, T., Ogata, N.: Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with primary and metastatic hepatic tumors during interruption of hepatic blood flow. *Cancer*, 88: 302-311, 2001.
- 4) Buscarini, L., Buscarini, E., Di, Stasi, M.: Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol*, 11(6): 914-921, 2001.
- 5) 永野浩昭, 丸橋繁, 左近賢人ほか: 進行肝細胞癌に対する外科治療の選択. *消化器科*, 37: 412-418, 2003.
- 6) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人ほか: 多様化する肝癌治療②外科手術の展開. *Frontiers in Gastroenterology*, 8: 125-132, 2003.
- 7) Miyamoto, A., Nagano, H., Sakon, M. et al.: Clinical application of quantitative analysis for detection of hematogenous spread of hepatocellular carcinoma by real-time PCR. *Int J Oncol*, 18: 527-532, 2001.
- 8) Poon, R. T., Fan, S. T., Ng, I. O. et al.: Prognosis after hepatic resection for Stage IVa hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 237: 376-383, 2003.
- 9) 丸橋繁, 左近賢人, 宮本教史ほか: StageIV肝癌に対する治療. 特集-肝細胞癌の外科. *外科治療*, 89: 176-180, 2003.
- 10) 山中潤一, 山中若樹, 田中恒雄ほか: 肝細胞癌に対する減量肝切除術の適応と意義. *日本外科学会雑誌*, 101: 383, 2000.
- 11) Sasaki, Y., Imaoka, S., Shibata, T. et al.: Decolateralization with silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma; a primary report. *Surgery*, 108: 840-846, 1990.
- 12) Sasaki, Y., Imaoka, S., Shibata, T. et al.: Successful surgical management of pulmonary and adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 17: 84-90, 1991.
- 13) 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.
- 14) Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R. et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334: 693-699, 1996.
- 15) Wadler, S., Schwartz, E. L., Goldman, M. et al.: Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 7: 1769-1775, 1989.
- 16) Patt, Y. Z., 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.
- 17) 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.
- 18) Sakon, M., Nagano, H., Dono, K. et al.: Combined Intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous Interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*, 94: 435-442, 2002.
- 19) Eguchi, H., Nagano, H., Yamamoto, H. et al.: Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27 Kip 1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res*, 6: 2881-2890, 2000.
- 20) 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.
- 21) Kaneko, S., Urabe, T., Kobayashi, K.: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology*, 62: 69-73, 2002.