

図2 切除標本

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

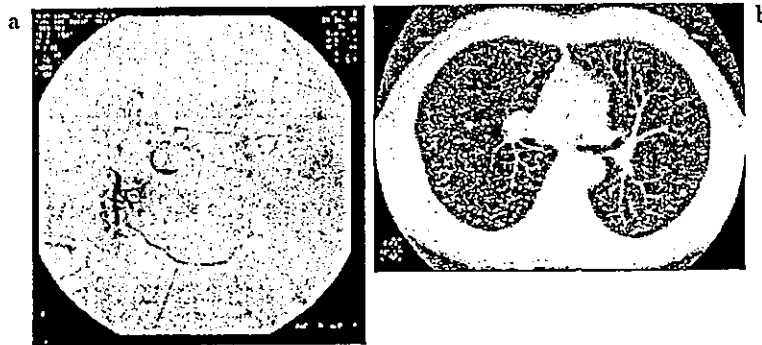


図3 術後再発時画像検査所見

- a: 腹部血管造影，残肝に多発性の再発病変を認める。
- b: 胸部 CT，多発性の肺転移を認める。

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

## II. 考 察

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

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

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

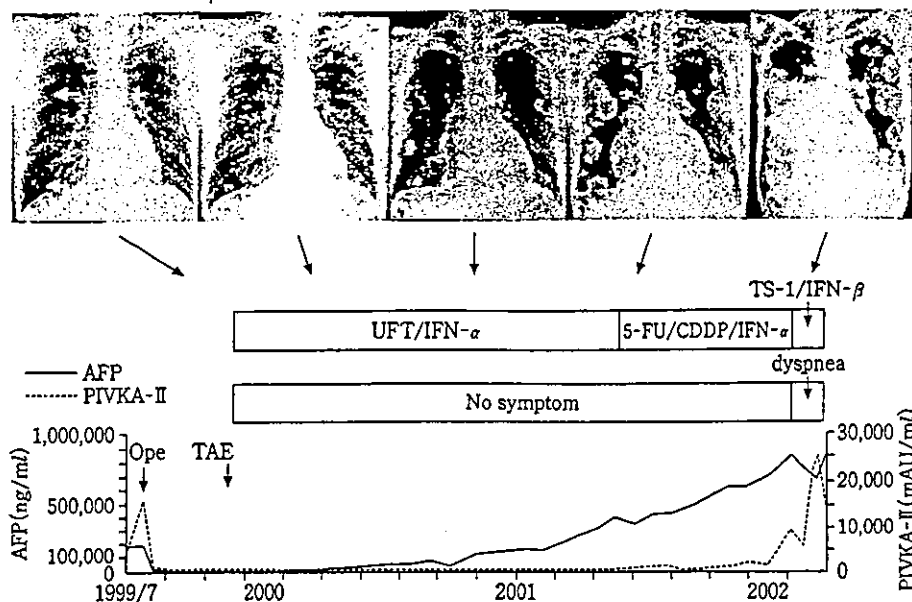


図4 再発後治療経過

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

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

### 結 語

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

### 文 献

1) 日本肝癌研究会・編: 第15回全国原発性肝癌追跡調査報

告. 進行印刷出版, 2002.

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

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

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

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

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

### Summary

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

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

### はじめに

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

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

連絡先: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 \*大阪大学大学院医学系研究科・病態制御外科

永野 浩昭

0385-0684/04/¥500/論文/JCLS

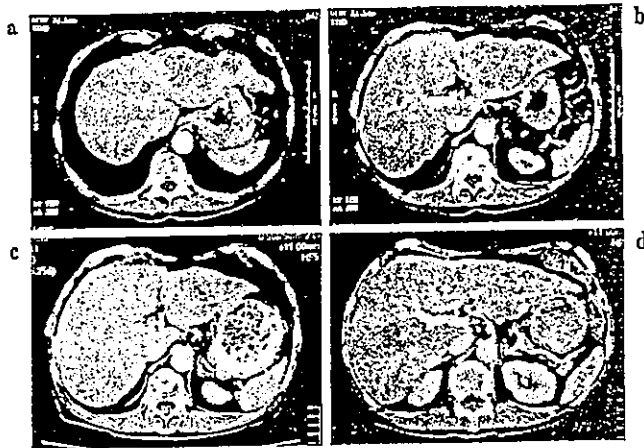


図1 治療経過中の腹部造影CT検査(症例1)  
 a, b: 治療開始前。腫瘍は肝左葉全体を占め、肝内転移を認めた。  
 c: 治療後3か月。主腫瘍の縮小を認めた。  
 d: UFT変更後、新たに肝内転移巣の出現を認めた。

I. 症例1

患者: 72歳, 男性。

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

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

II. 症例2

患者: 66歳, 男性。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

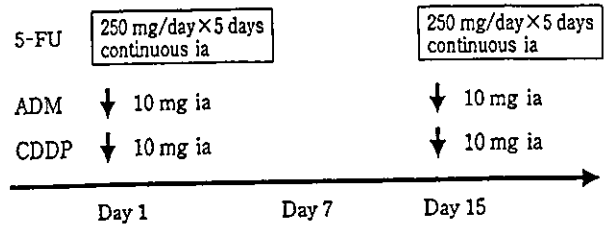


図2 FAP肝動注化学療法のプロトコール

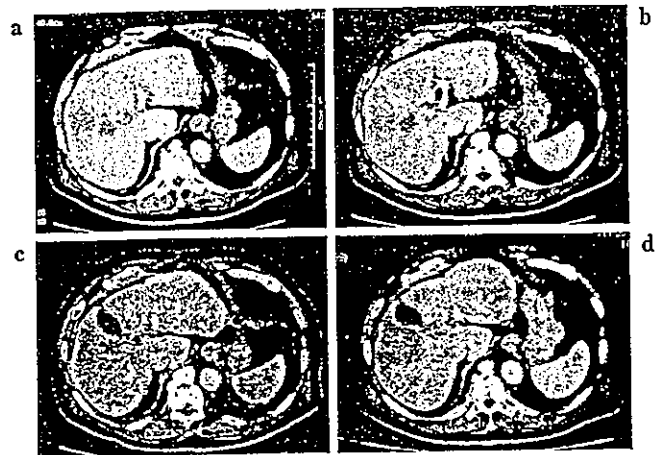


図3 治療経過中の腹部造影CT検査(症例2)  
 a, b: 治療開始前。腫瘍は肝S5に認め, 門脈前区域枝に腫瘍栓を伴う(Vp2)。  
 c: 治療開始後3か月。  
 d: 治療開始後16か月, ともに主腫瘍の増大を認めない。

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

## III. 考 察

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

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

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

## 文 献

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

# 肝細胞癌 (両葉多発)

Treatment for advanced hepatocellular carcinoma with bilobular multiple intrahepatic metastasis

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

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

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

## はじめに

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

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

## 両葉多発症例に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE)

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

\* 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学  
\*\* 同教授

表1 TACE/TAEの無作為比較試験の治療成績

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

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

### 両葉多発肝癌に対する外科的補助療法

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

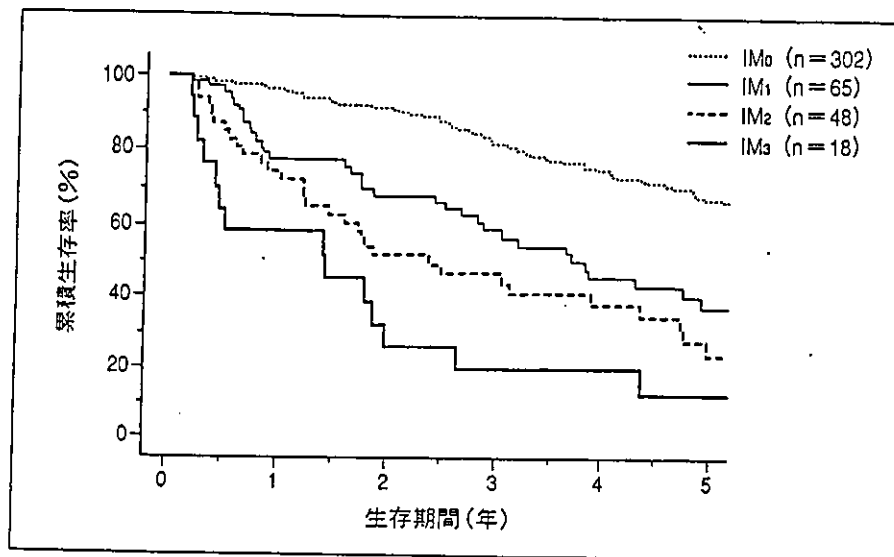


図1 当科における肝細胞癌切除症例433例のIM別での累積生存率

表2a 全身化学療法：単剤での治療効果

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

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

表2b 全身化学療法：多剤併用での治療効果

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

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

このような外科的補助療法としては、TACE,

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



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<sup>18)</sup>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<sup>19)</sup>。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<sup>20)21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。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, b<sup>26)27)</sup>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 <sub>3</sub> 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<sup>28)29)</sup>。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, b<sup>30)</sup>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<sup>31)</sup>。また、Andoらの最近の報告<sup>32)</sup>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<sup>33)</sup>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- $\alpha$ 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<sup>34)</sup>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- $\alpha$ 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- $\alpha$ に5-FUやCDDPなどの薬剤を併用することによって、その効果を確証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- $\alpha$ 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<sup>35)</sup>。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- $\alpha$ の併用では、奏効率30~60%と全身化学療法とIFN- $\alpha$ の併用よりも、比較的良好な治療成績が報告されている。Urabeらの報告<sup>36)</sup>では、進行肝細胞癌症例に対し、IFN- $\alpha$ 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<sup>37)</sup>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- $\alpha$ とCDDPの肝動注療法との併用で33%の奏効率を報告<sup>38)</sup>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

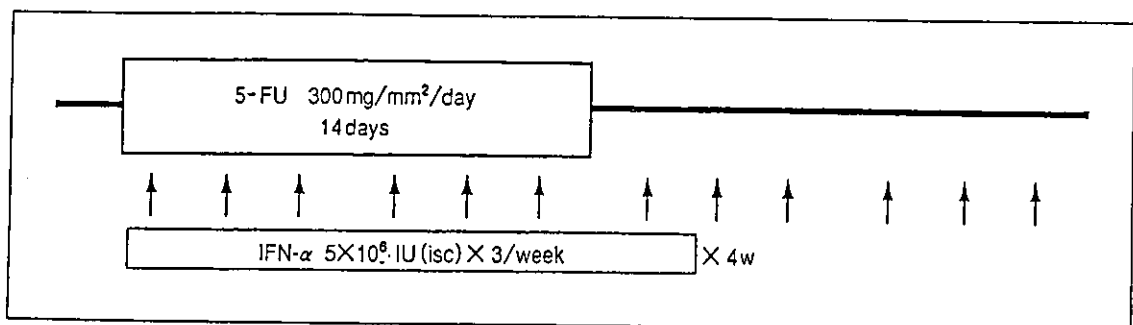


図2 IFN併用動注化学療法のプロトコール

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- $\alpha$ 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<sup>39)~41)</sup>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で、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- $\alpha$ 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変を伴う症

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<sup>42)</sup>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

でも、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

両葉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、両葉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., Ablert, 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. : Decollateralization 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) 三木徳司, 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., Schwarts, E. L., Goldman, M., Lyver, A., Rader, M., Zimmerman, M., Itri, L., Weinberg, V. and Wiernik, P. H. : Fluorouracil and recombinant alfa-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.

## &lt; 症例報告 &gt;

## 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558mAU/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カ月後の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5ng/ml以下と正常範囲内であったが、PIVKA-IIは558mAU/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2.7×2.2×2.0cm、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>

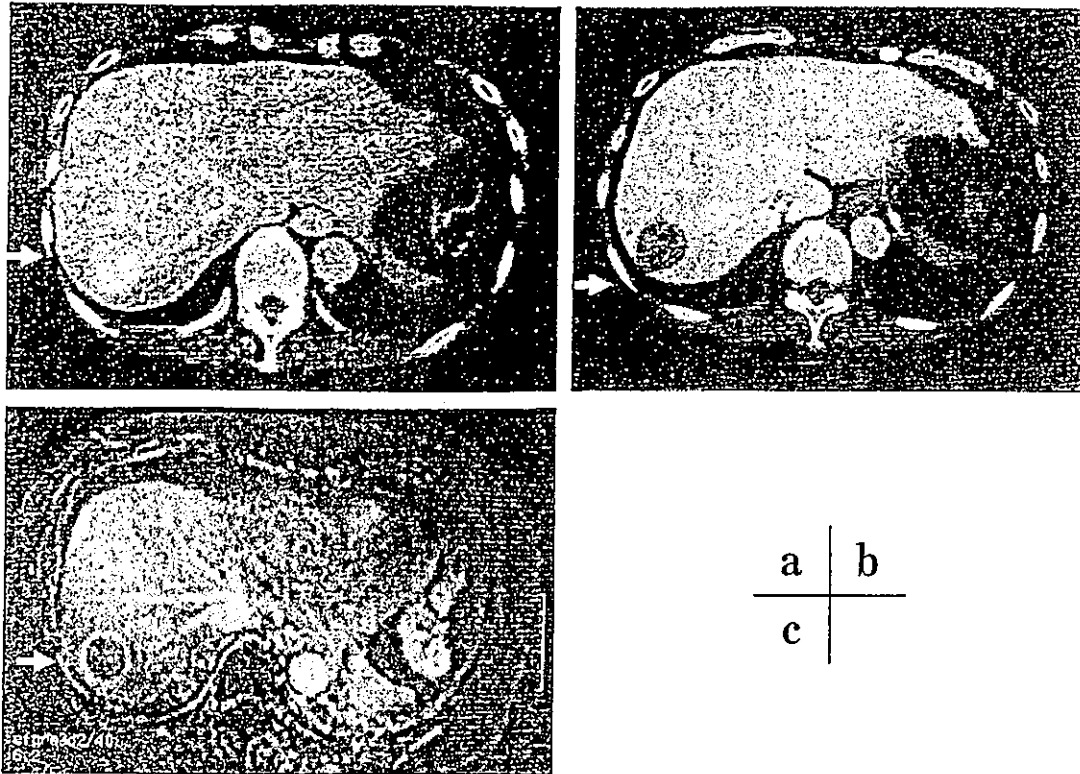


Fig. 1 手術前画像所見：腫瘍はCTAにて濃染像を示し，CTAPにてperfusion defectを示した(a, b)．MRIでは同部位に皮膜を有するhypervascular tumorを認めた(c)．

(+)，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，vpl，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カ月ごとに腫瘍マーカーを含む血液検査，6カ月ごとに腹部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  $9.0 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup>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カ月後の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カ月ごとの腫瘍マーカーの測定と6カ月ごとの腹部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カ月を経過する現在，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<sup>1-5)</sup>．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及ぼす因子について、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く、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



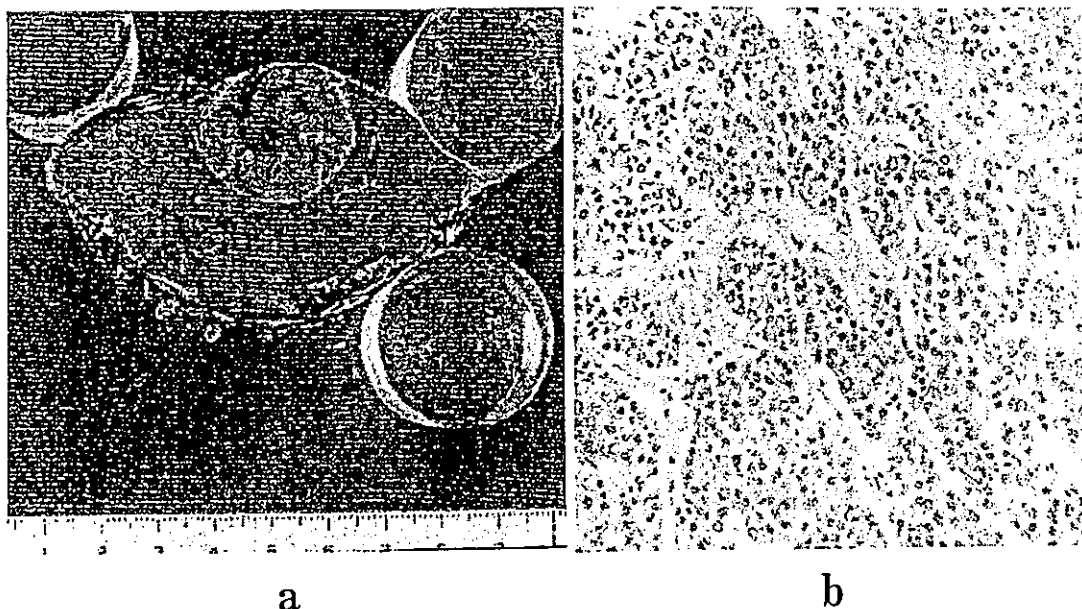


Fig. 2 切除標本, 肉眼および病理学的所見: 腫瘍は Moderately differentiated hepatocellular carcinoma であった.

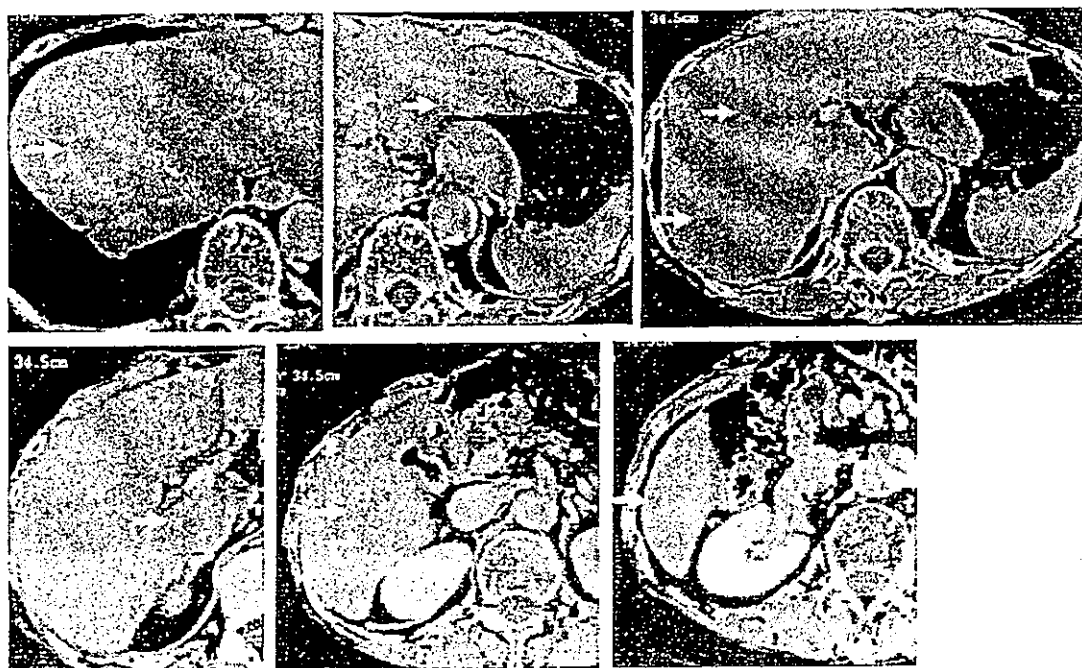


Fig. 3 再発時画像所見: CTにて肝両葉に計10箇所以上に多発性に病変を指摘された.

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

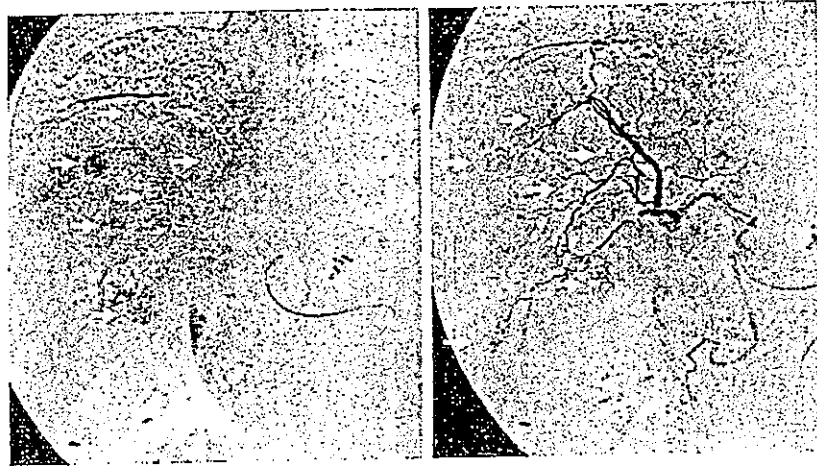


Fig. 4 再発時肝動脈造影検査：肝両葉に計10箇所以上の多発性病変を認めた。

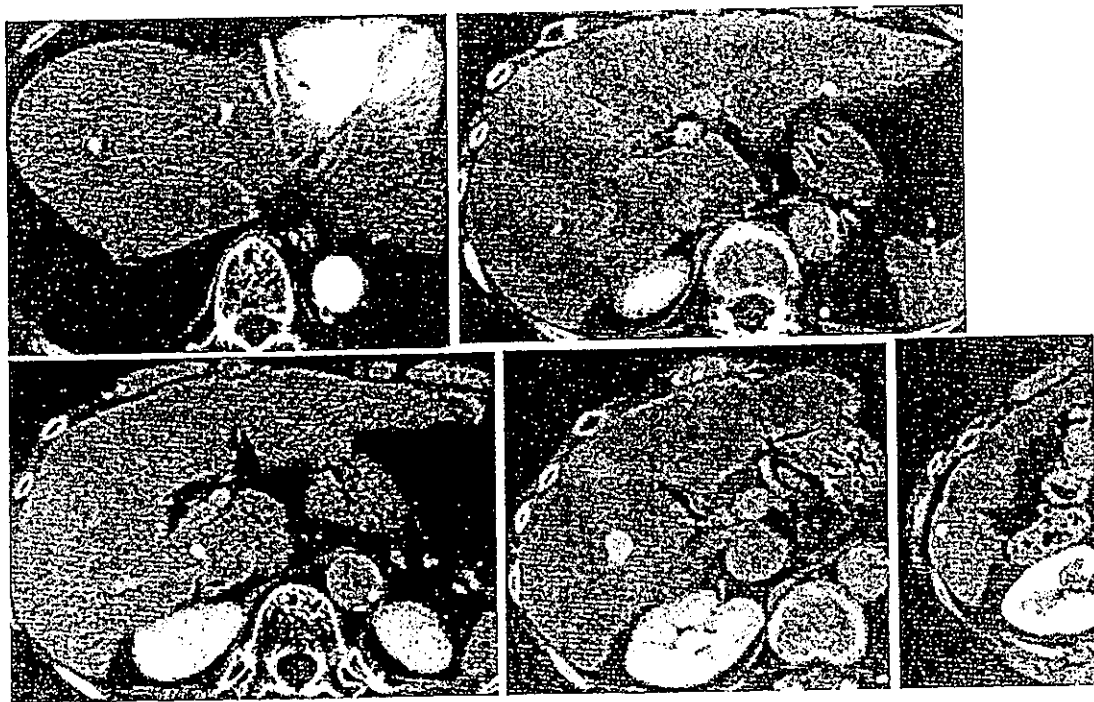


Fig. 5 TAE後画像所見：両葉の再発巣に対するlipiodolの貯留は良好であった。

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<sup>18~21)</sup>。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<sup>22~25)</sup>。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

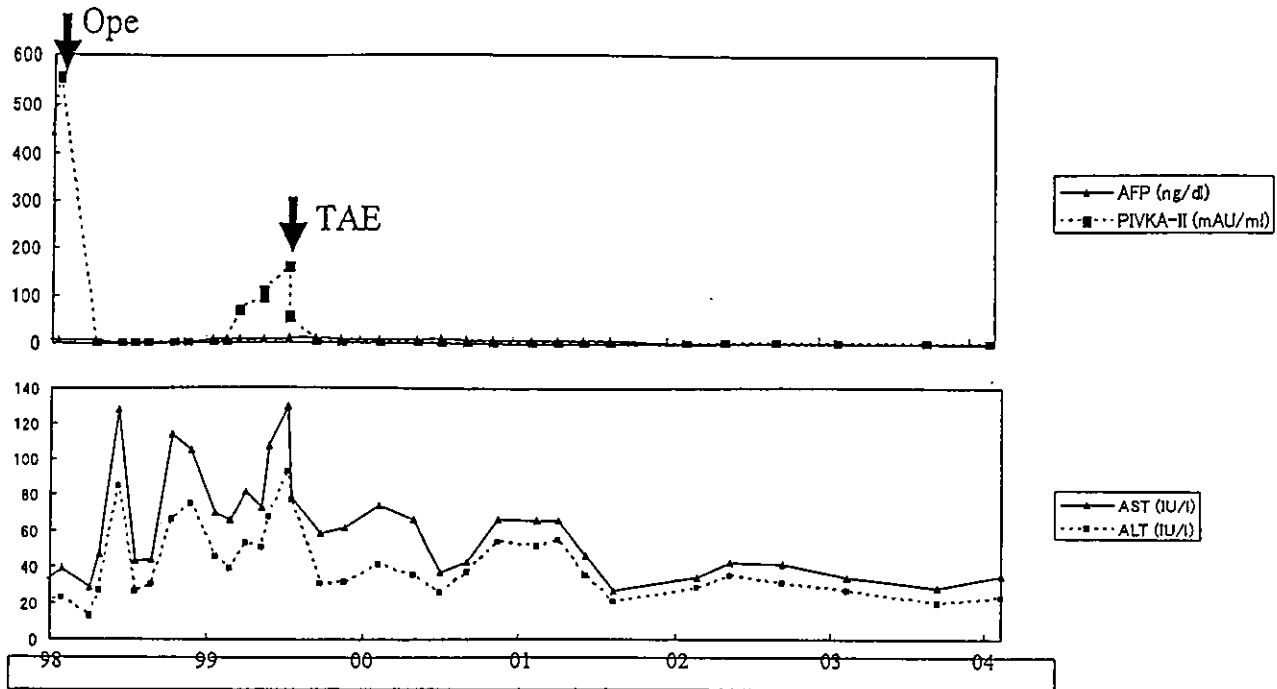


Fig. 6 腫瘍マーカーの推移：腫瘍マーカーの再上昇を認めない。

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<sup>26,27)</sup>。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<sup>28,29)</sup>。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.† uninodular	
Taniguchi (Cancer 1994)				without p. i.*	
Yamamoto (Cancer Chemother Pharmacol 1992)					
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