

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

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



進行肝細胞癌の治療 — 予後の改善を考えて

宮本 敦史・永野 浩昭・堂野 恵三
丸橋 繁・武田 裕・門田 守人
大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科

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

はじめに

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

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

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

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

表1 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝動注化学療法

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

I. 肝細胞癌に対する動注化学療法・ IFN療法

1. 肝細胞癌に対する動注化学療法

肝細胞癌に対する化学療法は、経肝動脈的投与と全身的投与(経静脈内もしくは経口投与)に大別されるが、肝硬変を合併し十分量の抗癌剤の投与が困難なことが多いため、一般的には全身化学療法の適応となることは少なく、経肝動脈的投与が主体となる。従来は、単剤による動注化学療法も施行されていたが³⁾、現在では多剤併用療法がその成績も若干良好であり、5-FUやFUDRなどの持続注入療法に加えて、MMCや、CDDPなどの間欠的投与を行う方法が主流となっている。門脈内腫瘍栓を伴う症例に対する動注化学療法の効果については、5-FUとCDDPの併用療法により、Andoらが48%(23/48例)、Itamotoらが33%(2/6例)の奏効率を報告しているが⁴⁾⁵⁾、Andoらの報告では、対象症例にVp2症例が約3割含まれている。一方、Yamasakiらはほぼ同様のレジメにleucovorinの有無を加えた検討を行っているが、Vp2以下の症例では62%(8/13例)の奏効率を認めたものの、Vp3以上の6例では奏効した症例を認めなかったと報告している(表1)⁶⁾。

このように、単剤での治療と比較して多剤併用が真に優れているのか、また、どの組み合わせが最も効果的であるかという点については、現時点では明らかではない。また、対象となる症例の腫瘍進行度の統一性や肝機能の問題な

ど、その治療効果については簡単には評価しがたいのが現状である。

2. 肝細胞癌に対するIFN療法

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

3. IFN併用動注化学療法

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

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

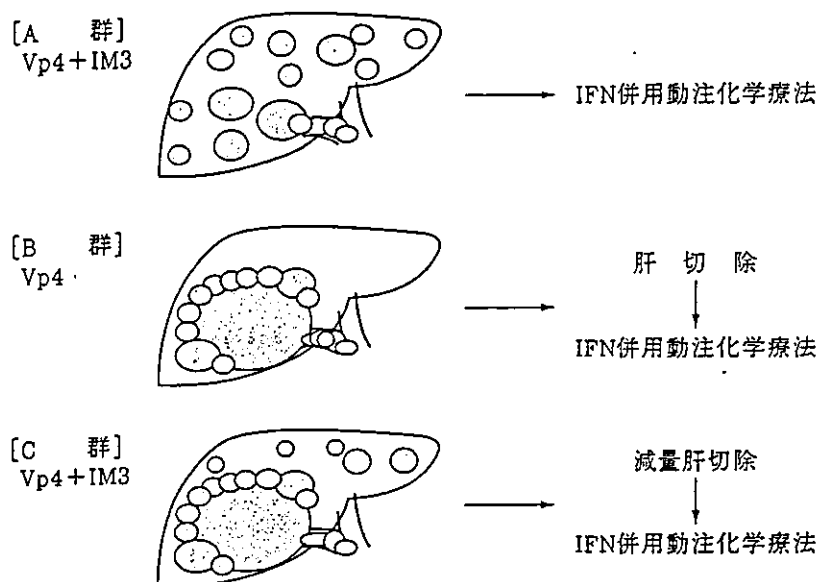


図1 腫瘍の進展状況と治療法の選択

全身投与との併用よりもさらに高い治療成績が報告されている。

II. 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌症例に対する IFN 併用動注化学療法

1. 対象

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

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

2. 適応基準

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

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

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

3. 方法

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

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

治療効果は、CTなどの画像所見および腫瘍

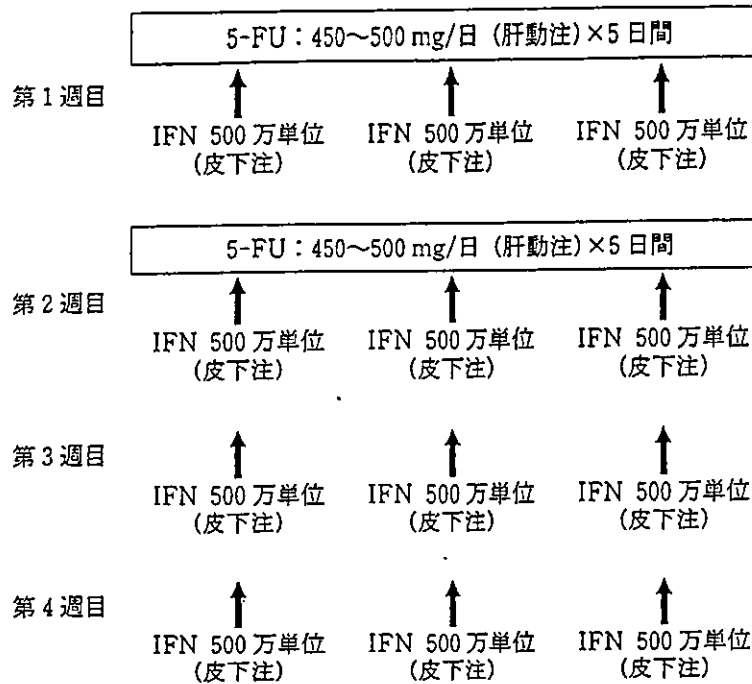


図2 IFN併用化学療法のプロトコール

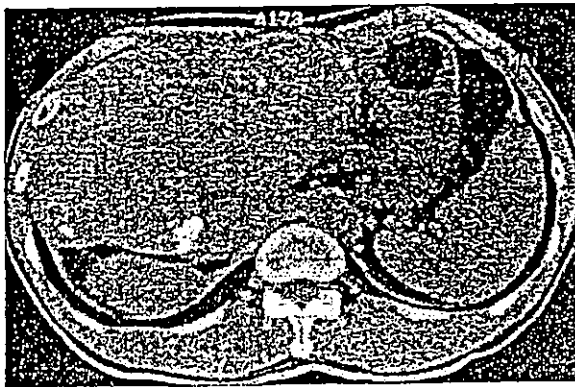


図3-a 腹部CT (IFN併用動注化学療法開始前)
門脈は腫瘍栓により閉塞している。

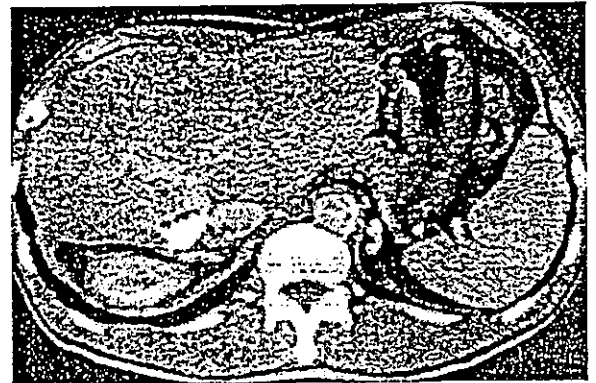


図3-b 腹部CT (IFN併用動注化学療法開始後9カ月目)
腫瘍栓は消失し、門脈が造影されている。

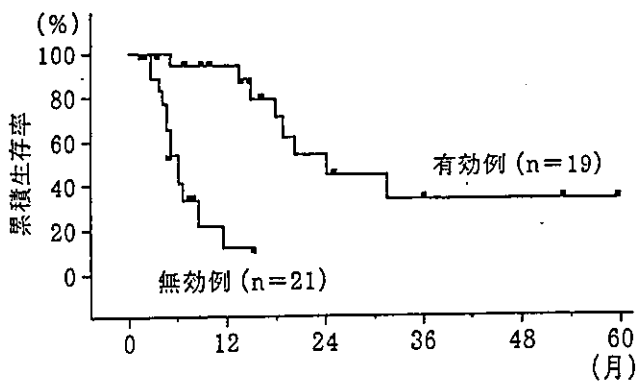


図4 IFN併用動注化学療法施行後の予後 (非切除症例: 40例)

マーカーの値により評価する。

4. 治療成績

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

肝切除を先行したB群9例についてみると、

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

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

5. 作用機序

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

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

果と血管新生抑制作用について検討中である。

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

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

おわりに

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

文 献

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

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

* * *

文 献

- 1) Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S et al : The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 89 : 194-198, 1994.
- 2) Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L et al : No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : A retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 22 : 522-526, 1995.
- 3) Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T et al : Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3,225 patients with hepatocellular carcinoma : A retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 27 : 251-257, 1997.
- 4) Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S et al : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas : A retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32 : 1224-1229, 2000.
- 5) Yamamoto J, Okada S, Shimada K et al : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 34(4 Pt 1) : 707-713, 2001.
- 6) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al : Small hepatocellular carcinoma : Treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210 : 655-661, 1999.
- 7) Ikeda M, Okada S, Ueno H et al : Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma : A comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 297-298, 2001.
- 8) Hsu HC, Wu TT, Wu MZ et al : Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 61 : 2095-2099, 1988.
- 9) Sugimoto R, Okuda K, Tanaka M et al : Metachronous multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment —Clinicopathological comparison with recurrence due to metastasis. *Oncol Rep* 6 : 1303-1308, 1999.
- 10) Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T et al : Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma : Experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 40 : 328-332, 1993.
- 11) 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.
- 12) Nakano S, Haratake J, Okamoto K et al : Investigation of resected multinodular hepatocellular carcinoma : Assessment of unicentric or multicentric genesis from histological and prognostic viewpoint. *Am J Gastroenterol* 89 : 189-193, 1994.
- 13) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K et al : Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma : A special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology* 46 : 3212-3215, 1999.
- 14) Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M : Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection : Tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis B. *Hepatology* 24 : 307-310, 1996.
- 15) Yamamoto T, Kajino K, Kudo M et al : Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by cloning and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 29 : 1446-1452, 1999.
- 16) Maeda T, Takenaka K, Taguchi K et al : Clinicopathological characteristics of surgically resected minute hepatocellular carcinomas. *Hepatogastroenterology* 47 : 498-503, 2000.

* * *

新しい 領域

進行肝細胞癌に対する治療



永野 浩昭*
左近 賢人
門田 守人

大阪大学大学院医学系研究科
病態制御外科学 助手

*なかの ひろあき

略 歴

- ◎1986年 岡山大学医学部 卒業
大阪大学附属病院 研修医(第二外科)
- ◎1987年 大阪府立成人病センター外科 レジデント
- ◎1992年 大阪大学附属病院 医員(第二外科)
- ◎1994年 ハーバード大学(Brigham and Women's 病院 外科)
研究員
- ◎1997年 大阪大学医学部 助手(第二外科)
- ◎1999年 大阪大学大学院 助手(病態制御外科学)

【要約】 ①腫瘍径5cm以上, ②多発腫瘍, ③遠隔転移, ④門脈内腫瘍栓を認める, などの進行肝癌においては既存の内科的治療が全く効を示さず, 予後向上のためには, 肝切除, 肝移植などの外科的治療やIFN併用化学療法を含めた集学的治療が不可欠である。

はじめに

肝細胞癌は, 比較的肝機能が保持されている間は無症状で経過するが, 放置すれば次第に増大, 転移するという悪性腫瘍としての性格も合わせ持つため, 初発時に進行癌として発見される症例も少なくない。早期癌に対しては, 経皮的アルコール注入療法(PEIT)¹⁾, マイクロ波凝固療法(MCT)^{2) 3)}, ラジオ波焼灼療法(RFA)^{4) 5)}などのいくつかの比較的低侵襲で有効な内科的局所療法があるものの, 進行癌においてはこれら内科的治療が全く効を示さず, 進行肝癌の予後向上のためには, 肝切除などの外科的治療を含めた集学的治療が不可欠である。

本稿では, ①腫瘍径5cm以上, ②多発腫瘍, ③遠隔転移, ④門脈内腫瘍栓を認める, 肝細胞癌を進行肝癌とし, これらに対する, 肝切除, 肝移植を含めた治療成績について概説する。

5cm以上の肝細胞癌に対する治療⁶⁾

2001年12月末までに, 当科において肝切除を施行した肝細胞癌症例(旧規約による絶対非治癒切除術を除く)394例における腫瘍径(cm, 2未満, 2~5, 5~10, 10以上)別での5年生存率は82, 64, 42, 41%で, 5cmを境に有意差を認めた($p<0.01$)。さらに, これらの切除例において遺残再発症例危険群⁷⁾の予測を目的とし, 肝切除後2年以内残肝再発危険因子について, COXの比例ハザードモデルによる多変量, 単変量解析をもちいて, 各種臨床病理学的諸因子について検討したところ, 腫瘍径5cm以上が独立した危険因子であった($p<0.02$)。したがって腫瘍径が5cm以上の症例については残肝再発を十分に念頭に置く必要がある。最近われわれは, この補助療法の一つとして, 術前TAE(肝動脈塞栓療法)が有効ではないかと考えている。というのは, 5cm以上の肝切除症例で, 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, 施行例のほうが予後良好($p=0.0367$)であった。そしてその機序については, 腫瘍径の増大にともない, 手術操作による癌細胞の血中散布の可能性が高くなるのではないかと考えている。その根拠の一つとして, 術前TAE

施行例と非施行例で、realtime-RT-PCR法 (Light Cycler) を用いたAFPのmRNAの半定量化による癌細胞の検出頻度⁹⁾について比較したところ、術前TAE非施行症例で多く認められ、再発頻度や術後遠隔転移に関係することが示された。以上の結果より、5cm以上の肝細胞癌切除症例においては、術前TAEの施行により予後の改善をはかれる可能性があるのではないかと推察している。

④ 多発肝癌に対する外科治療と成績

多発肝癌に対する治療成績は、仮に肝切除を施行しても良好とは言えない^{9) 10)}。これら両葉多発肝癌の肝切除術後には、肝切除術後の治療、再発予防と再発後治療が必要となる。また、このような多発肝癌は、基本的にはTAEがその治療選択肢であるため、多発肝癌に対してTAEの有効性に増強するための工夫が必要であり、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は得られるにせよ、10cmを超えるような巨大肝細胞癌では、もはやMCT, RFA, TAEなどの内科的治療効果はほとんどない。したがって多発肝癌症例の中で、TAEが有効ではないような巨大進行肝癌に対して外科的に切除することはそれだけでも十分に意義があると考えられる。ただし、この場合の外科治療はあくまでも、TAEを軸とした内科的治療も不可欠であることを念頭に置いた、集学的治療の一環である。このような外科的補助療法としては、少数の転移結節をともなう大型膨張性発育肝癌や多中心性発育例、反復TAE後の無効結節などに対する外科的補助療法としての減量肝切除¹¹⁾や、TAE無効病巣に対する寄生栄養動脈としての側副血行路遮断術¹²⁾などがある。また、最近では、進行多発肝細胞癌に対して、減量肝切除術と経皮的肝灌流療法 (PIHP) の合併療法¹³⁾により良好な成績を上げているとの報告もある。

⑤ 遠隔転移をともなう肝細胞癌

現時点では、肝外転移巣のある肝癌に対する有効な治療法はない。術前の微小な転移を確定診断し得ず肝切除を行い、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、その予後を決定する肝不全を防ぐための肝切除、肺

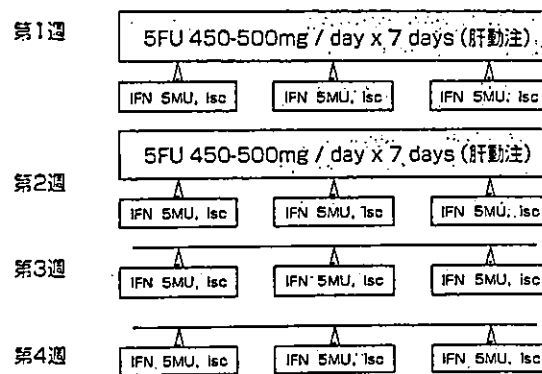


図1 IFN併用化学療法のプロトコール

転移巣の切除、骨転移巣への放射線治療などの、palliative治療によるQOLの向上の可能性も検討していく必要がある。また、肝切除、肺転移巣切除、副腎摘出により長期生存を来した報告¹⁴⁾もあり、症例によっては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、ほとんどの症例が全身病となっているため、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ことはいうまでもない。

⑥ 門脈内腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法を機軸にした集学的治療

手術不能の大腸癌患者に、IFNと5-FUの併用療法が治療効果 (76%の有効率) を認めたとの報告¹⁵⁾以降、種々の臓器で本療法が試みられてきた。肝細胞癌に対しても、AFP値の低い肝癌症例での有効性の報告¹⁶⁾や進行肝細胞癌に対する5-FUとIFNに加えCisplatin, Methotrexateを併用し、46.7%の有効性を認めたとの報告¹⁷⁾、または、同様にCisplatin, Doxorubicinを併用し、36例の手術不能患者の内9人が手術可能となり術後再発もなかったと報告¹⁸⁾がある。これらの知見をふまえ、既存の治療法では十分な治療効果の期待できない高度進行肝細胞癌症例に対して、われわれはIFN α と5-FUを併用した治療法を1997年より行い、極めて良好な結果を得ている^{19) 21)}。

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 (Vp3以上) を伴う高度進行肝細胞癌症例で、全肝多発病変をともなう症例や耐

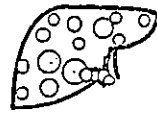
表1 IFN併用化学療法の適応

肝細胞癌		
	門脈内腫瘍栓 肝外転移	VP3以上 なし
年齢	70歳未満	
肝機能	AST	<100
	ALT	<100
	T.Bil	正常(閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80,000以上
腎機能	血清Cr	<1.5
PS	0, 1	

術が不可能と思われる切除不能症例では、セルディンガー法にて肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例であれば、肝切除術後の補助療法として、術中にカテーテルを留置する。治療薬は、5-FUは500mg/日、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を 5×10^6 単位/回、3回/週、4週間を1クールとして皮下投与する【図1】。

また、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が正常、GOT、GPTがともに100未満などを適応としている【表1】。

現在までの治療成績については以下に述べるとおりである。Poonら⁹⁾の統計によればVp3以上の進行肝癌の生存期間中央値は集学的治療を行っても6か月であった。現在までに、門脈内腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌53例に対してIFN併用化学療法を施行してきた。これらIFN併用化学療法の施行例を、病変の局在により、門脈内腫瘍栓に全肝多発病変をともなう症例(1群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍をともなう症例(2群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と対側葉の多発病変をともなう症例(3群)の3型に分類した。1群についてはIFN併用化学療法を53例に施行し49%の奏功率をえた【図2-A】。2群については肉眼的な根治肝切除術(旧取り扱い規約：根治度B)と術後補助療法としてのIFN併用化学療法を3クール、10例に対して施行した。これらの症例の1年生存率、3年生存率はそれぞれ100%、74%であった【図2-B】。これに対して同一ステージで同様の肝切除術を施行し、術後にIFN併用化学



IFN併用化学療法

治療効果	症例数	1年生存率	2年生存率
CR/PR	n=26	94%	36%
SD/PD	n=27	8%	0%

図2-A 切除不能症例(1群)でのIFN併用化学療法の治療成績



肝切除+IFN併用化学療法

	症例数	1年生存率	3年生存率
IFN併用化学療法併用群	n=10	100%	74%
IFN併用化学療法非併用群(対照群)	n=15	41%	22%

図2-B 切除症例(2群)での補助療法としてのIFN併用化学療法の治療成績

療法を施行しなかった15例の成績は、それぞれ41%、22%であった。3群においては、減量肝切除(主腫瘍の切除と門脈内腫瘍栓の摘出)と術後に対側葉の残存肝病変に対するIFN併用化学療法を19例に施行した。現在観察期間は短いものの、4例において残存肝病変のCRを得た。今後の治療成績が期待される。

● 肝移植

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困難性から、コンセンサスの得られた基準はない。また、欧米と異なり、わが国の肝細胞癌の基礎疾患はウイルス性肝硬変で、HBV、HCVの再発がレシピエントの予後を大きく左右することも見逃せない事実である。その一方で、仮に腫瘍のstageは低くとも、きわめて肝機能が不良な症例でミラノ基準²¹⁾に合致する症例は、肝移植の良い適応であるとも考えられる。また、進行肝細胞癌であっても、十分なInformed Consentを条件とし、その再発予防対策、再発予測対策を施行し得れば、生体肝移植は肝細胞癌の治療成績の向上のために寄与する可能性が十分にあるとも考えられる。そこで、われわれは、これらの事実と現在までの肝細胞癌の治療成績を念頭に置き、肝細胞癌症例に対する適応基準を、肝機能不良で肝移植以外の有効な治療法がない

症例や、肝移植以外の方法においては制御不可能な肝細胞癌症例とし、腫瘍の個数や大きさだけではその適応除外とはせず、肺転移、骨転移、リンパ節転移などの肝外病変がないことを条件とし、肝細胞癌治療として移植手術を施行してきた。

現在までに、肝機能不良で肝移植以外の有効な治療法がない症例や、肝移植以外の方法においては、制御不可能な肝細胞癌13症例に対して移植手術を施行してきた。13例中10例がミラノ基準を逸脱していたが、観察期間(3~30か月)は短いものの、全例生存中である。

● おわりに

外科手技、診断、術後管理などの医療レベルの向上や、蓄積されたデータに基づく集学的治療により、以前は治療困難であった進行肝癌に対しても、われわれは着実に前進を遂げていると言える。例えば、外科的に腫瘍を切除するあるいは腫瘍の大部分を摘出する減量肝切除にインターフェロン/5FUを組み合わせた集学的治療や、肝移植による進行肝癌の治療が、大いなる可能性を秘めた今後の検討課題のひとつである。

参考文献

- 1) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 24 : 920, 1983
- 2) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al : Percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74 : 817-825, 1994
- 3) Shibata T, Murakami T, Ogata N, et al : Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with primary and metastatic hepatic tumors during interruption of hepatic blood flow. Cancer 88 : 302-311, 2001
- 4) 椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 浜村啓介, 他: 経皮的ラジオ波焼灼療法. 日本臨牀 59 : 592-595, 2001
- 5) Rossi S, DiStani M, Buscarini E, et al : Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. Am J Roentgenol 167 : 759-768, 1996
- 6) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人他: 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) Sakon M, Nagano H, Nakamori S, et al : Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy : analysis based on tumor hemodynamics. Arch Surg 137 : 94-99, 2002
- 8) 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 (3) : 527-532, 2001
- 9) Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al : Prognosis after hepatic resection for Stage IVa hepatocellular carcinoma. Ann Surg 237 : 376-383, 2003
- 10) 丸橋 繁, 永野浩昭, 門田守人, 他: StageIV肝癌に対する治療. 外科治療 89 (8) : 176-180, 2003
- 11) 山中潤一, 山中若樹, 田中恒雄, 他: 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
- 12) Sasaki Y, Imaoka S, Shibata T, et al : Decollateralization with silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma ; a primary report. Surgery 108 : 840-846, 1990
- 13) 具 英成, 岩崎 武, 富永正寛, 他: 進行多発肝細胞癌に対する減量肝切除術と経皮的肝灌流療法 (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
- 14) 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
- 15) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al : Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 7 : 1769-1775, 1989
- 16) Patt YZ, Yoffe B, Charansangavej 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) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al : Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 5 : 1676-1681, 1999
- 19) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al : Combined Intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. Cancer 94 : 435-442, 2002
- 20) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌一進行肝癌の治療. 肝胆膵 43 : 945-949, 2001
- 21) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人, 他: 特集 肝癌の診断と臨床. IFN併用動注化学療法. 日本臨牀 59 : 748-752, 2001
- 22) 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

高度進行肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU併用動注化学療法

太田英夫*¹・永野浩昭*¹・左近賢人*²・門田守人*³

abstract

門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌は予後不良の病態であり、現段階ではコンセンサスの得られた治療法は存在しない。最近われわれは、門脈本幹や門脈一次分枝に至る門脈内腫瘍栓 (Vp3-4) や全肝多発病変 (IM3) を伴う高度進行肝細胞癌を対象として、インターフェロン (interferon: IFN)- α /5-FU併用動注化学療法を施行し、その有効性について報告してきた。治療法の実際は5-FU (300mg/m², 5日間持続投与) の肝動注化学療法にIFN- α (500万単位, 週3回投与) の皮下注射を併用する。治療成績については以下のとおりである。

門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌82例に対してIFN- α /5-FU併用動注化学療法を施行してきた。これらの施行例を、病変の局在に応じて、門脈内腫瘍栓に全肝多発病変を伴う症例 (1群), 門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍を伴う症例 (2群), 門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と対側葉の多発病変を伴う症例 (3群) の3型に分類した。1群に対してIFN- α /5-FU併用動注化学療法を53例に施行し、49%の奏効率を得た。2群に対しては肉眼的根治肝切除施行後、術後補助療法としてIFN- α /5-FU併用動注化学療法を10例に施行し、1年生存率, 3年生存率はそれぞれ100%, 74%であった。3群に対しては片葉の主腫瘍と門脈内腫瘍栓を含めた肝切除を施行後、術後補助療法として19例に施行した。3群では4例において残肝病巣のCRを得た。

本療法の抗腫瘍効果はIFN受容体を介した直接的効果, 血管新生抑制効果, 免疫担当細胞による間接的効果が考えられているが, さらなる作用機序の解明が必要である。

I はじめに

肝細胞癌に対しては手術, 経カテーテル肝動脈塞栓療法 (TAE), 経皮的エタノール注入療法 (PEI), ラジオ波焼灼術 (RFA) やマイクロ波凝固療法 (MCT) などの局所療法が奏効するが, その一方で, 高率に残肝再発をきたすという特徴があり, 局所療法を繰り返さざるをえない。このような症例においては, 治療効果が継続する段階は生命予後的に問題

ないが, 治療の反復に伴い, ほとんどの症例において, 最終的に門脈内腫瘍栓やびまん性多発病変などの治療抵抗性の病態に陥り, きわめて予後不良となる。特に門脈内腫瘍栓が門脈一次分枝や門脈本幹に及ぶ (Vp3-4) 高度進行肝細胞癌症例では, ほとんどの症例が1年以内に死亡する¹⁾。このような症例は, 原発性肝癌取扱い規約 (第4版)²⁾ においては, 肉眼的な病巣の完全摘出を施行しても, 治癒度Cに分類される。さらに各種局所療法は奏効せず, 高度進行肝細胞癌症例に対する有効な治療法がまだ確立していない。最近われわれは高度進行肝細胞癌症

*1 大阪大学大学院病態制御外科

*2 同 助教授

*3 同 教授

例に対して、フルオロウラシル (5-FU) の肝動注化学療法にインターフェロン (IFN)- α の皮下注を併用し、その有効性と可能性について報告した³⁾。本稿ではIFN- α /5-FU併用動注化学療法の実際とその治療成績、作用機序と今後の問題点について概説する。

II 肝細胞癌に対する抗悪性腫瘍としてのIFN療法

肝細胞癌に対するIFN単独療法の効果については約0~7%と低く、一般的には効果は期待しがたい。しかし、抗癌剤と併用した場合にはその治療効果は増強されるとの報告が多い。Chungらは68例の門脈本幹までの腫瘍栓もしくは遠隔転移を伴う肝細胞癌症例に対して、IFN- α の全身投与とシスプラチン (CDDP) 肝動注併用群19例とCDDP肝動注単独群23例と無治療群26例の3群に分けて比較したところ、1年生存率が併用群で27%、肝動注単独群で9%、無治療群で0%であったと報告している⁴⁾。Urabeら⁵⁾は高度進行肝細胞癌に対してIFN- α の投与に5-FUとCDDPの肝動注を併用して46.7%の奏効率が得られたと報告している。これらの治験をもとに、われわれもIFN- α /5-FU併用動注化学療法のpilot studyとして奏効率63% (5/8) と報告し³⁾、積極的に門脈内腫瘍栓症例に対して本療法を施行してきた。

III IFN- α /5-FU併用動注化学療法の対象と方法

当科における現在の本療法の対象は、現時点においては門脈一次分枝または門脈本幹侵襲に至る門脈内腫瘍栓 (Vp3以上) を伴う高度進行肝細胞癌症例としている。適応は、副作用や抗癌剤動注による肝障害を考慮し、70歳未満、総ビリルビンが正常、AST、ALTがともに100IU/L未満、血小板8万/ μ L以上、血清クレアチン<1.5mg/dLを適応とし、外来での通院加療が可能なperformance status (PS) : 0, 1が保たれていることを条件に加えている (表1)。動注カテーテルは、肝切除非施行症例ではSeldinger法にて、切除施行例の場合では術中に

表1 IFN- α /5-FU併用動注化学療法の適応

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓 肝外転移	Vp3以上 なし
年齢		70歳未満
肝機能	AST ALT 総ビリルビン	<100IU/L <100IU/L 正常 (閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	8万/ μ L以上
腎機能	血清クレアチン	<1.5mg/dL
PS		0, 1

留置する症例もある。治療方法は、5-FUは300mg/m²、5日間持続動注、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 を500万単位/回、3回/週、4週間を1クールとして皮下投与する (図1)。このプロトコールは以前に報告された金沢大学のUrabe, Kobayashiらの方法⁵⁾をmodifyし、作成した。

IFNの副作用として骨髄抑制をはじめとして発熱、うつ病、間質性肺炎などがあるが、治療を継続できない症例は少なく、外来での通院治療が十分可能である。

IV IFN- α /5-FU併用動注化学療法の治療成績

現在までの治療成績については以下に述べるとおりである。

Poonら⁶⁾の統計によれば、Vp3以上の高度進行肝細胞癌の生存期間中央値は集学的治療を行っても6カ月であった。当科では現在までに門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌82例に対してIFN- α /5-FU併用動注化学療法を施行してきた⁷⁾。これらの施行例を、病変の局在により、門脈内腫瘍栓に全肝多発病変を伴う症例 (1群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍を伴う症例 (2群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と対側葉の多発病変を伴う症例 (3群) の3型に分類した。1群についてはIFN- α /5-FU併用動注化学療法を53例に施行し49%の奏効率を得た (図2a)。2群については肉眼的な根治肝切除術 (旧取り扱い規約：根治度B) と術後補助療法としてのIFN- α /5-FU併用動注化学療法を3クール、10例に対して施行した。これらの症例の1年生存率、3年生存率はそれ

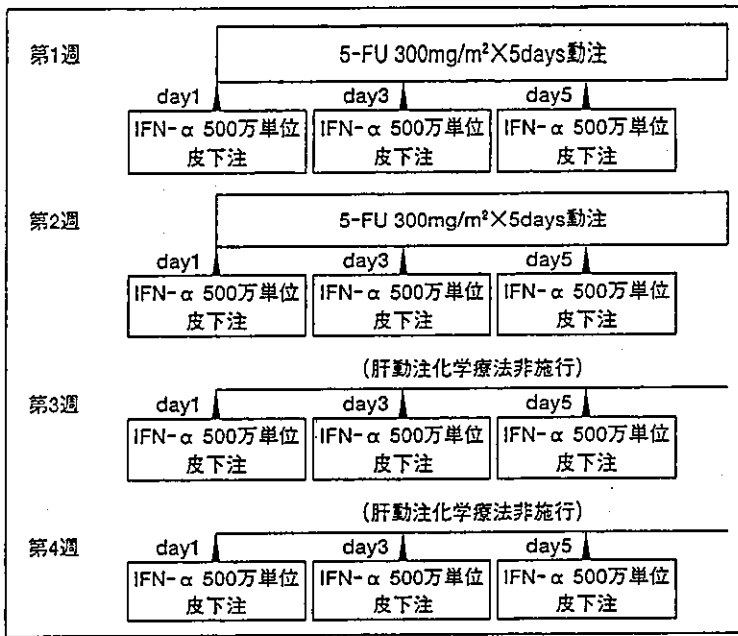


図1
IFN- α /5-FU併用動注化学療法のプロトコール
肝動脈内留置カテーテルより5-FUを300mg/m²、5日間持続注入、2週間投与・2週間休薬の4週間を1クールとして持続動注を行う。これと同時にIFN- α を500万単位/回、3回/週、4週間を1クールとして皮下投与する。

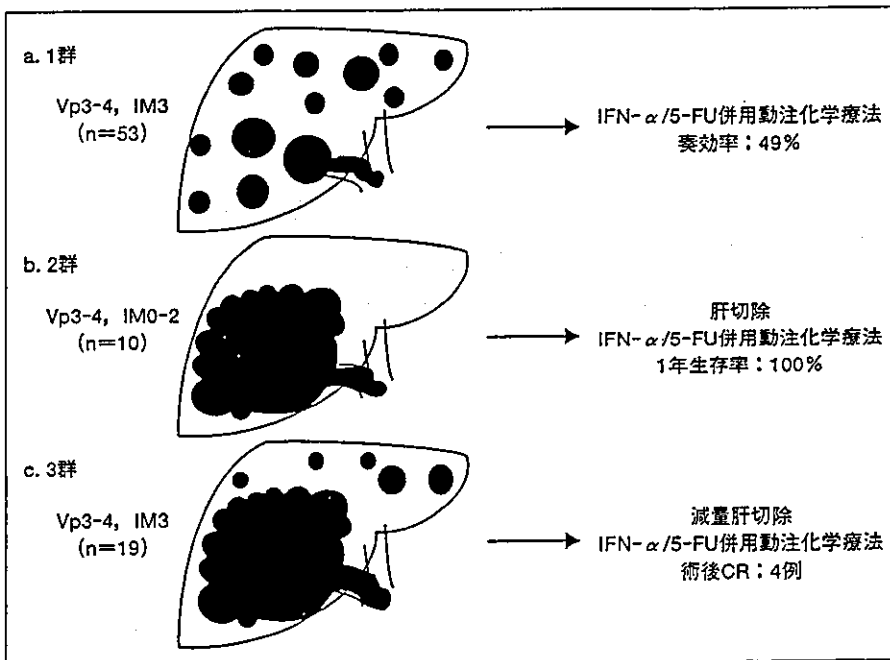


図2
IFN- α /5-FU併用動注化学療法の治療成績

ぞれ100%、74%であった(図2b)。これに対して同一ステージで同様の肝切除術を施行し、術後にIFN- α /5-FU併用動注化学療法を施行しなかった15例の成績は、それぞれ41%、22%であった。3群においては、減量肝切除(片葉の主腫瘍の切除と門脈内腫瘍栓の摘出)と術後に対側葉の残存肝病変に対するIFN- α /5-FU併用動注化学療法を19例に施

行した。現在観察期間は短いものの、4例において残存肝病巣のCRを得た。今後の治療成績が期待される。



図3 IFN- α /5-FU併用動注化学療法著効例
a: 治療前CT像, b: 治療前後門脈造影, c: 2クール施行後CT像

(文献22)より引用)

V 症例呈示 (切除不能症例)

症例は67歳, 女性。C型肝炎ウイルス陽性。肝前区域に径約6cmの主腫瘍があり, 多数の肝内転移および肝前区域から右門脈本幹に至る門脈内腫瘍栓を伴っていた (図3a, b)。

肝機能不良であったため手術適応外と判断しIFN- α /5-FU併用動注化学療法を施行した。1クール施行後, 腫瘍マーカーは α -フェトプロテイン (AFP) が191ng/mLから17ng/mLへ, protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) が448mAu/mLから40mAu/mLへと著明に低下し, 陰転化した。2クール施行後のCT上, 主腫瘍と門脈内腫瘍栓は完全に消失した (図3c)。IFN- α /5-FU併用動注化学療法に伴う副作用は認められず, 以後12クールにわたり治療を外来で継続できた。治療開始後2年4カ月後に多発肺転移のために最終的に癌死したが, 十分な生存期間の延長が得られたと考えている。

VI IFN- α /5-FU併用動注化学療法の基礎的検討

IFN- α の抗腫瘍効果は, IFN受容体 (IFN- α/β 受容体: IFNAR) を介した細胞障害作用⁸⁾, 細胞周期遅延作用⁹⁾, 癌抗原の発現上昇⁹⁾などの直接効果と免疫担当細胞の活性化^{10)~12)}による抗腫瘍効果の増強, 血管新生抑制作用による腫瘍増殖抑制効果などの間接作用に大別できる。この他に, *in vitro*の検討でIFN- α と5-FUとの併用により増殖抑制作用

が相加されているとの報告も多い。腫瘍細胞のapoptosisの増加¹³⁾, cell cycleの遅延¹⁴⁾に加えて, IFN- α による5-FUの中間代謝物質である5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP)の細胞内濃度の上昇効果¹⁵⁾, thymidylate synthetase (TS) 阻害率の上昇効果¹⁶⁾, dihydropyrimidine (DPD) 活性の抑制による5-FU代謝遅延などがその機序として報告されている。

現在われわれは, 高度進行肝細胞癌に対するIFN- α /5-FU併用動注化学療法の作用機序について, ①直接的抗腫瘍効果②血管新生抑制効果③宿主免疫賦活作用——の3つの機序が強く関与している可能性があると考えている (図4)。

①については, 肝癌細胞株を用いた細胞増殖抑制効果について検討したところ, IFN- α と5-FUの併用による増殖抑制効果の増強, 細胞周期の遅延作用 (G0/G1期での細胞蓄積) および細胞周期関連タンパク (p27Kip1: cdk inhibitor) の発現の変化を確認した¹⁷⁾。TakaokaらはIFN- α を投与するとIFN受容体を介してp53のタンパク量が増加することを報告している¹⁸⁾。これより5-FUの治療効果予測にも有効なp53の変異の有無がキーポイントとなる可能性が考えられる。しかし, 一方Yanoらは, p53変異を認めた肝癌細胞株に対する細胞増殖抑制試験でもIFN- α による抗腫瘍効果を認めた¹⁹⁾, ²⁰⁾と報告しており, 現段階では一定の見解は得られていない。

また, IFN受容体 (IFNAR2) とIFN- α /5-FU併用動注化学療法の効果については, その発現の強弱に関与していることを肝細胞癌臨床を用いた実験において報告した¹⁷⁾。当科ではIFN受容体の発現がIFN- α /5-FU併用動注化学療法の効果予測に有用であるかについて臨床的に検討中である。

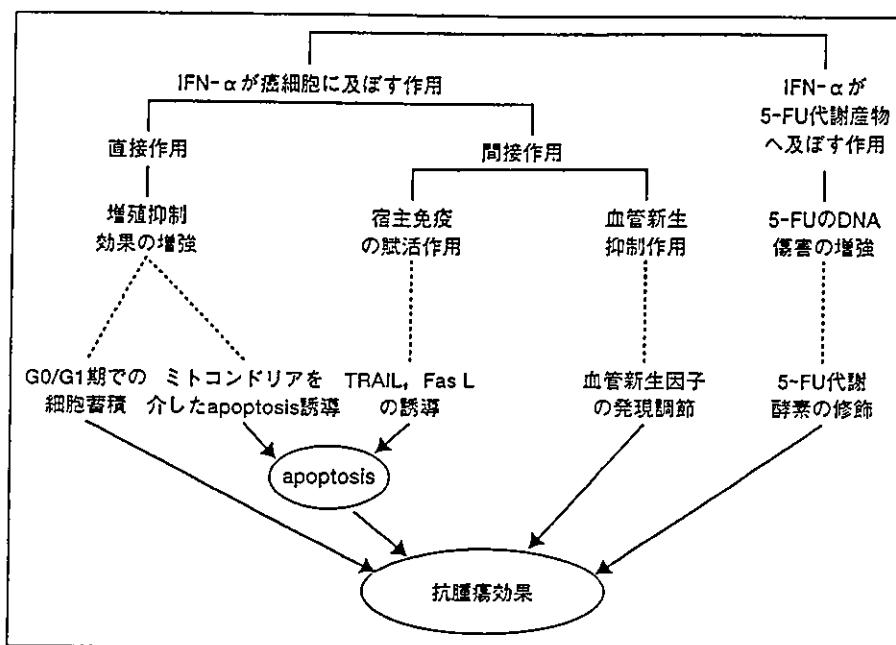


図4
IFN-α/5-FU併用動注化学療法
の作用機序
IFN-α/5-FU併用動注化学療法
の効果はIFN-αの抗腫瘍効果と5-
FUの抗腫瘍効果が相加されて生じ
る。IFN-αの効果はIFN受容体を
介する直接作用と宿主免疫の賦活
作用、血管新生抑制作用などの間
接作用に大別できる。

次に②については、先の肝細胞癌細胞増殖抑制実験で用いた培養液中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の発現量を測定したところ、IFN-αと5-FUの併用によりその発現が減弱することを確認した²¹⁾。この血管新生抑制効果について、さらにヌードマウスを用いた動物実験の系において検討中である。

最後に③についてであるが、現在われわれは、tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) やFas/Fasリガント (Fas L) を介した免疫賦活作用による肝細胞癌に対する抗腫瘍効果について検討中である。まず、前者についてであるが、*in vitro*において、肝細胞癌株にTRAILの受容体が、リンパ球にTRAILが発現しており、それぞれの活性がIFN-αと5-FUによって調節を受けることを確認している。また、IFN-α/5-FU併用動注化学療法を施行した高度進行肝細胞癌(Vp4, IM3)症例の治療前後の末梢血単核球中のTRAIL mRNAを比較検討したところ、治療有効群ではTRAILの発現が治療前に比べて1.5~2.5倍に増加していたが、治療無効群では増加していないことがわかった²²⁾。

以上より、本療法の抗腫瘍効果の機序については、IFN受容体を介した直接的抗腫瘍効果に加えて、血管新生抑制効果や、免疫賦活系を介した腫瘍監視機

構などが関与している可能性があると考えている。

VII おわりに

門脈内腫瘍栓を伴う難治性の高度進行肝細胞癌症例に対する治療法として、既存の治療法とは異なる新たな治療法が望まれるが、IFN-α/5-FU併用動注化学療法は新たな選択肢として期待される場所である。本療法のさらなる症例の蓄積と作用機序の解明により、より一層の治療成績の向上が期待できると信じたい。

参考文献

- 1) 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会・編。進行印刷出版。京都。2002
- 2) 原発性肝癌取扱い規約(第4版)。日本肝癌研究会・編。金原出版。東京。2001
- 3) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al: Combined intraarterial fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435-442, 2002
- 4) Chung YH, Song IH, Song BC, 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

- 5) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon- α -2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55 : 39~47, 1998
- 6) Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al : Prognosis after hepatic resection for Stage IVA hepatocellular carcinoma : a need for reclassification. *Ann Surg* 237 : 376~383, 2003
- 7) 永野浩昭, 左近賢人, 堂野憲三・他 : 多様化する肝癌治療法② 外科手術の展開. *Frontiers in Gastroenterology* 8 : 37~44, 2003
- 8) Kimchi A : Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 50 : 1~9, 1992
- 9) 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* 81 : 502~512, 1989
- 10) 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* 31 : 285~289, 1983
- 11) Uno K, Shimizu S, Ido M, et al : Direct and indirect effects of interferon on *in vivo* murine tumor cell growth. *Cancer Res* 45 : 1320~1327, 1985
- 12) Brinkmann V, Geiger T, Alkan S, et al : Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 178 : 1655~1663, 1993
- 13) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X, et al : Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN- α 2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 3 : 1317~1322, 1997
- 14) Wadler S, Schwartz EL : Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies : a review. *Cancer Res* 50 : 3473~3486, 1990
- 15) Schwartz EL, Hoffman M, O'Connor CJ, et al : Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon- α in human colon carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 182 : 1232~1239, 1992
- 16) 池田直樹, ト部 健, 種井政信・他 : ヒト肝細胞癌由来培養細胞株PLC/PRF/5の増殖に対するInterferon, 5-Fluorouracilの併用効果の検討. *日癌治会誌* 29 : 790~794, 1994
- 17) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al : Augmentation of anti-tumor activity of 5-FU by IFN- α is associated with up-regulation of p27^{Kip1} in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881~2890, 2000
- 18) Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, et al : Integration of interferon- α/β signaling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature* 424 : 516~523, 2003
- 19) Yano H, Iemura A, Fukuda K, et al : Establishment of two distinct hepatocellular carcinoma cell lines from a single nodule showing clonal dedifferentiation of cancer cells. *Hepatology* 18 : 320~327, 1993
- 20) Yano H, Iemura A, Haramaki M, et al : Interferon alfa receptor expression and growth inhibition by interferon alfa in human liver cancer cell lines. *Hepatology* 29 : 1708~1717, 1999
- 21) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌一進行肝癌の治療. *肝胆膵* 43 : 945~949, 2001
- 22) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人・他 : 肝細胞癌一進行癌のIFN併用化学療法. *肝胆膵* 45 : 1053~1061, 2002



肝細胞癌の治療の進歩

動 注

大須賀慶悟*¹ 村上 卓道*¹ 中田 早紀*¹ 友田 要*¹ 永野 浩昭*²
門田 守人*² 中村 仁信*²

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

Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy (HAIC): Keigo Osuga*¹, Takamichi Murakami*¹, Saki Nakata*¹, Kaname Tomoda*¹, Hiroaki Nagano*¹, Morito Monden*² and Hironobu Nakamura*² (*¹Dept. of Radiology, *²Dept. 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- α 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ー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¹⁾。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

*² 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 *¹ 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