

The profiles of the synergistic effects on cell growth inhibition were different between IFN- α and IFN- β (Table 1); IFN- β exhibited a wider synergy in its antiproliferative effect with the anticancer drugs. IFN- α synergistically suppressed the cell growth of PLC/PRF/5 cells with 5-FU or DOX, whereas IFN- β inhibited the cell growth of HuH7 and PLC/PRF/5 cells with 5-FU and CDDP. Considered together, these findings suggest that combination chemotherapy with IFN- β might be useful for advanced HCC including nonresponders to IFN- α combination therapy. However, further studies in in vitro systems as well as experimental animals are needed to elucidate the underlying mechanism(s) of the different effects of these IFNs.

In conclusion, the results of the present in vitro study suggest that combination chemotherapy with IFN- β may be effective and useful as an alternative treatment for HCC when combination treatment with IFN- α is ineffective. For clinical usage of IFN- β in treatment of patients with HCC, more studies are needed to clarify the optimal dosage and management for any adverse effects of this combination therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

The acknowledgments are available online in the full-text version at www.annalsurgicaloncology.org. They are not available in the PDF version.

REFERENCES

- Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32(suppl 1):225-37.
- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19:271-85.
- Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. *Histopathology* 2001;39:109-18.
- Teo EK, Fock KM. Hepatocellular carcinoma: an Asian perspective. *Dig Dis* 2001;19:263-8.
- Johnson PJ. Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? *Gut* 2002;51:459-62.
- Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon- α , doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer* 2002;94:421-7.
- Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, Unoura M, Kobayashi K. 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* 1998;55:39-47.
- 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* 2002;94:435-42.
- Stuart K, Tessitore J, Huberman M. 5-Fluorouracil and α -interferon in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996;19:136-9.
- Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-64.
- Berenbaum MC. Criteria for analyzing interactions between biologically active agents. *Adv Cancer Res* 1981;35:269-335.
- Von Hoff DD, Casper J, Bradley E, Sandbach J, Jones D, Makuch R. Association between human tumor colony-forming assay results and response of an individual patient's tumor to chemotherapy. *Am J Med* 1981;70:1027-41.
- Horikoshi T, Fukuzawa K, Hanada N, et al. In vitro comparative study of the antitumor effects of human interferon- α , β and γ on the growth and invasive potential of human melanoma cells. *J Dermatol* 1995;22:631-6.
- Giandomenico V, Vaccari G, Fiorucci G, et al. Apoptosis and growth inhibition of squamous carcinoma cells treated with interferon- α , IFN- β and retinoic acid are associated with induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21. *Eur Cytokine Nw* 1998;9:619-31.
- Coradini D, Biffi A, Pirronello E, Di Fronzo G. The effect of α -, β - and γ -interferon on the growth of breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1994;14:1779-84.
- Shen H, Zhang M, Minuk GY, Gong Y. Different effects of rat interferon α , β and γ on rat hepatic stellate cell proliferation and activation. *BMC Cell Biol* 2002;3:9-16.
- Platanias LC, Uddin S, Domanski P, Colamonici OR. Differences in interferon alpha and beta signaling. Interferon beta selectively induces the interaction of the α and β L subunits of the type I interferon receptor. *J Biol Chem* 1996;271:23630-3.
- Russell-Harde D, Wagner TC, Perez HD, Croze E. Formation of a uniquely stable type I interferon receptor complex by interferon beta is dependent upon particular interactions between interferon beta and its receptor and independent of tyrosine phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255:539-44.
- Chawla-Sarkar M, Leaman DW, Borden EC. Preferential induction of apoptosis by interferon (IFN)-beta compared with IFN- α 2: correlation with TRAIL/Apo2L induction in melanoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2001;7:1821-31.
- Qin XQ, Runkel L, Deck C, DeDios C, Barsoum J. Interferon-beta induces S phase accumulation selectively in human transformed cells. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:355-67.
- Sangfelt O, Strandberg H. Apoptosis and cell growth inhibition as antitumor effector functions of interferons. *Med Oncol* 2001;18:3-14.
- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001;6:34-55.
- Kreuser ED, Wadler S, Thiel E. Biochemical modulation of cytotoxic drugs by cytokines: molecular mechanisms in experimental oncology. *Recent Results Cancer Res* 1995;139:371-82.
- Makower D, Wadler S. Interferons as biomodulators of fluoropyrimidines in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:663-71.
- Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al. Augmentation of anti-tumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2000;6:2881-90.
- Kondo M, Nagano H, Sakon M, et al. Expression of interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2000;17:83-8.

企画・構成：小俣 政男 (Omata, Masao) 東京大学大学院消化器内科学教授

第7回

多様化する肝癌治療法 ②外科手術の展開

永野 浩昭 (Nagano, Hiroaki)^{*1}, 左近 賢人 (Sakon, Masato)^{*2}, 堂野 恵三 (Dono, Keizo)^{*1},
梅下 浩司 (Umeshita, Koji)^{*1}, 中森 正二 (Nakamori, Shoji)^{*3}, 門田 守人 (Monden, Morito)^{*4}大阪大学大学院病態制御外科学^{*1}, 同病態制御外科学助教授^{*2}, 同病態制御外科学講師^{*3}, 同病態制御外科学教授^{*4}

はじめに

肝細胞癌は、ほかの悪性腫瘍と異なり2つの特徴を有する。その1つは、ほとんどの症例がB型肝炎ウイルス(HBV)ないしはC型肝炎ウイルス(HCV)による慢性肝障害、特に肝硬変を合併している。したがって肝細胞癌の治療方針の決定においては、肝細胞癌の進行度のみならず、baseにある慢性肝障害の程度を十分に考慮する必要がある。また、肝細胞癌症例はこのように肝硬変などの慢性肝障害を合併しているため、腫瘍の進行程度に加えて、随伴する慢性肝障害の程度により臨床病期の分類もなされる¹⁾。もう1つの特徴は、高頻度に発生する残肝再発である。仮に、肝切除などの根治治療を施行しえても、切除後の残肝再発の頻度が高率であるため、予後向上においては残肝再発巣に対する治療効果が、最重要点の1つとなる。最近では初回治療のみならず残肝再発巣に対しても、経動脈的化学塞栓療法(transcatheter arterial embolization : TAE)²⁾³⁾⁴⁾や

経皮的アルコール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy : PEIT)⁵⁾、マイクロ波凝固療法(microwave coagulation therapy : MCT)⁶⁾⁷⁾、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation : RFA)⁸⁾⁹⁾などの種々の局所療法が発達し、ある程度の治療効果をあげ予後向上に寄与している。

以上のように、肝細胞癌の治療においては、進展形式、再発形式について考慮し、初発巣、再発巣にかかわらず、抗腫瘍効果と肝機能の保持について十分に考慮された治療法の選択が原則である。そして、肝切除を含む各治療法をその病態に応じて選択し、複合的な集学的治療を施行することが何よりも肝要である。

本稿においては、まず肝細胞癌症例の基本的治療方針を示し、さらにそのなかでの外科手術の適応と今後の展開について述べたいと思う。

基本的治療方針

当科での初発肝細胞癌症例に対する治療方針を示す(表1)。当科においては、2週間毎の、内科、

表1 肝細胞癌に対する基本治療方針

| | 肝機能良好(切除可能) | 肝機能不良(切除不可能) |
|-------------|-----------------|--------------|
| < 3 cm | 肝切除, RFA/MCT | RFA/MCT |
| 3 cm ~ 5 cm | 肝切除 | RFA/MCT, TAE |
| 5 cm < | 肝切除 | RFA/MCT, TAE |
| VP (+) | 肝切除+ IFN 併用化学療法 | IFN 併用化学療法 |
| 多発 | TAE | TAE |

放射線科, 外科の3診療科合同の, 肝細胞癌全症例に対する治療方針決定のための臨床検討会において, 治療方針を決定している。肝細胞癌が疑われる全症例において, MD-CT (multidetector-CT), CT-AOG (CT下血管造影), 必要に応じてMRIを施行し, 腫瘍個数と局在について治療前に明確にする。また, 末梢血液検査(血小板数など), 生化学的検査(TB, TP, Alb, ChEなど), 止血検査(PT, HpT), ICG-15 (%)などにより, 肝機能についても十分に検索する。その際, HBV, HCVに関する検索についても行う。

治療の基本方針は以下のとおりである。腫瘍の肉眼的進行度がstage-I, IIの症例で肝機能が良好な症例では, 基本的に肝切除が選択されるが, stage-Iでは, MCT, RFA, PEITなどの成績についてのインフォームド・コンセント(IC)は不可欠である。肝機能が不良で, 腫瘍数3個以下, 最大径3 cm以下については, MCT, RFA, PEITが選択され, 消化器内科, 放射線科の担当となる。多発肝癌などの症例は原則的にCT-AOG施行時にTAEが選択される。門脈内腫瘍栓をとまう高度進行肝細胞癌(VP3以上)においては, インターフェロン(IFN)併用化学療法を基軸にした治療が選択される。仮に腫瘍のstageは低くとも, きわめて肝機能が不良な症例は, 生命的予後が肝機能に左右されるため, 積極的な治療法の選択については慎重な配慮がなされるが, Milan Criteria¹⁰⁾と本人・ご家族への十分なICのもとに肝移植が選択される場合もある。また, 進行肝細胞癌であっても, 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ことを条件として, 腫瘍の個数や大きさだけでは生体肝移植の適応除外とはしていない。

外科手術の役割

以上の診療方針に従い, 現在の肝細胞癌治療としての肝切除術について, その治療成績と今後の展開について述べる。

1. 5 cm未満の肝細胞癌に対する外科的切除

5 cm以下の肝細胞癌については, 腫瘍径が3 cmを境にしてその治療方針がやや異なる。まず, 基本的に3 cm未満の小肝癌においては, 必ずしも肝切除術が初回治療の第1選択ではないと考えている。このことは, 以下の治療成績による。2001年12月末までに, 当科において肝切除を施行した5 cm未満の肝細胞癌症例(旧規約による絶対非治療切除術を除く)279例における, 腫瘍径(3 cm未満, 3 cm以上)別での3年, 5年生存率はそれぞれ80%, 59%(3 cm未満), 72%, 59%(3 cm以上)であった(図1)。これに対して, 第15回全国肝癌追跡調査報告¹¹⁾でのMCTによる腫瘍径(3 cm未満, 3 cm以上)別での3年, 5年生存率はそれぞれ80%, 52%(3 cm未満), 60%, 12%(3 cm以上)であった(図1)。このように, 3 cm未満の症例については, その治療成績において肝切除とMCTの両者間に生存率での差を認めなかったため, 消化器内科, 放射線科と検討し, 腫瘍の局在, 十分なICのもとに, 外科的に肝切除を施行するか, RFAやMCTなどの内科的局所療法を施行するかのいずれかを選択し, 初回治療としている。

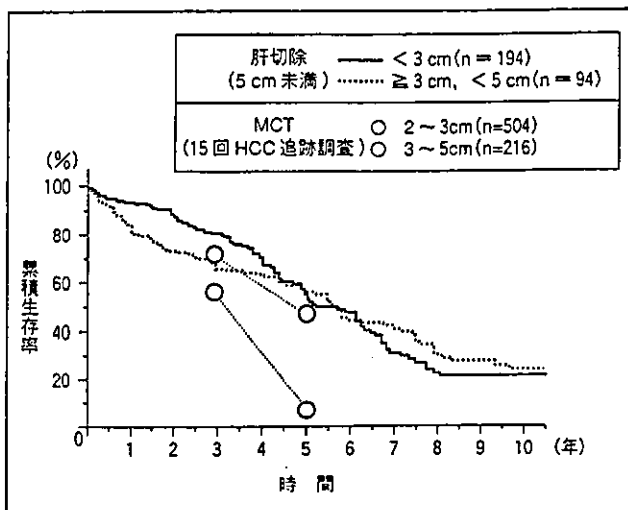


図1 5 cm未満の肝細胞癌切除症例とMCT治療後の累積生存率 (3 cm未満と3 cm以上の症例間での比較)

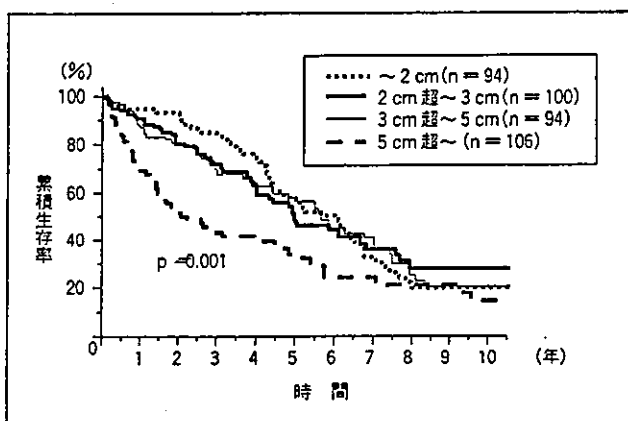


図2 当科における肝細胞癌切除症例394例の腫瘍径別での累積生存率

しかしながらその一方で、肝細胞癌の局所療法としての治療効果を最も期待しうるのは、病巣の完全摘出という点において、肝切除術である。たしかに3 cm未満の症例であれば、治療成績においてMCTは肝切除と同等ではあるが、逆に凌駕するものではない。したがって、仮に初回治療として内科的治療が選択されたにせよ、できるだけ肝切除に近い局所効果を期待し、その焼灼範囲については、局所再発危険領域であるCT-AOG施行時のドレナージ領域¹³⁾について十分に考慮している。また、数%に認められる内科的局所療法後の局所再発については、内科、外科の両者間で

連携し、症例によってはすみやかに肝切除などの他治療へ移行することとしている。

腫瘍径が3 cm以上の肝細胞癌については、先述したようにその治療成績が肝切除術においてMCTなどの局所療法より優れているため、肝機能が良好であれば、肝切除術を第1選択としている。

2. 5 cm以上の肝細胞癌に対する肝切除術

肝細胞癌の腫瘍径が5 cm以上になるとその治療成績については、5 cm未満の成績と比較して、十分とはいいがたい。2001年12月末までの、当

表2 肝細胞癌切除症例における2年以内
残肝再発リスク因子

| variables | univariate | multivariate |
|-----------|------------|--------------|
| | p value | p value |
| 腫瘍径(5 cm) | 0.0016 | 0.0122 |
| 組織学的 im | < 0.0001 | 0.0120 |
| 組織学的 vp | < 0.0001 | 0.0098 |

遺残再発リスク群の予測を目的とし、肝切除施行後2年以内残肝再発リスク因子について、COXの比例ハザードモデルによる多変量、単変量解析を用いて、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5 cm以上、組織学的vp、組織学的imが独立したリスク因子であった($p < 0.02$)。

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療切除術を除く)394例における腫瘍径(2 cm以下, 2 cm超~3 cm, 3 cm超~5 cm, 5 cm超~)別での5年生存率は82%, 64%, 42%, 41%で、5 cmを境に有意差を認めた($p < 0.001$, 図2)。

さらに、これらの症例において遺残再発リスク群の予測を目的とし、肝切除施行後2年以内残肝再発リスク因子について、COXの比例ハザードモデルによる多変量、単変量解析を用いて、各種の臨床病理学的諸因子について検討した。この2年以内の再発の意味は、ほぼ2年以内の再発が切除術後の遺残再発と考えられるためである。肝細胞癌の切除術後の残肝再発については、遺残再発と多中心性再発の2つに大別されるが¹¹⁾、多中心性再発については肝硬変の特異性によるものであり、HCV、HBVに非癌部肝組織が罹患している以上回避することは不可能である。その一方で、肝細胞癌切除術後に特にその予後に対して問題となるのは、遺残再発である。われわれは、肝細胞癌の肝切除術後2年以内の残肝再発はそのほとんどが遺残再発であると報告してきた¹⁴⁾。その結果、腫瘍径5 cm以上、組織学的vp、組織学的imが独立したリスク因子であった($p < 0.02$, 表2)。したがって腫瘍径が5 cm以上の症例については

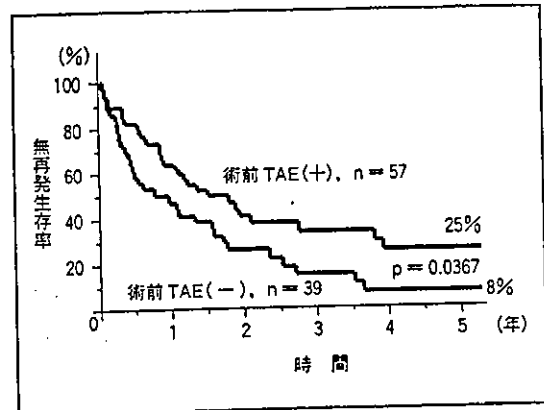


図3 5 cm以上の肝細胞癌切除症例での術前TAE施行症例と非施行症例での無再発生存率の比較

残肝再発を十分に念頭に置く必要があり、何らかの補助療法が今後は必要になる可能性が高い。

最近われわれは、この補助療法の1つとして、術前にTAEを施行することにより、これら5 cm以上の肝細胞癌の遺残再発症例頻度を減らすことが可能ではないかと考えている。というのは、5 cm以上の肝細胞癌切除症例で、術前TAE施行症例(n=57)と非施行症例(n=25)の無再発生存率を比較したところ、術前TAEを施行した症例の方が予後良好であった($p < 0.0367$, 図3)。

そしてその機序については、肝細胞癌の腫瘍径が大きくなれば術中の手術操作により癌細胞を血中に散布させている可能性があるのではないかと考えている。その根拠の1つとして、当科においてはrealtime-RT-PCR法(Light Cycler)を用いて血中の肝細胞癌の検出がAFP mRNAを測定することで可能になるということを以前より報告してきたが¹⁵⁾、この手法を用いて術前TAE施行症例と非施行症例で血液中のAFP mRNAの存在について検討したところ、肝切除術前後の比較においてAFP mRNAが術後血液中に検出される症例が術前TAE非施行症例では多くあり、このような症例での再発頻度が高いのみならず遠隔転移症例が多い傾向にあることが示された(表3)。このことが、5 cm以上の肝細胞癌切除症例において

表3 肝切除前後での末梢血中 AFP mRNA の発現と術後再発との関係

| | 術前 AFP mRNA | 術前 AFP mRNA | 再発部位と再発例数 |
|-----------------|-------------|-------------|----------------------|
| 術前 TAE (-) 14 例 | (-) | (-) | 肝：7 例 |
| 4 例 | (-) | (+) | 肝・肺・脳：1 例 肝・肺：1 例 |
| 術前 TAE (+) 14 例 | (-) | (-) | 肝：1 例 |

対象：腫瘍径が 5 cm 以上の肝細胞癌切除症例 22 例。
5 cm 以上の肝切除症例における、術前後の比較において、AFP mRNA が術後血液中に検出される症例が術前 TAE 非施行症例 18 例中に 4 例あり（施行症例では 0 例）、このような症例では再発頻度が高いのみならず遠隔転移症例が多い傾向にあることが示された。

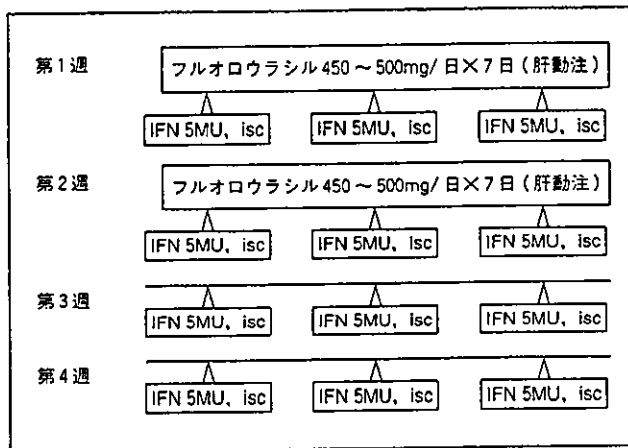


図4 IFN 併用化学療法のプロトコール

は、術前 TAE 施行症例のほうが予後が良好であることの原因ではないかと推察し、今後の検討課題と考えている。

3. 進行肝細胞癌に対する外科的補助療法

進行肝細胞癌のなかで、腫瘍径の小さな多発病変などについては、TAE により比較的治療効果は得られるにせよ、10 cm を超えるような巨大肝細胞癌症例においては、もはや MCT, RFA, TAE などの内科的治療においては制御困難であることが多い。したがって 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が、多くの巨大肝細胞癌症例は多発肝内転移巣を

高頻度に認めるため、この場合の外科治療はあくまでも集学的治療の一環で、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治療戦略が必要になる。このような進行肝癌の治療成績向上のためには、何らかの形での切除という因子が治療のなかでは必要となる。その対策として、残肝機能不十分な症例においては、PTPE による肝切除の適応拡大¹⁶⁾、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¹⁷⁾などが有効である。また、TAE 無効病巣に対して寄生栄養動脈としての側副血路遮断術が有効であったとする報告もある¹⁸⁾。

表4 IFN併用化学療法の適応

| |
|---------------------------------|
| 肝細胞癌 |
| 門脈内腫瘍栓：VP 3以上 |
| 肝外転移：なし |
| 年齢：70歳未満 |
| 肝機能 |
| AST < 100 IU/l |
| ALT < 100 IU/l |
| TB 正常(閉塞性黄疸は除く) |
| 血液検査：血小板 80,000/mm ³ |
| 腎機能：血清 Cr < 1.5 mg/dl |
| PS (performance status)：0, 1 |

4. 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とフルオロウラシルの併用療法が治療効果(76%の有効率)を認めたとの報告以降¹⁹⁾, 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を認めたとの報告や²⁰⁾, 進行肝細胞癌に対するフルオロウラシルとIFNに加えシスプラチン, メトトレキサートを併用し, 46.7%の有効性を認めたとの報告²¹⁾, または同様にシスプラチン, ドキソルビシンを併用し, 36例の手術不能患者のうち9例が手術可能となり術後再発もなかったとの報告がある²²⁾。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 とフルオロウラシルを併用した治療法を1997年より行い, きわめて良好な結果を得ている⁹⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。

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)をともな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。治療薬剤は, フルオロウラシル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

表5 A 切除不能症例(1群)でのIFN併用化学療法の治療成績

| | 症例数 | 治療効果 | 観察期間 | 1年生存率 |
|----|--------|------|---------|-------|
| 有効 | n = 7 | CR | 6~60ヵ月 | 100% |
| | n = 5 | PR | 10~24ヵ月 | |
| 無効 | n = 11 | PD | 5~6ヵ月 | 0% |

表5 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

| | 症例数 | 観察期間 | 1年生存率 |
|-------|-------|---------|-------|
| 無再発生存 | n = 6 | 10~52ヵ月 | 100% |
| 再発生存 | n = 1 | 45ヵ月 | |
| 再発癌死 | n = 1 | 18ヵ月 | |
| 再発他因子 | n = 1 | 22ヵ月 | |

IFN- α を5MU/回, 3回/週, 4週間を1クールとして皮下投与する(図4)。

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, TBが正常, GOT, GPTがともに100IU/l未満などを適応としている(表4)。

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。VP 3以上の症例における, IFN併用化学療法の施行例を, 門脈内腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌の症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全肝多発病変をともなう症例(3群)の3タイプに分類した。1群についてはIFN併用動注化学療法を23例に施行し53%の奏効率を得た(表5A)。2群については, 肝切除術と術後補助療法としてのIFN併用動注化学療法を3クール, 9例に対して施行した。これらの症例の1年生存率は100%であった(表5B)。3群においては, 減量肝切除と術後のIFN併用化学療法を16例に施行した。現在観察期間は短いものの, 2例において残存肝病巣のCRを得た。今後の検討課題である。

表6 肝細胞癌に対する生体肝移植8症例のまとめ(宗硝血AFP mRNAと肝癌再発)

| | 肝切除術前 AFP mRNA | 術中化学療法 | 再還流後 AFP mRNA | 術後期間 | 肝癌再発 |
|-----|-------------------|-----------------|------------------|------|------|
| 症例1 | - | - | - | 18ヵ月 | - |
| 症例2 | - | -* and ** | - | 12ヵ月 | - |
| 症例3 | + | ドキソルビシン 15 mg | - | 9ヵ月 | - |
| 症例4 | - | エビルピシン 60 mg | - | 7ヵ月 | - |
| 症例5 | - | エビルピシン 40 mg** | - | 6ヵ月 | - |
| 症例6 | - | エビルピシン 10 mg | - | 4ヵ月 | - |
| 症例7 | - | エビルピシン 10 mg*** | - | 2ヵ月 | - |
| 症例8 | - | エビルピシン 10 mg*** | - | 1ヵ月 | - |

*: 術前 TAE, **: 術前 IFN + フルオウラシル, ***: 術後 IFN + フルオウラシル.

5. 進行肝細胞癌に対する肝移植

肝細胞癌に対する肝移植についての詳細は、本連載の次回(第8回, 2003年7月号)において詳述されるため、当科の成績についてのみ述べる。現在までに、消化器内科より紹介された肝硬変合併肝癌に対して成人間の生体部分肝移植を8例に施行した。観察期間(1~18ヵ月)は短いものの、全例無再発生存中である(表6)。

おわりに

肝細胞癌の治療における外科的治療の役割は、以前は肝機能が良好で、腫瘍数の少ない、腫瘍径のあまり大きくない症例に対する肝切除術であった。しかしながら、これからの肝細胞癌治療における外科の主たる役割は、既存の内科治療では制御しえない、特に進行肝細胞癌に対する集学的治療の一機軸としての肝切除術と、既存の治療法では制御不可能な症例や肝機能高度不良例に対する肝移植となりつつあると考えている。

References

- 1) 日本肝癌研究会(編): 原発性肝癌取り扱い規約, 第4版. 金原出版, 東京, 2000
- 2) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatome. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 3) Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, et al: A coaxial catheter and aterable guidewire used to embolize branches of the splanchnic arteries. *AJR Am J Roentgenol* 155: 405-406, 1990
- 4) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, ほか: 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.
- 5) Seki T, et al: Percutaneous microwave coagulation-therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 74: 817, 1994
- 6) Shibata T, 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
- 7) 椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 浜村啓介, ほか: 経皮的ラジオ波焼灼療法. *日臨* 59: 592-595, 2001
- 8) Rossi S, et al: Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 8: 97-103, 1993
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Sakon M, Nagano H, Shimizu J, et al: Hepatic resection of hepatocellular carcinomas based on tumor hemodynamics. *J Surg Oncol* 73: 179-181, 2000
- 13) 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
- 14) Sakon M, Umeshita K, Nagano H, et al : Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma. Analysis by disease-free survival curves. Arch Surg 135 : 1456-1459, 2000
 - 15) 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
 - 16) 田中宏, 木下博明, 広橋一裕, ほか : 肝細胞癌の手術適応, 手技, 成績 術前門脈塞栓術(解説/特集). 消外 24 : 750-754, 2001
 - 17) 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. 日外会誌 101 : 383, 2000.
 - 18) 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
 - 19) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al : Fluorouracil and recombinant alfa-2 a-interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 7 : 1769-1775, 1989
 - 20) 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-2 b. Cancer 72 : 2574-2582, 1993
 - 21) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon- alpha-2 b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. Oncology 55 : 39-47, 1998
 - 22) 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.
 - 23) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, et al : Case report : Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of interferon-alpha and oral tegafur/uracil (UFT). J Gastroenterol Hepatol 15 : 1447-1451, 2000
 - 24) 左近賢人, 永野浩昭, 梅下浩司, 他 : 肝癌の肝内転移再発の予測と補助療法としての interferon - 併用化学療法の可能性. 日消外会誌 32 : 1080-1083, 1999
 - 25) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌 - 進行肝癌の治療. 肝・胆・膵, 43 : 945-949, 2001
 - 26) 永野浩昭, 江口英利, 左近賢人, 門田守人 : 特集 肝癌の診断と臨床. IFN 併用動注化学療法. 日臨 59 : 748-752 : 2001

5. 肝細胞癌の治療方針

(2) 外科の立場から

大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科

永野 浩昭 / 左近 賢人 / 門田 守人

Hiroaki Nagano / Masato Sakon / Morito Monden

はじめに

肝細胞癌は、他の悪性腫瘍と異なり2つの特徴を有する。その1つは、ほとんどの症例に認められる肝硬変の合併である。したがって肝細胞癌の治療選択においては、癌の進行度のみならず、慢性肝障害の程度を十分に考慮する必要がある。もう1つの特徴は、高頻度に発生する残肝再発である。仮に、肝切除などの根治治療を施行し得ても、切除後の残肝再発の頻度が高率であるため、初回治療のみならず残肝再発巣に対する治療効果が、予後向上には重要となる。以上のように、肝細胞癌の治療においては、初発巣、再発巣にかかわらず、進展形式、再発形式、抗腫瘍効果と肝機能の保持について十分に考慮した上で、肝切除を含む各治療法をその病態に応じて選択し、複合的な集学的治療を施行することが何よりも肝要である。

本稿においては、肝細胞癌症例に対する外科手術の適応と今後の展開について述べる。

外科手術の役割と展開

A. 5cm未満の肝細胞癌に対する肝切除術

腫瘍径が3cmを境にして肝切除の役割が異なる。まず、3cm未満の小肝癌においては、必ずしも肝切除術が初回治療の第一選択ではない。というのは、以下の治療成績による。2001年12月末までに、当科において肝切除を施行した5cm未満の肝細胞癌症例(旧規約による絶対非治療切除を除く)279例における、腫瘍径(3cm未満, 3cm以上)別での3年, 5年生存率はそれぞれ80%, 59%(3cm未満), 72%, 59%(3cm以上)であった(表1)。これに対して、第15回全国肝癌追跡調査報告²⁾でのMCTによる腫瘍径(3cm未満, 3cm以上)別での

3年, 5年生存率はそれぞれ80%, 52%(3cm未満), 60%, 12%(3cm以上)であった(表1)。このように、3cm未満の症例については、その治療成績において肝切除とMCTの両者間に生存率での差を認めなかったため、消化器内科、放射線科と検討し、腫瘍の局在、十分なICのもとに、外科的に肝切除を施行するか、RFAやMCTなどの内科的局所療法を施行するかのいずれかを選択し、初回治療としている。

その一方で、治療効果をもっとも期待し得るのは、病巣の完全摘出という点において肝切除術である。たしかに3cm未満であれば、治療成績においてMCTは肝切除と同等ではあるが、凌駕するものではない。したがって、その焼灼範囲については、できるだけ肝切除に近い局所効果を期待し、局所再発危険領域であるCT-AOG施行時のドレナージ領域³⁾に留意する。また、数%に認められる局所再発については、肝切除へ移行する。

腫瘍径が3cm以上については、治療成績に基づき、肝機能が良好であれば、肝切除術が第一選択となる。

表1 5cm未満の肝細胞癌切除症例とMCT治療後の累積生存率
(3cm未満と3cm以上の症例間での比較)

| | | < 3cm | ≥ 3cm, < 5cm |
|------------------------|-------|-------|--------------|
| 肝切除 (大阪大学消化器外科) | 3年生存率 | 80% | 72% |
| | 5年生存率 | 59% | 59% |
| MCT (第15回原発性肝癌追跡調査) | 3年生存率 | 80% | 60% |
| | 5年生存率 | 52% | 12% |

有意差なし $p < 0.05$

表2 当科における肝細胞癌切除症例 394 例の腫瘍径別での累積生存率

| | | < 2cm | ≥ 2cm, < 3cm | ≥ 3cm, < 5cm | ≥ 5cm * |
|-------------|-------|-------|--------------|--------------|---------|
| 肝切除 | 3年生存率 | 84% | 74% | 72% | 44%* |
| (大阪大学消化器外科) | 5年生存率 | 58% | 58% | 54% | 31%* |

*:有意差あり

表3 5cm以上の肝細胞癌切除症例での術前TAE施行症例と非施行症例での無再発生存率の比較

| | | 術前TAEあり (n = 57) | 術前TAEなし (n = 39) |
|-------------|----------|------------------|------------------|
| 肝切除 | 5年無再発生存率 | 25%* | 8%* |
| (大阪大学消化器外科) | | | |

*:有意差あり

B. 5cm以上の肝細胞癌に対する肝切除術

腫瘍径が5cm以上になるとその治療成績は十分とはいえない。2001年12月末までの、当科における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を除く)394例における腫瘍径(2cm未満, 2~5cm, 5~10cm, 10cm以上)別での5年生存率は84%, 74%, 72%, 44%で, 5cmを境に有意差を認めた($p < 0.01$) (表2)。さらに, これらの症例において遺残再発症例危険群の予測を目的とし, 肝切除施行後遺残再発と考えられる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, 単変量解析を用いて, 各種臨床病理学的諸因子について検討した。その結果, 腫瘍径5cm以上, 組織学的vp, 組織学的im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おく必要がある。最近われわれは, 術前TAEによりこれら5cm以上の肝細胞癌の遺残再発症例頻度を減らすことが可能ではないかと考えている。というのは, 5cm以上の肝細胞癌切除症例で, 術前TAE施行症例(n=57)と非施行症例(n=25)の無再発生存率を比較したところ, 術前TAEを施行

した症例のほうが予後良好($p < 0.0367$) (表3)であった。その機序については, TAEにより術中の手術操作による癌細胞の血中散布の可能性を減少させているのではないかと考えている。

C. 進行肝細胞癌に対する外科的補助療法

進行肝細胞癌の中で, 腫瘍径の小さな多発病変などは, TAEの効果期待できるが, 10cmを超える巨大肝細胞癌では, その制御は困難である。したがって, このような巨大進行肝癌に対する切除はそれだけで意義がある。その一方で, 高頻度に多発肝内転移巣を認めるため, この場合の外科治療はあくまでも集学的治療の一環であることを念頭においた治療戦略が必要になる。この外科的補助療法としては, 少数の転移結節を伴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減量肝切除⁴⁾やTAE無効病巣に対する側副血行路遮断術⁵⁾がある。

D. 門脈内腫瘍栓を伴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

既存の治療法では治療効果の期

待できない門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌に対して, 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, きわめて良好な結果を得ている⁶⁾。

当科における本療法の対象は, 門脈一次分枝または本幹優襲(Vp3以上)を伴う高度進行肝細胞癌症例で, 全肝多発病変を伴う症例や耐術が不可能と思われる切除不能症例では, セルジ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。治療薬剤は, 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。

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, 血小板が80,000以上, PS:0, 1で, 肝外転移のない症例を適応としている。

現在までの治療成績は以下のとおりである。Vp3以上の症例における, IFN併用化学療法の施行例を, 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の症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型), 門脈内腫瘍栓に

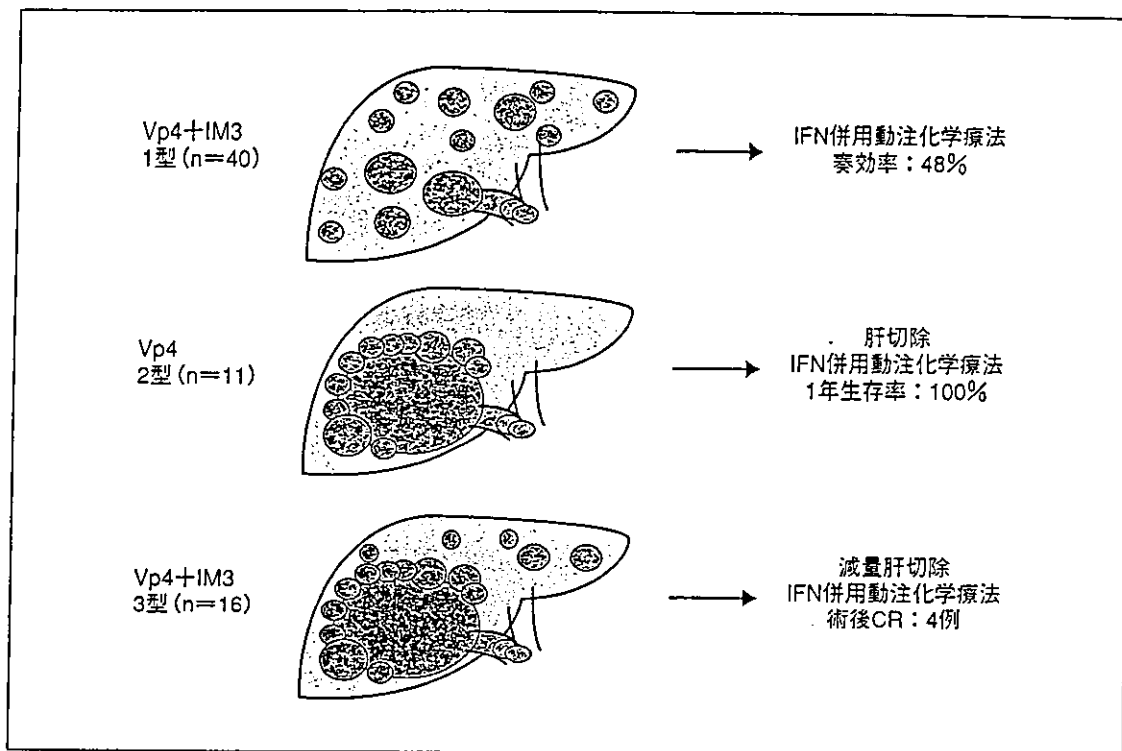


図1 IFN併用化学療法の治療成績

表4 肝細胞癌に対する生体肝移植8症例のまとめ

| 症例 | 適応基準 | 術前治療 | 術中化学療法 | 術後化学療法 | 術後期間 | 肝癌再発 |
|--------|------|-------------------------------|-----------|----------|-------|------|
| Case 1 | a | PEIT | - | - | 22 カ月 | - |
| Case 2 | b | 肝切/MCT/TAE 動注化学療法/5-FU/IFN | - | - | 16 カ月 | - |
| Case 3 | c | TAE/PEIT | ADM 15mg | - | 14 カ月 | - |
| Case 4 | a | TAE/PEIT/ 動注化学療法 | FARM 60mg | - | 11 カ月 | - |
| Case 5 | c | 5-FU/IFN | FARM 60mg | - | 10 カ月 | ? |
| Case 6 | a | - | ADM 10mg | - | 8 カ月 | - |
| Case 7 | c | - | ADM 5mg | 5-FU/IFN | 4 カ月 | - |
| Case 8 | a | - | ADM 5mg | 5-FU/IFN | 4 カ月 | - |

適応基準 = a: 肝機能不良群, b: 癌制御不能群, c: a + b
ADM: epirubicin, FARM: doxorubicin

片葉の主腫瘍を伴う症例(2型), 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(3型)の3タイプに分類した。1群についてはIFN併用動注化学療法を40例に施行し48%の奏効率を得た(図1)。2群については, 肝切除術と術後補助療法としてのIFN併用動注化学療法を3クール, 11例に対して施行した。これらの症例の1年生存率は100%であった(図1)。3群においては, 減量肝切除と術後のIFN併用

化学療法を16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(図1)。今後の検討課題である。

E. 進行肝細胞癌に対する肝移植
肝細胞癌に対する肝移植については, きわめて肝機能が不良な症例は, 生命的予後が肝機能に左右されるため, 積極的な治療については慎重な配慮がなされるが, ミラノクライテリア¹⁾と本人・ご家

族への十分なICのもとに肝移植が選択される場合もある。また, 進行肝細胞癌であっても, 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ことを条件として, 腫瘍の個数や大きさだけでは生体肝移植の適応除外とはしていない。

現在までに, 消化器内科より紹

介された肝硬変合併肝癌に対して成人間の生体部分肝移植を8例に施行した。観察期間(3~22カ月)は短いものの、全例無再発生存中である(表4)。

結語

肝細胞癌の治療における外科治療は、以前は肝機能が良好で、腫瘍数の少ない、腫瘍径のあまり大きくない症例に対する肝切除術であった。しかしながら、これからの肝細胞癌治療における外科の主たる役割は、進行肝細胞癌に対する集学的治療の一機軸としての肝切除術と、既存の治療法では制御不可能な症例や肝機能高度不良例に対する肝移植となりつつある。

文献

- 1) 永野浩昭, 他: 多様化する肝癌治療②外科手術の展開. *Frontiers in Gastroenterology* 8: 125~32, 2003.
- 2) 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.
- 3) Sakon M, et al: Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: Analysis based on tumor hemodynamics. *Arch Surg* 137: 94~9, 2002.
- 4) 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* 101: 383, 2000.
- 5) Sasaki Y, et al: Decollateralization with silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma: A primary report. *Surgery* 108: 840~6, 1990.
- 6) Sakon M, 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: 435~42, 2002.
- 7) 永野浩昭, 他: 肝癌一進行肝癌の治療. *肝胆臓*, 43: 945~9, 2001.
- 8) Mazzaferro V, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693~9, 1996.

肝癌の化学療法

The chemotherapy for hepatocellular carcinoma

永野 浩昭*

Hiroaki Nagano

左近 賢人**

Masato Sakon

門田 守人***

Morito Monden



肝細胞癌は肝硬変を合併しそのため十分量の抗癌剤の投与が困難なことが多く、さらに抗癌剤感受性が低いため、化学療法は現在の肝細胞癌治療の中心的役割を果たすわけではない。しかしながら、肝切除、TAEなどの既存の治療法が治療効果を期待できない場合には、化学療法に頼らざるをえない症例も少なくなく、その意味においてはこれからの肝細胞癌の集学的治療の一翼を担う可能性がある。方法は肝動脈内投与が一般的で、最近では5-FUとCDDPを中心とする低量低濃度、持続療法がその主体をなす。また、抗癌剤の効果を高めるための薬物担体の利用や、皮下埋め込み式装置の使用による簡便な化学療法の施行も可能となってきた。さらに最近では、IFN併用化学療法がVp₃などの高度進行肝細胞癌に著効を示し、さらなる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, 化学療法, 肝動注, IFN 併用化学療法

はじめに

近年の肝細胞癌治療の進歩は著しく、肝切除に加えて経肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization ; TAE)¹⁾²⁾, 経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy ; PEIT)³⁾, microwave coagulation therapy (MCT)⁴⁾⁵⁾, radio-frequency electrocautery (RFA)⁶⁾⁷⁾などの局所療法により、その治療成績は飛躍的に向上した。しかしこれらの局所療法は、ある程度肝内病変が限局されたいわゆる進行癌ではない肝細胞癌には著効を示すが、肉眼的な門脈内腫瘍栓のような脈管侵襲を伴う、いわゆる高度進行肝細胞癌症例においてはほとんど効果を示さない。化学療法は、このような先述した局所療法がまったく効果を示さない進行肝細胞癌に対する一つの重要な治療選択肢として、集学的治療の一翼を担う可能性が期待される。しかしながらその一方で、肝細胞癌は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く、さらに抗癌剤感受性が低いという問題点もある。

本稿では、現在の肝細胞癌に対する、化学療法の現況について概説する。

肝細胞癌に対する化学療法の現況

肝細胞癌に対する化学療法については、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。

1. 経肝動脈内投与 (肝動注化学療法) について

1) 肝動注化学療法

抗癌剤の局所肝動注療法については以前より行われ、とくに肝臓は動注化学療法の最適臓器の一つとされてきた。さらに最近の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、動注化学療法は静注化学療法と同様に、頻回の薬物投与が自由にできるようになった。肝動注される代表的な薬剤および用量および用法を示した (表1)⁸⁾。以前は、単剤による動注化学療法も施行されていたが⁹⁾, 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スタイルが主流となっている。しかしながら、どの組み合わせがもっとも効

* 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学

** 同助教授 *** 同教授

表1 肝細胞癌化学療法に用いられる薬剤⁹⁾

| 薬剤 | 投与経路 | 用量 |
|------|------|---------------------------------------|
| 5-FU | 経口 | 100～300mg/day |
| | 静注 | 5～15mg/kg・5日間 |
| | 動注 | 500mg/bodyまたは100～300mg/day |
| UFT | 経口 | 300～600mg/day |
| HCFU | 経口 | 600～900mg/day |
| MMC | 静注 | 6～8mg/body週または10mg/m ² /mo |
| | 動注 | 2～40mg/body |
| ADM | 静注 | 30mg/m ² /mo |
| | 動注 | 20～60mg/body |
| CDDP | 動注 | 20～120/mg/body |

果的であるか、また、多剤併用が単剤に比し真に優れているのかについては、現時点では明らかではない。報告によっては、治療成績が期待されるプロトコールもあると思われるが、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。最近の肝動注療法についての主な報告例¹⁰⁾を表2に示す。

2) 皮下埋め込み式動注リザーバーの利用

治療効果をあげるための動注化学療法の反復を容易にし、患者の quality of life を犠牲にしないという点において、皮下埋め込み式リザーバーの開発はきわめて有用であった。経皮的挿管でカテーテルを留置し、皮下に埋没させたリザーバーより、間欠的に少量の抗癌剤を反復注入することにより、良好な成績が示されている¹¹⁾。現在ではリザーバーの入手も容易であり、きわめて低い侵襲で鎖骨下動脈や大腿動脈を介して容易に装着可能である。最近では、高度進行肝細胞癌にも適用されることが多くなってきた。ただし、治療開始とともに肝機能が徐々に低下し、肝萎縮、黄疸、腹水貯留傾向をみる症例もあるために、適応を慎重に検討すべきであるとの見解もある。

3) 肝動注化学療法における効果増強のための工夫

肝動注により、肝局所での薬物の濃度の維持は、血流による短時間の流出により困難である。そこで、抗癌剤の腫瘍到達性と停滞性向上のための工夫がなされている。その一つは血流動態の修飾である。バルーン付きカテーテルを用い、腫瘍栄養血管の中核にてバルーンを膨らませて、一時的に腫瘍血流を途絶させ、注入した抗癌剤を高濃度のまま腫瘍部において長く停滞、作用させることを目的とした、balloon occluded

表2

| a: 動注化学療法単独治療効果 ¹⁰⁾ | | |
|--------------------------------|-----|-----|
| 薬剤 | 症例数 | 奏効率 |
| CDDP | 80 | 47% |
| 5-FU | 7 | 14% |
| ADM | 50 | 44% |
| EPI | 70 | 14% |
| MIT | 31 | 26% |
| MMC | 35 | 20% |
| b: 動注化学療法併用治療効果 ¹⁰⁾ | | |
| 薬剤 | 症例数 | 奏効率 |
| 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% |

arterial infusion (BOAI)¹²⁾である。また、腫瘍血管の特性を利用した、昇圧化学療法も考案されている。これは、腫瘍組織の血管には、血圧の上昇などの変化に対する血流量の自動調節能欠如を利用し、動注時の angiotensin II¹³⁾¹⁴⁾などの併用により腫瘍血流を相対的に増加させる方法である。もう一つの方法としては、腫瘍血管は正常の血管に比して血管透過性が高く、正常血管では透過しにくい高分子や薬物も腫瘍血管ではより容易に血管外に漏出し、また腫瘍組織においては、回収経路が未発達なため、いったん漏出した高分子は長くとどまることを利用した drug delivery system (DDS) としての薬物担体の開発である¹⁵⁾。また担体の大きさによっては、血流遅延や一過性の塞栓状態が起り、担体に混和された抗癌剤は徐々に放出される。その結果、腫瘍組織内に抗癌剤がより高濃度で、より長く停滞する効果がある。代表的な薬物担体としては、マイクロカプセル、リポドール¹⁶⁾¹⁷⁾、アルブミン小球体、degradable starch microspheres (DSM)、リボソームなどがある¹⁸⁾。また、加水分解した、ジャがいもでんぷんを乳化重合させた粒子である DSM は、肝機能や血管にあたる影響が少なく、良好な成績をあげたとの報告²⁰⁾もある。

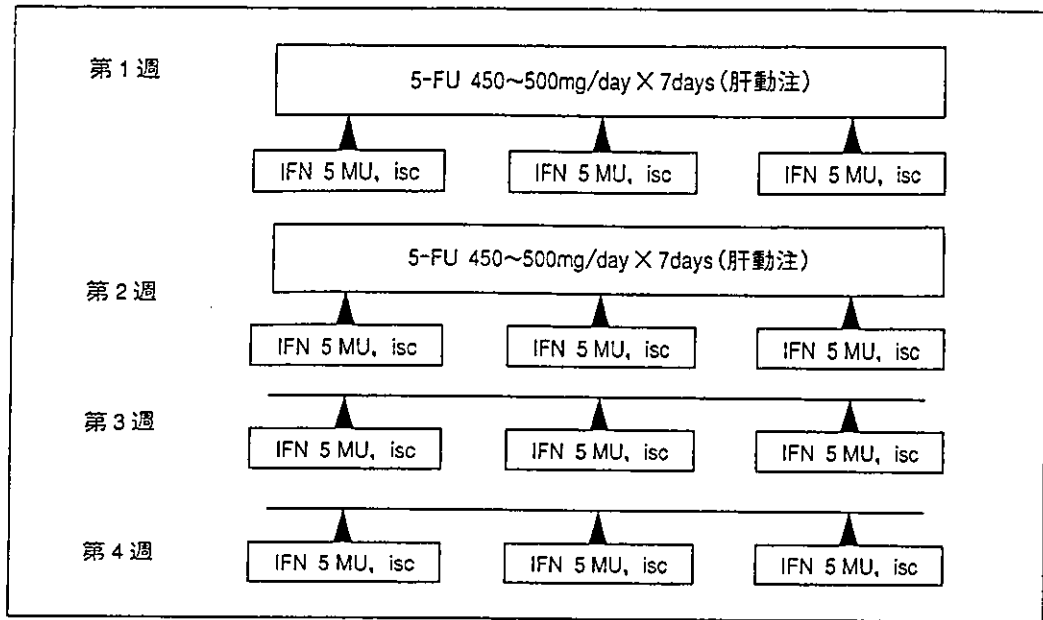


図 1

4) 薬剤耐性の克服と肝灌流による化学療法

最近では、抗癌剤の薬剤耐性についても、重要課題の一つとされている。P-糖蛋白質²¹⁾²²⁾を標的とした、種々の耐性克服剤が発見され、それらの薬剤と抗癌剤の併用が試みられている。ところが、腎障害や骨髄抑制などの副作用のために、耐性克服に必要な薬剤量の投与が困難なのが実状である。これらの問題を克服するために、腫瘍に大量の抗癌剤を効率よく分布させる方法として、抗癌剤局所灌流療法活性炭吸着による抗癌剤除去方法が開発されてきた。肝動注を施行する際に、静脈間バイパスを用いて、活性炭を吸着する薬剤除去システムを併用し、高度進行肝細胞癌に対する有用性が期待されている²³⁾²⁴⁾。

2. 全身投与について

肝細胞癌症例では、他の消化器癌と同様によく使用される抗癌剤、5-FU, ADM, MMC, CDDPなどがよく使用される。しかしながら、現時点においては、否定的なデータが多く、とくにADMは肝細胞癌には感受性の高い薬剤とされる²⁵⁾が、経静脈的な全身投与方法ではその効果は期待しがたい²⁶⁾。また、全身投与のなかでは、副作用が軽度で効果が認められる治療法として、tegafur uracil (UFT) の経口投与による著効例も報告されてはいる²⁷⁾²⁸⁾が、通常は補助療法として用いられている。全身投与についての治療成績は、最近の国立がんセンターで施行された肝細胞癌に対する第Ⅱ相試験の結果でも、単剤で奏効率を示す抗癌剤はなかった^{29)~31)}。また、種々の報告をみても確実な治

療効果を示す抗癌剤は存在しない。

これは肝細胞癌の特性として、病変が肝内のみに限局することが多く、切除不可能な肝細胞癌症例においても、後述する肝動脈内投与のほうが効果的かつ副作用も少ないため、全身的な化学療法を行う症例は、他臓器転移が認められるような肝細胞癌末期の症例が多く、効果についても明らかにしがたいのかもしれない。

3. 進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法

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³²⁾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³³⁾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³⁴⁾、または同様にcisplatin, doxorubicinを併用し、36例の手術不能患者のうち9人が手術可能となり術後再発もなかったとの報告³⁵⁾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、きわめて良好な結果を得ている^{36)~40)}。

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。肝切除可能例であれば、肝切除術後の補

表 3

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

助療法として、術中にカテーテルを留置する。治療薬剤は、5-FUは500mg/day、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3)。

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。VP₃以上の症例における、IFN併用化学療法を施行例を、門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の症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全肝多発病変を伴う症例(3群)の3タイプに分類した。1群についてはIFN併用動注化学療法を23例に施行し52%の奏効率を得た(表4a)。2群については、肝切除術と術後補助療法としてのIFN併用動注化学療法を3クール、9例に対して施行した。これらの症例の1年生存率は100%であった(表4b)。3群においては、減量肝切除と術後のIFN併用化学療法を16例に施行した⁴⁰⁾。現在観察期間は短いものの、2例において残存肝病巣のCRを得た。この進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の作用機序について、①IFN- α と5-FUの直接的抗腫瘍効果、②IFN- α と5-FUの免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果、③IFN- α と5-FUの併用による血管新生抑制効果、が関与している可能性があると考えている。今後の検討課題である。

おわりに

肝細胞癌における化学療法の現況は、現時点におけ

表 4 a

| 症例数 | 治療効果 | 観察期間 | 1年生存率 |
|---------|------|---------|-------|
| 有効 n=7 | CR | 6~60カ月 | 100% |
| n=5 | PR | 10~24カ月 | |
| 無効 n=11 | PD | 5~6カ月 | 0% |

表 4 b

| 症例数 | 観察期間 | 1年生存率 |
|-----------|---------|-------|
| 無再発生存 n=6 | 10~60カ月 | 100% |
| 再発生存 n=1 | 48カ月 | |
| 再発癌死 n=1 | 18カ月 | |
| 再発他因子 n=1 | 22カ月 | |

る使用可能な抗癌剤で肝細胞癌に対して著効を示すものは、残念ながらない。一般的には、肝切除やTAE、PEIなどの既存の治療法の補助療法としての役割を果たすにとどまるが、既存の治療法が困難な高度進行肝細胞癌においては、中心的役割を担う場合も少なくない。このような症例において長期間にわたり、治療を続け、効果をあげるためには、①薬物が選択的に行き渡り、②血管が長期間閉塞せず、③副作用も生じないような対処に加えて、とくにquality of lifeを保つことが必要となる。そのためには、薬剤耐性の克服や腫瘍部への薬剤到達性の向上も今後の重要な課題となる。また、前述したIFNなどの薬剤が、抗癌剤に加えて新たな展開を示す可能性も十分に期待しうると思われる。

文 献

- 1) 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.
- 2) Sasaki, Y., Imaoka, S., Fujita, M., Miyoshi, Y., Ohigashi, H., Ishikawa, O., Furukawa, H., Koyama, H., Iwanaga, T., Kasugai, H. and Kojima, J.: Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. *Ann. Surg.*, 206: 40-47, 1987.
- 3) 谷川久一, 真島康雄, 藤本隆史: 肝癌に対する経皮的エタノール注入療法. *手術*, 42: 1047-1055, 1988.
- 4) Seki, T., Wakabayashi, M., Nakagawa, T., Itoh, T., Shiro, T., Kunieda, K., Sato, M., Uchiyama, S. and Inoue, K.: Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 74: 817-825, 1994.
- 5) Shibata, T., 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.

- 6) 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.
- 7) Rossi, S., et al.: Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. J. Intervent. Radiol., 8: 97-103, 1993.
- 8) 伊坪真理子: 肝細胞癌における化学療法の現況. 癌と化学療法, 20: 889-895, 1993.
- 9) 熊田卓, 広田省三: 薬剤投与方法の实例と成績, 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, 蟹書房, 東京, 1990, p. 155-177.
- 10) 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.
- 11) 荒井保明, 木戸長一郎: 間歇的少量反復動注療法. 癌と化学療法, 12: 1922-1929, 1985.
- 12) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹, 他: 新しい抗癌剤投与方法; Baloon catheter による一時的動脈閉塞下抗癌剤動注療法の開発. 日医放会誌, 41: 894-896, 1981.
- 13) Suzuki, M., Hori, K., Abe, I., Saito, S. and Sato, H.: A new approach to cancer chemotherapy: Selective enhancement of tumor blood with angiotensin II. J. Natl. Cancer Inst., 67: 663-669, 1981.
- 14) Sasaki, Y., Imaoka, S., Hasegawa, Y., Nakano, S., Ishikawa, O., Ohigashi, H., Taniguchi, H., Koyama, H., Iwanaga, T. and Terasawa, T.: Changes in distribution of hepatic blood flow induced by intraarterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. Cancer, 55: 311-316, 1985.
- 15) 前田浩: 腫瘍新生血管の特性に基づき腫瘍選択的薬剤の開発とその治療効果. 代謝, 23: 249-258, 1986.
- 16) 中熊健一郎, 田代征記, 上村邦紀, 今野俊光, 田中直宣, 横山育三: 進行肝癌に対する肝動脈結紮術効果増強の試み; 特に結紮肝動脈内油性制癌剤注入について. 日独医報, 24: 675-682, 1979.
- 17) Konno, T., Maeda, H., Iwai, K., Tasiro, S., Morinaga, T., Mochinaga, M., Hirooka, T. and Yokoyama, I.: Effect of arterial administration of high-molecular weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report. Eur. J. Cancer Clin., 19: 1053-1065, 1983.
- 18) Kanematu, T., Inokuti, K., Sugimati, K., Furuta, T., Sonoda, T., Tamura, S. and Hasuo, K.: Selective effect of lipiodolized anticancer agents. J. Surg. Oncol., 25: 218-226, 1984.
- 19) 伊坪真理子, 亀田治男: 抗癌剤の動脈内投与; その実際と各領域における治療の現況. 癌と化学療法, 12: 199-206, 1989.
- 20) 高安幸生, 横山英世, 竹原満登里, 田淵幸子, 小竹正昌: 肝癌の Degradable Starch Microsphere 併用間欠的動注療法. 癌と化学療法, 17 (PART-II): 1715-1720, 1990.
- 21) Riordan, J. R. and Ling, V.: Purification of P-glycoprotein from plasma membrane vesicles of Chinese hamster ovary cell mutants with reduced colchicine permeability. J. Biol. Chem., 254: 12701-12705, 1979.
- 22) Kartmer, N., Riordan, J. R. and Ling, V.: Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. Science, 221: 1285-1288, 1983.
- 23) Ku, Y., Saitoh, M., Nishiyama, H., Fujiwara, S., Iwasaki, T., Tominaga, M., Maekawa, Y., Ohyanagi, H. and Saitoh, Y.: Extracorporeal removal of anticancer drugs in hepatic artery infusion: The effect of direct hemoperfusion combined with venovenous bypass. Surgery, 107: 273-281, 1990.
- 24) Ku, Y., Fukumoto, T., Tominaga, M., Iwasaki, T., Maeda, I., Kusunoki, N., Obara, H., Sako, M., Suzuki, Y., Kuroda, Y. and Saitoh, Y.: Single catheter technique of hepatic venous isolation and extracorporeal charcoal hemoperfusion for malignant liver tumors. Am. J. Surg., 173: 103-109, 1997.
- 25) Olweny, C. L. M., Toya, T., Katolongo-Mbidde, E., Mugerwa, J., Kyalwazi, S. K. and Cohen, H.: Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin: Preliminary communication. Cancer, 39: 1250-1257, 1975.
- 26) Sciarrino, E., Simonetti, R. G., Moli, S. L. and Pagliaro, L.: Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma: Experience with 109 patients. Cancer, 56: 2751-2775, 1985.
- 27) 林克裕, 丸山俊博, 中津留邦展, 中村東樹, 北村亨, 重平正文, 津田和桓, 日高保二: UFT により肺転移巣がほぼ完全に消失し, 原発巣の縮小をみた原発性肝細胞癌の一例. 癌と化学療法, 14: 2775-2778, 1987.
- 28) 柴田淳治, 林田卓, 池辺弥夏, 佐藤公望, 能丸真司, 藤山重俊, 佐藤辰男, 橋口治: UFT が著効し, 肺転移と下大静脈腫瘍塞栓の消失を認めた肝細胞癌の1例. 癌と化学療法, 21: 1669-1672, 1994.
- 29) Okada, S., et al.: A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. Oncology, 50: 22-26, 1997.
- 30) Okada, S., et al.: Phase II trial of cisplatin, mitoxantrone, and continuous-infusion 6-fluorouracil (FMP therapy) for hepatocellular carcinoma. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 18: 248a, 1999.
- 31) 岡田周一: 肝細胞癌に対する化学療法. 日本臨牀, 59: 645-649: 2001.
- 32) Wadler, S., Schwartz, E. L., Goldman, M., Lyver, A., Rader, M., Zimmerman, M., Itri, L., Weinberg, V. and Wiernik, P. H.: Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon: An active regimen against advanced colorectal carcinoma. J. Clin. Oncol., 7: 1769-1775, 1989.
- 33) Patt, Y. Z., Yoffe, B., Charnsangavej, C., Pazdur, R., Fischer, H., Cleary, K., Roh, M., Smith, R., Noonan, C. A. and Levin, B.: 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.
- 34) 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.

- 35) Leung, T. W., Patt, Y. Z., Lau, W. Y., Ho, S. K., Yu, S. C., Chan, A. T., Mok, T. S., Yeo, W., Liew, C. T., Leung, N. W., Tang, A. M. and Johnson, P. J. : Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Clin. Cancer Res., 5 : 1676-1681, 1999.
- 36) 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.
- 37) Miyamoto, A., Umeshita, K., Sakon, M., Nagano, H.,

Eguchi, H., Kishimoto, S., Dono, K., Nakamori, S., Gotoh, M. and Monden, M. : Case report : Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of alpha-interferon and oral tegafur. Gastroenterol. Hepatol., 15 : 1447-1451, 2000.

- 38) 左近賢人, 永野浩昭, 梅下浩司, 他 : 肝癌の肝内転移再発の予測と補助療法としての interferon ; 併用化学療法の可能性. 日消外会誌, 32 : 1080-1083, 1999.
- 39) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌 ; 進行肝癌の治療. 肝胆臓, 43 : 945-949, 2001.
- 40) 永野浩昭, 江口英利, 左近賢人, 門田守人 : IFN 併用動注化学療法. 日本臨牀, 59 : 748-752, 2001.

学会案内・お知らせ

告知板

information

第12回 クリニカル・ビデオフォーラム (C. V. F)

- 会 期 : 2004年2月14日(土)午前9時より午後5時頃まで
会 場 : 東京国際フォーラム レセプションホール (A・B)
東京都千代田区丸の内3-5-1 (最寄駅: JR 線有楽町駅, 東京駅)
TEL 03-5221-9000 (代表)
- 主 題 : 低侵襲性治療のための最先端画像
-Cutting edge of imaging for minimally invasive therapy-
- 要望演題 : (応募)
新たな治療手技と診断工夫
1. Interventional Radiology
2. Novel technique for current imaging and modern treatment
- 一般演題 : (応募)
要望演題以外で本フォーラムに適していると思われるもの。
テーマは自由です。
- 発表形式 : VTR (VHS, S-VHS) もしくは PC (動画) に限ります (スライド不可)。
演題締め切り : 2003年9月12日(金)
- 当番世話人 : 岡崎 正敏 (福岡大学医学部教授 放射線医学教室)
代表世話人 : 北島 政樹 (慶應義塾大学医学部教授 外科)
常任世話人 : 草野 正一 (防衛医科大学校教授 放射線科)
西元寺克禮 (北里大学医学部教授 内科)
幕内 博康 (東海大学医学部教授 外科)
宮野 武 (順天堂大学医学部教授 小児外科)
- 顧 問 : 片山 仁 (順天堂大学医学部名誉教授)
比企 能樹 (北里大学医学部名誉教授)
平松 京一 (慶應義塾大学医学部客員教授) (五十音順)
- お問い合わせ : 福岡大学医学部放射線医学教室 第12回 CVF 事務局
〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1
TEL : 092-801-1011 (内線3415)
FAX : 092-864-6652
E-mail : mokazaki@fukuoka-u.ac.jp
事務局担当 : 東原秀行・柳澤映子
- クリニカル・ビデオフォーラムホームページ : <http://www.c-v-f.com>

特集II EBMに基づいた肝細胞癌の治療

進行肝細胞癌に対する 外科治療の選択*

永野浩昭**
丸橋 繁**
左近賢人**
門田守人**

Key Words : hepatocellular carcinoma, surgical therapy, hepatic resection, liver transplantation, IFN/5FU combined chemotherapy

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もつため、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まったく効を示さず、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5 cm以上、②多発腫瘍、③リンパ切転移、④遠隔転移、⑤脈管侵襲を認める(Vp3-4, Vv2-3)肝細胞癌を進行肝癌とし、これらに対する、肝切除、肝移植を含めた外科治療の成績と今後の展望について、報告する。

5 cm以上の肝細胞癌に対する 外科的切除⁶⁾

5 cm以上の肝細胞癌が進行癌のひとつとして

考えられるのは、その治療成績による。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療切除術を除く)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、5 cmをさかいに有意差を認めた($p < 0.01$) (図1)。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5 cm以上、組織学的vp陽性、組織学的im陽性が独立した危険因子であった($p < 0.02$) (表1)。したがって腫瘍径が5 cm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り、なんらかの補助療法が必要になる。最近われわれは、この補助療法のひとつとして、術前TAEが有効ではないかと考えている。というのは、5 cm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(図2)。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。その根拠のひとつとして、術前TAE施行例と非施行例で、realtime-RTPCR法(LightCycler)を用いたAFPのmRNAの半定量化

* The selection of surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma.

** Hiroaki NAGANO, M.D., Shigeru MARUBASHI, M.D., Masato SAKON, M.D. & Morito MONDEN, M.D.: 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科(〒565-0871 吹田市山田丘2-2); Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita 565-0871, JAPAN