

図1 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

による癌細胞の検出頻度<sup>9)</sup>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(表2)。以上の結果より、5 cm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。

多発肝癌に対する外科治療と成績

多発肝癌に対する外科治療成績は、最近の報告によると、平均生存期間は25.7か月であり、さらにIM2-3 : 31例とIM0-1 : 23例に分けると、平均術後生存期間はそれぞれ30か月、48か月と有意に(P<0.01)IM2-3群の成績が不良であったとされている<sup>9)</sup>。当科における成績もほぼ同様で、平均術後生存期間は33か月であった<sup>10)</sup>。これらのことから両業多発肝癌の肝切除術後成績を向上させるためには、肝切除術後の治療、つまりは再発予防と再発後の確実な治療が必要となる。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、多発肝癌に対するTAEの有効性に増強するための治療として、以下のような外科的補助療法もある。

腫瘍径の小さな多発病変については、TAEにより比較的治療効果は得られるにせよ、10cmを超えるような巨大肝細胞癌では、もはやMCT、

表1 肝細胞癌切除症例における2年以内残肝再発危険因子

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

遺残再発症例危険群の予測を目的とし、肝切除施行後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、組織学的imが独立した危険因子であった。

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が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とも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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>などがある。

## 肝癌に対する IFN- $\alpha$ 併用 5-FU 動注化学療法

太田 英夫\*, 永野 浩昭\*, 左近 賢人\*<sup>1)</sup>, 門田 守人\*<sup>2)</sup>

肝細胞癌の治療は手術のほか、経皮的動脈塞栓術、ラジオ波やマイクロ波による焼灼術、肝動注化学療法など多岐にわたるが、門脈内腫瘍栓や全肝多発病変を伴う高度進行肝細胞癌に対する治療法はいまだに確立していない。近年このような高度進行肝細胞癌に対して IFN 併用動注化学療法の有効例が存在することが明らかとなった。本稿では肝細胞癌に対する IFN 併用動注化学療法の実際とその機序について報告した。

### はじめに

肝細胞癌の進展様式の一つとして主腫瘍からの経門脈的に肝内転移を生じるが、この経門脈的な進展の進行により門脈内への膨張性に発育した腫瘍栓の形成が認められるようになる。この門脈内への肉眼的腫瘍栓形成はきわめて予後不良の病態であり、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) 進行肝細胞癌症例では、かりに肉眼的に根治的肝切除が可能であっても高率に残肝再発をきたし、半数以上の症例が1年以内に死亡する<sup>1)</sup>。そのため原発性肝癌取り扱い規約(第4版)<sup>2)</sup>においては肉眼的に根治切除を施行しても、治癒度Cに分類され、癌遺残があるとみなされる。したがって、このような症例における術後治療成績の向上のためには、肝切除術後の再発予防対策が必須であるが、十分な効果が期待できる再発予防対策としての補助療法はいまだ確立していない。もっとも

われわれはこのような高度進行肝細胞癌症例に対して、フルオロウラシル (5-FU) (肝動注化学療法) にインターフェロン (interferon; IFN) の皮下注を併用し良好な結果を得たことを報告した<sup>3)</sup>。本稿では IFN- $\alpha$  /5-FU 併用動注化学療法の実際の治療法とその治療成績、作用機序について概説する。

### I. IFN による癌治療

IFN は、長野らによりウイルス抑制因子として1954年に発見され、1957年 Isaacs らにより命名された。当初はB型慢性肝炎に対して使用されていたが、現在までにC型肝炎をはじめとしてさまざまな疾患に適用が拡大されてきた。悪性腫瘍では慢性骨髄性白血病などの血液疾患、腎癌に適用がある。しかしながら、消化器癌に対しては大腸癌、胃癌、食道癌に IFN と 5-FU の併用による化学療法が施行され、その有効性が報告

\* Hideo Ota, Hiroaki Nagano, Masato Sakon, Morito Monden 大阪大学大学院病態制御外科 <sup>1)</sup> 助教授 <sup>2)</sup> 教授

されてきており、今後の結果が期待される。

## Ⅱ. 肝細胞癌に対する IFN 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 0～7% と報告されており、その効果は期待できない。Lai らは切除不能症例 35 例に対して IFN- $\alpha$  (5 MU/m<sup>2</sup>) を週 3 回の 1 周投与を施行して 31% の奏効率を得たと報告しているが、この報告は B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) 陽性患者に発生した肝細胞癌症例が対象患者の多くを占めており、C 型肝炎ウイルスに起因することが多い肝細胞癌に対しては単独療法の効果は他の報告と併せて考えると期待できない。このことより、IFN を用いた肝細胞癌治療は IFN- $\alpha$  の単剤ではなく、種々の抗癌剤の併用が施行されてきた。特に IFN- $\alpha$  の投与と 5-FU やシスプラチン (CDDP) などの肝動注の併用療法については効果が期待できるとする報告が近年みられるようになった。Urabe ら<sup>7)</sup> は進行肝細胞癌に対して IFN- $\alpha$  の投与に 5-FU と CDDP の肝動注を併用して 46.7% の奏効率を得られたと報告している。

Kaneko らは 35 例中副作用の発現がみられた 5 例を除く 29 例の Vp3-4 の門脈内腫瘍栓または遠隔転移を伴った肝細胞癌に対して IFN- $\alpha$  の全身投与に加えて、5-FU, CDDP, メトトレキサート (MTX) の 3 剤肝動注とロイコポリンの静注を施行して 45% の奏効率を得られたと報告している。さらにわれわれも IFN- $\alpha$ /5-FU 併用動注化学療法の pilot study として奏効率 63% (5/8) と報告してきた。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。

## Ⅲ. IFN 併用動注化学療法の対象と方法

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ある。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 (total bilirubin ; T-Bil) が正常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspar-

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 無し
年齢			70 歳未満
肝機能	GOT		< 100
	GPT		< 100
	T-Bil		正常 (閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板		8 万以上
腎機能	血清 Cr		< 1.5
PS			0, 1

tate aminotransferase ; AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase ; ALT) がともに 100 未満, 血小板 80,000/ $\mu$ L 以上, 血清 Crn (creatinine ; クレアチニン) < 1.5 を適応とし, 外来通院が可能な PS (performance status ; 行動状態) : 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、切除施行例の場合は術中に留置する。治療方法は、5-FU は 450～500 mg/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- $\alpha$  を 5  $\times$  10<sup>6</sup> 単位/回, 3 回/週, 4 週間を 1 クールとして皮下投与する (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<sup>7)</sup> を modify し, 作成した。

## Ⅳ. IFN 併用化学療法の治療成績

現在までに切除不能な門脈内腫瘍塞栓 (Vp3 以上) を伴う全肝多発病変 (IM3) 症例 23 例に対して IFN 併用動注化学療法を施行してきた。これらの症例のうち完全寛解 (CR) + 部分寛解 (PR) 例 12 例において有効であった。現在, 観察期間は 6 カ月から最長 53 カ月に達している。

さらにわれわれは、門脈内腫瘍塞栓を伴う症例 (Vp3 以上) のうち切除後肝機能が維持できてかつ拡大切除までで肉眼的に切除できると判断した症例 (規約第 3 版: 相対的非治癒切除) の肝切除術後の補助療法として応用した。病巣の肉眼的根治切除を施行し

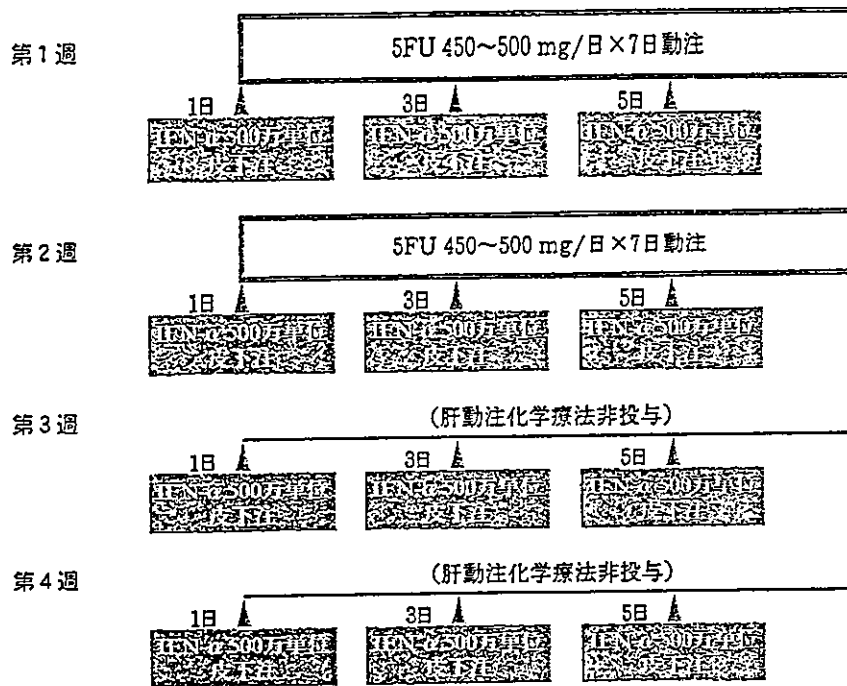


図1 IFN 併用化学療法のプロトコール

肝動脈内留置カテーテルより 5-FU を 450 ~ 500 mg/日、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- $\alpha$  を 500 万単位/回、3 回/週、4 週を 1 クールとして皮下投与する。



図2 IFN 併用化学療法有効例

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

治療前、肝前区域の約 6 cm の主腫瘍とそれに伴う多数の肝内転移および肝前区域枝から右門脈本幹を完全に占拠する門脈内腫瘍栓を認めた (a) が、2 クール終了後の CT では、これらは完全に消失している (b, c)。(文献 17 より引用)

えた 11 例については、無再発生存 8 例 (最長 55 カ月)、再発生存 1 例 (48 カ月)、癌死 1 例 (18 カ月、肺転移)、再発他因死 1 例 (22 カ月) であった。これらの症例については、観察期間は短いものの、1 年生存率は 100%、3 年生存率は 81.8% であった。その一方、現在までに当科において肝切除を施行した門脈内腫瘍塞栓 (Vp3 以上) の症例で IFN 併用化学療法を施行し

なかった 23 例の 1 年生存率は 41% であり、肝切除術後の補助療法として期待しうる治療法であり、肝切除の適応拡大の可能性が十分にあると思われる<sup>1)</sup>。

#### 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 (hepatitis C

virus ; HCV) 陽性, 肝前区域に径約 6 cm 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 2 a, b)。

肝機能不良であったため手術適応外と判断し IFN- $\alpha$ /5-FU 併用化学療法を施行した。1クール終了後, 腫瘍マーカーは $\alpha$ フェトプロテイン( $\alpha$ -fetoprotein ; AFP) が 191 から 17 ng/mL へ, ビタミンK欠乏時産生蛋白質-II (PIVKA-II) が 448 から 40 mAu/mL へと著明に低下し, 陰転化した。2クール終了後の CT (computed tomography ; コンピューター断層撮影) 上, 主腫瘍と門脈内腫瘍栓は完全に消失した (図 2 c)。IFN- $\alpha$ /5-FU 併用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, 現在治療開始から 2年 4カ月, 無再発生存中である。

## VI. IFN 併用化学療法の基礎的検討

IFN- $\alpha$ の抗腫瘍効果は, IFN レセプター (IFN- $\alpha$ / $\beta$ レセプター: IFNAR)を介した細胞障害作用<sup>6)</sup>, 細胞周期遅延作用<sup>6)</sup>, 癌抗原の発現上昇<sup>7)</sup>などの直接効果と免疫担当細胞の活性化<sup>8-10)</sup>による殺腫瘍効果の増強効果, 血管新生抑制作用による腫瘍増殖抑制効果等の間接作用に大別できる。

このほかに, *in vitro*の検討で IFN- $\alpha$ 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。腫瘍細胞のアポトーシスの増加<sup>11)</sup>, 細胞周期の遅延<sup>12)</sup>に加えて, IFN- $\alpha$ による 5-FU の中間代謝物である 5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP) の細胞内濃度の上昇効果<sup>13)</sup>, thymidylate synthetase (TS) 阻害率の上昇効果<sup>14)</sup>, 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。

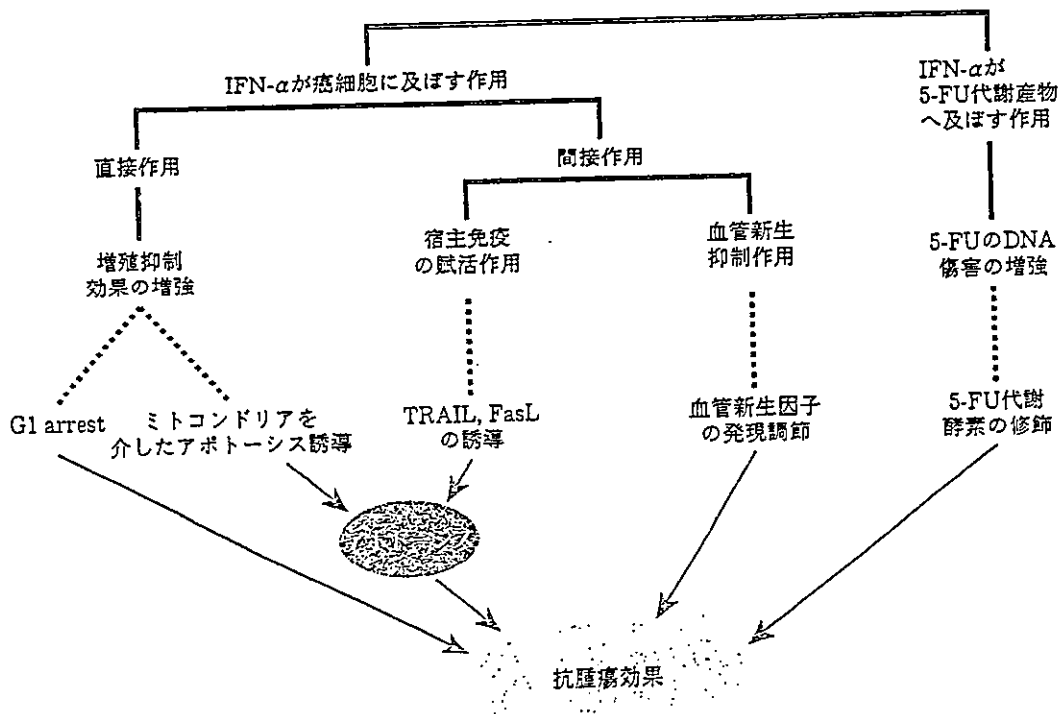


図 3 IFN 併用化学療法の作用機序

IFN/5-FU 併用化学療法の効果は IFN- $\alpha$  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- $\alpha$  の効果は IFN レセプター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。

現在われわれは、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、IFN- $\alpha$  と 5-FU の併用によって、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 3)。① については、肝癌細胞株を用いた、IFN- $\alpha$  と 5-FU の併用による細胞増殖抑制効果について検討したところ、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、肝癌細胞株のインターフェロン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<sup>15)</sup>。当科ではインターフェロン受容体の発現が IFN 併用化学療法の効果予測に有用であるかについて現在検討中である。

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 VEGF (vascular endothelial growth factor; 血管内皮成長因子) の発現量を測定したところ、IFN- $\alpha$  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<sup>16)</sup>。この血管新生抑制効果については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) 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、*in vitro* において、肝細胞癌株には TRAIL の受容体が、リンパ球においては TRAIL が発現しており、それぞれの活性が IFN- $\alpha$  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 (messenger ribonucleic acid; 情報伝達リボ核酸) 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<sup>16)</sup>。

以上より、本療法の抗腫瘍効果の機序については、インターフェロン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 受容体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

難治性の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った機序の方法が望まれるが、本療法はあらたな選択肢としての確立が期待されるどころであり、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思われる。

## 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) 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，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) 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
- 5) 永野浩昭, 左近賢人, 堂野恵三ほか: 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
- 6) Kimchi A: Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 50: 1-9, 1992
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Brinkmann V, Geiger T, Alkan S et al: Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-

- producing human CD4<sup>+</sup>T cells. *J Exp Med* 178 : 1655-1663, 1993
- 11) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X et al : Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 3 : 1317-1322, 1997
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 池田直樹, 卜部健, 種井政信ほか : 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
  - 15) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H et al : Augmentation of anti-tumor activity of 5-FU by IFN- $\alpha$  is associated with up-regulation of p27<sup>Kip1</sup> in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881-2890, 2000
  - 16) 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
  - 17) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人ほか : 肝細胞癌一進行癌の IFN 併用化学療法. *肝胆膵* 45 : 1053-1061, 2002

## インターフェロン併用動注化学療法

左近賢人\* 永野浩昭\* 山本為義\*  
 太田英夫\* 中村将人\* 丸橋 繁\*  
 堂野恵三\* 中森正二\* 梅下浩司\*  
 門田守人\*

索引用語：肝細胞癌，門脈腫瘍栓，インターフェロン $\alpha$ ，肝動注療法，5-fluorouracil (5-FU)

### 1 はじめに

転移性肝癌と異なり，肝細胞癌の多くは慢性肝炎や肝硬変などの肝障害患者に発症する．一般的な抗癌剤の副作用として肝機能障害が注目されることから，肝機能障害がもともと認められる肝細胞癌患者では化学療法が積極的に探求される傾向になく，現在まで十分に検討されてきたとは言えない．むしろ，肝動脈塞栓療法 (TAE) やエタノール注入，マイクロ波凝固療法などの局所療法が精力的に開発，施行されてきた．しかしながら，門脈腫瘍栓 (Vp3) 合併例や肝内多発例など，肝細胞癌の終末像といえるこれらの病態では，TAE やこれらの局所療法が奏効せず，有効な治療法の開発が期待されている．また，切除可能であっても，高度 (Vp3 以上の) 門脈腫瘍栓合併例では早期の再発死亡をきたし，その術後 1 年生存率は約 45 % である<sup>1)</sup>．私

たちは既存の治療では制御不能で，余命が数カ月といわれる門脈腫瘍栓 (Vp3 以上) 合併肝細胞癌にターゲットを絞り，5FU の動注化学療法にインターフェロン $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) を併用することで，良好な結果が得られることを報告してきた<sup>2)</sup>．

### 2 IFN $\alpha$ 併用化学療法の契機となった 2 症例

1997 年，頻回の TAE にもかかわらず制御不能となった，術後肝内多発再発と肺，骨の肝外転移を伴う肝細胞癌 (B 型肝炎合併) 症例を経験し，IFN $\alpha$  を投与した<sup>3)</sup>．その理由は香港の Lai ら<sup>4)</sup> が主に B 型肝炎由来の肝細胞癌患者に IFN $\alpha$  の全身投与を行い，30 % を超える奏効率を報告していたことによる．本症例では治療が奏効し，肝・肺病巣が画像上完全に消失した．この第 1 例ではテガフルとウラシル配合の UFT も同時に

Masato SAKON et al : Combined intraarterial

\*大阪大学大学院医学研究科病態制御外科学科 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]  
 大阪大学医学部付属病院消化器外





図1 IFN- $\alpha$ 併用5-FU動注療法が奏効した1例

- A : 45歳男性, Vp4, IM3, B4 (HCV陽性) 外側区域の腫瘍 (径5 cm) から門脈の前後枝に至る腫瘍栓. CTHAにより動脈相で肝組織がdiffuseに造影される.  
 B : 1年後のCTAP. 門脈の開存が認められる.

投与されていたため, UFTが著効した可能性もあり, IFN $\alpha$ の抗腫瘍効果を確認するには至らなかった. 1998年, 多発肝内転移(IM3)および門脈腫瘍栓(Vp4)を合併する2例目を経験した. 第1例目と異なり, 病巣が肝内に限局することから, 肝動注化学療法にIFN $\alpha$ を併用することにした. ちょうどこの時, 第32回日本肝臓学会西部会において金沢大学第1内科のグループからIFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法(5FUを含む5剤併用)の報告<sup>5)</sup>があり, これを参考にして治療を開始した. 本症例も門脈腫瘍栓や主腫瘍のみならず, 多発肝内転移巣も完全に消失した(図1). 以後, 本症例も含め, 切除不能な門脈腫瘍栓(Vp3以上)合併肝癌の3例にIFN $\alpha$ の全身的投与と5剤併用の動注化学療法を行った. 全例, CRあるいはPRであったが, 切れ味は良いが骨髄抑制やうつ症状などの副作用が強く, 長期的に継続することは難しいという印象を得た. そこで, IFN $\alpha$ の全身投与と5-FU単剤の比較的マイルドな肝動注化学療法の併用に変更した. 以後, 8例において副作

用も少なく, 奏効率も変わらないと言う preliminaryな結果<sup>2)</sup>を得て, 現在に至っている.

### 3 IFN $\alpha$ 併用動注化学療法の報告

現在までの治療成績では, 一般的にIFN $\alpha$ 単剤投与で奏効率が0~7%と著明な効果が認められていない. 一方, Laiらは前述のようにB型肝炎合併の肝細胞癌患者に31%の奏効率を認めている<sup>4)</sup>. 注目すべきは奏効率の低さでなく, IFN $\alpha$ 単剤でも効果がみられる症例が存在することである. 5-FUやdoxorubicinなどの抗癌剤との併用により, 奏効率は10~20%となり, 全体的にIFN $\alpha$ 単剤と比較して高い傾向となっている. さらに, Urabeら<sup>6)</sup>の報告を始めとした動注化学療法(CDDPや5-FU, doxorubicinなど)との併用では30~50%とさらに増加する傾向にある. IFN $\alpha$ の効果に差がないと考えると, 動注化学療法の重要性が示唆される.

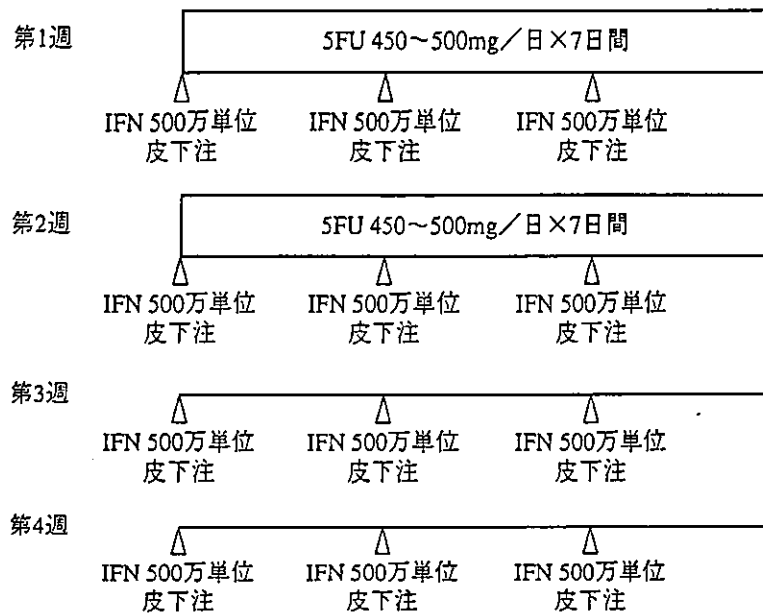


図2 当施設における IFN- $\alpha$  併用 5-FU 動注療法のプロトコール<sup>2)</sup>

#### 4 インターフェロン併用 5-FU 動注化学療法の適応と臨床効果

現在のインターフェロン併用肝動注化学療法は 500 万単位の全身投与 (週 3 回, 4 週) と 5-FU の肝動注 (500 mg/body, 連日を最初の 2 週間, 後半の 2 週間は休薬) よりなる (図 2)。その適応は本療法の完遂性を考慮し, 原則として年齢 70 歳未満, GOT, GPT (100 未満), 黄疸なく (ただし, 閉塞性黄疸はこの限りではない), 血小板数 8 万以上, 血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下, PS (0,1) としている。対象は当初は切除不能例のみであったが, 現在では IM3 でも耐術可能と判断されれば, 積極的に門脈腫瘍栓と腫瘍の摘出, つまり減量切除を行い, 術後補助療法として本療法を施行している (図 3)。

現在までに治療効果が判定できた症例は 48 例である。その内訳は門脈腫瘍栓 (Vp3 以上) に肝内多発病巣を認め, 切除不能であった症例 (A 群, 23 例), 片葉に巨大腫瘍を認め, 肉眼的に癌の遺残なく片葉切除が可能であった症例 (B 群, 9 例), 残肝に肉眼的な遺

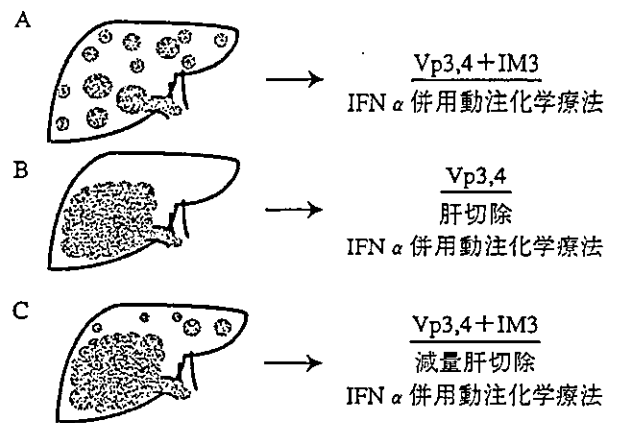


図3 高度門脈浸潤 (Vp3, 4) 合併肝細胞癌に対する治療方針

残病巣を認めた症例 (C 群, 15 例) である (図 3)。切除不能の A 群では奏効した 12 例 (CR : 7 例, PR : 5 例) の 1 年生存率は 100 % であり, 切除可能症例の 1 年生存率 45 %<sup>1)</sup> を大きく上回る。一方, 無効例 (PD : 11 例) は全例 5 ~ 6 カ月で死亡した。この結果は約半数の奏効例では肝切除以上の予後がえられる可能性を意味している。また, この結果は有効な補助療法による再発防止が術後の生存率向上に不可欠なこと, また, 本療法が高度門脈浸潤症例における有望な補助

## プロトコール

IFN  $\alpha$  :  $5 \times 10^6$  U  $\times$  3回/週, 4週  
5FU : 500 mg /日  $\times$  5 /週 (持続動注), 2週  
肝切除術後約3週より3クール施行

## 適応

1. Vp3 以上の進行肝細胞癌
2. 耐術可能 (肝機能)
3. 遠隔転移なし
4. 70歳未満 (原則として)
5. 肝内多発 (IM3) を含む

図4 補助療法としてのIFN- $\alpha$ 併用5-FU動注療法。適応とプロトコール

療法となり得ることを意味している。そこで肝切除に補助療法として本療法を施行する検討 (B, C群) を開始した (図4)。B, C群では術後少なくとも3クール施行することを基本とした。C群は肝内転移巣が遺残する症例 (Vp3, 4, IM3) であるが、積極的に門脈腫瘍栓の摘出と減量肝切除を行い、その後本療法を補助療法として施行している。それは、本療法の高い奏効率に加え、切除不能症例において本療法が奏効していても、動注カテーテルのトラブルや食道静脈瘤の破裂を起こす症例が存在するからである。C群の観察期間は6~43カ月であるが、1年生存率は全症例では約60%と従来のB群 (Vp3, 4, IM0) 症例に対する肝切除よりむしろ良好である。さらに、奏効した10症例では1年生存率は80%であった。B群ではさらに良好な結果で、1年生存率100%, 2年生存率80%となっている。しかし、肺や骨などの肝外転移病変は制御困難であり、今後の検討すべき課題である。

## 5 IFN $\alpha$ の併用は本当に必要か?

この課題を解決するためには、動注化学療法単独とIFN  $\alpha$  併用療法との無作為比較試験が不可欠となる。しかし、現実的にはVp3

以上の門脈腫瘍栓合併例では、無作為比較試験は極めて困難である。その理由は、これらの症例では他の肝細胞癌とは異なり、その予後が極めて不良であることである。つまり、今回選択される治療がラストチャンスで次の選択がないことを意味し、現実的にはほとんどすべての患者さんがプラス $\alpha$ の効果を期待して本療法を選択するからである。さらに、肝癌に対する動注化学療法を検討した報告は数多く存在するが、Vp3以上の門脈腫瘍栓合併肝癌に限って動注化学療法の効果を詳細に検討した報告はない。したがって、IFN  $\alpha$  併用動注療法の有効性は示唆されているものの、肝動注療法単独より、より有効であることは確認されていない。このことはまた、高度門脈浸潤合併肝癌という、非常に特殊な病態における標準治療がないことを意味している。

## 6 IFN $\alpha$ 併用による抗腫瘍効果効果—基礎的検討

基礎的検討によりIFN  $\alpha$  単独の抗腫瘍効果と5-FUとの相互作用による相乗・相加効果が知られている。IFN  $\alpha$  単独の効果は腫瘍細胞に対する直接作用と免疫機構の活性化である (図5)。前者は細胞増殖抑制<sup>8,9)</sup>, 細胞傷害作用<sup>9,10)</sup>, 癌抗原の発現上昇<sup>11)</sup> があり、後者はNK細胞<sup>12)</sup> やマクロファージ<sup>13)</sup>, T細胞<sup>14)</sup> の活性化などがある。また、血管新生の抑制<sup>7)</sup> を介した抗腫瘍作用も存在する。

5-FU投与との相乗・相加効果については歴史的に5-FUの代謝、特に中間代謝産物のFdUMP (5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate) の細胞内濃度の上昇<sup>15)</sup> やTS (thymidylate synthetase) 阻害効果の増強が指摘されてきた。さらに、両薬剤の併用によるapoptosis<sup>16)</sup> や細胞周期の遅延<sup>9)</sup> に対する増

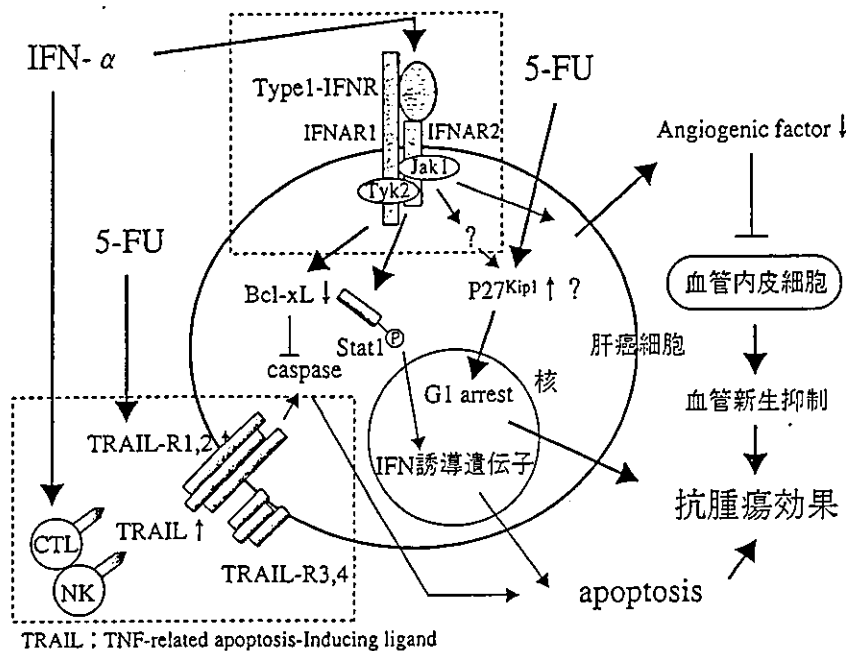


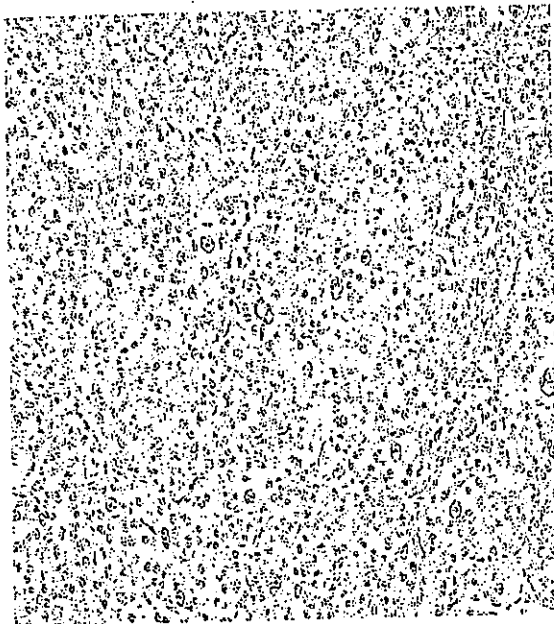
図5 作用機序

強効果も明らかになった。特にわれわれは細胞周期における相互作用に注目し、種々の培養肝細胞において細胞増殖抑制、細胞周期の遅延(G0/G1期での細胞集積)、細胞周期関連蛋白(cdk inhibitorである p27Kip1)の蛋白発現を確認してきた<sup>9)</sup>。IFN $\alpha$ による細胞増殖抑制作用はその細胞内シグナル伝達に参与するレセプター蛋白(IFNAR2)の強発現株では5-FUとの間に細胞増殖抑制における相乗効果が認められた。しかし、低発現株では併用効果が認められず、レセプター蛋白(IFNAR2)発現と細胞増殖抑制作用の間に相関性を認めた。これらの結果は、IFN $\alpha$ との併用により抗腫瘍効果が相乗的に増強すること、また、それにはIFNレセプター(type-1 IFNR)を介した細胞内シグナル伝達が参与することが示唆された。最近の研究から、いくつかの培養肝細胞株において同レセプター蛋白の発現やシグナル伝達の主要蛋白であるSTAT1(signal transducer and activator of transcription)のリン酸化、さらにはapoptosisおよびapoptosis抑制蛋白であるBcl-xLの発

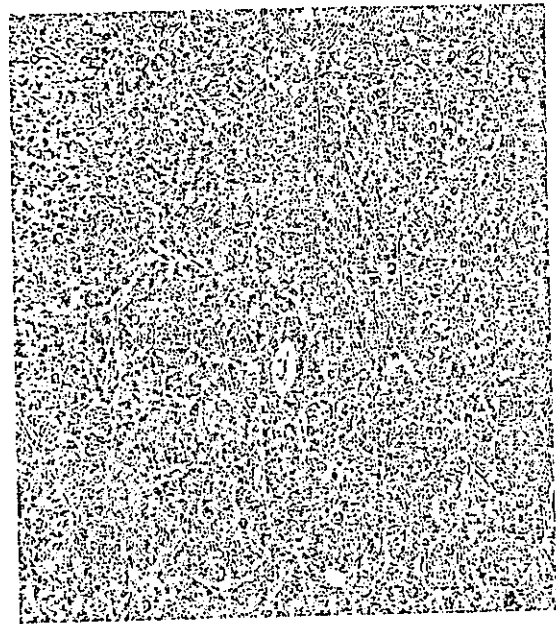
現低下とがよく相関することが明らかとなっている。事実、肝細胞癌組織においても同レセプターは発現している(図6)。われわれの検討では肝細胞癌91例中、59例(65%)に同蛋白の発現が認められ、そのうち21例(23%)は強発現であった<sup>17)</sup>。

血管新生抑制作用に関する併用効果についてはヌードマウスの培養肝細胞皮下移植モデルで検討を行った。腫瘍形成のみならず、組織学的な血管新生に対するIFNと5-FUの併用効果が確認されているが、どのような血管新生促進(あるいは抑制)因子が関与しているのかについては依然不明である。

IFN $\alpha$ の宿主免疫機構への作用に関しては、TRAIL(Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Induced Ligand)とそのレセプターの関与が注目されている。高度進行肝癌患者にIFN $\alpha$ を投与すると、TRAILmRNAの発現が末梢血中の単核球に誘導される。同様に*in vitro*においてもIFN $\alpha$ 添加によるTRAILmRNA発現を確認している。さらに末梢血単核球の肝細胞株に対する細胞傷害



Intensity (0) 無, 低発現



Intensity (2) 強発現

図6 肝細胞癌組織におけるインターフェロンレセプター (type-1 IFNR) 蛋白の発現

活性を検討したところ、末梢血単核球は IFN  $\alpha$  の前刺激を加えることにより有意に細胞傷害活性が増加し、また TRAIL 中和抗体の添加によりその活性が阻害されることから、一部の細胞障害活性は TRAIL を介していることが明らかとなった(図5)。これらは IFN  $\alpha$ /5FU 併用療法の作用機序として TRAIL を介した免疫賦活作用が関与していることを示している。

## 7 今後の問題点

現在までの報告では IFN  $\alpha$  併用 5-FU 肝動注療法は高度門脈浸潤を伴う肝細胞癌に対する非常に切れ味のよい抗腫瘍療法であるとされている。

事実、われわれの施設を含めて、さまざまな機序を介した併用効果が指摘されている。しかし、臨床的に IFN  $\alpha$  の併用が本当に必要なのか、必要なら全身投与でよいのか、あるいは局所投与でも良いのかなど、解決すべき問題点も多い。さらに、本療法の著効例でも、多くの症例は肝外転移病巣が制御不可能と

なって最終的には原病死する。このような症例を今後どのように解決していくのが問題で、多方面からのアプローチが不可欠である。

## 文献

- 1) 日本肝癌研究会：第14回全国原発性肝癌追跡調査報告。進行印刷出版，京都，2000
- 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 : 435-442, 2002
- 3) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M et al : 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
- 4) Lai CL, Lau JY, Wu PC et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 5) ト部 健, 金子周一, 小林健一：門脈腫瘍栓合併肝癌に対するインターフェロン併用化学療法を中心とした集学的治療による治療戦略。 *肝臓* 38suppl. (3) : 44, 1997
- 6) 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
- 7) Dinney CP, Bielenberg DR, Perrotte P et al : Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. *Cancer Res* 58 : 808-814, 1998
  - 8) Kimchi A : Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 50 : 1-9, 1992
  - 9) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H et al : Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881-2890, 2000
  - 10) Grander D, Xu B, Einhorn S: Cytotoxic effect of interferon on primary malignant tumour cells. Studies in various malignancies. *Eur J Cancer* 29A : 1940-1943, 1993
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X et al : Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 3 : 1317-1322, 1997
  - 17) Kondo M, Nagano H, Sakon M et al : Expression of interferon  $\alpha / \beta$  receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 17 : 83-88, 2000

\* \* \*

## 2. 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対する interferon $\alpha$ 併用動注化学療法\*

左近賢人 永野浩昭 門田守人\*\*

〔要旨〕 門脈浸潤を伴う肝細胞癌は手術可能であっても予後不良である。手術不能例ではさらにわるく、余命数ヵ月であった。ここ数年、5-FUを中心とした肝動注化学療法が再びみなおされ、その奏効率が3割を超えるようになった。とくに、IFN $\alpha$ 併用の肝動注療法はいくつかの施設で施行され、約5割の奏効率が確認されている。また、奏効例の予後は肝切除のそれを凌駕している。

### はじめに

高度の門脈浸潤(Vp3以上)を伴う肝細胞癌に対する治療は、最近にいたるまで耐術可能と判断されれば手術であった。その理由は、予後はわるいものの、肝切除により腫瘍および腫瘍栓が早期かつ確実に除去でき、食道静脈瘤破裂という第一のハードルを克服できるからであった。しかし、耐術不能であるとその予後はきわめてわるく、余命数ヵ月である<sup>1)</sup>。実際、第15回日本肝癌研究会による調査<sup>2)</sup>では肝細胞癌解剖症例の約1/3にVp3以上の門脈腫瘍栓が認められている。一方、肝細胞癌に対する外科手術や術後管理は飛躍的に向上したものの、依然Vp3以上の門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対する肝切除後には再発が多く、その術

後成績は1年生存率49%ときわめて不良である<sup>2)</sup>。この事実は、外科手術の限界だけでなく、エタノール注入療法(PEI)やラジオ波焼灼療法(RFA)などの局所療法、さらには従来からの補助療法が奏効しにくいことを意味している。つまり、さらなる術後成績の向上を達成するためには、なんらかの補助療法におけるbreakthroughが必要である。

耐術不可能と判断される肝機能不良例では、積極的な治療が放棄されるか、肝動注化学療法が行われてきた。一般的に肝細胞癌の多くは化学療法が奏効しないと考えられ、また慢性肝炎や肝硬変を基礎疾患として発生することから、化学療法は積極的に探求されず、また成績も不良であった。しかし、文献的には奏効率は低いものの、いくつかの薬剤により腫瘍の退縮が認められていることも事実である。また、PEIやRFAなどの局所療法が普及し、その限界が明らかになるにつれ、肝細胞癌に対する化学療法、とくに肝動注化学療法が再びみなおされる傾向にある。このような現状を踏まえ、本稿では門脈腫瘍栓(Vp3以上)合併肝

キーワード：肝細胞癌，門脈腫瘍栓，interferon，肝動注化学療法

\* Combined intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon $\alpha$  therapy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches

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

表1. 門脈腫瘍栓(Vp3, 4)合併肝細胞癌に対する肝動注化学療法

報告者(年)	症例数	薬剤と投与法	奏効率(%)	CR率(%)	生存(中央値, 月)
Ando (2002) <sup>3)</sup>	48 (Vp2; 14, Vp3以上; 34)	5-FU 170 mg/m <sup>2</sup> , ia(1~5日) CDDP 7 mg/m <sup>2</sup> , ia(1~5日) 1週(4週)	23/48(48)	4/48(8)	有効例: 32(8~77) 無効例: 5(2~29)
Itamoto (2002) <sup>4)</sup>	7 (Vp3以上)	5-FU 250 mg/日, ia(1~5日) CDDP 10 mg/日, ia(1~5日) 1週(>3週)	2/6(33)	0/6(0)	有効例: 8, 24 無効例: 5(4~11)
Yamasaki (2002) <sup>5)</sup>	6 (Vp3以上) [A, B群19例 からVp3症 例を抜粋]	5-FU 250 mg/日, ia(1~5日) CDDP 10 mg/日, ia(1~5日) ± calcium folinate 12mg/日, ia(1~5日) 1週(4週)	0/6(0)	0/6(0)	有効例: — 無効例: 3(2~36)

細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績を総括するとともに、今後の問題点について考察する。

### I. 門脈腫瘍栓(Vp3以上)合併肝細胞癌に対する肝動注化学療法

肝細胞癌に対して epirubicin, 5-FU, mitomycin などの薬剤が経肝動脈的投与されている。しかし、抗癌薬のみの投与はまれで、化学塞栓療法において iodized oil や他の塞栓物質と同時に使用されることも多い。また、抗癌薬だけの投与であっても、多くは手術、TAE などの併用、いわゆる集学的治療の一つとして行われ、その有効性の評価は困難である。一方、門脈本幹あるいは1次分枝に腫瘍の浸潤を認める、Vp3以上の肝細胞癌に対する肝動注療法については学会抄録では散見されるが、英文原著による報告はきわめて少ない。その理由としては、有効例を経験することが少なく治療のアームが確定できないことがあげられる。今回、HCC, arterial chemotherapy をキーワードとして「PubMed」で検索したところ、Vp3, 4症例について肝動注化学療法の効果を検討した報告はおもに Ando ら<sup>3)</sup>と Itamoto ら<sup>4)</sup>の2報であった(表1)。これらは2002年に報告されたもので、それ以前については見出せなかった。ともに5-FUとCDDPの併用動注療法で、それぞれ33%(2/6例)、48%(23/48例)の奏効率を報告し

ている。一方、Yamasaki ら<sup>5)</sup>はVp3を含む高度進行癌に同様の動注化学療法を施行し、leucovorinの効果を検討している。しかし、6例のVp3症例では有効例を認めていない。

### II. 門脈腫瘍栓(Vp3, 4)合併肝細胞癌に対する interferon $\alpha$ 併用動注化学療法

門脈腫瘍栓(Vp3, 4)合併肝細胞癌に対しては、肝動注化学療法に全身的な interferon $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) 投与を併用する IFN $\alpha$  併用動注化学療法も報告されている(表2)。本療法は、1990年代後半から肝動注化学療法の効果が十分でないことを背景に開始された。卜部ら<sup>12)</sup>は1997年、進行肝細胞癌症例に IFN $\alpha$  の全身投与に5-FU, cisplatin, methotrexate の肝動注と leucovorin (静注) の4剤を併用し、45%の奏効率を報告した。その後の報告<sup>6,7)</sup>でも同様の成績が得られている。われわれも、卜部ら<sup>12)</sup>の IFN $\alpha$  併用動注化学療法を参考とした“full regimen”では3例全例にPR以上の効果を、さらにこれを簡略化した IFN $\alpha$  の全身投与と5-FU単剤による肝動注の併用療法(“basic regimen”)でも63%(5/8例)の奏効率を認めた<sup>9)</sup>。その後、永野ら<sup>10)</sup>や小尾ら<sup>11)</sup>がさらにこの IFN $\alpha$  と5-FUの2剤併用療法の臨床効果を報告し、ともに5割前後の奏効率を報告している。

IFN $\alpha$  併用5-FU動注化学療法の有効(CR/PR)



表2. 門脈腫瘍栓(Vp3, 4)合併肝細胞癌に対するIFN- $\alpha$ 併用動注化学療法

報告者(年)	薬剤と投与法	期間(週)	奏効率(%)
Urabe (2000) <sup>6)</sup>	IFN- $\alpha$ 3 MU(3回/週) 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> , ia(毎週)	4	13/29(45)
Kaneko (2002) <sup>7)</sup>	CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> , ia(2週ごと) MTX 30 mg/m <sup>2</sup> , ia(4週ごと) calcium folinate 30 mg/m <sup>2</sup> , iv(4週ごと)		
Chung (2000) <sup>8)</sup>	IFN- $\alpha$ 5 MU/m <sup>2</sup> (3回/週) CDDP 2 mg/kg, continuous ia(8週ごと)	8	6/19(33)
Sakon (2002) <sup>9)</sup> 永野 (2002) <sup>10)</sup>	IFN- $\alpha$ 5 MU(3回/週) 5-FU 450~500 mg/m <sup>2</sup> , continuous ia(1~14日)	4	12/23(52)
小尾 (2002) <sup>11)</sup>	IFN- $\alpha$ 5 MU(3回/週) 5-FU 450~500 mg/m <sup>2</sup> , continuous ia(1~5日/週, 2週)	4	11/23(48)

表3. 門脈腫瘍栓(Vp3, 4)合併肝細胞癌に対するIFN $\alpha$ /5-FU併用療法の予後

報告者(年)	症例数	奏効率(%)	CR率(%)	生存率(%)		生存期間(中央値, 月)	
				1年	2年		
Kaneko (2002) <sup>7)</sup>	29	13/29(45)	3/29(10)	有効例	51	33	11
				無効例	14	7	3.5
小尾 (2002) <sup>11)</sup>	23	11/23(48)	3/23(13)	有効例	42		
				無効例	0		
当科 (2002) <sup>10)</sup>	23	12/23(52)	7/23(30)	CR・PR例	100	40	18
				NC・PD例	0	0	5.5

例の1年生存率は42~100%で、無効(NC/PD)例のそれは0~14%である(表3)。これらの結果は肝切除術(1年生存率49%)<sup>2)</sup>と同等、あるいはそれ以上である。一方、当施設における有効例の50%生存期間は18ヵ月であり、無効例および肝切除例よりそれぞれ12ヵ月および6ヵ月間長くなっている(図1)。この結果は肝切除だけでは問題が解決されず、化学療法が奏効することが予後に重要であることを意味している。

### III. IFN $\alpha$ 併用動注化学療法の臨床的背景

進行肝細胞癌に対するIFN $\alpha$ の全身療法は1980年代に始まる。IFN $\alpha$ 単剤の奏効率はLai

ら<sup>13)</sup>の31%という高い奏効率を除き低く、多くは0~7%である<sup>14)</sup>。Laiら<sup>13)</sup>の症例では他の報告と異なり、B型肝炎患者が圧倒的に多く、他の報告とは背景が異なる。いずれにしても、IFN $\alpha$ が有効である症例が存在することは注目すべきことである。一方、抗癌薬との併用では奏効率が増加する傾向がみられる<sup>14)</sup>。Doxorubicinとの併用では3~14%、5-FUとの併用では10~20%と5-FUのほうがより良好である。IFN $\alpha$ および5-FU系薬剤にdoxorubicinをさらに追加しても成績の向上を認めていない。このようにIFN $\alpha$ 単剤療法や全身化学療法との併用療法に比べ、IFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法の奏効率が約5割と良好な成績が報

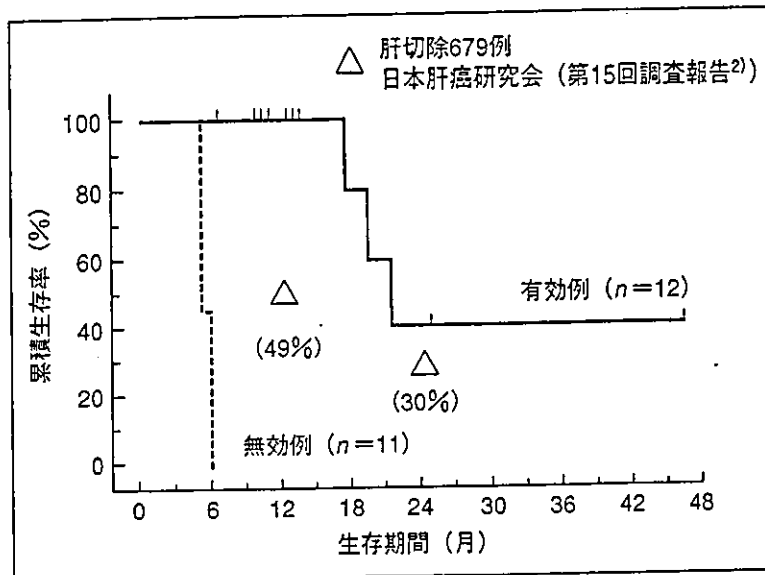


図1. 門脈腫瘍栓(Vp3以上)合併肝細胞癌に対するIFN $\alpha$ 併用動注化学療法の成績(切除不能)

告されている。この結果は、IFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法における抗腫瘍効果の発現には肝動注化学療法の関与が大きいことを示唆している。事実、前述のように最近のAndoら<sup>9)</sup>やItamotoら<sup>4)</sup>がともに5-FUとCDDPの併用動注療法のみで、それぞれ48%と33%の奏効率を報告している。Andoらの奏効率はIFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法とほぼ同じであるが、対象症例にはVp2症例が約3割含まれている。一方、Yamasakiら<sup>5)</sup>はほぼ同様の肝動注化学療法にleucovorinの有無を加えた検討を行っている。Vp2以下では8/13例(62%)の奏効率であるが、Vp3の6例では奏効した症例を認めていない(表1)。したがって、Vp4+IM3がほとんどの当科<sup>10)</sup>や小尾ら<sup>11)</sup>の成績とは単純に比較できない。

IFN $\alpha$ が有効である症例が存在することは事実であり、注目すべきことではあるが、いずれにしてもIFN $\alpha$ 併用の有無によるランダム化比較試験(RCT)が不可欠である。しかし、ほとんどの患者は今回が最後の治療と認識しIFN $\alpha$ によるさらなる効果を期待することから、現実的にRCTはむずかしい。一方、基礎的検討から、IFN $\alpha$ と5-FUにおける相乗・相加効果が推測されている<sup>15)</sup>。主たる効果としては5-FU代謝を介した経路が中

心的役割を果たしている可能性がある。また、いくつかの機序は非腫瘍細胞でも起りうるが、臨床的には明らかな肝細胞傷害を認めない。

#### IV. 補助療法としてのIFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法

本療法では、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常に存在する。そこで当科では耐術可能と判断されれば、IM3であってもまず減量肝切除を行い、補助療法として本併用療法を施行している<sup>15)</sup>。IM3症例に対する減量切除群の1年生存率(観察期間:6~18ヵ月)は約60%、遺残病巣(-)の切除可能群では1,3年生存率が100%、80%ときわめて良好な成績となっている。しかし、減量切除群は肺や骨などの肝外再発を認め、これらの制御が今後の課題である。

おわりに

門脈腫瘍栓(Vp3以上)合併肝細胞癌に対して5-FUやCDDPを中心とする抗腫瘍薬単独、あるいはIFN $\alpha$ を併用した肝動注化学療法の成績が報告されるようになった。IFN $\alpha$ 併用の臨床的意義についてはさらに検討する必要があるが、複数の施設において約5割の奏効率が確認され、また肝動

注療法単独と比較して、より有効である印象を受ける。一方、有効例では肝切除よりも長期の予後が期待できることから、本病態における薬物療法の重要性が示唆される。したがって、高度門脈浸潤を伴う肝細胞癌症例では切除可能であっても、補助療法が不可欠であり、それには肝動注化学療法、とくにIFN $\alpha$ 併用のそれが有望である。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al : Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment-study of 850 patients. *Cancer* 56 : 918-928, 1985
- 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, 京都, 2002
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 [Suppl 1] : 69-73, 2002
- 8) 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
- 9) Sakon M, Nagano H, Dono K et al : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94 : 435-442, 2002
- 10) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) の集学的治療. 癌の臨 47 : 1115-1120, 2001
- 11) 小尾俊太郎, 椎名秀一郎, 寺谷卓為ほか : 進行肝細胞癌 (VP3, 4) に対する IFN+5FU 併用化学療法の有用性. 日肝癌研究会 38 回抄 : 205, 2002
- 12) 卜部 健, 金子周一, 小林健一 : 門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対するインターフェロン併用化学療法を中心とした集学的治療による治療成績. 肝臓 38 (Suppl 3) : 44, 1997
- 13) Lai CL, Lau JY, Wu PC et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma ; a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 14) 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 [in press]
- 15) 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. 日臨 60 : 2237-2244, 2002

\*

\*

\*

## 5. インターフェロン+5-FU による治療

左近 賢人 永野 浩昭 門田 守人

### はじめに

肝細胞癌に対しては手術のみならず、肝動脈塞栓療法(TAE)やエタノール注入、さらに最近ではマイクロ波凝固療法(RFA)など、数多くの局所療法が精力的に開発されてきた。しかしながら、肝内多発例あるいは門脈腫瘍栓(Vp 3以上)合併例など、肝細胞癌の終末像といえるこれらの病態では、TAEやこれらの局所療法が奏効せず、有効な治療法の開発が期待されている。

肝細胞癌の多くは一般的に化学療法が奏効しないと考えられ、また慢性肝炎や肝硬変を基礎疾患として発生することから、肝細胞癌に対する化学療法は積極的に探求されてこなかった。しかし、文献的には奏効率は低いものの、インターフェロンを始めとした幾つかの薬剤により腫瘍の退縮が認められているのも事実である。我々は1997年に肺・骨転移を伴い、TAEで制御不能な術後肝内再発症例にインターフェロン $\alpha$ (IFN $\alpha$ )とUFTを併用したところ、腫瘍が消失したことを経験した<sup>1)</sup>。一方、門脈腫瘍栓(Vp 3以上)合併例は極めて予後不良で、非切除例の余命は数カ月<sup>2)</sup>、切除例でもその1年生存率は49%である<sup>3)</sup>。そこで門脈腫瘍栓(Vp 3以上)合併肝細胞癌にターゲットを絞り、5-FUの動注化学療法にインターフェロン $\alpha$ (IFN $\alpha$ )を併用し、良好な結果が得られることを報告した<sup>4)</sup>。本稿ではIFN併用化学療法の過去から現在までを総括し、その適応と予後について考察した。

### 1. IFN $\alpha$ 併用全身化学療法

進行肝細胞癌に対するIFN単剤による全身療法は1985年のNair<sup>5)</sup>、Forbes<sup>6)</sup>、Sachs<sup>7)</sup>らの報告に始まる。現在まで他のサイトカインとの併用療法を含め、主な報告は8報(英文論文のみ)ある(表1)。IFN $\alpha$ では一般に奏効率はLaiら<sup>8)</sup>の報告を除き低く、0~7%である。IFN $\gamma$ も7例に試みられたが、有効例を認めていない<sup>6)</sup>。Laiら<sup>8)</sup>はIFN $\alpha$ を用い、31%と高い奏効率を報告しているが、B型肝炎患者が多く背景が本

邦のそれと異なる可能性がある。いずれにしても、奏効率が低いとして切り捨てるのではなく、IFN $\alpha$ が有効である症例が存在する事実注目すべきである。一方、抗癌剤との併用では若干、奏効率が增加している(表2)。当初試みられたdoxorubicinとの併用では3~14%の奏効率を認めているが、一部の報告を除き、5-FUとの併用では10~20%となってより良好な傾向が認められる。しかし、IFN $\alpha$ 及び5-FU系薬剤にdoxorubicinをさらに追加しても成績の向上を認めていない。

### 2. IFN $\alpha$ 併用動注化学療法

IFN $\alpha$ と肝動注化学療法との併用では奏効率が3~6割と比較的良好な治療成績が報告されている。これらは何れも門脈主要分枝に腫瘍栓を認める症例(Vp 3以上)を対象にした報告である(表3)。ト部ら<sup>25)</sup>は1997年、進行肝細胞癌症例にIFN $\alpha$ に5-FU、cisplatin, methotrexate, leucovorinの4剤を併用し、50%の奏効率を報告した。また、同グループのKaneikoら<sup>26)</sup>による最近の報告でもほぼ同様の成績となっている。Chungら<sup>27)</sup>はcisplatinの肝動注療法との併用で33%の奏効率を報告している。我々もト部ら<sup>25)</sup>の4剤併用を参考とした“full regimen”では3例全例にPR以上の腫瘍縮小効果を認めた。さらに、これを簡略化した5-FU単剤による動注化学療法との併用療法(“basic regimen”)でも8例中5例(63%)に奏効例を認めた<sup>4)</sup>。切除不能な門脈腫瘍栓(Vp 3, 4)合併肝細胞癌の計23例に同療法を施行したが、その奏効率は48%(CR 7例, PR 4例)で、約3割の症例にCRを認めている<sup>28)</sup>。また、小尾ら<sup>29)</sup>もIFN $\alpha$ と5-FUの2剤併用療法を23例に施行し、48%の奏効率とCRを13%に認めている。従って、5-FUの肝動注とIFN $\alpha$ の全身投与の併用により、ほぼ5割弱の奏効率が期待できると考えられる。

このようにIFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法においてはIFN $\alpha$ 単剤療法や全身化学療法との併用療法に比べて良好な成績が報告されている。この結果はIFN $\alpha$ 併用肝動注化学療法における抗腫瘍効果の発現には肝動