

好であった。本症例は混合型肝癌であり、一般的にその再発予後についてはCCCに規定されると考えられている。しかしながら本症例はVp4のHCCの一部にCCCが混在しており、第16回全国原発性肝癌追跡調査報告⁹⁾においても、混合型肝癌の切除後累積生存率よりも、Vp3以上のHCCの方が不良であることが示されている。したがって本症例においては、再発のターゲットをVp4のHCCに据え、現在までの報告³⁾⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾を踏まえて、IFN併用化学療法を施行した。

しかしながら、本症例では術後経過中、補助療法としてのIFN併用化学療法施行により、PIVKA-IIは正常範囲内で推移した一方で、CA19-9は再上昇し、術後8カ月の時点で腹部造影CT検査上S7のring enhancement lesionを認めた。肝生検等による組織学的なevidenceはないためにHCCの成分の再発を完全否定するのは困難であるが、S7の再発病巣は画像上の造影効果から考えると、adenocarcinomaの所見であり、CA19-9の上昇の経時的推移と併せて混合型肝癌の中でCCCの成分を主体とした再発の可能性が疑われた。

さて、本症例において、IFN併用化学療法がCCCの成分については有効でなかった理由について、われわれは以下のように推察している。HCCの細胞株を用いた検討では、IFN併用化学療法の抗腫瘍効果については、肝癌細胞株のIFN-Rの発現の多寡と相関しており、発現株は増殖抑制効果があるが、非発現株ではその効果が有意に低かった¹⁴⁾¹⁵⁾。また、臨床例においても、IFN-Rの発現とIFN併用化学療法の治療効果については有意な相関($p=0.007$)があることや、肝細胞癌以外の消化器癌では、胆管細胞癌も含め、IFN-Rの発現頻度が低いことについても、すでに報告している¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。本症例でも切除標本を用いてIFN-Rの染色²⁾を行ったところ、IFN-Rの発現はHCCの成分で強く認められたが、CCCの成分では全く認められなかった。以上の結果より今回の再発経過、腫瘍マーカーの推移、画像所見等とこれらの免疫組織染色の結果を併せて推察するに、今回の残肝多発再発については、IFN-Rの発現が、切除標本のCCCの成分では全く認められなかったことと、何らかの関係があると思われる。

さらに、IFN併用化学療法の中断後から、PIVKA-IIの上昇が認められ、肝内転移巣は増悪した。術前にはPIVKA-IIの上昇もなく、この時点では胆道閉塞等の所見もなかったことから、IFN併用化学療法の中止

により、HCCの成分が腫瘍の生物学的性格を変化させて再発をきたしたのではないかと考えた。

結 語

門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の肉眼的治癒切除後に補助化学療法としてのIFN併用化学療法を施行し、その術後経過において特異な再発をきたしたので報告した。

なお、本論文の要旨は、第64回日本臨床外科学会総会(2002年11月、東京)にて発表した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約。第4版，金原出版，東京，2000
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 日本肝癌研究会：第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000-2001年)。日本肝癌研究会事務局，京都，2004
- 5) Allen RA, Lisa JR: Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 25: 647-655, 1947
- 6) Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, et al: Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 94: 2040-2046, 2002
- 7) Tang D, Nagano H, Nakamura M, et al: Clinical and Pathological Features of Allen's type C of Resected Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma. A Comparative Study with Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 10: 987-998, 2006
- 8) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Phase II trial of systemic continuous Fluorouracil and Subcutaneous Recombinant Interferon Alfa-2b for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 21: 421-427, 2003

- 9) 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
- 10) 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
- 11) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, et al: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastasis, successfully treated by a combination therapy of α -interferon and oral tegafur/uracil. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 1447-1451, 2000
- 12) 科学的根拠に基づくガイドライン作成に関する研究班/編: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版. 金原出版, 東京, 2005
- 13) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combination of subcutaneous interferon- α and intra-arterial 5-fluorouracil. Role of expression of type I interferon receptor. *Br J Cancer* 93: 557-564, 2005
- 14) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al: Augmentation of anterior activity of 5-fluorouracil by interferon- α is associated with up-regulation of p27 Kip 1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin. Cancer Res* 6: 2881-2890, 2000
- 15) 矢野博久, 神代正道: IFN の代謝-抗腫瘍作用. 肝・胆・膵 45: 1001-1006, 2002
- 16) 森本修邦, 永野浩昭, 左近賢人 他: 膵頭後部リンパ節転移より門脈内進展を認めた巨大肝細胞癌の 1 例. 肝臓 43: 559-564, 2002
- 17) Ota H, Nagano H, Doki Y, et al: Expression of type I Interferon Receptor as a Predictive Marker in Clinical Response of Interferon- α Treatment for Gastrointestinal Cancers. *Oncol Rep* 16: 249-255, 2006

COMBINED HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND CHOLANGIOCARCINOMA WITH PORTAL VEIN THROMBOSIS —A CASE REPORT—

Hideo OTA, Hiroaki NAGANO, Koji UMESHITA,
Kenichi WAKASA* and Morito MONDEN

Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University

*Department of Pathology, Osaka City University Hospital

A 52-year-old male underwent hepatic anterior segmentectomy and S4 and 7 partial hepatectomy, with portal venous tumor thrombectomy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in February, 1999. Postoperative histological diagnosis was mixed type HCC. In the immunohistochemical analysis, expression of interferon-receptor (IFN-R) was positive in HCC component: negative in cholangiocellular carcinoma (CCC) component. A combined chemotherapy of IFN- α (5×10^6 units, i.s.c.) and 5-FU (300 mg/m^2 , i. a., continuous) was started as a postoperative adjuvant for the prevention of intra-hepatic recurrence. Eight months later, abdominal CT showed the recurrence of CCC component, in S7. We changed the protocol from IFN combined chemotherapy to arterial infusion chemotherapy with 5-FU, MMC and CDDP. One year later, abdominal CT indicated not only CCC component but also recurrence of HCC component. In this case, IFN combined chemotherapy might be effective in HCC component but ineffective in CCC component, related with the expression of IFN-R.

1. 術前肝動脈塞栓術(TAE)*

和田 浩志
宮本 敦史
武田 裕

永野 浩昭
野田 剛広
梅下 浩司

丸橋 繁
小林 省吾
堂野 恵三

門田 守人**

【要旨】肝細胞癌のさらなる治療成績向上のためには、肉眼的治癒切除後の肝内再発制御がきわめて重要である。これら肝内再発の原因の一つである術前・術中の微小転移を制御する目的で、術前肝動脈(化学)塞栓術(transcatheter arterial chemoembolization : TAE/TACE)が試みられてきたが、予後延長効果を認めるとの報告や肝機能に対する影響などにより有害であるとする報告などさまざまであり、一定の見解は得られていない。本稿では、術前TAEの現況と当科における治療成績について報告する。

はじめに

慢性肝障害を有する患者に対する定期的なフォローアップに加えて近年の画像診断技術や経皮的局所療法〔ラジオ波焼灼療法(RFA)など〕の進歩、肝切除の安全性向上により、肝細胞癌全体の治療成績は向上している¹⁾。しかしながら、その予後は依然として不良であり、その要因の一つとして、肝切除により肉眼的治癒切除しえたとしても、高率に肝内再発をきたすことがあげられる。肝細胞癌の肝内再発形式には、多中心性発癌と肝内転移があり、本邦における肝細胞癌は、そのほ

とんどがB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)感染による慢性肝炎や肝硬変を背景としている²⁾ため、一定の年次発生率をもって残肝内に多中心性発癌が生じる。しかし、術後早期の再発は、肝内転移によるものがほとんどであり³⁾、肝細胞癌の切除成績向上のためには、これら肝内転移再発を制御することがきわめて重要である。

現在までに、肝細胞癌切除後の肝内再発の抑制を目的として、術前肝動脈(化学)塞栓術(transcatheter arterial chemoembolization : TAE/TACE)や術後補助肝動注化学療法、全身化学療法、免疫療法などの治療が試みられてきた⁴⁾。しかし、『肝癌診療ガイドライン』⁵⁾によると、予後改善効果について一定の見解は得られておらず、術前治療として推奨すべきものはないとされている。

本稿では、肝内微小転移を制御することを目的とした術前治療としての肝動脈塞栓術の現況を概

キーワード：肝細胞癌，肝動脈塞栓術，術前治療，肝内転移

* Preoperative transcatheter arterial chemoembolization(TAE/TACE) for hepatocellular carcinoma

** H. Wada, H. Nagano(講師), S. Marubashi, A. Miyamoto, T. Noda, S. Kobayashi, Y. Takeda, K. Umeshita, K. Dono(講師), M. Monden(教授): 大阪大学大学院消化器外科.

説するとともに、当科における術前TAEの治療成績についても報告する。

I. 術前肝動脈塞栓術の現況

肝動脈塞栓術は、肝細胞癌がおもに動脈血流支配であるという特徴を利用し、栄養動脈より抗癌薬と塞栓物質を注入することにより、肝動脈末梢部を塞栓し腫瘍を壊死に陥らせる治療法である。本邦では、局所制御効果は肝切除や経皮的針治療と比して劣るものの、反復治療が可能であり、肝機能に及ぼす影響も比較的少ないため、肝内多発症例に対する標準的治療として位置づけられている⁶⁾。非切除例に対するTAE/TACEは、最近のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)およびメタアナリシス^{7,8)}の結果より、生存率の延長に寄与することが明らかになった。

術前にTAEを施行する目的は、肝切除施行時にすでに存在する肝内微小転移や術中の操作による腫瘍散布、また術前の画像診断により描出できない病巣の治療および制御にある。これら術前治療としてのTAEの効果は、それぞれの報告により、肝内再発抑制に有用である、再発予防効果は認めない、肝機能障害により生存期間に負の影響を及ぼすなどさまざまであり、一定の見解は得られていない⁹⁾。

これまでに諸家により報告されている術前TAEの効果を表1に示す。術前TAEに関するまとまった報告は1989年ごろからであり、Imaokaら¹⁰⁾によると、103例の治療切除を施行した肝細胞癌症例のうち、術前にcisplatin(CDDP)にてTAEを行った37例の2年無再発生存率は72%であり、術前にadriamycin(ADM)にてTAEを施行した14例の46%、術前TAEを施行しなかった52例の54%と比較して、有意に良好であったとしている。また、ADMによる術前TAE症例と術前TAE(-)症例の無再発生存率には有意差を認めない。一方、Mondenら¹¹⁾は、71例の術前TAE群と21例の術前TAE(-)群を比較し、全生存期間に有意な差を認めないとしている。またNagasueら¹²⁾は、術前TAEを施行した31例と術前TAE(-)の107例を比較し、ADM, mito-

mycin C(MMC)による術前TAEを31例に施行したが、術後合併症については2群間で差を認めなかったものの、開腹時に高度の癒着、胆嚢梗塞、肝梗塞、肝膿瘍などのTAEによる合併症を伴っている症例が15/31例(48%)あり、また術中超音波検査にて腫瘍の同定できなかった症例が5例あったとしている。生存率については、2群間で有意差を認めず、術前TAEは術後再発予防になりえないと報告している。

これらの報告に続き、1990年代の術前TAEに関する報告は、全症例に対する再発抑制効果は乏しいが、あるサブグループでのみ有効であるとするものが多い。TAEの組織学的効果と再発率の関係を示したのものとして、Adachiら¹³⁾は、腫瘍径5 cm以下で血管侵襲、肝内転移のない72例を対象として術前TAEの効果を検証したが、TAEの有無による再発率に違いはなく、術前TAEにより腫瘍が完全に壊死した症例では、再発率は低下するが、それ以外の症例ではかえって再発率の上昇がみられるとしている。同様に、術前TAEの腫瘍に対する効果が、生存率や無再発率に影響するとしたものに、Haradaら¹⁴⁾も完全壊死になった症例に、Majnoら¹⁵⁾は術前TAEによりdown stagingした症例にのみ、予後改善効果があるとしている。

また、一定の症例について、術前TAEを施行する意義があったものでは、Luら¹⁶⁾は、8 cm以上の症例で、Sugoら¹⁷⁾はStage III, IVの症例では、無再発生存や全生存期間の延長を認めたと報告している。術前TAEの施行回数についてZhangら¹⁸⁾は、肝切除を施行した肝細胞癌1,457例の無再発生存についての多変量解析で術前TAEは独立した予後規定因子であることを確認し、とくに術前にTAEを2回以上施行したのについて再発抑制効果を認めている。

それ以外の報告でも術前TAEの評価はさまざまであり、Uchidaら¹⁹⁾は、術前にTAEを施行することにより、長期的にみると肝不全や消化管出血などによる他病死が増えるため、5年全生存率は術前TAEを施行したほうが不良であるとしている。Payeら²⁰⁾は、術前TAE施行24例と同様の

表 I. 肝細胞癌に対する術前 TAE の効果

報告者(年)	症例数 (TAE群:対照群)	腫瘍因子	抗腫瘍薬	全生存率 (TAE群 vs 対照群)	無再発生存率 (TAE群 vs 対照群)	結果
RCT						
Wu ら ²³⁾ (1995)	24 : 28	Ts ≥ 10cm	FARM	32% vs 60% (5年)*	40% vs 50% (3年)*	有害
Yamasaki ら ²²⁾ (1996)	50 : 47	2 ≤ Ts ≤ 5cm	TAEのみ	63% vs 62% (5年)	39% vs 31% (5年)	有意差なし
retrospective study						
Imaoka ら ¹⁰⁾ (1989)	37 : 52	Ts < 10cm	CDDP	NA	72% vs 54% (2年)	有効
Monden ら ¹¹⁾ (1989)	71 : 21		ADM	63% vs 62% (3年)*	NA	有意差なし
Nagasue ら ¹²⁾ (1989)	31 : 107		FARM, MMC	31% vs 45% (3年)	NA	有意差なし
Adachi ら ¹³⁾ (1993)	46 : 26	Ts ≤ 5cm, Vp(-), Vv(-), IM(-)	ADM, MMC	NA	52% vs 49% (3年)	有効 (CN group)
Harada ら ¹⁴⁾ (1996)	98 : 33		FARM, MMC	78% vs 68% (3年)	38% vs 34% (3年)	有効 (CN group)
Uchida ら ¹⁹⁾ (1996)	60 : 68		FARM, MMC	61% vs 73% (3年)	57% vs 48% (3年)	有害
Majno ら ¹⁵⁾ (1997)	49 : 27		ADM or CDDP	57% vs 47% (3年)	33% vs 22% (3年)*	有意差なし
Paye ら ²⁰⁾ (1998)	24 : 24		FARM	62% vs 65% (3年)*	32% vs 16% (3年)*	有意差なし
Carlo ら ²¹⁾ (1998)	55 : 45	Ts ≤ 5cm	ADM	70% vs 38% (3年)*	40% vs 20% (3年)*	有効
Lu ら ¹⁶⁾ (1999)	44 : 76		ADM, CDDP	50% vs 52% (3年)*	32% vs 36% (3年)*	有意差なし
Zhang ら ¹⁸⁾ (2000)	(24 : 57) (20 : 19) 120 : 1,337	2 ≤ Ts ≤ 8cm Ts ≥ 8cm	5-FU, MMC, ADM	42% vs 61% (3年) 53% vs 33% (3年) NA	21% vs 43% (3年) 32% vs 11% (3年) 51% (n ≥ 2) vs 36% (n ≥ 1) vs 21% (Ctrl) [5年]**	有意差なし 有意差なし 有効
Sugo ら ¹⁷⁾ (2003)	113 : 73 (58 : 35) (55 : 38)	Stage I, II Stage III, IV	FARM	NA NA NA	46% vs 39% (3年) NA 41% vs 21% (3年)	有意差なし 有意差なし 有効

Ts : 腫瘍径 (cm), Vp : 門脈内腫瘍栓, Vv : 肝静脈内腫瘍栓, CN : 完全壊死, 5-FU : 5-fluorouracil, NA : not available

* : 論文中の生存曲線より算出

** : TAE 施行回数

背景因子をもつ術前TAE非施行の24例を比較したが、全生存・無再発生存率に違いを認めていない。一方、Carloら²⁰⁾は、腫瘍径5 cm以下の症例100例のうち55例に術前TAEを施行したところ、対照群45例と比較して、有意に全生存期間、無再発生存期間の延長を認めている。

しかし、これらの報告はいずれも retrospectiveなものであり、症例数やTAEの使用薬剤や施行回数、そして症例の背景因子などが症例間で異なり、単純に比較することはできない。

術前TAEに関するRCTは、これまでに二つの報告がなされている。一つは、本邦における多施設共同RCTであり、Yamasakiら²¹⁾は、腫瘍径が2～5 cmの肝細胞癌症例に限定し、抗癌薬を使用しないlipiodolとgelatin spongeによる術前TAEの効果を検証した。術前TAE群50例と術前TAE(-)群47例の比較では、5年生存率(63% vs 62%)、5年無再発生存率(39% vs 31%)とともに2群間で有意差を認めず、術前TAEに肝切除後の再発抑制および予後改善効果はみられないとしている。また、術前TAEの壊死率によるサブグループ解析でも、生存率、無再発率に有意差を認めていない。しかし、このRCTは、TAEとして抗癌薬の併用をしていない点や腫瘍径5 cm以下の比較的小さな腫瘍に対したものであることが問題点として考えられる。もう一つのRCTは、Wuら²²⁾による腫瘍径10 cm以上の巨大肝細胞癌に対する術前TAEである。これは、腫瘍径10 cm以上の切除可能肝細胞癌症例を術前TAE群24例と術前無治療群28例に割付けし、術前TAEの効果を検証している。術前TAE群の3年、5年無再発生存率は、それぞれ40%、20%であるのに対して、術前無治療群では、それぞれ50%、45%であり、やや術前無治療群のほうが良好ではあるが、統計学的な有意差は認めていない。しかし、5年生存率では、術前TAE群が32%に対して術前無治療群は60%であり、術前無治療群のほうが有意に予後良好であった。また、再発形式として、術前TAE群では遠隔転移再発の頻度が多くなると述べている。しかし、このstudyは、腫瘍径10 cm以上の巨大肝細胞癌の

みを対象にしたものであり、また術前TAEの施行回数がケースバイケースでそれぞれの試験担当医の判断に委ねられているため純粋なRCTとはいいがたいなどの問題がある。

II. 当科における術前TAEの有効性の検証

1. 対象と方法

1980～2003年の23年間に当科にて肝切除術を施行した肝細胞癌症例503例のうち、Cur B以上の肝切除を施行しえた409例を対象とした。409例のうち、術前TAEを施行した症例は189例(46.2%)、術前TAE非施行例は220例(53.8%)であった。この2群について、術前TAEによる無再発生存期間や全生存期間の延長効果の有無を、全症例と臨床病理学的因子によるサブグループに分類して比較・検討した。術前TAEの抗癌薬は主としてepirubicin(FARM)もしくはADM 10～90 mgを使用し、lipiodolおよびgelatin spongeで施行した。

2. 2群間の臨床病理学的因子の比較

術前TAE施行群と術前TAE非施行群の2群間の背景因子および臨床病理学的因子を表2に示す。年齢、Child-Pugh分類、HBs-Ag陽性率、HCV-Ab陽性率、AFP、PIVKA-II、腫瘍径、Stage分類、肝内転移(IM)の有無のいずれにおいても、2群間に有意差は認めなかった(表2)。

3. 無再発生存期間と全生存期間の比較

術前TAE施行群の1, 3, 5年無再発生存率(disease free survival)は、それぞれ73%、43%、32%であり、非施行群の70%、38%、25%とほぼ同等であった。また、術前TAE施行群の1, 3, 5年全生存率(overall survival)は、それぞれ88%、71%、53%であり、非施行群の95%、76%、61%と有意差を認めなかった。すなわち全症例の比較では、術前TAEは無再発生存期間、全生存期間のいずれの延長効果も認めなかった(図1)。

4. 術前TAEの効果に関するサブグループ解析

全症例の比較では、術前TAEは無再発生存期間、全生存期間のいずれの延長効果も認めなかったが、いかなる症例において術前TAEの効果が

表2. 背景因子および臨床病理学的因子の比較

臨床病理学的因子	術前 TAE 施行例 (n = 189)	術前 TAE 非施行例 (n = 220)	p
年齢 (range)	60.5 (31 ~ 84)	59.8 (29 ~ 79)	0.29
Child-Pugh 分類			
A	162	175	0.75
B	27	45	
HBs-Ag(+)	36	41	0.48
HCV-Ab(+)	61	118	0.24
腫瘍径(cm) (range)	4.00 (0.9 ~ 24.0)	3.98 (0.8 ~ 13.7)	0.97
Stage			
I, II	146	169	0.69
III, IV-A	43	51	
IM			
(-)	125	167	0.31
(+)	35	46	
AFP(ng/ml)			
< 20	35	40	0.25
≥ 20	154	180	
PIVKA-II(mAU/l)			
< 40	47	87	0.19
≥ 40	127	139	

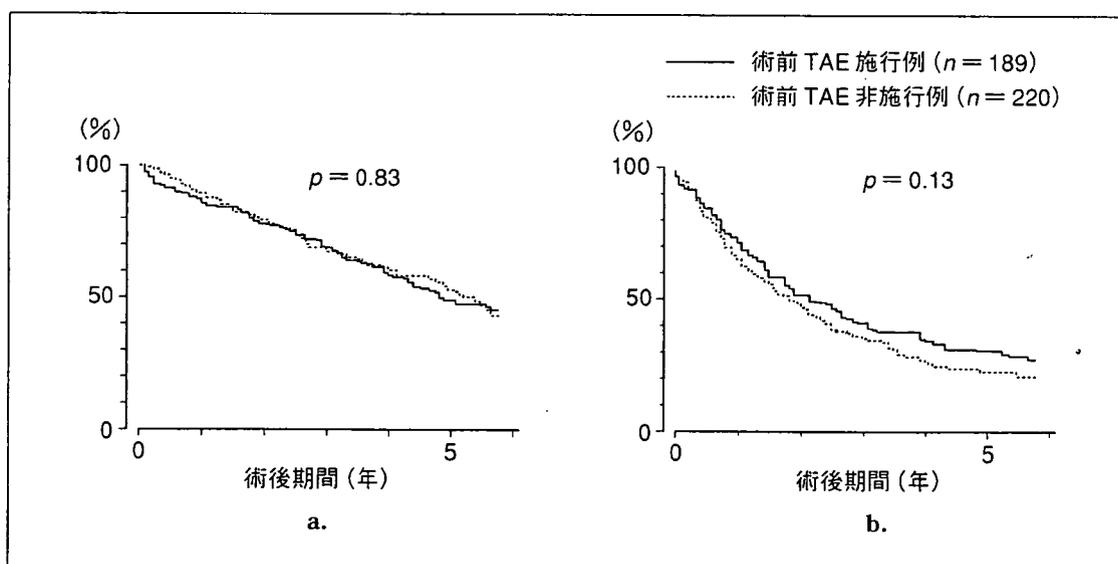


図1. 全症例の全生存率(a)と無再発生存率(b)

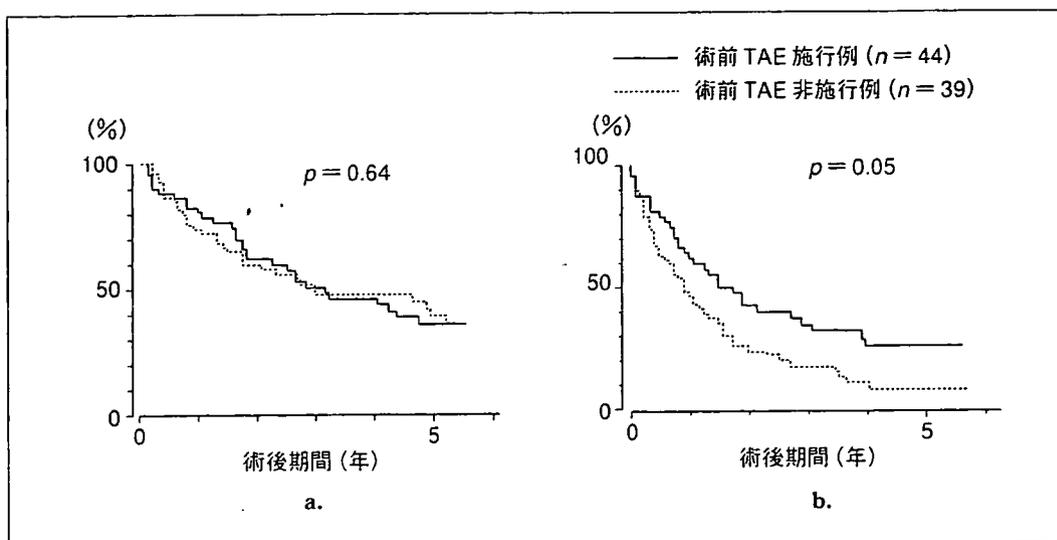


図2. 腫瘍径5 cm以上の全生存率(a)と無再発生存率(b)

見込まれるかについて、臨床病理学的因子によるサブグループに分けて、無再発期間および生存期間の解析を行った。年齢、Child-Pugh分類、HBs-Ag陽性率、HCV-Ab陽性率、AFP、PIVKA-II、Stage分類、IMの有無については、いずれも無再発期間、全生存期間の延長効果は認めなかった。しかし、腫瘍径5 cm以上の83例では、術前TAEを施行した44例の1, 3, 5年無再発生存率は、67%, 43%, 32%であり、術前TAE非施行39例の53%, 20%, 8.8%よりも有意に良好であった(図2)。全生存期間については、2群間に差を認めなかった。

おわりに

術前TAEに関する諸家の報告はさまざまであり、一定の見解は得られていない。多くの報告は、retrospective studyであるが、肝細胞癌の中で肝切除の対象となる全症例に術前TAEを施行することは、有益ではないと考えられる。しかし、術前TAEの対象とする症例を選別することにより、目的とする肝内転移再発を抑制無再発生存期間や全生存期間の延長に寄与する可能性はあると思われる。今後、術前TAEの効果を科学的に証明するためには、術前TAEの方法、回数、使用薬剤の統一と標準化や対象症例を腫瘍径やStage

などにより選別したRCTが必要である。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) Poon RT, Fan ST, Tsang FH et al: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma; a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486, 2002
- 2) 日本肝癌研究会(編): 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003), 日本肝癌研究会, 京都, 2006
- 3) 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
- 4) 久保正二, 木下博明: 肝細胞癌に対する切除後再発予防. *外科治療* 89: 181-187, 2003
- 5) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班(編): 肝癌診療ガイドライン2005年版, 金原出版, 東京, 2005
- 6) Yamada R, Sato M, Kawabata M et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 7) Camma C, Schepis F, Orlando A et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma; meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224: 47-54, 2002

- 8) Llovet JM, Bruix J : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma ; chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37 : 429-442, 2003
- 9) Sun HC, Tang ZY : Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma ; a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 9 : 635-640, 2003
- 10) Imaoka S, Sasaki Y, Shibata T et al : A preoperative chemoembolization therapy using lipiodol, cisplatin and gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 : S126-128, 1989
- 11) Monden M, Okamura J, Sakon M et al : Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 : S90-95, 1989
- 12) Nagasue N, Galizia G, Kohno H et al : Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma ; a retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery* 106 : 81-86, 1989
- 13) Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T et al : Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 72 : 3593-3598, 1993
- 14) Harada T, Matsuo K, Inoue T et al : Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma ? *Ann Surg* 224 : 4-9, 1996
- 15) Majno PE, Adam R, Bismuth H et al : Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226 : 688-701, 1997
- 16) Lu CD, Peng SY, Jiang XC et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas ; retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* 23 : 293-300, 1999
- 17) Sugo H, Futagawa S, Beppu T et al : Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma ; relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg* 27 : 1295-1299, 2003
- 18) Zhang Z, Liu Q, He J et al : The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 2606-2612, 2000
- 19) Uchida M, Kohno H, Kubota H et al : Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 20 : 326-331, 1996
- 20) Paye F, Jagot P, Vilgrain V et al : Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 133 : 767-772, 1998
- 21) Carlo VD, Ferrari G, Castoldi R et al : Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 45 : 1950-1954, 1998
- 22) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H et al : A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 87 : 206-211, 1996
- 23) Wu CC, Ho YZ, Ho WL et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma ; a reappraisal. *Br J Surg* 82 : 122-126, 1995

*

*

*

5FUとインターフェロン

永野浩昭* 門田守人**

索引用語：肝細胞癌，インターフェロン，化学療法，外科手術

要旨：肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果は、IFN単剤では否定的であるが、抗癌剤との併用療法、特に5-FUとの併用についてはその有用性が期待される。たとえば、門脈内腫瘍栓を伴う難治性進行肝細胞癌には有効な治療法は皆無であったが、最近では諸家の報告より、IFN/5-FU併用化学療法により有意な抗腫瘍効果と生存率の改善を認めることが明らかになってきた。また、その作用機序としては、p27Kip1による細胞周期調節、IFNARからのシグナル伝達の関与、TRAIL/TRAIL-receptor pathwayやFas-FasLなどの免疫学的機序や抗血管新生作用などの関与が推察されている。

1 はじめに

門脈内腫瘍栓を伴う難治性進行肝細胞癌症例は既存の治療法が無効で極めて予後不良であり、有効な治療が施されなければ、ほぼ1年以内に癌死する^{1,2)}。このような場合は、一般的に化学療法が選択されるが、肝細胞癌は抗癌剤の感受性が低く、その奏効率は20%以下とその抗腫瘍効果については期待しがたい³⁾。最近このような難治性進行肝癌に対するインターフェロン(以下IFN)と種々の抗癌剤との併用療法により有意な抗腫瘍効果と生存率の著明な改善が認められることが明らかになってきた⁴⁻⁷⁾。本稿では、これら抗癌剤の中でIFN- α と5-FUの併用療法(IFN/

5-FU併用化学療法)による進行肝細胞癌に対する抗腫瘍効果における、作用機序、適応と投与方法、治療成績、副作用について概説する。

2 IFN/5-FU併用化学療法—作用機序に関する基礎的検討—

IFN- α は単剤でも抗腫瘍効果があるとされ、その機序は癌細胞への直接的な抗腫瘍効果(直接作用)と免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果(間接作用)とに大別できる。直接作用としては細胞障害作用⁸⁾、細胞周期遅延作用⁹⁾、癌抗原の発現上昇¹⁰⁾などが報告されており、間接作用としてはNK細胞の活性化¹¹⁾、マクロファージ系の活性化¹²⁾、T細胞

Hiroaki NAGANO et al: Combiud chemotherapy for HCC, IFN and 5FU

*大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2, E-2]

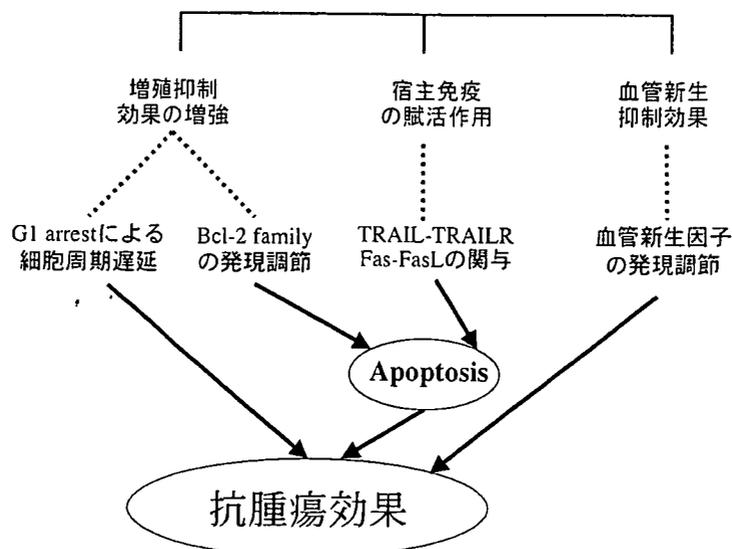


図1 IFN併用化学療法的作用機序に関する仮説

系の活性化¹³⁾などが報告されている。ただし、現在までの臨床例での肝細胞癌に対する成績¹⁴⁾を考えると、単独での効果は期待しがたく、IFN- α と5-FUの相加・相乗効果¹⁵⁾による抗腫瘍効果が必須であると考えられる。この効果については、IFN- α との併用による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¹⁶⁾とthymidylate synthetase (TS)阻害率の上昇効果¹⁷⁾やDPD活性に対する影響¹⁸⁾などの報告や、腫瘍細胞のapoptosisの増加^{19,20)}、cell cycleの遅延²¹⁾などがその機序として報告されている。

教室ではこれらの報告をふまえて、その作用機序について、①IFN- α と5-FUの直接的増殖抑制効果の増強、②IFN- α と5-FUの免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果・宿主免疫の賦活作用、③IFN- α と5-FUの併用による血管新生抑制作用、が関与しているのではないかと推察している(図1)。

①については、両薬剤併用による細胞周期遅延やapoptosisの誘導による増殖抑制効果についての検討より、ヒト肝癌細胞株を用い

た併用治療により、G0/G1期での細胞集積による細胞増殖遅延と細胞周期関連蛋白であるp27Kip1の発現増強を伴うことを見出した²²⁾。また、この増殖抑制効果はインタフェロンレセプター (IFN- α/β receptor; IFNR)の発現²³⁾が強い細胞株で顕著に認められ、IFNRの発現強度とシグナル伝達の重要性、特にSTAT1 (signal transducer and activator of transcription)のリン酸化による活性化、apoptosisの頻度およびapoptosis関連蛋白であるBcl-2 familyの発現調節との相関を確認した²⁴⁻²⁶⁾。この点については、他施設からもIFNRの遺伝子発現が併用療法の抗腫瘍効果に対して重要であると報告されている²⁷⁾。また、IFNARの発現とFAITの抗腫瘍効果との相関は、臨床検体を用いた検討においても確認された²⁸⁻³⁰⁾(図2)。

次に、②の宿主免疫賦活効果として、IFN- α 投与により進行肝細胞癌患者の末梢血中の単核球にTRAIL (Tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand) mRNAの発現が誘導され、*in vitro*においてIFN- α 添加によるTRAIL mRNAの発現を確認した。

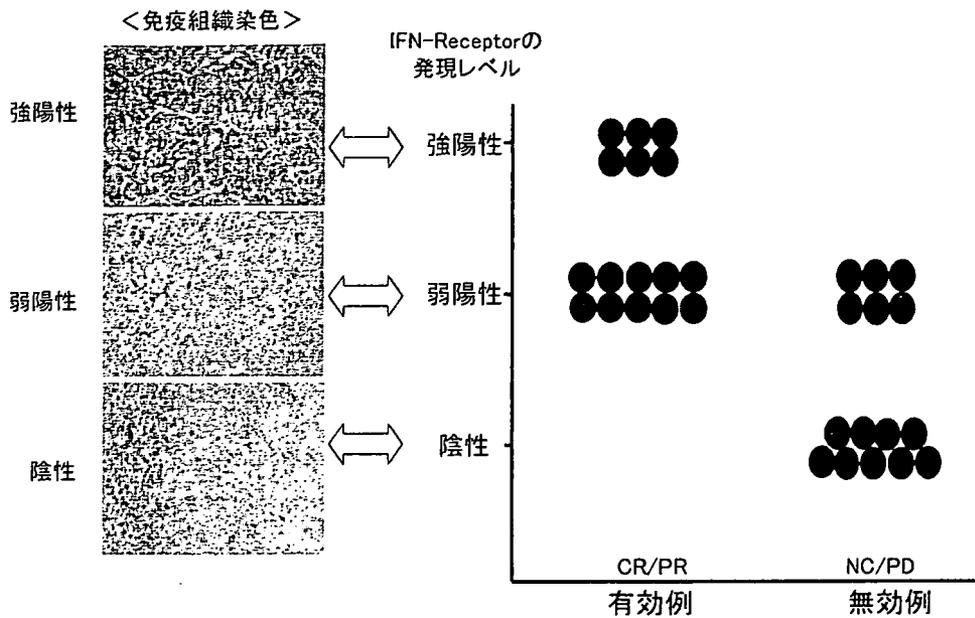


図2 IFNRの発現と臨床例での抗腫瘍効果との関係

さらに末梢血単核球の肝細胞癌株に対する細胞障害活性は、末梢血単核球にIFN- α の前刺激を加えることにより有意に増加し、TRAIL中和抗体によってその活性は阻害されることと、5-FUは肝癌細胞上のTRAILRの発現増強を促すことから、TRAIL-TRAILRを介している³¹⁾。また、Fas/FasL系においても、IFN/5FUの併用によりNK細胞を免疫担当細胞とする間接的抗腫瘍効果が示され、Caspase-3, -8, -9とapoptotic-factorとしてFLIP, BCL-xL, Baxの関与が示され、Fas-FasLの関与についても明らかにした³²⁾。

最後に③の血管新生抑制作用については、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)の発現量を測定したところ、IFN- α と5FUの併用によりその発現が減弱することを確認した³³⁾(図3)。さらにヌードマウスを用いたモデルにより、MVDやVEGF, Ang-1, Ang-2, の各種血管新生因子の発現強度の関与について報告した³⁴⁾。

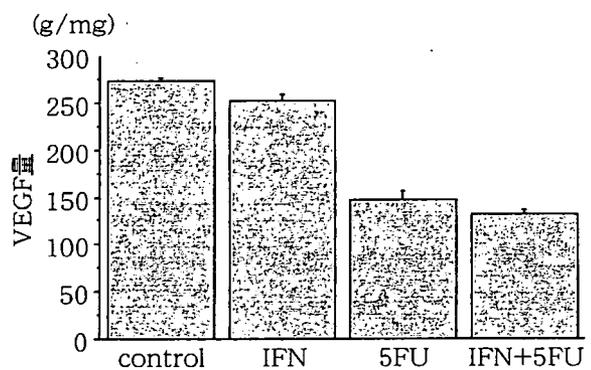


図3 IFN/5FU併用による肝細胞癌培養液中の血管新生因子(VEGF)の発現の増強(文献No.33より引用, 改変)

また、最近では、これら*in vitro*の検討に加えて、PCR-array法による網羅的遺伝子解析の施行³⁵⁾による、FAITの治療前効果予測の可能性についての報告もある。この抗腫瘍効果の治療前予測については、今後の基礎的検討課題の一つである。

3 IFN/5FU併用化学療法—適応・方法・治療成績・副作用—

IFN/5FU併用化学療法の治療成績について

表1 IFN 5-FU併用化学療法に関する報告

報告者	奏効例/症例数	奏効率(%)	備考
【全身化学療法】			
Patt YZ et al (2003) ³⁶⁾	4/28	14.3%	FLHCCを除くHCC症例の成績
【動注化学療法】			
Sakon M et al (2002) ³⁷⁾	5/8	62.5%	門脈内腫瘍栓症例
Ota H et al (2005) ²⁸⁾	24/55	43.6%	
Obi S et al (2006) ³⁸⁾	61/116	52.5%	
Uka K et al (2007) ³⁹⁾	9/31	29.0%	
Uka K et al (2007) ⁴⁰⁾	16/55	29.0%	門脈内腫瘍栓(-)症例を含む
【肝切除併用動注化学療法】			
Nagano H et al (2007) ⁴¹⁾	(-)/15	(-)	術後補助療法1年生存率:100%
Nagano H et al (2007) ³⁰⁾	10/30	33.0%	減量肝切除術後療法

ての報告を表1にまとめた。5-FUの投与方法については、全身投与ではPattらの、肝細胞癌28症例(FLHCCを除く)に対するIFN- α と5-FU持続静脈内投与の14.3%の奏効率についての報告のみであった³⁶⁾。本邦からは、教室からの報告もあわせすべて動脈内投与であった^{28,30,37-41)}。したがって、以後は、IFNを併用した5-FUの肝動注化学療法について述べる。

1. 適応と投与方法

本療法の対象は、一部の症例を除き既存の治療法が効を奏さない、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となる。切除不能症例のみならず肝機能良好で肝切除可能症例においては、肉眼的治療切除後もしくは減量肝切除後の集学的治療の基軸として本療法を施行している。適応は、副作用や抗癌剤投与による肝障害を考慮して、総ビリルビン値が正常範囲内で、AST、ALTがともに100 IU/l未満、血小板80,000/mm³以上、血清クレアチニン値が1.5 mg/dl以下で、外来通院が可能なPerformance Statusが0, 1を、教室では原則としている(表2)。全肝多発病変を伴う症例や耐

表2 IFN 5-FU併用化学療法の適応基準

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓	Vp3以上
	肝外転移	なし
肝機能	AST	< 100 IU/l
	ALT	< 100 IU/l
	T-Bil	正常(閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80,000/ml以上
腎機能	血清Cr	< 1.5 mg/dl
PS		0, 1

術が不可能と考えられる切除不能症例では、Seldinger法にて肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例では、術中にカテーテルを留置し、肝切除後の補助療法として本療法を施行している。教室での治療スケジュールは、皮下埋め込み式動注リザーバーより5-FUを300 mg/m²/dayで2週間持続投与を行い、2週間休薬を1クールとする。同時に天然型IFN- α を500万単位/回、週3回投与、4週間を1クールとして皮下投与する(図4)。ただ、このIFNの種類については、recombinantでも天然型と差はなかったとの報告もある³⁹⁾。

2. 治療成績

門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌症例に対し

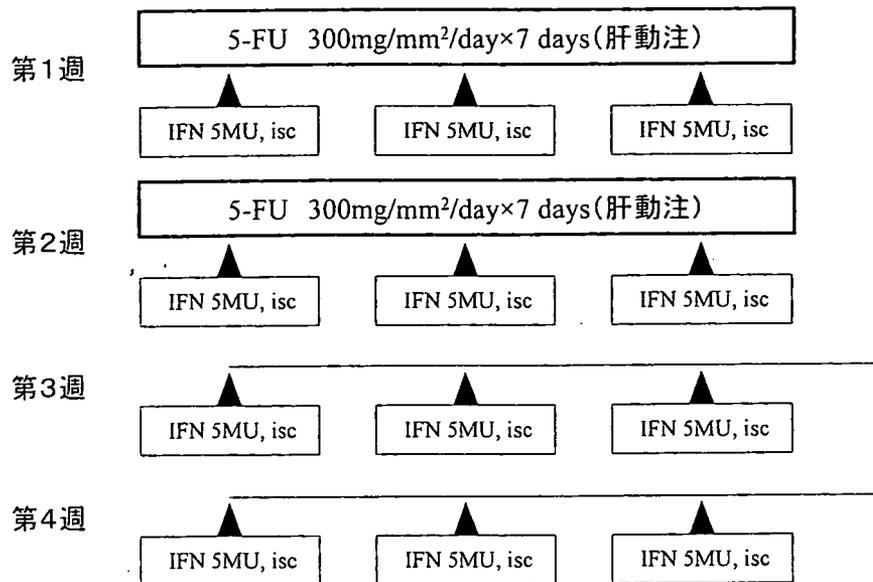


図4 IFN-α併用5-FU肝動注化学療法のプロトコール

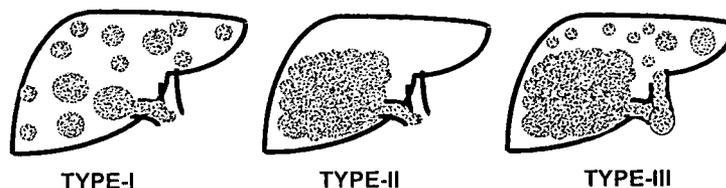


図5 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例の病型(文献N0.30より引用, 改変)

て、TYPE-I：切除不能・門脈内腫瘍栓および全肝多発病変，TYPE-II：門脈内腫瘍栓および片葉限局主要，TYPE-III：門脈内腫瘍栓および片葉巨大腫瘍・対側葉多発病変の3型(図5)³⁰⁾に分け、TYPE-Iに対してはFAITの反復治療，TYPE-IIに対しては根治肝切除および術後補助療法としてFAIT，また、TYPE-IIIに対しては、減量肝切除術および残肝腫瘍に対してFAITという治療方針をたてている。TYPE-Iについては諸家の報告と併せて、TYPE-II, IIIについては、教室の成績について述べる。

(1) 切除不能症例に対する治療成績(TYPE-I)

TYPE-I (Vp3以上, IM3) に対する治療成績を示す。各施設からの報告202例^{28,38,39)}において、治療回数は2クール以上で、効果の

得られた症例には繰り返し治療を行った。抗腫瘍効果は、CR；28例，PR；66例と、その奏効率は46.5%で、生存期間の中央値は6.9～11.8カ月であった。また、生存率は、1年生存率が29.0～48.9%，2年生存率が、5.6～28.8%であり、これらの治療成績は、対象となる高度進行肝癌は既存の治療法が効を奏さずほとんどの症例が6カ月以内に死亡する^{1,2)}ことと比較すると、極めて有効な治療法であると考えられる。

(2) 根治肝切除および術後補助療法としてのFAITの治療成績(TYPE-II)

TYPE-IIの進行肝癌に対し、肉眼的に癌遺残のない肝切除を施行したのちに、術後補助療法としてFAITを3クール施行した15例の成績について示す⁴¹⁾。一般的に門脈内腫瘍栓

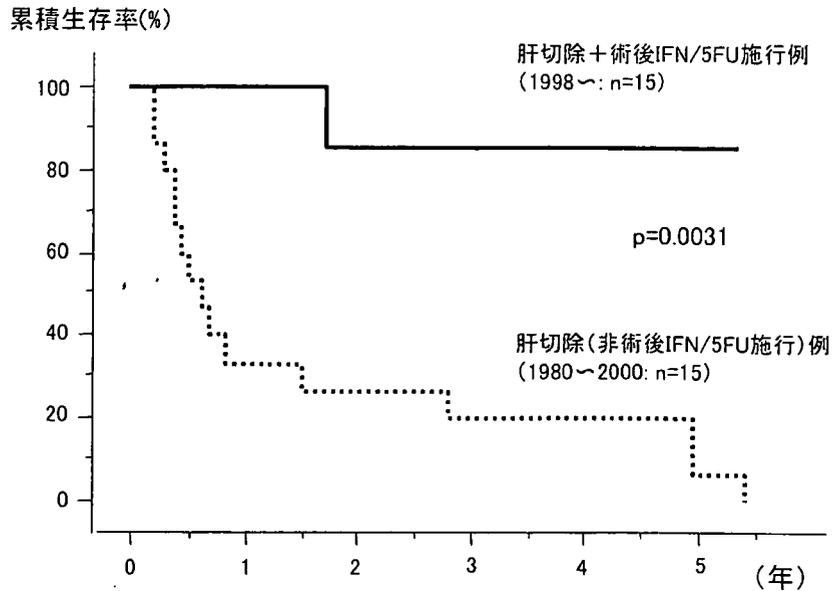


図6 根治肝切除症例(根治B)に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率 (文献No.41より引用, 改変)

を伴う肝癌症例(Vp3以上)は, 仮に腫瘍の完全摘出を施行し得ても高率に発生する残肝再発により, その1年生存率は約40%とその治療成績は期待できない⁴²⁾. したがって, このような進行肝癌の切除成績向上のためには, 有効な補助療法が不可欠である. そこで, 教室ではこのような進行肝癌15例に対して術後補助療法としてのFAITを3クールのみ施行した. その成績は, 無再発生存9例(12～53カ月), 再発生存2例(22, 36カ月), 癌死2例(18カ月: 肺転移, 60カ月: 残肝再発), 他病死2例(22, 68カ月)であり, 1年生存率は100%であった. この成績は, 当科において同一ステージの進行肝癌に対して肝切除を施行した15例(FAIT非施行例: Historical-control)と比較したところ, 有意に良好であった($p=0.0031$) (図6).

(3)減量肝切除および残存腫瘍に対するFAITの治療成績(TYPE-III)

TYPE-IIIの進行肝癌30例に対して, 主腫瘍と門脈本幹を完全に閉塞するまでに進展す

る腫瘍栓を摘出した後に残存肝の多発肝内病巣に対して本療法を施行した³⁰⁾. 肝内病巣に関しては, 10例(CR: 6例, PR: 4例)に抗腫瘍効果を認め, その奏効率は33.3%であった. CR/PR症例10例の1, 2, 3年生存率は, それぞれ100, 75, 37.5%であり, NC/PD症例より有意に良好であった($p=0.0002$) (図7). また, 本治療法の有効性は, 先述したように切除標本の免疫組織学的検討により, IFNRの発現と有意に相関することが証明された(図2). しかし, 肝内病巣に奏効した後に肺など他臓器への遠隔転移を認めた症例も少なからず存在し, 本療法は, 肝内病巣には有効であるものの, 肝外病変の制御は困難であり, 今後の検討すべき課題であると考えられた.

3. 副作用

TYPE-I 202例^{28,38,39)}における副作用については, 発熱, 悪寒といったGrade 2以下の非血液毒性をほぼ全例に認めた. Grade 3以上の非血液毒性の副作用については, 4例あ

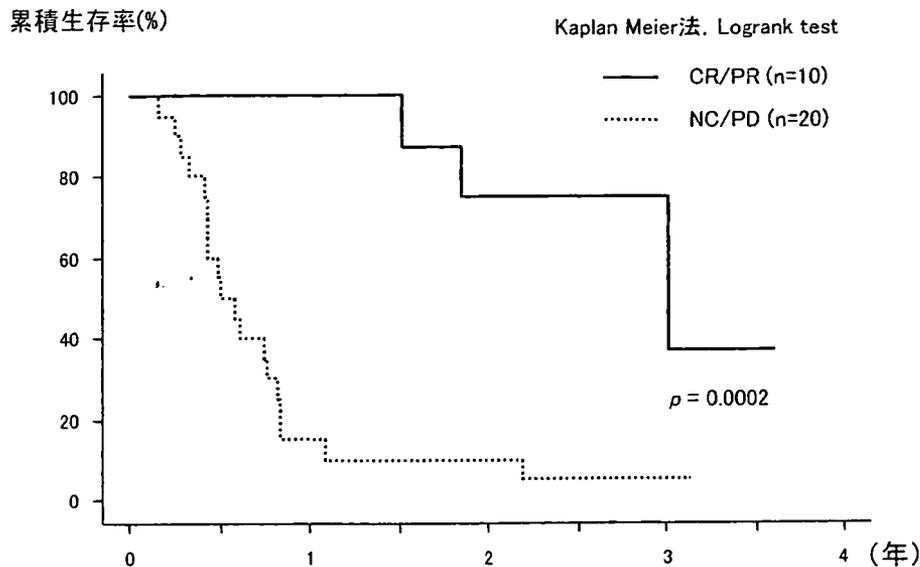


図7 減量肝切除症例(根治C)に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率 (文献No.30より引用, 改変)

り, うつ病, 精神不穏, 口内炎, 発疹がそれぞれ1例ずつあった。カテーテル挿入に関する合併症は3例で, カテーテル感染が1例, 仮性動脈瘤が2例あった。Grade 3の血液毒性の発現率は, 17.4% (15/86)であった。治療を中断した症例は5例で, その原因は, うつ病, 精神不穏, 発疹, カテーテル感染, 治療拒絶であった。TYPE-II, TYPE-IIIの肝切除併用した45例については, 重篤な合併症や治療中断症例はなかった。

4 おわりに

IFN/5-FU併用化学療法は高度進行肝細胞癌に対して, 極めて有効な治療法であるとともに, 進行肝細胞癌に対する集学的治療の一基軸として, 肝切除や肝移植などの外科治療との併用により, その治療成績の飛躍的な向上が期待できる。しかし, 無効例が約半数存在すること, 肝外病変の制御は困難であることなどが問題点であり, これらの克服のためには, さらなる作用機序の解明に基づく本療

法の効果増強を可能とする分子の同定などについても視野に入れる必要がある。

文献

- 1) Poon RT, Fan ST, Tsang FH et al : Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 366 : 466-486, 2002
- 2) Bruix J, Llovet JM : Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 : 519-524, 2002
- 3) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M : Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40 : 1474-1484, 2004
- 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) 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
- 6) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M et al : Case report: advanced hepatocellular carcinoma with

- distant metastases, successfully treated by a combination therapy of alpha-interferon and oral tegafur. *J Gastroenterol Hepatol* 15 : 1447-1451, 2000
- 7) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K et al : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 : 69-73, 2002
 - 8) 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
 - 9) Kimchi A : Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 50 : 1-9, 1992
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) Llovet JM, Sala M, Castells L et al : Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 : 54-58, 775 : 2000
 - 15) Damdinsuren B, Nagano H, Sakon M et al : Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann Surg Oncol* 10 : 1184-1190, 2003
 - 16) 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
 - 17) 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/PRE/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
 - 18) Oie S, Ono S, Fukushima H et al : Alteration of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by IFN-alpha affects the antiproliferative effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 6 : 2310-2318, 2007
 - 19) 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
 - 20) Sabaawy HE, Farley T, Ahmed T et al : Synergetic 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 p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881-2890, 2000
 - 23) 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
 - 24) Kondo M, Nagano H, Wada H et al : Combination of IFN-alpha and 5-fluorouracil induces apoptosis through IFN-alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 11 : 1277-1286, 2005
 - 25) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H et al : Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)- β compared to IFN- α is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 30 (1) : 201-208, 2007
 - 26) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H et al : Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon- α against human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology Research* 37 : 77-83, 2007
 - 27) Oie S, Ono S, Yano H et al : The up-regulation of type I interferon receptor gene plays a key role in hepatocellular carcinoma cells in the synergistic antiproliferative effect by 5-fluorouracil and interferon-alpha. *Int J Oncol* 29 (6) : 1469-1478, 2006
 - 28) Ota H, Nagano H, Sakon M et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutane-

- ous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93 : 557-564, 2005
- 29) Ota H, Nagano H, Doki Y et al : Expression of type I Interferon Receptor as a Predictive Marker in Clinical Response of Interferon- α Treatment for Gastrointestinal Cancers. *Oncology Reports* 16 (2) : 249-255, 2006
- 30) Nagano H, Miyamoto A, Wada H et al : Interferon- α and 5-fluorouracil combination therapy following palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk and multiple nodules. *Cancer*, 2007 (in press)
- 31) Yamamoto T, Nagano H, Sakon M et al : Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon-alpha/5-fluorouracil against Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 10 : 7884-7895, 2004
- 32) Nakamura M, Nagano H, Sakon M et al : Role of Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma in vitro. *J Hepatology* 46 (1) : 77-88, 2007
- 33) 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
- 34) Wada H, Nagano H, Yamamoto H et al : Combination therapy of interferon-alpha and 5-fluorouracil inhibits tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells by regulating vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Oncology Reports*, 2007 (in press)
- 35) Kurokawa Y, Matoba R, Nagano H et al : Molecular prediction of response to 5-Fluorouracil and Interferon- α combination chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 10 : 6029-6038, 2004
- 36) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al : Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21 : 421-427, 2003
- 37) 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
- 38) Obi S, Yoshida H, Tonoue R et al : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106 (9) : 1990-1997, 2006
- 39) Uka K, Aikata H, Takaki S et al : Similar effects of recombinant interferon-alpha-2b and natural interferon-alpha when combined with intra-arterial 5-fluorouracil for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma *Liver Int* 27 : 1209-1216, 2007
- 40) Uka K, Aikata H, Takaki S et al : Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 42 (10) : 845-853, 2007
- 41) Nagano H, Sakon M, Eguchi H et al : Hepatic resection followed by IFN- α and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* 54 (73) : 172-179, 2007
- 42) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y et al : Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 227 (3) : 433-439, 1998

* * *

インターフェロン／5FU動注療法

左近賢人* 永野浩昭** 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，5-FU，肝動注化学療法

1 はじめに

門脈腫瘍栓を伴うような高度進行肝細胞癌ではすでに多発肝内転移をきたしており，たとえ切除可能であってもその予後は極めて不良である。特にVP3以上の門脈腫瘍栓合併例では切除を行っても1年以内に8割近くの症例で再発が認められる(図1)。一方，化学療法では多剤併用の肝動注療法やインターフェロン α (IFN α)併用肝動注化学療法によって高い奏功率が得られ，切除不能例の生存率も飛躍的に向上している。特に，IFN α 全身投与併用5-FU肝動注化学療法では多施設で約5割の症例に奏効例が見られ，これらの症例では肝切除成績をも凌駕している。しかし，高度進行肝癌では体循環を介した全身転移の可能性が高く，今後は肝外再発巣に対する対策が重要となる。

2 IFN α 全身投与の抗腫瘍効果

IFN α およびIFN β 単独全身投与の臨床成

績が報告されているが，Laiら¹⁾の報告を除き，奏功率は0～7%と高くはない(表1)。一方，全身化学療法とIFNの併用では奏功率が3～24%とIFN単剤よりは高い傾向にある。肝動注療法との併用では33～52%とさらに奏功率が高くなり，抗がん剤の肝への局所投与が効果発現に重要であることが示唆される。これらの報告のほとんどが門脈腫瘍栓(Vp3)を合併した高度進行肝細胞癌症例であることから，非常に有望な治療法と考えられる。一方，IFNの相乗・相加効果が本当に期待できるのかが問題となるが，Obiら²⁾はIFN α 併用肝動注療法の症例はヒストリカルコントロールと比較して生存率が高かったと報告している。

3 IFN α 併用肝動注化学療法の臨床効果

IVR (interventional radiology)の進歩と埋め込み式リザーバーの改良により肝動注化学療法が普及している。単剤での奏効率は

Masato SAKON et al : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy

*西宮市立中央病院外科 [〒663-8014 西宮市林田町8-24]

**大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

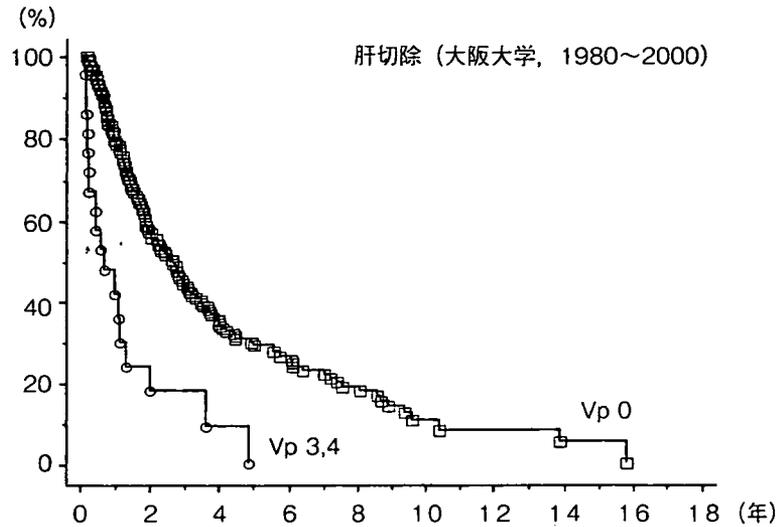


図1 Vp3,4肝細胞癌術後無再発生存率

表1 肝細胞癌に対するIFN単独および併用化学療法の効果(文献2を改変)

報告者	使用薬剤	奏効例 / 症例数	奏効率 (%)	
IFN単独	Nairら	IFN- α (3MU, daily)	0/5	0
	Sachsら	IFN- α (12 and 50MU, 3 times/week)	0/30	0
	GTSG	IFN- α (5-15MU, 3 times/week)	2/30	7
	Laiら	IFN- α (5MU, 3 times/week)	11/35	31
	Llovetら	IFN- α (3MU, 3 times/week)	2/30	7
	Falksonら	IFN- β	0/31	0
+全身化学療法	Creaganら	IFN- α (50MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/7	14
	Kardinalら	IFN- α (12MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/30	3
	Feunら	IFN- α (20MU, per week), doxorubicin (i.v.)	2/21	10
	Leungら	IFN- α (5MU), CDDP (i.v.), doxorubicin (i.v.), 5-FU (i.v.)	25/149	17
	Colleoniら	IFN- β (3 and 6MU, daily), mitoxantrone (i.v.)	9/38	24
+肝動注	Chungら	IFN- α (3MU, 3 times/week), CDDP (i.a.)	6/18	33
	Kanekoら(3)	IFN- α (3MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.), CDDP (i.a.) MTX (i.a.), leucovorin (i.v.)	13/29	45
	Otaら(4)	IFN- α (5MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.)	24/55	48
	Obiら(5)	IFN- α (5MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.)	61/116	52

14%~47%と、経静脈的全身投与よりも高い傾向にある。さらに高い奏効率を期待して多剤併用が行われる傾向にあり、いわゆる low dose FP 治療の奏効率は48%と報告されている⁷⁾。

門脈腫瘍栓(Vp3以上)症例には有効的な治療がなく、特に切除不能例の予後は3~6カ

月と極めて不良であった^{8,9)}。このような門脈腫瘍栓合併例に対してIFN α 全身投与と5-FUの肝動注療法の併用(Fluorouracil Arterial infusion & Interferon Therapy; FAITとわれわれは呼んでいる)が試みられ、良好な成績が報告されている(表2)。Kanekoら³⁾は cisplatin, methotrexate, leucovorinを含む5