

1. インターフェロンの併用動注療法(1)*

永野浩昭 門田守人**

〔要旨〕門脈内腫瘍栓を伴う難治性進行肝細胞癌は、既存治療による抗腫瘍効果については、期待すべきものが皆無であるという現状であったが、インターフェロンと抗腫瘍薬との併用療法により、最近では諸家の報告と合わせ、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ている。さらには、肝切除術との併用など集学的治療による治療成績の向上も明らかである。また、その作用機序としては、 $p27^{Kip1}$ 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。

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きわめて予後不良であり、ほぼ1年以内に癌死する^{1,2)}。また、既存治療による抗腫瘍効果については、期待すべきものが皆無であるという現状で、このような場合は一般的に化学療法が選択されるが、肝細胞癌は抗腫瘍薬の感受性が低く、その奏効率は低い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(IFN)と種々の抗腫瘍薬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⁴⁻¹⁰⁾。

本稿においては、現在までの当教室のIFN- α と5-FU持続肝動注化学療法〔IFN併用化学療法(FU arterial infusion and interferon therapy: FAIT)〕の治療成績、とりわけ肝切除との併用による集学的治療の成績についてその機序と併せて概説する。

I. 適応と方法

副作用や抗腫瘍薬投与による肝障害を考慮して、T-Bil値が正常範囲内で、AST、ALTがともに100 IU/l未満、PLT 80,000/ μ l以上、血清CRE値が1.5 mg/dl以下で、外来通院が可能な症例(performance statusが0, 1)を対象症例としている。全肝多発病変を伴う症例や耐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。肝切除症例では、術中にカテーテルを留置することもある。治療スケ

キーワード：肝細胞癌、インターフェロン、化学療法、外科手術

* Intraarterial infusion chemotherapy combined with interferon

** H. Nagano(講師), M. Monden(教授); 大阪大学大学院消化器外科。

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/日で2週間持続投与を行い、2週間休薬を1クールとする。同時にIFN- 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。

II. 治療成績

当教室では、門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌症例に対して、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腫瘍，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1)¹¹⁾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という治療方針を立てている。

1. 切除不能症例に対する治療成績(type-I)

Type-I(Vp₃以上，IM3)55例に対する治療成績を示す¹²⁾。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：8例，PR：16例と、その奏効率は43.7%であり、奏効した24例の生存期間の中央値は12ヵ月であった。また、全55例の生存率は、1，2，3，5年生存率が、それぞれ48.9%，28.8%，16.4%，16.4%であり、これらの治療成績は、既

存の治療法が効を奏さずほとんどの症例が6ヵ月以内に死亡する^{1,2)}ことと比較すると、きわめて有効な治療法である(表1)。治療の中断を要するような重篤な副作用はきわめてまれで、全例が外来通院のみで反復治療が可能であった。

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後に、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¹²⁾。一般的に門脈内腫瘍栓を伴う肝癌症例(Vp₃以上)は、仮に腫瘍の完全摘出が施行しえてもその1年生存率は約40%とその治療成績は期待できない。その原因は、高率に発生する残肝再発で、1年再発率は約80%である。したがって、このようなステージでの進行肝癌の治療成績を向上させるためには、有効な補助療法は不可欠である。

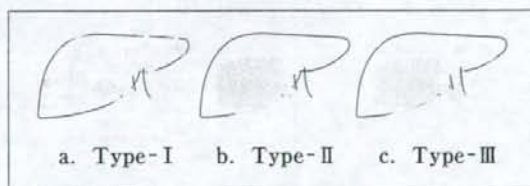


図1. 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の3型(文献11より改変して引用)

表1. 非切除症例55例に対するFAITの治療成績

	全例 [55例]	有効例 (CR/PR) [24例]	無効例 (NC/PD) [31例]
無増悪生存期間・中央値(月)	5.2	12	2.2
無増悪生存率(%)			
1年	11.3	49.3	0
2年	3.8	20.6	0
3年	3.8	20.6	0
累積生存期間・中央値(月)	11.8	24.4	5.4
累積生存率(%)			
1年	62	82.9	13.1
2年	28.8	54.2	0
3年	16.4	30.9	0

(文献12より改変して引用)

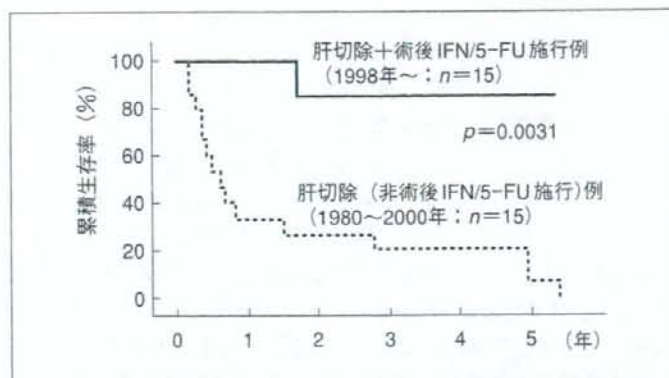


図2. 根治肝切除症例(根治B)に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率(文献13より改変して引用)

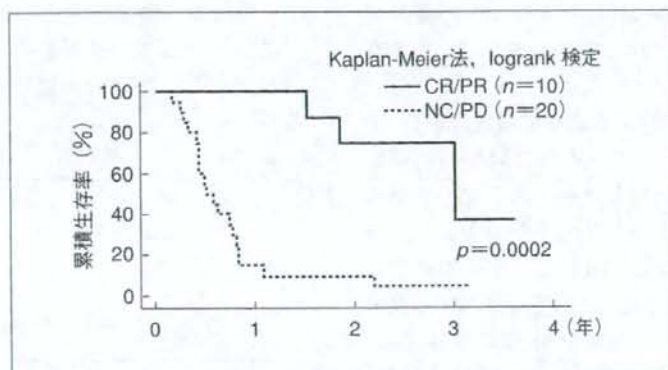


図3. 減量肝切除症例(根治C)術後の集学的治療(化学療法)としてのFAITの累積生存率(文献11より改変して引用)

そこで、当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ヵ月)、再発生存2例(22, 36ヵ月)、癌死2例(18ヵ月：肺転移, 60ヵ月：残肝再発)、他病死2例(22, 68ヵ月)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2]。

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¹¹⁾。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3]。また、本治療法の有効性は、切除標本の免疫組織学的検討により、IFN受容体の発現と有意に相関することが証明された。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。

III. FAITの作用機序に関する基礎的検討

FAITの抗腫瘍効果については、IFN- α と5-FUの相加・相乗効果による抗腫瘍効果であり¹⁴⁾、その作用機序として、①増殖抑制効果の増強、②宿主免疫の賦活作用、③血管新生抑制作用が関与していることを報告してきた。

①については、両薬剤併用による細胞周期遅延やアポトーシスの誘導による増殖抑制効果について検討を行い、細胞周期関連蛋白であるp27^{Kip1}の発現増強によるG0/G1期での細胞増殖遅延であることを見出した¹⁵⁾。また、インターフェロンレセプター(IFN- α/β レセプター:IFNAR)の発現¹⁶⁾、STAT1(signal transducer and activator of transcription)のリン酸化による活性化とシグナル伝達の重要性、アポトーシス関連蛋白であるBcl-2 familyの発現調節との相関¹⁷⁻¹⁹⁾、また臨床検体でのIFNARの発現とFAITの抗腫瘍効果との相関について確認した^{11,12,20)}。

また、②のIFN- α による宿主免疫作用による間接抗腫瘍効果によるアポトーシスの誘導については、TRAIL(tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand)-TRAILRの系²¹⁾と、Fas-FasLの系のNK細胞を介した関与²²⁾について確認した。

最後に③の血管新生抑制作用については、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²³⁾。また、これらの検討に加えて、PCR-array法による網羅的遺伝子解析²⁴⁾の施行による、FAITの治療前効果予測の可能性についても報告した。

おわりに

IFN- α /5-FU併用化学療法(FAIT)は、高度進行肝細胞癌に対してきわ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組み合わせることにより、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よる本療法の効果増強を可能とする分子の同定などの考慮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

表1 術前TAEの効果

著者	Year	症例数 (TAE : Ctrl)	腫瘍因子	抗がん剤	全生存率 (TAE vs Ctrl)	無再発率 (TAE vs Ctrl)	結果
Randomized Controlled Trial (RCT)							
Wu, C. C., et al. ²⁹	1995	24 : 28	Ts ≥ 10cm	FARM	40% vs 50% (3yr)*	32% vs 60% (3yr)*	harmful
Yamasaki, S., et al. ²²	1996	50 : 47	2 ≤ Ts ≤ 5cm	TAEのみ	63% vs 62% (5yr)	39% vs 31% (5yr)	no difference
Retrospective Study							
Imaoka, S., et al. ¹⁰	1989	37 : 52	Ts < 10cm	CDDP	N.A.	72% vs 54% (2yr)	effective
Monden, M., et al. ¹¹	1989	71 : 21		ADM	63% vs 62% (3yr)*	N.A.	no difference
Nagasue, N., et al. ¹²	1989	31 : 107		FARM, MMC	31% vs 45% (3yr)	N.A.	no difference
Adachi, E., et al. ¹³	1993	46 : 26	Ts ≤ 5cm, Vp (-), Vv (-), IM (-)	ADM, MMC	N.A.	52% vs 49% (3yr)	effective (CN group)
Harada, T., et al. ¹⁴	1996	98 : 33		FARM, MMC	78% vs 68% (3yr)	38% vs 34% (3yr)	effective (CN group)
Uchida, M., et al. ¹⁸	1996	60 : 68		FARM, MMC	61% vs 73% (3yr)	57% vs 48% (3yr)	harmful
Majno, P. E., et al. ¹⁵	1997	49 : 27		ADM or CDDP	57% vs 47% (3yr)	33% vs 22% (3yr)	
Paye, F., et al. ²⁰	1998	24 : 24		FARM	62% vs 65% (3yr)*	32% vs 16% (3yr)*	no difference
Di Carlo, V., et al. ²¹	1998	55 : 45	Ts ≤ 5cm	ADM	70% vs 38% (3yr)	40% vs 20% (3yr)	effective
Lu, C. D., et al. ¹⁶	1999	44 : 76		ADM, CDDP	50% vs 52% (3yr)*	32% vs 36% (3yr)*	no difference
		(24 : 57)	2 ≤ Ts ≤ 8cm		42% vs 61% (3yr)	21% vs 43% (3yr)	no difference
		(20 : 19)	Ts ≥ 8cm		53% vs 33% (3yr)	32% vs 11% (3yr)	effective
Zhang, Z., et al. ¹⁸	2000	120 : 1337		5-FU, MMC, ADM	N.A.	51% (n ≥ 2) vs 36% (n=1) vs 21% (Ctrl) (5yr)**	effective
Sugo, H., et al. ¹⁷	2003	113 : 73		FARM	N.A.	46% vs 39% (3yr)	no difference
		(58 : 35)	Stage I, II		N.A.	N.A.	no difference
		(55 : 38)	Stage III, IV		N.A.	41% vs 21% (3yr)	effective

TAE ; transcatheter arterial embolization, Ctrl ; control group, Ts ; tumor size (cm), Vp ; portal vein tumor thrombus, Vv ; hepatic vein tumor thrombus, IM ; intrahepatic metastasis, CN ; complete necrosis
FARM ; epirubicin, CDDP ; cisplatin, MMC ; mitomycin C, ADM ; adriamycin, 5-FU ; 5-fluorouracil, N. A. ; not available

*estimated according to the figure in authors' paper

**The number of preoperative TAE

ない。一方、教室から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、開腹時に高度の癒着、胆嚢梗塞、肝梗塞、

肝臓癒などのTAEによる合併症を48% (15/31例)に認め、生存率は2群間で有意差を認めず、術前TAEは術後再発予防になり得ないと報告している。

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sub-group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ものとして、Adachiら¹³は、腫瘍径5cm以下で血管侵襲、肝内転移のない72症例を対象として術前TAEの効果を検証したところ、再発率に差はなく、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により完全壊死になった症例¹⁴や術前TAEによりdown stagingできた症例¹⁵にのみ、生存率や無再発率に改善効果があるとの報告や、8cm以上の症例¹⁶やStage III, IVの症例¹⁷など、一定の症例については無再発生存や全生存期間の延長を認め、術前TAE施行の意義を認めたとの報告もある。

また、Zhangら¹⁸は、肝切除1457症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とともに、術前にTAEを2回以上施行したのものについて再発抑制効果を認めたとの報告もある。それ以外の報告でも術前TAEの評価はさまざま、Uchidaら¹⁹は術前TAEによって、肝不全や消化管出血などによる他病死が増加し長期的には予後は不良であるとしている。Payeら²⁰は、同一背景因子をもつ術前TAE施行例と非施行例の比較では、全生存・無再発生存率に差はなかったとしている。一方、Carloら²¹は、腫瘍径5cm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2つの報告がある。1つは、本邦における多施設共同無作為比較試験²²であり、腫瘍径が2~5cmまでの肝細胞癌症例に対して、抗癌剤を使用しない術前TAEの効果を検証した(術前TAE群:50例と術前TAE(-)群:47例)。その結果、5年生存率、5年無再発生存率ともに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ないとした。また、術前TAEの壊死率によるsub-group解析でも、生存率、無再発率に有意差を認めなかった。しかし、このRCTは、TAEとして抗癌剤の併用をしていない点や腫瘍径5cm以下の比較的小さな腫瘍が対象であることが問題点かもしれない。

もう1つは、Wuら²³による報告で、腫瘍径10cm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、術前TAEの効果を検証している。3年、5年無再発生存率においては、術前TAE群と術前無治療群ではそれぞれ統計学的有意差はない。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%と、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、この報告はまた術前TAEの施行回数がcase-by-caseでそれぞれの試験担当医の判断に委ねられており、本当の意味でのRCTとは言いがたい。

以上より、術前TAEの効果は、「肝内再発抑制に有用」、「再発予防効果なし」、「肝機能障害による生存期間への負の影響」などさまざま、一定の見解は得られていない。ただ、これらの報告を総括すると、まず第一に、肝細胞癌切除対象の全症例に術前TAEを施行することは、有益ではない。しかし、術前TAEの対象とする症例を選別することで、目的とする肝内転移再発を抑制し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十分にある。そして今後は、術前TAEの効果を実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。

肝細胞癌切除後補助化学療法

肝細胞癌は一般に抗癌剤の感受性が低く、全身化学療法奏効率は20%以下であった²⁴。また、併存する慢性肝炎や肝硬変などの障害肝のために、十分量の抗癌剤を投与できないという問題点もある。このため、肝細胞癌に対する化学療法は、多数のレジメンが存在するものの、標準的治療はいまだ確立されていない²⁵。肝細胞癌切除後の補助化学療法については、高率の肝内再発抑制を目的として、種々の試みが行われてきた。表2に、これまでに報告のあった補助化学療法(主にランダム化比較試験)の一覧を示す²⁶⁻³⁰。

肝細胞癌に対する補助化学療法は、その投与経路により、経口投与、経静脈投与、経肝動脈投与の3つに大別される。これまでの補助化学療法の臨床試験において、単一の投与経路もしくは、複数の投与経路が使用されている。そのなかで、主たる投与経路は経

表2 補助化学療法

報告者	統計学的 症例数/数	結果 (治療群 vs 無治療群)	特 徴
Izumi, R., et al. ²⁶⁰ (1994)	なし	3年無再発生存率32.0% vs 11.7%, $p=0.024$ 5年生存率50.3% vs 28.8%, 有意差なし	再発抑制に有効 動注 (ADM, MMC, Lip)
Yamamoto, M., et al. ²⁷⁷ (1996)	なし	無再発生存率, 生存率ともに投与群で有効	肝機能良好例で有効 経口 HCFU
Kohno, H., et al. ²⁸⁰ (1996)	なし	5年無再発生存率17% vs 14%, 有意差なし 5年生存率30% vs 35%, 有意差なし	1回の動注は予後 に影響しない 経口 UFT+動注 EPI 経口 UFT
Lai, E. C., et al. ²⁹¹ (1998)	あり	3年無再発生存率18% vs 48%, $p=0.04$	予後を悪化させる 可能性あり 静注 EPI+動注 CDDP+Lip
Ono, T., et al. ³⁰⁰ (2001)	なし	5年無再発生存率27.6% vs 25.7%, 有意差なし 生存率は治療群で不良, 有意差あり	肝硬変症例では予 後を悪化させる 1) 動注 EPI+経口 UFT 2) 動注 EPI+静注 EPI+経口 HCFU 3) 静注 EPI 4) 無治療群
Kwok, P. C., et al. ³¹¹ (2003)	なし	3年無再発生存率40% vs 44%, 有意差なし 3年生存率40% vs 55%, 有意差なし	術後補助療法は無 効の可能性あり 動注 CDDP+Lip 動注 CDDP
Shuqun, C., et al. ³²⁰ (2004)	なし	無再発期間7カ月 vs 5カ月 vs 4カ月 $p=0.040$ 生存期間10カ月 vs 7カ月 vs 8カ月, $p=0.002$, (A群 vs B群 vs C群)	thymosin alpha1 は予後延長効果あ り A群) 動注 CDDP+EPI+MMC 皮下注 thymosin alpha1 B群) 動注のみ C群) 無治療群
Tanaka, S., et al. ³³¹ (2005)	なし	2年無再発生存率19% vs 12.5%, 有意差なし 3年生存率75% vs 25%, $p=0.03$	進行肝細胞癌の予 後改善に有効 動注 CDDP+5-FU
Hasegawa, K., et al. ³⁴⁰ (2006)	あり	5年無再発生存率29% vs 29%, 有意差なし 5年生存率58% vs 73%, 有意差なし	生存率を悪化させ る可能性あり 経口 UFT

肝動脈的投与であり、表2の9件の報告のうち、6件に採用されている。

1. 肝動注化学療法

肝細胞癌根治切除後の早期再発形式の大多数は、先述した肝内転移に起因する残肝再発である²⁹。この残肝再発を抑制するためには、肝臓に高濃度の抗癌剤を到達させる必要があり、補助化学療法として、動注化学療法が多く行われてきた^{260,277-300}。また、動注化学療法は、全身の副作用を軽減する点において有用であり、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や持続式抗癌剤注入簡易ポンプなどの開発により、外来通院での薬剤投与が可能となり、その報告は増加している³⁵。使用薬剤としては、5-fluorouracil (5-FU)、CDDP、ADM、epirubicin (EPI)、MMC

などが使用され、また4例に多剤併用投与が行われており、経口抗癌剤や全身投与との併用も認められる。

2. 全身化学療法 (経静脈的投与)

進行肝癌に対する全身化学療法 (経静脈的投与) の薬剤として、EPI、5-FU、CDDP、MMCなどの薬剤が使用されており、単剤あるいは多剤併用により治療効果が検証されてきたが、奏効率は満足のいくものではない。そのため、術後補助療法としての報告も少なく、EPIが2件に使用され^{260,300}、1件は動注化学療法との併用である。いずれの報告においても、治療群における再発抑制効果は示されず、むしろ予後を悪化させたとの報告である。

3. 全身化学療法 (経口投与)

肝細胞癌に対する経口抗癌剤は、5-FU系薬剤の1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) と uracil-tegafur (UFT) が使用されている³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾。UFTは5-FUのプロドラッグであるtegafurとuracilの合剤であり、uracilによる5-FU分解酵素のdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 活性阻害により、血中5-FU濃度が上昇すると考えられている。また経口投与という簡便さから、臨床で使用されることも多いが、Hasegawaらのランダム化比較試験により、術後補助化学療法としての有効性は示されなかった⁴⁰⁾。

4. 肝細胞癌切除後補助化学療法の再発抑制効果

現在までに報告されたランダム化比較試験9件中4件において、補助化学療法の有効性が示されているが、5件においては無効あるいは、予後を悪化させた報告されている。また、統計学的な症例数の設定のもとに、十分な症例数を集積できた臨床試験は9件中2件しかなく、この2件のいずれの報告においても、補助化学療法の有効性は示されていない³⁹⁾⁴⁰⁾。以上より、現時点で肝細胞癌切除後の補助化学療法として有効なレジメンはないと考えられる。しかしながら、この2件の臨床試験は両者とも、腫瘍の進展度に関して早期癌から進行癌までのあらゆる症例を対象としているため、補助化学療法の有効性が示されなかった可能性もある。門脈内腫瘍栓や全肝に多発する肝内転移を対象とした臨床試験においては、症例数が少ないながらも、補助化学療法の有効性が示唆されており³⁹⁾⁴⁰⁾、今後の課題としては、多施設におけるランダム化比較試験などにより、臨床腫瘍統計上評価しうる症例数を十分に集積したうえでの検討が必要である。

5. 肝細胞癌切除後補助療法 (抗癌剤以外にもしくは併用治療)

肝細胞癌切除後のインターフェロン療法は、根治切除後の残存肝に高頻度に生じる多中心性発癌の抑制を目的としている。とくに、HCV関連肝細胞癌は、HBV関連肝細胞癌と比較して多中心発癌が高頻度であり、一定の割合で肝細胞癌の新発生を認める。この多中心性発癌の抑制には、HCVの陰性化や活動性肝炎の鎮静化が必要とされており、これまで多くの試験において、術後のインターフェロン (IFN) 投与により肝癌再発が抑制されることが示されてきた³⁰⁾³¹⁾。ま

た、IFNは、抗癌剤の作用を増強させる modulator の作用に加えて、自身が抗腫瘍効果を有するため、肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌の術後補助療法として、5-FUの持続肝動注にIFNを併用し、無再発生存率、生存率の有意な改善を認めたとの報告もある³⁹⁾⁴⁰⁾。また、最近では他の消化器癌 (胃癌、大腸癌、膵癌など) において高い有効性を示している5-FU系の薬剤であるS-1とIFNの併用⁴¹⁾により、進行肝癌に対する25%の奏効率が報告されている

免疫療法については、その手法や適応、効果に関して未確立である。養子免疫療法は、1980年代にメラノーマなどに対する免疫療法として報告され⁴²⁾、その後、肝細胞癌に対しても臨床応用されるようになった。術後補助化学療法としては、肝細胞癌切除後の養子免疫療法施行により、再発率を対照群の77%に対して、治療群において59%に低下させ、無再発生存率を有意に改善したとのランダム化比較試験の報告がある⁴³⁾。今後は、より強力な免疫エフェクターの開発が必要である。

また、近年の分子生物学の進歩はめざましく、癌の増殖・進展・転移に関するさまざまな分子が同定されるとともにこれらの分子を標的とした治療薬の開発が進められている。そのなかで、血管新生抑制薬は、肝細胞癌の特徴の一つである富血管性との関連より注目されている。VEGFは主要な血管新生因子であり、多くのVEGF受容体阻害薬が開発されている。sorafenib (BAY43-9006) はマルチキナーゼ阻害薬であり、VEGF受容体におけるチロシンキナーゼ活性を阻害する。2007年の米国臨床腫瘍学会において、進行肝細胞癌に対するsorafenibの大規模臨床試験 (SHARP Trial) の結果が報告された。治療群において、生存期間が10.7カ月と対照群の7.9カ月に比較して有意に延長したとされる⁴⁴⁾。今後は治療後の再発抑制効果の検証へと発展する可能性がある。

結語

現在、肝細胞癌切除術前後の補助療法として確立されたレジメンはなく、化学療法単独での適応はない。しかしながら、症例的的確な選択による術前TAEの可能性は十分に期待しうる。また、肉眼的門脈内腫瘍栓や広範囲な肝内転移を有する症例は、再発高危険群であり、術後補助療法による再発予防対策が、予後向上のためには必須である。このような再発高危険群に

対して、化学療法とインターフェロンや免疫療法、あるいは分子標的治療薬などとの併用により、肝細胞癌術後の再発抑制効果が期待される。また、今後は、妥当性のある臨床試験での再発抑制効果の検証が、重要課題であろう。

文 献

- 1) Poon, R. T., Fan, S. T., Tsang, F. H. and Wong, J.: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A critical review from surgeon's perspective. *Ann. Surg.*, 235: 466-486, 2002.
- 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.
- 3) Sakon, M., Umeshita, K., Nagano, H., Eguchi, H., Kishimoto, S., Miyamoto, A., Ohshima, S., Dono, K., Nakamori, S., Gotoh, M. and Monden, M.: 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: 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.
- 6) 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.
- 7) Cammà, C., Schepis, F., Orlando, A., Albanese, M., Shahied, L., Trevisani, F., Andreone, R., Craxi, A. and Cottone, M.: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*, 224: 47-54, 2002.
- 8) Llovet, J. M. and Bruix, J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37: 429-442, 2003.
- 9) Sun, H. C. and Tang, Z. Y.: 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., Fujita, M., Kasugai, H., Kojima, J., Ishiguro, S., Ohgashi, H., Ishikawa, O., Fukuda, I. et al.: A pre-operative 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., Gotoh, M., Kobayashi, K., Umeshita, K., Yamada, T., Kuroda, C., Sakurai, M. and Mori, T.: 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., Chang, Y. C., Hayashi, T., Yamanoi, A., Nakamura, T. and Yukaya, H.: 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., Hashimoto, H., Tsuneyoshi, M. and Sugimachi, K.: Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: The relationship between postoperative course and tumor necrosis. *Cancer*, 72: 3593-3598, 1993.
- 14) Harada, T., Matsuo, K., Inoue, T., Tamesue, S., Inoue, T. and Nakamura, H.: Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann. Surg.*, 224: 4-9, 1996.
- 15) Majno, P. E., Adam, R., Bismuth, H., Castaing, D., Ariche, A., Krissat, J., Perrin, H. and Azoulay, D.: 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, C. D., Peng, S. Y., Jiang, X. C., Chiba, Y. and Tanigawa, N.: 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., Fukasawa, M. and Kojima, K.: 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., Yang, J., Yang, G. and Wu, M.: 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., Hayashi, T., Yamanoi, A., Kimoto, T., Ono, T. and Nagasue, N.: 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., Farges, O., Borie, D. and Belghiti, J.: Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Arch. Surg.*, 133: 767-772, 1998.
- 21) Di Carlo, V., Ferrari, G., Castoldi, R., De Nardi, P., Bergamo, C., Taccagni, G., Salvioni, M., Angeli, E., Venturini, M. and Del Maschio, A.: Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology*, 45: 1950-1954, 1998.
- 22) Yamasaki, S., Hasegawa, H., Kinoshita, H., Furukawa, M., Imaoka, S., Takasaki, K., Kakumoto, Y., Saitou, H.

- Yamada, R., Oosaki, Y., Arai, S., Okamoto, E., Monden, M., Ryu, M., Kusano, S., Kanematsu, T., Ikeda, K., Yamamoto, M., Saoshiro, T. and Tsuzuki, T.: 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, C. C., Ho, Y. Z., Ho, W. L., Wu, T. C., Liu, T. J. and Peng, F. K.: Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: A reappraisal. *Br. J. Surg.* 82: 122~126, 1995.
- 24) Nowak, A. K., Chow, P. K. H. and Findlay, M.: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A review. *Eur. J. Cancer*, 40: 1474~1484, 2004.
- 25) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 消化器癌に対する化学療法: 肝癌, 癌と化学療法, 30: 1895~1900, 2003.
- 26) Izumi, R., Shimizu, K., Iyobe, T., Ii, T., Yagi, M., Matsui, O., Nonomura, A. and Miyazaki, I.: Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 20: 295~301, 1994.
- 27) Yamamoto, M., Arai, S., Sugahara, K. and Tobe, T.: Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 83: 336~340, 1996.
- 28) Kohno, H., Nagasue, N., Hayashi, T., Yamanoi, A., Uchida, M., Ono, T., Yukaya, H., Kimura, N. and Nakamura, T.: Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology*, 43: 1405~1409, 1996.
- 29) Lai, E. C., Lo, C. M., Fan, S. T., Liu, C. L. and Wong, J.: Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Arch. Surg.* 133: 183~188, 1998.
- 30) Ono, T., Yamanoi, A., Nazmy, E. L., Assal, O., Kohno, H. and Nagasue, N.: Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: Metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer*, 91: 2378~2385, 2001.
- 31) Kwok, P. C., Lam, T. W., Lam, P. W., Tang, K. W., Chan, S. C., Hwang, J. S., Cheung, M. T., Tang, D. L., Chung, T. K., Chia, N. H., Wong, W. K., Chan, M. K., Lo, H. Y. and Lam, W. M.: Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18: 450~455, 2003.
- 32) Shuqun, C., Mengchao, W., Han, C., Feng, S., Jiahe, Y., Wenming, C., Peiun, W. and Yuxiang, Z.: Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha 1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 51: 1445~1447, 2004.
- 33) Tanaka, S., Shimada, M., Shirabe, K., Maehara, S., Harimoto, N., Tsujita, E., Sugimachi, K. and Maehara, Y.: A novel intrahepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 52: 862~865, 2005.
- 34) Hasegawa, K., Takayama, T., Ijichi, M., Matsuyama, Y., Imamura, H., Sano, K., Sugawara, Y., Kokudo, N. and Makuuchi, M.: Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatology*, 44: 891~895, 2006.
- 35) 野田剛広, 永野浩昭, 和田浩志, 他: 動注化学療法の進歩: 肝細胞癌, 癌と化学療法, 33: 1221~1225, 2006.
- 36) Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S., Kobayashi, M., Suzuki, Y., Suzuki, F., Tsubota, A., Chayama, K., Murashima, N. and Kumada, H.: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor: A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*, 32: 228~232, 2000.
- 37) Kubo, S., Nishiguchi, S., Hirohashi, K., Tanaka, H., Shuto, T., Yamazaki, O., Shiomi, S., Tamori, A., Oka, H., Igawa, S., Kuroki, T. and Kinoshita, H.: Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 134: 963~967, 2001.
- 38) Mazzaferro, V., Romito, R., Schiavo, M., Mariani, L., Camerini, T., Bhoori, S., Capussotti, L., Calise, F., Pellicci, R., Belli, G., Tagger, A., Colombo, M., Bonino, F., Majno, P., Llovet, J. M. and HCC Italian Task Force: Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*, 44: 1543~1554, 2006.
- 39) Nagano, H., Sakon, M., Eguchi, H., Kondo, M., Yamamoto, T., Ota, H., Nakamura, M., Wada, H., Dandin-suren, B., Marubashi, S., Miyamoto, A., Takeda, Y., Dono, K., Umeshita, K., Nakamori, S. and Monden, M.: Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology*, 54: 172~179, 2007.
- 40) Nagano, H., Miyamoto, A., Wada, H., Ota, H., Marubashi, S., Takeda, Y., Dono, K., Umeshita, K., Sakon, M., Monden, M.: 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*, 110: 2493~2501, 2007.
- 41) Nakamura, M., Nagano, H., Marubashi, S., Miyamoto, A., Takeda, Y., Kobayashi, S., Wada, H., Noda, T., Dono, K., Umeshita, K. and Monden, M.: Pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibi-

tor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer*. 2008 (in press)

- 42) Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Muul, L. M., Chang, A. E., Avis, F. P., Leitman, S., Linehan, W. M., Robertson, C. N., Lee, R. E., Rubin, J. T., et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N. Engl. J. Med.*, 316: 889-897, 1987.
- 43) Takayama, T., Sekine, T., Makuuchi, M., Yamasaki,

S., Kosuge, T., Yamamoto, J., Shimada, K., Sakamoto, M., Hirohashi, S., Ohashi, Y. and Kakizoe, T.: Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: A randomised trial. *Lancet*, 356: 802-807, 2000.

- 44) Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., et al.: Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) JCO. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 25: No. 18S 2007.

学会案内・お知らせ

告知板

information

第45回 補体シンポジウム

日時: 平成20年7月10日(木)~12日(土)

場所: 北海道大学学術交流会館 (札幌市北区北15条西7丁目)

集会長: 瀬谷 司 (北海道大学大学院医学研究科)

内容: 「自然免疫の最前線」として第72回日本インターフェロンサイトカイン学会学術集会および第19回日本生体防御学会学術総会と共同開催されます。

■長野泰一インターフェロン発見50周年記念講演

Tadatsugu Taniguchi (東京大学)/C. E. Samuel (UCSB, USA)/J. Hiscott (McGill Univ., Canada)/Takashi Fujita (京都大学)

■ワークショップ

1. 感染と発がん・抗がん応答の機序 畠山昌則/神奈木真里
2. 新興感染症とその対策 木下タロウ/喜田宏

■シンポジウム

1. 細菌認識の分子基盤 上出利光/中根明夫
2. ウイルス認識の分子基盤 吉開泰信/岩倉洋一郎
3. 免疫関連タンパク質の構造・機能連携 黒木由夫/松本美佐子
4. 免疫系と分子進化 野中勝/笠原正典
5. 自然免疫と臨床疾患 I 大井洋之/堀内孝彦
6. 自然免疫と臨床疾患 II 中西憲司/富永真一

■一般演題

演題募集締切日: 平成20年5月26日(月)

事前参加登録締切日: 平成20年6月27日(金)

問い合わせ先: 北海道大学大学院医学研究科 微生物学講座免疫学分野

TEL: 011-706-5056 FAX: 011-706-7866

E-mail: jcs2008@nifmail.jp

URL: <http://jcs2008.web.fc2.com/index.html>

化学療法

Chemotherapy for HCC

特集

永野 浩昭* ¹ NAGANO Hiroaki	丸橋 繁 MARUBASHI Shigeru	小林 省吾 KOBAYASHI Shogo	和田 浩志 WADA Hiroshi
野田 剛広 NODA Takehiro	村上 昌裕 MURAKAMI Masahiro	武田 裕 TAKEDA Yutaka	堂野 恵三* ¹ DONO Keizo
梅下 浩司* ³ UMESHITA Koji	門田 守人* ² MONDEN Morito		

肝がん撲滅へ向けて

Key words 肝細胞癌 化学療法 肝動注化学療法 インターフェロン

近年の肝細胞癌に対する診断および治療の進歩はめざましく、とくに小型肝細胞癌においては、経皮的局所療法(PEIT, MCT, RFA)や根治的肝切除によって、かなりの治療効果を期待しうる¹⁾。しかし、これら根治治療を施行しえたとしても、再発率は依然として高く、再度局所療法や肝動脈塞栓術(TAE/TACE)を反復施行する中で、門脈内腫瘍栓や肝外転移の出現により制御不能となる症例が多く存在する。これら治療抵抗性進行肝癌の生命予後は、きわめて不良であり、1年に満たない²⁾。従来より、このような進行症例に対しては化学療法が選択されてきたが、一般的に肝細胞癌は抗癌剤の感受性が低く、全身化学療法の奏効率は20%以下であった³⁾。また、肝細胞癌の多くは、慢性肝硬変や肝硬変などの障害肝を背景とし、併存する肝障害によって十分量の抗癌剤投与が投与できないという問題点もある。このため、肝細胞癌に対する化学療法は、多くのプロトコールが存在するものの、標準的治療となりうるレジメはいまだ確立されていない⁴⁾⁵⁾。本稿では、現在の肝細胞癌に対する化学療法の現況およびinterferon(IFN)併用化学療法について概説する。

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は、その投与経路により、経口投与、経静脈的投与、経肝動脈的投与の3つに大別される。

1. 経口抗癌剤

肝細胞癌に対する経口フルオロウラシル(5-FU)製剤の有効性については十分なエビデンスは得られておらず、一般的にその効果については否定されている。その原因としては、肝に存在するDihydropyrimidine Dehydrogenase(DPD)が5-FUを速やかに代謝することによるfirst pass effectが考えられる。一方、5-FUのprodrugであるテガフルとウラシルの合剤であるUFTは、ウラシルによるDPD活性阻害により、その

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座・消化器外科学 111講
脚 *1致2 *1同 看点実践開発科学講座周手術管理学

表2 肝細胞癌に対する肝動注化学療法

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率(%)
Ansfield et al (1971)	5-FU	11	27
Ramming et al (1976)	5-FU	7	14
Onohara et al (1988)	CDDP	33	55
Shibata et al (1989)	CDDP	71	47
Carr et al (2000)	CDDP	26	42
Otweny et al (1980)	ADR	10	60
Lewis et al (1984)	ADR	14	43
Balch et al (1984)	ADR	13	31
Nagasue et al (1986)	Epi-ADR	53	15
Yoshikawa et al (1994)	Epi-ADR	17	12
Shepherd et al (1987)	MIT	23	26
Kinami et al (1978)	MMC	14	50
Makela et al (1993)	MMC	35	20
Tanaka et al (2000)	5-FU, CDDP	77	45
Tanioka et al (2003)	5-FU, CDDP	38	48
Ando et al (2002)	5-FU, CDDP	58	43
Kajitani et al (1992)	5-FU, Epi-ADR	10	20
Motohara et al (1994)	5-FU, Epi-ADR, MMC	15	7
Takayasu et al (1998)	5-FU, ADR, MMC	53	8
Seno et al (1999)	5-FU, Epi-ADR, MMC	37	22
Yodono et al (1992)	5-FU, CDDP, VP-16	13	46
	ADR, CDDP, VP-16	15	53
Ikeda et al (1992)	ADR, CDDP, MMC	76	51
Takayasu et al (2000)	Epi-ADR, CDDP, VP-16	30	30
Sangro et al (2002)	CDDP, VP-16	26	45

しかし、いずれの薬剤も肝細胞癌に有効であると証明されてはいない¹³⁾。これは肝細胞癌の特性として、病変が肝内に限局することが多く、これらの症例においては、TAEや後述する肝動注化学療法が選択される機会が多く、全身的な化学療法を選択される症例では、他臓器転移などを伴った終末期に近い肝細胞癌が対象となるために、その効果についても明らかにしがたいのかもしれない。これらの全身化学療法は経口・経静脈投与とともに、遠隔転移対策や肝移植後の補助療法等を含めたこれからの課題であるといえる。

3. 肝動注化学療法

肝細胞癌は、その進行に伴いほぼ完全に肝動脈による血流支配となることより、動注化学療法の最適な腫瘍の一つである。また、肝動注化学療法は、薬剤到達濃度を高濃度で保ちつつ、全身の副作用を軽減する点において有用である。さらに、

肝動脈内留置カテーテルの進歩と皮下埋め込み式リザーバーの開発により、頻回の薬剤投与と持続投与が可能となり、本療法に関する報告は飛躍的に増加している。

1) 肝細胞癌に対する肝動注化学療法の使用薬剤

最近の肝細胞癌に対する肝動注化学療法の使用薬剤と、その治療成績を表2¹⁰⁾に示した。使用薬剤としては、5-FU, CDDP, ADM, MMCなどの単剤投与と、現在の主流である多剤併用投与では、5-FUの持続投与を機軸とし、アントラサイクリン系の薬剤, MMC, biochemical modulationの考えに基づきCDDPの間欠的投与が中心となっている¹⁴⁾。単剤での治療においても、その奏効率は12~60%と単純には比較できないが、全身化学療法より良好な成績であると考えられる¹⁵⁾。また、多剤併用による肝動注化学療法の治療成績は、7~53%であると報告されている。しかし、留置カテーテルによる肝動脈損傷をきたす症例や

表3 肝細胞癌に対する IFN 単独/併用化学療法(IFN/5FU を除く)

報告者	使用薬剤	奏効例/症例数	奏効率(%)
Nair	IFN-a (3MU, daily)	0/2	0
Sachs	IFN-a (12 and 50MU, 3 times/week)	0/30	0
GTSG	IFN-a (5-15MU, 3 times/week)	2/30	7
Lai	IFN-a (5MU, 3 times/week)	11/35	31
Llovet	IFN-a (3MU, 3 times/week)	2/30	7
Falkson	IFN-b	0/31	0
Creagan	IFN-a (50MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/7	17
Kardinal	IFN-a (12MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/30	3
Feun	IFN-a (20MU, per week), doxorubicin (i.v.)	2/21	10
Chung	IFN-a (3MU, 3 times/week), CDDP (i.a.)	6/18	33
Kaneko	IFN-a (3MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.), CDDP (i.a.), MTX (i.a.), leucovorin (i.v.)	13/29	45
Leung	IFN-a (5MU), CDDP (i.v.), doxorubicin (i.v.), 5-FU (i.v.)	25/149	17
Colleoni	IFN-b (3 and 6MU, daily), mitoxantrone (i.v.)	9/38	24

表4 IFN/5FU 併用化学療法

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)	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)	5/8	62.50%	門脈内腫瘍栓症例
Ota H et al (2005)	24/55	43.60%	
Obi S et al (2006)	61/116	52.50%	
Uka K et al (2007)	9/31	29.00%	
Enjoji M et al (2005)	6/28	21.50%	
Uka K et al (2007)	16/55	29.00%	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)	-/15	(-)	術後補助療法 1年生存率: 100%
Nagano H et al (2007)	10/30	33.00%	減量肝切除術後療法

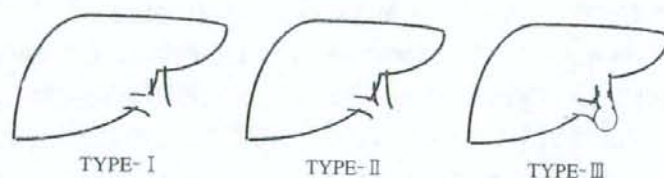


図1 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例の病型(文献30より引用, 改変)

述べる。

1. IFN/5FU 併用動注化学療法—治療成績

門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌症例は, 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腫瘍, 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1)³⁰⁾に分類され

る。これら3型に対して, TYPE-I に対しては IFN/5FU 併用動注化学療法の反復治療, TYPE-II に対しては根治肝切除および術後補助療法として IFN/5FU 併用動注化学療法, 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 IFN/5FU 併用動注化学療法を施行した成績について以下に述べる。

標的治療や遺伝子治療とともに、新規抗癌剤の開発、薬剤耐性の克服、腫瘍部への薬剤到達性の向

上などが今後の重要課題の一つになると思われる。

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) 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) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 消化器癌に対する化学療法 肝癌. 癌と化学療法 30 : 1895-1900, 2003.
- 5) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人 : 進行肝細胞癌に対する化学療法の最前線. *日本内科学会雑誌* 93 : 1660-1665, 2004.
- 6) Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, et al : Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage Iva hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16 : 452-459, 2001.
- 7) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J : Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362 : 1907-1917, 2003.
- 8) Morise Z, Sugioka A, Fujita J, et al : S-1 plus cisplatin combination therapy for the patients with primary liver carcinomas. *Hepatogastroenterology* 54 (80) : 2315-2318, 2007.
- 9) Nakamura M, Nagano H, Marubashi S, et al : A pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibitor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer* 112 (8) : 1765-1771, 2008.
- 10) 和田浩志, 永野浩昭, 門田守人 : 肝細胞癌(両葉多発). *消化器外科* 27 (12) : 1769-1776, 2004.
- 11) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M : Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma : a review. *Eur J Cancer* 40 : 1474-1484, 2004.
- 12) Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al : Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62 : 479-483, 1988.
- 13) 奥坂拓志, 上野秀樹, 池田公史 : 肝細胞癌の治療の進歩 化学療法. 癌と化学療法 31 : 2122-2128, 2004.
- 14) 市田隆文 : 進行性肝細胞癌の内科的治療の進歩. *日消病会誌* 100 : 403-413, 2003.
- 15) Yamashita T : Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma : systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? *J Gastroenterol* 39 : 404-406, 2004.
- 16) 板野 哲, 佐田通夫 : 持続肝動注化学療法. *消化器外科* 24 : 721-727, 2001.
- 17) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹ほか : 新しい抗癌剤投与方法 ; Baloon catheter による一時的動脈塞栓下抗癌剤動注療法の開発. *日医放会誌* 41 : 894-896, 1981.
- 18) Ku Y, Fukumoto T, Tominaga M, et al : Single catheter technique of hepatic venous isolation and extracorporeal charcoal hemoperfusion for malignant liver tumors. *Am J Surg* 173 : 103-109, 1997.
- 19) Sasaki Y, Imaoka S, Hasegawa Y, et al : Changes in distribution of hepatic blood flow induced by intraarterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. *Cancer* 55 : 311-316, 1985.
- 20) 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.
- 21) Osuga K, Khankan AA, Hori S, et al : Transarterial embolization for large hepatocellular carcinoma with use of superabsorbent polymer microspheres : initial experience. *J Vasc Interv Radiol* 13 (9 Pt 1) : 929-934, 2002.
- 22) Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K, et al : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 (Suppl 1) : 69-73, 2002.
- 26) Chung YH, Song IH, Song HC, et al : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein

肝細胞癌合併非代償性肝硬変に対する肝移植後の肺転移再発5例の治療経験

浅岡 忠史 丸橋 繁 堂野 恵三 濱 直樹 金 致 究
 小林 省吾 武田 裕 永野 浩昭 梅下 浩司 門田 守人
 土岐祐一郎 森 正樹*

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(12):2086-2087, November, 2008]

Management of Pulmonary Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Receiving a Living-Donor Liver Transplantation—A Case Report: Tadafumi Asaoka, Shigeru Marubashi, Keizo Dono, Naoki Hama, Chiwan Kim, Shogo Kobayashi, Yutaka Takeda, Hiroaki Nagano, Koji Umeshita, Morito Monden, Yuichiro Doki and Masaki Mori (*Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University*)

Summary

We report on the treatment experience of five living-donor liver transplantation (LDLT) recipients for hepatocellular carcinoma (HCC) with pulmonary metastases. Between March 1998 and December 2007, five patients who underwent LDLT for HCC were identified with a routine follow-up of pulmonary metastases: Two patients underwent a radical resection for pulmonary recurrence of HCC, Two patients were only observed by palliative treatment, and one patient had chemotherapy using S-1/IFN. The survival range from pulmonary recurrence of HCC was 7.5 to 43.0 months and the median survival time was 18.9 months. Only one of the 5 patients who underwent a surgical resection of pulmonary recurrence is still alive without a new recurrence for a long period of time. Key words: Liver transplantation, Pulmonary metastases, Hepatocellular carcinoma

要旨 肝細胞癌合併非代償性肝硬変に対する肝移植後の肺転移再発5例に対する治療経験について報告する。当院にて2007年12月までに施行した肝細胞癌合併非代償性肝硬変に対する肝移植34例(ミラノ基準内/外:17/17)のうち、初発再発部位として肺転移再発を来した症例は5/11例(46%)と最も多く認められた。うち2例は経過観察のみで、2例に肺切除を施行し1例にはS-1/IFNを用いた化学療法を施行した。再発後の生存期間は中央値で18.9か月(7.5~43.0)で肺切除を施行した症例で新たな再発を認めず、長期生存する1例を認めている。

はじめに

肝細胞癌に対する肝移植後の再発症例の予後は極めて不良で、特に肝外再発部位として頻度が高い肺転移症例に対する治療においては確立された化学療法はなく、外科的切除の有効性についても一定の見解はない。

肝細胞癌における肝切除後の肺転移に対する肺切除が予後延長に有効とされていることから¹⁾、当院では移植後の症例においても切除可能なものについて単発症例を中心として肺切除を行ってきた。当院ではこれまでに5例の肺転移症例を経験し、うち2例に切除を行い長期生存例も認めている。

I. 対象

対象は2007年12月までに当院にて施行した肝細胞癌

合併非代償性肝硬変に対する成人肝移植34例(ミラノ基準内/外:17/17例)のうち再発を認めた11例中、初発再発部位として肺転移を来した5例で、これらについて摘出肝における臨床病期、肺転移を認めるまでの期間、肺切除の有無とその後の経過について検討した。

肝移植後は2週間ごとに血中AFP、PIVKA-IIを測定し、胸腹部CTおよび骨シンチグラフィは6か月ごとに行った。

II. 結果

5例(男性/女性:4/1)全例がウイルス性肝炎を基本とする肝細胞癌合併非代償性肝硬変症例で、摘出肝の臨床病期はstage II/III/IVaがそれぞれ1/3/1例で4例はミラノ基準外症例であった。移植後の免疫抑制剤は4例がタクロリムスを基本とし、1例はシクロスポリンを基

表1 症例背景

分類	性別	年齢	原疾患	移植前 AFP (mg/mL)	移植前 PIVKA-II (mAU/mL)	Explant stage pTNM	Milan criteria	免疫抑制剤	肺転移部位	再発治療	移植後再発生存 (M)	次再発までの期間 (M)	再発後生存 (M)	移植後生存 (M)	予後
1	切除例	M	32	HBV	241	58	II	Within	FK/MMF/Steroid	左上葉 VATS wedge	31.3	No	43.0	74.3	生存
2	切除例	M	52	HBV	472	40	III	Exceed	CyA/MMF	右上葉 Partial resection	16.1	Liver	6.3	18.9	35.0 死亡 (HCC)
3	非切除例	M	59	HCV	7,180	792	IVa	Exceed	FK/MMF	両葉 Palliative (多発)	5.0	Bone	1	7.5	12.5 死亡 (HCC)
4	非切除例	F	59	HCV	370	6,188	III	Exceed	FK/MMF/Steroid	両葉 Palliative (多発)	18.7	No	23.8	42.5	死亡 (HCC)
5	非切除例	M	58	HBV	1,340	2,233	III	Exceed	FK	両葉 化学療法 (S-1/IFN)	21.4	No	10.4	31.8	生存

本としていた。移植後再発確認までの期間（中央値）は16.1か月（5.0～31.3か月）。再発形式は切除し得た2例が単発再発で、非切除の3例がいずれも両葉多発再発であった。また多発肺転移を来し、切除不能であった3例の移植前の血中PIVKA-II（中央値）は2,233 mAU/mL（1,792～6,188 mAU/mL）と肺切除を施行し得た2例に比して高値であった。

肺切除を施行した2例のうち1例は、再発確認から7か月の経過観察の後にVATSを施行し、再発から74.3か月が経過した現在も新たな再発を認めず生存中である。1例は再発確認から4か月の経過観察の後に肺部分切除を行ったが、切除から2か月後にグラフト肝内に再々発を認め、初発再発から35か月で原病死された。

非切除の3例のうち2例は緩和医療のみで経過観察し、それぞれ再発から7.5か月と23.8か月で原病死された。1例にはS-1/IFNを用いた化学療法を開始したが、開始2週間でgrade 4の好中球減少を認め、これに伴う重篤な肺炎のため化学療法の継続を断念し、再発から10.4か月経過した現在経過観察中である（表1）。

III. 考 察

肝細胞癌合併非代償性肝硬変に対する生体肝移植の有効性については、本邦でも2004年にTodoら²⁾によってすでに報告されており、1年、3年生存率はそれぞれ81%、69%となっている。

しかし、再発症例については再発までの期間はほとんどが2年以内とされ、再発が確認された場合の予後は8.7か月と極めて不良である³⁾。また、その予後は再発時期や部位によっても異なるとされるが、特に1年以内の再発例や骨転移を伴う症例の予後が不良とされている。再発部位としては肝転移、肺転移が最も多いとされ、当院での再発11例においても肺転移が5例（46%）と最も多く認められた。

再発症例に対する治療として長期予後が期待できるのは、再発病巣が切除可能な部位に限局している場合とされる。Roayaieら³⁾は57例の再発症例のうち根治切除が可能であったのは18例（32%）であり、これらの症例の移植後5年生存率は47%であったと報告している。また肺転移にのみかざった報告では、Batesら⁴⁾は5例の単発の肺転移再発症例に対して根治切除を行い、肺切除からの平均生存期間は27.5か月であったとしている。

当院でも肺転移を切除し得た2例のうち、移植から6年以上経過し、新たな再発病巣を認めず長期生存する症例も認めていることから、肝癌に対する肝移植後の肺転移に対する外科的切除は長期予後が期待できる選択肢の一つであると思われる。

結 語

肝癌に対する肝移植後の肺転移再発に対する外科的切除は、長期生存例も存在することから再発病巣に対する治療法として選択肢の一つと考え得る。

本論文の要旨は第30回日本癌局所療法研究会において発表した。

文 献

- 1) Lam CM, Lo CM, Yuen WK, et al: Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 85(9):1198-1200, 1998.
- 2) Todo S and Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation: Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 240(3):451-459, 2004.
- 3) Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al: Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 10(4):534-540, 2004.
- 4) Bates MJ, Farkas E, Taylor D, et al: Pulmonary resection of metastatic hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Ann Thorac Surg* 85(2):412-415, 2008.

IFN- α /5-FU 併用動注化学療法治療後に無効病巣の出現および他臓器浸潤に対して切除術を施行した混合型肝癌の 1 例

野田 剛広*¹ 永野 浩昭*¹ 丸橋 繁*¹ 小林 省吾*¹ 武田 裕*¹
 村上 昌裕*¹ 富丸 慶人*¹ 堂野 恵三*¹ 梅下 浩司*² 中山 美加*³
 島 俊秀*³ 若狭 研一*⁴ 門田 守人*¹ 土岐祐一郎*¹ 森 正樹*¹

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(12): 2099-2102, November, 2008]

A Case of Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma Showing Tumor Growth and Invasion to the Diaphragm during Interferon-Alpha and 5-Fluorouracil Combined Intra-Arterial Chemotherapy: Takehiro Noda*¹, Hiroaki Nagano*¹, Shigeru Marubashi*¹, Shogo Kobayashi*¹, Yutaka Takeda*¹, Masahiro Murakami*¹, Yoshito Tomimaru*¹, Keizo Dono*¹, Koji Umeshita*², Mika Nakayama*³, Toshihide Shima*³, Kenichi Wakasa*⁴, Morito Monden*¹, Yuichiro Doki*¹ and Masaki Mori*¹ (*¹Dept. of Surgery and *²Dept. of Health Science, Graduate School of Medicine, Osaka University, *³Dept. of Internal Medicine, Saiseikai Suita Hospital, *⁴Dept. of Pathology, Osaka City University Hospital)

Summary

We report a case of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma showing tumor growth and invasion to the diaphragm during interferon-alpha (IFN- α) and 5-fluorouracil (5-FU) combined intra-arterial chemotherapy. A 63-year-old female was in hospital for treatment of hepatic tumor in left lobe with portal venous tumor thrombus. She was treated by IFN- α /5-FU chemotherapy, and the tumor was significantly reduced. For 28 months, the tumor was successfully treated by IFN- α /5-FU chemotherapy. But, thereafter the abdominal computed tomography showed the tumor re-growth and invasion to the diaphragm. Then the patient underwent the tumor resection. The histological findings were consistent with combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. Immunohistological examination revealed a heterogeneous expression of IFN- α receptor 2. This case suggested that the growth of cancer cells without sensitivity to IFN- α /5-FU chemotherapy and the blood supply via the diaphragm led the relapse of IFN- α /5-FU chemotherapy. Key words: Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma, Portal venous tumor thrombus, Interferon-alpha and 5-fluorouracil combined chemotherapy

要旨 IFN- α /5-FU 併用動注化学療法 (FAIT) 施行後に、無効病巣の出現および他臓器浸潤に対して切除術を施行した混合型肝癌の 1 例について報告する。症例は 63 歳、女性。肝左葉の不均一な造影効果を伴う腫瘍と門脈内腫瘍栓に対し FAIT を施行した。腫瘍は著明に縮小、2 年 4 か月間化学療法を継続施行し、腫瘍は制御し得ていた。しかしながら無効病巣の出現および他臓器浸潤を認めたため、手術 (肝外側区域切除術、横隔膜・左肺部分切除術、胆嚢摘出術) を施行した。病理組織診断は、横隔膜への浸潤を伴う混合型肝癌であった。IFN レセプターの免疫組織学的検査結果において、肝細胞癌成分で陽性部位と陰性部位の混在を認めた。胆管細胞癌成分は陰性であった。本症例において、FAIT が奏効しなくなった原因として、FAIT の感受性のない腫瘍細胞の増殖や肝動脈以外からの血流の供給などが推察された。

はじめに

I. 症 例

今回われわれは、門脈内腫瘍栓を伴う手術不能混合型肝癌に対して、まず IFN- α /5-FU 併用動注化学療法 (FAIT) を施行し著明な腫瘍の縮小を認めた後に、無効病巣の出現および他臓器浸潤に対して肉眼的根治切除術を施行し得た 1 例を経験したので報告する。

患者: 63 歳、女性。

現病歴: 2005 年 7 月腹部膨満感、下腿浮腫を自覚し近医受診。腹部造影 CT にて肝左葉全域を占める腫瘍と門脈内腫瘍栓 (Vp4)、腹水を認めた。精査・加療目的にて当院紹介受診となった。

*² 大阪大学大学院医学系研究科・保健学専攻

*³ 済生会吹田病院・内科

*⁴ 大阪市立大学医学部附属病院・病院病理部

表 1 初診時検査所見

Blood analysis	LDH	205 U/L	HBs-Ag	(-)	
WBC	8,100/mL	Ch-E	2,217 U/L	HBs-Ab	(-)
RBC	325×10^4 /mL	AMY	55 U/L	HBe-Ag	(-)
Hb	9.1 g/dL	T.Cho	146 mg/dL	HBe-Ab	(-)
Hct	28.6%	T-Bil	0.3 mg/dL	HBc-Ab	(-)
Plt	44.6×10^3 /mL	D-Bil	0.1 mg/dL	HCV-Ab	(-)
Coagulation tests	TP	8.2 g/dL	Child-Pugh	B (9)	
PT	58%	Alb	3.4 g/dL	Tumor marker	
PT-INR	1.37	FBS	74 mg/dL	CEA	1.7 ng/mL
HPT	99%	BUN	15.8 mg/dL	CA19-9	23 U/mL
Blood chemistry	Cr	0.4 mg/dL	AFP	1,098 ng/mL	
AST	30 U/L	Na	142 meq/L	PIVKA-II	113 mAU/mL
ALT	12 U/L	K	103 meq/L		
ALP	534 U/L	Cl	3.8 meq/L		
γ -GTP	168 U/L				

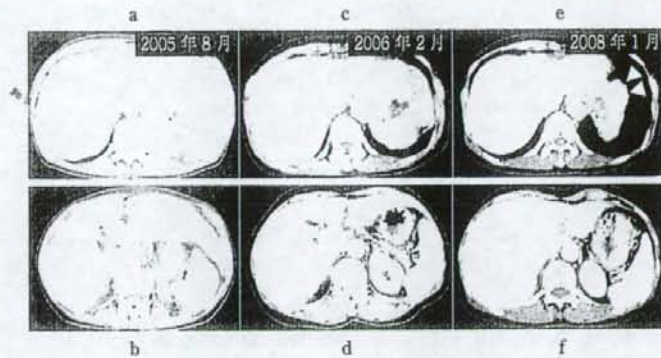


図 1 腹部造影 CT 検査

- a, b: 治療前。肝左葉に不均一な造影効果を伴う腫瘍と門脈本幹に腫瘍栓を認めた (矢印)。
 c, d: 治療開始後 5 か月。肝左葉の腫瘍は著明な縮小を認めたが、門脈内腫瘍栓は変化を認めなかった。
 e, f: 手術前。肝外側区域腹側より横隔膜に突出する無効病巣の出現を認め、横隔膜への浸潤が疑われた (矢頭)。
 門脈左枝は閉塞を認めた。

既往歴、家族歴: 特記すべきことなし。

初診時現症: 上腹部に肝を触知し、下腹部に中等度の腹水を認めた。

初診時検査所見 (表 1): プロトロンビン (PT) 時間の低下を認め、Child-Pugh 分類は 9 点で B であった。ウイルスマーカーは、すべて陰性であった。腫瘍マーカーは、AFP 1,098 ng/mL、PIVKA-II 113 mAU/mL とともに高値であった。

初診時腹部造影 CT 検査所見: 肝左葉に境界不明瞭な腫瘍を認め、腫瘍は不均一な造影効果を認めた (図 1a)。門脈左枝から本幹にかけて陰影欠損を認め、門脈内腫瘍栓と診断した (図 1b)。また、下腹部を中心に中等量の腹水を認めた。

治療経過 (図 2): 全身状態は不良であったが、肝機能は Child-Pugh 分類 B であり、比較的保たれていたため

FAIT を行うこととした。径肝動脈塞栓術を施行後、動脈内にカテーテルを留置した。2005 年 9 月より FAIT を開始した。治療中、特に副作用を認めなかつた。3 クール後の腫瘍マーカーは、AFP 74 ng/mL、PIVKA-II 42 mAU/mL と著明に低下した。2006 年 2 月の腹 CT では肝左葉の腫瘍は著明な縮小を認めたが (図 1) 門脈内腫瘍栓は治療前と変化を認めなかった (図 1d)。総合的な効果判定は PR であった。しかしながら門脈内に cavernous transformation を認めたため、FAIT を継続施行した。その後、肝左葉の腫瘍は縮小傾向であったが、一部に viable な腫瘍を認めていた。また門脈内の腫瘍栓は徐々に縮小傾向であったが、cavernous transformation は変化を認めなかった。2008 年 1 月の腹部にて、肝外側区域腹側より横隔膜に突出するような病巣の出現を認め、横隔膜への浸潤が疑われた (図 1

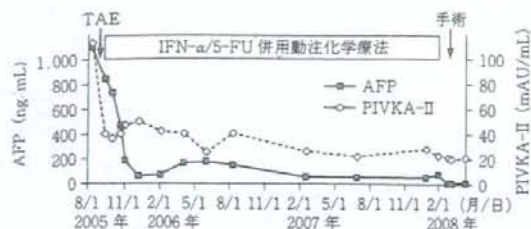


図2 治療経過

治療開始後、AFP、PIVKA-IIはいずれも著明に低下した。IFN- α /5-FU 併用動注化学療法を約2年4か月間継続した後、手術を施行した。



図3 切除標本肉眼所見

腫瘍の一部は壊死に陥っており、viableな腫瘍が散在して認められた。腫瘍は横隔膜に浸潤していた(矢印)。



図4 病理検査所見

- a: 肝細胞癌成分 (HE \times 100)。低分化型肝細胞癌を認める。
 b: 同部位 (IFNAR2免疫組織学的染色, \times 100)。IFNレセプター陽性。
 c: 肝細胞癌成分 (HE \times 100)。
 d: 同部位 (IFNAR2免疫組織学的染色, \times 100)。IFNレセプター陰性。
 e: 胆管細胞癌成分 (HE \times 100)。腺管構造を認める。
 f: 同部位 (IFNAR2免疫組織学的染色, \times 100)。IFNレセプター陰性。

造影効果を伴う門脈内腫瘍栓は認めず、門脈左枝は閉塞していた(図1f)。FAITが奏効しなくなったことに加えて、明らかな門脈内腫瘍栓を認めなくなったため手術可能と診断し、2008年2月肝外側区域切除術、横隔膜・左肺部分切除術、胆嚢摘出術を施行した。

切除標本肉眼所見: 腫瘍の一部は壊死に陥っていたが、viableな腫瘍が散見された。また、腫瘍は横隔膜へ浸潤していた(図3)。

病理検査所見: combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, 42 \times 30 mm, fc(+), fc-inf(+), sf(+), im+, vp0, vv0, va0, b0, s2(横隔膜), sm(-), t3n0m0, stage III, Cur B。非癌部: chronic persistent hepatitis, F1A1。

腫瘍は、低分化型および未分化型の肝細胞癌と低分化型の胆管細胞癌の混在する混合型肝癌であり、門脈内にviableな腫瘍細胞を認めなかった。IFNレセプターの免

疫組織学的染色結果は、肝細胞癌成分に組織学的異質性(heterogeneity)を認め、肝細胞癌成分の多くは陽性であった(図4a,b)、一部に陰性部分を認めた(図4c,d)。胆管細胞癌成分は陰性であった(図4e,f)。

術後経過: 術後合併症なく経過し、術後17日目に退院となった。現在、術後4か月経過しており無再発生存中である。

II. 考察

混合型肝癌は原発性肝癌において、肝細胞癌と胆管細胞癌の両者が併存する腫瘍であり、第17回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、17,159例中、123例(0.68%)と非常にまれな腫瘍である¹⁾。その治療について、切除の他には化学療法などの有効な治療法は確立していないのが現状である。Allenらは、混合型肝癌の組織学的分類を三つに分類している²⁾。それぞれが他部位に独立し