

2008 24012B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

平成 18-20 年度 総合研究報告書

主任研究者 門田 守人

平成 21 (2009) 年 4 月

# 目次

## I. 総括研究報告書

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究 門田守人(大阪大学)	1
---------------------------------------	---

## II. 分担研究報告

1. 高度進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU全身化学療法 of 検討 小尾俊太郎(佐々木研究所附属杏雲堂病院 肝臓科)	17
2. 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究 —ミラノ基準逸脱肝細胞癌に対する外科的切除症例の検討— 板本敏行(広島大学消化器外科)	27
3. 肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対するS-1/IFN- $\alpha$ 併用化学療法の有効性 第II相ランダム化試験に関連する当院症例の検討 山本和秀(岡山大学医学部・歯学部附属病院消化器・肝臓・感染症内科)	29
4. 肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対するTS-1/IFN併用化学療法の 有効性第II相ランダム化比較試験 平田 公一(札幌医科大学・消化器外科学・腫瘍外科学)	31
5. 進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用肝動注化学療法 —シスプラチン, 5-FUを用いたランダム化比較試験— 金子周一(金沢大学大学院恒常性制御学)	34
6. 平均腫瘍径2 cmの小肝細胞癌が自然経過で 腫瘍径3cmを超えるまでの期間の検討 田中正俊(久留米大学医療センター 消化器科)	36
7. 種々の病態における肝細胞癌患者の自然経過と腫瘍特性による経過の違い 久保正二(大阪府立大学大学院肝胆膵外科学)	40
8. 進行肝癌に対する新たな化学療法の開発および 長期生存予測因子の探索 中村秀次(兵庫医科大学 内科学肝胆膵科)	52
9. 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究 辻晃仁(高知医療センター 化学療法科)	65

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

主任研究者 門田守人 大阪大学 副学長

研究要旨：国民病と言われているウイルス性肝炎の終末像である肝細胞癌は極めて予後不良である。特に、遠隔転移などをともなう進行肝細胞癌は治療の対象外とされ、標準的な治療が全く無く、また新しい治療の開発も積極的にはなされていないのが現状である。このような既存の治療が奏効しない、高度進行肝臓癌に対する新しい治療法の開発は、肝細胞癌全体の予後向上に寄与することは間違いない。そこで、臨床、基礎の両面より、進行肝臓癌に対する集学的治療の確立を目的として、以下の研究を施行した。臨床的検討として、肝細胞癌治療後肝外病変に対する、5-FU系の経口抗癌剤（S-1）投与を基本治療として、Interferon (IFN)の有無によるRCTの施行を計画した。この試験は治療抵抗性進行肝細胞癌に対するS-1/IFN併用化学療法の有効性と安全性の検証を目的とする。平成19年6月より症例登録開始し、平成21年3月の時点で84例登録され、現在試験が進行中である。

基礎的検討として、①、IFNレセプター及びそのシグナル伝達機構、②、IFN- $\alpha$ /5-FU併用療法の抗腫瘍効果におけるFas/FasL系、③、血管新生抑制効果の作用機序について検討した。その結果、①、IFNレセプターの発現の程度、及び細胞内シグナル伝達分子の発現程度とIFN- $\alpha$ /5-FU併用療法の治療効果は有意に相関し、siRNAを用いたIFNレセプターの発現抑制により、シグナル伝達の減弱、細胞増殖抑制効果の低下を認めた。②、IFN- $\alpha$ /5-FU併用療法は、Fas/FasL系を介して腫瘍細胞のアポトーシスの誘導と単核球による細胞障害性を増強することが示された。③、皮下腫瘍モデルにおいて、IFN- $\alpha$ /5-FU併用療法施行群は、有意に腫瘍の縮小を認めた。腫瘍内microvessel densityは、IFN- $\alpha$ /5-FU併用群で有意に低下を認め、さらに腫瘍内VEGF、Ang-2発現の低下とAng-1の増加を認めた。

<主任研究施設・研究協力者>

永野浩昭 大阪大学消化器外科学 講師  
堂野恵三 大阪大学消化器外科学 講師  
武田 裕 大阪大学消化器外科学 助教  
宮本敦史 大阪大学消化器外科学 助教  
丸橋 繁 大阪大学消化器外科学 助教  
小林省吾 大阪大学消化器外科学 助教

種村匡弘 大阪大学消化器外科学 助教  
野田剛広 大阪大学消化器外科学 院生  
村上昌裕 大阪大学消化器外科学 院生  
富丸慶人 大阪大学消化器外科学 院生

A. 研究目的

国民病と言われているウイルス性肝炎の

終末像である肝細胞癌は極めて予後不良である。特に、遠隔転移などをともなう進行肝細胞癌は治療の対象外とされ、標準的な治療が全く無く、また新しい治療の開発も積極的にはなされていないのが現状である。このような既存の治療が奏効しない、高度進行肝癌に対する新しい治療法の開発は、肝細胞癌全体の予後向上に寄与することは間違いない。

そこで、臨床、基礎の両面より、進行肝癌に対する集学的治療の確立を目的として、以下の研究を施行した。

#### B. 研究方法

臨床、基礎の両面より、進行肝癌に対する集学的治療の確立を目的として、以下の研究を施行した。

##### 臨床的検討

治療抵抗性進行肝細胞癌に対する S-1・IFN 併用化学療法の有効性  
治療抵抗性肝外病巣に対する IFN 併用化学療法の有効性の確認を目的とし、肝細胞癌治療後肝外病変を有する症例を対象として、5-FU 系の経口抗癌剤 (S-1) 投与を基本治療として、IFN の有無による RCT の施行を計画した。予定症例数は各群 60 例の計 120 例とした。対象症例の条件としては、(1)腫瘍進行度はそれぞれ上記の臨床試験に合致した肝細胞癌を対象、(2)年齢は 20 歳以上、75 歳未満、(3)骨髄、肝、腎、心肺機能が十分に保たれ、全身状態 (Performance Status: PS) が 0、1 の症例。白血球  $\leq 3,000/\text{mm}^3$ 、血小板  $\geq 70,000/\text{mm}^3$ 、血清ビリルビン  $\leq 1.5\text{mg/dl}$ 、血清 AST, ALT  $< 100\text{IU/l}$ 、血

清クレアチニン  $\leq 1.5\text{mg/dl}$ 。

##### 基礎的検討

##### 1) IFN レセプター及びそのシグナル伝達機構

肝細胞癌切除標本において、抗腫瘍効果と IFN レセプターの発現の多寡について検討する。さらにヒト肝癌細胞株において IFN- $\alpha$   $\rightarrow$  IFN- $\alpha$  receptor  $\rightarrow$  JAK kinase  $\rightarrow$  STAT といった細胞内シグナル伝達分子の発現変化と本療法の治療効果との関連、IFN レセプターの発現抑制によるシグナル伝達分子の変化や IFN- $\alpha$  の抗腫瘍効果である増殖抑制効果の変化を検討する。

##### 2) IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法の抗腫瘍効果における Fas/FasL 系

IFN 併用化学療法における作用機序の一つとして免疫賦活作用に関して、細胞障害性 T 細胞における Fas/FasL 系の関与について、検討する。

##### 3) IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法における血管新生抑制効果

ヒト肝癌細胞株皮下腫瘍モデルを作成し、その IFN- $\alpha$  /5-FU 併用療法の抗腫瘍効果について、PCNA index, TUNEL index を検討した。さらに、血管新生抑制効果について、腫瘍内 microvessel density (MVD) を検討した。また、血管新生因子に関して、腫瘍内 VEGF, Ang-1, Ang-2 の発現について検討した。

#### C. 研究結果

##### 臨床的検討

本臨床試験については、平成 19 年 6 月 1 日より症例登録を開始した。平成 21 年 3 月 31 日時点で全国 44 施設が施設登

録され、84 例の症例が登録された。現在、試験が進行中である。また、各群 20 例、合計 40 例のプロトコル治療を終了した時点で、中間解析を施行した。独立データモニタリング委員会にて、中間解析段階での有効性と安全性を総合的に評価した結果、試験継続の勧告を受けた。

#### 1) 分担研究施設

札幌医科大学(平田公一)  
岡山大学(山本和秀)  
金沢大学(金子周一)  
久留米大学(田中正俊)  
兵庫医科大学(中村秀次)  
大阪市立大学(久保正二)  
広島大学(板本敏行)  
高知医療センター(辻晃仁)  
佐々木研究所杏雲堂病院(小尾俊太郎)

#### 2) 主任研究者・研究協力施設

北海道大学(神山俊哉)  
札幌医科大学(佐々木茂、新津洋司郎)  
手稲溪仁会病院(辻 邦彦)  
岩手医科大学(若林 剛)  
順天堂大学附属練馬病院(國分茂博)  
武蔵野赤十字病院(泉 並木)  
神奈川県立がんセンター(大川伸一)  
北里大学東病院(中澤貴秀)  
昭和大学藤が丘病院(井上和明)  
聖マリアンナ医科大学(大坪毅人)  
新潟大学(松田康伸)  
千曲中央病院(宮林千春)  
順天堂大学附属静岡病院(市田隆文)  
県西部浜松医療センター(竹平安則)  
藤田保健衛生大学(杉岡 篤)

三重大学(伊佐地秀司)  
大津赤十字病院(早雲孝信)  
京都大学(波多野悦朗)  
京都府立医科大学(落合登志哉)  
岡山市立市民病院(東 俊宏)  
広島市立広島市民病院(能祖一裕)  
山口大学(山崎隆弘)  
香川県立中央病院(高口浩一)  
大分大学(清家正隆)  
九州大学(武富紹信)  
国立長崎医療センター(阿比留正剛)  
大阪赤十字病院(大崎往夫)  
大阪市立総合医療センター(岡 博子)  
市立池田病院(今井康陽、森本修邦)  
大阪府済生会吹田病院(島 俊秀)  
大阪府立成人病センター  
(今中和穂、山田晃正)  
国立病院機構大阪医療センター  
(三田英治、中森正二)  
大阪厚生年金病院(片山和宏)  
大阪労災病院(吉原治正)  
医誠会病院(石田清隆)  
市立伊丹病院(北田学利)  
大阪警察病院(尾下正秀)  
近畿大学(中居卓也)  
西宮市立中央病院(左近賢人)  
市立豊中病院(清水潤三)  
関西労災病院(杉本圭司)  
県立西宮病院(柏崎正樹)  
神戸掖済会病院(久保田勝)  
慈泉会相澤病院(中村将人)  
市立吹田市民病院(太田英夫)

#### 基礎的検討

1) IFN レセプターの発現の程度、及び細胞内シグナル伝達分子の発現程度と IFN- $\alpha$ /5-FU 併用療法の治療効果は有意に関連した。また、IFN レセプター

の発現抑制により、JAK/STAT シグナル伝達の減弱と IFN- $\alpha$  による増殖抑制効果の低下を認めた。IFN- $\alpha$  の抗腫瘍効果には IFN- $\alpha$  レセプターが必須であることが示された。

2) Fas 陽性肝癌細胞株は、Fas agonist, IFN- $\alpha$ , 5-FU の 3 剤併用によって抗腫瘍効果に相乗効果を認め、アポトーシスの増強を認めた。末梢血液中単核球の癌細胞に対する細胞障害性は、IFN- $\alpha$  添加により増強され、Fas 中和抗体で減弱した。以上より IFN 併用化学療法は、腫瘍細胞のアポトーシスの誘導と単核球による細胞障害性を、Fas/FasL 系を介して増強することが示された。

3) IFN- $\alpha$  /5-FU 併用療法は、Control、IFN- $\alpha$ 、5-FU と比較して有意に腫瘍の縮小を認めた。腫瘍内の PCNA index は、IFN- $\alpha$  /5-FU 併用群で 0.55 であり、Control 群、IFN- $\alpha$  群、5-FU 群と比較して、有意に併用群で低下を認めた。TUNEL index は、IFN- $\alpha$  /5-FU 併用群で 33.7 であり、Control 群、IFN- $\alpha$  群、5-FU 群と比較して、有意にアポトーシス陽性細胞の増加を認めた。MVD は、Control(29.6)、IFN- $\alpha$  (18.1)、5-FU(22.0)、IFN- $\alpha$  /5-FU(10.3)と併用群で有意に低下を認めた。併用群における腫瘍内 VEGF、Ang-2 発現の低下と Ang-1 の増加を認めた。

#### D. 考察 E. 結論

臨床的検討の結果については、現在 84 例が登録されている。中間解析の結果、本試験の安全性には問題を認めなかった。肝細胞癌の標準的chemotherapyの確立のため、今後も症例の登録を継続し本臨床試験を完遂することが重要であると

考えられる。

また、基礎的検討の結果より、IFN- $\alpha$  /5-FU 併用療法の抗腫瘍効果には、IFN- $\alpha$  レセプターが必要条件であると考えられた。また、本治療法の作用機序として、免疫賦活作用(Fas/FasL 系)と血管新生抑制作用が関与していることが示された。今後は、IFN 併用chemotherapyの効果予測確立や作用機序解明のため、さらなる基礎的検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Damdinsuren B., Nagano H., Kondo M., Natsag J., Hanada H., Nakamura M., Wada H., Kato H., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: TGF-beta1-induced cell growth arrest and partial differentiation is related to the suppression of Id1 in human hepatoma cells.. *Oncol Rep* 15(2), 401-408, 2006.
- 2) Tang D., Nagano H., Yamamoto H., Wada H., Nakamura M., Kondo M., Ota H., Yoshioka S., Kato H., Damdinsuren B., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Wakasa K., Monden M.: Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma: Expression of vascular endothelial growth factor,

angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance.. *Oncol Rep* 15(3), 525-532, 2006.

3)Kurokawa Y., (Honma K.), Takemasa I., Nakamori S., (Kita-Matsuo H.), Motoori M, Nagano H, Dono K, (Ochiya T.), Monden M., (Kato K.): Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a new approach to identify novel tumor markers.. *Int J Oncol* 28(2), 383-391, 2006.

4)Ota H, Nagano H, Doki Y, Sekimoto M, Kondo M, Wada H, Nakamura M, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.: Expression of type I interferon receptor as a predictor of clinical response to interferon-alpha therapy of gastrointestinal cancers. *Oncol Rep* 16, 249-255, 2006.

5)Nakamura M, Nagano H, Noda T, Wada H, Ota H, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Doki Y, Umeshita K, Dono K, Sakon M, Monden M.: Vitamin K2 has growth inhibition effect against hepatocellular carcinoma cell lines but does not enhance anti-tumor effect of combination

treatment of interferon-alpha and fluorouracil in vitro.. *Hepatology Research* 35, 289-295, 2006.

6)Yoshida K., Tomita Y., Okuda Y., Yamamoto S., Enomoto H., Uyama H., Ito H., Hoshida Y., Aozasa K., Nagano H., Sakon M., Kawase I., Monden M., Nakamura H.: Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma.. *Annals of Surgical Oncology* 13(2), 159-167, 2006.

7)Nakamura M., Nagano H., Wada H., Noda T., Ota H., Damdinsuren B., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita k., Dono K., Monden M.: A case of hepatocellular carcinoma with multiple lung, spleen , and remnant liver metastasis successfully treated by combination chemotherapy with the novel oral DPD- inhibiting chemotherapeutic drug S-1 and interferon- $\alpha$ . *J Gastroenterol* 10(1007), 1120-1125, 2006.

8)Wada H., Nagano H., Yamamoto H., Yang Y., Kondo M., Ota H., Nakamura M., Yoshioka S., Kato H., Damdinsuren B., Tang D., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Dono K., Wakasa K., Monden M.: Expression pattern of angiogenic factors and prognosis after hepatic

- resection in hepatocellular carcinoma: importance of angiopoietin-2 and hypoxia-induced factor-1 alpha.. *Liver International* 26, 414-423, 2006.
- 9) Tang D., Nagano H., Nakamura M., Wada H., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinom. *J Gastronitest Surg* 2006 10(7), 987-998, 2006.
- 10) Morimoto O., Nagano H., Miyamoto A., Fujiwara Y., Kondo M., Yamamoto T., Ota H., Nakamura M., Wada H., Damdinsuren B., Marubashi S., Dono K., Umeshita K., Nakamori S., Sakon M., Monden M.: Association between recurrence of hepatocellular carcinoma and alpha-fetoprotein messenger RNA levels in peripheral blood.. *Surgery Today* 35(12), 1033-1041, 2005.
- 11) 永野浩昭、門田守人: 肝癌 FAIT(FU Arterial Infusion and Interferon Therapy)-. *日本臨牀* 64(7), 1314-1318, 2006.
- 12) 和田浩志、永野浩昭、門田守人: 肝癌の診療—最新の進歩. *臨牀消化器内科* 21(7), 1020-1028, 2006.
- 13) 和田浩志、永野浩昭、丸橋繁、宮本敦史、武田裕、梅下浩司、堂野恵三、門田守人: 肝がんに対する化学療法. *臨牀と研究* 83(5), 669-675, 2006.
- 14) 中村将人、永野浩昭、丸橋繁、宮本敦史、武田裕、梅下浩司、堂野恵三、門田守人: 肝細胞癌に対するS-1. *癌と化学療法* 33, 230-235, 2006.
- 15) 野田剛広、永野浩昭、和田浩志、丸橋繁、宮本敦史、武田裕、梅下浩司、堂野恵三、大須賀慶悟、金東石、友田要、中村仁信、門田守人: 動注化学療法の進歩 肝細胞癌. *癌と化学療法* 33(9), 1221-1225, 2006.
- 16) 永野浩昭、宮本敦史、和田浩志、野田剛広、中村将人、太田英夫、Damdinsuren Bazarragchaa、丸橋繁、武田裕、梅下浩司、堂野恵三、門田守人: 門脈内腫瘍栓と多発肝内転移を伴う進行癌に対する減量肝切除とIFN- $\alpha$ 併用化学療法. *癌と化学療法* 33(12), 1848-1851, 2006.
- 17) 和田浩志、永野浩昭、丸橋繁、宮本敦史、野田剛広、武田裕、梅下浩司、堂野恵三、門田守人: 肝癌の化学療法. *外科治療* 95(6), 613-620, 2006.
- 18) 中村将人、永野浩昭、左近賢人、山本為義、太田英夫、和田浩志、吉岡慎一、加藤仁、Damdinsuren B., 丸橋繁、宮本敦史、武田裕、梅下浩司、中森正



- 二、堂野恵三、門田守人：肝細胞癌切除後の下大静脈内腫瘍栓、多発肺転移に対してTS-1/Interferonの併用療法により著効が得られた1例。癌と化学療法 33, 1824-1828, 2006.
- 19)永野浩昭、門田守人：進行癌の治療の進歩、31.FAIT 別冊消化器疾患 II. 肝・胆・膵—stage of arts, Ver.3. 医学のあゆみ, 461-465, 2006.
- 20)永野浩昭、門田守人：進行肝細胞癌に対する集学的治療.最新治療シリーズ「肝臓病の最新治療」、戸田剛太郎、沖田極 門田守人 編集 先端医療技術研究所、東京, 224-227,2006.
- 21)野田剛広, 永野浩昭, 門田守人【消化器がんの化学療法 外科の立場から】. : 肝がん(解説/特集). MEDICO 39(1): 10-14. 2008.
- 22)Nagano H.,Sakon M, Eguchi H, Kondo M, Yamamoto T, Ota H, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Monden M.: Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. Hepato-Gastroenterology 54(73) : 172-179,2007.
- 23)Yamamoto T.,Nagano H, Imai Y, Fukuda K, Matsumoto H, Kondo M, Ota H, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Sakon M, Wakasa K, Monden M.: Successful treatment of multiple hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches by intraarterial 5-fluorouracil perfusion chemotherapy combined with subcutaneous interferon-alpha and hepatectomy. Int J Oncol 12(2) : 150-154,2007.
- 24)Nakamura M.,Nagano H, Sakon M, Yamamoto T, Ota H, Wada H, Damdinsuren B, Noda T, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Nakamori S, Dono K, Monden M.: Role of the Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma in vitro. J Hepatol 46(1) : 77-88,2006.
- 25)Yang Y.,Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.: Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. Surgery 141(2) : 196-202,2007.

- 26) Damdinsuren B., Nagano H, Wada H, Noda T, Natsag J, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Doki Y, Dono K, Monden M.: Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon-alpha against human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology Research* 37(1) : 77-83,2007.
- 27) Arai I., Nagano H, Kondo M, Yamamoto H, Hiraoka N, Sugita Y, Ota H, Yoshioka S, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Kato H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M. Overexpression of MT3-MMP in hepatocellular carcinoma correlates with capsular invasion. *Hepato-gastroenterology.* 54(73) : 167-171,2007.
- 28) Wada H., Nagano H, Yamamoto H, Arai I, Ota H, Nakamura M, Damdinsuren B, Noda T, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Doki Y, Dono K, Nakamori S, Sakon M, Monden M.: Combination therapy of interferon-alpha and 5-fluorouracil inhibits tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells by regulating vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Oncol Rep.* 18(4) : 801-809,2007.
- 29) Damdinsuren Bazarragchaa, Nagano H, Monden M.: Combined intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 37(2) : 238-250,2007.
- 30) Nagano H., Miyamoto A, Wada H, Ota H, Marubashi S, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M.: Interferon-alpha and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules. *Cancer.* 110(11) : 2493-2501,2007.
- 31) Wada H., Nagano H, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Dono K, Sakon M, Wakasa K., Monden M.: Complete remission of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus and lymph node metastases by arterial infusion of 5-fluorouracil and interferon-alpha combination therapy following hepatic resection. *J Gastroenterol.* 42(6) : 501-506,2007.
- 32) Uyama H, Nagano H, Nakamura H, Murakami T, Nakamura H, Monden M.

- Hayashi N.: New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of beta-interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy. *Hepatol Res.* 37(12): 1018-1025, 2007.
- 33) 村上昌裕, 永野浩昭, 野田剛広, 和田浩志, 小林省吾, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 門田守人. : Doxorubicin/IFN- $\beta$  併用化学療法と肝切除術により長期生存し得た右心房内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の1例. *癌と化学療法* 34巻12号 Page2087-2089. 2007.
- 34) 永野浩昭, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 小林省吾, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 下大静脈内に連続する腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術. *消化器外科* 30(1): 67-75. 2007.
- 35) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人. : 肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果-臨床的検討から-. *日本消化器病学会雑誌* 104(5): 654-659. 2007.
- 36) 太田英夫, 永野浩昭, 梅下浩司, 若狭研一, 門田守人. : 門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の1切除例. *日本臨床外科学会雑誌* 68(1): 172-178. 2007.
- 37) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人. : インターフェロン/5FU 動注療法. *肝胆膵* 53(5): 707-712. 2006.11.
- 38) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人. : 7. 肝細胞がん薬物治療の新たな動き. 肝細胞がんの使用される抗がん剤とその効果(IFN 併用も含めて). *臨床腫瘍プラクティス* 2(4): 401-404. 2006.
- 39) 和田浩志, 永野浩昭, 丸橋繁, 宮本敦史, 野田剛広, 小林省吾, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : I. 術前治療 1. 術前肝動脈塞栓術(TAE). *外科* 69(5): 497-503. 2007.
- 40) 永野浩昭, 門田守人. : 特集: 肝胆膵がんと化学療法のすべて-5FUとインターフェロン. *肝胆膵* 55(5): 823-829. 2007.
- 41) Xu X., Yamamoto H., Liu G., Ito Y., Ngan CY., Kondo M., Nagano H., Dono K., Sekimoto M., Monden M.: CDC25A inhibition suppresses the growth and invasion of human hepatocellular carcinoma cells.: *Int J Mol Med.* 21(2): 145-152, 2008..
- 42) Kittaka N., Takemasa I., Takeda Y., Marubashi S., Nagano H., Umeshita K., Dono K., Matsubara K., Matsuura N., Monden M.: Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper biological insight from

- genomic data.: Eur J Cancer 44 885-897,2008.
- 43) Eguchi S., Kanematsu T., Arii S., Okazaki M., Okita K., Omata M., Ikai I., Kudo M., Kojiro M., Makuuchi M., Monden M., Matsuyama Y., Nakanuma Y., Takayasu K.: Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey.: Surgery 143(4):469-475,2008.4.
- 44) Uyama H, Nagano H., Nakamura H., Murakami T., Nakamura H., Monden M., Hayashi N.: New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of -interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy.: Hepatology Research 37(12):1018-1025,2007.
- 45) Hasegawa K., Makuuchi M., Takayama T., Kokud N., Arii S., Okazaki M., Okita K., Omata M., Kudo M., Kojiro M., Nakanuma Y., Takayasu K., Monden M., Matsuyama Y., Ikai I.: Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey.: Journal of Hepatology 49(4):589-594,2008.
- 46) Nakamura M., Nagano H., Marubashi H., Miyamoto A., Takeda Y., Kobayashi S., Wada H., Noda T., Dono K., Umeshita K., Monden M.: 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):1766-1771,2008.4.
- 47) 野田剛広、永野浩昭、門田守人.: 特集 消化器がんの化学療法-外科の立場から肝がん.: Medico 39(1): 10-14, 2008. 1. 1
- 48) 村上昌裕、永野浩昭、野田剛広、和田浩志、小林省吾、丸橋繁、宮本敦史、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: Doxorubicin/IFN- $\beta$  併用化学療法と肝切除術により長期生存し得た右心房内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌の1例.: 癌と化学療法 34(12): 2087-2089, 2007. 11.
- 49) 永野浩昭、門田守人.: 5FU とインターフェロン.: 肝胆膵 55(5): 823-831, 2007. 11.
- 50) 小林省吾、永野浩昭、丸橋繁、武田裕、堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 治療の進歩と問題点 治療後再発予防に関する知見.: 外科治療 98(2): 174-177, 2008. 2.
- 51) 門田守人.: 肝癌に対するインターフェロン併用化学療法の基礎と臨

- 床.: 肝臓病学の進歩 29 39-44、  
2008.6.
- 52) 永野浩昭、門田守人.: 肝細胞癌の  
集学的治療と化学療法.: 外科治療  
98 160-165、2008.
- 53) 永野浩昭、門田守人.: インターフ  
ェロンの併用動注療法(1).: 外科  
70(2):192-196、2008.2.
- 54) 永野浩昭、丸橋繁、小林省吾、和  
田浩志、野田剛広、村上昌裕、武田裕、  
堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 化  
学療法.: 総合臨床 57(6):1773-1780、  
2008.6.
- 55) 永野浩昭、丸橋繁、野田剛広、和  
田浩志、村上昌裕、小林省吾、武田裕、  
堂野恵三、梅下浩司、門田守人.: 術  
前・術後の補助療法.: 消化器外科  
31(6):999-1006、2008.5.
- 56) 浅岡忠史、丸橋繁、堂野恵三、濱  
直樹、金致完、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.: 肝細胞癌合併非代償  
性肝硬変に対する肝転移直後の肺転  
移再発 5 例の治療経験.: 癌と局所療  
法 35(12):2086-2087、2008.
- 57) 野田剛広、永野浩昭、丸橋繁、小  
林省吾、武田裕、村上昌裕、富丸慶人、  
堂野恵三、梅下浩司、中山美加、島俊  
秀、若狭研一、門田守人、土岐祐一郎、  
森正樹.: IFN- $\alpha$ /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.: 癌と化学療法  
35(12):2099-2102、2008.
- 58) 武田裕、永野浩昭、小林省吾、丸  
橋繁、種村匡弘、北川透、堂野恵三、  
梅下浩司、門田守人、森正樹、土岐祐  
一郎.: 原発性肝癌に対する  
adjuvant/neoadjuvant  
chemotherapy.: 臨床外科 63(13):  
1715-1723、2008.12.20.
- 59) 野田剛広、永野浩昭、門田守人.:  
補助化学療法 肝細胞癌切除後の補  
助化学療法の適応は?.: 消化器癌の  
外科治療 51-56、2008.
- ## 2. 学会発表
- 1) Monden M.: Targeted therapy in  
specific organs 2.The Joint Meeting of  
The 3<sup>rd</sup> ISC International Conference on  
Cancer Therapeutics and The 11<sup>th</sup>  
International Symposium on Cancer  
Chemotherapy 2006 12-6-12-8 (東京)
- 2) Monden M., Sakon M., Nagano H.:  
Multidisciplinary Treatment for  
Advanced Hepatocellular Carcinoma  
with Major Portal Thrombosis. Shanghai  
- Hong Kong International Liver  
Congress, 2006.3.25-.3.28 (Shanghai,  
CHINA)
- 3) Damdinsuren.B., Nagano H.,  
Nakamura M., Wada H., Noda T.,

Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: Antitumor activity and signal transduction of type I interferons in hepatocellular carcinoma cells: Difference between IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ . 第52回国際外科学会日本部会総会, 2006.6.3(東京都)

4) Monden M.: Early Recurrence After Resection: Molecular Predictors. Fifth International Meeting Hepatocellular Carcinoma: Easten and Western Experiences, 2006.1.11-.1.13 (Texas USA)

5) Damdinsuren B., Nagano H., Nakamura M., Wada H., Noda T., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: Antitumor activity and signal transduction of type I interferons in hepatocellular carcinoma cells: Difference between IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ . 第52回国際外科学会日本部会総会, 2006.6.3(東京都)

6) Marubashi S., Dono K., Hama N., Gotoh K., Hashimoto K., Takahashi H., Miyamoto A., Takeda Y., Nagano H., Umeshita K., Monden M.: AFP mRNA-EXPRESSING CELLS IN PERIPHERAL BLOOD FOR PREDICTION OF HCC

RECURRENCE AFTER LIVER TRANSPLANTATION. World Transplant Congress 2006, 2006.7.22-.7.27(USA)

7) Wada H., Nagano H., Yamamoto H., Ota H., Nakamura M., Damdinsuren B., Noda T., Marubashi S., Miyamoto A., Takeda Y., Umeshita K., Dono K., Monden M.: ANTI-ANGIOGENIC EFFECTS OF COMBINATION THERAPY OF INTERFERON-ALPHA AND 5-FLUOROURACIL IN THE TREATMENT FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. The 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2006.10.27-.10.31 (Boston, USA)

8) 野田剛広, 永野浩昭, 加藤仁, 山本浩文, 杉田ゆりか, 中村将人, 吉岡慎一, 和田浩志, Damdinsuren B, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 肝臓に対する IFN/5FU 療法の抗腫瘍効果と IFNAR2 のメチル化による発現抑制に関する検討. 第106回日本外科学会定期学術集会, 2006.3.29-.3.31(東京都)

9) 和田浩志, 永野浩昭, 山本浩文, 竹政伊知朗, 中村将人, 吉岡慎一, 野田剛広, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司,

堂野恵三, 門田守人. :肝細胞癌に対するインターフェロン- $\alpha$ /5-FU 併用化学療法 of VEGF, Angiopoietin 発現調節による血管新生抑制効果. 第 106 回日本外科学会定期学術集会, 2006.3.29-.3.31(東京都)

10) 永野浩昭, 堂野恵三, 門田守人. :肝細胞癌に対する外科治療方針. 第 92 回日本消化器病学会総会, 2006.4.20-.4.22(福岡県・北九州市)

11) 和田浩志, 永野浩昭, 中村将人, 野田剛広, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. :門脈内腫瘍栓, 下大静脈浸潤を有する肝癌症例に対する血管合併切除をともなう肝切除術について. 第 18 回日本肝胆膵外科関連会議・東京, 2006.5.10-.5.12(東京都)

12) 野田剛広, 永野浩昭, 和田浩志, 中村将人, Damdinsuren B., 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. :IFN- $\alpha$  併用 5-FU 動注化学療法 (FAIT) により残存リンパ節転移巣に対し CR を得られた二例. 第 18 回日本肝胆膵外科関連会議・東京, 2006.5.10-.5.12(東京都)

13) 永野浩昭, 堂野恵三, 門田守人. :門脈内腫瘍栓をともなう進行肝癌に対する Interferon (IFN)- $\alpha$  併用化学療法. 第 42 回日本肝臓学会総会, 2006.5.25-.5.26(京都府)

14) 和田浩志, 永野浩昭, 梅下浩司, 中村将人, 野田剛広, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 堂野恵三, 門田守人. :肉眼的胆管内腫瘍栓を伴う肝細胞癌 17 例における臨床病理学的因子の検討. 第 42 回日本肝臓学会総会, 2006.5.25-.5.26(京都府)

15) 門田守人. :講演 インターフェロン併用化学療法 (FAIT) の開発から臨床応用まで. 第 12 回旭川肝がん研究会, 2006.6.30(北海道・旭川市)

16) 永野浩昭, 和田浩志, 野田剛広, 中村将人, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. :門脈内腫瘍栓合併肝癌に対する肝切除と IFN 併用化学療法. 第 61 回日本消化器外科学会定期学術総会, 2006.7.13-.7.15(神奈川県・横浜市)

17) 永野浩昭, 小尾俊太郎, 波多野悦朗, 山下竜也, 矢野博久, 村上卓道, 中村仁信, 金子周一, 山岡義生, 眞原康行, 神代正道, 小俣政男, 門田守人. :進行肝癌に対する IFN 併用化学療法の有用性に関する多施設共同研究—厚労科研(肝炎対策研究事業)—. 第 42 回日本肝癌研究会, 2006.7.6-.7.7(東京都)

18) Damdinsuren B., 永野浩昭, 中村将人, 和田浩志, 野田剛広, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三,

門田守人. : Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)-beta compared to IFN-alpha is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. 第42回日本肝癌研究会, 2006.7.6-7.7(東京都)

19) 永野浩昭, 和田浩志, 野田剛広, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 進行肝癌に対するインターフェロン併用化学療法と減量肝切除. 第28回日本癌局所療法研究会, 2006.6.30(東京都)

20) 野田剛広, 永野浩昭, 和田浩志, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 中村仁信, 門田守人. : 門脈内腫瘍栓(Vp2)を伴う肝細胞癌に対しTACEを施行しCRが得られた1例. 第28回日本癌局所療法研究会, 2006.6.30(東京都)

21) 和田浩志, 永野浩昭, 山本浩文, 中村将人, 野田剛広, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 肝細胞癌に対するインターフェロン- $\alpha$ /5-FU併用化学療法は, 血管内皮細胞への直接的および間接的な抗血管新生効果を有する. 第65回日本癌学会学術総会, 2006.9.28-9.30(神奈川県・横浜市)

22) 吉岡慎一, 竹政伊知朗, 門田守

人. : 肝細胞癌の個性化医療に向けて: 網羅的なトランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析を用いた検討. 第48回日本消化器病学会, 2006.10.11-10.13(北海道・札幌市)

23) 野田剛広, 永野浩昭, 加藤仁, 杉田ゆりか, Damdinsuren Bazarragchaa, 和田浩志, 中山将人, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 門田守人. : 高度進行肝細胞癌に対するIFN/5FU療法の抗腫瘍効果とIFNAR2のメチル化による発現抑制に関する検討. 第10回日本肝臓学会大会, 2006.10.11-10.12(北海道・札幌市)

24) 吉岡慎一, 竹政伊知朗, 門田守人. : 肝細胞癌の個性化医療に向けて: 網羅的なトランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析を用いた検討. 第10回日本肝臓学会大会, 2006.10.11-10.12(北海道・札幌市)

25) 和田浩志, 永野浩昭, 野田剛広, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩志, 堂野恵三, 門田守人. : 門脈内腫瘍栓(Vp3-4)を伴う肝細胞癌症例に対する血管合併切除とその治療成績について. 第68回日本臨床外科学会総会, 2006.11.9-11.11(広島県)

26) 和田浩志, 永野浩昭, 山本浩文, 湯地, 中村将人, 野田剛広, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武



田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 若狭研一, 門田守人. : 肝内胆管癌における血管密度と VEGF, アンジオポイエチン-1, -2 の発現および臨床病理学的因子に関する検討. •DDW-Japan 2006 第 14 回日本消化器関連学会週間, 2006.10.11-.10.14(北海道・札幌市)

27) 吉岡慎一, 竹政伊知朗, 門田守人. : 肝細胞癌の個性化医療に向けて: 網羅的なトランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析を用いた検討. DDW-Japan 2006 第 14 回日本消化器関連学会週間, 2006.10.11-.10.14(北海道・札幌市)

28) 中村将人, 永野浩昭, 和田浩志, 野田剛宏, Damdinsuren Bazarragchaa, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 梅下浩司, 堂野恵三, 中村仁信, 若狭研一, 門田守人. : 肝細胞癌切除後の残肝, 脾, 肺転移に対して TS-1/Interferon の併用療法により著効が得られた 1 例. DDW-Japan 2006 第 14 回日本消化器関連学会週間, 2006.10.11-.10.14(北海道・札幌市)

29) 野田剛広, 永野浩昭, 丸橋繁, 武田裕, 小林省吾, 村上昌裕, 堂野恵三, 若狭研一, 梅下浩司, 門田守人. : 肝細胞癌根治切除後 10 年無再発生存例の臨床病理学的因子の検討. : 第 36 回近畿肝臓外科研究会, 2008.2.2(大阪)

30) 永野浩昭, 野田剛広, 村上昌裕, 小林省吾, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 山本浩文, 堂野恵三, 梅下浩司, 門田守人. : 肝細胞癌に対するインターフェロン- $\alpha$ /5-FU 併用化学療法の多角的抗腫瘍効果に対する検討. : 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008.5.15-.5.17(長崎)

31) 野田剛広, 永野浩昭, 竹政伊知朗, 吉岡慎一, 和田浩志, 村上昌裕, 小林省吾, 丸橋繁, 宮本敦史, 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 松原謙一, 門田守人. : IFN レセプター陽性肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の感受性に関する遺伝子発現解析. : 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008.5.15-.5.17(長崎)

32) 村上昌裕, 永野浩昭, 竹政伊知朗, 野田剛広, 吉岡慎一, 小林省吾, 丸橋繁, 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 松原謙一, 門田守人. : クリプトーム解析診断による肝細胞癌切除後早期再発予測. : 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 2008.5.15-.5.17(長崎)

33) 野田剛広, 永野浩昭, 丸橋繁, 小林省吾, 武田裕, 堂野恵三, 梅下浩司, 門田守人, 土岐祐一郎, 森正樹. : 肉眼的胆管内腫瘍栓を伴う肝細胞癌切除例の臨床病理学的因子の検討. : 第 70 回日本臨床外科学会総会, 2008.11.27-.11.29(東京)

34) 富丸慶人、永野浩昭、野田剛広、村上昌裕、小林省吾、丸橋繁、武田裕、種村匡弘、北川透、堂野恵三、梅下浩司、若狭研一、門田守人、土岐祐一郎、森正樹.: C型肝炎関連肝細胞癌切除例における術前インターフェロン治療に関する検討.: 第70回日本臨床外科学会総会、2008.11.27-.11.29(東京)

35) 富丸康人、永野浩昭、門田守人.: 肝癌の集学的治療.: 第37回日本肝臓学会東部会、2008.12.3-.12.4(東京)

36) 橋高信義、竹政伊知郎、武田裕、丸橋繁、永野浩昭、梅下浩司、堂野恵三、松原謙一、松浦成昭、門田守人、森正樹、土岐祐一郎.: Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma to gain deeper biological insights from genomic data.: 第67回日本癌学会学術総会、2008.10.28-.10.30(名古屋)

37) 野田剛広、永野浩昭、門田守人.: 肝細胞癌治療の新展開 肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の成績と限界.: 第44回日本肝臓学会総会、2008.6.5-.6.6(松山)

2. 実用新案登録  
特になし。
3. その他  
特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし。

## 進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5FU 化学療法の検討

分担研究者 小尾俊太郎 佐々木研究所附属杏雲堂病院 肝臓内科 科長

研究要旨：我々は平成 18 年度より厚生労働科学研究費補助金による助成によって、標準的治療を逸脱した進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用 5FU 化学療法の臨床試験を行い、その安全性と有用性を証明した。平成 18 年から 20 年の 3 年間の実績をまとめた。総計 721 例の進行肝細胞癌を対象とし検討を行った。主に遠隔転移がある高度進行症例 146 例には全身化学療法、主に門脈腫瘍浸潤を伴った症例 575 例には動注化学療法を行った。各々の詳細は以下に記載した。

### A. 研究目的

近年、画像診断の進歩と肝がん高危険群の囲い込みが浸透してきた結果、肝細胞癌の早期診断が可能となり、また治療の進歩も相まって肝細胞癌患者の予後は著しく改善した。しかしながら 90%以上の肝細胞癌はウイルス肝炎を背景としているため再発を繰り返し、やがて多くの症例は門脈腫瘍塞栓を来し予後が規定されてしまう。門脈腫瘍塞栓は、腫瘍細胞が門脈血流を介して肝内転移を起こす。また門脈血流低下により肝不全を惹起するとともに、門脈圧が亢進して腹水貯留や食道静脈瘤破裂を引き起こす。それゆえ門脈腫瘍塞栓の存在は病状を悪化させて更なる肝がん治療を困難にする。門脈腫瘍塞栓に対する治療として、切除や放射線治療、化学療法が挙げら

れる。しかし切除は肝機能が維持されている症例に限られる。また放射線治療は病変が限局していないと困難であり肝内に拡がった癌は適応にならない。多くの門脈腫瘍塞栓症例は、肝機能不良で肝内全体に拡がった病変を合併している。これらの症例は標準的治療法を逸脱するため、試験的に化学療法が行われてきた。Ando ら<sup>1)</sup>の Low dose FP を追試したが、われわれの症例は肝機能が低かったことや前治療が行われていたこともあり、副作用が前面に出て治療の遂行が出来なかった。特にシスプラチンによる倦怠感や嘔気が強かった。Urabe ら<sup>2)</sup>は、メトトレキセート+5FU+シスプラチン+インターフェロンの併用療法を行った。血液毒性が強く、既に汎血球減少のある肝硬変合併症例には施行し

難かった。Sakon ら<sup>3)</sup>のインターフェロン+5FU のレジメンは最も副作用が少なく、肝硬変を合併した症例でも治療遂行が可能であった。

IFN+5FU の併用療法は、1989 年に Wadler ら<sup>4)</sup>によって進行大腸がんにおいて報告された。1993 年に Patt ら<sup>5)</sup>によって、IFN+5FU (全身投与) 併用療法の有効性が肝細胞癌で確認された。これらの報告をもとに我々は門脈腫瘍浸潤 (Vp3, 4) 進行肝細胞癌に対して IFN 併用 5FU 動注化学療法を行い、その有用性を報告<sup>6)</sup>した。

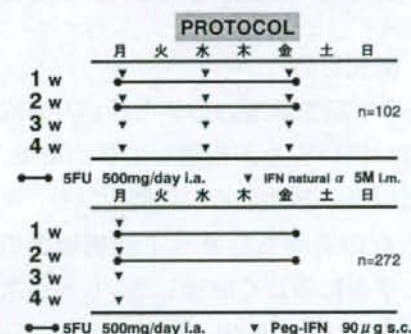
IFN+5FU 動注化学療法においては、さらに症例数を重ね治療効果と予測因子を解析することを目的とした。さらに今回遠隔転移や肝動脈狭小により動注不可能な進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用 5FU 全身化学療法の有効性と安全性を検討することを目標とした。

## B. 研究方法

**動注化学療法** プロトコルを図 1 に示した。4 週間を 1 クールとして最初の 2 週間は IFN と 5FU の併用、後半の 2 週間は IFN のみとした。5FU は 500mg/day を 5 日間動注、IFN は Natural-alpha (OIF) を週 3 回皮下注射した。Peg-IFN が本邦でも発売されたのをきっかけに natural-alpha から peg-IFN に切り替えた。Peg-IFN は

natural-alpha と同等の効果が得られた<sup>9,10)</sup>。効果判定は各クール終了時に ECOG クライテリアに準じて行い progression 以外は動注を繰り返した。統計解析は Kaplan-Meier 法にて算出した。また予後予測因子は Cox proportional hazard regression model で算出した。効果予測因子は Logistic regression analysis で算出した。

図 1 動注化学療法のプロトコル



**全身化学療法** 遠隔転移や肝動脈狭小により動注不可能な進行肝細胞癌を対象とした。主観察項目を生存期間、副観察項目を効果と安全性とした。プロトコルは動注と同様に 4 週間を 1 クールとして、前半 2 週間はインターフェロン (peg-IFN 90 μg) と 5FU 300mg/m<sup>2</sup> を併用して後半の 2 週間はインターフェロン単独とした。5FU は夜間のみ 12 時間かけて点滴静注した (図 2)。各クール終了時に ECOG criteria