

hepatitis C. *Hepatol Res.*: 37:325-330, 2007.

6) Nakamura H.: Impact of hepatoma-derived growth factor on hepatocellular carcinoma.: *Current Research in Hepatology*, 2, 45-56, 2008.

7) Yamamoto T., Nakamura H., Liu W., Cao K., Yoshikawa S., Enomoto H, Iwata Y., Koh N, Saito M, Imanishi H, Shimomura S, Iijima H, Hada T, Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K2. *J. Gastroenterol.*, 44(3), 228-235, 2009.

8) Nakamura H., Yoshida K., Tomita Y.: Hepatocellular carcinoma: Prognosis using hepatoma-derived growth factor immunohistochemistry. *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis* (Ed. Hayat MA), Vol. V, Chapter 26, p333-342, 2009.

9) Liu W., Nakamura H., Deng H., Enomoto H., Yamamoto T., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Nishiguchi S.: A higher expression of hepatoma-derived growth factor in hepatocellular carcinoma cells and more tumor growth *in vivo*. *Trends in Cancer Research*, 2009, in press.

10) 今西宏安、齋藤正紀、程繼東、劉衛東、片瀬竜司、山本晃久、秦一美、

池田直人、大野正雄、原秀樹、下村壯治、山元哲雄、中村秀次、波田壽一.: UFT, etodolac, ビタミン K, 経口投与後著明に改善した門脈腫瘍閉塞を伴う進行肝細胞癌の 1 例.: *肝臓*, 47, 2, 113-118, 2006.

11) 榎本平之, 中村秀次, 今西宏安, 康典利, 岩田恵典, 齋藤正紀, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平. 胎生期未分化肝細胞の増殖における HDGF (Hepatoma-derived growth factor) の役割.: *消化器疾患における Translational Research*, アークメディア, 229-230, 2008.

2. 学会発表

1) 下村壯治, 池田直人, 齋藤正紀, 大野正雄, 原直樹, 今西宏安, 山元哲雄, 飯島尋子, 中村秀次, 西口修平.: 造影超音波による肝細胞癌ラジオ波焼灼療法後の早期治療効果判定.: *日本超音波医学会 第79回学術集会*, 5. 26-28, 2006.

2) 吉川昌平, 大野正雄, 片瀬竜司, 秦一美, 山本晃久, 池田直人, 齋藤正紀, 原直樹, 今西宏安, 下村壯治, 山元哲雄, 飯島尋子, 中村秀次, 西口修平.: 網嚢内へ出血した尾状葉肝細胞癌破裂 3 例の検討.: *第92回日本消化器病学会総会*, 4. 20-22, 2006.

3) 劉衛東, 中村秀次, 山本晃久,

吉川昌平, 今西宏安, 齋藤正紀, 原直樹, 大野正雄, 下村壯治, 山元哲雄, 平沢勉, 西口修平, 波田壽一.: Etodolac induces the degradation of RXR α protein in hepatocytes and hepatoma cells.: 第42回 日本肝臓学会総会, 5.25-26, 2006.

4) 下村壯治, 池田直人, 西口修平, 吉川昌平, 宇治川浩子, 片瀬竜司, 山本晃久, 秦一美, 齋藤正紀, 大野正雄, 原直樹, 今西宏安, 山元哲雄, 飯島尋子, 中村秀次.: 肝内局在と JIS score からみた肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の治療成績.: 第42回 日本肝臓学会総会, 5.25-26, 2006.

5) 下村壯治, 池田直人, 宇治川浩子, 吉川昌平, 片瀬竜司, 山本晃久, 秦一美, 齋藤正紀, 大野正雄, 原直樹, 今西宏安, 山元哲雄, 飯島尋子, 中村秀次, 西口修平.: 肝内局在からみた肝細胞癌ラジオ波焼灼療法後の局在再発の検討.: 第42回 日本肝臓学会総会, 7.6-7, 2006.

6) 池田直人, 今西宏安, 下村壯治, 宇治川浩子, 高嶋智之, 山本晃久, 秦一美, 康典利, 齋藤正紀, 大野正雄, 山元哲雄, 飯島尋子, 中村秀次, 西口修平. 高分子化型肝細胞癌に矛盾しない画像所見を呈した中分子化型肝細胞癌の一例.: 日本超音波

医学会.: 第32回 関西地方学術集会, 8.26, 2006.

7) 劉衛東, 中村秀次, 山本晃久, 吉川昌平, 今西宏安, 原直樹, 大野正雄, 齋藤正紀, 康典利, 下村壯治, 山元哲雄, 西口修平.: HDGF の抗アポトーシス効果.: 第65回 日本癌学会総会, 9.28-30, 2006.

8) 劉衛東, 中村秀次, 山本晃久, 今西宏安, 齋藤正紀, 原直樹, 大野正雄, 池田直人, 秦一美, 吉川昌平, 片瀬竜司, 下村壯治, 山元哲雄, 西口修平.: ビタミン K2 による肝細胞癌の FGF 受容体 3 の発現抑制.: 第10回 日本肝臓学会大会, 10.11-12, 2006.

9) Enomoto H., Nakamura H., Liu W., Imanishi H., Shimomura S., Saito M., Hara N., Iijima H. and Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor in hepatic regeneration and carcinogenesis.: 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.27-30, 2007.

10) Liu W., Nakamura H., Yamamoto T., Saito M., Ohno M., Imanishi H., Shimomura S., Sakai T., Nishiguchi S. and Hada T.: Vitamin K2 Inhibits the Proliferation of HepG2 Cell through Up-regulating p21 Gene Transcription.: 17th APASL Conference, 3.27-30, 2007.

- 11) Koh N., Tamori A., Habu D., Shiomi S., Kubo S., Shimomura S., Iijima H., Nakamura H. and Nishiguchi S. HMGA2 alterations in human hepatocellular carcinoma.: 17th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.27-30, 2007.
- 12) 劉衛東, 中村秀次, 周小輝, 曹科, 山本晃久, 今西宏安, 齋藤正紀, 原直樹, 榎本平之, 吉川昌平, 下村壯治, 西口修平.: ビタミン K2 による肝細胞癌の PDGF 受容体 alpha の発現抑制.: 第 43 回 日本肝臓学会総会, 5.31-6.1, 2007.
- 13) 山本晃久, 中村秀次, 劉衛東, 曹科, 吉川昌平, 榎本平之, 岩田恵典, 康典利, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平.: Regulation of Hepatoma-derived Growth Factor Expression by Vitamin K2.: 第 66 回 日本癌学会学術総会, 10.3-5, 2007.
- 14) 曹科, 劉衛東, 中村秀次, 山本晃久, 榎本平之, 吉川昌平, 康典利, 岩田恵典, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平.: Vitamin K2 suppresses the expression of fibroblast growth factor receptor 3 in Hepatocellular carcinoma cells.: 第 66 回 日本癌学会学術総会, 10.3-5, 2007.
- 15) 榎本平之, 中村秀次, 西口修平.: Hepatoma-derived growth factor による腫瘍増殖と血管新生の関連についての検討.: 第 11 回 日本肝臓学会大会, 10.18, 2007.
- 16) 中村秀次, 山本晃久, 榎本平之, 吉川昌平, 池田直人, 秦一美, 康典利, 原直樹, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 西口修平, 村口正宏, 大本安一.: 肝疾患患者血漿中の肝癌由来増殖因子 HDGF 濃度の測定.: 第 11 回 日本肝臓学会大会, 10.18-19, 2007.
- 17) 山本晃久, 中村秀次, 曹科, 劉衛東, 吉川昌平, 榎本平之, 康典利, 原直樹, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: ビタミン K2 による肝がん由来増殖因子 HDGF の発現制御機序の解析.: 第 11 回 日本肝臓学会大会, 10.18-19, 2007.
- 18) 劉衛東, 中村秀次, 曹科, 山本晃久, 康典利, 岩田恵典, 榎本平之, 今西宏安, 齋藤正紀, 下村壯治, 西口修平.: HDGF の肝癌細胞増殖促進における Tyro3 受容体の関与.: 第 37 回 日本肝臓学会西部会, 12.7-8, 2007.
- 19) Liu W., Nakamura H., Yamamoto T., Enomoto H., Iwata Y., Koh N.,

Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Nishiguchi S.: Role of tyro 3 receptor in the cell proliferation by hepatoma-derived growth factor.: 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.23-26, Seoul, Korea, 2008.

20) Yoshikawa S., Iijima H., Nakano H., Yamada D., Sakai Y., Katase R., Hata H., Enomoto H., Ikeda N., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Nakamura H., Tsujimura T., Hirota S., Nishiguchi S.: Diagnosis of hepatic tumor with kupper imaging using sonazoid and levovist.: 18th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 3.23-26, Seoul, Korea, 2008.

21) Koh N., Yamada D., Nakano H., Sakai Y., Katase R.: Yoshikawa S., Yamamoto T., Hata H., Ikeda N., Iwata Y., Enomoto H., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Nakamura H., Kim SR, Nishiguchi S.: The prevention of hepatocarcinogenesis of the patients with 1b genotype and high viral load by long-term natural interferon alpha sequential therapy after peg-interferon α -2b/ribavirin combination therapy.: 18th Conference of the Asian Pacific Association for the

Study of the Liver, 3.23-26, Seoul, Korea, 2008.

22) Nakamura H., Yamamoto T., Liu W., Enomoto H., Yoshikawa S., Iwata Y., Koh N., Saito M., Imanishi H., Shimomura S., Iijima H., Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K2.: The Liver Meeting 2008, 10.31-11.4, SanFrancisco, 2008.

23) Enomoto H., Nakamura H., Liu W., Yamamoto T., Imanishi H., Koh N., Iwata Y., Saito M., Shimomura S., Iijima H., Nishiguchi S.: Involvement of hepatoma-derived growth factor (HDGF) in the proliferation of hepatoma cells.: The Liver Meeting 2008, 10.31-11.4, SanFrancisco, 2008.

24) 榎本平之, 中村秀次, 西口修平.: 新規増殖因子 Hepatoma-derived growth factor (HDGF) 肝癌増殖における役割.: (シンポジウム) 第 88 回 日本消化器学会近畿支部例会, 2.16, 大阪, 2008.

25) 康典利, 中野宏朗, 山田大輔, 坂井良行, 片瀬竜司, 吉川昌平, 山本晃久, 秦一美, 池田直人, 岩田恵典, 榎本平之, 齊藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 中村秀次, 飯島尋子, 金守良, 西口修平.: 1b 高ウイルス量症例に対す

る PEG-IFN α -2b+リバビリン併用療法後の天然型 IFN α の長期投与による肝発がん抑制の有用性に関する検討.: 第 94 回 日本消化器病学会総会, 5.8-10, 福岡, 2008.

26) 中野宏朗, 齋藤正紀, 飯島尋子, 康典利, 今西宏安, 下村壯治, 中村秀次, 飯田洋也, 山中若樹, 伊藤敬, 廣田誠一, 中島収, 西口修平.: 内部凝固壊死を来たし HCC が疑われた 1 例. 第 44 回 日本肝癌研究会, 5.22-23, 大阪, 2008.

27) 下村壯治, 池田直人, 康典利, 山田大輔, 中野宏朗, 坂井良行, 吉川昌平, 秦一美, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 飯島尋子, 中村秀次, 西口修平.: 肝癌ラジオ波焼灼療法後のインターフェロンによる予後改善作用.: 第 44 回 日本肝癌研究会, 5.22-23, 大阪, 2008.

28) 中村秀次, 山本晃久, 榎本平之, 吉川昌平, 片瀬竜司, 池田直人, 秦一美, 坂井良行, 岩田恵典, 康典利, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: 肝癌患者における肝癌由来増殖因子 HDGF の血漿濃度の測定意義.: 第 44 回 日本肝臓学会総会, 6.5-6, 愛媛, 2008.

29) 劉衛東, 中村秀次, 山本晃久, 吉川昌平, 榎本平之, 康典利, 岩田恵典, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島

尋子, 西口修平.: ビタミン K2 による肝癌細胞の Tyro 3 受容体の発現抑制.: 第 44 回 日本肝臓学会総会, 6.5-6, 愛媛, 2008.

30) 榎本平之, 中村秀次, 山本晃久, 劉衛東, 今西宏安, 齋藤正紀, 吉川昌平, 坂井利行, 山田大輔, 中野宏明, 片瀬竜司, 池田直人, 秦一美, 岩田恵典, 康典利, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: Hepatoma-derived growth factor (HDGF) の肝癌細胞増殖促進作用.: 第 44 回 日本肝臓学会総会, 6.5-6, 愛媛, 2008.

31) 下村壯治, 康典利, 西口修平, 山田大輔, 中野宏朗, 坂井良行, 吉川昌平, 池田直人, 秦一美, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 今西宏安, 飯島尋子, 中村秀次.: ラジオ波焼灼療法後のインターフェロンによる肝癌再発抑制効果.: 第 50 回 日本消化器病学会大会, 10.1-4, 東京, 2008.

32) 榎本平之, 中村秀次, 西口修平.: 未分化幹細胞の増殖因子 Hepatoma-derived growth factor は, oval cell に発現しその増殖に関与する.: (シンポジウム) 第 12 回 日本肝臓学会大会, 10.1-4, 東京, 2008.

33) 劉衛東, 中村秀次, H. Deng, 山本晃久, 吉川昌平, 岩田恵典, 榎本平之, 康典利, 齋藤正紀, 今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口修平.: 肝癌

細胞に対する HDGF の抗アポトーシス
活性.: 第 12 回 日本肝臓学会大会,
10.1 - 4, 東京、2008.

34) 中村秀次, 山本晃久, 劉衛東, 榎
本平之, 岩田恵典, 康典利, 齊藤正紀,
今西宏安, 下村壯治, 飯島尋子, 西口
修平, 村口正宏, 大本安一.: 肝臓患
者血漿中の HDGF 濃度の測定.: 第 67
回 日本癌学会学術総会, 10.28 - 30,
名古屋、2008.

35) 榎本平之, 中村秀次, 今西宏安,
康典利, 岩田恵典, 齊藤正紀, 下村壯
治, 飯島尋子, 西口修平.: 肝細胞癌
の増殖における HDGF
(Hepatoma-derived growth factor)
の役割.: 国際科学振興財団 第 16 回
浜名湖シンポジウム, 12.20 - 21, 浜
松、2008.

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。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立に関する研究

分担研究者 辻 晃仁 高知医療センター 化学療法科科長

研究要旨 進行肝細胞癌に対する集学的治療確立のために、「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/Ⅲ相ランダム化比較試験」を計画し、現在症例登録中である。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対する集学的治療確立のために、本年度は「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/Ⅲ相ランダム化比較試験」を計画した。

B. 研究方法

画像上肝細胞癌が疑われ、遠隔転移を有する症例を対象とする。20才以上75才以下、PS0-1の症例。A群(TS-1/IFN- α 併用群)、B群(TS-1単独群)による無作為割り付けを行い、登録後2週間以内に化学療法を開始する。下記のレジメンを6週1コースとして最低2コース、最大6コース繰り返す。

A群(TS-1/IFN- α 併用群)：

薬剤 投与量 投与方法 投与日
TS-1 80-120mg peros day1-28

IFN- α 500万 IU/body sc

週3回隔日投与 x 4週 5, 6週は

休薬期間

B群(TS-1単独群)

薬剤 投与量 投与方法 投与日
TS-1 80-120mg peros day1-28

5, 6週は休薬期間

予定症例数：A群(TS-1/IFN- α 併用群)、
B群(TS-1単独群)それぞれ60例 計
120例

登録期間：2年間 追跡期間：登録後2
年間

全研究期間：4年間

C. 研究結果

実施計画書が作成され、2007年6月より症例登録開始、2007年度1例、2008年度は2例の新規症例登録を行った。またTS-1臨床試験地域連携パスおよびがん化学療法施行時の検査、有害事象対策の手引きなどを作成、患者マネージメントの連携を行った。

D. 考察 E. 結論

本研究がの結果により、肝細胞癌治療後遠隔転移症例に対するTS-1/IFN- α 併用療法及びTS-1単独療法の予後改善効果と安全性が評価され、遠隔転移を伴う肝細胞癌に対する標準的治療の確立、ひいては進行肝細胞癌に対する集学的治療の確立につながると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1) 辻 晃仁.：消化器がんの化学療法.：ナースセミナー 28巻2号 P18-28 2006

2) 辻 晃仁.：転移性肝癌に対する化学療法.：消化器外科 29巻8号 P1201-1218. 2006.

3) 辻 晃仁.：外来がん化学療法と地域連携.：治療学 41(11) 50-51 2007

4) 秦康博, 辻晃仁.: がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 レジメンを理解するための基礎知識・用語の解説. : がん患者ケア 2 巻 1 号 56-63 2008.

5) 辻晃仁.: 外来がん化学療法とチーム医療. 外科治療 98 巻増刊 Page508-515 2008.

6) Nakata B., Sowa M., Tsuji A., et.al. Continuous infusion of 5-fluorouracil with versus without low-dose consecutive administration of cisplatin in advanced colorectal cancer.: A prospective randomized phase II study. J Exp Clin Cancer Res. 26(1) 51-60 2007

7) Tsuji A., Shima Y, Morita S.:et.al. Combination Chemotherapy of S-1 and Low-dose Twice-Weekly cisplatin for Advanced and Recurrent Gastric Cancer in an Outpatient Setting.: A Retrospective Study ANTICANCER RESEARCH, Volume 28:2B, 2008, pp. 1433-1438.

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。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1) 永野浩昭, 他	進行肝癌に対するFAIT	戸田剛太郎、 沖田極、門田 守人	肝臓病の最新治療	先端医療技術研究所	東京	2006	461-483
2) 小尾俊太郎	肝癌に対する全身化学療法、 肝動注化学療法のエビデンスは?	跡見裕、上村 直美、白鳥敬 子、正木尚彦	臨床に直結する 肝・胆疾患の エビデンス	文光堂	東京	2007	106-108
3) 板本敏行, 他	HCCに対する肝移植の現 況と展望	林紀夫	Annual Review消化 器2008	中外医学社	東京	2008	231-236
4) 田中正俊	進行肝癌の治療戦略	小俣政男	肝疾患 review 2006-2007	日本メディカル センター	東京	2006	242-246
5) Nakamura H	Hepatoma-derived growth factor in cancer development and progression.	Mohan RM	Research Advances in Cnacer	Global Research Network	India	2007	91-100
6) Nakamura H, et al.	Hepatocellular carcinoma: Prognosis using hepatoma- derived growth factor immunohistochemistry	Hayat M.A.	Methods of Cancer Diagnosis, Therapy and Prognosis	ELSEVIER Academic Press	USA	2009	333-342

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1) Damdinsuren B., et al.	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., et al	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., et al.	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., et al.	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., et al.	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., et al.	Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma.	Annals of Surgical Oncology	13(2)	159-167	2006
7) Nakamura M., et al.	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- α .	J Gastroenterol	10(1007)	1120-1125	2006

8)	Wada H., et al.	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., et al.	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., et al.	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, 他	肝癌-FAIT(FU Arterial Infusion and Interferon Therapy)-.	日本臨床	64(7)	1314-1318	2006
12)	和田浩志, 他	肝癌の診察-最新の進歩.	臨床消化器内科	21(7)	1020-1028	2006
13)	和田浩志, 他	その他肝がんに対する化学療法.	臨床と研究	83(5)	669-675	2006
14)	中村将人, 他	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, 他	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, 他	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- α 併用化学療法.	癌と化学療法	33(12)	1848-1851	2006
17)	和田浩志, 他	肝癌の化学療法.	外科治療	95(6)	613-620	2006
18)	中村将人, 他	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, 他	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,	医学のあゆみ	Ver. 3	224-227	2006
20)	Nagano H, et al.	Hepatic resection followed by IFN-alpha and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch.	HepatoGastro enterology	54(73)	172-179	2007
21)	Yamamoto T, et al.	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
22)	Yang Y, et al.	Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection.	Surgery	141(2)	196-202	2007
23)	Damdinsuren B, et al.	Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon-alpha against human hepatocellular carcinoma cells.	Hepatology Research	37(1)	77-83	2007
24)	Arai I, et al.	Overexpression of MT3-MMP in hepatocellular carcinoma correlates with capsular invasion.	Hepatogastroe nterology	54(739)	167-171	2007

25) Wada 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.	Oncol Rep	18(4)	801-809	2007
26) Damdinsuren B, et al.	Combined intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma.	Hepatology Research	37(2)	238-250	2007
27) Nagano H, et al.	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
28) Wada H, et al.	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
29) Uyama H, et al.	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
30) Nakamura M, et al.	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
31) 村上昌裕, 他	Doxorubicin/IFN-β 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
32) 永野浩昭, 他	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
33) 永野浩昭, 他	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
34) 太田英夫, 他	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
35) 和田浩志, 他	I. 術前治療 1. 術前肝動脈塞栓術 (TAE)	外科	69(5)	497-503	2007
36) 永野浩昭, 他	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)	823-831	2007
37) 左近賢人, 他	インターフェロン/5FU動注療法	肝胆膵	53(5)	707-712	2006
38) 左近賢人, 他	7. 肝細胞がん薬物治療の新たな動き. 1) 肝細胞がんで使用される抗がん剤とその効果 (IFN併用も含めて)	臨床腫瘍ブ ラクティス	2(4)	401-404	2006
39) Xu X, et al.	CDC25A inhibition suppresses the growth and invasion of human hepatocellular carcinoma cells	Int J Mol Med	21(2)	145-152	2008
40) Kittaka N, et al.	Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper biological insight from genomic data	Eur J Cancer	44	885-897	2008
41) Eguchi S, et al.	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
42) Uyama H, et al.	New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of -interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy	Hepatology Res	37(12)	1018-102	2007

43) Hasegawa K, et al.	Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey	Journal of Hepatology	49(4)	589-594	2008
44) Nakamura M, et al.	Pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibitor, and interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis	Cancer	112(8)	1766-1771	2008
45) 野田剛広, 他	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
46) 村上昌裕, 他	Doxorubicin/IFN- β 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)	2087-2088	2008
47) 永野浩昭, 他	5FUとインターフェロン	肝胆膵	55(5)	823-831	2007
48) 小林省吾, 他	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
49) 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		2939-44	2008
50) 永野浩昭, 他	肝細胞癌の集学的治療と化学療法	外科	70(2)	192-196	2008
51) 永野浩昭, 他	術前・術後の補助療法	消化器外科	31(6)	999-1006	2008
52) 浅岡忠史, 他	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
53) 野田剛広, 他	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	癌と化学療法	35(12)	2099-2102	2008
54) 武田裕, 他	原発性肝癌に対するadjuvant/neoadjuvant chemotherapy	臨床外科	63(13)	1715-1723	2008
55) 野田剛広, 他	補助化学療法の適応は?	消化器癌の外科治療		51-56	2008
56) Obi S., et al.	Combination Therapy of Intraarterial 5-Fluorouracil and Systemic Interferon-Alpha for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Venous Invasion.	Cancer	106	1990-1997	2006
57) 小尾俊太郎, 他	門脈腫瘍栓を合併した進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用5FU動注化学療法.	消化器科	43	260-268	2006
58) 小尾俊太郎	【腫瘍栓のすべて】切除以外の治療 インターフェロンの併用動注療法(2)	外科	70(2)	197-202	2008
59) 小尾俊太郎	肝細胞癌	癌と化学療法	34(10)	1559-1562	2007
60) 金井文彦, 他	【肝胆膵がんと化学療法のすべて】肝疾患 薬剤からみた化学療法 作用機序、理論と投与方法、成績、副作用 肝細胞癌に対する分子標的薬の開発状況	肝・胆・膵	55(5)	861-866	2007
61) 金子順一, 他	門脈本幹腫瘍栓で発症した肝細胞癌に対してインターフェロン/5-FU動注療法後、腫瘍栓消失し、生体肝移植を施行した1例	Liver Cancer	13(1)	43-50	2007

62) Kanda M et al.	Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma; incidence and risk factors.	Liver Int.	28(9)	1256-1263	2008
63) Imamura J et al.	Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.	Am J Gastroenterol.	103(12)	3057-3062	2008
64) Tateishi R et al.	Treatment strategy for hepatocellular carcinoma: expanding the indications for radiofrequency ablation.	J Gastroenterol.	44 Suppl 19	142-146	2009
65) Oishi K., et al.	Clinicopathologic features of poorly differentiated hepatocellular carcinoma.	J Surg Oncol	95(4)	311-316	2007
66) Fukuda S., et al.	Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients with compensated cirrhosis surviving more than 10 years after curative hepatectomy.	World J Surg	31(2)	345-352	2007
67) Mitsuta H., et al.	Near-infrared spectroscopic analysis of hemodynamics and mitochondrial redox in right lobe grafts in living-donor liver transplantation.	Am J Transplant	6(4)	797-805	2006
68) Tashiro H, et al.	Reconstruction of the middle hepatic vein tributaries draining segments V and VIII of a right liver graft with the recipient's own middle hepatic vein using vascular closure staples.	Surg Today	38(3)	289-291	2008
69) Tashiro H, et al.	Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment.	World J Surg	31 (11)	2222-2229	2007
70) Ohdan H, et al.	Microsurgical hepatic artery reconstruction during living-donor liver transplantation by using head-mounted surgical binocular system.	Transpl Int.	20(11)	970-973	2007
71) Itamoto T, et al.	Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma.	Surgery	141(5)	589-597	2007
72) Oishi K, et al	Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Aged 75 Years or More.	J Gastrointest Surg.			2008
73) Luo KZ, et al	Comparative study of the Japan Integrated Stage (JIS) and modified JIS score as a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	43(5)	369-377	2008
74) Koike K., et al.	Combination of 5-FU and IFN α enhances IFN signaling pathway and caspase-8 activity, resulting in marked apoptosis in hepatoma cell lines.	Int J Oncology	29	1253-1261	2006
75) Murashima S., et al.	A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP	Dig Dis Sci	51	808-812	2006
76) 田中正俊	内科の局所療法：経皮ラジオ波療法 (RFA)	臨床消化器内科	21	976-982	2006
77) Ando E, et al.	Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: result of specialized department of liver disease.	J Clin Gastroenterol	40	942-948	2006
78) Murashima S, et al.	A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP	Dig Dis Sci	51	808-812	2006

79) Nakashima Y, et al.	Portal vein and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type.	Hepatol Res	26	142-147	2003
80) Ando E, et al.	Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis 48 cases.	Cancer	95	588-595	2002
81) Mizuguchi T, et al.	Rapid recovery of postoperative liver function after major hepatectomy using saline-linked electric cautery.	Hepato gastroenterology	55(88)	2188-2192	2008
82) Mizuguchi T, et al.	Prognostic impact of surgical complications and preoperative serum hepatocyte growth factor in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy.	J Gastrointest Surg.	13(2)	325-333	2009
83) Kubo S., et al.	Effect of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus	Hepatology Research	37(2)	94-100	2007
84) Ichikawa T., et al.	Clinicopathological implications of immunohistochemically demonstrated mucin core protein expression in hepatocellular carcinoma.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	13(3)	245-251	2006
85) Uenishi T., et al.	Clinical significance of serum cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) in hepatocellular carcinoma.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	13(3)	239-244	2006
86) Hai S., et al.	Hepatocellular carcinoma arising from nonalcoholic steatohepatitis: report of two cases.	Surgery Today	36(4)	390-394	2006
87) Uenishi T., et al.	Influence of interferon therapy on outcome after surgery for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma	Hepatology Research	36(3)	195-200	2006
88) Tanaka S., et al.	Bowel injury associated with liver surgery for hepatocellular carcinoma	Hepato gastroenterology	53	571-575	2006
89) 上西崇弘,他	IFN治療はC型慢性肝炎の生命予後をどう変えたか: 生命予後・死因からみたC型肝炎関連肝細胞癌切除例におけるインターフェロン治療の意義	消化器科	42(3)	311-316	2006
90) 久保正二,他	特集 肝細胞がん患者にどう対応するか: 4. 外科的治療の進め方: 2) 術前・術後の補助療法はどこまで効果が期待できるか	臨床腫瘍ブライクティス	2(4)	362-366	2006
91) 久保正二, 他	特集「局所再発癌に対する外科治療: 適応とコツ」大血内進展を伴う進行再発肝細胞癌に対する外科治療.	消化器外科	31(2)	157-164	2008
92) 久保正二, 他	肝細胞癌に併存する結節性病変のうち治療の対象となる病変は.	消化器外科	30(5)	589-600	2008
93) Kubo S, et al.	Effect of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus.	Hepatology Research	37(2)	94-100	2007
94) Kubo S, et al.	Risk factors for massive blood loss during liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.	Hepato gastroenterology	54(75)	830-833	2007

95) Kubo S, et al.	Surgical treatment for hepatocellular carcinoma detected after successful interferon therapy.	Surgery Today	37(4)	285-290	2007
96) Wakasa T, et al.	A histopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: cholangiocarcinoma component is originated from hepato-cellular carcinoma.	Hepatogastroenterology	54(74)	508-513	2007
97) Tamori A, et al.	Potential role of vitamin K2 as a chemopreventive agent against hepatocellular carcinoma.	Hepatology Research	37	S303-S307	2007
98) 高台真太郎, 他	肝切除後に総肝動脈リンパ節転移を来した肝細胞癌の1例.	日本消化器外科学会雑誌	40(1)	50-55	2007
99) 斐正寛, 他	生体肝移植術後、タクロリムスおよびシクロスポリンによる脳症をきたした1例.	移植	42(5)	464-469	2007
100) 久保正二, 他	【一目でわかる 消化器外科主要手術・治療のケア21】 主要治療肝動脈塞栓療法.	消化器外科 NURSING	12(1)	81-83	2007
101) 久保正二, 他	特集「局所再発癌に対する外科治療; 適応とコツ」大血内進展を伴う進行再発肝細胞癌に対する外科治療	消化器外科	31(2)	157-164	2008
102) 久保正二, 他	臨床病理カンファレンス1.B型肝炎と肝細胞癌	総合臨床	57(6)	1841-1850	2008
103) 久保正二, 他	特集II 再発肝癌診療におけるコンセンサスと個別化: 予後因子からみたC型肝炎関連肝細胞癌切除後再発例に対する再肝切除の適応	消化器科	47(1)	85-90	2008
104) 久保正二, 他	特集 どこまで切除するか—良・悪性境界型腫瘍性病変—4. 肝腫瘍	Surgery Frontier	15(3)	33-39	2008
105) 市川剛, 他	肝切除後肝不全予測における血清中Type IV collagen 7s domainの意義	消化器科	47(5)	585-591	2008
106) 松田常美, 他	肝切除術における腹腔ドレーン抜去時期に関する検討	日本消化器外科学会雑誌	42(2)	142-146	2008
107) 久保正二, 他	C型肝炎由来肝癌治療後の再発予防について	外科		in press	2008
108) 上西崇弘, 他	インターフェロン療法によるC型肝炎関連肝細胞癌の切除成績向上	消化器科		in press	2008
109) Kubo S, et al.	Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C	World Journal of Surgery	32(4)	632-638	2008
110) Tanaka H, et al.	Convenience of a tape-guiding technique in different types of hepatectomy.	Hepatogastroenterology	55(81)	160-163	2008
111) Uenishi T, et al.	Response to interferon therapy affects risk factors for postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular	Journal of Surgical Oncology	98(5)	358-362	2008
112) Shinkawa H, et al.	Hepatocellular carcinoma (HCC) recurring 10 years after clearance of hepatitis B surface antigen and 20 years after resection of hepatitis B virus-related HCC.	International Journal of Clinical Oncology	13(6)	562-566	2008

113) Ichikawa T, et al.	A simple, noninvasively determined index predicting hepatic failure following liver resection for hepatocellular carcinoma	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	16(1)	42-48	2009
114) Hayashi T, et al.	Differences in molecular alterations of hepatocellular carcinoma between patients with a sustained virological response and those with hepatitis C virus infection.	Liver International	29(1)	26-32	2009
115) Liu W, et al.	Chemoprevention of spontaneous development of hepatocellular carcinoma in Fatty Liver Shionogi mice by a cyclooxygenase-2 inhibitor.	Cancer Sci	97(8)	768-773	2006
116) 今西宏安, 他	UFT, etodolac, ビタミンK2経口投与後著明に改善した門脈腫瘍閉塞を伴う進行肝細胞癌の1例.	肝臓	47(2)	113-118	2006
117) Nakamura H, et al.	New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study of interferon-beta and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapy.	Hepatology Research	37(12)	1018-102	2007
118) Nakamura H, et al.	Vitamin K2 inhibits the proliferation of HepG2 cells through up-regulating the transcription of p21 gene.	Hepatology Research	37(5)	360-365	2007
119) Nakamura H, et al.	Impact of hepatoma-derived growth factor on hepatocellular carcinoma	Current Research in Hepatology	2	45-56	2008
120) Nakamura H, et al.	Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K2	Journal of Gastroenterology	44(3)	228-235	2009
121) Nakamura H, et al.	A higher expression of hepatoma-derived growth factor in hepatocellular carcinoma cells and more tumor growth in vivo	Trends in Cancer Research	in press		2009
122) 中村秀次, 他	胎生期末分化肝細胞の増殖におけるHDGF (Hepatoma-derived growth factor)の役割	消化器疾患におけるTranslational Research		229-230	2008
123) Nakata B, et al.	Moderate neutropenia with S-1 plus low-dose cisplatin may predict a more favourable prognosis in advanced gastric cancer.	Clin Oncol	18(9)	678-683	2006
124) Kobayashi K, et al.	A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorourasil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma.	BMC Cancer	6(6)	121	2006
125) 辻晃仁	【転移性肝癌治療の進歩】転移性肝癌に対する化学療法	消化器外科	29(8)	1201-1218	2006
126) 辻晃仁, 他	【転移性肝癌の新たな治療戦略】転移性肝癌に対する化学療法	消化器科	42(6)	608-627	2006
127) 辻晃仁	消化器がんの化学療法	ナースセミナー	28(2)	18-28	2006
128) 西村公男, 他	胃癌の腫瘍マーカー	Surgery Frontier	13(4)	27-33	2006
129) 辻晃仁	外来がん化学療法と地域連携	治療学	41(11)	50-51	2007

130) Morita S, et al.	A phase I study of combination therapy of the oral fluorinated pyrimidine compound S-1 with low-dose cisplatin twice-a-week administration (JFMC27-9902 Step2) in patients with advanced gastric cancer using a continual reassessment method.	Jpn J Clin Oncol.	37(12)	924-929	2007
131) Nakata B, et al.	Continuous infusion of 5-fluorouracil with versus without low-dose, consecutive administration of cisplatin in advanced colorectal cancer. A prospective randomized phase II study.	J Exp Clin Cancer Res.	26(1)	51-60	2007
132) 辻晃仁	外来がん化学療法とチーム医療	外科治療	98	508-515	2008
133) 秦康博, 他	がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 レジメンを理解するための基礎知識・用語の解説	がん患者ケア	2(1)	56-63	2008
134) 辻晃仁	がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 大腸がん	がん患者ケア	2(2)	102-119	2008
135) 小林和真, 他	がん化学療法を安全・確実に行うためのレジメンの読み方・見方 胃がん	がん患者ケア	2(3)	87-100	2009
136) 西村公男, 他	肝転移巣が下大静脈腫瘍栓を形成した膵ガストリノーマの1例	胆と膵	30(1)	103-107	2009
137) Tsuji A, et al.	Combination Chemotherapy of S-1 and Low-dose Twice-Weekly cisplatin for Advanced and Recurrent Gastric Cancer in an Outpatient Setting: A Retrospective Study	ANTICANCER RESEARCH	28(2B)	1433-1438	2008

進行肝臓癌に対するFAIT

FAIT against advanced hepatocellular carcinoma

Key point

- 現在、門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対する確立した治療法は存在しない。
- このような進行肝細胞癌に対して FAIT (FU arterial infusion and interferon therapy) は治癒効果が十分に期待できる。
- FAIT の特徴は CR 症例が存在し、確実に抗腫瘍効果は生存期間の延長をもたらす。
- FAIT の作用機序としては IFN による 5-FU の DNA 傷害の増強に加えて、①細胞周期遅延やアポトーシスの誘導、②免疫賦活作用が関与している。

肝細胞癌は早期の段階であれば、RFA などの local ablation therapy や肝切除により、その治療効果を期待しうる。しかし、門脈内腫瘍栓などを伴うような進行肝癌症例では、既存治療がまったく無効である。このような症例はきわ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% 以下である³⁾。また、このような進行肝細胞癌ではたとえ肉眼的治癒切除を施行しえても術後早期に肝内再発をきたし、その治療成績はきわめて不良である。

最近では、このような門脈内腫瘍栓 (Vp3 以上) 合併進行肝癌に対するインターフェロン (IFN)- α 併用 (5-FU 肝動注) 化学療法 (fluorouracil arterial infusion and interferon therapy: FAIT) の可能性について報告してきた⁴⁻⁶⁾。本稿では、この FAIT の治療成績およびその作用機序について概説する。

肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法

現時点においては IFN 単独による肝細胞癌に対する臨床的治療効果については否定的である⁷⁾。その一方で、IFN- α に 5-FU や CDDP などの種々の抗癌剤を

併用することによる抗腫瘍効果についての報告は少ない。Patt らは、肝細胞癌 43 症例に対して IFN- α と 5-FU 持続静脈内投与による 25% の奏効率について報告した⁸⁾。さらに、抗癌剤投与経路を動脈内に変更することにより、その治療成績は上昇する。肝動注化学療法は薬物到達濃度を高濃度で保ち、全身の副作用を軽減する点において有用であり⁹⁾、最近では皮下埋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った。Urabe ら¹⁰⁾ は、進行肝細胞癌症例に対し IFN- α と 5-FU, CDDP, methotrexate の 3 剤の肝動注化学療法、leucovorin の全身投与の併用による 50% の奏効率を、また、同グループの Kaneko ら¹¹⁾ は門脈内腫瘍栓を伴った肝細胞癌 29 例に対して同一プロトコールによる 45% の奏効率について報告した。また、IFN- α と CDDP の肝動注の併用による 33% の奏効率という Chung らの報告¹²⁾ もある。教室においても術後肝内多発再発と肺・骨の肝外転移を伴う肝細胞癌に対して IFN- α の投与と UFT の内服により CR を得られた症例の経験¹³⁾ から、1997 年より門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌症例に対して、IFN- α と 5-FU 持続肝動注化学療法の併用療法を応用し、後述するようなきわめて良好な結果⁴⁻⁶⁾ を得ている。

FAIT の対象および方法

当科における本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹侵襲 (Vp3 以上) を伴う高度進行肝細胞癌症例であり、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癒切除後、あるいは減量肝切除後の補助療法として本療法を組み入れている。適応は、副作用や抗癌剤投与による肝障害を考慮して、70 歳未満、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 としている (表 1)。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 法で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。治療スケジュールは皮下埋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 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。

FAIT の治療成績

1. 切除不能症例

1997 年から現在までに、切除不能な門脈内腫瘍栓を

永野浩昭, 門田守人 / 大阪大学大学院医学系研究科外科
胃腸消化器外科

Hoaki NAGANO and Morito MONDEN

表 1 FAITの適応

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓 肝外転移	Vp3 以上 なし
年齢	70 歳未満	
肝機能	AST ALT T-Bil.	<100 IU/l <100 IU/l 正常(閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80,000/ μ l 以上
腎機能	血清 Cr	<1.5 mg/dl
PS	0, 1	

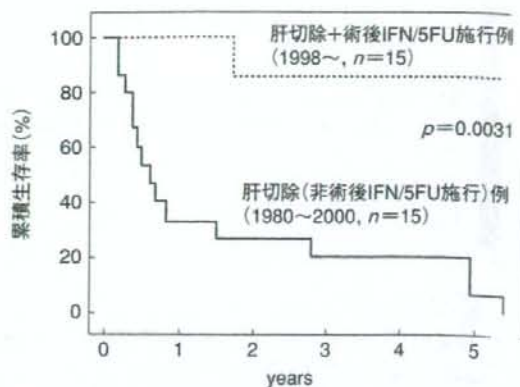
表 2 非切除症例55例に対するFAITの治療成績(文献⁵⁾より改変)

	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

伴う高度進行肝細胞癌症例(Vp3以上, IM3)55例に対してFAITを施行した⁵⁾。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。治療効果は、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カ月であった。また、全55症例の生存率は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なく、best supportive care のみの場合、ほとんどの症例が6カ月以内に死亡することと比較すると、きわめて有効な治療法であると考えられる(表2)。副作用では発熱、悪寒といったgrade 2以下の非血液毒性をほぼ全例に認めるが、grade 3以上の非血液毒性の副作用はなく、grade 3の血液毒性の発現率は9/55(14.6%)であった。治療の中断を要するような重篤な副作用を伴う症例はきわめてまれであり、全例が外来通院のみで反復治療が可能であった。

2. 肝切除および術後FAIT

肝機能良好でVp3以上の門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例に対して、肝切除後に補助療法とし

図 1 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⁶⁾より改変)

てFAITを45例に施行した。

このうち、門脈内腫瘍栓と片葉に主腫瘍を伴い、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クール以上施行した症例は15例であった。これらの15例の現時点での成績は、無再発生存11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⁶⁾。これら15例の予後は、当科において肝切除のみ施行したVp3以上の肝細胞癌症例15例と比較して有意に良好であった(図1)。

また、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と全肝多発病巣を伴う30例に対して、減量肝切除と術後にFAITを施行した。肝内病巣に関しては7例のCRを含む10例に効果を認め、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。しかし、肝内病巣に奏効したものの、肺への遠隔転移を3例に認めた。このように、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。

FAITの作用機序に関する基礎的検討

FAITの抗腫瘍効果はIFN- α , 5-FUそれぞれ単独による効果と、相互作用による相乗・相加効果がある。しかし、臨床報告における肝細胞癌に対するIFN- α 単独あるいは5-FU単剤投与の治療成績を考えるとそれぞれ単独での治療効果は乏しく、おもにはIFN- α と5-FUの相加・相乗効果による抗腫瘍効果であると考えられる¹⁴⁾。その効果についてはIFN- α が5-FUの代謝調節に作用し、TP(thymidine phosphorylase)を活性化し、中間代謝産物であるFdUMP(5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate)の細胞内濃度を上昇さ

せる効果や、TS(thymidylate synthetase)阻害率の増強効果などが報告されている¹⁵⁾。

さらに当教室では、IFN- α による5-FUのDNA傷の増強に加えて両薬剤併用による作用機序として、①増殖抑制効果の増強、②宿主免疫の賦活作用が関与していることについて報告してきた。

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、ヒト肝細胞癌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間断点¹⁶⁾であるp27Kip1の発現増強を伴うことを見出した¹⁶⁾。また、この増殖抑制効果はインターフェロンレセプター(IFN- α/β レセプター:IFNAR)の発現が強い細胞株で顕著に認められ、IFNARの発現がSTAT1(signal transducer and activator of transcription)のリン酸化による活性化、アポトーシスの頻度およびアポトーシス関連蛋白であるBcl-2ファミリーの発現調節に相関することを確認した^{17,18)}。

また、②のIFN- α による宿主免疫作用として、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*においても同様にIFN- α 添加によってTRAIL mRNAの発現を確認した¹⁹⁾。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¹⁹⁾から、その一部はTRAILを介していると考えている。

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²⁰⁾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、今後の治療成績向上のためにこれらを克服するためには、作用機序の解明をより詳細に進め、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今後は考慮する必要があるかもしれない。

文献

- 1) Poon, R. T. et al. : *Ann. Surg.*, **235** : 466-486, 2002.
- 2) Bruix, J. and Llovet, J. M. : *Hepatology*, **35** : 519-524, 2002.
- 3) Nowak, A. K. et al. : *Eur. J. Cancer*, **40** : 1474-1484, 2004.
- 4) Sakon, M. et al. : *Cancer*, **94** : 435-442, 2002.
- 5) Ota, H. et al. : *Br. J. Cancer*, **93** : 557-564, 2005.
- 6) Nagano, H. et al. : *Hepatogastroenterology*. (in press)
- 7) Llovet, J. M. et al. : *Hepatology*, **31** : 54-58, 2000.
- 8) Patt, Y. Z. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **21** : 421-427, 2003.
- 9) Ensminger, W. D. : *Semin. Oncol.*, **29** : 119-125, 2002.
- 10) Urabe, T. et al. : *Oncology*, **55** : 39-47, 1998.
- 11) Kaneko, S. et al. : *Oncology*, **62** : 69-73, 2002.
- 12) Chung, Y. H. et al. : *Cancer*, **88** : 1986-1991, 2000.
- 13) Miyamoto, A. et al. : *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **15** : 1447-1451, 2000.
- 14) Damdinsuren, B. et al. : *Ann. Surg. Oncol.*, **10** : 1184-1190, 2003.
- 15) Schwartz, E. L. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **182** : 1232-1239, 1992.
- 16) Eguchi, H. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **6** : 2881-2890, 2000.
- 17) Kondo, M. et al. : *Int. J. Oncol.*, **17** : 83-88, 2000.
- 18) Kondo, M. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **11** : 1277-1286, 2005.
- 19) Yamamoto, T. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **10** : 7884-7895, 2004.
- 20) Kurokawa, Y. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **10** : 6029-6038, 2004.