

表2 切除不能症例に対するFAITの副作用

	切除不能症例(n=55)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血液毒性				
白血球減少	7	11	3	0
貧血	0	0	1	0
血小板減少	7	10	5	0
非血液毒性				
発熱	52	3	0	0
悪寒	52	0	0	0
嘔気・嘔吐	3	0	0	0
下痢	2	0	0	0
消化管潰瘍	0	1	0	0
皮膚症状	3	0	0	0
全身倦怠感	14	0	0	0
うつ症状	2	0	0	0

[Ota, H., et al.: Br. J. Cancer 93: 557-564, 2005<sup>7)</sup>  
より改変]

副作用

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。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(16.4%)であった(表2)<sup>7)</sup>。

#### IV. 肝切除および術後FAITの治療成績

術後補助療法としてFAIT

肝機能良好でVp 3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のちに、術後補助療法としてFAITを3クール以上施行した症例が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9例(12~53カ月)、再発生存2例(22, 36カ月)、癌死2例(18カ月: 肺転移, 60カ月: 残肝再発)、他病死2例(22, 68カ月)であり、1年生存率は

減量肝切除と術後 FAIT

100%であった。これら 15 例の予後は、当科において肝切除のみ施行した Vp 3 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<sup>8)</sup>。

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、不変/進行(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、本療法の問題点は、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。

## V. FAIT の作用機序に関する基礎的検討

IFN- $\alpha$  と 5-FU の相加・相乗効果

FAIT による抗腫瘍効果は、IFN- $\alpha$ 、5-FU それぞれ単独による効果と相互作用による相加・相乗効果がある。しかし、臨床報告における肝細胞癌に対する IFN- $\alpha$  単独もしくは 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- $\alpha$  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<sup>17)</sup>。

5-FU の代謝調節

その相加・相乗効果について、IFN- $\alpha$  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<sup>18),19)</sup>。さらに、両薬剤併用による作用機序(図 3)として、IFN- $\alpha$  による 5-FU の DNA 傷害の増強以外にも、①増殖抑制効果の増強、②宿主免疫の賦活作用、③血管新生抑制効果が関与していることがわれわれの検討で明らかになっている。

細胞周期遅延や apoptosis の誘導による増殖抑制

①については、両薬剤併用による細胞周期遅延や apoptosis の誘導による増殖抑制効果について検討を行い、ヒト肝細胞癌株を用いた併用治療により、G 0/G 1 期での細胞集積による細胞増殖遅延と細胞周期関連蛋白である p 27 Kip 1 の発現増強を伴うことを見出した<sup>20)</sup>。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- $\alpha/\beta$  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、STAT(signal transducer and acti-



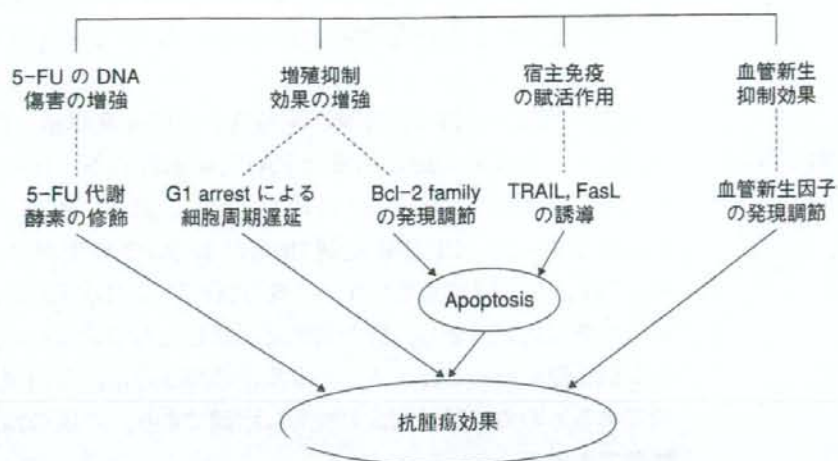


図3 IFN- $\alpha$ /5-FU 併用化学療法の作用機序

vator of transcription) のリン酸化による活性化, apoptosis の頻度および apoptosis 関連蛋白である Bcl-2 family の発現調節に相関することを確認した<sup>21),22)</sup>.

IFN- $\alpha$  による  
宿主免疫作用

また、②の IFN- $\alpha$  による宿主免疫作用として、IFN- $\alpha$  投与により高度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- $\alpha$  添加によって TRAIL mRNA の発現を確認した。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- $\alpha$  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<sup>23)</sup>から、その一部は TRAIL を介していると考えられる。

血管新生抑制効果

血管新生抑制効果については、ヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いた実験で、IFN- $\alpha$ /5-FU 併用投与により、単剤治療群と比較して腫瘍体積は有意に縮小効果を示し、CD 34 によるマウス血管内皮細胞の免疫組織染色にて腫瘍内血管数の減少を確認した。このことより、FAIT の作用機序の一つとして血管新生抑制効果が関与しているものと考えられる。

## おわりに

IFN- $\alpha$ /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。そして高度進行肝細胞癌に対す

る集学的治療の一選択肢として、FAITを肝切除もしくは肝移植と組み合わせることによって、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今後の問題点であり、これらの克服のためには、治療前に有効例、無効例を判別する分子生物学的手法を確立することや作用機序の解明により、本療法の効果増強を可能とする分子の同定などが必要である。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会編：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998~1999)，日本肝癌研究会，京都，2000
- 2) Poon, R. T., Fan, S. T., Tsang, F. H., et al. : Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma : a critical review from surgeon's perspective. *Ann. Surg.* 235 ; 466-486, 2002
- 3) Ikai, I., Yamaoka, Y., Yamamoto, Y., et al. : Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis. *Ann. Surg.* 227 ; 433-439, 1998
- 4) Bruix, J. and Llovet, J. M. : Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 ; 519-524, 2002
- 5) 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
- 6) Sakon, M., Nagano, H., Dono, K., et al. : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94 ; 435-442, 2002
- 7) Ota, H., Nagano, H., Sakon, M., et al. : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil ; role of type 1 interferon receptor expression. *Br. J. Cancer* 93 ; 557-564, 2005
- 8) Nagano, H., Sakon, M., Eguchi, H., et al. : Hepatic resection followed by IFN- $\alpha$  and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* (in press)
- 9) Wadler, S., Schwarts, E. L., Goldman, M., et al. : Fluorouracil and recombinant alfa-2 a-interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 7 ; 1769-1775, 1989
- 10) Patt, Y. Z., Hassan, M. M., Lozano, R. D., et al. : Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2 b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 21 ; 421-427, 2003
- 11) Ensminger, W. D. : Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy : pharmacologic principles. *Semin. Oncol.* 29 ; 119-125, 2002
- 12) Kuan, H. Y., Smith, D. E., Ensminger, W. D., et al. : Regional pharmacokinetics of 5-bromo-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil in dogs : hepatic arterial versus portal venous infusions. *Cancer Res.* 56 ; 4724-4727, 1996
- 13) Urabe, T., Kaneko, S., Matsushita, E., et al. : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2 b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55 ; 39-47, 1998
- 14) 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
- 15) Chung, Y. H., Song, I. H., Song, B. C., 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
- 16) 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
- 17) Damdinsuren, B., Nagano, H., Sakon, M., et al. : Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann. Surg. Oncol.* 10 ; 1184-1190, 2003
- 18) Elias, L. and Sandoval, J. M. : Interferon effects upon fluorouracil metabolism by HL-60 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163 ; 867-874, 1989
- 19) Schwartz, E. L., Hoffman, M., O'Connor, C. J., et al. : Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-alpha in human colon carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 182 ; 1232-1239, 1992
- 20) Eguchi, H., Nagano, H., Yamamoto, H., et al. : Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27 Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.* 6 ; 2881-2890, 2000
- 21) Kondo, M., Nagano, H., Sakon, M., et al. : Expression of interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.* 17 ; 83-88, 2000
- 22) Kondo, M., Nagano, H., Wada, H., et al. : Combination of IFN-alpha and 5-fluorouracil induces apoptosis through IFN-alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin. Cancer Res.* 11 ; 1277-1286, 2005
- 23) Yamamoto, T., Nagano, H., Sakon, M., et al. : Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon-alpha/5-fluorouracil against hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 10 ; 7884-7895, 2004

## 特集／がん薬物療法の最前線

## 各種がんに対する薬物療法

## 肝がんに対する化学療法

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\*\*

## はじめに

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対する経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy; PEIT), microwave coagulation therapy (MCT), radiofrequency ablation (RFA) などの局所療法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<sup>1)</sup>。しかし、これら早期肝癌に対して根治治療を施行しえたとしても、再発率は依然として高値であり、再発肝癌に対して局所療法や肝動脈塞栓術 (Trans arterial chemo embolization; TAE/TACE) を反復施行する中で、門脈内腫瘍栓や多発肝内転移の出現により制御不能となる症例が多く存在する。また、初発時に門脈内腫瘍栓や肝内転移を伴い、既存治療の適応外となる症例も少なくなく、これらの予後は、極めて不良であり、その生命予後は1年に満たない<sup>2)</sup>。従来、このような肝外転移を有する例、門脈内腫瘍栓を伴う多発肝転移例などの進行例に対して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<sup>3)</sup>。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<sup>4)5)</sup>。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今後の肝細胞癌治療における新展開を示す可能性の高い interferon (IFN) 併用化学療法について概

説する。

## I. 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 pro-drug 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、その効果が期待できる。実際に、UFT 内服によって肺転移病巣に対する抗腫瘍効果が得られたとの報告や、対象症例は少ないものの、無作為第二相試験により、その奏効率は18%と低いが、UFT 投与群で生存期間の延長が有意に良好であるとの報告もある<sup>6)</sup>。また、肝細胞癌では estrogen receptor が発現していることより、欧米を中心にタモキシフェンの効果が検討されてきたが、メタアナリシスではその有効性は確認されていない<sup>7)</sup>。

## 2. 静脈投与抗癌剤

現在までに、肝細胞癌に対する単剤もしくは多剤併用による全身化学療法の治療成績を表1a, b<sup>8)</sup>に示す。各種消化器癌と同様に、アドリマイシン、5-FU, CDDP, MMCなどの薬剤が使用されているが、単剤での十分な効果は期待できないことが、多くの報告で証明されている<sup>9)</sup>。アドリマイシンは、もっとも肝細胞癌に感受性の

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学  
 \*講師 \*\*教授



表 1a 全身化学療法：単剤での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
Damrongak et al. (1973)	Vinblastine	25	8
Johnson et al. (1978)	ADR	44	32
Chlebowski et al. (1984)	ADR	52	11
Melia et al. (1983)	VP-16	24	13
Hochster et al. (1985)	4'-Epidoxorubicin	18	17
Dunk et al. (1985)	MIT	22	27
Falkson et al. (1987)	CDDP	35	17
Lin et al. (1993)	Ifosfamide	17	0
Wall et al. (1997)	Topotecan	36	14
Boige et al. (2004)	Irinotecan	25	0
Chao et al. (1998)	Paclitaxel	20	0
Lozano et al. (2000)	Capecitabine	37	13
Yang et al. (2000)	Gemcitabin	28	18
Fuchs et al. (2002)	Gemcitabin	30	0

5-FU ; 5-fluorouracil, CDDP ; cisplatin, ADR ; doxorubicin, Epi-ADR ; epirubicin, MMC ; mitomycin C, VP-16 ; etoposide, MIT ; mithoxantrone, LV ; leucovorin

表 1b 全身化学療法：多剤併用での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
Al-Idrissi et al. (1982)	ADR, 5-FU, MMC	40	13
Falkson et al. (1984)	ADR, 5-FU, Methyl-CCNU	38	21
Ravry et al. (1984)	ADR, bleomycin	60	16
Porta et al. (1983)	5-FU, LV	25	28
Bobbio-Pallavicini et al. (1997)	4'-Epidoxorubicin, VP-16	36	39
Okada et al. (1997)	5-FU, CDDP, MIT	27	33
Yang et al. (2000)	Gemcitabine, ADR	28	12
Kim et al. (2004)	Gemcitabine, Docetaxel	21	10
Taieb et al. (2004)	Gemcitabine, Oxaliplatin	26	15
Alexandre et al. (2002)	Topotecan, Oxaliplatin	13	8

高い薬剤ではあるが、近年の第二相試験における単剤での全身投与による奏効率はいずれも20%以下であり、無作為第三相比較試験では、その奏効率および生存率の改善は認められなかった<sup>10)</sup>。5-FUも同様に肝細胞癌に対して古くより使用されてきた抗癌剤の一つであるが、単剤での奏効率は10%程度にとどまり、biochemical modulationとしてleucovorinとの併用も試みられているが、明らかな抗腫瘍効果の増強は認められていない。また、比較的新しい抗癌剤であるイリノテカン、トポテカン、バクリタキセルなどについても臨床試験が実施されているが、有望な結果とはいえない。一方、gemcitabineは当初、単剤での奏効率

が18%と良好な結果が報告されたが、その後の追試ではその効果は確認されておらず、ドキソルビンやオキサリプラチンとの併用が試みられている。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<sup>11)</sup>。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

表 2a 肝動注化学療法：単剤での治療効果

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
Olweny 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

表 2b 肝動注化学療法：多剤併用での治療効果

報告者	使用薬剤	症例数	奏効率 (%)
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

るといえる。

### 3. 肝動注化学療法

肝細胞癌は、その進行に伴い肝動脈優位な血流支配になることより、動注化学療法の最適腫瘍であると位置づけられる。このため肝細胞癌に対する肝動注化学療法は、薬剤到達濃度を高濃度で保ちつつ、全身の副作用軽減する点において有用な治療法であると考えられる<sup>12)</sup>。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、その治療法を適応した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 2a, b<sup>8)</sup>に示した。使用薬剤としては、5-FU, CDDP, Adriamycin, mitomycin C 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, mitomycin C, 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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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治療開始とともに肝機能低下が進行し、肝萎縮、黄疸、腹水貯留傾向をみる症例もあるため<sup>14)</sup>に、その適応については、十分に検討する必要があると考えられる。

## 2) 肝動注化学療法における薬剤到達濃度の調節による効果増強の工夫

肝動注化学療法の効果増強のために、抗癌剤の腫瘍到達性と停滞性の向上を目的として様々な工夫がなされている。その一つは血流動態の修飾であり、バルーン付きカテーテルを用い、腫瘍栄養血管の中核にてバルーンを膨らませることにより、一時的に腫瘍血流を途絶させ、注入した抗癌剤を高濃度のまま腫瘍部に長く停滞・作用させることを目的とした balloon occluded arterial infusion (BOAI)<sup>15)</sup>や、肝動注化学療法施行の際に静脈間バイパスを用いて、活性炭吸着フィルターを通して薬剤を除去することにより、副作用の軽減と dose escalation を可能とした経皮的肝灌流法がある<sup>16)</sup>。また、血流量の自動調節能欠如や血管透過性の亢進といった腫瘍血管の特性を利用した化学療法も考案されている。血流量の自動調節能を利用したものとして、肝動注時に Angiotensin II などの併用により腫瘍血流を相対的に増加させる方法が報告<sup>17)</sup>されている。また、薬剤の停滞性の向上として、drug delivery system (DDS) としての薬物担体の開発がある。これは、正常血管では透過しにくい高分子や薬物も腫瘍血管ではより容易に血管外に漏出し、また腫瘍組織においては、回収経路が未発達なため、いったん漏出した高分子は長くとどまるといったことを利用したものである。担体の大きさによっては、血流遅延や一過性の塞栓状態が生じ、担体に混和された抗癌剤が徐々に放出されることによって、腫瘍組織内の抗癌剤がより高濃度かつ長時間停滞する効果がある。代表的な薬物担体としては、マイクロカプセル、リポドール、microspheres (DSM)、アルブミン小球体、リポソームなどがある<sup>18)</sup>。

## II. 分子標的治療薬を中心とした新規薬剤

近年の分子生物学の進歩はめざましく、癌の増殖・進展・転移に関する様々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。その中で、血管新生抑制剤は、肝細胞癌の特徴の一つである富血管性との関連よりも注目されている。肝細胞癌に対して臨床試験の行われている血管新生抑制剤として、thalidomide、ソマトスタチンの analogue である octreotide、VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体である bevacizumab などがある。それ以外にも COX-2 阻害剤である celecoxib や rofecoxib など、多くの薬剤が開発および効果の検討が行われている<sup>19)</sup>。

## III. IFN 併用化学療法

Lai ら<sup>20)</sup>は、肝細胞癌に対する IFN- $\alpha$  単剤投与により 31% (11/35例) の奏効率を得たと報告しているが、その後の諸家による追試では高い有効性は確認できず、その IFN 単独療法による抗腫瘍効果は乏しいと考えられる。しかし、大腸癌患者に対して IFN- $\alpha$  と 5-FU の併用投与により、奏効率 76% (13/17例) と高い抗腫瘍効果を認めたとの報告<sup>21)</sup>がされて以降、肝細胞癌に対しても IFN 単剤ではなく、種々の抗癌剤との併用が試みられてきた。IFN- $\alpha$  と肝細胞癌に比較的感受性のあるとされるアントラサイクリン系の薬剤の全身投与を併用した報告では、予後改善効果、奏効率ともに満足いくものではなかった。しかし、IFN- $\alpha$  に 5-FU や CDDP などの薬剤を併用することにより、症例数は少ないながら、その効果を確認したとの報告もある<sup>22)</sup>。

また、肝動注化学療法と IFN- $\alpha$  の併用では、奏効率 30~60% と全身化学療法と IFN- $\alpha$  の併用よりも、比較的良好な治療成績が報告されている。Kaneko らの報告<sup>23)</sup>では、門脈内腫瘍栓を伴った肝細胞癌 29例に対して、5-FU、CDDP、methotrexate の 3 剤による肝動注投与と IFN- $\alpha$  と leucovorin の全身投与を併用し、奏効率 45% と良好な結果を示している。CDDP の肝動注療法と IFN- $\alpha$  の併用では、33% の奏効率が報告されている<sup>24)</sup>。これらの知見をふまえて、われわれは、1997年より既存の治療法では十分な治療効果の期待できない門脈内腫瘍栓を伴った高度進行肝細胞癌症例に対して、IFN- $\alpha$  と 5-FU 持続肝動注化学療法を併用してきわめて良好な結果<sup>25)-27)</sup>を得ている。また、その治療は外来通院で反復継続が可能であり、骨髄抑制、発熱、うつ状態などの副作用は認められるものの、治療を中断しなければならないような重篤な副作用を伴う症例は極



表 3 肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の効果 (文献25)を改変)

報告者	使用薬剤	奏効例 症例数	奏効率 (%)
Nair ら	IFN- $\alpha$ (3MU, daily)	0/2	0
Sachs ら	IFN- $\alpha$ (12 and 50MU, 3 times/week)	0/30	0
Creagan ら	IFN- $\alpha$ (50MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/7	17
GTSG	IFN- $\alpha$ (5~15MU, 3 times/week)	2/30	7
Kardinal ら	IFN- $\alpha$ (12MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/30	3
Feun ら	IFN- $\alpha$ (20MU, per week), doxorubicin (i.v.)	2/21	10
Lai ら	IFN- $\alpha$ (5MU, 3 times/week)	11/35	31
Llovet ら	IFN- $\alpha$ (3MU, 3 times/week)	2/30	7
Chung ら	IFN- $\alpha$ (3MU, 3 times/week), CDDP (i.a.)	6/18	33
Kaneko ら	IFN- $\alpha$ (3MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.), CDDP (i.a.) MTX (i.a.), leucovolin (i.v.)	13/29	45
Leung ら	IFN- $\alpha$ (5MU), CDDP (i.v.), doxorubicin (i.v.), 5-FU (i.v.)	25/149	17
Ota ら	IFN- $\alpha$ (5MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.)	24/55	44
Falkson ら	IFN- $\beta$	0/31	0
Colleoni ら	IFN- $\beta$ (3 and 6MU, daily), mitoxantrone (i.v.)	9/38	24

表 4 IFN 併用動注化学療法の適応基準

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓 肝外転移	Vp3 以上 無し
年齢		70歳未満
肝機能	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/ml 以上
腎機能	血清 Cr	<1.5mg/dl
PS		0, 1

めて稀である。肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の治療成績を表 3 に示す。

### 1. 対象と適応条件

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、全肝多発症例や耐術が不可能と考えられる症例では、Seldinger 法にて肝動注カテーテルを挿入し、肝切除が可能例では、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。本療法の適応は、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、AST, ALT がともに 100 IU/l 未満、血小板 80,000/mm<sup>3</sup> 以上、血清クレアチニン値が 1.5mg/dl 以下で、外来通院が可能な Performance Status が 0, 1 としている (表 4)。治療スケジュール (図 1) は、皮下埋め

込み式動注リザーバーより 5-FU を 300mg/m<sup>2</sup>/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- $\alpha$  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。

### 2. 治療成績

Vp3 以上の高度進行肝細胞癌症例を病変の局在と肝切除の有無に応じて、門脈内腫瘍栓に全肝多発病変を伴う切除不能症例 (1 群) と片葉の主腫瘍を伴う腫瘍遺残のない肝切除症例 (2 群) における治療成績について報告する。1 群については、55 例に IFN- $\alpha$  併用 5-FU 動注化学療法 (FAIT) を施行し、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 ヶ月であり、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 ヶ月以内に死亡することと比較すると、極めて有効な治療法であると考えられる<sup>26)</sup>。2 群については、術後補助療法として本療法を 15 例に施行した。これら 15 例の成績は、1 年生存率は 100% であり、11 例が無再発生存中 (12~53 ヶ月) である<sup>27)</sup>。

### お わ り に

肝細胞癌に対する化学療法の現況は、確立したレジメは存在せず、いずれも臨床試験の段階を超えていない。しかし、既存の治療法では制御不可能な高度進行例に対して、IFN 併用化学療法



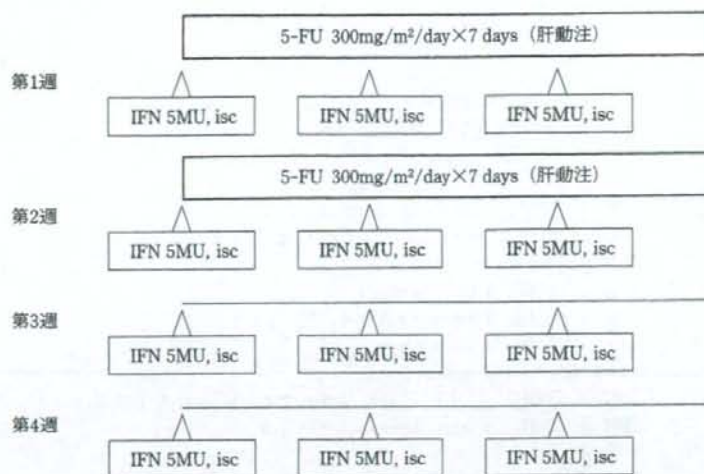


図 1 IFN 併用動注化学療法のプロトコール

や多剤併用肝動注化学療法により、かなりの奏効率が認められているのも事実である。したがって、化学療法がこれからの肝細胞癌の治療体系において、重要な役割を担う可能性は十分にある。分子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と思われる。

#### Reference

- Poon, R. T., Fan, S. T., Tsang, F. H. et al.: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg*, 235: 466-486, 2002.
- Bruix, J., Llovet, J. M.: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35: 519-524, 2002.
- Nowak, A. K., Chow, P. K. H., Findlay, M.: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer*, 40: 1474-1484, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- Llovet, J. M., Burroughs, A., Bruix, J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 362: 1907-1917, 2003.
- 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*, 2004.
- Nowak, A. K., Chow, P. K. H., Findlay, M.: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer*, 40: 1474-1484, 2004.
- Lai, C. L., Wu, P. C., Chan, G. C. et al.: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*, 62: 479-483, 1988.
- 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.
- 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.
- Yamashita, T.: Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? *J Gastroenterol*, 39: 404-406, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Carr, B. I.: Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology*, 127: S218-224, 2004.
- Lai, C. L., Lau, J. Y., Wu, P. C. et al.: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 17: 389-394, 1993.
- Wadler, S., Schwartz, E. L., Goldman, M. et al.: Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 7: 1769-1775, 1989.
- Patt, Y. Z., Hassan, M. M., Lozano, R. D. 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.

- 23) 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.
- 24) Chung, Y. H., Song, I. H., Song, B. C. 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.
- 25) Sakon, M., Nagano, H., Dono, K. et al.: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*, 94: 435-442, 2002.
- 26) Ota, H., Nagano, H., Sakon, M. et al.: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type I interferon receptor expression. *Br J Cancer*, 93: 557-564, 2005.
- 27) Nagano, H., Sakon, M., Eguchi, H. et al.: Hepatic resection followed by IFN- $\alpha$  and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* (in press).



## S-1の基礎と臨床 将来展望

### 肝細胞癌に対する S-1

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\*

(*Jpn J Cancer Chemother* 33(Suppl 1): 230-235, June, 2006)

**S-1 Treatment Against Advanced HCC:** Masato Nakamura, Hiroaki Nagano, Shigeru Marubashi, Atsushi Miyamoto, Yutaka Takeda, Koji Umeshita, Keizo Dono and Morito Monden (*Dept. of Surgery, Osaka University, Graduate School of Medicine*)

#### Summary

We have reported a remarkably high anti-tumor efficacy using intra arterial 5-FU infusion chemotherapy combined with subcutaneous interferon- $\alpha$  injection to treat advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein thrombus.

However, we have been confirming distant metastases along with a prognosis extension as hepatic lesions could possibly be controlled to a certain extent.

Even though there has been no effective chemotherapy against hepatocellular carcinoma with distant metastases, we performed S-1 and interferon- $\alpha$  combination chemotherapy for the cases where good results were exhibited from interferon- $\alpha$  combined with arterial 5-FU infusion.

As a result, we confirmed CR in the anti-tumor effect against distant metastases with no severe adverse effects. It was suggested that a combination therapy of S-1 and interferon- $\alpha$  may be one of the most effective treatment modalities against advanced HCC with distant metastases. **Key words:** HCC, Chemotherapy, S-1, IFN- $\alpha$ , **Corresponding author:** Hiroaki Nagano, Department of Surgery, Osaka University, Graduate School of Medicine, E-2, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

**要旨** 当科では、門脈内腫瘍栓を有する高度進行肝細胞癌に対する IFN- $\alpha$  併用化学療法の高い抗腫瘍効果について報告してきた。しかし、肝内病巣の制御がある程度可能となり、予後が延長するにつれて、遠隔転移が認められるようになった。肝細胞癌の遠隔転移に対する有効な治療は現時点では存在しないが、われわれは IFN- $\alpha$  併用動注化学療法が効果を示した症例に対して、S-1/IFN- $\alpha$  の併用療法を行った。その結果、遠隔転移に対して CR を含む抗腫瘍効果が得られた症例が存在するとともに、重篤な有害事象を認めなかった。S-1/IFN- $\alpha$  併用療法は、遠隔転移を伴う高度進行肝細胞癌に対して、有効な治療となり得る可能性がある。

#### はじめに

肝細胞癌は近年増加傾向にあるが、その予後は不良である。特に肝細胞癌は初発病巣のコントロールが可能であっても、高率に残肝再発を来し、最終的に腫瘍が門脈一次分枝や門脈本幹内に進展し腫瘍栓を形成する (Vp 3, 4) と、その多くは数か月で死に至る。近年, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) の皮下投与と 5-FU の肝動脈内投与を

併用する IFN- $\alpha$  併用動注化学療法などにより、劇的に予後の改善を認める症例も認められるようになった<sup>1-4)</sup>。しかし、肝内病巣がコントロールできても肝外再発が死亡原因として問題となっており、肝細胞癌に対する有効な全身化学療法の確立が重要な課題となってきた<sup>5)</sup>。本稿では DPD inhibitor を配合した経口抗癌剤 S-1 の肝細胞癌治療における可能性について、IFN- $\alpha$  との併用効果と併せて概説する。

## I. 肝細胞癌とは

第16回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>6)</sup>によると、肝細胞癌の71.8%の症例でC型肝炎ウイルス(HCV)が陽性であり、15.5%の症例でB型肝炎抗原(HBsAg)が陽性であった<sup>6)</sup>。また23.5%の症例でアルコールの多飲歴を認め、これらの慢性肝障害の併存が肝細胞癌の特徴の一つである。

もう一つの特徴として、肝細胞癌ではたとえ根治的治療が行われたとしても、その残肝再発率は高く31.7%に上る<sup>6)</sup>。再発に対して切除を行える症例は少なく、多くの症例ではRFAやTAEなどの局所療法が行われる。しかし、RFAやTAEを反復施行するうちに、無効病巣や門脈内への腫瘍進展、遠隔転移病巣の出現、肝機能低下に陥り、継続治療が不可能になることが多い。特に腫瘍が門脈一次分枝や門脈主幹内に進展し腫瘍栓を形成する(Vp3, 4)症例や他臓器に遠隔転移を認める症例は、非常に予後不良であり、その多くは数か月で死に至る<sup>7)</sup>。今後の肝細胞癌治療成績向上のためには、これら高度進行肝細胞癌に対する新たな治療が必要とされている。

## II. 肝細胞癌の化学療法について

肝細胞癌においては背景にある肝障害により、病状進行時には化学療法を施行し得る肝予備能が保たれていないことが多く、肝細胞癌治療の選択肢として、全身化学療法が選択される機会は非常に少ない。

また、その治療効果についてみると、5-FUによる治療は1980年代から報告されているが、スケジュールや投与量を調節してもその奏効率は10%内外、生存期間中央値は3~5か月であり、有効といえるものではない<sup>8,9)</sup>。その他にdoxorubicin, CDDP, etoposide, また近年ではgemcitabine, oxaliplatin, capecitabineなどの他臓器癌においては比較的有效とされる新薬の結果も報告されているが、それらの奏効率も20%を超えるものではなかった<sup>10-13)</sup>。また、奏効率を上げ、有害事象を下げる目的で複数の抗癌剤を使用する併用療法についても単剤の結果を越えるものはなかった<sup>14)</sup>。

## III. 肝細胞癌に対する動注化学療法について

肝細胞癌はその血流支配のほとんどすべてが肝動脈優位であることが知られており、肝動注化学療法はこのことを利用し、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な治療法である。このことからRFAやTAEなどの局所療法の適応とならない進行症例について、本治療が応用されることが多い。また、仮に肝外転移を有する症例でも予後規定因子が明

らかに肝内病巣である場合も、動注化学療法の適応となる症例もある<sup>15)</sup>。

肝動注化学療法の成績としては、単剤では全身化学療法と同様に5-FU, doxorubicin, CDDPなどが報告されており、その奏効率は12~60%と全身化学療法より良好な傾向にある<sup>16)</sup>。多剤併用肝動注化学療法としては、5-FUとCDDPの併用において良好な成績が示され、それぞれ門脈内腫瘍栓を伴う症例に対する成績を示したAndoらとLaiらによると、奏効率は48%と33%、奏効例での生存期間中央値は31.6か月と15.0か月であった<sup>17,18)</sup>。また、5-FU, CDDPとLeucovorinを併用したYamasakiらの報告では奏効率56%とLeucovorinの上乗せ効果も示されている<sup>19)</sup>。他方、生理活性物質であるIFN- $\alpha$ を動注化学療法と併用する試みも行われ、こちらも良好な成績が報告されている。Urabeらは門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例に対して、5-FU, CDDP, methotrexateの3剤の肝動注、Leucovorinの全身投与にIFN- $\alpha$ の皮下投与を併用し、46.7%の奏効率と有効例での予後延長効果という結果を報告した<sup>20)</sup>。当科でもこの治療をmodifyし、IFN- $\alpha$ の投与と5-FUの動注のみを併用する治療を行った(IFN- $\alpha$ 併用動注化学療法)(Fig. 1)。その結果、奏効率は63%と遜色ない結果が得られ、また術後補助療法としても有効であることが確認された<sup>1-3)</sup>。

これらの治療法に共通するのが5-FUの肝動注であり、IFN- $\alpha$ やCDDPなどの薬剤との相互作用により高い抗腫瘍効果を得るためのkey drugとなっていると考えられる。

## IV. 肝細胞癌に対するS-1の可能性について

上記のように5-FUを軸とした多剤併用肝動注療法は今後、肝内にとどまる高度進行肝細胞癌に対して、かなり有効な治療となり得る可能性がある。しかし遠隔転移巣に対しては、肝動注療法は明らかに無効である。仮に全身投与で動注化学療法と同等の5-FUを投与すれば、口内炎や嘔気・嘔吐などの消化器症状、血液学的毒性などの有害事象の増加につながるため選択できない。特に肝細胞癌症例においては先述したように背景肝の肝機能障害を有するため、安全性の確保は重要である。つまり、肝細胞癌の遠隔転移症例に対しては、全身での5-FU濃度を高く維持しながら、有害事象を低く抑えるという相反する性質を両立させた化学療法を選択する必要がある。

そこでわれわれは、DPD inhibitorを配合した経口抗癌剤であるS-1に着目した。S-1は5-FUのprodrugであるtegafurに強力なDPD阻害剤である5-chloro-



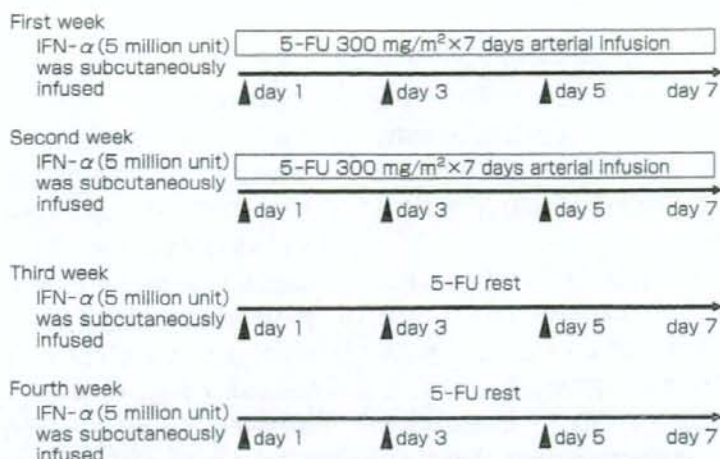


Fig. 1 IFN- $\alpha$ /5-FU combination arterial infusion chemotherapy protocol  
1 treatment cycle=arterial infusion of 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup> for 2 weeks and 2 weeks rest+IFN- $\alpha$  5 million unit $\times$ 3/week for 4 weeks.

2,4-dihydroxypyridine (CDHP) と、消化管において 5-FU のリン酸化を阻害する potassium oxonate (Oxo) を結合させた経口抗腫瘍剤である。CDHP によって 5-FU の代謝を妨げ、高い抗腫瘍効果を維持するとともに、Oxo によって消化管毒性を低く保つことを特徴としている<sup>21)</sup>。

以前われわれは肝細胞癌の多発肺転移、脊椎転移と肝内再発に対して TAE と放射線治療を施行後、経口抗腫瘍剤である UFT と IFN- $\alpha$  の併用療法を施行し、すべての転移巣が消失し 7 年以上の長期予後を得た症例を経験した<sup>22)</sup>。UFT は S-1 と同じく 5-FU の prodrug である tegafur に 5-FU 代謝酵素である DPD を阻害する uracil を配合した薬剤である。S-1 に配合される CDHP は uracil の約 200 倍の活性があることが *in vitro* において示されており、さらなる抗腫瘍効果が期待される<sup>23)</sup>。実際、S-1 は 1999 年に胃癌に対する有効性と安全性が確認され治療薬として承認された後に、頭頸部癌や進行再発乳癌、大腸癌に対しても高い奏効率が示され、さらには難治性癌である小細胞肺癌や進行再発肺癌に対しても有効という報告もあり<sup>24-27)</sup>、肝細胞癌に対する効果も大きく期待される。

#### V. 肝細胞癌に対する S-1/IFN- $\alpha$ 併用療法

肝細胞癌に対して S-1 を使用する場合、単剤で使用するか、他薬剤と併用するかの点が問題となる。われわれは、① 5-FU の動注において単剤より多剤併用療法のほうが抗腫瘍効果が高い傾向にあったこと、② UFT/IFN- $\alpha$  併用療法で良好な結果を得た経験があること、③ IFN- $\alpha$  による有害事象の増加は熱発以外重篤なもの

がないと考えられることなどより S-1 と IFN- $\alpha$  の併用療法を選択し、pilot study として遠隔転移を伴う高度進行肝細胞癌の症例に施行した。

#### 1. 方法

S-1 は薬剤添付文書に従い、体重に合わせた 80~120 mg/day の 4 週間の内服投与とし、IFN- $\alpha$  は 500 $\times$ 10<sup>4</sup> 単位を毎週 3 回皮下注射した。これらの治療は基本的に外来投与とした (Fig. 2)。

#### 2. 対象症例

対象症例は TAE、放射線治療、UFT 内服、IFN- $\alpha$  併用動注化学療法など様々な前治療が施行されたにもかかわらず腫瘍進展を認めた進行肝細胞癌で、全例遠隔転移を伴っていた。75 歳以下で performance status が 0, 1 であること、肝機能の指標として総ビリルビン値が正常範囲内、AST, ALT がともに 100 IU/l 未満、血小板 80,000/mm<sup>3</sup> 以上であること、腎機能の指標として血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以下であることを条件とした。

#### 3. 結果

##### 1) 安全性

grade 1 の熱発や倦怠感を認め、これらは IFN- $\alpha$  による有害事象と考えられた。他に白血球減少、貧血、血小板減少などの血液学的毒性も認めたが、grade 3 以上の重篤な有害事象はなく、また治療薬剤を減量、中止した症例はなかった。

##### 2) 抗腫瘍効果

遠隔転移における CR を含む高い抗腫瘍効果が複数の症例に認められたとともに、奏効例では 2 年以上の長期予後を経験した。そのうち 1 例を提示する (文献<sup>28)</sup> 改題)。

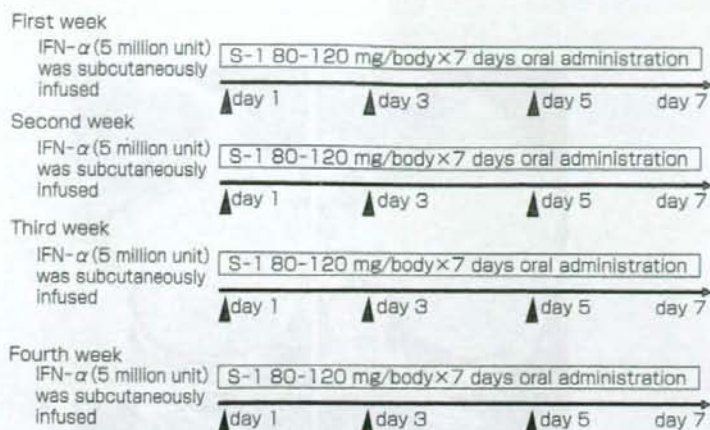


Fig. 2 S-1/IFN- $\alpha$  combination chemotherapy protocol

S-1 (80-120 mg/day based on body weight) is orally administered in accordance with the attached document. IFN- $\alpha$  (5 million unit) is subcutaneously injected 3 times per week. One treatment cool is based on 4 weeks.

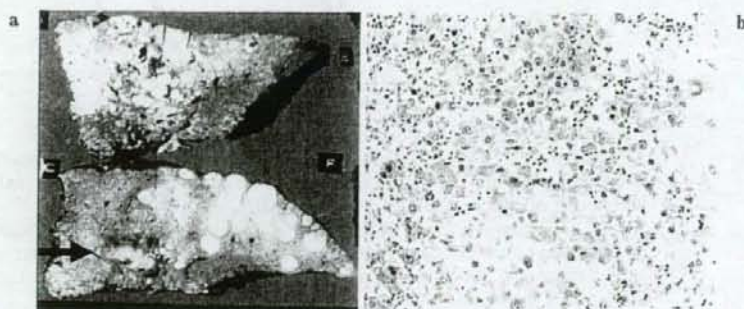


Fig. 3 Excision specimen

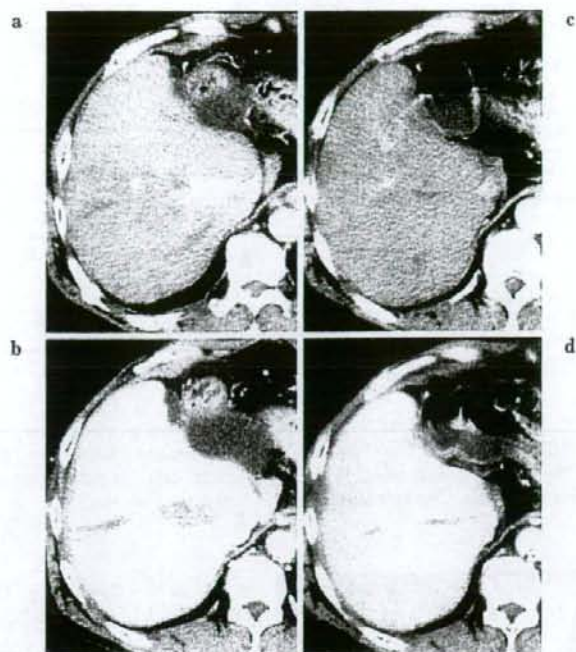
- a: Gross view. Confirmed invasive tumors on the left lobe and multiple daughter nodules were found around them. The left portal vein region was filled with the tumor embolus (indicated by the arrow).
- b: The tumor was a solid type and confirmed nidal micromegalopsias. In a pathologic diagnosis, it appears to be hepatocellular carcinoma classified as the Edmondson type III.

#### VI. S-1/IFN- $\alpha$ 併用療法 (症例提示)

症例は56歳、男性。HCV(+)。門脈本幹に至る門脈内腫瘍栓と多発肝内転移を伴う肝細胞癌(HCC, Vp3, IM3)に対して拡大肝左葉切除術、肝部分切除術と門脈内腫瘍栓摘出術を施行した(Fig. 3)。術後2週間目より補助療法としてIFN- $\alpha$ 併用動注化学療法を開始した。しかし、術後5か月の腹部CTにて右肝静脈内に腫瘍栓を認め(Fig. 4 a, b)、また8か月後の胸部CTにて肺転移を認めた(Fig. 5 a)。その後もIFN- $\alpha$ 併用動注化学療法を継続したが肝静脈内腫瘍栓は下大静脈内まで進展し、肺転移は両肺に広がり、大きさ、個数ともに増大した。病変が両肺と肝静脈～下大静脈内と大循環系に存在

するため、動注化学療法、外科治療などの局所療法の適応外と判断し、患者に十分な説明をした上でS-1とIFN- $\alpha$ の併用療法を開始した(Fig. 2)。2クール終了後の評価では、右肝静脈内の腫瘍は著明に縮小し、造影効果は失われ、放射線科的に血栓と診断された(Fig. 4 c, d)。両肺の転移は大きさ、個数ともに縮小した(Fig. 5 b)。その後、6クールまでS-1/IFN- $\alpha$ 併用療法を施行したが、治療開始から2年2か月を経過する現在までに、明らかな腫瘍の再発を認めず、患者は外来通院中である。また、S-1/IFN- $\alpha$ 併用療法はすべて外来で施行され、投与中に明らかな有害事象を認めなかった。





**Fig. 4** The imaging view of the tumor embolus in hepatic veins  
 a, b: Before the S-1/IFN- $\alpha$  combination therapy. Abdominal CT confirmed the tumor embolus (2×4 cm in size) with an early stage of blushes (a) and washout images (b) in the right hepatic veins.  
 c, d: After 2 treatment cycles of the S-1/IFN- $\alpha$  combination therapy. The size of tumor embolus had decreased significantly in the hepatic veins and it was diagnosed to be thromboangiitis because of a loss of efficacy in the contrasting image. No obvious tumor recurrence was confirmed.



**Fig. 5** The imaging view of metastases in the lung  
 a: Before S-1/IFN- $\alpha$  combination therapy. Confirmed multiple nodule shadows on the left lower lung.  
 b: After the second treatment cycles of the S-1/IFN- $\alpha$  combination therapy. Metastases in both lungs were decreased in view of their sizes and numbers.

#### おわりに

以上、肝細胞癌における化学療法の位置付けと、そのなかでのS-1の可能性について概説した。当科における遠隔転移を伴う肝細胞癌症例に対するS-1/IFN- $\alpha$ 併用療法のpilot studyにおいては、高い抗腫瘍効果と低い有害事象という非常に良好な結果が示された。IFN- $\alpha$ 併用

動注化学療法は外来ベースの治療であったが、S-1/IFN- $\alpha$ 併用療法では、経口剤であるS-1を使用することにより肝動脈内にカテーテルを挿入する必要はなく、外来投与がしやすくなることや、全身のどの臓器でも高い抗腫瘍効果が得られることなどの利点が考えられ、S-1は遠隔転移を伴う進行、再発肝細胞癌症例に対する新たな治療戦略のkey drugとして大いに期待され

る。しかし、肝細胞癌の多くを占める肝硬変合併症例でのS-1の安全性はまだ確立しておらず、今後、phase I, II studyの施行により至適用量を設定し、毒性、効果を確認していくことが必要となる。

### 文 献

- 1) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- $\alpha$  therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* **94**: 435-442, 2002.
- 2) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combination of subcutaneous interferon- $\alpha$  and intra-arterial 5-fluorouracil. Role of expression of type 1 interferon receptor. *Br J Cancer* **93**: 557-564, 2005.
- 3) Nagano H, Sakon M, Eguchi H, et al: Hepatic resection followed by IFN- $\alpha$  and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology*. (in press)
- 4) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al: Combination therapy of intra-arterial 5FU and systemic IFN- $\alpha$  for hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. (in press)
- 5) 左近賢人, 永野浩昭, 新居延高宏・他: 肝癌の治療戦略. Stage IV肝癌の治療と再発予防. *外科治療* **93**: 53-58, 2005.
- 6) 日本肝癌研究会: 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000~2001). 日本肝癌研究会事務局, 京都, 2004.
- 7) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al: Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy. *Ann Surg* **227**: 433-439, 1998.
- 8) Friedman MA: Primary hepatocellular cancer—present results and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **9**: 1841-1850, 1983.
- 9) Lin DY, Lin SM and Liaw YF: Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* **12**: S 319-S 328, 1997.
- 10) Lai CL, Wu PC, Chan CG, et al: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* **62**: 479-483, 1988.
- 11) Nerenstone SR, Ihde DC and Friedman MA: Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rep* **15**: 1-31, 1988.
- 12) Taieb J, Bonhay L, Golli L, et al: Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* **98**: 2664-2670, 2003.
- 13) Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al: Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Cancer* **101**: 578-586, 2004.
- 14) Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma: a systemic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* **8**: 117-136, 1997.
- 15) 本間久登, 女澤慎一, 新津洋司郎: 肝癌の治療戦略. 動注化学療法, 動注塞栓術の位置付け. *外科治療* **93**: 41-46, 2005.
- 16) Yamashita T: Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? *J Gastroenterol* **39**: 404-406, 2004.
- 17) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis—analysis of 48 cases. *Cancer* **95**: 588-595, 2002.
- 18) Lai YC, Shih CY, Jeng CM, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the portal vein. *World J Gastroenterol* **9**: 2666-2670, 2003.
- 19) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al: Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **1**: 7-17, 2002.
- 20) 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.
- 21) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al: Development of novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* **7**: 548-557, 1996.
- 22) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, et al: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of  $\alpha$ -interferon and oral tegafur/uracil. *J Gastroenterol Hepatol* **15**: 1447-1451, 2000.
- 23) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Gann* **78**: 748-755, 1987.
- 24) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi M, et al: Late phase-II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* **34**: 1715-1720, 1998.
- 25) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al: Phase-II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* **58**: 191-197, 2000.
- 26) Hirata K, Horikoshi N, Okazaki M, et al: Pharmacokinetic study of S-1, a novel fluorouracil antitumor drug. *Clin Cancer Res* **5**: 2000-2005, 1999.
- 27) Kawahara M, Furuse Y, Segawa K, et al: Phase-II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* **85**: 939-943, 2001.
- 28) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人・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- $\alpha$ の併用療法により著効が得られた1例. *癌と化学療法* **32**(11): 1824-1828, 2005.



## 肝細胞癌

野田 剛広<sup>\*1</sup> 永野 浩昭<sup>\*1</sup> 和田 浩志<sup>\*1</sup> 丸橋 繁<sup>\*1</sup> 宮本 敦史<sup>\*1</sup>  
 武田 裕<sup>\*1</sup> 梅下 浩司<sup>\*1</sup> 堂野 恵三<sup>\*1</sup> 大須賀慶悟<sup>\*2</sup> 金 東石<sup>\*2</sup>  
 友田 要<sup>\*2</sup> 中村 仁信<sup>\*2</sup> 門田 守人<sup>\*1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(9):1221-1225, September, 2006]

The Progress of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Takehiro Noda<sup>\*1</sup>, Hiroaki Nagano<sup>\*1</sup>, Hiroshi Wada<sup>\*1</sup>, Shigeru Marubashi<sup>\*1</sup>, Atsushi Miyamoto<sup>\*1</sup>, Yutaka Takeda<sup>\*1</sup>, Koji Umeshita<sup>\*1</sup>, Keizo Dono<sup>\*1</sup>, Keigo Ohsuga<sup>\*2</sup>, Tonsok Kim<sup>\*2</sup>, Kaname Tomoda<sup>\*2</sup>, Hironobu Nakamura<sup>\*2</sup> and Morito Monden<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Surgery, <sup>\*2</sup>Dept. of Radiology, Graduate School of Medicine, Osaka University)

## Summary

Hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy has been selected as a therapeutic option for highly advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with tumor thrombi in major portal branches or intrahepatic metastases. Conventional therapies have no clinical effect on highly advanced HCC. Recent advances of an implanted port-catheter system have facilitated repeated arterial infusion of chemotherapeutic agents, and HAI chemotherapy with several anticancer drugs provides a useful choice for advanced HCC. In various regimens of HAI chemotherapy, low-dose cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) therapy or combination therapy of interferon (IFN)- $\alpha$ /5-FU have been reported to improve the response rates for advanced HCC. However, the survival benefit of HAI chemotherapy may be affected by liver function. None of these regimens have been proved to be the standard for HAI chemotherapy. We previously reported that the beneficial effects of combination therapy of IFN- $\alpha$ /5-FU for advanced HCC. IFN- $\alpha$ /5-FU combination therapy may be a promising treatment modality for advanced HCC. **Key words:** Hepatocellular carcinoma, Chemotherapy, Hepatic arterial infusion, Interferon, **Corresponding author:** Hiroaki Nagano, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2-2 Yamadaoka E-2, Suita, Osaka 565-0871, Japan

要旨 肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う症例や肝内多発症例といった高度進行肝細胞癌は、既存の局所治療に対し抵抗性であり、そのような症例に対し、しばしば動注化学療法が選択される。動注化学療法は、多くのレジメンの開発によって奏効率の向上が認められており、5-FUを機軸としたFP(5-FU+CDDP)療法やIFN併用療法が注目されている。その他、動注用のCDDP製剤も保険適応となり、その有用性が期待される。さらにカテーテルや皮下埋め込み式リザーバーなどの開発の進歩により、外来通院でも治療可能となったことから、その治療法を応用した報告は飛躍的に増加している。しかしながら、肝細胞癌に対する動注化学療法は併存する肝予備能に左右され、また標準的治療レジメンが確立されていないのが現状である。当科では、肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例に対し、IFN- $\alpha$ 併用5-FU動注化学療法を施行し、良好な成績を得ている。今後、進行肝細胞癌の治療体系において、重要な役割を担うことが期待される。

## はじめに

近年の肝細胞癌に対する治療の進歩は目覚ましく、比較的早期の症例については肝切除、trans-arterial embolization (TAE), radiofrequency ablation (RFA)などの局所療法による治療効果を期待し得る<sup>1)</sup>。しかしな

がら、その一方で残肝再発率は依然として高率で、再発巣に対して局所療法や肝動脈塞栓術を反復施行するなかで、門脈内腫瘍栓などの脈管侵襲、び慢性結節や多発肝内転移などの制御不能病変を伴う症例が存在する。このような局所治療抵抗性の進行肝細胞癌症例に対する治療法としては、一般に化学療法が選択されるが、残念ながら

<sup>\*2</sup> 大阪大学大学院医学系研究科・放射線統合医学講座放射線医学

表 1 肝動注化学療法

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

ら全身化学療法の奏効率は20%以下と低く<sup>2)</sup>, また肝硬変などの併存する慢性肝障害のために, 十分量の抗癌剤が投与できないという問題点があった。これらの問題点を解決し, さらに肝細胞癌症例に対して, 安全かつ有効な化学療法を施行する意味において, 肝動注化学療法が施行されてきた。つまり, 肝細胞癌は肝動脈より腫瘍内栄養血流の供給を受けるため, 肝動注化学療法によって病変への高い薬剤濃度分布が図れると予想され, 動注化学療法の最適な腫瘍であると位置付けられる。また, 全身の副作用を軽減するという点における有用性もあって考えられている<sup>3,4)</sup>。本稿では, 肝細胞癌に対する肝動注化学療法の現況および今後の肝細胞癌治療における新展開を示す可能性の高い interferon (IFN) 併用動注化学療法について概説する。

### I. 肝細胞癌に対する肝動注化学療法の現況

最近の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, 外来通院の薬剤投与が可能となり, 肝動注化学

療法に関する報告は増加している。

#### 1. 肝細胞癌に対する肝動注化学療法の使用薬剤と治療成績 (表 1a, b)

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 1a, b<sup>5)</sup>に示した。肝動注化学療法における投与方法は, 大きく one-shot 動注および持続動注がある。one-shot 動注においては, 濃度依存性の高い adriamycin, mitomycin C や CDDP などが適している。一方, 持続動注では時間依存性の高い 5-FU を機軸とし, anthracycline 系の薬剤, mitomycin C, 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<sup>6)</sup>。Ando ら<sup>7)</sup>は門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌 48 例に対し, 肝動脈より low-dose FP (5-FU + CDDP) 療法を行い, complete response (CR) 4 例を含む 23 例に効果を認めたと報告している。その他, SMANCS は Lipiodol との懸濁を前提とした油性抗癌剤であり, DNA 鎖に対する直接切断作用により抗腫瘍効果を示す。単剤動注としては 40% と高い奏効率を示すものの<sup>8)</sup>, 動脈閉塞や肝萎縮などの合併症の頻度が高