

表2 肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の効果(文献<sup>23)</sup>を改変)

報告者	使用薬剤	奏効例/ 症例数	奏効率 (%)
Nair, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (3 MU, daily)	0/2	0
Sachs, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (12 and 50 MU, 3 times/week)	0/30	0
GTSG	IFN- $\alpha$ (5-15 MU, 3 times/week)	2/30	7
Lai, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (5 MU, 3 times/week)	11/35	31
Llovet, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (3 MU, 3 times/week)	2/30	7
Chung, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (3 MU, 3 times/week), CDDP (ia)	6/18	33
Kaneko, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (3 MU, 3 times/week), 5-FU (ia), CDDP (ia) MTX (ia), Leucovorin (iv)	13/29	45
Ota, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (5 MU, 3 times/week), 5-FU (ia)	24/55	48
Obi, <i>et al</i>	IFN- $\alpha$ (5 MU, 3 times/week), 5-FU (ia)	61/116	52

いたため<sup>9)</sup>, 投与量を減量するか, より末梢側での選択的投与を行うなどの対策が必要である<sup>10)</sup>。また近年, 新たに one-shot 動注用の CDDP 製剤が保険認可された。国内における単独投与の臨床試験成績は奏効率 32.6% であり, その有用性が期待される。このように, 肝細胞癌に対する動注化学療法には様々な薬剤が採用されているが, これらの使用薬剤の単剤における奏効率は 12~60% と単純には比較できないが, 全身化学療法よりは良好な成績であると考えられている<sup>11)</sup>。また, 多剤併用による肝動注化学療法の奏効率は, 7~53% であると報告されている。当科においても 5-FU, CDDP, adriamycin の多剤併用動注化学療法 (FAP) を進行肝細胞癌 15 例に施行し, 3 例の CR を含む 33.3% の奏効率を示したと報告してきた<sup>12,13)</sup>。動注化学療法の継続の可否はその肝予備能に規定されると考えられ, 症例によってはプロトコールにかかわらず, 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。

## 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<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されている<sup>17)</sup>。また, 薬剤の停滞性の向上として, drug

delivery system 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, Lipiodol, microspheres, アルブミン小球体, リポソームなどがある<sup>18)</sup>。

## 3. IFN併用動注化学療法の治療成績(表2)

Lai ら<sup>19)</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, IFN 単独療法による抗腫瘍効果は乏しいと考えられている<sup>20)</sup>。しかし, 大腸癌に対する IFN- $\alpha$  と 5-FU の併用投与による高い抗腫瘍効果 (奏効率 76%, 13/17 例) を認めたとの報告<sup>21)</sup>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- $\alpha$  に肝細胞癌に比較的感受性のあるとされる anthracycline 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, 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。また 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>。



これらの知見を踏まえて、われわれは1997年より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、極めて良好な成果<sup>25-27)</sup>について報告してきた。また、Obiら<sup>28)</sup>も同様に、IFN- $\alpha$ と5-FU持続肝動注化学療法を116例に施行し、52%の奏効率であったと報告している。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めてまれである。

## II. 当科におけるIFN併用動注化学療法と治療成績

当科における本療法の対象は、既存の治療法がまったく効果を示さない、門脈一次分枝または門脈本幹に肉眼的門脈内腫瘍栓(Vp3以上)を伴う高度進行肝細胞癌症例としている。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留置している。肝切除が可能な症例では、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、年齢が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 $8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 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。治療スケジュールは、皮下埋め込み式動注リザーバーより5-FUを300 mg/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。

治療成績については以下のとおりであった。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(A群:55例)と片葉に主腫瘍が局在し、腫瘍遺残のない肝切除症例(B群:15例)の2群に分類した。A群については、IFN- $\alpha$ 併用5-FU動注化学療法を施行し、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43.6%であり、奏効した24例の生存期間の中央値は12か月であり、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か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。B群については、術後補助療法として本療法を施行した。B群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か月)である<sup>29)</sup>。

## おわりに

一般に、既存の局所治療に抵抗性のある進行肝細胞癌に対しては肝動注化学療法の対象とされているが、いまだ確立したレジメンは存在しない。最近になり、多剤併用肝動注化学療法を含めたIFN併用化学療法により良好な治療成績が認められ、今後の肝細胞癌の治療体系において、重要な役割の一つを担う可能性がある。さらに今後は、新たな分子標的治療薬や抗癌剤の開発、薬剤耐性の克服、腫瘍部への薬剤到達性の向上などが、肝動注化学療法成績向上のための今後の重要課題となると考えられる。

## 文献

- 1) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486, 2002.
- 2) Nowak AK, Chow PKH and Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474-1484, 2004.
- 3) Ensminger WD: Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: pharmacologic principles. *Semin Oncol* 29: 119-125, 2002.
- 4) Kuan HY, Smith DE, Ensminger WD, 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.
- 5) 和田浩志, 永野浩昭, 門田守人: 肝細胞癌(両葉多発). *消化器外科* 27: 1769-1776, 2004.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Okusaka T, Okada S, Ishii H, et al: Transarterial chemotherapy with zinstatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55: 276-283, 1998.
- 9) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, et al: Hepatic vascular side effects of styrene maleic acid neocarzinostatin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 35: 353-360, 2000.
- 10) 大須賀廣悟, 村上卓道, 中田早紀・他: 動注. 癌と化学療法 31(13): 2114-2117, 2004.
- 11) Yamashita T: Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? *J Gastroenterol* 39: 404-406, 2004.
- 12) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人・他: 5-FU, CDDP, Adriamycinの3剤併用動注化学療法によりCRが得られた進行肝細胞癌(Vp4, Vv3, IM3)の1例. 癌と化学療法 30(11): 1673-1677, 2003.
- 13) 加藤 仁, 永野浩昭, 太田英夫・他: 5-FU, CDDP, Adriamycin (FAP)による肝動注化学療法が著効した進行肝細胞癌の2例. 癌と化学療法 32(11): 1842-1845, 2005.
- 14) 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.
- 15) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹・他: 新しい抗癌剤投与方法: Balloon 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.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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 **16**(2): 199-206, 1989.
- 19) Lai CL, Lau JY, Wu PC, *et al*: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* **17**: 389-394, 1993.
- 20) Llovet JM, Sala M, Castells L, *et al*: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **31**: 54-58, 2000.
- 21) Wadler S, Schwarts EL, 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.
- 22) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, *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.
- 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 YH, Song IH, Song BC, *et al*: Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* **88**: 1986-1991, 2000.
- 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 1 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).
- 28) Obi S, Yoshida H, Toune R, *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.



## 門脈内腫瘍栓と多発肝内転移を伴う進行癌に対する 減量肝切除術と IFN- $\alpha$ 併用化学療法

—Preliminary Study—

永野 浩昭      宮本 敦史      和田 浩志      野田 剛広      中村 将人  
太田 英夫      Daminsuren Bazarragchaa      丸橋 繁      武田 裕  
梅下 浩司      堂野 恵三      門田 守人\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(12):1848-1851, November, 2006]

**Intra-Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Interferon- $\alpha$  Following Palliative Hepatic Resection Against Advanced Hepatoma with Portal Venous Tumor Thrombus in the Major Trunk and Multiple Nodules—A Preliminary Study.** Hiroaki Nagano, Atsushi Miyamoto, Hiroshi Wada, Takehiro Noda, Masato Nakamura, Hideo Ota, Bazarragchaa Daminsuren, Shigeru Marubashi, Yutaka Takeda, Koji Umeshita, Keizo Dono and Morito Monden (*Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University*)

### Summary

Recently, we reported the beneficial effects of intra-arterial 5-FU infusion chemotherapy combined with interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ /5-FU combined chemotherapy) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). This report describes the preliminary results of treatment of IFN- $\alpha$ /5-FU combined chemotherapy following palliative hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the main trunk of the portal vein with multiple nodules in the whole liver.

The 15 patients of HCC with portal venous tumour thrombi (PVTT) and multiple intra-hepatic multiple nodules (IM3) were treated with IFN- $\alpha$ /5-FU combined chemotherapy following palliative surgery in this study. No leukopenia, thrombocytopenia, or myelosuppression was observed in any of the 15 patients. Other adverse effects were, in general, clinically manageable. Concerning the anti-tumor effect, 6 showed an objective response and 9 showed a progressive disease; the response rate was 40.0% (6/15). The 1-year and 3-year survival rates were 48% and 21% in all 15 cases, respectively.

In conclusion, IFN- $\alpha$ /5-FU combined therapy may be a promising modality for advanced HCC with tumor thrombi in the major trunk with multiple nodules after following palliative surgery. **Key words:** Hepatocellular carcinoma, Portal vein thrombosis, Arterial infusion chemotherapy, Interferon, Surgery

**要旨** 最近、われわれは難治性進行肝細胞癌に対して IFN- $\alpha$  併用化学療法 (以下、FAIT) の有用性について報告してきた。本論文では、このような進行肝細胞癌症例に対し、減量肝切除術施行後、残存肝病巣に対して FAIT を施行した 15 例の成績について報告する。対象は、片葉の主腫瘍と多発肝内病変に門脈内腫瘍栓 (Vp4) を伴う肝細胞癌 15 例。主病変に対する減量肝切除と残存肝病巣に対する FAIT を施行した。5-FU は 300 mg/m<sup>2</sup>/日、2 週間投与・2 週間休薬の 4 週間を 1 クールとしてカテーテルより持続動注した。同時に IFN- $\alpha$  を 5×10<sup>6</sup> 単位/回、3 回/週、4 週間を通じて皮下投与した。15 例全例において、術後 FAIT を 2 クール以上完遂し得た。肝内病巣に対する治療効果は、CR 4 例、PR 2 例の計 6 例 (40.0%) において有効であった。全 15 例の 1 年、3 年生存率は 48%、21% であった。

以上の結果、FAIT は門脈内腫瘍栓と全肝多発病変を認める進行肝細胞癌症例に対して、減量肝切除とともに施行することにより、一定の予後改善効果を認めた。今後は治療前有効症例の選別が重要課題となる。

## はじめに

門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌症例は、既存治療が無効なため極めて予後不良であり、有効な治療が施されなければ、ほぼ1年以内に癌死する<sup>1,2)</sup>。このような症例に対しては、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<sup>3)</sup>。最近われわれは、このような難治性進行肝細胞癌に対して interferon (IFN)- $\alpha$  併用 (5-FU 肝動注) 化学療法 (fluorouracil arterial infusion and interferon therapy: FAIT) の有用性について報告してきた<sup>4-6)</sup>。本論文では、このような進行肝細胞癌症例に対し、まず減量肝切除術を施行した後に残存肝内多発病巣の治療を目的として、FAITを施行した15例における preliminary study の成績について報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 症 例

対象は、門脈本幹内に進展する腫瘍栓 (Vp4) を伴う片葉の主腫瘍と多発肝内転移 (IM3) を伴う高度進行肝細胞癌で、肝予備能が良好、肝切除術が可能であった15症例とした。まず、門脈本幹の腫瘍栓の除去による門脈の再開通と主腫瘍の切除による癌の減量を目的として、肝切除術 (減量肝切除術) を施行し、残存肝病巣に対して FAIT を施行した。肝切除術後の FAIT を開始する時点での適応は、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で、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 1.5 mg/dl 以下で、performance status が 0, 1 とした。

## II. 方 法

## 1. 肝動脈内挿管

原則として、肝切除術中に右胃大網動脈から胃十二指腸動脈にカテーテルを挿入することになっているが、解剖学的に不可能な症例や肝門部の側副血行路・リンパ流路の問題より挿入困難な症例では、術後(術前)に Seldinger 法にて肝留置した。

2. IFN- $\alpha$  併用化学療法のプロトコル<sup>4,5)</sup>

治療スケジュールは、皮下埋め込み式動注リザーバーより 5-FU を 300 mg/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 × 10<sup>6</sup>/回、週 3 回投与、4 週間を 1 クールとして皮下投与した。

## 3. 検討項目

一次検討項目としては、術後の FAIT2 クール終了時の副作用と抗腫瘍効果、二次検討項目としては、累積生存率とした。

## III. 結 果

## 1. 背景因子

全 15 症例の減量肝切除術の背景因子について、表 1 に示した。

## 2. 肝切除術・術後 FAIT の完遂率

15 例全例が耐術し、術後の FAIT を 2 クール終了し得た。しかしながら、15 例中 2 例は癌病巣の急速な増悪 (1 例: 門脈内腫瘍栓による門脈の再開塞、1 例: 癌性腹膜炎) のため在院死亡した。

## 3. 副作用と有害事象

副作用では、IFN の皮下投与による発熱、悪寒といった grade 2 以下の非血液毒性をほぼ全例に認めたが、grade 3 以上の非血液毒性の副作用はなく、grade 3 の血液毒性の発現もなかった。以上より、治療の中断を要す

表 1 全 15 症例の術前背景因子

年齢	(mean±SD)	57.2±9.5
性別	男性/女性	12/3
肝炎ウイルス	HBV/HCV (+/-)	5
	HBV/HCV (-/+)	2
	HBV/HCV (+/+)	4
	HBV/HCV (-/-)	3
血清 albumin (g/dl)	(mean±SD)	3.61±0.46
Prothrombin time (%)	(mean±SD)	67.9±11.1
AFP (ng/ml)	<5	1
	≥5	14
PIVKA-II (mAU/ml)	<40	1
	≥40	14

(n=15)



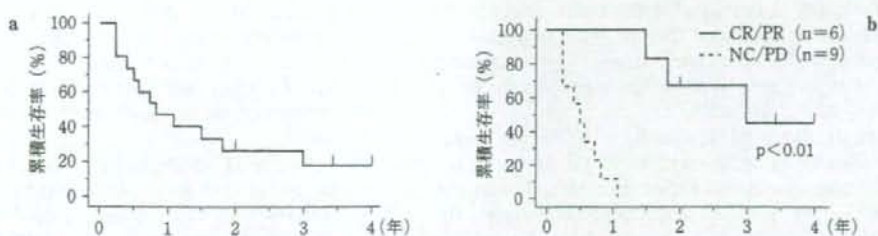


図 1

- a: 全 15 症例の累積生存率。  
 b: CR/PR (6 症例) と NC/PD (9 症例) の累積生存率の比較。  
 CR/PR 症例の予後は有意に改善した ( $p < 0.01$ )。

るような重篤な副作用を伴う症例はなかった。

#### 4. 抗腫瘍効果

残存肝病巣に対する抗腫瘍効果は、CR 3 例、PR 3 例の計 6 症例に抗腫瘍効果を認め、その奏効率は 40.0% (6/15) であった。

#### 5. 累積生存率

15 症例の観察期間は、3~48 か月であった。全症例の累積生存率は、1 年 48%、3 年 21% であった (図 1a)。さらに、CR/PR 症例 6 例の 1 年、3 年生存率は、それぞれ 100%、42% で、NC/PD 症例 9 例の 11%、0% に比して有意に良好であった ( $p < 0.01$ ) (図 1b)。

### IV. 考 察

IFN 単独による肝細胞癌に対する効果については、臨床試験の成績などより否定的である<sup>7)</sup>。その一方で、IFN- $\alpha$  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くない<sup>8-11)</sup>。これまで教室においても、IFN- $\alpha$  と 5-FU 持続肝動注化学療法法の併用療法を応用し、本報告を含め良好な結果<sup>4-6)</sup> について報告してきた。しかしその一方で、肝内病巣の治療については奏効したものの、遠隔転移病巣の出現を来した症例が認められる。確かに本療法は、抗癌剤を肝動脈内投与しているため、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今後の重要な課題である<sup>12,13)</sup>。

さて、FAIT の抗腫瘍効果の機序については、IFN- $\alpha$  の 5-FU の代謝調節作用への影響<sup>14,15)</sup> に加えて、① 増殖抑制効果の増強、② 宿主免疫の賦活作用などの関与が推察される。教室からも、ヒト肝細胞癌株を用いた検討より、 $G_0/G_1$  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 p27<sup>Kip1</sup> の発現増強<sup>16)</sup>、またこの増殖抑制効果は interferon receptor (IFN- $\alpha/\beta$  receptor: IFNAR) の発現<sup>17,18)</sup> が強い細胞株で顕著に認められ、さらに IFNAR の発現と STAT1 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についても確認してき

た<sup>19)</sup>。また、IFN- $\alpha$  による宿主免疫作用として、*in vitro* における末梢血単核球の肝細胞癌株に対する細胞傷害活性試験の結果より、TRAIL-TRAIL receptor の系<sup>20)</sup> や Fas-FasL の系<sup>21)</sup> を介した機序の関与についても報告してきた。これら *in vitro* の検討に加えて、最近では PCR-array 法を用いた網羅的遺伝子解析の施行<sup>22)</sup> による FAIT の治療前効果予測の可能性についても検討している。

#### 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、極めて有効な治療法であるとともに、進行肝細胞癌に対する集学的治療の一基軸として、肝切除や肝移植などと組み合わせることにより、その治療成績の向上が期待できる。しかし、無効例が約半数存在し、今後の治療成績向上のためには、さらに作用機序を解明し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考慮する必要があるかもしれない。

本論文の要旨は第 28 回日本癌局所療法研究会において発表された。

#### 文 献

- 1) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, *et al*: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: A critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486, 2002.
- 2) Bruix J and Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 519-524, 2002.
- 3) Nowak AK, Chow PKH and Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A review. *Eur J Cancer* 40: 1474-1484, 2004.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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).
  - 7) Llovet JM, Sala M, Castells L, et al: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58, 2000.
  - 8) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21: 421-427, 2003.
  - 9) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al: Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55: 39-47, 1998.
  - 10) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K, et al: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62: 69-73, 2002.
  - 11) Chung YH, Song IH, Song BC, et al: Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88: 1986-1991, 2000.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) Schwartz EL, Hoffman M, O'Connor CJ, et al: Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-alpha in human colon carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 182: 1232-1239, 1992.
  - 16) 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<sup>Kip1</sup> in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6: 2881-2890, 2000.
  - 17) 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.
  - 18) Ota H, Nagano H, Doki Y, et al: Expression of type I interferon receptor as a predictive marker in clinical response of interferon- $\alpha$  treatment for gastrointestinal cancers. *Oncol Rep* 16(2): 249-255, 2006.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) Nakamura M, Nagano H, Sakon M, et al: Role of the Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma *in vitro*. *J Hepatol* (in press).
  - 22) Kurokawa Y, Matoba R, Nagano H, et al: Molecular prediction of response to 5-fluorouracil and interferon- $\alpha$  combination chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 6029-6038, 2004.



# 特集 変わってきた癌化学療法

## 肝癌の化学療法

*The chemotherapy for hepatocellular carcinoma*

和田 浩志

WADA Hiroshi

宮本 敦史

MIYAMOTO Atsushi

梅下 浩司

UMESHITA Koji

永野 浩昭\*

NAGANO Hiroaki

野田 剛広

NODA Takehiro

堂野 恵三\*

DONO Keizo

丸橋 繁

MARUBASHI Shigeru

武田 裕

TAKEDA Yutaka

門田 守人\*\*

MONDEN Morito

肝細胞癌に対する治療は、肝切除、経皮的局所療法、肝動脈塞栓術などが標準的治療として中心的な役割を担ってきた。一方、化学療法は肝細胞癌自体が低抗癌剤感受性であり、また、慢性肝炎や肝硬変を背景とするため十分量の抗癌剤投与が困難であることが多く、現在までに標準的なレジュームは確立されていない。その一方で、最近ではいくつかの臨床試験の結果、インターフェロン併用療法や多剤併用肝動注化学療法により、既存の治療法では制御不能な高度進行例に対する高い奏効率の報告を散見し始めている。肝細胞癌に対する治療成績のさらなる向上のためには、これらの結果をふまえて集学的治療のひとつとして治療効果の高いレジュームを確立することが肝要である。

### はじめに

本邦における肝細胞癌は、そのほとんどがHBV, HCV感染による慢性肝炎や肝硬変を背景としている<sup>1)</sup>。これら慢性肝障害を有する患者に対する定期的なfollow upに加えて近年の画像診断の進歩により、比較的早期の段階で発見される症例が増加している。このような早期肝癌については、肝切除の安全性向上や経皮的局所療法(RFAなど)の進歩により、その治療成績は向上した<sup>2)</sup>。しかしながら、肝細胞癌全体の予後は依然として不良であり、これは、早期肝癌に対して

根治治療を施行しえたとしても、高率に残肝再発をきたし、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制御不能となり癌死に至ることによる。一般的に、このような進行例に対しては化学療法が選択されるべきではあるが、肝細胞癌は抗癌剤の感受性が低く、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ュームはいまだ確立されていない<sup>3)5)</sup>。肝細胞癌全体の予後改善のためには、これら進行例に対する集学的治療の確立が肝要かつ急務である。

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

Key words: 肝細胞癌/化学療法/肝動注化学療法/インターフェロン



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インターフェロン(IFN)併用化学療法について概説する。

## I. 化学療法の対象

肝細胞癌に対する化学療法は、経皮的局所療法や肝切除術、肝動脈塞栓療法などの適応とならない進行した症例や、初発肝癌に対して局所療法やTAE/TACEを反復施行する中で、門脈内腫瘍栓、多発肝内転移や遠隔転移の出現により制御不能となった症例が対象であった。しかしながら、これらの症例では化学療法による治療効果および延命効果が得がたく、その予後はきわめて不良である<sup>6)</sup>。その原因の1つとして、肝細胞癌は、慢性肝炎や肝硬変などの障害肝を背景としているため、肝機能障害や骨髄抑制などの副作用が出現しやすく、十分量の抗癌剤投与ができないという問題点も存在する。このため、化学療法の適応には、腫瘍の進展状況に加えて残存する肝機能にも十分に配慮した選択が必要である。

## II. 肝細胞癌に対する化学療法の現況と治療成績

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、その効果は否定されている。一方、5-FUのprodrugであるテガフルとウラシルの合剤であるUFTは、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、生存期間の延長に寄与するとの報告もある<sup>7)</sup>。一方で、HCCの根治肝切除後に

UFTの補助療法を行った無作為比較試験では、再発率、生存期間ともに無治療群と有意な差を認めなかったと報告している<sup>8)</sup>。最近、同様の抗癌剤として開発されたTS-1は、5-FUのprodrugであるテガフルに強力なDPD(dihydropyrimidine dehydrogenase)阻害剤であるCDHP(5-chloro-2,4-dihydroxypyridine)と消化管毒性を軽減させるOxoを結合させた経口抗癌剤であり<sup>9)</sup>、その奏効率と有用性については他消化器癌では認められており、胃癌、大腸癌、肺癌ではすでに保険適応薬剤である。肝細胞癌に対しては、まとまった報告はないが、単剤およびCDDPやIFN- $\alpha$ との併用にて、治療効果が得られたとの症例報告がある<sup>10)-12)</sup>。

### 2. 静脈投与抗癌剤

各種消化器癌と同様に、アドリアマイシン、5-フルオロウラシル(5-FU)、シスプラチン(CDDP)、マイトマイシンC(MMC)などの薬剤が使用されているが、単剤での奏効率は、いずれも20%以下であり、十分な抗腫瘍効果は期待できない<sup>13)14)</sup>。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(表1)。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ず、ドキシ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(表1)。しかし、いずれも無作為比較試験において、有効であると証明されたプロトコールはない<sup>15)</sup>。

肝細胞癌に対する全身化学療法が、有望な結果が得られない理由としては、その適応がTAE不能例や他臓器転移を伴った終末期に近い肝細胞癌であり、その効果についても明らかにしがたいのかもしれない。また、併存する慢性肝炎および肝硬変によって、化学療法による肝機能障害や骨髄抑制などの副作用が出現しやすく、薬剤投与量の減量や休薬および投与中止などにより治療が完遂しにくいことも考えられる。さらに、新規の薬剤



表1 最近の肝細胞癌に対する全身化学療法の治療成績

報告者	使用薬剤	奏効率(%)	症例数
<b>単剤</b>			
Boige, et al (2004)	Irinotecan	0	25
Chao, et al (1998)	Paclitaxel	0	20
Lozano, et al (2000)	Capecitabine	13	37
Yang, et al (2000)	Gemcitabin	18	28
Fuchs, et al (2002)	Gemcitabin	0	30
<b>多剤併用</b>			
Yang, et al (2000)	Gemcitabine, ADR	12	28
Kim, et al (2004)	Gemcitabine, Docetaxel	10	21
Taieb, et al (2004)	Gemcitabine, Oxaliplatin	15	26
Alexandre, et al (2002)	Topotecan, Oxaliplatin	8	13

ADR: doxorubicin

に対しては、併存する肝機能障害の程度によって投与量を調節する必要があり、他癌での第I相試験を踏襲できないことも関係していると考えられる。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と肝臓自体の解剖学的な血管走行の特徴に加えて、血行性転移・リンパ行性転移の頻度が低いことより、動注化学療法の最適な腫瘍であると位置づけられる。このため肝動注化学療法は、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、全身化学療法よりも有用な治療法であるといえる<sup>16)17)</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、頻回の薬剤投与および持続投与が可能となり、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

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2、3<sup>18)</sup>に示した。肝動注化学療法による抗癌剤の投与方法としては、リザーバーよりsingle bolus injectionを繰り返す行うOne-shot動注と、持続注入ポンプを用いた持続動注とがある。使用薬剤としては、全身化学療法と同様にアドリアマイシン、5-FU、CDDP、

MMCなどやLipiodolとの懸濁を前提とした油溶性抗癌剤であるSMANCSなどがある。持続動注では、皮下埋め込み式リザーバーからの5-FU持続投与を機軸とし、アントラサイクリン系の薬剤、MMCやbiochemical modulationの考えに基づくCDDPの間欠的投与が行われている<sup>19)</sup>。とくに、Andoらは、5-FUとCDDPによるlow dose FP療法にて、門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌48例に対しComplete Response(CR)4例を含む23例に効果を認めたと報告している<sup>20)</sup>。また近年、新たに動注用CDDP製剤が保険認可され、国内における単剤投与の臨床試験では、奏効率32.6%であり、その有用性が期待される。

これら肝動注化学療法の治療成績は、いずれも奏効率7~60%であり、単純には比較できないが、全身化学療法よりも良好である<sup>21)</sup>。当科においても、既存の治療に対して抵抗性であった肝細胞癌15症例に、5-FU、CDDP、アドリアマイシンの3剤併用(FAP)肝動注化学療法を施行することにより、3例の著効例(CR)を含む5例(33.3%)の奏効例を認めている<sup>22)</sup>。しかし、カテーテル閉塞や留置カテーテルによる肝動脈損傷などにより治療継続が不能になる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>23)</sup>に、その適応については、十分に検討を要する。



表2 肝動注化学療法：単剤での治療効果

報告者	使用薬剤	有効率(%)	症例数
Ansfield, et al (1971)	5-FU	27	11
Ramming, et al (1976)	5-FU	14	7
Onohara, et al (1988)	CDDP	55	33
Shibata, et al (1989)	CDDP	47	71
Carr, et al (2000)	CDDP	42	26
Olweny, et al (1980)	ADR	60	10
Lewis, et al (1984)	ADR	43	14
Nagasue, et al (1986)	Epi-ADR	15	53
Kinami, et al (1978)	MMC	50	14
Makela, et al (1993)	MMC	20	35

表3 肝動注化学療法：多剤併用での治療効果

報告者	使用薬剤	有効率(%)	症例数
Tanaka, et al (2000)	5-FU, CDDP	45	77
Tanioka, et al (2003)	5-FU, CDDP	48	38
Ando, et al (2002)	5-FU, CDDP	43	48
Takayasu, et al (1998)	5-FU, ADR, MMC	8	53
Seno, et al (1999)	5-FU, Epi-ADR, MMC	22	37
Ikeda, et al (1992)	ADR, CDDP, MMC	51	76
Takayasu, et al (2000)	Epi-ADR, CDDP, VP-16	30	30
加藤ら (2005)	5-FU, ADR, CDDP	33	15

5-FU: 5-fluorouracil CDDP: cisplatin ADR: doxorubicin Epi-ADR: epirubicin  
MMC: mitomycin C VP-16: etoposide

## 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、血流動態の修飾による抗癌剤の腫瘍到達性の向上と薬物担体を用いて抗癌剤の停滞性向上を目的としてさまざまな工夫がなされている。血流動態の修飾としては、バルーン付きカテーテルを用いた balloon occluded arterial infusion (BOAI)<sup>24)</sup> や Angiotensin II 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されている<sup>25)</sup>。また、薬剤停滞性の向上を目的とする drug delivery system (DDS) として、マイクロカプセル、リビオドール、microspheres (DSM)、アルブミン小球体、リポソームなどの薬物担体が開発されている<sup>26)</sup>。さらに、副作用の軽減と dose escalation を目的とし、肝動注化学療法施行の際に静脈間バイパスを用い、活性炭吸着フィルターを通して薬剤の除去を可能とした経皮的肝灌流法がある<sup>27)</sup>。Kuら

は、両葉多発肝細胞癌に対して、この経皮的肝灌流法で Doxorubicin (60~150mg/m<sup>2</sup>) の大量化学療法を施行し、64.5%の奏効率と20%以上の5年生存率を得たと報告しており、最近注目されている<sup>28)</sup>。

## III. 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・転移に関するさまざまな分子が同定されるとともにこれらの分子を標的とした治療薬の開発が進められている。その中で、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治療効果の検討が行われている<sup>30)</sup>。

#### IV. IFN 併用化学療法

##### 1. 肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の現状と治療成績

Lai ら<sup>30)</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否定的である<sup>31)</sup>。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>32)</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(表 4)。全身化学療法との併用では、5-FU 全身投与に IFN- $\alpha$  を併用することで、症例数は少ないながら、その効果を確認したとの報告している<sup>33)</sup>。しかし、近年の IFN 併用全身化学療法の無作為比較第 III 相試験として、ドキソルピシン単剤投与と IFN- $\alpha$ 、5-FU、CDDP、ドキソルピシン (PIAF) 併用投与の比較が報告された

が、PIAF 群で有意に副作用の出現率が高く、奏効率、生存期間の延長とも 2 群間で有意差を認めなかったとしている<sup>34)</sup>。

薬剤到達性と副作用の軽減の面で優れる肝動注化学療法と IFN- $\alpha$  の併用では、Kaneko ら<sup>35)</sup> 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% と有効例での予後延長効果という良好な結果を示した。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>36)~38)</sup> を得ている。また、Obi らも、同様のレジメにて IFN- $\alpha$  と 5-FU 持続肝動注化学療法を 106 例に対して施行し、19 例の CR を含む 52% の奏効率を報告している<sup>39)</sup>。

##### 2. 当科における IFN- $\alpha$ 併用 5-FU 肝動注化学療法の適応とその治療成績

当科における本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹への侵襲 (Vp3 以上) を伴う高度進行肝細胞癌で、血行性遠隔転移を伴わない症例である。

表 4 肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法の効果 (文献 5 を改変追加)

報告者	使用薬剤	奏効率 (%)	症例数
IFN- $\alpha$ 単独療法			
Sachs, et al (1985)	IFN- $\alpha$ (12 and 50MU)	0	30
GTSG (1990)	IFN- $\alpha$ (5-15MU)	7	30
Lai, et al (1993)	IFN- $\alpha$ (5MU)	31	35
Llovet, et al (2000)	IFN- $\alpha$ (3MU)	7	30
全身化学療法との併用			
Kardinal, et al (1993)	IFN- $\alpha$ (12MU), ADR (i.v.)	3	30
Feun, et al (1994)	IFN- $\alpha$ (20MU), ADR (i.v.)	10	21
Leung, et al (2002)	IFN- $\alpha$ (5MU), 5-FU/ADR/CDDP (i.v.)	17	149
Patt, et al (2003)	IFN- $\alpha$ (4MU), 5-FU (i.v.)	25	36
Yeo, et al (2005)	IFN- $\alpha$ (5MU), 5-FU/ADR/CDDP (i.v.)	21	94
肝動注化学療法との併用			
Chung, et al (2000)	IFN- $\alpha$ (3MU), CDDP (i.a.)	33	18
Kaneko, et al (2002)	IFN- $\alpha$ (3MU), 5-FU/CDDP/MTX (i.a.), LV (i.v.)	45	29
Ota, et al (2005)	IFN- $\alpha$ (5MU), 5-FU (i.a.)	48	55
Obi, et al (2006)	IFN- $\alpha$ (5MU), 5-FU (i.a.)	52	116

5-FU : 5-fluorouracil CDDP : cisplatin ADR : doxorubicin MTX : methotrexate LV : leucovorin



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、可及的早期に本療法を開始する。主腫瘍が片葉に限局しており、肝機能が十分に保たれている症例では、減量肝切除を先行し、肝切除後の補助療法として本療法を施行している。

本療法の適応条件は、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 $80,000/\text{mm}^3$ 以上、血清クレアチニン値が $1.5 \text{ mg/dl}$ 以下で、外来通院が可能なPerformance Statusが0,1としている。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 $300 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 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。

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ヵ月であり、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ヵ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。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ヵ月)である<sup>36)</sup>。

### 3. IFN- $\alpha$ 併用TS-1内服化学療法

先述したように動注化学療法を主体とした治療によって、かりに高度進行肝細胞癌症例であっても、肝内病巣がコントロールできれば、次に肝外再発が死亡原因として問題となってくる。そこでわれわれは、①IFN/5-FU動注において肝内病変に高い臨床効果が得られたこと、②UFT/IFN併用療法で遠隔転移を伴う肝細胞癌に対して良好な結果を得た経験があること<sup>40)</sup>、③IFN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より、DPD inhibitorを配合した経口抗がん剤TS-1とIFN- $\alpha$ との併用療法を、遠隔転移を伴う高度進行肝細胞癌症例に対して、

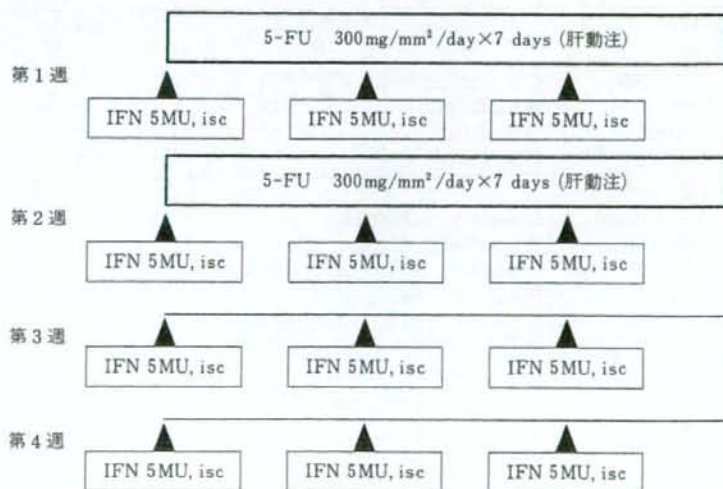


図1 IFN併用動注化学療法のプロトコール

Pilot Study として選択した。レジメは、TS-1の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 IFN- $\alpha$  500万単位を毎週3回皮下投与である。現在のところ、症例数は少ないが、遠隔転移病巣のCRを含む高い抗腫瘍効果が複数の症例で認められ、奏効例では2年以上の長期予後を経験している<sup>10)12)41)</sup>。

## おわりに

肝細胞癌に対する化学療法は、現時点では確立したレジメは存在していない。しかしながらそ

の一方で、既存の治療法では制御不能な高度進行例に対して、IFN 併用化学療法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り、これからの肝細胞癌に対する治療体系の確立において重要な役割を担うと考えられる。そしてさらに、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、併存する肝障害や骨髄機能抑制などの副作用の軽減などが今後の重要課題であると思われる。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002～2003), 2006.
- 2) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486, 2002.
- 3) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474-1484, 2004.
- 4) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 消化器癌に対する化学療法 肝臓, 癌と化学療法 30: 1895-1900, 2003.
- 5) 左近賢人, 永野浩昭, 門田守人: 進行肝細胞癌に対する化学療法の最前線. *日本内科学会雑誌* 93: 1660-1665, 2004.
- 6) Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 519-524, 2002.
- 7) 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.
- 8) Hasegawa K, Takayama T, Iijima M, et al: Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatology* 44: 891-895, 2006.
- 9) 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.
- 10) 中村将人, 永野浩昭, 左近賢人ほか: 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: 1824-1828, 2005.
- 11) 山下尚哉, 釈道堂敏, 武元良祐ほか: 肝細胞癌の骨転移巣に対してテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤(TS-1)とシスプラチンの併用療法が奏効した1例. *日本消化器病学会雑誌* 102: 196-201, 2005.
- 12) Nakamura M, Nagano H, Wada H, et al: A case of Hepatocellular carcinoma with multiple lung, spleen and remnant liver metastasis successfully treated with combination chemotherapy of novel oral DPD inhibiting chemotherapeutic drug S-1 and interferon-alpha. *J Gastroenterol* (in press).
- 13) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474-1484, 2004.
- 14) Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62: 479-483, 1988.
- 15) 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.
- 16) Ensminger WD: Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: pharmacologic principles. *Semin Oncol* 29: 119-125, 2002.
- 17) Kuan HY, Smith DE, Ensminger WD, 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.
- 18) 和田浩志, 永野浩昭, 門田守人: 肝細胞癌(両葉多発), 消化器外科 27: 1769-1776, 2004.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Yamashita T: Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: systemic chemotherapy or hepatic arterial infusion chemotherapy? *J Gastroenterol* 39: 404-406, 2004.
- 22) 加藤 仁, 永野浩昭, 太田英夫ほか: 5-FU, CDDP, Adiamycin (FAP)による肝動注化学療法が著効した進行肝細胞癌の2例 癌と化学療法 32: 1842-1845, 2005.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Ku Y, Iwasaki T, Fukumoto T, et al: Induction of long-term remission in advanced hepatocellular carcinoma with percutaneous isolated liver chemoperfusion. *Ann Surg* 227: 519-526, 1998.
- 29) Carr BI: Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology* 127: S218-224, 2004.
- 30) Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394, 1993.
- 31) Llovet JM, Sala M, Castelles L, et al: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58, 2000.
- 32) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al: Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7: 1769-1775, 1989.
- 33) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21: 421-427, 2003.
- 34) Yeo W, Mock TS, Zee B, et al: A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 97: 1532-1538, 2005.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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).
- 39) Obi S, Yoshida H, Toune R, 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.
- 40) 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.
- 41) 中村将人, 永野浩昭, 丸橋 繁ほか: 肝細胞癌に対する TS-1. 癌と化学療法 33(Suppl 1): 230-235, 2006.

## 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

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 Bazarragchaa  
 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\*

(*Jpn J Cancer Chemother* 32(11):1824-1828, October, 2005)

A Case of HCC with Inferior Caval Vein Tumor Thrombus and Multiple Pulmonary Metastases That Remarkably Responded to Combination Therapy of TS-1 and Interferon- $\alpha$ : Masato Nakamura, Hiroaki Nagano, Masato Sakon, Tameyoshi Yamamoto, Hideo Ota, Hiroshi Wada, Shinichi Yoshioka, Hitoshi Kato, Bazarragchaa Damdinsuren, Shigeru Marubashi, Atsushi Miyamoto, Yutaka Takeda, Koji Umeshita, Shoji Nakamori, Keizo Dono and Morito Monden (Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University)

### Summary

A 56-year-old male was admitted to our hospital for hepatoma with portal vein thrombus and multiple intrahepatic metastases. He underwent an extended left lobectomy and a partial resection of the liver in May 2002. After two weeks from the surgery, he received intra arterial 5-FU infusion chemotherapy combined with subcutaneous interferon- $\alpha$  injection to treat the lesions in the residual liver. Four months after the surgery, hepatic vein tumor thrombus appeared in the remnant liver and it extended to the inferior caval vein. And another

4 months later, multiple pulmonary metastases were detected with computed tomography and they grew rapidly in the view of their sizes and numbers. Because the combined therapy of 5-FU/interferon- $\alpha$  was not effective to distant metastases, we started a new regimen of oral administration of TS-1 and a subcutaneous interferon- $\alpha$  injection.

After 1 treatment course, hepatic vein thrombus was markedly reduced the size and vascularity in the CT. Multiple pulmonary metastases also decreased in their sizes and numbers. No adverse effect was seen during this treatment. It was suggested that a combination therapy of TS-1 and interferon- $\alpha$  may be one of the most effective treatment modalities against advanced HCC with distant metastasis. Key words: Hepatoma, TS-1, Interferon, Distant metastasis, Hepatic vein thrombus

要旨 症例は56歳，男性。HCV(+)。2002年5月14日に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。術後2週間目よりIFN- $\alpha$ の皮下投与と5-FUの肝動注（以下，IFN併用動注化学療法）を開始した。3クール施行後の9月に右肝静脈内に腫瘍栓を認め，5クール終了後の2003年1月には胸部CTにて右肺S6に1cmの肺転移を2個認めた。その後IFN併用動注化学療法を継続するも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ため，11月よりTS-1とIFN- $\alpha$ の併用療法に変更した。1クール終了後の2004年1月の腹部CTにて右肝静脈内の腫瘍栓は著明に縮小し，造影効果は失われていた。両肺の転移は大きさ，個数ともに縮小した。その後3クールを追加し，TS-1/IFN併用療法開始から1年6か月を経過する現在までに残肝再発を認めず，肺転移はさらに縮小傾向にある。また，TS-1/IFN併用療法中に明らかな有害事象を認めなかった。本症例は5-FUの肝動注とIFN- $\alpha$ の併用療法からTS-1の経口投与とIFN- $\alpha$ の併用療法に変更したことで治療効果が明らかに増強した。このことより，TS-1/IFNは遠隔転移を伴う高度進行肝細胞癌に対して，今後有効な治療選択の一つとなり得る可能性がある。

### はじめに

われわれは，以前より門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌(HCC)に対して，IFN- $\alpha$ の皮下投与と5-FUの

動脈内持続投与の併用療法(IFN併用動注化学療法)を施行し，約50%の奏効率と著明な予後延長という高い臨床効果について報告してきた<sup>1,2)</sup>。しかし，IFN併用動注化学療法は肝動注化学療法を基本としているため，遠隔



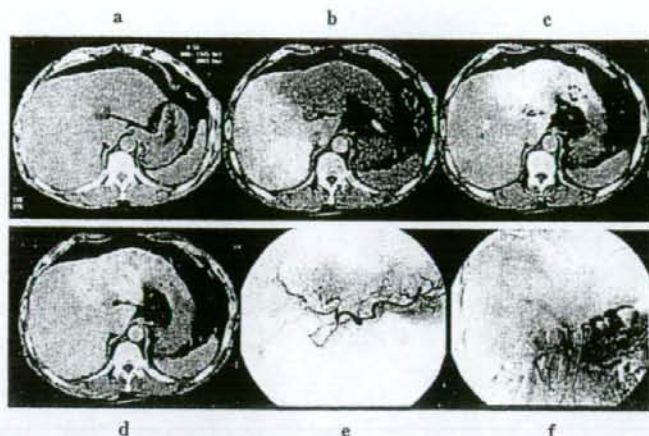


図1 初診時画像検査所見

- a: plain CT.  
 b: 経動脈性門脈造影下CT (CTAP) にて左葉全体が perfusion defect を示した。  
 c, d: 肝動脈造影下CT (CTA) では early enhancement を示し、後期相で wash out される腫瘍を認めた。周囲に daughter nodule を多数認め、S6にも同様の所見を示す3 cm 大の腫瘍を認めた。  
 e: angiography にて S4, S6 に tumor stain を認めた。  
 f: portography では門脈左枝は造影されなかった。

転移を伴う症例は適応外としてきた。今回、5-FU の pro-drug である tegafur に強力な DPD 阻害剤である CDHP と消化管毒性を軽減させる Oxo を結合させた経口抗癌剤 TS-1 と IFN- $\alpha$  の併用により、肝細胞癌術後の下大静脈内腫瘍栓を伴う残肝再発と多発肺転移がそれぞれ消失、著明に縮小した症例を経験したので報告する。

## I. 症 例

患者: 56 歳, 男性。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: HCV(+).

現病歴: 2002 年 HCV にて外来通院中, AFP 上昇を機に腹部超音波検査 (US), computed tomography (CT) にて肝左葉および S6 に腫瘍を認め当科紹介となった。CT では、肝 S3/S2 から S4 上部に早期相で濃染され門脈相で wash out される約 5 cm 大の境界不明瞭な腫瘍を認め、門脈左枝臍部に腫瘍栓, S6 に 3 cm の肝内転移を認めた (図1)。腫瘍 マーカーは AFP 276 mg/ml, PIVKA-II 921 mAU/ml といずれも高値であった。以上の結果より HCC, Vp3, IM3 と診断, 他臓器転移がないことを確認し, 2002 年 5 月 14 日に手術を施行した。

手術所見: 開腹したところ肝左葉 S4 を中心に腫瘍を認め、また S6 下端にも腫瘍を触知した。術中 US にて門脈腫瘍栓は左葉一次分枝にあることを確認し, 拡大肝左葉切除術, 肝 S6 部分切除術と門脈内腫瘍栓摘出術を施行した。

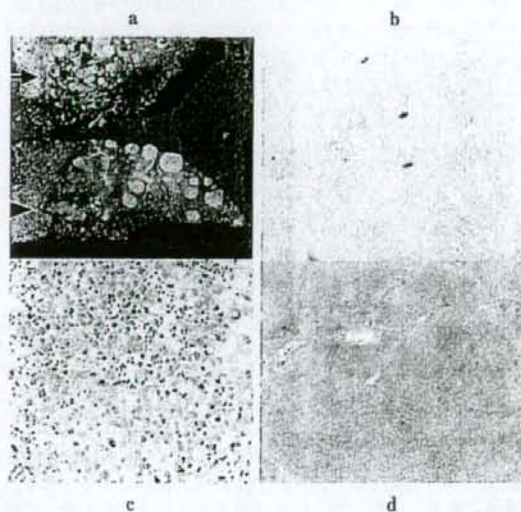


図2

- a: 切除標本。左葉に浸潤性の腫瘍を認め (矢印), 周囲に daughter nodule を認めた。左門脈臍部は腫瘍塞栓で充満していた (矢印)。  
 b, c: 腫瘍は充実性で核の大小不同を認め、病理学的診断は Edmondson III 型の肝細胞癌であった。  
 d: 非腫瘍部は micronodular cirrhosis の所見であった。

切除標本の肉眼, 病理学的所見: 腫瘍の断面は黄白色の充実性の腫瘍で左葉の腫瘍径は 4×5.5×4.5 cm, Eg, Fc(-), Sf(+), massive type, S6 の腫瘍は 0.8×0.8 cm, Eg, Fc(+), Fc-inf(+), Sf(-), 単結節周囲増  
 -216-

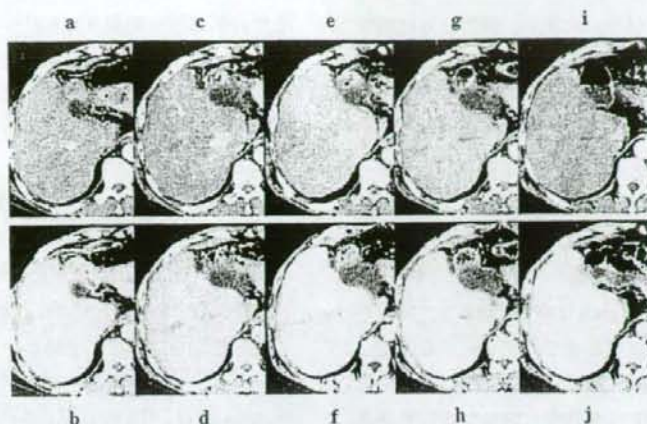


図3 肝静脈内腫瘍栓画像検査所見

- a, b: 2002年9月。腹部CTにて右肝静脈内に早期濃染(a)とwash out像(b)を認め、肝静脈腫瘍栓と診断された。
- c, d: 2003年1月。肝静脈腫瘍栓は中枢側、末梢側ともに進展。
- e, f: 2003年8月。肝静脈腫瘍栓は発育を続け、下大静脈内まで進展した。
- g, h: 2004年1月。TS-1/IFN1クール終了後。肝静脈内の腫瘍栓は著明に縮小し、造影効果は失われており肝静脈内の血栓と診断された。
- i, j: 2005年2月。TS-1/IFN4クール終了後。明らかな腫瘍の再発は認めなかった。

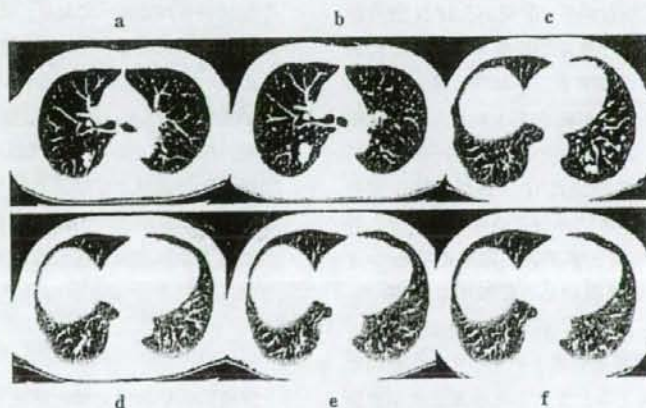


図4 肺転移画像検査所見

- a: 2003年1月。右肺S6に径1cmの結節を2個認め、肺転移と診断した。
- b, c: 2003年5月。右肺の結節は2cmに増大し、両肺に多数の結節陰影を認めた。
- d: 2004年1月。TS-1/IFN1クール施行後、両肺の転移は個数、大きさともに縮小している。
- e: 2004年6月。TS-1/IFN2クール終了後、肺転移はさらに縮小している。
- f: 2005年2月。TS-1/IFN4クール終了後、肺転移は淡くなっている。

殖型であった。病理学的所見は poorly differentiated hepatocellular carcinoma, Edmondson III型, 充実型, im多数, vp3, vv0, va0, b0。非癌部の組織は B type micronodular cirrhosis of liver, 小結節性, HAI scoreは grade 2, stage IVであった(図2)。

術後経過: 術後2週間目よりIFN併用動注化学療法を開始した。治療 regimenはすでに報告しているとおり5-FU 300 mg/m<sup>2</sup>/dayの2週間投薬, 2週間休薬の4週間

を1クールとして動注カテーテルより持続投与し、同時にIFN- $\alpha$ を5 $\times$ 10<sup>6</sup>単位/bodyを週3回, 4週間を通じて皮下投与した<sup>1)</sup>。IFN併用動注化学療法3クール施行後の2002年9月の腹部CTにて、残肝の右肝静脈内に腫瘍栓の出現を認めた(図3a, b)。5クール終了後の2003年1月には胸部CTにて右肺S6に1cmの結節を2個認め、肺転移と診断された(図4a)。その後、IFN併用動注化学療法を継続するも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ため、11月より経口薬であるTS-1とIFN- $\alpha$ の併用療法に変更した。本治療のプロトコールはTS-1(80 mg/body/day)の連日投与とIFN- $\alpha$ の $5 \times 10^6$ 単位/bodyの週3回投与の4週間を1クールとした。TS-1/IFN1クール終了後の2004年1月の腹部CTにて、右肝静脈内の腫瘍は著明に縮小し造影効果は失われていた(図3g,h)。両肺の転移は大きさ、個数ともに縮小した。2クール終了後の2004年6月には残肝に viable な病変は認めず、肺転移はさらに縮小した。その後現在までに2クールを追加したが、残肝に再発を認めず肺転移はさらに縮小している(図3i,j)。また、TS-1/IFN療法中に明らかな有害事象を認めなかった。

## II. 考 察

門脈内腫瘍栓や遠隔転移を伴う肝細胞癌の予後は極めて不良であり、一般的には切除の適応とはならない。しかし、当科では門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌であっても腫瘍が肉眼的に切除可能であれば肝切除と門脈内腫瘍栓摘出術を施行し、術後可能なかぎり早期からIFN併用動注化学療法を開始するという集学的治療を行うことにより、切除後残肝に腫瘍の残存する、いわゆる減量肝切除であっても術後の1年生存率が約90%という良好な成績を得ている<sup>9)</sup>。本症例はこの治療方針に従い肝細胞癌切除、門脈内腫瘍栓摘出後に術後にIFN併用動注化学療法を施行した。しかしながら切除後5か月目に、下大静脈内腫瘍栓を伴う残肝病巣と多発肺転移巣が明らかとなった。IFN併用動注化学療法は、動脈内に薬剤(5-FU)を直接投与することにより、肝内の薬剤濃度を高く維持することがIFNとの相乗効果と併せて高い抗腫瘍効果に結び付いていると考えられる。逆に全身の血中濃度は低く維持されるため、有害事象の発生は静脈内投与と比べ低く抑えることができる。その一方、肺転移などの遠隔転移には治療効果を期待し得ず、現時点においてはリンパ節転移を除く肝外転移巣を伴う症例は適応外としている。それゆえ、遠隔転移を伴う症例は全身の薬剤有効血中濃度を上げる治療 regimen が必要となる。

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経口抗癌剤である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り<sup>4)</sup>。UFTは5-FUの pro-drug である tegafur に5-FU 代謝酵素である dehydropyrimidine dehydrogenase (DPD) を阻害する uracil を配合した薬剤であり、主に消化器を中心とした固形癌に対して広く使用されてきた<sup>5)</sup>。今回使用したTS-1は tegafur に uracil より強力な DPD 阻害作用をもつ CDHP

と消化器毒性を減弱させるための Oxo を結合させることにより、より高い血中薬剤濃度とより低い有害事象を目的とした経口配合剤である。現在までに、胃癌において単剤、併用療法において優れた腫瘍縮小効果が認められている<sup>6)</sup>。

本症例においては、5-FUの動注とIFNの併用療法からTS-1の経口投与とIFNの併用療法に変更したことで治療効果が出現した。まず肺転移が縮小したことは、TS-1が経口剤であることにより、動注療法と比較して肺を含む全身での血中濃度が上昇したことが原因と考えられる。他方、残肝病巣と静脈内腫瘍栓も同様に縮小していることについては、TS-1に配合されるCDHPがDPDを有効に阻害したと推測され、このことが併せて肺転移に関しても有効であった機序の一つではないかと考えている。

現在までにわれわれは、IFN併用動注化学療法の作用機序に関する検討を行っており、IFN- $\alpha$ による直接的な増殖抑制効果、腫瘍免疫増強効果、アポトーシス誘導効果などを報告してきた<sup>7-10)</sup>。臨床的には、癌部におけるIFNレセプターの発現が効果予測因子として重要であることが明らかとなっており、この治療においてIFNが重要な役割を果たし、その感受性が治療効果を決定すると考えている<sup>11)</sup>。しかし、本症例においてはIFN併用動注化学療法とTS-1/IFN併用療法でIFNの投与量、方法は変わらず、DPDによる代謝も含めた fluorouracil の腫瘍内濃度の差が治療効果の差となって現れた可能性もある。今後は本療法の治療効果を確立するためには、この点に関する基礎的検討も進めていく必要があるかもしれない。

## 結 語

肝細胞癌切除後に補助療法として施行した、IFN併用動注化学療法中に出現した下大静脈内腫瘍栓、多発肺転移に対してTS-1/IFNの併用療法により著効が得られた1例を経験した。遠隔転移を伴う高度進行肝細胞癌に対して、TS-1/IFNは今後有効な治療選択の一つとなり得る可能性がある。

本論文の要旨は第27回日本癌局所療法研究会において発表された。

## 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) Nagano H, Sakon M, Eguchi H, *et al*: Hepatic resection followed by IFN- $\alpha$  and 5-FU for advanced he-

- patocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology*. (in press)
- 3) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌に対する新治療法の開発研究—インターフェロンとフルオロウラシルの併用を中心に—. *日本臨床* 60: 2237-2244, 2002.
  - 4) 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.
  - 5) 和田洋巳, 田中文啓: 抗癌剤経口投与のススメ. *メディカルレビュー社*, 大阪, pp13-25, 2001.
  - 6) Maehara Y: S-1 in gastric cancer: A comprehensive review. *Gastric Cancer* 6: S2-S8, 2003.
  - 7) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, *et al*: Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon  $\alpha$  is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6: 2881-2890, 2000.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) Ota H, Nagano H, Sakon M, *et al*: Combined intraarterial fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches: Clinical response and interferon alpha receptor 2 expression. *Hepatology* 40(Suppl): 307A, 2004.