

58歳 男性  
 HBV  
 AFP : 309, PIVKA-II : 13900  
 T. Bil : 2.4  
 下腿浮腫あり  
 IFN-β・ADR 施行, 病巣 NC  
 開腹・心房内腫瘍切除術施行  
 術後 1年間, 生存・社会復帰中

図15 右心房内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌症例  
 肝うっ血が高度のため肝切除を断念し, 右心房内腫瘍栓の摘出のみにとどめた

を術中迅速組織診に提出し, 完成した肝硬変ではない(偽小葉の形成を認めない)ことを確認した。しかしながら, 肝はうっ血肝を呈し, かなり腫大していた。肝右葉側の完全脱転を施行後, 右肝静脈に肝外でテーピングした後, 「拡大後区域切除を試みたが, 肝うっ血が高度であったため, 1回目の手術として, 右房内腫瘍栓摘出術, 下大静脈内腫瘍栓摘出術, 右心房・下大静脈縫合, 下大静脈結紮術, 右後区域枝結紮術, 胆嚢摘出術」にとどめた。この症例は, 1年後に残存する腫瘍に対して, 肝後区域切除術を施行した。

## まとめ

以上, 下大静脈内に腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術について概説した。このような症例に対する肝切除術を施行する際には, 術前の画像診断, 術中のUSを用いた腫瘍進展度診断とともに, 十分な血管処理を施行するにたりの視野の展開と血管の剝離が重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Makuuchi, M., Hasegawa, H. and Yamazaki, S.: Ultrasonically guided sub-segmentectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 161: 346-350, 1985.
- 2) 高崎健, 他: グリソン鞘一括処理による新しい系統的肝切除術. *手術*, 40: 7-14, 1986.
- 3) Belghiti, J., Guevara, O. A., Noun, R., Saldinger, P. F. and Kianmanesh, R.: Liver hanging maneuver: A safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J. Am. Coll. Surg.*, 193: 109-111, 2001.
- 4) 長島郁雄: CUSAによる肝切除. *肝臓外科の要点と盲点*, 幕内雅敏, 他編, 文光堂, 東京, 1998, p. 120-121.
- 5) Makuuchi, M., Mori, T., Gunven, P., Yamazaki, S. and Hasegawa, H.: Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 164: 155-158, 1987.
- 6) Wang, M., Sakon, M., Umeshita, K., Okuyama, M., Shiozaki, K., Nagano, H., Dono, K., Nakamori, S. and Monden, M.: Prednisolone suppresses ischemia-reperfusion injury of the rat liver by reducing cytokine production and calpain  $\mu$  activation. *J. Hepatol.*, 34: 278-283, 2001.

## 今月のテーマ ● 肝細胞癌に対するインターフェロンの効果

### 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—

永野浩昭<sup>1)</sup> 左近賢人<sup>2)</sup> 門田守人<sup>1)</sup>

要旨：肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果は、報告によると IFN 単剤での肝細胞癌に対する抗腫瘍効果は否定的であるが、抗癌剤との併用療法についてはこの効果と有用性が期待される。たとえば、門脈内腫瘍栓をともなう難治性進行肝細胞癌に対しては、期待される治療法はなかったが、最近では諸家の報告とあわせ、有意な抗腫瘍効果と生存率の改善を認めることが明らかになってきている。また、その作用機序としては、p27<sup>Kip1</sup>による細胞周期調節、IFNAR からのシグナル伝達の関与、TRAIL/TRAIL-receptor pathway や Fas-FasL などの免疫学的機序や抗血管新生作用などの関与が推察されている。

索引用語：肝細胞癌、インターフェロン、化学療法、外科手術

#### はじめに

門脈内腫瘍栓などをともなうような既存治療が無効である進行肝細胞癌症例は、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)</sup>。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<sup>2)</sup>。また門脈内腫瘍栓をともなうような進行肝細胞癌では、たとえ肉眼的治療切除を施行しえても、術後早期に肝内再発をきたし、外科治療成績も期待しがたい。最近、教室では、門脈内腫瘍栓 (Vp3以上) 合併進行肝細胞癌に対してインターフェロン (IFN)- $\alpha$  併用 (5-FU 肝動注) 化学療法 (fluorouracil arterial infusion and interferon therapy; 以下 FAIT) を施行することにより良好な成績を得、報告してきた<sup>3)-5)</sup>。本稿では、主としてこれら IFN- $\alpha$  併用 5-FU 肝動注化学療法 (FAIT) の臨床成績について概説する。

#### 1 肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法

Lai ら<sup>6)</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、その後の諸家の追試では高い有効性は確認できず、肝細胞癌に対する IFN 単剤療法による抗腫瘍効果は期待できない<sup>7)</sup>。その一方で、IFN 単剤ではなく、種々の抗癌剤との併用が試みられ、IFN- $\alpha$  に 5-FU や CDDP などの薬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。Patt らは、肝細胞癌 43 症例に対する、IFN- $\alpha$  と 5-FU 持続静脈内投与の 25% の奏効率について<sup>8)</sup>、さらに、Urabe ら<sup>9)</sup>は、進行肝細胞癌症例に対し、IFN- $\alpha$  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<sup>10)</sup>はさらに、門脈内腫瘍栓をともなった肝細胞癌 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

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学 2) 西宮市立中央病院外科  
Anti-tumor effect of interferon for hepatocellular carcinoma—from the clinical consideration  
Hiroaki NAGANO<sup>1)</sup>, Masato SAKON<sup>2)</sup> and Morito MONDEN<sup>1)</sup>

1) Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2) Department of Surgery, Nishinomiya Municipal Hospital

た。Chungらも、IFN- $\alpha$ とCDDPの肝動注療法との併用で33%の奏効率を報告<sup>12)</sup>した。教室でも、術後肝内多発再発と肺、骨の肝外転移をとともなう肝細胞癌に対してIFN- $\alpha$ の投与とUFTの内服によりCRを得られた症例の経験<sup>13)</sup>から、1997年より既存治療の期待できない門脈内腫瘍栓をとともなう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、後述するような極めて良好な結果<sup>14-16)</sup>を得ている。さらに、同様のプロトコールに対する治療成績として、Obiらの100例以上の報告<sup>14)</sup>もある。

## II FAITの対象および方法

教室での本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹侵襲 (Vp3以上) をともな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、肉眼的治癒切除後もしく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、AST、ALTがともに100IU/l未満、血小板80000/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 (Table 1)。全肝多発病変をとともなう症例や耐術が不可能と考えられる切除不能症例では、Seldinger法にて肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例では、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 (Figure 1)。

## III 切除不能症例に対するFAITの治療成績

1997年から現在までに切除不能な門脈内腫瘍栓をとともな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<sup>9)</sup>。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

Table 1. IFN- $\alpha$ 併用5-FU動注化学療法 (FAIT) の適応基準

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	80000/ml以上
腎機能	血清Cr	< 1.5 mg/dl
PS		0, 1

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、極めて有効な治療法であると考えられる (Table 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 (16.4%)であった。治療の中断を要するような重篤な副作用をとともなう症例は極めてまれであり、全例が外来通院のみで反復治療が可能であった。

## IV 肝切除術後・FAITの治療成績

肝機能良好でVp3以上の門脈内腫瘍栓をとともなう高度進行肝細胞癌症例に対して、肝切除後の治療としてFAITを45例に施行した。

### 1. 肉眼的根治肝切除術後の補助療法としてのFAIT<sup>9)</sup>

このうち、門脈内腫瘍栓と片葉に主腫瘍をとともない、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。これら15例の予後は、当科において

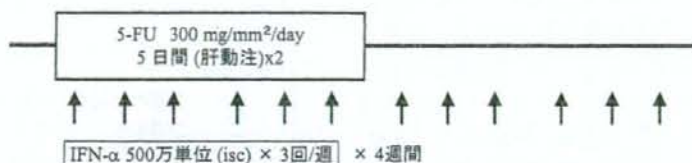


Figure 1. IFN-α併用5-FU肝動注化学療法のプロトコール

Table 2. 非切除症例55例に対するFAITの治療成績. 文献5より引用, 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

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。(Figure 2)

## 2. 減量肝切除術後・残肝病巣に対するFAIT<sup>15)</sup>

門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と全肝多発病巣をともなう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(Figure 3)。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。したがって、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。

## V FAITの作用機序に関する教室での基礎的検討

FAITの抗腫瘍効果については、臨床報告における肝細胞癌に対するIFN-α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、主には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<sup>16)</sup>。教室ではその作用機序として、①増殖抑制効果の増強、②宿主免疫の賦活作用、③血管新生抑制作用、が関与していることを報告してきた。

①については、両薬剤併用による細胞周期遅延や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、G0/G1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>の発現増強をともなうことを見出した<sup>17)</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-α/βレセプター; IFNAR)の発現<sup>18)</sup>が強い細胞株で顕著に認められ、IFNARの発現強度とシグナル伝達の重要性、特にSTAT1(signal transducer and activator 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>19-21)</sup>。また、臨床検体を用いた検討においても、IFNARの発現とFAITの抗腫瘍効果

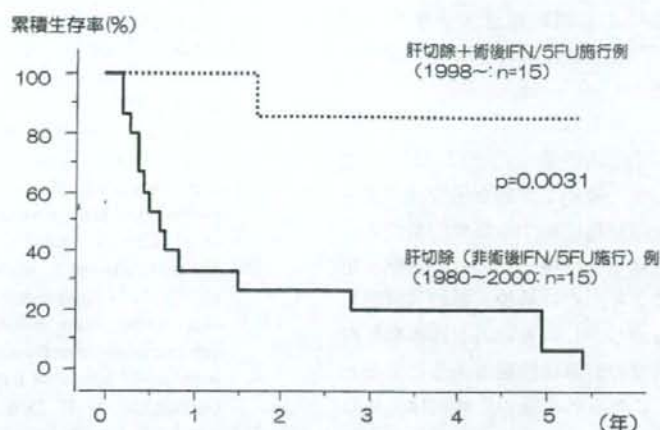


Figure 2. 根治肝切除症例 (根治B) に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率, 文献6より引用, 改変

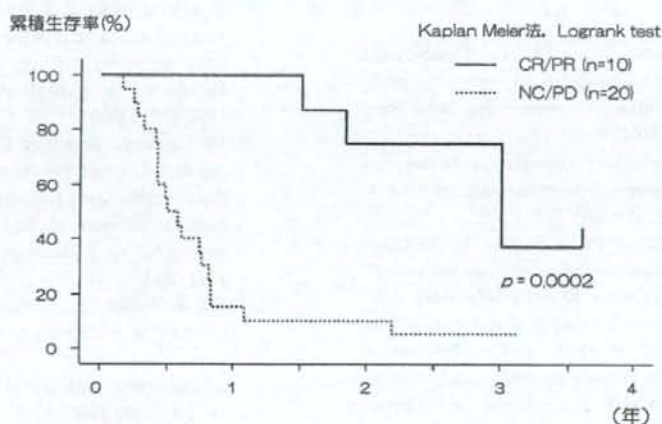


Figure 3. 減量肝切除症例 (根治C) に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率

との相関についても確認した<sup>9,22)</sup>。

次に, ②のIFN- $\alpha$ による宿主免疫作用として, IFN- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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。また, Fas-FasLの関与についても報告している<sup>24)</sup>。

最後に③の血管新生抑制作用については, ノードマウスをもちいたモデルにより, MVDやVEGF, Ang-1, Ang-2, の各種血管新生因子の発現強度の関与について報告した<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>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- $\alpha$ /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の外科治療と組み合わせることにより、その治療成績の飛躍的な向上が期待できる。しかし、無効例が約半数存在すること、肝外病変の制御は困難であることなどが問題点であり、これらの克服のためには、さらなる作用機序の解明による本療法の効果増強を可能とする分子の同定などの考慮も視野に入れる必要がある。

#### 文 献

- 1) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486: 2002
- 2) Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 519-524: 2002
- 3) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474-1484: 2004
- 4) 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 I 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* 2007 (in press)
- 7) Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394: 1993
- 8) Llovet JM, Sala M, Castells L, et al: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58: 2000
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62: 69-73: 2002
- 12) 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
- 13) 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/uracil. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 1447-1451: 2000
- 14) Obi S, Yoshida H, Tonoue 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
- 15) 永野浩昭, 宮本敦史, 和田浩志, 他: 門脈内腫瘍栓と多発肝内転移をともなう進行癌に対する減量肝切除術と IFN 併用化学療法—preliminary study—. *癌と化学療法* 33: 1848-1851: 2006
- 16) 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
- 17) 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

- 18) 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
- 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) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H, et al: Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)- $\beta$  compared to IFN- $\alpha$  is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 30: 201-208: 2007
- 21) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H, et al: Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon- $\alpha$  against human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatol Res* 37: 77-83: 2007
- 22) Ota H, Nagano H, Doki Y, 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
- 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
- 24) Nakamura M, Nagano H, Sakon M, et al: Role of Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma *in vitro*. *J Hepatology* 46: 77-88: 2007
- 25) Wada H, Nagano H, Yamamoto 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* 2007 (in press)
- 26) 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

( 論文受領, 平成 19 年 3 月 28 日 )  
受理, 平成 19 年 4 月 16 日 )

症 例

門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の1切除例

大阪大学大学院医学系研究科外科科学講座消化器外科学, 大阪市立大学大学院医学研究科診断病理学\*

太田 英夫 永野 浩昭 梅下 浩司  
若狭 研一\* 門田 守人

症例は52歳, 男性。1999年2月, 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌に対し, 肝前区域切除, S4, S7部分切除術, 門脈内腫瘍栓摘出および肝動脈内挿管術を施行した。術後組織学的診断は, 混合型肝癌 (Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma) で, vp4, b1, im1, t4, n0, m0, stage IV-A であった。インターフェロン受容体 (IFN-R) の発現は, 肝細胞癌成分で陽性, 胆管細胞癌で陰性であった。術後2カ月目より IFN 併用動注化学療法を施行したが, 術後8カ月目に CA19-9の再上昇と腹部 CT より, 残肝多発再発が指摘されたため, 再発巣に対し, IFN 併用化学療法から, 三剤併用の動注化学療法に変更したところ, PIVKA-II の上昇も認め, 最終的に癌死した。本症例の術後経過と病理像より, IFN 併用化学療法の治療効果と IFN-R の発現との相関に関する興味深い知見を得た。

索引用語: 混合型肝癌, インターフェロン, 化学療法

緒 言

混合型肝癌 (Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma) は肝内に肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma; 以下, HCC と略記) と胆管細胞癌 (Cholangiocellular Carcinoma; 以下, CCC と略記) が共存する腫瘍で, 比較的稀な疾患である。この混合型肝癌の治療については, 胆管細胞癌に対する治療と同様に, 手術のほかには, 化学療法などを含めて他に有効な治療法は確立していない。今回われわれは門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌に対して肉眼的治癒切除を施行し, 術後5-fluorouracil (以下, 5FU と略記) の肝動注とインターフェロン (interferon; 以下, IFN と略記) の皮下投与 (以下, IFN 併用化学療法と略記) を施行したが, 肝内多発再発をきたし, 最終的に術後2年で癌死した症例を経験した。この症例の術後経過と病理像より, IFN 併用化学療法の有効性と適応について示唆に富む所見を得たので報告する。

症 例

患者: 52歳, 男性。

主訴: 肝腫瘍の精査, 治療。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1996年11月腹部超音波検査で肝 S5に2cmの占拠性病変を認めたが放置していた。1998年10月の検診で同部位が8cmに増大し, 造影CT検査で門脈内腫瘍栓を認めたため, 1999年1月当科入院となった。

入院時現症: 特記すべきことなし。

初発入院時血液検査 (表1): 血液検査上軽度の貧血 (Hb 12.7g/dl, Ht 39.2%) と軽度の肝機能障害 (AST 32U/l, ALT 40U/l) を認めた。それ以外に特記すべき異常値はなかった。ウイルスマーカーは, HBsAg 陽性, HCVAb は陰性であった。腫瘍マーカーは, CA19-9のみが1,218mAU/ml と上昇していた。肝障害度 I<sup>1)</sup>, Child-Pugh 分類は A であった。

腹部造影 CT 検査 (図1 a): S8-4に7cmの早期濃染像を示す腫瘍を認めた。

腹部 MRI 検査 (図1 b): S8/5に7cmの淡く濃染される腫瘍と, 前区域支配領域に相当する区域性濃染像を認めた。他に S4, S7に肝内転移を疑う病変を認めた。

腹部血管造影検査 (図1 c): 固有肝動脈造影像において S8/5の7cmの tumor stain と門脈造影像で右門脈本幹の欠損像を認めた。以上より, 門脈内腫瘍栓を

2006年8月22日受付 2006年11月13日採用

<所属施設住所>

〒565-0871 吹田市山田丘2-2, E-2



表1 入院時検査所見

末梢血検査		生化学検査		肝炎ウイルス検査	
RBC	420×10 <sup>4</sup> /ml	AST	32 U/l	HBs-Ag	(+)
Hb	12.7 g/dl	ALT	40 U/l	HBe-Ag	(-)
Ht	39.2 %	ALP	155 U/l	HCV-Ab	(-)
WBC	8970 /ml	γ-GTP	178 U/l		
Platelet	195×10 <sup>3</sup> /ml	LAP	49 U/l	腫瘍マーカー	
		LDH	229 U/l	AFP	<5 ng/ml
凝固検査		Ch-E	3281 U/ml	PIVKA-II	<65 U/ml
PT	71 %	T-chole	175 mg/dl	CEA	<5 ng/ml
APTT	31 sec	T-Bil	1.1 mg/dl	CA19-9	1218 mAU/ml
HPT	76 %	TP	6.8 g/dl	ICG-R15	7 %
Fibrinogen	516 mg/dl	Albumin	3.6 g/dl		
尿検査		BUN	12 mg/dl		
	：特記すべき所見なし	Creatinine	1.1 mg/dl		
		Na	146 meq/l		
		K	4.2 meq/l		
		Cl	108 meq/l		

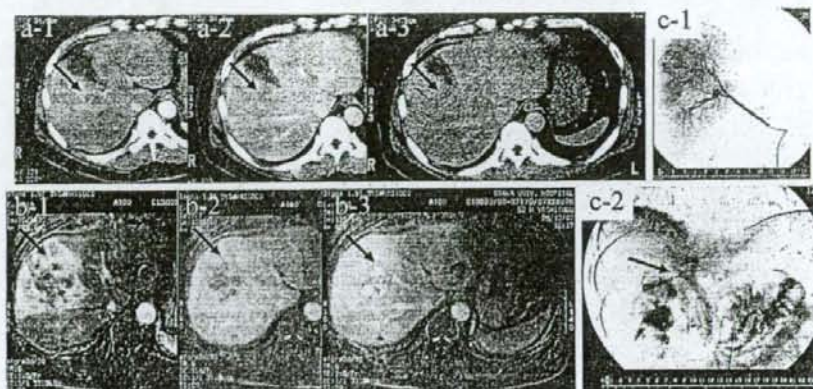


図1 入院時画像検査

- a 腹部造影 CT 検査 ((a-1) 動脈相 (a-2) 門脈相 (a-3) 平衡相)：肝 S8-4 に 7 cm の early enhanced lesion を認めた。
- b 腹部造影 MRI 検査 ((b-1) 動脈相 (b-2) 門脈相 (b-3) 平衡相)：右門脈本幹に至る腫瘍栓と肝 S8-4 に 7 cm の early enhanced lesion を認め、その周辺に肝内転移巣を認めた。
- c 腹部血管造影検査：肝動脈造影で肝 S8 に腫瘍濃染像を認めた(c-1)。また、門脈造影で右門脈本幹より末梢での欠損像を認めた(c-2)。

伴う HCC で、CA19-9 の上昇に加えて造影 CT および造影 MRI 検査での早期濃染の程度が軽度であるため、CCC の成分が内部に混在する混合型肝癌と診断し、1999年2月2日に前区域切除術および S4, S7 部分切除術、胆嚢摘出術、門脈内腫瘍栓摘出術、門脈形成術、肝動脈内挿管術、インフューザーポート皮下埋め込み術を施行した。

切除標本肉眼所見(図2)：主腫瘍は最大径6.9cm, Eg, Fc(-), Fc-inf(-), Sf(-)の塊状型で、存在範囲は H2であった。脈管侵襲は Vp3, Vv0, B0, IM1, T4N0 M0, StageIV-A<sup>1)</sup>であった。

切除標本病理所見(図3)：主腫瘍は混合型肝癌(Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma, mixed type)で、その大部分は HCC 成分で

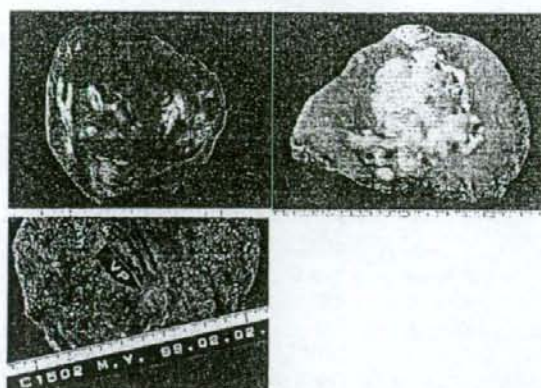


図2 切除標本の肉眼的所見 ((a, b) 新鮮標本, (c) 固定標本): 右門脈本幹に至る腫瘍栓を伴った6.9cmの塊状型の腫瘍を認めた (Eg, Fc(-), Fc-inf(-), Sf(-), H2, Vp3, Vv0, B0, IM1, T4N0M0, Stage IV-A).

a	c
b	

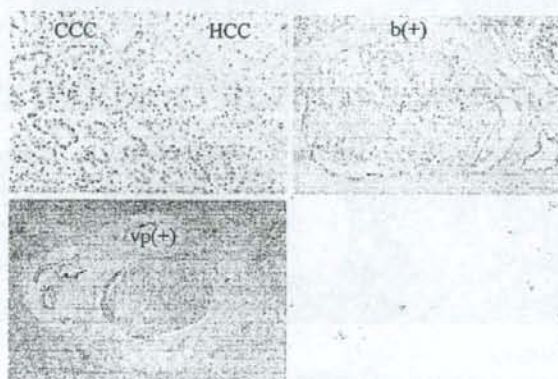


図3 切除標本の組織学的所見 ((a) 主腫瘍 (HE 染色, ×40) (b) 門脈内腫瘍栓 (HE 染色, ×40) (c) 胆管内腫瘍栓 (HE 染色, ×40)): 主腫瘍は mixed type の混合型肝癌で, 大部分は HCC 成分で占められていたが, 一部に CCC 成分を認めた (vp+, b+, fc-, sf-, s0, vp3, im1, bl, t4n0m0, stage IV-A). 非腫瘍部は慢性非活動性肝炎を示した.

a	c
b	

占められていたが, 一部 CCC 成分が存在していた. 病理組織学的に fc-, sf-, s0, vp3, im1, bl, t4n0m0, stage IV-A<sup>1)</sup> で, vp(+), b(+) の部位は HCC であった. 非癌部は慢性非活動性肝炎であった. 主腫瘍の IFN レセプター (以下 IFN-R) の免疫組織学的染色<sup>2)</sup> により, HCC 部分は陽性 (図 4 a, b), CCC 部分は陰性であった (図 4 c, d). また, 門脈内腫瘍栓や胆

管内腫瘍栓の部分は陽性であった (図 5).

術後経過 (図 6): 術後 2 カ月より IFN 併用化学療法 (5FU, 持続肝動注: 300mg/m<sup>2</sup>/日・5日間・2週間投与 2 週間休薬, IFN $\alpha$ , 皮下投与: 500万単位/日・週 3 回・4 週間投与)<sup>3)</sup> を 3 クール施行した. IFN 併用化学療法施行中, CA19-9 は術後 4 カ月から再上昇し, 術後 8 カ月で S7 に再発を疑う ring enhancement

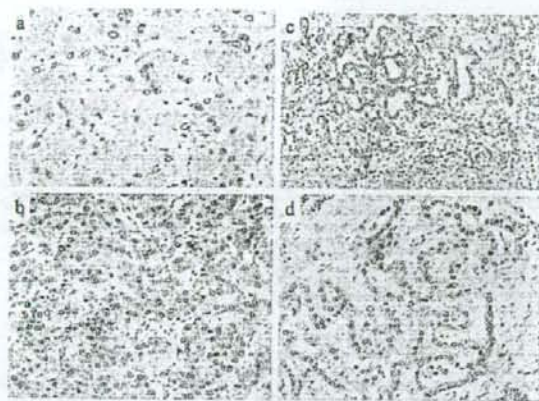


図4 切除標本の免疫組織学的所見1 ((a, b) HCC部分, (c, d) CCC部分, (a, c) HE染色,  $\times 200$ , (b, d) IFN-Rの免疫組織染色,  $\times 200$ ): HCC成分で陽性, CCC成分で陰性を示した。

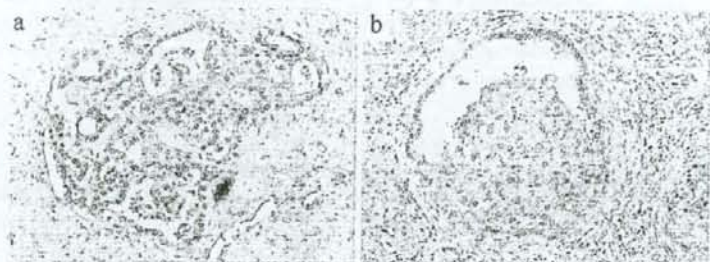


図5 切除標本の免疫組織学的所見2 ((a) 門脈内腫瘍栓,  $\times 100$ , (b) 胆管内腫瘍栓,  $\times 100$ ): IFN-Rは腫瘍栓で陽性を示した。

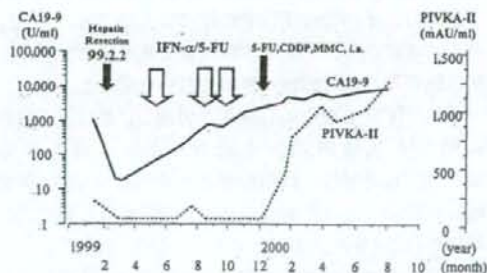


図6 術後経過: 術後2カ月目よりIFN併用動注化学療法を3クール施行した。施工中, CA19-9は術後4カ月目から再上昇し, 術後8カ月目に再発病巣も認めたため, 術後10カ月目より5-FU, CDDP, MMCの動注化学療法に変更したところ, CA19-9の再上昇の他に, PIVKA-IIの上昇も認めた。

lesionを認めた(図7-a, b); HCC成分の再発かCCC成分の再発かを判定することは, 極めて困難ではあるが, 腫瘍マーカーの上昇とも併せて推察するに, 混合型肝癌中, CCCの成分が主体で起きた再発である可能性が示唆された。治療経過よりこの再発にはIFN併用化学療法が無効であったと判断し, 術後10カ月目より5-FU, CDDP, MMCの動注化学療法に変更した。以後外来通院での動注化学療法を継続したがCA19-9の上昇とともに, 正常範囲内であったPIVKA-IIの上昇を認め, 術後1年目には, 再発巣は画像上増悪し(図7c), 術後2年経過した時点で最終的に癌死した。

#### 考察

混合型肝癌は原発性肝癌のうちHCCとCCCの両者が併存する腫瘍で, 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>4)</sup>によると, 19,920例中119例(0.60%)と非常に

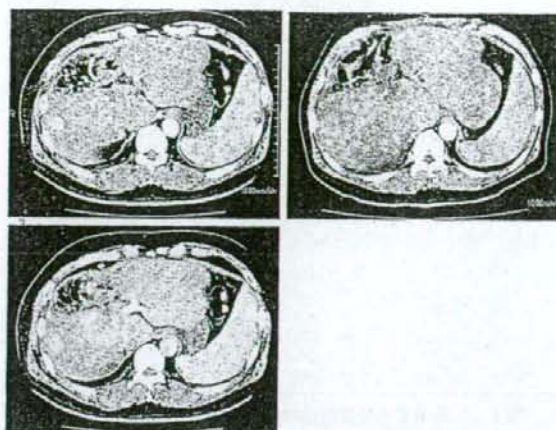


図7 術後経過中における腹部CT検査 ((a) 術後8ヵ月CT検査, 動脈相, (b) 術後8ヵ月CT検査, 門脈相, (c) 術後1年目CT検査, 動脈相): 術後8ヵ月目の腹部CT検査で新たに肝S7にCCC成分の再発を疑うring enhanced lesionを認めた(a, b). また, 術後1年目の腹部CT検査では, 多発したring enhanced lesionsの他に, 新たにHCC成分の再発を疑うearly enhanced lesionを認めた(c).

a	c
b	

稀である。また画像診断上101例中12例(11.9%)でVp3以上の門脈内腫瘍栓が認められ、101例中10例(9.9%)で胆管内腫瘍栓が認められたと報告している。またその治療成績はHCC, CCC, 混合型肝癌に対する肝切除症例の5年生存率が各々54.6%, 20.3%, 30.3%であったと報告している。さらに同調査では、5年生存率で混合型肝癌の治療成績はCCCとほとんど変わらないとされている。混合型肝癌の組織学的な分類については、Allenら<sup>3)</sup>のそれぞれが他部位に独立して発生するdouble cancerと、1つの腫瘍内でHCCとCCCの部分が境界明瞭に存在するcombined type、1つの腫瘍内でHCCとCCCが境界不明瞭に密接に組み合わさって混在し同一部位から発生するmixed typeの3型が用いられる。このうち、Mixed typeの場合、術前診断は困難であることが多い<sup>6)7)</sup>。本症例の術前診断ではMRI, CT等の造影画像において、主腫瘍の腫瘍浸染が軽度で、典型的な肝細胞癌の所見ではないことに加え、CA19-9の上昇があったことで、mixed typeの混合型肝癌と診断し、肝切除を施行した。術後切除標本の病理診断においても、mixed typeと一致した。

次に、本症例は門脈右本幹に腫瘍栓を伴う混合型肝

癌術後の再発予防を目的とし、補助療法としてのIFN併用化学療法を施行した。一般的に、混合型肝癌の肝内再発率は第16回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>4)</sup>によると、47.4%(76例中36例)で、肝外再発様式はリンパ節再発9例(23.7%)、骨再発7例(18.4%)、肺再発3例(7.9%)、腹膜再発2例(5.3%)、脳再発1例(2.6%)、その他の部位での再発2例(5.3%)であり、さらに本症例は、門脈右本幹に腫瘍栓を認めたため、特に残肝再発の可能性が極めて高いと考えた。

近年、IFNと種々の抗癌剤を併用し、進行肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を認めたという報告がある<sup>8)~11)</sup>。最近では、肝癌診療ガイドライン(2005年度版)においてもとりあげられ、その可能性と有用性が期待される(肝癌診療ガイドライン)<sup>12)</sup>。当科においても、門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌に対してこのIFN併用化学療法を積極的に応用し、その有効性について報告してきた<sup>13)</sup>。切除不能例での効果については、肝内病巣に関して約50%の症例において有効であり、その1年生存率は、門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌であるにもかかわらず、63%と良好であった<sup>13)</sup>。さらに、Vp3以上のHCC切除術後の補助療法(n=15)としての有効性について、その1年生存率は100%と良

好であった。本症例は混合型肝癌であり、一般的にその再発予後についてはCCCに規定されると考えられている。しかしながら本症例はVp4のHCCの一部にCCCが混在しており、第16回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>4)</sup>においても、混合型肝癌の切除後累積生存率よりも、Vp3以上のHCCの方が不良であることが示されている。したがって本症例においては、再発のターゲットをVp4のHCCに据え、現在までの報告<sup>3)13)14)</sup>を踏まえて、IFN併用化学療法を施行した。

しかしながら、本症例では術後経過中、補助療法としてのIFN併用化学療法施行により、PIVKA-IIは正常範囲内で推移した一方で、CA19-9は再上昇し、術後8カ月の時点で腹部造影CT検査上S7のring enhancement lesionを認めた。肝生検等による組織学的なevidenceはないためにHCCの成分の再発を完全否定するのは困難であるが、S7の再発病巣は画像上の造影効果から考えると、adenocarcinomaの所見であり、CA19-9の上昇の経時的推移と併せて混合型肝癌の中でCCCの成分を主体とした再発の可能性が疑われた。

さて、本症例において、IFN併用化学療法がCCCの成分については有効でなかった理由について、われわれは以下のように推察している。HCCの細胞株を用いた検討では、IFN併用化学療法の抗腫瘍効果については、肝癌細胞株のIFN-Rの発現の多寡と相関しており、発現株は増殖抑制効果があるが、非発現株ではその効果が有意に低かった<sup>14)15)</sup>。また、臨床例においても、IFN-Rの発現とIFN併用化学療法の治療効果については有意な相関( $p=0.007$ )があることや、肝細胞癌以外の消化器癌では、胆管細胞癌も含め、IFN-Rの発現頻度が低いことについても、すでに報告している<sup>13)16)17)</sup>。本症例でも切除標本を用いてIFN-Rの染色<sup>2)</sup>を行ったところ、IFN-Rの発現はHCCの成分で強く認められたが、CCCの成分では全く認められなかった。以上の結果より今回の再発経過、腫瘍マーカーの推移、画像所見等とこれらの免疫組織染色の結果を併せて推察するに、今回の残肝多発再発については、IFN-Rの発現が、切除標本のCCCの成分では全く認められなかったことと、何らかの関係があると思われる。

さらに、IFN併用化学療法の中断後から、PIVKA-IIの上昇が認められ、肝内転移巣は増悪した。術前にはPIVKA-IIの上昇もなく、この時点では胆道閉塞等の所見もなかったことから、IFN併用化学療法の中止

により、HCCの成分が腫瘍の生物学的性格を変化させて再発をきたしたのではないかと考えた。

### 結 語

門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の肉眼的治癒切除後に補助化学療法としてのIFN併用化学療法を施行し、その術後経過において特異な再発をきたしたので報告した。

なお、本論文の要旨は、第64回日本臨床外科学会総会(2002年11月、東京)にて発表した。

### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約。第4版，金原出版，東京，2000
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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年)。日本肝癌研究会事務局，京都，2004
- 5) Allen RA, Lisa JR: Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 25: 647-655, 1947
- 6) Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, et al: Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 94: 2040-2046, 2002
- 7) Tang D, Nagano H, Nakamura M, et al: Clinical and Pathological Features of Allen's type C of Resected Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma. A Comparative Study with Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 10: 987-998, 2006
- 8) 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

- 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) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al: Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 5: 1676-1681, 1999
- 11) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, et al: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastasis, successfully treated by a combination therapy of  $\alpha$ -interferon and oral tegafur/uracil. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 1447-1451, 2000
- 12) 科学的根拠に基づくガイドライン作成に関する研究班/編: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版. 金原出版, 東京, 2005
- 13) 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 I interferon receptor. *Br J Cancer* 93: 557-564, 2005
- 14) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al: Augmentation of anterior activity of 5-fluorouracil by interferon- $\alpha$  is associated with up-regulation of p27 Kip 1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin. Cancer Res* 6: 2881-2890, 2000
- 15) 矢野博久, 神代正道: IFN の代謝-抗腫瘍作用. *肝・胆・膵* 45: 1001-1006, 2002
- 16) 森本修邦, 永野浩昭, 左近賢人他: 脾頭後部リンパ節転移より門脈内進展を認めた巨大肝細胞癌の1例. *肝臓* 43: 559-564, 2002
- 17) 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: 249-255, 2006

COMBINED HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND CHOLANGIOCARCINOMA  
WITH PORTAL VEIN THROMBOSIS —A CASE REPORT—

Hideo OTA, Hiroaki NAGANO, Koji UMESHITA,  
Kenichi WAKASA\* and Morito MONDEN

Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University

\*Department of Pathology, Osaka City University Hospital

A 52-year-old male underwent hepatic anterior segmentectomy and S4 and 7 partial hepatectomy, with portal venous tumor thrombectomy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in February, 1999. Postoperative histological diagnosis was mixed type HCC. In the immunohistochemical analysis, expression of interferon-receptor (IFN-R) was positive in HCC component: negative in cholangiocellular carcinoma (CCC) component. A combined chemotherapy of IFN- $\alpha$  ( $5 \times 10^6$  units, i.s.c.) and 5-FU ( $300 \text{ mg/m}^2$ , i.a., continuous) was started as a postoperative adjuvant for the prevention of intra-hepatic recurrence. Eight months later, abdominal CT showed the recurrence of CCC component, in S7. We changed the protocol from IFN combined chemotherapy to arterial infusion chemotherapy with 5-FU, MMC and CDDP. One year later, abdominal CT indicated not only CCC component but also recurrence of HCC component. In this case, IFN combined chemotherapy might be effective in HCC component but ineffective in CCC component, related with the expression of IFN-R.

## 1: 術前肝動脈塞栓術(TAE)\*

和田 浩志  
宮本 敦史  
武田 裕

永野 浩昭  
野田 剛広  
梅下 浩司

丸橋 繁  
小林 省吾  
堂野 恵三

門田 守人\*\*

〔要旨〕肝細胞癌のさらなる治療成績向上のためには、肉眼的治療切除後の肝内再発制御がきわめて重要である。これら肝内再発の原因の一つである術前・術中の微小転移を制御する目的で、術前肝動脈(化学)塞栓術(transcatheter arterial chemoembolization: TAE/TACE)が試みられてきたが、予後延長効果を認めるとの報告や肝機能に対する影響などにより有害であるとする報告などさまざまであり、一定の見解は得られていない。本稿では、術前TAEの現況と当科における治療成績について報告する。

## はじめに

慢性肝障害を有する患者に対する定期的なフォローアップに加えて近年の画像診断技術や経皮的局所療法〔ラジオ波焼灼療法(RFA)など〕の進歩、肝切除の安全性向上により、肝細胞癌全体の治療成績は向上している<sup>1)</sup>。しかしながら、その予後は依然として不良であり、その要因の一つとして、肝切除により肉眼的治療切除しえたとしても、高率に肝内再発をきたすことがあげられる。肝細胞癌の肝内再発形式には、多中心性発癌と肝内転移があり、本邦における肝細胞癌は、そのほ

とんどがB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)感染による慢性肝炎や肝硬変を背景としている<sup>2)</sup>ため、一定の年次発生率をもって残肝内に多中心性発癌が生じる。しかし、術後早期の再発は、肝内転移によるものがほとんどであり<sup>3)</sup>、肝細胞癌の切除成績向上のためには、これら肝内転移再発を制御することがきわめて重要である。

現在までに、肝細胞癌切除後の肝内再発の抑制を目的として、術前肝動脈(化学)塞栓術(transcatheter arterial chemoembolization: TAE/TACE)や術後補助肝動注化学療法、全身化学療法、免疫療法などの治療が試みられてきた<sup>4)</sup>。しかし、『肝癌診療ガイドライン』<sup>5)</sup>によると、予後改善効果について一定の見解は得られておらず、術前治療として推奨すべきものはないとされている。

本稿では、肝内微小転移を制御することを目的とした術前治療としての肝動脈塞栓術の現況を概

キーワード：肝細胞癌，肝動脈塞栓術，術前治療，肝内転移

\* Preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TAE/TACE) for hepatocellular carcinoma

\*\* H. Wada, H. Nagano (講師), S. Marubashi, A. Miyamoto, T. Noda, S. Kobayashi, Y. Takeda, K. Umeshita, K. Dono (講師), M. Monden (教授): 大阪大学大学院消化器外科.

説するとともに、当科における術前TAEの治療成績についても報告する。

## I. 術前肝動脈塞栓術の現況

肝動脈塞栓術は、肝細胞癌がおもに動脈血流支配であるという特徴を利用し、栄養動脈より抗癌薬と塞栓物質を注入することにより、肝動脈末梢部を塞栓し腫瘍を壊死に陥らせる治療法である。本邦では、局所制御効果は肝切除や経皮的針治療と比して劣るものの、反復治療が可能であり、肝機能に及ぼす影響も比較的少ないため、肝内多発症例に対する標準的治療として位置づけられている<sup>6)</sup>。非切除例に対するTAE/TACEは、最近のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)およびメタアナリシス<sup>7)</sup>の結果より、生存率の延長に寄与することが明らかになった。

術前にTAEを施行する目的は、肝切除施行時にすでに存在する肝内微小転移や術中の操作による腫瘍散布、また術前の画像診断により描出できない病巣の治療および制御にある。これら術前治療としてのTAEの効果は、それぞれの報告により、肝内再発抑制に有用である、再発予防効果は認めない、肝機能障害により生存期間に負の影響を及ぼすなどさまざまであり、一定の見解は得られていない<sup>8)</sup>。

これまでに諸家により報告されている術前TAEの効果を表1に示す。術前TAEに関するまとまった報告は1989年ごろからであり、Imaokaら<sup>9)</sup>によると、103例の治療切除を施行した肝細胞癌症例のうち、術前にcisplatin(CDDP)にてTAEを行った37例の2年無再発生存率は72%であり、術前にadriamycin(ADM)にてTAEを施行した14例の46%、術前TAEを施行しなかった52例の54%と比較して、有意に良好であったとしている。また、ADMによる術前TAE症例と術前TAE(-)症例の無再発生存率には有意差を認めない。一方、Mondenら<sup>10)</sup>は、71例の術前TAE群と21例の術前TAE(-)群を比較し、全生存期間に有意な差を認めないとしている。またNagasueら<sup>11)</sup>は、術前TAEを施行した31例と術前TAE(-)の107例を比較し、ADM, mito-

mycin C(MMC)による術前TAEを31例に施行したが、術後合併症については2群間で差を認めなかったものの、開腹時に高度の癒着、胆嚢梗塞、肝梗塞、肝膿瘍などのTAEによる合併症を伴っている症例が15/31例(48%)あり、また術中超音波検査にて腫瘍の同定できなかった症例が5例あったとしている。生存率については、2群間で有意差を認めず、術前TAEは術後再発予防になりえないと報告している。

これらの報告に続き、1990年代の術前TAEに関する報告は、全症例に対する再発抑制効果は乏しいが、あるサブグループでのみ有効であるとするものが多い。TAEの組織学的効果と再発率の関係を示したのものとして、Adachiら<sup>12)</sup>は、腫瘍径5 cm以下で血管侵襲、肝内転移のない72例を対象として術前TAEの効果を検証したが、TAEの有無による再発率に違いはなく、術前TAEにより腫瘍が完全に壊死した症例では、再発率は低下するが、それ以外の症例ではかえって再発率の上昇がみられるとしている。同様に、術前TAEの腫瘍に対する効果が、生存率や無再発率に影響するとしたものに、Haradaら<sup>13)</sup>も完全壊死になった症例に、Majnoら<sup>14)</sup>は術前TAEによりdown stagingした症例にのみ、予後改善効果があるとしている。

また、一定の症例について、術前TAEを施行する意義があるとしたものでは、Luら<sup>15)</sup>は、8 cm以上の症例で、Sugorら<sup>16)</sup>はStage III, IVの症例では、無再発生存や全生存期間の延長を認めたと報告している。術前TAEの施行回数についてZhangら<sup>17)</sup>は、肝切除を施行した肝細胞癌1,457例の無再発生存についての多変量解析で術前TAEは独立した予後規定因子であることを確認し、とくに術前にTAEを2回以上施行したものについて再発抑制効果を認めている。

それ以外の報告でも術前TAEの評価はさまざまであり、Uchidaら<sup>18)</sup>は、術前にTAEを施行することにより、長期的にみると肝不全や消化管出血などによる他病死が増えるため、5年全生存率は術前TAEを施行したほうが不良であるとしている。Payeら<sup>19)</sup>は、術前TAE施行24例と同様の



表1. 肝細胞癌に対する術前TAEの効果

報告者(年)	症例数 (TAE群:対照群)	腫瘍因子	抗癌薬	全生存率 (TAE群 vs 対照群)	無再発生存率 (TAE群 vs 対照群)	結果
RCT						
Wu 5 23 (1995)	24 : 28	Ts ≥ 10 cm	FARM	32% vs 60% (5年)*	40% vs 50% (3年)*	有害
Yamasaki 5 22 (1996)	50 : 47	2 ≤ Ts ≤ 5 cm	TAEのみ	63% vs 62% (5年)	39% vs 31% (5年)	有意差なし
retrospective study						
Imaoka 5 10 (1989)	37 : 52	Ts < 10 cm	CDDP	NA	72% vs 54% (2年)	有効
Monden 5 11 (1989)	71 : 21		ADM	63% vs 62% (3年)*	NA	有意差なし
Nagasue 5 12 (1989)	31 : 107		FARM, MMC	31% vs 45% (3年)	NA	有意差なし
Adachi 5 13 (1993)	46 : 26	Ts ≤ 5 cm, Vp(-), Vv(-), IM(-)	ADM, MMC	NA	52% vs 49% (3年)	有効 (CN group)
Harada 5 14 (1996)	98 : 33		FARM, MMC	78% vs 68% (3年)	38% vs 34% (3年)	有効 (CN group)
Uchida 5 19 (1996)	60 : 68		FARM, MMC	61% vs 73% (3年)	57% vs 48% (3年)	有害
Majno 5 15 (1997)	49 : 27		ADM or CDDP	57% vs 47% (3年)	33% vs 22% (3年)	有意差なし
Paye 5 20 (1998)	24 : 24		FARM	62% vs 65% (3年)*	32% vs 16% (3年)*	有意差なし
Carlo 5 21 (1998)	55 : 45	Ts ≤ 5 cm	ADM	70% vs 38% (3年)	40% vs 20% (3年)	有効
Lu 5 16 (1999)	44 : 76		ADM, CDDP	50% vs 52% (3年)*	32% vs 36% (3年)*	有意差なし
	(24 : 57)	2 ≤ Ts ≤ 8 cm		42% vs 61% (3年)	21% vs 43% (3年)	有意差なし
	(20 : 19)	Ts ≥ 8 cm		53% vs 33% (3年)	32% vs 11% (3年)	有効
Zhang 5 18 (2000)	120 : 1,337		5-FU, MMC, ADM	NA	51% (n ≥ 2) vs 36% (n ≥ 1) vs 21% (Ctrl) (5年)**	有効
Sugo 5 17 (2003)	113 : 73 (58 : 35) (55 : 38)	Stage I, II Stage III, IV	FARM	NA NA NA	46% vs 39% (3年) NA 41% vs 21% (3年)	有意差なし 有意差なし 有意

Ts: 腫瘍径 (cm), Vp: 門脈内腫瘍栓, Vv: 肝静脈内腫瘍栓, CN: 完全壊死, 5-FU: 5-fluorouracil, NA: not available

\*: 論文中の生存曲線より算出

\*\* : TAE施行回数

背景因子をもつ術前TAE非施行の24例を比較したが、全生存・無再発生存率に違いを認めていない。一方、Carloら<sup>20)</sup>は、腫瘍径5 cm以下の症例100例のうち55例に術前TAEを施行したところ、対照群45例と比較して、有意に全生存期間、無再発生存期間の延長を認めている。

しかし、これらの報告はいずれも retrospectiveなものであり、症例数やTAEの使用薬剤や施行回数、そして症例の背景因子などが症例間で異なり、単純に比較することはできない。

術前TAEに関するRCTは、これまでに二つの報告がなされている。一つは、本邦における多施設共同RCTであり、Yamasakiら<sup>21)</sup>は、腫瘍径が2~5 cmの肝細胞癌症例に限定し、抗癌薬を使用しないlipiodolとgelatin spongeによる術前TAEの効果を検証した。術前TAE群50例と術前TAE(-)群47例の比較では、5年生存率(63% vs 62%)、5年無再発生存率(39% vs 31%)とともに2群間で有意差を認めず、術前TAEに肝切除後の再発抑制および予後改善効果はみられないとしている。また、術前TAEの壊死率によるサブグループ解析でも、生存率、無再発率に有意差を認めていない。しかし、このRCTは、TAEとして抗癌薬の併用をしていない点や腫瘍径5 cm以下の比較的小さな腫瘍に対したものであることが問題点として考えられる。もう一つのRCTは、Wuら<sup>22)</sup>による腫瘍径10 cm以上の巨大肝細胞癌に対する術前TAEである。これは、腫瘍径10 cm以上の切除可能肝細胞癌症例を術前TAE群24例と術前無治療群28例に割付けし、術前TAEの効果を検証している。術前TAE群の3年、5年無再発生存率は、それぞれ40%、20%であるのに対して、術前無治療群では、それぞれ50%、45%であり、やや術前無治療群のほうが良好ではあるが、統計学的な有意差は認めていない。しかし、5年生存率では、術前TAE群が32%に対して術前無治療群は60%であり、術前無治療群のほうが有意に予後良好であった。また、再発形式として、術前TAE群では遠隔転移再発の頻度が多くなると述べている。しかし、このstudyは、腫瘍径10 cm以上の巨大肝細胞癌の

みを対象にしたものであり、また術前TAEの施行回数がケースバイケースでそれぞれの試験担当医の判断に委ねられているため純粋なRCTとはいえないなどの問題がある。

## II. 当科における術前TAEの有効性の検証

### 1. 対象と方法

1980~2003年の23年間に当科にて肝切除術を施行した肝細胞癌症例503例のうち、Cur B以上の肝切除を施行しえた409例を対象とした。409例のうち、術前TAEを施行した症例は189例(46.2%)、術前TAE非施行例は220例(53.8%)であった。この2群について、術前TAEによる無再発生存期間や全生存期間の延長効果の有無を、全症例と臨床病理学的因子によるサブグループに分類して比較・検討した。術前TAEの抗癌薬は主としてepirubicin(FARM)もしくはADM 10~90 mgを使用し、lipiodolおよびgelatin spongeで施行した。

### 2. 2群間の臨床病理学的因子の比較

術前TAE施行群と術前TAE非施行群の2群間の背景因子および臨床病理学的因子を表2に示す。年齢、Child-Pugh分類、HBs-Ag陽性率、HCV-Ab陽性率、AFP、PIVKA-II、腫瘍径、Stage分類、肝内転移(IM)の有無のいずれにおいても、2群間に有意差は認めなかった(表2)。

### 3. 無再発生存期間と全生存期間の比較

術前TAE施行群の1, 3, 5年無再発生存率(disease free survival)は、それぞれ73%、43%、32%であり、非施行群の70%、38%、25%とはほぼ同等であった。また、術前TAE施行群の1, 3, 5年全生存率(overall survival)は、それぞれ88%、71%、53%であり、非施行群の95%、76%、61%と有意差を認めなかった。すなわち全症例の比較では、術前TAEは無再発生存期間、全生存期間のいずれの延長効果も認めなかった(図1)。

### 4. 術前TAEの効果に関するサブグループ解析

全症例の比較では、術前TAEは無再発生存期間、全生存期間のいずれの延長効果も認めなかったが、いかなる症例において術前TAEの効果が

表2. 背景因子および臨床病理学的因子の比較

臨床病理学的因子	術前 TAE 施行例 (n = 189)	術前 TAE 非施行例 (n = 220)	P
年齢 (range)	60.5 (31 ~ 84)	59.8 (29 ~ 79)	0.29
Child-Pugh 分類			
A	162	175	0.75
B	27	45	
HBs-Ag(+)	36	41	0.48
HCV-Ab(+)	61	118	0.24
腫瘍径(cm) (range)	4.00 (0.9 ~ 24.0)	3.98 (0.8 ~ 13.7)	0.97
Stage			
I, II	146	169	0.69
III, IV-A	43	51	
IM			
(-)	125	167	0.31
(+)	35	46	
AFP (ng/ml)			
< 20	35	40	0.25
≥ 20	154	180	
PIVKA-II (mAU/l)			
< 40	47	87	0.19
≥ 40	127	139	

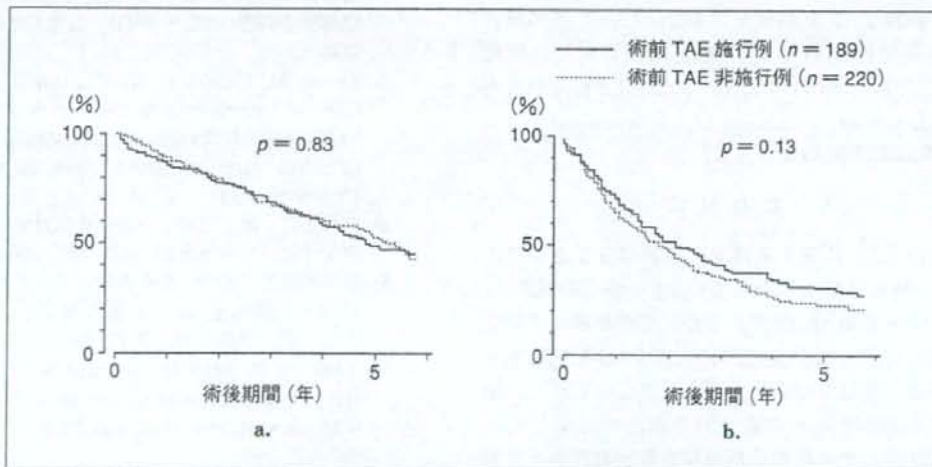


図1. 全症例の全生存率(a)と無再発生存率(b)

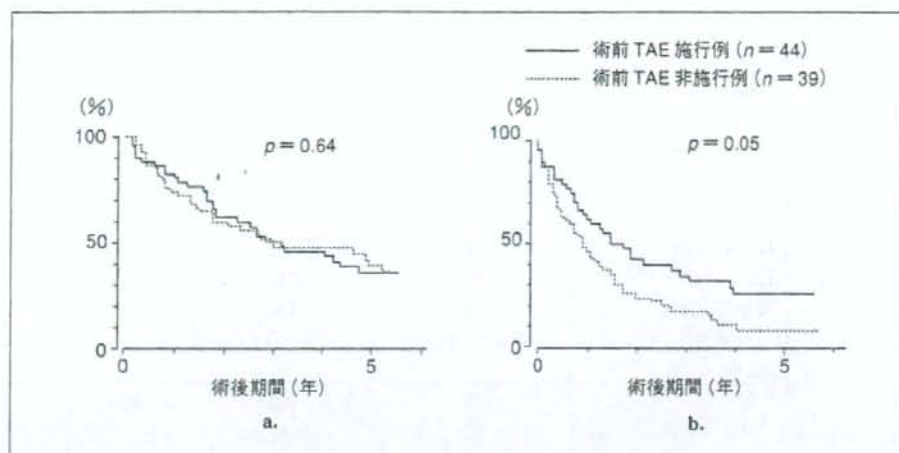


図2. 腫瘍径5 cm以上の全生存率(a)と無再発生存率(b)

見込まれるかについて、臨床病理学的因子によるサブグループに分けて、無再発期間および生存期間の解析を行った。年齢、Child-Pugh分類、HBs-Ag陽性率、HCV-Ab陽性率、AFP、PIVKA-II、Stage分類、IMの有無については、いずれも無再発期間、全生存期間の延長効果は認めなかった。しかし、腫瘍径5 cm以上の83例では、術前TAEを施行した44例の1, 3, 5年無再発生存率は、67%, 43%, 32%であり、術前TAE非施行39例の53%, 20%, 8.8%よりも有意に良好であった(図2)。全生存期間については、2群間に差を認めなかった。

#### おわりに

術前TAEに関する諸家の報告はさまざまであり、一定の見解は得られていない。多くの報告は、retrospective studyであるが、肝細胞癌の中で肝切除の対象となる全症例に術前TAEを施行することは、有益ではないと考えられる。しかし、術前TAEの対象とする症例を選別することにより、目的とする肝内転移再発を抑制無再発生存期間や全生存期間の延長に寄与する可能性はあると思われる。今後、術前TAEの効果を科学的に証明するためには、術前TAEの方法、回数、使用薬剤の統一と標準化や対象症例を腫瘍径やStage

などにより選別したRCTが必要である。

#### ◆ ◆ ◆ 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) 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), 日本肝癌研究会, 京都, 2006
- 3) Sakon M, Umeshita K, Nagano H et al: Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma; analysis by disease-free survival curves. *Arch Surg* 135: 1456-1459, 2000
- 4) 久保正二, 木下博明: 肝細胞癌に対する切除後再発予防. *外科治療* 89: 181-187, 2003
- 5) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班(編): 肝癌診療ガイドライン 2005年版, 金原出版, 東京, 2005
- 6) Yamada R, Sato M, Kawabata M et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 7) Camma C, Schepis F, Orlando A et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma; meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224: 47-54, 2002