

- 8) Llovet JM, Bruix J : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma ; chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37 : 429-442, 2003
- 9) Sun HC, Tang ZY : Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma ; a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 9 : 635-640, 2003
- 10) Imaoka S, Sasaki Y, Shibata T et al : A preoperative chemoembolization therapy using lipiodol, cisplatin and gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 : S126-128, 1989
- 11) Monden M, Okamura J, Sakon M et al : Significance of transcatheter chemoembolization combined with surgical resection for hepatocellular carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 23 : S90-95, 1989
- 12) Nagasue N, Galizia G, Kohno H et al : Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma ; a retrospective comparison of 138 liver resections. *Surgery* 106 : 81-86, 1989
- 13) Adachi E, Matsumata T, Nishizaki T et al : Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 72 : 3593-3598, 1993
- 14) Harada T, Matsuo K, Inoue T et al : Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma ? *Ann Surg* 224 : 4-9, 1996
- 15) Majno PE, Adam R, Bismuth H et al : Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226 : 688-701, 1997
- 16) Lu CD, Peng SY, Jiang XC et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas ; retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* 23 : 293-300, 1999
- 17) Sugo H, Futagawa S, Beppu T et al : Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma ; relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence. *World J Surg* 27 : 1295-1299, 2003
- 18) Zhang Z, Liu Q, He J et al : The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 2606-2612, 2000
- 19) Uchida M, Kohno H, Kubota H et al : Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 20 : 326-331, 1996
- 20) Paye F, Jagot P, Vilgrain V et al : Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 133 : 767-772, 1998
- 21) Carlo VD, Ferrari G, Castoldi R et al : Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 45 : 1950-1954, 1998
- 22) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H et al : A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 87 : 206-211, 1996
- 23) Wu CC, Ho YZ, Ho WL et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma ; a reappraisal. *Br J Surg* 82 : 122-126, 1995

* * *

肝疾患：薬剤からみた化学療法—作用機序、理論と投与方法、成績、副作用

5FUとインターフェロン

永野浩昭* 門田守人**

索引用語：肝細胞癌、インターフェロン、化学療法、外科手術

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、IFN単剤では否定的であるが、抗癌剤との併用療法、特に5-FUとの併用についてはその有用性が期待される。たとえば、門脈内腫瘍栓を伴う難治性進行肝細胞癌には有効な治療法は皆無であったが、最近では諸家の報告より、IFN/5-FU併用化学療法により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た。また、その作用機序としては、p27Kip1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。

1 はじめに

門脈内腫瘍栓を伴う難治性進行肝細胞癌症例は既存の治療法が無効で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^{1,2)}。このような場合は、一般的に化学療法が選択されるが、肝細胞癌は抗癌剤の感受性が低く、その奏効率は20%以下とその抗腫瘍効果については期待しがたい³⁾。最近このような難治性進行肝癌に対するインターフェロン(以下IFN)と種々の抗癌剤との併用療法により有意な抗腫瘍効果と生存率の著明な改善が認められることが明らかになってきた^{4,7)}。本稿では、これら抗癌剤の中でIFN- α と5-FUの併用療法(IFN/

5-FU併用化学療法)による進行肝細胞癌に対する抗腫瘍効果における、作用機序、適応と投与方法、治療成績、副作用について概説する。

2 IFN/5-FU併用化学療法—作用機序に関する基礎的検討—

IFN- α は単剤でも抗腫瘍効果があるとされ、その機序は癌細胞への直接的な抗腫瘍効果(直接作用)と免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果(間接作用)とに大別できる。直接作用としては細胞障害作用⁸⁾、細胞周期遅延作用⁹⁾、癌抗原の発現上昇¹⁰⁾などが報告されており、間接作用としてはNK細胞の活性化¹¹⁾、マクロファージ系の活性化¹²⁾、T細胞

Hiroaki NAGANO et al: Combiud chemotherapy for HCC, IFN and 5FU

*大阪大学大学院医学系研究科外科科学講座消化器外科科学 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2, E-2]

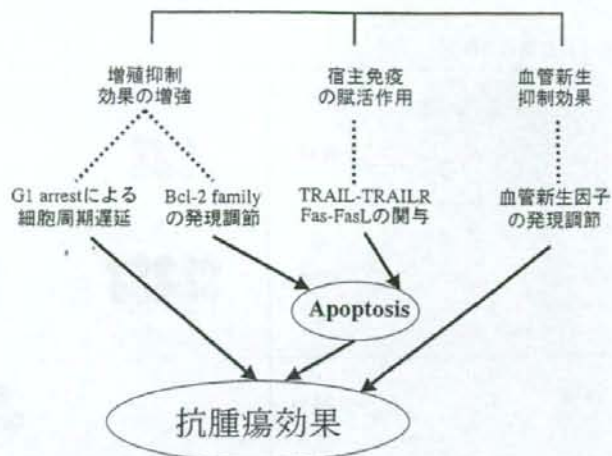


図1 IFN併用化学療法的作用機序に関する仮説

系の活性化¹³⁾などが報告されている。ただし、現在までの臨床例での肝細胞癌に対する成績¹⁴⁾を考えると、単独での効果は期待しがたく、IFN- α と5-FUの相加・相乗効果¹⁵⁾による抗腫瘍効果が必須であると考えられる。この効果については、IFN- α との併用による5-FUの中間代謝物質である5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP)の細胞内濃度¹⁶⁾とthymidylate synthetase (TS)阻害率の上昇効果¹⁷⁾やDPD活性に対する影響¹⁸⁾などの報告や、腫瘍細胞のapoptosisの増加^{19,20)}、cell cycleの遅延²¹⁾などがその機序として報告されている。

教室ではこれらの報告をふまえて、その作用機序について、①IFN- α と5-FUの直接的増殖抑制効果の増強、②IFN- α と5-FUの免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果・宿主免疫の賦活作用、③IFN- α と5-FUの併用による血管新生抑制作用、が関与しているのではないかと推察している(図1)。

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の検討より、ヒト肝癌細胞株を用い

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p27Kip1の発現増強を伴うことを見出した²²⁾。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 receptor; IFNR)の発現²³⁾が強い細胞株で顕著に認められ、IFNR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の発現調節との相関を確認した²⁴⁻²⁶⁾。この点については、他施設からもIFNRの遺伝子発現が併用療法の抗腫瘍効果に対して重要であると報告されている²⁷⁾。また、IFNARの発現とFAITの抗腫瘍効果との相関は、臨床検体を用いた検討においても確認された²⁸⁻³⁰⁾(図2)。

次に、②の宿主免疫賦活効果として、IFN- α 投与により進行肝細胞癌患者の末梢血中の単核球にTRAIL (Tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand) mRNAの発現が誘導され、*in vitro*においてIFN- α 添加によるTRAIL mRNAの発現を確認した。

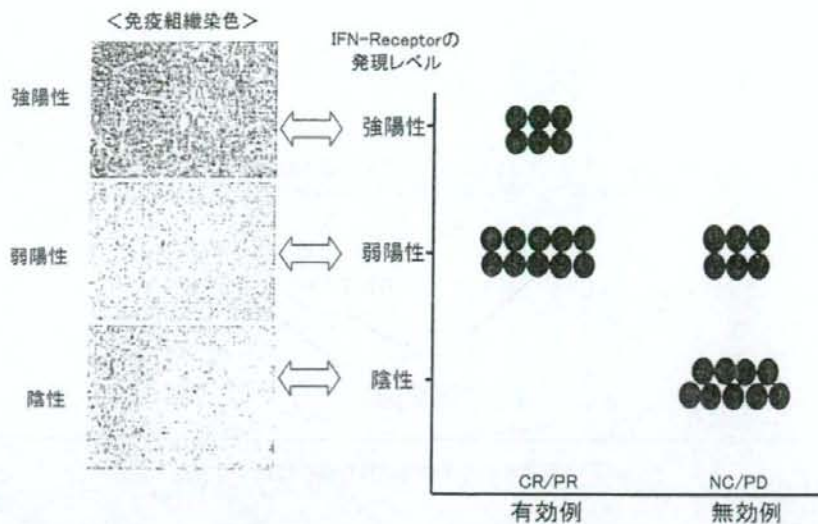


図2 IFNRの発現と臨床例での抗腫瘍効果との関係

さらに末梢血単核球の肝細胞癌株に対する細胞障害活性は、末梢血単核球にIFN- α の前刺激を加えることにより有意に増加し、TRAIL中和抗体によってその活性は阻害されることと、5-FUは肝癌細胞上のTRAILRの発現増強を促すことから、TRAIL-TRAILRを介している³¹⁾。また、Fas/FasL系においても、IFN/5FUの併用によりNK細胞を免疫担当細胞とする間接的抗腫瘍効果が示され、Caspase-3, -8, -9とapoptotic-factorとしてFLIP, BCL-xL, Baxの関与が示され、Fas-FasLの関与についても明らかにした³²⁾。

最後に③の血管新生抑制作用については、先の肝細胞癌細胞増殖抑制実験で用いた培養液中の血管新生因子(VEGF)の発現量を測定したところ、IFN- α と5FUの併用によりその発現が减弱することを確認した³³⁾(図3)。さらにヌードマウスを用いたモデルにより、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³⁴⁾。

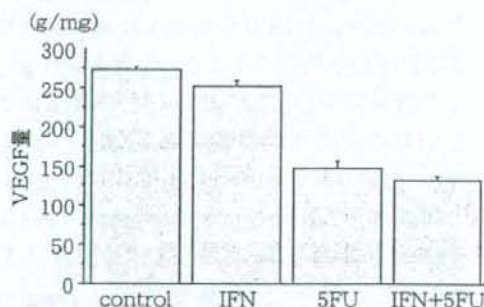


図3 IFN/5FU併用による肝細胞癌培養液中の血管新生因子(VEGF)の発現の増強(文献No.33より引用, 改変)

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³⁵⁾による、FAITの治療前効果予測の可能性についての報告もある。この抗腫瘍効果の治療前予測については、今後の基礎的検討課題の一つである。

3 IFN/5FU併用化学療法—適応・方法・治療成績・副作用—

IFN/5FU併用化学療法の治療成績について

表1 IFN 5-FU併用化学療法に関する報告

報告者	奏効例/症例数	奏効率(%)	備考
【全身化学療法】			
Patt YZ et al (2003) ³⁶⁾	4/28	14.3%	FLHCCを除くHCC症例の成績
【動注化学療法】			
Sakon M et al (2002) ³⁷⁾	5/8	62.5%	門脈内腫瘍栓症例
Ota H et al (2005) ³⁸⁾	24/55	43.6%	
Obi S et al (2006) ³⁹⁾	61/116	52.5%	
Uka K et al (2007) ³⁹⁾	9/31	29.0%	門脈内腫瘍栓(-)症例を含む
Uka K et al (2007) ⁴⁰⁾	16/55	29.0%	
【肝切除併用動注化学療法】			
Nagano H et al (2007) ⁴¹⁾	(-)/15	(-)	術後補助療法1年生存率:100%
Nagano H et al (2007) ³⁰⁾	10/30	33.0%	減量肝切除術後療法

ての報告を表1にまとめた。5-FUの投与方法については、全身投与ではPattらの、肝細胞癌28症例(FLHCCを除く)に対するIFN- α と5-FU持続静脈内投与の14.3%の奏効率についての報告のみであった³⁶⁾。本邦からは、教室からの報告もあわせすべて動脈内投与であった^{28,30,37-41)}。したがって、以後は、IFNを併用した5-FUの肝動注化学療法について述べる。

1. 適応と投与方法

本療法の対象は、一部の症例を除き既存の治療法が効を奏さない、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となる。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、肉眼的治療切除後もしくは減量肝切除後の集学的治療の基軸として本療法を施行している。適応は、副作用や抗癌剤投与による肝障害を考慮して、総ビリルビン値が正常範囲内で、AST、ALTがともに100 IU/l未満、血小板80,000/mm³以上、血清クレアチニン値が1.5 mg/dl以下で、外来通院が可能なPerformance Statusが0, 1を、教室では原則としている(表2)。全肝多発病変を伴う症例や耐

表2 IFN 5-FU併用化学療法の適応基準

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓	Vp3以上
	肝外転移	なし
肝機能	AST	<100 IU/l
	ALT	<100 IU/l
	T-Bil	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	<1.5 mg/dl
PS		0, 1

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。教室での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/m²/dayで2週間持続投与を行い、2週間休薬を1クールとする。同時に天然型IFN- α を500万単位/回、週3回投与、4週間を1クールとして皮下投与する(図4)。ただ、このIFNの種類については、recombinantでも天然型と差はなかったとの報告もある³⁹⁾。

2. 治療成績

門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌症例に対し

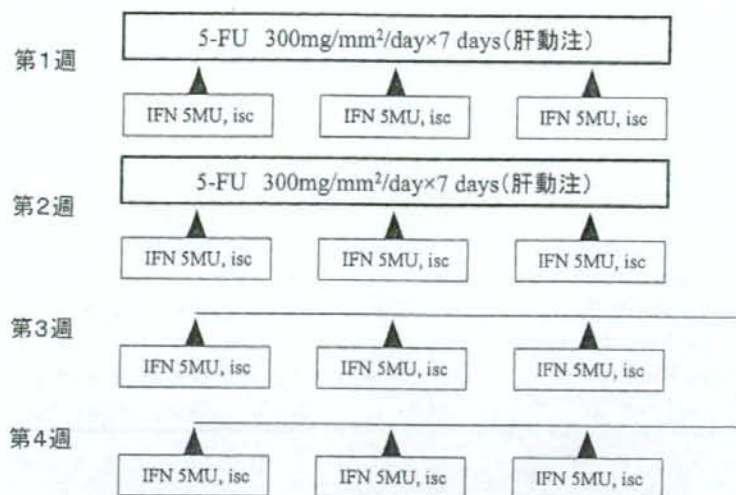


図4 IFN- α 併用5-FU肝動注化学療法のプロトコル

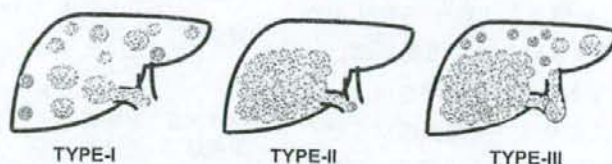


図5 門脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例の病型(文献N0.30より引用, 改変)

て, TYPE-I: 切除不能・門脈内腫瘍栓および全肝多発病変, TYPE-II: 門脈内腫瘍栓および片葉限局主要, TYPE-III: 門脈内腫瘍栓および片葉巨大腫瘍・対側葉多発病変の3型(図5)³⁰⁾に分け, TYPE-Iに対してはFAITの反復治療, TYPE-IIに対しては根治肝切除および術後補助療法としてFAIT, また, TYPE-IIIに対しては, 減量肝切除術および残肝腫瘍に対してFAITという治療方針をたてている. TYPE-Iについては諸家の報告と併せて, TYPE-II, IIIについては, 教室の成績について述べる.

(1) 切除不能症例に対する治療成績(TYPE-I)

TYPE-I (Vp3以上, IM3)に対する治療成績を示す. 各施設からの報告202例^{28,38,39)}において, 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. 抗腫瘍効果は, CR; 28例, PR; 66例と, その奏効率は46.5%で, 生存期間の中央値は6.9~11.8カ月であった. また, 生存率は, 1年生存率が29.0~48.9%, 2年生存率が, 5.6~28.8%であり, これらの治療成績は, 対象となる高度進行肝癌は既存の治療法が効を奏さずほとんどの症例が6カ月以内に死亡する¹²⁾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.

(2) 根治肝切除および術後補助療法としてのFAITの治療成績(TYPE-II)

TYPE-IIの進行肝癌に対し, 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クール施行した15例の成績について示す⁴¹⁾. 一般的に門脈内腫瘍栓

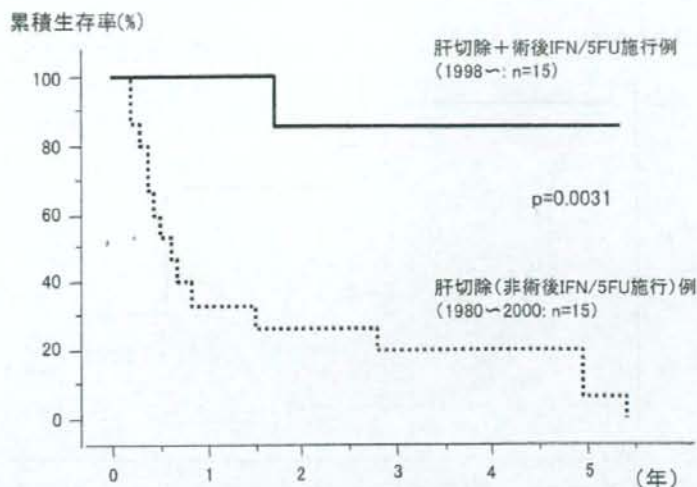


図6 根治肝切除症例(根治B)に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率 (文献No.41より引用, 改変)

を伴う肝癌症例(Vp3以上)は、仮に腫瘍の完全摘出を施行し得ても高率に発生する残肝再発により、その1年生存率は約40%とその治療成績は期待できない⁴²⁾。したがって、このような進行肝癌の切除成績向上のためには、有効な補助療法が不可欠である。そこで、教室ではこのような進行肝癌15例に対して術後補助療法としてのFAITを3クールのみ施行した。その成績は、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100%であった。この成績は、当科において同一ステージの進行肝癌に対して肝切除を施行した15例(FAIT非施行例: Historical-control)と比較したところ、有意に良好であった($p=0.0031$) (図6)。

(3) 減量肝切除および残存腫瘍に対するFAITの治療成績(TYPE-III)

TYPE-IIIの進行肝癌30例に対して、主腫瘍と門脈本幹を完全に閉塞するまでに進展す

る腫瘍栓を摘出した後に残存肝の多発肝内病巣に対して本療法を施行した³⁰⁾。肝内病巣に関しては、10例(CR: 6例, PR: 4例)に抗腫瘍効果を認め、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($p=0.0002$) (図7)。また、本療法の有効性は、先述したように切除標本の免疫組織学的検討により、IFNRの発現と有意に相関することが証明された(図2)。しかし、肝内病巣に奏効した後肺など他臓器への遠隔転移を認めた症例も少なからず存在し、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と考えられた。

3. 副作用

TYPE-I 202例^{28,38,39)}における副作用については、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た。Grade 3以上の非血液毒性の副作用については、4例あ

累積生存率(%)

Kaplan Meier法, Logrank test

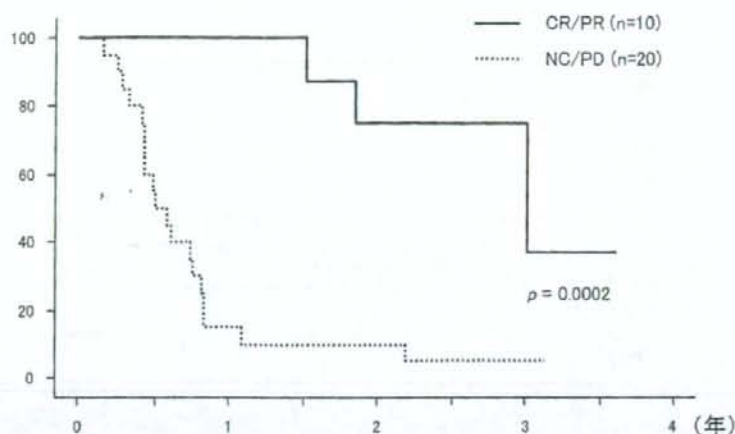


図7 減量肝切除症例(根治C)に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率 (文献No.30より引用, 改変)

り, うつ病, 精神不穏, 口内炎, 発疹がそれぞれ1例ずつあった。カテーテル挿入に関する合併症は3例で, カテーテル感染が1例, 仮性動脈瘤が2例あった。Grade 3の血液毒性の発現率は, 17.4% (15/86)であった。治療を中断した症例は5例で, その原因は, うつ病, 精神不穏, 発疹, カテーテル感染, 治療拒絶であった。TYPE-II, TYPE-IIIの肝切除併用した45例については, 重篤な合併症や治療中断症例はなかった。

4 おわりに

IFN/5-FU併用化学療法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の併用により, 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基づく本療

法の効果増強を可能とする分子の同定などについても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* 366 : 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) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
 - 8) Grander D, Xu B, Einhorn S : Cytotoxic effect of interferon on primary malignant tumour cells. Studies in various malignancies. *Eur J Cancer* 29A : 1940-1943, 1993
 - 9) Kimchi A : Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 50 : 1-9, 1992
 - 10) Guadagni F, Schlom J, Johnston WW et al : Selective interferon-induced enhancement of tumor-associated antigens on a spectrum of freshly isolated human adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 81 : 502-512, 1989
 - 11) Ortaldo JR, Mantovani A, Hobbs D et al : Effects of several species of human leukocyte interferon on cytotoxic activity of NK cells and monocytes. *Int J Cancer* 31 : 285-289, 1983
 - 12) Uno K, Shimizu S, Ido M et al : Direct and indirect effects of interferon on in vivo murine tumor cell growth. *Cancer Res* 45 : 1320-1327, 1985
 - 13) Brinkmann V, Geiger T, Alkan S et al : Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4+ T cells. *J Exp Med* 178 : 1655-1663, 1993
 - 14) Llovet JM, Sala M, Castells L et al : Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 : 54-58, 775 : 2000
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 池田直樹, 卜部 健, 種井政信, 他 : ヒト肝細胞癌由来培養細胞株PLC/PRF/5の増殖に対するInterferon, 5-Fluorouracilの併用効果の検討. *日癌治会誌* 29 : 790-794, 1994
 - 18) Oie S, Ono S, Fukushima H et al : Alteration of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by IFN-alpha affects the antiproliferative effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 6 : 2310-2318, 2007
 - 19) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X et al : Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 3 : 1317-1322, 1997
 - 20) Sabaawy HE, Farley T, Ahmed T et al : Synergetic effects of retrovirus IFN-alpha gene transfer and 5-FU on apoptosis of colon cancer cells. *Acta Haematol* 101 : 82-88, 1999
 - 21) 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
 - 22) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H et al : Augmentation of anti-tumor activity of 5-FU by IFN- α is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881-2890, 2000
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H et al : Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)- β compared to IFN- α is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 30 (1) : 201-208, 2007
 - 26) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H et al : Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon- α against human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology Research* 37 : 77-83, 2007
 - 27) Oie S, Ono S, Yano H et al : The up-regulation of type I interferon receptor gene plays a key role in hepatocellular carcinoma cells in the synergistic antiproliferative effect by 5-fluorouracil and interferon-alpha. *Int J Oncol* 29 (6) : 1469-1478, 2006
 - 28) Ota H, Nagano H, Sakon M et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutane-

インターフェロン／5FU動注療法

左近賢人* 永野浩昭** 門田守人**

索引用語：肝細胞癌，門脈腫瘍栓，インターフェロン，5-FU，肝動注化学療法

1 はじめに

門脈腫瘍栓を伴うような高度進行肝細胞癌ではすでに多発肝内転移をきたしており、たとえ切除可能であってもその予後は極めて不良である。特にVP3以上の門脈腫瘍栓合併例では切除を行っても1年以内に8割近くの症例で再発が認められる(図1)。一方、化学療法では多剤併用の肝動注療法やインターフェロン α (IFN α)併用肝動注化学療法によって高い奏効率が得られ、切除不能例の生存率も飛躍的に向上している。特に、IFN α 全身投与併用5-FU肝動注化学療法では多施設で約5割の症例に奏効例が見られ、これらの症例では肝切除成績をも凌駕している。しかし、高度進行肝癌では体循環を介した全身転移の可能性が高く、今後は肝外再発巣に対する対策が重要となる。

2 IFN α 全身投与の抗腫瘍効果

IFN α およびIFN β 単独全身投与の臨床成

績が報告されているが、Laiら¹⁾の報告を除き、奏効率は0～7%と高くはない(表1)。一方、全身化学療法とIFNの併用では奏効率が3～24%とIFN単剤よりは高い傾向にある。肝動注療法との併用では33～52%とさらに奏効率が高くなり、抗がん剤の肝への局所投与が効果発現に重要であることが示唆される。これらの報告のほとんどが門脈腫瘍栓(Vp3)を合併した高度進行肝細胞癌症例であることから、非常に有望な治療法と考えられる。一方、IFNの相乗・相加効果が本当に期待できるのかが問題となるが、Obiら²⁾はIFN α 併用肝動注療法の症例はヒストリカルコントロールと比較して生存率が高かったと報告している。

3 IFN α 併用肝動注化学療法の臨床効果

IVR (interventional radiology)の進歩と埋め込み式リザーバーの改良により肝動注化学療法が普及している。単剤での奏効率は

Masato SAKON *et al.*: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy

*西宮市立中央病院外科 [〒663-8014 西宮市林田町 8-24]

**大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

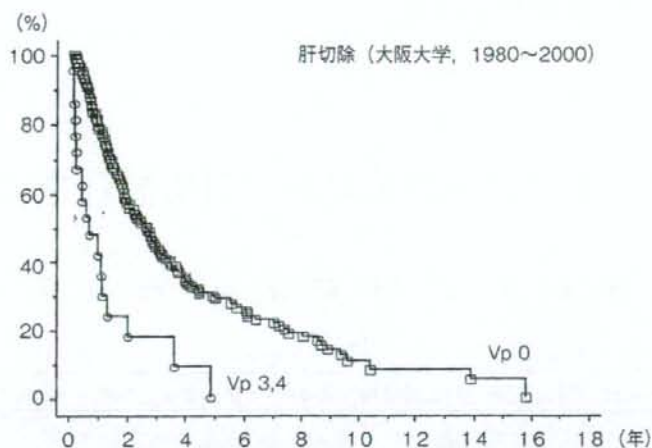


図1 Vp3,4肝細胞癌術後無再発生存率

表1 肝細胞癌に対するIFN単独および併用化学療法の効果(文献2を改変)

報告者	使用薬剤	奏効例 / 症例数	奏効率 (%)	
IFN単独	Nairら	IFN- α (3MU, daily)	0/5	0
	Sachsら	IFN- α (12 and 50MU, 3 times/week)	0/30	0
	GTSG	IFN- α (5-15MU, 3 times/week)	2/30	7
	Laiら	IFN- α (5MU, 3 times/week)	11/35	31
	Llovetら	IFN- α (3MU, 3 times/week)	2/30	7
	Falksonら	IFN- β	0/31	0
+全身化学療法	Creaganら	IFN- α (50MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/7	14
	Kardinalら	IFN- α (12MU, daily), doxorubicin (i.v.)	1/30	3
	Feunら	IFN- α (20MU, per week), doxorubicin (i.v.)	2/21	10
	Leungら	IFN- α (5MU), CDDP (i.v.), doxorubicin (i.v.), 5-FU (i.v.)	25/149	17
	Colleoniら	IFN- β (3 and 6MU, daily), mitoxantrone (i.v.)	9/38	24
+肝動注	Chungら	IFN- α (3MU, 3 times/week), CDDP (i.a.)	6/18	33
	Kanekoら(3)	IFN- α (3MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.), CDDP (i.a.) MTX (i.a.), leucovorin (i.v.)	13/29	45
	Otaら(4)	IFN- α (5MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.)	24/55	48
	Obiら(5)	IFN- α (5MU, 3 times/week), 5-FU (i.a.)	61/116	52

14%~47%と、経静脈の全身投与よりも高い傾向にある。さらに高い奏効率を期待して多剤併用が行われる傾向にあり、いわゆる low dose FP 治療の奏効率は48%と報告されている⁷⁾。

門脈腫瘍栓(Vp3以上)症例には有効的な治療がなく、特に切除不能例の予後は3~6カ

月と極めて不良であった^{8,9)}。このような門脈腫瘍栓合併例に対してIFN α 全身投与と5-FUの肝動注療法の併用(Fluorouracil Arterial infusion & Interferon Therapy; FAITとわれわれは呼んでいる)が試みられ、良好な成績が報告されている(表2)。Kanekoら³⁾は cisplatin, methotrexate, leucovorin を含む5

表2 IFN α 全身投与併用5-FU肝動注療法の臨床効果

報告者	症例数	奏功率(%)	CR率(%)	生存率(%)	1年	2年
Kaneko ³⁾ (2002)	29	13/29 (45)	3/29 (10)	有効例	51	33
				無効例	14	7
Ota ⁴⁾ (2005)	55	24/55 (44)	8/55 (15)	全症例	49	29
				CR/PR例	83	54
				NC/PD例	13	0
Obi ⁵⁾ (2006)	116	61/116 (53)	19/116 (16)	全症例	34	18
				CR例	81	59
				PR例	43	18
肝切除 ¹⁰⁾ (2006)	976			全症例	50	33

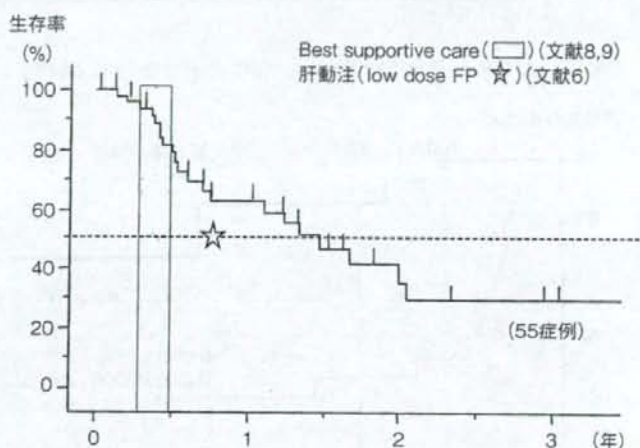


図2 FAIT療法(切除不能症例, Vp4, IM3) (文献4を改変)

剤を併用して45%の奏功率を報告している。われわれ⁴⁾やObiら⁵⁾もほぼ同様の奏功率を報告している。これら3施設の症例だけでも200例以上となるが、その後の成績も依然高い奏功率となっている。われわれの成績では全症例の1年、2年生存率は49%、29%とほぼ肝切除の成績と同等である(表2, 図2)。Obiらやわれわれの報告ではCR例は15~16%認められ、その1年生存率は80%以上であり、外科手術例の成績を上まわっている(図3)。一方、非奏効例(NC/PD)の予後は不良で、1年以上の生存を期待することは難し

い。

4

肝切除と術後IFN α 併用5-FU肝動注補助療法

前述のようにVp3以上の症例では早期肝内再発が多く、切除可能例でも術後補助療法は必須である。また、Vp3以上の症例では食道静脈瘤破裂などの可能性が常に存在する。一方、動注療法なのでカテーテル閉塞の可能性もある。そこで耐術可能であれば門脈腫瘍栓摘出を伴う減量肝切除と本療法による術後補助療法も選択肢の一つと考えられる¹¹⁾ 根治

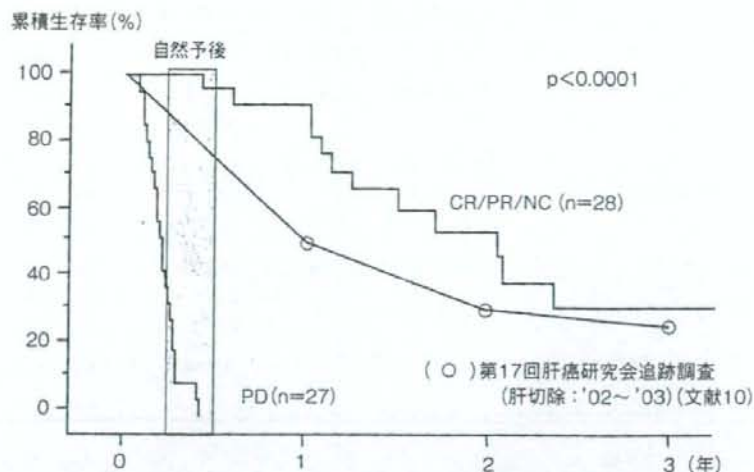


図3 FAIT療法(切除不能例, Vp4, IM3)と肝切除(文献4を改変)

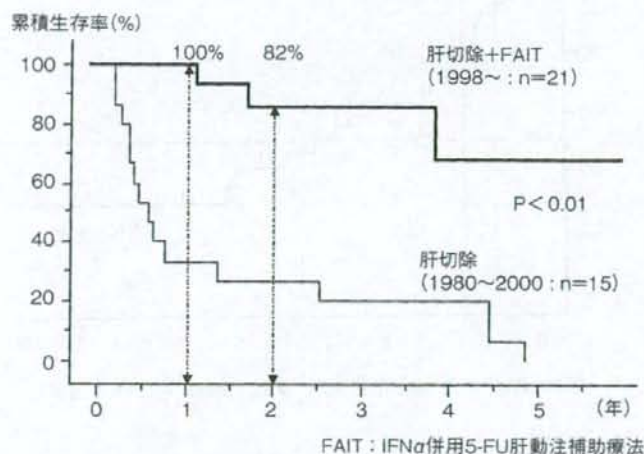


図4 切除可能例に対する術後補助療法としてのFAIT療法(文献11を改変)

度Bの切除例では1年生存率100%, 3年生存率80%以上と従来の肝切除成績に比較して極めて良好である(図4)。しかし、減量肝切除例(30例)の生存率は切除可能例の全国成績と同等ではあるものの、非切除例で本療法のみ施行した症例の生存率より良好な予後は得られなかった。その一つの理由としては肝内病巣の進展とともに肺転移などの肝外再発が予後を不良にしている可能性が考えられた。しかし、CR/PR例では1年生存率

100%, 3年生存率も約80%と良好であり、非切除例と同様の傾向が認められた。

5 IFN α と5-FUの相互作用とその機序

IFN α と5-FUの相互作用については5-FUの代謝、細胞周期関連蛋白、アポトーシスの増強、血管新生の抑制、Tリンパ球を介した抗腫瘍免疫機能の増強など、多くの基礎的検討からその相乗・相加作用が考えられてい

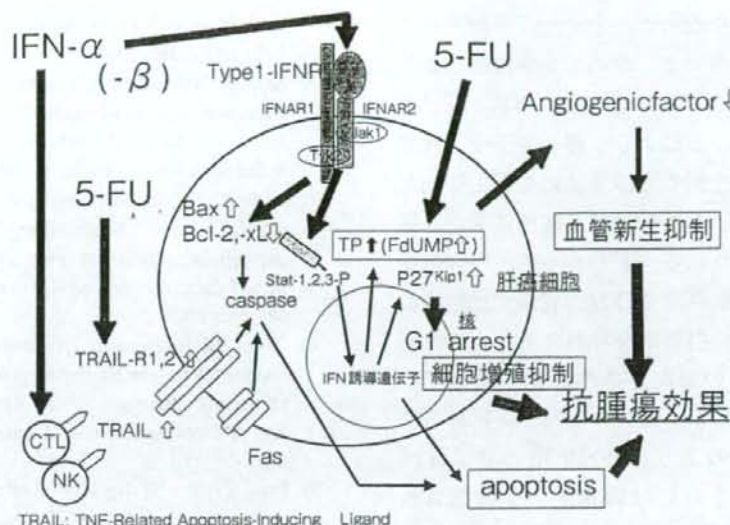


図5 IFN-α併用化学療法的作用機序 (in vivo, in vitro).

る。その機序は基本的にアポトーシスの亢進、細胞増殖抑制、血管新生抑制に帰する(図5)。

一方、これらの機序のいくつかは非癌細胞(肝細胞など)でも起こりえるが、臨床的にはGOT、GPTなどの逸脱酵素の上昇を認めない。IFN αの腫瘍に対する直接的な細胞傷害作用はType 1 IFNレセプターを介すると考えられることから、正常肝細胞におけるその発現低下が関係している可能性が考えられる¹²⁾。

6 Type 1 IFNレセプター (IFNAR2) 蛋白発現と臨床効果

事実、Type 1 IFNレセプター (high-affinityのIFNAR2)の発現は臨床効果に関係する¹³⁾。IFNAR2高発現症例では有意に生存率の延長が認められ、IFNAR2蛋白発現は有意の予後因子となっている(図6)。一方、他の癌腫ではIFN併用効果が認められないとする報告が多いが、その理由として肝細胞癌ではIF-

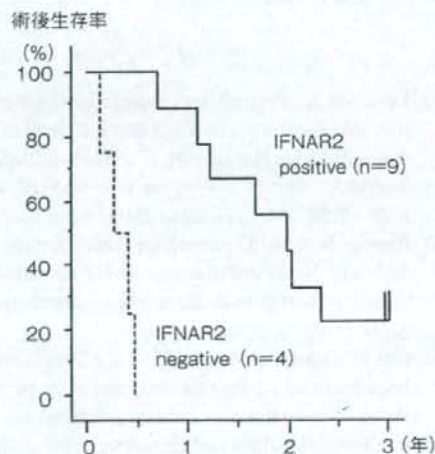


図6 Type 1 IFNレセプター (high-affinityのIFNAR2)発現と術後生存率(文献13を改変)

NAR2高発現症例が多いことが考えられている¹³⁾。

7 おわりに

肝細胞癌患者は慢性肝障害を伴うために、局所療法が中心に進歩し、化学療法が十分に

検討されてこなかった。しかし、局所療法の進歩が限界に近づき、改めて化学療法の重要性が認識されるようになった。事実、IFN併用肝動注療法などにより、極めて予後不良な高度門脈腫瘍検例でも高頻度に長期生存例が見られている。進行肝癌では臨床効果が直接生存率に反映される。したがって、無作為比較試験により生存率をIFNの有無で比較することがIFNの併用効果を検討するうえで重要となる。最近の前向き無作為比較試験ではIFN α 併用により、生存率の向上が認められている¹⁴⁾。このようにIFN併用効果は*in vitro*, *in vivo*, さらには臨床的にも確認されつつある。肝細胞癌に対する肝移植が実施されている現在、全身化学療法が今後の課題になると考えられる。

文 献

- 1) Lai CL et al : Recombinant interferon-alpha in operable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 2) 左近賢人, 他 : インターフェロン+5-FUによる治療. *肝臓* 44 : 273-278, 2003
- 3) Kaneko S et al : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 Suppl 1 : 69-73, 2002
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Ando E, Yamashita F, Tanaka M et al : A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 79 : 1890-1896, 1997
- 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) Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al : Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29 : 62-67, 1999
- 9) Poon RT, Fan ST, Ng IO et al : Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 237 : 376-383, 2003
- 10) 肝癌研究会 : 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003) 日本肝癌研究会事務局. 京都, 2006, pp67-68
- 11) Nagano H, Sakon M, Eguchi H et al : Hepatic resection followed by IFN- α and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* (in press)
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 永野浩昭, 小尾俊太郎, 波多野悦朗, 他 : 進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の有用性に関する多施設共同研究—厚労科研 (肝炎対策研究事業) 一. 第42回日本肝癌研究会抄録集, 2006, p68

* * *

特集 肝細胞がん患者にどう対応するか

7. 肝細胞がん薬物治療の新たな動き

1) 肝細胞がんで使用される抗がん剤とその効果 (IFN 併用も含めて)

左近賢人*・永野浩昭**¹⁾・門田守人**²⁾

*西宮市立中央病院外科/院長

**大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学 ¹⁾講師, ²⁾教授

View Points !

- ▶ ラジオ波、肝動脈塞栓療法 (TAE)、手術などの局所療法が化学療法よりも優先される。
- ▶ 肝動注療法ではパイロットスタディが多いものの、比較的高い奏効率が報告されている。
- ▶ Low dose FP 療法が一般的であるが、ジノスタチンスチマラマーや微粉末化 CDDP 製剤などもある。
- ▶ インターフェロンの全身投与を併用した 5-FU 動注療法は両薬剤の相乗効果が期待でき、報告例数が増加してもその奏効率は約 50% である。

肝細胞がんに対する化学療法の位置づけ

- 肝切除や肝動脈塞栓療法 (TAE)、ラジオ波、マイクロウェーブ凝固療法など局所療法が優先される。
- 肝細胞がんは抗がん剤に対する感受性が低く、全身化学療法が治療の主体となる高度進行例の予後は不良とされてきた。肝細胞

がんでは慢性肝炎や肝硬変などの肝障害も合併することから、化学療法そのものが十分検討されてこなかった経緯もある。肝細胞がんには保険適用のある薬剤は意外に少ない (表 1)。

- 肝細胞がんの薬物療法は基本的に患者因子 (肝機能と腫瘍の進展度) と治療因子 (薬剤効果と副作用) を総合的に考慮して決定される。

表 1 肝細胞がんに適応のある抗がん剤 (本邦)

経口	経口/注射	注射
UFT (テガフル/ウラシル)	シクロホスファミド	5-フルオロウラシル (5-FU) マイトマイシン C (MMC) シタラビン (Ara-C) 塩酸ニムスチン (ACNU) 塩酸ドキシルビシン (DXR) 塩酸エビルピシン (EPI)* 塩酸ミトキサントロン (MIT) ジノスタチンスチマラマー (SMANCS)* 微粉末化シスプラチン (CDDP)

* 経動脈投与。

- 抗がん剤は単剤だけではなく、他の抗がん剤や biological response modifier (BRM) などとも併用され、実に多くのプロトコールが存在する。このことは逆に肝細胞がんには有効な標準的化学療法が存在しないことを意味している。
- 第17回肝癌研究会報告¹⁾によると化学療法では90%の症例で肝動注が行われ、約46%に奏効 (CR/PR) 例が認められている。しかし、対象患者の腫瘍進展度、肝機能、薬剤の種類と投与量など、背景因子も実に多様であり、十分なエビデンスは得られていない。

経口抗がん剤

- 経口5-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ない。
- ユーエフティ[®]は5-FUのプロドラッグであるテガフルとウラシルとの合剤であり、ウラシルによる DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) の阻害、つまり5-FUの分解抑制が期待される。転移病巣に対する効果や stage IVA 肝細胞がんに対する生存延長効果が報告されている²⁾。
- ティーエスワン[®]は効果が期待されるが、現在は保険適用となっていない。
- 肝細胞がんではエストロゲンレセプターが発現しており、欧米を中心にタモキシフェン (TMX) 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。

静脈投与制がん剤

- 経静脈的化学療法としてはドキソルビシン (DXR) や シスプラチン (CDDP)、5-FU の報告が多い。DXR 単剤での奏効率は約2割である。

表2 肝細胞がんに対する動注化学療法の薬剤の組み合わせと効果 (文献3) を改変)

薬 剤	症例数	奏効率 (%)
A) 単剤		
5-FU	7	14
DXR	50	44
EPI	70	14
CDDP	80	47
MIT	31	26
MMC	35	20
B) 多剤併用		
5-FU+CDDP	119	46
5-FU+EPI	10	20
5-FU+EPI+MMC	52	17
5-FU+DXR+MMC	53	8
DXR+MMC	44	34
DXR+MMC+CDDP	76	51
DXR+CDDP+ETP	15	53
EPI+CDDP+ETP	30	43
ETP+CDDP+5-FU	13	46

DXR: ドキソルビシン/EPI: 塩酸エピルビシン/
MIT: 塩酸ミトキサントロン/MMC: マイトマイシン
C/CDDP: シスプラチン/ETP: エトポシド

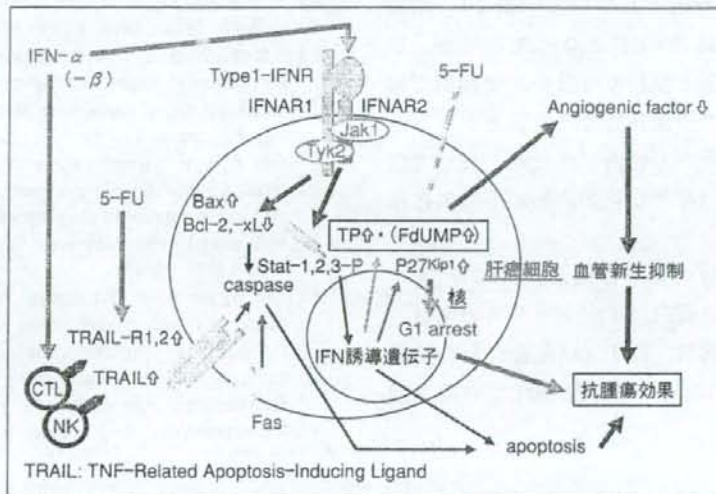
- 塩酸イリノテカン、塩酸ノギテカン、パクリタキセルの第二相試験も行われたが有望な結果は出ていない。ソマトスタチンアナログであるプラバスタチンナトリウムや塩酸ゲムシタピン (GEM) の効果も報告されたが、再確認されていない。
- 多剤併用療法が検討される傾向にある。パイロット的な検討が多く、奏効率も1~4割と異なるが、単剤のそれよりは良い傾向にある。GEM とオキサリプラチンとの併用では比較的高い奏効率が報告されている。

肝動注化学療法

- 遠隔転移を伴わない肝細胞がん、局所治療やTAEが無効となった症例では肝動注化学療法が選択されることが多い。5-FU, DXR, CDDP がよく投与されている。単剤での奏効率は14%~47%と高い傾向にあ

表3 門脈腫瘍栓 (Vp 3以上) 合併肝細胞がんに対する IFN α 全身投与併用5-FU 肝動注療法の成績

報告者	症例数	奏効率 (%)	CR 率 (%)		生存率 (%)	
					1年	2年
Kaneko ⁴⁾ (2002)	29	13/29 (45)	3/29 (10)	有効例 無効例	51 14	33 7
Obi ⁷⁾ (2006)	116	61/116 (53)	19/116 (16)	全症例 CR 例 PR 例	34 81 43	18 59 18
Ota ⁸⁾ (2005)	55	24/55 (44)	8/55 (15)	全症例 CR/PR 例 NC/PD 例	49 83 13	29 54 0
肝切除 ¹⁾ (2006)	976			全症例	50	33

図1 IFN- α /5-FU 併用療法の作用機序 (in vivo, in vitro)

る (表2)。

- 多剤併用が行われる傾向にあり、全体的に単剤より奏効率は高く、40%以上の報告も散見される。
- Low dose FP療法はCDDP (10mg/1時間) 及び5-FU (250mg/5時間) を5日間連続投与後に2日間休薬し、これを4週間施行し1クールとするもので、その奏効率は48%と報告されている⁴⁾。
- Low dose FP療法にホリナートカルシウム (12mg/10分) を追加したレジメンでは

症例数は少ないものの、さらに良好な奏効率 (56%) も報告されている。

- ジノスタチンシラマーは油性造影剤リビオドール[®]に可溶性であり、通常のTAEが無効な症例に期待される。
- 微粉末CDDP製剤は65mg/ml (体表面積) を肝動脈内に20~40分間で投与し、4~6週間休薬し、これを1クールとするものである。CDDP製剤として初めて保険適用となったが、詳細な臨床データは今後の課題である。

インターフェロン α (IFN α) 併用 化学療法

- IFN- α の単独投与では高い奏効率の報告もあるが、一般には10%以下である。
- 全身化学療法との併用療法ではIFN α とDXR併用の奏効率は3~14%, IFN α と5-FUでは14~21%とやや高い傾向にある。IFN α , 5-FU, DXR等の3剤以上の併用療法の奏効率は7~17%である⁹⁾。
- 肝動注化学療法との併用では門脈腫瘍栓(Vp3以上)症例で検討がなされ、約5割の奏効率が報告されている(表3)。本療法の施行例は約200例となっているが、奏効率は約5割と変わりはない。奏効例では肝切除例より予後良好であることから、Vp3など進行肝がん症例では長期予後を達成するためには有効な化学療法が不可欠と言える。
- IFN α と5-FUの相乗作用が5-FUの代謝、細胞周期関連蛋白、アポトーシスの増強、血管新生の抑制、Tリンパ球を介した抗腫瘍免疫機能において報告されている(図1)。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：化学療法. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003), 日本肝癌研究会事務局, 京都(2006) p. 67-68
- 2) Ishikawa T et al: Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced Stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16(4): 452-459 (2001)
- 3) 市田隆文: 進行肝細胞癌に対する内科的治療の進歩. *日消病会誌*100(4): 403-413 (2003)
- 4) Ando E et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Analysis of 48 cases. *Cancer* 95(3): 588-595 (2002)
- 5) 左近賢人ほか: インターフェロン+5-FUによる治療. *肝臓* 44(6): 273-278 (2003)
- 6) Kaneko S et al: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 (Suppl 1): 69-73 (2002)
- 7) Obi S et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106(9): 1990-1997 (2006)
- 8) Ota H 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(5): 557-564 (2005)