

2. インターフェロンの併用動注療法(2)*

小尾俊太郎**

【要旨】われわれは門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌374例に、インターフェロン(IFN)併用5-FU動注化学療法を行った。治療効果予測因子、予後予測因子を解析した。全体の生存率は0.5年50%、1年29%、2年13%、3年8%であった。治療効果は奏効率44%、完全寛解率14%であった。予後因子は奏効、転移なし、腹水なし、PIVKA-II(DCP)<1,635 mAU/ml、門脈腫瘍栓Vp₃が条件であった。奏効予測因子は、腹水なしとPLT<12.4×10⁴/μlであることが判明した。

はじめに

近年、画像診断の進歩と肝癌高危険群の囲い込みが浸透してきた結果、肝細胞癌の早期診断が可能となり、また治療の進歩も相まって肝細胞癌患者の予後は著しく改善した。しかしながら、90%以上の肝細胞癌はウイルス肝炎を背景としているため再発を繰り返す、やがて16~65%の症例は門脈腫瘍栓をきたし、これらの予後は約6ヵ月と著しく不良である。門脈腫瘍栓をきたすと腫瘍細胞が門脈血流を介して肝内転移を引き起こしたり、門脈血流低下により肝不全を惹起するとともに、門脈圧が亢進して腹水貯留や食道静脈瘤破裂を引き起こす。それゆえ門脈腫瘍栓の存在は病

状を悪化させて、さらなる肝癌治療を困難にする。

門脈腫瘍栓に対する治療として、切除や放射線治療、化学療法があげられる。しかし、切除は肝機能が維持されている症例に限られる。また、放射線治療は病変が局限していないと困難であり肝内に広がった癌は適応にならない。われわれ内科にいる大部分の門脈腫瘍栓症例は、肝機能不良で肝内全体に広がった病変を合併している。そこで化学療法が必要であった。しかし、過去の検討から全身化学療法では奏効が得られにくいことがわかっており、遠隔転移がない門脈腫瘍栓の症例に動注化学療法が検討された。Andoら¹⁾のlow dose FPを追試したが、われわれの症例は肝機能が低かったことや前治療がかなり行われていたこともあり、副作用で治療の遂行ができなかった。特にcisplatinによる倦怠感や嘔気が強かった。また肝炎の悪化も疑われた^{2,3)}。Urabeら⁴⁾は、methotrexate+5-FU+cisplatin+インターフェロン(IFN)の併用療法を行った。血液毒性が強く、

キーワード：肝細胞癌、門脈腫瘍栓、動注化学療法、インターフェロン

* Combination therapy of intra-arterial 5-FU and systemic interferon

** S. Obi(部長)：杏雲堂病院肝臓科(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-8)。

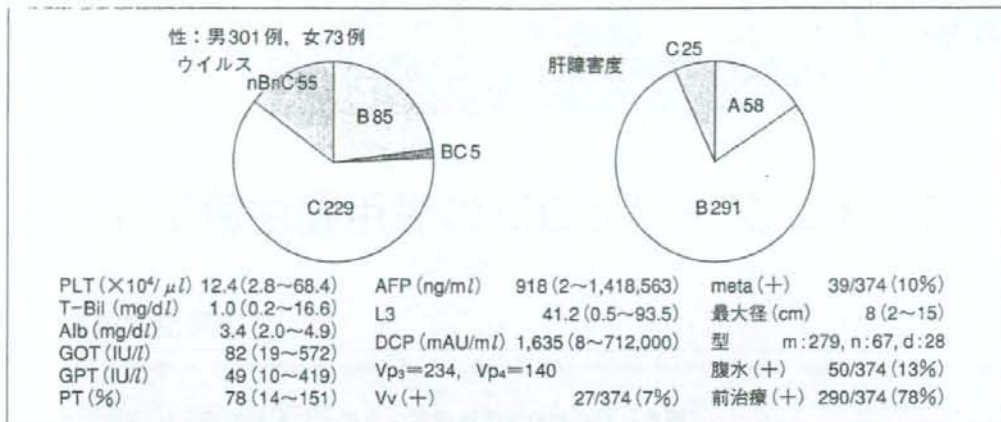


図1. 対象

切除塞栓の適応外となったVp₃₋₄肝細胞癌。2000年9月~2007年9月にIFN併用5-FU動注化学療法を施行した374例

すでに汎血球減少のある肝硬変合併症例には施行しがたかった。Sakonら⁹⁾のIFN+5-FUのレジメンはもっとも副作用が少なく、肝硬変を合併した症例でも治療遂行が可能であった。

IFN+5-FUの併用療法は、1989年にWadlerら⁶⁾によって進行大腸癌において報告された。1993年にPattら⁷⁾によって、IFN+5-FU(全身投与)併用療法の有効性が肝細胞癌で確認された。これらの報告をもとにわれわれは門脈腫瘍浸潤(Vp₃₋₄)進行肝細胞癌に対してIFN併用5-FU動注化学療法を行い、その有用性を報告⁸⁾した。

I. 対象

2000年9月~2007年9月にVp₃₋₄の門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌374例を対象に、IFN併用5-FU動注化学療法を行った。治療効果予測因子、予後予測因子を解析した。男性301例、女性73例、背景肝は61%がC型肝炎由来、23%がB型肝炎由来であった。肝障害度は16%がA、78%がB、6%がCであった。各項目の中央値はPLT $12.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、T-Bil 1.0 mg/dl、Alb 3.4 mg/dl、GOT 82 IU/l、GPT 49 IU/l、プロトロンビン時間78%、AFP 918 ng/ml、AFP-L3 41.2%、PIVKA-II(DCP) 1,635 mAU/ml、Vp₃ 63%、

Vp₄ 37%、Vvあり7%、遠隔転移あり10%、最大径8 cm、塊状型75%、結節型18%、びまん型7%、腹水あり13%、前治療あり78%であった(図1)。

II. 方法

プロトコルを図2に示す。Sakonら⁹⁾の報告に従い、4週間を1クールとして最初の2週間はIFNと5-FUの併用、後半の2週間はIFNのみとした。5-FUは500 mg/日を5日間動注、IFNはnatural-alpha(OIF)を週3回皮下注した。Pegylated(Peg)-IFNが本邦でも発売されたのをきっかけにnatural-alphaからPeg-IFNに切り替えた。Peg-IFNはnatural-alphaと同等の効果が得られた^{9,10)}。効果判定は各クール終了時にEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)クライテリアに準じて行い、progression以外は動注を繰り返した。統計解析はKaplan-Meier法にて算出した。また、予後予測因子はCox proportional hazard regression modelで算出した。効果予測因子はlogistic regression analysisで算出した。

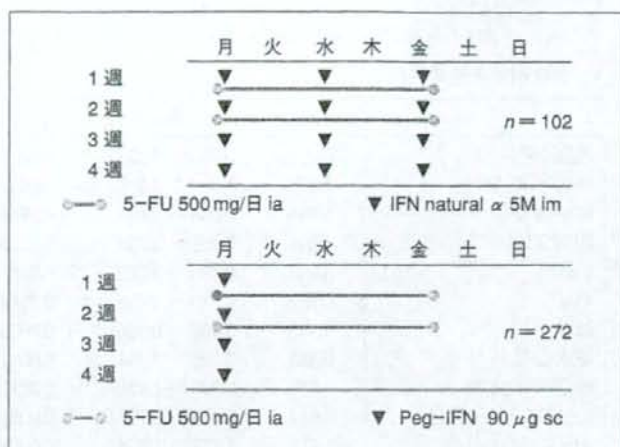


図2. プロトコール
ia: 動注, im: 筋注, sc: 皮下注

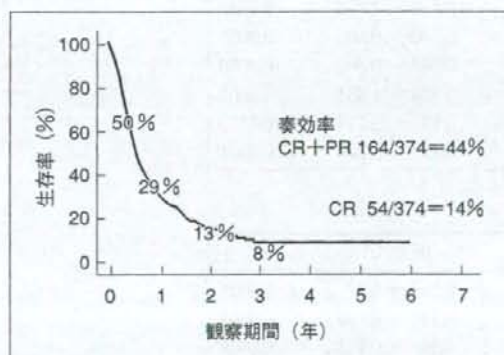


図3. 効果(n=374) [2007年10月1日現在]
ECOG クライテリア. CR 54例, PR 110例,
SD 47例, PD 163例

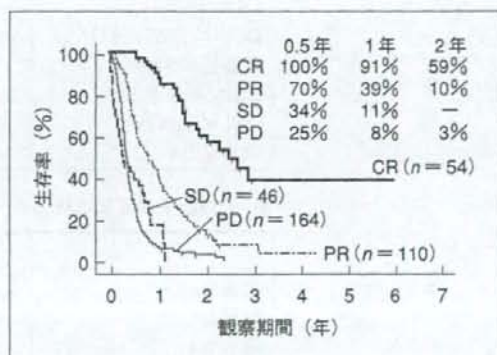


図4. 治療効果別生存率(n=374) [2007年10月1日現在]

III. 結 果

IFN併用5-FU動注化学療法を施行した374例, 全体の生存率は0.5年50%, 1年29%, 2年13%, 3年8%であった(図3). 治療効果は, complete response(CR) 54例(14%), partial response(PR) 110例(29%), stable disease(SD) 47例(13%), progression disease(PD) 163例(44%)であった. 奏効率は44%, 完全寛解率は

14%にのぼった. 奏効はそのまま生存に寄与した. 効果別生存曲線を図4に示す. CRは1年生存率91%, 2年生存率59%と最も良好であった. PRは1年生存率39%, 2年生存率は10%であった. これに対してPDは1年生存率がわずかに8%と不良であった.

予後予測因子を21項目のパラメーターを用いて検討した(表1). 単変量解析の結果, 年齢, Vp, 転移, 腹水, T-Bil, Alb, GOT, プロトロンビ

表1. 予後因子の解析(2007年10月1日現在)

a. 予後因子単変量解析

	Exp	95% CI	p
性別(男)	0.997	0.750 ~ 1.325	0.9811
年齢 < 65歳	1.263	1.006 ~ 1.586	0.0442
前治療なし	1.265	0.968 ~ 1.651	0.0846
HCV 以外	1.204	0.952 ~ 1.524	0.1215
Vp ₃	0.553	0.436 ~ 0.702	< 0.0001
Vv ₀	0.782	0.510 ~ 1.198	0.2586
転移なし	0.580	0.407 ~ 0.826	0.0025
腹水なし	0.358	0.259 ~ 0.484	< 0.0001
PLT < 12.4 × 10 ⁴ /μl	0.885	0.706 ~ 1.110	0.2918
T-Bil < 1.0mg/dl	0.614	0.488 ~ 0.776	< 0.0001
Alb < 3.4mg/dl	1.477	1.177 ~ 1.854	0.0008
GOT < 82IU/l	0.617	0.491 ~ 0.775	< 0.0001
GPT < 49IU/l	1.002	0.788 ~ 1.257	0.9882
PT < 78%	1.314	1.047 ~ 1.648	0.0183
AFP < 918ng/ml	0.709	0.565 ~ 0.890	0.0030
L3 < 41.2%	1.112	0.886 ~ 1.395	0.5430
DCP < 1.635mAU/ml	0.639	0.509 ~ 0.802	0.0001
腫瘍径 < 8cm	0.747	0.594 ~ 0.890	0.0030
massive 以外	1.126	0.874 ~ 1.451	0.3568
IFN natural α	0.885	0.691 ~ 1.134	0.3333
効果なし	4.107	3.177 ~ 5.309	< 0.0001

b. 予後因子多変量解析

	Exp	95% CI	p
効果なし	4.154	3.153 ~ 5.472	< 0.0001
転移なし	0.510	0.340 ~ 0.736	0.0003
腹水なし	0.556	0.395 ~ 0.783	0.0008
DCP < 1.635mAU/ml	0.696	0.549 ~ 0.883	0.0028
Vp ₃	0.740	0.570 ~ 0.960	0.0236

ン時間, AFP, PIVKA-II, 腫瘍径, 奏効が予後因子(表1, 網かけ)となった。これらに対して多変量解析を行うと Vp, 転移, 腹水, PIVKA-II, 奏効の5項目が予後因子と判明した。奏効はもっとも強力な予後規定因子であった。そこで奏効(治療効果)予測因子を20項目のパラメーターを用いて解析した(表2)。単変量解析の結果, 前治療, Vp, 腹水, PLT, T-Bil, GOT, PIVKA-IIが有意因子(表2, 網かけ)として残った。これらに対して多変量解析を行った結果, 腹水とPLT

が奏効の予測因子であることが判明した。

IV. 結 論

予後因子は奏効が得られること, 転移がないこと, 腹水がないこと, PIVKA-II < 1.635 mAU/ml(中央値), 門脈腫瘍塞栓が Vp₃にとどまっていることが条件であった。奏効予測因子としては, 腹水がないことと PLT < 12.4 × 10⁴/μl(中央値)であることが判明した。

これらをまとめると, Vp₃₋₄の門脈腫瘍塞栓を

表2. 効果予測因子の解析(2007年10月1日現在)

a. 効果予測因子単変量解析

	Exp	95% CI	p
性別(女)	0.760	0.455 ~ 1.270	0.2950
年齢 > 65 歳	1.223	0.812 ~ 1.843	0.3357
前治療あり	2.172	1.290 ~ 3.659	0.0035
HCV	1.486	0.973 ~ 2.271	0.0669
VP ₄	0.458	0.296 ~ 0.709	0.0005
V _v あり	1.205	0.550 ~ 2.641	0.6407
転移あり	0.609	0.303 ~ 1.227	0.1651
腹水あり	0.357	0.180 ~ 0.709	0.0032
PLT > 124 × 10 ⁴ /μl	0.619	0.400 ~ 0.934	0.0222
T-Bil > 1.0mg/dl	0.551	0.364 ~ 0.835	0.0050
Alb > 3.4mg/dl	1.233	0.819 ~ 1.856	0.3164
GOT > 82IU/l	0.486	0.321 ~ 0.736	0.0007
GPT > 49IU/l	0.897	0.596 ~ 1.350	0.6009
PT > 78%	1.425	0.945 ~ 2.147	1.4250
AFP > 918ng/ml	0.676	0.448 ~ 1.019	0.0611
L3 > 41.2%	1.112	0.624 ~ 1.416	0.7662
DCP > 1,635mAU/ml	0.592	0.392 ~ 0.894	0.0126
腫瘍径 > 8cm	0.721	0.478 ~ 1.088	0.1192
massive	1.038	0.649 ~ 1.661	0.8749
Peg-IFN	0.933	0.590 ~ 1.474	0.7659

b. 効果予測因子多変量解析

	Exp	95% CI	p
腹水あり	0.424	0.206 ~ 0.871	0.0195
PLT > 124 × 10 ⁴ /μl	0.584	0.368 ~ 0.928	0.0226

伴った肝細胞癌に対するIFN併用5-FU動注化学療法のよい適応基準は、「切除適応のない門脈腫瘍浸潤で遠隔転移や腹水を認めない症例かつPLT < 124 × 10⁴/μlでVP₃止まりの症例」がIFN併用5-FU動注化学療法のよい適応である。この適応基準を満たす症例は97例(26%)であったが、この群の奏効率は62%であった。CR 21例(22%), PR 39例(40%)にのぼった。適応基準外の症例における奏効率は38%であった。また適応基準を満たした群の生存率は6ヵ月66%, 1年40%であったのに対し、適応基準外の症例はわずかに6ヵ月43%, 1年25%であった。

おわりに—今後の展望

奏効予測因子は、PLT < 124 × 10⁴/μlであった。Ukaら¹¹⁾も効果予測因子を解析し、HCV抗体陽性とperformance status(PS)をあげている。HCV抗体が予測因子となった背景はおそらく血小板低下であろう。なぜPLTが低いほうが効くのか不明である。Poonら¹²⁾は血清中のvascular endothelial growth factorレベルが、PLTと相関することを報告している。ここにPLTと奏効の相関を解く鍵があると思われる。

肝細胞癌に対する分子標的薬の開発状況

金井文彦* 建石良介** 小尾俊太郎***
椎名秀一朗** 吉田晴彦** 小俣政男**

索引用語：肝細胞癌、分子標的薬、血管新生阻害剤

1 はじめに

肝細胞癌は、手術・経皮的ラジオ波焼灼療法・肝動脈塞栓療法が肝内病変の治療に有効である一方、遠隔転移・血管内浸潤・胆管浸潤をきたすと予後は不良であり、発癌抑止とともに有効な化学療法の開発が望まれている。近年の生命科学の進歩は、このような標準治療の無効な肝細胞癌に有効な薬剤を生み出しつつある。本稿では、2007年11月現在、肝細胞癌に対して開発の進められているいわゆる分子標的薬のいくつかを作用機序別に解説するとともに薬剤開発の問題点を論じる。

2 肝細胞癌治療の標的分子

Sorafenib (Nexavar[®])は肝細胞癌患者の全生存期間を44%延長し(SHARP試験)¹⁾、欧米で肝細胞癌に対する適応を取得した。生存予後を改善した初の全身化学療法は肝癌患者の光明であり、半ば諦められていた肝細胞癌

に対する薬剤開発の原動力となっている。癌細胞と正常細胞の違いを遺伝子レベル・分子レベルで明らかにし、癌の増殖・転移に必要な分子を特異的に抑えて治療する薬剤が、いわゆる分子標的薬とされている。従来の抗悪性腫瘍薬も何らかの標的を持つが、分子標的薬が創薬や設計の段階から分子標的を定めている点で異なる。最も早く成功をおさめたのがimatinib mesylate (Gleevec[®])、trastuzumab (Herceptin[®])、gefitinib (Iressa[®])であり、いずれもtyrosine kinaseを介する細胞内シグナル伝達の基礎研究の積み重ねの上に開発された画期的な薬である。

肝細胞癌はアジアに多いが欧米に少ないことから、他の癌と比較して増殖・進展の分子メカニズムの研究が遅れている。巨額の研究開発費を投じるメガファーマが欧米に偏在していることから薬剤開発も遅れていた。肝細胞癌の決定的治療標的分子は同定されていないが、一方、腎細胞癌とともに最も腫瘍血管

Fumihiko KANAI et al: Molecular targeting therapy for hepatocellular carcinoma

*東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター臨床薬効評価学 [〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1]

東京大学大学院医学系研究科消化器内科学, *佐々木研究所附属杏雲堂病院肝臓科

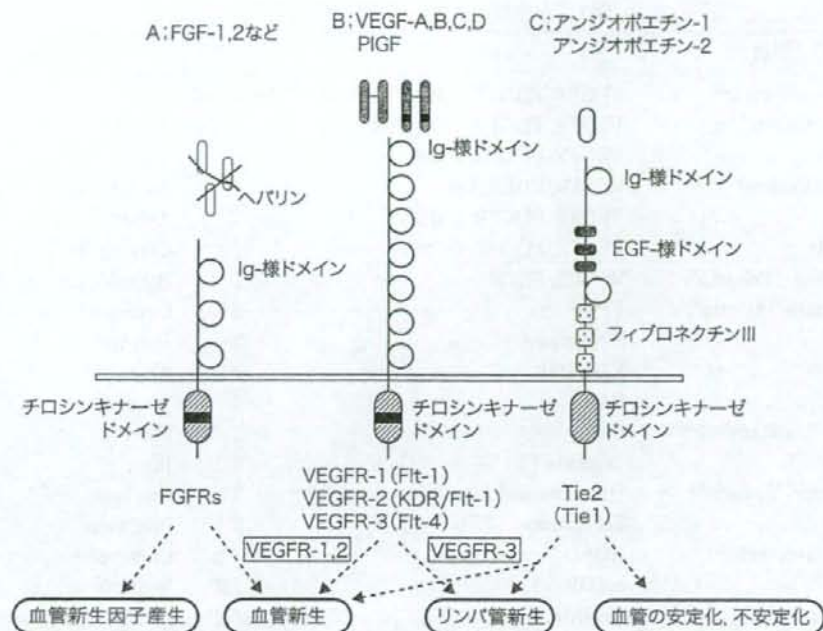


図1 主な血管新生因子とシグナル伝達系(文献2より改変)

VEGFとその受容体は血管内皮細胞の発生・分化・増殖に、アンジオポエチンとその受容体は血管内皮細胞と血管平滑筋細胞(壁細胞・ペリサイト)との相互作用を介して、血管の安定化や血管リモデリング、血管成熟過程に関与する。FGFは血管内皮細胞の増殖のみならず血管新生因子産生など多彩な生理作用を持つ。また、図には示されていないが、PDGFとその受容体は血管平滑筋細胞を介した血管構築の安定化に重要である。

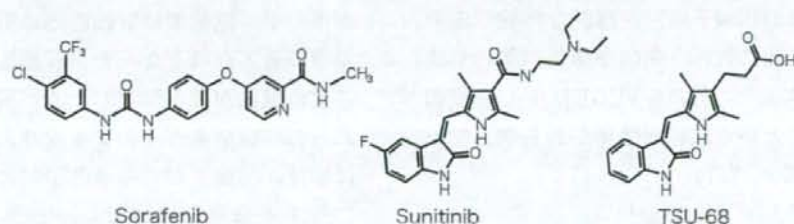


図2 開発の進んでいるVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤の構造式

に富み、動脈塞栓術が標準治療と位置づけられるほぼ唯一の癌である。数年前まで、血管新生阻害剤は単剤での有効性に暗雲が垂れ込んでいたが、腎細胞癌にも有効である兆しが見えるや否や肝細胞癌にも適応を拡大すべく世界中で開発が進められている。

3 肝細胞癌に対する開発中の分子標的薬

1. 血管新生阻害剤

血管の分子生物学が進み、血管新生は癌の増殖と転移を促進させる重要な因子であること、血管新生に多くの促進因子と抑制因子が関与し、周囲組織を含む複雑な相互連関の中

表1 肝細胞癌に対して開発の進む分子標的薬

薬剤	標的分子	開発段階	企業名など
Sorafenib (Nexavar [®])	VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt-3, B-raf	Approved	Bayer
Sunitinib (Sutent [®])	VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt-3	II	Pfizer
TSU-68	VEGFR, PDGFR, FGFR	II	Taiho
ZD6474 (Zactima [®])	VEGFR, EGFR, Ret	II	AstraZeneca
ABT-869	VEGFR, PDGFR, FGFR	II	Abbott
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-Kit	I	GlaxoSmithKline
BMS-582664 (Brivanib [®])	VEGFR, FGFR	I	Bristol-Myers Squibb
Bevacizumab (Avastin [®])	VEGF	II	Genentech
PI-88	Heparanase	II	Progen
NIK-333	RAR, RXR	II / III	Kowa
TAC-101	RAR	II	Taiho
TM-411 (Tamibarotene [®])	RAR	II	Zeria
E0167	(Vitamin K2)	II	Eisai
Thymalfasin (Zadaxin [®])	(Immunomodulator)	II	SciClone
GV1001	Telomerase	II	Pharmexa
PXD101 (Belinostat [®])	HDAC	I / II	Curagen
RAD001	mTOR	I / II	Novartis
LY2181308	Survivin	I / II	Eli Lilly / Isis Pharmaceuticals
Bortezomib (Velcade [®])	Proteasome	II	Millennium/NIH
SB-715992 (Ispinesib [®])	Kinesin Spindle Protein	II	NCI
AZD6244	MEK	II	AstraZeneca

で血管構築がなされることが明らかにされた。これらの諸因子は、生理的な血管形成のみならず、癌における病的な腫瘍血管の形成にも関与する²⁾。中でもVEGFは中心的役割を果たすことから阻害剤開発が最も進んでいる(図1, 図2, 表1)。

1) Sorafenib (Nexavar[®])

前項で解説されているので簡単に触れる。ドイツBayer Health Care社と米国Onyx Pharmaceuticals社は2007年8月、sorafenibが、アジア太平洋地域で行われた肝細胞癌患者を対象とした第3相試験でも全生存期間と無増悪生存期間を延長したと発表した。中国、韓国、台湾から226人の患者が参加し、進行または全身化学療法の治療歴のない肝癌患者を対象に二重盲検無作為化プラセボ対照試験が実施された。SHARP試験のみならず、

アジアでも有効性と安全性を証明するデータが出たが、欧米では腎細胞癌に引き続き肝細胞癌の適応取得となった。肝細胞癌に対する各種治療法が最も発達したわが国においてこれらの試験結果がそのまま受け入れられるかは検証が必要だが、今後国際的には肝細胞癌に対する全身療法ではsorafenibを対照群とした試験が要求されることとなろう。

2) Sunitinib (Sutent[®])

Sunitinibは、血管内皮成長因子受容体(VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)、血小板由来成長因子受容体(PDGFR; Platelet-Derived Growth Factor Receptor)のみならず、コロニー刺激因子受容体1型(CSF-1R)、fms様チロシンキナーゼ3 (FLT3)、RET、KITなどを阻害する低分子経口キナーゼ阻害剤である。抗血管新生作用

のほか、KIT, FLT3, RETなど癌の成長に重要な分子をも阻害することで抗癌作用を発揮する。sunitinibは、進行性腎細胞癌およびimatinib mesylate耐性または不耐の消化管間質腫瘍患者の治療薬として欧米をはじめ世界40カ国以上で承認され、肝細胞癌、乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌をはじめさまざまな固形癌に対する臨床試験が進められている。進行性肝細胞癌患者37名を対象としたsunitinibの非盲検第2相試験の結果によると、単剤療法をうけた1例でPR、35%でSDが得られた。sunitinib投与により腫瘍血流量は平均39%減少し、46%の患者で腫瘍壊死が認められた。グレード3および4の毒性として血小板減少(35%)、好中球減少(24%)、中枢神経症状(24%)、無力症(22%)、および出血(14%)が認められた³⁾。

3) TSU-68

大鵬薬品工業が開発中の低分子経口血管新生阻害剤であり、VEGFR, PDGFR, FGF (Fibroblast Growth Factor)を阻害する。海外・国内で多種の癌を対象とした第1相試験施行後、現在、国内で肝細胞癌と乳癌を対象とした試験が進められている。肝細胞癌に対する試験は、Child-Pugh分類に基づく肝機能別の安全性とpharmacokineticsを評価する第1相と有効性・安全性を評価する第2相からなる⁴⁾。計35症例の試験はほぼ終了し、有効性・安全性評価の段階にある。

開発が進むこれら3つのangiokinase inhibitorの阻害活性プロファイルと、有効性・毒性を比較することは、新たな薬や併用療法開発の参考となろう(表1)。

4) その他の血管新生阻害剤

上記以外にも、阻害活性プロファイルの異なるangiokinase inhibitorは各社が開発のしを削っている(表1)。

Bevacizumab (Avastin[®])は、単剤では肝細胞癌への効果が限定的であることから、大腸癌同様抗悪性腫瘍薬との組み合わせが試みられている⁵⁾。

新規作用機序の薬剤としてPI-88がアメリカFDAから肝癌再発予防薬としてFast Track指定を受けている。PI-88はオーストラリアのバイオテック企業・Progen Pharmaceuticals社が開発を進めるヘパラン硫酸の作用を模倣する薬剤で、ヘパラーゼを阻害することで、細胞外マトリックスの分解を防ぐ作用があるとともに、VEGF, FGF-1, FGF-2と直接結合して血管新生作用を減弱させる。台湾の6施設で行われた第2相試験の結果、肝細胞癌の切除を受けた患者の再発を抑える可能性が明らかとなった。

2. レチノイド

レチノイドは、核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属するレチノイン酸受容体(レチノイン酸レセプター (RAR) α, β, γ とレチノイドXレセプター (RXR) α, β, γ)に結合し、これらを活性化する化合物の総称である。最も重要な生体内レチノイドはall-trans-レチノイン酸(ATRA)で、RAR α, β, γ すべてを活性化する。1987年、ATRA投与で急性前骨髄球性白血病(APL)患者に完全寛解がもたらされた報告以来、ATRAおよびその類似化合物はAPLの治療に用いられている。一方、数多くの合成レチノイドが合成され、固形癌に対しての医薬品としての性状を改善する試みも行われている(表1)。

1) NIK-333

肝細胞癌の再発抑止を目指した、レチノイドによるchemopreventionは日本オリジナルである。(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-Tetramethy-2, 4, 6, 10, 14-hexadecapentaenoic acidは、RARおよびRXRを介する転写活性化作

用および、HL-60細胞(ヒト急性前骨髄性白血病由来細胞)に対する分化誘導作用を有しており、肝細胞の前癌細胞のアポトーシスによる除去および分化誘導による発癌抑制効果が期待されている。本化合物を肝細胞癌治療後の患者に1年間投与したところ、肝細胞癌の再発を抑制する⁶⁾とともに、生存率を高めた⁷⁾。これらの結果を受けて日研化学(現、興和株式会社)がコード番号NIK-333として開発を進め、2007年11月現在、第Ⅱ/Ⅲ相試験が行われている。

2) TAC-101

核内のRAR α に結合して転写活性を高め、細胞の分化誘導、アポトーシス誘導、細胞増殖阻害、転移阻害、血管新生阻害など複数の作用機序で抗癌効果を発揮することが期待されている。米国Texas大学MD Anderson Cancer Centerで実施されたTAC-101の第Ⅰ/Ⅱ相試験では、評価可能であった21人中12人でSDが得られた。大鵬薬品工業は肝細胞癌に対するTAC-101の開発を進めている。

3. ビタミンK2

ビタミンK2は、止血機構賦活ビタミンとして、また骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善に対する製造承認を得て広く使用されている。ビタミンKは、細胞増殖抑制⁸⁾、分化誘導作用、アポトーシス誘導作用などを介して抗癌効果を有することが報告されている。一方、肝細胞癌では細胞内ビタミンKが欠乏しており、プロトロンビンの生成に支障をきたすことから異常プロトロンビン(DCP; Des- γ -carboxy-prothrombin)が生成される。これらをふまえ、ビタミンK2(開発コード番号: E0167)の肝細胞癌再発抑制効果を検討する多施設共同の第2相臨床試験が行われたが、中間解析において期待通りの効果が認められず中止となった。試験結果の詳細を分析

中とのことである。

以上、他にも異なる作用機序の薬剤が多数開発途上であり(表1)、<http://www.cancer.gov/clinicaltrials>や<http://clinicaltrials.gov/>などからも最新情報の入手が可能である。

4 今後の課題

1. 肝障害の及ぼす安全性への影響と至適用量の決定

経口投与した薬物は消化管で吸収され門脈経路で肝臓に入り、一部が分解・代謝され体循環血液中に入る。体循環に到達する薬物は、消化管で吸収された量よりも少なくなる(first-pass effect)ため、静脈内投与と異なりバイオアベイラビリティが低下する。肝疾患患者ではfirst-pass effect低下により血中濃度が高くなり、副作用を発現する場合がある。肝毒性も問題となる。細胞毒性を持つ抗悪性腫瘍薬の至適用量は最大耐量で決定されるが、分子標的薬の場合は理想的には最小有効量である。分子標的薬は最大耐量と最小有効量の差が大きいことが期待されるが、従来の抗悪性腫瘍薬と毒性プロファイルが異なり、予想もつかない副作用が起こる可能性もある。

2. 治療効果判定法

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)ガイドライン⁹⁾は固形癌の治療効果判定の世界標準であるが、肝細胞癌においてもいくつかの問題点がある。血管新生阻害剤投与時にしばしば見られる壊死を伴う腫瘍の計測、SDが過小評価される、従来より重宝されてきたAFP、L3、PIVKA IIの腫瘍マーカーが単独では評価に用いることができないなどである。

3. 日本が世界に遅れをとらないために

日本の新薬承認時期が海外より数年遅い間

題(ドラッグラグ)が深刻化しており、問題を解決するには我が国の医薬品の開発時期を海外と同調させる必要がある。国際共同治験実施にあたっては、民族的要因はもちろん各国での医療環境の違いを十分考慮して計画することが必要であるが、上市時期を早める、多人種の多量データが短期間で収集可能、副作用の頻度・重症度の正確な把握が可能、開発コスト抑止などメリットが多い。

欧米のメガファーマは豊富な研究資金を費やし、化合物スクリーニング、Combinatorial Chemistry、立体構造解析、CADD (Computer Aided Drug Design) などにおいて圧倒的な技術力で薬剤開発を進めている。中国、韓国などでは日本より安く治験が実施できることもあり、ウイルス肝炎・肝細胞癌・胃癌などアジアに多い疾患の治験が日本抜きで実施されている。わが国も審査、治験データの評価方法を見直し、最初からグローバル治験に参画できるような態勢作りを急ぐべきである。薬の開発と一般診療は明確に線引きされるものではない、高い医療レベルを持つわが国が、アジア諸国の医療環境を改善し、薬剤開発においても先導的役割を果たすことが期待される。

5 おわりに

肝細胞癌に対して開発の進められている分子標的薬に関し、公開されている情報をもとに解説した。抗悪性腫瘍薬やTACEとの併用により血管新生阻害剤の効果を高める試みとともに、肝細胞癌の治療標的分子や治療効果を予測するマーカーの探索が重要である。

文 献

- 1) Llovet J et al : Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007 (Abstract No. LBA1)
- 2) 渋谷正史 : 癌と血管の密接な関わり—癌の血管新生阻害療法へ向けて—癌と血管新生の分子生物学. 渋谷正史編, 南山堂, pp3-12
- 3) Faivre SJ et al : Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007 (Abstract No. 3546)
- 4) Kanai F et al : New feasibility study design with hepatocellular carcinoma: A phase I/II study of TSU-68, an oral angiogenesis inhibitor. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S, 2006 (Abstract No. 4145)
- 5) Sun W et al : Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : A phase II study. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007 (Abstract No. 4574)
- 6) Muto Y et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 334 : 1561-1567, 1996
- 7) Muto Y et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 340 : 1046-1047, 1999
- 8) Otsuka M et al : Vitamin K2 inhibits the growth and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells via protein kinase A activation. Hepatology 40 : 243-251, 2004
- 9) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) 日本語訳JCOG版

* * *

Current Organ Topics:	Liver, Pancreas, Biliary Tract 肝・胆・膵癌
	I. 肝細胞癌 小尾俊太郎 (杏雲堂病院肝臓内科)

[Jpn J Cancer Chemother 34(10):1559-1562, October, 2007]

はじめに

本邦でみられる肝がんの大部分(95%以上)が肝細胞由来の肝細胞がんであるので、これから述べる肝がんは肝細胞がんを指すことにする。改めていうまでもなく、肝がんは本邦で著しい増加を示し、現在年間3万人を超える死亡数である。2012年までは、この増加が続くと予想されている。また本邦でみられる肝がんの90%以上が、C型肝炎ウイルス(HCV)ならびにB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者であり、これら肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変)から、肝がんが発生するの周知の事実である^{1,2)}。特にHCV感染の増加は、戦後本邦における社会的あるいは医療事情により、感染者が増加したものと思われる。そして感染より35年前後で発がんが発見されることも明らかになった。肝細胞がんは高危険群の設定が可能なので、これらの患者集団を定期的に超音波検査等で経過観察することによって、肝がんの早期発見が可能となっている³⁾。さらに高危険群の患者に、抗ウイルス療法を行うことによって、発がん予防が可能となってきた^{4,7)}。

多くの悪性腫瘍の中で、その原因が明らかであり、高危険群が明確に設定され早期発見が可能であり、しかも発がん予防が可能となっているものは、肝がん以外にない。近年米国や中国をはじめとするアジア諸国では、肝がん患者が急増している⁸⁾。本邦における肝がん撲滅対策を成功させることが、諸外国の肝がん対策にも貢献するであろう。

1. 診断

2007年1月に臨床応用が開始された次世代造影剤 Sonazoid と新たな診断技術として Fibroscan を取り上げる。

肝がんにおける造影超音波の臨床応用については、肝腫瘍の鑑別診断^{9,10)}のみならず、ラジオ波焼灼術の治療支援、さらに治療効果や再発診断にも有用であることが報告^{11,12)}されてきた。しかし、Levovist は高音圧間欠送信によってマイクロバブルを崩壊させながら血流画像を得るため、リアルタイム性に乏しく造影持続時間が短いことが欠点であった。一方、2007年1月に臨床応用が開

始された次世代造影剤 Sonazoid は、中音圧(MI=0.2~0.4)で共振により、強い非線形信号を持続的に発するので、vascular phase においても late phase においても、リアルタイムに血流画像が得られる利点がある。また Sonazoid は Levovist 以上に Kupffer 細胞に食食されやすいことから、後期相においても Kupffer イメージが得られるという利点がある^{13,14)}。しかも Kupffer イメージが持続的に得られることから、全肝スクリーニング検査を反復して行うことができるので、腫瘍の検出能が飛躍的に向上する¹⁵⁾。さらに、Kupffer イメージは、肝細胞がんの分化度診断にも寄与する可能性がある¹⁶⁾。このように、次世代超音波造影剤 Sonazoid の登場により肝臓の画像診断が大きく変化し、造影超音波の占める役割が向上していくものと思われるが、その際に検査者の造影超音波についての知識や技術の習得度が診断能を大きく左右することになるだろう。

Fibroscan は非観血的に肝弾性度を測定できる elastometer であり、線維化ステージとの良好な相関が報告されている^{17,18)}。われわれはこの Fibroscan を用いて、C型慢性肝炎・肝硬変における肝がんのリスク算定が行えるかを検討した¹⁹⁾。2004年9月から2005年2月までに東京大学消化器内科に入院した初発のHCV陽性肝細胞がん患者連続49例と同時期に外来を受診したC型慢性肝炎・肝硬変患者83例を対象として、年齢、性別、総ビリルビン、アルブミン、AST/ALT比、血小板数、Fibroscanによる肝弾性値(以下FS値)、APRI(AST to Platelets Ratio Index)について検討した。総ビリルビン値、FS値、血小板数、GOT/GPT比は対数変換を行い、肝がんの有無を従属変数、リスク因子を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を用いて発がんに寄与する因子を解析した。多変量解析の結果、FS値 odds ratio 36.66, p-value 0.0002, 年齢 odds ratio 1.064, p-value 0.0318 となり、Fibroscan は C 型慢性肝炎・肝硬変患者における肝細胞がんのリスク算定に有用であることが示された。この結果を確かめるために、現在 Prospective Study を遂行中である。

2. 治療

肝細胞がんの治療において、局所制御が最も重要である。肝機能が保たれた症例では、肝切除が第一選択²⁰⁾である。欧米ではミラノクライテリアを満たした肝がんは移植が第一選択となっている。しかしドナーの不足など問題が残っている。その中で Poon らが興味深い検討を行った²¹⁾。ミラノクライテリアを満たす肝がんの腫瘍因子を切除群と移植群とで比較し長期生存への影響を検討した。その結果、予後因子としてC型肝炎、腫瘍径、個数、顕微鏡的静脈浸潤が挙げられた。切除か移植かは予後を規定しなかった。静脈浸潤の有無で層別化すると、長期予後において有意差は認められなかった。移植は肝機能が不良の症例に限定されるべきであろう。一方、腫瘍径の大きい肝がんや、脈管浸潤を伴った肝がんなど積極的な切除によって効果が期待できる症例もあり²²⁾挑戦も必要と思われる。

切除とラジオ波焼灼術 (RFA) の比較試験は、Hong らから報告されている²³⁾。Child-Pugh 5点と肝機能良好で腫瘍径 4 cm 未満の症例で比較検討した。その結果、局所再発率は RFA 群で多かったが異所再発率では有意差を認めず、3年までの累積生存率と無再発生存率に有意差を認めなかった。ランダム化や観察期間に問題もあるが一つの結果である。今後本邦において、きちんとしたデザインによる比較試験が望まれる。

現在 RFA は、局所療法の主軸を担っている。Child-Pugh A, B で 3 cm, 3個以内の症例において、従来のエタノール注入療法と比較した結果、局所制御に優れ、長期予後も改善した。安全性に関してもエタノール注入療法と比較して有意差を認めなかった²⁴⁾。さらに症例を重ねて有効性と安全性を検討した。1999年2月から2003年2月までに664例をRFAで治療した。2,140結節の肝がん治療に1,000セッションを要したが、治療関連死は0、major complicationは4%、minor complicationは1.7%であり、RFAの安全性が確認された²⁵⁾。また脈管や他臓器に隣接した合併症のリスクが高いと思われる腫瘍も安全に治療できた²⁶⁾。664例中319例がnaive caseであったが、それらの症例の累積生存率は1年94.7%、2年86.1%、3年77.7%、4年67.4%、5年54.3%であり、RFAの長期予後における有効性も確認された²⁶⁾。しかし比較的早期に異所再発し腫瘍のコントロールが困難になる症例も存在する。Poon ら²⁷⁾は、vascular endothelial growth factor (VEGF) に着目して術前の VEGF の血中レベルと予後を比較検討した。その結果術前の VEGF > 240 pg/mL の症例では生存率も無再発生存も有意に不良であった。今後このような症例に分子標的薬の効果が期待される。

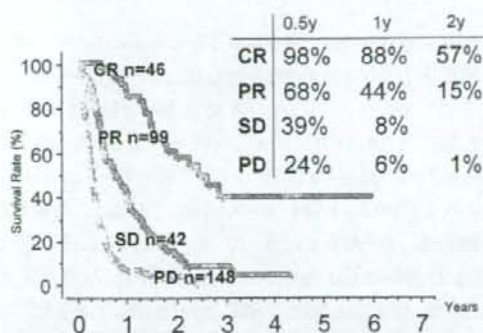


図1 治療効果別生存率 (n=335) 2007.5.31現在

高度進行肝がんの治療でも進歩があった。門脈腫瘍浸潤を伴う進行肝細胞がんの予後は著しく不良であり、50%生存期間が約3か月、1年生存は見込めなかった。Sakon ら²⁸⁾はインターフェロンα併用5-FU動注化学療法で、これら門脈腫瘍浸潤を伴う高度進行肝がん8例を治療し奏効率63%であったと報告した。さっそくわれわれは追試²⁹⁾を行った。Vp3, 4の門脈腫瘍浸潤を伴う肝がん116例に対しインターフェロン併用5-FU動注化学療法を施行した。これらの症例と対症療法を中心としたhistorical control群40例とで累積生存率を比較した。その結果インターフェロン併用5-FU動注化学療法は有意に生存率を改善した。特にcomplete response群(16%)においては1年生存率81%、2年生存率59%、partial response群(36%)においては1年生存率43%、2年生存率18%であった。また重篤な副作用は認めず、コントロール可能な嘔気と食欲不振が主な副作用であった。われわれの症例はSakonらの症例と比較して、再発症例が多く肝機能も低下した症例が多かったため、奏効率や生存率がやや低い傾向があったが、Sakonらの報告²⁸⁾に近い有効性と安全性を証明できた。その後ベグインターフェロンが導入され天然型インターフェロンαと比較検討したが、奏効率や生存率に有意差を認めなかった。このため現在は利便性を鑑みベグインターフェロンを併用して5-FU動注化学療法を施行している。2007年5月現在、335例のVp3, 4症例にインターフェロン併用5-FU動注化学療法を施行した。complete response 46例(14%)、partial response 99例(30%)、stable 42例(13%)、progression 148例(44%)であり、奏効率43%であった。335例全体の累積生存率は、6か月50%、1年31%、2年15%、3年8%であった。治療効果別生存曲線を図1に示した。complete responseは1年88%、2年57%、partial responseは1年44%、2年15%と良好な成績であったが、progressionでは1年生存率がわずかに6%であった。本療法の特徴は、奏効す

れば必ず生存期間の得られることである。そこで予後予測因子および奏効予測を検討した。その結果予後規定因子は、腹水(+) (ハザード比 0.383, 95%CI 0.269~0.546, $p < 0.0001$), Vp4 (ハザード比 0.635, 95%CI 0.483~0.835, $p = 0.0011$), Alb > 3.4 (ハザード比 1.333, 95%CI 1.008~1.764, $p = 0.0438$) であった。効果予測因子は、血小板数 $< 12.5 \times 10^4$ (ハザード比 1.896, 95%CI 1.165~3.084, $p = 0.01$), 腹水(-) (ハザード比 2.000, 95%CI 1.020~3.920, $p = 0.0436$) であった。これらの結果より腹水無, Vp3, 血小板数 $< 12.5 \times 10^4$ の基準を満たす症例が, インターフェロン併用 5-FU 動注化学療法の良い適応と思われる。実際この基準を満たした症例は 101/335 例であったが, 奏効率 60%, median survival time は 9.6 か月であったのに対して基準外の症例は奏効率 36%, median survival time 5.1 か月と不良であった。基準内の症例は有意に予後が良く, MST はほぼ 2 倍となった。partial response で肝機能良好な症例は, その後残存病変を積極的に切除して予後のさらなる改善を図っている。また術後の adjuvant としても良好な成績が報告²³⁾されている。さらに遠隔転移のある症例に対してインターフェロンと S-1 の併用療法が有効であった症例が報告²⁰⁾された。現在, 肝外病変を伴う進行肝細胞癌に対する S-1/インターフェロン α 併用化学療法の有効性第 II 相ランダム化比較試験を大阪大学消化器外科門田守人教授によって多施設共同で展開中である。

近年, 分子標的薬の開発が進み臨床試験の結果も報告³¹⁾されている。sorafenib は, Raf kinase と receptor tyrosine kinases を標的とした multikinase 経口阻害薬である。Abou-Alfa ら³¹⁾の phase II trial では, 切除適応外となった Child-Pugh A, B (72%が A) 肝細胞がん 137 例を対象とした。partial response 3 例 (2.2%), minor response 8 例 (5.8%), stable 46 例 (33.6%) であった。median survival time は 9.2 か月であった。grade 3/4 の有害事象は倦怠感 (9.5%), 下痢 (8%) と皮膚反応 (5.1%) であった。2007 年の American Society of Clinical Oncology で Llovet らは sorafenib の phase III 試験 (SHARP: Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) の結果を発表した。本試験は Child-Pugh A で, 組織学的に肝細胞がんと証明された, 少なくとも未治療病変を 1 つ以上有する患者を対象に, 主要評価項目を全生存期間と症状発現までの期間とし, sorafenib を 1 回 400 mg, 1 日 2 回内服群 299 例とプラセボ群 303 例の randomized placebo-controlled trial である。両群間で症状発現までの期間に有意な差を認めなかったが, sorafenib 群の全生存期間の中央値は 46 週,

プラセボ群は 34 週で, ハザード比 0.60, p 値 0.00058 と統計学的有意差を認めた。有害事象は, 下痢が sorafenib 群で 11%, プラセボ群では 2% であった。また手足皮膚反応は, sorafenib 群では 8% であったが, プラセボ群では 1% であった。今後, 肝細胞がんに対する分子標的治療の開発が促進されると思われる。

3. 予 防

すでに述べたように本邦の肝細胞がんは 80% 以上が C 型慢性肝炎に由来する。よって抗ウイルス療法を行うことによって, 発がんの予防が可能である⁴⁴⁾。しかしながらベグインターフェロンとリビリン併用療法でも, 患者の高齢化, 副作用, 奏効率などが問題となり理論的にいかないこともある。このような症例に滴血療法を行って肝炎を沈静化させることによって肝線維化を改善する可能性³²⁾があり, 結果として発がん予防につながると思われる。現在本邦ではインターフェロン不応例や適応外例にグリチルリチン製剤を用いることが多い。この際少量の滴血を繰り返して良好な成績が報告³³⁾された。今後さらなる工夫で発がん阻止に取り組むべきであろう。

文 献

- 1) 日本肝臓学会: 肝がん白書, 1999.
- 2) 日本肝臓研究会: 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 2006.
- 3) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, et al: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 21 (3): 650-655, 1995.
- 4) Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al: Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group: Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 142 (2): 105-114, 2005.
- 5) Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al: Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 53 (3): 425-430, 2004.
- 6) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 131 (3): 174-181, 1999.
- 7) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al: Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351 (15): 1521-1531, 2004.
- 8) El-Serag HB and Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 340 (10): 745-750, 1999.
- 9) Ogawa S, Kumada T, Toyoda H, et al: Evaluation of pathological features of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography: comparison with pathology on resected specimen. *Eur J Radiol* 59 (1): 74-81, 2006.
- 10) Yamamoto K, Shiraki K, Nakanishi S, et al: The usefulness of 1.5 harmonic imaging ultrasonography with Levovist in the diagnosis of focal hepatic tumors. *Int J*

- Oncol* 27(4):989-995, 2005.
- 11) Nouse K, Shiraga K, Uematsu S, *et al*: Prediction of the ablated area by the spread of microbubbles during radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 25(5):967-972, 2005.
 - 12) Maruyama H, Kobayashi S, Yoshizumi H, *et al*: Application of percutaneous ultrasound-guided treatment for ultrasonically invisible hypervascular hepatocellular carcinoma using microbubble contrast agent. *Clin Radiol* 62(7):668-675, 2007.
 - 13) Barr R: ATL/Philips Ultrasound: Seeking consensus: contrast ultrasound in radiology. *Eur J Radiol* 41(3):207-216, 2002.
 - 14) Shigeta K, Itoh K, Oookawa S, *et al*: The effects of Levovist and DD-723 in activating platelets and damaging hepatic cells of rats. *J Ultrasound Med* 24(7):967-974, 2005.
 - 15) Harvey CJ, Lim AK, Blomley MJ, *et al*: Detection of an occult hepatocellular carcinoma using ultrasound with liver-specific microbubbles. *Eur Radiol*. 2002 Dec; 12 Suppl 3: S70-3. Epub 2002 Aug 2.
 - 16) Watanabe R, Matsumura M, Chen CJ, *et al*: Characterization of tumor imaging with microbubble-based ultrasound contrast agent, sonazoid, in rabbit liver. *Biol Pharm Bull*. 2005 Jun; 28(6):972-977. Erratum in: *Biol Pharm Bull*. 2006 Dec; 29(12):2536.
 - 17) Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, *et al*: Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 44(6):1511-1517, 2006.
 - 18) Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, *et al*: Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 188(3):758-764, 2007.
 - 19) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, *et al*: Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients with transient elastography. *J Clin Gastroenterol* (in press).
 - 20) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン. 2005.
 - 21) Poon RT, Fan ST, Lo CM, *et al*: Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 245(1):51-58, 2007.
 - 22) 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* 54(73):172-179, 2007.
 - 23) Hong SN, Lee SY, Choi MS, *et al*: Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 39(3):247-252, 2005.
 - 24) Shiina S, Teratani T, Obi S, *et al*: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129(1):122-130, 2005.
 - 25) Tateishi R, Shiina S, Teratani T, *et al*: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 103(6):1201-1209, 2005.
 - 26) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, *et al*: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 43(5):1101-1108, 2006.
 - 27) Poon RT, Lau C, Pang R, *et al*: High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jun; 14(6):1835-1845. Epub 2007 Apr 4.
 - 28) Sakon M, Nagano H, Dono K, *et al*: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*. 2002 Jan 15; 94(2):435-442. Erratum in: *Cancer* 2002 Dec 15; 95(12):2581.
 - 29) Obi S, Yoshida H, Toune R, *et al*: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106(9):1990-1997, 2006.
 - 30) Nakamura M, Nagano H, Wada H, *et al*: A case of hepatocellular carcinoma with multiple lung, spleen, and remnant liver metastasis successfully treated by combination chemotherapy with the novel oral DPD-inhibiting chemotherapeutic drug S-1 and interferon- α . *J Gastroenterol*. 2006 Nov; 41(11):1120-1125. Epub 2006 Dec 8.
 - 31) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, *et al*: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10; 24(26):4293-4300. Epub 2006 Aug 14.
 - 32) Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, *et al*: Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 32(1):135-138, 2000.
 - 33) Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, *et al*: Utility of a little phlebotomy intermittently just before intravenous injection of glycyrrhizin for patients with chronic hepatitis C. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 104(7):1044-1050, 2007.



症例報告

門脈本幹腫瘍栓で発症した肝細胞癌に対して インターフェロン/5-FU 動注療法後、腫瘍栓消失し、 生体肝移植を施行した1例

金子 順一^{*1} 菅原 寧彦^{*1} 田村 純人^{*1} 松井 郁一^{*1}
 富樫 順一^{*1} 佐野 圭二^{*1} 今村 宏^{*1} 國土 典宏^{*1}
 幕内 雅敏^{*1} 建石 良介^{*2} 小俣 政男^{*2} 小尾俊太郎^{*3}

A case of liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis after 5-FU and interferon therapy

Junichi Kaneko^{*1}, Yasuhiko Sugawara^{*1}, Sumihito Tamura^{*1}, Yuichi Matsui^{*1}, Junichi Togashi^{*1}, Keiji Sano^{*1}, Hiroshi Imamura^{*1}, Norihiro Kokudo^{*1}, Masatoshi Makuuchi^{*1}, Ryosuke Tateishi^{*2}, Masao Omata^{*2} and Shuntaro Obi^{*3}

^{*1}Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Artificial Organ and Transplantation Division, Dept. of Surgery, ^{*2}Dept. of Gastroenterology, University of Tokyo, Tokyo, Japan, ^{*3}Dept. of Hepatology, Kyoundo Hospital, Tokyo, Japan

Summary: The simply combined 5-FU and interferon therapy was first reported by Sakon at Osaka University using advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion in 2002. Our protocol is based on Sakon and his colleagues report. This is our first case for 5-FU + interferon therapy. A 41-year-old Indian male was referred to our institute with tumor invasion to the main trunk of portal vein. It was pathologically diagnosed as hepatocellular carcinoma by biopsy. After administration of 5-FU interferon combination therapy, PIVKA-II went down rapidly and maintained within normal limit for a year. Finally, he received living donor liver transplantation. Hepatocellular carcinoma had been no recurrence for a year and six months. However, this patient died from severe acute pancreatitis.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, chemotherapy
 (Liver Cancer 13(1): 43-47, 2007)

はじめに

肝細胞癌による門脈腫瘍栓が診断された場合、肝移植の適応とならない。再発の危険因子の一つであるからである。今回われわれは、門脈腫瘍栓の存在が診断された後、化学療法を試み complete response(CR)を得た。約1年間の無再発の経過を経て、生体肝移植を施行した例を経験したので報告する。

^{*1} 東京大学医学部附属病院・肝胆膵・人工臓器移植外科

^{*2} 同 消化器内科

^{*3} 杏雲堂病院・肝臓科

受理：2006年12月22日、採用：2007年2月1日

I. 症 例

患者：41歳，男性，インド人。

家族歴：慢性肝疾患歴なし。

既往歴：10歳時黄疸（詳細不明），28歳時熱傷（輸血あり），刺青なし。

生活歴：1日5本×15年間の喫煙歴あり，飲酒歴なし。

現病歴：1997年10月よりGOTおよびGPTの高値を指摘され，C型慢性肝炎が判明した。1997年11月からインターフェロン（interferon- α : IFN）とリバビリンの治療を受けたが，C型肝炎ウイルスは消失せず，治療を中止し経過観察されていた。C型肝炎ウイルスの genotype は4型であった。2000年10月に腹部超音波検査で異常を指摘され，当院を紹介された。

入院時血液検査（Table 1）：汎血球減少，肝機能低下と PIVKA-II の高値を認めた。Child-Pugh score は9点であった。

腹部超音波検査：当院初診時に施行した腹部超音波検査では，門脈本幹から門脈右枝にかけて，わずかに高エコーで膨張性に発育する腫瘤を認めた。

腹部CT検査（Fig. 1）：門脈本幹から門脈右枝にかけて低吸収値の欠損像を認めた。血栓ないし腫瘍栓が疑われたが，伸展が膨張性のため門脈腫瘍栓と考えた。肝実質には腫瘍像を認めなかった。また，腹水を認めないが肝表は不整であり，肝硬変と診断した。

経動脈的門脈造影（Fig. 2）：経動脈的門脈造影検査を施行したところ，固有肝動脈造影において著明な肝動脈門脈シャントを認めた。門脈本幹から右前区域枝と右後区域枝の分岐部にかけて，陰影欠損像を認めた。肝内に明らかな腫瘍濃染像を認めなかった。

腫瘍生検（Fig. 3）：腹部超音波下に，右肋間より肝生検（腫瘍生検）を施行したところ，腫瘍細胞はわずかで構造も崩れており，判断が難しいが厚い索状構造と偽腺管構造がみられ，中分化型肝細胞癌（Edmondson II型）と考えた。

化学療法（Fig. 4, 5）：肝細胞癌 T2, N0, M0, Stage II の診断で，2000年12月より肝動注化学療法併用 IFN 療法を施行した（5-FU 500 mg/day × 5 days +

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	$3.1 \times 10^3/\mu\text{l}$	TP	6.4 g/dl
RBC	$282 \times 10^4/\mu\text{l}$	Alb	2.5 g/dl
Hb	808 g/dl	GOT	62 U/l
Hct	26.8%	GPT	36 U/l
Plt	$5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$	T-Bil	2.5 mg/dl
AFP	14 ng/ml	LDH	205 IU/l
PIVKA-II	15,229 mAU/ml	ALP	199 IU/l
PT-INR	1.43	γ -GTP	58 IU/l
PT	53%		



Fig. 1 Tumor thrombosis invaded the main trunk of the portal vein.



Fig. 2 Abdominal angiography showed arterioportal shunt and filling defect in the portal vein.

天然型 IFN- α 500 万単位 × 3/week × 4 weeks × 2 kur)。治療後，PIVKA-II は著明に低下し正常化した。その後門脈腫瘍栓は消失し，引き続き IFN 療



Fig. 3 Histological findings of biopsy specimen showed Edmondson grade II hepatocellular carcinoma.

法のみ施行した(500万単位筋注×3/week×2 months)。

生体肝移植(Fig. 6, 7): 約1年間の経過観察中, 腫瘍マーカーの正常が維持された。腹部CT検査で再発病変を認めず, 骨シンチグラフィや胸部CT検査においても肝外病変は確認できなかった。肝機能は初回入院時より, T-Bil 2.5 mg/dl, Alb 2.5 g/dl, Child-Pugh score 9点の肝硬変が存在したため, 2001年12月に生体肝移植を施行した。摘出肝の肉眼像および組織像ともに典型的な硬変肝であった。病理学的検索では肝実質に腫瘍は認めず, 完全壊死

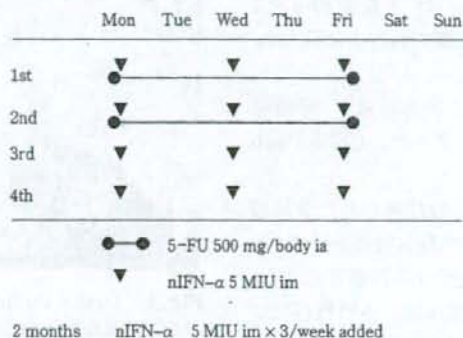


Fig. 4 According to our protocol, 5-FU 500 mg/body ia and nIFN-α 5 MIU im were given first 2 and 4 weeks. Thereafter, nIFN-α 5 MIU im was added subsequent 2 months. 5-FU: 5-fluorouracil, nIFN: natural interferon, MIU: million international unit, ia: intraarterial, im: intramuscularly

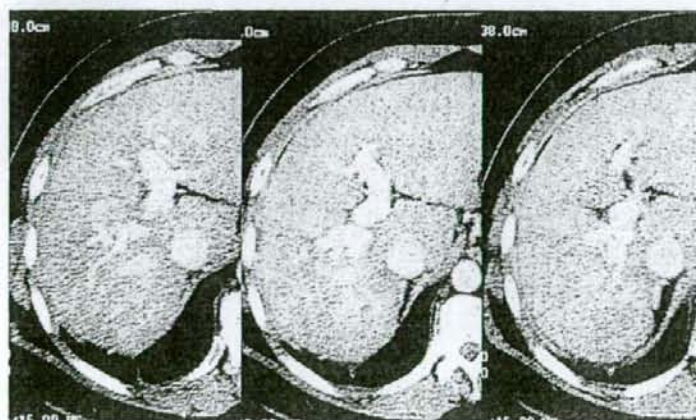


Fig. 5 Computed tomography was taken after chemotherapy. Portal vein tumor thrombosis disappeared.

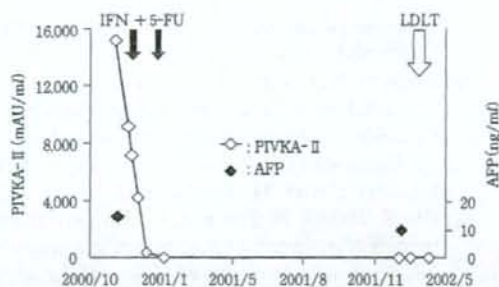


Fig. 6 After administration of 5-FU + interferon combination therapy, PIVKA-II declined rapidly and stayed under the normal limit for a year. Finally, he received living donor liver transplantation.

LDLT: living donor liver transplantation

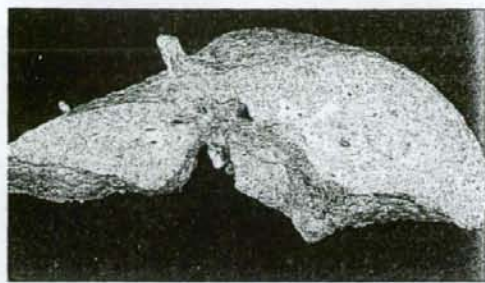


Fig. 7 Examination of the specimen revealed complete necrosis of the tumor thrombosis and there was no carcinoma in the liver parenchyma.

に陥った門脈内腫瘍栓をP7の枝に認めた。

移植術後の経過:その後約1年6か月にわたり肝細胞癌の再発を認めなかったが、慢性拒絶による肝不全に至った。腫瘍マーカーを含めた血液検査と胸腹部CT検査では再発を認めず、再生体肝移植を施行した。摘出肝に再発腫瘍を認めなかった。しかし、再生体肝移植後6か月目に重症急性膵炎により治療関連死した¹⁾。

II. 考 察

進行肝細胞癌に対する化学療法は、Urabeら²⁾がIFN/5-FU動注療法を含むプロトコルで試みたことが最初に報告された。Sakonら³⁾は副作用軽減のために、進行肝細胞癌11例に対し、IFN/5-FU動注療法のみで治療を試み、partial response (PR) 45%, CR 27%を得られたと報告した。Obiら⁴⁾はSakonらと同様のプロトコルで、今回提示したこの症例を含め116例に対し治療を行い、PR 36%, CR 16%の効果を得たと報告し、さらに非治療群より予後が改善されたと報告した。IFN/5-FU動注療法は、今後の進行肝細胞癌に対する重要な治療法になると思われる。

一方、肝硬変合併肝細胞癌に対する肝移植については、Mazzaferroらはミラノ基準として、肝細胞癌の直径5cm以下または3個、直径3cm以下であれば、4年生存率は85%と良好なことを1996年に

報告した⁵⁾。それとともに、危険因子とされる脈管侵襲⁶⁾を術前に認めないことが、日本における脳死肝移植の待機患者登録基準と生体肝移植の保険適応基準となっている。提示した症例は脈管侵襲を認めていたため、われわれはCRを得られるまで肝移植は不適であると考えていた。

抗癌剤化学療法後にミラノ基準内にdownstageしたものと、元から合致していたものに対する移植の予後の差については、Yaoらは治療によりミラノ基準(正確には、米国のThe United Network for Organ SharingのT2 stage)にdownstageしたものと、最初からT2 stage以内であった例に対する肝移植の平均観察期間16か月の比較では差がなかったと報告した⁷⁾。よってこの症例に対してもdownstage後に肝移植が適応となる可能性が考えられた。

肝移植を施行するまでの観察期間については、肝細胞癌の再発や背景肝機能が問題となる。Yaoらは治療終了後に、downstageが成功したかどうかを確認するために、観察期間3か月以上において肝移植を施行したと報告したが、われわれは肝移植の目的はCRを得られた後の背景肝硬変に対する治療と考え、腫瘍消失後約1年間の経過観察期間をおいた。この症例のようにC型肝炎合併肝硬変のChild-Pugh class Bの自然予後は、Planasら⁸⁾の2004年の報告によると1年生存率、3年および5年生存率はそれぞれおおよそ80%、70%、50%である。一方、Obiら⁴⁾の報告によると、この症例のように化学療法でCRが得られた後の予後は、1年生

存率と2年生存率がおおよそ70%と50%であった。また、C型肝炎肝硬変に対する生体肝移植の予後は、日本肝移植研究会の2005年肝移植症例登録報告⁹⁾によると、1年生存率と3年生存率は75%と70%であった。われわれの施設での90例の成績は、1年生存率と3年生存率が86%と84%であり肝移植によって予後の改善が見込めると考えた。

また、この症例は初回肝移植後の1年6か月後に慢性拒絶となり再肝不全となった¹⁾。しかし、慢性拒絶は報告¹⁰⁾によると3~5%と頻度が少ない。われわれの施設でも、この症例を含め肝移植を施行した380例のなかで、慢性拒絶の発症は2例と約0.5%の頻度であった。再肝移植についての報告では、C型肝炎合併移植肝不全に対する再肝移植は2年生存率が35%で術後合併症が多発するとされる¹¹⁾。この症例のように、術後重症急性肝炎の合併した報告はないが、再肝移植は再考の余地があったといえる。

今後も、肝細胞癌に対して積極的な化学療法を含めた集学的治療の展開が期待される。また、肝硬変合併肝細胞癌の予後を決するのは、腫瘍因子だけでなく肝機能も問題となる。この症例のように内科と外科の連携で、肝移植も含めた医療を患者に提供することは重要であろう。

文 献

- 金子順一, 菅原寧彦, 新谷 隆・他: C型肝炎肝硬変に対する生体肝移植後, 約1年6ヵ月で肝硬変に至り, 再移植を施行した一例. 今日の新移植 **17**: 829-830, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* **334**: 693-699, 1996.
- Klintmalm GB: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann. Surg.* **228**: 479-490, 1998.
- Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al: A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl.* **11**: 1505-1514, 2005.
- Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al: Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J. Hepatol.* **40**: 823-830, 2004.
- 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植 **40**: 518-526, 2005.
- Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al: Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* **31**: 792-799, 2000.
- Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al: Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl.* **9**: 228-235, 2003.