

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3.93×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	BUN	11 mg/dl
Hb	13.6 g/dl	Creatinine	0.71 mg/dl
Ht	38.8 %		
Platelet	8.3×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	HBs Ag	(-)
TP	8.5 g/dl	HCV Ab	(-)
Albumin	4.3 g/dl	AFP	3,955 ng/ml
T-Bil	0.9 mg/dl	AFP L3	6.4 %
AST	61 IU/l	CEA	6.6 ng/ml
ALT	55 IU/l	CA19-9	21.8 U/ml
ALP	245 IU/l	PIVKAII	5,780 AU/ml
γ-GTP	71 IU/l		
ICG15	20 %		
PT%	86.4 %		

AFP, α-fetoprotein ; CEA, carcinoembryonic antigen ;  
CA19-9, carbohydrate antigen19-9  
PIVKAII, protein induced by vitamin K absence or antagonist II

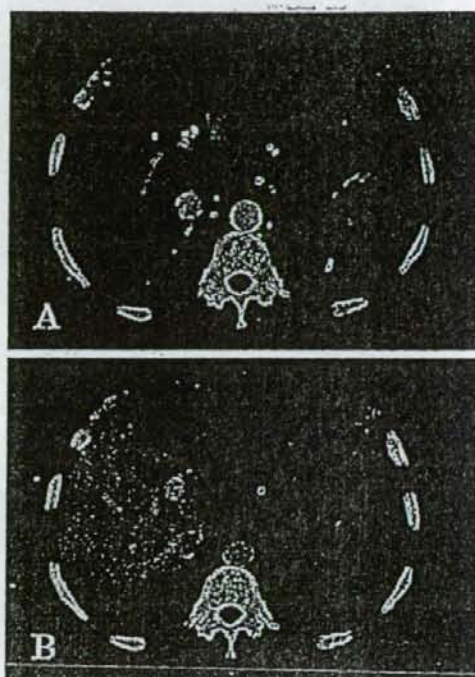
Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed a hypoechoic lesion 4cm in a diameter fed by many arteries in the caudal side of caudate lobe.



入院時血液検査所見：血液生化学検査でAST, ALTが軽度上昇しており、アルブミン4.4g/dl, 総ビリルビン0.6g/dl, ICG15分値20%, プロトロンビン活性86.4%以上と肝障害度はAであった。AFPは3,955ng/ml, PIVKA-IIは5,780AU/mlと著明に上昇し、CEAが軽度上昇していた (Table 1)。

腹部超音波検査：肝尾状葉より突出する径4cmの、辺縁整、内部均一な低エコーの腫瘍を認めた。また、栄養血管を多数認めた (Fig. 1)。

Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography showed the low density lesion about 4cm in a diameter that was enhanced at early phase (A), and that was washed out at late phase (B) in the caudal side of caudate lobe.



腹部ダイナミックCT所見：肝尾状葉より尾側に突出し、辺縁整、境界明瞭な約4cmの低吸収域を認めた。同病変は早期層にて造影効果をうけ (Fig. 2A), 後期層にて造影欠損像として認められた (Fig. 2B)。

腹部血管造影検査所見：腫瘍は左胃動脈および中肝動脈より栄養血管を受ける腫瘍濃染像として描出された (Fig. 3)。

以上の所見より、肝癌の尾状葉再発と術前診断し開腹した。

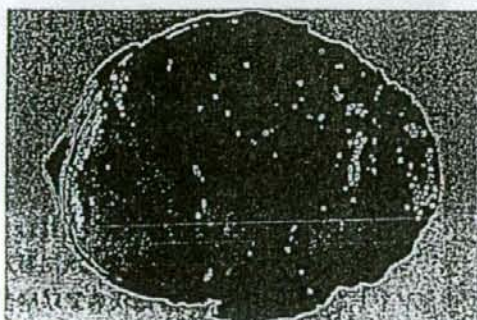
手術所見：肝臓は表面凹凸不整、辺縁鈍、軽度弾性硬で中等度の線維化を認めた。腫瘍は総肝動脈の腹側に存在し、尾状葉に接していたが肝臓からは独立していた。総肝動脈幹リンパ節転移と診断し、リンパ節摘除術を施行した。なお、他のリ



Fig. 3 Selective angiography showed a tumor stain feeding from the middle hepatic artery (A) and the left gastric artery (B).



Fig. 4 Macroscopically, resected specimen showed the encapsulated white and soft tumor 6cm in a diameter.



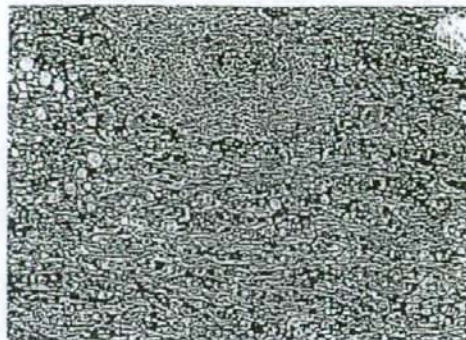
リンパ節に腫大は認められなかったため、リンパ節郭清は行わなかった。

切除標本肉眼検査所見：腫瘍は最大径6cm、黄白色、膨隆性で線維性被膜を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的検査所見：リンパ節内に太い索状構造を示す、核の大小不同を伴った中分化型肝細胞癌転移を結節状に認めた。腫瘍細胞はリンパ節髄内をびまん性に置換浸潤していたが、リンパ濾胞が腫瘍細胞間に残存していた (Fig. 5)。

術後経過：術後経過は良好で、術後11日目に退院した。術後10週目にはAFPが3.9ng/mg、

Fig. 5 Histopathological examination revealed moderately differentiated hepatocellular carcinoma in the lymph node (H.E.×200).



PIVKA-IIが17AU/mlと標準値範囲内まで低下した。術後2年6か月の現在、再発兆候なく生存中である。

#### 考 察

肝癌の剖検例では、リンパ節転移は肺転移に次いで多く、20~30%に認められる<sup>1)~4)</sup>。また、Katyalら<sup>5)</sup>は肝癌403例にCTを用いた肝外転移の検索を行い、148例に肝外転移がみられ、そのうち78例(19.4%)にリンパ節転移を認めたとしており、その多くがT4症例であったと報告している。一方、肝癌切除例でのリンパ節転移の頻度は諸家の報告では0.7~4.9%と低率であるが<sup>6)~10)</sup>、そのほとんどが門脈腫瘍栓および肝内多発病変を有する高度進行症例であるため、その予後は極めて不良である<sup>7)~9)</sup>。我々も504例の肝切除症例のうち6例(1.2%)に同時性リンパ節転移を認め、肝切除時にリンパ節郭清を行ったが、全例が2年以内に死亡したことを報告している<sup>9)</sup>。また、過去の多変量解析を用いた研究でもリンパ節転移が肝癌症例の独立予後因子であったことから、一般的にリンパ節転移は肝癌の終末期像を反映していると考えられる<sup>10)~11)</sup>。しかしながら、Uneら<sup>6)</sup>は原発巣切除後の孤立性リンパ節転移2例に対し外科切除を行い、4年以上の予後を得ており、Ochiaiら<sup>12)</sup>も同様に孤立性リンパ節転移を切除後、7年間無再発生した症例を報告している。また、蒔田ら<sup>13)</sup>は4



Table 2 Thirteen cases reported in Japan with lymphatic metastasis following surgery for hepatocellular carcinoma

Case No.	Reference	(year)	Size (cm)	Primary tumor			Lymph node metastasis site	Treatment	Survival (mo)
				Histology	Liver parenchyma	* Interval (mo)			
1	Misawa <sup>20)</sup>	1989	3.0	Ed II	Z1	28	#13	dissection	3 alive
2	Une <sup>6)</sup>	1994	6.5	Ed III	Z1	12	#12p	dissection	46 died
3	Une <sup>6)</sup>	1994	3.0	Ed II	Z1	10	#13	dissection	77 alive
4	Wakabayashi <sup>10)</sup>	1997	5.0	poorly	Z1	14	#12a, b, c	none	27 alive
5	Fujimori <sup>14)</sup>	1997	18	moderately	Z0	76	#12	radiation	15 alive
6	Saito <sup>17)</sup>	1998	9.5	moderately	Z0	41	#5, 8a	dissection	?
7	Makita <sup>13)</sup>	1999	5.0	poorly	?	6	#8, 12, 13a	dissection	24 died
8	Ochiai <sup>12)</sup>	2000	2.9	Ed III	?	45	#12	dissection	39 alive
9	Hanawa <sup>15)</sup>	2001	2.5	well ~ mod	Z1	20	#11p	dissection	30 alive
10	Koike <sup>18)</sup>	2002	4.0	Ed I + II	?	108	#7	dissection	14 alive
11	Katagiri <sup>16)</sup>	2003	3.0	moderately	Z1	6	#13	dissection	80 alive
12	Suzuki <sup>19)</sup>	2003	2.5	Ed III	Z2	19	#16	dissection	13 alive
13	Y.-E. Peng <sup>21)</sup>	2005	3.7	poorly	Z1	21	#16a int	dissection	33 alive

\* Interval is the period from the operation to recurrence.

例のリンパ節再発を切除することで比較的良好な成績を得たことから、転移巣が孤立性で肝内病変がコントロールされている症例では外科的摘除を含む集学的治療が有効であると報告している<sup>14)~16)</sup>。医学中央雑誌で「肝細胞癌」「孤立」「リンパ節転移」「肝切除術」をキーワードとして1983年から2005年までについて検討したところ、残肝再発のない肝切除後のリンパ節転移再発症例が13例報告されている (Table 2)<sup>6)10)12)~21)</sup>。今回、我々も肝臓切除後の孤立性リンパ節転移を切除することで良好な予後を得ており、肝臓のリンパ節転移は原発巣の進展とともに多発、系統的に出現した予後不良なリンパ節転移と、単発のまま増大し予後良好なリンパ節転移があるのではないかと考えている。肝臓のリンパ流には肝臓膜下リンパ管、肝小葉間結合織リンパ管および肝静脈系リンパ管が存在するが、肝硬変症例では線維化に伴い解剖学的系統的リンパ流とは異なる複雑な側副路が形成されると考えられている<sup>22)23)</sup>。このため、肝炎ウイルスによる慢性肝障害を発生母地とする肝臓症例のリンパ節転移では、系統的なリンパ流に沿わない skip metastasis の報告が散見される<sup>10)17)~18)</sup>。本症例も総肝動脈リンパ節に孤立性リンパ節転移がみられたが、C型肝炎による肝硬変が存在していた。

肝臓切除例と剖検例のリンパ節転移頻度に大きな差がみられることより、リンパ節郭清を行わない肝切除例にリンパ節転移陽性例が潜んでいる可能性が示唆される。しかしながら、肝臓切除時の予防的リンパ節郭清はその意義が明らかでなく、肝臓の背景に慢性肝障害を有する症例が多く、安易なリンパ節郭清は難治性腹水などの危険を伴うため不必要と考えられる<sup>9)</sup>。一方、肝臓治療中にリンパ節転移がみられた場合、リンパ節転移が孤立性でその他の肝内肝外病変が十分にコントロールされていると、切除により良好な予後が得られるのではないかと推測できた。このため、手術適応の決定においてリンパ節転移個数の診断が重要と考えられる。近年、PET (positron emission tomography) は高分化型肝臓に対して検出率が低いとの報告も認められるが<sup>24)</sup>、リンパ節を含む遠隔転移を来すような分化度の低い肝臓であれば高率に検出しようとの報告もあり<sup>20)24)25)</sup>、肝臓リンパ節転移の術前診断への応用が期待される。

#### 文 献

- 1) 日本肝臓研究会編：第16回全国原発性肝臓癌追跡調査報告 (2000-2001)。日本肝臓研究会事務局、京都、2004
- 2) Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M: Clinicopathological study on lymph node metastasis of he-

- patocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsy cases. *Jpn J Clin Oncol* 24: 37-41, 1994
- 3) 三好康雄, 今岡真義, 佐々木洋ほか: 剖検例からみた肝細胞癌におけるリンパ節転移の検討—肝硬変合併の有無による比較—. *肝臓* 29: 341-346, 1988
  - 4) 吉岡正和, 山本正幸, 藤井秀樹ほか: 肝細胞癌のリンパ節転移とその特徴—胆管細胞癌を対象とした日本病理剖検報の集計. *肝臓* 26: 1034-1039, 1985
  - 5) Kataly S, Oliver JH 3rd, Peterson MS et al: Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 216: 698-703, 2000
  - 6) Une Y, Misawa K, Shimamura T et al: Treatment of lymph node recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Surg* 24: 606-609, 1994
  - 7) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 56: 918-928, 1985
  - 8) 片山正和: 肝癌におけるリンパ行性肺転移について. *癌の臨* 41: 869-875, 1995
  - 9) Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T et al: The clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 30: 892-895, 2000
  - 10) 若林久男, 宮内章充, 国土泰孝ほか: リンパ節転移を認めた肝細胞癌切除5例の検討. *日臨外医会誌* 58: 935, 1997
  - 11) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer of Japan: clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 211: 277-287, 1990
  - 12) Ochiai T, Urata Y, Yamamoto T et al: A long term survival cases of multiple hepatocellular carcinoma with metachronous lymph node metastasis. *Hepatol Res* 18: 152-159, 2000
  - 13) 藤田富士夫, 岩波弘太郎, 橋本直樹ほか: 肝細胞治療中にリンパ節転移を発現した7例の検討. *癌の臨* 45: 1139-1142, 1999
  - 14) 藤森芳郎, 梶川昌二, 中田伸司ほか: 肝切除後, 孤立性リンパ節転移を来した肝細胞癌の1例. *日消誌* 94: 300-303, 1997
  - 15) 塙 勝博, 森川賢一, 小西一男ほか: 切除後, 肝門部リンパ節再発病巣から門脈腫瘍塞栓を来した肝細胞癌の一例. *Liver Cancer* 7: 53-59, 2001
  - 16) 片桐 聡, 山本正一, 大坪毅人ほか: 脾頭後部リンパ節に転移再発し外科的治療に長期無再発が得られたインターフェロン療法後肝細胞癌の1例. *日消外会誌* 36: 1554-1559, 2003
  - 17) 斉藤正信, 松久忠史, 高田隼二ほか: 胃幽門上リンパ節に転移を認めた肝細胞癌の一例. *肝臓* 39: 929-933, 1998
  - 18) 小池伸定, 鈴木修司, 今里雅之ほか: 肝切除後9年経過し孤立性に腹腔内リンパ節転移を来した硬化型肝細胞癌の1例. *日消外会誌* 35: 512-516, 2002
  - 19) 鈴木修司, 原田信比古, 鈴木 衛: 肝切除後1年8ヶ月経過して孤立性にリンパ節転移を来した肝細胞癌の1例. *日外科系連会誌* 28: 1054-1058, 2003
  - 20) 三澤一仁, 宇根良衛, 中島保明ほか: 脾頭後部リンパ節に転移再発した肝細胞癌の1例. *日消外会誌* 22: 2091-2094, 1989
  - 21) 彭 英峰, 永野浩昭, 金 到完ほか: 肝細胞癌切除後, 孤立リンパ節再発の1例. *外科* 67: 600-605, 2005
  - 22) 片桐 聡, 高崎 健, 山本雅一ほか: 肝細胞癌切除例におけるリンパ節転移陽性例の検討. *日臨外会誌* 60: 1745-1750, 1999
  - 23) 北爪伸仁, 奥平雅彦: 肝内胆管癌—肝内胆管系—肝内リンパ流路. *肝臓* 30: 447-451, 1995
  - 24) Khan D, Williams RD, Haseman MK et al: Radioimmunoscintigraphy In-111 labeled capromab pendetide predicts prostate cancer response to salvage radiotherapy after failed radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 16: 284-289, 1998
  - 25) Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T et al: 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 39: 961-968, 2004



### A Case of Solitary Lymph Node Metastasis of Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection

Shintaro Kodai<sup>1)2)</sup>, Takahiro Uenishi<sup>1)2)</sup>, Tsuyoshi Ichikawa<sup>1)</sup>, Osamu Yamazaki<sup>2)</sup>,  
Mitsuharu Matsuyama<sup>1)</sup>, Katsuhiko Horii<sup>2)</sup>, Sadatoshi Shimizu<sup>1)</sup>, Yutaka Tamamori<sup>2)</sup>,  
Masayuki Higashino<sup>2)</sup> and Shoji Kubo<sup>1)</sup>

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic-Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka City University<sup>1)</sup>  
Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka City General Hospital<sup>2)</sup>

The presence of lymph node metastasis is rarely shown in surgical patients with hepatocellular carcinoma. A 58-year-old man who has undergone hepatic resection twice for hepatocellular carcinoma (HCC) and admitted to our hospital was found. During follow-up and abdominal computed tomography (CT) to have a low-density lesion 4cm in diameter in the caudate lobe. Angiography showed tumor staining fed by the left gastric artery and middle hepatic artery. The lesion was diagnosed during the surgery as lymphadenopathy in front of the common hepatic artery, we resected the lymph node. Histological examination showed lymph node metastasis of HCC. The patient remains alive without sign of tumor recurrence 30 months after surgery. Resection for lymph node metastasis from HCC is thus effective, when the metastatic lymph node is solitary and when the primary lesion is controlled.

Key words : solitary lymph node metastasis, hepatocellular carcinoma, hepatic resection

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 50-55, 2007]

Reprint requests : Shintaro Kodai Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Graduate School of  
Medicine, Osaka City University  
1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545-8585 JAPAN

Accepted : May 31, 2006

## ■ 症例報告

生体肝移植術後、タクロリムスおよびシクロスポリンにより  
脳症をきたした1例

裏 正寛<sup>1</sup>, 田中 宏<sup>1</sup>, 竹村茂一<sup>1</sup>, 山本訓史<sup>1</sup>, 市川 剛<sup>1</sup>, 高台真太郎<sup>1</sup>,  
新川寛二<sup>1</sup>, 金沢景繁<sup>2</sup>, 上本伸二<sup>3</sup>, 久保正二<sup>1</sup>

A Case of Encephalopathy caused by Tacrolimus and Cyclosporine after  
Living-Donor Liver Transplantation

<sup>1</sup>Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine,

<sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka City General Hospital,

<sup>3</sup>Department of Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

Seikan HAI<sup>1</sup>, Hiromu TANAKA<sup>1</sup>, Shigekazu TAKEMURA<sup>1</sup>, Satoshi YAMAMOTO<sup>1</sup>, Tsuyoshi ICHIKAWA<sup>1</sup>,  
Shintaro KODAI<sup>1</sup>, Hiroji SHINKAWA<sup>1</sup>, Akishige KANAZAWA<sup>2</sup>, Shinji UEMOTO<sup>3</sup>, Shoji KUBO<sup>1</sup>

## 【Summary】

A 55-year-old man with non-compensatory cirrhosis secondary to chronic hepatitis C underwent living-donor liver transplantation. Immediately after transplantation, immunosuppressive therapy with tacrolimus (FK506) and steroid was started. On the 15th and 60th postoperative days, he experienced generalized seizures. At the time of his initial seizure, serum concentration of FK506 was within the therapeutic range. Computed tomography revealed no cerebral hemorrhage or infarction. An electroencephalogram revealed diffuse slow waves. Results of cerebrospinal fluid analysis were normal. FK506-induced encephalopathy was diagnosed and he recovered with withdrawal of FK506. After the second episode of encephalopathy, the immunosuppressive agent was changed from FK506 to oral cyclosporine (CsA). However, seizure occurred again 58 days after the start of CsA. The serum concentration of CsA was within the therapeutic range. Magnetic resonance imaging revealed high-intensity lesions in the white matter in the temporal and parietal lobes. He was diagnosed with CsA-induced encephalopathy and improved with withdrawal of CsA. Rejection can presently be controlled with a dosage of 0.8 mg/day of FK506, without any signs of encephalopathy. In summary, we experienced a rare case of encephalopathy caused by administration of both FK 506 and CsA after liver transplantation.

Keywords: encephalopathy, tacrolimus, cyclosporine, liver transplantation

## I. はじめに

Cyclosporine (CsA) および tacrolimus (FK506) はともにカルシニューリン阻害剤であり、Tリンパ球の活性を阻害して強力な免疫抑制作用を発揮する。その

ため、現在、臓器移植や自己免疫疾患治療に広く使用されており、これらカルシニューリン阻害剤の登場により臓器移植後の成績は著しく向上した。一方、カルシニューリン阻害剤による副作用のひとつに痙攣や意識障害等の神経学的徴候をきたす脳症が報告されており、注意が必要である。

今回、著者らは生体肝移植術後にFK506のみならずCsAによっても脳症を発症した症例を経験したので報告する。

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院肝胆脾外科,

<sup>2</sup>大阪市立総合医療センター消化器外科,

<sup>3</sup>京都大学大学院医学研究科外科学講座  
(2006・3・16受領; 2007・9・21受理)



## II. 症 例

症 例：55歳，男性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：6歳時，大腿骨髄炎に対して骨切り術が施行された。痙攣発作・意識消失発作の既往はない。

現病歴：45歳時にC型肝炎を指摘され，インターフェロン療法が施行されたが，効果なく経過していた。49歳時より食道静脈瘤に対する治療が繰り返されるようになり，1年前より難治性腹水が認められるようになった。そこで，非代償性肝硬変と診断され，生体肝移植目的で当科に紹介された。

臨床経過：入院時，黄疸および多量の腹水が認められ，特発性細菌性腹膜炎を併発していた。血液型はA型で，Child-Pugh分類C（12点），MELD scoreは17点であった。抗生剤投与による細菌性腹膜炎の改善を待ち，血液型O型の息子をドナーとし，中肝静脈付き右葉グラフトを用いた生体肝移植術を施行した（グラフト肝容積/レシピエント標準肝容積比=53.8%，グラフト体重比1.1%）。

術翌日よりFK506およびステロイドホルモンによる免疫抑制療法を行った（図1）。ところが，術7日後に振戦が出現したため，FK506の副作用を疑い（トラフ値12.3 ng/ml），FK506の減量とともにmycophenolate mofetilを併用したところ軽快した。

第1回脳症発症：術15日後に突然，1～2分間持続す

る全身強直性痙攣が出現した。非発作時の意識は保たれており，嘔吐や麻痺は認められなかった。その際，体温は37.3℃，最高血圧は160-180/mmHg（術後120-140/mmHgで推移）であった。血液検査では経時的に著明な変化は認められず，血糖値は287 mg/dl，血清コレステロール値は53 mg/dl，アンモニア値は32 μg/dl（表1），FK506トラフ値は6.7 ng/mlであった。脳

表1 血液検査成績

	脳症発症時			
	入院時	1回目	2回目	3回目
WBC (×10 <sup>3</sup> /μl)	52	104	68	81
Hb (g/dl)	10.8	6.9	10	7.5
Ht (%)	30.4	19.8	27.6	20.1
Plt (×10 <sup>4</sup> /μl)	6.2	1.4	13.5	8.2
CRP (mg/dl)	5.9	3	1	5.8
T-Bil (mg/dl)	3.9	11.1	18.4	13.4
AST (IU/l)	65	19	157	52
ALT (IU/l)	47	26	285	50
ALP (IU/l)	176	92	273	346
γ-GTP (IU/l)	45	28	221	853
LDH (IU/l)	265	331	682	780
ChE (IU/l)	93	46	58	56
Cho (mg/dl)	117	53	136	275
Alb (g/dl)	3	4.1	3.1	2.8
PT-INR	1.42	1.55	2.74	1.29
BUN (mg/dl)	59	41	65	31
Cre (mg/dl)	1.2	0.74	1.09	1.10
NH <sub>3</sub> (μg/dl)	63	32	93	65
FBS (mg/dl)	156	287	251	129

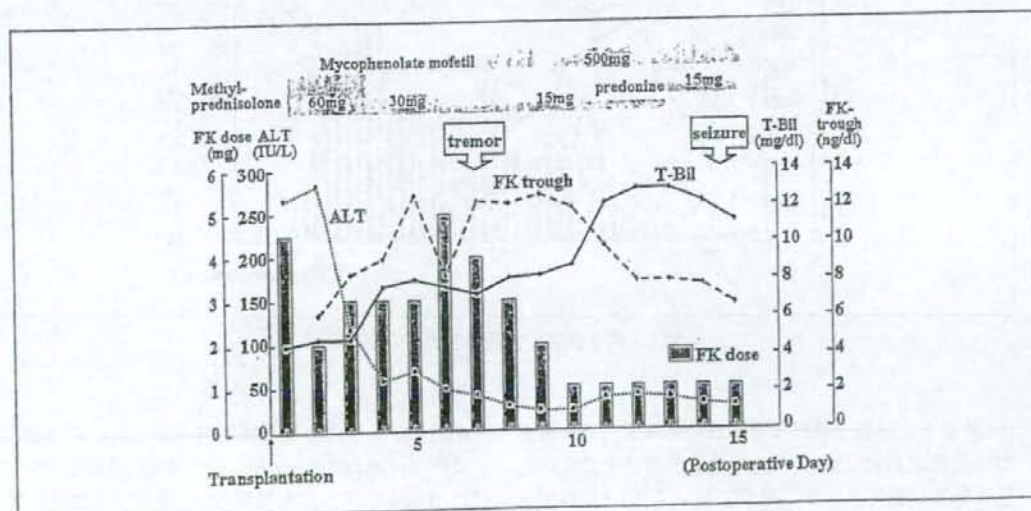


図1 肝移植術後から第1回目の脳症発症までの臨床経過

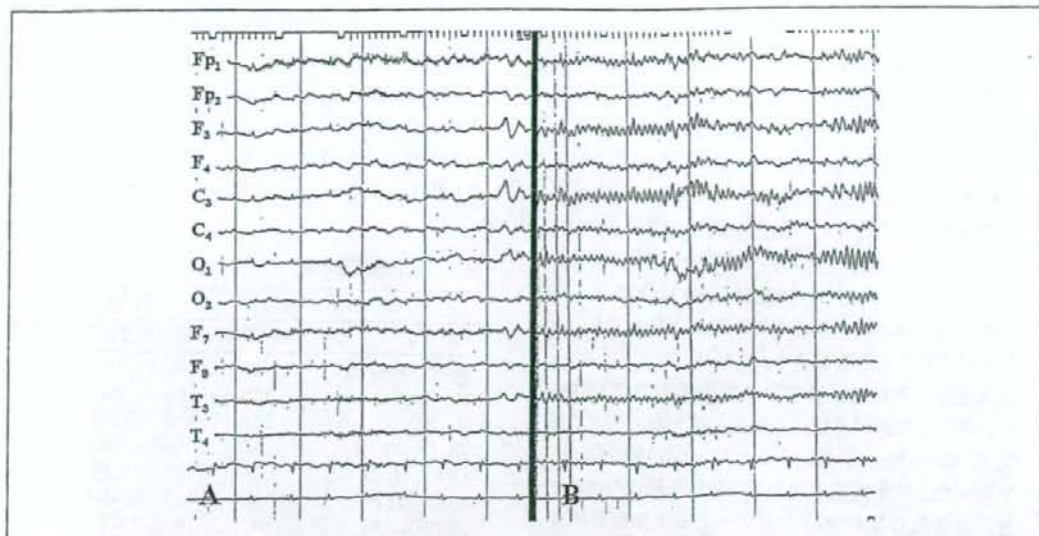


図2 第1回目脳症発症時の脳波所見  
非痙攣発作時、C3dominantを中心に広汎性に徐波が認められ(A)、  
痙攣発作時には突発性律動波が左側中心に認められる(B)。

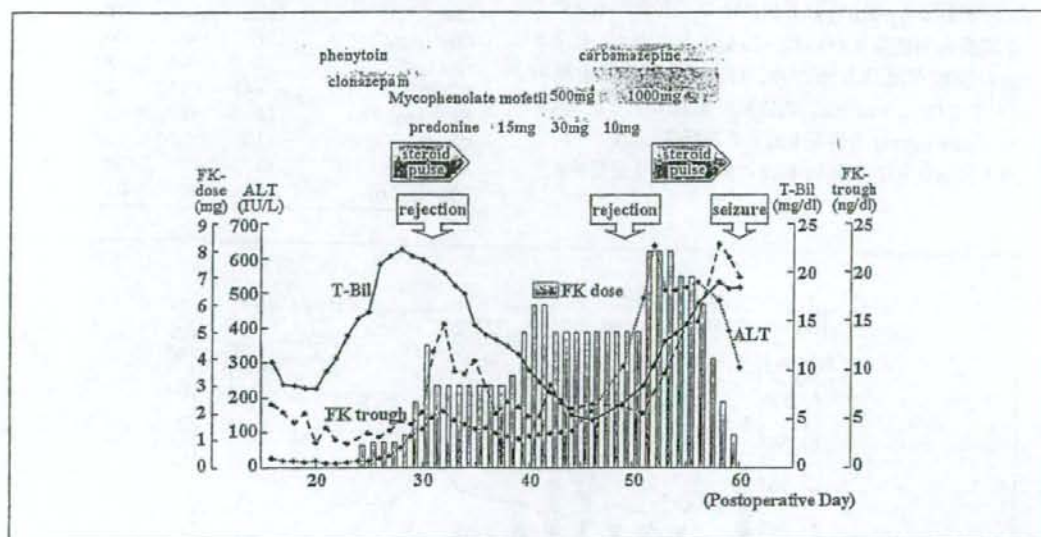


図3 第2回目の脳症発症までの臨床経過

CT検査上、出血や梗塞などは認められず、髄液検査では白血球数は2個/μlであった。脳波検査では広汎性に徐波が認められた(図2)。以上より、FK脳症を疑い、FK506の投与を中止したところ痙攣発作は消失し、発症3日後より次第に意識状態は改善した。拒

絶所見がみられたため鎮痙剤(clonazepam 3mg/日およびphenytoin 250mg/日)を予防的に使用しつつ、術25日後よりFK506を再開した。その後も拒絶に対してステロイドパルスの施行や各免疫抑制剤の投与量を適宜調節したが、拒絶が軽快しないためFK506を増



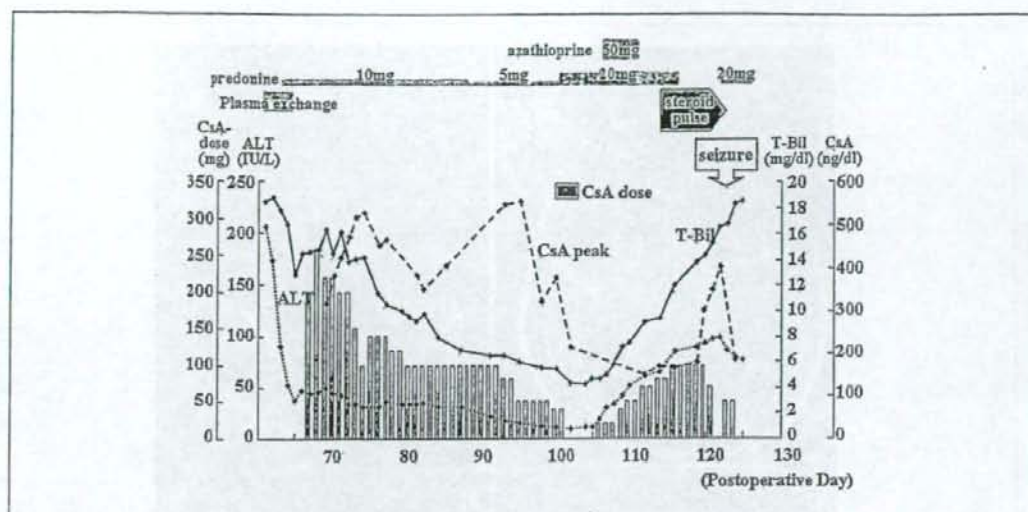


図4 第3回目の脳症発症までの臨床経過

量した(図3)。

第2回脳症発症:ステロイドパルスが終了した翌日の術60日後,突然,意識消失発作および約30秒間持続する全身強直性痙攣が出現した。その際,体温は36.7°C,最高血圧は130-150/mmHgであった。血液検査上,血清アミラーゼ値の上昇(568 IU/l)と肝機能障害が認められ,血糖値は251 mg/dl,アンモニア値は93 μg/dl(表1),FK506トラフ値は19.5 ng/mlであった。脳波検査では前回よりvoltageの低下があるものの同様の広汎性徐波が認められた。以上より,FK506による脳症および肺炎と診断し,FK506投与を中止したところ痙攣発作は消失し,発症2日後より意識状態は改善,肺炎も軽快した。そこでFK506の投与を断念し,術67日後よりCsAに変更した。投与量は1回100 mgの1日2回投与から開始し,ピーク値は297 ng/dlであった。腎機能障害の出現(最高:尿素窒素値49 mg/dl,血清クレアチニン値3.55 mg/dl)によりCsAの投与を一時中断したが,腎機能の回復を待ち,術106日後よりCsAを再開した。その後も拒絶に対してステロイドパルスの施行や各免疫抑制剤の投与量を適宜調節した(図4)。

第3回脳症発症:術125日後,全身状態は良好であったが,突然意識消失発作および約30秒間持続する全身強直性痙攣が出現した。その際,体温37.5°C,最高血圧160-180/mmHgであった。血液検査上,経時的

な著明な変化は認められず,アンモニア値は65 μg/dl(表1),CsAトラフ値は101 ng/dl,CsAピーク(Cmax)値は183 ng/dlであった。脳波検査では左側中心に広汎性の徐波が認められ,脳MRI(FLAIR像)検査では左側頭葉内側と左頭頂葉に高信号域が認められた。出血や梗塞はみられなかった(図5)。以上より,CsA脳症と診断し,CsAの投与を中止したところ痙攣発作は消失し,発症2日後より意識状態は改善した。以後,CsAを再開したが,拒絶所見が改善しないため,再度FK506をトラフ値3.0-4.0 ng/mlを目標に維持しながら投与した。その結果,神経学的徴候をきたすことなく全身状態と拒絶反応が軽快したため,術307日後に退院した。

なお,術2年後の現在,FK506(0.8 mg/日)で拒絶反応は制御されているが,C型肝炎の再燃に対しインターフェロン療法を施行している。

### III. 考 察

FK506およびCsAはともに優れた免疫抑制効果を有し,臓器移植後に汎用されているが,注意すべき副作用の1つとして脳症がある。脳症の臨床症状は頭痛,振戦,不眠などの軽度のものから,痙攣,言語障害,片麻痺などの局所症状を呈する重篤なものまである<sup>10)</sup>。それら神経学的症状の発症頻度はFK506が5-31.1%,CsAが8-47%であり<sup>10)</sup>,なかでも重篤な症

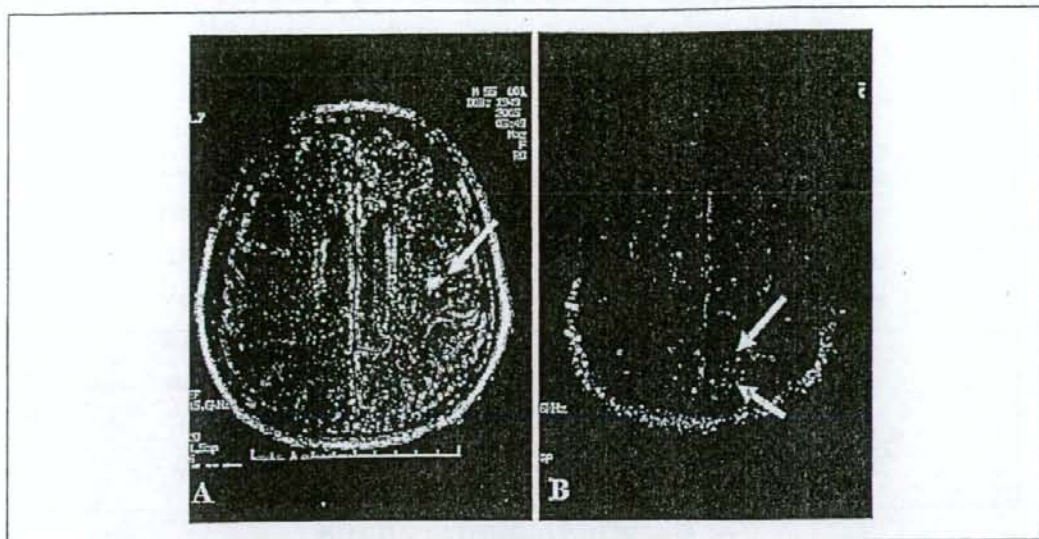


図5 第3回目脳症発症時のMRI-FLAIR像  
左側頭葉内側 (A: 矢印) と左頭頂葉 (B: 矢印) に高信号域が認められる。

状を呈する頻度は5%程度と報告されている<sup>14)</sup>。また、一般的にこの脳症は薬剤の減量および中止により後遺症なく軽快するとされている<sup>9)</sup>。診断にはMRIが有用であり、T2強調像やFLAIR像で頭頂葉、後頭葉、後部側頭葉といった大脳半球の後部に高信号域を呈することが多いといわれており<sup>15)</sup>、これら大脳の局所障害が起こると失認、記憶障害、精神運動発作などの巣症状をきたす。本症例でも側頭葉と頭頂葉に高信号域が認められ、意識消失発作や痙攣発作などの所見から薬剤による脳症と考えられた。また、FK506濃度が25 ng/ml以上になると重篤な中枢神経障害をきたしやすいとされているが、一般的には脳症発症と薬剤の血中濃度とは必ずしも関連がないと報告されている<sup>16)</sup>。事実、本症例での脳症発症時のFK506やCsAの血中濃度は2回目でのみ高値であった。

一方、通常この脳症は投与開始後30日以内に発症することが多いと報告されており、肝移植術後数カ月経過した時点で発症することはまれである<sup>9)</sup>。本症例では、第1回目の脳症は術15日後と早期に発症しているが、第2、3回目はそれぞれ術後約2あるいは4カ月経過してから発症していた。また、第1回目および2回目の脳症はFK506によって、第3回目の脳症はCsAによって引き起こされたと考えられたが、FK506あるいはCsA単独の免疫抑制剤による脳症の報

告は散見されるものの、FK506およびCsA両者によって脳症を発症した症例はきわめてまれであると考えられた。

FK506やCsAによる脳症の発症機序の詳細は明確ではないが、①FK506やCsAは脂質親和性が高く脂質に富むミエリンと結合しやすいことから神経細胞に直接作用し軸索の腫大や浮腫をもたらす<sup>9)</sup>、②細胞内に取り込まれたFK506やCsAは他の臓器と比べて神経系に高濃度で存在している<sup>10)</sup>シクロフィリンやFK結合蛋白質などのイムノフィリンと選択的に高親和性結合し、複合体を形成する<sup>11)</sup>、③血液脳関門を通過する機序は不明であるが、血管内皮障害により血管透過性が亢進し浮腫を引き起こし、エンドセリン-1の放出、そして脳虚血や白質浮腫を促進する<sup>12)</sup>、などの機序が推測されている。この際、低コレステロール血症が存在すると、これら免疫抑制剤が脳のくも膜や星状細胞に結合し、傷害が助長されると想定されている<sup>3)</sup>。また、脳症の危険因子として、薬剤自体の血中濃度上昇以外に、高血圧、低コレステロール血症、低マグネシウム血症、腎毒性およびステロイドパルス療法などが指摘されている<sup>13)</sup>。本症例では、1回目の脳症発症時には血圧上昇と低コレステロール血症が、3回目の時は血圧上昇と腎機能障害がみられ、2回目の時はステロイドパルス直後であった。脳症は薬剤の血



中濃度上昇のみでも起こりうるが、正常治療域内であっても、これらの因子が複雑に絡みあい、発症すると考えられた。

カルシニューリン阻害剤による脳症発症の機序はいまだ不明な点が多く、今後、その機序の解明と予防策の開発が期待される。

#### IV. 結 語

今回、著者らはFK506およびCsAによって脳症を発症したまれな症例を経験した。脳症発症機序は不明な点が多く、その解明と対策樹立が期待される。

#### 文 献

- 1) Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000; 13: 313-326.
- 2) Small SL, Fukui MB, Bramblett GT, *et al.* Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus (FK506). *Ann Neurol* 1996; 40: 575-580.
- 3) Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; 246: 339-346.
- 4) Shutter LA, Green JP, Newman NJ, *et al.* Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation. *Neurology* 1993; 43: 2417-2418.
- 5) Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, *et al.* Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 1994; 58: 155-170.
- 6) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 467-472.
- 7) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- 8) Torocsik HV, Curless RG, Post J, *et al.* FK506-induced leukoencephalopathy in children with organ transplants. *Neurology* 1999; 52: 1497-1500.
- 9) Frühauf NR, Koeppen Dagger S, Saner FH, *et al.* Late onset of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 983-985.
- 10) Asami M, Kuno T, Mukai H, *et al.* Detection of the FK506-FKBP-calcineurin complex by a simple binding assay. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 1388-1394.
- 11) Misawa A, Takeuchi Y, Hibi S, *et al.* FK506-induced intractable leukoencephalopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 331-334.

# 肝動脈塞栓療法

久保正二\* 吉村弥須子\*2 白田久美子\*3 廣橋一裕\*4  
くぼしょうじ よしむらやすこ しらた・くみこ ひろはし・かずひろ

\* 大阪市立大学大学院医学研究科肝臓腸外科学助教授  
〒545-8585 大阪府西淀川区地町1-4-3

\*2 同 医学部看護学科成人看護学講師

\*3 同 医学部看護学科成人看護学教授

\*4 同 医学部附属病院総合診療センター教授

## 適応疾患

肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization ; TAE) の適応疾患は、主として肝細胞がんです。肝細胞がんに対する治療には肝切除術、ラジオ波熱凝固療法やマイクロ波凝固療法などがあります。肝癌診療ガイドライン2005年度版によると、肝細胞がんに対する治療法は肝機能とがん進行度によって選択されますが、TAEは比較的肝機能が保たれており、多発肝細胞がんや切除適応とならない大型肝細胞がんが適応となります。また、肝切除や経皮的治療との組み合わせによる集学的治療の一つとして行われます。

肝細胞がんに対するTAEの効果は、正常肝と肝細胞がんにおける肝動脈および門脈血流の比率の差に基づいています。すなわち肝臓への流入血管は通常、肝動脈が20～30%、門脈が70～80%と門脈血流優位ですが、肝細胞がんでは肝動脈血流優位となります。そこでTAE

により正常肝に大きな影響を与えずに肝がん細胞を壊死させることができます。

合併症からみたTAEの適応は、原則として門脈血流の状態と肝機能面から決定されます。腫瘍栓により門脈本幹が閉塞しており、側副血行路がない場合は肝不全に陥る危険性があるため、TAEは禁忌です。血清総ビリルビン値が3.0mg/dL以上や難治性腹水例も禁忌です。一般に肝障害度CやChild-Pugh分類Cの肝硬変はTAEの適応から外れますが、近年、細径カテーテルの開発により、限局した肝動脈を塞栓することができるようになりTAEの適応範囲が広がっています。

その他の肝動脈血流に富む腫瘍に対してもTAEが試みられます。また、外傷や経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage ; PTBD) に伴う肝動脈損傷などに対しても、出血のコントロール目的にTAEが行われます。



## 治療方法

### 1 ● TAE 前処置

TAE に向け、治療目的や内容について医師などから説明されます。クリニカルパスが作成されている場合、それを用い治療前後の予定された経過を説明します。看護師は患者さんの TAE に対する理解度の確認や疑問の有無について確認し、安心して TAE が受けられるように援助します。前日の処置には術野の除毛、シャワーまたは入浴、尿量測定を開始、足背動脈のマーキング、ID バンドの着用があります。また同意書の有無を確認します。

### 2 ● TAE 当日

TAE 開始までは病棟内フリーとし、朝から絶食、血管造影開始 3 時間前より絶飲とします。出棟前に血管確保を行い、バイタルサインを測定、必要に応じて前投薬を投与します。

### 3 ● TAE の実際

大腿動脈周囲に局所麻酔を行い、大腿動脈を穿刺し、イントロドゥーサーを留置します。そのイントロドゥーサーを通じてカテーテルを挿入し、血管造影を行い、肝動脈の解剖、腫瘍の状態（部位、個数）、栄養血管の同定を行います。また、経上腸間膜動脈性門脈造影を行い、門脈本幹閉塞や肝内門脈枝内の腫瘍栓の有無を調べます。前述したように側副血行路のない門脈本幹閉塞例では TAE は禁忌です。

塞栓予定の肝動脈までカテーテルを進め、塞栓術を行います（図）。通常、抗がん剤とリピオドールを混和したものとゼラチンスポンジなどの塞栓物質を用いて塞栓します。TAE は心電図や血圧のモニター下に行われます。造影剤、血管拡張剤、抗がん剤や塞栓物質注入時に後述

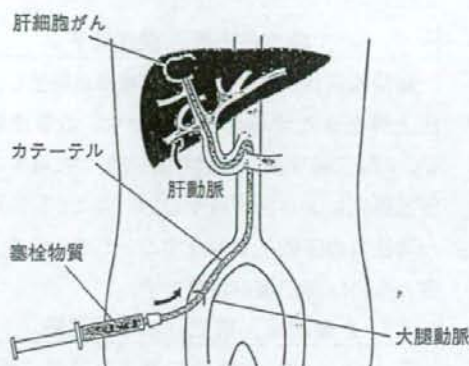


図 肝動脈塞栓療法

のような合併症が起こることがあるので、バイタルサインや全身状態を注意深く観察します。

### 4 ● TAE 後

カテーテル抜去後、止血のために 10～30 分間、穿刺部を圧迫します。止血確認後、伸縮絆創膏などを用いて圧迫止血します。帰室後、数時間から 12 時間、穿刺側の下肢を屈曲しないようにしてベッド上で安静を保ちます。後述の合併症の観察、バイタルサイン測定、穿刺部の出血の有無、足背動脈の触診、尿量測定を行います。またベッド上安静中は、必要時排泄や食事の介助、体位変換、腰痛があれば疼痛緩和などを行います。

## 治療中、治療後に 気を付けるべき合併症

- ・血圧上昇、血圧低下
- ・腹痛、嘔気、嘔吐、発熱
- ・穿刺部出血、血栓形成
- ・肝機能障害
- ・肝梗塞、胆管炎、胆嚢炎、肝膿瘍、肝がん破裂

### 1 ● 血圧上昇, 血圧低下

塞栓物質注入時, しばしば腹痛が発生し, 血圧上昇をきたす場合があります。血管造影下CTや経上腸間膜動脈性門脈造影で使用する血管拡張剤による副作用や造影剤による副作用で一過性の血圧低下をきたすことがあるので, 患者さんの状態把握が重要です。

### 2 ● 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 発熱

TAE後には, 一過性の腹痛, 嘔気, 嘔吐, 発熱が生じます。これらは通常数日以内に改善することが多いですが, 鎮痛処置や制吐薬の使用(抗がん剤使用の場合)も考慮します。

### 3 ● 穿刺部出血, 血栓形成

穿刺部の圧迫が不適切であったり, 血小板数の低い患者さんでは穿刺部の出血がみられることがあるので注意を要します。また, 穿刺部の血腫形成や穿刺動脈の血栓形成がみられると足背動脈の触知が困難となるので, 定期的に観察し異常の早期発見に努めなければなりません。

### 4 ● 肝機能障害

広範囲のTAEの場合, 肝機能障害が惹起される場合があります。

### 5 ● 肝梗塞, 胆管炎, 胆嚢炎, 肝膿瘍, 肝がん破裂

塞栓範囲の門脈血流が途絶あるいは減少している場合, 肝梗塞が起こることがあります。胆管や胆嚢への動脈血流の減少, 途絶の結果, 胆管炎や胆嚢炎, さらに肝膿瘍が引き起こされる場合がありますので, TAE後しばらくの間は注意を要します。まれに, 肝がん破裂をきたす場合があります。この際には急激に発症する腹痛や貧血がみられ, ショック状態に陥ることがあります。

#### 観察項目 checkリスト

血圧, 脈拍, 体温, 尿量  
穿刺部の出血  
足背動脈の拍動触知  
腹痛, 嘔気, 嘔吐の有無

文 献

- 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. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン. 2005年版. 東京, 金原出版, 2005, 176p.



## Original Article

New chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Pilot study of  $\beta$ -interferon and doxorubicin one-shot intra-arterial chemotherapyHirokazu Uyama,<sup>1</sup> Hiroaki Nagano,<sup>2</sup> Hideji Nakamura,<sup>3</sup> Takamichi Murakami,<sup>4</sup> Hironobu Nakamura,<sup>4</sup> Morito Monden<sup>2</sup> and Norio Hayashi<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology and Hepatology, <sup>2</sup>Surgery and <sup>4</sup>Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, and <sup>3</sup>Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

**Background:** Patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) need an effective treatment modality because of the poor prognosis of the disease. From an *in vitro* study,  $\beta$ -interferon (IFN- $\beta$ ) has been reported to enhance the antiproliferative effects of doxorubicin on HCC cell lines. In the present study, we investigated the therapeutic effects of combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial injection therapy on patients with advanced HCC.

**Methods:** IFN- $\beta$  (3 MIU) and doxorubicin (10 mg/bodyweight) were given by one-shot intra-arterial injection through an arterial port to patients with advanced HCC. One treatment course consisted of three intra-arterial injections per week for 4 weeks. Three courses were conducted and evaluation was done monthly.

**Results:** Eleven patients with advanced HCC were treated with combined IFN- $\beta$  and doxorubicin. One patient entered

complete remission (CR), seven patients were evaluated as having stable disease (SD) and three as having progressive disease (PD). The mean overall survival was 10 months. The mean survival for CR and SD patients was 15 months, and that for PD patients was 6 months ( $P = 0.0464$ , log-rank test). Decrease of serum total bilirubin was observed for all patients.

**Conclusion:** Combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial therapy offers an effective chemotherapy option for patients with advanced HCC by improving liver function and having tolerable side-effects.

**Key words:** advanced hepatocellular carcinoma,  $\beta$ -interferon, doxorubicin, intra-arterial injection

## INTRODUCTION

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) is principally associated with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV), and its incidence is especially high in Asia and Africa.<sup>1</sup> Recently, its incidence has been increasing in Europe and America.<sup>2,3</sup> There are various options for treatment of HCC, including radiofrequency ablation (RFA), percutaneous ethanol injection (PEI), transcatheter arterial embolization (TAE) using inter-

ventional radiology (IVR), surgical resection, and liver transplantation.<sup>4</sup> However, the prognosis is poor for patients with advanced hepatic carcinomas, which develop in multiple segments in the liver and/or are accompanied by portal vein tumor thrombus, because no efficacious treatment modality has yet been developed.<sup>5</sup> Recently, for patients with advanced HCC without metastatic foci whose performance status (PS) is good, approximately 50% effectiveness has been reported for combined  $\alpha$ -interferon (IFN- $\alpha$ ) and 5-fluorouracil (5-FU) arterial injection therapy.<sup>6,7</sup> For patients with poor liver function who cannot accept IFN- $\alpha$  and 5-FU combination therapy, a new chemotherapy regimen is needed. Thus, we designed a protocol that minimizes hepatic toxicity and also enables one-shot arterial injection for patients with advanced HCC, who are not candidates for operation, liver

Correspondence: Dr Hirokazu Uyama, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Yamada-oka 2-2, Suita 565-0871, Osaka, Japan. Email: hirouyama@zeus.onnet.ne.jp  
Received 22 February 2007; revision 3 May 2007; accepted 5 May 2007.

transplantation, or local treatment such as IVR, PEIT or RFA due to the number of tumors, portal vein thrombosis, or liver dysfunction (BCLC staging system B or C).<sup>8</sup>

$\beta$ -interferon (IFN- $\beta$ ) is usually given by injection into the bloodstream and has fewer side-effects than IFN- $\alpha$ .<sup>9</sup> Recently, an *in vitro* study has shown that IFN- $\beta$  could suppress the proliferation of HCC more strongly than IFN- $\alpha$  both alone and in combination with anticancer agents.<sup>10</sup> In particular, the antitumor agent doxorubicin showed synergism with IFN- $\beta$  in the antiproliferation effect against HCC using HCC cell lines.<sup>11</sup> As myocardial damage and hepatic toxicity are the main side-effects of doxorubicin,<sup>12,13</sup> a small-volume one-shot arterial injection was selected for giving IFN- $\beta$ . This led us to design a new chemotherapy regimen of combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial injection therapy. The present study was conducted to determine whether this combined chemotherapy could be used for outpatient treatment after a short hospital stay in order to maintain the patient's quality of life (QOL) with fewer side-effects.

## METHODS

### Patient enrollment

PATIENTS WITH CIRRHOSIS and advanced HCC who were enrolled in this study were not eligible for surgical resection, liver transplantation or local treatment such as IVR, PEI or RFA because of diffuse or multiple tumors in both lobes with or without portal vein tumor thrombus and/or impaired liver function due to cirrhosis. To realize chemotherapy on an outpatient basis, patients with PS 0 or 1 were selected. Informed consent was obtained after explaining the purpose of the study and possible side-effects. Clinical tumor stages of patients with HCC were evaluated by abdominal contrast enhanced computed tomographic (CT) scans, magnetic resonance images (MRI) or angiography. Other criteria were a neutrophil count  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , platelet count  $\geq 40\,000/\text{mm}^3$ , serum level of creatinine  $\leq 1.4\text{ mg/dL}$ , total bilirubin of  $\leq 3.5\text{ mg/dL}$ , and no abnormalities of cardiac function by ultrasound and electrocardiography. The exclusion criteria included intractable pleural effusion or ascites, severe infectious disease, severe myocardial damage, severe impairment of intelligence, encephalosis, metastasis to the central nervous system, hemorrhage from varicose veins within 1 month prior to enrollment, and pregnancy.

### Therapeutic design

All of the enrolled patients had a catheter placed by gastroduodenal artery (GDA) coil or other method and a port implanted subcutaneously. One course of chemotherapy consisted of one-shot intra-arterial injection of IFN- $\beta$  (3 MIU) and doxorubicin (10 mg/bodyweight) through the port, three times per week for 4 weeks. Three courses were conducted, when possible, and monthly evaluation of chemotherapy effects on HCC was based on serum tumor markers and CT scans.

### Evaluation of therapeutic effects

The antitumor effect was evaluated by tumor volumes using contrast enhanced CT scans every 4 weeks from the start of combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial injection therapy. The antitumor effect and toxicity were evaluated according to National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)<sup>14</sup> and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)<sup>15</sup> guidelines. Peripheral blood cells, biochemical tests, serum levels of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and/or PIVKA-II were examined every 4 weeks. The overall survival was calculated from the first treatment until death or the final day of follow up. The primary end-point of the current study was the development of toxicity and overall survival.

The criteria of complete response (CR), stable disease (SD) and progressive disease (PD) were as follows: CR, complete disappearance of tumors and no evidence of new lesions; SD,  $< 50\%$  reduction or  $< 25\%$  increase of tumor volume and no evidence of new lesions; PD,  $\geq 25\%$  increase of tumor volume, evidence of new lesions, or rise in tumor markers.

### Statistics

The overall survival time from the start of the chemotherapy was analyzed by the Kaplan-Meier method and differences in survival were evaluated by log-rank tests.

## RESULTS

### Patient characteristics

ELEVEN PATIENTS WERE enrolled at Osaka University Hospital between November 2003 and August 2005. HCC was diagnosed by contrast-enhanced CT scan or MRI. Angiography and pathological diagnosis were not done. The serum levels of AFP and PIVKA-II were elevated. The pretreatment characteristics of enrolled patients are shown in Table 1.



Table 1 Pretreatment characteristics of patients with advanced hepatocellular carcinoma

No.	Age (years)	Sex	Etiology	Child-Pugh grade	Portal venous thrombosis (Vp)	Previous treatment
1	56	M	HBV/HCV	B	+	TAE
2	78	M	HCV	A	+	TAE, RFA
3	73	M	HBV	A	-	Operation, TAE
4	58	M	HCV	B	-	TAE
5	71	M	HCV	B	-	TAE
6	49	M	HCV	C	+	TAE, RFA
7	69	M	Non B/non C	B	+	None
8	63	M	HBV	A	+	TAE, RFA
9	62	F	HCV	B	-	TAE
10	61	M	HCV	A	+	TAE, RFA
11	56	M	HCV	A	-	None

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; RFA, radiofrequency ablation; TAE, transcatheter arterial embolization.

All patients were enrolled after being diagnosed as having liver cirrhosis by biochemical tests and/or radiological findings. Histological confirmation of liver cirrhosis was not done. The liver function of patients with cirrhosis was classified according to Child-Pugh grading criteria. Pretreatment tumor stages of patients with advanced HCC were classified according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor-Lymph Node Metastasis (TNM) classification system,<sup>16</sup> and according to the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score<sup>17</sup> (Table 2). Seven patients had HCV infection, two had HBV, one had both HBV and HCV. One patient suffered from cirrhosis with neither HBV nor HCV infection.

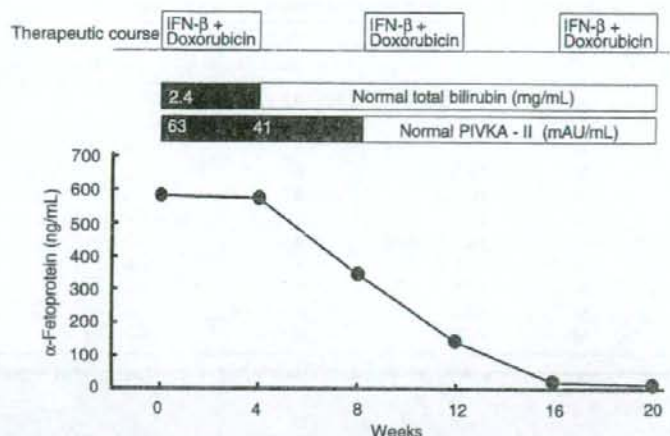
### Tolerability and side-effects

Eleven patients were started with intra-arterial administration of 3 MIU IFN- $\beta$  and 10 mg doxorubicin. The median period of combined chemotherapy was 11 weeks (range 8-12 weeks). The dose of doxorubicin was reduced from 10 mg/bodyweight to 5 mg/bodyweight for two patients (nos. 2 and 6) because of grade 3 and 4 neutropenia. A 78-year-old man (no. 2) developed grade 4 neutropenia after the first course, and doxorubicin was reduced to 5 mg/bodyweight and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) was given, and then grade 4 stomatitis appeared after two courses leading to discontinuation of the chemo-

Table 2 Therapeutic effect according to RECIST on patients and tumor stages of HCC patients according to the CLIP score and TNM classification system

No.	T-Bil (mg/mL)	AFP (ng/mL)	PIVKA II (mAU/mL)	CLIP score	TNM	Duration of therapy	Therapeutic effect	Prognosis
1	1.9	<5.3	<40	4	III	3 cycles	SD	15 M Dead
2	1.7	2 145	<40	4	IVA	2 cycles	PD	6 M Dead
3	0.6	24	148	1	III	3 cycles	SD	8 M Dead
4	3.3	24	140	2	III	3 cycles	SD	35 M Alive
5	1.6	25	462	3	III	2 cycles	SD	6 M Dead
6	2.1	10 400	32 852	6	IVB	3 cycles	SD	6 M Dead
7	1.3	226 820	12 317	5	IVA	3 cycles	PD	5 M Dead
8	2.4	582	63	3	IVA	3 cycles	CR	20 M Alive
9	2.9	41	1 397	2	IVA	2 cycles	SD	12 M Dead
10	0.7	255	1 341	3	III	3 cycles	PD	10 M Dead
11	2.4	309	13 900	1	III	3 cycles	SD	25 M Alive

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; CLIP score, Cancer of the Liver Italian Program score; CR, complete remission; PD, progressive disease; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin; TNM, Tumor-lymph Node Metastasis classification system.



**Figure 1** Time course of tumor markers in a complete remission case. A 63-year-old man with diffused type advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (no. 8) was treated with three courses of combined  $\beta$ -interferon (IFN- $\beta$ ) and doxorubicin intra-arterial injection therapy without severe side-effects. Serum levels of PIVKA-II decreased after the first course of combined chemotherapy, entered the normal range during the second course and remained in the normal range after three courses. The serum level of  $\alpha$ -fetoprotein decreased after the second course and entered the normal range 1 month after three courses of combined therapy. No HCC lesions were detected in the patient's liver by contrast enhanced CT scans and MRI after three courses of combined chemotherapy and 6 months later.

therapy. A 71-year-old man (no. 5) and a 62-year-old woman (no. 9) with Child-Pugh grade B complained of severe fatigue after two courses, and the chemotherapy was stopped. They had been treated by TAE for the tumors more than five times previously. Previous treatments, especially transarterial chemoembolization (TACE) may have affected the severity of the toxicity of the present combined chemotherapy regimen, although other factors such as age and Child-Pugh grade can be considered as having affected the development of intolerable side-effects. Discontinuation of drug therapy led to quick recovery from the adverse reactions. Of the eight remaining patients, three dropped out of the study and five completed three courses of treatment.

#### Therapeutic effects of combined intra-arterial IFN- $\beta$ and doxorubicin injection therapy

All patients had advanced HCC, seven with and four without portal thrombus. All HCC were evaluated for volume changes by contrast-enhanced CT scans after 8 or 12 weeks. A 63-year-old man (no. 8) with HBV infection showed significant reduction of AFP and PIVKA-II into the normal range. Diffuse HCC disappeared after three courses of combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-

arterial injection therapy, being confirmed by contrast-enhanced CT scan and MRI. Thus, we concluded that patient no. 8 had attained CR (Fig. 1).

All patients showed a high serum level of AFP and/or PIVKA-II before treatment (Table 2). The serum levels of AFP and/or PIVKA-II decreased after one course of combined chemotherapy in all patients. However, the CT scans demonstrated no significant volume reduction of HCC in seven patients, and tumor enlargement in three. Seven patients were classified as SD and three as PD from contrast-enhanced CT scans (Table 1).

#### Overall survival

All of the patients were observed from November 2003 to October 2006. The estimated duration of overall median survival was 10 months (Fig. 2a). The mean survival time was 15 months for CR and SD patients, which is significantly longer than 6 months for PD patients ( $P = 0.0464$ , log-rank test) (Fig. 2b). The mean survival time of only SD patients (12 months) was not significantly longer than that for PD patients ( $P = 0.0786$ , log-rank test). The one-year survival rate for CR and SD patients was 62.5% (5/8) and that for PD was 0% (0/3). The progression-free survival time for CR or SD was longer than that for PD ( $P = 0.0004$ , log-rank test)



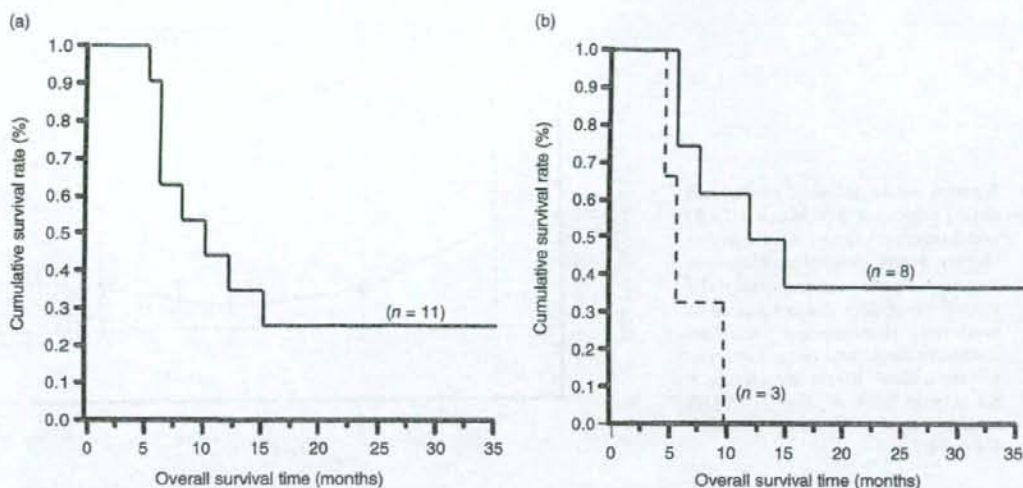


Figure 2 Overall survival periods of patients with advanced hepatocellular carcinoma who received combined  $\beta$ -interferon (IFN- $\beta$ ) and doxorubicin intra-arterial injection therapy. (a) Overall survival periods of 11 patients who received combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial injection therapy. The mean survival period was 10 months. (b) Overall survival periods of seven patients with stable disease (SD) and three with progressive disease (PD) after combined IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial injection therapy. The mean survival period was 15 months for SD patients and 6 months for PD patients. (—), CR-SD; (---), PD. CR, complete response. ( $P = 0.0464$ , log-rank test).

(Fig. 3). Eight patients died of liver failure, including five SD and three PD patients. A 73-year-old man (no. 3) died of sepsis that developed from catheter problems, after completion of three cycles of treatment. Three patients are alive, including one CR patient (25 months) and two SD patients (35 and 20 months). The QOL of PD patients was maintained until the end of the treatment. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status at the end of the treatment had not deteriorated.

Total bilirubin of the HCC patients who had received IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial combination therapy decreased significantly after one cycle ( $P = 0.0344$ ) and two cycles ( $P = 0.0051$ ) of treatment (Fig. 4). In all patients, anorexia and lassitude were alleviated, offering remarkable benefits for advanced HCC patients.

## DISCUSSION

H EPATOCELLULAR CARCINOMAS RECEIVE nourishment from the hepatic artery, not the portal

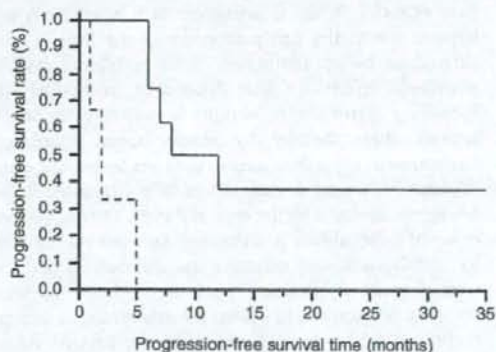
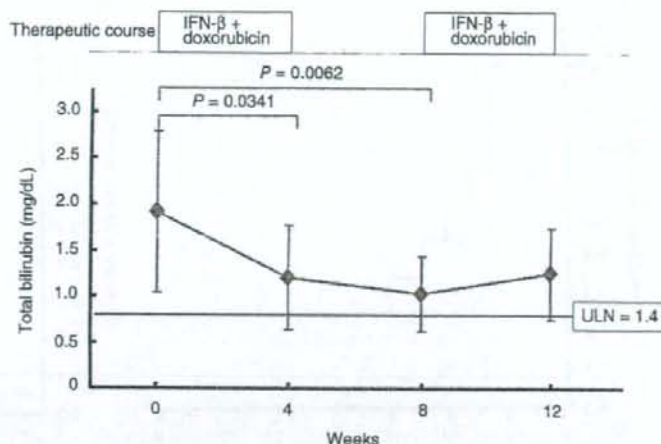


Figure 3 Progression-free survival times of patients with advanced hepatocellular carcinoma according to responses to  $\beta$ -interferon and doxorubicin combination therapy. One-year survival rate for CR or SD patients was 62.5% (5/8) and that for PD was 0% (0/3). The progression-free survival time for CR or SD was longer than that for PD. (—), CR-SD; (---), PD. CR, complete response. ( $P = 0.0004$ , log-rank test).

**Figure 4** Serum bilirubin ameliorated during combined  $\beta$ -interferon (IFN- $\beta$ ) and doxorubicin intra-arterial injection therapy. Serum levels of total bilirubin decreased significantly and entered the normal range after the first course of combined chemotherapy, and remained in the normal range during the further courses. Values are averages  $\pm$  SD. Upper limit of normal (ULN) serum values of total bilirubin, 1.4 mg/dL.



flow. Thus, a therapeutic effect should be attainable by giving antitumor agents via the hepatic artery. By direct delivery into the hepatic artery, the concentrations of anticancer agents in the liver increase to 10-fold or more than those by administration via the peripheral veins.<sup>18</sup> By direct injection of anticancer drugs into blood vessels draining to local areas, higher therapeutic effects can be expected when higher ratios of drug concentration appear in the internal organs on their first pass (first-pass effect).<sup>19</sup> When doxorubicin is infused from the hepatic artery, the first-pass effect in the liver is considered to be approximately 60% in rabbits. As the antitumor effects are dose dependent, anthracyclines, including doxorubicin, should be suitable for intra-arterial chemotherapy by single bolus injection.<sup>20</sup> Doxorubicin is metabolized in the liver by hepatic cytochrome P450 and is excreted in bile and urine.<sup>21</sup> On being metabolized by the typical P450 CYP3A4, 40% or more of doxorubicin is ultimately excreted via the bile. Its metabolism and excretion are delayed in patients with hepatic dysfunction such as cirrhosis or with obstructive jaundice, in whom the side-effects of anthracyclines tend to develop easily. In the present study, myelosuppression was observed in two patients (nos. 2 and 6), and in one case G-CSF had to be used. We have examined the concentration of doxorubicin of 10 patients including these patients. The blood concentration of doxorubicin was measured by high-performance liquid chromatography using patients' serum. In two patients with myelosuppression, the blood concentrations of doxorubicin exceeded 10 ng/mL at 60 min after

the start of administration. In these patients, no significant hepatic damages were observed. Another eight patients without significant myelosuppression, whose blood concentration of doxorubicin could be measured, showed lower blood concentration than 10 ng/mL. These findings suggested that patients, in whom the blood doxorubicin concentration is 10 ng/mL or more at 60 min after the start of administration, seem to be susceptible to the side-effects, especially hematological toxicity. In general, the serum concentration of doxorubicin at 60 min after its administration is less than 10 ng/mL in normal subjects. But it could be well considered that the serum concentration of doxorubicin at 60 min after its administration to the patients with liver dysfunction is more than 10 ng/mL due to the delayed metabolism and excretion of doxorubicin. The monitoring of serum concentration of doxorubicin seems to be important in patients with liver cirrhosis.

IFN- $\beta$  and doxorubicin intra-arterial combination therapy significantly reduced total bilirubin, but did not improve other liver function tests such as prothrombin time and albumin. This seems to be the most distinct hallmark of this therapy. In the present study, no patients had tumor thrombus in the bile duct. However, in the cases of advanced HCC, tumors may compress the small bile duct. After the treatment of combination therapy, compression of the small bile duct by tumors may be relieved because of the reduction of tumor size. However, giving IFN to bile duct-ligated rats has been reported to result in significant preservation of histology, inhibition of collagen accumulation and partial