

図 3b リン酸化および非リン酸化 RXR α が細胞機能に及ぼす影響 (2)

非リン酸化型 RXR α 導入した HuH7 ヒト肝癌細胞では、リン酸化型 RXR α 導入した同細胞と比較し、アポトーシスの亢進と細胞増殖の抑制が認められた。これらの結果は、核内受容体蛋白質 RXR α の異常修飾(リン酸化)に伴う機能不全が、直接細胞の機能異常(アポトーシス誘導の抵抗性・細胞の増殖亢進)、およびレチノイド不応状態の惹起に関与することを表している。(文献 3, 5 より改変して転載)

再発癌抑制を目的とした第 2/3 相試験(二重盲検試験)が、全国規模・多施設で進行しており、その結果が期待される。また、併用化学肝発癌予防については、Ras/MAPK/ERK や受容体型チロシンキナーゼを標的分子とする薬剤以外にも、例えばヒストン修飾に作用する薬剤や、他の核内受容体を制御する薬剤も、非環式レチノイドの作用を増強し、相乗的な発癌予防、腫瘍細胞増殖抑制効果が誘導されることが予想される。今後は、これらの薬剤にも注目し、非環式レチノイドを key drug とした、新たな発癌予防法および治療法の研究・開発に取り組むべきであろう。

文献

- 1) Shimizu M, Takai K, Moriwaki H: Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: Phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci.* 2009 ; 100 : 369-374.
- 2) Moriwaki H, Yasuda I, Shiratori Y, et al: Deletion of serum lectin-reactive alpha-fetoprotein by acyclic retinoid: a potent biomarker in the chemoprevention of second primary
- 3) Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Adachi S, et al: Phosphorylation of retinoid X receptor alpha at serine 260 impairs its metabolism and function in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2001 ; 61 : 7675-7682.
- 4) Adachi S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, et al: Phosphorylation of retinoid X receptor suppresses its ubiquitination in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002 ; 35 : 332-340.
- 5) Yoshimura K, Muto Y, Shimizu M, et al: Phosphorylated retinoid X receptor alpha loses its heterodimeric activity with retinoic acid receptor beta. *Cancer Sci.* 2007 ; 98 : 1868-1874.
- 6) Suzui M, Masuda M, Lim JT, et al: Growth inhibition of human hepatoma cells by acyclic retinoid is associated with induction of p21 (CIP1) and inhibition of expression of cyclin D1. *Cancer Res.* 2002 ; 62 : 3997-4006.
- 7) Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Takano Y, et al: Molecular mechanism for growth suppression of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid. *Carcinogenesis.* 2003 ; 24 : 1353-1359.
- 8) Kagawa M, Sano T, Ishibashi N, et al: An acyclic retinoid, NIK-333, inhibits N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF-alpha expression and cell proliferation. *Carcinogenesis.* 2004 ; 25 : 979-985.
- 9) Shimizu M, Suzui M, Deguchi A, et al: Effects of acyclic retinoid on growth, cell cycle control, epidermal growth factor receptor signaling, and gene expression in human squamous

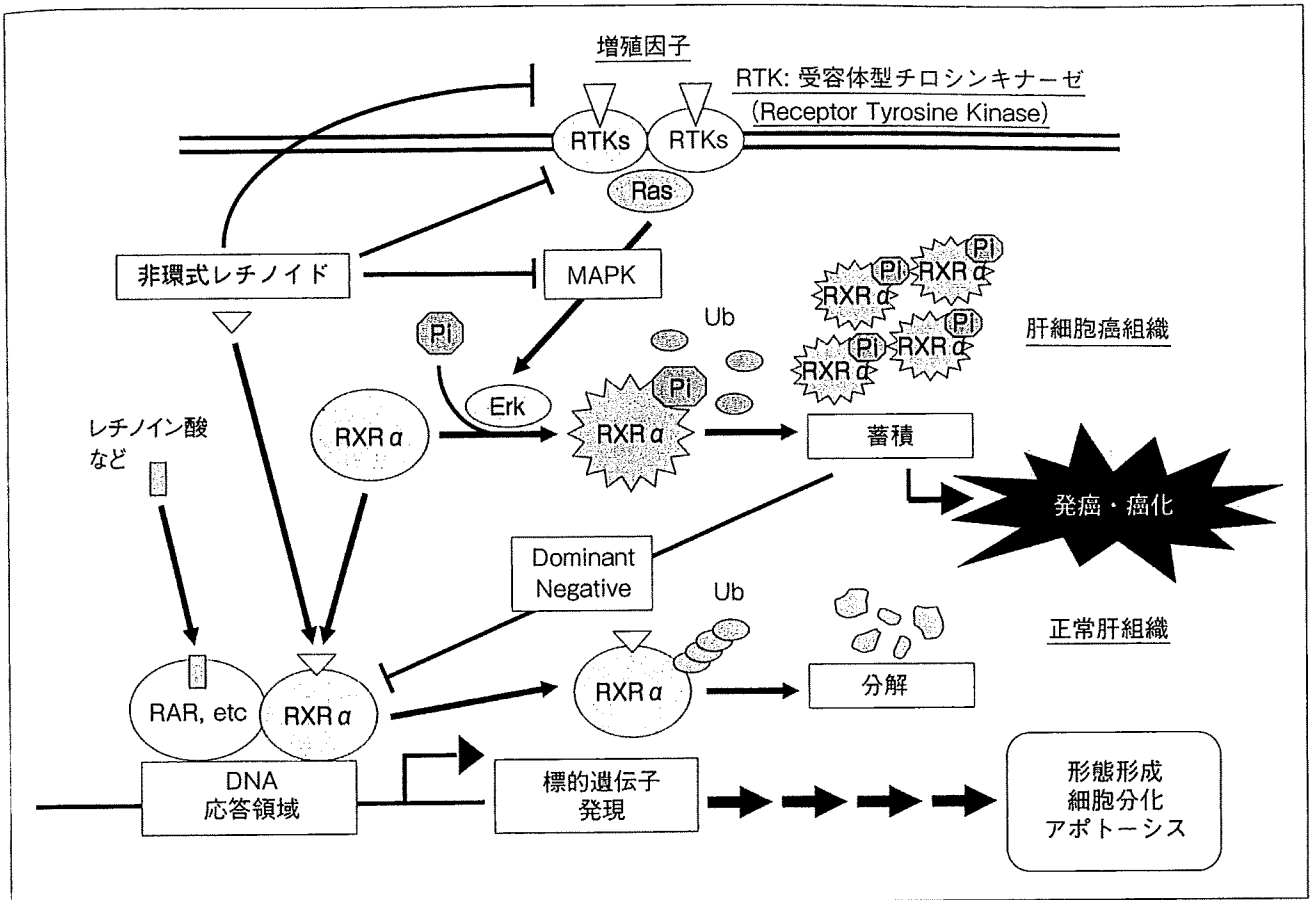


図4 ヒト肝発癌における RXR α の異常と非環式レチノイドの作用機序

RXR α 蛋白は, Ras/MAPK/ERK により恒常的にリン酸化されることでユビキチン/プロテアソーム系による分解を逃れる。その結果, リン酸化 RXR α は細胞内に異常蓄積し, 正常 RXR α の働きを dominant negative に阻害するが, このことが肝発癌の主要なメカニズムの一つである。非環式レチノイドは, それ自身が RXR へのアゴニストであるのみならず, Ras やその上流に位置する増殖因子とその受容体(受容体型チロシンキナーゼ)の活性を阻害することで RXR α のリン酸化を抑制し, 核内受容体ネットワークにおける master regulator としての機能を回復する。(文献 3~9 より改変して転載)

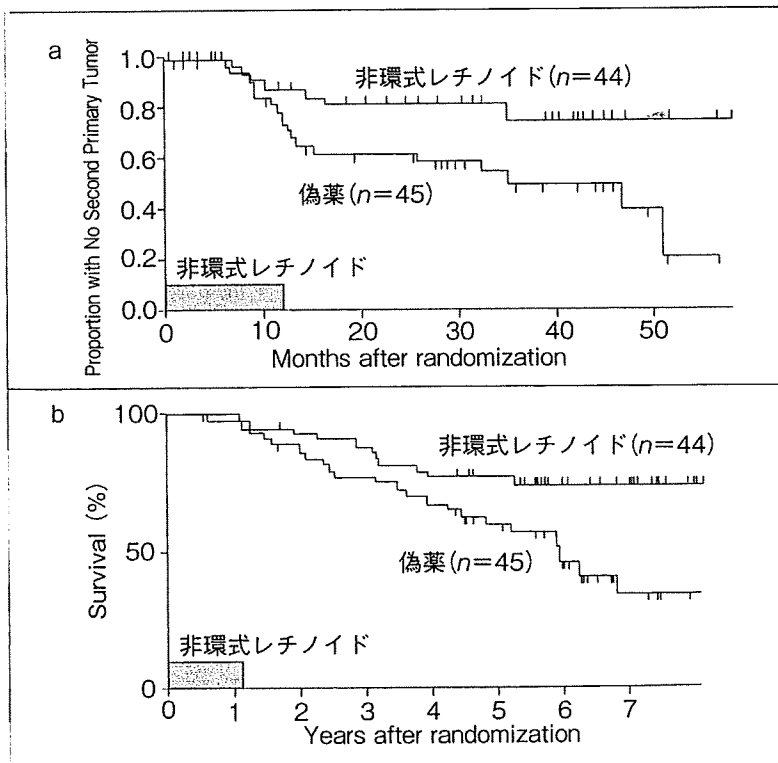


図5 非環式レチノイドによる HCC 治療後の再発予防と生存率の改善
臨床介入試験において, 非環式レチノイドは (a) 初発肝癌根治術後の二次発癌を有意に抑制し, (b) 生存率も改善した。(文献 10, 11 より改変して転載)

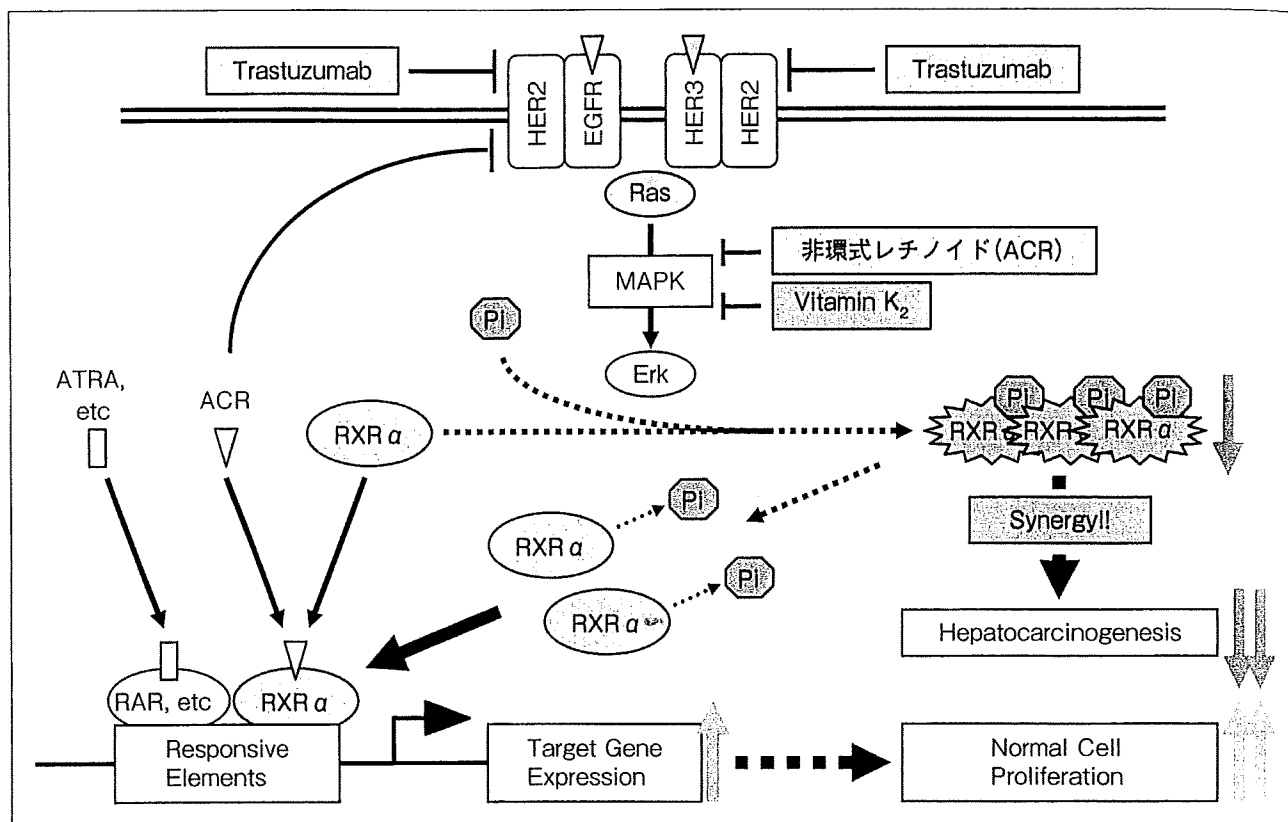


図6 非環式レチノイドと Vitamin K₂、および Trastuzumab の併用処理による相乗的な肝癌細胞の増殖抑制
 Vitamin K₂ や Trastuzumab は Ras/MAPK/ERK や受容体型チロシンキナーゼの一つである HER2 の活性を阻害することで、非環式レチノイドと協調的に RXR α のリン酸化を抑制し、その機能を回復する。そこにリガンドである非環式レチノイドが加わることで、相乗的な肝癌細胞の増殖抑制効果が誘導されるものと考えられる。
 (文献 15, 16 より改変して転載)

cell carcinoma cells. Clin Cancer Res. 2004 ; 10 : 1130-1140.

10) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med. 1996 ; 334 : 1561-1567.

11) Muto Y, Moriwaki H, Saito A: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 1999 ; 340 : 1046-1047.

12) Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. Intervirology. 2005 ; 48 : 39-45.

13) Obora A, Shiratori Y, Okuno M, et al: Synergistic induction of apoptosis by acyclic retinoid and interferon-beta in human hepatocellular carcinoma cells. Hepatology. 2002 ; 36 : 1115-1124.

14) Shimizu M, Suzui M, Deguchi A, et al: Synergistic effects of acyclic retinoid and OSI-461 on growth inhibition and gene expression in human hepatoma cells. Clin Cancer Res. 2004 ; 10 : 6710-6721.

15) Kanamori T, Shimizu M, Okuno M, et al: Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. Cancer Sci. 2007 ; 98 : 431-437.

16) Tatebe H, Shimizu M, Shirakami Y, et al: Synergistic Growth Inhibition by 9-cis-Retinoic Acid Plus Trastuzumab in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. Clin Cancer Res. 2008 ; 14 : 2806-2812.

12. 肝臓の治療（肝移植以外）

虎の門病院肝臓センター・肝臓科部長 池田健次

key words hepatocellular carcinoma, recurrence, interferon, radiofrequency ablation, resection, prevention, survival

動 向

肝臓治療に関する先進国であるわが国では、C型肝炎の新規感染の激減を受けて、肝臓死亡が横ばいから減少傾向を示し始めている。しかし、実際の臨床の場ではいまだ肝臓治療のニーズは衰えず、肝臓治療・肝臓予防の努力が続けられている。

各種肝臓の治療に関する最近の研究として、本項では、移植治療を除く外科治療、局所治療、肝臓発症予防・治療後再発予防についての進歩を示す。紙面の関係で放射線治療・経カテーテル治療・抗癌剤治療は本稿では省く。

A. 肝臓の外科治療

外科治療の最近の研究に関しては、新規の切除手技など斬新なものは少なく、他治療との比較試験・他治療の併用意義、肝切除後の予後因子などに関する研究が主であった。

1. 肝切除の手技に関する検討

従来から議論のあった、系統的亜区域切除の臨床的意義に関して、同時期に2種類の見解が示されている。一つはTanakaら¹⁾、Kaiboriら²⁾の系統的切除の有用性を認めないとする報告であ

り、他は肝臓研究会集計³⁾の多施設のretrospectiveな5,781例のデータである。前者のうち、Tanakaらは125例のretrospectiveなデータであり、系統的亜区域切除を行った群では、再発率・生存率のいずれをとっても非解剖学的局所切除を行った群と差がないため、肝機能温存を主眼とした手術を行うことが重要としている。Kaiboriらも単一施設で247例のC型関連肝細胞癌の切除術式を検討し、解剖学的切除の有用性がなく、肝実質温存を目指す部分切除がよいとしている。一方後者の多施設データの集計では、系統的切除が行われた2~5cmの肝臓では、無再発生存率が有意に低いため、「系統的切除の方が推奨される」と結論付けている。後者は大規模な集積比較研究であるが、相対的に再発率の低い軽度の肝障害症例に系統的切除が選ばれているという、retrospectiveな研究としてのバイアスを払拭するには至っていない。

わが国では長い間、肝切除の際の切除断端についてはこれを充分にとらなくても再発に対する影響は少ないとされてきたが、中国のShiら⁴⁾は断端1cmと2cmとを確保する無作為化比較試験を行った。検討は169例の根治切除例を1cm断端群(84例)・2cm断端群(85例)とに分け、

intention-to-treatの立場で予後を検討した。最終的な断端平均は0.7cm, 1.9cmとなったが、合併症・在院死亡の率に差はなかった。1年, 2年, 3年, 5年の全生存率は, 1cm群92.9%, 83.3%, 70.9%, 49.1%, 2cm群96.5%, 91.8%, 86.9%, 74.9%で, 2cm群の方が有意に高かった。彼らは肉眼的に単発とみなせた肝癌は大きなマージンを確保した方が再発・生存に有利だと結論付けているが、肝機能良好で、B型肝炎が多く、大型の肝癌が多い中国の成績とわが国の実情との相違は依然大きいかもしれない。

2. 肝切除の適応に関する研究

欧米では多発肝癌や門脈圧亢進症の存在により治療法を考慮するガイドラインが示されているが、Ishizawaら⁵⁾は434例のretrospectiveな検討で、Child-Pugh分類Aであれば、多発であっても門脈圧亢進症状が存在しても外科切除により生存予後には良好な効果をもたらされることを示した。フランスのChiricaら⁶⁾は、わずか20例ではあるが、IVAの進行肝癌に対して肝切除を行った成績を示し、集学的治療も行いつつ5年生生存率45%を示した。術死5%、合併症30%と高いものの、欧米でも高度進行肝癌の切除治療により長期予後の成績が出始めている。バルセロナ分類に代表される欧米とわが国の肝癌診療形態・治療手技の差異とその治療成績については、今後さらに検討が必要であろう。

3. 肝癌組織、肝切除後の予後などに関する研究

Shiら⁷⁾は、肝癌の転移を制御するバイオマーカーとしてX-linked アポトーシス阻害タンパク(XIAP)を研究し、肝癌の転移・再発を抑制するためにXIAPが標的分子となりうることを示唆した。Tanakaら⁸⁾は、107例のretrospectiveな肝癌切除症例についてマイクロアレイを用いたゲ

ノム表出状態について検討し、Aurora kinase Bの過表出が進行再発 (aggressive recurrence)に最も寄与する要因で、生存率とも関連があるとした。Ryuら⁹⁾は、506例の肝切除後中央値43カ月観察した研究で、MTA1 (Metastatic tumor antigen 1)の免疫組織学的検討を行ったところ、MTA1は81例(17%)に陽性であったが、非癌周囲組織には全例陰性であった。MTA1陽性肝癌では、大きな腫瘍径 ($p=0.04$)、腫瘍外増殖 ($p=0.03$)、微小血管侵襲 ($p=0.008$)などと有意に相関し、これに組織学的分化度 ($p=0.056$)が関連した。MTA1は年齢・性別・Child-Pugh分類、被膜浸潤などとは関連しなかったが、HBV関連肝癌で陽性率が高いことに関心が持たれた。MTA-1陽性肝癌では、再発率が有意に高く、生存率が有意に低いことがわかり、これがHBV関連肝癌で特にめだつ傾向であった。Budhuら¹⁰⁾は、最近注目されている癌関連バイオマーカーであるmicroRNAsが肝癌の転移に関連しているかどうかを検討した。根治的肝切除を行った241例について、癌部・非癌部あわせて482の標本でmicroRNAs表出プロフィールを検討し、20のmicroRNAsプロフィールが転移・再発に関連していることを示した。

Komuraら¹¹⁾らは、C型肝炎関連肝細胞癌90例の切除後の再発率についてretrospectiveな検討を行ったところ、単変量・多変量解析ともに、糖尿病の合併が関連しているとした。さらに糖尿病患者の再発率についてみると、Child-PughスコアBとインスリン治療が不良な因子としている。糖尿病と発癌・再発・生存率に関してはすでにいくつかの報告がなされているが、糖尿病がすでに肝硬変に由来している可能性が高いことを考慮する必要があるであろう。同様にC型肝炎関連肝細胞癌88例の肝切除を行ったTakumaら¹²⁾は、肝組織の脂肪化が存在すると再発リスクが高まることをretrospectiveに報告している。糖尿

病・脂肪肝ともに検討例数が少く、宿主要因として年齢・性別・肝機能を凌駕してこれらの因子が有意な予後因子であるか、同様の結論が他施設から多数でてくることが期待される。

すでに10年前より血中AFPmRNAの予後に対する影響は報告されているが、Kamiyamaら¹³⁾は、骨髄・末梢血中のAFPmRNAをリアルタイムPCRで測定し、136例の肝切除後の肝細胞癌再発に及ぼす影響を検討している。AFPmRNA陽性例(N=38)の1年・3年生存率は86.2%・55.5%、陰性例(N=98)では96.6%・91.4%であり、また、1年・3年無再発生存率は、陽性群54.5%・25.8%、陰性群73.2%・44.8%であり、いずれもAFPmRNA陽性群で有意に不良な成績であった。多変量解析でもAFPmRNAは生存率・無再発生存率に最も影響の大きな因子であったと報告しており、これまでの末梢血のみを使用した報告との相違もみられる研究となっている。

4. 外科的肝切除と他治療との比較

これまで、retrospectiveな検討で、肝切除と経皮的局所治療の優劣を比較した報告はみられたが、中国のChenら¹⁴⁾は、直径5cm以下単発の肝細胞癌180例を経皮的局所治療群と肝切除群に無作為に分け、この長期予後を検討した。経皮的治療群は、19例が拒否したため最終的に71例、肝切除群は90例となった。1年・2年・3年・4年生存率は、経皮的治療群で95.8%、82.1%、71.4%、67.9%、肝切除群では93.3%、82.3%、73.4%、64.0%で、両群はほぼ同様であった。また、1年・2年・3年・4年無再発生存率は、経皮的治療群で85.0%、69.3%、64.1%、46.4%、肝切除群では86.6%、76.8%、69.0%、51.6%で、肝切除群がやや高かったが有意差はなかった。術後合併症・侵襲などを考慮すると、著者らは経皮的治療群が手術よりも優れていると結論づけている。

無作為化比較試験ではないがイタリアのGuglielmiら¹⁵⁾は、200例の肝硬変合併肝細胞癌患者について、RFA治療109例と肝切除91例の予後を比較した。著者らの1施設での経験で肝癌は6cm以下の症例である。生存期間の中央値は肝切除群57カ月に対してRFA群28カ月と有意に肝切除群で長かった($p=0.01$)が、Child分類B症例・多発肝癌症例では両群に差はなかった。3cm以下の肝癌では、無再発生存率・全生存率での差は認められなかったが、3cmを超える症例では肝切除が多変量解析でも有意によい予後であったとして、わが国の一般的な考え方と同様な成績を示している。

5. 他治療と肝切除との併用治療

Lauら¹⁶⁾は、肝切除後のアジュバント治療として¹³¹I-リピオドール動注を施行する無作為化比較試験の成績をLancet(1999)に報告し再発抑制・無再発生存期間延長の効果を発表しているが、彼らはこれら43例の長期成績をintention-to-treatの立場で示した。中央値66カ月の観察期間中に投与群21例中10例(47.6%)が再発し、無投与群22例では14例(63.6%)が再発した($p=0.29$)。投与群・無投与群での無再発生存率の比較を行うと、5年ではそれぞれ66.7%、36.4%($p=0.0433$)、7年で66.7%、31.8%($p=0.0243$)、10年で47.6%、27.3%($p=0.0892$)であった。また10年の全体生存率の比較でも、投与群52.4%、無投与群27.3%と¹³¹I-リピオドール単回動注の有用性が認められたとしている。本研究は、比較的進行例の多いB型肝炎関連肝癌が多い背景であり、また、C型より異所性多発再発の率の低い集団でもあるため、わが国の肝癌症例の実情とは異なるものの、初回治療法が10年という長期の予後に影響することを示した数少ない論文となっている。

Hasegawaら¹⁷⁾は、肝切除を施行した160例

の肝細胞癌に対して、ウラシル・テガフル合剤 (UFT) 内服を行うと再発が抑制されるかについて、無投与群との間で無作為化比較試験を行った。UFT投与群 (79例)・無治療群 (80例) を中央値4.8年間経過観察したところ、全生存率は有意差がないものの ($p=0.08$), UFT群で不良であった。5年無再発生存率, 5年全生存率の比較では, UFT群が29%, 58%であったのに対し, 無治療群では29%, 73%であった。彼らは根治的肝切除の後にUFTを投与することのメリットを認めず, 全生存率を悪化させる可能性のあることを示した。この多数例・長期経過観察の重要な研究では, 肝硬変合併例などを中心に長期抗癌剤内服が肝機能を悪化させる可能性のあること, 根治治療例なのでむしろ「発癌抑制作用」の薬剤の方が有用であろうことを示唆している。

B. 肝癌の（経皮的）局所治療

ラジオ波凝固療法 (RFA), マイクロ波凝固療法 (MCT), エタノール局注療法 (PEI) など, わが国で一般的に行われている治療に加えて, 収束超音波治療 (HIFU), 冷凍凝固治療についても触れる。

1. 新しいRFA装置・新しい手技

新しいタイプのRFA機器として, 電極冷却型バイポーラ電極を使用した大型肝癌治療の初期成績が報告された¹⁸⁾。肝癌は5cmから9cmの26例で, 1症例1~2回の治療が行われた。27結節中22個 (81%) で完全壊死が得られ, 平均14カ月の観察期間で14%の局所再発, 24%の異所再発がみられたとしている。肝機能良好で脈管侵襲のない大型肝癌では, 肝切除以外に治療オプションとして今後広く行われる可能性があると思われる。

Hirakawaら¹⁹⁾ は, Superslim型のLeVeen針

の段階展開法を行うに当たって, 展開の方法によって壊死域の直径を1.5倍程度まで大きくすることが可能であるとの生体ブタ実験を示した。現在使用可能なデバイスでの将来性が示されている。

2. RFA治療の適応拡大

Livraghiら²⁰⁾ は多施設共同研究で, 2cm以下単発の218例の肝細胞癌治療について, RFAと肝切除を比較した。ここでは局所の持続制御率と治療関連合併症について検討しているが, 局所の持続制御率は中央値31カ月で216例 (97.2%) に得られ, 治療侵襲も少ないことより, RFAが小型肝癌の基本的治療であるとしている。

Kimら²¹⁾ は, 非代償期肝硬変合併肝癌19例26結節に対してcool-tip電極を用いたRFAを行った。治療6カ月後に腫瘍が完全壊死と判定されたのは23結節 (88.5%) で, 50%生存期間12カ月であった。2例は肝不全死 (1例は2カ月後, 1例は4カ月後) で, 他は6カ月以上生存した。第1週目, 第2週目のトランスアミナーゼ・ビリルビンは有意に上昇し, 肝障害の増悪がみられることもあり, 非代償期肝硬変患者に対するRFAは適切な患者選択を行うべきであるとしている。

3. RFAの有効性と画像診断

Shiinaら²²⁾ は2005年にラジオ波凝固療法 (RFA) とエタノール局注療法 (PEI) 治療に関して無作為化比較試験を行ってRFAの有用性を示しているが, Brunelloら²³⁾ も同様に, 小型肝癌に対してRFAとPEIの無作為化比較試験を行っている。RFA群70例・PEI群69例の比較で, 1年の完全壊死率はRFAが65.7%, PEIが36.2%と有意にRFAが高かった ($p=0.0005$) が, 肝硬変患者での生存に関する差はみられなかったとしている。肝癌高危険群に行われるこれら比較試験では, 再発後2回目以後の治療の選択方法など

倫理的に施行困難なことが示唆されている。

RFA施行後の新規肝癌の増殖速度は無治療の自然経過の病変より早いことがParkら²⁴⁾により報告されている。彼らはこのmultiphasic CTを繰り返し行って算出した増殖速度から、RFA後の画像経過観察は2.5カ月ごとに行うことが望ましいとしている。

4. RFAと他治療の併用

Lencioniら²⁵⁾は、3.3～7cm（平均5.0cm）のやや大型の肝癌に対して、ドキシソルビシン溶出ビーズ（DEB: ドキシソルビシン50～125mg）肝動注併用RFA治療のパイロット試験を20例に行った。RFA治療後の壊死域は48cm³であったが、DEB動注後には75.5cm³に増大した。重大な合併症はなく、肝機能の増悪もみられず、目標病変が12例（60%）で完全壊死に陥ったとしている。

Chengら²⁶⁾は、3cmを超えるやや大型の肝癌に対して、RFA + TACE（肝動脈化学塞栓療法）、TACE単独、RFA単独の無作為化比較試験を行った。併用治療96例、TACE単独95例、RFA単独100例に割り付けられ、生存率・直接治療効果が検討された。生存期間の中央値は、それぞれ37カ月（治療4.4コース）、24カ月（3.4コース）、22カ月（3.6コース）で、併用治療を行った群の生存率が最も良好であったとしている。Yamakadoら²⁷⁾も、RFA + TACE治療を行い、これを肝切除の成績と比較している。これは104例の早期の肝癌についてretrospectiveに行ったもので、内科的なRFA + TACE治療で無再発生存率・全体生存率ともに外科とほぼ同じ成績が得られたとしている。

Zhangら²⁸⁾は、RFAにPEI併用を行う・行わないの無作為化比較試験を行った。RFA + PEI併用群66例、RFA単独群67例での1年・2年・3年・4年・5年生存率は、併用群で95.4%、89.2%、

75.8%、63.3%、49.3%、RFA単独群で89.6%、68.7%、58.4%、50.3%、35.9%で、併用群の生存率が有意に良好であった（ $p=0.04$ ）。全再発率に関しては、併用群23例、単独群33例で、両群間に有意差はなかったが、局所再発は、併用群4例、単独群14例で、RFA + PEI併用群が有意に優れていた（ $p=0.012$ ）。彼らは腫瘍径が予後に最も影響する因子であったとしており、大型肝癌では併用療法の有用性があるとしている。

Kobayashiら²⁹⁾は、RFA時に肝動脈のバルーン閉塞を行う意義を無作為化比較試験で行った。動脈閉塞の意義が壊死領域を大きくすることはすでに広く知られているが、本論文では同亜区域内の再発率に影響するとする長期成績を示したところが重要である。一方、Sudheendraら³⁰⁾は、RFA治療の際に間歇的に肝静脈をバルーン閉塞させることの意義を検討した。中央値4.2cmの肝腫瘍8例に治療を行い、平均径6.3cmの壊死域を作成でき、静脈血栓などの合併症は起こらなかったとしている。

5. RFA治療の副作用・合併症

Kasugaiら³¹⁾は、大阪地区多施設の2,542例、3,891回のRFA治療について副作用の頻度をまとめた。治療症例中合併症を認めたのは207例（7.9%）であった。うち3カ月以内死亡9例（0.3%）がみられ、その死因は肝不全3例、肝癌急速進行3例、胆管損傷1例、消化管出血1例、急性心筋梗塞1例という内訳で、治療経験数が増せばその頻度を減少させることができるとしている。Kimら³²⁾は、872例1,120セッションのRFA（Cool-tip電極）を行い、20回（1.8%）の肝梗塞がみられたと報告している。このうち2例はbiloma、2例は肝膿瘍、1例は門脈血栓、1例は肝葉単位の梗塞から肝不全死に至った。多変量解析では高齢・腫瘍径が肝梗塞発症に関連し、頻度は少ないが注意すべきであると記載している。

Stiglianoら³³⁾は、診断的と治療的な肝細胞癌に対する穿刺手技の何が癌細胞撒布に関連するかを文献的にreviewした。1983年から2007年までの文献上、腫瘍生検による癌撒布 (seeding) は66件、PEIによる撒布26件、マイクロ波凝固療法1件、RFA22件、肝生検+経皮的治療64件の報告があった。これら41文献より癌撒布の危険は2.29%にみられたが、腫瘍生検+PEIで1.4%、RFAのみで0.61%、腫瘍生検+RFAで0.95%、肝腫瘍生検 (HCC以外も含む) +なんらかの経皮的ablationで0.72%の撒布があると計算された。彼らは、治療手技よりも診断時に高い撒布リスクがあるのではないかと考えている。

6. その他の肝癌局所療法

Ohmotoら³⁴⁾は、RFAとマイクロ波凝固療法 (MCT) とのretrospectiveな比較で、侵襲度・局所再発の低さ・高い生存率・少ない回数で大きな壊死域など、多くの点でRFAが勝っているとした。少数例のretrospectiveな比較であり、またRFAの方が最近行われた治療という「練習効果」の影響などがあり、長期予後までの効果は十分に示されているとはいえないが、腫瘍が大きく焼灼できるという点に加えて、RFAでは胆管障害や胸水貯留などの副作用がPMCT群に多かったとしている。

経皮的治療のうち、針を穿刺しなくてもすむ無侵襲の治療として収束超音波治療が徐々にその臨床成績を示しつつある。Liら³⁵⁾は、これまで主として小型肝癌が対象とされてきたHIFU治療を、切除不能大型肝癌151例に対して施行し、CR 43例 (28.5%)、PR 91例 (60.3%) の成績を示した。これはHIFUと他の支持療法の併用での成績ではあるものの、対照群30例ではそれぞれ0%、16.7%であった結果と比較してHIFUが良好な効果を示しているとした。また、1年・2年生存率がそれぞれ50.5%、30.9%と優れていた

と長期成績についても論じているが、長期成績の評価には、他の支持療法・継続的な集学的治療の効果を十分に考慮する必要があると考えられる。

Hanajiriら³⁶⁾は、治療前にmicrobubbleの投与を行うとHIFUの抗腫瘍効果を高めるとする動物実験データを示しており、将来の臨床応用への有用性を示唆した。

肝癌に対する冷凍凝固療法は1990年ころより欧米・中国などで試みられているが、機器が一般的でなく、probeも3~10mmと太いこともあって外科的に行われるなど、わが国ではエタノール局注療法・ラジオ波凝固療法などのように広く行われていない。このような中で、イタリアのOrlacchioら³⁷⁾は、超音波ガイド下経皮的に17ゲージの冷凍凝固プローブを複数本穿刺し、これをCTでモニターする方法を示し、経皮的な治療が可能であることを示した。

C. 発癌予防・再発予防治療および抗癌剤のトピックス

肝細胞癌が慢性肝疾患を基礎病変として発生することは広く知られており、これら肝癌の高危険群を把握するとともに、発癌抑制に向けての治療の試みがわが国を中心になされてきた。現在、ウイルス性肝疾患を主体とする肝発癌抑制目的に積極的に試みられている治療としては、(1) 抗ウイルス療法、(2) 脂溶性ビタミンとその誘導体、(3) その他の肝底護剤があり、そのほか(4) 嗜好品の作用が話題になっている。

1. C型肝炎に対する抗ウイルス療法

Ikedaら³⁸⁾は、HCVの駆除に至らないものの生化学的著効 (BR, biochemical response) が得られると発癌率が低くなることを示す一方、インターフェロン治療を行った群全体で見ても、無治療群に比して発癌率が有意に低下することを多

変量解析で示した。これによると、ウイルス排除群 (SVR, sustained virological response) での発癌ハザードは0.10 (95%信頼限界0.03~0.30, $p < 0.001$), BR群での発癌ハザードは0.12 (95%信頼限界0.04~0.35, $p < 0.001$) に低下した。また有意水準には達しないもののNRでも発癌ハザードが0.57 (95%信頼限界0.13~2.56, $p = 0.46$) に低下し、インターフェロン治療を行った集団全体としてみても発癌率が低下する (ハザード比0.42, 95%信頼限界0.29-0.61, $p < 0.001$) ことが初めて示された。また、Akutaら³⁹⁾ は、インターフェロン単独治療でもこれを繰り返すことがC型慢性肝炎からの発癌抑制に寄与するとするデータも報告している。AFP高値C型慢性肝炎にインターフェロン投与を行うとAFPの低下が起これ、このことが発癌予防に役立つのではないかという報告もなされており⁴⁰⁾、今後は発癌抑制に関してより詳細な作用メカニズムの解明が待たれる。

インターフェロン+リバビリン併用療法による長期経過観察のデータも徐々に集積されてきており、最近ではYuら⁴¹⁾、Hungら⁴²⁾ らが、治療後にSVRとなると発癌抑制効果がみられることを報告している。

2000年インターフェロン β による無作為化比較試験でC型肝炎治療後の再発率抑制効果が示されて以来、無作為化・非無作為化試験により、肝癌治療後のインターフェロンの再発率・生存率改善効果が報告されている。Mazzaferroら⁴³⁾ は、多施設・無作為化比較試験でC型肝炎切除後にインターフェロンを行っても、直ちに発癌率低下がみられるわけではなく、2年程度経過した少し遅れた時期から発癌抑制効果がみられることを示した。同様の成績はretrospectiveな研究ではあるが、Jeongら⁴⁴⁾ も報告しており、肝癌根治治療後にインターフェロン単独治療を行うと2回目以後の再発を低下させるとした。いずれの研究も、

肝癌治療後にインターフェロン α を使用した検討で、直ちに再発抑制効果がみられるわけではなく、抗ウイルス療法により緩徐な再発抑制効果がみられることを示している。

2. B型肝炎での再発率と再発予防

Kimら⁴⁵⁾ は、肝切除を行ったB型関連肝細胞癌の連続230症例中157例の適格例について、HBV DNA値と再発・生存との関連についてcohort研究を行った。多変量解析ではHBV DNA高値 (100,000copies/ml以上) 持続のみが切除後再発に有意に関連するとして、これに対する抗ウイルス治療が必要であることを示した。

これに先立って、Someyaら⁴⁶⁾ はretrospectiveな検討ではあるものの、根治治療後のB型肝炎関連肝細胞癌に対してインターフェロン投与を行うと、単変量・多変量解析で再発率を抑制できるとの成績を示した。上海のSunら⁴⁷⁾ は、B型肝炎切除後の236症例を無作為化比較試験でインターフェロン α を投与し、無再発生存期間・全生存率を検討した。無再発生存期間の中央値は、インターフェロン群31.2カ月、無治療群17.7カ月で、治療群の方が長い傾向であった ($p = 0.142$)。また生存期間の中央値は、それぞれ63.8カ月、38.8カ月と治療群で有意に長かった ($p = 0.0003$) として、インターフェロン治療群での予後改善を示した。翌年、香港のLoら⁴⁸⁾ も、「主として」B型肝炎細胞癌の根治切除後にインターフェロン投与を無作為化比較試験で施行している。彼らの成績では、1年・5年生存率は、無治療群で85%、61%、インターフェロン群で97%、79%で、インターフェロン投与群での予後がよい傾向であった ($p = 0.137$)。多変量解析では、インターフェロン投与による相対死亡リスクは0.42に低下した ($p = 0.063$)。探索的なサブグループ検討では、pTNMステージがI・IIの群では両群とも5年生存率が90%と差がなかったが、

ステージIII・IVAの群では早期再発を抑制し、5年生存率を24%から68%に改善した ($p=0.038$)。この無作為化比較試験では、B型関連肝癌のみに対象を絞らなかったのが残念であるとともに、早いステージの肝癌よりも進行例にインターフェロンのベネフィットがみられたとする結論に関心もたれる。

Kuzuyaら⁴⁹⁾は、少数例の研究ではあるものの多施設研究で、根治治療施行後のB型関連肝細胞癌に対するラミブジン投与の意義を検討した。ラミブジン投与16例と非投与33例の比較では、肝癌再発率に差は認められなかったが、ラミブジン投与により残肝機能の改善を通して肝不全死が減少し、肝癌再発に際しては追加治療・継続治療の機会が増えることに大きなメリットがあるとした。

3. 抗ウイルス療法以外の発癌予防・再発予防治療

インターフェロン無効C型肝炎患者にグリチルリチン製剤 (強力ネオミノファーゲンCTM) を投与すると発癌率が低下するという研究が、わが国の単施設⁵⁰⁾、多施設⁵¹⁾のデータとしてまとめられた。Ikedaら⁵⁰⁾はインターフェロンでウイルス排除に至らなかったC型慢性肝疾患症例にグリチルリチン製剤の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を検討した。1,249例のretrospective cohort研究で、インターフェロン無効例中、トランスアミナーゼが正常の2倍以上の高値症例でかつインターフェロン終了後2年以内に治療開始した症例について、無治療群と比較した。5年粗発癌率は、グリチルリチン製剤投与群13.3%、無治療群26.0%、10年発癌率では21.5%、35.5%であり、グリチルリチン投与群での発癌率は有意に低かった ($p=0.021$)。また、時間依存性比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を検討すると、肝線維化などの共変量で補正してもグリチル

リチン製剤使用により発癌ハザードは0.49 (95%信頼限界0.27-0.86, $p=0.014$) に低下することを示し、壊死炎症を抑制する肝庇護療法でも発癌抑制に役立つことを示した。Veldtら⁵¹⁾は、わが国のインターフェロン無効C型慢性肝炎症例をメタアナリシスとして12施設から1,093例集計し、線維化stage3・4の慢性肝炎でALT低下が得られれば、発癌率の低下がみられることを報告した。いずれもトランスアミナーゼが低下し肝の壊死炎症反応が低下すると発癌率が低下している。

C型肝炎からの発癌過程に、各種酸化ストレスによる促進作用が知られているが、Katoら⁵²⁾は、瀉血と鉄制限食による除鉄療法が発癌率を低下させることを報告している。この研究は無作為化比較試験ではないものの、線維化進行C型慢性肝炎では、除鉄療法施行群 ($N=35$)・無施行群 ($N=40$) での5年発癌率はそれぞれ5.7%、17.5%、10年発癌率は8.6%、39%と有意な差がみられた。多変量解析でも、肝癌発癌リスクは0.57 ($p=0.0337$) に低下したとしている。

Kobayashiら⁵³⁾は、アルブミン4.0g/dl未満を示す代償期C型肝炎に対して長期の分枝鎖アミノ酸製剤投与を行うと、肝癌発癌予防に寄与することを無作為化比較試験で明らかにした。

わが国で行われた多施設無作為化比較試験ではビタミンK₂製剤による肝癌再発抑制効果は示されなかったが、Kakizakiら⁵⁴⁾は、60例の根治治療施行後のC型関連肝細胞癌60症例の無作為化比較試験で再発抑制効果を示した。ビタミンK₂投与群30例・無治療群30例のそれぞれの無再発率は、1年92.3%、71.7%、2年48.6%、35.9%、3年38.8%、9.9%で両群に有意差 ($p=0.045$) が認められた。しかし両群に生存率の有意差は認められなかった。ビタミンK製剤の発癌抑制・再発抑制効果に関しては、なおデータにばらつきや食い違いがあり、さらなる検討が必要と考えられ

る。同じく脂溶性のビタミンA前駆物質の色素であるカロテノイドを無作為化比較試験として投与したNishino⁵⁵⁾らは、カロテノイド投与群での4年発癌率が有意に低下したことを示している。

4. 嗜好品による肝癌発癌抑制効果

薬剤とは異なるが、肝癌抑制に役立つ嗜好品としてコーヒーの疫学的研究が2005年に日本の研究者で報告された^{56,57)}。このうち、Inoueら⁵⁶⁾は、コーヒーを定期的に毎日飲む人は飲まない人の発癌リスクの0.49に低下するとした。コーヒー量別にみると、1日1~2杯であればリスクは0.52 (95%信頼限界 0.38~0.73)、3~4杯であれば0.48 (95%信頼限界 0.28~0.83)、5杯以上であれば0.24 (95%信頼限界 0.08~0.77) に低下した。同年に発表したKurozawaら⁵⁷⁾は、大規模なcohort研究を行い、コーヒーを1日1杯以上飲む日本人では発癌リスクが0.50に低下するが、これ未満の飲用では0.83であるとしている。2007年にはTanakaら⁵⁸⁾が肝癌患者209例と1,308例の地域の対照症例、275例の院内対照症例、381例の肝癌非合併慢性肝疾患対照症例を扱った症例対照研究で、コーヒー摂取により肝癌発癌予防効果を示した。彼らは、慢性肝疾患を対照とすると、コーヒーときどき摂取でリスク比が0.86、1日1~2杯で0.62、3杯以上で0.53に低下すると算出している。

イタリアからはMontellaら⁵⁹⁾は症例対照研究で、コーヒー摂取量が週28杯以上である人は、週14杯以内の人の肝癌のリスクに比して、0.4に低下するとした。しかし、カフェインレスコーヒーや紅茶では肝癌抑制効果はないとしている。

5. 抗癌剤のトピックス

Hebbarら⁶⁰⁾は、Decetaxelを進行肝癌15例に投与する第II相試験を行ったが、1例でPRが得られたものの、grade III以上の好中球減少が

10例にみられ、6例で投与中止に至っている。副作用中止は全例肝硬変症例であり、治療効果と副作用からは肝硬変合併肝細胞癌に対しては、有用性が少ないとした。

Llovetら⁶¹⁾は、多国籍多施設の無作為化比較試験で、進行肝癌に対する分子標的薬ソラフェニブの有効性を報告した。肝切除・局所治療・TACE非適応の602例の二重盲検試験で、ソラフェニブ400mgを1日2回投与群と無投与群に割り付けて生存期間をみたところ、無治療群の50%生存期間は7.9カ月に対してソラフェニブ群では10.7カ月であり、リスク比0.69 ($p < 0.001$) で有意に生存期間延長がみられた。画像診断的な腫瘍進展までの期間(中央値)は、無治療群2.8カ月に対してソラフェニブ群5.5カ月と有意に($p < 0.001$)腫瘍増殖抑制効果がみられたとしている。副作用は下痢、手足皮膚反応、低リン血症などがみられたが、耐えられる範囲であり、総合的にはこれら進行肝癌症例での第一選択治療としている。

文献

- 1) Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, et al. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2008; 143: 607-15.
- 2) Kaibori M, Matsui Y, Hijikawa T, et al. Comparison of limited and anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C. *Surgery*. 2006; 139: 385-94.
- 3) Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008; 143: 469-75.
- 4) Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007; 245: 36-43.

- 5) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1908-16.
- 6) Chirica M, Scatton O, Massault PP, et al. Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma: should we reappraise the role of surgery? *Arch Surg*. 2008; 143: 538-43.
- 7) Shi YH, Ding WX, Zhou J, et al. Expression of X-linked inhibitor-of-apoptosis protein in hepatocellular carcinoma promotes metastasis and tumor recurrence. *Hepatology*. 2008; 48: 497-507.
- 8) Tanaka S, Arii S, Yasen M, et al. Aurora kinase B is a predictive factor for the aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Br J Surg*. 2008; 95(5): 611-9.
- 9) Ryu SH, Chung YH, Lee H, et al. Metastatic tumor antigen 1 is closely associated with frequent postoperative recurrence and poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47: 929-36.
- 10) Budhu A, Jia HL, Forgues M, et al. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47: 897-907.
- 11) Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, et al. Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1939-46.
- 12) Takuma Y, Nouse K, Makino Y, et al. Hepatic steatosis correlates with the postoperative recurrence of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2007; 27: 620-6.
- 13) Kamiyama T, Takahashi M, Nakagawa T, et al. AFP mRNA detected in bone marrow by real-time quantitative RT-PCR analysis predicts survival and recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006; 244: 451-63.
- 14) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006; 243: 321-8.
- 15) Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, et al. Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 192-8.
- 16) Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg*. 2008; 247: 43-8.
- 17) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2006; 44: 891-5.
- 18) Seror O, N'Kontchou G, Ibraheem M, et al. Large (≥ 5.0 cm) HCCs: multipolar RF ablation with three internally cooled bipolar electrodes--initial experience in 26 patients. *Radiology*. 2008; 248: 288-96.
- 19) Hirakawa M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation system using an expandable needle. *Liver Int*. 2008; 28: 214-9.
- 20) Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008; 47: 82-9.
- 21) Kim YK, Kim CS, Chung GH, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with decompensated cirrhosis: evaluation of therapeutic efficacy and safety. *Am J Roentgenol*. 2006; 186(5 Suppl): S261-8.
- 22) Shiina S, Tateishi T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2005; 129: 122-30.
- 23) Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 727-35.
- 24) Park Y, Choi D, Lim HK, et al. Growth rate of

- new hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with multiphase CT. *Am J Roentgenol.* 2008; 191: 215-20.
- 25) Lencioni R, Crocetti L, Petruzzi P, et al. Doxorubicin-eluting bead-enhanced radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: A pilot clinical study. *J Hepatol.* 2008; 49: 217-22.
- 26) Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 1669-77.
- 27) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology.* 2008; 247: 260-6.
- 28) Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology.* 2007; 244: 599-607.
- 29) Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma--direct ablative effects and a long-term outcome. *Liver Int.* 2007; 27: 353-9.
- 30) Sudheendra D, Neeman Z, Kam A, et al. Intermittent hepatic vein balloon occlusion during radiofrequency ablation in the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006; 29: 1088-92.
- 31) Kasugai H, Osaki Y, Oka H, et al. Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: an analysis of 3, 891 ablations in 2, 614 patients. *Oncology.* 2007; 72(Suppl 1): 72-5.
- 32) Kim YS, Rhim H, Lim HK, et al. Hepatic infarction after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with an internally cooled electrode. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18: 1126-33.
- 33) Stigliano R, Marelli L, Yu D, et al. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33: 437-47.
- 34) Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas: a retrospective comparative study. *Hepatogastroenterology.* 2007; 54: 985-9.
- 35) Li YY, Sha WH, Zhou YJ, et al. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 2148-54.
- 36) Hanajiri K, Maruyama T, Kaneko Y, et al. Microbubble-induced increase in ablation of liver tumors by high-intensity focused ultrasound. *Hepatol Res.* 2006; 36: 308-14.
- 37) Orlicchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31: 587-94.
- 38) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49: 82-90.
- 39) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 688-96.
- 40) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, et al. A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 808-12.
- 41) Yu ML, Lin SM, Chuang WL, et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther.* 2006; 11: 985-94.
- 42) Hung CH, Lee CM, Lu SN, et al. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients

- with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2006; 13: 409-14.
- 43) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 44: 1543-54.
- 44) Jeong SC, Aikata H, Katamura Y, et al. Effects of a 24-week course of interferon-alpha therapy after curative treatment of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 5343-50.
- 45) Kim BK, Park JY, Kim do Y, et al. Persistent hepatitis B viral replication affects recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int.* 2008; 28: 393-401.
- 46) Someya T, Ikeda K, Saitoh S, et al. Interferon lowers tumor recurrence rate after surgical resection or ablation of hepatocellular carcinoma: a pilot study of patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 1206-13.
- 47) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alfa treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132: 458-65.
- 48) Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 245: 831-42.
- 49) Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1929-35.
- 50) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 603-9.
- 51) Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K, et al. Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 1087-94.
- 52) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 830-6.
- 53) Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, et al. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 63-70.
- 54) Kakizaki S, Sohara N, Sato K, et al. Preventive effects of vitamin K on recurrent disease in patients with hepatocellular carcinoma arising from hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 518-22.
- 55) Nishino H. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis patients with cirrhosis by carotenoid mixture. *Recent Results Cancer Res.* 2007; 174: 67-71.
- 56) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. JPHC Study Group. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 293-300.
- 57) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. JACC Study Group. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer.* 2005; 93: 607-10.
- 58) Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, et al. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci.* 2007; 98: 214-8.
- 59) Montella M, Polesel J, La Vecchia C, et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer.* 2007; 120: 1555-9.
- 60) Hebbbar M, Ernst O, Cattani S, et al. Phase II trial of docetaxel therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2006; 70: 154-8.
- 61) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378-90.

IX. 肝癌の治療

内科的治療

化学療法 肝動注化学療法(TAI)

Low dose FP (5-FU+CDDP) 肝動注療法

Hepatic arterial infusion chemotherapy using low dose cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced hepatocellular carcinoma

安東栄治¹ 田中正俊² 佐田通夫¹

Key words : 肝細胞癌, 門脈腫瘍栓, 肝動注化学療法, low dose FP 肝動注療法

はじめに

肝動注化学療法が進行肝細胞癌患者の予後を延長することを実証したエビデンスはなく, また全身化学療法と比べて有用であるという十分な科学的根拠もない。しかしながら, 肝動注化学療法は我が国では広く用いられており, 効果が得られた症例は予後の改善が期待され長期生存例も報告されている。

本稿では, 進行肝細胞癌に対する low dose FP (5-FU+CDDP) 肝動注療法の長期治療成績について述べる。

1. Low dose FP 肝動注療法の報告とその適応

進行肝細胞癌患者に対する low dose FP 肝動注療法は主に我が国, 韓国, 台湾で行われその治療成績が報告されている¹⁻³⁾。肝動注化学療法全体的にいえることであるが, low dose FP 肝動注療法も無治療群を対象とした無作為比較試験の報告はなく, 肝癌診療ガイドライン⁴⁾では推奨度グレード C1 (行うことを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠がない) に分類される。

門脈腫瘍栓合併例での第2相試験の報告が多く, その直接治療効果は14-48%であった。無治療例と比較した報告⁵⁾では治療群40例の生存期間中央値は5カ月で無治療群39例の3カ月と比較して有意に予後が良好であったと報告している。これらの報告の生存期間中央値は5-10カ月であり, 長期生存の観点からすれば満足できる結果とはいいがたい。このため適応症例の選択が重要となるが, 予後因子として直接治療効果および肝予備能が最も重要である¹⁻³⁾。しかしながら, 治療前に low dose FP 肝動注療法の治療効果を確実に予測できる方法は確立していない。したがって, low dose FP 肝動注療法の適応は他の標準的治療法(肝切除術, 局所療法, 肝動脈塞栓術(TACE))の適応外である症例すなわち脈管侵襲陽性例やびまん型肝細胞癌, もしくはTACEが無効であった肝内多発病変の肝細胞癌である。肝予備能良好で, 血小板数7万/mm³以上, 白血球数3,000/mm³以上の症例が良い適応と考えられるが, Child-Pugh class Bの肝予備能で, 血小板数5万/mm³以上, 白血球数2,500/mm³以上で導入可能である。

¹Eiji Ando, Michio Sata: Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine 久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門 ²Masatoshi Tanaka: Hepatology and Gastroenterology, Kurume University Medical Center 久留米大学医療センター 消化器科

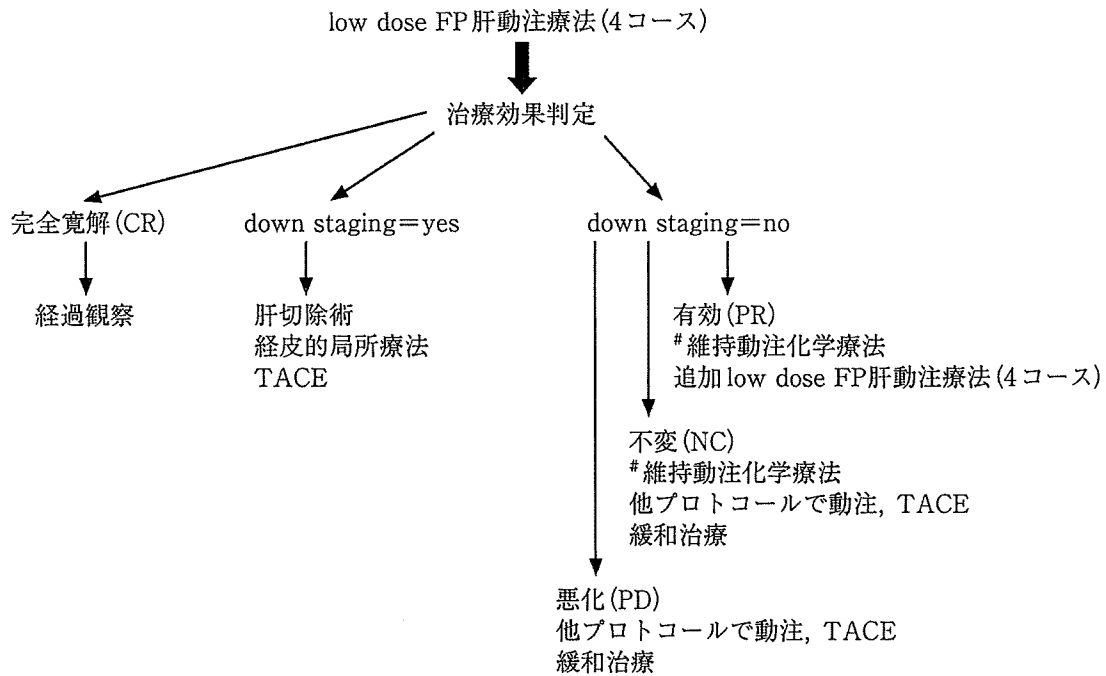


図 1 Low dose FP 肝動注療法後の治療方針

*維持動注化学療法：CDDP 10-20mg/day(1hr)+5-FU 250-500mg/day(3-5hr)を2週ごとに繰り返す。

2. Low dose FP 肝動注療法の方法と追加治療

low dose FP 肝動注療法を行う場合は皮下埋め込み式リザーバーシステムの導入が必須となる。我が国では多くの施設でこの治療法が可能となっているが、リザーバーシステムの留置および管理の際には様々な合併症を認めることがあるので経験豊富な医師の管理下に行われなければならない。皮下埋め込み式リザーバーシステムの導入後、low dose FP 肝動注療法を開始する。CDDP 10mg+5-FU 250mg/body/day, 5日連日, 2日休薬を1コースとして4コース連続を原則とする。骨髄抑制や副作用出現の場合は休薬期間を設け、計4週間のプロトコールの完遂を目標としている。

図 1 に著者らの施設で行っている low dose FP 肝動注療法後の治療方針を示す。down staging が得られた症例は速やかにより再現性の高い治療へ移行し、down staging は得られないが、腫瘍径の縮小もしくは明らかな腫瘍マーカーの低下を認めた症例は再度4コースの low dose FP 肝動注療法(集中動注)を行うかもしくは維

持動注化学療法を行っている。

3. 当科での low dose FP 肝動注療法の治療成績

1990-2001年に当院およびその関連施設で low dose FP 肝動注療法を行った160例の長期治療成績を示す。low dose FP 肝動注療法による直接治療効果は CR 15例(9%), PR 55例(34%), NC 59例(37%), PD 31例(19%)で奏効率44%であった。集中動注で down staging が得られた8例(肝切除術2例, 局所療法6例)および集中動注後の維持動注化学療法で10例(計18例(11%))が追加治療により肝細胞癌の消失を認め、最終的には33例(21%)が一度は肝細胞癌の消失を認めた。現在156例が死亡し4例が生存中であるが、その長期予後は生存期間の中央値16.4カ月で、1年生存率64%, 2年生存率36%, 3年生存率25%, 5年生存率10%であった。多変量解析による予後因子の検討では Child-Pugh class($p=0.006$, リスク比0.597, 95% CI 0.408-0.863), 腫瘍進行度($p=0.046$, リスク比1.661, 95% CI 1.008-2.738)および直接治療効果($p<0.0001$, リスク比0.360, 95

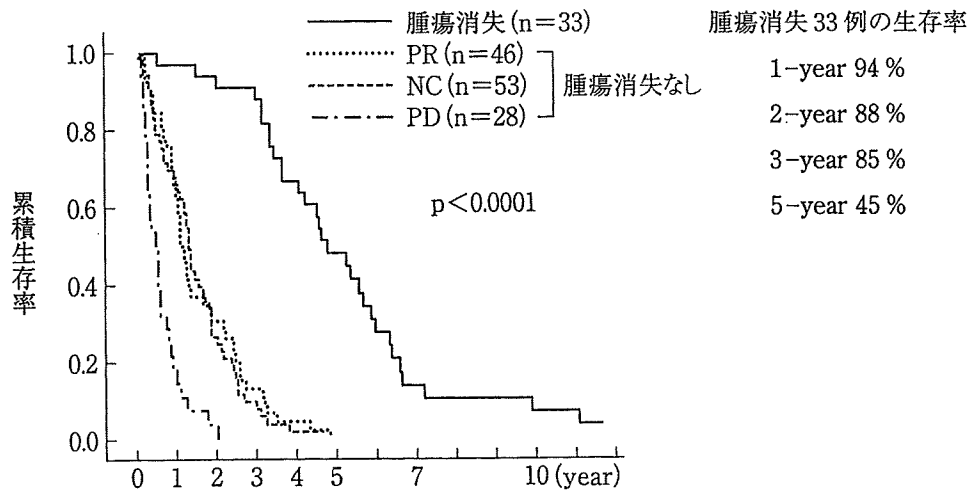


図2 Low dose FP 肝動注療法を行った 160 例の最終治療効果における予後の比較

% CI 0.240-0.541)が独立した予後因子として認識された。興味深かったのは門脈腫瘍栓の有無および腫瘍肉眼型はいずれも単変量解析および多変量解析でも有意な予後因子として認識されず、門脈腫瘍栓合併例の5年生存率9%は門脈腫瘍栓非合併例の5年生存率10%と同等であった。low dose FP 肝動注療法は門脈腫瘍栓合併例やびまん型や塊状型肝細胞癌症例に対しても長期生存率が存在することが認識された。

図2に最終治療効果による予後の比較検討を行った。最終的に肝細胞癌が消失した33例の5年生存率は45%で良好な結果であったが、PR症例でも肝細胞癌が消失しなかった症例はNC症例に極めて近い生存率であった。down stagingが得られた症例に対しては肝細胞癌の消失を目的として速やかに、より再現性の高い肝切除術、経皮的局所療法やTACEへ移行することが患者の生命予後の改善に重要であると考えられる(図1)。

4. 当科での low dose FP 肝動注療法の合併症

low dose FP 肝動注療法の対象症例の大多数は脈管侵襲や肝細胞癌の進展に伴う全身状態の悪化および随伴する肝硬変症を合併しているため様々な合併症を伴いやすい¹⁻⁸⁾。特に注意を要する合併症は肝予備能悪化およびカテーテル感染症で、160例中5例(肝予備能悪化2例、カテ

ーテル感染2例、硬化性胆管炎1例)が治療関連死と考えられた。十分なインフォームド・コンセントを前提としてこの治療は行われるべきで、合併症に対する細心の配慮が必要となる。

最後に low dose FP 肝動注療法で down staging 後マイクロ波凝固壊死療法で肝細胞癌が消失し、以後11年無再発生存中の1例を提示する¹⁰⁾。

[症 例]

64歳、男性。1996年7月、慢性C型肝炎を背景に発生した肝細胞癌の症例で、肝左葉の塊状型肝細胞癌および肝右葉の多発肝細胞癌を認め、左門脈腫瘍栓も合併していた(図3-a~c)。皮下埋め込み式リザーバー留置後 low dose FP 肝動注療法を計8コース行い、1997年7月には肝右葉多発肝細胞癌および左門脈腫瘍栓の消失を認め肝左葉塊状型肝細胞癌は縮小した(図3-d~f)。1997年9月、肝左葉残存肝細胞癌に対して開腹下マイクロ波凝固壊死療法を行い肝細胞癌の消失を認め(図3-g)、現在11年間無再発生存中である。

おわりに

肝動注化学療法は無作為比較試験の報告がないためその地位はいまだ確立していない。最近、アメリカ肝臓病学会(AASLD)から質の高い比較試験の基準が報告されている¹¹⁾。高度進行肝細胞癌では分子標的治療薬であるソラフェニブ

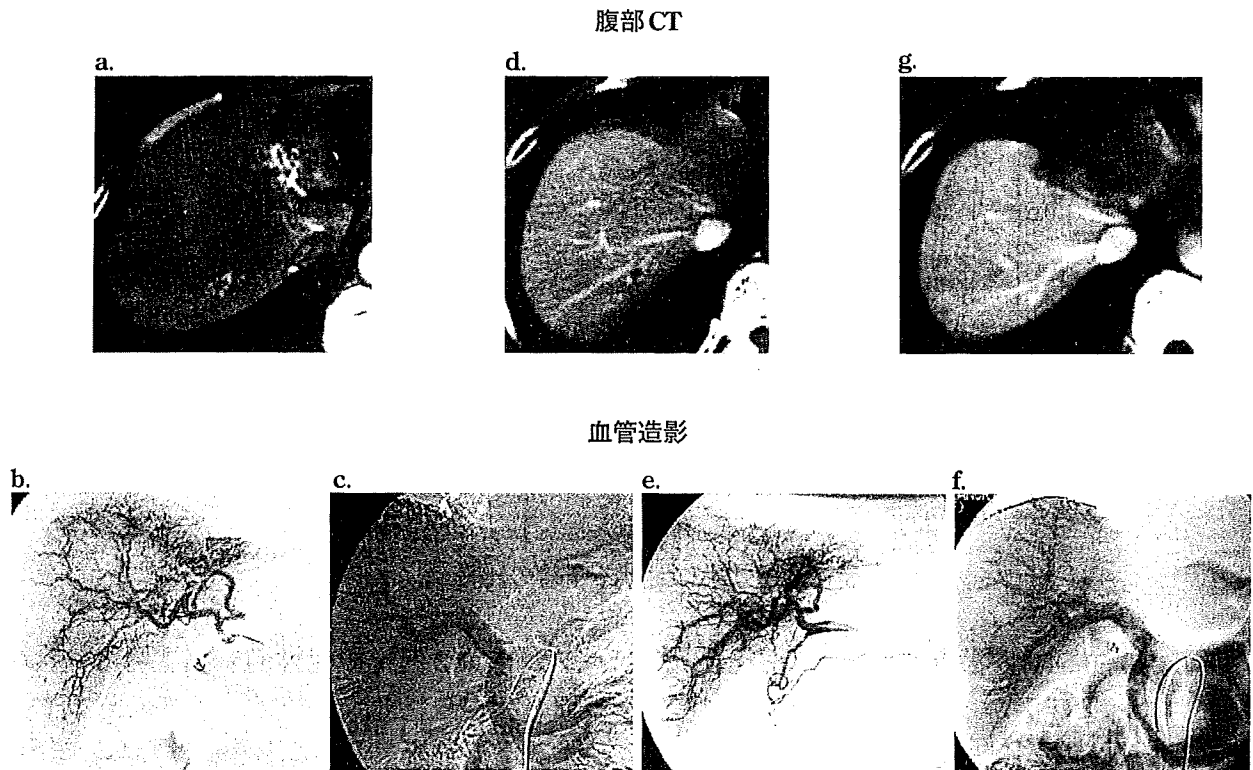


図3 Low dose FP 肝動注療法を中心とした集学的治療後 11 年間無再発生存例

を対象症例として新たな治療法の評価が推奨されている。従来の無治療群を対象症例とする方法と比べてソラフェニブを対象症例とする無作為比較試験は倫理的問題が少なく我が国でも実

現可能な方法であると考えられる。肝動注化学療法の有用性を評価するうえで十分な環境が整いつつあり、今後質の高い無作為比較試験が望まれる。

文献

- 1) Lai YC, et al: Hepatic infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 9(12): 2666-2670, 2003.
- 2) Ando E, et al: Hepatic infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 95: 588-595, 2002.
- 3) Yamasaki T, et al: Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* 40: 70-78, 2005.
- 4) Toyoda H, et al: The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 52: 295-299, 1995.
- 5) Lim TY, et al: Effect of low dose 5-fluorouracil and cisplatin intra-arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma with decompensated cirrhosis. *Korean J Hepatol* 12(1): 65-73, 2006.
- 6) Murata K, et al: Low-dose chemotherapy of cisplatin and 5-fluorouracil or doxorubicin via implanted fusion port for unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 23(2C): 1719-1722, 2003.
- 7) Sumie S, et al: Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 181(5): 1327-1334, 2003.
- 8) Takizawa D, et al: Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis. *Dig Dis Sci* 52(11): 3290-3295, 2007.

- 9) 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, p96-99, 金原出版, 2005.
- 10) 福森一太ほか: 進行肝細胞癌に対して集学的治療で完全寛解後8年間無再発生存中のC型慢性肝炎の1例. *日消誌* 108(8): 1225-1230, 2007.
- 11) Llovet JM, et al: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100: 698-711, 2008.