

表2 末梢神経障害

	OPTIMOX (n=27)	FOLFOX (n=28)	p value
神経障害			0.16
Grade 0	3 (11%)	2 (7%)	
Grade 1	11 (41%)	12 (43%)	
Grade 2	11 (41%)	6 (21%)	
Grade 3	2 (7%)	8 (29%)	
Grade 3	2 (7%)	8 (29%)	0.04

75%, 95%, FOLFOX 群で 48%, 100%と両群間で差は認めなかった。

末梢神経障害に関しては表2に示すように、OPTIMOX 群で Grade が低い傾向にあり、Grade 3 の発現頻度は OPTIMOX 群で有意に低率であった。コースごとで Grade 2 以上の末梢神経障害の発現頻度をみると、10 コース前後から両群間に差を認め、OPTIMOX 群では低率に保たれていた(図3)。末梢神経障害以外の有害事象に関しては両群間に差を認めなかった。化学療法中止理由に関しては、PD 以外の理由として末梢神経障害を FOLFOX 群に 1 例認めた。

以上のことから、中間解析ではあるが、modified OPTIMOX 療法は FOLFOX 療法と比較して、無増悪生存期間、奏効率は同等であり、かつ末梢神経障害は低率に抑えることが可能であった。

■Modified OPTIMOX 療法と医療経済

当院の場合、たとえば体表面積 1.5 m^2 、体重 50 kg で計算すると、各レジメンの 1 か月の薬剤費は図4に示すようになり、mFOLFOX6 が 352,150 円、sLV5FU2 が 69,974 円、mFOLFOX6+ベバシズマブが 651,904 円、sLV5FU2+ベバシズマブが 369,728 円となる。前述の臨床試験の中間報告での検討による無増悪生存期間から治療期間を 12 か月で検討すると、ベバシズマブ併用にかかわらず modified OPTIMOX 療法と FOLFOX 療法では薬剤費に 170 万円の差を認め、ベバシズマブ併用 FOLFOX 療法では年間 780 万円の薬剤費となった。

一方、自己負担費用に関しては、同様に体表面積 1.5 m^2 、体重 50 kg で、70 歳未満、高額医療費制度を利用し、検査費用を含まない条件で治療期間を 12 か月として検討すると、ベバシズマブ併用なしでは modified OPTIMOX 療法で年間 14 万円低額になるが、ベバシズマブ併用では高額医療費制度が両群に適應されるため同額となった(図5)。

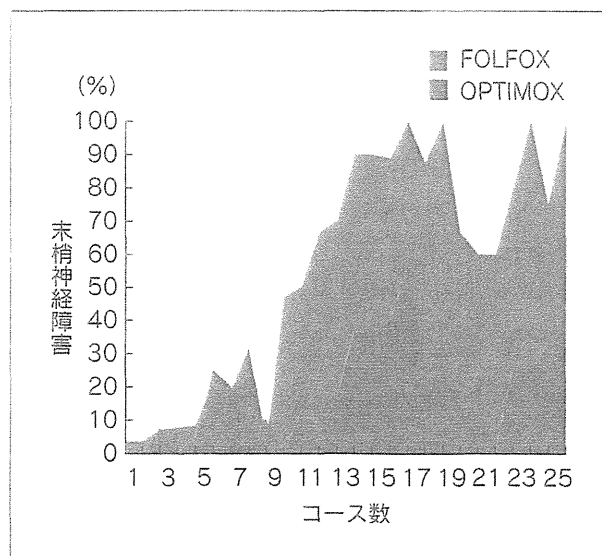


図3 Grade 2 以上の末梢神経障害

医療費増加を抑えるには どのような対策があるか

日本の国民医療費は年々増加し、対国民所得比も同様に増加しているが、特に薬剤費の国民医療費に占める割合は先進国中でも群を抜いており、薬剤費を抑えることが重要であるといわれている。近年、日本では大腸癌による死亡は年間 4 万人以上となっているため、大雑把な計算となるが、全症例に対して FOLFOX 療法を施行していたと仮定して、これを modified OPTIMOX 療法に切り替えた場合の薬剤費は年間 680 億円削減されることとなり、決して小さな額ではない。

一方、化学療法による医療費増加の削減方法としてスクリーニング検診が有効との報告がある³⁾。スクリーニング方法別(便潜血検査、S 状結腸ファイバー、トータル colon fiber (CF)、便潜血検査+S 状結腸ファイバー)に、スクリーニング費用と化学療法の治療費削減額を比較すると、トータル CF を行ったのではスクリーニング費用がかかりすぎるが、便潜血では最近の高額な化学療法による治療費を大幅に削減できる結果となっている。

大腸癌に対する新規化学療法の費用効果に関しては、大腸癌に対する新規化学療法薬は生存期間を改善するが、費用効果は高くないと最近では報告されている⁴⁾。1995～2005 年に進行再発大腸癌と診断された 66 歳以上の症例 4,665 例を対象に予後と生涯医療費に関して分析した結果、新薬投与群では余命が 6.8 か月延長されたが、生涯費用は 3 万 7,100 ドル増加していた(余命延長 1 年あたり 6 万 6,200 ドルの増加に相当)。

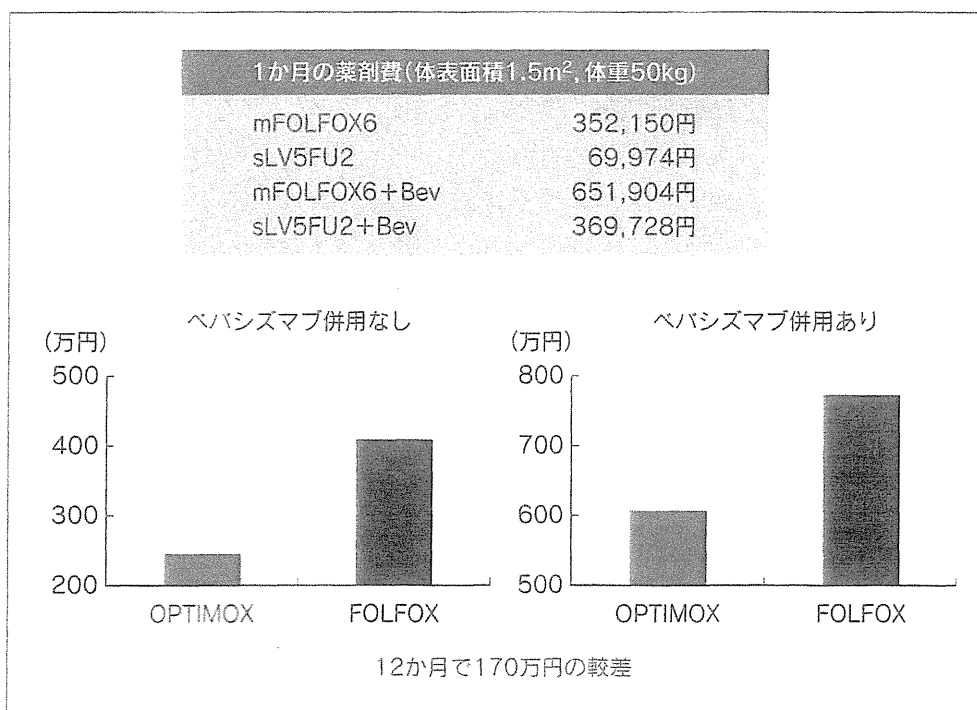


図4 OPTIMOX と FOLFOX の薬剤費の比較

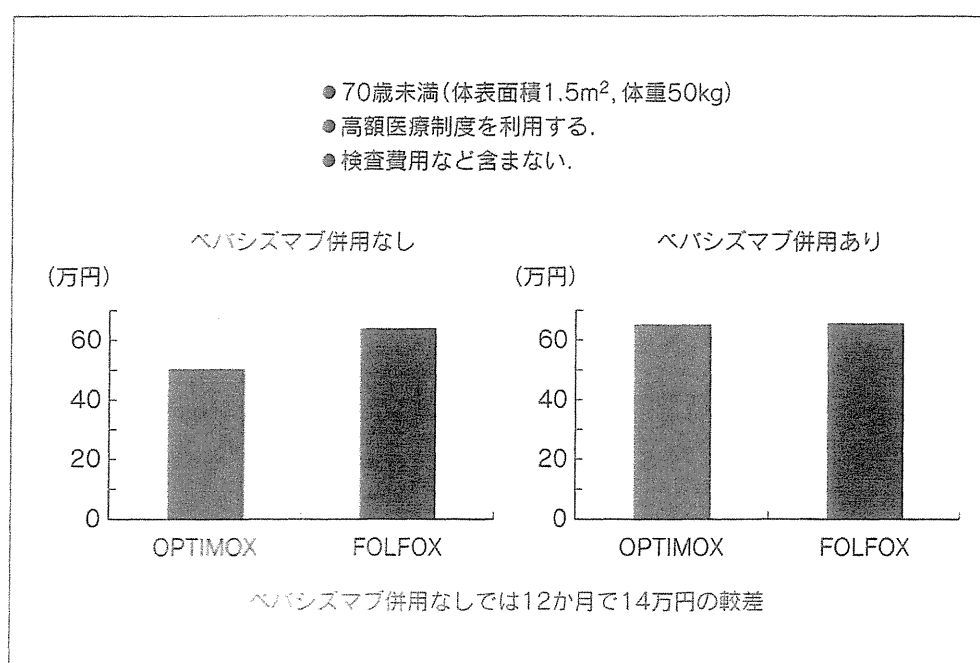


図5 OPTIMOX と FOLFOX の自己負担費用の比較

QOL 調整生存年(健康な生活ができた余命年数)あたりの費用でも9万9,100ドルの増加となっていた。

また、近年は大腸癌以外の新薬も沢山登場しているが、その開発への投資は一般的に回収できておらず、患者の利益は不十分であるといわれている⁵⁾。その改善策としては以下の点が挙げられている。

①独立した医薬品評価組織が必要である

②医薬品評価の透明性を向上させる

③すべての新薬に計画された臨床試験を導入する

④臨床試験の課題を患者と創設する

製薬業界の利益と患者の利益のバランスをとるのは政府の仕事であるとされているが、これらの改善策にはまだまだ多くの問題があり、時間を要すると思われる。

おわりに

薬剤費は保険財政の切迫をもたらすのみならず、患者自身の負担も大きくなるため、今後、医療界だけでなく、社会全体で考えていくべき問題である。そのなかで、modified OPTIMOX 療法は FOLFOX 療法と比較して無増悪生存期間および奏効率は同等で、かつ末梢神経障害および医療費（薬剤費）も抑えることが可能であり、進行再発大腸癌に対する化学療法としては有効な治療法と考えられる。加えて、われわれ外科医の大腸癌再発を最小限に抑える努力もコストパフォーマンスからみて重要と思われる。

文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター：がん情報サービス

(<http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html>)

- 2) Nadler E, Eckert B, Neumann PJ : Do oncologists believe new cancer drug offer good value? *Oncologist* 11 : 90-95, 2006
- 3) Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al : Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 101 : 1412-1422, 2009
- 4) Howard DH, Kauh J, Lipscomb J : The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer. *Arch Intern Med* 170 : 537-542, 2010
- 5) Garattini S, Chalmers I : Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs. *BMJ* 338 : b1107, 2009

NISHIOKA Masanori, et al

徳島大学外科学

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15

原稿募集

「臨床外科」交見室

弊誌では“「臨床外科」交見室”欄の原稿を読者の皆様から募集しています。弊誌に掲載されました論文や記事などに対するご感想、ご意見をお寄せください。

誌上における読者間の交流を深め、外科臨床の向上に資する実りあるディベートが展開されることを期待します。

- 1) 原稿の内容については特に限定いたしません。左のほかに以下のような内容を歓迎いたします。原稿の採否は編集委員会で決定させていただきます。
 - ・外科臨床、外科学（医学）教育、臨床研修制度などをめぐる諸問題
 - ・医療行政、社会保険制度などについての感想、意見
- 2) 原稿枚数は400字4枚程度とします。レイアウトの関係で、多少変更させていただくことがあります。
- 3) 原稿には住所、氏名、E-mailアドレスを明記し、著作権譲渡同意書を添付してください。
- 4) 文章データを保存したCD、FDなどを同封してください。
- 5) 送付先：〒113-8719東京都文京区本郷局私書箱5号
株式会社医学書院「臨床外科」編集室宛

● 症 例 ●

胆嚢癌術後再発に対する化学療法中、標準制吐療法では
制御困難であった悪心・嘔吐に対しアプレピタントが奏効した1症例川下陽一郎 島田 光生 宇都宮 徹 居 村 暁 森根 裕二
池本 哲也 森 大樹 花 岡 潤*

[Jpn J Cancer Chemother 38(5):861-864, May, 2011]

Aprepitant Successful for Controlling Nausea and Vomiting in a Case Having Difficulty with Control Treatment in a Standard Antienemic Therapy Involving Chemotherapy for Gallbladder Cancer Postoperative Recurrence: Youichirou Kawashita, Mitsuo Shimada, Tohru Utsunomiya, Satoru Imura, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Hiroki Mori and Jun Hanaoka (Dept. of Surgery, University of Tokushima Graduate School)

Summary

This case was a 62-year-old female. She underwent radical surgery for advanced gallbladder cancer 2 years ago after preoperative chemotherapy consisting of GEM/5-FU and CDDP (GFP). Two years after surgical treatment, multiple lung metastases and lymph node metastases appeared, and therefore, GFP chemotherapy was introduced. Rapid emesis occurred at two-cycle medication the first day, and was continued for several days. It was difficult to control the emesis by standard antienemic therapy. We therefore used aprepitant, a new medicine for antiemetic therapy. It had an excellent effect, and chemotherapy for this patient is still being continued. Key words: Aprepitant, NK-1 antagonist, CINV (Received Jul. 26, 2010/Accepted Oct. 20, 2010)

要旨 症例は62歳、女性。60歳時、傍大動脈リンパ節転移陽性の進行胆嚢癌に対し術前化学療法（GEM/5-FU/CDDP: GFP療法）を行った後に根治手術を施行した。術後2年、多発肺転移、リンパ節転移が認められ化学療法（GFP療法）を施行した。2サイクル投与初日より数日間持続する悪心・嘔吐が認められた。5-HT₃受容体拮抗薬を主体とした標準制吐療法では制御困難であったため、新規薬剤であるアプレピタントを使用した。投与後、制吐効果は良好となり、現在も化学療法を継続可能である。

はじめに

抗悪性腫瘍剤の投与に伴う悪心・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV）は胆嚢癌患者にとって大きな苦痛となり、患者の quality of life（QOL）のみならず化学療法の適切な継続にも影響を与えるため、その制御は極めて重要である¹⁾。CINVは抗悪性腫瘍剤の投与直後に引き起こされる急性期と、その後数日間持続する遅発期に分類される。5-hydroxytryptamine-3（5-HT₃）受容体拮抗薬などの既存薬による標準治療が施されるものの、特に遅発期のCINVに対する効果は十分ではないことも多い。

今回、われわれは胆嚢癌術後再発に対する GEM/5-

FU/CDDP（GFP）療法中にCINVが認められ、5-HT₃受容体拮抗薬、ステロイド薬の併用投与では制御できず、新規薬剤 neurokinin-1（NK-1）受容体拮抗薬アプレピタントが奏効した1例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 62歳、女性。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008年4月上旬、進行胆嚢癌を認め、術前化学療法 [(GEM 1,000 mg/m² × 1 day/5-FU 250 mg/m² × 5 days/CDDP 3 mg/m² × 5 days) × 4-week: GFP療法) を施行後、腫瘍縮小効果を認めたため5月20日、肝S4aS5切除、肝外胆管切除、十二指腸部分切除、横行結

* 徳島大学医学部・外科学

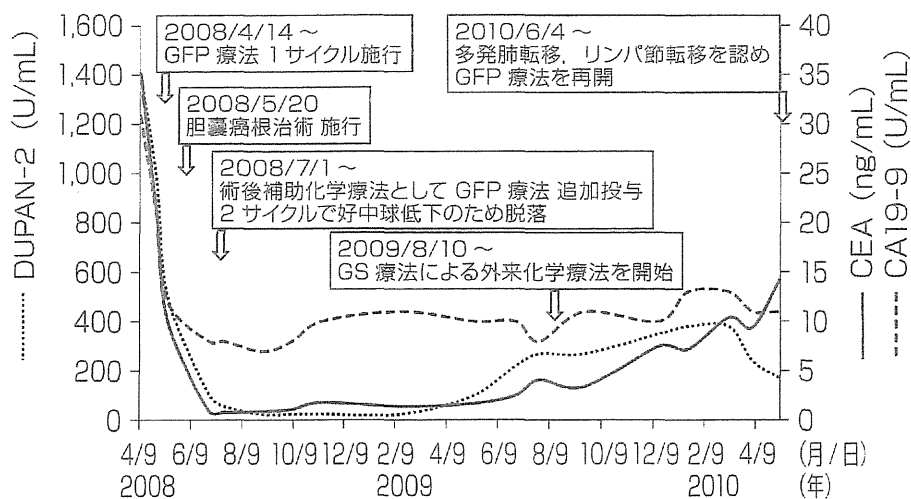


図 1 臨床経過図

症例の初診時から今回の化学療法を行うまでの経過を図式化した。腫瘍マーカーの推移を折れ線グラフで示し、グラフ上に NAC、根治手術、術後補助化学療法、肺転移およびリンパ節転移に対する化学療法などのイベント発生時をポイント表示した。

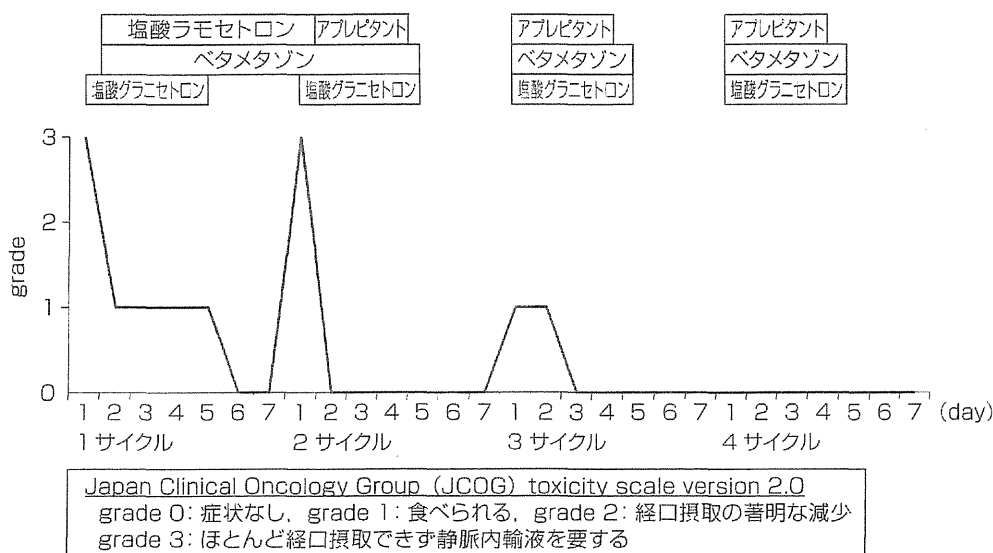


図 2 悪心・嘔吐の程度の推移ならびに使用制吐剤の内容

今回の化学療法 (GFP 療法) の際、発生した悪心・嘔吐に関して、症状の程度を日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) の toxicity scale の grade を用いて示し、経過中の grade の推移を折れ線グラフにした。また使用制吐剤の内容をグラフ上部に帯として示した。

腸合併切除術を施行した。術後補助化学療法 (GFP 療法) を開始したが白血球減少を認め脱落した。2009 年 8 月 10 日より右肺下葉に転移を認め、GEM/S-1 (GS) 療法を開始した。しかし多発肺転移、傍大動脈リンパ節、鎖骨上リンパ節、頸部リンパ節に転移を認めたため、2010 年 6 月 3 日、GFP 療法再開目的に当科へ再入院となった (図 1)。

入院後経過: GFP 療法 1 サイクル day 1 に CINV (grade 3: JCOG toxicity scale) が出現した。制吐療法は各日塩酸グラニセトロン 1 mg 静注を行っていた。CINV は抗癌剤投与後、約 6 時間から発生し数日間持続した。5-HT₃ 受容体拮抗薬 (塩酸ラモセトロン) ならび

にステロイド (ベタメタゾン) の内服を追加し、一時的に CINV は grade 1 へ改善したものの、2 サイクル day 1 に再度 grade 3 まで増悪した。2 サイクル day 2 から塩酸ラモセトロンをアプレピタントの内服へ変更した。その後 CINV は grade 0~1 まで改善し、現在まで化学療法を継続することができている (図 2)。

II. 考 察

CINV は延髄外側網様体背側にある嘔吐中枢の刺激によって発生し、機序は以下の 3 経路が考えられている²⁾ (図 3)。

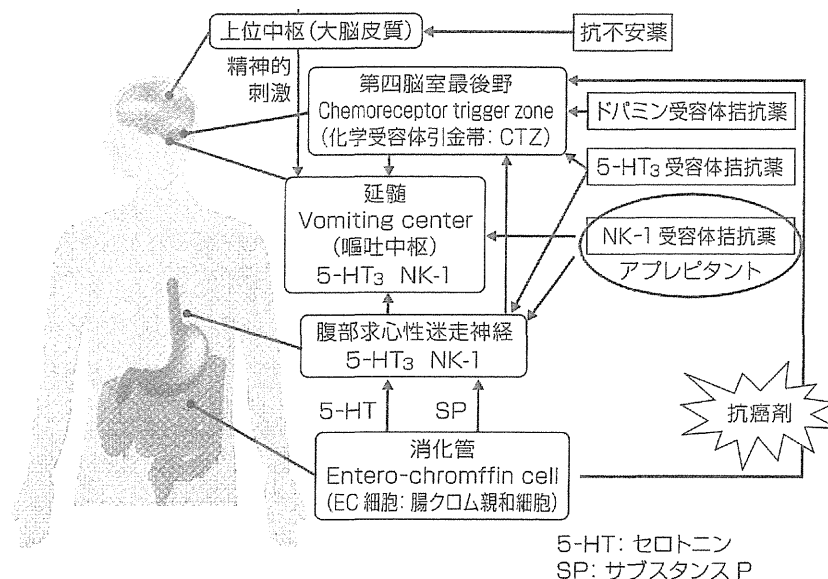


図3 抗癌剤による悪心・嘔吐の発現機序

抗癌剤による悪心・嘔吐の発現機序を図式化して示した。

- ① chemoreceptor trigger zone (CTZ) を直接刺激する経路: 第四脳室の最後野にある CTZ にはドパミン D_2 受容体とセロトニン $5-HT_3$ 受容体が分布しており、血中の抗癌剤の刺激を直接受ける。刺激は嘔吐中枢 (vomiting center) に伝達されて嘔吐を引き起こす。
- ② 末梢 (消化管) からの経路: 抗癌剤により消化管粘膜分布する entero-chromaffin cell (EC 細胞) が刺激され、セロトニンが産生されることにより、消化管の $5-HT_3$ 受容体を介して求心性の迷走神経を経て嘔吐中枢を刺激し、あるいは CTZ を経て嘔吐中枢を刺激し、嘔吐を引き起こす。またサブスタンス P (SP) が、迷走神経求心路にある NK-1 受容体に結合し、嘔吐を誘発する。
- ③ 大脳皮質からの刺激 (心理的要因): 大脳皮質は嘔吐中枢のコントロールに関与しており、心理的要因が嘔吐発生に影響する。

(文献2より引用改変)

表1 抗癌剤による催吐性のリスク別分類

American Society of Clinical Oncology (ASCO) ガイドライン 2006 を参考に抗癌剤を催吐性リスク別に群別化して示した。

High 高度 (発現率>90%)	Moderate 中等度 (発現率30~90%)	Low 低度 (発現率10~30%)	Minimal 最小 (発現率0~10%)
シスプラチン	オキサリプラチン	パクリタキセル	ベバシズマブ
メクロレタミン*	シタラビン $\geq 1 \text{ g/m}^2$	ドセタキセル	ブレオマイシン
ストレプトゾトシン*	カルボプラチン	ミトキサントロン	ブスルファン
シクロホスファミド $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$	イホスファミド	ノギテカン	2-クロロデオキシアデノシン*
カルムスチン*	シクロホスファミド $< 1,500 \text{ mg/m}^2$	エトポシド	フルダラビン
ダカルバジン	ドキソルピシン	ペメトレキセド*	リツキシマブ
アクチノマイシン	ダウノルピシン	メトトレキセート	ビンブラスチン
	エピルピシン	マイトマイシン	ピンクリスチン
	イダルビシン	ゲムシタビン	ビノレルビン
	イリノテカン	シタラビン $\leq 1,000 \text{ mg/m}^2$	
		フルオロウラシル	
		ボルテゾミブ	
		セツキシマブ*	
		トラスツズマブ	

*: 国内未承認

Kris MG, et al: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006.
J Clin Oncol 24(18): 2932-2947, 2006. 日本語訳

1. Chemoreceptor trigger zone (CTZ) を直接刺激する経路

第4脳室にあるCTZは血液脳関門延髄外に存在し、ドパミンD₂受容体と5-HT₃受容体が分布し、抗癌剤の刺激を直接受ける。

2. 末梢（消化管）からの経路

抗癌剤により消化管粘膜に分布するentero-chromaffin (EC)細胞からセロトニンが産生され消化管の5-HT₃受容体を介し嘔吐中枢を刺激、あるいはCTZを経て嘔吐中枢を刺激し嘔吐を引き起こす。また痛みの神経伝達物質として知られるサブスタンスPが迷走神経求心路にあるNK-1受容体に結合し嘔吐を誘発する。

3. 大脳皮質からの刺激（心理的要因）

大脳皮質は嘔吐中枢のコントロールに関与し心理的要因が嘔吐発生に影響する。

またCINVは抗癌剤の種類や投与量によっても発現頻度が異なる（表1）。高度リスクの抗癌剤によるCINVに対して、デキサメタゾン+5-HT₃受容体拮抗+NK-1受容体拮抗薬の3剤併用療法の安全性と有効性が示唆され³⁻⁵⁾、ASCOガイドライン2006や制吐薬適正使用ガイドライン（日本癌治療学会、2010年）でも推奨されている。

今回われわれが経験した症例では、高度リスクのシスプラチンは分割投与スケジュールであったが急性、遅発性、両時期のCINVが生じた。ステロイド+5-HT₃受容

体拮抗薬+アプレピタントによる3剤併用制吐療法に切り替えることで両時期ともにCINVを制御できた。

CINVを強力に抑制する新規薬剤NK-1受容体拮抗薬アプレピタントがわが国でも2009年12月に上市された。アプレピタントは急性期のみならず遅発性嘔吐に対しても有効な薬剤であり⁶⁾、今後の臨床活用が期待される。

文 献

- 1) 滝内比呂也, 川部伸一郎, 後藤昌弘・他: がん治療における支持療法の重要性 嘔気・嘔吐とその対策. 癌と化学療法 33(1): 19-23, 2006.
- 2) 嶋田 顕, 田口 進: 悪心・嘔吐, 食欲不振. 癌と化学療法 30(6): 760-764, 2003.
- 3) Curran MP and Robinson DM: Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 69(13): 1853-1878, 2009.
- 4) Jordan K, Kinitz I, Voigt W, *et al*: Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer* 45(7): 1184-1187, 2009.
- 5) Oechsle K, Müller MR, Hartmann JT, *et al*: Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy-induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5-HT₃ antagonists and dexamethasone. *Onkologie* 29(12): 557-561, 2006.
- 6) Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, *et al*: The oral NK₁ antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer* 41(9): 1278-1285, 2005.

非切除胆道癌に対するGFP療法

森 根 裕 二* 島 田 光 生* 宇 都 宮 徹*
 居 村 暁* 池 本 哲 也* 森 大 樹*
 花 岡 潤* 金 本 真 美* 斎 藤 裕*

索引用語：化学療法, Gemcitabine, Cisplatin, 5-FU, 胆道癌

1 はじめに

厚生労働省による人口動態統計¹⁾では、2006年に本邦において死亡した胆道癌患者数は16,855人で死亡率第6位の癌腫とされている。その胆道癌の唯一の根治療法は外科切除であることはいうまでもないが、胆道癌登録事業の報告²⁾において、切除率は肝外胆管癌70.2%、胆嚢癌68.8%で、さらに根治切除率も肝外胆管癌では68.7%、胆嚢癌では68.7%と比較的低い割合となっている。このため切除例の5年生存率も肝外胆管癌33.1%、胆嚢癌41.6%にとどまり、切除例における予後も他の消化器癌と比較して不良である。

一方、肝内胆管癌は取り扱い規約上原発性肝癌として扱われるが、その生物学的特性や治療戦略は肝外胆管癌、胆嚢癌と同様にとらえられている。第18回全国原発性肝癌追跡

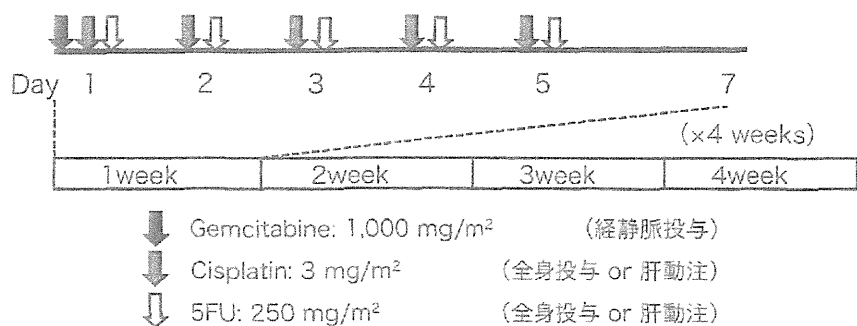
調査報告(2004～2005)³⁾において肝内胆管癌の発生率は原発性肝癌全体の4.4%で比較的罹患数は少ないが、その切除率は67.1%、根治切除率89.1%であるものの切除例の5年生存率は31.3%と極端に低く悪性度の高さが伺える。

このように、外科治療の進歩が著しい今日においてさえ、胆道癌に対する根治切除率は低いうえに、切除後再発率も高率であることから胆道癌の予後は極端に不良であるにもかかわらず、非切除胆道癌に対する標準治療や、術後補助療法は依然確立されていないのが現状である。われわれはこのような悪性度の高い胆道癌に対し、以前から積極的にGemcitabine (GEM), Cisplatin (CDDP), 5-Fluorouracil (5-FU)による3剤併用化学療法(GFP療法)を導入し、その有用性について報告してきた⁴⁾。現在ではそのコンセプトを非切除胆道癌に対するPalliative therapyと

Yuji MORINE *et al* : Gemcitabine combined with 5-Fluorouracil and cisplatin (GFP) for unresectable biliary carcinoma

*徳島大学消化器・移植外科 [〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15]

入院レジメン



外来レジメン

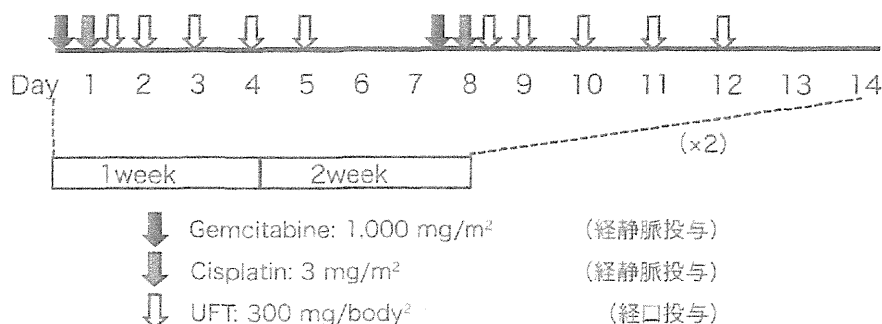


図1 GFP療法の投与レジメン

して導入するだけでなく、常に外科切除を念頭におくこととし、さらに根治度C切除例や独立予後規定因子を有する切除症例においても、術後補助化学療法として残存腫瘍の制御や再発防止のために積極的に導入している。

本稿では、GFP療法を用いた非切除胆道癌(肝内胆管癌、肝門部胆管癌、胆嚢癌)の治療成績を供覧するとともに、術後補助化学療法としての有用性についても検討を加える。

2

非切除胆道癌に対するGFP療法の効果

1. 投与レジメン

GFP療法の投与レジメンを図1に示した。われわれはYamashitaら⁵⁾が報告したGFP療法初期の投与レジメンにしたがっており、GEM1,000 mg/m²を週1回、低容量FP(CDDP:3 mg/m², 5-FU:250 mg/m²)を週5日投与・2日休薬で計4週間施行し、1クー

ルとしている。また標的病変が肝内に限局する症例では肝動注カテーテルによるCDDP、5-FU動注投与を積極的に併用している。投与手順はGEMがCDDPのDNA結合を高める効果、およびGEMが5-FUによるdUMP産生抑制を強化する効果を考慮し、1. GEM(30分で投与)、2. CDDP(1時間で投与)、3. 5-FU(3時間で投与)の順で投与することとしている。入院レジメン2クール終了後に効果判定を行い、根治切除への可能性を検討する。依然根治不能と判断すれば、Palliative therapyとして外来化学療法に移行する。

外来治療レジメンは、2週間に1回GEM1,000 mg/m², CDDPを3 mg/m²投与、UFTを毎週5投2休の間隔で300 mg/day投与し、4週を1クールとしている。入院・外来とも2クールごとに治療効果判定を行い、腫瘍の再増殖を認めるまで継続する。

表1 GFP導入非切除胆道癌の背景因子

因子	症例数 (n=31)
性別: 男 / 女	20 / 11
年齢 (range)	66.1 (39-87)
投与クール数 (range)	3 (1-16)
ECOG performance status: 0-1 / >2	18 / 13
腫瘍の局在	
肝内胆管癌	15
肝門部胆管癌	5
胆嚢癌	11
非切除因子 (重複あり)	
多発肝内転移	18 (58.1%)
遠隔リンパ節転移	19 (61.3%)
他臓器転移	6 (19.4%)
腹膜播種	5 (16.1%)
局所進展	7 (22.6%)

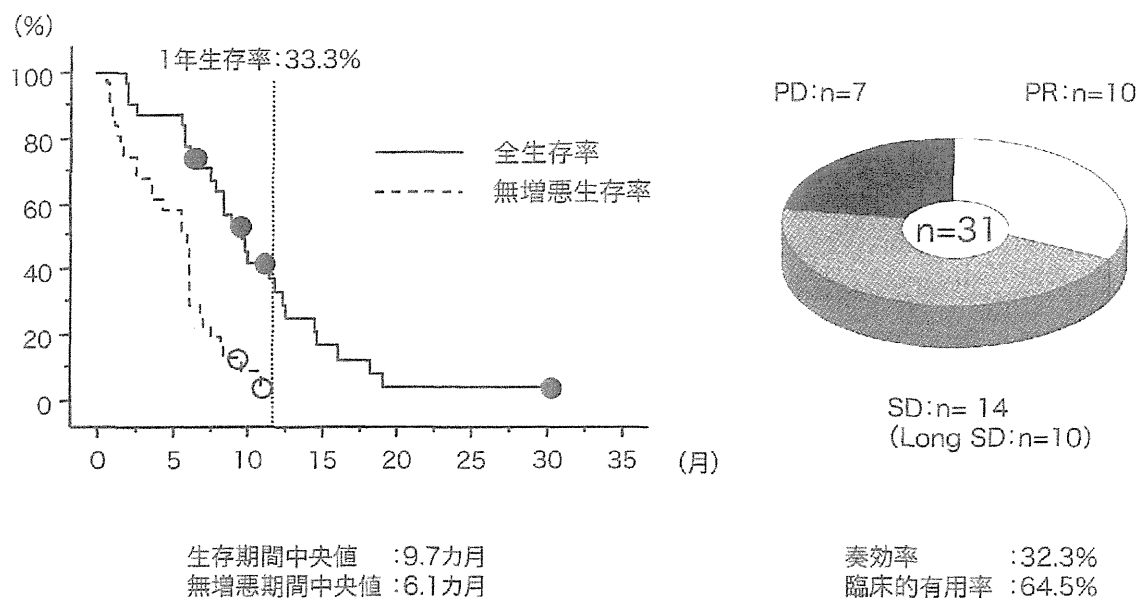


図2 GFP療法の効果 -非切除胆道癌全体-

2. 対象

根治切除不能と診断した未治療の非切除胆道癌31例を対象とした。背景因子を表1に示した。疾患の内訳は肝内胆管癌15例、肝門部胆管癌5例、胆嚢癌11例で、全例腫瘍生検や胆汁細胞診により悪性腫瘍の確定診断が得られている。性別は男性20例、女性11例で平均年齢66.1歳(39～87歳)、ECOG (Eastern

Cooperative Oncology Group) の performance statusは0-1: >2が18:13で、比較的全身状態が低下した症例にも導入していた。

非切除因子は、症例ごとにも詳細を記述するが、全体としては肝転移18例、遠隔リンパ節転移19例、他臓器転移6例、腹膜播種5例、局所進展によるものが7例で、肝転移や遠隔リンパ節転移によるものが半数以上を占

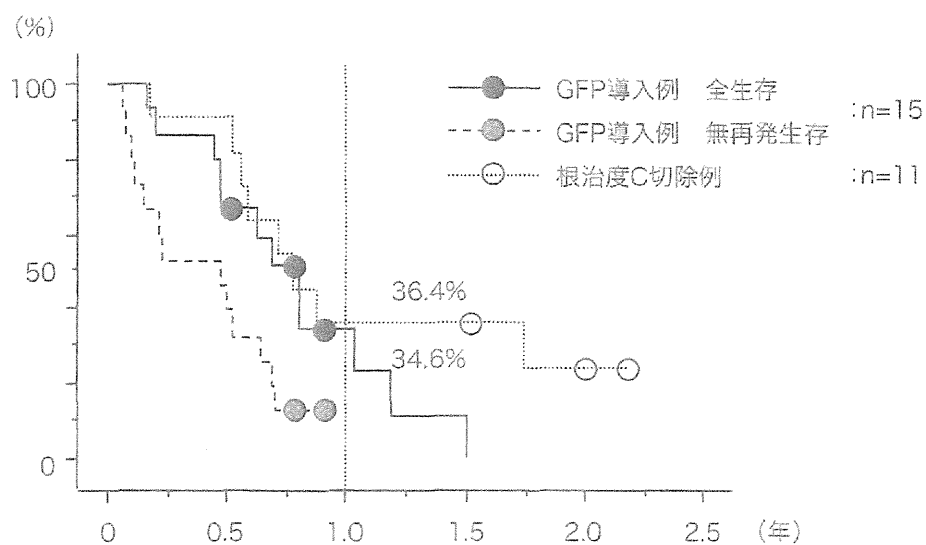


図3 GFP療法の効果-肝内胆管癌-

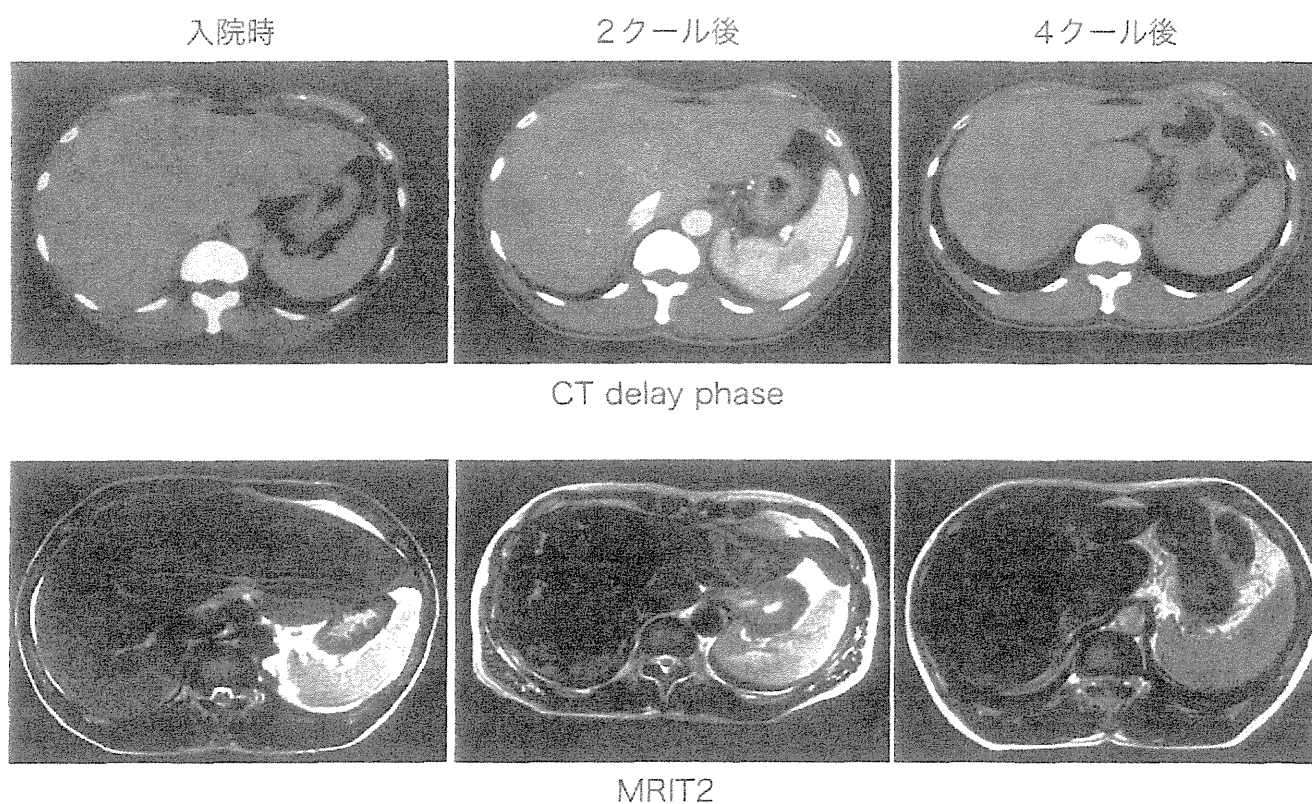


図4 肝内胆管癌における著効例

めていた。

3. 非切除胆道癌全体における治療効果

非切除胆道癌31例全体におけるGFP療法の効果はCR0例(0%), PR10例(32.3%), SD14例(45.2%), PD7例(22.6%)で、奏効率は32.3%, 臨床的有用率は64.5% (PR10

例+long SD10例)であった。1年生存率は33.3%で生存期間中央値9.7カ月, 無増悪期間中央値6.1カ月であった。

以下に腫瘍の局在によるGFP療法の効果の検討を示す。

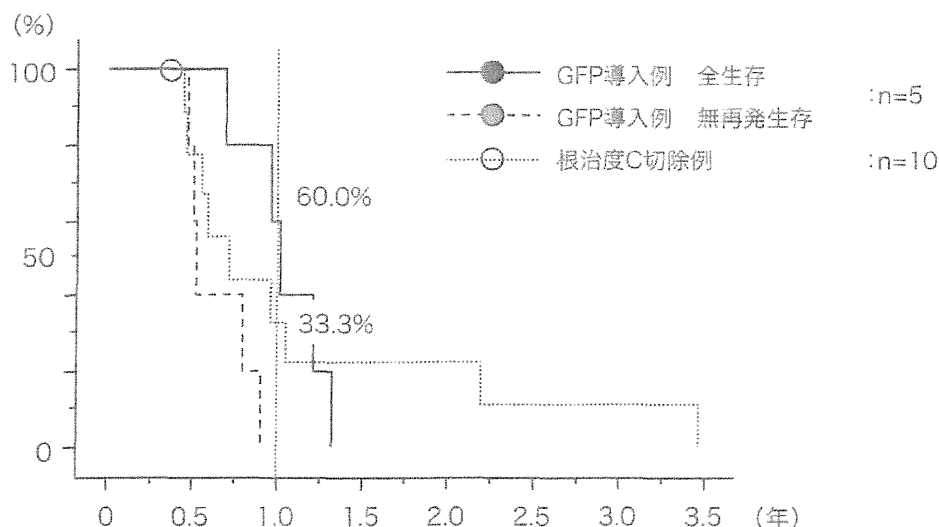


図5 GFP療法の効果-肝門部胆管癌-

a)肝内胆管癌に対する効果

肝内胆管癌15例における非切除因子は多発肝内転移7例(46.7%)，大動脈周囲リンパ節転移9例(60%)，他臓器転移5例(33.3%)，腹膜播種5例(33.3%)，他臓器浸潤2例(13.3%)であった。奏効率は26.7%，臨床的有用率は53.3%で，1年生存率は34.6%，生存期間中央値9.6カ月，無増悪生存期間中央値5.6カ月であった。同時期に施行した根治度C切除例と比較したところ，1年生存率はほぼ同等で良好な成績であった。しかしながら切除例では2年以上の生存例と2例認め長期予後が期待できるのに対し，GFP療法のみでは2年以上の生存を認めなかった。

非切除肝内胆管癌の著効例を図4に示す。50歳代の男性で肝全体をび漫性に占拠し，肝不全兆候をも示す肝内胆管癌を認めた。GFP療法2クール終了後に腫瘍病変が肝外側区域・後区域に認められるのみとなったため，FP動注療法に変更し，さらに入院レジメンにて2クール追加した。一時的に腫瘍は肝後区域のみとなったもののGFP療法導入1年頃より腫瘍マーカーの上昇とともに肺・骨転移を認め，結局18カ月の生存にとどまった。

この症例の経験により，非切除胆道癌に対しては化学療法単独で根治が得られないことを再確認し，根治切除可能と判断した時点で積極的に外科切除を導入する方針としている。

b)肝門部胆管癌に対する効果

肝門部胆管癌は5例と少数例の検討にとどまるが，全例局所過進展症例で遠隔リンパ節転移を3例(60%)に認めた。奏効率は20%，臨床的有用率は100%で，1年生存率は60.0%，生存期間中央値12.2カ月，無増悪生存期間中央値6.3カ月であった。同時期に施行された根治度C切除例との比較でも，1年生存率は良好であった。しかし肝内型胆管癌と同様に切除例では2年以上の長期生存例が2例存在するのに対し，GFP療法導入症例の最長生存期間は15カ月にとどまっている。

特に肝外胆管癌では主腫瘍の局所進展など縮小率の評価が困難で，外科切除導入に向けた適応確立のためのmodalityを検討する必要がある。

c)胆嚢癌に対する効果

胆嚢癌11例における非切除因子は多発肝内転移11例(100%)，大動脈周囲リンパ節転移7例(63.6%)，他臓器転移1例(9.1%)，腹

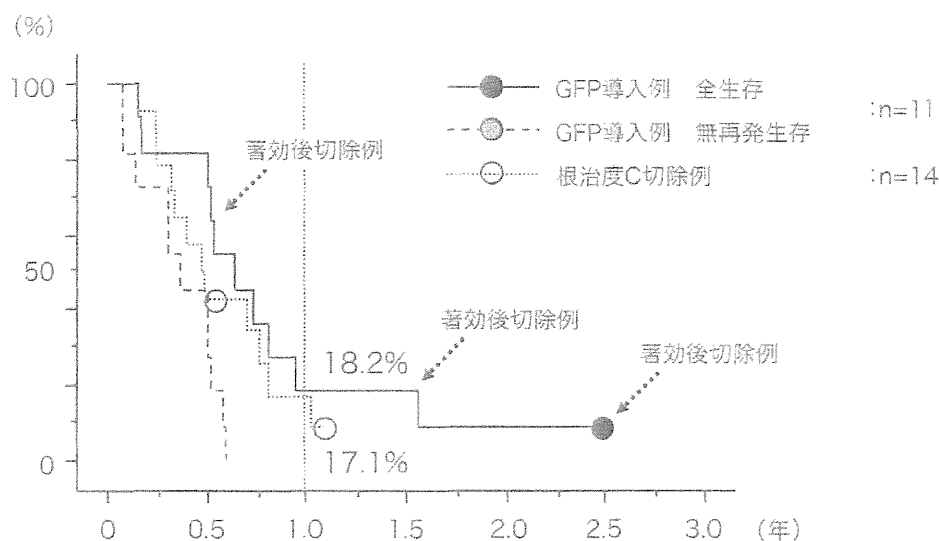


図6 GFP療法の効果-胆嚢癌-

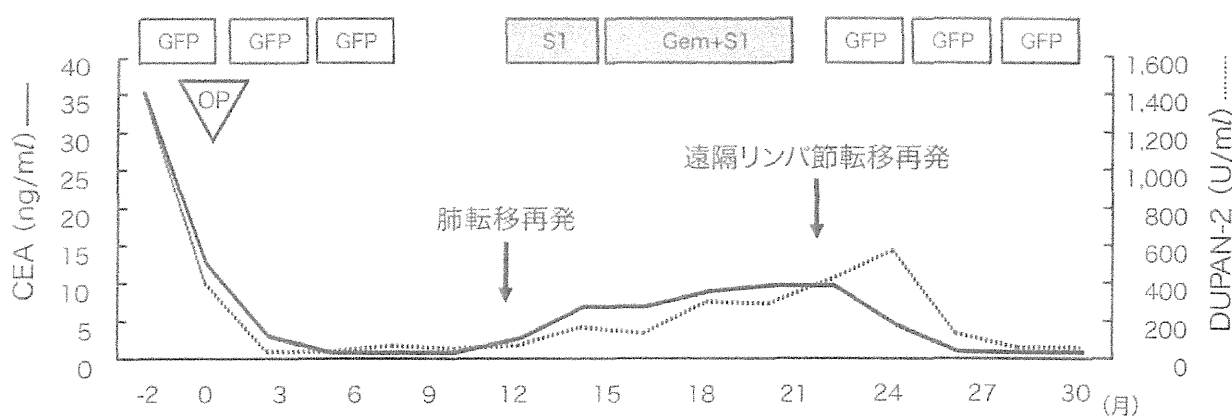
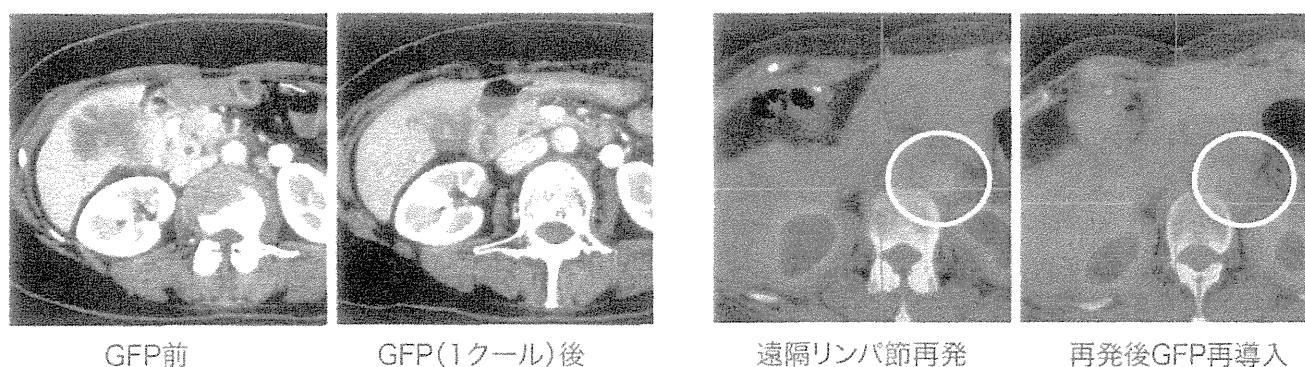


図7 胆嚢癌における著効例

膜播種0例(0%), 他臓器浸潤2例(13.3%)であった。奏効率は45.5%, 臨床的有用率は63.3%で, 他の胆道癌と比較して腫瘍縮小率が高く11例中3例に根治切除が導入可能であった。しかしながら1年生存率は18.2%にとどまり生存期間中央値8.7カ月, 無増悪生

存期間中央値4.4カ月と高い奏効率にもかかわらず, 無増悪期間が他の胆道癌と比較して短いことが, 生存余命に寄与していない要因と思われた。同時期に施行された根治度C切除例と比較したところ, 1年生存率はほぼ同等で, GFP療法著効後外科切除導入により2

表2 胆道癌の独立予後規定因子(徳島大学)

	因子		Hazard Ratio	p値
肝内胆管癌(n=40)	根治度	C / A, B	3.636	0.018
	リンパ節転移	+ / -	3.538	0.017
	肝内転移	+ / -	3.734	0.014
肝門部胆管癌(n=43)	根治度	C / A, B	4.100	0.046
胆嚢癌(n=52)	根治度	C / A, B	15.63	<0.0001
	リンパ節転移	+ / -	9.615	0.002
	静脈浸潤	+ / -	3.641	0.018

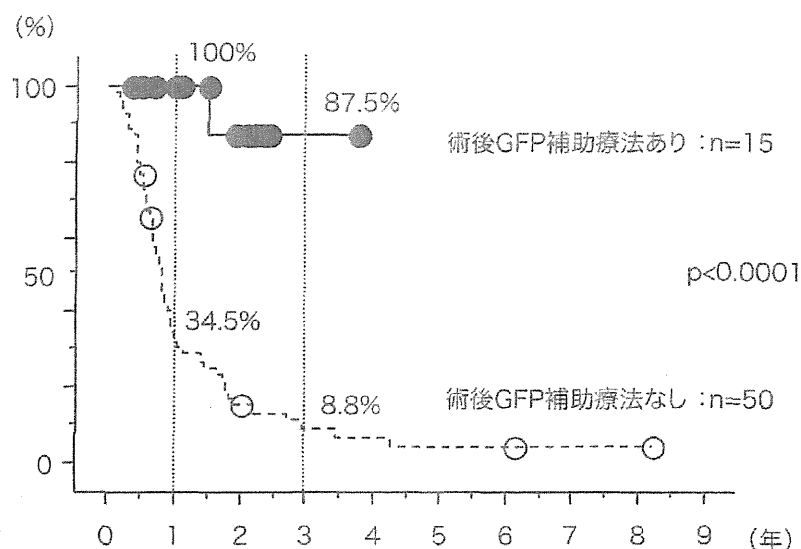


図8 GFP療法の効果-独立予後規定因子(+)症例-

年以上長期生存例も認めている。

著効した胆嚢癌の1例を図7に示す。50歳の女性で肝内転移浸潤を伴い、さらに十二指腸浸潤、大動脈リンパ節転移を認めた。1クール終了後、腫瘍の著明な縮小と著明な腫瘍マーカーの低下と認め、根治切除術(肝S4a+5区域切除、2群リンパ節郭清+大動脈周囲リンパ節郭清)を導入した。術後再発予防のためGFP療法をさらに2クール追加し外来経過観察とした。術後1年で肺転移再発を認めたため、S-1・GEMによる化学療法を導入したが、効果なく遠隔リンパ節(右鎖骨下リンパ節、大動脈周囲リンパ節)転移再発も出現したため、再度GFP療法を導入すること

とした。導入後3クールにて腫瘍の消失とともに腫瘍マーカーの正常化が得られたため、現在外来レジメンにて経過観察中である。

このように胆嚢癌に対するGFP療法は高い奏効率に比し、腫瘍の制御期間が比較的短いことから、比較的早い段階で根治切除のタイミングをはかることが重要と思われる。

3

術後補助療法としてのGFP療法の可能性

さきに述べたように、胆道癌は外科切除を導入しても、根治切除率がそれほど高くないことや、根治切除症例においても再発率が高いことが切除例における生存率低下の要因と

表3 切除不能胆道癌に対する化学療法

レジメン	著者	奏効率(%)	生存期間中央値(月)	1年生存率(%)
GEM ¹⁰⁾	Okusaka T	17.5	7.6	25.5
S-1 ¹¹⁾	Furuse J	35.0	9.4	32.5
GEM+S-1 ¹²⁾	Sasaki T	34.3	11.6	44.4
GEM+S-1 ¹³⁾	Kanai M	30.4	12.7	52.0
GEM+CDDP (ABC-01) ¹⁴⁾	Valle JW	27.8	8.0	19.0
GEM+CDDP ¹⁵⁾	Okusaka T	19.5	11.2	39.0
GEM+FP (GFP) ¹⁶⁾	Yamashita Y	33.3	18.8	57.5
GEM+FP (GFP)	Our data	32.3	9.7	33.3

思われる。このため非根治切除症例だけでなく、再発の可能性の高い症例には積極的に術後補助療法を導入すべきである。胆管癌の根治切除例に対する術後GEM投与に有用性についてはBCAT (Bile Duct Cancer Adjuvant Trial)がすでに症例集積を終了しており、その結果が期待されるが、われわれはそれ以外の症例において、特に独立予後規定因子を有する症例には術後補助療法として積極的にGFP療法を導入することとしている。

当科における胆道癌における独立予後規定因子を表2に示す。肝内胆管癌では根治度・リンパ節転移・肝内転移、肝門部胆管癌では根治度、胆嚢癌では根治度・リンパ節転移、静脈浸潤が同定されている。これらの症例に対する術後GFP補助化学療法導入の有無による生存曲線の比較を図8に示した。GFP導入症例の経過観察期間が短いものの、有意に生存期間の延長を認めている。今後長期的な予後評価により、術後補助療法としての有用性が期待される。

4 胆道癌に対する化学療法の知見

本稿では当科における非切除胆道癌に対するGFP療法の効果について供覧した。以前は非切除胆道癌に対する化学療法は5-FU

を中心とした多剤併用療法が多用された^{6~9)}が、標準化学療法の確立には至らなかった。現在ではGEMやS-1などの新規抗癌剤が保険収載されたことにより、最も有効な標準治療が模索されている。特に胆道癌治療のKey Drugと考えられるGEM、S-1、CDDPによる併用療法の報告例を表3にまとめた。多剤併用療法としてGEM+S-1、GEM+CDDPなどが有力視され、その奏効率は19.5~34.4%で1年生存率も19.0~52.0%と報告されている。一方、Yamashitaらの報告したGFP療法は奏効率33.3%と他の併用療法と同等であるにも関わらず、1年生存率が57.5%と最も良好な成績を得ている。この最大の要因は外科切除の積極的導入であり、非切除胆道癌21例中3例の胆嚢癌著高齢に対し根治切除を導入している。われわれのシリーズにおいても胆嚢癌の奏効率は他の胆道癌と比較し高率で、外科切除導入が可能で、この点においてほど同様の結果となっている。これらを考慮すると、GFP療法は非切除胆道癌の予後を向上するが、GFP療法単独での治療には限界があり、外科切除を導入できるか否かが(特に胆嚢癌)、さらなる長期生存獲得への必要条件であると思われた。今後は非切除胆道癌全体における化学療法後外科切除の適応確立やタイ

ミングについても検討する必要があると思われる。

5 おわりに

当科における非切除胆道癌に対するGFP療法の効果について検討した。GFP療法により予後向上の可能性が開けると思われるが、長期生存例や根治例を獲得するためには積極的な外科切除を導入する必要がある。今後は化学療法後外科切除の適応確立やタイミングについて検討すると同時に、切除例における術後補助療法の確立や、分子標的薬の可能性などの問題をクリアしていく必要もあると思われる。

文 献

- 1) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会・編：胆道癌診療ガイドライン〔第一版〕医学図書出版株式会社。東京、2007
- 2) Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A et al : Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16 : 1-7, 2009
- 3) 日本肝癌研究会追跡調査委員会。第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005)
- 4) Morine Y, Shimada M, Ikegami T et al : Usefulness of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients for unresectable biliary carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 56 : 307-312, 2009
- 5) Yamashita Y, Taketomi A, Fukuzawa K et al : Gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study. *Anticancer Res* 26 : 771-775, 2006
- 6) Takada T, Amano H, Yasuda H et al : Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 95 : 1685-1695, 2002
- 7) Glimelius B, Hoffrnan K, Sjoden PO et al : Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7 : 593-600, 1996
- 8) Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A et al : Phase I trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 14 : 2311-2315, 1996
- 9) Raderer M, Hejna MH, Valencak JB et al : Two consecutive Phase II study of 5fluorouracil / leucovorin / mitomycin C and of gemchabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 56 : 177-180, 1999
- 10) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A et al : Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57 : 647-653, 2006
- 11) Furuse J, Okusaka T, Boku N et al : S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 62 : 849-855, 2008
- 12) Sasaki T, Isayama H, Nakai Y et al : Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65 : 1101-1107, 2010
- 13) Kanai M, Yoshimura K, Tsumura T et al : A multi-institution phase II study of gemcitabine/S-1 combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Sep 2. [Epub ahead of print]
- 14) Valle JW, Wasan H, Johnson P et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study *Br J Cancer* 101 : 621-627, 2009
- 15) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 103 : 469-474, 2010
- 16) Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S et al : Phase II trial of gemcitabine combined with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) chemotherapy in patients with advanced biliary tree cancers. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 24-28, 2010

特

…………… 結腸・直腸癌の肺・肝転移に対する治療戦略 ……………

集

切除不能大腸癌肝転移に対する強力な新規抗癌剤・ 分子標的剤の試み：根治切除を目指して

宇都宮 徹*¹ 島田 光生*¹ 居村 暁*¹ 森根 裕二*¹
池本 哲也*¹ 森 大樹*¹ 花岡 潤*¹ 金本 真美*¹
岩橋 衆一*¹ 斉藤 裕*¹ 浅野間 理仁*¹ 山田 眞一郎*¹

Aggressive Treatment Using FOLFOXILI Plus Bevacizumab for Primarily Non-Resectable Colorectal Liver Metastasis-Possibility of Cure Hepatic Resection: Utsunomiya T*¹, Shimada M*¹, Imura S*¹, Morine Y*¹, Ikemoto T*¹, Mori H*¹, Hanaoka J*¹, Iwahashi S*¹, Saito Y*¹, Asanoma M*¹ and Yamada S*¹ (*¹Department of Surgery, The University of Tokushima)

Objective: We evaluated the effects of our aggressive regimen consisting of FOLFOXILI plus bevacizumab (Bev) for primarily non-resectable colorectal liver metastasis. We also examined the influence of Bev on liver injury due to oxaliplatin-based chemotherapy. **Patients and Methods:** 1) Clinical study: Forty-nine patients with advanced colorectal liver metastasis who received chemotherapy were included in this study. Clinicopathological factors, including patient's prognosis, were investigated. 2) Basic study: Rats were divided into the 2 groups; hepatectomy (Hx) alone and Hx + Bev group. The rats were pretreated with Bev (5 mg/kg) 7 days before Hx. The following parameters were evaluated: liver function tests (AST, ALT, T-Bil) and liver weight to body weight (Lw/Bw) ratio. **Results:** 1) Among the 39 patients treated with oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy since 2004, 12 patients could undergo Hx (rate of conversion to resectable liver metastases: 31%). Survival rate in these 12 patients, especially the 8 patients received curative Hx, was better than that in those with chemotherapy alone. The rate of sinusoidal dilatation was reduced in the patients received chemotherapy with Bev compared to the chemotherapy without Bev. Serum hyaluronic acid levels tended to be decreased in the patients treated with chemotherapy with Bev. 2) In the 90% Hx model, the results of liver function tests were significantly improved and Lw/Bw ratio was significantly increased by Bev administration. **Conclusion:** Our aggressive chemotherapy regimen provided the high rate of conversion to resectable liver metastases and good patient's prognosis. Furthermore, combined use of Bev may protect against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastasis.

Key words: FOLFOXILI, Advanced colorectal liver metastasis, Oxaliplatin-based chemotherapy, Conversion, Sinusoidal dilatation

Jpn J Cancer Clin 56(11): 811~818, 2010

はじめに

大腸癌肝転移に対する外科的手術は長期予後の改善が期待できる唯一の治療法である。大腸癌肝

転移切除後の5年生存率は30~50%、10年生存率は約25%^{1,2)}であり、積極的な手術適応の拡大により予後不良例といえども長期予後の得られる症例を経験する。しかしながら高度進行大腸癌肝転移症例の場合では、これまで一般に手術適応とはならなかった。一方、近年の化学療法は目覚ましく、bevacizumabやcetuximabといった

*1 徳島大学医学部消化器・移植外科

分子標的薬を含めた新規抗癌剤の導入により切除不能の高度進行大腸癌肝転移症例であっても化学療法のみで20カ月を超える生存期間中央値が得られるようになった³⁾。これに伴い新規化学療法の背景肝への影響について注目されるようになった。特に、FOLFIRI レジメンでは yellow liver とよばれる脂肪性肝炎が、FOLFOX レジメンでは blue liver とよばれる類洞拡張が特徴とされ注意が必要である。

われわれの施設でも以前より大腸癌肝転移に対しては、個数や大きさに拘わらず治癒切除可能であれば積極的に肝切除を選択し、肉眼的根治を目指している。すなわち根治的切除が可能であるか否かが最も重要な予後因子と考え、化学療法著効後の肝切除においても同様の基準で肝切除の適応を決定している。今回、切除不能の高度進行大腸癌肝転移症例に対し、化学療法著効後肝切除の意義および背景肝への影響について検討した。

1 対象と方法

1) 化学療法著効後肝切除の意義

当科における1994年以後の大腸癌肝転移は158例。このうち診断時に切除不能であったのは72例であり、化学療法を施行したのは49例であった。化学療法の内訳は、5-fluorouracil (5-FU) を中心とした従来の化学療法が10例、2004年以後のFOLFOX や FOLFIRI を中心とする新規化学療法が39例であった。このうち化学療法が著効し、肝切除可能となったのは12例であった。さらに8例に根治切除が施行されていた。化学療法後肝切除群12例と化学療法のみ群37例および同時期の治癒切除群60例の予後を含む臨床病理学的因子を比較した。

2) 化学療法の背景肝に与える影響

1) 臨床的検討

Bevacizumab の化学療法後肝傷害への影響についてオキサリプラチンを基本とした化学療法施行10例を対象に肝機能などの血液検査と病理所見を比較検討した。②基礎的検討：ラット70%および90%肝切除モデルを用いて、bevacizu-

mab (5 mg/kg) 投与の肝再生への影響を肝機能検査、肝体重比(肝再生率)にて評価した。

2 結果

1) 化学療法著効後肝切除の意義

まず、化学療法後の肝切除率をみると、1994年から2003年の5-FUを中心とした従来の化学療法を行った10例の中で肝切除可能となった症例は認めなかった。一方、2004年以後のFOLFOX や FOLFIRI を中心とした新規化学療法を行った39例においては12例で肝切除可能となり、肝切除導入率は31%(12/39)であった。なお、この間 Bevacizumab 併用 FOLFOXILI (FOLFIRI+オキサリプラチン) 療法といった強力な化学療法を導入した。肝切除可能となった12例の化学療法レジメンの内訳は、mFOLFOX-6:5例(2例は Bevacizumab 併用)、Bevacizumab 併用 FOLFOXIRI:5例、IRIS:1例、IFL:1例であった。

肝切除可能となった12例と肝切除の導入ができなかった非肝切除27例の背景因子の比較では、非肝切除例でGrade分類BまたはCが有意に高頻度であった他は、年齢、性、腫瘍個数や大きさ、分化度などで両群間に有意差を認めなかった(表1)。化学療法の効果判定は、初回は2コース終了後で、その後は4コース終了毎に定期的に腫瘍マーカーおよびCTなどの画像診断により行い、手術可能と判断した時点で肝切除術を行う方針とした。

前述のように、われわれは現行で最も強力な化学療法のひとつと考えられる Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法を行っているが、まずは本療法を行っていない7例の臨床経過を示す(図1a)。肝切除前レジメンの7例中5例はmFOLFOX6であり、化学療法から肝切除可能となるまで、5~27コース(平均:約15コース)を要している。2例に Bevacizumab が併用されており、7例とも Partial response (PR) となった結果、肝切除が導入されている。肝切除術式は部分切除から肝葉切除まで様々であり、3例ではマイクロ波凝固療法が併用されている。また、肝切除前の休業期間

表1 患者背景因子の比較

因子	肝切除群 (n=12)	非肝切除群 (n=27)	P値
年齢 (60歳未満/以上)	6/6	12/15	NS
性別(男/女)	8/4	13/14	NS
転移時期 (同時/異時)	8/4	22/5	NS
個数 (5個未満/以上)	7/5	10/17	NS
大きさ (5cm未満/以上)	8/4	16/11	NS
個数×大きさ (30未満/以上)	9/3	14/13	NS
H分類 (H1/H2, 3)	4/8	8/19	NS
Grade分類 (A/B, C)	5/7	2/25	P<0.01
原発巣 (大腸/直腸)	8/4	16/11	NS
分化度 (低分化型/その他)	1/11	1/26	NS
Bevacizumab併用 (なし/あり)	4/8	12/15	NS

は、Bevacizumab併用例で4~8週間(平均:約6週間)、非併用例で2~8週間(平均:約4週間)であった。一方、Bevacizumab併用FOLFOXILI療法を行った5例では、化学療法から5~26コース(平均:約6コース)で肝切除可能となった。肝切除前の休薬期間は、4~8週間(平均:約6週間)であった。case 8, case 9, case 11のように、わずか6コースで肝切除可能となっており、さらにcase 10, case 12のように、2nd line, 3rd lineにおいても積極的に本レジメンを導入することで肝切除へのconversionが可能となった症例も認めた(図1b)。

化学療法後肝切除例の長期予後をみると、まず12例全体(図2a)ではbest supportive careのみの非治療例と比較し有意に良好であるものの、化学療法のための37例との比較では3年目以後はほぼ同等となり両群間で有意差を認めなかった(P=0.14)。しかし根治切除が可能であった8例(図2b)では3年生存率が70%を超えており症例数が少ないものの良好な予後が期待され、同時期の初回治癒切除症例に匹敵する成績であった(図2c)。

2) 化学療法の背景肝に与える影響

1) 臨床的検討

背景肝組織像ではmFOLFOX6の1例、Bevacizumab併用FOLFOXILIの1例に軽度類洞拡張(Grade 1)、IRISの1例にGrade 2の脂肪変性が見られた。オキサリプラチンを基本とした化学療法を行った10例について病理組織学的に評価したところ3例に類洞拡張を認めていた。その内訳では、bevacizumabを併用しなかった3例中2例(67%)に類洞拡張を認めたのに対し、併用した7例では1例(14%)に類洞拡張を認めるのみであった(図3)。このことよりbevacizumabを併用することでFOLFOX療法などによる類洞拡張は軽減すると考えられた。同様に血液検査にてbevacizumabの併用群と非併用群で比較を行ったところ、alanine aminotransferase (ALT) (P=0.45)、プロトロンビン時間(P=0.21)、血小板数(P=0.84)、アルブミン値(P=0.59)などでは両群間に有意差を認めなかったが、ヒアルロン酸においてはbevacizumab併用群では基準値内(50 ng/mL以下)に抑えられており、bevacizumab併用により内皮障害が軽減される可能性が考えられた(P=0.16)。一方、線維化マーカーであるN型コラーゲン(P=0.87)に関しては両群間で有意差を認めなかった。

2) 基礎的検討

ラットにbevacizumab (5 mg/kg)を投与し、7日目に70%および90%肝切除を行った。24時間後に血液および肝組織を採取し、bevacizumab非投与群と肝再生への影響を比較検討した。70%肝切除モデルにおいては、aspartate aminotransferase (AST)、ALT、総ビリルビン値、肝体重比いずれも両群間で有意差を認めなかったが、90%肝切除モデルにおいては、bevacizumab投与群において有意にAST、ALT値が低値であり、肝再生を示す肝体重比が有意に高値であった。すなわちbevacizumab投与は大量肝切除後の肝傷害をむしろ軽減し肝再生を促進すると考えられた。

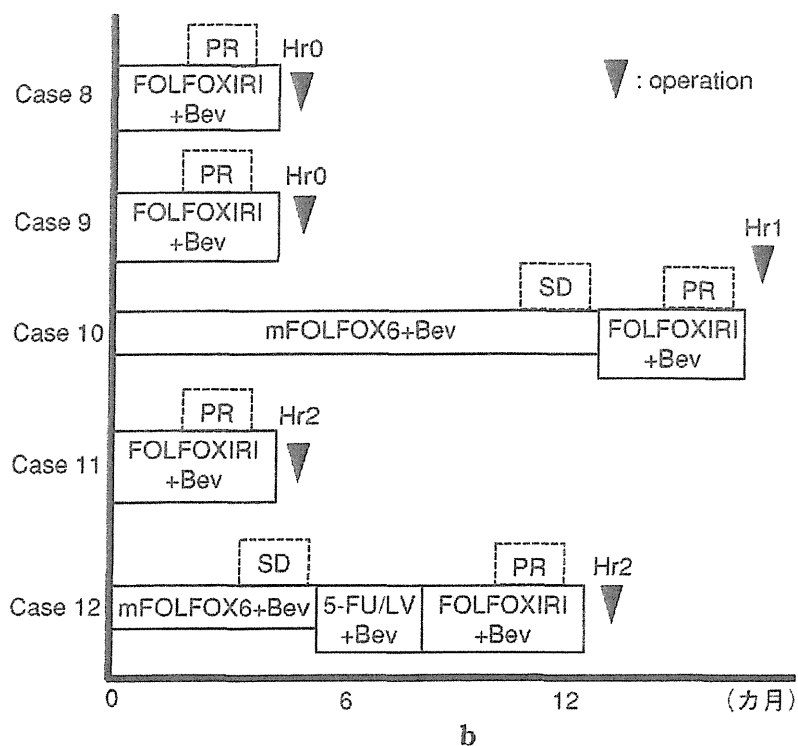
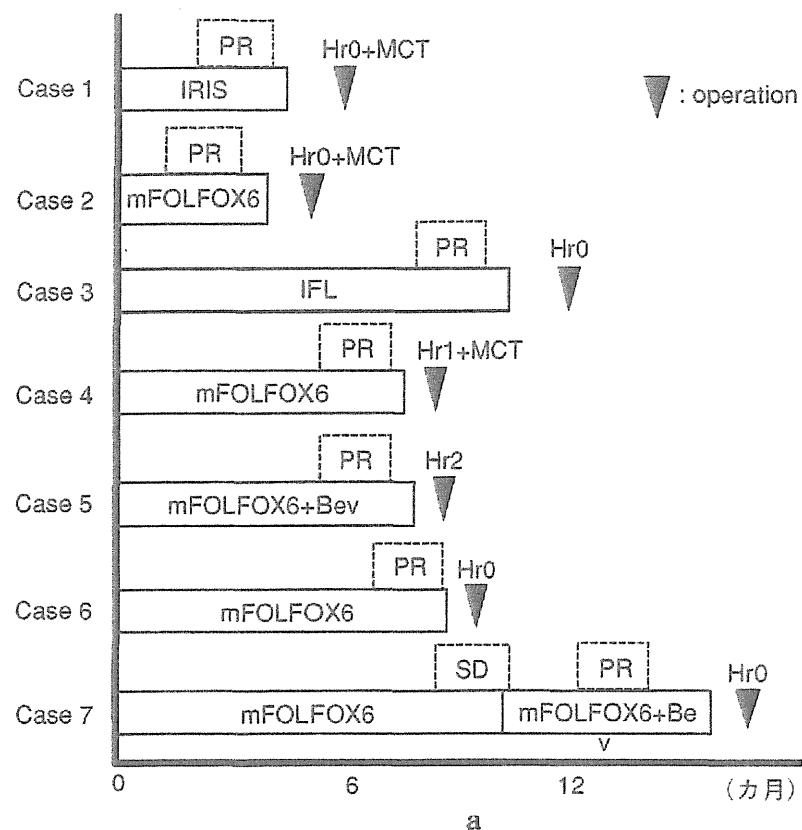


図 1

a : 臨床経過 (Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法施行例を除く 7 例)

PR : partial response, SD : stable disease, Bev : Bevacizumab, Hr0 : 肝部分切除術, Hr1 : 1 区域切除術, 2 区域切除術, MCT : microwave coagulation therapy

b : 臨床経過 (Bevacizumab 併用 FOLFOXILI 療法施行 5 例)

PR : partial response, SD : stable disease, Bev : Bevacizumab, Hr0 : 肝部分切除術, Hr1 : 1 区域切除術, 2 区域切除術