

## 論文の内容の要旨

論文題目 門脈腫瘍塞栓を合併した進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用5FU  
動注化学療法

氏名 小尾俊太郎

### 【研究の背景および目的】

肝細胞癌は、世界的に頻度の高い癌の一つであり、本邦においても過去30年来、肝癌の死亡数は増加している。近年、医学の進歩により、肝細胞癌患者の予後は改善した。しかしながら門脈腫瘍浸潤の出現は、肝細胞癌患者の予後を著しく悪化させる。門脈腫瘍浸潤は、肝内再発や門脈圧亢進を来し肝機能を悪化させて、更なる肝細胞癌の治療を困難にする。Interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) と 5-fluorourasil (5FU) の併用療法は、1989年に Wadler らによって進行大腸直腸癌において報告された。1993年に Patt らによって IFN $\alpha$  と 5FU(全身投与)の併用療法が、肝細胞癌に有効であることが報告された。1998年 Urabe らによって、IFN $\alpha$ , 5FU, CDDP, MTX による多剤併用療法の有効性が報告されたが、副作用として骨髄抑制が問題となった。2002年 Sakon らが8例の門脈腫瘍浸潤を伴った肝細胞癌症例において、IFN $\alpha$  と 5FU(肝動注)の併用療法が安全で有効性が高いことを報告した。これらの報告をもとに、我々は116例の門脈腫瘍浸潤(VP3,4)を伴う進行肝細胞癌に、IFN 併用 5FU 動注化学療法を行った。そして対症療法で治療した26例の Historical control 群と予後を比較検討した。

## [方法]

2000年9月から2004年5月までに、当科を受診した肝細胞癌患者のうち、以下の選択基準を満たす症例を、研究の対象とした。

- ・一次分枝から門脈本幹に存在する腫瘍塞栓例(Vp3,4)。
- ・Child-Pugh分類 7点以上、1区域以上に存在し、切除や放射線治療が困難と考えられた症例。
- ・Eastern Cooperative Oncology Group の Performance Status 0-2。
- ・コントロール不能な腹水を認めない、白血球数 3000/ $\mu$ L 以上、血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上、総ビリルビン 3.0mg/dL 未満、血清クレアチニン 1.5mg/dL 未満。
- ・動注カテーテルの植え込みにより、適切な薬剤分布が得られた症例。

さらに本研究中に遠隔転移巣には、動注の効果が得られないことが判明したため、遠隔転移を合併する症例を2001年1月から新たに除外基準として付け加えた。

また1994年8月から2000年8月までの間に対症療法で治療を行った26例を抽出して、これらの症例を historical control 群として、予後を比較検討した。治療開始前4週間以内に、Performance Status を含めた全身状態の評価、腫瘍マーカーを含めた血液生化学検査、そしてダイナミックCTによる画像診断を行った。ダイナミックCTは各クール終了時に治療効果判定のため撮影した。治療効果判定はECOG criteria に準じて行った。

全ての患者に対して、十分にインフォームド・コンセントを行い書面にて承諾を得た。インフォームド・コンセントの後、後述のプロトコールに従って治療を行った。1クールは4週間とした。IFN $\alpha$ は、1回400万単位(4MU)/ $m^2$ を毎週3回筋注(各週とも第1, 3, 5日目)した。5FU(400mg/ $m^2$ /day)は、第1, 2週目の第1日目から5日目まで、携帯型の薬剤注入ポンプを用いて、動注カテーテルより肝動脈に持続注入を行った。1クールにおける5FU総投与量は5gとなった。各クールの終了時、治療効果判定を行った。IFN併用5FU動注化学療法は、Progressionと評価された時点で中止した。他の場合、少なくとも2クール以上継続した。またECOG criteriaのグレード3以上の副作用が出現した場合も中止とした。ただし血小板数、白血球数、総ビリルビンの変化は、肝硬変のため治療開始前よりグレード3となる症例もあるのでそのまま治療を継続した。また、発熱もIFNに起因し得るのでグレード3でもそのまま治療を継続した。

## 【結果】

2000年9月から2004年5月までの期間に、116例(男性95例、女性21例)の患者を治療した。平均年齢は、64(39-79)歳であった。背景肝障害は、C型慢性肝炎77名、B型慢性肝炎23名、B型慢性肝炎とC型慢性肝炎の併発1名、非B非C型慢性肝炎15名であった。門脈一次分枝までの腫瘍浸潤(Vp3)は88名、門脈本幹までの腫瘍浸潤(Vp4)は28名であった。肝内の平均腫瘍径は、8(2-15)cmであった。腫瘍の存在範囲は、1区域28例(24%)、2区域56例(48%)、3区域以上32例(28%)であった。116名全ての患者は、少なくとも1クールの治療を行い、平均2.1(1-7)クール行った。1クールで終了した患者は48名(41%)、同様に2クール32名(28%)、3クール20名(17%)、4クールあるいはそれ以上は継続した患者は、16名(14%)であった。

Complete Response (CR)は、19名(16.4%)であった。Partial Response (PR)は42名(36.2%)、Stableは2名(1.7%)、Progressionは53名(45.7%)であった。結果として奏効率(CR+PR)は、52.6%であった。CR、PRの維持期間は、それぞれ13.6ヶ月と4.8ヶ月であった。治療効果予測因子を各種臨床パラメーターから解析すると、HCV抗体陽性例に著効する症例が多い傾向にあった(単変量解析  $p=0.0328$ 、多変量解析  $p=0.0519$ )。治療効果は、治療前後(1クール終了時)の腫瘍マーカーの推移によって、早期に予測できた。1クール終了後の腫瘍マーカーが減少した患者の多くは、最終的にCR、もしくはPRとなった(感度90%、特異度80%)。

発熱は約90%の患者に認められた。一般に最初のIFN投与に引き続いて起こり、IFNの継続とともに減少した。ASTの上昇、白血球数や血小板数の低下は、60-80%の患者で認められたが、これらのために治療を中止した症例は認めず、G-CSF製剤も不要であった。嘔気、嘔吐は、ほとんどがグレード1であったが、約50%の症例で認められた。グレード3の口内炎と鬱病を各1例認められた。これらの症例は、1クールで治療を中止した。動注カテーテルが原因の合併症は認めなかった。

動注を行った患者の生存率は、6ヶ月53%、12ヶ月34%、24ヶ月18%であった。50%生存期間は、6.9ヶ月であった。一方control群の生存率は6ヶ月27%、12ヶ月4%、24ヶ月0%であった。両群間の生存率に有意差を認めた( $P=0.0002$ )。治療効果は生存期間に影響し、CRの生存率は1年81%、2年59%と良好であったが、Progressionの生存率は不良であった。生存に対する単変量解析と多変量解析の結果、生存予測因子は、腹水( $p=0.0004$ )とAST( $p=0.0497$ )であった。

## [考察]

IFN 併用 5FU 動注化学療法は、門脈腫瘍塞栓を伴った進行肝細胞癌において、実に 52%の奏功率であった。特に完全寛解となった症例では、著明に生存期間を改善することができた。Sakonらが報告した生存率は、さらに優れていたが対象症例の相違が原因として挙げられる。

5FU 単独動注化学療法は奏功率が低く、IFN $\alpha$  単独では RCT の結果有効性が見出されなかった。それゆえ、IFN と 5FU の組み合わせは、ある種の相乗効果がある。そのメカニズムの一部が解明されてきた。最近 IFN $\alpha$  が p53 を誘導することが報告された。我々は 8 種類の異なるヒト肝細胞癌の Cell line を用いて、IFN+5FU の相乗効果を検討し、5 種類の Cell line において相乗効果を確認した。さらに Ota らは IFN-alpha/type I IFN receptor (IFNAR2) の expression が、本療法の治療効果に密接に関係することを明らかにした。これらの遺伝子の更なる研究は、分子レベルでの相乗効果のメカニズムを解明し、治療効果予測を可能とするかもしれない。

IFN $\alpha$  併用下に 5FU を全身投与することによって、肝外転移巣にも効果があるかもしれない。動注は、欠点の一つかもしれない。もし抗がん剤が非侵襲的な方法でがん病巣にデリバリー出来れば、適応をさらに拡大できるかもしれない。

本研究では幸いにも重篤な副作用はほとんど無く、全ての副作用は対症療法でコントロール可能であった。

以上より、門脈腫瘍塞栓 (Vp3,4) の治療方針を提案する。Child-Pugh C もしくはコントロール不可能な腹水がある症例は、対象療法が推奨される。肝機能が良好で耐術可能な症例は切除が最も推奨される。切除不能であるが、Child-Pugh A で肝内腫瘍数5個以下、放射線治療後 TAE が可能な症例は Three-dimensional conformal radiotherapy が推奨される。これらの適応外となった症例に本療法を行うことを推奨する。