

Natural human TNF- α と natural human IFN- α の合剤 (OH-1) の 肝動注療法により著効を示した切除不能肝癌の 2 例

岡山大学第 1 外科

淵本 定儀 金 仁洙 折田 薫三

岡山東病院

山 田 征 一 西 山 正 夫

TWO EFFECTIVE CASES OF HEPATIC CARCINOMA BY THE PROPER HEPATIC ARTERIAL INJECTION OF NATURAL HUMAN TNF- α AND NATURAL HUMAN IFN- α (OH-1)

Sadanori FUCHIMOTO, Hitoshi KIN, Kunzo ORITA

First Department of Surgery, Okayama University Medical School

Seiichi YAMADA, Masao NISHIYAMA

Okayama-Higashi Hospital

索引用語：肝癌，natural human TNF- α と natural human IFN- α の併用，サイトカインの肝動注療法

はじめに

超音波，computed tomography (CT) などの開発により，肝癌の診断は近年飛躍的な進歩を遂げ，比較的早期の癌が発見されるようになった。また，手術手技や術後管理の向上もあり，治療成績は向上している。しかし，本邦では肝硬変症の合併や，進行して発見されることが多く，その切除率は依然低率である¹⁾。これら切除不能肝癌に対し，化学療法，動注療法，肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization, TAE)，肝動脈化学塞栓療法などが積極的に施行され，その効果が広く認められている。しかし，これらの療法に使用される薬剤はほとんどが MMC, ADM, 5FU, CDDP などの従来の抗癌剤である。

今回，われわれはサイトカインの 1 つである natural human tumor necrosis factor- α (nHuTNF- α) と natural human interferon- α (nHuIFN- α) からなる OH-1 を単独，または 5FU と併用し肝動脈より連日動注することにより著明な腫瘍縮小効果を認めた症例を経験したので報告する。

症例 1：54 歳，男性。

主訴：右前胸部疼痛。

家族歴：父は骨髄腫，母は肝疾患にて死亡。

既往歴：42 歳より慢性肝炎にて加療。

現病歴：昭和 59 年 7 月，肝機能異常， α -fetoprotein (AFP) 高値にて精査，肝左葉に径 6cm の肝癌を指摘された。2 回の MMC 動注と TAE にもかかわらず，腫瘍の増大，AFP 値増加がみられ，同年 12 月の超音波検査で門脈本幹腫瘍塞栓が確認された。昭和 60 年 7 月 TAE を試みるも門脈完全閉塞のため施行できず，MMC 10mg の動注のみにて中止した。同年 8 月初旬，右前胸部に疼痛出現，OH-1 治療を希望して来院した。

入院時現症：体格中等度，貧血・黄疸はなく，vascular spider，腹水を認め，肝は 4 横指触知され，表面平滑，弾性硬であった。

入院時血液検査成績：貧血はなく，肝機能は GOT 117IU/l，GPT 13IU/l，ALP 157IU/l，T. Bil 1.1mg/dl，LDH 301IU/l と軽度低下，Carcinoembryonic antigen (CEA) 値は 3.5ng/ml と軽度上昇，AFP 値は 292,000ng/ml と著明な上昇がみられた。

入院時検査所見：腹部血管造影検査では図 1 のごとく，巨大な腫瘍陰影を認め，腹部肝 CT 検査，超音波検査などより単発の肝癌（肝細胞癌の疑い）で 3 区域（前，後，内側）を占め，門脈 1 次分枝に腫瘍塞栓を認めることから原発性肝癌取扱い規約より T3，SO，N（-），Vp3，IMO，PO，MO，Stage IV と診断した。

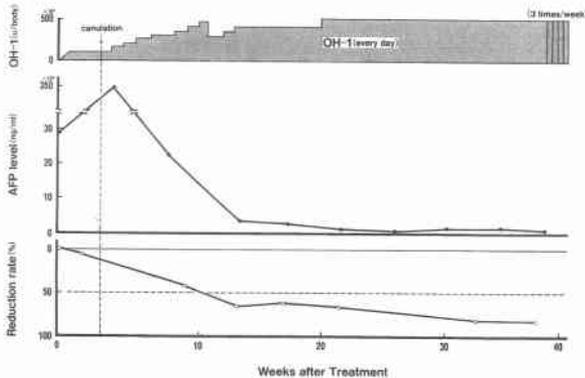
入院後の治療経過：肝硬変合併切除不能肝癌と診断し，開腹にて胃大網動脈よりカテーテルを固有肝動脈

<1988 年 2 月 10 日受理> 別刷請求先：淵本 定儀
〒700 岡山市鹿田町 2-5-1 岡山大学医学部第
1 外科

図1 症例1；腹腔動脈造影検査。肝右葉に巨大な腫瘍陰影を認める。



図2 症例1；治療経過。OH-1投与状況、 α -Feto-proteinの推移、肝腫瘍の縮小率などの経過を示す。



に挿入、OH-1の動注療法を開始した。投与量は 200×10^4 U/body/dayから漸増し、 500×10^4 U/body/dayを維持量とし連日動注した(図2)。肝腫瘍は、図3のごとく14週目に縮小率65.3%を示し、Partial response (PR)と診断した。この状態は、昭和61年10月肝動脈挿入カテーテルが閉塞するまで続いた。AFP値は5週目に3,500,000ng/mlまで上昇したが漸次低下し、退院時は9,600ng/mlと著明に減少した。現在も生存中である。

症例2：50歳、男性。

主訴：右下腹部痛。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：生来、健康であったが、昭和60年9月右下腹部痛出現。近医にて精査の結果、肝細胞癌と診断され、同年12月当科へ入院した。この間、総計MMC 26mg、5FU 2,500mgの動注療法が施行された。

入院時現症：貧血・黄疸なく、右季肋下に肝を4横

図3 症例1；腹部CT検査。左は治療前、右は治療後14週目のCT所見を示す。著明な腫瘍縮小を認めた。

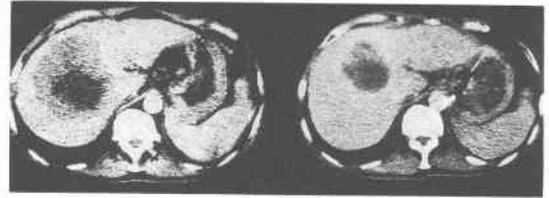
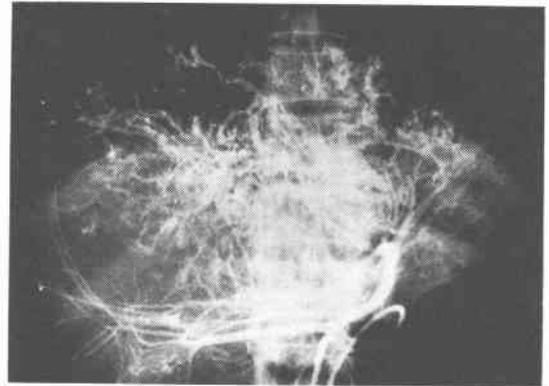


図4 症例2；腹腔動脈造影検査。肝右葉を中心に巨大な腫瘍陰影を認め、門脈造影検査においても門脈本幹の閉鎖が認められた。



指触知し、表面平滑、弾性硬であった。腹水、vascular spiderは認めない。

入院時血液検査所見：検血異常なく、肝機能はGOT 328IU/l, GPT 253IU/l, ALP 142IU/l, T. Bil 0.77mg/dl, ZTT 7.9KU, TTT 4.9MU, γ -GTP 82 IU/l, CHE 399IU/l, LDH 1,637IU/lと軽度低下を認めた。CEA値は1.4ng/ml, AFP値は2,220ng/mlと高値を示した。

入院時検査所見：腹部肝CT検査、血管造影検査(図4)、胆管造影検査、超音波検査などより肝癌(肝細胞癌の疑い)で3区域以上を占め、左葉に肝内転移があり、漿膜浸潤も疑われた。また、門脈本幹に腫瘍塞栓を認めることから、原発性肝癌取扱い規約よりT4, S1, N(O), Vp4, IM1(L), PO, MO, Stage IVと診断した。

入院後の治療経過：肝硬変合併切除不能肝癌でしかも門脈完全閉塞があるため、TAEの適応外と診断した。OK-432, MMC, ADMなどの免疫化学療法を右固有肝動脈のカニューレーション前後に施行したが無効であった。また、5FUの持続動注とIFN- γ (計 $8,000 \times 10^4$ IU)を投与したが縮小効果が認められなかった。休薬

図5 症例2；治療経過，肝腫瘍の縮小経過， α -Fetoproteinの推移などを示す。腫瘍は一時増大するが α -Fetoproteinの低下にともない，著明な縮小を示した。

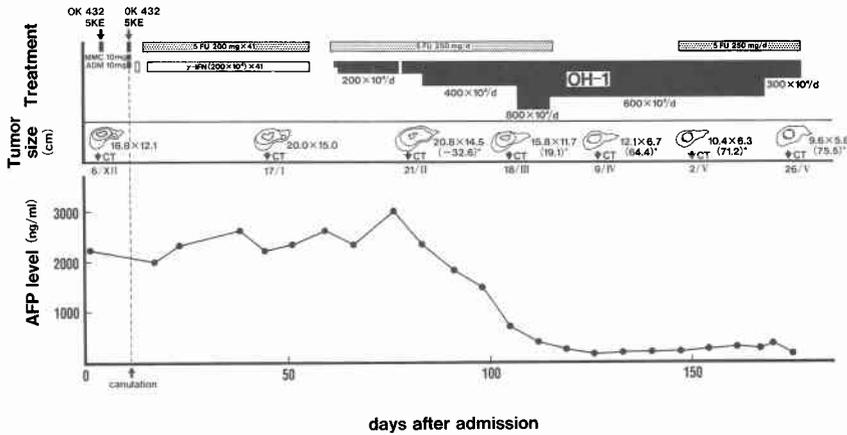
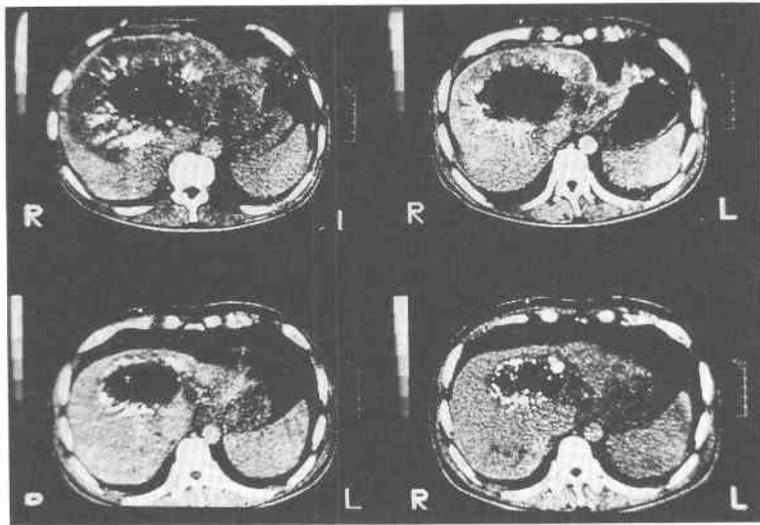


図6 症例2；腹部CT検査による肝腫瘍縮小の経過を示す。a；OH-1治療後45日目，縮小率19.1%，b；65日目，64.4%，c；90日目，71.2%，d；115日目，75.5%と著明な縮小を認めた。



の後，5FU 250mg/dayの持続動注とOH-1の動注療法を開始した。OH-1は 100×10^4 U/dayより開始し， 200×10^4 U/dayを約3週間投与したがAFP値は3,000ng/mlと上昇した，OH-1の 400×10^4 U/dayへの増量により，AFP値は急激に減少し， 800×10^4 U/dayにて，140ng/mlに低下した(図5)。腫瘍は図6のごとく，65日目に縮小率64.4%となり，PRとなった。また，退院時の血管造影検査で門脈の閉塞解除が確認された。現在，なお生存中である。

考 察

切除不能肝癌に対しMMC, ADM, 5FU, VP-16な

どが単独または併用で全身的に静脈内投与されてきた。小川ら²⁾は進行肝癌に対する単剤投与の効果はADMが最も良く，次いでVP-16, MMCで，5FU, CDDPは無効であり，併用療法では5FU, ADMを中心に種々研究されているが，成績の多くは単剤効果と有意差がなく，動注療法では，5FU, FudR, ADM, MMCが20%以上の有効性を示し，静注より優れた成績としながらも，併用動注療法では少数例での研究を除き，単剤の効果に優るものはなかったとしている。一方，最近では塞栓療法³⁾や放射線療法⁴⁾を併用した集学的治療が施行され，良好な成績を修めているがまだまだ

分でなく、免疫療法に期待がもたれている。肝癌に対する免疫賦活剤としてOK-432, PSK, BCG, N-CWSなどが使用され、主として経口、皮内、皮下、筋肉内、静脈内投与がなされている。動脈内投与はほとんど施行されておらず^{9)~12)}、われわれのごとく、サイトカイン単剤の動注によって著明な腫瘍縮小効果(PR)をみた報告はみられない。その点で症例1はきわめて興味のもたれる症例である。また、症例2は5FUとの併用にてPRの得られた症例で、*in vitro*¹³⁾、*in vivo*¹⁴⁾での併用効果を臨床的に確認出来た症例として意義があり、今後の切除不能肝癌に対する集学的治療の方向付けを示すものとして興味深い。

OH-1は急性白血病細胞(BALL-1 cell)をセンダイウイルスで刺激して得たnHuIFN- α とnHuTNF- α からなるサイトカインで、*in vitro*、*in vivo*で各種の培養癌細胞株に対し広い抗腫瘍活性とnHuTNF- α とnHuIFN- α の相乗効果を認めるとともに、各種の抗癌剤(5Fu, MMC, ADM, ACDなど)や温熱療法との相乗的併用効果を認め^{13~15)}、現在初期第2相試験が進行中である。副作用は軽度で、肝癌、乳癌、腎癌、縦隔洞腫瘍、脂肪肉腫などにPR例が認められており、今後に期待がもたれる薬剤である。

近年、Beutlerら¹⁶⁾によりCachectinとTNFが同一物質であるとの報告がみられるが、これら2症例では体重減少などの悪液質(Cachexia)を思わせる所見はなかった。今後、さらに検討する必要があると考えられる。

肝癌に対するIFN単剤投与での効果はrecombinant IFN- γ でみられたとする報告⁹⁾があるが、他にみられない。一方、TNFについては現在第1相~第2相試験が本邦および欧米を中心に進行中であり¹⁷⁾、TNF単剤での効果をうんぬんするには時期尚早であるが少なくとも現在までに肝癌に対する有効例は報告されていない。したがって、今後はOH-1のごとく種々のサイトカインの併用療法がその主体をなしてくるものと思われる。また、従来の化学療法剤との併用にも期待がもたれる。

結 語

従来の抗癌剤による治療が全く無効であった切除不能肝癌症例にnHuTNF- α とnHuIFN- α からなるOH-1を単独、または抗癌剤と併用して肝動注し、著明な抗腫瘍効果と延命効果を得た。サイトカインの肝癌に対するtargeting therapyの観点からも非常に興味のもたれる症例であるので報告した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査一第7報一。肝臓 27：1161-1169, 1986
- 2) 小川一誠、伊藤良則：肝癌に対する化学療法。総合臨 35：1937-1940, 1986
- 3) Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH et al: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. Radiology 120: 539-545, 1976
- 4) 竜 崇正, 長島 通, 磯野可一：肝臓癌の放射線療法。総合臨 35：1993-1998, 1986
- 5) 齊木 功, 佐野秀一, 上泉 洋ほか：原発性肝癌におけるADM, OK-432併用肝動注免疫化学療法法の検討。診療と新薬 22：763-767, 1985
- 6) 佐藤守男, 山田龍作, 川端 衛ほか：肝癌に対する肝動脈塞栓について。日獨医報 30：66-75, 1985
- 7) 武越 裕, 荒川正一, 長谷川博：肝細胞癌に対するインターフェロンの肝動脈内投与の臨床的経験。医のあゆみ 129：101-102, 1984
- 8) 岡井 高：肝細胞癌に対するヒト線維芽細胞インターフェロンの効果について。癌と化療 10：2532-2537, 1983
- 9) 成田 真, 荻野真孝, 加藤孝治ほか：インターフェロン- γ が著効を示した多発性原発性肝癌の1例。癌と化療 13：2867-2869, 1986
- 10) 芝山雄老, 松本和基, 大井 玄ほか：ヒト β 型インターフェロン(HuIFN- β)投与肝細胞癌の一症例。肝臓 24：208-216, 1983
- 11) Sachs E, Di Bisceglie AM, Dusheiko CM et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leucocyte interferon: A pilot study. Br J Cancer 52: 105-109, 1985
- 12) Forbes A, Johnson PJ, Williams R: Recombinant human gamma-interferon in primary hepatocellular carcinoma. J R Soc Med 78: 826-829, 1985
- 13) Itano S, Fuchimoto S, Orita K: Antitumor effects of natural human TNF on BDF1 mice bearing lewis lung carcinoma. Hiroshima J Med Sci 36: 105-111, 1987
- 14) Naomoto Y, Tanaka N, Fuchimoto S et al: In vitro synergistic effects of natural human tumor necrosis factor and natural human interferon- α . Jpn J Cancer Res(Gann) 78: 87-92, 1987
- 15) Orita K, Ando S, Kurimoto M et al: In vitro synergism of cytostatic and cytotoxic effects between natural human TNF- α and natural human IFN- α . Acta Med Okayama 41: 155-160, 1987
- 16) Beutler B, Greenwald D, Hulmes LD et al: Identity of tumor necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. Nature 316: 552-554, 1985
- 17) 田口鐵男：遺伝子組換えヒト腫瘍壊死因子(rHu-TNF: PT-050)の第1相試験。癌と化療 13：3491-3497, 1986