

特集 7

Stage IV 肝細胞癌に対する経皮的肝灌流 化学療法 (PIHP) の QOL と遠隔成績

神戸大学第 1 外科

具 英成	富永 正寛	岩崎 武	福本 巧
村松三郎	楠 信也	土田 忍	高松 学
鈴木 康之	黒田 嘉和		

経皮的肝灌流 (PIHP) で治療した Stage IV 肝細胞癌 (IV_A 31, IV_B 5, HBsAg (+) 17, HCV 抗体 (+) 15例) の QOL および背景因子からみた奏効と予後について検討した。腫瘍効果は判定不能 1 例を除き CR 6, PR 15, SD 8, PD 6例で PR 以上は60%であった。CR+PR と SD+PD 例の間で年齢, ウィルス型, 腫瘍の肉眼型など背景因子に差を認めず奏効の予測因子は明らかでなかった。しかし, CR+PD と PR +SD で比較すると前者は B 型, 後者は C 型が多くなり, ウィルス型によって奏効の様相が異なっていた。5年生存率は36例全例で32%, IV_A36%, IV_B 0%, Vp (-) 47%, Vp (+) 23% となり肝外転移や血管侵襲陽性例で不良であったが, B 型 (31%) と C 型 (42%) で差はなかった。QOL は合併症で死亡した初期の 2 例を除き全例が翌日から歩行でき良好であった。以上より PIHP は, 低侵襲性の外科的治療として良好な QOL を示し, 奏効率, 長期予後からみて Stage IV_A 肝細胞癌に対する有力な治療法になると考えられた。

Key words : advanced hepatocellular carcinoma, parcutaneous isolated hepatic perfusion, long-term prognosis

はじめに

肝細胞癌では外科的切除が第 1 選択であるが切除率は全症例の 20 ~ 30% に留まっている¹⁾。肝切除の対象とならない広範な肝内転移を有する進行例に対しては従来, 有効な治療法はなく, 肝動注化学療法などの局所治療が姑息的に用いられていた。こうした状況を打開する目的で肝静脈分離・活性炭濾過による経皮的肝灌流化学療法 (Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion 以下, PIHP) を著者らは開発し²⁾⁻⁴⁾, 進行肝細胞癌に対する有効性を中心に報告してきた⁵⁾⁻⁸⁾。本論文では, PIHP で治療した Stage IV 肝細胞癌の QOL および背景因子からみた奏効と予後について比較検討した。

対象および方法

1997年12月までに PIHP で治療した進行肝細胞癌36

例を対象とした。年齢は 55 ± 12 (平均 ± SD) 歳, Child 分類は A 31 例, B 4 例, C 1 例であった (Table 1)。併存肝疾患として慢性肝炎を 11 例, 肝硬変を 25 例に認め, ウィルスマーカーは HBsAg 陽性が 17 例, HCV 抗体陽性が 15 例であった。主腫瘍の最大径は 7.7 ± 5.4cm で全例とも 5 個以上の肝内転移を有し Vp 陽性は 23 例 (うち V_{p3} = 10 例), V_v 陽性は 13 例 (うち V_{v3} = 3 例) であった。腫瘍の肉眼型は結節型が 31 例, 塊状型が 4 例, びまん型が 1 例で全例とも治療前の Performance status (以下, PS) は 2 以下で良好であった。

PIHP の方法は初期の 15 例では両側鼠径部, 左腋窩の小切開による double-balloon technique によったが, その後は 4-lumen・2-balloon catheter の開発により片側大腿静脈 1 か所の切開による single catheter technique を用いた (Fig. 1)。抗癌剤は主として doxorubicin (60 ~ 150mg/m²) を用いたが最近の 3 回の PIHP では cisplatin (150, 200mg/m²) を使用し, Table 2 に従って投与量を決定した。PIHP の治療回数は最高 4 回の反復を含め延べ 55 回実施した (Table 3)。

腫瘍効果の判定は日本癌治療学会の固形がん化学療

* 第 52 回日消外会総会シンポ 1・長期予後と QOL からみた肝細胞癌の治療

< 1999年 1 月 27 日受理 > 別刷請求先: 具 英成
〒 650 0017 神戸市中央区楠町 7 5 2 神戸大学医学部第 1 外科

Table 1 Patients characteristics

Factors	No. of pts (%)
Background factor	
Gender, M/F	33/3
Age	
< 60	21(58%)
60	15(42%)
Viral status	
HBV	17(47%)
HCV	15(42%)
unknown	4(11%)
Underlying liver disease	
CH	11(31%)
LC	25(69%)
Tumor factor	
Macroscopic type(Main tumor, 7.7 ± 5.4cm)*	
Nodular	31(86%)
Massive	4(11%)
Diffuse	1(3%)
UICC stage	
IV A	31(86%)
IV B	5(12%)

* = mean ± SD

Table 2 Pretreatment factor and drug dose

	Pretreatment factor	Dose(mg/m ²)
Doxorubicin	WBC count (/mm ³)	
	4,000 <	100 150
	3,500 4,000	90
	2,500 3,500	60
Cisplatin	< 2,500	withdrawn
	Cr clearance(mg/min)	
	100 <	200
	70 100	150
	< 70	withdrawn

Table 3 Drug and dose used for PIHP

Drug	Dose(mg/m ²)	No. of treatments (Total = 55)
Doxorubicin	60, 90	11
	100 130	40
	150	1
Cisplatin	150	1
	200	2

法効果判定基準により,統計学的処理は unpaired Students' t test もしくはカイ2乗検定を用い p<0.05で有意と判定した. 累積生存率は1998年6月の時点で Kaplan-Meier 法で算出し, 生存曲線は log-rank test

で検定した.

結 果

1. 腫瘍効果と背景因子

腫瘍効果は治療後1か月に壊死性膵炎で死亡し判定不能となった1例を除くと CR 6例, PR 15例, SD 8例,

Fig. 1 Schematic drawing of percutaneous isolated hepatic perfusion.

Ao : aorta, IVC : inferior vena cava, HAI : hepatic artery infusion.

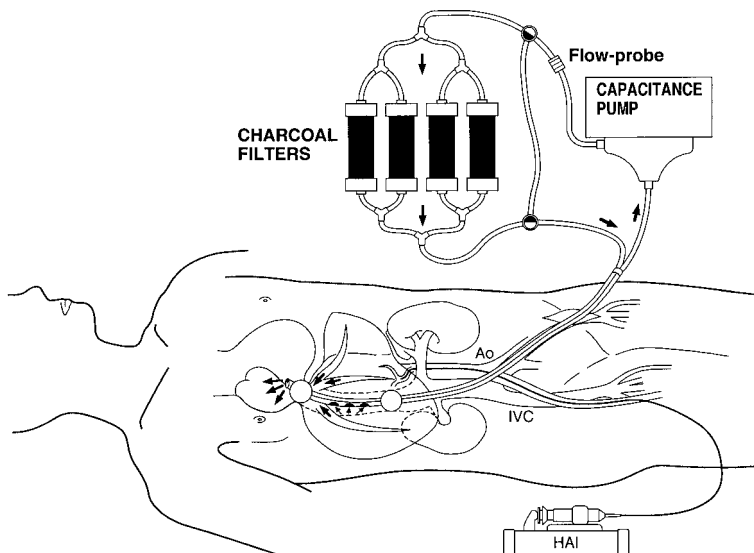


Table 4 Tumor response after PIHP

Tumor response	No. of pts (%)
CR	6 (17)
PR	15 (43)
SD	8 (23)
PD	6 (17)
NE	1

CR : complete remission, PR : partial remission, SD : stable disease, PD : progressive disease, NE : not evaluable

Table 5 Background factors according to tumor response

Background factors	Responders	Nonresponders	P value
	CR + PR (N = 21)	SD + PD (N = 14)	
Age			
< 60	14 (67)	6 (43)	0.163
60	7 (33)	8 (57)	
Underlying liver disease			
Chronic hepatitis	7 (33)	3 (21)	0.445
Liver cirrhosis	14 (67)	11 (79)	
Viral status			
HBs Ag (+)	9 (43)	7 (50)	0.197
HCV Ab (+)	11 (52)	4 (29)	
Unknown	1 (5)	3 (21)	
ICGR 15 (%)			
< 10	4 (19)	4 (29)	0.511
10	17 (81)	10 (71)	
Tumor type			
Nodular	17 (81)	13 (93)	0.116
Massive	4 (19)	0 (0)	
Diffuse	0 (0)	1 (7)	
Tumor diameter			
< 5 cm	7 (33)	6 (43)	0.568
5 cm	14 (67)	8 (57)	

Parentheses indicate percentages

PD 6例でPR 以上は60%であった (Table 4). PIHP による腫瘍効果と背景因子との関連性について奏効例 (CR+PR) の21例と非奏効例 (SD+PD) の14例に分けて検討した (Table 5). 現時点で奏効の予測因子は明らかでなかったが、年齢が若く肝機能が比較的良好であればび漫型や塊状型でもPIHP に奏効する可能性が示唆された。つぎに、CR+PD の両極的な腫瘍効果を示した12例と PR+SD の中間的な奏効を示した23例に分けて同様に背景因子を検討した (Table 6). その結果、両極的な奏効は B 型が多数を占めたのに対し中間的な奏

Table 6 Background factors according to mode of tumor response

Background factors	Mode of tumor response		P value
	Distinct	Intermediate	
	CR + PD (N = 12)	PR + SD (N = 23)	
Age			
< 60	11 (92)	10 (43)	0.006
60	1 (8)	13 (57)	
Underlying liver disease			
Chronic hepatitis	6 (50)	4 (17)	0.043
Liver cirrhosis	6 (50)	19 (83)	
Viral status			
HBs Ag (+)	10 (83)	6 (26)	0.005
HCV Ab (+)	2 (17)	13 (57)	
Unknown	0 (0)	4 (17)	
ICGR 15 (%)			
< 10	5 (42)	3 (13)	0.056
10	7 (58)	20 (87)	
Tumor type			
Nodular	11 (92)	19 (83)	0.687
Massive	1 (8)	3 (13)	
Diffuse	0 (0)	1 (4)	
Tumor diameter			
< 5 cm	3 (25)	9 (39)	0.403
5 cm	9 (75)	14 (61)	

Parentheses indicate percentages

効の PR, SD には C 型が多く、ウィルス型によって奏効の様相が異なっていた。

2. 生存期間

36例全例の1998年6月31日の時点における1, 3, 5年生存率はそれぞれ、67%, 32%, 32%であった。Stage別ではIV_Aが1年71%, 5年36%であったのに対しIV_Bはおおの、20%および0%と不良であった。血管侵襲についてはV_p陽性(1年47%, 5年23%)は陰性(1年92%, 5年47%)に比べ不良となる傾向を示した(p=0.07)(Fig. 2)。また、V_v陽性(1年23%, 5年8%)は陰性(1年90%, 5年51%)に比べ明らかに不良となり(p=0.02), V_{v3}の最長生存は18か月であった。なお、B型とC型陽性例で生存曲線に差はなかった。

3. 副作用・合併症とQOL

致死的合併症を初期の2例に認めた。1例は胃十二指腸動脈領域の抗癌剤の misperfusion, 他の1例は皮下埋植カテーテルシステムの感染に起因する固有肝動脈血栓症が原因と考えられた。これら2例を除くと全例とも翌日から歩行, 経口摂取が可能で、直後のPSは肝動脈塞栓療法とほぼ同等であった。PIHP の治療

Fig. 2 Survival curves after PIHP

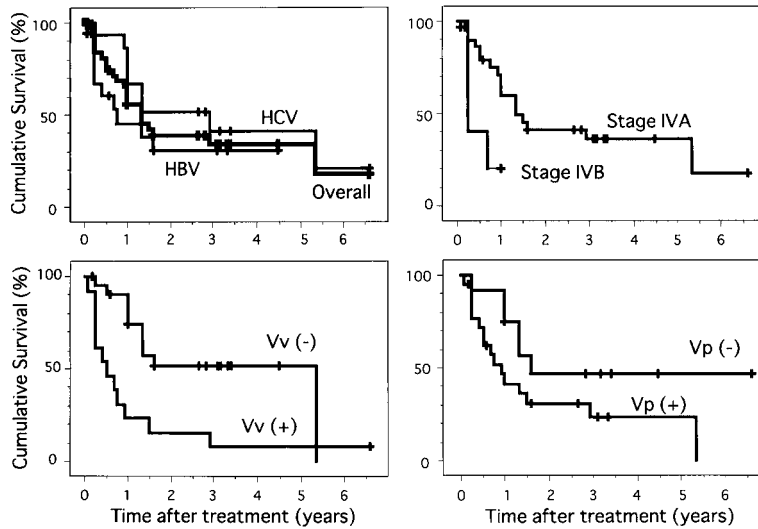


Table 7 Side effects

Side effect	No. of pts (%)
Leucopenia	
< 2,000/mm ³	16 (44)
< 1,000/mm ³	5 (14)
Chemical hepatitis	
peak AST	
300-900 IU/L	7 (19)
> 900 IU/L	2 (6)
Sclerosing cholangitis	0 (0)
Nausea/Vomiting	5 (14)
Hair loss	
moderate	16 (44)
severe	6 (17)
Gastroduodenal ulcer	3 (8)

後 PS の悪化した症例はなく、有効例では治療によって腹部膨満、腹水などの自覚症状が消失し改善した例が 5 例に認められた。

抗癌剤の副作用として軽度の悪心・嘔吐を 5 例 (14%) に認めた。その他、脱毛 (61%)、300IU/L 以上の GOT 上昇 (25%)、2,000/mm³以下の白血球減少 (58%) を認めたがいずれも一過性で硬化性胆管炎など重篤な副作用はなかった (Table 7)。

考 察

PIHP は4-lumen・2-balloon catheter の開発によって手術操作が簡便化され、1 箇所の大腿静脈からの access で肝静脈分離と活性炭濾過後の送血が可能に

なった⁴⁾。これにより治療時間が短縮し、創痛も減少したため治療後の PS は肝動脈塞栓療法とほぼ同等で翌日には離床、経口摂取が可能になった。また、反復治療が容易となり積極的に実施された結果、反復例では奏効率の改善と奏効期間の延長が得られている⁶⁾。それ以外にも初回治療後の抗腫瘍効果や副作用を考慮し 2 回目以降は異なる抗癌剤を選択できることも利点と考えられる。今回は反復治療した 12 例中 3 例で 2 回目に初回と異なる抗癌剤を用いた。これら 3 例中 2 例は初回の抗癌剤に対する反応が腫瘍マーカーや画像所見で不良と考えたことによる。その結果 2 例中 1 例は抗癌剤の変更により 2 回目の PIHP では著しい腫瘍の縮小が得られた。また、副作用の観点から 1 例で doxorubicin に変えて 2 回目の治療で cisplatin を使用した。著者らの PIHP 後の副作用の検討では doxorubicin は骨髄抑制が主体であったのに対し cisplatin は 200~300mg/body の投与量では骨髄抑制はほとんど認められなかった。しかし、大腸癌肝転移 7 例における cisplatin を用いた PIHP の治療では 2 回の反復治療により血清クレアチニンの一過性の上昇が 2 例でみられ、腎毒性が dose-limiting factor となると考えられた。したがって、短期間に PIHP を反復する際には初回治療後の副作用の種類や程度によって doxorubicin と cisplatin を交互に使用すれば治療への耐容性が向上すると思われた。

PIHP による反復治療ではカテーテルや抗癌剤によ

る肝動脈の内皮傷害を回避することがとりわけ重要である⁵⁾。この目的で doxorubicin を使用する場合には1 mg/ml 以下の濃度に希釈して投与することを原則としている。これによって肝動脈の内皮損傷は明らかに軽減した。しかし、治療回数が3～4回と増加するにつれ肝動脈の狭窄や結節状の変化を来すことが一部の例で経験されている。他の経動脈的治療と同様に PIHP でも肝動脈をできるだけ長期に温存することが反復治療の効果を引き出す上で重要と思われた。

現時点の解析では PIHP の奏効を予測する上で、年齢、腫瘍の肉眼型が比較的低い P value を示したが統計学的に有意な差を示す因子は明らかでなかった (Table 5)。しかし、CR, PD といった両極的な反応を示した例と PR, SD の中間的な奏効を示した例に分けて比較すると Table 6 の如く、年齢、肝炎ウイルス型、併存肝疾患で有意な相関を認められた。すなわち、年齢が比較的若い B 型慢性肝炎の例と C 型肝硬変では奏効の態様が異なっており興味深い知見と考えられた。

PIHP による腫瘍効果は PR 以上が60%に達しこのうち CR 6例では1例を除く5例が1～5年無再発生存中である。また、高度進行例にもかかわらず36例全例の5年生存率は32%であり、 V_P 、 V_V などの血管侵襲陰性例では40%以上の5年生存が得られた。これらの長期成績からみて PIHP は他の方法では治療困難で

あった Stage IV 肝細胞癌の第1治療選択になると考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第13回全国原発性肝癌追跡調査報告。肝癌追跡調査委員会編。進行印刷出版，京都，1998, p11-17
- 2) Ku Y, Saitoh M, Nishiyama H et al : Extracorporeal removal of anticancer drugs in hepatic artery infusion : the effect of direct hemoperfusion combined with venovenous bypass. *Surgery* 107 : 273-281, 1990
- 3) Iwasaki T, Ku Y, Kusunoki N et al : Regional pharmacokinetics of doxorubicin following hepatic arterial and portal venous administration : evaluation with hepatic venous isolation and charcoal hemoperfusion. *Cancer Res* 58 : 3339-3343, 1998
- 4) Ku Y, Fukumoto T, Maeda I et al : Single catheter technique of hepatic venous isolation and charcoal hemoperfusion for malignant liver tumors. *Am J Surg* 173 : 103-109, 1997
- 5) Ku Y, Fukumoto T, Iwasaki T et al : Clinical pilot study on high-dose intraarterial chemotherapy with direct hemoperfusion under hepatic venous isolation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Surgery* 117 : 510-519, 1995
- 6) Ku Y, Iwasaki T, Fukumoto T et al : Induction of long-term remission in advanced hepatocellular carcinoma with percutaneous isolated liver chemoperfusion. *Ann Surg* 227 : 519-526, 1998

Quality of Life and Long-Term Results of Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion for Stage IV Hepatocellular Carcinoma

Yonson Ku, Masahiro Tominaga, Takeshi Iwasaki, Takumi Fukumoto, Sanshiro Muramatsu, Nobuya Kusunoki, Shinobu Tsuchida, Manabu Takamatsu, Yasuyuki Suzuki and Yoshikazu Kuroda

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kobe University

The aim of this study was to determine quality of life (QOL) predictive factors of tumor response, and long-term outcome in 36 patients with Stage IV hepatocellular carcinoma (HCC) treated by percutaneous isolated hepatic perfusion (PIHP). Thirty-one patients had Stage IV_A and the remaining 5 had IV_B disease. Seventeen patients were HBs-Ag positive, while 15 others were HCV-Ab positive. Excluding one nonevaluable patient, the overall response rate reached 60% : 6 CR and 15 PR. When responders (CR+PR) and nonresponders (SD+PD) were compared, no factors predictive of a tumor response were identified. However, when modes of tumor response were compared, a distinct type of response (CR+PD) was more frequently seen in HBs-Ag positive patients, whereas an intermediate type of response (PR+SD) was predominant in HCV-Ab positive patients. The 5-year actuarial survival rate was 32% in all 36 patients. Long-term survivals in patients with Stage IV_A vs IV_B and V_P (-) vs V_P (+) disease were 36% vs 0% and 47% vs 23%, respectively, at 5 years. Except for 2 early patients with fatal complications, QOL was excellent in all patients. These results indicate that PIHP is a minimally invasive surgery, and the first-line treatment for patients with Stage IV_A hepatocellular carcinoma.

Reprint requests : Yonson Ku First Department of Surgery, Kobe University
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650-0017 JAPAN