

肝癌の肝内転移再発の予測と補助療法としての interferon α 併用化学療法の可能性

大阪大学医学部第2外科

左近 賢人 永野 浩昭 梅下 浩司 岸本 慎一
江口 英利 宮本 敦史 堂野 恵三 中森 正二
後藤 満一 門田 守人

肝癌切除後の補助療法は多中心性発癌 (mc 再発) を含めた再発形式の予測に基づいて行うべきである。今回、肝内転移遺残再発 (im 再発) の危険群を明確化するとともに、補助療法としての interferon α (IFN α) 併用化学療法の効果を検討した。対象は肝切除例294例。無再発生存率曲線 (Kaplan-Meier 法) に SAS LIFE TEST PROCEDURE を用いて2年以内 (Y_1 ; im+mc 再発) と4年以降 (Y_2 ; mc 再発) の区間に2本の漸近線 ($Y = -aX+b$) を引き、im 再発率 ($b_1 - b_2$) を求めた。Stage 1のim 再発率は再発少なく算出不能 (絶対治癒), 40% (相対治癒), stage 2のそれは22% (相対治癒), 42% (相対非治癒) であった。Stage 3 Aでは1例を除く全再発例が4年以内に再発した。IFN α 併用化学療法は切除不能進行肝癌5例に施行し、4例に著明な腫瘍マーカーの低下をみた。現状では Stage 1 (絶対治癒), stage 2 (相対治癒) 以外の症例では im 再発が多く補助療法の適応。IFN α 併用化学療法が有望である。

Key words: hepatocellular carcinoma, recurrence, interferon- α

目 的

肝癌切除後の再発防止は手術療法のみでは達成困難で、補助療法が必要である。しかし、不用意な補助化学療法は肝機能の増悪などいたずらに QOL を低下させるだけで、百害あって一利無しである。一方、肝癌の肝内再発には肝内転移遺残再発 (im 再発と略す) と多中心性発癌 (multicentric liver carcinogenesis) による再発 (mc 再発と略す) が存在し¹⁾、両者に対する対策は異なる。つまり、現状では前者に対しては抗癌剤を中心とした抗腫瘍療法が、後者に対しては interferon α (IFN α) などによる肝炎、肝硬変に対する治療 (発癌予防) が選択されるべきである。したがって、肝癌の理想的な術後療法は「個々の症例において再発形式の予測に応じた有効な補助療法」と言える。本稿では無再発生存曲線の検討から im, mc 再発の危険群の

明確化、および補助療法としての IFN α 併用化学療法の可能性を述べる。

方法および対象

1. 無再発生存曲線の解析

多数例の肝癌切除後の無再発生存率曲線を Kaplan-Meier 法²⁾にて作成すると一般的に前期 (im 再発と mc 再発が同時に起こる時期) と後期 (im 再発がなくなり、mc 再発のみ起こる時期) の2つの再発形式を示す漸近線が得られる。後期の mc 再発による再発区間 (術後4年以降) に SAS LIFE TEST PROCEDURE を用いて漸近線 ($Y_2 = -a_2X+b_2$) を引き、その Y 軸との交点から mc 再発率 (b_2) を求めることができる。また、早期 (2年以内) の無再発曲線を漸近線 ($Y_1 = -a_1x+b_1$; im+mc 再発) で近似し、Y 軸との交点 (b_1) から im 再発率 ($b_1 - b_2$) を求めることができる (Fig. 1)。対象は1980以降の絶対非治癒切除を除く肝切除例294例である。

2. IFN α 併用化学療法

進行肝癌5例にインホームドコンセント下、施行した。IFN α に5-FU を中心とした化学療法を併用した。副作用の他、画像および腫瘍マーカーにてその効果を

* 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

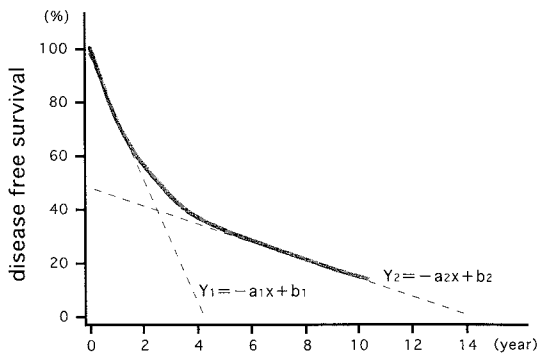
<1999年1月27日受理> 別刷請求先: 左近 賢人

〒565 0871 吹田市山田丘2 2 大阪大学医学部第2

外科

Fig. 1 Determination of incidence of Rec : im and Rec : mc in hepatectomized patients with hepatocellular carcinoma.

Disease free survival curve is approximated by two regression lines (Y_1 and Y_2) drawn in the early (Y_1 : within 2 years; Rec : im and Rec : mc) and late (Y_2 : 4 years and more; Rec : mc) postoperative periods. The incidences of Rec : im and Rec : mc are estimated as $b_1-b_2\%$ and $b_2\%$, respectively. Rec : im; recurrence due to residual intrahepatic metastasis, Rec : mc; recurrence due to multicentric liver carcinogenesis.



検討した。

結 果

1. 無再発生存曲線の解析からみた im, mc 再発率

全症例における im, mc 再発率はそれぞれ48.52%であった。Stage 1, 2の im 再発率はそれぞれ40.36%と推定されたが、Stage 3, 4では1例を除く全再発例が4年以内に再発し、mc 再発の漸近線を求めることが不可能であった。そこで、Stage 1, 2の im 再発危険群(4年以内再発)を明らかにする目的で腫瘍径、門脈腫瘍栓、肝内転移、肝硬変の有無、および手術因子について検討したところ、有意差は認めないものの治癒度が最も再発に関係していた。そこで治癒度別に無再発曲線から im 再発率を求めたところ、stage 1では絶対治癒症例が4年以降再発例なく算出不能で、相対治癒例は40%であった。一方、stage 2では相対治癒症例が22%、相対非癒症例が42%であった。

2. IFN α 併用化学療法

症例1: 44歳男性, HBsAg (+)。肝 S6垂区域切除後肝多発再発に対して TAE を2回施行するも腫瘍にリピオドールの蓄積なく、効果を認めなかった。同時に多発性の肺、骨転移を認め、3回目の TAE 後、IFN α

を10MIU \times 3/週、UFT(300mg/日)の投与を行った。PIVKA-IIの低下(906から121mAU)を認めるとともに6か月後のCT上、肺腫瘍陰影が消失した。

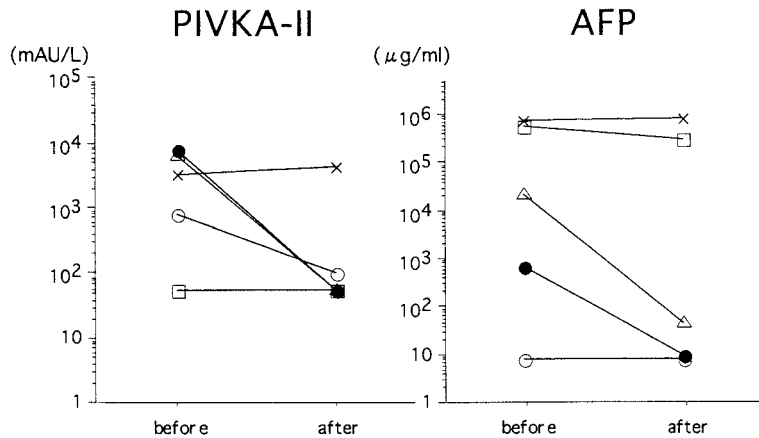
症例2: 43歳男性: 左葉に径5cmの主腫瘍, S7に肝内転移、さらに、臍部から後区域枝に及ぶ門脈腫瘍栓(VP₃)を認めた。IFN α を5MIU \times 3/週(連続)にて全身投与し、同時に肝動注(MTX 30mg/m²投与後、CCDP 6mg, 5FU 250mg/m²/日、2週を1クールとし、2クール施行)を施行した。2か月後にPIVKA-IIの著明な減少(16,430から66mAU)と門脈腫瘍栓の消失を認めた。

これら2症例に加え、門脈腫瘍栓を有する症例など、治療抵抗性の多発腫瘍(肺転移3例を含む)の計5例にIFN α の全身投与を併用した5FU主体の化学療法(症例1のみUFT)を施行した。著明な腫瘍マーカーの減少が4例(80%)に認められた(Fig. 2)。副作用として血小板減少など骨髓抑制が認められたが、重篤となることはなく、薬剤の中止により速やかに改善した。

考 察

肝癌切除後の再発が im 再発なのか、mc 再発なのかを鑑別することは肝癌に対する手術療法の意義という観点から非常に重要である。つまり、術後後期にも見られる mc 再発の場合は腫瘍は完全に切除され、手術は成功したといえる。一方、im 再発では検出不可能な病巣の遺残(取り残し)であり、腫瘍の完全切除は不成功であったと考えられる。絶対非治癒切除を除く今回の検討では約半数の肝内再発例が mc 再発と推測され、これらの症例では腫瘍の完全切除はなされたと考えられた。一方、術後再発の予防と言う観点からこの事実を考えてみると、個々の症例において再発が起こるかどうか、起こるとすれば im, mc 再発のどちらなのかを推測することが重要となる。なぜなら、im, mc 再発の予防は前者が抗癌剤を主体とした抗腫瘍療法が適応と考えられるのに対して、後者はターゲットとすべき腫瘍はすでに切除されてなく、発癌母地となっている肝炎、肝硬変に対する治療を行うことにより多中心性発癌の予防に努めるべきである。今回の検討では stage 3以上の症例は4年以内に1例を除き、再発していた。これらの症例では術後よりの抗腫瘍療法が適応と考えられる。一方、stage 1の絶対治癒切除では4年以降の再発例がなく、mc 再発率が求められなかったが、stage 2の相対治癒切除では22%が im 再発と考えられた。これらの症例では腫瘍の完全切除率は高く、抗腫瘍療法よりも肝炎、肝硬変に対する治療を選択す

Fig. 2 Changes of tumor marker levels following chemotherapy with systemic IFN α administration.



べきである。残りの stage 1 (相対治癒切除例) や stage 2 (相対非治癒切除例) では im 再発率が40%程度存在し、これらの症例における im, mc 再発のより精度の高い鑑別が今後の課題である。しかし、現状では何らかの抗腫瘍療法が必要と思われる。

肝癌切除後に再発が起こったとしても直ちに現病死を意味しない。むしろ、再発後の治療が効を奏し、再発までの期間よりも長期生存する症例も多い。しかし、最終的には再発癌のコントロールが不可能となり、原病死に至ることも事実である。つまり、再発治療中に門脈腫瘍栓などが生じ、いわゆる既存の治療に抵抗性の浸潤型肝癌に変化することが turning point となり、再発死亡するのが現状である。このことはこの様な浸潤型再発肝癌のコントロールが可能であれば、さらに、QOL ならびに生存期間の延長が期待できることを意味している。しかし、従来の化学療法を主体とした肝癌薬物療法には限界があった³⁾。そこで、有効な術後補助療法の可能性を追求する目的で我々は従来の5FUを主体とした動注療法に IFN α を併用した IFN α 併用動注化学療法を現在まで5例の進行癌に施行した。1例を除く全例において腫瘍マーカーの著明な減少を認めた。これらの症例の内、3例は従来の治療に抵抗性のある症例であったが、これらの症例に対しても有効であった。IFN α は直接的な抗腫瘍効果に加えて、免疫賦活を介した作用、さらには、5FU の代謝に対する作用が存在する^{4,5)}。したがって、今後生存率に対する効

果など検討する必要があるが、本法は将来的に有望な治療法であると考えられた。

以上、要約すると1)肝癌の術後再発の予防には再発形式の予測が不可欠である、2) Stage 3, 4に加え、stage 1の相対治癒、stage 2の相対非治癒症例でも、im 再発が多く補助療法が適応である、3) IFN 併用化学療法が補助療法として有望である、の3点である。

文 献

- 1) 神代正道, 中島 収: 多中心性発生か残存癌か。病理形態学的観点から 肝・胆・膵 31: 189-193, 1995
- 2) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observation. J Am Stat Assoc 53: 457-481, 1958
- 3) 熊田 卓, 中野 哲: 肝細胞癌に対する新しい視点。化学療法の現況と問題点。消病セミナー 48: 121-125, 1992
- 4) Nair PV, Tong MJ, Kempf et al: Clinical, serologic, and immunologic effects of human leukocyte interferon in HBsAg-positive primary hepatocellular carcinoma. Cancer 56: 1018-1022, 1985
- 5) Schwartz EL, Hoffman M, O'Connor C et al: Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-alpha in human colon carcinoma cells. Biochem Biophys Res Commun 182: 1232-1239, 1991

Prediction of Intrahepatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma
and Chemotherapy with Systemic Interferon α Administration

Masato Sakon, Hiroaki Nagano, Koji Umeshita, Shinichi Kishimoto, Hidetoshi Eguchi,
Atsushi Miyamoto, Keizo Dohno, Shoji Nakamori,
Mitsukazu Gotoh and Morito Monden
Department of Surgery II, Osaka University Medical School

Adjuvant therapy after surgical resection of hepatocellular carcinoma(HCC)should be tried based on the prediction of intrahepatic recurrence pattern. The purpose of this study was to identify patients with intrahepatic recurrence due to the residual intrahepatic metastatic foci (Rec : im) or multicentric carcinogenesis (Rec : mc) and to evaluate the effectiveness of combination therapy with an anticancer drug and interferon α (IFN α) . The disease-free survival curve was obtained by the Kaplan-Meier method in 294 patients with resectable HCC. The regression line ($Y = - aX+b$) was drawn by SAS LIFE TEST PROCEDURE in the early (Y1 ; within two years : Rec : im+Rec : mc) and late (Y2 ; 4 years later : Rec : mc) periods and the incidence of Rec : im (b1-b2) was determined. The incidence of Rec : im in stage 1 was 40% in relative curative cases, and in stage 2 were 22% and 42% in relative curative and relative noncurative cases, respectively. In stage 3 and 4, all patients but one had recurrence within 4 years. Tumor marker levels were markedly decreased in 4 of 5 patients following the combination therapy of anticancer drug and IFN α . In conclusion, Rec : im was frequent, and therefore, adjuvant therapy was indicated in patients with stage 1 (relative curative) , stage 2 (relative noncurative) , stage 3 and stage 4. A combination of chemotherapy and systemic IFN α administration may be a promising postoperative adjuvant therapy.

Reprint requests : Masato Sakon Department of Surgery II, Osaka University Medical School
2 2 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565 0871 JAPAN
