

トピックス

VI. 治療法の進歩

5. 化学療法

山下 竜也 荒井 邦明 金子 周一

要 旨

肝細胞癌に対する化学療法（分子標的薬治療以外）として、全身化学療法と肝動注化学療法がある。肝動注化学療法は本邦で積極的に行われてきた肝細胞癌に特徴的な治療法である。標準的治療法は確立されていないものの約3割で腫瘍縮小がみられ、Conversion治療の可能性がある。その位置づけは海外と本邦で全く異なっており、ソラフェニブ治療との選択には、それぞれの治療法の特徴を理解して、症例毎に治療法を選択する必要がある。

〔日内会誌 103：102～109, 2014〕

Key words 肝動注化学療法, 全身化学療法, ソラフェニブ療法, Conversion治療

はじめに

肝細胞癌に対する化学療法には、全身化学療法その他、肝動脈から直接薬剤を投与する肝動注化学療法が行われる。全身化学療法は、分子標的治療と従来の殺細胞性の抗がん剤（殺細胞薬）を用いた化学療法に分けられる。分子標的薬に関しては別項で取り上げられているので、本項では、分子標的治療以外の全身化学療法と肝動注化学療法について取り上げることにする。

1. 化学療法の適応となる肝細胞癌

日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告から、初回治療例の約5%に化学療法が行わ

れ、そのうち約9割が経動脈的な投与、すなわち肝動注化学療法が行われてきている¹⁾。肝細胞癌のほとんどの症例で背景に慢性肝疾患（肝硬変、慢性肝炎）を伴っており、根治的治療後も肝内転移または多中心性発癌により高率に再発を繰り返す。そのため初回治療よりむしろ、繰り返す再発治療の中で最終的に化学療法の対象となることの方が多い。

化学療法の対象は、腫瘍進展度として、肝内多発、高度脈管侵襲、遠隔転移の3つの病態が挙げられるが、これらの3つの病態が重複する場合も多い。治療法の選択には肝予備能も重要で、腹水や黄疸、肝性脳症がみられるような肝予備能低下症例は通常予後が不良であり対象外とする。すなわち、肝切除やラジオ波焼灼術、肝動脈化学塞栓療法の治療対象外か、これらの

金沢大学消化器内科

Liver Cancer: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: VI. Progress in Treatments of Liver Cancer; 5. Chemotherapy. Tatsuya Yamashita, Kuniaki Arai and Shuichi Kaneko: Department of Gastroenterology, Kanazawa University, Japan.

治療法で治療効果が期待できないと考えられる病態で、肝予備能が比較的保たれている症例が化学療法の対象となる。

肝内進行病変と遠隔転移を伴う症例では、遠隔転移巣が予後因子となることは少なく、ほとんどの症例で肝内病変進行が予後因子となるため、その制御目的に肝動注化学療法が選択されることが多い。

2. 全身化学療法

肝細胞癌に対する殺細胞薬を用いた全身化学療法は、これまでドキソルビシンを対照薬として臨床試験が行われてきたが有効性を示した治療法はない。シスプラチン、インターフェロン α -2b、ドキソルビシンとフルオロウラシルを併用した全身化学療法(PIAF療法)は奏効率が高かったが生存期間延長を示すことができなかった。最近、薬剤減量により副作用を軽減したmodified PIAF療法の報告があり、奏効率および生存期間もより良好で約3割で切除などの根治療法にConversion可能であったと報告されている²⁾。全身化学療法の第II相試験は多く報告されており、最近ではゲムシタビンやオキサリプラチン、S-1を用いた併用療法や、インターフェロンと5-FUによる全身化学療法の報告があった。さらに、ソラフェニブ治療後の2次化学療法としての全身化学療法の検討もされている。大腸癌で用いられているオキサリプラチンと5-FU、ロイコボリンを併用した化学療法であるFOLFOX-4による全身化学療法による比較的良好な成績も報告された³⁾。

3. 肝動注化学療法

肝細胞癌に対する肝動注化学療法は、門脈と肝動脈の二重支配である肝臓に発生した肝細胞癌の腫瘍血流が、肝動脈からの血流のみとなる

特徴を利用した治療法の一つである。腫瘍血管である肝動脈から直接薬剤を注入し腫瘍への抗癌剤の濃度を高めることにより抗腫瘍効果を高めることと、体循環への希釈および一部の抗癌剤では薬剤が肝臓で代謝されることにより全身への抗癌剤の移行が減少することにより副作用が少なくなることが、全身化学療法に比較し有利な点である。

肝動注化学療法の標準的治療法はまだ決まっていない。本邦では、低用量CDDPと5-FUを併用したlow-dose FP肝動注療法、インターフェロン(IFN)の全身投与と5-FUを用いたIFN併用5-FU肝動注療法、リザーバーを用いずCDDPを単回投与するCDDP肝動注療法の3つの治療法が主に行われている。

4. low-dose FP肝動注療法

low-dose FP肝動注療法は、少量のシスプラチンがモジュレーターとして5-FUの作用を増強するというバイオケミカルモジュレーターという概念に基づく併用療法である。シスプラチンは少量で通常の抗腫瘍効果を示す用量ではない。

治療には、反復投与または持続的に経動脈投与を行うために肝動注用のリザーバーシステムを留置する必要がある。経路として最もよく用いられるのは大腿動脈で、リザーバーを右下腹部皮下に留置し、カテーテルは腫瘍を灌流する肝動脈に抗癌剤が流れるように留置する。消化管への薬剤漏出により胃十二指腸潰瘍や出血・穿孔の恐れがあるため、留置時に右胃動脈などの消化管への動脈分枝の描出の有無を確認し、あればその動脈を塞栓する。

治療方法は5-FUを連日一定時間で動注する方法と持続動注する方法があるが、いずれもモジュレーターであるシスプラチン投与後5-FUを投与する。

治療効果増強を目的に、ロイコボリンやアイ

トピックス

表 1. low-dose FP療法 治療成績

報告者	報告年	症例数	脈管侵襲 (%)	治療法	奏効率 (CR+PR, %)	生存期間 中央値 (月)
Nouso <i>et al</i>	2013	476	44.1	CDDP+5-FU*1	40.5	14.0*2
Urayama <i>et al</i>	2011	114	59.6	低用量FP LV/IV, IFN併用含む	36	10.2
Ueshima <i>et al</i>	2010	52	80.8	低用量FP (持続動注)	38.5	15.9
Takaki-Hamabe <i>et al</i>	2009	48	54.5	低用量FP LV/IV, IFN併用含む	46	12.2
Kanayama <i>et al</i>	2009	53	26.4	低用量FP (持続動注)	24.5	—
Yamasaki <i>et al</i>	2005	44	52.3	低用量FP LV/IV, IFN併用含む	30	9.4
Tanioka <i>et al</i>	2003	38		低用量FP (持続動注)	47	6.2
Ando <i>et al</i>	2002	48	100	低用量FP	48	10.2
Okuda <i>et al</i>	1999	52		低用量FP	71	ND

LV : Leucovorin, IV : Isovorin, IFN : Interferon

*1 : low-dose FP療法であるという記載なし.

*2 : Propensity score-matched cohort

ソボリン, IFNの併用を行った報告もある. low dose FP肝動注療法に塞栓効果のあるリピオドールを併用することで良好な成績を得たという報告もある.

最近の報告では, Nousoらは全国追跡調査の476例を検討し, 奏効率40.5%, MST14.0カ月と報告し⁴⁾, Ueshimaらは, TACEでコントロール不良になった進行肝癌52例を対象に, 奏効率39%, 生存期間中央値 (MST) が15.9カ月と報告している. Niizekiらは, 門脈腫瘍栓を伴う症例に対して, 奏効率35%, MST10.2カ月と報告している. さらに, 浦山らはロイコボリンやアイソボリン, IFNを併用した症例を含む114例を解析し, 奏効率36%, MST10.2カ月と報告している. これらの報告から治療対象の進行肝癌の腫瘍背景はそれぞれの報告で異なるものの, low dose FP肝動注化学療法の奏効率は30~40%, MSTは10~15カ月程度と考えられる⁵⁾(表1).

5. IFN併用 5-FU肝動注療法

IFN併用 5-FU肝動注療法は, IFNを併用することにより 5-FUの抗腫瘍効果が高まることを期

待した治療法である. UrabeやKanekoらが少数例の主要門脈侵襲を伴う進行例に対してIFN併用 5-FU肝動注化学療法にCDDPとメソトレキセート, ロイコボリンを加えた多剤併用肝動注化学療法を行い40%超の奏効率を報告し, その後SakonやOtaらがIFN併用 5-FU肝動注化学療法で44%超の奏効率を報告している. このIFN併用 5-FU肝動注化学療法は, “FAIT (5-FU arterial infusion and interferon therapy)”と呼ばれることもある.

IFN併用 5-FU肝動注療法では, 5-FUの持続動注のため前述の動注用リザーバーシステムを留置し, インフューザーを用い治療を行う.

治療方法は, インフューザーを用い5-FUを第1, 2週に5日間持続肝動注し, IFN週3回4週間を併用する方法が多い. ベグ化IFNを用い週1回投与による治療報告もある.

IFN併用 5-FU動注療法の主な成績として, Obiらは, 脈管侵襲を伴う進行例116例に対してIFN併用 5-FU動注化学療法を施行し, 奏効率52%, MST6.9カ月という成績を報告し, 無治療のhistorical controlと比較して優れているとした. 同様に, Naganoらも門脈侵襲を伴う進行肝細胞癌

表 2. インターフェロン併用 5-FU肝動注化学療法 治療成績

報告者	報告年	症例数	脈管侵襲 (%)	治療法	奏効率 (CR+PR, %)	生存期間 中央値 (月)
Monden <i>et al</i>	2012	34	90.0	IFN- α , 5-FU	26.7	8.4
		35	90.3	low-dose FP/CDDP	25.8	11.8
Yamashita <i>et al</i>	2011	57	26.7	IFN- α , CDDP, 5-FU	45.6	17.6
		57	50.0	IFN- α , 5-FU	24.6	10.5
Nagano <i>et al</i>	2011	102	100	IFN- α , 5-FU	39.2	9.0
Eun <i>et al</i>	2009	31	100	IFN- α , CDDP, 5-FU	19.4	4.0
		21		CDDP, 5-FU	57.2	7.0
Uka <i>et al</i>	2007	55	63.6	IFN- α , 5-FU	29.1	9.0
Obi <i>et al</i>	2006	116	100	IFN- α , 5-FU	52.0	6.9
Enjoji <i>et al</i>	2005	28	25	IFN- α , 5-FU	21.5	ND
Ota <i>et al</i>	2005	55	100	IFN- α , 5-FU	43.6	11.8
Sakon <i>et al</i>	2002	8	100	IFN- α , 5-FU	63	ND
Kaneko <i>et al</i>	2002	34	100	IFN- α , CDDP, 5-FU, MTX, LV	45	ND
Urabe <i>et al</i>	1998	15	100	IFN- α , CDDP, 5-FU, MTX, LV	46.7	ND

症例 102 例に対して治療し、奏効率 39.2%、MST 9.0 カ月と報告している。Yamashitaらは進行肝細胞癌 114 例に対して、IFN併用 5-FU肝動注化学療法に対するCDDP併用の効果をランダム化比較試験にて検討し、CDDP併用群で奏効率 45.6% とより高かったと報告している。Mondenらはランダム化比較試験にて奏効率 26.7%、MST 8.4 カ月であったと報告している。これらの報告から、対象肝細胞癌患者の背景は異なるもののIFN併用 5-FU肝動注化学療法では奏効率は 30~40% 程度でMSTは 7~17 カ月程度と考えられる⁵⁾(表 2)。

6. CDDP動注療法

CDDP肝動注療法は、動注用のリザーバーを用いず通常の血管造影の際に行われるセルジंगाー法にてカテーテルを肝動脈に挿入しCDDPを肝動注する治療法である。治療に用いられるCDDPの量は 50~65 mg/m²であり、1 回に 75~100 mg のCDDPを投与することになる。そのため制吐剤や腎障害予防対策が必要である。治療対象症例のほとんどが肝硬変を併存しているため、腎毒

性対策のhydrationは腹水貯留に注意が必要である。

CDDP肝動注化学療法のための主な治療成績については、ChungらはCDDP単独で奏効率 14%、MST 2.5 カ月と報告し、Ikedaらは奏効率 28%、MST 7.6 カ月と報告している⁶⁾。最近、本邦で開発された微粉末型のCDDP製剤であるDDP-H (Diammine-dichloro-platinum, CDDP powder, IAcall[®]) が肝動注化学療法に用いられ、20~30% の奏効率が報告されている。IwasaらはTACE抵抗性の肝細胞癌に対してCDDP肝動注療法を行ったが奏効率は 3.6% と低く有効ではなかったと報告している。CDDP肝動注療法にリピオドールを併用し奏効率を高める検討がされている。このCDDPによる治療は、5-FUが中心である前述の 2つの治療法とは理論上交差耐性は示さないとはいえずであり、low dose FP肝動注療法やIFN併用 5-FU肝動注療法無効の場合の 2次治療選択として考慮されることがある⁵⁾(表 3)。

7. 肝動注化学療法の位置づけ

本邦における肝動注化学療法の位置づけは、

トピックス

表 3. CDDP動注化学療法 治療成績

報告者	報告年	症例数	脈管侵襲 (%)	治療法	奏効率 (CR+PR, %)	生存期間 中央値 (月)
Ikeda <i>et al</i>	2013	25	100	CDDP	28	7.6
Kondo <i>et al</i>	2011	24	100	CDDP powder	20.8	7.0
Iwasa <i>et al</i>	2011	84	31	CDDP powder (IA call)	3.6	7.1
Kim <i>et al</i>	2011	41	83	CDDP	12.2	9.5
		97		CDDP, 5-FU	27.2	
Yoshikawa <i>et al</i>	2008	80	27.5	CDDP powder (IA call)	33.8	—
Court <i>et al</i>	2002	67	37	CDDP (+iv, radiation)	37	10.7
Chung <i>et al</i>	2000	19	74	IFN- α , CDDP	33	4.4
		23	70	CDDP	14	2.5
		26	65	BSC	0	1.2

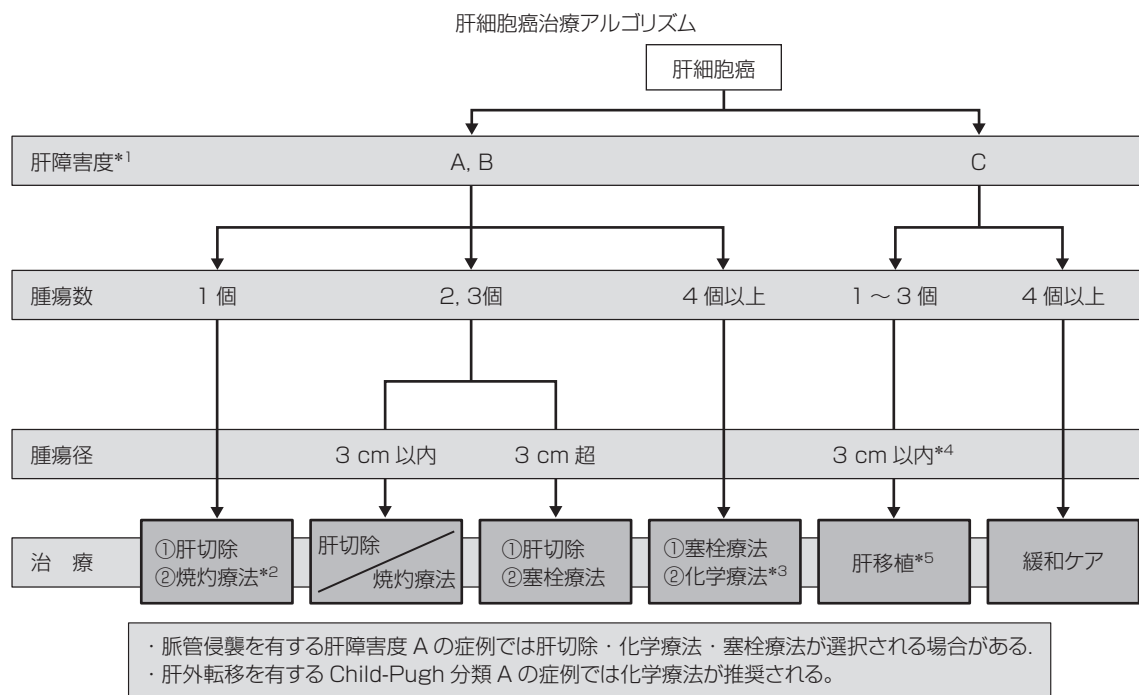


図. エビデンスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム

(注) *1 内科的治療を考慮する時はChild-Pugh分類の使用も可, *2 腫瘍径 3 cm以内では選択可, *3 経口投与や肝動注などがある, *4 腫瘍が 1 個では 5 cm以内, *5 患者年齢は 65 歳以下

2013 年度版の「エビデンスに基づく肝細胞癌診療ガイドライン」の肝細胞癌治療アルゴリズムでは、肝障害度（またはChild-Pugh分類）AまたはBで、4 個以上の多発症例に対して化学療法、さらに、脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例に、

肝切除と塞栓療法と化学療法が併記され、化学療法の注釈として経口投与や肝動注があるとされている(図)⁷⁾。2010年に発表された日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズムでは、肝外病変のない、Child-Pugh

表 4. 肝動注化学療法とSorafenibの比較

	肝動注化学療法	Sorafenib
利点	腫瘍縮小率は高い 奏効例でConversion治療 腫瘍栓が退縮	延命効果あり エビデンスあり，世界標準 経口投与可能（簡便）
不利点	標準治療方法なし エビデンスが低い 延命効果は不明 全身化学療法との比較なし カテーテルなどの技術要 特殊な合併症あり	腫瘍縮小率は乏しい Child-Pugh Aが推奨 継続不能な副作用（時に重篤） 特徴的な副作用への対応 （肝機能への影響） 中止基準は不明確
奏効率	30～40%	数%
腫瘍制御率	約50%	約50%

分類AまたはBの症例で，脈管侵襲のない4個以上の多発症例に対して，または脈管侵襲のあるVp3またはVp4症例に対する治療として，肝切除，局所療法，肝動脈塞栓療法，ソラフェニブと併記されている⁸⁾。

海外における動注化学療法の位置づけは，アメリカ肝臓学会（AASLD）や欧州肝臓会議（EASL）ではBarcelona clinic liver cancer（BCLC）ステージシステムを用いた肝細胞癌治療アルゴリズムを提唱しており，その中には肝動注化学療法の記載はない⁹⁾。National Comprehensive Cancer Network（NCCN）Practice Guideline 2013年版では，高度進展例または腫瘍局在や肝予備能のため肝切除不能例で肝移植対象外の症例に対する治療として，全身化学療法とともに肝動注化学療法は臨床試験としての位置づけである¹⁰⁾。

このように，欧米において肝動注化学療法は，エビデンスレベルが低く標準的治療法が確立されていない試験的な治療法という位置づけであり，本邦と大きな違いがある。

8. 分子標的治療ソラフェニブと肝動注化学療法

Child-Pugh分類Aの肝予備能良好の肝内進行肝細胞癌症例については，ソラフェニブと肝動注化学療法の対象は重複する。

ソラフェニブは，ランダム化比較試験にて生命予後延長を示したエビデンスレベルの高い薬剤であり，肝細胞癌に対して導入された初めての分子標的薬である。しかし，生命予後延長を示したものの，腫瘍縮小は数%で，腫瘍増大抑制がその治療効果である。特有の副作用管理ができれば，経口投与であるため簡便に治療を行うことができる。本邦では肝不全を含めた肝機能低下の副作用が多く，Child-Pugh分類B症例への安全性と有効性は確立されていない。

一方，肝動注化学療法は，生命予後延長を示したランダム化比較試験は行われておらず，さらに標準的治療法は確立されていない。しかし，腫瘍縮小が約30%の症例でみられ，腫瘍縮小後に肝切除やラジオ波焼灼術や肝動脈塞栓療法などの治療にConversionできる可能性があり，その場合は長期予後が期待できる。しかし，肝動注用リザーバーシステム留置という手技が必要

トピックス

であり、その技術と合併症管理が治療効果に関係してくる。そのためソラフェニブほど簡便ではない治療である（表4）。

これらの2つの治療法を比較し検討した報告はなく、どちらが優れた治療であるかは結論が出ていない。最近、大腸癌などでは1次化学療法進展後の生存期間（post-progression survival：PPS）を2次あるいは3次化学療法により、どのように延長するかということが議論されるようになってきている。肝細胞癌についても、ソラフェニブ治療と肝動注化学療法の選択については、これらの治療後のPPSを念頭において、どのような後治療が可能かを症例毎に腫瘍進展と肝予備能を考慮しながら選択しているのが現状であろうと思われる。

9. 化学療法の今後

本邦での肝動注化学療法は、奏効率向上を目指すことが生命予後改善に繋がると考えられ、各施設で様々な治療の工夫が行われてきた。そのため肝動注化学療法の肝細胞癌治療における位置づけを検討するような前向きな比較試験はほとんど行われてきておらず、ましてプラセボとの比較試験は本邦では行うことができない状態であった。

切除不能肝癌に対してソラフェニブが標準治療となったため、プラセボではなくソラフェニブ療法と肝動注化学療法を比較することにより、肝動注化学療法のエビデンスを検討できるようになった。しかし、治療効果や治療手技が異なり盲検化の不可能なこれら2つの治療法を、主に薬剤開発で用いられてきたプラセボ対照盲検化ランダム化比較試験と同じ方法で評価することで本当に正しい評価ができるのかということも考える必要があると思われる。

現在、ソラフェニブとlow-dose FP肝動注の併用療法や、ソラフェニブとCDDP肝動注の併用療

法をソラフェニブ単療法と比較検討するランダム化第IIまたは第III相比較試験が行われており、今後、これらの試験の結果からソラフェニブ治療に対する肝動注化学療法併用の上乗せ効果の有無に関する結果が報告されるものと思われる。

おわりに

これまで本邦で肝細胞癌に対する化学療法としては肝内進行例に対して肝動注化学療法が積極的に行われてきた。ソラフェニブ治療の登場により、肝動注化学療法の肝癌診療におけるその位置づけが問われているが、依然として肝動注化学療法は必要とされ治療の現場で行われているのが現状である。肝動注化学療法については、科学的には何らかの比較試験にてその有効性が検討される必要がある。しかし、現時点では、エビデンスに固執し、これまで行われてきた肝動注化学療法を排他的にする必要はなく、これまで本邦にて積み重ねてきた肝動注化学療法の経験を踏まえて、さらにソラフェニブの利点、不利点もよく理解した上で、予後不良の進行肝癌の治療方針を考えて、症例毎のベネフィットを追求する必要があるものと思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：山下竜也：講演料（バイエル薬品）、研究費・助成金（MSD、 Bristol・マイヤーズ）、寄付金（MSD、中外製薬）、荒井邦明：研究費・助成金（MSD、 Bristol・マイヤーズ）、寄付金（MSD、中外製薬）、金子周一：研究費・助成金（MSD、 Bristol・マイヤーズ）、寄付金（MSD、中外製薬）

文 献

- 1) Arii S, et al: Management of hepatocellular carcinoma : Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Hepatology research 40 : 667-685, 2010.
- 2) Kaseb AO, et al: Modified cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/5-fluorouracil (PIAF) chemotherapy in patients with no hepatitis or cirrhosis is associated with improved response rate, resectability, and survival of in-

- initially unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 119: 3334–3342, 2013.
- 3) Qin S, et al: Randomized, Multicenter, Open-Label Study of Oxaliplatin Plus Fluorouracil/Leucovorin Versus Doxorubicin As Palliative Chemotherapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma From Asia. *J Clin Oncol* 31: 3501–3508, 2013.
 - 4) Nouse K, et al: Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 109: 1904–1907, 2013.
 - 5) 山下竜也, 金子周一: 進行肝癌治療の現状と今後 進行肝癌に対する肝動注化学療法. *日本消化器病学会雑誌* 109: 1335–1345, 2012.
 - 6) Ikeda M, et al: A multi-institutional phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 72: 463–470, 2013.
 - 7) 日本肝臓学会: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013 年度版 (第 3 版). 金原出版, 東京, 2013.
 - 8) 日本肝臓学会: 肝癌診療マニュアル第 2 版. 医学書院, 東京, 2010.
 - 9) Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53: 1020–1022, 2011.
 - 10) NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers Ver. 2 2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
-