肝がんの動注化学療法

特集 がんの動注・局所治療

松枝 清・行澤齊悟・植野映子・
藤原義将・五味直哉^{*1)}，高野浩一^{*2)}

Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma

Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAI) has often been selected as a therapeutic option for patients with far-advanced hepatocellular carcinoma (HCC), either unresectable or difficult to treat with local therapy. However, the survival benefits with this therapy have not yet been unequivocally proved so far. No standard regimen has been established despite developing drug delivery devices or chemotherapeutic regimens. Recently, several regimens of HAI with interferon have shown the tumor response and survival benefit, and such a combination therapy would be a new promising therapeutic strategy of advanced HCC. We emphasize that HAI should be performed on the basis of appropriate skills, with knowledge of pharmacokinetics.

肝動注化学療法は、一般的に肝切除や局所療法が適応にならない高度進行肝細胞がんにおいて選択される。Drug deliveryに関する工夫や、さまざまな抗がん剤を用いたレジメンが検討されているものの、標準的レジメンは確立されておらず、生命予後の改善に寄与するという推奨レベルの高い化学的根拠は得られていない。ただし、近年になって報告されているインターフェロン併用レジメンによる良好な奏効率は、今後の方向性を示すものと考えられる。なお動注化学療法は、その薬理学的背景を理解したうえで、適切な技術をもとに行われる必要があることはいうまでもない。

Kiyoshi Matsueda・Seigo Yukisawa・Teruko Ueno・
Yoshimasa Fujiwara・Naoya Gomi^{*1)}，Kouichi Takano^{*2)}
key words: hepatic arterial infusion chemotherapy, hepatocellular carcinoma,
pharmacokinetics, drug delivery system, interferon

動注化学療法(動注)は、治療係数の小さな抗がん剤によって副作用を抑制しつつ、いかに大きな抗腫瘍効果を得るかという課題に対して、薬剤投与経路の工夫によって応えた手法であり、1950年にKloppらがnitrogenmustardを動脈内に投与した報告にまでその歴史を遡ることが出来る¹⁾。

動注には、first pass effect および increased local concentration という二つの薬理学的有利性があり、実際、臨床において“使い方”によっては全身化学療法と比較して高い局所的抗腫瘍効果が得られることが知られている。しかし、現況において肝細胞がんに対する動注が、生命予後の改善に寄与するという、推奨レベルの高い科学的根拠はない²⁾。

動注の対象となるのは、高度門脈浸潤例や多発肝内転移、びまん性肝内腫瘍進展例で、その多くが肝切除やラジオ波凝固療法(radiofrequency ablation)などの局所療法、さらには肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)による既治療例であることが多い。よってrelative performanceが低く、背景肝自体がもたらす病態が生命予後に影響し、抗腫瘍効果が必ずしも生命予後の延長につながっていないことが推測される。

しかし動注は、肝細胞がんに対する治療選択に関するエビデンスの集約からなる肝癌診療ガイドライン(2005年版)²⁾において、肝細胞がんの治療アルゴリズムの一端に加えられた治療法である。いかに切除や局所療法が発達しても、治療過程において切除や局所療法ではコントロールが困難となってくる

^{*1)} Department of Diagnostic Imaging, Cancer Institute Ariake Hospital 癌研究会有明病院画像診断部

^{*2)} Department of Gastroenterology, Cancer Institute Ariake Hospital 癌研究会有明病院消化器内科

症例は多い。また、切除や局所治療が適応にならない進行した状態で発症する症例も少なくない。よって動注の有効性に関するエビデンスの確立は必要不可欠である。動注用シスプラチンが認可され、インターフェロン(IFN)併用療法に注目が集まるなど、肝細胞がんに対する動注にも変革が期待される昨今であり、改めて肝細胞がんに対する動注について見直してみたい。

肝細胞がんに対する動注の適応

科学的根拠に基づく“肝臓診療ガイドライン”(2005年版)における肝細胞がん治療アルゴリズムでは、肝障害度A,Bで腫瘍個数が4個以上の場合に、TACEあるいは肝動注が併記されている²⁾。ガイドラインで腫瘍側因子として規定されているのは個数のみだが、門脈腫瘍栓などの脈管侵襲の有無、結節性かびまん性かといった腫瘍形態、さらにはTACEの有効性などが勘案された結果、塞栓か動注かという選択がなされている。

初期治療として動注が選択される例も少なくはないが、やはり動注の対象として多いのは、切除や局所療法、さらにはTACEを反復施行するなかで門脈腫瘍栓などの脈管侵襲、びまん性結節や多発肝内転移といった制御不能病変を伴う症例、すなわち局所治療抵抗性の進行肝細胞がん症例である。

肝動注の手法

動注は選択的肝動脈造影下に行う場合と、皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムを用いて行う場合があるが、この中間型ともいえる動注システムも考案されている。それぞれ施行を予定する動注レジメンあるいは動注の効果増強を企図した工夫を加味するかどうかによって選択される。

選択的肝動脈造影下に one shot あるいは短時間での動注を行う方法は、入院が必要だが、薬剤分布が動注血管の選択により可変で、後述の薬剤担体を併用した動注、肝外性供血路への対応、あるいは部分的にTACEを併用するといった臨機応変な対応が出来るといった利点を持つ。

一方、皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムを用いて行う動注は、その施行に先立って適切な留置技術が不可欠である。本邦ではIVRを利用する手技が独自に発展し、すでに高度なレベルで標準化されている^{3,4)}。皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムを利用した動注における基本的技術には、① 血流改変術、② 経皮的カテーテル・ポート留置、③ 薬剤分布の評価と管理がある。個々の技術は決して容易なものではないが、90%以上の高い実行性が報告されている⁵⁻⁷⁾。

全肝を対象とした動注を外来ベースで行うためには、皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムの留置は不可欠であり、これが入院期間や費用、QOLの面ですぐれていることも確認されている⁸⁾。しかし肝細胞がんに対する動注には、大腸がん肝転移に対するもののようには標準化されつつある動注レジメンがあるわけではないので、動注の施行にその留置は必須ではない。なお、後述する薬剤担体を併用した動注を、皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムから行うことは可能だが、少なくとも血管造影を併用しX線透視下で観察しながら施行するのが原則と考えられる。

このほか、選択的肝動脈造影下との中間型ともいえる動注システムも考案されている。これは肝動脈あるいは大動脈に留置されたカテーテルに通常のポートではなく専用のアダプターを装着して皮下に埋め込み、経皮的にアダプターを穿刺してマイクロカテーテルを挿入し、種々の動注手技に対応するシステムである⁹⁾。

肝動注の薬理学的背景

1. 動注の理論的有利性

肝動注は肝内の腫瘍を標的として、本来は肝の間質に分布する肝動脈が腫瘍の栄養血管となっていることを利用した局所化学療法である。この局所化学療法を用いることを支持する薬理学的背景(pharmacokinetics)には、① 静注時と比較して腫瘍に到達する薬剤濃度が高まること(increased local concentration without first pass effect)、② 腫瘍以外の全身組織(副作用組織)への薬剤の移行が

減少すること (first pass effect) があげられる¹⁰⁾.

(1) Increased local concentration without first pass effect

全身性投与に対する局所投与の有利性は、標的組織(腫瘍)中の薬剤濃度の上昇で示される。標的組織、血液プール、副作用組織、そして消失組織から構成される組織還流モデルをもとにした理論的裏づけは、注入された薬剤の消失が、標的組織の消失能力には左右されず、標的組織以外すなわち全身のクリアランスに依存することから導かれる。結果的に標的組織以外におけるクリアランスが高いか、局所の循環血液量が少ない場合に動注の有利性がより増すことになる。これは肝で代謝される薬剤を肝以外の組織に注入した場合を想定することで理解しやすく、この場合、標的組織の循環血液量は少ないほうが、静注により投与された薬剤の標的組織中の濃度が低くなるため、相対的に動注の有利性は大きくなる^{10~12)}。

(2) First pass effect

Increased local concentration without first pass effect が標的組織(腫瘍)への薬剤分布濃度が高まることによる動注の有利性を示すのに対して、first pass effect による有利性は、腫瘍以外の全身に到達する薬剤濃度が減少することを示している。動注では、標的組織の動脈内に投与された薬剤が標的組織を通過して副作用組織に至るため、標的組織の薬剤抽出率が高いほど、副作用組織でのクリアランスは低くなる。たとえば、肝で高率に代謝・排泄されるような薬剤を肝に動注した場合、肝以外の臓器への薬剤分布は低下し、副作用の軽減ひいては薬剤の最大耐用量の増加の可能性が示唆される^{10~12)}。

2. 肝細胞がんに対して使用される抗がん剤

効果的な動注を行うには、こうした pharmacokinetics を認識すると同時に、使用する抗がん剤の作用機序を理解することも重要である。保険診療上、肝がんが適応疾患として収載されている抗がん剤には、アルキル化剤(マスタード類)のシクロホスファミド、代謝拮抗薬(ピリミジン系)のフルオロウラシル(5-FU)・テガフル・ウラシル配合剤(UFT)、シタラビン、抗生物質(アントラサ

イクリン系)のドキソルビシン(ADM)・エピルビシン(EPIR)・ミトキサントロン、抗生物質(その他)のマイトマイシン C(MMC)、白金製剤のシスプラチン(CDDP、動注製剤のみ)、そしてリピオドールと懸濁して使用するネオカルチノスタチン(SMANCS)がある。このなかで動注が認められている薬剤はさらに限られている。

肝細胞がんに対して確実な効果を示す抗がん剤やレジメンの開発を目指して、これまで多くの臨床試験が行われてきているものの、依然として肝細胞がんは、抗がん剤に対する感受性が低いという認識を脱却するような報告はない。動注によく用いられる抗がん剤は、以前はアントラサイクリン系の薬剤であったが、近年は5-FU および CDDP が主体となっている。単剤より多剤併用で高い奏効率が示される傾向があり、低用量 CDDP と 5-FU を組み合わせた low-dose FP や IFN の併用が比較的良好な奏効率を示している(表 1)。ここでは 5-FU と CDDP の、動注における薬理学的有利性について簡単に触れる。

5-FU の作用機序は主に時間依存性とされてきたが、一定の濃度以上では濃度依存性に作用することが示されており、作用濃度を踏まえて投与法や併用療法の意味を考える必要がある²⁸⁾。

たとえば大腸がん肝転移に対する治療として、動注における標準的治療となりつつある 5-FU 1,000 mg/m²/5 hr を週 1 回動注するレジメン(weekly high dose 5-FU hepatic arterial infusion : WHF) は、作用機序が濃度依存性である可能性が示唆されており、この場合には低用量の CDDP を modulator として使用する方法は理論的には意味がないことになる³⁾。5-FU の肝抽出率はフロクスウリジン(FUDR)には及ばないものの他剤より高く、薬理学的にも動注のメリットのある薬剤である。ただし 5-FU の代謝には一定の閾値があり、これを越えた投与では全身循環系への流出が起これ、動注の有利性は低下することも指摘されており注意を要する¹²⁾。

制がん性白金錯化合物である CDDP は濃度依存性の抗がん剤で、2004 年になって動注用製剤が承認された。国内での単独投与の臨床試験成績に

表 1 肝細胞がんに対する動注化学療法の奏効率

(科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班・編, 2005²⁾より一部改変)

① 肝細胞がんに対する動注化学療法の薬剤別奏効率

	薬剤群	報告者	奏効率	報告年	Study design	文献番号
単 剤	Doxirubicin	Tzoracoleftherakis, et al	60	1999	RCT	13
	Epirubicin	Sakai, et al	8	1997	CCT	8
	IFEX	Malik, et al	37.5	1997	Cohort	14
	CDDP	Court, et al	37	2002	Cohort	15
多 剤	Oxaliplatin, Topotecan	Alexandre, et al	77	2002	Cohort	16
	CDDP, Etoposide	Sangro, et al	38	2002	Cohort	17
	CDDP, Etoposide, 5-FU, Doxorubicin	Yodono, et al	46	1992	Cohort	18
	CDDP, 5-FU (Low FP)	Ando, et al	44.4	1997	Cohort	19
	CDDP, 5-FU (Low FP)	Toyoda, et al	14.3	1995	Cohort	20
	CDDP, 5-FU (Low FP)	Okuda, et al	71	1999	Case control	21
	CDDP, 5-FU (Low FP)	Itamoto, et al	33	2002	Cohort	22
	CDDP, 5-FU (Low FP)	Ando, et al	48	2002	Case control	23
	CDDP, 5-FU (Low FP) ± LV	Yamasaki, et al	LV+56, LV-20	2002	RCT	24

② 肝細胞がんに対するインターフェロン併用動注化学療法の奏効率

CDDP+IFN- α	Chung, et al	33	2000	RCT	25
5-FU+INF- α	Sakon, et al	73	2002	Cohort	26
CDDP, 5-FU, MTX, LV+IFN- α	Kaneko, et al	45	2002	Cohort	27

CDDP : cisplatin. IFEX : ifosfamide. 5-FU : 5-fluorouracil. Low FP : 5-FU+CDDP. LV : leucovorin

IFN : interferon. MTX : methotrexate. RCT : randomized controlled trial. CCT : controlled clinical trial

よると奏効率が32.6%と報告されている。ただしCDDPの動注による有利性は、計算上は比較的限られた数値であることが示されている¹²⁾。

3. 動注における効果増強のための工夫

動注の効果増強を目的とした工夫には、たとえば注入した薬剤を肝内に停滞させて作用させることを目的としたballoon occluded arterial infusionや、angiotensin IIなどの併用により腫瘍血流を相対的に増加させようとする方法、さらには肝部下大静脈を遮断して静脈間をバイパスさせ、動注を行いながら肝静脈血からは活性炭吸着フィルターを用いて薬剤を除去しながら動注を行う経皮的肝灌流法などが報告されている²⁹⁻³¹⁾。

さらに、薬剤の停滞性を企図したdrug delivery systemとしての薬剤担体を併用することによって効果を増強しようとする試みがあり、代表的な薬物担体として、マイクロカプセル、リピオドール、マイクロスフェア、アルブミン小球体、リボソームな

どがある。

このなかで血流の一過性塞栓状態を発生させる担体を用いると、担体に混和された抗がん剤が徐々に放出されることによって、腫瘍組織内に抗がん剤が高濃度かつ長時間停滞する効果が期待される³²⁾。こうした薬剤担体を用いた動注は、TACEとの中間的な位置づけにおいて肝細胞がんに対する動注を支えている。

リピオドールを薬物担体として併用する方法は、肝細胞がんに対するTACEで一般的に用いられている。腫瘍因子からはTACEが適応となるが、肝機能に不安があるような症例にはゼラチンスポンジ細片などによる塞栓を行わず、抗がん剤とリピオドールのエマルジョンのみの注入にとどめるといったtranscatheter arterial chemoinfusion(TAI)が行われることがある。ただしTACEと比較して腫瘍壊死効果は低い^{33,34)}。なお、SMANCSは肝がんの動注用に開発された親油性抗がん剤で、薬剤の腫瘍/血液比が1,000倍以上になるとされているが、

肝実質性障害あるいは血管障害が強いことが指摘されている。

部分的に加水分解したバレイショデンプンからなる degradable starch microsphere (DSM) も薬物担体の一つであり、抗がん剤を混和して動注する。DSM は平均直径が約 45 μm の球状粒子で、細動脈において塞栓を形成し血流遮断効果があるが、血中アミラーゼにより分解されるため、15~30 分で血流は再開する。このため非がん部肝実質への障害が TACE より少ないと考えられている。一過性の塞栓物質の併用は局所の血流を抑制し、二次的に局所における薬剤の抽出率を増加させることになり、薬理学的背景からも動注の有利性を高めることにつながると考えられる。肝細胞がんに対する保険適応はないが、奏効率は 59% と報告されている³⁵⁾。

肝細胞がんに対する肝動注の実際

これまで試みられた動注レジメンをみると、奏効率は単剤で 8~60%，多剤併用で 33~77% と、50% を超える高い奏効率の報告もある (表 1)。しかし、いずれも少数例を対象としたパイロット的な検討が多く、科学的根拠に基づいて推奨される有効な薬剤およびその組み合わせはないと評価されている²⁾。

用いられる動注レジメンにも趨勢があるが、現況では① low dose FP、② CDDP 単独動注、③ IFN 併用レジメンが主軸となっている。

1. Low dose FP

CDDP の 5-FU も対する biochemical modulator としての働きを利用しており、Ando らの報告では、5-FU 170 mg/m^2 を 3~5 時間かけて動注するのに先行して、CDDP 7 mg/m^2 を 0.5~1 時間かけて動注し、5 日間連日投与を 1 クールとしたレジメンで、皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムが用いられている¹⁹⁾。奏効率は 44~71%，門脈腫瘍栓合併症例でも効果があることが報告されている^{19~24)}。

2. CDDP 単独動注

2004 年に認可された動注用 CDDP 製剤は、65

mg/m^2 を選択的に肝動脈内に挿入されたカテーテルから 20~40 分間かけて動注、4~6 週間休薬を 1 クールとして繰り返すといったレジメンで用いられる。腎毒性軽減のために動注前 4 時間以上、動注後 6 時間以上をかけた輸液を行うことが指示されており、現実的には外来で行える化学療法ではない。国内臨床試験において単独投与で 32.6% という奏効率が示されているものの、現況で主な動注の一般的な適応となっている局所療法あるいは TACE 抵抗性の肝細胞がん症例に対する効果についての検証は充分とはいえない。

肝動脈塞栓療法との併用によってより有効性が得られるのではないかという考え方もあり、現在 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) (<http://jivrosg.umin.jp/>) において臨床試験が進行中である。

3. IFN 併用レジメン

IFN 単独療法による抗腫瘍効果は乏しいが、大腸がんに対する IFN- α と 5-FU の併用投与における奏効率 76% という高い抗腫瘍効果が報告されてから、肝細胞がんに対しても種々の抗がん剤との併用が試みられてきた。アントラサイクリン系抗がん剤との併用では有効性が認められなかったものの、5-FU や CDDP などとの併用により効果が確認されるようになった。

さらに動注との併用では、CDDP との併用で 33%，5-FU、CDDP、MTX3 剤の動注と IFN- α および Leucovorin の全身投与の併用で 45% の奏効率が示されている^{26,28)}。

さらに 5-FU の持続動注との併用では、門脈内腫瘍栓を伴った高度進行肝細胞がん症例に対し、皮下埋め込み型カテーテル・ポートシステムを用いて 5-FU 450~500 mg/day で持続動注し、同時に IFN- α を 500 万単位/回で週 3 回皮下投与するというレジメンで 73% と驚異的な奏効率が報告された。そして、ほぼ同様のレジメンで 48% あるいは 52% という高い奏効率が検証報告されている^{26,37,38)}。この結果は IFN 併用動注が、混沌としていた肝細胞がんに対する動注における今後の道筋を示すものと思われる。

動注は、その局所化学療法としての有利性を理解したうえで、適切な手技・手法のもとに行われる必要がある。肝細胞がんにおける動注は、局所治療やTACEが適応できない状態からはじまるという厳しい条件下にはあるが、その有用性に関する化学的根拠を導くことが求められている。

文 献

- 1) Klopp CT, Alforf TC, Bateman J, Berry GN, Winship T : Fractionated intra-arterial cancer : chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride : a preliminary report. *Ann Surg* 132 : 811-832, 1950.
- 2) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班・編 : 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2005 年版. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y : Interventional Techniques for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. IN INTERVENTIONAL RADIOLOGY. (Ed. Castaneda-Zuniga WR), Williams & Wilkins Pub. Baltimore, 1997, p192-205.
- 4) Arai Y, Inaba Y, Matsueda K : Intraarterial chemotherapy and embolization for hepatic metastases. (eds. Han MC, Park JH), *Interventional Radiology*, Ilchokak, Seoul, 1999, p175-184.
- 5) Seki H, Kimura M, Yoshimura N et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port : assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. *Clin Radiol* 54 : 221-227, 1999.
- 6) Yamagami T, Iida S, Kato T et al. : Using n-butyl cyanoacrylate and the fixed-catheter-tip technique in percutaneous implantation of a port-catheter system in patients undergoing repeated hepatic arterial chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 179 : 1611-1617, 2002.
- 7) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y et al. : Radiologic Placement of Side-hole Catheter with Tip Fixation for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 14 : 63-68, 2003.
- 8) Sakai Y, Izumi N, Tazawa J, Yoshida T, Sakai H, Yauchi T et al. : Treatment for advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemotherapy using reservoirs or one-shot arterial chemotherapy. *J Chemother* 9 (5) : 347-351, 1997.
- 9) 板野 哲, 永松洋明, 山崎三樹・他 : System-I を用いた肝細胞癌の治療. *Radiology Frontier* 10 : 15-19, 2007.
- 10) Collins JM : Pharmacokinetic rationale for intraarterial therapy. Intra-arterial and intracavitary cancer chemotherapy. (ed. Howell SB), Martinus Nijhoff Publishers, Boston, Dordrecht, Lancaster, 1884, p1-10.
- 11) 荒井保明, 木戸長一郎, 有吉 寛 : 動注化学療法における pharmacokinetics と臨床. *癌と化学療法* 20 : 1755-1761, 1993.
- 12) 熊田 卓 : 局所化学療法の薬理学的背景. リザーバー療法. (リザーバー研究会・編), 南江堂, 東京, 2003, p10-16.
- 13) Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK : Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 46(26) : 1122-1125, 1999.
- 14) Malik IA, Khan WA, Haq S, Sabih M : A prospective phase II trial to evaluate the efficacy and toxicity of hepatic arterial infusion of ifosfamide in patients with inoperable localized hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 20 (3) : 289-292, 1997.
- 15) Court WS, Order SE, Siegel JA, Johnson E, DeNittis AS, Principato R et al. : Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* 20(5-6) : 613-625, 2002.
- 16) Alexandre J, Tigaud JM, Gross-Goupil M, Gornet JM, Romain D, Azoulay D et al. : Combination of topotecan and oxaliplatin in inoperable hepatocellular cancer patients. *Am J Clin Oncol* 25(2) : 198-203, 2002.
- 17) Sangro B, Rios R, Bilbao I, Belouqui O, Herrero JI, Quiroga J et al. : Efficacy and toxicity of intra-arterial cisplatin and etoposide for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 62(4) : 293-298, 2002.
- 18) Yodono H, Sasaki T, Tarusawa K, Midorikawa H, Saito Y, Takekawa SD : Arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma using EPF and EAP therapies. *Cancer Chemother Pharmacol* 31(Suppl) : S89-92, 1992.
- 19) Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanikawa K : A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 79(10) : 1890-1896, 1997.
- 20) Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I, Sugiyama K, Osada T et al. : The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 52(4) : 295-299, 1995.
- 21) Okuda K, Tanaka M, Shibata J, Ando E, Ogata T, Kinoshita H et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep* 6(3) : 587-591, 1999.
- 22) Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, Haruta N, Asahara T, Naito A et al. : Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. *J Surg Oncol* 80(3) : 143-148, 2002.
- 23) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : analysis of 48 cases. *Cancer* 3(95) : 588-595, 2002.
- 24) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Masuhara M et al. : Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 1 (23) : 7-17, 2002.
- 25) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK et al. : Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88(9) : 1986-1991, 2000.
- 26) Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A et al. : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94(2) : 435-442, 2002.
- 27) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62(Suppl 1) : 69-73, 2002.
- 28) Inaba M, Mitsuhashi J, Ozawa S : Kinetic analysis of 5-fluorouracil action against various cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 81 : 1039-1044, 1990.

- 29) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹・他: 新しい抗癌剤投与法 Balloon catheter による一時的動脈塞栓下動注療法の開発. 日医放会誌 41 : 894-896, 1981.
- 30) Sasaki Y, Imaoka S, Hasegawa Y et al. : Changes in distribution of hepatic blood flow induced by intraarterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. Cancer 55 : 311-316, 1985.
- 31) Ku Y, Fukumoto T, Tominaga M et al. : Single catheter technique of hepatic venous isolation and extracorporeal charcoal hemoperfusion for malignant liver tumors. Am J Surg 173 : 103-109, 1997.
- 32) 井坪真理子, 亀田治男: 抗癌剤の動脈内投与—その実際と各領域における治療の現況—. 癌と化学療法 16 : 199-206, 1989.
- 33) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S : Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 170(3 Pt 1) : 783-786, 1989.
- 34) Takayasu K, Wakao F, Moriyama N, Muramatsu Y, Sakamoto M, Hirohashi S et al. : Response of early-stage hepatocellular carcinoma and borderline lesions to therapeutic arterial embolization. AJR Am J Roentgenol 160(2) : 301-306, 1993.
- 35) Furuse J, Ishii H, Satake M et al. : Pilot study of transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Clin Oncol 26 : 159-164, 2003.
- 36) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M et al. : Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 7 : 1769-1775, 1989.
- 37) Ota H, Nagano H, Sakon M et al. : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alfa and intra-arterial 5-fluorouracil role of type 1 interferon receptor expression. Br J Cancer 93 : 557-564, 2005.
- 38) Obi S, Yoshida H, Toune R et al. : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alfa for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. Cancer 106 : 1990-1997, 2006.