Review

肝細胞癌治療後の再発抑制補助療法
(インターフェロン療法, 動注療法, 免疫細胞療法)

片桐 聡 小寺 由人 高橋 豊 加藤 孝章 岡野 雄介
高崎 淳 北川 光一 有泉 俊一 有賀 淳 山本 雅一

Postoperative adjuvant therapy for Hepatocellular Carcinoma

Satoshi Katagiri, Yoshihito Kotera, Yutaka Takahashi, Takaaki Kato, Yuusuke Okano, Jun Takasaki,
Koichi Kitagawa, Shunichi Ariizumi, Atushi Aruga and Masakazu Yamamoto

Abstract

The underlying hepatopath may cause intra-hepatic recurrence even if curative resection for hepatocellular carcinoma (HCC) is achieved. Two patterns of intra-hepatic recurrence is exist, multicentric carcinogenesis with chronic hepatopath and intra-hepatic metastasis. We must diagnose the difference of these 2 characters after treatment, hepatectomy or ablation, for HCC and perform the post-operative adjuvant therapy expecting the 2 patterns. The prevention of multicentric carcinogenesis is postoperative interferon (IFN) therapy on hepatitis C virus-related HCC and the prevention of intrahepatic metastasis is postoperative transarterial infusion chemotherapy (TAI) and cell immunotherapy on advanced HCC. The postoperative adjuvant therapy for HCC was found to be an effective adjuvant therapy that significantly improved survival and disease-free survival rates, and we have been not satisfied with the therapeutic effects. Although randomized controlled study with a greater number of patients is necessary.

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatitis C, interferon, transarterial infusion chemotherapy (TAI), cell immunotherapy

Accepted on Feb. 21, 2009

東京女子医科大学消化器病センター外科 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
Address: 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666, Japan

緒 言

肝細胞癌は肝切除やablationにより根治が得られたとしても、高率に残肝内に再発をきたす。その再発形式には、B型あるいはC型肝炎ウイルスなどによる慢性肝障害が引き金となり再発する多中心性発癌（multicentric carcinogenesis：MC）と、転移再発に分けることができる。当センターでは切除肝細胞癌の病理組織形態の検討からその術後再発様式を予測し、術後再発抑制を目的とした補助療法を行ってきた。今回は我々が行ってきた術後補助療法としてのインターフェロン（IFN）療法、肝動注化学療法（動注療法）、免疫細胞療法について述べる。

I. 肝細胞癌術後の再発形態予測からの術後補助療法の使い分け

単発の切除肝細胞癌においては、腫瘍肉眼型が小結節境界不明瞭型や単純結節型の場合はその腫瘍そのものは根治できたと判断し、MC予防として肝炎ウイルス駆除を行う。特にC型慢性肝炎ウイルス陽性肝細胞癌には術後IFN療法を行う。また、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、塊状型では高率に肝内転移を認めることにより、術後動注療法、養子免疫療法を行う。

多発肝細胞癌の場合はそのdaughter noduleの病理組織結果から、MCであればウイルス駆除を、転移（intrahepatic metastasis：IM）であれば術後動注療法、

養子免疫療法を行う（Fig. 1）。

II. C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌術後のIFN療法

1. 抗ウイルス療法としてのIFN療法

C型肝炎ウイルス陽性患者へのIFN療法は、発癌抑制効果や肝機能改善効果がある¹⁾。IFN療法でHCV-RNAが陰性化またはトランスアミナーゼが正常化した症例では肝細胞癌の発症抑制効果を認める^{2) 3)}。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年度版においても、代償性C型肝炎患者とC型慢性肝炎患者の発癌予防にIFNを中心としたウイルス駆除療法は強く推奨されている⁴⁾。そのなかでIkedaらは、切除またはPEIT後のC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌患者に対してIFNを投与し再発予防効果を認めたと報告した⁵⁾。Kuboらは術後のC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌患者にIFN療法のrandomized controlled trialを行い、IFN投与群において有意に再発率の低下と生存率の向上を認めたとしている^{6) 7)}。また、術前のIFN療法によりC型肝炎ウイルスがコントロールされていた肝細胞癌患者の術後再発率は低いとの報告^{8) 9)}、リバビリンとIFN- α 2bとの併用療法の有効性の報告も認められる¹⁰⁾。当センターにおいても1991年よりC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌症例に対して術後IFN療法を開始し、術後再発予防効果、生存期間延長効果が得られることを報告してきた^{11) 12)}。

Figure 1 Selection of postoperative adjuvant therapy for HCC

SNIM: small nodular type with indistinct margin, SN: simple nodular type, SNEG: simple nodular type with extranodular growth, CM: confluent multinodular type, INF: infiltrative type MC: multicentric carcinogenesis, IM: intrahepatic metastasis, TAI: transcatheter arterial infusion chemotherapy

しかしながら，IFN著効後肝細胞癌発癌の報告例は多い。IFN著効例においても発癌する原因として，IFN前に肝線維化が著明であれば発癌の可能性が残ることが考えられる¹³⁾。また，IFN療法前に不顕性の肝細胞癌が存在していると仮定した場合，ウイルス学的著効（SVR）後に2 cmでの肝細胞癌診断に至るまでは7年の経過観察が必要であるとの報告がある¹⁴⁾。IFNが著効しHCV-RNAが陰性化しても約半数の症例には肝組織内にHCV-RNAが認められること¹⁵⁾，単核球内にHCVが残る可能性があること¹⁶⁾も報告されている。一方で，初回肝癌治療例におけるIFN療法の効果は再発に限っては明確ではないとする報告もある¹⁷⁾。

2. 抗腫瘍効果としてのIFN療法

IFNには抗腫瘍効果として，癌抗原発現作用¹⁸⁾，細胞周期遅延作用¹⁹⁾，細胞障害作用²⁰⁾，NK細胞活性化²¹⁾，マクロファージ活性化²²⁾，T細胞活性化²³⁾，血管新生抑制効果²⁴⁾などがある。臨床例においても，IFN- α 単独投与により切除不能肝細胞癌に縮小効果を認めた報告²⁵⁾がある。

そのなかでIFN- α と5-fluorouracilとの併用により，高い抗腫瘍効果発現を認めたとする報告が出てきている。IFN- α による5-FU中間代謝物質の細胞内濃度上昇効果²⁶⁾，thymidylate synthetase阻害率上昇効果²⁷⁾，腫瘍細胞apoptosis増加²⁸⁾，宿主免疫賦活作用²⁹⁾などである。臨床報告においても，AFP値の低い症例に効果を認めた報告や³⁰⁾，シスプラチンとの併用療法³¹⁾，シスプラチンとメトトレキサートを加えた方法³²⁾，シスプラチンとドキソルビシンの併用療法の報告がある³³⁾。また近年では高度進

行肝細胞癌に対するIFN- α と5-FU持続肝動注化学療法は特筆すべき治療効果を認めている³⁴⁾。これらから，IFN療法は抗ウイルス作用によるMC予防のみならず，肝細胞癌そのものに対する増殖抑制効果，抗腫瘍効果が期待されている。

3. 当センターにおけるC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌術後IFN療法

当センターにおける1990年代のC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌に対する術後IFN療法の基本的なプロトコルを示す。対象は65歳以下の肝細胞癌治療切除後のC型肝炎ウイルス陽性慢性肝炎またはearly LCで，かつトランスアミナーゼ異常症例である。

IFNは遺伝子組み換え型IFN α を使用し，IFN α -2bまたはIFN α -2aを入院にて2週間連日投与を行い，外来にて週3回22週間投与した。現在までに53症例に施行したが，①手術後5年以上経過観察が可能，②手術時年齢65歳以下，③腫瘍最大径50mm以下，④切除標本肉眼型が単純結節型または境界不明瞭型，⑤病理組織上の門脈肝静脈浸潤と肝内転移を認めない，⑥治療切除，以上の6項目を満たしたものは20例であった。この項目は肝細胞癌術後に肝内転移再発する可能性が極力低いと仮定したものである。コントロール群として同時期に上記6項目を満たしたC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌182症例を設定した。Table 1に示したように年齢，性別，切除腫瘍径，個数，切除標本肉眼型，病理組織学的分化度，非癌肝組織，術前ICG R15分値では両群間に有意差はなかった。

術後累積生存率では，5年がIFN群で100%，non-IFN

Table 1 Background factor of IFN and non-IFN group

Factor	IFN group (n = 20)	non-IFN group (n = 182)	p-value
Age (yrs)	59.55 $\pm$ 4.10	58.82 $\pm$ 5.21	0.5448
Gender (male:female)	16:4	145:37	0.9722
Resected tumor size (mean $\pm$ SD mm)	23.8 $\pm$ 10.2	23.9 $\pm$ 10.0	0.9292
Number of tumors			
single	14 (70%)	124 (68.1%)	
multiple	6 (30%)	58 (31.9%)	0.8647
Gross type			
simple nodular type with indistinct margin	5 (25%)	24 (13.2%)	
simple nodular type	15 (75%)	158 (86.8%)	0.1527
Degree of differentiation			
well	4 (20%)	56 (30.8%)	
moderately or poorly	16 (80%)	126 (69.2%)	0.2772
Non-cancerous liver parenchyma			
liver cirrhosis	10 (50%)	117 (64.3%)	
chronic hepatitis	10 (50%)	65 (35.7%)	0.2094
Preoperative ICG R15 (mean $\pm$ SD%)	18.15 $\pm$ 8.71	17.35 $\pm$ 9.15	0.7081

(cited from literature 12)

Figure 2 Cumulative survival rate for postoperative IFN therapy

(cited from literature 12)

Figure 3 Disease-free survival rate for postoperative IFN therapy

(cited from literature 12)

群で69.3%, 10年がIFN群で69.8%, non-IFN群で16.8%であり, 有意差をもってIFN群が良好であった (Fig. 2). 無再発生存率では5年でIFN群が57.0%, non-IFN群が28.8%で両群間に有意差を認めた. しかしながら, 術後10年までに無再発生存率はほぼ同じ数値となり, 肝炎ウイルス排除からのMCを予防する目的とした当初の目的とは異なる結果となった (Fig. 3). この結果からC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌に対する術後IFN療法は, 抗ウイルス薬としてのC型肝炎ウイルス排除からMC抑制効果よりも, 再発を遅延させているとの見方もできる. つ

まり, 不顕性段階の肝癌細胞に直接的な増殖抑制作用を示す可能性があることが強く推察される.

一方で, IFN施行群での治療効果別累積生存率では, 10年がSVR群で100%であり, 良好な結果であった (Fig. 4). また治療効果別無再発生存率においては, 5年がSVR群で80.0%, BR群で25.0%, NR群で60.0%であった (Fig. 5). つまり, C型肝炎ウイルスを完全に排除できれば生命的予後は非肝炎肝硬変非癌の健常人とほぼ同じである. また再発率においてSVR群はより低くなる傾向が強く, その推測としてMCを強く抑制できている

Figure 4 Cumulative survival rate by therapy effect in the IFN group

SVR: sustained viral response, BR: biochemical remission, NR: no response

(cited from literature 12)

Figure 5 Disease-free survival rate by therapy effect in the IFN group

(cited from literature 12)

可能性があると考えられる。

以上から，術後IFN療法は肝細胞癌術後のoccult carcinomaを抑制または顕正化を遅延させる抗腫瘍効果とウイルス排除からのMC再発抑制効果の二面性を兼ね備えている可能性がある。

Ⅲ．肝細胞癌術後動注療法

1．術後補助動注療法の現状

肝細胞癌術後補助療法としての抗癌剤投与は，今から

20年近く前から各施設で検討されてきているものの一般的な結論は出てきていない。本来，肝細胞癌は抗癌剤感受性が低く，その背景に存在する肝障害のため副作用には特に注意を要する。そのために多くのレジメンが存在し，その標準的な治療方針も確立されていないのが現状である。また動注療法に静注や経口投与なども組み合わせている報告も多い。その治療効果は，投与薬剤の種類と用量は一定ではないものの予防動注療法が再発抑制に効果的で予後延長効果があったとした報告は7編に認め^{35) - 41)}，再発抑制効果の有効性については言及していな

いものの予後改善効果があるとしたものは2編に認めた⁴²⁾⁴³⁾。その一方で無効のみならず、かえって予後を悪化させるとした報告も3編に認めた^{44)~46)}。しかしながらこれらの報告例は症例数が不十分であったり、ランダム化比較試験が行われていたとしてもその症例設計が不十分であったりするため、エビデンスとなり得るものは少ない。今後は多施設共同における大規模なrandomized controlled trialsが必要であると考えられる。

2. 当センターにおける術後補助動注療法

当センターで行ってきた術後動注療法について記す。術前の画像診断でその肉眼型を予測診断し、肝内に転移再発をきたしやすい単純結節周囲増殖型においてのみ術後動注群と非動注群の2群に振り分けた。プロトコルとして、術後1~2ヵ月後に再入院し、血管造影下に再発肝癌がないことを確認したのちに、固有肝動脈からCDDP 50mg, 5-FU 500mg, ADM 10mgの動注化学療法を行った。年齢、性別、Hbs Ag, HCV Ab, ICG R15分値, vp vv im保有率、切除腫瘍径において両群間に有意差はなかった (Table 2)。

その術後累積生存率は5年で動注群82.5%, 非動注群50.6%で有意差をもって術後動注群が良好であった (Fig. 6)。しかしながら、その無再発生存率は2年では動注群64.2%, 非動注群48.6%で有意差を認めたものの、3年では動注群44.0%, 非動注群35.6%で有意差を認めなかった (Fig. 7)。つまり、術後動注療法は術後早期の肝内転移再発を抑制する効果があり、その結果予後を改善することができる可能性がある。しかしながら、再発抑制を目的にしながらその術後2年での再発率は35.8%, 3年が56%であり、決して満足のいく結果になっていない。

前述のように術後動注療法には現在ではエビデンスの

ある報告は少ない。今後は動注療法に対する抗腫瘍薬の種類や、投与量、回数、期間、症例設定など検討を要する事項は多い。

IV. 肝細胞癌術後免疫細胞療法

ヒトも免疫システムの解明が進み、自己の免疫細胞を利用した癌治療の臨床研究が急速に進められてきている。それはT細胞, natural killer細胞, NKT細胞などのリンパ球を体外で活性化増殖させて再度移入する養子免疫療法と、強力な抗原提示細胞である樹状細胞を用いた癌ワクチン療法が主体になってきている。

養子免疫療法には自己リンパ球をT細胞増殖因子であるインターロイキン2 (IL-2) にて活性化培養誘導したLAK療法、腫瘍抗原を認識する特異的T細胞となっている腫瘍組織内のリンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte : TIL) を腫瘍から採取し体外にてIL-2にて培養したTIL療法、T細胞の膜表面にあるTCR (T細胞レセプター) にて抗原ペプチドを認識して、強力な免疫応答を引き起こす抗原特異的細胞障害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) を誘導したCTL療法、抗原認識したTCRからのシグナルに代わりにTCR分子と隣接するCD3分子を刺激することでT細胞の活性増殖を誘導したCD3活性化T細胞 (CD3-activated T : CAT) 療法や、NKT療法、 $\gamma\delta$ 型T細胞療法などがある。

一方、生体内における強力な抗原提示細胞である樹状細胞は、癌細胞を貪食分解し、癌抗原ペプチドをヒト白血球抗原 (HLA) 分子に結合させて細胞表面に提示することよりT細胞に抗原特異的免疫応答を誘導する。まずアフエレーシスにて単核細胞を採取し、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子とIL-4を添加して未熟樹状細胞を誘導する。これに人工抗原ペプチドまたは自己癌抽

Table 2 Background factor of TAI and non-TAI group

Factor	TAI group n = 36	non-TAI group n = 50	p-value
Age (yrs)	65.5 $\pm$ 8.3	67.3 $\pm$ 6.3	n.s.
Gender (male:female)	29:7	39:11	n.s.
HBs Ag positive	4	6	n.s.
HCV Ab positive	30	38	n.s.
Preoperative ICG R15 (mean $\pm$ SD%)	16.0 $\pm$ 12.3	19.5 $\pm$ 9.2	n.s.
vp vv im positive	66.7%	68.0%	n.s.
Resected tumor size (mean $\pm$ SD%)	4.38 $\pm$ 3.6	5.23 $\pm$ 2.8	n.s.

Figure 6 Cumulative survival rate for postoperative TAI therapy

Figure 7 Disease-free survival rate for postoperative TAI therapy

出抗原を添加して樹状細胞ワクチンを作製する。これが樹状細胞癌ワクチン療法である。

当センターでは樹状細胞癌ワクチン療法とCAT療法を併用するATVAC (adoptive transfer plus vaccine) 療法の第Ⅲ相試験を実施しており，解析結果が期待される場所である。

結 語

肝細胞癌は術後に高率に再発を認める。その再発は慢性肝障害が原因となるMCと転移再発に分けることができる。切除またはablationを行った肝細胞癌のキャラクターを吟味し，その再発形態を予測しつつIFN療法，動注療法，免疫細胞療法のどの術後補助療法を行うことは重要な意味合いがある。今後は更なる研究を行い，肝細胞癌術後の補助療法として確立し標準化したものとする必要がある。

References

- 1) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S: Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* **346**: 1051-1055, 1995
- 2) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M: Interferon therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* **131**: 174-181, 1999
- 3) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* **29**: 1124-1130, 1999
- 4) 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年度版. 東京, 金原出版, 15-20, 2005
- 5) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, Chayama K, Murashima N, Kumada H: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* **32**: 228-232, 2000
- 6) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, Shiomi S, Tamori A, Oka H, Igawa S, Kuroki T, Kinoshita H: Effects of long-term postoperative interferon- α therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **134**: 963-967, 2001
- 7) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Kinoshita H: Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* **89**: 418-422, 2002
- 8) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Shuto T, Takemura S, Yamamoto T, Ikebe T, Wakasa K, Shiomi S, Kinoshita H: Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* **92**: 59-66, 2001
- 9) Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamamoto T, Tamori A, Hai S, Kinoshita H, Nishiguchi S: Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **24**: 404-412, 2002
- 10) Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Hu TH, Tung HD, Chen CH, Chen WJ, Changchien CS: Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat* **13**: 409-414, 2006
- 11) 片桐 聡, 高崎 健, 山本雅一, 大坪毅人, 小林秀規, 桂川秀雄, 吉利賢治, 濱野美枝, 有泉俊一, 斎藤明子: C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌に対する術後インターフェロン療法. *肝胆腫* **43**: 373-379, 2001
- 12) 片桐 聡, 徳重克年, 山本雅一: 肝細胞癌術後再発抑制目的としてのインターフェロン療法. *日消誌* **105**: 795-801, 2008
- 13) 森山光彦, 荒川泰行: インターフェロン治療は肝炎, 肝硬変の予後をどのように変えたか. *肝臓* **39**: 112-113, 1997
- 14) Toyoda H, Kumada T, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Nakano I, Hayakawa T, Fukuda Y: Analysis of hepatocellular carcinoma tumor growth detected in sustained responders to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* **16**: 1131-1137, 2001
- 15) 寺田光宏, 田中雄二郎, 松原靖朗, 馬場俊之, 斎藤光弘, 野ツ俊和夫, 伊藤慎芳, 桜井幸弘, 神坂和明, 多賀須幸男, 安倍 孝, 池上文詔, 鈴木正夫: C型慢性肝炎に対するIFN療法著効かつ血中HCV-RNA消失例の肝組織内HCV-RNAの検討. *肝臓* **35**: 835-840, 1994
- 16) Balart LA, Perrillo R, Roddenberry J, Rengenstein F, Shim KS, Shieh YS, Taylor B, Dash S, Gerber MA: Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon alpha treatment. *Gastroenterology* **10**: 1472-1477, 1993
- 17) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* **138**: 299-306, 2003
- 18) Guadagni F, Schlom J, Johnston WW, Szpak CA, Goldstein D, Smalley R, Simpson JF, Borden EC, Pestka S, Greiner JW: Selective interferon-induced enhancement of tumor-associated antigens on a spectrum of freshly isolated human adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* **81**: 502-512, 1989
- 19) Kimchi A: Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* **50**: 1-9, 1992
- 20) Grandér D, Xu B, Einhorn S: Cytotoxic effect of interferon on primary malignant tumor cells. Studies in various malignancies. *Eur J Cancer* **29A**: 1940-1943, 1993
- 21) Ortaldo JR, Mantovani A, Hobbs D, Rubinstein M, Pestka S, Herberman RB: Effects of several species of human leukocyte interferon on cytotoxic activity of NK cells and monocytes. *Int J Cancer* **31**: 285-289, 1983
- 22) Uno K, Shimizu S, Ido M, Naito K, Inaba K, Oku T, Kishida T, Muramatsu S: Direct and indirect effects on interferon on in vivo murine tumor cell growth. *Cancer Res* **45**: 1320-1327, 1985
- 23) Brinkmann V, Geiger T, Alkan S, Heusser CH: Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4+ T cells. *J Exp Med* **178**: 1655-1663, 1993
- 24) Wang L, Tang ZY, Qin LX, Wu XF, Sun HC, Xue Q, Ye SL: High-dose and long-term therapy with interferon- α inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential. *Hepatology* **32**: 43-48, 2000
- 25) Lai CL, Lau JY, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, Corbett TJ, Chow AW, Lin HJ: Recombinant interferon- α in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* **17**: 389-394, 1993
- 26) Schwartz EL, Hoffmann M, O'Connor CJ, Wadler S: Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon- α in human colon carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* **182**: 1232-1239, 1992
- 27) 池田直樹, 卜部 健, 種井政信, 西村浩一, 松下栄紀, 稲垣 豊, 金子周一, 鶴浦雅志, 小林健一: ヒト肝細胞癌由来培養細胞株PLC/RFP/5の増殖に対するInterferon, 5-fluorouracilの併用効果の検討. *日癌学会誌* **29**: 790-794, 1994
- 28) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X, Schwartz EL, Wadler S: Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN- α 2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* **3**: 1317-1322, 1997
- 29) Yamamoto T, Nagano H, Sakon M, Wada H, Eguchi H, Kondo M, Damdinsuren B, Ota H, Nakamura M, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Yagita H, Monden M: Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon- α /5-fluorouracil against Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**: 7884-7895, 2004
- 30) Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C, Pazdur R, Fischer H, Cleary K, Roh M, Smith R, Noonan CA, Levin B: Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5-FU and interferon- α -2b. *Cancer* **72**: 2574-2582, 1993
- 31) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, Lee YS, Sung KB, Suh DJ: Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon- α for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* **88**: 1986-1991, 2000

- 32) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, Unoura M, Kobayashi K: Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* **55**: 39-47, 1998
- 33) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, Ho SK, Yu SC, Chan AT, Mok TS, Yeo W, Liew CT, Leung NW, Tang AM, Johnson PJ: Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **5**: 1676-1681, 1999
- 34) Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, Kawata S, Imai Y, Iijima S, Monden M: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* **94**: 435-442, 2002
- 35) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, Ii T, Yagi M, Matsui O, Nonomura A, Miyazaki I: Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **20**: 295-301, 1994
- 36) Nakashima K, Kitano S, Kim YI, Aramaki M, Kawano K: Postoperative adjuvant arterial infusion chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **43**: 1410-1414, 1996
- 37) Asahara T, Itamoto T, Katayama K, Ono E, Dohi K, Nakanishi T, Kitamoto M, Azuma K, Ito K: Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after radical hepatectomy for hepatocellular carcinoma; results of long-term follow up. *Hepatogastroenterology* **46**: 1042-1048, 1999
- 38) Tanaka K, Shimada H, Togo S, Takahashi T, Endo I, Sekido H, Yoshida T: Use of transcatheter arterial infusion of anticancer agents with lipiodol to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Hepatogastroenterology* **46**: 1083-1088, 1999
- 39) Shimoda M, Bando T, Nagata T, Shirosaki I, Sakamoto T, Tsukada K: Prophylactic chemolipiodolization for postoperative hepatoma patients. *Hepatogastroenterology* **48**: 493-497, 2001
- 40) Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, Meunier B, Raoul JL: Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **38**: 1237-1241, 2003
- 41) Shugun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Wenming C, Peiun W, Yuxiang Z: Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **51**: 1445-1447, 2004
- 42) Huang YH, Wu JC, Lui WY, Chau GY, Tsay SH, Chiang JH, King KL, Huo TI, Chang FY, Lee SD: Prospective case-controlled trial of adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* **24**: 551-555, 2000
- 43) Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, Maehara S, Harimoto N, Tsujita E, Sugimachi K, Maehara Y: A novel intrahepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **52**: 862-865, 2005
- 44) Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J: Postoperative adjuvant chemotherapy after curative of hepatocellular carcinoma; a randomized controlled trial. *Arch Surg* **133**: 183-188, 1998
- 45) Ono T, Yamanoi A, Nazmy EI, Assal O, Kohno H, Nagasue N: Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients; metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer* **91**: 2378-2385, 2001
- 46) Kwok PC, Lam TW, Lam PW, Tang KW, Chan SC, Hwang JS, Cheung MT, Tang DL, Chung TK, Chia NH, Wong WK, Chan MK, Lo HY, Lam WM: Randomized controlled trials to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* **18**: 450-455, 2003