

# 大腸癌進行肝転移に対する 5-Fluorouracil/PEG-interferon $\alpha$ 2a 肝動注免疫化学療法的安全性と効果

北口博士 中居卓也 石川 原 竹山宜典 奥野清隆  
塩崎 均

近畿大学医学部外科学教室

## 抄 録

近畿大学医学部外科学教室では大腸癌切除不能多発肝転移症例に抗癌剤と IL-2 を併用した肝動注免疫化学療法を行ってきた。今回、Interleukin-2 に代えて Interferon を用いた 5-FU/PEG-IFN $\alpha$ 2a 併用肝動注療法の臨床試験を計画、実施した。現在まで16例が登録され、主要評価の安全性においては全例に Grade1 の発熱を認めたが NSAIDs でコントロール可能であった。Grade3 の白血球減少を呈した 1 例で一時休薬が必要となるも全例継続治療可能であった。副次的評価は、奏効率、CEA、免疫学的検査を行い、評価可能15例のうち Partial response (PR) 9 例、Stable disease (SD) 6 例となり奏効率は60%で、特に前治療がなければ90%と良好であった。CEA は12 例で低下し 7 例で正常化した。免疫反応では血清中の NK 活性が上昇した。腫瘍が縮小し、肝外転移が出現しなかった 5 例に肝切除手術を行い肝切除移行率は31%であった。肝組織の変化を検討した結果、全例に steatosis か steatohepatitis, sinusoidal injury の肝障害を示した。局所の組織学的変化としてアポトーシスの誘導と免疫担当リンパ球の浸潤が証明された。5-FU/PEG-IFN $\alpha$ 2a 併用肝動注免疫化学療法は安全に実施され高い奏効率から切除不能肝転移を切除可能にした。今後は、薬剤投与による肝障害対策や長期予後の検討が必要である。

**Key words :** 大腸癌肝転移, 肝動注, 免疫化学療法, Interferon/5-FU

## 緒 言

進行大腸癌では治療経過中の約20~30%に肝転移が認められるが、肺転移、リンパ節転移などとともに、そのコントロールが重要である。以前から切除可能な肝転移であれば肝切除が選択され、5年生存率も40~50%の好成績が得られている。しかし、切除可能であるものは全体の20%程度<sup>1</sup>で、転移部位、転移個数、腫瘍径によっては切除不能となり、予後も不良である。

切除不能肝転移に対する局所治療として、古くから肝動注化学療法が行われてきた。肝動注には肝抽出率の高い 5-fluorouracil (5-FU) が用いられ一定の治療効果は得られていたが、教室の奥野らが肝類洞に多くの免疫担当細胞が存在することに着目し、T細胞増殖因子であるインターロイキン-2 (IL-2) を当時の標準療法である 5-FU, Mitomycin C (MMC) と組み合わせ肝動注免疫化学療法を開発し

た。1998年から2002年までに行われた無作為化第II相試験では 5-FU+MMC の奏効率は41%、5-FU+MMC+IL-2 の奏効率は71%の結果であり、有意な IL-2 の上乘せ効果が証明された<sup>2</sup>。試験中の有害事象は殆どなかったが、IL-2 は高価であって、現在も臨床応用されていない。

インターフェロン (IFN) は IL-2 と同様にサイトカインの一つで肝炎ウィルスの制御や腎癌などの癌治療として広く臨床に用いられている。最近では予後不良な門脈腫瘍塞栓を伴う進行肝細胞癌に IFN $\alpha$  の全身投与と 5-FU の持続肝動注化学療法が開発され median survival time は24.4ヶ月まで延長している<sup>3</sup>。また、進行大腸癌に対しては IFN $\alpha$  と 5-FU の全身投与が行われ奏効率は76%と報告された<sup>4</sup>。

本研究では大腸癌切除不能多発肝転移症例を対象に PEG-IFN $\alpha$ 2a を用いた 5-FU 併用肝動注免疫化学療法の臨床試験を考案し、その安全性と効果を検討した。また、腫瘍縮小効果とともに肝切除移行症

例において安全性と肝局所の組織学的治療効果も検討した。

## 方 法

大腸癌切除不能肝転移症例を対象に、5-FU/PEG-IFN $\alpha$ 2a 併用肝動注免疫化学療法を行い、安全性を主目的、免疫反応性および臨床効果を副目的として評価する臨床試験を近畿大学医学部倫理委員会の承認（受付番号19-36）の下、実施した。

### 1. 適応症例

- ①大腸癌肝転移患者で原発巣は切除され肝転移以外に転移は認めず、肝転移は切除不能なもの。
- ② Performance Status (PS) 0～1 までのもの。
- ③年齢は20歳以上80歳未満であるもの。
- ④固形癌の治療効果判定のためのガイドライン Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) による治療効果の判定が可能であるもの。
- ⑤治療開始から6ヶ月以上の生命予後が期待できるもの。
- ⑥肝動注カテーテルの埋め込みが可能であるもの。
- ⑦臨床検査で骨髄機能（白血球 $\geq 1,500$ 、血小板 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ ）、肝機能（GOT, GPT $\leq 100\text{IU/L}$ , T-Bil $\leq 2\text{ mg/dL}$ ）、腎機能（Cr $\leq 2\text{ mg/dL}$ ）が保たれているもの。
- ⑧妊婦および授乳婦ではない。
- ⑨本人からの文書による同意が得られている。

以上をすべて満たす患者を対象とした。

予定症例数は10例として臨床試験を開始した。

### 2. 5-FU/PEG-IFN $\alpha$ 2a 併用肝動注化学療法

5-FU は500 mg/m<sup>2</sup>, PEG-IFN $\alpha$ 2a は90  $\mu\text{g}/\text{body}$  を投与量とし、生理食塩水20 ml を加え、シリンジポンプを用い、1回/週で90分かけて動注療法を行った。当療法は外来通院にて行い、臨床症状の問診、理学的検査、血液・生化学検査を毎週行い、免疫学的検査、血清腫瘍マーカーの測定を1クール終

了後に行い、画像検査は3クール終了後に行った(図1)。経口による全身化学療法の併用は問わなかった。

### 3. 評価指標 (end point)

1) 主要評価項目(primary endpoint)：安全性の評価(有害事象発生率)：有害事象および有害反応を Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) 日本語訳 JCOG/JSCO 版に基づき評価した。

2) 副次的評価項目(secondary endpoint)：①腫瘍縮小効果：腫瘍の変化を投与前後の画像検査で RECIST に基づき評価した。②腫瘍マーカー：1クール終了毎に血清中の CEA を測定し、変動について解析した。③免疫学的評価：1クール終了毎に cytokine detection antibodies (CD)3, CD4, CD8, CD56, NK 活性の測定は株式会社エスアールエルに依頼し、その変動について解析した。

### 4. 手術療法

5-FU/PEG-IFN $\alpha$  併用肝動注化学療法を行い、3クールまたは6クール終了時点で腫瘍縮小効果を判定し、残肝容積が40%以上で外科的根治手術または外科的切除に Radiofrequency Ablation (RFA) を加え、根治が期待できると判断した場合には Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) を撮影、全身検索を行い、他臓器への転移を認めなければ、手術を行った。手術症例は術前[投与期間、休薬期間、アルブミン (Alb)、血清プロトロンビン時間 (PT)、総ビリルビン (T-Bil)、血小板 (Plt)、インドシアニンググリーン試験15分値 (ICG15)] 術中(術式、手術時間、出血量)、術後(入院期間、合併症、肝毒性)について評価を行った。手術標本を HE 染色し、組織学的変化、免疫担当細胞の浸潤について検討を行った。肝毒性の病理学的検討は切除標本より非癌部肝組織を採取し、同部位の病理組織学的変化を、Kleiner ら<sup>5</sup> が定義づけた NASH score をもとに作成された Hepatic injury score<sup>6</sup> に基づき比較検討を行った。Hepatic injury の有無は、30%以上の脂肪肝があり、Kleiner score が4点以上のもの Kleiner score は ① steatosis (score 0<5%; 1=5-33%; 2=33-66%; 3>66%) ② lobular inflammation (score 0=no foci; 1 $\leq 2$  foci; 2=2-4 foci; 3>4 foci per $\times 200$  field) ③ Hepatocellular ballooning (score 0=none; 1=few balloon cells; 2=many cells/prominent ballooning) または grade 2-3 sinusoidal dilatation [grade 0=absent; 1=mild (centrilobular involvement limited to 1/3 of the lobular surface); 2=moderate (centrilobular

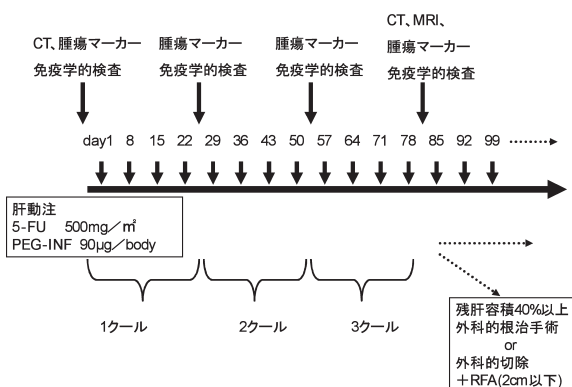


図1 投与プロトコール

involvement extending in 2/3 of the lobular surface); 3=severe (complete lobular involvement)]

### 5. 免疫染色

切除標本を凍結保存し、クリオスタットを用いたスライドを作成し、一次抗体としてDako社のMonoclonal Mouse Snti-Human CD3, CD4, CD8, CD20cy, 二次抗体としてDako社のPolyclonal Goat Anti-Mouse Immunoglobulins/HRPを使用して酵素抗体法で免疫染色を行った。プロトコール

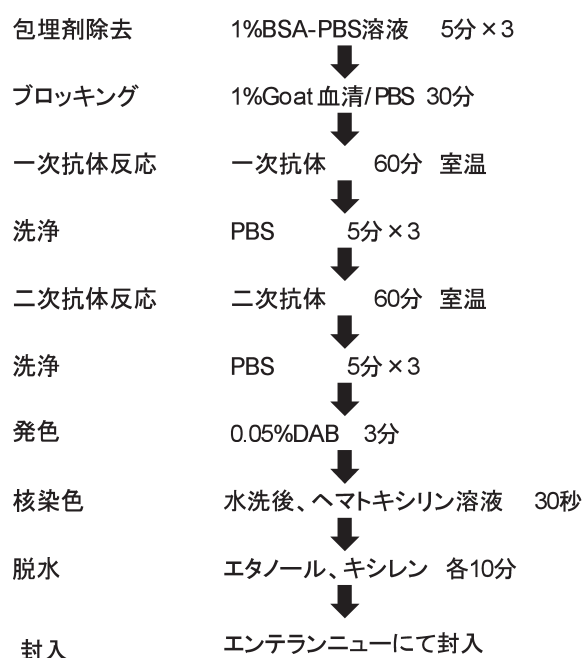


図2 免疫染色プロトコール

を図に示す。(図2)

## 結 果

### 1. 患者背景

2008年2月より2009年10月までに16例の大腸癌肝転移患者が本臨床試験に登録された(表1)。

### 2. 有害事象

全治療期間中に認められた5-FU/PEG-IFN $\alpha$ 2a併用肝動注化学療法に関連する有害事象を表に示す(表2)。Grade4以上の有害事象は認めなかった。初回投与時より全例に発熱を認めたが、Grade1まででNSAIDでコントロール可能であった。その他、白血球減少(44%)、血小板減少(38%)、高トリグリセリド血症(25%)、関節痛(13%)、肝機能障害(6%)が認められたが、休薬を要する有害事象としてはGrade3の白血球減少症のみであった。その他の有害事象はいずれもGrade2以下であった。

### 3. 臨床効果

1クール終了毎に測定した腫瘍マーカー(CEA)は16例中12例で低下し、7例で正常化した。3クールまたは6クール終了後のRECISTに基づいた画

表2 有害事象

	症例数 (%)	Grade3 以上
発熱	16(100)	0
白血球減少症	7(44)	1
血小板減少症	6(38)	0
高トリグリセリド血症	4(25)	0
関節痛	2(13)	0
高AST血症	1(6)	0

表1 登録症例

症例 No.	Age	Grade	投与 クール	CEA (ng/ml) (前/後)	RECIST	縮小率	前治療
1	58	B	6	1346/5.7	PR	41%	—
2	68	B	3	35.7/12.4	SD	-0.8%	—
3	44	B	3	170.9/2.4	PR	53.8%	—
4	74	B	3	43.2/63.5	SD	7.2%	OK-432, 5-FU
5	63	B	4	14.1/4.8	PR	36.1%	OK-432, Mitomycin C, 5-FU
6	54	C	6	17.0/1.2	PR	55.4%	—
7	54	C	6	429.1/120.1	SD	15.6%	FOLFOX4
8	66	B	3	3.4/3.2	PR	31%	—
9	57	C	3	418.8/451.5	SD	-17.6%	FOLFOX4, FOLFIRI
10	68	C	6	1070/57.2	PR	51.7%	—
11	67	C	3	983.2/1445.0	SD	19.7%	—
12	62	B	3	65.4/6.9	PR	33.2%	—
13	65	C	5	2175/55.9	PR	36.3%	—
14	64	B	4	48.4/5.0	PR	38.1%	FOLFOX4
15	74	C	3	100.3/405.2	SD	-14.8%	FOLFOX4, FOLFIRI
16	63	B	2	3.8/2.6	—	—	—

像による治療効果判定では15例中9例でpartial response (PR), 6例がstable disease (SD)と判定された。奏効率は60%と比較的良好であり, 前治療のないものに限れば10例中9例がPRと判定され, 奏効率は90%と高率であった。奏効した1例を提示する(図3)。

#### 4. 手術療法

3クールまたは6クール終了後の画像評価において, 手術可能と判断した症例は5例(症例1, 3, 6, 8, 12)あり, 全例PET-CTにて他臓器への転移は認めなかった。手術移行率は31%であった。手術症例に関し術前後の評価を表に示す(表3, 4)。肝動注投与期間は2例が6クール投与, 3例は3クール投与後に平均38.2日(33-41)日の休薬期間の後, 手術を行っている。術前の肝機能は平均でAlb 4.2

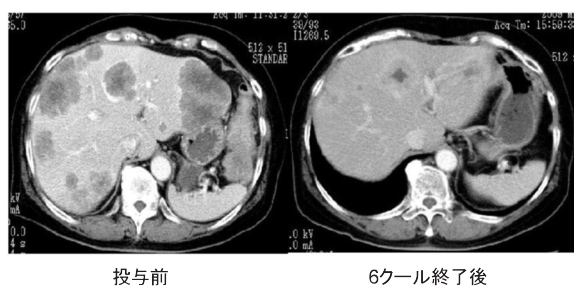


図3 奏効例のCT画像

表3 術前評価

症例 No.	投与クール	休薬期間(日)	Alb(g/dl)	PT(%)	T-Bil(mg/dl)	Plt 万/ $\mu$ l	ICG15(%)
1	6	38	4.5	120	0.4	23.6	7
3	3	41	4.2	110.9	0.6	16.7	6
6	6	41	4.6	102.5	1.1	12.2	10
8	3	33	3.6	112.8	0.5	36.4	7
12	3	38	4.0	110.0	1.0	20.4	8

表4 術中・術後評価

症例	投与クール	術式	出血量	手術時間(分)	入院期間(日)	合併症	Steatosis grade	Liver Injury steatohepatitis	sinusoidal injury
1	6	肝部分切除 +RFA	213	210	16	術後出血 肝梗塞	3	(+)	(-)
3	3	肝部分切除 +RFA	628	240	12	なし	2	(-)	(-)
6	6	肝外側切除 +RFA	1574	320	12	なし	3	(-)	(+)
8	3	肝左葉切除 +部分切除 +RFA	1435	260	12	なし	2	(-)	(-)
12	3	肝右葉切除 +部分切除 +RFA	1372	260	13	なし	2	(-)	(-)

g/dl, PT 111.2%, T-Bil 0.7 mg/dl, Plt 21.9万/ $\mu$ l, ICG15 7.6%と手術riskとなるような肝機能障害は認めなかった。術後経過は6クール投与した1例で術後出血を合併し, 再手術を要した。病理検査の結果は全例にsteatosisを認め, 6クール投与した2例でgrade3, 3クール投与した3例はgrade2であった。また6クール投与した症例では, 各々steatohepatitis, sinusoidal injuryを認めた。術後出血を認めたのはsteatohepatitisを呈した症例であった。

#### 5. 免疫反応

1クール終了毎に測定した血清中のCD3, CD4,

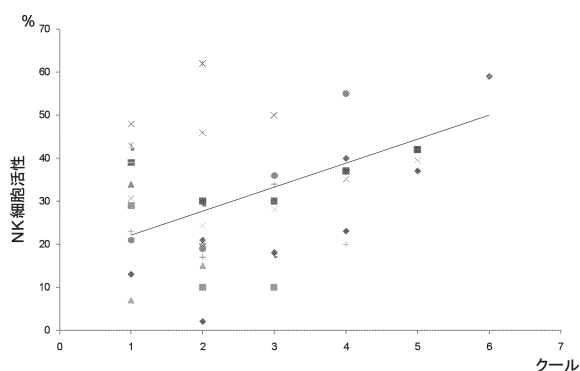


図4 NK細胞活性  
投与回数が増えるとNK活性の上昇を認めた。



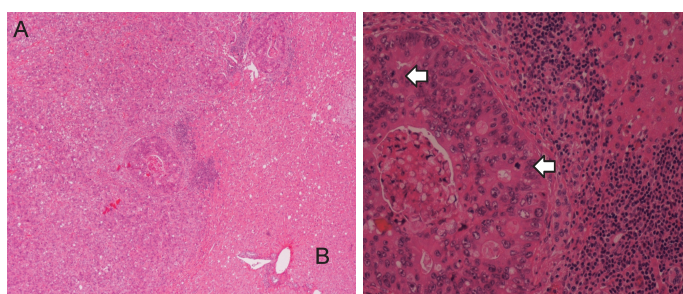


図5 切除標本 HE 染色

A：腫瘍細胞の周囲にリンパ球が集簇している。(×40) B：その強拡大像で一部 apoptotic cell を認める(矢印) (×200)。

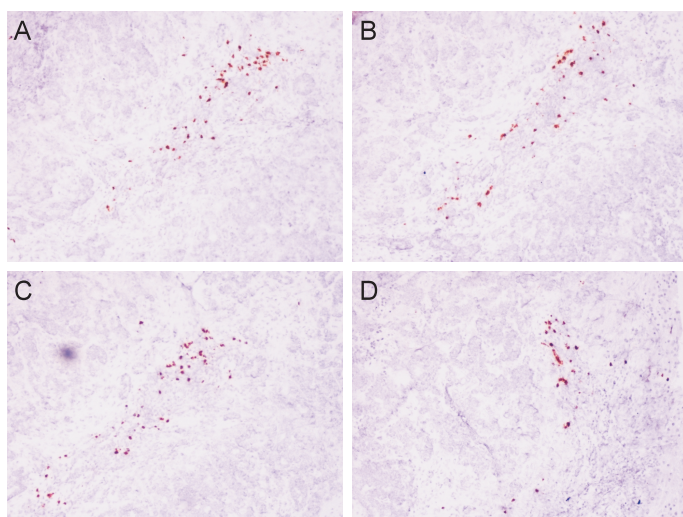


図6 切除標本免疫染色

A：CD3 陽性細胞 B：CD4 陽性細胞  
C：CD8 陽性細胞 D：CD20cy 陽性細胞  
腫瘍内に各々の浸潤細胞が認められる。

CD8, CD56, NK 活性の経時的変化は NK 活性において有意な上昇を認めた。その他の項目においては上昇および低下は認めなかった(図4)。

#### 6. 肝局所における組織変化と免疫反応

HE 染色においてアポトーシスを起こしている細胞を認めた(図5)。免疫染色を行った結果, CD3, CD4, CD8, CD20cy 陽性細胞の腫瘍内への浸潤を認めた(図6)。

### 考 察

大腸癌の予後は比較的良好であるが、血行性に肝臓、肺などへ遠隔転移を起こすと予後不良となる。その中でも肝転移は doubling time が60日と肺転移の110日に比べると非常に短く、進行大腸癌の予後因子は肝転移と考えられ<sup>7</sup>、肝転移に対する治療は重要である。自験例においては肝切除後の生存率は53.9%と良好であるも、肝両葉にわたる多発転移では肝切除不能であることが多く予後不良であった<sup>8</sup>。そこで教室ではサイトカインの1つである IL-2 と 5-FU, MMC を用いた肝動注免疫化学療法を開発し予後の改善を図ってきた。

免疫化学療法に用いられた IL-2 の作用機序は①肝類洞内の免疫担当細胞 (Kupffer 細胞, NK 細胞) の活性を増強する。② Biochemical Modulation

(BCM) 作用として 5-FU の thymidylate synthase 活性阻害作用を増幅, thymidine kinase 活性阻害作用を発現することにより抗腫瘍作用を増強する。一方、同じサイトカインである IFN でも IL-2 と同様に BCM 作用が証明されており<sup>9,10</sup>、その治療効果を期待して応用した。IFN として用いた PEG-IFN $\alpha$  は大腸菌で合成した組み換え型 IFN $\alpha$  に40kD の不活性なポリエチレングリコール (PEG) ポリマーを結合させたものである。それによって分子量が大きくなり腎クリアランスが低下し、全身暴露時間が延長すると考えられる<sup>11</sup>。また、分子量が大きくなることで吸収速度の低下も認められ、静脈内投与を行った場合の最高血中濃度到達時間 (tmax) は平均78時間で通常 IFN $\alpha$  の10時間より延長し、平均吸収速度はそれぞれ59時間と2.6時間で差が認められている<sup>12</sup>。その結果、肝炎治療に対する PEG-IFN $\alpha$  は週1回投与で良く、肝動注でも週1回外来投与を基本とした。

本試験の primary endpoint は安全性の検討であった。有害事象は発熱が全例で認められ白血球減少を来した1例で一時的な休薬を必要としたが、治療中止例はなかった。また、IFN 特有の副作用としてうつ病などの精神症状は1例も認めず、肝動注に直接 IFN $\beta$  を用いた染田ら<sup>13</sup>の報告と一致して、肝動

注では発症し難いことが確認された。現在、進行再発大腸癌の標準治療として多剤併用全身化学療法が大腸癌治療ガイドライン<sup>14</sup>に示されている。5-FUとleucovorin (LV)にirinotecan (CPT-11)を併用したFOLFIRIあるいはoxaliplatin (L-OHP)を併用したFOLFOXといったレジメンが用いられ、FOLFOXでは程度は異なるものの神経毒性が100%、好中球減少が82%、血小板減少が83%、貧血が54%に認められ治療中止となることも多い<sup>15</sup>。Kemenyら<sup>16</sup>が行った肝動注療法と全身化学療法の比較試験(CALGB9481)でも、治療中のQuality of Lifeは肝動注が良好で、肝動注療法はPSを低下させることなく継続治療が可能であると言える。

次に、奏効率においては全体で60%とFOLFOXなどの標準治療と同程度ではあったが<sup>17,18</sup>、前治療がなければ90%と高い。欧米では切除不能肝転移に対して1990年代より全身化学療法によって肝転移巣が縮小し肝切除可能となれば積極的肝切除を行なうdown stage surgeryが広がり予後を改善してきた。1996年にBismuthら<sup>19</sup>は切除不能肝転移例を対象に全身化学療法後に肝切除を行い、5年生存率は40%と良好な成績を得た。しかし、肝切除移行率は16%と低率であった。その後FOLFOX, FOLFILIなどの多くのレジメンが用いられてきたが肝切除移行率は10~20%程度である<sup>20-24</sup>。化学療法の奏効率が高くなれば、より肝切除に移行でき予後の改善に繋がるが、本試験においては肝切除移行率が31%と高率となって満足する結果が得られた。

現在まで化学療法による肝毒性, down staging 後肝切除の合併症について様々な報告がされている。肝障害としてsinusoidal obstruction<sup>25,26</sup>やchemotherapy-associated steatohepatitis (CASH)<sup>27</sup>は多くの症例で認められ、特にVautheyら<sup>28</sup>は肝切除後の合併症発生率が27%でsteatohepatitisを呈しておれば、90日以内の死亡率は14.7%と報告している。本試験においてもsteatosisは全例で認め、投与期間が6クールと長期であった場合steatohepatitis, sinusoidal injuryを各々1例に合併した。このように肝切除を前提に考えた場合、全身化学療法と同様、肝動注にも切除リスクは伴っており、今後も手術時期や術前休業期間の検討が必要である。

今回の肝動注の免疫効果は血清学的にNK活性の上昇と、肝局所における免疫応答としてB細胞、T細胞の増殖やアポトーシスの誘導も証明された。IFNの刺激によりヒトTリンパ球にTumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)の発現が誘導されることが報告されてい

る<sup>29</sup>。TRAILは細胞障害性T細胞による細胞障害惹起の一端を担う分子で、今まで、腎癌<sup>30,31</sup>、肺癌<sup>32</sup>などの癌細胞にアポトーシスを惹起することが証明され、免疫賦活剤と抗癌剤を組み合わせることは互いの抗癌剤、免疫作用も増強することが言われている<sup>33</sup>。抗癌剤による細胞障害によって癌抗原が効率よく放出され、免疫系に感作されることや制御性T細胞(T<sub>reg</sub>)などの免疫制御性細胞を阻害する作用があると考えられている<sup>34</sup>。

現在の多発肝転移などの進行再発大腸癌の標準治療は多剤併用全身化学療法である。本試験では肝動注を基本治療として副作用もなく肝転移巣に対する高い奏効率と切除移行率を達成できた。全身化学療法と比較して肝動注のみなら肺などの肝外転移に対して無防備である。その欠点を補うべく肝動注と全身化学療法を併用した治療は行われてきたが肝毒性や全身への副作用は強い<sup>35,36</sup>。もし薬物治療後に肝切除で根治を目指すなら、まず肝動注を選択した後、治療期間内で肝外転移する高悪性度群を除外し、安全に肝切除を行うことが治療個別化に繋がると考えられる。現在の多剤併用全身化学療法は医療経済的にも負担となっており、肝外転移のない多発肝転移のみであればIL-2より安価で効率の良いIFNを用いた5-FU/PEG-IFN $\alpha$ 2a併用肝動注の適応が勧められる。今後は本試験の生存率などの長期予後評価する必要がある。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり本研究においてご協力を頂いた近畿大学医学部免疫学教室の諸先生方に深く感謝申し上げます。

本研究の一部は第109回外科学会学術集会において発表した。

また本研究は平成21年度学内研究助成金(課題番号SR15)を受けた。

## 文 献

1. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Palule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240: 644-658
2. Okuno K, Yasutomi M, Kon M, Hatakeyama K, Muto T, Kitajima M, Koyanagi Y, Hamano K, Ohta H, Aiba K, Arai Y, Sowa M, Kikkawa N, Takayasu Y, Isomoto H (1999) Intrahepatic interleukin-2 with chemotherapy for unresectable liver metastases: a randomized multicenter trial. *Hepato-Gastroenterol* 46: 1116-1121
3. Ota H, Nagano H, Sakon M, Eguchi H, Kondo M, Yamamoto T, Nakamura M, Damdinsuren B, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, Dono K, Umeshita K, Na-

- kamori S, Wakasa K, Monden M (2005) Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93: 557-564
4. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, Lyver A, Rader M, Zimmerman M, Itri L, Weinberg V, Wiernik PH (1989) Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7: 1769-1775
5. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313-1321
6. 林 賢, 草野満夫 (2009) 肝動注後肝切除の安全性の検討 一切除不能大腸癌肝転移症例を用いて - 昭和医会誌 69: 69-75
7. 高橋 豊 (1999) 腫瘍マーカーダブリングタイム 腫瘍マーカー臨床マニュアル 東京: 医学書院; 46-48
8. 中居卓也, 奥野清隆 (2006) 大腸癌肝転移の治療戦略 消化器科 42: 572-577
9. Chu E, Zinn S, Boorman D, Allegra CJ (1990) Interaction of  $\gamma$  interferon and 5-fluorouracil in the H630 human colon carcinoma cell line. *Cancer Res* 50: 5834-5840
10. van der Wilt CL, Smid K, Aherne GW, Noordhuis P, Peters GJ (1997) Biochemical mechanisms of interferon modulation of 5-fluorouracil activity in colon cancer cells. *Eur J Cancer* 33: 471-478
11. Luxon BA, Grace M, Brassard D (2002) Pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection *Clin Ther* 24: 1363-1383
12. Martin NE, Sy S, Modi M The enhanced efficacy of PEG(40K)-IFN-2a (PEGASYS) in interferon by a branched methoxy 40 kDa polyethylene glycol (PEG) moiety [abstr]. 9<sup>th</sup> International Congress on Infection Diseases 2000: Apr 10-13: Buenos Aires
13. 染田 仁, 中村武史, 高 忠之 (2003) 原発性肝癌に対する Interferon- $\beta$  併用 5-Fluorouracil 持続動注化学療法の検討 肝臓 44: 307-308
14. 固武健二郎, 島田安博, 渡邊聡明 (2009) 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法 大腸癌ガイドライン2009年版 25-29
15. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237
16. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ (2006) Hepatic Arterial Infusion Versus Systemic Therapy for Hepatic Metastases From Colorectal Cancer: A Randomized Trial of Efficacy, Quality of life, and Molecular Markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 24: 1395-1403
17. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, Brienza S, Alafaci E, Bertheault-Cvitkovic F, Jasmin C, Reynes M, Bismuth H, Misset JL, Lévi F (1999) Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10: 663-669
18. Ho WM, Ma B, Mok T, Yeo W, Lai P, Lim R, Koh J, Wong YY, King A, Leow CK, Chan AT (2005) Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: a multicenter phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med Oncol* 22: 303-312
19. Bismuth H, Adam R, Levi F, FFarabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224: 509-522
20. Tanaka K, Adam R, Shimada H, azoulay D, Levi F, Bismuth H (2003) Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 90: 963-969
21. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Sekido H, Togo S (2006) Perioperative complications after hepatectomy with or without intraarterial chemotherapy for bilobar colorectal cancer liver metastases. *Surgery* 139: 599-607
22. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA (2007) Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 11: 860-868
23. Kemeny N (2007) Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 12: 825-839
24. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H (2004) Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240: 1052-1064
25. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B (2004) Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 15: 460-466
26. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenerd-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D (2008) Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 247: 118-124
27. Fong Y, Bentrem DJ (2006) Chemotherapy-associated



- statohepatitis costs. *Ann Surg* 243 : 8-9
28. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK (2006) Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24 : 2065-2072
  29. Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M (1999) Type I interferons (IFNs) regulate tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) expression on human T cells: A novel mechanism for the antitumor effects of type I IFNs. *J Exp Med* 189 : 1451-1460
  30. Griffith TS, Fialkov JM, Scott DL (2002) Induction and regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo-2 ligand-mediated apoptosis in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 62 : 3093-3099
  31. Oya M, Ohtsubo M, Takayanagi A (2001) Constitutive activation of nuclear factor-kappaB prevents TRAIL-induced apoptosis in renal cancer cells. *Oncogene* 20 : 3888-3896
  32. Spierings DC, de Vries EG, Timens W, Groen HJ, Boezen HM, de Jong S (2003) Expression of TRAIL and TRAIL death receptors in stage III non-small cell lung cancer tumors. *Clin Cancer Res* 9 : 3397-3405
  33. 矢野博久, 神代正道 (2006) インターフェロンの抗腫瘍効果. *肝胆膵* 53 : 680-687
  34. 谷口智憲, 河上 裕 (2008) 癌細胞による免疫回避機構とその克服. *臨床免疫・アレルギー科* 50 : 365-372
  35. Leonard GD, Fong Y, Jarnagin W, et al (2004) Liver resection after hepatic arterial infusion (HAI) plus systemic oxaliplatin (Oxal) combinations in pretreated patients with extensive unresectable colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14s) : 3542
  36. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, Gönen M, Schwartz L, Morse M, Leonard G, D'Angelica M, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y (2005) Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23 : 4815-4817