

総説

肝細胞癌に対する内科治療の足跡～革新的治療法の開発

山崎隆弘

山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学分野(臨床検査医学) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 肝細胞癌, 経皮的局所治療, 経カテーテル療法, 化学療法, 鉄キレート剤治療

和文抄録

1. はじめに

原発性肝悪性腫瘍 [ほとんどが肝細胞癌 (肝癌)] は, 本邦の悪性新生物の死亡者数の第5位であり, 年間約3万人が死亡している. 近年, ウイルス肝炎治療の進歩により, 非B非C型肝細胞癌が増加しており, そのサーベイランスが困難な状況である.

肝癌に対する内科治療は, 経皮的局所治療, 経カテーテル療法, 化学療法などがあり, 近年の進歩により予後を改善させてきた. 経皮的局所治療は, 本邦で1980年代に開発されたエタノール注入療法に端を発し, 現在ではラジオ波焼灼療法 (RFA) が主流となっている. 筆者らはRFAの凝固壊死範囲を拡大させる工夫として肝動脈バルーン閉塞下ラジオ波凝固療法を考案した. 経カテーテル療法は, やはり本邦で1970年代に開発された肝動脈塞栓療法 (TACE) が中心的役割を担ってきた. 近年欧米を中心に施行されている薬物溶出性ビーズ (DEB) を用いたTACE (DEB-TACE) が施行可能となり, 今後の評価が期待される. 化学療法としては, 分子標的治療薬ソラフェニブは世界標準治療であるが, 奏功率は2-3%と低い. 一方, 本邦ならびにアジア地域を中心に行われている肝動注化学療法は, 奏功率30-40%である. しかし, その使い分けについてはまだ議論の途上である. 筆者らは, 抗癌剤抵抗性の高度進行肝癌に対して鉄キレート剤の有用性を示し, 最近では経口鉄キレート剤に関しても臨床研究を行っている.

原発性肝悪性腫瘍は, 世界では悪性新生物の死亡者数の第2位, 日本では第5位であり, 本邦では近年減少傾向にあるが, 今でも年間約3万人を数える. 本邦では原発性肝癌の94.74%は, 肝細胞が癌化した肝細胞癌 (以下肝癌) であり, ウイルス肝炎に起因する肝癌はまだ多く, C型肝炎ウイルス (HCV) 関連肝癌が64.7%, B型肝炎ウイルス (HBV) 関連肝癌が15.0%を占めるが¹⁾, 近年の抗ウイルス剤開発の進歩よりウイルス肝炎の制御が可能となり, B型肝炎やC型肝炎を背景に持たない肝癌 (非B非C型肝癌) が増加している時代の変遷もある²⁾.

わが国では, 2005年から肝癌診療ガイドラインが作成され, サーベイランスシステムも確立しており, 他国と比較しても約60%が早期で発見されている³⁾. さらに肝癌治療は, 日本で開発された治療法が多く, 治療成績も世界トップクラスにある. しかしデバイスラグの問題もあり, 世界の趨勢と乖離しているところもある. 本稿では, 肝癌に対する内科治療の足跡と筆者らが開発した革新的治療法について概説し, 今後の展望についても言及する.

2. 本邦の肝癌の現状

日本では, 非B非C型肝癌の比率が1991年10%であったのが, 2010年24.1%にまで増加している²⁾. 山口大学第1内科の過去約20年間の推移においても, 近年では非B非C肝癌の比率は30%を超えている. 肝癌の危険因子として, 肝硬変, C型慢性肝炎,

B型慢性肝炎, 男性, 高齢, アルコール摂取, 喫煙, 肥満, 糖尿病が挙げられ, おのおのが独立しており, 危険因子が増えるに従い肝癌の発生率が増加すると考えられる⁴⁾. Laiらは, 肝発癌における糖尿病, 肝硬変, HBV, HCVの4因子で検討し, 糖尿病1因子のみでは2.11倍, 糖尿病と肝硬変の2因子では16.5倍, 糖尿病, 肝硬変およびHCVの3因子では実に72.4倍の肝発癌リスクがあると報告している⁵⁾. また日本人糖尿病の死因においても肝癌を8.6%に認めており⁶⁾, 非B非C型肝炎と生活習慣病は密接に関連していることが示唆される. しかし, 非B非C型肝炎のサーベイランスは困難であり, 生活習慣病患者における肝癌リスクの啓蒙活動を含めた検診体制の確立が必要であろう.

3. 肝癌に対する内科治療の進歩

肝癌診断で重要なことは, 画像検査による肝癌進行度の決定と背景肝の機能評価(肝予備能評価)である.

日本においては, 日本肝癌研究会のTNMステージが最も適しており, 頻用されている. ①腫瘍個数: 単発・多発, ②腫瘍サイズ: 2cm以下・超, ③脈管侵襲: なし・ありといった3つの因子で規定され, 肝癌の進行度を決める. 肝予備能評価としてChild-Pugh分類以外に日本肝癌研究会の肝障害度分類がある. 同分類は肝切除を対象とする症例のために作られた背景があり, 主に外科が用いることが多い.

肝癌治療のアルゴリズムとして, 肝障害度(内科的治療ではChild-Pugh分類の使用も可)(A, B or C)・腫瘍個数(1個, 2-3個, or 4個以上)・腫瘍径(3cm以内 or 3cm超)の3項目で治療法が振り分けられている⁴⁾. 図1にアルゴリズム記載以外の治療(再発予防治療, 栄養治療)も加えてまとめた. また, 本邦における肝癌治療の変遷を図2に示したので, 後述の参考にしていただきたい.

1) 経皮的局所療法

肝癌の経皮的局所療法は, 1980年代前半に杉浦らが開発したエタノール注入療法(percutaneous ethanol injection, PEI)⁷⁾に始まり, 90年代半ばからマイクロ波凝固療法(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)が本邦で開発され⁸⁾, 現在では経皮的局所療法のほとんどがラジオ波焼灼

療法(radiofrequency ablation, RFA)である⁹⁾. 電極を病変に挿入し, ここに交流電流を流すことで組織中のイオンが振動し, それによる摩擦熱で病変組織自体が発熱し, 凝固壊死を誘導する治療法である. RFAはPEIよりも局所制御能に優れ, 長期生存率も高いことがランダム化試験により証明されている¹⁰⁾.

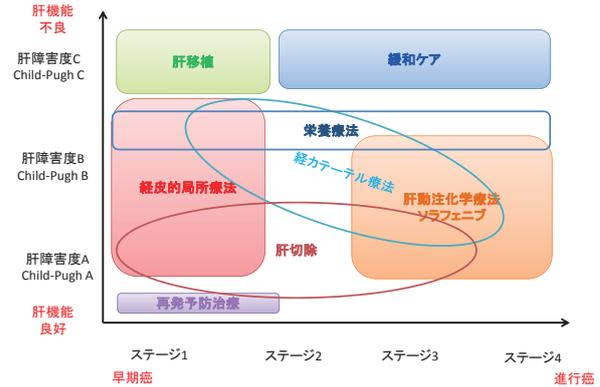


図1 肝癌の治療方針のストラテジー

肝癌治療アルゴリズム⁴⁾を参考に私見を含めてまとめた. 肝癌治療アルゴリズムでは, 腫瘍径と腫瘍個数で規定されているが, 原発性肝癌取扱い規約のステージ(ステージが進むに従い, 高度進行癌となる)と肝機能評価(AからCに進むに従い, 肝機能が不良)で記載した. 肝切除, 経皮的局所療法, 経カテーテル療法, 化学療法(肝動注化学療法・ソラフェニブ), 肝移植, 緩和ケアは, 肝癌の進行度と肝機能評価で振り分けされるが, 重複する治療法もある. 実臨床では, 併用治療を行うこともある. 根治症例に対しては, 再発予防治療に努める. 肝機能不良例にはどのステージにおいても栄養療法は有用である.

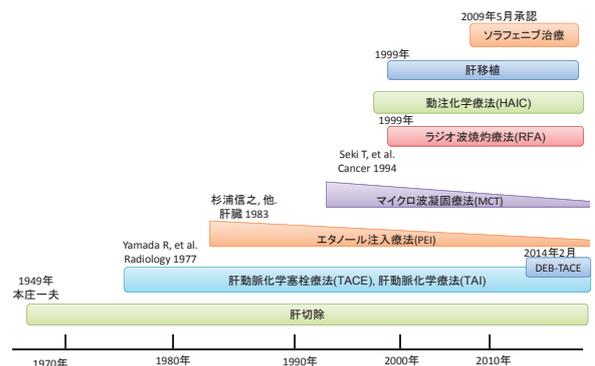


図2 本邦における肝癌治療の変遷

肝切除が最も古く1949年の本庄に始まる. 内科治療は, 1970年代の経カテーテル療法に始まり, 1980年代のエタノール注入療法(PEI), 1990年代半ばのマイクロ波凝固療法(MCT), 1999年よりラジオ波焼灼療法(RFA)が開始され, 主流となった. 1990年代より進行肝癌に対して肝動注化学療法(HAIC)が, 1999年より肝癌に対する肝移植が始まった. 2009年5月ソラフェニブが承認され, 2014年2月にビーズを用いた経カテーテル療法が始まった.

筆者らは、RFAの凝固壊死範囲を拡大させる工夫として、肝動脈バルーン閉塞下ラジオ波凝固療法 (Balloon-occluded RFA, BoRFA) を開発した¹¹⁻¹³⁾。肝癌は主に動脈血流で栄養されていることから経カテーテル的にバルーン付カテーテルで肝動脈を遮断することで血流による冷却効果を除き、リピオドールも併用することで通常より約1.5cm程度凝固壊死範囲が広がる (図3)。最近では、バイポーラ型RFA (CelonPOWER) が登場し、複数本 (最大3本まで) の同時穿刺が可能であり、比較的大きなサイズの肝癌にも対応可能となった。

2) 経カテーテル療法

肝癌の経カテーテル療法は1977年にYamadaらにより開発され¹⁴⁾、本邦を中心に発展してきた。リピオドール抗癌剤薬懸濁液とゼラチンスポンジ細片を用いる肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) は、現在conventional TACE (cTACE) と呼ばれている。肝臓は動脈と門脈の二重支配であり、古典的肝癌は肝動脈で栄養されているため、肝動脈の塞栓により腫瘍は壊死に陥るが、周囲肝は壊死にならない。本邦では、TACEに比べ肝機能にダメージを与えにくいことから、ゼラチンスポンジ (ジェルパート®) を用いない肝動脈化学療法 (transcatheter arterial infusion chemotherapy: TAI) も1980年代半ばから登場し、2割弱に施行されている¹⁾。

筆者らは、リピオドール (Lip) -TAIの効果を増強させる工夫としてゼラチンスポンジの代わりに短期塞栓物質で液体である微小デンプン球 (Degradable starch microspheres, DSM) を用いた新たな経カテーテル療法 (リピオドール+微小デンプン球併用肝動脈化学療法, Lip+DSM-TAI) を考案し¹⁵⁻¹⁷⁾、Lip-TAIより有効性があり¹⁵⁾ (図4)、文献的にもTACEと同程度の効果である。同療法は、経カテーテル療法のオプション治療のひとつとなり得ると考える。

欧米を中心に施行されていた薬物溶出性ビーズ (drug eluting beads, DEB) は、2014年2月にやっと承認された (ヘパスフィア®, ディーシービーズ®) ため、本邦でのDEBを用いたTACE (DEB-TACE) の評価は定まっていない。ビーズは、大きさの揃った球状塞栓物質であり、抗癌剤を含浸させ、徐放させる効果がある。ゼラチンスポンジより粒子径がは

るかに小さく、cTACEが近位を塞栓し供血を止めるのに対し、DEB-TACEは、腫瘍近傍あるいは腫瘍内の血管を埋め尽くして塞栓するものである。なお海外では、cTACEとDEB-TACEとのランダム比

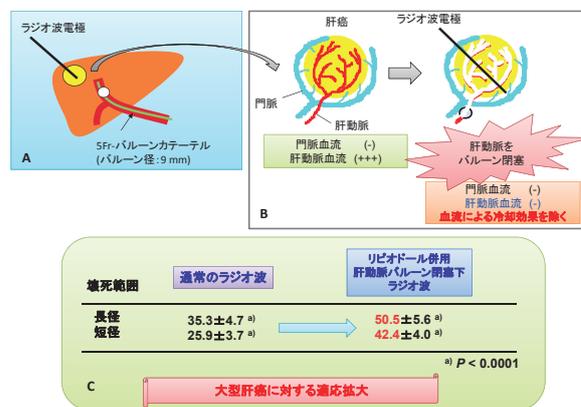


図3 肝動脈バルーン閉塞下ラジオ波凝固療法 (Balloon-occluded radiofrequency ablation, BoRFA) バルーン付カテーテルを肝動脈に挿入したのちに通常の手技でラジオ波焼灼する (A)。肝癌は肝動脈血流で栄養されているため、閉塞遮断により血流による冷却効果が除かれる (B)。リピオドール併用肝動脈バルーン閉塞下ラジオ波凝固療法により、通常より約1.5cm大の凝固範囲拡大が得られる (C)。

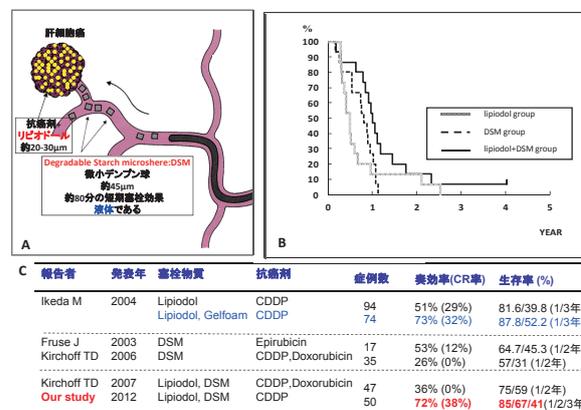


図4 リピオドール+微小デンプン球併用肝動脈化学療法 (Lipiodol+degradable microspheres-transcatheter arterial infusion chemotherapy, Lip+DSM-TAI) 抗癌剤とリピオドールエマルジョンをカテーテルより注入 (通常Lip-TAIと同様) したのち、ゼラチンスポンジの代わりに液体で短期塞栓効果のある微小デンプン球 (DSM) を詰め込む手技である (A)。Lip-TAI (lipiodol group), DSM-TAI (DSM group), Lip+DSM-TAIのランダム化比較試験においてLip+DSM-TAIがLip-TAIおよびDSM-TAIに比し、有意に無増悪生存期間を延長していた (Lip+DSM-TAI vs. DSM-TAI, P = 0.020; Lip+DSM-TAI vs. DSM-TAI, P = 0.035) (B: 文献15より引用)。既報のTACEの報告 (Ikeda M) と遜色のない成績である (C: 文献16より改変引用)。CDDP: cisplatin

較試験では主要評価項目の腫瘍縮小効果で両群に有意差がなかったと報告されている¹⁸⁾。わが国のTACEの技術は世界トップクラスであることから、今後の検討が待たれる。また本邦では治療効果を高める手技の工夫として、マイクロバルーンカテーテルを用いてLip-TACEを行うバルーン閉塞下TACE (B-TACE) も開発され¹⁹⁾、今後の展開が期待される。

3) 化学療法

(1) ソラフェニブ治療

経口分子標的薬であり、大規模なランダム化比較試験（欧米において行われたSHARP試験²⁰⁾、日本を除くアジアで行われたAsia-Pacific試験²¹⁾）を経て、本邦では2009年5月に承認された。腫瘍増殖に重要な細胞内シグナル伝達物質であるRafや血管新生に関連する血管内皮細胞増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR) や血小板由来増殖因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR) を阻害し、腫瘍細胞増殖抑制と血管新生抑制を示すことで抗腫瘍効果を示す。他の抗癌剤と異なり、腫瘍縮小効果には乏しく、2 - 3%の奏効率 (著効 + 有効) であり^{20, 21)}、不変状態を目指す治療法である。

ソラフェニブ治療で留意する点は副作用対策である。代表的なものとして、手足皮膚症候群、高血圧症、下痢、肝機能障害などがある。

ソラフェニブの適応としては、肝外転移例、脈管浸潤例、TACE不応例であり⁴⁾、肝機能良好 (Child-Pugh A) が原則である。現在も様々な分子標的治療薬の開発がされているが、有用な薬剤は登場していない。

(2) 肝動注化学療法

ソラフェニブ治療が進行肝癌に対する世界標準治療であるのに対し、肝動注化学療法 (肝動注, HAIC) は、主に日本ならびにアジア地域で行われている治療であり、欧米のガイドラインでは推奨されていない²²⁾。肝動注は、肝動脈にリザーバーカテーテルを留置し、ポートから持続的に抗癌剤を注入する方法である。レジメンに標準治療はなく、本邦では、シスプラチン・5-FU少量持続肝動注 (Low-dose FP)²³⁾、インターフェロン併用5-FU肝動注 (FAIT)²⁵⁾、シスプラチン単独肝動注²⁶⁾ 等がある。いずれのレジメンも奏効率は約30 - 40%であり、ソラフェニブより殺細胞効果は強い。ソラフェニブと肝動注の使い

分けについてはまだ議論の途上である²⁷⁾。最近筆者らは、ACTHスコア (Assessment for Continuous Treatment with HAIC score) を提唱した²⁸⁾。肝動注途中2週間めの腫瘍マーカー (AFP, DCP) の推移と治療前Child-Pugh scoreの3因子をスコア化し、総スコア1点以下は、2点以上より有意に予後良好であった。すなわち、同スコアにより肝動注の早期評価が可能であり、進行肝癌は予後不良であるため、無効例には他の治療法に変更することで治療の効率化が図れる (図5)。

4) その他

(1) 再発予防治療

ウイルス肝炎関連肝癌では、可能であれば、抗ウイルス療法を行うことで、再発予防に努める。また、非環式レチノイド²⁹⁾ による再発予防の治験も進行中であり、結果が待たれる。

(2) 栄養治療

肝硬変に対する栄養療法とくに就寝前エネルギー投与 (late evening snack, LES) は、肝硬変診療ガイドラインでも推奨され³⁰⁾、有用性の報告も多いが、肝癌に対する報告は少ない。筆者らは進行肝癌 (stage IV) では他のステージならびに肝硬変と比較して栄養状態が悪いことを見出し、肝動注患者での肝不全用経口栄養剤によるLESの有用性を初めて報告している³¹⁾。肝癌においても肝硬変同様、LESによる栄養治療は導入すべきと考える。

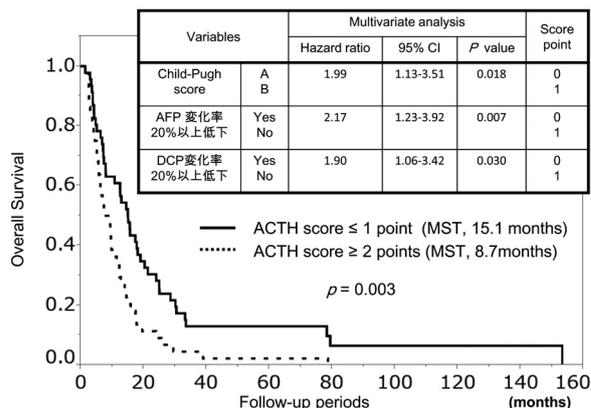


図5 ACTHスコア

肝動注施行した進行肝癌90例 [alpha-fetoprotein (AFP) および/またはdes-gamma-carboxy prothrombin (DCP) が基準値より上昇している症例] において肝動注途中2週間めの腫瘍マーカーの推移 [AFP (DCP) 変化率20%以上低下を効果ありとした] と治療前Child-Pugh scoreの3因子をスコア化し、総スコア1点以下は、2点以上より有意に予後が良好であった。(文献28より改変引用)

4. 肝癌治療の展望

経皮的局所治療に関しては、ラジオ波焼灼療法により外科治療に匹敵する成績が得られているが、高いエビデンスレベルに基づいたランダム化比較試験 (RCT) はなく、現在肝切除 vs. RFAのRCT (SURF trial : <http://www.surftrial.jp/>) が進行中であり、近日中に登録終了予定である。世界最大級の前向き試験であり、結果が期待されている。また、前項では触れなかったが、肝癌に対する放射線治療 (定位放射線治療、粒子線治療等) もガイドラインに記載され⁴⁾、認知度も高くなっている。今後経皮的局所療法と棲み分けについて更なる検討の余地がある。

経カテーテル療法に関しては、今後一番解決すべき点は、cTACEとDEB-TACEとの棲み分けであろう。オールジャパンによる質の高いRCTが必要である。またソラフェニブ治療の上乗せ効果については、日韓で行われたPost-TACE試験では、ソラフェニブ投与において無増悪期間や生存期間に有効性が得られなかった。その原因として日本での投与期間が短かったことが指摘されており³²⁾、現在TACTICS試験 (Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy in Combination with Sorafenib) で再検証中であり、その結果が待たれる。

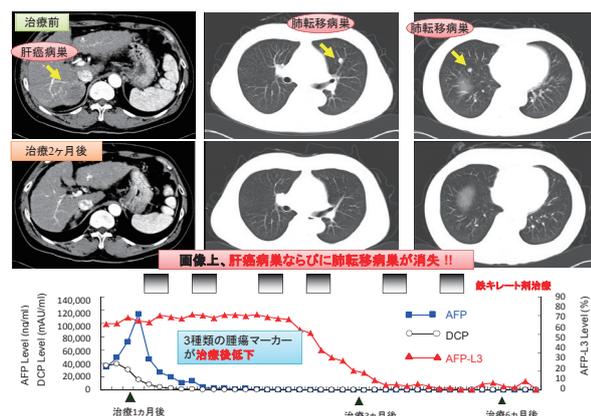


図6 鉄キレート剤治療 (肝動注) (iron-metal manipulating therapy, iMM therapy) の有効症例 62歳, 男性。B型ウイルス肝炎関連の多発性肺転移を伴う多発性肝癌 (stage IVB)。治療前の肝機能はChild-Pugh B (8点) であった。DFOを肝動注し、2ヵ月後の画像では、主腫瘍ならびに多発性肺転移は消失し、5回目の治療にて3つの腫瘍マーカーも著明に低下し、有効例と判定した。同治療にて20.9ヵ月間生存した。(文献32より改変引用)

高度進行肝癌に対する治療は、分子標的治療薬の開発に依存している部分が多い。しかし、現時点ではソラフェニブに勝る薬剤はない。肝動注の上乗せ効果としてソラフェニブ併用治療 (SILIUS trial) が、エントリー終了しており、今後の解析結果によっては肝動注が世界的に認知されるかもしれない。

筆者らは2011年に世界に先駆けて抗癌剤抵抗性の高度進行肝癌に対する鉄キレート剤治療 (iron-metal manipulating therapy, iMM therapy) の有用性を肝動注で示した³³⁾ (図6)。同治療は、肝機能に大きな影響を与えないため、肝機能不良例 (Child-Pugh B) にも投与可能であることがソラフェニブとは大きく違う点である。鉄キレート剤 deferoxamine (DFO) は、慢性鉄過剰症に古くから用いられている既存薬であり、抗癌剤ではない。DFOは癌の細胞周期を休止 (G1/S arrest) させ、アポトーシスを誘導することが報告されており^{34, 35)}、各種癌に対しての抗腫瘍効果の基礎研究がある。またDFOは、肝線維化ならびに前がん病変を著明に抑制することも基礎研究で見出している^{36, 37)}。近年経口鉄キレート剤も登場し、経口鉄キレート剤 deferasirox (DFX) とソラフェニブ併用により、ソラフェニブの副作用を軽減しながら、線維化ならびに前がん病変を著明に抑制することを見出しており³⁸⁾、進行肝癌に対する経口鉄キレート剤治療の pilot study (UMIN000013451) も2014年4月から開始している。さらにDFXのソラフェニブの副作用軽減作用は、ソラフェニブ長期投与の可能性を示唆する結果であり、先のSTORM試験 (根治症例を対象としたソラフェニブの再発抑制効果を検証する試験である。ソラフェニブ長期投与ができなかった問題もあり、ソラフェニブの再発抑制は証明されなかった) の結果を覆す可能性を秘めている。

5. おわりに

肝癌治療の進歩は目覚ましく、年15-20%の再発率にもかかわらず、本邦では10年生存率約20%と世界トップクラスの成績を達成しており¹⁾、20年生存患者も経験する時代となった。しかしC型肝炎ウイルスが撲滅される時代を迎え、非B非C型肝炎が増えている現状を見据えると、今後新たな診療体系ならびに治療ストラテジーの構築をしていかななくてはなら

ないと感じている。今後も肝癌診療ならびに治療の発展に少しでも貢献できるように取り組んでいきたい。

引用文献

- 1) 日本肝癌研究会. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2006~2007). 2014
- 2) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma : a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 350-360.
- 3) 工藤正俊. 肝細胞癌画像診断の進歩 (1) 肝細胞癌サーベイランス各国の現状. *The Liver Cancer Journal* 2010 ; 2 : 100-108.
- 4) 日本肝臓学会編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2013年度版. 金原出版. 東京, 2013.
- 5) Lai SW, Chen PC, Liao KF, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy : a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 46-52.
- 6) 堀田 饒, 中村二郎, 岩本安彦, 他. アンケート調査による日本人糖尿病の死因 - 1991~ 2000年の10年間, 18,385名での検討 -. *糖尿病* 2007 ; 50 : 47-61.
- 7) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他. 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. *肝臓* 1983 ; 24 : 920.
- 8) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994 ; 74 : 817-825.
- 9) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995 ; 1 : 73-81.
- 10) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 122-130.
- 11) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy with combined angiography and computed tomography assistance for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001 ; 91 : 1342-1348.
- 12) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer* 2002 ; 95 : 2353-2360.
- 13) Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation with cooled electrodes combined with hepatic arterial balloon occlusion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 171-178.
- 14) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1977 ; 148 : 397-401.
- 15) Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, et al. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 359-366.
- 16) Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, et al. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012 ; 47 : 715-722.
- 17) 山崎隆弘. 肝細胞癌に対する新たな肝動脈カテーテル療法の有効性. *山口医学* 2011 ; 60 : 173-178.
- 18) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma : results of the

- PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 ; **33** : 41-52.
- 19) Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization : measurement of balloon-occluded arterial stump pressure. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013 ; **36** : 706-713.
- 20) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 378-390.
- 21) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 ; **10** : 25-34.
- 22) Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ; **42** : 1208-1236.
- 23) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : analysis of 48 cases. *Cancer* 2002 ; **95** : 588-595.
- 24) Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* 2005 ; **40** : 70-78.
- 25) Nagano H, Wada H, Kobayashi S, et al. Long-term outcome of combined interferon- α and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology* 2011 ; **80** : 63-69.
- 26) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008 ; **38** : 474-483.
- 27) Yamasaki T, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. *Hepatol Res* 2012 ; **42** : 340-348.
- 28) Saeki I, Yamasaki T, Tanabe N, et al. A new therapeutic assessment score for advanced hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *PLoS One* 2015 ; **10** (5) : e0126649. doi : 10.1371/journal.pone.0126649. eCollection 2015.
- 29) Okita K, Izumi N, Ikeda K, et al. Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2015 ; **50** : 667-674.
- 30) 日本消化器病学会編. 肝硬変診療ガイドライン. 南江堂. 東京, 2010.
- 31) Harima Y, Yamasaki T, Hamabe S, et al. Effect of a late evening snack using branched-chain amino acid-enriched nutrients in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010 ; **40** : 574-584.
- 32) Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 ; **47** : 2117-2127.
- 33) Yamasaki T, Terai S, Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011 ; **365** : 576-578.
- 34) Yu Y, Gutierrez E, Kovacevic Z, et al. Iron chelators for the treatment of cancer. *Curr Med Chem* 2012 ; **19** : 2689-2702.
- 35) Yamasaki T, Saeki I, Sakaida I. Efficacy of iron chelator deferoxamine for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma patients refractory to current treatments. *Hepatol Int* 2014 ; **8**

(Sup2) : S492-S498.

- 36) Sakaida I, Kayano K, Wasaki S, et al. Protection against acetaminophen-induced liver injury in vivo by an iron chelator, deferoxamine. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 61-67.
- 37) Jin H, Terai S, Sakaida I. The iron chelator deferoxamine causes activated hepatic stellate cells to become quiescent and to undergo apoptosis. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 475-484.
- 38) Yamamoto N, Yamasaki T, Takami T, et al. Deferasirox, an oral iron chelator, prevents hepatocarcinogenesis and adverse effects of sorafenib. *J Clin Biochem Nutr* (In press).

From Tracing the History of Medical Therapies to the Development of Novel Therapies for Hepatocellular Carcinoma

Takahiro YAMASAKI

Department of Oncology and Laboratory Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Recent advances in medical therapies, including percutaneous local therapy, transcatheter arterial therapy, and chemotherapy, have improved the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC). Percutaneous local therapy started with percutaneous ethanol injection in the 1980s in Japan, and radiofrequency ablation (RFA) is now the norm. We designed balloon-occluded RFA to increase the area of coagulation necrosis compared to standard RFA. In transcatheter arterial therapy, transcatheter arterial chemoembolization, which was developed in the 1970s in Japan, has assumed a prominent role. Recently, drug-eluting beads-transcatheter arterial chemoembolization, which is used in Western countries, has been performed in Japan, and its efficacy must be investigated. In chemotherapy, although the multikinase inhibitor sorafenib is currently recommended as the standard of care worldwide, the response rate for sorafenib therapy is low, at approximately 2-3%. In contrast, the response rate for hepatic arterial infusion chemotherapy, which is used in Japan and Asia, is approximately 30-40%. However, there are no established criteria for the selection of hepatic arterial infusion chemotherapy or sorafenib. We have shown the efficacy of an alternative drug, the iron chelator deferoxamine, in advanced HCC patients, and a clinical trial investigating the efficacy of the oral iron chelator, deferasirox, for advanced HCC is now ongoing.