

## 増田稔郎氏の学位論文審査の要旨

### 肝細胞癌の局所凝固療法、肝切除後の予後予測因子の検討

(Prediction of recurrence after local ablation therapy and hepatic resection of hepatocellular carcinoma)

【目的】肝細胞癌(HCC)に対する局所凝固療法や肝切除術は根治性の高い治療法として普及しているが、多中心性発生を含めて術後高率に再発を認め、また局所凝固療法に特異的な多発性の再発も散見される。申請者は、局所凝固療法後の門脈内腫瘍塞栓を伴う多発性、びまん性の治療部位再発を intrahepatic dissemination (以下、ID)と定義し、関与する危険因子と病理学的な特徴とを解析した。また肝細胞癌の腫瘍マーカーである AFP や PIVKA-II の doubling time が、肝切除後の再発予測因子として有用か否かも検討した。【方法】局所凝固療法後に治療部位に再発を来し肝切除を施行した肝細胞癌 8 例を ID と診断した。ID の原因となりうる局所凝固療法の危険因子を検討するため、腫瘍因子、治療因子の解析を行った。一方、肝切除を行った肝細胞癌 210 例を対象に、術前に算出した AFP、PIVKA-II の doubling time を含めた臨床パラメーターを用いて、再発・予後規定因子の解析を行った。【結果】ID と診断した全症例では、局所凝固療法を施行した区域に多数の肝内転移と 2 次分枝以上の門脈腫瘍塞栓を認めた。特に肝内転移は腫瘍を散布したような広がり呈した。組織学的分類では 4 例は低分化型で、残りの 4 例は中分化型の HCC であった。局所凝固療法時の腫瘍径は全例 3cm 以下で、平均は 2.1cm、1.25 個であった。7 例が単純結節型で、5 例が二次分枝以上の門脈に近接していた。一方、肝切除術前の AFP 値、PIVKA-II 値と各々の doubling time に相関は認めなかった。多変量解析の結果、AFP の doubling time 40 日以内、および PIVKA-II の doubling time 16 日以内が、肝切除後の再発、予後の規定因子として抽出された。【結論】申請者らはこれまでに、局所凝固療法の対象となりうる 3cm 以下の小型 HCC の肝切除症例の検討で、15%に門脈浸潤が認められること、約 40%を占める低分化型では高頻度に門脈浸潤が認められることを報告している。また低分化型の予測因子として、AFP 値、AFP-L3%、PIVKA-II 値、および MRI の T2 強調画像での contrast-to-noise ratio であることも明らかにしている。今回の成績と合わせると、たとえ 3cm 以下の小型 HCC であっても低分化型が予想される症例では、治療法を慎重に考慮する必要があることが示された。また、術前の AFP doubling time、PIVKA-II doubling time をもとに、治療法の再検討や適切な周術期の補助療法の導入を行うことで、肝切除後の再発予防や生存率の向上に結び付くことが示唆された。審査では、AFP と PIVKA-II の doubling time の違いのメカニズム、AFP と PIVKA-II の陽性率、HCC の分化度と癌細胞の生物学的特性との関連、分化度と腫瘍血流との関連、ID 症例における予後を規定する因子、低分化癌に対する治療方針、研究成果の臨床への展開等、さまざまな質疑応答がなされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。本研究によって得られた知見により、肝細胞癌に対して“より適切な”治療法を選択することが可能になり、ID の防止、治療成績や生存率の向上に結びつくものとして評価された。

審査委員長 消化器内科学

増田 稔

## 審査結果

学位申請者名： 増田稔郎

専攻分野： 消化器外科学

学位論文題名：肝細胞癌の局所凝固療法、肝切除後の予後予測因子の検討  
(Prediction of recurrence after local ablation therapy and  
hepatic resection of hepatocellular carcinoma)

指 導： 馬場秀夫 教授

判定結果：

可       不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可      不可

平成 22 年 2 月 4 日

審査委員長      消化器内科学担当教授

佐々木 裕

審査委員      病態情報解析学担当教授

安東由喜雄

審査委員      分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員      放射線診断学担当教授

山下 厚信