

## 学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植
学籍番号	07D714	氏名	山本尚樹
論文題目	Clinicopathology of recurrent hepatocellular carcinomas after Radiofrequency ablation treated with salvage surgery		
<p>(論文要旨)</p> <p>&lt;目的&gt;肝細胞癌は原発性肝癌の中で最も頻度の高い癌である。肝切除は局所制御や長期予後において有効で一般的な治療ではあるが、肝機能低下のためにその適応がしばしば制限される。Radiofrequency ablation(RFA)は切除不能肝細胞癌や小型肝細胞癌に対し、安全で有効な局所療法として広く認識されている。一方で RFA 後の急激な局所再発や播種を来す症例など重要な問題も残る。RFA 後再発肝細胞癌症例に対して、細胞周期調節因子を含めた臨床病理学的特徴を検討した。</p> <p>&lt;方法&gt;2004.8-2012.5 に当院で施行した RFA 472 例のうち、再発後に外科的切除を行った 21 例(RFA 再発群)を対象とした。患者背景、再発様式を含めた臨床病理学的特徴を初回肝切除後に再発し再肝切除を行った肝細胞癌 13 例(肝切除再発群)、同時期に肝切除を行った初発肝細胞癌 108 例(初発群)と比較検討した。さらに細胞周期調節因子 (Ki-67, p27<sup>Kip1</sup>)の免疫組織学的発現を初発 HCC と比較検討した。</p> <p>&lt;結果&gt;RFA 施行から再発までの観察期間は中央値で 12 ヶ月(3-84)であった。肝内再発のみの症例は 14 例(67%)、肝内及び肝外再発を来した症例は 2 例(10%)、肝外再発のみは 5 例(23%)であった。根治的肝切除を 16 例(18 結節)に施行した。肝外病変は腹膜播種 4 例、リンパ節転移 3 例、副腎転移 2 例に認めた。肝外病変切除症例はすべて術後 14 ヶ月以内に再発した。RFA 再発群の平均腫瘍径は 29.6mm(10-60)で肝切除再発群 56.4mm(12-110)、初発群 43.7mm(5-155)に比較し有意に小さい(P&lt;0.05)。RFA 再発群の 67%(14 例)は低分化で、肝切除再発群 15%(2 例)、初発群 31%(33 例)と比較し有意に高率であった(P&lt;0.05)。門脈侵襲(vp)は RFA 再発群 72%(13 例)で再肝切除群 38%(5 例)、初発群 43%(46 例)に比較し有意に高率であった(P&lt;0.05, P&lt;0.05)。RFA 再発群と肝切除再発群で再発までの期間はそれぞれ 12.9 ヶ月、22.5 ヶ月で統計学的有意差はなかった。</p> <p>RFA 再発群の Ki-67 labeling index(LI)は 28.2 で初発群の 17.7 に比較し有意に高率であり(p=0.02)、RFA 再発群の p27<sup>Kip1</sup> LI は 11.6、初発群 45.5 に比較し有意に低率であった(p&lt;0.001)。RFA 再発群と初発群の低分化症例での比較で Ki-67LI は 28.2 vs 32.1 とほぼ同等で、p27<sup>Kip1</sup> LI は 11.6 vs 33.4 とより低かった。</p> <p>観察期間の終了までに 15 例が Salvage surgery 後に再発死亡した。1 年生存率は 58.9%、3 年生存率は 35.7%、5 年生存率は 9.5%であった。</p>			

＜考察＞RFA 後再発例は低分化で、門脈侵襲を有する症例が多い。動脈血流の多い肝細胞癌ではすでに周囲肝細胞より腫瘍内圧が高く、RFA 施行によりさらに腫瘍内圧が高まり、門脈やリンパ管に沿って播種を来す可能性が考えられる。高度な門脈侵襲は肝外転移との関連があることが知られている。また、細胞増殖活性を表す Ki-67LI が高値であり、細胞周期に対して抑制的な作用を持つ p27<sup>Kip1</sup> が低値であることは、RFA 後再発肝細胞癌では高度の細胞増殖活性を有し、組織学的悪性度が高いと考えられる。

＜結語＞本研究により、細胞周期調節因子(p27<sup>Kip1</sup>)の異常がRFA後再発肝細胞癌の特徴である組織学的低分化度や高度の門脈侵襲に関与することが示唆され、そのメカニズムの一端が解明された。

掲載誌名	Hepatology research 第 巻, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	2013年 9月 Epub ahead of print	出版社(等)名	Wiley Publishing Asia Pty Ltd
Peer Review	① 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。