




学位論文審査の結果の要旨

平成 26 年 1 月 16 日

審査委員	主査	正木 功		  
	副主査	横見 頼 裕保		
	副主査	今井 田 克己		
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

〔 要 旨 〕

<目的>

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。

<方法>

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。

<結果>

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<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<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<0.05, P<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。

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<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。

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。

<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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成26年1月16日に行われた。

本研究はRFA後再発肝細胞癌の再発形式に関して特異的な再発形式を有し、悪性度が高いことを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果はRFA後再発肝細胞癌の細胞周期調節因子の異常が組織学的悪性度に関与するメカニズムの解明と言う点で意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. RFA施行前に生検を行えば、悪性度の高い症例の選別が可能であるとの考察であるが、生検に伴う播種の可能はないのか。また、生検症例で免疫染色が可能であるか。生検に伴うリスクは一般的に2%程度と言われている。また、RFAなどと同時に行えば約1%程度である。生検単独で行うと若干播種のリスクは高くなるが、RFA後再発肝細胞癌の悪性度の高さを考慮すると、播種のリスクとの兼ね合いとなるが生検を行い、評価を行い評価する価値があるのではと考える。また、生検組織での免疫染色は、臓器は異なるが、膵癌などではすでに免疫染色を行っており、大部分の症例では評価できているため、可能であると考えられる。
2. 生検によって悪性度が変化した可能性については、再発後の結果だけで結論づけることは難しいのではないかと。この研究の弱点ではあるが、RFA後に悪性度変化が起こった可能性を完全に否定することはできない。ただ大部分が術後早期、特に8例が半年以内で3ヶ月以内に4例再発を考慮するとこの短期間での細胞レベルでの変化が起こり、表現されてくる可能性は少ないのではと考える。やはりRFA後早期に再発をきたす症例では腫瘍内圧上昇のために門脈侵襲や播種がおこっている可能性が高いと考えられる。一方でRFA後4年以上経過し肉腫様変化を来した症例もあり、晩期に再発してきた症例では遺伝子レベルでの変位などが起こり、再発した可能性も考えられる。
3. RFA施行前の生検結果が1例も行われていないため、施行前後の形質変化について確証的なことが言えない。1例でも前後で変化を来したものがあれば今回の結果がさらに確証的となる。
4. 3cm以下の肝細胞癌についての議論であるが、1cm以下のものと3cm近いものでは悪性度が違うと考えられるがその点はどうか。大部分の1cm以下の症例では非常に予後がよいが、中には非常に悪性度が高いものも存在し、今回の中にも急激に再発する症例がある。文献的にも2cm以下と2-3cmの症例を比較してもその予後や悪性度には差がないと報告されている。
5. 3cm以下の肝細胞癌のほとんどは高分化または中分化である。しかし、中にはRFA後に急激に全肝に広がってくるものもあり、今回の検討は興味深い。肝内転移と局所再発の別に考察を行うと、さらにRFA後再発肝細胞癌の特徴が明らかになってくる。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Hepatology research			第	卷	第	号
(公表予定) 掲 載 年 月	2013. 9. 18	出版社(等)名	Wiley Publishing Asia Pty Ltd				
	(Epub ahead of print)						

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。