

氏 名（本籍） あ べ まさ ひで
阿 部 真 秀

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 9 7 9 号

学位授与年月日 昭 和 63 年 2 月 24 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 55 年 3 月
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 肝細胞癌の各種内科的治療法による予後及び予後に影響を及ぼす因子に関する検討

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 後 藤 由 夫 教授 佐 藤 寿 雄

教授 涌 井 昭

論 文 内 容 要 旨

癌の最良の治療法は根治的切除と考えられるが、肝細胞癌の約8割に肝硬変を合併しているため切除が不可能なことが多い。肝細胞癌はほとんど肝動脈から栄養されているため血流を遮断することで腫瘍の壊死効果をねらう肝動脈塞栓術（以下TAE）あるいは超音波映像下に肝細胞癌を直接壊死にさせるエタノールの腫瘍内局注療法など、さまざまな内科的新治療が実施されてきた。このような最近の治療法により肝細胞癌の予後がどの程度改善してきているのか、また予後に影響を及ぼす因子は何かという点について検討した。

対象は過去9年間に経験した136例の肝細胞癌治療症例である。肝硬変の合併は組織を確認した79例中62例に認められた。治療法はTAEを主としたもの49例、リピオドール動注療法（以下Lp療法）18例、超音波映像下抗癌剤またはエタノール腫瘍内局注療法（以下US局注療法）14例、化学療法23例、抗癌剤one-shot動注療法（以下one-shot動注）10例及び腫瘍切除12例である。尚、TAE 49例中には補充療法としてUS下局注や抗癌剤経口投与を実施したものも含む。

予後は治療開始日からの生存日数で評価し腫瘍の大きさ、治療法、肝機能、凝固能、 α -フェトプロテイン値（以下AFP値）と予後との関係について検討した。また画像診断所見としてとらえられた被膜の有無、肝内腫瘍結節数、門脈侵襲の程度と予後との関係を検討した。累積生存率はKaplan-Meier法を用い、有意差検定にはgeneralized-Wilcoxon法を用いた。危険率5%以下の場合を有意差ありとした。

結 果

肝細胞癌全症例の12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月、48ヶ月の累積生存率はそれぞれ42.3%、29.0%、22.4%、13.3%であり最長生存は61ヶ月であった。

治療法別で累積生存率をみるとTAE群での12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月の累積生存率はそれぞれ58.2%、37.4%、37.4%でありUS下局注群では76.2%、61.0%、30.5%であった。Lp動注群では12ヶ月生存率は28.4%だが24ヶ月以上の生存はなかった。

各治療法間での予後の優劣をみると、従来から姑息的に行なわれてきた化学療法やone-shot動注よりもTAE、US下局注、Lp動注ともに優れていた。またTAEでは持続動注やLp動注より優れていたが、US下局注や肝切除術とは差がなかった。

腫瘍の大きさ別に予後をみると、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月の累積生存率は、大きさ3.0cm以下ではそれぞれ85.5%、78.5%、65.3%であり3.1~5.0cmでは66.4%、43.5%、43.5%であり、

10.1 cm 以上では12ヶ月、24ヶ月がそれぞれ12.1%、7.3%で36ヶ月以上の生存はなかった。特にTEA群でみると、5.0 cm 以下では12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月累積生存率はそれぞれ77.9%、57.5%、57.5%であったが、5.1 cm 以上では12ヶ月生存率が29.0%で最長生存は22ヶ月であった。

極めて予後の悪い3ヶ月未満死亡群と他の群との肝機能・凝固能を比較すると、肝機能では6ヶ月以上生存例すべてで有意差をみたものは総ビリルビン、LDH、LAP、 γ -GTPであった。凝固能ではトロンボテスト、経時トロンビン時間、FDP値、血小板で有意差があり、特にトロンボテストでの差が著しかった。死亡

AFP値と生存期間を比較すると、2年以上生存群ではAFP陰性(20 ng/ml以下)が50.0%、軽度上昇(21~200 ng/ml)が29%であった。これに対して、予後が悪くなるにつれてAFP高値を示す症例の割合が増すが統計学的には有意差を認めなかった。

被膜の有無では10.0 cm以下の症例では予後に差を認めないが、10.1 cm以上では被膜のある症例がない症例より有意に予後が良好であった。腫瘍結節数では主腫瘍径が5.0 cm以下では平均生存率に差を認めなかったが、5.1 cm以上では単結節の方が多結節よりも有意に予後が良好であった。門脈内腫瘍栓の存在する症例では予後が不良と考えられ、特に本幹に存在する場合は極めて予後不良であった。

以上の如く、切除不能と考えられる肝細胞癌に対する最近の内科的治療法であるTAEやUS下局注療法、Lp動注療法はその実施により従来姑息的に行なわれてきた化学療法や、one-shot動注などより極めて良好な予後の改善がなされている。腫瘍径の大きさからみると3.0 cm以下の小肝細胞癌で治療効果が著しかった。5.0 cm以下の症例に対する主な治療法はTAEとUS下局注であった。

肝機能の面からは特に総ビリルビンの高値が予後不良の重要な目安となり、長期生存のためには総ビリルビンが2.0 mg/dl以下であることが必要と考えられた。凝固能ではトロンボテストの著明な低下は予後不良の目安となると考えられた。

腫瘍の大きさが5.0 cm以下では門脈内腫瘍栓のない場合には被膜の有無や結節数にかかわらず、積極的にTAEやUS下局注等を実施すれば、予後良好と考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

肝細胞癌の治療には各種の方法があるが、この研究はその優劣について検討したものである。この目的に著者は過去9年間に治療した肝細胞癌136例の予後および予後に影響を及ぼす因子について検討した。肝細胞癌全体の12箇月、24箇月、36箇月、48箇月の累積生存率はそれぞれ42.3%、29.0%、22.4%、13.3%であり、最長生存は61箇月であった。治療法別での最長生存率をみると、肝動脈塞栓術(TAE)群での12箇月、24箇月、36箇月の累積生存率はそれぞれ58.2%、37.4%、37.4%であり、超音波映像(US)下腫瘍内局注群では76.2%、61.0%、30.5%であった。リピオドール(Lp)動注群では12箇月生存率は28.4%だが24箇月以上の生存はなかった。全身化学療法での6箇月累積生存率は13.8%で12箇月以上の生存は1例のみであった。one-shot動注群、持続動注群での6箇月累積生存率はそれぞれ10.0%、56.6%であったが、12箇月以上の生存例は認めなかった。

各治療間での予後の優劣をみると、従来から姑息的に行われてきた化学療法やone-shot動注よりもTAE、US下局注、Lp動注がともに優れていた。またTAEでは持続動注やLp動注より優れていたが、US下局注や肝切除とは差がなかった。Lp動注は肝切除およびUS下局注より劣っていた。

腫瘍の大きさ別に予後をみると、腫瘍径3.0cm以下の12箇月、24箇月、36箇月の累積生存率はそれぞれ85.5%、78.5%、65.3%であり3.1~5.0cmでは66.4%、43.5%、43.5%であった。10.1cm以上では12箇月、24箇月累積生存率はそれぞれ12.1%、7.3%で36箇月以上の生存はなかった。特にTAE群でみると、腫瘍径5.0cm以下では12箇月、24箇月、36箇月の累積生存率はそれぞれ77.9%、57.5%、57.5%であったが、5.1cm以上では12箇月生存率が29.0%で最長生存は22箇月であった。腫瘍の大きさからみると5.0cm以下の症例に対して選択された治療法は主にTAEとUS下局注であるが、特に3.0cm以下の小肝細胞癌で治療効果が著しかった。肝機能の面からは特に総ビリルビンの高値が予後不良の重要な目安となり、長期生存のために総ビリルビンが2.0mg/dl以下であることが必要と考えられる。

腫瘍径が5.0cm以下では門脈内腫瘍栓の無い場合には被膜の有無や結節数にかかわらず、積極的にTAEやUS下局注を実施すれば十分な予後の改善が期待できるとしている。

この論文は肝細胞癌治療法の選択に重要な指針を与えるものであり、学位授与に値する。