

| | |
|---------|-----------------------|
| 氏名(本籍) | さいとうよしふみ 齋藤吉史(茨城県) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 博乙第1796号 |
| 学位授与年月日 | 平成14年2月28日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 審査研究科 | 人間総合科学研究科 |
| 学位論文題目 | 増殖能からみた小肝細胞癌の悪性度の検討 |
| 主査 | 筑波大学教授 医学博士 板井悠二 |
| 副査 | 筑波大学教授 医学博士 赤座英之 |
| 副査 | 筑波大学教授 医学博士 野口雅之 |
| 副査 | 筑波大学助教授 工学博士 丸橋晃 |

論文の内容の要旨

(目的)

肝細胞癌(HCC)の悪性度とは、担癌患者の腫瘍側からみた予後関連因子であり、代表的な指標としては腫瘍増大速度が上げられる。しかし、実際に日常臨床においてHCC患者の予後と強く相関することが確認されているHCCの有用な悪性度指標は確立されていない。本研究においては主にHCCの腫瘍増殖能について、腹部超音波検査(US)所見および腫瘍生検による組織片を免疫組織学的手法を用いて検討し、診断・治療に役立つ悪性度指標を確立することを目的とした。

(対象・方法)

- 1) 1986年6月から1993年1月の間、USにて3回以上自然経過を経過観察された、発見時3 cm以下で単発のHCC18症例18病変について、腫瘍体積倍加時間(TVDT)を求めた。年齢、Child-Pugh分類、TVDT、治療の有無の各因子と予後との関連についてCox比例ハザードモデルを用いて検討し、TVDTが有用な悪性度指標となりうるか否かを検討した。
- 2) 1988年から1993年の間、腫瘍発見後2ヶ月間以上(2.0~25.1ヶ月、平均7.6ヶ月)USにて自然経過を観察されていた、発見時直径3 cm以下のHCC症例21例21病変についてTVDTを求めた。さらにUS下腫瘍生検で得られた組織に対しMIB-1抗体による免疫染色を行い、その表出率(MIB-1 LI)を求めた。MIB-1 LI、HCC分化度、N/C比、細胞密度、核の円形度(NFF)の各因子とTVDTとの相関を多重回帰分析にて調べ、MIB-1 LIがTVDTと同様の悪性度指標となるか否かを検討した。
- 3) 1988年1月より1993年7月の間、陽子線治療を施行した54例82病変のうち、照射前にviable cancer cellが確認され照射前後にて、US下腫瘍生検にて評価可能であったHCC症例13例15病変について、照射前後のMIB-1 LIの変化を検討し、治療効果判定指標となりうるか否かを検討した。さらに陽子線照射前後において、TUNEL法を用いた組織学的検討を行った。

(結果)

- 1) 発見時3 cm以下で単発のHCC患者において、70歳未満であること($P=0.015$, ハザード比0.094)、Child-Pugh

分類がgradeAであること (P = 0.035, ハザード比0.218), TVDTが3ヶ月未満であること (P = 0.003, ハザード比52.670) が有意な予後関連因子であった。

- 2) 21例のTVDTは207.5 ± 162.6日 (mean ± SD) (76 ~ 720日) であり, 重回帰分析において, MIB-1 LIの標準回帰係数は-0.658 (P = 0.010), N/C比-0.601 (P = 0.206), 細胞密度0.494 (P = 0.232), HCC分化度0.385 (0.075), NFF - 0.067 (p = 0.710) で, MIB-1 LIのみが有意に相関を示した。
- 3) 陽子線照射により14/15病変は明らかな縮小がみられた。陽子線照射前のMIB-1 LIは13.0 ± 8.5 (0.6 ~ 27.0) %, 照射後3週目のMIB-1 LIは3.2 ± 2.4 (0.6 ~ 8.9) %で, 照射後3週目で有意に低下していた (P < 0.05)。照射1年後に増大がみられた1病変のみMIB-1 LIの増加がみられた。陽子線照射前にTUNEL要請であった病変は11病変中4病変 (36.4%) で, すべて中分化型HCCであった。照射後3週目においては, 11病変中8病変 (72.7%) で有意に陽性率が上昇していた (P < 0.05)

(考察)

HCC患者においてTVDTは悪性度の指標として有用である可能性が示唆された。さらにTVDTとMIB-1 LIが有意な相関を示すことから, MIB-1 LIはTVDTと同様の悪性度指標であり, TVDTより短時間に腫瘍増大速度を得ることができる点で, 臨床的に意義のある可能性が示唆された。陽子線照射療法が有効であった例においては, MIB-1 LIが照射後3週目より低下しており, 無効であった例においては上昇がみられた。このことは, MIB-1 LIが比較的早期の効果判定に有用である可能性を示すものと考えられた。陽子線照射後TUNELが陽性化する傾向がみられたが, いずれの標本中のTUNEL陽性細胞も非常に少なく, TUNEL陽性率が本研究結果および諸家の報告においてかなりのばらつきがみられていることから, 陽子線照射とapoptosisの関係については今後さらなる検討を要すると思われた。

(結論)

1. 多変量解析により, TVDTはHCC患者の予後関連因子であり, 有用な悪性度指標である可能性が示唆された。
2. HCCのUS下腫瘍生検標本から求めたMIB-1 LIはTVDTと同様の悪性度指標であり, TVDTより短時間に腫瘍増大速度を得ることができる点で, 臨床的に意義のある可能性が示唆された。
3. MIB-1 LIはHCC陽子線照射療法の効果判定指標として有用である可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

臨床例を用い, 腫瘍体積倍加時間 (TVDT) が肝細胞癌の予後を決める腫瘍側の有用な因子であること, 戻し標本を用いてMIB-1 LIがTVDTと相関し, 1時点の計測で腫瘍側の予後因子の推定がある程度可能であること, 及び同法が陽子線治療効果の判定に有用であったことを示している。対象例数が必ずしも十分でなく, 生検を主体とすることによるサンプリングエラー, 個々の症例の治療法の相違, 一部では2点法でTVDT計測したなどの問題点はあるが, 肝細胞癌の治療への寄与が期待できる臨床研究である。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。