

氏名(本籍)	忠願寺 義通 (東京都)		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博乙第822号		
学位授与年月日	平成4年11月30日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	肝細胞癌に対する非観血的治療法の研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	阿部 帥
副査	筑波大学教授	医学博士	稲田 哲雄
副査	筑波大学教授	医学博士	小山 哲夫
副査	筑波大学教授	医学博士	添田 周吾
副査	筑波大学教授	医学博士	滝田 齊

論文の要旨

【目的】

我が国における肝癌患者の死亡率は年々増加傾向を示し、人口10万対19.7と全癌死亡率人口10万対173.6の中でも高い。近年、超音波検査等の画像診断の進歩により、肝細胞癌(HCC)の早期発見が可能になってきた。しかし、いまだに初発時に既に腫瘍が広範に進展している例は少なくない。本邦では肝硬変(LC)合併による肝予備能・耐術能の低下や合併門脈腫瘍塞栓等の理由のため切除不能HCC例が約80%と多い。手術例においても、治癒切除後の再発も少なくない。

このような現状から、HCCの治療において、非観血的治療の占める位置は大きい。そこで、本研究に於ては、筑波大学附属病院開院以来の入院患者のLCおよびHCCの臨床疫学と治療の成績を集成すると共に、HCC非観血的治療法の特徴を検討した。それを基盤として、HCC治療法の適応と限界を明らかにし、治療法の選択基準を確立することを目的とした。

【対象と方法】

筑波大学附属病院開院以来、1990年3月までに消化器内科に入院したHCC患者224例のうち、予後の追跡可能であった215例につき臨床疫学的検討を行った。

- 1) drug delivery systemとしてiodized oil (lipiodol)の腫瘍集積性を利用し、lipiodolと抗癌剤の懸濁液を用いる抗癌剤懸濁リピオドール肝動脈注入療法(lipiodol-transcatheter arterial infusion; 以下L-TAI)を切除不能肝細胞癌98例に施行した。
- 2) L-TAI時における血小板減少予防効果につき検討した。L-TAI施行HCC症例延べ197例中、

Gabexate mesilate 投与群97例, 非投与群100例を対象とした。

- 3) L-TAI 後の急性胃十二指腸粘膜病変 (AGDML) の発生予防効果についての比較検討を行った。L-TAI 施行前と施行 1 週後にそれぞれ上部消化管内視鏡検査を施行した30例を対象とした。
- 4) L-TAI の効果を更に高める目的で, 肝硬変合併切除不能 HCC 患者 2 例に対し, 脾機能亢進症のため摘出した自己脾細胞 (SPL) により recombinant interleukin-2 を用いて in vitro で誘導した lymphokine-activated killer 細胞 (SPL-LAK) を用いた免疫療法を試みた。経肝動脈的養子免疫療法と L-TAI の併用療法を施行した。
- 5) HCC の根治性を期待する目的で, 切除不能 HCC 12 例 14 病変に対し, 深在性腫瘍に対しても高線量を照射し得るプロトン療法を試みた。

【結果】

- 1) L-TAI を, 切除不能肝細胞癌98例に施行した結果, 1 年生存率80%, 2 年生存率54%, 3 年生存率36%, 4 年生存率27%, 5 年生存率17%と良好な成績が得られた。L-TAI が肝機能に及ぼす影響は, 軽度で一過性であった。L-TAI で良好な抗腫瘍効果を挙げ長期生存が期待できる良い適応は, 1. 血管造影可能であること, 2. 単結節型, 3. 最大径 3 cm 以下, 4. 肝癌の肉眼的進行程度では Stage I - II であると考えられた。L-TAI は, 肝動脈を gelatin sponge で塞栓する経カテーテル的肝動脈塞栓療法に比し頻回に治療可能かつ門脈塞栓例・多発例にも可能であり, 切除不能 HCC 患者に対する有効な治療法になると考えられた。
- 2) L-TAI 後の血小板数の経時的変化は, Gabexate mesilate 投与群, 非投与群, 両群共に, L-TAI 後 1 ないし 4 日後に最低値となり, 7 ないし 10 日後には前値に復していた。各症例の L-TAI 施行前の血小板値を 1 とした比で見ると, Gabexate mesilate 使用例では未使用群に対し, 1 - 2 日後, 3 - 4 日後の血小板減少が有意に抑制され, かつ早期に回復していた。Lipiodol, MMC の注入量が 5 ml, 5 mg を越える場合, 腫瘍の最大径が 3 cm 以上の場合, 術前の肝機能が Child C 群, 術前の血小板数が 10 万未満の場合には, Gabexate mesilate 使用が必要と考えられた。
- 3) L-TAI 施行前と施行 1 週後にそれぞれ上部消化管内視鏡検査を施行した全 30 例中 12 例 (40%) に L-TAI 後 AGDML が発生した。AGDML 発生予防効果につき検証すると, Pirenzepine 40mg/day 単独投与群 (A 群, 7 例) では 2 例 (28.6%), H₂ 受容体拮抗剤 (Ranitidine 200mg/day) 単独投与群 (B 群, 14 例) では 7 例 (50.0%), 両者併用群 (C 群, 9 例) では 3 例 (33.3%) に L-TAI 後の AGDML 新規発生を認めた。A, C 両群共に, B 群に比し, AGDML 発生率が低い傾向を認めた。L-TAI の AGDML 発生予防には, H₂ 拮抗剤単独よりも, 内因性プロスタグランディン増強, 胃粘膜血流増強などの防御因子増強剤が有用であると推測された。
- 4) 経肝動脈的養子免疫療法と L-TAI の併用療法を施行した結果, 施行 2 例ともに SPL-LAK は主として CD8⁺ CD11⁻, Leu7⁺ CD16⁻ の免疫学的 phenotype を示し, NK-resistant な Daudi 細胞に対しても高い細胞障害活性を示した。この併用療法の結果, 腫瘍径の縮小と AFP 低下を認めた。両療法の併用は切除不能肝細胞癌治療に期待できるものと考えられた。
- 5) 切除不能 HCC 12 例 14 病変に対し, プロトン療法を施行した結果, 1 回線両 3 ~ 4 Gy で総線量

60～87Gy を重篤な副作用もなく照射し得た。4 ヶ月から35 ヶ月の経過観察中、14 病変中 9 病変（64.3%）に腫瘍径の縮小がみられた。腫瘍の増大や門脈腫瘍塞栓はプロトン治療 1 年後で 1 例も認められず、1 年後の局所腫瘍制御率は 100% と良好であった。照射終了後 2～3 週の針生検の結果、viable cell がみられたのは 6 例中 1 例のみで、その 1 例も 8 週後に CT で腫瘍の消失をみた。プロトン療法は、経カテーテル的肝動脈塞栓療法が不十分あるいは不能例で、肝深在性、単発性かつ切除不能 HCC に対しても根治目的での適応があると考えられる。HCC に対するプロトン照射は安全かつ有効な治療法になり得ると考えられた。

【結論】

以上の 1)～5) の成績より、適切な患者選択を行い、かつ適切な治療方針を立てることにより、切除不能 HCC においても、非観血的治療法は良好な成績を挙げることができると考えられた。

審 査 の 要 旨

当病院開院以来 13 年間に及ぶ HCC 患者の臨床疫学ならびに治療の集大成を行った。特に、HCC の非観血的治療法の特徴を詳細に検討し、新しい放射線治療としての陽子線療法の世界初の臨床試験成績まで言及した論文である。今後は、多変量解析を用いた予後解析にて、予後の推定がより正確になり、より適切な治療法選択が可能になると思われる。また、特定の深度に線量分布を絞ることのできる陽子線の特長を利用し、プロトン療法は HCC に対しても安全かつ有効な治療法になり得ることが示された。今後は、症例数を増やすと共に、HCC の治療方針の確率、肝予備能などの検討を加え、長期予後の検討が望まれる。

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。