

審査の結果の要旨

氏名 椎名秀一朗

本研究は肝細胞癌の非外科的治療である経皮的ラジオ波焼灼療法と経皮的エタノール注入療法を、無作為化比較試験により、奏効率だけでなく生存率の見地からも比較したものであり、下記の結果を得ている。

1. 東京大学消化器内科において肝細胞癌と診断されたすべての患者を対象に選択基準に該当するかどうかを検討した。選択基準は、① 病理組織学的に肝細胞癌と診断されていること、あるいは画像診断上典型的な所見を示すこと、② 病変が切除不能なこと、あるいは患者が手術を希望しないこと、③ 3 cm 3 個以内であること、④ 肝機能が Child-Pugh A ないし B であること、⑤ 肝外転移や血管浸潤がないこと、⑤ 他の悪性腫瘍の既往や重複がないこと、である。また、除外基準は、① 著しい出血傾向の存在、② コントロール不能の腹水の存在、である。病変の存在部位については特に制限を設けなかった。その結果、507 名中 273 名は選択基準を満たさなかった。2 名は経皮的エタノール注入療法を希望して無作為化比較試験に参加しなかった。残りの 232 名が試験の対象となった。118 名が経皮的ラジオ波焼灼療法に、114 名が経皮的エタノール注入療法に割振られた。両治療群間で背景因子には差が見られなかった。
2. プロトコール違反は次のようなものだった。まず、割振り前には、全ての患者は病変数 3 個以内と考えられたが、実際には経皮的ラジオ波焼灼療法に割振られた 3 名の患者と経皮的エタノール注入療法に割振られた 4 名の患者で 4 番目の病変が見つかった。また、経皮的エタノール注入療法に割振られた 3 名の患者では、再発病変の治療に関しては、強い希望により経皮的ラジオ波焼灼療法が施行された。しかし、これらの患者も試験から除外せず、解析の対象に含んだ。
3. 本研究では、病変の存在部位その他を理由に経皮的ラジオ波焼灼療法や経皮的エタノール注入療法が施行できなかった症例はなかった。なお、治療は 9 名の医師の内 1 名が担当した。9 名中 2 名は豊富な経験を有する、4 名は中等度の経験を有する、残りの 3 名は比較的経験が少ないと評価された。しかし、術者の経験は、両治療群間で差はなかった ($P = 0.68$)。治療セッション数は経皮的ラジオ波焼灼療法が 2.1 ± 1.3 回に対し、経皮的エタノール注入療法では 6.4 ± 2.6 回だった ($P < 0.0001$)。必要入院期間は経皮的ラジオ波焼灼

療法が 10.8 ± 5.5 日に対し経皮的エタノール注入療法では 26.1 ± 9.9 日だった ($P < 0.0001$)。

4. フォローアップから脱落した症例はなかった。生存率は経皮的ラジオ波焼灼療法群が経皮的エタノール注入療法群より有意に良好だった ($P = 0.01$)。単変量解析では、治療法の割振り以外に背景 21 因子のうち 10 因子が生存率に関与していた。しかし、多変量解析では、治療法の割振りだけが生存率に関与する因子だった。経皮的ラジオ波焼灼療法は死亡のリスクを 46%低下させていた (adjusted RR, 0.54; 95 %CI: 0.32 to 0.89; $P = 0.02$)。

5. 再発は、経皮的ラジオ波焼灼療法で治療された 78 名と経皮的エタノール注入療法で治療された 90 名で認められた。再発パターンは、経皮的ラジオ波焼灼療法では異所性再発が 74 名、局所再発が 2 名、肝外再発が 2 名に対し、経皮的エタノール注入療法では異所性再発が 73 名、局所再発が 13 名、肝外再発が 4 名だった。経皮的ラジオ波焼灼療法は再発全体のリスクを 43%低下させていた (adjusted RR, 0.57; 95 %CI: 0.41 to 0.80; $P < 0.001$)。局所再発に関しては、経皮的ラジオ波焼灼療法は経皮的エタノール注入療法と比べてリスクが 88%小さかった。

6. 治療中の疼痛を評価したところ、鎮痛剤の追加投与は、経皮的ラジオ波焼灼療法群では 118 名中 60 名が必要だったが、経皮的エタノール注入療法群では 114 名中 60 名が必要であり、差はなかった ($P = 0.79$)。37.5 度以上の発熱が 3 日以上みられたのは、経皮的ラジオ波焼灼療法群では 51 名、経皮的エタノール注入療法群では 49 名で差はなかった ($P > 0.99$)。合併症は、経皮的ラジオ波焼灼療法群では一過性黄疸が 1 名に、火傷が 1 名に、肝梗塞が 1 名に、播種が 3 名にみられたが、経皮的エタノール注入療法群では肝膿瘍が 1 名に、播種が 2 名にみられ、差はなかった ($P = 0.54$)。

以上、本論文は経皮的ラジオ波焼灼療法が経皮的エタノール注入療法と比べて、小肝細胞癌患者の生存率を改善することを明らかにした。これは、経皮的ラジオ波焼灼療法がより確実な局所制御能により、全再発率および局所再発率を減少させることによる結果と思われる。有害事象に関しては、本研究では両治療法間で有意の差はみられなかった。経皮的ラジオ波焼灼療法が、経皮的エタノール注入療法と比べて優れた生存率を達成し、有害事象は同等であることより、切除不能の小肝細胞癌に対する第一選択とすべき治療法であることを示した本論文は、学位の授与に値するものと考えられる。