

審査の結果の要旨

氏名 菅田 美保

本研究は、主として内科治療を施行した肝細胞癌患者における肝外転移の発生予測因子と予後を明らかにするため、1573人の肝細胞癌患者について肝外転移発生頻度を解析し、さらに肝外転移を認めた222人の予後を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 1573人の肝細胞癌患者を当院初回入院時に前治療のない患者1131人、前治療のある患者442人の2群に分け、肝外転移の発生について検討した。前治療のない患者で123人、前治療のある患者で53人の計176人(11.2%)に肝外転移が診断された。1年、2年、3年、5年、7年の累積肝外転移発生率は、前治療のない患者でそれぞれ2.3%、4.5%、7.4%、11.6%、17.0%であり、前治療のある患者ではそれぞれ4.9%、8.3%、11.3%、17.3%、19.5%であった。肝外転移の発生頻度は年率約2.5%であることが示された。
2. 肝外転移の各臓器別症例数は、肺92症例、骨60症例、リンパ節49症例、副腎23症例、脳10症例、脾臓2症例、胸壁2症例、筋肉2症例、皮下組織1症例、骨盤内1症例、乳腺1症例、延べ243症例(重複を除いて176人)であった。臓器別の肝外転移部位は、肺、骨、リンパ節、副腎の順に頻度が高いことが判明した。
3. 肝外転移の発生予測因子を検討するために、前治療のない患者1131人を対象にCox比例ハザードモデルに基づき、初回の肝細胞癌治療時の臨床データを用いて解析した結果、多変量解析では、HBs抗原陽性、HCV抗体陽性、最大腫瘍径2.1cm以上、腫瘍数2個以上、脈管侵襲の存在、AFP値高値(101ng/mL以上)、PIVKA-II値高値(101mAU/mL以上)が有意な独立変数として含まれることが示された。
4. 肝外転移に対する治療として、切除、全身化学療法、動注化学療法、放射線療法、動脈塞栓術、経皮的局所療法のいずれかを行った。治療効果は、切除例が局所制御率は良好であった。全身化学療法ではComplete ResponseとPartial Responseを合わせた奏成功率は全体で約18%と不良であった。放射線療法では、骨転移症例での奏成功率は33.3%であったが、除痛効果は約50%と良好であることが示された。
5. 肝外転移を生じた症例の内、肝外転移を直接の死因としたものは、11.0%と相対的に稀であった。多くの場合は肝内病変の進行が直接死因となることが判明した。

6. Kaplan-Meier 法による肝外転移診断後の1年、3年生存率は、それぞれ、40.5%、9.4%、生存期間中央値 8.9 ヶ月 (7.5-11.5 ヶ月)であった。臓器別に見ると肺転移、骨転移、リンパ節転移、副腎転移の4者の間に有意差を認めなかった。
7. 予後予測因子を検討するために、Cox 比例ハザードモデルに基づき、肝外転移診断時の各種臨床データを用いて解析を行った結果、多変量解析では、血清アルブミン低値、プロトロンビン時間低値、肝内病変の同時存在、AFP 高値、肝内病変への治療、転移部位の非切除が有意な独立変数として含まれることが示された。

以上、本論文は主として内科治療を施行した肝細胞癌患者における肝外転移の臨床的特徴や肝外転移発生頻度、予後予測因子を明らかにした。本研究はこれまでエビデンスの不足していた肝細胞癌患者における肝外転移症例の効果的な診断プロセスや治療指針確立に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。