論文の内容の要旨

論文題目　初発・再発の肝細胞癌サーベイランスにおける適切なプロトコルの検討

氏名　　三神信太郎

肝細胞癌は日本では主要な悪性疾患の１つであり、アメリカやヨーロッパ各国で増加傾向にある。肝細胞癌の検出と診断を早期に行うことで予後は延長すると考えられており、肝腫瘍を高い感度で検出する腹部超音波検査は肝細胞癌サーベイランスで推奨されているが、腫瘍マーカー測定の是非は各国のガイドラインでは統一されていない。また、根治的治療後の再発肝癌に対しては、画像検査のフォロー手順や再発の診断基準は存在せず、確立されたプロトコルは存在しない。

我々は超音波ガイド下経皮的ラジオ波焼灼術により根治を得た患者に対し、定期的にダ

イナミック CT を施行し、初発肝細胞癌と同じ基準で再発を診断をしてきた。今回の研究では、経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）による初発肝細胞癌治療後の初回再発例 113 例の検討を行い、再発診断に至った肝細胞癌の直前の CT 所見を検討した。肝内再発に対する我々の診療プロトコルが治療と生存にどのように寄与したか、評価を行った。その結果、RFA による根治を目的とした再発肝細胞癌サーベイランスのプロトコルにおけるダイナミック CT の撮影間隔は４ヶ月で許容でき、肝細胞癌の再発は初発と同じ診断基準を用いることで、初回再発の大部分に対しても根治的な再治療が可能だった。

次に初発肝癌サーベイランスにおける腫瘍マーカー測定の意義について、腹部超音波検査の信頼性を ATOM スコアという指標を用いて定義し、評価した。

無作為化比較試験により、初発肝細胞癌サーベイランスでは AFP（alpha-fetoprotein）は適切な腫瘍マーカーにならないとする報告があり、American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) や、European Association for the Study of the Liver（EASL）は初発肝細胞癌サーベイランスでの腫瘍マーカー測定を推奨していない。しかし、腹部超音波検査による肝細胞癌検出の感度と特異度は、検査者の技術や機器性能だけでなく、患者の慢性肝疾患の進行度、肥満や消化管ガスの有無などにより影響を受ける。このように、腹部超音波検査の信頼性が定まっていないことが、各国のガイドラインにおける腫瘍マーカー測定の意義の見解に相違を引き起こすと推測される。

初発肝細胞癌サーベイランスにおける現在の腫瘍マーカー測定の位置づけは、腹部超音波検査が高い信頼性を均一に有する前提であり、高くない信頼性の患者に対しての腫瘍マーカー測定の意義は評価されていない。本研究では初発肝細胞癌サーベイランスで診断された初発患者 313 例における腫瘍マーカー測定と腹部超音波検査について検討を行った。その結果、信頼性が低い腹部超音波検査によるサーベイランスの患者に対しては、腫瘍マーカー測定は診断・予後に寄与している可能性が示唆された。

結論として、初発肝癌サーベイランスにおける腹部超音波検査の信頼性は必ずしも均一とはいえない。低い信頼性の腹部超音波検査しかできない患者に対しては、腫瘍マーカーの測定は意義がある可能性があり、無作為化比較試験に基づいた評価が望ましい。

再発肝癌サーベイランスでは、現時点ではダイナミック CT によるフォローアップ間隔や再発肝細胞癌診断の定まった基準は存在しない。しかし 4 ヶ月間隔のダイナミック CT 施行と、初発肝細胞癌の診断基準を用いることで、RFA 治療対象に含む範囲で殆どの患者の肝細胞癌再発は診断可能であり、東京大学医学部附属病院消化器内科で実施されているプロトコルは妥当と考えられた。