

小林 和真 論文内容の要旨

主 論 文

Underlying Histological Activity of Hepatitis Plays an Important Role for Tumor Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma

(肝細胞癌治癒切除後の再発に背景肝の炎症度が果たす役割の重要性に関する検討)

小林 和真、藤岡 ひかる、蒲原 行雄、奥平 定之、矢永 勝彦、古井 純一郎、兼松 隆之

(Acta Medica Nagasakiensia 53 巻 4 号 97—104 2008 年)

長崎大学大学院医学研究科 外科系 専攻
(主任指導教員：兼松 隆之 教授)

緒言

適切な患者選択、手技の進歩などにより肝細胞癌の肝切除術は安全な術式となったが、術後 5 年間で 70%以上の高い再発率は依然として大きな問題である。肝細胞癌は、85%以上が慢性肝炎・肝硬変を母地として発生し、発癌に炎症が関与するという点で特徴的な癌種である。

しかし、背景肝の炎症度と再発の関係については、良く知られていない。また、肝細胞癌に特異的に見られる多中心性発生についても不明な点が多い。今回我々は、特に非癌部肝組織の組織学的炎症の程度(Grading)および細胞質の好酸性が正常肝細胞と比し高い巢状域(hyperplastic foci; HPF)に重点をおき、肝細胞癌の術後再発に関与する因子を検討した。

対象と方法

対象

長崎大学移植・消化器外科で治癒切除を施行した肝細胞癌症例 97 症例を対象とした。

方法

切除標本において、非癌部肝組織の炎症の程度(炎症度; Grading)を、Knodell および Desmet の方法に従い G0-G3 の 4 段階に分類した。線維化(Staging)は Sheuer の方法に従い、F0-F4 の 5 段階に分類し判定した。HPF は H. E. 染色標本で核が密集し、細胞質の好酸性が正常肝細胞と比し

高い巣状域と定義した。

また、宿主因子、腫瘍因子、手術因子を抽出し、カイ 2 乗法・Kaplan-Meier 法・Cox 比例ハザードモデルを用い、術後再発との関係について統計的解析を行った。

結 果

- 1) 術後 1 年以内の早期再発危険因子としては、単変量解析で Grading, Staging, 血中 α -フェトプロテイン (AFP) 値 (>100ng/ml) が有意な因子であった。多変量解析では、独立した有意な危険因子は血中 AFP 値 ($p=0.0045$) であった。HPF の存在は有意な危険因子ではなかった。
- 2) 術後 1 年以降に再発する晩期再発危険因子として統計学的に有意なものは、HPF のみであった ($p=0.005$)。高 Grading 群は、低 Grading 群と比べ、早期に再発する傾向を認めた。
- 3) HPF 陽性群においては、PCNA labeling index (L. I.), Grading, Staging が陰性群に比し有意に高レベルであった (それぞれ、 $p=0.040$, $p=0.033$, $p=0.003$)。

考 察

緒家の報告にもあるように、肝組織において、Grading, Staging が高レベルであるということは、肝障害度が強く細胞の turn over が盛んであり、発癌準備状態と考えられる。今回の検討では、HPF 領域もやはり PCNA L. I., Grading, Staging が有意に高レベルであった。

早期再発群の有意な独立危険因子は血中 AFP 値 (>100ng/ml) であり、非癌部肝組織の Grading, Staging の程度も有意な危険因子であった。すなわち、早期再発の要因は、進行した癌の残肝への転移あるいは非癌部肝組織(残肝)に新たに癌が発生することと考えられる (多中心性発生)。また、“炎症が強い肝組織では、がん細胞の遊走・生着が亢進している”という報告があることから、このような環境では、癌細胞が切除後残肝に転移、再発しやすいという可能性も考えられる。一方、晩期再発群では、HPF の存在が最重要因子であった。すなわち、年余の期間を経た後の肝細胞癌再発においては、肝組織の障害度が重要な役割を担うと考えられる。また、HPF 自体が発癌の場となっている可能性も示唆された。

結 語

肝細胞癌治療切除後の再発には、腫瘍因子および非癌部肝組織障害度 (Grading, Staging) が重要な因子となる。従って、初発癌のコントロールばかりではなく非癌部肝組織障害の制御、改善が肝細胞癌の再発防止には重要である。