（様式　甲5）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
田 辺 敏 明	主 査　教 授　花 房　俊 昭 副 査　教 授　谷 川　允 彦 副 査　教 授　樋 口　和 秀 副 査　教 授　芝 山　雄 老 副 査　教 授　佐 野　浩 一

主論文題名

Clinical Characteristics and Difference at First Detection among Hepatocellular Carcinoma Patients with Hepatitis B-, C- Virus, and Diagnosed as Non-B Non-C type

（HBV、HCV 及び非 B 非 C 型肝細胞癌の診断時における臨床的特徴と差異）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

□研究目的□

わが国では肝細胞癌（HCC）で毎年 3 万人が死亡し、その数は年々増加している。本邦における肝細胞癌の特徴として、B 型肝炎ウイルス（HBV）や C 型肝炎ウイルス（HCV）感染による慢性肝炎や肝硬変からしばしば発生することがあげられ、HBV および HCV 感染者は HCC のハイリスク群とされている。しかし、これらの肝炎ウイルスマーカー陰性の、いわゆる Non-B Non-C 型（NBNC）が少なからず存在することも事実である。HCC を効率よくスクリーニングするためには、成因別の HCC の臨床的特徴を理解することが重要であるが、原因別に HCC の臨床的特徴を明らかにして比較検討した報告はほとんどない。そこで、本研究の目的は、過去に経験した HCC 症例を retrospective に解析することにより、HCC 発見時における、原因別にみた臨床的特徴を比較検討し、HCC の早期発見のための留意点を明らかにすることにある。

≪対象及び方法≫

1991 年 8 月から 2005 年 6 月までの 14 年間に、大阪医科大学第一内科にて HCC と診断された 289 例の患者を対象とした。HBV carrier に発症した HCC（HCC-B）、HCV carrier に発症した HCC（HCC-C）、HBV・HCV 以外の HCC（HCC-N）の3群に分類し、診断時における臨床的特徴（性、年齢、肝機能検査値、肝予備能及び障害度、腫瘍臨床病期、腫瘍マーカー、受診状況など）について、retrospective に各群を比較した。HCC の診断は、画像診断や肝生検を用い、日本肝癌研究会（LCSGJ）の TNM 分類にて評価した。肝予備能及び障害度の判定は、Child-Pugh 及び LCSGJ 分類を用いた。また、患者の通院状況により、腫瘍マーカー（AFP and/or PIVKAⅡ）を少なくとも3ヶ月毎に、腹部エコーや CT を少なくとも6ヶ月毎に受けていた群を regular check 群、不定期に検査を受けていた群を irregular check 群、全く検査を受けていなかった群を no check 群とした。各群間の差異は、non-parametric analysis（Mann Whitney *U* test と Kruskal-Wallis test）を用いて評価した。

≪結　果≫

289 名の患者のうち、HCC-B は 45 例（15%）、HCC-C は 216 例（75%）、HCC-N は 28 例（10%）であり、いずれの群においても男性が約 70%を占め、女性に比べ有意に高い比率であった。HCC の初診断時の年齢は、HCC-B は 30 歳から 76 歳まで広く分布していたが、HCC-C は 60 歳台が 46%と最も多く、60 歳台から 70 歳台が全体の 80%を占めた。一方、HCC-N は 60 歳以下には認められず、70 歳以上の高齢者が大部分を占めた。

肝機能検査では、HCC-B では ALT 正常例が 42%存在したが、HCC-C では正常例は 25%のみで、大部分が ALT 上昇例であった。しかし HCC-N では、多く（71%）は ALT が正常であった。平均血小板数は、HCC-B、HCC-C、HCC-N 各群それぞれ 15.2 万、12.3 万、17.8 万で、三者間で有意差を認めた。肝予備能は、いずれの群も Child A が大部分を占めたが、HCC-C でやや肝予備能が低下している傾向があり、LCSGJ の肝機能障害度でみると、この傾向は明らかであった。

発見時の腫瘍形態は、早期肝癌の例が HCC-B、HCC-C 各々22%、29%であったが、HCC-N ではわずか 4%であった。一方、進行癌の例は、HCC-C では腫瘍径は小さいものの多発例が多く、HCC-N では単発でも巨大な腫瘍やび漫性に進展した例が多かった。発見時の臨床病期は、HCC-B、HCC-C 各々stage Ⅰ・Ⅱ合わせて 66%、63%であったのに対し、HCC-N は stageⅢ・Ⅳで 82%であり、進行例が大部分を占めていた。

腫瘍マーカーは、AFP とPIVKAⅡの両者を組み合わせると、単独より陽性率が高くなり、HCC-B 及び HCC-C では約 80%であったが、HCC-N では有意に低率で、36%が両マーカーとも陰性であった。

受診状況をみると、HCC-B と HCC-C の約半数は、regular check 群であったが、HCC-N の 68%は no check 群であった。また、早期診断例の多くは regular check 群であったが、進行例は no check 群で多かった。特に、この傾向は HCC-C にみられ、regular check 群の stage Ⅰ での発見は 47%、stage Ⅰ・Ⅱを合わせると 87%であったが、no check 群では、stage Ⅰ での発見はわずか 4%で、stageⅢ・Ⅳでの発見が 55%を占めていた。一方 HCC-N は定期受診の有無にかかわらず stage Ⅰ での診断例はなく、大部分が進行例で、医療機関を受診していても早期発見が遅れる傾向があった。

≪考察および結論≫

今回の研究により、性、平均年齢、年齢分布、背景肝、初診断時の腫瘍の状態、HCC 診断の機会のそれぞれに関して、HBV、HCV、Non-B Non-C の各々に関連する HCC の臨床的特徴と差異が確認された。

HCC-B や HCC-C では早期例での診断が多かったのに対し、HCC-N では進行例が多く、発見が遅れがちである実態が明らかになった。その理由の一つとして、HCC-B や HCC-C が HCC の high risk と広く認識されており、定期的な check がなされているのに対し、HCC-N が未だ必ずしも high risk 群とは認識されていない点があげられる。我々の研究において、HCC-N ではアルコール性肝疾患以外に、非アルコール性脂肪肝（NASH）、肥満、高脂血症、耐糖能異常や2型糖尿病、高血圧を合併する例が多かった。特に NASH は、近年肝硬変や HCC へ進行する病態として注目されており、HCC の high risk 群として十分な経過観察が必要であろう。

以上の成績をふまえ、HCC の早期発見のための留意点として、HBV・HCV carrier は HCC の high risk 群として、腫瘍マーカー・画像検査を含む定期的な検査を行うべきであり、アルコール多飲、肥満、糖尿病、高血圧などを有する患者では、稀ではあるが HCC の可能性を考慮して、少なくとも年に一回は同様のスクリーニングを施行することが望ましいと考えられた。

（様式　甲6）

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

報告番号	甲　第　　号	氏　名	田 辺 敏 明
論 文 審 査 担 当 者		主 査　教 授　花　房　　俊　昭 副 査　教 授　谷　川　　允　彦 副 査　教 授　樋　口　　和　秀 副 査　教 授　芝　山　　雄　老 副 査　教 授　佐　野　　浩　一	

主論文題名

Clinical Characteristics and Difference at First Detection among Hepatocellular Carcinoma Patients with Hepatitis B-, C- Virus, and Diagnosed as Non-B Non-C type

（HBV、HCV 及び非 B 非 C 型肝細胞癌の診断時における臨床的特徴と差異）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本邦における肝細胞癌(HCC)の特徴の一つは、その大部分に、B型肝炎ウイルス(HBV)あるいはC型肝炎ウイルス（HCV）による慢性持続性感染があり、肝障害、特に肝硬変を伴っている点である。このような背景を踏まえてHCC早期発見のためのスクリーニングが行われているが、これらウイルスマーカー陰性のHCCが少なからず存在することも事実である。申請者は自験例のHCCを、HBV関連のHCC（HCC-B）、HCV関連のHCC（HCC-C）、および非B非C（NBNC）型HCC(HCC-N)に分類してretrospectiveに検討し、その診断時における臨床的特徴を比較して以下の結果を得ている。

発見の契機の解析から、HBV及びHCVキャリアはHCC発生の高危険群であり、定期的なチェックがHCCの早期発見に重要であることを確認した。一方、HCC-Nの早期発見は非常に困難である現状が明らかとなった。HCCの早期発見には、HBV、HCV、NBNC型それぞれの臨床的特徴を考慮し、発癌の高リスク群を把握して、合理的に定期観察することが重要である。すなわち、HBVキャリアでは、発癌のrisk factorとしてHBe抗原陽性、HBV-DNA高値、線維化の進行（血小板数の減少）などに留意するとともに、若年者や肝機能正常者でも発癌の可能性があるという認識が必要である。またHCVキャリアでは血小板数の減少に注意し、線維化の進行した例は発癌の高risk群として注意すべきである。一方、NBNC型HCCではアルコール多飲の他、肥満、高脂血症、耐糖能異常や糖尿病などを合併した例が多かったことから、これらの合併症を有する例や、特に非アルコール性脂肪性肝炎例においては、少なくとも年一回の腫瘍マーカーと腹部エコーの検査が望ましいと結論している。

本研究は、HCC-B、HCC-C、およびHCC-Nについて、性差、平均年齢と年齢分布、背景にある肝病変の状態、発見時の腫瘍形態、および発見の契機に関して、臨床的特徴と相違を明らかにするとともに、その結果を踏まえてHCC早期発見のための重要な指針を示しており、本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Bulletin of the Osaka Medical College　53(1)：　21-32,　2007