

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 570 号		学位申請者	梶 一晃
審査委員	主査	堀内 正久	学位	博士 (医学)
	副査	石塚 賢治	副査	池田 正徳
	副査	上野 真一	副査	東 美智代

主査および副査の5名は、令和2年8月17日、学位申請者 梶 一晃 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) hypovascular tumor は前癌病変か。

(回答) hypovascular tumor には、異型結節や高分化型肝細胞癌があるが、異型結節が前癌病変に該当する。

質問2) 肝細胞癌として治療介入するのはどこからか。どうして hypovascular の時期に治療しないのか。

(回答) 腫瘍が多血化したとき (中分化型肝細胞癌) や乏血性腫瘍の明らかな増大が認められたときに治療介入するが、2cm 以下の高分化型肝細胞癌は転移が認められなかったという報告もあり、とくに2cm 以下の多血化していない結節は経過を見る場合も多い。

質問3) 多血化する前と後で腫瘍の Biological な behavior は違うか。

(回答) 肝発癌に関連する遺伝子の変化が認められ、VEGF など発癌に関連する分子も増加するとされる。

質問4) 肝癌の既往のある症例は罹病期間が長いのであれば、それを同じように解析するのは妥当かどうか。

(回答) 肝細胞癌の治療歴がある症例では肝硬変症例が多く含まれているので、Limitation の一つにはなり得る。

質問5) DAA による SVR は IFN- α 誘導肝内免疫を低下させるが、腫瘍のない患者の非 SVR 群での解析はどうか。

(回答) 非 SVR 群でもその後新規 DAA による再治療を行っており、非 SVR 群に対する解析はしていない。

質問6) dysplastic nodule や non-characterized nodule は、hypovascular tumor とほぼ同じか。

(回答) その通りである。

質問7) 患者背景の比較では、hypovascular tumor が女性の方に多いが、この有意差は男女でみているのか。

(回答) 腫瘍なし群と乏血性腫瘍あり群で比較しており、男女差はないという結果であった。

質問8) DAA 治療により HBV 再活性化をきたしたり、重篤化した症例はなかったか。

(回答) 今回解析した症例では、HBV 再活性化をきたした症例はなかった。

質問9) 2個の乏血性腫瘍で一方が多血化した症例があったが、SVR 群と非 SVR 群で遺伝子の解析はどうか。

(回答) 今回遺伝子の解析は行っていないが、肝細胞癌は多中心性発癌を来すため、該当する2個の結節ではそれぞれ発癌のポテンシャルが異なっていたのではないかと推察している。

質問10) NS3+NS5A 阻害剤と NS5A+NS5B 阻害剤では内因性 IFN の発現量が異なるが、発癌率に違いはあるか。

(回答) 今回の解析では行っていない。ハーボニーで肝発癌を抑制したという報告があるが、マヴィレットとエブクルーサは比較的新しい DAA 治療薬であり、肝発癌の抑制等については解析結果がでていないと思われる。

質問11) トランスアミナーゼがコントロールできなかった群での発癌率はどうか。

(回答) 解析できていないが、発癌群と非発癌群の比較では、発癌群において治療前 ALT が有意に高値であった。

質問12) SVR 達成患者での全体の発癌率は何%か。また、HCC 治療歴がある患者の発癌率は。

最終試験の結果の要旨

(回答) SVR 達成患者の発癌率は約 13% で、HCC 治療歴のある患者の発癌率は 48.2% であった。

質問 1 3) hypovascular tumor を有する患者は何%で、そのうち発癌に至ったのは何%か。

(回答) hypovascular tumor を有する患者は 481 名中の 29 名 (6.0%) で、発癌に至ったのは 19 名 (61.3%) である。

質問 1 4) 肝硬変での発癌率は 8% だが、SVR 達成者の発癌率が 10% 超というのは DAA 治療を行っても発癌率が改善していないということか。

(回答) 本研究で 3~4 年の経過をみて肝発癌した割合が 13% であり、累積発癌率とは少し異なると考える。

質問 1 5) DAA 治療で SVR を達成した時に肝発癌を抑制するか。

(回答) DAA 治療は肝発癌を抑制するという報告が増えているが、本研究では DAA 治療で SVR を達成しても乏血性腫瘍の増大や多血化を抑制も促進もせず、乏血性腫瘍ができる前の段階で肝発癌を抑制していると推察する。

質問 1 6) 肝細胞癌治療歴のある患者の SVR 率は、治療歴のない患者に比べて高いか低い。

(回答) 今回検討した集団では SVR 率に差はなかった。

質問 1 7) 最初の hypovascular tumor を同定するのは、MRI を用いてという理解でよいか。

(回答) 造影 CT または MRI を用いて同定した。

質問 1 8) 肝細胞癌発症の超高危険群における画像評価はどのように行ったか。

(回答) 超高危険群の肝硬変患者では 3~4 ヶ月毎にエコーを行い、腫瘍発見時に dynamic CT/MRI を施行した。

質問 1 9) 簡便性の面からは腹部エコー、小結節の描出能については CT や MRI の方が良いと思うが、いずれを選択するかは各施設の判断に任されているということか。

(回答) 前向き観察研究であり、各施設が肝癌診療ガイドラインに従って画像検査を行っている。超高危険群においては 6~12 ヶ月毎に dynamic CT または MRI を行うことが option として示されている。

質問 2 0) 提示症例において乏血性腫瘍が不明瞭化した症例があったが、可逆性の変化か。これは例外的な症例か。

(回答) 比較的まれな症例で、可逆的变化を示したことから、高分化型肝細胞癌までは至っていなかったと考える。

質問 2 1) 肝腫瘍生検を行うにあたっての基準やガイドラインがあるか。

(回答) 肝細胞癌として典型的な画像所見を呈さない腫瘍が、肝腫瘍生検の適応となり得る。具体的には、早期の造影効果を認めるものの後期 wash out を呈さない 1cm 以上の腫瘍や 1.5cm 以上の乏血性腫瘍などが該当する。

質問 2 2) 「DAA 治療による HCV の排除にもかかわらず、乏血性腫瘍は高率に肝細胞癌へ進展した。」という結論を導くには、SVR 群 27 名と非 SVR 群 2 名で比較しなければならないと考えるが、それについてはどうか。

(回答) 非 SVR 群が 2 名と少なく、以後新規 DAA を用いた再治療で SVR を達成しており、比較困難であった。

質問 2 3) 乏血性腫瘍を有する症例の発癌率について文献的な数字はあるか。

(回答) 背景が異なるが、1 年で 14.9%-25%、2 年で 45.8%-51% であり、本研究における SVR 達成者の発癌率と大きな差はなかった。

質問 2 4) 本研究は HCV genotype 1 型での検討であるが、他の genotype であれば結論は変わっていたか。

(回答) genotype 2 型を対象とした研究も行っているが、現在解析中で結論は出ていない。

質問 2 5) SVR 後の肝硬変への進展についてはどうか。

(回答) DAA 治療後にウイルスが排除されると、肝硬変への進展が抑制され、肝予備能が改善する。

質問 2 6) 肝予備能と肝発癌の関係性については、多変量解析ではでなかったということか。

(回答) その通りである。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。