



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Appraisal of Transarterial Immunoembolization for Hepatocellular Carcinoma : A Clinicopathologic Study  |
| Author(s)    | 吉田, 哲也  |
| Citation     | 大阪大学, 2001, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43210">https://hdl.handle.net/11094/43210</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#"></a> をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | よし だ てつ や<br>吉 田 哲 也  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学)   |
| 学位記番号      | 第 1 6 5 1 9 号   |
| 学位授与年月日    | 平成13年9月25日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第2項該当  |
| 学位論文名      | Appraisal of Transarterial Immunoembolization for Hepatocellular Carcinoma-A Clinicopathologic Study- (肝細胞癌に対する術前経動脈的免疫塞栓療法の臨床病理学的評価) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 門田 守人<br><br>(副査)<br>教授 林 紀夫 教授 中村 仁信  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

肝細胞癌は、治癒切除を行っても高率に残肝に再発を来す。この残肝再発を抑え予後を向上させる目的で、経動脈的塞栓療法 transcatheter arterial embolization (TAE) が術前治療として行われたが、十分な効果を得ることができなかった。残肝再発の危険因子として、腫瘍径、被膜浸潤、肝内転移、脈管侵襲などの因子が挙げられているが、TAEは被膜浸潤部や肝内転移巣への効果が弱く、このため術前療法として有効でなかった可能性が考えられる。一方、我々は、OK-432に fibrinogen と thrombin を加え経動脈的に投与する経動脈的免疫塞栓療法 transarterial immuno-embolization (TIE) を考案し、既に TAE 無効の切除不能進行肝細胞癌に施行しその安全性と抗腫瘍効果を確認した。本研究では、切除可能な肝細胞癌症例に対して術前 TIE 療法を行い、その効果を術前 TAE 療法と臨床病理学的に比較した。

#### 【対象と方法】

当科で1991年7月から1994年2月に治癒切除の術前に TIE または TAE を施行した肝細胞癌39症例を対象とした。TIE 群は17例、TAE 群は22例であった。

TIE療法：OK-432 (ピシバニール®) と thrombin (ベリプラスト®) を生理食塩水で溶解し、それぞれ2.5KE/ml と 2U/ml の濃度の A 液を作成した。また、fibrinogen (ベリプラスト®) を生理食塩水で溶解し、60mg/ml の濃度の B 液を作成した。A 液 1 ml、B 液 1 ml とリピオドール0.5ml を混和し、30～60秒以内に、Seldinger 法により腫瘍を栄養する肝動脈枝 (区域枝又は亜区域枝) に挿入したカテーテルから投与した。この操作を、腫瘍の栄養動脈が造影されなくなるまで繰り返した。OK-432の使用総量は2.5～12.5 mg (平均9.1mg) であった。

TAE療法：ゼラチンスポンジ、リピオドールを用いたリピオドール化学塞栓療法を施行した。抗癌剤としては、Doxorubicin、Epirubicin、又は Mitomycin C を用いた。治療から切除までの期間は、TIE 群が平均25日、TAE 群が平均55日であった。切除肝標本はヘマトキシリン・エオジン染色を行うとともに、凍結切片にてOK-432、マクロファージ、又はフィブリノーゲンに対する抗体を用いて免疫組織染色を施行した。TIE、TAE の抗腫瘍効果は、主腫瘍部、被膜外浸潤部、肝内転移巣の各部位別に病理組織学的に評価した。組織学的効果は、下里分類を一部改変した以下の基準で判定した。即ち、Grade 0：癌に治療効果を認め

ない。

Grade I : 癌巣周囲に細胞浸潤はあるが、癌巣パターンの崩壊はない。

Grade II : 強い細胞浸潤を認め、癌巣パターンの崩壊および癌細胞変性がある。

Grade III : 強い細胞浸潤を伴い、癌巣パターンの完全な崩壊を認め、生存不可能な高度に変性した癌細胞のみが認められる。

Grade IV : 癌細胞は全く認められず壊死巣や肉芽、癒痕組織のみを認める、の5段階とした。また、肝切除後の無再発生存率を両群間で比較した。

#### 【結果】

1) 組織像の経時変化。TIE 後早期 (2~3日) には、OK-432を包含するフィブリン塊が腫瘍のほぼ全域に存在した。マクロファージを主とした細胞浸潤を認め、マクロファージがOK-432を貪食していることが免疫染色により確認された。中期 (5~7日) には癌巣の広範な壊死を認めたが、TAE 後の凝固壊死とは異なり、著明な細胞浸潤を伴う融解壊死の像であった。好中球、マクロファージ、好酸球、形質細胞、リンパ球等多様な細胞が浸潤していた。後期 (10~35日) には、リンパ球が浸潤細胞の中心となった。2) TIE と TAE の組織学的抗腫瘍効果の比較。主腫瘍部では TIE より TAE の方が有意に効果が強かった (TIE 群 = Grade I : 23%、II : 24%、III : 6%、IV : 47%、TAE 群 = 0 : 14%、I : 9%、IV : 77%) ( $p < 0.05$ ) が、逆に被膜外浸潤部 (TIE 群 = I : 30%、II : 40%、IV : 30%、TAE 群 = 0 : 83%、I : 17%) と肝内転移巣 (TIE 群 = II : 40%、III : 20%、IV : 40%、TAE 群 = 0 : 60%、I : 40%) では、TIE の方が有意に効果が強かった (何れも  $p < 0.05$ )。3) 無再発生存率。切除後の無再発生存率は、TIE 群が TAE 群より良好な傾向があった。腫瘍径 3 cm 未満の症例 (TIE 群 9 例、TAE 群 13 例) に限るとこの傾向がより顕著になり、Kaplan-Meyer 法で 2 年の時点で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

#### 【総括】

TIE 療法では癌局所で fibrin 塊に集族するマクロファージが OK-432を貪食しているのが確認され、これにより強い浸潤リンパ球が誘導されると考えられた。TIE は TAE よりも被膜外浸潤部や肝内転移巣に対する壊死効果が強く、また、無再発生存率で優る傾向があることから、術前療法としてより有用であることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

肝細胞癌の外科治療において、残肝再発を抑え予後を向上させる目的で、経動脈的塞栓療法 transcatheter arterial embolization (TAE) が術前治療として行われてきたが、十分な効果は認められていない。残肝再発の危険因子に、被膜浸潤、肝内転移などがあるが、TAE はこれらに対する抗腫瘍効果が弱く、術前療法として有効でなかった可能性が考えられた。本研究では OK-432の免疫賦活効果に注目して、fibrinogen と thrombin を加え経動脈的に投与する経動脈的免疫塞栓療法 transarterial immunoembolization (TIE) を考案し、切除可能な肝細胞癌症例に対して術前に施行し、その効果を術前 TAE 療法を対照に臨床病理学的に検討した。

その結果、TIE は癌巣に対して強い壊死効果を有することが判明した。しかし、TAE の阻血による凝固壊死とは異なり、著明な細胞浸潤を伴う融解壊死の像であった。TIE 後早期には、好中球、マクロファージ、好酸球、形質細胞等多様な細胞が浸潤していたが 10~35日頃には、リンパ球が中心となった。組織学的抗腫瘍効果は、被膜外浸潤および肝内転移において、TIE の方が TAE より有意に強かった。患者の術後無再発生存率は、TIE でより良好な傾向を示した。また再発は TIE 群の塞栓領域内には見られなかった。以上より、TIE は OK-432の免疫賦活効果により被膜外浸潤部や肝内転移巣に対する抗腫瘍効果が TAE よりも強いことが明らかになった。

本研究は、肝細胞癌における TAE 無効病変に対する新しい治療法であり、肝細胞癌切除症例の術前療法としても有用であると評価でき、博士 (医学) の学位に値するものと認める。