

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

細沼 賢一 印

(学位論文のタイトル)

Incidence, mortality and predictive factors of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis

(原発性胆汁性肝硬変における肝細胞癌の発生率、死亡率および予測因子)

【背景・目的】原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者における肝細胞癌(HCC)の発生の報告は散見されるが、その発生率および死亡率、発生の予測因子に関する報告は少ない。特に本邦を含めたアジアにおける報告は稀であり、今回これらに関する検討を行った。

【方法】群馬大学および関連施設で1988年から2011年の間に組織学的かつ血清学的にPBCと診断され、少なくとも12ヵ月以上経過観察された患者で、HCCに関する画像検査を6ヵ月から12ヵ月の間隔で定期的に行われた患者を対象とした。対象患者と一般人のHCCの発生率、死亡率の比較は日本全体の癌の罹患および死亡統計を基に、それぞれSIR (Standardized incidence ratio)、SMR (Standardized mortality ratio)を用いて行った。SIRはselection biasを避けるため、PBC診断後1年以内に発生した症例を含めた場合と含めない場合の両者で行った。HCCの発生と予測因子(PBC診断時の血液データや合併症、既往歴、嗜好など)との関連は単変量および多変量解析を行い検討した。これらの検討は男性例が少ないため、全患者および女性例に関して行った。

【結果】対象患者は179例(男性24例、女性155例)で、PBC診断時年齢は22-85歳(中央値57歳)、経過観察期間は12-281ヵ月(中央値97ヵ月)であった。PBC診断時stageはSchaefer I期101例、II期42例、III期19例、IV期17例であった。全例HCV抗体およびHBs抗原は陰性であった。Hbc抗体については未測定例もあったが、HCC発生例については全例陰性であった。

経過観察中HCCの発生は13例(女性11例)で認められた。PBC診断後1年以内の発生を除くと12例(女性10例)であった。HCC診断時年齢は56-80歳(中央値68歳)であった。PBC診断からHCC診断までの期間は9-180ヵ月(中央値76ヵ月)であった。HCC診断時におけるHCCの進行度はTNM I期5例、II期6例、III期2例であった。PBC診断後1年以内に発生した症例を含めたSIRは全患者で11.6 (95%CI: 6.2-19.8)、女性で20.4 (95%CI: 10.2-36.5)、1年以内に発生した症例を含めないSIRは全患者で11.5 (95%CI: 6.0-20.2)、女性で19.8 (95%CI: 9.5-36.4)といずれも一般人

と比較し有意に高値であった。

経過観察中死亡例は31例で、死亡原因は悪性腫瘍13例、肝不全9例、他病死9例であった。悪性腫瘍のうちHCCは9例（女性8例）であった。SMRは全患者で11.2（95%CI： 5.4-20.6）、女性で21.5（95%CI： 9.8-40.7）といずれも一般人と比較し有意に高値であった。

HCC発生に対する予測因子としては全患者、女性ともにアルブミン値が独立した因子であった。

【結論】 PBC患者においてはHCCの発生率および死亡率が一般人と比較して非常に高く、特にアルブミン値が低値の患者ではハイリスクである。低アルブミン値の患者では治療の選択肢が限られるが、より早期の発見により選択肢が広がり、予後の改善につながる可能性があるため、特に低アルブミン値のPBC患者に対しては、HCC早期発見のためのより慎重なモニタリングが望まれる。