論文の内容の要旨

論文題目　DES-γ-CARBOXY PROTHROMBIN (DCP)は肝細胞癌における門脈腫瘍浸潤の最も強力な予測因子である

-227 症例の prospective study-

指導教官　小俣政男　教授

東京大学大学院医学系研究科

平成８年４月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名　小池幸宏

肝細胞癌 (HCC; hepatocellular carcinoma) における門脈腫瘍浸潤 (PVI; portal venous invasion of HCC) は患者の予後を左右する重要な因子である。門脈腫瘍浸潤発生の予測因子を明らかにすることがこの研究の目的である。

1994 年から 1996 年までに東京大学第二内科に入院した肝細胞患者 249 症例中、入院時に PVI の合併が認められず、初回治療として経皮的エタノール注入療法、或いはマイクロウェーヴ凝固療法が選択された 227 症例を対象とした。肝細胞癌に対する治療終了後，外来にて平均 19 ヶ月フォローした。HCC の再発，及び PVI の有無を見つけるために 3 ヶ月毎の対外超音波，6 ヶ月毎の CT scan，腫瘍マーカー (AFP 及び DCP) を含む血液検査を毎月行った。PVI の診断は HCC が門脈の 2 次分枝以上に浸潤が認められた時とし、Dynamic CT の門脈相で門脈内の血流が欠損し、門脈を管腔内から膨張性に圧排する病変の存在 (28-29)により PVI と診断した。検討項目は年齢，性，ウイルスマーカー (HBs Ag and HCV Ab)，腫瘍数，腫瘍径，TNM 分類、腫瘍組織型，非癌部肝組織の線維化の程度，血清アルブミン，ALT，総ビリルビン，血小板数，プロトロンビン時間， ICG R_{15}，腫瘍マーカー (AFP 、DCP)。

経過中に 227 例中 24 症例（11%）に門脈 2 次次分枝以上の PVI が発生した。PVI の発生した 24 例では，PVI 発生時，初回入院時と比較して腫瘍径の増大とアルブミン値の低下，プロトロンビン時間の延長、ビリルビン値の上昇，AFP 及び DCP 値の上昇が見られた（signed rank test）。単変量解析では初回入院時の腫瘍数が多いこと，腫瘍組織の分化度が低いこと， AFP 及び DCP の高値がその後の PVI の発生に関係した。 stepwise 法を用いた多変量解析では DCP の陽性（> 0.1 UAU/mL）が HCC における PVI の最も強力な予測因子であった（ P< 0.0010, Risk Ratio=5.65)。さらに、初発時の HCC の位置（亜区域）と PVI 発生の関係についても検討したが明らかな相関は認められなかった（chi-square test）。

1984 年 Liebman 等は HCC 患者では 90％に血清中の DCP が上昇していることを示し，HCC の腫瘍マーカーとしての DCP の有用性を明らかにした。以来，DCP が HCC 患者の予後を反映するという多くの検討が報告されている。 しかしながらその理由は明らかにされていない。最近，HCC 患者の非腫瘍部肝組織おけるビタミンｋ濃度は正常であるが，腫瘍部においては低下しているという報告がされた 。 一方で変性したトロンビンは凝固活性を示さないが 細胞の増殖能を高めるという報告もある。従って DCP の growth factor 様の働きが，PVI の発生率を高めている可能性もある。更に，プロトロンビンは Hep 3B 細胞の増殖を抑えるという報告や，ビタミンｋやそのアナログが sulfhydryl arylation を介して PTPases を抑えることで DCP 産生 HCC 細胞の増殖を抑制し，培養液中の DCP 濃度を下げるとも報告されている。 従って，ビタミンｋ投与により，HCC 患者の PVI 発生を抑制できるかも知れない。この仮説に基づいた検討が当施設では進行中である。

今回の検討の結果は PVI の早期発見には DCP 値の上昇が有用である事を示している。PVI の発生を早期に診断し、治療することで予後の改善が得られるかもしれない。