

審査の結果の要旨

氏名 伊地知正賢

本研究は、肝細胞癌治癒切除 87 症例を対象に、末梢血液中 AFPmRNA 検出の有無と肝細胞癌再発の関係を前向きに検討したものであり、下記の結果を得ている。なお、術後観察期間は 28 (3-41) ヶ月であり、この期間中に 46 例 (53%) が再発している。

1. 末梢血液中 AFPmRNA は術前に 31 例 (36%)、術後 1 週間では 30 例 (34%) に検出された。また、肝癌細胞株である HepG2 を健常人血液に混合することで希釈配列を作成し、AFP mRNA の検出感度を求めたところ、HepG2 細胞 10 個/5ml まで検出可能であった。健常者 15 名の血液からは AFP mRNA は検出されなかった。
2. 患者を術前および術後の AFPmRNA 検出の有無により 4 群に分け、再発をエンドポイントとして経過を追ったところ、術前術後ともに AFPmRNA 陽性であった群 (第 1 群) の再発率が最も高く (83%)、肝外再発や多発再発の多い傾向がみられた。再発に対する Kaplan-Meier 曲線を作成し 4 群間で比較すると、第 1 群と、術前術後ともに AFPmRNA 陰性であった第 4 群との間に有意差を認めた ($P = 0.003$)。
3. 術前の AFPmRNA 検出の有無と、術後の AFPmRNA 検出の有無で 2 群に分けてそれぞれ Kaplan-Meier 曲線を作成し比較すると、術前の AFPmRNA の陽性群と陰性群の間では再発率に有意差を認めなかったが ($P = 0.100$)、術後 AFPmRNA 陽性の症例では同陰性の症例と比較して有意に再発率が高かった ($P = 0.014$)。
4. 全再発に対して、術前術後の AFPmRNA を含む 15 項目の臨床病理学的因子で単変量解析 (log-rank test) を行ったところ、門脈浸潤陽性 (病

理組織学的に門脈侵襲あるいは微小肝内転移が存在)、多発腫瘍(2個以上)、術後 AFPmRNA 陽性が有意の予後因子であった。次いで多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)を行ったところ、これらの3因子はいずれも独立した予後因子であり、各因子の再発に対する相対危険度(95%信頼区間)は、門脈浸潤陽性 3.10 (1.69-5.69)、多発腫瘍 2.84 (1.51-5.36)、術後 AFPmRNA 陽性 2.33 (1.26-4.34)であった。

5. 術後1年以内の早期再発に対し、同様に単変量、多変量解析を行ったところ、単変量解析で有意の因子は、術後 AFPmRNA 陽性、門脈浸潤陽性、血清 AFP > 400 ng/ml、血漿 des- γ -carboxy prothrombin (DCP) > 40 AU/l、腫瘍径 > 50 mm の5因子であり、多変量解析の結果、術後 AFPmRNA 陽性と門脈浸潤陽性が早期再発の独立予後因子であった。相対危険度(95%信頼区間)はそれぞれ 4.40 (1.61-12.0)、3.97 (1.41-11.2)であった。

以上、本論文は、術後抹消血液中 AFPmRNA の検出が肝細胞癌再発、特に早期再発の独立予後因子であることを明らかにした。これまで AFPmRNA や albumin mRNA の血液中の存在が肝細胞癌の進展度と強く関連することが報告されてきたが、治癒切除症例においてその臨床的意義は明らかとされていなかった。末梢血液中 AFPmRNA の検出は、治癒切除後の補助療法を必要とする症例を選択する上で非常に有用な方法であると考えられ、その evidence を示した本論文は、学位の授与に値するものと考えられる。