

論文の内容の要旨

論文題目

肝切除を施行した肝細胞癌患者における alpha-fetoprotein (AFP) と protein induced by vitamin K deficiency or antagonist-II (PIVKA-II) の重要性における検討

指導教員 國土典宏 教授

東京大学大学院医学系研究科 2006年入学 外科学専攻 博士課程

山元謙太郎

肝細胞癌（以下 HCC）の腫瘍マーカーとして alpha-fetoprotein（以下 AFP）と protein induced by vitamin K deficiency or antagonist-II（以下 PIVKA-II）がよく知られている。HCC の診療において、早期に癌を診断することは効果的な治療を行う上で重要である。血清 AFP は HCC に対する生物学的腫瘍マーカーとして長年使われてきたが感度・特異度が低く、スクリーニング検査に用いるには理想的なマーカーとは言い難かった。1984 年に HCC 患者で血漿 PIVKA-II 値が上昇することが報告されて以来 PIVKA-II の重要性を検討するさまざまな研究がなされてきた。HCC の診療において、AFP と PIVKA-II は独立した腫瘍マーカーであるという見解は一致しているが、一つの腫瘍マーカーとして比べた際にどちらがより優れたマーカーであるかについては意見の統一はない。

スクリーニングに続く腫瘍マーカーの二つ目の役割として、治療に対する反応のモニタリングがある。治療前にその値が陽性である一方、効果的な治療後に値が正常域に下がることが理想的な腫瘍マーカーの条件であるが、治療に対する反応性に関しては、今まで AFP と PIVKA-II の比較はなされたことはなかった。

腫瘍マーカーの三つ目の役割として、予後因子として同定されている特定の病理組織学因子の代替マーカーとしての働きが挙げられる。これまで血漿 PIVKA-II 値の上昇は門脈腫瘍栓の存在を示唆し、血清 AFP 値の上昇は低分化 HCC の存在を意味していると報告さ

れてきたが、これらの仮説を切除標本を用いて包括的にかつ大規模コホートで検証した報告はない。

最後に腫瘍マーカーの四つ目の用途として再発形式の推測および再発予知がある。HCC術後の再発には異時多中心再発と転移によるものの二つが寄与していると考えられているが、再発形式が転移である場合には、理論上は、HCCの初回治療時にAFP値もしくはPIVKA-II値が高ければ再発時のこれらのマーカー値も高いことが想定される。しかしこの仮説を検証した報告はない。

本研究では、HCCの診断におけるAFPとPIVKA-IIの感度・特異度の測定、根治切除後のマーカーの反応率の測定、マーカーと腫瘍の病理組織学的因子の関連の検証、そして術前のマーカー値と再発時のマーカー値の関連の検証をおこない、HCC患者における腫瘍マーカーの臨床的重要性について包括的に検討した。

方法・対象だが、HCCに対して根治的肝切除を施行した714例において後ろ向きコホート研究をおこなった。結果は以下に述べるとおりであった。HCCの診断におけるAFP、PIVKA-IIそれぞれのAUROCは0.79、0.91 ($P<0.001$)であり、単独の腫瘍マーカーとして比較するとAFPよりPIVKA-IIの方が優れていると考えられた。本研究においては腫瘍マーカーのカットオフ値は、今までさまざまな研究で採用され、かつ日常の臨床業務において一般的に使用されている値であるAFP: 20 ng/ml および PIVKA-II: 40 mAU/ml を採用して検討した。本研究において注目すべきことに、ROC曲線上の感度・特異度のトレードオフと言う見地からは、今回採用したカットオフ値はこれらのより高い値よりもより適切であるだけでなく、さらに低い値がカットオフ値として推奨されるという結果であり、新しい知見であった。

治療効果の反応性としては、術後半年の時点で無再発生存している490症例で検討したところ、術前マーカー陽性で術後半年の段階で陰性である割合はAFPで184/229 (80.3%)、

PIVKA-II で 245/246 (99.6%) であった (カットオフ値として AFP : 20 ng/ml、PIVKA-II : 40 mAU/ml を採用した)。これはつまり PIVKA-II は治療効果のモニタリングという観点から AFP よりも優れていると考えられた。

腫瘍マーカー間の関連については、術前の AFP 値、PIVKA-II 値に相関は認められず ($r_s = 0.23$)、過去の報告を支持するものであった。

腫瘍マーカーと病理組織学因子との関連では、PIVKA-II は AFP に比べて腫瘍径に強い相関を示した (AFP; $r_s = 0.19$ 、PIVKA-II; $r_s = 0.51$)。血清 AFP 値は腫瘍数の増加に伴い上昇する傾向にあったが、この関連は PIVKA-II では見られなかった (AFP; $P = 0.07$ 、PIVKA-II; $P = 0.73$)。腫瘍数は背景肝における発癌性の上昇を反映した因子であることを考慮すると、この結果は背景肝の重症度と共に AFP が上昇することで説明がつくかもしれない。AFP および PIVKA-II 双方の上昇が血管侵襲や肝内転移などの腫瘍進展の指標と関連していた。AFP 値および PIVKA-II 値の上昇は腫瘍の進展もしくは悪性度を代表する病理因子の全般的な存在を強く示唆するものであったが、特異的な因子の存在を必ずしも示すものではなかった。ただしこれらの組織学的因子と腫瘍マーカー上昇の独立した関係を包括的に検討した多変量解析での結果では、AFP 値上昇には腫瘍の分化度、腫瘍径、脈管浸襲が強く関係し、一方 PIVKA-II 値上昇には腫瘍径、脈管浸襲が関連するという、二つの腫瘍マーカーでやや異なった結果であった。この解釈については今後の検討課題と考えられる。また肝内転移は多変量解析では両マーカー値の上昇と関連する因子ではなかったが、これは肝内転移が脈管侵襲と病理学的に等価な因子であることの統計学的な傍証と考えられる。

再発予知の観点では、術後半年以内に再発を認めた患者のマーカー値は術前のマーカー値と相関していたが (AFP; $r_s = 0.78$ 、PIVKA-II; $r_s = 0.49$)、術後 2 年以降再発を認めた症例では相関していなかった (AFP; $r_s = 0.31$ 、PIVKA-II; $r_s = 0.30$)。このことは腫瘍マーカー高値は腫瘍の臨床的な悪性度を表し、早期再発の大部分は転移による再発であると解釈され、

一方、晩期再発は多くの場合、異時多中心性発癌によるもので、多段階発癌の過程の早期に位置する悪性度の高くない腫瘍であると解釈される。さらに再発時期別に術前のマーカー値と再発時のマーカー値の相関係数の推移を検討すると、この関連は全ての再発時期において PIVKA-II より AFP において強い傾向にあった。このことは術前および再発時の AFP 高値は少なくとも部分的には背景肝の状態に影響を受けていると考えられた。

結語としては、HCC のマーカー単独としては PIVKA-II は AFP よりも優れていると考えられたが、AFP と PIVKA-II は互いに独立したマーカーであるため、臨床応用上は双方を計測して判断することが望ましい。また肝切除後も、術前に片方の腫瘍マーカーのみに異常を示す症例でも異時多中心性発癌による再発もあるため、双方を組み合わせて経過観察を行うことが強く勧められる。また、新しい知見として両腫瘍マーカーとも現在汎用されているカットオフ値より低い値が肝切除後の経過観察におけるカットオフ値として設定することが推奨された。今回初めて大規模コホートで切除標本を用いて病理組織学的に詳細に腫瘍マーカーと病理組織学的因子の関連を検討した。両腫瘍マーカーとも腫瘍の進展とともにその値が上昇するが、それぞれに特異的なある特定の病理学的因子の存在を示すものではなかった。術前の腫瘍マーカー高値は術後早期再発の寄与因子であり、術前の腫瘍マーカー値と再発時の腫瘍マーカー値にみられる関係は、肝内転移もしくは異時多中心性発癌という HCC の再発様式を予想する基準として役に立つと考えられる。