

審査の結果の要旨

氏名 山元謙太郎

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma、以下 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。HCC に対する生物学的腫瘍マーカーとして血清 alpha-fetoprotein (以下 AFP) および血漿 protein induced by vitamin K deficiency or antagonist-II (以下 PIVKA-II) が知られている。しかし、これらのマーカーの甲乙や、治療効果判定におけるマーカーの役割、腫瘍進展の代替因子としてのマーカーの役割、そして再発予測因子としてのマーカーの役割に関して大規模コホートでの検討例はなく、今回初めて大規模コホートで以下の結果を得た。

1. HCC に対する AFP および PIVKA-II の感度・特異度

感度・特異度を receiver operating characteristic 曲線で検討したところ、PIVKA-II の方が単独のマーカーとしては優れていた。また、AFP の 20 ng/ml および PIVKA-II の 40 mAU/ml がカットオフ値として汎用されているが、数種類のカットオフ値で感度・特異度を計算すると、より低い値が推奨されるという結果であり、今回の研究の新しい知見であった。

2. HCC の治療効果判定における AFP 値および PIVKA-II 値の役割

腫瘍の完全寛解が得られていたと考えられる術後半年の時点でマーカー値が陰性化していたのは、術前 AFP 陽性例の 80.3%、術前 PIVKA-II 陽性例の 99.6% であり、PIVKA-II は治療の効果をモニタリングするという観点から AFP よりも優れていた。

3. HCC の腫瘍マーカーとしての AFP および PIVKA-II の相補性

術前 AFP 値と術前 PIVKA-II 値に相関は認められなかった。つまり、これら二つのマーカーは互いに独立しているため、临床上は二つのマーカーを組み合わせる診療にあたるこ

とが強く勧められた。

4. 病理組織学的因子の代替因子としての AFP および PIVKA-II の役割

AFP 値および PIVKA-II 値は腫瘍の進展を示す指標である脈管侵襲や肝内転移を有する症例、低分化な腫瘍細胞の存在で上昇していたが、その程度は同等でありいずれかのマーカー値のみが特異的に上昇している結果ではなかった。また、多変量解析を行ったところ、AFP 値上昇と独立して強い関連を示した病理組織学的因子は腫瘍の分化度、腫瘍径、脈管浸襲であり、PIVKA-II 値上昇と強い関連を示した因子は腫瘍径および脈管浸襲であった。二つの腫瘍マーカーでやや異なった結果であったが、この解釈については今後の検討課題と考えられた。

5. 再発形式の予測指標としての AFP 値および PIVKA-II 値

術前の AFP 値もしくは PIVKA-II 値の上昇は術後早期の再発と関連し、早期再発症例では高い腫瘍マーカー値を示す特徴があった。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ことが示唆された。一方、晚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推測された。

6. AFP 値および PIVKA-II 値から検討した初回切除時と再発時の HCC の病因的関連

早期再発症例における腫瘍マーカー値は肝切除術前のマーカー値と密接な関連があるものの、この関連は再発時期が遅くなるにつれて不明瞭していった。それはつまり、転移による再発が術後早期に認められ、晚期再発の大部分は異時多中心性発癌によるものであることが推測された。

以上、本論文は HCC の鑑別や、術後の経過観察、病理組織学的因子の関連、再発予測因子としての腫瘍マーカーの役割について初めての大規模コホート研究であり、今後の HCC の臨床診療において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。