

	こばやし くりこ
氏 名	小林 久里子
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第240号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	A new scoring system for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma:The integration of the JIS and CLIP scoring systems (肝細胞癌患者における生存予後予測のための新しいスコアリングシステム:JIS スコアとCLIP スコアの統合)
論文審査委員	主査 教授 畠山 勝 義 副査 教授 赤 澤 宏 平 副査 教授 青 柳 豊

博士論文の要旨

【背景と目的】

肝細胞癌の生存予後は腫瘍進展度だけでなく、肝予備能にも大きく影響される。従って、肝細胞癌患者の生存予後の予測と治療方針の決定は他の癌に比べてより複雑となる。肝細胞癌の進行度分類を表すスコアリングシステムとして、JISスコア(Japan Integrated Staging Score)とCLIPスコア(the Cancer of the Liver Italian Program Score)がある。本研究の目的はこれら2つのスコアの特徴の把握と補完要因の探索を行い、予測能力の高い統合的なスコアリングシステムを構築することである。

【対象および方法】

1993年から2003年に新潟県の31病院において、肝細胞癌と診断された1,070例を対象とした。解析に用いた因子は、診断時年齢、性別、肝炎ウイルスの種類(3因子)、診断方法に関する6因子、Child-Pugh分類とそれを構成する肝予備能を規定する6因子、日本肝癌研究会の病期分類に基づいたT因子、転移の有無(N因子、M因子のいずれか、あるいは両方)、JISスコアおよびCLIPスコアとそれらを構成する腫瘍進展度と腫瘍マーカーの8因子の合計23因子であった。累積生存率はKaplan-Meier法で算出した。生存率の群間比較はログランク検定で行い、3群以上の比較では有意水準をBonferroni法で補正した。また、生存率に有意な影響を及ぼす因子を同定するために、単変量解析で有意だった因子を候補因子としてCoxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。また、多変量解析で構築されたモデルの適合性はAIC(Akaike's Information Criteria)統計量で評価し、AIC統計量の有意差はKishino-Hasegawa検定で検定した。

【結果】

診断時年齢の中央値は67歳(範囲:28-91歳)で、性比では男性の比率が高かった(男性:女性/763:307)。全症例の5年生存率は32.8%であった。ログランク検定の結果、23因子のうち19因子が生存率曲線に有意差を認めた。このうち、Child-Pugh分類を生成する5因子を除外した14因子での比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、CLIPスコア、JISスコアが独立した予後因子として選択されたほか、T因子と転移の有無の2因子が選択された。この解析結果より、JISスコアとCLIPスコアは比較的独立したスコアであり、2つのスコアを統合した新しいスコアリングシステムの構築の可能性が示唆された。

そこで、JIS、CLIPスコア共通のChild-Pugh分類に、血清AFP値、腫瘍径を含むT因子、転移の有無の合計3因子を追加したJITsスコア(Japan Integrated Triform Staging score)を構築した。JITs、CLIP、JISスコアの実データへの適合度をAIC統計量にて評価した結果は、CLIP(6785.8) < JITs(6789.4) < JIS(6818.8)となりCLIPスコアが最良のモデル適合を示した。また、AICの有意差検定ではCLIPとJITs、JITsとJISの間で有意差を認めた。

【考察と結論】

本研究では、まず、既存のCLIPスコア、JISスコアの生存率に対する影響を医学、統計学の両面から評価した。その結果、CLIPスコアでは転移の有無(腫瘍進展度)が不足し、一方のJISスコアでは血清AFP値(生物学的悪性度)が不足していることが明らかとなった。モデル適合度(AIC)では、CLIPとJITsがほぼ同程度であることを示唆された。一方、臨床的に考察すると、CLIPスコアにはいくつかの問題点がある。

例えば、CLIPスコアは腫瘍進展度に腫瘍占拠率(%)を用いるため、早期肝細胞癌患者(CLIP 0の群)の生存予後を予測する際に大きな誤差を生じうる。具体的には、CLIP 0群はJISスコア0-3群に対応し、そのJIS 0群とJIS 1-3群では5年生存率に13.5%の誤差がある($p < 0.05$)。また、T因子は腫瘍径だけでなく早期の脈管侵襲の要素も含んでいることから、JITsスコアの方が早期患者の治療方針決定に有用である。これ以外にも、血清AFP値についても同様なことが検証された。このように、臨床的な観点からも、JITsスコアの有用性はCLIPに劣るものとは言えないと考える。

結論として、肝予備能、腫瘍進展度に加えて生物学的悪性度を表す腫瘍マーカーの3要素全てを含んだJITsスコアは、生存予後の予測精度の向上と、早期肝細胞癌患者の層別化を必要とする臨床の実際に即した有用なスコアリングシステムのひとつであるといえる。

(論文審査の要旨)

肝細胞癌の生存予後は腫瘍進展度だけではなく、肝予備能にも大きく影響される。申請者は、既存の JIS スコア、CLIP スコアの生存率に対する影響を医学的におよび統計学的に評価し、予測能力の高い新しいスコアリングシステムを構築することを目的として本研究を行った。対象は肝細胞癌と診断された治療歴のない 1,070 例で、生存率に影響を及ぼす因子を同定するために、単変量解析で有意だった因子を候補因子として Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。また、多変量解析で構築されたモデルの適合性は AIC 統計量で評価し、その有意差は Kishino-Hasegawa 検定で検定した。多変量解析の結果、JIS、CLIP スコアが独立した因子として選択されたほか、T 因子、転移の有無 (N 因子、M 因子のいずれか、あるいは両方) の 2 因子が選択された。この解析結果より、Child-Pugh 分類、血清 AFP 値、腫瘍径を包含する T 因子、ならびに転移の有無の 4 因子から成り立つ JITs スコアを構築した。3 つの実データへの適合度は、CLIP、JITs、JIS の順であった。しかし、CLIP スコアにはいくつかの問題点があり、臨床的な観点からも JITs スコアの有用性は CLIP に劣らないものと考えられた。

以上、肝予備能、腫瘍進展度に加えて生物学的悪性度である腫瘍マーカーの 3 要素全てを含んだ JITs スコアは、生存予後の予測精度の向上と、肝細胞癌患者の層別化を必要とする日本の臨床に即した有用なスコアリングシステムのひとつであることを明らかにした点に学位論文としての価値を認める。