

	こばやし まこと
氏 名	小林 真
学 位	博士 (医学)
学位記番号	新大博(医)第1712号
学位授与の日付	平成19年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	The fucosylated fraction of alpha-fetoprotein, L3, as a useful prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma with special reference to the low concentration of serum alpha-fetoprotein (アルファフェトプロテインのフコシル化分画(L3分画)は血清アルファフェトプロテイン濃度が低値である場合でも肝細胞癌患者の予後因子として有用である)
論文審査委員	主査 教授 畠山 勝 義 副査 教授 味岡 洋 一 副査 教授 青柳 豊

博士論文の要旨

【背景と目的】申請者らはアルファフェトプロテイン (AFP) フコシル化分画 (L3 分画) が肝細胞癌 (HCC) に特異性が高いことならびに予後規定因子として治療後の予後予測に用いる事が出来ることを報告してきた。本研究では一般的に臨床的評価が困難とされる AFP 低濃度域における L3 分画の臨床的意義につき高感度測定系 LiBASys を用い検討した。

【方法】対象は、1990 年から 2004 年までの間に発症した HCC の症例のうち治療前 L3 分画ならびに AFP 濃度が測定された 298 人である。治療として 61 人は外科的切除、125 人は経カテーテル的動脈化学塞栓術、47 人は経皮的エタノール注入、23 人は経皮的ラジオ波またはマイクロ波焼灼術を施行された。最新の症例の状態は 2005 年 9 月末に確認した。L3 分画は、AFP30ng/ml 以上の場合、交叉免疫親和電気泳動法で、AFP30ng/ml 以下の場合 LiBASys で測定し、その cut off 値は 15% に設定した。統計解析については、生存率は Kaplan-Meier 法を、生存率の比較は、Wilcoxon の log rank test を用いた。予後因子の単変量および多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いた。腫瘍ステージは、TNM 分類により層別化し、各 HCC グループ間の、腫瘍ステージ、Child-Pugh 分類、治療分布のばらつきについては χ^2 乗検定を用い評価した。P 値 0.05 以下を有意差ありとした。

【結果】全症例中、AFP 濃度 100, 50, 30 ならびに 25ng/ml 以下がそれぞれ 110, 70, 38, 29 人存在した。AFP 濃度 100ng/ml 以下の L3 分画高値症例 36 例においては、全体の 47% にあたる 17 人が 15 から 25% の L3 分画値を示した。一般に AFP 低濃度と見なされる、AFP が 100ng/ml, 50ng/ml, 30ng/ml ならびに 25ng/ml 以下のいずれにおいても、単変量解析では L3 分画は有意な予後規定因子であったが、AFP の濃度それ自身は有意な予後因子ではなかった。AFP が 100ng/ml 以下の低濃度域に限って L3 分画を含む臨床パラメ

ーターにつき多変量解析を行うと、L3分画、des-gamma-carboxy-prothrombin、腫瘍ステージが有意な因子として選出されたが、AFP濃度は有意な因子ではなかった。つぎに、L3分画の高低により生存率を比較すると、全症例において、治療前のL3分画が15%を超えるものは、L3分画が15%以下の群よりも平均生存率は有意に低かった。同様の検討を行うと、AFP100ng/ml以下、AFP50ng/ml以下の群において、L3分画の高低で生存率差を認め、さらに低濃度のAFP30ng/ml以下、25ng/ml以下の群においても有意にL3分画上昇群の生命予後が不良であった。この、生存率の差はAFP低濃度域の方の有意性が高かった。AFP濃度について生存率を比較すると、AFP濃度が12から200ng/mlの群と200ng/mlを超える群の間では生存率に有意差を認めたが、12から50ng/mlの群と51から100ng/mlの群の比較、また、12から25ng/mlの群と26から50ng/mlの群の比較では有意差は認められなかった。

【考察】申請者らの以前の報告では、治療後L3分画低下例と高値持続例の間には極めて有意な生存率の差を認めており、治療効果判定予測に有用である結果を報告している。しかしながら、AFP濃度上昇が数10ng/ml程度の場合、今まではレクチン親和性電気泳動と抗体親和性プロットによって行われてきており、その再現性や臨床的意義については論議の多いところであった。しかしながら、本研究においてはAFP濃度として一般的に評価が不確かな低濃度域においても、特に高感度測定系LiBASysを用いた場合、その糖鎖変異であるL3分画が極めて有用な治療判断指標となり得ることが示された。

【結論】AFP L3分画の予後規定因子としての臨床的意義はAFP濃度が極めて低い場合においても高い有意性を持って認められ、今後のさらなる活用が期待された。

(論文審査の要旨)

申請者は、 α -fetoprotein(AFP)フコシル化分画(L3分画)が肝細胞癌(HCC)に特異性が高く予後規定因子になることなどを報告してきたが、本研究ではAFP低濃度域におけるL3分画の臨床的意義について検討した。

【対象並びに方法】対象は、1990年から2004年の間に発症したHCC症例のうち治療前L3分画並びにAFPが測定された298例であった。L3分画は、AFP30ng/ml以上の場合には交叉免疫親和電気泳動法で、AFP30ng/ml未満の場合は高感度測定系LiBASysで測定した。

【結果と考察】AFP100ng/ml以下、AFP50ng/ml以下の群において、L3分画の高低で生存率の差を認め、さらに低濃度のAFP30ng/ml以下、AFP25ng/ml以下の群においてもL3分画上昇群の生命予後が不良であった。この生存率の差は、AFP低濃度域の方の有意性が高かった。

以上、AFP L3分画の予後規定因子としての臨床的意義を、AFP濃度が極めて低い場合においても高い有意性を持って認められることを証明したことに、学位論文としての価値を認める。