

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	安住 基
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第727号
学位授与の日付	平成29年3月23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	Prognostic impact of indocyanine green plasma disappearance rate in hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation: A prognostic nomogram study. (ラジオ波焼灼術を施行した肝細胞癌患者に対するNomogramを用いた生命予後予測モデルの開発と血中ICG消失率測定の臨床的意義)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 講師 川合 弘一 副査 教授 寺井 崇二

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation 以下 RFA) は肝細胞癌に対する局所治療として広く用いられている。ミラノ基準内 (3cm 以下で 3 個以内もしくは単発で 5cm 以下) の肝細胞癌において、手術と RFA の治療成績を前向きに比較した研究で生存率が同等であったとの報告もある。肝細胞癌に対する治療方針の決定や予後予測のために、数多くの staging system が開発されてきたが、RFA を施行された患者に対する予後予測モデルは確立しているとは言えない。本研究の目的は、RFA を施行する患者の生命予後因子を明らかにし、既存の staging system である Japan Integrated Staging (JIS) や Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) よりも RFA 施行後の予後予測に優れた Nomogram を作成することである。

#### 方法

2000 年 1 月から 2013 年 12 月までに新潟大学医歯学総合病院において、肝細胞癌患者に対し初回治療として RFA を施行した 96 例を対象とした。肝細胞癌の診断は、日本肝臓学会の診療ガイドラインに準じて行った。診断確定のための肝腫瘍生検は 15 例に行い、全例が組織学的に肝細胞癌の診断を得た。全ての肝細胞癌に対して、RFA を行った患者のみを対象とし、複数の病変を有し手術または塞栓術を併用した患者を除外した。

RFA は Cool-tip system (Covidien, Mansfield, MA, USA) を使用して行い、治療後 2 日以内に Dynamic CT を撮影し、margin が全周で約 5mm とれており、焼灼範囲に早期濃染または平衡相で欠損になる部位がない事を確認した。十分な margin を確保できなかった場合には、同一入院で最高 3 回まで RFA を追加し、さらに 15 例に PEIT (Percutaneous Ethanol Injection Therapy) を追加した。全ての患者は入院にて治療を行い、採血による血液生化学的所見や CT、MRI、内視鏡、腹部超音波での画像所見は、当院入院時または入院 3 か月以内に当院外来にて取得したものを使用した。収集したデータは、以下のものとした。患者基本

情報として年齢、性別、HBs 抗原の有無、HCV 抗体の有無を、肝予備能や臨床進行期分類として Child-Pugh 分類、CLIP score、JIS score を収集した。その他のデータは、画像所見として、食道胃静脈瘤の有無、巨脾の有無を、腫瘍の画像所見として腫瘍最大径 (mm)、腫瘍の個数 (1~4 個)、両葉にまたがるか否か、AFP (ng/ml)、PIVKA (mAU/ml) の腫瘍マーカーを収集した。臨床検査所見としては、AST (U/l)、ALT (U/l)、 $\gamma$  GTP (U/l)、ALP (U/l)、LDH (U/l)、ヘモグロビン (g/dl)、血小板 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )、アルブミン (g/dl)、PT (%)、クレアチニン (mg/dl)、総ビリルビン (IU/l)、血中アンモニア ( $\mu\text{g/dl}$ )、ICG-PDR (plasm disappearance rate) 値を収集した。Nomogram 作成は ICG-PDR 5 例と des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) 2 例に欠損値があったために、89 例を対象とした。独立した有意な生存予後因子を抽出するために、Cox 比例ハザードモデルによる多変量回帰分析を行った。変数選択に際しては、逐次変数増加法を用いた。統計解析は SPSS Statistics 20.0 と統計ソフト R (Package Hmisc ver. 3.4-2) を用いて行い、有意水準は  $P < 0.05$  とした。本研究は、新潟大学医歯学総合病院の倫理委員会の承認を得て行った (番号 2041)。

#### 結果

中央観察期間は 46.8 か月であり、50 人の死亡を観察した。患者 96 人の Kaplan-Meier 法による推定 3 年生存率と 5 年生存率はそれぞれ 71.1% と 56.1% であった。COX 比例ハザードモデルにより、対象患者の生命予後に寄与する独立因子として、患者の治療時の年齢、ICG-PDR 値、 $\log$  (DCP) を抽出した (年齢  $P = 0.003$ , ICG 値  $P = 0.001$ ,  $\log$  (DCP)  $P = 0.002$ )。これらの因子の推定回帰係数は、年齢が 0.057、ICG-PDR が -0.162、 $\log$  (DCP) が 0.329 であった。この推定回帰係数をもとに作成した Nomogram の C-index は  $0.74 \pm 0.08$  であり、CLIP score  $0.54 \pm 0.03$  ( $P < 0.001$ ) と JIS score  $0.59 \pm 0.07$  ( $P < 0.001$ ) という既存の統合 staging より有意に高かった。

#### 考察

Nomogram は、個々の患者のプロフィールに合わせて悪性腫瘍の再発や死亡といったイベントを予測するのに有用であり、世界中で幅広く用いられている。使用方法が簡便で患者に伝わりやすいため、臨床現場でのインフォームドコンセントに使用しやすいという利点がある。今回申請者らは、患者因子として年齢、肝予備能として ICG-PDR、腫瘍因子として  $\log$  (DCP) を抽出し、それらを用いて RFA 術前に 3 年生存率、5 年生存率を推定できる Nomogram と予測式を開発した。本邦における肝細胞癌の生存予後予測 Nomogram の開発は申請者らが調べる限り初めてであり、また肝細胞癌の予後に ICG-PDR が有意な因子として抽出されたとの報告はなく本研究が初めてであった。ICG-PDR は、複数回の採血を必要とし、患者侵襲や手技の煩雑さが報告されてきたが、近年は指からの低侵襲な測定方法も開発された。先行研究における両測定方法の相関係数は、0.9 程度と良好であり、今後さらに有用となる可能性があると考えられる。

#### 結論

RFA 術前に使用可能な生存予後予測 Nomogram を開発した。本研究で予後因子として抽出した ICG-PDR は肝細胞癌の予後予測に有用な検査であると考えられる。

#### 審査結果の要旨

##### 背景と目的:

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation 以下 RFA) を施行する患者の生命予後因子を明らかにし、既存の staging system である Japan Integrated Staging (JIS) や Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) よりも RFA 施行後の予後予測に優れた Nomogram を作成することである。

方法: 2000 年 1 月から 2013 年 12 月までに新潟大学医歯学総合病院において、肝細胞癌患者に対し初回

治療として RFA を施行した 96 例を対象とした。Nomogram 作成は ICG-PDR5 例と des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)2 例に欠損値があったために、89 例を対象とした。独立した有意な生存予後因子を抽出するために、Cox 比例ハザードモデルによる多変量回帰分析を行った。変数選択に際しては、逐次変数増加法を用いた。統計解析は SPSS Statistics 20.0 と統計ソフト R (Package Hmisc ver. 3.4-2) を用いて行い、有意水準は  $P < 0.05$  とした。本研究は、新潟大学医歯学総合病院の倫理委員会の承認を得て行った (番号 2041)。結果：中央観察期間は 46.8 か月であり、50 人の死亡を観察した。患者 96 人の Kaplan-Meier 法による推定 3 年生生存率と 5 年生生存率はそれぞれ 71.1%と 56.1%であった。COX 比例ハザードモデルにより、対象患者の生命予後に寄与する独立因子として、患者の治療時の年齢、ICG-PDR 値、 $\log$  (DCP) を抽出した (年齢  $P=0.003$ , ICGK 値  $P=0.001$ ,  $\log$  (DCP)  $P=0.002$ )。これらの因子の推定回帰係数は、年齢が 0.057、ICG-PDR が -0.162、 $\log$  (DCP) が 0.329 であった。この推定回帰係数をもとに作成した Nomogram の C-index は  $0.74 \pm 0.08$  であり、CLIPscore  $0.54 \pm 0.03$  ( $P < 0.001$ ) と JISscore  $0.59 \pm 0.07$  ( $P < 0.001$ ) という既存の統合 staging より有意に高かった。結論：RFA 術前に使用可能な生存予後予測 Nomogram を開発した。本研究で予後因子として抽出した ICG-PDR は肝細胞癌の予後予測に有用な検査であると考えられる。

以上をもって、学位論文としての価値を認める。