

## 論文の内容の要旨

氏名：黒川友晴

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：次世代 Des-r-carboxy Prothrombin による肝細胞癌の脈管侵襲の予測

〔背景〕：肝細胞癌において、Des-r-carboxy prothrombin(以下 DCP)は Alpha-fetoprotein (以下 AFP)と比較して脈管侵襲などの悪性度の高さをより正確に反映する可能性があることが指摘されている。肝細胞癌における AFP と DCP の診断能は 40%程度と同等であり、腫瘍蛋白の別部位を認識するため相補的診断が有用として、本邦では DCP に関する研究が多く認められる。しかし、従来型 DCP はいくつかの条件で偽陽性となる。特に抗凝固療法を行っている患者では異常高値となることが知られ、それゆえ欧米では一般化されていない。

次世代 DCP (Next generation DCP; 以下 NX-DCP) は従来型 DCP の不正確となる領域の改善を目的に開発された第 2 世代の DCP 抗体である。

肝細胞癌の予後決定因子として、①腫瘍径、②腫瘍数、③腫瘍の脈管侵襲は頑強な独立因子として知られ、肝細胞癌の TNM ステージの項目に挙げられている。このうち、前者 2 つは術前画像診断において明確に診断が可能である。しかし、脈管侵襲は程度が大きすぎないかぎり術前の診断は困難である。特に腫瘍周囲の軽微な脈管侵襲は画像で表現されることはまれであり、これが診断可能であれば治療のストラテジーに大きく寄与することが可能と思われる。本研究の目的は、肝細胞癌における脈管侵襲が NX-DCP により予見可能か評価することである。

〔方法〕：対象期間において術前に肝細胞癌の診断で外科的に切除された 92 名の内、病理学的に肝細胞癌と診断された 82 名の患者を対象に行われた。病理学的脈管侵襲の有無により 2 群(脈管侵襲陽性群と脈管侵襲陰性群)に分けられた。AFP、従来型 DCP、および NX-DCP 各々腫瘍マーカーの値と病理学的脈管侵襲の有無は受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic 曲線 ;以下 ROC 曲線)解析を用いて(area under the curve ; 曲面下面積、以下 AUC; area under the curve)の大きさを比較した。次に、腫瘍径と脈管侵襲の存在の有無を腫瘍マーカー毎に検討した。最後に各腫瘍マーカー間の相関を病理学的脈管侵襲の有無別に検討した。

〔結果〕：対象患者のうち、病理学的脈管侵襲陰性群は 61 名、および脈管侵襲陽性群は 21 名であった。脈管侵襲陽性群は NX-DCP [中央値 510.0(最小値 10.0-最大値 98450.0)mAU/mL vs 34.0mAU/mL (最小値 12.0-最大値 541.0)、 $p < 0.0001$ ]の値が脈管侵襲陰性群に比較して高値であり、2 群の間の AFP [9.7 ng/mL (1.6-43960.0) vs 11.0 ng/mL (1.6-1,650.0)]では有意差はなかった。NX-DCP は AFP と比較してより高い AUC と感度かつ低い偽陽性率であった。(NX-DCP; AUC=0.813、感度=71.4%、偽陽性率=13.1%) vs. (AFP; AUC=0.550、感度=28.6%、偽陽性率=1.6%) 肝細胞癌の脈管侵襲を予測するのに適当な腫瘍径の Cut-off 値は、33mm であった。(AUC : 0.783、感度=71.43%、偽陽性率=11.48%)

〔結論〕：NX-DCP 値は、肝細胞癌における脈管侵襲の存在を AFP 値と比較してより高く予測することが明らかとなった。(1041)