

氏名	みな た むつ こ 皆 田 睦 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2512 号
学位授与の日付	平成 14 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Postoperative detection of α -fetoprotein mRNA in blood as a predictor for metastatic recurrence of hepatocellular carcinoma. (肝細胞癌切除後転移再発予測としての血中における, AFP mRNA の検出)
論文調査委員	(主 査) 教授 福島 雅典 教授 今村 正之 教授 中尾 一和

論 文 内 容 の 要 旨

肝細胞癌(以下肝癌)治療後の転移による再発(以下転移再発)は、肝癌の生命予後に重大な影響を及ぼすと予想される。従って、肝癌治療後の転移再発を予測する手法の開発は、肝癌症例の診療上有益である。これまでに末梢血中の微量の肝癌細胞の存在診断に、ヒト α 胎児性蛋白(以下hAFP)のmRNAの検出が有効である事が報告されており、末梢血中hAFP mRNAの検出は、肝癌の転移再発の予測に有用であると予想される。本研究では、肝癌の外科的切除前後において、経時的に末梢血中hAFP mRNAの検出を試み、その転移再発を予測するにあたり、どのタイミングでhAFP mRNAを検出する事が有効であるかを検討した。

対象及び方法：外科的切除を受けた肝癌症例計29例について、術前、周術期(術中から術後7日目)、術後(術後8日目以降)の各時期において、RT-PCR法を用い、末梢血中hAFP mRNAの検出を試みた。転移再発出現の有無は腹部超音波、腹部CT、血清hAFP値で検索し、適宜胸部X線・骨シンチグラフィーを併用し、肝外転移、門脈腫瘍栓を伴う再発、及び肝内同時多発再発例を転移再発と判断した。術後の観察期間は3～28ヶ月(平均18.7ヶ月)であった。手術前の末梢血中hAFP mRNAは15例(51.7%)に検出され、術前の臨床病理学的所見との関連では腫瘍径(5cm以上または未滿)と有意な相関($p=0.017$)が認められたが、その他の臨床病理学的特徴との相関は認められなかった。

観察期間中に転移再発が出現したと考えられた症例は、29例中15例であり、肝癌切除後から転移再発が発見されるまでの期間は1～24ヶ月(平均9.4ヶ月)であった。末梢血中hAFP mRNAの存在時期と転移再発出現との関連では、術後に末梢血中hAFP mRNAが認められた群で、有意に転移再発が出現する症例が多い事が明らかになった。術前・周術期の末梢血中hAFP mRNAの存在と転移再発出現との間には有意な相関は見出し得なかった。

術後転移再発が認められた症例15例中、12例において術後定期的に末梢血中hAFP mRNAの検出を試みたが、この内11例において、画像上転移再発が確認される以前に末梢血中にhAFP mRNAが検出された。末梢血中hAFP mRNAの検出後、転移再発が画像で確認されるまでの期間は1～12ヶ月(平均4.6ヶ月)であった。これら11症例中、血清hAFP値が100ng/ml以上の高値を示した症例は6例にとどまっており、術後に血清hAFP値が比較的到低値を示す肝癌症例においても、末梢血中hAFP mRNAの存在が転移再発の危険因子となり得る可能性が示唆された。一方、転移再発が11ヶ月以上認められなかった11例中、術後の末梢血中にhAFP mRNAが検出された症例は認められなかった。

以上より、肝癌切除後に定期的に末梢血中hAFP mRNAの検出を試みることは、肝癌転移再発出現の予測に有用であり、末梢血中hAFP mRNA陽性症例は積極的に画像検査を施行する事により、より早期かつ高感度に転移再発を検出できることが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝細胞癌(以下肝癌)治療後の転移再発は、肝癌の生命予後に影響を及ぼすため、これを早期に予測することは重要であ

ると考えられる。末梢血中の肝癌細胞の存在診断にヒト α 胎児性蛋白（以下 hAFP） mRNA を検出する試みがなされているが、肝癌術後の転移再発の予測に際し、術前或いは周術期など、どの時期の検出が有効であるか一定の見解は確立されていない。このため本研究では、肝癌切除症例において術前、周術期（術中から術後7日目）のみならず、術後（術後8日目を以降）も長期間末梢血中 hAFP mRNA が経時的に観測され、転移再発出現との関係が検討された。その結果、術後の hAFP mRNA 陽性群では陰性群に比し、有意に転移再発の出現頻度が高いことが明らかにされたが（ $P < 0.001$, Fisher の直接法, 感度92%, 特異度100%, 陽性予測率100%）、術前や周術期の hAFP mRNA の存在と転移再発出現との間に有意な相関は見出されなかった。術後 hAFP mRNA 陽性化は、転移再発に1~12ヶ月（平均4.8ヶ月）、血清 AFP 値上昇に1~6ヶ月（平均3.8ヶ月）先行し、血清 AFP 値上昇を認めない再発症例6例中5例においても陽性化した。このような症例においては血清 AFP 値よりも hAFP mRNA の検出が転移再発の予測により有用であると考えられた。

以上の研究は肝癌の転移再発予測としての末梢血中 hAFP mRNA の検出の意義を明らかにし、肝癌症例の再発診断に寄与する所が多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年4月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。