

京都大学	博士（医学）	氏名	奥田 雄紀浩
論文題目	Usefulness of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer for Prediction of Posthepatectomy Liver Failure in Patients With Hepatocellular Carcinoma (Mac 2 Binding Protein 糖鎖修飾異性体を用いた肝細胞癌術後肝不全予測)		
(論文内容の要旨)			
<p><b>【背景】</b>肝切除術後肝不全（以下、PHLF）は重篤な術後合併症である。ひとたび PHLF を発症すれば支持療法を行いつつ残肝の再生を待つしかない。PHLF の防止のためにはその発症をできるだけ正確に予知し、過度にリスクの高い肝切除を避けるのが現時点での最善の手段である。PHLF のリスク評価に有用な因子は種々知られているが、PHLF の発生を完全に予知する事は困難であり、より良い指標が求められている。肝線維化は慢性肝障害の帰結であり、肝機能の低下と密接に関連している。近年、肝線維化の進行度評価法として、低侵襲かつ簡便に測定が可能な Mac 2 Binding Protein 糖鎖修飾異性体（以下、M2BPGi）の有用性が報告されており、M2BPGi を用いた術前肝線維化評価が PHLF 予測へとつながる可能性がある。今回、肝細胞癌に対し肝切除を受けた症例における M2BPGi を用いた PHLF 予測の有用性について検討を行った。</p> <p><b>【方法】</b>2011 年 8 月から 2014 年 10 月までに京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科にて肝細胞癌に対して肝切除術を行った 138 例を対象とした。切除検体の肝線維化は Metavir fibrosis score (F 因子) を用いて評価した (F0-F4)。PHLF の診断は ISGLS 定義に基づき GradeA から GradeC に分類した。M2BPGi (COI) に加え、各種肝機能検査・肝線維化マーカー、肝硬度 (Vs) (m/s)、肝切除割合 (%) の PHLF (ISGLS GradeB 以上) 予測能について、ROC 解析を用いて検討を行った。また、これらの項目からステップワイズ法を用いて変数選択を行い、ロジスティック回帰分析を用いて PHLF の予測モデルを作成した。加えて HCV 抗体の有無による PHLF 予測能への影響について検討を行った。</p> <p><b>【結果】</b>M2BPGi の中央値は 1.36 (0.29-14.73) であった。HCV 抗体は 53 例 (38%) で陽性であった。PHLF は 19 例 (13.8%) に認めた (Grade B: 14 例/Grade C: 5 例)。M2BPGi は F 因子と正の相関を認めた (F0/1/2/3/4 : M2BPGi 0.9/1.1/1.6/2.1/4.5 COI)。単因子での area under ROC curve (AUROC) は Vs : 0.77 が最も高値で、次いで血小板数 : 0.72、M2BPGi : 0.70 であった。ステップワイズ法で M2BPGi、血小板数、肝切除割合が独立した有意な因子として選択され、ロジスティック回帰分析において各因子の Odds 比は M2BPGi 2.08、血小板数 0.39、肝切除割合 2.71 であった。3 因子を複合した[術後肝不全リスク指標]=<math>0.299 \times \text{M2BPGi} - 0.016 \times \text{血小板数} + 0.052 \times \text{切除割合}</math> で表現され、本指標の AUROC は 0.81 (95%信頼区間 0.69-0.89) と優れた PHLF 予測能を示した。HCV 抗体の有無で比較したところ、HCV 陽性群 (4.06±3.24) では HBV 陽性群 (1.24±0.74、p&lt;0.0001)、non-B non-C 群 (1.23±0.78、p&lt;0.0001) と比較して M2BPGi 値が有意に高かった。また F1 から F4 では、同じ F 因子であっても HCV 陰性群と比較して陽性群で有意に M2BPGi 値が高値であった。PHLF は HCV 陰性群で 10 例 (11.8%)、陽性群で 9 例 (17%) に認めた。M2BPGi の PHLF 予測能は HCV 陽性群で AUROC 0.85、陰性群で 0.65 であった。陰性群では Vs の予測能が最も良好 (AUROC 0.79) であるのに</p>			

対し、陽性群では M2BPGi の予測能が最も良好であった。また HCV 陽性群において M2BPGi と肝切除割合を複合した際の PHLF 予測能は AUROC 0.86 と非常に良好であった。

**【結論】**血清 M2BPGi の測定は肝細胞癌症例の PHLF の予測に有用と考えられた。特に HCV 陽性症例において有用と考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

肝細胞癌の手術治療において、術後肝不全 (PHLF) は重篤な合併症である。正確な術前肝機能評価に基づく術式選択が PHLF 回避に不可欠である。今回申請者は、肝細胞癌切除症例において、新規肝線維化マーカーである Mac 2 Binding Protein 糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) を測定し、PHLF 発生の術前予測能について検討を行った。

M2BPGi 値は肝線維化と正の相関を認め、高い肝線維化予測能を有していた。また、HCV 陰性症例と比較して陽性症例で M2BPGi 値が有意に高く、線維化予測能も高かった。

PHLF 予測における M2BPGi の AUROC は 0.71 であった。多変量解析で導入された独立因子である M2BPGi、血小板数、肝切除割合を複合した risk index を作成することにより PHLF 予測能はさらに向上した。

HCV 陽性症例における M2BPGi の PHLF 予測能は高く (AUROC 0.85)、肝切除割合との複合で、さらに予測能が上昇した (AUROC 0.86)。

以上の結果から、M2BPGi 測定は肝線維化・PHLF 予測に有用で、特に HCV 陽性症例において高い予測能を有していた。M2BPGi 測定は肝細胞癌に対する手術適応決定のための新たな指標となる可能性が示唆された。

以上の研究は M2BPGi を用いた肝細胞癌術後肝不全の術前予測に関する有用性の解明に貢献し、今後の肝細胞癌の手術成績向上に寄与するところが多い。

したがって、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 28 年 12 月 14 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。

要旨公表可能日 年 月 日以降